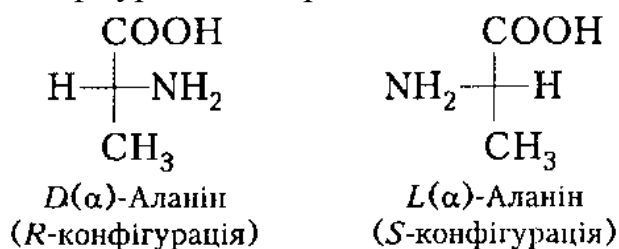


Тема: Гетерофункціональні сполуки. α -амінокислоти. Білки. Вуглеводи (цукри).

Амінокислотами називаються сполуки, які містять одночасно аміно- та карбоксильну групи. За правилами систематичної номенклатури ІУРАС назви амінокислот складаються з назви карбонової кислоти з додаванням префікса *аміно-*. Положення NH_2 - груп позначається цифрою. Тривіальні назви застосовуються аналогічно назвам гідроксикислот. Через значну роль амінокислоти при утворенні білків для них збережені історичні назви. У свою чергу, серед найпоширеніших амінокислот існують також двоосновні, з двома аміногрупами, з іншими функціональними групами ($-\text{OH}$, $-\text{SH}$, C_6H_5-), з гетероциклами тощо.

Усі α -амінокислоти, крім амінооцтової, містять хіральний (асиметричний) атом вуглецю та існують у вигляді енантіомерів. Усі природні α -амінокислоти, з яких побудовані білки, відносяться до (L)-ряду, більшість з яких має S-конфігурацію, наприклад:



Методи одержання

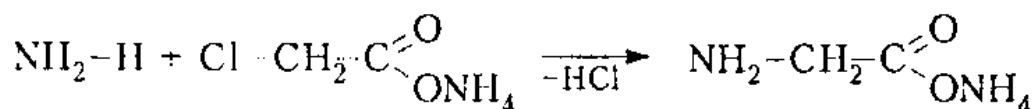
1. Гідроліз білкових речовин. Гідролізом білків у присутності кислот утворюють складні суміші, які містять до 20 різних амінокислот і які потім розділяють на індивідуальні. Так, ще 1820 р. А. Браконно вперше з желатини виділив гліцин, або глікокол (від грецьк. *glycys* - солодкий і лат. *colla* - клей). У промисловості, як правило, гідролізу піддають кров, роги, копита, пір'я. Однак обмеженість вихідної білкової сировини стримує поширення даного методу.

2. Мікробіологічний синтез. Усе більшого значення набуває мікробіологічний синтез, заснований на здатності деяких мікроорганізмів (*Micrococcus* або *Brevibacterium*) виробляти певні амінокислоти. У такий спосіб у промисловості з поживного середовища (м'яси, білкових гідролізатів) добувають кормовий концентрат лізину (2,6-діаміногексанової кислоти).

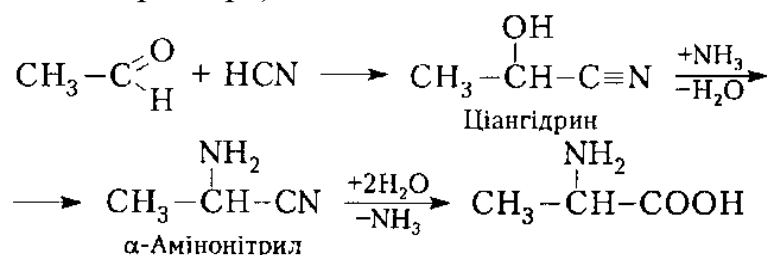
Важливим є те, що мікробіологічний синтез дозволяє отримувати тільки необхідну L-форму амінокислот, у той час як при застосуванні синтетичних методів завжди утворюється рацемічна суміш *D*- і *L*-конфігурацій.

Нижче розглянуті синтетичні методи.

