



Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Кафедра общей и биорганической химии

Лаборатория биомедицинского материаловедения

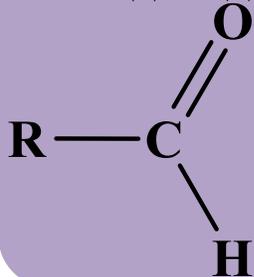
## **Карбоновые кислоты. Липиды**

д. х. н., зав. кафедрой

*Константин Николаевич Семёнов*

# Биологически активные соединения

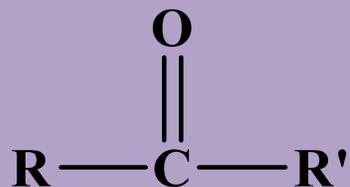
Альдегиды



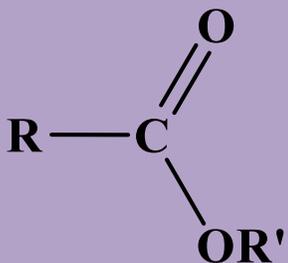
Спирты  
R-OH

*Модельные  
кислородсодержащие  
соединения*

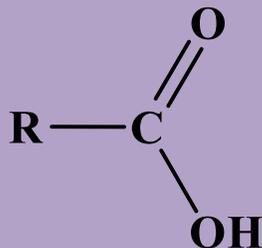
Кетоны



Сложные эфиры



Карбоновые кислоты



Азотистые основания, нуклеотиды,  
нуклеозиды, нуклеиновые кислоты

Аминокислоты,  
пептиды, белки

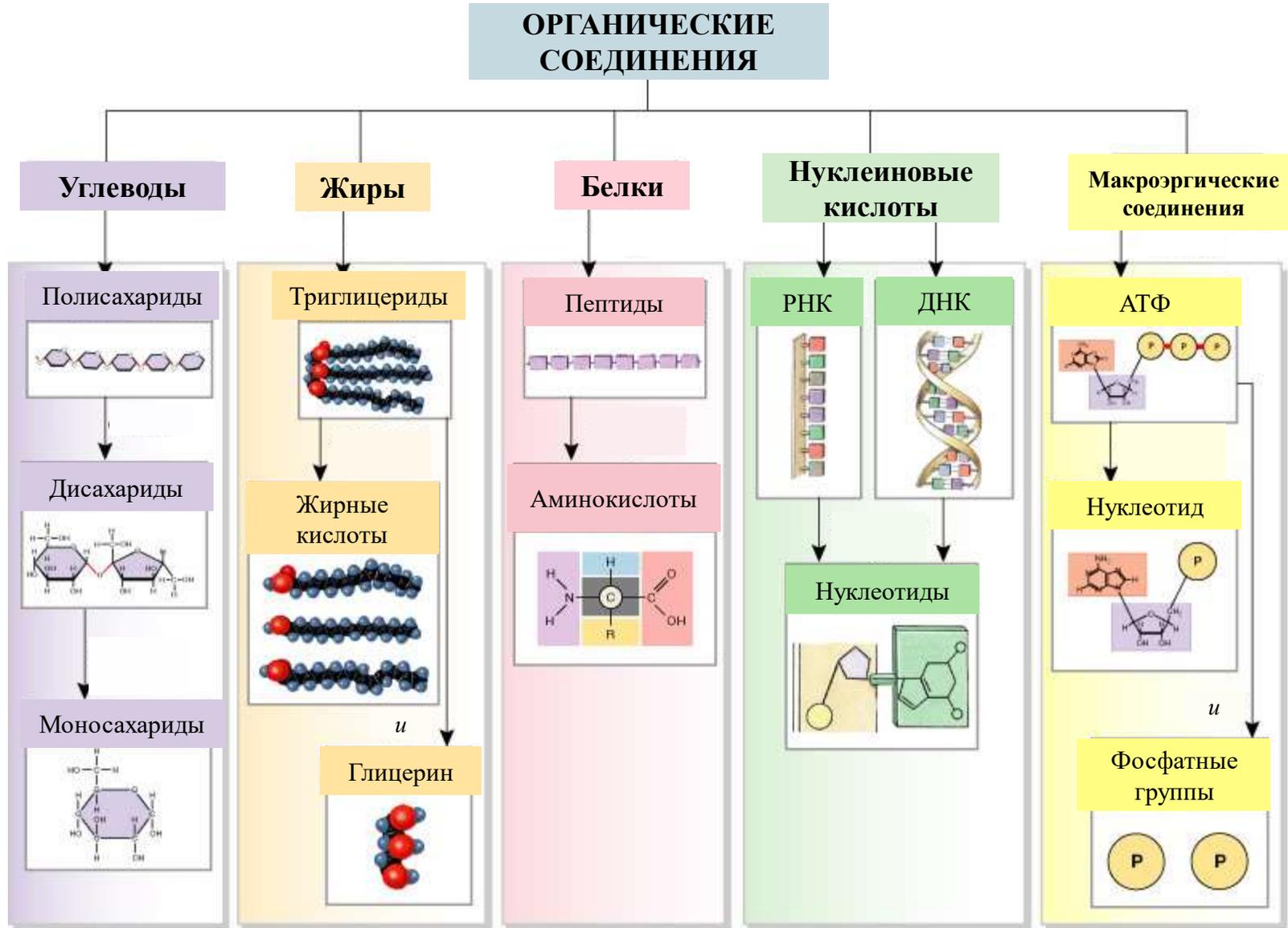
*Биологически  
активные  
соединения*

Липиды

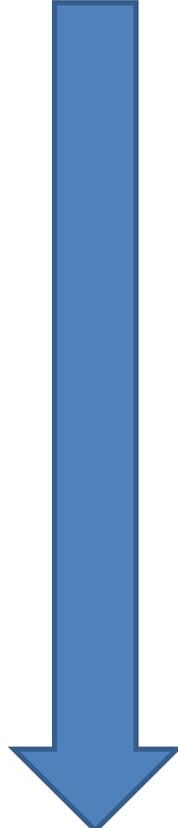
Углеводы

# Аспекты изучения биологически активных соединений

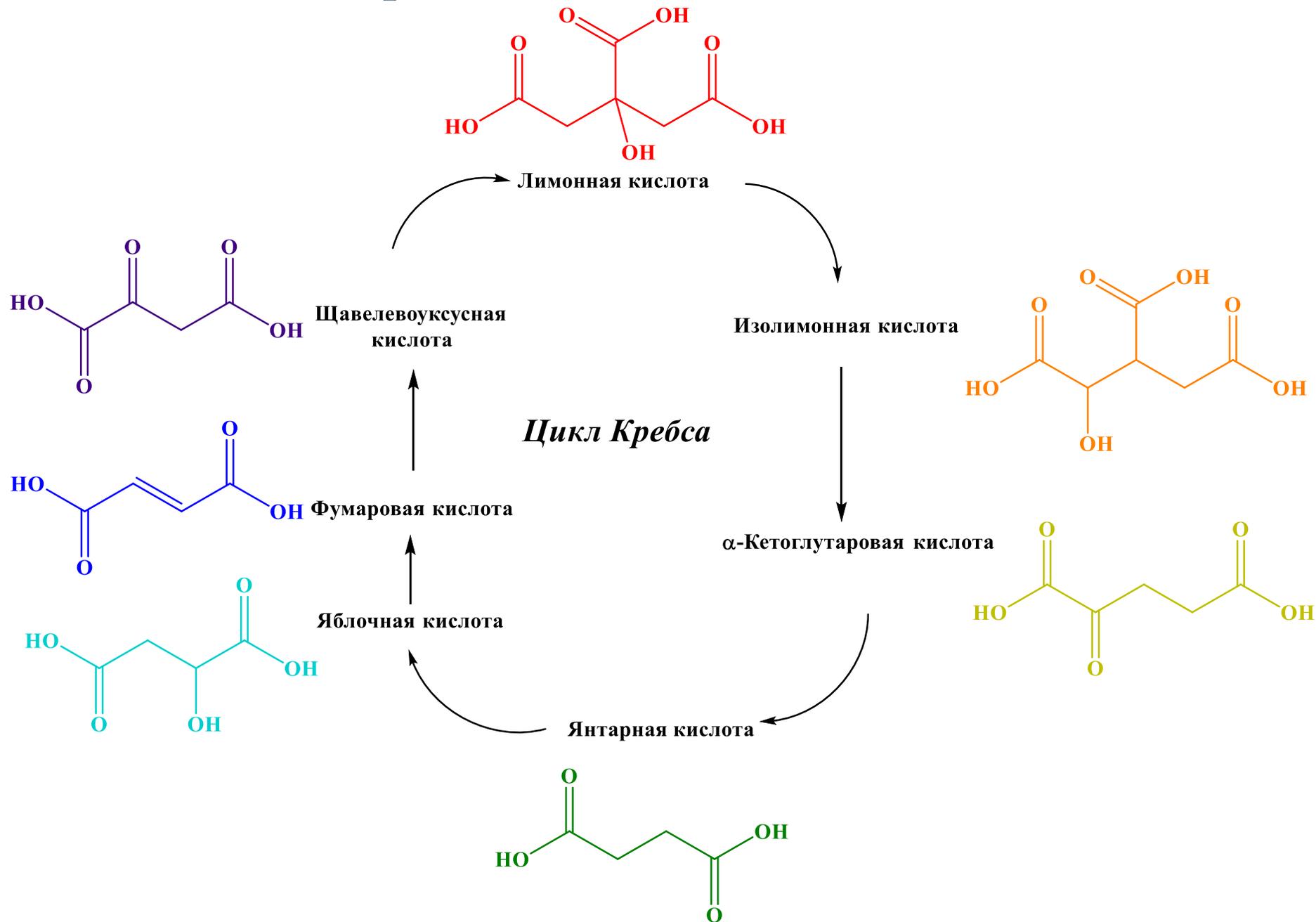
1. Электронное строение молекул биологически активных веществ.
2. Химические свойства биологически активных веществ.
3. Поведение биологически активных веществ в водных растворах.



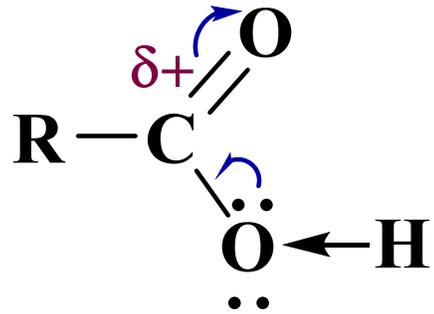
*Гидролиз in vivo*



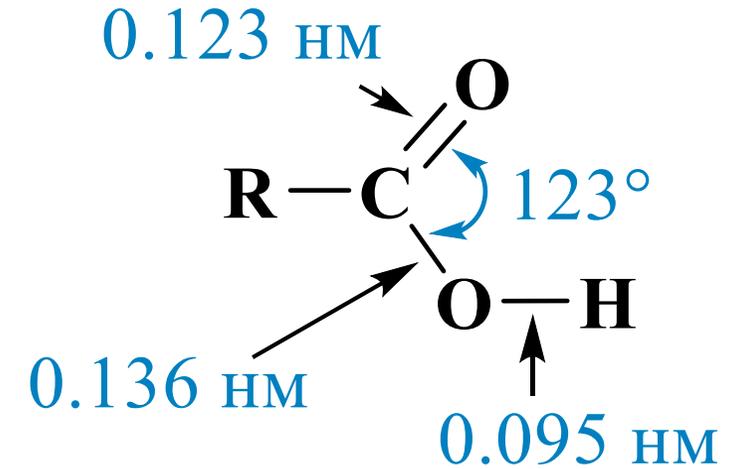
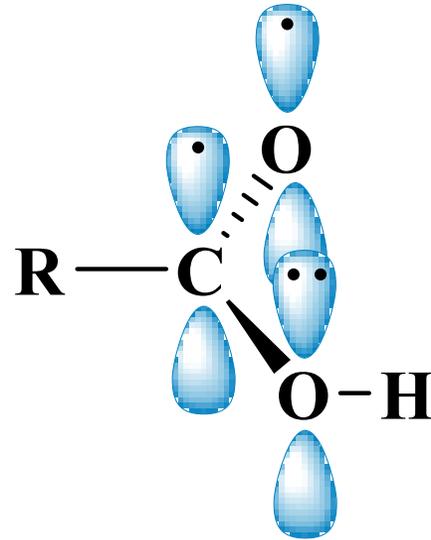
# Карбоновые кислоты. Липиды



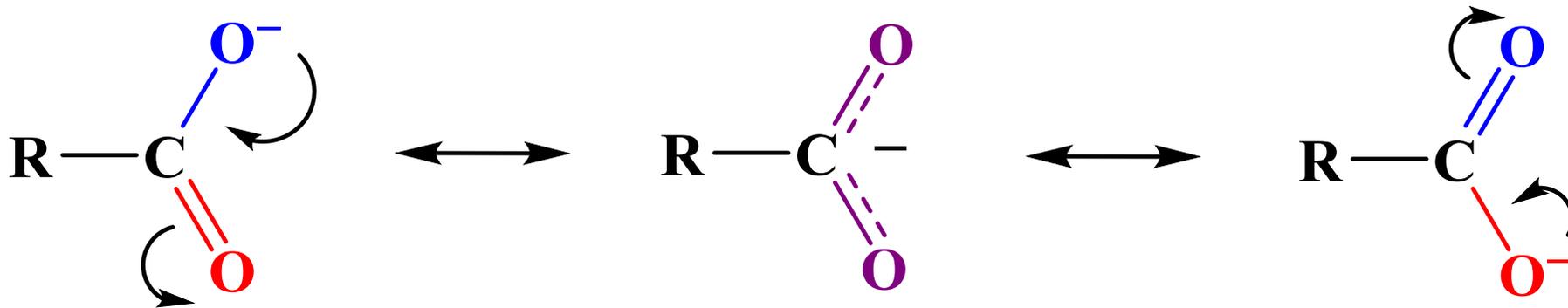
## Строение карбоксильной группы



**p,π-сопряженная система**

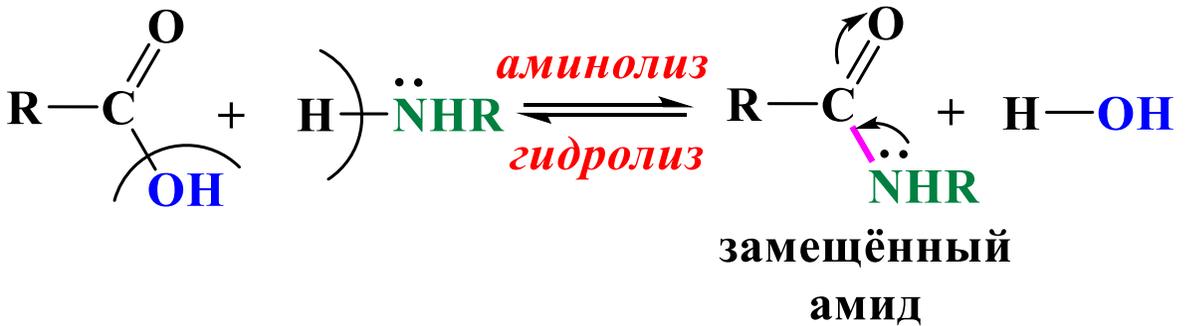
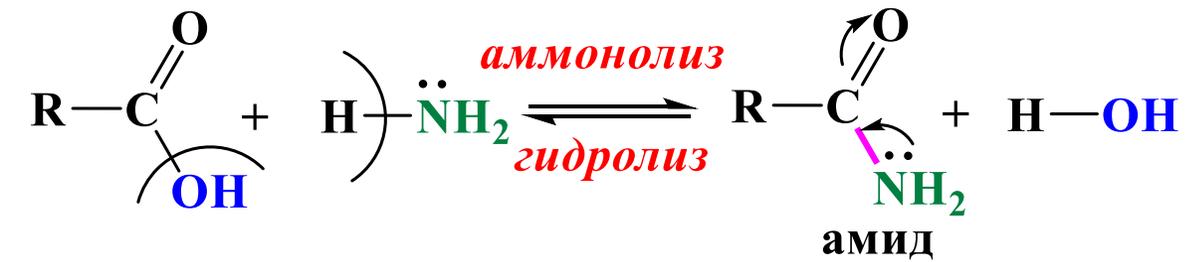
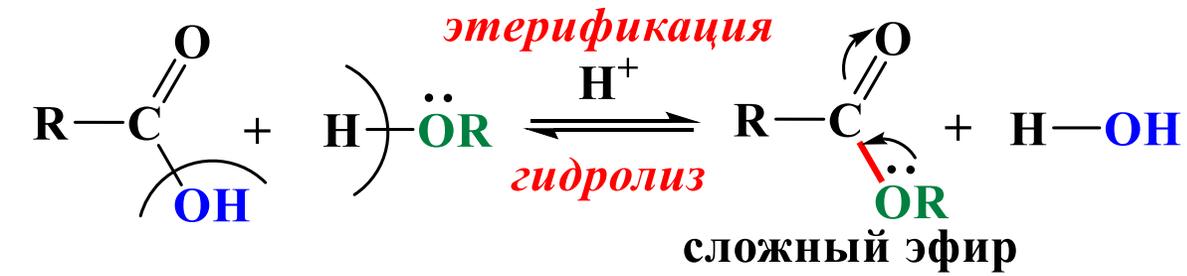


