

КОМПЬЮТЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРАКТИКУ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА

М.М. Литвак, Н.В. Литвак

Кафедра биохимии и фармакологии медицинского факультета БелГУ

Средняя школа № 43 г. Белгорода

В настоящей работе на конкретных примерах показано как с помощью прикладных компьютерных программ можно существенно активизировать учебный процесс по биоорганической химии для студентов медицинских вузов, сделать более наглядным и обоснованным изучение таких важнейших тем курса [1], как изомерия, конформация, конфигурация, взаимосвязь стереохимического строения с проявлением биологической активности.

Особого внимания заслуживает разработка Кембриджского университета "Chem Office Pro 2000", объединяющая "Chem Draw Pro", "Chem 3D Pro" и "Chem Finder Pro" в интегрированный пакет, который полностью удовлетворяет ежедневные потребности химика [2]. "Chem Draw Ultra 5.0"- наиболее популярная в мире программа для рисования химических структур и реакций с возможностью автоматической генерации. Программа "Chem 3D Pro 5.0" незаменима для высококачественного изображения трехмерных моделей молекул. Автоматическая конвертация 2D рисунков в 3D делает эту программу идеальной для обучения и презентаций. Программа "Chem Finder Pro 5.0" содержит совершенную химическую базу данных, позволяет вести поиск по структурам, подструктурам, структурному сходству и просто текстовый поиск.

Хорошими отечественными компьютерными программами, аккумулирующими базовые знания по химии, являются "1С: Репетитор. Химия" (МГУ) [3], а также "Teach Pro. Химия. Общая, неорганическая, органическая" [4].

Мультимедийный компьютер позволяет совместить традиционную самостоятельную работу студентов с книгой и индивидуальными или групповыми занятиями с преподавателем. Следует отметить, что компьютерный учебник по химии имеет ряд ценных преимуществ. Лазерные диски обеспечивают быстрый и надежный доступ

к большому объему хранимой на них справочной информации. Мультимедийный компьютер может показывать видеофильмы. Так целесообразно демонстрировать химические опыты, осуществление которых в учебных лабораториях может быть проблематичным по ряду причин (обеспечение техники безопасности, продолжительность, использование сложных установок, дефицит реактивов, др.).

Выполняя лабораторные опыты, студенты наблюдают только внешний эффект взаимодействия веществ (например, реакция "серебряного зеркала", характеризующая свойства большой и разнообразной по химической природе группы соединений, содержащих альдегидную группу). Для понимания сути наблюдаемых явлений необходимо выразить их с помощью химических уравнений и дать им объяснение. С помощью графики и компьютерной анимации можно показать как постепенно появляется структурная формула вещества, как изображается механизм химической реакции: какие химические связи между атомами в молекуле рвутся, а какие образуются вновь, как при этом реагирующие молекулы ориентируются в пространстве относительно друг друга. Все эти достоинства электронного учебника превращают иногда утомительное изучение дисциплины традиционными методами в весьма увлекательное занятие.

Проанализируем программные вопросы курса биоорганической химии, изучение которых, на наш взгляд, наиболее эффективно с применением мультимедийных компьютеров.

Большинство таких вопросов относится к одной из важнейших и не простой для изучения студентами теме: "Пространственное строение органических молекул".

Располагая программой "Chem 3D Pro" можно легко "собирать" различные типы шаростержневых и полусферических (Стюарта-Бриглеба) моделей молекул углеводо-

родов. Причем на начальном этапе обучения конструировать можно произвольно. Клик "мышкой" на атоме углерода усложняет исходную структуру на метильную, метиленовую или метиновую группу. Следующий шаг – построение моделей производных углеводородов и различных типов структурных изомеров.

Рассматривая появившиеся на экране монитора модели молекул, можно потренироваться в написании соответствующих им структурных формул, назвать соединения по номенклатуре ИЮПАК.

После приобретения основных навыков работы с компьютерной программой переходят к целенаправленному конструированию моделей по приведенным структурным формулам.

Программа "Chem 3D Pro" является великолепной при изучении важнейших понятий стереохимии – конформации и конфигурации.

Конформации [5] – это пространственное расположение атомов в молекуле, обусловленное поворотом вокруг одной или нескольких одинарных связей. Таким образом возникают различные конформационные изомеры (конформеры). Критерием существования конформеров является энергия конформационного перехода. Она зависит от природы заместителей и составляет 10-30 кДж/моль. При повышении энергии молекул возможны конформаци-

онные переходы. Угол поворота ϕ называется торсионным углом; при полном обороте принято выделять 6 конформаций. Для изображения конформаций в плоскости чаще всего используют проекции Ньюмена (рис.1).

