

ОБЩАЯ  
ОРГАНИЧЕСКАЯ  
ХИМИЯ

10

# **COMPREHENSIVE ORGANIC CHEMISTRY**

## ***The Synthesis and Reactions of Organic Compounds***

**CHAIRMAN AND DEPUTY CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD  
SIR DEREK BARTON, F.R.S.**

**AND  
W. DAVID OLLIS, F.R.S.**

**Volume 5 Biological Compounds**

**Edited by E. HASLAM  
UNIVERSITY OF SHEFFIELD**



**PERGAMON PRESS**  
**OXFORD • NEW YORK • TORONTO • SYDNEY • PARIS • FRANKFURT**



# ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

том 10

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ,  
АМИНОКИСЛОТЫ,  
ПЕПТИДЫ, БЕЛКИ

Перевод с английского  
канд-ов хим. наук

В. И. БЕТАНЕЛИ, А. А. КОСТА, С. Н. КОЧЕТКОВА

Под редакцией академика  
Н. К. КОЧЕТКОВА  
и канд. хим. наук М. А. ЧЛЕНОВА

**Общая органическая химия/Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 10. Нуклеиновые кислоты, аминокислоты, пептиды, белки/Под ред. Е. Хаслама.— Пер. с англ./Под ред. Н. К. Кочеткова и М. А. Членова. — М.: Химия, 1986 — 704 с., ил.**

Десятый том перевода настоящего многотомного издания посвящен важнейшим классам природных соединений — нуклеиновым кислотам и их компонентам, аминокислотам, пептидам, белкам.

Издание предназначено для научных работников, инженеров-химиков, работающих на предприятиях химической, нефтехимической и других отраслей промышленности, для преподавателей и аспирантов химических и химико-технологических вузов, для биохимиков и биологов.

704 с., 33 табл., 72 рис., 1556 литературных ссылок.

0 1803000000-141  
050(01)-86 свод. пл. подписных изд. 1986 г.

©1979 Pergamon Press Ltd.

© Перевод на русский язык. Издательство «Химия», 1986 г.

# СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Предисловие к тому 5</b>                                                                 | <b>11</b> |
| <b>ЧАСТЬ 21. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ВВЕДЕНИЕ. Е. Хаслем</b>                                   | <b>13</b> |
| 21.1. Вступление                                                                            | 13        |
| 21.2. Синтезы по биогенетическому образцу                                                   | 16        |
| 21.3. Стереоспецифичность ферментативных реакций                                            | 24        |
| <i>Литература</i>                                                                           | 30        |
| <b>ЧАСТЬ 22. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ</b>                                                        | <b>32</b> |
| 22.1. <b>Введение Г. М. Блэкборн</b>                                                        | 32        |
| 22.1.1. Ранние структурные исследования нуклеиновых кислот                                  | 33        |
| 22.1.2. Структура ДНК                                                                       | 35        |
| 22.1.2.1. Выделение и характеристика ДНК                                                    | 35        |
| 22.1.2.2. Первичная структура ДНК                                                           | 36        |
| 22.1.2.3. Вторичная структура ДНК                                                           | 42        |
| 22.1.2.4. Третичная структура ДНК                                                           | 47        |
| 22.1.3. Структура РНК                                                                       | 53        |
| 22.1.3.1. Выделение и характеристика РНК                                                    | 53        |
| 22.1.3.2. Первичная структура РНК                                                           | 55        |
| 22.1.3.3. Вторичная структура РНК                                                           | 60        |
| 22.1.3.4. Третичная структура РНК                                                           | 63        |
| <i>Литература</i>                                                                           | 66        |
| 22.2. <b>Нуклеозиды. Р. Т. Уокер</b>                                                        | 68        |
| 22.2.1. Распространение, выделение и разделение нуклеозидов                                 | 70        |
| 22.2.1.1. Бумажная и тонкослойная хроматография                                             | 72        |
| 22.2.1.2. Ионнообменная хроматография                                                       | 73        |
| 22.2.1.3. Электрофорез                                                                      | 74        |
| 22.2.1.4. Гель-фильтрация                                                                   | 74        |
| 22.2.1.5. Газожидкостная хроматография                                                      | 74        |
| 22.2.1.6. Жидкостная хроматография высокого давления                                        | 75        |
| 22.2.2. Физико-химические свойства                                                          | 76        |
| 22.2.3. Химический синтез нуклеозидов                                                       | 76        |
| 22.2.3.1. Реакции конденсации                                                               | 77        |
| 22.2.3.2. Трансгликозилирование и другие реакции                                            | 86        |
| 22.2.3.3. Создание гетероциклического основания после гликозилирования                      | 89        |
| 22.2.3.4. Взаимопревращения природных нуклеозидов                                           | 95        |
| 22.2.3.5. Циклонуклеозиды                                                                   | 98        |
| 22.2.3.6. С-Нуклеозиды                                                                      | 101       |
| 22.2.3.7. Нуклеозиды с разветвленными углеводными остатками                                 | 104       |
| 22.2.3.8. Нуклеозиды с ненасыщенными и эпоксиуглеводными остатками                          | 106       |
| 22.2.3.9. Нуклеозиды с ациклическими углеводными остатками и L-нуклеозиды                   | 108       |
| 22.2.4. Химические реакции нуклеозидов                                                      | 110       |
| 22.2.4.1. Гидролиз гликозидной связи                                                        | 110       |
| 22.2.4.2. Окисление                                                                         | 111       |
| 22.2.4.3. Ацилирование                                                                      | 114       |
| 22.2.4.4. Алкилирование                                                                     | 116       |
| 22.2.4.5. Образование ацеталей                                                              | 117       |
| 22.2.4.6. Синтез и свойства некоторых пиримидиновых (в частности, 5-замещенных) нуклеозидов | 119       |
| <i>Литература</i>                                                                           | 126       |

