

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

И. В. РОМАНОВСКИЙ, О. Н. РИНЕЙСКАЯ

СТЕРЕОХИМИЯ ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 577.1 (072.8)
ББК 28.072 я 73
Р 69

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 25.03.2009 г., протокол № 7

Рецензенты: д-р биол. наук, проф. Е. В. Барковский; канд. мед. наук, доц. А. В. Колб

Романовский, И. В.

Р 69 Стереохимия гетерофункциональных органических соединений : учеб.-метод. пособие / И. В. Романовский, О. Н. Ринейская. – Минск : БГМУ, 2008. – 76 с.

ISBN 978–985–462–981–0.

Изложены представления о гетерофункциональных органических молекулах как соединениях, имеющих не только определенный порядок соединения атомов, но и пространственную организацию. Рассмотрены основные элементы симметрии органических молекул и особенности пространственного строения молекул, не имеющих элементов симметрии — хиральность и связанные с ней явления — стереоизомерию и оптическую активность. Обсуждена значимость стереоизомерии для понимания специфичности взаимодействия на молекулярном уровне и причины предпочтительности определенных, эволюционно отобранных, стереоизомеров природных молекул, являющихся структурными единицами биомакромолекул и биорегуляторами.

Предназначено для студентов, аспирантов и преподавателей.

УДК 577.1 (072.8)
ББК 28.072 я 73

Учебное издание

Романовский Иосиф Витольдович
Ринейская Ольга Николаевна

**СТЕРЕОХИМИЯ ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Ринейская
В авторской редакции
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 26.03.09. Формат 60×84/8. Бумага писчая «КюмЛюкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 8,83. Уч.-изд. л. 6,6. Тираж 99 экз. Заказ 382.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978–985–462–981–0

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2009

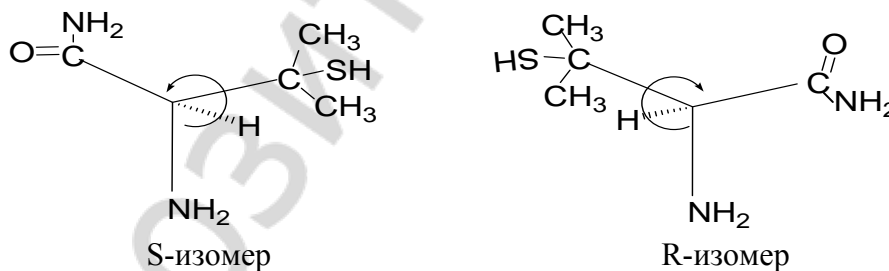
ВВЕДЕНИЕ

Сtereoхимия — учение о пространственных свойствах молекул; она изучает пространственное строение молекул и его влияние на их физические и химические свойства, характер и механизм протекания химических процессов.

В стереохимии можно выделить четыре основных раздела: 1) статическая или конфигурационная стереохимия; 2) конформационный анализ; 3) динамическая стереохимия; 4) теоретическая стереохимия. Статическая или конфигурационная стереохимия изучает пространственное строение молекул и его влияние на их физические и химические свойства; конформационный анализ изучает зависимость физических и химических свойств от конформационного состояния молекул; динамическая стереохимия изучает влияние пространственной структуры реагирующих веществ на направление реакций, скорость и характер образующихся продуктов. Теоретическая стереохимия исследует основные понятия и концепции стереохимии с использованием современного математического аппарата.

В преломлении к биоорганической химии, стереохимию следует рассматривать как специальный химический подход, позволяющий понять и объяснить особенности пространственной структуры природных органических соединений, уровни организации полисахаридов, белков, нуклеиновых кислот и их комплексов. В поле интересов стереохимического подхода находится также выяснение зависимости химических свойств и биологической активности природных соединений от их пространственного строения, молекулярных основ специфического узнавания (гормон-рецептор, фермент-субстрат, антитело-антиген и др.), избирательность действия сигнальных молекул и лекарственных средств.

«Когда молекула смотрится в зеркало» — такое необычное название было у статьи, опубликованной в июньском номере за 1996 год американского журнала, посвященного химическому образованию (Journal of Chemical Education). А на первой странице обложки этого номера был интригующий рисунок. На боку добродушно виляющего хвостом пса была изображена структурная формула пенициллина. Пес смотрел в зеркало, а оттуда на него глядел страшный зверь — волк с оскаленной клыкастой пастью и вставшей дыбом шерстью. На боку зверя была изображена та же самая структурная формула в виде зеркального отображения первой.



Почему же фактически одно и то же вещество имеет столь разные обличья? Почему пеницилламин существует в виде двух «зеркальных» разновидностей, имеющих одинаковую химическую формулу — $C_5H_{12}N_2SO$, одинаковую формулу строения, т. е. последовательность соединения атомов в молекуле и характер связей между ними, но различную биологическую активность? Пеницилламин (3,3-диметилцистеин) — довольно простое производное аминокислоты цистеина. Это вещество применяют при острых и хронических отравлениях медью, ртутью, свинцом, другими тяжелыми металлами, так как оно обладает способностью давать прочные комплексы с ионами этих металлов, а образующиеся комплексы удаляются из организма почками. Применяют пеницилламин также при различных формах ревматоидного артрита, при системной склеродермии, в ряде других случаев. При этом используют только S-форму препарата, так как R-изомер токсичен и прием его может привести к слепоте. Объяснение данному примеру, как и многим другим, может дать стереохимия, которой и посвящено данное учебно-методическое пособие.

1. История становления стереохимических представлений

Идеи относительно «пространственного устройства мельчайших частиц материи стали высказываться с тех пор, как в науке появилось само представление о молекулах и составляющих их атомах», — пишет автор фундаментального учебного пособия «Стереохимия» В. М. Потапов. Так, еще Дж. Дальтон в начале XIX века говорил о возможных шарообразных, тетраэдрических, гексаэдрических формах в атомистике.

Мысли о возможности различного расположения атомов в молекулах неоднократно высказывались в начале XIX века рядом ученых в связи с обсуждением проблем изомерии. Так, в 1831 году Я. Берцелиус, известный авторитет в химии того времени, писал, что «существуют тела, составленные из одинакового числа атомов тех же элементов, но расположенных неодинаковым образом и поэтому имеющих неодинаковые химические свойства и неодинаковую кристаллическую форму». В конце сороковых годов Л. Гмелин отмечал: «Атомы не располагаются, как это выражается формулой, в одном ряду... а приближаются, на основании сродства, по возможности ближе друг к другу, вследствие чего они образуют более или менее регулярные фигуры. Поэтому чрезвычайно важно определить это расположение атомов... ибо от этого, может быть, прольется больше света на кристаллическую форму, изомерию..., на конституцию органических соединений».

Однако прошло еще 25 лет и только лишь в 1874 году возникла стереохимия. Идеи, появившиеся ранее не могли быть основанием для формирования стереохимической теории, «а лишь факты, наблюдения, как размышлял П. И. Вальден, вот та питательная среда, в которой существует и развивается, а по мере надобности, в зависимости от накопления фактов, трансформируется идея».

Явлениями, непосредственно послужившими толчком для зарождения стереохимических представлений, стали исследования по изучению взаимодействия света с кристаллическими веществами. Сначала был открыт поляризованный свет. Дальнейшие исследования выполнил с его использованием французский ученый Д. Ф. Араго, который в 1811 году обнаружил, что кварц обладает способностью вращать плоскость поляризации света. Араго назвал подобное явление оптической активностью. Становилось все более очевидным, что такая способность связана с кристаллическим состоянием. Ведь стоит растворить кварц, и он теряет оптическую активность. На первом этапе исследований оптически активных веществ, считали, что кристаллы их всегда гемиедричны, т. е. могут существовать в двух формах, относящихся друг к другу как предмет к своему зеркальному изображению.

Единственным кажущимся исключением из этого правила являлись кристаллы правовращающей винной кислоты, которые, по данным немецкого химика Э. Митчерлиха, оказались негемиедричными, полностью совпадающими по форме с кристаллами оптически неактивного изомера – виноградной кислоты.

Четыре года спустя французский физик Ж. Б. Био, установил, что оптической активностью обладает и целый ряд растворов органических веществ, выделяемых из растительных и животных организмов. Стало очевидным, что причину оптической активности следует искать уже не в особенностях строения кристаллов, а в природе и особенных свойствах самого вещества. Дальнейший прогресс связан с работами Луи Пастера. Отправной точкой стереохимических работ Пастера стали кристаллографические исследования солей винной кислоты. После окончания Высшей нормальной школы в Париже молодой (ему было всего 26 лет) Пастер работал лаборантом у Антуана Балара. Балар был уже известным химиком, который за 22 года до этого прославился открытием нового элемента — брома. Своему ассистенту он дал тему по кристаллографии, не предполагая, что это приведет к выдающемуся открытию.

В ходе исследования Пастер получил кислую натриевую соль виноградной кислоты $C_4H_5O_6Na$, насытил раствор аммиаком и медленным выпариванием воды получил красивые

призматические кристаллы натриево-аммониевой соли $C_4H_3O_6NaNH_4$. Кристаллы эти оказались асимметричными, одни из них были как бы зеркальным отражением других: у половины кристаллов одна характерная грань находилась справа, а у других – слева. Вооружившись увеличительным стеклом и пинцетом, Пастер разделил кристаллы на две кучки и, отдельно растворив в воде, обнаружил, что оба раствора оптически активны, причем, как и следовало ожидать, обладали противоположным оптическим вращением. Пастер на этом не остановился. Из каждого раствора он выделил исходную кислоту. Каково же было его удивление, когда оказалось, что один раствор — это известная правовращающая винная кислота, а другой — такая же кислота, но вращающая влево! Воспоминания очевидцев свидетельствуют о невероятном нервном возбуждении молодого ученого, охватившем его в эту минуту. Поняв, что ему удалось сделать, Пастер выбежал из лаборатории и, встретив лаборанта физического кабинета, бросился к нему и, обняв, воскликнул: «Я только что сделал великое открытие!» А заключалось оно в том, что давно известная неактивная виноградная кислота — это просто смесь равных количеств ранее известной «правой» винной кислоты и ранее не известной «левой». Именно поэтому смесь не обладает оптической активностью. Для такой смеси стали применять название рацемат (от латинского *gascemus* – виноград). В последующем Пастером были разработаны методы получения оптически активных соединений из оптически неактивных рацемических: физический, микробиологический и химический. Не менее значимым было и понимание Пастером природы оптической активности. В двух лекциях, прочитанных им перед Парижским химическим обществом в 1860 г., т. е. еще до окончательной формулировки А. М. Бутлеровым классической теории химического строения, было обосновано положение о том, что оптическая активность является следствием и отражением молекулярной диссимметрии.

Все приведенные выше достижения подготовили триумф голландца Якоба Генри Вант-Гоффа (1852–1911). Он родился в Голландии в Роттердаме в семье врача. Окончив Политехнический институт в Дельфте, Вант-Гофф посчитал, что высшего образования недостаточно, и решил продолжить образование сначала в университете в Лейдене, а затем в Бонне у знаменитого химика А. Кекуле. После открытия молодым ученым пропионовой кислоты Кекуле порекомендовал своему ученику поехать в Париж к профессору Вюрцу. В Париже Генри сблизился с французским химиком-технологом Жозефом Ашилем Ле Белем (1847–1930). Оба заинтересованно следили за исследованиями в области оптической изомерии, которые проводил Пастер. А далее вот что пишет в своей книге «Великие химики» К. Манолов: «В Утрехтском университете была богатая библиотека. Здесь Генри познакомился со статьей профессора Вислиценуса о результатах исследования молочной кислоты. Он взял листок бумаги и начертил формулу молочной кислоты. В центре молекулы – один асимметрический углеродный атом. В сущности, если четыре различных заместителя заменить атомами водорода, получится молекула метана. Представив, что атомы водорода в молекуле метана расположены в одной плоскости с атомом углерода, Вант-Гофф был поражен неожиданно возникшей мыслью. Он оставил статью недочитанной и вышел на улицу. Вечерний ветерок теребил его белокурые волосы, он ничего не замечал вокруг — перед глазами стояла только что изображенная им формула метана. Но насколько вероятно, что все четыре водорода расположены в одной плоскости? В природе все стремится к состоянию с минимальной энергией. В данном случае это происходит лишь тогда, когда атомы водорода располагаются в пространстве равномерно вокруг углеродного атома. Вант-Гофф мысленно представил, как могла бы выглядеть молекула метана в пространстве. Тетраэдр!

Конечно же, тетраэдр! Это наиболее выгодное расположение! А если атомы водорода заменить четырьмя различными заместителями? Они могут занять два различных положения в пространстве. Неужели это и есть решение загадки? Вант-Гофф бросился назад, в библиотеку. Как такая простая мысль до сих пор не приходила ему в голову? Различия в оптических свойствах веществ связаны, прежде всего, с пространственным строением их молекул. На листке бумаги возле формулы молочной кислоты появилось два тетраэдра, причем один

был зеркальным отображением другого. Вант-Гофф ликовал. Молекулы органических соединений имеют пространственное строение! Это же так просто... Как это никто до сих пор не догадался? Он должен немедленно изложить свою гипотезу и опубликовать статью. Не исключена ошибка, но если его догадка окажется верной... Вант-Гофф достал чистый лист бумаги и написал заголовок будущей статьи: «Предложение применять в пространстве современные структурно-химические формулы вместе с примечанием об отношении между оптической вращательной способностью и химической конструкцией органических соединений». Название получилось довольно длинным, но оно точно отражало поставленную цель и основной вывод. «Я позволю себе в этом предварительном сообщении выразить кое-какие мысли, которые могут вызвать дискуссию», — начал свою статью Вант-Гофф. Намерения автора были самыми прекрасными, идеи оригинальными и многообещающими, но небольшая статья, напечатанная на голландском языке, осталась незамеченной. К этому времени Вант-Гоффу удалось получить место ассистента физики в Ветеринарном институте в Утрехте. В ноябре 1875 г. вышла новая статья Вант-Гоффа «Химия в пространстве», в которой не только развивалась идея о пространственном строении молекул и давались объяснения, исходя из этого оптической изомерии, но и на примере фумаровой и малеиновых кислот схематически изображалось разное расположение карбоксильных групп относительно плоскости двойной связи между углеродными атомами. В 1876 году эта статья была переведена на немецкий язык ассистентом Вислиценуса Германом и ее положения стали достоянием более широкого круга химиков.

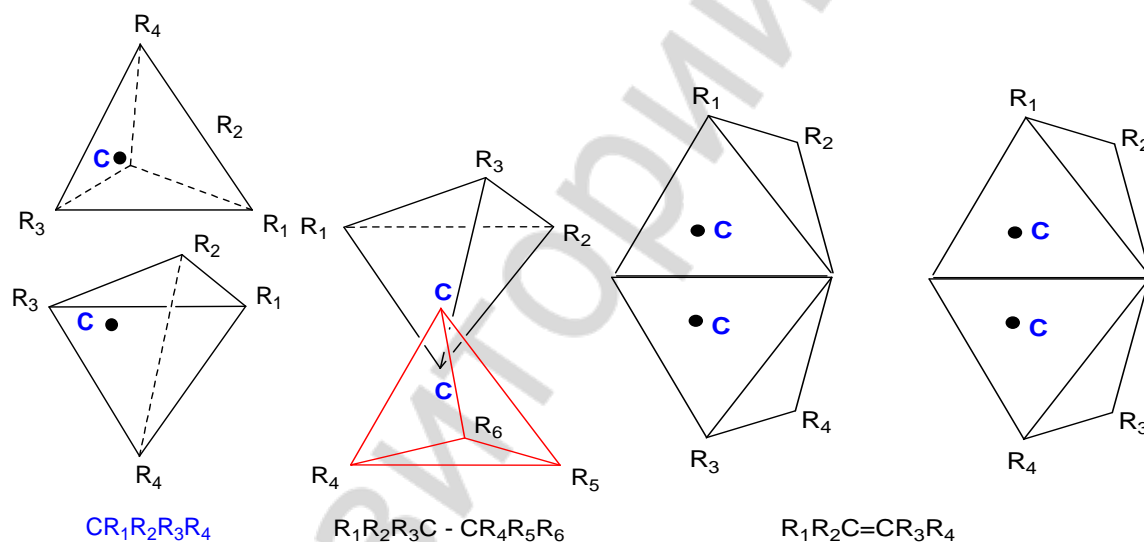


Рис. 1.1. Рисунки тетраэдров Вант-Гоффа

Особая «заслуга» в популяризации новых взглядов Вант-Гоффа принадлежала профессору Кольбе из Лейпцига, который высказался против статьи, и притом в довольно резком тоне. В своих замечаниях по поводу статьи Вант-Гоффа он написал: «Какой-то доктор Вант-Гофф из Ветеринарного института в Утрехте, видимо, не имеет вкуса к точным химическим исследованиям. Ему значительно удобнее воссесть на Пегаса (вероятно, взятого напрокат в Ветеринарном институте) и провозгласить в своей «Химии в пространстве», что, как ему показалось во время смелого полета к химическому Парнасу, атомы расположены в межпланетном пространстве». Естественно, каждого, кто прочел эту резкую отповедь, заинтересовала теория Вант-Гоффа. Так началось ее быстрое распространение в научном мире, знаменующее начало нового этапа в органической химии.

Прошло лишь два месяца, как друг Вант-Гоффа Ж. Ле Бель опубликовал свою работу. В ней появление оптической активности он объяснял пространственными особенностями строения молекул примерно так же, как это сделал ранее голландский ученый. Но работы

не были совсем идентичны. «Наиболее существенное отличие заключалось в том, — пишет Потапов, — что Вант-Гофф говорил о направленности валентностей углеродного атома, пользуясь четкой геометрической картиной тетраэдра, а Ле Бель представлял валентности как некую неориентированную центростремительную силу. Возникающая вокруг углеродного атома группировка заместителей может быть, по Ле Белью, различной в зависимости от природы этих заместителей, но не обязательно тетраэдрической. В приложении к объяснению причин оптической активности при наличии так называемого асимметрического атома оба подхода давали одинаковый результат, однако более четко сформулированная теория Вант-Гоффа оказалась значительно плодотворнее при объяснении ряда других фактов. Теперь Вант-Гофф мог бы повторить слова своего кумира Байрона: «Однажды утром я проснулся знаменитостью». Через несколько дней после опубликования статьи Кольбе Вант-Гоффу была предложена должность преподавателя в Амстердамском университете, а с 1878 года он становится профессором химии. А в 1901 г. Вант-Гофф становится первым лауреатом Нобелевской премии по химии.

Для дальнейшего практического развития стереохимии тетраэдрическая модель атома углерода сыграла решающую роль. После того, как была найдена предсказанная теоретически оптическая активность замещенных алленов, стереохимические представления получили широкое распространение среди химиков-органиков. Следующим еще более значимым шагом, когда стереохимия вышла за пределы органической химии и доказала свою универсальность, явилась координационная теория Вернера, построенная на основе октаэдра. Прежде хаотичный мир комплексных соединений стал понятным и логичным. Теория Вернера в принципе совершенно аналогична тетраэдрической модели, только на другой геометрической основе. Это прокладывало прямой путь к многогранникам, соответствующим другим координационным числам.

Важный прогресс был достигнут и в изучении физической природы оптической активности. Было показано, что угол вращения плоскости поляризованного света, важнейшая характеристика энантиомерных соединений, зависит от длины волны падающего света. Это позволило использовать кривые дисперсии оптического вращения для изучения строения органических соединений и разработать метод спектрополяриметрии. Позже, в 1895 г. А. Коттоном было открыто аномальное поведение оптически активных веществ в полосе поглощения — круговой дихроизм, оказавшимся еще более важным для теоретической трактовки оптической активности.

Почти столетие стереохимия имела дело с нереагирующими молекулами, т. е. развивался ее раздел, который мы сегодня называем статической стереохимией. Разумеется, в ходе развития органической химии природных соединений изучались многие реакции оптически активных соединений. Во многих случаях продукты реакции сохраняли знак оптической активности, соответствующий исходным веществам. И в первое время исследователи не придавали этому особого значения, полагая, что оптическое вращение не более, чем еще одна константа, характеризующая вещество.

В 1895 году Вальден, изучая стереохимию реакций замещения в ряду яблочной кислоты, показал, что замещение может происходить как с сохранением, так и обращением конфигурации продукта реакции. Аномальное протекание реакции замещения с обращением конфигурации получило название «вальденовского обращения» и знаменовало начало нового этапа стереохимических исследований — динамической стереохимии. Начиная с этого момента, стереохимические методы становятся неотъемлемой частью исследований механизмов реакций.

В 30-х годах XX столетия благодаря широкому использованию спектроскопических и электронографических методов для исследования сравнительно простых молекул типа дихлорэтана, циклогексана и их производных, было показано, что они существуют в виде поворотных изомеров. Благодаря исследованиям Бартона (1950 г.) сформировалось самостоятельное направление в стереохимии — конформационный анализ. Были получены хими-

ческие доказательства того, что молекулы могут иметь различную реакционную способность в зависимости от изменения своей внутренней геометрии — взаимного расположения групп относительно друг друга из-за вращения по линии простых связей. При этом была введена одна из основных стереохимических категорий — конформация.

Основополагающее значение для дальнейшего развития стереохимии в целом имело и определение в 1951 г. Бийвоетом с использованием аномального рассеивания рентгеновских лучей (разновидность рентгеноструктурного анализа), абсолютной конфигурации цезий-рубидиевой соли винной кислоты, а затем и других оптически активных соединений.

Бурное развитие и совершенствование в конце XX столетия физических методов исследования, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса, высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масспектроскопией, дисперсия оптического вращения и круговой дихроизм позволили не только разделять стереоизомеры, но и характеризовать их абсолютную конфигурацию.

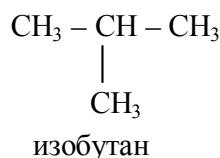
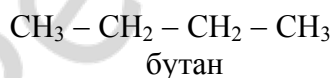
Крайне важным событием, особенно для формирования основ теоретической стереохимии, явилось введение фундаментального понятия хиральность. Поводом для этого послужили исследования Канна, Ингольда и Прелога по разработке новой системы стереохимической классификации — R-, S-номенклатуры. Потребовалось более пристально рассмотреть соотношения симметрии-асимметрии, привлечь математический аппарат. Более глубокое познание логических основ и структуры стереохимии, широкое применение идей и методов математики для описания стереохимических структур и процессов, исходя из оценки распределения поверхностной потенциальной энергии в молекулах и их конформациях, и является передним краем сегодняшней теоретической стереохимии.

Особенно важны современные стереохимические представления для понимания основ процессов жизнедеятельности.

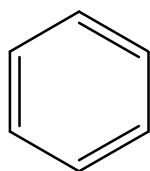
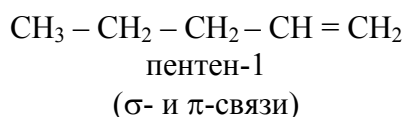
2. Симметрия и асимметрия органических молекул. Хиральность, энантиомерия и диастереомерия

Сtereoхимия широко использует такое понятие как пространственная структура молекулы. Следует различать термины «химическое строение» и «пространственная структура». Они не тождественны. Согласно А. М. Бутлерову под химическим строением (конституцией) понимается природа и последовательность соединения атомов в молекуле с учетом характера химической связи между ними. Пространственная структура — это более широкий термин и применяется для описания не только химического строения, но и взаимного пространственного расположения атомов в молекуле.

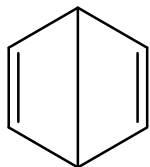
Молекулярные формулы, например, C_4H_{10} отражают только элементный состав молекулы. Формулы строения в виде символов отражают порядок соединения атомов в молекуле, природу и последовательность связей в ней. Так, например, из сравнения молекул бутана и изобутана, изображенных ниже в виде формул строения, видно, что они имеют общую молекулярную формулу C_4H_{10} , но иной порядок расположения связей:



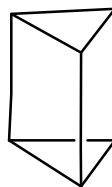
Если же возьмем два соединения с молекулярной формулой C_5H_{10} , пентен-1 и циклопентан, то, очевидно, что эти два соединения отличаются природой и последовательностью связей.



1



2



3



4

Рис. 2.1. Валентные изомеры бензола

Валентная изомерия является еще одним особым видом структурной изомерии, при которой изомеры можно перевести друг в друга лишь за счет перераспределения связей. Например, валентными изомерами бензола (1) являются бицикло[2,2,0]гекса-2,5-диен (2), «бензол Дьюара»), призмат (3), «бензол Ладенбурга»), бензвален (4).

Таким образом, различное химическое строение и пространственная структура лежат в основе такого явления как изомерия. *Изомерами* называются соединения, имеющие одинаковый элементный состав, но различающиеся природой или последовательностью химических связей между атомами, их расположением в пространстве.

Изомерия подразделяется на изомерию строения и стереоизомерию. К изомерам строения относятся соединения отличающиеся:

- строением углеродного скелета (например, бутан и изобутан);
- положением кратной связи или функциональной группы (например, бутен-1 и бутен-2; пропанол-1 и пропанол-2);
- характером функциональных групп (например, пропаналь и пропанон-2).

Под термином *пространственное строение* понимают взаимное расположение ядер, составляющих данную молекулу атомов, друг относительно друга или определенного атома или плоскости двойной связи. Электронное же строение отражает распределение электронной плотности в молекуле. Очевидно, что эти оба строения взаимосвязаны, т. к. при изменении электронного строения будет изменяться и положение ядер атомов.

В стереохимии, как правило, основное внимание концентрируется на положении ядер, а электроны в явном виде рассматриваются редко, т. е. обычно допускается, что они оптимально распределены в пространстве вокруг ядер. Например, молекула NH_3 имеет приблизительно тетраэдрическое строение (с учетом неподеленной электронной пары), но по положению ядер является тригональной пирамидой. Подавляющее большинство органических молекул имеет трехмерную структуру, хотя известны и линейные (ацетилен) и плоские (бензол) молекулы.

В теоретической стереохимии атомы рассматриваются как безразмерные точки, и структура молекул описывается пространственной группой таких точек, которые образуют шестиугольник в случае бензола, прямую линию в случае ацетилена и тетраэдр, в случае метана. Благодаря такому упрощению, можно легко проводить классификацию молекул, используя точечные группы симметрии.

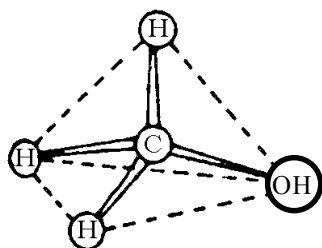
В трехмерном пространстве возникает явление, которое называется стереоизомерия. Стереои́зомеры — это соединения, построенные из одинакового набора атомов с одинаковой

последовательностью химических связей, но отличающихся расположением атомов в трехмерном пространстве. Примером таких изомеров для плоских молекул могут быть цис- и транс-изомеры алкенов, непредельных высших жирных кислот и др.

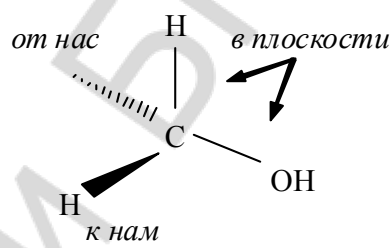
Хиральность и обусловленные ею оптическая активность и стереоизомерия — характерная особенность большинства природных гетерофункциональных соединений.

Конфигурация — это определенное взаимное пространственное расположение атомов в молекуле без учета различий, возникающих за счет вращения вокруг одинарных связей (одной или нескольких).

Атом углерода в sp^3 -гибридизированном состоянии имеет тетраэдрическую конфигурацию, т. е. располагается в центре воображаемого тетраэдра, а четыре его заместителя находятся в вершинах тетраэдра. Тетраэдрическая конфигурация на плоскости изображается с помощью стереохимических формул.



тетраэдрическая конфигурация атома углерода в молекуле метанола



стереохимическая формула

Для изображения конфигурации молекулы ее молекулярную модель ориентируют таким образом, чтобы в плоскости проекции находились атом углерода и две его σ -связи. Тогда две другие σ -связи будут располагаться вперед и за плоскость проекции. σ -Связь, которая располагается перед плоскостью проекции, обозначается сплошным клином, основанием ближе к наблюдателю. Связь же располагающуюся за плоскостью проекции обозначают штрихованным клином. Эти стереохимические формулы получили еще название «клиновидных» проекций.

Симметрия молекулы. Молекула симметрична, если при перестановке в ней местами атомов или атомных групп не происходит никаких изменений ее структуры. Перестанавливаемые части молекулы по симметрии **эквивалентны**, они не различимы, хотя и **неидентичны**. Их перестановка возможна с помощью операций симметрии, которые, в свою очередь, могут быть проведены с элементами симметрии.

Элементы симметрии. Элементы симметрии представляют собой геометрические места в структуре молекулы, относительно которых осуществляются операции симметрии (вращение, отражение, инверсия и вращение с отражением).

- элементы симметрии 1 рода: оси симметрии (оси вращения, символ C_n);
- элементы симметрии 2 рода: плоскости симметрии (зеркальные плоскости, символ σ), центры симметрии (центры инверсии, символ i), оси зеркального отражения (символ S_n).

Ось симметрии. Если вращение молекулы вокруг какой-либо проходящей через нее оси на угол $360^\circ/n$ приводит к структуре, не отличающейся от исходной, то такую ось называют осью симметрии n -го порядка C_n . Понятно, что условию $n=1$ удовлетворяет любая молекула, так как при этом она поворачивается относительно оси на 360° и совпадает сама с собой. Так молекула хлорметана имеет ось симметрии третьего порядка C_3 в направлении связи $C - Cl$. В бензоле наряду с шестью осями C_2 , лежащими в плоскости молекулы и проходящими через центр симметрии, имеется еще ось C_6 , также проходящая через центр симметрии, но перпендикулярная к плоскости кольца.



Рис. 2.2. Оси симметрии в молекулах хлорметана и бензола

Чем выше порядок оси симметрии (n), тем выше симметричность молекулы.

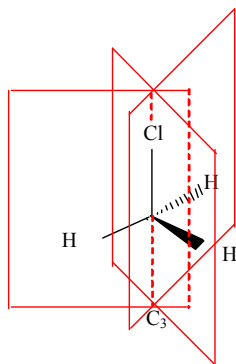


Рис. 2.3. Плоскости симметрии в молекуле хлорметана

Собственная ось симметрии. Любая молекула имеет ось симметрии 1-го порядка (C_1), поскольку вращение вокруг оси на 360° возвращает молекулу в исходное состояние. Следовательно, операция C_1 эквивалентна операции совмещения.

Плоскость симметрии. Плоскость, проходящая через молекулу и делящая ее на две зеркально-равные части, называется плоскостью симметрии σ . Так хлорметан имеет три плоскости симметрии, проходящие через атомы углерода, хлора и один из трех атомов водорода.

Все плоские молекулы имеют, по крайней мере, одну плоскость симметрии — плоскость молекулы.

Линейные же молекулы содержат бесконечное множество плоскостей симметрии.

Центр симметрии — это точка в молекуле, относительно которой на прямой, проходящей через нее, тождественные заместители находятся на одинаковом расстоянии (i). В молекуле не может быть более одного центра симметрии. Так, центры симметрии имеют молекулы этилена и бензола.



Рис. 2.4. Центры симметрии в молекулах этена и бензола

Ось зеркального отражения (несобственная ось симметрии). Если комбинация вращения вокруг какой-либо проходящей через молекулу оси на угол $360^\circ/n$ и последующего зеркального отражения каждого из атомов в плоскости, перпендикулярной к этой оси, приводит к эквивалентной ориентации, то такая ось носит название оси зеркального отражения n -го порядка.

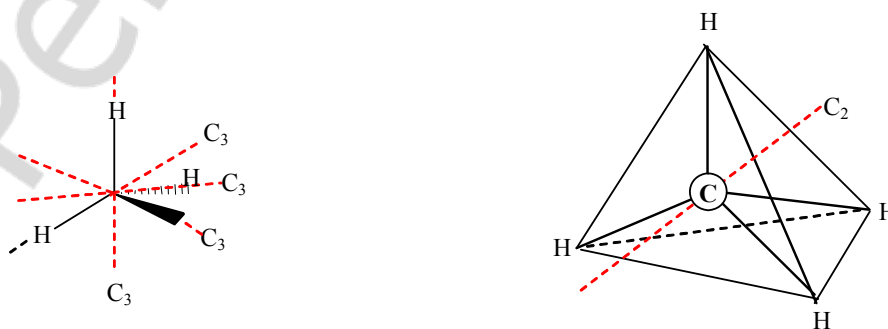


Рис. 2.5. Оси симметрии в молекуле метана

Молекулы, которые содержат элементы симметрии II рода, обладают симметрией отражения и называется ахиральными или недиссимметричными. Так, молекула метана является высокосимметричной, так как содержит 4 оси симметрии 3-го порядка, проходящие через атом углерода и каждый из водородов в вершине тетраэдра (C_3), 3 оси симметрии 2-го порядка, проходящие через атом углерода и середину ребра между атомами водорода (C_2), 6 плоскостей симметрии, делящих тетраэдр на две симметричные половинки.



Рис. 2.6. Плоскости симметрии в молекуле метана

При переходе от молекулы метана к молекуле метанола число элементов симметрии уменьшается, так как исчезают оси и плоскости симметрии, не проходящие через группу OH.

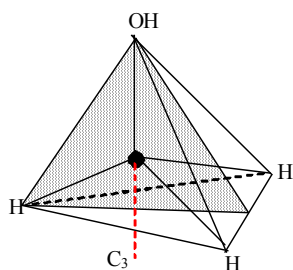


Рис. 2.7. Элементы симметрии в молекуле метанола

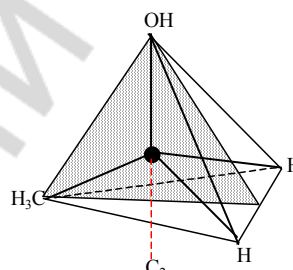


Рис. 2.8. Элементы симметрии в молекуле этанола

Молекула метанола имеет уже только одну ось симметрии C_3 и три плоскости симметрии.

В этаноле, где по сравнению с метанолом, у атома углерода появился третий иной заместитель (CH_3), остается лишь одна ось симметрии 2-го порядка и одна плоскость симметрии. Таким образом, если из 4 заместителей при атоме углерода хотя бы два одинаковы, то для такого тетраэдра существуют элементы симметрии (оси и плоскости симметрии).

Хиральность. Если при sp^3 -гибризованном атоме углерода все четыре заместителя разные, как в молекуле бутанола-2, то такая молекула уже не имеет элементов симметрии II рода. Это обстоятельство рождает явление, называемое хиральностью:

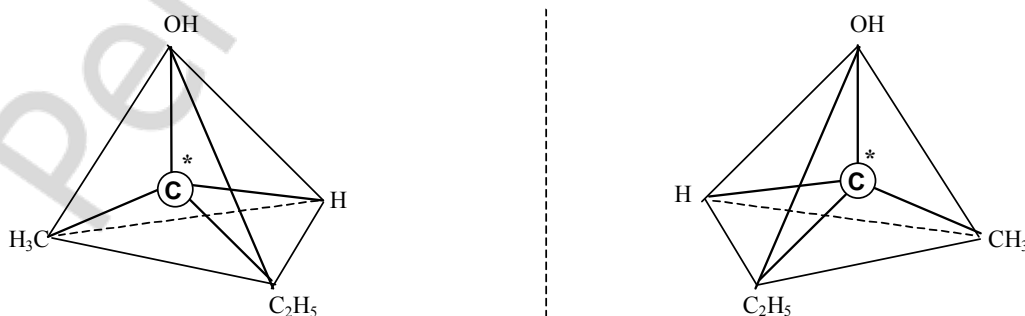
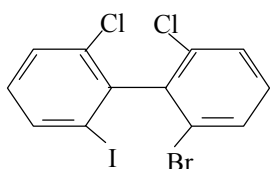


Рис. 2.9. Стереизомеры молекулы бутанола-2
* — хиральный центр (асимметрический атом углерода)

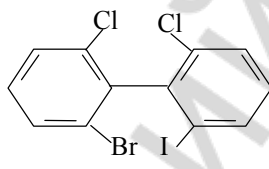
Хиральность (рукоподобие, от греческого *cheir* — рука) заключается в парности существования молекул, являющихся друг по отношению к другу предметом и несовместимым с ним его зеркальным отображением. Это явление характерно и для некоторых материальных объектов, например, левая и правая рука, право- и левозакрученная спирали (винты, болты с левой и правой нарезкой), модификации кристаллов и т. д. Общим критерием, присутствующим всем хиральным объектам, является отсутствие элементов симметрии II рода. Таким образом, можно сформулировать следующий критерий хиральности на основе элементов симметрии: *любая молекула, которая не имеет несобственной оси вращения S_n , хиральна.*

Частным случаем хирального центра является асимметричный атом углерода — sp^3 -гибридизованный атом углерода, у которого все четыре заместителя различны. Очевидно, что у гетерофункциональных соединений возрастает возможность образования такого хирального центра и существования таких молекул в виде правых и левых (зеркальных) пространственных изомеров.

