

УДК 541.6

© 1990 г.

## СТРУКТУРА И СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ, МОДЕЛИРУЮЩИХ МОЛЕКУЛЯРНОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ

*Раевский О. А.*

Рассмотрены основные тенденции развития концепции молекулярного распознавания. Анализируется возможность использования термодинамических параметров для количественной характеристики распознавания и влияние их соотношений на степень распознавания. В качестве моделей подробно охарактеризованы комплексы с одной и несколькими Н-связями, макроциклических соединений с ионами металлов, алкильными и алкиламмониевыми производными, различными анионами. Обсуждается проблема конкурентного комплексообразования в водной среде. Оценивается роль компьютерного моделирования молекулярного распознавания в прикладных работах, связанных с конструированием биологически активных веществ. Отмечается целесообразность такого сочетания экспериментальных работ и теоретических исследований, при котором модели молекулярного распознавания могли бы постоянно совершенствоваться.

Библиография — 224 ссылки.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	375
II. Термодинамика молекулярного распознавания	376
III. Комpleксы с водородной связью	379
IV. Синтетические макроциклические биомиметики	385
V. Моделирование равновесий в водных растворах	391
VI. Молекулярное компьютерное моделирование	393

### I. ВВЕДЕНИЕ

Явление молекулярного распознавания можно считать основополагающим во многих биологических процессах: в функционировании иммунной системы, в образовании субстрат-ферментных и гормонально-рецепторных комплексов, в передаче нервных импульсов, в ощущении вкуса и обоняния и т. д. [1]. Выявление механизма и характера взаимодействий молекул в таких системах не только представляет собой важное фундаментальное научное направление, но и должно способствовать созданию прочной основы для решения исключительно актуальных прикладных работ, направленных на получение специфических биологически активных веществ пестицидного и фармакологического действия [2—4]. Очевидно, именно поэтому внимание исследователей к проблеме молекулярного распознавания исключительно велико, о чем свидетельствует экспоненциальный рост публикаций на эту тему в последние десятилетия.

Большой вклад в рассматриваемое научное направление внесли лауреаты Нобелевской премии: Э. Фишер (принцип комплементарности субстрат-рецепторных комплексов), П. Эрлих (механизм «ключ — замок» в действии иммунной системы), К. Лэндстейнер (специфичность серологических реакций), Л. Полинг (установление явления кооперации слабых сил, включающих ван-дер-ваальсовы, электростатические взаимодействия, водородную связь между комплементарными структурами), Ф. Х. К. Крик и Дж. Д. Уотсон (молекулярная структура дезоксирибонуклеиновой кислоты), К. Педерсен, Ж. М. Лен, Д. Крэм (синтез, структура и свойства макромолекулярных полидентатных лигандов, способных выполнять роль «хозяев»).

В настоящем обзоре поставлена задача проанализировать современные тенденции развития теории и эксперимента по проблеме моделирова-

ния молекулярного распознавания. Рассмотрение материала проводится в порядке усложнения систем (от комплексов нескольких низкомолекулярных соединений к комплексам ионов и низкомолекулярных соединений с макромолекулярными синтетическими, а затем и природными молекулярными рецепторами). Такое изложение материала способствует оценке и анализу относительных вкладов в молекулярное распознавание различных нековалентных взаимодействий. Здесь следует подчеркнуть, что и точность молекулярного распознавания химических соединений увеличивается на порядки при переходе от избирательного донорно-акцепторного взаимодействия или Н-связывания молекул, содержащих по одному электронодонорному и акцепторному центру, к избирательному комплексообразованию ионов металлов с полидентатными лигандами, и далее к избирательным каталитическим реакциям и, наконец, к ферментативным реакциям.

Огромное количество статей, посвященных молекулярному распознаванию, вынуждает оставить за рамками данной публикации целые разделы этого направления. Однако вышедшие в последние годы детальные обзоры и книги по конформационному анализу макромолекул [5—7], квантовохимическим расчетам биологических систем [8—10], белковой инженерии [11] в существенной мере восполняют эти пробелы. Ограничены и классы рассматриваемых комплексов. Так как в обзоре основное внимание акцентируется на характере нековалентных взаимодействий в субстрат-рецепторных системах, то подробно анализируются Н-комpleксы, комплексы полидентатных макроциклических лигандов и смешанные тройные комплексы с участием ионов переходных металлов, аминокарбоновых и аминофосфоновых кислот.

## II. ТЕРМОДИНАМИКА МОЛЕКУЛЯРНОГО РАСПОЗНАВАНИЯ

При рассмотрении связывания физиологически активного вещества A с рецептором R результирующая концентрация комплекса AR может быть выражена через соотношение<sup>1</sup>

$$[AR] = \frac{K_A [A] R_t}{1 + K_A [A]},$$

где  $K_A$  — константа связывания, а  $R_t$  — общее число молекул рецептора. Наблюдаемый отклик E системы на введение в нее вещества A является некоторой функцией концентрации комплекса AR. При этом могут реализовываться два возможных соотношения, связывающих [AR] с наблюдаемым откликом. Так, если отклик описывается уравнением

$$E = \frac{K_E [AR]}{1 + K_E [AR]},$$

где  $K_E$  представляет собой некоторый множитель, тогда

$$E = \frac{K_A [A] \tau}{1 + (\tau + 1) K_A [A]},$$

где  $\tau = K_E R_t$ , или

$$E = \epsilon \frac{K'_A [A]}{1 + K'_A [A]},$$

где  $\epsilon = \tau / (\tau + 1)$  и  $K'_A = (\tau + 1) K_A$ . Таким образом, три параметра: константа связывания  $K_A$ , множитель  $K_E$  и общее число молекул рецептора  $R_t$  определяют узнающие и эффекторные функции физиологически активного вещества A при его воздействии на рецептор.

Термодинамические критерии молекулярного распознавания в условиях конкурентного комплексообразования в многокомпонентных растворах четко сформулированы в статьях [12, 13]. Распознаватель A<sub>0</sub> дол-

<sup>1</sup> Davies R. H. // Int. J. Quant. Chem.: Quant. Biol. Symp. 1987. N 14. P. 221.

жен связываться с молекулами определенного типа  $B_0$ , т. е. с правильным эффектором в растворе, содержащем  $N$  типов молекул ( $B_0, B_1, B_2 \dots B_{N-1}$ ) в произвольном наборе концентраций. Вероятность всех неправильных распознаваний можно обозначить как  $P_f$ . Таким образом, степень распознавания может быть охарактеризована числом  $N$  возможных эффекторов, среди которых  $A_0$  правильно распознает  $B_0$ , и вероятностью  $P_f$  неправильного распознавания.

В случае простейшего примера — комплексообразования  $A_0$  с  $B_i$  в соотношении 1:1 имеем

$$A_0 + B_i = A_0 B_i,$$

$$[A_0 B_i] / [A_0] [B_i] = K_{0i} = \exp(-\Delta G_{0i} / RT),$$

$$i = 0, 1, 2, \dots, N-1.$$

Вероятность неправильного распознавания в этом случае равна:

$$P_f = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} [A_0 B_i]}{[A_0 B_0] + \sum_{i=1}^{N-1} [A_0 B_i]} = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} [B_i] K_{0i}}{[B_0] K_{00} + \sum_{i=1}^{N-1} [B_i] K_{0i}}$$

Следовательно, распознавание будет тем точнее, чем больше отношение константы связывания при правильном распознавании к таковым при неправильных распознаваниях, т. е. чем больше разность изменения свободных энергий ( $\Delta\Delta G$ ), характеризующая разность между концентрациями  $A_0 B_0$  и  $A_0 B_i$ . Точность процесса распознавания уменьшается и, следовательно, величина  $P_f$  увеличивается, если общее количество молекул  $B_i$  и, особенно  $B_0$ , сравнимо или меньше, чем количество молекул распознавателя  $A_0$ . Если количество молекул  $A_0$  превосходит суммарное количество молекул  $B_i$ , и все константы  $K_{0i}$  одного порядка, то практически все молекулы  $B_i$  будут связаны в комплексы  $A_0 B_i$  и  $P_f$  достигнет значения, равного единице.

Таким образом, высоко специфическое распознавание требует большего значения  $\Delta\Delta G$ , характеризующего ярко выраженную способность распознавателя  $A_0$  взаимодействовать с правильным ( $B_0$ ) по сравнению с неправильными ( $B_i$ ) эффекторами.

Из описанного выше очевидно, что для создания количественных моделей молекулярного распознавания необходимы данные о способности к взаимодействию самых разнообразных электронодонорных и электроноакцепторных центров. При этом термодинамическое описание комплексообразования в целом требует определения не только разности свободных энергий, но и энталпии ( $\Delta H$ ), а также энтропии ( $\Delta S$ ), связанных соотношением

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S.$$

В статье [14] выделены четыре возможных сочетания величин  $\Delta H$  и  $\Delta S$ , ведущие к различному связыванию молекул в комплексы.

1. Изменение энталпии при комплексообразовании положительно, а изменение энтропии — отрицательно. В этом случае при любых температурах и абсолютных значениях  $\Delta H$  и  $\Delta S$  равновесие будет смещено в сторону исходных веществ и комплексообразования происходить не будет.

2. Изменения энталпии и энтропии положительны. В этой ситуации конечный результат реакции комплексообразования определяется отношением абсолютных значений  $\Delta H$  и  $T\Delta S$ . Заметное связывание будет при  $|T\Delta S| \gg |\Delta H|$ .

3. Изменения энталпии и энтропии отрицательны. В этом случае заметное связывание будет происходить при  $|\Delta H| \gg |T\Delta S|$ .

4. Изменение энталпии отрицательно, а изменение энтропии положительно. В этом случае при любых соотношениях абсолютных значений

Таблица 1

Термодинамические характеристики связывания лигандов с  $\beta$ -адренергическим рецептором эритроцитов индука при 310 К

Лиганды	$\Delta G$ , ккал/моль	$\Delta H$ , ккал/моль	$\Delta S$ , кал/(моль·К)
<b>Агонисты:</b>			
<i>L</i> -изопреналин	—9,39	—13,39	—12,9
<i>L</i> -норадреналин	—7,91	—18,86	—35,3
<i>L</i> -адреналин	—7,50	—12,75	—16,9
<b>Частичные агонисты:</b>			
соптеренол	—8,23	—7,84	+1,26
метапротеренол	—6,78	—10,83	—13,06
тербуталин	—6,19	—4,13	+6,65
<b>Анtagонисты:</b>			
<i>L</i> -пропранолол	—12,51	—3,85	+27,9
пиндолол	—11,85	—5,08	+21,8
зинтерол	—9,13	—3,06	+19,6
метопролол	—8,36	—0,66	+24,8
сotalол	—8,21	—2,15	+19,5
практолол	—7,46	—3,93	+36,7

$\Delta H$  и  $\Delta S$  образуется максимальное (по сравнению с тремя предыдущими) количество комплекса.

Указанные четыре возможных варианта сочетания значений  $\Delta H$  и  $\Delta S$  реализуются и в процессах молекулярного распознавания. Высокоспецифичное распознавание будет осуществляться при максимально больших по абсолютной величине отрицательных значениях разности изменения энタルпии взаимодействия распознавателя с правильным эффектором по сравнению с взаимодействием с неправильными ( $\Delta\Delta H$ ) и при максимальных положительных значениях разности изменения энтропии этих взаимодействий ( $\Delta\Delta S$ ).

Следует отметить, что в подавляющем числе публикаций, связанных с термодинамикой молекулярного распознавания, изменением энтропии либо пренебрегают [15], либо считают его пропорциональным изменению энタルпии, оцененной экспериментально или по изменению рассчитанной энергии [16]. Однако в ряде случаев установлен существенный вклад в связывание энтропийного фактора. В частности, это относится к гидрофобному взаимодействию, играющему существенную роль в биологических системах. Яркий пример превалирующего вклада энтропии в свободную энергию приведен в [17]. О существенном влиянии соотношения  $\Delta H$  и  $\Delta S$  на связывание лигандов с рецепторами убедительно свидетельствует и работа Вейланда и др. [18]. Из этих данных (табл. 1) очевидно, что связывание агонистов с адренергическим рецептором эритроцитов индука происходит с большой отрицательной энтропией, в то время как антагонисты показывают относительно слабую энталпию, но благоприятствующую комплексообразованию энтропию. Так, при комплексообразовании *L*-адреналина и практолола с указанным рецептором при одинаковых значениях  $\Delta G$  в первом случае связывание происходит преимущественно за счет отрицательной энталпии, а во втором — за счет положительной энтропии.