### *Резонансные структуры карбоксилат-аниона*

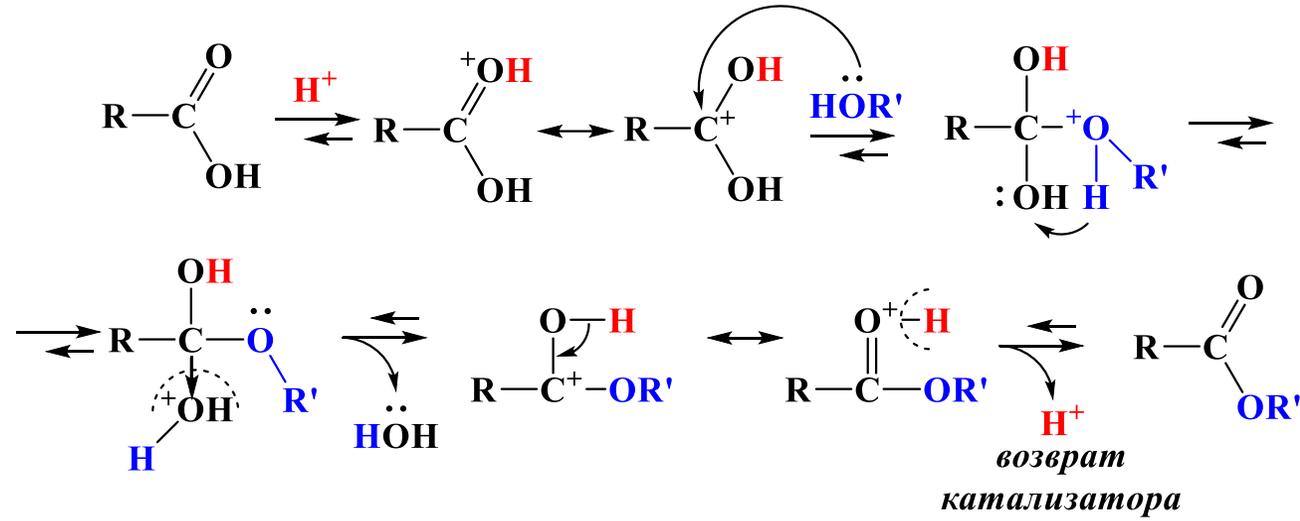


# Реакции нуклеофильного замещения на примере карбоновых кислот

$S_N$



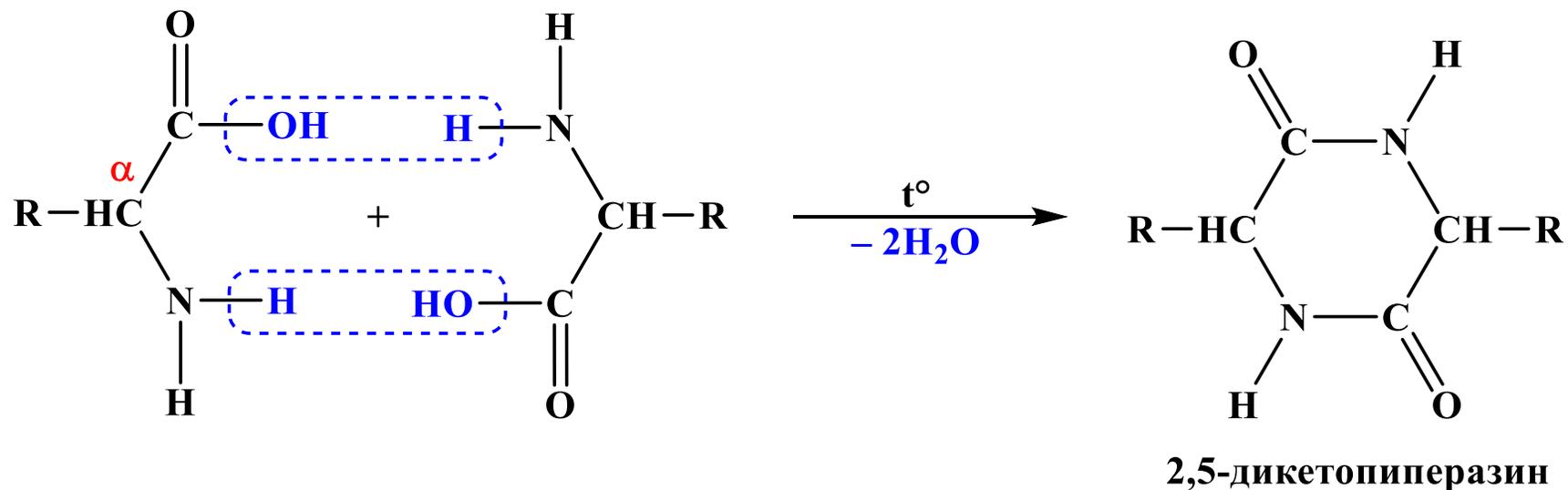
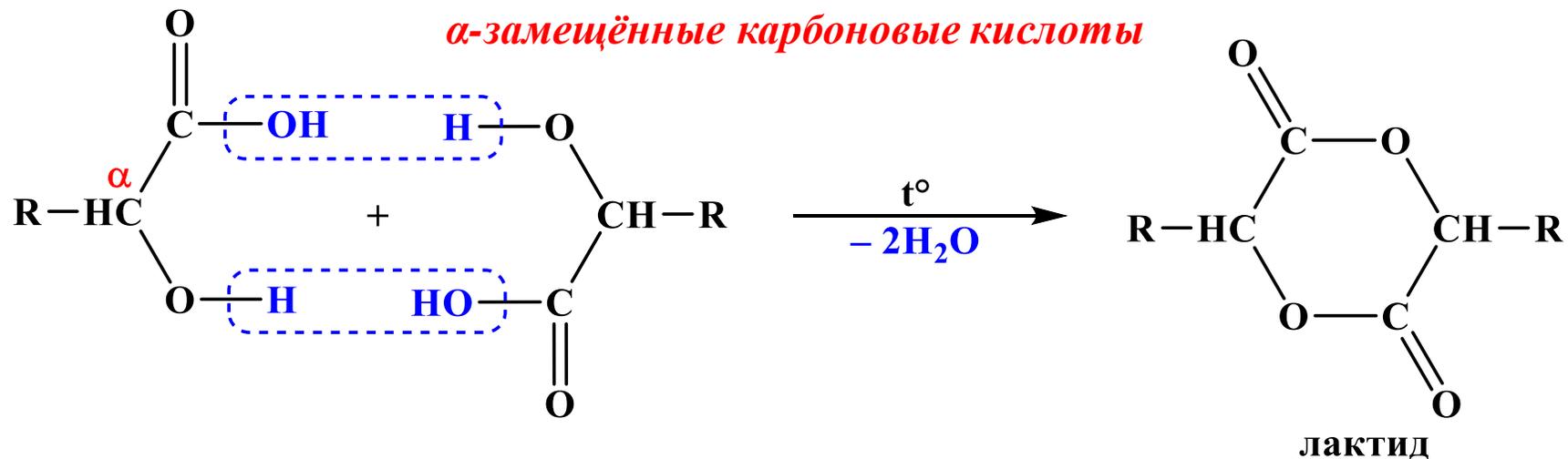
*схема реакции этерификации*





# Отношение карбоновых кислот к нагреванию

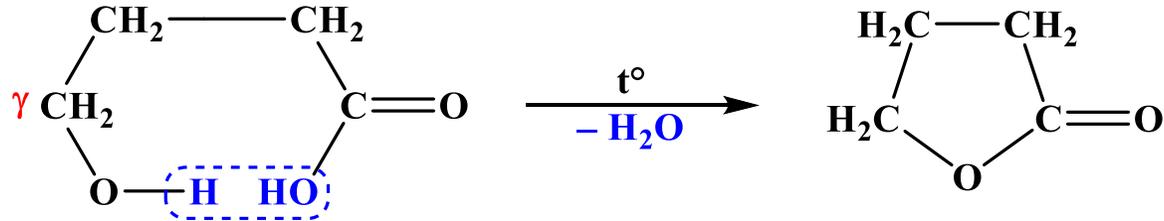
*Межмолекулярная циклизация (дегидратация)*



# Отношение карбоновых кислот к нагреванию

## Внутримолекулярная дегидратация

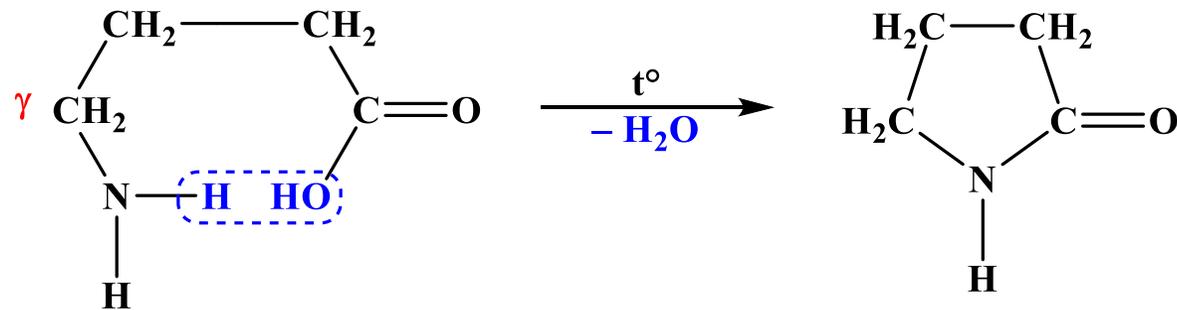
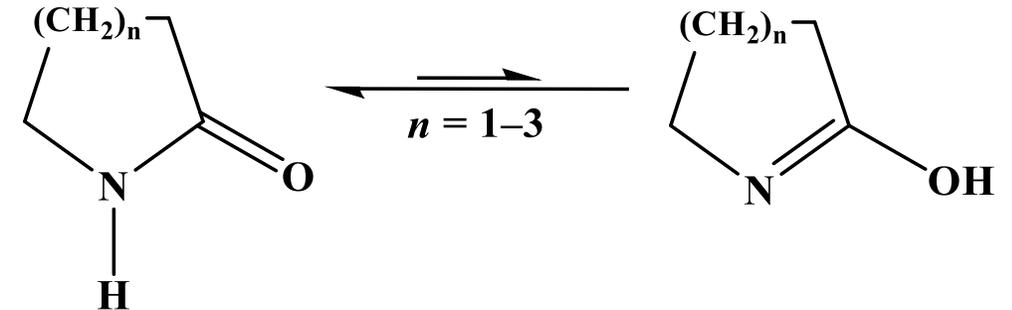
### $\gamma$ -замещённые карбоновые кислоты



$\gamma$ -гидроксимасляная кислота

лактон ( $\gamma$ -бутиролактон)

## Лактам-лактимная таутомерия

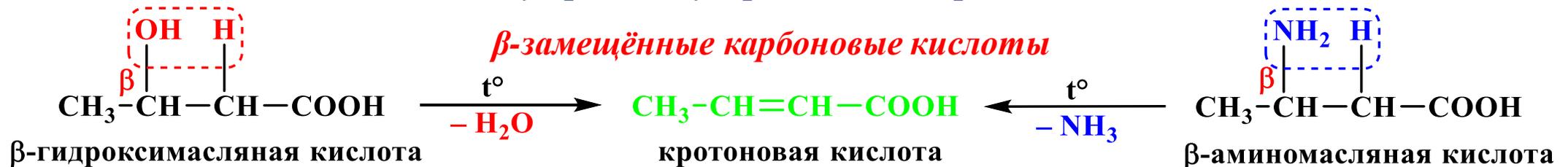


$\gamma$ -аминомасляная кислота

лакта́м ( $\gamma$ -бутиролакта́м)

