

# Аминокислоты, пептиды и белки

1. Введение
2. Изомерия и номенклатура аминокислот
3. Методы синтеза аминокислот
4. Реакционная способность аминокислот
5. Пептиды и белки
6. Структура белков
7. Определение аминокислотной последовательности
8. Пептидный синтез

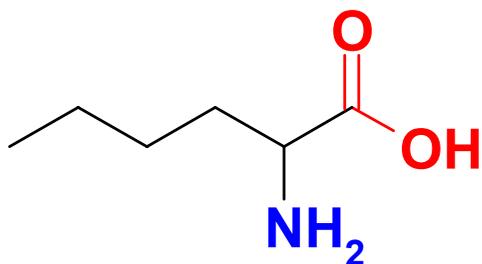
## 2. Изомерия и номенклатура аминокислот

### Виды изомерии в аминокислотах

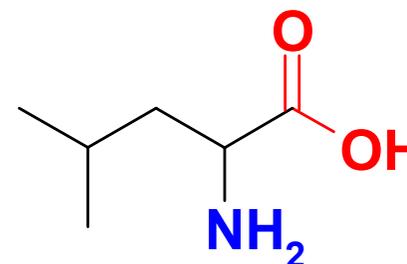
#### 1. Структурная изомерия

а) изомерия углеродного скелета:

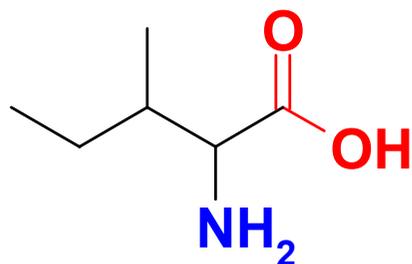
на примере  $\alpha$ -аминокислот состава  $C_6H_{13}NO_2$ :



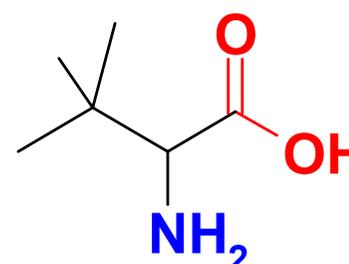
2-аминогексановая кислота



2-амино-4-метилпентановая кислота

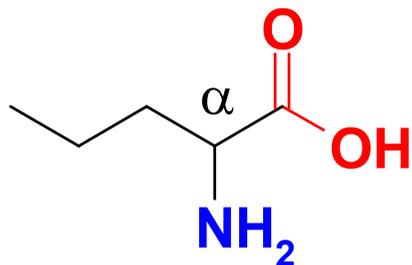


2-амино-3-метилпентановая кислота

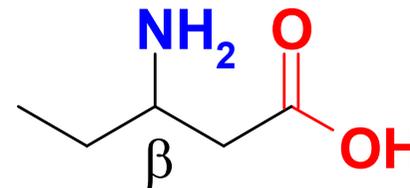


2-амино-3,3-диметилбутановая  
кислота

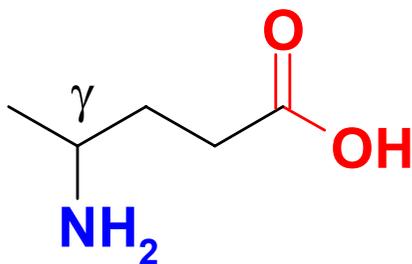
б) изомерия положения аминогруппы:  
на примере аминовалериановых кислот:



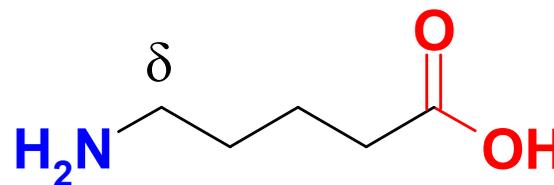
2-аминопентановая кислота  
 $\alpha$ -аминовалериановая кислота



3-аминопентановая кислота  
 $\beta$ -аминовалериановая кислота



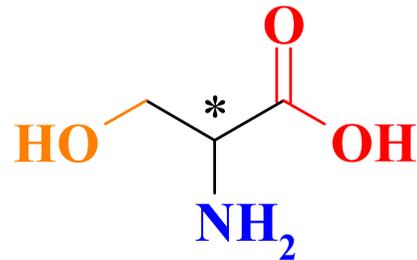
4-аминопентановая кислота  
 $\gamma$ -аминовалериановая кислота



5-аминопентановая кислота  
 $\delta$ -аминовалериановая кислота

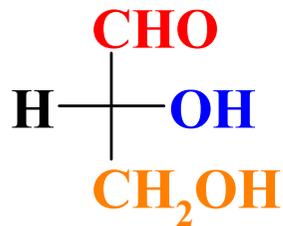
## 2. Стереизомерия (оптическая изомерия)

(–)-Серин – первая оптически активная α-аминокислота с установленной абсолютной конфигурацией:

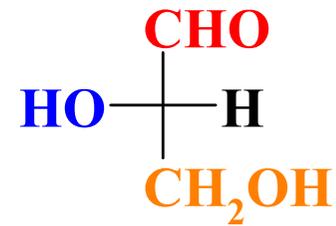


серин

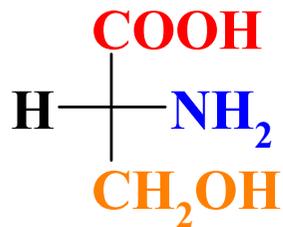
Проекционные формулы Фишера для глицеринового альдегида и серина:



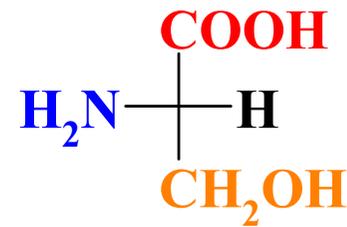
D-глицериновый альдегид



L-глицериновый альдегид

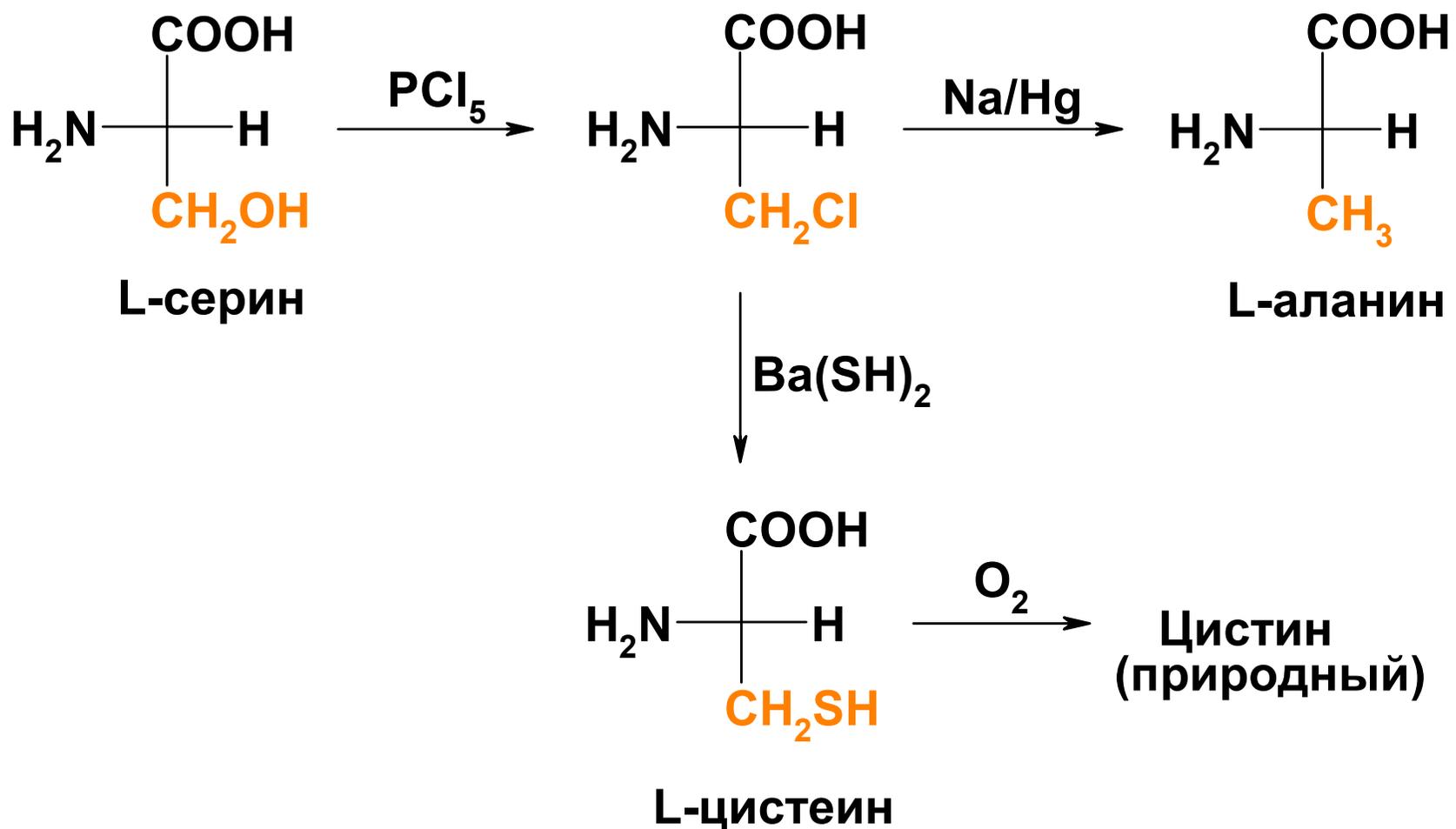


D-серин



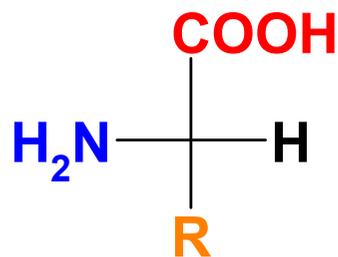
L-серин

Установление связи серина с аланином, цистеина с цистином с помощью переходов, не затрагивающих асимметрического атома углерода (Э. Фишер):



Установлено, что все природные  $\alpha$ -аминокислоты (кроме глицина, у которого  $\text{R} = \text{H}$ ) имеют конфигурацию L-серина.

