

## **ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ №17.**

**Тема: Гетерофункциональные органические соединения**

**Учебно-целевые задачи:** Изучить строение, химическое поведение и биологическое значение гетерофункциональных соединений.

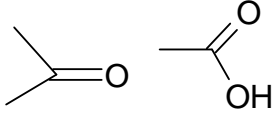
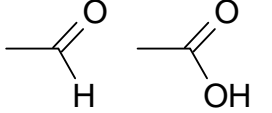
**Вопросы к занятию:**

1. Классификация гетерофункциональных органических соединений.
2. Аминоспирты, строение и химическое поведение.
3. Важнейшие представители – этаноламин, холин, ацетилхолин.
4. Оксикислоты: номенклатура, изомерия и химические свойства. Реакции дегидратации  $\alpha, \beta, \gamma$ -оксикислот.
5. Представители одноосновных (молочная), двухосновных яблочная, (винная), трехосновных (лимонная) кислот.
6. Оксокислоты: номенклатура, изомерия и химическое поведение.
7. Кето – енольная таутомерия ацетоуксусной кислоты и ацетоуксусного эфира. Кетоновые тела.
8. Строение и биологическая роль важнейших оксокислот – глиоксалевой, пировиноградной (ПВК), щавелевоуксусной (ЩУК),  $\alpha$ -кетоглутаровой кислот.
9. Фенокислоты: строение и биороль.

Гетерофункциональные (полифункциональные) органические соединения содержат в своем составе несколько различных функциональных групп (см. табл. 5.1), широко представлены в живой природе, а также участвуют в процессах метаболизма.

Таблица 5.1

## Классы гетерофункциональных соединений

Название класса	Какие функциональные группы содержат
Аминоспирты	$-\text{NH}_2, -\text{OH}$
Оксикислоты	$-\text{OH}, -\text{COOH}$
Кетонокислоты	
Альдегидокислоты	
Аминокислоты	$-\text{NH}_2, -\text{COOH}$

Химические свойства этих соединений определяются свойствами соответствующих монофункциональных производных. Однако одновременное наличие нескольких функций в молекуле ведет к появлению специфических свойств, которые наиболее важны для обеспечения биологических функций, выполняемых этими веществами.

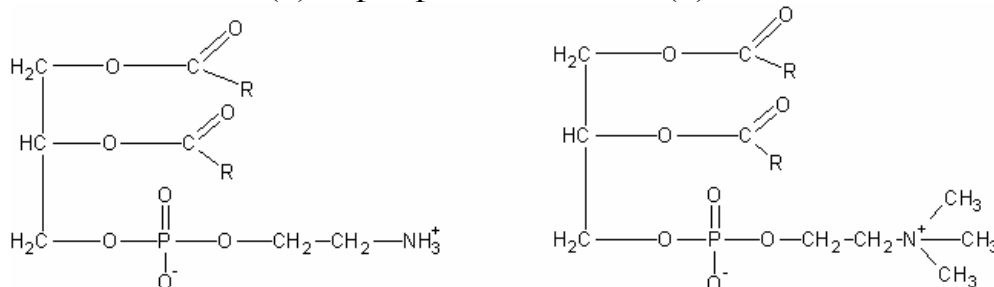
## § 1 Аминоспирты

Аминоспиртами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно амино – и – гидроксигруппы. Им характерны реакции по аминогруппе и спиртовой группам: ( $-\text{NH}_2; -\text{OH}$ )

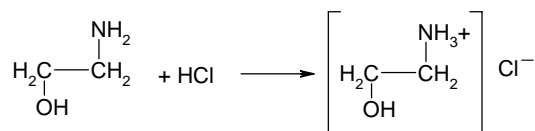
Важнейшими представителями являются:



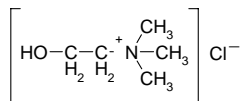
2 – аминоэтанол (коламин) и холин, входящие в состав фосфолипидов фосфатидилэталонамина (1) и фосфатидилхолина (2).



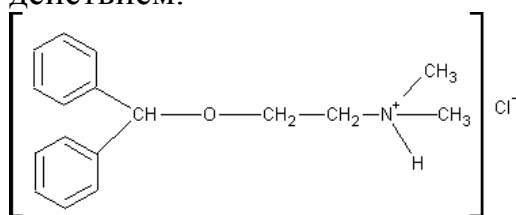
Перечисленные фосфолипиды являются частью биологических мембран. Коламин имеет характерный запах аминов. Кипит при  $t^\circ = 74$  градуса. Обладает сравнительно сильно выраженными основными свойствами: с кислотами образует соли.



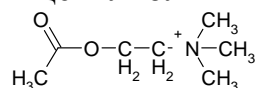
Холин или гидроокись триметил – β – оксиэтиламмония является гигроскопичным кристаллическим веществом. Растворы обладают сильной щелочной реакцией. С кислотами он дает нейтральные соли, например, сильно – кислый холин:



Важными производственными аминокислотами являются димедрол обладающий противоаллергическим и слабым снотворным действием.



Ацетилхолин

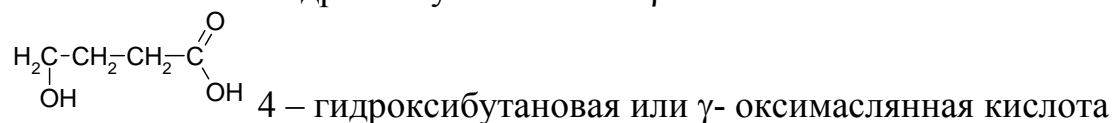
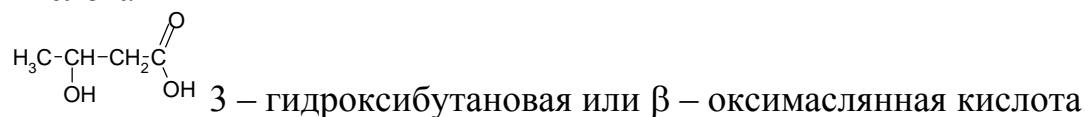
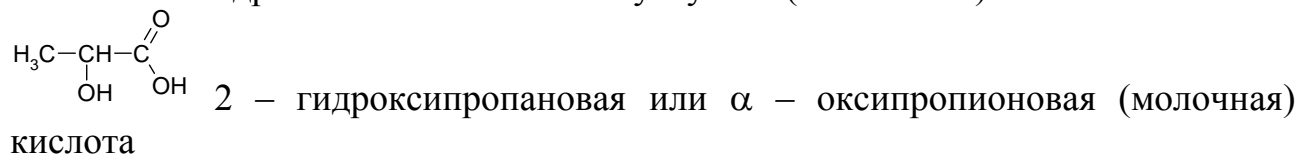


Наиболее распространённый посредник при передаче нервного возбуждения в нервных тканях (нейромедиатор).

## § 2 Гидроксикислоты

Гидроксикислоты содержат в молекуле одновременно гидроксильную и карбоксильную группы.

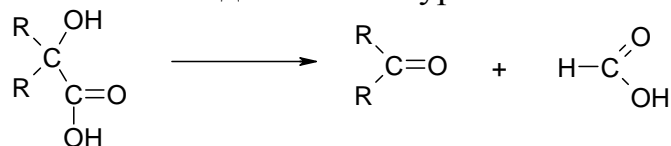
В зависимости от расположения гидроксигруппы по отношению к карбоксилу различают α, β, γ и т.д. гидроксикислоты:



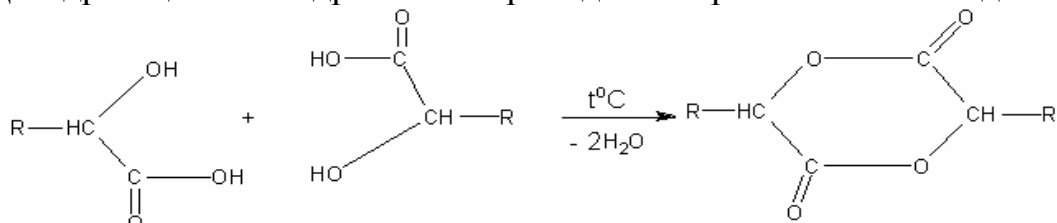
Гидроксикислотам присущи общие химические свойства – реакции, протекающие по COOH – группе, OH – группе оксикислот.

### Специфические реакции гидроксикислот.

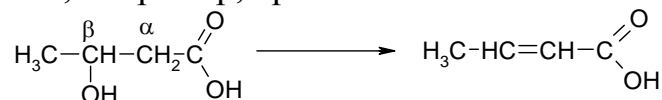
1) Разложение  $\alpha$  – гидроксикислот в присутствии минеральных кислот с образованием карбонильных соединений и муравьиной кислоты.



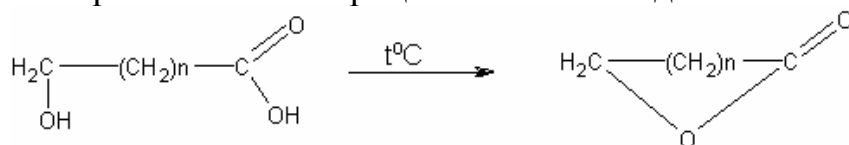
2) Дегидратация  $\alpha$  – гидроксикислот приводит к образованию лактидов.



3)  $\beta$  – гидроксикислоты при нагревании отщепляют воду и образуют непредельные кислоты, например, кротоновая кислота:

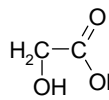


4)  $\gamma$  – гидроксикислоты при нагревании претерпевают внутримолекулярную дегидратацию с образованием гетероциклических соединений – лактонов.

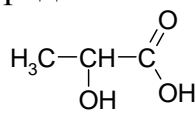


Легкость протекания таких реакций ещё раз показывает повышенную термодинамическую устойчивость пяти и шестичленных циклических соединений.

Отдельные представители:



Гликолевая (гидроксиэтановая) кислота встречается в свекле, винограде.

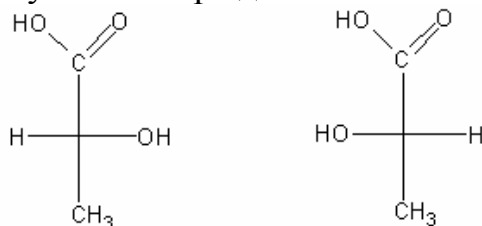


Молочная ( $\alpha$ – гидроксипропионовая) кислота одна из важнейших оксикислот. Широко распространена в природе как продукт молочно – кислого брожения лактозы, находящейся в молоке и других углеводов, входящих в состав овощей и плодов. Соли молочной кислоты называют лактатами. Молочная кислота содержит асимметрический или хиральный атом углерода и может существовать в двух энантиомерных формах. В организме L(+)<sup>+</sup> молочная кислота, называемая также мясомолочной кислотой, является одним из продуктов превращения глюкозы в анаэробных условиях.

$\alpha$ –Углеродный атом с четырьмя различными заместителями представляет собой центр хиральности молекулы молочной кислоты. Хиральная молекула молочной кислоты существует в виде двух энантиомеров. Энантиомеры,

обладая одинаковыми физическими и химическими свойствами, отличаются лишь знаком вращения плоскости поляризованного луча и являются по отношению друг к другу несовместимыми зеркальными изображениями.

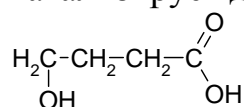
Проекционные формулы Фишера для молочной кислоты.



**D(R)**

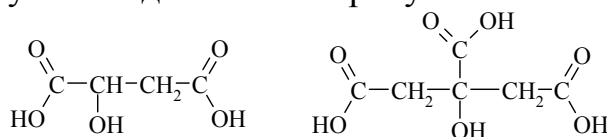
**L(S)**

Так, в печени человека содержится L – лактатдегидрогеназа, которая катализирует дегидрирование α – молочной кислоты



γ-гидроксимасляная кислота обладает наркотическим действием.

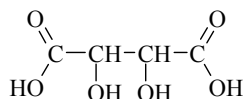
Многоосновные гидроксикислоты играют большую роль в биохимических процессах. Наиболее распространены яблочная, лимонная и винные кислоты. Яблочная и лимонная кислоты принимают участие в цикле трикарбоновых кислот – универсальном этапе окислительного катаболизма углеводов, липидов в других соединениях в присутствии кислорода.



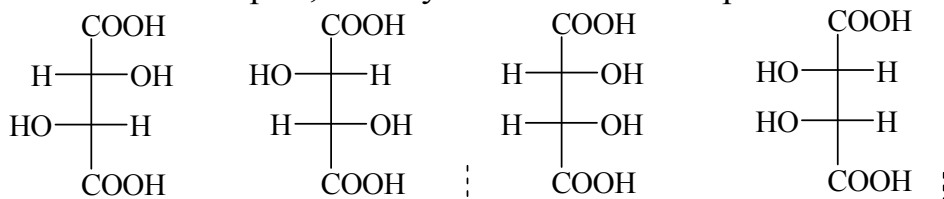
яблочная кислота

лимонная кислота

Соли яблочной кислоты называются малатами, лимонной – цитратами.



Винные кислоты содержат два хиральных атома углерода и поэтому должны были бы существовать в виде четырёх стереоизомеров. Однако, известны три: оптические антиподы – D (+) винная кислота и их диастереомер – оптически неактивный – мезовинная кислота. Причина уменьшения числа стереоизомеров состоит в том, что в молекуле мезовинной кислоты, вследствие того, что асимметрические атомы – углерода имеют одинаковые заместители, появляется плоскость симметрии, и она уже не является хиральной.



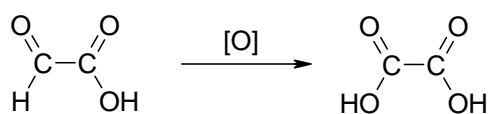
D (+) винная кислота    L (+) винная кислота    оптически неактивные мезовинные кислоты

Рацемическая винная кислота – смесь равных количеств D и L-винных кислот – называются виноградной (оптически неактивна).

### § 3 Оксокислоты

Оксокислотами называют соединения, содержащие одновременно карбоксильную и альдегидную (или кетонную) группы. В соответствии с этим различают альдегидокислоты и кетонокислоты.

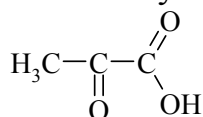
Простейшей оксокислотой является альдегидокислота – глиоксалева  $\text{H(O)C} - \text{COOH}$ . Она содержится в незрелых фруктах. Электроноакцепторная карбоксильная группа в глиоксиловой кислоте создаёт дефицит электронной плотности на соседнем углеродном атоме, в результате две гидроксильные группы при нём удерживаются прочно. Глиоксалева кислота легко окисляется в щавелевую кислоту.



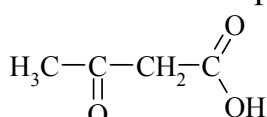
Глиоксалева к – та

Щавелевая к – та

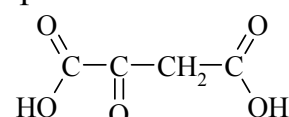
Важную роль в биохимических процессах играют кетонокислоты.



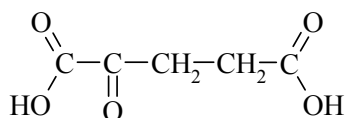
пировиноградная кислота (ПВК)



ацетоуксусная кислота (АУК)

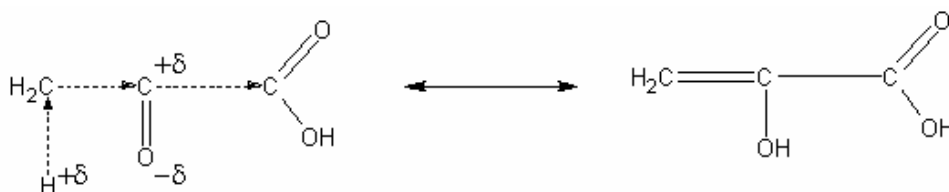


щавелевоуксусная кислота (ЩУК)



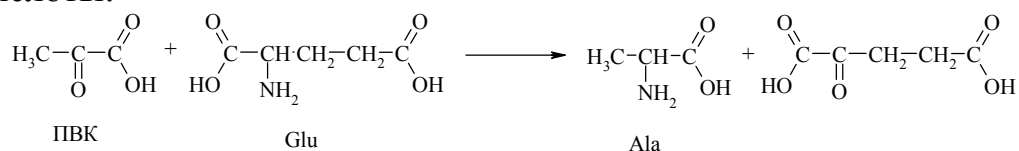
$\alpha$ -кетоглутаровая кислота ( $\alpha$ - КГК)

Пировиноградная кислота является главным промежуточным метаболитом на путях распада природных органических соединений – аминокислот, углеводов. Она может существовать в двух таутомерных формах – кетонной и енольной.



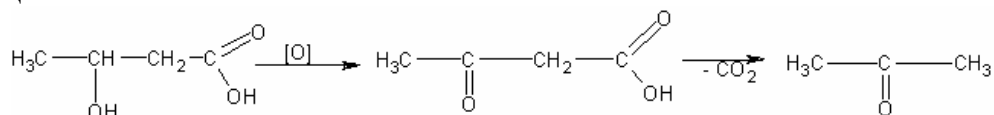
Щавелевоуксусная и  $\alpha$  – кетоглутаровая кислоты участвуют в цикле трикарбоновых кислот.

При переаминировании  $\alpha$  – кетокислоты дают соответствующие  $\alpha$  – аминокислоты:



Ацетоуксусная кислота  $\text{CH}_3 - \text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{COOH}$  – пример  $\beta$  – кетоникислоты, образуется в процессе метаболизма высших жирных кислот и как продукт окисления  $\beta$  – гидроксимасляной кислоты наряду с продуктами её превращений накапливается в организме у больных диабетом (так называемые “ацетоновые” или “кетонные тела”).

### “Ацетоновые тела”

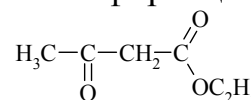


$\beta$ -оксимасляная кислота

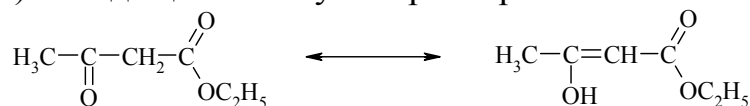
АУК

ацетон

Большое теоретическое значение имеет этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, так называемые ацетоуксусный эфир (АУЭ):



Он представляет собой смесь двух изомеров – кетона (92,5 %) и енола (7,5 %) находящиеся в таутомерном равновесии.



кето-форма

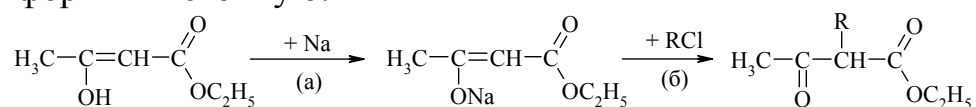
енольная форма

Ацетоуксусный эфир широко применяется в органическом синтезе для получения кетонов, карбоновых кислот, в гетерофункциональных соединений, в том числе производных гетероциклов, представляющих интерес в качестве лекарственных средств.

Ацетоуксусный эфир, обладающий очень высокой реакционной способностью, часто используется для разнообразных синтезов. При этом часто пользуются следующими свойствами ацетоуксусного эфира (АУЭ).

Атом водорода в гидроксиле енольной формы способен замещаться натрием (а), далее,  $\text{Na}$  – ацетоуксусный эфир легко реагирует с галоидными алкинами.

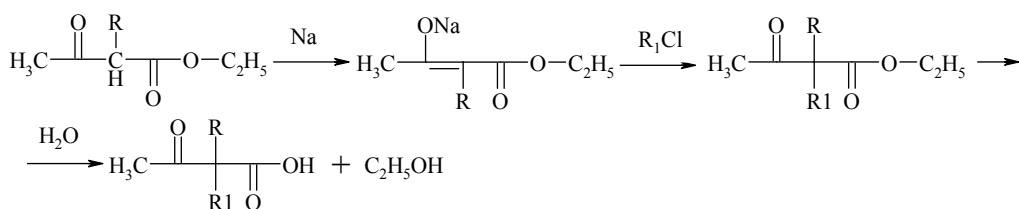
Реакция (б) протекает своеобразно: радикал не замещает атома натрия, а присоединяется по месту разрыва двойной связи с одновременным переходом енольной формы в кетонную:



натрий ацетоуксусный эфир

алкилацетоуксусный эфир

Полученный гомолог АУЭ способен енолизироваться и при действии натрия давать гомолог натрий – ацетоуксусного эфира, который может вновь реагировать с галоидным алкилом:

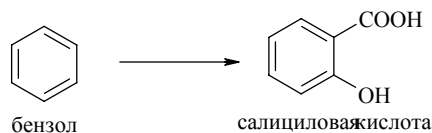


Таким образом, в метиленовой группе АУЭ можно один или оба атома водорода заменить алкилами.

#### § 4 Фенолокислоты

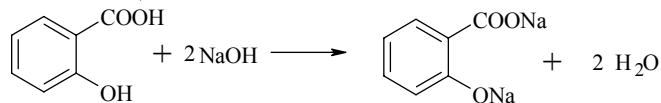
Фенолокислоты – производные ароматических углеводородов, в бензольном кольце которых один или несколько атомов водорода замещены карбоксильной и гидроксильной группами. Фенолокислоты относятся к гетерофункциональным соединениям.

Простейшим представителем фенолокислот является о-оксибензойная или салициловая кислота.

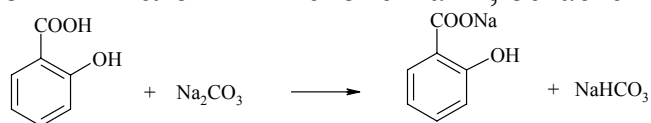


В фенолокислотах сочетаются свойства ароматических кислот и фенолов.

При действии едких щелочей фенолокислоты растворяются с образованием фенолят солей щелочных металлов:

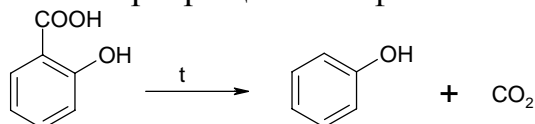


При действии на фенолокислоты карбонатом натрия проявляется различная степень кислотности карбоксила и фенольного гидроксила и образуются соли. Карбоксильная группа фенолокислот разлагает карбонаты с вытеснением слабой угольной кислоты, тогда как фенольный гидроксил, обладающий более слабыми кислотными свойствами, остаётся свободным.



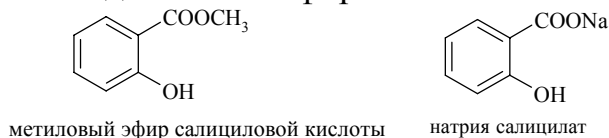
Как и ароматические кислоты фенолокислоты дают за счёт карбоксила со спиртами сложные эфиры, галогенангидриды, амиды; они способны нитроваться, сульфироваться, галогенироваться с замещением атома водорода в бензольном кольце. За счёт фенольного гидроксила фенолокислоты дают со спиртами простые эфиры, с кислотами – сложные эфиры; подобно фенолам они дают фиолетовое окрашивание с  $\text{FeCl}_3$ .