## Внутримолекулярное элиминирование

### $\beta$ -замещённые карбоновые кислоты

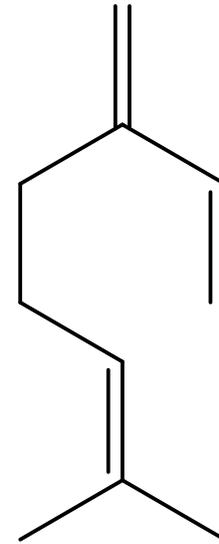
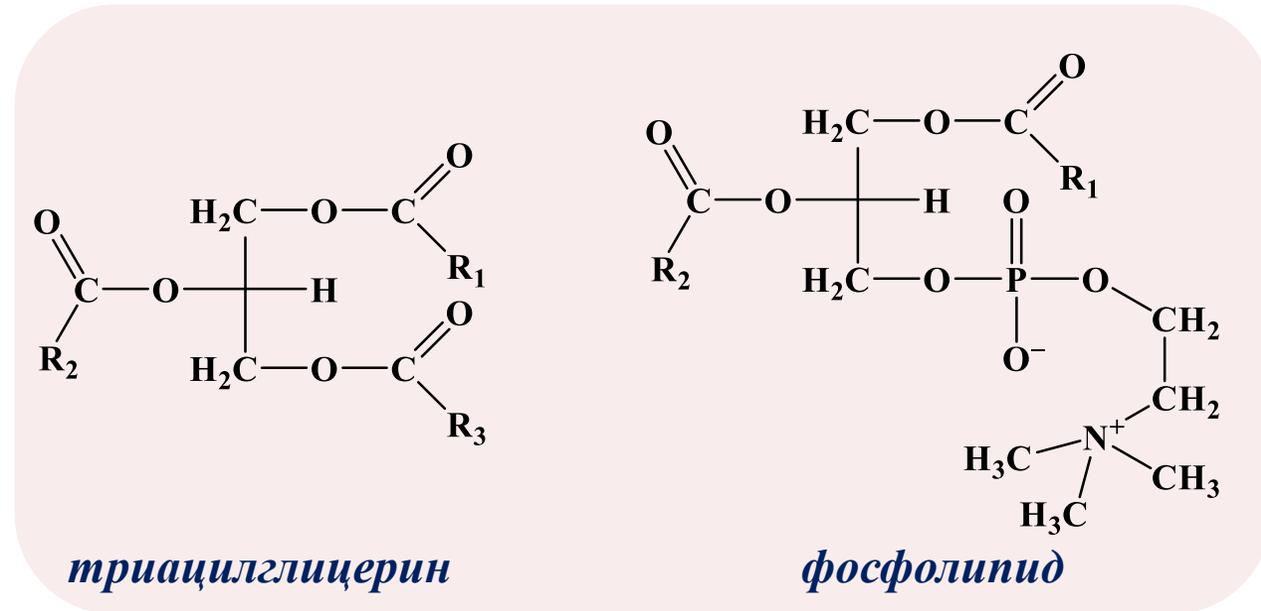


$\beta$ -гидроксимасляная кислота

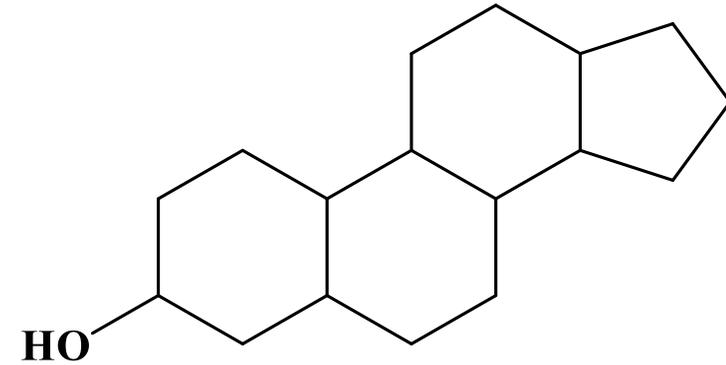
кото́новая кислота

$\beta$ -аминомасляная кислота

**Липиды** — водонерастворимые низкомолекулярные органические вещества, присутствующие во всех живых клетках и тканях.



*терпен*



*стерин*

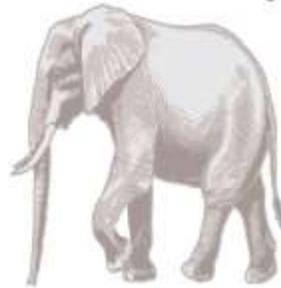
1. Структурные и рецепторные компоненты мембран.
2. Депо энергии.
3. Передатчики различных биологических сигналов — низкомолекулярные биорегуляторы (витамины, стероидные гормоны, простагландины).
4. Терморегуляция организма.



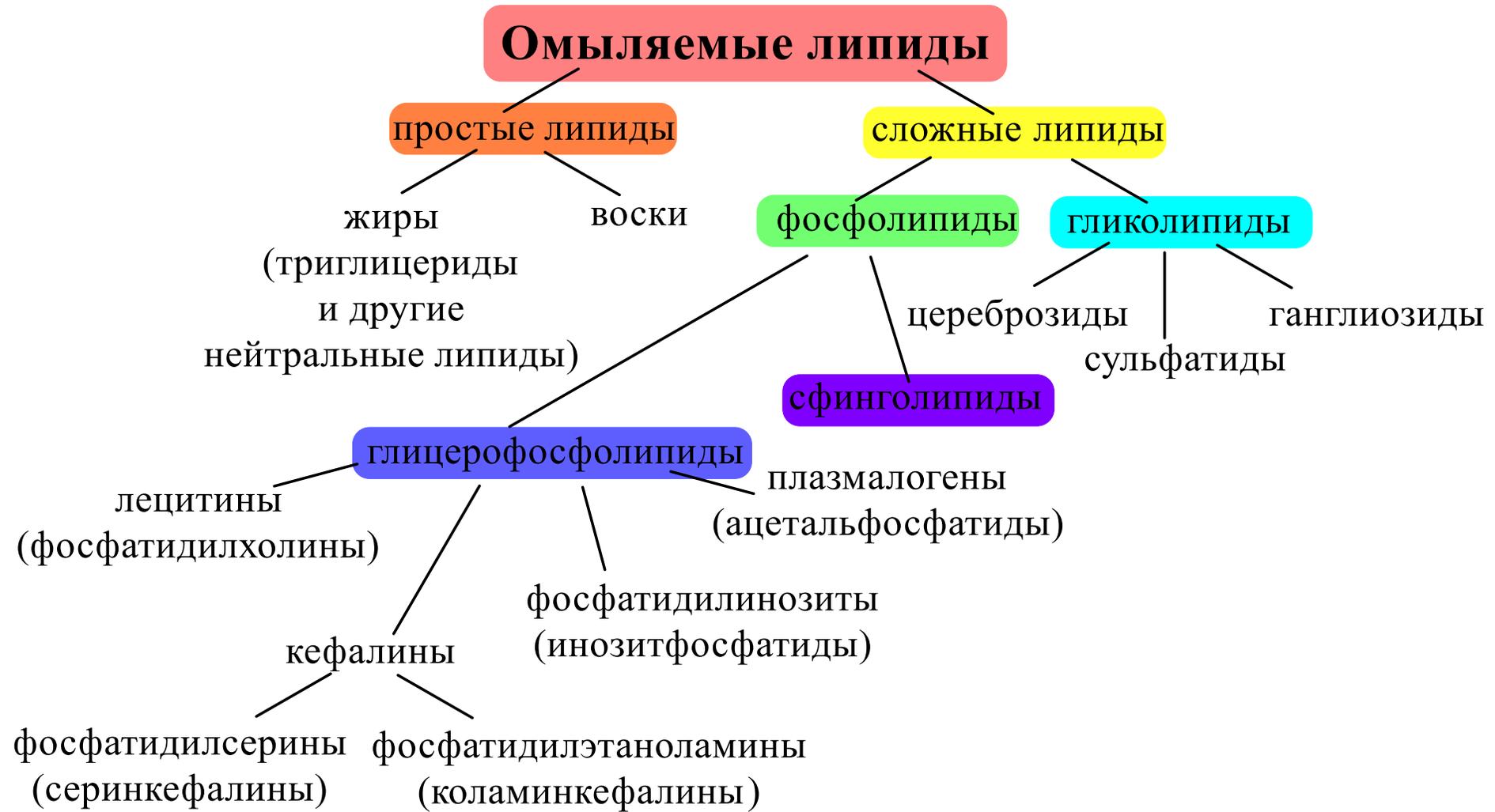
Кашалот  
(*Physeter catodon*)  
длина до 19 м



3 метра

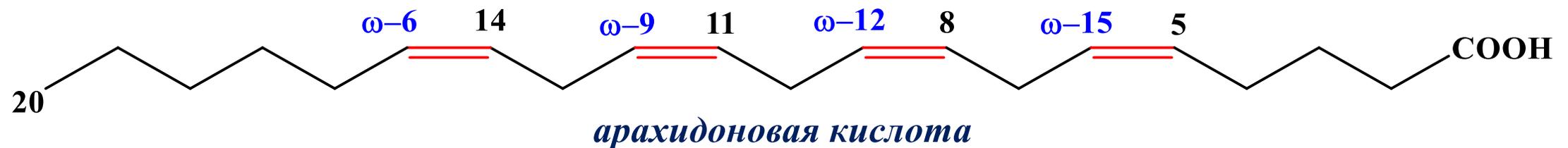


- спермацетовое масло состоит из смеси *триацилглицеридов* и *восков* с множеством ненасыщенных жирных кислот;
- вещества, составляющие спермацетовое масло, обеспечивают ему необходимую *температуру плавления*;
- на долю спермацетового органа, содержащего 3600 кг спермацетового масла, приходится 90 % массы головы кашалота;
- спермацетовое масло жидкое при нормальной температуре тела кита ( $37^{\circ}\text{C}$ ), но начинает кристаллизоваться при  $31^{\circ}\text{C}$ ;
- данный факт позволяет *оставаться* кашалоту на заданной глубине *без постоянных плавательных движений*, что даёт ему возможность оставаться незаметным для своей добычи.

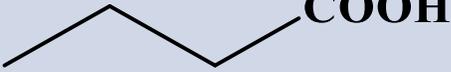
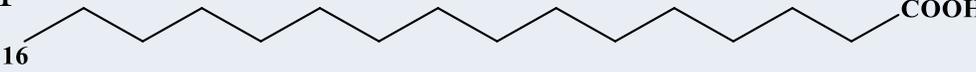
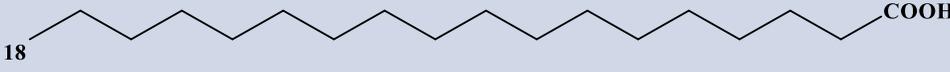
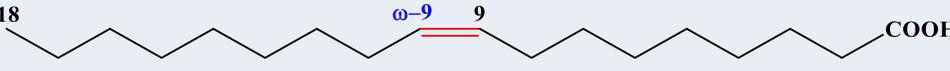
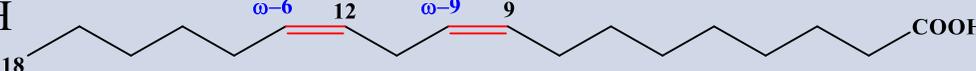
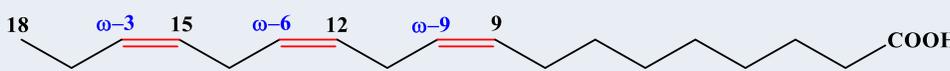
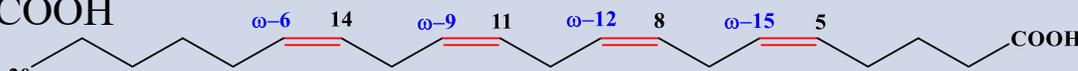


## Особенности высших жирных кислот, выделенных из природных липидов

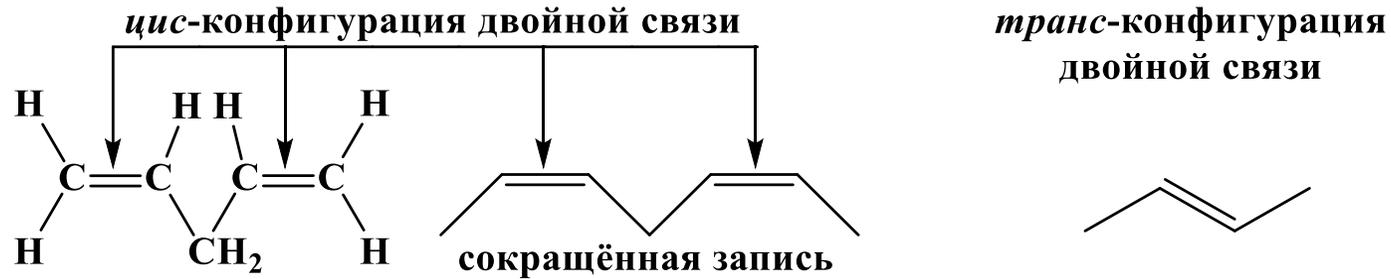
- одноосновны;
- линейны, неразветвлёны;
- содержат чётное количество атомов углерода: от 4 до 24 (обычно 16, 18 или 20);
- могут быть насыщенными и ненасыщенными;
- в ненасыщенных кислотах с несколькими двойными связями последние изолированы и разделены одним атомом углерода; имеют *цис*-конфигурацию.



# Жирные кислоты

Количество атомов углерода		Структура	Название	$T_{\text{плавл}}, ^\circ\text{C}$
Насыщенные	4	$\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$ 	Масляная (бутановая)	-8
	16	$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ 	Пальмитиновая (гексадекановая)	64
	18	$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ 	Стеариновая (октадекановая)	70
Ненасыщенные	18:1	$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$ 	Олеиновая	14
	18:2	$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$ 	Линолевая	-5
	18:3	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$ 	Линоленовая	-11
	20:4	$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{COOH}$ 	Арахидоновая	-49.5

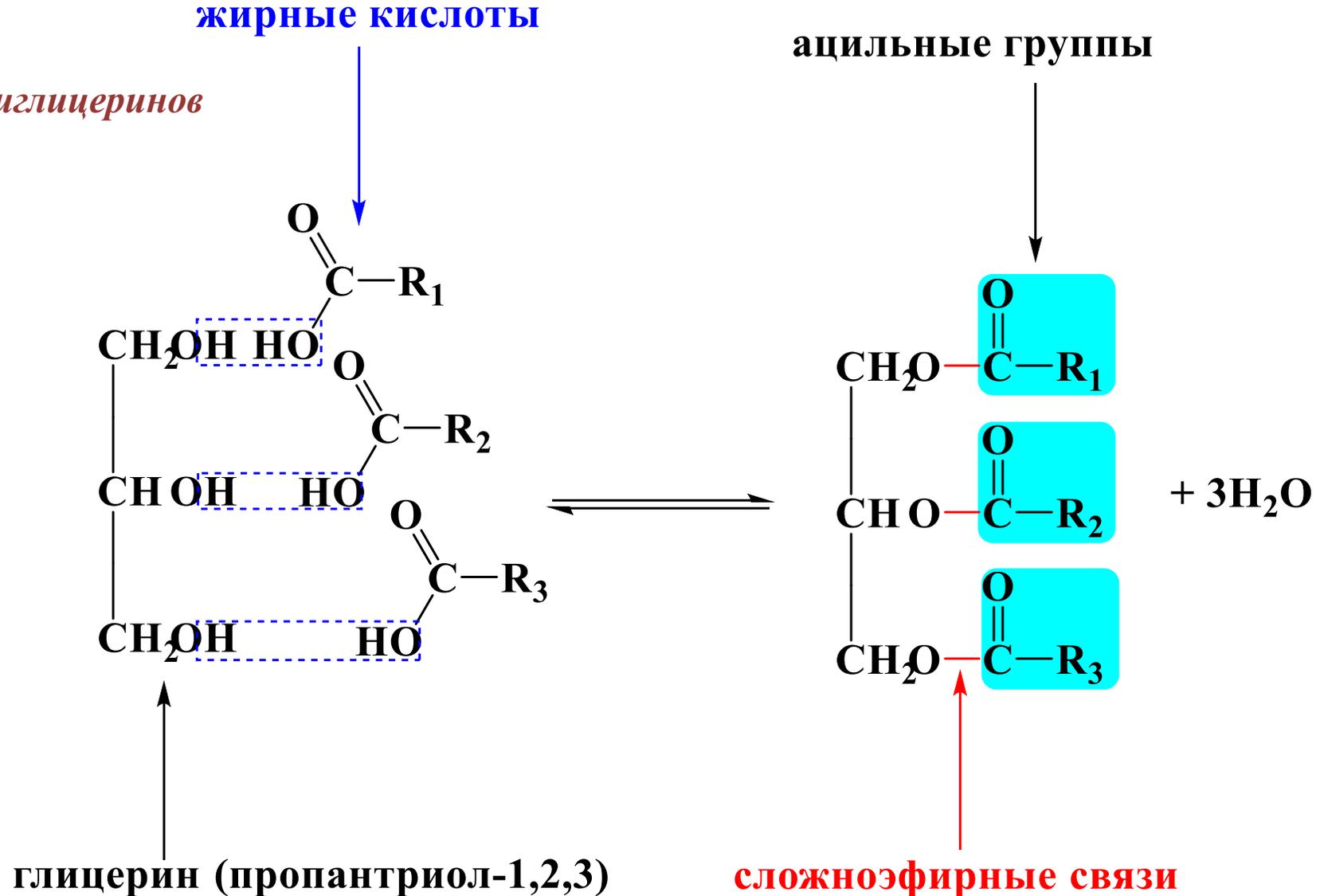
# Транс-жиры в некоторых распространённых закусках и блюдах быстрого приготовления



