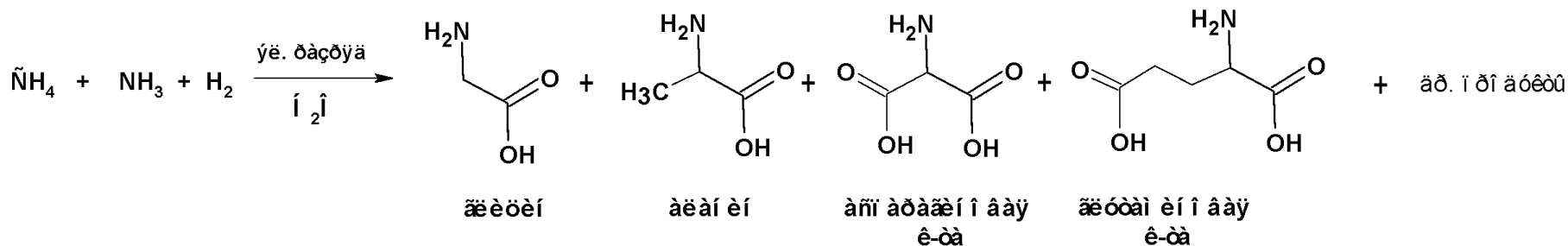
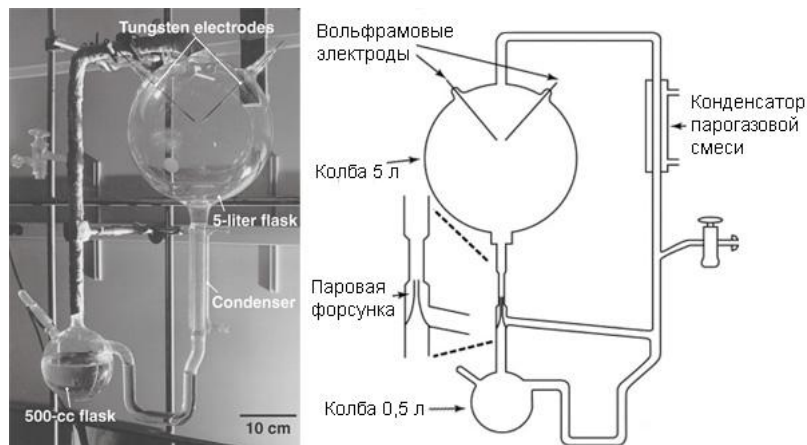
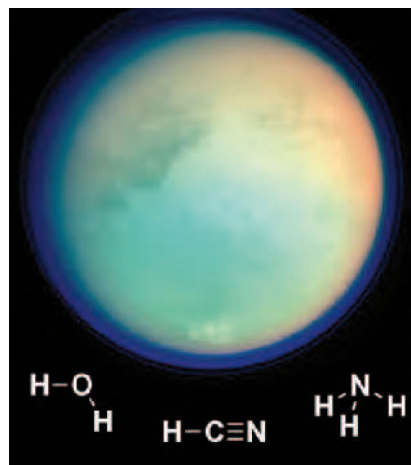


Лекция 1.

Возникновение биомолекул в пребиотическом бульоне

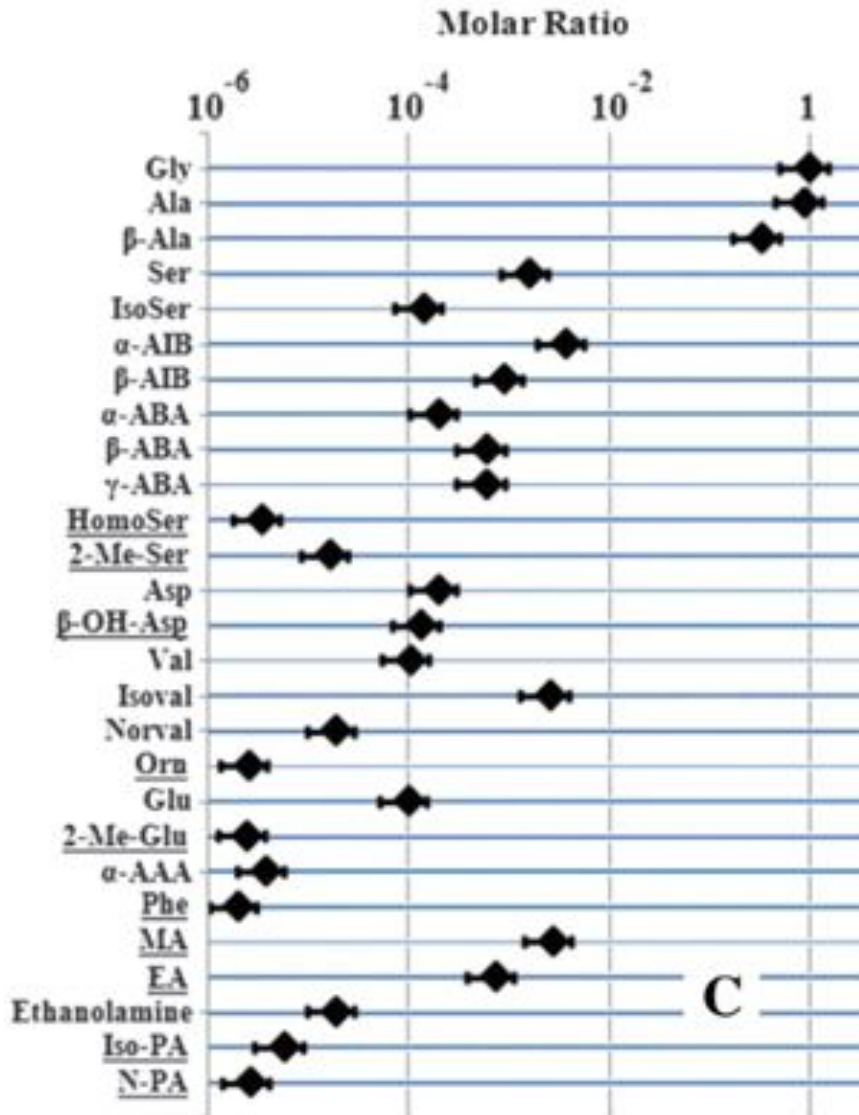
Опыт Stanley Miller–Urey (*Science*, 1953, V. 117. P. 528)



Идентификация продуктов проводилась методом бумажной хроматографии!

Анализ "забытых" образцов из опыта Miller–Urey.

Jeffrey Bada (*Science*, 2008)