При нагревании салициловая кислота плавится при  $t^\circ = 159^\circ\text{C}$ , а затем возгоняется. При быстром нагревании салициловая кислота подвергается декарбоксилированию и кислота превращается в фенол:

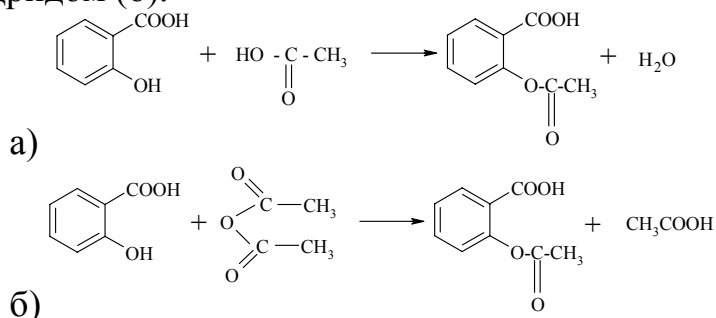




Салициловая кислота обладает антисептическими (консервирующими) свойствами, а главное – противоревматическим и жаропонижающим действием, но раздражает слизистые оболочки пищеварительного канала и поэтому её применяют в виде солей и эфиров.

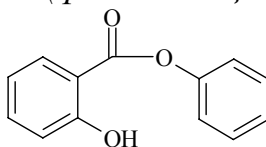


Ацетилсалициловая кислота (аспирин). Его можно получить действуя на салициловую кислоту концентрированной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (а) или уксусным ангидридом (б).



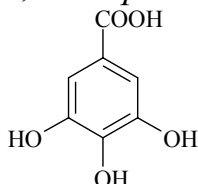
Аспирин – жаропонижающее, противовоспалительное средство.

*Салол (фенилсалицилат)*



Салол применяют как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях.

*Галловая кислота (3, 4, 5 – триоксибензойная кислота)*



Галловая кислота содержится в чае, дубильных экстрактах; она участвует в построении – танина.

## § 5 Лабораторная работа “Гетерофункциональные соединения”

**Опыт № 1. Качественная реакция на молочную кислоту (реакция Уфельмана)** В пробирку взять 3 – 4 капли фенола, добавить 1 каплю хлорида железа (III). К полученному феноляту железа добавить 1 каплю молочной кислоты. Какое окрашивание наблюдается?

Написать уравнения химических реакций.

**Опыт № 2. Декарбоксилирование салициловой кислоты в обнаружение продуктов реакции.** В сухую пробирку насыпать немного салициловой кислоты (прикрыть дно пробирки), надеть газоотводную трубку, конец трубки опустить в пробирку с 5 каплями известковой воды

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ . Нагреть салициловую кислоту. Что наблюдается? Написать уравнения соответствующих реакций.

Разобрать прибор, снять газоотводную трубку, капнуть в пробирку 2 капли  $\text{FeCl}_3$ . Какое наблюдается окрашивание? Почему?

### **Опыт № 3. Обнаружение кислотных свойств ацетоуксусного эфира**

Смешайте в пробирки 2 – 3 капли воды и 1 каплю фенолфталеина и прибавьте 1 каплю 2Н NaOH. Раствор при этом окрасится в красно-малиновый цвет. Добавьте 2 – 3 капли ацетоуксусного эфира – окраска исчезнет.

### **Опыт № 4. Кетонное расщепление ацетоуксусного эфира**

В пробирку с газоотводной трубкой налейте 2 мл. ацетоуксусного эфира в 1 мл. 2Н  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и нагрейте. Трубку опустите в пробирку с несколькими каплями баритовой воды или  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , при появлении мути перенесите отводную трубку в пробирку с раствором  $\text{I}_2$ , KI, обеспеченным 2Н NaOH – выделяется желтоватый осадок йодоформа.

### **Опыт № 5. Доказательства наличия двух карбоксильных групп в винной кислоте**

В пробирку поместите 1 каплю 15% раствора винной кислоты, 2 капли 5% раствора KOH, встряхните! Охладите под струёй воды или во льду. Что наблюдаете? Добавьте ещё в пробирку 4 – 5 капли KOH. Запишите уравнение реакций получения кислой и средней солей винной кислоты.

## **ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ №18**

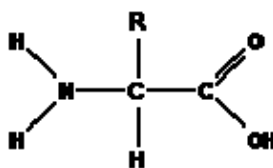
### **Тема: Аминокислоты, пептиды, белки**

**Учебно-целевые задачи:** Ознакомиться с явлениями взаимного влияния функциональных групп в молекулах аминокислот. Изучить химическое поведение аминокислот. Ознакомиться с различными видами организации пептидов и белков в пространстве.

### **Вопросы к занятию:**

1. Строение и свойства аминогруппы (основность, нуклеофильность, химическое поведение).
2. Аминокислоты: строение, изомерия и классификация.
3. Биполярная структура аминокислот и образование хелатов.
4. Химические свойства аминокислот: кислотно-основные свойства, декарбоксилирование, переаминирование, реакции по карбоксильной группе и аминогруппе, хелатообразование.
5. Строение пептидной связи. Лактам-лактимная таутомерия.
6. Ди- и полипептиды: методы синтеза (твёрдофазный синтез).
7. Белки, их строение и биологическая роль.
8. Качественные реакции на аминокислоты, пептиды, белки.

Аминокислоты – органические бифункциональные соединения, в состав которых входят карбоксильные группа –COOH и аминогруппа –NH<sub>2</sub>.

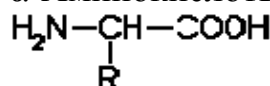


Другими словами, **аминокислоты** – органические кислоты, молекулы которых содержат одну или несколько аминогрупп (NH<sub>2</sub>-группы). Являются основными структурными элементами белков. Аминокислоты – строительные блоки, из которых строятся белковые структуры, мышечные волокна, например. Организм использует их для собственного роста, восстановления, укрепления и выработки различных гормонов, антител и ферментов. Помимо 20 наиболее распространенных аминокислот, входящих в состав белков, известно свыше 150 других, которые встречаются в различных клетках и тканях либо в свободном, либо в связанном виде, но никогда не встречаются в составе белков.


Аминокислоты подразделяются на **незаменимые** (валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, фенилаланин, триптофан, лизин, гистидин). Незаменимые аминокислоты не синтезируются в организме человека, но необходимы для нормальной жизнедеятельности. Они должны поступать в организм с пищей. При недостатке незаменимых аминокислот задерживается рост и развитие организма. Оптимальное содержание незаменимых аминокислот в пищевом белке зависит от возраста, пола и профессии человека, а также от других причин. Белки пищи в организме человека расщепляются до аминокислот (таблица 18.1).

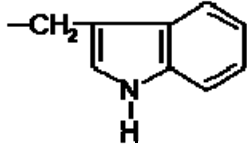
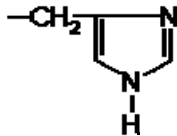
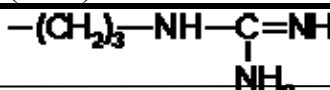
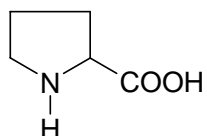
Таблица 18.1

Важнейшие α-Аминокислоты



α-Аминокислоты общей формулы

Аминокислота	Обозначение	-R
Глицин	Gly(G)	-H
Аланин	Ala(A)	-CH <sub>3</sub>
Валин	Val(V)	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Лейцин	Leu(L)	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Изолейцин	Ile(I)	-CH(CH <sub>3</sub> )-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Цистеин	Cys(C)	-CH <sub>2</sub> -SH
Метионин	Met(M)	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>
Серин	Ser(S)	-CH <sub>2</sub> -OH
Треонин	Thr(t)	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>
Фенилаланин	Phe(F)	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Тирозин	Tyr(Y)	

Триптофан	Trp(W)	
Аспарагиновая кислота	Asp(D)	-CH <sub>2</sub> COOH
Глутаминовая кислота	Glu(E)	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH
Аспарагин	Asn(N)	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>
Глутамин	Gln(Q)	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>
Гистидин	His(H)	
Лизин	Lys(K)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>
Аргинин	Arg(R)	
Пролин	Pro	

Определенная часть аминокислот, в свою очередь, расщепляется до органических кетокислот, из которых в организме вновь синтезируются новые аминокислоты, а затем белки. Отдельно стоят так называемые две **"полузаменимые"** аминокислоты: цистин (цистеин) и тирозин. Отличаются они от остальных тем, что организм может использовать их вместо, соответственно, метионина и фенилаланина для производства белка. Остальные 13 аминокислот синтезируются в организме человека в реакциях трансаминирования. Эти аминокислоты – **«заменимые»** – аланин, аргинин, аспарагин/аспарагиновая кислота, карнитин, цистеин, цистин, глутаминовая кислота, глутамин, глицин, гидроксипролин, пролин, серин, тирозин.

Аминокислоты всасываются из желудочно-кишечного тракта и с кровью поступают во все органы и ткани, где используются для синтеза белков и подвергаются различным превращениям. В крови поддерживается постоянная концентрация аминокислот. Из организма выделяется около 1 г азота аминокислот в сутки. В мышцах, ткани головного мозга и печени содержание свободных аминокислот во много раз выше, чем в крови, и менее постоянно. Концентрация аминокислот в крови позволяет судить о функциональном состоянии печени и почек. Содержание аминокислот в крови может заметно нарастать при нарушениях функции почек, лихорадочных состояниях, заболеваниях, связанных с повышенным содержанием белка.

Значение аминокислот не ограничивается их ролью в синтезе тканевых белков. Каждая из них выполняет в организме свои особые функции, направленные на поддержание гомеостаза организма.

**Валин.** Один из главных компонентов в росте и синтезе тканей тела. Основной источник – животные продукты. Опыты на лабораторных крысах показали, что валин повышает мышечную координацию и понижает чувствительность организма к боли, холоду и жаре.

**Гистидин.** Способствует росту и восстановлению тканей. В большом количестве содержится в гемоглобине; используется при лечении ревматоидных артритов, аллергий, язв и анемии. Недостаток гистидина может вызвать ослабление слуха.

**Изолейцин.** Поставляется всеми продуктами, содержащими полноценный белок – мясом, птицей, рыбой, яйцами, молочными продуктами.

**Лейцин.** Поставляется всеми продуктами, содержащими полноценный белок – мясом, птицей, рыбой, яйцами, молочными продуктами. Необходим не только для синтеза протеина организмом, но и для укрепления иммунной системы.

**Лизин.** Обеспечивает должное усвоение кальция; участвует в образовании коллагена (из которого затем формируются хрящи и соединительные ткани); активно участвует в выработке антител, гормонов и ферментов. Недавние исследования показали, что лизин, улучшая общий баланс питательных веществ, может быть полезен при борьбе с герпесом. Недостаток может выражаться в усталости, неспособности к концентрации, раздражительности, повреждению сосудов глаз, потере волос, анемии и проблемах в репродуктивной сфере.

**Метионин.** Важен в метаболизме жиров и белков, организм использует ее также для производства цистеина. Является основным поставщиком серу, который предотвращает расстройства в формировании волос, кожи и ногтей; способствует понижению уровня холестерина, усиливая выработку лецитина печенью; понижает уровень жиров в печени, защищает почки; участвует в выводе тяжелых металлов из организма; регулирует образование аммиака и очищает от него мочу, что понижает нагрузку на мочевой пузырь; воздействует на луковицы волос и поддерживает рост волос.

**Треонин.** Важная составляющая в синтезе пуринов, которые, в свою очередь, разлагают мочевину, побочный продукт синтеза белка. Важная составляющая коллагена, эластина и протеина эмали; участвует в борьбе с отложением жира в печени; поддерживает более ровную работу пищеварительного и кишечного трактов; принимает общее участие в процессах метаболизма и усвоения.

**Триптофан.** Является первичным по отношению к ниацину (витамину В) и серотонину, который, участвуя в мозговых процессах, управляет аппетитом, сном, настроением и болевым порогом. Естественный релаксант, помогает бороться с бессонницей, вызывая нормальный сон; помогает бороться с состоянием беспокойства и депрессии; помогает при лечении головных болей при мигренях; укрепляет иммунную систему; уменьшает риск спазмов артерий и сердечной мышцы; вместе с лизином борется за понижение уровня холестерина.

**Фенилаланин.** Используется организмом для производства тирозина и трех важных гормонов – эпинэर्फина, норэпинэर्फина и тироксина. Используется головным мозгом для производства норэпинэर्फина, вещества, которое передает сигналы от нервных клеток к головному мозгу; поддерживает нас в состоянии бодрствования и восприимчивости; уменьшает чувство голода; работает как антидепрессант и помогает улучшить работу памяти.

**Тирозин.** Используется организмом вместо фенилаланина при синтезе белка. Источники – молоко, мясо, рыба. Мозг использует тирозин при выработке норэпинэर्फина, повышающего ментальный тонус. Многообещающие результаты показали попытки использовать тирозин как средство борьбы с усталостью и стрессами.

**Цистин (цистеин).** Если в рационе достаточное количество цистина, организм может использовать его вместо метионина для производства белка. Хорошие источники цистина – мясо, рыба, соя, овес и пшеница. Цистин используют в пищевой промышленности как антиоксидант для сохранения витамина С в готовых продуктах.

**Аланин.** Заменяемая аминокислота. Является важным источником энергии для мышечных тканей, головного мозга и центральной нервной системы; укрепляет иммунную систему путем выработки антител; активно участвует в метаболизме сахаров и органических кислот.

**Аргинин.** Заменяемая аминокислота. L-Аргинин вызывает замедление развития опухолей и раковых образований. Очищает печень. Помогает выделению гормона роста, укрепляет иммунную систему, способствует выработке спермы и полезна при лечении расстройств и травм почек. Необходим для синтеза протеина и оптимального роста. Наличие L-Аргинина в организме способствует приросту мышечной массы и снижению жировых запасов организма. Также полезен при расстройствах печени, таких, как цирроз печени, например. Не рекомендуется к приему беременными и кормящими женщинами.

**Аспарагин.** Заменяемая аминокислота. Аспарагиновая кислота активно участвует в выводе аммиака, вредного для центральной нервной системы. Недавние исследования показали, что аспарагиновая кислота может повышать сопротивляемость усталости.

**Глутамин.** Заменяемая аминокислота. Важен для нормализации уровня сахара, повышении работоспособности мозга, при лечении импотенции, при лечении алкоголизма, помогает бороться с усталостью, мозговыми расстройствами – эпилепсией, шизофренией и просто заторможенностью, нужен при лечении язвы желудка, и формирование здорового пищеварительного тракта.

**Глутаминовая кислота** считается естественным "топливом" для головного мозга, улучшает умственные способности, способствует ускорению лечения язв, повышает сопротивляемость усталости.

**Глицин.** Активно участвует в обеспечении кислородом процесса образования новых клеток. Является важным участником выработки гормонов, ответственных за усиление иммунной системы.

**Пролин.** Заменяемая аминокислота. Предельно важен для правильного функционирования связок и суставов; также участвует в поддержании работоспособности и укреплении сердечной мышцы.

**Серин.** Заменяемая аминокислота. Участвует в запасании печени и мышцами гликогена; активно участвует в усилении иммунной системы, обеспечивая ее антителами; формирует жировые "чехлы" вокруг нервных волокон.

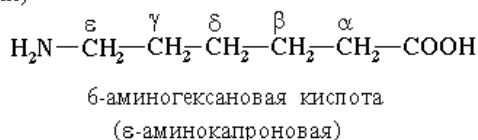
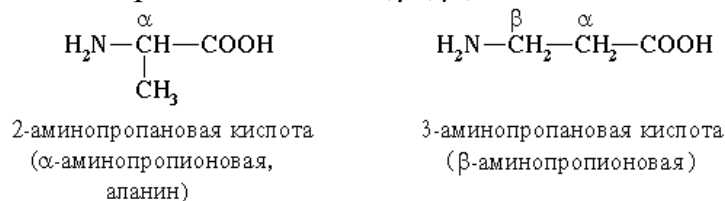
Лишение всех аминокислот приводит к совершенной потере белка организмом, истощению, полной потере энергии, потере веса, анемии, разрушению мышц, в самом тяжелом случае – к смерти.

## § 1 Классификация аминокислот

Простейший представитель – аминокислота  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  (*глицин*)

Аминокислоты классифицируют по нескольким признакам.

1. **В зависимости от взаимного расположения amino- и карбоксильной групп** аминокислоты подразделяют на  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$  и т. д.

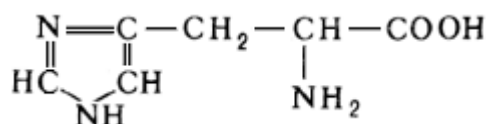


В природе встречаются и  $\beta$ -аминокислоты,  $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$ , например  $\beta$ -аланин  $\text{CH}_2\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ , входящий в состав пантотеновой кислоты.

2. **По характеру углеводородного радикала.** В зависимости от строения радикала аминокислоты могут быть **алифатическими** и **циклическими**, из которых только одна (пролин) не является ароматической. Две аминокислоты – тирозин и фенилаланин – являются **карбоциклическими** и две (гистидин и триптофан) – **гетероциклические**. Приведенные выше аминокислоты относятся к жирному ряду. Примером ароматической аминокислоты может служить пара-аминобензойная кислота:



Гетероциклический фрагмент в строении имеют следующие аминокислоты: гистидин, пролин, гидроксипролин, триптофан.



Гистидин

**3. По количеству карбоксильных и аминогрупп** в составе аминокислот различают дикарбоновые аминокислоты (**кислого характера**), т.к. они содержат две карбоксильные группы, и диаминомонокрбоновые аминокислоты (**основного характера**), в состав которых входит большее количество аминогрупп.

**Моноаминомонокрбоновые кислоты:**

Глицин –  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

Аланин –  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Цистеин –  $\text{CH}_2(\text{SH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Метионин –  $\text{CH}_2(\text{SCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Валин –  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$  и др.

**Моноаминодикарбоновые кислоты:**

Аспарагиновая –  $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Глутаминовая –  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

**Диаминомонокрбоновые кислоты:**

Лизин –  $\text{NH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Аргинин –  $\text{NH}_2\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$  и др.

Моноаминомонокрбоновые кислоты могут содержать и другие функциональные группы в своем составе. Например, **гидроксиаминокислоты** (серин, треонин, тирозин) и **серосодержащие** аминокислоты (цистеин и метионин).

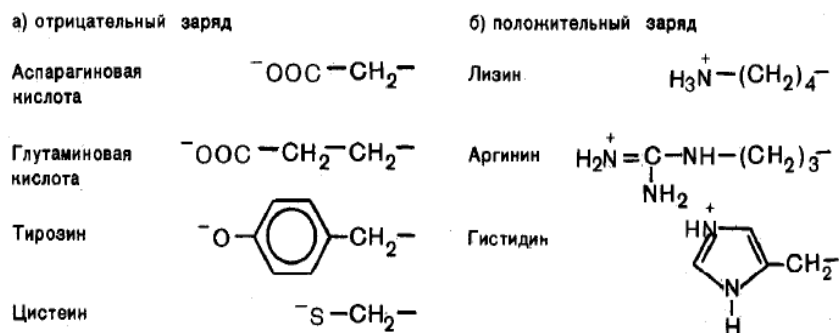
По характеру радикала аминокислоты подразделяют на **неполярные (гидрофобные радикалы)** и **полярные (гидрофильные радикалы)**.

К первой группе относятся аминокислоты как с алифатическим (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин), так и с циклическим радикалом (фенилаланин, триптофан, пролин).

Ко второй группе принадлежат  $\alpha$ -аминокислоты, в радикале которых имеются полярные функциональные группы как способные к ионизации (**ионогенные**), так и не способные (**неионогенные**). Поэтому вторую группу подразделяют на: **полярные незаряженные** (глицин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин), **положительно заряженные** (лизин, аргинин, гистидин) и **отрицательно заряженные** (аспарагиновая и глутаминовые кислоты). В растворах с  $\text{pH} > 7.0$  может происходить полная ионизация HS – групп цистеина и HO–групп тирозина, в результате чего они заряжаются отрицательно (рисунок 18.1).



Заряд на аминокислотах  
Ионогенные группы в  $\alpha$ -аминокислотах несут положительный  
или отрицательный заряды.



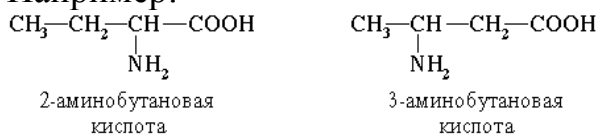
В белках ионогенные группы радикалов, расположенные на поверхности макромолекул, обуславливают электростатические взаимодействия и образование гидратной оболочки. Полярные неионогенные группы располагаются как на поверхности, так и внутри белковых молекул, участвуя в образовании водородных связей с другими полярными группами.

## § 2 Номенклатура аминокислот

Наиболее широко для  $\alpha$ -аминокислот применяются тривиальные названия, принятые международной номенклатурой ИЮПАК.

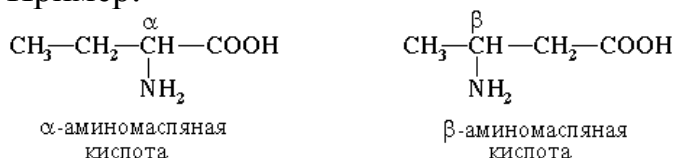
По систематической номенклатуре названия аминокислот образуются из названий соответствующих кислот прибавлением приставки **амино** и указанием места расположения аминогруппы по отношению к карбоксильной группе.

Например:



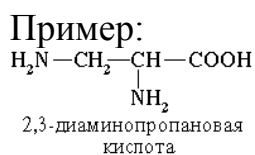
Часто используется также другой способ построения названий аминокислот, согласно которому к тривиальному названию карбоновой кислоты добавляется приставка **амино** – с указанием положения аминогруппы буквой греческого алфавита.

Пример:

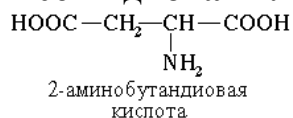


Для  $\alpha$ -аминокислот, которые играют исключительно важную роль в процессах жизнедеятельности животных и растений, применяются тривиальные названия. Если в молекуле аминокислоты содержится две аминогруппы, то в ее

названии используется приставка **диамино-**, три группы  $\text{NH}_2$  – **триамино-** и т.д.

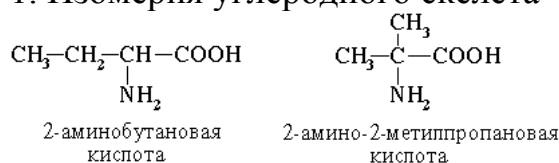


Наличие двух или трех карбоксильных групп отражается в названии суффиксом **-диовая** или **-триовая кислота**:

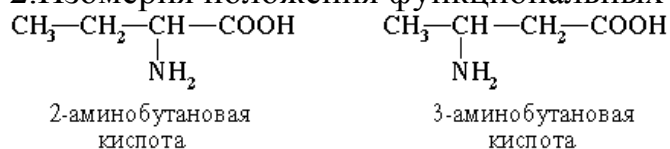


### § 3 Изомерия аминокислот

#### 1. Изомерия углеродного скелета



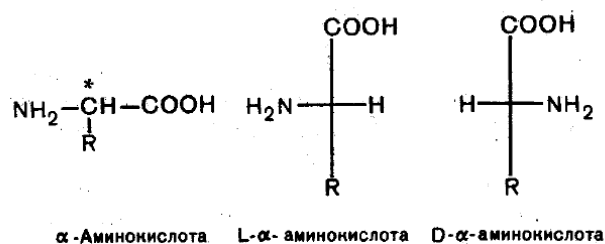
#### 2. Изомерия положения функциональных групп



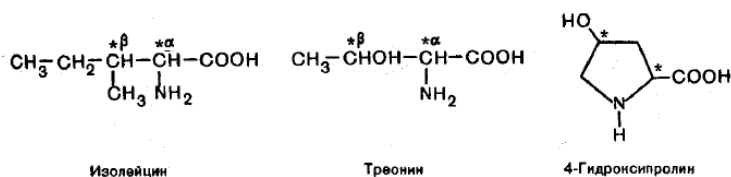
#### 3. Оптическая изомерия

Все  $\alpha$ -аминокислоты, кроме глицина  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , содержат асимметрический атом углерода ( $\alpha$ -атом) и могут существовать в виде оптических изомеров (зеркальных антиподов) (рисунок 18.2).