Продукт	Содержание транс-жиров	
	В стандартной порции (г)	Доля от всех жирных кислот (%)
Картофель фри	4.7–6.1	28–36
Бутерброд с рыбой в панировке	5.6	28
Бутерброд с куриной котлетой	5.0	25
Пицца	1.1	9
Кукурузные чипсы	1.6	22
Пончики	2.7	25
Сдобная булка	0.7	14
Шоколадный батончик	0.2	2

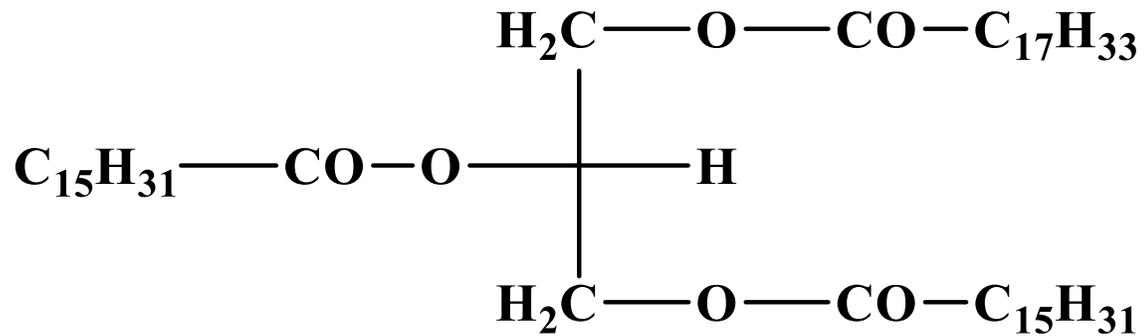
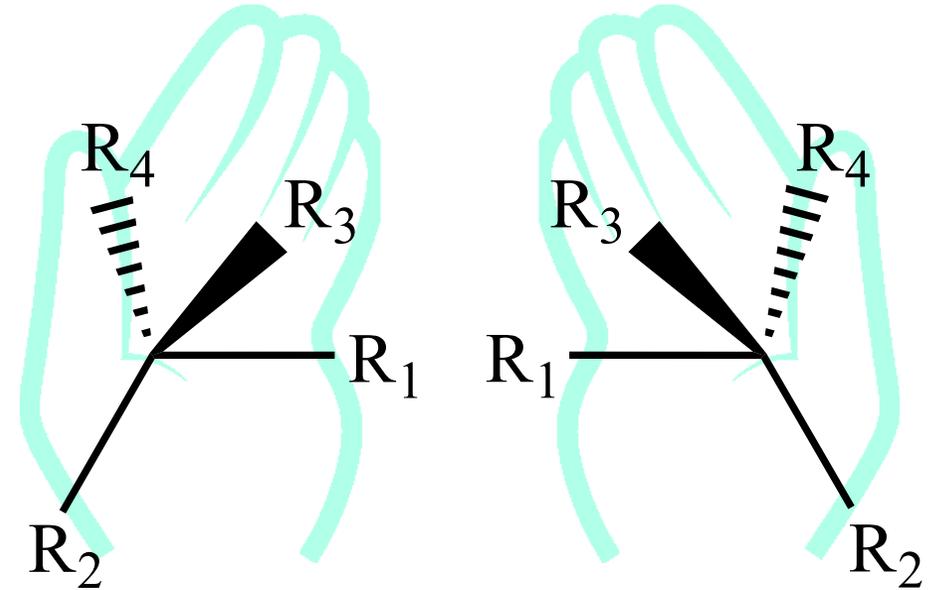
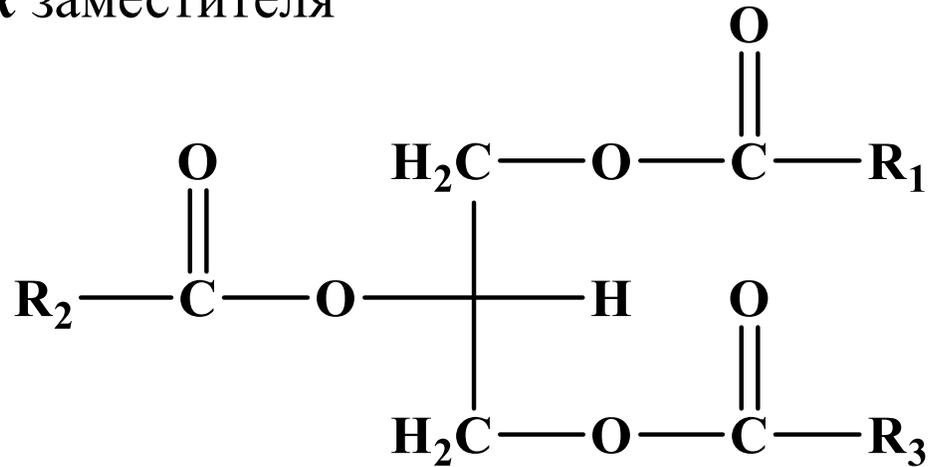
# Жиры — простые омыляемые липиды (триглицериды)

*Схема образования триглицеринов*

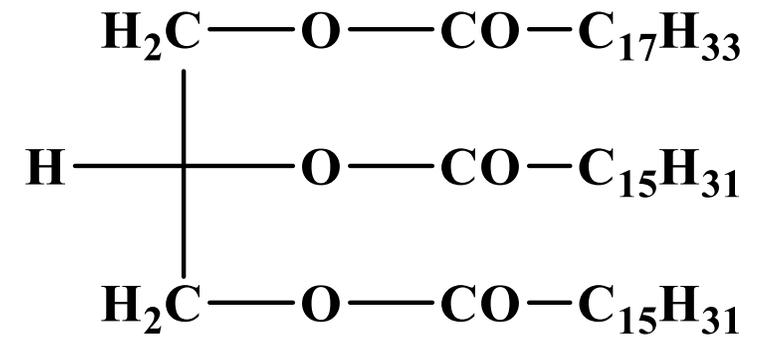


# Оптическая изомерия липидов

«Крестом» обозначен хиральный центр (асимметрический атом углерода), имеющий *четыре разных* заместителя



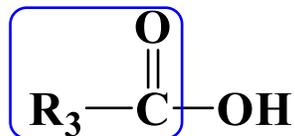
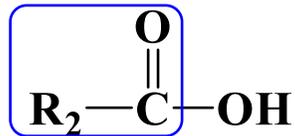
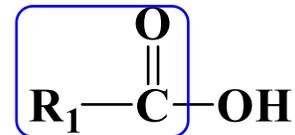
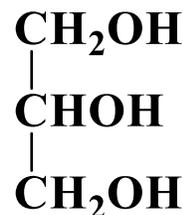
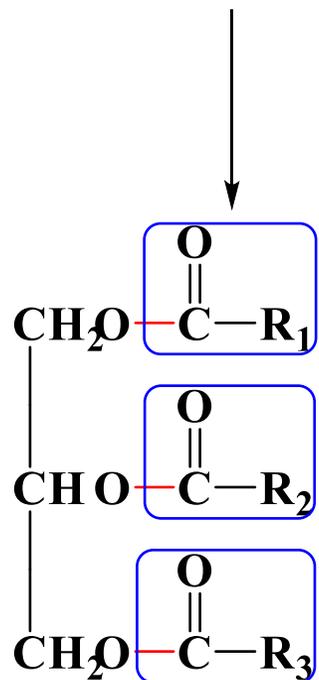
***L*-изомер**



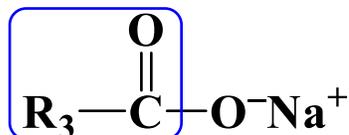
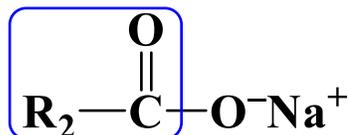
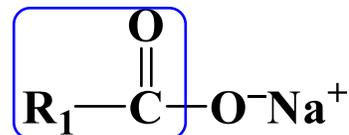
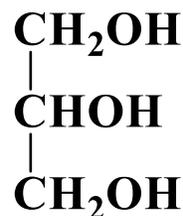
***D*-изомер**

## 1. Гидролиз (по сложноэфирным связям)

ацильные группы

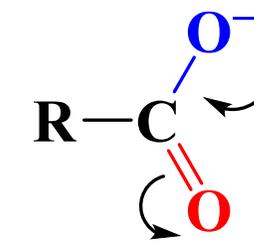
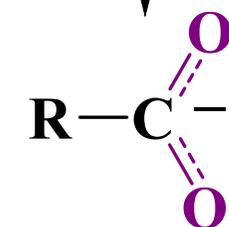
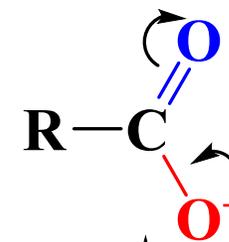


Гидролиз обратим



Гидролиз **не**обратим

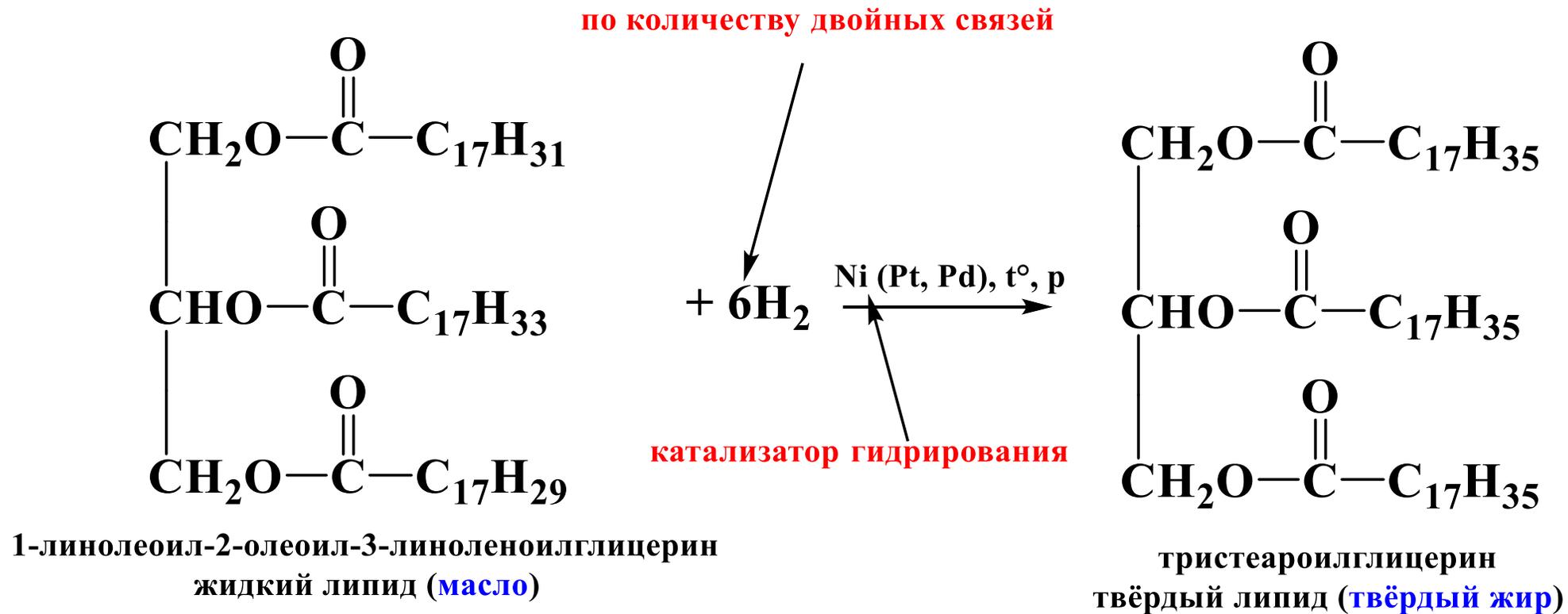
сложноэфирные связи



Резонансные  
структуры  
карбоксилат-аниона

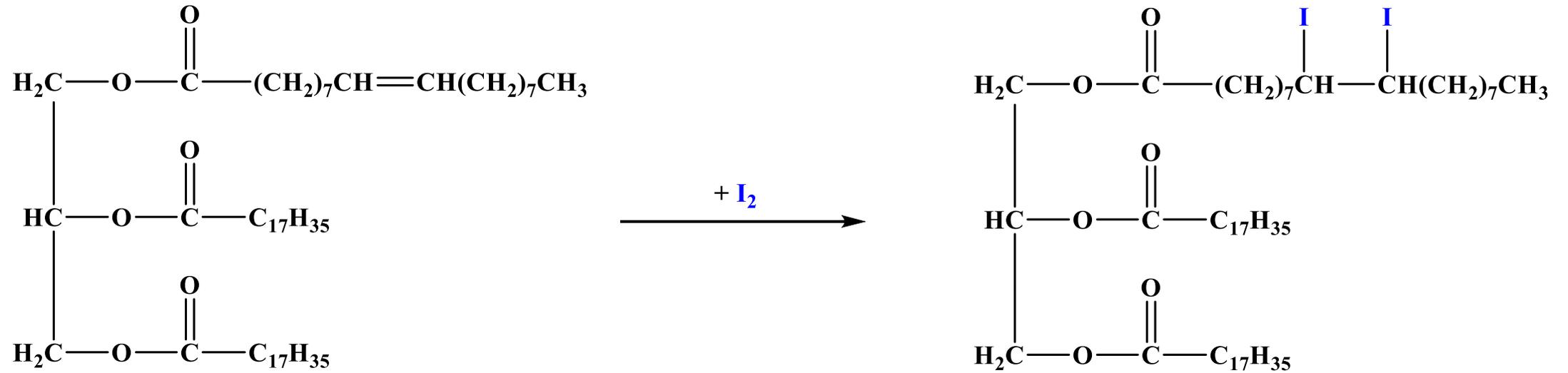
Омыление (натриевые и калиевые соли жирных кислот — *мыла*)