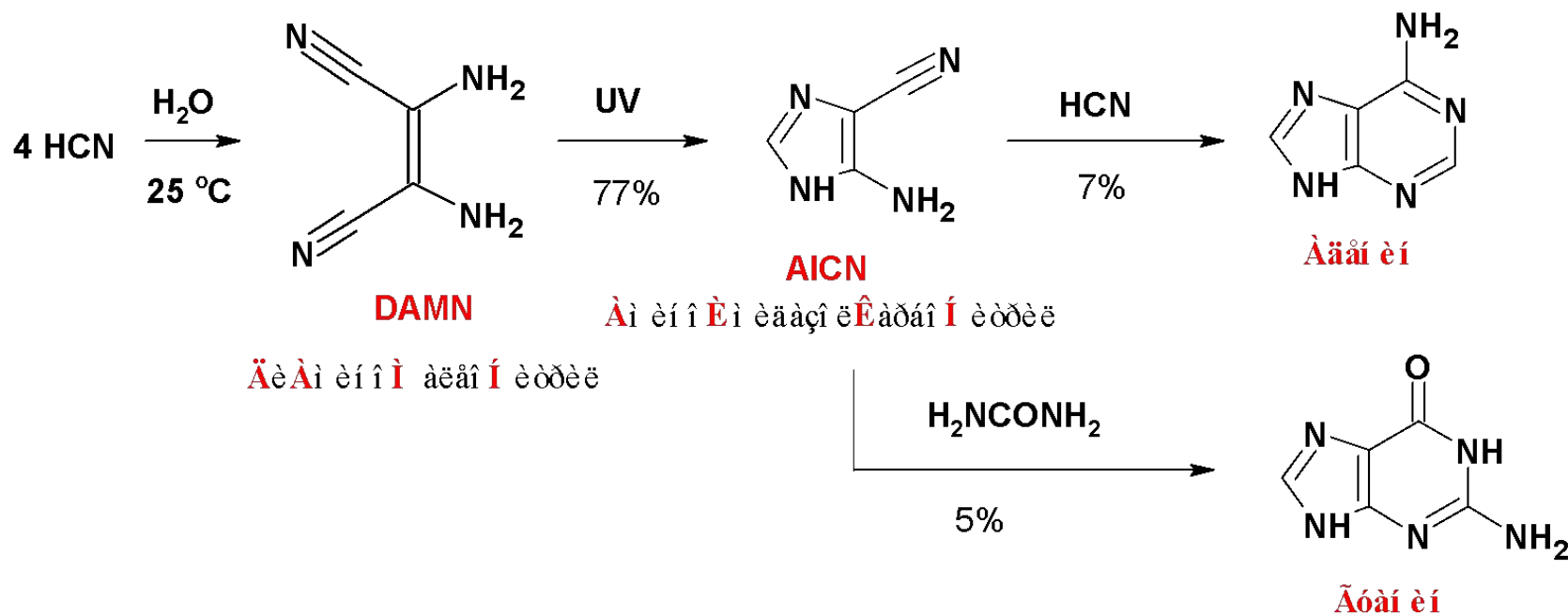


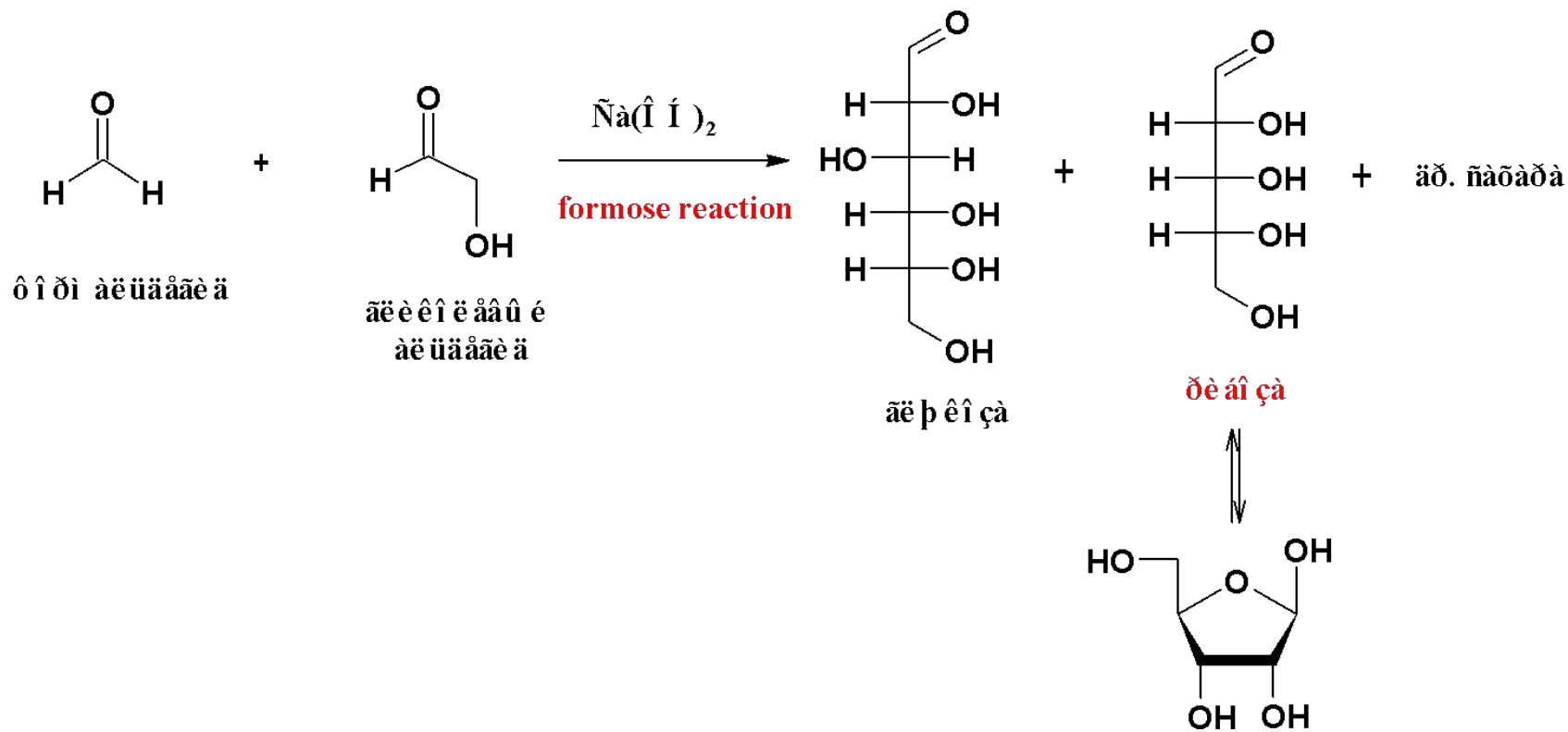
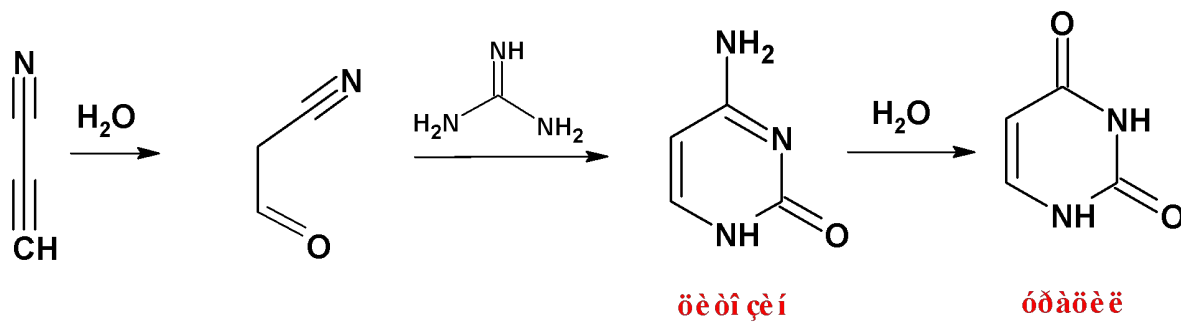
С появлением современных аналитических методов (LC/MS и др.) стала возможной идентификация гораздо большего числа продуктов из опыта Stanley Miller–Urey .

Биохимик Роберт Шапиро:

Аминокислоты, синтезированные Миллером и Юри, значительно менее сложные молекулы, чем нуклеозиды и нуклеотиды. Но даже более простые, нуклеиновые основания, в процессе подобных экспериментов вообще никогда не образовывались.

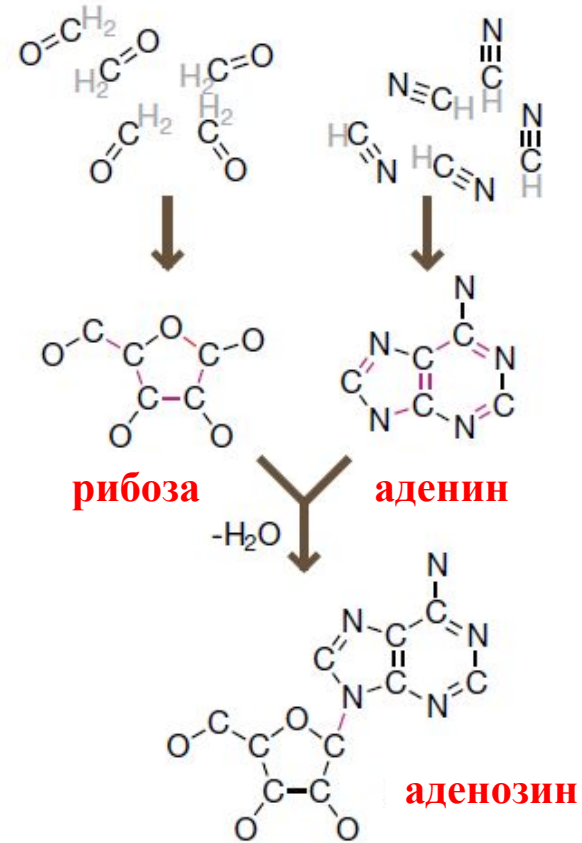
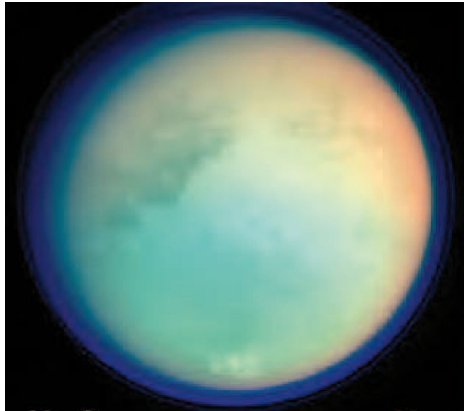
Joan Oro (*Nature*. 1961. V. 191. P. 1193–1194) - ввел в установку Миллера синильную кислоту и на выходе получил нуклеиновое основание **аденин** — одно из четырех оснований, входящих в состав молекул ДНК и РНК.





Формально:

Рибоза и **аденин** – «пентамеры» формальдегида и циановодорода, соответственно. При конденсации этих двух «пентамеров» получается **аденозин**.



Одним из основных аргументов критиков является отсутствие единой хиральности у синтезированных аминокислот. Действительно, полученные аминокислоты представляли собой практически равную смесь стереоизомеров, в то время как для аминокислот биологического происхождения, характерно преобладание одного из стереоизомеров.

Позже стало известно, что существует возможность спонтанного возникновения энантиомерных продуктов в обычных химических реакциях, и были найдены пути синтеза ряда стереоизомеров (в том числе, углеводов и аминокислот) в присутствии оптически активных катализаторов.

В 2001 году, Алан Сагательян (Alan Saghatelian) показал, что самореплицирующиеся пептидные системы в состоянии эффективно влиять на образование определенных энантиомеров. Следовательно, преобладание одного из стереоизомеров могло возникнуть естественным образом.

Начало гликобиологии и хиральность.

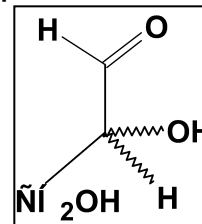
Углеводы

Первые из известных науке углеводов описывались брутто-формулой $C_x(H_2O)_y$ – вещества, состоящие, формально, из угля и воды. Термин „углеводы” был введен профессором Тартусского университета К. Шмидтом в 1844 г.

Источник углеводов – процесс фотосинтеза.



С точки зрения сегодняшних знаний о строении, углеводы (сахара) – это многоатомные *альдегидо-* или *кетоспирты* и *их производные*.
«Родоначальник» – глицериновый альдегид.



- конец 17 века (Кристиан Хьюгенс) – плоскополяризованный свет
- 1815 г. (Жан Батист Биот) – обнаружение природных соединений, обладающих способностью вращать плоскость поляризованного света
- 1819 г. (Carl Wilhelm Scheele) - выделил рацемат винной кислоты
- 1874 г. (Joesph Achille LeBel and Joobus Henricus van't Hoff) - тетраэдрическая модель углерода
- с 1884 г. (Эмиль Фишер) – масштабные исследования углеводов, определение состава и структуры, разработка номенклатуры

Классификация моносахаридов (МОНОЗ)

