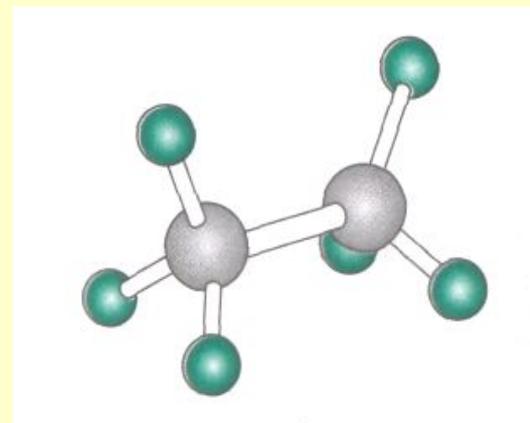
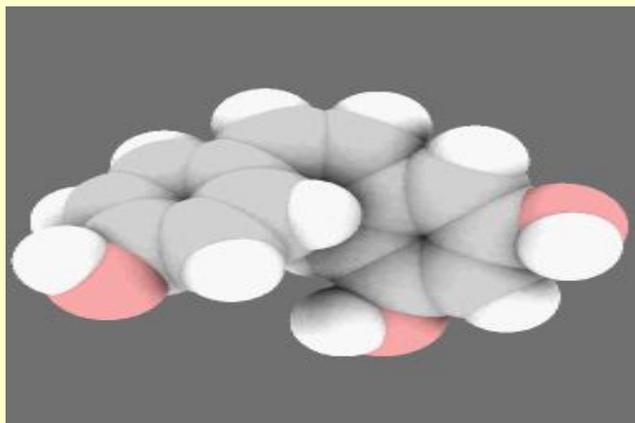


Тема лекции 1:



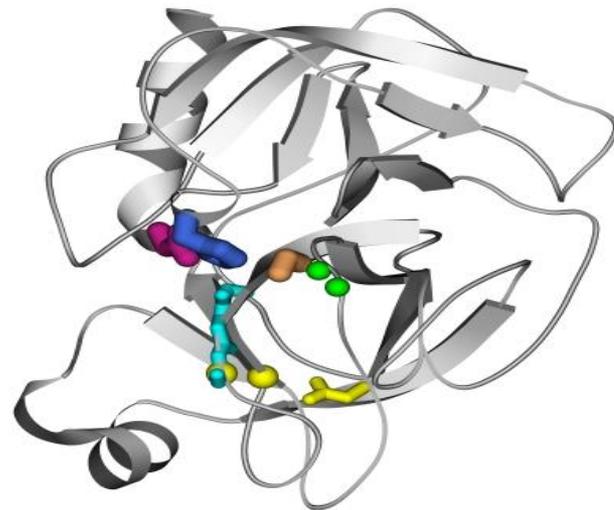
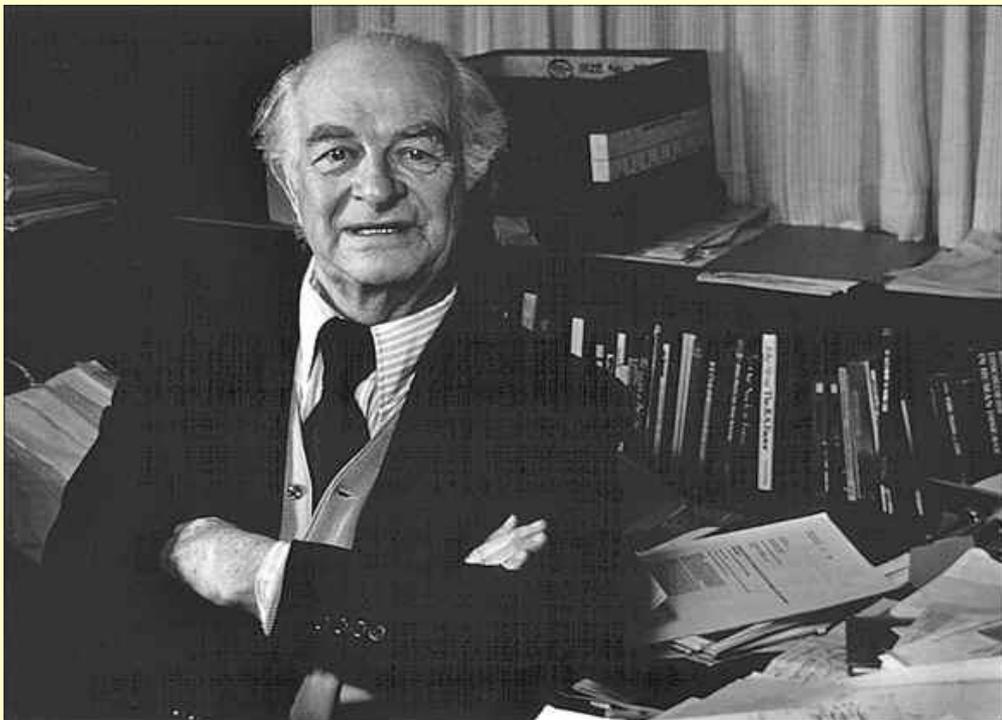
- Введение. Основы современной теории
- пространственного строения органических соединений. Конфигурация и конформации



Эпиграф к курсу лекций по БОХ

- «Химики и врачи – это те, кто на самом деле понимают мир»

Л.Полинг

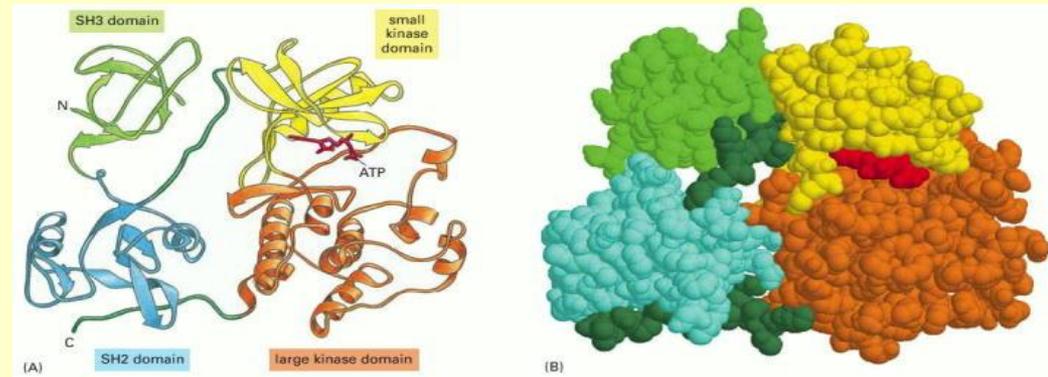


БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Биоорганическая химия — химическая дисциплина, изучающая пространственную структуру, свойства и механизмы превращений углеродистых соединений, лежащих в основе процессов жизнедеятельности и влияющих на них, в непосредственной связи с их биологическими функциями



Цель изучения биоорганической химии -
формирование **системных знаний** о взаимосвязи между
пространственным строением, термодинамической
устойчивостью, свойствами и функциями природных
органических соединений, являющихся метаболитами
и структурными компонентами биологических
макромолекул (полисахаридов, пептидов, белков,
нуклеиновых кислот и др.)



История становления биоорганической химии

- Началом становления БОХ следует считать 60-е годы XX столетия, когда объектами изучения химиков стали природные соединения: липиды, полисахариды, полипептиды, белки, нуклеиновые кислоты, антибиотики и др. соедин. Годом рождения БОХ считается 1953г., когда Дю Виньо впервые получил химическим синтезом полипептидный гормон вазопрессин.
- Но без истории развития органической химии и химии природных соединений этот синтез был бы невозможным.

Этапы развития химии природных соединений

- 1. **Эмпирический** (с середины 18 в. до конца 19 в.). От первоначального знакомства человека с органическими веществами до возникновения органической химии как науки. Термин органическая химия был введен шведск.уч.И.Берцеллиусом для определения химии растительных и животных веществ.

Этапы развития органической химии

- 2. **Аналитический** (конец 18-середина 19в.). Появились методы установления состава органических веществ. Было показано что все органические вещества содержат углерод, а также в их состав могут входить такие элементы как водород, азот, сера, кислород, фосфор. Период господства **витализма** – особой жизненной силы.

Этапы развития органической химии.

- 3. **Синтетический**. В 1828 г. Ф. Велер синтезировал орган. в-во мочевины из неорган.-цианата аммония и тем самым положил начало новому этапу развития органической химии.
- 4. **Структурный** (вт. половина 19-го начало 20 в.). Рождение научной теории строения органических соединений - А. М. Бутлеров, Кекуле, Майер.
- 5. **Современный и выделение БОХ** (вторая пол. 20 в.).

Химические и биологические процессы

- Реакции с органическими веществами в пробирке (*in vitro*) представляют собой сложные многостадийные процессы. Но несомненно **биологические процессы**, которые могут осуществляются лишь в живых системах – бактериях, клетках (*in vivo*) являются значительно более сложными, т.к. :
 - 1) осуществляются с участием органических веществ имеющих, как правило, особый уровень пространственной организации; 2. характеризуются высокой специфичностью, ибо протекают с участием белков-ферментов, и в силу этого отличаются очень высокой скоростью, почти 100% выходом продукта и не дают побочных веществ;

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

- 3. для их активации необходимы сигнальные молекулы и энергия АТФ (ГТФ); 4. они саморегулируются, в том числе и с участием генома клетки, и направлены на поддержание гомеостаза в условиях постоянного взаимодействия и обмена с окружающей средой; 5. имеют и многие другие особенности, такие как: способность к самоорганизации, к самообновлению, к росту и развитию, к самовоспроизведению.

Биологические процессы

- Но очевидно и то, что у природных сложных макромолекул появляются и определенные новые черты, которые Б.Д.Березин называет функциями. Эти функции возникают в результате особенностей пространственной организации макромолекул, а также образованием достаточно часто и надмолекулярных структур. В результате реакционные центры оказываются скрытыми и нереакционноспособными чисто химически.



акад. Виталий Гольданский

ЖИЗНЬ — это особая форма существования биополимерных тел (систем), характеризующихся хиральной чистотой и способностью к самоорганизации и саморепликации в условиях постоянного обмена с окружающей средой веществом, энергией и информацией

1986 г.

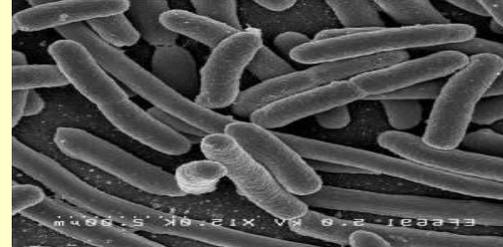
Уровни исследования живых организмов

1.	Молекулярный	}	Биоорганическая химия
2.	Надмолекулярный		Бионеорганическая химия Биофизика
3.	Клеточный	}	Гистология
4.	Тканевой, органнй		Патанатомия
5.	Организменный	}	Микробиология Биохимия, н.физиология Клинические дисциплины
6.	Популяционный	}	Биология
7.	Биогеоценологический		Эпидемиология Генетика
8.	Биосферный	}	Экология

Специфика биоорганического подхода к изучению жизнедеятельности

- использование молекулярных моделей, т.е. синтетических пептидов, нуклеотидов, других биологически значимых молекул и биорегуляторов;
- их модифицированных аналогов;
- проведение исследований как *in vitro*, так и *in vivo*;
- стремление понять и объяснить почему клетка, ее структуры, макромолекулы, биорегуляторы устроены так, а не иначе на основе современных химических представлений.

Объекты, изучаемые биоорганической химией



Компонент	Доля массы клетки, %	Число молекул на клетку	Число видов молекул
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ	74,0		~ 830
Вода	70	$4,0 \cdot 10^{10}$	1
Неорганические ионы	1,0	$2,5 \cdot 10^8$	20
Моносахариды и производные	1,0	$2,0 \cdot 10^8$	250
Аминокислоты и производные	0,4	$3,0 \cdot 10^7$	100
Нуклеотиды и производные	0,4	$1,2 \cdot 10^7$	100
Липиды	1,0	$2,5 \cdot 10^7$	50
Другие низкомолекулярные соединения	0,2	$1,5 \cdot 10^7$	~ 300
МАКРОМОЛЕКУЛЫ	26		~ 4600
Белки	15	$1,0 \cdot 10^6$	~ 3000
РНК	6	$3,0 \cdot 10^4$	~1000
ДНК	1	$4,0 \cdot 10^6$	1
Полисахариды	2	$3,9 \cdot 10^4$	50
Фосфолипиды мембран	2	-	40
Всего:	100	-	~5000

Объекты, изучаемые биоорганической химией

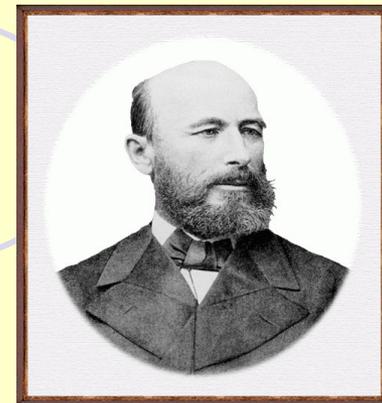
1. Низкомолекулярные метаболиты и биорегуляторы

Оксикислоты
Кетокислоты
Аминокислоты
Моносахариды
Высшие жирные кислоты
Витамины
Гормоны
Нуклеотиды и др.

2. Биомакромолекулы

Полисахариды
Белки
Нуклеиновые кислоты
Фосфолипиды
Синтетические полимерные материалы, применяемые в медицине

Теоретическая основа БОХ



- 1. Теория строения А.М.Бутлерова, дополненная :

А) квантовой структурой элементов-органогенов

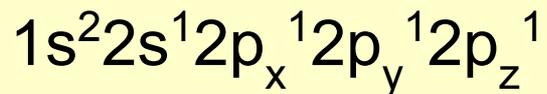
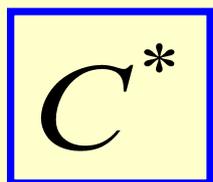
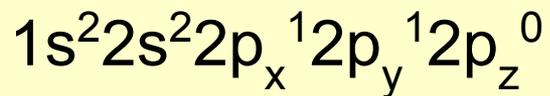
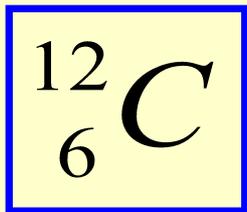
Б) теорией валентных связей Полинга и теорией молекулярных орбиталей Малликена и Хюккеля

В) стереохимическими представлениями Вант-Гоффа, Э.Фишера, Бартона.

Г) абсолютной конфигурацией стереоизомеров КИП

Д) механизмами органич.реакций Н.Семенов, Ингольд и др.

Е) теорией кислотности и основности Бренстеда-Лоури, Льюиса.