## 2. Гидрирование (по ненасыщенным ацилам)



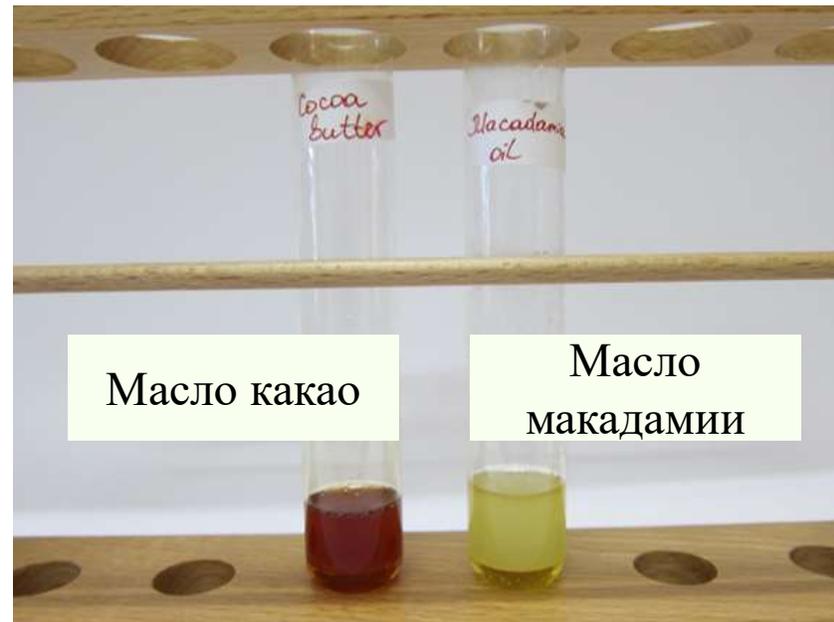
*Происходит затвердевание и увеличение температуры плавления липидов*

# Йодное число

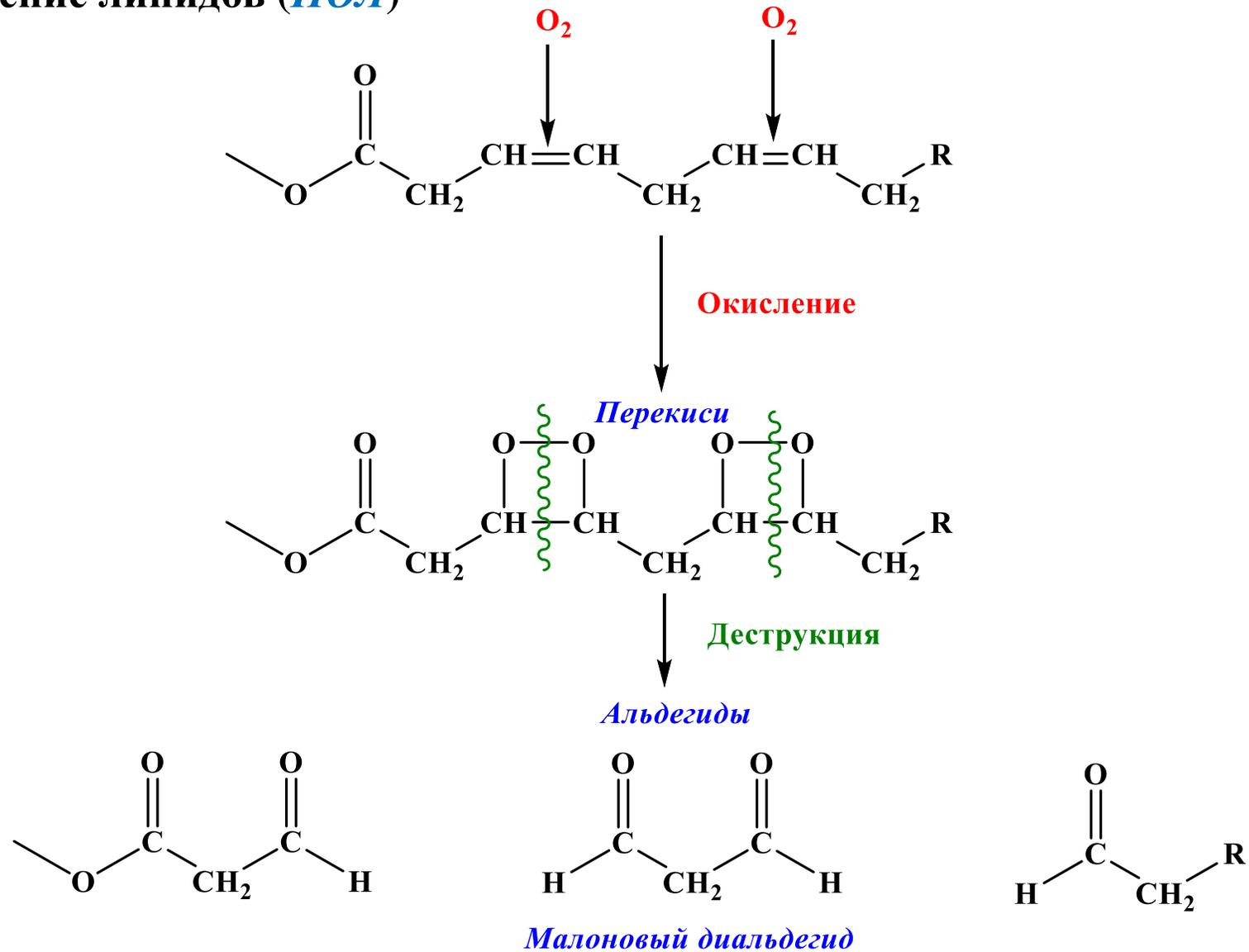


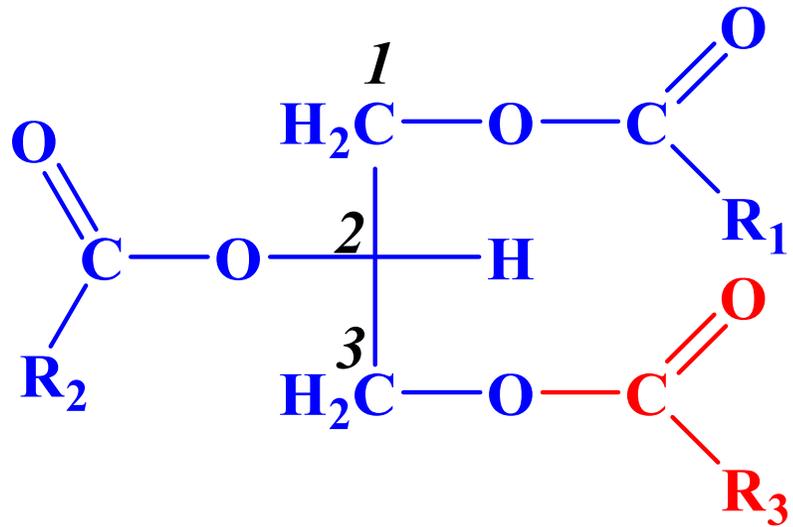
1-олеил-2,3-дистеароилглицерин

**Йодное число** (мера ненасыщенности триацилглицеринов) — масса йода (г), который может присоединиться к 100 г вещества

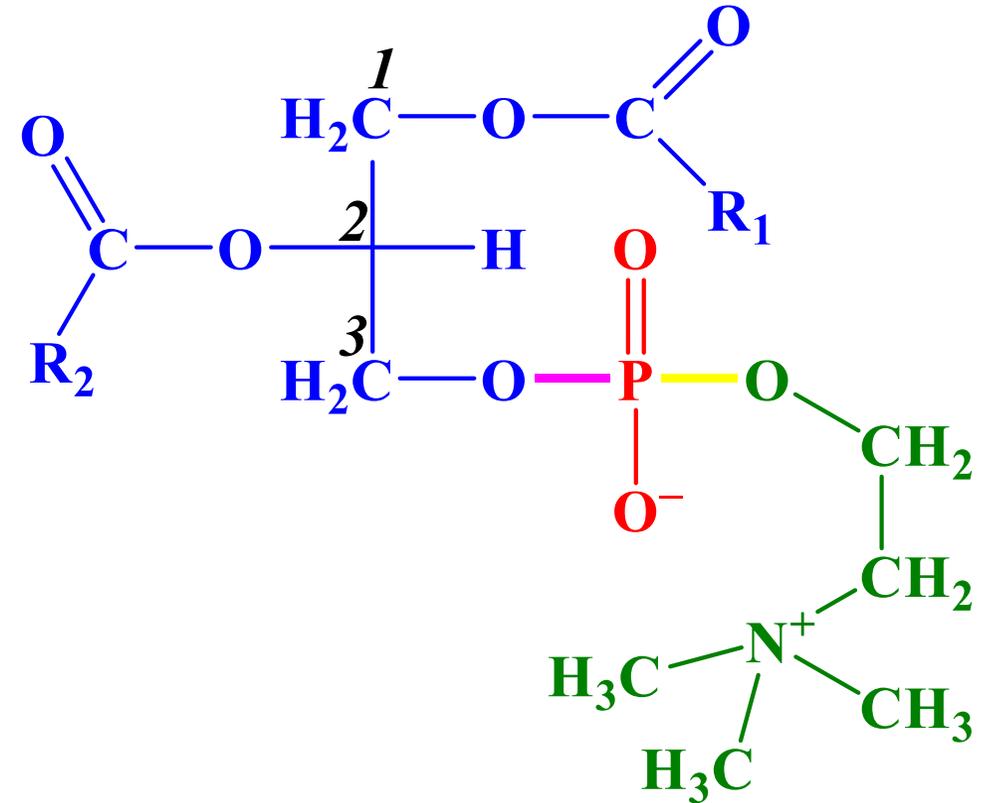


## 3. Перекисное окисление липидов (*ПОЛ*)





*Триацилглицерин*

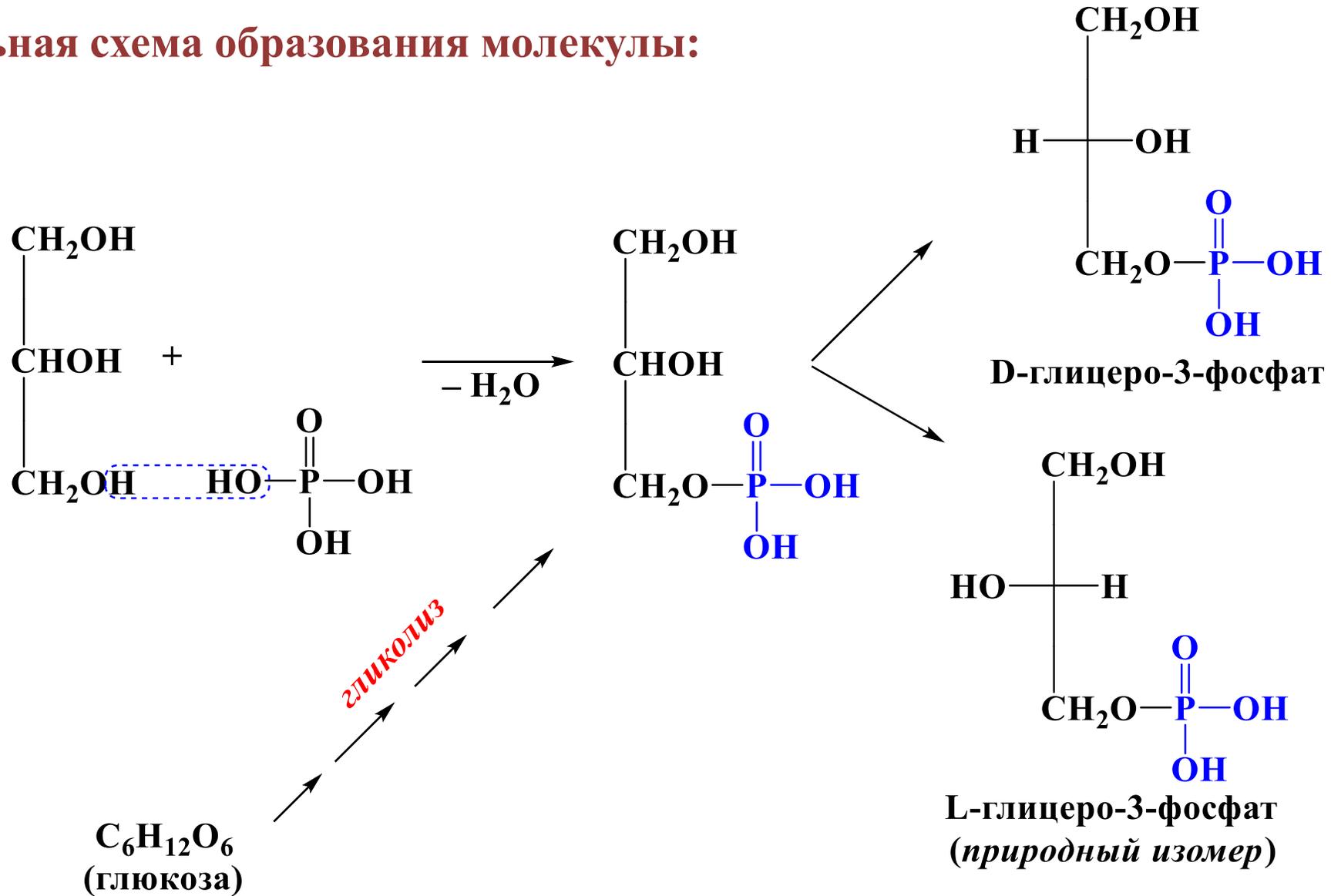


*Фосфолипид*

# Схема ферментативного процесса образования фосфолипидов в клетке

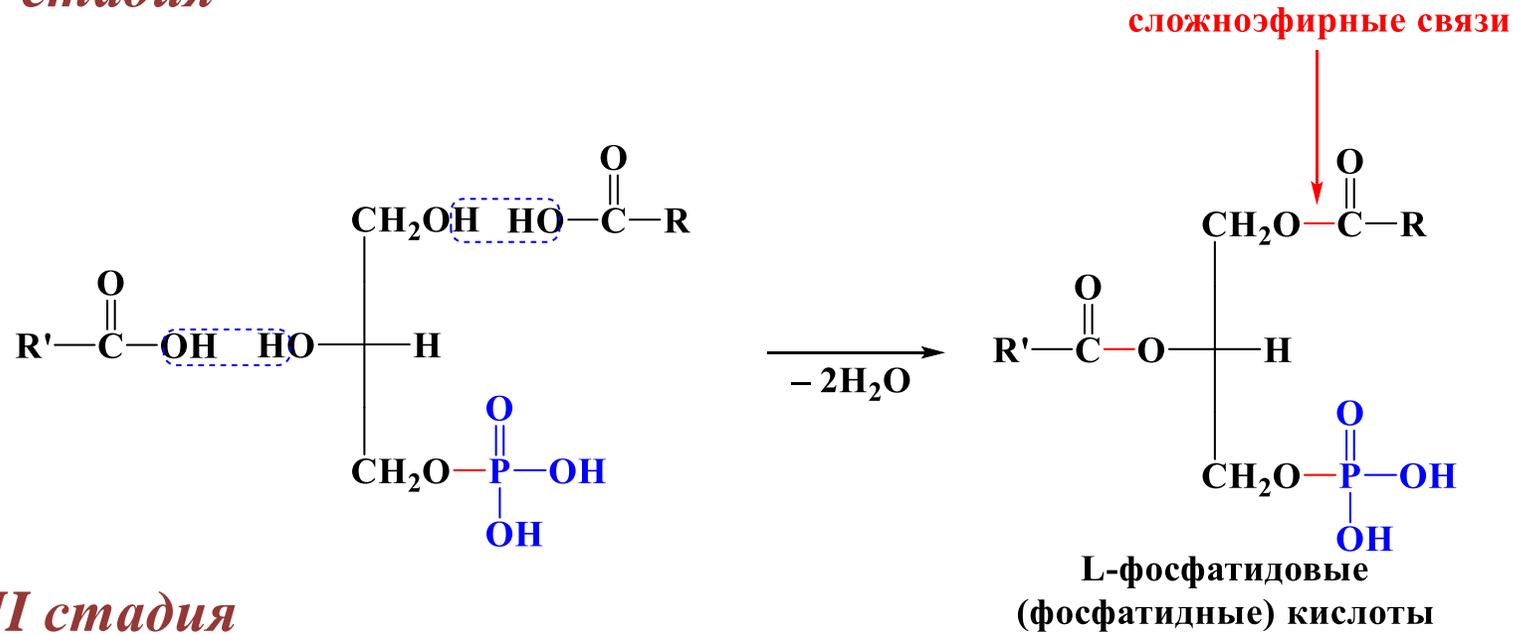
Последовательная схема образования молекулы:

