Лекция 5

Распространенные полимеры природного происхождения, особенности структуры

Дисциплина: Основы иммобилизации природных биологически активных соединений

Лектор: д.х.н., профессор Жумагалиева Шынар Нурлановна

Природные полимеры

Ценность природных полимеров:

- – их достаточное количество,
- - наличие в большом количестве функциональных групп, вступающих в реакцию,
- - гидрофильность.

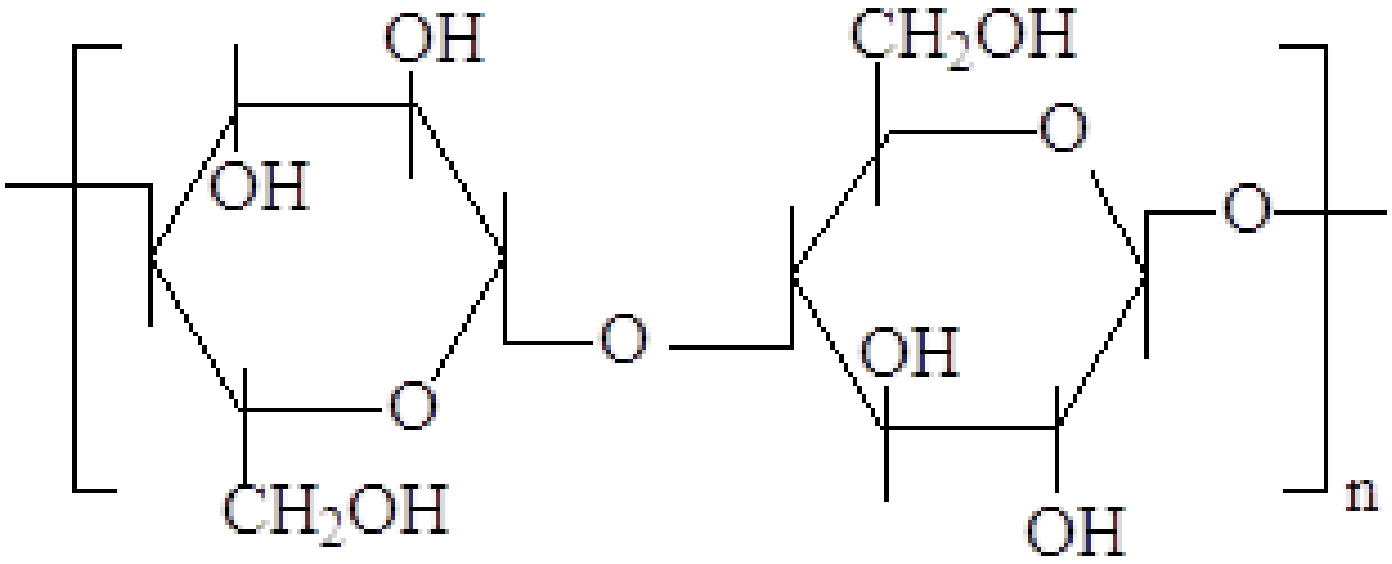
Недостати:

- - неустойчивость к действию микроорганизмов,
- - сложность технологических процессов обработки (связано с неустойчивостью)
- - дороговизна многих из них

Полисахариды

- **Целлюлоза**

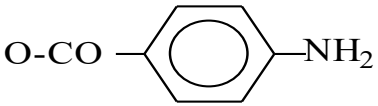
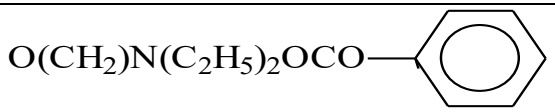
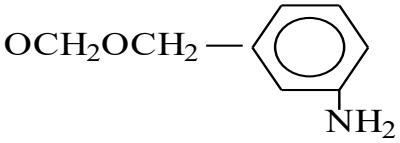
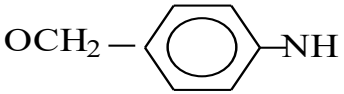
поли-1,4-β-Д-глюкопиранозил-Д-глюкопираноза



- Целлюлоза - гидрофильное соединение, наличие большого количества гидроксильных групп дает возможность легко видоизменять их, введя в состав, разные заместители. Для повышения устойчивости целлюлозу обрабатывают эпихлоргидрином и сшивают.

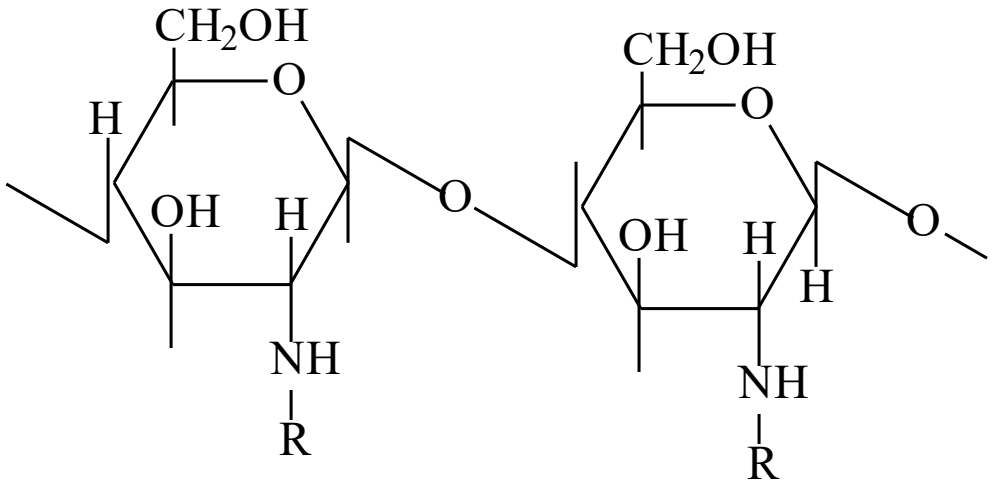
- Недостатком целлюлозы является ее неустойчивость к действию сильных кислот, щелочей и окислителей