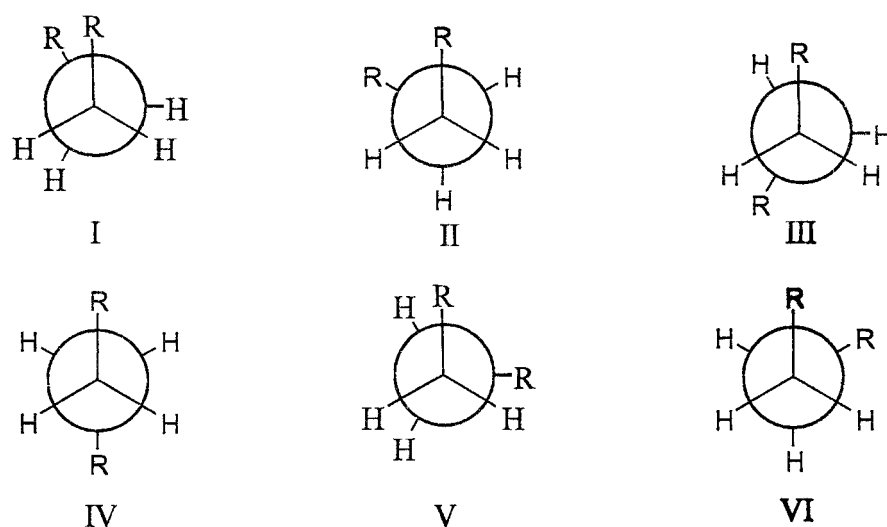
Модель молекулы проецируют вдоль С-С связи; ближайший к наблюдателю атом С изображают точкой в центре круга, символизирующего удаленный атом С.

Во многих случаях более устойчивыми являются анти-(IV) и гаус-конформации (II, VI). В них минимальны ван-дер-ваальсово (отталкивание больших заместителей) и торсионное (взаимодействие противостоящих связей) напряжения.

Ряд факторов (внутримолекулярные водородные связи, ионные взаимодействия, природа растворителя) способны стабилизировать конформацию и изменять теоретически предсказываемое конформационное равновесие.

В длинных цепях возможно вращение вокруг нескольких С-С связей. Углеродная цепь может принимать специфические конформации: клешневидную, нерегулярную, зигзагообразную.

Реакции внутримолекулярной циклизации поли- и гетерофункциональных соединений (янтарная кислота, фумаровая кислота, γ -гидроксикислоты, γ -аминокислоты, полигидроксиальдегиды, др.) осуществляются в клешневидной конформации.



Р и с. 1. Проекция Ньюмена.

Имеются экспериментальные данные о том, что длинноцепочечные молекулы кислот, входящие в состав липидов клеточных мембран (пальмитиновая, стеариновая), имеют зигзагообразную конформацию [6] И это не случайно, так как в этом случае любые соседние четыре атома углерода цепи находятся в энергетически наиболее выгодной анти-бутановой конформации (рис.2). Однако, рассматривая вопрос о конформации длинноцепочечных молекул, следует учитывать, что рост длины углеродной цепи уменьшает статистическую вероятность реализации регулярной полностью трансoidalной конформации, являющейся энергетически преимущественной. По видимому по этой причине у н-гексадекана (цетана $C_{16}H_{34}$) в жидком состоянии уже нет трансoidalной формы.

Существование конформеров для циклических соединений связано с возможностью поворота в циклах относительно σ -связей, изменяющего пространственное расположение атомов в молекуле. Молекула стремится принять энергетически наиболее выгодную конформацию, в которой минимальны все виды напряжения – обычные для соединений с открытой цепью (ван-дер-ваальсово, торсионное) и специфическое для циклов (угловое или байеровское). Угловое напряжение вызвано отклонением валентных углов в цикле от нормального тетраэдрического значения $109,5^\circ$.