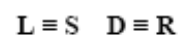
Рисунок 18.2



Изолейцин, треонин и 4-гидроксипролин содержат по два стереогенных центра.



По R,S-номенклатуре:

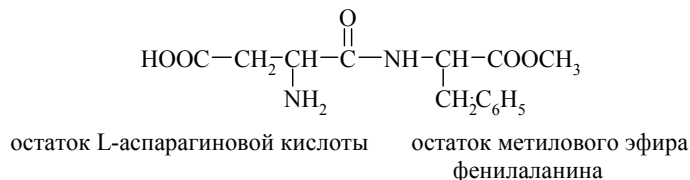


Все природные аминокислоты, кроме глицина, содержат асимметричные атомы углерода, существуют в оптически активных модификациях и, как правило, относятся к L-ряду. Большинство аминокислот L-ряда имеют сладкий вкус, а D-ряда – горький или безвкусны. Аминокислоты D-ряда содержатся

только в некоторых антибиотиках и в оболочках бактерий (грамицидин С, актиномицин, полимиксин). Оптическая изомерия природных α-аминокислот играет важную роль в процессах биосинтеза белка.

**Вкус α-аминокислот.** Сладкие L – аминокислоты: глицин, серин, пролин, аланин.

Аспартам ( в 200 раз слаще сахарозы)

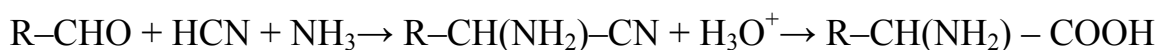


## § 4 Получение аминокислот

Многие растения и бактерии могут синтезировать все необходимые им аминокислоты из простых неорганических соединений. Большинство аминокислот синтезируются в теле человека и животных из обычных безазотистых продуктов обмена веществ и усвояемого азота. Однако, как уже говорилось ранее, валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин - являются незаменимыми, т. е. не могут синтезироваться в организме животных и человека, и должны доставляться с пищей. Суточная потребность взрослого человека в каждой из незаменимых аминокислот составляет в среднем около 1 г. При недостатке этих веществ (чаще триптофана, лизина, метионина) или в случае отсутствия в пище хотя бы одной из них невозможен синтез белков и многих др. биологически важных веществ, необходимых для жизни. Гистидин и аргинин синтезируются в животном организме, но лишь в ограниченной, иногда недостаточной, мере. Цистеин и тирозин образуются лишь из своих предшественников — соответственно метионина и фенилаланина — и могут стать незаменимыми при недостатке этих аминокислот. Некоторые аминокислоты могут синтезироваться в животном организме из безазотистых предшественников при помощи процесса переаминирования, т. е. переноса аминогруппы с одной аминокислоты на другую. В организме аминокислоты постоянно используются для синтеза и ресинтеза белков и др. веществ — гормонов, аминов, алкалоидов, коферментов, пигментов и др. Избыток аминокислот подвергается распаду до конечных продуктов обмена (у человека и млекопитающих до мочевины, двуокиси углерода и воды), при котором выделяется энергия, необходимая организму для процессов жизнедеятельности. Промежуточным этапом такого распада является обычно дезаминирование (чаще всего окислительное).

Существует целый ряд методов получения аминокислот вне организма (**in vitro**). Наибольшее применение находят получение из оксинитрилов (синтез Штекера) и карбоновых кислот.

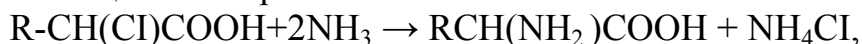
1. Синтез Штекера заключается в том, что к альдегиду прибавляют аммиак и цианистый водород, образующийся α – аминонитрил гидролизуют водной кислотой:



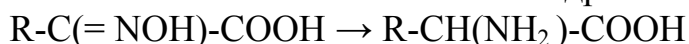
Получение аминокислот из карбоновых кислот включает две стадии: бромирование карбоновой кислоты и последующую обработку  $\alpha$ -бромпроизводного избытком аммиака:



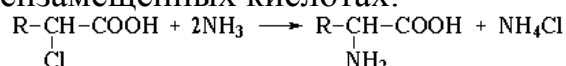
2. Получить аминокислоты возможно, например действием аммиака на галогензамещённые карбоновые кислоты:



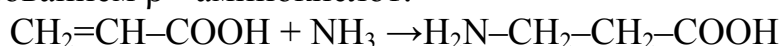
3. Восстановлением оксимов или гидразонов, кето- или альдегидокислот:



4. Замещением галогена на аминогруппу в соответствующих галогензамещённых кислотах:



5. Присоединением аммиака к  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельным кислотам с образованием  $\beta$ -аминокислот:



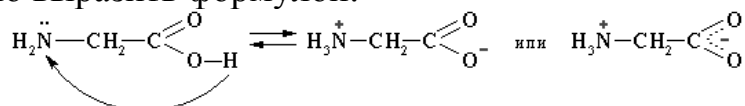
6. Некоторые аминокислоты выделяют из продуктов гидролиза богатых ими белков методом адсорбции на ионообменных смолах; так выделяют глутаминовую кислоту из казеина и клейковины злаков; тирозин — из фиброина шёлка; аргинин — из желатины; гистидин из белков крови. Некоторые аминокислоты производят синтетически, например метионин, лизин и глутаминовую кислоту. Аминокислоты получают в больших количествах также микробиологическим синтезом. Поступление в организм незаменимых аминокислот определяется количеством и аминокислотным составом пищевых белков. Это следует учитывать для организации правильного общественного питания и составления рационов для разных возрастных и профессиональных групп населения. Потребность в пищевом белке может быть полностью покрыта за счёт смеси аминокислот. Этим пользуются в лечебном питании.

7. В организме (*in vivo*) заменимые аминокислоты синтезируются из  $\alpha$ -кетокислот путем восстановительного аминирования или трансаминирования с аминокислотой.

## § 5 Свойства аминокислот

**Физические свойства. Аминокислоты** — бесцветные кристаллические вещества, растворимые в воде;  $t_{пл}$  220—315°C, при плавлении разлагаются. Хорошо растворимы в воде, водные растворы электропроводны. Растворимость аминокислот в воде варьируется в широких пределах в зависимости от природы радикала и, главным образом, от наличия в молекуле гидрофильных или гидрофобных групп. Растворимость аминокислот в спирте значительно ниже, а в эфире, хлороформе и других органических растворителях они практически не растворяются. Высокая температура плавления аминокислот связана с тем, что их молекулы имеют структуру главным образом амфотерных

(двузарядных) ионов. Например, строение простейшей аминокислоты — глицина — можно выразить формулой:

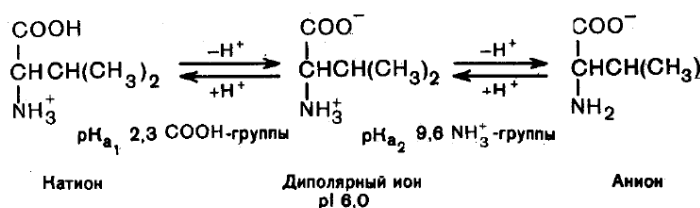


В водных растворах  $\alpha$ -аминокислоты существуют в виде равновесной смеси **диполярного иона**, катионной и анионной форм (рисунок 3):

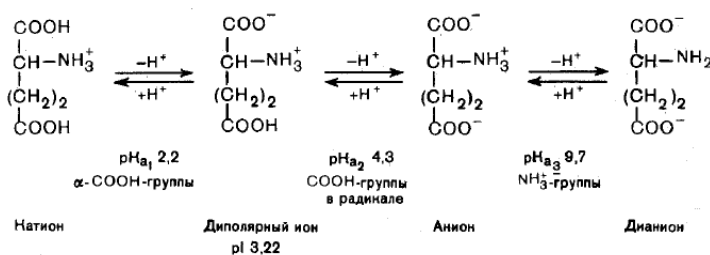
Рисунок 18.3

### Диполярный ион

#### Валин.



#### Глутаминовая кислота.



Положение равновесия зависит от pH среды. Общим для всех  $\alpha$ -аминокислот является преобладание катионных форм в сильноокислых (pH 1-2) и анионных – в сильнощелочных (pH 13-14) средах.

Значение pH, при котором суммарный заряд молекулы аминокислоты или белка равен нулю, а концентрация биполярного иона максимальна, называется **изоэлектрической точкой (ИЭТ)**, а такое состояние молекулы – **изоэлектрическим состоянием**.

Для аминокислот **кислотного** характера ИЭТ находится в сильноокислой среде (у аспарагиновой кислоты pH=2.8, глутаминовой -3.2), **нейтрального характера** – в слабоокислой среде, **основного характера** – в сильнощелочной (у лизина – pH 9.6, у аргинина – 10.8).

В ИЭТ молекула не перемещается в постоянном электрическом поле ни к катоду, ни к аноду. При pH ниже ИЭТ  $\alpha$ -аминокислота заряжается положительно и движется к катоду, при pH выше ИЭТ приобретает отрицательный заряд и движется к аноду. На этом основано разделение аминокислот и белков методами электрофореза и ионообменной хроматографии, которые позволяют идентифицировать и количественно определить их содержание в растворах и биологических жидкостях (таблица 18.3).

Таблица 18.3 Кислотно-основные свойства аминокислот

Кислоты	pK <sub>a</sub>			pI
	—COOH	—NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	ионогенных групп в радикале	
Аланин	2,3	9,7		6,0
Аргинин	2,2	9,0	12,5	10,8
Аспарагин	2,0	8,8		5,4
Аспарагиновая	2,1	9,8	3,9	3,0
Валин	2,3	9,6		6,0
Глицин	2,3	9,6		6,0
Глутамин	2,2	9,1		5,7
Глутаминовая	2,2	9,7	4,3	3,2
Гистидин	1,8	9,2	6,0	7,6
Изолейцин	2,4	9,7		6,1
Лейцин	2,4	9,6		6,0
Лизин	2,2	9,0	10,45	9,8
Метионин	2,3	9,2		5,8
Пролин	2,0	10,6		6,3
Серин	2,2	9,2		5,7
Тирозин	2,2	9,1	10,1	5,7
Треонин	2,6	10,4		6,5
Триптофан	2,4	9,4		5,9
Фенилаланин	1,8	9,1		5,5
Цистеин	1,7	10,8	8,3	5,0

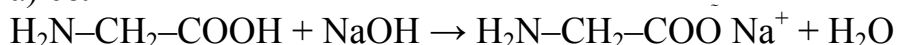
### § 6 Химические свойства аминокислот

Аминокислоты проявляют свойства оснований за счет аминогруппы и свойства кислот за счет карбоксильной группы, т.е. являются **амфотерными** соединениями. В аминокислотах как гетерофункциональных соединениях можно выделить следующие реакционные центры: карбоксильная группа (электрофильный), аминогруппа (нуклеофильный) и радикал.

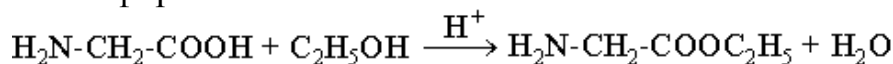
#### Реакции, протекающие по карбоксильной группе.

Как карбоновые кислоты они образуют функциональные производные:

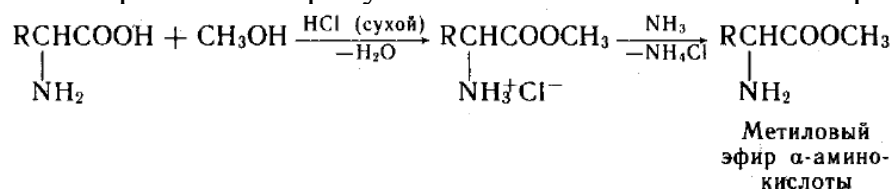
а) соли



б) сложные эфиры

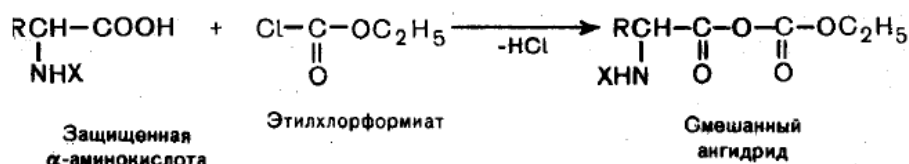


Для карбоксильной группы характерны реакции **ацилирования**: при взаимодействии со спиртами в присутствии сильных кислот образуются

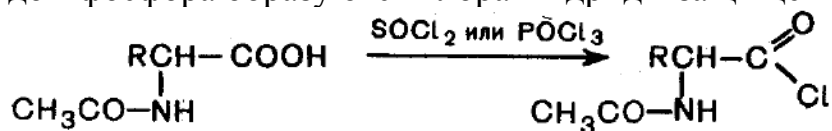


сложные эфиры:

Таким образом, в кислой среде, когда аминогруппа блокирована протоном, аминокислоты выступают **ацилирующим** реагентом, т.е. донором ацильной группы, а в щелочной среде за счет свободной аминогруппы они выступают акцептором ацильной группы от сильного ацилирующего реагента, например, хлорангидрида карбоновой кислоты, при этом образуются N-ацильные производные аминокислот.

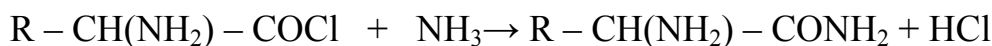


**Образование галогенангидридов.** При действии на аминокислоты с защищенной аминогруппой оксид-дихлоридом серы (хлористым тионилом) или оксид-трихлоридом фосфора образуются хлорангидриды защищенных



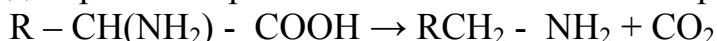
аминокислот:

Хлорангидриды аминокислот более реакционноспособны в реакциях нуклеофильного замещения, чем аминокислоты, например, в реакциях с аммиаком :

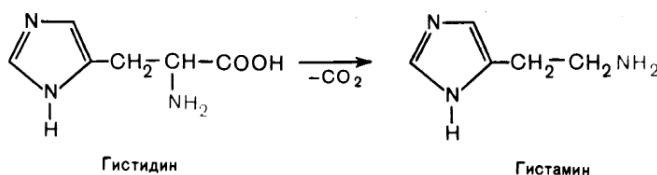


Эта реакция имеет важное значение для обезвреживания аммиака в клетке, образующегося в процессах дезаминирования аминокислот, аминов и амидов.

**Декарбоксилирование** – важный путь распада аминокислот в организме. В  $\alpha$ -аминокислотах электроноакцепторная группа –  $\text{NH}_3^+$  расположена в  $\alpha$ -положении к группе –  $\text{COO}^-$ . Это вызывает сильную поляризацию связи между атомами углерода и способствует ее разрыву с образованием  $\text{CO}_2$ , т.е. декарбоксилированию. В организме реакция катализируется декарбоксилазами, активность которых определяется пиридоксальфосфатом. В результате декарбоксилирования из  $\alpha$ -аминокислот образуются биогенные амины:

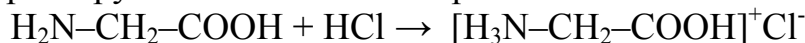


Аналогично происходит образование гистамина из гистидина, а из триптофана – триптамина и серотонина.

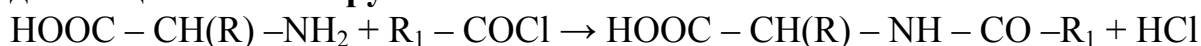


**Гистамин** обладает широким спектром физиологического действия: расширяет капилляры, ускоряет приток лейкоцитов в очаг воспаления, способствует активизации защитных сил организма, усиливает секрецию соляной кислоты в желудке, имеет прямое отношение к явлениям сенсibilизации и десенсibilизации, влияет на рецепторы сосудов, являясь нейромедиатором, участвует в болевом синдроме.

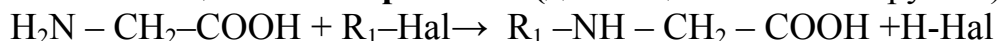
**Реакции, протекающие по аминогруппе.** Подобно аминам, аминокислоты реагируют с кислотами с образованием солей аммония:



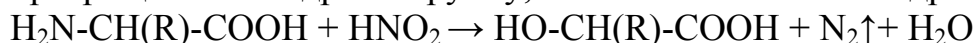
Реакция ацилирования протекает в слабощелочной среде, используется для защиты аминогруппы:



**Реакция алкилирования** (для защиты  $\alpha$ -аминогруппы)

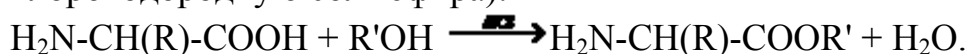


**Реакция с азотистой кислотой.** Подобно первичным аминам, аминокислоты реагируют с азотистой кислотой, при этом аминогруппа превращается в гидроксогруппу, а аминокислота — в гидроксикислоту:

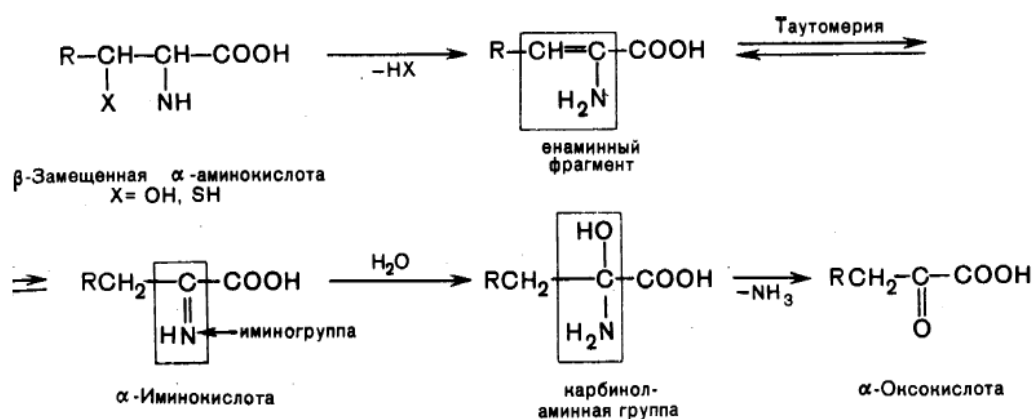


Измерение объема выделившегося азота позволяет определить количество аминокислоты (метод Ван-Слайка).

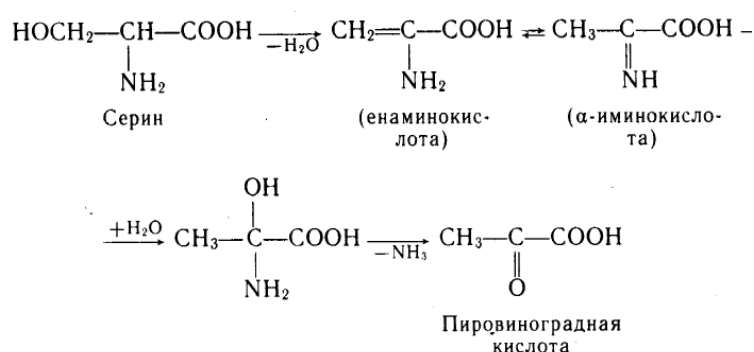
Аминокислоты могут реагировать со спиртами в присутствии газообразного хлороводорода, превращаясь в сложный эфир (точнее, в хлороводородную соль эфира):



**Элиминирование** — путь трансформации аминокислот с функциональной группой в  $\beta$ -положении.

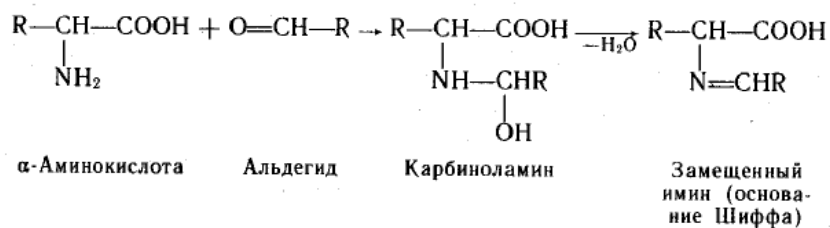


В организме протекает реакция элиминирования серина:

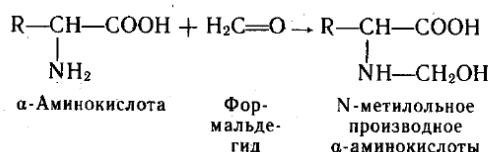


**С альдегидами.** С формальдегидом в слабощелочной среде аминокислоты легко переходят в моноанион, содержащий свободную аминогруппу, поэтому легко вступают в реакцию нуклеофильного присоединения к формальдегиду. При взаимодействии  $\alpha$ -аминокислот с альдегидами образуются замещенные имины (основания Шиффа) через стадию образования карбиноламинов.





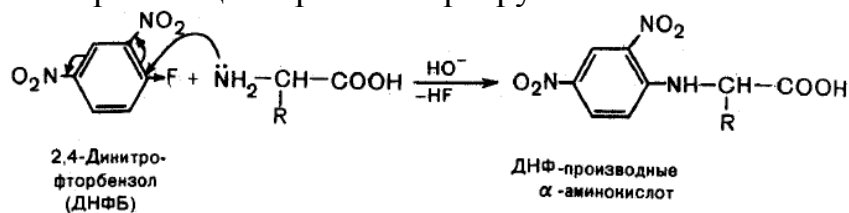
Амфотерный характер  $\alpha$ -аминокислот не позволяет непосредственно проводить титрование их щелочью в аналитических целях. При взаимодействии аминокислот с формальдегидом получают относительно устойчивые карбиноламины – N-метилольные производные, в которых наличие свободной карбоксильной группы позволяет провести титрование щелочью.



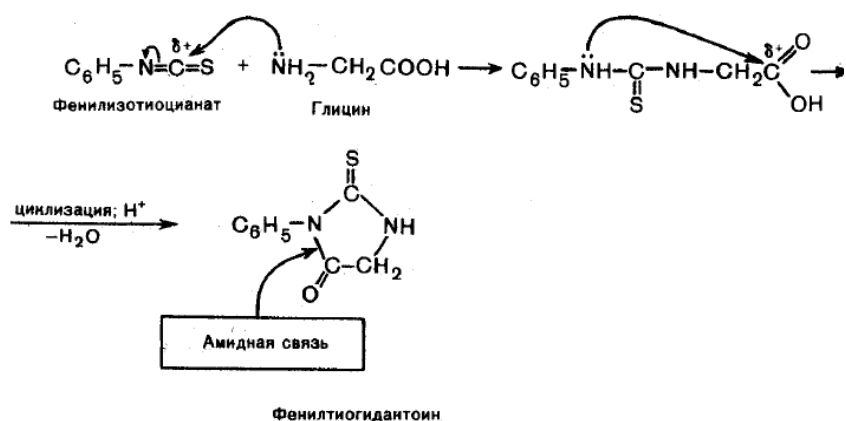
В таких производных аминокислот основность атома азота сильно понижена, что позволяет использовать эту реакцию для количественного определения  $\alpha$ -аминокислот методом Серенсена. Способность аминогрупп в аминокислотах и белках взаимодействовать с формальдегидом приводит к необратимой денатурации белков. Этим объясняется высокая токсичность формальдегида и его стерилизующая способность.

