

УДК: 004:547

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОГРАММНОГО ПАКЕТА CHEM OFFICE В ПРЕПОДАВАНИИ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Литвак М.М.

Белгородский государственный университет, Белгород

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

На примерах показаны большие возможности использования программного пакета ChemOffice в преподавании биоорганической химии и проведении физико-химических исследований.

В статье на ряде примеров показано как с помощью программного пакета ChemOffice [8] можно решать многие проблемные задачи по формированию у студентов определенных знаний и умений при изучении биоорганической химии [3,6]. Пакет включает следующие специализированные приложения: CS ChemDraw – средство составления и редактирования структурных формул; CS Chem3D – программу для визуализации пространственного строения соединений, моделирования реакций и физико-химических расчетов; CS ChemFinder, CS Table Editor – редакторы баз данных. Основные приемы работы с ChemOffice описаны в книге [5]. Помощь в освоении программы могут оказать также статьи в журналах [1,2,4,7].

Формирование умений по составлению структурных формул и использованию номенклатуры ИЮПАК

Пользовательский интерфейс ChemDraw представляет три основных приема создания структурных формул: а) непосредственное рисование при активировании кнопки “Bond” для изображения химической связи. Для вписывания знака химического элемента конец связи выделяют двойным щелчком левой кнопки мышки; б) генерация по названию ИЮПАК. Активируют функцию “Convert Name to Struktur-e”; в) использование формул заготовок (кнопки “Templates”, “Acyclic Chain”, “Rings”). При активной кнопке “Check Structure” программа проверяет выделенную молекулярную структуру на наличие ошибок, а при активной кнопке “Clean Structure” – на соответствие параметров молекулы обычным длинам связей и валентным углам с автоматиче-

ским их исправлением. ChemOffice содержит обширную базу данных по номенклатуре органических соединений, что позволяет легко решать как прямые задачи: «назвать соединение» (кнопка “Convert Structure to Name”), так и обратные: - «написать структурную формулу по названию». Здесь важно найти разумный компромисс в использовании традиционных и новых форм обучения.

Формирование представлений о пространственном строении молекул

Определенную сложность для студентов, изучающих биоорганическую химию, составляет формирование стереохимических представлений о молекулах. Такого рода знания особенно важны, учитывая существование тесной взаимосвязи между пространственным строением молекул и биологической активностью соединений.

Существует несколько способов создания трехмерной модели молекул: а) написание в ChemDraw структурной формулы, а затем копирование ее в окно Chem3D. При вставке генерируется трехмерная модель, при этом разным длинам связей и валентным углам присваиваются соответствующие стандартные значения; б) трансформация молекулярной формулы, записанной по определенному алгоритму в поле ввода текста окна Chem3D, в пространственную модель одного из изомеров. Возможно, что созданная модель потребует дальнейшего редактирования; в) непосредственное редактирование трехмерной модели любой сложной конфигурации в окне Chem3D. Этот способ является основным. В процессе редактирования можно изменять расположение модели или

отдельных ее частей в пространстве для лучшей наглядности. Программа Chem3D допускает различные способы визуализации трехмерной модели молекулы: полусферическая Стюарта-Бриглеба, молекулярная поверхность Конолли (определяется контактными точками с молекулами растворителя), шаростержневая, стержневая, др.

Изучение геометрических параметров молекулы

В созданной модели молекулы могут быть изучены, а при необходимости изменены, геометрические параметры - длины связей и валентные углы. Для анализа геометрии выбирают вкладку меню «Structure/ Show Measurements», в котором активируют требуемые пункты: «Show Bond Lengths» (показать длины связей), «Show Bond Angles» (показать валентные углы), «Show Dihedral Angles» (показать двугранные углы), «Show Close Contacts» (показать ближайшие контакты).

В качестве примера, мы рассчитали параметры для дипептида β -аланил-L-гистидина, содержащегося в мышцах животных и человека.

Как и следовало ожидать, в амидной группе в результате сопряжения происходит некоторое выравнивание длин связей: двойная связь CO удлиняется, а одинарная связь CN становится короче. Электронное строение предопределяет плоскую структуру амидной группы, что подтверждается значениями двугранных углов. Для уточнения какого-либо параметра модели по экспериментальным данным, необходимо в поле «Actual» выделить его, набрать на клавиатуре нужное значение и нажать клавишу «Enter».

Конформационный анализ

В программе Chem 3D заложены большие возможности для изучения конформаций молекул - геометрических форм, возникающих в результате вращения (поворота) вокруг одинарных связей на угол ϕ (торсионный). Для изображения конформаций часто используют проекции Ньюмена. Обычно более устойчивыми являются анти (заторможенная)- и гош (скошенная)- конформации. В них минимальны ван-дер-ваальсово и торсионное напряжения. Ряд факторов (внутримолеку-

