

УДК 661.11+661.12.01/.09+661.124+661.745

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОЛЛОИДНО-ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ СИНТЕЗА ПЕПТИДОВ

Артём Александрович Кузнецов<sup>1</sup>, Маргарита Александровна Косарева<sup>2</sup>,  
Надежда Анатольевна Белоконова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра общей химии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ

<sup>2</sup>Кафедра общей химии

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента  
России Б.Н.Ельцина»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Препараты пептидной природы все шире используются в медицине, в то время как методы получения пептидов ещё не доведены до совершенства. Они отличаются низкой скоростью, сложностью очистки среды от непрореагировавшего избытка реактивов и т.д. **Цель исследования** – оценить перспективы использования КДС для синтеза пептидов. **Материал и методы.** Экспериментальная часть исследовательской работы проводилась на кафедре общей химии ФГБУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения РФ. Для проведения эксперимента использовали следующие ресурсы: реактивы (аминокислоты (аргинин и глицин), медный купорос (0,05 М), уксусная кислота (0,1 М), нитрат серебра, фосфорная кислота, гидроксид натрия), Материал (фильтровальная бумага), оборудование (фотоколориметр КФК-3, кондуктометр). **Результаты.** На первом этапе было синтезировано комплексное соединение из аргинина и меди Cu (II) при соотношении веществ 2:1 соответственно. Вторым этапом являлось изучение адсорбции глицина на коллоидную систему аргинин-медь (II). Проверка наличия пептидной связи проводилась путём измерения оптической плотности продуктов для комплекса с одной и двумя аминокислотами. **Выводы.** Использование КДС для синтеза пептидов имеет определённые перспективы. Основные преимущества: возможность использования минимальных концентраций и возможность очистки путем коагуляции и фильтрации.

**Ключевые слова:** пептид, синтез, хелатный комплекс, коллоидно-дисперсная система, мицелла.

## PERSPECTIVES OF USING COLLOID-DISPERSION SYSTEMS FOR PEPTIDE SYNTHESIS

Artyom A. Kuznetsov<sup>1</sup>, Margarita A. Kosareva<sup>2</sup>, Nadezhda A. Belokonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Common Chemistry

Ural state medical university

<sup>2</sup>Department of Common Chemistry

Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Eltsin

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Preparations of a peptide origin are increasingly used in medicine, while methods for obtaining peptides have not yet been perfected. They are characterized by low speed, difficulty of cleaning the area from unreacted excess of reagents, etc. **The purpose of the study** is to estimate perspectives of using CDS for peptide synthesis. **Material and methods.** The experimental part of the research work was carried out at the Department of General Chemistry of the Ural state medical university. The following resources were used for the experiment: reagents (amino acids (arginine and glycine), copper sulfate (0.05 M), acetic acid (0.1 M), silver nitrate, phosphoric acid, sodium hydroxide), materials (filter paper), equipment (photocolorimeter KFK-3, conductometer). **Results.** At the first stage, a complex compound was synthesized from arginine and copper Cu (II) at a ratio of substances of 2:1, respectively. The second stage was the study of glycine adsorption on the arginine-copper (II) colloidal system. The presence of a peptide bond was checked by measuring the optical density of the products for the complex with one and two amino acids. **Conclusions.** The usage of CDS for the peptide synthesis has certain perspectives. The main advantages are the possibility of using minimal concentrations and the possibility of purification by coagulation and filtration. **Keywords:** peptide, synthesis, chelate complex, colloid-dispersed system, micelle.

