

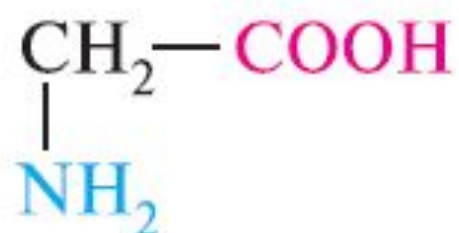
АМИНОКИСЛОТЫ

Аминокислотами называют производные карбоновых кислот, в углеводородном радикале которых один или несколько атомов водорода замещены на аминогруппу.

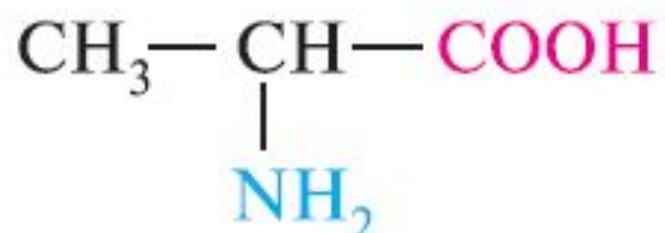
В зависимости от природы углеводородного радикала, с которым связана карбоксильная группа, *аминокислоты* подразделяют на *алифатические* и *ароматические*. Алифатические аминокислоты по взаимному расположению аминогруппы и карбоксильной группы подразделяют на α -, β -, γ - и так далее аминокислоты. Наиболее распространенными в природе являются α -аминокислоты, входящие в состав белков.

НОМЕНКЛАТУРА. ИЗОМЕРИЯ

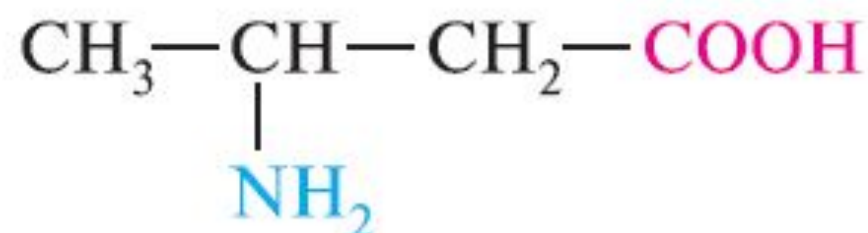
Названия аминокислот образуют из тривиальных или систематических названий соответствующих карбоновых кислот и префикса *амино-*. В случае *тривиальных названий* для обозначения положения аминогруппы относительно карбоксильной группы используют буквы греческого алфавита α , β , γ и др.; в *систематических их названиях* — цифровые локанты, причем начинают нумерацию с атома углерода карбоксильной группы. Для аминокислот, входящих в состав белков, чаще всего применяют тривиальные названия (глицин, валин и др.). Ароматические аминокислоты бензольного ряда рассматривают как производные бензойной кислоты.



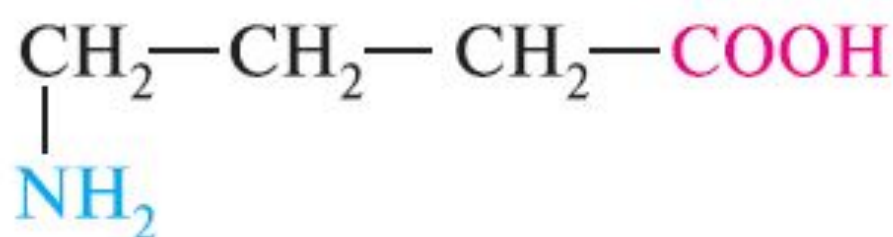
глицин;
аминоуксусная кислота;
аминоэтановая кислота



α -аланин;
 α -аминопропионовая кислота;
2-аминопропановая кислота



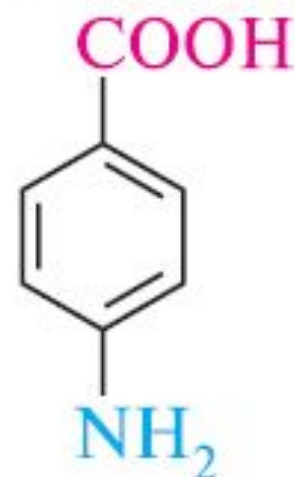
β -аланин;
 β -аминомасляная кислота;
3-аминобутановая кислота



γ -аминомасляная кислота;
4-аминобутановая кислота



антраниловая кислота;
o-аминобензойная кислота;
2-аминобензойная кислота



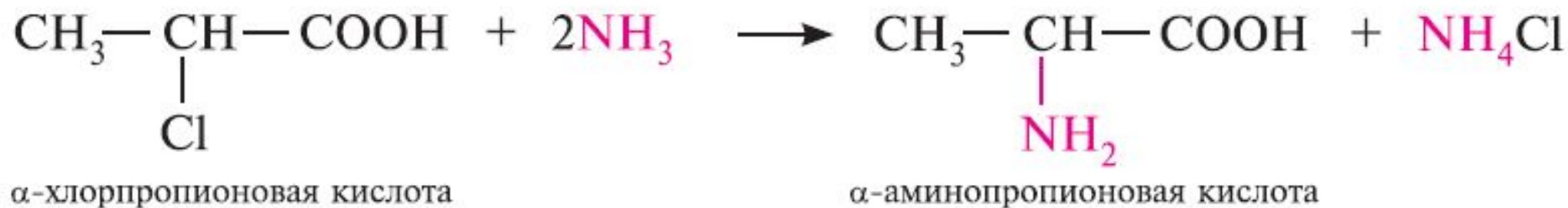
p-аминобензойная кислота;
4-аминобензойная кислота

Изомерия аминокислот аналогична изомерии гидроксикислот. Она может быть обусловлена разной структурой углеводородного радикала, с которым связана карбоксильная группа, и разным положением аминогруппы в углеродной цепи (*структурная изомерия*); для аминокислот, содержащих асимметрический атом углерода, изомерия связана с разным расположением заместителей в пространстве (*оптическая изомерия*).

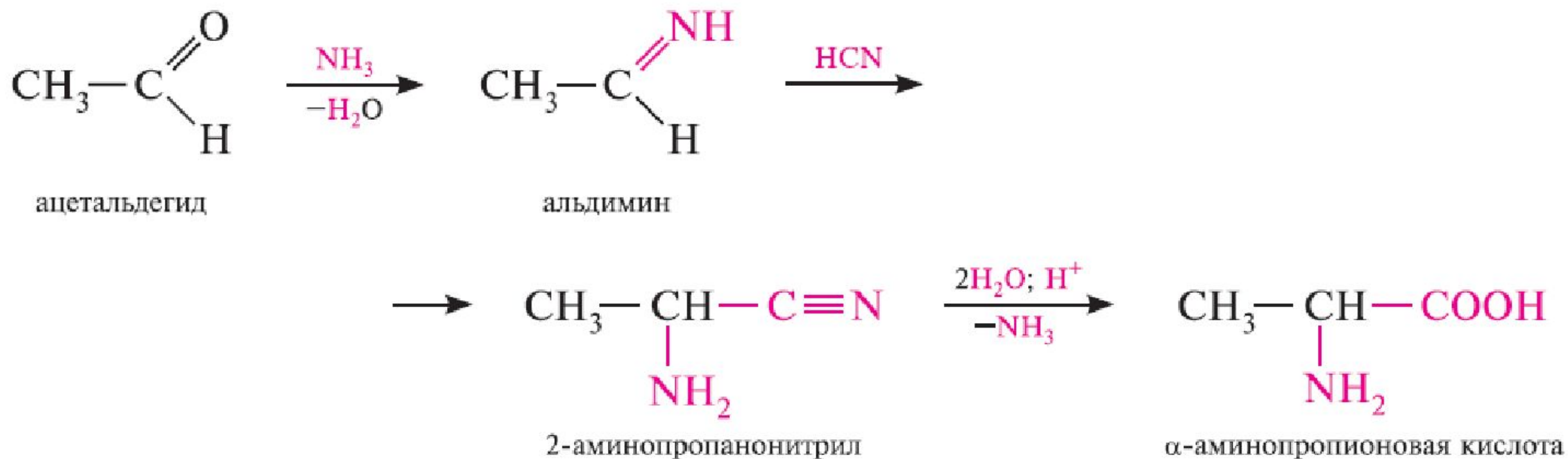
СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Существуют многочисленные способы получения аминокислот, из которых наиболее важными являются нижеприведенные.

Аммонолиз галогенокарбоновых кислот. При взаимодействии галогенокарбоновых кислот с аммиаком атом галогена замещается на аминогруппу. Ввиду доступности α -галогенокарбоновых кислот этот метод в основном применяется для получения α -аминокислот:

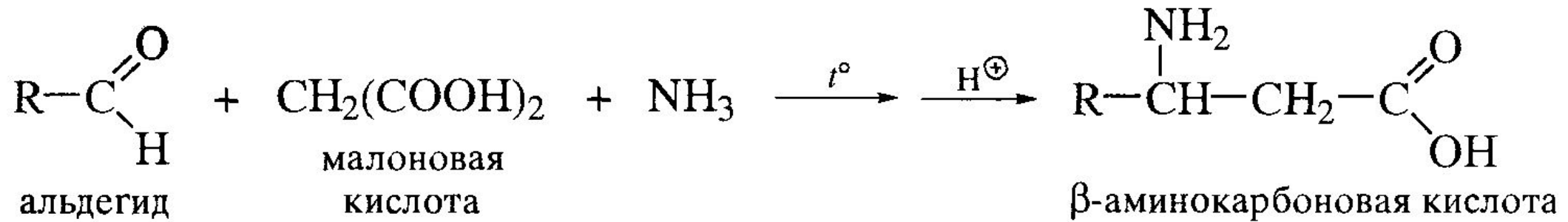


Действие аммиака и циановодородной кислоты на альдегиды (*синтез Штреккера*). Способ применяется для синтеза α -аминокислот. При взаимодействии альдегидов с аммиаком вначале образуется альдимин, который в присутствии циановодородной кислоты превращается в α -аминонитрил. Образовавшийся нитрил легко гидролизуется до кислоты:



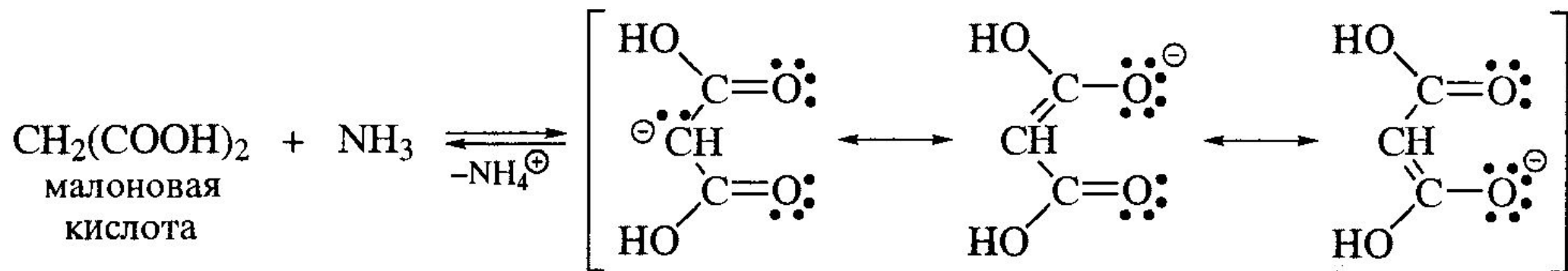
Реакция Родионова

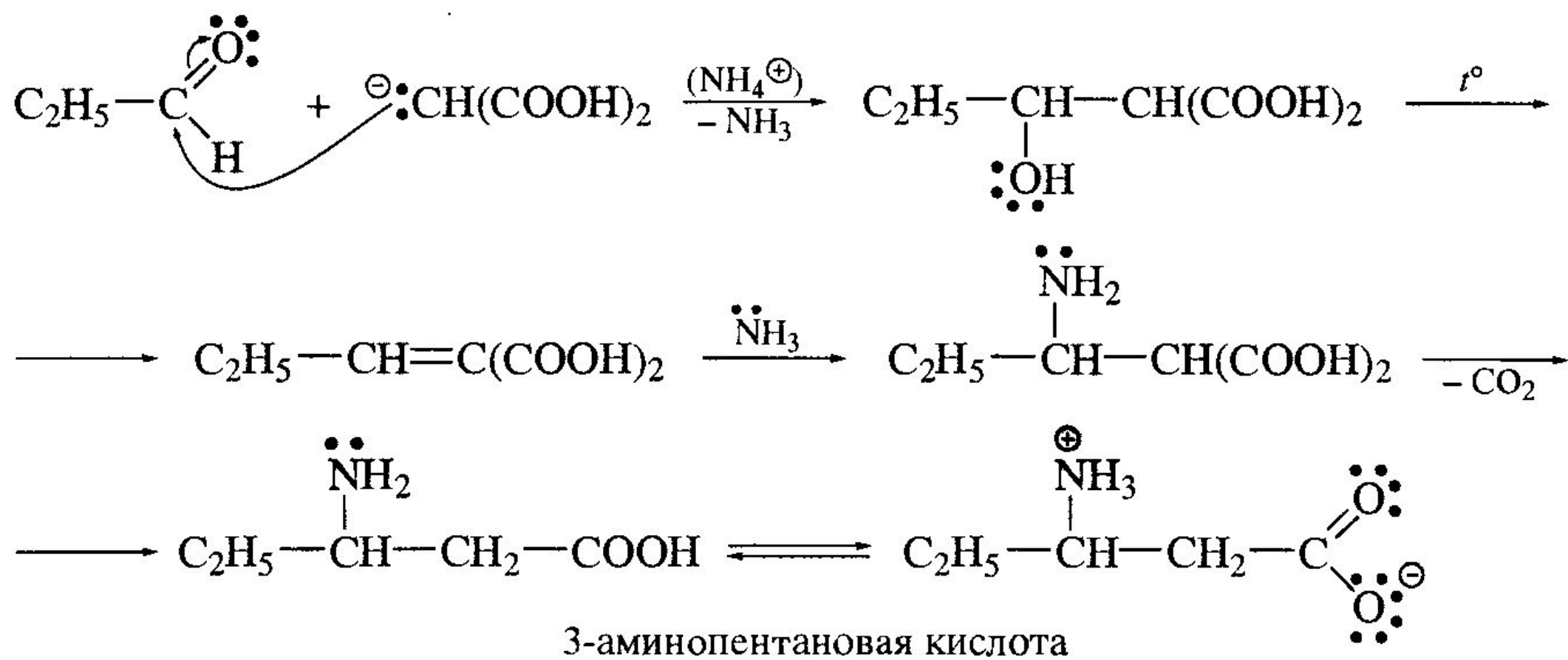
Основным методом получения β -аминокарбоновых кислот является *реакция Родионова* (1926 г.).