Из приведенных примеров видно, что дальнейшее углубление понимания характера молекулярного распознавания возможно только при учете изменения энтропии. Теоретические подходы к расчету изменения энтропии описаны в обзоре [9]. В этой публикации отмечается, что для реальных биологических систем наилучший путь установления изменения энтропии — это проведение расчетов методами молекулярной динамики или Монте-Карло. Однако, учитывая достаточную сложность и высокую стоимость таких расчетов, нельзя сбрасывать со счетов и простые эмпирические подходы к оценке изменений термодинамических характеристик комплексообразования. Так, в [19] представлена корреляционная зависимость разности свободной энергии от числа ковалентных и ионных взаимодействий, в [20] разность свободной энергии рассчитана по прос-

той аддитивной схеме. При таких подходах нековалентные взаимодействия расчленяются на ряд составляющих: гидрофобные, ван-дер-ваальсовые, водородную связь, диполь-дипольные, ион-дипольные, ионные, усиленные ионные взаимодействия, перенос заряда и т. д. [21]. Для суждения о значимости вкладов таких составляющих в суммарные термодинамические характеристики конкретных взаимодействий особенно важно изучение модельных систем, в которых один из видов взаимодействия является преобладающим. Именно по этой причине в настоящем обзоре достаточно много места уделяется простым комплексам с Н-связью, комплексам макроциклических лигандов, смешанным комплексам. Представляется, что детальное исследование таких систем будет способствовать более совершенному моделированию субстрат-рецепторных комплексов.

### III. КОМПЛЕКСЫ С ВОДОРОДНОЙ СВЯЗЬЮ

#### 1. Комpleксы с одной Н-связью

Исключительная роль водородной связи при образовании специфических субстрат-рецепторных комплексов достаточно хорошо освещена в литературе [22—32]. Существует большое количество работ, содержащих сведения об экспериментальной оценке термодинамических характеристик Н-комплексов. Однако для моделирования молекулярного распознавания наибольшую ценность представляют расчетные методы, позволяющие производить оценку взаимодействий в гипотетических комплексах. По отношению к расчету энергии Н-связи здесь можно выделить два подхода: квантохимический и эмпирический. В настоящее время квантохимические расчеты применимы лишь к небольшим Н-комплексам [33—35] и это служит серьезным препятствием на пути к широкому их использованию. По этой причине в современных схемах расчета Н-комплексов преобладают эмпирические подходы: аддитивный [36—38], мультиплекативный [39—42], аддитивно-мультиплекативный [43, 44]. Использование мультиплекативного подхода в форме «правила факторов» [39] позволило в работах [45, 46] построить единую шкалу Н-связывания, что привело к возмржности количественного сопоставления электронодонорной и электроноакцепторной способностей различных активных центров [47—49]. Практическое использование единой шкалы электроно-донорных и электроноакцепторных факторов для предсказания величин энталпии реакции Н-связывания различных молекул возможно только при создании относительно простой системы расчета их значений. В публикациях [50—52] в основу такой системы положены уравнения, которые связывают значения этих факторов с константами, характеризующими электронное влияние заместителей. В [53] описан алгоритм автоматизированного расчета значений электронодонорных и электроноакцепторных факторов.

Следует подчеркнуть, что в рассмотренных публикациях [33—53] обсуждаются только энталпии Н-связывания. В то же время, как уже подчеркивалось в предыдущем разделе, для термодинамического описания комплексообразования необходимо знание изменения не только энталпии, но и энтропии. В настоящее время расчеты изменения энтропии при образовании Н-связи хотя и проводятся (см., например, [54]), но являются сложными и, вероятно, поэтому довольно редко встречаются в литературе. С этой позиции представляет интерес распространение на задачи расчета изменения энтропии простого мультиплекативного подхода, предложенного в [55] при обсуждении экспериментальных данных по комплексообразованию электроноакцепторных фенолов с различными электронодонорными соединениями.

Применимость мультиплекативного подхода для расчета термодинамических характеристик Н-связывания самых разнообразных электроно-донорных и электроноакцепторных соединений была специально проверена в [56]. В этой работе был проанализирован материал по термодинамическим характеристикам 174 систем, где в качестве электронодо-

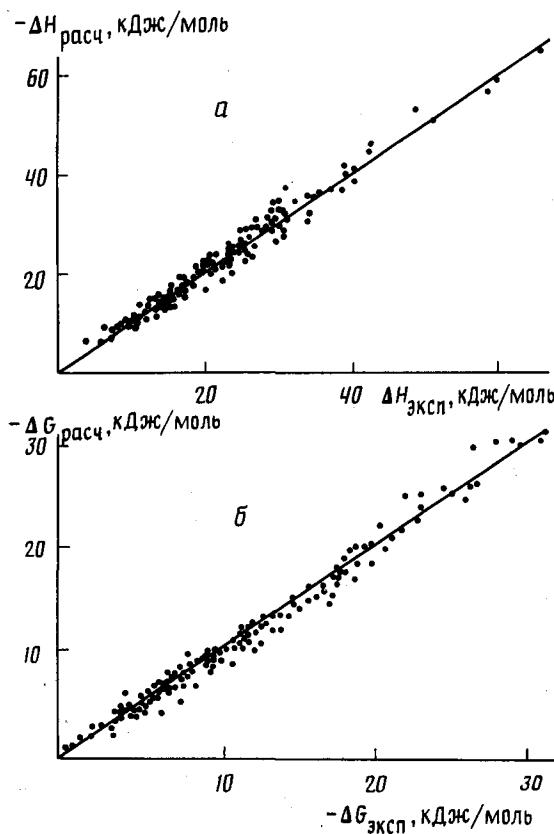


Рис. 1. Графическое сопоставление экспериментальных и рассчитанных по эмпирической мультиплекативной схеме значений энталпии (а) и свободных энергий (б) H-комплексов [56].

норов фигурировали 27 соединений (диоксан, тетрагидрофуран, ацетон, диметилформамид, бензальдегид, циклогексанон, различные сульфоксины, сульфодиоксиды, фосфорильные соединения, пиридин, ацетонитрил, тиофосфорильные и сelenофосфорильные производные), а в качестве электроноакцепторов — 23 соединения (замещенные фенолы, спирты, карбоновые кислоты и их галогензамещенные, амины, нитроамины, хлороформ). Используя этот массив данных для оценки значений электроно-донорных ( $E_i$ ) и электроноакцепторных ( $E_j$ ) факторов, были составлены 174 нелинейных уравнения вида:

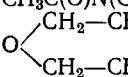
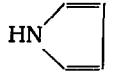
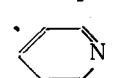
$$\Delta H_{ij} = \Delta H_{11} E_i E_j,$$

где в качестве неизвестных фигурировали значения  $E_i$  двадцати двух акцепторов (для фенола принято  $E_i = -1,00$ ) и значения  $E_j$  двадцати шести доноров (для диэтилового эфира  $E_j = 1,00$ ). Решение этих уравнений привело к оценке величин  $E_i(E_j)$  всех используемых в этой работе соединений. Оказалось, что электроноакцепторная и электроноакцепторная способность соединений меняется в широких пределах ( $E_i$  от  $-0,25$  до  $-1,70$  и  $E_j$  от  $0,70$  до  $1,70$ ) и существенно зависит от природы заместителей при активном центре. При этом интервалы значений  $E_i(E_j)$  для разных типов активных центров существенно перекрываются, что обеспечивает возможность конструирования соединений, способных к образованию требуемых комплексов из представителей разных классов. Наглядное представление о сходимости экспериментальных и рассчитанных из  $E_i(E_j)$  значений энталпии дает рис. 1, а. В математической записи взаимосвязь  $\Delta H_{расч}$  и  $\Delta H_{эксп}$  выглядит следующим образом:

$$\Delta H_{расч} = (-0,23 \pm 0,65) + (0,99 \pm 0,03) \Delta H_{эксп}, \text{ (кДж/моль)} \\ (n = 174; R = 0,98; SD = 1,82; F = 5307)$$

Таблица 2

Экспериментальные и рассчитанные значения термодинамических параметров некоторых Н-комплексов (растворитель —  $\text{CCl}_4$ , 298 К, состав комплексов 1:1) [56]

Электроно-акцептор	Электронодонор	$\Delta H$ , кДж/моль		$\Delta G$ , кДж/моль		$\lg K$ , л/моль	
		эксперимент	расчет	эксперимент	расчет	эксперимент	расчет
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{CN}$	14,2	12,5	4,50	4,16	0,79	0,73
$n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{CN}$	15,1	13,5	4,73	5,12	0,83	0,90
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{HC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	25,5	23,2	9,18	10,04	1,61	1,76
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	26,8	24,9	10,49	11,18	1,84	1,96
$\text{CCl}_3\text{COOH}$		33,0	34,1	14,08	10,8	2,47	1,89
		14,2	15,6	3,19	4,99	0,56	0,88

Сопоставление данных по конкретным системам показало, что только в одном из 174 случаев расхождение экспериментальных и рассчитанных значений  $\Delta H$  превышает 5,0 кДж/моль. В 18 системах это расхождение составляет 3,0—4,5 кДж/моль. В остальных 155 системах рассчитанные значения в пределах ошибки измерений не отличаются от экспериментальных. Тем самым мультиплекативный принцип расчета энталпии Н-связи нашел свое подтверждение при работе с самыми разнообразными электронодонорными и акцепторными соединениями. Следует также подчеркнуть, что, поскольку интервал изменения энталпии в изученных системах составлял 5,0—65,0 кДж/моль, правило факторов в одинаковой степени описывает слабые, средние и сильные Н-комpleксы.

В этой же работе [56] правило факторов впервые распространено на свободную энергию. При этом использовалось уравнение

$$\Delta G_{ij} = \Delta G_{11} C_i C_j,$$

где  $C_i$  и  $C_j$  — электроноакцепторные и электронодонорные свободноэнергетические факторы и  $\Delta G_{11}$  — свободная энергия комплексообразования фенола и диэтилового эфира в  $\text{CCl}_4$  при 298 К. Составление 174 нелинейных уравнений указанного типа привело к получению значений  $C_i (C_j)$ , которые обеспечили расчет величин  $\Delta G$  с ошибкой, не превышающей экспериментальную (рис. 1, б).

$$\Delta G_{\text{расч}} = (0,006 \pm 0,27) + (1,01 \pm 0,02) \Delta G_{\text{эксп}} \text{ (кДж/моль)} \\ (n = 174, R = 0,99, SD = 0,96, F = 8733).$$

Таким образом, использование правила факторов на основе принципа мультиплекативности привело к возможности проведения корректных расчетов термодинамических параметров Н-связывания. Для демонстрации этого в табл. 2 приведены экспериментальные и рассчитанные на основе правила факторов значения разности энталпии, свободной энергии и также константы связывания для некоторых систем, не включенных в массив данных, из которых рассчитаны значения факторов.

Помимо использованного в [56] массива данных в литературе имеется довольно много сведений по термодинамическим характеристикам Н-связывания самых разнообразных соединений. Однако эти данные носят разрозненный характер и поэтому пока не могут быть использованы для системного анализа электронодонорных и электроноакцепторных функций активных центров. Тем не менее можно полагать, что возросший научный интерес к количественной характеристике межмолекулярного взаимодействия, совершенствование техники измерений и математического моделирования приведет в ближайшее время к существенному расширению базы экспериментальных данных, на основе которых будет воз-

можно создание корректных расчетных схем термодинамических характеристик Н-связывания.

Следует подчеркнуть, что случайное столкновение молекул является слишком «ненадежным» процессом для проявления специфичности [57]. Необходимо задать направление взаимодействия. С этой точки зрения большое значение имеет оценка пространственного расположения взаимодействующих атомов в молекулярных комплексах. По отношению к Н-комплексам здесь целесообразно особо упомянуть публикацию [58]. В этой работе с целью оценки направленности Н-связей с участием  $sp^2$ -и  $sp^3$ -гибридизованных орбиталей атомов кислорода проведен системный анализ материала по структуре нескольких тысяч таких соединений, имеющихся в Кембриджском кристаллографическом банке. К отбираемому материалу предъявлялись довольно жесткие требования (хорошая локализация атомов, небольшой (меньше 0,10)  $R$ -фактор и т. д.). При этом предполагалось, что межмолекулярная Н-связь реализуется при расстояниях между двумя электронодонорными центрами (один из которых имеет атом водорода, способный к образованию водородной связи) меньше 3,0 Å. Систематизация полученного материала по структуре Н-комплексов различных циклических эфиров и кетонов, эпоксидных соединений, ациклических эфиров, кетонов, сложных эфиров и других кислородсодержащих соединений привела к четкому выводу о том, что Н-связывание во всех случаях происходит предпочтительно в определенных направлениях, и, что, вероятно, самое важное — на этих направлениях располагаются зоны повышенной электронной плотности неподеленных электронных пар (НЭП). Так, для эфиров и эпоксидов Н-связывание происходит в плоскости, ортогональной плоскости C—O—C, тогда как для кетонов и сложных эфиров — в плоскости CC(=O)Y, где Y=C, O. На основании этого авторы работы [58] заключили, что направленность протонодонорных групп в сторону НЭП является характерным свойством Н-комплексов.

