

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

УТВЕРЖДАЮ

Декан химического факультета,
Чл.-корр. РАН, профессор



/ Калмыков С.Н. /

«25» февраля 2022 г.



ПРОГРАММА-МИНИМУМ

кандидатского экзамена по специальности

1.4.11 Бионеорганическая химия

Шифр и наименование области науки: 1. Естественные науки

Наименование отраслей науки, по которым присуждаются ученые степени: химические

Рабочая программа рассмотрена и одобрена
Учебно-методической комиссией факультета
(протокол №9 от 09.02.2022 г.)

Москва 2022

I. Описание программы:

Настоящая программа включает основные разделы бионеорганической химии: общие разделы координационной химии и химии элементов, химию биогенных элементов, роль металлов и их соединений в биологических процессах в живых организмах и в окружающей среде на молекулярном уровне, методы исследования бионеорганических соединений и процессов с их участием, получение и использование биологически активных соединений металлов в медицине, биокатализе, биотехнологии и биоэлектронике.

II. Основные разделы и вопросы к экзамену:

1. Общие понятия.

1.1. Предмет бионеорганической химии. Связь с биоорганической и медицинской химией, фармакологией и токсикологией. Общие представления о роли металлов в биохимических процессах (участие ионов и комплексов металлов в метаболизме, применение соединений металлов в медицине, токсичность металлов и их соединений).

1.2. Понятия и термины бионеорганической химии. Словарь терминов, используемых в бионеорганической химии. Понятия «металломика», «металлом». Современные представления о строении и механизме каталитического действия металлоферментов. Понятия активный центр, регуляторный центр, субстрат, ингибитор, аналог переходного состояния, протетическая группа, ко-субстрат, кофермент, апофермент, холофермент.

1.3. Биомолекулярное моделирование. Моделирование систем и процессов. Структурное и функциональное моделирование. Биомиметики. Принципы и методы моделирования. Моделирование *in vitro* и *in vivo*.

1.4. Периодическая система элементов. Общая характеристика 11 основных элементов жизни. Тринадцать элементов, которые являются существенными компонентами большинства биологических объектов.

1.5. Происхождение и распространенность химических элементов на Земле (литосфера и гидросфера). Циклы оборота в природе углерода, водорода, кислорода, азота, серы и взаимосвязи между различными циклами.

2. Основы химии элементов.

2.1. Химия s-элементов. Положение s-элементов в Периодической системе и особенности их электронной конфигурации. Характерные степени окисления. Общая характеристика реакционной способности s-элементов.

2.2. Химия р-элементов. Положение р-элементов в Периодической системе. Особенности электронной конфигурации. Характерные степени окисления. Металлы, неметаллы, металлоиды среди р-элементов. Закономерности в изменении свойств во 2 и 3 периодах.

2.3. Химия d-элементов. Положение d-элементов в Периодической системе. Электронное строение и основные степени окисления. Способность d-элементов к комплексообразованию. Закономерности изменения свойств d-металлов в 4, 5 и 6 периодах. Природа d-сжатия и ее следствия.

2.4. Химия f-элементов. Общая характеристика f-элементов. Особенности строения электронных оболочек атомов. Лантанидное и актиноидное сжатие. Сходство и различие лантаноидов и актиноидов. Внутренняя периодичность в семействах лантаноидов и актиноидов.

3. Основы координационной химии.

3.1. Основные понятия координационной теории. Типы комплексных соединений по классификации лигандов, заряду координационной сферы, числу центральных атомов. Номенклатура комплексных соединений. Изомерия комплексных соединений.

3.2. Образование координационных соединений в рамках ионной модели и представлений Льюиса. Теория мягких и жестких кислот и оснований Пирсона. Устойчивость комплексов в растворах и основные факторы, ее определяющие. Константы устойчивости комплексов. Лабильность и инертность. Энтропийный вклад в энергетическую устойчивость комплексов, сольватный эффект, хелатный эффект, правила циклов Л.А.Чугаева.

3.3. Природа химической связи в комплексных соединениях. Основные положения теории кристаллического поля (ТКП). Расщепление d-орбиталей в октаэдрическом и тетраэдрическом поле. Энергия расщепления, энергия спаривания и энергия стабилизации кристаллическим полем. Спектрохимический ряд лигандов. Понятие о теории Яна—Теллера, тетрагональное искажение октаэдрических комплексов.