И эта реакция протекает через енольную форму малоновой кислоты.

Реакция Родионова имеет следующий механизм (чтобы не загромождать схему механизма, карбоксильные группы в молекуле малоновой кислоты показаны в неионизированной форме):

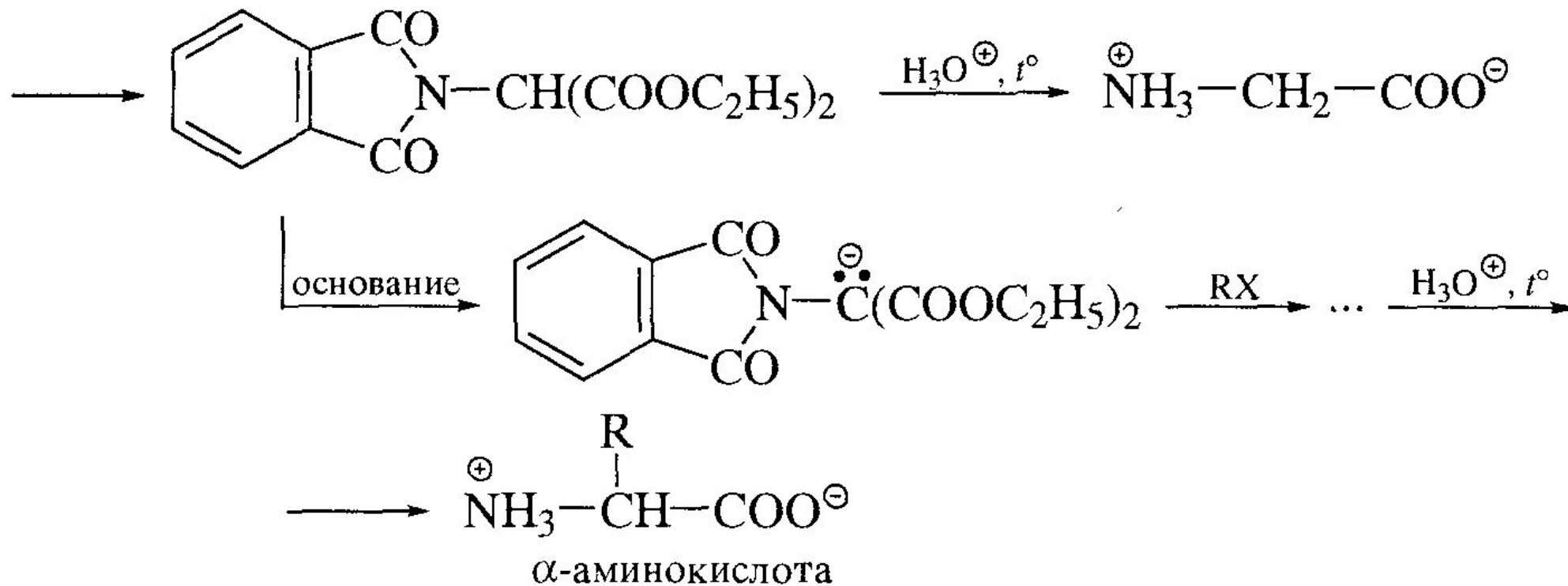




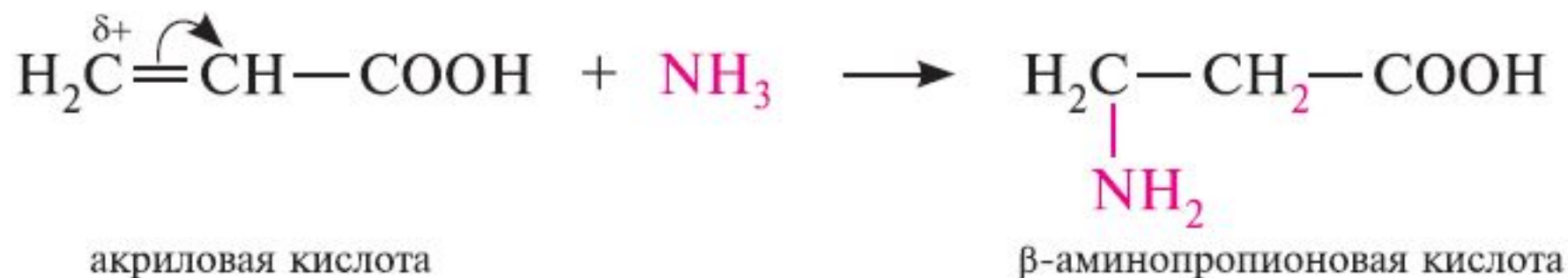
Как и другие аминокислоты, конечный продукт этой реакции – 3-аминопентановая кислота – существует в виде биполярного иона (*бетаин*).

Получение α -аминокислот

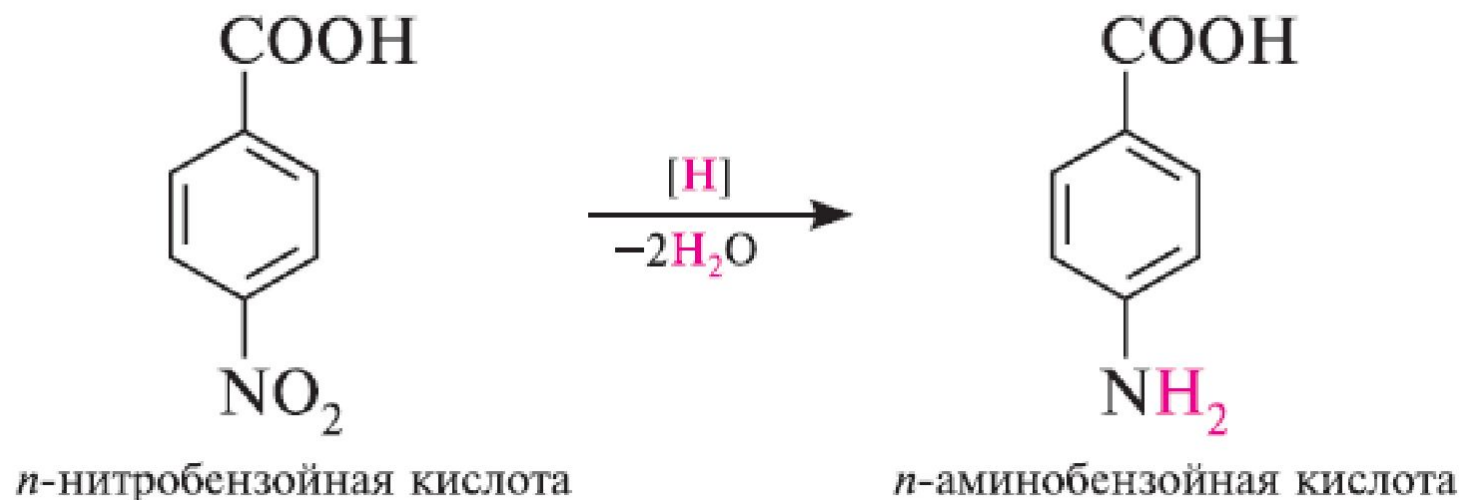
α -Аминокислоты также могут быть получены из малонового эфира.



Присоединение аммиака к α,β -ненасыщенным кислотам. При действии аммиака на α,β -ненасыщенные кислоты образуются β -аминокислоты. Присоединение аммиака протекает против правила Марковникова:

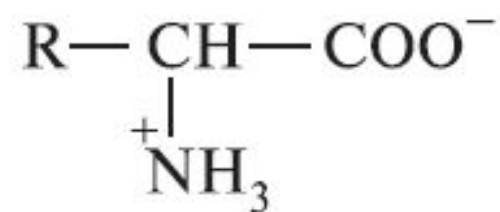


Восстановление нитробензойных кислот. При восстановлении нитробензойных кислот в условиях реакции Зинина образуются соответствующие аминокеннозойные кислоты:



ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Аминокислоты представляют собой белые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, хорошо растворимые в воде. Вследствие наличия в структуре кислотного центра (группа —COOH) и основного центра (группа — $\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}\text{H}_2$) α -, β -, γ -, δ -, ε - и ω -аминокислоты кристаллизуются из нейтральных водных растворов в виде внутренних солей.



цвиттер-ион

Для аминокислот это менее вероятно ввиду меньшей основности аминогруппы.

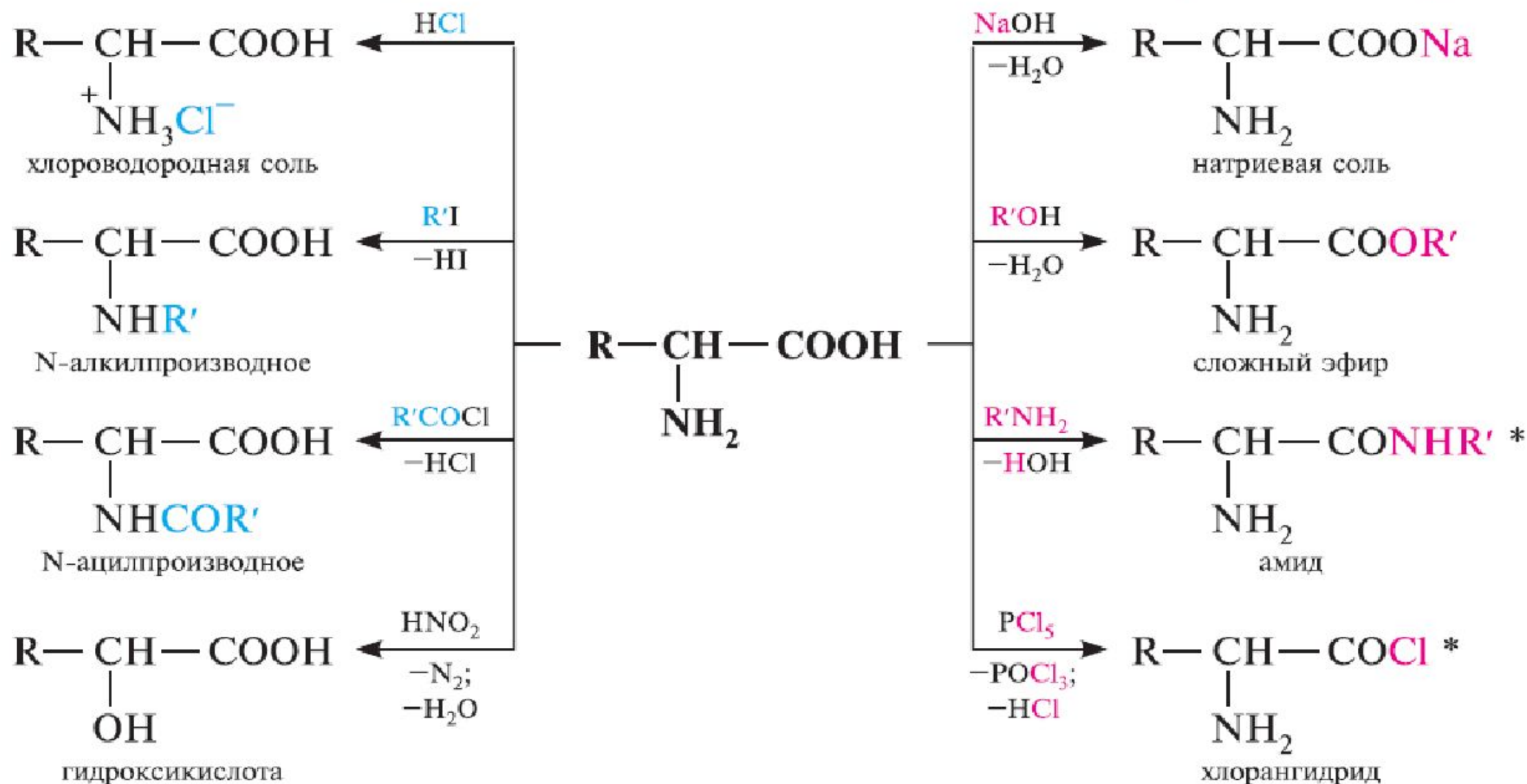
В химическом отношении аминокислоты проявляют свойства первичных аминов и карбоновых кислот. По карбоксильной группе они образуют функциональные производные карбоновых кислот — соли, сложные эфиры, амиды, галогенангидриды.

С участием аминогруппы аминокислоты образуют соли с минеральными кислотами, вступают в реакции алкилирования, ацилирования, реагируют с азотистой кислотой, а также вступают в другие реакции, свойственные первичным аминам. Аминокислоты обладают *амфотерным характером*, поскольку образуют соли как с минеральными кислотами, так и с основаниями.

Некоторые химические превращения аминокислот представлены на схеме:

Реакции по аминогруппе

Реакции по карбоксильной группе

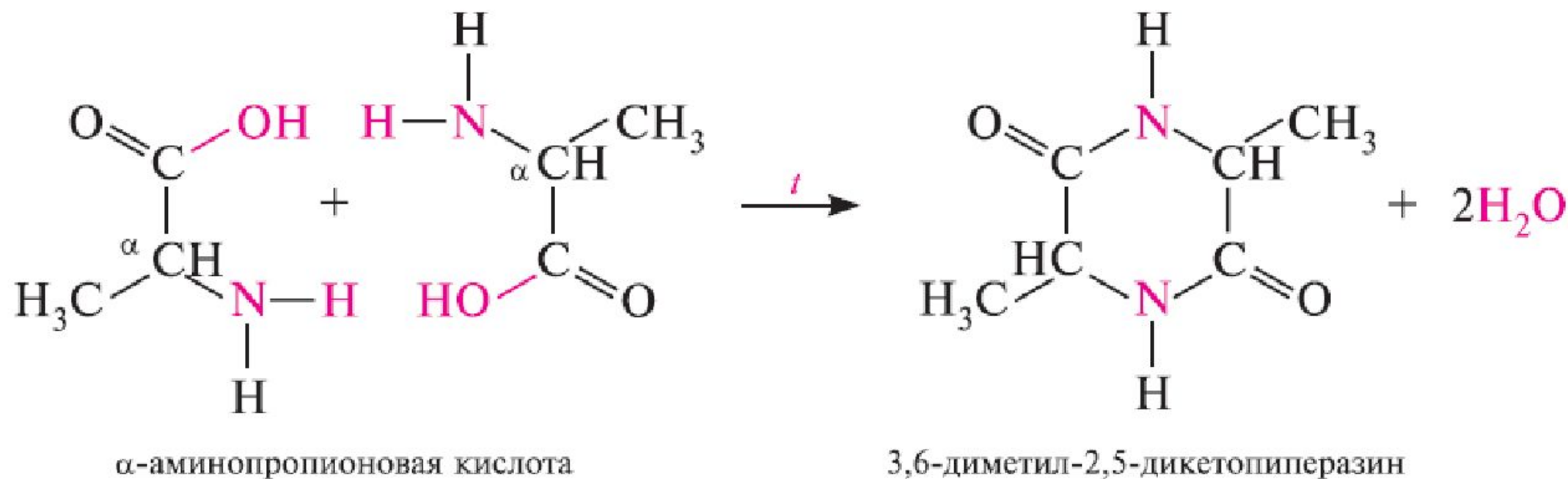


* Реакции проводят после предварительной защиты аминогруппы.