|                  |                                                                             |            |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>22.3.</b>     | <b>Нуклеотиды и родственные органические фосфаты. Д. В. Хатчинсон</b>       | <b>131</b> |
| 22.3.1.          | Общие свойства природных фосфатов                                           | 131        |
| 22.3.2.          | Нуклеофильные реакции фосфорных эфиров и ангидридов                         | 140        |
| 22.3.3.          | Получение фосфорных кислот, амидов, ангидридов и эфиров                     | 153        |
| 22.3.4.          | Биосинтез нуклеотидов                                                       | 171        |
|                  | <i>Литература</i>                                                           | 174        |
| <b>22.4.</b>     | <b>Нуклеиновые кислоты: структура, определение и синтез. Г. М. Блекборн</b> | <b>177</b> |
| 22.4.1.          | Химический синтез дезоксирибоолигонуклеотидов                               | 177        |
| 22.4.1.1.        | Синтез через фосфодизфиры                                                   | 177        |
| 22.4.1.2.        | Синтез через фосфотриэфиры                                                  | 182        |
| 22.4.1.3.        | Синтез с использованием твердофазной подложки                               | 183        |
| 22.4.2.          | Химический синтез рибоолигонуклеотидов                                      | 184        |
| 22.4.2.1.        | Синтез через фосфодизфиры                                                   | 185        |
| 22.4.2.2.        | Синтез через фосфотриэфиры                                                  | 185        |
| 22.4.2.3.        | Синтез с использованием ферментативно-катализируемого фосфорилирования      | 187        |
| 22.4.3.          | Определение последовательности ДНК                                          | 188        |
| 22.4.4.          | Определение последовательности РНК                                          | 193        |
|                  | <i>Литература</i>                                                           | 196        |
| <b>22.5.</b>     | <b>Нуклеиновые кислоты: структура и функция. Г. М. Блекборн</b>             | <b>197</b> |
| 22.5.1.          | Репликация нуклеиновых кислот                                               | 198        |
| 22.5.1.1.        | Репликация двуцепочечных ДНК                                                | 198        |
| 22.5.1.2.        | Репликация вирусных нуклеиновых кислот                                      | 200        |
| 22.5.2.          | Транскрипция ДНК в РНК                                                      | 201        |
| 22.5.2.1.        | Биосинтез мРНК: транскрипция                                                | 201        |
| 22.5.2.2.        | Контроль транскрипции                                                       | 203        |
| 22.5.3.          | Трансляция мРНК в белок                                                     | 206        |
| 22.5.3.1.        | Функция транспортной РНК и генетический код                                 | 206        |
| 22.5.3.2.        | Роль рибосомы                                                               | 208        |
| 22.5.3.3.        | Генетический код в работе                                                   | 210        |
| 22.5.4.          | Генная инженерия                                                            | 213        |
|                  | <i>Литература</i>                                                           | 215        |
| <b>ЧАСТЬ 23.</b> | <b>БЕЛКИ: АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ</b>                                        | <b>216</b> |
| <b>23.1.</b>     | <b>Введение. Е. Хаслем</b>                                                  | <b>216</b> |
| 23.1.1.          | Природа белков                                                              | 216        |
| 23.1.2.          | Классификация, функция и структура                                          | 220        |
|                  | <i>Литература</i>                                                           | 224        |
| <b>23.2.</b>     | <b>Аминокислоты, найденные в белках. П. М. Харди</b>                        | <b>225</b> |
| 23.2.1.          | Структурные данные                                                          | 225        |
| 23.2.1.1.        | Генетически кодируемые аминокислоты                                         | 225        |
| 23.2.1.2.        | Другие аминокислоты, найденные в кислотных гидролизатах белков              | 227        |
| 23.2.2.          | Гидролиз белков и пептидов до аминокислот                                   | 231        |
| 23.2.3.          | Общие методы синтеза рацемических С-алкил- $\alpha$ -аминокислот            | 233        |
| 23.2.3.1.        | Аминирование карбоксильных компонент                                        | 233        |
| 23.2.3.2.        | С-алкилирование производных $\alpha$ -аминокислот                           | 234        |
| 23.2.3.3.        | Карбоксилирование аминокислотного компонента                                | 237        |
| 23.2.3.4.        | Методы, основанные на перегруппировках                                      | 239        |
| 23.2.4.          | Получение энантиомеров С-алкил- $\alpha$ -аминокислот                       | 240        |
| 23.2.4.1.        | Асимметрический синтез                                                      | 244        |
| 23.2.4.2.        | Разделение рацематов                                                        | 244        |
| 23.2.5.          | Аминокислоты, меченные изотопами                                            | 247        |