3. Одержання з галогенозаміщених кислот (Е. Фішер). Даний метод застосовується в першу чергу для синтезу α -амінокислот при дії аміаку на відповідні солі кислот:

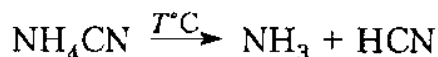
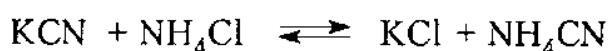


4. Одержання з ціангідринів (α -гідроксинітрилів). При дії аміаку на ціангідрини утворюються α -амінонітрили, які далі гідролізуються до α -амінокислот (метод А. Штреккера):

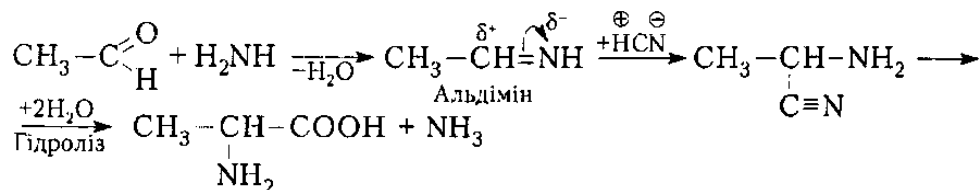


Нуклеофільному заміщенню гідроксильної групи сприяє вплив сильноакцепторної нітрильної групи в α -положенні.

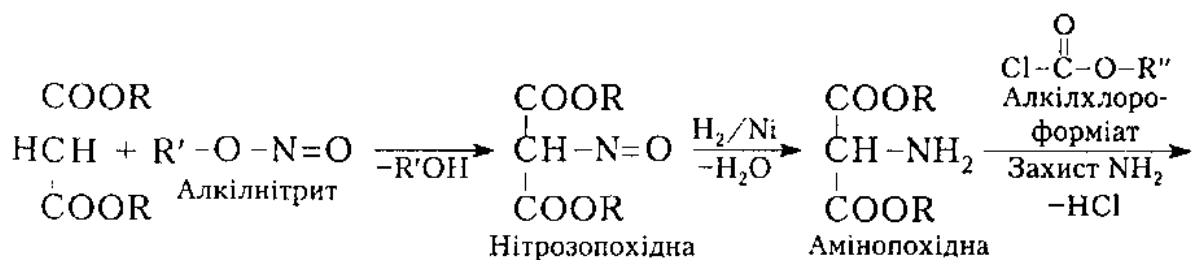
5. Одержання за методом М. Зелінського. М. Зелінський (1906 р.) модифікував метод Штреккера шляхом заміни ціанідної кислоти та аміаку на суміш KCN та NH_4Cl , що дозволяє отримувати необхідні компоненти HCN і NH_3 в реакційному середовищі (*in statu nascendi*):



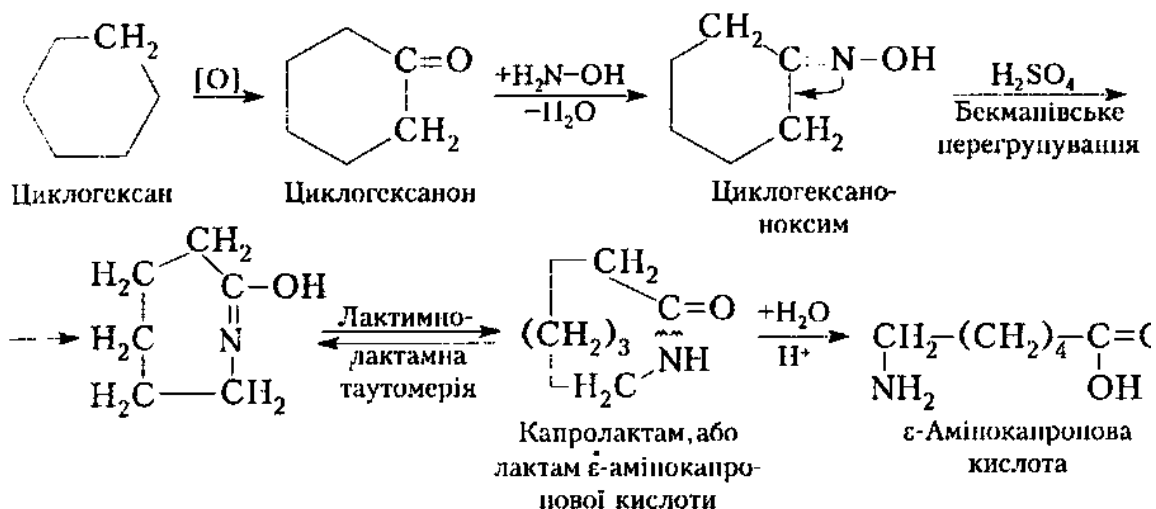
При взаємодії альдегіду з аміаком утворюється альдімін, який реагує з ціанід-аніоном електрофільним атомом вуглецю. Одержаний амінонітрил гідролізується до відповідної амінокислоти аналогічно нітрильним сполукам:



