

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра общей и биорганической химии

УГЛЕВОДЫ: МОНО-, ДИ- И ПОЛИСАХАРИДЫ

Учебное пособие



Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2023

УДК 577.114 (075.5)
ББК 28.072я7
У25

Авторы:

профессор В. В. Шаройко,
доцент О. Г. Кузнецова,
специалист по УМР С. В. Агеев,
профессор Е. А. Попова,
доцент О. Ю. Николаева,
профессор А. А. Станжевский,
профессор К. Н. Семенов

Рецензент:

д-р хим. наук, профессор, профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), В. А. Островский

Пособие утверждено на заседании Цикловой методической комиссии физиолого-химических дисциплин. Протокол № 4 от 02.03.2020 г.

У25 Углеводы: моно-, ди- и полисахариды / В. В. Шаройко [и др.]. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2023. – 80 с.
ISBN 978-5-88999-891-4

В пособии рассмотрены основы химии углеводов, включая моно-, ди- и полисахариды. Приведены строение, изомерия, химические свойства и основные функции углеводов. Особое внимание уделено применению углеводов в различных областях биологии и медицины.

Пособие предназначено для студентов лечебного факультета, аспирантов и преподавателей и может быть использовано при подготовке лекционных и семинарских занятий по курсам «Химия», «Биологически активные соединения», «Биологическая химия».

ISBN 978-5-88999-891-4

© РИЦ ПСПбГМУ, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

I. МОНОСАХАРИДЫ	5
I.1. Классификация и основные функции углеводов	6
I.2. Классификация моносахаридов	6
I.2.1. Классификация по положению оксогруппы	6
I.2.2. Классификация по количеству атомов углерода	7
I.2.3. Классификация по принадлежности к L- и D-стереохимическому ряду	8
I.3. Изомерия моносахаридов	10
I.3.1. Конфигурационная изомерия	10
I.3.2. Структурная (межклассовая) изомерия	14
I.3.3. Конформационная изомерия	20
I.4. Химические свойства моносахаридов	22
I.4.1. Реакции с участием полуацетальной гидроксильной группы	22
I.4.2. Реакции по всем гидроксильным группам	25
I.4.3. Реакции открытых форм моносахаридов	27
I.4.4. Дегидратация моносахаридов	32
I.5. Моносахариды в биологии и медицине	33
I.5.1. Применение углеводов для визуализации тканей	34
II. ДИ- И ПОЛИСАХАРИДЫ	41
II.1. Классификация и основные функции дисахаридов	41
II.2. Основные представители дисахаридов	42
II.2.1. Восстанавливающие дисахариды	42
II.2.2. Невосстанавливающие дисахариды	45
II.3. Химические свойства дисахаридов	46
II.3.1. Реакции открытых форм дисахаридов	47
II.3.2. Реакции с участием полуацетальной гидроксильной группы	50
II.3.3. Реакции по всем гидроксильным группам	50
II.4. Классификация и основные функции полисахаридов	52
II.5. Основные представители полисахаридов	54
II.5.1. Крахмал (амилоза и амилопектин)	54
II.5.2. Гликоген	57
II.5.3. Целлюлоза	58

II.5.4. Хитин, хитозан	60
II.5.5. Компоненты мукополисахаридов	62
II.5.5.1. Гиалуроновая кислота	62
II.5.5.2. Хондроитинсульфаты	63
II.5.5.3. Гепарин	64
II.6. Ди- и полисахариды в биологии и медицине	64
III. КОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ	70
III.1. Задания и вопросы по моносахаридам и стереохимии углеводов	70
III.2. Задания и вопросы по ди- и полисахаридам	71
III.3. Примеры ответов на вопросы и задания	71
III.3.1. Изомерия моносахаридов	71
III.3.2. Химические свойства моно- и дисахаридов	74
III.4. Задания для самостоятельного решения по моносахаридам	75
III.5. Задания для самостоятельного решения по ди- и полисахаридам	76
III.6. Задания на составление структурной формулы вещества по описанию его свойств	77
III.7. Задания на идентификацию веществ опытным путем	78
III.8. Расчетные задачи	78
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	79

I. МОНОСАХАРИДЫ

I.1. Классификация и основные функции углеводов

Углеводы – это гетерополифункциональные соединения, широко распространенные в животном и растительном мире. Они входят в состав клеток тканей всех живых организмов и по массе составляют основную часть органического вещества на земле (80 % сухого вещества растений и 2–3 % массы животных). Углеводы – весьма обширный класс органических соединений, среди которых встречаются вещества с сильно различающимися свойствами, например, моно- и полисахариды. Это позволяет углеводам выполнять разнообразные функции в живых организмах.

Основными функциями углеводов являются:

1) *энергетическая*. Сжигание 1 г углеводов дает 4 ккал энергии. С точки зрения расходования энергии различают быстрые и медленные углеводы, отличающиеся строением: это простые (моно- и дисахариды) и сложные углеводы (полисахариды: крахмал в растениях и гликоген в животных организмах);

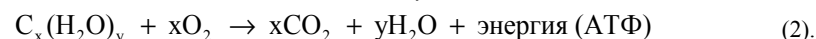
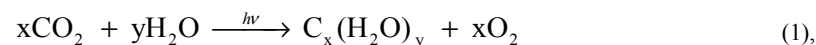
2) *структурная*. Углеводы являются компонентами клеточных стенок: растений (целлюлоза), бактерий (мурамин), грибов (хитин), а также компонентами клеточных мембран животных организмов (гликокаликс);

3) *пластическая*. Углеводы входят в состав жизненно важных биомолекул: нуклеиновых кислот, коферментов, витаминов;

4) *осмотическая*. Углеводы, наряду с другими компонентами биологических жидкостей, регулируют осмотическое давление в животных организмах;

5) *рецепторная*. Углеводы входят в состав рецепторов и лигандов.

Углеводы – важнейший аккумулятор солнечной энергии. В эндергоническом процессе фотосинтеза ($\Delta G > 0$, Ур. 1) растения и фотосинтезирующие бактерии, используя энергию Солнца, синтезируют молекулы глюкозы из воды и углекислого газа. В таких реакциях энергия солнечных лучей превращается в энергию химических связей. Энергия, выделяющаяся при метаболизме глюкозы и других углеводов, запасается в молекулах АТФ (Ур. 2).



Углеводы принято классифицировать с точки зрения отношения к гидролизу (рис. 1). Различают простые (не подвергающиеся гидролизу) и сложные углеводы (гидролизующиеся с образованием более простых углеводов).

Простые углеводы классифицируют как с точки зрения положения оксогруппы, так и по количеству атомов углерода в молекуле. По первому



Рис. 1. Классификация углеводов

признаку различают альдозы, содержащие альдегидную группу, и кетозы, содержащие оксогруппу кетонного характера, по второму – пентозы (содержат пять атомов), гексозы (содержат шесть атомов), гептозы (содержат семь атомов). В свою очередь, сложные углеводы подразделяются на низкомолекулярные, содержащие от двух до десяти остатков моносахаридов, и высокомолекулярные, которые классифицируют на гомополисахариды, состоящие из одинаковых структурных звеньев, и гетерополисахариды, содержащие различные структурные звенья.

I.2. Классификация моносахаридов

I.2.1. Классификация по положению оксогруппы

Рассмотрим строение альдоз и кетоз. В молекулах этих веществ есть несколько ОН-групп спиртового характера и одна оксогруппа. Очевидно, что если оксогруппа занимает крайнее положение, то она носит альдегидный характер, а если одно из центральных положений (обычно при втором атоме углерода), то оксогруппа носит кетонный характер (рис. 2). Таким образом, различают полигидроксиальдегиды и полигидроксикетоны.

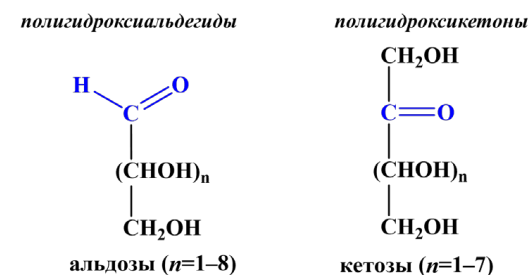


Рис. 2. Классификация моносахаридов по положению оксогруппы

1.2.2. Классификация по количеству атомов углерода

По количеству атомов углерода в молекулах моносахаридов различают триозы (три атома углерода), тетразы (четыре атома), пентозы (пять атомов), гексозы (шесть атомов) и т. д. В молекулах моносахаридов присутствует несколько асимметрических (хиральных) атомов углерода, связанных с четырьмя различными заместителями, для изображения конфигурации которых используют различные способы. На рис. 3 строение моносахаридов дано с помощью проекционных формул Фишера.

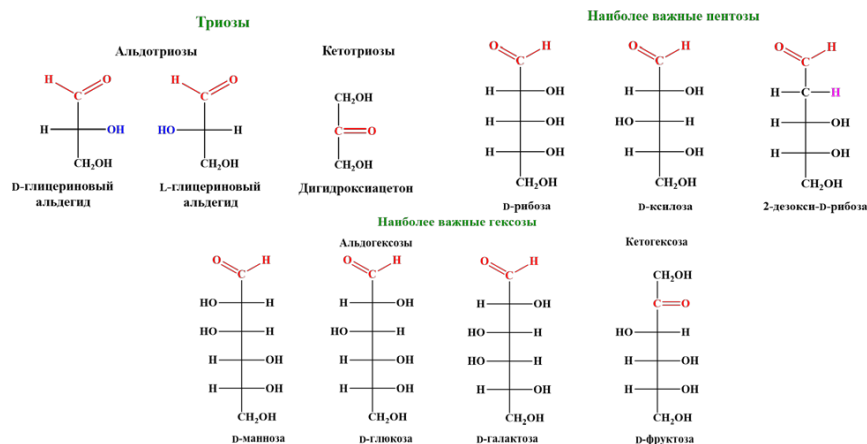


Рис. 3. Классификация моносахаридов по количеству атомов углерода и природе оксигруппы

Хиральностью (от греч. *χειρ* – рука) называется свойство молекулы не совмещаться в пространстве со своим зеркальным отражением. Термин основан на древнегреческом названии наиболее узнаваемого хирального объекта – руки. Так, левая и правая руки являются зеркальными отражениями, но не могут быть совмещены друг с другом в пространстве.

Классическая формула Фишера (рис. 4) представляет собой проекцию хиральной молекулы на плоскость.

При изображении проекционных формул Фишера необходимо использовать следующие правила:

1) углеродный скелет изображается вертикально, сверху располагается атом углерода, с которого начинается нумерация (атом углерода карбонильной группы в альдозах);

2) в формулах Фишера (в отличие от структурной формулы) асимметрические атомы углерода не изображают явно, в проекции Фишера они подразуме-

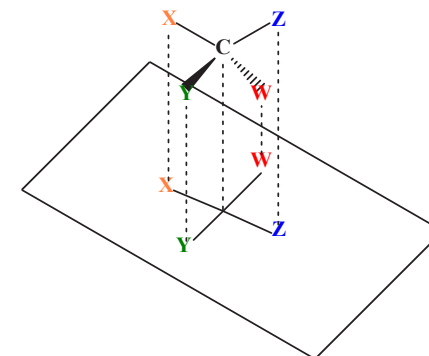


Рис. 4. Проекция молекулы с хиральным атомом углерода на плоскость

ваются в месте пересечения вертикальных и горизонтальных линий, а атомы водорода согласно рекомендациям IUPAC следует изображать в явном виде;

3) горизонтальными линиями изображают связи, направленные в сторону наблюдателя, вертикальными – связи, удаленные от наблюдателя.

1.2.3. Классификация по принадлежности к L- и D-стереохимическому ряду

Принадлежность углевода к L- или D-стереохимическому ряду определяют, сравнивая конфигурацию асимметрического атома углерода, наиболее удаленного от оксогруппы, с конфигурацией центрального атома углерода в глицериновом альдегиде (2,3-дигидроксипропанале) в соответствии с правилом Розанова: **Если конфигурация асимметрического атома углерода, наиболее удаленного от оксогруппы, совпадает с конфигурацией атома углерода в D-глицериновом альдегиде (т. е. в стандартной формуле Фишера OH-группа расположена справа), то моносахарид относится к D-ряду, если слева, то к L-ряду.**

Моносахариды в организме человека относятся к D-ряду (рис. 5).



Рис. 5. Классификация моносахаридов по принадлежности к L- и D-стереохимическому ряду

Пространственная (стерео-) изомерия очень важна для природных соединений. Это связано с ферментативным характером всех биохимических процессов, так как многие из них идут стереоспецифично в присутствии ферментов. Как известно, ферменты (энзимы) представляют собой белковые молекулы, ускоряющие химические реакции, протекающие в живых организмах. Основными свойствами ферментов являются высокая эффективность (ускорение реакции в 10^8 – 10^{12} раз), высокая чувствительность к условиям среды (рН, температура), а также высокая специфичность. Каждый фермент ускоряет соответствующую химическую реакцию. Реагенты в данной реакции называются субстратами, а образующиеся вещества – продуктами. На первой стадии ферментативной реакции очень важна пространственная форма молекулы субстрата для того, чтобы взаимодействие субстрата и фермента стало возможным. На рис. 6 показана реакция взаимодействия фермента и субстрата с образованием фермент-субстратного комплекса, подходящие друг к другу как ключ к замку; далее образуются продукты реакции.

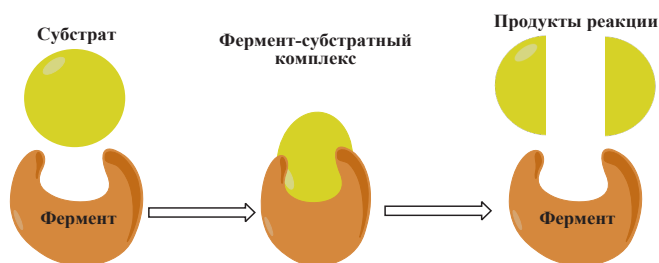


Рис. 6. Схема взаимодействия фермента и субстрата

В качестве примера можно привести реакцию фосфорилирования D-глюкозы с образованием D-глюкозо-6-фосфата (рис. 7). Данная реакция является

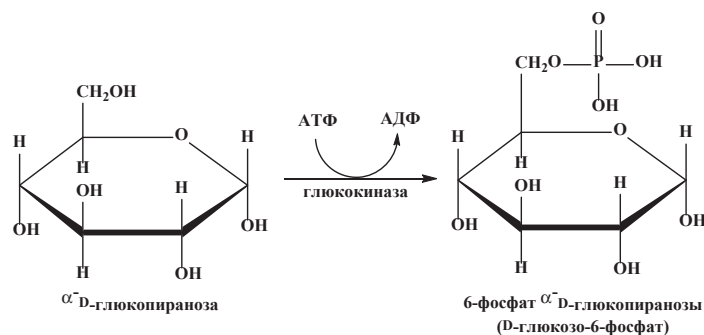


Рис. 7. Схема реакции образования D-глюкозо-6-фосфата с участием фермента глюкокиназы

первой стадией гликолиза – универсального пути катаболизма глюкозы, протекающего в клетке. Катализирует данный процесс фермент глюкокиназа, который «узнает» именно D-конфигурацию глюкозы.

1.3. Изомерия моносахаридов

Перейдем к обсуждению видов изомерии моносахаридов (рис. 8).

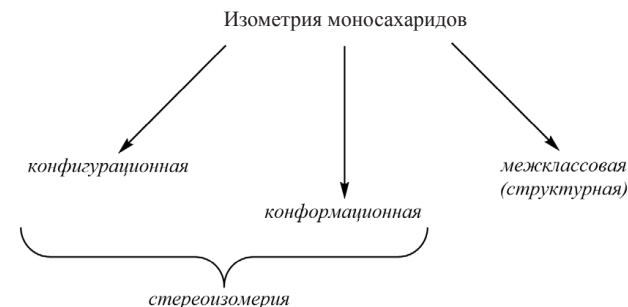


Рис. 8. Виды изомерии моносахаридов

Для моносахаридов характерна структурная (межклассовая) изомерия. Например, глюкоза и фруктоза имеют один и тот же химический состав, но разное химическое строение: глюкоза – альдегидоспирт, а фруктоза – кетоспирт. Кроме того, для моносахаридов возможна стереоизомерия. Как известно, стереоизомерами называются химические соединения, имеющие одинаковое строение, но различное пространственное расположение атомов. Стереоизомеры подразделяются на конфигурационные и конформационные изомеры.

1.3.1. Конфигурационная изомерия

Для конфигурационных изомеров характерен разный порядок расположения атомов в пространстве без учета различий, возникающих вследствие вращения атомов вокруг одинарных связей. Для органических соединений, включающих атомы углерода в sp^3 -гибридном состоянии, конфигурационная изомерия возможна при отсутствии оси и плоскости симметрии молекулы. В этом случае в молекуле появляется асимметрический атом углерода (хиральный центр), связанный с четырьмя различными заместителями. Конфигурационные изомеры этого типа являются зеркальными отображениями друг друга, при этом хиральная молекула даже после поворота не может быть совмещена со своим зеркальным отображением (рис. 9).

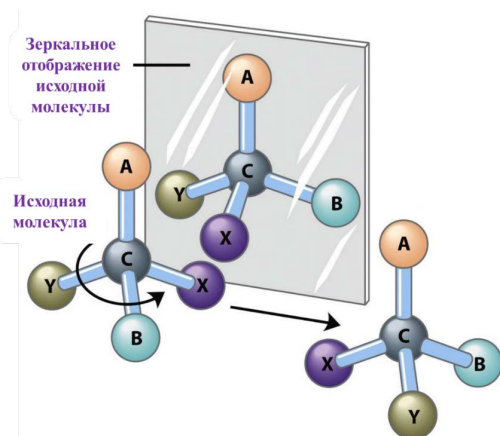


Рис. 9. Примеры конфигурационных изомеров с одним асимметрическим атомом

Для примера рассмотрим конфигурационную изомерию глицеринового альдегида и два способа изображения таких объемных изомеров на плоскости: проекционные формулы Фишера и стереохимические формулы. Пунктирной линией в стереохимических формулах показаны связи, направленные от наблюдателя (в формуле Фишера их изображают вертикально), а закрашенные клинья соответствуют связям, направленным к наблюдателю (в формуле Фишера их изображают горизонтально, рис.10).

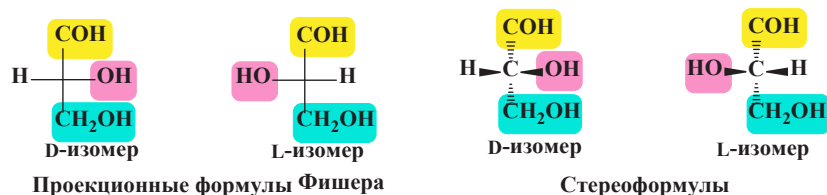


Рис. 10. Способы изображения глицеринового альдегида (проекционные формулы Фишера и стереоформулы)

Частой ошибкой при изображении проекционных формул Фишера является изображение в явном виде асимметрических атомов углерода, а также представление молекулы в горизонтальном виде.

Для расчета количества конфигурационных стереоизомеров, исходя из количества асимметрических атомов в молекуле, используется Ур. 3:

$$N = 2^n, \quad (3)$$

где N – количество стереоизомеров, n – количество асимметрических атомов углерода.

Например, в молекуле альдогексозы имеется четыре асимметрических атома углерода, обозначенные звездочками (рис. 11). Таким образом, эта молекула может существовать в виде 16 стереоизомеров.

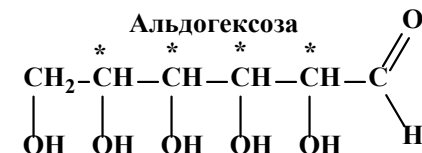


Рис. 11. Молекула альдогексозы с указанием хиральных атомов углерода

В табл. 1 приведены количества стереоизомеров для альдотриоз, альдотетроз, альдопентоз, альдогексоз и альдогептоз, определенные по Ур. 3.

Таблица 1

Количество оптических изомеров для моносахаридов с различным количеством атомов углерода согласно Ур. 3

Тип моносахарида	Количество хиральных атомов углерода	Количество оптических изомеров
Альдотриоза	1	2
Альдотетроза	2	4
Альдопентоза	3	8
Альдогексоза	4	16
Альдогептоза	5	32

Конфигурационные стереоизомеры подразделяются на энантиомеры и диастереомеры. Энантиомеры (зеркальные изомеры) относятся друг к другу, как предмет и несовпадающее с ним зеркальное отображение, имеют одинаковые названия, за исключением стереодескрипторов (L, D), указывающих на принадлежность углевода к L- или D-стереохимическому ряду, соответственно. Два стереоизомерных моносахарида являются энантиомерами, если они различаются конфигурацией всех асимметрических атомов углерода. Например, молекулы L- и D-глюкозы являются энантиомерами (рис. 12). Энантиомеры имеют одинаковые физические свойства, в том числе одинаковые физические константы (температуры плавления и кипения, плотность, показатель преломления, растворимость и др.) за исключением оптической активности (см. оптическую активность). В ахиральном окружении (в отсутствие хиральных реагентов, катализаторов и др.) энантиомеры проявляют одинаковые химические

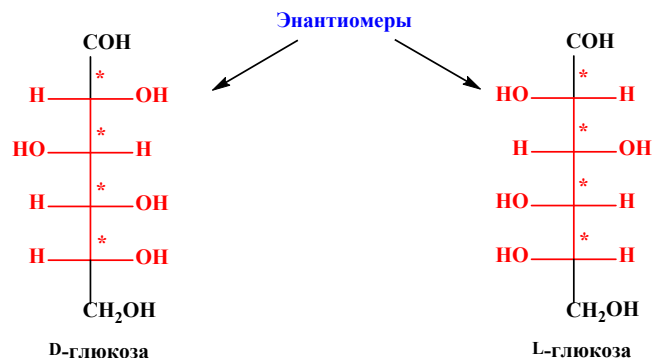


Рис. 12. Примеры энантиомеров

свойства. В связи с тем, что для биологических процессов крайне важным является пространственно-структурное соответствие взаимодействующих молекул, энантиомеры, как правило, проявляют различную биологическую активность.

Диастереомеры содержат несколько асимметрических атомов и не являются полными зеркальными отображениями, у них конфигурация хотя бы одного асимметрического атома совпадает. Они имеют разные названия, проявляют разные физические, а иногда и химические свойства. Например, D-глюкоза и D-гулоза (рис. 13).

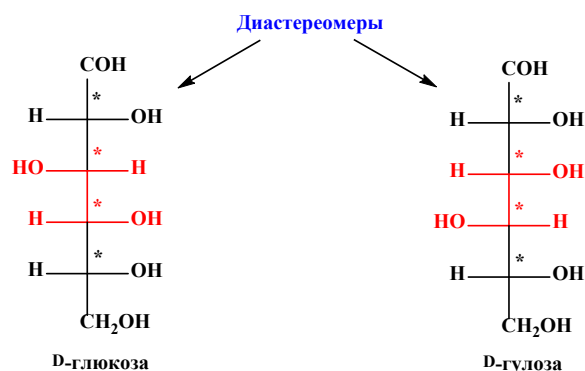


Рис. 13. Примеры диастереомеров

Частным случаем диастереомеров являются эпимеры. Они отличаются конфигурацией только одного асимметрического атома углерода. Примером могут служить D-глюкоза и D-галактоза (рис. 14).