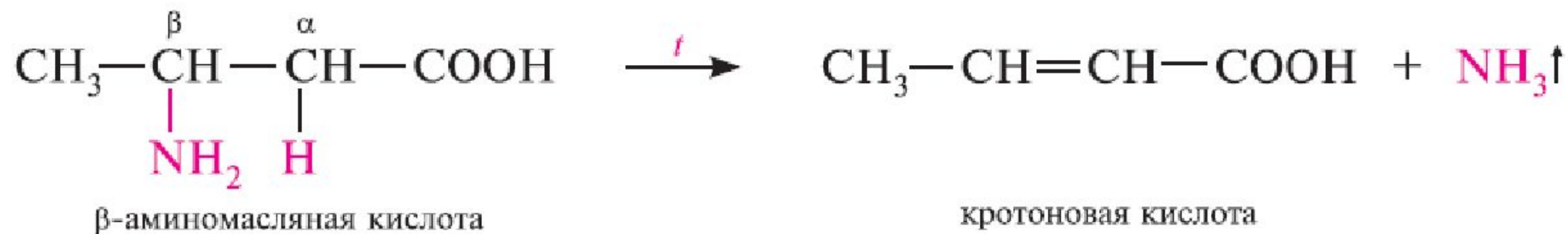
Аминокислоты обладают *специфическими свойствами*, обусловленными взаимным влиянием карбоксильной и аминогрупп.

Отношение аминокислот к нагреванию. При нагревании α -, β -, γ - и δ -аминокислот образуются разные продукты.

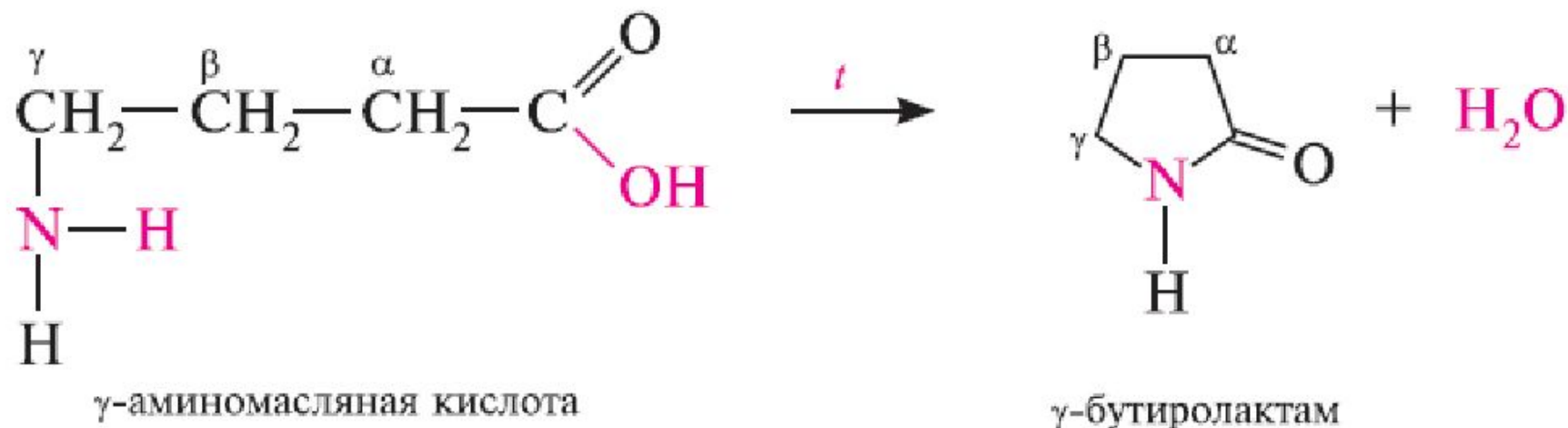
α -Аминокислоты при нагревании претерпевают межмолекулярную дегидратацию, образуя при этом циклический диамид — *дикетопиперазин*:



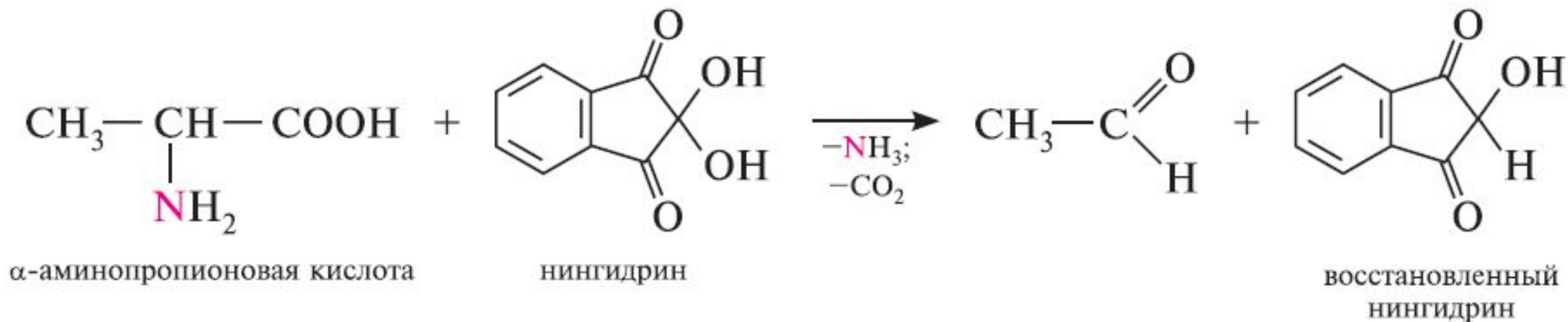
β -Аминокислоты при нагревании отщепляют молекулу аммиака, образуя α,β -ненасыщенные кислоты:

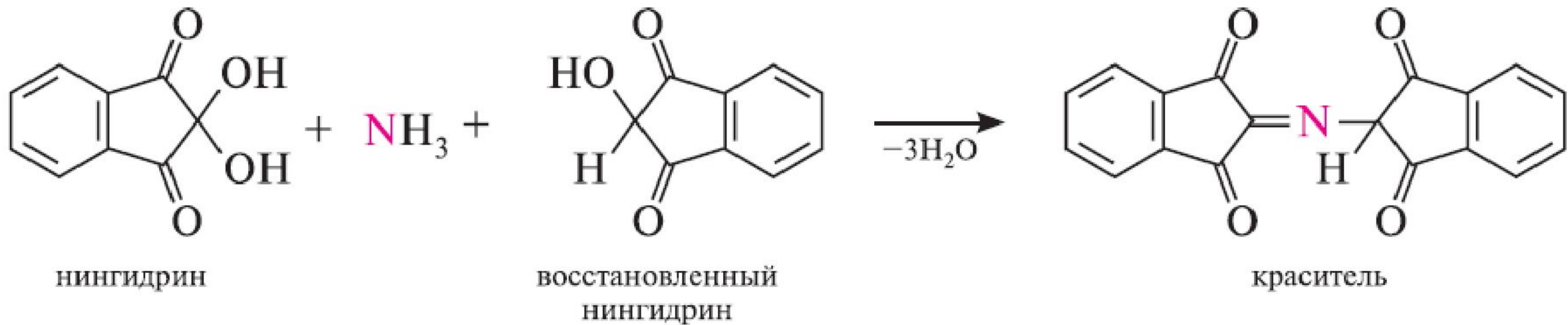


γ - и δ -Аминокислоты при нагревании претерпевают внутримолекулярную дегидратацию, образуя циклические амиды — *лактамы*:



Взаимодействие α -аминокислот с нингидрином. При действии нингидрина на α -аминокислоты образуется краситель сине-фиолетового цвета. Реакция протекает в две стадии. На первой стадии под действием нингидрина происходит окислительное дезаминирование аминокислоты и ее декарбоксилирование. На второй стадии реакции образовавшийся аммиак реагирует с эквимолекулярными количествами обычного и восстановленного нингидрина, образуя краситель сине-фиолетового цвета (синий Руэмана):



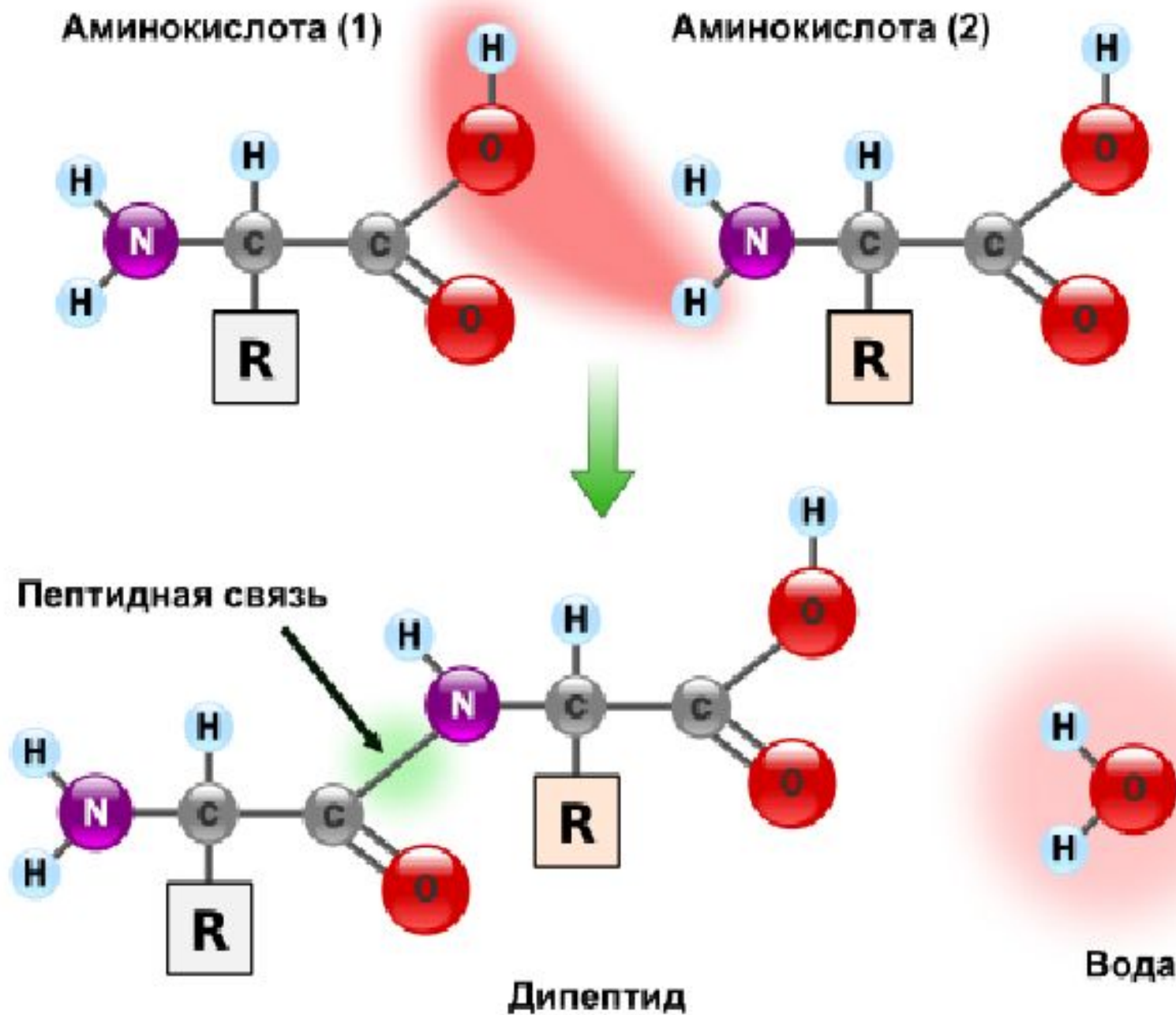
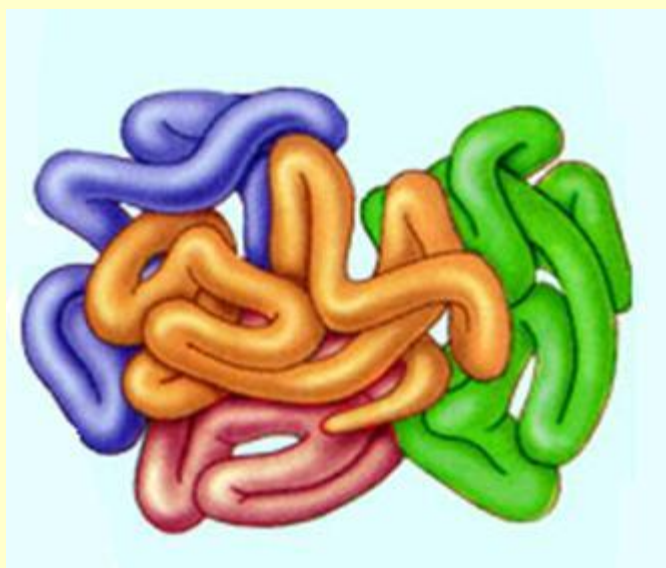


Нингидриновая реакция используется для качественного определения α -аминокислот.



Белки.

α -Аминокислоты



БЕЛКИ

Белки — высокомолекулярные природные полимеры, построенные из остатков α -аминокислот, соединенных пептидной (амидной) связью.

Белки являются компонентами всех клеток и тканей живых организмов. К белковым веществам относятся ферменты, некоторые гормоны и др. Наряду с нуклеиновыми кислотами белки представляют собою наиболее сложные из созданных природой биополимеров. Молекулярная масса белков составляет от 5000 до нескольких миллионов. Белки с низкой молекулярной массой называются *пептидами*. Мономерными единицами белков и пептидов являются α -аминокислоты.

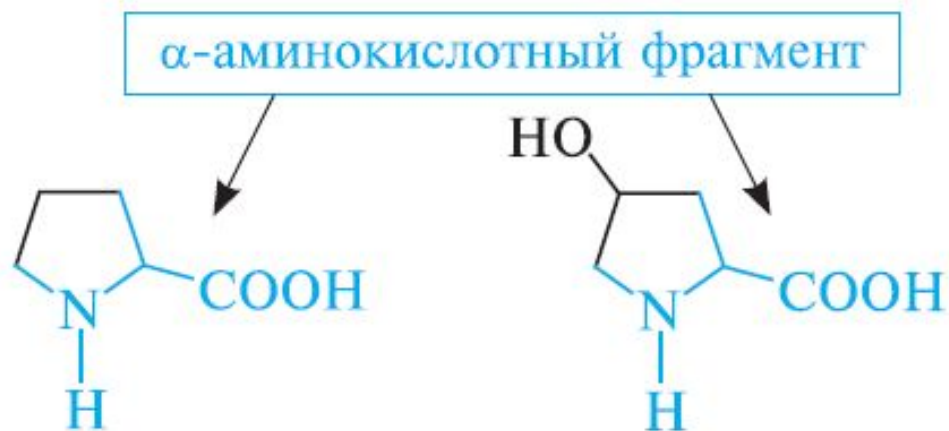
В зависимости *от количества амино- и карбоксильных групп в молекуле* различают α -аминокислоты: *моноаминомонокарбоновые* (глицин, аланин, валин и др.), *моноаминодикарбоновые* (аспарагиновая, глутаминовая кислоты и их амиды) и *диаминомонокарбоновые* (орнитин, лизин, аргинин, гистидин).