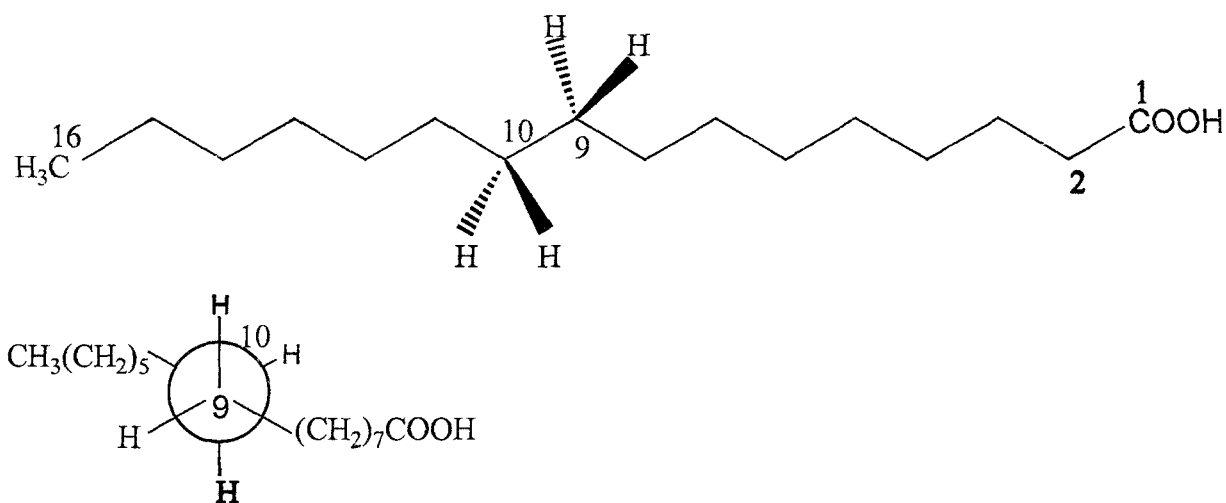
Циклы являются структурной основой многих биологически важных веществ и лекарственных средств. Наличие гетероатомов (O, N, S) в цикле не меняет конформационного строения аналогичного карбоцикла.

Для простейшего трехчленного цикла нет конформеров.

Молекула циклобутана слегка изогнута. В неплоской конформации уменьшается угловое напряжение и торсионное (атомы H выходят из заслоненного положения). Четырехчленное кольцо редко встречается в природных соединениях. Известны группы антибиотиков пенициллина и цефалоспорины, содержащие четырехчленный (β -лактамный) цикл.

В плоском циклопентане угловое напряжение практически отсутствует (валентные углы равны 108°), но проявляется торсионное. Переход в неплоские конформации (конверт) снижает торсионное напряжение. В неплоских конформациях кольцо как бы находится в постоянном волнообразном движении (один из атомов углерода выходит из плоскости цикла). Пятичленный цикл устойчив, широко распространен в природе, например в углеводах (фуранозы), стероидах.

В структуре АТФ два пятичленных цикла. Они отличаются электронным строением и конформациями: имидазольный цикл ароматичен – обязательно плоский, фуранозный находится в форме конверта.



Р и с. 2. Конформация пальмитиновой кислоты.

Для циклогексана плоская конформация не реализуется (все Н оказались бы в заслоненном положении при значительном угловом напряжении $120^\circ-109,5^\circ$). За счет поворота углеродных атомов вокруг σ -связей циклогексан образует две значительно более энергетически выгодные неплоские конформации: кресло и ванна (рис 3). Известны и промежуточные гибкие конформации.

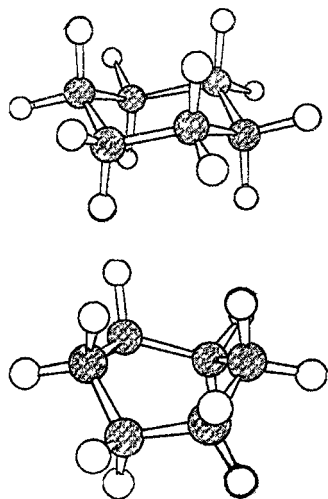


Рис. 3. Шаростержневые модели конформаций кресла (слева) и ванны (справа) для циклогексана

В конформации кресла полностью отсутствуют угловое и торсионное напряжения (нет заслоненных положений ни атомов С ни атомов Н).

В конформации ванны угловое напряжение также отсутствует, однако наличие торсионного напряжения значительно повышает ее энергию (на 35 кДж/моль).

При комнатной температуре молекула циклогексана существует практически только в конформации кресла. При инверсии экваториальные (е) связи превращаются в аксиальные (а) и наоборот.

Сложные производные циклогексана, содержащие несколько заместителей, стремятся принять такую конформацию, в которой больше заместителей окажутся в е-положении.

При сочленении двух циклогексановых колец друг с другом инверсия циклов становится невозможной; существуют цис- и транс-декалины (рис. 4, 5), 5α - и 5β -стероиды.

