

Ухвалено вченою радою Інституту
біоорганічної хімії та нафтохімії
імені В.П.Кухаря НАН України
від 02.07.2019 р., протокол №7

ПРОГРАМА
для складання вступних іспитів до аспірантури
за спеціальністю **091 «Біологія»**,
спеціалізація «Біоорганічна хімія»

Предмет біоорганічної хімії

Роль біоорганічної хімії у системі природничих наук.

Біоорганічна хімія як наука, що вивчає синтез, будову і біологічні функції низькомолекулярних біорегуляторів і біополімерів та зв'язок поміж структурою і активністю природних і синтетичних органічних сполук. Уявлення щодо механізмів регуляції біологічних процесів. Історія розвитку біоорганічної хімії. Місце біоорганічної хімії серед природничих наук та її роль у вирішенні наукових і прикладних проблем. Сучасний стан біоорганічної хімії, проблеми і перспективи. Методи дослідження в біоорганічній хімії. Мембрани, як ключовий компонент клітин в регуляції їх метаболізму.

Структура та функції білків

Амінокислоти. Номенклатура та будова амінокислот. Природні амінокислоти. Класифікація амінокислот. Стереїзомерія α -амінокислот. Кислотно-основні властивості та значення pK_a амінокислот. Формування поліпептидного ланцюга, пептидний зв'язок.

Пептиди. Природа пептидного зв'язку. Лінійні та циклічні пептиди. Біологічна роль пептидів. Пептидні гормони і нейропептиди. Уявлення про пептиди-нейротрансмітери, нейромодулятори, коннектори. Імуноактивні пептиди. Пептидні токсини і антибіотики. Пептиди як антиоксиданти. Пептидні антибіотики як лікарські засоби.

Хімічний синтез пептидів. Методи захисту функціональних груп. Методи створення пептидного зв'язку: азидний, змішаних та симетричних ангідридів, активованих ефірів, карбодіімідний і карбоксиангідридний методи конденсації. Уявлення про блочний і ступінчатий синтез пептидів. Твердофазний синтез пептидів.

Первинна структура білків. Загальна стратегія визначення структури білків. Аналіз амінокислотного складу. Визначення N- і C-кінцевих амінокислотних залишків. Фрагментація поліпептидного ланцюга. Ферментативні методи гідролізу. Обмежений протеоліз. Хімічні методи розщеплення поліпептидного ланцюга.

Визначення амінокислотної послідовності білків. Аналіз розташування сульфгідрильних груп і дисульфідних зв'язків. Використання мас-спектрометрії та ядерного магнітного резонансу при визначенні структури пептидів.

Просторова структура білків. Електронна будова і конфігурація пептидного зв'язку. Типи взаємодій, що визначають просторову структуру поліпептидів. Зв'язок просторової структури білка з послідовністю амінокислотних залишків.

Вторинна структура пептидів і білків: α - спіраль, β -структура, β -вигин, інші типи регулярних структур поліпептидного ланцюга. Поняття про домени.

Третинна структура білків. Рентгеноструктурний аналіз як метод вивчення просторової будови білків. Ядерний магнітний резонанс як метод дослідження конформації пептидів і білків в розчинах. Денатурація і ренатурація.

Четвертинна структура білків. Приклади субодиничних структур. Методи дослідження

четвертинної структури.

Посттрансляційні модифікації білка: фосфорилування, N- та O- глікозилювання, метилювання, тіол-дисульфідний обмін (утворення дисульфідних зв'язків). Денатурація білків. Молекулярні шаперони, їх роль у фолдингу білків. Типи шаперонів та їх характеристика. Шаперони бактерій та еукаріотів. Шапероніни та АТР-залежний фолдинг білків.

Мембрани клітин

Мембрани, як ключовий компонент клітин в регуляції їх метаболізму. Головні функції біомембран. Білки та ліпіди у регуляції біологічної активності клітин. Пластичність мембран в регуляції активності процесів обміну клітин. Клітина – елементарна структурно-функціональна одиниця живих організмів. Загальний план будови еукаріотичної клітини та її відмінності від прокаріотичної.