*I стадия*

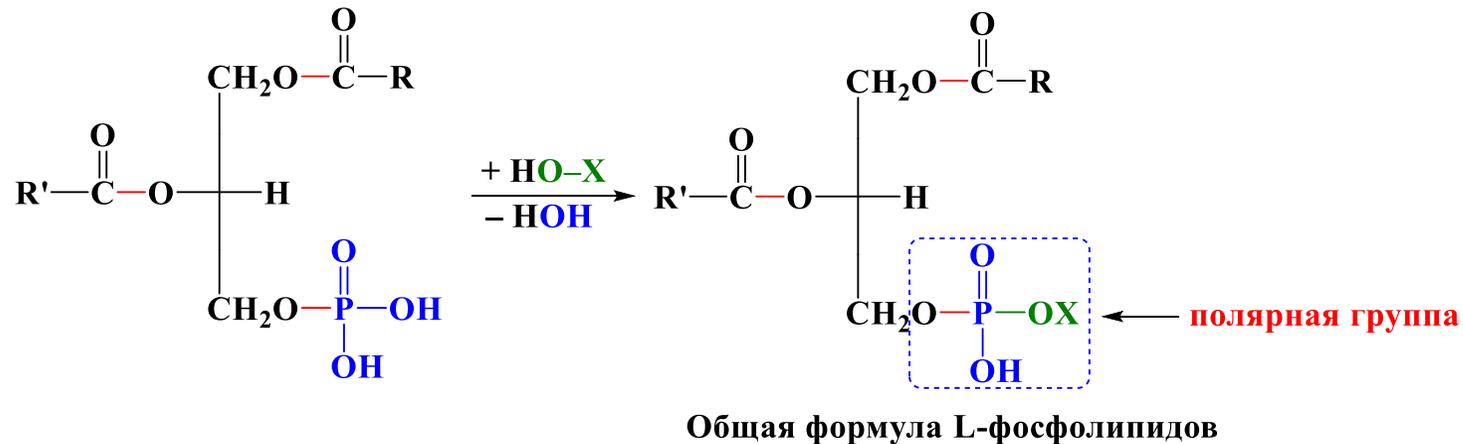


# Схема ферментативного процесса образования фосфолипидов в клетке

## II стадия



## III стадия

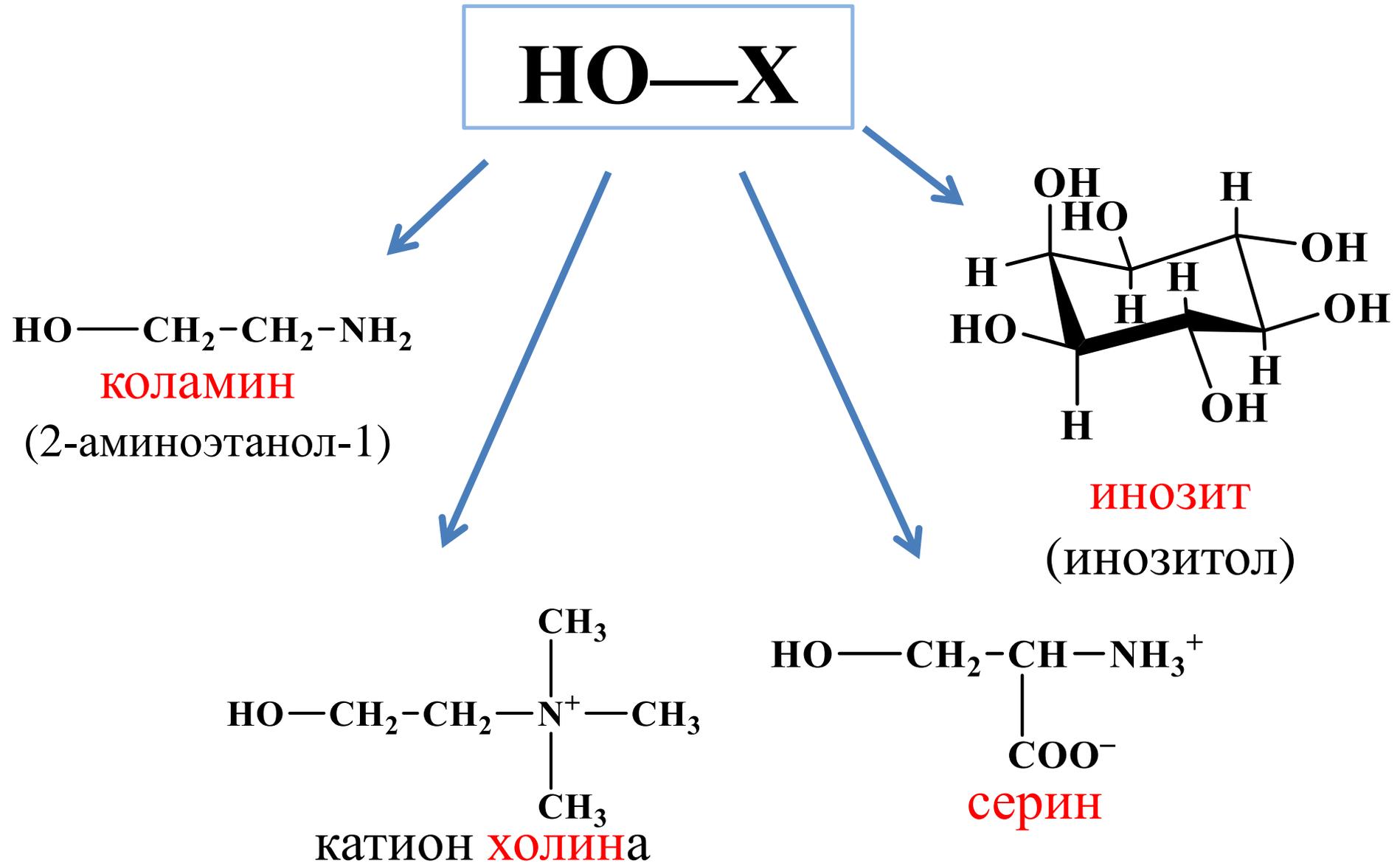


$R$  — предельный радикал

$R'$  — непредельный радикал

← полярная группа

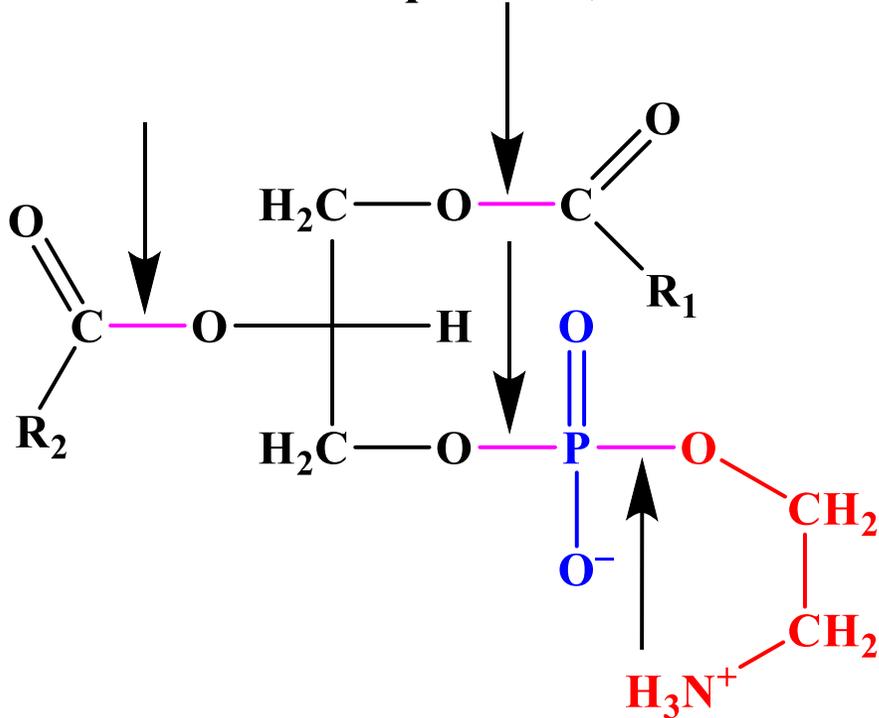
# Гидроксилсодержащие компоненты фосфолипидов



# Строение глицерофосфолипидов (в виде внутренних солей)

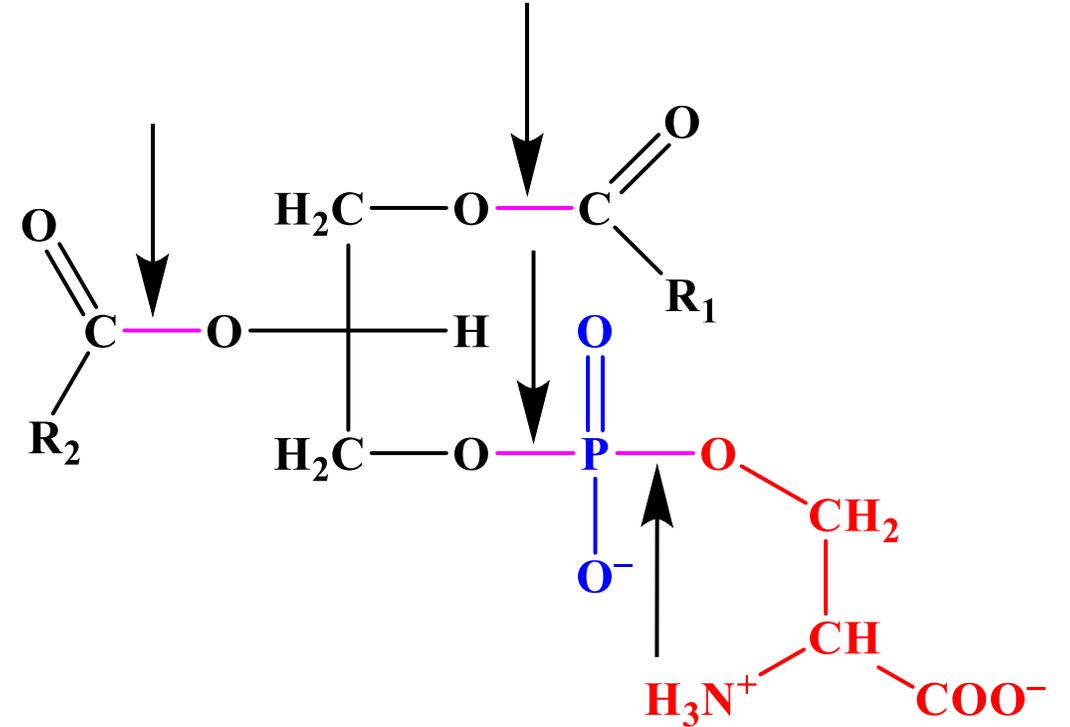
## Фосфатидилколарины

(фосфатидилэтаноламины,  
коламинкефалины)



