

Азотсодержащие органические соединения — от школьной химии к химии живого

Ю. В. Седнев, преподаватель химии для иностранных учащихся подготовительного отделения
Белорусского государственного педагогического университета имени Максима Танка,
Н. А. Ильина, доцент кафедры органической химии Белорусского государственного университета

Окончание. Начало в № 5 за 2016 г.

Окислительно-восстановительные свойства N-гетероциклов

Рассмотрим на примере пиридина. Известно, что наличие в органической молекуле электроноакцепторных групп обуславливает способность притягивать к себе электроны. Именно поэтому пиридин устойчив к окислению и, наоборот, способен к восстановлению. Пиридин в составе никотинамидадениндинуклеотида или никотинамидадениндинуклеотидфосфата (рис. 36) присутствует в активных центрах ферментов алкогольдегидрогеназ.

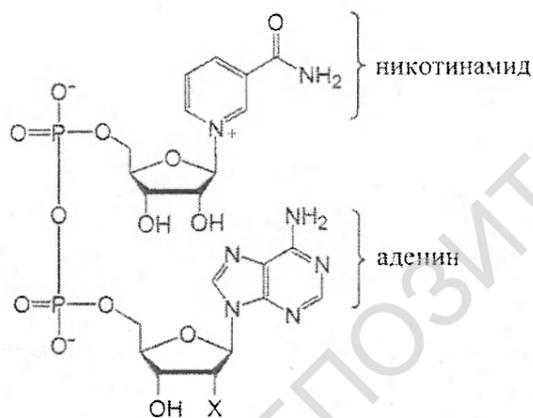


Рисунок 36 — X=OH: Никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺)

Сродство к электронам в нём усилено тем, что атом азота пиридинового кольца положительно заряжен (алкилирован остатком рибозы). Присоединяя гидрид-ион, он восстанавливается до производного дигидропиридина; источник гидрид-иона — спирт — при этом окисляется до карбонильного соединения. Спирт теряет гидрид-ион и протон, т. е. два атома водорода (дегидрируется) (см. рис. 37а-б). Типичными примерами биохимических реакций с участием НАД⁺ (англ. NAD⁺) служат реакции окисления этанола в ацетальдегид, ретинола (витамина А) в ретиналь.

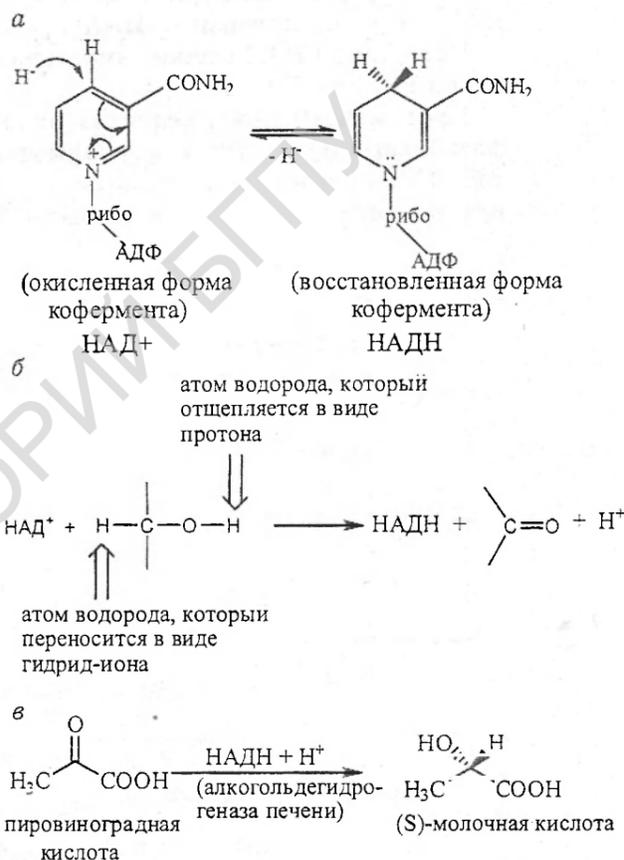


Рисунок 37 — а — окислительно-восстановительные взаимопревращения никотинамидадениндинуклеотида; б — дегидрирование (окисление) спирта при участии НАД⁺; в — стереоспецифическое восстановление пировиноградной кислоты НАДН

Реакции с участием НАД⁺ обратимы. Примером реакции восстановления с помощью НАДН (восстановленной формой кофермента) может служить восстановление пировиноградной кислоты (рис. 37в). Это — пример стереоспецифичной ферментативной реакции, так как образуется только один из двух возможных энантиомеров молочной кислоты. Все

ферментативные реакции стереоспецифичны. Функциональная амидная группа никотинамида (см. рис. 36) выполняет две функции: во-первых, она как электроноакцепторная группировка облегчает присоединение гидрид-аниона, во-вторых, она как полярная группа связывается с белком-ферментом через ион металла, тем самым обеспечивается определённая ориентация относительно молекулы-субстрата, который также координируется с ионом металла. На практике восстанавливающей формой кофермента часто служит НАДФН, а окисляющей — НАД⁺.

Источником НАД служит никотинамид (витамин РР, или В₃).

Коферментами оксиредуктаз являются и флавиновые нуклеотиды: флавинмононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД, или по англ. FAD). В этих коферментах за

окислительно-восстановительные процессы ответственен гетероциклический остаток флавина (название происходит от лат. *flavus* — жёлтый), связанный с сахароспиртом рибитом (в биохимической литературе рибитол) (рис. 38а).

