

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук**



УТВЕРЖДАЮ
Директор ИХБФМ СО РАН
чл.-корр. РАН

Д.В. Пышный

Рабочая программа

Биоорганическая химия

Научная специальность: 1.4.9 Биоорганическая химия

Уровень подготовки:

высшее образование - подготовка кадров высшей квалификации - программа подготовки научных и научно - педагогических кадров в аспирантуре

Форма обучения: очная

Новосибирск, 2022

Рабочая программа составлена на основании федеральных государственных требований к структуре программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, утвержденных Приказом Министерства науки и высшего образования РФ от 20 октября 2021 г. №951.

Программу составили: чл.-корр. РАН, профессор РАН, д.х.н. Д.В. Пышный, доцент, к.х.н. В.В. Коваль.

Программа утверждена Ученым советом ИХБФМ СО РАН от 24.06.2022 протокол №8.

Количество зачетных единиц 6 з.е. /216 часов: 5 з.е. /180 часов самостоятельная работа, 1 з.е. /36 часов кандидатский экзамен. Самостоятельное изучение предусматривает возможность консультации с преподавателями и научными сотрудниками Института по вопросам учебного курса и посещение лекций, разработанных профессорско-преподавательским составом кафедры молекулярной биологии и биотехнологий ФЕН НГУ – сотрудниками ИХБФМ СО РАН.

Организационно - методический раздел.

Изучение основывается на базе предварительного ознакомления аспирантов с дисциплинами органической химии, биохимии, молекулярной биологии и логически расширяет их представление о физико-химических основах жизнедеятельности организмов. Таким образом, биоорганическая химия является дисциплиной, завершающей общетеоретическую подготовку аспирантов химических специальностей, и ориентирована на формирование углублённого представления о комплексной науке – физико-химической биологии.

Дисциплина «Биоорганическая химия» предназначена для выяснения взаимосвязи структуры биополимеров, их компонентов, а также биологически важных классов органических соединений с механизмами их биологического функционирования.

Основной целью освоения дисциплины является формирование химического мировоззрения, которое необходимо для рассмотрения и понимания на молекулярном уровне проблем современной химии, биологии, фундаментальной медицины.

Для достижения поставленной цели выделяются задачи курса:

- изучение строения биополимеров, их компонентов, а также биологически важных классов органических соединений;
- исследование подходов к их синтезу и химической модификации, направленной на решение практических задач фундаментальной и трансляционной медицины, сельского хозяйства, химической, пищевой и микробиологической промышленности;
- анализ современных методов исследования биологических объектов для решения структурно-функциональных задач;
- подготовка аспирантов к усвоению и умению применять практические навыки самостоятельной работы с первоисточниками научной и информационно-справочной литературой по актуальным направлениям современной биоорганической химии в интересах профессиональной деятельности.

В результате изучения дисциплины «Биоорганическая химия» аспиранты должны не только освоить общетеоретические основы биоорганической химии, но и получить необходимые для будущей деятельности практические навыки исследования и анализа проблем, главным образом в области физико-химической биологии, в целях применения результатов анализа в практической деятельности.

Итоговый контроль. Экзамен.

Тематический план курса

| Наименование разделов и тем |
|--|
| 1. Предмет биоорганической химии. Объекты изучения. Методы исследования. Основные задачи. Актуальные направления современной биоорганической химии. |
| 2. Нуклеиновые кислоты. Функциональные группы нуклеиновых кислот. Структура нуклеозидов, нуклеотидов, олиго- и полинуклеотидов. Пространственная структура нуклеиновых кислот. Таутомерия. Кислотно-основные свойства. |
| 3. Структура аминокислот, пептидов, полипептидов. Белки. Функциональные группы белков. Пространственная структура пептидов и белков. Кислотно-основные свойства. Типы реакций, катализируемых ферментами. |
| 4. Структура моно-, олиго- и полисахаридов. Построение фишеровских проекций. Циклические формы и таутомерия моносахаридов. Пространственное строение углеводов. Реакции карбонильной и гидроксильных групп. |
| 5. Химический и химико-ферментативный синтез пептидов, полипептидов, олиго- и полинуклеотидов, олиго- и полисахаридов. Синтез неогликопротеинов. Подходы к введению функциональных групп в биополимеры и их фрагменты в процессе синтеза. |
| 6. Подходы к установлению строения биополимеров и биологически активных соединений. |
| 7. Постсинтетическая модификация нуклеиновых кислот: химические и функциональные аспекты. Химическая модификация гетероциклических оснований и сахаро-фосфатного остова. |
| 8. Химическая и посттрансляционная модификация функциональных групп белков. |
| 9. Химическая модификация в структурно-функциональных исследованиях биополимеров и их комплексов. Метод аффинной модификации. Каталитические «биоловушки». |
| 10. Введение функциональных групп в биополимеры и их фрагменты с целью создания лекарственных препаратов, адресных средств доставки, молекулярных зондов для выявления социально значимых заболеваний. Витамины как биолиганды для таргетных препаратов и молекулярных зондов. Биомиметические гидрогели для биомедицинской инженерии. |
| 11. Липиды. Общие принципы построения липидных молекул. Пространственная структура липидов. Химический синтез липидов. Модельные мембраны. Везикулярный внутриклеточный транспорт мембран. |
| 12. Низкомолекулярные биологически активные соединения. |

Содержание дисциплины

1. ВВЕДЕНИЕ

Предмет биоорганической химии. Объекты изучения. Методы исследования. Основные задачи. Актуальные направления современной биоорганической химии.

2. СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Генетически кодируемые аминокислоты. Номенклатура. Сокращенные обозначения. Стереохимия α -аминокислот. Кислотно-основные свойства аминокислот. Методы синтеза аминокислот. Серин как предшественник селеноцистеина.

Пептиды и белки. Первичная структура белков как последовательность расположения номерных звеньев в линейной полимерной цепи. Неисчерпаемость числа мыслимых первичных структур белков. Геометрия пептидной связи. Спектральные и электрохимические характеристики пептидной связи и боковых групп аминокислот. Основные типы нековалентных взаимодействий в белках: электростатические взаимодействия; водородные связи; ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Гидрофобные и гидрофильные группы в белках. Взаимодействия гидрофобных групп в водных растворах (гидрофобные взаимодействия). Межплоскостные взаимодействия между ароматическими структурами (стекинг-

взаимодействия). Дисульфидные мостики. Понятие о вторичной, третичной и четвертичной структурах белков. Сверхвторичная структура белков. Понятие о доменах. Гомодетные и гетеродетные пептиды, депсипептиды. Пространственная структура пептидов. Линейные и циклические пептиды. Ионофоры. Круговой дихроизм и дисперсия оптического вращения как методы определения вторичной структуры белков. Рентгеноструктурный анализ как метод изучения пространственного строения белков. Ядерный магнитный резонанс как метод исследования конформации пептидов и белков в растворах.