## 2. Комплексы с несколькими Н-связями

С позиции молекулярного распознавания особую ценность представляет изучение взаимодействия молекул, каждая из которых содержит несколько центров, способных к образованию Н-связей. Именно в этих случаях появляется принципиальная возможность реализации комплексов с очень большими значениями констант связывания как за счет суммирования энталпий каждой Н-связи, так и за счет изменения энтропии при конформационной перестройке взаимодействующих молекул с обеспечением максимально удобной взаимной ориентации атомов, участвующих в образовании Н-связей. К сожалению, при наличии довольно обширного материала по термодинамике, структуре и физико-химическим свойствам комплексов с одной Н-связью, литературные сведения о комплексах с несколькими Н-связями чрезвычайно скучны. Поэтому представляется целесообразным проанализировать данные нескольких работ, посвященных экспериментальному физико-химическому изучению таких комплексов.

Детальное изучение термодинамики комплексообразования соединений, содержащих по два активных центра, проведено в [59]. В этой работе методом УФ-спектрофотометрического титрования оценены термодинамические параметры самоассоциации 1-изобутил-6-метилурацила (ИБМУ),  $\gamma$ -бутиrolактама (БЛ),  $\delta$ -валеролактама (ВЛ),  $\epsilon$ -капролактама (КЛ), также изучено их взаимодействие с 2-аминопиридином (АП) и 2-аминопиримидином (АПМ). В табл. 3 суммированы полученные данные позволяющие заключить, что: 1) при минимальной прочности самоассоциатов ИБМУ комплексы ИБМУ с АП и АПМ имеют существенную величину разности свободной энергии за счет меньшего по абсолютной величине в ряду изученных соединений отрицательного изменения энтропии; 2) при практически одинаковой прочности комплексов БЛ с АП и АПМ разность свободных энергий второго вдвое больше, чем у первого; 3) замена растворителя (циклогексана на бензол) мало сказывается на

Таблица 3

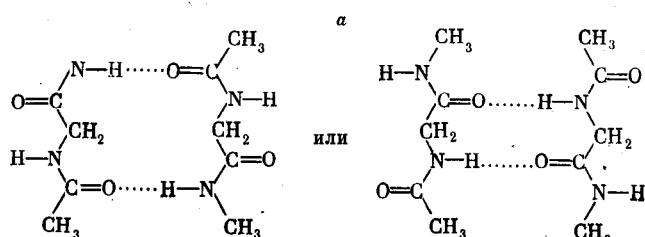
Термодинамические параметры комплексообразования некоторых соединений с двумя центрами, способными к Н-связыванию (растворитель — циклогексан) [59]

Система *	$-\Delta H$ , кДж/моль	$-\Delta S$ , Дж/(моль·Г)	$-\Delta G$ , кДж/моль
БЛ+БЛ	37,4	65,7	18,0
ВЛ+ВЛ	40,0	72,0	18,8
КЛ+КЛ	37,6	74,0	15,8
КЛ+КЛ	35,7**	101,0**	5,9**
ИБМУ+ИБМУ	18,3	24,7	11,0
БЛ+АП	25,2	68,8	4,9
БЛ+АПМ	25,8	55,0	9,8
ВЛ+АП	23,0	58,6	5,7
ВЛ+АПМ	23,3	54,6	7,2
КЛ+АП	25,3	62,9	6,7
КЛ+АПМ	25,5	48,9	11,0
КЛ+АПМ	24,3**	71,3**	3,3**
ИБМУ+АП	29,0	58,4	11,8
ИБМУ+АПМ	26,8	49,4	12,2

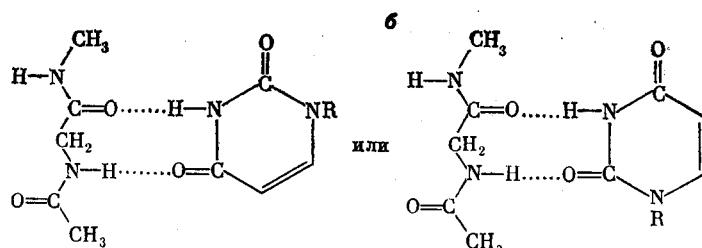
\* Обозначения см. в тексте; \*\* растворитель — бензол.

значениях энталпии как реакций гомо-, так и гетероассоциации (однако при этом резко уменьшается значение свободной энергии). Приведенные выше результаты свидетельствуют с несомненностью о том, что в случае Н-связывания нескольких центров большая роль принадлежит пространственной структуре взаимодействующих молекул. К сожалению, выбранный в работе [59] метод мало что может в этом отношении прояснить (в смысле деталей влияния структуры на комплексообразование).

В статье [60] для изучения подобных систем использован более информативный в плане установления структуры метод ИК-спектроскопии. Здесь изучено комплексообразование ацетилглицина N-метиламида (АГМА) и 1-циклогексилурила (ЦГУ). Оцененное для реакции гомоассоциации АГМА значение энталпии, а также наблюдаемый ход изменения интенсивностей полос с температурой и концентрацией позволил авторам предположить, что гомоассоциаты представляют из себя димеры:



Для гетероассоциатов была предложена структура:



При этом отмечается, что поскольку значения  $\Delta H$  гетероассоциации не составляют удвоенного значения  $\Delta H$  одиночной связи такого типа, то это

свидетельствует о существенном влиянии на комплексообразование стерических препятствий.

В статье [61] рассматривается возможность образования одновременно двух Н-связей типа  $\text{NH} \dots \text{N}$  и (или)  $\text{N}—\text{H} \dots \text{O}$ . В качестве объектов исследований взяты 2-аминопиридин и 2-пиридин. В этой работе наряду с получением экспериментальных данных по термодинамическим параметрам комплексообразования проведены расчеты энергии образования Н-комплексов на основе метода CNDO/2. Было установлено, что энタルпия димеризации 2-аминопиридинина примерно вдвое превышает обычные значения энタルпии комплексообразования соединений, содержащих по одному азотному центру и по одной Н-связи. Так что образование в данном случае восьмичленного кольца с четырьмя атомами азота является с позиции энタルпии весьма благоприятным. Значение же энタルпии образования 2-аминопиридин-2-пиридинового комплекса составило примерно половину суммы энергии образования 2-аминопиридинового и 2-пиридинового димеров. Очевидно, это является отражением принципа мультиплекативности электронодонорных и электроноакцепторных функций, описанного в предыдущем разделе.

В литературе имеются и другие публикации, связанные с изучением комплексов с двумя Н-связями [62—68]. К сожалению, в этих публикациях отсутствуют детальные сведения о молекулярной структуре комплексов. Это существенно затрудняет интерпретацию результатов и не дает представления о характере и направленности Н-связей.

Существенное влияние на работы по моделированию молекулярного распознавания оказывает прогресс в области органического синтеза. Здесь в качестве примера можно сослаться на публикации [69, 70]. В этих работах была поставлена задача синтезировать соединение, которое комплементарным образом взаимодействовало бы с диаминами и, таким образом, служило бы моделью соответствующего рецептора. В качестве такого соединения был синтезирован модельный реагент, содержащий две карбонильные группы и акридиновый атом азота. Особенностью его структуры следует считать очень полярное окружение гидрофобного остова молекул, способствующее транспорту этого соединения через биологические мембранны. Комплекс такого модельного рецептора с пурином имеет три Н-связи и весьма напоминает комплементарные биологические системы. Так, известно, что в роли мономерных единиц при хранении генетической информации выступают производные пурина и пиридинина, входящие в состав полимерной молекулы — ДНК.

Известно, что в реализующейся в ДНК системе Н-связей основания одной цепи совмещены с основаниями другой очень специфическим образом с образованием двух Н-связей в паре тимидин — аденин и трех Н-связей в паре цитозин — гуанин. В связи с проблемой молекулярного распознавания заслуживают особого внимания работы, связанные с оценкой стабильности комплексов различных пар оснований. В табл. 4 приведены имеющиеся литературные данные по энталпии взаимодействия таких пар [22, 71, 72]. Этот материал свидетельствует, что комплекс гуанин — цитозин, имеющий место в ДНК, является существенно более

Таблица 4

Значения  $\Delta H$  реакций гомо- и гетероассоциации некоторых оснований [22, 71, 72]

Пары оснований	$-\Delta H$ , кДж/моль	
	газовая фаза	неполярная среда
Аденин — урацил	58,0	24,8
Урацил — урацил	38,0	17,2
Аденин — тимин	52,0	—
Тимин — тимин	36,0	—
Гуанин — цитозин	84,0	40,0—46,0
Цитозин — цитозин	64,0	25,2

устойчивым по сравнению со всеми другими. Как отражение этого, авторы работы [15] исходя из очень простых расчетов с учетом прочности Н-связей определили, что вероятность попадания в цепь неправильного нуклеотида составляет примерно один случай на десять миллионов.

Следует отметить, что в настоящее время имеется много публикаций, связанных с выявлением роли водородной связи в субстрат-рецепторных комплексах. Однако использование этого материала для обсуждения роли только Н-связи затруднительно, вследствие реализации и иных по природе взаимодействий. Тем не менее, такие исследования способствовали лучшему пониманию сложных процессов (механизм действия  $\alpha$ -хемотрипсина [73], перенос протонов вдоль Н-связанных фрагментов, образованных гидроксильными группами боковых цепей аминокислот [74—76], и т. д.).

Нужно также отметить, что при моделировании субстрат-рецепторных комплексов нельзя не считаться и с гидратацией молекул, способной существенно повлиять как на способность активных центров к взаимодействию, так и на конформационное состояние партнеров. В последнее десятилетие этой проблеме уделяется очень большое внимание [77—84]. Однако в настоящее время остается еще много неясного в характере взаимодействия молекул воды даже с очень простыми органическими соединениями.

#### IV. СИНТЕТИЧЕСКИЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ БИОМИМЕТИКИ

Установление циклической структуры валиномицина, а также выявление в середине 1960-х годов механизма действия этого и других антибиотиков привело к мысли о возможности синтеза макромолекул, способных к селективному связыванию металлов, играющих важную роль в биологических процессах, и транспорту их через биологические мембранны. В 1967 г. Педерсен [85] описывает синтез и комплексообразующие свойства таких соединений. Первые публикации Педерсена инициировали буквально лавинообразное развитие работ в области синтеза и использования этих соединений как в фундаментальных, химических и биоорганических исследованиях, так и в самых различных прикладных областях [86]. К настоящему времени синтезированы уже многие тысячи самых разнообразных лигандов, которые можно отнести к краун-соединениям. Это прежде всего коронанды (содержащие классические краун-эфиры с атомами кислорода, азота, серы, фосфора), криптанды (бициклические полидентатные лиганды), поданды (открытоцепные краун-соединения), подандо-коронанды, оксокрауны, сферанды и т. д. [87]. В настоящем разделе в очень сжатой форме обсуждается комплексообразующая способность таких полидентатных систем по отношению к самым разнообразным ионам и молекулам.

##### 1. Н-Комплексы макроциклических соединений

Чаще всего в качестве электронодонорного соединения для таких комплексов используется 18-краун-6. В частности, описаны и изучены его комплексы с 4-нитроанилином [88], 3-нитроанилином [89], мочевиной [90], тиомочевиной [91], 4-нитро-1,2-бенздиамином [92], 2,4-дinitрофенилгидразином [93].

Особенно интересными представляются комплексы макроциклов с участием атомов водорода метильных групп. Так, в публикации [94] приведены результаты рентгеноструктурного анализа комплекса 18-краун-6 с нитрометаном. Этот комплекс состоит из одной молекулы краун-эфира и двух молекул нитрометана. При этом одна молекула нитрометана располагается над, а другая — под полостью макроцикла и каждый атом водорода обеих метильных групп двух молекул нитрометана связан слабыми водородными связями с одним из шести атомов кислорода. Существование Н-связей установлено для этого комплекса и спектрально: в дальней ИК-области выделено собственное колебание Н-связей

[95]. Комплексообразование такого же типа установлено и для 18-краун-6 с атомами водорода метильных групп диметилацетилкарбоксилата [96], бис-диметилсульфона [97] и диметилсульфата [98]. Комплексы других макроциклических соединений с метильными и метиленовыми группами описаны в [99, 100]. Представляется, что комплексы такого типа изучены еще недостаточно полно. В то же время значимость нековалентных взаимодействий типа С—Н...Х в биологических системах может быть очень существенной, поскольку в субстрат-рецепторных комплексах имеется множество групп СН, соседствующих с электроотрицательными заместителями и обладающих за счет этого заметными электроноакцепторными свойствами.

