

«Утверждено»  
Декан биологического факультета МГУ  
Академик Кирпичников

« 01 \_\_\_\_\_  
БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ФАКУЛЬТЕТ  
МГУ  
2018 года

Рабочая программа дисциплины (модуля)

1. Код и наименование дисциплины (модуля): СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ

2. Уровень высшего образования – подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре.

3. Направление подготовки – 06.06.01 Биологические науки. Направленность (профиль) программы – Биохимия.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП (второй год обучения, 3 и 4 семестры), обязательна для освоения аспирантами, обучающимися по направлению «Биохимия».

5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

Формируемые компетенции (код компетенции)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
УК-1: Способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях	Владеть: навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В1 (УК-1)  Владеть: навыками критического анализа и оценки современных научных

**Рабочая программа дисциплины (модуля)**

1. Код и наименование дисциплины (модуля): **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ**

2. Уровень высшего образования - подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре.

3. Направление подготовки - 06.06.01 Биологические науки. Направленность (профиль) программы - Биохимия.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре ОСГП: вариативная часть ООП (второй год обучения, 3 и 4 семестры), обязательна для освоения аспирантами, обучающимися по направленности «Биохимия»

5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

<b>Формируемые компетенции (код компетенции)</b>	<b>Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)</b>
УК-1: Способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях	Владеть: Информационными технологиями анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В1 (УК-1) Владеть: Навыками критического анализа и оценки современных научных

достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в межdisciplinarnых областях  
Код В2 (УК-1)

**УК-2**

*Способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе межdisciplinарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки.*

**УК-3:**

*Готовность участвовать в работе российских и международных исследовательских коллективов по решению научных и научно-образовательных задач*

**УК-4:**

*Готовность использовать современные методы и технологии научной коммуникации на государственном и иностранном языке*

**Знать:**

Видеть: технологиями оценки результатов коллективной деятельности по решению научных и научно-образовательных задач, в том числе ведущейся на иностранном языке  
Код В2 (УК-3)

**Видеть:**

навыками анализа научных текстов на государственном и иностранном языках  
Код В1 (УК-4)

**Знать:**

стилистические особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме на государственном и иностранном языках  
Код 32 (УК-4)

**Уметь:**

собирать, отбирать и использовать необходимые данные и эффективно применять количественные методы их анализа  
использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) приведены в Приложении.

6. Объем дисциплины (модуля) составляет 5 зачетных единиц, всего 180 академических часов, из которых 104 часа составляет контактная работа аспиранта с преподавателем (104 часа занятий лекционного типа) и 76 часов составляет самостоятельная работа аспиранта.

7. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия:

ЗНАТЬ: неорганическую и органическую химию, общую биологию, биохимию, основы молекулярной биологии, клеточной биологии и физиологии (на уровне программ специалиста/магистра) теоретические и методологические основы биологических научных исследований УМЕТЬ: вырабатывать на основе рационального анализа экспериментальных результатов свою точку зрения в вопросах биохимии и отстаивать ее во время дискуссии со специалистами и неспециалистами; читать и рефериовать научную литературу в области биохимии, в том числе на иностранных языках, при условии соблюдения научной этики и авторских прав. ВЛАДЕТЬ: современными информационно-коммуникационными технологиями, иностранным языком.

8. Образовательные технологии: классические лекционные технологии.

9. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и виды учебных занятий

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля), форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)	Всего (часы)	В том числе		Самостоятельная работа обучающегося, часы из них
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них		
Занятия лекционного типа				
Занятия семинарского типа				
Групповые консультации				
Индивидуальные консультации				
		Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости, коллоквиумы, практические контрольные занятия и др.)	Всего	Выполнение домашних заданий
				Полготовка рефератов и
				Всего

Предмет биохимии. Значимость биохимии для биологии и медицины. Представление о биополимерах. Аминокислоты.	4				4	3	3
Принципы выделения и очистки белков. Критерии гомогенности белка. Определение аминокислотного состава белка и его первичной структуры. Представление о четырех уровнях строения белков.	7	4			4	3	3
Вторичная, падвторичная и третичная структура белка.	7	4			4	3	3
Четвертичнаа структура белка. Введение в энзимологию.	7	4			4	3	3
Кинетика ферментативных реакций. Представление об обратимых и необратимых ингибиторах. Классификация ферментов. Витамины и коферменты.	7	4			4	3	3
Жиры и липиды. Строение биологических мембран.	7	4			4	3	3
Строение азотистых оснований, нуклеотидов, нуклеозидов и нуклеиновых кислот. Углеводы.	14	8			4	3	3
Пути превращения углеводов. Гликолиз как путь получения энергии и синтеза важных интермедиаторов.	7	4			4	3	3
Гликоногенез, синтез гликогена и	7	4			4	3	3

гликолиз. Важные интермедиаты гликолиза.						
Пентозный путь превращения углеводов. Лекаросилирование пирувата.	21	12	12	9	9	9
Цикл ди- и трикарбоновых кислот (цикл Кребса).	7	4	4	3	3	3
Центральная роль цикла Кребса в превращениях углеводов и аминокислот. Цикл Кребса как источник интермедиаторов для синтеза биологически важных соединений.	17	10	10	7	7	7
Окислительное фосфорилирование.	14	4	8	6	6	6
Синтез и распад жирных кислот. Кетоновые тела.	9	6	6	3	3	3
Синтез и распад холестерина и его производных. Липопротеиды и атеросклероз. Синтез фосфолипидов и других сложных жиров.	7	4	4	3	3	3
Обмен аминокислот. Начальные этапы утилизации аммиака. Катаболизм простейших аминокислот. Превращения сложных аминокислот.	7	6	6	3	3	3
Координация метаболизма в различных органах и тканях. Эндокринная система, молекулярные механизмы действия гормонов.	16	10	10	6	6	6