Структура нуклеозидов и нуклеотидов. Гетероциклические основания. Пиримидины и пурины. Номенклатура. Сокращенные обозначения. Таутомерия. Углеродные компоненты нуклеозидов. Характер связи углеродного остатка с гетероциклическим основанием. Конфигурация гликозидного (аномерного) центра. Номенклатура, сокращенные формулы нуклеозидов. Рибо- и дезоксирибонуклеотиды. Номенклатура. Нуклеозид-5'-фосфаты. Нуклеозид-3'- и 2'-фосфаты. Нуклеозидциклофосфаты. Нуклеозид-3'-(2'),5'-полифосфаты. Конформация нуклеозидов и нуклеотидов. Минорные компоненты нуклеиновых кислот как продукт модификации.

Основные типы нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Природа межнуклеотидных связей. Необычная (2'-5') межнуклеотидная связь. Полярность межнуклеотидной связи и полинуклеотидной цепи. Номенклатура, сокращенные формулы и сокращенные обозначения. Первичная структура нуклеиновых кислот, как последовательность расположения мономерных звеньев в линейной полимерной цепи. Неисчерпаемость числа мыслимых первичных структур нуклеиновых кислот. Основные типы нековалентных взаимодействий в нуклеиновых кислотах: водородные связи; ван-дер-ваальсовы взаимодействия; электростатические взаимодействия. Гидрофобные и гидрофильные группы в нуклеиновых кислотах. Взаимодействия гидрофобных групп в водных растворах (гидрофобные взаимодействия). Межплоскостные взаимодействия между ароматическими структурами (стекинг-взаимодействия). Пространственная структура ДНК и РНК. Комплементарные основания в нуклеиновых кислотах. Комплементарные взаимодействия между участками одной полинуклеотидной цепи и их роль в формировании пространственной структуры одонитевых полинуклеотидов. Основные типы двойных спиралей (правозакрученные А, В и др., левозакрученная Z). Стереохимические характеристики мономеров в составе различных типов двуцепочечных ДНК (торсионные и двугранные углы, конформации углеродного 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. Квадруплексы. Вторичная структура РНК, структурная консервативность РНК-РНК-спирали. Шпильчатые структуры. Псевдоузлы. Третичная структура РНК. Гибридные дуплексы ДНК-РНК, их биологическая роль. Малые интерферирующие РНК.

Электрохимические и спектральные характеристики нуклеиновых кислот и их компонентов.

Конформационная лабильность биополимеров и молекулярное узнавание - два главных общих свойства функционально значимых биополимеров, необходимых для их функционирования в живых организмах. Взаимодействие комплементарных последовательностей олиго- или полинуклеотидов, как пример взаимного узнавания структур. Нативное и денатурированное состояния. Потеря способности к специфическим взаимодействиям при денатурации. Обратимость перехода между нативным и денатурированным состояниями. Множественность функционально значимых состояний биополимеров. Денатурация и ренатурация белков. Направленные конформационные переходы в биополимерах при взаимодействии с низкомолекулярными лигандами и их функциональное значение. Роль молекулярного узнавания в функционировании белков.

Биологическая роль белков. Ферменты. Классификация. Особенности ферментативного катализа. Природа сил, вовлеченных во взаимодействие между ферментом и субстратом. Дви-

жущая сила ферментативного катализа. Каталитическая роль функциональных групп ферментов. Примеры ферментативных реакций. Механизм действия сериновых протеаз: тетраэдрические интермедиаты; абсолютная конформация связанного субстрата. Другие гидролитические ферменты: РНКаза А; ацетилхолинэстераза. NO-синтетазы. Трансаминазы. Механизм реакции переаминирования на примере реакции, катализируемой аспартат аминокотрансферазой. Использование конгруэнтных модельных систем для определения вклада белка-фермента на каждой стадии реакции. Модификация белков путем присоединения простетических групп. Основные простетические группы, участвующие в реакциях биокатализа. Примеры введения подвижных простетических групп в апоферменты: остатка биотина в остаток лизина карбоксилазы путем образования биотиниламидной связи, остатка липоевой кислоты в остаток лизина трансацетилазы с образованием липоамидной связи, остатка фосфопантетеина CoASH в остаток серина ацил-переносящего белка (ACP) с образованием фосфодифирной связи. Типы реакций, в которых участвуют простетические группы. Стереохимия ферментативных реакций.

Белки – регуляторы физиологических процессов. Механизм действия пептидно-белковых гормонов: взаимодействие гормонов с рецепторами; структура и свойства аденилатциклазной системы. Представители белковых гормонов. Инсулин, гормоны роста. Участие белков в экспрессии генетической информации, передаче нервных импульсов, поддержании онкотического давления крови и клеток, обеспечении гомеостаза pH внутренней среды организма.

Белки – средство защиты организма. Белки иммунной системы: структура и функция антител. Антигены тканевой совместимости. Система комплемента: медиаторы иммунного ответа; интерфероны; лимфокины и монокины; фактор некроза опухолей (TNF). Белки систем свертывания крови и фибринолиза. Каталитические антитела. Черты сходства и отличия в структуре ферментов и антител и в характере их взаимодействия со специфическими лигандами. Экспериментальные подходы к усовершенствованию каталитических свойств абзимов. Практическое значение абзимов.

Сократительные белки. Современные представления о молекулярных механизмах генерации движения и способа его регуляции. Роль актина и миозина в акте мышечного сокращения и расслабления. Сократительная способность белков цитоскелета. Участие в процессе митоза. Актин-связывающие белки.

Структурные белки. Основные компоненты межклеточного матрикса: коллаген, эластин, фибронектин, ламинин и др.

Транспортные белки. Гемоглобин и миоглобин. Влияние четвертичной структуры на функциональные свойства белка. Альбумины сыворотки крови – транспортеры липидов, органических и неорганических веществ к органам-мишеням.

Рецепторные белки. Рецепторы, сопряженные с G-белком. Зрительный родопсин. Ацетилхолиновый рецептор постсинаптических мембран. Липофильные лиганды и ядерные рецепторы.

Биологическая роль пептидов. Пептидные гормоны и рилизинг-факторы. Представление о пептидах нейротрансмиттерах, нейромодуляторах, коннекторах. Энкефалины и эндорфины; окситоцин и вазопрессин; адренкортикотропный гормон; меланоцитстимулирующие гормоны; пептиды, действующие на сон; липотропины; глюкагон; гормоны желудочно-кишечного тракта. Пептидные токсины и антибиотики. Пептиды – регуляторы иммунитета. Пептиды как лекарственные средства.

Матричный биосинтез биополимеров. Наследственная информация и реализация ее в клетке: репликация, транскрипция и трансляция. Основные компоненты системы матричного биосинтеза: фермент, матрица и набор мономеров. Основные стадии матричного биосинтеза: инициация, элонгация и терминация. Сигналы инициации и терминации. Основные стадии каждого цикла элонгации: отбор мономера, присоединение его к растущей цепи и перемещение программирующей матрицы на одно звено относительно активного центра фермента

(транслокация). Про-мРНК и ее превращение в зрелую мРНК (сплайсинг, кепирование, полиаденилирование).

Программирование первичной структуры белков в первичной структуре информационных РНК (мессенджер РНК или мРНК). Генетический код. Активация аминокислот: тРНК и аминоацил-тРНК-синтетазы. Посттрансляционный процессинг пептидов и белков. Складывание (фолдинг) белков с образованием функционально активной конформации.