**Образование ДНФ – производных.** Аминокислоты образуют с 2,4-динитрофторбензолом окрашенные в желтый цвет динитрофенильные производные (ДНФ-производные), растворимые в органических растворителях. Они экстрагируются из реакционной смеси органическими растворителями и используются для идентификации хроматографическими методами.

Данная реакция протекает по механизму нуклеофильного замещения в бензольном кольце. Такое замещение становится возможным за счет влияния двух сильных электроноакцепторных нитрогрупп:

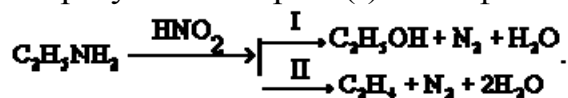


**Образование ФТГ-производных (реакция Эдмана).** Эта реакция широко используется при установлении строения пептидов. Взаимодействие аминокислот с фенилизотиоционатом протекает по механизму нуклеофильного присоединения. В образовавшемся продукте далее осуществляется внутримолекулярная реакция нуклеофильного замещения, приводящая к образованию циклического замещенного амида.



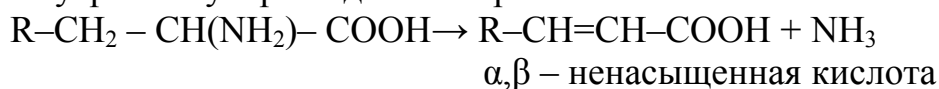
Циклические соединения, получаемые по данной реакции, представляют собой производные тиогидантоина, поэтому для них принято название фенилтиогидантоиновых производных (ФТГ – производных)  $\alpha$ -аминокислот. Такие производные отличаются строением радикала R.

**Дезаминирование**, отщепление (элиминирование) аминогруппы ( $\text{NH}_2$ ) из органических соединений. Дезаминирование сопровождается замещением аминогруппы какой-либо др. группой (например, H, OH, OR, Hal) или образованием двойной связи. Дезаминирование производят, в частности, действием на первичные амины азотистой кислотой. При этом из алифатических аминов образуются спирты (I) и олефины (II), например:

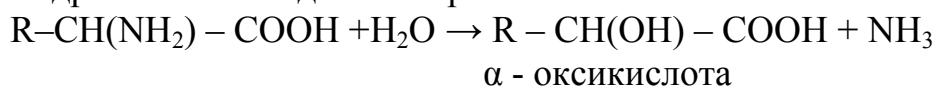


Дезаминирование циклоалифатических аминов сопровождается расширением или сужением цикла. Ароматические амины дают с азотистой кислотой (в присутствии сильных неорганических кислот) диазония соли. Такие реакции, как гидролиз, гидрогенолиз, расщепление четвертичных аммониевых солей, пиролитические и др., также приводят к реакции дезаминирования. Важную роль играет эта реакция в процессах жизнедеятельности животных, растений и микроорганизмов. Для  $\alpha$ -аминокислот характерно окислительное дезаминирование с образованием аммиака и  $\alpha$ -кетокислот. Окислительному дезаминированию подвергаются также амины. Оксидазы природных аминокислот, кроме глутаматдегидрогеназы, дезаминирующей L-глутаминовую кислоту, в животных тканях мало активны. Поэтому большинство L-аминокислот подвергается непрямому дезаминированию путём предварительного переаминирования с образованием глутаминовой кислоты, которая затем претерпевает окислительное Дезаминирование или др. превращения. Др. типы дезаминирования — восстановительное, гидролитическое (дезаминирование. аминопроизводных пуринов, пиримидинов и сахаров) и внутримолекулярное (дезаминирование. гистидина) — в большей степени распространены у микроорганизмов.

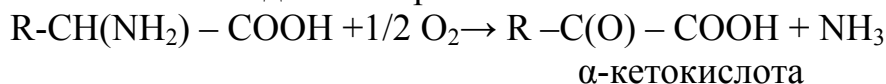
Внутримолекулярное дезаминирование



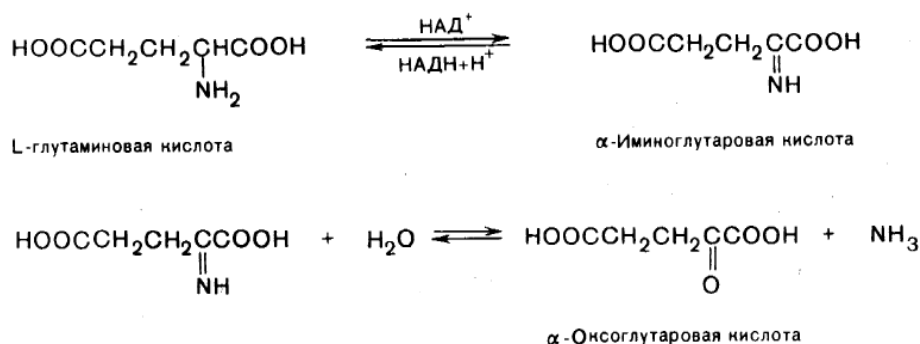
Гидролитическое дезаминирование



Окислительное дезаминирование

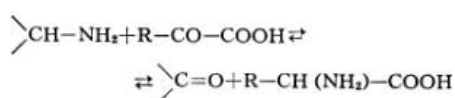


**Окислительное дезаминирование аминокислот протекает под действием дегидрогеназ.**



**Обратная реакция (восстановительное аминирование оксокислот) также протекает в клетках.**

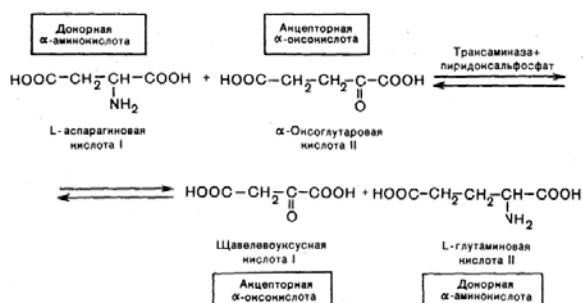
**Переаминирование, трансаминирование, обратимый перенос** аминогруппы ( $-\text{NH}_2$ ) от аминокислот или аминов к оксокислотам:



Реакция ферментативного переаминирования, открытая советскими биохимиками А. Е. Браунштейном и М. Г. Крицман, играет роль важного промежуточного звена в процессах синтеза и дезаминирования многих аминокислот у животных, растений и микроорганизмов. Большинство природных аминокислот синтезируется в тканях путём переноса  $\text{NH}_2$ -группы от глутаминовой кислоты — начального продукта усвоения азота — на различные оксокислоты. Обеспечивая быстрое взаимопревращение различных аминокислот, реакции переаминирования играют важную роль в регуляции и сопряжении обмена аминокислот и углеводов, ферменты переаминирования — аминотрансферазы имеются во всех живых клетках. Описано свыше 55 различных аминотрансфераз, катализирующих эту реакцию всех известных природных аминокислот и ряда биогенных аминов. Коферментом аминотрансфераз является производное витамина  $\text{B}_6$  — пиридоксальфосфат,

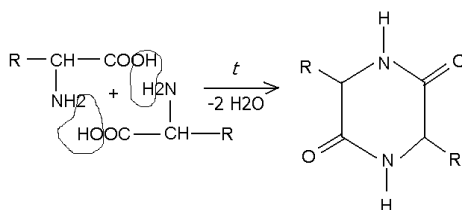
играющий роль переносчика NH<sub>2</sub>-группы . Резкое повышение содержания некоторых аминотрансфераз в плазме крови больных служит диагностическим признаком при поражениях печени (гепатиты), сердца (инфаркт миокарда), мышц (травмы, миодистрофические заболевания).

**Трансаминирование** – основной путь биосинтеза аминокислот из оксокислот. Донором аминогруппы выступает α-аминокислота, находящаяся в клетках в большом количестве.

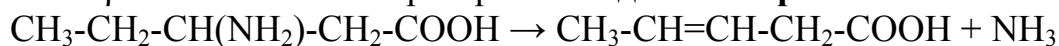


Кроме того, возможно взаимодействие amino- и карбоксильной групп как внутри одной молекулы (внутримолекулярная реакция), так и принадлежащих разным молекулам (межмолекулярная реакция).

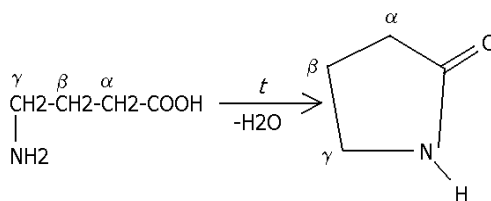
При нагревании в сухом виде различные аминокислоты ведут себя по разному. Так, α-аминокислоты образуют циклические дипептиды, называемые **дикетопиперазинами**:



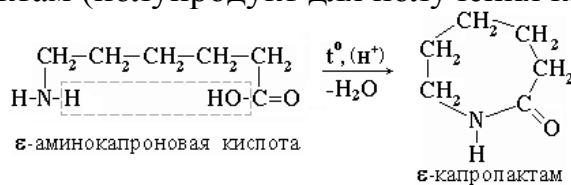
β-аминокислоты претерпевают **дезаминирование**:



α-аминокислоты превращаются в циклические внутримолекулярные пептиды- **лактамы**:

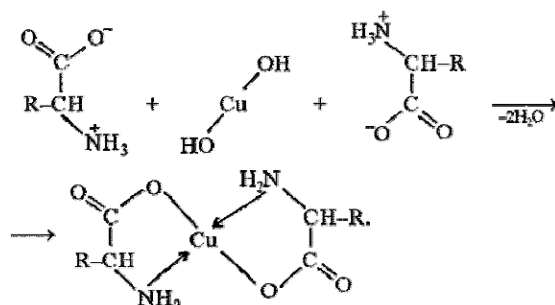


Практическое значение имеет внутримолекулярное взаимодействие функциональных групп ε-аминокапроновой кислоты, в результате которого образуется ε-капролактам (полупродукт для получения капрона):



**Образование комплексов с металлами.** α-Аминокислоты образуют с катионами тяжелых металлов внутрикомплексные соли. Со свежеприготовленным гидроксидом меди(II) все α-аминокислоты в мягких

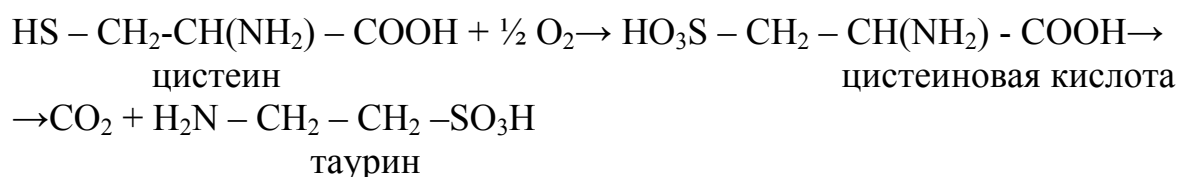
условиях дают хорошо кристаллизующиеся внутрикомплексные (хелатные) соли меди(II) синего цвета:



В таких солях ион меди координационными связями соединен с аминогруппами.

**Реакционная способность радикала** обусловлена наличием HO-, SH- групп или ароматического ядра. Важнейшими из них являются окислительно-восстановительные реакции,  $\beta$ -декарбоксиирование, диметилирование, переметилирование, которые ведут к переходу одних аминокислот в другие, что расширяет возможности синтеза различных аминокислот (например, окисление фенилаланина в тирозин).

При полном окислении тиоловой группы цистеин превращается в цистеиновую кислоту, которая декарболируясь, превращается в таурин, образующий с желчными кислотами парные желчные кислоты (таурохолевую и тауродезоксихолевую).

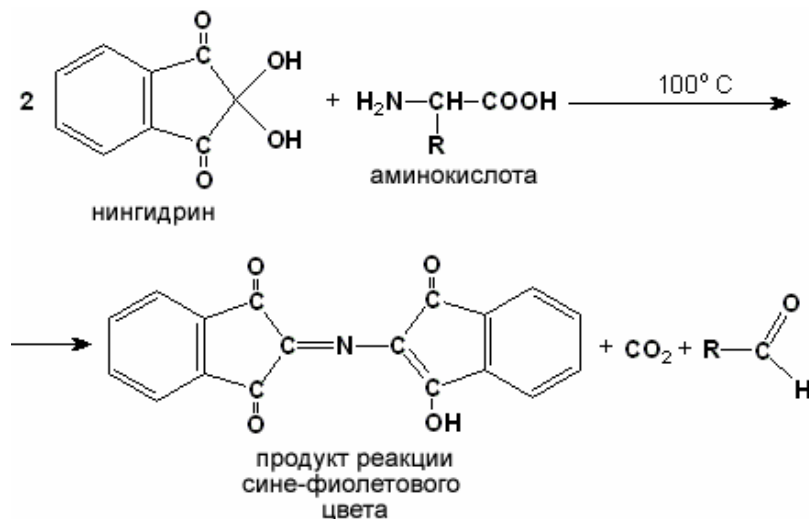


## § 7 Качественные реакции аминокислот

Аминокислоты можно обнаружить с помощью цветных реакций: нингидриновой, ксантопротеиновой, Фоля, Милона, биуретовой пробы и др. Эти реакции неспецифичны, т.к. основаны на обнаружении отдельных фрагментов в структуре аминокислот, которые могут встречаться и в других соединениях.

**Нингидриновая реакция**, цветная реакция, применяемая для качественного и количественного определения аминокислот, иминокислот и аминов. При нагревании в щелочной среде нингидрина (трикетогидринденгидрата,  $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4$ ) с веществами, имеющими первичные аминогруппы ( $-\text{NH}_2$ ), образуется продукт, который имеет устойчивую интенсивную сине-фиолетовую окраску с максимальным поглощением около 570 нм. Т. к. поглощение при этой длине волны линейно зависит от числа свободных аминогрупп, нингидриновая реакция послужила основой для их количественного определения методами колориметрии или спектрофотометрии. Эта реакция используется также для определения

вторичных аминогрупп (>NH) в иминокислотах — пролине и оксипролине; в этом случае образуется продукт ярко-жёлтого цвета. Чувствительность — до 0,01%. Современный автоматический аминокислотный анализ проводят, сочетая ионообменное разделение аминокислот и количественное определение их с помощью нингидриновой реакции. При разделении смесей аминокислот методом бумажной хроматографии позволяет определять каждую аминокислоту в количестве не менее 2—5 мкг.



По интенсивности окраски можно судить о количестве аминокислот.

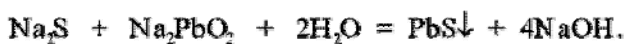
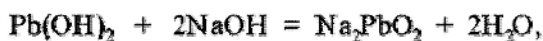
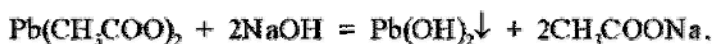
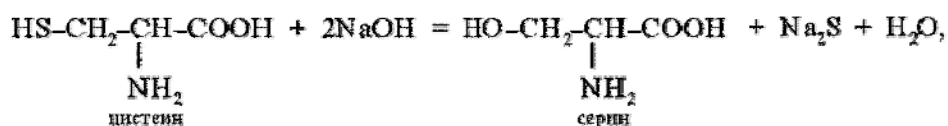
Эта реакция положительна не только со свободными аминокислотами, но и пептидами, белками и др.

**Ксантопротеиновая реакция** позволяет обнаружить ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин, гистидин, триптофан), основана на реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре (нитрование).



При действии концентрированной азотной кислоты, например, на тирозин образуется продукт, окрашенный в желтый цвет.

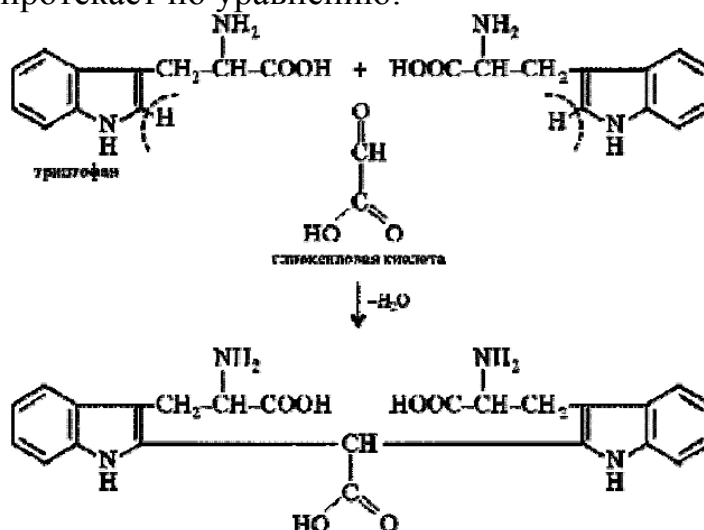
**Реакция Фоля.** Это реакция на цистеин и цистин. При щелочном гидролизе «слабосвязанная сера» в цистеине и цистине достаточно легко отщепляется, в результате чего образуется сероводород, который, реагируя со щелочью, дает сульфиды натрия или калия. При добавлении ацетата свинца(II) образуется осадок сульфида свинца(II) серо-черного цвета.



**Реакция Циммермана.** Это реакция на аминокислоту глицин.

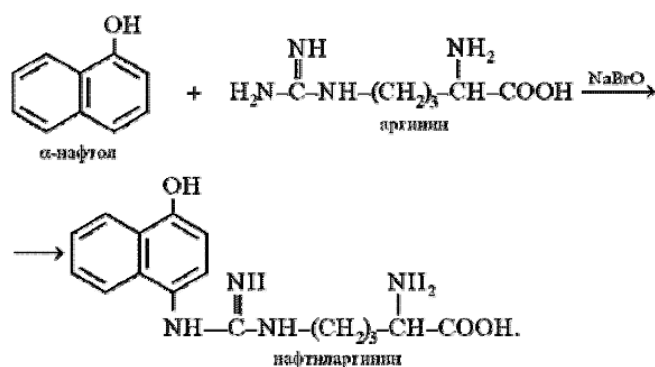
Описание опыта. К 2 мл 0,1%-го раствора глицина, доведенного добавлением 10%-го раствора щелочи до pH = 8, приливают 0,5 мл водного раствора о-фталевого диальдегида. Реакционная смесь начинает медленно окрашиваться в ярко-зеленый цвет. Через несколько минут выпадает зеленый осадок.

**Реакция на триптофан.** Триптофан, реагируя в кислой среде с альдегидами, образует окрашенные продукты конденсации. Например, с глиоксиловой кислотой (являющейся примесью к концентрированной уксусной кислоте) реакция протекает по уравнению:

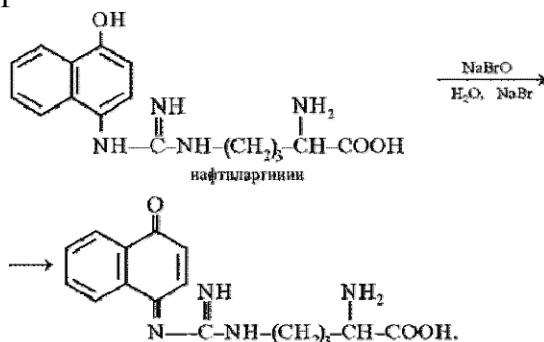


По аналогичной схеме протекает и реакция триптофана с формальдегидом.

**Реакция Сакагучи.** Эта реакция на аминокислоту аргинин основана на взаимодействии аргинина с α-нафтолом в присутствии окислителя. Ее механизм еще полностью не выяснен. По-видимому, реакция осуществляется по следующему уравнению:



Поскольку производные хиониминов (в данном случае нафтохинона), у которых водород иминогруппы –NH– замещен на алкильный или арильный радикал, всегда окрашены в желто-красные тона, то, по-видимому, оранжево-красный цвет раствора при проведении реакции Сакагучи объясняется возникновением именно производного нафтохионимина. Не исключена, однако, вероятность образования еще более сложного соединения за счет дальнейшего окисления оставшихся NH-групп аргининового остатка и бензольного ядра α-нафтола:



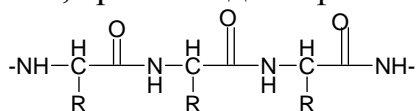
Описание опыта. В пробирку наливают 2 мл 0,01%-го раствора аргинина, затем добавляют 2 мл 10%-го раствора едкого натра и несколько капель 0,2% спиртового раствора α-нафтола. Содержимое пробирки хорошо перемешивают, приливают 0,5 мл раствора гипобромита и вновь перемешивают. Немедленно добавляют 1 мл 40%-го раствора мочевины для стабилизации быстро развивающегося оранжево-красного окрашивания.

**Биуретовая реакция** – используется как цветная реакция на белки. В щелочной среде в присутствии солей меди(II) они дают фиолетовое окрашивание. Окраска обусловлена образованием комплексного соединения меди(II), за счет пептидной группы –CO-NH–, которая характерна для белков. Свое название эта реакция получила от производного мочевины – биурета, который образуется при нагревании мочевины с отщеплением аммиака: Кроме белков и биурета такое же окрашивание дают и другие соединения, содержащие –эту группу: амиды, имиды карбоновых кислот, а также соединения, содержащие в молекуле группы –CS-NH– или =CH-NH–. Также реакцию дают белки, некоторые аминокислоты, пептиды, биурет и средние пептоны.

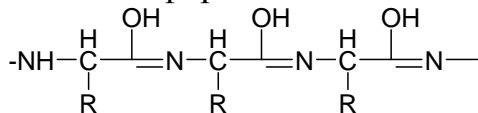
Цвет комплекса, получаемый при биуретовой реакции с различными пептидами, несколько отличается и зависит от длины пептидной цепи. Пептиды



с длиной цепи от четырех аминокислотных остатков и выше образуют красный комплекс, трипептиды – фиолетовый, а дипептиды – синий.