## ВВЕДЕНИЕ

Впервые синтез пептидов был проведен в Лейпциге в 1881 г. Теодором Курциусом (1857—1928 гг.). Несмотря на это настоящим первопроходцем в области пептидного синтеза считается Эмиль Фишер. Первый свободный дипептид (Gly-Gly) Фишер получил в 1901 году омылением диоксопиперазина крепкой соляной кислотой. Позже, в 1905 году был разработан хлорангидридный метод. С его помощью методом Фишер со своими сотрудниками смогли синтезировать около 70 олигопептидов. Однако этот метод имел один большой недостаток: сложность селективного отщепления хлорацетильной группы. Скорее всего поэтому после этих основополагающих работ около 20 лет в области пептидного синтеза не было существенных успехов. Лишь в 1932 году один из учеников Эмиля Фишера – Макс Бергман разработали бензилоксикарбонильную группу (Бок-группа), которая используется по сей день. С помощью этой защитной группы Бергман со своими учениками впервые синтезировали пептиды, встречающиеся в природе (глутатион, карнозин и др.). Их деятельность продвинула белковую химию далеко вперед. В период с 1944 по 1954 года развиваются методы выделения, очистки и анализа белков и пептидов. Начинают синтезироваться пептиды с биологической активностью. В 1953 году дюВиньо впервые создал гормон – окситоцин. В последующие годы продолжается бурное развитие синтетической химии. Были предложены новые защитные группы. В 1963 году Роберт Брюс Меррифилд предлагает твердофазный синтез, а в 1984 становится лауреатом Нобелевской премии [1]. Этот способ имел ряд недостатков: использование достаточного большого количества избытков реагентов, сложности при идентификации промежуточных продуктов синтеза, сравнительно высокая стоимость модифицированных полимерных носителей. Также, структура смолы

обязывает учитывать фактор набухания. Это подтолкнуло научное сообщество искать другие методы. Однако все последующие способы (жидкофазный метод Шемякина и твердофазно-жидкофазный метод Франка и Хагенмейера [2]) не получили такого распространения, как метод Меррифилда, который широко используется до сих пор.

Белки являются основной структурной и функциональной единицей организма человека. Именно поэтому вещества белковой природы находят всё большее применение в медицине [3]. Лекарственные препараты пептидной природы, сыворотки иммуноглобулинов, реактивы для лабораторных анализов, – здесь и во многих других случаях находят свое применение белки и пептиды различной длины. Однако и в настоящее время в белковой промышленности существуют проблемами:

- долгое время получения продукта;
- сложность очистки раствора от непрореагировавшего избытка реактивов;
- невозможность синтеза длинной белковой цепи (методы ступенчатого синтеза позволяют получить цепь длиной 50-60 аминокислот).

Таким образом поиск альтернативных методов синтеза пептидов является актуальным.

**Цель исследования** – оценить перспективы использования КДС для синтеза пептидов.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Экспериментальная часть исследовательской работы проводилась на кафедре общей химии ФГБОУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения РФ. Для проведения эксперимента использовались следующие ресурсы:

- Реактивы: аминокислоты (аргинин и глицин), медный купорос (0,05 М), уксусная кислота (0,1 М), нитрат серебра, фосфорная кислота, гидроксид натрия;
- Материал: фильтровальная бумага;
- Оборудование: фотоколориметр КФК-3, кондуктометр.

Обработка полученных данных и построение графиков проводились с помощью программы Excel 2013.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

На первом этапе было синтезировано комплексное соединение из аргинина и меди Cu (II) при соотношении веществ 2:1 соответственно. Результаты измерений электропроводности были представлены в виде графика (Рис. 1).

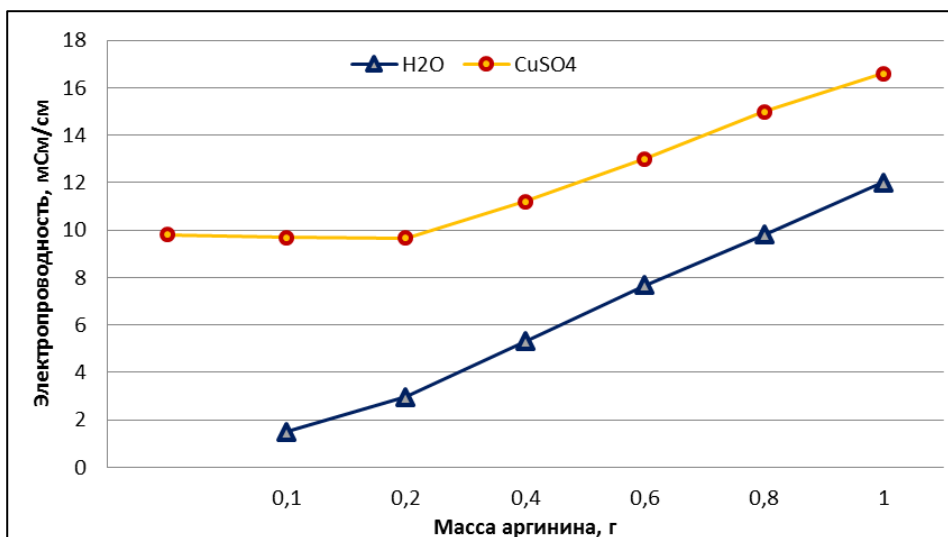


Рис. 1 Изменение электропроводности водных систем при добавлении аргинина в дистиллированную воду и 0,1н раствор сульфата меди

