

# ХИМИЯ УГЛЕВОДОВ И ГЛИКОБИОЛОГИЯ

Составитель программы курса: д.х.н. О.Л.Кононов

## 1. ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

- 1.1. Цель курса:** обучение аспирантов основным принципам гликобиологии и химическим основам углеводов.  
**1.2. Задачи курса:** рассмотрение и усвоение принципов основных методов гликобиологии и химических основ углеводов.  
**1.3. Трудоемкость выполнения:** 14 часов – лекции; 4 часа – семинары.

Всего часов	Аудиторные занятия (час), в том числе:			Самостоятельная работа (час)	Контроль (час)
	лекции	практические занятия, семинары	лабораторные работы		
36	14	4	-	14	4
	18				

**1.4. Форма итоговой проверки и оценки знаний:** дифференцированный зачет.

## 2. ПРОГРАММА КУРСА

**2.1. Распределение аудиторных часов курса по темам и видам работ:**

№	Наименование тем и разделов (с развернутым содержанием курса по каждой теме и разделу)	Аудиторные занятия (час), в том числе:	
		Лекции	Семинары
1	<b>Введение</b> Структурные, энергетические, эволюционные и специфические функции углеводов цепей клеток животных. Углеводные цепи как носители сверхординарного разнообразия биомолекул. Типы гликоконъюгатов: гликопротеины, гликофинголипиды, полисахариды, протеогликаны, пептидогликаны - общая характеристика и распространенность. Модификации по гидроксильной и ацетамидной группам (сульфаты, фосфаты, ацетаты, лактоны и т. д.).	1	-
2	<b>Структура и химические свойства</b> Строение и стереохимия моносахаридов. Проекционные формулы Фишера. Понятие о конформации олигосахаридов. Циклические формы моносахаридов. Формулы Хеуорса и "перспективные" формулы. Стереохимия аномального центра. Реакции по карбонильной группе восстанавливающих сахаридов. Аль-формы моносахаридов. Особенности химических свойств полуацетального гидроксила. Превращения моно- и олигосахаридов под действием кислот и оснований. Простые и сложные эфиры моносахаридов; гликозилбромиды. Реакции моносахаридов с альдегидами и кетонами. Ацетали и кетали как защитные группы. Синтез и расщепление гликозидной связи. Стереохимия и механизмы гликозилирования. Установление строения олигосахаридных цепей и сложных гликоконъюгатов химическими, физико-химическими и ферментативными методами. Методы метилирования и периодатного окисления.	5	4

	Существующие подходы к избирательному отщеплению гликана от N- и O-гликопротеинов, а также гликолипидов. Эндогликозидазы. Химический синтез олигосахаридов: стратегия и тактика. O- и N-защитные группы в химии углеводов. Ферментативный синтез <i>in vitro</i> . Понятие о неогликоконъюгатах.		
3	<b>Гликобиология</b> Гликопротеины: типы углеводных цепей; структура, отдельные примеры структур; микро- и макрогетерогенность углеводных цепей. Гликофинголипиды: типы, структура, мембранная организация, функции, шеддинг. Углевод-углеводное взаимодействие. Биосинтез N-цепей гликопротеинов; лектины-шапероны. Гликозилтрансферазы и гликозидазы. Группоспецифические A- и B-трансферазы. Лектины клеток животных. Селектины, коллектины, галектины, сиглеки, фиколины, асиалогликопротеиновый рецептор. Межклеточная адгезия, опосредованная углеводами.	6	-
4	<b>Медико-биологические проблемы</b> Патологические процессы в организме человека, в которые вовлечены углеводы, лектины, гликозидазы и гликозилтрансферазы: гликозидозы, аутоиммунные заболевания, воспалительные процессы. Роль углеводных антигенов при переливании крови и трансплантации органов; ксенотрансплантация, "естественные" анти-углеводные антитела. Углеводные цепи в качестве рецепторов для бактерий и вирусов; система защиты организма от углевод-опосредованной адгезии микроорганизмов. Изменения структуры углеводных цепей гликолипидов и гликопротеинов при онкотрансформации. Углеводные онковакцины. Рекомбинантные гликопротеины как терапевтические средства: проблемы, вызванные отсутствием или неправильным гликозилированием.	2	-
	<b>Всего:</b>	14	4
	<b>Итого:</b>	18	