Проблемы белок-белкового и нуклеиново-белкового узнавания. Фаговый дисплей. Рибосомный дисплей.

3. ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ И ПОЛИПЕПТИДОВ

Проблемы пептидного синтеза. Термодинамические аспекты синтеза. Проведение сопряженных термодинамически выгодных процессов – основной путь преодоления термодинамических затруднений при образовании пептидных связей в процессе конденсации аминокислот. Механизмы рацемизации производных аминокислот и пептидов.

Способы активации карбоксильной группы в аминокислотах и пептидах. Карбодиимидный метод синтеза пептидов. Метод активированных эфиров для получения пептидов. Метод смешанных ангидридов: хлорангидридный метод синтеза пептидов; метод смешанных ангидридов аминокислот с угольной кислотой; карбоксиангидридный метод синтеза пептидов; азидный метод синтеза пептидов.

Защита функциональных групп аминокислот. Требования, предъявляемые синтезом пептидов к защитным группам. Временные (*трет*-бутилоксикарбонильная и 9-флуоренилметилоксикарбонильная группы) и постоянные защиты. Общая стратегия выбора защитных групп при синтезе пептидов.

Блокирование аминогруппы. Комплекс аминокислот с ионами меди - как одно из решений проблемы селективного введения защитных групп по ϵ -аминогруппе лизина.

Защитные группы, удаляемые кислотами: группы уретанового типа – карбобензилокси- и *трет*-бутил-оксикарбонильная группы. Основные способы введения, удаления защитных групп и механизмы соответствующих процессов. Влияние заместителей на скорость отщепления защитных групп уретанового типа.

Защитные группы, удаляемые основаниями: трифторацетильная и 9-флуоренилметилоксикарбонильная группы. Основные способы введения, удаления защитных групп и механизмы соответствующих процессов.

Защитные группы, удаляемые каталитическим гидрированием: карбобензилоксикарбонильная группа. Основные способы введения, удаления защитной группы и механизмы соответствующих процессов.

Защитные группы, удаляемые УФ-облучением: *о*-нитробензилоксикарбонильная группа. Основные способы введения и удаления защитной группы. Механизмы соответствующих процессов.

Защита карбоксильной группы. Защитные группы, удаляемые основаниями. Метилловые, этиловые, бензиловые, 9-флуоренилметилловые эфиры. Основные способы введения и удаления сложноэфирных защитных групп. Присоединение аминокислотного остатка к полимеру как один из вариантов защиты. Требования, предъявляемые к нерастворимому полимеру. Способы присоединения С-концевой аминокислоты к полимерному носителю и снятия синтезированного пептида с полимера.

Защитные группы, удаляемые кислотами: *трет*-бутильная и 2-(адамантил)-пропан-2-иловая группы. Основные способы введения и удаления защитных групп. Механизмы соответствующих процессов.

Защитные группы, удаляемые каталитическим гидрированием: бензильные и *п*-нитробензильные защитные группы. Основные способы введения и удаления защитных групп. Механизмы соответствующих процессов.

Условия избирательного блокирования карбоксильных групп боковых радикалов аспарагиновой и глутаминовой кислот.

Защита боковых функциональных групп. Основные способы введения и удаления защитных групп, механизмы соответствующих процессов. Защита гуанидиновой группы аргинина: ω -нитрогруппа. Защита имидазольного кольца гистидина: 2,4-динитрофенильная группа. Защита гидроксильной группы тирозина, серина, треонина: бензильная, *трет*-бутильная. Защита меркаптогруппы цистеина: бензильная, тритильная, ацетамидометильная. Защита индольного фрагмента триптофана: формильная. Защита боковой группы метионина: сульфоксидная. Блокирование амидосодержащих аминокислот: 4-диметоксифенил-метильная защита.

Классический синтез пептидов. Представление о блочном и ступенчатом синтезе пептидов. Примеры синтеза пептидов и белков. Синтез циклопептидов.

Твердофазный метод синтеза пептидов (метод Меррифилда) – как модель синтеза белка на рибосомах. Автоматизирование процесса. Требования к реагентам и методам при синтезе биологически активных пептидов. Выбор оптимальной стратегии синтеза. Пути решения проблемы посттрансляционной модификации.

Синтез гетеродетных пептидов. (S–S)-Пептиды. Проблемы и пути их решения при синтезе пептидов с несколькими дисульфидными связями. S-Пептиды. Способы ацилирования меркаптогруппы Cys-содержащих пептидов производными аминокислот. Депсипептиды. Подходы к созданию сложноэфирной связи при синтезе депсипептидов.

Комбинаторная химия и пептидный синтез. Принципы получения пептидных библиотек. Биомиметический подход. Создание высокоэффективных химических нуклеаз с использованием технологии комбинаторной химии.

4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ АМИНОКИСЛОТ В ПЕПТИДАХ И БЕЛКАХ

Задачи, на решение которых направлено определение первичной структуры пептидов и белков. Корреляция между структурой и биологической активностью белков.

Общая стратегия определения первичной структуры белков. Основные этапы определения последовательности аминокислот в белках: выделение белка; получение кислотного гидролизата белка и определение мольного соотношения входящих в него аминокислот; определение молярной массы и вычисление количества всех присутствующих аминокислотных остатков; определение количества входящих в молекулу полипептидных цепей; разделение полипептидных цепей и расщепление каждой из них на фрагменты; секвенирование пептидных фрагментов. Метод перекрывающихся блоков и метод неполного гидролиза – основные подходы для восстановления порядка расположения фрагментов в исходной цепи белка.

Определение состава белковых олигомеров: получение мономеров и полипептидных цепей. Методы идентификации олигомеров: электрофорез в полиакриламидном геле, гель-фильтрация. Идентификация индивидуальных полипептидных цепей. Определение состава олигомера по молекулярным массам мономеров. Определение числа мономеров в олигомере путем “сшивания” субъединиц бифункциональными реагентами.

Фрагментация полипептидной цепи ферментативными методами. Гидролиз сериновыми протеазами. Механизм. Использование химических методов для изменения специфичности ферментативного гидролиза.

Фрагментация полипептидов химическими методами. Частичный кислотный гидролиз. Расщепление связи Asp-Pro. N→O-ацильная миграция. Бромциановый метод расщепления по остаткам метионина. Расщепление пептидной связи по остатку триптофана. Окислительное галогенирование. Расщепление с помощью BNPS-скатола. Расщепление *o*-иодозобензойной кислотой. Расщепление пептидной связи по остатку тирозина. Расщепление с помощью *N*-бромсукцинимидом и *N*-иодосукцинимидом. Расщепление по остатку цистеина. Цианирование с помощью 2-нитро-5-тиоцианобензойной кислоты. Превращение цистеина в дегидроаланин с

последующим расщеплением пептидной связи по α -углеродному атому дегидроаланилпептида. Другие методы расщепления пептидных связей. Расщепление связи Asp-Gly гидроксиламиноом. Расщепление по остатку гистидина под действием *N*-бромсукцинимидом.

Расщепление дисульфидных связей.