|           |                                                                               |     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 23.2.5.1. | Изотопы водорода                                                              | 247 |
| 23.2.5.2. | Изотопы углерода и азота                                                      | 250 |
|           | <i>Литература</i>                                                             | 253 |
| 23.3.     | <b>Пептиды и первичная структура белков. Д. Т. Элмор</b>                      | 256 |
| 23.3.1.   | Общая стратегия определения первичной структуры белков                        | 256 |
| 23.3.2.   | Аминокислотный анализ белков                                                  | 269 |
| 23.3.3.   | Расщепление дисульфидных связей                                               | 262 |
| 23.3.4.   | Определение концевых групп                                                    | 264 |
| 23.3.4.1. | Определение N-концевых групп                                                  | 264 |
| 23.3.4.2. | Определение C-концевых групп                                                  | 272 |
| 23.3.5.   | Селективные химические методы расщепления пептидных связей                    | 273 |
| 23.3.6.   | Ферментативные методы расщепления пептидных связей                            | 274 |
| 23.3.7.   | Определение аминокислотной последовательности с помощью масс-спектрометрии    | 278 |
| 23.3.8.   | Локализация дисульфидных связей                                               | 279 |
| 23.3.9.   | Первичная структура и эволюция белков                                         | 280 |
| 23.3.10.  | Корреляция между структурой и биологической активностью белков                | 282 |
|           | <i>Литература</i>                                                             | 284 |
| 23.4.     | <b>Низкомолекулярные пептиды, встречающиеся в природе. Б. В. Бикрофт</b>      | 285 |
| 23.4.1.   | Низкомолекулярные пептиды с типично белковой структурой                       | 286 |
| 23.4.1.1. | Пептидные гормоны                                                             | 288 |
| 23.4.1.2. | Вазоактивные пептиды                                                          | 293 |
| 23.4.1.3. | Пептиды, действующие на нервную систему                                       | 294 |
| 23.4.2.   | Низкомолекулярные пептиды с нетипичными для белков структурными особенностями | 295 |
| 23.4.2.1. | Небольшие линейные пептиды                                                    | 298 |
| 23.4.2.2. | 2,5-Диоксопиперазины (циклические дипептиды)                                  | 304 |
| 23.4.2.3. | Циклические гомодетные пептиды                                                | 312 |
| 23.4.2.4. | Циклические гетеродетные пептиды (депсипептиды)                               | 321 |
| 23.4.2.5. | Циклопептидные алкалоиды                                                      | 328 |
| 23.4.2.6. | Крупные модифицированные пептиды                                              | 329 |
|           | <i>Литература</i>                                                             | 332 |
| 23.5.     | <b>Антибиотики с <math>\beta</math>-лактамной группировкой. Г. Лоу</b>        | 336 |
| 23.5.1.   | Введение                                                                      | 336 |
| 23.5.2.   | Биосинтез пенициллинов и цефалоспоринов                                       | 337 |
| 23.5.3.   | Характер действия пенициллинов и цефалоспоринов                               | 339 |
| 23.5.4.   | Полусинтетические пенициллины                                                 | 342 |
| 23.5.5.   | Полусинтетические цефалоспорины                                               | 344 |
| 23.5.5.1. | Модификации цефалоспоринов по C-7                                             | 344 |
| 23.5.5.2. | Модификации цефалоспоринов по C-3                                             | 346 |
| 23.5.6.   | Синтез пенициллинов                                                           | 348 |
| 23.5.7.   | Синтез цефалоспоринов                                                         | 350 |
| 23.5.8.   | Превращение пенициллинов в цефалоспорины                                      | 353 |
| 23.5.9.   | Аналоги пенициллинов и цефалоспоринов по структуре циклов                     | 358 |
| 23.5.10.  | Новые антибиотики с $\beta$ -лактамной группировкой                           | 363 |
|           | <i>Литература</i>                                                             | 366 |
| 23.6.     | <b>Пептидный синтез. Р. С. Шенард</b>                                         | 368 |
| 23.6.1.   | Введение                                                                      | 368 |
| 23.6.2.   | Защитные группы                                                               | 371 |
| 23.6.2.1. | Защита аминогруппы                                                            | 371 |
| 23.6.2.2. | Защита карбоксильной группы                                                   | 380 |
| 23.6.2.3. | Защитные группы для боковых радикалов                                         | 382 |
| 23.6.3.   | Образование пептидных связей                                                  | 389 |
| 23.6.3.1. | Использование карбодимидов                                                    | 391 |