Целлюлоза и его производные

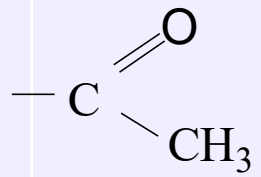
Заместитель ОН – группы	Название продукта	Фирма производитель
-	Целлюлоза	"Whatman" (Англия) "Sigma" (США) "Bio-Rad-Labs" (США)
$O\cdot(CH_3)_2NH_2$	Аминоэтилцеллюлоза	"Whatman" (Англия)
OPO_3H	Фосфорилцеллюлоза	"Whatman" (Англия)
$O(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	Диэтиламиноэтил-целлюлоза	"Bio-Rad-Labs" (США)
OCH_2COOH	Карбоксиметил-целлюлоза	"Bio-Rad-Labs" (США)
$O(CH_2)_2NH_2$	Аминоэтилцеллюлоза	"Bio-Rad-Labs" (США)
	п-Аминобензоил-целлюлоза	"Bio-Rad-Labs" (США) "Serva" (Германия) "Reanal" (Венгрия)
$OCOCH_2Br$	Бромцетилцеллюлоза	"Reanal" (Венгрия)
	Бензоилдиэтил-аминоэтилцеллюлоза	"Reanal" (Венгрия)
$OCH_2CONHNH_2$	Гидразидкарбокси-метилцеллюлоза	"Miles Labs" (Англия)
	м-аминобензоилокси-метилцеллюлоза	"Miles Labs" (Англия)
$O(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	Диэтиламиноэтил-целлюлоза	НПО "Биохимреактив"
OCH_2COOH	Карбоксиметил-целлюлоза	НПО "Биохимреактив"
	п-Аминобензил-целлюлоза	НПО "Биохимреактив"
$O(CH_2)_2SO_3H$	Сульфоэтилцеллюлоза	НПО "Биохимреактив"
$O(CH_2)_2N^+(C_2H_5)_2$	Триэтиламмоний-этилцеллюлоза	НПО "Биохимреактив"

Хитин

- АМИНОПОЛИСАХАРИД, ЯВЛЯЮЩИЙСЯ ОСНОВНЫМ СОСТАВНЫМ ВНЕШНЕГО СЛОЯ РАКООБРАЗНЫХ НАСЕКОМЫХ.



R – в хитине



в хитозане - H

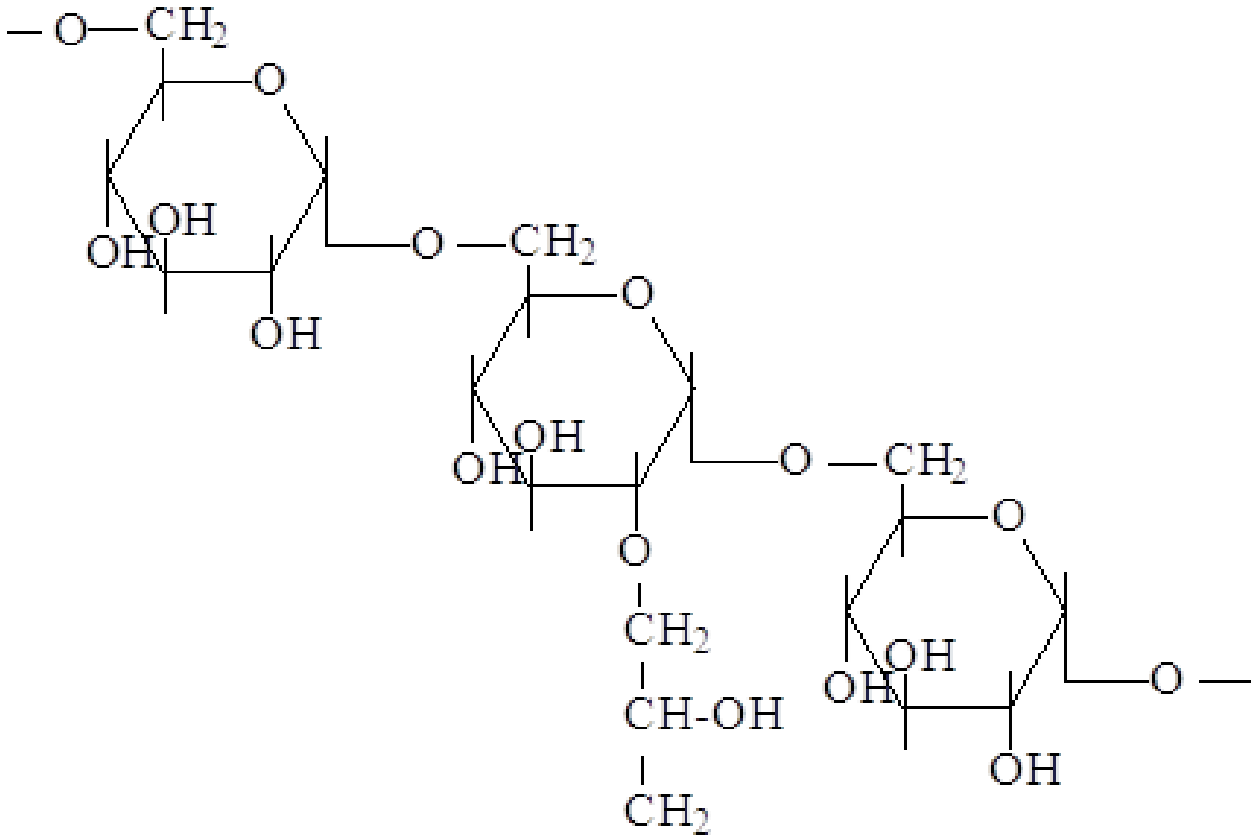
- Строение хитина пористое, не растворяется в воде, разбавленных кислотах и щелочах, органических растворителях. Для повышения реакционной способности его обрабатывают глутаровым альдегидом.