## 2. Комплексообразование с алкиламмониевыми катионами

Взаимодействие макроциклов с аммонием и алкиламмониевыми соединениями, как и комплексообразование макроциклов с метильными группами можно отнести к «тетраэдрическому» распознаванию [101]. Однако в этом случае помимо Н-связей реализуются и электростатические взаимодействия  $\text{N}^+ \dots \text{O}^-$ . Отношение этих двух видов взаимодействия составляет 0,75 : 0,25 [102]. При этом прочность и устойчивость Н-связей существенным образом зависит от пространственной структуры комплексов. Повлиять на характер комплексообразования может и группа, находящаяся при полярной части молекулы. Взаимодействия таких групп с макроциклическими лигандами может или destabilизировать комплекс, или повысить его устойчивость за счет гидрофобных, диполь-дипольных взаимодействий, образования Н-связи и т. д.

В качестве простейших случаев такого тетраэдрического распознавания можно рассматривать комплексы иона аммония. Этот ион образует комплексы средней устойчивости с большим числом макроциклических полизифиров и криптандов. В случае же использования в качестве лиганда криптанда с четырьмя атомами азота и шестью атомами кислорода образуется исключительно стабильный комплекс за счет большой структурной и энергетической комплементарности [103, 104]. В результате такого сильного связывания  $\text{NH}_4^+$  в комплексе значение  $pK_a$  возрастает на шесть единиц. По мнению Лена [101], подобные эффекты изменения значений  $pK_a$  существуют и в активных сторонах молекул ферментов.

О влиянии заместителей при аминной группе на устойчивость комплексов можно судить по данным работы [105]. Показано, что существенное изменение природы заместителей в  $\text{NH}_3\text{Alk}$  незначительно меняет величины констант устойчивости комплексов с 18-краун-6. Влияние структуры макроциклического лиганда на устойчивость комплексов с трет-бутиламмониевым катионом детально изучено в [106]. Было выявлено заметное влияние природы аниона, размера кольца, вида функциональных группировок, входящих в кольцо, на устойчивость комплексов. Насколько сильно указанные детали строения могут повлиять на устойчивость таких комплексов, свидетельствует материал по дискриминации энантиомеров рацемических солей хиральными макроциклическими лигандами.

Концепция «хирального распознавания» в химии макроциклических соединений развита Крамом с сотр. [107] на основе аналогии со стереоспецифичностью, проявляемой высокомолекулярными фрагментами при их взаимодействии с низкомолекулярными субстратами. Для того, чтобы стало возможным распознавание хирального «гостя», «хозяин»-лиганд должен удовлетворять по крайней мере двум условиям: 1) иметь подходящую для комплексообразования полость и 2) иметь условия для реализации энергетически более устойчивых взаимодействий только с одной из двух энантиомерных «гостевых» молекул. На рис. 2 приведено схематическое представление случая «хирального» распознавания. Достигнутое энантиомерное разделение рацемата аммониевой соли [108].

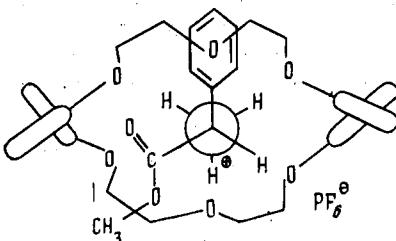
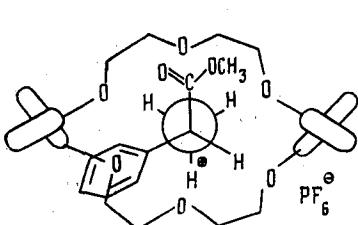
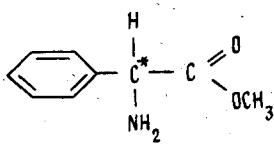
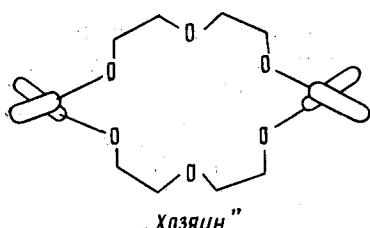
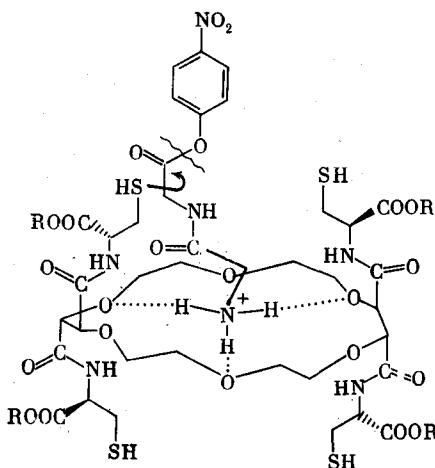


Рис. 2. Схематическое представление случая «хирального» распознавания [108]

получено за счет того, что в комплексе „хозяин” — „гость” (*R*) реализуется в полости макроцикла четыре сильных нековалентных взаимодействия, в то время как в комплексе „хозяин” — „гость” (*S*) такого пространственного соответствия нет.

При моделировании ферментных систем часто рассматривают распространенный при метаболизме процесс разрыва эфирной связи. В случае макроциклических соединений этот процесс удалось провести с помощью тетра-*L*-цистинильного производного, который связывал *n*-нитрофениловые эфиры аминокислот и пептидов, в результате чего был получен *n*-нитрофенол [109]:



При этом реализовалось четкое «хиральное» распознавание между энантиомерными дипептидными эфирами. В настоящее время описано множество подобных примеров моделирования биологических систем [101, 110, 111]. Значимость их для понимания механизмов сложных биохимических процессов очень велика.

### 3. Комплексообразование с ионами металлов

Наиболее детально изученным свойством краун-эфиров является «сферическое» распознавание по отношению к ионам щелочных и щелочноземельных металлов. На эту тему в настоящее время существует

огромное число публикаций, детальное рассмотрение которых невозможно в рамках небольшого по объему обзора. Поэтому здесь приводятся лишь наиболее яркие примеры физико-химического исследования таких систем. Прежде всего следует выделить рентгеноструктурные исследования комплексов макроциклов с ионами металлов (см. обзоры [112–115]).

Рассмотрим в качестве примера комплексы кальция с макроциклами состава 1:1. В работе [116] кратко описана структура комплекса тиоцианата кальция с 18-краун-6. Согласно этим данным, для металла реализовано в этом комплексе типичное для кальция координационное число 8, ион металла находится в полости макроцикла и располагается примерно на одинаковом расстоянии от всех шести атомов кислорода макроцикла. Молекула комплекса имеет симметрию  $D_{3d}$ .

Существенно иная ситуация выявлена в комплексе нитрата кальция с тем же лигандом [117]. В этом случае молекула комплекса имеет симметрию  $C_2$ . Атом кальция также располагается в полости макроцикла. Нитратные группы выступают в роли бидентатных лигандов. Диэдрические углы в двух парах фрагментов COCCOC имеют конформацию *транс-гош-транс*, а в третьей паре реализуется конформация примерно *транс-гош-гош*, причем в цепочке CCOC диэдрический угол отклоняется от обычного для *гош*-конформации на 37°.

В целом, имеющиеся данные дают основание для заключения о том, что конформационное состояние макроциклических лигандов в комплексах определяется природой не только катиона, но и аниона [118]. Более детально этот вопрос изучен на примере рентгеноструктурного и спектроскопического исследования бензо-15-краун-5 и его комплексов с различными солями кальция [119]. Показано, что характер связывания электронодонорных центров макроцикла с ионом кальция определяется совокупностью взаимодействий между катионом, анионом, макроциклическим лигандом и электронейтральными молекулами воды или растворителя. Этот вывод по отношению к комплексообразованию с кальцием других макроциклов полностью подтвержден в [120, 121]. Так, в установленной молекулярной структуре комплекса кальция с бензо-12-краун-4, который выделен из ацетонитрильного раствора, содержащего указанный лиганд и изоцианат кальция вместе с кристаллизационной водой [120], координационная сфера кальция сформирована за счет четырех атомов кислорода макроцикла, двух атомов азота изотиоцианатных групп, атома кислорода одной молекулы воды и атома азота одной молекулы ацетонитрила. В случае же комплекса тиоцианата кальция с дибензо-24-краун-8 [121], ближайшее окружение кальция формируется четырьмя атомами кислорода макроцикла (двумя эфирными и двумя анизородными), двумя атомами азота анионных изотиоцианатных групп и атомом кислорода координационной молекулы воды. Четыре же других атома кислорода макроцикла в координации не участвуют. Представляется, что такие кальциевые комплексы макроциклов можно рассматривать в качестве моделей биоорганических комплексов [122]. Вывод в пользу конкурентного заполнения координационной сферы при комплексообразовании других металлов с макроциклическими лигандами можно сделать на основе многих публикаций [123–130]. Однако здесь следует отметить, что для таких комплексов в кристаллической фазе характерен состав металл – лиганд не только 1:1, но и 1:2 [131], 2:1 [132, 133], 2:2 [134].

С позиции молекулярного распознавания большую значимость имеют данные по термодинамическим характеристикам комплексообразования макроциклических лигандов с солями металлов в растворах. Этому вопросу в 70–80-х годах уделялось много внимания. Следует, прежде всего, отметить детальные обзоры [135–139], а также работу Бушманна<sup>2</sup>. Среди оригинальных работ можно упомянуть публикацию

<sup>2</sup> Buschmann H. J. // Stereochemistry of organometallic and inorganic compounds/ Ed. I. Bernal. Amsterdam, N. Y.: Elsevier, 1987. P. 109.

[140], в которой получены и проанализированы термодинамические характеристики комплексов двух краун-эфиров (бензо-12-краун-4 и бензо-15-краун-5) с тиоцианатными солями лития, натрия, калия, кальция и аммония. При этом установлено, что при комплексообразовании бензо-12-краун-4 с литием и натрием реализуются комплексы катион — лиганд состава как 1:1, так и 1:2. В случае бензо-15-краун-5 для этих солей комплексы состава 1:2 не образуются. При комплексообразовании с участием бензо-15-краун-5 энталпия взаимодействия с натрием, калием, кальцием повышается на 25% по сравнению с бензо-12-краун-4, что можно рассматривать как свидетельство участия в комплексообразовании бензо-15-краун-5 дополнительного электронодонорного центра. Весьма интересны и данные по оценке энтропии. Так, в комплексах лития с бензо-12-краун-4 и бензо-15-краун-5 состава 1:1 энталпия взаимодействия практически одинакова. В то же время значение константы устойчивости комплекса с бензо-15-краун-5 в три раза больше. Причиной такого явления следует считать малое отрицательное значение энтропии. Примечательно, что в случае комплекса кальция с бензо-15-краун-5 состава 1:2 изменение энтропии даже положительно, что приводит к существенному значению константы устойчивости даже при небольшой энталпии.

О том, как влияет структура макроциклических соединений на их способность связывать ионы металлов можно судить по данным табл. 5 [141]. Из таблицы видно, что максимальное связывание получается при соответствии размера полости макроцикла диаметру катиона (комплексообразование калия с 18-краун-6, цезия — с 21-краун-7). В табл. 5 приведены также данные по ациклическому аналогу — пентаглиму и природному ионофору — валиномицину [142]. Сопоставление этих данных показывает, что связывание с макроциклическими лигандами обладает существенным преимуществом по сравнению со связыванием с разомкнутыми лигандами. Обращает на себя внимание очень высокая селективность природного ионофора по отношению к иону калия по сравнению с ионом натрия.