### 3. ВОПРОСЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЗАЧЕТА

1. Структурные, энергетические, эволюционные и специфические функции углеводных цепей клеток животных.
2. Углеводные цепи как носители сверхординарного разнообразия биомолекул.
3. Типы гликоконъюгатов: гликопротеины, гликофинголипиды, полисахариды, протеогликаны, пептидогликаны - общая характеристика и распространенность.
4. Модификации по гидроксильной и ацетамидной группам (сульфаты, фосфаты, ацетаты, лактоны и т. д.).
5. Строение и стереохимия моносахаридов.
6. Проекционные формулы Фишера.
7. Понятие о конформации олигосахаридов.
8. Циклические формы моносахаридов. Формулы Хеурса и "перспективные" формулы. Стереохимия аномерного центра.
9. Реакции по карбонильной группе восстанавливающих сахаридов.
10. Аль-формы моносахаридов.
11. Особенности химических свойств полуацетального гидроксила.
12. Превращения моно- и олигосахаридов под действием кислот и оснований.
13. Простые и сложные эфиры моносахаридов; гликозилбромиды.
14. Реакции моносахаридов с альдегидами и кетонами. Ацетали и кетали как защитные группы.

15. Гликопротеины: типы углеводных цепей; структура, отдельные примеры структур; микро- и макрогетерогенность углеводных цепей.
16. Гликофинголипиды: типы, структура, мембранная организация, функции, шеддинг.
17. Углевод-углеводное взаимодействие.
18. Биосинтез N-цепей гликопротеинов; лектины-шапероны.
19. Гликозилтрансферазы и гликозидазы. Группоспецифические A- и B-трансферазы.
20. Лектины клеток животных. Селектины, коллектины, галектины, сиглеки, фиколины, асиалогликопротеиновый рецептор.
21. Межклеточная адгезия, опосредованная углеводами.
22. Синтез и расщепление гликозидной связи. Стереохимия и механизмы гликозилирования.
23. Установление строения олигосахаридных цепей и сложных гликоконъюгатов химическими, физико-химическими и ферментативными методами.
24. Методы метилирования и периодатного окисления.
25. Существующие подходы к избирательному отщеплению гликана от N- и O-гликопротеинов, а также гликолипидов.
26. Эндогликозидазы.
27. Химический синтез олигосахаридов: стратегия и тактика. O- и N-защитные группы в химии углеводов. Ферментативный синтез *in vitro*.
28. Понятие о неогликоконъюгатах.
29. Патологические процессы в организме человека, в которые вовлечены углеводы, лектины, гликозидазы и гликозилтрансферазы: гликозидозы, аутоиммунные заболевания, воспалительные процессы.
30. Роль углеводных антигенов при переливании крови и трансплантации органов; ксенотрансплантация, "естественные" анти-углеводные антитела.
31. Углеводные цепи в качестве рецепторов для бактерий и вирусов; система защиты организма от углевод-опосредованной адгезии микроорганизмов.
32. Изменения структуры углеводных цепей гликолипидов и гликопротеинов при онкотрансформации. Углеводные онковакцины.
33. Рекомбинантные гликопротеины как терапевтические средства: проблемы, вызванные отсутствием или неправильным гликозилированием.

#### 4. ЛИТЕРАТУРА

##### Основная литература

###### Книги на русском языке:

1. Е.И. Квасюк, С.Б. Бокуть. *Лекции по химии и биохимии углеводов*, Минск, МГЭУ им. А.Д. Сахарова, 2008, 107 с.
2. Т. Н. Грищенко, В. Я. Денисов, К. А. Нянина. *Углеводы: учебное пособие*, ГОУ ВПО «Кемеровский государственный университет». Кемерово: Кузбассвузиздат, 2009. 117 с.
3. Ю. С. Шабаров, Т. С. Орецкая, П. В. Сергиев, *Моно- и дисахариды* (учебное пособие для студентов III курса), Часть I, 5-е издание, Москва, МГУ им. М. В. Ломоносова, 2010, 82 с.
4. Ю. С. Шабаров, Т. С. Орецкая, *Моно- и дисахариды* (учебное пособие для студентов III курса), Часть II, 5-е издание, Москва, МГУ им. М. В. Ломоносова, 2010, 86 с.

###### Книги на английском языке:

1. *The Organic Chemistry of Sugars*, D. E. Levy, P. Fügedi (Eds.), CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, 2006, 904 pp. DOI: 10.1201/9781420027952.
2. *Essentials of glycobiology*, A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko, H. H. Freeze, P. Stanley, C. R. Bertozzi, G. W. Hart, M. E. Etzler (Eds.), 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1908>.
3. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, Kamerling, J., Boons, G. -J., Lee, Y. C., Suzuki, A., Taniguchi, N., and Voragen, A. G. J. (Eds.), vols. 1-4, Elsevier, Amsterdam – Boston – Heidelberg – London – New York, 2007, 3600 pp.
4. *Glycoscience. Chemistry and Chemical Biology*, Fraser-Reid, B.O., Tatsuta, K., Thiem, J., Côté, G. L., Flitsch, S., Ito, Y., Kondo, H., Nishimura, S.-i., Yu, B. (Eds.), vols. I–III, 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, 2008, 2946 pp. DOI: 10.1007/978-3-540-30429-6.
5. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, A. V. Demchenko (Ed.), Wiley-VCH: Weinheim, 2008, 501 pp.
6. *The Sugar Code. Fundamentals of glycosciences*, H.-J. Gabius (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2009, 569 pp.
7. M. Miljković, *Carbohydrates. Synthesis, Mechanisms, and Stereoelectronic Effects*, Springer, New York, 2010, 543 pp. DOI: 10.1007/978-0-387-92265-2.
8. M. Miljković, *Electrostatic and Stereoelectronic Effects in Carbohydrate Chemistry*, Springer, New York, 2014, 304 pp. DOI: 10.1007/978-1-4614-8268-0.