С помощью флавиновых коферментов осуществляются процессы дегидрирования насыщенных фрагментов биомолекул до ненасыщенных. Связываясь с ферментом, ФАД образует флавопротеин, который принимает два атома водорода на флавиновый остаток (восстанавливается). Это происходит путём присоединения протона из среды и гидрид-иона из субстрата. Процесс обратим (рис. 38б). Примером реакции дегидрирования при участии ФАД может служить начало катаболического процесса деградации (β-окисления) жирных кислот (рис. 38г). Источником ФАД является рибофлавин (витамин В₂).

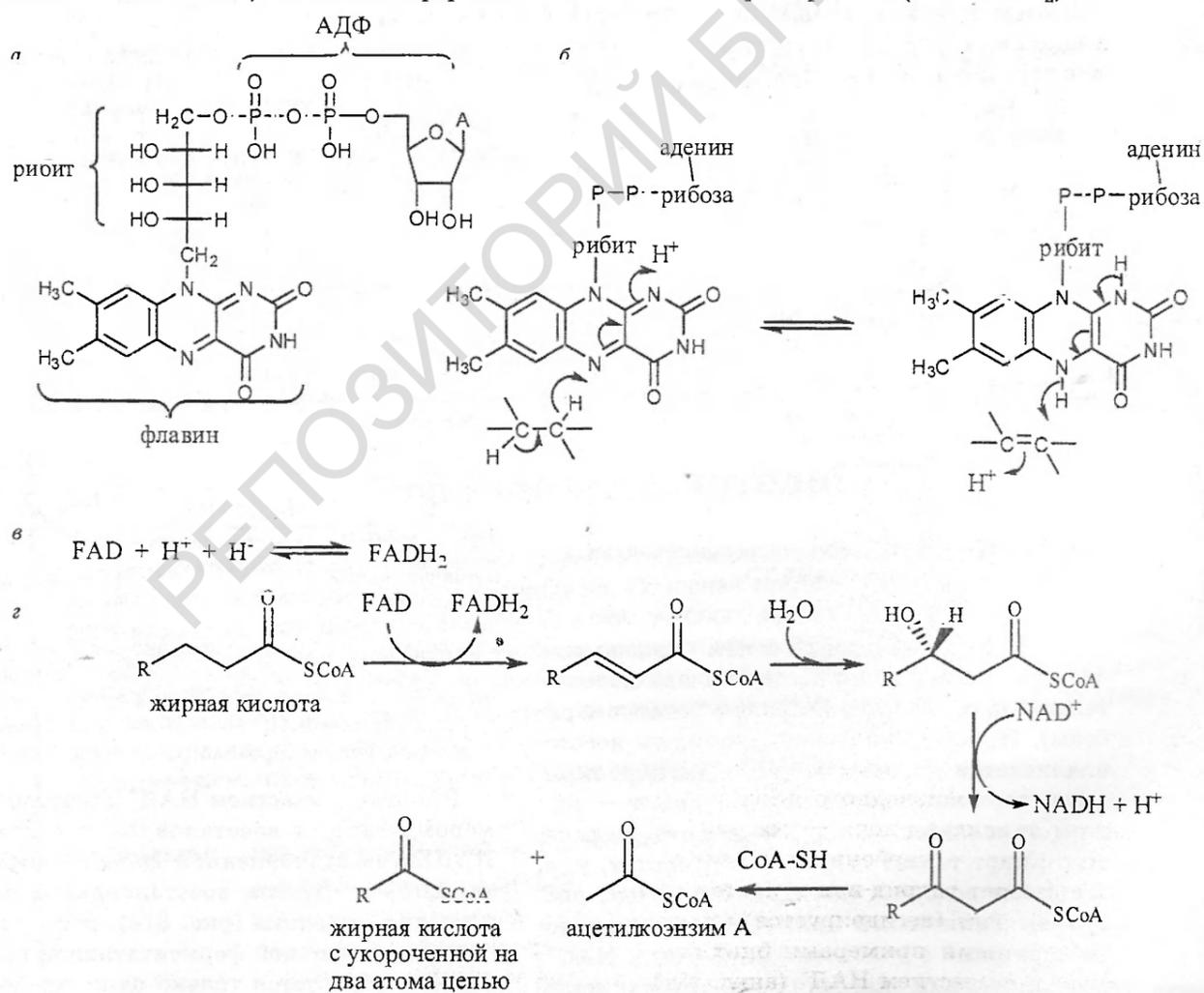


Рисунок 38 — а — ФАД; б, в — реакция гидрирования-дегидрирования с участием ФАД; г — β-окисление жирных кислот

После того как ФАД выполнит свою окислительную функцию, FADH_2 реагирует с молекулярным кислородом с образованием флавинового гидропероксида, который разлагается до ФАД и гидропероксид-аниона (одна из активных форм кислорода) (рис. 39). Флавиновый гидропероксид сам является важным окислителем, пока он не потерял гидропероксид-анион. Эта функция реализуется в флавиновых монооксигеназах. Окисление при

участии ФАД происходит за счёт переноса электрофильного кислорода с гидропероксид-группы на двойную связь субстрата (сравните с химической реакцией эпексидирования двойных связей Прилежаева). Пример — окисление тритерпена сквалена до скваленоксида в биосинтезе холестерина (рис. 40).