Хитозан

- деацетилированное производное, которое образуется в результате обработки хитина щелочным раствором. Из-за того, что у хитозана есть аминные группы, он используется для ковалентной иммобилизации препаратов (ферментов). Отличие от хитина – хорошо растворяется в минеральных и органических кислотах. Иммобилизованные на хитозане препараты отличаются устойчивостью к термообработке и микроорганизмам.

Декстран

- поли-1,6-α-Д-глюкопиранозил-Д-глюкопираноза – разветвленный полисахарид. В основном, связан 1,6-глюкозидными связями



- Декстран – полисахарид, выделяемый микроорганизмами «Lenconostos mesenteroides». Частичным кислотным гидролизом бактериального декстрана получают противошоковый кровезаменитель клинический декстран “Полиглюкин” и “Реополиглюкин” (М=35±5 тыс.). Известны аналогичные шведские препараты “Макродекс”, “Реомакродекс”

Декстран и его прозводные

Функциональная группа	Название и марка	Фирма
OCH_2COOH	Карбоксиметилсефадекс (СМ)	"Pharmacia" (Швеция)
$O(CH_2)_3SO_3H$	Сульфопропилсефадекс (SP)	"Pharmacia" (Швеция)
$O(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	Диэтиламиноэтил-сефадекс (DEAE)	"Pharmacia" (Швеция)
$OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2CH_2$-$CH(OH)CH_3$	Диэтил-(2-оксипропил)аминоэтил-сефадекс (QAE)	"Pharmacia" (Швеция)
OCH_2COOH	Молселект (СМ)	"Reanal" (Венгрия)
$O(CH_2)_2SO_3H$	Молселект (SE)	"Reanal" (Венгрия)
$O(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	Молселект (DEAE)	"Reanal" (Венгрия)

- Сшиванием декстрана эпихлоргидрином получают химически устойчивые, гидрофильные гели. Изменяя количество сшивающего агента, можно регулировать набухаемость гелей и степень пористости. В научных и медицинских целях широко используются декстрановые гели, производимые под названием «сефадекс» и «молселект» фирм «Pharmacia» (Швеция) и “Reanal” (Венгрия). Выгодность применения декстранов в качестве носителей заключается в том, что они при расщеплении образуют безвредные продукты, участвующие в обмене веществ организма.