I валентное состояние - sp^3 - гибридизация

II валентное состояние – sp^2 - гибридизация

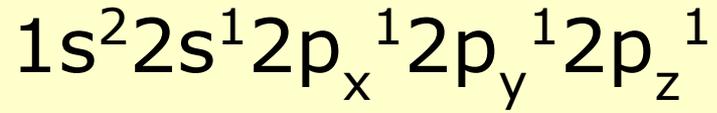
III валентное состояние – sp - гибридизация

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ
СТРОЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ
МОЛЕКУЛ. СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

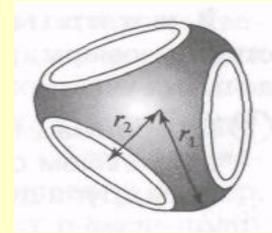
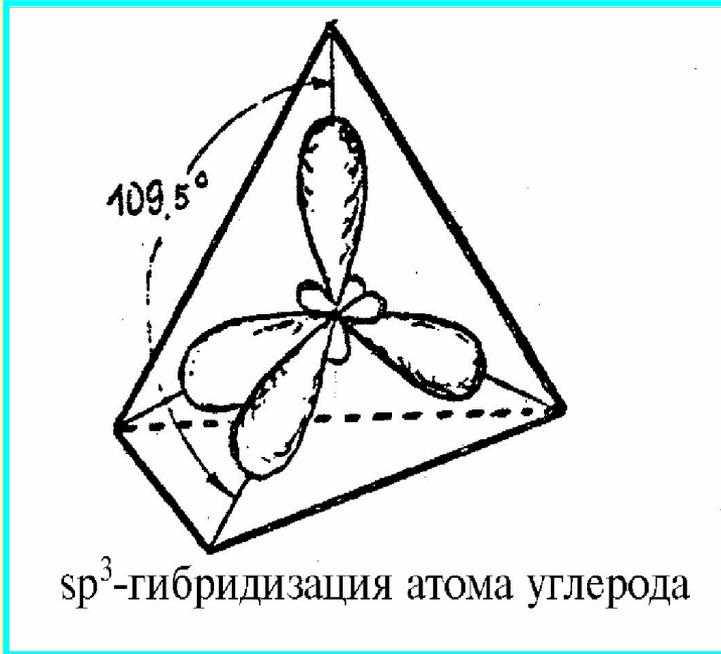
Химическое строение и структура

- **Химическое строение** (по А.М.Бутлерову - конституция) - последовательность соединения атомов в молекуле с учетом характера химических связей между ними.
- В современное понятие **Структура** включают как химическое строение , так и взаимное пространственное расположение атомов (их ядер) друг относительно друга – конфигурацию и конформации.

I валентное состояние - sp^3 - гибридизация

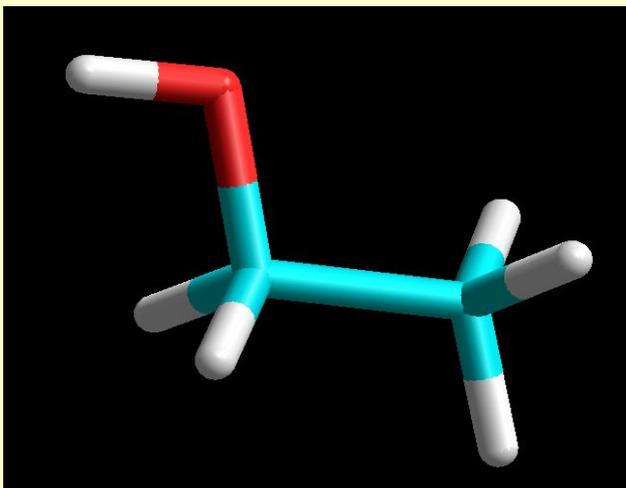


sp^3

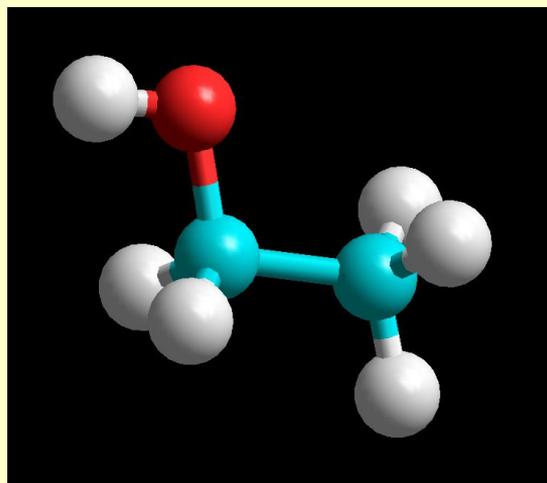


Атом углерода-
тетрагональный
или тетраэдрический

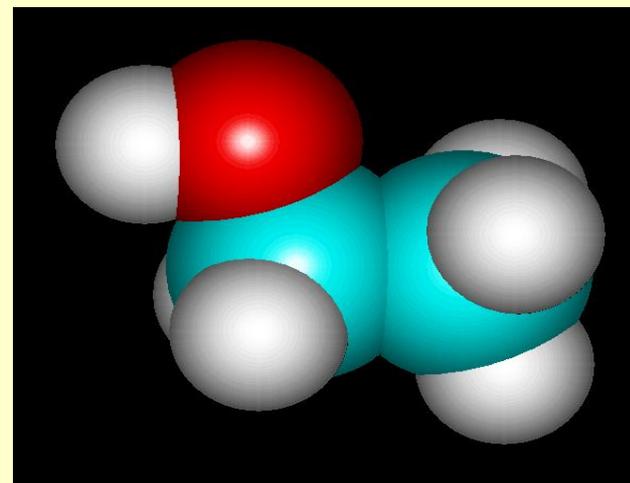
МОДЕЛИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ



1
1

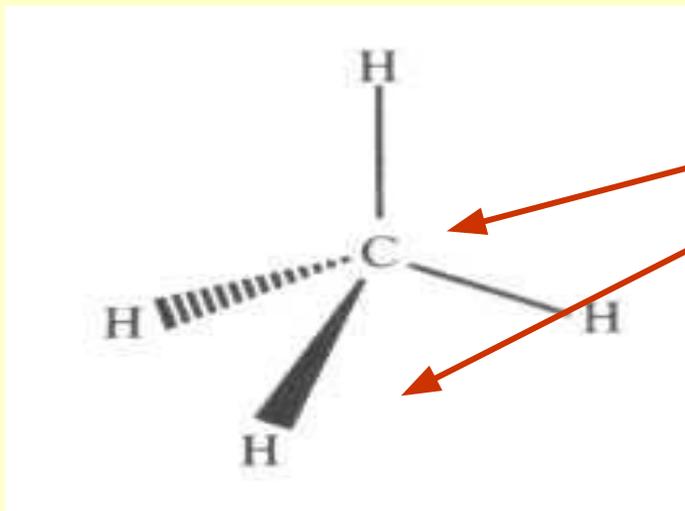


2



3

1-скелетные, 2-шаростержневые (Кекуле), полусферические (Стюарта-Бриглеба).



Тетраэдрический угол
 $109,5^\circ$

«клиновидная» стереохимическая
формула

СТЕРЕОХИМИЯ

–раздел химической науки, изучающий пространственное строение органических соединений и его влияние на физические и химические свойства, механизм реакций.

Изомерами называются соединения с одинаковым элементарным составом, но отличающиеся последовательностью связывания атомов и (или) расположением их в пространстве

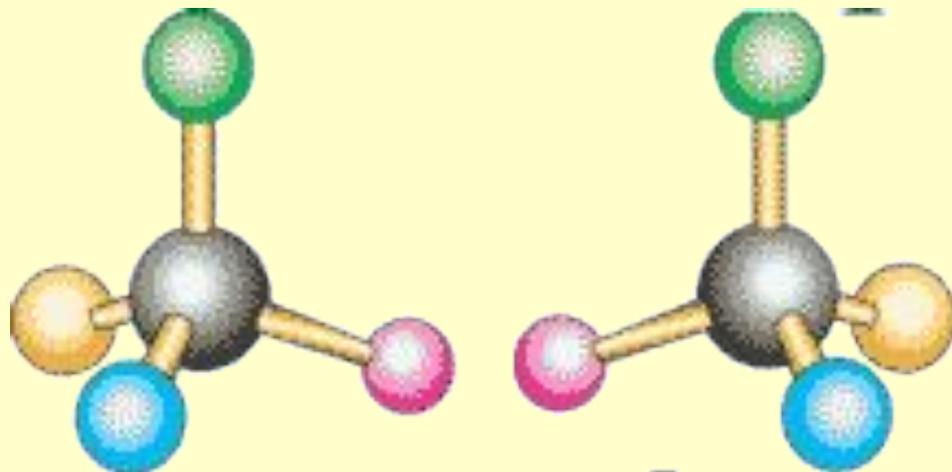
Изомеры

```
graph TD; A[Изомеры] --> B[Изомеры строения]; A --> C[Пространственные (стереоизомеры)];
```

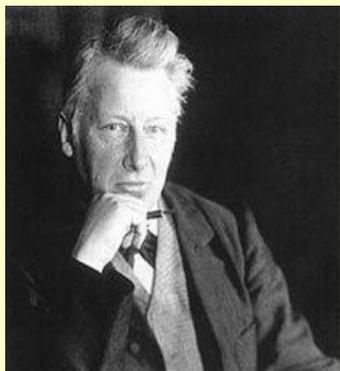
Изомеры строения

Пространственные
(стереоизомеры)

- ***Стереοизомеры*** – это соединения, в молекулах которых имеется одинаковая последовательность атомов и химических связей между ними, **но различное расположение этих атомов относительно хирального центра или плоскости двойной связи.**

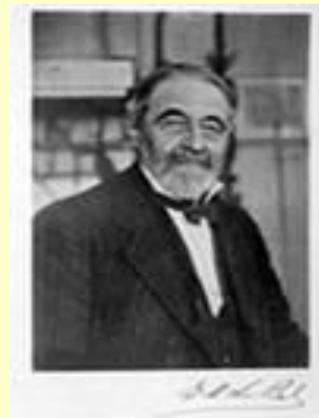


- Основы стереохимии заложены работами **Вант-Гоффа** и **Ле Беля** (1874 г.), которые независимо друг от друга высказали мысль

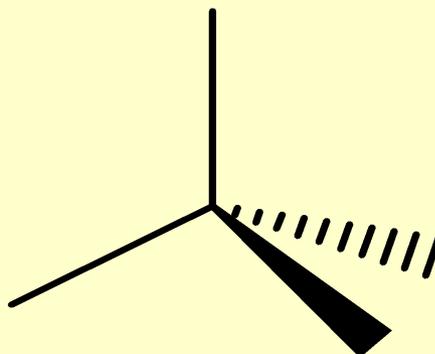


Вант-Гофф

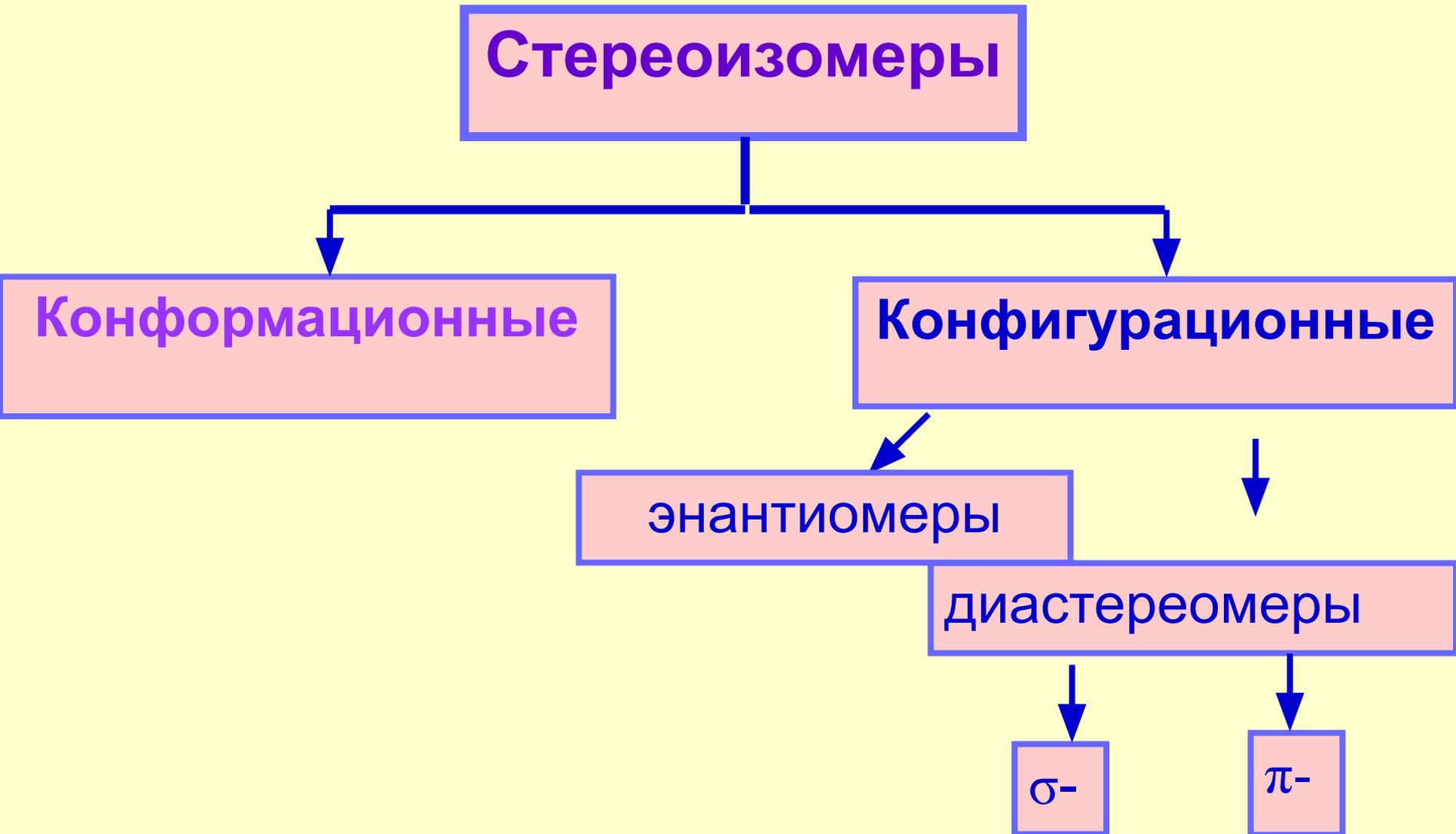
о тетраэдрической направленности валентных орбиталей атома С (конфигурации sp^3 -гибридного атома углерода)

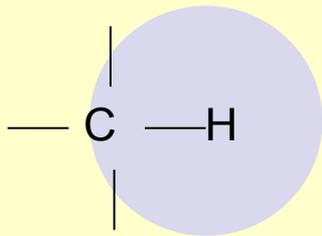


Ле Бель



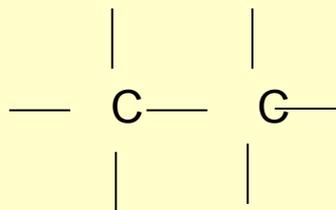
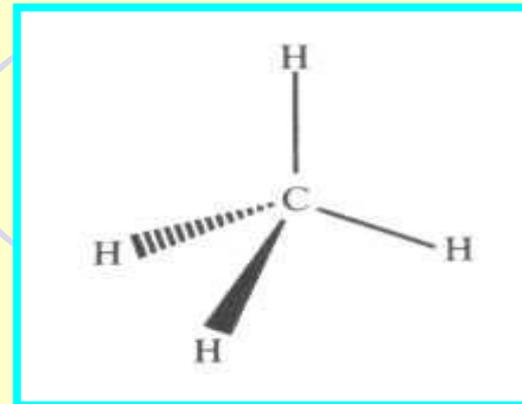
КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ





$l - 0,109 \text{ нм}$

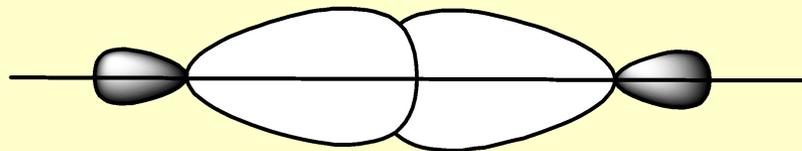
$E - 414 \text{ кДж/моль}$



$l - 0,154 \text{ нм}$

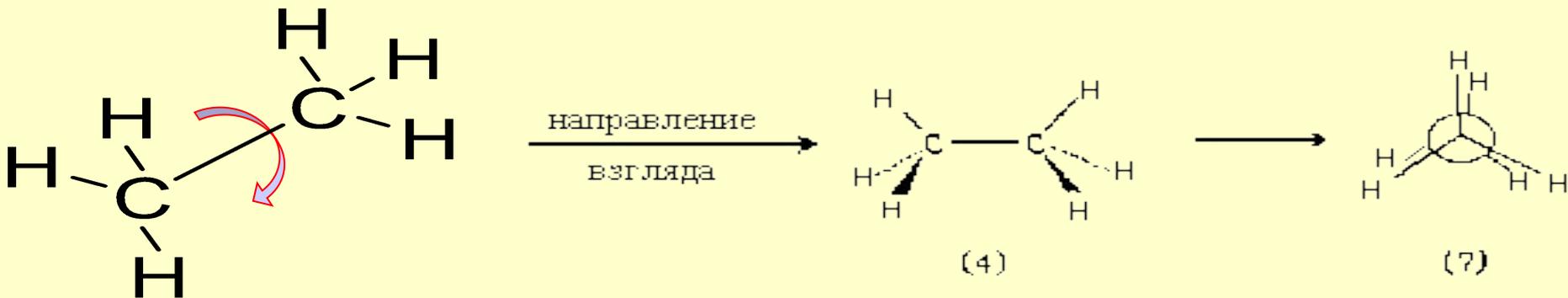
$E - 348 \text{ кДж/моль}$

σ-СВЯЗЬ – ковалентная связь, образованная при перекрывании атомных орбиталей по оси, соединяющей ядра двух связываемых атомов с максимумом перекрывания на этой оси

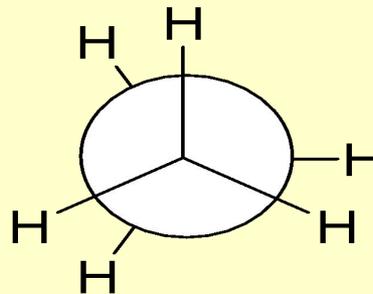
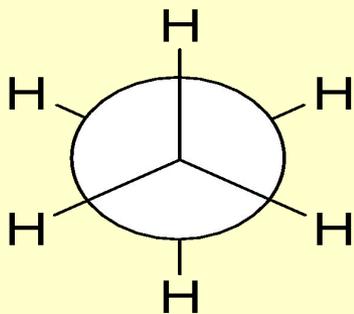


σ-связь имеет вращательную ось симметрии

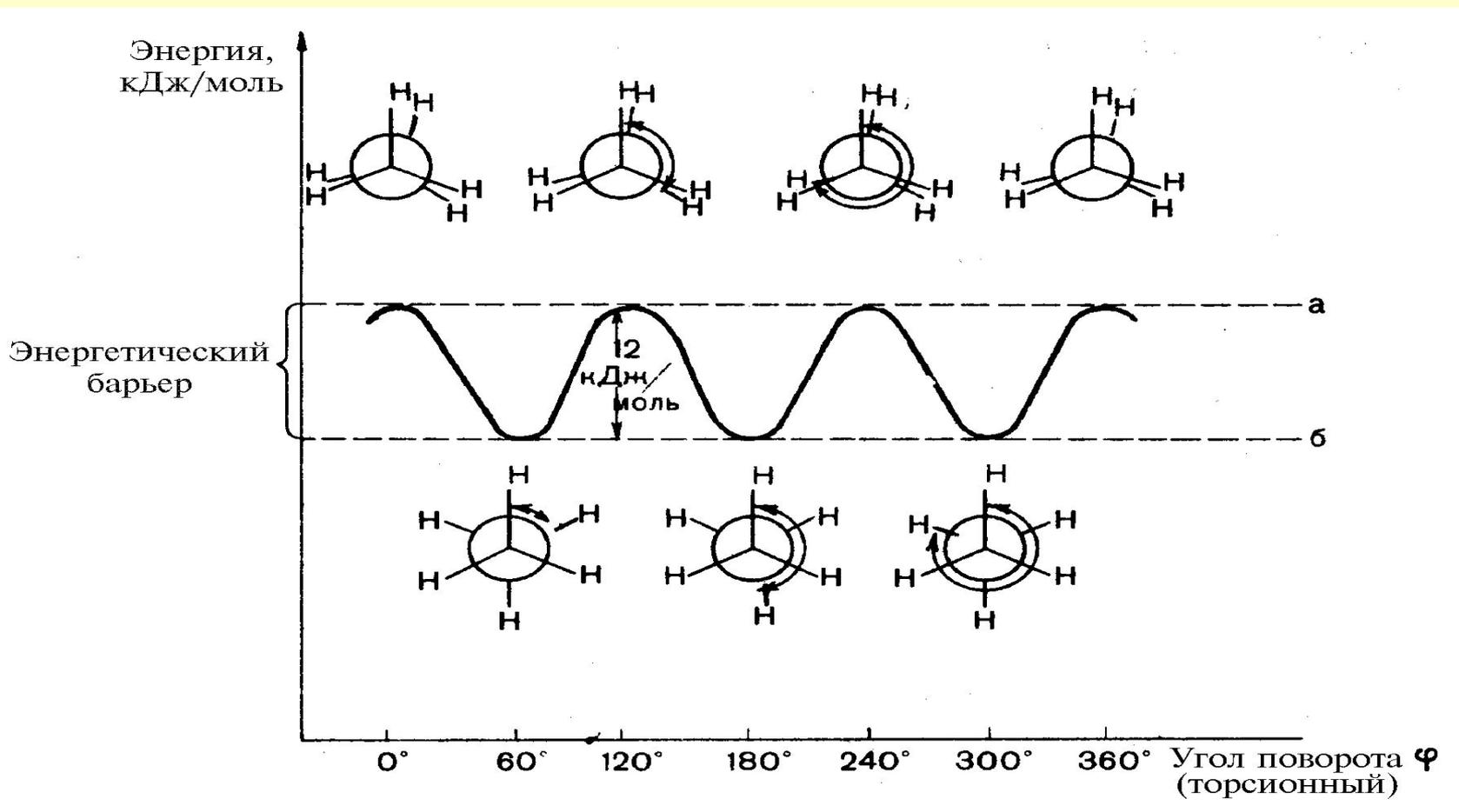
Конформационные стереоизомеры



Формулы Ньюмена



Энергетическая характеристика конформаций этана



Определение конформаций

- Различные пространственные формы молекул, возникающие в результате вращения одних групп в молекуле относительно других по линии σ - связей и отличающиеся запасом энергии (термодинамической устойчивостью).

В стереохимии молекулу рассматривают как геометрическое тело в трехмерном пространстве

- молекула симметрична, если при перестановке в ней местами атомов или атомных групп не происходит никаких изменений ее структуры

Элементы симметрии :

1 рода

- - оси симметрии

C_n

2 рода

- - плоскости симметрии

σ

- - центры симметрии

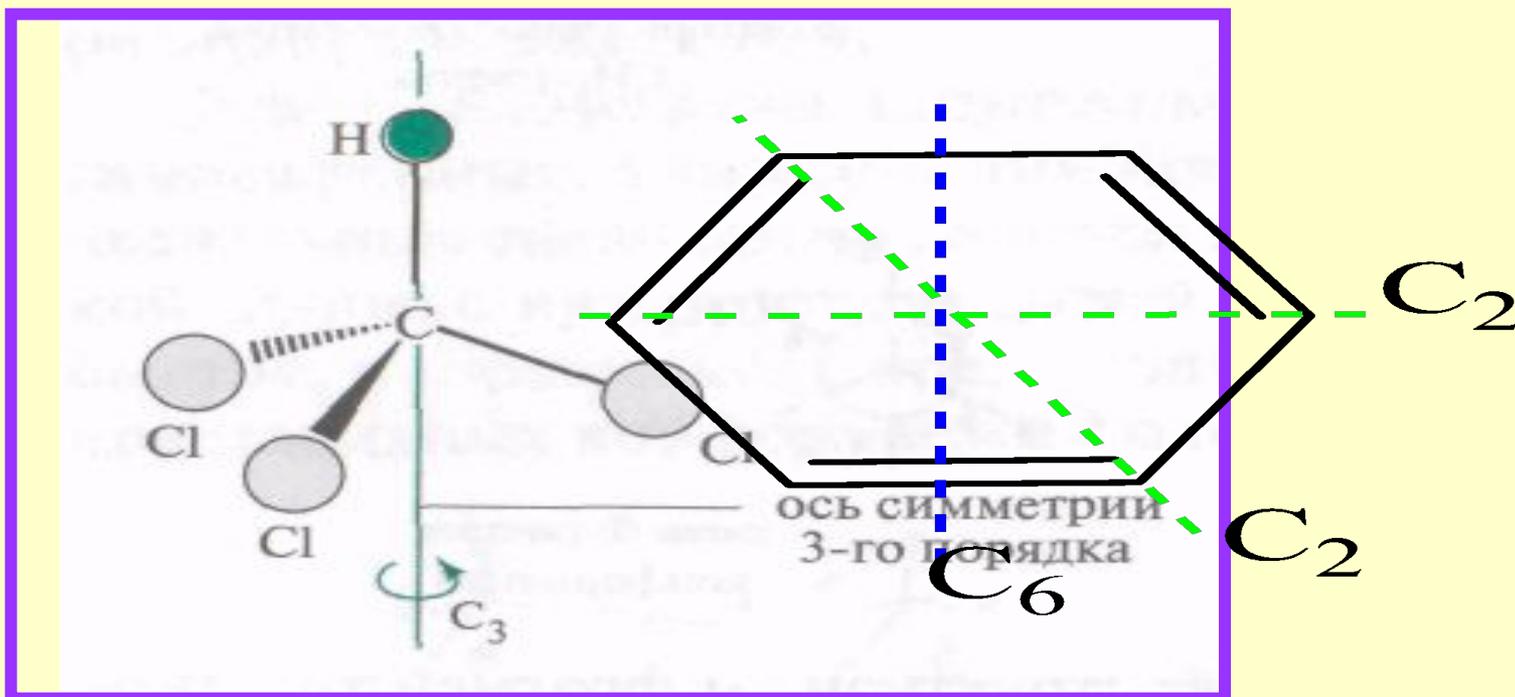
i

- - оси зеркального отражения

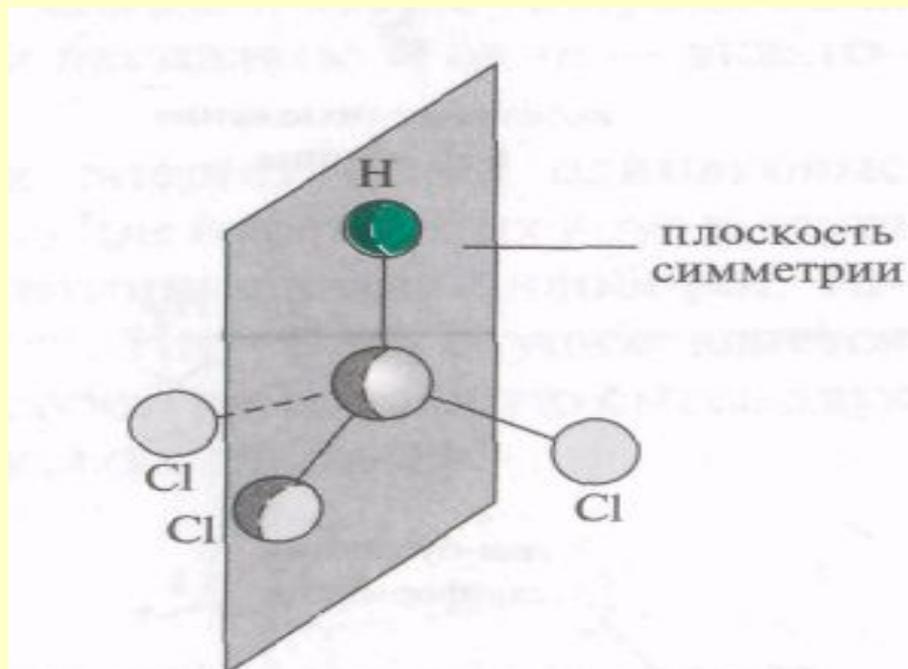
S_n

ОСЬ СИММЕТРИИ

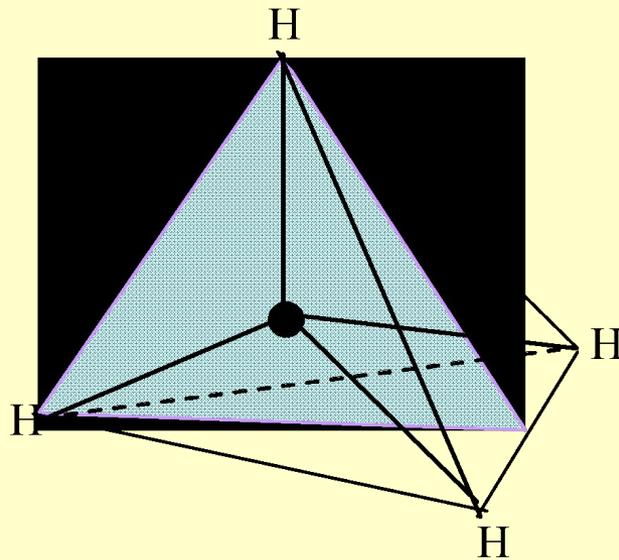
Ось симметрии n -го порядка - ось, при вращении молекулы вокруг которой на угол $360^\circ/n$ она совмещается с первоначальной структурой n раз

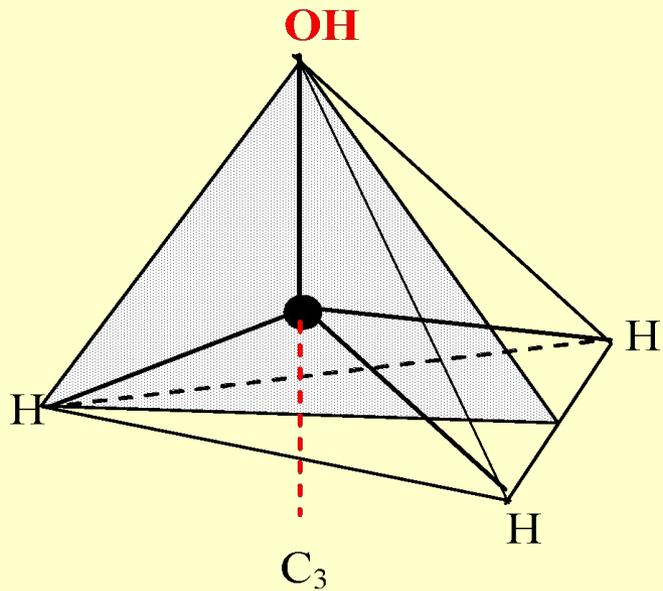


Плоскость симметрии – это плоскость, проходящая через молекулу или атом с его заместителями, лежащими в этой же плоскости и делящая молекулу на две симметричные части