Ферменти

Класифікація ферментів та їх біологічні функції. Поняття про активний центр. Вплив рН на активність ферментів. Кооперативні ефекти і аллостеричні ферменти.

Функціонування ферментів. Активні центри ферментів та їх будова. Субстратна специфічність ферментів та механізм дії. Мікросередовище активного центру ферментів. Фізико-хімічні механізми ферментативного каталізу, вільна енергія сорбції субстрату як джерело прискорення ферментативної реакції. Фермент-субстратні комплекси. Принципи ферментативної кінетики. Фактори, що впливають на швидкість ферментативних реакцій. Рівняння Міхаеліса-Ментен. Конкурентні і неконкурентні інгібітори ферментів. Уявлення про молекулярні механізми ферментативного каталізу.

Ферменти як мішені для моделювання біоактивності органічних сполук. Інгібітори ферментів як лікарські препарати.

Ферменти як каталізатори органічних реакцій. Ензиматичні реакції в органічних розчинниках, іммобілізовані ензими.

Практичне використання ферментативних процесів.

Біологічна роль білків. Білки-гормони. Інсулін. Захисні білки. Імуноглобуліни. Антигени тканинної сумісності. Система комплементу. Білки системи згортання крові і фібринолізу. Скорочувальні та структурні білки. Білки м'язів і сполучних тканин. Актomioзинний комплекс. Тропоніни. Колаген.

Білкова інженерія. Напрямки білкової інженерії. Проектування нових білків та ферментів на рівні просторової структури, енергетичні вимоги до нових білкових конструкцій. Дизайн поверхні білкової глобули. Сайт-спрямований мутагенез як метод введення амінокислотних замін в білках.

Ліпіди

Жирні кислоти: структура і біологічні функції. Будова, класифікація і фізико-хімічні властивості ліпідів. Методи дослідження і синтезу ліпідів. Окремі класи ліпідів. Гліколіпіди і фосфоліпіди – будова, біосинтез, біологічна роль.

Будова біологічних мембран. Компоненти мембран, їх взаємодія. Штучні мембрани: моношарові, плоскі двошарові, ліпосоми (везикули).

Мембранні білки – периферійні та інтегральні. Мембранний транспорт, пасивний і активний. Характеристика окремих біологічних мембранних систем.

Фосфоліпіди як структурний компонент мембран. Фосфоліпази - родина білків, здатних гідролізувати фосфоліпіди мембран та забезпечувати продукцію вторинних посередників сигнальних систем ліпідної природи. Гени фосфоліпаз. Експресія генів фосфоліпаз в регуляції метаболізму клітин. Роль ліпідкіназ в трансдукції гормональних сигналів. Участь діацилгліцеролкіназ у гормональній та стрес сигналізації. Рецептори мембран як мішень дії гормонів, протеїнкінази та фосфатази, їх роль в реалізації біологічної дії гормонів та синтетичних біологічно активних сполук. Роль ізоферментів в забезпеченні специфіки

метаболізму в різних типах клітин.

Нуклеїнові кислоти

Номенклатура нуклеїнових кислот та їх компонентів. Біологічна функція нуклеїнових кислот.

Гетероциклічні основи нуклеїнових кислот: структура, фізичні і хімічні властивості. Кислотно-основні властивості гетероциклічних основ нуклеїнових кислот, нуклеозидів, нуклеотидів. Стабільність N-глікозидних зв'язків.

Первинна структура полінуклеотидних ланцюгів. 3'-5'-Фосфодієфірний зв'язок. Хімічна нерівноцінність 3'- і 5'-кінцевих груп. Вторинна структура ДНК.

Відмінності структур і властивостей РНК і ДНК. Будова і біологічні функції РНК. Транспортні, матричні і рибосомні РНК.

Передача генетичної інформації. Реплікація ДНК і її механізм. Регуляція транскрипції. Трансляція – основні етапи, механізми, регуляція.

Загальне уявлення про генну інженерію. Способи створення рекомбінантних ДНК та їх введення в клітину. Ферменти, що використовуються в генній інженерії.

Вуглеводи

Біологічна роль і специфічні функції вуглеводів. Основні типи вуглеводів, що зустрічаються в природі.

