Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Химический факультет

«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. декана Химического факультета,
д.х.н., проф.

/С.С. Карлов /

«13» февраля 2025 г.

ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА

(для осуществления приема на обучение по образовательным программам высшего образования - программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре)

1.4.9 Биоорганическая химия

Программа утверждена
Ученым советом факультета
(протокол № 1 от 13 февраля 2025 г.)

Москва - 2025

I. ОПИСАНИЕ ПРОГРАММЫ

Настоящая программа вступительного экзамена в аспирантуру по специальности *1.4.9. Биоорганическая химия (по химическим наукам)* предназначена для осуществления приема на обучение по образовательным программам высшего образования - программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре и содержит основные темы и вопросы к экзамену, список основной и дополнительной литературы и критерии оценивания.

II. ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ И ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ

1. Химическое строение белков и пептидов

Образование и свойства пептидной связи. Функциональные группы пептидов и белков. Химическая модификация белков и пептидов. Реакционная способность функциональных групп, зависимость от расположения группы в белке. Применение химической модификации для анализа структуры и свойств белков и пептидов.

2. Посттрансляционная модификация белков

Ограниченный протеолиз. Полибелки. Отщепление сигнальных пептидов. Проферменты. Сплайсинг белков. Процессинг N-конца. Присоединение гликозил-фосфатидилинозитола, фарнезила и геранила. Гликозилирование. АДР-рибозилирование. γ-Карбоксиглутаминовая кислота. Фосфорилирование.

3. Выделение и очистка белков

Обнаружение и определение белка. Стратегия выделения и очистки белков. Методы фракционирования биополимеров. Разделение белков по размеру, заряду, полярности, биологической активности. Аналитическое и препаративное разделение белков.

4. Аминокислотный анализ пептидов и белков

Первичная структура как уровень организации белка. Определение аминокислотного состава белков и пептидов. Установление первичной структуры пептидов и белков: стратегия, механизмы используемых реакций, анализ полученных данных. Ферментативные и химические методы фрагментации белков и пептидов. Деградация по Эдману. Определение N- и С-концевых аминокислот. Использование масс-спектрометрических методов для определения первичной структуры белков.

5. Химический синтез пептидов

Способы активации функциональных групп. Реакции введения и удаления защитных групп. Механизмы используемых реакций. Блочный синтез в растворе. Твердофазный синтез. Возможности ферментативного синтеза пептидов. Выбор стратегии синтеза.

6. Пространственная структура белка

Уровни структурной организации белков. Вторичная структура белков. Третичная структура белков. Четвертичная структура белков. Понятия домена;

субъединицы. Стабильность белков. Взаимодействия в белках (водородная связь, электростатические и гидрофобные взаимодействия, дисульфидные связи). Свертывание белков. Пути свертывания, "расплавленная глобула". Ландшафтная теория. Белковые факторы сворачивания белков. Динамика белковой структуры. Прионные белки и возможность пересворачивания белковой цепи. Разупорядоченные белки, примеры и их функциональная роль.

7. Принципы действия ферментов

Номенклатура ферментов. Субстратная специфичность. Кофакторы. Регуляция ферментов.

Стационарная кинетика ферментативных реакций. Уравнение Михаэлиса-Ментен. Влияние pH, температуры, эффекторов на скорость ферментативной реакции. Ингибирование обратимое и необратимое. Типы обратимого ингибирования. Двухсубстратные реакции. Предстационарная кинетка. Аллостерия и кооперативность.

Протеолитические ферменты. Классификация протеаз по механизму действия. Сериновые протеазы: Механизм действия. Ацилфермент. Цистеиновые протеазы. Аспартильные протеазы: структура и механизм действия пепсина, протеазы ВИЧ-1. Протеолитическая деградация белков. Структура и механизм действия протеасомы.

Абзимы. Строение и функционирование антител. Особенности получения поликлональных и моноклональных антител. Идея получения каталитических антител. Антитела, связывающие аналоги переходного состояния. Антиидиотипические антитела. Возможные области применения абзимов.