Молекулярные механизмы действия гормонов. Взаимосвязь метаболических процессов, происходящих в клетке. Представление о картах метаболических путей.	10				10	6		6
Итого	16							
Промежуточная аттестация - экзамен кандидатского минимума								
Итого	180	104			104	76		76

10. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы аспирантов.  
Конспекты лекций, аудио- и видеозаписи лекций, файлы презентаций лекций, основная и дополнительная учебная литература (см. п.11)

#### 11. Ресурсное обеспечение:

##### Основная литература

1. Д. Нельсон, М. Кокс, Основы биохимии Ленинджера в 3 томах, Бином, Москва, 2012.
2. Л. Страйер, Биохимия в 3 томах, Мир, Москва, 1985.
3. Д. Мешер. Биохимия в 3 томах, Мир Москва, 1980.
4. Б. Альбертс, Д. Брэй, Дж.Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, Дж. Уотсон, Молекулярная биология клетки в 3 томах, Мир, Москва, 1994.
5. Р. Мари, Д. Греннер, П. Мейес. В. Родзэлл, Биохимия человека в 2 томах Мир, Москва, 1993.
6. А.Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит, Р.Хилл, И. Леман, Основы биохимии в 3 томах, Мир, Москва, 1981.
7. Ч.Кантор, П. Шиммел, Биофизическая химия в 3 томах, Мир, Москва, 1985.
8. М.Диксон, Э. Уэбб, Ферменты в 3 томах, Мир, Москва, 1982
9. Э. Корниш-Боуден, Основы ферментативной кинетики Мир, Москва, 1979.
10. Я. Кольман, К.-Г. Рем, Наглядная биохимия, Мир, Москва 2000
11. Биохимия, учебник для вузов под редакцией Е.С. Северина. ГЭОТАР-МЕД, Москва, 2003.

##### Дополнительная литература

1. H.-W. Heldt, Plant biochemistry and molecular biology. Oxford University Press, 1997.
2. D. Voet, Ch. W. Pratt, Fundamentals of Biochemistry. John Wiley&Sons Inc. 1999.

3. Textbook of Biochemistry<sup>\*</sup> with clinical correlations. T.M. Devlin Editor. Wiley-Liss, NY, Fourth or fifth editions, 1997 or later
4. G.L. Zubay, Biochemistry- (Fourth edition). The McGraw-Hill companies, 1998.
5. D.L., Nelson, M.M. Cox, Lehninger Principles of Biochemistry (fourth edition) W.H. Freeman and Company, NY, 2005
6. J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochemistry<sup>\*</sup> (sixth edition) W.H. Freeman and Company, NY. 2007 Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»

- о <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>
- о <http://www.cellbio.com/>
- о <http://Bioinfo.nist.gov/>
- о <http://www.cellbiol.com/>

Перечень используемых информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса, включая программное обеспечение, информационные справочные системы (при необходимости):

Интернет-браузер, базы данных PubMed (NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Protein Data Bank (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>)

Описание материально-технической базы.

Биологический факультет МГУ располагает необходимым аудиторным фондом, компьютерами, проекторами и экранами, аудиоаппаратурой.

12. Язык преподавания: русский

13. Преподаватель (преподаватели): заведующий кафедрой биохимии, член-корр. РАН, профессор Н.Б.Гусев, профессор кафедры биохимии

А.М.Рубцов



Приложение

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ»  
на основе карт компетенций выпускников

РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	КРИТЕРИИ И ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю), баллы БРС					ОЦЕНОЧНЫЕ СРЕДСТВА	
	1,	2	3	4	5		
	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума	
<i>Владеть:</i>  навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Кол В1 (УК-1)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума	
<i>Знать:</i>  методы научно-исследовательской деятельности Кол З1(УК-2)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума	
<i>Владеть:</i>  технологиями оценки результатов	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума	

коллективной деятельности по решению научных и научно-образовательных задач, в том числе ведущейся на иностранном языке Код В2(УК-3)						
<b>Знать:</b> стилистические особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме на государственном и иностранном языках Код З2(УК-4)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума
<b>Владеть:</b> навыками анализа научных текстов на государственном и иностранном языках Код В1(УК-4)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума
<b>Уметь:</b> собирать, отбирать и использовать необходимые данные и эффективно применять количественные методы их анализа	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- индивидуальное собеседование, экзамен кандидатского минимума

## Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

### Примеры вопросов к промежуточному контролю (индивидуальное собеседование):

1. Первичная структура белка и принципы, лежащие в основе ее определения.
2. Нековалентные связи, участвующие в поддержании структуры белка (водородные связи, ионные и гидрофобные взаимодействия). Обратимая и необратимая денатурация.
3. Третичная и четвертичная структура белков. Примеры белков, имеющих четвертичную структуру.
4. Четвертичная структура белка и ее роль в функционировании белков.
5. Пострансляционная модификация белков.
6. Классификация природных аминокислот.
7. Кривые титрования аминокислот.
8. Миоглобин и гемоглобин. Представление об аллостерии и кооперативности.
9. Мотивы и домены в структуре белка. Консервативность и эволюция структуры белка.
10. Методы разделения сложных смесей белков, основанные на избирательном осаждении (изоэлектрическое осаждение, фракционирование сульфатом аммония и органическими растворителями).
11. Классификация сахараев. Стереохимия сахаров.
12. Полисахарида (крахмал, гликоген, целлюлоза, хитин и т.д.): строение и биологическая роль.
13. Расщепление углеводов в желудочно-кишечном тракте.
14. Классификация ферментов.
15. Общие представления о кофакторах ферментов.
16. Факторы, влияющие на ферментативную активность. Влияние pH на активность ферментов.
17. Кислотно-основной катализ в ферментативных реакциях.
18. Кинетика Михаэлиса-Ментен. Константа Михаэлиса, максимальная скорость ферментативной реакции.
19. Физический смысл константы скорости химической реакции.
20. Специфичность ферментативного катализа.
21. Липопротеиды: строение и свойства. Участие в транспорте жиров и холестерина.
22. Физико-химические свойства фосфолипидов. Минцеллы, липосомы, двухслойные фосфолипидные мембранны.
23. Общие представления о строении биологических мембран.
24. Структура биологических мембран. Протеолипосомы как модель биологических мембран.
25. Липидный состав биологических мембран.
26. Проницаемость биологических мембран. Пассивный и активный транспорт, транспортные АТФазы.

27. Сосединения с высоким потенциалом переноса групп (АТР, фосфокреатин и др.).
28. Фосфокреатин: образование и физиологическое значение.
29. Физико-химические свойства АТР. Гидролиз АТР.
30. Пуриновые и пиримидиновые основания.
31. Нуклеозиды и нуклеотиды.
32. Нуклеозид-ди- и трифосфаткиназы.
33. Общие представления о структуре нуклеиновых кислот. Комплементарность оснований, водородные связи и стекинг взаимодействия.
34. Спирты, входящие в состав липидов.
35. Переваривание липидов и роль желчных кислот в этом процессе.
36. Насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты: строение, свойства и участие в построении липидов.
37. Аденилаткиназная реакция.
38. Пентозный путь превращения углеводов
39. Связь между обменом углеводов (глюкоза) и нейтрального жира.
40. Пирофосфатные ферменты.
41. Электрохимическая теория сопряжения в окислительном фосфорилировании.
42. Общие промежуточные продукты обмена белков, жиров и углеводов.
43. Посттрансляционная модификация белков.
44. Карнитин и его биологическая роль.
45. Образование аммиака в организме и пути его обезвреживания.
46. Циклические нуклеотиды, их роль в передаче гормонального сигнала.
47. Регуляция распада и синтеза гликогена.
48. Гликонеогенез.
49. Гормоны и рецепторы. Механизм передачи гормонального сигнала внутрь клетки.
50. Окисление жирных кислот. Конечные этапы окисления "нечистых" жирных кислот.
51. Цикл липидных кислот (циклический Кребса).
52. Кофермент А. Строение и роль в обмене веществ.
53. Влияние гормонов на гликогенолиз.
54. Реакции, обеспечивающие стабилизацию и регулирование "фосфорильного" потенциала в клетке.
55. Кетоновые "тела" и их роль в энергетическом обмене.

## ПРОГРАММА дисциплины (модуля) «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ»

### **Предмет биохимии. Значимость биохимии для биологии и медицины. Представление о биополимерах.**

История возникновения биохимии. Связь между физиологией и биохимией. Великие открытия, послужившие основой для возникновения биохимии. Биохимия как основа понимания молекулярных процессов, происходящих в клетке в норме и при патологии. Влияние биохимии на развитие современной медицины.

Примеры проблем, решаемых биохимией. Проблемы рационального питания (представление о заменимых и незаменимых аминокислотах, незаменимые жирные кислоты, витамины и коферменты). Молекулярные механизмы наследственных болезней на примере серповидноклеточной анемии, дистрофии Дюшена и заболеваний, связанных с обменом ароматических аминокислот. Связь между биохимией и фармакологией, направленный синтез физиологически активных веществ, обладающих повышенной по сравнению с природными соединениями эффективностью. Проблемы молекулярной эндокринологии, принципы действия гормонов, примеры заболевания, связанных с нарушениями эндокринной системы (диабет, наследственная холестеринемия, карликовость и гигантизм). Проблемы иммунологии и онкологии. Белки как маркеры различных патологических состояний.

Статическая и динамическая биохимия. Представление о биополимерах и мономерах, их составляющих. Пептиды и белки. Многообразие функций, выполняемых белками в живой клетке. Белки - биологические катализаторы, отличающиеся высокой эффективностью, специфичностью и способностью к регуляции. Белки – рецепторы. Пептидные гормоны. Белки как строительный материал для создания надмолекулярных структурных элементов, представление о цитоскелете, строение соединительной ткани, кости. Белки, обеспечивающие процессы биологической подвижности, создание сократительного аппарата. Антигены и иммунитет. Белки, участвующие в передаче генетической информации. Ферменты, участвующие в процессах генерации энергии. Участие белков и ферментов в процессах окислительного фосфорилирования и гликогенолиза.