Проекционные формулы Фишера для всех L-аминокислот:



### L-конфигурация

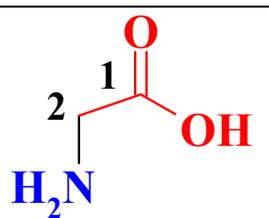
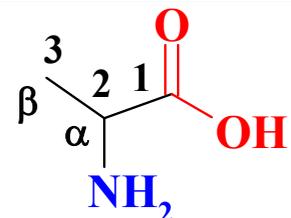
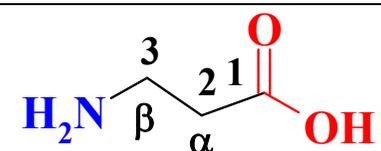
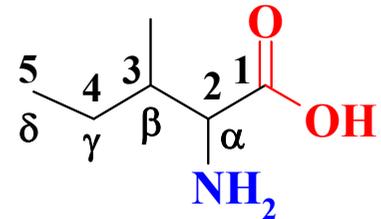
Согласно *R,S*-номенклатуре Кана – Ингольда – Прелога большинство «природных»  $\alpha$ -аминокислот имеют абсолютную *S*-конфигурацию, так как старшинство заместителей в них убывает в порядке



Исключение –  $\alpha$ -цистеин, имеющий *R*-конфигурацию ( $\text{R} = -\text{CH}_2\text{SH}$ ), так как  $\text{CH}_2\text{SH}$ -группа имеет приоритет старшинства перед  $\text{COOH}$ -группой (порядковый номер в Периодической системе элементов Д. И. Менделеева для атома кислорода O - 8, а для атома серы S - 16).

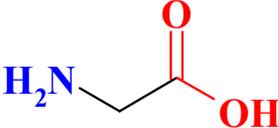
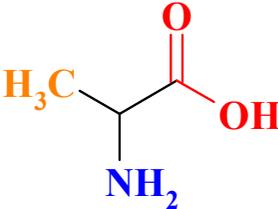
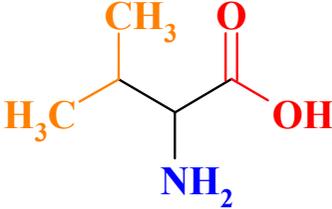
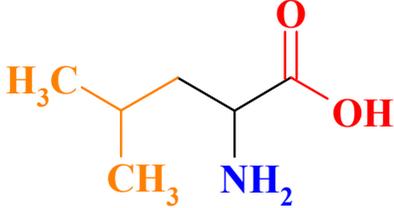
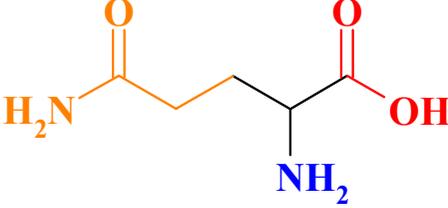
# Номенклатура аминокислот

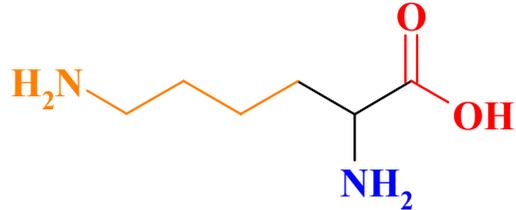
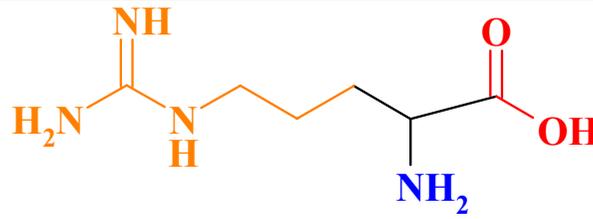
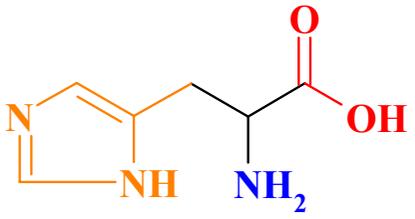
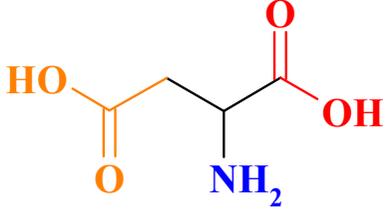
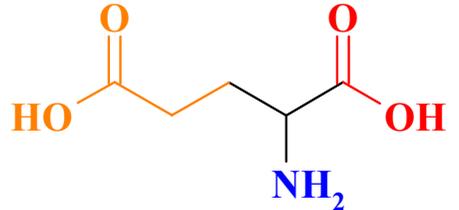
Для названий аминокислот используют три типа номенклатуры – тривиальную, рациональную и IUPAC. Примеры даны ниже.

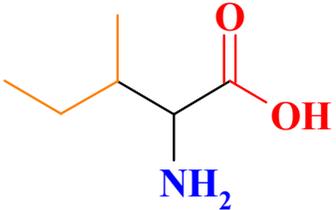
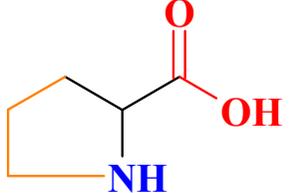
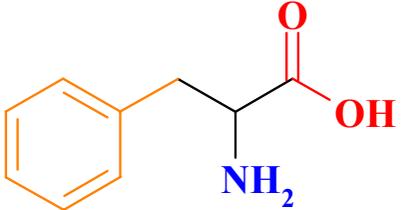
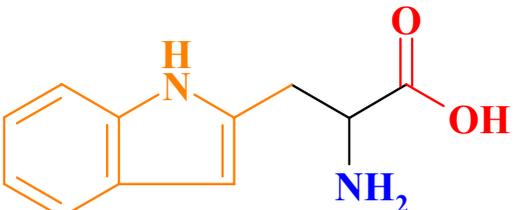
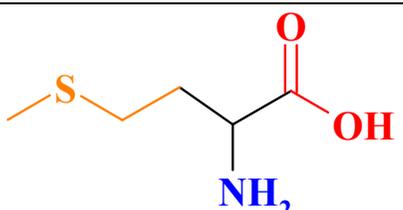
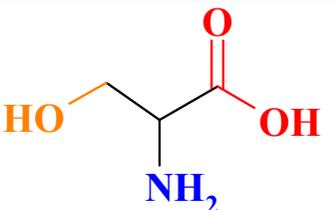
Аминокислота	Типы номенклатуры		
	тривиальная	рациональная	IUPAC
	глицин (гликокол)	аминоуксусная кислота	2-аминоэтановая кислота
	аланин	α-аминопропионовая кислота	2-аминопропановая кислота
	β-аланин	β-аминопропионовая кислота	3-аминопропановая кислота
	изолейцин	α-амино-β- метилвалериановая кислота	2-амино-3- метилпентановая кислота

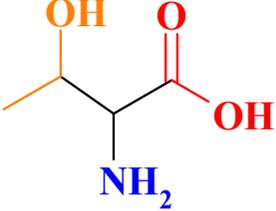
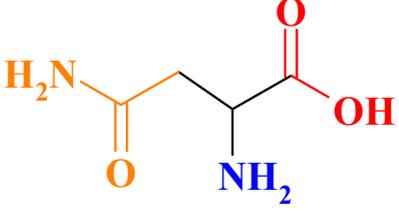
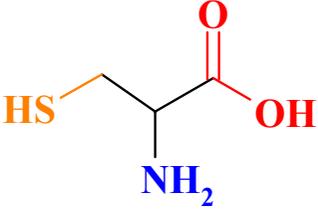
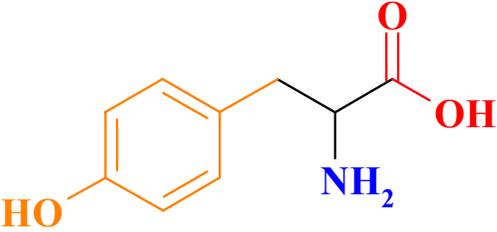
Двадцать важнейших  $\alpha$ -аминокислот имеют тривиальные названия, рекомендуемые правилами IUPAC.

Структура  $\alpha$ -аминокислот, наиболее часто встречающихся в белках

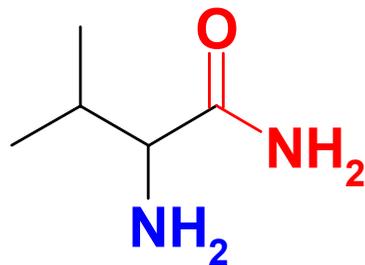
Аминокислота	Условное обозначение		Структурная формула
	трехбукв.	однбукв.	
глицин	Gly	G	
аланин	Ala	A	
валин	Val	V	
лейцин	Leu	L	
глутамин	Gln	Q	

Аминокислота	Условное обозначение		Структурная формула
	трехбукв.	однобукв.	
ЛИЗИН	Lys	К	
аргинин	Arg	R	
ГИСТИДИН	His	H	
аспарагиновая кислота	Asp	D	
глутаминовая кислота	Glu	E	

Аминокислота	Условное обозначение		Структурная формула
	трехбукв.	однобукв.	
изолейцин	Ile	I	
пролин (иминокислота)	Pro	P	
фенилаланин	Phe	F	
триптофан	Trp	W	
метионин	Met	M	
серин	Ser	S	

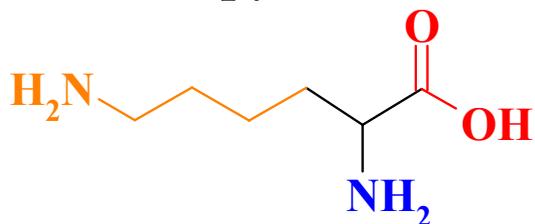
Аминокислота	Условное обозначение		Структурная формула
	трехбукв.	однбукв.	
треонин	Thr	T	
аспарагин	Asn	N	
цистеин	Cys	C	
тирозин	Tyr	Y	

Правила IUPAC для производных аминокислот рекомендуют применение обычных суффиксов, например:

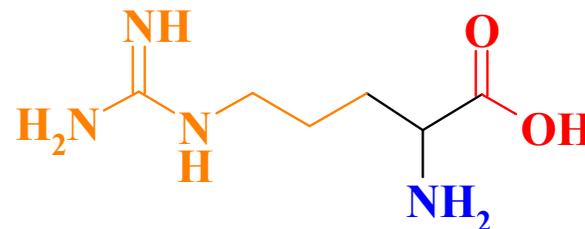


валинамид

Аминокислоты, в которых число аминогрупп превышает число карбоксильных групп, называют **основными** аминокислотами:

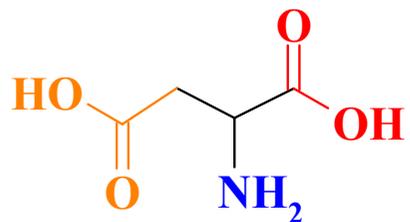


лизин (Lys)