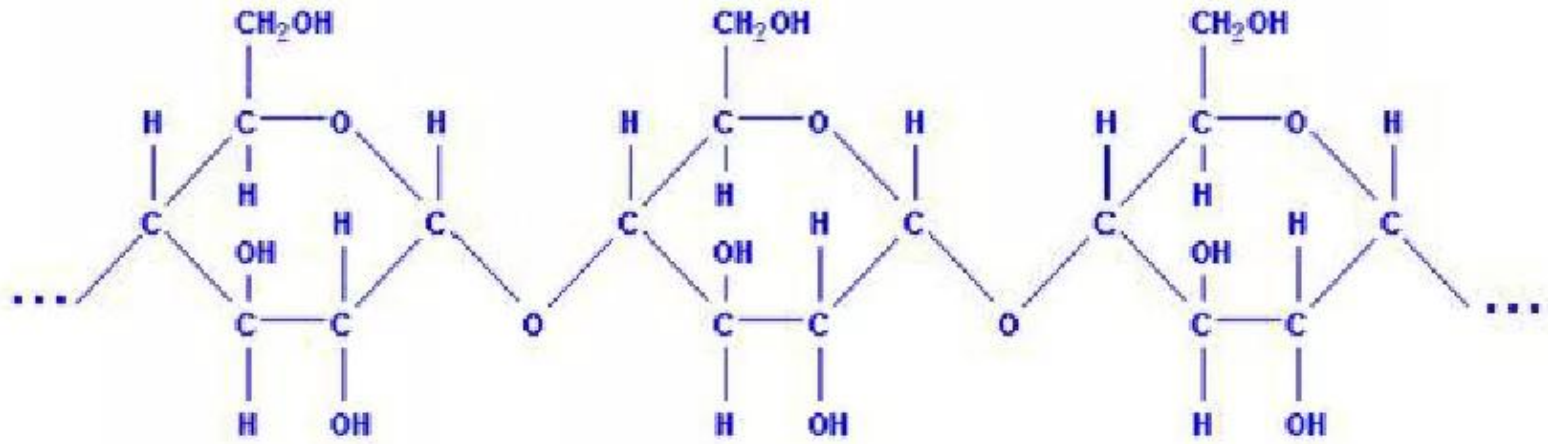
Крахмал

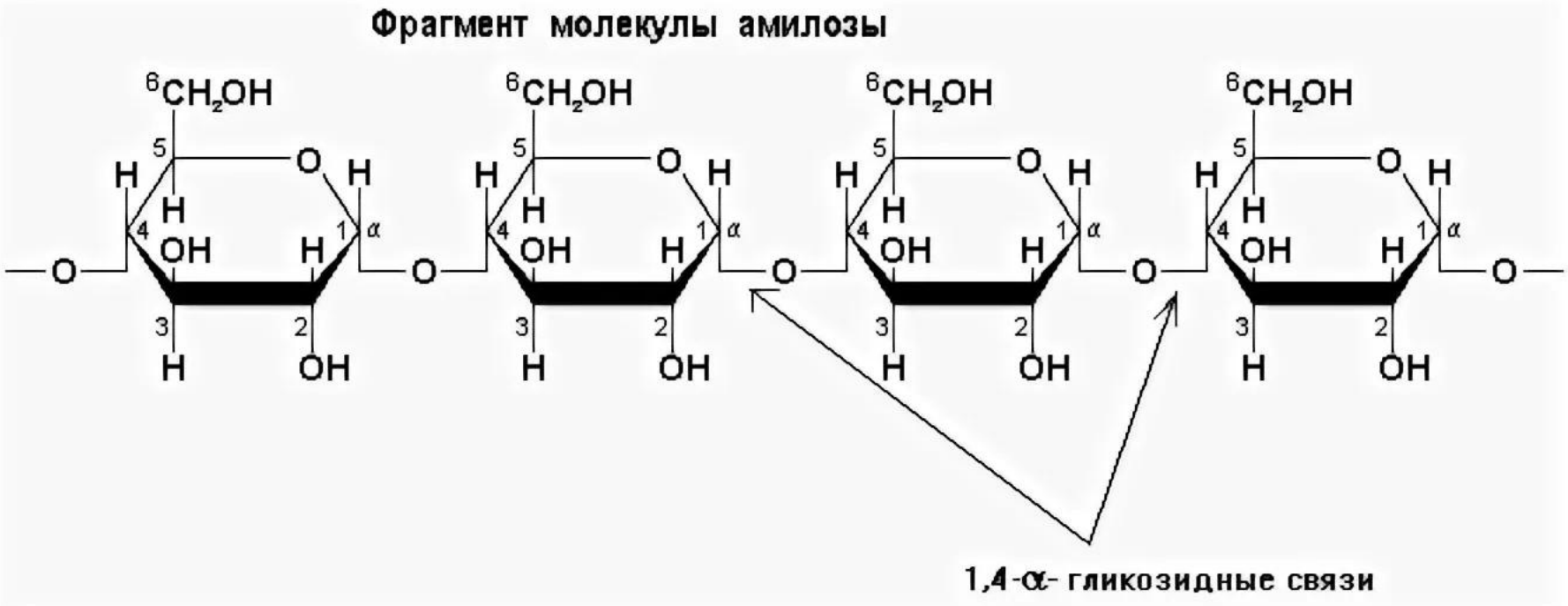
- полисахарид, относящийся к группе декстранов и известный всем как пищевой продукт. Как носитель, в основном, для улучшения устойчивости (особенно к действию ферментов) используют пористый крахмал, обработанный сшивающими агентами, такими как глутаровый и муравьиный альдегиды.

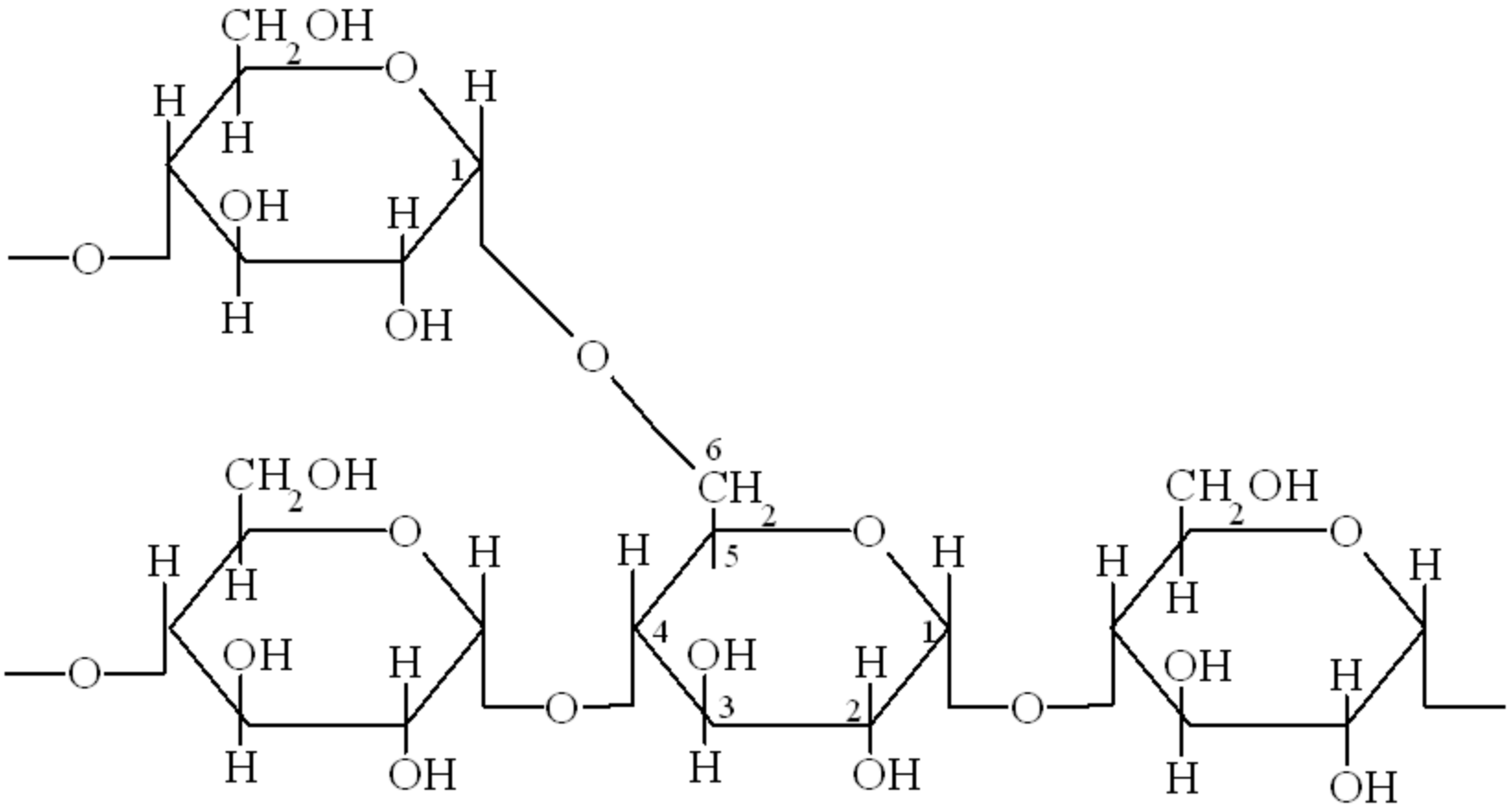
Строение Крахмала.