Следует подчеркнуть, что все асимметрические молекулы хиральны, но, с другой стороны, не все молекулы, содержащие хиральные центры асимметричны (молекулы, имеющие несколько хиральных центров, могут иметь плоскости симметрии). Хиральный центр является лишь одним из возможных элементов хиральности. Молекулы, хиральность которых обусловлена наличием центра хиральности, безусловно, самые важные в органической химии. Однако существуют и другие типы хиральности.

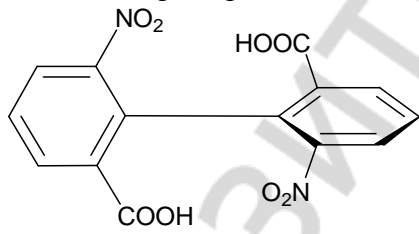


замещенные бифенилы

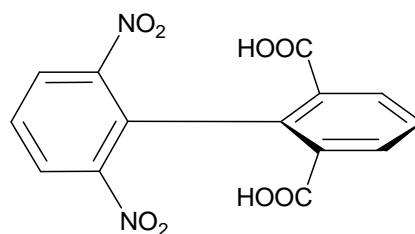


В бифенилах, содержащих четыре объемистые группы в орто-положениях, свободное вращение вокруг центральной связи затруднено из-за стерических препятствий, и поэтому два бензольных кольца

не лежат в одной плоскости. Если одно или оба бензольных кольца замещены симметрично, молекула ахиральна; хиральными же будут молекулы только с двумя несимметрично замещенными кольцами, например:



Хирален



Ахирален

Иногда для предотвращения свободного вращения в бифенилах достаточно трех и даже двух объемистых заместителей в орто-положениях.

Хиральные объекты могут обладать поворотными осями симметрии. К их числу относятся молекулы, имеющие одну ось симметрии (C_2 или C_3), которые могут быть совмещены сами с собой после поворота на 180° , однако остаются несовмещаемыми после отражения в зеркальной плоскости (поэтому они и хиральны):

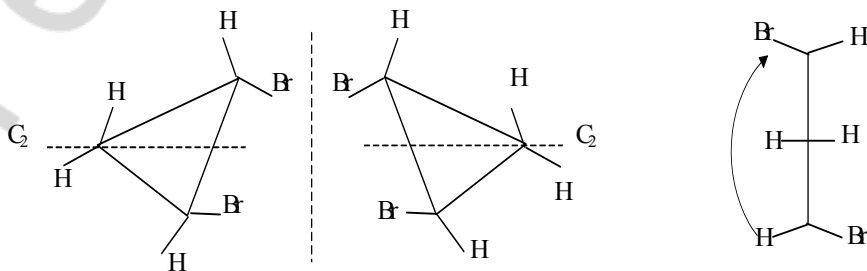


Рис. 2.10. Ось C_2 в хиральных молекулах 1,2-дибромциклопропана

Для некоторых хиральных молекул определяющим структурным элементом является не центр, не ось, а плоскость. Простейшую модель плоскостной хиральности легко сконструировать из любой плоской фигуры, не имеющей осей симметрии, лежащих в этой плоскости, и отдельной точки вне плоскости. Наиболее изучены планарно-хиральные производные ферроцена, представляющего собой пространственную структуру типа «сэндвича», состоящую из двух плоскостных ароматических циклопентадиеновых анионов, образующих комплекс с ионом железа.

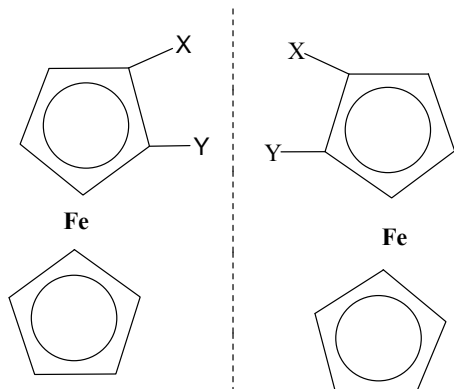


Рис. 2.11. Стереизомеры замещенного ферроцена

Спиральная хиральность обусловлена спиральной формой молекулы. Спираль может быть закручена влево или вправо, давая энантиомерные спирали. Спираль всегда хиральна, так как помимо винтовой оси и шага, она характеризуется также и типом винтообразного движения (по или против часовой стрелки — право- и левозакрученные спирали). Спиральность характерна для биополимеров (полисахаридов, белков, нуклеиновых кислот).

Оптическая активность. Соединения, содержащие хиральные центры и существующие в виде правых и левых пространственных изомеров, обладают оптической активностью — способностью по-разному вращать плоскость поляризованного света.

Поляризованный свет получают путем пропускания обычного, полихроматического света через поляризатор (призму Николя или поляризационную решетку). В плоскополяризованном свете вектор электрического поля колеблется только в одной плоскости, перпендикулярной направлению распространения лучей. Эта плоскость называется плоскостью поляризации света.

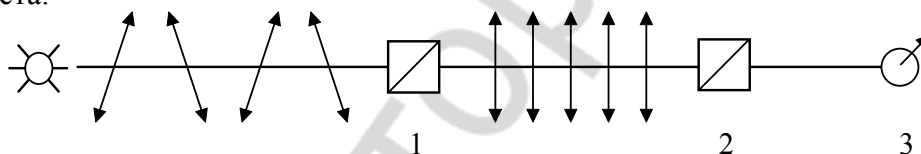


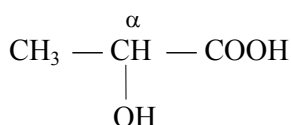
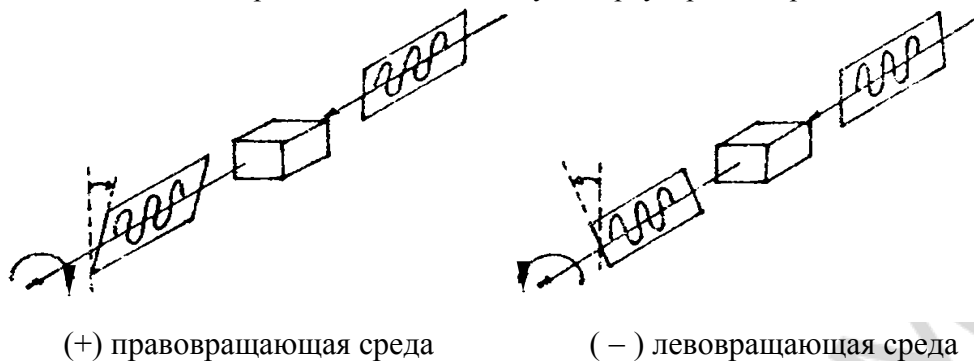
Рис. 2.12. Схема поляриметра: 1 — поляризатор; 2 — анализатор; 3 — окуляр с отсчетом

Плоскополяризованный свет может рассматриваться как комбинация левого и правого циркулярнополяризованных лучей, движущихся в фазе. Если взаимодействия левого и правого циркулярнополяризованных компонентов со средой идентичны (это имеет место в изотропных средах), соответствующие электрический и магнитный векторы остаются в фазе и имеют одинаковые величины, что обеспечивает их плоскостное векторное суммирование.

Если же плоскополяризованный свет проходит через хиральную анизотропную среду, то скорость и коэффициент поглощения для этих правого и левого компонентов светового пучка не одинаковы, в результате чего появляется как сдвиг по фазе, так и различие величин результирующих векторов. Суммирование таких, находящихся не в фазе, векторов дает уже вращающийся результирующий вектор. Один из стереоизомеров вращает плоскость поляризованного света по часовой стрелке и называется правовращающим (правое вращение обозначается знаком +), а второй — на такой же угол против часовой стрелки (обозначается знаком -) и называется левовращающим.



Рис. 2.13. Левая и правая составляющие луча циркулярнополяризованного света



Стереизомеры молочной кислоты. Энантиомерия. Изучение свойств молочной (2-гидроксипропановой) кислоты показало, что существуют три молочные кислоты, имеющие одинаковую химическую формулу $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$, одинаковый порядок соединения атомов и, соответственно, одинаковые химические свойства, но различающиеся способностью по разному взаимодействовать с поляризованным светом: одна — правовращающая (+), вторая — левовращающая (-), а третья — оптически неактивная. Оптическая активность молочной кислоты связана с наличием в ее структуре асимметрического атома углерода. α -Углеродный атом молочной кислоты является асимметрическим, так как связан с четырьмя различными заместителями (CH_3 , H , OH , COOH). Соединения, содержащие хиральный центр, существуют в виде пространственных изомеров, отличающихся зеркальной конфигурацией. Число стереоизомеров зависит от числа хиральных центров и определяется по формуле $N=2^n$, где N — число стереоизомеров, а n — число хиральных центров.

Проекционные формулы. Для изображения стереоизомеров на плоскости применяются проекционные формулы, предложенные Э. Фишером. При их написании руководствуются следующими правилами:

- углеродный скелет располагают вертикально;
- вверху располагают наиболее старшую функциональную группу (для окси- и аминокислот — COOH);
- тетраэдр ориентируют так, чтобы хиральный центр располагался в плоскости, заместители, располагающиеся справа и слева от углеродной цепи, были направлены вперед от плоскости проекции; по вертикали располагают заместители, уходящие от наблюдателя за плоскость проекции;
- асимметрический атом углерода переносится на плоскость в точку пересечения горизонтальной и вертикальной линий.

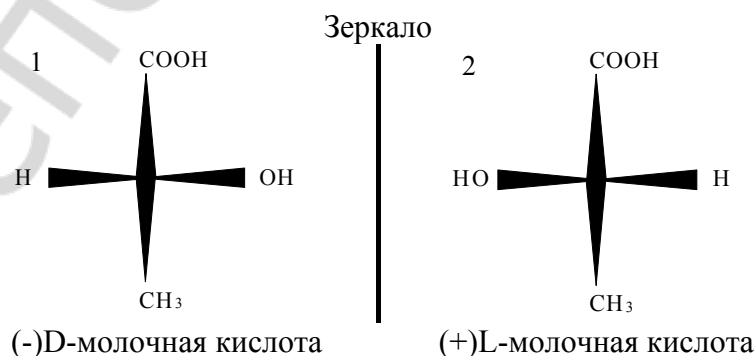
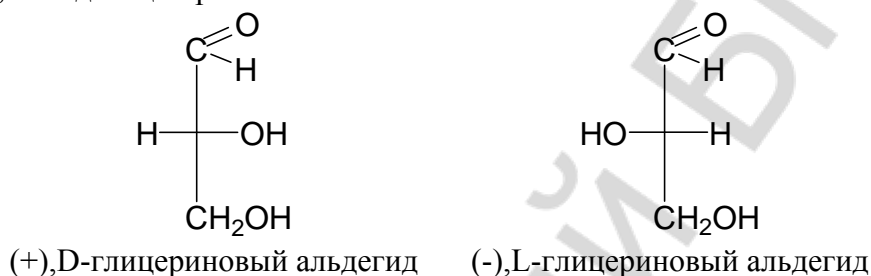


Рис. 2.14. Проекционные формулы Фишера стереоизомеров молочной кислоты

Энантиомеры. Молекулы с одним центром хиральности существуют в виде двух энантиомеров. Энантиомеры — это пары стереоизомеров, которые относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним его изображение в идеальном плоском зеркале и обладают в ахиральной среде одинаковыми физическими и химическими свойствами, кроме знака оптического вращения. По свойствам энантиомеры отличаются оптическим вращением: правовращающий и левовращающий стереоизомеры. Но следует заметить, что нет зависимости между оптическим вращением и конфигурацией стереоизомеров, т. е. пространственным расположением заместителей относительно хирального центра. Поэтому приходится отдельно обозначать конфигурацию, чтобы отличать структуру одного энантиомера от другого.

Относительная D-,L-номенклатура. По относительной D-,L-номенклатуре конфигурация стереоизомеров обозначается символами D- или L- путем сравнения ее с конфигурациями стандарта. В качестве конфигурационного стандарта был предложен глицериновый альдегид, который имеет один асимметрический атом углерода, и существует в виде двух энантиомеров, обладающих различной оптической активностью.



По предложению Э. Фишера и М. А. Розанова (1906 г.) правовращающему (+) глицериновому альдегиду была приписана D-конфигурация, т. е. группа OH в проекционной формуле у хирального атома располагается справа, левовращающему — L-конфигурация (группа OH слева). Названия другим стереоизомерам дают путем сравнения их конфигураций с конфигурацией глицеринового альдегида (независимо от оптического вращения). Стереоизомеры, которые сходны по конфигурации с D-глицериновым альдегидом, относят к D-ряду, сходные с конфигурацией L-глицеринового альдегида — к L-ряду. Таким образом, первый стереоизомер молочной кислоты получил название D-молочная кислота, второй — L-молочная кислота. При работе с проекционными формулами Э. Фишера следует помнить, что:

- можно поворачивать проекцию в плоскости чертежа на 180°; при таком повороте вертикальные линии остаются вертикальными, а горизонтальные — горизонтальными, т. е. горизонтально расположенные заместители остаются направленными вперед от плоскости проекции, а вертикальные — за плоскость проекции;
- можно производить четное число парных перестановок заместителей при асимметрическом атоме;
- можно производить круговую перестановку трех заместителей при асимметрическом атоме, четвертый заместитель при этом остается на месте;
- нельзя выводить проекцию из плоскости чертежа (например, просматривать ее «на просвет», то есть с другой стороны листа); при этом стереоизомер превращается в энантиомер противоположного ряда;
- нельзя поворачивать проекцию в плоскости чертежа на 90° и 270°;
- нельзя менять местами два любых заместителя при асимметрическом атоме.

Рацемические смеси. Поскольку энантиомеры являются пространственными изомерами, то на какой угол один изомер вращает плоскость поляризованного света вправо, второй стереоизомер будет вращать эту плоскость на такой же угол влево. При смешивании эквимольных количеств D- и L-стереоизомеров образуются оптически неактивные смеси, получившие название рацемических. Они записываются символами D- и L- через запятую и образуются, как правило, при искусственных химических синтезах без соблюдения специальных

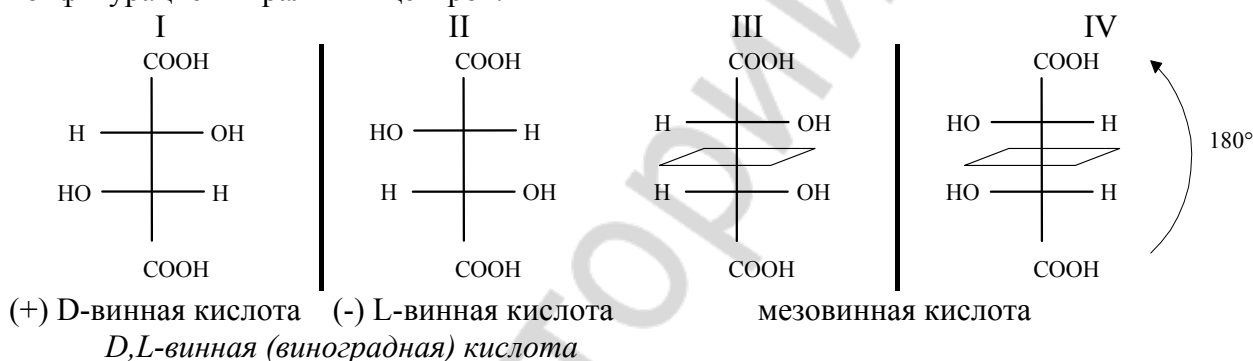
условий. Так, к примеру, рацемическая D,L-молочная кислота образуется из 2-хлорпропановой кислоты под действием водного раствора NaOH.

В процессе гликолиза (с участием ферментов) в организме из D-глюкозы образуется только L-молочная кислота. Соли молочной кислоты называются лактатами.

Стереоизомеры яблочной кислоты. Яблочная (2-гидроксибутандиовая) кислота относится к монооксидикарбоновым кислотам, является участником процессов обмена в организме (в цикле Кребса). Содержит один хиральный атом и существует в виде двух энантиомеров. Природная яблочная кислота относится к L-ряду. Соли яблочной кислоты называются малатами.



Стереоизомеры винной кислоты. Винная (2,3-дигидроксибутандиовая) кислота содержит 2 хиральных центра и должна формально иметь 4 стереоизомера, различающихся конфигурацией хиральных центров:



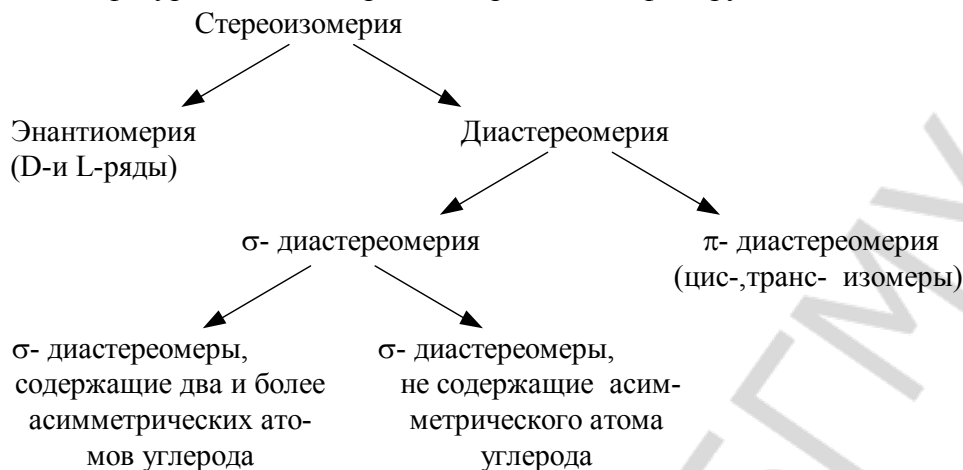
На самом деле винная кислота имеет 3 стереоизомера, так как третий стереоизомер ахирален. Объединение в этой структуре двух зеркально симметричных фрагментов привело к появлению плоскости симметрии. Если предполагаемый IV стереоизомер повернуть в плоскости на 180° и совместить с III, то они совпадут. Третий стереоизомер оптически неактивен и называется мезовинной кислотой. Мезовинная кислота представляет собой пример общего типа ахиральных соединений *мезо*-конфигурации, которые построены из равного числа хиральных элементов одинакового строения, но противоположной абсолютной конфигурации.

Правило «оксикислотный ключ». У оксикислот, имеющих несколько хиральных центров, отношение к D- или L-ряду определяется по конфигурации верхнего хирального центра. Таким образом I стереоизомер винной кислоты относится к D-стереохимическому ряду, а второй — к L-ряду.

Диастереомеры. Если сравнить пары стереоизомеров I и III, II и III, то очевидно, что они не являются энантиомерами. Это диастереомеры — стереоизомеры одного и того же вещества, не являющиеся зеркальным отражением друг друга и обладающие различными физическими свойствами (t° плавления, растворимость и др.). На основе перевода энантиомеров в диастереомеры (путем реакции с другими хиральными соединениями) основан химический метод разделения рацемических смесей.

Классификация стереоизомеров. Понятия энантиомерии и диастереомерии являются взаимоисключающими. Два диастереомера не превращаются друг в друга путем операций

симметрии — вращение, вращение в плоскости и вращение с последующим отражением. Таким образом, конфигурационная стереоизомерия классифицируется:



Общему определению диастереомеров соответствуют известные цис- и транс-изомеры, характеризующиеся различным пространственным расположением заместителей относительно плоскости π -связи.

Абсолютная R,S-номенклатура Кана, Ингольда, Прелога. Относительная D-,L-номенклатура стереоизомеров позволяет отличать один стереоизомер от другого, давать им соответствующие названия. Она дала возможность в свое время создать логичную и непротиворечивую стереохимическую систематику большого числа природных соединений, ведущих свое происхождение от оксикислот, аминокислот и сахаров. Вместе с тем, чем больше молекула отличалась по своей структуре от конфигурационного стандарта (глицеринового альдегида), тем яснее становилась и ограниченность этой системы. Не всегда ясно и недвусмысленно характеризовались принципы выбора главных цепей молекулы и их правильной пространственной ориентации при записи проекций Э. Фишера. D-,L-номенклатура не касалась такого крайне важного вопроса, как соответствие между истинным расположением заместителей вокруг данного хирального центра (абсолютной конфигурацией) и графическим изображением его проекции. Это стимулировало поиск более последовательной системы обозначения конфигурационных признаков молекул. К тому же в 1951 году с помощью особого метода рентгеноструктурного анализа было впервые осуществлено экспериментальное определение абсолютной конфигурации натрий-рубидиевой соли правовращающей винной кислоты. Бийвоет показал, что она имеет D-конфигурацию, и тем самым был подтвержден постулат Э. Фишера, что правовращающий глицериновый альдегид (конфигурационный стандарт) действительно имеет D-конфигурацию. Это позволило прийти к более строгой системе описания стереоизомеров, предложенной в 1961 году Каном, Ингольдом и Прелогом и известной под названием R-,S-номенклатуры или «правила последовательного старшинства» (сокращенно КИП).

В рамках этой системы к обычному химическому названию, выражающему особенности строения того или иного хирального соединения, в качестве префиксов прибавляются символы *R* или *S*, строго и однозначно определяющие конфигурацию хиральных элементов данной молекулы. Эта система позволяет на основании того или иного конфигурационного символа построить истинную пространственную структуру.

Для обозначения абсолютной конфигурации у асимметрического атома его заместители рассматривают в порядке уменьшения их старшинства, определяемого их порядковым номером в периодической системе Д.И. Менделеева. Далее, стереохимическую модель молекулы рассматривают таким образом, чтобы заместитель с наименьшим старшинством (обычно водород), был направлен дальше от наблюдателя.

Например, бутанол-2: $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$;

порядок старшинства: $-\text{OH} > -\text{C}_2\text{H}_5 > -\text{CH}_3 > -\text{H}$

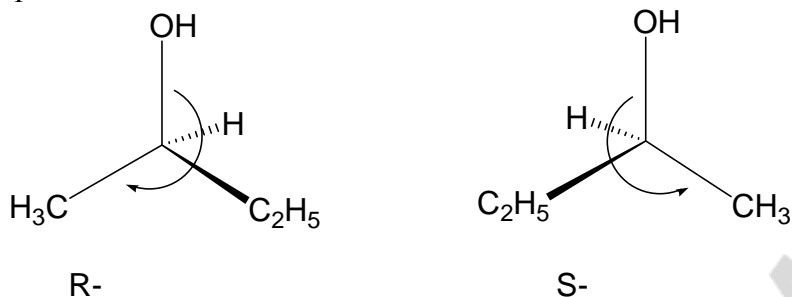
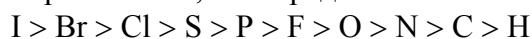


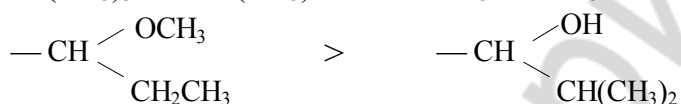
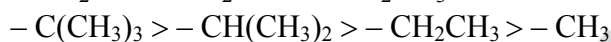
Рис. 2.15. Стереизомеры бутанола-2

Если при этом последовательность старшинства оставшихся трех заместителей уменьшается по часовой стрелке, то конфигурацию обозначают символом R (от лат. *rectus* — правый). Если же старшинство заместителей уменьшается против часовой стрелки, то центр хиральности получает символ S (от лат. *sinister* — левый).

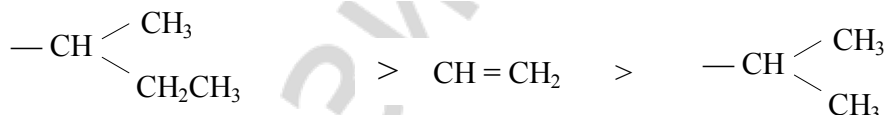
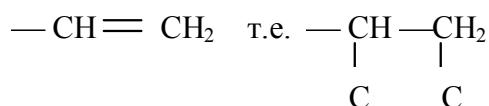
Правила старшинства. Заместители располагаются в порядке уменьшения порядковых номеров атомов, непосредственно связанных с центром хиральности (1-й пояс):



Если первые атомы у нескольких заместителей одинаковы, то обращают внимание на порядковый номер связанных с ними *вторых* атомов, затем *третьих* и т. д.:

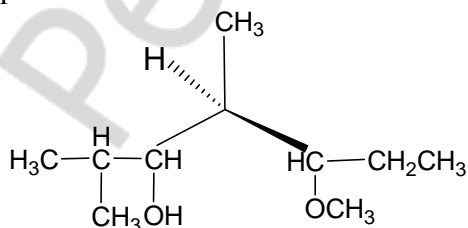


Если при этом один из атомов связан с другим двойной или тройной связью, то каждый из атомов следует удвоить, соответственно утроить:

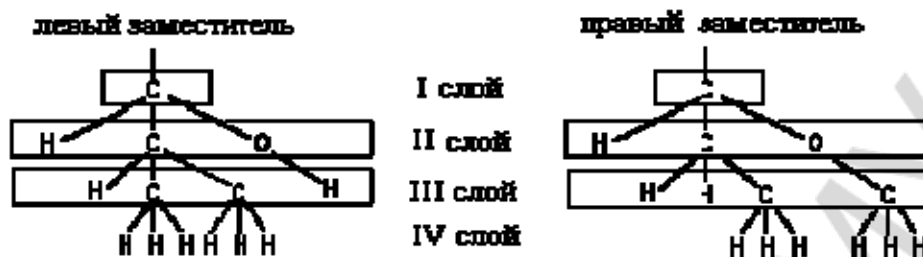


Старшинство изотопов, имеющих идентичный порядковый номер, убывает с уменьшением их массового числа: $\text{T} > \text{D} > \text{H}$

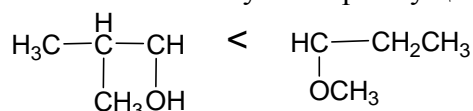
К правилу последовательности в R-, S-номенклатуре. В ряде случаев при определении порядка старшинства заместителей встречаются осложнения. Рассмотрим некоторые из них. Пример 1.



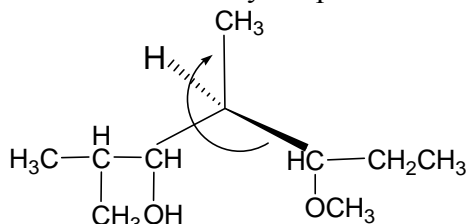
Очевидно, что в данном случае младшими заместителями при асимметрическом атоме углерода являются H и CH₃. Рассмотрим два оставшихся сложных заместителя, расположив в них атомы по слоям.



В первом слое обоих заместителей атомы одинаковы. Во втором слое набор атомов также одинаков (H, C, O). Поэтому нам необходимо обратиться к третьему слою атомов. При этом в левом и правом заместителях следует в первую очередь сравнивать атомы III слоя, связанные со старшими атомами II слоя (то есть рассматривать «старшие ветви» обоих заместителей). В данном случае речь идет об атомах, связанных с атомом кислорода II слоя. Поскольку в правом заместителе с атомом кислорода связан атом C, а в левом — атом H, правый заместитель получает преимущество в старшинстве:



Соединению следует приписать R-конфигурацию:

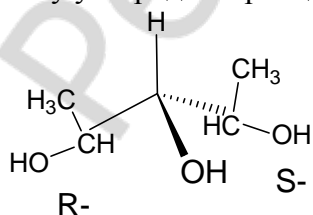


Если бы атомы «старшей ветви» в третьем слое оказались одинаковы, например, оба C, то надо было бы сравнивать атомы того же III слоя, но уже в младшей ветви. Тогда получил бы преимущество левый заместитель. Однако, мы не достигаем этого пункта в наших сравнениях, так как можем сделать выбор уже на основании различия атомов III слоя старшей ветви.

Совершенно аналогично выбор порядка старшинства осуществляется, например, между такими заместителями:



Пример 2. В ряде случаев два заместителя при асимметрическом атоме структурно одинаковы, но различаются лишь абсолютной конфигурацией хиральных центров. Тогда принимают, что R-конфигурация старше S-конфигурации. В соответствии с этим, центральному атому углерода в приведенном ниже примере следует приписать S-конфигурацию:



Методы разделения рацемических смесей на оптически активные энантиомеры. Операции разделения оптически неактивных рацемических смесей на составляющие их оп-

тически активные компоненты (а также химические процессы, лежащие в их основе) называются расщеплением. Если хотя бы один из двух энантиомеров удастся выделить в чистом и индивидуальном виде, расщепление называют полным, в ином случае — частичным. Для расщепления рацемических смесей используют физический, микробиологический, ферментативный, химический и другие методы.

Физический, механический метод (метод Пастера). Впервые этим методом в 1848 г. Луи Пастер разделил на оптически активные компоненты натрийаммонийную соль винной кислоты. Суть этого метода заключается в том, что при определенной температуре компоненты рацемической смеси кристаллизуются в виде кристаллов, отличающихся своей зеркальной морфологией. Если кристаллы достаточно большие (как в случае данной соли), то с помощью лупы или под микроскопом их можно механически отделить друг от друга. Затем кристаллы раздельно растворяют в воде (или другом растворителе) и определяют их оптическую активность. Это и осуществил Луи Пастер, получив оптически активные растворы их оптически неактивной рацемической смеси.

В настоящее время этот метод почти не используется и имеет историческое значение.

Микробиологический метод. Если питательной средой для выращиваемых микроорганизмов служит рацемическая смесь, то растущие микроорганизмы поглощают из нее и усваивают лишь один из энантиомеров. Второй остается в питательной среде. Метод достаточно прост и дешев. Однако, к сожалению, в питательной среде остается, как правило, другой — не нужный энантиомер. Генетический код универсален и микроорганизмы используют для метаболизма, роста и размножения как раз тот энантиомер, который нужно выделить.

Ферментативный метод. Этот метод был предложен значительно позже двух предыдущих. Его применение стало возможным благодаря разработке специальных методов белковой химии, позволяющих выделять из тканей животных и получать в чистом кристаллическом виде белки-ферменты. Большинство ферментов, подобно микроорганизмам, способны различать и подвергать превращению с большой скоростью лишь один из энантиомеров рацемической смеси. Так, для разделения рацемической смеси аминокислот широко используют фермент ацилазу, выделяемую из почек свиней. Этот фермент в тысячу раз активнее расщепляет N-ацильные производные L-аминокислот, чем D-аминокислот. А образующиеся в результате действия фермента L-аминокислоту, N-ацилD-аминокислоту и CH_3COOH разделяют другими физико-химическими методами. Надо отметить, что метод эффективен, но дорог. К тому же белки-ферменты не устойчивы — требуют для сохранения своей активной конформации строго определенной температуры, pH, чувствительны к денатурирующим фактам, являются питательной средой для микроорганизмов их разрушающих.

Химический метод расщепления рацемических смесей основан на переводе входящих в состав смеси энантиомеров в диастереомеры, которые отличаются не только знаком оптического вращения, но и другими физическими свойствами — растворимостью, температурами кипения, плавления и т. д. Используя различия в этих свойствах, их и разделяют. Для превращения же энантиомеров в диастереомеры обычно их переводят в соли путем взаимодействия с другими оптически активными соединениями. Так для разделения рацемических смесей соединений, содержащих кислотные группы, используют оптически активные основания — алкалоиды, выделяемые из растительного сырья. Чаще всего используют такие алкалоиды, как хинин, цинханин, стрихнин и др. К примеру, если взять рацемическую смесь D,L-молочной кислоты и подвергнуть действию L-хинина, то получим две соли:

- 1) L-молочной кислота* — L-хинин*
- 2) D-молочной кислота* — L-хинин*

Эти две соли уже содержат два хиральных центра — первый в остатке молочной кислоты, второй — в остатке L-хинина. Они уже не являются зеркальным отображением друг друга, поэтому не будут энантиомерами. Соли L-молочной кислоты* -L-хинина* и D-молочной кислоты* -L-хинина* являются диастереомерами. Используя различия в физических свойствах диастереомеров, эти соли отделяют друг от друга. Подействовав же потом на эти

разделенные соли сильной минеральной кислотой, вытесняют из них чистые энантиомеры молочной кислоты.

Из других современных методов следует упомянуть колоночную *хроматографию на специальных хиральных сорбентах, афинную хроматографию*. При пропускании через хроматографическую колонку с хиральным сорбентом или присоединенным к сорбенту химическими связями субстрату, гормону или антигену можно выделять ферменты, рецепторы, антитела и т. д.

3. Конформационная стереохимия

На первый взгляд кажутся далекими такие проблемы, как механизмы протекания органических реакций, специфика ферментативного катализа, молекулярные механизмы рецепторного действия гормонов и других сигнальных молекул, механизмы действия фармакологических средств и др. Но развитие науки в конце XX и начале XXI веков показало, что все исследования в этом направлении стали возможными благодаря использованию основополагающих концепций и методов стереохимии.

В предшествующем разделе данного издания были обсуждены такие стереохимические понятия как конфигурация молекулы, хиральность и стереоизомерия. Однако знание конфигурации еще недостаточно для полного понимания пространственного строения природных органических молекул и принципов их функционирования. Молекулы органических веществ в растворе находятся в постоянном движении, так как постоянно сталкиваются с молекулами растворителя, друг с другом. В результате они совершают поступательные, колебательные, вращательные и иные движения. Такие же движения могут совершать и отдельные части молекул. Результатом является изменение взаимного пространственного расположения атомов или групп атомов в молекуле друг относительно друга, т. е. изменение формы молекулы. Атомы углерода в алканах находятся в sp^3 -гибридном состоянии. Следовательно, связь С–С образуется за счёт перекрывания двух sp^3 гибридных орбиталей вдоль их общей оси.

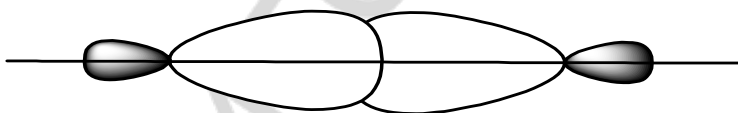


Рис. 3.1. Схема продольного перекрывания двух sp^3 -гибридизованных орбиталей атомов углерода при образовании σ -связи

Характерная особенность σ -связи состоит в том, что она имеет вращательную ось симметрии, совпадающую с линией связи соединяющей углеродные атомы (аксиальная, осевая симметрия). При повороте вокруг оси симметрии C_∞ на любой угол, характер и степень перекрывания орбиталей, образующих эту связь не изменяется. Следствием аксиальной симметрии σ -связи является возможность вращения групп CH_3 в молекуле этана друг относительно друга. При этом не изменяется степень перекрывания двух sp^3 -гибридных орбиталей, то есть не нарушается σ -связь С–С. Описанное вращение действительно происходит (за счет энергии теплового движения молекул).

Строение молекулы этана. Молекулярные модели. Для наглядного представления пространственной структуры органических молекул широко используются молекулярные модели. Известно несколько типов моделей, самыми простыми из которых являются шаростержневые. В этих моделях атомы представлены сферами одинакового радиуса, но разного цвета: углерод — черный, водород — белый, кислород — красный, азот — синий, хлор — зеленый и т. д. Химические же связи представлены стержнями. Молекулярные модели этого типа наглядно отражают взаимное расположение атомов в пространстве, валентные углы, но

не дают правильного представления об истинной форме молекулы, заполнении пространства внутри ее.



Рис. 3.2. Молекулярные модели этана: шаростержневая и Стюарта–Бриглеба

Заполненность внутримолекулярного пространства, истинную форму молекул хорошо передают модели Стюарта–Бриглеба. Эти модели называют полусферическими, так как атомы в них изображаются в виде сфер, с радиусом, пропорциональным их ван-дерваальсову радиусу. Ван-дерваальсов радиус характеризует «размер» данного атома по отношению к другим атомам, с которыми он не связан химическими связями. Для sp^3 -гибридизованного атома углерода ван-дерваальсов радиус равен 0,18 нм. В сфере срезаны симметрично 4 сегмента на расстоянии, пропорциональном ковалентному радиусу атома. Ковалентный радиус соответствует половине длины ковалентной связи между двумя одинаковыми атомами. Ковалентный радиус атома углерода равен 0,077 нм.