6. Одержання з малонового естеру (для α -амінокислот). За допомогою послідовних перетворень з малонового естеру отримують необхідні α -амінокислоти:



Бекманівське перегрупування, внаслідок якого утворюється капролактам. При його гідролізі отримуємо ϵ -амінокапронову кислоту:



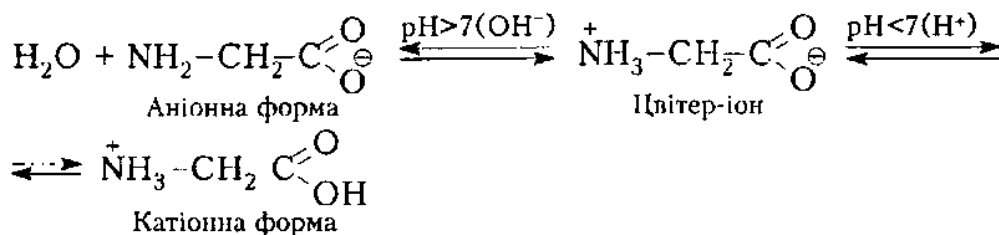
Фізичні і хімічні властивості

Амінокислоти - це безколірні кристалічні речовини, які здебільшого розчиняються у воді, важче - в органічних розчинниках. L-Амінокислоти гіркі на смак, а D-ізомери - солодкі. Вони містять одночасно дві протилежні за властивостями групи - основну (NH_2) і кислотну ($COOH$). Тому в кристалічному стані амінокислоти - існують у вигляді внутрішніх солей

Цвітер-іон – це іон, в якому одночасно існують два протилежних заряди.

(цвітер-іонів), або біполярних іонів, $NH_3^+ \sim COO^-$, що підтверджується їх високими температурами топлення, відсутністю в ІЧ-спектрах характерних смуг для NH_2 - і $COOH$ - груп.

У водних розчинах форма існування амінокислот залежить від рН середовища у вигляді рівноважних форм:

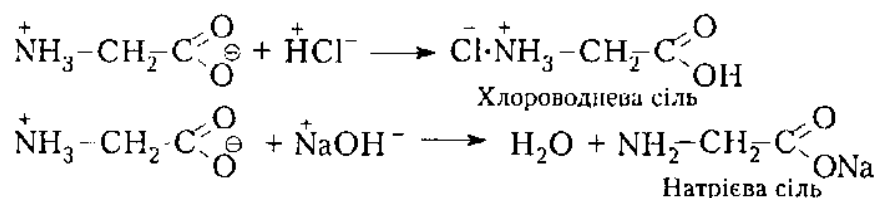


Якщо при вимірюванні електропровідності розчину амінокислот при різних значеннях рН концентрації катіонної та аніонної форм однакові, то їх переміщення до анода і катода не відбувається. Електропровідність при цьому мінімальна, а концентрація цвітер-іонів максимальна.

Таке значення рН називається *ізоелектричною точкою*, яку позначають відповідно pH_i і яка є фізичною константою амінокислот.

Ізоелектрична точка (pH_i) – значення рН розчину, при якому концентрація цвітер-іонів максимальна.