|                                                                       |                                                                                            |     |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 23.6.3.2.                                                             | Использование активированных сложных эфиров                                                | 395 |
| 23.6.3.3.                                                             | Использование смешанных и симметричных ангидридов                                          | 397 |
| 23.6.3.4.                                                             | Использование азидов кислот                                                                | 401 |
| 23.6.3.5.                                                             | Другие методы получения пептидной связи                                                    | 402 |
| 23.6.4.                                                               | Твердофазный пептидный синтез                                                              | 405 |
| 23.6.5.                                                               | Стратегия и тактика пептидного синтеза                                                     | 408 |
| 23.6.5.1.                                                             | Последовательное наращивание и конденсация фрагментов                                      | 408 |
| 23.6.5.2.                                                             | Выбор защитных групп и способов активации                                                  | 410 |
|                                                                       | <i>Литература</i>                                                                          | 417 |
| 23.7.                                                                 | <b>Конформации полипептидов. Дж. С. Баррет</b>                                             | 422 |
| 23.7.1.                                                               | Введение и номенклатура                                                                    | 422 |
| 23.7.1.1.                                                             | Введение                                                                                   | 422 |
| 23.7.1.2.                                                             | Первичные структуры и номенклатура                                                         | 423 |
| 23.7.1.3.                                                             | Обозначение атомов и торзионных углов                                                      | 423 |
| 23.7.2.                                                               | Упорядоченные конформации полипептидов                                                     | 425 |
| 23.7.2.1.                                                             | Общие конформационные свойства полипептидов                                                | 425 |
| 23.7.2.2.                                                             | Регулярные конформации полипептидов с длинной цепью. Иллюстрирующие примеры                | 428 |
| 23.7.2.3.                                                             | Полипептиды, включающие иминокислоты                                                       | 429 |
| 23.7.2.4.                                                             | Полипептиды, включающие трифункциональные остатки                                          | 429 |
| 23.7.2.5.                                                             | Влияние длины цепи олигопептида на принятие упорядоченной конформации                      | 430 |
| 23.7.2.6.                                                             | Конформации диастереомерных пептидов                                                       | 431 |
| 23.7.2.7.                                                             | Конформационные взаимопревращения. Денатурация                                             | 431 |
| 23.7.2.8.                                                             | Влияние дисульфидных мостиков на конформации полипептидов                                  | 433 |
| 23.7.3.                                                               | Физические методы определения конформаций полипептидов                                     | 434 |
| 23.7.3.1.                                                             | Общие замечания                                                                            | 434 |
| 23.7.3.2.                                                             | Инфракрасные спектры                                                                       | 435 |
| 23.7.3.3.                                                             | Оптическое вращение и круговой дихроизм                                                    | 435 |
| 23.7.3.4.                                                             | Спектроскопия ядерного магнитного резонанса                                                | 438 |
| 23.7.3.5.                                                             | Флуоресцентная спектроскопия                                                               | 441 |
| 23.7.3.6.                                                             | Конформационные зонды: флуоресцентная спектроскопия и электронный парамагнитный резонанс   | 442 |
| 23.7.3.7.                                                             | Комплексное использование спектроскопических методов при исследовании конформаций пептидов | 443 |
| 23.7.3.8.                                                             | Другие (неспектральные) методы                                                             | 443 |
| 23.7.4.                                                               | Конформационные расчеты пептидов                                                           | 444 |
| 23.7.4.1.                                                             | Общие принципы                                                                             | 444 |
| 23.7.4.2.                                                             | Энергетические карты                                                                       | 444 |
| 23.7.4.3.                                                             | Объекты конформационных расчетов                                                           | 445 |
|                                                                       | <i>Литература</i>                                                                          | 446 |
| <b>ЧАСТЬ 24. БЕЛКИ: ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ КАТАЛИЗ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ БЕЛКИ</b> |                                                                                            | 449 |
| 24.1.                                                                 | <b>Ферментативный катализ. А. Дж. Кирби</b>                                                | 449 |
| 24.1.1.                                                               | Основные черты ферментативного катализа                                                    | 449 |
| 24.1.1.1.                                                             | Ферменты как белки                                                                         | 450 |
| 24.1.1.2.                                                             | Ферменты как катализаторы                                                                  | 452 |
| 24.1.1.3.                                                             | Кинетика ферментативных процессов                                                          | 453 |
| 24.1.2.                                                               | Катализ в водном растворе                                                                  | 456 |
| 24.1.2.1.                                                             | Каталитические группы ферментов                                                            | 456 |
| 24.1.2.2.                                                             | Каталитические механизмы действия ферментов                                                | 458 |
| 24.1.2.3.                                                             | Внутримолекулярный катализ                                                                 | 465 |
| 24.1.2.4.                                                             | Бифункциональный катализ                                                                   | 471 |
| 24.1.2.5.                                                             | Катализ металлами                                                                          | 474 |
| 24.1.3.                                                               | Каталитические механизмы, используемые ферментами                                          | 477 |