лярные водородные связи, ионные взаимодействия) способны дополнительно стабилизировать гош-конформацию и делать ее наиболее устойчивой. Длинные углеродные цепи могут принимать нерегулярную, клешневидную, зигзагообразную конформации. Изучим зависимость потенциальной энергии конформаций 3-аминопропановой кислоты (β -аланина), возникающих в результате поворота вокруг связи C-2 - C-3 от угла ϕ . Примем, что β -аланин находится в форме биполярного иона и создадим предположительно наиболее устойчивую (гош) проекцию Ньюмена. Для этого в рабочем окне ChemDraw воспользуемся контекстным меню заготовок, вызываемых кнопкой «Templates» главной панели. Скопируем конформацию и вставим в рабочее окно Chem3D. Генерируемую таким образом пространственную модель для большей наглядности представим в форме «Sticks» (стержни). Проведем оптимизацию геометрии с помощью метода молекулярной механики (функция ММ 2). Для конформационного анализа выделим связь C-2 - C-3 и запустим программу расчета зависимости энергии конформации от угла ϕ (пункт меню «Calculations / Dihedral Driver»). Найденному из графика минимуму энергии (-81 ккал/моль) отвечает скошенная конформация с углом $\phi = 38^\circ$. Следует отметить, что она может и не соответствовать глобальному минимуму энергии. Для учета энергетических вкладов вращения концевых групп атомов относительно связей C-3-N и C-1-C-2 активируют последовательно функции: «Calculations/Dihedral Driver/ Recompute with Minimization». Уточненные данные показывают, что существуют две гош-конформации ($\phi = -38^\circ$ и $\phi = 38^\circ$) с одинаковым глобальным минимумом энергии - 81 ккал/моль (вырожденные конформации). Фактором, стабилизирующим гош-конформацию, является сильное электростатическое притяжение аммонийной и карбоксилатной групп (-107 ккал/моль); создаются условия для формирования устойчивого пятичленного цикла.

В природных соединениях часто встречаются пяти- и шестичленные неароматические циклы; их конформации - кон-

верт и кресло, соответственно, характеризуются высокой термодинамической устойчивостью. Для конформационных исследований выберем глюкозу и модельные олигосахариды, построенные из глюкозы по типу природных биополимеров амилозы и целлюлозы. Создадим в окне ChemDraw стереохимические формулы α - и β -D-глюкопираноз, преобразуем их в трехмерные модели молекул и минимизируем по энергии. Отметим наиболее существенные результаты. Из двух кресловидных конформаций пиранозного цикла (4C_1 и 1C_4) в D-глюкопиранозе преимущественно осуществляется форма 4C_1 , в которой у каждого C-2–C-5 - атомов цикла большие по объему заместители занимают экваториальные положения. При этом полуэцетальная гидроксильная группа у β -аномера находится в экваториальном, а у α -аномера – в аксиальном положениях. Инверсия 4C_1 конформера в 1C_4 сопряжена с затратой энергии 5,95 ккал/моль в случае β -аномера и 0,72 ккал/моль для α -аномера. Конформация кресла практически свободна от углового напряжения, так как валентные углы цикла близки к нормальному. С энергетическим вкладом разных факторов в суммарную потенциальную энергию конформеров D-глюкопиранозы можно детально ознакомиться в окне «Output». Для изучения длин связей, валентных и двугранных углов выбирают вкладку меню «Structure/Show Measurements». Среди моносахаридов D-глюкопираноза термодинамически наиболее устойчива. В амилозе D-глюкопиранозные остатки связаны $\alpha(1,4)$ -гликозидными связями, которые расположены аксиально. В целлюлозе повторяющиеся звенья связаны $\beta(1,4)$ -гликозидными связями, которые расположены экваториально. Такое конфигурационное различие в строении полисахаридов обуславливает различия их конформаций. В то время как макромолекулы целлюлозы формируют линейные цепи, для амилозы характерно образование спирали. Автоматически конформационный анализ олигосахаридов можно провести следующим образом. Вначале в ChemDraw создают стереохимические формулы, например, додекасахаридов с β - и α -гликозидными связями. Затем их копируют в Chem 3D.

При этом сразу генерируются трехмерные модели олигосахаридов, которые минимизируют по энергии и представляют в наиболее наглядном виде (установки «Space Filling» и «Sticks»). Рассчитанная стерическая энергия для фрагмента амилозы составила 196,3 ккал/моль, а для фрагмента целлюлозы 211,8 ккал/моль.

Конфигурация молекул. Выработка навыков по применению стереохимической номенклатуры

Конфигурация молекулы – это порядок расположения атомов в пространстве без учета различий, возникающих вследствие вращения вокруг σ -связей. В отличие от конформеров, которые редко выделяются в индивидуальном виде и обычно обнаруживаются только физико-химическими методами, конфигурационные стереоизомеры, как правило, стабильны. Конфигурационная изомерия возможна для хиральных молекул, в частности для содержащих асимметрический атом углерода (*C) и некоторых алкенов (π -диастереомеры). Конфигурационные стереоизомеры изображают проекциями Фишера или стереохимическими клиньевидными формулами. Для обозначения изомеров используют R, S-, D, L- и E, Z- системы стереохимической номенклатуры. Для глубокого осмысления вопросов взаимосвязи пространственного строения молекул не только с физическими и химическими свойствами веществ, но и с проявляемой ими биологической активностью, очень продуктивной формой образовательного процесса является использование программ ChemDraw и Chem3D. Ограничимся демонстрацией лишь отдельных их возможностей - разных способов представления хиральных молекул и автоматической генерацией стереохимического названия. При выработке определенных навыков все действия выполняются легко; из-за высокой степени наглядности возрастает интерес к обучению. Сначала в окне ChemDraw рисуют проекцию Фишера (можно использовать заготовки) и генерируют название (кнопка «Convert Structure to Name»). Если функция «Show Stereochemistry» (из пункта меню «Object») активирована, то в названии отображается конфигурация хиральных центров. Затем