Классификация аминокислот. Общие и частные реакции аминокислот. Нингидриновая реакция. Глицин как простейшая аминокислота. Аминокислоты с гидрофобными алифатическими боковыми цепями (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин). Роль этих аминокислот в создании гидрофобного ядра белков. Ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин, триптофан). Участие этих аминокислот в синтезе белков и гормонов. Единственная иминокислота, пролин и ее роль в молекуле коллагена. Полярные аминокислоты (серин, треонин, гистидин, истеин и цистин). Роль этих аминокислот в построении активного центра ферментов. Заряженные аминокислоты (аспаргиновая и глутаминовая кислоты, их амиды, аргинин и лизин).

### **Принципы выделения и очистки белков.**

Основные принципы современных методов очистки белков. Способы разрушения клеток. Центрифugирование как способ получения клеточных органелл и разделения белковых фракций. Принципы центрифугирования (дробное осаждение, центрифугирование в градиентах плотности). Гидрофильно-липофильные свойства белков и использование этих свойств для разделения различных белков. Всплавление и высаливание, фракционирование белков путем осаждения органическими растворителями. Зависимость заряда белков от величины pH, представление об изоэлектрической точке. Разделение белков по заряду – ионообменная хроматография и электрофорез. Классификация современных ионообменных носителей, принципы разделения белков на ионитах. Изоэлектрическое осаждение, изоэлектрофокусирование, электрофорез. Разделение белков по молекулярной массе и форме молекул. Принципы гель-фильтрации. Достоинства и недостатки метода. Гидродинамические свойства белков. Уникальные свойства белков и хроматография по сродству (аффинная хроматография) с использованием в качестве сорбентов специфических активаторов, ингибиторов, коферментов или антител. Принципы определение концентрации белков.

### **Критерии гомогенности белка. Определение аминокислотного состава белка и его первичной структуры. Представление о четырех уровнях строения белков.**

Критерии гомогенности белков. Использование гель-фильтрации для доказательства гомогенности. Электрофорез в поликарбонатном геле в присутствии додецилсульфата натрия. Ультрацентрифугирование, определение N- и C-концевых аминокислот. Иммунологические методы.

Определение аминокислотного состава белков. Кислотный и щелочной гидролиз белков. Разделение аминокислот с помощью ионообменной хроматографии, аминокислотные анализаторы, детекция аминокислот. Информация, получаемая при определении аминокислотного состава. Четыре уровня организации белка.

Современные представления о роли первичной структуры белка в определении его строения и свойств.

Установление первичной структуры белка. Химические и энзиматические методы расщепления полипептидной цепи. Химическое расщепление белка по остаткам метионина, цистеина, тирозина и триптофана. Методы очистки крупных пептидов. Критерии их гомогенности. Определение N-и C-концевых аминокислот. Использование аминопептидаз для секвенирования коротких пептидов. Химические методы определения N-концевых последовательностей пептидов (фтордinitробензол, дансилхлорид). Метод Эдмана и использование фенилэтиодианата для определения первичной структуры пептидов в современных секвенаторах. Определение первичной структуры белка по строению соответствующего гена. Получение рекомбинантных ДНК, генно-инженерные конструкции, используемые для амплификации, полимеразная цепная реакция, принципы методов Сентера и Максама-Гильберта, используемых для секвенирования ДНК. Сопоставление данных, получаемых при определении первичной структуры белка с помощью биохимических и молекуларно-биологических подходов. Банки первичных структур белка. Использование банков данных для установления гомологий и в целях систематики. Эволюция белков. Консервативные и вариабельные участки в первичной структуре белка.

**Вторичная, налевторичная и третичная структура белка.**

Пространственная организация пептидной связи. Планаарность пептидной связи, затруднение вращения вокруг C-N связей. а-углеродный атом аминокислот, углы  $\Phi$  и  $\Psi$ , определяющие пространственную ориентацию соседних аминокислот. Представление о картах Рамачандрана. Разрешенные и запрещенные конформации полипептидной цепи. Области, соответствующие структуре  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -складки. Населенность этих областей, особенности упаковки пептидов, содержащих пролин.

**Строение  $\alpha$ -спирали.** Геометрия  $\alpha$ -спирали, силы, обеспечивающие стабилизацию  $\alpha$ -спирали за счет N-концевых аминокислот. Факторы, определяющие длину  $\alpha$ -спирали. Характер  $\alpha$ -спиралей в структуре белка (гидрофобные спирали, пронизывающие толщу липидной мембраны, полярные и амфи菲尔ные спирали в структуре растворимых белков).

**$\beta$ -структура.** Особенности строения, различия в строении параллельных и антипараллельных складок. Сравнение свойств  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -складки. Ненасыщенность воловоротных связей в  $\beta$ -складке делает возможным образование структур, содержащих большое количество параллельных и антипараллельных  $\beta$ -складок. Роль  $\beta$ -складок в формировании структуры белка. Белки, содержащие в своей структуре большое количество  $\beta$ -складок.

Повороты и «шпильки» в структуре белка (Asp-повороты и обратные повороты). Пространственная ориентация поворотов в структуре белка. Иммунохимические свойства различных элементов вторичной структуры. Неупорядоченные участки в структуре белка как подвижные соединения и шарниры, обеспечивающие необходимую гибкость структуре белка.