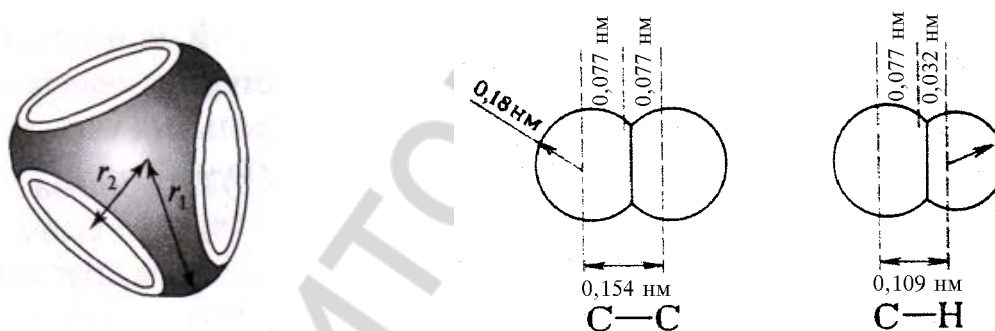
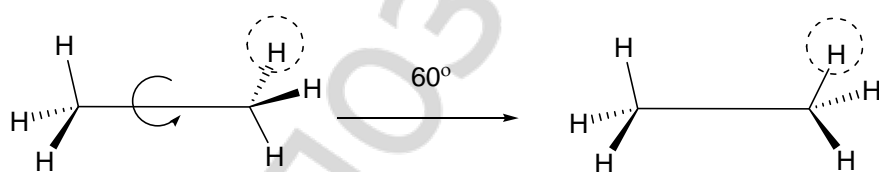


Рис. 3.3. Полусферическая модель тетраэдрического атома углерода



Спроецируем молекулярную модель молекулы этана на плоскость и изобразим ее «клиновидную» стереохимическую формулу. Зададимся вопросом — однозначно ли эта проекция отражает все возможные пространственные структуры этана? Повернем в ней правую CH_3 -группу относительно левой — на 60° (один из атомов водорода выделен).

Изображенные формы молекулы этана представляют собой лишь две из бесконечно большого числа всевозможных форм, возникающих при вращении одной из CH_3 -групп относительно другой по линии σ -связи, соединяющей углеродные атомы. Эти формы, различающиеся взаимным расположением атомов в молекуле, являются конформациями. *Конформациями* называются различные пространственные формы молекул, которые образуются в результате вращения одних групп относительно других вокруг простых σ -связей или других внутримолекулярных движений, проходящих без разрыва химических связей.

Очевидно, возможно бесконечное множество различных конформаций, но некоторые из них будут обладать меньшим запасом внутренней энергии и будут более предпочтитель-

ными при данных условиях (температура, давление и др.). Другие же конформации, обладающие большим запасом энергии, будут менее термодинамически выгодными, и их количество будет меньше. Относительно стабильные конформации, разделенные энергетическими барьерами, будут называться конформерами. Конформации будут превращаться друг в друга и их, как правило, не удастся выделить в индивидуальном состоянии существующими сегодня методами. Поскольку при конформационных превращениях не происходит разрыва химических связей, то конфигурация молекулы сохраняется.

Конформация, в которой связи СН метильных групп будут располагаться в проекции напротив друг друга и, как бы заслонять одна другую, носит название заслоненной. Если же в этой конформации одну метильную группу повернуть относительно другой на угол 60° градусов, получится вторая, так называемая заторможенная конформация, в которой σ -связи С–Н одной метильной группы будут находиться в промежутке между связями СН другой метильной группы.

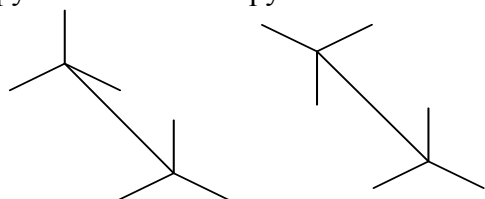


Рис. 3.4. Заслоненная и заторможенная конформации этана в виде перспективных проекций или «лесопильных козел»

Угол, на который надо повернуть одну метильную группу относительно другой, чтобы от заслоненной конформации перейти к заторможенной, называется двугранным, так как он образован двумя гранями — плоскостями, проходящими через σ -связи СН соседних метильных групп, в отличие от обычного угла, образованного двумя лучами исходящими из одной точки. Энергия заслоненной конформации этана на $12,5$ кДж/моль (3 ккал/моль)

больше энергии заторможенной конформации. В заторможенной конформации атомы водорода и противостоящие σ -связи СН находятся наиболее близко одна к другой и, следовательно, отталкивание между ними наибольшее. Это дополнительное увеличение энергии за счет отталкивания противостоящих связей СН носит название *торсионного напряжения*. Если бы вместо водородов в соединении находились два атома, например хлора, например, в 1,2-дихлорэтано, то наблюдалось бы еще и вандерваальсово напряжение, т. е. отталкивание этих атомов хлора друг от друга. Это обусловлено тем, что вандерваальсовы радиусы у атомов хлора больше, чем у водорода и сумма двух их вандерваальсовых радиусов будет больше расстояния между углеродными атомами.

Таблица 3.1

Вандерваальсовы радиусы элементов-органогенов

Атом или группа	Вандерваальсов радиус, нм
H	0,12
C	0,18
CH ₂	0,20
CH ₃	0,20
N	0,15
O	0,14
Cl	0,18
F	0,135
Br	0,195
I	0,215

Для наглядного представления конформаций могут использоваться «клиновидные» или перспективные структуры, которые получили еще название «лесопильных козел». Могут также использоваться проекции Ньюмена, предложенные в 1955 г. М. Ньюменом. Для их изображения молекулу перед проецированием располагают так, чтобы связь, относительно которой будут рассматриваться конформации, располагалась перпендикулярно плоскости проекции. Три остальные σ -связи передней метильной группы обозначаем лучами, отходящими от атома углерода веерообразно, под одинаковыми углами (символ атома углерода можно опускать, заменив точкой). При этом удаленный от наблюдателя атом углерода закрывается «передним».

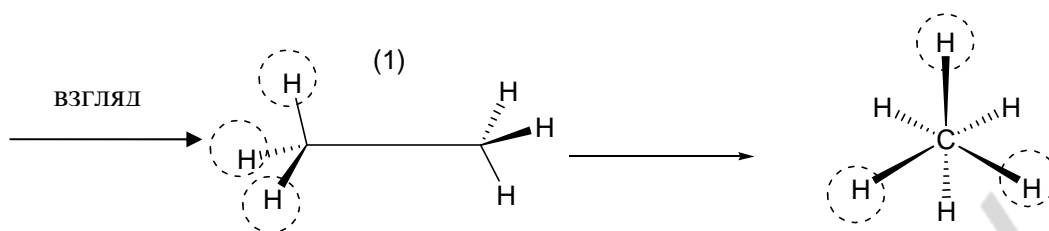


Рис. 3.5. Схема преобразования клиновидной структуры в проекцию Ньюмена

В результате получим еще одну проекцию молекулы этана на плоскость. Для наглядности удаленный от наблюдателя атом углерода изображается в этой проекции окружностью, а приближенный к нам — точкой пересечения его связей. Тогда все связи С–Н мы можем изображать сплошными линиями.

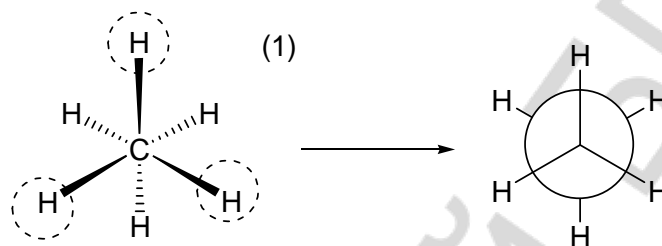


Рис. 3.6. Проекция Ньюмена заторможенной конформации этана

Это и есть формула Ньюмена молекулы этана в конформации (1). При попытке изображения проекцией Ньюмена другой конформации этана (2), получится, что σ -связи СН переднего атома углерода будут накладываться, заслонять аналогичные связи заднего атома углерода. Для того чтобы в проекции Ньюмена были видны все связи атомов углеродов, слегка повернем удаленный от наблюдателя атом углерода относительно «переднего» так, что бы связи СН, связанные с ним, выглядывали из-за «передних»:

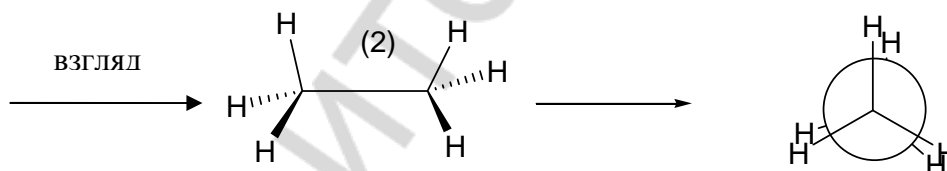


Рис. 3.7. Проекция Ньюмена заслоненной конформации этана

В конформации, изображенной на рис. 3.7, атомы водорода приближенной и удаленной CH_3 -групп расположены ближе друг к другу, чем в конформации на рис. 3.6. Поэтому отталкивание между электронами притиволежащих связей С–Н в случае (2) сильнее, чем в случае (1). Принято говорить, что в конформации (2), получившей название *заслоненной*, имеется торсионное напряжение. Энергия отталкивания электронов двух противостоящих связей С–Н зависит от величины двугранного угла ϕ .

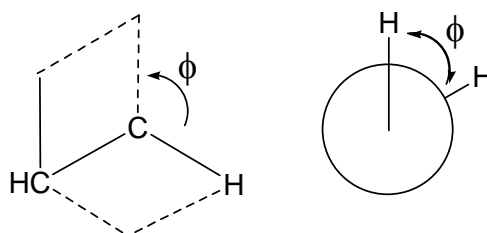


Рис. 3.8. Наглядное представление торсионного угла ϕ

Этот угол называется торсионным (torsion angle) — угол кручения (англ.), а напряжение, зависящее от величины угла φ — торсионным напряжением. Для молекулы этана зависимость энергии напряжения от величины торсионного угла выглядит следующим образом:

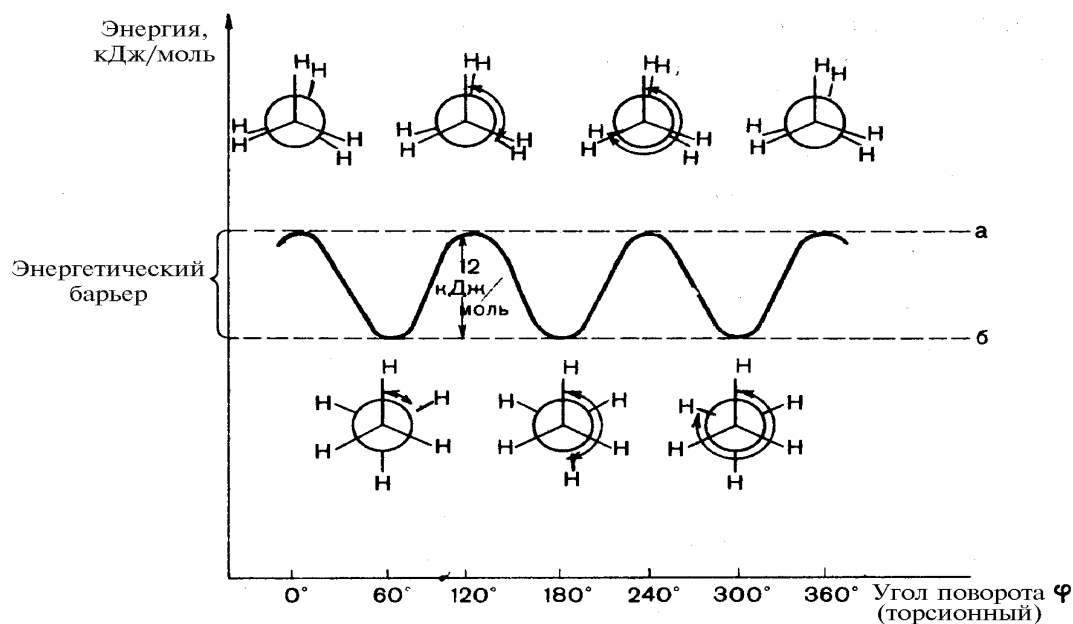


Рис. 3.9. Потенциальная энергия конформаций этана:
а — конформации заслоненные, б — конформации заторможенные

Максимумы на этой кривой соответствуют *заслоненной* конформации, минимумы — конформации, которая называется *заторможенной*. Этой конформации соответствует торсионный угол $\varphi = 60^\circ$. При таком взаимном расположении связей СН соседних атомов углерода торсионное напряжение минимально. Как видно из рис. 3.9, разность в энергии составляет 12 кДж/моль (энергия броуновского движения составляет 3,5–4,5 кДж/моль).

Если в молекуле есть несколько σ -связей С–С с различным окружением, то проекции Ньюмена изображают относительно каждой такой связи. Так, проекции Ньюмена для молекулы бутана, можно построить относительно связи C_1-C_2 и относительно связи C_2-C_3 .

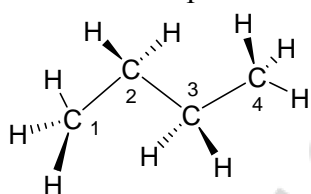
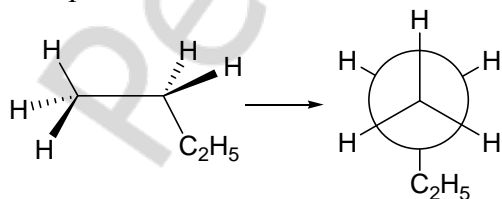


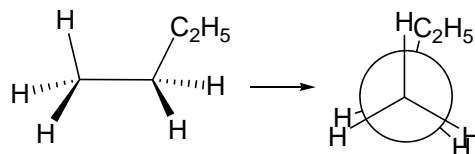
Рис. 3.10. Клиновидная проекция молекулы бутана

Проекция относительно связи C_3-C_4 будут идентичны проекциям, построенным относительно связи C_1-C_2 , так как окружение этих связей одинаково. Проекция Ньюмена изображают обычно для конформаций молекулы, у которых значения торсионного угла кратны 60° .

Проекция относительно связи C_1-C_2 .



заторможенная конформация



заслоненная конформация

Проекция относительно связи C_2-C_3 :

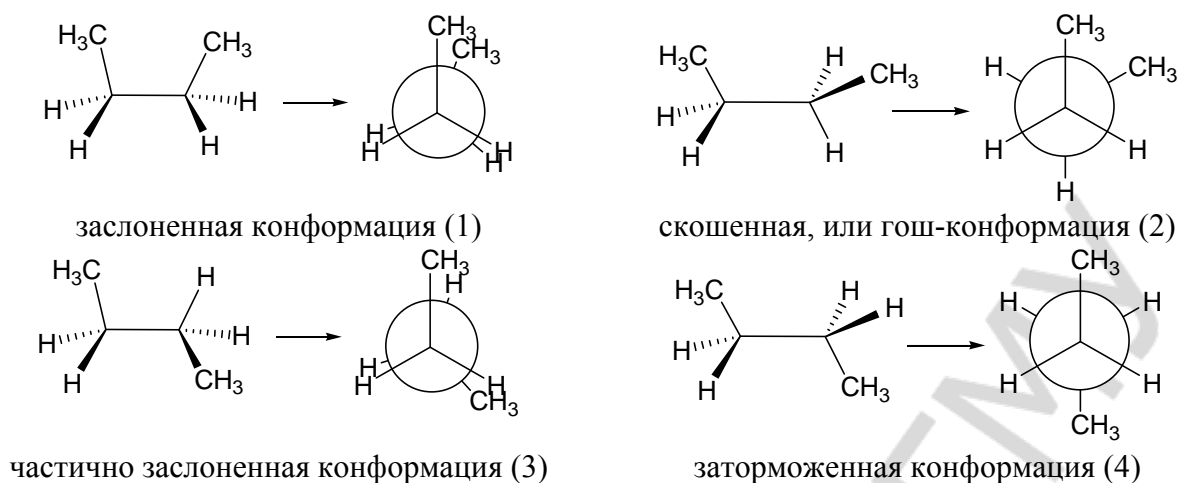


Рис. 3.11. Проекция Ньюмена конформаций бутана

При рассмотрении молекулы бутана вдоль связи C_2-C_3 помимо обсужденных выше заслоненной и заторможенной конформаций, появились еще две конформации (3) и (4). Им также соответствуют минимумы и максимумы на кривой зависимости энергии напряжения от величины торсионного угла (угол φ отсчитывается от заслоненной конформации по часовой стрелке).

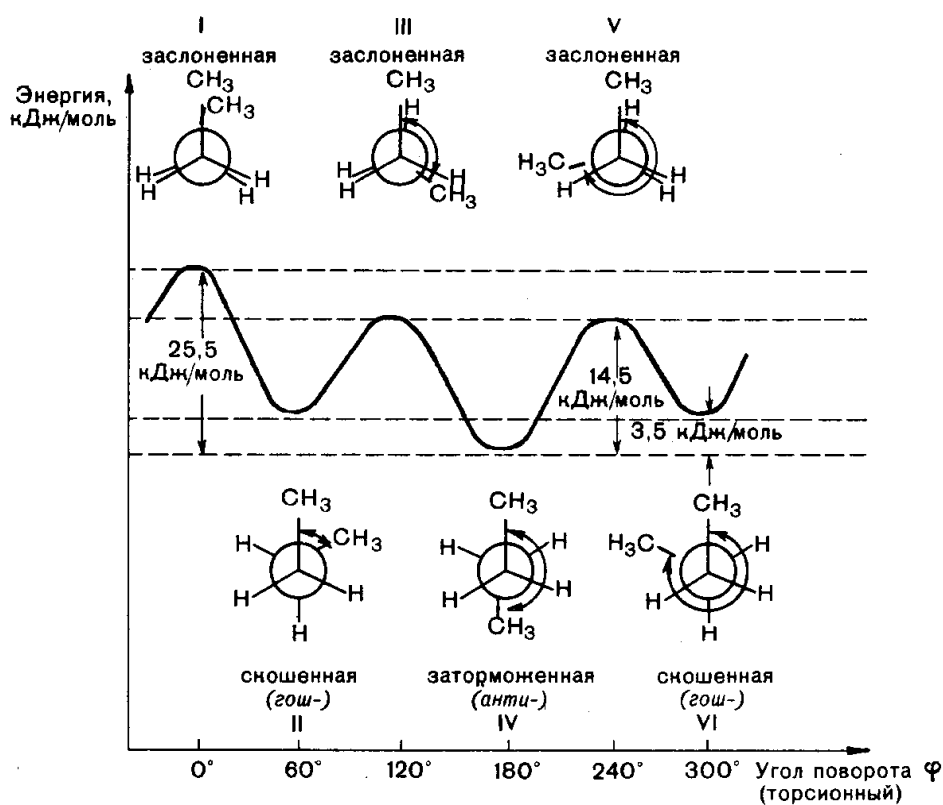


Рис. 3.12. Потенциальная энергия конформаций n-бутана

О частично заслоненной и гош-конформации имеет смысл говорить только тогда, когда у каждого из атомов углерода, образующих данную $C-C$ -связь, по крайней мере, один из заместителей отличен от двух других. Поэтому об этих конформациях не идет речь в случае молекулы этана, а также бутана при рассмотрении его вдоль связи C_1-C_2 .

Разница в энергиях напряжения заслоненной (1) и заторможенной (4) конформации бутана значительно превышает разницу в энергиях аналогичных конформаций молекулы

этана (25,5 и 12 кДж/моль, соответственно). Такое различие вызвано тем, что CH_3 -группы по размерам больше атомов водорода и если они находятся на расстоянии меньше суммы их вандерваальсовых радиусов, то между ними возникает дополнительное вандерваальсово отталкивание, увеличивающее энергию конформации — вандерваальсово напряжение. Поэтому CH_3 -группам молекулы бутана сложнее расположиться рядом, чем двум атомам водорода молекулы этана.

Поскольку молекула в разных конформациях обладает разной энергией, при данной температуре имеется различная представленность конформаций. Заселенными оказываются конформации, отвечающие минимумам энергии. Такие конформации называются *конформерами* (в более строгом определении конформера говорится о множестве близких конформаций в окрестностях потенциального минимума). Конформации, отвечающие максимумам энергии, не заселены. Их следует рассматривать как переходные состояния в процессе превращения одного конформера в другой. Во многих случаях наиболее заселенной оказывается заторможенная конформация, в которой торсионное напряжение минимально, и близкая к ней по энергии гош-конформация.

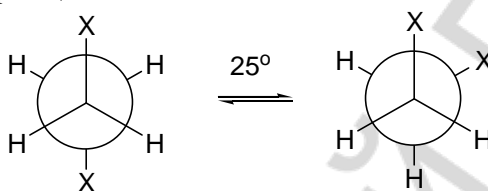
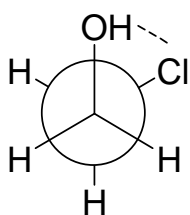


Рис. 3.13. Заторможенная и гош-конформации замещенного этана



Но в ряде случаев наиболее устойчивой может оказаться не заторможенная, а гош-конформация за счет стабилизации ее внутримолекулярной водородной связью. Например, в 2-хлорэтаноле-1 скошенная конформация становится более устойчивой вследствие образования водородной связи между атомом хлора и атомом водорода гидроксильной группы.

Стабилизирующая роль водородных связей, а также других видов взаимодействий особенно важна при формировании и стабилизации конформаций макромолекул — белков, нуклеиновых кислот и т. д.

Обсуждая различные конформации этана, бутана и других молекул мы употребляли термин «вращение» относительно простых связей. Однако не следует это воспринимать таким образом, что в реальной молекуле этана одна метильная группа вращается относительно другой. Молекулы этана постоянно двигаются, соударяясь друг с другом. В газовой фазе при нормальных условиях (температура 25°C , давление 1 атм) среднее число соударений равно 109–1010 раз в 1 секунду. При соударении происходит обмен энергией, а молекулы, подвергаясь деформации от соударений, принимают случайную конформацию.

Конформации длинных насыщенных углеводородных цепей. В ряде случаев в химической литературе для изображения проекций соединений используется особый способ записи структуры органических веществ. Чтобы тратить меньше времени и места при изображении структурных формул, химики-органики часто не пишут символы атомов. Этот способ особенно удобен, когда рассматриваются не какие-либо свойства конкретного соединения, а обсуждаются общие закономерности строения и формы молекул. Этот способ изображения структур получил название графов. Так, вместо того чтобы рисовать буквенные обозначения углеродных и водородных атомов во всех конформациях предельного углеводорода гексана, изображаются графы.

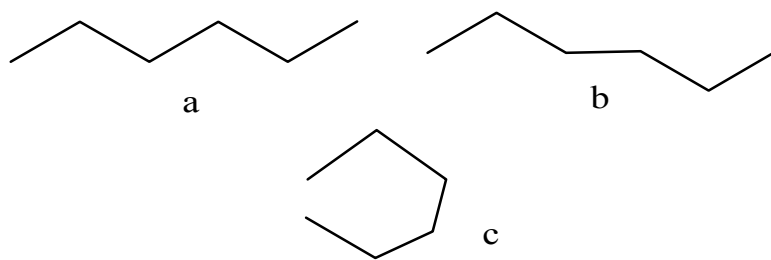


Рис. 3.14. Графы различных конформаций гексана: а — регулярной, b — нерегулярной, с — клешневидной

Вершины графов — это атомы углерода, а соединяющие их линии — это связи С–С. Поскольку углерод четырехвалентен, а водород одновалентен, то очевидно, что при конечных вершинах графа должно быть по три атома Н, при средних вершинах — по два водорода. Приведенные выше графы трех конформаций гексана: *регулярной* (зигзагообразной), *нерегулярной* и *клешневидной* наглядно в сравнительном плане показывают их различие. Очевидно, что наиболее выгодной будет регулярная конформация, в которой углы между связями одинаковы и соответствуют нормальному валентному углу. Менее выгодной является нерегулярная конформация, в которой один или несколько углов отклоняются от угла соответствующего sp^3 -гибридизации. Самой невыгодной и обладающей избыточной энергией будет клешневидная конформация, в которой присутствует торсионное и вандерваальсово напряжение. Подобные конформации длинных насыщенных углеводородных цепей могут реализовываться в ацильных остатках насыщенных высших жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой, арахидиновой и др.) в фосфолипидном бислое биологических мембран.

Стереоизомерия алкенов. Атомы углерода молекулы этилена находятся в sp^2 -гибризованном состоянии: двойная связь С=С состоит из σ -связи (перекрывание гибридных орбиталей атомов углерода) и π -связи.

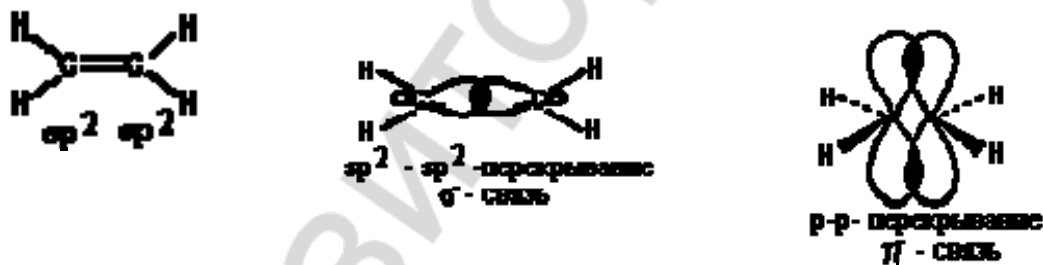


Рис. 3.15. Строение ковалентных связей в молекуле этена

Поворот CH_2 -групп молекулы этилена друг относительно друга должен привести к нарушению перекрывания p -орбиталей, т. е. к разрыву π -связи. Энергетический барьер такого поворота по разным оценкам, составляет 270–275 кДж/моль (энергия разрыва π -связи) и при обычных условиях такой поворот не происходит (поворот возможен при фотохимическом возбуждении молекулы). Сказанное в полной мере относится и к другим молекулам с двойной связью С=С. Поэтому для алкенов возможна стереоизомерия, обусловленная различным взаимным расположением заместителей при двойной связи. Стереоизомеры бутена-2 не являются зеркальным отображением друг друга. Следовательно, это — диастереомеры.

С целью подчеркнуть причастность π -связи к появлению этого вида изомерии, их называют π -диастереомерами (раньше их называли геометрическими изомерами) в отличие от σ -диастереомеров, рассмотренных ранее. Конечно, этот вид изомерии невозможен, если хотя бы у одного из атомов углерода, образующих двойную связь, два заместителя будут одинаковыми.

Для обозначения π -диастереомеров широко используется цис-транс-номенклатура. Ее применяют в тех случаях, когда у разных атомов углерода $C=C$ -связи есть одинаковые заместители. В соответствии с этим, изомеры, изображенные на рис. 3.16 следует назвать *цис*-бутен-2 и *транс*-бутен-2.

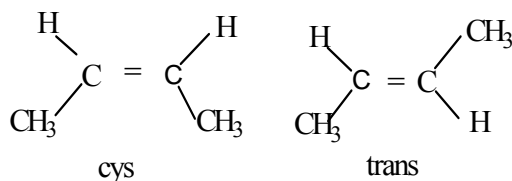


Рис. 3.16. Цис- и транс-изомеры бутена-2

Но как называть π -диастереомеры, если все четыре заместителя при углеродах с двойной связью разные? Какой, например, изомер бромфторхлорэтена изображенного на рис. 3.17, *цис*- или *транс*-? В таком случае надо выбрать старший заместитель при одном атоме углерода, образующем двойную связь, и старший заместитель при другом атоме углерода. Сравнивая положение старших заместителей относительно плоскости двойной связи, можно приписать изомеру ту или иную конфигурацию. На этом основана E,Z-номенклатура π -диастереомеров. Старшинство заместителей определяется точно так же, как и при наименовании конфигурации асимметрического атома по Кану–Ингольду–Прелогу. Старшим считается тот атом, который имеет больший номер в Периодической таблице Д. И. Менделеева (в случае сложных заместителей при двойной связи поступают так же, как это описано в главе II). Если старшие заместители находятся по одну сторону относительно плоскости двойной связи, изомеру приписывают Z-конфигурацию (от немецкого «zusammen» — вместе). Если старшие заместители расположены по разные стороны от плоскости двойной связи, изомеру приписывают E-конфигурацию (от немецкого «entgegen» — напротив).

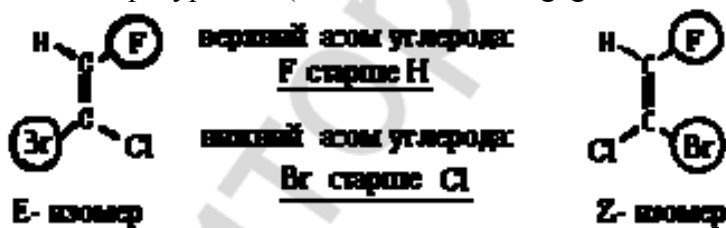


Рис. 3.17. E,Z-диастереомеры бромфторхлорэтена

Аналогично, *цис*-бутен-2 получает название Z-бутен-2, а *транс*-бутен-2 будет называться E-бутен-2. Следует иметь в виду, что когда говорят о E- или Z-конфигурации, подразумевают относительную конфигурацию, поскольку при этом рассматривается взаимное расположение заместителей при двух атомах углерода в молекулах диастереомеров.

Конформации циклических молекул. Молекулы алициклических соединений неплоские (за исключением трехчленных циклов) и могут существовать в различных конформациях. Поэтому, если важна реальная геометрия цикла, его изображают с помощью перспективной формулы (т. е. проекции его шаростержневой модели). Атомы углерода, как правило, не изображают.

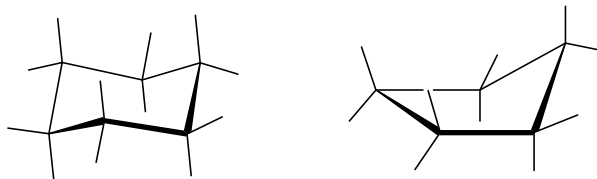
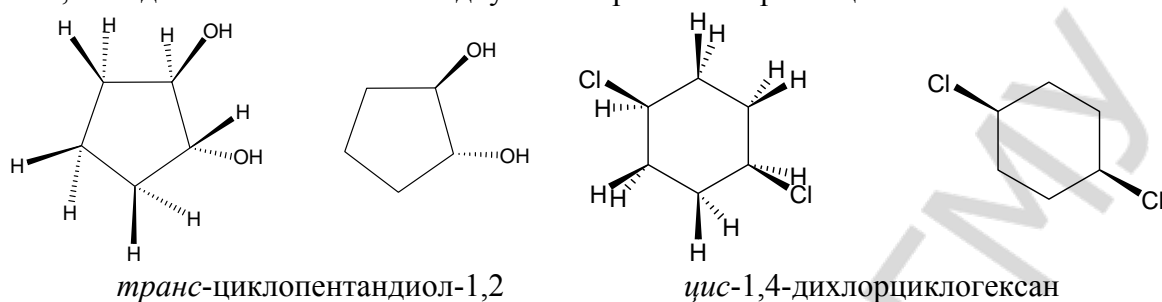


Рис. 3.18. Пространственные конформации циклопентана и циклогексана

Если же важно передать только взаимное расположение заместителей в цикле, можно воспользоваться клиновидной проекцией. При этом цикл искусственно уплощают и рассматривают его «сверху», то есть в направлении, перпендикулярном плоскости цикла. Относительную конфигурацию изомеров обозначают приставками *цис*- или *транс*-, в зависимости от того, находятся заместители по одну или по разные стороны цикла.



В другом варианте цикл также изображают плоским. Приближенные к наблюдателю стороны цикла изображают утолщенными линиями.

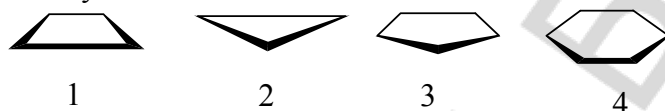


Рис. 3.19. Малые и средние карбоциклы:

1 — циклопропан, 2 — циклобутан, 3 — циклопентан, 4 — циклогексан

Стереохимические особенности циклических соединений заключаются в более низкой конформационной подвижности, которую ограничивает наличие замкнутой системы атомов. На характер конформационных изменений влияют: размер цикла, наличие заместителей, их взаимная ориентация, а также отклонение величин углов в цикле от угла соответствующего гибридизации атомов углерода. Циклические системы по числу звеньев в цикле делятся на следующие 4 группы: 1) малые циклы (трех-четырёхчленные), 2) обычные циклы (пяти-семичленные), 3) средние циклы (восьми-одиннадцатичленные), 4) макроциклы (содержащие более одиннадцати звеньев). Определенный интерес представляют также разнообразные би- и полициклические конденсированные системы.

Для объяснения характера пространственной структуры и химического поведения циклических соединений А. Байер в 1885 г. выдвинул теорию углового напряжения. Он полагал, что для замыкания цикла необходимо на определенный угол отклонять направления «валентностей» от их нормальной тетраэдрической ориентации. Чем меньше такое отклонение, тем меньше напряжение и тем устойчивее цикл. Эта теория объяснила имеющиеся в то время экспериментальные данные о постепенном повышении устойчивости от трехчленного цикла циклопропана до циклопентана.

Однако для шестичленного цикла факты вступили в противоречие с теорией углового напряжения Байера: шестичленный незамещенный цикл устойчивее пятичленного, хотя в плоской модели у циклопентана углы наиболее близки к нормальному валентному (108°). Объяснение этому нашлось в работах Г. Заксе, который в 1890 г., отказавшись от плоского расположения атомов углерода в циклах, сумел построить циклогексан из недеформированных тетраэдров. Причем таких пространственных форм им было предложено две — *кресло* и *ванна*.



Рис. 3.20. Возможные пространственные структуры циклогексана

К сожалению, экспериментальные поиски доказательств существования двух изомеров циклогексана не дали результатов. И понадобилось почти 30 лет, чтобы Э. Мор (1920) предположил, что эти изомеры не обнаружены и не выделены из-за существования равновесия между ними.

И только еще через 10 лет, благодаря рентгеноструктурным работам О. Хасселя, а также развитому Д. Бартоном конформационному анализу, стало ясно, что это не единственные конформации циклогексана, а наиболее представленной в состоянии равновесия является конформация *кресла*.

В отличие от представлений Байера в настоящее время угловое напряжение рассматривают как результат не только искажения валентных углов, но и изменения длин связей, невыгодных двугранных углов, взаимодействия несвязанных атомов. Энергия напряжения — это разность между энергией молекулы, измеренной экспериментально, по сравнению со стандартной молекулой, свободной от напряжения; для циклов это разность энергии цикла и соответствующей (с тем же числом углеродных атомов) ненапряженной ациклической структуры.

А сейчас обсудим поподробнее пространственную структуру, характер связей, возможные конформации и химическое поведение отдельных карбоциклических систем и их замещенных гомологов.

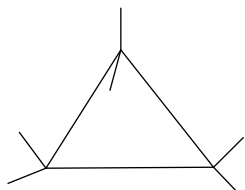


Рис. 3.21. Структурная плоскостная формула циклопропана

Циклопропан является единственным плоским карбоциклом (через три точки всегда можно провести плоскость). Его геометрические параметры точно определены с помощью рентгено- и электронографических методов. Установлено некоторое сокращение расстояний между углеродными атомами в цикле со 0,154 нм до 0,151 нм, а также увеличение валентных углов между экзоциклическими σ -связями. Это является одним из проявлений особого характера связей в циклопропановом кольце. Для объяснения характера связей в циклопропане может быть использована квантовая модель Коулсона–Моффита.