Моносахариди. Будова і стереохімія. Циклічні форми і таутомерія моносахаридів. Хімічні властивості моносахаридів.

Оліго- і полісахариди. Методи з'ясування будови вуглеводів. Просторова будова моносахаридів, олігосахаридів і полісахаридів. Синтези і хімічні властивості глікозидів, олігосахаридів і полісахаридів.

Глікопротеїни: будова та основні функції. Змішані біополімери, що містять вуглеводи.

Целюлоза, крохмаль.

Обмін вуглеводів. Основні шляхи метаболізму глюкози: гліколіз, цикл Кребса, пентозофосфатний шлях. Глікогеноліз. Дихання. Особливості організації електрон-транспортного ланцюга мітохондрій клітин тваринного та рослинного походження.

Цитохром-С- оксидазний комплекс. Транспортні АТФази.

Фізико-хімічні характеристики і реакційна здатність біомолекул

Найпоширеніші функціональні групи у структурі природних сполук та їх головні особливості. Поняття кислотності та основності. Значення рК іоногенних груп біомолекул. Водневий зв'язок і його властивості. Внутрішньомолекулярний і міжмолекулярний водневий зв'язок. Електростатичні взаємодії. Гідрофобні взаємодії. Сили Ван-дер-Ваальса. Ліпофільність та гідрофільність біомолекул. Параметри ліпофільності та їх визначення. Комплексоутворюючі властивості природних сполук. Супрамолекулярні взаємодії молекул.

Механізми реакційної здатності біомолекул. Внутрішньомолекулярний каталіз в біоорганічній хімії. Ковалентний каталіз. Нуклеофільний каталіз. Нуклеофільні групи в ферментах та білках. Електрофільний каталіз. Каталіз іонами металів.

Іонізація реагентів та вплив рН на швидкість модельних перетворень. Загальний кислотно-основний каталіз. Відмінності поміж загальним та специфічним каталізом.

Вплив гідрофобних взаємодій на швидкість модельних перетворень. Міцелярні комплекси та міцелярний каталіз.

Термодинамічні активаційні параметри хімічних реакцій. Ентальпія і ентропія активації. Зв'язок зміни вільної енергії з константою рівноваги при утворенні комплексів.

Активні форми кисню, характеристика, механізм утворення та значення у еукаріотичних організмів.

Принципи моделювання потенційно біоактивних сполук

Сучасні напрями створення технологій аналізу біологічної активності нових синтетичних сполук з перспективними функціональними властивостями та процесів за їх участю. Використання біомоделей у вирішенні питань розвитку теоретичних та прикладних проблем біології.

Моделювання активності потенційних біорегуляторів в модельних системах. Молекулярні біомішені для визначення біоактивності та їх класифікація. QSAR прогнозування біоактивності та молекулярний докінг у біології. Еволюція методологій процесу пошуку біологічно активних речовин. Основні напрямки та підходи у розвитку можливостей комп'ютерного моделювання біологічно активних речовин. Методи комп'ютерного моделювання і стратегії конструювання біоактивних сполук. Молекулярний докінг QSAR моделювання властивостей біологічно активних речовин. Молекулярний докінг-аналіз просторової структури ліганд-рецепторного комплексу.

Біологічно активні сполуки клітин

Біологічно активні сполуки-сучасний стан та тенденції розвитку. Історія розвитку уявлень щодо біологічно активних речовин. Головні поняття та терміни. Сучасні типи класифікацій біологічно активних сполук. Особливості функціонування біологічно активних сполук. Експериментальні підходи аналізу молекулярних механізмів взаємодії біологічно активних сполук з компонентами мембран клітин.

Вітаміни і коферменти. Класифікація вітамінів і їх роль в біологічних процесах. Вітаміни аліфатичного ряду. Аскорбінова кислота. Хімічні і біохімічні властивості аскорбінової кислоти. Природні і синтетичні антиоксиданти та їх роль в живих організмах. Пантотенова кислота (вітамін В3) і кофермент А.