Функции Ред-Окс коферментов могут выполнять и более сопряжённые тетрапиррольные системы (гемы, витамин B_{12}).

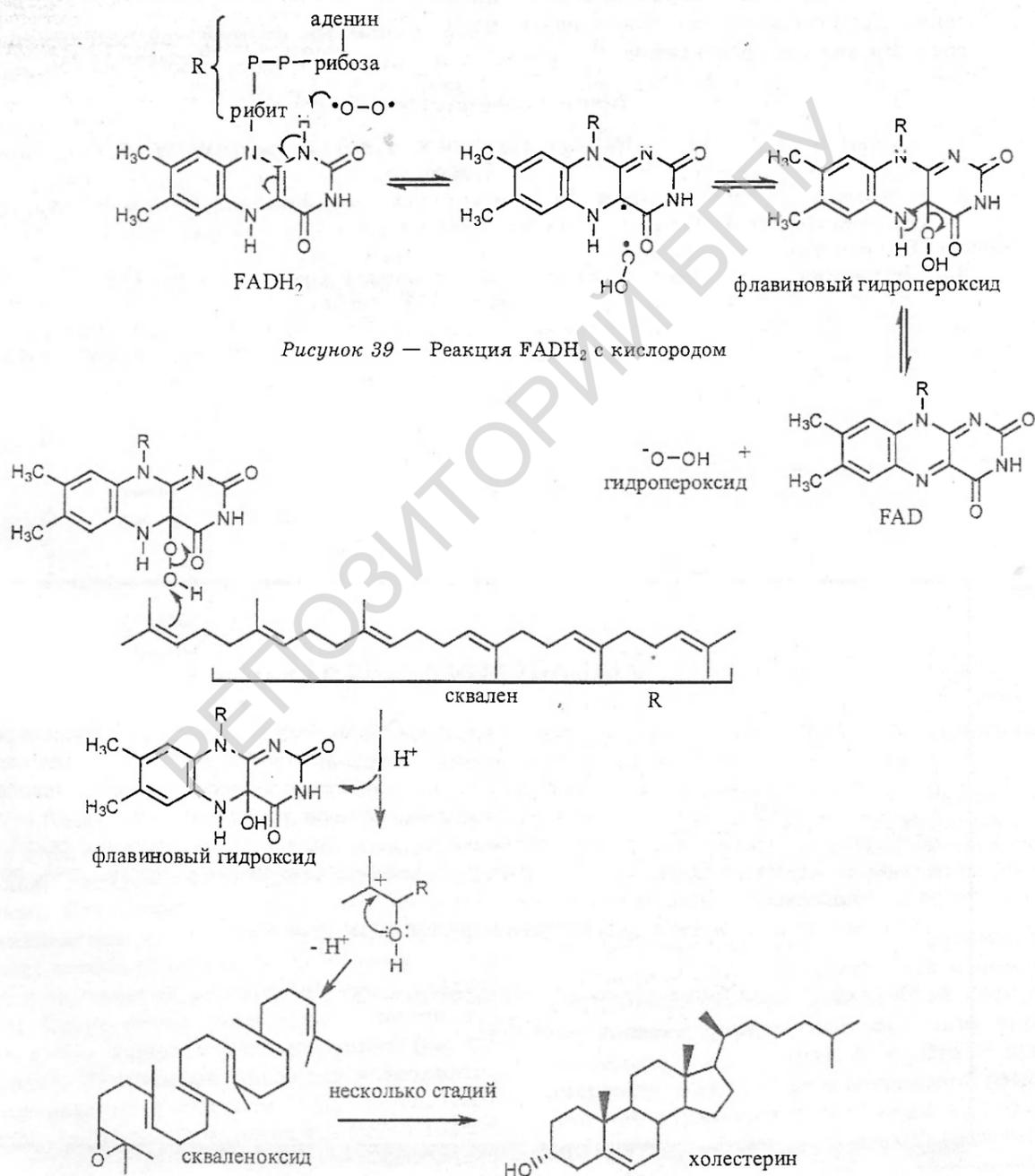


Рисунок 40 — Окисление сквалена до скваленоксида

Реакции переаминирования не единственный тип превращений с участием пиридоксала. Как видно на рис. 41, при протонировании имида ослабляется не только связь C—H, но и связь C—COOH, тем самым становится возможным декарбоксилирование аминокислот, приводящее к так называемым биогенным аминам.

Важное значение имеют также реакции окислительного декарбоксилирования α -кетокислот. В качестве примера рассмотрим превращение пировиноградной кислоты (продукта гликолиза) в ацетилкоэнзим А (рис. 43). Для этого превращения требуется участие двух коферментов: тиаминпирофосфата и липоевой кислоты. Пятичленный тиазолиевый гетероцикл тиаминпирофосфата благодаря наличию иминиевого катиона и анион-стабилизирующего атома серы содержит кислый протон в положении 2 тиазолиевого гетероцикла, отщепление которого приводит к тиаминпирофосфат-аниону (TPP⁻).

Последний присоединяется к карбонильной группе пирувата (аниона пировиноградной кислоты). Наличие электроакцепторной группы C=N⁺ в иминий-катионе ослабляет связь C—C и вызывает декарбоксилирование. В образующемся енаmine атом азота, наоборот, проявляет электронодонорные свойства, инициируя нуклеофильное раскрытие связи S—S в липоевой кислоте. Таким образом, тиаминпирофосфат инициирует перенос ацетильной группы из пировиноградной кислоты на атом серы липоевой кислоты. Далее эта ацетильная группа переносится на коэнзим А (коэнзим А обозначается как CoA-SH, или в английской литературе как CoA-SH⁹, чтобы подчеркнуть то, что связывание с карбоксильной группой этого коэнзима происходит при участии тиольной группы), этот процесс можно представить как реакцию нуклеофильного замещения. Источником тиаминпирофосфата служит тиамин (витамин B₁).