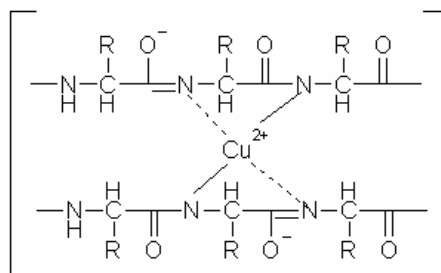


кетонная форма полипептида



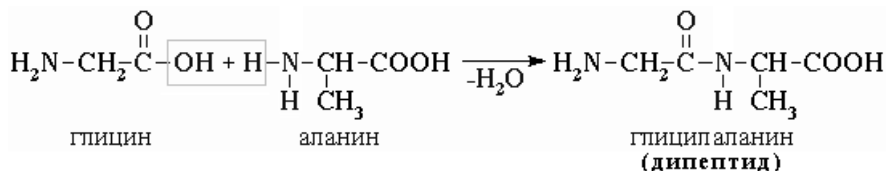
енольная форма полипептида

При взаимодействии полипептида с  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  образуется комплекс, строение которого можно показать так:

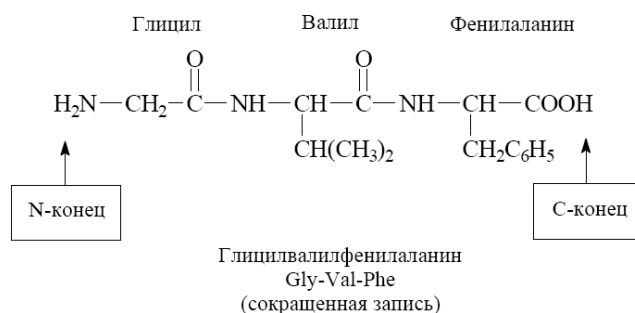


## § 8 Образование пептидной связи

Межмолекулярное взаимодействие  $\alpha$ -аминокислот приводит к образованию пептидов. При взаимодействии двух  $\alpha$ -аминокислот образуется дипептид.



Межмолекулярное взаимодействие трех  $\alpha$ -аминокислот приводит к образованию трипептида и т.д.



Фрагменты молекул аминокислот, образующие пептидную цепь, называются аминокислотными остатками, а связь  $\text{CO}-\text{NH}$  - **пептидной связью**.

**Белки**, протеины, высокомолекулярные природные органические вещества, построенные из аминокислот и играющие фундаментальную роль в структуре и жизнедеятельности организмов. Название "**протеины**" (от греч. *protos* – первый, важнейший) более точно отражает первостепенное

биологическое значение этого класса веществ, хотя в отечественной литературе их принято называть белками или белковыми веществами по аналогии с белком куриного яйца, приобретающего при кипячении (денатурации) белый цвет. В природе существует примерно  $10^{10}$ - $10^{12}$  различных белков, обеспечивающих жизнедеятельность организмов всех степеней сложности от вирусов до человека. Это мускулы, кровь, сердце, кожа, кости... Белками являются ферменты, антитела, многие гормоны и другие биологические активные вещества. Необходимость постоянного обновления белков лежит в основе обмена веществ. Именно белки (ферменты и др.) осуществляют обмен веществ и энергетические превращения, неразрывно связанные с активными биологическими функциями. Белки входят в состав сложных клеточных структур — органелл. И хотя органеллы содержат также другие вещества (липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты, неорганические компоненты), белки особенно важны; они — основные структурообразователи и играют ведущую роль в выполнении физиологических функций. Например, благодаря соответствующей организации различного рода белков биологические мембраны, покрывающие клетки, активно (с затратой энергии) переносят в клетку или из клетки определённые молекулы и ионы. В частности, транспорт катионов создаёт электрическую поляризацию, необходимую для процессов возбуждения. В двигательных аппаратах — мышечных волокнах и других — комплексы специфических белки осуществляют сокращение, превращая химическую энергию в механическую работу. Деятельность белков во многом связана с разными небелковыми веществами, из которых наибольшее биологическое значение имеют нуклеиновые кислоты. Однако решающим фактором молекулярных механизмов всех активных проявлений жизнедеятельности являются белки. В этом смысле подтверждено и детализировано известное положение Ф. Энгельса о белке, как основе биологической формы движения материи. Молекулы белков в структурном отношении бесконечно разнообразны — жёсткость и точность уникальной организации сочетаются в них с гибкостью и пластичностью. Всё это создаёт необозримые функциональные возможности; поэтому белки и явились тем исключительным материалом, который послужил основой возникновения жизни на Земле. Белки — один из основных продуктов питания человека и животных, они служат источником восстановления и обновления цитоплазмы клеток, образования ферментов, гормонов и др.

Как уже отмечалось выше, благодаря пептидным связям аминокислоты образуют **белки**. Молекула белка построена из 100 или более остатков аминокислот, ковалентно связанных в полимерные цепи. В человеческом организме 5 миллионов белков, причем ни один из белков человека не идентичен с белком любого другого живого организма. Часть белков образует комплексы с молекулами, содержащими серу, фосфор, железо, цинк и медь. Молекулярная масса белковых цепей колеблется от нескольких тысяч до нескольких миллионов (в вирусе табачной мозаики — около 40 000 000 молекул); в их состав входят сотни (иногда — сотни тысяч) аминокислотных

остатков. Потенциально многообразие белков очень велико – каждому белку соответствует своя особая последовательность аминокислот, контролируемая генетически. На долю белков приходится около половины сухой массы клетки. Несмотря на такое разнообразие белковых структур для их построения необходимы всего 22 аминокислоты, 9 из которых **незаменимы**, то есть должны поступать с пищей человека, они не синтезируются в организме человека, остальные аминокислоты могут образовываться в нашем организме из других аминокислот. Таким образом, необходимо обеспечить адекватную поставку организму этих аминокислот соответствующим питанием с хорошо сбалансированным составом животных и растительных белков. Большинство растительных белков, даже очень важных, содержит лишь незначительное число незаменимых аминокислот – именно поэтому строгие вегетарианцы (не потребляющие даже яиц и молочных продуктов) могут испытывать дефицит данных аминокислот. Невозможно переоценить важность сбалансированного питания для обеспечения достаточного уровня всех незаменимых аминокислот.

## § 9 Классификация белков

**Классификация белков** крайне затруднена их многообразием и сложностью молекул. К **простым** белкам, состоящим только из аминокислот, относят **альбумины** (яичный альбумин и сывороточный альбумин крови), **глобулины** (антитела в крови, фибрин), **гистоны**, **склеропротеины** (**кератин** волос, кожи и перьев, **коллаген** сухожилий, **эластин** связок).

К **сложным** белкам относятся белки, имеющие самое разнообразное назначение в организме: металлопротеины, липопротеины, гликопротеины, фосфопротеины и др. Небелковой частью молекул металлопротеинов являются ионы различных металлов, к-рые нельзя удалить из молекулы белка, не повредив ее белковую часть. Металлопротеинами являются многие ферменты, содержащие железо (цитохромы, каталаза), медь (тирозидаза), цинк (алкогольдегидрогеназа), а также дыхательные пигменты, в т. ч. гемоглобин, миоглобин и др. Липопротеины представляют собой хим. комплексы белков с липидами. Липопротеины выполняют важнейшую функцию депонирования и транспорта липидов, являются необходимой составной частью клеточных мембран. Концентрация разных липопротеинов в сыворотке крови служит диагностическим признаком ряда заболеваний (атеросклероза, ожирения и др.). Белки, в которых небелковая часть представлена углеводами (или углеводом), называют гликопротеинами. Гликопротеинами являются некоторые ферменты и гормоны, антитела и другие физиологически активные белки. Полагают, что специфическая активность этих соединений определяется именно углеводной частью их молекул. Сложные белки, молекулы которых содержат остатки фосфорной кислоты, присоединенные чаще всего к остатку аминокислоты серина (реже – треонина) в полипептидной цепи белка, называются фосфопротеинами, эти белки играют важную роль в клеточном метаболизме. К фосфопротеинам относятся белки биологических мембран и клеточных ядер,

казеины и др. Присоединение остатков фосфорной кислоты (фосфорилирование) к пяти аминокислотным остаткам (серина и треонина) на С-конце полипептидной цепи зрительного белка родопсина и превращение его в фосфопротеин играет существенную роль в регуляции адаптации зрения к свету и к темноте. Превращение важнейших белков мозга в фосфопротеины в результате фосфорилирования происходит при стимуляции нервов или при действии на нервы определенных нейромедиаторов.

По структуре белки делятся на **фибриллярные** (третичная структура почти не выражена, нерастворимы, представляют собой длинные полипептидные цепи), **глобулярные** (третичная структура хорошо выражена, растворимы) и **промежуточные** (фибриллярные, но растворимые). Первые входят в состав соединительных тканей, вторые играют роль ферментов, гормонов, антител.

Функционально белки могут быть **структурными** (компоненты соединительных тканей, слизистых секретов), **транспортными** (перенос крови, липидов), **защитными** (антитела, тромбообразование), **сократительными** (в мышечных тканях), **запасными** (молоко, белок), ферментами, гормонами, токсинами (змеиный яд).

## § 10 Функции белков

Белки выполняют множество самых разнообразных функций, характерных для живых организмов. Здесь будут перечислены главные и в некотором смысле уникальные для жизнедеятельности человека функции, не свойственные или лишь частично присущие другим классам биополимеров.

□ **Каталитическая функция белков.** Все до сих пор открытые биологические катализаторы – **ферменты** являются белками. Эта функция белков является уникальной, не свойственной другим полимерным молекулам.

□ **Питательная (резервная) функция белков.** К таким белкам относятся так называемые резервные белки, являющиеся источниками питания для развития плода; белки яйца (овальбумины) и основной белок молока (казеин) также выполняют главным образом питательную функцию. Ряд других белков, несомненно, используется в организме в качестве источника аминокислот, которые в свою очередь являются предшественниками биологически активных веществ, регулирующих процессы обмена веществ.

□ **Транспортная функция белков.** Дыхательная функция крови, в частности перенос кислорода, целиком осуществляется молекулами гемоглобина – белка эритроцитов. В транспорте липидов принимают участие альбумины сыворотки крови. Ряд других сывороточных белков образует комплексы с жирами, медью, железом, тироксином, **витамином А** и другими соединениями, обеспечивая их доставку в соответствующие органы-мишени.

□ **Защитная функция белков.** Основную функцию защиты в организме выполняет иммунологическая система, которая обеспечивает синтез специфических защитных белков – **антител** в ответ на поступление в организм

бактерий, токсинов или вирусов. Высокая специфичность взаимодействия антител с антигенами (чужеродными веществами) по типу белок – белковое взаимодействие способствует нейтрализации их биологического действия и сохранению нормального состояния. В качестве другого примера защитной роли можно привести способность ряда белков крови к свертыванию. Свертывание белка плазмы крови фибриногена приводит к образованию сгустка крови, что предохраняет от потери крови при ранениях.

□ **Сократительная функция белков.** В акте мышечного сокращения и расслабления участвует множество белковых веществ тела. Однако главную роль в этих жизненно важных процессах играют актин и миозин – специфические белки мышечной ткани. Сократительная функция присуща не только мышечным белкам, но и белкам ряда субклеточных структур, что обеспечивает тончайшие процессы жизнедеятельности клеток.

□ **Структурная функция белков.** Данная функция белков многопланова. Белки со структурными функциями занимают по количеству первое место среди других белков тела человека. Широко распространены такие важные структурные белки, как **коллаген** в соединительной ткани, кератин в волосах, ногтях, коже, **эластин** в сосудистой стенке и др. Не менее важную роль выполняют белки в комплексе с углеводами в формировании ряда секретов – мукоидов, муцинов и т.д. Наконец, в комплексе с липидами (в частности, фосфолипидами) белки участвуют в образовании биомембран клеток.

□ **Гормональная функция белков.** Обмен веществ в организме регулируется разнообразными механизмами. В этой регуляции важное место занимают гормоны, вырабатываемые в железах внутренней секреции. Ряд гормонов представлен белками или полипептидами, например, гормоны гипофиза, поджелудочной железы и др.

Можно указать еще на некоторые другие жизненно важные функции белков, в частности, на способность белков к сохранению онкотического давления в клетках и в крови, на буферные свойства белков, регулирующие физиологическое значение **pH** внутренней среды, и др.

#### **Физико-химические свойства белка.**

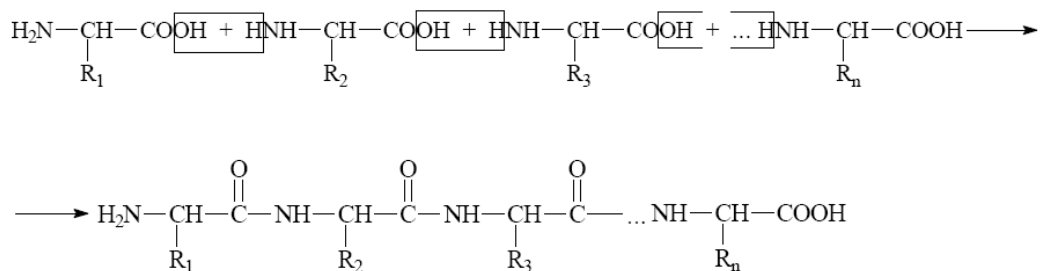
Молекулы белков имеют массу от десятков тыс. до 1 млн. и выше. Так, фермент рибонуклеаза имеет молекулярную массу 12 700, дыхательный пигмент улитки гемоцианин — 6 600 000. Элементарный состав большинства белков: 50,6—54,5% **углерода**, 6,5—7,3% **водорода**, 21,5—23,5% **кислорода**, 15—17,6% **азота**, 0,3—2,5% **серы**; в состав ряда белков входит и **фосфор**. Сведения о молекулярной массе и ряде свойств молекул белка можно получить, исследуя их осаждение (седиментацию) в ультрацентрифуге, диффузию, вязкость, растворимость и светорассеяние. Все белки с очень большой молекулярной массой построены из более мелких частиц — субъединиц. Растворимые белки — гидрофильные коллоиды, активно связывающие воду; их растворы обладают значительной вязкостью, низким осмотическим давлением. Молекулы белков не проходят через полупроницаемые мембраны, обладают

слабой способностью к диффузии. Белки — амфотерные электролиты, т.к. имеют свободные карбоксильные (кислотные) и аминные (основные) группы. **Изоэлектрическая точка** различных белков неодинакова: для альбумина плазмы крови она равна 4,7, для зеина кукурузы 6,2. Белки имеют электрический заряд, изменяющийся в зависимости от структуры и реакции среды. В электрическом поле растворённые белки движутся (**электрофорез**), причём направление и скорость движения их неодинаковы. Растворимость белков варьирует не меньше, чем другие их свойства. Одни из них легко растворяются в воде, другие требуют для растворения небольших концентраций солей, третьи переходят в раствор только под воздействием сильных щелочей и т.п. Из растворов белки неодинаково осаждаются органическими веществами (например, спиртами) или высокими концентрациями солей (высаливаются). Существенные различия в растворимости и других свойствах используются при выделении индивидуальных белков из тех сложных систем, в которых они встречаются в природе. После очистки многие белки способны кристаллизоваться.

## § 11 Структура белка

Каждому белку свойственна особая геометрическая структура. При описании пространственной структуры обычно описывают четыре разных уровня организации.

Под **первичной структурой** белка обычно понимают последовательность аминокислот. Первичная структура инсулина была открыта Ф. Сэнгером в 1944–54 годах; в настоящее время известна первичная структура нескольких сотен белков. Последовательность аминокислот определяет биологическую функцию белка, и замена одной единственной аминокислоты может резко изменить эту функцию. В молекулах белков аминокислоты соединены между собой пептидными связями ( $\text{—CO—NH—}$ ) в линейной последовательности составляющей так называемую первичную структуру белка.



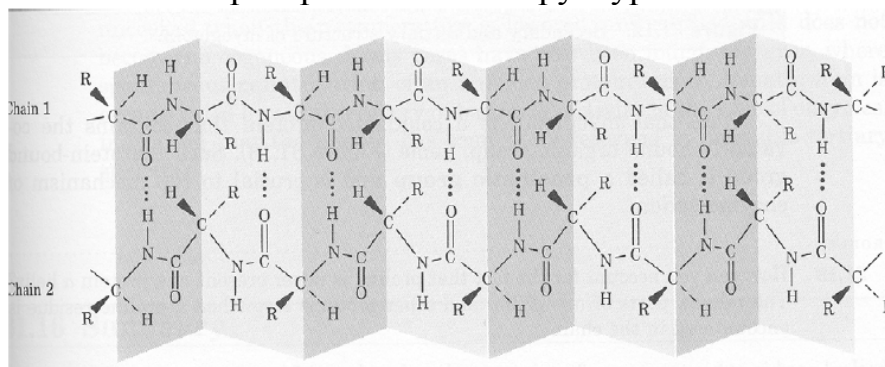
Для каждого белка не только состав, но и последовательность аминокислот в полипептидной цепи — **первичная структура** — строго индивидуальны; любое звено цепи — вполне определённая аминокислота. Все многочисленные виды белков, существующие в природе, различаются по первичной структуре; потенциально возможное их число практически неограниченно. Каждый из бесчисленного множества существующих белков имеет особую наследственно детерминированную первичную структуру,

присущую только ему. Индивидуальная первичная структура каждого белка сохраняется в поколениях благодаря точной передаче соответствующей наследственной информации. Это обуславливает строго индивидуальную систему внутримолекулярных связей, т. е. уникальную конформацию белка. Для анализа первичной структуры белков разработаны специальные методы. Каждый белок характеризуется собственной «химической топографией» и своеобразными сочетаниями пространственно сближенных химических групп. Часть таких сочетаний служит функциональными центрами молекул. Благодаря структурному соответствию, напоминающему отношение ключа к замку (комплементарности), функциональные центры «узнают» и избирательно присоединяют вещества, на которые соответствующие белки «установлены». Функциональные — **активные центры** белков-ферментов специфически присоединяют субстраты и активируют их, ускоряя и направляя химические превращения. Например, при переваривании определёнными ферментами, например трипсином, каждый белок даёт свой набор фрагментов (пептидов). При соответствующем их разделении на листе бумаги получается «пептидная карта», которая, подобно отпечатку пальца, характерна для данного белка. Разделение на пептиды и определение строения каждого из них в отдельности — основной путь расшифровки первичной структуры белка.

Пространственная конфигурация (конформация) полипептидной цепи определяется первичной структурой и условиями среды. При обычных условиях (температура не выше 40°C, нормальное давление и т.д.) белки характеризуются внутримолекулярной упорядоченностью. «Хребет» полипептидной цепи местами может закручиваться спиралью или образовывать полностью вытянутые отрезки. Обычно белковая молекула имеет форму спирали. Это так называемая **вторичная структура**, стабилизируемая водородными связями, возникающими между СО- и NH-группами. На один виток спирали приходится 3,6 аминокислотного остатка. Существуют и другие формы вторичной структуры, например, тройная спираль коллагена и складчатый слой фибрина (рисунок 18.5).

Рисунок 18.5

### Пространственная структура коллагена



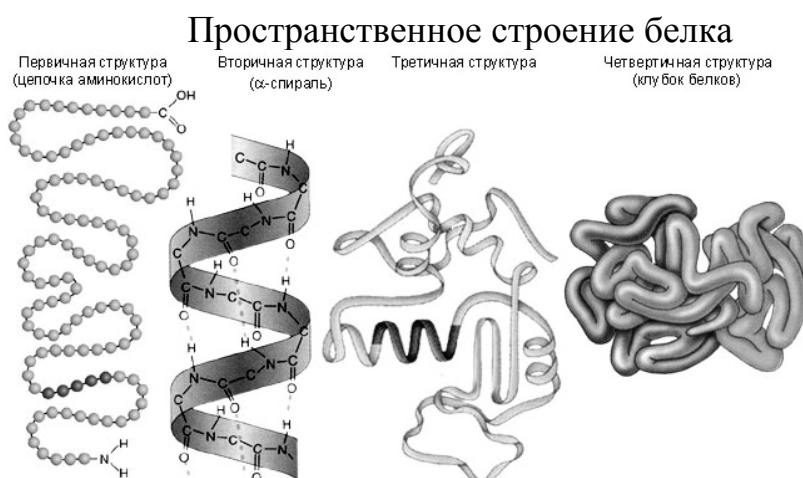
Аминокислотные (полипептидные) цепи, содержащие аминокислоту цистин, в местах его расположения скреплены дисульфидными связями (—S—S—). Кроме пептидных и дисульфидных связей, в молекуле белка есть

многочисленные связи с меньшей энергией взаимодействия, имеющие большое значение для внутренней организации и функционирования. Среди этих связей наиболее существенны так называемые гидрофобные связи, создаваемые неполярными боковыми группами аминокислот. Эти группы, лишённые сродства к воде, имеют тенденцию контактировать между собой внутри молекулы. Кроме того, в молекуле белка можно выделить также электростатические взаимодействия между группами, несущими электрические заряды.

Дисульфидные, ионные и водородные связи, а также гидрофобное взаимодействие заставляют большинство белковых цепей сворачиваться в компактную **глобулу**. Полипептидная цепь в целом «упаковывается» и жестко фиксируется с помощью взаимодействий боковых групп аминокислот. Это так называемая **третичная структура** белка. В зависимости от укладки полипептидных цепей форма молекул варьирует от **фибриллярной** (вытянутой, нитеобразной) до **глобулярной** (округлой).

Наконец, многие белки с особо сложным строением состоят из нескольких полипептидных цепей – способ их упаковки называется **четвертичной структурой**. При помощи особых центров взаимного связывания («контактных площадок») определённые белки соединяются по нескольку вместе (структура 4-го порядка) или создают значительно более сложные системы (рисунок 18.6).

Рисунок 18.6



Конформация некоторых белков раскрыта рентгеноструктурными исследованиями. Создание упорядоченной прочной конформации белка определяется целыми системами взаимодействий, находящихся во взаимной зависимости. Смены конформации белка, вызываемые изменениями среды или реакциями, в которые они вступают, связаны с изменением ряда взаимодействий. Конформационные переходы охватывают молекулу целиком или ограничиваются определёнными районами. При нагревании, резком подкислении среды и других сильных воздействиях происходит «плавление» молекулы белка — переход в состояние беспорядочного клубка. Молекула временно или постоянно теряет свою третичную структуру и «сворачивается» или выпадает в осадок. Использование спирта в качестве дезинфицирующего



средства связано именно с тем, что он вызывает денатурацию белка любых бактерий. Это, как правило, влечёт за собой ряд других превращений, общий результат которых обозначают как **денатурацию** белка. При этом понижается растворимость, усиливается вязкость их растворов, теряются ферментативные и другие биологические свойства.

Изучение структуры белка даёт возможность переходить к их синтезу. В 1955 была выяснена структура инсулина, молекула которого состоит из двух сравнительно коротких полипептидных цепей (21 и 30 аминокислотных остатков). Вслед за этим была раскрыта первичная структура гемоглобина, рибонуклеазы, трипсина и ряда других белков. Путём химического синтеза сначала были получены сложные пептиды со свойствами гормонов, затем удалось синтезировать гормон инсулин, наконец — фермент рибонуклеазу. Правильность химической формулы инсулина и рибонуклеазы подтвердилась тем, что синтетические белки не отличались от молекул, продуцируемых организмом, ни по физико-химическим свойствам, ни по биологической активности. Установлена полностью или частично первичная структура свыше 200 Б.