3.4. Энергетическая диаграмма МО комплексных соединений. Построение групповых орбиталей и их взаимодействие с орбиталями центрального атома, σ - и π -донорные и акцепторные лиганды. Использование ТКП и ММО для объяснения оптических и магнитных свойств комплексных соединений.

3.5. Комплексы с макроциклическими лигандами. Полиядерные комплексы. Кластеры на основе переходных и непереходных элементов.

3.6. Механизмы реакций комплексных соединений. Реакции замещения, отщепления и присоединения лиганда, окислительно-восстановительные реакции. Взаимное влияние лигандов в координационной сфере. Транс-влияние И.И. Черняева, цис-эффект А.А. Гринберга. Внутрисферные реакции лигандов.

3.7. Особенности координационной химии биометаллов (Fe, Zn, Cu, Mo, Co, Ni, Mn, V). Способность к комплексообразованию и основные типы комплексов. Характерные степени окисления и координационные числа. Особенности геометрического и электронного строения комплексов. Реакционная способность.

4. Общие представления о методах исследования в бионеорганической химии

4.1. Синтетические методы (синтез и физико-химические исследования моделей активных центров металлопротеинов; направленный синтез биологически активных соединений; установление связи «структура – активность»).

4.2. Биохимические методы (выделение, очистка и кристаллизация металлопротеинов; изучение физико-химических и спектральных свойств активных центров; генотехнологическая модификация).

4.3. Физические методы. Дифракционные методы исследования: рентгенофазовый и рентгеноструктурный анализы, нейтронография. Спектральные методы исследования: электронные спектры в видимой и УФ-области. Колебательная спектроскопия – ИК- и комбинационного рассеяния. Спектроскопия ЭПР, ЯМР, ЯКР и γ -резонансные. EXAFS-спектроскопия. Исследования электропроводности и магнитной восприимчивости. Исследования дипольных моментов. Оптическая и электронная микроскопия.

4.4. Математические методы (квантово-химические расчеты: метод Хюккеля, AM 1, PM 3, расчеты ab initio и DFT; компьютерное молекулярное моделирование и QSAR как методы предсказания физиологической активности).

5. Основы биоорганической химии.

5.1. Биолиганды. Эндогенные биолиганды (источник лигандов – белки). Экзогенные биолиганды (лиганды небелкового происхождения).

5.2. Белки как лиганды. Функциональные группы в аминокислотах, которые могут выступать в качестве хелатирующих групп или N-, S-, O-донорных лигандов при взаимодействии белков с металлами. Комплексы металлов с белками. Методика модельного изучения координации металлов с белками и ее ограничения. Неспецифические взаимодействия металлов с белками: комплексы цинка с сывороточным альбумином и инсулином, меди с окситоцином и вазопрессинном, меди и цинка с метмиоглобином и рибонуклеазой.

Нуклеиновые кислоты как лиганды. Участки связывания металлов в нуклеиновых основаниях. Примеры ковалентных связей и нековалентных взаимодействий металлов с ДНК/РНК. Координация металлов с нуклеиновыми основаниями, ОН группами рибозы и дезоксирибозы, фосфатом. Образование стэкинг-структур при интеркаляции соедине-

нии металлов. Образование водородной связи между лигандами комплексов металлов и фрагментами нуклеиновых кислот.

Углеводы как лиганды. Участки связывания: ОН группы и якорные группы (-NH₂, -PO₃H₂, -COOH). Липиды как лиганды.

5.3. Биолиганды небелкового происхождения. Кислоты-основания. Нейтральные молекулы. Гетероциклические соединения (макроциклы): геммы, хлорины, коррины.

5.4. Важнейшие процессы в биоэнергетике клетки. Энергетические «шаттлы». Роль соединений фосфора. Высокоэнергетические соединения, содержащие фосфатные группы. Аденозин-5'-трифосфат (АТФ). Гидролиз АТФ. Механизм. АТФ - промежуточный переносчик энергии.