Крахмал – резервный полисахарид многих растений. В промышленности его получают из картофеля. Это белый порошок.

Состоит из 2 полисахаридов – амилозы и амилопектина, образованных остатками глюкозы.



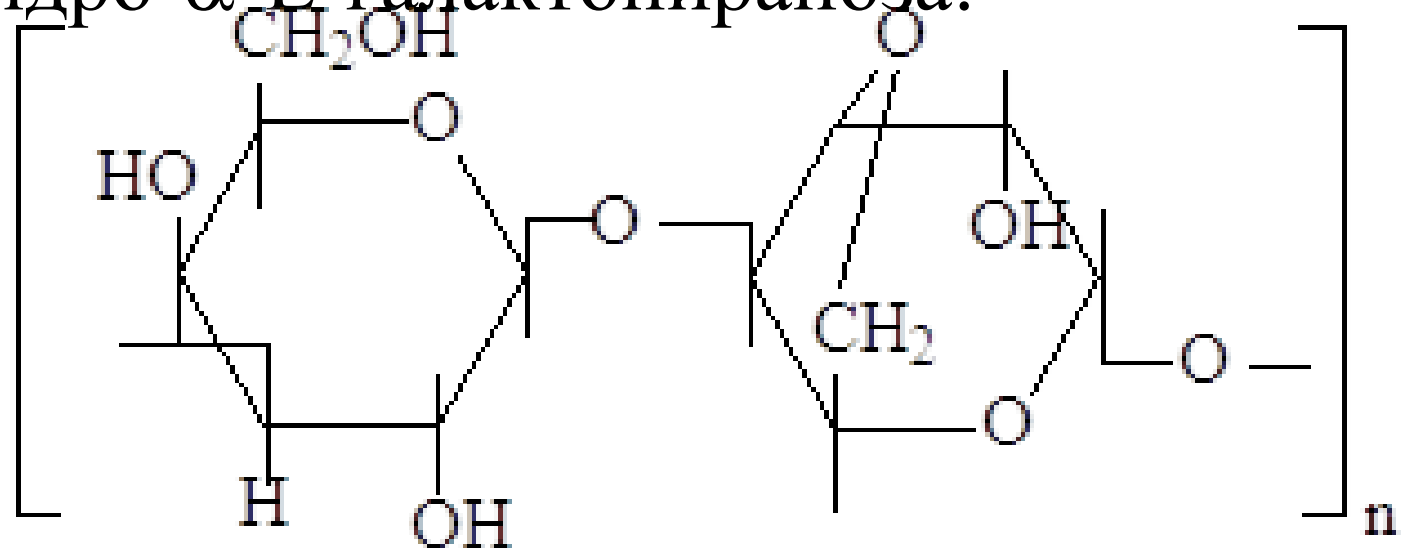

Фрагмент молекулы амилозы
1,4-α- гликозидные связи



амилопектин (фрагмент)