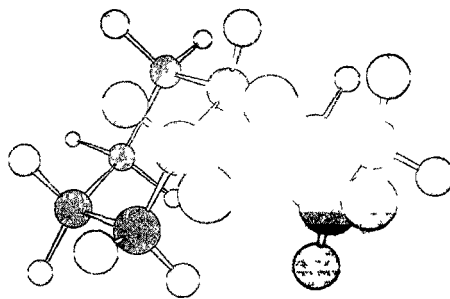


Рис. 4 Цис-Декалин. Аналогично сочленены циклы А и В у 5β -стероидов.

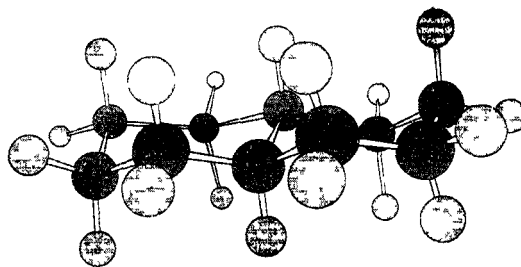


Рис. 5. Транс-Декалин. Аналогично сочленены циклы А и В у 5α -стероидов.

Шестичленные неароматические карбо- и гетероциклы в своей преимущественной конформации кресла служат структурной основой многих биологически важных органических соединений и лекарственных средств (миоинозит, стероиды, углеводы в пиранозной форме, некоторые алкалоиды и антибиотики).

Конформационное строение моносахаридов определяет конформацию (вторичную структуру) полисахаридных цепей. Так из конформационных представлений следует, что за счет β -гликозидных связей образуются линейные макромолекулы целлюлозы, а за счет α -гликозидных связей – молекулы клубкообразного типа, характерные для крахмала.

Используя в учебном процессе современные передовые компьютерные технологии, образы органических молекул (в виде шаростержневых или полусферических моделей) можно как будто оживить. Быстро и, что очень важно, наглядно создаются различные конформации открытых цепей и циклов. Затем их можно преобразовывать в энергетически наиболее устойчивые, учитывая действие различных видов напряжения. Однако, апофеозом всего этого является

ся возможность наблюдать конформационные преобразования в динамике. Для этого необходимо только запустить программу минимизации энергии. Студенты получают возможность наглядно убедиться в том, что сконструированная ими произвольно одна из конформаций, например, стеариновой или пальмитиновой кислот, самопроизвольно преобразуется в термодинамически наиболее устойчивую, в которой углеродная цепь принимает трансoidную (зигзагообразную) форму. На примерах циклогексана, тетрагидропирана видно, как в динамике, через промежуточные формы, стабилизируется именно конформация кресла или ванны. Примечательно, что все промежуточные структуры могут быть зафиксированы. Их можно также перемещать в плоскости, вращать относительно трех осей координат в пространстве, придавая наиболее информативный вид. Но и это еще не все. Конформационные преобразования компьютерных моделей молекул можно изучать в режиме, при котором наиболее полно отображается суть происходящего; происходит минимизация энергии, видны колебательные, вращательные движения атомов, деформационные изменения углов связей. Открывается завораживающая взгляд картина из жизни микромира молекул. Положения теории приобретают четкость и ясность, доказательства становятся наглядными, убедительными.

Неоценимую помощь могут оказать специальные компьютерные программы также при изучении второго важнейшего понятия стереохимии – конфигурации [5]. При различной конфигурации меняется только форма молекулы, а порядок соединения атомов и углы между химическими связями углерода остаются те же самые. Стереизомеры с различным пространственным расположением атомов или групп атомов в пространстве без учета возможных конформаций называются конфигурационными изомерами.

В отличие от конформационных изомеров, которые редко выделяются в индивидуальном виде и обнаруживаются только физико-химическими методами, конфигурационные изомеры, как правило, стабильны.