4 оси 3-го порядка
3 оси 2-го порядка
6 плоскостей

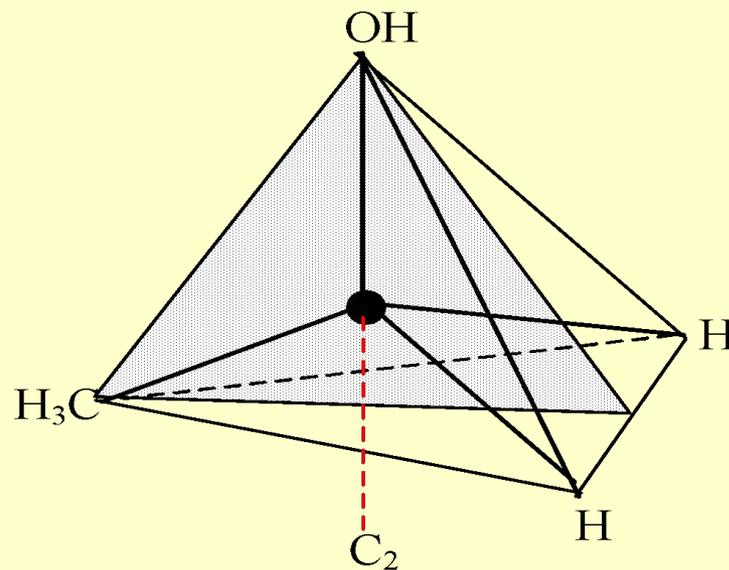




1 ось 3-го порядка
3 плоскости

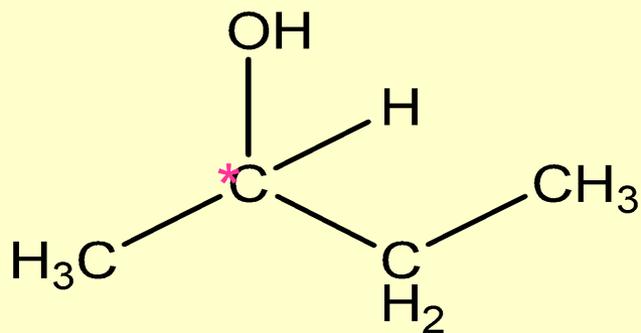
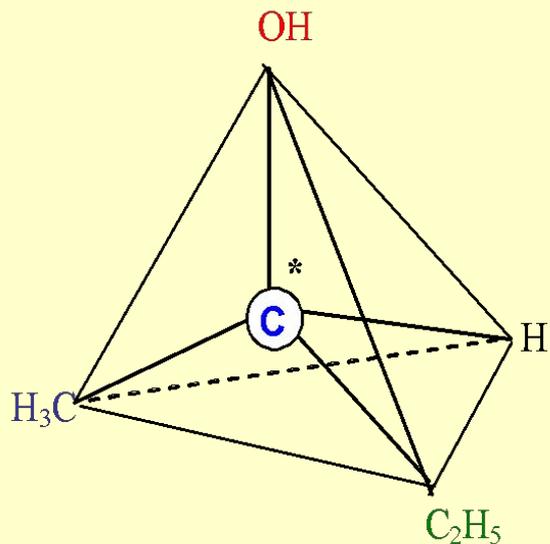
метанол

1 ось 2-го порядка
1 плоскость



этанол

бутанол-2



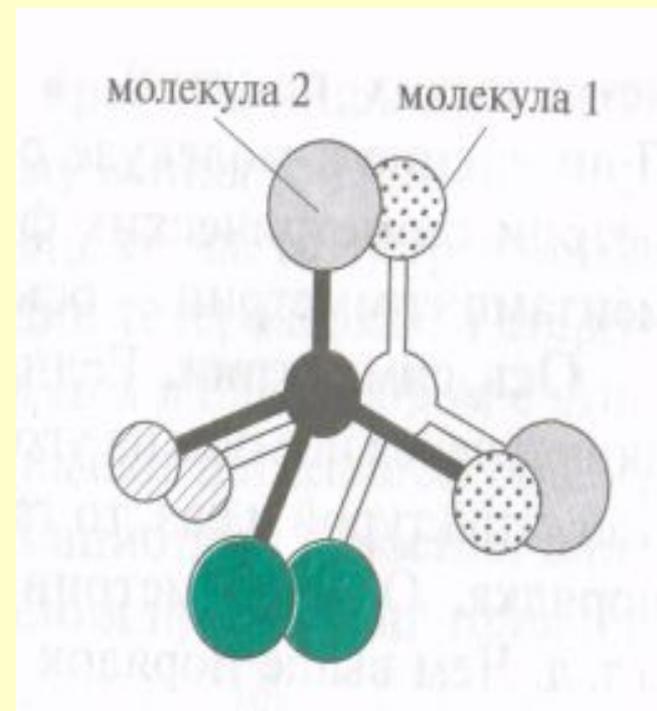
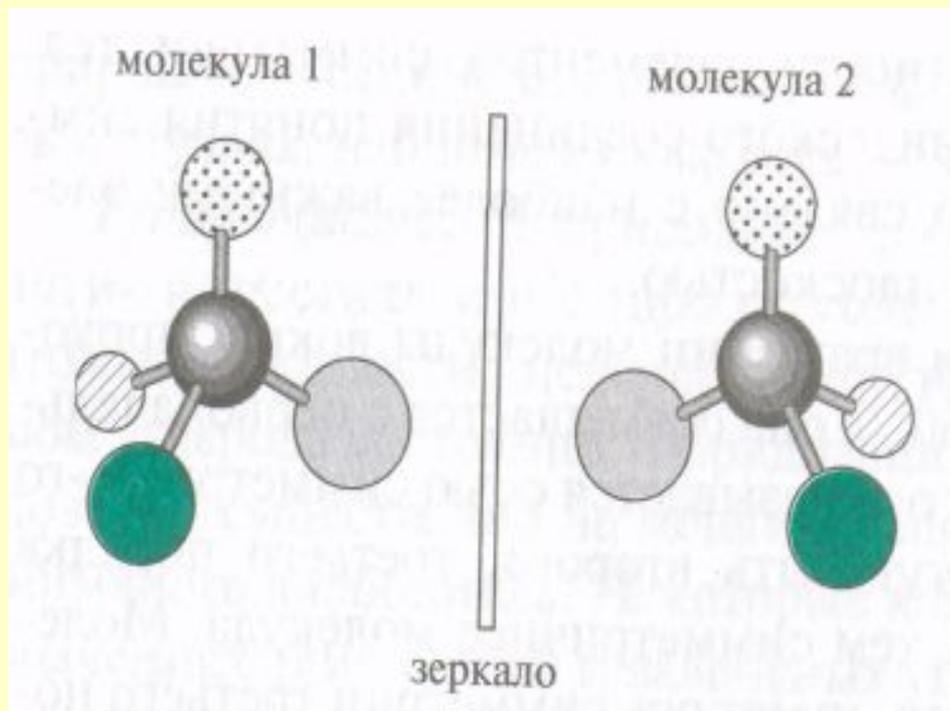
Атом углерода, имеющий
четыре различных
заместителя, называют
асимметрическим и
обозначают *C

ХИРАЛЬНОСТЬ

- Молекулы, не обладающие элементами симметрии 2 рода и несовместимые со своим зеркальным изображением, называют **хиральными**
- Термин **«хиральность»** (рукоподобие, *cheir* – рука, греч.) заключается в парности существования молекул, относящихся друг к другу как правая и левая рука (предмет и его зеркальное отображение).

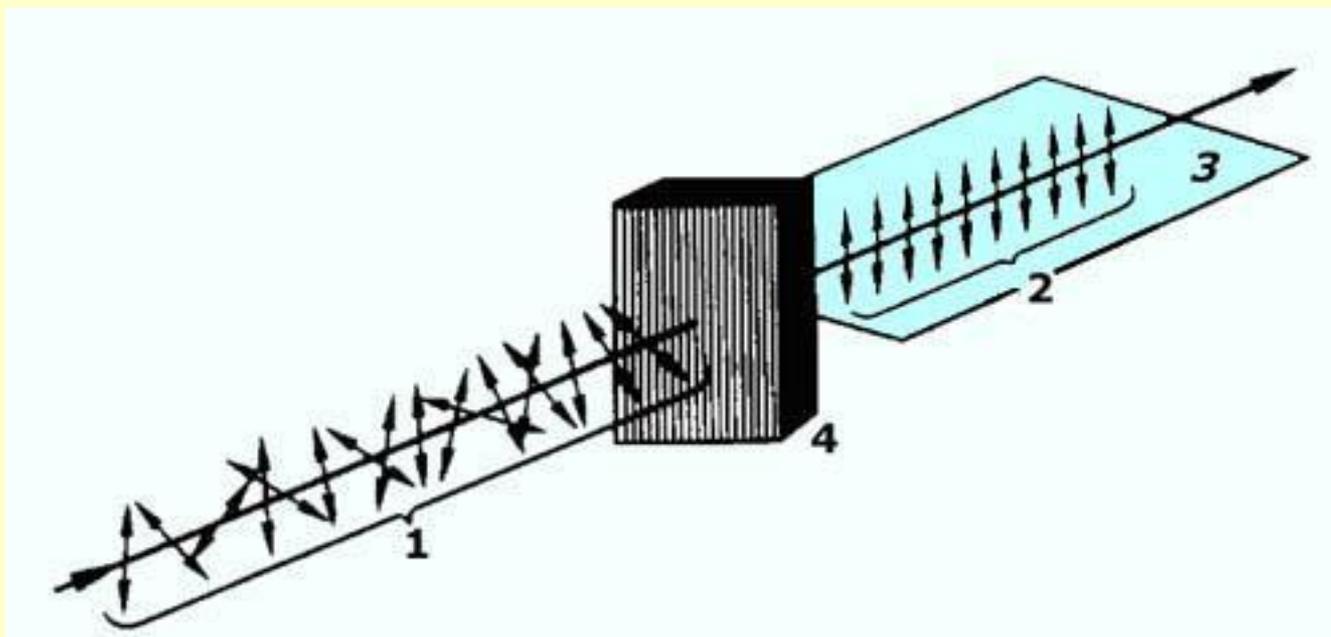
Асимметрический атом углерода – частный случай хирального центра

ХИРАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ



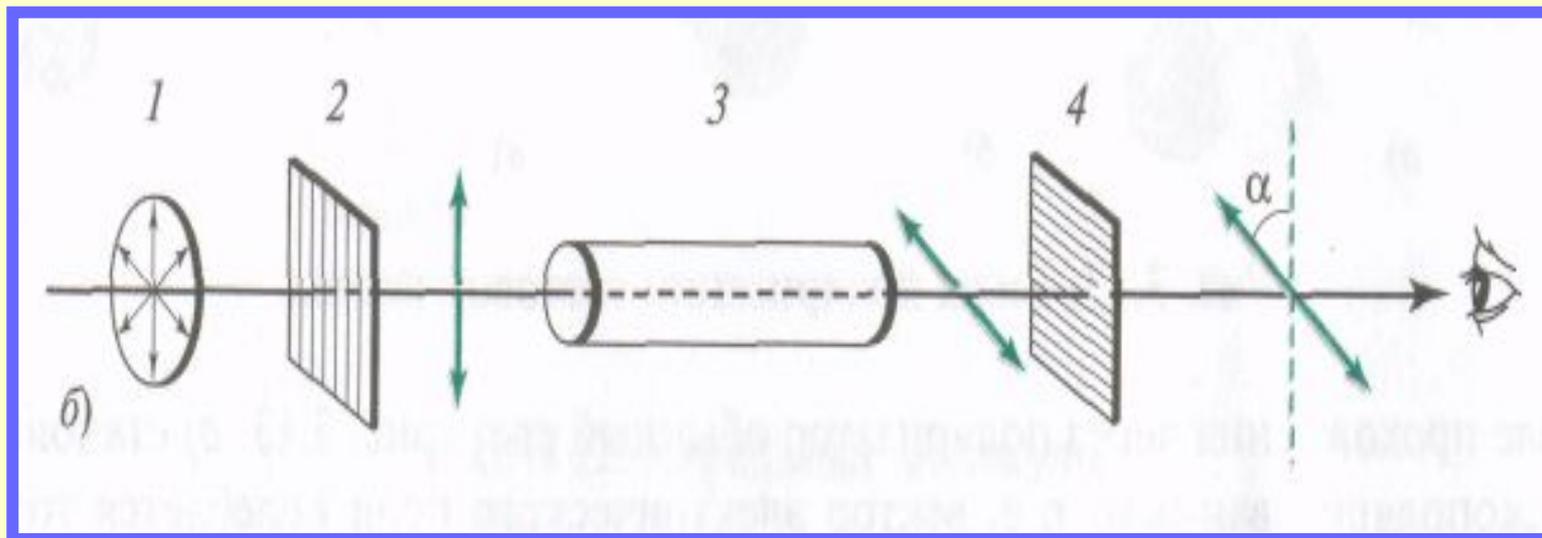
ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Хиральные соединения обладают оптической активностью при пропускании через них плоскополяризованного света



Плоскополяризованный
свет

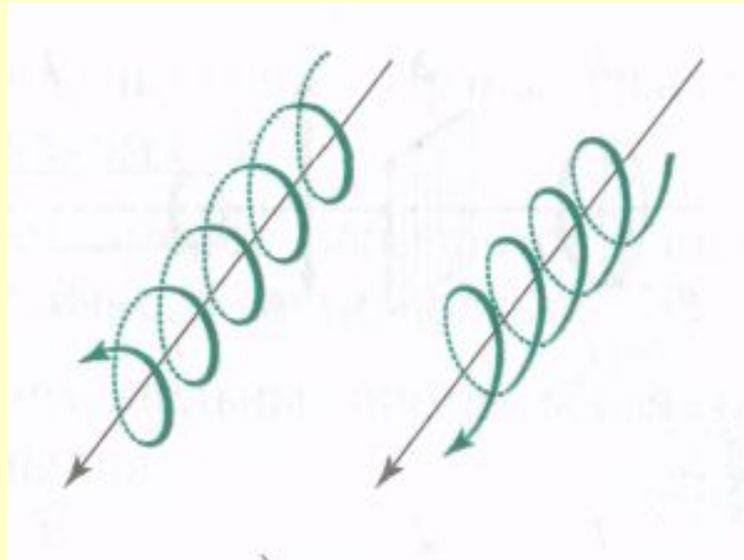
общая схема поляриметра



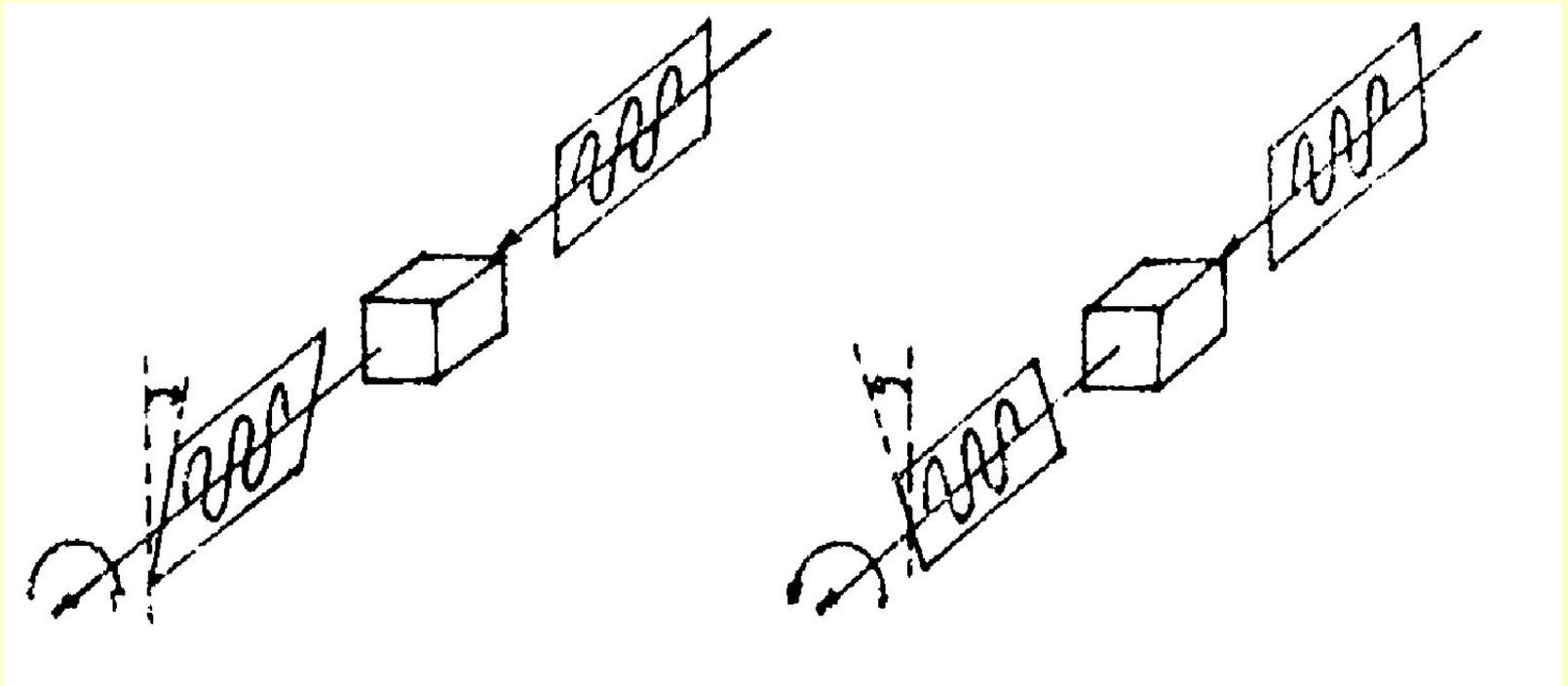
- 1 – источник света
- 2 – поляризатор
- 3 – поляриметрическая трубка
- 4 – анализатор