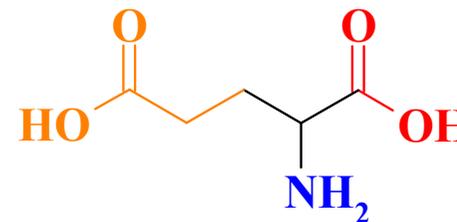


аргинин (Arg)

Если в аминокислотах имеется избыток кислотных групп, их называют **кислыми** аминокислотами:



аспарагиновая кислота (Asp)



глутаминовая кислота (Glu)

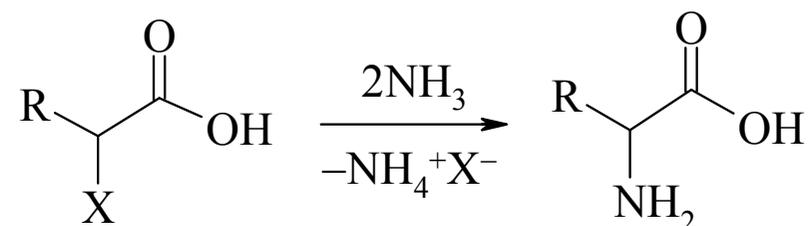
Все наиболее важные аминокислоты содержат  $\alpha$ -водородные атомы, это является показателем участия  $\alpha$ -кето- и  $\alpha$ -иминокислот в процессах биосинтеза и биорасщепления аминокислот:



# 3. Методы синтеза аминокислот

## 3.1. Аммонолиз $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот

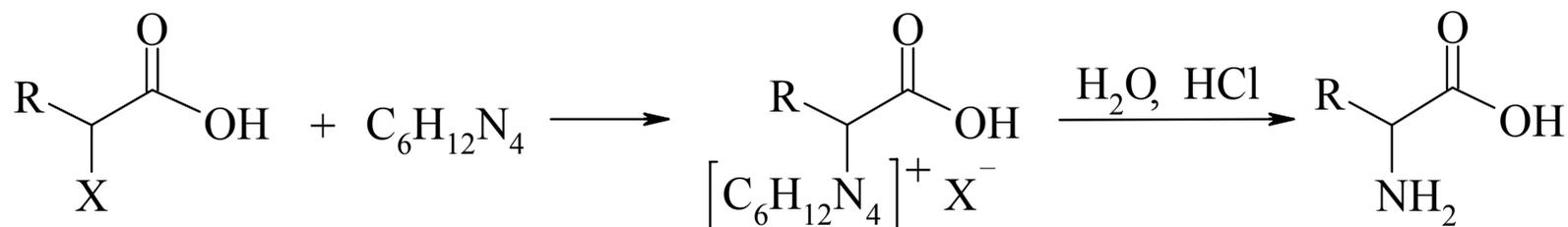
При взаимодействии  $\alpha$ -хлор- или  $\alpha$ -бромкарбоновых кислот с избытком водного, спиртового или жидкого аммиака, в результате нуклеофильного замещения образуются соответствующие  $\alpha$ -аминокислоты :



где X – Cl, Br

Метод применим для синтеза не только  $\alpha$ -аминокислот, но и аминокислот с любым отдалением аминогруппы от карбоксильной. Выходы аминокислот составляют 70–80 % при 10–12 кратном избытке аммиака и добавлении карбоната аммония.

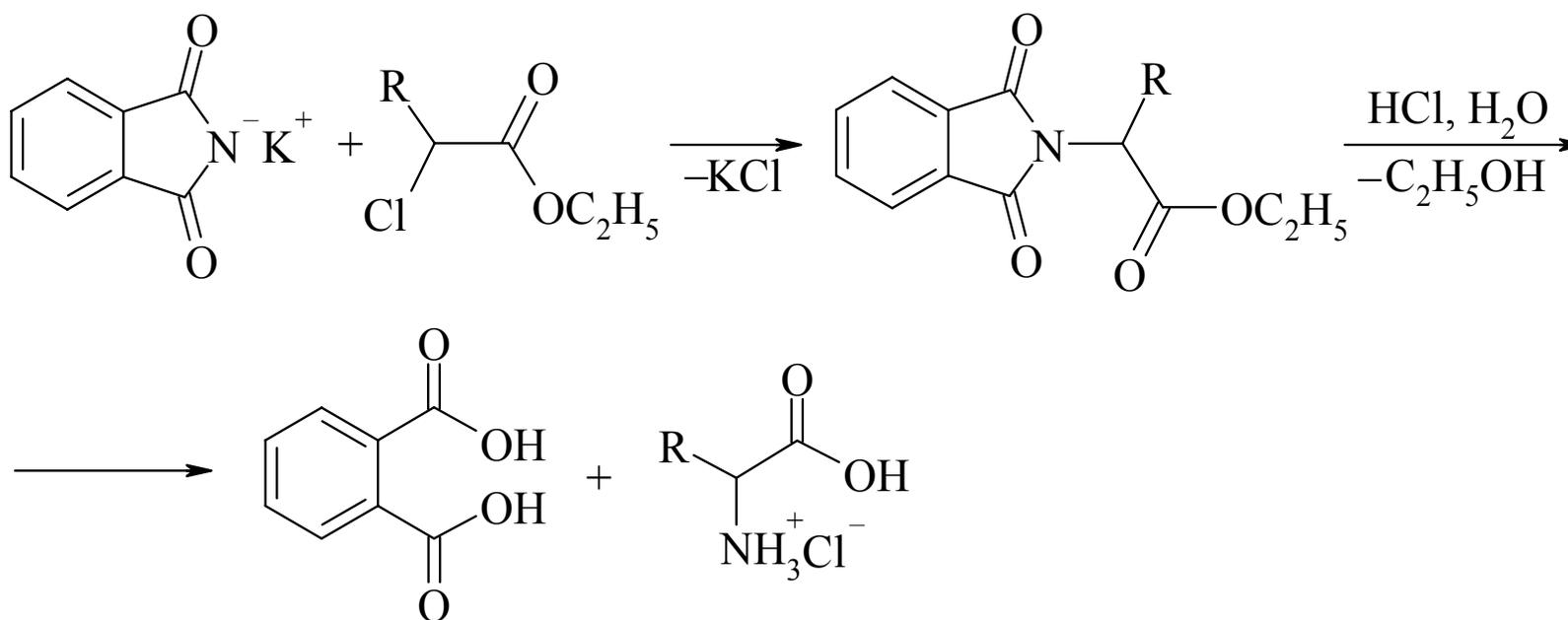
Хорошие результаты получены при замещении  $\alpha$ -галогенного атома на аминогруппу с помощью гексаметилентетрамина в кипящем диоксане или смеси диоксана с ксилолом.



Метод не требует больших затрат времени, экономичен и приводит к хорошим выходам соответствующей аминокислоты.

### 3.2. Синтез Габриэля (фталимидный метод)

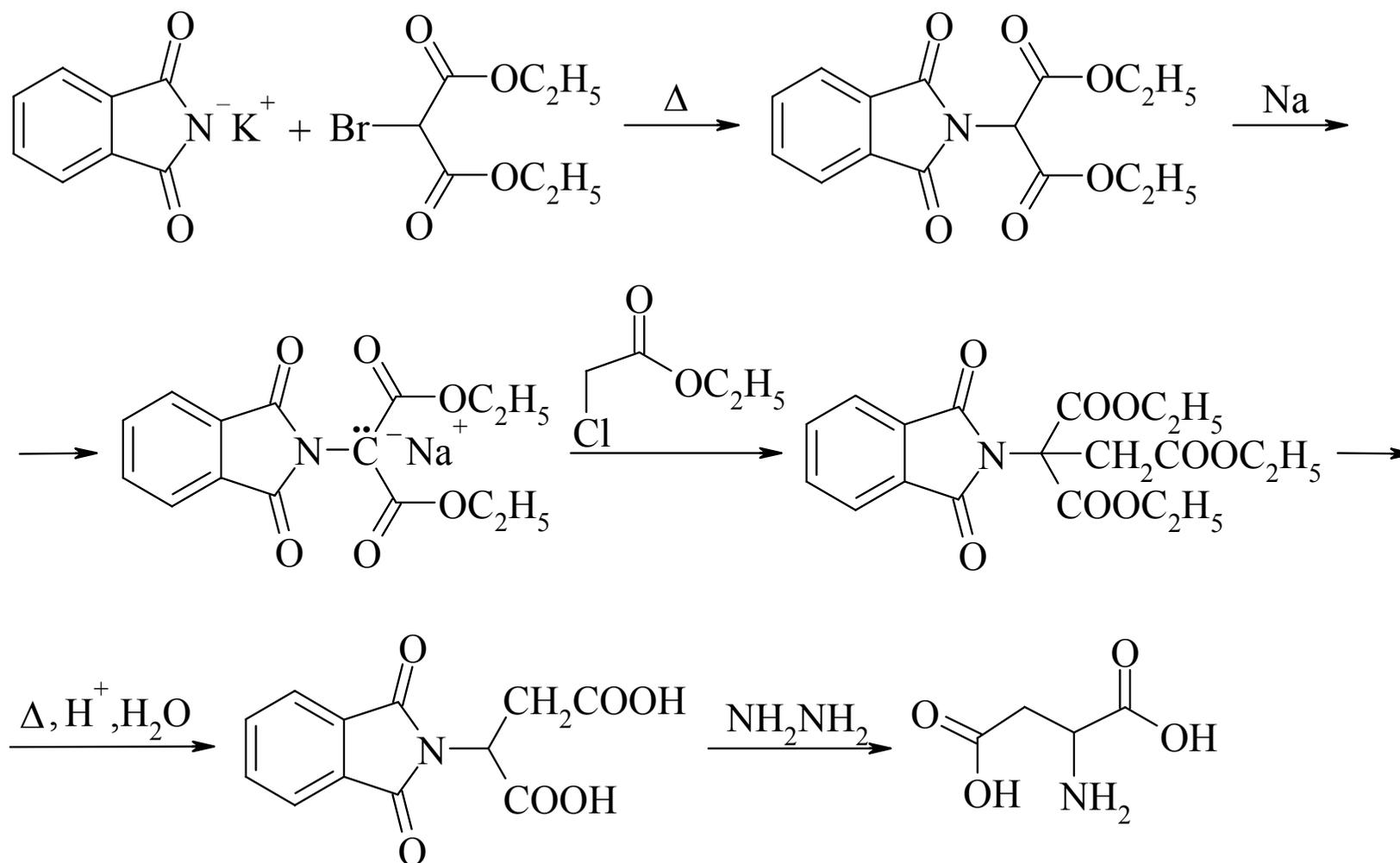
Фталимид калия, образующийся при действии спиртового раствора гидроксида калия на фталимид, при повышенных температурах реагирует с эфирами галогенкарбоновых кислот, образуя эфир фталиламинокислоты. Гидролизом продукта реакции 20% соляной кислотой получают аминокислоты.



