

Программа по биоорганической химии (специальность 02.00.10)

для поступающих в аспирантуру ИФАВ РАН

1. Введение в биоорганическую химию

Биоорганическая химия как наука, изучающая строение и механизмы функционирования биологически активных молекул. История развития химии природных соединений и биоорганической химии. Практическое использование природных соединений биологического происхождения человеком и прогресс в развитии органической химии. Место биоорганической химии среди естественных наук и её роль в решении проблем различных областей народного хозяйства.

2. Низкомолекулярные биорегуляторы

Алкалоиды. Группа алкалоидов опия. Понятие об опиатных рецепторах и их эндогенных лигандах. Тропановые алкалоиды: группы кокаина и атропина. Обезболивающие и снотворные лекарственные препараты. Наркотики и галлюциногены. Психотропные средства фенотиазиновой группы. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда и природные лиганды их рецепторов – β -карболиновые алкалоиды. Тубокурарин и синтетические миорелаксанты. Хинные алкалоиды и алкалоиды пуринового ряда.

Антибиотики. Пенициллины, цефалоспорины и родственные антибиотики. Представление о механизме биосинтеза бактериальной клеточной стенки и механизме действия пенициллинов. Тетрациклины – структура и механизм антимикробного действия. Антибиотики, как инструменты изучения биосинтеза белка: основные этапы этого биосинтеза и связанные с ними антибиотики. Представление о биосинтезе нуклеиновых кислот и влияющих на него антибиотиках. Нуклеозидные антибиотики и синтетические производные нуклеозидов – ингибиторы вируса герпеса и ВИЧ. Антибиотики – инструменты изучения ионного транспорта через мембраны (полиеновые макролиды, грамицидины, циклодепсипептиды).

Витамины. Водорастворимые и жирорастворимые витамины. Витамины и коферменты. Витамины А, В1 и В6. Витамин В9 и его антагонисты: сульфамиды, метотрексат. Витамин С – биологическая роль и промышленное получение.

Терпены. Номенклатура и биосинтез терпенов. Природные биологически активные терпеноиды и лекарственные препараты терпеноидной природы.

Стероиды. Биосинтез и функциональная роль. Структура и биологическое значение основных представителей стероидных гормонов. Особенности рецепции стероидных гормонов.

Нейромедиаторы и гормоны - производные аминокислот. Строение и функциональная роль. Представление о передаче нервного импульса. Вторичные мессенджеры.

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

Феромоны и гормоны насекомых. Феромоны и половые аттрактанты насекомых. Ювенильные гормоны насекомых.

Фитогормоны и другие регуляторы растений. Пестициды. Инсектициды и гербициды. Суперэкоксиканты ряда диоксина.

3. Структура и функции пептидов и белков

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.

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

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.

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.

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.

Химическая модификация белков. Задачи, решаемые с помощью химической модификации. Основные реакции функциональных групп белков. Бифункциональные реагенты. Введение флуоресцентных, спиновых и фотоаффинных меток. Посттрансляционная модификация белков.

Вторичная структура пептидов и белков. α -спираль, β -структура, 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. Факторы, влияющие на скорость ферментативных реакций. Понятие об активном центре. Фермент-субстратный комплекс. Белки-гормоны. Механизм действия пептиднобелковых гормонов. Структура и свойства аденилатциклазной системы. Инсулин, гормоны роста.

Защитные белки. Иммуноглобулины. Антигены тканевой совместимости. Система комплемента. Медиаторы иммунного ответа: интерфероны, цитокины.

Белки системы гемостаза. Система свертывания крови. Интегрины.

Антикоагулянты и фибринолитики.

Двигательные и структурные белки. Белки мышц и соединительных тканей. Актомиозиновый комплекс. Тропонины. Коллаген.

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

Транспортные белки. АТФазы.

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

Основные типы фармакологически значимых белковых биомишеней для действия лекарственных препаратов. Семейство рецепторов, связанных с G-белками; ионканальные рецепторы; протеазы; протеиновые киназы; ядерные рецепторы.

4. Липиды и мембраны

Строение, классификация и физико-химические свойства липидов. Методы исследования и синтеза.

Жирные кислоты и неполярные липиды - строение, функции, биосинтез. Холестерин, липопротеины крови. Гликолипиды и фосфолипиды - строение, биосинтез, биологическая роль. Физиологически активные липиды: простагландины и родственные соединения, фактор активации тромбоцитов, липиды - вторичные мессенджеры.