Согласно этой модели атомы углерода в циклопропане находятся в особом состоянии sp^3 -гибридизации. При этом две sp^3 -гибридизованные орбитали, участвующие в образовании

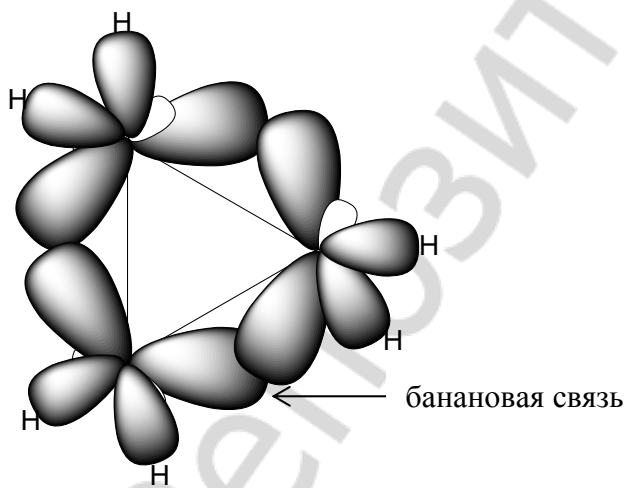


Рис. 3.22. Модель образования связей в молекуле циклопропана

связей между углеродными атомами в цикле, имеют более вытянутую p -часть и располагаются друг по отношению к другу под углом 104° . Две другие орбитали, участвующие в образовании связей между углеродом и водородом, имеют более выраженную s -часть и располагаются в плоскости, перпендикулярной плоскости цикла, а друг по отношению к другу под углом 118° . sp^3 -гибридизованные орбитали с преобладающим p -характером при образовании связи между углеродными атомами перекрываются не по оси, соединяющей ядра атомов углерода, а к наружи от нее, формируя боковыми поверхностями *банановые связи* (изогнутые как банан). А две другие sp^3 -гибридизованные орбитали атомов углерода с преобладающим s -характером, перекрываясь с s -орбиталями водорода, образуют более короткие и более прочные связи CH .

Таким образом, все атомы водорода находятся в заслоненном положении. Энергия напряжения для циклопропана составляет 115 кДж/моль. Эта плоскостная система настолько жесткая, что поворот метиленовых групп вокруг σ -связей невозможен, и поэтому у циклопропана нет конформаций. Большая энергия напря-

жения приводит к его неустойчивости. Ряд химических реакций с его участием, например, свободно-радикальное галогидирование, протекает с разрывом цикла, что согласуется с его электронным строением: более доступной для атаки свободного радикала галогена и менее прочной является *банановая связь* (в силу бокового перекрывания орбиталей).

Циклопропан — бесцветный и не имеющий запаха газ, растворимый в органических растворителях, плохо — в воде; легко воспламеняется, смеси с воздухом, кислородом и N_2O взрывоопасны. Раньше циклопропан использовался службой скорой медицинской помощи для ингаляционного наркоза (быстрого снятия болевого синдрома при многочисленных травмах). В настоящее время с этой целью используется менее токсичное и невоспламеняющееся средство — закись азота.

Циклобутан содержит четырехчленный цикл и, если бы он был плоским, то углы в цикле составляли бы 90° , и система испытывала бы значительное угловое напряжение. Кроме того, все атомы водорода в нем находились бы в заслоненном положении. Это приводило бы и к значительному торсионному напряжению. Реально напряжение циклобутанового кольца несколько снижается за счет поворота метиленовых групп вокруг связи C–C и выхода из плоскости одного атома углерода. Циклобутановое кольцо принимает *складчатую* форму: при этом один атом углерода располагается выше или ниже плоскости, в которой находятся три остальных атома углерода.

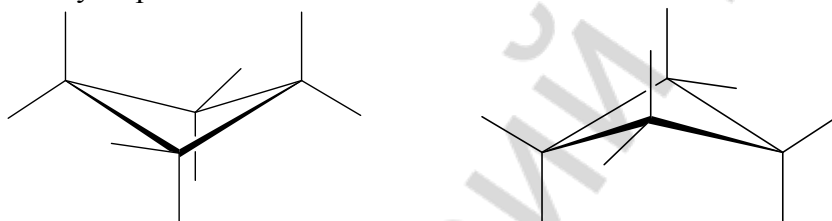


Рис. 3.23. Складчатые пространственные конформации циклобутана

Энергетический барьер перехода из одной формы в другую невелик, поэтому циклобутан можно считать практически плоским с наличием *банановых* связей, как в циклопропане. Этот напряженный четырехчленный цикл редко встречается в природных соединениях. Однако антибиотики пенициллинового ряда содержат систему из двух конденсированных гетероциклов, один из которых — четырехчленное лактамное кольцо с атомом азота.

Циклопентан содержит пятичленный цикл в плоской форме с валентными углами, равными 108° , что близко к нормальному валентному углу при sp^3 -гибридизации. Поэтому в таком состоянии угловое напряжение практически отсутствует, но проявляется значительное торсионное напряжение; последнее снижается за счет перехода цикла в неплоские конформации *конверта* или *твист*.

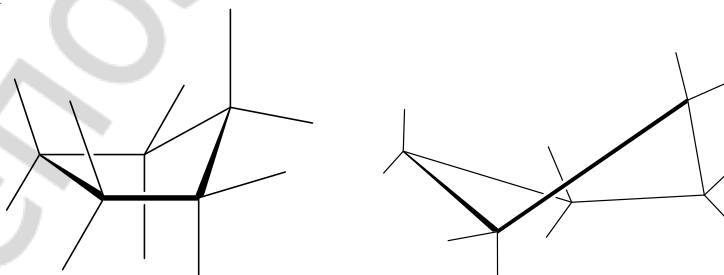


Рис. 3.24. Конформации конверта и твист циклопентана

В конформации конверта, обозначаемой символом *E*, один из атомов углерода выходит из плоскости, в которой расположены остальные четыре атома углерода. В этой конформации две пары атомов водорода заслоняют друг друга, что несколько повышает энергию этой конформации по сравнению с другими. Выходящим из плоскости может оказаться любой из пяти атомов углерода, поэтому цикл как бы находится в постоянном волнообразном

движении. При образовании конформации *твист*, обозначаемой символом «Т», два соседних атома углерода то же выходят из плоскости, но один из них выходит вверх, а второй отклоняется вниз. Таким образом, у цикlopентана может быть 20 конформаций: 10 типа *конверт* и 10 типа *твист* (по две для каждой связи цикла). В *твист* конформациях отсутствуют полностью заслоненные атомы водорода. Они отвечают минимуму энергии на пути конформационных переходов. Экспериментально определенный барьер конформационных переходов не превышает 4,19 кДж/моль. Рассчитанная разность энергий между плоским кольцом и неплоскими структурами цикlopентана равна 16,7–21,0 кДж/моль. Очевидно, что на пути конформационных переходов не должен реализовываться невыгодный плоский пятиугольник.

Как показали проведенные экспериментальные исследования, конформационное поведение цикlopентана представляет собой процесс, в ходе которого быстро происходит бесконечное число конформационных переходов. Для описания необычных конформационных свойств цикlopентана была разработана особая модель. Суть ее заключается в следующем. Конформационные переходы в цикlopентане происходят за счет согласованных колебаний атомов цикла перпендикулярно усредненной плоскости цикла. Если бы можно было наблюдать это со стороны, то наблюдателю показалось бы, что цикл обегает волна неплоских последовательных искажений. Эта картинка подобна тому, что мы наблюдаем, бросив камень в воду. Опустившись в воду, камень вызывает вертикальные колебания молекул воды, тогда как с берега видны волны, разбегающиеся от места падения камня. Именно эта особенность конформационных превращений в цикlopентане позволила назвать эту модель «псевдовращением».

Молекула *циклогексана* может существовать в виде нескольких конформаций, в которых сохраняются «нормальные» валентные углы.



Рис. 3.25. Конформации циклогексана: I — кресло, II — твист, III — ванна

Энергетически наиболее выгодной является конформация *кресла*. Рассмотрение двенадцати связей С–Н в конформации *кресла* позволяет разделить их на две группы: шесть аксиальных связей (а), направленных поочередно (у соседних атомов углерода) вверх и вниз (что соответствует наиболее выгодной заторможенной конформации этанового фрагмента), и шесть экваториальных связей (е), направленных в стороны от цикла под углом 109° к оси симметрии C_3 . Конформация *кресла* обозначаемая символом *C*, полностью свободна от каких бы то ни было видов стерических напряжений, вследствие того, что все связи в ней располагаются в «шахматном» порядке без заслонений и все валентные углы имеют равновесное значение (111 – 112° для СН_2 -групп).

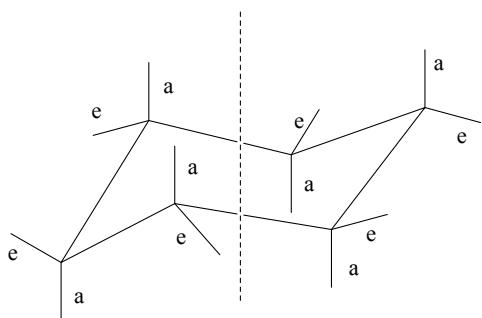


Рис. 3.26. Взаимная ориентация заместителей в конформере *кресло* циклогексана относительно оси симметрии III порядка

конформация III. Конформация III — *ванна* — наименее выгодна из трех вследствие значительного отталкивания направленных одинаково вверх атомов водорода у крайних атомов углерода (флажштоковые заместители). Кроме того в конформации *ванны* атомы водорода, расположенные вдоль двух параллельных боковых сторон молекулы (бушпритовые заместители), направлены в одну сторону, связи их с циклом заслоняют друг друга, что приводит к появлению торсионного напряжения. Второе возможное для молекулы циклогексана конформационное состояние уже не может быть охарактеризовано единственной конформацией.

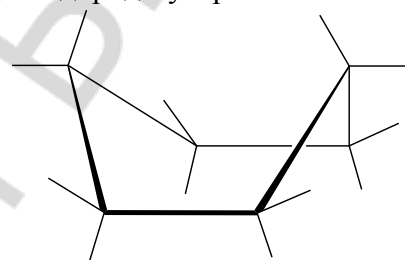


Рис. 3.27. Конформер *ванны* молекулы циклогексана

Все расстояния между соседними группировками в ней больше, чем сумма соответствующих вандерваальсовских радиусов, т. е. она свободна и от взаимодействий между валентно-несвязанными атомами. Конформация *кресла* является высокосимметричной, наиболее устойчивой и относительно жесткой. Она может быть выведена из своего устойчивого состояния только ценой создания значительных угловых напряжений.

Конформация II — *твист* — занимает промежуточное положение: она менее выгодна, чем конформация *кресла* (из-за наличия в ней заслоненно расположенных атомов водорода), но более выгодна, чем

Чистая форма *ванны*, обозначается символом «В», является только одним из членов обширного семейства конформеров, которые незначительно отличаются между собой по энергии и могут легко взаимопревращаться друг в друга фактически без развития дополнительных угловых напряжений, путем согласованного изменения имеющихся в них двугранных углов. Такой тип внутримолекулярного движения, который при своей реализации обходится без угловых напряжений в циклических молекулах, называется «псевдовращением». В процессе псевдовращения циклогексанового кольца полные обороты двугранных углов естественно исключены, т. е. реально «вращение» группировок молекулы не происходит. Вместо этого молекула циклогексана претерпевает что-то вроде колебаний своих двугранных углов между двумя фиксированными предельными значениями. Кроме того, здесь имеется и взаимодействие между валентно-несвязанными друг с другом атомами водорода, обращенными в направлении внутреннего пространства молекулы. Если бы такая конформация не имела никаких искажений валентных углов, то сумма вандерваальсовых радиусов этих атомов водорода должна бы оказаться равной всего 0,183 нм, хотя известно, что в действительности она не может быть меньше 0,24 нм (вандерваальсовый радиус водорода равен 0,12 нм). Никакого «перекрывания» вандерваальсовых радиусов, здесь, разумеется, нет, однако для того чтобы скомпенсировать взаимное отталкивание указанных атомов водорода, идеализированная *ванна* должна стать более плоской, ценой соответствующих искажений валентных углов и длин связей. Стерические помехи, создаваемые друг другу направленными внутрь молекулы атомами водорода, могут быть устранены и скручиванием *ванны* в продольном направлении, т. е. образованием конформации «твист».

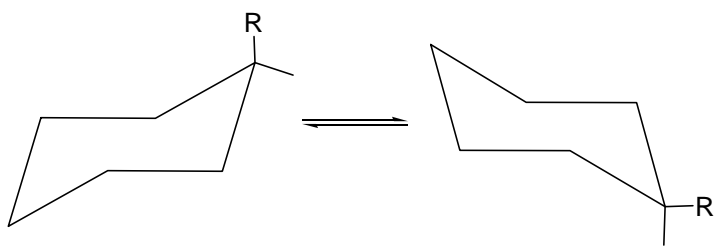


Рис. 3.28. Конформации кресла монозамещенных циклогексанов

более выгодна, чем аксиальная (а). У замещенных циклогексанов конформеры, содержащие заместители в экваториальных и аксиальных положениях, различаются по своей свободной энергии. Введение в аксиальное положение молекулы тех или иных заместителей, больших по размеру, чем атом водорода, приводит к появлению стерических взаимодействий этих группировок с валентно-несвязанными двумя другими заместителями (в том числе и атомами водорода) также ориентированными аксиально. Так, например, в молекуле метилциклогексана расстояние между аксиальной метильной группой и ближайшими аксиальными атомами водорода меньше, чем при экваториальной ориентации заместителя. Такого рода стерические взаимодействия валентно-несвязанных атомов, увеличивающие энергию конформера, получили специальное название — 1,3-диаксиальные взаимодействия. Поэтому экваториальная конформация (е) обычно беднее энергией и поэтому более выгодна, чем аксиальная (а).

При появлении в циклах заместителей (боковых цепей) важным является также вопрос конфигурации заместителей: так, в случае наличия двух одинаковых или различных заместителей появляются цис-транс-изомеры. Отметим, что говорить о цис-транс-конфигурации заместителей имеет смысл только в приложении к насыщенным малым и средним циклам (до C_8); в кольцах с большим числом звеньев подвижность циклов становится столь значительной, что рассуждения о цис- или транс-положении заместителей теряют смысл.

Так, классическим примером являются стереоизомерные циклопропан-1,2-дикарбоновые кислоты. Существуют две стереоизомерные кислоты: одна из них, имеющая т.пл. $139^\circ C$, способна образовывать циклический ангидрид и является, следовательно, цис-изомером. Другая стереоизомерная кислота с т.пл. $175^\circ C$, циклического ангидрида не образует; это транс-изомер.

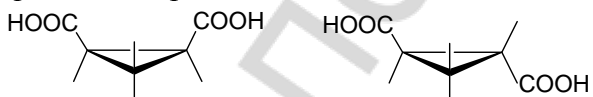


Рис. 3.30. Цис-, транс- стереоизомеры 1,2-дикарбоновых кислот

слова, т.пл. $171^\circ C$, — ангидрида не образует, это транс-изомер.

В монозамещенных циклогексанах заместитель может находиться либо в экваториальном, либо в аксиальном положении. Эти две конформации обычно находятся в равновесии и быстро переходят друг в друга через конформацию *твист*.

Экваториальная конформация (е) обычно беднее энергией и поэтому

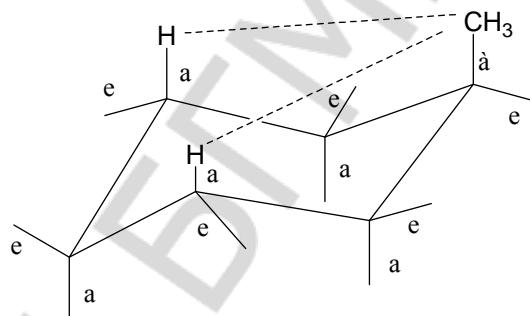


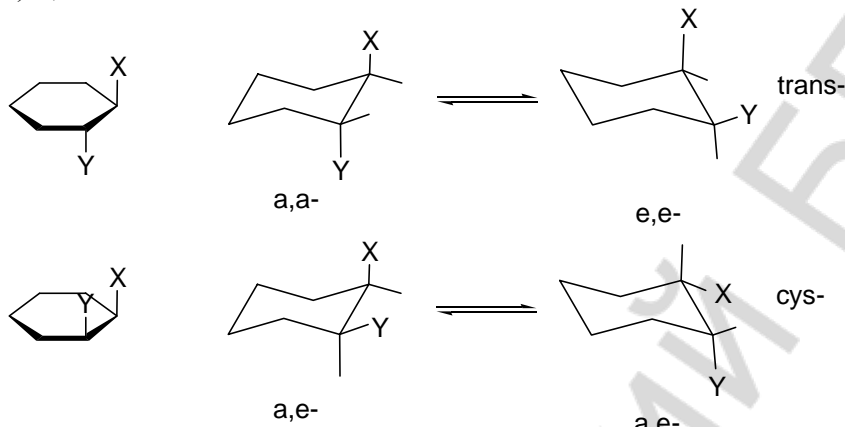
Рис. 3.29. 1,3-Диаксиальное взаимодействие в метилциклогексанах с аксиальным положением метильной группы

В таких же отношениях друг с другом находятся две стереоизомерные 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновые кислоты. Одна из них, камфорная кислота, т.пл. $187^\circ C$, образует ангидрид и, следовательно, является цис-изомером. Другая — изокамфорная кислота, т.пл. $171^\circ C$, — ангидрида не образует, это транс-изомер.

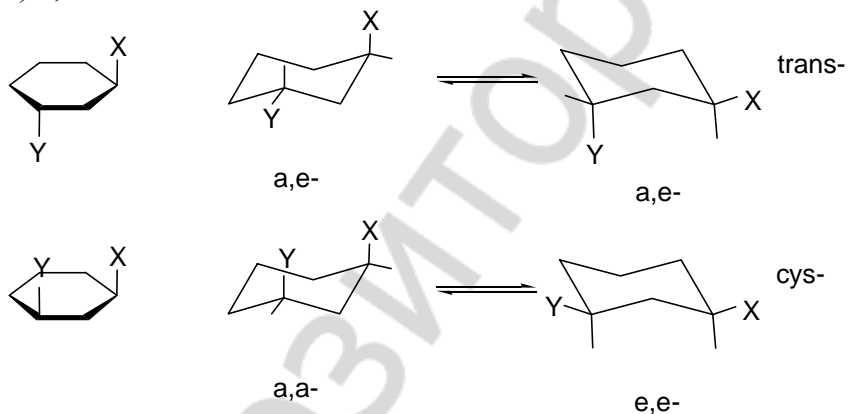
Хотя молекула циклопентана на самом деле неплоская, для наглядности удобно изображать ее в плоском виде, как на приведенном выше рисунке, имея в виду, что в *цис*-изомере два заместителя находятся по одну сторону цикла, а в *транс*-изомере — по разные стороны цикла.

Также могут существовать в *цис*- или *транс*-форме дзамещенные производные циклогексана:

а) 1,2-дзамещенные циклогексаны:



б) 1,3-дзамещенные циклогексаны:



в) 1,4-дзамещенные циклогексаны:

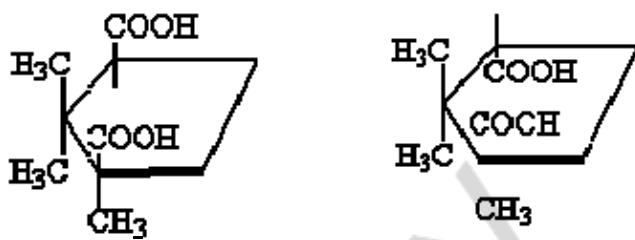
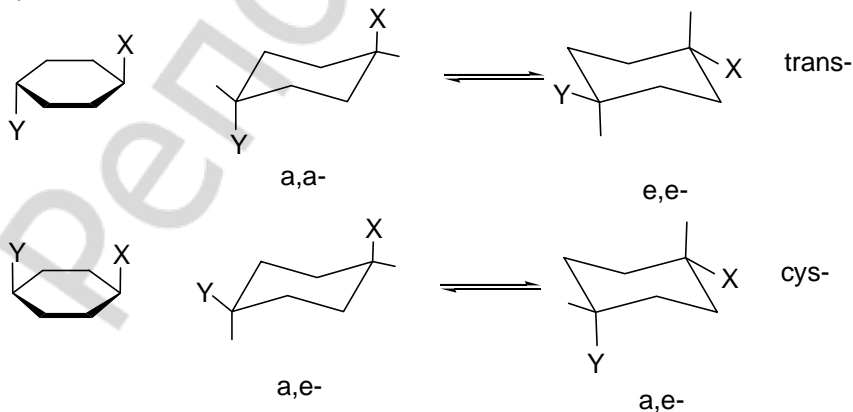


Рис. 3.31. *Цис*-, *транс*-изомеры камфорных кислот

Обратим внимание на то обстоятельство, что понятия *цис*- и *транс*- в производных циклогексана относительны: вместо двугранных углов между связями, равных нулю (*цис*-форма) или 180° (*транс*-форма) в ряду циклогексана наблюдаются иные углы. Например, у 1,2-замещенных в обеих конфигурациях угол между валентными связями одинаков: он составляет всего 60° , т. е. ближе к *цис*-форме.

В случае конденсированных полициклических систем используют два варианта изображения. Один вариант: с помощью клиновидной проекции изображают направление связей С–С, отходящих от общего ребра двух циклов.

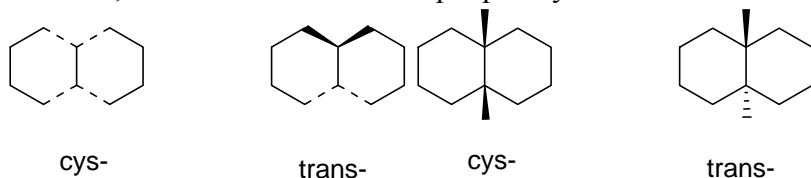
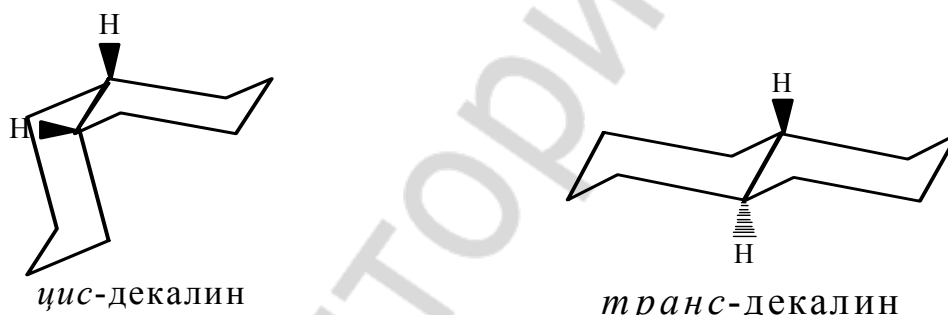


Рис. 3.32. Пространственные диастереомеры декалина

Другой вариант: всю полициклическую систему уплощают и показывают направление связей С–Н или С-заместитель в местах сочленения циклов. Однако в структуре природных соединений при

конденсации циклогексановые циклы присутствуют в виде наиболее выгодных конформеров *кресла* и, структуру *цис*- и *транс*-декалинов можно пространственно представить как это изображено ниже. Из этих изображений двух конфигураций диастереомеров очевидно, что более выгодной конфигурацией является *транс*-декалин, так как бутановый фрагмент, рассматриваемый относительно общей для двух циклов связи, соответствует достаточно выгодной *гош*-конформации. Энергия *транс*-декалина на 11,2 кДж/моль меньше и именно он входит в состав гонанового скелета большинства стероидных гормонов.



Конформационная энантиомерия. Рассмотрим молекулу мезо-формы 2,3-дибромбутана. На рис. 3.33 изображены ее *заслоненная* и *гош*-конформации.

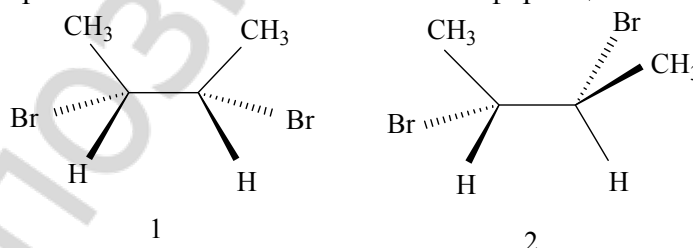


Рис. 3.33. Клиновидные проекции мезо-2,3-дибромбутана: 1 — *заслоненная*, 2 — *гош*

В отличие от *заслоненной* конформации, в *гош*-конформации мезо-формы нет ни одного элемента симметрии, кроме собственной оси C_1 . Следовательно, молекула в *гош*-конформации хиральна. Тем не менее, известно, что мезо-формы оптически неактивны. На самом деле здесь нет противоречия. При переходе от *заслоненной* конформации к *гош*-конформации мы повернули фрагмент $C(CH_3)HBr$ в одну сторону. В реальной молекуле 2,3-дибромбутана указанный фрагмент может с равной вероятностью повернуться и в противоположную сторону. При этом образуются в равном количестве две *гош*-конформации, являющиеся энантиомерами. Они образуют рацемат, который оптически неактивен.

В случае мезо-формы 2,3-дибромбутана энантиомерные гош-конформации легко переходят друг в друга за счет вращения вокруг σ -связи и вследствие этого не могут быть выделены в индивидуальном состоянии. Если создать условия, затрудняющие вращение вокруг σ -связи, то подобные конформационные энантиомеры не смогут превращаться друг в друга. Такой вариант возможен, например, при наличии в молекуле объемистых групп, «мешающих» повороту σ -связи. Классический пример — замещенные бифенилы. Изображенные ниже стереоизомеры 6,6'-динитродифеновых кислот можно выделить в индивидуальной состоянии. Они не превращаются друг в друга, поскольку орто-заместители в фенильных кольцах мешают повороту вокруг σ -связи. Такие стереоизомеры называют атропоизомерами (от греч. «atropos» — неподвижный).

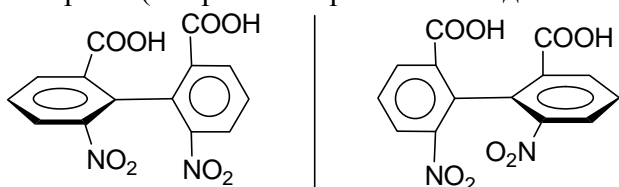


Рис. 3.34. Энантиомеры (атропоизомеры) 6,6'-динитродифеновых кислот

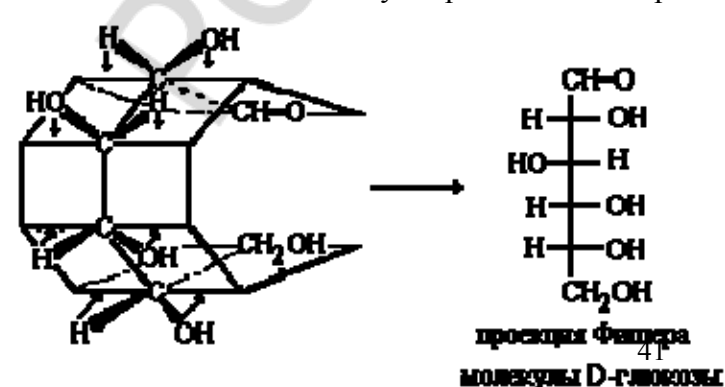
Если объем орто-заместителей в бифениле постепенно уменьшать, то наступит момент; когда взаимное превращение энантиомеров станет возможным вначале при повышенной температуре, а затем и при комнатной. При небольшом размере заместителей оптическая активность наблюдаться не будет, поскольку в этом случае будет существовать равновесная смесь конформаций, легко переходящих друг в друга.

Таким образом, в случае больших заместителей в бифениле (6,6'-динитродифеновые кислоты) речь идет о реально выделяемых энантиомерах, а следовательно, об их конфигурациях. В случае же малых заместителей мы имеем дело с конформациями. Отсюда следует, что между понятиями *конфигурация* и *конформация* отсутствует четкая граница.

Проекция Фишера и стереоизомерия молекул с тремя и более асимметрическими атомами. Принцип построения проекций Фишера для молекул с несколькими асимметрическими атомами тот же, что и для молекул с двумя такими атомами. При этом необходимо, чтобы каждый этановый фрагмент молекулы находился в заслоненной конформации.

Построим проекцию Фишера молекулы D-глюкозы. Если взять шаро-стержневую модель этой молекулы, то нетрудно придать этой модели такую форму, в которой все этановые фрагменты будут в заслоненной конформации. Для этого надо ее изогнуть так, чтобы сблизилась между собой первый углеродный атом, представленный альдегидной группой ($\text{CH}=\text{O}$) и шестой, представленный группой CH_2OH , т. е. образовалась клешневидная конформация. При этом получится структура, имеющая некое подобие с позвоночником нагнувшегося вперед человека: атомы водорода и гидроксильные группы, связанные с асимметрическими атомами, будут подобны отросткам позвонков.

Через связи С—С проведем плоскости, соответствующие или перпендикулярные плоскости чертежа. При этом получится поверхность выпуклого многогранника, ребра которого проходят через атомы углерода. «Отростки позвонков» -H и -OH при этом будут возвышаться над поверхностью многогранника. Спроецируем атомы H и группы OH на эту поверхность (точнее, на ее ребра), а затем развернем наш многогранник, превратив всю его поверхность в одну плоскость — получим искомую проекцию Фишера.



В ряду углеводов отношение стереоизомеров к D- или L-ряду определяется по конфигурации последнего асимметрического атома углерода путем сравнения с конфигурацией глицеринового альдегида. В ациклической форме глюкозы имеется 4 асимметрических атома углерода: 2-й, 3-й, 4-й,

5-й. Гидроксильная группа у последнего асимметрического атома углерода (пятого) в изображенной проекции Фишера располагается с той же стороны, что и у D-глицеринового альдегида, следовательно, это D-глюкоза. Эта конфигурация соответствует природной глюкозе или виноградному сахару. Моносахариды, принимающие участие в процессах метаболизма в клетке, в подавляющем большинстве имеют D-конфигурацию (глюкоза, галактоза, фруктоза, рибоза, дезоксирибоза и др.).

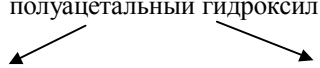
Что касается конфигурации глюкозы по R-,S-номенклатуре, то ее приходится определять по каждому из четырех хиральных центров, каждый раз ориентируя структуру таким образом, чтобы водород (младший заместитель) у хирального центра был направлен вниз и от наблюдателя. Природная D-глюкоза соответствует следующей конфигурации: 2-R, 3-S, 4-R, 5-R, 6- пентагидроксигексаналь.

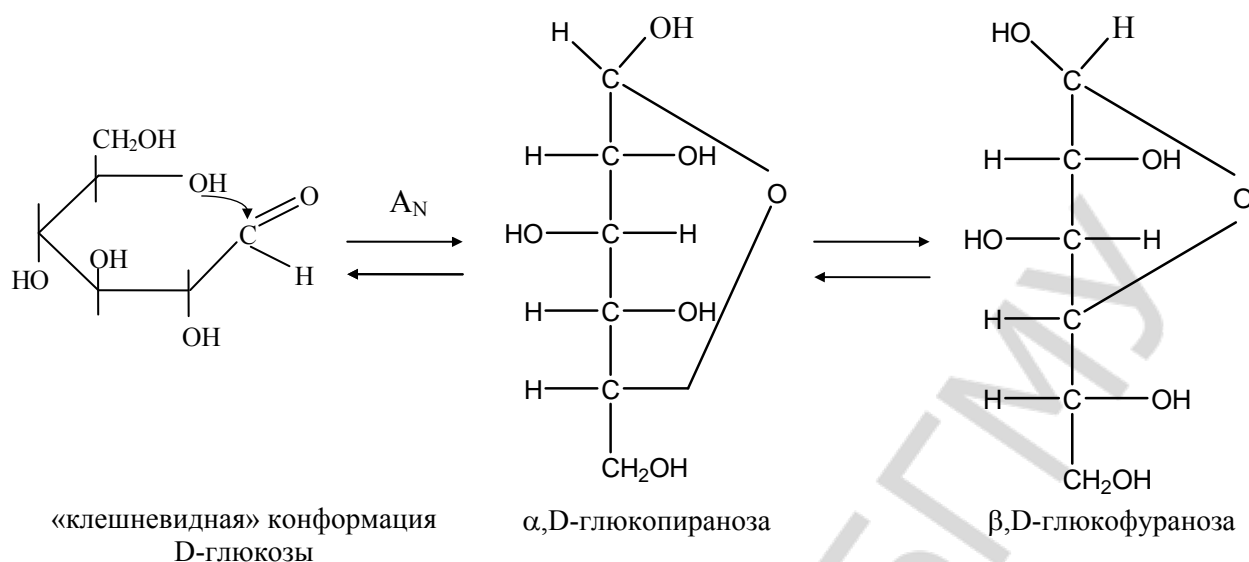
Более глубокое и детальное изучение свойств и структуры моносахаридов показало, что в растворе и в кристаллическом состоянии они существуют преимущественно в виде более выгодных циклических конформаций. Впервые предположение о циклическом строении глюкозы было высказано русским ученым А. А. Колли (1870), а затем развито немецким ученым Б. Толленсом (1883). Циклические формы моносахаридов по химической природе являются циклическими полуацетальными, которые образуются при взаимодействии альдегидной (или кетонной) группы со спиртовой группой моносахарида. В результате внутримолекулярного взаимодействия (A_N механизм образования внутреннего полуацетала) электрофильный атом углерода карбонильной группы атакуется нуклеофильным атомом кислорода гидроксильной группы. Образуются термодинамически более устойчивые, чем ациклические формы, пятичленные (фуранозные) и шестичленные (пиранозные) циклы. Образование этих циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать клешневидную конформацию. В этих реакциях атом C_1 , в результате циклизации, становится асимметрическим (аномерный центр). Образовавшаяся на месте альдегидной группы группа OH, отличается от остальных спиртовых групп моносахарида и получила название полуацетального или гликозидного гидроксила.

Образование дополнительного хирального центра приводит к возникновению новых стереоизомерных (аномерных) α - и β -форм. α -Аномерной формой является такая форма, у которой полуацетальный гидроксил находится с той же стороны, что и гидроксил у последнего хирального центра, а β -формой — когда полуацетальный гидроксил располагается по другую сторону, чем гидроксил у последнего хирального центра. Образуется 5 таутомерных форм, переходящих друг в друга. Такой вид таутомерии называется циклоцепной или оксо-гидрокси- таутомерией. Таутомерные формы глюкозы находятся в растворе в состоянии термодинамического равновесия. В растворах моносахаридов преобладает циклическая полуацетальная форма (99,99 %) как более термодинамически выгодная. На долю ациклической формы, содержащей альдегидную группу, приходится менее 0,01 %.

Таким образом, **моносахариды** — циклические полуацетали альдегидо- или кетонно-многоатомных спиртов, существующие в растворе в равновесии со своими таутомерными ациклическими формами.

полуацетальный гидроксил

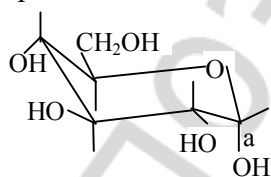




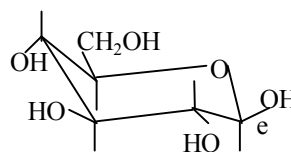
Кроме изображенных на рисунке трех таутомерных форм в растворе еще присутствуют β ,D-глюкопираноза и α ,D-глюкофураноза. Аномерные α - и β -формы не являются зеркальным отображением друг друга и поэтому являются диастереомерами. У свежеприготовленных растворов моносахаридов наблюдается явление *мутаротации* — изменение во времени угла вращения плоскости поляризации света. Аномерные α - и β -формы имеют различный угол вращения плоскости поляризованного света. Так, кристаллическая α ,D-глюкопираноза при растворении в воде имеет начальный угол вращения $+112,5^\circ$, а затем он постепенно уменьшается до $+52,5^\circ$. Если растворить β ,D-глюкопиранозу, то ее начальный угол вращения равен $+19,3^\circ$, а затем он увеличивается до $+52,5^\circ$. Это объясняется тем, что в течение некоторого времени устанавливается равновесие между α - и β -формами, соответствующее:



Следует отметить, что устанавливающееся в растворе равновесие между α - и β -аномерными формами глюкозы не является конформационным равновесием, так как осуществляется не в результате перехода одной формы в другую, а через промежуточную ациклическую форму. В то же время, очевидно, что предпочтительность образования того или другого аномера во многом определяется их конформационным строением. Наиболее выгодной для пиранозного цикла является конформация *кресла*, а для фуранозного цикла — *конверта* или *твист*-конформация.