Влияние боковых цепей аминокислот на их склонность встраиваться в различные элементы вторичной структуры белка. Примеры аминокислот, способствующих образованию или разрушению  $\alpha$ -спиралей. Теоретические подходы для предсказания вторичной структуры по первичной структуре белка. Достоинства и недостатки современных методов предсказания вторичной структуры белка.

**Надвторичная структура белка** и так называемые излюбленные мотивы. Надвторичные структуры с участием  $\alpha$ -спиралей (мотив спираль-петля-спираль, суперспирализованные спирали, мотив лейциновой молнии). Пролиновая спираль коллагена. Комбинации  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -складок (складка Россмана и связывание нуклеотидов). Цинковые пальцы и их роль во взаимодействии белков с различными мишениями. Домены и надвторичная структура белка. Теоретические методы предсказания третичной структуры и экспериментальные подходы, используемые для определения третичной структуры (рентгеноструктурный анализ, метод ядерного магнитного резонанса). Банки данных о третичной структуре белка. Возможность формирования склонных третичных структур белками, сильно отличающимися по своей первичной структуре.

**Четвертичная структура белка. Введение в энзимологию.**

Четвертичная структура белка и преимущества, возникающие при формировании такой структуры. Представление о гомо- и гетероолигомерах. Расширенные возможности регуляции при создании четвертичной структуры. Возможность туннелирования субстратов в олигомерных комплексах ферментов. Аллостерия и

кооперативность.

Сравнение структуры гемоглобина и миоглобина. Кривые насыщения кислородом гемоглобина и миоглобина. Межсубъединичные контакты в молекуле гемоглобина. Переходы между R- и T-конформациями. Влияние протонов и СО<sub>2</sub> на субъединичные контакты гемоглобина. Роль 2,3-бисфосфорглицерата в кооперативных взаимодействиях внутри молекулы гемоглобина. Изоформы гемоглобина, фетальные формы белка. Адаптация к условиям высокогорья. Мутации гемоглобина, сопровождающиеся гемоглобинемией. Выгоды и недостатки агрегации белков.

Проблемы правильной укладки полипептидной цепи. Опыты Анфинсена с денатурированной РНКазой. Ренатурация и денатурация белка. Белки термофильных бактерий. Эксперименты по получению мутантных белков, обладающих повышенной термоустойчивостью.

Энзимология как наука, изучающая биологические катализаторы, ферменты. Отличия белков-ферментов от катализаторов, используемых в неорганической химии. Свободная энергия и константа равновесия в химических реакциях. Энергия активации и кинетическая энергия молекул, вступающих в химическую реакцию. Молекулярные механизмы функционирования ферментов. Представление о фермент-субстратном комплексе. Развитие представлений о фермент-субстратном комплексе (модель ключ-замок, модель рука-перчатка, современные представления о динамической природе активного центра ферментов). Активный и аллостерический центры в структуре ферментов.

### Кинетика ферментативных реакций. Представление об обратимых и необратимых ингибиторах. Классификации ферментов. Витамины и коферменты.

Формально-математическое описание протекания ферментативной реакции, кинетика Михаэлиса-Ментен. Физический смысл константы Михаэлиса и максимальной скорости ферментативной реакции. Соотношения между константой Михаэлиса и константой непродуктивной диссоциации фермент-субстратного комплекса. Обратимые и необратимые ингибиторы ферментативных реакций. Формальное описание обратимых ингибиторов (конкурентное, неконкурентное и бесконкурентное ингибирование). Субстратное ингибирование ферментов. Сходства и недостатки кинетических подходов для исследования механизма действия ферментов.

Классификация ферментов. Оксидоредуктазы. Тип катализируемых реакций. Коферменты, участвующие в переносах электронов, протонов и атомов водорода (НАД, НАДФ, ФАД, ФМН, железо-серные кластеры, гем, липоевая кислота).

Трансферазы. Переносы ацильных групп, аминогрупп, одноуглеродных фрагментов, остатков фосфорной кислоты. Некоторые примеры коферментов, используемых трансферазами (пиридоксальфосфат, пантотеновая кислота, кофермент A, тетрагидрофолевая кислота).

Изомеразы. Сходство и различие между мутазами и изомеразами. Кофакторы, используемые некоторыми изомеразами.

Лизазы - ферменты, обеспечивающие присоединение или удаление остатков с образованием двойной связи. Некоторые представители лиаз (декарбоксилазы, альдолазы, синтазы). Тиамины-фосфат - один из кофакторов, используемых лиазами.

Лигазы или синтетазы. Тип катализируемых реакций, участие АТР в процессах синтеза сложных соединений. Карбоксилазы и синтетазы. Биотин как пример кофактора, участвующего в процес сах в процессах карбоксилирования.

Гидrolазы. Примеры гидrolаз (фосфатазы, эстеразы, протеазы). Анализ механизма действия ферментов на примере трипсина. Участие в катализе аминокислотных остатков, далеко удаленных друг от друга в первичной структуре. Специфические необратимые ингибиторы протеаз. Формирование активного центра и объяснение механизма субстратной специфичности. Сходство механизма реакции, катализируемой протеазами и эстеразами. Холинэстераза и передача нервного сигнала. Механизм действия фосфорорганических соединений.