5.5. Функции биологических мембран. Структура мембранных белков. Интегральные (внутренне ассоциированные) белки. Периферические (внешне ассоциированные) белки. Липид-якорные белки. Накопление в липидном бислое липофильных соединений металлов. Взаимодействие металлов с мембранными белками. Движение молекул через мембрану. Пассивная диффузия нейтральных частиц. Пассивная диффузия заряженных частиц. Катионные каналы, которые регулируются потенциалом. Облегченная диффузия. Особенности переносчиков, которые принимают участие в процессе облегчения диффузии.

5.6. Системы активного транспорта. АТФ-зависимый транспорт: АТФ-азы.

5.7. Схема действия калиево-натриевого насоса. Строение натриевого насоса. Модель Na⁺, K⁺ транспорта, осуществляемого с помощью натриевого насоса. Сердечные гликозиды: мощные ингибиторы натриевого насоса. Транспорт ионов кальция в мышцах. Транспорт ионов Ca²⁺ в мышцах, аналогичный транспорту ионов Na⁺, K⁺. Конформационные изменения в Ca²⁺ АТФ-азе. Желудочные H⁺, K⁺ АТФ-азы. MDR АТФ-азы.

5.8. Вторичный активный транспорт. Симпорт - перенос ионов и молекул через мембрану в одном направлении. Антипорт - перенос ионов и молекул в противоположных направлениях.

5.9. Ионы металлов как кофакторы ферментов. Общие представления о ионах металлов как кофакторах ферментов: Cu²⁺ - цитохром оксидаза, Fe²⁺/Fe³⁺ - каталаза, пероксидаза, Mn²⁺ - рибонуклеотид редуктаза, Mo - нитрогеназа, Zn²⁺ - алкогольдегидрогеназа, Ni²⁺ - уреазы, Se - глутатион пероксидаза, Mg²⁺ - глюкоза-6-фосфотаза, K⁺ - пируват киназа. Кофакторы некоторых гидролитических ферментов (Zn²⁺, Ca²⁺, Ni²⁺, Mg²⁺, Na⁺, K⁺).

6. Металлы в биологических процессах.

6.1. Роль железа в метаболизме. Функции биомолекул, содержащих железо. Обратимое связывание, транспорт и сохранение кислорода (гемоглобин, миоглобин, гемэритрин). Обратимый перенос электронов (железо-серные белки, цитохромы a, b, c, цитохром C оксидаза). Функции-

онирование активных центров редокс-ферментов: окисление биомолекул (цитохромы P450, пероксидазы); разложение активных метаболитов кислорода (каталаза, супероксиддисмутаза); образование активных метаболитов кислорода (оксидаза фагоцитов); образование реакционноспособных азотсодержащих частиц (NO-синтаза). Основные характеристики Fe в биосистемах. Степени окисления, типы геометрии. Кинетическая лабильность (обратимое связывание лигандов). Термодинамическая стабильность комплексов. Регулирование свойств комплексов железа путем изменения белкового окружения.

6.2. Транспорт железа в клетке. Трансферрин (Tf). Активный центр Fe(III)-Tf. Взаимодействие Fe-Tf с трансферриновым рецептором. Ферритин - важнейший железосберегающий белок.

6.3. Сидерофоры. Типы лигандов: пирокатехины, гидроксамовые кислоты, α -гидроксикислоты. Свойства сидерофоров. Сидерофоры гидроксаматного типа. Строение Fe(III)-содержащего феррихрома. Хелатирование Fe(III) катехолат-анионом. Энтеробактин, катехол-содержащий сидерофор. Использование организма человека патогенными микроорганизмами как источника железа. Гемоглобин, трансферрин и лактоферрин - источники железа для возбудителя малярии и других микроорганизмов.

6.4. Гемсодержащие металлопорфирины. Базисная структура порфирина. Разнообразие порфиринов. Металлопорфирины. Протопорфирин IX. Гем - наиболее распространенный макроциклический комплекс в природе. Способы связывания гема с белком (аксиальные лиганды, гидрофобные взаимодействия, ионные пары). Функции гемопротеинов: транспорт кислорода (глобины), транспорт электронов (цитохромы), катализ реакций окисления (монооксигеназы, диоксигеназы), генерирование свободных радикалов (фагоцитная оксидаза, NO-синтаза).