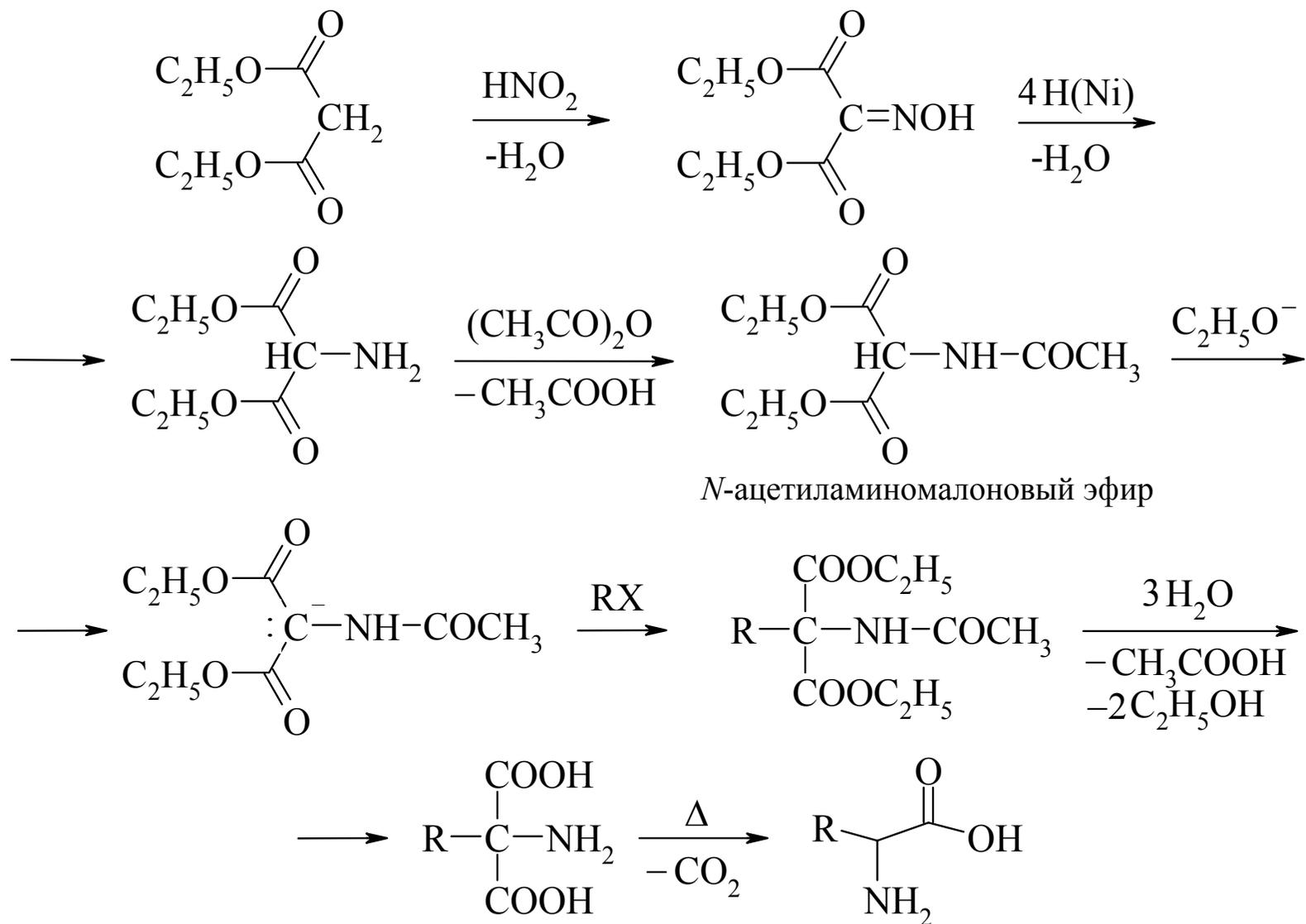
Поскольку фталимидный метод применим для введения аминогруппы не только в  $\alpha$ -, но и в  $\omega$ -положение, он широко используется для получения различных  $\alpha,\omega$ -диаминокислот.

### 3.3. Фталимидомалоновый метод

Этот метод был предложен Сёренсеном в 1903 г.



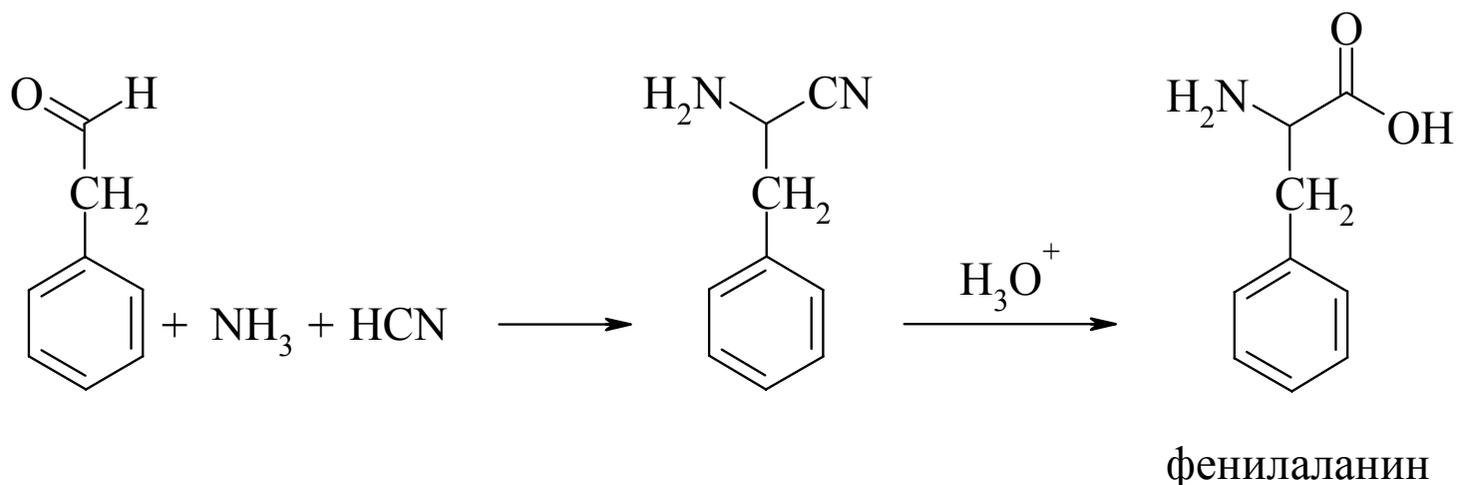
Этиловый эфир фталимидомалоновой кислоты с целью усовершенствования метода был со временем заменен рядом аналогичных реагентов, таких как *N*-бензоильное, *N*-ацетильное и *N*-формильное производные аминомалонового эфира:



Нитрозированием яланонового эфира и последующим восстановлением получают аминалоновый эфир, который затем ацилируют. Полученный N-ацилмалоновый эфир превращают в аминокислоту также как в методе, предложенном Сёренсенем.

### 3.4. Синтез Штреккера

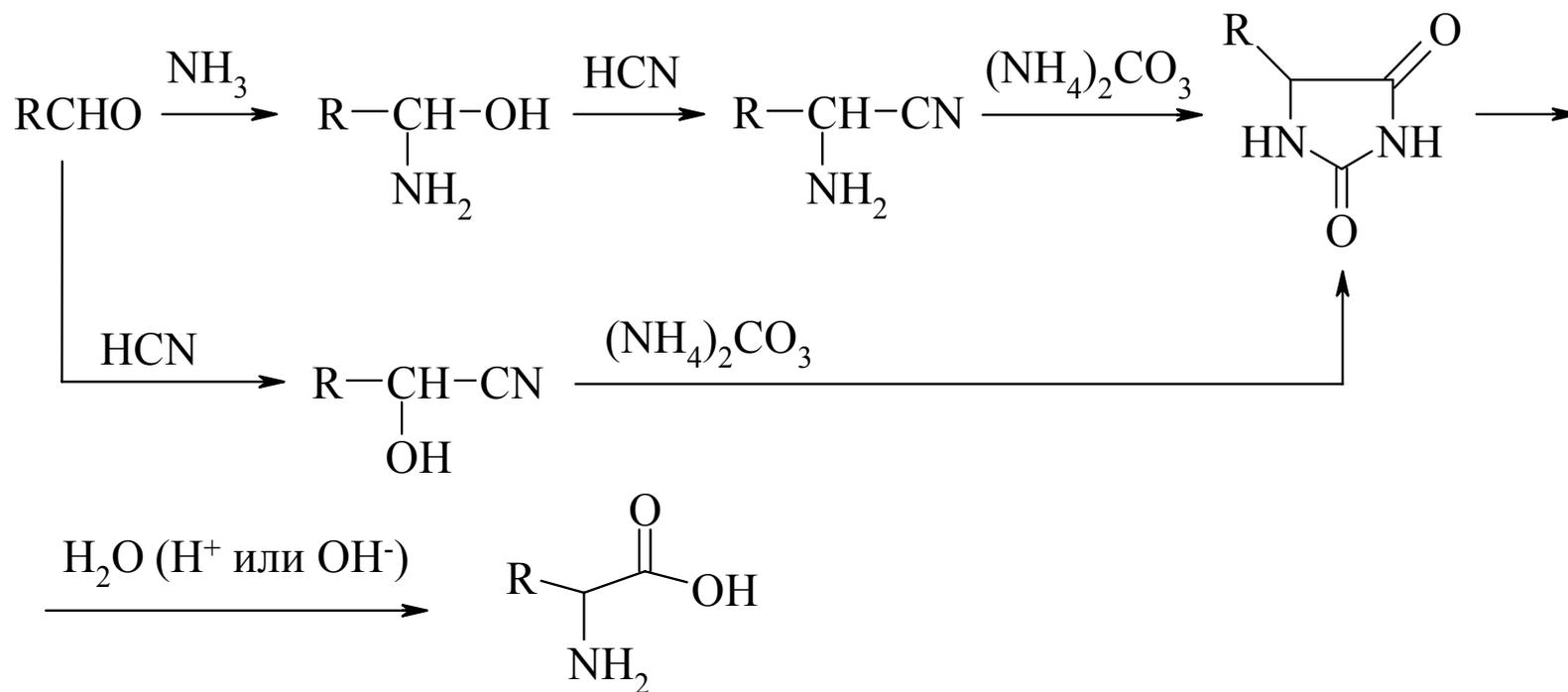
По этому методу из аммиака, альдегидов и синильной кислоты получают  $\alpha$ -аминонитрилы, гидролиз которых дает  $\alpha$ -аминокислоты.