Поляризованный свет

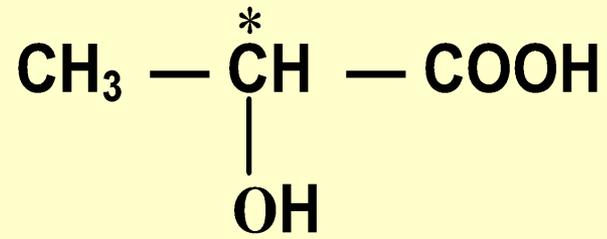
- Поляризованный свет состоит из двух право- и лево- циркулярно поляризованных лучей



Один из стереоизомеров вращает плоскость поляризованного света по часовой стрелке и называется **правовращающим (+)**, а второй — на такой же угол против часовой стрелки и называется **левовращающим (-)**



МОЛОЧНАЯ КИСЛОТА

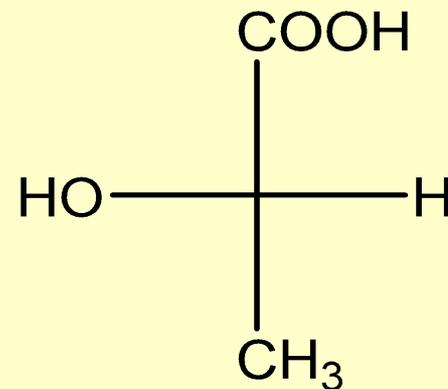
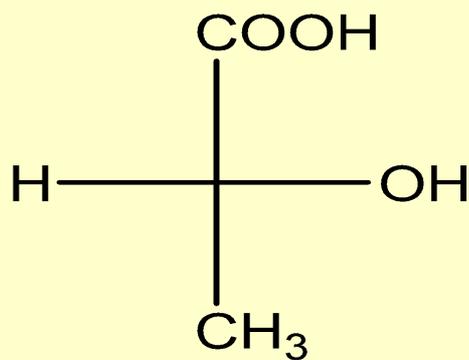
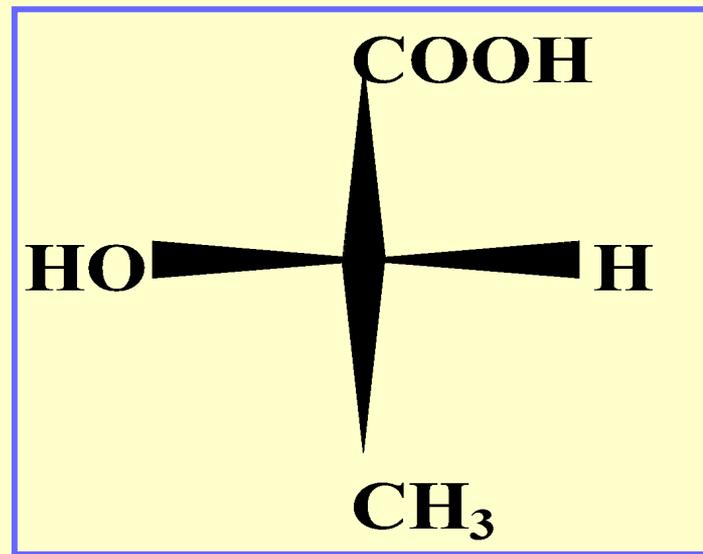
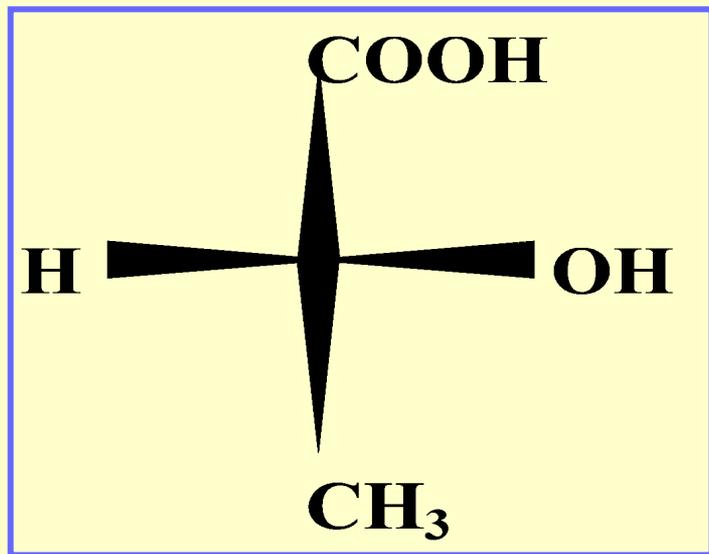


- правовращающая (+)
- левовращающая (-)
- оптически неактивная

ПРОЕКЦИОННЫЕ ФОРМУЛЫ ФИШЕРА

1. Углеродную цепь располагают *вертикально*
2. Вверху располагают *старшую функциональную группу*
3. *Хиральный атом углерода* переносится на плоскость в точку пересечения горизонтальной и вертикальной линий
4. Расположенные по горизонтали заместители направлены *к наблюдателю*, а по вертикали – «*уходят*» *от наблюдателя*

ПРОЕКЦИОННЫЕ ФОРМУЛЫ ФИШЕРА



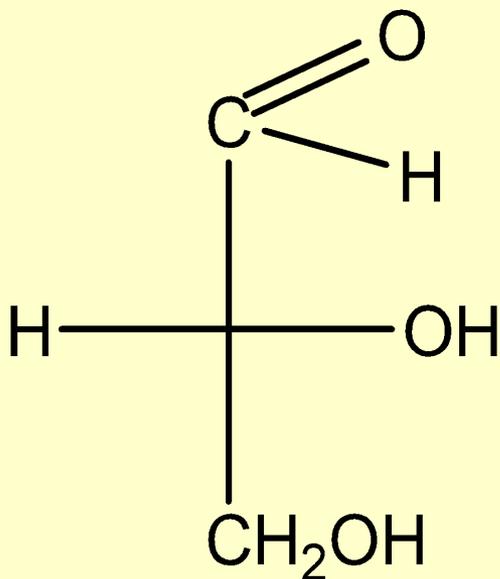
Относительная D-, L- номенклатура

- Э.Фишер, М.А.Розанов (1906)

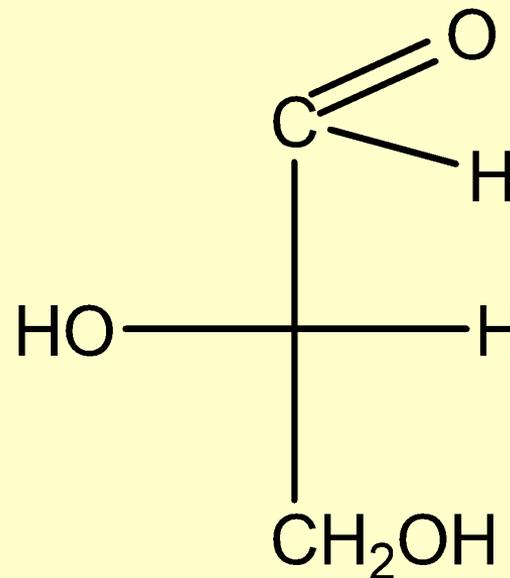
КОНФИГУРАЦИОННЫЙ СТАНДАРТ



ГЛИЦЕРИНОВЫЙ АЛЬДЕГИД

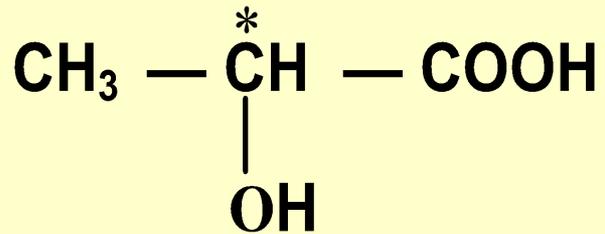


(+),D - глицериновый альдегид

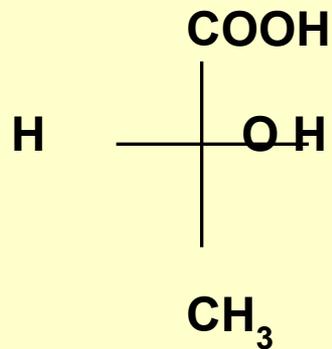


(-),L- глицериновый альдегид

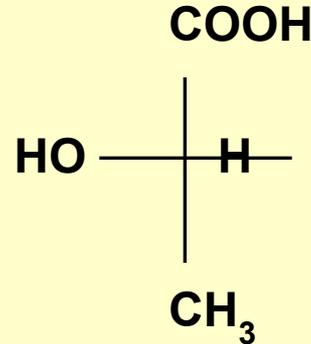
ЭНАНТИОМЕРЫ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ



Число стереоизомеров $N = 2^n$,
где n -число хиральных
центров



(-), D-молочная кислота



(+), L-молочная кислота

Определение конфигурации

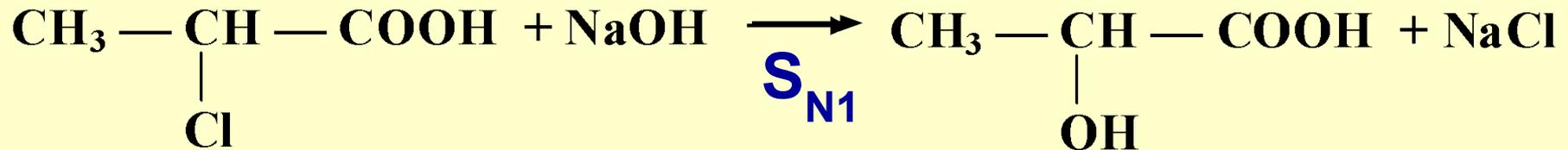
- **Конфигурация**- определенное пространственное расположение заместителей относительно хирального центра или плоскости двойной связи без учета различий в структуре за счет вращения групп по линии σ -связей.

ЭНАНТИОМЕРИЯ

Энантиомеры – пары стереоизомеров, молекулы которых относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение в идеальном плоском зеркале и обладают в **ахиральной** среде одинаковыми физическими и химическими свойствами, кроме знака оптического вращения

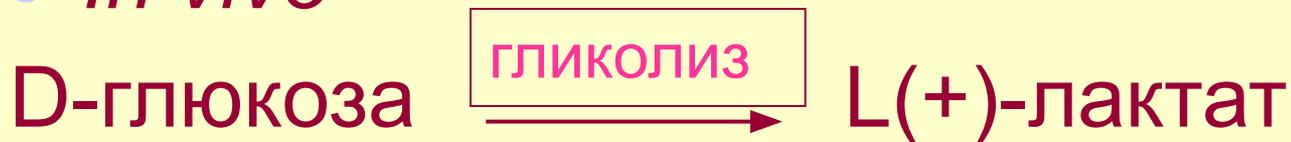
РАЦЕМИЧЕСКАЯ СМЕСЬ

- Смесь равных количеств энантиомеров называется **рацемической (рацематом)**
- Рацематы **не обладают** оптической активностью

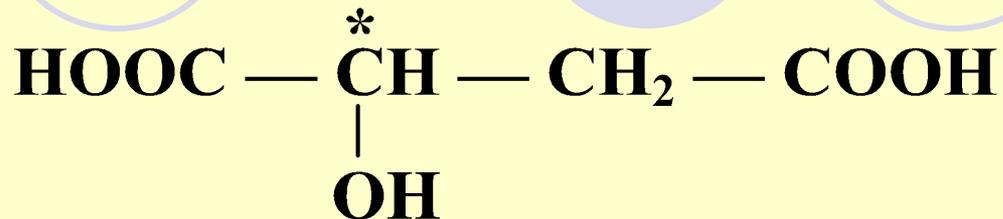


(±), D-, L- молочная кислота

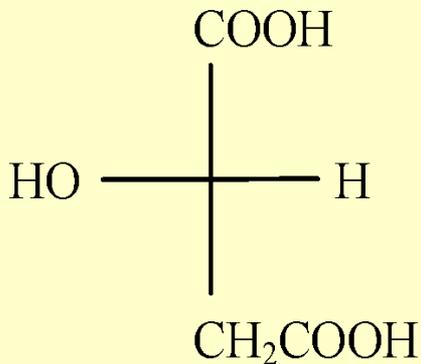
● *In vivo*



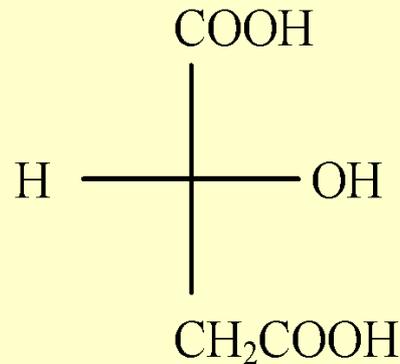
СТЕРЕОИЗОМЕРЫ ЯБЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ



Яблочная кислота (2-гидроксипутандиовая)