Обнаружение комплексообразующей способности макроциклических лигандов по отношению к щелочным и щелочноземельным металлам послужило основой для целенаправленного поиска искусственных ионофоров. К настоящему времени в этой области проведены обширные исследования, например [143—150], которые привели как к лучшему

Таблица 5

Константы устойчивости комплексов макроциклических соединений с щелочными металлами состава 1:1 в метаноле при 298 К [141]

	lg K (л/моль)		
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cs <sup>+</sup>
Тетраметил-12-краун-4	1,41	—	—
Дициклогексано-14-краун-4	2,18	1,30	—
Циклогексано-15-краун-5	3,71	3,58	2,79
18-Краун-6	4,32	6,10	4,62
Циклогексано-18-краун-6	4,09	5,89	4,30
Дициклогексано-18-краун-6	4,08	6,01	4,61
Дибензо-18-краун-6	4,36	5,00	3,55
21-Краун-7	—	4,41	5,02
Дибензо-21-краун-7	2,40	4,30	4,20
24-Краун-8	—	3,48	4,15
Дибензо-24-краун-8	—	3,49	3,78
Дибензо-30-краун-10	2,00	4,60	—
Дибензо-60-краун-20	—	3,90	—
Пентаглим	1,52	3,20	—
Валиномицин *	0,67	4,90	—

\* По данным [142].

пониманию процессов транспорта ионов через биологические мембраны, так и к получению ценных для практического использования соединений.

#### 4. Комплексообразование с анионами

В отличие от координационной химии катионов и, особенно, ионов металлов, комплексообразование с участием анионов изучено недостаточно полно. Такая ситуация находится в явном противоречии с той важной ролью, которую играют анионы в химии и биологии. Очевидно, именно поэтому в последние годы резко возрос интерес к исследованием в этой области [151, 152].

В качестве атомных группировок, способных к связыванию анионов, могут выступать заряженные аммониевые и электронейтральные фрагменты, содержащие сильные электроноакцепторные атомы. Однако особенно стабильные и селективные анионные комплексы получаются при использовании в качестве рецепторов макроциклических молекул. В этих случаях анионный субстрат может войти внутрь полости рецептора, и с помощью различного типа взаимодействий стабилизироваться в этом положении. В [153] подробно анализируется структура таких комплексов. В качестве рецептора использовался криптанд (BT) с шестью вторичными, двумя третичными аминными атомами азота и тремя эфирными атомами кислорода. При комплексообразовании этого лиганда с ионом фтора, вероятно, из-за малых размеров аниона, он занимает несимметричное положение внутри полости и координируется тетраэдрическим образом с четырьмя протонированными атомами азота (двумя из одной цепочки и по одному из двух других цепочек). В случае же комплексов с ионами хлора и брома анионы располагаются почти точно на оси, связывающей третичные аминные атомы азота, и на равном расстоянии от них. При этом анионы координируются октаэдрическим образом с шестью протонированными вторичными аминными атомами посредством водородных связей типа  $\text{NH} \dots \text{X}$ . В азидном комплексе ион  $\text{N}_3^-$  лежит на оси  $\text{N} \dots \text{N}$ , причем два концевых атома расположены на расстояниях 3,24 и 3,21 Å от третичных аминных атомов лиганда. При этом концевые атомы азота  $\text{N}_3^-$ -иона образуют H-связи с протонированными вторичными аминными группами практически одинаковой длины ( $2,96 \pm 0,04$  Å). Эти координационные связи образуют два тетраэдра. Как в свободном лиганде, так и в трех рассмотренных комплексах для макроциклического каркаса реализуется эндо,эндо-конформация, в которой третичные атомы азота повернуты в сторону полости.

Комплексообразование указанного макроциклического лиганда с хлоридным, бромидным, иодидным, азидным анионами, а также с рядом органических и неорганических анионов в растворах изучено и с помощью метода потенциометрического титрования (табл. 6). Установ-

Таблица 6

Константы устойчивости комплексов двух протонированных форм макроциклического лиганда BT (BT-6H<sup>+</sup>) и (BT-5H<sup>+</sup>) [153]

Анион	lg K (л/моль)		Анион	lg K (л/моль)	
	BT-6H <sup>+</sup>	BT-5H <sup>+</sup>		BT-6H <sup>+</sup>	BT-5H <sup>+</sup>
$\text{F}^-$	4,10	3,20	$\text{CH}_2(\text{CO}_2)_2^{2-}$	3,10	2,00
$\text{Cl}^-$	3,00	1,95	$\text{SO}_4^{2-}$	4,90	2,90
$\text{Br}^-$	2,60	1,60	$\text{HPO}_4^{2-}$	5,50	2,75
$\text{I}^-$	2,15	1,55	$\text{АМФ}^{2-}$	3,85	2,65
$\text{N}_3^-$	4,30	2,65	$\text{АДФ}^{3-}$	5,85	4,15
$\text{NO}_3^-$	2,80	1,65	$\text{АТФ}^{4-}$	8,00	5,40
$\text{HCO}_3^-$	2,30	1,50	$\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$	10,30	6,45
$(\text{CO}_2)_2^{2-}$	4,95	3,35	—	—	—

лено, что стабильные комплексы образуются с субстратами, имеющими наибольшую зарядовую плотность, типа небольшого по размерам фторидного аниона и полифосфатных ионов; однако из литературных данных следует, что при использовании в качестве рецепторов других полiamмониевых макроциклов связывание аденоzinмонофосфата ( $AMF^{2-}$ ), аденоzinдифосфата ( $ADF^{3-}$ ) и аденоzinтрифосфата ( $ATF^{4-}$ ) может быть еще более эффективным [154].

Важным разделом химии молекулярных рецепторов следует считать синтез так называемых корецепторов, способных связывать полифункциональные субстраты либо одновременно два или более небольших субстрата [155]. Так, в [156] получены полiamмониевые макроциклы, способные эффективно связывать дикарбоксилатные анионы. При этом наблюдалась определенная селективность комплексообразования этих макроциклов с дикарбоксилатами, в молекулах которых координационные центры разделены различным числом метиленовых связей.

Примечательным для комплексообразования полiamмониевых макроциклов с анионами является существенное изменение соотношения различных свободных и связанных молекул при вариации среды. Очевидно, это следствие различающейся способности частично и полностью протонированных структур к связыванию анионов.

В заключении этого раздела следует отметить, что помимо описанных выше макроциклических соединений, применяемых в качестве моделей биологических комплексов, связанных с транспортом веществ и ферментативными процессами, большое распространение получили синтетические порфирины и непорфириновые тетраазомакроциклические лиганды. Использование макроциклических соединений в качестве моделей молекулярного распознавания описано также в обзора [148, 157–159].

## V. МОДЕЛИРОВАНИЕ РАВНОВЕСИЙ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

При обсуждении роли молекулярного распознавания в специфических биологических процессах необходимо учитывать и влияние водной среды на характер комплексообразования. В физиологической среде реализуется масса химических равновесий, в которых участвуют ионы водорода и металлов, многочисленные биологически активные соединения: аминокислоты, пептиды, протеины, карбоксильные кислоты, органические фосфаты, нуклеиновые кислоты и т. д. При этом имеет место конкуренция между водородом и металлами за лиганды. Здесь следует подчеркнуть, что уже в трехкомпонентной системе (один двухвалентный металл  $M^{2+}$  и два различных бидентатных лиганда A и B) возможно образование разнообразных частиц типа:  $MA$ ,  $MA_2$ ,  $MB$ ,  $MB_2$ ,  $MAB$ . С позиций молекулярного распознавания особый интерес представляют смешанные комплексы  $MAB$ , вероятность образования которых в два раза больше по сравнению с комплексами  $MA_2$  и  $MB_2$ . Кроме того, в таких смешанных комплексах могут быть реализованы благоприятные для устойчивого комплексообразования электростатические, стericеские взаимодействия, H-связи<sup>3</sup>.

Другой важной особенностью комплексообразования в водной среде является изменение количеств комплексных частиц различного вида при вариации среды. Это является следствием возможного взаимодействия лигандов с ионами водорода с изменением их электронодонорных свойств. Поскольку в разных участках организма значения рН среды существенно отличаются, изучение таких систем особенно важно для понимания молекулярного распознавания в естественных условиях.

Подробно структура и устойчивость смешанных комплексов обсуждается в обзора [160–162]. На рис. 3 приведены в графической форме данные по составу комплексных частиц в системах, включающих медь и две аминокислоты. Рассмотрены четыре вида систем, в которых одна из

<sup>3</sup> Лукачина В. В. Лиганд-лигандное взаимодействие и устойчивость разнолигандных комплексов. Киев: Наук. думка, 1988. 181 с.

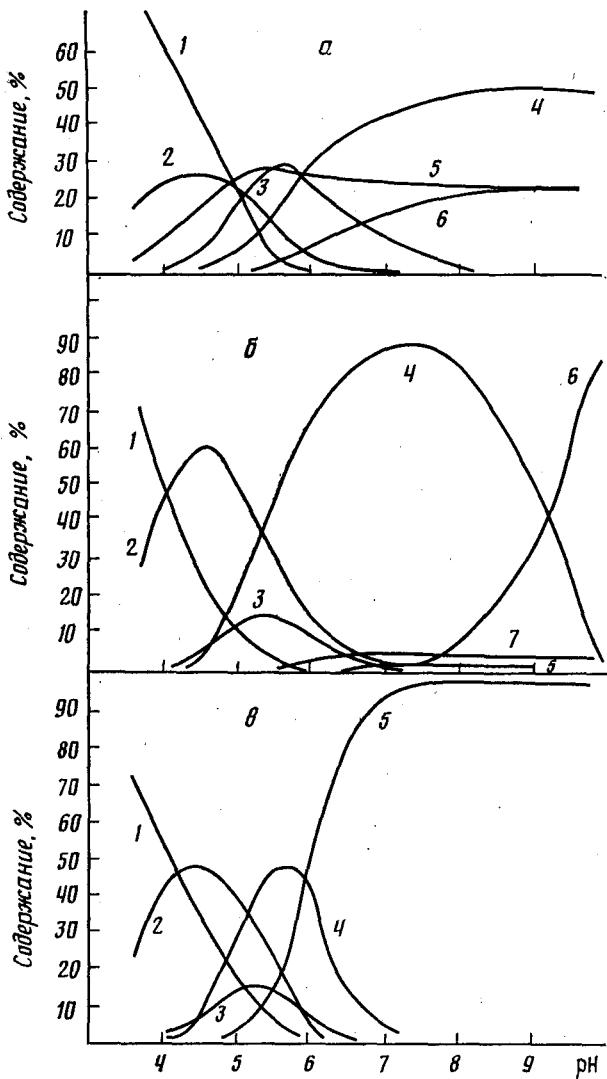


Рис. 3. Графическое представление зависимости состава реакционных систем.

**а:**  $\alpha$ -метилфениламинофосфоновая кислота (МФАФ) и  $+L$ -фенилаланин (ФА). Кривые соответствуют изменению содержания Cu(%) в растворах: иона меди — (кривая 1), Cu(ФА) — (кривая 2), Cu(МФАФ) — (кривая 3), Cu(ФА)(МФАФ) — (кривая 4), Cu(ФА)<sub>2</sub> — (кривая 5), Cu(МФАФ)<sub>2</sub> — (кривая 6).

**б:** МФАФ +  $L$ -тиrosин (Тир). Кривые соответствуют изменению содержания Cu(%) в растворах: иона меди — (кривая 1), Cu(ТирН) — (кривая 2), Cu(МФАФ) — (кривая 3), Cu(ТирН)(МФАФ) — (кривая 4), Cu(МФАФ)<sub>2</sub> — (кривая 5), Cu(Тир)(МФАФ) — (кривая 6), Cu(Тир)<sub>2</sub> — (кривая 7).

**в:** МФАФ +  $L$ -диоксифенилаланин (ДОФА). Кривые соответствуют изменению содержания Cu(%) в растворах: иона меди — (кривая 1), Cu(ДОФА-Н) — (кривая 2), Cu(МФАФ) — (кривая 3), Cu(ДОФА-Н)(МФАФ) — (кривая 4), Cu(ДОФА)(МФАФ) — (кривая 5). Содержание Cu(МФАФ)<sub>2</sub> и Cu(ДОФА)<sub>2</sub> меньше 3%.