Агароза

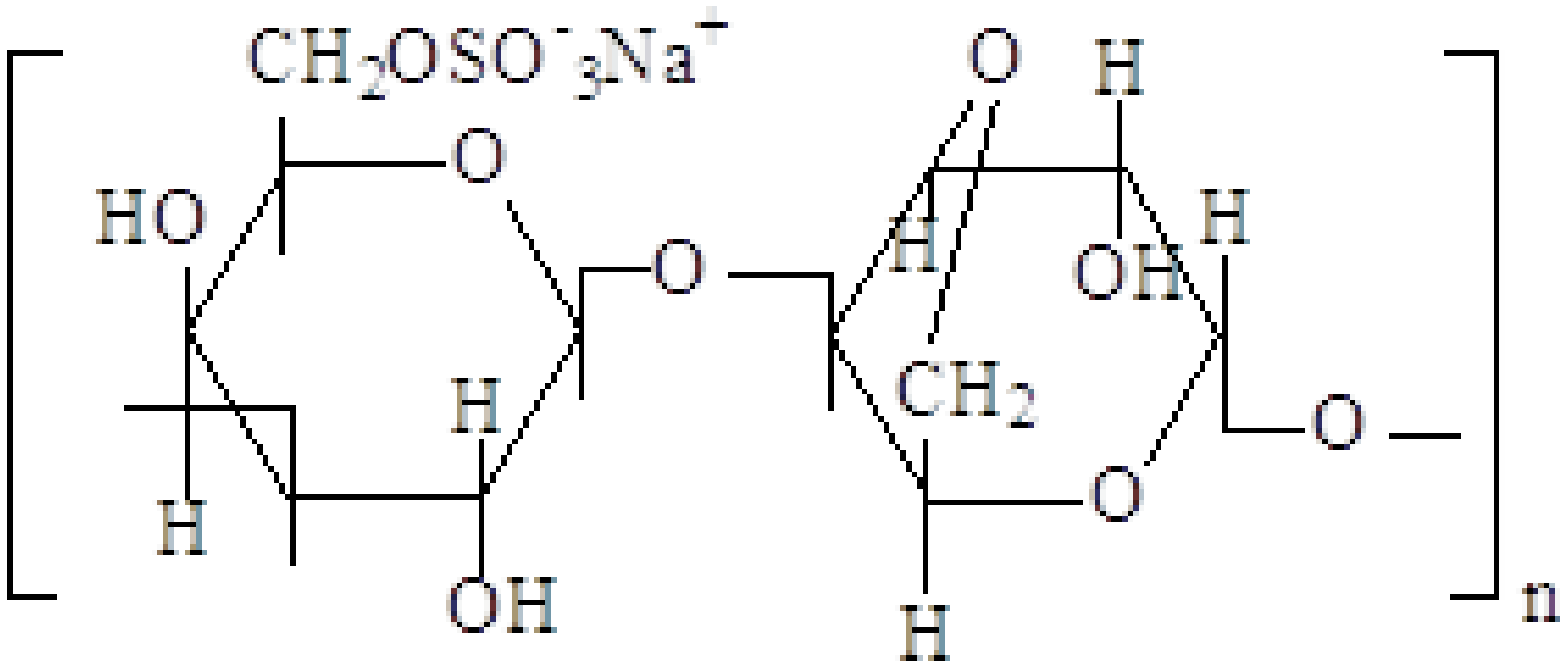
- как носитель используется чаще, по структуре поли-β-галактопиранозил-3,6-ангидро-α-L-галактопираноза:



- Агароза дорогой носитель, поэтому получают его легко восстанавливающиеся виды. При охлаждении 2-6 % горячих растворов получают пористые гели, состоящие из заряженных и нейтральных полисахаридов. При высушивании агароза подвергаются необратимой деструкции, поэтому его хранят в виде водной суспензии. Агароза выпускается разными фирмами под названиями «сефароза» и «биогель». В производстве сефароза очищается от заряженного полисахарида. Для повышения химической и термической устойчивости из сефарозы обработкой 2,3-дибромпропанолом получают «сшитый» гель-сефарозу CL

Агар

- полисахарид, получаемый из красных морских водорослей, состоит из агарозы (80%) и агаропектина. В основном, состоит из цепей этерифицированной серной кислотой Д-галактозы и 3,6-ангидро-L-галактозы. Показывает полианионные свойства, так как в шести местах у остатка Д-галактопиранозы находятся сульфогруппы (в малом количестве)