6.5. Редокс-свойства гемов. Низкопотенциальные геммы. Высокие редокс-потенциалы гемов. Электронные "шаттлы". Пространственная доступность гема, как фактор контроля его реакционной способности.

6.6. Биосинтез гема. Стадии биосинтеза гема: образование δ -аминолевулиновой кислоты (δ -ALA); образование пиррола из δ -ALA; образование тетрапиррольного продукта; модификация периферийных групп; преобразование мостиковых атомов C; включение иона железа. Образование протопорфирина IX, катализируемое феррохелатазой. Структура феррохелатазы. Метаболические ошибки биосинтеза гема. Врожденная порфирия (наследственный дефект уропорфириноген III ко-синтазы). Острая перемежающаяся порфирия (дефект уропорфириноген I синтазы). Отравление Pb(II) (ингибирование ALA-дегидратазы при координации Pb(II) в цинк-связывающих центрах). Распад гема. Продукты распада: биливердин, билирубин. Избавление от билирубина. Ошибки в деградации гема (ошибки в транспорте и в распаде). Аккумуляция

билирубина в крови (желтуха). Нарушение механизма сопряжения с глюкуронатом при заболеваниях печени, недостаток сывороточного альбумина для транспорта в печень.

6.7. Цитохромы. Цитохромы а, цитохромы в, цитохромы с. Редокс-потенциалы $Fe^{3+}/2+$. Цитохром с. Свойства. Константы скоростей транспорта электрона.

6.8. Гемоглобин, миоглобин, гемэритрин, гемоцианин. Способы координации кислорода, супероксида, пероксида. Активные метаболиты кислорода (АМК). Антиоксиданты (хинолы и фенолы: α -токоферол, убихинон, аскорбиновая кислота; каротиноиды: β -каротин, глутатион). Синтетические переносчики кислорода.

6.9. Феноменология связывания кислорода гемоглобином. Связывание кислорода (некооперативное связывание, кооперативное связывание, отрицательная кооперативность). Влияние рН на связывание кислорода. Миоглобин. Модельные системы. Гемэритрин. Дезокси-форма, Окси-форма. Механизм связывания кислорода.

6.10. Цитохромы P450. Биосинтез стероидов, биосинтез желчных кислот, гидроксирование холестерина, гидроксирование ксенобиотиков. Кофакторы P450 (НАД(Ф)Н-цитохром P450 редуктазы, цитохром B5, O₂, НАД(Ф)Н). Редокс-химия цитохромов-P450. Реакционная способность цитохрома P450. Реакционный цикл. Реакции (C-, N- и S- гидроксирование, окисление, дезалкилирование, восстановление, дегалогенирование). Разнообразие цитохромов P450.

6.11. Пероксидаза и каталаза. Свойства пероксидаз. Строение и каталитический цикл. Механизм окислительного дегалогенирования гем-содержащими пероксидазами. Каталаза. Реакционноспособные интермедиаты. Каталитический цикл. Роль в антиоксидантной защитной системе организма. Гем-тиолатные белки (гем хлоропероксидаза, NO синтаза).

6.12. Функции и свойства железо-серных белков (обратимые переносчики электронов, катализ, регуляция экспрессии генов). Строение $[Fe_nSn(SR)_m]$ кластеров (рубредоксин, ферредоксин). Аконитаза. Механизм действия. Модельные соединения.

6.13. Роль цинка в бионеорганических системах. Гидролазы. Металлосодержащие гидролазы. Три типа протеаз (протеиназ). Катализ расщепления белков до свободных аминокислот. Кофакторы некоторых гидролитических ферментов (Zn^{2+} , Ca^{2+} , Ni^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+). Карбоангидраза (катализ гидратации CO₂). Строение карбоангидразы в организме человека. Координационные особенности Zn^{2+} . Зависимость каталитической активности от рН. Механизм каталитической гидратации диоксида углерода в активном центре карбоангидразы. Гистидиновый протонный «шаттл». Модели карбоангидразы. Переваривание в тонком кишечнике. Расщепление полисахаридов, белков, аминокислот и триглицеридов. Карбоксипептидаза А. Расщепление пептидной связи в по-

липептидах. Катализ с помощью иона металла. Механизм гидролиза пептидов карбоксипептидазой А. Щелочная фосфатаза. Лейцин аминоксипептидаза, Термолизин. Модели активных центров гидролаз. «Цинковые пальцы» (zinc finger proteins).