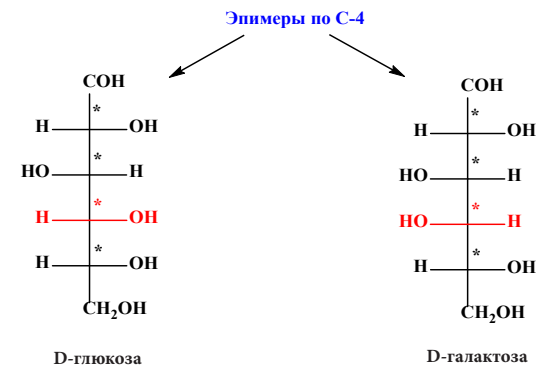


Рис. 14. Примеры эпимеров

1.3.2. Структурная (межклассовая) изомерия

Другим типом изомерии, характерным для моносахаридов, является межклассовая изомерия. Межклассовая изомерия подразделяется на два вида: статическая и динамическая. Статическая межклассовая изомерия была рассмотрена выше на примере глюкозы и фруктозы. Открытые формы моносахаридов (оксоформы) имеют гибкое строение, поэтому для них возможна конформационная изомерия, связанная со свободным вращением заместителей вокруг ковалентных связей, соединяющих пары sp^3 -гибридных атомов углерода. Наиболее интересны конформации, приводящие к сближению оксогруппы и OH-групп, связанных с четвертым и пятым атомами углерода, считая первым атомом атом углерода оксогруппы. Существование таких конформаций является причиной возможности взаимодействия соответствующих групп с образованием устойчивых пяти- и шестиатомных циклических форм.

Таким образом, динамическая межклассовая оксо-гидроксидная изомерия обусловлена внутримолекулярным взаимодействием карбонильной и спиртовой групп по механизму нуклеофильного присоединения (A_N , от англ. *addition nucleophilic*). Оксо-гидроксидная изомерия является разновидностью прототропной таутомерии – динамической изомерии, обусловленной перемещением подвижного протона. В смеси таутомеров в равновесии находятся открытая (цепная) и циклические формы моносахарида. Поэтому еще одно название этого вида изомерии – цикло-цепная. В результате реакции пространственно сближенных оксо- и гидроксидных групп образуется полуацетальная гидроксильная группа, характеризующаяся повышенной реакционной способностью за счет близости с атомом кислорода, замыкающим цикл. Аналогичным образом протекает реакция межмолекулярного взаимодействия альдегида со спиртом (рис. 15).

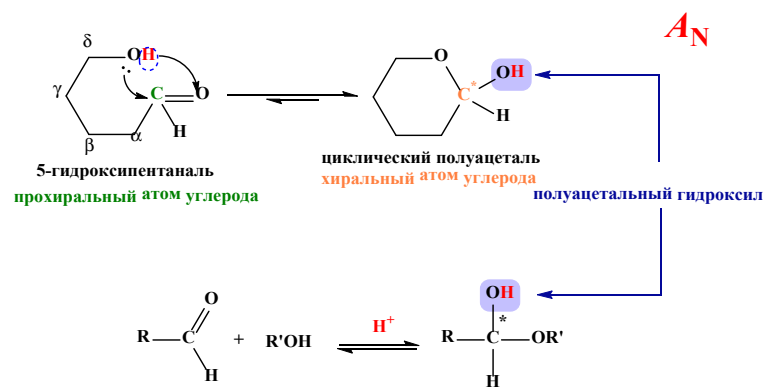


Рис. 15. Схема образования полуацетала

Условием внутримолекулярного взаимодействия является достаточная удаленность групп друг от друга. В соответствии с теорией напряжения Байера наиболее выгодно взаимодействие, приводящее к образованию пяти- или шестиатомных циклов, поэтому активная оксогруппа и реагирующая гидроксигруппа должны быть разделены тремя или четырьмя атомами углерода. Участвующий в реакции sp^2 -гибридизованный атом углерода становится асимметрическим (sp^3 -гибридизован, четыре разных заместителя). Таким образом, в результате ацетализации оксогруппы появляется новый хиральный центр, и образуется два оптических стереоизомера.

Рассмотрим варианты изображения формул таутомерных форм моносахаридов. Открытые формы, как правило, изображают с помощью проекционных формул Фишера. Для изображения циклических форм моносахаридов первоначально использовались проекционные формулы Колли – Толленса, однако они громоздки и неудобны и не дают представления об истинной форме цикла. Циклическое строение моносахаридов удобнее изображать с помощью перспективных формул Хобуорса, в которых пяти- и шестиатомные циклы изображают плоскими без указания атомов углерода (рис. 16).

Для написания формулы Хоурса необходимо использовать следующие правила:

- для шестиатомных (пиранозных) циклов атом кислорода пишется в правом дальнем углу, для пятиатомных (фуранозных) циклов – в дальнем углу (рис. 17);
- все атомы, находящиеся в формуле Колли – Толленса справа, располагаются под плоскостью, а слева – над плоскостью;
- группы атомов, не вошедшие в цикл ($-CH_2OH$ и $-CHON-CH_2OH$), для D-ряда пишутся над плоскостью. Исключение составляют группы $-CHON-$



Рис. 16. Изображение глюкозы в виде формулы Фишера, Колли – Толленса и Хоурса

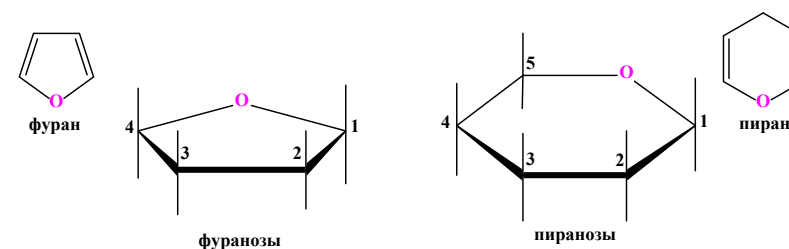


Рис. 17. Изображение фуранозного и пиранозного циклов в виде формул Хоурса

CH_2OH в молекулах $\alpha(\beta)$ -D-галактофураноз. Они изображаются под циклом, так как конфигурация атома C-4, замыкающего цикл в галактозе, отличается от конфигурации атома C-4 в других моносахаридах.

Рассмотрим схемы образования пиранозных и фуранозных циклов при взаимодействии альдегидной группы D-глюкозы с OH-группой при C-4 и C-5, соответственно (рис. 18).

В случае D-глюкопиранозы возможно образование двух изомеров, в которых эти гидроксильные группы располагаются над и под плоскостью цикла (рис. 19). Аналогичная ситуация возникает в случае изомеров D-глюкофуранозы. Стереοизомеры, находящиеся в циклической пиранозной или фуранозной форме и отличающиеся конфигурацией полуацетального атома углерода (аномерного центра), называются **аномерами**.

Для обозначения конфигурации аномерного центра используют α, β -номенклатуру. У α -аномера конфигурация аномерного центра одинакова с конфигурацией «концевого» хирального центра, определяющего принадлежность к D- или L-ряду; у β -аномера – противоположна.

Ранее было упомянуто, что единственным отличием физических свойств энантиомеров является оптическая активность. Рассмотрим это более

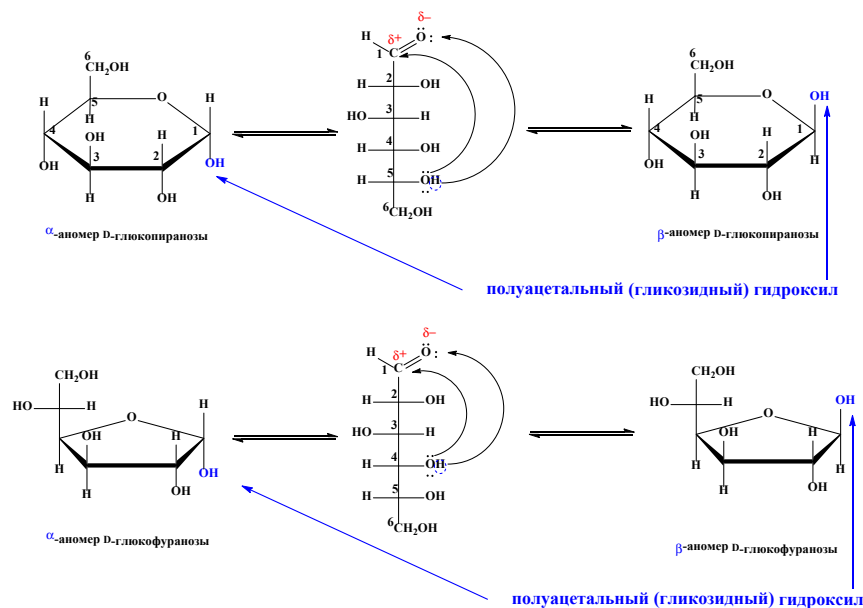


Рис. 18. Схема образования пиранозных и фуранозных форм D-глюкозы

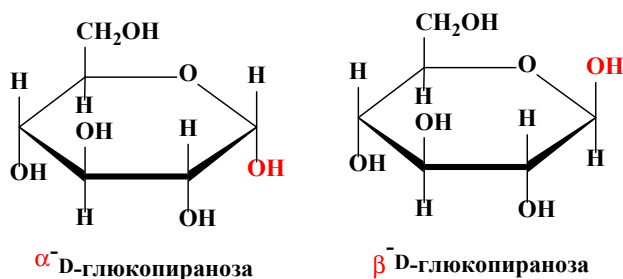


Рис. 19. Формулы Хоуорса аномеров D-глюкопиранозы

подробно. **Оптическая активность** – способность среды (кристаллов, растворов, паров вещества) вызывать вращение плоскости поляризации проходящего через нее света.

На рис. 20 представлена схема, отражающая принцип действия поляриметра – оптического прибора, предназначенного для измерения угла вращения плоскости поляризации света, вызванного оптической активностью прозрачных сред.

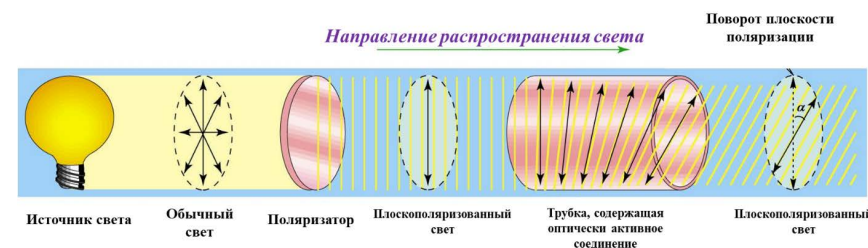


Рис. 20. Принцип действия поляриметра

Испускаемый от источника луч рассеянного света проходит через поляризатор и превращается в плоскополяризованный. Этот луч отличается от естественного тем, что колебания векторов электромагнитного поля проходят в одной плоскости, называемой плоскостью поляризации. Плоскополяризованный луч получается при сложении левого и правого циркулярнополяризованных лучей. Возникновение оптической активности у хирального соединения объясняется тем, что скорость распространения левого и правого циркулярнополяризованных компонентов плоскополяризованного света в оптически активной (хиральной) среде различны. В результате на выходе из оптически активной среды плоскость поляризации света будет отклонена на угол α . Оптически активные вещества вращают плоскость поляризации света (т.е. отклоняют ее от вертикали) на определенный угол α либо по часовой стрелке (**правовращающие вещества**), либо против часовой стрелки (**левовращающие вещества**).

Энантиомеры, являясь оптическими антиподами, вращают луч света на один и тот же угол, но в разные стороны, поэтому **рацемат** (эквимольная смесь двух энантиомеров) оптически неактивен. Физико-химическое явление изменения во времени угла вращения плоскости поляризации света свежеприготовленными растворами некоторых углеводов за счет установления равновесия между изомерами называется **мутаротацией**. В кристаллическом состоянии моносахариды существуют в виде одной из циклических форм, а при растворении происходят таутомерные превращения. Так, например, в свежеприготовленном водном растворе глюкозы наблюдается уменьшение угла оптического вращения с $+112,2^\circ$ до установления постоянного значения $+52,5^\circ$. Химической основой этого процесса является оксо-гидрокси- (кольчато-цепная, цикло-цепная) таутомерия.

Рассмотрим схему оксо-гидрокси-таутомерии D-глюкозы (рис. 21).

Цветом отмечены одни и те же атомы, находящиеся в разных формах. Как видно из этой схемы, в водных растворах происходит превращение циклических

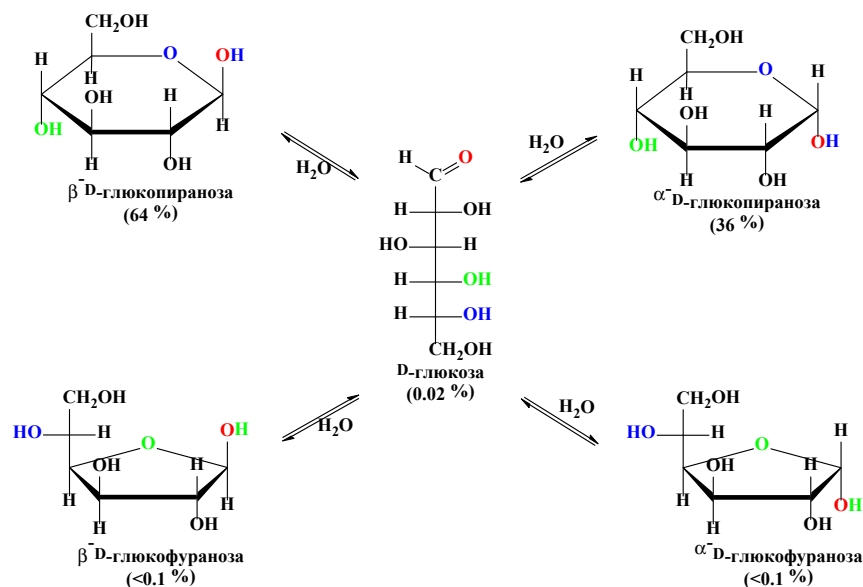


Рис. 21. Оксо-гидрокси-таутомерия D-глюкозы

форм друг в друга через открытую форму, и устанавливается динамическое равновесие между таутомерными формами. Взаимопревращение α - и β -аномеров через промежуточную открытую форму, изображенную формулой Фишера, называется **аномеризацией**. В водных растворах образуется смесь двух пиранозных циклических форм (α - и β -), двух фуранозных форм (α - и β -) и одной открытой формы (процентное содержание каждой из этих форм зависит от ее устойчивости). Фуранозные формы D-глюкозы содержатся в небольших количествах, β -D-глюкопираноза – наиболее устойчивая форма D-глюкозы (на ее долю приходится 64 %), а содержание α -D-глюкопиранозы в половину меньше.

Каждая из форм D-глюкозы при определенных условиях может участвовать в соответствующих реакциях, при этом по законам смещения химического равновесия будет происходить «пополнение» количества этой формы за счет уменьшения содержания других форм. Так, несмотря на незначительность содержания открытой (альдегидной) формы, глюкоза вступает в реакцию «серебряного зеркала» полностью, т. е. реакция протекает до тех пор, пока постепенно все циклические формы не превратятся в открытую.

Аналогичные таутомерные превращения происходят и с другими моносахаридами. Таким образом, оксо-гидрокси-таутомерия определяет многообразие химических свойств моносахаридов.

Как и в случае с D-глюкозой, в растворе кетозы D-фруктозы устанавливается динамическое равновесие между циклическими и открытой формой D-фруктозы (рис. 22).

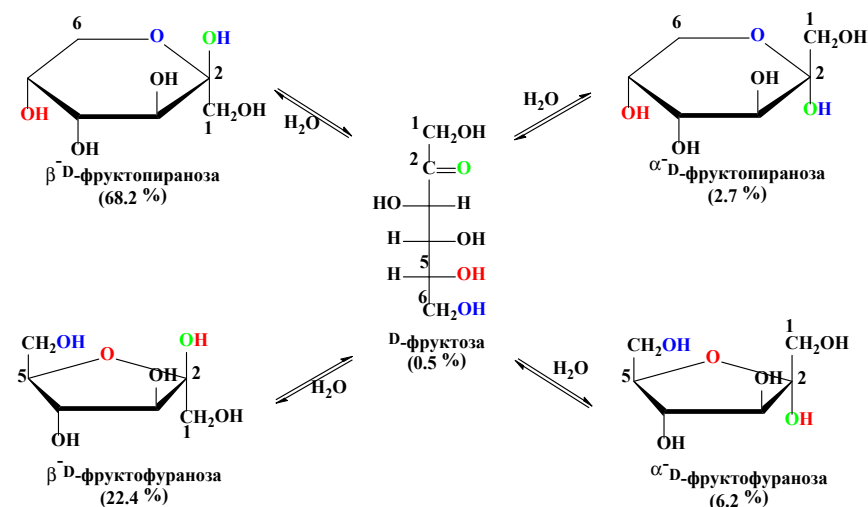


Рис. 22. Оксо-гидрокси-таутомерия D-фруктозы

Следует обратить внимание на следующие особенности:

1) несмотря на то, что кетоны менее активны в реакциях со спиртами, чем альдегиды, образование циклических полуацеталей становится возможным, так как оксогруппа в молекуле D-фруктозы активирована присутствием многочисленных электроноакцепторных гидроксильных групп;

2) количественное содержание каждой таутомерной формы в равновесной смеси D-фруктозы отличается от содержания соответствующих форм в таутомерной смеси D-глюкозы.

1.3.3. Конформационная изомерия

Конформационные изомеры (конформеры) – это пространственные изомеры, постоянно переходящие друг в друга в результате поворота заместителей вокруг σ -связей и других внутримолекулярных движений, проходящих без разрыва химических связей. Примеры конформационной изомерии циклических форм моносахаридов показаны на рис. 23 и 24. Фуранозные циклы почти плоские, некоторое отклонение геометрического угла от тетраэдрического приводит к «выгибанию» фуранозного цикла с образованием боль-

шого количества конформаций типа «конверт». Конформация фуранозных циклов важна для нуклеиновых кислот, в состав молекул которых входят остатки β -D-рибофуранозы и 2-дезоксид- β -D-рибофуранозы. Наиболее выгодной конформацией фуранозного цикла для ДНК-нуклеотидов является C-2'-эндо-конформация, в то время как в РНК-нуклеотидах чаще встречается C-3'-эндо-конформация (рис. 23).

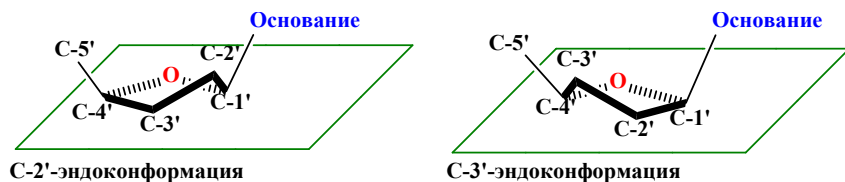
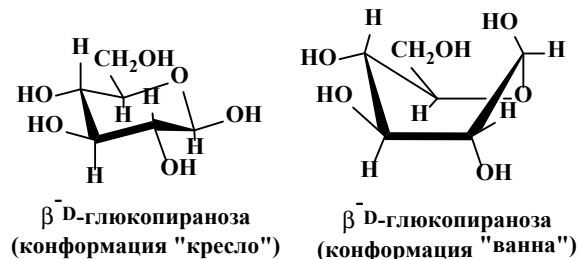


Рис. 23. Конформация фуранозных циклов

Для пиранозных циклов наиболее устойчивой конформацией является конформация типа «кресло», в которой объемные заместители находятся в более выгодном экваториальном положении, по сравнению с менее выгодной конформацией типа «ванна» (рис. 24).



Энергия "кресла" < Энергия "ванны"

Рис. 24. Конформация пиранозных циклов

Напомним, что заместители, находящиеся в экваториальном положении, направлены от цикла и образуют с осью симметрии угол $109^\circ 28'$. В случае аксиального положения связей между циклом и заместителями они параллельны оси симметрии молекулы (рис. 25).

В смеси аномеров преобладает тот, который характеризуется большей термодинамической устойчивостью. У β -аномера D-глюкопиранозы все заместители находятся в наиболее выгодном экваториальном положении, в связи с чем он преобладает в смеси таутомеров D-глюкозы.

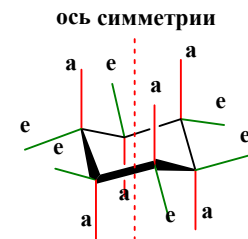


Рис. 25. Расположение: а – аксиальных; е – экваториальных заместителей

1.4. Химические свойства моносахаридов

Рассмотрим реакционные центры в молекулах моносахаридов с учетом возможности их существования в различных таутомерных (в циклических и открытой) формах (рис. 26).

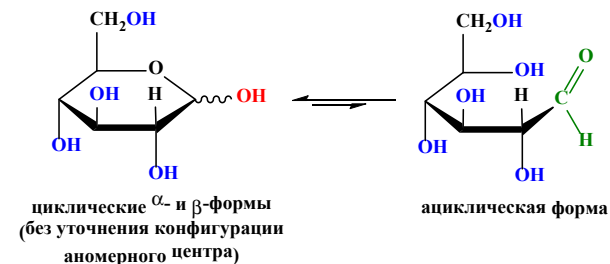


Рис. 26. Основные реакционные центры молекул моносахаридов

В молекулах моносахаридов присутствуют следующие реакционные центры:

- 1) высокореакционноспособная полуацетальная ОН-группа, определяющая возможность протекания реакции образования гликозидов;
- 2) спиртовые гидроксильные группы, для которых характерны реакции ацилирования и алкилирования по всем ОН-группам;
- 3) карбонильная (оксо-) группа ациклической формы, подвергающаяся реакциям окисления, восстановления и нуклеофильного присоединения, а также участвующая в процессе эпимеризации.

1.4.1. Реакции с участием полуацетальной гидроксильной группы

Наиболее важная из реакций с участием полуацетальной гидроксильной группы – образование О- и N-гликозидов в результате взаимодействия со спиртами и аминами (рис. 27). Другие ОН-группы (спиртовые) в этих реакциях не участвуют.

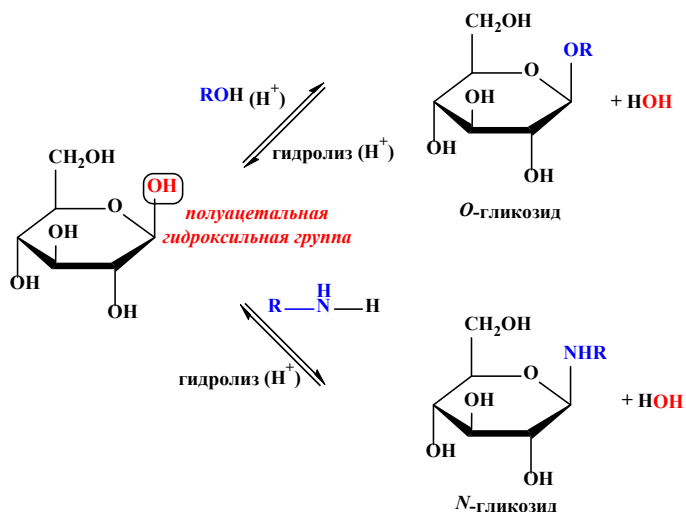


Рис. 27. Реакции полуацетального гидроксила молекул моносахаридов (образование гликозидов)

Схема реакции образования О-гликозидов представлена на примере взаимодействия α -D-глюкопиранозы с метанолом (рис. 28).