Таблица 7

## Распределение комплексов в модели плазмы [160]

Вид частицы		Содержание, %		Вид частицы		Содержание, %	
металл	лиганд	без ЭДТА	с ЭДТА	металл	лиганд	без ЭДТА	с ЭДТА
Ca	Глобулин	24,0	15,0	Zn	Гистидин, цистеин	3,4	—
Ca	Альбумин	16,0	13,0	Zn	Цистеин, гистидин	2,1	—
Ca	Бикарбонат	7,6	4,3	Zn	ЭДТА	—	99,99
Ca	Цитрат	2,4	2,0	Mg	Бикарбонат	12,0	12,0
Ca	Фосфат	0,8	0,5	Mg	Фосфат	4,3	4,2
Ca свободный		49,0	28,0	Mg	Цитрат	2,4	3,0
Ca	ЭДТА	—	38,0	Mg	Лактат	0,6	0,6
Zn	Цистеин, гистидин	19,0	0,0	Mg свободный		80,0	78,0
Zn	(Цистеин) <sub>2</sub>	16,0	0,0	Mg	ЭДТА	—	1,5
Zn	(Гистидин) <sub>2</sub>	13,0	0,0	Cu	Гистидин, цистеин	44,0	0,7
Zn	Альбумин	13,0	0,0	Cu	Гистидин, цистеин	38,0	0,6
Zn	Глицин, гистидин	6,2	—	Cu	(Гистидин) <sub>2</sub>	16,0	0,3
Zn	Гистидин	3,6	—	Cu	ЭДТА	—	98,3
Zn	Цитрат	3,6	—	Другие частицы		0,3	

Примечание. Металлы и ЭДТА взяты в следующих концентрациях (в молях):  $[Ca] = 2,5 \cdot 10^{-8}$ ,  $[Mg] = 1,1 \cdot 10^{-8}$ ,  $[Zn] = 46 \cdot 10^{-8}$ ,  $[Cu] = 1,1 \cdot 10^{-8}$ ,  $[ЭДТА] = 1,0 \cdot 10^{-8}$ .

аминокислот, а именно  $\alpha$ -метилфениламинофосфоновая кислота (МФАФ), присутствует во всех четырех случаях, а вторая меняется, что ведет к существенным изменениям в устойчивости образующихся комплексов [163]. В системе МФАФ—ФА—Си (рис. 3, а) смешанный комплекс образуется в количествах, не превышающих его статистический вес, а в системе МФАФ—ДОФА—Си (рис. 3, б) его преобладание над всеми другими комплексами очевидно. Внимание к изучению таких систем в последние годы резко возросло в связи со стремлением к лучшему пониманию процессов комплексообразования в физиологической среде и с возможным практическим использованием селективного характера связывания [164—172].

О том, насколько конкурентное комплексообразование влияет на состав и распределение комплексных частиц в физиологической среде, можно судить по результатам расчета модельной плазмы в отсутствие ЭДТА и при добавлении этого лиганда [160]. Из данных табл. 7 следует, что добавление ЭДТА приводит к полному связыванию цинка и меди, оказывает существенное влияние на тип комплексов с кальцием и фактически не влияет на распределение магния. Проведенные расчеты с очевидностью продемонстрировали, что ввиду такого сложного воздействия на плазму использование ЭДТА в качестве фармакологического препарата, способствующего связыванию свободного кальция, может привести к чрезвычайно неблагоприятным последствиям. Представляется, что проведение таких расчетов должно стать непременным элементом работ, предшествующих фармакологическому внедрению лигандов, которые эффективно связывают биометаллы.

Рассматривая сложные равновесные системы в растворах, нельзя не упомянуть и о прогрессе, достигнутом в программировании [179] с использованием методов Ньютона [174], симплекс-метода [175], метода Монте-Карло [176] и других.

## VI. МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Общие принципы этого метода достаточно подробно изложены в работах [177—184]. В рамках же данного обзора следует отметить, что наиболее важным свойством любой молекулярной компьютерной моде-

ли является ее энергия. В принципе, обеспечить платформу для расчета энергий молекул биологически активных веществ в состоянии квантовой механики [8—10, 184, 185]. Однако сложность объектов исследования, вынуждает использовать на практике различные приближения с нахождением параметров силового поля на основе экспериментальных данных. Для нахождения силовых постоянных используются колебательные спектры. Сведения о длинах связей, валентных углах, полученные из рентгеноструктурного анализа, газовой электронографии, нейtronографии и микроволновой спектроскопии, служат для оценки геометрических параметров. Параметры взаимодействий несвязанных атомов часто оценивают из термодинамических данных (теплоты смешения, испарения и т. д.).

При молекулярном компьютерном моделировании конкретного соединения с помощью систем, содержащих миникомпьютер, компьютерную графику, а также банк структурных и физико-химических характеристик, на первом этапе проводится конструирование исходной структуры. Затем выполняются расчеты, в результате проведения которых оптимизируется молекулярная геометрия и оценивается возможная электронная и пространственная структура молекулы и ее энергетические характеристики. При этом, поскольку обычно молекулы биологически активных веществ содержат несколько осей внутреннего вращения и в результате этого имеют множество близких по энергии устойчивых конформаций, используются специальные процедуры системного поиска таких конформаций.

Большой вклад в углубление представлений о структуре молекул в реальных условиях вносит компьютерное моделирование динамических свойств химических систем на основе методов Монте-Карло [8, 186, 187] и молекулярной динамики [188—191], позволяющие, в принципе, рассчитывать и энтропию [192, 193].

Компьютерное моделирование молекулярного распознавания можно реализовать с помощью расчетов конкурентного взаимодействия нескольких лигандов ( $L_1, L_2 \dots L_N$ ) с рецептором (R). Если пренебречь вкладом в этот процесс энтропии, можно записать, по аналогии с [184]:

$$\begin{aligned}\Delta E(L_1) &= E(RL_1) - E(R) - E(L_1), \\ \Delta E(L_2) &= E(RL_2) - E(R) - E(L_2), \\ &\dots \\ \Delta E(L_N) &= E(RL_N) - E(R) - E(L_N).\end{aligned}$$

Для образования комплекса необходимо отрицательное значение  $\Delta E$ , а для высокоселективного связывания  $L_1$  с рецептором должно выполняться условие:

$$|\Delta E(L_1)| \gg |\Delta E(L_2)|, \dots, |\Delta E(L_N)|.$$

Таким образом, для суждения о распознавании молекул L и R необходимы сведения о пространственной структуре и энергетике не только их самих, но и соответствующих комплексов. Согласно [194], при поиске стабильных конформаций комплекса необходимо рассматривать три аспекта: относительную ориентацию L по отношению к R, оптимальные конформации L в контакте с R и оптимальные конформации R в контакте с L. Все эти вопросы в настоящее время успешно решаются с помощью методов компьютерной структурной молекул [182, 184, 195, 196]. Этому способствует довольно хорошо развитое современное математическое обеспечение молекулярной компьютерной графики, позволяющее производить на экране дисплея многочисленные манипуляции: представлять молекулы как сочетание связей (модели Дрейдинга) или как перекрывающиеся сферы атомов. Изображение можно вращать, фрагментировать, накладывать друг на друга, давать перспективу объектов и т. д. [197, 198].

Очень важно отметить, что описанные выше методологические разработки в области молекулярного компьютерного дизайна очень быстро

Таблица 8

Энергии комплексообразования ряда соединений с папаином  
(рассчитанное значение энергии свободного папаина равно  
266,2 кДж/моль) [203]

Обозначение лиганда	$E_L$ , кДж/моль	$E_K$ , кДж/моль	$E_{B3}$ , кДж/моль
ПК8	22,5	-2784,0	-141,3
ТАЦА	60,2	-2712,7	-117,7
ТБА	145,6	-2555,1	-135,6
ВФН	82,2	-2696,0	-113,0
ИФГ	24,7	-2741,2	-100,7

Примечание. Обозначения лигандов см. в тексте;  $E_L$  — энергия свободного лиганда,  $E_K$  — энергия комплекса,  $E_{B3}$  — энергия взаимодействия.

нашли практическое применение при конструировании биологически активных веществ. Имеется ряд обзорных работ на эту тему [2, 19, 199–202]. В качестве же примера можно рассмотреть недавнюю публикацию [203], в которой осуществлен компьютерный поиск базовых структур для взаимодействия с папаином и карбонильной ангидразой. Рентгеноструктурные данные этих ферментов были взяты из [204]. В качестве партнеров по взаимодействию испытывались соединения, выбранные из широко используемого Кембриджского банка рентгеноструктурных данных. Состыковка активных центров пар молекул производилась с помощью автоматизированной процедуры, описанной в [205]. Среди выявленных соединений, активные центры которых хорошо состыковываются с папаином, оказались: известный субстрат этого фермента — 3-иодфенилгипурат (ИФГ), производное триметоксибензамида (ТБА) и три макроциклических соединения — 2,6-пиридин-24-краун-8 (ПК8), 10,10-этилен-бис-(1,4,7-триокса-10-азоциклогидроксан) (ТАЦА), 2,2-бис-(4,4-бензофеноно(2,6)нафталенофен) (БФН). Рассчитанные энергии этих лигандов и их комплексов с папаином представлены в табл. 8. Данные табл. 8 свидетельствуют о большой устойчивости этих комплексов.

В последние годы работы, посвященные использованию методов компьютерного моделирования молекулярного распознавания, находят все большее распространение при выявлении взаимосвязей между структурой соединений и проявляемой ими биологической активностью. В частности, выполнено моделирование ингибирования дигидрофолатной редуктазы [206, 207], эластазы [208], связывания ДНК [209], адренергической и мускариновой рецепторных систем [210, 211], комплексообразования лигандов с серотониновым рецептором [212] и цитохромом [213], миметиков  $\alpha$ -хемотрипсина [214], ингибирования фотосинтеза [215], взаимодействия рибонуклеиновой кислоты с синтетазой [216] и различных лекарств с тубулином [217].

Как существенное приближение к реальности можно рассматривать моделирование биоорганических комплексов в водной среде. Так, в [218] обобщены результаты исследования влияния гидратации на процессы ионной проницаемости. В этих работах изучены комплексы валиномицина, нонактина, диалкилзамещенных дibenзо-18-краун-6 с калием [219–221], антибиотика X 537 A с серотонином, дофамином, норадреналином и адреналином [222]. Моделировались и ионные каналы, обраzuемые в липидной мембране грамицидином A [223] и амфотрицином B [224].

\* \* \*

Прогресс, достигнутый в восьмидесятых годах в областях тонкого органического синтеза модельных соединений, физико-химического эксперимента, математических методов анализа характеристик сложных равновесных систем, молекулярного компьютерного дизайна, позволяет согласиться с мнением, что «мы, начиная распознавать молекулярные

параметры, которые управляют реакциями лигандов с макромолекулами» [2]. Однако для того, чтобы концепция молекулярного распознавания стала прочным фундаментом целенаправленного поиска соединений с заданными свойствами, необходимо дальнейшее развитие фундаментальных исследований во многих направлениях. Прежде всего это касается работ по оценке термодинамических характеристик Н-комплексов в различных растворителях для выявления закономерностей влияния среды на комплексообразование. Следует отметить и крайне скучный современный объем информации о детальной молекулярной структуре и термодинамике комплексов с несколькими Н-связями.

Особую важность для углубления концепции молекулярного распознавания имеет выявление роли энтропийного фактора в связывании субстрат-рецепторных комплексов. В настоящее время в подавляющем большинстве работ влиянием энтропии пренебрегают. Однако имеются данные, свидетельствующие о решающей роли именно этого фактора, например при комплексообразовании различных лигандов с близкими значениями энталпии. Отсюда очевидна целесообразность как экспериментальных работ по оценке энтропии, так и расчетов, в частности, в рамках методов Монте-Карло и молекулярной динамики.