**Биосинтез белка** — процесс образования белков из аминокислот в клетках живых организмов. Выяснение механизма этого процесса, имеющего огромное биологическое значение, можно отнести к важнейшим достижениям науки 20 в. Биосинтез белка идёт при помощи особых сложных механизмов, обеспечивающих упорядоченное воспроизведение специфической уникальной структуры. Механизмы эти едины или весьма сходны для самых разнообразных клеток и организмов, в них принимают участие нуклеиновые кислоты, в особенности рибонуклеиновые кислоты (РНК). Этот процесс идёт с использованием энергии, накопленной в виде аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Биосинтез белка происходит на особых рибонуклеопротеидных частицах — **рибосомах**, состоящих из почти равных количеств рибосомной РНК (*p*-РНК) и белков. Первичная структура (последовательность аминокислот) синтезирующихся полипептидных цепочек обеспечивается соединением с рибосомами особой матричной, или информационной, рибонуклеиновой кислоты (и-РНК, или м-РНК), которая содержит информацию о специфическом строении белка, «закодированную» в виде последовательного расположения нуклеотидов, составляющих и-РНК. Эту информацию и-РНК получает от дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), хранящей и передающей её по наследству. Аминокислоты, прежде чем попасть в рибосомы, активируются, получая энергию от АТФ и образуя соединение с адениловой кислотой. (Активированные аминокислоты представляют собой смешанный ангидрид аминокислоты и адениловой кислоты — аминокациладенилат.) Далее, остаток данной аминокислоты переносится на соответствующую транспортную рибонуклеиновую кислоту (т-РНК). Оба эти процесса катализируются одним и тем же ферментом (аминокациладенилатсинтетазой, или аминокацилт-РНК-синтетазой), специфическим для каждой аминокислоты. Определённой аминокислоте соответствуют одна или несколько специфических для неё т-РНК.

Все т-РНК сравнительно низкополимерны, содержат около 80 нуклеотидных остатков. Они построены по общему плану: в начале цепи находится 5-гуаниловая кислота, а в конце — часто обменивающаяся группировка из двух остатков цитидиловой кислоты и аденозина, к которому и присоединяется остаток аминокислоты. Остаток аминокислоты, соединённый с т-РНК, далее переносится на рибосомы, где и происходит образование полипептидной цепочки. Т. о., рибосомная стадия — центральный этап биосинтеза белка. В процессе биосинтеза рибосомы соединяются в цепочки при помощи и-РНК, образуя активные белоксинтезирующие структуры — **полирибосомы**, или полисомы.

и-РНК синтезируется на матрице ДНК. В уникальной последовательности нуклеотидов ДНК линейно «записана» генетическая информация о последовательности аминокислотных остатков в полипептидных цепочках белка. В новообразованной и-РНК получается нуклеотидная последовательность, соответствующая матричной ДНК, — комплементарная последовательность, которая определяет первичную структуру синтезирующейся полипептидной цепочки. Включение каждой аминокислоты обуславливается (кодируется) определёнными группами из трёх нуклеотидных остатков (триплетами). Каждой аминокислоте соответствует несколько триплетов, или кодонов, для которых теперь установлены состав и последовательность нуклеотидов.

В полисомах т-РНК, нагруженная аминокислотой, присоединяется к соответствующим кодоном и-РНК. Это присоединение совершается внутри рибосомы в силу взаимодействия комплементарных оснований: аденина с урацилом или тиминном и гуанина с цитозином. При этом т-РНК присоединяется к кодону содержащимся в ней комплементарным триплетом, называемым антикодоном. По мере продвижения рибосомы по нуклеотидной цепочке и-РНК к соседним кодоном присоединяются новые молекулы т-РНК, нагруженные аминокислотами. Предыдущая т-РНК при этом освобождается, присоединяя свою аминокислоту карбоксильным концом к аминокислоте новой аминокислоты с образованием пептидной связи. Т. о., полипептидная цепочка растёт по мере продвижения рибосомы по и-РНК и освобождается по завершении своего синтеза, пройдя соответствующий участок и-РНК, комплементарный данному структурному гену ДНК.

Процесс биосинтеза белка не исчерпывается образованием полипептидных цепочек, т. е. созданием первичной структуры. Далее происходит свёртывание цепочек в спирали, их «укладка» и взаимодействие, и образование вторичной, третичной и, иногда, четвертичной структуры.

В связи с важным значением белка разрабатываются новые методы получения белков и аминокислот путём промышленного микробиологического синтеза, т. е. выращиванием микробов (например, дрожжей и др.) на дешёвом сырье (например, нефти, газе и др.).

Аминокислотный состав устанавливается путем гидролиза белка с последующим хроматографическим анализом. Амидные связи способны

гидролизуются как в кислой, так и в щелочной средах. Гидролиз может быть частичным (образуются более короткие полипептиды и пептиды) или полным (образуется смесь аминокислот). Широко используют частичный гидролиз под действием ферментов пептидаз, которые избирательно гидролизуют пептидные связи внутри белковой молекулы (эндопептидазы), либо на конце цепи (экзопептидазы).

Полученную в результате гидролиза смесь аминокислот анализируют в аминокислотном анализаторе. Таким образом определяется аминокислотный состав белков.

Более сложным является определение аминокислотной последовательности, т.е. первичной структуры белка. Первичная структура определяется путем последовательного отщепления аминокислот от одного из концов цепи и их идентификация. Первый способ отщепления и идентификации N-концевой аминокислоты был предложен Сенгером (1945), в котором белок обрабатывали динитрофторбензолом, а затем гидролизовали. Более простым, а поэтому и более распространенным методом определения первичной структуры белка, является метод ступенчатой деструкции Эдмана (фенилтиогидрантоиновый). Преимущество этого метода заключается в том, что он позволяет сохранить часть молекулы, от которой была отщеплена аминокислота. Также широко известен и дансилый метод, который основан на взаимодействии N-концевой аминокислоты с дансилхлоридом.

В настоящее время для определения аминокислотного состава белков используют специальные приборы – секвенаторы, работающие в автоматическом режиме.

## § 12 Лабораторная работа "Аминокислоты, пептиды, белки"

Техника безопасности.

1. С концентрированными кислотами и щелочами работать осторожно, под вытяжным шкафом, в очках.
2. С раствором нингидрина работу проводить под вытяжным шкафом, не допускать попадания на кожу рук.

### **Опыт № 1. Амфотерные свойства аминокислот**

**А.** В пробирку поместите 5 капель 1%-ного раствора  $\alpha$ -аланина или другой аминокислоты и добавьте по каплям 0.1%-ного раствора хлороводородной кислоты, подкрашенной индикатором Конго в синий цвет до появления розово-красной окраски. Напишите уравнение реакции и объясните изменение окраски.

**Б.** В пробирку поместите 5 капель 1%-ного раствора аминокислоты и по каплям добавьте 0.1%-ного раствора гидроксида натрия, подкрашенного фенолфталеином до исчезновения окраски. Объясните происходящие явления и напишите уравнение реакции.

### **Опыт № 2. Реакция глицина с азотистой кислотой**

В пробирку поместите 5 капель 1%-ного раствора глицина и равный объем раствора нитрита натрия. Добавьте 2 капли концентрированной уксусной кислоты и осторожно взболтайте смесь. Наблюдается выделение газа: реакция используется для количественного определения аминогрупп в аминокислотах. Напишите схему взаимодействия глицина с азотистой кислотой.

### **Опыт № 3. Нингидриновая реакция на аминогруппу в $\alpha$ -положении**

Растворы аминокислот при нагревании с нингидрином дают сине-фиолетовое окрашивание. В этой реакции  $\alpha$ -аминокислоты окисляются нингидрином, подвергаясь при этом окислительному дезаминированию и декарбоксилированию.

В пробирку поместите 4 капли 1%-ного раствора глицина и 2 капли 0.1%-ного раствора нингидрина. Содержимое пробирки осторожно нагрейте до появления сине-фиолетовой окраски.

### **Опыт № 4. Биуретовая реакция на пептидные связи**

В пробирку поместите 5-6 капель яичного белка, добавьте равный объем 30%-ного раствора гидроксида натрия и по стенке добавьте 1-2-капли раствора сульфата меди. Наблюдается появление сине-фиолетового окрашивания. Запишите строение комплекса, образующегося в данной реакции.

### **Опыт № 5. Ксантопротеиновая реакция на белок**

Ксантопротеиновая реакция – реакция нитрования бензольного ядра ароматических аминокислот концентрированной азотной кислотой. В результате образуются нитропроизводные аминокислот, имеющие желтую окраску. В щелочной среде нитропроизводные образуют соли хиноидной структуры, окрашенные в оранжевый цвет (ксантиновый). В белке содержится достаточное количество ароматических аминокислот, поэтому ксантопротеиновая реакция используется для определения белка. В пробирку поместите 10 капель раствора яичного белка и 2 капли концентрированной азотной кислоты. Содержимое пробирки осторожно нагрейте до растворения осадка. Образуется раствор лимонно-желтого цвета. Охладив пробирку, осторожно добавьте 8-10 капель 30%-ного раствора гидроксида натрия до появления ярко-оранжевого цвета. Запишите уравнение реакции:

## ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ №19

### Тема: Гетероциклические соединения.

**Учебно-целевые задачи:** Ознакомиться со строением и химическим поведением некоторых биологически значимых гетероциклических соединений.

#### Вопросы к занятию:

1. Понятие о гетероциклических соединениях и их классификация по количеству гетероатомов, их виду и размеру цикла.
2. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Кислотно-основные свойства атома азота на примере пиррола.
3. Химические свойства и строение пиррола, индола и их производных. Биороль порфинов.
4. Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота (азолы), строение и номенклатура. Биороль соединений этого типа.
5. Основные химические свойства пиразола, имидазола, тиазола.
6. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом и их химические свойства на примере пиридина, пипиридина, хинолина. Никотиновая кислота и ее амид. Соединения хинолина в медицине.
7. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами (пиримидин).
8. Пурин и его производные (аденин, гуанин, ксантин). Кофеин, теofilлин, теобромин.

Гетероциклическими называют соединения с замкнутой цепью, включающей не только атомы углерода, но и атомы других элементов – гетероатомы. Такие системы весьма разнообразны. Теоретически любой атом, способный образовывать не менее двух ковалентных связей, может участвовать в образовании цикла. Наиболее хорошо изученными и широко распространенными являются циклические соединения кислорода, серы и азота. Гетероциклы могут содержать три, четыре, пять, шесть и более число атомов. Аналогично карбоциклическим соединениям наиболее устойчивыми из них являются пяти и шестичленные гетероциклы. Гетероциклические соединения большое значение имеют в природе. Они входят в состав витаминов, гормонов, нуклеиновых кислот, алкалоидов и ферментов. Многие из них входят в состав лекарственных препаратов, например, таких, как анальгин, пентальгин, кордиамин, амидопирин и др.

### § 1 Классификация и номенклатура

Гетероциклы могут быть классифицированы по нескольким признакам

1. По признаку, входящих в цикл гетероатомов:

кислородосодержащие



фуран

азотосодержащие



пиррол



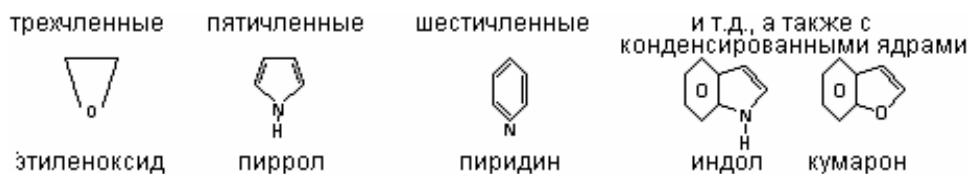
пиридин

серусодержащие и др.

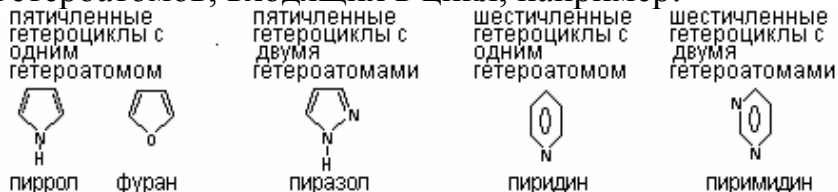


тиофен

2. По числу атомов в цикле:

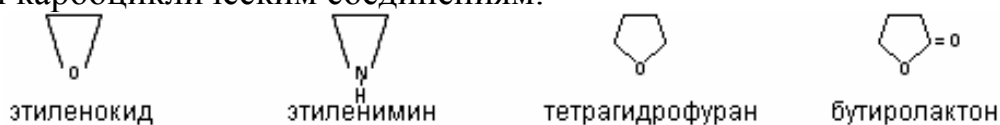


3. По числу гетероатомов, входящих в цикл, например:



4. По степени насыщенности: насыщенные, ненасыщенные, ароматические.

К насыщенным гетероциклам относятся простые циклические эфиры, амины, лактоны, циклические ангидриды. По химическим свойствам они подобны карбоциклическим соединениям.



Ненасыщенные гетероциклы представляют собой продукты неполного гидрирования другой группы гетероциклов – ароматических, например, пиррола, пиразола, имидазола и др.



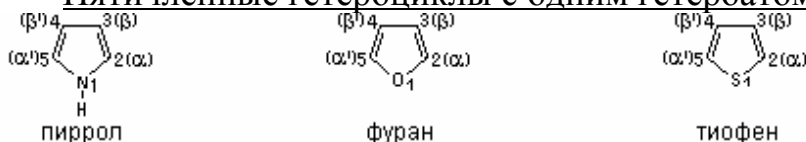
Ароматические гетероциклы по свойствам сходны с бензолом, т.е. имеют сопряженную систему электронов. Для них характерны реакции электрофильного замещения и хорошая устойчивость циклов.

Ароматические гетероциклы наиболее широко распространены в природе, поэтому им будет уделено наибольшее внимание. Ароматические гетероциклы – огромный класс соединений. Простейшими из них можно назвать пиррол, фуран, тиофен и др.

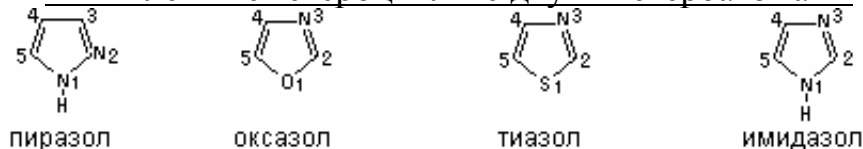
Номенклатуру разберем в основном для ароматических гетероциклов. Названия гетероциклов установились тривиальные и приняты номенклатурой ИЮПАК. Нумерация атомов в молекулах начинается с гетероатома. Если в цикл входят несколько разных гетероатомов, то их нумеруют в следующем порядке: **O, N, S**. Если же пишется –NH– группа и третичный атом азота, то нумерацию начинают с азота, входящего в группу –NH–, т.е. в этом случае соблюдается такой порядок: **O, S, NH, N**. Часто вместо цифр для обозначения атомов углерода в молекулах гетероцикла вводятся буквенные обозначения, так в пятичленных циклах положения **2** и **5** обозначают **α** и **α'**, **3** и **4** – **β**, **β'**; в шестичленных положениях **2** и **6** – **α**, **α'**, **5** и **3** – **β**, **β'**, положение **4** – **γ**.

Гетероциклы с несколькими гетероатомами рассматривают как системы, у которых группа –OH заменена на гетероатом. В этом случае за основу берут название простого гетероатома с приставкой окса, если кислород, аза – если азот и тиа – для серы.

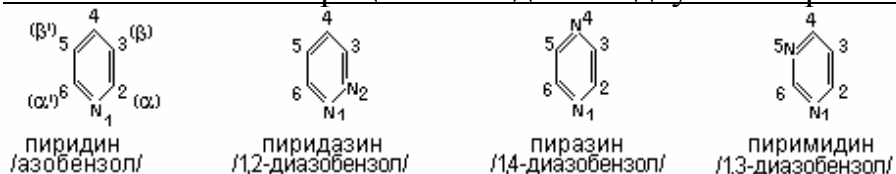
### Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



### Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

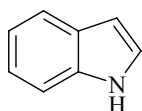


### Шестичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами

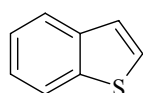


### Конденсированные системы гетероциклов

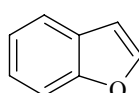
Для гетероциклов с конденсированными ядрами применяют приставку «бенз», часто оставляют тривиальные названия.



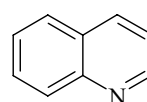
индол (бензопиррол)



бензотиофен

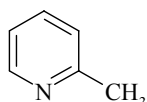


кумарон (бензофуран)

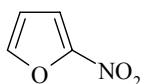


хинолин (бензопиридин)

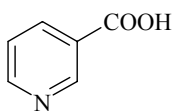
В номенклатуре ИЮПАК имеются и систематические названия для самих гетероциклов, но они пока мало используются. В замещенных гетероциклах названия строятся по общим правилам систематической номенклатуры. Например:



2-метилпиридин



2-нитрофуран



3-пиридинкарбоновая кислота

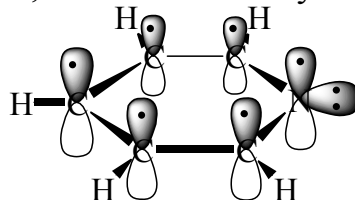
## § 2 Химические особенности гетероциклических соединений

К ароматическим гетероциклам относятся такие соединения, которые проявляют свойства, подобные бензолу, а именно, более склонны к реакциям замещения, чем к реакциям присоединения, устойчивы по отношению к восстановителям и окислителям и т.д.. Указанные особенности в химическом поведении гетероциклов связаны с их электронным строением.

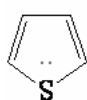
Обычно критерием ароматичности молекул является плоский цикл сопряженных связей, имеющий  $4n+2$  электронов (правило ХЮККЕЛЯ), где  $n$  – ноль или любое положительное целое число. При  $n=1$ , количество электронов равно 6, что соответствует числу  $p$ -электронов в бензоле. Такая же  $6\pi$ -электронная сопряженная система имеется и в гетероциклических молекулах.

Рассмотрим электронное строение шестичленных гетероциклов, например пиридина, отличающегося от бензола тем, что вместо группы –  $\text{CH}$  в

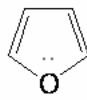
пиридине содержится азот. Измерения длины связей, дипольных моментов, УФ спектров показало, что длина связей в гетероциклах имеет промежуточное значение между простыми и двойными связями. Для образования  $\pi$ -электронной системы в молекуле пиридина используется по одному электрону от каждого атома углерода и азота, при этом у атома азота остается по свободной паре электронов на  $sp^2$ -орбитали вне кольца, обеспечивая тем самым основной характер пиридина и подобных ему соединений. Такая система называется " $\pi$ -недостаточной", а азот в этом случае называется "пиридиновым"



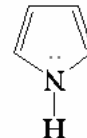
В пятичленных или небензоидных гетероциклах также образуется секстет делокализованных сопряженных p-электронов.



тиофен

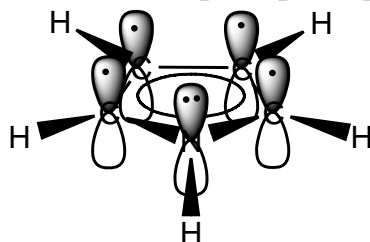


фуран



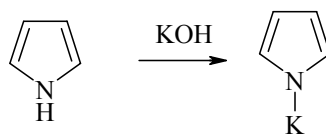
пиррол

Каждая молекула гетероцикла – плоский пятиугольник. Рассмотрим электронное строение гетероциклов на примере пиррола.



Электроны азота под влиянием соседних связей располагаются также особым образом, а именно три электрона на  $sp^2$ -гибридных орбиталях, участвуют в образовании трех  $\sigma$ -связей (две расходятся на атомы углерода, а одна на водород). Негибридизованная p-орбиталь с неподеленной парой электронов входит в сопряженный ароматический секстет.

Так как шестиэлектронное облако приходится на пяти-центровую систему, то она называется суперароматической в отличие от шестичленных гетероциклов, а азот называется "пиррольным". За счет пиррольного азота гетероциклическая система приобретает слабокислотный характер, т.е. водород в  $-NH-$  группе может замещаться на металлы.

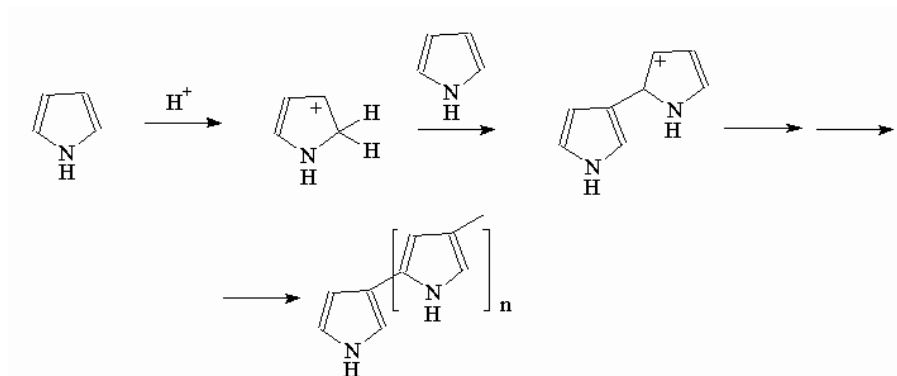


пиррол ( $pK_a=16,4$ )

пиррол калий

При действии кислот пиррол проявляет ацидофобные свойства, при этом происходит нарушение ароматических свойств и образование неустойчивой диеновой системы с последующей полимеризацией.



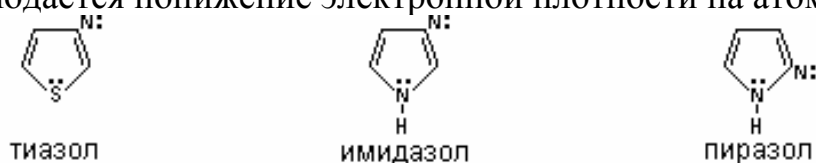


В фуране и тиофене секстет образуют 4 электрона от атомов углерода, а два электрона являются свободной парой атома кислорода и серы, т.е. также являются суперароматической системой и фактически лишены кислотных свойств.

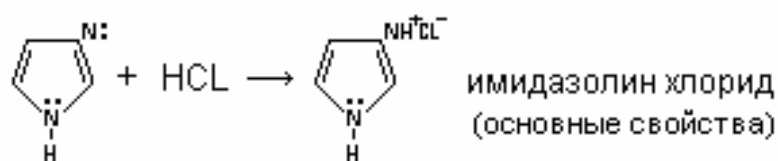
Фуран, подобно пирролу ацидофобен.

Тиофен по свойствам напоминает бензол, более устойчив по отношению к кислотам, а сера инертна к различным реагентам.

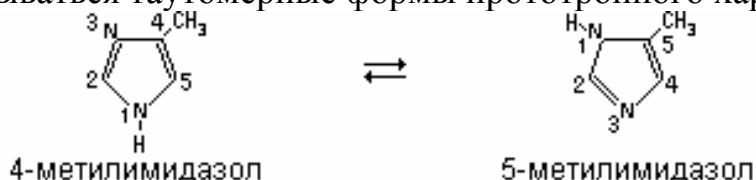
В соединениях с двумя гетероатомами, таких как тиазол, имидазол и пиразол наблюдается понижение электронной плотности на атомах углерода.



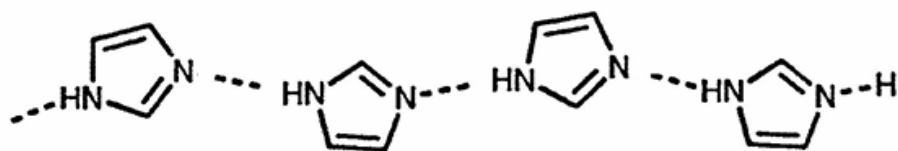
Гетероатомы в этих соединениях по разному используют свои электроны, так в тиазоле у атома азота свободная пара электронов вне цикла и не включается в ароматический секстет, поэтому тиазол является основанием, как и пиридин (пиридиновый атом азота), в имидазоле один атом азота "пиридиновый", проявляющий слабо основные свойства, а другой атом азота имеет "пиррольный характер", проявляющий кислотные свойства, т.е. водород может замещаться на металл.