|           |                                                                                    |     |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 24.1.3.1. | Идентификация каталитических групп                                                 | 477 |
| 24.1.3.2. | Активный центр химотрипсина                                                        | 482 |
| 24.1.3.3. | Данные рентгеноструктурного анализа                                                | 485 |
| 24.1.3.4. | Каталитический механизм действия сериновых протсиназ                               | 490 |
| 24.1.3.5. | Механизмы действия других протеолитических ферментов                               | 498 |
| 24.1.4.   | Механизмы связывания                                                               | 503 |
| 24.1.4.1. | Силы, действующие в водном растворе                                                | 504 |
| 24.1.4.2. | Катализ как результат ассоциации                                                   | 505 |
| 24.1.4.3. | Связывание специфических субстратов ферментами                                     | 510 |
| 24.1.4.4. | Теория индуцированного соответствия                                                | 515 |
| 24.1.5.   | Источники каталитической активности ферментов                                      | 519 |
| 24.1.5.1. | Энтропийные факторы                                                                | 522 |
| 24.1.5.2. | Напряжения                                                                         | 524 |
| 24.1.5.3. | Связывание специфических субстратов лизоцимом                                      | 528 |
| 24.1.6.   | Регуляция и контроль ферментов                                                     | 534 |
| 24.1.6.1. | Регуляция концентрации ферментов                                                   | 535 |
| 24.1.6.2. | Регуляция активности ферментов                                                     | 536 |
|           | <i>Литература</i>                                                                  | 539 |
| 24.2.     | <b>Химия других белков. Д. Т. Илмор</b>                                            | 543 |
| 24.2.1.   | Посттрансляционные модификации белков                                              | 543 |
| 24.2.1.1. | Модификация белков без деградации                                                  | 543 |
| 24.2.1.2. | Модификация белков с деградацией                                                   | 551 |
| 24.2.2.   | Белки, взаимодействующие с малыми молекулами                                       | 556 |
| 24.2.3.   | Белки, взаимодействующие с другими белками                                         | 562 |
| 24.2.4.   | Белки, взаимодействующие с нуклеиновыми кислотами                                  | 567 |
| 24.2.5.   | Токсичные белки                                                                    | 570 |
| 24.2.6.   | Структурные и сократительные белки                                                 | 572 |
| 24.2.7.   | Заключение                                                                         | 579 |
|           | <i>Литература</i>                                                                  | 579 |
| 24.3.     | <b>Коферменты. Г. К. С. Вуд</b>                                                    | 580 |
| 24.3.1.   | Введение                                                                           | 580 |
| 24.3.2.   | Коферменты, участвующие преимущественно в окислительно-восстановительных процессах | 581 |
| 24.3.2.1. | Пиридиннуклеотидные коферменты                                                     | 581 |
| 24.3.2.2. | Флавиновые коферменты                                                              | 588 |
| 24.3.2.3. | Убихиноны                                                                          | 596 |
| 24.3.2.4. | Дигидробиоптерин                                                                   | 599 |
| 24.3.3.   | Коферменты, участвующие преимущественно в трансферазных реакциях                   | 602 |
| 24.3.3.1. | Фолиевые коферменты                                                                | 603 |
| 24.3.3.2. | Кофермент А                                                                        | 610 |
| 24.3.3.3. | Биотин                                                                             | 615 |
| 24.3.3.4. | Аденозиндифосфат и -трифосфат                                                      | 622 |
| 24.3.4.   | Коферменты, участвующие преимущественно в стабилизации карбанионов                 | 626 |
| 24.3.4.1. | Тиаминдифосфат                                                                     | 627 |
| 24.3.4.2. | Пиридоксальфосфат                                                                  | 634 |
| 24.3.5.   | Коферменты как специфические лиганды в афинной хроматографии                       | 642 |
|           | <i>Литература</i>                                                                  | 644 |
| 24.4.     | <b>Витамин В<sub>12</sub>. Б. Т. Голдинг</b>                                       | 648 |
| 24.4.1.   | Введение                                                                           | 648 |
| 24.4.1.1. | Номенклатура                                                                       | 648 |
| 24.4.1.2. | Выделение и определение структуры природных корриноидов                            | 650 |
| 24.4.1.3. | Спектроскопия корриноидов                                                          | 654 |
| 24.4.1.4. | Модельные соединения                                                               | 657 |
| 24.4.2.   | Синтез корриноидов                                                                 | 658 |