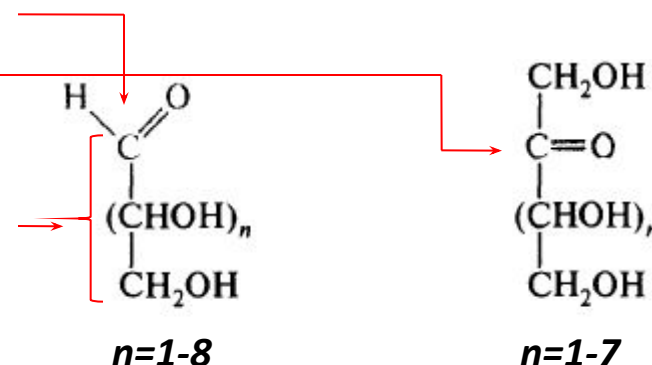
- **С учетом**

- природы карбонильной группы

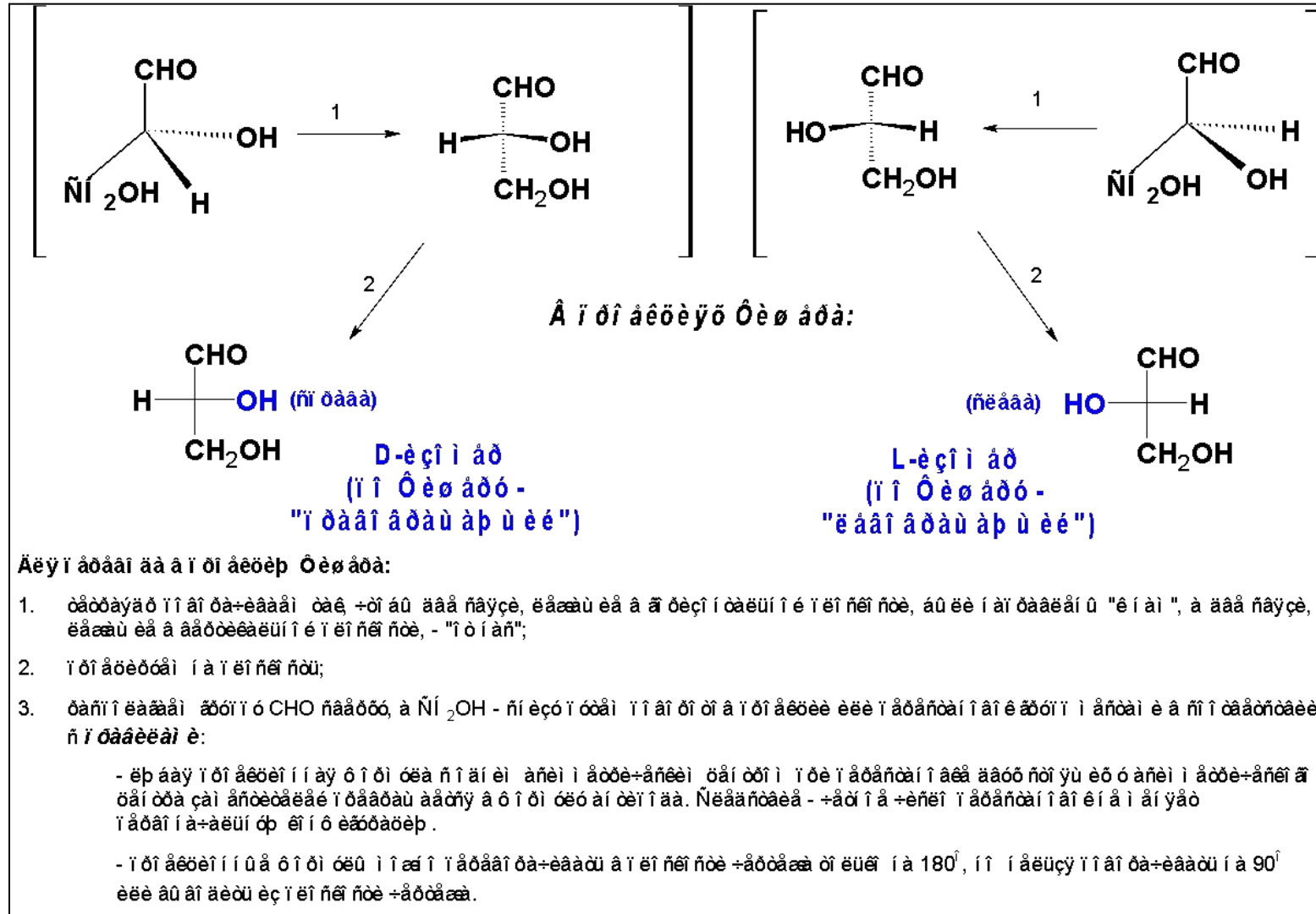
- **альдозы** - содержащие альдегидную группу
- **кетозы** - содержащие кето-группу

- длины углеродной цепи (от 3 до 10 атомов)

- триозы (*глицериновый альдегид*)
- тетрозы
- **пентозы** (*альдопентозы, кетопентозы*)
- **гексозы** (*альдогексозы, кетогексозы*)
- гептозы
- октозы
- нозы
- декозы

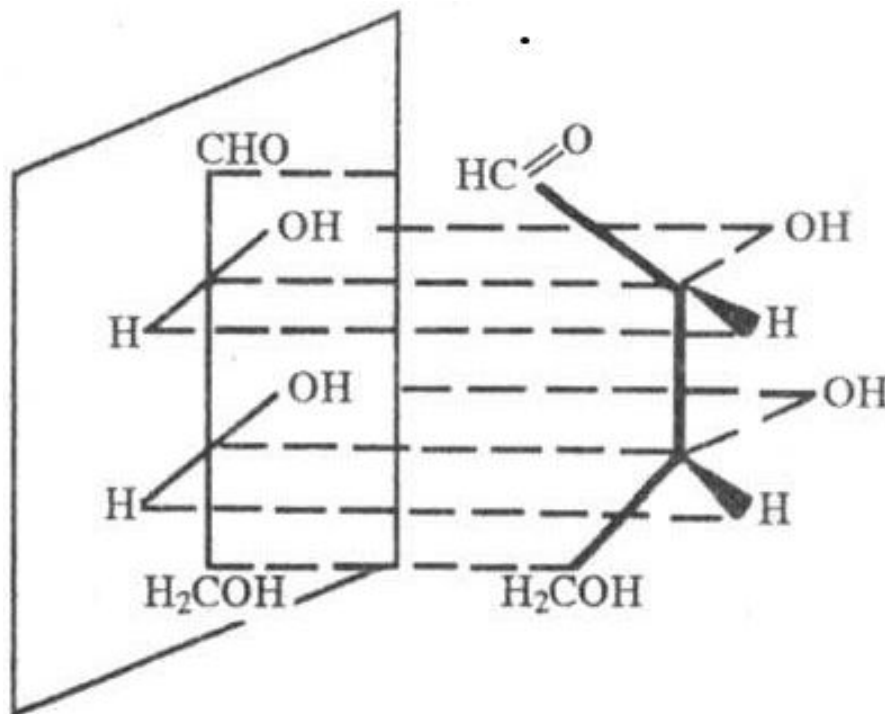


D/L-изомерия глицеринового альдегида (простейшего углевода) в проекциях Фишера



Проекционные формулы Фишера

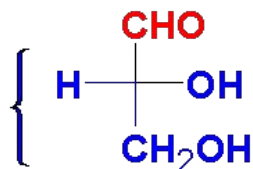
Цепь молекулы с несколькими асимметрическими атомами располагают в пространстве вертикально в виде равномерно выпуклой ломаной линии, обращенной выпуклостью к наблюдателю. У альдоз сверху располагают альдегидную группу, а у кетоз – соседнюю с карбонилем первичную спиртовую.



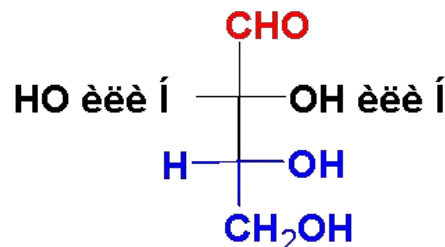
Сtereoхимия углеводов в проекциях Фишера

D-эпимеры альдоз

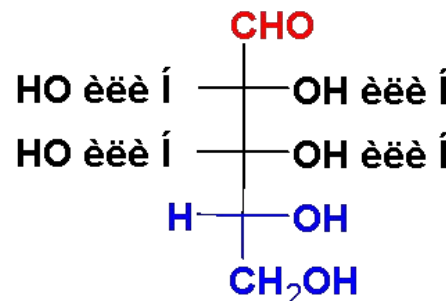
ура + алдо
и алааааа
и деи аааааа и ноу
эпи алдо и о
аао



D-аааааа и ааа
ааааааа



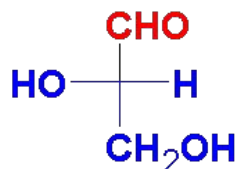
D-аааааа аа



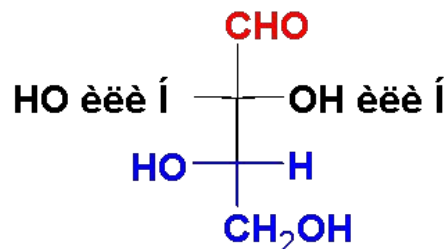
D-и аа аа аа

аааааа и аа
аааааа и аааааа
и аааааа
и аааааа аа аааааа
(и . аааа . аааааа)

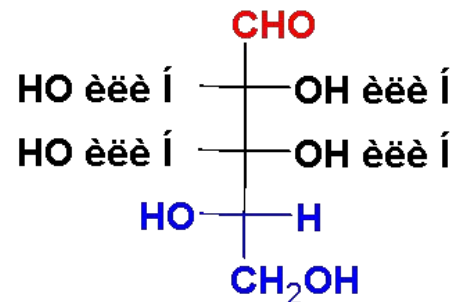
L-эпимеры альдоз



L-аааааа и ааа
ааааааа

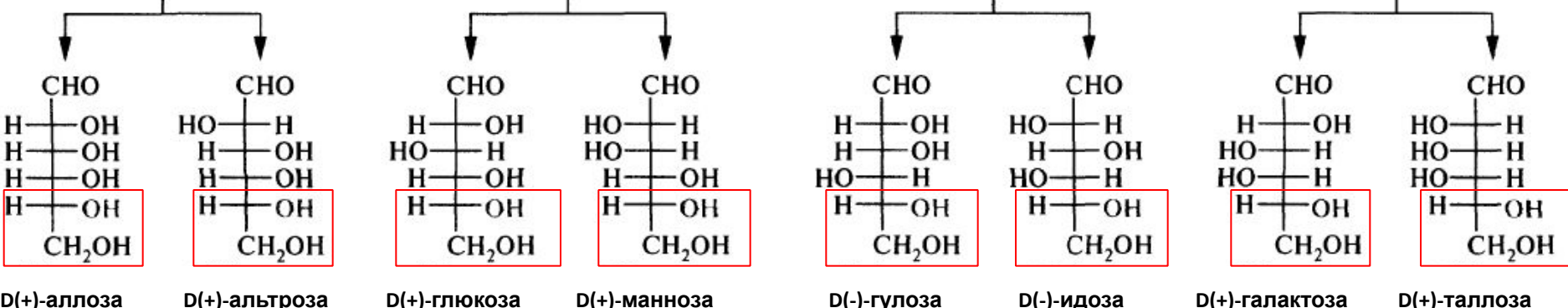
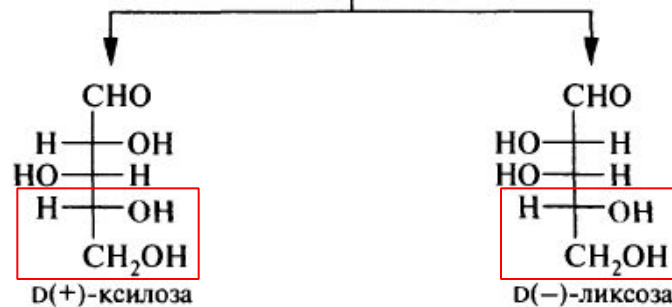
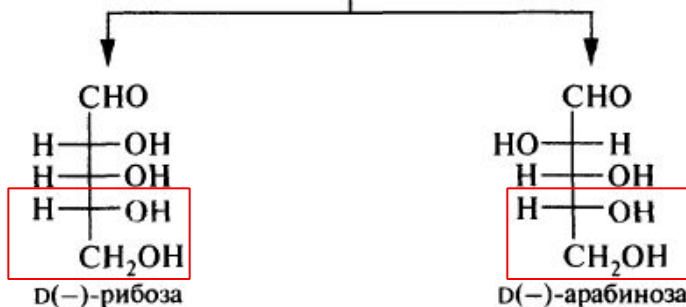
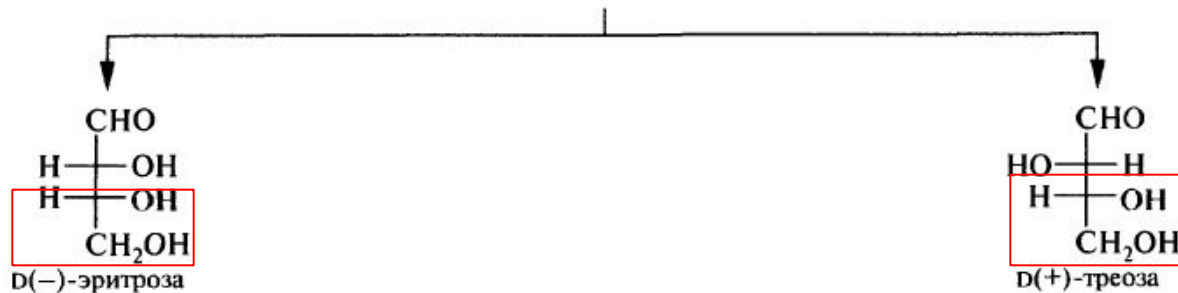
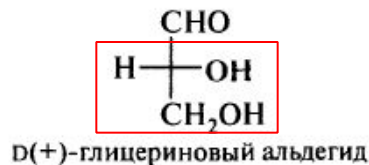