Вітамін А1 як представник вітамінів аліциклічного ряду і провітаміни А. Нафтохінонові вітаміни групи К. Вітамін К1 та синтетичні провітаміни – менадін, вікасол. Хімічні властивості нафтохінонових вітамінів. Пластохінони та убіхінони, їх біохімічна роль.

Токоферолі – вітаміни групи Е. Виділення, будова токоферолів, їх біохімічні функції.

Вітаміни і коферменти – похідні піридинкарбонових кислот. Хімічні властивості нікотинової кислоти (вітамін РР) і нікотинаміду. Ізоніазид. Біохімічні функції нікотинамідних коферментів в оксидоредуктазних перетвореннях.

Гідроксиметилпіридинові вітаміни і коферменти. Піридоксин, піридоксаль (вітамін В6) і піридоксамін. Піридоксаль-5-фосфат як кофермент декарбоксілаз і амінотрансфераз.

Тіамін (вітамін В1). Хімічні перетворення тіаміну в модельних системах.

Кокарбоксілаза. Механізми тіаміндіфосфат-залежних перетворень.

Біотин (вітамін Н) і його коферментна форма. Функції N5-карбоксибіотину в реакціях карбоксилювання.

Флавінові вітаміни і коферменти. Відновлення рибофлавіну (вітаміну В2) до дигідрорибофлавіну. Флавінмононуклеотид і флавінаденіндинуклеотид. Біохімічні функції флавінових коферментів.

Фолієва кислота (вітамін Вс) і *n*-амінобензойна кислота. Антагоністи фолієвої кислоти – аміноптерін та метотрексат. Сульфаніламідні препарати – сульфадимезин, сульфадиметоксин, норсульфазол, етазол, альбуцин, фталазол та інші.

Антибіотики. Пеніциліни, цефалоспорини та споріднені антибіотики. Уявлення про механізм дії пеніцилінів. Тетрацикліни – структура і механізм антимікробної дії. Антибіотики, які впливають на біосинтез білків і нуклеїнових кислот. Антибіотики - інструменти дослідження іонного транспорту через мембрани (полієнові макроліди,

граміцидини, циклодепептиди). Противірусні препарати та механізми їх дії. Синтетичні структурні аналоги нуклеозидів – антивірусні препарати.

Алкалоїди. Класифікація алкалоїдів. Структура і біологічна дія алкалоїдів на основі піридину, хіноліну та ізохіноліну. Тропанові алкалоїди: групи кокаїну та атропіну.

Біоактивні похідні бенздіазепіну.

Стероїди. Біосинтез холестерину. Структура і біологічне значення основних представників стероїдних гормонів. Естрадіол і тестостерон. Жовчні кислоти.

Нейромедіатори і гормони. Ацетилхолін і інгібітори ацетилхолінестерази. Природні і синтетичні інгібітори ацетилхолінових рецепторів. Нейромедіатори і гормони – похідні амінокислот. Будова і функціональна роль адреналіну, дофаміну, γ -аміномасляної кислоти. Простагландини.

Фітогормони та пестициди. Основні представники ауксинів, цитокінінів, гіберелінів. Абсцизова кислота. Основні групи гербіцидів за характером дії (інгібітори фотосинтезу, інгібітори транспорту фітогормонів, інгібітори ферментів та інші). Структура інсектицидів піретроїдної природи. Хлороорганічні інсектициди.

Молекулярні основи активного транспорту іонів. Особливості організації транспортних систем іонів натрію та калію в клітинах тваринного та рослинного походження. Na/K-АТФази, H⁺-АТФаза, Ca²⁺-АТФ-ази. Молекулярні компоненти кальцієвих каналів.

Сигнальні системи клітин

Сигнальні системи клітин різного рівня організації, роль вторинних посередників. Організація сигнальних систем у прокариотів та еукариотів із різним рівнем клітинної організації – одноклітинні, багатоклітинні організми. Спільні та відмінні риси сигнальних систем клітин тварин та рослин. Шляхи рецепції стимулів і передачі сигналів. Системи трансмембраної трансдукції гормонального сигналу та експресія гормонзалежних генів. Зовнішньоклітинні та внутрішньоклітинні рецептори. G-білки.