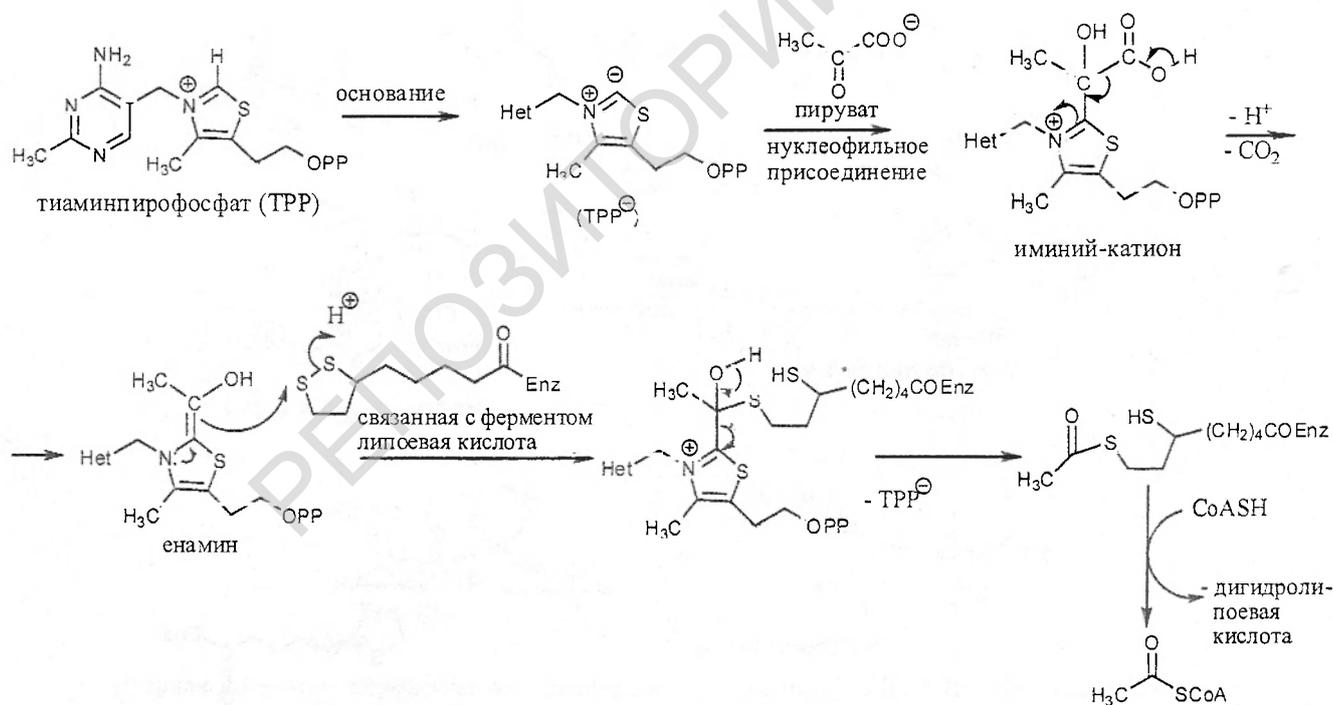


Рисунок 43 — Превращение пировиноградной кислоты в ацетилкоэнзим А

⁹ Образующийся ацетилкоэнзим далее вовлекается в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) — это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме, промежуточный этап между гликолизом и электронтранспортной цепью. «За открытие кофермента А и ЦТК» Ханс Кребс совместно с Ф. Липманом были удостоены Нобелевской премии (1953).

Нуклеофильные свойства N-гетероциклов

Атом азота в N-гетероциклах способен проявлять нуклеофильные свойства, то есть взаимодействовать не только с протоном, но и с электрофильным атомом углерода (см. рис. 16). Нуклеофильные свойства атома азота проявляются, например, в реакциях биосинтеза нуклеозидов (см. рис. 12), кофеина из ксантина (см. рис. 13, 15), N-метилирования нуклеиновых оснований (см. рис. 29) и др.

В качестве ещё одного примера рассмотрим реакции переноса оксида углерода (карбоксилирования), протекающие при участии биотин-зависимых ферментов. Так, в реакции карбоксилирования пировиноградной кислоты (пирувата) до щавелевоуксусной кислоты (оксалоацетата — рис. 44a) источником карбоксильной группы служит гидрокарбонат HCO_3^- , а переносчиком — биотин — кофермент, связанный с ферментом через карбоксильную группу в боковой цепи.

Связывание биотином молекулы CO_2 основано на нуклеофильных свойствах атома азота биотина. Для биотина как циклического амида возможно существование двух таутомерных форм: лактамной (амидной) и лактимной (см. выше). Амидный азот не способен проявлять нуклеофильные свойства из-за того, что он связан с электроноакцепторной карбонильной группой, но он может стать нуклеофильным в другой таутомерной форме — лактимной. Смещению таутомерного лактам-лактимного равновесия способствует присутствие кислого протона в активном сайте фермента вблизи кислорода карбонильной группы.