Таким образом, имидазол представляет собой амфотерное соединение. В такого типа соединениях атом водорода становится подвижным и в результате могут образовываться таутомерные формы прототропного характера.



Поэтому для приведенных выше соединений используют обозначения 4-/5-/метилимидазол, это значит, что метильная группа в одном таутомере занимает положение 4, а в другом 5. Кроме того, за счет водородных связей в данных соединениях могут образовываться ассоциаты.



В пиразоле атомы азота расположены рядом, и в отличие от имидазола, он не проявляет ацидофобных свойств, а обладает ясно выраженным основным характером.

Ароматические свойства гетероциклов проявляются и в способности этих соединений вступать предпочтительно в реакции электрофильного замещения. При этом у пятичленных гетероциклов по сравнению с шестичленными данное свойство проявляется в большей степени. Объясняется такой факт тем, что перераспределение электронной плотности в пятичленных гетероциклах происходит с повышением нуклеофильности атомов углерода и особенно в положении 2 или 5. Если же заняты эти места, то заместитель направляется к 3-му или 4-му атому углерода. При этом более активными в данной реакции являются пиррол и фуран. Тиофен же менее реакционноспособен. Имидазол и пиразол также вступают в реакции электрофильного замещения, но менее активно по сравнению с моногетероциклами. Заместители атакуют в пиразоле и имидазоле положение 4.

Так как в качестве электрофильных реагентов выступают кислоты, такие как азотная, серная и др., то в данных реакциях учитывается ацидофобность некоторых гетероциклов и в качестве реагентов используют не азотную кислоту, а ацетилнитрат,  $\text{CH}_3\text{-C}(=\text{O})\text{ONO}_2$ ; ульфированию используют комплекс серного ангидрида с пиридином  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{SO}_3$ .

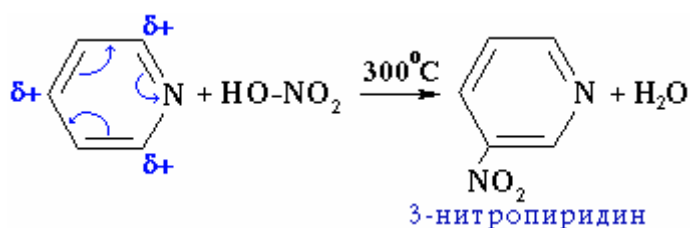
Интересно ведет себя в данных реакциях тиофен, занимая промежуточное положение по реакционной способности между бензолом и фураном. Ацидофобность он не проявляет, поэтому нитруется азотной кислотой, а сульфуруется концентрированной серной кислотой, а также комплексом ангидрида с пиридином.



Пиразол и имидазол более устойчивы к действию кислот, поэтому они нитруются и сульфируются соответствующими кислотами в положение 4 или 5.

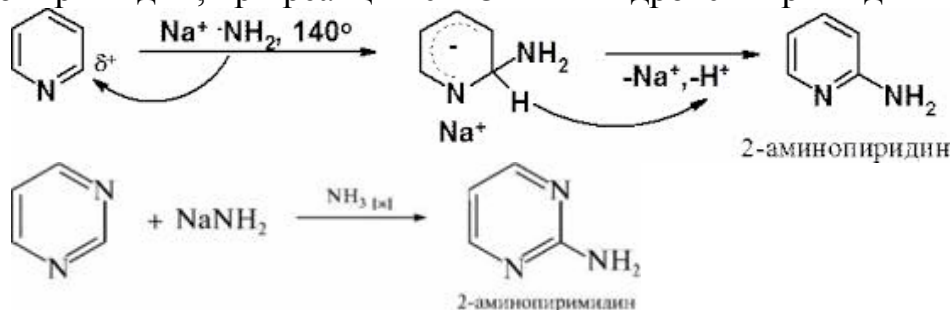


В пиридине электрофильное замещение осуществляется с трудом, отчасти вследствие дезактивирующего действия гетероатома на ядро, отчасти потому, что в кислой среде кольцо еще больше дезактивируется вследствие образования иона пиридиния. При этом пиридин дает продукт замещения в основном в положение 3 ( $\beta$ -положение).



Для гетероциклов с пиридиновым азотом наиболее характерны реакции нуклеофильного замещения. При этом нуклеофильные агенты (амид натрия, алкил лития, гидроокись калия и др.) поступают в положение, где атом азота оказывает наиболее активирующее действие. В пиридине активным в этих реакциях являются 2,  $\alpha$ -положение. В  $\alpha$ -положение нуклеофильные реагенты вступают и в соединения с двумя гетероатомами, например, в пиримидине. Пиримидин, благодаря наличию двух атомов азота в кольце, имеет пониженную электронную плотность в положении 2,4 и 6.

Поэтому при аминировании пиримидина амидом натрия образуется 2-амидопиримидин, при реакции с КОН – 2-гидроксипиримидин и т.д.



Электрофильные реагенты  $X^+$  с трудом атакуют пиримидиновое кольцо, но если в кольце имеются дополнительные электронодонорные группировки – **NH<sub>2</sub>**, **OH** и др., то атака облегчается и реагент вступает в положение -5, где наиболее отрицательный заряд.

Следует отметить, что гетероциклы с большим количеством гетероатомов в основном близки по химическим свойствам к рассмотренным выше моногетероциклам. Подобная аналогия наблюдается и в гетероциклах с конденсированными системами, таких как индол, бензофуран, изохинолин, пурин, пиримидин и др. (табл. 7.1).

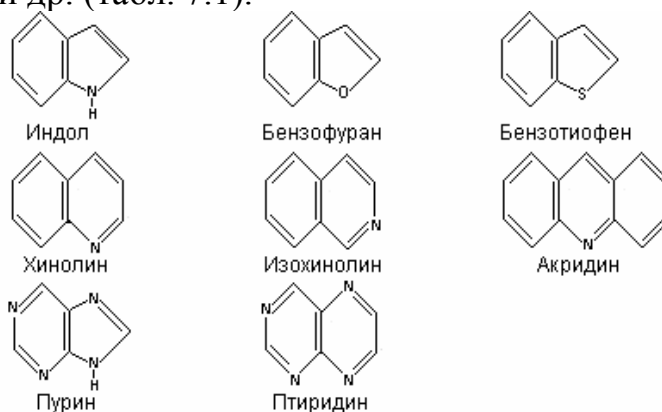



Таблица 19.1

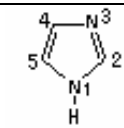
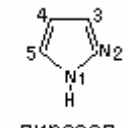
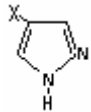
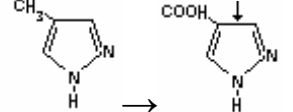

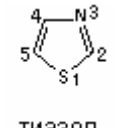
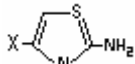
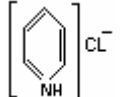
## Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений

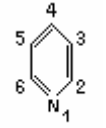

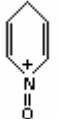

Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений							
Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		$K_B$	Реакции	Реагент $x^+$	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
 пиррол	Жидк. Слабораств. в сп., эф. $t_{пл}=130^0$ $t_{к}=-18^0$	$5 \cdot 10^{-4}$	Слабокислотные, замещение водорода в -NH группе на металл (реагент $NaNH_2$ )  пирролнатрий	Ацидофобен $NO_2^+$ нитрование ацетилнитратом  $SO_3$ сульфирование с помощью комплекса $C_5H_5N \cdot SO_3$	Направление заместителя 2-( $\alpha$ )положение  2-( $\alpha$ )нитропиррол   2-( $\alpha$ )сульфопиррол	С трудом с разрывом цикла	 пирролин $\downarrow [H]$ пирролидин
 фуран	Жидк. Нерастворим в воде, сп., эф. $t_{к}=30^0$		Нейтрален	$NO_2^+$ нитрование азотной кислотой в уксусном ангидриде (ацидофобен)	В 2-( $\alpha$ )положение  2-( $\alpha$ )нитрофуран	На воздухе осмоляется	 Тетрагидрофуран

Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений

Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		$K_B$	Реакции	Реагент $x^+$	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
				$SO_3$ сульфирование	 2-( $\alpha$ )сульфофуран		
 тиофен	Жидк. не растворим в воде, хорошо в орг. раств. $t_{пл} = -38^\circ$ $t_{к} = 84^\circ$		По свойствам напоминает бензол	Нитруется $HNO_3$ и ацетил нитратом  Сульфируется конц. серной кислотой	Менее активен, во 2-( $\alpha$ )положение  2-нитротиофен  2-сульфотиофен		Восстанавливается с трудом. Под действием металлического натрия в жидком аммиаке образует тетрагидропроизводные  2-тиофан
Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами	Крист. раствор в воде и орг. раств. $t_{пл} = 90^\circ$ $t_{к} = 256^\circ$	$1 \cdot 10^{-7}$	амфотерен	Нитруется, сульфируется в кисл. среде	 В положение - 4 (5)	Под действием $KMnO_4$  Диацильное производное	

**Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений**

Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		$K_B$	Реакции	Реагент $X^+$	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
 имидазол							
 пиразол	Крист.р аств в воде и орг раств $t_{пл}=70^0$ $t_{к}=188^0$	$3 \cdot 10^{-12}$	Амфотерен утойчив к действию кислот	Нитруется, сульфuriруется в жестких условиях	С трудом в положение – 4 ( $X^+$ ) 	Под действием $KMnO_4$ окислятся гомологи пиразола 	Восстановление водородом / кат Pt  неустойчив
 тиазол	Жидк хорошо раств в воде и орг раств $t_{к}=117^0$	$3 \cdot 10^{-12}$	Подобен пиридину, слабоосновны е свойства	Нитруется, сульфuriруется	В положении 5 / с трудом При наличии в положении 2 электрононор заместителей/ 		
Шестичленные гетеро	Жидк хорошо раств в воде и	$1,7 \cdot 10^{-9}$	Основные  Пиридиний	Электрофильное замещение в положении 3,5 с трудом	Нуклеофильное замещение ( $Z^- - NH_2, OH$ )	С трудом $H_2O_2$	[H]

Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений							
Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		$K_B$	Реакции	Реагент $x^+$	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
циклы  пиридин	орг раств tпл= - 42° tк=115°		хлорид			 Окись пиридиния	 пиридин

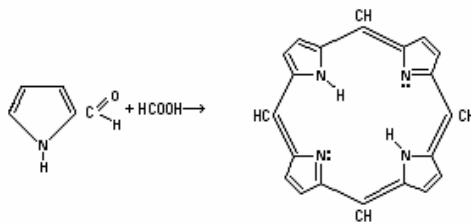
### § 3 Биологическое значение производных гетероциклического ряда

Гетероциклические соединения родоначального ряда (пиррол, фуран, тиофен и др.) в природе почти не встречаются, но их производные широко распространены и имеют очень важное биологическое значение. Многие из них синтезируются в процессе жизнедеятельности животных и растений. Строение этих соединений часто оказывается очень сложным и установление их структуры представляет одну из сложнейших задач для химиков-органиков и биохимиков. Рассмотрим некоторые природные соединения гетероциклического ряда, имеющих важное физиологическое значение.

**Природные соединения пиррольного ряда.** Важнейшим соединением названного ряда является порфин, молекула которого представляет собой сопряженную циклическую систему из четырех пиррольных колец. Это устойчивое соединение ароматического характера. Пиррольные кольца разделены метеновой =СН– группой в положениях 2 и 5.

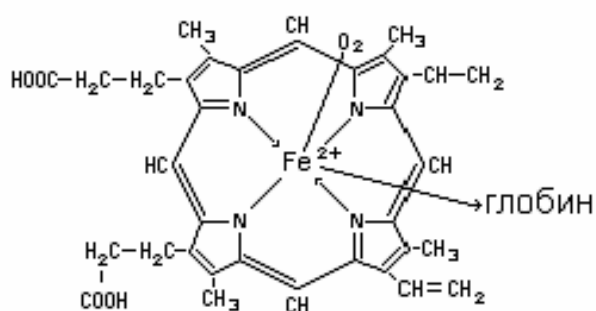
Порфины в свободном виде в природе не встречаются, но их циклическая система найдена в ряде природных соединений, в частности: в гемоглобине, витамине В<sub>12</sub>, хлорофиле, цитохромах и т.д.

Впервые порфин был синтезирован Г.Фишером из пирролальдегида и муравьиной кислоты.

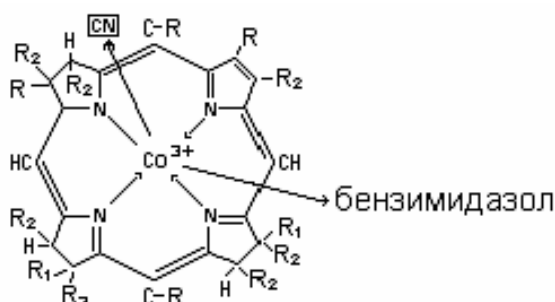


Порфины с углеродистыми заместителями называются порфиринами. Заместители, содержащие кратные связи, способны вступать в сопряжение с макроциклом и тем самым увеличивать делокализацию  $\pi$ -электронного облака в цикле, что придает таким соединениям большую устойчивость. Поэтому эти вещества представляют собой в основном тугоплавкие кристаллические вещества. Порфирины в природе находятся в виде комплексов с металлами. Комплекс с железом представляет собой простетическую группу важных гемопroteидов: гемоглобин, цитохромы, ферменты (каталаза, пероксидаза и др.). В молекулах этих веществ железо обычно двухвалентно и такие комплексы называются гемами. Железо имеет координационное число шесть. Четыре места занимают пиррольные кольца, пятое место занимает белок глобин, а шестое — кислород. Комплекс с белком называется гемоглобином.





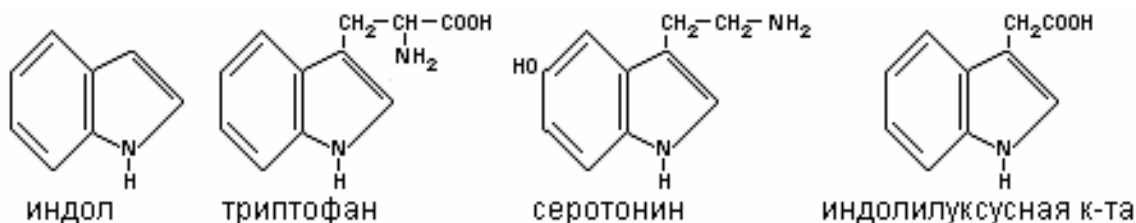
В цитохроме С строение гема такое же, но пятым лигандом является азот аминокислоты–гистидина, а шестым атомом серы аминокислоты–метионина. Комплекс кобальта с порфириновым циклом представляет собой витамин В<sub>12</sub>, пятым лигандом, в этом случае, является группа CN, шестым – атом азота бензимидазола.



Витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин) необходим для нормального кроветворения. Комплекс магния с порфирином – основа молекулы пигмента хлорофила, при участии которого растение ассимилирует углекислый газ из атмосферы, превращая его и воду в кислород и углеводы.

**Природные соединения индола.** Индол – конденсированное гетероциклическое соединение состоящее из бензольного и пиррольного колец. По химическим свойствам напоминает пиррол (ацидофобен, проявляет слабокислотные свойства, вступает в реакции электрофильного замещения), но электрофильные реагенты в отличии от пиррола в основном вступают в β-положение или 3-положение.

Наиболее важное биологическое значение имеют такие вещества, производные индола, как триптофан, серотонин, индолилуксусная кислота и др.

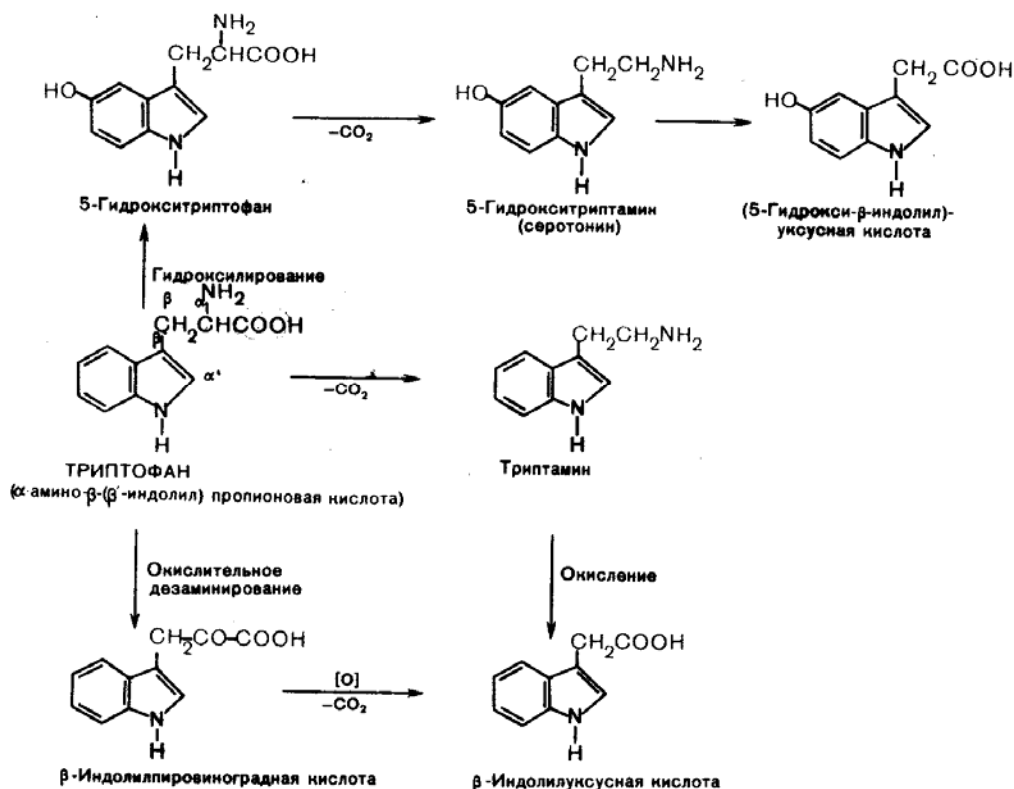


Триптофан или α-амино-β(β'-индолил)уксусная кислота – "незаменимая аминокислота", образующаяся при гниении белков. В зависимости от пути метаболизма триптофана в организме образуются разнообразные производные. Наиболее важное направление превращения триптофана – гидроксирование с образованием серотонина. Серотонин,

или 5-окситриптамин – гормон, повышающий кровяное давление и вместе с тем регулирующий психическую деятельность. Предполагается, что серотонин является одним из нейромедиаторов головного мозга. Нарушение его нормального обмена в организме ведет к шизофрении. В норме серотонин окисляется в 5-гидрокси- $\beta$ -индолилуксусную кислоту и выводится с мочой. Другой путь превращения триптофана происходит под влиянием гнилостных бактерий в кишечнике животных и человека. При этом образуется ядовитый триптамин, который при окислении дает  $\beta$ -индолилуксусную кислоту, называемую еще гетероауксином /ИУК/, последняя декарбоксилируется, превращаясь в 3-метилиндол или скатол. Скатол обладает неприятным запахом экскрементов. Общую схему превращения триптофана можно представить следующим образом (схема 1):

Схема 19.1

### Метаболизм триптофана

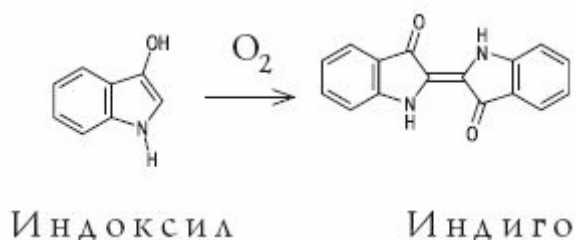


Есть другие пути превращения триптофана, например, окислительный распад по связи C2-C3, приводящих к орто-аминофенолу, орто-аминобензойной кислоте и т.д.. Индольное кольцо входит также в состав так называемых галлюциногенов, при введении которых в организм человека происходит нарушение психической деятельности.

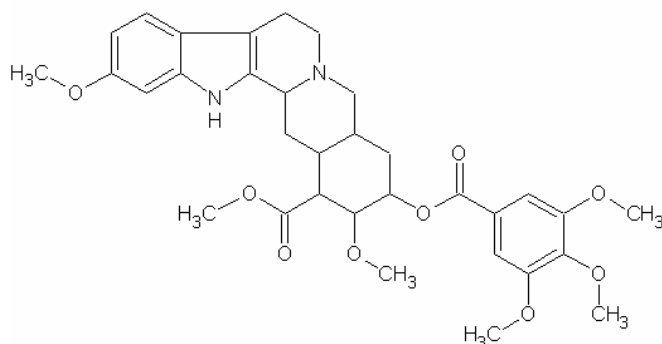
Так в мексиканских грибах семейства Psilocybe находится псилоцибин, вызывающий зрительные галлюцинации, а из спорыньи злаковых получают диэтиламид лизергиновой кислоты, являющейся антагонистом серотонина. Синтетический лекарственный препарат индопан обладает

антидепрессивным действием.

Индол входит также в состав синего красителя-индиго, полученного окислением индоксила, содержащегося в соке растения вида *Indigotera*.



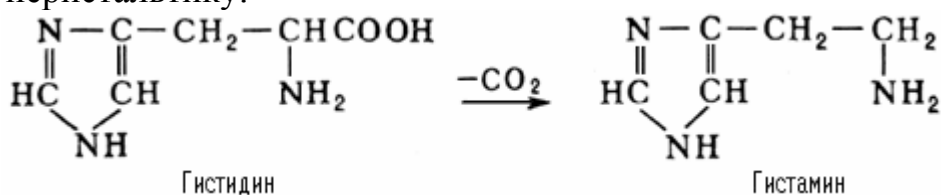
В основе алкалоидов *Nargaja* лежит линейная трициклическая структура, родственная одновременно индолу и пиридину: родоначальное соединение такого типа циклов носит название  $\beta$ -карболина. Сходное строение имеют более важные алкалоиды *Iohimbe*, из них наиболее важное значение имеет резерпин. Это соединение находит широкое применение при лечении гипертонической болезни, а также как успокаивающее средство (транквилизатор), действующий на центральную нервную систему. Транквилизирующее действие, по-видимому, обусловлено понижением концентрации серотонина в мозге.



резерпин

Биологическое значение **производных имидазола**. Одним из важных природных производных имидазола является аминокислота – гистидин, представляющий собой  $\alpha$ -амино-4/5/-имидазолпропионовую кислоту. Гистидин входит в состав многих белков, в том числе гемоглобина. В гемоглобине пиридиновый атом азота имидазольного кольца гистидина, входящего в глобин, связывается с атомом железа гема.

При ферментативном разложении гистидин, как и другие  $\alpha$ -аминокислоты, декарбоксилируется, превращаясь в гистамин, оказывающий сильное физиологическое действие. Он уже в малых дозах резко понижает кровяное давление и расширяет капилляры, а также активизирует гладкую мускулатуру, усиливая перистальтику.

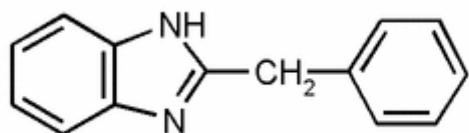


Действию гистамина приписывают некоторые аллергические реакции, например, такое заболевание, как крапивница. Поэтому существует в

настоящее время большое количество антигистаминных препаратов – димедрол, супрастин, тавегил и др.