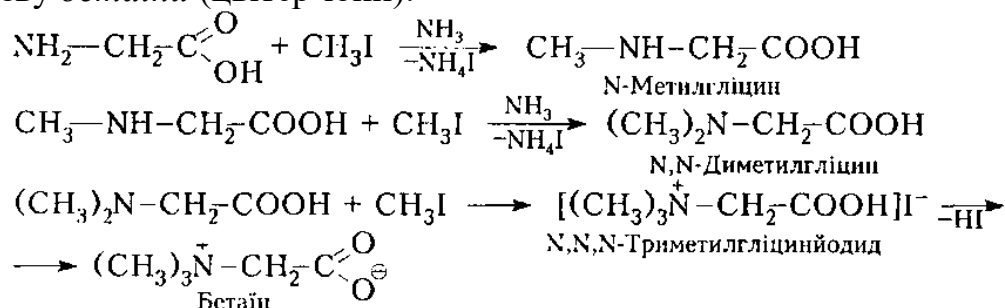
Загалом у кислому середовищі амінокислоти, як типово амфотерні сполуки, проявляють основні властивості (утворюють солі за NH_2 -групою), а в лужному - кислотні (утворюють солі за $COOH$ - групою):



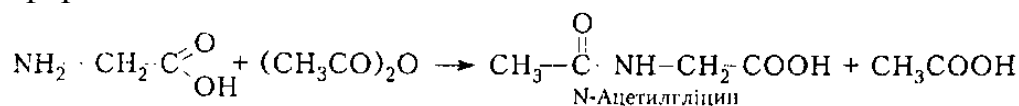
Завдяки біполярній структурі амінокислоти вступають у реакції частіше в іонній, а не молекулярній формі. Проте з метою полегшення засвоєння матеріалу далі хімічні перетворення амінокислот наведені за допомогою молекулярних формул.

У хімічному відношенні амінокислоти проявляють практично всі властивості аміну і карбонової кислоти.

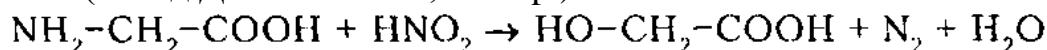
1. Реакції за аміногрупою. При *алкілюванні* амінокислот, наприклад гліцину, або глікоколю, галогеналкілами отримують вторинні, третинні алкілпохідні, а також четвертинні амонійні основи, внутрішні солі яких дістали назву *бетаїни* (цвітер-іони):



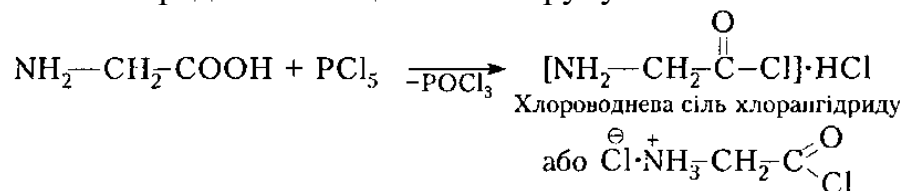
Для *ацилювання* амінокислот часто використовують оцтовий ангідрид або галогенангідриди. З метою захисту аміногрупи застосовують алкілхлороформіати:



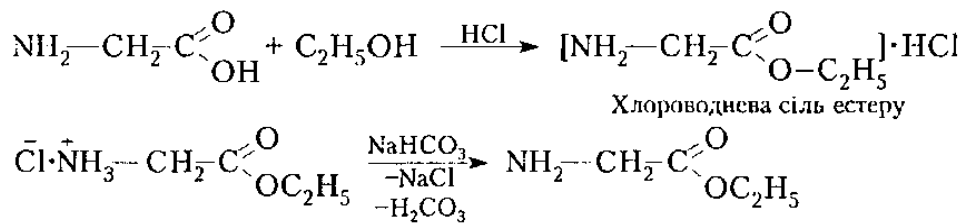
При дії *нітритної кислоти* амінокислоти перетворюються у відповідні гідрокси кислоти. За об'ємом азоту, що виділяється, визначають вміст амінокислоти (метод Д. Ван Слайка, 1910 р.):



2. Реакції за карбоксильною групою. Утворення галогенангідридів. При дії галогенуючих сполук на зразок PCl_5 одержують нестійкі хлорангідриди, здатні далі ацилювати NH_2 - групу. Тому для запобігання цьому доводиться попередньо захищати аміногрупу:

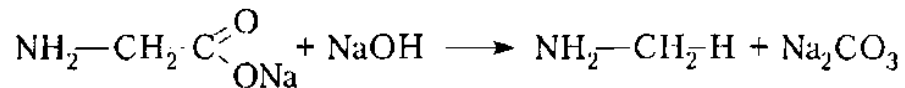


Утворення естерів. Амінокислоти при взаємодії із спиртами в присутності хлороводню утворюють хлористоводневі солі відповідних естерів. Для добування чистого естеру додають, як правило, слабкі основи на зразок гідрокарбонату натрію або оксиду срібла:



Естери амінокислот за нормальних умов нестійкі і швидко конденсуються в дикетопіперазини (див. далі).