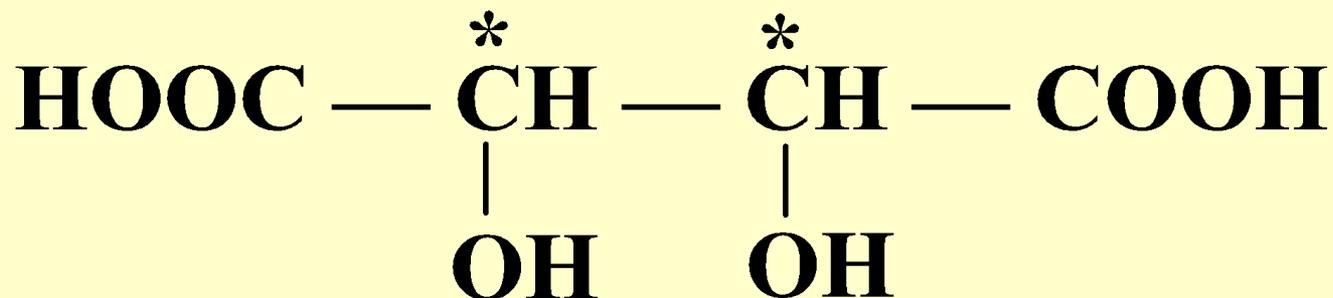
(-) L-яблочная кислота



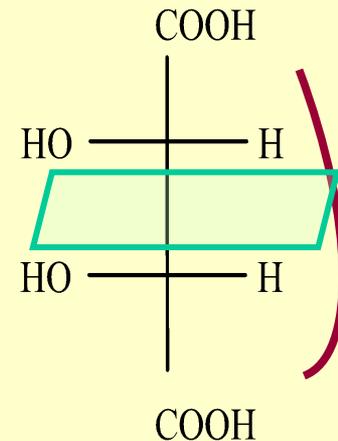
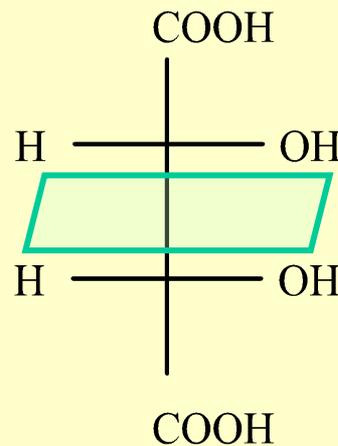
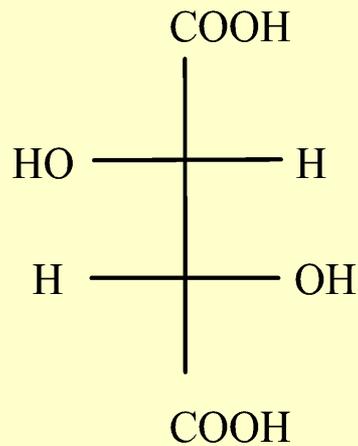
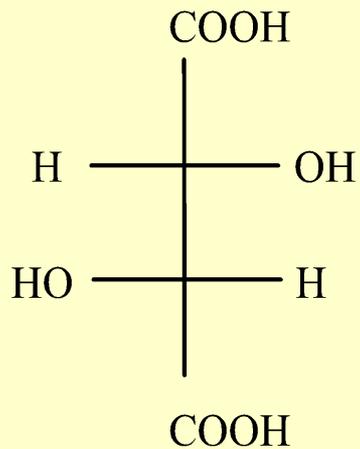
(+) D-яблочная кислота

Стереоизомеры винной кислоты

Винная кислота (*2,3-дигидроксибутандиовая*)



$N=2^2$ - 4 стереоизомера



(+)D-винная кислота (-)L-винная кислота

МЕЗОВИННАЯ КИСЛОТА

энантиомеры

правило «оксикислотный ключ»

У гидроксикислот, имеющих несколько хиральных центров, отношение к D- или L-ряду определяется по конфигурации **верхнего хирального центра.**

- D- и L – винные кислоты - **энантиомеры**
- D-винная кислота и мезовинная к-та – диастереомеры
- L-винная кислота и мезовинная к-та – диастереомеры
- **Диастереомеры** — стереоизомеры, не являющиеся зеркальным отражением друг друга и обладающие различными физическими и химическими свойствами
- **Смесь D- и L - винных кислот называют виноградной кислотой (рацемическая смесь)**

Абсолютная конфигурация стереоизомеров

- В 1951 году голландский ученый Бийвоет с использованием особого метода рентгеноструктурного анализа определил абсолютную конфигурацию Cs,Rb-соли D-винной кислоты и некоторых солей аминокислот и таким образом подтвердил что правовращающий глицериновый альдегид имеет D-конфигурацию.

R,S-номенклатура (КИП)

Кан, Прелог, Ингольд

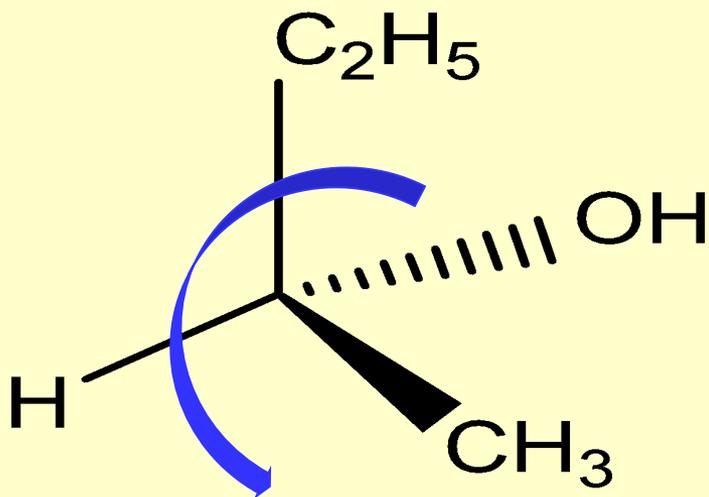
принадлежность к ряду R- или S- определяется порядком убывания старшинства заместителей у хирального центра

Старшинство заместителей – по порядковому номеру в табл. Менделеева

Убывание по часовой стрелке - R (от лат. *rectus* – правый)

Убывание против часовой стрелки - S (от лат. *sinister* – левый).

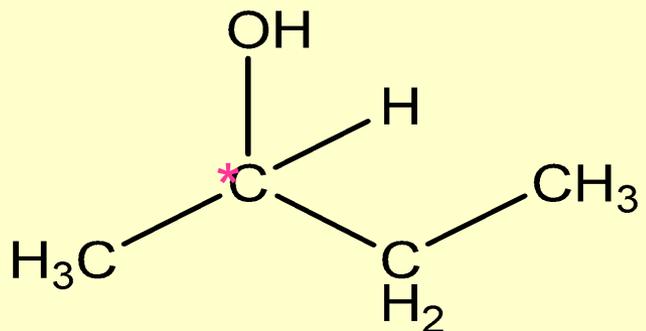
R,S-НОМЕНКЛАТУРА



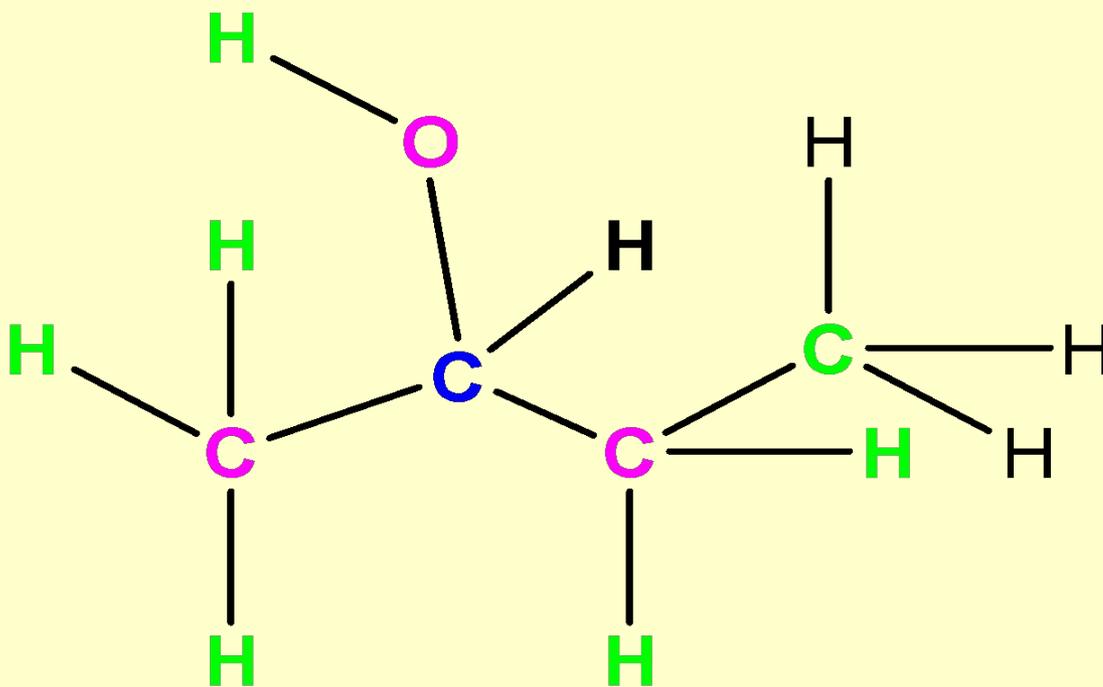
ВЗГЛЯД

S-изомер

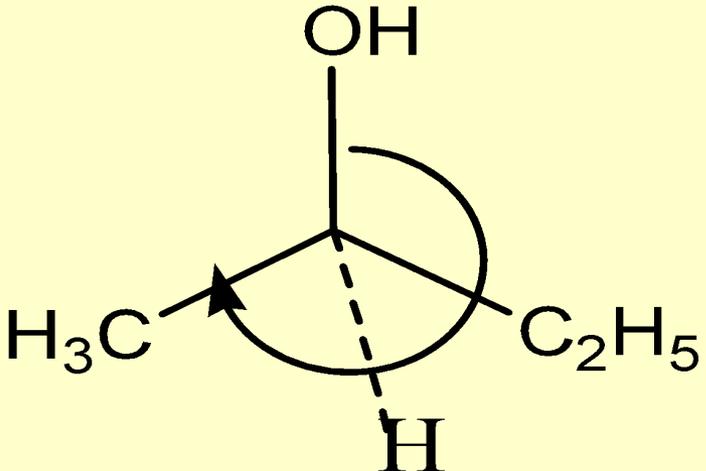
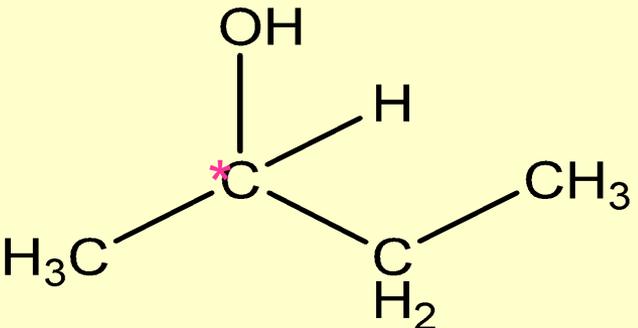
R,S-номенклатура



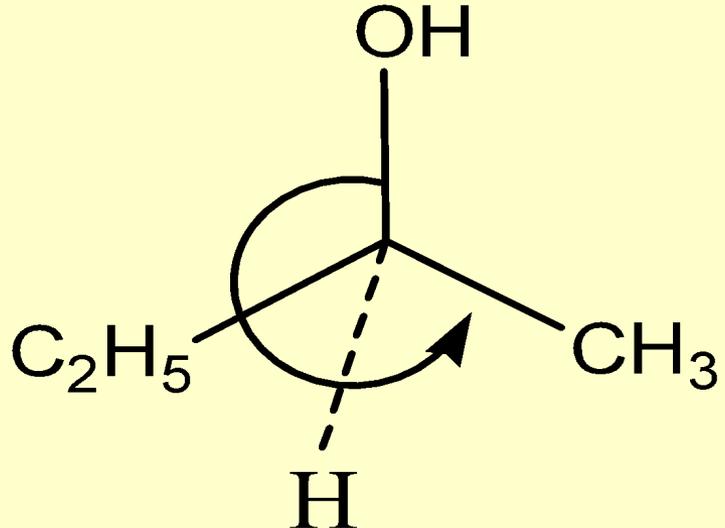
порядок старшинства:
- OH > - C₂H₅ > - CH₃ > - H



R,S-номенклатура



R-изомер



S-изомер

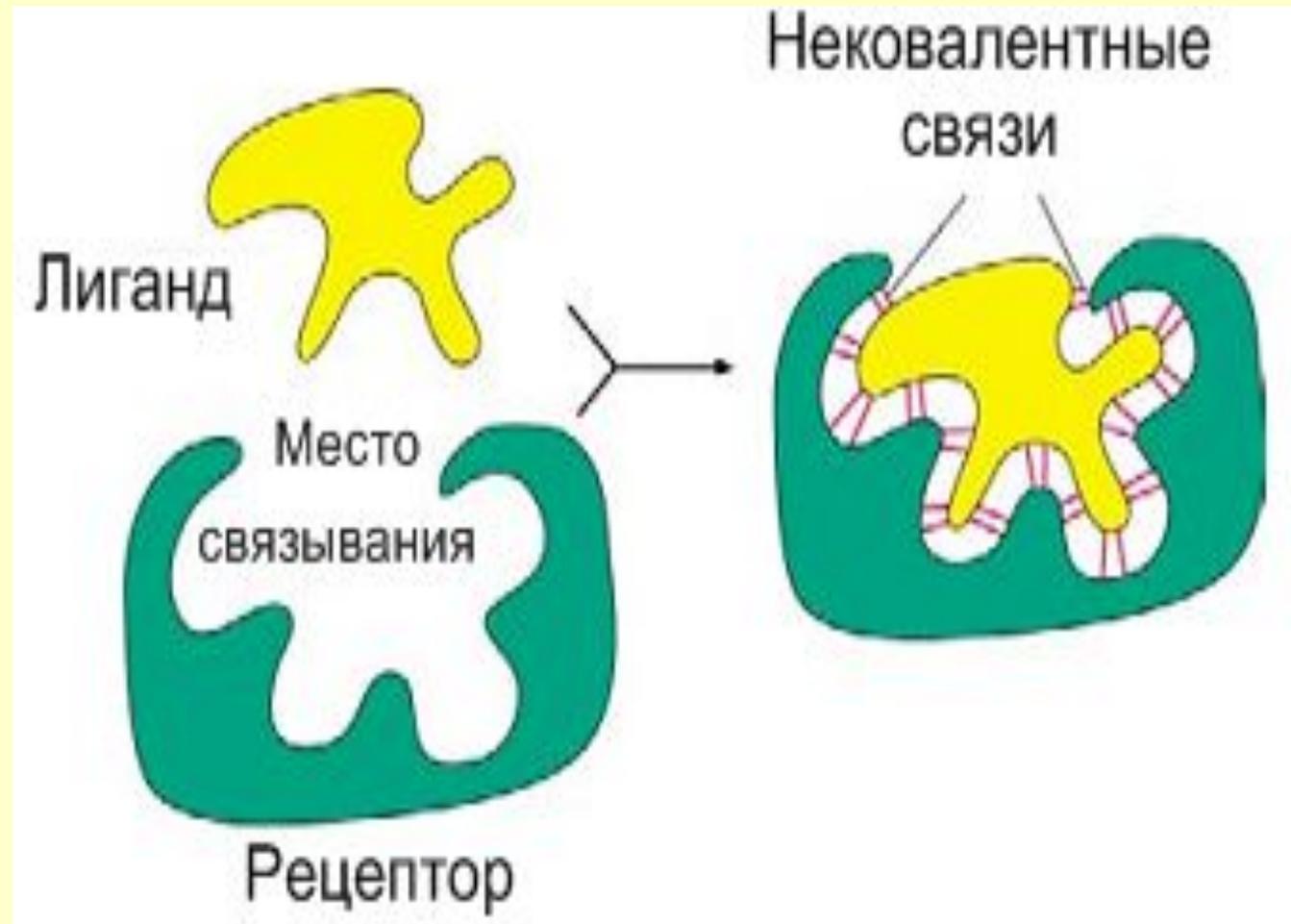
СВЯЗЬ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

- В организме реакции протекают с участием биокатализаторов – ферментов. Ферменты построены из хиральных молекул α -L-аминокислот, поэтому они чувствительны к хиральности взаимодействующих с ними субстратов.
- Хиральными молекулами являются также углеводы, фосфолипиды, витамины, гормоны, нуклеиновые кислоты.