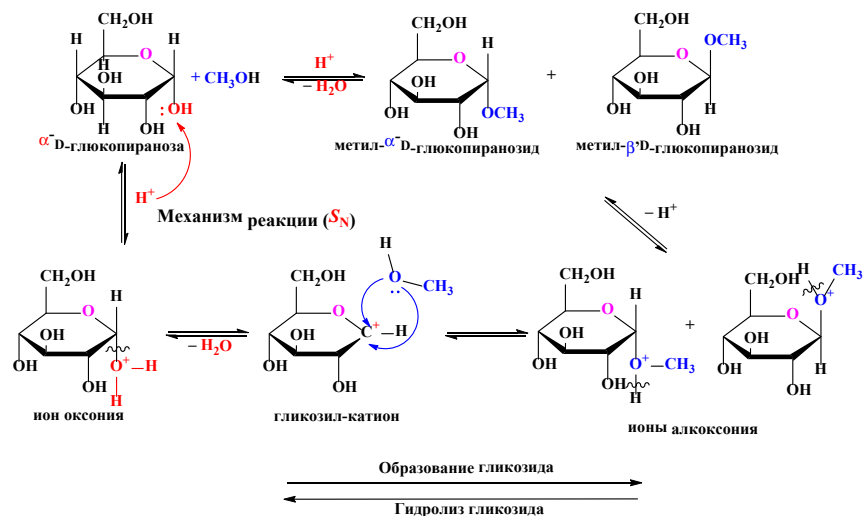


Рис. 28. Схема реакции образования О-гликозидов на примере взаимодействия α -D-глюкопиранозы с метанолом

Замещение полуацетальной ОН-группы на алкоксигруппу (–OR) происходит в присутствии каталитических количеств катионов H⁺ по механизму нуклеофильного замещения и включает следующие стадии.

1. Присоединение протона к кислороду полуацетальной ОН-группы.
2. Элиминирование молекулы воды, приводящее к образованию плоского участка молекулы за счет sp²-гибридизации атома углерода в составе карбокатиона.
3. Нуклеофильная атака образовавшегося карбокатиона молекулой спирта. Атака молекулой спирта равноценно возможна как с одной, так и с другой стороны плоскости. Этим обусловлено образование двух типов ионов алкоксона.
4. Возврат катализатора – отщепление катиона H⁺.

В результате равновероятности нуклеофильной атаки продуктами данной реакции являются два аномерных О-алкилгликозидов. Другая особенность этой реакции – обратимость. Обратная реакция представляет собой реакцию кислотного гидролиза образовавшихся О-гликозидов.

Кроме О-гликозидов существуют N-, S- и C-гликозиды. Они образуются в результате замещения гликозидного (полуацетального) гидроксила в циклической форме моносахарида на соответствующий остаток нуклеофила, содержащего ОН-, NH-, SH- или СН-группы, например спирты, тиолы, амины, аминокислоты, моносахариды и др. (рис. 29).

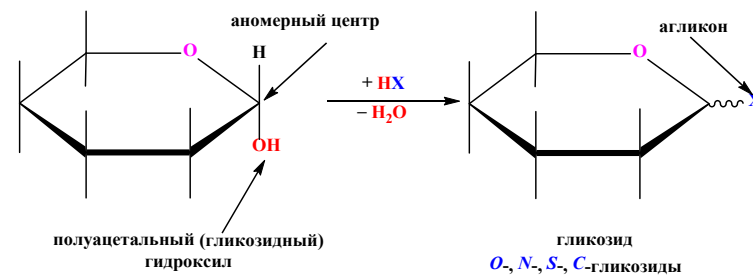


Рис. 29. Реакция образования гликозидов

Входящий заместитель, т. е. неуглеводная часть гликозида, называется агликоном. В приведенных примерах агликонами являются этокси- (OC₂H₅) и N,N-диэтиламиногруппа N(C₂H₅)₂, соответственно (рис. 30).

Очевидно, что название класса гликозидов зависит от природы соединительного атома, формирующего связь с агликоном, например О-, N-, S- или C-гликозиды. Необходимо отметить, что растворы гликозидов не мулотируют.

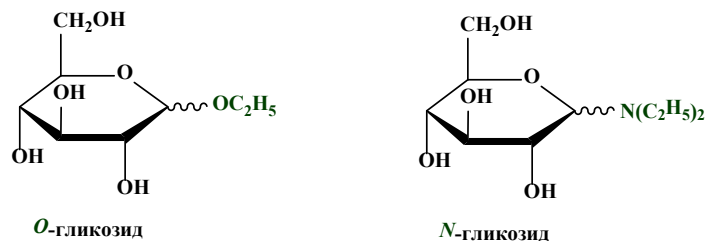


Рис. 30. Примеры O- и N-гликозидов

1.4.2. Реакции по всем гидроксильным группам

К реакциям, протекающими по всем OH-группам, относятся реакции алкилирования (образование простых эфиров) и ацилирования (образование сложных эфиров) (рис. 31).

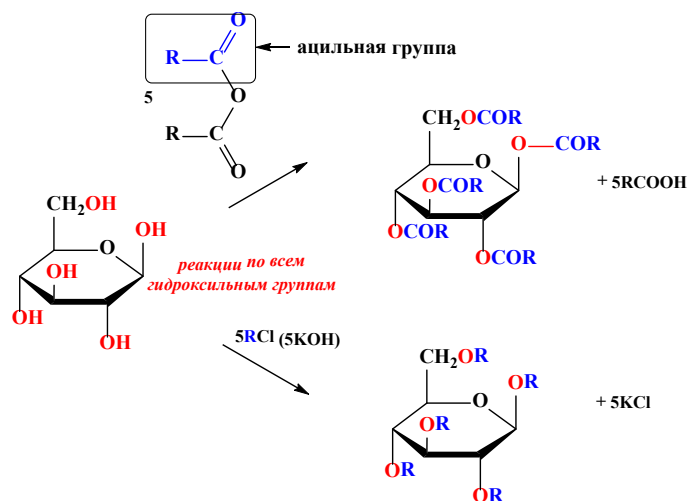


Рис. 31. Реакции моносахаридов по всем гидроксильным группам

В результате реакции алкилирования происходит замещение атомов водорода в OH-группах на алкильный радикал при взаимодействии с алкилгалогенидами в щелочной среде. Эта реакция также протекает по механизму нуклеофильного замещения (SN, от англ. substitution nucleophilic). Причиной того, что реакция алкилирования протекает по всем гидроксильным группам, является активация гидроксильных групп щелочью с образованием высококорреакционноспособных анионов R-O⁻, которые далее взаимодействуют с

алкилгалогенидом, например с иодометаном, с образованием активированного комплекса, из которого происходит элиминирование уходящей группы I⁻ — более слабого нуклеофила (рис. 32).

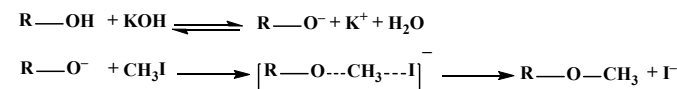


Рис. 32. Схема реакции алкилирования, протекающей по механизму SN

Существенно, что замещению подвергаются атомы водорода в OH-группах любой природы (и полуацетальной, и спиртовых), однако, алкоксильные группы в продукте алкилирования резко различаются по химическим свойствам.

При замещении атомов водорода в спиртовых группах формируются простые эфирные связи, устойчивые к гидролизу, а при замещении атома водорода в полуацетальной OH-группе образуется O-гликозидная связь, способная гидролизоваться в кислой среде (рис. 33).

Кроме замещения атомов водорода в OH-группах на алкильный радикал

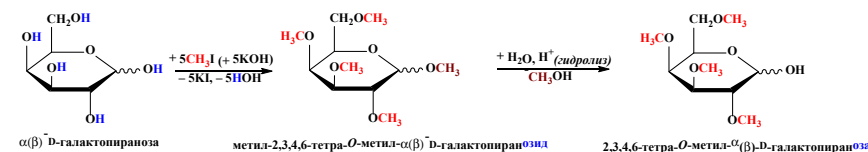


Рис. 33. Реакция алкилирования моносахаридов с последующим кислотным гидролизом

возможно их замещение на ацильную группу, которое происходит при взаимодействии моносахаридов с ангидридами карбоновых кислот по механизму нуклеофильного замещения с образованием сложного эфира. Например, при взаимодействии с уксусным ангидридом получают ацетильные производные моносахаридов с преимущественным образованием α-аномера за счет отталкивания объемной ацетильной группы и атома кислорода, замыкающего цикл.

Ниже приведены схемы реакций образования и гидролиза 1,2,3,4,6-пента-O-ацетил-α-D-глюкопиранозы (рис. 34).

Важной особенностью является то, что в продукте замещения атома водорода на ацетил в полуацетальной гидроксильной группе гидролизу могут подвергаться обе связи при атоме кислорода. Одна из этих связей, обозначенная синим цветом, имеет гликозидную природу, она подвергается гидролизу только в кислой среде. Вторая связь является сложноэфирной, она, как и все остальные сложноэфирные связи, обозначена красным цветом. Как

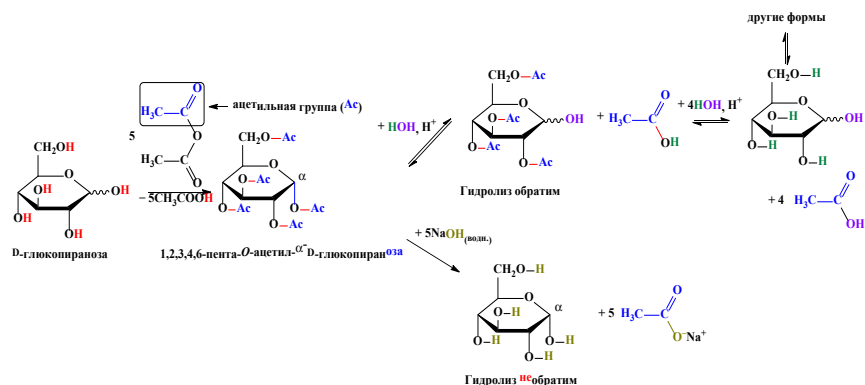


Рис. 34. Реакции образования и гидролиза 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-α-D-глюкопиранозы в кислой и щелочной средах

известно, эти связи могут гидролизироваться и в кислой, и в щелочной средах. При гидролизе 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-α-D-глюкопиранозы в кислой среде первой будет образовываться полуацетальная ОН-группа, а потом все спиртовые, так как в кислой среде гликозидные связи гидролизуются легче, чем сложноэфирные. При гидролизе в щелочной среде будут гидролизироваться связи одинаковой природы (а именно сложноэфирные) с равной скоростью. Пример гидролиза сложноэфирных связей показан на схеме: на первой стадии происходит присоединение гидроксид-аниона к атому углерода с частичным положительным зарядом с образованием нестабильного тетраэдрического интермедиата, который стабилизируется за счет отщепления молекулы спирта (рис. 35).

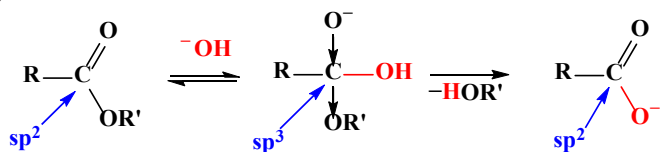


Рис. 35. Схема гидролиза сложноэфирной связи в щелочной среде

1.4.3. Реакции открытых форм моносахаридов

К свойствам открытых форм моносахаридов относятся реакции мягкого и жесткого окисления в кислой среде, реакция окисления в щелочной среде, реакция нуклеофильного присоединения, реакция эимеризации, а также реакция восстановления, протекающие с участием альдегидной группы (рис. 36).

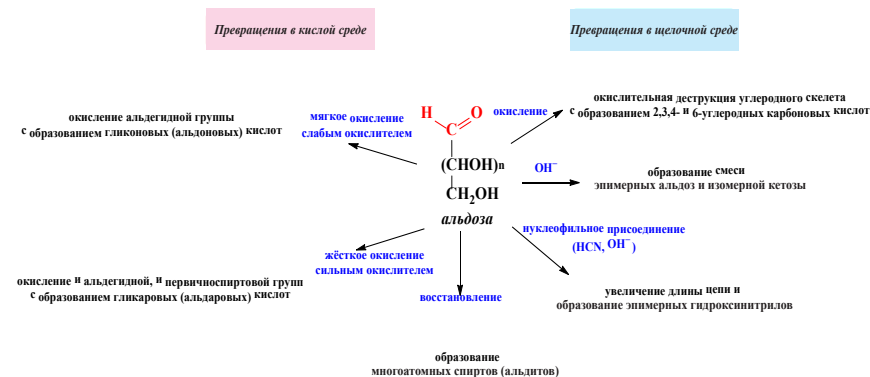


Рис. 36. Реакции оксогруппы открытых форм моносахаридов

В кислой среде окисление происходит количественно и в зависимости от силы окислителя протекает либо «мягкое», либо «жесткое» окисление (рис. 37).

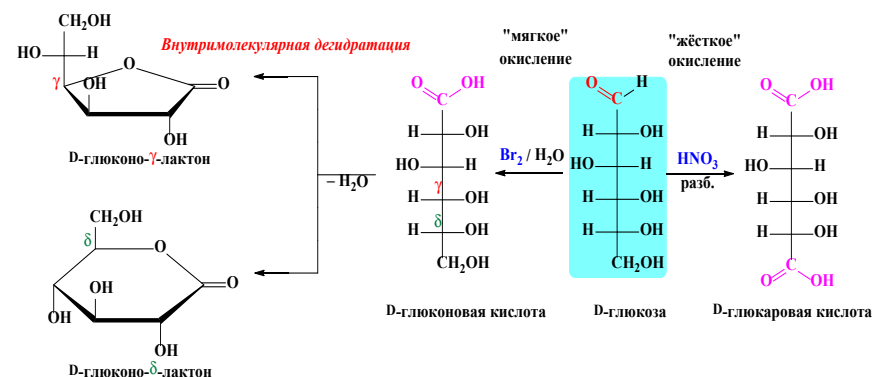


Рис. 37. Схемы реакций «мягкого» и «жесткого» окисления моносахаридов

Азотная кислота, являясь сильным окислителем, способна окислить не только альдегидную, но первичноспиртовую группу –CH₂ОН. В результате «жесткого» окисления D-глюкозы образуется двухосновная D-глюкаровая кислота, относящаяся к классу гликаровых (альдаровых) кислот.

Бромная вода, являясь слабым окислителем, окисляет только альдегидную группу. В результате «мягкого» окисления D-глюкозы образуется одноосновная D-глюконовая кислота, относящаяся к классу гликоновых (альдоновых) кислот. Гликоновые кислоты при внутримолекулярной дегидратации могут подвергаться циклизации с образованием γ- и δ-лактонов, относящихся к классу циклических сложных эфиров.

Окисление в щелочной среде сопровождается деструкцией углеродного скелета и приводит к образованию смеси кислот различной природы с разным содержанием атомов углерода. Реакция «серебряного зеркала» (окисление альдоз с помощью реактива Толленса (раствора гидроксида диамминсеребра(I)), а также реакции окисления с помощью реактива Бенедикта (смеси водных растворов сульфата меди(II), карбоната и цитрата натрия) или реактива Фелинга (смеси растворов тартрата-натрия-калия и сульфата меди) протекают не количественно, но с образованием характерных осадков, поэтому эти реакции используются для качественного анализа альдоз (рис. 38).

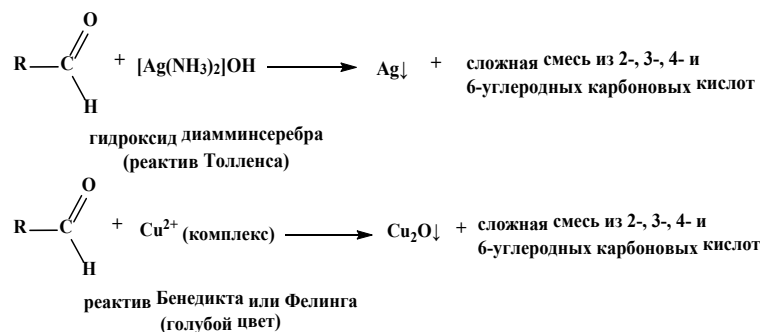


Рис. 38. Реакции окисления в щелочной среде с реактивом Толленса и реактивом Бенедикта или Фелинга

Альдегидная группа обладает высокой реакционной способностью, легко присоединяет водород в реакциях восстановления.

При этом образуются многоатомные спирты класса альдитов (рис. 39), например, глюцит (сорбит) – продукт восстановления глюкозы, маннит – продукт восстановления маннозы, дульцит – продукт восстановления галактозы, ксилит – продукт восстановления ксилозы, широко используемые в качестве сахарозаменителей.

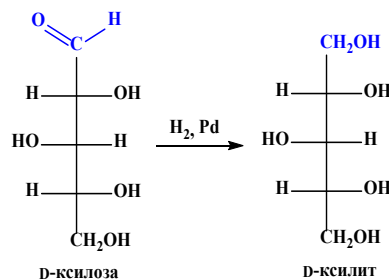


Рис. 39. Реакция восстановления альдегидной группы моносахаридов на примере D-ксилозы

Восстанавливаться может также и оксогруппа кетонного характера. При восстановлении кетоз атом углерода оксогруппы становится новым хиральным центром, в результате чего образуется смесь эпимеров – изомерных альдитов. Например, при восстановлении D-фруктозы образуется смесь D-глюцита и D-маннита (рис. 40).

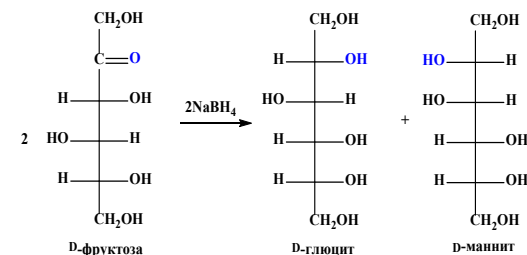


Рис. 40. Реакция восстановления кетогруппы моносахаридов на примере D-фруктозы

Смесь эпимеров может образоваться также в щелочном растворе моносахарида как результат прототропной keto-ендиольной таутомерии. Указанная разновидность изомеризации, приводящая к изменению конфигурации одного из хиральных центров молекулы на противоположный, называется эпимеризацией. Эпимеризация может происходить самопроизвольно или под влиянием катализаторов: щелочей и ферментов (эпимераз). Данный процесс представляет совокупность нескольких реакций. Эти превращения показаны на примере D-глюкозы (рис. 41–44).

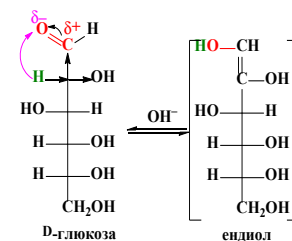


Рис. 41. Первая стадия эпимеризации моносахаридов – образование ендиола

На первой стадии данной реакции происходит образование ендиола в результате того, что атом углерода C-2 окружен двумя электроноакцепторными группами (альдегидной и гидроксильной). В связи с этим атом водорода, связанный с атомом углерода C-2, приобретает подвижность, дополнительно усиливающуюся в щелочной среде. Уходя от C-2, этот атом водорода перемещается к ближайшему основному центру – кислороду альдегидной группы.

Одновременно происходит перестройка электронной плотности, приводящая к перемещению двойной связи и образованию эндиольного фрагмента плоского строения.

В эндиоле две OH-группы расположены при одной двойной связи, поэтому происходит дестабилизация молекулы. На второй стадии реакции происходит стабилизация эндиольной формы, которая может протекать по двум путям. Первый путь реализуется за счет обратной миграции протона к атому C-2 (рис. 42). При этом атака плоского фрагмента молекулы, включающего атом C-2, возможна над и под плоскостью (рис. 43). В зависимости от этого может происходить образование двух эпимерных альдоз: D-глюкозы и D-маннозы.

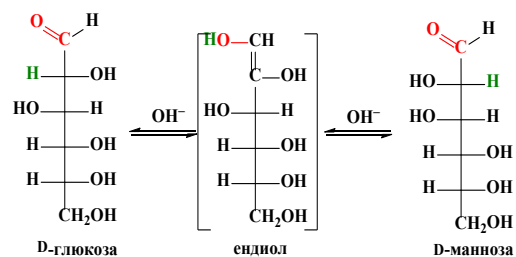


Рис. 42. Путь стабилизации эндиола посредством образования двух эпимеров

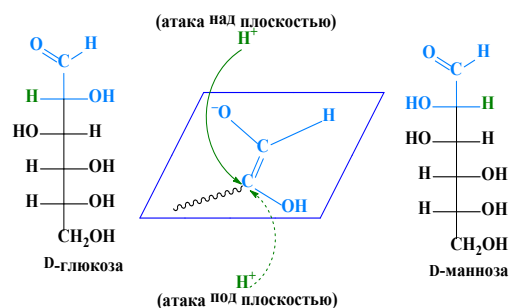


Рис. 43. Пути атаки плоского фрагмента эндиола

Другой путь стабилизации молекулы – перемещение атома водорода гидроксильной группы при C-2 к атому углерода C-1. Этот путь ведет к образованию соответствующей кетозы (D-фруктозы, рис. 44). Таким образом, в результате эпимеризации водный раствор D-глюкозы после добавления к нему известковой воды через пять суток имеет следующий состав: D-глюкоза (63,5 %), D-манноза (2,5 %) и D-фруктоза (31 %).

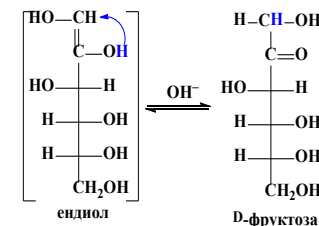


Рис. 44. Путь стабилизации эндиола посредством образования кетоформы

1.4.4. Дегидратация моносахаридов

Моносахариды устойчивы к действию разбавленных растворов неорганических кислот, что позволяет количественно выделять их путем кислотного гидролиза олиго- и полисахаридов, но в концентрированных растворах кислот при нагревании моносахариды подвергаются дегидратации. В результате отщепления трех молекул воды альдопентозы образуют фурфурол, а альдо- и кетогексозы – 5-гидроксиметилфурфурол (рис. 45).