L-аааааа аа

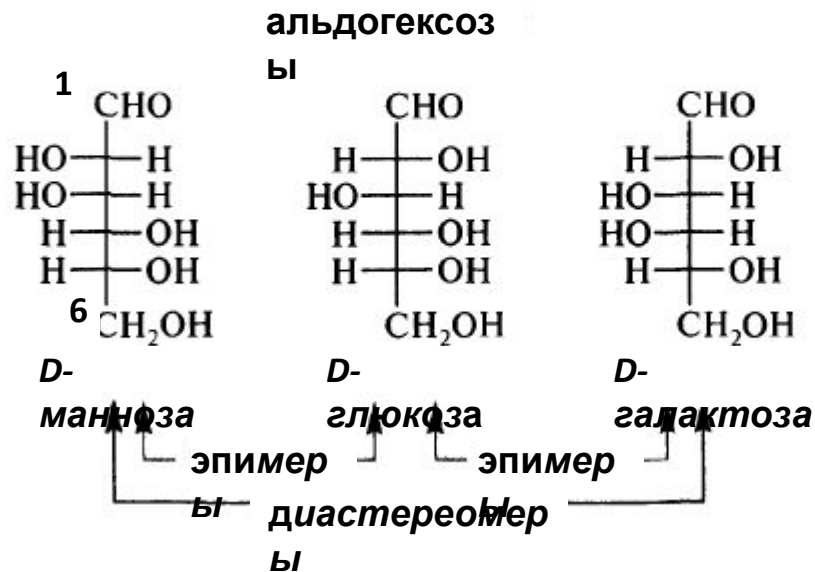
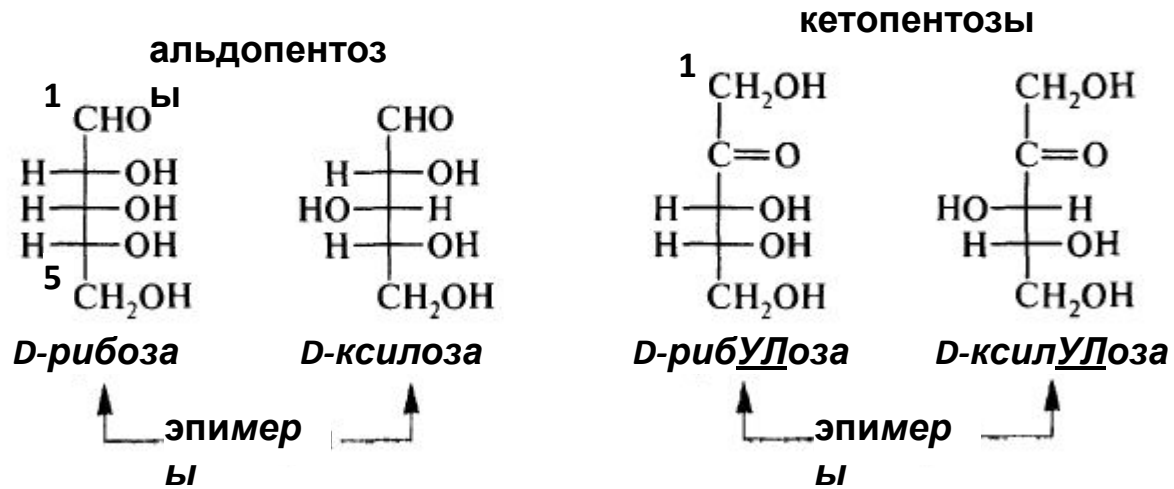


L-и аа аа аа

Генетическое родство D-ряда альдоз с D-глицериновым альдегидом



Эпимеры и диастереомеры

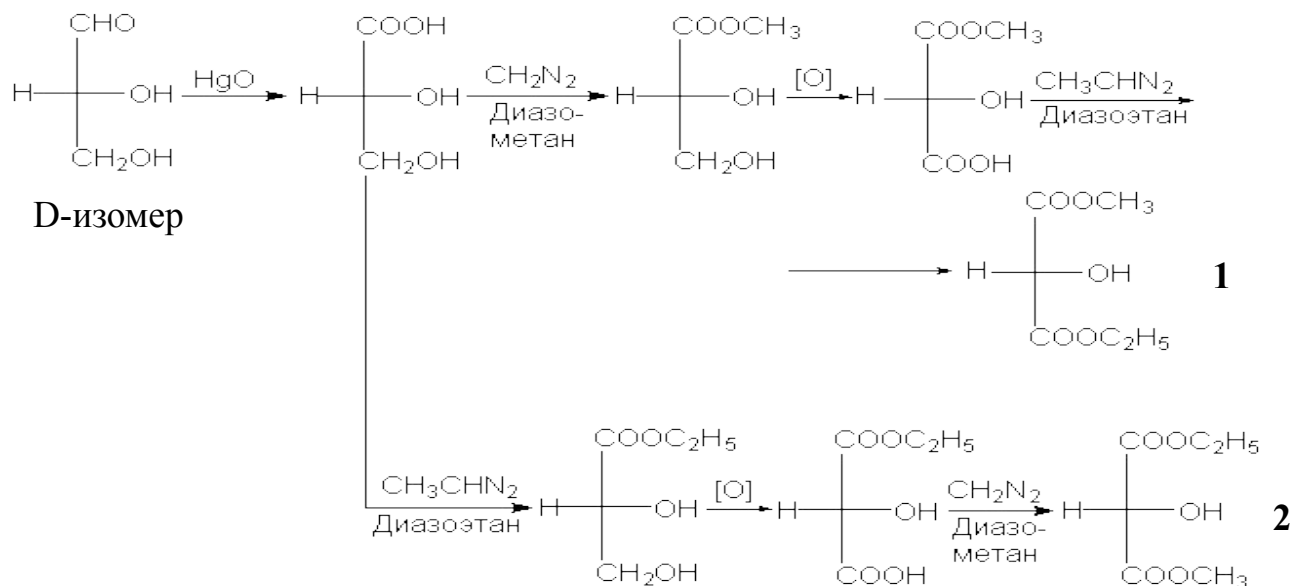


Относительная конфигурация

- Система Фишера описывает **ОТНОСИТЕЛЬНУЮ конфигурацию**.
 - стандарт – глицериновый альдегид. Каждому из возможных стереоизомеров была **ПРОИЗВОЛЬНО** приписана одна абсолютных конфигураций.
 - конфигурацию всех других соединений соотносили со стандартом путем химической корреляции (последовательность химических реакций, не затрагивающих хиральный центр и ведущих к D- или L- “стандарту”).

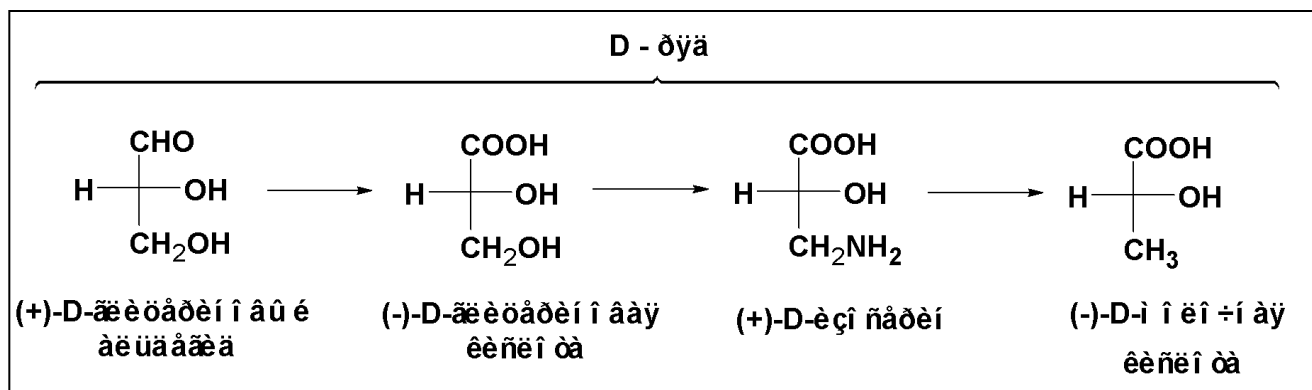
Система Фишера – не совершенна, например:

изомеры 1 и 2 (оба - производные D-стандарта) – имеют противоположную конфигурацию.

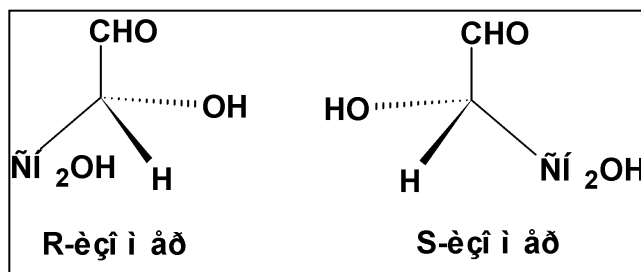


Абсолютные и относительные конфигурации

Относительная конфигурация определяется химическими методами



Абсолютная конфигурация определяется *РСА* (или теоретическим расчетом величины оптического вращения) и описывается по системе К-И-П (R/S)



Если абсолютная конфигурация не известна, то в названии вещества указывают знак оптического вращения

***Стереохимия (R/S и D/L-изомерия).
Правила Кана-Ингольда-Прелога.***

Cahn–Ingold–Prelog priority rules, CIP system or CIP conventions.

Полезная ссылка для понимания и обучения.

<http://www.chem.msu.su/rus/teaching/butin/p4.html>

**Абсолютная конфигурация (R/S изомерия).
Правила Кана-Ингольда-Прелога (КИП).**

İ òààèèà Êàì à-Êí ã ëüäà-İ òãëì ãã (äëÿ R/S-èçì ì àòèè).