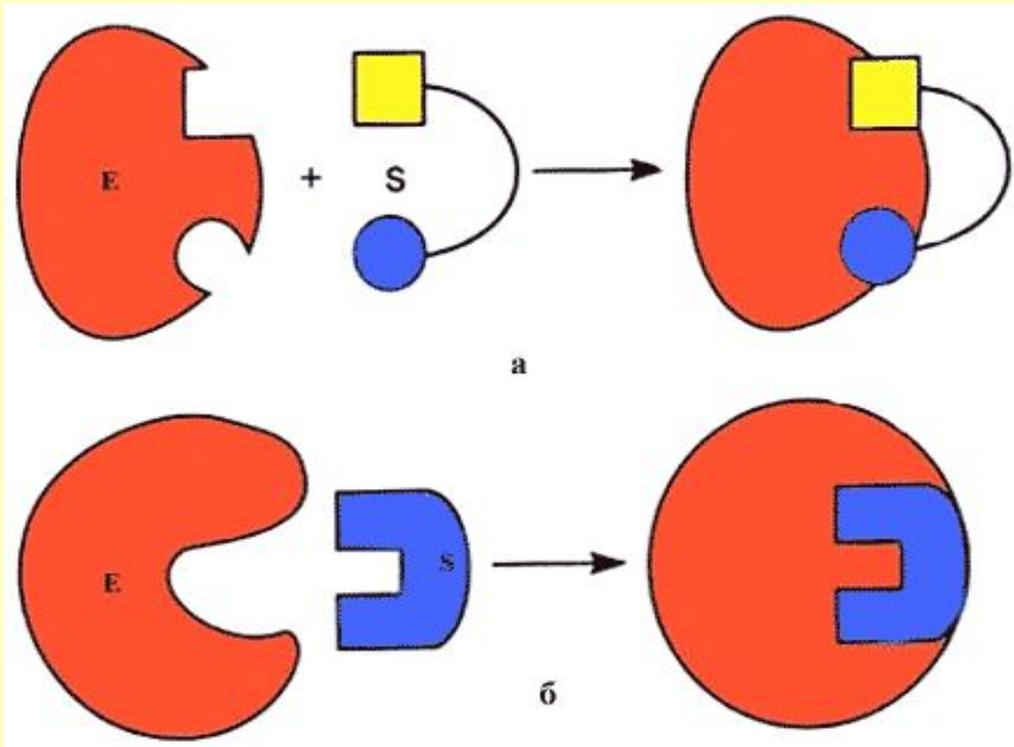
Определение комплементарности

- **Комплементарность** - пространственная взаимодополняемость (соответствие) поверхностей взаимодействующих молекул или их частей, приводящая, как правило, к образованию дополнительных (ван-дер-ваальсовых, водородных, ионных) связей между ними. Уникальность и прочность комплементарных структур определяется высокой избирательностью и значительной площадью гидрофобного взаимодействия на уровне атомных группировок или зарядов по принципу «ключ-замок» или «рука-перчатка».

ТЕОРИЯ ФИШЕРА

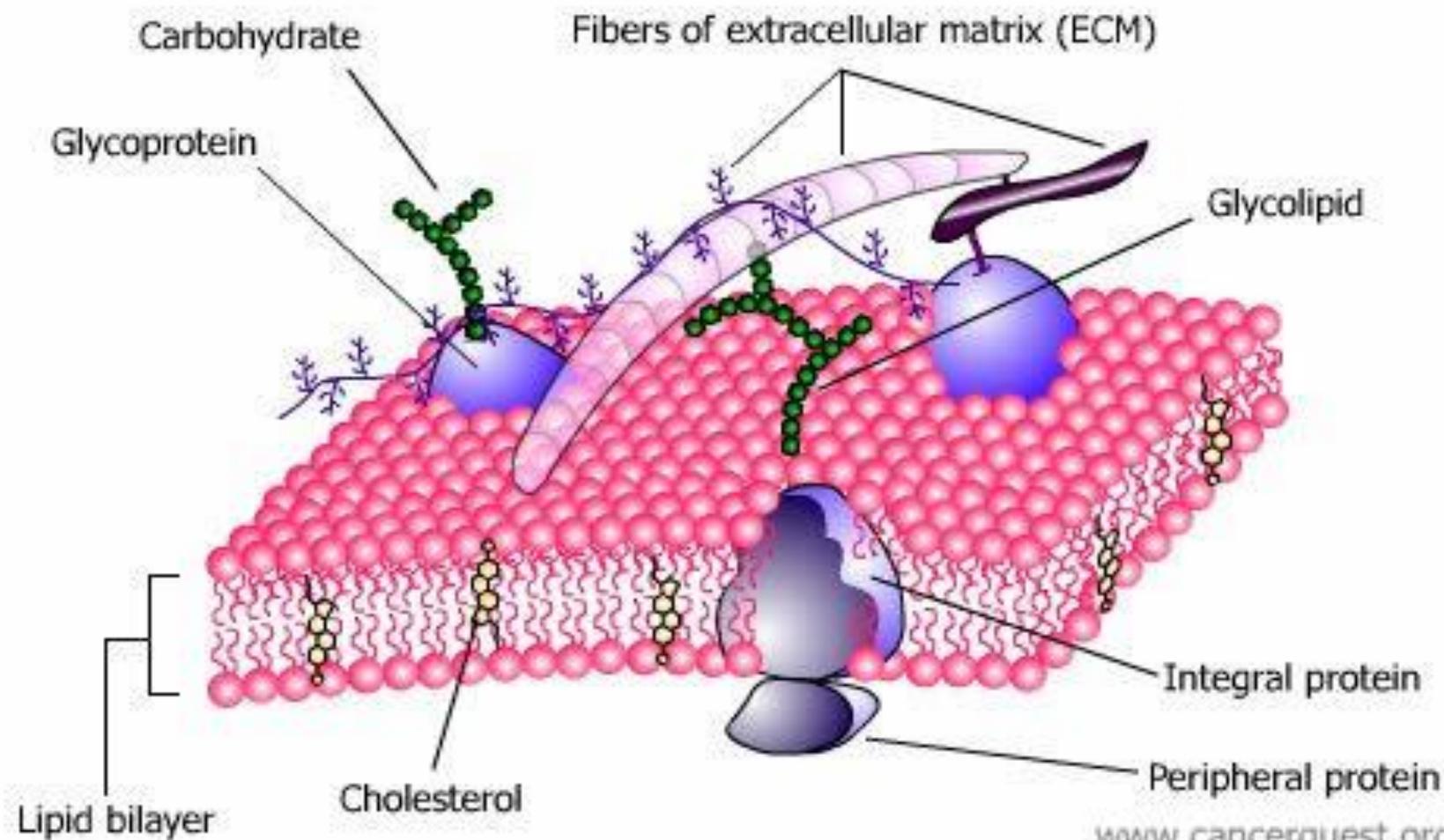


Теория индуцированного соответствия Кошленда



А)модель Фишера «ключа и замка»

Б)модель «руки и перчатки» Кошленда



Связь пространственного строения соединений с их биологической активностью

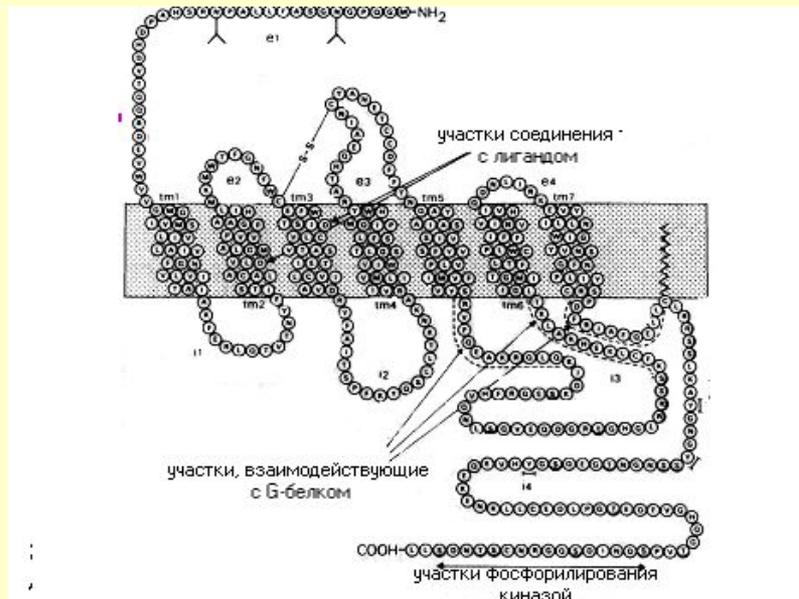
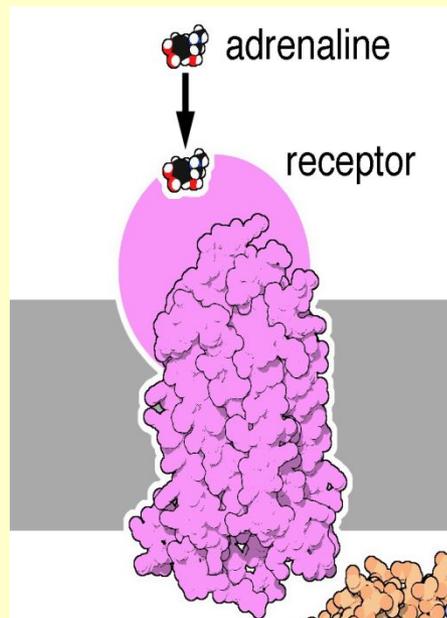
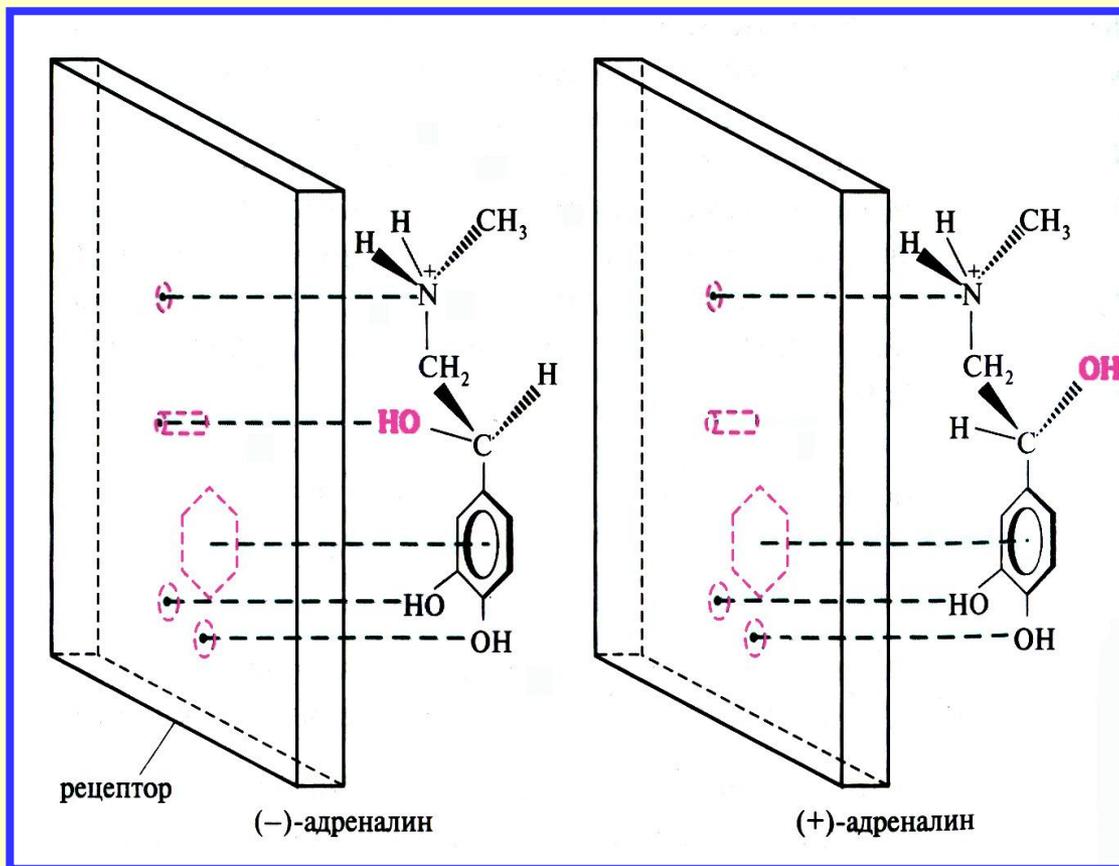
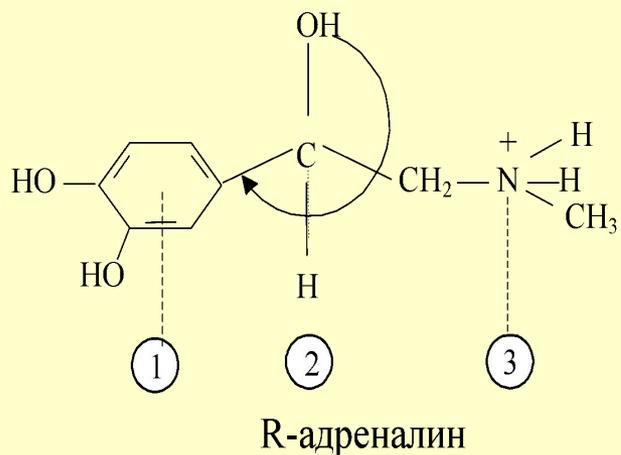
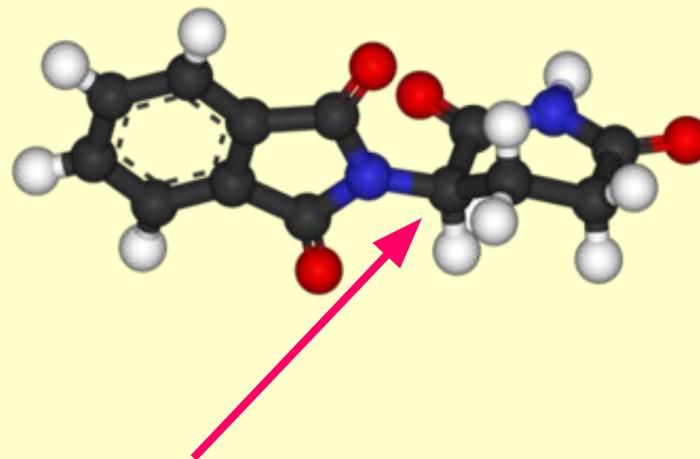
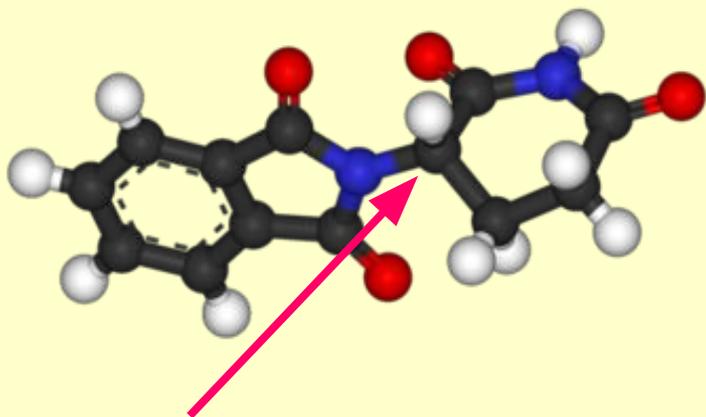
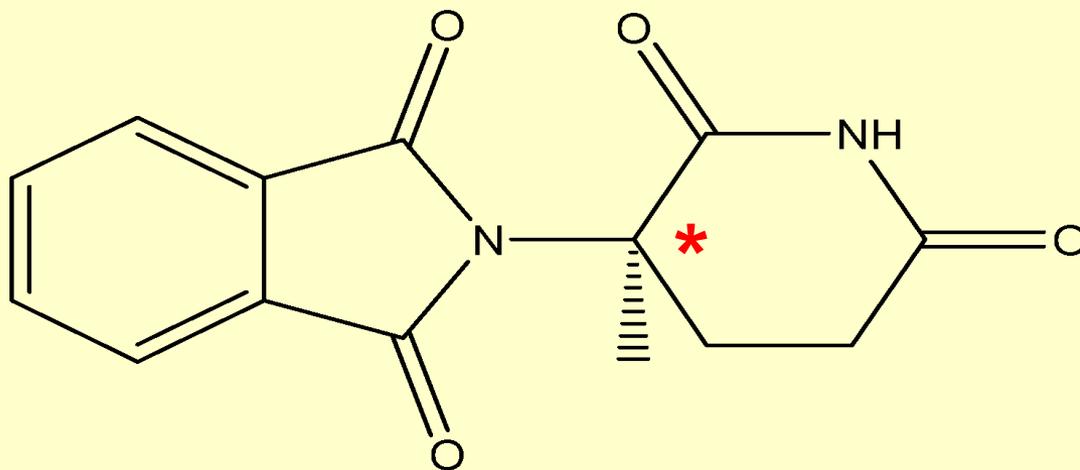