### Жиры и липиды. Строение биологических мембран.

Классификация жирных кислот. Арахидоновая кислота. Строение тромбоксанов и простагландинов. Общие представления о механизмах синтеза лейкотриенов. Астирин и циклооксигеназа.

Строение триглицеридов. Фосфатидная кислота как родоплачальный фосфолипидов. Структура и свойства фосфолипидов (фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, кардиолипин). Возможности взаимопревращений фосфолипидов. Амфифильные свойства фосфолипидов. Строение фосфолипидов, содержащих в своем составе сфингозин. Гликолипиды. Сходство в строении фосфоглициеридов и церамидов.

Поведение амфифильных фосфолипидов в водных растворах. Представление о мицелях, монослоях и формирование бислойных мембран. Асимметричное расположение фосфолипидов в двух слоях бислойной мембраны. Модели строения биологических мембран (модель Даниэли-Давсона, современная

жиллокристаллическая молель строения биологических мембран). Экспериментальные доказательства справедливости жидкокристаллической модели строения мембран (техника замораживания-скальвания; слияние мембран и миграция окрашенных белков; лазерное фотообесцвечивание). Жидкостно-вязкостные свойства мембран. Зависимость жидкостиности мембран от жирнокислотного состава липидов. Холестерин и жесткость мембран. Эфиры холестерина, жирные кислоты и стероидные гормоны.

Интегральные и периферические белки мембран. Транспортные АТРазы. Современные представления о структуре транспортных АТРаз и механизме их действия. Роль транспортных АТРаз в поддержании клеточного гомеостаза. Na,K-АТРаза, Ca-АТРаза, Na,Ca-обменник. Белки-рецепторы, строение и возможные механизмы передачи сигнала от рецепторов на эффекторы. Участие фосфолипидов в передаче гормонального сигнала. Фосфоинозитиды и активация Ca-fosfолипид-зависимой протеинкиназы и внутриклеточная концентрация кальция. Связь между обменом фосфоинозитидов и метаболизмом арахидоновой кислоты.

Периферические белки мембран. Связь цитоскелета с мембраной (гликофорин, белок полосы 3, анкирин, спектрин и белки актинового филамента). Дистрофия Дюшенна и дистрофия Беккера, роль дистрофина. Барьераная и структурная роль биологических мембран.

#### Строение азотистых оснований, нуклеотидов и нукleinовых кислот.

Химия азотистых оснований. Строение пуринов и пиримидинов. Оптические свойства оснований, тautомерные превращения и рК функциональных групп. Минорные основания и производные пуринов, встречающиеся в природе (кофеин, теофилин, теобромин). Нуклеозиды и нуклеотиды (нуклеозидлифосфаткиназные реакции). Циклические нуклеозидмонофосфаты, синтез и распад cAMP и cGMP (циклазы и фосфодиэстеразы). Участие нуклеозидов в обмене углеводов и жиров. Роль нуклеозидов в построении коферментов (НАД, ФАД, кофермент А).

Синтез нукleinовых кислот. Строение РНК и ДНК, сходство и различие в структуре и свойствах двух типов нукleinовых кислот. Различные виды РНК (транспортная, рибосомная, информационная). Механизм действия рибонуклеаз. Строение ДНК. Плавление ДНК, гипохромный и гиперхромный эффекты. Спаривание азотистых оснований, правила Чаргфа. Стабилизация двухцепочечной структуры ДНК. Зависимость температуры плавления от нуклеотидного состава ДНК. Белки, взаимодействующие с ДНК. Компактизация ДНК, строение нуклеосом, гистоны и негистоновые белки.

Транспортные, информационные и рибосомные РНК. Строение рибосом. Основные представления о механизмах синтеза белка. Факторы инициации, трансляции и терминации. Примеры антибиотиков, блокирующих синтез белка.

#### Углеводы.

Статическая биохимия углеводов. Общее строение углеводов. Стереохимия углеводов, D- и L-ряды углеводов. Глицинериновый альдегид как родоначальник двух рядов углеводов. Алдозы и кетозы. Глицинериновый альдегид и лиоксаптон. Ряды альдоз и кетоз. Строение наиболее распространенных альдотетроз (эритроза, треоза), пентоз (рибоза, арабиноза, ксилоза и ликоза) и гексоз (галактоза, манноза, глюкоза). Гомологичный ряд кетоз. Химические свойства альдотетроз и кето-групп. Алдозы и кетозы. Возможность образования циклических азоталей и кеталей.  $\alpha$  и  $\beta$ -пиранозы и фуранозы. Структурные формулы сахаров (проекции Хеуворса, истинные конформации углеводов). Таутомерные превращения моносахаридов. Производные моносахаридов, уроновые кислоты, аминосахара.

Дисахариды. Сахароза, мальтоза, лактоза, цеплютиоза. Редуцирующие и нередуцирующие дисахариды. Номенклатура дисахаридов. Полисахариды. Цеплюзоза и крахмал (амилоза и амилопектин). Строение цеплюзозы и крахмала, ветвление цепей полисахаридов. Гиантроновая кислота, гепарин, ходропиансульфаты и хитин как представители полисахаридов, мономерные звенья которых представлены аминосахарами. Свойства полисахаридов, функции, выполняемые полисахаридами в организме.