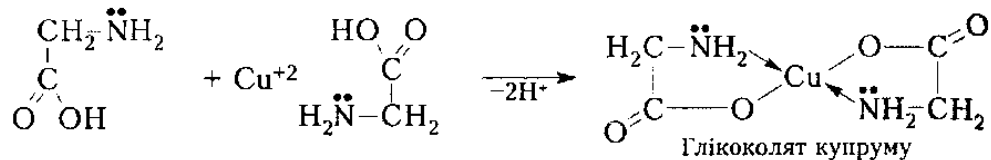
Декарбоксілювання. Амінокислоти термічно стійкіші, ніж їх аналоги - карбонові кислоти внаслідок утворення внутрішніх солей. Декарбоксілювання амінокислот може проходити при нагріванні відповідних солей з лугами (натронним вапном):



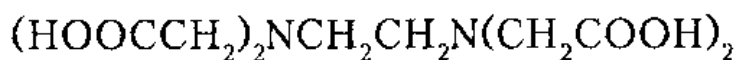
У живих організмах під дією певних ферментів реакція декарбоксілювання проходить при значно менших температурах, що має важливе значення для утворення необхідних біосистемам організму амінів.

Крім того, аналогічно іншим заміщеним кислотам для амінокислот спостерігається вплив карбоксильної та амінної груп одна на одну, що зумовлює ряд їх специфічних властивостей (особливо для α -амінокислот).

3. Утворення комплексних сполук з важкими металами. З іонами важких металів амінокислоти дають комплексні (хелатні) сполуки з донорно-акцепторним зв'язком між р-електронами азоту і вільної АО відповідного металу, наприклад купруму:

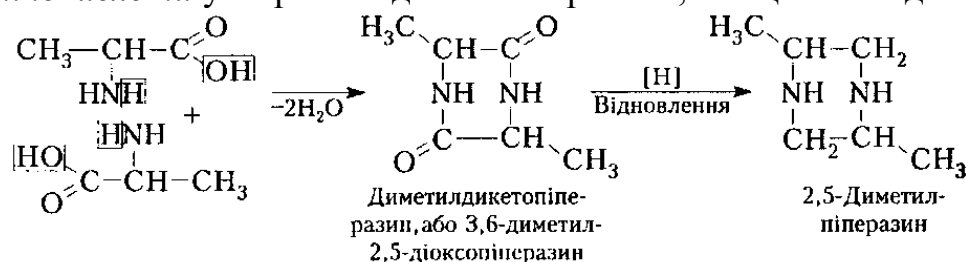


Комплекси з солями міді фіолетового кольору отримують для виділення амінокислот. Амінокислоти, здатні утворювати комплексні сполуки, називаються *комплексонами*. Найбільш відомий комплексон - етилендіамінтетрацтова кислота, або трилон Б:



4. Реакції, що розрізняють α -, β - і γ -амінокислоти. По відношенню амінокислот до нагрівання можливо зробити висновок про місце розташування NH_2 - груп щодо COOH -групи.

α -Амінокислоти утворюють дикетопіперазини, або циклічні діаміди:



β -Амінокислоти дають головним чином ненасичені кислоти:

Поліпептиди і білки

Білки - це складні високомолекулярні сполуки біологічного походження (біополімери), побудовані із залишків амінокислот, сполучених між собою пептидними зв'язками. Умовно речовини, які містять менше 100 ланок амінокислот, називаються *поліпептидами*, а більше 100 - *білками*. Поліпептиди, у свою чергу, бувають дипептидами, які побудовані із залишків двох амінокислот, трипептидами, що складаються із залишків трьох амінокислот, тощо. Ускладнення структури поліамінокислот можна подати простою схемою: *амінокислота* → *дипептид* → *поліпептид* → *білок*. Для кожного білка послідовність сполучення амінокислот різна, і це має важливе життєве значення.

