

ПРОГРАМА
для складання вступних іспитів до аспірантури
за спеціальністю **102 «Хімія»**,
спеціалізація «Біоорганічна хімія»

1. Предмет біоорганічної хімії

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. Хімічні моделі і механізми біологічних процесів. Історія розвитку хімії природних сполук та біоорганічної хімії. Місце біоорганічної хімії серед природничих наук та її роль у вирішенні наукових і прикладних проблем. Сучасний стан біоорганічної хімії, проблеми і перспективи.

2. Фізико-хімічні методи виділення і дослідження біополімерів і біоактивних сполук

Основні методи виділення біомолекул. Способи руйнування тканин і клітин, висолювання, діаліз, ультрафільтрація, ліофілізація. Властивості біомолекул, що визначають методи їх розділення. Основні поняття теорії центрифугування. Екстракція як метод виділення.

Електрофоретичні методи. Властивості біомолекул, що визначають їх розділення методами електрофорезу. Електрофорез в гелях. Двовимірний електрофорез. Високовольтний електрофорез.

Теоретичні основи хроматографії. Основні хроматографічні методи і області їх застосування. Шляхи оптимізації хроматографічного процесу. Особливості високоефективної рідинної хроматографії. Адсорбційна хроматографія. Розподільна хроматографія. Оберненофазова хроматографія. Іонообмінна хроматографія. Хроматофокусування. Гель-проникаюча хроматографія. Афінна хроматографія.

Дослідження будови природних і синтетичних сполук спектральними методами. Застосування ЯМР-, електронної та ІЧ-спектроскопії для з'ясування будови і властивостей органічних сполук. Мас-спектроскопія. Спектральні методи у вивченні взаємодії біоактивних речовин з потенційними білковими мішенями. Флуоресцентна спектроскопія. ЕПР-спектроскопія. Рентгеноструктурний аналіз.

3. 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.

Асиметрія органічних молекул і природних сполук. Вплив асиметрії природних сполук та біорегуляторів на перебіг біохімічних реакцій. Розпізнавання асиметричних молекул біологічними мішенями. Хімічне моделювання асиметричних перетворень.

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. Співвідношення Бренстеда. Відмінності поміж загальним та специфічним каталізом.

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

Класичні комплекси з переносом заряду та донорно-акцепторні взаємодії в біоорганічній хімії.

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

4. Принципи створення потенційно біоактивних речовин

Принципи пошуку і створення потенційно біоактивних сполук. Біоорганічний синтез. Концепція біоізомерних груп. Створення нових біоактивних речовин шляхом молекулярної модифікації природних і синтетичних сполук.

Моделювання активності потенційних біорегуляторів в модельних системах. Молекулярні біомішені для визначення біоактивності та їх класифікація. Обмеження на природу лігандів. Правило Ліпінського. Етапи розробки нових лікарських засобів.

Методи комп'ютерного моделювання і стратегії конструювання біоактивних сполук. Молекулярний докінг. QSAR методи. Віртуальний скринінг.

Комбінаторна хімія.

5. Низькомолекулярні біорегулятори

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 – менадїон, вікасол. Хімічні властивості нафтохінонових вітамінів. Пластохінони та убїхінони, 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 декарбоксилаз і амінотрансфераз.

Тіамін (вітамін В1). Хімічні перетворення тіаміну в модельних системах. Кокарбоксилаза. Механізми тіаміндифосфат-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 В₉) і *n*-амінобензойна кислота. Антагоністи фолієвої кислоти – аміноптерін та метотрексат. Сульфаніламідні препарати – сульфадимезин, сульфадиметоксин, норсульфазол, етазол, альбуцин, фталазол та інші.

Антибіотики. Пеніциліни, цефалоспорици 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, циклодепсипептиди). Протівірусні 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. Циклічний АМФ як посередник при дії гормонів. 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. Хлорорганічні інсектициди.

6. Структура і функції пептидів і білків

Амінокислоти. Номенклатура і будова амінокислот. Природні амінокислоти. Класифікація амінокислот. Стереοізомерія α -амінокислот. Кислотно-основні властивості та значення pK_a амінокислот. Методи синтезу і хімічні властивості амінокислот. β -Амінокислоти. γ -Амінокислоти.