активируют кнопку “Convert Name to Structure” и получают соответствующую названию стереохимическую клинбевидную формулу. В рабочем окне программы Chem 3D можно выбрать несколько вариантов представления ее трехмерных моделей, которые ориентируют в пространстве так, чтобы было наглядно при определении конфигурации. Для сложных молекул, например, холестерина (холестен-5-ол-3β), выяснение конфигурации хиральных центров обычным способом может оказаться сложным заданием. В ChemDraw задача решается мгновенно. В поле текстового редактора наберите слово «cholesterol», а затем приведите в действие функцию “Convert Name to Structure”. Будет создана стереохимическая формула с указанием конфигурации всех ^{*}C. Обратным действием можно генерировать стереохимическое название по правилам ИЮПАК.

Ознакомление с физико-химическими методами установления строения органических соединений

Программа по биоорганической химии для студентов медицинских специальностей [3] предусматривает, в частности, ознакомление с физико-химическими методами исследования органических соединений. При изучении этих вопросов, на наш взгляд, не столько важно освоить практическую сторону какого-то метода, как важно сформировать у студентов глубокую убежденность в том, что современная наука располагает мощнейшим арсеналом технических средств детального изучения строения молекул, их реакционной способности, механизмов реакций и решения многих других вопросов. Важно активизировать их учебу, создать предпосылки для активного личного вмешательства в познавательный процесс. И в этих вопросах на помощь могут прийти современные компьютерные программы. Например, при ознакомлении с методом ЯМР, играющего исключительно важную роль в установлении строения молекул, большой восторг у студентов может вызвать сам факт возможности теоретического предсказания спектров ЯМР. Обычно спектры веществ, записанные на ЯМР-спектрометрах и рассчитанные компьютерной программой исходя из известной

структуры, хорошо согласуются. Теоретические спектры получают по следующему алгоритму. В ChemDraw создают структурную формулу. Выделяют ее и в пункте «Structure» функциями «Predict 1H-NMR Shifts» и «Predict 13C-NMR Shifts» активируют расчет спектров.

Пакет ChemOffice располагает еще множеством других возможностей для эффективного изучения дисциплин химического профиля и научных исследований. Например, при изучении вопроса о способах выделения и очистки органических соединений, может оказаться весьма полезной работа по компьютерной сборке химических установок (главная панель ChemDraw, пункт «Templates/Clipware»). Проводя ТСХ, очень легко оформить результаты исследования (клавиша «TLC Plate»). Изучая тему: «Реакции электрофильного замещения в ароматических соединениях», целесообразно произвести расчет распределения частичных зарядов на атомах (панель Chem3D, клавиша «Calculation/Extended Huckel/Calculate Charges»). Такой подход позволит глубже уяснить вопросы влияния заместителей в ароматическом ядре и гетероатомов в гетероциклических соединениях на реакционную способность, вскрыть причину ориентирующего влияния заместителей и гетероатомов.

Хочется надеяться, что представленный в статье материал, сможет привлечь внимание тех, кто, постигая науки традиционными способами, еще сполна не ощутил те новые образовательные возможности, которые заложены в современных компьютерных технологиях, и, возможно, убедить читателя «подкорректировать» свою методику. Широкое использование компьютерных технологий в учебном процессе, на наш взгляд, должно стать приоритетным в организации самостоятельной работы студентов, в особенности, изучающих биоорганическую химию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ахметов М.А., Денисова О.Ф. //Химия: методика преподавания. – 2004. - №1. –С. 35.

2. Литвак М.М., Литвак Н.В. //Химия: методика преподавания. – 2005. - №4. – С. 47.
3. Программа по биоорганической химии. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000, - 18 с.; МО РФ, 2004.
4. Рощупкин С.И. //Химия: методика преподавания. – 2004. - №1. – С. 46.
5. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. //Компьютерная химия. - М.: СОЛОН-Пресс, 2005. - 536 с.
6. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. //Биоорганическая химия: Учебник для вузов. – М.: Дрофа, 2004. - 544 с.: ил.
7. Шабаршин В.М. //Химия: методика преподавания. – 2004. - №2. – С. 33.
8. ChemOffice (Ultra Version 9.0) – пакет программных средств фирмы CabridgeSoft Corporation, 2005.

USE OF SOFTWARE PACKAGE CHEM OFFICE IN TEACHING BIOORGANIC CHEMISTRY

Litvak M.M.

Belgorod state university, Belgorod

On examples the big opportunities of use of software package ChemOffice in teaching bioorganic chemistry and carrying out of physical and chemical researches are shown.