6.14. Медьсодержащие белки. Типы медьсодержащих центров. Тип I (синие медные протеины): малые синие протеины (азурин, семейство пластоцианинов, семейство фитоцианинов, растицианин, аурацианин), синие оксидазы (аскорбат оксидаза, лакказа, церулоплазмин). Тип II: Cu, Zn - γ -супероксид-дисмутаза, диоксигеназы, монооксигеназы, дофамин β -гидроксилаза, метан монооксигеназа, Нитрит редуктаза, "несиние оксидазы", аминоксидазы, галактозоксидазы. Тип III: гемоцианин, тирозиназа. Трехядерный центр (Тип II + Тип III). Модельные соединения.

6.15. Цитохром С оксидаза. Митохондриальная электронтранспортная цепь. Восстановление кислорода до воды. Субъединица I, Субъединица II, Субъединица III. Центр CuA. Центр CuB. Mg γ -связывающий центр. Низкоспиновый цитохром а. Высокоспиновый цитохром аз. Полностью окисленная форма: CuA II cyt all cyt azlll CuBII. Полностью восстановленная форма: CuAI cyt all cyt azll CuBI. Механизм действия.

6.16. Бионеорганическая химия молибдена. Биохимия фиксации атмосферного азота. Биологическая и абиологическая фиксация. Нитрогеназа. Строение MoFe-кофактора. Структурные составляющие. Процесс восстановления молекулярного азота на молибденсодержащей нитрогеназе. Восстановление разнообразных субстратов нитрогеназой, роль ферредоксинов и флаводоксинов. Модельные соединения для фиксации азота.

6.17. Бионеорганическая химия кобальта. Витамин B12. Производные витамина B12. Механизм действия. Метилкобаламин. Образование и разрыв связей Co-C. Перенос метильной группы. Метилкобаламин как метилирующий агент в биохимических реакциях алкилирования металлов.

6.18. Бионеорганическая химия никеля. Уреаза. Гидролиз мочевины. Кофермент F420 гидрогеназа. Цитохром C3, гидрогеназа. Водород дегидрогеназа. Участие в метаболизме метана.

6.19. Бионеорганическая химия марганца. Аргиназа. Терминальный фермент цикла мочевины. Механизм. Метаболические нарушения цикла мочевины. Гипераргининемия. Супероксиддисмутаза (Mn-SOD). Участие в антиоксидантной защитной системе. Активный центр. Механизм действия. Ванадий как антагонист марганца. Роль ванадия в процессе кроветворения.

7. Основы медицинской неорганической химии.

Цели и принципы медицинской неорганической химии. Стратегия создания препаратов на основе соединений металлов. Концепция «мишени». Основные этапы конструирования лекарственных препаратов на основе соединений металлов. Стратегия поиска соединений-лидеров.

Понятие о фармако- и химиотерапии. Бинарная терапия. Лучевая терапия.

7.1. Классификация фармацевтических средств на основе соединений металлов. Свойства соединений металлов, обеспечивающие физиологическую активность. Гидрофильность/липофильность соединений металлов. Роль металла и лиганда в механизме действия.

7.2. Li, Na, K, Cs. Нормотимические средства - Lithicarb®(карбонат лития), Lithotabs®(цитрат лития). Механизм действия: изменение транспорта Na^+ в нейронах; ингибирование протеин киназы и фосфомоноэстеразы. Растворы для инъекций (натрия хлорид, калия хлорид). Искусственный радиоактивный изотоп цезия ^{137}Cs , использование в рентгенотерапии.