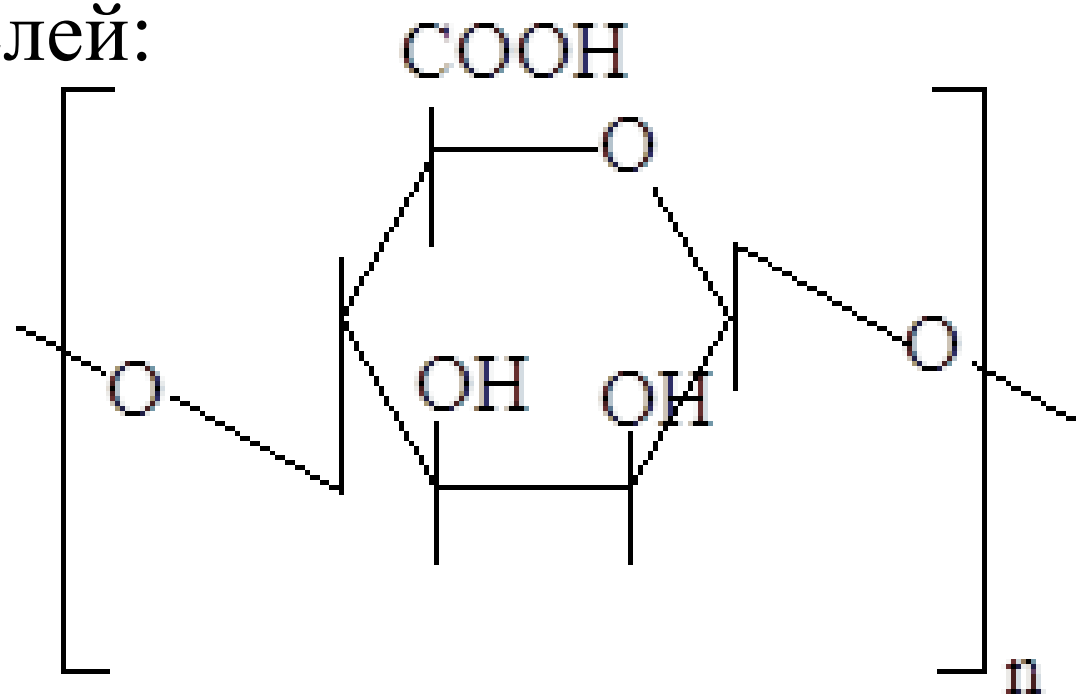


CH2OSO-3Na+
O
HO
O
H
H
OH
O
H
H
OH
CH2
O
O
H
n

- Преимуществом агара является его способность уже при низких концентрациях в воде образовывать механически прочные гели.
- Поперечным сшиванием полимерных цепей агара эпихлоргидрином, диэпоксидом получают механически прочные, устойчивые к действию щелочей и нагреванию производные с регулируемой проводимостью. Д. Порат относит агар к идеальным носителям за счет большого количества оксигрупп, удобных для превращений, нетоксичности и дешевизны

Альгиновая кислота и ее соли

- полисахарид, состоящий из остатков β-1,4-связанного Д-маннуроновой кислоты, который получают из коричневых морских водорослей:



Белки

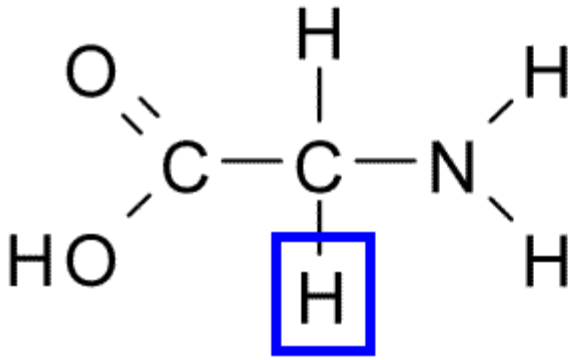
- Важность белков в качестве носителей лекарственных веществ заключается в их способности к биологическому разложению, нетоксичность, за счет фибриллярной структуры можно получать из них пленки, мембраны. Недостатком является высокое иммуногенное свойство (кроме коллагена и фиброина). К применяемым в качестве носителей белкам относятся кератин, коллаген, фиброин, миозин, альбумин

Кератин

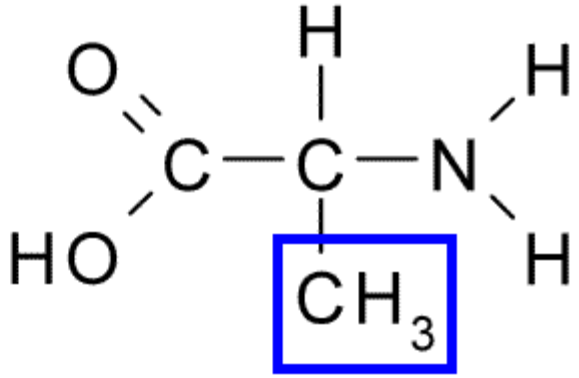
- фибриллярный белок, относящийся к группе склеропротеинов. Шерсть, волосы, шелк и др. состоят из лекарственного кератина и он является побочным продуктом их переработки. Поэтому, преимуществом кератина является его доступность и дешевизна. Встречаются α- и β-виды кератина. В α-кератине большое количество цистеина, поэтому важна роль в связывании лекарственных веществ входящих в его состав сульфогидрильных групп –SH. В состав β-кератина входят глицин и аланин, которые образуют межцепные водородные связи, необходимые для образования длинных разветвленных структур. β-кератин свойственны нерастворимость в воде, мягкость, гибкость, но устойчивость ниже, чем у α-кератина



Цистеин



глицин

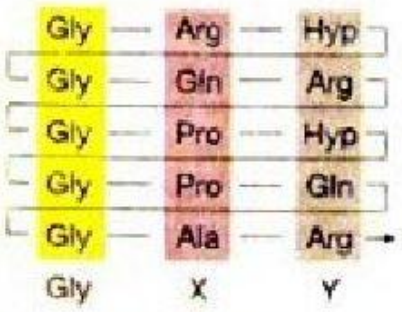


аланин

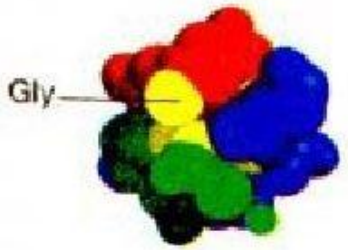
Коллаген

- фибриллярный белок, составляющая организма животных, самый распространенный, относящийся к склеропротеидам, основной компонент сухожилий и хрящей. Ему свойственна высокая набухаемость, набухаемость в воде равна примерно 5. Ценные свойства белков – наличие в большом количестве необходимых для связывания лекарственных веществ функциональных групп, способность к биодеструкции, нетоксичность дают возможность широко использовать коллаген в качестве носителя лекарств. Коллаген используют и в химически модифицированном виде. Коллаген чаще применяют в виде азидов и сшитой форме