Основными недостатками метода являются относительно низкие выходы  $\alpha$ -аминокислот и применение токсичного цианистого водорода.

На основе открытой Штреккером реакции было разработано несколько препаративных методов синтеза, дающих возможность превратить альдегид в соответствующую  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую на один атом углерода больше чем в исходном соединении.

Более экономичным в отношении затрат времени, труда и реактивов стал вариант метода Штреккера, предложенный Бюхерером.

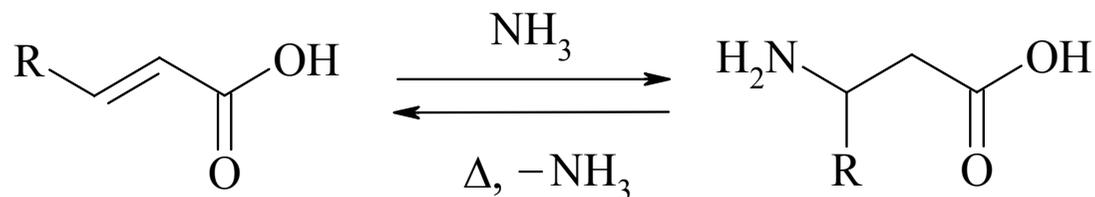


Бюхерер с сотрудниками показал, что 5-замещенные гидантоины легко образуются с хорошим выходом при нагревании  $\alpha$ -аминитрилов или циангидринов с карбонатом аммония. Поскольку гидантоиновый цикл, как правило, устойчив к действию кислот, для превращения 5-алкилгидантоина в  $\alpha$ -аминокислоту предпочитают применять щелочной гидролиз.

Этот вариант метода Штреккера стал одним из главных синтетических способов, используемых до настоящего времени в промышленности для производства  $\alpha$ -аминокислот.

### 3.5. Синтез из $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот

Присоединением аммиака к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбоновым кислотам получают  $\beta$ -аминокислоты.

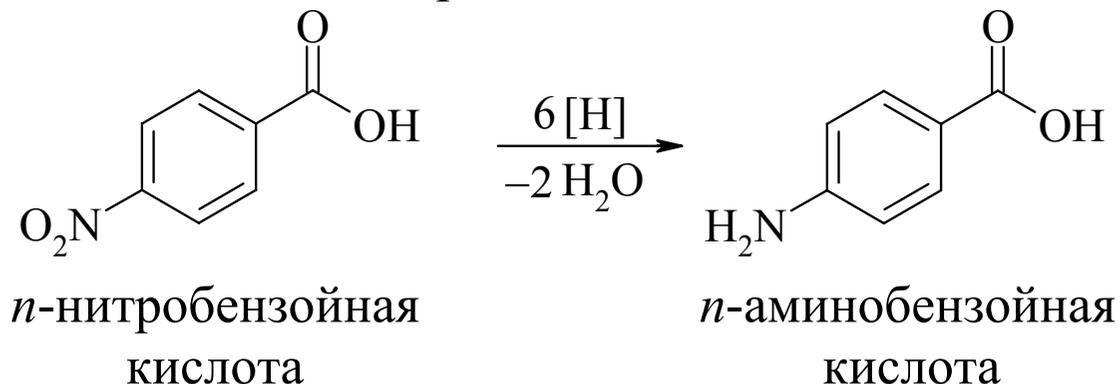


$\beta$ -аминокислота

При нагревании  $\beta$ -аминокислоты снова распадаются на исходные  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные карбоновые кислоты и аммиак.

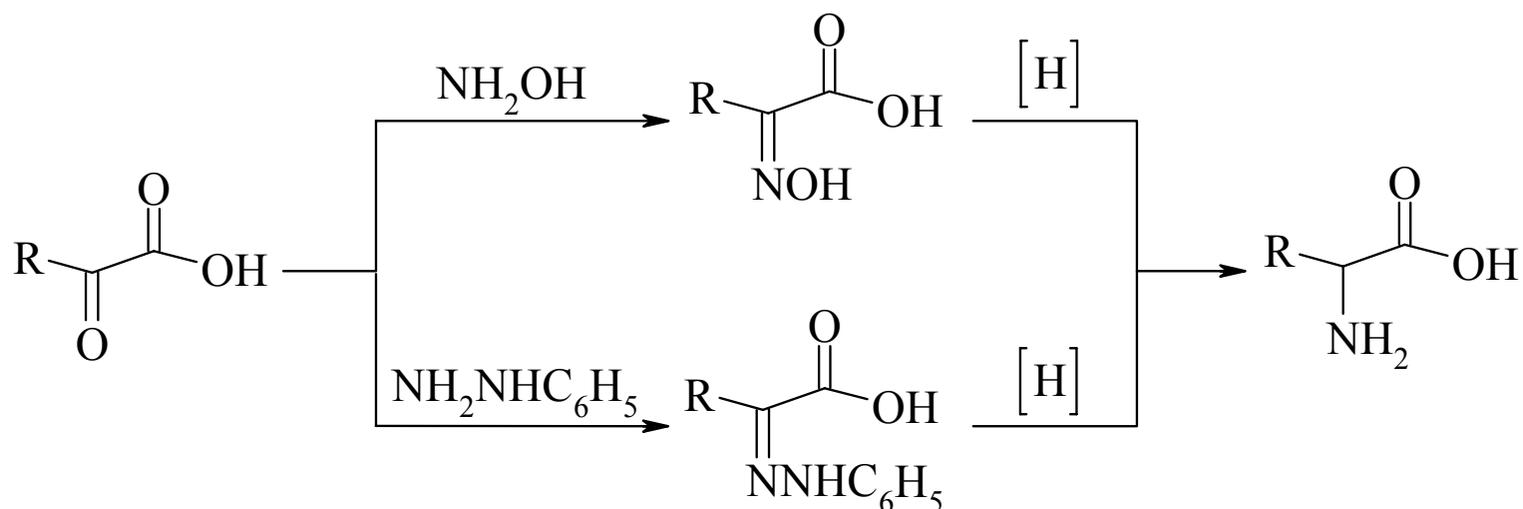
### 3.6. Восстановление ароматических нитрокарбоновых кислот

Нитросоединения могут быть восстановлены до первичных аминов под действием сильных восстановителей в кислой среде.

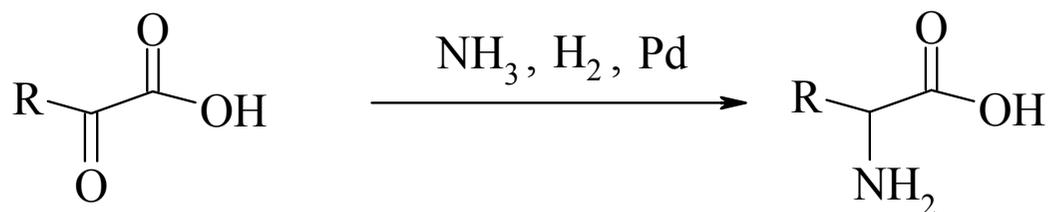


### 3.7. Восстановительное аминирование

Метод основан на каталитическом или химическом восстановлении  $\alpha$ -оксиминопроизводных или фенилгидразонов до соответствующих  $\alpha$ -аминокислот.



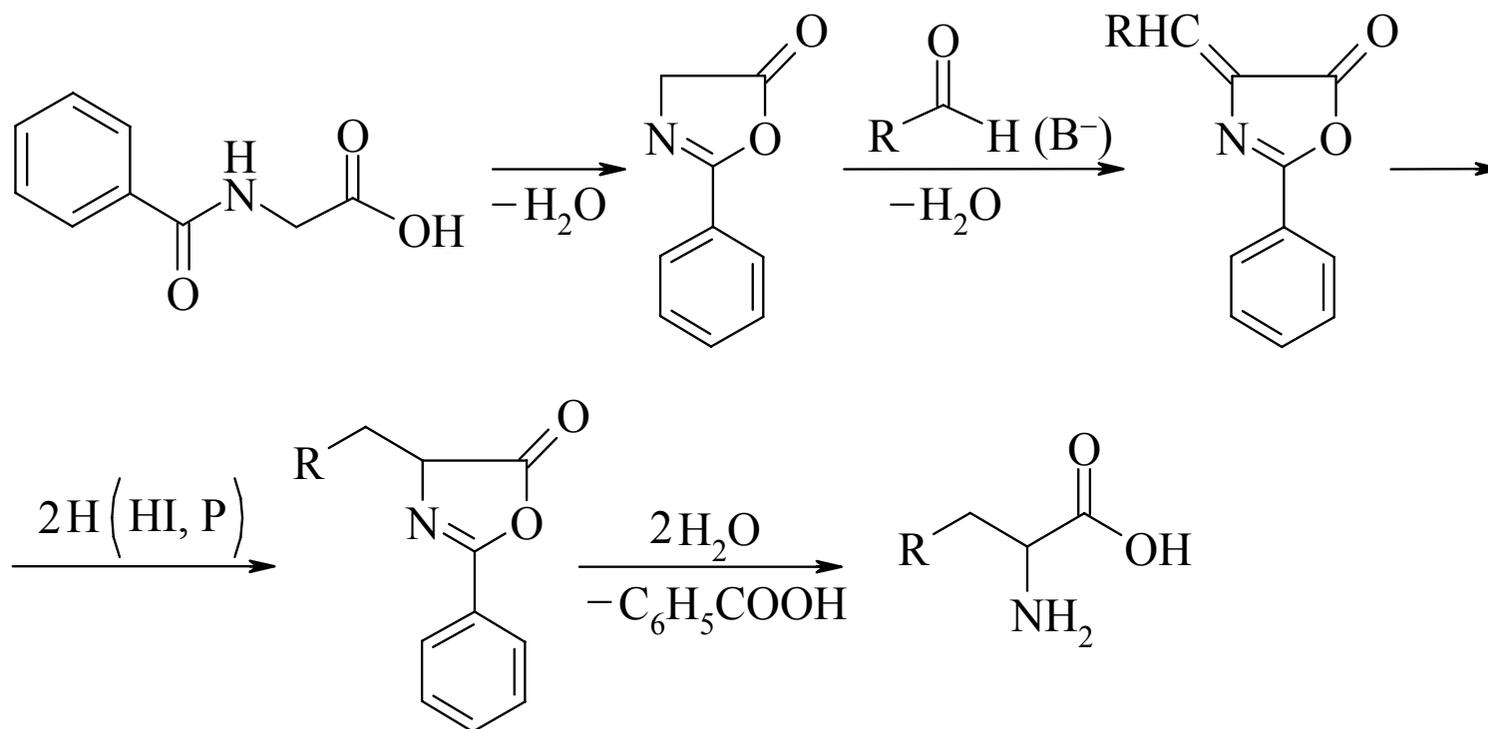
Модификацией данного метода является каталитическое гидрирование  $\alpha$ -кетокислоты в присутствии аммиака.