α -АМИНОКИСЛОТЫ КАК МОНОМЕРЫ БЕЛКОВ

В состав большинства белков входит около 25 различных α -аминокислот общей формулы $RCH(NH_2)COOH$, из которых примерно 20 присутствуют в каждой белковой молекуле. Основные α -аминокислоты, входящие в состав белков, представлены в табл.

В номенклатуре α -аминокислот чаще применяют *тривиальные названия*: глицин, аланин, валин, лейцин и др. В биохимии используют также трехбуквенные сокращения тривиальных названий: глицин — *Гли*, аланин — *Ала*, валин — *Вал* и др. Систематические названия для природных α -аминокислот практически не применяют.

По *химической природе остатка*, связанного с α -аминокислотным фрагментом — $CH(NH_2)COOH$, α -аминокислоты делятся на *алифатические*, *ароматические* и *гетероциклические*. В гетероциклических α -аминокислотах пролине и оксипролине α -аминокислотный фрагмент входит в состав гетероцикла:



α -Аминокислоты, входящие в состав белков

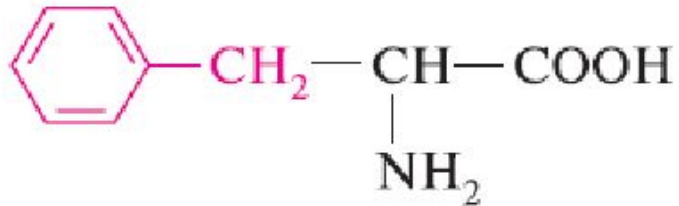
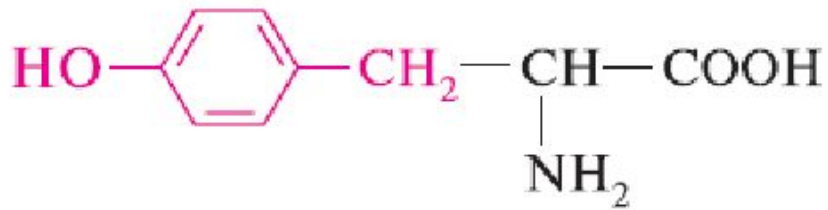
Формула	Название аминокислоты	Сокращенное обозначение
<i>Алифатические аминокислоты</i>		
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Глицин, гликокол, аминоуксусная кислота	Гли
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Аланин, α -аминопропионовая кислота	Ала
$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Валин*, α -аминоизовалериановая кислота	Вал
$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Лейцин*, α -аминоизокапроновая кислота	Лей
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH—CH—COOH} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Изолейцин*, α -амино- β -метилвалериановая кислота	Иле
$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2\text{—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Серин, α -амино- β -гидроксипропионовая кислота	Сер

$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH} - \text{CH} - \text{COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Треонин* , α -амино- β -гидроксимасляная кислота	Тре
$\begin{array}{c} \text{HOOCCH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Аспарагиновая кислота , аминоянтарная кислота	Асп
$\begin{array}{c} \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Глутаминовая кислота , α -аминоглутаровая кислота	Глу
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Орнитин , α, δ -диаминовалериановая кислота	Орн
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Лизин* , α, ϵ -диаминокапроновая кислота	Лиз
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \text{C} \text{N} \text{H} (\text{CH}_2)_3 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \quad \\ \text{NH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Аргинин , α -амино- δ -гуанидиновалериановая кислота	Арг
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \text{C} \text{C} \text{H}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Аспарагин , β -амид аспарагиновой кислоты	Асн

Формула	Название аминокислоты	Сокращенное обозначение
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NCCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Глутамин, γ -амид глутаминовой кислоты	Глн
$\begin{array}{c} \text{HSCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Цистеин, α -амино- β -меркаптопропионовая кислота	Цис
$\begin{array}{c} \text{SCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{SCH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Цистин, β, β' -дитио- <i>бис</i> - α -аминопропионовая кислота	Цис-S-S-Цис
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Метионин*, α -амино- γ -метилтиомасляная кислота	Мет

* Незаменимые аминокислоты.

Ароматические аминокислоты

	Фенилаланин* , α -амино- β -фенилпропионовая кислота	Фен
	Тирозин , α -амино- β -(<i>p</i> -гидроксифенил)-пропионовая кислота	Тир

Гетероциклические аминокислоты

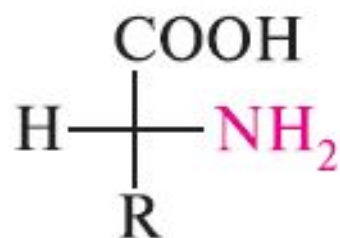
	Триптофан* , α -амино- β -индолилпропионовая кислота	Три
	Гистидин , α -амино- β -имидазоллилпропионовая кислота	Гис
	Пролин , α -пирролидинкарбоновая кислота	Про

По *кислотно-основным свойствам* α -аминокислоты делятся на *нейтральные* (содержащие равное количество амино- и карбоксильных групп), *кислые* (с дополнительной карбоксильной группой) и *основные* (с дополнительной аминогруппой).

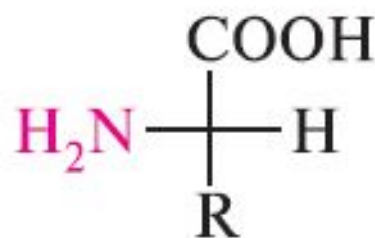
Большинство α -аминокислот образуется в организме (*заменяемые аминокислоты*), но некоторые α -аминокислоты организм человека не способен синтезировать: они поступают в составе белков, вводимых в организм с пищей (*незаменимые аминокислоты*, табл.

СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Все α -аминокислоты, исключая глицин, содержат хиральный α -углеродный атом и существуют в виде пары энантиомеров. Для обозначения конфигураций при хиральном центре применяют *D,L*-систему.

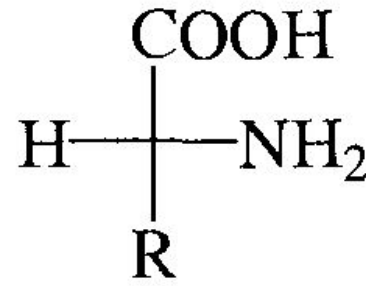
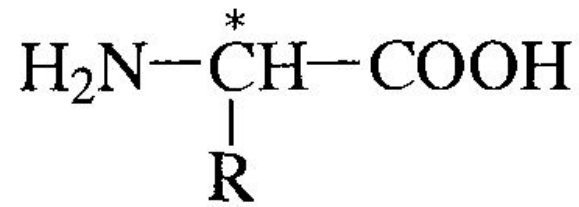


D- α -аминокислота



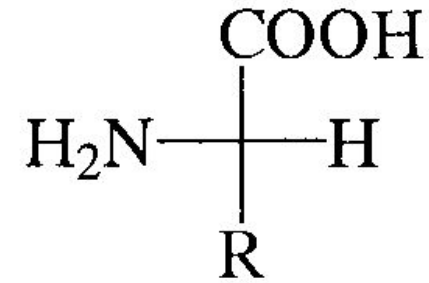
L- α -аминокислота

Все α -аминокислоты, кроме глицина, содержат асимметрический атом углерода.



аминокислота *D*-ряда
(*R*-конфигурация)

зеркальная
плоскость

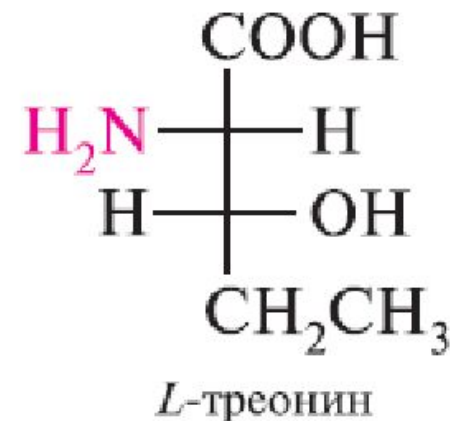
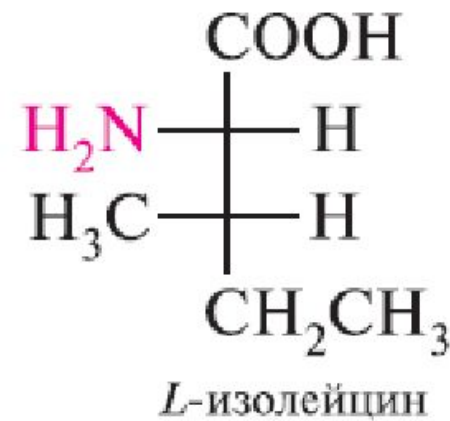


аминокислота *L*-ряда
(*S*-конфигурация)

энантиомеры

α -Аминокислоты, входящие в состав белков животных и человека, имеют *L*-конфигурацию. Аминокислоты *D*-ряда встречаются лишь в небелковых компонентах растений и грибов, а также синтезируются микроорганизмами.

Некоторые аминокислоты, встречающиеся в белках, содержат по два хиральных центра и могут существовать в виде двух пар энантиомеров.



Использование α -аминокислот *L*-ряда для биосинтеза белков имеет важнейшее значение в формировании их пространственной структуры и проявлении биологической активности.

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

α -Аминокислоты представляют собой кристаллические вещества, не имеющие четких температур плавления и разлагающиеся при температуре свыше 200 °С. Они нерастворимы в неполярных органических растворителях, но заметно растворимы в воде. В кристаллическом состоянии и водных растворах аминокислоты находятся в виде биполярных ионов (цвиттер-ионов, внутренних солей). Возможность образования последних связана с амфотерностью аминокислот, обусловленной наличием в их молекуле кислотной —COOH и основной — $\ddot{N}H_2$ групп.

В водном растворе α -аминокислоты существуют в виде равновесной смеси, состоящей из цвиттер-ионов, катионной и анионной форм:



Положение такого равновесия существенно зависит от рН среды: в сильно-нокислой среде (рН = 1...2) преобладает катионная форма, в сильно-щелочной (рН = 13...14) — анионная. Если раствор аминокислоты поместить в электрическое поле, то в кислой среде молекулы перемещаются к катоду (катионная форма), а в щелочной — к аноду (анионная форма). Однако для каждой аминокислоты существует характерное значение рН, при котором молекулы не перемещаются в электрическом поле. При этом значении рН, называемом *изоэлектрической точкой* (pI), аминокислота находится в виде цвиттер-ионов и в целом электро-нейтральна. Изоэлектрическая точка зависит от соотношения количеств кислых и оснóвных групп в молекуле: pI кислых аминокислот имеет значение менее 7, так как в кислой среде подавляется ионизация второй карбоксильной группы и соответственно pI оснóвных аминокислот находится в области более 7, так как в щелочной среде подавляется протонирование второй аминогруппы.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Ранее были рассмотрены общие методы получения аминокислот, в том числе α -аминокислот. В процессе синтеза образуется рацемическая смесь (\pm) - α -аминокислот, разделение которой на оптические антиподы проводят с помощью химических и ферментативных методов

Наиболее широко используемый химический метод расщепления рацематов α -аминокислот основан на образовании диастереомерных солей N-ацильных производных (\pm) - α -аминокислот с оптически активными основаниями бруцином или стрихнином. Вследствие различной растворимости один из диастереомеров образует осадок, а другой, более растворимый, — остается в растворе. Разделенные диастереомерные соли затем разлагают до α -аминокислот.

Ферментативный метод расщепления основан на гидролизе N-ацил- α -аминокислот ацилазами или сложных эфиров α -аминокислот — эстеразами.

Гидролиз белков. α -Аминокислоты получают путем щелочного, кислотного или ферментативного гидролиза белков. При кислотном гидролизе происходят также побочные реакции, например: глутамин и аспарагин гидролизуются до глутаминовой и аспарагиновой кислот, а триптофан разрушается. Щелочной же гидролиз приводит к рацемизации α -аминокислот. Поэтому наиболее широко используется ферментативный метод гидролиза. Разделение α -аминокислот в белковых гидролизатах проводят с помощью ионообменной хроматографии.

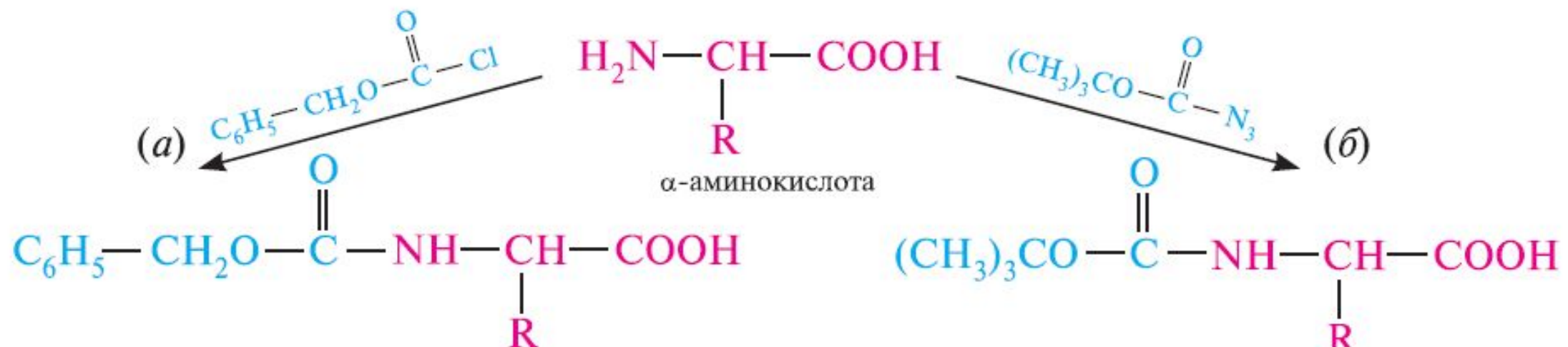
Микробиологический синтез. Некоторые микроорганизмы в процессе своей жизнедеятельности вырабатывают определенные α -аминокислоты. Эти микроорганизмы выращивают на богатых углеводами средах — крахмале, мелассе, патоке и др. Таким способом получают аспарагиновую и глутаминовую кислоты, триптофан, лизин и др.