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 субдинічних структур. Методи дослідження четвертинної структури.

Хімічна модифікація білків. Задачі, що вирішуються з допомогою хімічної модифікації ферментів і білків. Модифікація окремих амінокислотних залишків ферментів і білків за допомогою селективних реагентів. Застосування біфункціональних реагентів. Біоспецифічна модифікація ферментів і білків. Введення флуоресцентних, спінових і фотоафінних міток.

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

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. Штучні ензими. Практичне використання ферментативних процесів.

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

7. Ліпіди і біологічні мембрани

Жирні кислоти: структура і біологічні функції. Будова, класифікація і фізико-хімічні властивості ліпідів. Методи дослідження і синтезу ліпідів. Окремі класи ліпідів. Гліколіпіди і фосfolіпіди – 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. Цитохром-С-оксидазний комплекс. Транспортні АТФази.

8. Нуклеїнові кислоти і хімічні основи генної інженерії.

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.

9. 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. Використання циклодекстринів для біоміметичних перетворень.

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. В.П.Черних, Б.С.Зіменковський, І.С.Гриценко. Органічна хімія. Вид. "Оригінал", Харків, 2008.
9. В.К.Яцимирський, В.О.Павленко, І.О.Савченко, Ю.М.Воловенко, В.Г.Сиромятніков. Хімія для університетів. Вид. Перун, Київ, 2010.
10. В. Ковтуненко. Загальна стереохімія. Київ: ЗАТ „Невтес”, 2001.
11. Ю.М. Воловенко, О.В.Туrow. Ядерний магнітний резонанс. Київ. Ірпінь:ВТФ „Перун”, 2007.
12. Г. Дюга, К. Пенни. Биоорганическая химия. Химические подходы к механизму действия ферментов. М.: Мир, 1983.
13. М.Бендер, Р. Бергерон, М.Комияма. Биоорганическая химия ферментативного катализа. М.: Мир, 1987.
14. В. Дженкс. Катализ в химии и энзимологии. М.: Мир, 1972.
15. В. Уильямс, Х. Уильямс. Физическая химия для биологов. М.: Мир, 1976.
16. И.В.Березин, К.Мартинек. Основы физической химии ферментативного катализа. М.:Высшая школа, 1977.
17. Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Баулов. Биоорганическая химия. М., Медицина, 1991.
18. М.Гудман, Морхауз. Органические молекулы в действии. М., Мир, 1977.
19. М.М.Шемякин, А.С.Хохлов, М.Н.Колосов, Л.Д.Бергельсон, В.К.Антонов. Химия антибиотиков. Т. 1-2. М., Мир, 1985.
20. В.М. Березовский. Химия витаминов. М., Пищевая промышленность, 1973.
21. М. Д. Машковский. Лекарственные средства. В 2-х частях. М., Медицина, 2005.
22. Н.К. Кочетков, Э.И. Будовский, Е.Д. Свердлов и др. Органическая химия нуклеиновых кислот. М., 1970.
23. В.Зенгер. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот М., Мир, 1987.
24. Н.К. Кочетков и др. Химия углеводов. М., Химия, 1967.
25. Химия биологически активных природных соединений. Н.А.Преображенский, Р.П.Евстигнеева. М., Химия, 1976.
26. В.В.Полевой. Фитогормоны. Ленинград, Изд. ЛУ, 1982.
27. В.Г. Граник. Основы медицинской химии. М.: Вузовская книга, 2001.
28. Э.Фершт. Структура и механизм действия ферментов. М.: Мир, 1980.
29. О.Н. Зефирова, Н.С. Зефиrow. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма. Вестник Моск. ун-та, сер. 2. Химия. 2002. Т. 43. № 4.
30. Основы комбинаторного синтеза (<http://www.chem.isu.ru/leos/base/comb/comb01.html>).
31. Докинг: методы, проблемы, программы (<http://medchem.ru/docking>).
32. И. Хмельков. Молекулярное моделирование и конструирование (<http://www.computerra.ru/offline/2003/483/24814/>).