Большую роль играет гистидин во многих ферментативных реакциях кислотно-основного характера, за счет того, что имидазольное кольцо имеет два вида азота – "пиррольный" в NH группе, и "пиридиновый". Обладая амфотерными свойствами, гистидин способен осуществлять кислотный по "пиррольному азоту" и основной - по "пиридиновому азоту" – катализ. Так, входя в состав пищеварительного фермента химотрипсина, гистидин участвует в кислотно-основном гидролизе пептидных связей, образованных ароматическими аминокислотами (фенилаланин, тирозин, триптофан).

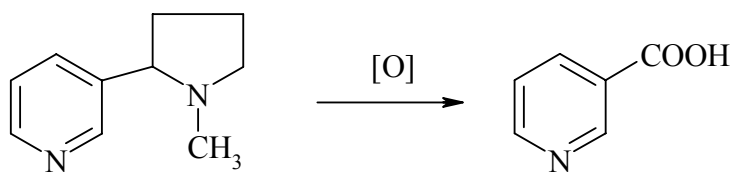
Другим важным производным имидазола является бензимидазол, представляющий собой конденсированную систему бензола и имидазольного кольца. Бензимидазол входит в состав многих природных веществ, в частности витамина  $B_{12}$ , а также лекарственных средств, например, дибазола /2-бензилбензимидазол/, понижающего кровяное давление.



дибазол

**Природные соединения, родственные пиридину.** Ядро пиридина входит в состав молекулы алкалоида-никотина, который в виде солей лимонной и яблочной кислоты содержится в листьях табака. Никотин – бесцветная маслянистая жидкость, летучая.

Никотин – сильное основание, легко окисляется на воздухе, превращаясь в никотиновую кислоту. Небольшие количества никотина возбуждают нервную систему, большие дозы очень ядовиты. Несколько миллиграммов его вызывают паралич дыхательных центров. В больших количествах никотин применяется (тысячи тонн) в качестве инсектицида для борьбы с вредителями сельского хозяйства.



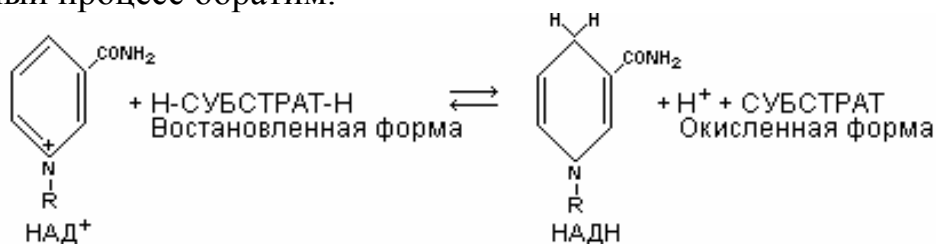
никотин

никотиновая кислота

Никотиновая кислота и ее амид, также важный в биологическом плане производные пиридина. Эти соединения известны, как две формы витамина РР, применяющегося в медицине для лечения пеллагры. Кроме того, никотинамид является составной частью ферментных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме. Важными ферментами такого типа можно назвать дегидрогеназы-никотинамидадениндинуклеотид /НАД/ и его фосфат /НАДФ/, существующие в окисленной /НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>/ и восстановленной /НАДН,

НАДФН/ формах. Структурный фрагмент этих дегидрогеназ-никотинамидный остаток в виде пиридиниевого катиона. В результате восстановления за счет присоединения гидрид-иона к НАД<sup>+</sup>, пиридиное кольцо переходит в 1,4-ди-гидропиридиновый фрагмент.

Данный процесс обратим.

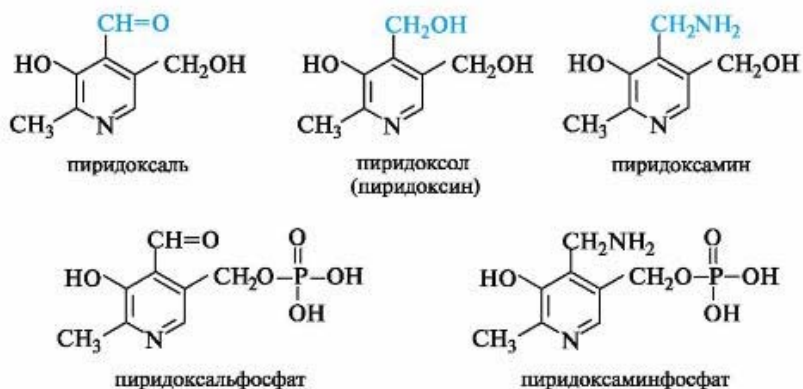


В молекуле НАДН ароматичность пиридиниевого цикла нарушается, что связано с потерей стабильности, а значит энергия НАДН будет выше, чем у НАД<sup>+</sup>, т.е. происходит запас энергии в НАДН. Эта энергия затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

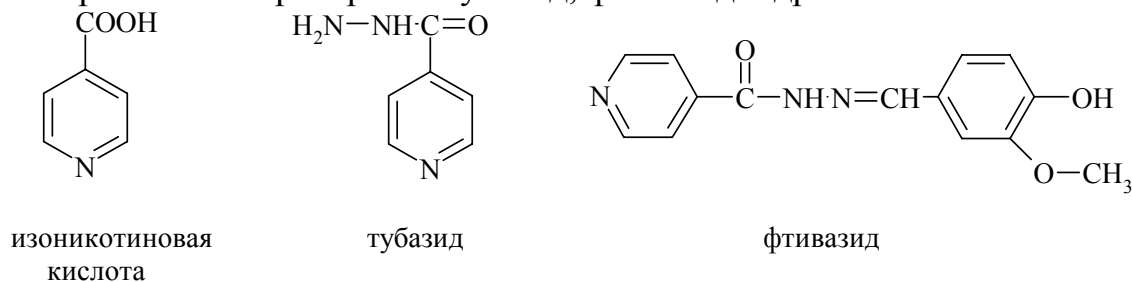
Никотинамид является составной частью лекарственного препарата кордиамина (диэтиламид никотиновой кислоты), являющийся эффективным стимулятором центральной нервной системы.

Витамины группы В<sub>6</sub>, также содержащие в молекулах ядро пиридина, входят в структуры ферментов, регулирующих белковый обмен и катализирующих такие реакции, как переаминирования и декарбоксилирования аминокислот. Примерами витаминов группы В<sub>6</sub> являются пиридоксаль, пиридоксол, пиридоксальфосфат.

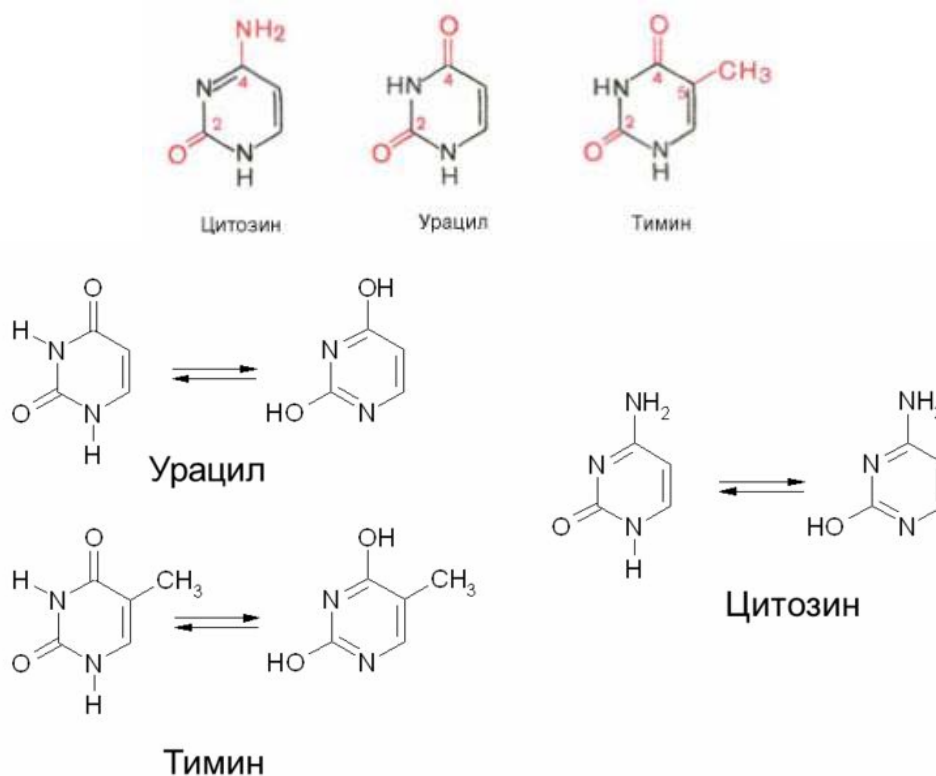
Различные формы витамина В<sub>6</sub> и его коферментные формы



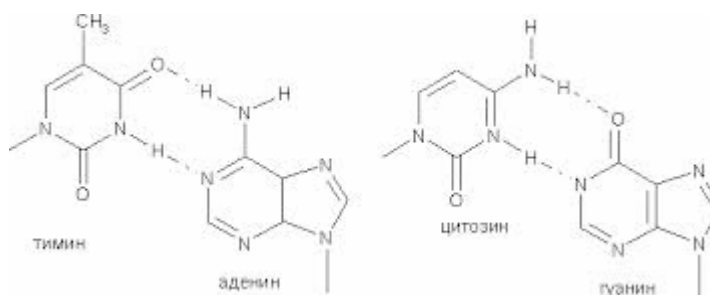
Следует отметить и производные изоникотиновой кислоты /γ-пиридинкарбоновой кислоты/. К ним относятся противотуберкулезные лекарственные препараты: тубазид, фтивазид и др.



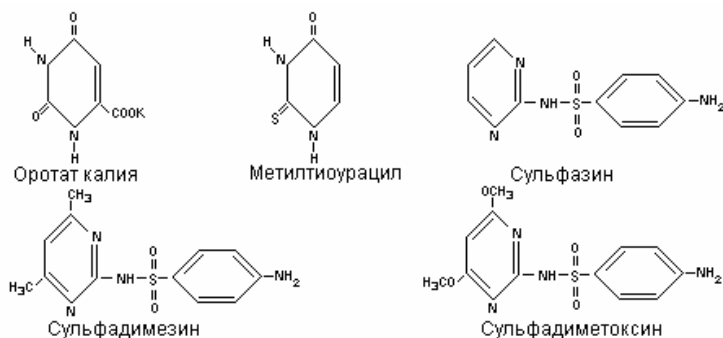
**Природные соединения, родственные пиримидину.** Пиримидиновый цикл содержится в тимине, цитозине и урациле, называемыми пиримидиновыми основаниями. Пиримидиновые основания входят в состав нуклеиновых кислот и ряда коферментов. Для пиримидиновых оснований характерна лактим-лактаминная таугаметрия.



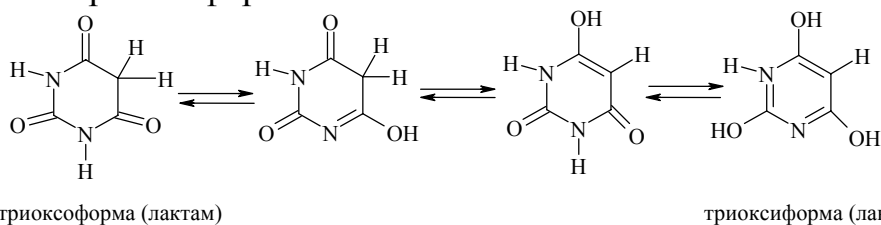
Обычно лактамная форма в равновесии преобладает, что играет большое значение в формировании структуры нуклеиновых кислот, так как лактамная форма дает возможность образовывать прочные водородные связи.



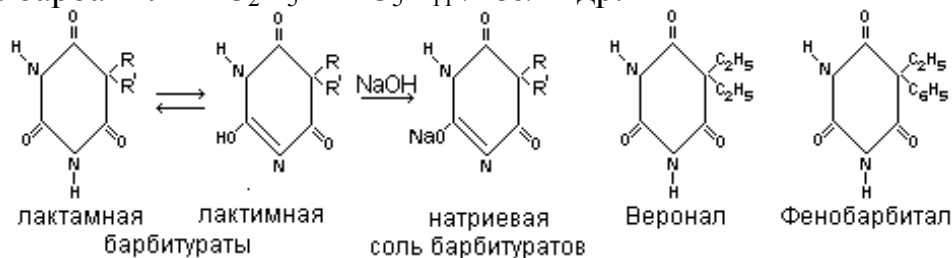
Многие производные пиримидина используются в качестве терапевтических средств. Так, калиевая соль урацил-6-карбоновой, (оротовой), кислоты – стимулятор обменных процессов, метилтиоурацил применяется при лечении заболеваний, связанных с нарушением функции щитовидной железы, а ряд сульфамидных препаратов (сульфазин, сульфадимезин, сульфадиметоксин и др.) применяются в качестве эффективных антибактериальных средств.



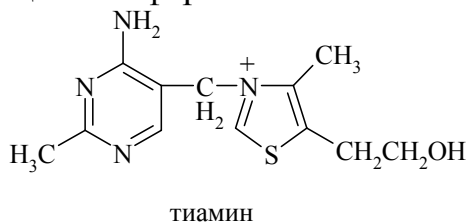
Другой большой класс пириимидиновых препаратов составляют соединения, в основе которых лежит 2,4,6-триоксипириимидин или барбитуровая кислота. Три гидроксильные группы придают барбитуровой кислоте сильные кислотные свойства (сильнее уксусной кислоты), а также способствуют образованию нескольких таутомерных форм-лактим-лактальные и кето-енольные. Преобладающий таутомер барбитуровой кислоты – триоксоформа.



Производные барбитуровой кислоты, содержащие заместители у атома С-5, называют барбитуратами. Эти соединения существуют только в лактим-лактальной форме и легко образуют со щелочами нерастворимые в воде соли, при этом в молекуле барбитурата на металл замещается только один атом водорода. Барбитураты широко применяются в качестве снотворных средств. К ним относятся: веронал  $R, R' = C_2H_5$ , фенобарбитал  $R = C_2H_5$ ,  $R' = C_6H_5$ ; барбамил  $R = C_2H_5$   $R' = C_5H_{11}$  /изо/ и др.



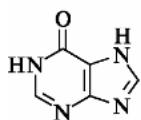
Пириимидиновое кольцо входит и в состав важного витамина тиамина. Тиамин – витамин  $B_1$ , недостаток которого в организме вызывает заболевание "бери-бери". Тиамин, необходимая составная часть пищи человека. Потребность в витамине связана с тем, что он входит в состав кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот и синтеза ацетилкофермента А.



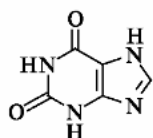
**Природные соединения, родственные пурину.** Пурин представляет собой бициклическое соединение, состоящее из пиримидинового и имидазольного колец. Производные пурина имеют исключительное биологическое значение прежде всего потому, что некоторые его окси- и аминопроизводные входят наряду с пиримидиновыми основаниями в структуру нуклеиновых кислот и имеют, таким образом, отношение к программированию синтеза белков в организме и к явлениям наследственности. Сюда же относятся ряд других жизненно важных веществ, таких как АТФ-переносчик энергии в биохимических реакциях и фосфорилирующий агент. Аминопроизводные пуринов – аденин и гуанин – обязательные компоненты нуклеотидов и нуклеозидов. Многие нуклеозиды применяются при лечении злокачественных опухолей, так как обладают антибиотической активностью.

**Нуклеотиды-мономерные единицы нуклеиновых кислот.** Гидроксипурины, такие как 6-гидроксипурин или гипоксантин: 2,6-дигидроксипурин, или ксантин, а также 2,6,8-тригидроксипурин или мочева кислота, образуются в организме при метаболизме нуклеиновых кислот.

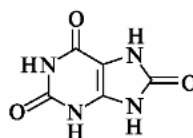
#### ГИДРОКСИПУРИНЫ



гипоксантин

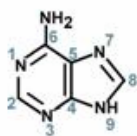


ксантин

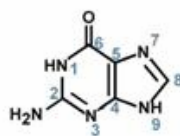


мочевая кислота

#### Аминопурины

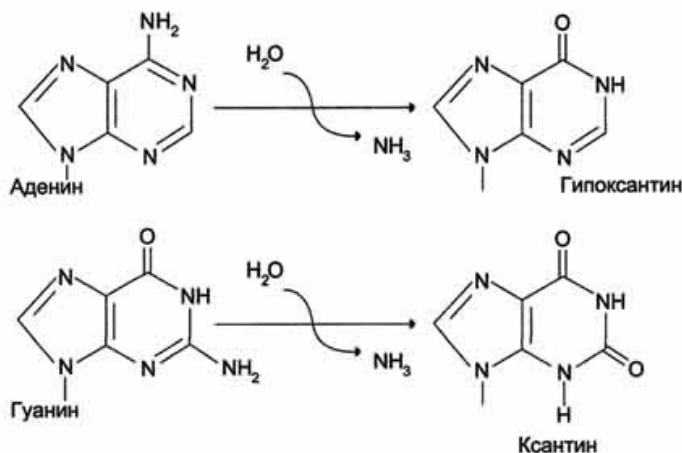


Аденин



Гуанин

Все эти соединения являются амфотерными, для них возможны и лактим лактамная таутометрия и прототропная. Кроме того, под действием ферментов аденин легко переходит в гипоксантин, а гуанин в ксантин.

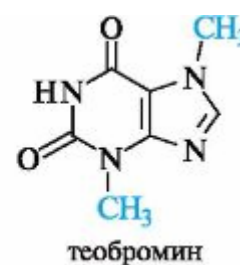
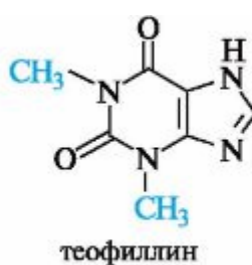
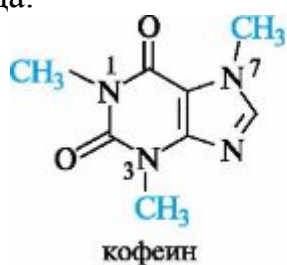


Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма человека и животных, особенно много мочевой кислоты в экскрементах птиц. Мочевая кислота плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах, образуя кислые и средние соли, называемые уратами. При некоторых нарушениях в



организме откладываются малорастворимые соли /чаще мочеислые соли аммония/ в суставах при подагре, а также в виде почечных камней.

Огромное значение в медицине имеют метилированные ксантины, которые относятся к группе алкалоидов: теофиллин, теобромин и кофеин. Их природными источниками являются листья чая, зерна кофе, бобы, какао. Теофиллин и теобромин обладают сильными мочегонными свойствами. Кофеин обычно применяется в медицине как эффективное средство, возбуждающее центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца.



#### § 4 Лабораторная работа "Гетероциклические соединения"

##### Опыт № 1. Реакция антипирина и амидопирина /пираמידона/ с хлоридом железа (III)

В одну пробирку поместите несколько кристаллов антипирина, в другую столько же амидопирина. Добавьте в каждую пробирку по две капли воды и по одной капле 0,1 раствора  $\text{FeCl}_3$ . Сравните и опишите цвет раствора. Что наблюдается в пробирке с амидопирином. Добавьте еще в эти же пробирки по 3 капли  $\text{FeCl}_3$ . Напишите формулы антипирина и амидопирина. Объясните наблюдаемые явления, происходящие в этом опыте. Данная реакция применяется в фармацевтической практике как качественная реакция на антипирин.

##### Опыт № 2. Реакции антипирина и амидопирина с азотистой кислотой

В одну пробирку поместите несколько кристаллов антипирина, в другую столько же амидопирина, добавьте в каждую из них по 2 капли воды, I каплю 10% раствора серной кислоты и I капле 5% раствора нитрита натрия. В первой пробирке появляется изумрудно-зеленое окрашивание, постепенно исчезающее, в другой – с амидопирином, появляется нестойкое фиолетовое окрашивание. Объясните наблюдаемые явления в данном опыте.

Подобно приведенным реакциям с хлоридом железа /III/, реакция с азотистой кислотой применяется в фармацевтической практике для распознавания антипирина и амидопирина и отличия их друг от друга.

##### Опыт № 3. Изучение свойств пиридина

а) С помощью стеклянной палочки нанесите каплю водного раствора пиридина на универсальную индикаторную бумагу. Определите pH раствора. Напишите реакцию пиридина с водой;

б) Поместите в пробирку 2 капли водного раствора пиридина и

добавьте I каплю 0.1н раствора хлорида железа /III/. Выпадают хлопья бурого цвета гидроксида железа /III/. Напишите схему реакции и объясните свойства пиридина.

#### **Опыт № 4. Растворимость мочевой кислоты и ее натриевой соли в воде**

В пробирку поместите небольшое количество /на кончике лопаточки/ мочевой кислоты. Прибавьте по каплям воду, каждый раз встряхивая пробирку. Обратите внимание на плохую растворимость мочевой кислоты в воде. В холодной воде мочевая кислота растворяется в соотношении 1:39000.

После добавления 8 капель воды растворения все еще не заметно. Стоит добавить всего I каплю 2н раствора гидроксида натрия, как мутный раствор моментально просветляется вследствие образования относительно легко растворимой двузамещенной соли натрия.

Полученный раствор оставьте для следующего опыта.

Напишите уравнение реакции.

#### **Опыт № 5. Образование труднорастворимой соли урата аммония и разложение этой соли под действием минеральной кислоты**

а) В пробирку поместите 3 капли двузамещенной натриевой соли, полученной в предыдущем опыте, добавьте I каплю насыщенного раствора хлорида аммония. Наблюдается выпадение белого осадка мочекислового аммония. Напишите схему реакции, учитывая, что оба иона натрия замещаются в урате натрия на ионы аммония.

б) С помощью пипетки на предметное стекло нанесите I каплю мутного раствора мочекислового аммония, полученного в опыте а) и добавьте в эту каплю 2 капли 2н соляной кислоты. Наблюдается частичное растворение осадка. При рассмотрении под микроскопом видны образовавшиеся характерные игольчатые кристаллы мочевой кислоты. Отложение кристаллов мочевой кислоты в организме /мочевые камни, подагрические узлы и т.д./ происходит под влиянием изменения реакции среды в сторону увеличения кислотности.

Напишите схему выделения мочевой кислоты из ее соли.

#### **Опыт № 6. Качественная реакция на теофиллин с хлоридом кобальта**

В пробирку поместите несколько кристаллов теофиллина, добавьте 2 капли 2н раствора гидроксида натрия и энергично в течении 2-3 минут встряхивайте. Прибавьте 2 капли 5% раствора хлорида кобальта /II/. Выпадает серо-голубой осадок.

Напишите схему реакции. Какое вещество выпадает в осадок?

#### **Опыт № 7. Качественная реакция на теобромин**

В пробирку поместите несколько кристаллов теобромина и 2 капли 2н раствора гидроксида натрия. Энергично встряхивайте в течение 2-3 минут. Прибавьте 2 капли 5% раствора хлорида кобальта, выпадает розовый осадок. Напишите схему реакции. Какое вещество выпадает в осадок?