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА α -АМИНОКИСЛОТ

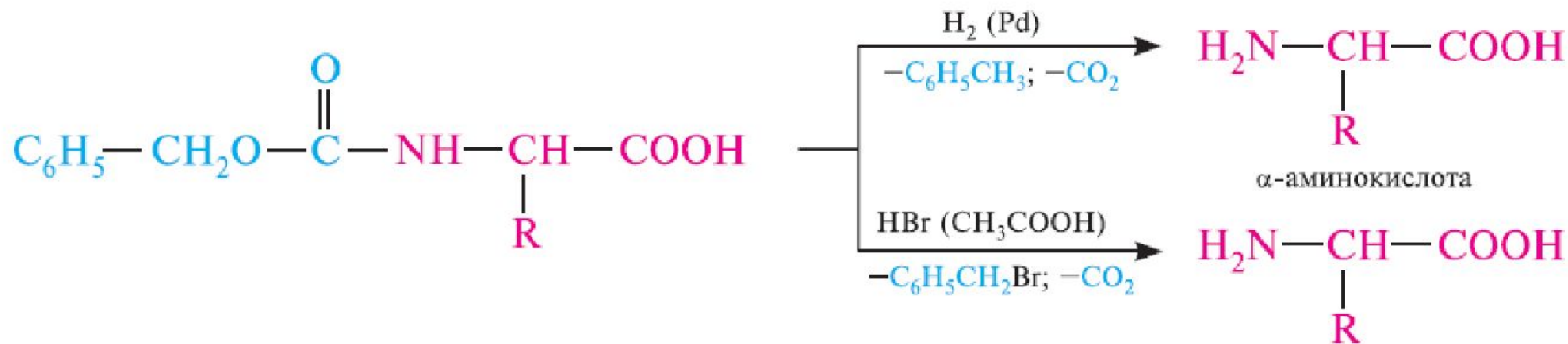
Ранее были представлены химические свойства аминокислот. Рассмотрим реакции, которые используются в анализе α -аминокислот, синтезе пептидов или лежат в основе превращений α -аминокислот в организме.

РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С УЧАСТИЕМ АМИНОГРУППЫ

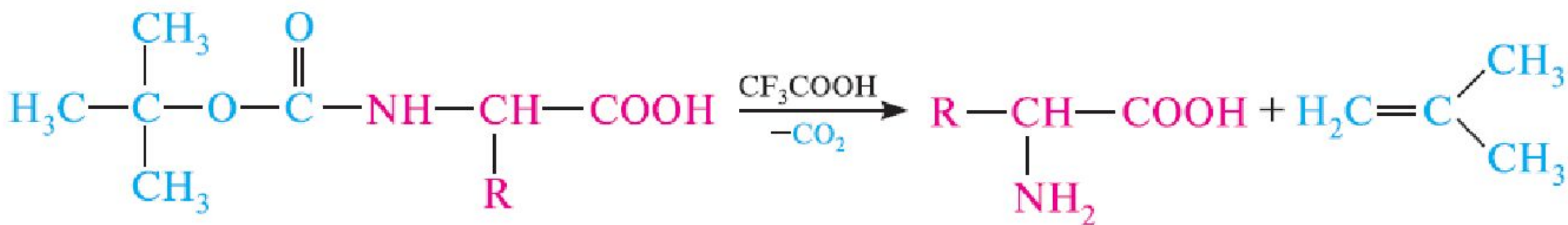
Образование N-ацильных производных аминокислот. При взаимодействии α -аминокислот с ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот образуются N-ацильные производные, которые относительно легко разрушаются до исходных α -аминокислот. Именно поэтому реакция ацилирования используется для блокирования (защиты) аминогруппы при синтезе пептидов. В качестве ацилирующих агентов используют бензоксикарбонилхлорид (а) или *трет*-бутоксикарбоксамид (б):



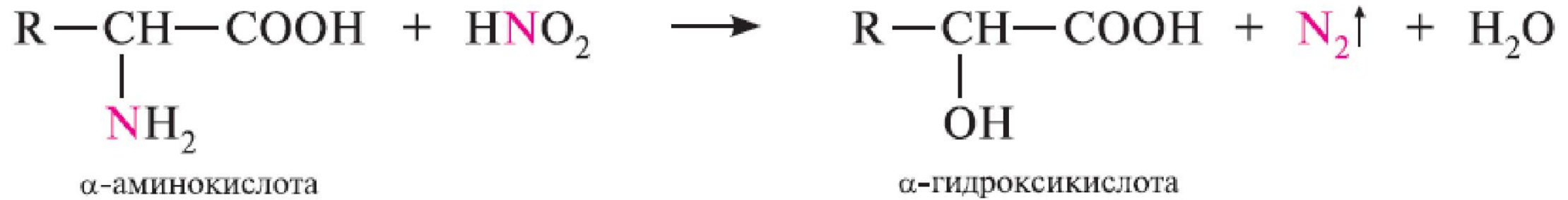
Защитную карбобензоксигруппу удаляют каталитическим гидрогенолизом или действием раствора бромоводорода в уксусной кислоте на холоде:



Трет-бутоксикарбонильную группу разрушают действием трифторуксусной кислоты:



Дезаминирование. α -Аминокислоты под действием азотистой кислоты превращаются в соответствующие α -гидроксикислоты:

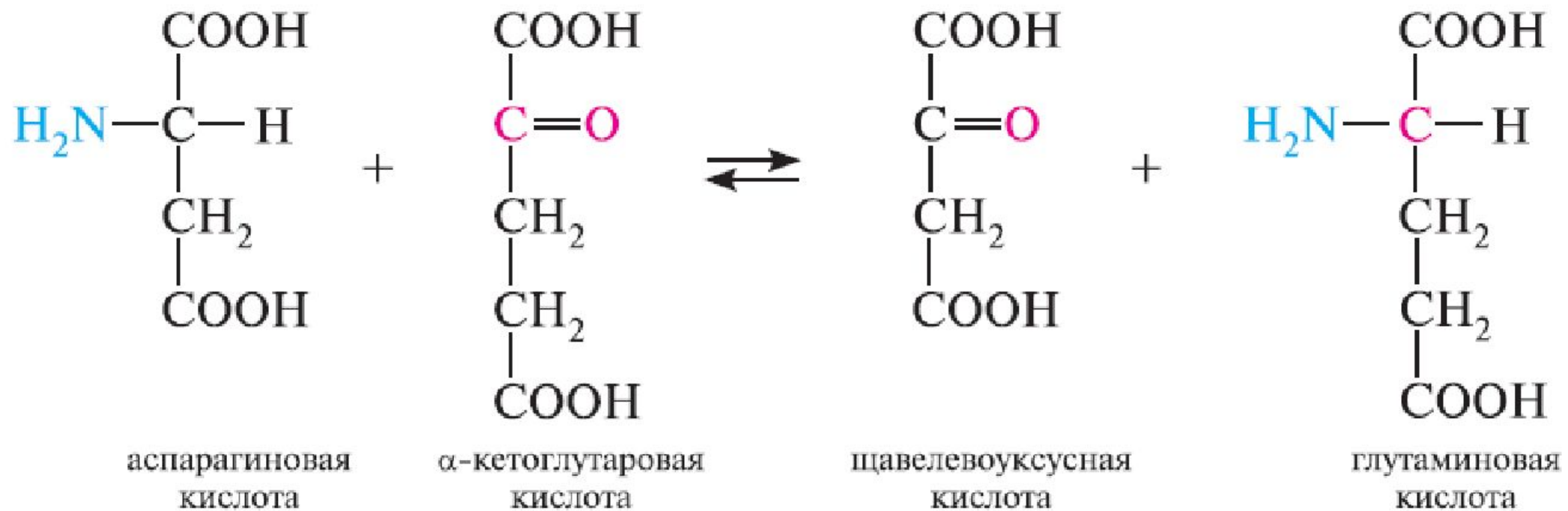


Эта реакция применяется в аналитической практике (*метод Ван-Слайка*). По объему выделившегося азота определяют количественное содержание α -аминокислоты.

В организме α -аминокислоты подвергаются окислительному дезаминированию. Реакция происходит под действием ферментов оксидаз и окислительного агента — *кофермента НАД⁺*:

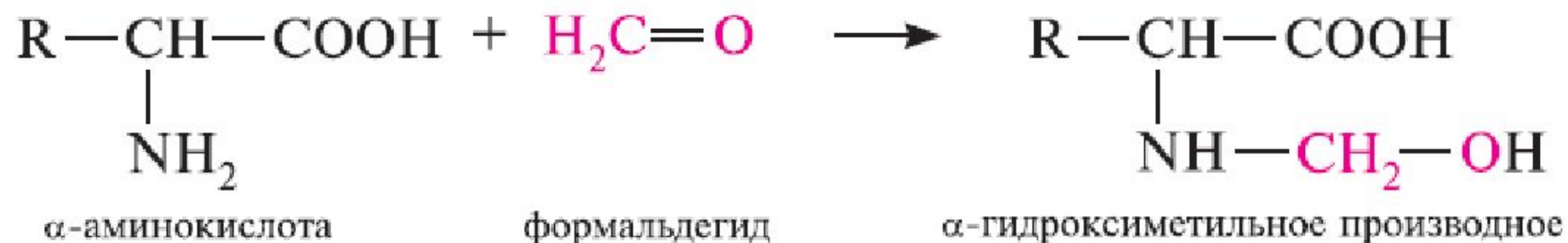


Трансаминирование (переаминирование). Процесс протекает только в живых организмах. Реакция происходит с участием ферментов трансаминаз и кофермента пиридоксальфосфата между α -амино- и α -кетокислотами и сводится к взаимному обмену амино- и карбонильной группами:

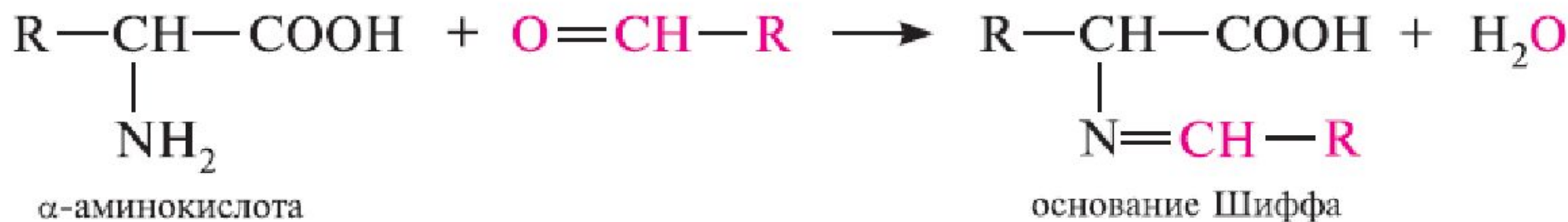


Взаимодействие с карбонильными соединениями. Формальдегид реагирует с α -аминокислотами в водном растворе с образованием N-гидроксиметильных производных.

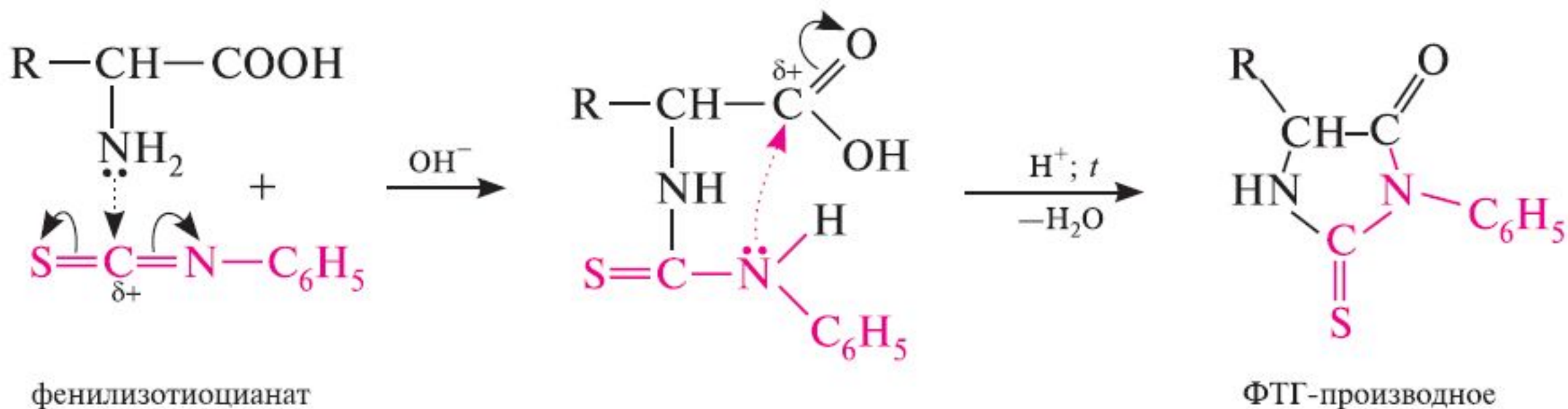
Реакция лежит в основе количественного определения α -аминокислот *методом формольного титрования по Сёренсену*.



Другие альдегиды и кетоны реагируют с α -аминокислотами с образованием оснований Шиффа:

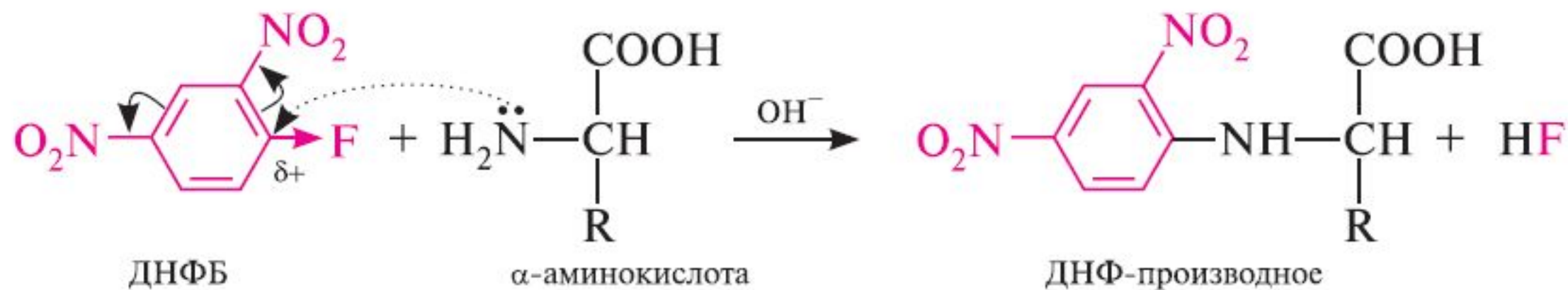


Взаимодействие с фенилизотиоцианатом (реакция Эдмана). При взаимодействии α -аминокислот с фенилизотиоцианатом образуются производные 3-фенил-2-тиогидантоина. Сначала в присутствии щелочи происходит присоединение фенилизотиоцианата по аминогруппе α -аминокислоты, а затем при нагревании полученного продукта присоединения в присутствии минеральной кислоты происходит циклизация с образованием производного *фенилтиогидантоина* (ФТГ-производное):



Реакция используется для установления строения пептидов (*деградация по Эдману*).