Реакция была предложена Кнопом и Эстерлином. Метод может быть использован для синтеза  $^{15}\text{N}$ -меченых аминокислот из легкодоступного  $^{15}\text{N}$ -меченого аммиака.

### 3.8. Синтез Эрленмейера

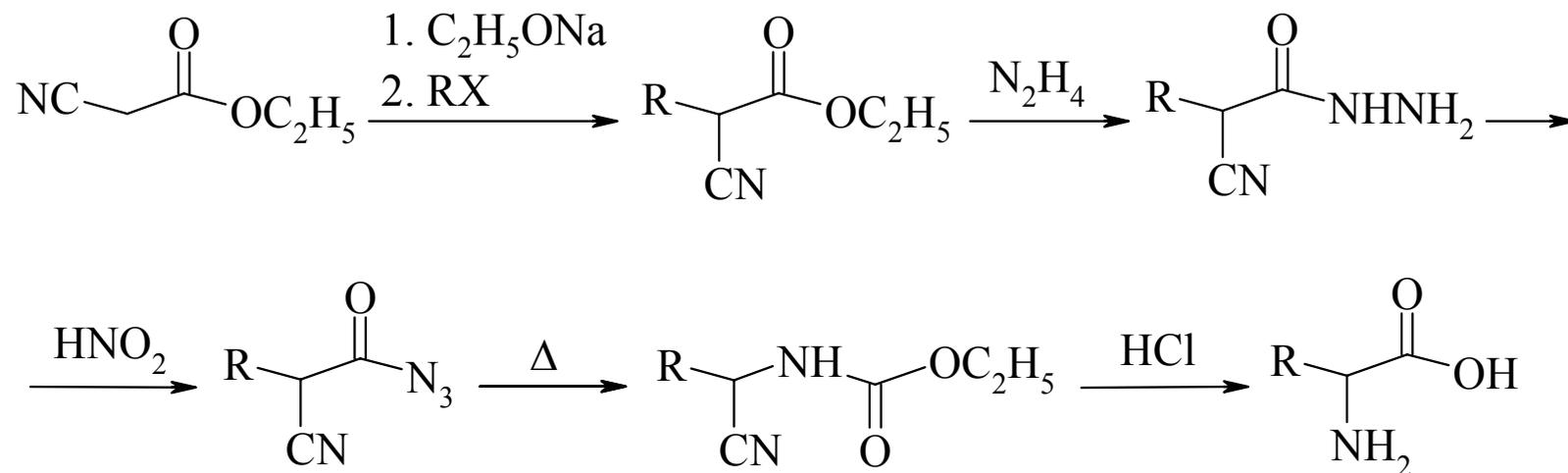
В конденсацию с альдегидами может быть введена гиппуровая кислота (бензоилглицин) или ее азлактон. Восстановление и гидролиз продуктов реакции ведет к  $\alpha$ -аминокислотам:



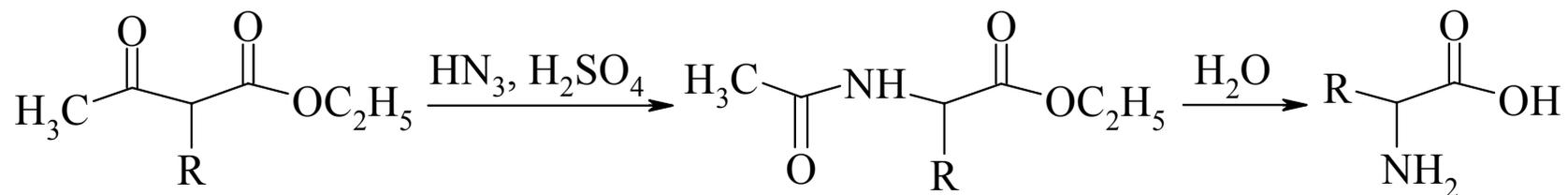
Метод используется главным образом для синтеза ароматических аминокислот таких как фенилаланин, тирозин, триптофан.

### 3.9. Аминирование методом молекулярной перегруппировки

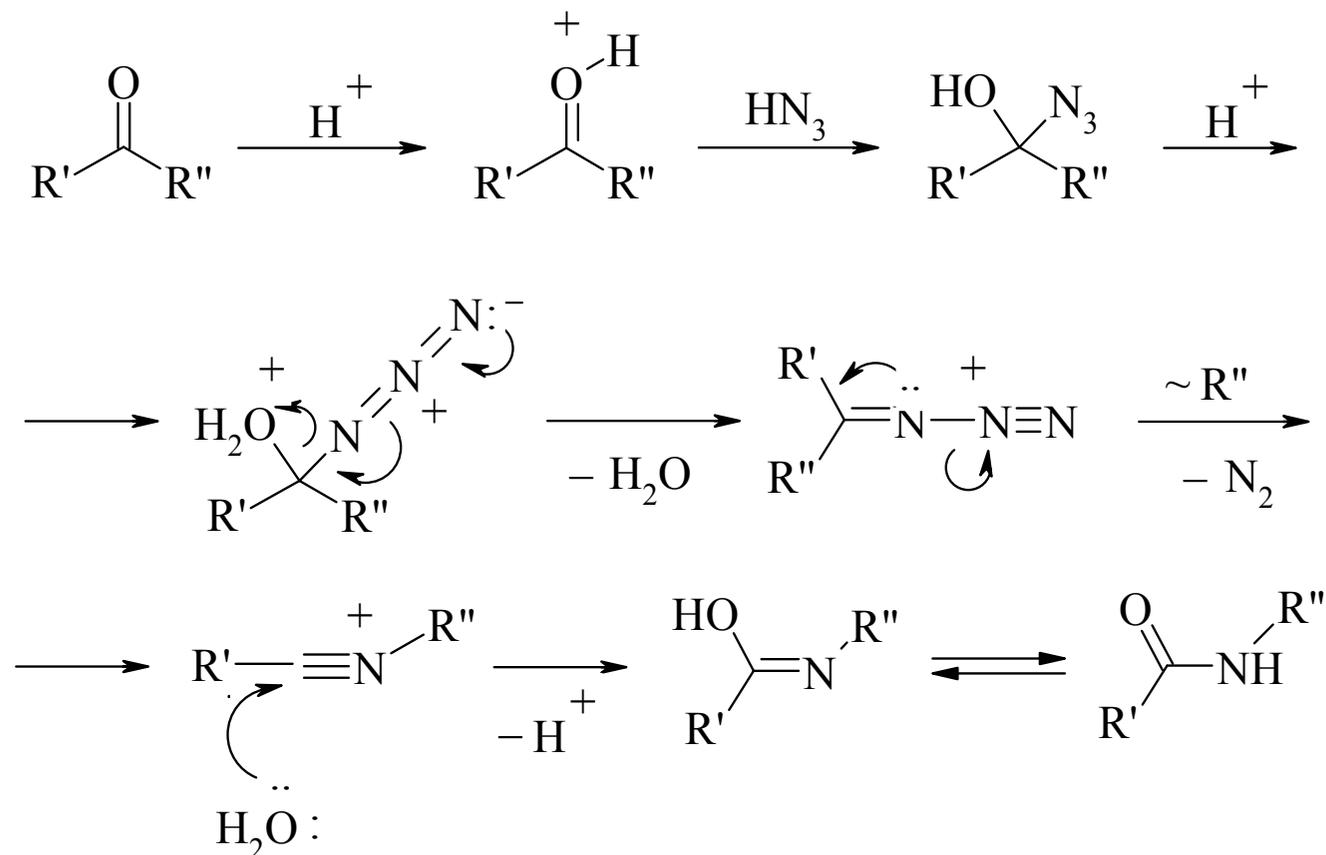
Согласно этому методу, циануксусный эфир алкилируется, затем под действием гидразина в этаноле превращается в соответствующий гидразид. Взаимодействием гидразида с азотистой кислотой получают азид, который при нагревании перегруппировывается по Курциусу в соответствующий уретан. При последующем кислотном гидролизе уретана получают соответствующую аминокислоту.



В качестве другого метода синтеза аминокислот может быть использована **перегруппировка Шмидта** для превращения алкилированного ацетоуксусного эфира в этиловый эфир соответствующей *N*-ацетиламино кислоты, после гидролиза которого образуется аминокислота.



Механизм реакции Шмидта можно представить следующим образом:



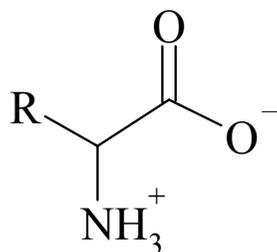
Реакция Шмидта может быть применена также и для синтеза диаминокислот из моноаминодикарбоновых кислот.

# 4. Реакционная способность аминокислот

Аминокислоты, как бифункциональные органические соединения, вступают во все химические реакции карбоновых кислот и аминов, кроме этого, они обладают и специфическими свойствами, обусловленными взаимным влиянием функциональных групп в одной молекуле.

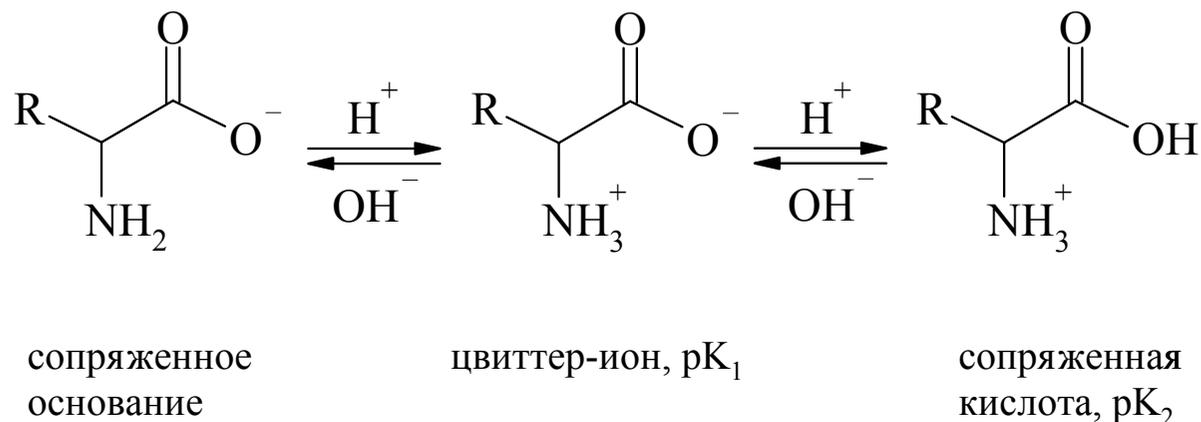
## 4.1. Кислотно-основные свойства аминокислот

Аминокислоты – нелетучие кристаллические вещества с высокими температурами плавления, хорошо растворимы в воде, нерастворимы в неполярных растворителях, константы кислотности и основности очень малы. Описанные свойства соответствуют структуре биполярного иона (цвиттер-иона), что в общем виде можно изобразить:



т. е. это внутренняя соль, а соответствующие константы кислотности и основности – это, по существу, кислотность иона аммония и основность карбоксилат-аниона.