#### Пути превращения углеводов. Гликозид как путь получения энергии и синтеза важных интермедиаторов.

Пути превращения макромолекул в организме. Деградация углеводов, поступающих с пищей. Гликозид - основной путь распада гексоз до триоз. Начальные стадии превращения глюкозы. Синтез глюкозо-6-фосфата. Глюкокиназа и гексокиназа. Различие в кинетических свойствах. Возможность регуляции активности этих ферментов под действие инсулина. Изомеразная реакция и синтез фруктозо-6-фосфата. Фосфофруктокиназа как основной регуляторный фермент гликолиза. Аргекция фосфофруктокиназы, аллостерические пути регуляции фермента, зависимость активности от соотношения аллениловых нуклеотидов. Фруктозо-2,6-бисфосфат и регуляция киназной и фосфатазной реакций.

Альдольная реакция как пример катализической активности лиаз. Участие остатков лизина в альдольном расщеплении фруктозо-1,6-бисфосфата. Триозофосфатизомеразная реакция и взаимопревращение фосфоглицерол. Реакция гликолитической оксидоредукции как пример субстратного фосфорилирования. Строение

дегидрогеназы 3-фосфоглицеринового альдегида, участие остатков цистеина в окислении 3-фосфоглицеринового альдегида в 1,3-дифосфоглицериновую кислоту. Роль остатков фосфорной кислоты в запасании энергии, разобщение субстратного фосфорилирования при добавлении солей мышьяковистой кислоты.

Глицераткиназная реакция и синтез АТР. Фосфоглицеромутазная реакция и получение 2-фосфоглицерата. Назначение енолазной реакции.

Гидролиза фосфоенолпирвата. Пируваткиназа, как третий основной регуляторный фермент гликолиза. Свободная энергия изоферментов лактатдегидрогеназы в качестве маркеров инфаркта миокарда. Роль лактатдегидрогеназы в регенерации окисленного НАД. Трансаминазная реакция и превращение пирувата в аланин. Спиртовое брожение и алкогольдегидрогеназа.

Общая характеристика реакций гликолиза. Энергетический выход гликолиза. Обратимые и необратимые реакции гликолиза. Регуляторная роль трех ферментов, катализирующих реакции с Большим уменьшением свободной энергии (гексокиназа, фосфофруктокиназа и пируваткиназа).

### Глюконеогенез, синтез гликогена и гликогенолиз. Важные интермедиаты гликолиза.

Возможность синтеза гексоз из триоз. Три необратимых реакции гликолиза и пути преодоления такой необратимости. Пируваткарбоксилаза и роль биотина в карбоксилировании пирувата. Оксалоацетат как важный интермедиат синтеза глюкозы и цикла Кребса. Фосфоенолпирватакарбоксикиназа. Разобщение путей синтеза и распада фосфоенолпирвата как основа эффективного регулирования обмена сахаров.

Обратимость реакций превращений фосфоенолпирвата в 1,3-бисфосфоглицерат. Фосфатаза фруктозобисфосфата. Возможность одновременной регуляции активности фосфофруктокиназы и фосфатазы фруктозобисфосфата под действием 2,6-фруктозобисфосфата. Влияние гормонов (глюкагон, адреналин) и внутриклеточных метаболитов (АТР, АМР, цитрата) на активность ферментов, участвующих в превращении фруктозо-1,6-бисфосфата.

Фосфатаза глюкозо-6-фосфата и возможность выхода глюкозы из клетки в кровоток. Повреждение глюкозо-6-фосфатазы и болезнь фон Гирке. Уровень активности глюкозо-6-фосфатазы в различных тканях.

Синтез гликогена. Фосфогликомутазная реакция и синтез глюкозо-1-фосфата. Участие уридиловых нуклеотидов в метаболизме сахаров, синтез УДФ-глюкозы и других активированных производных сахаров. Гликогенсинтаза и перенос гликозильного остатка на затравку гликогена. Ветвящий фермент и его роль в создании разветвленной структуры гликогена. Выгоды разветвленной структуры полисахаридов. Гликогенфосфорилаза и ее роль в фосфорилизации гликогена. Глюкантрансфераза и дебранчинг фермент. Заболевания, связанные с нарушением функционирования ферментов, участвующих в обмене гликогена.

Представление о футильных циклах. Роль этих циклов в регуляции метаболизма. Механизмы реципрокной регуляции гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы, с АМР и с АМР-зависимой протеинкиназой. Регуляция активности киназы фосфорилизации циклическими нуклеотидами и ионами кальция. Фосфорилирование как один из наиболее распространенных путей регуляции ферментов. Протеинкиназы и фосфатазы. Регуляция активности протеинфосфатазы I под действием протеинкиназы. Каскадный механизм регуляции активности ферментов гликогенолиза.

Важные интермедиаты, синтезируемые в ходе гликолиза. Роль 2,6-фруктозобисфосфата в регуляции киназы и фосфатазы фруктозо-1,6-дифосфата. Синтез 2,3-бисфосфоглицерата и роль этого соединения в регуляции сродства гемоглобина к кислороду. Фосфодиисопентен как один из исходных продуктов синтеза фосфолипидов. Использование пирувата в серии альтернативных путей превращения.

### Пентозный путь превращения углеводов. Декарбоксилирование пирувата.

Глюкозо-6-фосфат – точка ветвления двух путей превращения углеводов в пентозном пути. Глюкозо-6-фосфат декарбоназа и синтез 6-фосфоглюконолактона. Превращение 6-фосфоглюконолактона в 6-фосфоглюкотонат. Стадия окислительного декарбоксилирования и синтез рибулозо-5-фосфата. Значение стадий окислительного декарбоксилирования глюкозо-6-фосфата, НАДФН и его роль в биосинтетических реакциях.

