

Министерство образования и науки Российской Федерации

ПРОГРАММА-МИНИМУМ

кандидатского экзамена по специальности

02.00.10 «Биоорганическая химия»

по химическим, биологическим и техническим наукам

Программа-минимум
содержит 26 стр.

2007

Введение

В основу настоящей программы положены важнейшие разделы биоорганической химии: аминокислоты и белки, нуклеозиды, нуклеотиды и нуклеотиды и нуклеиновые кислоты, углеводы и гликоконъюгаты, липиды, биологические мембраны, порфирины и хромопротеиды, химические основы иммунологии, низкомолекулярные биорегуляторы, физико-химические методы выделения и исследования биорегуляторов.

Программа разработана экспертным советом Высшей аттестационной комиссии по химии (по органической химии) при участии Института биоорганической химии РАН им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова и Московской государственной академией тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова.

1. Аминокислоты, пептиды, белки

Аминокислоты. Номенклатура, строение. Генетически кодируемые аминокислоты. Оптическая изомерия α -аминокислот. Кислотно-основные свойства. Химические свойства: реакции α -амино- и α -карбоксильной группы, функциональных групп боковых цепей. Методы синтеза аминокислот.

Пептиды. Природа пептидной связи. Гомодетные и гетеродетные пептиды, депсипептиды. Линейные и циклические пептиды. Ионофоры.

Химический синтез пептидов. Методы защиты функциональных групп. Создание пептидной связи: методы смешанных ангидридов, активированных эфиров, карбодиимидный и карбоксиангидридный методы конденсации. Представление о блочном и ступенчатом синтезе пептидов. Проблема рацемизации. Твердофазный синтез пептидов. Ферментативный синтез и полусинтез пептидов и белков.

Структура и функция биологически активных пептидов. Пептидные гормоны и рилизинг-факторы. Нейропептиды. Представление о пептидах, нейротрансмиттерах, нейромодуляторах, коннекторах. Энкефалины и эндорфины. Окситоцин и вазопрессин. Иммуноактивные пептиды. Пептидные токсины и антибиотики. Пептиды как лекарственные средства.

Первичная структура белков. Общая стратегия определения структуры белков. Анализ аминокислотного состава. Определение N- и C-концевых аминокислотных остатков. Фрагментация полипептидной цепи. Ферментативные методы гидролиза. Ограниченный протеолиз. Химические методы расщепления полипептидной цепи по остаткам метионина, триптофана, цистеина и по связям Asn-Gly и Asp-Pro.

Последовательная деградация пептидов по методу Эдмана с идентификацией фенилтиогидантоинов и дансиламинокислот. Определение аминокислотной последовательности белка с помощью жидкофазного, твердофазного и газофазного секвенаторов. Анализ расположения сульфгидрильных групп и дисульфидных связей. Использование масс-спектрометрии при определении первичной структуры пептидов. Сложные белки: глико-, липо-, нуклео-, хромо-, фосфо- и металлопротеины.

Химическая модификация белков. Задачи, решаемые с помощью химической модификации. Специфическая модификация α- и ε-аминогрупп в белках. Модификация остатков гистидина, метионина, тирозина, триптофана, цистеина. Бифункциональные реагенты. Введение флуоресцентных, спиновых и фотоаффинных меток. Методы идентификации модифицированных аминокислотных остатков. Биоспецифическая модификация белков.

Посттрансляционная модификация белков. Ферментативная посттрансляционная модификация с расщеплением полипептидной цепи. Понятие о сигнальных пептидах и процессинге. Сортировка белков в клетке. Импорт белков в клеточные органеллы. Ковалентная посттрансляционная

модификация α -амино- и α -карбоксильных групп, функциональных групп боковых цепей аминокислот (метилование, гидроксильное, введение дополнительной карбоксильной группы, фосфорилирование, гликозилирование, ADP-рибозилирование).

Пространственная структура белков. Понятие о вторичной, третичной и четвертичной структурах. Электронное строение и конфигурация пептидной связи. Углы ϕ , ψ , ω . Карты Рамачандрана. Типы взаимодействий, определяющие пространственную структуру полипептидов. Связь пространственной структуры белка с последовательностью аминокислотных остатков. Роль молекулярных шаперонов.

Вторичная структура пептидов и белков. α -Спираль, 3_{10} -спираль, параллельная и антипараллельная β -структуры, β -изгиб, другие типы регулярных структур полипептидной цепи. Круговой дихроизм и дисперсия оптического вращения как методы определения вторичной структуры. Сверхвторичная структура белков. Понятие о доменах. Третичная структура белков. Рентгеноструктурный анализ как метод изучения пространственного строения белков. Ядерный магнитный резонанс как метод исследования конформации пептидов и белков в растворах. Денатурация и ренатурация. Четвертичная структура белков. Примеры субъединичных структур. Методы исследования четвертичной структуры.