Схема взаимодействия энантиомеров адреналина с рецептором



Наибольшую гормональную активность проявляет левовращающий адреналин («-», R-адреналин)

талидомид



ДЕТИ – ЖЕРТВЫ ТАЛИДОМИДА

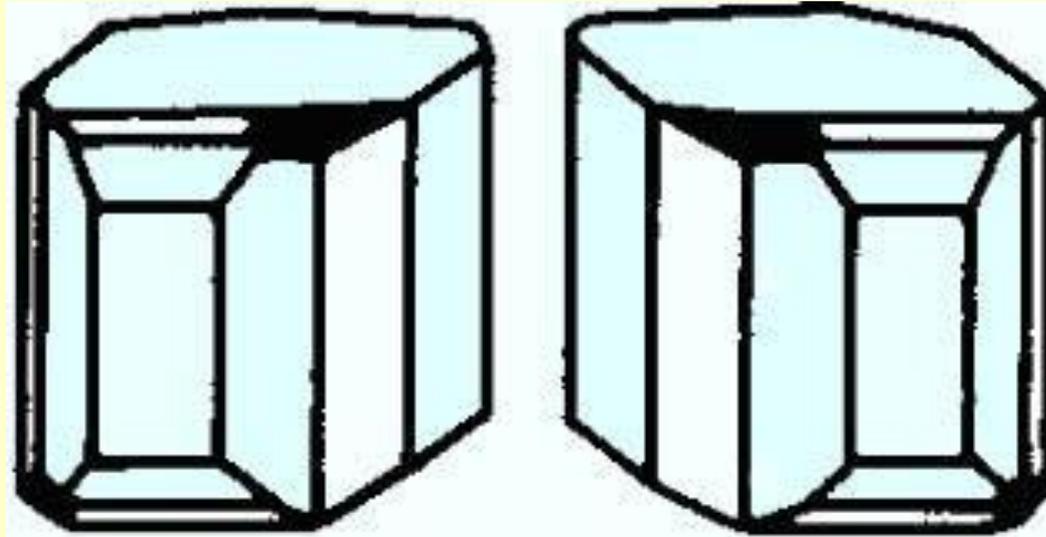


СПОСОБЫ РАСЩЕПЛЕНИЯ РАЦЕМАТОВ

- Механический

1848 г. Л.Пастер

вручную разделил энантиоморфные кристаллы Na-NH_4 тартрата



СПОСОБЫ РАСЩЕПЛЕНИЯ РАЦЕМАТОВ

- Микробиологический, (биохимический) - основан на использовании микроорганизмов, способных потреблять одну из энантиомерных форм

Penicillium glaucum

(+, -) рацемат винной кислоты

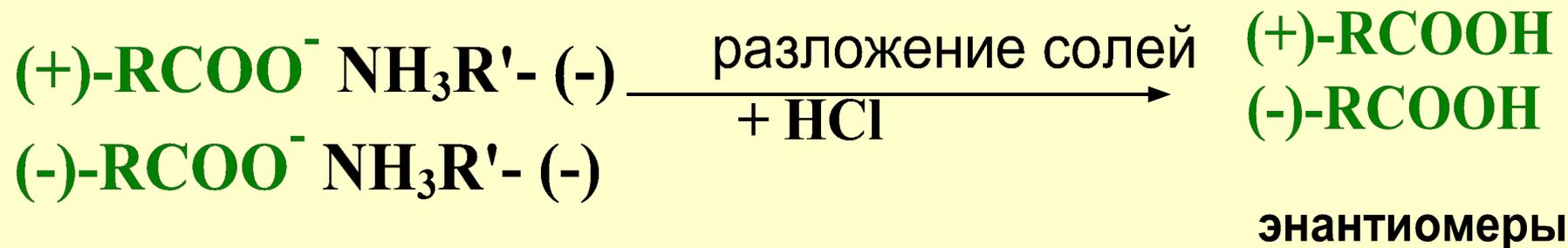
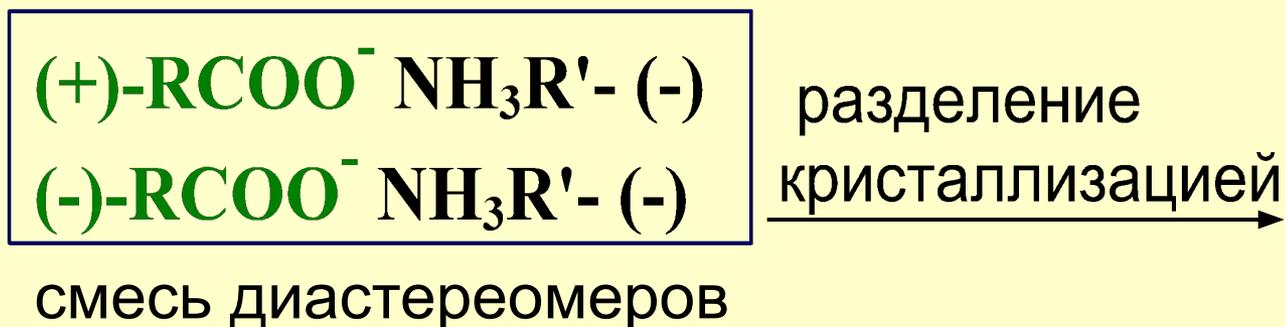
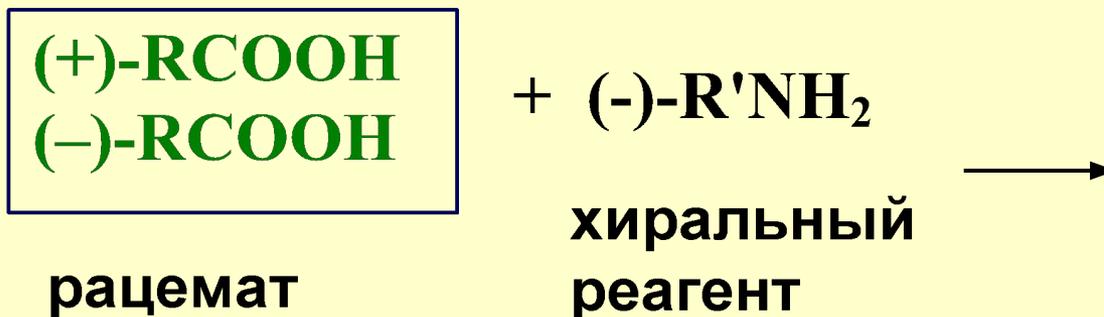
- винная кислота

Используют
микроорганизмы

+ винной кислоты

СПОСОБЫ РАСЩЕПЛЕНИЯ РАЦЕМАТОВ

Химический



АФФИННАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

разделение рацемической смеси с помощью оптически активных хиральных сорбентов

- Аффинная хроматография основана на избирательной способности хирального сорбента связывать один из энантиомеров смеси

- Так, в биохимической практике при пропускании через хроматографическую колонку с хиральным сорбентом биоэкстрактов выделяют: белки - ферменты, моноклональные антитела, рецепторные белки и др.

ПЕДФАКУ ПОСВЯЩАЕТСЯ

- *Вы в выгодной, удобной конформации*
- *И засветился вдруг экран,*
- *Я не совру Вам ни на гран,*
- *Поверьте лучшей радости мне нет,*
- *Уж на протяжении многих лет*
- *И это достоверный факт -*
- *Чем постоянно лекции читать*
 - *Тебе любимый мой - ПЕДФАК !*

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**

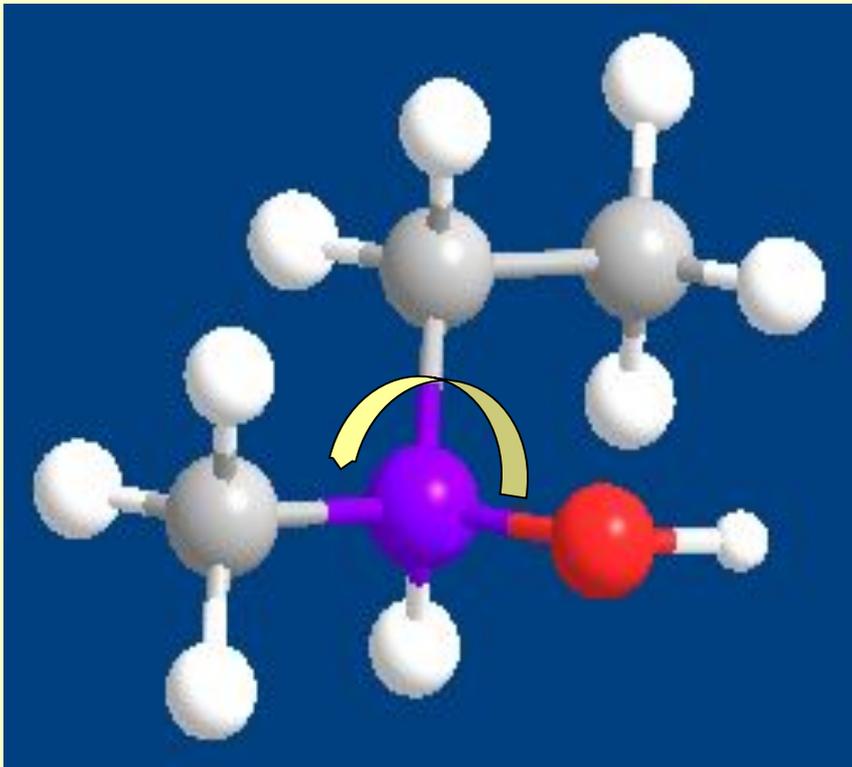


**БЛАГОДАР
Ю ЗА
ВНИМАНИЕ!**

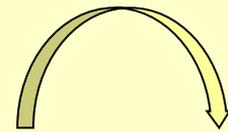


R,S-НОМЕНКЛАТУРА

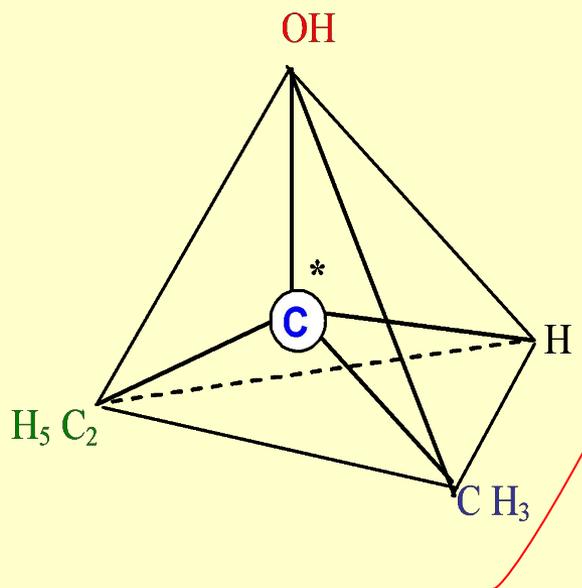
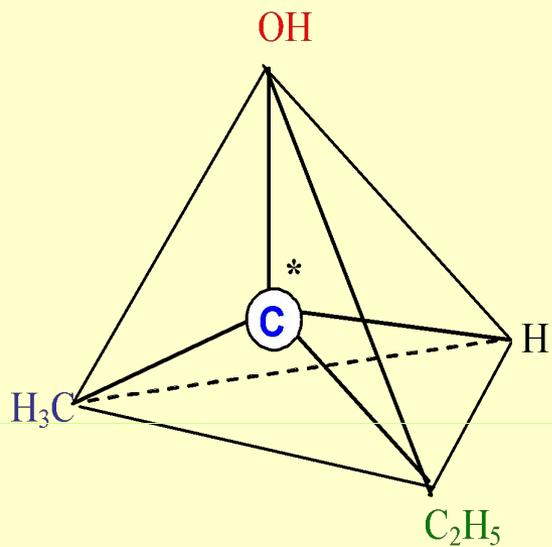
S-изомер



R-изомер



бутанол-2



М. Ломоносов 1751

«Слово о пользе химии»

« ...медик без довольного знания химии
совершенен быть не может...»

Для выделения
соединения из
биологического
материала

Высоковольтный электрофорез

Хроматография:

Тонкослойная
Ионообменная
Газовая
Жидкостная

Изоэлектрическое фокусирование

Ультрацентрифугирование

Для изучения
состава сложных
молекул

Кислотный и щелочной гидролиз

Избирательное расщепление определенных
связей

Методы биоорганической химии

Для
определения
структуры
соединений

Рентгеноструктурный анализ

Электронография

Электронный парамагнитный резонанс - ЭПР

Ядерный магнитный резонанс - ЯМР

Спектроскопия

Особенности биоорганического подхода

- *Химики-биоорганики в своей работе руководствуются следующей логикой: выделяют вещество из природного объекта, удостоверяются в его чистоте, а затем определяют его структуру, свойства. На следующем этапе синтезируют это соединение в химической лаборатории, а затем вводят животному (в биохимической лаборатории), чтобы сравнить свойства природного соединения и его синтезированного аналога. Только так можно доказать, что вещество данной химической структуры обладает определёнными свойствами*

Уровни изучения живого

<i>Уровни исследования живой природы</i>	<i>Центральное определение</i>
Молекулярный	Все живое состоит из молекул, способных к сложной организации и выполнению уникальных биофункций
Субклеточный	Взаимосвязь субклеточных структур (органелл) – первый биохимический цикл , лежащий в основе функционирования живого организма
Клеточный	Клетка – это элементарная структурная, функциональная, генетическая единица многоклеточного организма
Тканевый	Ткань – это совокупность клеток, одинаковых по строению, свойствам и происхождению
Органый	Орган – часть тела, состоящая из нескольких тканей и выполняющая определенные функции
Организменный	Организм – это целая одноклеточная или многоклеточная система, способная к самостоятельному существованию
Популяционно-видовой	Популяция – это совокупность особей, которые свободно скрещиваются и дают потомство. Вид – совокупность популяций
Биогеоценологический	Биогеоценоз – это однородный участок земной поверхности, имеющий определенный состав живых (биоценоз) и косных (приземный слой атмосферы, солнечная энергия, почва и т.д.) компонентов и динамическим взаимодействием между ними (обмен веществ и энергии)
Биосферный	Биосфера – это область активной жизни, охватывающая нижнюю часть атмосферы, гидросферу и верхнюю часть литосферы

К теории топохимического соответствия