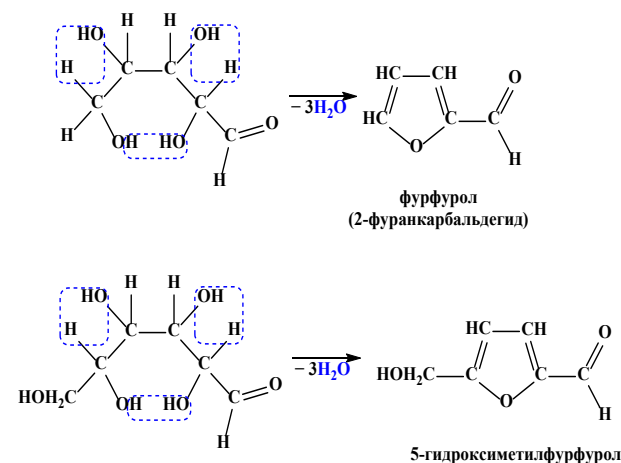


Рис. 45. Реакция дегидратации альдопентоз и альдогексоз

Фурфурол дает красное окрашивание с анилином (качественная реакция на пентозы), а 5-гидроксиметилфурфурол – красное окрашивание с резорцином (качественная реакция на гексозы). Качественные реакции применяются в количественном анализе, а также в хроматографии для обнаружения моносахаридов.

1.5. Моносахариды в биологии и медицине

Участие моносахаридов на примере глюкозы в патологических состояниях человеческого организма показано на рис. 46.

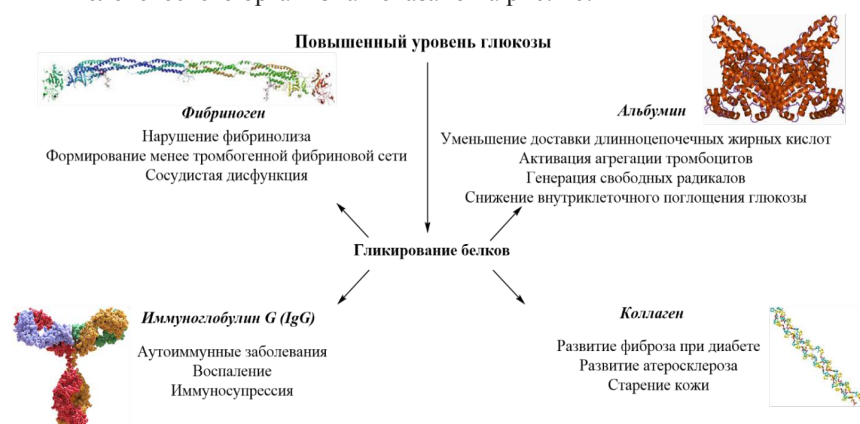


Рис. 46. Последствия гликирования белков при гипергликемии

У здорового человека концентрация глюкозы составляет 3,9–7,1 ммоль/л. Повышенный уровень глюкозы в крови (гипергликемия) приводит к спонтанному гликированию белков без участия ферментов (ферментативный процесс называется гликозилированием). Гликированию подвергаются такие белки, как альбумин, коллаген, иммуноглобулины класса G и фибриноген. Данный процесс приводит к различным патологическим состояниям, а именно осложнениям сахарного диабета, аутоиммунным заболеваниям, атеросклерозу, воспалению и т. д. Реакция гликирования белков известна как реакция Майяра (рис. 47).

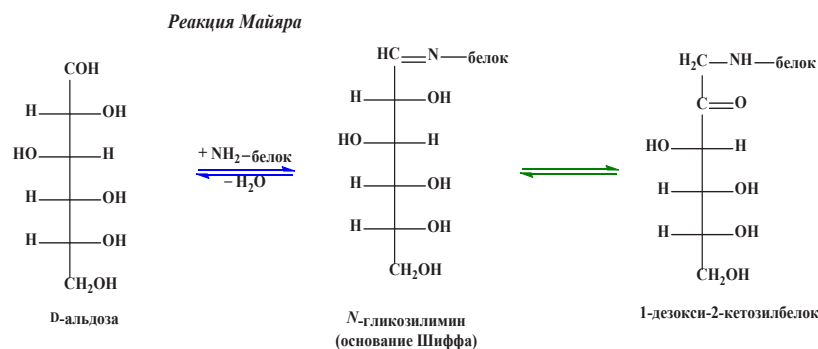


Рис. 47. Реакция гликирования белков на примере D-альдоз

В результате данного процесса происходит взаимодействие ε-аминогруппы лизина, входящего в состав белка, с оксогруппой альдозы с образованием основания Шиффа (N-замещенного имина) по механизму нуклеофильного присоединения (рис. 48).

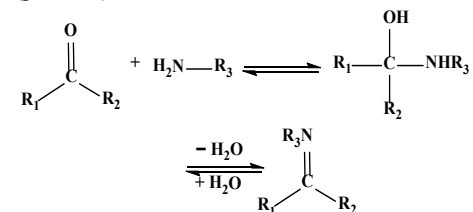


Рис. 48. Реакция получения оснований Шиффа

Далее происходит перегруппировка вследствие миграции протона от более электроотрицательного атома кислорода к менее электроотрицательному азоту (перегруппировка Амадори, рис. 49). В итоге гликирование приводит к нарушению функциональной активности белков.

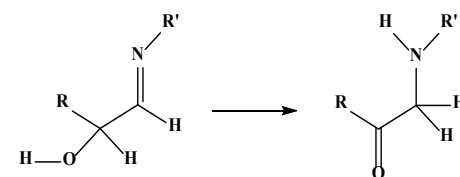


Рис. 49. Перегруппировка Амадори

1.5.1. Применение углеводов для визуализации тканей

Одним из самых современных методов исследования внутренних органов человека является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – радионуклидный томографический метод, основанный на регистрации пары гамма-квантов (γ), возникающих при аннигиляции позитронов с электронами. Позитроны возникают при бета-распаде радионуклида, входящего в состав радиофармпрепарата, вводимого в организм перед исследованием.

Фактически радиофармпрепараты, меченые радионуклидами (^{18}F , ^{11}C , ^{68}Ga , ^{13}N , ^{82}Rb , ^{123}I), по своему поведению в организме ничем не отличаются от своих естественных аналогов.

Изготовление радиофармацевтических препаратов (РФП) является высокотехнологичным процессом, объединяющим в себе специфику как фармацевтического, так и радионуклидного производства. Для получе-



Рис. 50. Циклотрон General Electric PETtrace 880, установленный в ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А. М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург)

ния коротко живущих позитрон-излучающих радионуклидов необходимо специальное оборудование, главными составляющими которого являются циклотронный комплекс и радиохимическая лаборатория. Циклотрон – это резонансный циклический ускоритель нерелятивистских тяжелых заряженных частиц (протонов, ионов), с помощью которого облучают (бомбардируют) вещество-мишень для наработки требуемых нуклидов. Радиохимическая лаборатория, предназначенная для производства РФП представлена на рис. 50.

Основным радиофармпрепаратом в онкологической практике для позитронной эмиссионной томографии на сегодняшний день остается ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ, рис. 51).

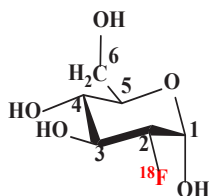


Рис. 51. Структурная формула ^{18}F -ФДГ

Еще в конце 50-х годов XX века было показано, что гидроксильная группа при втором атоме углерода молекулы глюкозы не является необходимой для фосфорилирования гексокиназой (рис. 52).

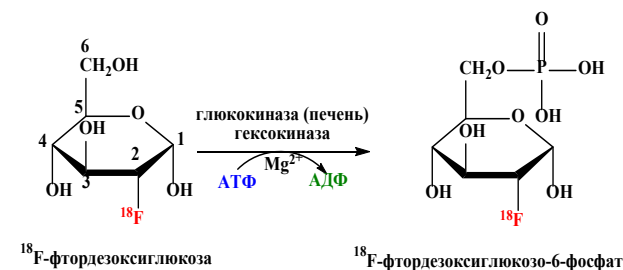


Рис. 52. Реакция фосфорилирования ^{18}F -ФДГ

В ^{18}F -ФДГ эта гидроксильная группа заменена на атом фтора. В связи с этим ^{18}F -ФДГ полностью повторяет начальный участок метаболического пути глюкозы.

^{18}F является идеальным радионуклидом для создания радиофармацевтических препаратов по следующим причинам:

1) атом фтора обладает высокой реакционной способностью, являющейся результатом большого сродства к электрону, вследствие малого радиуса атома, максимальной электроотрицательности среди элементов и размерам, сопоставимым с размерами атома водорода;

2) фтор может вступать в реакции нуклеофильного или электрофильного замещения с различными органическими и неорганическими веществами;

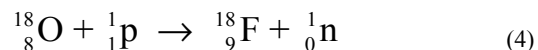
3) изотоп ^{18}F характеризуется низкой энергией позитронного излучения, что обеспечивает короткий пробег позитронов в тканях и положительно влияет на разрешение получаемого изображения (степень различимости деталей);

4) изотоп ^{18}F может быть получен на циклотронах в больших количествах и с высокой удельной радиоактивностью, определяющей количество элементарных радиоактивных распадов в единицу времени на единицу массы вещества;

5) использование изотопа ^{18}F в качестве радионуклида обеспечивает относительно высокий (20–70 %) выход активности при синтезе радиофармпрепаратов для позитронной эмиссионной томографии;

6) существенным преимуществом этого радионуклида является также достаточно большой (110 минут) период физического полураспада, что позволяет транспортировать меченые им РФП в Центры позитронно-эмиссионной томографии.

Фторид-анион $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ образуется в результате ядерной реакции (Ур. 4):



при облучении протонами молекул воды, обогащенной по стабильному изотопу кислорода-18 (^{18}O) в мишенном устройстве циклотрона. В результате попадания протона в атом ^{18}O происходит испускание нейтрона с образованием ^{18}F . Для выделения фторид-анионов из обогащенной воды применяют анионообменные колонки (аниониты).

Впервые синтез ^{18}F -ФДГ был осуществлен в 1977 году Т. Идо и А. Вульфом (рис. 53) на химическом факультете Брукхейвенской национальной лаборатории (США). Синтез проводили по реакции электрофильного присоединения газообразного фтора-18 ($^{18}\text{F}\text{-F}$ или $^{18}\text{F}_2$). Позднее в 1986 году группа специалистов во главе с К. Хамахером синтезировала ^{18}F -ФДГ по реакции нуклеофильного замещения трифлатной группы в молекуле 1,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-2-*O*-трифторметансульфонил- β -D-маннопиранозы (трифлата маннозы) фторид ионами $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ (в составе активированного комплекса $[\text{K}^+/\text{K}2.2.2]^{18}\text{F}^-$, рис. 54) с радиохимическим выходом около 50 %.

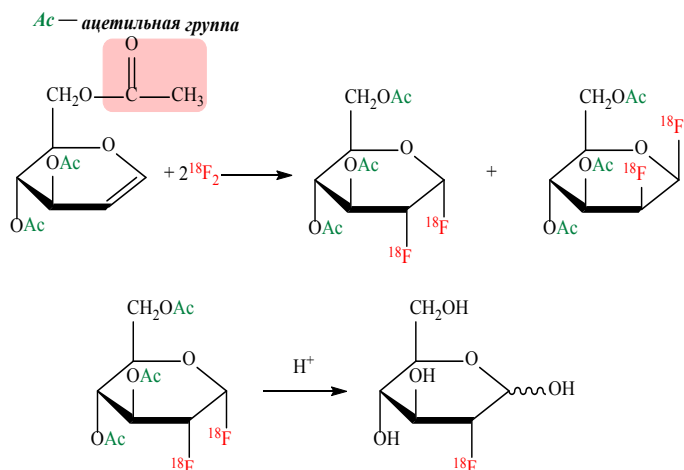


Рис. 53. Схема синтеза ^{18}F -ФДГ, предложенного Т. Идо и А. Вульфом

Эта реакция замещения проходит стереоспецифично с обращением конфигурации (рис. 55). Данный метод синтеза в несколько измененном виде применяется и сегодня.

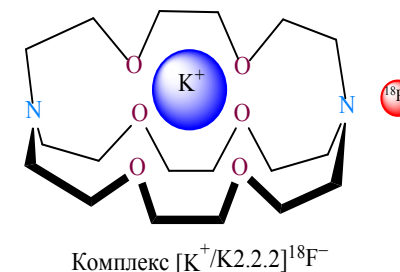


Рис. 54. Комплекс криптофика с ионом калия и противоионом фтора

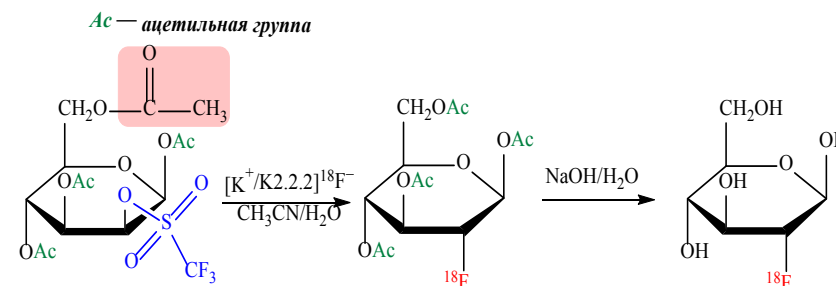


Рис. 55. Схема синтеза ^{18}F -ФДГ из трифлата маннозы (трифлатная группа выделена синим цветом)

В основе захвата ^{18}F -ФДГ злокачественными клетками лежит более интенсивный по сравнению с нормальными тканями, анаэробный гликолиз, при котором высвобождается меньшее количество энергии на моль утилизированной глюкозы, чем при аэробном. Учитывая тот факт, что для обеспечения своей жизнедеятельности злокачественной клетке постоянно требуется глюкоза, то гликолиз в этих атипичных клетках идет со скоростью, значительно превышающей возможности цикла Кребса, а образование пирувата превосходит его потребление. Для доставки в клетку необходимого повышенного количества глюкозы на клеточных мембранах злокачественных клеток дополнительно увеличивается число белков-переносчиков глюкозы (их обозначают как GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-5), а также увеличивается каталитическая активность гексокиназы — фермента, катализирующего реакцию фосфорилирования, то есть превращения введенной в организм ^{18}F -ФДГ в ^{18}F -ФДГ-6-фосфат (рис. 52, 56).

В отличие от глюкозо-6-фосфата, ^{18}F -ФДГ-фосфат не может далее метаболизироваться, поскольку гидроксильная группа заменена на атом ^{18}F и ^{18}F -ФДГ-фосфат оказывается в «метаболической ловушке», продолжая

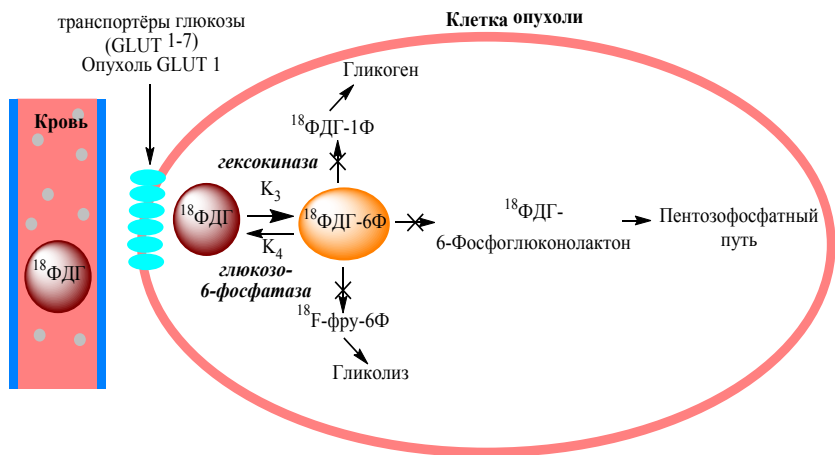


Рис. 56. Схема метаболизма ^{18}F -ФДГ в злокачественных клетках опухоли. Радиофарм-препарат ^{18}F -ФДГ под воздействием гексокиназы превращается в ^{18}F -ФДГ-6-фосфат

накапливаться в опухолевой клетке. В результате злокачественные опухоли и метастазы при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ визуализируются на фоне здоровых тканей как «горячие» очаги, а в доброкачественных новообразованиях, так же, как и неизменных тканях, повышенного накопления РФП не определяется. Для возможности определения точной локализации очагов накопления РФП позитронно-эмиссионную томографию сочетают с компьютерной томографией (КТ). Такая радиологическая семиотика является главным дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим надёжно разграничивать между собой злокачественные и доброкачественные новообразования (рис. 57).

Однако следует отметить, что для ряда новообразований (гепатоцеллюлярный рак, рак почки и предстательной железы, высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли, некоторые формы лимфом) так же, как и для доброкачественных неоплазий, характерен низкий захват ^{18}F -ФДГ. Это обстоятельство нередко обуславливает получение ложноотрицательных результатов при проведении ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -ФДГ. Эффективность ПЭТ/КТ в онкологической практике связана с тем, что этот метод позволяет определить стадию патологического процесса, его распространённость и оценить эффективность проводимого лечения.

Наряду с диагностикой онкологических заболеваний ^{18}F -ФДГ применяется также в кардиологии и психоневрологии. Известно, что головной мозг активно снабжается кровью и имеет интенсивный энергетический обмен. Несмотря на то, что мозг составляет около 2 % массы тела, в обычном состо-

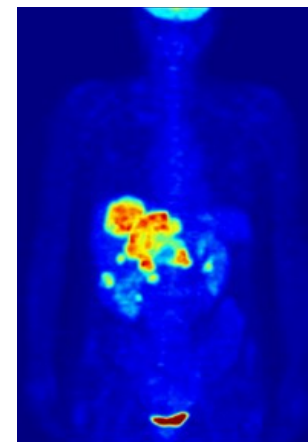


Рис. 57. ПЭТ-изображение тела человека после введения ^{18}F -ФДГ

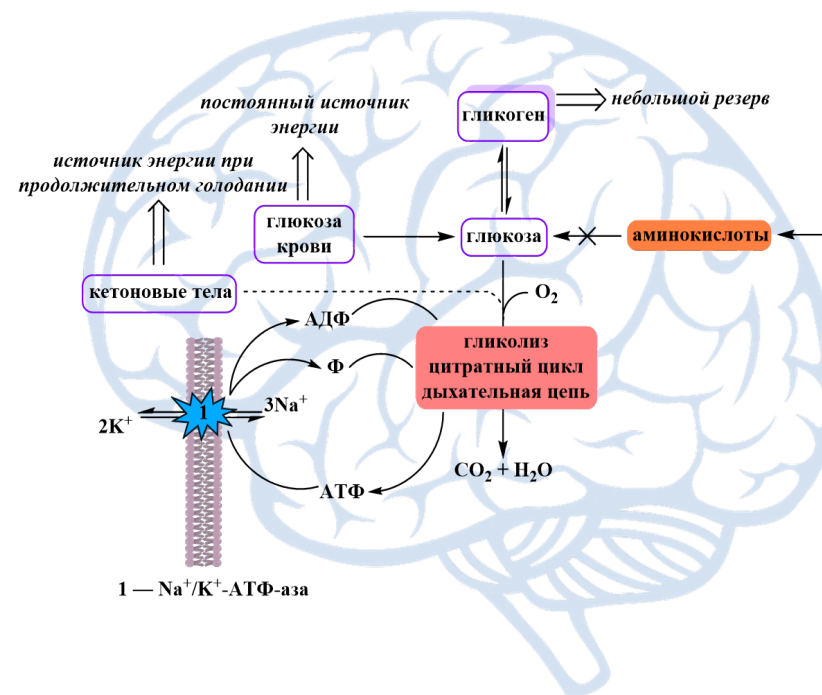


Рис. 58. Метаболизм энергосубстратов в головном мозге человека в норме

янии организма он утилизирует около 20 % поглощенного кислорода и 60 % глюкозы, которая полностью метаболизируется до CO_2 и H_2O . В клетках головного мозга практически единственным источником энергии, который должен поступать постоянно, является глюкоза. Достаточно сказать, что в нейронах более 95 % АТФ образуется в результате метаболизма глюкозы. Метаболизм глюкозы в норме представлен на рис. 58.

В связи с вышесказанным, ^{18}F -ФДГ является оптимальным РФП для оценки функционального состояния коры и базальных ядер, так как она отражает уровень потребления глюкозы нейронами. Применение ^{18}F -ФДГ у пациентов с заболеваниями ЦНС основано на высоком поглощении глюкозы нейронами головного мозга и относительно низком накоплении РФП в белом веществе в норме. При наличии нейродегенеративных изменений, обусловленных гибелью нейронов или снижением их функции, в области поражения формируется участок гипометаболизма, который отчетливо отображается на фоне неизмененных отделов коры.

II. ДИ- И ПОЛИСАХАРИДЫ

II.1. Классификация и основные функции дисахаридов

Знакомство с дисахаридами начнем с рассмотрения их физических свойств, строения и классификации. Дисахаридами – твердые, кристаллические вещества, от слегка белого до коричневатого цвета, хорошо растворимые в воде и представляющие собой сложные углеводы, молекулы которых при гидролизе распадаются на две молекулы моносахаридов. Молекулярная формула дисахаридов, как правило, $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$. С химической точки зрения дисахаридами – это О-гликозиды (полные ацетали), в которых агликоном является молекула другого моносахарида. В зависимости от строения молекулы и свойств дисахаридов их делят на две группы (рис. 59).

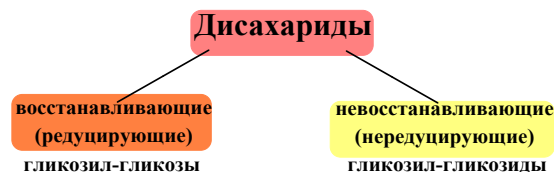


Рис. 59. Типы дисахаридов

Если одна полуацетальная гидроксильная группа остается свободной (гликозил-глюкозы), то такие дисахариды называются восстанавливающими (редуцирующими). Если же образование О-гликозидной связи осуществляется

посредством обеих полуацетальных гидроксильных групп моносахаридов (гликозил-гликозиды), то они называются невосстанавливающими (нередуцирующими).

К основным функциям дисахаридов относятся:

1) *энергетическая*. Сахароза и мальтоза служат источниками моносахаридов для организма человека, лактоза используется для диетического детского питания;

2) *структурная*. Целлобиоза имеет важное значение для жизнедеятельности растений, так как она является биозным фрагментом целлюлозы;

3) *транспортная*. У растений сахароза используется для транспортировки питательных веществ во флоэме, в то время как трегалоза применяется для переноса веществ в водорослях и грибах. Флоэма является проводящей тканью растений, осуществляющая транспорт продуктов фотосинтеза к частям растения, в которых он не происходит.

II.2. Основные представители дисахаридов

II.2.1. Восстанавливающие дисахариды

К восстанавливающим дисахаридам относятся: мальтоза (солодовый сахар), целлобиоза (целлоза), лактоза (молочный сахар) и другие гликозил-гликозы. Для восстанавливающих дисахаридов, так же как и для моносахаридов, характерна цикло-цепная (оксо-гидрокси) таутомерия (рис. 60–62), но в отличие от таутомерных превращений моносахаридов, в которых участвуют пять форм, в случае восстанавливающих дисахаридов равновесие устанавливается между тремя формами: одной открытой и двумя циклическими (α - и β -формами).