Рекомендована література

1. Ю.А.Овчинников. Биоорганическая химия. М., Просвещение, 1987.
2. Д. Мецлер. Биохимия. Т. 1-3. М., Мир, 1980.
3. Л. Страйер. Биохимия. Т. 1-3. М., Мир, 1985.
4. В.Албертс, Д.Брей, Дж.Льюис, М.Рэфф, К.Робертс, Дж. Уотсон. Молекулярная биология клетки. Т. 1-3. М., Мир, 1994.
5. Ч.Р. Кантор и П.Р. Шиммел. 1984. Биофизическая химия. Т.2. М., Мир
6. Физико-химические методы исследования биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов. Ред. В.Т.Иванов. М., Наука, 1992.
7. Б.С.Зіменковський, В.А.Музиченко. Біоорганічна хімія. Вид. "Кварт", Львів, 2009.
8. Г. Дюга, К. Пенни. Биоорганическая химия. Химические подходы к механизму действия ферментов. М.: Мир, 1983.
9. М.Бендер, Р. Бергерон, М.Комияма. Биоорганическая химия ферментативного катализа. М.: Мир, 1987.
10. В. Дженкс. Катализ в химии и энзимологии. М.: Мир, 1972.
11. В. Уильямс, Х. Уильямс. Физическая химия для биологов. М.: Мир, 1976.
12. И.В.Березин, К.Мартинек. Основы физической химии ферментативного катализа. М.:Высшая школа, 1977.
13. Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Баулов. Биоорганическая химия. М., Медицина, 1991.
14. М.Гудман, Морхауз. Органические молекулы в действии. М., Мир, 1977.
15. М.М.Шемякин, А.С.Хохлов, М.Н.Колосов, Л.Д.Бергельсон, В.К.Антонов. Химия антибиотиков. Т. 1-2. М., Мир, 1985.
16. В.М. Березовский. Химия витаминов. М., Пищевая промышленность, 1973.
17. Н.К. Кочетков, Э.И. Будовский, Е.Д. Свердлов и др. Органическая химия нуклеиновых кислот. М., 1970.
18. В.Зенгер. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот М., Мир, 1987.
19. Н.К. Кочетков и др. Химия углеводов. М., Химия, 1967.
20. В.В.Полевой. Фитогормоны. Ленинград, Изд. ЛУ, 1982.

21. Э.Фершт. Структура и механизм действия ферментов. М.: Мир, 1980.
22. Докинг: методы, проблемы, программы (<http://medchem.ru/docking>).
23. И. Хмельков. Молекулярное моделирование и конструирование (<http://www.computerra.ru/offline/2003/483/24814/>).
24. Ленинджер А. Биохимия: Молекулярные основы структуры и функции клетки.-М. : Мир, 1974.-957с.
25. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. В 3-х томах. Т.2. М. :Мир, 1982.-515с
26. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. В 3-х томах. Т.3. М. :Мир, 1982.-1120с
27. О.А.Оканенко, Н.Ю. Таран, О.І. Косик. Сульфурвмісні ліпіди фототрофів. Київ, 2012, 105с.
28. А. Оканенко, N. Taran, O. Kosyuk. Sulfurcontaining plant lipids. Kyiv, 2011, 92 с.
29. Котик А., Яначек К. Мембранный транспорт. – М. :Мир, 1980. – 341с.
30. Левенко Б.А. Генетически модифицированные (трансгенные) растения. – К.: Наук. Думка,2010.-429с.
31. Бережная Н.М. Семейство интерлейкинов: биология и онтогенез.-К. :Наукова думка, 2013.-575с.
32. Альбертс В., Брей Д., Льюис Д. и др. Молекулярная биология клетки: в 3-х т.-М. :Мир, 1994.-1560с.
33. Остерман Л.А. Исследования биологических макромолекул электрфокусированием, иммуноэлектрофорезом и радиозотопным методами.-М: Наука, 1983.-304с.
34. Шапвиль Ф., Энни А.-Л. Биосинтез белка.-М. :Мир, 1977.-315с.
35. Баблюянец А. Молекулы, динамика и жизнь: введение в самоорганизацию материи.-М.: Мир, 1990.-375с.