## Дополнительная литература

### Книги на русском языке:

1. Н. К. Кочетков, А. Ф. Бочков, Б. А. Дмитриев, А.И. Усов О. С. Чижов, В. Н. Шибяев. *Химия углеводов*, М., Химия, 1967, 674 с.
2. А. Ф. Бочков, В. А. Афанасьев, Г. Е. Заиков. *Образование и расщепление гликозидных связей*. М., Наука, 1978, 180 с.
3. А. Ф. Бочков, В. А. Афанасьев, Г. Е. Заиков. *Углеводы*. Москва: Наука, 1980. 176 с.
4. Р. Хьюз. *Гликопротеины*. М., Мир, 1985, 140 с.
5. Н. К. Кочетков. *Синтез полисахаридов*. Москва: Наука, 1994, 218 с.
6. М.А. Маслов, Н.Г. Морозова. *Основы химии углеводов. Часть 1. Строение, стереохимия, защитные группы*. Учебное пособие. Москва, МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 2005, 29 с.
7. М.А. Маслов, Н.Г. Морозова. *Основы химии углеводов. Часть 2. Методы создания O-гликозидной связи*. Учебное пособие. Москва, МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 2005, 30 с.

### Книги на английском языке:

1. *Glycopeptides and Glycoproteins: Synthesis, Structure, and Application (Top. Curr. Chem., vol. 267)*, V. Wittmann (Ed.), Springer: Berlin – Heidelberg - New York, 2007, 265 pp. DOI: 10.1007/978-3-540-36761-1.
2. *Chemical Glycobiology (ACS Symposium Series 990)*, X. Chen, R. Halcomb, G. P. Wang (Eds.), American Chemical Society, Washington, DC, 2008, 340 pp. DOI: 10.1021/bk-2008-0990.
3. *Glycoscience and Microbial Adhesion (Top. Curr. Chem., vol. 288)*, T. K. Lindhorst, S. Oscarson (Eds.), Springer, Berlin-Heidelberg, 2009, 186 pp. DOI: 10.1007/978-3-642-01304-1.
4. *Reactivity Tuning in Oligosaccharide Assembly (Top. Curr. Chem., vol. 301)*, B. Fraser-Reid, J. C. López (Eds.), Springer, Berlin-Heidelberg, 2011, 295 pp. DOI: 10.1007/978-3-642-20914-7.
5. *Bacterial Lipopolysaccharides. Structure, Chemical Synthesis, Biogenesis and Interaction with Host Cells*, T. Y. A. Knirel, M. A. Valvano (Eds.), Springer-Verlag, Wien, 2011, 440 pp. DOI: 10.1007/978-3-7091-0733-1.
6. *Carbohydrates as Drugs (Top. Med. Chem., vol. 12)*, P. H. Seeberger, C. Rademacher (Eds.), Springer: Berlin – Heidelberg - New York, 2014, 237 pp. DOI: 10.1007/978-3-319-08675-0.
7. *Glycoinformatics (Methods in Molecular Biology, vol. 1273)*, T. Lütteke, M. Frank (Eds.), Springer, New York, 2015, 506 pp. DOI: 10.1007/978-1-4939-2343-4.

