

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

(ИХБФМ СО РАН)

УТВЕРЖДАЮ
Директор ИХБФМ СО РАН
чл.-корр. РАН д.х.н. профессор
Д.В. Пышный



**ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА
В АСПИРАНТУРУ ИХБФМ СО РАН**

Научная специальность: 1.4.9. «Биоорганическая химия»

Новосибирск, 2022

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, циклодепептиды).

Витамины. Водорастворимые и жирорастворимые витамины. Витамины и коферменты. Витамины А, В₁ и В. 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 мессенжеры.

Токсины. Микотоксины. Токсины синезелёных 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. Суперэкоотоксиканты 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.

Пространственная структура белков. 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.

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.

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.

Кисотно-основные свойства гетероциклических оснований нуклеиновых кислот, нуклеозидов и нуклеотидов. Заряды молекул в зависимости от pH. 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 Сенгера 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.

Позитивная и негативная селекция рекомбинантных клонов.

Векторы для клонирования в клетки, отличные от *E.coli*. Использование двурепликационных векторов, способных к репликации в *E.coli* и в других хозяевах.

Создание банков (библиотек геномов) и использование для этих целей лямбдоидных векторов и космид. Поиск нужных генов в библиотеках. Метод прогулки по хромосоме.

Применение генной инженерии для исследования структуры генов и участков геномов. Клонирование как составная часть определения последовательностей ДНК.

Экспрессия гетерологичных генов. Проблема секреции и гликозилирования синтезированных белков.

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 опухоли-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, протеоглики.

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, ферментативные и комбинированные подходы). Общие принципы установления строения полисахаридов. Углевод содержащие 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.

Общая 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, 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.
8. Д.Г.Кнорре, Т.С. Годовикова, С. Д. Мызина, О.С. Федорова. Биоорганическая химия. Учебн.пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2011. (42 п.л.), 450 с.

Литература к отдельным разделам:

К разделу 2- Низкомолекулярные биорегуляторы

1. Н.А.Преображенский, Э.И.Генкин. Химия органических лекарственных веществ. М., Госхимиздат, 1953.
2. А.П.Орехов. Химия алкалоидов. М., Изд.Академии наук СССР,1955.
3. Т.А.Генри. Химия растительных алкалоидов. М., Госхимиздат, 1956.
4. Chemistry of the Alkaloids. Pelletier, Ed., Van Nostrand Rein hold Co., New York, 1970.
5. М.Гудман, Морхауз. Органические молекулы в действии. М., Мир, 1977.
6. Молекулярные основы действия антибиотиков. М., Мир, 1975.
7. М.М.Шемякин, А.С.Хохлов, М.Н.Колосов, Л.Д.Бергельсон, В.К.Антонов. Химия антибиотиков. Т. 1-2. М., Мир, 1985.
8. Д.Ланчини, Паренти. Антибиотики. М., Мир, 1985.
9. В мире науки (перевод журнала Scientific American). N12, 1988.
10. Ю.А.Овчинников, В.Т.Иванов, А.М.Шкроб. Мембрано-активные комплексоны, М., Наука, 1974.
11. М. Д. Машковский. Лекарственные средства. В 2-х частях. М., Медицина, 1977.
13. В.М. Березовский. Химия витаминов. М., Пищепромиздат, 1959.
13. Т.Гудвин, Э. Мерсер. Введение в биохимию растений. Т. 1-2. М.,Мир, 1986.
14. К.С.Рыбалко. Природные сесквитерпеновые лактоны. М., Медицина, 1978.
15. Л.Физер, М.Физер. Стероиды. М., Мир, 1964.
16. Э.Хефтман, Биохимия стероидов, М., Мир, 1972.
17. Н.А.Юдаев, С.А.Афиногенова, А.А.Булатов и др. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. Ред. Н.А.Юдаева. М., Наука, 1976.

18. Ф. Хухо. Нейрохимия. Основы и принципы. М., Мир, 1990.
19. Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов. Междисциплинарный подход. Ред. Р.У.Штрауб, Р.Болис. М., Мир, 1978.
20. М.Барбье. Введение в химическую экологию. М., Мир, 1978.
21. В.В.Полевой. Фитогормоны. Ленинград, Изд. ЛГУ, 1982.
22. К. Дёрфлинг. Гормоны растений. Системный подход. М., Мир, 1985.
23. Т.С.Мооре. Biochemistry and Physiology of Plant Hormones. Springer-Verlag, New York, 1989.
24. М.Джекобсон. Половые феромоны насекомых. М., Мир, 1976.
25. Л.А.Федоров. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы. М., Наука, 1993.