Миоглобин и гемоглобин: структура, функция, регуляция.

Ион-транспортные АТРазы. Виды транспортных АТРаз. Транспортные АТРазы P-типа, их строение и каталитический цикл. Биологическая роль транспортных АТРаз.

8. Структура и свойства нуклеозидов

Структура и номенклатура нуклеозидов. Минорные нуклеозиды. Свойства нуклеозидов: реакции гетероциклических оснований, углеводного фрагмента, реакции, в которых затрагиваются остатки основания и сахара. Устойчивость гликозидных связей. Методы получения нуклеозидов.

9. Структура и свойства мононуклеотидов

Структура и номенклатура нуклеотидов. Свойства нуклеотидов: кислотно-основные свойства нуклеотидов, свойства фосфатной группы (фосфорилирование и дефосфорилирование; миграция фосфатного остатка в рибонуклеозидах; активация фосфатной группы). Реакции по гетероциклическим основаниям, остатку сахара и фосфатной группе. Производные нуклеотидов: смешанные ангидриды с фосфорной и карбоновыми кислотами, амиды, эфиры. Реакция β-элиминирования.

10. Структура и свойства олигонуклеотидов

Структура и номенклатура олигонуклеотидов. Свойства межнуклеотидной связи в рибо- и дезоксирибоолигонуклеотидах. Влияние заместителей при С2'-атоме на устойчивость межнуклеотидной связи. Разница в свойствах концевой и межнуклеотидной фосфатных групп. Активация концевой фосфатной группы и синтез производных олигонуклеотидов. Свойства гетероциклических оснований в олигонуклеотидах.

11. Синтез рибо- и дезоксирибоолигонуклеотидов.
Методы образования межнуклеотидной связи: фосфодиэфирный, фосфотриэфирный, амидофосфитный, гидрофосфорильный. Твердофазный метод синтеза олигонуклеотидов. Основной принцип автоматизации. Автоматический амидофосфитный метод синтеза олигорибо- и олигодезоксирибонуклеотидов. Синтез полностью защищенного 3'-амидофосфита 2'-дезоксинуклеозида. Методы удаления защитных групп олигонуклеотида (рибо- и дезоксирибо-) после завершения автоматического твердофазного синтеза. Синтез олигонуклеотидов с модификациями концевых и межнуклеотидных фосфатных групп.

12. Пространственная структура нуклеиновых кислот
Конформационные возможности природных нуклеозидов и нуклеотидов: S- и N-конформации углеводных циклов; относительное расположение гетероциклического основания и углеводного остатка (син-анти равновесие); поворотные изомеры вокруг связи С4' - С5'. Торсионные углы, характеризующие структуру мононуклеотидного звена в полимерной молекуле. Межмолекулярные взаимодействия гетероциклических оснований (комплементационные и межплоскостные). Структурные особенности однотяжевых олиго- и полинуклеотидов.
Модель Уотсона и Крика. Современный взгляд на В-форму двойной спирали. Методы детекции переходов спираль - клубок в ДНК. Термодинамические модели, описывающие процесс плавления двутяжевых олигонуклеотидов. Кооперативность конформационных переходов. Тонкая структура кривых плавления ДНК. Механизм ренатурации ДНК; параметры, влияющие на полноту ренатурации.
Семейства форм ДНК - В и А; их характеристика, конформационные переходы внутри- и между семействами. Критерии канонических форм нуклеиновых кислот. Последовательности ДНК, способные образовывать неканонические формы. Структурные черты неканонических ДНК - левоскрученной Z-формы, ДНК-триплексов, четырехспиральных, крестообразных ДНК, двойных спирали с параллельным расположением цепей.
Сверхспирализация ДНК и ее биологическая роль. Отрицательно и положительно сверхспирализованные ДНК, параметры сверхспирализации. Топоизомеры и топоизомеразы. Отрицательная сверхспирализация ДНК как движущая сила, способствующая образованию неканонических конформаций (крестов, Z-формы, Н-формы). Узлы и катенаны, образованные нуклеиновыми кислотами.