Строение коллагена и фиброина

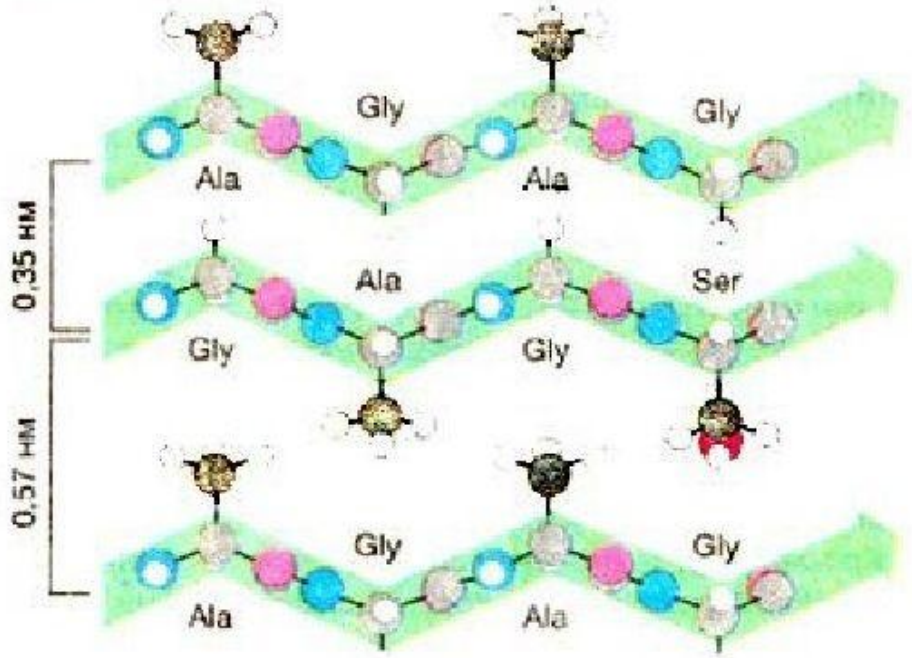


2. Типовой триплет



3. Тройная спираль (вид сверху)

Б. Коллаген



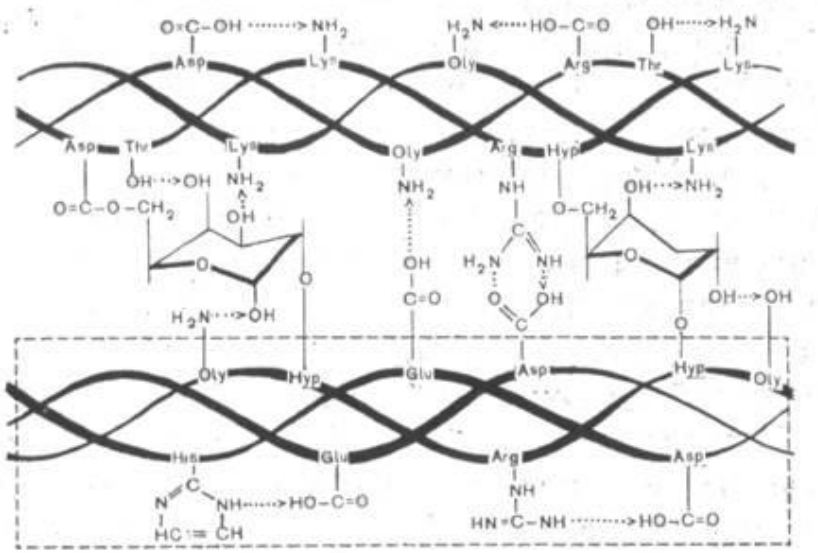
2. Схематическое изображение

В. Фиброин шелка

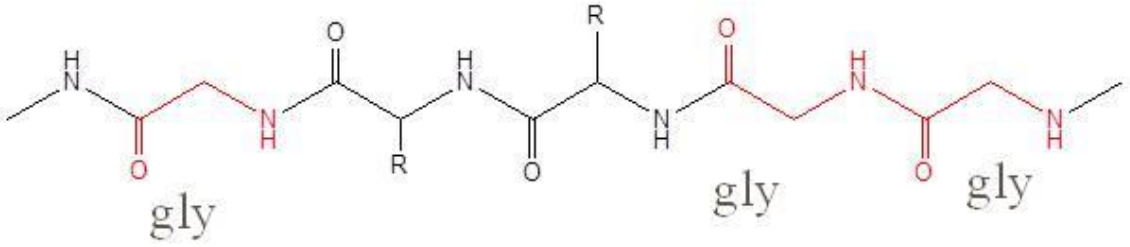
Желатин

- продукт, получаемый при длительном кипячении коллагена. В результате обработки коллаген гидролизуется и получается водорастворимый, образующий при определенных концентрациях гель полимер – желатин. Благодаря разнообразным ценным свойствам желатин широко используется в медицине и пищевой промышленности

Желатина – продукт переработки **коллагена:**



Тройная спираль коллагена необратимо разрушается с образованием таких полипептидных цепей:



1. Медетханов Ф. А. Технология изготовления лекарственных форм : учеб. пособие / [и др.] ; Казанская гос. академия ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. - Казань : Центр инновационных технологий Казанская ГАВМ, 2016. - 123, [1] с. - URL: http://elib.kaznu.kz/order-book.
2. Жумагалиева Ш.Н. Иммобилизация лекарственных препаратов. Алматы: Казак университеті, 2007, 84 с.
3. Полимеры – носители биологически активных веществ [Текст]: монография / Е. Ф. Панарин, Н. А. Лавров, М. В. Соловский и др. ; [под ред.: Е. Ф. Панарин, Н. А. Лавров], 2014. - 303, [1] с.
4. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1985, 295 с.