В последнем разделе обзора отмечался растущий вклад в исследование молекулярного распознавания молекулярного компьютерного моделирования. При всех очевидных достоинствах этого метода нельзя забывать, что он базируется на достаточно несовершенных знаниях о природе внутри- и межмолекулярных взаимодействий. Исходя из этого, представляется разумным сочетать различные по характеру работы, так чтобы модели молекулярного распознавания могли постоянно совершенствоваться за счет использования как новых прецизионных экспериментов, так и теоретических разработок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Avery J.//Int. J. Quantum. Chem. 1984. V. 26. P. 843.
2. Хэнч К.//Хим.-фарм. журн. 1980. Т. 14. С. 15.
3. Hansch C., Blaney J. M.//Drug design: fact or fantasy/Ed. J. M. Blaney. I.: Acad. Press, 1984. P. 185.
4. Cohen N. C.//Trends Pharm. Sci. 1985. V. 4. P. 503.
5. Дашевский В. Г. Конформационный анализ макромолекул. М.: Наука, 1987.
6. Osawa E., Husso H.//Angew. Chem. Intern. Ed. 1983. V. 22. P. 1.
7. Beagley B.//Molecular Structure by diffraction methods./Ed. L. E. Sutton M. R. Truter. L.: Burlington House, 1978. V. 6. P. 63.
8. Clementi E.//J. Phys. Chem. 1985. V. 89. P. 4426.
9. Naray-Szabo G., Surjan P. R.//Theoretical chemistry of biological system./Ed. G. Naray-Szabo. Amsterdam: Elsevier, 1986. P. 1.
10. Овчинников А. А., Болдырев А. И.//Успехи химии. 1986. Т. 55. С. 539.
11. Финкельштейн А. В., Кирпичников Н. П., Птицын О. Б., Скрябин К. Г.//Вестн. АН СССР. 1988. С. 102.
12. Simon Z.//Angew. Chem. Intern. Ed. 1974. V. 13. P. 719.
13. Hayward R. C.//Chem. Soc. Revs. 1985. V. 12. P. 285.
14. Раевский О. А.//Теор. и эксперим. химия. 1986. Т. 22. С. 450.
15. Полинг Л., Полинг П. Химия. М.: Мир, 1978. 458 с.
16. Naray-Szabo G.//J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 4584.
17. Hobza P., Mulder F., Sandorfy C.//Ibid. 1982. V. 104. P. 925.
18. Weiland G. A., Minneman K. P., Molinoff P. B.//Nature. 1979. V. 281. P. 114.
19. Beddel C. R.//Chem. Soc. Revs. 1984. V. 13. P. 279.
20. Andrews P. R., Craik D. J., Martin J. L.//J. Med. Chem. 1984. V. 27. P. 1648.
21. Kubinyi H.//Chem. unser. Zeit. 1986. S. 191.
22. Hadzi D.//Spectroscopy of biological molecules./Ed. C. Sandorfy et al. N. Y.: Reidel Publ. Comp., 1984. P. 61.
23. Wippf G., Dearing A., Weiner P. K.//J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 997.
24. Naray-Szabo G., Kapur A., Mezey P. G., Polgar L.//J. Mol. Struct. 1982. V. 90. P. 137.
25. Naray-Szabo G.//Ibid. 1986. V. 138. P. 197.
26. Sandorfy C., Buchet R., Mercier P.//Spectroscopy of biological molecules/Ed. C. Sandorfy et al. N. Y.: Reidel Publ. Compt., 1984. P. 563.
27. Merz H., Zundel G.//Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981. V. 101. P. 540.
28. Anderson W. F., Ohlendorf D. H., Takeda Y., Matthews B. W.//Nature. 1981. V. 290. P. 754.
29. Ceccarelli C., Jeffrey G. A., Taylor R.//J. Mol. Struct. 1981. V. 70. P. 255.

30. Панков В. П., Жбанков Р. Г. Внутри- и межмолекулярные взаимодействия в углеводородах. Минск: Наука и техника, 1988. 357 с.
31. Ollis D. L., White S. W. // Chem. Revs. 1987. V. 87. P. 981.
32. Gerlt J. A. // Ibid. 1987. V. 87. P. 1079.
33. Булычев В. П., Соколов Н. Д. // Водородная связь // Под ред. Н. Д. Соколова. М.: Наука, 1981. С. 10.
34. Morokuma K., Kitaura K. // Chemical application of atomic and molecular electrostatic potentials. /Eds P. Politzer, et al. N. Y.: Plenum Press, 1980. P. 215.
35. Близнюк А. А., Войтюк А. А. // Журн. структур. химии. 1988. Т. 29. С. 31.
36. Spackman M. A. // J. Chem. Phys. 1986. V. 85. P. 6579.
37. Spackman M. A. // Ibid. 1986. V. 85. P. 6587.
38. Spackman M. A. // J. Phys. Chem. 1987. V. 91. P. 3179.
39. Иогансен А. В. // Теор. и эксперим. химия. 1971. Т. 7. С. 302.
40. Иогансен А. В. // Там же. 1971. Т. 7. С. 312.
41. Иогансен А. В. // Водородная связь. /Под ред. Н. Д. Соколова. М.: Наука, 1981. С. 112.
42. Терентьев В. А. Термодинамика донорно-акцепторной связи. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1981.
43. Guidry R. M., Drago R. S. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. P. 759.
44. Kroeger M. K., Drago R. S. // Ibid. 1981. V. 103. P. 3250.
45. Раевский О. А., Новиков В. П. // Хим.-фарм. журн. 1982. Т. 16. С. 583.
46. Раевский О. А., Авидон В. В., Новиков В. П. // Там же. 1982. Т. 16. С. 968.
47. Раевский О. А. Введение в конструирование биологически активных веществ. М., МХТИ им. Д. И. Менделеева, 1984. 80 с.
48. Раевский О. А., Григорьев В. Ю. Задачи по курсу «Конструирование биологически активных веществ». М., МХТИ им. Д. И. Менделеева, 1986. 80 с.
49. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П., Мартынов И. В. // Докл. АН СССР. 1988. Т. 298. С. 1186.
50. Мартынов И. В., Раевский О. А. // Там же. 1982. Т. 265. С. 664.
51. Мартынов И. В., Раевский О. А. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1983. Т. 28. С. 716.
52. Мартынов И. В., Раевский О. А. // Вестн. АН СССР. 1983. С. 93.
53. Сапегин А. М., Раевский О. А., Чистяков В. В., Мартынов И. В. // Хим.-фарм. журн. 1987. Т. 21. С. 1098.
54. Carsky P., Urban M. Ab initio Calculations. Methods Applications in Chemistry. Berlin: Springer-Verl., 1980. 247 p.
55. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П., Мартынов И. В. // Докл. АН СССР. 1988. Т. 299. С. 1433.
56. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П. // Хим.-фарм. журн. 1988. Т. 28. С. 1216.
57. Дюга Г., Пенни К. Биоорганическая химия. М.: Мир, 1983.
58. Murray-Rust P., Glusker J. P. // J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 1018.
59. Hopman R. E. W. // Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 1979. B. 83. S. 702.
60. Carmona P., Garcia-Ramos J. V. // Spectrochim. acta. 1984. V. 40. A. P. 155.
61. Inuzuka K., Fujimoto A. // Ibid. 1984. V. 40. A. P. 623.
62. Cung M. T., Marraud M., Neel J. // J. chim. phys. et phys.-chim. biol. 1976. V. 73. P. 213.
63. Hammes G. G., Park A. C. // J. Amer. Chem. Soc. 1969. V. 91. P. 956.
64. Fujimoto A., Inuzuka K., Shiba R. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1981. V. 54. P. 2802.
65. Gerritzen D., Limbach H. H. // J. Phys. Chem. 1980. V. 84. P. 799.
66. Ram S., Ram K., Yadav J. S. // J. Chim. phys. et phys.-chim. biol. 1984. V. 81. P. 577.
67. Киштис Л. Л. // Молекулярная спектроскопия: Сб. статей // Под ред. С. Ф. Бурейко и др. Л.: Изд-во ЛГУ, 1983. Вып. 6. С. 216.
68. Киштис Л. Л., Шабшинская В. И., Балавичюс В. И. // Журн. физ. химии. 1986. Т. 60. С. 478.
69. Rebek J. J., Askew B., Islam N. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 6736.
70. Rebek J. J., Nemeth D. // Ibid. 1986. V. 108. P. 5637.
71. Kyogoku J., Lord R. C., Rich A. // Biochim. Biophys. Acta. 1969. V. 179. P. 10.
72. Yanson I. K., Teplitzky A. B., Sukhodub L. F. // Biopolymers. 1978. V. 18. P. 1149.
73. Blow D. M. // Accounts Chem. Res 1976. V. 9. P. 145.
74. Knapp E. W., Schulten K. // Z. Chem. Phys. 1980. B. 46. S. 215.
75. Merz H., Zundel G. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981. V. 101. P. 540.
76. Leclercq J. M., Dupuis P., Sandorfy C. // Croat. chem. acta. 1982. V. 55. P. 105.
77. Berndt H., Kikitowski J. S. // Theoretical chemistry of biological system /Ed. G. Naray-Szabo. Amsterdam: Elsevier, 1989. P. 349.
78. Naray-Szabo G. // J. Mol. Struct. 1986. V. 138. P. 197.
79. Fraga S. // Ibid. 1983. V. 94. P. 251.
80. Scheiner S. // Biopolymers. 1983. V. 22. P. 731.
81. Beveridge D. L., Mezei M., Metrobra F. T. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1981. V. 367. P. 108.
82. Clementi E., Corongiu G. // J. Chem. Phys. 1980. V. 72. P. 3979.
83. Corongiu G., Clementi E. // Biopolymers. 1981. V. 20. P. 551.
84. Rapaport D. C. // Mol. Phys. 1983. V. 50. P. 1151.
85. Pedersen C. J. // J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. P. 2495.
86. Хираока М. Краун-соединения. Свойства и применение. М.: Мир, 1986. 363 с.

87. *Weber E., Vögtle F.*//Host-Guest complex Chemistry. V. 1. Topics in Current Chemistry. N. Y.; B.: Intersci. Publ. Comp., 1981. V. 98. P. 3.
88. *Weber G.*//Z. Naturforsch. B. 1982. B. 36. S. 896.
89. *Weber G.*//Ibid. 1982. B. 37. S. 1250.
90. *Harkema S., Hummel G. J., Daasvatn K., Reinhoudt D. N.*//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981. P. 368.
91. *Weber G.*//J. Incl. Phenom. 1983/4. V. 1. P. 339.
92. *Weber G.*//Acta Crystallogr. B. 1982. V. 38. P. 629.
93. *Hilgenfeld R., Saenger W.*//Z. Naturforsch. B. 1981. B. 36. S. 242.
94. *Rogers R. D., Green L. M.*//J. Incl. Phenom. 1986. V. 4. P. 77.
95. *McKenna W. P., Eyring E. M.*//Appl. Spectrosc. 1986. V. 40. P. 16.
96. *Goldberg I.*//Acta Crystallogr. B. 1975. V. 31. P. 754.
97. *Bandy J. A., Truter M. R., Vögtle F.*//Ibid. 1981. V. 37. P. 1568.
98. *Weber G.*//J. Mol. Struct. 1983. V. 98. P. 333.
99. *Vögtle F., Müller W. H., Weber E.*//Chem. Ber. 1980. V. 113. P. 1130.
100. *Vögtle F., Sieger H., Müller W.*//Host-Guest Complex Chemistry. V. 1. Topics in Current Chemistry. N. Y.; B.: Intersci. Publ. Comp., 1981. V. 98. P. 109.
101. *Lehn J. M.*//Angew. Chem. Intern. Ed. 1988. V. 27. P. 90.
102. *Timko J. H., Moore S. S., Newcomb R. C. et al.*//J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 4207.
103. *Graf E., Lehn J. M., Moigne J.*//Ibid. 1982. V. 104. P. 1672.
104. *Metz H., Rozalsky J. M., Weiss R.*//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976. P. 533.
105. *Izatt R. M., Izatt N. E., Rossiter B. F. et al.*//Science. 1978. V. 199. P. 994.
106. *Newcomb M., Timko J. M., Walba D. M., Cram D. J.*//J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 6392.
107. *Cram D. J., Cram J. M.*//Science. 1974. V. 183. P. 803.
108. *Sousa L. R., Sogah G. D., Hoffman D. H., Cram D. J.*//J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 4569.
109. *Lehn J. M., Sirlin C.*//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978. P. 949.
110. *Behn J. P., Lehn J. M.*//Ibid. 1978. P. 143.
111. *Cram D. J.*//Chém. Future. Proc. 29-th JUPAC Conf. Cologne. Oxford: Pergamon Press, 1984. P. 3.
112. *Poonia N. S., Bajaj A. V.*//Chem. Revs. 1979. V. 79. P. 389.
113. *Poonia N. S.*//Progress in macrocyclic chemistry./Eds R. M. Izatt, J. J. Christensen. N. Y. etc.: Wiley Intersci. Publ., 1979. V. 1. P. 115.
114. *Gram D. J., Truebold K. N.*//Host-Guest Complex Chemistry. V. 1. Topics in Current Chemistry. N. Y.; B.: Intersci. Publ. Comp., 1981. V. 98.
115. *Parker D.*//Adv. Inorg. Chem. and Radiochem. 1983. V. 27. P. 1.
116. *Dunitz J. D., Seiler P.*//Acta Crystallogr. B. 1974. V. 30. P. 2750.
117. *Ткачев В. В., Атовмян Л. О., Зубарева В. Е., Раевский О. А.*//Координат. химия. 1987. Т. 13. С. 264.
118. *Раевский О. А., Трепалин С. В., Зубарева В. Е., Батыр-Д. Г.*//Там же. 1986. Т. 12. С. 723.
119. *Раевский О. А., Ткачев В. В., Атовмян Л. О., Зубарева В. Е.*//Теорет. и эксперим. химия. 1988. Т. 24. С. 242.
120. *Раевский О. А., Ткачев В. В., Атовмян Л. О. и др.*//Координат. химия. 1988. Т. 14. С. 803.
121. *Ткачев В. В., Раевский О. А., Атовмян Л. О. и др.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. С. 2225.
122. *Gorenstein D. G.*//Chem. Revs. 1987. V. 87. P. 1047.
123. *Shoham G., Lipscomb W. N., Olsher V.*//J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 1247.
124. *Shoham G., Lipscomb W. N., Olsher V.*//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983. P. 208.
125. *Owen J. D.*//Acta Crystallogr. C. 1983. V. 39. P. 579.
126. *Poonia N. S.*//Current Sci. (India). 1981. V. 50. P. 881.
127. *Gandour R., Fronczeck F., Gatto V. J. et al.*//J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 4078.
128. *Homany C., Clinger K., Hackort M. L., Poonia N. S.*//J. Incl. Phenom. 1986. V. 4. P. 61.
129. *Fronczeck F. R., Gatto V. J., Schultz R. A. et al.*//J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 6717.
130. *Owen D.*//J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1978. P. 1418.
131. *Remmertere F. P., Boer F. P.*//Inorg. Chem. 1974. V. 13. P. 2071.
132. *Doughty S., Stoddart J. F., Colgouhoun H. M. et al.*//Polyhedron. 1985. V. 4. P. 567.
133. *Bugen S., Dale J., Groth P., Krane J.*//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982. P. 1172.
134. *Owen J. D.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part II. 1983. P. 407.
135. *Christensen J. J., Eatough D. J., Izatt R. M.*//Chem. Revs. 1974. V. 74. P. 351.
136. *Lamb J. D., Izatt R. M., Christensen J. J., Eatough D. L.*//Coordination chemistry of macrocyclic compounds/Ed. C. A. Melson. N. Y.: Plenum Press, 1979. P. 245.
137. *Jong F., Reinhoudt D. N.*//Adv. Phys. Org. Chem. 1980. V. 17. P. 279.
138. *Izatt R. M., Bradshaw J. S., Nielsen A. et al.*//Chem. Revs. 1985. V. 85. P. 271.
139. *Inoue J., Hakushi T.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part II. 1985. P. 935.
140. *Соловьев В. П., Страхова Н. Н., Раевский О. А.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. С. 1112.
141. *Frensdorff N. K.*//J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. P. 600.
142. *Lehn J. M.*//Structure and Bonding. B.: Springer Verl., 1973. V. 16. P. 1.