Молекула мальтозы состоит из двух остатков D-глюкопиранозы, которые соединены $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидной связью. Равновесие между таутомерными формами мальтозы представлено на рис. 60. Мальтоза является основным структурным компонентом крахмала и гликогена и используется для приготовления питательных сред в микробиологии.

Молекула целлобиозы, так же как и молекула мальтозы, состоит из двух остатков молекулы D-глюкопиранозы, но они связаны $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидной связью. Интересно отметить, что если мальтоза в человеческом организме расщепляется ферментом α -глюкозидазой (мальтазой), то целлобиоза расщепляется ферментом β -глюкозидазой (целлюлазой), отсутствующим в человеческом организме. Следовательно, целлобиоза и полисахарид целлюлоза не усваиваются организмом и не могут служить источником питания для человека, в то время как жвачные животные могут питаться целлюлозой растений благодаря присутствию в пищеварительном тракте этих животных

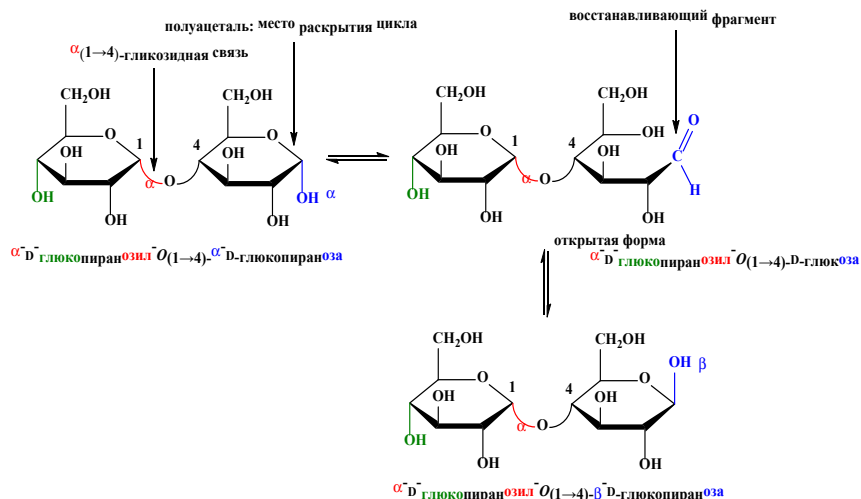


Рис. 60. Равновесие между открытой и циклическими формами мальтозы

бактерий, содержащих β -глюкозидазу. Представленная схема цикло-цепной (оксо-гидрокси-) таутомерии целлобиозы аналогична таковой для мальтозы, отличие состоит лишь в β -конфигурации O-гликозидной связи (рис. 61).

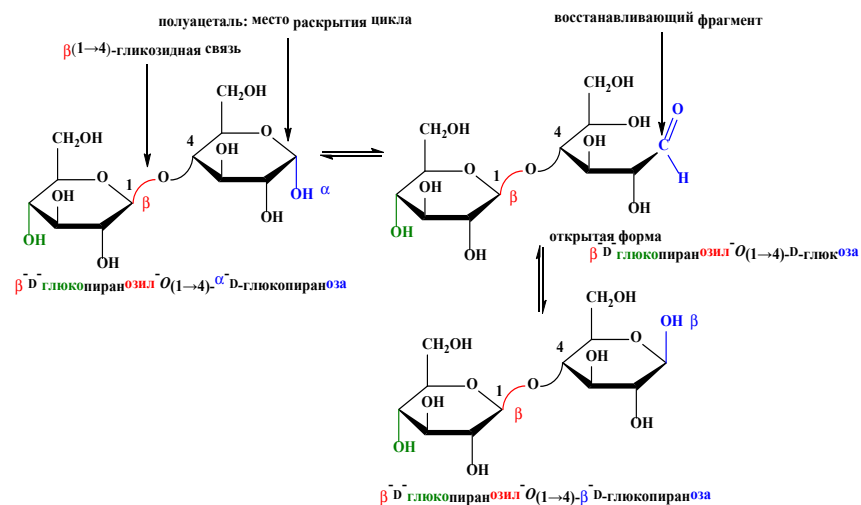


Рис. 61. Равновесие между открытой и циклическими формами целлобиозы

Еще один представитель восстанавливающих дисахаридов – лактоза (молочный сахар), являющаяся важнейшим углеводом молока (4–5 %). В фармацевтической промышленности лактоза используется для получения таблеток в качестве неактивного компонента, а также компонента порошков для ингаляции. В молекуле лактозы остатки молекул моносахаридов, так же как и в молекуле целлобиозы, соединены $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидной связью. Однако остатком моносахарида, образующего O-гликозидную связь, является не β -D-глюкопираноза, а β -D-галактопираноза. Схема таутомерных превращений лактозы включает в себя две циклические формы и одну открытую (рис. 62).

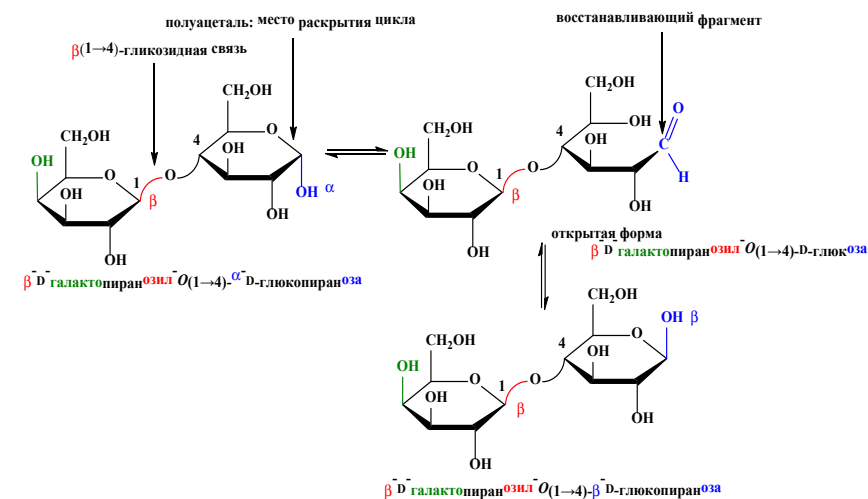


Рис. 62. Равновесие между открытой и циклическими формами лактозы

От конфигурации (α - или β -)O-гликозидной связи зависит как конформационное строение молекулы дисахарида, так и ее энергия. β -O-Гликозидная связь, которая реализуется в молекулах целлобиозы и лактозы, находится в наиболее энергетически выгодном экваториальном положении по сравнению с аксиальным положением α -O-гликозидной связи в молекуле мальтозы (рис. 63).

За счет повышенной энергии, дисахариды с α -O-гликозидной связью используются в резервных полисахаридах. Например, мальтоза является биозным фрагментом амилозы и амилопектина у растений и гликогена у животных. С другой стороны, молекулы с энергетически выгодной β -O-гликозидной связью выполняют структурную функцию. Так, целлобиоза является биозным фрагментом целлюлозы, входящей в состав растений. Кроме того, если биозные фрагменты, входящие в состав полисахаридов, соедине-

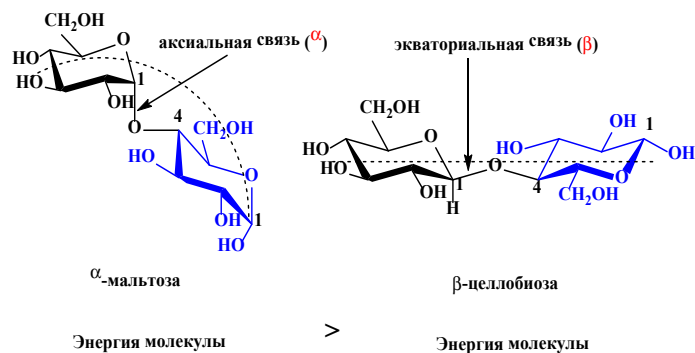


Рис. 63. Конфигурация связей в дисахаридах

ны аксиальными связями, то полисахарид имеет клубкообразное строение, в случае же экваториальных связей образуются линейные полисахариды.

II.2.2. Невосстанавливающие дисахариды

Наиболее важным представителем невозстанавливающих дисахаридов является сахароза (сукроза, тростниковый или свекловичный сахар). Как следует из названия, у представителей этого класса дисахаридов отсутствуют восстановительные свойства. Это связано с тем, что образование О-гликозидной связи в молекулах этих дисахаридов осуществляется посредством обеих полуацетальных гидроксильных групп исходных моносахаридов. Сахароза построена из остатков α -D-глюкопиранозы и β -D-фруктофуранозы, соединенных О-гликозидной связью, образовавшейся в результате реакции между гидроксильными группами при аномерных атомах углерода. Как видно, обе связи рядом с атомом кислорода, соединяющим два остатка моносахарида, являются О-гликозидными, поэтому раскрытие обоих циклов, сопровождающееся появлением альдегидной группы, которая отвечает за восстановительные свойства, невозможно. Поскольку обе связи имеют одинаковый характер, то существуют два равноценных названия сахарозы (α -D-глюкопиранозил-О(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-фруктофуранозид и β -D-фруктофуранозил-О(2 $\rightarrow$ 1)- α -D-глюкопиранозид, рис. 64).

Еще одним представителем невозстанавливающих дисахаридов является трегалоза (микоза, грибной сахар). Обратите внимание, что трегалоза построена из двух остатков α -D-глюкопиранозы, соединенных α (1 $\rightarrow$ 1)-гликозидной связью (рис. 65).

Сладость трегалозы составляет примерно 45 % от сладости сахарозы, она содержится в водорослях, дрожжах, высших грибах, лишайниках, а также в

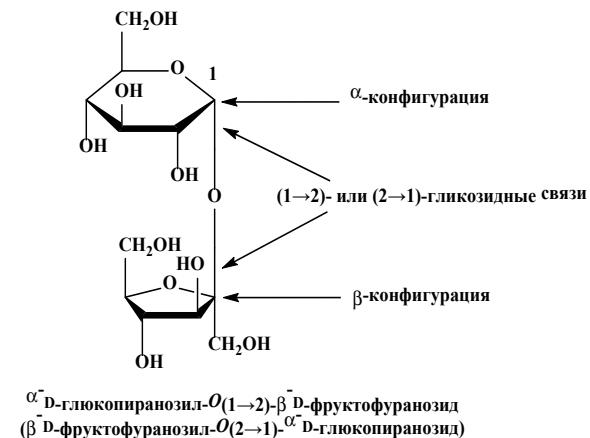


Рис. 64. Структурная формула сахарозы

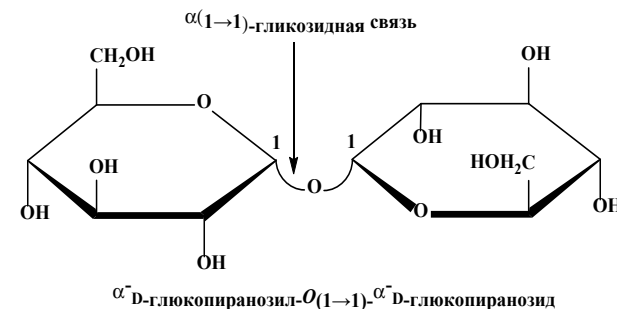


Рис. 65. Структурная формула трегалозы

некоторых высших растениях. В медицине трегалоза используется для предотвращения синдрома сухого глаза в составе увлажняющих глазных капель.

II.3. Химические свойства дисахаридов

Как известно, строение молекулы позволяет предсказывать химические свойства соединений. Остатки моносахаридов в восстанавливающих и невозстанавливающих дисахаридах соединены О-гликозидной связью, которая легко разрушается в кислых водных растворах. Поэтому общим свойством всех дисахаридов является гидролиз в кислой среде. Этот процесс приводит к образованию двух молекул соответствующих моносахаридов (рис. 66).

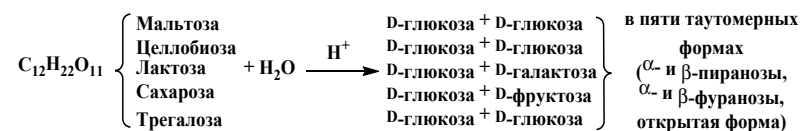


Рис. 66. Схемы реакций гидролиза дисахаридов

Продукты гидролиза – моносахариды в кислом растворе будут существовать в виде смеси таутомерных форм (смеси α - и β -фураноз, α - и β -пираноз и открытой оксоформы). Молекулы мальтозы, целлобиозы и трегалозы состоят из двух одинаковых остатков, поэтому в результате гидролиза этих дисахаридов образуется только D-глюкоза в пяти формах. Молекулы лактозы и сахарозы состоят из двух разных остатков, поэтому в результате гидролиза лактозы и сахарозы образуются пара моносахаридов (каждый в пяти формах): D-глюкоза и D-галактоза, а также D-глюкоза и D-фруктоза, соответственно.

III.3.1. Реакции открытых форм дисахаридов

Окислительно-восстановительные свойства восстанавливающих дисахаридов рассмотрим на примере мальтозы. Окисление восстанавливающих дисахаридов в кислой среде, так же как и моносахаридов – альдоз, может происходить в «мягких» и «жестких» условиях (рис. 67).

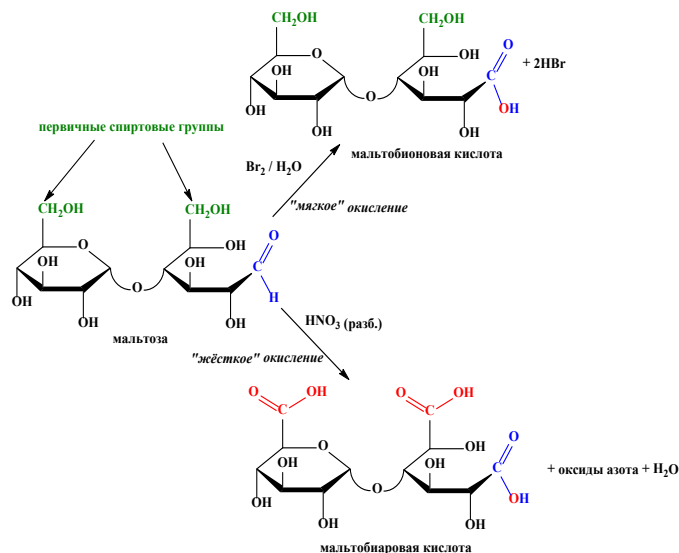


Рис. 67. Схема «мягкого» и «жесткого» окисления дисахаридов в кислой среде на примере мальтозы

При взаимодействии восстанавливающих дисахаридов со слабыми окислителями (например, бромной водой) происходит окисление альдегидной группы с образованием бионовых кислот: мальтобионовой, лактобионовой, целлобионовой.

При взаимодействии с сильными окислителями (например, раствором азотной кислоты) происходит окисление не только альдегидной группы, но и атомов углерода, связанных с первичноспиртовой группой, при этом образуются биаровые кислоты: мальтобиаровая, лактобиаровая, целлобиаровая.

Рассмотрим качественные реакции восстанавливающих дисахаридов, протекающие в щелочной среде: реакцию «серебряного зеркала» и реакцию взаимодействия со свежеприготовленным гидроксидом меди(II) при нагревании (рис. 68).

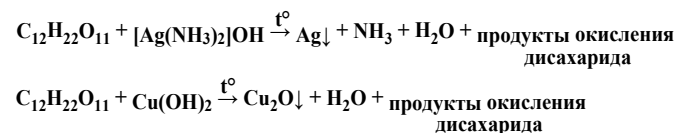


Рис. 68. Окисление восстанавливающих дисахаридов в щелочной среде

Окисление восстанавливающих дисахаридов в щелочной среде, так же как и окисление в щелочной среде альдоз, происходит при нагревании и сопровождается деструкцией углеродного скелета, что приводит к образованию сложной смеси продуктов окисления с меньшим количеством атомов углерода, чем в исходной молекуле восстанавливающего дисахарида.

Обратите внимание на характерные окраски продуктов взаимодействия восстанавливающих дисахаридов с гидроксидом меди(II) при обычных условиях и при нагревании (рис. 69).



Рис. 69. Окраски продуктов взаимодействия восстанавливающих дисахаридов с $Cu(OH)_2$ при обычных условиях (слева) и при нагревании (справа)

В левой пробирке реакционная смесь не подвергалась нагреванию, в правой – та же реакционная смесь после нагревания. В правой пробирке

произошла реакция окисления восстанавливающего дисахарида и восстановление гидроксида меди(II) с образованием гидроксида меди(I) CuOH с его последующим разложением до оксида меди(I) Cu₂O, что является признаком качественной реакции на альдегидную группу. В левой пробирке прошла качественная реакция на многоатомные спирты – образование прозрачного раствора хелатного комплекса меди(II) василькового цвета. Как известно, эта реакция не является окислительно-восстановительной.

Отношение к восстановлению редуцирующих дисахаридов аналогично восстановлению альдоз. На рис. 70 приведена реакция взаимодействия мальтозы с молекулярным водородом при нагревании в присутствии катализаторов гидрирования.

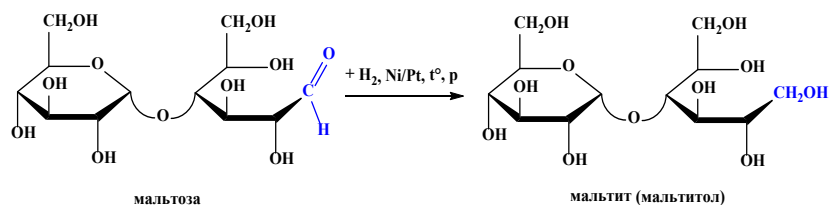


Рис. 70. Реакция восстановления дисахаридов на примере мальтозы

В этой реакции также участвует открытая форма и параллельно происходит восстановление альдегидной группы до CH₂OH-группы, что приводит к образованию соответствующего многоатомного спирта. Продукт восстановления мальтозы – мальтит (или мальтитол) – используют в производстве сладостей без сахара – конфет, шоколада, выпечки и мороженого, так как он, обладая более сладким вкусом, чем сахароза, не приводит к разрушению зубов.

Рассмотрим еще одну реакцию, возможную для открытых форм восстанавливающих дисахаридов: взаимодействие с циановодородом HCN в щелочной среде на примере открытой формы мальтозы (рис. 71).

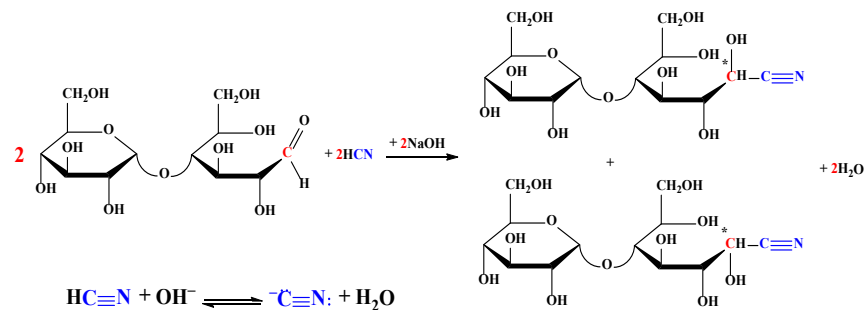


Рис. 71. Реакция взаимодействия дисахарида и циановодорода

Напомним, что данная реакция протекает по механизму нуклеофильного присоединения (AN), а щелочная среда нужна для превращения слабого нуклеофила (молекулы циановодорода) в сильный нуклеофил (цианид-анион). Так как альдегидная группа является прохиральным центром, в результате нуклеофильной атаки цианид-иона образуется смесь двух пар аномерных продуктов присоединения и две молекулы воды.

II.3.2. Реакции с участием полуацетальной гидроксильной группы

Взаимодействие с такими нуклеофилами, как спирты и амины, приводит к образованию O- и N-гликозидов, соответственно. Аналогичные реакции были рассмотрены при обсуждении химических свойств моносахаридов. Реакции проходят в циклической форме и сопровождаются образованием смеси аномеров и воды (рис. 72).

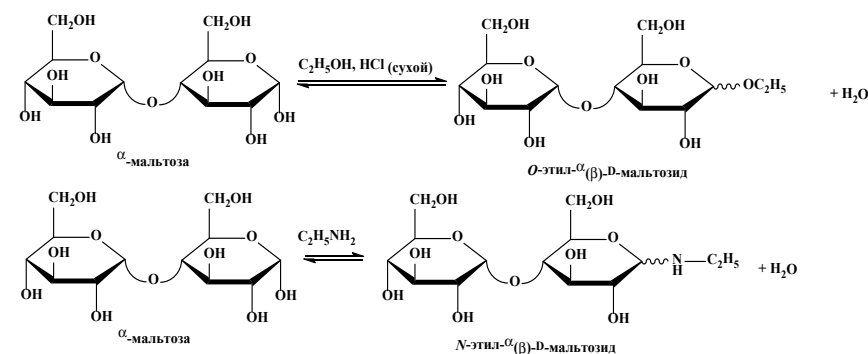


Рис. 72. Схемы реакций образования O- и N-гликозидов дисахаридов

II.3.3. Реакции по всем гидроксильным группам

Реакции, характерные для спиртов, возможны для любых дисахаридов. На рис. 73 и 74 показано сравнение участия дисахаридов в реакции алкилирования на примере взаимодействия сахарозы и мальтозы с иодметаном.

Также, как и в случае моносахаридов, замещение атомов водорода в OH-группах на алкильный радикал при взаимодействии с алкилгалогенидами в щелочной среде протекает по S_N-механизму и замещению подвергаются атомы водорода в OH-группах любой природы (и полуацетальной, и спиртовых). Поэтому в эту реакцию вступают как восстанавливающие, так и невосстанавливающие дисахариды. Напомним, что при замещении атомов водорода в спиртовых группах формируются простые эфирные связи, устойчивые к гидролизу, а при замещении атома водорода в полуацетальной OH-группе образуется O-гликозидная связь, способная гидролизаться только в кислой среде.

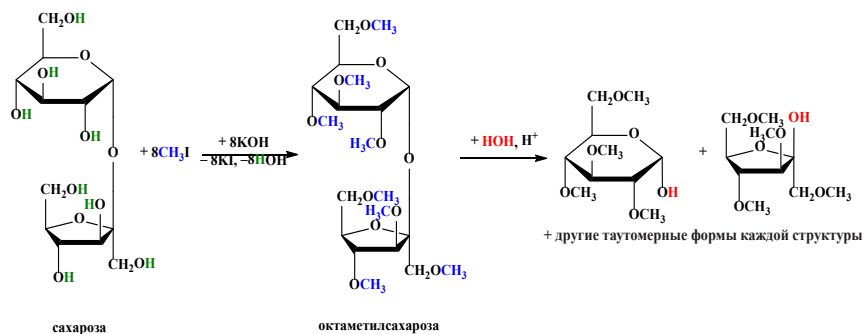


Рис. 73. Реакция алкилирования сахарозы с последующим гидролизом продукта реакции

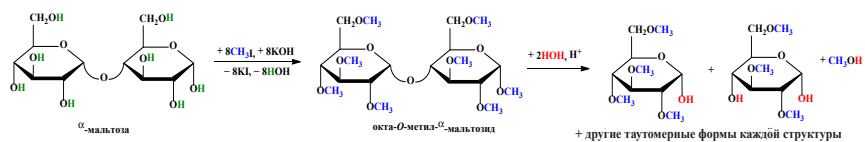


Рис. 74. Реакция алкилирования мальтозы с последующим гидролизом продукта реакции в кислой среде

В случае восстанавливающих дисахаридов в продуктах их полного алкилирования присутствуют две *O*-гликозидные связи, поэтому при их гидролизе в кислой среде побочным продуктом будет соответствующий предельный спирт. Для невосстанавливающих дисахаридов продуктами гидролиза являются только частично алкилированные моносахариды. В щелочной среде продукты алкилирования любых дисахаридов гидролизу не подвергаются.