I. Ðàññòàâêÿàì çàì àñòèòàèè ïî ñòàðø èì ñòàò:

- á'î ëüø å àòî ì í û é í î ãð - ñòàðø å: Î >C>H

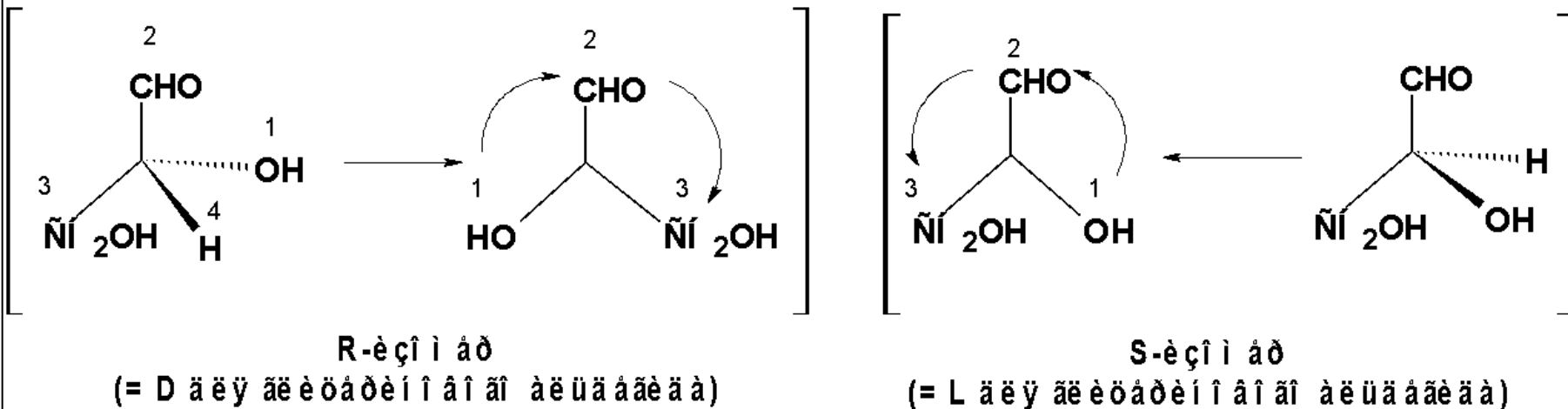
- ăñěě î äëî àêî âû â, ôî ñõââî èâââî çàì ăñòèòâěě ó í èõ: CH₂OH>ÑÍ₂(ÑÍ₃)>CH₃

- ăñēē āāî éí ày (òòî éí ày) ñâyçü, ôî ñî+èààòñy çà āāā (òòè) çàî ăñòèòăēy: ÑÍ =Î òàññî àòòèāàòñy, èàē Î -ÑÍ -Î . Ñēāāî āàòăēüî î ,
ÑÍ =Î > CH₃OH.

II. Ĩ ĩ â ĩ ò à ÷ è à à ĩ ĩ ê â é ó é ó â ĩ ò ĩ ò ò à ĩ ò à â ò à ê, ÷ ò ĩ á ú ĩ è à à ø è è (¹ 4) ç à ĩ ã ò è ò à è ú á ú è ĩ ĩ â â ĩ ó ó ĩ ò ĩ à ã (ç à ñ ĩ ĩ á ĩ ò è à è ú ĩ ú ĩ à ò ĩ ĩ ĩ ĩ).

III. Ðeñoai í ài ðààèái eà ñòðàèí é í ò ñòàðø àã (' 1) é ì eààø ài ó (' 2, çàðai ' 3). Åñèè í î +àñî àî é ñòðàèèà - **èçî ì àð R**, àñèè í òî òèà +àñî àî é ñòðàèèèè - **S**.

Ã ã è ò ä ö é í î â û é à ë ü ä å æ ä - í è ç ø é é ï ð å ä ñ ò à â è ò ä ë ü ñ à ò à ð î â



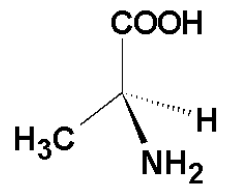
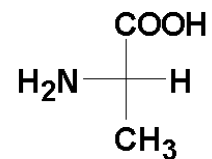
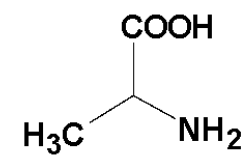
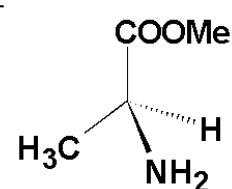
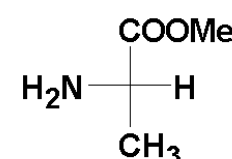
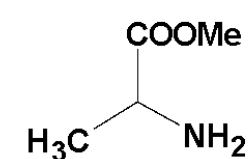
D/L, R/S изомерия и оптическое вращение

Важно понимать:

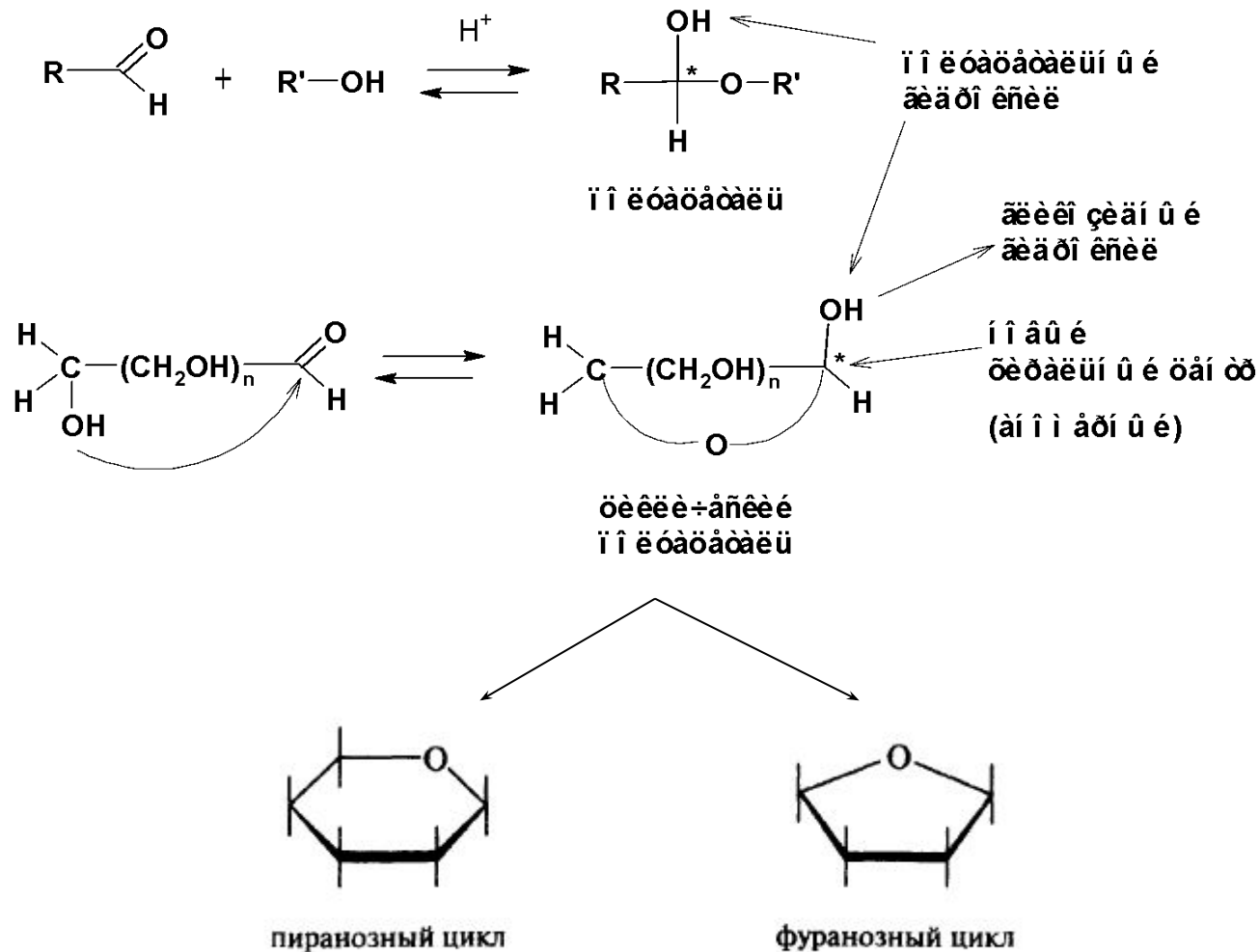
1) Нет строгой корреляции между D/L и R/S изомерами

Äÿ äëöåðéíâîãî àëüääääà:		Äÿ öèñòàèíà:	
D-èçîíåð = R	L-èçîíåð = S	D-èçîíåð = S	L-èçîíåð = R

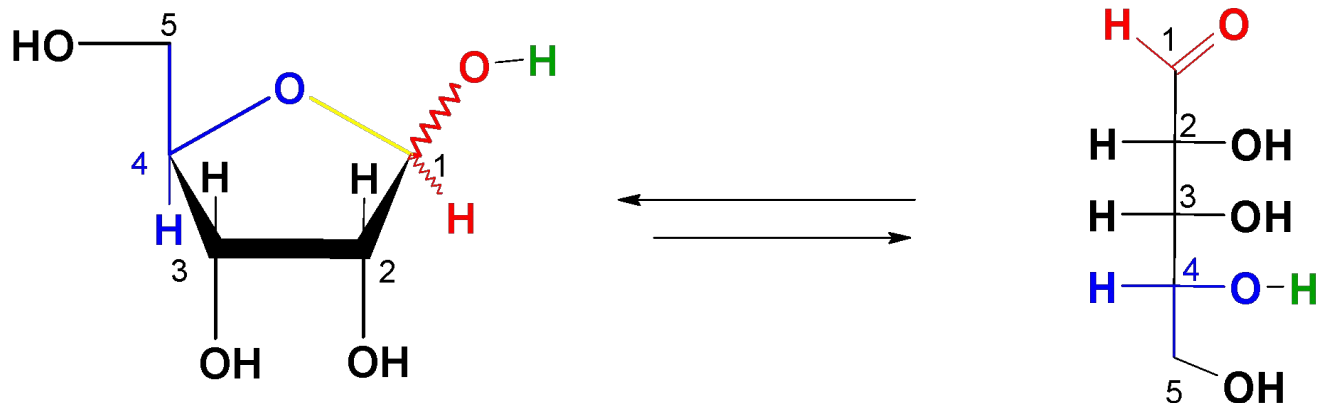
2) Нет корреляции между D/L, R/S изомерами и знаком оптического вращения

 $[\alpha]_D^{25} = -2.8$	 L-èçîíåð	 S-èçîíåð	(-)-L-àëàíèí (-)-S-àëàíèí
 $[\alpha]_D^{25} = +25.8$	 L-èçîíåð	 S-èçîíåð	(+)-ìàëèíàóéýòèð L-àëàíèíà (+)-ìàëèíàóéýòèð S-àëàíèíà

Внутримолекулярная циклизация



Проекции Фишера и перспективные формулы Хеуорса (Haworth).