Строение биологических мембран. Компоненты мембран, их взаимодействие. Мембранные белки - периферические и интегральные.

Мембранный транспорт, пассивный и активный. Искусственные мембраны: монослойные, плоские бислойные; липосомы (везикулы).

Организация и функционирование в мембранах белковых ансамблей. Генерирование зрительного сигнала. Цитохром-с-оксидазный комплекс. Рецепторные системы в мембранах.

5. Нуклеиновые кислоты и химические основы генной инженерии

Номенклатура нуклеиновых кислот и их компонентов. Гетероциклические основания нуклеиновых кислот: структура, физические и химические свойства.

Кислотно-основные свойства гетероциклических оснований нуклеиновых кислот, нуклеозидов и нуклеотидов. Заряды молекул в зависимости от рН.

Реакции нуклеиновых оснований в составе нуклеиновых кислот с химическими реагентами (гидразином, бисульфитом, четырёхокисью осмия, альдегидами, карбодиимидами, диметилсульфатом, азотистой кислотой, галоидами). Стабильность N-гликозидных связей.

Углеводные компоненты нуклеиновых кислот: структура, стереохимия и химические свойства (ацилирование, алкилирование, окисление).

Первичная структура полинуклеотидных цепей. 3'—5' фосфодиэфирная связь. Химическая неравноценность 3'- и 5'-концевых групп.

Различие структур и свойств РНК и ДНК. Различия в реакционной способности этих молекул. Конформации мономеров в составе нуклеиновых кислот. Понятие о торсионных углах. Двухцепочечные нуклеиновые кислоты. Пары оснований, полярность и комплементарность цепей. Вторичная структура ДНК. Различные формы двухцепочечных молекул, их конформационные характеристики и взаимные переходы. Денатурация и ренатурация двуспиральных структур.

Одноцепочечные нуклеиновые кислоты. Представление о вторичной и третичной структуре тРНК и высокомолекулярных РНК. Химические и ферментативные методы изучения вторичной структуры рибонуклеиновых кислот.

Ферменты, используемые для исследования нуклеиновых кислот. Фосфомоно- и диэстеразы, экзо- и эндонуклеазы, полимеразы, полинуклеотидкиназы и лигазы. Специфичность к типу углевода, к последовательностям и ко вторичной структуре.

Определение первичной структуры нуклеиновых кислот. Мечение 3'- и 5'- концевых групп. Метод Максама-Гилберта и его химические основы. Метод Сэнгера с использованием матричного синтеза и терминаторов. Определение последовательности РНК. Блочный принцип определения последовательности полинуклеотидов.

Химический синтез нуклеиновых кислот. Фосфоди- и триэфирные методы в растворе и на полимерах. Методы, основанные на использовании соединений трехвалентного фосфора (амидофосфитный, Н-фосфонатный). Защитные группы и конденсирующие реагенты. Методы снятия защитных групп. Очистка конечного продукта. Синтез полинуклеотидов с использованием ферментов.

Сайт-направленный мутагенез для исследования функций нуклеиновых кислот и белков.

Репликация ДНК и экспрессия генетической информации. Механизмы репликации. Регуляция транскрипции. Посттранскрипционные превращения эукариотической мРНК. Трансляция - основные этапы, механизмы, регуляция.

Общее представление о генной инженерии. Системы вектор-хозяин. Способы создания рекомбинантных ДНК и их введения в клетку. Методы селекции и скрининга рекомбинантных клонов. Методы получения ДНК для клонирования: выделение и фрагментация геномной ДНК, обратная транскрипция, химический синтез. Ферменты, используемые в генной инженерии.

Использование генно-модифицированных организмов при поиске и исследовании биологически активных соединений.

6. Химические основы иммунологии

Иммунокомпетентные клетки: происхождение, типы, роль в иммунитете. Антигены и антигенные детерминанты.

Иммуноглобулины: классификация, структура, функции. Гены иммуноглобулинов и биосинтез антител.

Гибридомы и моноклональные антитела: получение и использование.

Главный комплекс гистосовместимости: роль в иммунном ответе, строение. Антигены гистосовместимости I и II классов: строение и функция.

Антиген-распознающие рецепторы лимфоцитов: структура специфичность.

Цитокины: роль в иммунном ответе. Интерлейкин 2 и фактор некроза опухолей-альфа как представители цитокинов: структура и функция. Интерфероны. Система комплемента: основные компоненты и пути активации.