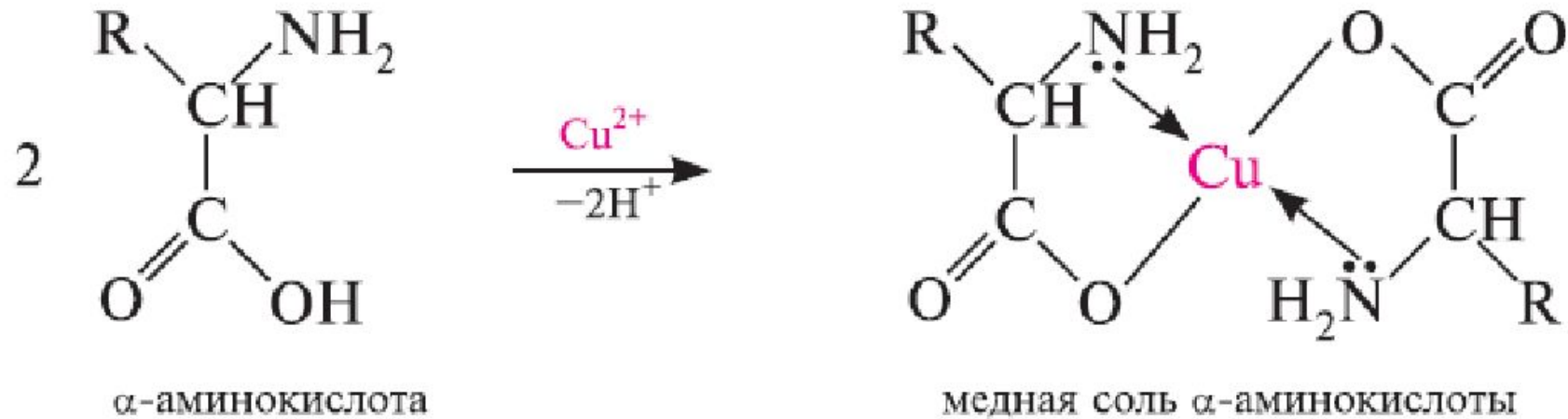
Взаимодействие с 2,4-динитрофторбензолом (реактив Сенгера). Используется для установления строения пептидов. При взаимодействии α -аминокислот с 2,4-динитрофторбензолом (ДНФБ) образуется N-динитрофенильное производное (ДНФ-производное):



Реакция протекает по механизму S_N

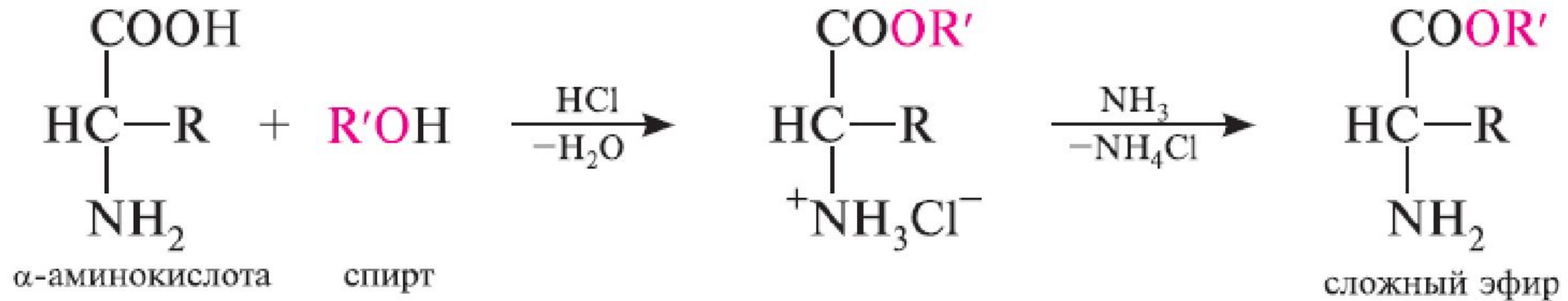
РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С УЧАСТИЕМ КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ

Образование хелатных соединений. Характерной особенностью α -аминокислот является способность образовывать прочные хелаты — комплексные соли с ионами тяжелых металлов:



Незначительная растворимость и интенсивная окраска хелатов меди (II) позволяет использовать их в аналитической практике для обнаружения α -аминокислот.

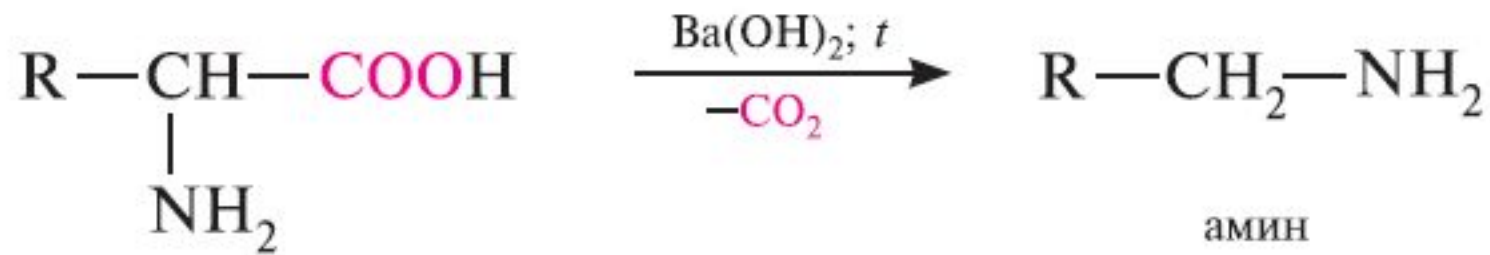
Образование сложных эфиров. α -Аминокислоты при взаимодействии со спиртами образуют сложные эфиры:



Сложные эфиры α -аминокислот растворимы в органических растворителях, летучи и хорошо перегоняются. Эти их свойства используются при разделении смеси α -аминокислот в белковых гидролизатах. С этой целью α -аминокислоты сначала этерифицируют, а затем полученные эфиры подвергают перегонке. В настоящее время для разделения смеси сложных эфиров α -аминокислот применяют метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Эта реакция служит также удобным методом защиты карбоксильной группы при синтезе пептидов.

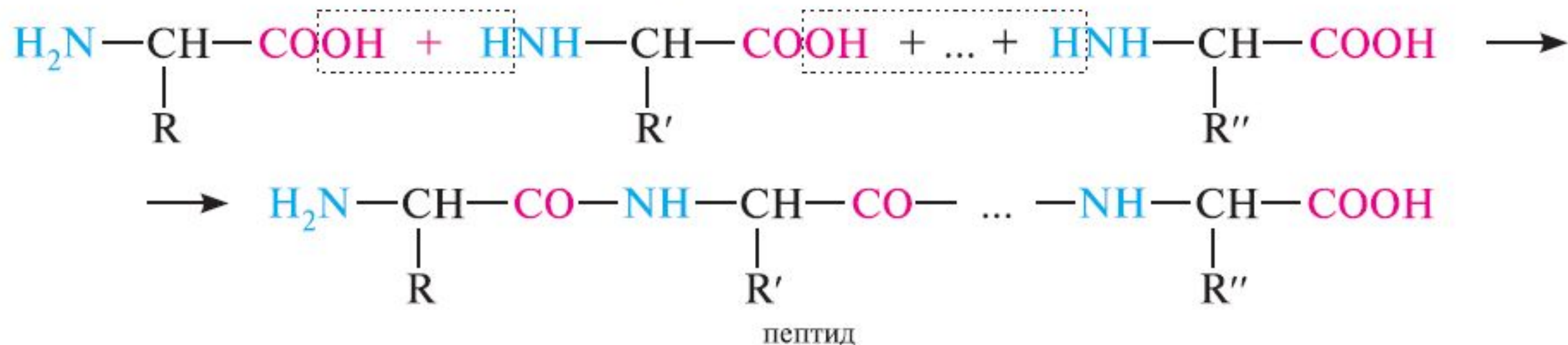
Образование галогенангидридов и ангидридов. Аналогично карбоновым кислотам α -аминокислоты образуют галогенангидриды и ангидриды. Перед проведением реакции осуществляют предварительную защиту аминогруппы (образование N-ацильных производных).

Декарбоксилирование. α -Аминокислоты относительно легко декарбоксилируются:



СТРОЕНИЕ ПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ

α -Аминокислоты вследствие взаимодействия амино- и карбоксильных групп способны к поликонденсации. Образующиеся полиамиды называют *пептидами*:



Группу —C(O)—NH— между двумя α -аминокислотными фрагментами называют *пептидной группой*. Связь C—N , посредством которой остатки α -аминокислот соединены в пептидах и белках, называют *пептидной связью*. Атом углерода пептидной группы (рис. 35.1) находится в sp^2 -гибризованном состоянии. Неподделенная пара электронов атома азота вступает в сопряжение с π -электронами карбонильной группы, в результате чего двойная связь C=O несколько удлиняется (124 нм вместо 121 нм обычной связи), а связь C—N несколько укорачивается (0,132 нм вместо 0,146 нм) и, следовательно, приобретает в значительной мере характер двойной связи, вращение вокруг которой затруднено. Таким образом, электронное строение обуславливает жесткую плоскостную структуру пептидной группы.

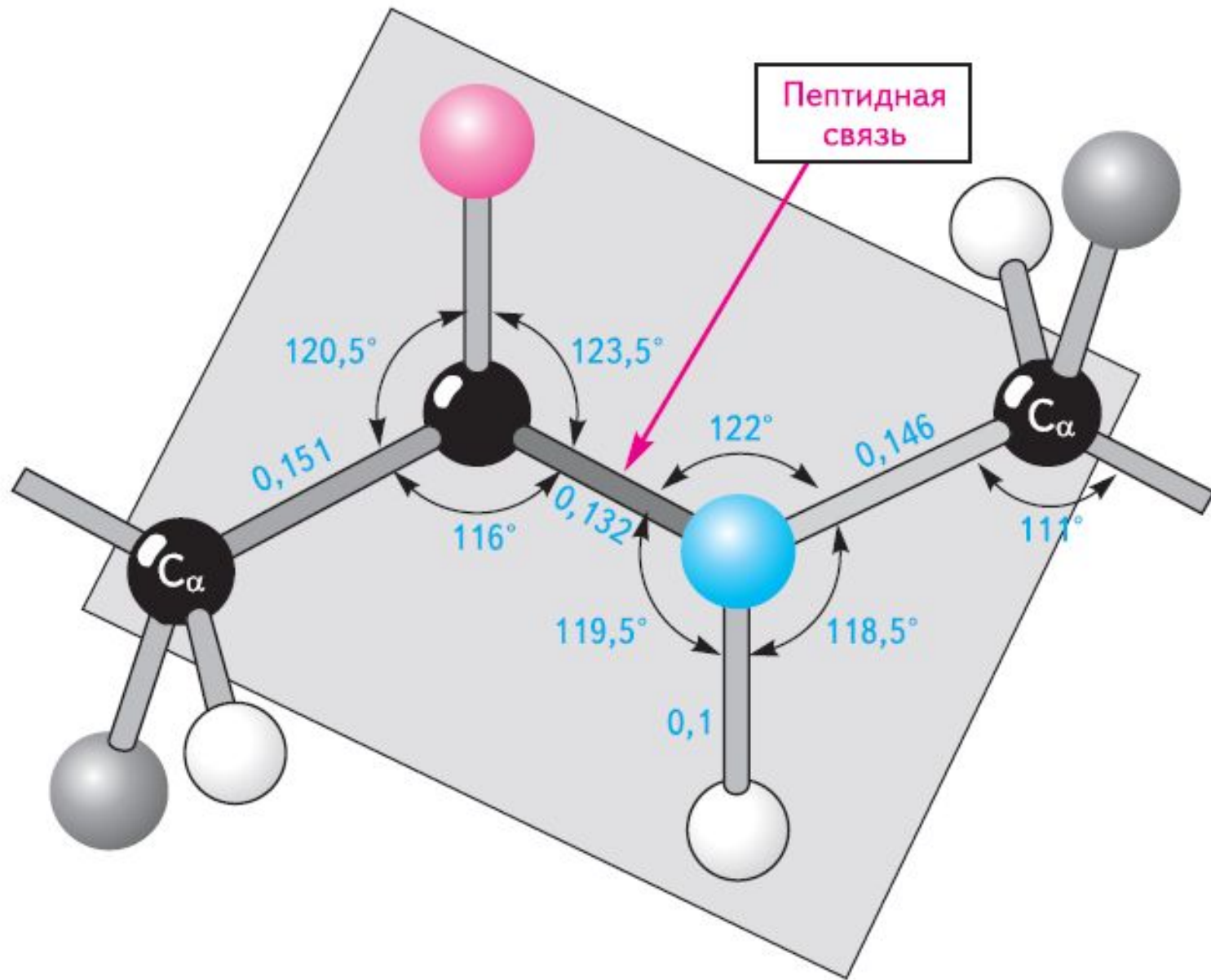
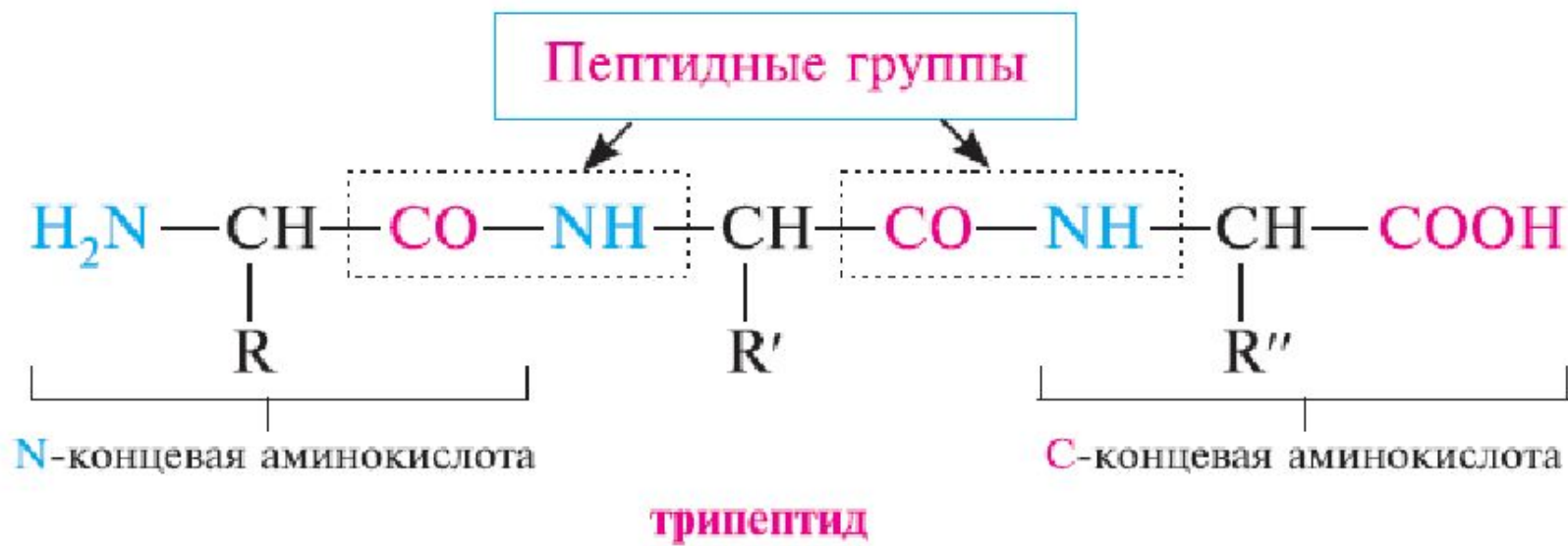