Бикарбонат фосфорилируется АТФ и таким образом активируется к реакции нуклеофильного замещения¹⁰. Теперь CO_2 группа может перейти на нуклеофильный атом азота лактимного аниона биотина (образуется карбоксилированный биотин-фермент).

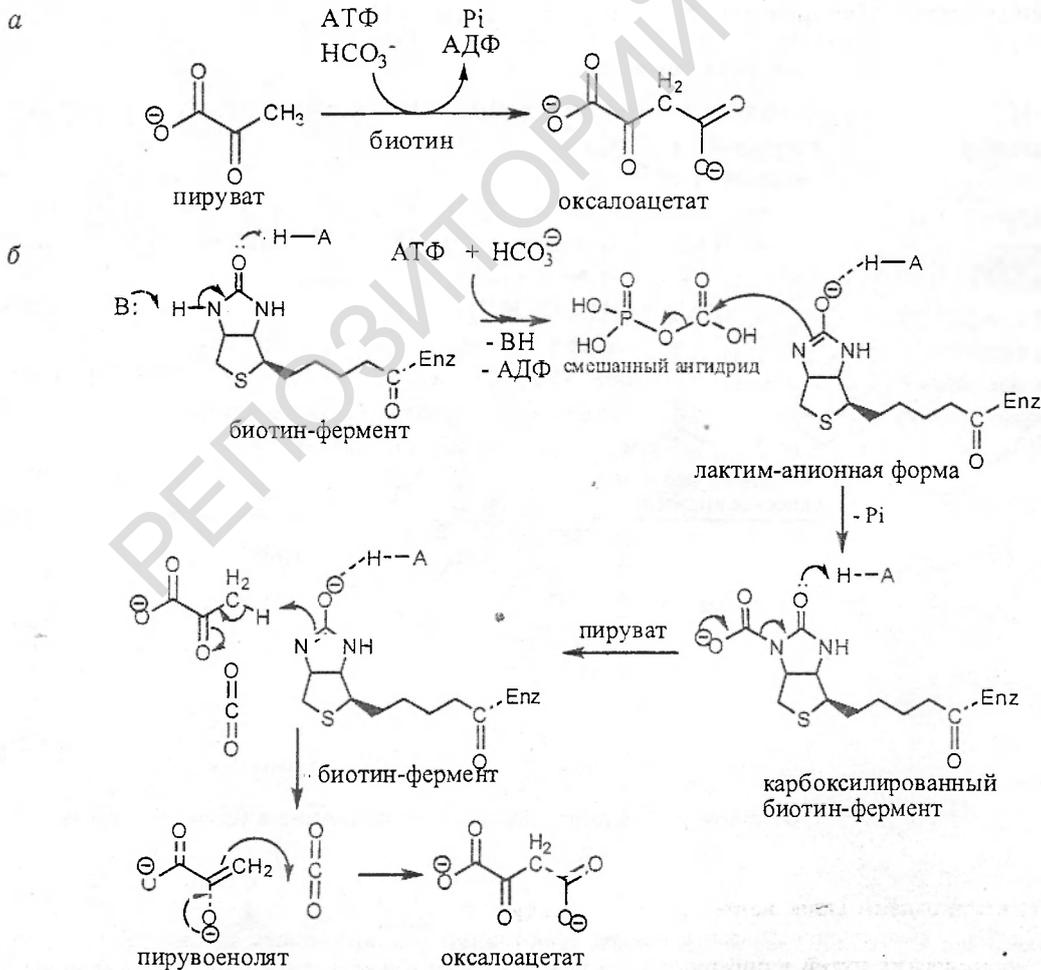


Рисунок 44 — а — реакция карбоксилирования пирувата при участии биотина; б — её механизм

¹⁰ О роли АТФ см. ниже.

Когда в активный сайт фермента попадает молекула пирувата, его архитектура меняется так, что CO_2 освобождается, а образующийся снова анион-лактим проявляет уже основные свойства, депротонируя пируват, превращая его в енолат, который и присоединяет молекулу CO_2 реакцией альдольного типа, и об-

разуется оксалоацетат. Интересно, что в яичном белке содержится гликопротеид авидин, который обладает способностью образовывать в организме биологически неактивный комплекс с биотином. При избытке его в пище у человека может развиваться недостаточность биотина.

Нуклеозидполифосфаты

Нуклеозидфосфаты (нуклеотиды) имеют большое значение не только как мономерные звенья полинуклеотидных цепей нуклеиновых кислот. В живых организмах они являются участниками важнейших биохимических процессов. Особенно они важны в роли коферментов. Во всех тканях организмов в свободном состоянии содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов (нуклеотиды). Особенно известны аденинсодержащие нуклеотиды: аденозин-5'-фосфат (АМФ, или АМР в английской литературе), аденозин-5'-дифосфат (АДФ, или АРР), аденозин-5'-трифосфат (АТФ, или АТР). В ряде биохимических реакций участвуют и

другие нуклеозидполифосфаты: гуанозинтрифосфат (GTP), уридинтрифосфат (UTP), цитидинтрифосфат (CTP). Их дифосфатные формы обозначают соответственно GDP, UDP, CDP.

Нуклеотиды, фосфорилированные в разной степени, способны к взаимопревращениям путём наращивания или отщепления фосфатных групп. Две концевые фосфорильные группы в АТФ связаны между собой такой же фосфоангидридной связью, как и в пирофосфорной кислоте (рис. 45а). И подобно пирофосфорной кислоте и пирофосфатам это соединение способно гидролизоваться с выделением свободной энергии (рис. 45б).