Ї ãðñĩ ãêèèâĩ àÿ ô î òì óèà Õãóĩ ðñà

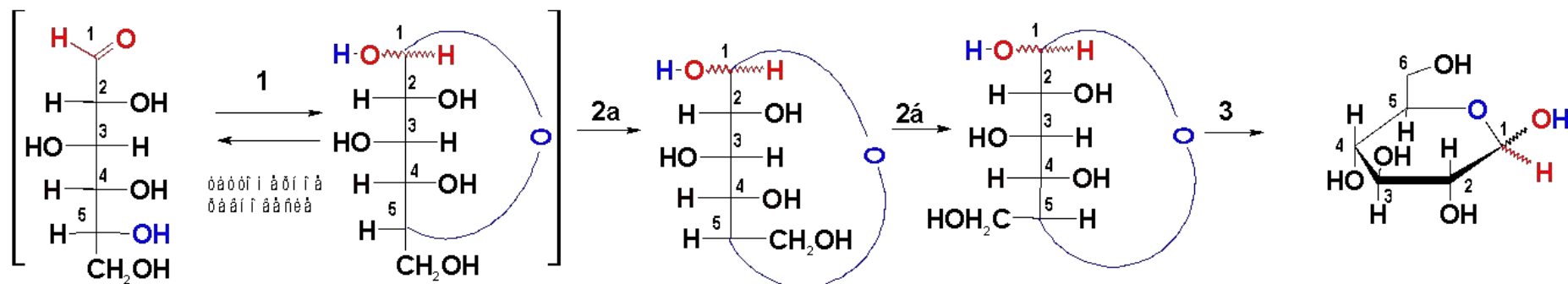
D-рибофураноза

Ї ðĩ ãêèèÿ Ôèø ãðà

D-рибоза

Перевод проекций Фишера в перспективные формулы Хеуорса (Haworth) на примере D-глюкозы.

Όεθ άόί άñεάγ ί όί άεөөύ ————— άάά ί άόάñό άί ί άέέ çáí άñό έό άέάέ ά ————— Όί όί όέά Όάόί όñά
 ί ί έί άάί έέ 5

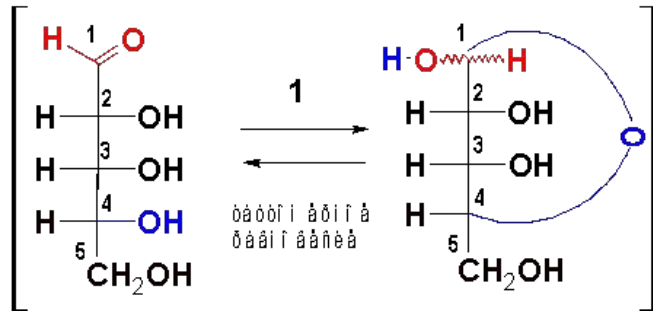


Άέγ ί άόάάί άά ί όί άεөөέ Όεθ άόά ά ό ί όί όέό Όάόί όñά:

1. Í άόέñί άάού ñάγçú ί άάό άόί άί έ 5-Í έ 1-Ñ
2. Ñί άέάñί ί ί άάάέό, +οί +άόί ά +έñί ί άόάñόáί άί έά ί όί άεөөέ Όεθ άόά ί ά ί άί γάό έί ί ό έάόάόέ, ñάάέάú άάά (!) ί άόάñόáί άέέ ό άόί ί ά 5-C όάέ, +οί άú ά έόί ά έί έúόάάγ 5-C-O ñάγçú ñόάά ί όί άί έάί έάί άάόέάέúί ί έέί έέ ñί έçό. Í άί όέί άό, ί άόάñόáί άέέ: ά) ί άάό ÑÍ 2Í Í έ έέί έάέ έί έúόάάί έ 5-C - O ñάγçé; ά) ί άάό ÑÍ 2Í Í έ Í .
3. Í όέ ί άόάáί άά ά ό ί όί όέό Όάόί όñά:
 - άόί ί 1-Ñ όáñί ί έί άέú ñί όάάά ά έί έúό;
 - έέñέί όί ά ά έί έúόά άί έάί άú úú ά ί όάáί άάόόί άί όάέόί έόáί ί çáí ά έέέά έ ί άί όάάέáί "ί ό ί άñ". Ñ-Ñ ñάγçé ά έί έúόά άú άάέγρ όñγ άέόί úί έ έέί έγί έ - άέγ ί άί çí ά+άί έγ ί όί ñόάáί ñόάáί ί ί έ άόñί άέέάú.
 - άόόί ú, όáñί ί έί άάί ί ú ά ñί όάάά ί ό άάόέάέúί ί έ έέί έέ ά ί όί άεөөέ Όεθ άόά, ί όάί ί ί ί άú άú ñί έçό ί όί έί ñέ ñόέ έί έúόά, ά όáñί ί έί άάί ί ú ά ñέάάά - ñάάόόó.

Перевод проекций Фишера в перспективные

Óèø áóí âñêàÿ ï óí àêöèÿ



1. Í àöèñî âàòü ñâyçü ì âæäó àòî ì àì è 4-Î è 1-Ñ

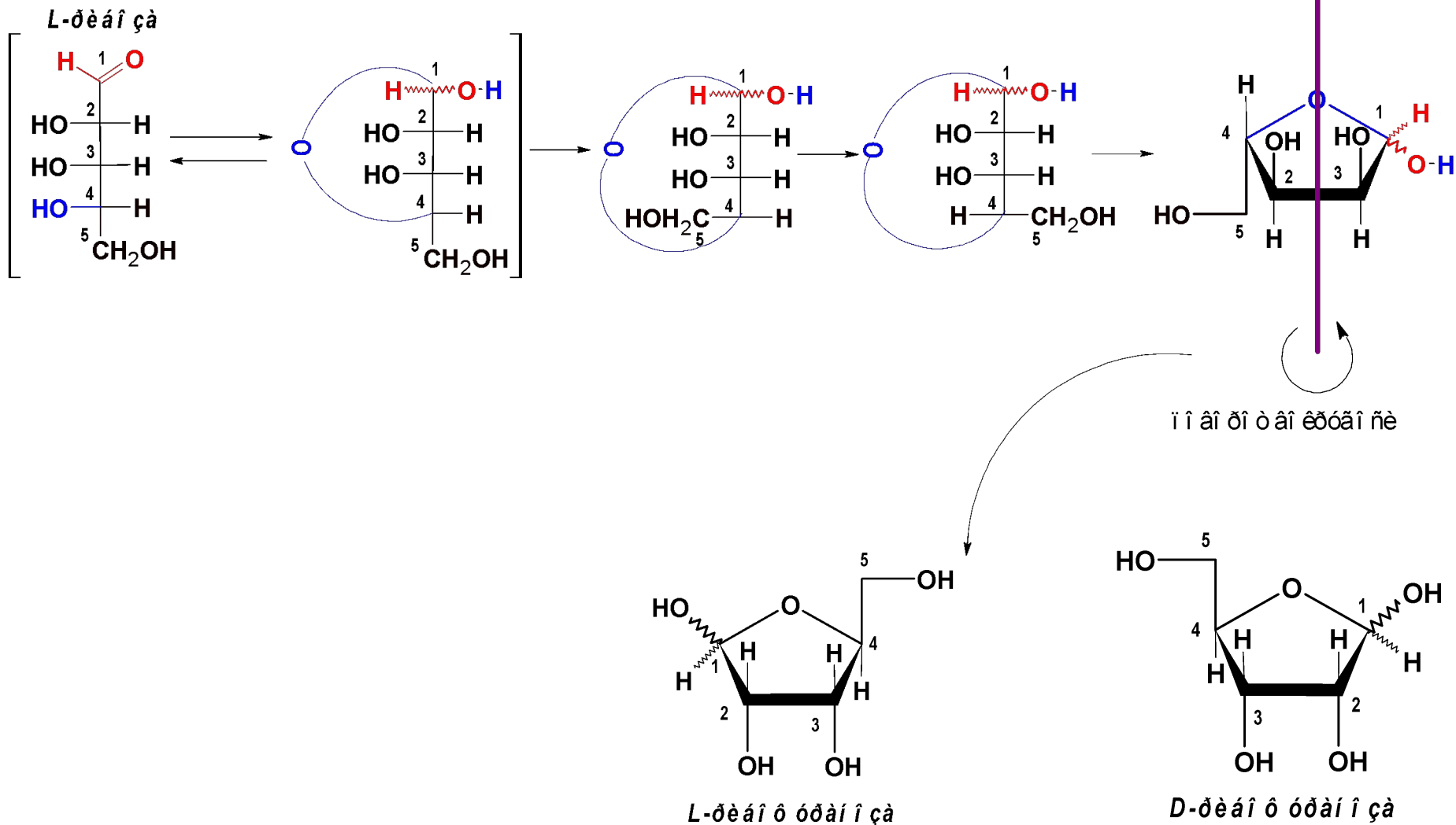
2. Nĩ ããñĩ ĩ ĩ ãããëç ÷õĩ ÷ãõĩ ĩ ã ÷ẽñĩ ĩ ãõãñõãĩ ĩ ãĩ é ã ĩ õĩ ãõõë Õëø ãõã ĩ ã ĩ ãĩ ÿãõ ãĩ õ èãõãõë, ñããëãõũ ããã (l) ĩ ãõãñõãĩ ĩ ãëõ ó ãõĩ ĩ ã 4-C ããë ÷õĩ áũ ã èõĩ ãã ãĩ ëũõãããũ 4-C-O ñãũçũ ñõãëã ĩ õĩ ãĩ èããĩ èãĩ ããõõëëãũĩ ĩ é èëĩ èè ñĩ èçõ. Í ãĩ õëĩ ãõ, ĩ ãõãñõãĩ ĩ ãëõ:

- àòì ì 1-Ñ òàñî î ëî æèòù ñî òàâà â êî ëüöâ;

- ēēnēī dī ā ā ēē ēūōā āī ēēāī āū ōū ī āī ōāēāī "ī ō ī ān". Ń-Ń nāyçe ā ēē ēūōā āū āāēyp ōny ēēōī ō ī ēēī ēyī ē - āēy ī āī çī ā-āī ēy ī ōī nōōāī nōōāī ī ī ē ī āōnī āēēēāū .

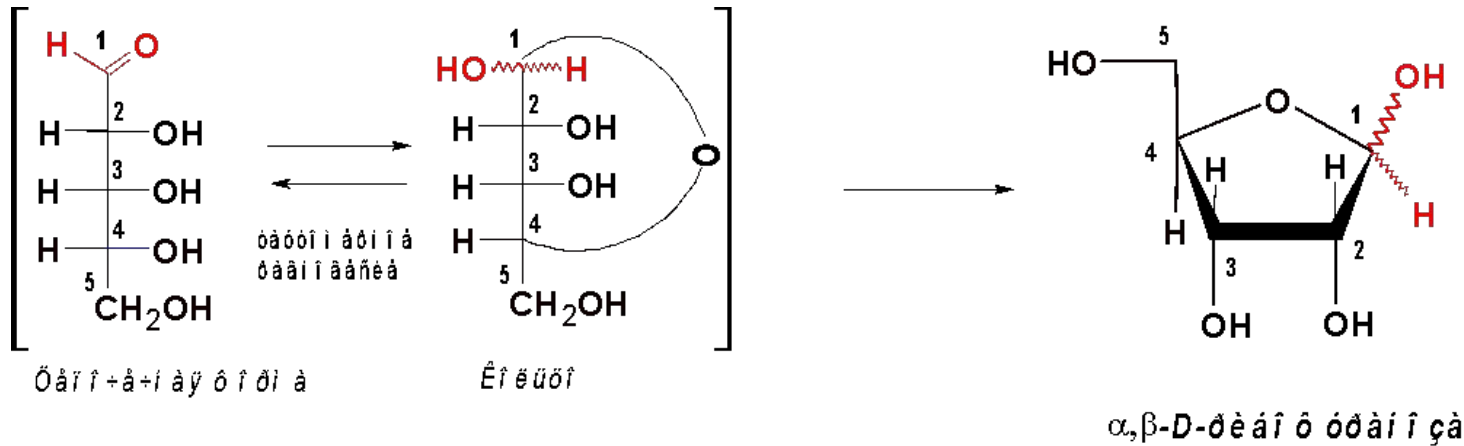
- ဆိုတာပဲ, ဝန်ကုန်တိုင်းအဆီ ပုံစံက ဝန်အသစ် ပုံစံအသစ်တွေကို ခေါ်ဝေါ်နေတာပဲ။ ဝန်အသစ်, ဝန်အသစ်ကို အသစ်ကို ခေါ်ဝေါ်နေတာပဲ, အဝန်ကုန်တိုင်းအဆီ ပုံစံက ဝန်အသစ် - ဝန်အသစ်.