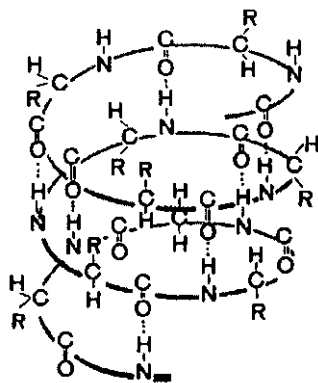
Білки містяться в ядрі та протоплазмі всіх тваринних і рослинних клітин. З білків побудовані м'язові, опорні та покривні тканини; за їх допомогою доставляються необхідні організму речовини, наприклад кисень з легенів у тканини; виводяться непотрібні речовини; каталізуються численні біохімічні процеси. Отже, білки в організмах тварин і людей виконують певні біологічні функції. Це функції *структурні* (45-50% сухої маси людини припадає на білки), *гормональні* (більшість гормонів є білками), *каталітичні* (біологічні каталізатори - ферменти мають білкову природу), *захисні* (імунні процеси в організмі проходять завдяки антитілам білкової природи), *транспортні* (поживні речовини переносяться сполуками білкової природи), *механічні* (робота м'язів, легенів, шлунку тощо здійснюється за участю білкових тіл), *енергетичні* (білки є джерелом енергії).

1. Класифікація білків. Білки поділяються на *прості* (апопротеїни) і *складні* (голопротеїни). Прості білки складаються із залишків амінокислот, а складні містять у своїй структурі крім амінокислот вуглеводи, нуклеїнові кислоти, фосфатну кислоту, барвники (так звані *простетичні групи*). У свою чергу, апопротеїни поділяються на *альбуміни*, *глобуліни*, *протаміни*, *гістони*, *проламіни*, *глутеліни* і *протеноїди*, а голопротеїни - на *нуклеопротеїни*, для яких простетичними групами є нуклеїнові кислоти, *глікопротеїни* (вуглеводи), *хромопротеїни* (барвники), *металопротеїни* (метали Fe, Cu, Co, Zn), *фосфопротеїни* (фосфатна кислота H_3PO_4).

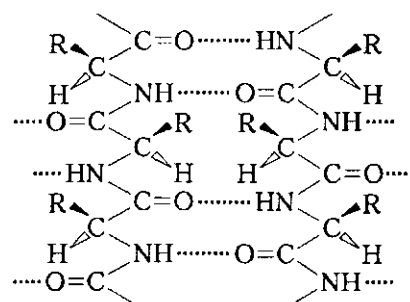
Унікальна послідовність амінокислотних залишків у макромолекулярному ланцюгу поліаміду характерна для кожного білка і називається *первинною структурою білка*. Окремі ділянки білка взаємодіють між собою з утворенням головним чином водневих зв'язків і закручуються в спіралі. Така структура називається *вторинною*. Вона існує в двох конформаціях α і β . Більш характерна для білків α -конформація (α -спіраль), для якої на один виток спіралі припадає 3,6 амінокислотного залишку незалежно від природи амінокислоти. При цьому водневий зв'язок утворюється між кожною першою і четвертою -NH-CO- пептидними групами. Спіраль має переважно праве обертання (α -кератин), але буває, навпаки, наприклад для колагену. У спіралі об'ємні замісники R для L-амінокислот направлені від центра спіралі до периферії. При розтягуванні α -конформації (α -кератину) утворюється β -

конформація (β-кератин) лінійної будови, де поліпептидні ланцюги сполучені між собою також міжмолекулярними водневими зв'язками і розміщуються паралельно один одному. У деяких випадках α- і β-конформації існують одночасно або переходять одна в одну внаслідок перебудови водневих зв'язків.

Певна стерична конформація спіральних або лінійних поліпептидів називається **третинною структурою білка**, яка утворюється завдяки водневим, іонним -R₃NOCO-, дисульфідним -S-S- і гідрофобним зв'язкам між поліпептидами.



