

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 (метилирование, гидроксילирование, 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, Р-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. Актинмиозиновый 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.

2. 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 (Т - 5') межнуклеотидная связь.

Выяснение первичной структуры нуклеиновых кислот. Методы введения радиоактивной метки (изотопы и предшественники; мечение *in vivo*; терминальное и множественное мечение *in vitro* - минирование, полимеразная достройка, никотрансляция, 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 деградации). 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 водородносвязанные 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, кеппирование, 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).

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

Олтосахариды. 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 протеоглики: строение углеводных цепей и их биологические функции. Биосинтез N-цепей гликопротеинов. Углеводные цепи гликофорина, IgG, овальбумина, α -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.

4. 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 другой физиологической активностью.

Методы синтеза липидов. Полный и частичный химический синтез, ферментативные методы. Модифицирование природных липидов в целях получения веществ, несущих метку

(радиоактивную, спиновую, флуоресцентную и др.). Синтез липидов неприродного строения.

5. 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.

6. 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 Ъ, биледиены ас, оксобиланы айЬ.

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

Хромопротеиды: гемоглобин, миоглобин, цитохромы *а, Ь, с*. Структура, характер связей белка с металлопорфиринами. Биологические функции гемоглобина и цитохромов.

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

7. Низкомолекулярные биорегуляторы

Алкалоиды. Группа алкалоидов опия. Понятие об опиатных 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.

Ь-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 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.

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 лейкозиев. 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 гидроксिलированные 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, лаппаконитин). 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.

Полигидроксильированные стерины — зоо- и фитостероиды, 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 фоллевой 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.

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

Основная литература

Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. Молекулярная биология клетки / В. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис и др. Т. 1—3. М.: Мир, 1994. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. Т. 1, 2. М.: Мир, 1993. Основы биохимии / А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит и др. Т. 1—3. М.: Мир, 1981. Ленингер А. Основы биохимии. Т. 1—3. М.: Мир, 1985. Мейцлер Д. Биохимия. Т. 1—3. М.: Мир, 1980. Страйер Л. Биохимия. Т. 1—3. М.: Мир, 1985.

Дополнительная литература

- Практическая химия белка / Под ред. А. Дарбре. М.: Мир, 1989. Скоупс Р. Методы очистки белков. М.: Мир, 1985.
- Проблема белка. Т. 1: Химическое строение белка/ Под ред. В.М. Лигасина, М.: Наука, 1995.
- Белки и пептиды. Т. 1 / Под ред. В.Т. Иванова, В.М. Липкина. М.: Наука 1995.
- Шредер Э., Любке К. Пептиды. Т. 1—2. М.: Мир, 1965.
- Atherton E., Sheppard R.C. Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach. JRL Press, 1989.
- Химия углеводов / Н.К. Кочетков и др. М.: Химия, 1967.**
- Бочков А.Ф., Афанасьев В. А., Зайков Г.Е. Образование и расщепление гликозидных связей. М: Наука, 1978.**
- Хьюз Р. Гликопротеины. М.: Мир, 1986.
- Химия липидов / Р.П. Евстигнеева, Е.Н. Звонкова, Г.- А. Серебренникова, В.И. Швец. М: Химия, 1983.
- Мио-инозит и фосфоинозитиды / В.И. Швец, А.Е. Степанов, В.Н. Крылова, П.В. Гулак. М.: Наука, 1987.
- Биологические мембраны / Под ред, Дж. Финдлей, Ё. Эванс. М.: Мир, 1990.
- Sevc G., Marsh D. Phospholipid bilayers. Physical principles and models. N.Y.: Wiley Intersel, 1987.
- Биологические мембраны / А А. Болдырев, Е.Г. Куреяя, Т.Н. Павлова и др. М.: Изд- воМГУ, 1992.
- Овчинников ЮА., Иванов В.Т., Шкроб А.М. Мембрано-активные комплексоны. М.: Наука; 1974.
- Химия биологически активных природных соединений / Под ред. Н. А. Преображенского, Р.П. Евстигнеевой. Мл Химия, 1976.
- Успехи химии порфиринов / Под ред. О А Заяубчикова. НИИ химии СПбЕУ. Т. 1.1997; Т. 2.1999. Преображенский Н.А., Генкин Э.И. Химия органических лекарственных веществ. М.: Госхимиздат, 1953. Chemistry of die Alkaloids / Ed by Pelletier, N. Ул Van Nostrand Reinhold Co., 1970. Березовский В.М. Химия витаминов. М.: Пищепромиздат, 1959. ХефтманЭ. Биохимия стероидов. М.: Мир, 1972.