Сравнение конфигураций D- и L-рибоз в формулах Хеуорса.

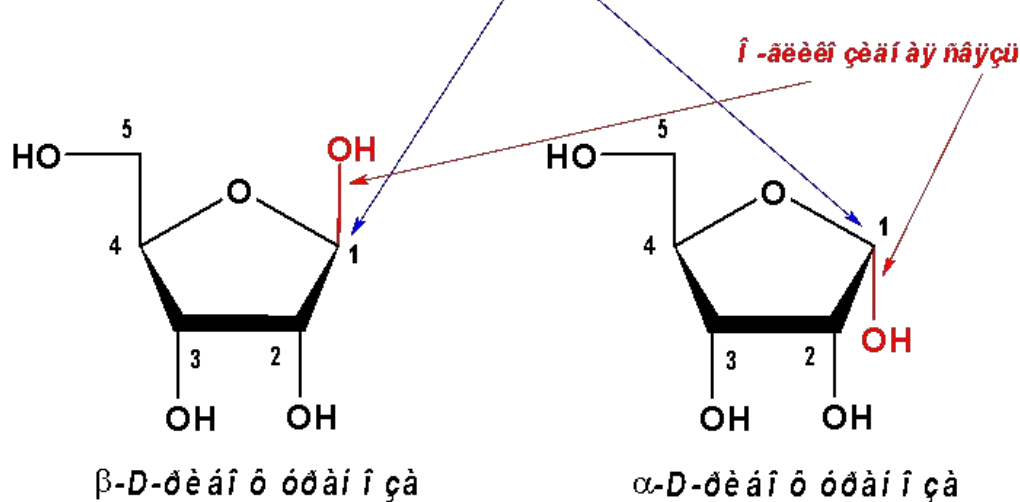


î î ò è÷ãñèèà áí ò èî î äü

Изомерия аномерного центра на примере D-рибозы.



$\text{D-рибоза} \rightarrow \text{циклическая форма} \rightarrow \text{аномерный центр}$
 (аномерный центр)

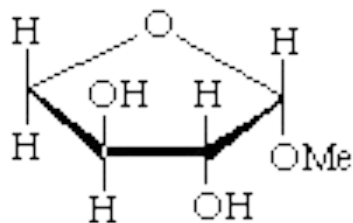


Аномерный центр - это центр, в котором происходит циклизация молекулы.

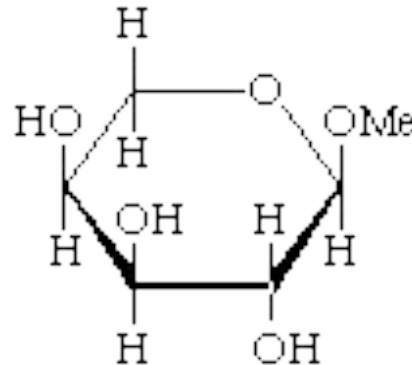
$\beta\text{-аномер}$: 1-H - аномер
 , + OH - 5

$\alpha\text{-аномер}$: 1-OH - аномер
 , + OH - 5

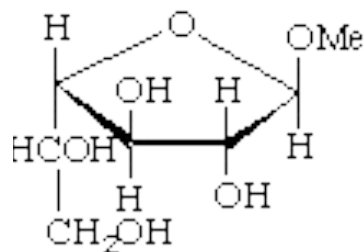
1-й шаг - аномерный центр (1) аномер, а 1-й шаг аномерный центр. 1-й шаг аномерный центр.



Метил $\alpha/\beta(?)$ -**D/L(?)**-треофуранозид



Метил $\alpha/\beta(?)$ -**D/L(?)**-арабинопиранозид



Метил $\alpha/\beta(?)$ -**D/L(?)**-галактофуранозид

Для определения конфигурации нужно перейти к проекционным формулам Фишера (см. след. слайды)

Номенклатура IUPAC

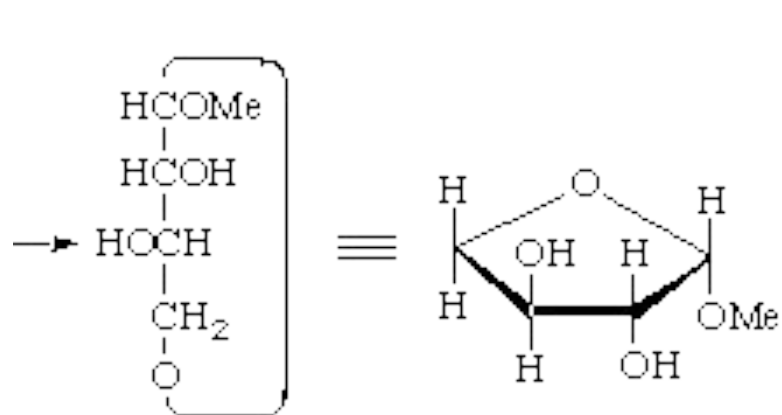
<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/2carb/06n07.html>

The anomeric centre

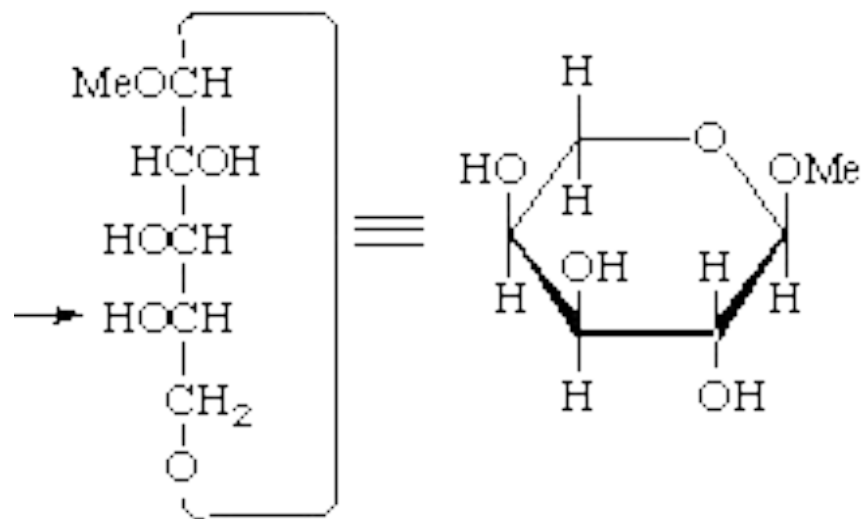
- The new centre of chirality generated by hemiacetal ring closure is called the anomeric centre. The two stereoisomers are referred to as ***anomers, designated α or β according to the configurational relationship between the anomeric centre and a specified anomeric reference atom.***

The anomeric reference atom and the anomeric configurational symbol (α or β)

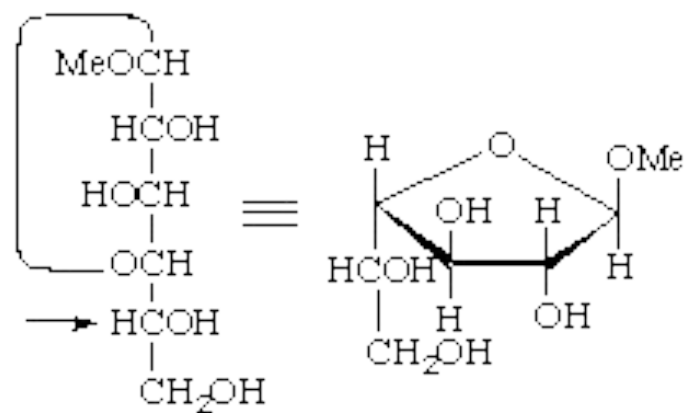
- The anomeric reference atom is the configurational atom of the parent. In the α anomer, the exocyclic oxygen atom at the anomeric centre is formally *cis*, in the Fischer projection, to the oxygen attached to the anomeric reference atom; in the β anomer these oxygen atoms are formally *trans*.
- The anomeric symbol α or β , followed by a hyphen, is placed immediately before the configurational symbol D or L of the trivial name or of the configurational prefix denoting the group of chiral carbon atoms that includes the anomeric reference atom.