Биологическая роль белков. Ферменты. Классификация. Представление о биокатализе. Принципы ферментативной кинетики. Ингибиторы и активаторы ферментов. Факторы, влияющие на ферментативную активность. Понятие об активном центре. Фермент-субстратный комплекс. Функциональные группы активных центров ферментов на примере химотрипсина, лизоцима, карбоксипептидазы А. Причины высокой каталитической активности и механизм действия ферментов.

Белки-гормоны. Механизм действия пептидно-белковых гормонов.

Структура и свойства аденилатциклазной системы. Инсулин, гормоны роста. Гликопротеиновые гормоны аденогипофиза.

Белки системы гемостаза. Система свертывания крови. Интегрины. Антикоагулянты и фибринолитики.

Двигательные и структурные белки. Белки мышц и соединительных тканей. Актомиозиновый комплекс. Тропонины. Белки бактериальной системы подвижности. Флагеллин. Цитоскелетные белки. Коллаген, кератин, фиброин шелка.

Рецепторные белки. Бактериородопсин. Зрительный родопсин. Ацетилхолиновый рецептор постсинаптических мембран.

Транспортные белки. АТФазы. Цитохром С, гемоглобин и миоглобин, сывороточный альбумин.

Белки-токсины микробного и растительного происхождения. Зоотоксины. Нейротоксины как инструменты изучения механизмов нервной проводимости.

3. Нуклеозиды, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты

Нуклеозиды и нуклеотиды как компоненты нуклеиновых кислот - структура, стереохимия, физические и химические свойства, биосинтез. Минорные компоненты нуклеиновых кислот. Нуклеотиды вне нуклеиновых кислот: аденозинтрифосфат как универсальный аккумулятор энергии в клетке; нуклеозид-2,3-циклофосфаты; биологическая роль аденозин- и гуанозин-3,5-циклофосфата.

Первичная структура нуклеиновых кислот. Межнуклеотидные и N-гликозидные связи - сходство и различие их свойств в составе ДНК и РНК. Полярность межнуклеотидной связи и полинуклеотидной цепи. Необычная (2' - 5') межнуклеотидная связь.

Выяснение первичной структуры нуклеиновых кислот. Методы введения радиоактивной метки (изотопы и предшественники; мечение *in vivo*; терминальное и множественное мечение *in vitro* - кинирование, полимеразная достройка, ник-трансляция, РНК-лигаза). Метод блуждающего пятна (фингерпринт по Сенгеру). Метод Максама-Гилберта (химическое секвенирование). Метод дидезокситерминаторов Сенгера (ферментативное секвенирование). Анализ РНК (методы анализа через кДНК и прямые методы с использованием ферментативной и химической дегградации). Нерадиоактивное мечение нуклеиновых кислот. Автоматизация секвенирования.

Вторичная структура нуклеиновых кислот. Рентгеноструктурные исследования ДНК. Положения Чаргаффа. Двойная спираль ДНК по Уотсону и Крику и ее биологическое значение. Комплементарность и взаимная ориентация цепей. Канонические водородсвязанные пары оснований. Стэкинг оснований. Основные типы двойных спиралей (правозакрученные А, В и др., левозакрученная Z). Стереохимические характеристики мономеров в составе различных типов двуцепочечных ДНК (торзионные и двугранные углы, конформации углеводного кольца, конформации относительно гликозидных и 5'-4'-связей). Основные характеристики двойных спиралей - шаг спирали, углы спирального вращения, наклона, крена, пропеллер, смещение пар оснований относительно оси спирали, большая и малая бороздки, изгиб.

Денатурация и ренатурация двойных спиралей. Гипохромия. Гетеродуплексы. Олиго- и полинуклеотидные зонды как инструмент исследования нуклеиновых кислот.

Сверхспирализация ДНК - структурные характеристики и биологическая роль.

Особенности структуры ДНК в биологических образованиях (вирусы, прокариотические и эукариотические клетки).

Вторичная структура РНК, структурная консервативность РНК-РНК-спирали. Гибридные дуплексы ДНК-РНК, их биологическая роль. Антисмысловые нуклеиновые кислоты.

Третичная структура РНК.

Развитие представлений о ДНК как носителе и источнике генетической информации. Основные этапы воспроизведения и экспрессии генетической информации - репликация, транскрипция, трансляция. Генетический код - основные характеристики.

Механизмы репликации ДНК. Структурный ген - непрерывность и мозаичность (экзон-интронная структура). Перекрытие генов.

Регуляция транскрипции (оперон; промотор и предшествующие участки; оператор, репрессор, индуктор; терминация, аттенуация; энхансеры). мРНК у прокариот и эукариот; про-мРНК и ее превращение в зрелую мРНК (сплайсинг, кепирование, полиаденилирование).

Основные этапы трансляции и принципы ее регуляции. тРНК и аминоацил-тРНК-синтетазы. Рибосомы - структура и функционирование. Посттрансляционный процессинг пептидов и белков. Складывание (фолдинг) белков с образованием функционально активной конформации.

Обратная транскрипция.

РНК как первичный источник генетической информации (РНК-содержащие бактериофаги).