7.3. Mg, Ca, Sr, Ba. Магния оксид, карбонат, основной карбонат, сульфат, цитрат. Антацидное, противосудорожное, желчегонное, слабительное действие. Применение Mg в лечении нейродегенеративных заболеваний как антагониста Ca в ионных каналах и антагониста N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора, ингибирование высвобождения нейротрансмиттера глутамата. Кальция карбонат. КАЛЬЦИЙ-ДЗ никомед форте. Регулятор обмена Ca и P. Применение для профилактики и лечения остеопороза, переломов костей, для восполнения дефицита Ca. Кальция хлорид, глюконат. Применение. Использование радиоактивного изотопа стронция ^{90}Sr в составе аппликаторов при лечении кожных и глазных болезней. Применение сульфата бария в качестве контрастного средства при рентгенологическом исследовании.

7.4. B, Al, Ga, In, Tl. Применение цитрата, аспартата, глицината бора. Tri-boron Plus. Алюминия силикат, гидроокись, фосфат. Применение в качестве адсорбирующих, антацидных, защитных и обезболивающих препаратов. Применение нитрата и хлорида галлия в качестве противоопухолевых препаратов. Использование галлий-арсенидовых медицинских аппаратов для лазерных процедур. Использование искусственного изотопа ^{111}In в диагностическом тесте в ядерной медицине. История применения соединений таллия для терапии туберкулеза, дизентерии, Применение радиоактивного изотопа ^{201}Tl для диагностики

7.5. Боронейтронозахватная терапия рака (БНЗТ). Соединения бора, применяемые в клинике для боронейтронозахватной терапии рака: $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}]_2^-$ (BSH), ^{10}B содержащие производное фенилаланина (BPA). Синтез и исследование соединений бора, обладающих активностью для БНЗТ.

7.6. Si, Ge, Sn, Pb. Использование олиго- и полисилоксанов как анти-коагулянтов и в пластической хирургии. Полидиметоксисилоксан. Создание кремниевых аналогов лекарств и пролекарств. Silabolin®. Serocion - препарат на основе германийорганического соединения, обладающий противовирусным, иммуностимулирующим, гепатопротекторным действием. Germanium-132, Spirogermanium для терапии онкологии-

ческих заболеваний. Синтез и исследование оловоорганических соединений для терапии рака. Применение ацетата Pb(II) и оксида Pb(IV) в составе антисептиков и дезинфицирующих средств.

7.7. As, Sb, Bi. Сальварсан - лекарственный препарат для лечения инфекционных заболеваний. Миарсенол и новарсенол. П.Эрлих - основатель химиотерапии. Виннокаменнокислые соли Sb и K как противопаразитарные средства. Висмута субнитрат, салицилат, цитрат в составе антисептиков и дезинфицирующих средств.

7.8. Ag, Au. Использование Ag в стоматологии, травматологии, в составе антисептических средств. Бактерицидные свойства соединений Au. Препарат Auranoфин, обладающий противоартритной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Физиологическая активность комплексов Au(I), Au(III). Соединения золота в митохондриальном контроле апоптоза.

7.9. Ti, Zr, Hf. Биосовместимые материалы. Титан. Применение в качестве эндопротезов, имплантантов, портов катетеров. Биокерамика на основе $K_2Ti_6O_{13}$ на поверхности сплава Ti/Al/Zr/Sn/Nb. Изучение противоопухолевой активности титаноцендихлорида и будотитана. Материал для изготовления ортопедических конструкций на основе ZrO_2 . Использование гафния для целей медицинской диагностики и дефектоскопии.

7.10. V, Nb, Ta. Соединения V в поиске средств, проявляющих антидиабетическую активность. Биологическая совместимость Nb и Ta. Применение в костной, восстановительной и пластической хирургии,

7.11. Cr. Полиникотинат Cr(III). Заболевание "chromium deficiency". Биологическое действие Cr(III): регуляция уровня глюкозы в крови, антиатеросклеротическое, ранозаживляющее и язвозаживляющее и др. Мутагенная и канцерогенная токсичность соединений Cr(VI).

7.12. Соединения железа в медицине. Ферроцерон (Erythrostimulin®) - препарат антианемического действия. Ферроцифены - терапевтические кандидаты для лечения опухолевых заболеваний. Противомаларийный препарат феррохин. Хелатирующие агенты для лечения заболеваний, вызванных избытком железа. Хелатотерапия. Deferoxamine. Deferasirox. Ионы металлов и нейродегенеративные заболевания. Clioquinol - лиганд, обладающий мембранной проницаемостью и связывающий Cu и Zn. Препарат для лечения болезни Альцгеймера. Образование активных метаболитов кислорода как одна из причин нейродегенеративных заболеваний.