Определение аминокислотного состава. Исчерпывающий гидролиз белков для аминокислотного анализа. Колоночная хроматография аминокислот. Постколоночная и предколоночная модификация. Газожидкостная хроматография аминокислот. Этерификация карбоксильных групп и ацилирование других реакционноспособных групп с целью получения летучих производных аминокислот. Определение триптофана в интактном белке. Методы идентификации модифицированных аминокислотных остатков. Анализ фосфорилированных аминокислот и γ -карбоксиглутаминовой кислоты. Определение ацетильной и формильной группы. Анализ остатков амидов дикарбоновых кислот.

Идентификация N- и C-концевых аминокислотных остатков. Реагент Сэнгера для определения *N*-концевой аминокислоты. Дансилирование. Определение *C*-концевых групп. Селективное введение трития. Гидразинолиз. Определение *C*-концевых аминокислот путем алкоголиза оксазолов.

Методы анализа аминокислотной последовательности пептидов. Метод Эдмана для секвенирования пептидов. Определение последовательности пептидного фрагмента в ручном варианте. Автоматический анализ аминокислотной последовательности: жидкофазный вариант секвенатора; газофазный вариант секвенатора; твердофазный вариант секвенатора. Методы присоединения пептидов к носителю.

Применение масс-спектрометрии при определении первичной структуры пептидов и белков. Масс-спектрометрический анализ смеси пептидов, образующихся при специфическом гидролизе белка. Банки данных для последовательностей аминокислот в белках. MS/MS-секвенирование. Особые случаи применения метода. Пептиды с защищенной *N*-концевой аминогруппой. Определение *N*-концевой аминокислотной последовательности. Роль масс-спектрометрии при секвенировании пептидов с модифицированными остатками аминокислот.

Установление первичной структуры белков по кодирующей последовательности в ДНК. Скрининг банков генов. Секвенирование кодирующей последовательности. Сопоставление структуры пептидов с кодирующими последовательностями. Анализ посттрансляционного процессинга методом масс-спектроскопии.

Идентификация и локализация цистинсодержащих пептидов. Расщепление дисульфидных связей. Выделение тиолсодержащих пептидов ковалентной хроматографией. Выделение цистинсодержащих пептидов методом диагонального электрофореза. Идентификация по известной аминокислотной последовательности. Идентификация дисульфидных связей у белков с неизвестной аминокислотной последовательностью.

5. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП БЕЛКОВ

Химическая модификация аминокислотных остатков. Аналитическое применение. Введение метки по остаткам тирозина (введение радиоактивных изотопов иода), лизина (мечение тритием через основание Шиффа), цистеина (мечение ^{14}C через алкилирование галогенпроизводными меченых карбоновых кислот). Модификация аминогруппы. Взаимодействие с нингидрином. Отличительные особенности первичной и вторичной аминогруппы. Механизм реакции. Модификация флуоресцирующими реагентами. Модификация групп, содержащих серу. Взаимодействие с реагентом Элмана. Модификация индольного остатка триптофана. Модификация гуанидиниевой группы в аргинине. Взаимодействие с дикетонами. Дискриминация остатков аргинина и лизина. Механизмы реакций. Модификация имидазольного остатка в гистидине. Взаимодействие с реагентом Паули (солями диазония). Взаимодействие нуклеофильных центров белков с реагентом Сэнгера.

Модификация белков с целью изменения биологической функции. Взаимодействие белков с диэтилпирикарбонатом. Инактивация РНказы А как следствие модификации остатков гистидина. Взаимодействие белков с циклофосфаном. Использование его в химиотерапии злокачественных опухолей. Необратимое ингибирование «сериновых» ферментов. Взаимодействие гидроксильной группы серина с диизопропилфторфосфатом (сериновые протеиназы, ацетилхолинэстераза). Ацелирование циклооксигеназы аспирином.

Модификация белков с целью структурно-функциональных исследований. Полифункциональные реагенты. Выбор мостика, соединяющего реакционноспособные группы бифункционального реагента. Полифункциональные линкеры, содержащие группировки, способные расщепляться под действием химических агентов. Фотоактивируемые «фоторасщепляемые» полифункциональные реагенты. Фотоактивируемые группы. Фотохимические реакции с генераторами нитренов и карбенов. Реакции синглетного и триплетного нитренов. Другие типы реакционноспособных групп. Реагенты на аминогруппы. Реакции с имидоэфирами. Взаимодействие с активированными эфирами (*N*-гидроксисукцинимидными реагентами, производными пентафторфенола). Реагента на HS-группы белков. Алкилирующие реагенты. Взаимодействие с малеимидами. Дисульфидный обмен.

6. 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.

Окислительно-восстановительные реакции. Образование в ходе посттрансляционной модификации белков в эндоплазматическом ретикулуме дисульфидных мостиков между остатками цистеина. Дисульфидный обмен. Инсулин: способы получения. Отличительные особенности окисления сульфгидрильной группы остатка цистеина и гомоцистеина в белках. Окисление тиолатного аниона в присутствии оксида азота с образованием цистеинилнитроксида. Роль цистеинилнитроксида в окислительной сигнализации в клетке.

N-гликозилирование и O-гликозилирование белков. Посттрансляционное присоединение углеводов к боковым радикалам аспарагина, серина, треонина и гидроксизина. Биоинтез коллагена. Неферментативное гликирование альбумина и гемоглобина.

Гидроксилирование пролина и лизина. Предполагаемый механизм гидроксилирования с участием кислорода, ионов Fe^{2+} , α -кетоглутаровой и аскорбиновой кислот. Посттрансляционные изменения в процессе биосинтеза коллагена.

Алкилирование боковых радикалов. Посттрансляционное метилирование лизина и аргинина. S-аденозилметионин как источник метильных групп. Деметилирование лизина и аргинина. Роль в регуляции активации или репрессии генов. Изопренилирование белков. Роль в межклеточной сигнализации.

Ацелирование и ацилирование α -аминогрупп белков и ϵ -аминогруппы лизина. Использование в качестве молекулы-донора ацетил-CoA. Ацилирование белков остатками высших жирных кислот. Введение метки в белки, подлежащие уничтожению: убиквитилирование белков. Три стадии конъюгация белка-мишени с убиквитином: 1) стадия активации карбоксильной группы убиквитина с помощью убиквитин-активирующего фермента E1 и АТФ с образованием убиквитил-АМР; 2) стадия переноса остатка убиквитина на SH-группу убиквитин-переносящего белка E2; 3) стадия переноса убиквитильного остатка на белковый субстрат с образованием амидной связи между C-концевым остатком глицина убиквитина G76 и остатком лизина белка-мишени (субстрата). Шапероны – кофакторы ферментов убиквитинилирования. Гомоцистеинилирование белков.

Дезамидирование остатков амидов дикарбоновых кислот.

Фосфорилирование гидроксигрупп серина, треонина и тирозина. Регуляция активности ферментов через фосфорилирование. Молекулярные механизмы передачи сигнала в клетках.

Амидофосфаты нуклеотидов как ковалентные интермедиаты при ферментативных процессах (РНК- и ДНК-лигазы).

Введение карбоксилатных анионных групп по боковому радикалу глутамата: роль витамина К в процессе карбоксилирования. Мембранный каталитический комплекс активации протромбина.

Галогенирование остатков тирозина. Модификация белков с деградацией. Биосинтез иодтиронинов.