Перейдем к рассмотрению реакции ацетилирования на примере взаимодействия α -мальтозы с уксусным ангидридом с образованием октаацетил- α -мальтозы и уксусной кислоты в качестве побочного продукта (рис. 75). Данная реакция приводит к замещению атомов водорода в *ОН*-группах

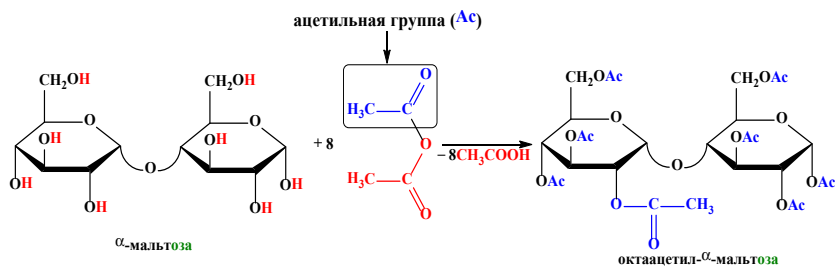


Рис. 75. Реакция ацетилирования на примере мальтозы

на ацетильную группу, которое происходит при взаимодействии любых дисахаридов с ангидридами карбоновых кислот.

Как известно, и в кислой, и щелочной среде будет происходить полный гидролиз сложноэфирных связей, но побочными продуктами в кислой среде являются соответствующая карбоновая кислота, а в щелочной среде – ее соль. Причем, в кислой среде процесс идет обратимо, а в щелочной – необратимо (рис. 76).

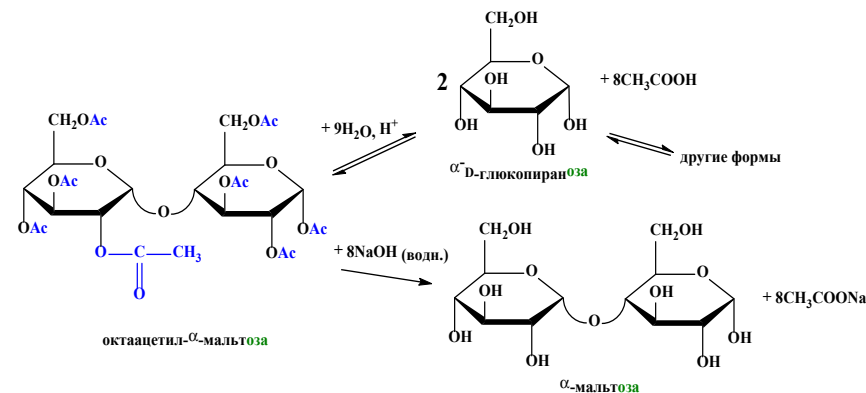


Рис. 76. Гидролиз октаацетил- α -мальтозы

Важно отметить, что только в кислой среде гидролизу будут подвергаться обе *O*-гликозидные связи, в том числе та, которая соединяет два остатка моносахаридов. Поэтому в качестве основного продукта образуется моносахарид, существующий в растворе в пяти таутомерных формах, и расходуется на одну молекулу воды больше, чем нужно для разрушения только сложноэфирных связей. В щелочной среде гидролизуются только сложноэфирные связи, поэтому в качестве основного продукта образуется дисахарид в единственной форме.

II.4. Классификация и основные функции полисахаридов

Полисахариды (гликаны или полигликаны) – это полимерные углеводы, макромолекулы которых построены из моносахаридных остатков, соединенных *O*-гликозидными связями. Степень полимеризации полисахаридов составляет до нескольких тысяч остатков. Каждый моносахаридный остаток в составе полисахаридов может находиться в пиранозной или фуранозной форме и иметь α - или β -конфигурацию гликозидного центра. Моносахаридный остаток способен образовывать одну гликозидную связь с соседним

моносахаридом, но, являясь полигидроксисоединением, может также предоставить несколько гидроксигрупп для присоединения других моносахаридов. В соответствии с этим, макромолекулы полисахаридов могут быть линейными или разветвленными. Линейные полисахариды имеют один невосстанавливающий и один восстанавливающий конец. У разветвленных полисахаридов, так же как и у неразветвленных, может быть только один восстанавливающий конец, но несколько невосстанавливающих.

Рассмотрим классификацию полисахаридов по типу моносахаридных звеньев (рис. 77).

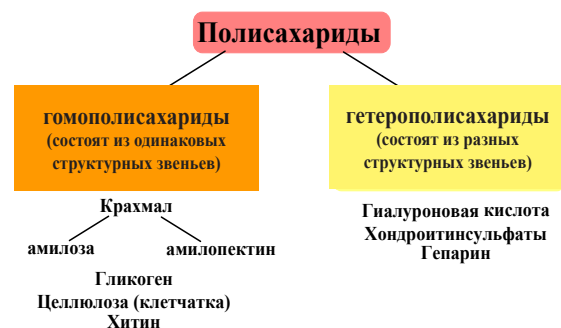


Рис. 77. Классификация полисахаридов по типу моносахаридных звеньев

Молекулы гомополисахаридов (гомополигликанов) состоят из одинаковых остатков моносахаридов. В зависимости от природы моносахарида различают глюканы, маннаны, галактаны, ксиланы, арабинаны и др. Наиболее важными представителями гомополисахаридов являются крахмал, гликоген, целлюлоза (клетчатка) и хитин.

Полисахариды второй группы, макромолекулы которых построены из разных остатков моносахаридов, называют гетерополисахаридами (или гетерополигликанами). К ним относятся гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты и гепарин.

Остановимся на основных биологических функциях полисахаридов:

– функция углеводов в организме человека связана с гликолизом – процессом метаболизма, в результате которого высвобождается энергия. Энергетическая функция полисахаридов связана с возможностью быстро гидролизоваться при помощи присутствующих в клетках ферментов. При расщеплении 1 г углеводов выделяется 17,6 кДж (4,2 ккал) энергии. Хорошо известными резервными полисахаридами являются крахмал, гликоген, фруктаны, галактоманнаны и некоторые β-глюканы, их содержание сильно зависит от условий существования и стадии развития организма. При этом крахмал и гликоген

запасаются, соответственно, в тканях растений и животных (печень, мышцы) и расходуются при возникновении потребности в энергии;

– полисахариды выполняют структурную функцию, входят в состав клеточной мембраны и клеточной стенки растений;

– секреты, выделяющиеся разными железами, обогащены углеводами, защищающими стенки полых органов от механических повреждений, проникновения бактерий и вирусов, в этом состоит их защитная функция.

II.5. Основные представители полисахаридов

II.5.1. Крахмал (амилоза и амилопектин)

Перейдем к подробному рассмотрению строения, свойств и функций конкретных представителей гомо- и гетерополисахаридов.

Крахмал – резервный полисахарид растений – является не индивидуальным веществом, а представляет собой смесь двух фракций, отличающихся строением и молекулярной массой: неразветвленной амилозы и разветвленного амилопектина, содержание которых зависит от происхождения крахмала. Оба полисахарида являются α-глюканами.

Остановимся более детально на строении амилозы, процентное содержание которой составляет 10–20 мас. %. Особенности пространственного строения амилозы связаны с конфигурацией гликозидной связи. Амилоза построена из остатков α-D-глюкопираноз, соединенных O(14)-гликозидными связями, поэтому дисахаридным фрагментом амилозы является α-мальтоза (рис. 78).

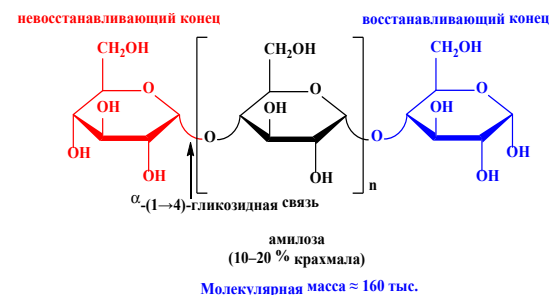


Рис. 78. Структурная формула амилозы. Красным цветом выделен невосстанавливающий конец молекулы, синим – восстанавливающий, содержащий полуацетальную группу

Молярная масса макромолекулы амилозы приблизительно равна 160 тысячам. Неразветвленная структура макромолекулы амилозы позволяет ей по всей длине сворачиваться в спираль, содержащую шесть моносахаридных звеньев в каждом витке и образующую канал диаметром ~1 нм (рис. 79).

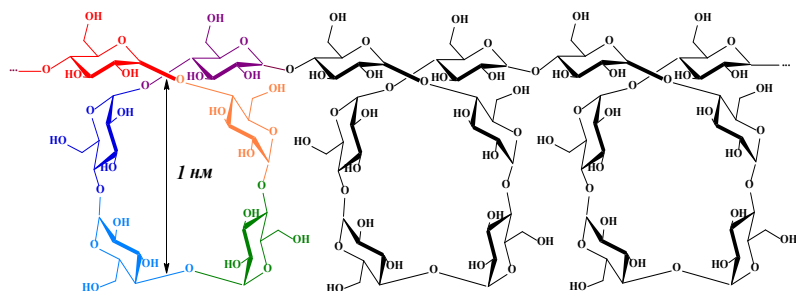


Рис. 79. Пространственное расположение звеньев амилозы

Несмотря на то, что амилозная фракция крахмала объединяет главным образом линейные структуры, не исключена возможность, что часть молекул этой фракции слабо разветвлена в форме буквы V. Молекулы этой фракции отличаются по длине, образуя серию гомологов.

Вторая фракция крахмала – амилопектин – составляет от 80 до 90 мас. % крахмала. Макромолекула амилопектина имеет разветвленное строение. В основной цепи амилопектина D-глюкопиранозные остатки связаны $\alpha(1\rightarrow4)$ -гликозидными связями, а в точках ветвления – $\alpha(1\rightarrow6)$ -гликозидными связями (рис. 80). Имеются данные о незначительном присутствии (до 1 %) в структуре амилопектина также $\alpha(1\rightarrow3)$ -гликозидных связей.

На рис. 80 показана только одна основная и одна боковая цепи. На самом деле, ветвление цепи наблюдается через каждые 20–25 остатков α -D-глюкопираноз. Синим цветом выделен единственный восстанавливающий конец. Невосстанавливающих концов, окрашенных красным цветом, может быть несколько. Молекулярная масса амилопектина значительно больше молекулярной массы амилозы и достигает шести миллионов. Следует отметить,

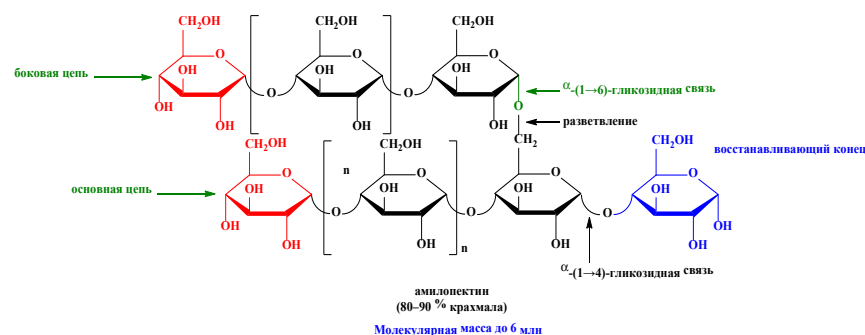


Рис. 80. Структурная формула амилопектина

что в чистой амилозе одна альдегидная группа приходится на 200, а в амилопектине – на 2000 глюкозных остатков.

Разветвленная структура макромолекулы амилопектина, в которой линейные участки спирализованы подобно макромолекулам амилозы, образует глобулу, что позволяет амилопектину растворяться без набухания с образованием растворов низкой вязкости.

При ферментативном, кислотном или термическом гидролизе из крахмала образуются декстрины, более растворимые в воде. Кислотный гидролиз протекает ступенчато. Сначала крахмал превращается в полимеры с меньшей степенью полимеризации – декстрины, которые могут иметь как линейную, так и разветвленную структуру. Затем образуется дисахарид мальтоза и в итоге – глюкоза (рис. 81).

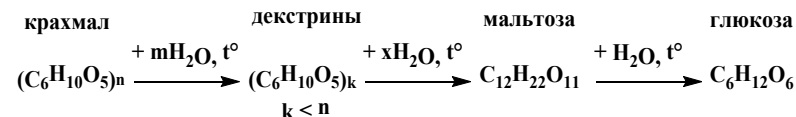


Рис. 81. Схема ступенчатого гидролиза крахмала

В организме человека крахмал гидролизруется разными ферментами: расщепление $\alpha(1\rightarrow4)$ -гликозидных связей происходит при помощи фермента α -амилазы, которая содержится в слюне и выделяется поджелудочной железой. В свою очередь, расщепление $\alpha(1\rightarrow6)$ -гликозидных связей происходит $\alpha(1\rightarrow6)$ -глюкозидазами, например, изоамилазой.

При взаимодействии иода с крахмалом образуется соединение включения (клатрат) канального типа. Клатрат – это комплексное соединение, в котором частицы одного вещества («молекулы-гости») внедряются в структуру «молекул-хозяев» (рис. 82).

В данном случае в роли «молекул-хозяев» выступают спирализованные участки макромолекул амилозы и амилопектина, а «гостями» являются молекулы иода, которые располагаются в канале спирали в виде цепей. Попадая в спираль, молекулы иода испытывают сильное влияние со стороны ОН-групп моносахаридных звеньев, поэтому происходит изменение длин связей и образование цепочек атомов иода, соединенных связями длиной 0,306 нм (в молекуле иода длина связи 0,267 нм). В результате этого происходит изменение бурой окраски иода на сине-фиолетовую окраску комплекса амилоза-иод. Окрашенные комплексы с иодом образуют также и продукты гидролиза крахмала – декстрины.

На основании изучения поглощения иода установлено, что крахмал в виде клейстера поглощает 26 % иода (по массе), что соответствует одной молекуле иода на шесть глюкозных остатков (один виток).

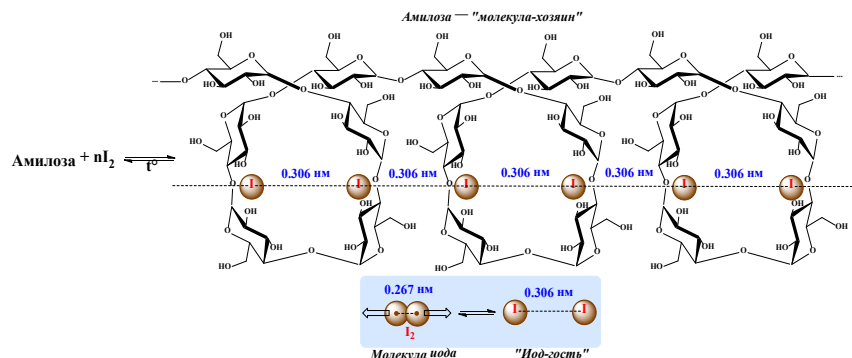


Рис. 82. Взаимодействие амилозы крахмала с иодом с образованием клатрата

II.5.2. Гликоген

Как уже упоминалось, гликоген (рис. 83) является животным аналогом крахмала и сходен по строению с амилопектином.

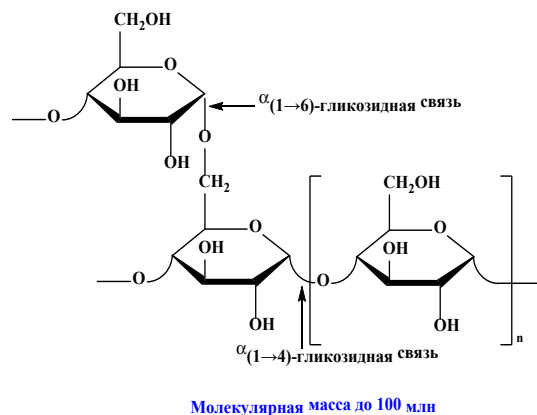


Рис. 83. Строение гликогена

Действительно, гликоген устойчив в щелочной среде, а в кислой среде при нагревании гидролизуетс с образованием декстринов, а затем глюкозы. С иодом гликоген подобно амилопектину дает красно-фиолетовую или красно-коричневую окраску. Отличие состоит в том, что макромолекула гликогена имеет бо́льшую молекулярную массу, достигающую до 100 миллионов, и более частые разветвления (10–12 моносахаридных звеньев между разветвлениями). Для сравнения: молекулярная масса амилопектина 1–3 млн и между разветвлениями находится 20–25 моносахаридных звеньев (рис. 84).

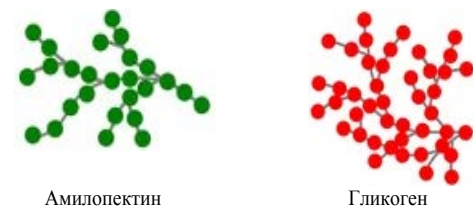


Рис. 84. Сравнение строения амилопектина и гликогена

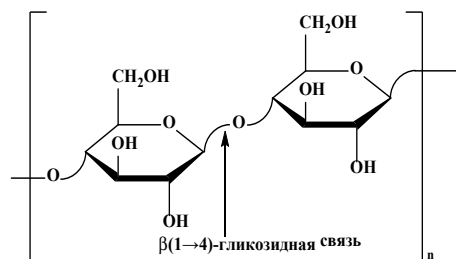
Большой размер макромолекулы гликогена и ее высокая разветвленность способствуют выполнению функции резервного углевода: имея большой размер, макромолекула гликогена не может пройти через клеточную мембрану и остается внутри клетки до возникновения необходимости в энергии. Разветвленная структура гликогена облегчает быстрое освобождение углеводных остатков. Ферменты деградации гликогена воздействуют только на невосстанавливающие концы и могут одновременно функционировать на многих ветвях молекулы. Это значительно увеличивает суммарную скорость распада молекулы гликогена на моносахариды. Таким образом, гликоген образует энергетический резерв, который может быть быстро мобилизован при необходимости восполнить внезапный недостаток глюкозы. Хранение в организме свободной глюкозы непереносимо из-за ее высокой растворимости: высокие концентрации глюкозы создают в клетке высокогипертоническую среду, что приводит к притоку воды. Напротив, нерастворимый гликоген осмотически почти неактивен.

Гликоген, содержащийся во всех клетках и тканях животных организмов, существует в двух формах: стабильный гликоген, прочно связанный в комплексе с белками, и лабильный гликоген в виде гранул в цитоплазме. У человека гликоген хранится, в основном, в печени и мышцах, его общая масса может достигать 450 граммов.

II.5.3. Целлюлоза

Следующий представитель полисахаридов – это целлюлоза (клетчатка), являющаяся самым распространенным органическим соединением в природе. Целлюлоза – линейный гомополиглюкан, построенный из остатков β-D-глюкопиранозы, звенья которой в полисахаридной цепи соединены β(1→4)-гликозидными связями (рис. 85).

В клеточных стенках растений содержание целлюлозы составляет 40–50 %, а в таком важнейшем сырье, как хлопковое волокно – 98 %. Молекулы целлюлозы содержат не менее 10 тыс. остатков глюкозы, и могут достигать в длину 6–8 мкм. Молекулярная масса целлюлозы варьируется от 1 до 2 млн.



Молекулярная масса до 2 млн

Рис. 85. Строение целлюлозы

Природная целлюлоза обладает высокой механической прочностью, устойчива к химическому и ферментативному гидролизу. Эти свойства связаны с конформацией макромолекул целлюлозы и особенностями их надмолекулярной организации. Неразветвленные связи типа $\beta(1\rightarrow4)$ приводят к образованию линейных цепей, которые прошиты внутри- и межмолекулярными водородными связями, что приводит к высокой стабилизации и образованию волокон (рис. 86).

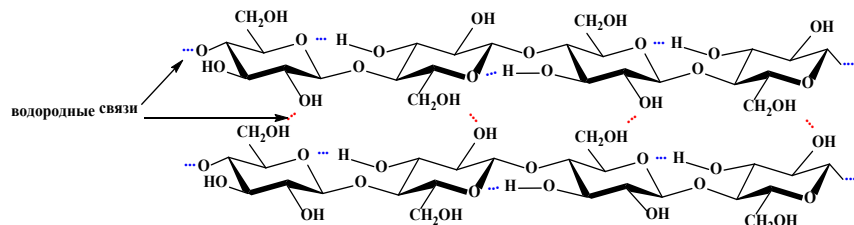


Рис. 86. Внутри- и межмолекулярные водородные связи в молекулах целлюлозы

Высшие животные не могут усваивать целлюлозу, так как в их организмах отсутствует фермент, способный расщеплять $\beta(1\rightarrow4)$ -гликозидные связи, однако целлюлоза представляет интерес как инертный наполнитель. В качестве балластных веществ волокна целлюлозы связывают воду, формируют пищевой комок и стимулируют перистальтику кишечника, чем положительно влияют на пищеварение. У многих травоядных (например, у жвачных животных) в желудочно-кишечном тракте содержатся симбиотические бактерии, способные расщеплять целлюлозу. Термиты также легко переваривают целлюлозу и, следовательно, древесину, но только потому, что в их кишечном тракте обитает симбиотический микроорганизм *Trichonympha*, который секретирует фермент целлюлазу, гидролизующую $\beta(1\rightarrow4)$ -связи.

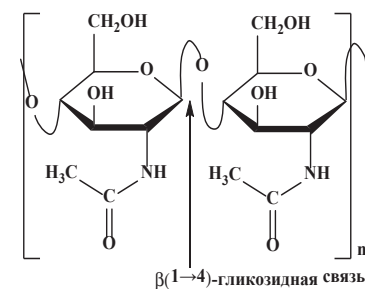
	Целлюлоза	Крахмал		Гликоген
		Амилоза	Амилопектин	
Источник	Растения	Растения	Растения	Животные
Мономерное звено	β -D-глюкопираноза	α -D-глюкопираноза	α -D-глюкопираноза	α -D-глюкопираноза
Тип связи	$\beta(1\rightarrow4)$	$\alpha(1\rightarrow4)$	$\alpha(1\rightarrow4)$ и $\alpha(1\rightarrow6)$	$\alpha(1\rightarrow4)$ и $\alpha(1\rightarrow6)$
Ветвление	Нет	Нет	Да (каждые 20 звеньев)	Да (каждые 10 звеньев)
Схема строения				
Форма				

Рис. 87. Сравнение строения целлюлозы, амилозы, амилопектина и гликогена

Структурные особенности целлюлозы, амилозы, амилопектина и гликогена обобщены на рис. 87.