13. Исследование структурной организации нуклеиновых кислот и НК-белковых комплексов
Определение нуклеотидной последовательности полинуклеотидов (ДНК и РНК) по Максаму-Гилберту и по Сэнгеру. Ферментативный метод секвенирования РНК. Основные приемы определения первичной структуры двуцепочечных природных

ДНК. ПЦР. Основные принципы секвенирования клеточных РНК. Принцип обратной транскрипции.
Влияние пространственной структуры нуклеиновых кислот на реакционную способность гетероциклических оснований. Использование методов химической модификации для определения пространственной структуры полидезоксирибонуклеотидов (одноцепочечных участков, дуплексов, триплексов, квадруплексов). Особенности вторичной структуры РНК. Тестирование пространственной структуры РНК с помощью химических подходов. Метод футпринтинга.
Использование методов химической модификации для изучения взаимодействия ДНК с белками. Метод футпринтинга. Метод интерференции. Применение модифицированных олигонуклеотидов для изучения белково-нуклеиновых взаимодействий. Примеры модификаций ДНК, которые можно использовать для выявления контактов со стороны белка. Использование методов химической модификации и фотоактивируемых группировок для изучения структуры РНК-белковых комплексов.

14. Варианты использования модифицированных олигонуклеотидов.
Применение модифицированных олигонуклеотидов для определения ДНК и РНК (блот-гибридизация, чипы, ПЦР в реальном времени). Применения олигонуклеотидов для подавления экспрессии генов. Аптамеры, их свойства и получение. Инженерия ДНК – создание молекул НК необычной структуры. Химическое лигирование. Возможности практического применения аптамеров и наноконструкций на основе НК.

III. РЕФЕРАТ ПО ИЗБРАННОМУ НАПРАВЛЕНИЮ ПОДГОТОВКИ

Реферат по избранному направлению подготовки представляет собой обзор литературы по теме будущего научного исследования и позволяет понять основные задачи и перспективы развития темы будущей диссертационной работы. Реферат включает титульный лист, содержательную часть, выводы и список литературных источников. Объем реферата 10-15 страниц машинописного текста. В отзыве к реферату предполагаемый научный руководитель дает характеристику работы и рекомендуемую оценку, входящую в общий экзаменационный балл.

IV. ПРИМЕР ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО БИЛЕТА

Вопрос 1.

Методы выделения и очистки белков. Разделение белков по размеру, заряду, полярности, биологической активности. Особенности очистки рекомбинантных белков.

Вопрос 2.

Особенности вторичной структуры РНК. Использование химических подходов для исследования структуры РНК и РНК-белковых комплексов.

Вопрос 3. Содержание реферата по теме диссертационного исследования (с приложением реферата и отзыва на реферат с отметкой предполагаемого

научного руководителя).

V. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. ОСНОВНАЯ

1. Степанов В.М. Молекулярная биология. Структура и функции белков/ Под ред. А.С.Спирина, М., "Высшая школа", 1996.
2. Шабарова З.А., Богданов А.А. Химия нуклеиновых кислот и их компонентов, М., "Химия", 1978.
3. Z. Shabarova, A. Bogdanov, Advanced Organic Chemistry of Nucleic Acids John Wiley & Sons, 2008.
4. Кнорре Д.Г., Годовикова Т.С., Мызина С.Д., Федорова О.С. «Биоорганическая химия», Новосибирск, Редакционно-издательский центр НГУ, 2011
5. Lehninger A.L., Nelson D.L., Cox M.M. Principles of Biochemistry, Second edition. USA, Worth Publisher, Inc. 2000

2. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Том 1. Основы биохимии строения и катализ, т.1, М., «Бином. Лаборатория знаний», 2011
2. Аппель Б., Бенеке Б.-И., Бененсон Я. Нуклеиновые кислоты от А до Я, под ред. С. Мюллер, «Бином. Лаборатория знаний», 2012
3. Орецкая Т.С., Метелев В.Г., Романова Е.А., Готтих М.Б. Синтетические нуклеиновые кислоты. Получение и перспективы терапевтического применения. Москва, МГУ, 2015.
4. Шабарова З.А., Богданов А.А., Золотухин А.С. Химические основы генетической инженерии. М.: Изд-во МГУ, 1994.
5. Лебедев А.Т., Артеменко, К.А., Самгина Т.Ю. Основы масс-спектрометрии белков и пептидов. М., Техносфера. 2012.
6. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии (под ред.К. Уилсона и Дж. Уолкера). М., Бином. Лаборатория знаний. 2013.
7. Нолтинг Б. Новейшие методы исследования биосистем. М.,Техносфера. 2005.
8. Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков. М., Мир. 1982.

V. КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ

Уровень знаний поступающих в аспирантуру МГУ оценивается по десятибалльной шкале. Вступительное испытание считается пройденным, если абитуриент получил семь баллов и выше. При отсутствии поступающего на вступительном экзамене в качестве оценки проставляется неявка. Результаты сдачи вступительных экзаменов сообщаются поступающим в течение трех дней со дня экзамена путем их размещения на сайте и информационном стенде структурного подразделения.

Критерии и показатели оценивания ответа на вступительном экзамене по специальности поступающих в аспирантуру Химического факультета МГУ

Вступительный экзамен по специальности в аспирантуру Химического факультета проводится в устной форме, по экзаменационным билетам, и состоит из 3х вопросов (2х вопросов по различным разделам программы вступительного экзамена и вопроса по реферату).

	0	Нет ответа ни на один из трех заданных вопросов, либо отказ от ответа.
Минимальный уровень знаний	1	Отсутствуют ответы на оба заданных теоретических вопроса, существенные недочеты при изложении темы реферата, выявленные при его экспертной оценке, либо указанные в отзыве.
	2	Отсутствуют ответы на оба заданных теоретических вопроса, незначительные недочеты при изложении темы реферата, выявленные при его экспертной оценке, либо указанные в отзыве.
Низкий уровень знаний	3	Отсутствует ответ на один из заданных теоретических вопросов, фрагментарный ответ на второй заданный теоретический вопрос, значительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, за исключением изложения темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
	4	Отсутствует ответ на один из заданных теоретических вопросов, неполный ответ на второй заданный теоретический вопрос, значительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, за исключением изложения темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
Средний уровень знаний	5	Отсутствует ответ на один из заданных теоретических вопросов, полный ответ на второй заданный теоретический вопрос, значительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, за исключением изложения темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
	6	Неполные ответы на оба заданных теоретических вопроса, значительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, за исключением изложения темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
Достаточный уровень знаний	7	Полные ответы на оба заданных теоретических вопроса, незначительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, либо незначительные недочеты при изложении темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
	8	Полные ответы на оба заданных теоретических вопроса, незначительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, либо незначительные недочеты при изложении темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).
Высокий уровень знаний	9	Исчерпывающие ответы на все заданные вопросы, свободное владение материалом, имеются недочеты при сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы, либо незначительные недочеты при изложении темы реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).

	10	Исчерпывающие ответы на все заданные вопросы, свободное владение материалом, грамотные сопоставление и анализ сведений из различных разделов программы, уверенное владение темой реферата (на основе его экспертной оценки, либо отзыва).

VI. АВТОРЫ

1. д.х.н. профессор Готтих М.Б.
2. Д.х.н. Долинная Н.Г.
3. Д.х.н. профессор Филиппова И.Ю.
4. Д.х.н. Метелев В.Г.
5. К.х.н. Агапкина Ю.Ю.