Будова α-спіралі

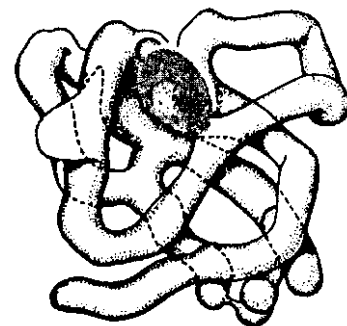


β-

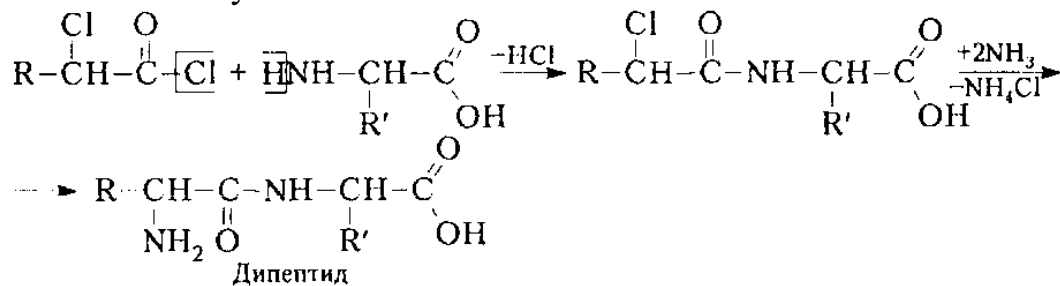
Конформація поліпептиду за Л. Полінгом. лінійної будови за А. Уайтом.

Гідрофобні (вандерваальсівські) зв'язки виникають між гідрофобними (неполярними) фрагментами молекул амінокислот. Третинна структура здебільшого буває сферичної форми у вигляді глобул.

Зустрічається і **четвертинна структура білка** - складні білкові формування різної форми. Вони утворені з декількох третинних структур, кожна з яких побудована з індивідуальних поліпептидів. Формування (з'єднання) четвертинної структури відбувається завдяки нековалентним (водневим, гідрофобним, іонним) зв'язкам між третинними структурами. До білків з четвертинною структурою відносять гемоглобін, віруси тютюнової мозаїки і жовтої мозаїки ріпи, деякі ферменти.



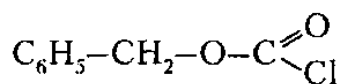
2. Синтез поліпептидів з амінокислот є складною проблемою і має велике теоретичне значення. Синтез поліпептиду з гліцину та лейцину вперше був здійснений Е. Фішером (1903 р.) методом ацилювання NH₂-груп хлорангідридом α-галогенозаміщеної кислоти з подальшим амінуванням α-галогену:



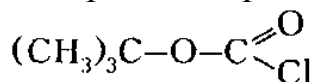
Таким методом пізніше був отриманий поліпептид з 18 залишків амінокислот.

Головні етапи синтезу білків складаються з: 1) зворотного захисту функціональних груп амінокислоти; 2) утворення пептидних зв'язків і 3) вибіркового (селективного) відщеплення груп захисту. Даний метод багатостадійний, трудомісткий і потребує використання чистих енантіомерів L-ряду (найчастіше S-конфігурації). Тепер уже синтезовано поліпептиди (гормон інсулін, скотофобін, фермент рибонуклеаза, антибіотики актиноміцин, граміцидин, деякі вітаміни тощо), які містять понад 100 амінокислот з точно заданою послідовністю. Наприклад, для синтезу інсуліну (регулює вміст цукру в крові) необхідно було провести 89 реакцій, в результаті яких одержано два ланцюги з 21 і 30 залишками амінокислот, сполучених двома дисульфідними містками. Для захисту NH₂-групи найчастіше застосовують:

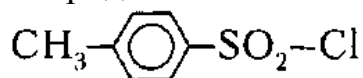
- 1) бензилоксикарбонілхлорид, або бензилхлороформіат



- 2) трет-бутоксикарбонілхлорид, або трет-бутилхлороформіат



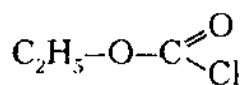
- 3) *n*-толуолсульфонілхлорид



- 4) трифенілметилхлорид (C₆H₅)₃C-Cl.