α ,D-глюкопираноза (36 %)

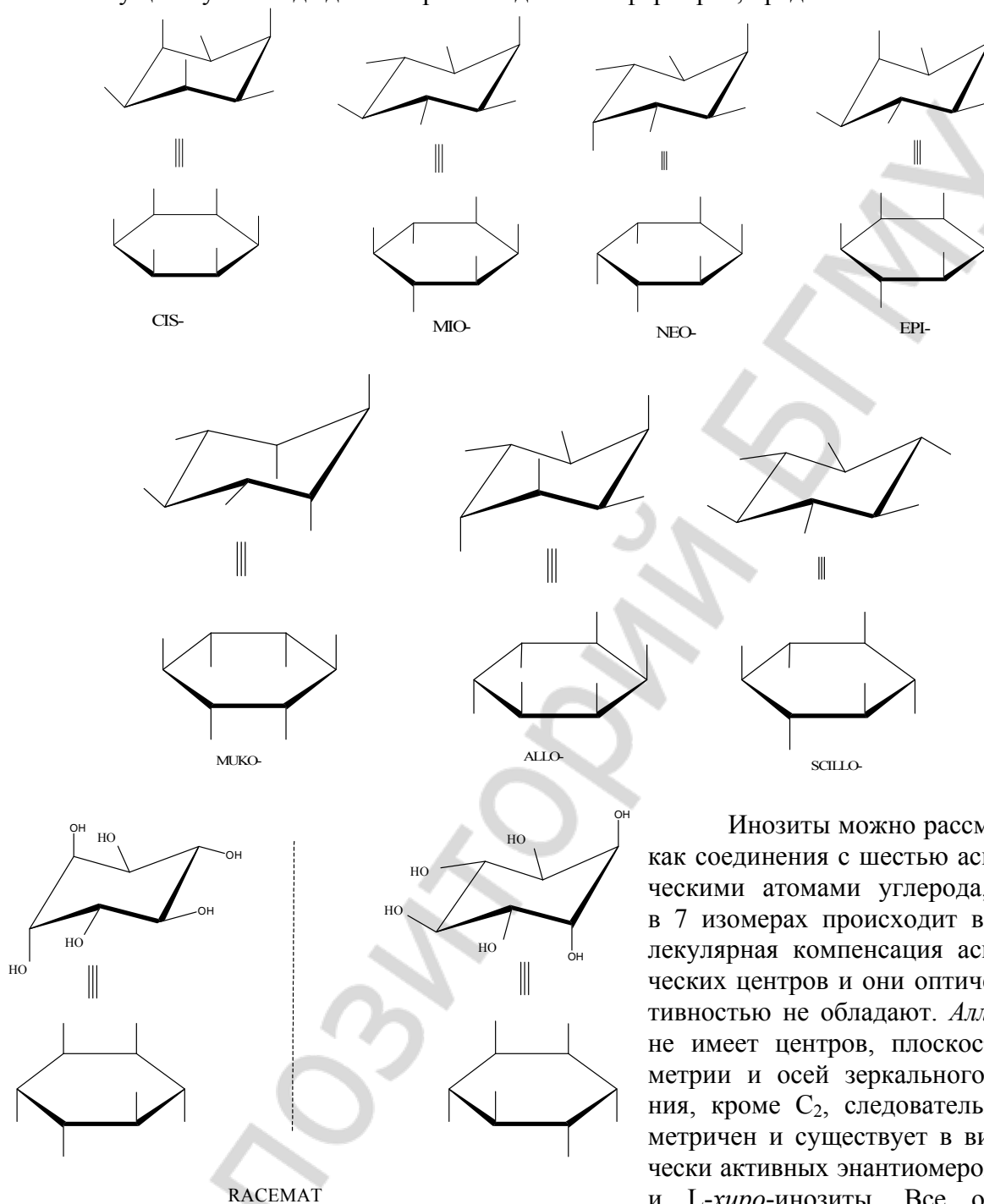


β ,D-глюкопираноза (64 %)

Более устойчивыми являются кресловидные конформации пиранозного цикла, а из них самым устойчивым конформером является кресловидный конформер β ,D-глюкопиранозы, так как в нем все объемные заместители у углеродных атомов находятся в выгодном экваториальном положении. Из этого устойчивого конформера глюкозы построен полисахарид целлюлоза, участвующий в построении оболочки растительных клеток. В состав же крахмала, гликогена, мальтозы, лактозы и сахарозы входит конформер кресла α ,D-глюкопиранозы, у которого полуацетальный гидроксил располагается в аксиальном положении. Именно последняя конформационная форма глюкозы находится в крови, в тканях человека.

На величину свободных энергий конформеров могут влиять многие факторы, в том числе такие как стерический и электронные эффекты. Вычлени роль различных взаимо-

действий можно по конформационным свойствам циклического шестиатомного спирта инозита. Он существует в виде девяти кресловидных конформеров, представленных ниже.



Инозиты можно рассматривать как соединения с шестью асимметрическими атомами углерода, причем в 7 изомерах происходит внутримолекулярная компенсация асимметрических центров и они оптической активностью не обладают. *Алло*-инозит не имеет центров, плоскостей симметрии и осей зеркального отражения, кроме C_2 , следовательно асимметричен и существует в виде оптически активных энантиомеров: *D-хиро* и *L-хиро*-инозиты. Все остальные

инозиты ахиральны (*мио*-, *эпи*- и *муко*-инозиты содержат по одной плоскости симметрии) и являются σ -диастереомерами. *Сцилло*-инозит наиболее симметричен из всех конформеров и схож с циклогексаном.

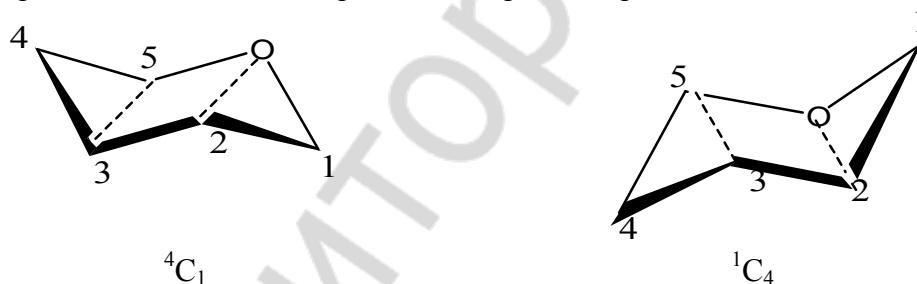
Довольно широко распространен в природе *мио*-инозит, имеющий конформацию *кресла* с пятью экваториальными и одной аксиальной ОН-группами. Он обнаружен в свободном и связанном виде в составе мышечной ткани, клеток печени, селезенки, головном мозге и др.; входит в состав глицерофосфоинозитолов (липидов мембран), а также, вторичного мессенджера — инозитолтрифосфата. В соответствии с конформационными особенностями наиболее устойчивым должен быть *сцилло*-инозит со всеми шестью, располагающимися экваториально ОН-группами. Он также встречается в природе в виде гликозидов, слож-

ных эфиров с фосфорной и другими природными органическими кислотами. В природных источниках встречается и *хиро*-инозит. Некоторые авторы полагают, что именно его присутствие в зернах гречихи, обуславливает благотворное влияние диеты с гречневой кашей на уровень глюкозы в крови больных сахарным диабетом.

По сравнению с конформерами циклогексана и инозитола конформационные свойства пиранозного цикла оценивать сложнее, так на его симметрию и электронные взаимодействия будет влиять находящийся в цикле гетероатом кислорода и его взаимодействия с заместителями у атомов углерода цикла. Пиранозный цикл также может существовать в виде конформеров *кресла*, *ванны* и *твист*. При обычном расположении заместителей в пиранозных производных конформеры *кресла* всегда асимметричны. Следовательно, для всех моноциклических пираноидных производных возможны, по крайней мере, теоретически, два кресловидных конформера. Для большинства природных альдогексоз один из конформеров пиранозного цикла будет более устойчивым, чем другой.

Данные рентгеноструктурного анализа таких производных показывают, что связи С–О (0,142 нм) почти на 10 % короче связей С–С (0,154 нм) и что эндоциклические углы С–О–С (около 112–114°) обычно превышают тетраэдрические (109°). В результате происходит значительное уплощение пираноидного цикла. Для обозначения пиранозных конформаций используют номенклатуру предложенную Ривзом, основные положения которой следующие:

1. Конформации обозначают стандартными символами: С — *кресло*, В — *ванна*, S — *твист*.
2. Кольцо нумеруется по часовой стрелке, начиная с С следующего за атомом О (кислород располагают справа-вверху; кольцевой атом кислорода обозначается цифрой 0).
3. Стандартная плоскость, относительно которой рассматривается положение заместителей, выбирается так, чтобы она проходила через четыре кольцевых атома:



4. Кольцевые атомы, расположенные над стандартной плоскостью, обозначаются индексами сверху-слева от символа конформации, а кольцевые атомы, находящиеся под стандартной плоскостью, обозначаются индексами снизу-справа от символа конформации.

Если атом С₄ находится ниже стандартной плоскости, то кресловидный конформер обозначается ¹С₄, а если он находится над стандартной плоскостью, то используется обозначение ⁴С₁. Таким образом энантиомерные конформеры получают различные обозначения. Конформер ⁴С₁(D-) является энантиомером конформера ¹С₄(L-). По этой причине конформационные обозначения должны применяться одновременно с указанием стереохимического ряда (D- или L-).

На устойчивость конформеров существенное влияние оказывает расположение заместителей у углеродных атомов цикла. Из восьми диастереомерных альдогексоз наиболее распространена в природе глюкоза в ее пиранозной форме, в которой все заместители могут занимать экваториальное положение. Другие, наиболее распространенные в природе моносахариды — галактоза, манноза, также имеют наименьшее значение энергии. В то время как идоза и альтроза — сахара почти не встречающиеся в природе, имеют, соответственно, энергетические параметры, отличающиеся наибольшими величинами.

Аксиальные оксигруппы и особенно аксиальные оксиметильные группы обладают значительным дестабилизирующим эффектом. В результате большинство α ,D-альдогексопираноз, имеющих в ${}^1\text{C}_4$ -конформере аксиальную оксиметильную группу, существуют преимущественно в виде конформера ${}^4\text{C}_1$. Во-вторых, присутствие двух аксиальных групп на одной стороне пиранозного цикла будет оказывать еще большее дестабилизирующее влияние (1,3-диаксиальное взаимодействие, или син-аксиальное). Так, все β ,D-альдогексопиранозы существуют преимущественно как ${}^4\text{C}_1$ -конформеры, поскольку в ${}^1\text{C}_4$ -конформере объемная оксиметильная группа будет находиться в син-аксиальном взаимодействии с аномерной гидроксильной группой.

Однако далеко не для всех пираноз β -форма является наиболее устойчивой. В том случае, когда у аномерного атома углерода пиранозного цикла имеются электрооакцепторные заместители с неподеленными парами электронов (Cl, O-CH₃, O-R и др.), то предпочтительным расположением таких заместителей может быть и аксиальное расположение. Среди стерических и электронных взаимодействий в кресловидных конформациях пиранозных форм моносахаридов, одним из существенных, влияющих на их устойчивость, является еще и взаимодействие этого электроотрицательного заместителя с неподеленными парами электронов кольцевого атома кислорода, находящегося в sp^3 -гибридизации. Это явление получило название аномерного эффекта, и причиной его является отталкивание несвязующих электронов заместителя и гетероатома кислорода пиранозного цикла, которое уменьшается при переходе от экваториального к аксиальному расположению заместителя. Как показано на рис. 3.35, ориентация (а), при которой полярная связь C-X заторможена между неподеленными электронными парами кольцевого атома кислорода, дестабилизирована по сравнению с ориентацией (б), при которой эта полярная связь скошена относительно одной неподеленной пары и находится в *транс*-положении к другой. Эту ситуацию можно оценивать с точки зрения электростатического отталкивания между диполем углерод-заместитель и результирующим диполем орбиталей неподеленных электронных пар кольцевого атома кислорода. Соотношение конформеров в растворе существенно будет зависеть от величины аномерного эффекта, а он, в свою очередь, от природы аномерного заместителя (агликона), других заместителей в цикле и природы растворителя.

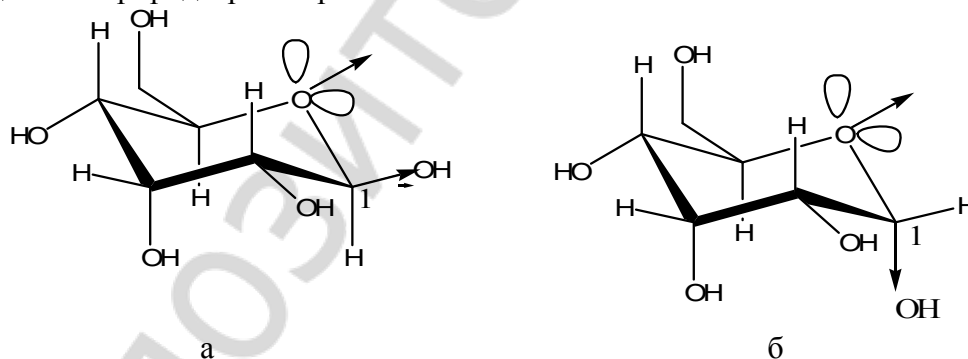


Рис. 3.35. Относительное расположение диполей для экваториального (а) и аксиального (б) расположения аномерных заместителей

В первом приближении аномерный эффект убывает в следующее ряду заместителей: галоген > бензилокси > ацетокси > ацетилтио > метокси > алкилтио > гидроксил > аминоксигруппа > метоксикарбонил, т. е. довольно тесно связан с полярностью связи C₁-X. Что касается растворителей, то в общем аномерный эффект значителен в растворителях с низкой диэлектрической проницаемостью (например, в четыреххлористом углероде) и незначителен в растворителях с высокой диэлектрической проницаемостью (например, в воде).

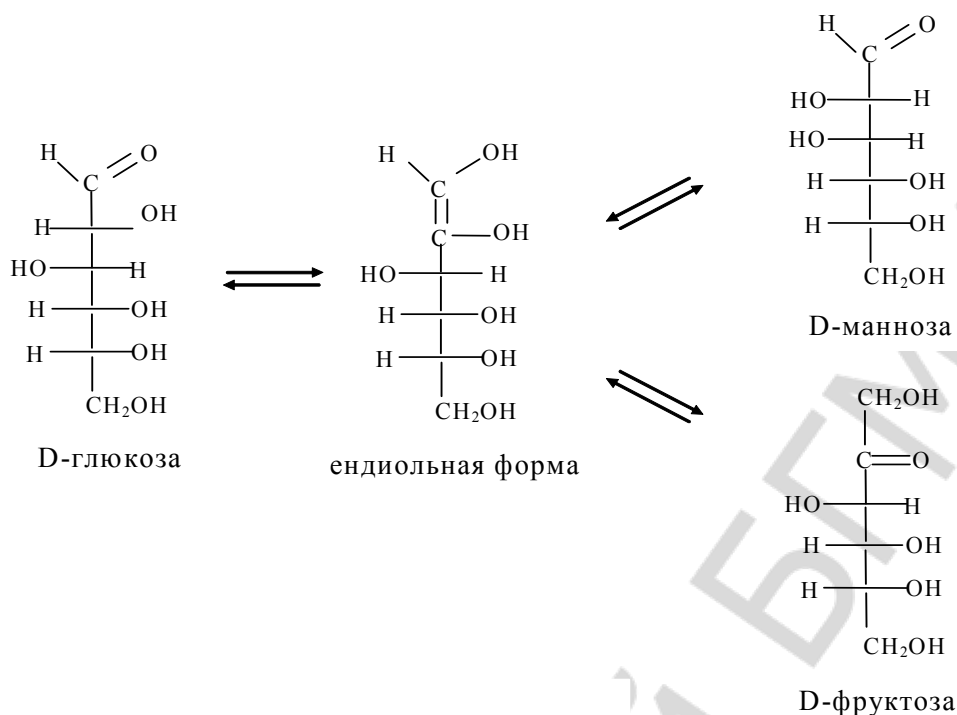
Реакции рацемизации и эпимеризации моносахаридов. Стереизомеры органических соединений отличаются не только различным пространственным расположением атомов в молекуле друг относительно друга, но и различной реакционной способностью как в реакциях *in vitro*, так и *in vivo*. Например, при химических реакциях экваториальные заместители

в производных циклогексана и тетрагидропирана более доступны для реагентов и вступают в реакции с большей скоростью (гидролиз, этерификация, образование и гидролиз гликозидов и т. д.). При реакциях, в ходе которых удаляется заместитель, наоборот, более активным будет изомер с аксиальным расположением, так как при этом исчезают 1,3-диаксиальные взаимодействия (реакции окисления спиртовых групп, замещения, элиминирования и т. д.). Объемные восстановители вследствие стерических затруднений будут атаковать карбонильную группу в циклогексанонах с экваториальной стороны с образованием спиртов с аксиальным расположением гидроксильной группы, а менее объемные (LiAlH_4) с аксиальной стороны, образуя спирты с экваториальным расположением НО-группы. Атака реагентом разных сторон молекулы может приводить к образованию диастереомерных продуктов в неравных соотношениях вследствие различий в свободных энергиях соответствующих переходных состояний и образующихся продуктов.

Соотношение между конформерами в растворе будет определяться их относительной стабильностью, которая будет зависеть не только от внутримолекулярных взаимодействий, но зачастую в большей степени от внешних факторов: агрегатного состояния, природы растворителя, температуры, рН среды, давления и т. д. В твердой фазе благодаря силам кристаллической упаковки, как правило, доминирует один из возможных конформеров. В жидкой и газовой средах обычно наблюдается равновесие между конформерами. Конформеры имеют разные пространственные и полярные характеристики и поэтому по-разному взаимодействуют с растворителем. Различие в энергиях сольватации заметно сказывается на параметрах конформационного равновесия; смена растворителя может привести к изменению относительной стабильности конформеров. Обычно более полярные растворители (имеют более высокую диэлектрическую проницаемость), например, вода стабилизирует более полярный конформер. Следует отметить, что внутримолекулярные водородные связи вряд ли оказывают существенное влияние на конформационное равновесие в водных растворах. В водных растворах значительно преобладают межмолекулярные водородные связи с молекулами воды. Более высокая температура, повышающая энергию системы, может способствовать смещению конформационного равновесия в сторону менее выгодного конформера.

В случае оптически активных молекул, имеющих один хиральный центр, обратимая инверсия его конфигурации приведет к образованию рацемической смеси, потере оптической активности, и поэтому такие процессы называются рацемизацией. Если же конфигурационную инверсию претерпевает только один хиральный центр из нескольких, имеющих в структуре молекулы, причем не определяющий отношение к D- или L-ряду, то такое взаимопревращение стереоизомеров называется эпимеризацией.

Таким образом, рацемизация представляет собой обратимое взаимопревращение энантиомеров, в то время как эпимеризация связана с взаимопревращением диастереомеров. В результате эпимеризации образуются системы, обладающие тем или иным остаточным оптическим вращением. Рацемизация, в ходе которой тетраэдрический хиральный центр изменяет свою конфигурацию, требует большей затраты энергии необходимой для разрыва той или иной σ -связи этого центра с временным переходом тетраэдрического хирального центра в промежуточное плоскостное состояние (карбокатион или карбоанион). В разбавленных растворах щелочей при комнатной температуре происходит эпимеризация моносахаридов, т.е. получение из одного моносахарида равновесной смеси моносахаридов, различающихся конфигурациями атомов C-1 и C-2.



Так, водный раствор D-глюкозы после добавления к нему известковой воды через пять дней имеет состав: D-глюкозы — 63,5 %, D-маннозы — 2,5 % и D-фруктозы — 31 %. Это превращение осуществляется через открытую ендиольную форму моносахаридов, образующуюся в результате перехода протона от СН-кислотного центра у второго атома углерода к основному центру атома кислорода альдегидной группы. Обратный же переход может осуществляться разными путями, приводя к образованию разных эпимеров. Эпимером глюкозы по C_2 является манноза, а по C_4 — галактоза.

Превращение D-глюкозо-6-фосфата в D-фруктозо-6-фосфат протекает в организме под действием фермента фосфоглюкоизомеразы и является одной из стадий катаболизма глюкозы. Особенно важным является наличие и сохранение определенной конфигурации в ферментативных реакциях *in vivo*. Активный центр белков-ферментов сам имеет асимметричную структуру и способен, как правило, распознавать и комплементарно связывать субстраты лишь с определенной пространственной структурой.

Химическая топология — раздел стереохимии, занимающийся анализом топических взаимоотношений внутри молекулы, т. е. область стереохимии изучающая взаимное расположение заместителей и их окружение в молекуле (*topos* — в переводе с греческого означает место). Как обсуждалось ранее, пространственные взаимоотношения между заместителями (лигандами) можно описывать с помощью операций молекулярной симметрии. Заместители называются эквивалентными, если они взаимозаменяются при выполнении над молекулой операции симметрии S_n , т. е. поворота относительно оси симметрии на определенный угол. Например, две оксиметильные группы в пропандиоле-1,3 эквивалентны по отношению к вращению вокруг оси C_2 . Так превращение каждой оксиметильной группы путем окисления в формильную приводит к одному и тому же результату.

Лиганды называются энантиотопными, если они взаимозаменяются только тогда, когда над молекулой произведена операция симметрии S_n , т. е. поворот относительно оси на определенный угол с последующим отражением в плоскости перпендикулярной этой оси. Например, две оксиметильные группы в глицерине — пропантриоле-1,2,3 энантиотопны по отношению к зеркальному изображению в плоскости σ . Превращение каждой оксиметильной группы в данном соединении в формильную уже приводит к энантиомерным альдегидам (D- и L-). Хотя в ахиральном окружении энантиотопные лиганды неразличимы, в принципе они становятся различимыми под влиянием хирального окружения.

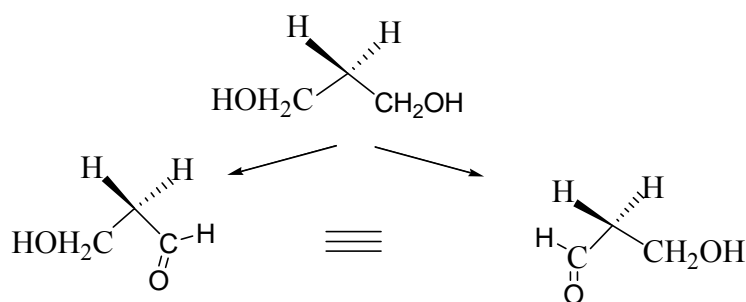


Рис. 3.36. Эквивалентные лиганды

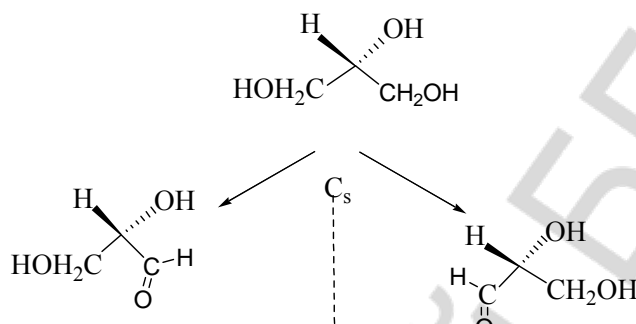
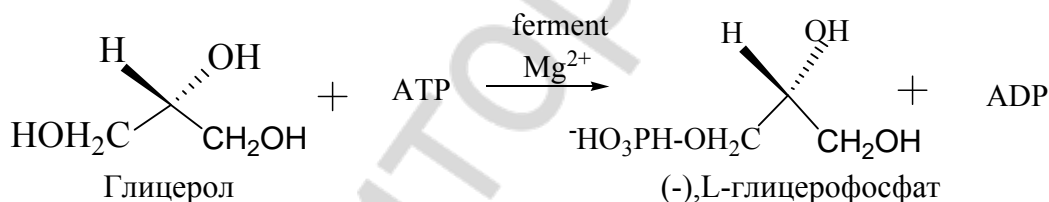


Рис. 3.37. Энантиотопные лиганды

Ферменты представляют собой хиральные агенты и, следовательно, способны различать энантиотопные лиганды. Так, фермент АТФ-глицерофосфаттрансфераза катализирует фосфорилирование глицерина АТФ только по одной оксиметильной группе с образованием оптически активного (-),L-глицерофосфата.



Лиганды, имеющиеся при атоме углерода, в молекуле уже имеющей один хиральный центр, называются диастереотопными, когда они не взаимозаменяются при выполнении над молекулой любой операции симметрии. Например, две оксиметильные группы в 2-гидрокси-метилбутандиоле-1,3 диастереотопны вследствие отсутствия операции симметрии, ведущей к их взаимозаменяемости.

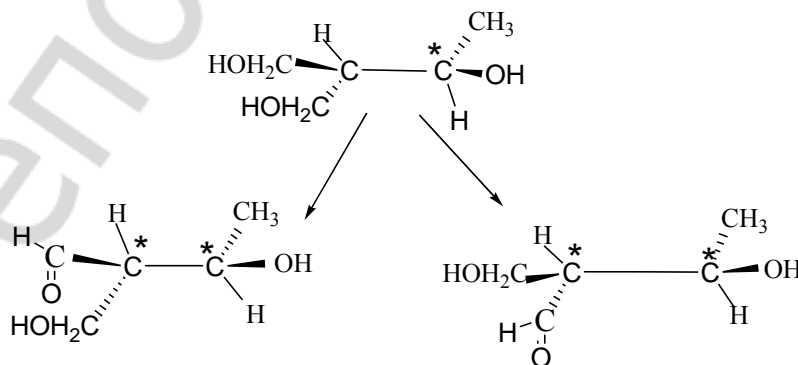
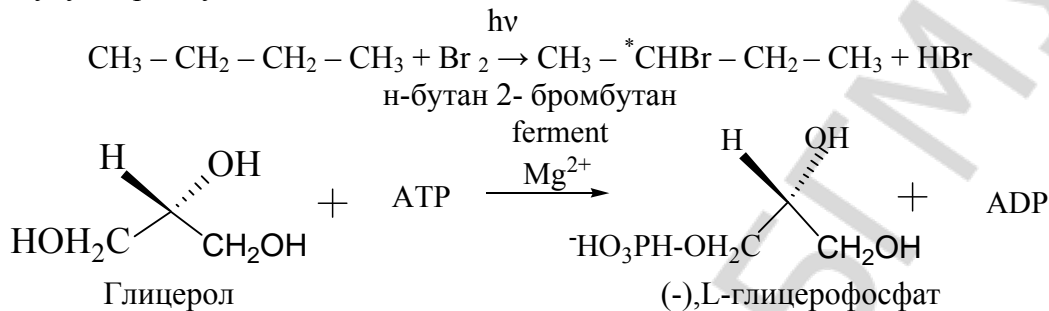


Рис. 3.38. Диастереотопные лиганды

Превращение каждой оксиметильной группы в формильную приводит в это случае к диастереомерным альдегидам.

Ближайшими предшественниками хиральных молекул являются так называемые прохиральные молекулы, которые содержат атом углерода с тремя различными заместителями. Два одинаковых заместителя при таком атоме С могут быть или атомами водорода или группами атомов (например, атомы водорода в CH_2 группе этанола или CH_2OH в глицерине). При замене одного из двух одинаковых заместителей на новый, отличающийся от имеющихся, атом углерода становится асимметрическим, а молекула — хиральной. Примером может служить превращение прохиральной молекулы *n*-бутана путем его бромирования в хиральную молекулу 2-бромбутана.



В обычных условиях атомы водорода у второго атома углерода в *n*-бутане *Ha* и *Hb* равноценны и замещение каждого из них на атом брома протекает с равной вероятностью, поэтому в результате реакции получается рацемический 2-бромбутан.

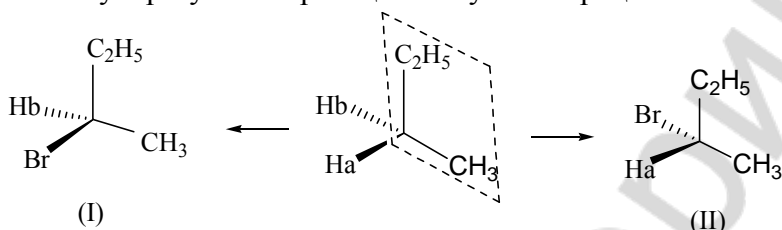


Рис. 3.39. Энантиотопные атомы

Исходя из пространственной структуры *n*-бутана, можно сделать вывод о неэквивалентности *Ha* и *Hb* в связи с их различным расположением относительно плоскости, проходящей через атомы C_1 , C_2 и C_3 . Если представить, что за-

мещению подвергнется расположенный перед плоскостью атом водорода *Ha*, то получится энантиомер (I), а если же заместить *Hb*, расположенный за плоскостью, то образуется энантиомер (II). Таким образом, эти атомы водорода являются энантиотопными. Энантиотопный атом (или группа) в результате замещения которого получается энантиомер R-конфигурации, обозначают про-R; при получении энантиомера S-конфигурации — про-S. В обсуждаемом выше примере энантиомер 2-бромбутана (I) имеет R-конфигурацию (старшинство заместителей убывает по часовой стрелке) и соответственно атом *Ha* в бутане обозначается как про-R. Атом *Hb* обозначается про-S, так как при его замещении на бром получается второй энантиомер — S-2-бромбутан (II). Если в обычных ахиральных условиях энантиотопные атомы или группы атомов ведут себя как равноценные (эквивалентные), то в реакциях с хиральными реагентами они различимы. Отчетливо это проявляется в ферментативных реакциях, так как ферменты по сравнению с другими хиральными реагентами обладают чрезвычайно высокой избирательностью к энантиотопным атомам или группам.

Кроме прохиральных молекул с энантиотопными атомами или группами атомов существуют прохиральные молекулы с энантиотопными поверхностями, или энантиотопными сторонами. К ним относятся прохиральные молекулы, содержащие sp^2 -гибридизованный атом углерода, связанный с тремя различными заместителями. Присоединение по двойной связи новой группы, отличающейся от уже имеющихся, приводит к образованию асимметрического центра и хиральной молекулы. Например, прохиральная молекула пировиноградной кислоты $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$ при восстановлении превращается в хиральную молекулу молочной кислоты $\text{CH}_3 - \overset{*}{\text{C}}\text{HOH} - \text{COOH}$. При восстановлении *in vitro* с использованием ахиральных реагентов, например, гидридов металлов, реакция протекает нестереоселективно и образуется рацемическая молочная кислота. Это означает, что ахиральный реагент воспринимает

стороны двойной связи как эквивалентные и атакуют двойную связь с равной вероятностью с обеих сторон плоскости.

При протекании этой реакции *in vivo* фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ) как хиральный реагент различает энантиотопные стороны двойной связи и продуктом реакции является (+),L-молочная кислота.

Энантиотопные стороны двойной связи обозначают с учетом старшинства заместителей. Если заместители имеют последовательность убывающего старшинства $a > b > d$, то сторона поверхности, на которой эти группы располагаются по часовой стрелке, обозначается как *re*-сторона, а против часовой стрелки — *si*-сторона.

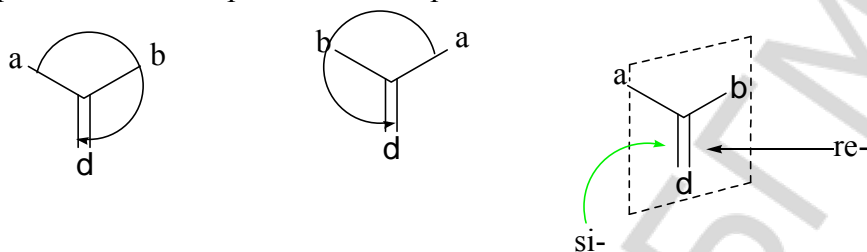


Рис. 3.40. Энантиотопные стороны двойной связи

Фермент различает неэквивалентность энантиотопных сторон двойной связи и вовлекает во взаимодействие определенным образом связанную и ориентированную молекулу субстрата. Другими словами, идентичные по химической структуре группы в прохиральной молекуле, в микроокружении активного центра становятся различимыми.

4. Значение хиральности в проявлении специфичности взаимодействия на молекулярном уровне

Одной из важнейших особенностей живой природы на Земле является «хиральная чистота» аминокислот, углеводов, нуклеотидов и многих других биологически активных веществ, составляющих все организмы. На молекулярном уровне организации клетки данное свойство проявляется в том, что ее нуклеиновые кислоты включают исключительно D-изомеры (дезоксир)рибозы, а синтезируемые в рибосомах белки — L-изомеры аминокислот. Отметим также, что основные углеводы в крови и тканях организмов представлены D-изомерами, а фосфолипиды клеточных мембран являются L-изомерами.

Хиральная асимметрия биосферы в целом непосредственным образом связана с ионной асимметрией в содержании важнейших катионов во внутренней среде клеток относительно внешней среды. Согласно одной из гипотез, возникновение таких асимметрий связано с образованием предшественников живых клеток на неравновесной границе океан–атмосфера, где происходило фракционирование ионов и энантиомеров хиральных соединений. Асимметричное и неравновесное распределение катионов между первичными клетками и средой, а также хиральная асимметрия аминокислот и углеводов, характерные для биологических систем, возникли в процессе формирования коацерватов при спонтанном замыкании липидных пузырьков-везикул в «первичном бульоне» древнего океана. В существующих живых системах эта связь опосредована через ион-транспортирующие системы мембран, в частности, ионные каналы и насосы.

Следует, однако, отметить, что помимо названных выше соединений, другие хиральные компоненты клетки в определенных случаях могут встречаться как в одной, так и в другой стереоизомерной форме. В некоторых бактериях обнаружены L-сахара и D-аминокислоты. D-аминокислоты входят в состав некоторых биологически значимых коротких олигопептидов (ядов, токсинов). Встречаются бактерии, которые содержат D-глутаминовую кислоту и D-аланин в своих клеточных стенках. Некоторые пептидные антибиотики, а также плазма

крови высших организмов, имеют в своем составе D-аминокислоты. Некоторые термофилы используют высокие концентрации D-аланина в качестве осморегулятора. В нервных клетках высших организмов обнаружены D-аланин, D-аспарагиновая кислота и D-серин, иногда даже в значительных концентрациях. Поэтому в целом биологический мир не обнаруживает хиральной чистоты, но все, что относится к матричному синтезу полипептидов, сигнальным молекулам и биорегуляторам характеризуется абсолютной хиральной чистотой.

Гомохиральность белков и нуклеиновых кислот, в первую очередь, определяет их стереоспецифичность — необходимое условие матричного синтеза. Существует связь между хиральностью (дезокси)рибозы и требованием комплементарности двойной спирали ДНК. Замена единичного природного D-нуклеотида в двунитевой структуре ДНК на зеркально сопряженный ему L-изомер приводит к образованию структуры с большей энергией, нарушению комплементарности и разрушению значительной области двухспиральной структуры. Гомохиральность белков и нуклеиновых кислот обуславливает стабильность их структур, обеспечивающих их функционирование. Для биохимических преобразований гомохиральных соединений требуется гораздо меньший набор ферментов, чем для таких же преобразований гетерохиральных соединений.

Ферментативный катализ. Подавляющее большинство метаболических реакций и процессов, реализуемых в клетках и тканях живых организмов, осуществляется с участием ферментов. В самом широком смысле фермент — это высокоорганизованная белковая молекула, обладающая каталитической активностью. Эта макромолекула представляет собой сополимер, состоящий из сотен и тысяч L-аминокислот, связанных в первичной структуре линейно пептидными связями. Эта первичная структура генетически детерминирована, эволюционно отобрана и записана в последовательности нуклеотидов в геноме клетки. Но наряду с первичной структурой белки-ферменты имеют и более высокие уровни организации: вторичную, третичную, а ряд из них, и четвертичную структуру. Более высокие уровни организации белковых молекул, в том числе и ферментов, представляют собой конформации, которые самоорганизуются путем скручивания, складывания или иной упаковки полипептидной цепи с последующей стабилизацией за счет ковалентных дисульфидных связей, гидрофобного взаимодействия, ионных, водородных связей и других взаимодействий (кулоновского, ион-дипольного, диполь-дипольного, координационного и др.). В третичной структуре белка-фермента формируется гидрофобная впадина или карман с определенной конфигурацией функциональных групп и кислотно-основных центров — формируется так называемый активный центр, в котором фиксируется субстрат (молекула, подвергаемая превращению) и осуществляется каталитический процесс. Активный центр фермента располагается, как правило, в пространстве между доменами — участками третичной структуры белка, формирующимся относительно автономно.