Методы направленной ферментативной деградации нуклеиновых кислот. Классификация нуклеаз. Использование экзо- и эндонуклеаз для секвенирования нуклеиновых кислот. Эндонуклеазы рестрикции, их классы, структурные особенности, биологическая роль и использование для фрагментации и картирования ДНК. Эндонуклеазная активность РНК (рибозимы).

Полимеразная цепная реакция (амплификация *in vitro*) как метод направленного получения фрагментов ДНК. Факторы, влияющие на специфичность ПЦР. Однонаправленная ПЦР. Использование ПЦР для секвенирования ДНК, генетической рекомбинации *in vitro*, идентификации точечных мутаций.

Мутации и мутагенез. Источники мутаций в клетке. Мутагенез как инструмент исследования компонентов клетки и оптимизации клеточных процессов. Случайный мутагенез. Сайт-направленный мутагенез. Наследственные заболевания. Методы анализа мутаций в клетке. Генная терапия.

Искусственный синтез нуклеиновых кислот. Основные подходы к химическому замыканию межнуклеотидной связи (фосфодиэфирный, фосфотриэфирный, амидофосфитный, гидрофосфонатный методы). Синтез на полимерном носителе. Цикличность синтеза полимеров как основа для автоматизации. Выделение, очистка и идентификация синтетических олиго- и полинуклеотидов.

Полимеразы и лигазы как инструменты искусственного синтеза нуклеиновых кислот. Комбинации химических и ферментативных методов (включая полимеразную цепную реакцию) в синтезе генетических детерминант.

Генетическая инженерия (получение рекомбинантных ДНК *in vitro*). Эндонуклеазы рестрикции и ДНК-лигаза как основные инструменты генетической инженерии. Использование полимеразной цепной реакции для получения фрагментов ДНК и их сочленения. Молекулярное клонирование. Векторы (плазмиды, фаги, фазмиды, космиды, искусственная дрожжевая хромосома (YAC); вирусы животных; челночные векторы). Конструирование библиотек генов (клонотек) и их анализ.

Экспрессия генов в искусственных генетических конструкциях. Принципы оптимизации транскрипции и трансляции. Химерные белки. Двусторонние системы трансляции (сопряженная трансляция). Выделение рекомбинантных белков. Белковая инженерия.

Генноинженерный синтез функционально активных РНК. Рибозимы - структура, функция, применение в генной терапии.

4. Углеводы и гликоконъюгаты

Моносахариды. Определение и номенклатура. Альдозы и кетозы. Линейные и циклические формы моносахаридов. Стереохимия и конформация моносахаридов. Аномерный центр: его стереохимия, особые свойства гидроксильной группы.

Олигосахариды. Определение и номенклатура. Химический синтез олигосахаридов. Методы изучения строения олигосахаридов: химические, физико-химические, энзиматические. Растительные олигосахариды: сахароза. Олигосахариды животного происхождения: олигосахариды молока.

Полисахариды. Определение и номенклатура. Методы изучения строения полисахаридов: химические, физико-химические, энзиматические. Растительные полисахариды: целлюлоза, крахмал (амилоза, амилопектин). Полисахариды животного происхождения: гликоген, хитин, гликозаминогликаны, гепарин. Биологические функции полисахаридов. Липополисахариды бактерий.

Гликопротеины и протеогликианы: строение углеводных цепей и их биологические функции. Биосинтез N-цепей гликопротеинов. Углеводные цепи гликофорина, IgG, овальбумина, α 1-кислого гликопротеина, муцинов. Макро- и микрогетерогенность. Рекомбинантные гликопротеины.

Гликозидазы и гликозилтрансферазы. Их использование в изучении

структуры и функции углеводов и гликоконъюгатов. Экзо- и эндогликозидазы.

Лектины клеток животных: рецептор гепатоцитов, селектины, коллектины; функции лектинов.

5. Липиды

Строение и классификация липидов. Физико-химические свойства, роль в живом организме. Методы исследования липидов.

Нейтральные липиды. Углеводороды, воски, триглицериды. Жиры. Функции в организме. Жиры и другие липиды в промышленности.

Холестерин, его особая роль в организме. Липопротеины крови, их функции. Стерины микроорганизмов и растений.

Жирные кислоты. Насыщенные и ненасыщенные кислоты, их биосинтез, биологическая роль; незаменимые жирные кислоты. Простагландины и родственные вещества; каскад полиненасыщенных жирных кислот.

Фосфолипиды. Основные и минорные фосфолипиды, их биосинтез и биологическая роль. Фосфолипазы.

Гликолипиды: гликозилдиглицериды, цереброзиды, ганглиозиды.

Биосинтез, функции в организме. Ганглиозиды как рецепторы. Углеводные цепи гликофинголипидов.

Липиды - клеточные биорегуляторы и лекарственные вещества. Фактор активации тромбоцитов. Липиды - вторичные передатчики. Липидные соединения с противоопухолевой и др. физиологической активностью.

Методы синтеза липидов. Полный и частичный химический синтез, ферментативные методы. Модифицирование природных липидов с целью получения веществ, несущих метку (радиоактивную, спиновую, флуоресцентную и др.). Синтез липидов не природного строения.