II.5.4. Хитин, хитозан

Еще один представитель полисахаридов, в макромолекулах которого остатки моносахаридов соединены $\beta(1\rightarrow4)$ -гликозидными связями, — это хитин. Его пространственная укладка имеет много общего с пространственной укладкой целлюлозы, но макромолекулы хитина построены из остатков модифицированной β -D-глюкопиранозы, а именно из остатков *N*-ацетил- β -D-глюкопиранозамина (*N*-ацетил-D-глюкозамина). Молекулярная масса хитина составляет ~260 тыс. (рис. 88).

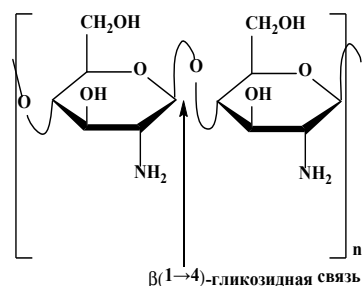


Молекулярная масса ≈ 250 тыс.

Рис. 88. Строение хитина

Хитин выполняет защитную и опорную функции, обеспечивая жесткость клеток – содержится в клеточных стенках грибов и является главным компонентом экзоскелета членистоногих. Во всех организмах, вырабатывающих и использующих хитин, он находится не в чистом виде, а в комплексе с другими полисахаридами, и очень часто ассоциирован с белками. При этом употребление хитина улучшает пищеварение и позволяет связывать липопротеины низкой плотности, что, в свою очередь, предотвращает образование склеротических бляшек в кровеносных сосудах.

Частично или полностью деацетилированный хитин называется хитозаном (рис. 89).



Молекулярная масса ≈ 20 тыс.

Рис. 89. Строение хитозана

Благодаря биосовместимости с тканями человека, низкой токсичности, способности усиливать регенеративные процессы при заживлении ран и биodeградируемости такие материалы представляют особый интерес для медицины. Как компонент пищи или как лечебно-профилактический препарат, хитозан проявляет свойства энтеросорбента, антисклеротического и антиартрозного фактора, регулятора кислотности желудочного сока, ингибитора пепсина и др.

Включение в структуру волокон и губок из хитина и хитозана ферментных препаратов для лечения гнойных ран и ожогов значительно увеличивает их эффективность. Еще одна возможность использования хитина и хитозана – создание биodeградируемых носителей фармацевтических препаратов (антибиотиков, противовирусных, противоопухолевых и антиаллергенных препаратов). Применение таких композитов в виде пленок создает условия для постепенного высвобождения лекарственных средств, обеспечивая эффект пролонгированного действия.

II.5.5. Компоненты мукополисахаридов

Некоторые углеводы, являющиеся компонентами мукополисахаридов (от лат. *mucus* – слизь) – полимерные углевод-белковые комплексы с преимущественным содержанием углеводной части (70–80 %). Наиболее изучены кислые мукополисахариды различных видов соединительной ткани и некоторых жидкостей организма (синовиальная жидкость суставов, стекловидное тело глаза). Основные представители таких соединений – гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, гепарин и другие.

II.5.5.1. Гиалуроновая кислота

Гиалуроновая кислота представляет собой гликозаминогликан. Биозный фрагмент макромолекулы гиалуроновой кислоты состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты в β -пиранозной форме и остатков β -пиранозной формы N-ацетил-D-глюкозамина, соединенных $\beta(1\rightarrow3)$ -гликозидной связью. Между собой биозные фрагменты соединены $\beta(1\rightarrow4)$ -гликозидными связями (рис. 90).

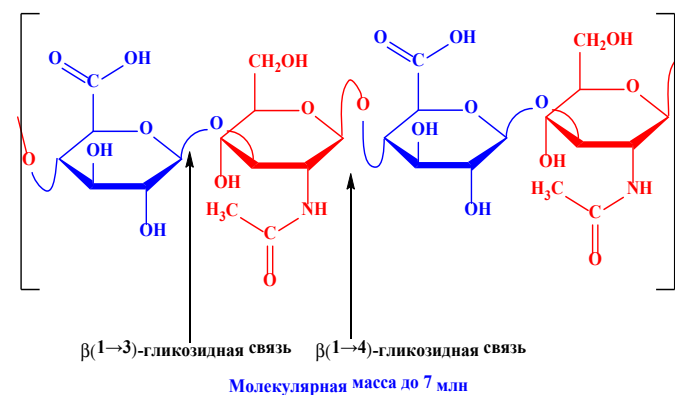


Рис. 90. Строение гиалуроновой кислоты

Чередование связей $\beta(1\rightarrow3)$ - и $\beta(1\rightarrow4)$ - придает макромолекуле гиалуроновой кислоты необыкновенную прочность и гибкость. Гиалуроновая кислота – неотъемлемый элемент организма человека, важная составная часть межклеточного вещества тканей животных. Она содержится во всех органах человека, входит в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей; является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, содержится во многих биологических жидкостях (слоне, синовиальной жидкости), определяя их вязкость. Особенно высоко ее содержание в коже, стекловидном теле глаза, сухожилиях, где она связана с белками. В теле человека массой

70 кг содержится примерно 15 г гиалуроновой кислоты, и везде она выполняет различные функции. Каждый день треть этого вещества разрушается и снова синтезируется. Главная задача гиалуроновой кислоты заключается в поддержании водного баланса тканей. Макромолекула гиалуроновой кислоты способна удерживать до 1000 молекул воды, и благодаря этому свойству она отвечает за упругость суставного хряща. Молекулярная масса гиалуроновой кислоты в хряще уменьшается с возрастом организма, при этом общее ее содержание увеличивается.

Гиалуроновая кислота – важный структурный элемент кожи, здесь она отвечает за тургор кожи и участвует в регенерации ткани. От концентрации гиалуроновой кислоты напрямую зависят естественное обновление клеток кожи и свойства фибробластов (клеток соединительной ткани). При чрезмерном воздействии на кожу ультрафиолета происходит ее воспаление (солнечный ожог), при этом в клетках кожи прекращается синтез гиалуроновой кислоты и увеличивается скорость ее распада.

II.5.5.2. Хондроитинсульфаты

Хондроитинсульфаты по строению похожи на гиалуроновую кислоту, но их макромолекулы содержат сложноэфирные связи с остатком серной кислоты, причем серной кислотой может быть этерифицирована OH-группа либо при C-4, либо при C-6. Биозным фрагментом хондроитинсульфатов является N-ацетилхондрозин, строение которого приведено на рис. 91.

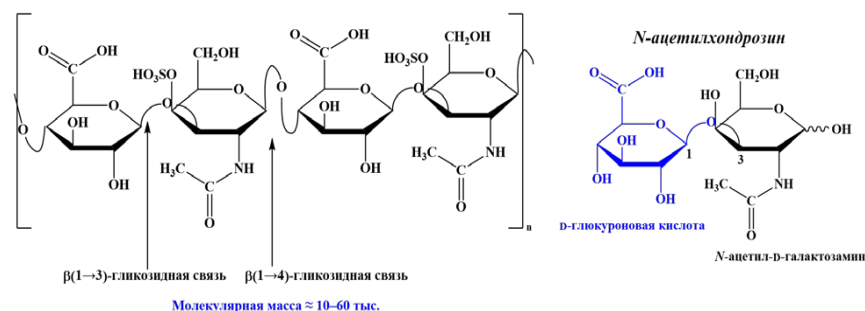


Рис. 91. Строение хондроитинсульфатов (слева) и их биозного фрагмента – N-ацетилхондросина (справа)

Как видно из рис. 91, молекула N-ацетилхондросина состоит из остатка D-глюкуроновой кислоты в β-пиранозной форме и остатка N-ацетилгалактозамина, соединенных β(1→3)-гликозидными связями. Стоит отметить, что молекулярная масса хондроитинсульфатов составляет 10–60 тыс., что значительно меньше молекулярной массы гиалуроновой кислоты (7 млн).

Хондроитинсульфаты могут быть использованы при лечении катаракты, остеоартроза, инфекций мочевыводящих путей и др.

II.5.5.3. Гепарин

Гепарин представляет собой высокосульфатированный мукополисахарид. В гепарине в состав повторяющихся дисахаридных единиц входят остатки D-глюкозамина и двух уруновых кислот (D-глюкуроновой и L-идуруновой). Аминогруппы у большинства остатков D-глюкозамина сульфатированы, а у некоторых – ацилированы, остатки L-идуруновой кислоты сульфатированы по OH-группе при C-2, а остатки D-глюкуроновой – нет. Молекулу гепарина принято рассматривать как протяженную линейную неразветвленную структуру (рис. 92).

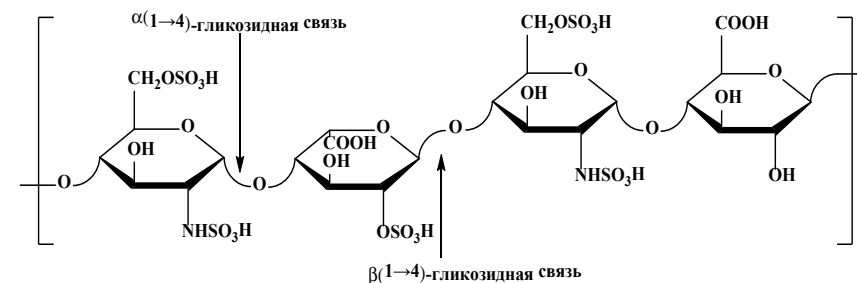


Рис. 92. Строение гепарина

Гепарин – чрезвычайно важное соединение, синтезируемое в организме животных и человека. Это биологически активное вещество, антикоагулянт широкого спектра действия, регулятор многих биохимических и физиологических процессов, протекающих в животном организме. Гепарин содержится в крови, печени, легких и мышцах.

II.6. Ди- и полисахариды в биологии и медицине

Синтетический олигосахарид акарбозу получают путем ферментации из микроорганизмов *Actinoplanes utahensis*. Данный углевод состоит из двух остатков D-глюкозы, 4-амино-6-дезоксид-α-D-глюкозопиранозы и 4,5,6-тригидрокси-3-(гидроксиметил)-циклогекс-2-ен-1-ила (рис. 93).

Акарбоза является пероральным ингибитором α-глюкозидазы и используется для лечения сахарного диабета 2 типа. α-Глюкозидаза расщепляет крахмал и дисахариды до глюкозы, поэтому ингибирование α-глюкозидазы с помощью акарбозы уменьшает образование и всасывание глюкозы в кишечнике.

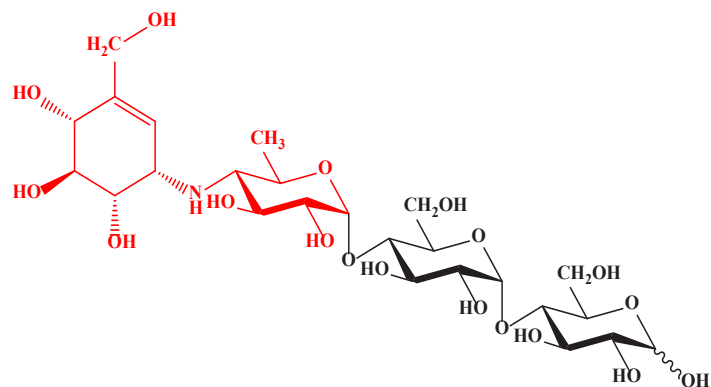


Рис. 93. Структурная формула акарбозы

Таким образом, акарбоза препятствует повышению концентрации глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2 типа (рис. 94).

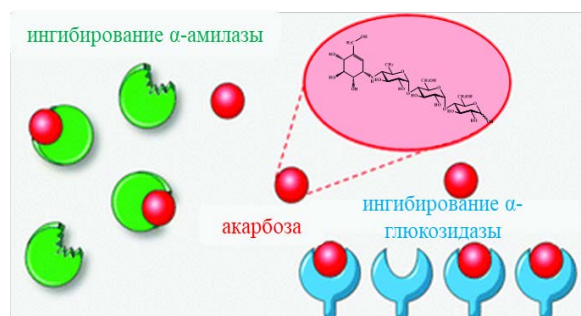


Рис. 94. Механизм действия акарбозы

Инулин является полимером D-фруктозы, состоит из остатков β -D-фруктофуранозы (95 %) и α -D-глюкопиранозы (5 %) и представляет собой цепь из 30–40 фуранозных остатков, соединенных $\beta(2 \rightarrow 1)$ -гликозидными связями (рис. 95).

Инулин содержится в топинамбуре и имеет сладкий вкус, поэтому применяется в качестве заменителя сахара. При этом инулин не переваривается пищеварительными ферментами организма человека (пищевое волокно) и используется как индикатор фильтрационной способности почек и почечного кровотока.

Углеводы в организмах также представлены в виде конъюгатов с различными биологически активными молекулами (рис. 96): липополисахариды (соединения полисахаридов с липидами), тейхоевые кислоты (фосфатсодержащие гетерополимеры, входящие в состав клеточной стенки бактерий),

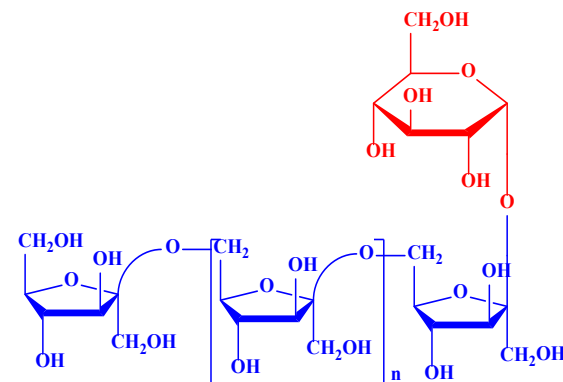


Рис. 95. Структурная формула инулина

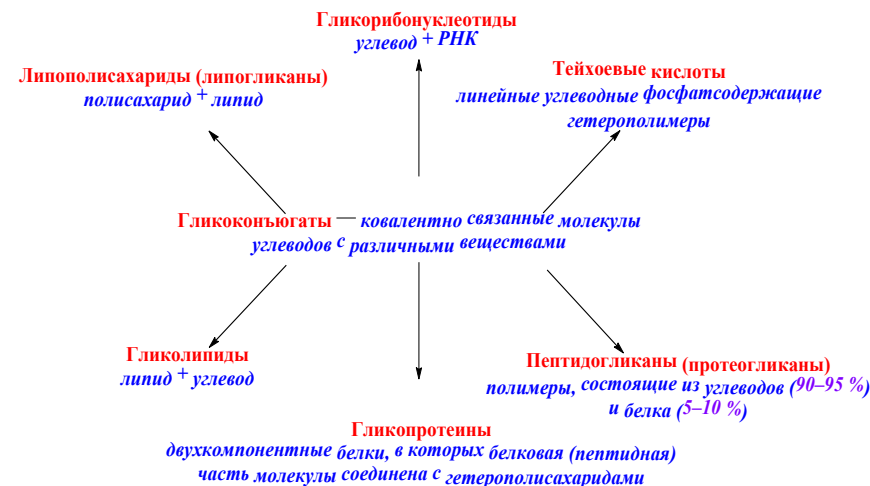


Рис. 96. Соединения углеводов с биологически активными молекулами

пептидогликаны (соединения с белками, присутствующие в бактериях), гликопротеины (соединения с белками, присутствующие у млекопитающих), гликолипиды (соединения углеводов с липидами) и недавно открытые гликорибонуклеотиды (соединения с некодирующими короткоцепочечными РНК клеток млекопитающих).

На рис. 97 приведены некоторые примеры гликоконъюгатов в организме человека. Гликолипиды играют важную роль в функционировании клеточной мембраны:

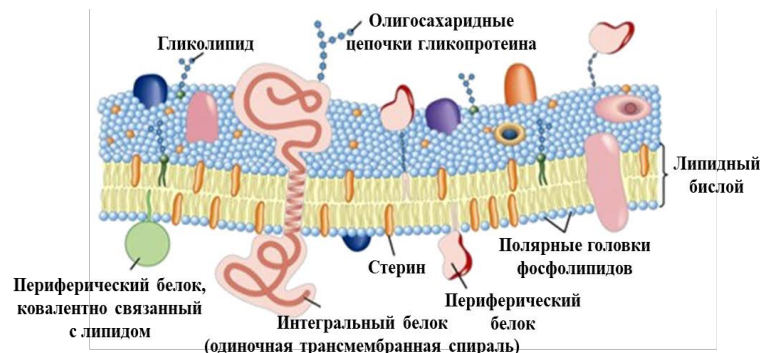


Рис. 97. Жидкостно-мозаичная модель мембраны

- 1) рецепция внешнего клеточного сигнала;
- 2) осуществление межклеточных контактов;
- 3) регуляция иммунного ответа;
- 4) принадлежность к определенной группе крови в зависимости от гликолипидного состава.

В свою очередь, гликопротеины также выполняют множество различных функций, включая:

- 1) структурную (коллаген, мембранные белки);
- 2) защитную (иммуноглобулины, факторы свертывания крови, муцины);
- 3) регуляторную (тиреотропин, гонадотропин);
- 4) рецепторную;
- 5) каталитическую (плазмин, тромбин, каталитические антитела абзимы);
- 6) определение групповой принадлежности крови.

Гликорибонуклеотиды играют важную роль в функционировании иммунной системы и реализации межклеточных контактов.

Некоторые углеводы участвуют в функционировании живых систем в составе антител. Антитела представляют собой глобулярные белковые молекулы, состоящие из белковой и углеводной частей. Углеводный фрагмент антител включает в себя моносахарид маннозу и дисахарид хитобиозу, состоящий из двух остатков глюкозамина, соединенных $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидной связью. Антитела циркулируют в плазме крови и выполняют защитную функцию при попадании в организм чужеродных агентов (бактерий, грибов, вирусов, многоклеточных паразитов и белковых ядов). Кроме того, существуют антитела, которые проявляют каталитическую активность, по аналогии с ферментами (белковыми катализаторами – ферментами) и рибозимами (каталитическими РНК) их называются **абзимами**. Углеводная составляющая необходима для

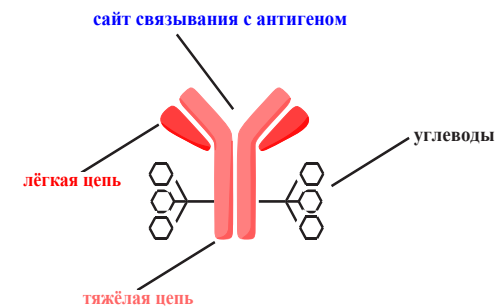


Рис. 98. Строение антитела

стабилизации молекулы антител и обеспечивает их взаимодействие с чужеродными агентами (рис. 98).

Гликозилирование поверхности белков коронавирусов (в частности, SARS-CoV-2) играет важную роль в маскировке вируса от иммунной системы. Коронавирусы связываются с клетками с помощью поверхностных S-белков («шипов»), образующих его «корону» (рис. 99).

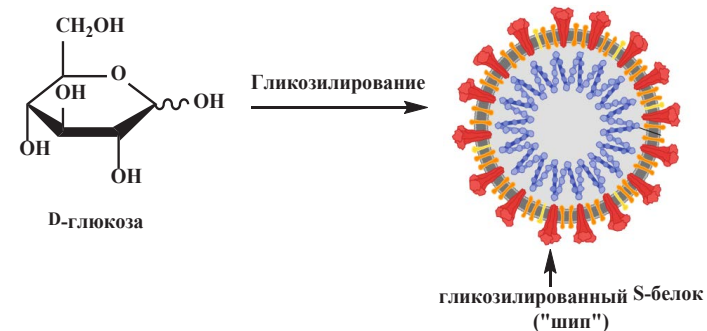


Рис. 99. Гликозилирование поверхности белков на примере коронавируса SARS-CoV-2

При этом S-белки SARS-CoV-2 покрыты небольшими углеводными молекулами – гликанами, не позволяющими иммунной системе распознать вирус. Благодаря углеводам вирусы способны к бесконтрольной репликации.

Аналогичным образом избыточное появление олигосахаридов на поверхности опухолевых клеток маскирует эти клетки от распознавания иммунными клетками, что приводит к развитию опухолевого процесса. При опухолевой трансформации клеток структура поверхностного гликана претерпевает изменения: он становится более разветвленным (рис. 100).

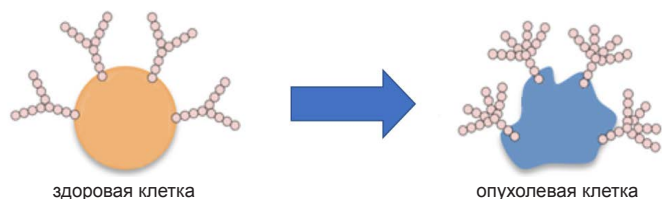


Рис. 100. Отличия здоровой и опухолевой клеток

Углеводы также являются частью клеточных стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий, состоящих из плазматической мембраны, слоя пептидогликана (рис. 101).

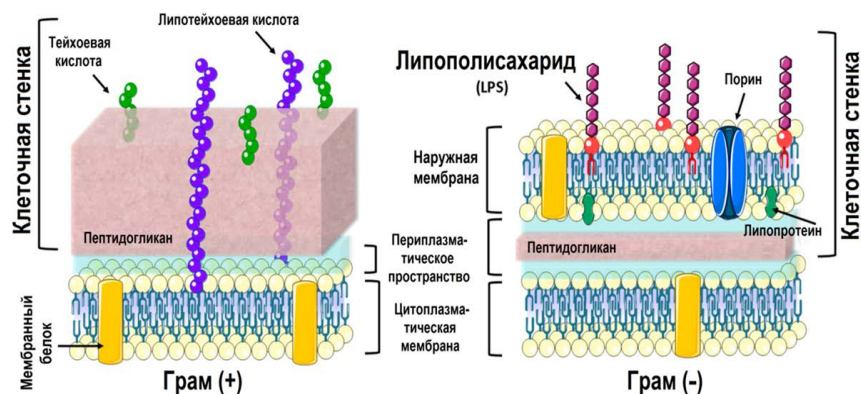


Рис. 101. Строение клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий

В случае грамположительных бактерий мембрана также содержит слой липотейхоевой кислоты, содержащей остатки углеводов (рис. 102).

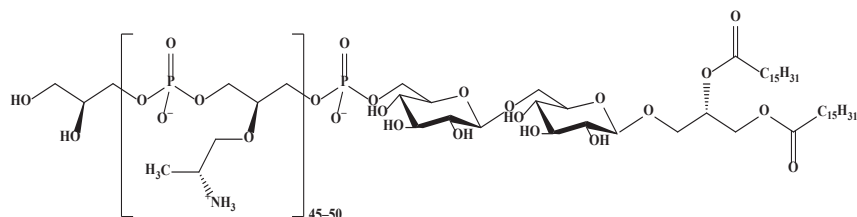


Рис. 102. Структурная формула липотейхоевой кислоты

За счет наличия данного слоя грамположительные бактерии вступают в химическую реакцию с красителями: метиловый фиолетовый и фуксин. Эта реакция позволяет дифференцировать бактерии по биохимическим свойствам (метод Грама, рис. 103).