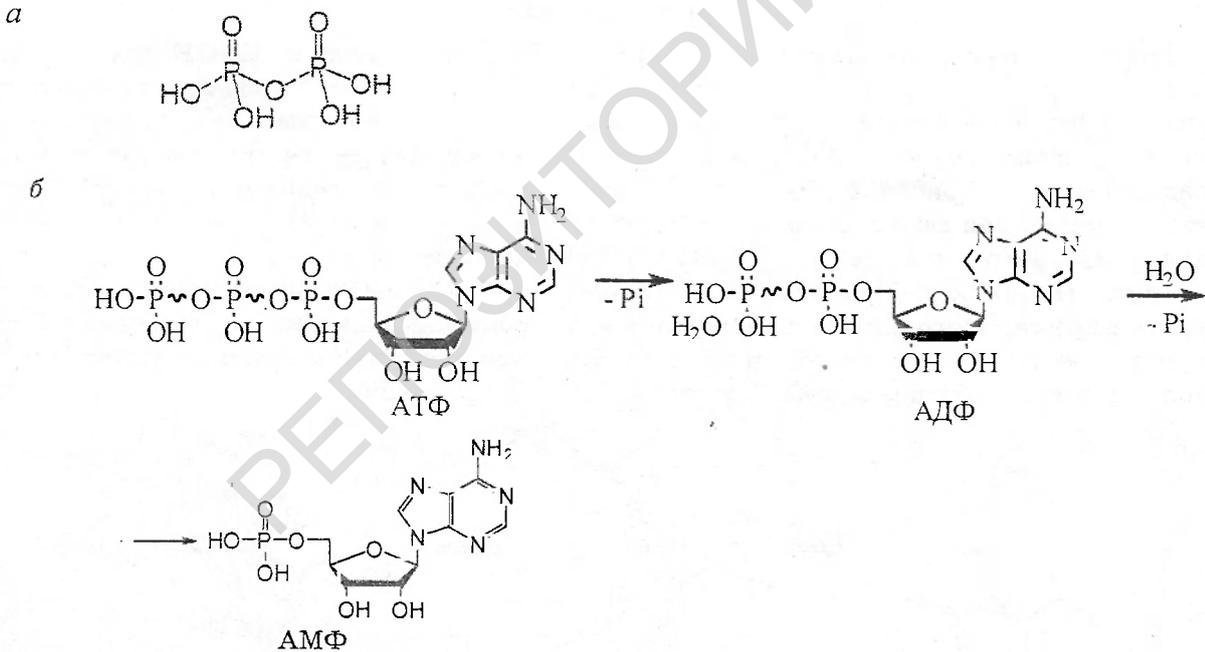


Рисунок 45 — а — пирофосфорная кислота; б — гидролиз АТФ (Pi- фосфат неорганический)

Дифосфатная группа содержит одну, а трифосфатная — две ангидридные связи, обладающие большим запасом энергии и поэтому называемые макроэргическими (обозначаются часто волнистой линией). Энергия, выделяющаяся при расщеплении макроэргических связей АТФ и АДФ, составляет примерно 30,5 кДж/моль. С этим связана важнейшая

роль АТФ как поставщика энергии в клетках. Эта энергия расходуется на биосинтез, движение клеток, активный транспорт веществ через мембраны. Необходимые для образования связей АТФ энергозатраты восполняются за счёт энергии, выделяющейся в процессе метаболизма углеводов (глюкозы), последние же биосинтезируются из оксида углерода и воды за счёт

солнечной энергии (фотосинтез). Стоит отметить, что энергию запасает неорганическая часть этих молекул, а роль органической (аденина) состоит больше в связи её с другими биомолекулами, белками.

Следует отметить, что в приведённой схеме (рис. 45б) молекулы АТФ, АДФ и АМФ написаны в нейтральной, неионизированной форме. Поскольку в физиологических условиях при рН около 7 фосфатные группы находятся практически полностью в ионизированном состоянии, то в биохимической литературе эти и другие аналогичные биомолекулы записываются в виде анионов. Отталкивание одноимённых зарядов в этих анионах может определять лёгкость расщепления фосфоангидридных связей.

При участии фосфоангидридных связей происходит процесс фосфорилирования различных биомолекул (например, содержащих ОН-группы, рис. 46).

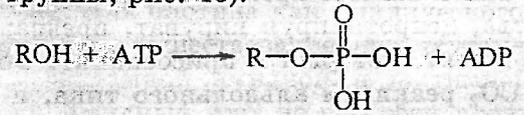


Рисунок 46 — Фосфорилирование ОН-групп биомолекул

Значение подобных реакций — активация ОН-групп к реакциям замещения. Примеры такой активации показаны на рис. 12, 14, 44а. Ещё один пример — глюкоза, которая участвует в ферментативных реакциях в виде глюкозо-1-фосфата (рис. 47).