6. Биологические мембраны

Молекулярная организация биологических мембран, модели и основные типы мембран. Методы изучения мембран: спектральные, микроскопические, ферментативные, химические и др. Компоненты мембран, их роль и взаимозависимость.

Мембранные белки - периферические и интегральные. Родопсины, мембранные ферменты - АТФазы, цитохром Р-450. Липид-белковые взаимодействия. Реконструкция активных мембранных систем.

Мембранный транспорт. Пассивный транспорт; диффузия воды, ионов и низкомолекулярных веществ. Ионифоры и каналобразователи. Активный транспорт, транспортные АТФазы.

Особенности мембран различных клеток (кожи, нервных и др) и субклеточных структур (митохондрий, ядер и др.). Мембраны растительных клеток; бактериальная стенка. Межклеточные контакты.

Возбудимые и синаптические мембраны. Медиаторы. Нейротоксины - ингибиторы проведения нервного импульса.

Рецепция. Взаимодействие лиганд-рецептор, передача сигнала в клетку. Аденилатциклазная система, фосфоинозитидный цикл. Холинорецепторы. Рецепторы иммунной системы. Запах и вкус.

Искусственные мембранные системы. Мономолекулярные слои; плоские бислойные мембраны, их получение и методы исследования. Метод "patch clamp".

Липосомы (везикулы) методы их получения и исследования. Включение (встраивание) в липосомы белков. Практическое применение липосом - доставка лекарств, искусственные вакцины и др.

7. Порфирины и хромопротеиды

Химическая структура порфиринов. Изомерия в ряду порфиринов. Восстановленные формы порфиринов: хлорины, порфодиметены, порфометен.

Физико-химические свойства порфиринов, металлопорфиринов.

Спектры порфиринов.

Методы выделения и разделения порфиринов.

Синтез порфиринов: а) из монопирролов, б) из дипиррилметенов, в) из тетрапиррольных соединений через билены *b*, биладиены *ac*, оксобиланы *a* и *b*.

Отдельные представители порфиринов: этиопорфирин, протопорфирин, мезопорфирин, дейтеропорфирин, гематопорфирин, уропорфирин, копропорфирин. Биосинтез.

Хромопротеиды: гемоглобин, миоглобин, цитохромы *a*, *b*, *c*. Структура, характер связей белка с металлопорфиринами. Биологические функции гемоглобина и цитохромов.

Хлорофилл и хлорофилл-содержащие белки в фотосистемах I и II. Трансформация световой энергии в химическую в фотосинтетическом аппарате. Фотоиндуцированный перенос энергии и электрона.

8. Химические основы иммунологии

Иммунокомпетентные клетки: происхождение, типы, роль в иммунитете. Лимфоциты: популяции и субпопуляции. Вспомогательные клетки. Роль тимуса в обучении Т-лимфоцитов.

Антигены и антигенные детерминанты.

Иммуноглобулины: классификация, структура, функции и свойства различных классов антител. Структурные основы взаимодействия антигенов с

антителами. Гены иммуноглобулинов и биосинтез антител. Клональная теория образования антител.

Гибридомы и моноклональные антитела. Генетическая инженерия антител: понятие об одноцепочечных антителах, химерных и замещенных (reshaped) антителах, абзимах.

Главный комплекс гистосовместимости: роль в иммунном ответе, строение. Антигены гистосовместимости I и II классов: строение и функции. Процессирование и представление антигенов CD4+ и CD8+ лимфоцитам.

Антиген-распознающие рецепторные комплексы лимфоцитов: компоненты и их роль, структура, специфичность, гены.

Вспомогательные молекулы: CD4, CD8, ICAM-1, LFA-1 - роль в активации лимфоцитов и структура.

Цитокины: регуляторы природного иммунитета (Ifn-a, TNF-a, IL1, IL6, IL8), регуляторы активации, роста и дифференцировки лимфоцитов (IL2, IL4, TGF-b), регуляторы воспалительных реакций (Ifn-g IL5, IL12), кроветворные факторы (IL3, GM-CSF, IL7). Рецепторы цитокинов.

Система комплемента: компоненты, механизмы активации и лизиса клеток.

9. Низкомолекулярные биорегуляторы

Алкалоиды.

Группа алкалоидов опиума. Понятие об опиоидных рецепторах и их эндогенных лигандах. Морфин, кодеин, папаверин. Героин, аналоги морфина (соединение Бентли), налорфин. Рецепторы морфиновых алкалоидов и их природные лиганды: эндорфины, энкефалины и др. Синтетические анальгетики.

Тропановые алкалоиды группы кокаина и атропина. м-Холиноблокаторы. Обезболивающие и снотворные лекарственные препараты. Наркотики и галлюциногены. Психотропные средства фенотиазиновой группы. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда и природные лиганды их рецепторов.

б-Карболиновые алкалоиды.

Группы никотина и тубокурарина. Синтетические миорелаксанты.

Группа эфедрина. Адренергические синапсы и природные адреномиметики. Дофамин, адреналин, норадреналин, синтетические адреноблокаторы, лечение ишемической болезни.