Конфигурационная изомерия возможна для хиральных молекул (несовместимых с

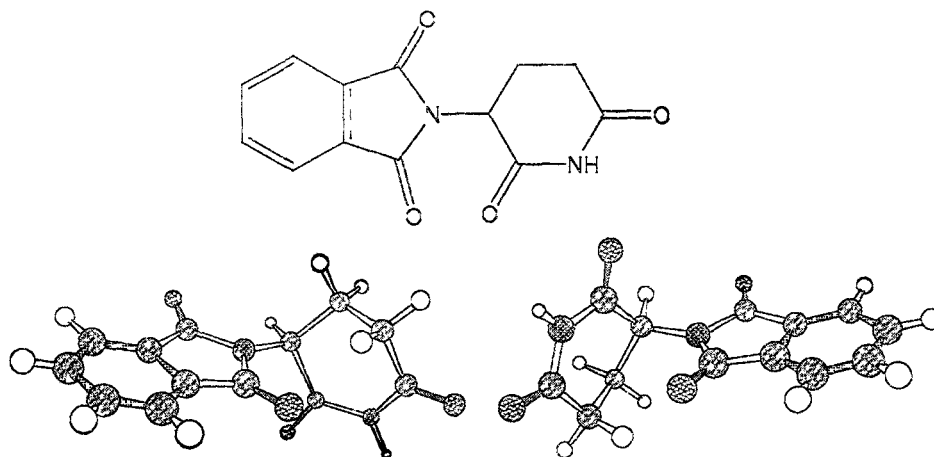
их зеркальным изображением). В частности, для соединений с асимметрическим атомом углерода (связан с четырьмя различными заместителями), некоторых замещенных алкенов и циклических структур.

С пространственным строением молекул тесно связана специфичность биохимических процессов, протекающих под действием ферментов – хиральных биокатализаторов белковой природы, а также фармакологическое действие лекарственных веществ.

Так у гормона "страха" адреналина наибольшую фармакологическую активность проявляет D-(-)-энантиомер; у L-(+)-изомера она существенно ниже. Алкалоид тропанового ряда кокаин оказывает в 85 раз более сильное наркотическое действие, чем молекула его стереоизомера псевдококаина. Из конфигурационных стереоизомеров камфоры в медицинской практике применяют именно правовращающий (стимулирует сердечную деятельность).

Насколько важной является проблема взаимосвязи пространственного строения и биологической активности молекул красноречиво говорит следующая, ставшая уже классическим примером, история [7]. В 1956 г. в европейских странах появился в продаже и приобрел большую популярность в качестве седативного (успокаивающего) средства и слабого снотворного препарат талидомид. Даже очень большие дозы талидомида не приводили к летальному исходу. Однако вначале 60-х годов у женщин, принимавших этот препарат в течение первых трех месяцев беременности, все чаще стали рождаться дети с врожденными уродствами. Вскоре продажа препарата была запрещена. С этого времени проверка предполагаемых лекарственных препаратов на тератогенность (способность вызывать аномалии развития) стала обязательной.

Молекула талидомида является хиральной и существует в виде право- и левовращающего энантиомера. Для наглядности сделаем компьютерные построения. В настоящее время установлено, что только правая форма талидомида тератогенна. Поступающий в продажу препарат был смесью левой и правой форм (рис.6).



Р и с. 6. Структурная формула талидомида и шаростержневые модели двух его энантимеров.

Прикладные компьютерные программы позволяют создавать модели органических соединений любой сложности с произвольным расположением их в пространстве. Это позволяет уяснить все детали стереохимии молекул, разобраться в таких "конфигурационных понятиях" как энантимеры, σ - и π -диастереомеры, рацемат, мезоформа, глубоко осмыслить вопрос о связи пространственного строения соединений с их биологической активностью.

Таким образом, не вызывает сомнения, что в современных компьютерных технологиях заложены огромнейшие возможности, в том числе и в плане совершенствования учебного процесса по биоорганической химии. Безусловно, компьютер не должен заменять учебник, подменять химический эксперимент видеосюжетом, однако, в тех случаях, где это оправдано, — должен активно использоваться в учебном процессе.

Литература

1. Программа по биоорганической химии для студентов медицинских вузов. — М.; ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.
2. Компьютерная программа "Chem Office Pro 2000" (США).
3. Компьютерная программа "1С: Репетитор. Химия" (МГУ).
4. Компьютерная программа "Teach Pro. Химия. Общая, неорганическая, органическая".
5. Потапов В.М. Стереохимия. — М.: Химия, 1976.
6. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У.Д.Оллиса. Т.11. Липиды, углеводы, макромолекулы, биосинтез / Под ред. Е. Хаслама: Пер. с англ. / Под ред. Н.К.Кочеткова — М.: Химия, 1986. — 736 с.
7. Эткинс П. Молекулы: Пер с англ. — М.: Мир, 1991. — С. 199.

К ВОПРОСУ О ТРУДНОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА

С.Л.Луговской, Е.М.Мержина

Областное патологоанатомическое бюро,
Белгородская городская больница №2

Грибковые заболевания легких встречаются относительно редко, но течение их упорное и длительное, а диагностика про-

должает представлять значительные трудности. В последние годы отмечается тенденция к росту числа грибковых заболева-