В водном растворе существует равновесие между тремя формами аминокислот – цвиттер-ионом, сопряженной кислотой и сопряженным основанием:



В зависимости от pH среды превалирует та или иная форма в растворе. При низких значениях pH преобладает сопряженная кислота, при высоких – сопряженное основание. Если поместить аминокислоту в среду, обладающую проводимостью, и опустить туда пару электродов, то в кислых растворах аминокислота будет мигрировать к катоду, а в щелочных – к аноду. При некоторых значениях pH, характерных для данных аминокислот, кислота не будет передвигаться ни к катоду, ни к аноду, т.к. каждая молекула находится в виде цвиттер-иона. Это значение pH называется **изоэлектрической точкой** (pI) данной аминокислоты. Зная значения  $pK_2$  сопряженной кислоты (обычно в пределах от 1 до 3) и значения  $pK_1$

биполярного иона (значение находится в области 9–10), изоэлектрическую точку можно определить из соотношения:

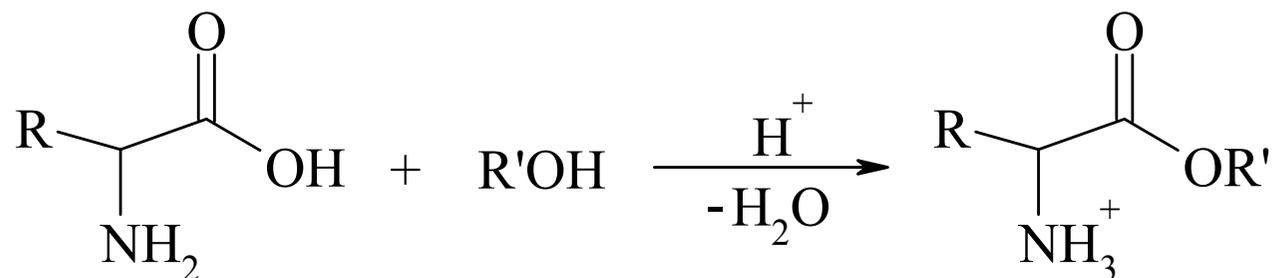
$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2}$$

Белки, как и аминокислоты, являются амфолитами и мигрируют в электрическом поле со скоростью, зависящей от их суммарного заряда и массы. При определенном для каждого белка значении pH его молекулы оказываются электронейтральными. Это значение pH называют *изоэлектрической точкой* (pI) белка. Изоэлектрическая точка белка зависит от числа и природы заряженных групп в молекуле. Белковая молекула заряжена положительно, если pH среды ниже pI, и отрицательно, если pH среды выше pI.

Растворимость аминокислот и белков в изоэлектрической точке минимальна.

## 4.2. Этерификация аминокислот

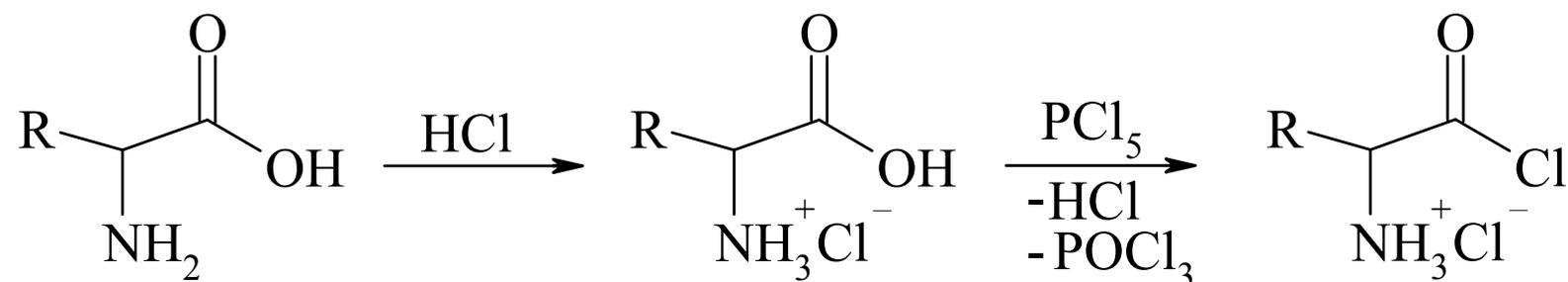
В присутствии неорганических кислот, например при насыщении сухим HCl спиртового раствора аминокислоты, из  $\alpha$ -аминокислот и спиртов образуются сложные эфиры.



Другим методом получения сложных эфиров аминокислот, является добавление к спиртовому раствору аминокислоты хлористого тионила ( $\text{SOCl}_2$ ), при этом сначала образуется хлорангидрид аминокислоты, который затем реагирует со спиртом.

### 4.3. Образование $\alpha$ -аминоацилгалогенидов аминокислот

После протонирования аминогруппы  $\alpha$ -аминокислоты реагируют с пентахлоридом фосфора, образуя  $\alpha$ -аминоацилхлориды.

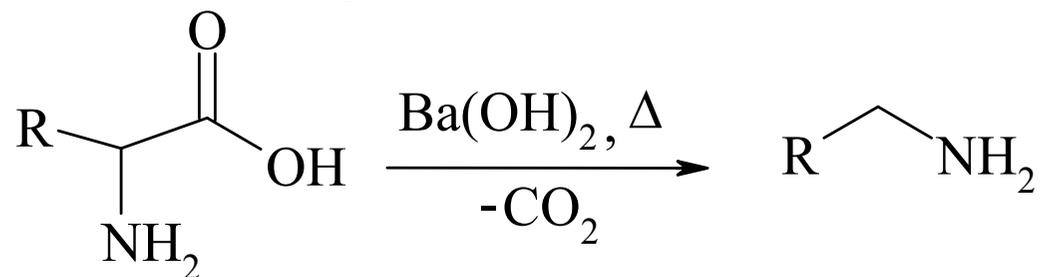


Вместо пентахлорида фосфора, для получения  $\alpha$ -аминоацилхлоридов может быть использован тионилхлорид ( $\text{SOCl}_2$ ).

В большинстве случаев получение галогенангидридов аминокислот сопряжено с многочисленными трудностями, связанными с защитой аминогруппы и ее последующим деблокированием.

## 4.4. Декарбоксилирование аминокислот

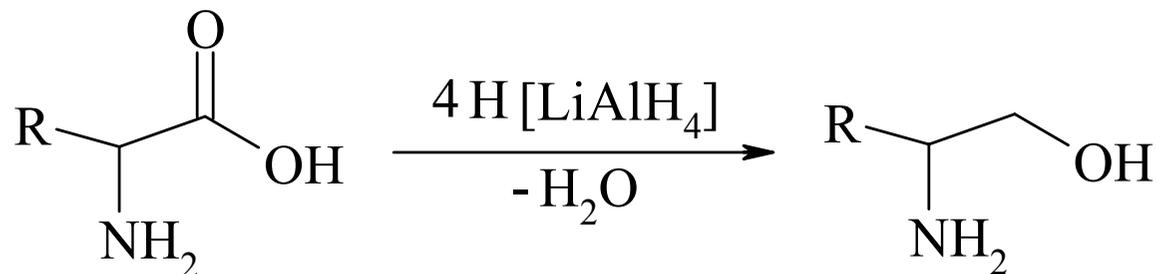
При нагревании с натронной известью или гидроокисью бария до температур более 200 °С α-аминокислоты подвергаются декарбоксилированию до первичных аминов.



Под действием ферментов – декарбоксилаз, можно осуществить декарбоксилирование в мягких условиях.

## 4.5. Восстановление аминокислот

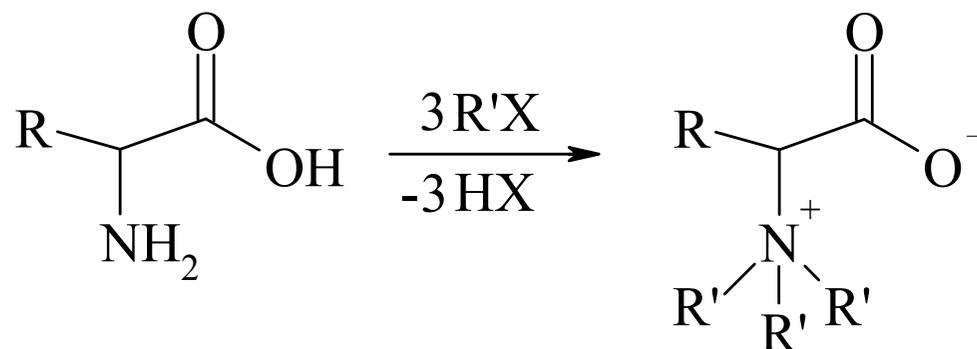
При взаимодействии с алюмогидридом лития возможно восстановление с образованием аминоспиртов.



Синтез 1,2-аминоспиртов ведут в атмосфере азота в полярном растворителе (например тетрагидрофуран).