Вторым этапом являлось изучение адсорбции глицина на систему аргинин-медь (II). Проверка наличия пептидной связи проводилась биуретовой реакцией для комплекса с одной и двумя аминокислотами и измерялась оптическая плотность продуктов на фотоколориметре (КФК – 3) при длине волны 740 нм [4]. Перед проведением измерений была определена чувствительность фотоколориметра на растворах  $\text{Cu}^{2+}$  разной концентрации. Результаты представлены в виде графика (Рис. 2).

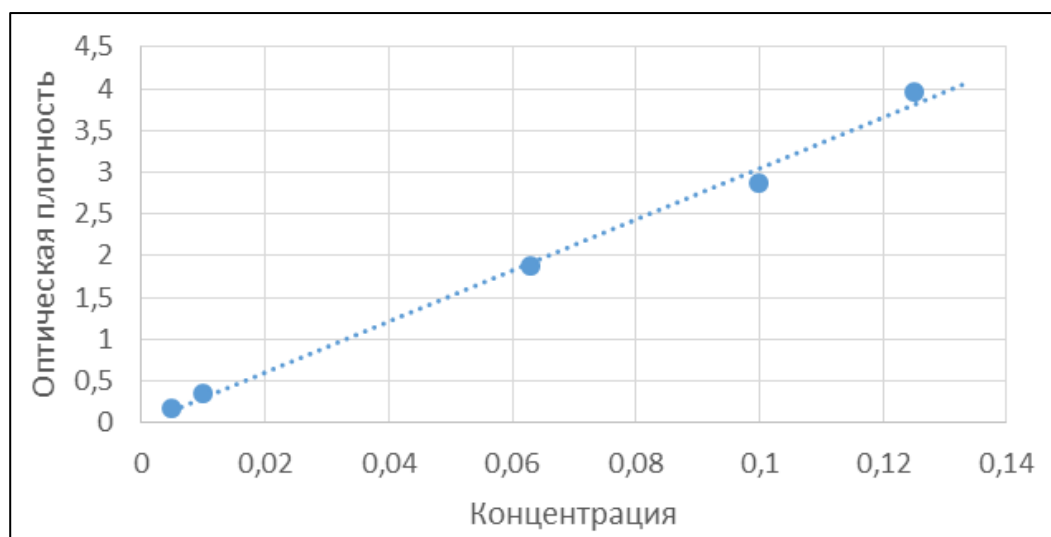


Рис. 2 Зависимость показателей оптической плотности от концентрации  $\text{Cu}^{2+}$

Таким образом зависимость оптической плотности при длине волны 740 нм от концентрации ионов меди линейная. Раствор с концентрацией ионов меди (II) 0,1 Н (0,01 М) имеет оптическую плотность 3 Б. В присутствии аргинина оптическая плотность увеличилась (до 3,955 Б). Это явление доказывает образование комплексного соединения. Поэтому система аргинин-медь (II) для последующего анализа была разбавлена в 4 раза, чтобы исключить

получение ошибочных значений. В связи с разбавлением оптическая плотность так же уменьшилась в 4 раза и составила 0,988. Результаты качественной реакции проводилась для раствора медного купороса с аргинином, для хелатного комплекса после присоединения одной, и второй аминокислот. Результаты измерений представлены в таблице (Таблица 1).