Хинные алкалоиды, строение и стереохимия. Проблема лечения малярии. Синтетические противомаларийные средства. Артемизинин и другие препараты группы гингхаосу.

Хинидин и алкалоиды группы Раувольфии (резерпин и аймалин). Природные и синтетические средства против аритмии.

Индольные алкалоиды других типов: стрихнин и бруцин, физостигмин и другие м-холиномиметики. Пилокарпин и его синтез. Противоопухолевые алкалоиды из барвинка розового - винбластин и винкристин.

Алкалоиды пуринового ряда. Другие стимуляторы сердечной активности. Алкалоиды из безвременника осеннего - колхицин и колхамин - и их использование в селекции растений.

Антибиотики

Пенициллины, цефалоспорины и родственные антибиотики: клавулановая и оливановая кислоты, тиенамицин и аспареномицины, монобактамы. Особенности их строения и связь между структурой и активностью в этом ряду соединений. Представление о механизме биосинтеза бактериальной клеточной стенки и механизме действия пенициллинов. Представление о механизмах резистентности бактерий к пенициллинам.

Тетрациклины - структура и механизм антимикробного действия. Основные этапы полного синтеза тетрациклина. Механизм биосинтеза тетрациклиновых антибиотиков и их влияние на биосинтез белка.

Антибиотики как инструменты изучения биосинтеза белка: основные этапы этого биосинтеза и связанные с ними антибиотики. Стрептомицин и другие аминогликозидные антибиотики. Пурамицин и механизм "пурамициновой реакции". Эритромицин и другие макролидные антибиотики. Хлорамфеникол и его аналоги. Полный синтез хлорамфеникола.

Представление о биосинтезе нуклеиновых кислот и влияющих на него антибиотиках. Актиномицин D, антрациклины, оливо- и хромомицины и ансамакролиды. Их интеркаляция при ДНК-зависимом биосинтезе РНК. Блеомицины, стрептонигрин и митомицины - цитотоксические реагенты, вызывающие разрывы и сшивки в цепях ДНК. Нуклеозидные антибиотики и синтетические производные нуклеозидов - ингибиторы вируса герпеса и ВИЧ. Антибиотики - инструменты изучения ионного транспорта через мембраны. Образование ионных каналов в мембранах (грамицидины, циклодепсипептиды, макротетролиды). Полиеновые макролиды, основные черты строения и образование пор в липидных бислоях с участием стероидов. Другие противогрибные антибиотики.

Витамины

История открытия витаминов и их роль в функционировании организмов человека и животных. Водорастворимые и жирорастворимые витамины. Витамины и коферменты.

Витамин А. Строение, биологическая роль и изомеризация в процессе функционирования. Каротиноиды как источники. Ретиноевая кислота и ее биологическая роль.

Витамин В1, тиаминмонофосфат и кокарбоксилаза; их роль в декарбоксилировании α -кетокислот, и лечение болезни бери-бери.

Витамин В2 (рибофлавин) и флавиновые коферменты, участие в системах оксидаз и дегидрогеназ.

Витамин В3 (пантотеновая кислота), кофермент А и его биосинтетическая роль. Витамин В5 (ниацин) и ниацинамид, его коферменты (NAD и NADP) и их роль в составе оксидоредуктаз; биосинтез ниацина.

Витамин В6 (адермин), его формы - пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин, и коферменты - пиридоксаль-5'-фосфат и пиридоксамин-5'-фосфат; участие в процессах биосинтеза аминокислот и липидов.

Витамин В9 (фолиевая кислота), его конъюгаты с глутаминовой кислотой и тетрагидрофолиевая кислота. Их роль в переносе одноуглеродных радикалов. Лечение анемий и лучевой болезни. Антагонисты фолиевой кислоты (аминоптерин и метотрексат) для лечения лейкозов и лейкомиелом. Компонент фолиевой кислоты - п-аминобензойная кислота как витамин для микробов. История открытия и применение сульфамидных препаратов как первых химиотерапевтических средств для борьбы с инфекционными заболеваниями.

Витамин В12 (оксикобаламин) и его кофермент - кобамамид, их биологическая роль и применение для борьбы с заболеваниями кроветворной системы. Близость планарных систем коррина и порфина.

Витамин С (аскорбиновая кислота): строение, реакционная способность, таутомерия и биологическая роль. Методы промышленного получения.

Витамины D и их провитамины. Механизм биосинтеза. Действующие гидроксильные формы. Биологическая роль.

Витамины E (токоферолы) и последствия E-авитаминоза. Витамин H (биотин) и "активный карбоксил". Витамины K и нормализация свертывания крови.

Витамины Q (убихиноны) в регуляции транспорта электронов и окислительного фосфорилирования.

Терпены и терпеноиды.

Номенклатура и классификация. Представление об основных путях биосинтеза природных соединений. Поликетидный путь и биосинтез мевалонолактона. Изопентенилпирофосфат и биосинтез терпенов.

Монотерпены (камфора, ментол, гераниол и др.) и их использование в медицине и парфюмерной промышленности.