7.13. Соединения металлов в лечении опухолевых заболеваний. История открытия цисплатина. Механизм действия. Взаимодействие цисплатина с ДНК с участием N7 аденина. Токсичность цисплатина. Взаимодействие с белками крови и S-донорами. Действие комплексов Pt(II) и Pt(IV). Аналоги цисплатина. Карбоплатин, оксалиплатин, надаплатин, лобоплатин, гептаплатин, липоплатин. Неклассические комплексы пла-

тины. Полиядерные комплексы платины. Синтез и исследование антипролиферативной активности биядерных карбоксилатов Rh. Противоопухолевая активность комплексов рутения и галлия. Комплексы металлов в фотодинамической терапии рака.

7.14. Соединения металлов в магнитно-резонансной томографии. Радиофармацевтические препараты. Соединения Mn, Tc, Re в магнитно-резонансной томографии (МРТ). Примеры лигандов для координации парамагнитных ионов. Gd, Mn. Omniscan. Контрастные реагенты для диагностики на основе технеция. Адресная доставка контрастных агентов в биомишени. Люминесцентные лантанидные пробы для диагностических и терапевтических целей. Люминисцентное детектирование гибридизации ДНК.

7.15. Соединения металлов как биоматериалы. Применение соединений металлов для замены тканей и органов. Костные имплантаты. Соединения металлов как биоматериалы для замены тканей и органов. Композиционные материалы для остеопластики. Замещение костной ткани с помощью фосфатов и гидроксипатитов кальция. Биальгин®, Radiesse™. Osteogenon®. Применение солей Ca, Al, La для связывания фосфатов при гиперфосфатемии.

7.16. Биозонды, геносенсоры и биосенсоры на основе соединений металлов. Молекулярные биозонды и хемосенсоры. Ферроцены, кобальтоцены, циклопентадиенил(трикарбонил)марганца. Карбонильные комплексы металлов. Комплексы железа, кобальта и рутения, связывающиеся с ДНК.

7.17. Применение соединений металлов в иммуноанализе. Металлоорганические трейсеры. Трейсеры меченые ферроценом. Ферроценмеченые антитела. Цимантренильный трейсер. Алкин(гексакарбонил)-дикобальт. Трейсер, содержащий фрагмент трикарбонилрения.

7.18. Применение соединений металлов в фотодинамической терапии рака (ФДТ). Производные гематопорфирина и другие порфириновые фотосенсибилизаторы. Смесь олигомеров гематопорфирина (Photofrin®). Производное бензопорфирина (Visudyne®). Производные хлорина и бактериохлорина (Photochlor®, Фотодитазин®). Перспективы применения фталоцианинов Si, Zn, Al и других металлов в практике ФДТ.

7.19. Токсичность экзогенных соединений металлов. Токсичные ксенобиотики. Тяжелые металлы и их органические производные. Механизмы токсичности. Взаимодействие с белками, ДНК, РНК, низкомолекулярными биомишенями. Антропогенные источники металлоорганических соединений. Перенос метильной группы (С-1 перенос) в биохимическом алкилировании тяжелых металлов (Hg, Sn, Pb, Bi, As). Редокс-химия экзогенных соединений металлов. Соединения металлов как промоторы окислительного стресса. Принципы и способы детоксификации. Антидоты. Комплексоны..

Критерии оценивания

Критерии и показатели оценивания ответа на экзамене			
Не-удовлетворительно	Удовлетворительно	Хорошо	Отлично
Фрагментарные знания актуальных проблем и тенденций в развитии современной бионеорганической химии	Неполные знания актуальных проблем и тенденций в развитии современной бионеорганической химии	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания актуальных проблем и тенденций в развитии современной бионеорганической химии	Сформированные и систематические знания актуальных проблем и тенденций в развитии современной бионеорганической химии