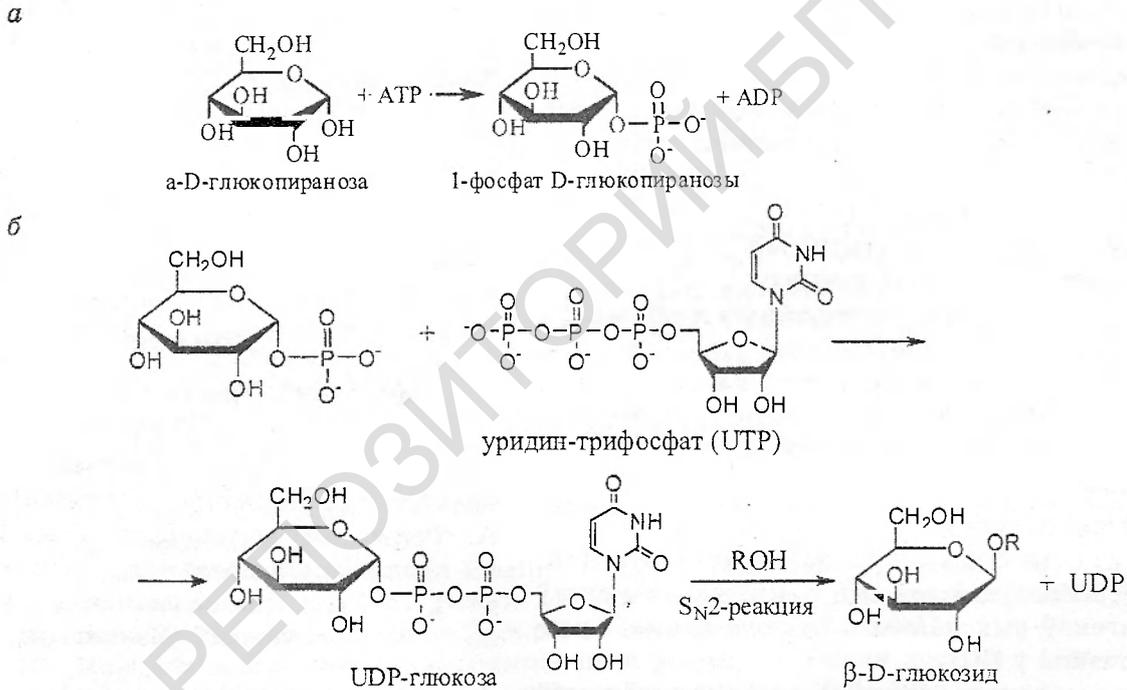


Рисунок 47 — а — образование 1-фосфата D-глюкопиранозы; б — образование O-глюкозидов, в том числе ди- и полисахаридов

Различные сахара связаны с различными нуклеозиддифосфатами, и подобные связи могут быть основой «углеводного кода», распознавания и связи клеток и тканей, «своего и чужого» не только в иммунной системе.

Аналогично образованию углеводов, гликозидов и полисахаридов могут идти конденсации и других органических соединений, жиров и белков. С целью активации карбоксильных групп жирных кислот, аминокислот, желчных кислот происходит их превращение в ангидридные формы с помощью АТФ. Од-

ним способом активации является превращение в ацилфосфаты. Например, в ходе превращения аспарагиновой кислоты в аспарагин не происходит непосредственное взаимодействие карбоксильной группы с аммиаком. В микроорганизмах эта реакция осуществляется с помощью АТФ. Аспарагиновая кислота сначала образует ангидрид с остатком фосфорной кислоты (ацилфосфат), и таким образом становится более активной к реакции аминирования (нуклеофильного замещения) (рис. 48).



Рисунок 48 — Схема биосинтеза аспарагина из аспарагиновой кислоты

Второй способ активации карбоксильных групп может осуществляться путём превращения их в аденозилаты — смешанные ангидриды карбоновых кислот и АТФ. Примером может служить фундаментальный процесс жизнедеятельности — биосинтез белка, в котором аминокислота сначала подвергается активации с помощью АТФ (рис. 49).

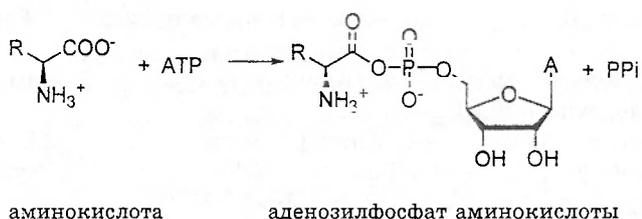


Рисунок 49 — Активация аминокислот АТФ (PPi — неорганический дифосфат)

Гетероциклы и металлы

Нуклеофильный атом азота в составе N-гетероцикла способен координироваться с ионами металлов, образуя металлокомплексы. Весьма обширной группой являются металлокоэнзимы, представленные широким кругом как металлов, так и небелковых молекул. Рас-

смотрим лишь некоторые из них, имеющие отношение к нашему вопросу. Наиболее прочные комплексы ионы металлов образуют с порфириновыми молекулами, носящими общее название гемы (рис. 50а). В них ион Fe²⁺ координируется с четырьмя пиррольными азотами. Гемы выступают в роли простетических групп (небелковых частей) белков — гемопroteинов (гемоглобинов, миоглобина, цитохромов и др.) (рис. 50б). Другой гетероцикл, координирующийся с ионами металлов, это знакомый нам имидазол (рис. 51).