(ADP-рибозил)ирование нуклеофильных аминокислотных остатков в составе белка. Механизм синтеза поли(ADP-рибозы).

Внутренняя посттрансляционная автокаталитическая циклизация. Автокаталитическая перестройка пептидного остова в свернутом белке при созревании зеленого флуоресцирующего белка (GFP, green fluorescent protein). Схема образования хромофора из трипептида. GFP как флуоресцентный маркер в белках слияния.

7. СИНТЕЗ НУКЛЕОЗИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Синтез нуклеозидов конденсацией углевода и гетероциклического основания. Реакция Кенигса-Кнорра. Метод Хильберта-Джонсона и «силильный» метод синтеза. Метод Гельфери-ха.

Взаимопревращения природных нуклеозидов. Получение инозина и уридина методом дезаминирования аденозина и цитидина. Аминирование как способ превращения уридина в цитидин, тимидина в 5-метил-2'-дезоксцитидин и инозина в аденозин.

Получение 2'-деоксирибонуклеозидов из рибонуклеозидов.

Получение циклонуклеозидов (ангидронуклеозиды). Синтез и превращения пиримидиновых циклонуклеозидов. Внутримолекулярное алкилирование гетероциклического основания по кислороду, связанному с С2. Галогенангидриды 2-ацетоксиизомасляной кислоты и хлорангидриды 2-ацилизомаляных кислот как циклизующие агенты. Синтез и превращения пуриновых циклонуклеозидов. Получение 2'-модифицированных пуриновых нуклеозидов через реакцию трансгликозилирования.

Создание гетероциклического основания после гликозилирования. Использование Д-рибопиранозиламина и гликозилмочевин в качестве предшественников при синтезе пиримидиновых нуклеозидов. Синтез пуриновых нуклеозидов через пиримидиновые. Синтез пуриновых нуклеозидов через гликозиды имидазола.

8. СИНТЕЗ НУКЛЕОТИДОВ

Методы фосфорилирования нуклеозидов. Фосфорилирующие агенты – производные фосфорной кислоты. Фосфорилирование нуклеозидов с использованием конденсирующих агентами. Фосфорилирование соединениями трехвалентного фосфора. Активация гидроксильной группы нуклеозидов. Ферментативное фосфорилирование нуклеозидов.

Способы активации фосфатной группы нуклеотидов: реагенты окислительно-восстановительного типа; карбодиимидный метод; эфиры фосфорной кислоты; ацилфосфаты; амидофосфаты. Механизмы соответствующих процессов. Методы получения нуклеозид-5'-трифосфатов (NTP). Синтез NTP с использованием в качестве активирующего реагента трифторуксусного ангидрида.

9. ХИМИЧЕСКИЙ И ХИМИКО-ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ НЕПРИРОДНЫХ АНАЛОГОВ

Методы образования фосфодиэфирной связи: химические и ферментативные методы синтеза. Фосфодиэфирный и фосфотриэфирный методы синтеза олигонуклеотидов. Твердофазный фосфотриэфирный метод синтеза олигонуклеотидов (амидофосфитный вариант). Н-фосфонатный синтез олигорибонуклеотидов.

Защита функциональных групп. Характер защитных групп при химическом синтезе олигонуклеотидов. Основные требования к защитным группам. Блокирование и деблокирование аминогрупп гетероциклических оснований: ацетильная, бензоильная, *изобутирильная* и *N,N*-диметилформамидодиметилацетильная защиты. Основные способы введения и удаления защитных групп, механизмы соответствующих процессов. Блокирование и деблокирование гидроксильных групп остатков пентозы: диметокситритильная защита (5'-ОН-группы); ацильная (3'-ОН-группы); *трет*-бутилдиметилсилильная и триизопропилсилилоксиметильная защиты (2'-ОН-группы). Основные способы введения и удаления защитных групп, механизмы соответствующих процессов.

Приготовление нуклеозидного (ОН-компонента) и нуклеотидного (Р-компонента) компонентов. Введение защитных групп в нуклеозиды. Получение нуклеотидного компонента через фосфорилирование нуклеозида соединениями трехвалентного фосфора. Ненуклеозидные амидофосфиты для введения в олигонуклеотиды различных групп: 5'-фосфата, аминогруппы, меркаптогруппы, альдегидной и карбоксильной групп, алкиновых фрагментов, флуоресцентных красителей и тушителей, гидрофильных и гидрофобных модификаций, биотина. Способы присоединения первого нуклеозидного остатка к полимерному носителю и снятия синтезированного олигонуклеотида с полимера. Универсальные, нуклеозидные и специальные носители.

Схема синтеза фосфодиэфирной связи твердофазным амидофосфитным методом. Образование связи между Р- и ОН-компонентами. Роль тетразола. Стадия кэпирование. Окисление фосфиттриэфирного фрагмента. Цикличность синтеза на полимере как основа для автоматизации. Выделение, очистка и идентификация синтетических олиго- и полинуклеотидов.

Схема синтеза фосфодиэфирной связи твердофазным Н-фосфонатным методом. Две стадии синтетического цикла: удаление диметокситритильной защиты и конденсация. Использование нуклеозидных Н-фосфонатов в качестве строительных блоков, а пивалоилхлорида, 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлорида и других соединений – в качестве активаторов. Окисление Н-фосфонатной диэфирной связи между нуклеозидами в фосфодиэфирные связи.

Тиофосфатные олигонуклеотиды. Схема синтеза. Реакции кэпирования и сульфурования.

Пептидные, морфолиновые и конформационно-ограниченные аналоги олигонуклеотидов. Схемы синтезов. Стадии для получения мономеров аналогов олигонуклеотидов, у которых углеводный фрагмент заменен на кольцо морфолина: последовательное окисление *цис*-диолевой группы периодатом, обработка аммиаком для замыкания в морфолиновый цикл, восстановление вторичных ОН-групп боргидридом натрия, защита атома N-морфолинового цикла тритильной группой, введение по первичной ОН-группе хлордиметиламинофосфорильной группы. Селективное алкилирование по атомам азота в пуринах и пиримидинах и последующее ацилирование – ключевые шаги в синтезе пептидных аналогов.

Химико-ферментативный синтез фрагментов ДНК. Клонирование синтетических полидезоксирибонуклеотидов. Два подхода к получению двухцепочечных полинуклеотидов: использование для соединения отдельных фрагментов реакции, катализируемой Т4 ДНК-лигазой; применение репаративной достройки частичного дуплекса с помощью ДНК-полимеразы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) как вариант амплификации двухцепочечных полинуклеотидов. Введение реакционноспособных и репортерных групп при матричном синтезе ДНК и РНК.

Создание микрочипов. Одновременный синтез набора олигонуклеотидов на твердой подложке с использованием фотолabile временной защиты.

Молекулярная селекция (SELEX). Библиотеки олигонуклеотидов. Аптамеры, получение и применение. Каталитические РНК и ДНК.

10. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Реакции гетероциклических оснований в составе моно- и олигонуклеотидов. Общие представления. Природа реакционных центров. Закономерности распределения биогенных элементов по *s*-, *p*- и *d*-блокам; строение атомов каждого органогена, его основные валентные состояния и характерные особенности образуемых им химических связей. Возможные электронные состояния для атомов азота и кислорода. Влияние их на основность, нуклеофильность и комплексообразующую способность биологически важных соединений. Теория резонанса. Электронные эффекты заместителей и их влияние на реакционные центры молекул. Выстраивание логической взаимосвязи между строением вещества, его свойствами и реакционной способностью. Типы химических реакций. Влияние пространственной структуры НК на реакционную способность.

Реакции присоединения и замещения по атомам углерода. Галоидирование в неводной среде как пример реакций электрофильного замещения по положению С5. Реакции свободно-радикального замещения по СН₃-группе тимидина. Реакция присоединения-отщепления по двойной связи С5-С6 пиримидинов: галоидирование и меркурирование в водной среде; взаимодействие с бисульфитом натрия. Окисление четырехокисью осмия. Действие гидразина и его производных. Реакции переаминирования как способ введения реакционноспособных групп и меток по С4-положению цитидина. Модификация пуринов по С8-положению.

Реакции присоединения по атомам азота пиридинового типа. Реакции алкилирования диазометаном; действие азотистых ипритов. Механизм алкилирования ароматическими и алифатическими ипритами. Реакция с диэтилпирокарбонатом.

Реакции по атомам азота пиррольного типа и экзоциклическим аминогруппам. Взаимодействие с азотистой кислотой. Ацилирование. Взаимодействие с диазометаном.

Реакции расщепления и перегруппировки гетероциклических оснований нуклеиновых кислот и их производных. Расщепление имидазольного цикла пуриновых производных. Расщепление ДНК по гуанозиновым звеньям через модификацию диметилсульфатом. Алкилирование остатка аденозина и перегруппировка Димрота. Раскрытие пиримидинового цикла. Расщепление ДНК по остаткам цитозина гидразином при высокой концентрации NaCl. Дегградация ДНК по остаткам пиримидинов после обработки гидразином в отсутствие NaCl.

11. ПОДХОДЫ К УСТАНОВЛЕНИЮ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ В ДНК И РНК

Метод перекрывающихся блоков – основной подход для восстановления порядка расположения фрагментов в исходной цепи ДНК. Расщепление ДНК ферментами рестрикции по специфическим сайтам. Физические карты ДНК. Банки данных для последовательностей нуклеотидов в нуклеиновых кислотах.

Метод Сэнгера (определение последовательности ДНК методом ДНК-полимеразного копирования в присутствии терминирующих аналогов дезоксинуклеозид-5'-трифосфатов). Использование в качестве терминаторов репликации дидезоксинуклеотидов с флуоресцентными метками. Донорно-акцепторные пары для одноволнового возбуждения флуоресцентного красителя с последующей многоволновой детекцией.

Методы быстрого определения последовательности РНК. Прямые методы секвенирования РНК. Введение меченых фосфатных групп в 5'- или 3'-концевые звенья РНК. Ферменты, специфически расщепляющие РНК. Секвенирование РНК через кДНК.

Пиросеквенирование. Закрепление ДНК-матрицы на носителе. Способы детекции пирофосфата после очередного удлинения растущей цепи. Преимущество параллельного пиросеквенирования перед методом Сенгера.

Проблема определения минорных компонентов нуклеиновых кислот. Роль масс-спектрометрии при секвенировании нуклеиновых кислот с модифицированными гетероциклическими остатками.

Секвенирование нуклеиновых кислот гибридизацией на олигонуклеотидных чипах.

Применение ПЦР в секвенировании. Детекция инфекционных агентов, мутировавших генов.

12. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ БИОПОЛИМЕРОВ И ИХ КОМПЛЕКСОВ

Открытые и спрятанные остатки в белках и нуклеиновых кислотах и различие в их поведении при химической модификации. Подходы к локализации модифицированных остатков. Сравнительное изучение доступности участков биополимеров в свободном состоянии и в комплексах, как подход к изучению областей контактов. Футпринтинг нуклеиновых кислот. Алкилирование по фосфатным группам. Устойчивость фосфотриэфиров. Расщепление РНК и ДНК после удаления гетероциклических оснований. Изучение областей контактов между биополимерами с помощью бифункциональных химических реагентов.

13. АФФИННАЯ МОДИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ И НАДМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Основные характеристики метода, критерии аффинной модификации. Модификация фермента реакционноспособными аналогами субстратов, соответствующая классической схеме аффинного мечения. Примеры невыполнения критериев аффинной модификации. Анализ причин множественного мечения. Соотношение между модификацией и инактивацией биополимера.

Общие принципы конструирования аффинных реагентов. Типы реакционноспособных групп в аффинных реагентах. Способы их введения и механизмы модификации.

Фотоаффинная модификация. Типы фотоактивируемых групп. Ароматические азиды. Фотоактивируемые группы – предшественники карбенов. Реакции ароматических азидов с функциональными группами белков.

Пути повышения селективности аффинной модификации. Дифференциальное мечение. Каталитически компетентное мечение. Использование суицидных субстратов. Фотосенсибилизированная модификация.

Аффинная модификация как инструмент изучения механизма функционирования надмолекулярных комплексов. Аффинная модификация репликационного, транскрипционного комплексов и рибосом.

14. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОПОЛИМЕРОВ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

Иммобилизация биополимеров. Аффинная хроматография на иммобилизованных нуклеиновых кислотах и олигонуклеотидах. Иммобилизованные ферменты. Иммуносорбенты. Получение конъюгатов антител с ферментами и использование их в иммуноферментный анализе.

Антисенс-технология и генотерапия. Антисмысловые олигонуклеотиды и малые интерферирующие РНК (siРНК), как потенциальные противоопухолевые и противовирусные препараты. Использование производных олигонуклеотидов в антисмысловой технологии. Реакционноспособные производные антисмысловых олигонуклеотидов. Производные антисмысловых олигонуклеотидов, стабилизирующие образование дуплексов. Гидрофобные производные и аналоги антисмысловых олигонуклеотидов. МикроРНК в РНК-интерференции и трансляционной репрессии. 2'-O-Метильные аналоги одноцепочечных и двуцепочечных малых интерферирующих РНК.

Создания систем доставки лекарств, биосенсоров и получения трехмерных пористых носителей для тканевой инженерии. Витамины как биолиганды для целевых препаратов и молекулярных зондов. Введение функциональных групп, ЯМР-, ЭПР- и флуоресцентных меток в биополимеры и их фрагменты с целью создания и визуализации адресных средств до-

ставки и молекулярных зондов. Методы контроля доставки терапевтических антисмысловых олигонуклеотидных и генно-инженерных конструкций к клеткам-мишеням. Производные нуклеиновых кислот и олигонуклеотидов и их применение в гибридизационном анализе. Молекулярные клеточные сенсоры на основе цветных флуоресцирующих белков. Методы, основанные на индуктивно-резонансном (ферстеровском) переносе энергии. Внутриклеточные pH-сенсоры на основе GFP. Оптический биосенсор. Типы биочипов к оптическому биосенсеру. Иммобилизация на поверхности чипа лигандов (низкомолекулярных соединений, биологических макромолекул, молекулярных комплексов, мембраны систем). Анализ межмолекулярных взаимодействий *in vitro*. Диагностика в реальном времени на базе оптических биосенсоров.