Сесквитерпены и сесквитерпеновые лактоны. Отдельные представители с выраженной антигельминтной, противоязвенной, противовоспалительной, антипротозойной и противоопухолевой активностью (сантонин, артемизинин, вернолепин и др.) и их применение в медицине.

Дитерпены, наиболее характерные представители: фитол, абиетиновая кислота, азодирахтин, дитерпеновые алкалоиды (аконитин, атизин, лаптаконитин). Сквален и тритерпеновые сапонины, глицирризиновая кислота. Тетратерпены и провитамины А. Политерпены.

Стероиды.

Стероиды как тетрациклические тритерпены. Биосинтез из сквалена. Холестерин и растительные стерины: структура и биологическая функция. Сложные эфиры холестерина, липопротеины высокой и низкой плотности, клиническая роль при атеросклерозе, отложении желчных камней. Полный синтез холестерина.

Полигидроксилированные стерины - зоо- и фитоэкдистероиды, гормоны линьки насекомых и их природные аналоги (экдизоны).

Желчные кислоты. Биосинтез в печени и биологическая роль. Использование в биохимии и биоорганической химии.

Прогестерон: биосинтез и биологическая роль при овариально-менструальном цикле. Синтетические аналоги и контрацептивы.

Половые гормоны: эстрогены и андрогены. Биосинтез и биологическая роль. Особенности структуры и биологической активности эстрогенов (эстрон, эстриол и эстрадиол), связь с активностью фолиевой кислоты и прогестерона. Полный синтез эстрона по Торгову. Синтетические андрогенные препараты, анаболики.

Гормоны коры надпочечников: глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Биосинтез основных представителей и биологическое значение. Синтетические аналоги и ингибиторы.

Сердечные гликозиды, стероидные сапонины и алкалоиды. Структура основных представителей и биологическое значение.

Особенности рецепции стероидных гормонов.

Нейрохимия.

Нейромедиаторы и гормоны производные аминокислот и пептидов. Строение и функциональная роль. Представление о передаче нервного импульса. Вторичные мессенжеры.

Феромоны и гормоны насекомых, инсектициды

Феромоны и половые аттрактанты насекомых. Исторический очерк. Биологическая роль и применение. Примеры феромонов чешуекрылых. Некоторые пути синтеза. Бомбикол. Ювенильные гормоны насекомых и их роль в онтогенезе.

Представление о пестицидах. Исторический очерк. Инсектициды. ДДТ, гексахлоран, линдан и гептахлор. Фосфорорганические инсектициды. Карбаматы. Пиретроиды.

Фитогормоны и другие регуляторы развития растений, фунгициды

Основные фитогормоны: Индолилуксусная кислота и ее природные аналоги, гиббереллины, цитокинины, абсцизовая кислота, этилен, брассины и олигосахарины. Особенности их строения и сбалансированного действия на

физиологию растений. Другие природные регуляторы развития растений, фитоалексины.

Гербициды регуляторного типа, воздействующие на гормональные функции индолилуксусной кислоты. 2,4,5-Т и проблема суперэкоксикантов ряда диоксина. Гербициды, подавляющие биосинтез гиббереллинов и воздействующие на уровень этилена. Гербициды цитокининоподобного действия и ингибиторы биосинтеза каротиноидов и хлорофилла. Гербициды - ингибиторы фотосинтеза.

Фунгициды. Препараты контактного и системного действия. Производные дитиокарбаминовой кислоты, триадименол, тилт, имазалил, ридомил. Стратегия применения.

Токсины.

Токсины земноводных и рыб. Токсины высших растений и насекомых. Микотоксины. Токсины сине-зеленых водорослей. Использование токсинов в биоорганической химии и нейрофизиологии.

10. Физико-химические методы выделения и исследования биополимеров и биорегуляторов

Основные методические приёмы, используемые в процессе выделения биомолекул. Способы разрушения тканей и клеток, высаливание, диализ, ультрафильтрация, лиофилизация. Свойства биомолекул, определяющие методы их разделения. Седиментационные методы. Основные понятия теории центрифугирования. Выбор метода и способа центрифугирования для решения конкретной экспериментальной задачи. Экстракция как метод выделения. Коэффициент распределения. Экстракция органическими растворителями и детергентами.

Электрофоретические методы. Свойства биомолекул, определяющие их разделение методами электрофореза. Электрофорез в гелях. Электрофорез в присутствии ДДС-Na. Изоэлектрическое фокусирование. Двумерный электрофорез. Высоковольтный электрофорез.

Теоретические основы хроматографии. Пути оптимизации хроматографического процесса. Особенности высокоэффективной жидкостной хроматографии. Основные хроматографические методы и области их применения. Адсорбционная хроматография. Распределительная хроматография. Обратнофазная хроматография. Ионообменная хроматография. Хроматофокусирование. Гель-проникающая хроматография. Биоспецифичная хроматография.

Использование методов электрофореза и хроматографии для анализа чистоты полученных препаратов, изучения физико-химических характеристик биомолекул.