7. Углеводы

Биологическая роль и специфические функции углеводов. Основные типы углеводов и углеводосодержащих полимеров, встречающиеся в природе: гликопротеины, гликофинголипиды, полисахариды, протеогликаны.

Моносахариды. Строение и стереохимия. Циклические формы. Стереохимия аномального центра. Конформации открытых и циклических форм. Химические свойства моносахаридов.

Олиго- и полисахариды. Синтез и химические свойства гликозидов. Методы установления строения олигосахаридов (ЯМР-спектроскопия; масс-спектрометрия; химические, энзиматические и комбинированные подходы). Общие принципы установления строения полисахаридов. Углеводсодержащие биополимеры. Гликопротеины: строение и основные функции. Методы установления структуры, типы углеводных N- и O-цепей, понятие «сайт гликозилирования».

Углеводные цепи гликофорина, IgG, овальбумина, муцинов. Основы биосинтеза N-цепей гликопротеинов. Типы углеводных цепей гликофинголипидов; ганглиозиды. Полисахариды животных, растительных и бактериальных клеток; липополисахариды бактерий. Лектины: общее представление, лектин гепатоцитов, селектины. Гликозидазы и гликозилтрансферазы: типы, специфичность, функции.

8. 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.

Спектральные методы и отвечающие им области электромагнитного излучения. Масс-спектрометрия. Способы ионизации органических молекул. Область применения масс-спектрометрии.

Литература

1. Белки и пептиды. В 2-х тт. / Иванов В.Т., Липкин В.М. (ред.); М.: Наука, 1995.
2. Биологические мембраны. /Под ред. Дж. Б. Финдлея, У.Г. Эванза. М.: Мир, 1990.
3. Биохимия (учебное пособие) под редакцией Ф.Н. Гильмияровой Ф.Н. Самара: ООО «Офорт», 2015.
4. Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. 2-е изд., М. : БИНОМ. Лаб. знаний, 2009.
5. Болдырев А.А. Биомембранология. М.: МГУ, 2006.
6. Галактионов В.Г. Иммунология : Учеб. для вузов / 3-е изд. М. : Academia, 2004.
7. Дероум Э. Современные методы ЯМР для химических исследований. М.: Мир, 1992
8. Кнорре Д.Г. Биоорганическая химия: учебное пособие. Изд-во образования и науки РФ, Новосиб. нац. исслед. гос. ун-т, фак. естеств. наук. - Новосибирск : НГУ, 2011
9. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. — М.: Мир, 2000.
10. Лебедев А.Т., Артеменко К.А., Самгина Т.Ю. Основы масс-спектрометрии белков и пептидов – М.: Техносфера, 2012.
11. Ленингер А. Основы биохимии. Т. 1-3. М., Мир, 1985.
12. Маленова Л.П. Биоорганическая химия : учебное пособие / Якут. гос. ун-т им. М.К. Амосова. — Якутск : Изд-во ЯГУ, 2009.
13. Молекулярная биология клетки. В 3-т. Ижевск, НИЦ, 2013.
14. Нолтинг Б. Новейшие методы исследования биосистем. Пер. с англ. Хромов-Борисов Н.Н. – М.: Техносфера, 2005
15. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М., Просвещение, 1987.
16. Основы ЯМР : для ученых и инженеров / чл.-кор. РАН Анаников В.П. (ред.). — М. : Техносфера, 2011.
17. Пентин Ю.А., Курамшина Г.М. Основы молекулярной спектроскопии: учеб. пособие /. - М. : Мир : БИНОМ. Лаб. знаний, 2012.
18. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений : Учебное пособие для мед. и фармац. вузов. — Казань, 2001.
19. Северин Е.С. Биохимия: учебник для медвузов. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011.
20. Семенов А.А. Основы химии природных соединений. М.: ICSPF, 2009.
21. Сильверстейн Р.Вебстер Ф., Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений. Пер. с англ. Сергеев Н.М. и Тарасевич Б.Н. – М.: Бином. Лаб. Знаний, 2011.
22. Сорочинская Е.И., Чуркина С.И. Биоорганическая химия : учебное пособие / С.-Петербург. гос. ун-т. — СПб. : Изд. дом С-Петерб. гос. ун-та, 2011.
23. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И., Зурабян С.Э. Биоорганическая химия : учебник /— М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012.
24. Шмидт В. Оптическая спектроскопия для химиков и биологов / М. : Техносфера, 2007.

Составитель программы,
докт. хим. наук

Серков Игорь Викторович