143. *Haynes D. H., Duncan J., Wiens T., Pressman B. C.*//J. Membr. Biol. 1974. V. 18. P. 28.
144. *Kirch H., Lehn J. M.*//Angew. Chem. Intern. Ed. 1975. V. 14. P. 555.
145. *Ташмухамедов Б. А., Гагельганс А. И., Ташмухамедова А. К. и др.* Синтез, мембранные активные свойства и биологические эффекты краун-эфиров. Ташкент: Фан, 1987. 261 с.
146. *Morf W. E., Ammann D., Bissig R. et al.*//Progress. in Macrocyclic chemistry./Eds R. M. Izatt, J. J. Christensen. N. Y. etc.: Wiley Intersci. Publ., 1979. V. 1. P. 1.
147. *Fyles T. M., Malik-Diemer A., Whitfield D. M.*//Canad. J. Chem. 1981. V. 59. P. 1734.
148. *Богатский А. В.*//Биоорган. химия. 1983. Т. 9. С. 1445.
149. *Лукоянов Н. В., Раевский О. А., Штепанек А. С., Кудря Т. Н.*//Биол. мембранны. 1984. Т. 1. С. 379.
150. *Лукоянов Н. В., Ванькин Г. И., Панарин В. А., Раевский О. А.*//Там же. 1985. Т. 2. С. 71.
151. *Lehn J. M.*//Science. 1985. V. 227. P. 849.
152. *Kumura E.*//Topics in Current Chemistry. N. Y.; B.: Intersci. Publ. Comp., 1985. V. 128. P. 113.
153. *Dietrich B., Giulchem J., Lehn J. M. et al.*//Helv. chim. acta. 1984. B. 67. S. 91.
154. *Hosseini M. W., Lehn J. M., Mertes M. P.*//Ibid. 1983. V. 66. P. 2454.
155. *Lehn J. M.*//Biomimetic Chemistry./Eds N. Ise. et al. Amsterdam: Elsevier, 1983. P. 163.
156. *Hosseini M. W., Lehn J. M.*//Helv. chim. acta. 1986. B. 69. S. 587.
157. *Goedkin V. L.*//Coordination chemistry of macrocyclic compounds./Ed. C. A. Melson. N. Y.: Plenum Press, 1979. P. 603.
158. *Boucker L. J.*//Ibid. P. 641.
159. *Kellog R. L.*//Recherche. 1984. V. 15. P. 819.
160. *Perrin D. D., Agarwal R. P.*//Metal Ions in Biological Systems./Ed. H. Sigel. N. Y.: Marcel Dekker, 1973. V. 2. P. 168.
161. *Martell A. E.*//Ibid. P. 208.
162. *Sigel H.*//Angew. Chem. Intern. Ed. 1975. V. 14. P. 394.
163. *Набиркина Е. П., Игнатьева Т. П., Раевский О. А., Белов Ю. П.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. С. 1218.
164. *McAuliffe C. A.*//Inorg. Biochem. 1982. V. 3. P. 1.
165. *Sahai R., Kushiwaha S. S.*//J. Indian Chem. Soc. 1984. V. 61. P. 205.
166. *Sorensen J. R.*//Metal ions in biological systems./Ed. H. Sigel. N. Y.: Marcel Dekker, 1982. V. 7. P. 77.
167. *Reddy P. R., Rao V. B.*//Polyhedron. 1985. V. 4. P. 1603.
168. *Фридман Я. Д., Джусуева М. С., Долгашова Н. В.*//Журн. неорган. химии. 1985. Т. 30. С. 2286.
169. *Фридман Я. Д., Аликеева С. В., Долгашова Н. В., Немальцева Т. Т.*//Там же. 1986. Т. 31. С. 1232.
170. *Yamauchi O., Odani A.*//Inorg. chim. acta. 1985. V. 100. P. 165.
171. *Daniele P. G., Amico P., Zerbinati O., Ostacoli G.*//Ann. chim. (Ital.). 1986. V. 76. P. 393.
172. *Амирров Р. Р., Сапрыкова З. А.*//Журн. общ. химии. 1987. Т. 57. С. 1526.
173. Математика в химической термодинамике. Новосибирск: Наука, 1980. 192 с.
174. *Новиков В. П., Игнатьева Т. И., Раевский О. А.*//Журн. неорган. химии. 1986. Т. 31. С. 1474.
175. *Химмельбау Д. М.* Прикладное нелинейное программирование. М.: Мир, 1975. С. 448.
176. *Conley W.*//Int. J. Math. Educ. Sci. Technol. 1981. V. 12. P. 609.
177. *Morffew A. J.*//J. Mol. Graph. 1983. V. 1. P. 83.
178. *Richards W. G., Mangold L.*//Endavour. New Ser. 1983. V. 7. P. 2.
179. *Vinter I. G.*//Chem. Brit. 1985. V. 21. P. 32.
180. *White D. N. J., Tyler J. K., Lindley M. R.*//Comput. and Chem. 1986. V. 10. P. 193.
181. *Crabbe M. J. C.*//Biochem. Soc. Trans. 1984. V. 12. P. 1095.
182. *Pattabiraman N., Levitt M., Ferrin T. E., Langridge R.*//J. Comput. Chem. 1985. V. 6. P. 432.
183. *Muller K.*//Computer Aided Molecular Design. Basel: Elsevier, 1985. P. 45.
184. *Fruhbeis H., Klein R., Wallmeier H.*//Angew. Chem. Intern. Ed. 1987. V. 26. P. 403.
185. *Лужков В. Б., Богданов Г. Н.*//Успехи химии. 1986. Т. 55. С. 3.
186. *Monte-Carlo Methods in Statistical Physics.*/Ed. K. Binder. Berlin: Springer Verl., 1979.
187. *Corongiu G., Clementi E.*//Biopolymers. 1982. V. 21. P. 763.
188. *Evans W. M., Evans G. J.*//Adv. Chem. Phys. 1985. V. 43. P. 377.
189. *Levitt M.*//J. Mol. Biol. 1983. V. 168. P. 595.
190. *Harvey S., Prabhakaran M., Mao B., McComman J. A.*//Science. 1984. V. 223. P. 1189.
191. *Hagler A. T., Dauber F., Osguthorpe D. J., Hempel J.*//Ibid. 1985. V. 227. P. 1309.
192. *Mezei M., Mehrotra P. K., Beveridge D. L.*//J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 2239.
193. *Levy R. M., Karplus M., Kuschik J., Perahia D.*//Macromolecules. 1984. V. 17. P. 1370.
194. *Humphries R. L.*//J. Theor. Biol. 1981. V. 91. P. 477.
195. *Hassall C. H.*//Chem. Brit. 1985. V. 21. P. 39.

196. *Des Jarlais R. L., Sheridan R. P., Dixon J. C. et al.*//J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 2149.
197. *Richards W. G.*//J. Mol. Graph. 1984. V. 2. P. 21.
198. *Hiujsman D. P., Van Delft A., Kuip C. A. C.*//Comput. and Graph. 1987. V. 11. P. 326.
199. *Meyer E. F.*//Medical Chemistry./Ed. E. J. Ariens. N. Y.: Acad. Press, 1980. V. 11. P. 267.
200. *Humblet C., Marshall G. R.*//Drug. Dev. Res. 1981. V. 1. P. 409.
201. *Cohen N. C.*//Advances in Drug Research./Ed. B. Testa. L.: Acad. Press, 1985. V. 14. P. 41.
202. *Walters D. E., Pearlstein R. A., Krimmel C. P.*//J. Chem. Educ. 1986. V. 63. P. 869.
203. *Des Jarlais R. L., Sheridan R. P., Seibel G. L. et al.*//J. Med. Chem. 1988. V. 31. 722.
204. *Bernstein F. C., Koetzle T. F., Williams G. J. et al.*//J. Mol. Biol. 1977. V. 112. P. 535.
205. *Kuntz I. D., Blaney J. M., Oatley S. J. et al.*//Ibid. 1982. V. 161. P. 269.
206. *Labanowski J., Motoc I., Naylor C. B. et al.*//Quant. Struct. Activ. Relat. 1986. V. 5. P. 138.
207. *Reynolds C. A., Richards W. G., Goodford P. J.*//Anti-cancer Drug Design. 1987. V. 1. P. 281.
208. *Fujita T.*//Quant. Struct. Activ. Relat. 1987. V. 6. P. 54.
209. *Collier D. A., Neidle S.*//J. Med. Chem. 1988. V. 31. P. 847.
210. *Kelder G. M. D., Bultsma T., Timmerman H., Rademaker B.*//Ibid. 1988. V. 31. P. 1069.
211. *Carroll F. I., Abraham P., Parham K. et al.*//Ibid. 1987. V. 30. P. 805.
212. *Hibert M. F., Gittos H. W., Middlemiss D. N. et al.*//Ibid. 1988. V. 31. P. 1087.
213. *Loew G. H., Collins J., Luke B. et al.*//Enzyme. 1986. V. 36. P. 54.
214. *Venanzi C. A., Bunce J. D.*//Ibid. 1986. V. 36. P. 79.
215. *Draber W.*//Z. Naturforsch. 1987. V. 42C. P. 713.
216. *Brunie S., Mellot P., Zewler C. et al.*//J. Graphics. 1987. V. 4. P. 1.
217. *Liebman N. L.*//Ann. N. Y. Acad. Sci. 1986. V. 466. P. 788.
218. *Хугорский В. Е.* Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. Киев: Ин-т орган. химии АН УССР. 1988. 32 с.
219. *Хугорский В. Е., Маковский Н. Н.*//Биоорган. химия. 1981. Т. 7. С. 1465. 1982. Т. 8. С. 419.
220. *Хугорский В. Е., Крупко А. В., Пеньковский В. В.*//Биол. мембранны. 1985. Т. 2. С. 1217.
221. *Хугорский В. Е., Крупко А. В.*//Биофизика. 1987. Т. 32. С. 482.
222. *Хугорский В. Е., Каменчук А. А., Алиева И. Н.*//Биол. мембранны. 1987. Т. 4. С. 756.
223. *Хугорский В. Е.*//Там же. 1984. Т. 1. С. 244.
224. *Хугорский В. Е., Каменчук А. А.*//Там же. 1988. Т. 5. С. 173.

Институт физиологически активных  
веществ АН СССР, Черноголовка