Масс-спектрометрия. Принципиальная блок-схема массспектрометра, его назначение и основные характеристики. Способы введения исследуемого образца в масс-спектрометр. Методы ионизации, применяемые в массспектрометрии: электронный удар, электронный захват, фотоионизация, ионизация полем, химическая ионизация. Методы ионизации в конденсируемой фазе: полевая десорбция, лазерная десорбция, электрораспыление, ионизация продуктами деления ^{235}Cf , вторичная ионная эмиссия, бомбардировка быстрыми атомами. Магнитные, времяпролетные, квадрупольные масс-спектрометры. Ионные ловушки и ион-циклотронный резонанс. Двойная фокусировка. Тандемные масс-спектрометры. Детекция ионов. Обработка и способы представления результатов измерений. Применение масс-спектрометрии в исследовании аминокислот, пептидов и белков, липидов, углеводов, терпеноидов, стероидов и других низкомолекулярных природных соединений.

Оптическая спектроскопия. Характерные области поглощения белковых хромофоров. Молярный коэффициент поглощения. Типы электронных переходов, встречающиеся в природных соединениях. Природа ДОВ и КД принципиальная схема дихрографа. Молярная эллиптичность. Понятие хиральности. Применение спектроскопии КД для исследования структуры полипептидов и белков. Люминисценция: флуоресценция и фосфоресценция. Квантовый выход и метод его определения. Флуоресценция ароматических аминокислот. Анизотропия флуоресценции. Уравнение Перрена, его применение в исследовании микровязкости мембран с помощью флуоресцентных зондов. Тушение флуоресценции. Уравнение Штерна-Фольмера, его применение в исследовании белков и биомембран. Фурье ИК спектроскопия и КР спектроскопия (физические основы методов). Основные амидные колебания. Анализ структуры пептидов и белков по ИК и КР спектрам в области основных амидных колебаний.

Рентгеноструктурный анализ биополимеров. Физические основы метода рентгеноструктурного анализа. Природа, свойства, получение рентгеновских лучей. Кристаллическая решетка. Дифракция рентгеновских лучей на кристаллической решетке. Условия Вульфа-Брегга и Лауэ. Методы решения фазовой проблемы в рентгеновской кристаллографии. Преобразование Фурье. Методы измерения интенсивности дифракционных отражений.

Электронная микроскопия. Основные методы визуализации биологических объектов в электронной микроскопии. Интерпритация изображений. Изучение пространственной структуры белков методами электронной микроскопии двумерных кристаллов. Методы обработки электронно-микроскопических изображений неперриодических объектов. Электронная микроскопия нуклеиновых кислот.

Спектроскопия ЭПР. Способы введения стабильных иминоксильных радикалов (спиновых меток) в биомолекулы. Исследование пространственной

структуры и динамики биомолекул методом спиновых меток. Исследование межмолекулярных взаимодействий методом спиновых меток.

Спектроскопия ЯМР. Основные параметры спектров ЯМР и их связь с химической и пространственной структурой биомолекул. Двумерная спектроскопия ЯМР, основные двумерные эксперименты COSY, TOCSY, NOESY. Схема отнесения сигналов в двумерных спектрах ^1H -ЯМР полипептидов. Расчет пространственной структуры полипептидов. Проявление динамических процессов в спектрах ЯМР. Химический (конформационный) обмен и его регистрация в спектрах ЯМР. Релаксация ядерной намагниченности. Времена релаксации, функция спектральной плотности.

Компьютерное моделирование молекулярной механики биомолекул. Природа сил, стабилизирующих пространственную структуру биополимера (гидрофобные взаимодействия, дисперсионные, диполь-дипольные, заряд-дипольные, электростатические взаимодействия, солевые мостики, водородные связи). Понятие об эмпирических функциях энергии (силового поля). Потенциал 6-12 Леннард-Джонса. Минимизация конформационной энергии белка. Понятие о методе расчета пространственной структуры белка "ab initio", ограничения метода. Методы получения пространственной структуры на основе гомологии. Понятие о методах оценки "качества" пространственной структуры биомолекул.

Компьютерное моделирование молекулярной динамики биомолекул. Роль внутренних движений биомолекул. Примеры, показывающие различные проявления динамики биомолекул для их функционирования и для стабилизации пространственной структуры. Формы функций потенциальной энергии используемой для молекулярной динамики (МД). Уравнение движения. Понятие об алгоритмах численного решения уравнений движения. Граничные условия при расчетах с явным учетом растворителя. Броуновская

динамика. Амплитуды флуктуаций атомов в МД. Влияние учета растворителя на МД. Негармоничность внутримолекулярных движений. Коллективные движения.

Основная литература

1. Ю.А.Овчинников. Биоорганическая химия. М., Просвещение, 1987.
2. В.Албертс, Д.Брей, Дж.Льюис, М.Рэфф, К.Робертс, Дж.Уотсон. Молекулярная биология клетки. Т. 1-3. М., Мир, 1994.
3. Р.Марри, Д.Греннер, П.Мейес, В.Родуэлл. Биохимия человека. Т. 1-2. М., Мир, 1993.
4. А.Уайт, Ф.Хендлер, Э.Смит, Р.Хилл, И.Леман. Основы биохимии. Т. 1-3. М., Мир, 1981.
5. А.Ленинжер. Основы биохимии. Т. 1-3. М., Мир, 1985.
6. Д.Мецлер. Биохимия. Т. 1-3. М., Мир, 1980.
7. Л.Страйер. Биохимия. Т. 1-3. М., Мир, 1985.