### Обзорные статьи в научных журналах:

1. T. W. Rademacher, R. B. Parekh, R. A. Dwek. *Glycobiology. Annu. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 785-838. DOI: 10.1146/annurev.bi.57.070188.004033.
2. S. Hakomori. Tumor-associated glycolipid antigens, their metabolism and organization. *Chem. Phys. Lipids.* **1986**, *42*, 209-233. PMID: 2435423.
3. D. A. Cumming. Glycosylation of recombinant protein therapeutics: control and functional implications. *Glycobiology* **1991**, *1*, 115-130. DOI:10.1093/glycob/1.2.115.
4. A. Varki. Selectins and other mammalian sialic acid-binding lectins. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1992**, *4*, 257-266. DOI: 10.1016/0955-0674(92)90041-A.
5. A. Varki. Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97-130. DOI: 10.1093/glycob/3.2.97.
6. H. Lis, N. Sharon. Protein glycosylation. Structural and functional aspects. *Eur. J. Biochem.* **1993**, *218*, 1-27. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb18347.x.
7. Н. В. Бовин. Углевод-углеводные взаимодействия. *Биохимия* **1996**, *61*, 968-983.
8. Н. В. Бовин. Гликоконъюгаты на основе полиакриламида – инструменты для изучения лектинов, антител, гликозилтрансфераз в гликобиологии, цитохимии и гистохимии. *Биоорган. хим.* **1996**, *22*, 643-663.
9. H.-J. Gabius. Animal lectins. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *243*, 543-576. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.t01-1-00543.x.
10. *Science*. 23 March **2001**. V. 291. No. 5512, p. 2337. Серия обзоров под общим заголовком "Carbohydrates and Glycobiology". DOI: 10.1126/science.291.5512.2337.
11. M. von Itzstein. The war against influenza: discovery and development of sialidase inhibitors. *Nature Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 967-974. DOI: 10.1038/nrd2400.
12. M. E. Taylor, K. Drickamer Paradigms for glycan-binding receptors in cell adhesion. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2007**, *19*, 572-577. DOI: 10.1016/j.ceb.2007.09.004.
13. S.-i. Hakomori. Structure and function of glycosphingolipids and sphingolipids: recollections and future trends. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1780*, 325-346. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.08.015.
14. A. R. Todeschini, S.-i. Hakomori. Functional role of glycosphingolipids and gangliosides in control of cell adhesion, motility, and growth, through glycosynaptic microdomains. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1780*, 421-433. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.10.008.
15. N. Sharon. Lectins: past, present and future. *Biochem. Soc. Trans.* **2008**, *36*, 1457-1460. DOI: 10.1042/BST0361457.
16. J. T. Smoot, A. V. Demchenko. Oligosaccharide synthesis: from conventional methods to modern expeditious strategies. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2009**, *62*, 161-250. DOI: 10.1016/S0065-2318(09)00005-5.

17. B. Ernst, J. L. Magnani. From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nature Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 661-677. DOI: 10.1038/nrd2852.
18. P. Stallforth, B. Lepenies, A. Adibekian, P. H. Seeberger. Carbohydrates: a frontier in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5561-5577. DOI: 10.1021/jm900819p.
19. L. K. Mydock, A. V. Demchenko. Mechanism of chemical *O*-glycosylation: from early studies to recent discoveries. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497-510. DOI: 10.1039/B916088D.
20. R. D. Astronomo, D. R. Burton. Carbohydrate vaccines: developing sweet solutions to sticky situations? *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 308-324. DOI: 10.1038/nrd3012.
21. R. K. Yu, Y. T. Tsai, T. Ariga, M. Yanagisawa. Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides – an overview. *J. Oleo. Sci.* **2011**, *60*, 537-544. DOI: 10.5650/jos.60.537.
22. H.-J. Gabius, S. André, J. Jiménez-Barbero, A. Romero, D. Solís. From lectin structure to functional glycomics: principles of the sugar code. *Trends Biochem. Sci.* **2011**, *36*, 298-313. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.01.005.
23. C. D. Rillahan, J. C. Paulson. Glycan microarrays for decoding the glycome. *Annu. Rev. Biochem.* **2011**, *80*, 797-823. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061809-152236.
24. C. R. Bertozzi. A decade of bioorthogonal chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 651-653. DOI: 10.1021/ar200193f.
25. E. M. Sletten, C. R. Bertozzi. From mechanism to mouse: a tale of two bioorthogonal reactions. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 666-676. DOI: 10.1021/ar200148z.
26. C. H. Hsu, S. C. Hung, C. Y. Wu, C.-H. Wong. Toward automated oligosaccharide synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 11872-11923. DOI: 10.1002/anie.201100125.
27. P. V. Chang, C. R. Bertozzi. Imaging beyond the proteome. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8864-8879. DOI: 10.1039/C2CC31845H.
28. W. Moremen, M. Tiemeyer, A.V. Nairn. Vertebrate protein glycosylation: Diversity, synthesis and function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2012**, *13*, 448-462. DOI: 10.1038/nrm3383.
29. Д. С. Ньюбург. Гликобиология женского молока. *Биохимия* **2013**, *78*, 990-1007.
30. A. Bernardi, *et al.* Multivalent glycoconjugates as anti-pathogenic agents. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4709-4727. DOI: 10.1039/C2CS35408J.
31. C. Unverzagt, Y. Kajihara. Chemical assembly of N-glycoproteins: a refined toolbox to address a ubiquitous posttranslational modification. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4408-20. DOI: 10.1039/c3cs35485g.