## 4.6. Алкилирование аминокислот

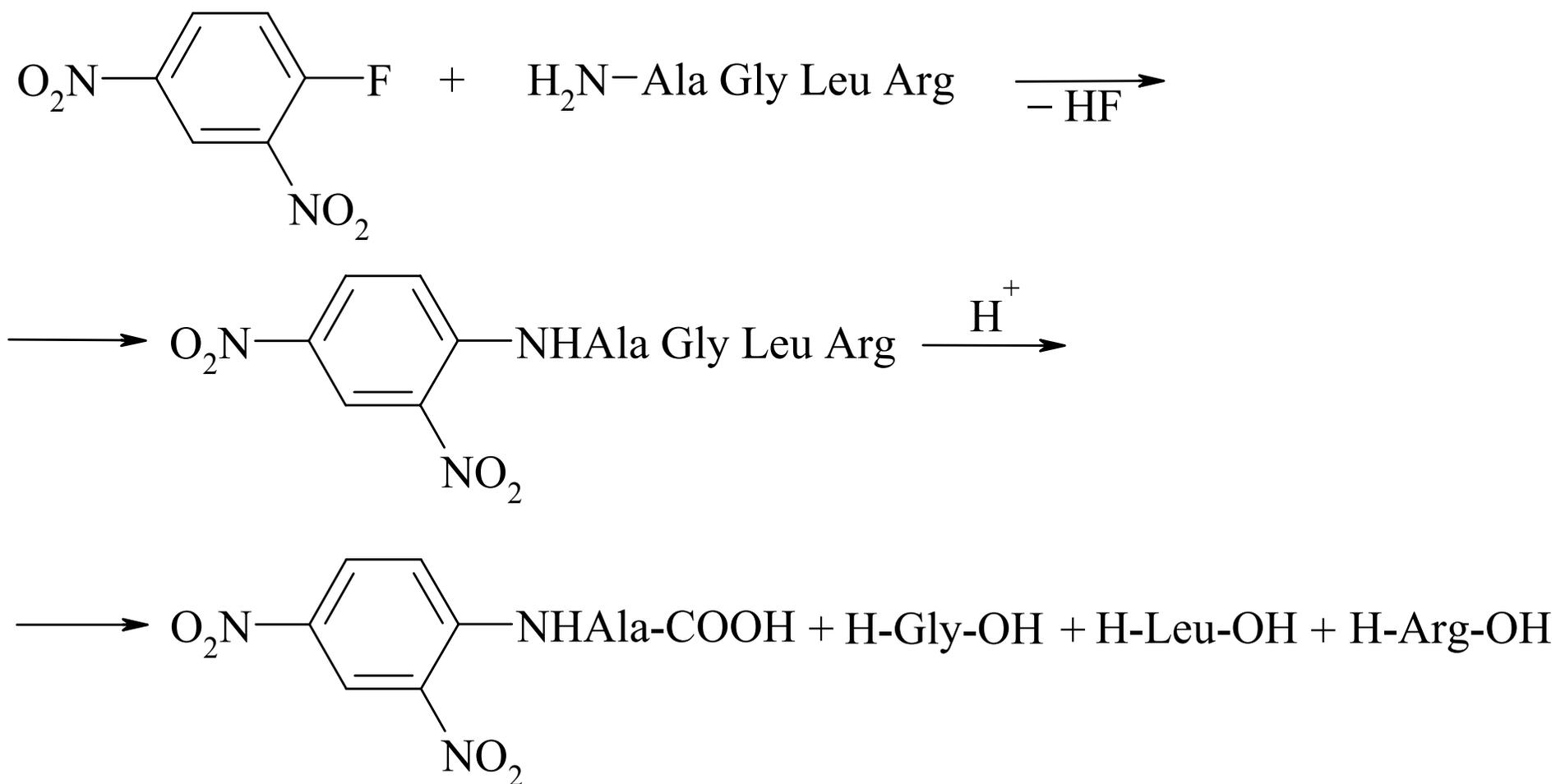
$\alpha$ -Аминокислоты подобно аминам могут алкилироваться под действием избытка алкилгалогенидов, диалкилсульфатов и диазоалканов. Образующиеся через стадии *N*-моно- и *N,N*-диалкильных соединений триалкильные производные обладают строением биполярных ионов.



При нагревании глицина с иодистым метилом таким образом получают *бетаин*, название которого происходит от латинского названия свеклы – *Beta vulgaris* – из сока которой он был впервые выделен. Отсюда бетаинами часто называют весь класс внутренних солей. Бетаины найдены в очень большом числе растений: в пшенице, ячмене, листьях табака, семенах подсолнечника.

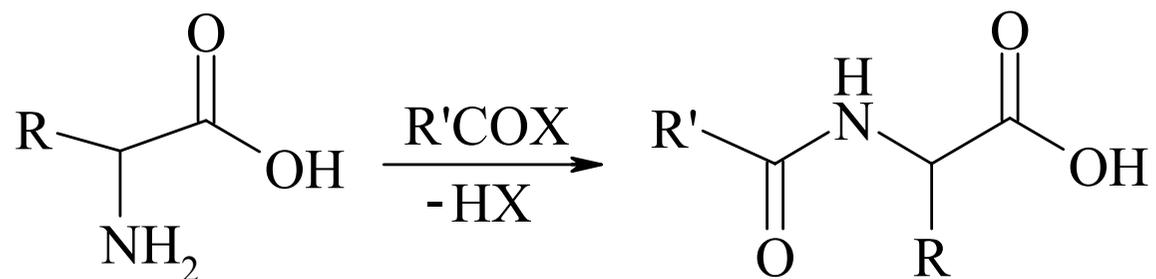
## 4.7. Арилирование аминокислот

Аминокислоты взаимодействуют с 2,4-динитрофторбензолом образуя *N*-замещенный динитроанилин, что используется для определения аминокислотной последовательности в методе Сенджера. Реакция протекает по механизму нуклеофильного ароматического замещения.



## 4.8. Ацилирование аминокислот

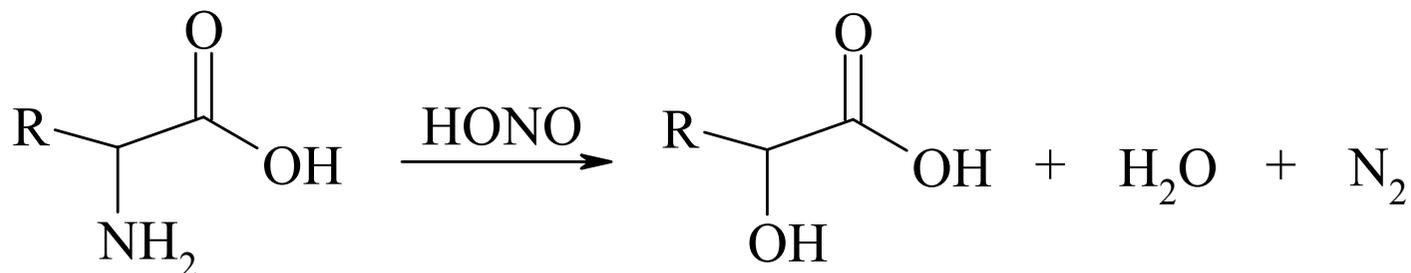
Ангидриды и галогенангидриды карбоновых кислот легко ацилируют аминокислоты уже при комнатной температуре, превращая их в *N*-ациламинокарбоновые кислоты.



Получение *N*-ацильных производных используют в химии аминокислот, в основном, как метод защиты аминогруппы.

## 4.9. Взаимодействие с азотистой кислотой

$\alpha$ -Аминокислоты превращаются в  $\alpha$ -гидроксикарбоновые кислоты.

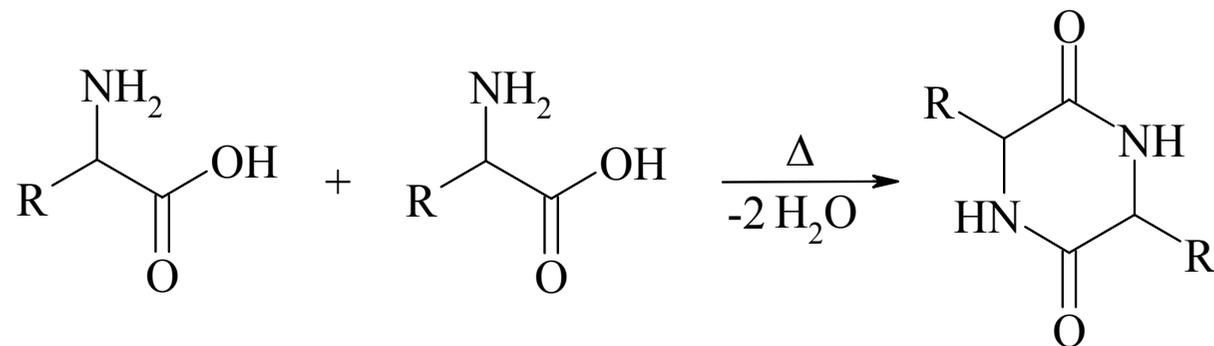


Измерение количества выделяющегося при этом азота используют для количественного определения аминокислот.

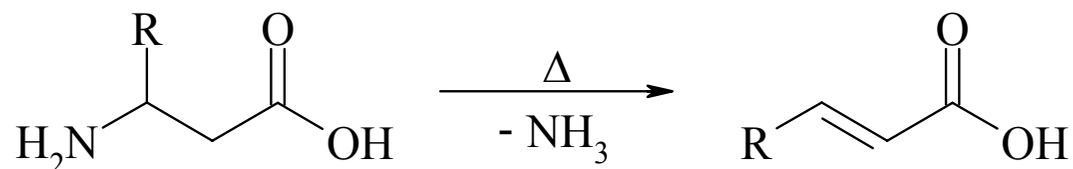
Эфиры  $\alpha$ -аминокислот при обработке азотистой кислотой в двухфазной системе  $\text{H}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$  при пониженной температуре ( $-5^\circ\text{C}$ ) переходят в диазоэфиры.

## 4.10. Отношение $\alpha$ -, $\beta$ - и $\gamma$ -аминокислот к нагреванию

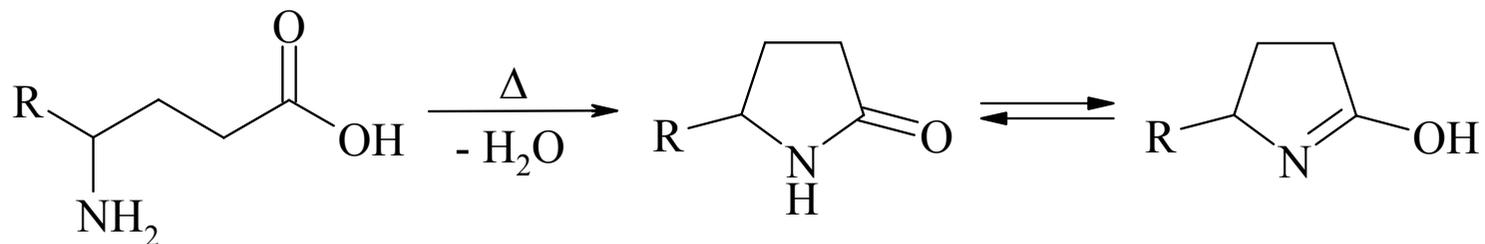
а)  $\alpha$ -Аминокислоты при нагревании могут превращаться в циклические амиды, называемые дикетопиперазинами.



б)  $\beta$ -Аминокислоты при нагревании переходят в  $\alpha,\beta$ -непредельные кислоты.



в)  $\gamma$ -Аминокислоты легко, с отщеплением воды, превращаются во внутренние циклические амиды называемые лактамами.



лакта́м-лакти́мная таутоме́рия

Амид-иминольную таутомерию лактамов называют **лакта́м-лакти́мной таутомерией**. Равновесие в большинстве случаев смещено в сторону лактамной формы.