К разделу 3 - Структура и функции пептидов и белков

1. Ю.А.Овчинников. Биоорганическая химия. М., Просвещение, 1987. 2. Практическая химия белка. Ред. А.Дарбре. М., Мир, 1989.
3. Р.Скоупс, Методы очистки белков. М., Мир, 1985.
4. Проблема белка. Т.1. Химическое строение белка. Ред. В.М. Липкин. М., Наука, 1995.
5. Проблема белка. Т.2. Пространственное строение белка. Ред. Т.И.Соркина. М., Наука, 1996.
6. Белки и пептиды. Т.1. Ред. В.Т.Иванов, В.М.Липкин. М., Наука,
7. Х. Д. Якубке, Х.Ешкайт. Аминокислоты. Пептиды. Белки. М., Мир, 1985.
8. Э.Шредер, К.Любке. Пептиды. Т.1-2. М., Мир, 1965.
9. Э.Гросс, И.Майенхофер. Пептиды. Основные методы образования пептидных связей. М., Мир, 1983.
10. Общая органическая химия. Т.10. Нуклеиновые кислоты, аминокислоты, пептиды, белки. Ред. Е.Хаслам. М., Химия, 1986.
11. Guide to Protein Purification. Ed. by M.P.Deutscher. Methods in Enzymology, V.182. Academic Press, 1990.
12. Techniques in protein Chemistry VI. Ed. by J.W.Crabb. Academic Press, 1995.
13. Methods in protein Sequence Analysis. Ed. by K.A.Walsh. Humana Press, 1987.
14. R.L.Lundblad, C.M.Noyes. Chemical Reagents for protein Modification. V.1-2. CRC Press, 1984.

15. D.M.Bollag, S.J. Edelstein. Protein Methods. Wiley-Liss, 1991.
16. E.Atherton, R.C. Sheppard. Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach. JRL Press, 1989.
17. Advances in protein Chemistry. V.47. Ed. В у C.B.Anfinsen, J.T.Edsall, F.M.Rechards, D.S.Eisenberg. Academic Press 1995.

К разделу 4-Липиды и мембраны

1. Химия биологически активных природных соединений. Ред. Н.А., Преображенский Р.П. Евстигнеева. М., Химия, 1976.
2. А.А.Болдырев, Е.Г.Курелла, Т.Н.Павлова, С.Л.Стволинский, Н.У.Федосова. Биологические мембраны. М., Изд. МГУ, 1992.
3. Л.Д.Бергельсон. Мембраны, молекулы и клетки. М., Наука, 1982.
4. В.Г.Ивков, Г.Н.Берестовский. Динамическая структура липидного бислоя. М., Наука, 1981.
5. Ю.А.Овчинников, В.Т.Иванов, А.М.Шкроб. Мембрано-активные комплексоны. М., Наука, 1974.

К разделу 5- Нуклеиновые кислоты и химические основы генной инженерии

1. Н.К. Кочетков, Э.И. Будовский, Е.Д. Свердлов и др. Органическая химия нуклеиновых кислот. М., 1970.
2. З.А.Шабарова, А.А.Богданов. Химия нуклеиновых кислотных компонентов. М., Химия, 1978.
3. А.Корнберг. Синтез ДНК. М., 1977.
4. З.А.Шабарова. Методы синтеза фрагментов ДНК. (В сб. "Итоги науки", сер. Молекулярная биология, т.12, ч.2), М., 1980.
5. А.С.Краев, К.Г.Скрябин. Методы определения первичной структуры нуклеиновых кислот. (В сб. "Итоги науки", сер. Молекулярная биология, т.12, ч.2), М., 1980.
6. В.Зенгер. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот М., Мир, 1987.
7. Б.Льюин. Гены. М., Мир, 1987.
8. А.С.Спирин. Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка. М., Высшая школа, 1986.
9. Дж.Уотсон. Молекулярная биология гена. М., Мир, 1978. 10. Дж.Уотсон, Дж.Туз, Д.Курц. Рекомбинантные ДНК. М., Мир, 1986.

К разделу 6 - Химические основы иммунологии

1. Иммунология. Ред. У.Пол. М., Мир, 1987.
2. И.Ройт. Основы иммунологии. М., Мир, 1991.
3. J.Borst, H.Jacobs, G.Brouns. Composition and function of T-cell receptor and B-cell receptor complexes on precursor lymphocytes. Current Opinion in Immunology, V.8, P.181-190, 1996.
4. A.K.Abbas, A.H.Lichtman, J.S.Pober. Cellular and molecular immunology. W.B.Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto-MontrealSydney-Tokyo, P.239-260, 1994.
5. Обзоры из журналов "Current Opinions in Immunology" и "Immunology Today".

К разделу 7- Углеводы

1. Н.К.Кочетков и др. Химия углеводов. М., Химия, 1967.
2. Химия биологически активных природных соединений. Н.А.Преображенский, Р.П.Евстигнеева. М., Химия, 1976, ГЛ.1.
3. А.Ф.Бочков, В.А.Афанасьев, Г.Е.Заиков. Образование и расщепление гликозидных связей. М., Наука, 1978.4. Р.Хьюз. Гликопротеины. М., Мир, 1986.

К разделу 8- Физико-химические методы выделения и исследования биополимеров и биорегуляторов

1. Ч.Р.Кантор и П.Р.Шиммел. 1984. Биофизическая химия. Т.2. М., Мир.
2. Д.Фрайфелдер. Физическая биохимия: применение физико-химических методов в биохимии и молекулярной биологии. Мир, 1980.
3. Физико-химические методы исследования биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов. Ред. В.Т.Иванов. М., Наука, 1992.