Реакции, протекающие *in vivo* с участием ферментов, характеризуются высокой специфичностью, огромной скоростью (каталитической активностью), почти 100 % выходом конечного продукта и отсутствием других, конкурентных путей превращения субстрата, как это часто бывает в органических реакциях *in vitro*. Каталитическая активность ферментов в 10^{10} – 10^{13} раз превышает скорость даже катализируемых химических реакций *in vitro*, т. е. неферментативных. Кроме того, ферментативная активность может изменяться под действием определенных, так называемых аллостерических регуляторов, связывающихся со структурой фермента в иных, чем активный центр, местах.

По строению ферменты могут быть однокомпонентными, простыми белками, состоящими только из аминокислот и двухкомпонентными, сложными белками. Во втором случае в составе фермента обнаруживается добавочная группа небелковой природы. Чаще всего добавочную группу, прочно связанную, не отделяемую от белковой части (апофермента), называют простетической группой; в отличие от этого добавочную структуру, легко отделяющуюся от апофермента и способную к самостоятельному существованию, обычно именуют коферментом. Химическая природа важнейших коферментов была выяснена в 30-е го-

ды XX столетия благодаря трудам О. Варбурга, Р. Куна, П. Каррера и др. Оказалось, что роль коферментов в двухкомпонентных ферментах играют большинство витаминов (Е, К, Q, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, Н и др.) или соединений, построенных с участием витаминов (коэнзим А, НАД⁺ и т. п.). Кроме того, функцию коферментов выполняют такие соединения, как HS-глутатион, многочисленная группа нуклеотидов и их производных, фосфорные эфиры некоторых моносахаридов и ряд других веществ.

Характерной особенностью двухкомпонентных ферментов является то, что ни белковая часть, ни добавочная группа в отдельности не обладают заметной каталитической активностью. Только их комплекс проявляет ферментативные свойства. При этом белок резко повышает каталитическую активность добавочной группы, присущую ей в свободном состоянии в очень малой степени; добавочная же группа стабилизирует белковую часть и делает ее менее уязвимой к денатурирующим агентам. Таким образом, хотя непосредственным исполнителем каталитической функции является простетическая группа, участвующая в формировании каталитического центра, ее действие немыслимо без участия полипептидных фрагментов белковой части фермента. Более того, в апоферменте есть участок, характеризующийся специфической структурой, избирательно связывающий кофермент. Это так называемый коферментсвязывающий домен; его структура у различных апоферментов, соединяющихся с одним и тем же коферментом, очень сходна. Таковы, например, пространственные структуры нуклеотидсвязывающих доменов ряда дегидрогеназ.

Иначе обстоит дело у однокомпонентных ферментов, не имеющих добавочной группы, которая могла бы входить в непосредственный контакт с преобразуемым соединением. Эту функцию выполняет часть белковой молекулы, называемая каталитическим центром. Предполагают, что каталитический центр однокомпонентного фермента представляет собой уникальное сочетание нескольких аминокислотных остатков, располагающихся в определенной части белковой молекулы.

Чаще всего в каталитических центрах однокомпонентных ферментов встречаются остатки Ser, His, Trp, Arg, Cys, Asp, Glu и Tyr. Радикалы перечисленных аминокислот выполняют здесь ту же функцию, что и кофермент в составе двухкомпонентного фермента. Аминокислотные остатки, образующие каталитический центр однокомпонентного фермента, расположены в различных участках единой полипептидной цепи. Поэтому каталитический центр возникает в тот момент, когда белковая молекула приобретает присущую ей третичную структуру. Следовательно, изменение третичной структуры фермента под влиянием тех или иных факторов может привести к деформации каталитического центра и изменению ферментативной активности.

Кроме каталитического центра, образованного сочетанием аминокислотных радикалов или присоединением кофермента, у ферментов различают еще два центра: субстратный и аллостерический. Под субстратным центром понимают участок молекулы фермента, ответственный за присоединение вещества (субстрата), подвергающегося ферментативному превращению. Часто этот участок называют «якорной площадкой» фермента, где, как судно на якорь, фиксируется субстрат. Во многих случаях прикрепление субстрата к ферменту идет за счет взаимодействия с ε-аминогруппой радикала лизина, расположенного в субстратном центре. Эту же роль может выполнять СООН-группа глутаминовой кислоты, а также HS-группа цистеина. Однако работы последних лет показали, что гораздо большее значение здесь имеют силы гидрофобных взаимодействий и водородные связи, возникающие между радикалами аминокислотных остатков субстратного центра фермента и соответствующими группировками в молекуле субстрата.

Понятие о каталитическом и субстратном центре не следует абсолютизировать. В реальных ферментах субстратный центр может совпадать (или перекрываться) с каталитическим центром. Более того, каталитический центр может окончательно формироваться в момент присоединения субстрата. Поэтому часто говорят об активном центре фермента, представляющем сочетание первого и второго. Активный центр у ферментов располагается на

дне щели при двухъядерной структуре, например у лизоцима и рибонуклеазы, или на дне глубокой впадины, как у химотрипсиногена.

Аллостерический центр представляет собой участок молекулы фермента, в результате присоединения к которому определенного низкомолекулярного (а иногда — и высокомолекулярного) вещества изменяется третичная структура белковой молекулы. Вследствие этого изменяется конформация активного центра, сопровождающаяся либо увеличением, либо снижением каталитической активности фермента. Это явление лежит в основе так называемой аллостерической регуляции каталитической активности ферментов.

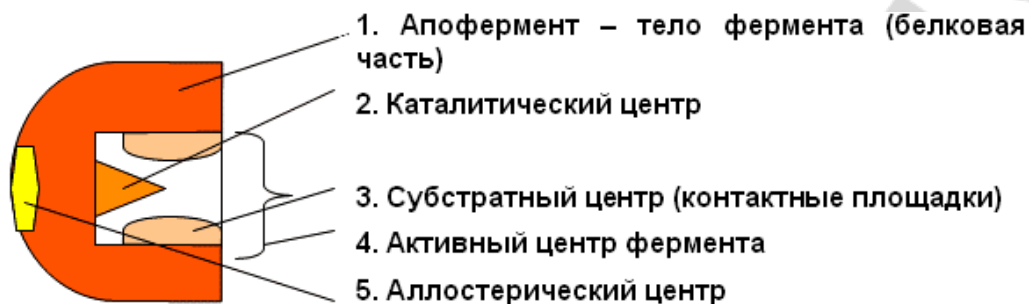


Рис. 4.1. Схема строения фермента и его активного центра

На сегодняшний день известно более 2000 ферментов, большинство из которых имеют глобулярную структуру, стабилизированную водородными связями.

Таким образом, одним из важнейших отличительных свойств ферментов является специфическое узнавание и связывание субстрата в активном центре фермента. Специфичность связывания может быть структурной, относительной (региоселективной), а в ряде случаев и стереоспецифической. Первоначально полагали, что топография активного центра фермента не только высокоупорядочена, но и достаточно жестко закреплена таким образом, что конфигурации активного центра фермента будет соответствовать структура одного единственного субстрата, и именно он будет подвергаться каталитическому действию. В 1894 г., еще задолго до установления белковой природы ферментов, известный немецкий химик Э. Фишер для объяснения специфичности действия ферментов избирательно расщепляющих α - и β -гликозидные связи в углеводах, выдвинул в виде гипотезы модель «ключа и замка» для объяснения соответствия каталитического центра и структуры субстрата. Это модель получила широкое распространение и признание ученых для объяснения биологического катализа. Таким образом, одним из важнейших отличительных свойств ферментов является специфическое узнавание и связывание субстрата в активном центре фермента.

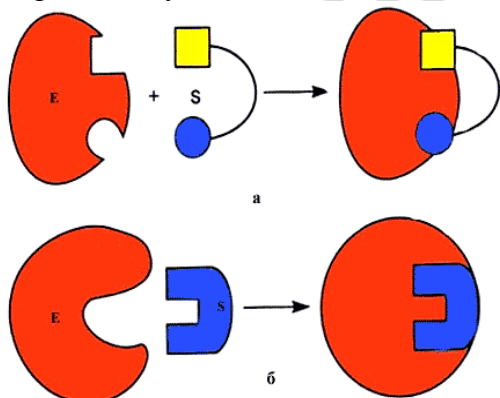


Рис. 4.2. Модели взаимодействия фермента с субстратом:

а — модель «жесткой матрицы» по Э. Фишеру;

б — модель «перчатка–рука» по Д. Кошланду

В 50-е годы XX столетия это статическое представление было дополнено гипотезой Д. Кошланда об индуцированном соответствии субстрата и

фермента. Сущность ее сводится к тому, что пространственное соответствие структуры субстрата и активного центра фермента создается в момент их взаимодействия друг с другом, что может быть выражено аналогией «перчатка–рука». При этом взаимодействии в субстрате деформируются некоторые валентные связи и он, таким образом, подготавливается к дальнейшему каталитическому видоизменению, а в молекуле фермента происходят конформационные перестройки. Гипотеза Кошланда, основанная на допущении гибкости активного центра фермента и прилегающих соседних участков полипептидной цепи, удовлетворительно объясняла активирование, ингибирование действия ферментов и регуляцию их активности при воздействии различных факторов. В частности, конформационные перестройки в ферменте в процессе изменения его активности Кошланд сравнивал с колебаниями паутины, когда в нее попала добыча (субстрат), подчеркивая этим крайнюю мобильность структуры фермента в процессе каталитического акта. На рис. 4.2, 4.3 представлены схемы образования промежуточного фермент-субстратного комплекса. Фермент вступает во взаимодействие с субстратом на очень короткий период, поэтому долгое время не удавалось показать образование такого комплекса. Прямые доказательства существования фермент-субстратного комплекса были получены в лабораториях Д. Кейлина и Б. Чанса. В настоящее время экспериментальные и математические методы кинетики, термодинамики и статической механики химических реакций позволяют определить для ряда ферментативных реакций кинетические и термодинамические показатели, в частности, константы диссоциации промежуточных фермент-субстратных комплексов, константы скорости и равновесия их образования.

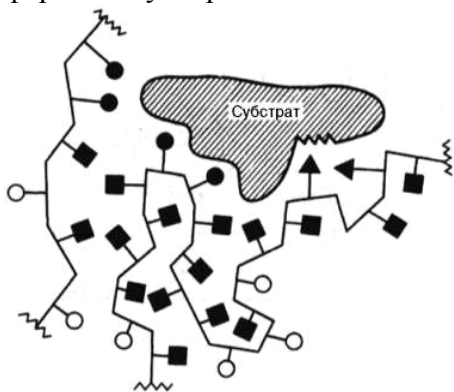


Рис. 4.3. Схема образования нековалентных связей между ферментом и субстратом

В образовании фермент-субстратных комплексов участвуют водородные связи, электростатические и гидрофобные взаимодействия, а в ряде случаев, также координационные связи. Информация о природе связей между субстратом и связывающим участком активного центра фермента может быть получена методами ЭПР и ЯМР, а также методами УФ- и ИК-спектроскопии.

Для каталитической активности фермента существенное значение имеет пространственная структура, в которой жесткие участки α -спиралей чередуются с гибкими, эластичными линейными отрезками, обеспечивающими динамические изменения белковой молекулы фермента. Теория «индуцированного соответствия» как раз и допускает высокую конформационную лабильность молекулы белка-фермента, гибкость и подвижность активного центра. Эта теория была основана на весьма убедительных экспериментах, свидетельствующих о том, что субстрат индуцирует конформационные изменения молекулы фермента таким образом, что активный центр принимает необходимую для связывания субстрата пространственную ориентацию. Иными словами, фермент только в присутствии (точнее, в момент присоединения) субстрата будет находиться в активной Т-форме (напряженной) в отличие от неактивной R-формы (релаксированной). Присоединение субстрата S к ферменту E, вызывая соответствующие изменения конформации активного центра, в одних случаях приводит к образованию активного комплекса, в других — неактивного комплекса вследствие нарушения пространственного расположения функциональных групп активного центра в промежуточном комплексе. Получены экспериментальные доказательства нового положения о том, что постулированное Д. Кошландом «индуцированное соответствие» субстрата и фермента создается не обязательно изменениями конформации белковой молекулы, но также геометрической и электротно-топографической перестройкой молекулы субстрата.

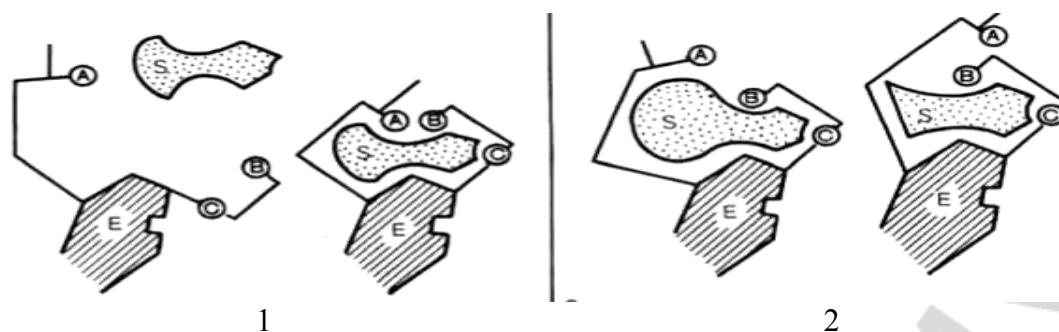


Рис. 4.4. Изменения структуры активного центра фермента, вызванные субстратом, согласно модели «индуцированного соответствия» Д. Кошленда:

A, B, C — функциональные группы активного центра; 1 — активный комплекс; 2 — неактивный комплекс

В каталитическом процессе существенное значение имеют точное соответствие между ферментом и субстратом, а также термодинамические и каталитические преимущества подобного соответствия. Гипотеза «индуцированного соответствия» предполагает существование между ферментом и субстратом не только комплементарности, но и электростатического соответствия, обусловленного спариванием противоположно заряженных групп субстрата и активного центра фермента. Точное соответствие обеспечивает образование эффективного комплекса между субстратом и ферментом. Подобно другим катализаторам, ферменты, с термодинамической точки зрения, ускоряют химические реакции за счет снижения энергии активации. Энергией активации называется энергия, необходимая для перевода всех молекул моля вещества в активированное состояние при данной температуре. Другими словами, это энергия, необходимая для запуска химической реакции, без которой реакция не начинается, несмотря на ее термодинамическую вероятность.

Фермент, образуя ряд промежуточных комплексов с субстратом, ускоряет реакцию за счет снижения энергии активации на каждом из промежуточных этапов. Более низкая энергия активации на промежуточных этапах обусловлена стерическим соответствием и более тесным взаимодействием субстрата и активного центра фермента. Это значительно увеличивает число активированных молекул, которые становятся реакционноспособными на более низком энергетическом уровне.

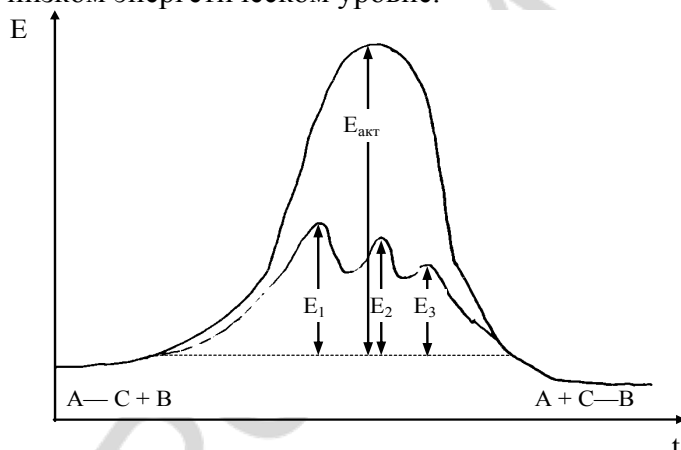


Рис. 4.5. Энергетический механизм неферментативной (верхняя кривая) и ферментативной реакции (нижняя кривая)

Сохраняя основные положения гипотезы взаимоиндуцированной настройки субстрата и фермента, она фиксирует внимание на том, что специфичность действия ферментов объясняется, в первую очередь, узнаванием той части субстрата, которая не изменяется при катализе. Между этой частью субстрата и субстратным центром фермента возникают много-

Хотя в целом, как катализируемая ферментом, так и не катализируемая им реакция, независимо от ее пути, имеют одинаковую величину стандартного изменения свободной энергии (ΔG). Действуя на скорость реакции, ферменты не изменяют равновесия между прямой и обратной реакциями, как и не влияют на величину свободной энергии реакции; они лишь ускоряют наступление равновесия химической реакции.

В настоящее время гипотеза Кошленда постепенно трансформируется в гипотезу топохимического соот-

численные точечные гидрофобные взаимодействия и водородные связи. Значимость гидрофобных взаимодействий в формировании фермент-субстратного комплекса подчеркивалась рядом авторов (А. Р. Фершт и др., 1987). Согласно их расчетам, $0,01 \text{ нм}^2$ гидрофобной поверхности белка, вытесненной из водного растворителя, вносит 80–100 кДж/моль в энергию связывания. Таким образом, теория топохимического взаимодействия обращает внимание на наличие в активном центре фермента как связывающего, якорного участка для субстрата, так и каталитического. Она допускает высокую конформационную лабильность молекулы белка-фермента, а также гибкость и подвижность активного центра, включающего связывающий и каталитический участки.

Наиболее очевидный способ, с помощью которого фермент так значительно увеличивает скорость реакции — содействие сближению и фиксации реагирующих молекул в активном центре фермента, то есть формирование активного (напряженного), структурно подогнанного фермент-субстратного комплекса в качестве промежуточного переходного состояния, что существенно снижает энергию активации. Кроме того, реакция переходит в режим внутримолекулярной (мономолекулярной). При формировании фермент-субстратного комплекса осуществляется не только конформационная перестройка фермента, но также происходит пространственная и электронно-топографическая перестройка молекулы субстрата.

При абсолютной специфичности фермент связывает и подвергает превращению только один, строго определенный энантиомер субстрата. Поскольку формирование фермент-субстратного комплекса происходит за счет нековалентных взаимодействий, то определенная избирательность заложена в самой природе этих взаимодействий, но она не слишком высока. Избирательность может существенно возрасти, если контакт между взаимодействующими партнерами — субстратом и активным центром фермента — становится многоточечным. При этом возрастает число комбинаций попарно взаимодействующих атомов или радикалов и, что особенно существенно, число мыслимых взаимных расположений этих атомов и радикалов, которые у двух образующих комплекс участников должны соответствовать друг другу. Структуры, удовлетворяющие этому требованию, будут называться комплементарными. Так, наличие у одного из взаимодействующих партнеров положительно и отрицательно заряженных групп требует не просто наличия таких же групп у второго комплементарного партнера, но и совершенно определенного их взаимного расположения. Это касается и всех остальных взаимодействующих участков, формирующих водородные связи или участвующих в гидрофобном взаимодействии.

Говоря о взаимном расположении некоторого набора атомов и радикалов в пределах одной молекулы, нужно иметь в виду, что подавляющее большинство природных органических молекул являются конформационно подвижными, то есть могут существовать в виде большого числа конформаций. Изменение конформации, не изменяя природы каждого отдельного атома или радикала, может существенно повлиять на их взаимную ориентацию. Поэтому комплементарность присуща, строго говоря, не двум молекулам вообще, а определенным конформациям этих двух молекул. Очевидно, что чем больше число взаимодействующих комплементарных контактов, тем выше специфичность взаимодействия и совершеннее распознавание. В то же время, это требует участия в опознавании более сложных структур, а, соответственно, и возрастанию числа возможных конформаций, и снижению возможностей быстрой ассоциации.

Для эффективного взаимодействия, обеспечивающего специфическое распознавание, благоприятной будет ситуация, при которой, по крайней мере, один из партнеров имеет достаточно жесткую пространственную конфигурацию, а второй является макромолекулой, характеризующейся наличием в структуре определенной пространственной структуры — активного центра. В качестве примера рассмотрим умозрительную структуру, организованную для узнавания аминокислоты L-аспарагина. Эта аминокислота имеет несколько групп, способных участвовать во взаимодействии с узнающим ее белком-ферментом: заряженные амино- и карбоксильную группы и амидный фрагмент CONH_2 , способный одной своей ча-

стью выступать в качестве донора, а другой — в качестве акцептора протона при образовании водородных связей. Поэтому область узнавания аспарагина должна содержать набор групп во взаимном расположении, обеспечивающем комплементарность структуры.

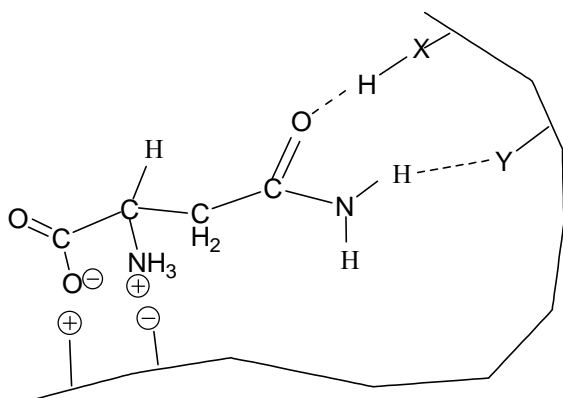


Рис. 4.6. Схема эффективного связывания L-аспарагина с активным центром

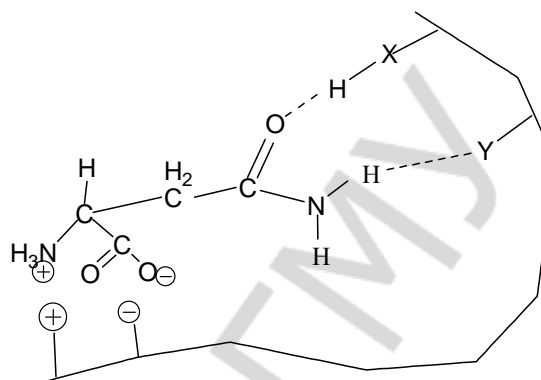


Рис. 4.7. Схема неэффективного взаимодействия D-аспарагина с активным центром

Нетрудно увидеть, что наиболее эффективное связывание по всем точкам будет реализоваться именно с L-аспарагином, конфигурация которого более точно соответствует расположению связывающих групп активного центра. D-изомер аспарагина, если он будет образовывать водородные связи с амидным фрагментом, то не сможет образовать два электростатических контакта с опознающей структурой.

Если же эти два контакта образуются, то амидная группа окажется направленной в сторону от участка, настроенного на образование двух водородных связей с амидным фрагментом.

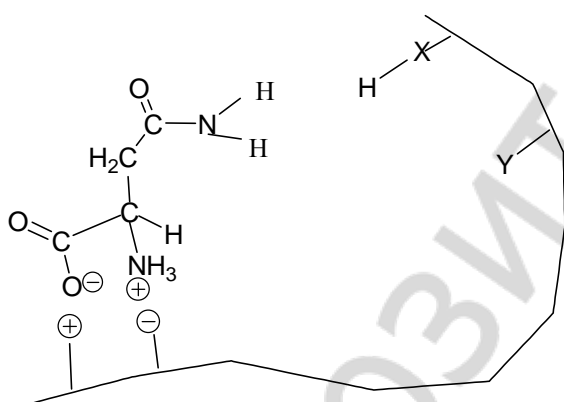


Рис. 4.8. Схема некомплементарного взаимодействия D-аспарагина с активным центром лишь по двум точкам

Этот пример показывает, что трехточечного взаимодействия достаточно для обеспечения стереоселективности взаимодействия, которое является характерной чертой подавляющего большинства биохимических процессов, идущих с участием субстратов, имеющих хиральные центры в районе опознаваемого фрагмента молекулы.

В структуре макромолекулы белка имеется большое число различных групп вне активного центра, способных к различным видам нековалентных взаимодействий и поэтому способных захватывать молекулу субстрата, хотя значительно менее эффективно, чем это происходит в активном центре. Можно предполагать, что

в ряде случаев такой захват приведет к тому, что субстрат, образовавший такой неспецифический и непрочный комплекс с молекулой белка, далее не покинет эту молекулу, а будет перемещаться вдоль ее поверхности путем своего рода двумерной диффузии, пока не окажется в активном центре, где и зафиксируется. Для возможности осуществления такого узнавания молекулой белка-фермента своего субстрата имеются уже сегодня определенные теоретические и экспериментальные предпосылки.

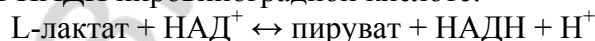
Все вышеизложенное и позволяет полагать, что ферментами могут быть только белки, то есть высокомолекулярные соединения, построенные из строго определенных, эволюционно отобранных последовательностей L-аминокислот (на сегодняшний день известен лишь один фермент небелковой природы — рибозим, обладающий каталитической активностью). Для осуществления каталитической активности и формирования высокоупорядоченного

и конформационно подвижного активного центра очевидно необходима большая макромолекула, в которой жесткие участки α -спиралей чередуются с гибкими, эластичными линейными отрезками, обеспечивающими динамическое изменение белковой молекулы. Эти конформационные изменения и позволяют не только узнавать структуру субстрата и определенным образом его фиксировать, но и осуществлять само каталитическое превращение. Высказываются предположения, что основными объяснениями высокой эффективности ферментов являются: «замораживание» конформационной подвижности субстрата, уменьшение поступательной энтропии (числа степеней свободы), высокая внутренняя энергия связывания. Вероятно, ферменты выстраивают связывающие орбитали реагирующих субстратов и каталитических групп с точностью невозможной при обычном бимолекулярном взаимодействии в растворе. Удивительная каталитическая активность ферментов, следовательно, вытекает не только из их способности узнавать, связывать субстрат, тем самым тесно сближать атомы реагирующих центров, но также и согласовывать (направлять) орбитали этих атомов таким образом, чтобы они сближались под оптимальным углом. Истина, вероятно, в том, что в процессе внутримолекулярной ферментативной реакции реализуется сочетанное действие всех обсуждаемых выше факторов.

В активный центр ряда ферментов комплементарно может встраиваться и кофермент. Так, для ряда дегидрогеназ — ферментов осуществляющих окислительно-восстановительные превращения субстратов, коферментом является НАД⁺ (никотинамидадениндинуклеотид) в окисленной или НАДН — восстановленной формах. Обсудим механизм такой ферментативной реакции на примере лактатдегидрогеназы — фермента осуществляющего восстановление пирувиноградной кислоты в молочную, или наоборот — окисление молочной кислоты в пирувиноградную.

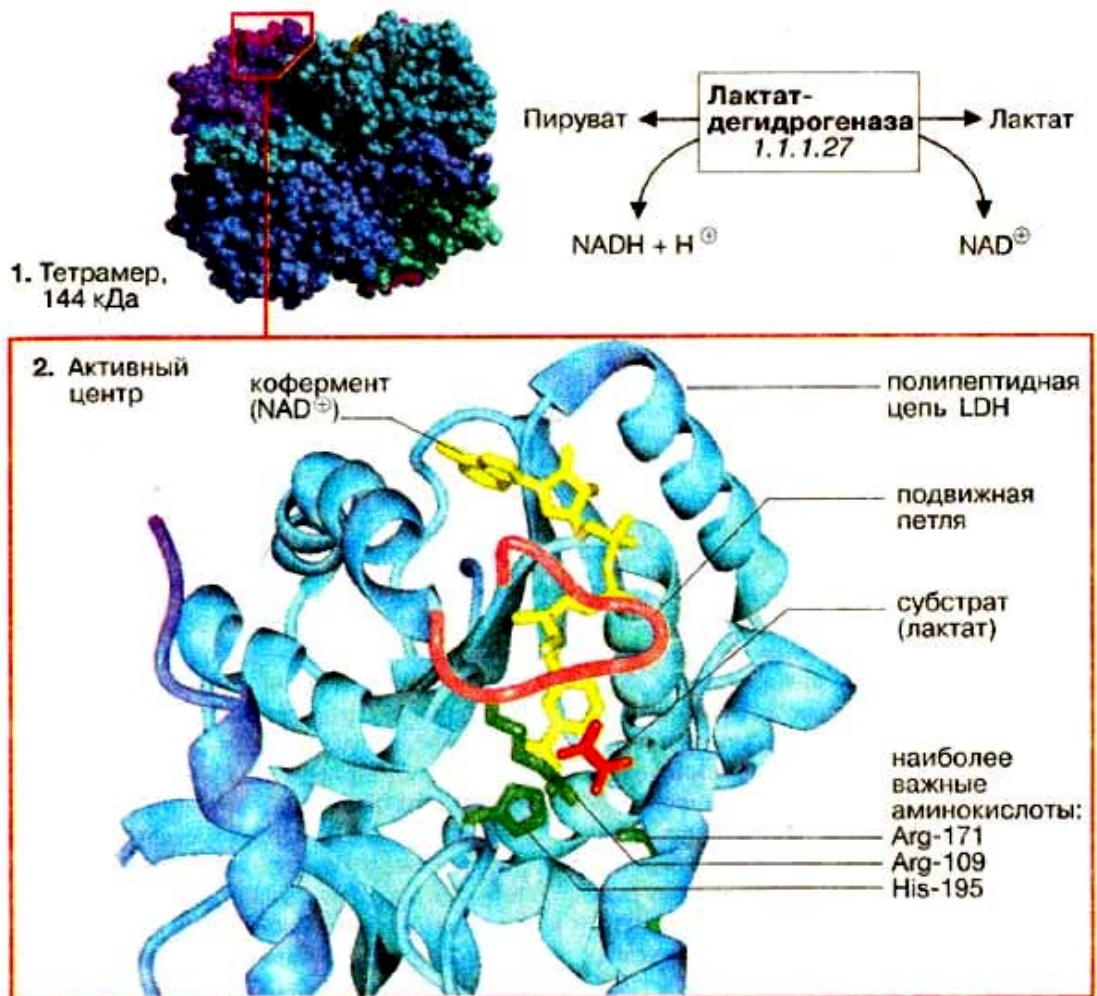
Активной формой лактатдегидрогеназы (ЛДГ, молекулярная масса 144 кДа) является тетрамер, состоящий из 4 субъединиц (или протомеров). Каждая из субъединиц образована полипептидной цепью из 334 аминокислот (м.м. 36 кДа). В тетрамере субъединицы занимают эквивалентные положения; каждый протомер содержит активный центр. В организме млекопитающих имеются два различных типа субъединиц ЛДГ (Н и М), незначительно отличающихся по аминокислотной последовательности; они могут объединяться в тетрамер, формируя 5 различных изоферментов ЛДГ. В мышце сердца содержатся преимущественно тетрамеры, состоящие из Н-субъединиц (Н от англ. heart), а в ЛДГ печени и скелетных мышц преобладают М протомеры.

ЛДГ катализирует передачу восстановительного эквивалента от молочной кислоты коферменту НАД⁺ или от НАДН пирувиноградной кислоте:



Равновесие реакции сдвинуто в сторону образования лактата. Однако при высоких концентрациях лактата и НАД⁺ возможно окисление лактата в пируват, т. е. ЛДГ, подобно многим ферментам, катализирует реакцию в обоих направлениях. Активный центр в субъединице ЛДГ схематически представлен на рис. 4.9. Он формируется в гидрофобной впадине между доменами, один из которых является НАД-связывающим доменом, определенным образом, связывающим и ориентирующим кофермент по отношению к субстрату. В образовании активного центра ЛДГ принимают участие многие, достаточно удаленные в первичной структуре, но сближенные пространственно аминокислотные остатки. Они способствуют присоединению субстрата и кофермента и непосредственно участвуют в одной из стадий каталитического процесса. На схеме показаны три особенно важных радикала аминокислотных остатков: положительно ионизированная гуанидиловая группа аргинина-171 связывает карбоксильную группу субстрата с помощью электростатического (ионного) взаимодействия, имидазольная группа гистидина-195 принимает участие в кислотно-основном катализе, боковая цепь аргинина-109 важна для стабилизации переходного состояния. В противоположность остатку гистидина-195, меняющему свой заряд во время катализа, оба упомянутых остатка аргинина протонированы постоянно. Кроме этих трех остатков важную роль играет

пептидная петля 98-111, изображенная схематически. Ее функция состоит в том, чтобы после связывания субстрата и кофермента, закрыть активный центр и исключить доступ молекул воды во время переноса гидрид иона (или протона и электронов).



А. Лактатдегидрогеназа: структура

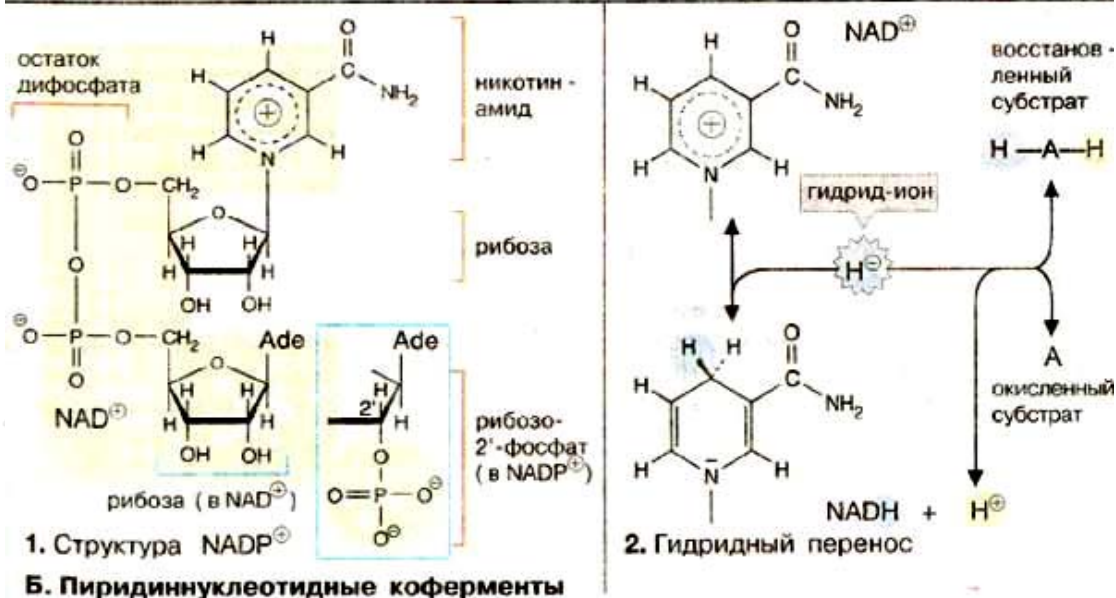
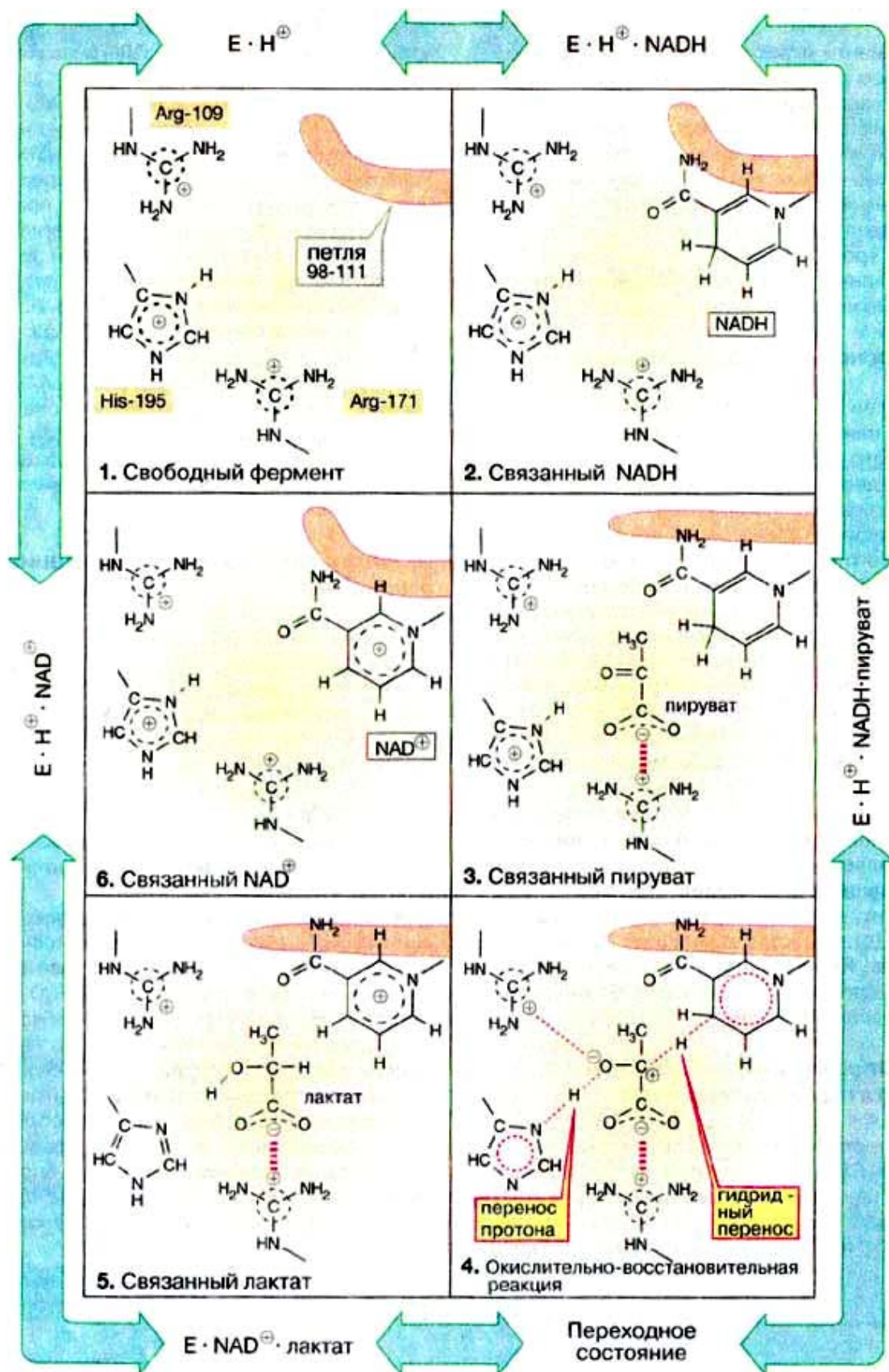


Рис. 4.9. Схема структуры ЛДГ, ее активного центра, включая NAD^{\oplus}

Рассмотрим теперь отдельные стадии каталитического процесса, осуществляемого ЛДГ по восстановлению пирувата, представленные на рис. 4.10.