Биомиметические гидрогели для биомедицинской инженерии. Способы получения носителей на основе гидрогелей. Подходы к введению фотоактивируемых групп для интеграции гидрогеля в ткани путем фотополимеризации. Модификация гидрогелей биологически активными факторами и сигнальными пептидами клеточной адгезии.

15. УГЛЕВОДЫ ГЛИКОКОНЬЮГАТЫ

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.

16. 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.

17. 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. Ионофоры 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.

18. 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.

19. НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

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.

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 противомалярийные 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 ансамacroлиды. Их интеркаляция при ДНК-зависимом биосинтезе РНК. Блеомицины, стрептоницин 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 (грамидины, циклодепептиды, макротетролиды). Полиеновые макролиды, основные черты строения и образование пор в липидных бислоях с участием стеринов. 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 лейкемий. Компонент фолиевой кислоты - p-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 гидроксированные 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.

Полигидроксированные стероиды - 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 фолиевой кислоты и прогестерона. Полный синтез эстрогена 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 мессенджеры.

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 суперэкоотоксикантов ряда диоксина. Гербициды, подавляющие биосинтез гиббереллинов и воздействующие на уровень этилена. Гербициды цитокениноподобного 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.

20. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПОЛИМЕРОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

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 ионциклотронный резонанс. Двойная фокусировка. Тандемные масс-спектрометры. Детекция ионов. Обработка и способы представления результатов измерений. Применение массспектрометрии 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 вязкости 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. Интерпретация изображений. Изучение пространственной структуры белков методами электронной микроскопии двумерных кристаллов. Методы обработки электронно-микроскопических изображений неперидических 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. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987.
2. Шабарова З.А., Богданов А.А. Химия нуклеиновых кислот и их компонентов. М.: Химия, 1978.
3. Общая органическая химия / Под ред. Н.К. Кочеткова. М.: Химия, Т. 10. 1986.
4. Практическая химия белков / Под ред. А. Дарбе. М.: Мир, 1989.
5. Органическая химия нуклеиновых кислот / Под ред. Н.К. Кочеткова. М.: Химия, 1970.
6. В. Зенгер. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., Мир, 1987.
7. Дюга Г., Пенни К. Биоорганическая химия. М.: Мир, 1983.
8. Химия полипептидов / Под ред. П. Катсояниса. М.: Мир, 1977.
9. Пептиды. Основные методы образования пептидных связей / Под ред. В.Т. Иванова. М.: Мир, 1983.
10. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. М.: Высшая школа, 1992.
11. Тюкавкин Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М. Дрофа, 2010.
12. Кнорре Д.Г., Годовикова Т.С., Мызина С.Д., Федорова О.С. Учебное пособие. Биоорганическая химия Новосибирск. НГУ, 2011.
13. Кнорре Д.Г., Кудряшова Н.В., Годовикова Т.С. Химические и функциональные аспекты посттрансляционной модификации белков // *Acta Naturae*. 2009, №3. С. 32-56.
14. Зацепин Т.С., Романова Е.А., Орецка Т.С. Нуклезиды и олигонуклеотиды с реакционноспособными группами при С(2')-атоме: синтез и применение // *Успехи химии*, 2004, т. 73. С. 1-38.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА:

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.
7. А.С. Спирин. Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка. М., Высшая школа, 1986.
8. M. Manoharan. Oligonucleotide conjugates as potential antisense drugs with improved uptake, biodistribution, targeted delivery, and mechanism of action // *Antisense&Nucleic Acid Drug Development*. 2002, v. 12, p. 103-128.
9. Дж. Уотсон, Дж. Туз, Д. Курц. Рекомбинантные ДНК. М., Мир, 1986.
10. Н.К. Кочетков и др. Химия углеводов, М., Химия, 1967.
11. А.Ф. Бочков, В.А. Афанасьев, Г.Е. Заиков. Образование и расщепление гликозидных связей. М., Наука, 1978.
12. Р. Хьюз. Гликопротеины. М., Мир, 1986.
13. Р.П. Евстигнеева, Е.Н. Звонкова, Г.А. Серебренникова, В.И. Швец. Химия липидов. М., Химия, 1983.
14. В.И. Швец, А.Е. Степанов, В.Н. Крылова, П.В. Гулак. *мио*-Инозит и фосфоинозитиды. М., Наука, 1987.
15. Биологические мембраны. Ред. Дж. Финдлей, У.Эванс. М., Мир, 1990.
16. Sevc G., Marsh D. Phospholipid bilayers. Physical principles and models. N.Y.: Wiley Intersci., 1987.
17. Болдырев А.А., Курелла Е.Г., Павлова Т.Н., Стволинский С.Л., Федосова Н.У. Биологические мембраны. М., Изд. МГУ, 1992.
18. Ю.А.Овчинников, В.Т.Иванов, А.М.Шкроб. Мембрано-активные комплексоны. М., Наука, 1974.
19. Химия биологически активных природных соединений. Ред. Н.А. Преображенский, Р.П. Евстигнеева. М., Химия, 1976.
20. Успехи химии порфиринов. Ред. О.А. Голубчиков. Санкт-Петербург, НИИ химии СПбГУ, Т.1, 1997. Т.2, 1999.
21. И.Ройт. Основы иммунологии. М., Мир, 1991. Р. 239-260, 1994.
22. Обзоры из журналов "Current Opinions in Immunology" и "Immunology Today".
23. Н.А.Преображенский, Э.И.Генкин. Химия органических лекарственных веществ. М., Госхимиздат, 1953.
24. Chemistry of the Alkaloids. Pelletier, Ed. Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1970.
25. Молекулярные основы действия антибиотиков. М., Мир, 1975.
26. М.М. Шемякин, А.С. Хохлов, М.Н. Колосов, Л.Д. Бергельсон, В.К. Антонов. Химия антибиотиков. Т. 1-2. М., Мир, 1985.
27. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Т.1-2. М., Медицина, 1977.
28. В.М. Березовский. Химия витаминов. М., Пищепромиздат, 1959.
29. Э. Хефтман. Биохимия стероидов. М., Мир, 1972.
30. Ф. Хухо. Нейрохимия. Основы и принципы. М., Мир, 1990.
31. Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов. Междисциплинарный подход. Ред. Р.У. Штрауб, Р. Болис. М., Мир, 1978.
32. В.В. Полевой. Фитогормоны. Ленинград, Изд. ЛГУ, 1982.
33. Л.А. Федоров. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы. М., Наука, 1993.
34. Физико-химические методы исследования биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов. Ред. В.Т. Иванов. М., Наука, 1992.
35. Э. Бакс. Двумерный ядерный магнитный резонанс в жидкости. Новосибирск, Наука, 1989.
36. Д. Фрайфелдер. Физическая биохимия: применение физико-химических методов в биохимии и молекулярной биологии. М., Мир, 1980.

37. Дж. Чепмен. Практическая органическая масс-спектрометрия. М., Мир, 1988.
38. Метод спиновых меток. Теория и применение. Ред. А. Берлинер. М., Мир, 1979.
39. Н.Н. Зубова, А.П. Савицкий. Молекулярные клеточные сенсоры, созданные на основе цветных флуоресцирующих белков // Успехи биологической химии, т. 45, 2005, с. 391-454.

Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

а) основная литература:

1. Д.Г. Кнорре, Т.С. Годовикова, С.Д. Мызина, О.С. Федорова. **Биоорганическая химия.** Учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2011. (42 п.л.), 450 с.
2. Федорова О.С. **Биоорганическая химия. Антибиотики.** Учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2001, 74 с.
3. Алексеев П.В., Годовикова Т.С. **Биоорганическая химия. Химический синтез пептидов и полипептидов.** Учебное пособие. Часть 1. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2002, 128 с.
4. Попова т.В., Годовикова Т.С. **Биоорганическая химия. Методы выделения, фракционирования, очистки белков и их компонентов.** Учебное пособие. Часть 2. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2006, 139 с.
5. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. **Биологическая химия:** Учеб. для студентов хим., биол. и мед. спец. вузов. 3-е изд., испр. - М.: Высшая школа, 2002, 480 с.
6. Knorre D.G., Myzina S.D. **Biochemistry: A manual for universities.** - Nova Science Books and Jrnls, New York. 1998, P. 459 p.
7. Бунева В.Н., Кудряшова Н.В., Воробьев П.Е., Мызина С.Д. **Биохимия. Сборник задач и упражнений.** Учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2003, P. 70 с.
8. Мызина С.Д., Халимская Л.М. **Биологическая роль химических элементов.** Учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2004, 70 с.
9. Мызина С.Д., Халимская Л.М. **Биологически активные соединения. Витамины, гормоны и биорегуляторы.** Учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2006, 72 с.
10. Бунева В.Н., Кудряшова Н.В., Воробьев П.Е., Мызина С.Д. **Биохимия: задачи и упражнения:** Учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2006. 88 с.
11. Кудряшова Н.В., Алексеев П.В., Халимская Л.М. **Ферментативная кинетика. Учеб. пособие.** - Новосибирск: Изд-во НГУ. 2007. 36 с.
12. Кудряшова Н.В., Мызина С.Д. **Физиологическая химия. Химические аспекты физиологических процессов:** Часть 1-3. Учебное пособие.- Новосибирск: Изд-во НГУ. 2008. 152с.
13. Тамкович С.Н., Мызина С.Д., Загребельный С.Н. **Электрофорез биополимеров.** Учебно-методическое пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2009. 46 с.
14. Воробьев П.Е., Жарков Д.О. **Основы молекулярной биологии.** Новосибирск: Изд-во НГУ. 2009. 90 с.
15. Кудряшова Н.В., Мызина С.Д. **Физиологическая химия. Химические аспекты физиологических процессов:** Часть 4-5. Учебное пособие в 7 частях. 2009, Новосибирск: Изд-во НГУ. 180 с. (Уч-изд. л. 11,2).

16. Тамкович С.Н., Тамкович Н.В., Буракова Е.А., Королева Л.С. Мызина С.Д.,.. **Практикум по биохимии. Часть 1.** Учебн.-метод пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2010. 84 с. (Уч-изд. л. 5,25).
17. Мызина С.Д., Халимская Л.М., Тамкович С.Н., Касакин М.Ф., Купрюшкин М.С., Петков А.П. **Практикум по биохимии. Хроматография компонентов нуклеиновых кислот:** Учебн.-метод. пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2010. 46 с. (Уч-изд. л. 2,7).
18. Федорова О.С., Кузнецова А.А. **Химия природных соединений. Ч 1: Порфирины.** Учебное пособие. Новосибирск: НГУ, 2010, 62 с. (Уч.-изд. л. 4,0).
19. Бунева В.Н. **Биохимия:** Учебное пособие. 2-е изд, перераб. и доп. Новосибирск: Изд. НГУ. 2010, 144 с. (Уч.-изд. л. 9,0).
20. Кудряшова Н.В., Мызина С.Д. **Физиологическая химия. Химические аспекты физиологических процессов:** Часть 6. Учебное пособие в 7 частях. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2011.151 с. (Уч-изд.л.9,5).
21. Д.М. Грайфер, Н.А. Моор. **Биосинтез белка.** Учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2011, (Уч.-изд. л. 5,0) 80 с.
22. Д.Г. Кнорре, С.Д. Мызина. **Биологическая химия.** Учебник. Новосибирск: Изд-во ГПНТБ СО РАН. 2011, 1000 экз. (39 п. л.) 417 с.

б) дополнительная литература:

1. В.И. Слесарев. Основы химии живого. Санкт-Петербург. Химиздат, 2001.
2. Т.Т. Березов. Б.В. Коковкин. Биологическая химия. М. Медицина, 2004.

Материально-техническое обеспечение дисциплины

- В качестве технического обеспечения лекционного процесса используется ноутбук, мультимедийный проектор, доска.
- Для демонстрации иллюстрационного материала используется программа Microsoft Power Point 2003.
- Проведение экзамена обеспечивается печатным раздаточным материалом.

Интернет-источники:

Научная библиотека eLIBRARY.RU, более 50 полнотекстовых версий журналов по тематике курса.

Электронные версии журналов

РОССИЙСКИЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ

УСПЕХИ ХИМИИ

на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru)

Реферативные журналы ВИНТИ РАН – полные тексты - на сайте Отделения ГПНТБ СО РАН (<http://www.prometeus.nsc.ru>)

Биология (доступ с 2006 г.)

Химия (доступ с 1981 г.)

Медицина (доступ с 1998 г.)

“Патенты России”- полнотекстовая БД на сайте Отделения ГПНТБ СО РАН (<http://www.prometeus.nsc.ru>).

Полнотекстовая электронная библиотечная система “КнигаФонд” на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Полные тексты статей к журналам издательства Эльзевир “Freedom Collection” на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Полнотекстовой доступ к журналам издательства American Chemical Society на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Полнотекстовой доступ к журналам издательства NPG:

Nature

Nature Chemistry

Nature Materials

Nature Methods

Nature Nanotechnology

Nature Biotechnology

на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Полнотекстовой доступ к журналу Science на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Полнотекстовой доступ к журналам университетского издательства Oxford University Press на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Полнотекстовой доступ к журналам издательства Taylor & Francis на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Полнотекстовой доступ к журналам издательства Wiley на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Полнотекстовой доступ к журналам издательства Springer на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Доступ к базе структурного поиска Reaxys на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Reaxys – новый информационный ресурс для химиков-аналитиков.

Доступ к реферативной базе Web of Science самой авторитетной в мире базе данных по научному цитированию Института научной информации США на сайте ИХБФМ СО РАН (www.niboch.nsc.ru).

Все полнотекстовые базы данных доступны по IP-адресам Института, они приобретены за счет грантов РФФИ, а так же по подписке и покупке за счет собственных средств ИХБФМ СО РАН.

Свободные источники:

[SciGuide](#)

[Free Medical Journals](#)

[PubMed Central \(PMC\)](#)

[Stanford University's HighWire Press](#)

[Библиотека электронных журналов в г. Регенсбург \(Германия\)](#)

Оборудование:

Компьютеры в лабораториях и библиотеке ИХБФМ СО РАН