III. Рекомендуемая основная литература:

1. Биометаллоорганическая химия. Под ред. Ж.Жауэна М., БИНОМ, 2009.
2. И. Бертини, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность: в 2 т.; пер. с англ. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013.
3. Ю.В.Чистяков. Основы бионеорганической химии. М.: Химия, Колос, 2007, 539 с.
4. Bertini, H.B. Gray, E.I. Stiefel, J.S. Valentine, Biological Inorganic Chemistry, University Science Books, 2007.
5. S.J. Lippard, J.M. Berg. Principles of Bioinorganic Chemistry. University Science Books. 1994.
6. Medicinal Inorganic Chemistry. Eds. J.L.Sessler, S.R.Doctrow, T.J.McMurry, S. J. Lippard. Acad. Press. 2004.
7. Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry, H.-B. Kraatz, N. Metzler-Nolte (Eds), John Wiley and Sons, 2006.
8. W. Kaim, B. Schwederski Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life. John Wiley and Sons, 1994.
9. Cowan JA: Inorganic Biochemistry: An Introduction, 2nd Ed. John Wiley and Sons; 1996.
10. R.M. Roat-Malone, Bioinorganic Chemistry: A Short Course, Wiley-Interscience, 2002.
11. J.J.R. Frausto da Silva, R.J.P. Williams, The biological chemistry of the elements: The inorganic chemistry of life, 2nd Edition, Oxford University Press, 2001.
12. Physical Methods in Bioinorganic Chemistry, L. Que, Jr., (Ed.), University Science Books, 2000.

13. Handbook of Metalloproteins, Albrecht Messerschmidt, Robert Huber, Thomas L. Poulos, and Karl Wieghardt (Eds.), John Wiley & Sons, Ltd., (2001).
14. Metal Ions in Biological Systems. Eds. A.Sigel, H.Sigel. Marcel Dekker, Inc., New York. 1980-2005.
15. Ю.В.Чистяков. Химия элементов в биологических системах. Изд-во ИГХТУ. 2004.
16. Organometallic Compounds in the Environment. Ed. P. J. Craig. Longman. 1986.
17. Дж. Уильямс. Металлы жизни. - М.: Мир, 1975.
18. Неорганическая биохимия (под ред. Г.Эйхгорна).- М.: Мир, 1978. ТТ. 1, 2.
19. Методы и достижения бионеорганической химии (под ред. К. МакО-лиффа). - М.: Мир, 1978.
20. Яцимирский, К. Б. Введение в бионеорганическую химию / К. Б. Яцимирский. – Киев. : Наукова думка, 1976. – 144 с.
21. Glossary of Terms Used in Bioinorganic Chemistry. IUPAC Recommendation 1997. Pure & Appl. Chem. 1997. Vol. 69, N 6, pp. 1251-1303.

IV. Дополнительная литература:

1. Bioinorganic Chemistry: Highlights and New Aspects. Eds. U. Diederichsen, T.K. Lindhorst, B. Westermann, L. A. Wessjohann. Wiley. 1999.
2. Highlights in Bioinorganic Chemistry: Methods and Applications. Eds. C.Schmuck, H. Wennemers. Wiley-VCH. 2004.
3. V.Keppler. Metal Complexes in Cancer Chemotherapy. N.Y., 1993.
4. R.R. Crichton, R.J. Ward. Metal-based Neurodegeneration. From Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies. John Wiley & Sons, Chichester, 2006.
5. Биохимия человека. Под ред. Р.Марри, Д.Греннера, П.Мейеса, В.Родуэлла. Изд. «Мир». Москва, 2004.
6. J. M. Berg. S.J. Lippard . Bioinorganic chemistry. Current Opinion in Chemical Biology. 2004, Vol. 8, Iss. 2, pp. 160-161.
7. Г. Дюга, К Пенни. Бионеорганическая химия. - М.: Мир, 1983.
8. Х.-Д. Якубке, Х. Ешкайт. Аминокислоты, пептиды, белки. - М.: Мир, 1985.
9. Ленский, А. С. Биофизическая и бионеорганическая химия: Учебное пособие для вузов / А. С. Ленский, И. Ю. Белавин, С. Ю. Былинкин. - М.: Медицинское информационное агентство, 2008. - 416 с.

V. Авторы временной программы:

1. Милаева Елена Рудольфовна, д.х.н., профессор, зав. кафедрой МХИТОС