А. Лактатдегидрогеназа: каталитический цикл

Рис. 4.10. Схема, отражающая этапы каталитического механизма действия ЛДГ

В свободном ферменте (без субстрата) (1) His-195 протонирован, и поэтому эта форма обозначена как $E \cdot H^+$. Кофермент НАДН связывается первым (2), а за ним связывается пируват (3). При связывании субстрата образуется активированный фермент-субстратный комплекс, в котором карбонильная группа субстрата — пирувата и γ -положение никотинамидного кольца кофермента сближены и ориентированы оптимально друг относительно друга. В результате изменения конформации фермента смещается петля 98-111 полипептидной цепи и прикрывает активный центр. Это смещение значительно понижает полярность в области активного центра, ограничивает доступ молекул воды и облегчает образование переходного состояния (4). В переходном состоянии гидрид-ион переносится с кофермента на карбонильный атом углерода. При этом атом углерода переходит из прохирального sp^2 -гибридизованного состояния в sp^3 -гибридизованное, более выгодное состояние. При этом временно образующийся тетраэдрический промежуточный оксианион стабилизируется электростатическим взаимодействием с положительно ионизированной группой аргинина-109. Одновременно осуществляется перенос протона с гистидина-195 на атом кислорода, приводя к образованию связанных с ферментом лактата и $НАД^+$ (5). Поскольку перенос протона осуществляется на про-S сторону прохирального центра, образуется только L-лактат. После открытия активного центра за счет смещения петли 98-111, лактат диссоциирует с ферментом, а временно незаряженная имидазольная группа гистидина-195 снова присоединяет протон из окружающей воды (6). Наконец, освобождается также окисленный кофермент $НАД^+$ и снова достигается исходное состояние (1). При окислении лактата в пируват протекают те же стадии, но в противоположном направлении.

Наряду с ферментами, которые специфически распознают структуру субстрата и, связывая его в активном центре, подвергают превращению (первичная специфичность), существуют ферменты: пептидазы и нуклеазы, которые обладают вторичной и третичной специфичностью. Они способны распознавать определенную полипептидную (включающую 5–7 аминокислотных остатков) или полинуклеотидную последовательность (20–40 нуклеотидов) и специфически расщеплять пептидную связь между определенными аминокислотными остатками или фосфодиэфирную связь между определенными нуклеотидами.

Активность ферментов в клетке регулируется как эффекторами изменяющими конформации ферментов, так и блокирующими их активные центры (активаторы и ингибиторы), изменением их надмолекулярной (четвертичной) структуры, изменением концентраций субстратов, коферментов, продуктов реакции, так и активацией или репрессией синтеза ферментов на геномном уровне.

Одним из способов изменения активности ферментов является *аллостерическая регуляция*. При этом фермент изменяет активность путем нековалентного связывания с ним эффектора. Эффектор связывается с белком-ферментом в участке, пространственно удаленном от активного (каталитического) центра. Это связывание вызывает конформационные изменения

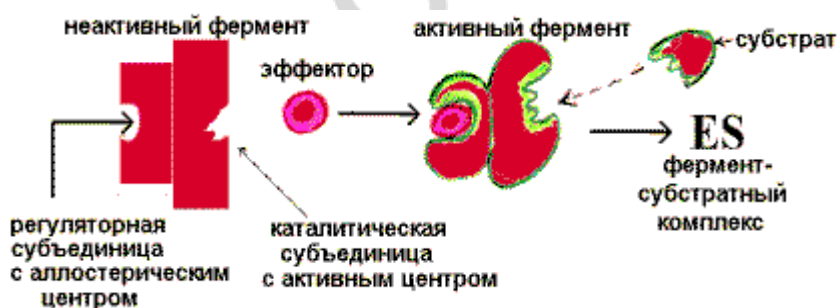


Рис. 411. Аллостерическая активация фермента

в молекуле белка в целом или его каталитической субъединице, и в результате меняется сродство субстрата и активного центра фермента и тем самым каталитическая активность. Активность может увеличиться — это активация фермента, или уменьшиться — это ингибирование.

При удалении аллостерического эффектора фермент переходит в неактивную форму и «выключается». Аллостерическая регуляция является одним из основных способов регуляции метаболических путей. Регуляция активности ферментов может осуществляться и путем его ковалентной модификации — фосфорилирования-дефосфорилирования.

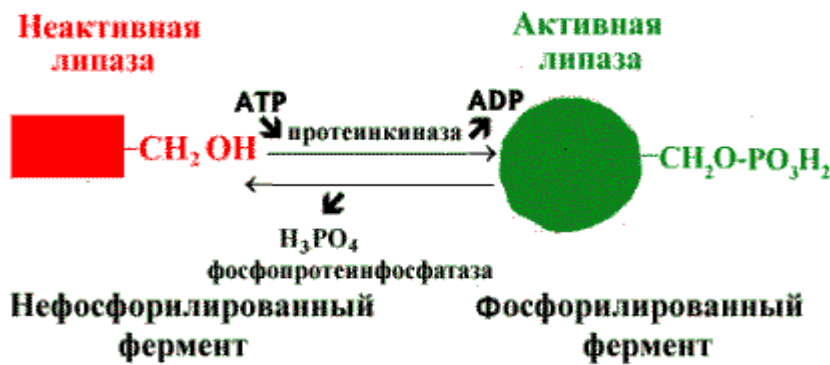


Рис. 4.12. Схема регуляция активности липазы

В этом случае фосфатная группа OPO_3^{2-} этерифицирует гидроксильные группы в остатках серина, треонина или тирозина белковой молекулы. Появление или исчезновение в структуре белка фосфатной группы меняет его заряд, гидрофильность и, соответственно, пространственную конформацию и каталитическую активность. В зависимости

от природы фермента фосфорилирование может его активировать или, наоборот, инактивировать. Реакция переноса фосфатной группы или ее отщепление катализируется специальными ферментами — протеинкиназами и протеинфосфатазами.

Иным путем регуляции активности олигомерных ферментов, состоящих из нескольких протомеров, является ассоциация-диссоциация субъединиц при формировании четвертичной структуры фермента. Этот процесс иногда начинается с ковалентной или нековалентной модификации одной из субъединиц. Например, фермент протеинкиназа в неактивной форме построен как тетрамер R_2C_2 (R и C — разные субъединицы). Активная протеинкиназа представляет собой субъединицу C, для освобождения которой необходима диссоциация комплекса. Активация фермента происходит при участии cAMP (3',5'-циклоаденозинмонофосфорной кислоты), который способен присоединиться к субъединице R, после чего изменяется конформация и комплементарность субъединиц R и C и происходит диссоциация комплекса: $\text{R}_2\text{C}_2 + 2\text{cAMP} \rightarrow 2\text{C} + 2(\text{R-cAMP})$. Циклический AMP образуется в свою очередь из ATP, и это превращение катализирует фермент аденилатциклаза: $\text{ATP} \rightarrow \text{cAMP} + \text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$.

Некоторые ферменты синтезируются первоначально неактивными и лишь после секреции из клетки переходят в активную форму путем протеолиза, т. е. отщепления определенной аминокислотной последовательности. Неактивный предшественник называется проферментом. Активация профермента включает модификацию первичной структуры с одновременным изменением конформации. Например, трипсиноген, синтезированный в поджелудочной железе, попадая в кишечник, превращается в трипсин путем удаления полипептидного фрагмента с N-конца. Расщепление определенных пептидных связей изменяет близкие и дальние взаимодействия боковых радикалов аминокислотных остатков по всей молекуле, приводя к новой конформации, в которой функциональные группы активного центра занимают оптимальное положение для катализа.

Метаболизм или обмен веществ — совокупность всех ферментативных реакций, протекающих в организме. Для нормального функционирования многоклеточного организма должна осуществляться точная и сбалансированная регуляция потока метаболитов по анаболическим и катаболическим путям. Все ферментативные процессы должны протекать со скоростями, отвечающими требованиям организма в условиях его физиологического существования в изменяющихся условиях окружающей среды. Продукция АТФ, синтез макромолекул, транспорт, секреция, работа систем удаления ненужных продуктов обмена, должны чутко реагировать на самые небольшие изменения в окружении, в котором находятся клетка, орган, организм. Эта регуляция осуществляется за счет нейроэндокринной системы организма, которая действует на клетки путем изменения ионных градиентов, химической модификации белков и индукции — репрессии синтеза белков.

Все процессы жизнедеятельности у человека и животных находятся под контролем нервной системы, клетки которой секретируют в синаптическую щель нейромедиаторы, и эндокринных желез, которые выделяют в кровь или ткани гормоны. Гормоны и нейромед-

диаторы сообщают органам и тканям что, когда и сколько они должны производить. Когда — определяется временем секреции, сколько — количеством секретированного гормона или нейромедиатора, что — наличием рецепторов к этим молекулам только у определенной группы клеток, специализирующихся в отношении данной функции. Среди нейроэндокринных механизмов регуляции существует своя иерархия, тесно связанная со скоростями развития и гашения их сигналов, а также с молекулярными механизмами их действия.

Отклонение от нормы процесса жизнедеятельности включает, в первую очередь, нервную систему регуляции, и нейромедиаторы, изменяя активность ионных каналов, являющихся одновременно рецепторами нейромедиаторов, вызывают гипер- или деполяризацию мембраны. Эта регуляция клеточной активности, происходящая за счет физических процессов (перемещение ионов через мембрану), развивается и гасится за доли секунды. Если нервная система не в состоянии вернуть тот или иной фактор гомеостаза к норме, подключаются гормоны, действующие через мембранные рецепторы и системы вторичных посредников, которые стимулируют химическую модификацию белков. Эта регуляция, происходящая за счет химических процессов (синтез и расщепление вторичных посредников, фосфорилирование и дефосфорилирование белков), развивается и гасится за минуты или десятки минут. Если же отклонения от нормы того или иного процесса достигают опасных для организма величин, подключаются стероидные и тиреоидные гормоны, которые имеют цитозольные или ядерные рецепторы, что позволяет им взаимодействовать с хроматином и влиять на экспрессию генов. Эта регуляция, развивающаяся путем индукции или репрессии синтеза мРНК и белков, реализуется спустя 3–6 ч после появления гормона в крови, а гасится спустя 6–12 ч. Промежуточное положение в этой иерархии занимают факторы роста, рецепторы которых являются тирозиновыми киназами. Взаимодействие фактора роста с рецептором приводит сначала к фосфорилированию определенных белков по ОН-группам тирозина, а затем к проникновению этих фосфорилированных белков или самих факторов роста (иногда вместе с рецептором) в ядро, что может вызывать деление клеток. Следует отметить также, что многие нейромедиаторы (например, ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота), диффундируя из синаптической щели (которая всегда сообщается с межклеточным пространством) в кровь, приобретают свойства гормонов, вызывающих фосфорилирование белков. *Рецепторы* представляют собой белковые молекулы или молекулярные комплексы в структуре мембран, способные специфически распознавать и связывать биологически активные вещества, несущие внешние для клетки регуляторные сигналы, и реагировать на это взаимодействие конформационным изменением мембранных или связанных с ними белков, и тем самым запускать определенные каскадные биохимические процессы в клетке. Результатом реализации этих биохимических процессов и будет физиологический ответ клетки на внешний сигнал. Большинство рецепторных белков интегрировано в плазматическую мембрану и представляет собой пронизывающие мембрану гликопротеины. Они имеют в своей структуре три участка: первый — экстраклеточный, представленный, как правило, частью полипептидной цепи, связанной с олигосахаридными цепочками, второй — трансмембранный, пронизывающий липидный бислой мембраны, и третий — внутриклеточный, ассоциированный с другими регуляторными белками. Такие мембранные рецепторы взаимодействуют с белковыми или полипептидными гормонами, а также с низкомолекулярными биорегуляторами (простагландины, нейромедиаторы, аминокислоты и др.) не способными проникать в клетку через липидный бислой. Рецептор света — белок родопсин (содержащий в структуре остаток 11-цис ретиналя) — локализован в мембранных структурах сетчатки глаза. Стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы, способные в силу гидрофобности проникать через плазматическую мембрану, связываются с рецепторами, локализованными в структурах цитоплазмы или ядра. Связывание рецептором биорегулятора основано на комплементарности. В этом связывании важна конфигурация биорегулятора и комплементарного ему участка рецептора.

Известно несколько механизмов, по которым активированные рецепторы запускают биохимические процессы в клетке. Например, при взаимодействии ацетилхолина с никотиновым холинорецептором, локализованным в постсинаптической мембране, открываются Na-каналы, что приводит к увеличению внутриклеточного содержания Na^+ , деполяризации мембраны, что и обуславливает передачу нервного импульса. Другая группа мембранных рецепторов сопряжена с мембраносвязанными регуляторными ферментами, в частности с аденилатциклазой, гуанилатциклазой, фосфолипазой С. К рецепторным белкам, активирующим аденилатциклазу, относятся, например, β -адреноэргические рецепторы, рецепторы тиреотропного гормона и ряд других. К рецепторным белкам, ингибирующим этот фермент, относятся α_2 -адренергические рецепторы, некоторые опиатные рецепторы.

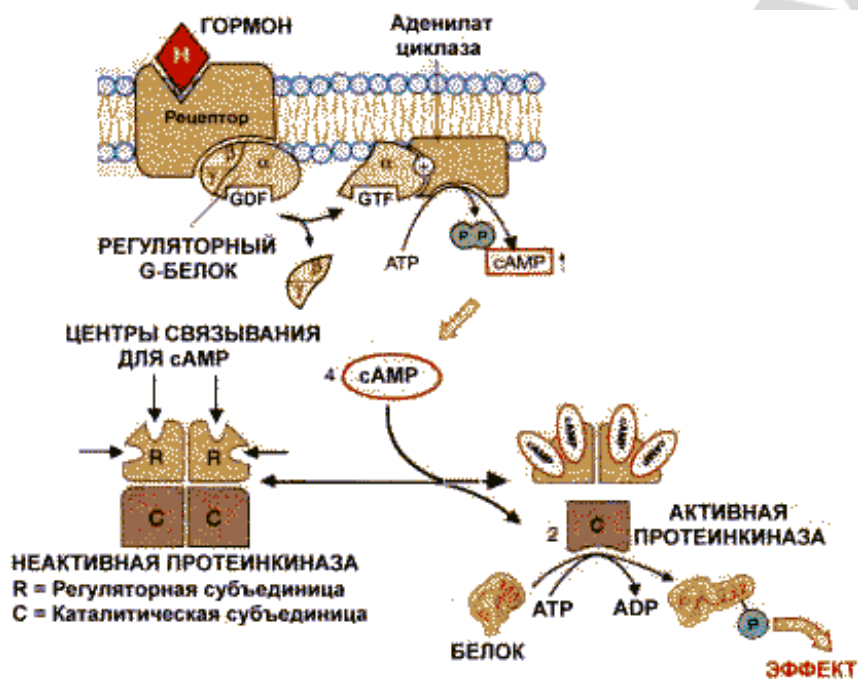
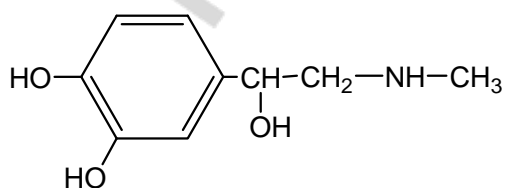


Рис. 4.13. Аденилатциклазная система

Сопряжение рецепторов с названными выше ферментами осуществляется через регуляторные, так называемые G-белки, способные связывать гуанозинтрифосфат (ГТФ) и гидролизовать его до ГДФ. Реализация действия биологически активных веществ, не проникающих через клеточную мембрану, осуществляется с участием вторичных посредников или мессенджеров. В качестве вторичных посредников могут использоваться циклические аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат, инозитолтрифосфат, диацилглицерол и др. Обсудим работу такого каскадного механизма на примере β -адренорецептора с участием аденилатциклазной системы. Первые этапы передачи сигнала с образованием вторичных посредников протекают с участием интегральных белков плазматической мембраны. В этом процессе участвуют 7 ТМС рецептор, G белок и фермент, способствующий образованию вторичного посредника. Схематическое изображение структуры β -адренергического рецептора показано на рис 4.14. β -Адренергический рецептор, связывающий катехоламиновые агонисты (адреналин, норадреналин и т.д.), состоит из 418 аминокислотных остатков. Его внеклеточный N-концевой домен имеет два участка (сайта) гликозилирования. Гидрофобные участки аминокислотной последовательности β -адренергического рецептора образуют 7 трансмембранных α -спиральных сегментов, которые соединены между собой гидрофильными экстраклеточными и внутриклеточными петлями (последние содержат участки взаимодействия с G-белком).



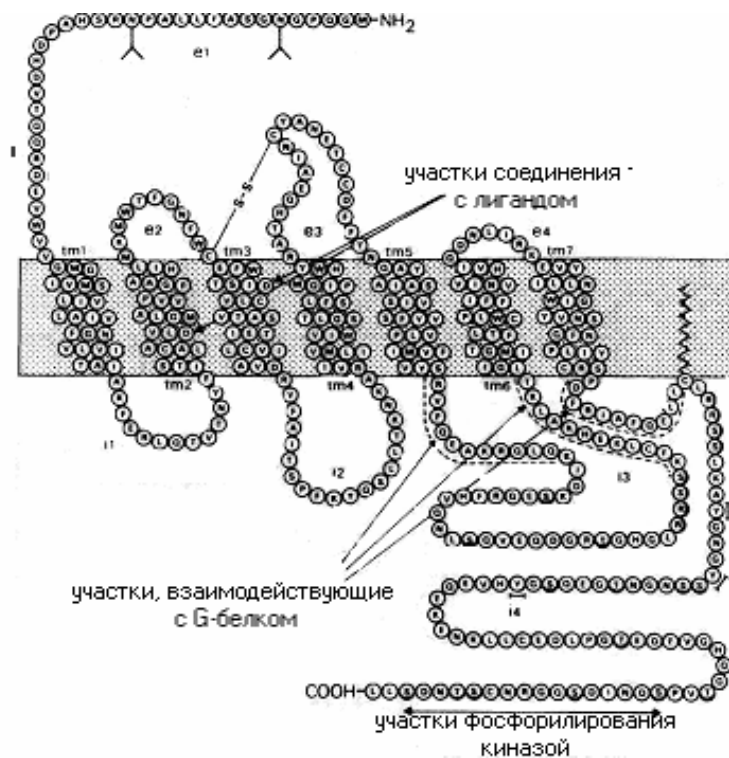


Рис. 4.14. Схематическая структура β -адренорецептора

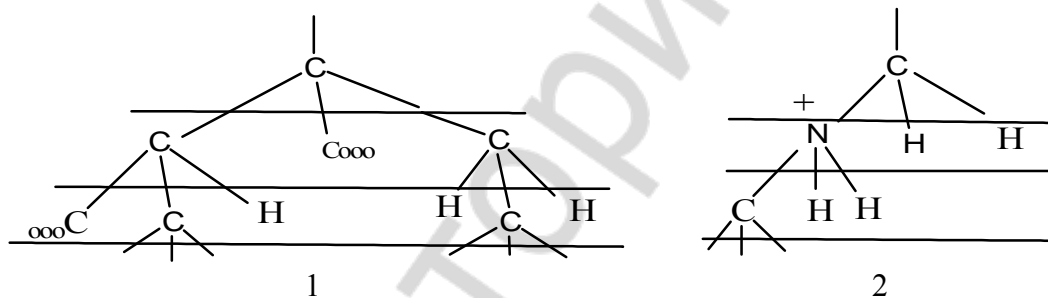


Рис. 4.15. Старшинство заместителей в адреналине (2 старше 1)

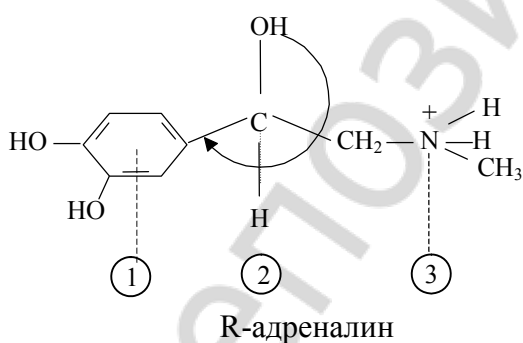


Рис. 4.16. Конфигурация природного (-),R-адреналина

С помощью этой системы в клетку передаются сигналы из внеклеточной среды, и в нужном направлении изменяется метаболизм клетки. Внеклеточным вестником сигнала для данного рецептора является адреналин — метиламиноэтанолпирокатехина. Его молекула не проникает внутрь клетки, но «узнается» мембранными рецепторами. Адреналин является хиральной молекулой, так как содержит асимметрический атом углерода, при котором находится спиртовая группа. Следовательно, адреналин может существовать в виде двух энантиомеров: D- и L-адреналина.

При рассмотрении старшинства по второму поясу очевидно, что более старшим заместителем является метиламинометиленовая группа, так как она содержит более старший атом азота. Именно изображенный на рис. 4.16 R-адреналин проявляет наибольшую биологическую активность, так как его конфигурация позволяет наиболее комплементарно (по всем

центрам) связываться с рецепторным участком β -адренергического рецептора. У (+),S-адреналина OH группа у хирального центра ориентирована иначе и не взаимодействует с рецептором (цифрами 1, 2, 3 обозначены центры взаимодействия с рецептором). После присоединения к рецептору сигнальной молекулы R-адреналина происходит изменение конформации рецептора в целом, и увеличение его сродства к регуляторному G-белку. В результате образуется комплекс рецептора и протомеров G-белка.

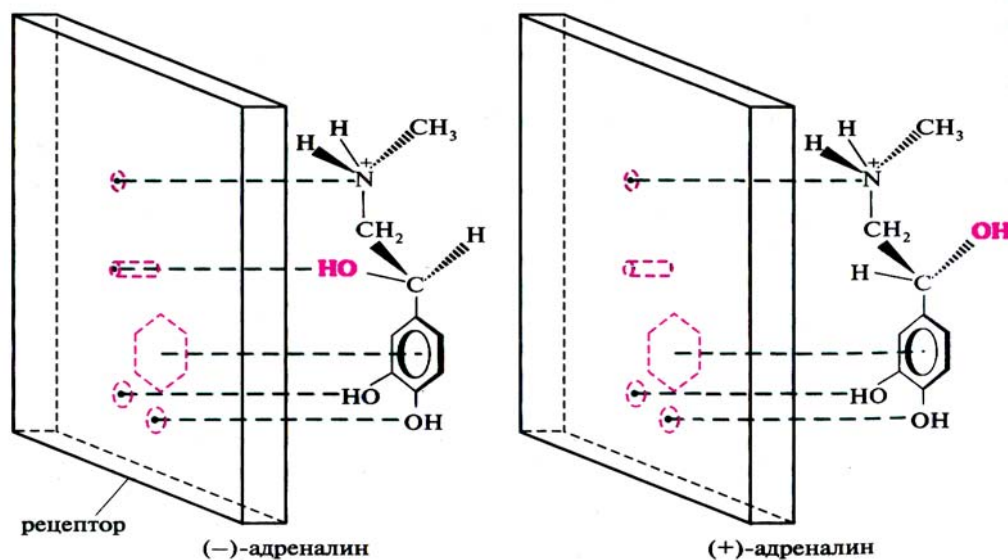


Рис. 4.17. Схема взаимодействия энантиомеров адреналина с рецептором

В настоящее время известно около 20 различных G-белков. Так, например, Gs и Gi стимулируют и ингибируют аденилатциклазу, соответственно; Gq активирует фосфолипазу C. По своему строению G-белки представляют собой гетеротримеры, состоящие из трех типов субъединиц: α -, β - и γ -, однако в нативных условиях β и гамма субъединицы функционируют как единый комплекс. Важнейшей характеристикой G-белков является присутствие на их α -субъединице центра связывания гуаниловых нуклеотидов: GDP и GTP. Если с G-белком связан GTP, то это соответствует его активированному состоянию (G-GTP) или, иначе, G-белок находится в активированном состоянии.

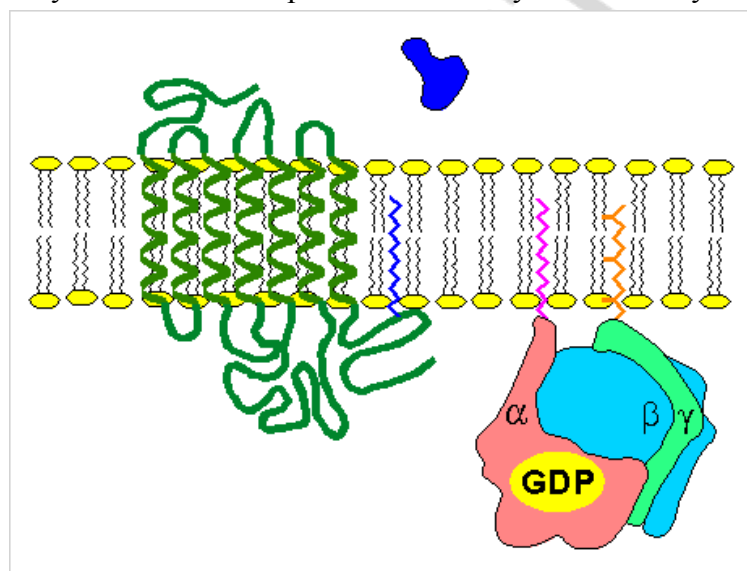


Рис. 4.18. Схематическое изображение структуры рецептора и G-белка

Если в нуклеотидсвязывающем центре присутствует GDP, то эта форма (G-GDP) соответствует «выключенному» состоянию. Ключевым моментом передачи сигнала от рецептора, на который подействовал первичный сигнал и изменил его конформацию, к G-белку, является катализ активированным рецептором обмена GDP, связанного с G-белком. Это событие, обозначаемое как GDP/GTP-обмен на G-белке, сопровождается диссоциацией тримерной молекулы G-белка на две функциональные субъединицы: α -субъединицу, содержащую GTP, и β - γ -комплекс. Затем α -субъединица взаимодействует с рядом расположенным эффекторным белком, представленным ферментом — аденилатциклазой. Это приводит к изменению ее каталитической активности и,

затем β - γ -комплекс взаимодействует с другим эффекторным белком, представленным ферментом — фосфолипазой C. Это приводит к образованию диацилглицерина и инозитол трифосфата, которые активируют другие ферменты, участвующие в передаче сигнала.

в свою очередь, к изменению цитоплазматической концентрации вторичного мессенджера — синтезу циклического аденозинмонофосфата и иницированию определенного клеточного ответа. Важным функциональным моментом активации рецепторов является возможность многократного усиления внешнего сигнала в сигналпередающем каскаде. Это происходит благодаря тому, что одна молекула рецептора за время пребывания в активированном состоянии (R^*) успевает перевести в активированную форму (G^*) несколько молекул G-белка, а они в свою очередь могут активировать несколько молекул аденилатциклазы. Таким образом, усиление внешнего сигнала после обеих стадий может достигать 100–1000 раз. Очевидно, что прекращение действия внешнего стимула должно сопровождаться «выключением» всех компонентов сигнальной системы. На уровне рецепторов это достигается в результате диссоциации первичного сигнала из комплекса с рецептором, а также путем фосфорилирования рецепторов под действием специальных протеинкиназ и последующего связывания с модифицированным рецептором специального белка (например, β -арестина). G-белки обладают способностью гидролизовать связанный с ними GTP до GDP, что обеспечивает их самовыключение, то есть переход G-GTP – G-GDP. Поскольку состояние активации эффекторного белка (включен–выключен) зависит от состояния G-белка, то этот переход означает также выключение эффекторного белка, а, следовательно, прекращение синтеза (гидролиза) вторичного мессенджера. И, наконец, чтобы переход клетки к исходному состоянию завершился, специальные механизмы восстанавливают исходный уровень вторичного мессенджера в ее цитоплазме. Например, сАМР, цитоплазматическая концентрация которого повышается при передаче сигнала в каскаде β -адренорецептор – Gs-белок – аденилатциклаза, гидролизуется затем сАМР-фосфодиэстеразой до нециклического АМР, который не обладает свойствами вторичного мессенджера.

Иной механизм действия и пути его реализации имеют липофильные гормоны, которые проникают через клеточную мембрану, и взаимодействуют с цитоплазматическими или ядерными рецепторами. К ним относятся, как уже упоминалось выше, стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы. Более подробно остановимся на строении и механизме реализации действия йодсодержащих гормонов щитовидной железы. К ним относятся в первую очередь 3,5,3',5'-L-тетрайодтиронин (L-тироксин, T_4) и 3,5,3'-L-трийодтиронин (T_3). Эти гормоны обладают оптической активностью и имеют L-конфигурацию, так как синтезируются в щитовидной железе из аминокислоты L-тирозина. Определяющее значение для проявления гормональной активности этих тиронинов имеют их конформации, зависящие от наличия заместителей — радикалов йода в положениях 3,5 и 3',5' ароматических циклов. Наличие заместителей в этих положениях ароматических ядер влияет на их взаимное пространственное расположение. Основу пространственной структуры тиреоидных гормонов составляют два фенольных кольца, соединенных эфирной связью, так что плоскости циклов располагаются под углом в 120° . Это достигается при наличии двух атомов йода в положениях 3 и 5 внутреннего цикла, затрудняющих вращение плоскостных ароматических структур вокруг эфирной связи и стабилизирующих молекулы в активной конформации. Для проявления биологической активности особо значимым является и наличие заместителя — йода в 3' положении. Показано, что 3'-монозамещенные тиронины при прочих равных условиях более эффективны, чем их 3'-, 5'-аналоги. Так, в частности, T_3 в 3–8 раз активней, чем T_4 . В периферических тканях под влиянием дейодиназ и происходит превращение T_4 в T_3 , который и является непосредственным гормоном-биорегулятором. Именно его оптимальная конформация и детерминирует более четкое узнавание специфических рецепторов, связывание с которыми приводит к реализации гормональных эффектов.

Более активный T_3 высвобождается в системный кровоток, достигает периферических тканей и активирует свои рецепторы. Эффекты гормонов щитовидной железы опосредованы ядерными рецепторами тиреоидных гормонов (TR), которые существуют как минимум в 4 изоформах. TR являются членами так называемого семейства ядерных рецепторов, к которому, кроме того, относятся рецепторы стероидных гормонов, витамина Д и ретиноевой кислоты.

Эти рецепторы изменяют экспрессию генов за счет связывания со специфическими элементами ДНК, которые обозначаются как тиреоид-чувствительные элементы (TRE — thyroid response elements) и локализованы в промоторном регионе T_3 -чувствительных генов. TR могут вступать в эту связь в виде гомодимера (два идентичных мономера) или гетеродимера (два разных мономера, один из которых представлен ретиноевой кислотой). Выделяют три активные формы TR, а именно, TRa1, TRb1 и TRb2, которые связывают T_3 и одна неактивная — TRa2, которая не связывает T_3 . Все они являются производными двух различных генов, которые локализируются на хромосомах 17 и 3 соответственно и по-разному экспрессируются в различных тканях. Кроме того,

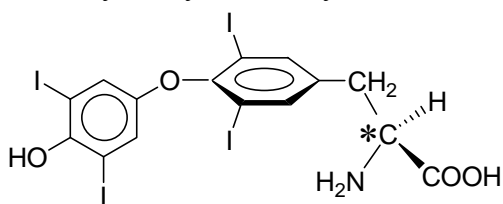


Рис. 4.19. Пространственная структура 3,5,3',5'-тетрайодтиронина (T_4)

TR могут связываться с различными TRE, в ряде случаев в специфических комбинациях, что свидетельствует о наличии большого числа специфических регуляторных эффектов на различные функции. Это объясняет тот факт, что TR (после связывания с T_3) может, как активировать гены (например, ген рецептора липопротеинов низкой плотности), так и ингибировать их. Рецепторы тиреоидных гормонов являются уникальными представителями своего семейства в том плане, что они могут изменять экспрессию генов как при наличии лиганда, так и без него. В случае отсутствия гормона, TRE инициирует так называемый белок корепрессор, который подавляет активность гена. В присутствии тиреоидных гормонов рецепторный гомодимер освобождает корепрессор, после чего распадается на мономеры. Связанный с лигандом рецепторный мономер образует гетеродимер с ретиноевым X рецептором (RXR) и, несмотря на то, что присоединяется к тому же TRE, благодаря другим конформационным изменениям, он приобретает способность инициировать коактиватор, который в свою очередь, значительно усиливает транскрипцию ряда генов. Связываясь с ядерными рецепторами, тиреоидные гормоны повышают активность РНК-полимеразы и матричную активность хроматина, что приводит к стимуляции синтеза новых популяций гетерогенной РНК. Согласно гипотезе Халберта, тиреоидные гормоны изменяют состав жирных кислот мембран, что приводит к усилению потока субстратов синтеза белка в цитоплазму клеток и более быстрому включению в клетки метаболически важных солей (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), сахаров, нуклеотидов. Под действием тиреоидных гормонов отмечают увеличение текучести липидного слоя биологических мембран эндоплазматического ретикулума, а ещё более глубокие изменения обнаруживают при гормональном воздействии в липидном составе хроматина ядер. Нарушение в ядрах соотношения насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот приводит к изменению вязкости мембран, их транспортных свойств, что также приводит к активации биосинтетических процессов в клетке. Усиление под действием тиреотропных гормонов синтеза белков и фосфолипидов приводит к увеличению количества мембран эндоплазматического ретикулума, что является необходимым условием дальнейшей интенсификации синтеза белков, процессов роста и дифференцировки. Действие тиреоидных гормонов на клеточном уровне проявляется повышением метаболизма и увеличением поглощения O_2 , т. е. проявлениями калорического эффекта. Ранее действие тиреоидных гормонов на дыхание относили к немедленному эффекту, связанному с разобщением окислительного фосфорилирования, однако, исследованиями было показано, что тиреоидные гормоны вызывают разобщение только в очень высоких, токсичных концентрациях ($5 \cdot 10^{-5}$ – $5 \cdot 10^{-4}$ М), т. е. митохондрии не чувствительны к действию физиологических концентраций гормонов. В то же время было показано, что тиреоидные гормоны стимулируют синтез ферментов и других белков на внутренней мембране митохондрий в результате как деятельности самих митохондриальных, так и внемитохондриальных, цитоплазматических белоксинтезирующих систем, находящихся под контролем м-РНК ядра. Исследования подтвердили активирование хроматина ядра, ускорение синтеза белка в бесклеточной системе при добавлении тиреоидных гормонов. Надо отметить, что если при введении небольших доз тиреоидных гормонов лабораторным

животным наблюдается стимуляция биосинтетических и биоэнергетических процессов, активности мембраносвязанных ферментов, то при тиреотоксикозе наблюдается обратный процесс. Так, например, содержание фосфолипидов в митохондриях печени кроликов при тиреотоксикозе было снижено по сравнению с нормой.