Рис. Строение пептидной группы

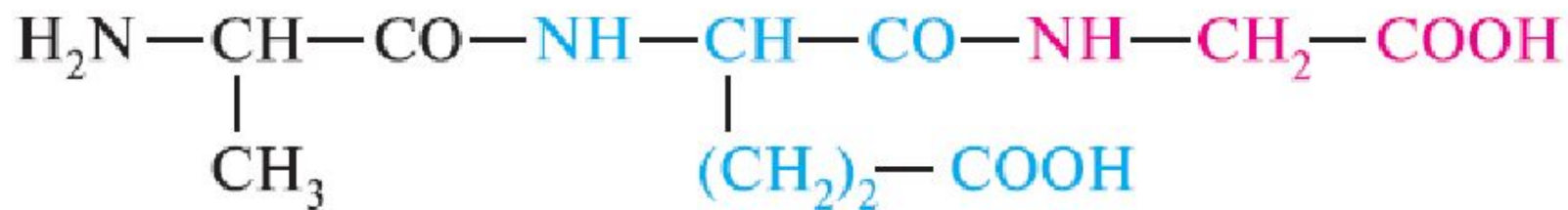
Наличие пептидной группы в молекулах пептидов и белков подтверждается *биуретовой реакцией*: при взаимодействии со щелочным раствором меди (II) сульфата образуется фиолетовое окрашивание

В зависимости от количества аминокислотных остатков пептиды делят на ди-, три- тетрапептиды и т. д. Пептиды с молекулярной массой менее 10 000 условно относят к полипептидам, а более 10 000 — к белкам. Поэтому между белками и пептидами трудно провести четкую границу, однако белки имеют более сложную структуру.

При огромном разнообразии в природе белков и пептидов строение их полипептидной (полиамидной) цепи идентично. Она состоит из чередующихся пептидных (CONH) и метиновых (CH) групп. На одном конце цепи находится аминокислота со свободной аминогруппой (*N-концевая аминокислота*), а на другом — со свободной карбоксильной группой (*C-концевая аминокислота*). Пептидные и белковые цепи принято записывать так, чтобы N-концевая аминокислота находилась слева, а C-концевая аминокислота — справа:



Названия пептидов образуются путем последовательного перечисления всех аминокислот, начиная с N-концевой аминокислоты, причем названия аминокислот, кроме последней, приобретают суффикс *-ил*. В таком же порядке пишут и сокращенные обозначения:



Аланилглютанилглицин;
 Ала-Глу-Гли

Определенную последовательность α-аминокислот, входящих в данную полипептидную цепь, называют **первичной структурой пептида или белка.**

Изменение аминокислотной последовательности приводит к нарушению или исчезновению биологической активности белка. Белки отличаются от пептидов более сложным уровнем структуры. В структурной организации белков, кроме первичной, различают вторичную, третичную и четвертичную структуры.

Вторичной структурой белка называют пространственное расположение (пространственную укладку) атомов основной полипептидной цепи.

Различают два типа вторичной структуры белков — α -спираль и складчатую β -структуру.

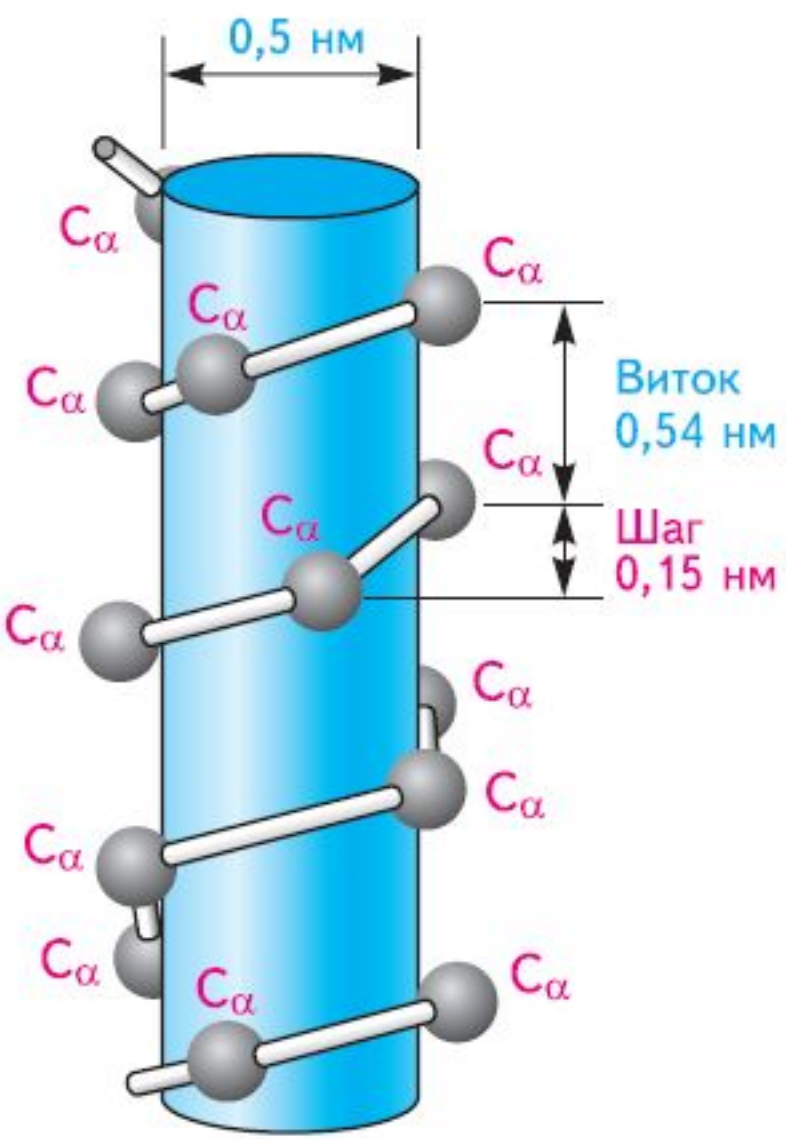


Рис. 35.2. Схема α -спиральной конформации полипептидной цепи

α -Спираль имеет пространственную форму, подобную правозакрученной винтовой лестнице (рис. 35.2). Поскольку она построена из повторяющихся участков ($\text{—NH—}\overset{\alpha}{\text{C}}\text{H—C(O)—}$), то размеры ее довольно постоянны. На один виток спирали приходится примерно 3,6 аминокислотных остатка, что соответствует линейному расстоянию вдоль оси спирали 0,54 нм. Диаметр спирали равен 0,5 нм. Шаг спирали (расстояние между одинаковыми атомами) составляет 0,15 нм.

В формировании спиральной структуры основную роль выполняют водородные связи, которые образуются между группами C=O и NH , разделенными тремя аминокислотными остатками. Водородные связи почти параллельны оси спирали, а поскольку каждая группа C=O и NH α -спирали участвует в образовании водородной связи, то это делает конформацию весьма устойчивой.

Полипептидная цепь, имеющая тот или иной тип вторичной структуры, способна определенным образом скручиваться в пространстве, что и определяет третичную структуру белка, то есть общую форму полипептидной цепи.

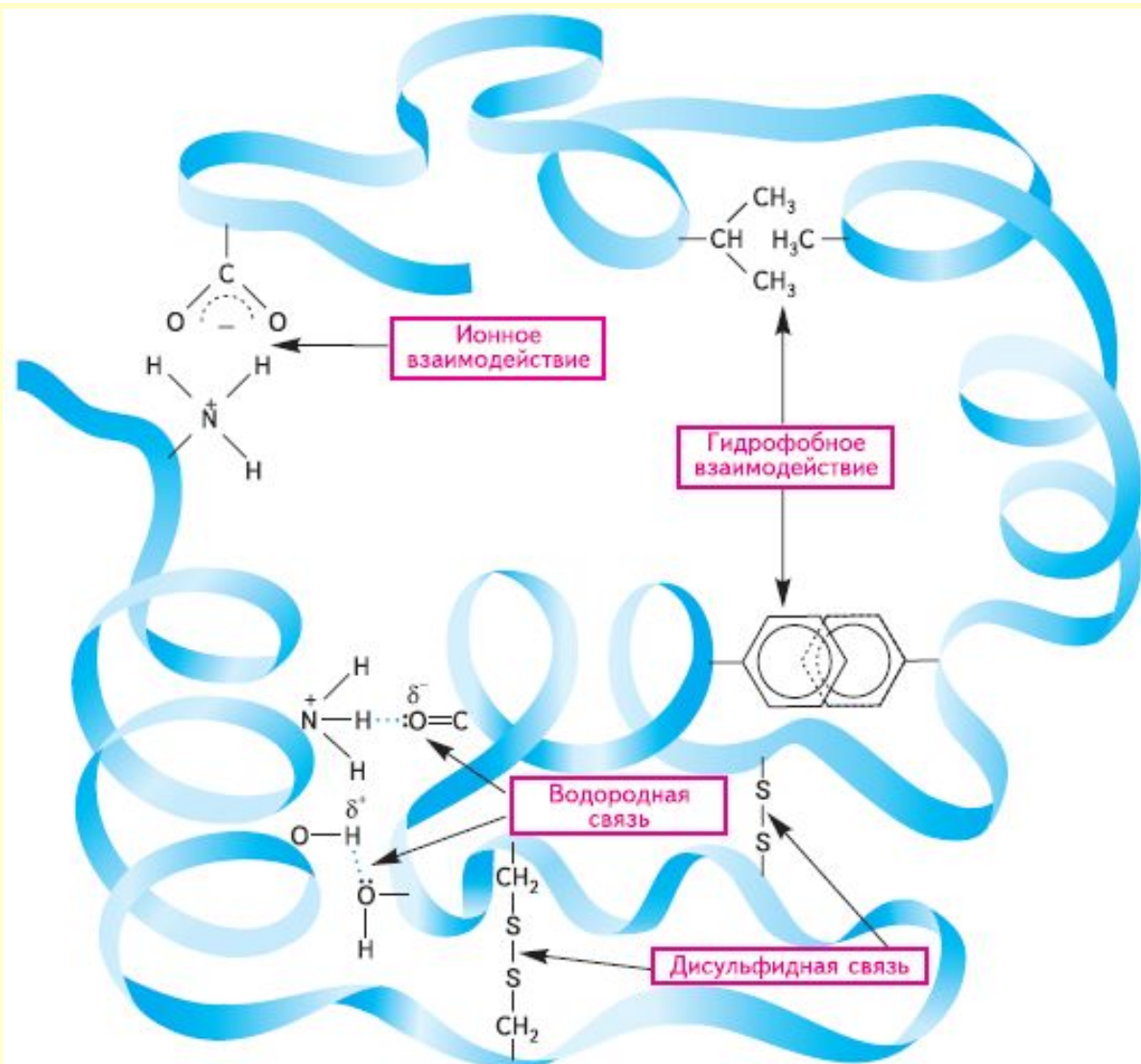


Рис. Взаимодействия, определяющие структуру белка

Четвертичная структура белка относится к макромолекулам, в состав которых входят несколько полипептидных цепей (субъединиц), связанных между собой нековалентными связями.

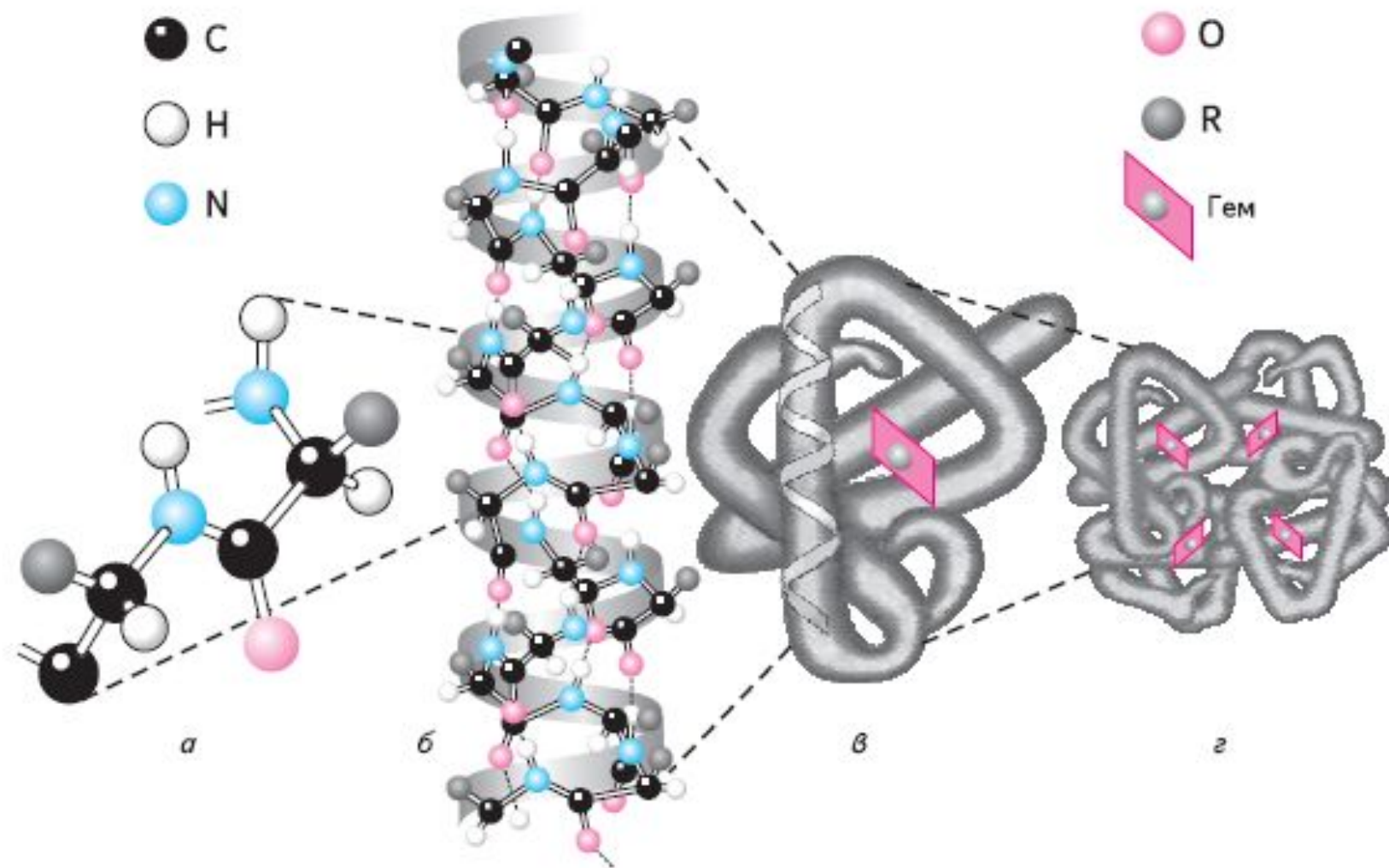
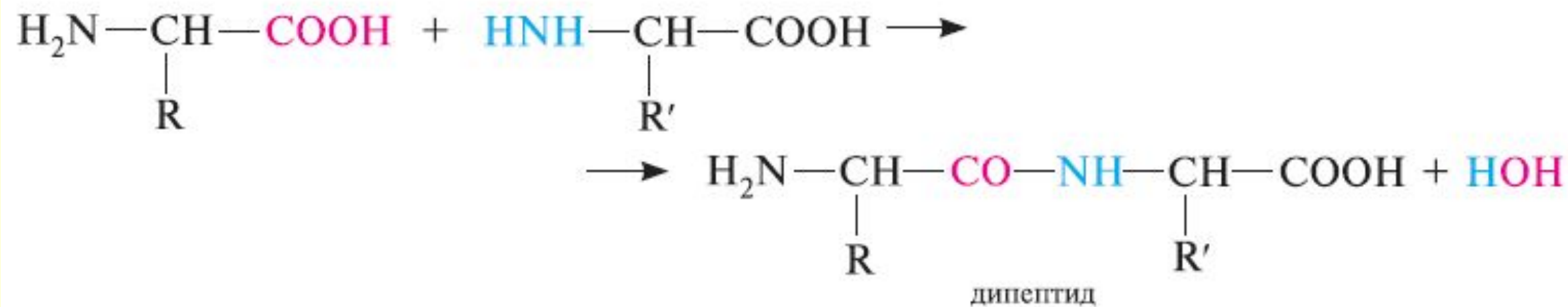