|            |                                                                                                 |     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 24.4.3.    | Биосинтез корриноидов                                                                           | 663 |
| 24.4.3.1.  | Корриноидная система (кобириновая кислота)                                                      | 663 |
| 24.4.3.2.  | (R)-1-Аминопропанс-2                                                                            | 664 |
| 24.4.3.3.  | 5,6-Диметилбензимидазол                                                                         | 665 |
| 24.4.4.    | Реакции корриноидов и модельных соединений                                                      | 665 |
| 24.4.4.1.  | Термическая стабильность                                                                        | 665 |
| 24.4.4.2.  | Протонирование и обмен лигандов                                                                 | 666 |
| 24.4.4.3.  | Гидролиз амидных функций                                                                        | 666 |
| 24.4.4.4.  | Гидролиз фосфатной группировки                                                                  | 667 |
| 24.4.4.5.  | Электрофильное замещение в корриновом хромофоре                                                 | 667 |
| 24.4.4.6.  | Окисление метильных групп при C-5 и C-15                                                        | 669 |
| 24.4.4.7.  | Эпимеризации у C-13 и C-8                                                                       | 669 |
| 24.4.4.8.  | Cbl <sup>III</sup> , Cbl <sup>I</sup> , H-Cbl (гидридокобаламин) и близкие модельные соединения | 670 |
| 24.4.4.9.  | Электрофильная атака связей Co—C                                                                | 672 |
| 24.4.4.10. | π-комплексы кобаламинов и кобалоксимов                                                          | 674 |
| 24.4.4.11. | Фотохимия алкилкорриноидов и модельных соединений                                               | 674 |
| 24.4.5.    | Корриноид-зависимые ферментативные реакции                                                      | 675 |
| 24.4.5.1.  | N <sup>5</sup> -метилтетрагидрофолат: гомоцистеинметилтрансфераза                               | 677 |
| 24.4.5.2.  | Метилмалонил-CoA-мутаза                                                                         | 679 |
| 24.4.5.3.  | Диолдегидраза                                                                                   | 683 |
| 24.4.5.4.  | Рибонуклеотидредуктазы                                                                          | 688 |
| 24.4.5.5.  | Внутренний фактор и транскобаламины                                                             | 689 |
| 24.4.5.6.  | Кобаламины в питании                                                                            | 690 |
|            | Литература                                                                                      | 690 |
|            | Предметный указатель                                                                            | 695 |

## ПРЕДИСЛОВИЕ К ТОМУ 5

Цепь открытий последних двух столетий — лимонная кислота (фон Шееле, 1784), хинная кислота (Гофманн, 1790), морфин (Сетернер, 1805), глицин (Браконнет, 1820), гераниол (Якобсен, 1871), пельтогинол (Робинсон, 1935), цефалоспорин С (Абрахам, 1955) и мевалонолактон (Фолкерс, 1956) — это блестящая демонстрация развития органической химии как самостоятельной научной дисциплины. Исследования по химии природных соединений продиктованы желанием человека разгадать тайны живого мира, одновременно они послужили важнейшим стимулом обогащения и обновления самого содержания органической химии, вызывая возникновение новых идей и новых разделов этой науки. Сила органической химии лежит в ее широком разнообразии. Тем, кого эта наука привлекает главным образом перспективами ее использования, наиболее важным представляется возможность раздвинуть ее границы. Многих это стремление приводит в область биологии, где множество явлений и проблем ожидают объяснения и описания на молекулярном уровне. Все это полностью объясняет, почему том, посвященный органической химии биологически активных соединений, должен быть включен в серию томов «Общей органической химии».

Вопреки общему названию всей серии, назначение этого тома (томов 10, 11 русского перевода) не в том, чтобы он был всеобъемлющим и содержал данные о структуре и химических свойствах всех известных природных соединений. Его назначение скорее в том, чтобы дать достаточную основную информацию, обрисовать перспективы и обсудить наиболее интересные и важные моменты современной биоорганической химии, помочь читателю немного почувствовать особенность новейших достижений в этой области исследований. Понятно, что за последние два десятилетия обозначались новые горизонты в изучении природных объектов, которые подчеркивали достоинства органической химии и углубили представления о ее родстве с биологической химией. При этом

основной акцент сделан преимущественно на связях, которые существуют между структурой соединений — краеугольным камнем органической химии и их биологическими функциями.

Представленный материал отражает именно эти корреляции. Если мы преуспели в осуществлении этой задачи, то редактор должен быть всецело благодарен многим авторам не только за те главы, которые они создали, но также за их полезные идеи и предложения по улучшению построения и содержания этого тома.

Редактор выражает благодарность всем членам редакционного совета за их комментарии и критические замечания, а также д-ру Колину Драйтону (Пергамон Пресс) за значительную помощь и советы в ходе издания этого материала.