Согласно теории Эдельмана, большая часть энергии, утилизируемой клеткой, используется для работы Na^+/K^+ -АТФазного насоса. Гормоны щитовидной железы увеличивают эффективность этого процесса, повышая число составляющих его единиц в каждой клетке.

Выборочное узнавание белками других молекул удобно рассмотреть и на примере иммуноглобулинов, или антител — белков, предназначенных для тонкого распознавания чужеродных веществ и их антигенных детерминант у самых разных молекул самого разного типа: липополисахариды, олигосахаридные цепочки, белки и др. клеточной поверхности микроорганизмов, веществ-аллергенов и т. д. Антитела — белки сыворотки крови и других биологических жидкостей, которые синтезируются в ответ на введение антигена и обладают способностью специфически взаимодействовать с антигеном, вызвавшим их образование. Защитная роль антител как факторов гуморального иммунитета, обусловлена их антигенраспознающей и антигенсвязывающей активностью и рядом других эффекторных функций: способностью активировать систему комплемента, взаимодействовать с различными клетками, усиливать фагоцитоз. После соединения антитела с антигеном с образованием достаточно устойчивого иммунного комплекса происходит, как правило, удаление последнего из организма. Известно несколько классов иммуноглобулинов, различающихся аминокислотной последовательностью, структурой, временем жизни и выполняемыми функциями: IgA, IgG, IgM, IgD, IgE. Синтезируются антитела разными клонами плазматических клеток. А аналогичные иммуноглобулинам рецепторы T-клеток лимфоидной ткани служат для распознавания антигенных детерминант у клеток, — например, клеток, зараженных вирусами.

Молекулы иммуноглобулинов всех классов построены из полипептидных цепей двух видов: легких (L) с молекулярной массой около 22 килодальтон, одинаковых для всех классов Ig, и тяжелых (H) с молекулярной массой от 50 до 70 Кд в зависимости от класса Ig. Структура и биологические особенности каждого класса Ig обусловлены особенностями строения их тяжелых цепей. На сегодняшний день наиболее хорошо изучена структура IgG. Он имеет четвертичную структуру и состоит из многих β -структурных доменов и относительно небольших гибких полипептидных цепочек между ними, получивших название шарниров (рис. 4.20). Основной структурной единицей Ig всех классов является димер двух идентичных пар легких и тяжелых цепей $(\text{L-H})_2$. Целостность четвертичной структуры поддерживается как нековалентными взаимодействиями, так и дисульфидными связями. Две легкие и две тяжелые цепи, связанные дисульфидными связями, а также дисульфидные связи между тяжелыми цепями, формируют Y-образную структуру молекулы иммуноглобулина. Кроме того, дисульфидные связи образуются между остатками цистеинов и внутри цепей, благодаря чему в полипептидной цепочке формируются петли, которые компактно свернуты в домены. В пространственной структуре и легкой, и тяжелой цепей иммуноглобулинов четко прослеживаются домены, включающие примерно 110 аминокислотных остатков. Домены сходны по способу укладки полипептидной цепи и могут быть отнесены к типичным β -структурным белкам. Структурное разнообразие иммуноглобулинов определяется разнообразием их аминокислотных последовательностей. Кроме того, оказалось, что N-концевые участки, как легких, так и тяжелых цепей довольно разнообразны по аминокислотной последовательности и они получили название переменных участков и обозначаются V_L (переменный домен легкой цепи) и V_H (переменный домен тяжелой цепи). Остальные домены, в которых аминокислотные замены встречаются редко, называют константными и обозначают C_L — константный район легкой цепи, C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} — константные домены тяжелой цепи, номера которых возрастают к COOH -концу полипептидной цепи. Отдельные участки переменных областей отличаются особым разнообразием аминокислотных последователь-

ностей — это так называемые гипервариабельные области и они локализованы на трех начальных фрагментах легких и тяжелых цепей.

Четко выраженная доменная организация молекулы иммуноглобулина делает возможным самостоятельное существование, а в ряде случаев и функционирование отдельных ее частей. Домены иммуноглобулинов, расположенные в разных цепях, могут взаимодействовать друг с другом за счет нековалентных связей, формируя промежуточные уровни структурной организации. Так, например, вариабельные домены V_L и V_H взаимодействуют весьма тесно, формируя единый центр связывания антигена. Такой «сдвоенный» домен (иногда называемый F_v -модулем) обладает определенной подвижностью как целое относительно следующего модуля — сдвоенного домена $C_L + C_H1$. Более того, два таких сдвоенных домена (модуля) — $V_L + V_H$ и $C_L + C_H$ — объединяются в общую структуру: Fab'-фрагмент (от англ. fragment antibody-binding — антигенсвязывающий фрагмент). Этот фрагмент может быть отщеплен при помощи ограниченного протеолиза от остальной части антитела — Fc-фрагмента (от англ. crystallizable — кристаллизующийся, в который входят две С-концевые половины тяжелых цепей, образованные доменами C_H2 и C_H3). Fc-фрагмент не участвует непосредственно в связывании антигена, но ответственен за взаимодействие со специфическими рецепторами на поверхности клеток и необходим для инициирования целого каскада реакций, направленных на удаление связанного антителом антигена.

Разнообразие сочетаний вариабельных (антиген-связывающих) доменов обеспечивает иммуноглобинам широкий спектр видов и, соответственно, широкий спектр действия, а структурная жесткость этих доменов — высокую селективность действия иммуноглобулинов каждого вида. В процессе эмбрионального развития и последующего созревания иммунной системы из генов, ответственных за синтез отдельных частей легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов, формируются кассеты — наборы генов, ответственных за синтез многообразия иммуноглобулинов — отдельно много сортов для каждого из трех участков вариабельного домена тяжелой цепи, отдельно — легкой цепи; отдельно — константные домены каждой цепи, отдельно — шарниры. При образовании соматических иммунных клеток эти участки всячески тасуются — и еще каким-то загадочным образом мутируют в своих гипервариабельных участках — и соединяются в целые гены легких и тяжелых иммуноглобулиновых цепей (рис. 4.20). Это приводит к возникновению около $3 \cdot 10^4$ тяжелых и 800 легких цепей Ig. Спонтанная ассоциация легких и тяжелых цепей завершается образованием невероятного количества клеток с разной специфичностью — $8 \cdot 10^6$ в случае Т-лимфоцитов и $2,4 \cdot 10^7$ для В-лимфоцитов. Дополнительное разнообразие обеспечивается комбинациями вариантных и константных доменов, а также мутациями вариантных областей легких и тяжелых цепей.

Центр связывания антигенов. Как упоминалось выше, центр связывания антигенов формируют совместно вариабельные домены легкой и тяжелой цепей (V_H и V_L) — точнее, их гипервариабельные петли, которые оторачивают антигенсвязывающий карман, находящийся на стыке этих двух доменов. Первичная структура этих петель варьирует от одного вида молекул иммуноглобулина к другому (что и создает огромное разнообразие этих видов), но, для каждого данного вида, — не только аминокислотная последовательность, но и конформация всех петель строго фиксирована, а сам антиген-связывающий карман покоится на жестком β -цилиндре, образованном соединившимися в рукопожатии антипараллельными β -цепями вариабельных доменов. Два β -складчатых слоя отстоят один от другого примерно на 1 нм и соединены внутридоменной дисульфидной связью. Пространство между слоями заполнено достаточно плотно упакованными гидрофобными боковыми радикалами аминокислотных остатков. Все эти устойчивые черты третичной структуры V_L и V_H -доменов предопределены сходством их первичной структуры. Однако петли, соединяющие отрезки β -структуры в каждом из этих доменов, резко отличаются по последовательности аминокислотных остатков, если сравнивать между собой однотипные антитела с разной специфичностью. Поэтому каждая молекула иммуноглобулина может сильно связать только определен-

ный антигенный детерминант и равнодушна к другим. Рис. 4.20 показывает, что селективность связывания антигенных детерминант определяется не устройством белка в целом (оно служит лишь как бы фундаментом), а, прежде всего, комплементарностью формы, обводов связываемой молекулы к форме относительно небольшой вмятины, к форме только самого антиген связывающего «кармана».

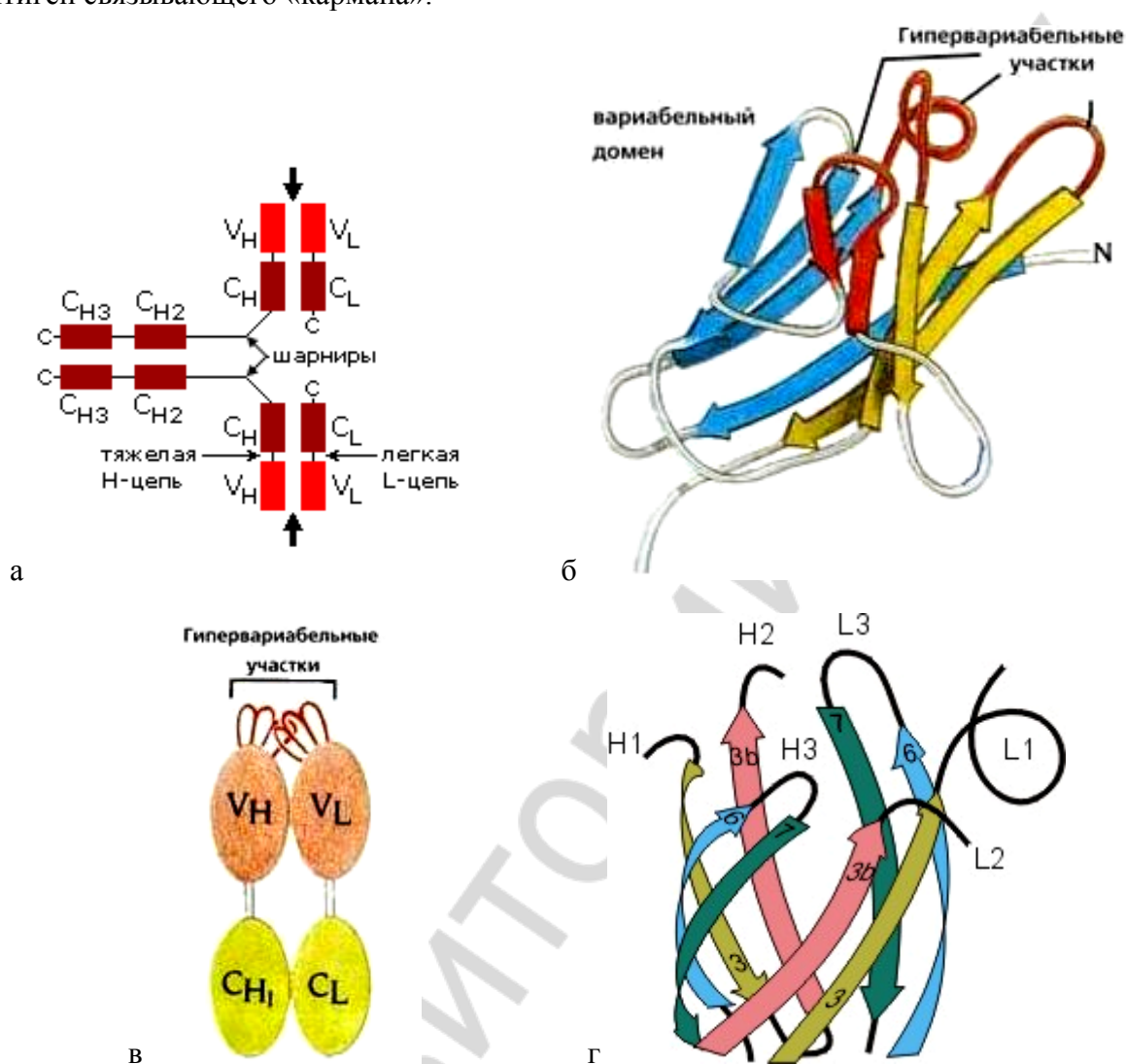


Рис. 4.20. Общее строение одного IgG (а); строение домена V_H (б); гиперварибельные петли есть и в домене V_L; антиген-связывающий карман (в); антипараллельный β-цилиндр, образованный β-листом домена V_H и β-листом домена V_L (г)

Три гиперварибельные петли каждого из доменов пространственно сближены и объединяются в единую весьма неровную поверхность — зону связывания антигена. Последняя образована шестью петлями: L1, L2, L3 (из V_L-домена) и H1, H2, H3 (из V_H-домена). Эти петли почти точно совпадают с гиперварибельными участками аминокислотной последовательности V-доменов, так называемыми районами, определяющими комплементарность (от англ. Complementarity Determining Regions — CDR). При формировании комплекса антиген-антитело гидрофобные части связываемой молекулы антигена контактируют с гидрофобными частями антигенсвязывающего кармана, его заряды комплементарны зарядам, вкрапленным в карман, а находящиеся на антигене доноры и акцепторы водородных связей комплементарны находящимся в кармане антитела акцепторам и донорам этих связей. Макромолекулы вступают во взаимодействие с соответствующим антителом лишь частью своей поверхности — так называемым эпитопом. Так, для комплексов лизоцима (белок-фермент

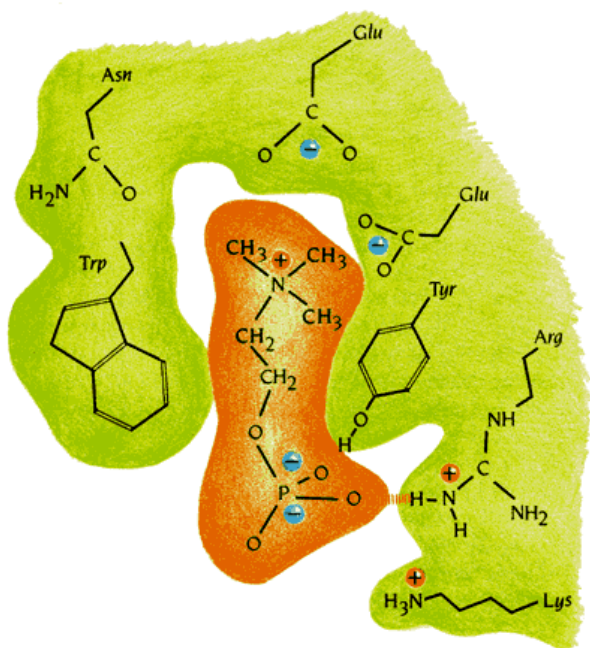


Рис. 4.21. Специфическое взаимодействие антигена и связывающего его «кармана» антитела. Показаны сближающиеся заряды и образующиеся водородные связи

расщепляющий полисахаридный компонент клеточных стенок некоторых бактерий) с индивидуальными иммуноглобулинами (моноклональными антителами) показано, что их поверхности подогнаны пространственно настолько точно, что на площади примерно в 7 нм^2 оказываются вытесненными все молекулы воды, которые гидратировали оба белка, что благоприятствует образованию прочного комплекса. Сближение функциональных групп, принадлежащих антителу и антигену, позволяет установить целый ряд вандерваальсовых контактов, водородных и ионных связей. В случае лизоцима возникает 126 межатомных контактов, в том числе, 14 водородных и одна ионная связь, что делает связывание — но только связывание строго определенного антигена — специфическим и относительно прочным. Специфичность и сила взаимодействия между антигеном и антигенсвязующим центром антитела характеризуется величиной, называемой аффинностью или сродством. Специфичность антител не абсо-

лютная, и они могут в разной степени перекрестно реагировать с другими похожими антигенами. Одной из причин может быть то, что поверхность зоны связывания составляет около 20 нм^2 и превышает обычную площадь эпитопа на поверхности белка-антигена ($5\text{--}10 \text{ нм}^2$, а у большинства небелковых антигенов еще меньше). Вследствие этого для образования комплементарной эпитопу структуры может использоваться не вся поверхность связывания, а какая то ее часть в наибольшей степени соответствующая строению антигена

Антигены, в том числе и инфекционной природы, проникшие в организм, встречаются лицом к лицу с клетками иммунной системы организма — макрофагами, лимфоцитами, моноцитами, белками системы комплемента (последние включают в себя сложный комплекс более 20 белков плазмы крови) и др. Активация системы комплемента приводит к формированию мембраноатакующего комплекса, способного разрушать клеточную стенку микроорганизмов, активации макрофагов, участвующих в фагоцитозе микроорганизмов, и запускает острую фазу воспаления. Одновременно запускается система иммунной защиты с участием лимфоцитов. Различают В- и Т-лимфоциты, ответственные, соответственно, за гуморальный и клеточный иммунный ответ. Каждый В-лимфоцит, дифференцирующийся в костном мозге, запрограммирован на образование антител только одного типа. Молекулы этих антител, еще до встречи с антигеном, экспрессируются на поверхности мембран В-лимфоцитов и функционируют как рецепторы. Антиген, попадая в организм, поглощается макрофагами и перерабатывается ими в иммуногенную форму, которая распознается иммуноглобулиноподобными рецепторами популяции Т-лимфоцитов-хелперов (помощников), и последние становятся способными к оказанию помощи В-лимфоцитам для полноценного развития их в антителопродуценты. Молекулы антигена, связанные с иммуноглобулиновыми рецепторами, отрываются от Т-лимфоцитов и присоединяются к макрофагам через Fc-рецепторы иммуноглобулинов. На макрофагах образуется таким способом «обойма» антигенных молекул, которая распознается специфическими рецепторами В-лимфоцитов. Только такой массивированный сигнал может вызвать пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцита (предшественника) в плазматическую клетку (продуцента антител). Следовательно, Т- и В-лимфоциты различают различные детерминанты на одной молекуле антигена. Кроме того, вступившие

в кооперацию клетки, продуцируют сигнальные молекулы — цитокины, необходимые для полноценного функционального созревания как эффекторных, так и регуляторных клеток (описано около 20 таких цитокинов). Клеточная кооперация возможна лишь при наличии двойного распознавания. Феномен двойного распознавания заключается в том, что Т- и В-лимфоциты распознают чужеродную антигенную детерминанту только в комплексе с продуктами генов основного комплекса гистосовместимости своего организма. Известно, что клеточной кооперации между аллогенными (одного и того же организма) клетками не происходит. Вероятно, ассоциация антигенной детерминанты со своими поверхностными структурами осуществляется на поверхности макрофагов в процессе переработки антигена в иммуногенную форму, а также на поверхности лимфоцитов.

Антиген, проникший в организм, соединяется только с теми рецепторами, которые ему комплементарны. В-лимфоцит, связавшийся с презентированным антигеном, получает пусковой сигнал, и дифференцируется в плазматическую клетку, продуцирующую антитела. Фактически формируется клон таких плазматических клеток, секретирующих антитела, идентичные своему оригиналу, т. е. поверхностному рецептору лимфоцита, и они будут связывать антиген. На формирование гуморального ответа с участием В-лимфоцитов может уходить до 10–12 дней при первичной встрече с антигеном.

Если распознавание антигена В-клетками осуществляется прямым и однозначным взаимодействием антигена с поверхностным их иммуноглобулиновым рецептором, то распознавание чужеродного антигена Т-клетками усложнено вступлением в этот процесс антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС, от англ. major histocompatibility complex). Известны 2 класса таких антигенов: антигены I и II классов. Молекулы-рецепторы комплекса МНС класса I имеют сложную белковую природу и гомологичны иммуноглобулинам, а класса II — представляют собой трансмембранные гликопротеины. Молекулы этого комплекса были обнаружены и изучены благодаря их способности вызывать иммунную реакцию отторжения трансплантированных органов и тканей при пересадке в пределах одного вида животных. Их отличают не только структурные особенности, но и функциональное предназначение. Основное из них — представление чужеродного антигена в иммуногенной форме. Захваченный фагоцитирующей клеткой чужеродный антиген после внутриклеточной переработки экспрессируется на клеточной поверхности в комплексе с антигенами комплекса гистосовместимости.

Если комплекс включает антигены I класса, то он распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами (Т-киллерами), если же в комплекс входят антигены II класса, то в реакцию распознавания вступают Т-хелперы. Таким образом, в отличие от антигенраспознающих рецепторов В-клеток аналогичные рецепторы Т-клеток осуществляют двойное распознавание чужеродного антигена и собственного антигена гистосовместимости. Способность распознавать Т-киллерами и Т-хелперами собственных антигенов формируется в тимусе. Мигрирующие из костного мозга в тимус незрелые предшественники Т-клеток после некоторого времени пребывания в нем начинают экспрессировать Т-клеточные, антигенраспознающие рецепторы самой различной специфичности. Однако подавляющее большинство попавших в тимус клеток гибнет в самом органе, так и не выйдя в циркуляцию. Остаются жизнеспособными только те тимоциты, чьи антигенраспознающие рецепторы оказались способными взаимодействовать с антигенами гистосовместимости, представленными на эпителиальных и фагоцитирующих клетках тимуса.

При распознавании антигенов I класса развитие тимоцитов направлено в сторону формирования Т-киллеров, приобретающих маркер дифференцировки CD8. Распознавание антигенов II класса обеспечивает становление Т-хелперов с соответствующим маркером CD4. Таким образом, в определении судьбы тимоцитов антигены гистосовместимости выступают и как факторы селекции, определяя становление клонов Т-клеток, способных распознать собственные антигены, и как факторы дифференцировки, от которых зависит формирование функционально самостоятельных субпопуляций.

Образование антител является результатом межклеточного взаимодействия, возникающего под влиянием иммуногенного стимула. В клеточной кооперации участвуют три типа клеток: макрофаги (А-клетки), лимфоциты тимусного происхождения (Т-лимфоциты) и лимфоциты костномозгового происхождения (В-лимфоциты). Т- и В-лимфоциты имеют на своей поверхности генетически детерминированные рецепторы для антигенов самой разнообразной специфичности. Таким образом, распознавание антигена сводится к отбору (селекции) клонов Т- и В-лимфоцитов, несущих рецепторы данной специфичности. Иммунный ответ осуществляется по следующей схеме кооперативно и поэтапно. Антиген, попадая в организм, поглощается макрофагами и перерабатывается ими в иммуногенную форму, которая распознается иммуноглобулиноподобными рецепторами Т-лимфоцитов (помощников), специфичными к данному антигену.

В результате нормального иммунного ответа формируются достаточно прочные иммунные комплексы антиген–антитело, в результате чего происходит иммобилизация и нейтрализация антигена (возбудителя болезни) и его удаление из организма. Характер образующегося иммунного комплекса (ИК) и его судьба зависят от физико-химических свойств антигена (природы и размера частиц, степени гидрофильности или гидрофобности и др.), класса и вида антител и аффинности взаимодействия между антигеном и Fab'-участком антител. Большая часть образующихся ИК быстро удаляется из циркуляции путем их фагоцитоза мононуклеарами, в частности ретикулоэндотелиоцитами. Мелкие ИК, не связывающие компоненты комплемента, фиксируются сосудистыми сплетениями селезенки, почечными клубочками, эндотелием кровеносных сосудов и т. д.

ИК могут оказывать и повреждающее воздействие. Оно может реализовываться через активацию комплемента с последующим образованием мембраноатакующего комплекса и гибелью клеток с выделением протеолитических ферментов и основных пептидов. ИК могут связываться с рецепторами различных клеток, в частности тромбоцитов, с последующим выделением вазоактивных биогенных аминов, что может вызывать увеличение сосудистой проницаемости и отложения ИК в стенках сосудов, активировать внутрисосудистую свертываемость крови и т. д.

Фармакологическая активность стереоизомеров. Одной из причин различной физиологической активности стереоизомеров лекарственных препаратов является различная способность проникать в организм. Эти различия могут быть связаны как с особенностями строения и свойствами биологических мембран, которые сами построены из асимметрического материала (фосфолипиды, белки, гликопротеины, липопротеины и др.), так и с наличием в мембранах специальных транспортных систем, осуществляющих перенос метаболитов через мембраны. Известны стереоспецифические транспортные мембранные системы, при работе которых концентрация L-аминокислот внутри клеток повышается примерно в 500 раз по сравнению с окружающей средой. D-аминокислоты этими системами не транспортируются. Так, левовращающая форма сарколизина активна при лечении некоторых видов опухолей, правовращающая неактивна, поскольку благодаря аминокислотной природе (препарат является производным L-фенилаланина) L-сарколизин проникает через мембраны с помощью систем активного транспорта L-аминокислот в отличие от D-сарколизина.

Процессы поглощения и связывания лекарственных веществ тканями также являются в своей основе стереоспецифичными, хотя в меньшей степени, чем прямое действие вещества на рецептор. На пути к рецептору лекарственное вещество может взаимодействовать с ферментами, также действующими стереоселективно. Так, например, L-гиосциамин — алкалоид, относящийся к М-холиноблокаторам, и входящий в состав распространенных средств против «укачивания» (аэрон и др.), полностью расщепляется с помощью фермента, содержащегося в плазме и некоторых органах кролика. В то же время данный фермент, получивший название L-гиосциаминэстеразы, не влияет на D-изомер гиосциаминина.

Клиническая значимость избирательного метаболизма энантиомеров зависит от различий в силе их действия и токсичности. Если предположить, что два энантиомера лекарст-

венного препарата в рацемической смеси обладают одинаковой активностью, не имеет большого значения, который из них метаболизируется первым. Однако если энантиомеры отличаются силой действия и вызываемыми нежелательными побочными явлениями, то факт быстрого метаболизма имеет большое значение.

У некоторых оптически активных препаратов, применяемых в виде рацемата, может происходить взаимодействие с другими лекарственными средствами, заключающееся в том, что эти средства избирательно тормозят метаболизм одного из энантиомеров. При различной биологической активности энантиомеров это может приводить как к изменению силы действия препарата, так и к нежелательным побочным явлениям. Типичным примером является антикоагулянт варфарин, применяемый в медицине в виде рацемата. Широко известно усиление антикоагулянтного действия варфарина некоторыми противовоспалительными препаратами. Чаще всего им приписывают способность вытеснять варфарин из связи с белками плазмы крови. Однако есть и другая причина, а именно избирательное влияние таких препаратов на биотрансформацию стереоизомеров варфарина. L-Изомер варфарина — соединение, обладающее в 5 раз более сильным антикоагулянтным действием, чем D-изомер. Противовоспалительные препараты избирательно тормозят метаболизм лишь L-варфарина и, следовательно, селективно повышают концентрацию именно этого стереоизомера в плазме.

Основная фармакологическая активность рацемических лекарственных препаратов обычно связана с действием лишь одного энантиомера. Второй или обладает менее выраженной активностью, или совсем неактивен, или проявляет другие фармакологические эффекты. Известны примеры использования в терапевтической практике рацемических препаратов, когда один из стереоизомеров обладал сильным токсическим эффектом, что приводило к трагическим случаям. Так, например, левовращающий изомер препарата талидомида является мощным транквилизатором, обладает выраженным успокаивающим, снотворным и противорвотным действием. Он был разработан одной из Европейских фармацевтических фирм и был предложен для использования беременными женщинами даже в ранние сроки беременности. Но через некоторое время применения оказалось, что женщины, его применявшие, начали рожать детей с различными уродствами (укорочение или отсутствие верхних и нижних конечностей, пороки сердца и другие уродства). Тщательное расследование, проводимое в ходе громких судебных процессов, показало, что причиной тератогенного действия (вызывающего уродства), явилось присутствие в лекарственном препарате, в равных количествах правовращающего стереоизомера, который и приводил к появлению уродств у новорожденных. Вторичные фирмы, получившие право на производство и продажу талидомида, учитывая его разрекламированную безвредность, решили упростить технологию его производства, что и привело к увеличению в препарате доли токсичного правовращающего стереоизомера. Препарат был снят с производства и запрещен к применению. Однако в настоящее время интерес к этому токсическому стереоизомеру снова возрос. Было установлено, что его тератогенное действие связано со способностью блокировать факторы роста капилляров растущих тканей. Новые исследования посвящены изучению возможности применения этого стереоизомера для лечения злокачественных новообразований у пациентов недетородного возраста. Злокачественная опухоль является быстрорастущей и нуждается в развитой капиллярной сети для обеспечения снабжения ее пластическими и энергетическими субстратами. Блокада роста капилляров должна привести к торможению роста опухоли и ее распаду.

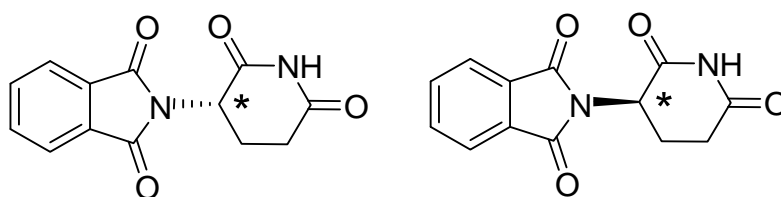
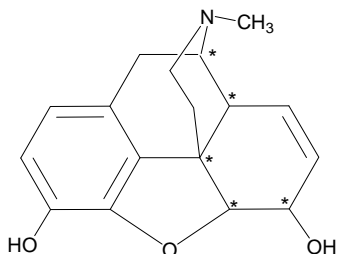


Рис. 4.22. Структурные формулы и молекулярные модели стереоизомеров талидомида

Изучение активности стереоизомеров в биоэквивалентных исследованиях, на изолированных клетках и тканях позволяет исключить влияние всасывания и распределения и позволяет оценить эффективность стереоизомерных веществ в их реакции с рецептором. Взаимодействие асимметричной, достаточно сложной молекулы лекарственного вещества с еще более сложной структурой активного центра рецептора, а многие лекарственные средства реализуют свое действие через клеточные рецепторы, осуществляется по принципу комплементарности. Так, из обширной группы опиоидных анальгетиков выраженной стереоселективностью обладает морфин. Абсолютная конфигурация этого алкалоида полностью установлена несмотря на наличие в его молекуле пяти асимметрических атомов углерода. Такое



количество асимметрических атомов теоретически допускает возможность существования 32 оптических изомеров морфина. Однако, ограничения, которые налагаются мостиковой этиламиновой цепочкой, создающей кольцевую систему, приводят к тому, что морфин существует лишь в виде 16 оптических изомеров. Все эти изомеры были получены и исследованы. Морфин и близкие ему алкалоиды — яркий пример влияния конфигурации на физиологическую активность соединений.

Морфин, содержащийся в естественном растительном сырье, является одним из левовращающих изомеров. Введение этого препарата животным и человеку вызывает сильную и продолжительную аналгезию. Синтезированный правовращающий изомер морфина полностью лишен каких бы то ни было анальгетических свойств.

Изложенные сведения показывают, что изменение пространственного расположения одних и тех же групп в молекуле биологически активных веществ может иметь столь же значительные последствия, как и изменения химической природы этих групп. Знание влияния стерических особенностей на физиологическую активность молекулы позволяет с помощью стереоспецифичных методик синтеза получать лекарственные препараты, обладающие наибольшей эффективностью и (или) наименьшей токсичностью. На стадии разработки лекарственных средств из субстанций, имеющих хиральные центры, необходим сравнительный анализ терапевтической активности, токсичности, метаболизма, фармакодинамики и фармакокинетики индивидуальных стереоизомеров.

В связи с вышеизложенным, хиральные лекарственные средства приобретают все большее значение по сравнению с рацематами и нехиральными соединениями. Количество соединений в виде единственного энантиомера среди 500 наиболее продаваемых во всем мире лекарственных средств в 2000 году составляло 287 (58 %), а объем продаж — 107,1 миллиарда долларов (55 %). Согласно прогнозам в ближайшие годы рынок лекарственных средств на основе чистых энантиомеров возрастет до 172 миллиардов долларов. Кроме того, доля хиральных соединений среди новых лекарственных средств, выпущенных на рынок в 1998–2000 гг. уже составляла более 65 %.

И, наконец, в заключение следует отметить, что проблемы молекулярной асимметрии непосредственно связаны и с процессами в современной биосфере. Некоторые вещества, или их энантиомеры, полученные синтетически, и не свойственные природным экосистемам, могут накапливаться в их различных частях и влиять на их устойчивость. Так как для таких антропогенных загрязнителей экосистем отсутствуют механизмы биологической деградации, то это может приводить к их накоплению в почве, воде, растительных и животных организмах и по пищевым цепочкам попадать в организм человека. Их накопление в организме человека может привести к напряжению и истощению систем выделения и детоксикации и развитию ряда экологически обусловленных заболеваний. До сих пор не изучена проблема поступления в организм человека D-аминокислот с пищей, в которой они образуются в процессе рацемизации при тепловой обработке, а также при употреблении биологически активных добавок (БАДов), содержащих, как правило, рацемические смеси активных составляющих. Это совершенно новые проблемы, без решения которых возможны экологические кризисы с непредсказуемыми последствиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев, В. В.* Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов / В. В. Алексеев // Соросовский образовательный журн. 1998. № 1. С. 49–55.
2. *Асимметрический синтез (аналитические методы)* / ред. Дж. Моррисон ; пер. с англ. М. : Мир, 1987. 248 с.
3. *Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней* / Е. Ф. Чернушенко [и др.]. Киев : Здоров'я, 1985. 160 с.
4. *Дюга, Г.* Биоорганическая химия. Химические подходы к механизму действия ферментов / Г. Дюга, К. Пенни ; пер. с англ. М. : Мир, 1983. 512 с.
5. *Дядченко, В.П.* Введение в стереохимию : метод. разработка для студентов / В. П. Дядченко. М., 1999.
6. *Кнорре, Д. Г.* Биологическая химия : учебник / Д. Г. Кнорре, С. Д. Мызина. 3-е изд., испр. М. : Высшая школа, 2003. 479 с.
7. *Кульберг, А. Я.* Рецепторы клеточных мембран : учеб. пособие / А. Я. Кульберг. М. : Высшая школа, 1987. 103 с.
8. *Мио-Инозит и фосфоинозитиды* / В. И. Швец [и др.]. М. : Наука, 1987. 248 с.
9. *Ногради, М.* Стереохимия. Основные понятия и приложения / М. Ногради ; пер. с англ. М. : Мир, 1984. 392 с.
10. *Потапов, В. Н.* Стереохимия / В. Н. Потапов. М. : Химия, 1988. 463 с.
11. *Реутов, О. А.* Органическая химия : учебник. В 4 ч. Ч. 2 / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. М. : Бином. Лаборатория знаний, 2007. 623 с.
12. *Ройт, А.* Основы иммунологии / А. Ройт ; пер. с англ. М. : Мир, 1991. 327 с.
13. *Степанов, В. М.* Молекулярная биология. Структура и функции белков / В. М. Степанов. М. : Наука, 2005. 335 с.
14. *Стоддарт, Дж.* Стереохимия углеводов / Дж. Стоддарт ; пер. с англ. М. : Мир, 1975. 304 с.
15. *Ткачев, В. А.* Молекулярные механизмы эндокринной регуляции / В. А. Ткачев // Соросовский образовательный журн. 1998. № 6. С. 16–20.
16. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия : учебник / Н. А. Тюкавкина, Ю. А. Бауков. М. : Дрофа, 2005. 542 с.
17. *Фершт, А. Р.* Основы биологической специфичности / А. Р. Фершт // Перспективы биохимических исследований / под ред. Дж. Туза, С. Прентиса. М. : Мир, 1987. 188 с.
18. *Флорентьев, В. Л.* Конформация органических молекул / В. Л. Флорентьев // Соросовский образовательный журн. 1997. № 7. С. 37–43.
19. *Шевченко, С. М.* Молекула в пространстве / С. М. Шевченко. Л. : Химия, 1986. 114 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
1. История становления стереохимических представлений	4
2. Симметрия и асимметрия органических молекул. Хиральность, энантиомерия и диастереомерия	6
3. Конформационная стереохимия	20
4. Значение хиральности в проявлении специфичности взаимодействия на молекулярном уровне	46
Литература	73

Репозиторий БГМУ