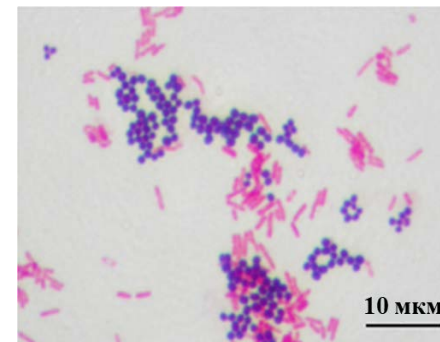


Рис. 103. Окраска по Граму бактерий *Staphylococcus aureus* (грамположительные, фиолетовое окрашивание) и *Escherichia coli* (грамотрицательные, розовое окрашивание)

III. КОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

III.1. Задания и вопросы по моносахаридам и стереохимии углеводов

- 1.1. Дайте классификацию углеводов по отношению к гидролизу с примерами.
- 1.2. На конкретных примерах объясните термины: «тетроза», «гептоза», «альдоза», «кетоза», «альдопентоза», «кетогексоза».
- 1.3. Что такое асимметрический атом? Как определить количество стереоизомеров?
- 1.4. Как определить принадлежность моносахарида к D- и L-стереохимическому ряду?
- 1.5. Объясните, в чем заключается сущность и причина мутаротации моносахаридов.
- 1.6. На конкретных примерах объясните термины «оксоформа», «пираноза», «фураноза». Какие графические способы используют для изображения этих форм?
- 1.7. Обоснуйте, можно ли считать линейную и циклическую формы моносахаридов изомерами.
- 1.8. В циклических формах моносахаридов одна OH-группа по своим химическим свойствам отличается от других. Какая именно? Как она

называется? В каких химических реакциях проявляется ее отличие от других гидроксильных групп моносахарида?

1.9. Объясните, в чем заключается сущность процесса эпитеризации, какие химические реакции лежат в основе этого процесса.

1.10. Перечислите свойства глюкозы, которые позволяют судить о строении ее молекулы?

1.11. Какие химические свойства характерны для моносахаридов в открытой и в циклической формах? Объясните, в чем заключается отличие моносахаридов по отношению к окислению и восстановлению, в чем заключаются особенности реакций окисления моносахаридов в разных средах. Как характер химических связей влияет на отношение к гидролизу продуктов превращения моносахаридов?

1.12. Перечислите методы обнаружения и контроля концентрации глюкозы в биологических жидкостях.

1.13. Обоснуйте возможность или невозможность участия фруктозы в реакции «серебряного зеркала».

1.14. Приведите примеры медико-биологической роли моносахаридов.

III.2. Задания и вопросы по ди- и полисахаридам

2.1. Разберите строение и классификацию дисахаридов, иллюстрируя конкретными примерами.

2.2. Проиллюстрируйте химические свойства дисахаридов (оксо-гидрокситаутомерия, реакции открытых и циклических форм, отношение дисахаридов к окислению и восстановлению) конкретными примерами. Объясните различное отношение к гидролизу продуктов превращения дисахаридов.

2.3. Приведите классификацию полисахаридов с примерами. Чем отличаются гомо- и гетерополисахариды?

2.4. Охарактеризуйте природу связей между отдельными моносахаридными звеньями в молекулах амилозы, амилопектина, гликогена, целлюлозы и хитина. Чем обусловлено различие в конформационном строении этих полисахаридов?

2.5. Чем отличаются первичная и вторичная структура наиболее важных полисахаридов?

2.6. В чем заключаются особенности строения гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов и гепарина?

2.7. Приведите примеры медико-биологической роли ди- и полисахаридов.

III.3. Примеры ответов на вопросы и задания

III.3.1. Изомерия моносахаридов

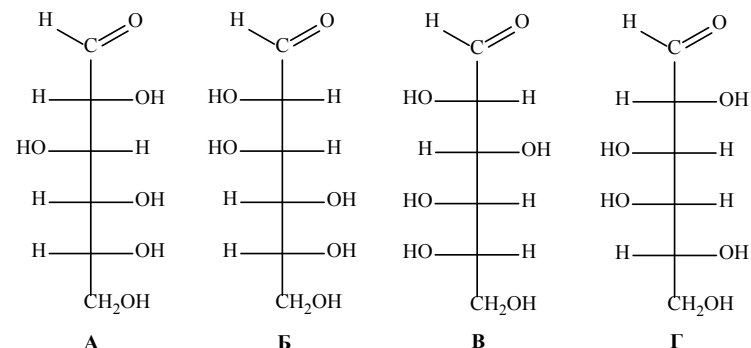
Задание:

а) назовите вещества из приведенного ниже списка с указанием стехиометрического ряда;

б) выберите пары веществ, являющихся энантиомерами;

в) выберите пары веществ, являющихся диастереомерами;

г) назовите пары эпимеров.



Ответ:

а) А – D-глюкоза; Б – D-манноза; В – L-глюкоза; Г – D-галактоза.

Принадлежность любого моносахарида к D- и L-ряду определяется положением гидроксильной группы у хирального (асимметрического) атома углерода, наиболее удаленного от карбонильной (оксо-) группы. К D-стереохимическому ряду относятся стереоизомеры, у которых конфигурация асимметрического атома углерода, наиболее удаленного от оксогруппы, совпадает с конфигурацией D-глицеринового альдегида (в стандартной формуле Фишера OH-группа стоит справа), аналогично определяется отнесение к L-стереохимическому ряду.

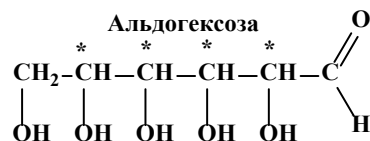
б) энантиомеры – пара стереоизомеров, молекулы которых представляют собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве. Энантиомеры имеют одинаковые названия, но с указанием L- и D-стереохимического ряда. Таким образом, энантиомерами являются вещества А и В, т. е. D-глюкоза и L-глюкоза.

в) диастереомеры – это стереоизомеры с несколькими асимметрическими центрами, не являющиеся полным зеркальным отображением друг друга. У диастереомеров конфигурация некоторых асимметрических атомов (как минимум одного) совпадает, а некоторых – противоположна. Они имеют разные названия, так как имеют разные физические, а иногда и химические свойства. Таким образом, диастереомерами являются D-глюкоза, D-манноза и D-галактоза, или L-глюкоза, D-манноза и D-галактоза.

г) эпимеры – диастереомеры, отличающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода. Таким образом, эпимерами по С-2 являются D-глюкоза и D-манноза, а по С-4 – D-глюкоза и D-галактоза.

Задание: Напишите графическую формулу 2,3,4,5,6-пентагидроксигексаналя, обозначьте асимметрические атомы углерода в этой молекуле и определите количество стереоизомеров, соответствующих этому названию.

Ответ:



Асимметрическими атомами углерода называются атомы углерода в состоянии sp^3 -гибридизации, у которых все 4 заместителя разные, эти атомы обозначаются звездочками. В молекуле 2,3,4,5,6-пентагидроксигексаналя четыре асимметрических атома углерода: второй, третий, четвертый и пятый.

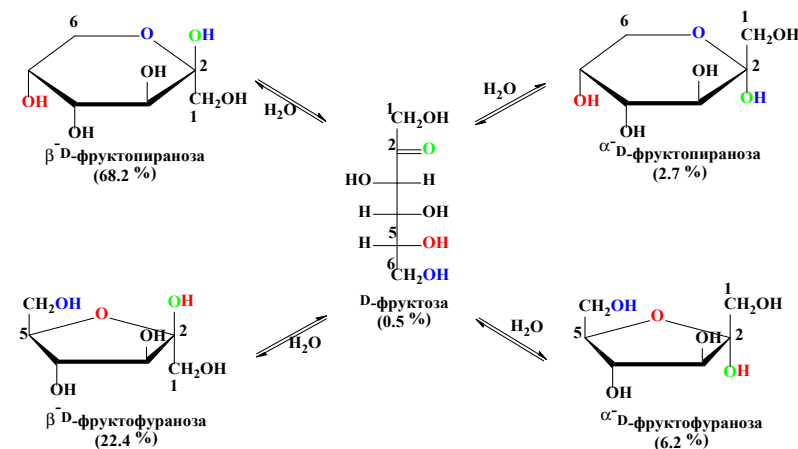
Количество стереоизомеров рассчитывается по формуле: $N = 2^n$, где N – количество стереоизомеров, а n – количество асимметрических атомов углерода. Таким образом, для 2,3,4,5,6-пентагидроксигексаналя возможно существование $2^4 = 16$ стереоизомеров.

Задание: Напишите схему оксо-гидрокситаутомерных превращений, происходящих в растворе D-фруктозы.

Ответ:

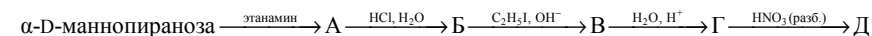
Таутомерия – это равновесная, обратимая, самопроизвольная изомерия. Кольчато-цепная (оксо-гидрокситаутомерия) моносахаридов заключается в существовании циклических форм (циклических полуацеталей, представляющих собой продукт взаимодействия оксогруппы и соответствующей спиртовой группы) и открытой формы (оксо-формы) моносахарида, находящихся в растворе в динамическом равновесии. Циклические формы могут быть двух видов (различают пятиатомные циклы – фуранозы и шестиатомные циклы – пиранозы), кроме того, эти циклические полуацетали могут иметь разную конфигурацию полуацетального атома углерода. Таким образом, в водных растворах моносахариды существуют в виде равновесной смеси четырех циклических таутомерных форм, превращение которых в друг друга происходит через открытую оксоформу.

Таутомерные превращения, происходящие в растворе D-фруктозы.

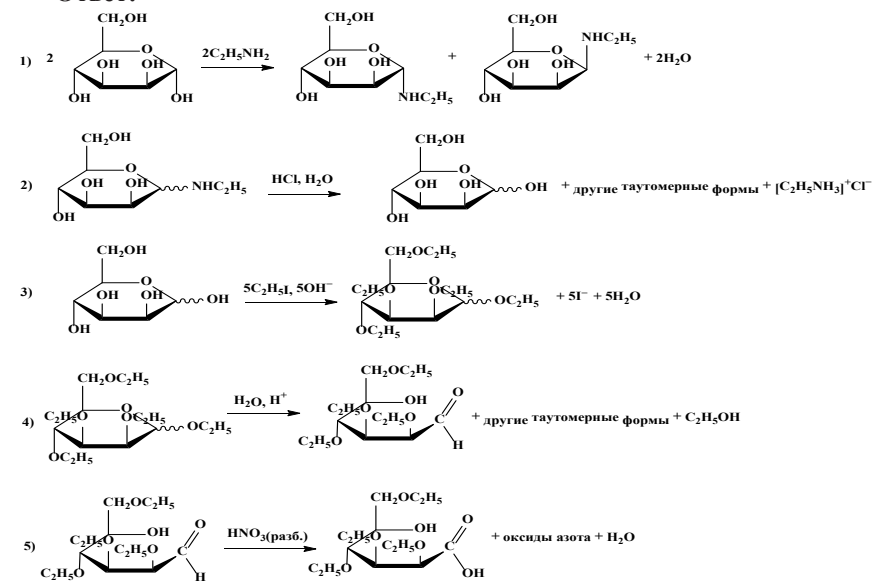


III.3.2. Химические свойства моно- и дисахаридов

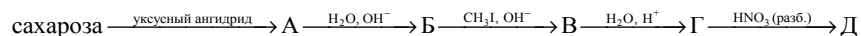
Задание: Напишите реакции, с помощью которых можно осуществить следующие превращения:



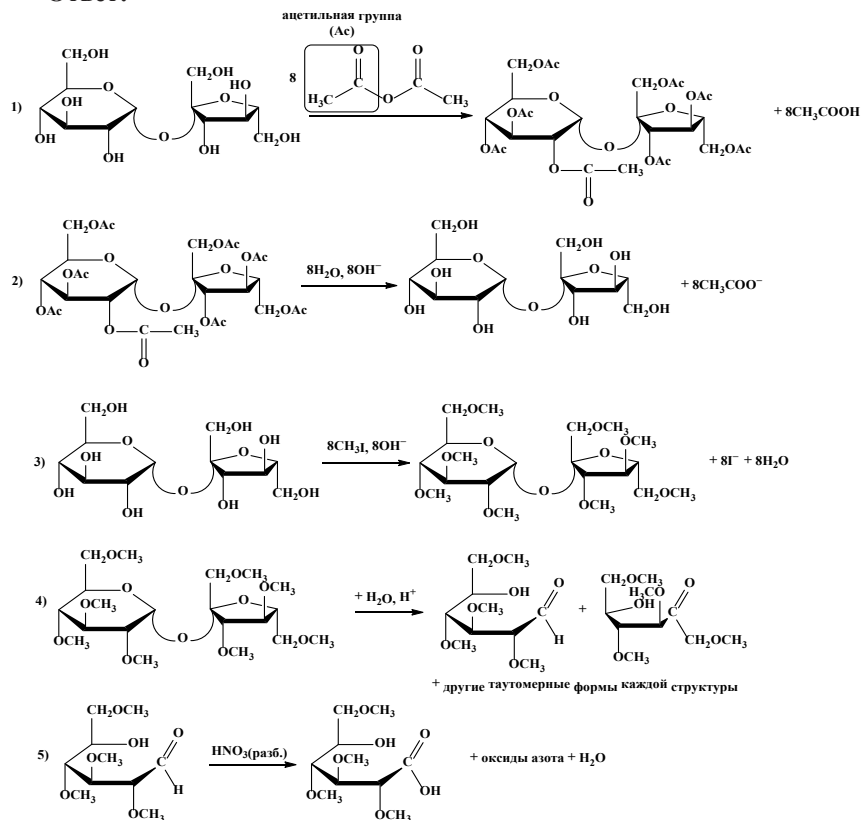
Ответ:



Задание: Напишите реакции, с помощью которых можно осуществить следующую цепочку превращений и назовите все продукты:



Ответ:



III.4. Задания для самостоятельного решения по моносахаридам

1. Напишите формулы энантиомеров галактозы и маннозы.
2. Напишите формулы диастереомеров D-глюкозы по C-2 и C-4, назовите их и укажите в них асимметрические атомы углерода.
3. Напишите строение α - и β -аномеров D-глюкопиранозы, D-рибофуранозы, 2-дезоксид-рибопиранозы с помощью формул Хоуорса. Конфигурация какого атома определяет принадлежность к D-ряду?

4. Напишите схему оксо-гидрокси-таутомernih превращений, происходящих в растворах D-рибозы, D-галактозы и D-маннозы (формулами Хоуорса), назовите все таутомерные формы.

5. Напишите реакции взаимодействия β -D-рибофуранозы и β -D-маннопиранозы с избытком иодметана, а также реакции гидролиза продуктов этих реакций в кислой среде.

6. Напишите реакции восстановления D-глюкозы и D-фруктозы. Назовите продукты реакции. К какому классу соединений они относятся?

7. Какие свойства глюкозы проявляются в реакции «серебряного зеркала»? На чем основано определение глюкозы в биологических жидкостях? Какие применяются реактивы?

8. Напишите реакции, с помощью которых D-глюкозу можно превратить в

- а) метил- β -D-глюкопиранозид;
- б) 2,3,4,6-тетра-O-метил-D-глюкозу;
- в) 1,2,3,4,5,6-гексаацетил-D-сорбит.

9. Напишите реакции взаимодействия β -D-фруктофуранозы с избытком уксусного ангидрида и гидролиза продуктов этого взаимодействия в кислой и щелочной средах.

10. Напишите уравнения следующих реакций, указав условия их протекания, назовите продукты:

- а) D-галактоза + $\text{H}_2 \rightarrow$
- б) D-глюкоза + $\text{Br}_2 \rightarrow$
- в) D-глюкоза + $\text{HNO}_3 (\text{разб.}) \rightarrow$
- г) D-глюкоза + $\text{HCN} \rightarrow$
- д) α -D-маннофураноза + $\text{CH}_3\text{OH} \rightarrow$
- е) β -D-галактопираноза + $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2 \rightarrow$
- ж) β -D-2-дезоксидрибофураноза + $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl} \rightarrow$
- з) α -D-рибопираноза + $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} \rightarrow$
- и) этил- β -D-рибофуранозид + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$

III.5. Задания для самостоятельного решения по ди- и полисахаридам

1. Напишите уравнения реакций, с помощью которых можно различить восстанавливающие (редуцирующие) и невосстанавливающие (нередуцирующие) олигосахариды.

2. Какие моносахариды образуются при гидролизе мальтозы, лактозы, сахарозы, целлобиозы? Назовите связь, подвергающуюся гидролизу, и условия протекания реакции гидролиза. Напишите уравнения соответствующих реакций.

3. Напишите реакцию взаимодействия β -лактозы с метанолом в присутствии сухого хлороводорода и реакцию гидролиза продукта этого взаимо-

действия в соответствующей среде. Будут ли проявлять восстанавливающие свойства продукты гидролиза?

4. Напишите реакцию взаимодействия мальтозы с избытком иодметана в щелочной среде, назовите полученное соединение и напишите реакцию его гидролиза в соответствующей среде. Будут ли проявлять восстанавливающие свойства продукты гидролиза?

5. Напишите уравнения реакций последовательного окисления, метилирования и гидролиза α -мальтозы.

6. Напишите уравнения следующих реакций, указав условия их протекания, назовите продукты:

- а) мальтоза + $\text{H}_2 \rightarrow$
- б) целлобиоза + $\text{Br}_2 \rightarrow$
- в) лактоза + $\text{HNO}_{3(\text{разб.})} \rightarrow$
- г) α -целлобиоза + $\text{CH}_3\text{OH} \rightarrow$
- д) β -лактоза + $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2 \rightarrow$
- е) сахароза + $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl} \rightarrow$
- ж) α -целлобиоза + $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} \rightarrow$
- з) этил- β -мальтозид + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$
- и) Октаацетилсахароза + $\text{H}_2\text{O} (\text{H}^+) \rightarrow$
- к) Октаацетилсахароза + $\text{H}_2\text{O} (\text{OH}^-) \rightarrow$
- л) N -изопропил- α -лактозид + $\text{H}_2\text{O} (\text{H}^+) \rightarrow$

7. Напишите структурную формулу дисахарида, состоящего из остатков D-глюкуроновой кислоты и β -N-ацетил-D-глюкозамина в пиранозных формах, соединенных $\beta(1 \rightarrow 3)$ -гликозидной связью. Биозным фрагментом какого полисахарида является этот дисахарид?

III.6. Задания на составление структурной формулы вещества по описанию его свойств

На основании приведенной ниже информации напишите структурную формулу и определите, к какому классу дисахаридов относится углевод (оформите в виде таблицы с выводами о строении дисахарида, укажите тип гликозидной связи и приведите уравнения соответствующих реакций).

1. а) дисахарид подвергается мутаротации и окисляется бромной водой;
б) при гидролизе α -гликозидазой (или в присутствии кислоты) образуются D-глюкоза и D-манноза;
в) при гидролизе продукта полного метилирования образуются 2,3,4,6-тетра-O-метил-D-глюкоза и 2,3,6-три-O-метил-D-манноза.
2. а) при гидролизе дисахарида β -гликозидазой (или в присутствии кислоты) образуется D-глюкоза;

б) дисахарид не подвергается мутаротации и не окисляется бромной водой;
в) при гидролизе продукта полного метилирования образуется 2,3,4,6-тетра-O-метил-D-глюкоза.

3. а) дисахарид восстанавливает $\text{Cu}(\text{OH})_2$ и подвергается мутаротации;
б) при гидролизе β -гликозидазой (или в присутствии кислоты) образуются D-глюкоза и D-галактоза;

в) при гидролизе продукта полного метилирования образуются 2,3,4,6-тетра-O-метил-D-глюкоза и 2,3,6-три-O-метил-D-галактоза.

4. а) при гидролизе α -гликозидазой (или в присутствии кислоты) из 1 моля дисахарида образуется 2 моля D-глюкозы;

б) дисахарид подвергается мутаротации и окисляется бромной водой;
в) при гидролизе продукта полного метилирования образуются 2,3,4,6-тетра-O-метил-D-глюкоза и 2,3,4-три-O-метил-D-глюкоза.

III.7. Задания на идентификацию веществ опытным путем

1. Составьте поэтапный план эксперимента по идентификации веществ из предложенных ниже пар. Опишите предполагаемые наблюдения и подтвердите их соответствующими реакциями:

- а) глицерин и глюкоза;
- б) глюкоза и фруктоза;
- в) глюкоза и сахароза;
- г) глицерин и сахароза;
- д) фруктоза и сахароза.

III.8. Расчетные задачи

1. Стандартная энтальпия сгорания глюкозы равна 2816 кДж/моль. По термохимическому уравнению реакции ее горения рассчитайте массу глюкозы, вступившей в реакцию, если выделилось 1000 кДж тепла. (63.92 г).

2. Рассчитайте тепловой эффект реакции гидролиза сахарозы по стандартным энтальпиям сгорания D-глюкозы, D-фруктозы и сахарозы. (32 кДж/моль).

3. Рассчитайте стандартное изменение энтропии при сгорании глюкозы до газообразных CO_2 и H_2O , если стандартное изменение энергии Гиббса составляет 2870 кДж/моль, а стандартное изменение энтальпии 2816 кДж/моль (181 Дж/(моль·K)).

4. Рассчитайте массу глюкозы и объем кислорода, образовавшихся в процессе фотосинтеза, при поглощении растением 33,6 л (н. у.) углекислого газа (45 г, 33,6 л).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А. М. Позитронная эмиссионная томография: руководство для врачей / под ред. А. М. Гранова и Л. А. Тютина. – 2008. – С. 610.
2. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем. – М.: Лаборатория знаний, 2018. – 510 с.
3. Кухта В. К. Биологическая химия / В. К. Кухта, Т. С. Морозкина, Э. И. Олецкий, А. Д. Таганович. – М.: Асар, Бином, 2008. – 688 с.
4. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера. В 3 томах / Д. Нельсон, М. Кокс. – М.: Лаборатория знаний, 2020. – 449 с.
5. Применение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в клинической онкологии / А. М. Гранов [и др.] // Вопросы онкологии – 2003. – № 5. – С. 563–573.
6. Слесарев В. И. Химия: основы химии живого: учебник для вузов. – 4-е изд., испр. / В. И. Слесарев. – СПб.: Химиздат, 2007. – 784 с.: ил.
7. Тюкавкина Н. А. Биоорганическая химия [Электронный ресурс]: учебник / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, С. Э. Зурабян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
8. Филиппович Ю. Б. Основы биохимии: учебник для химических и биологических специальностей педагогических университетов и институтов – 3 изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1993. – 496 с.: ил.

Подписано в печать 31.07.2023 г. Усл. печ. л. 5.
Формат 60×84 1/16. Тираж 300 экз. (1-й завод – 100 экз.). Заказ № 111/22.
197022, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6-8.
РИЦ ПСПбГМУ