Шеффилд

*Е. Хаслем*

---

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ВВЕДЕНИЕ

---

*Е. Хаслем (University of Sheffield)*

**21.1. ВСТУПЛЕНИЕ**

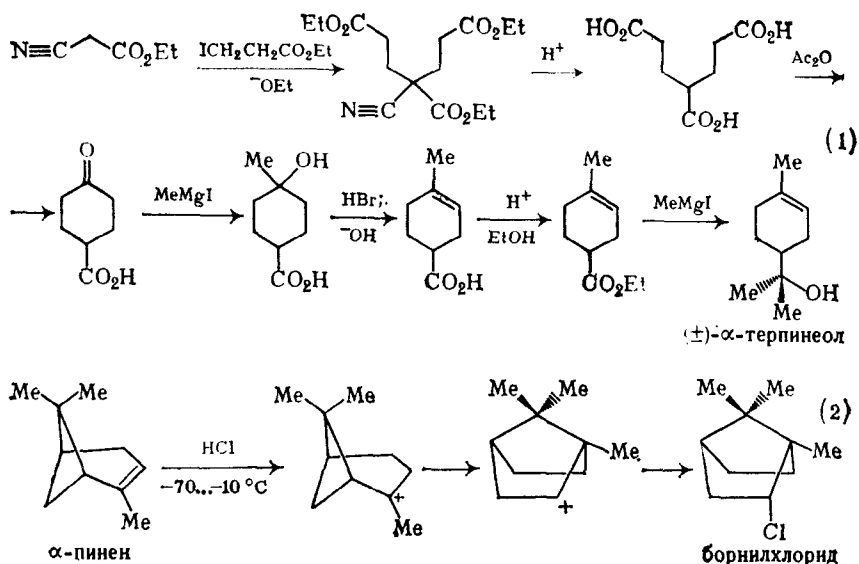
Процесс изменения значений слов происходит непрерывно, неизбежно и незаметно. Когда в начале 19 века Берцелиус впервые использовал прилагательное «*органическая*» для определения специфической области химии, оно совершенно очевидно подчеркивало изучение соединений, существующих в природе как составная часть живой материи. К концу века термин «*органический*», используемый в химическом контексте, давно перестал обозначать вещества, которые образуются только в живых системах, и когда возник вопрос об определении понятия «*органическая химия*» Роско (1871 г.) определил ее как «*химия углеродных соединений*», а Шорлеммер (1894 г.) — как «*химия углеводов и их производных*» — определения, применимые сегодня, как и тогда, когда они были впервые сформулированы. Это изменение отразило огромные достижения, происшедшие в течение 19 века в нашем понимании химии такого элемента как углерод. Кроме того, это было признанием явно неограниченной широты предмета. С тех пор изменение содержания, вкладываемого в выражение «*природный продукт*», иллюстрировало изменение взглядов химиков на роль изучения таких веществ в развитии органической химии. Эти исследования продолжались несмотря ни на что, с неослабевающей энергией как в прошлом веке, так и в первой половине этого. Для большинства, если не для всех, они являются основной частью всего предмета и подчеркивают внутреннюю взаимосвязь органической химии и биологии.

Возросший за последние 150 лет объем исследований в области органической химии позволил накопить обширную информацию, и для того, кто стремится быть на уровне всех этих открытий, существует постоянная проблема, заключающаяся в том, чтобы рассмотреть отдельные открытия в соответствующем контексте и перспективе и правильно оценить их реальную значимость для всего предмета в целом. Поэтому при составлении этого тома мы

стремились не к тому, чтобы его содержание было всеобъемлющим, а к тому, чтобы доходчиво отразить то, что действительно является важными вехами современного состояния биологической органической химии. Для химика очень важно знание структуры вещества. Опыт показал, что только знание структуры является надежным фундаментом, на котором могут строиться достижения биологической химии. В соответствии с этим положением, особо важное значение уделялось структуре, синтезу и реакционной способности органических соединений, характерных для всех живых систем — «первичных метаболитов», таких как углеводы, липиды, аминокислоты, пептиды и белки, нуклеозиды, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Однако изучение структуры не должно быть самоцелью и важность привлечения химиков к дальнейшим исследованиям в этих областях еще более возрастает, а использование этой химической информации должно являться исходной позицией для изучения проблем, лежащих глубоко в сфере биологии. Так, например, значительный расцвет молекулярной биологии в шестидесятых годах 20-го века заключается в том, что многие феноменологические проблемы биологии в настоящее время стали более ясно определяться как проблемы для исследователей поведенческой науки и молекулярных исследований. Типичным случаем являются ферменты. Можно изучать эти соединения просто как биологическую субстанцию с точки зрения выяснения их влияния на процессы, в которых они служат промежуточным звеном. Однако в этой книге развивается гораздо более глубокий химический подход с тем, чтобы проиллюстрировать уровень современных знаний в отношении представлений о механизме каталитического действия ферментов. Аналогичный подход использован и при рассмотрении других примеров.