Для захисту COOH-групи здебільшого застосовують:

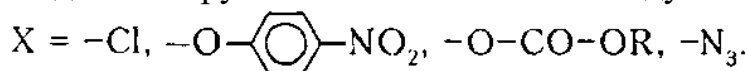
- 1) спирти для утворення естерів (CH₃)₃C-OH, (CH₃)₂CH-CH₂-OH;
- 2) етилоксикарбонілхлорид, або етилхлороформіат, для утворення змішаного ангідриду



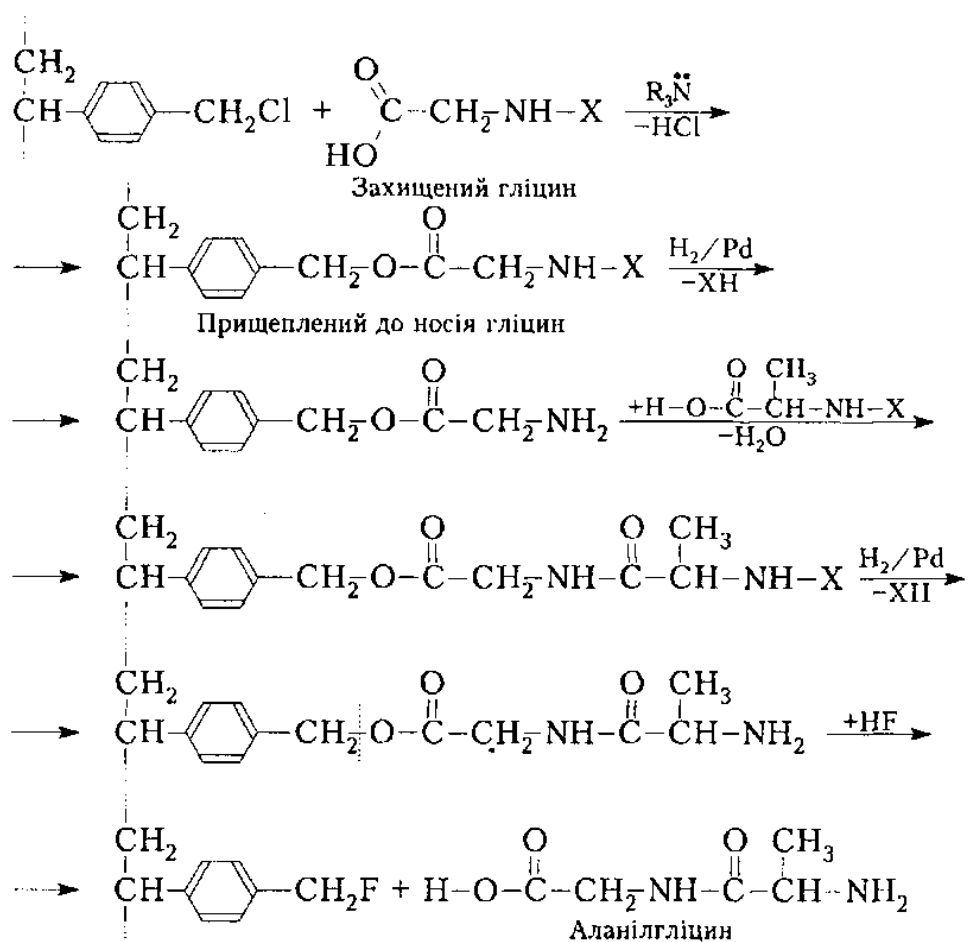
- 3) дициклогексилкарбодіімід C₆H₁₁-N=C=N-C₆H₁₁.

Часто паралельно з захистом карбоксильної групи проводять її активацію шляхом введення до неї електроноакцепторних груп X з утворенням хлорангідридної, естерної, змішаної ангідридної,

азидної груп загального вигляду $-\text{C}\begin{array}{l} \text{=O} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$, де



Активация COOH-групи – це збільшення електрофільності карбонільного вуглецю за допомогою введення до карбоксилу електроноакцепторних груп.



При необхідності такий цикл перетворень повторюють до відповідної довжини поліпептиду, який відщеплюють від полістирольного носія дією HF або суміші HBr і CF₃COOH.