*Суммарный заряд молекулы 0*

## Фосфатидилсерины (серинкефалины)

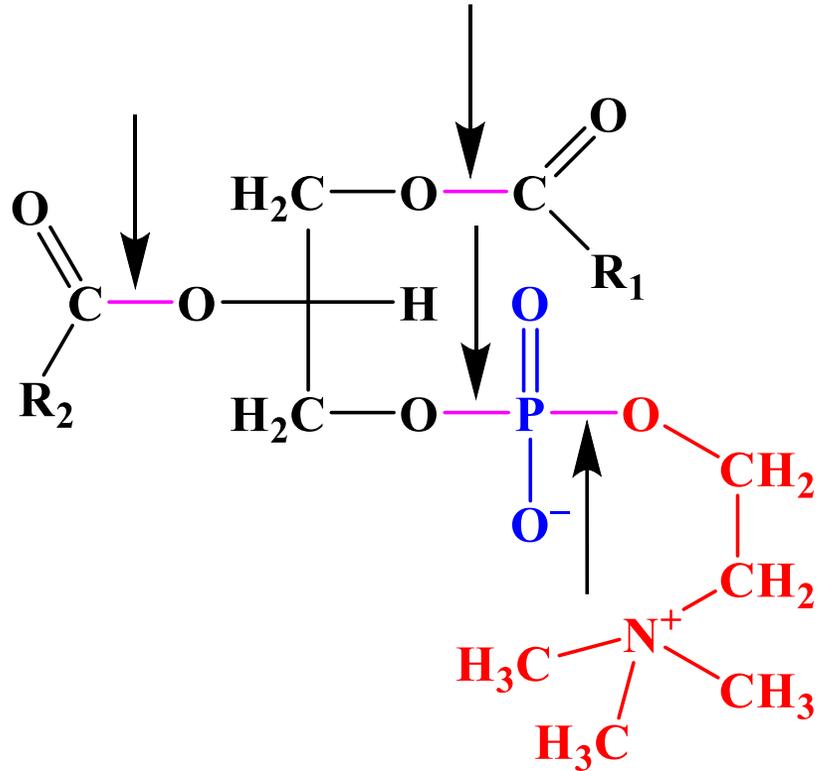


*Суммарный заряд молекулы -1*

Стрелками указаны **сложноэфирные связи**

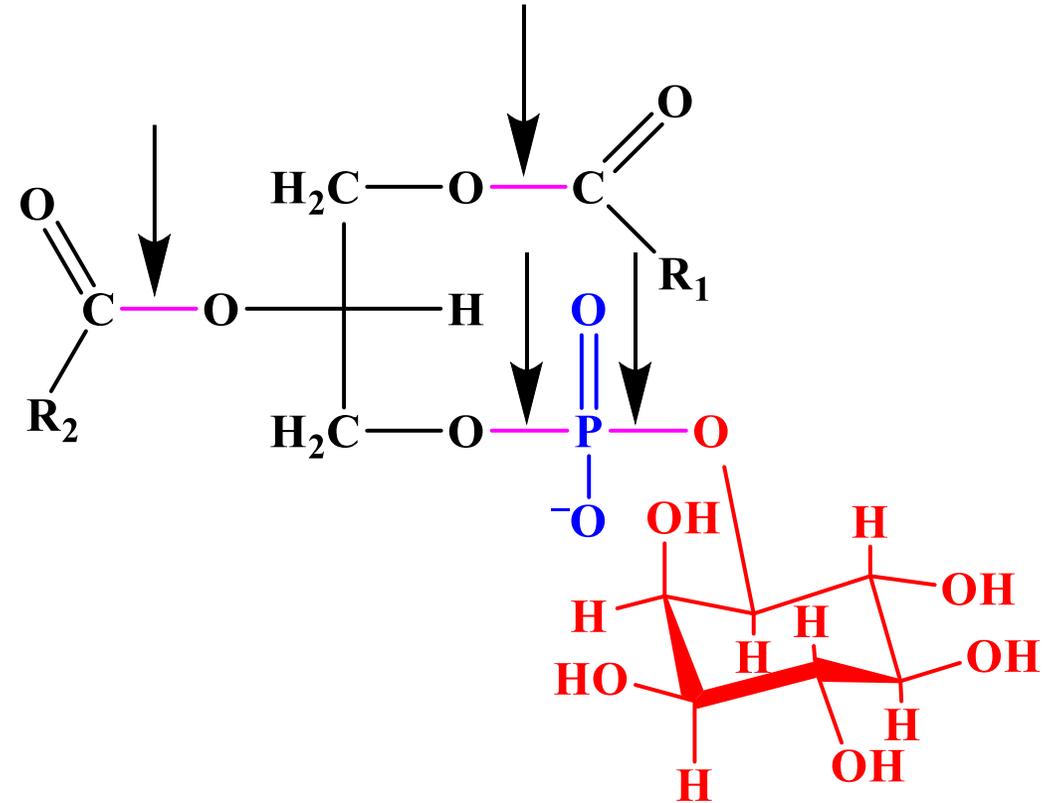
# Строение глицерофосфолипидов (в виде внутренних солей)

## Фосфатидилхолины (лецитины)



Суммарный заряд молекулы 0

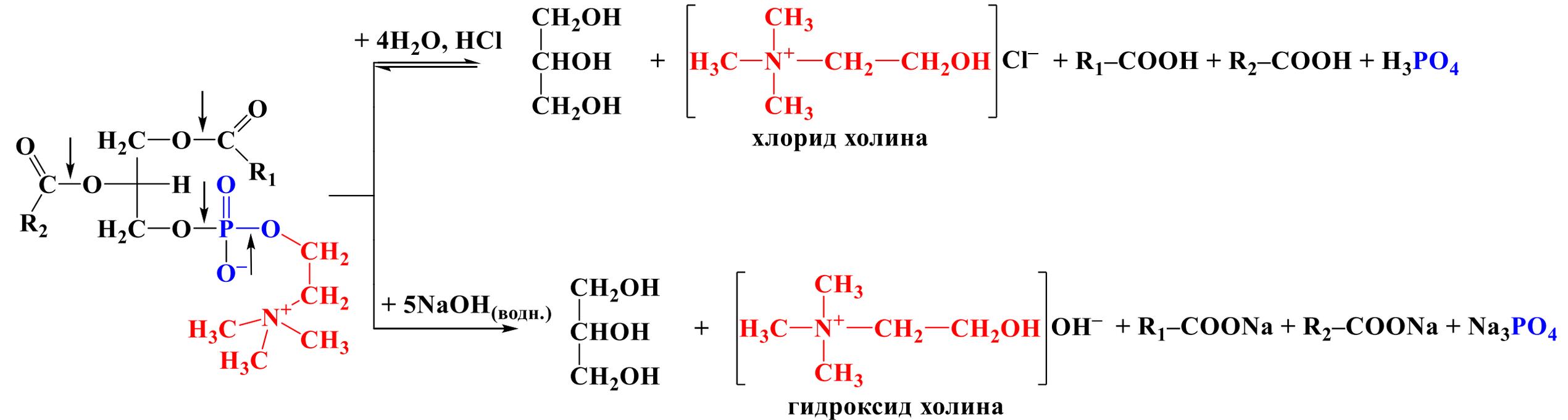
## Фосфатидилинозиты



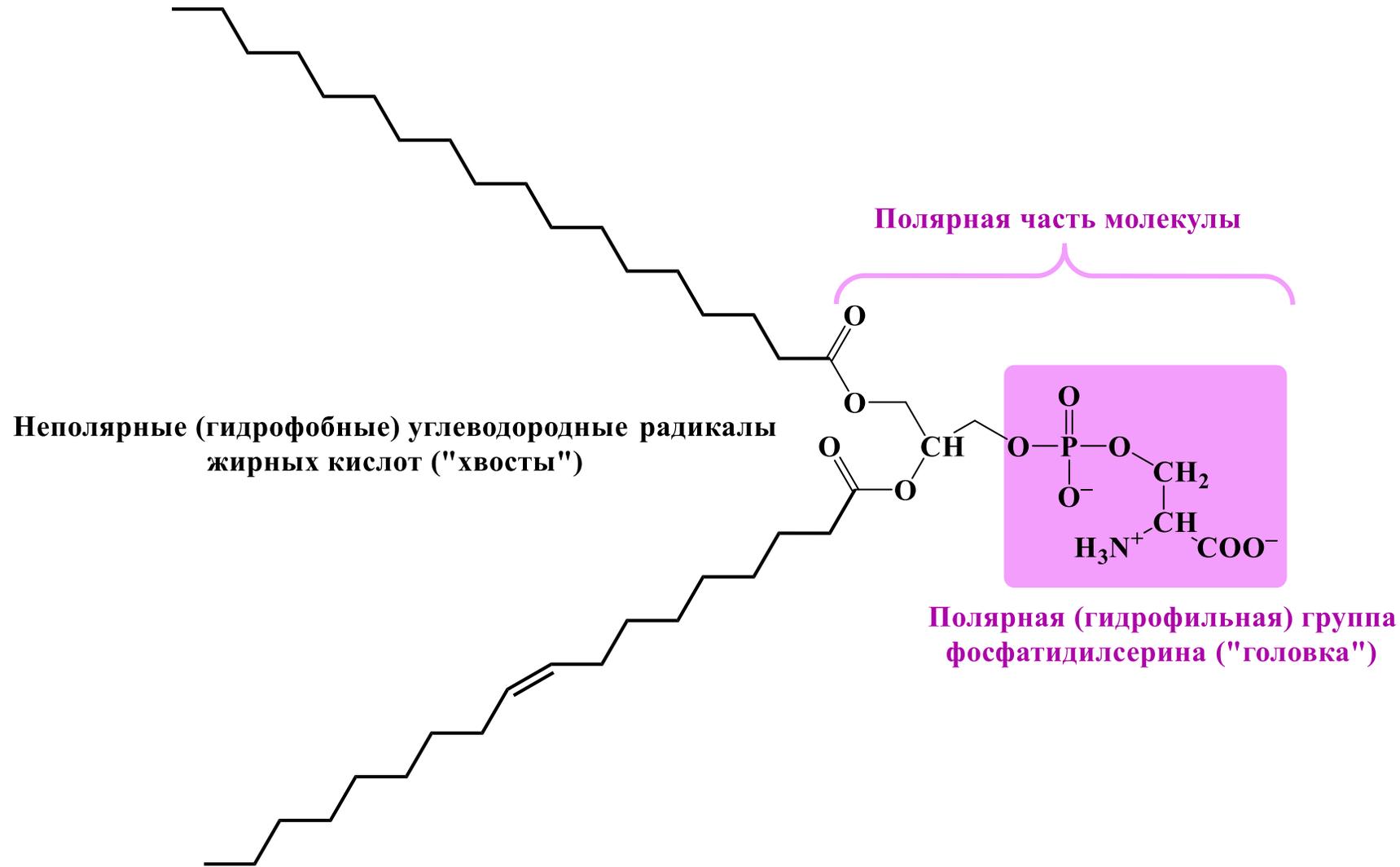
Суммарный заряд молекулы -1

Стрелками указаны сложноэфирные связи

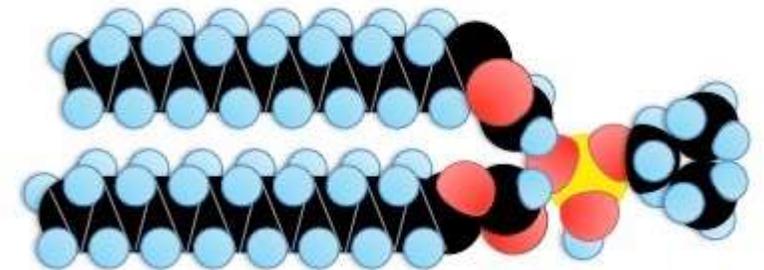
# Гидролиз фосфолипидов *in vitro* (на примере фосфатидилхолина)



# Амфифильное строение молекул фосфолипидов



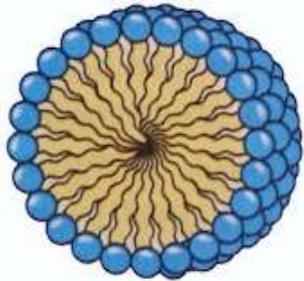
при рН 7.2–7.4  
заряжена  
отрицательно



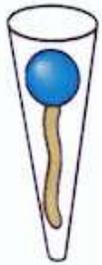
Модель Стюарта — Бриглеба  
амфифильных молекул фосфолипидов

# Агрегаты из амфифильных липидов, образующиеся в воде

а

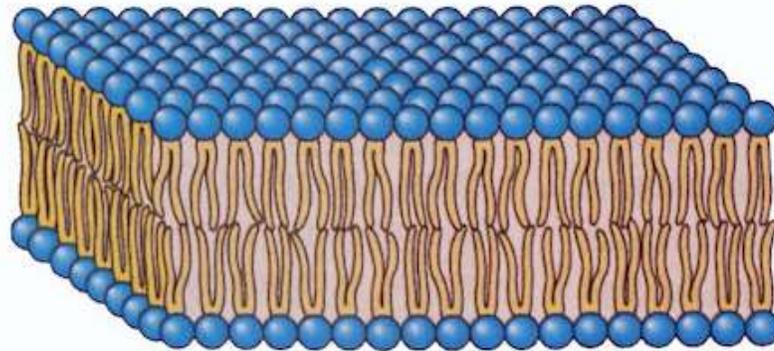


**Мицелла**



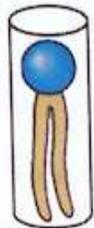
Отдельная единица имеет форму клина (поперечное сечение «головки» больше, чем боковой цепи)

б



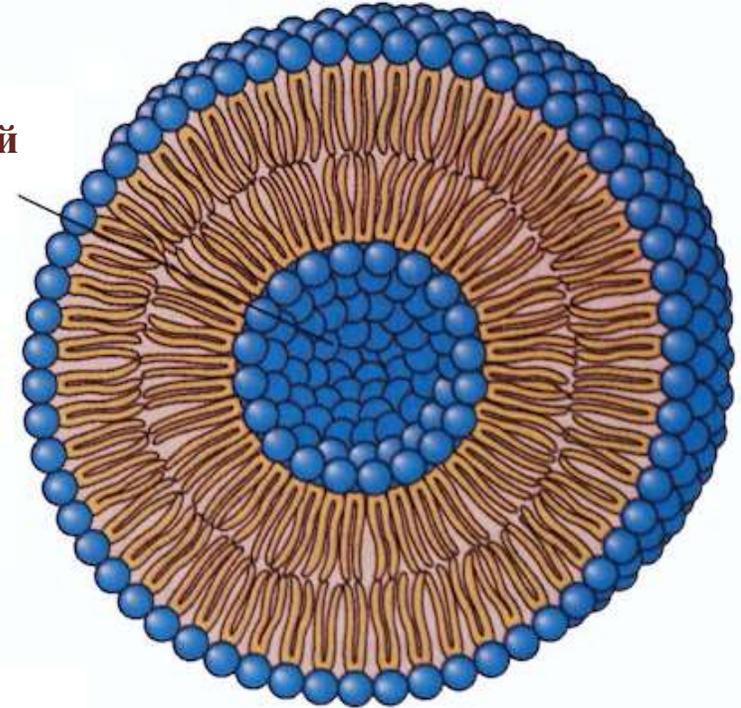
Полость, заполненная водой

**Бислой**

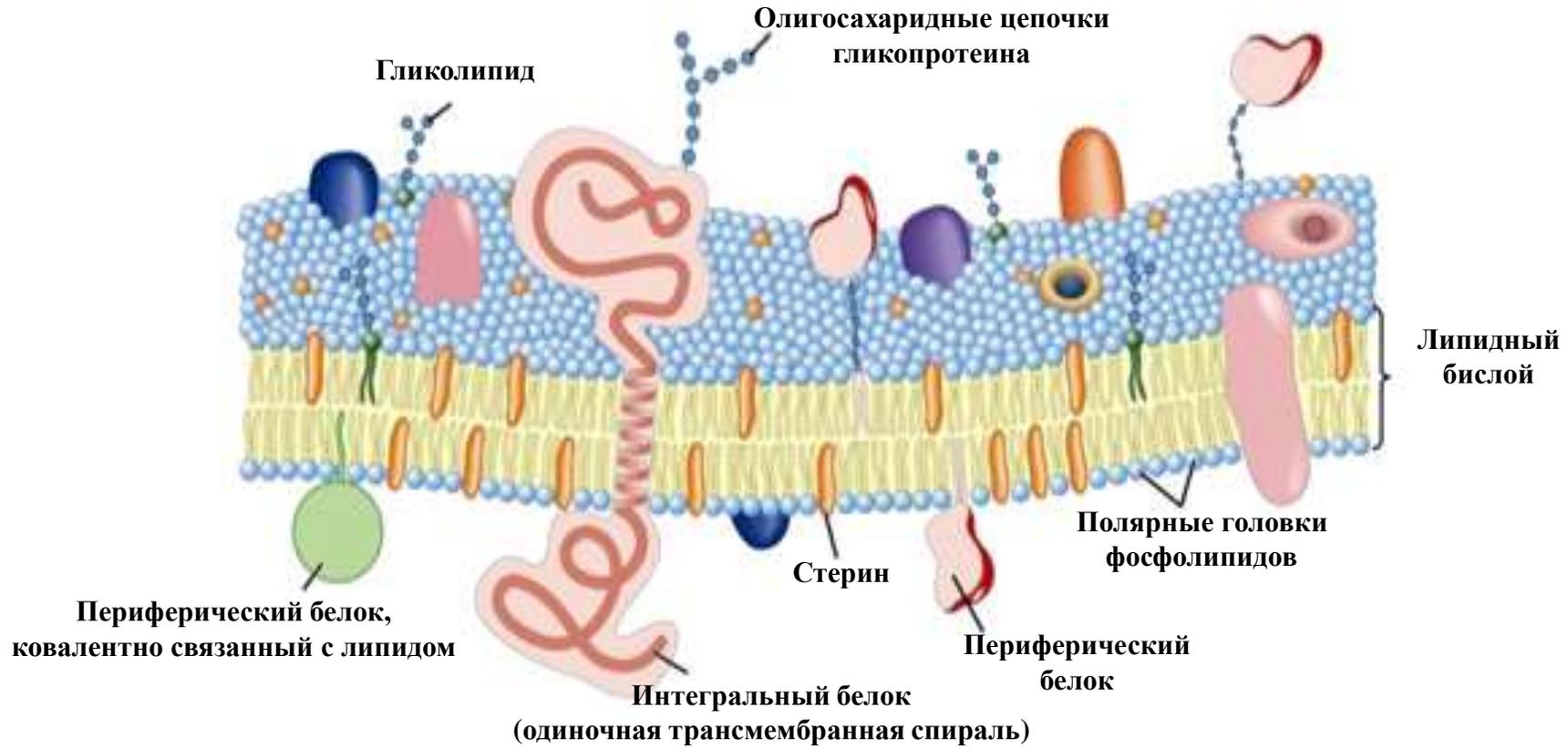


Отдельная единица имеет цилиндрическую форму (поперечные сечения «головки» и цепи равны)