Одной из наиболее богатых загадками для химика-органика областей исследования традиционно была химия так называемых «вторичных метаболитов», таких как фенолы, хиноны, терпены, алкалоиды и различные пигменты, которые продуцируются организмами, в частности растениями и микроорганизмами, но четкие биологические функции которых не идентифицированы. Изучение химии терпенов, например, послужило толчком для раннего развития синтетических методов {схема (1), синтез Перкиным ( $\pm$ )- $\alpha$ -терпинеола, 1904 г.} и открытия одной из наиболее часто встречающихся молекулярных перегруппировок в органической химии {схема (2), перегруппировка Вагнера-Меервейна}.

Принципы конформационного анализа, сформулированные в 1950 г. Бартоном [1], которые изменили все основы подхода к стереохимическому анализу углеродных соединений, были основаны на идеях химической физики. Нет необходимости напоминать серьезным людям, изучающим предмет, что автор выбрал примеры для иллюстраций этих новых концепций в их наиболее интересных местах из химии терпенов и стероидов, не озаглавливая при этом раздел — «конформация стероидного ядра»!



Остается, однако, фундаментальная и так и не решенная до сих пор проблема, касающаяся этих широко распространенных вторичных метаболитов. Попросту говоря, каковы их биологические функции? В связи с этим некоторые исследователи полагают, что эти вещества являются отходами метаболизма, хотя многие из них токсичны для организма, который продуцирует их до тех пор, пока они не выбрасываются в окружающую среду (например, летучие монотерпены, образуемые многими растениями) или не превращаются в безвредные вещества в самом организме. Другие исследователи считают вторичные метаболиты и в особенности те, которые обнаруживаются в растениях, важными факторами совместной эволюции растений, животных и насекомых. Эта точка зрения заключается в том, что выборочное стремление некоторых животных и насекомых к опустошению фауны определяется качеством производимой растениями химической продукции. Это, в свою очередь, приводит к выработке растениями таких соединений, которые отталкивают животных и других травоядных и тем самым смягчают процесс истребления растений. В настоящий момент взгляды биологов по вопросу о том, какая из этих двух гипотез верна, четко разделяются, и первым шагом на пути к пониманию функции вторичных метаболитов в организме является выяснение их биологического происхождения. Химики-органики достигли существенного прогресса в этой области за последние два десятилетия, и в результате сейчас можно выделить следующие пути, по которым происходит биосинтез вторичных метаболитов. Эти исследования, обобщенные в конце тома 11 русского издания (в заключительных главах тома в английского издания),

обеспечивают прочную основу для дальнейших исследований затронутой проблемы.

Исторически органическая химия берет свое начало с изучения веществ, полученных из живой материи. Что же касается ее взаимоотношений с биологией в настоящее время, то можно сказать, что колесо истории совершило почти полный оборот. Явная очевидность путей, по которым в настоящее время развиваются исследования фундаментальных проблем биологии, которых мы здесь кратко коснулись, не оставляет ни малейших сомнений в том, что влияние такой отрасли науки, как органическая химия, на биологию в будущем будет только возрастать, но не ослабевать. Органическая химия таким образом, будет питать и обогащать ту почву, на которой она сама возникла.

## 21.2. СИНТЕЗЫ ПО БИОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ОБРАЗЦУ

Подавляющая часть исследований, проводимых в настоящее время во всех областях органической химии, связана с синтезом, поэтому здесь уместно кратко остановиться на том влиянии, которое оказывает на синтез химия природных соединений. В особенности заслуживает дальнейшего развития концепция синтеза по биогенетическому типу или синтеза по биогенетическому образцу. Для химика-органика, если за начало отсчета в этой области взять работы Робинсона по синтезу тропинона [2] в качестве чистой идеи, то последующий период «созревания», если можно так выразиться, был сравнительно долгим и небогатым событиями, поскольку идеи ранних лет лишь сравнительно недавно стали приносить ожидаемые плоды.

Когда Перкин [3] в 1904 г. описал синтез (±)- $\alpha$ -терпинеола, он объяснил причины проведения синтеза так: «это исследование было предпринято с такими веществами как терпин, терпинеол и дипентен не только из интереса, который всегда возникает к синтезам такого рода, но также в надежде устранить сомнения по поводу строения этих важных веществ». В этом высказывании Перкин сформулировал то, что является одной из принципиальных основ синтеза в химии природных соединений — а именно, доказательство структуры.

Можно с уверенностью сказать, что после 1930 г. интерес к полному синтезу природных соединений как к методу доказательства структуры постепенно уменьшался [4] по ряду причин. Справедливо также и то, что по мере того как усложнялись новые природные соединения, все возрастали требования к мастерству и изобретательности химика-синтетика. Поэтому синтез заведомо сложных природных соединений все чаще и чаще предпринимался не столько с целью доказательства их структуры, сколько для проверки основ новых методов и новых идей. За последнюю четверть века достижения в области синтеза природных соединений, если их рас-