Дополнительная литература

К разделу 2.

1. Практическая химия белка. Ред. А.Дарбре. М., Мир, 1989.
2. Р.Скоупс. Методы очистки белков. М., Мир, 1985.
3. Проблема белка. Т.1. Химическое строение белка. Ред. В.М.Липкин. М., Наука, 1995.
4. Белки и пептиды. Т.1. Ред. В.Т.Иванов, В.М.Липкин. М., Наука, 1995.
5. Э.Шредер, К.Любке. Пептиды. Т.1-2. М., Мир, 1965.

6. E.Atherton, R.C.Sheppard. Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach. JRL Press, 1989.

К разделу 3.

1. В.Зенгер. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., Мир, 1987.
2. Н.К.Кочетков и др. Органическая химия нуклеиновых кислот. М., Химия, 1970.
3. А.С.Спирин. Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка. М., Высшая школа, 1986.
2. Дж.Уотсон, Дж.Туз, Д.Курц. Рекомбинантные ДНК. М., Мир, 1986.

К разделу 4.

1. Н.К.Кочетков и др. Химия углеводов, М., Химия, 1967.
2. А.Ф.Бочков, В.А.Афанасьев, Г.Е.Заиков. Образование и расщепление гликозидных связей. М., Наука, 1978.
3. Р.Хьюз. Гликопротеины. М., Мир, 1986.

К разделу 5.

1. Р.П.Евстигнеева, Е.Н.Звонкова, Г.А.Серебренникова, В.И.Швец. Химия липидов. М., Химия, 1983.
2. В.И.Швец, А.Е.Степанов, В.Н.Крылова, П.В.Гулак. *мио*-Инозит и фосфоинозитиды. М., Наука, 1987.

К разделу 6.

1. Биологические мембраны. Ред. Дж.Финдлей, У.Эванс. М., Мир, 1990.

2. Cevc G., Marsh D. Phospholipid bilayers. Physical principles and models. N.Y.: Wiley Intersci., 1987.
3. Болдырев А.А., Курелла Е.Г., Павлова Т.Н., Стволинский С.Л., Федосова Н.У. Биологические мембраны. М., Изд. МГУ, 1992.
4. Ю.А.Овчинников, В.Т.Иванов, А.М.Шкроб. Мембрано-активные комплексоны. М., Наука, 1974.

К разделу 7.

1. Химия биологически активных природных соединений. Ред. Н.А.Преображенский, Р.П.Евстигнеева. М., Химия, 1976.
2. Успехи химии порфиринов. Ред. О.А. Голубчиков. Санкт-Петербург, НИИ химии СПбГУ, Т.1,1997. Т.2, 1999.

К разделу 8.

1. И.Ройт. Основы иммунологии. М., Мир, 1991.
Р.239-260, 1994.
2. Обзоры из журналов "Current Opinions in Immunology" и "Immunology Today".

К разделу 9.

1. Н.А.Преображенский, Э.И.Генкин. Химия органических лекарственных веществ. М., Госхимиздат, 1953.
2. Chemistry of the Alkaloids. Pelletier, Ed. Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1970.
3. Молекулярные основы действия антибиотиков. М., Мир, 1975.
4. М.М.Шемякин, А.С.Хохлов, М.Н.Колосов, Л.Д.Бергельсон, В.К.Антонов. Химия антибиотиков. Т. 1-2. М., Мир, 1985.
5. М.Д.Машковский. Лекарственные средства. Т.1-2. М., Медицина,

1977.

6. В.М.Березовский. Химия витаминов. М., Пищепромиздат, 1959.
7. Э.Хефтман. Биохимия стероидов. М., Мир, 1972.
8. Ф.Хухо. Нейрохимия. Основы и принципы. М., Мир, 1990.
9. Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов. Междисциплинарный подход. Ред. Р.У.Штрауб, Р.Болис. М., Мир, 1978.
10. В.В.Полевой. Фитогормоны. Ленинград, Изд. ЛГУ, 1982.
11. Л.А.Федоров. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы. М., Наука, 1993.

К разделу 10.

1. Физико-химические методы исследования биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов. Ред. В.Т.Иванов. М., Наука, 1992.
2. Э.Бакс. Двумерный ядерный магнитный резонанс в жидкости. Новосибирск, Наука, 1989.
3. Д.Фрайфелдер. Физическая биохимия: применение физико-химических методов в биохимии и молекулярной биологии. М., Мир, 1980.
4. Дж.Чепмен. Практическая органическая масс-спектрометрия. М., Мир, 1988.
5. Метод спиновых меток. Теория и применение. Ред. А.Берлинер. М., Мир, 1979.