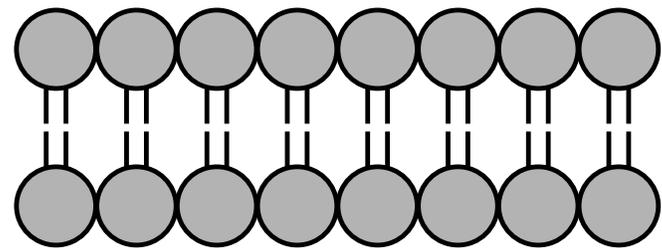
в



**Везикула**

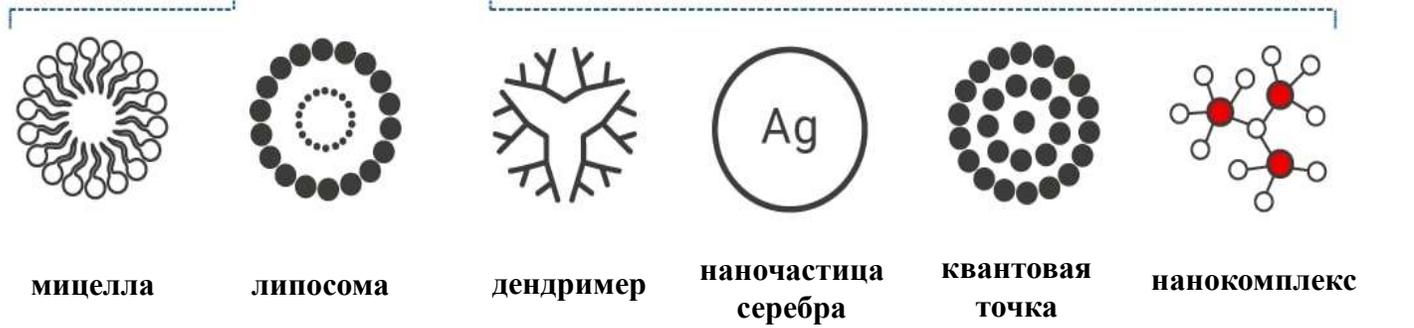
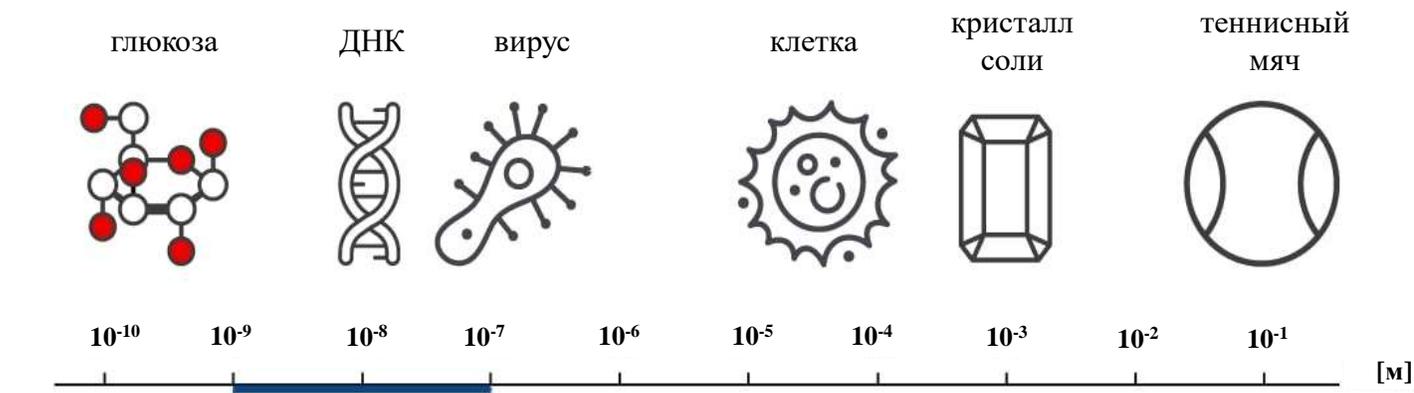


*Липидный бислой*





# Что такое нано?



Если бы наночастица была бы размером с мяч,

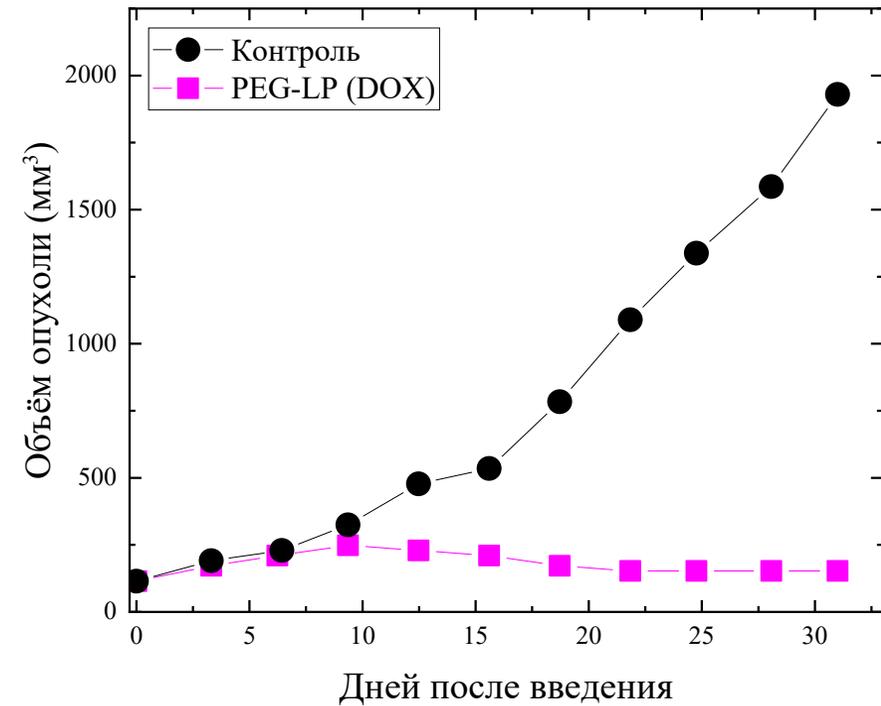
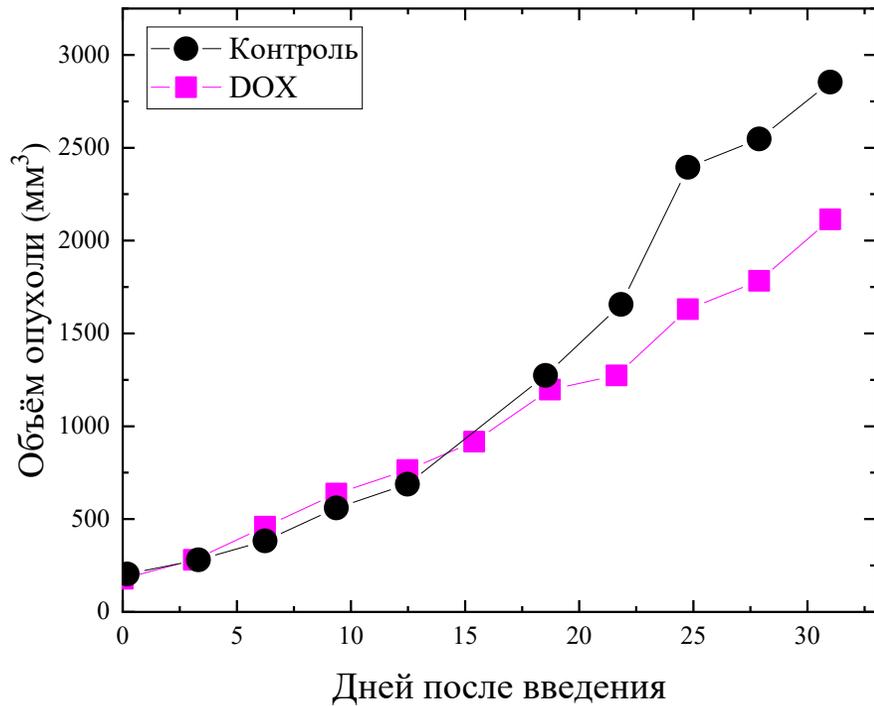
вирус был бы размером с человека,

эритроцит был бы размером с поле для регби,

пончик был бы размером с Новую Зеландию,

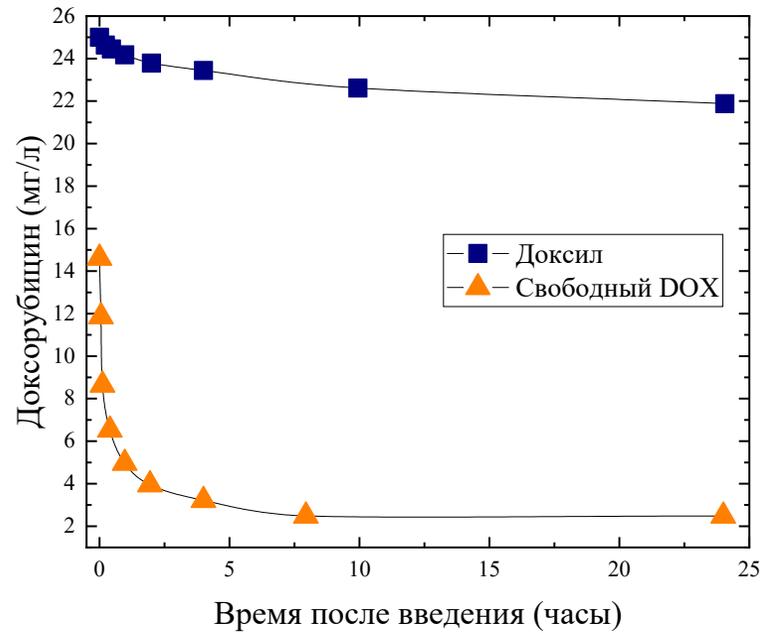
птица киви была бы размером с Землю





Терапевтический эффект доксорубицина (DOX), модифицированного пегилированными липосомами (PEG-LP), у мышей с раком молочной железы MDA-MB-231. Концентрация препарата — 2 мг/кг, контроль — PBS (натрий-фосфатный буфер).

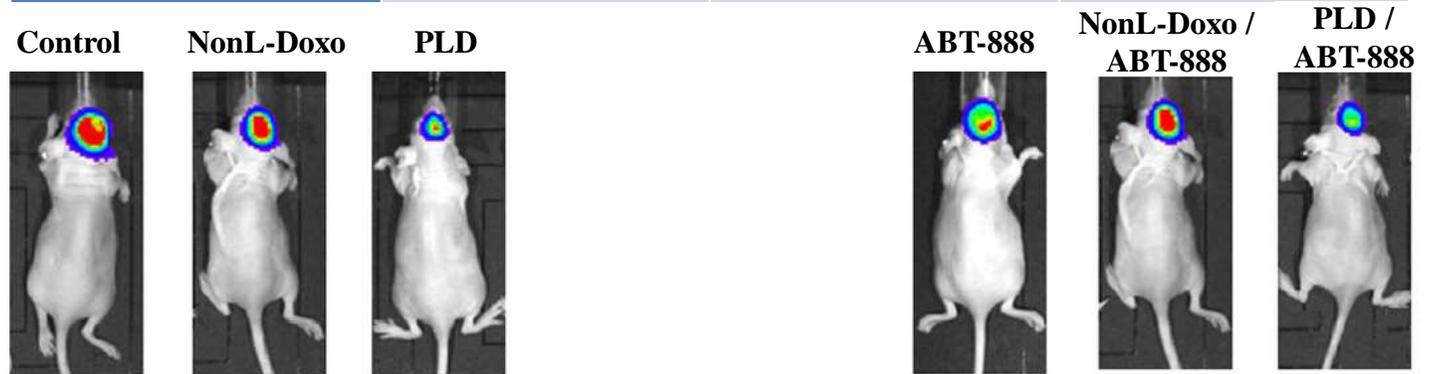
# Применение препарата Доксил для лечения онкологических заболеваний 35



*Средние концентрации доксорубина в плазме у пациентов, которым вводили однократную внутривенную дозу свободного доксорубина (n = 4) или Доксила (n = 14) в концентрации 50 мг/кг*

## Медиана выживаемости на модели метастазов рака молочной железы в головном мозге

Исследуемые группы	Дозировка (мг/кг, внутривенно)	Число мышей в группе	Медиана выживаемости (дней)
Контроль (PBS)	—	33	26 (25–28)
Нелипосомальный DOX	6	20	23.5 (18–28)
Пегилированный липосомальный DOX	6	20	32 (31–38)



*Биолюминесцентная визуализация модели метастазов рака молочной железы в головном мозге через 14 дней после начала лечения. Условные обозначения: контроль (Control), свободный DOX (NonL-Doxo), PEG-LP DOX (PLD), Велупариб (ABT-888)*

# Применение липосомальных препаратов для лечения онкологических заболеваний

Лекарство	Название продукта	Применение	Статус	Производитель
<b>Липосомы</b>				
Даунорубицин	DaunoXome	Саркома Капоши	В продаже	Gilead Sciences, США
Доксорубицин	Доксил	Рак яичников, рецидив рака молочной железы	В продаже	ALZA, США
Цитарабин		Лимфоматозный менингит	В продаже	DeoCyt SkyePharma, США



«Особенностью живого ума является то, что ему нужно лишь немного увидеть и услышать для того, чтобы он мог потом долго размышлять и многое понять»

Джордано Бруно (1548–1600)