В гемоглобине полипептидная цепь каждой из субъединиц специфическим образом уложена вокруг большого плоского железосодержащего кольца гема так, что имидазольная группа гистидина связывается координационной связью с ионом железа с одной стороны. С другой стороны к железу присоединяется кислород. В молекуле витамина B₁₂ (рис. 19) ион кобальта координируется с четырьмя пиррольными азотами, имидазольная группа диметилбензимидазола связывается координационной связью с одной стороны. Последняя, шестая, координационная связь кобальта остаётся свободной: именно по этой связи и

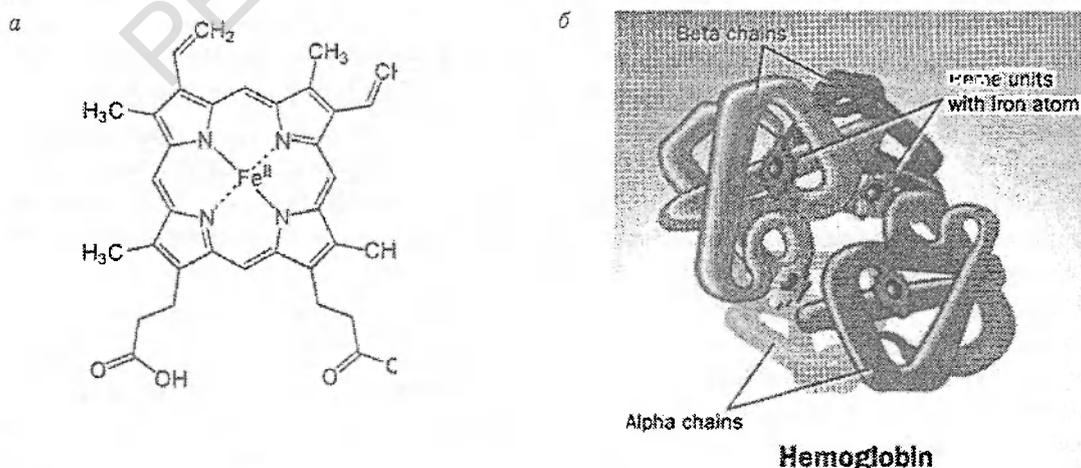


Рисунок 50 — а — гем; б — гемоглобин, состоящий из четырёх белковых субъединиц (<http://josephwhitehouse.com/images/hemoglobin-structure-animation>)

присоединяются цианогруппа, гидроксильная группа, метильный или 5'-дезоксиназидный остаток с образованием четырёх вариантов витамина В₁₂ соответственно¹¹.

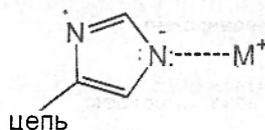


Рисунок 51 — Координация имидазольного кольца с металлом

Гетероциклы и медицина

Логично ожидать, что при такой значимости гетероциклов в химии живого они должны иметь не меньшее значение и в медицине. Это действительно так. В медицине применяются как природные вещества, содержащие в своей основе гетероциклы, например алкалоиды, так и синтетические препараты. Количество лекарств гетероциклической природы огромно, и, вероятно, их обсуждение может послужить темой отдельной статьи.

Список использованной литературы

1. Органическая химия / под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М. : Дрофа, 2008. — Кн. 2 : специальный курс.
2. Metzler, D. E. Biochemistry. The chemical reactions of living cells. V. 1 and 2 / D. E. Metzler. — Elsevier Academic Press, 2003.
3. Dewick, Paul M. Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach Second Edition / Paul M. Dewick. — John Wiley & Sons, 2002.
4. Кольман, Ян. Наглядная биохимия / Ян Кольман [и др.] [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.xumuk.ru/biochem/> — Дата доступа : 30.01.2016.
5. Principles of Biochemistry/Nucleic acid III: Sythesis of nucleotides [Электронный ресурс]. — Режим доступа : https://en.wikibooks.org/wiki/Principles_of_Biochemistry/Nucleic_acid_III:_Sythesis_of_nucleotides#De_novo_biosynthesis_of_pyrimidine. — Дата доступа : 30.01.2016.
6. Синтез пуриновых нуклеотидов [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://biochemistry.ru/biohimija_severina/B5873Part78-522.html. — Дата доступа : 30.01.2016.
7. Fischer, Emil. Syntheses in the Purine and Sugar Group. Nobel Lecture / Emil Fischer [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/fischer-lecture.html. — Дата доступа : 30.01.2016.
8. Пожарский, А. Ф. Гетероциклические соединения в биологии и медицине, 1996 / А. Ф. Пожарский [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/112.html>. — Дата доступа : 10.12.2015.
9. DNA repair [Электронный ресурс]. — Режим доступа : https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_repair. — Дата доступа : 10.12.2015.
10. Lindahl, Tomas. The Intrinsic Fragility of DNA. Nobel Lecture, December 8, 2015 / Tomas Lindahl [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2015/lindahl-lecture-slides.pdf — Дата доступа : 10.12.2015.
11. Mutagenesis and DNA repair [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.atdbio.com/content/15/Mutagenesis-and-DNA-repair> — Дата доступа : 30.01.2016.
12. Бокуть, С. Б. Молекулярная биология. Молекулярные механизмы хранения, воспроизведения и реализации генетической информации / С. Б. Бокуть, Н. В. Герасимович, А. А. Милютин. — Минск : Вышэйшая школа, 2005.
13. Ucdavis chemwiki Section 16.10: Oxygenase reactions- flavin-dependent monooxygenases [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://chemwiki.ucdavis.edu/Core/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis/Chapter_16%3A_Oxidation_and_reduction_reactions/Section_16.10%3A_Oxygenase_reactions-_flavin-dependent_monooxygenases — Дата доступа : 30.01.2016.

¹¹ Ковалентная связь С—Со кофермента В₁₂ участвует в ферментативных реакциях переноса, например, метильных групп.