Рис. Уровни структуры белка:

а — первичная, *б* — вторичная, *в* — третичная, *г* — четвертичная структуры гемоглобина

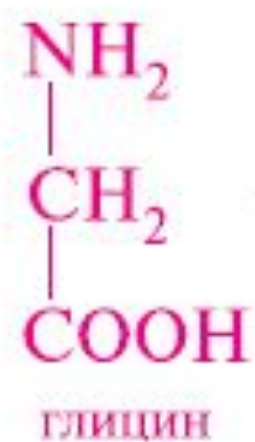
СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ

В основе синтеза пептидов лежит процесс образования пептидной (амидной) связи между карбоксильной группой одной α -аминокислоты и аминогруппой — другой.

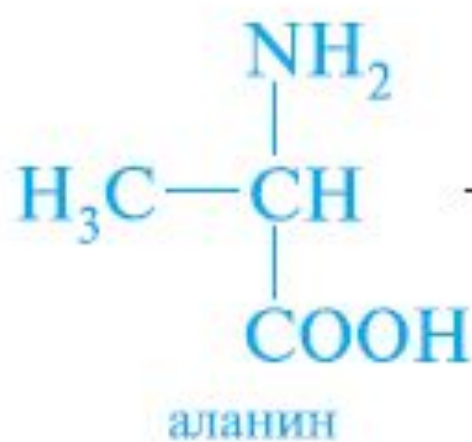


Однако из-за диполярной природы α -аминокислот (цвиттер-ионная структура) проведение реакции требует высокого температурного режима, что способствует различным нежелательным побочным процессам (например, циклизации с образованием дикетопиперазинов,

В процессе синтеза возникают сложности, связанные с необходимостью соединять остатки α -аминокислот в определенной последовательности. Например, при взаимодействии глицина и аланина возможно образование четырех дипептидов:



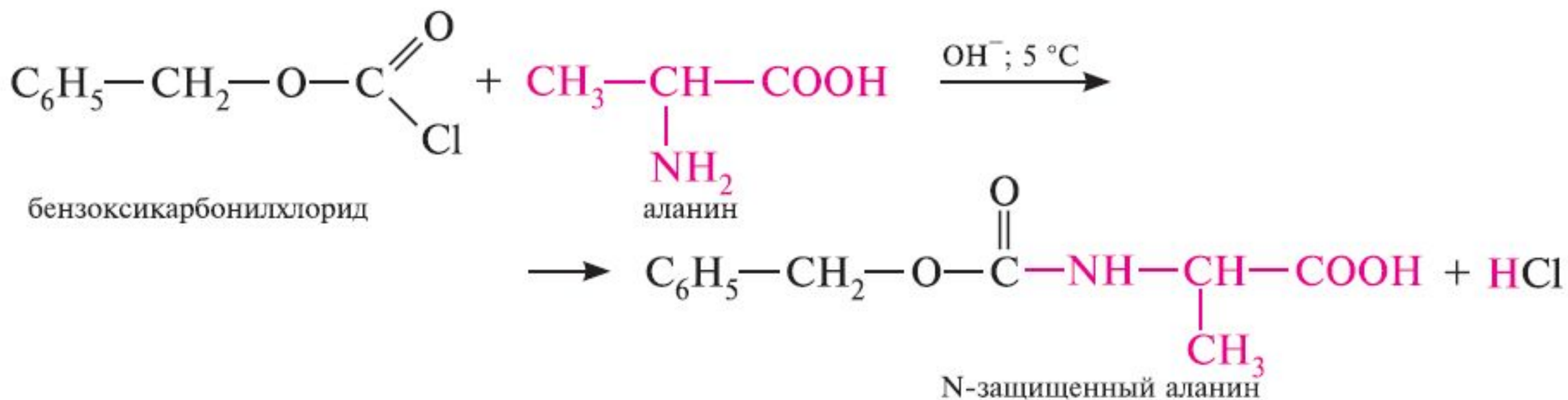
+



С целью повышения эффективности процесса амидирования, осуществляют активацию карбоксильной группы N-замещенной аминокислоты путем превращения ее в хлорангидрид или в смешанный ангидрид (чаще взаимодействием с этилхлорформиатом).

Схема синтеза дипептида аланил-глицина:

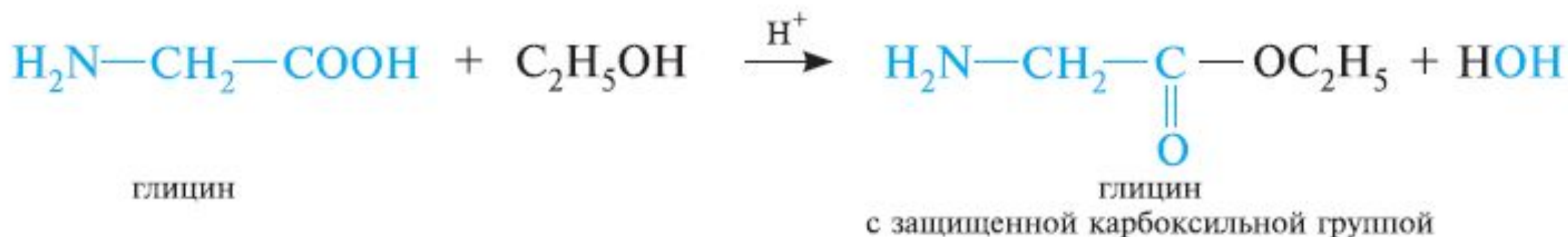
1. Защита аминогруппы аланина



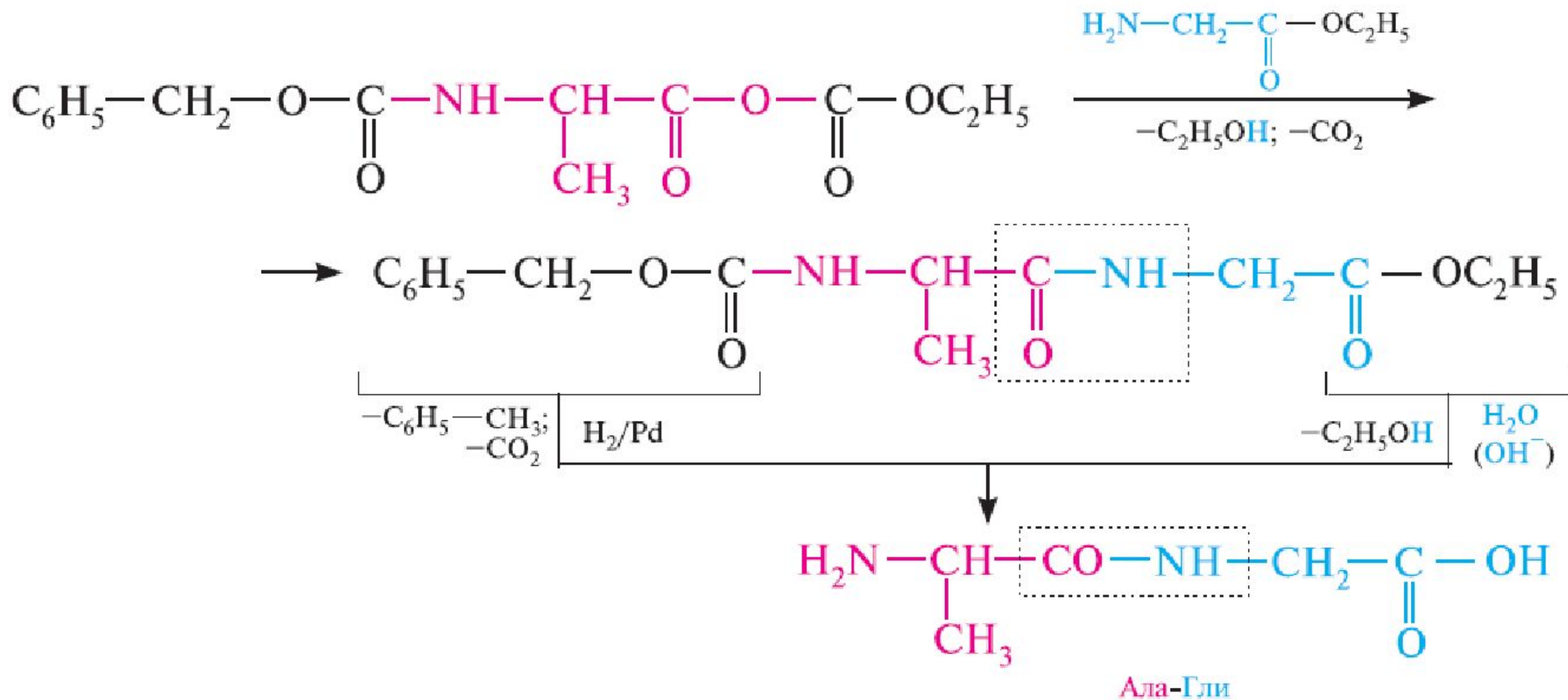
2. Активация карбоксильной группы N-защищенного аланина



3. Защита карбоксильной группы глицина



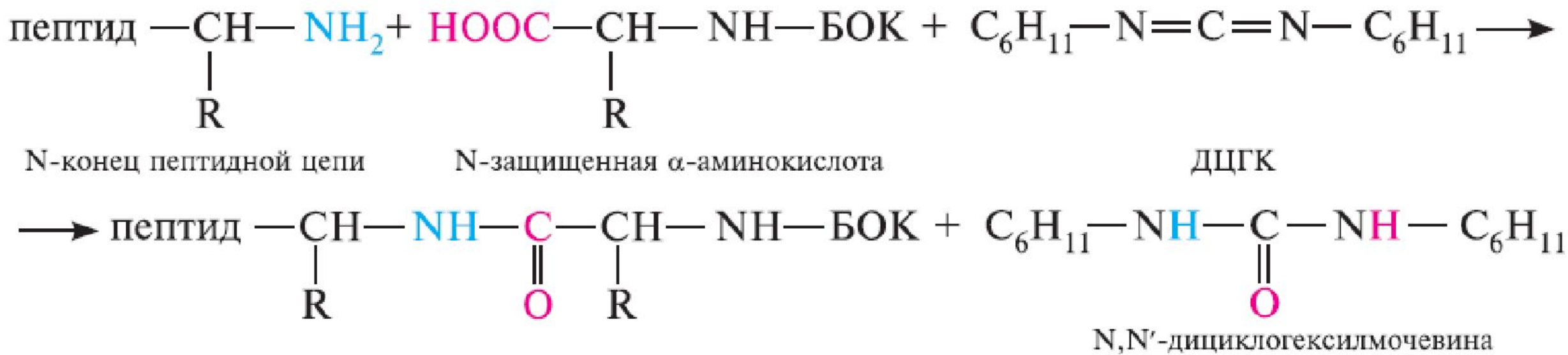
4. Образование пептидной связи и снятие защиты



Синтез пептидов согласно приведенной схеме достаточно сложный и трудоемкий.

В 1962 году Роберт Брюс Меррифилд предложил более совершенный метод получения пептидов, так называемый твердофазный синтез. Сущность последнего состоит в том, что полипептидная цепь наращивается на твердом носителе без выделения промежуточных продуктов синтеза. Пептид, фиксированный на носителе, после каждой стадии тщательно промывают от избытка реагентов и побочных продуктов. Отщепляют конечный продукт от носителя с помощью смеси бромоводородной и трифторуксусной кислот.

В качестве твердого носителя используют зерна полимерной смолы, содержащей хлорметильные ($-\text{CH}_2\text{Cl}$) группы, называемые *якорными группами*, с которыми реагирует карбоксильная группа N-защищенной α -аминокислоты. В результате взаимодействия происходит фиксация C-конца будущего полипептида на поверхности носителя. Аминогруппу, как правило, защищают *трет*-бутоксикарбонильной группой (БОК), которая легко удаляется действием трифторуксусной кислоты. Пептидная связь образуется в присутствии активатора карбоксильной группы — N,N'-дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК) $\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$. Широкое применение этого вещества связано с легкостью получения, простотой применения, а также скоростью и эффективностью протекания реакции конденсации в его присутствии:



В настоящее время твердофазный синтез пептидов проводят в специальных синтезаторах, где все этапы осуществляются автоматически с запрограммированной подачей соответствующих α -аминокислот.