Метил β -L-треофуранозид

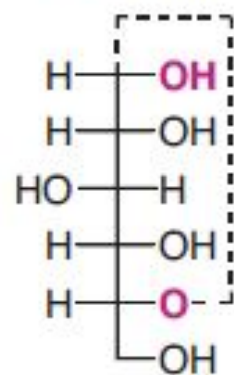


Метил α -L-арабинопиранозид

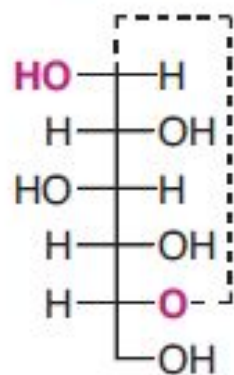


Метил β -D-галактофуранозид

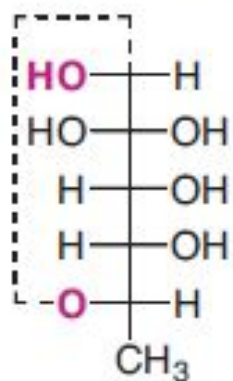
α -D-glucose



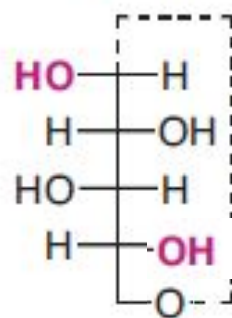
β -D-glucose



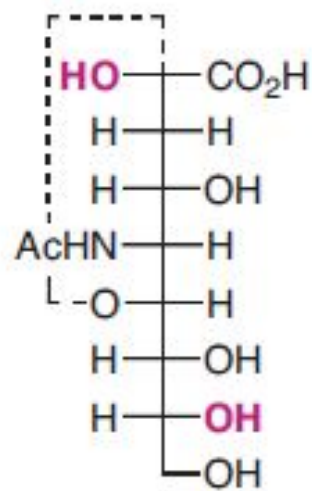
α -L-fucose



β -D-xylose



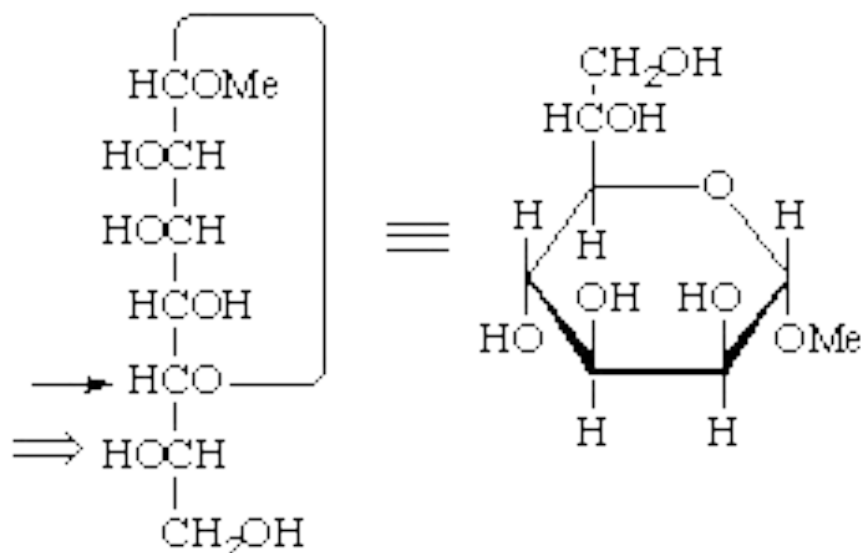
β -D-neu5ac



Более сложные случаи отнесения конфигурации.

The anomeric reference atom and the anomeric configurational symbol (α or β)

- The anomeric reference atom is the configurational atom of the parent, unless **multiple configurational prefixes are used. If multiple configurational prefixes are used, the anomeric reference atom is the highest-numbered atom of the group of chiral centres next to the anomeric centre that is involved in the heterocyclic ring and specified by a single configurational prefix.** In the α anomer, the exocyclic oxygen atom at the anomeric centre is formally *cis*, in the Fischer projection, to the oxygen attached to the anomeric reference atom; in the β anomer these oxygen atoms are formally *trans*.
- The anomeric symbol α or β , followed by a hyphen, is placed immediately before the configurational symbol D or L of the trivial name or of the configurational prefix denoting the group of chiral carbon atoms that includes the anomeric reference atom.



Метил L-глицеро- α -D-манно-
гептапиранозид

R/S изомерия. Правила Кана-Ингольда-Прелога. Еще раз...

Рассматриваем молекулу (часть молекулы с хиральным центром и его заместителями) в пространстве.

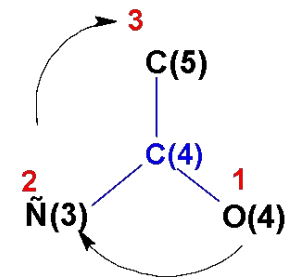
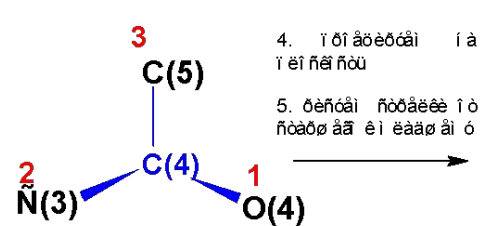
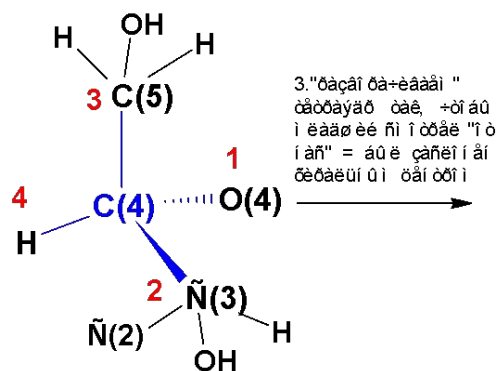
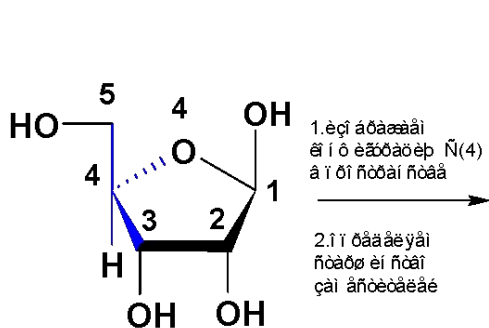
Расставляем нумерацию у атомов, соединенных с хиральным центром по правилам старшинства:

- б'ольше атомный номер - старше: $S > O > N > C > H$
- если одинаковые, то сравниваем заместители у них: $CH_2OH > CH_2(CH_3) > CH_3$; $CH_2SH > COOH$
- если опять одинаковые, то последовательно идем по цепочке дальше, пока не появятся различия
- если появляется раздвоение в цепочке, то идти по той, в которой появится «старший» атом
- если двойная (тройная) связь, то считается за два (три) заместителя: $CH=O$ рассматривается, как $O-CH-O$, следовательно: $COOH > CH=O > CH_2OH$.

Поворачиваем молекулу в пространстве так, чтобы младший заместитель был повернут от нас (заслонен хиральным атомом).

Рисуем направление стрелок от старшего (№1) к младшему (№2, затем №3). Если вправо (по часовой стрелке) - **изомер R**, если влево (против часовой стрелки) - **S**

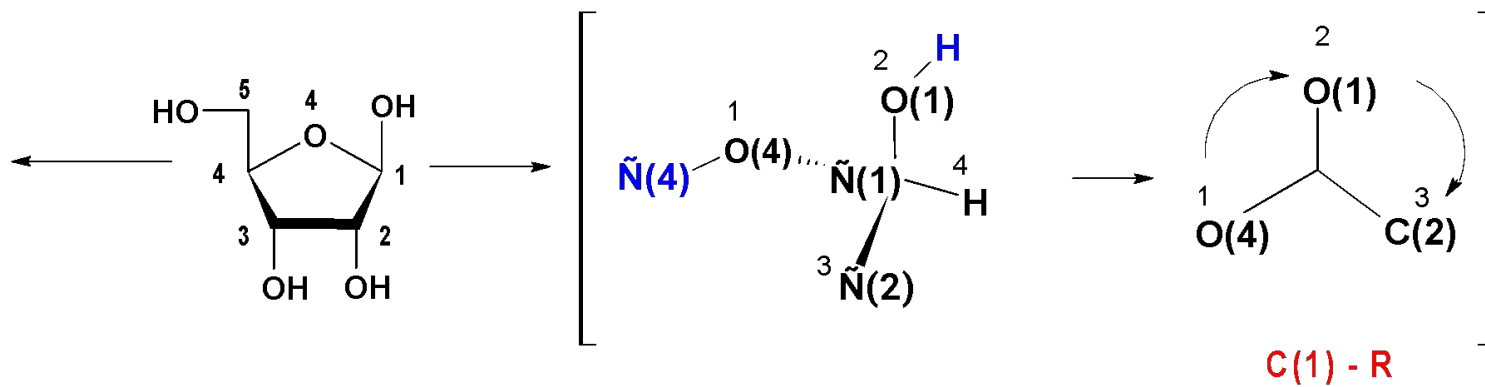
R/S изомерия.



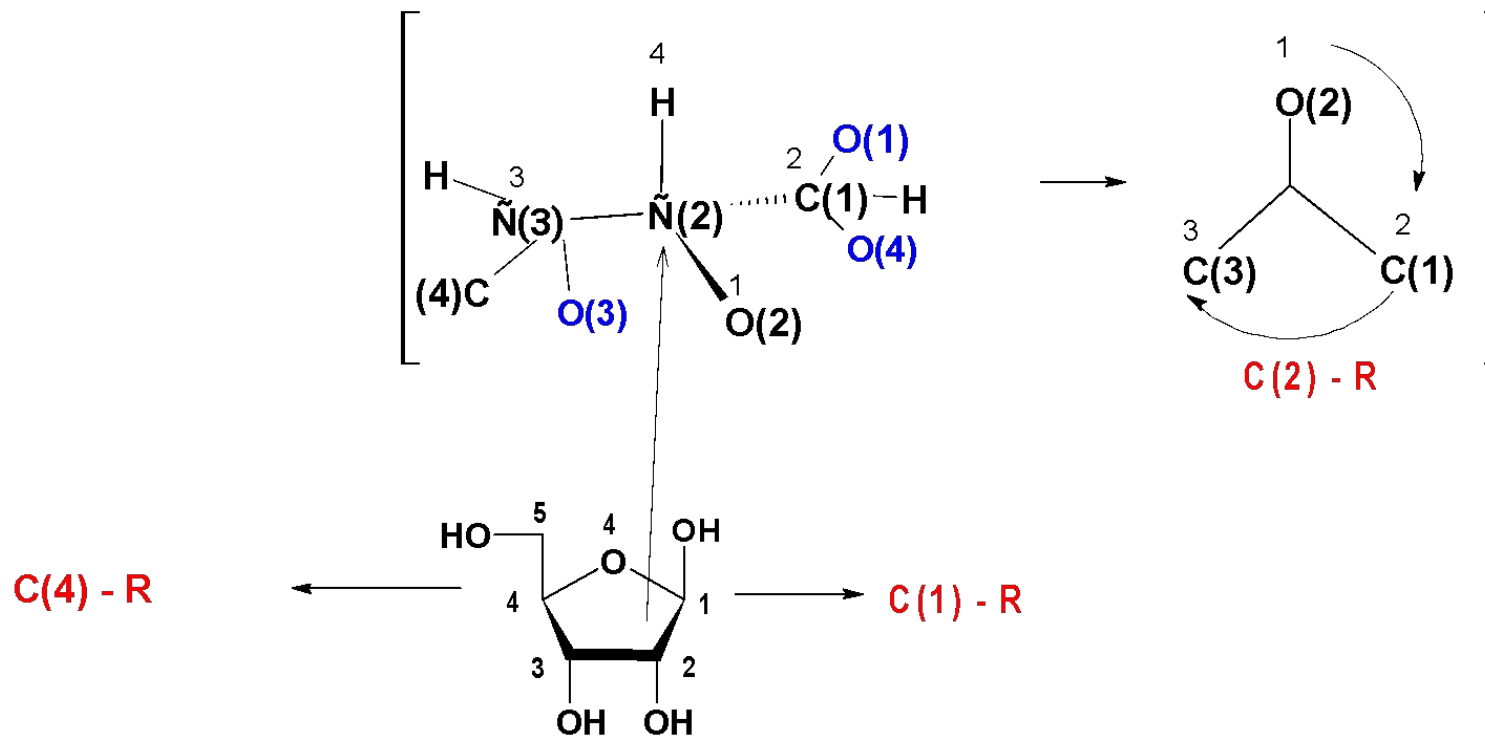
$C(4) - R$

R/S изомерия

C(4) - R



R/S изомерия



R/S изомерия.