Таблица 6

Результаты измерений оптической плотности хелатного комплекса, комплекса с одной и двумя аминокислотами, а также при разбавлении образцов 1 мл воды

Первый реагент	Второй реагент	D (Б)
Система аргинин-медь (II)		1,091 ± 0,089
Раствор с комплексом (8 мл)	H <sub>2</sub> O (1 мл)	1,083 ± 0,36
Раствор с комплексом (8 мл)	КДС с Глицином (1 мл)	0,791 ± 0,62
Хел.-Гли (8 мл)	H <sub>2</sub> O (1 мл)	0,726 ± 0,04
Хел.-Гли (8 мл)	КДС с Глицином (1 мл)	0,624 ± 0,04

Уровень доверительной вероятности для критерия Стьюдента принят равным 95%.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа измерения электропроводности водных систем при добавлении аргинина в дистиллированную воду и в раствор сульфата меди (0,1 N) было замечено, что раствор аргинина имеет гораздо меньшую электропроводность, по сравнению с раствором с медным купоросом (Рис. 1). Это можно объяснить образованием комплекса аргинина с медью (хелатного комплекса), т.к. при это реакции появляются свободные ионы  $SO_4^{2-}$ , которые и могли повысить электропроводность образца.

При анализе результатов измерения оптической плотности продуктов биуретовой реакции хелатного комплекса, комплекса с одной и двумя аминокислотами, было выявлено, что оптическая плотность уменьшается в ряду Хел. < Хел.-Гли. < Хел.-Гли.-Гли (Таблица 1). Это можно объяснить большим растворением осадка, что, в свою очередь, демонстрирует образование большего количества пептидных связей.

### ВЫВОДЫ

Таким образом в результате работы было определено, что использование КДС для синтеза пептидов имеет определённые перспективы.

Основными преимуществами коллоидных растворов являются: во-первых, возможность использовать минимальные концентрации, во-вторых, облегчение очистки от непрореагировавших веществ путем коагуляции и фильтрации.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Solid-Phase Synthesis A Practical Guide. / edited by S.A. Kates; F. Albericio. – New-York: Marcel Dekker Inc., 2000. – 847 p.
2. Полянский М.А. Основные концепции синтеза пептидов как нового поколения биологически активных препаратов / М.А. Полянский, А.И. Гинак // Известия СПбГТИ (ТУ). – 2021. – № 58.

3. Якубке, Х.-Д. Аминокислоты Пептиды Белки: пер. с нем. / Х.-Д. Якубке, Х. Ешкайт, Москва : «Мир», 1985. – 455 с.
4. Бек М. Исследование комплексообразования новейшими методами. / М. Бек, И. Надьпал. – Москва : Мир, 1989. – 413 с.

#### **Сведения об авторах**

А.А. Кузнецов\* – студент

М.А. Косарева – кандидат химических наук, доцент

Н.А. Белоконова – доктор технических наук, кандидат химических наук, доцент

#### **Information about the authors**

A.A. Kuznetsov\* – student

M.A. Kosareva – Candidate of Sciences (Chemistry), Associate Professor

N.A. Belokonova – Doctor of Sciences (Technical), Candidate of Sciences (Chemistry), Associate Professor

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

aleksandrkuzesov@yandex.ru

УДК 615.4

### **ВОПРОСЫ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ КАРТ ШУХАРТА**

Александр Михайлович Мельников, Ольга Александровна Мельникова

Кафедра управления экономики, фармации и химии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

#### **Аннотация**

**Введение.** В современном исследовании статистическая обработка данных имеет большое значение в получении правильных результатов исследований. Данные методы позволяют улучшить качество исследований с помощью методов статистики.

**Цель исследования** – рассмотреть влияние статистической обработки данных на мягких лекарственных формах.

**Материал и методы.** Был проведен статистический анализ мягкой лекарственной формы на основе диоксометилтетрагидропиримидина.

**Результаты.** Были взяты данные из лабораторного исследования и произведены расчеты по нижним и верхним границам значений, а также произведен расчет размаха первичных данных. **Выводы.** Данный статистический метод соответствует для анализа данной лекарственной формы.

**Ключевые слова:** карта Шухарта, статистическая обработка, анализ мягкой лекарственной формы.

### **ISSUES OF PROCESSING MEASUREMENT RESULTS USING SHUKHART CHARTS**

Alexander M. Melnikov, Olga A. Melnikova

Department of Management of Economics, Pharmacy and Chemistry,

Ural state medical university