Взаимопревращения триоз, тетроз, пентоз, гексоз и гептоз. Транскетолазная реакция. Роль тиаминпирофосфата в переносе двухуглеродных фрагментов. Синтез селогептулозо-7-фосфата и фосфоглицеринового альдегида. Трансальдолазная реакция и получение эритрозо-4-фосфата и фруктозо-6-фосфата. Заключительная стадия превращения сахара в пентозном пути. Вторая транскетолазная реакция и синтез второй молекулы фруктозо-6-фосфата и фосфоглицеринового альдегида. Стхиометрия превращений сахаров. Физиологический смысл превращения различных сахаров. Роль пентоз в синтезе нуклеотидов и нуклеозидов.

Различные варианты использования пентозного пути в клетке. Утилизация исключительно окислительной ветви пентозного пути для синтеза НАДФН и «сжигание» образующихся гексоз до триоз в гликолизе. Замкнутый цикл с окислительным декарбоксилированием глюкоз, непрерывным синтезом НАДФН и обратлением ряда реакций гликолиза. Одновременное использование окислительной ветви и образующихся пентоз для внутриклеточных нужд. Исключительный синтез пентоз из

триоз и гексоз (без использования окислительной ветви пентозного пути). Сходство реакций пентозного пути с реакциями фотосинтеза (цикл Кальвина).

Исключительная значимость пентозного пути для метаболизма эритроцитов и гепатоцитов. Глутатион-редуктаза и гемоплазм, вызванный использованием некоторых антималлярных препаратов. Тиамин-зависимые ферменты. Синдром Вернике-Корсакова. Сопряжение реакций гликолиза, глоконеогенеза и пентозного пути.

Заключительные этапы превращения триоз, судьба пирувата. **Три** фермент, входящих в состав пируватдегидрогеназного комплекса. Пируватдекарбоксилаза и роль тиаминпирофосфата. Липоамидтрасасигнатаза. Роль липоевой кислоты, способы прикрепления кофермента к молекуле фермента. Липоатдегидрогеназа, сложно устроенная дегидрогеназа, использующая в качестве коферментов ФАД и НАД. Суммарное уравнение реакции декарбоксилирования пирувата. Ацетил-СоА один из ключевых интермедиаторов, участвующих в превращениях жирных кислот, кетоновых тел и цикле Кребса. **Пируватдегидрогеназа** как пример мультиферментного комплекса. Выгоды, возникающие при создании мультиферментных комплексов.

#### **Цикл ди- и трикарбоновых кислот (цикл Кребса).**

Начальные стадии цикла Кребса. Ацетил-СоА, активированное производное ацетата, обеспечивающее синтез цитрата из оксалоацетата. Регуляция активности цитратсинтазы АТР, ацетил-СоА, НАДН. Аконитаза, сложно устроенный фермент с ионом железа в активном центре. Катализируемая аконитазой реакция удаления и присоединения молекулы воды. Инигирующие аконитазы фторацетатом. Какущаяся симметрия (прохиральность) цитрата и асимметрия изоцингата.

Изоцингратдегидрогеназа, фермент, способный использовать в качестве коферментов НАД и НАДФ. Регуляция активности изоцингратдегидрогеназы адениловыми нуклеотидами и НАД. Образование нестабильного оксалоуксусината и его декарбоксилирование.

Дегидрогеназа  $\alpha$ -кетоглутаратата. Сходство и различие дегидрогеназ кетокислот (пируватдегидрогеназы, дегидрогеназы  $\alpha$ -кетоглутаратата и дегидрогеназы кетокислот с разветвленной боковой цепью). Регуляция кетоглутаратдегидрогеназного комплекса путем фосфорилирования, адениловыми нуклеотидами и никотинамидными коферментами. Аналогии в свойствах ацетил- и сукцинил-СоА. Возможность использования активированного производного цитрата в синтезе гема. Единственная стадия субстратного фосфорилирования в цикле Кребса, сукцинатдегидрогеназа и синтез АТР (GTP).

Сукцинатдегидрогеназа - интегральный белок внутренней мембранный митохондрий, содержащий в своем составе железо-серные кластеры и ФАД. Синтез ФАДН в сукцинатдегидрогеназной реакции. Образование фумарата. Инигирующие сукцинатдегидрогеназы малонатом.

Заключительные стадии цикла Кребса. Гидратация фумарата и образование малата. Малатдегидрогеназа и синтез третьей молекулы НАДН в цикле Кребса. Оксалоацетат как начальный субстрат используемый в цикле Кребса и как возможный интермедиат синтеза пирувата.

Суммарное Уравнение реакций цикла Кребса. Асимметрия окисления пирувата, происхождение двух молекул углекислого газа, образующихся в цикле Кребса. Энергетическая эффективность сжигания двухуглеродных фрагментов в **цикле Кребса**. Сравнение энергетической эффективности гликолиза и цикла Кребса.

**Центральная роль цикла Кребса в превращениях углеволов и аминокислот. Цикл Кребса как источник интермедиаторов для синтеза биологически важных соединений.**

Цикл Кребса - своеобразный котел, предназначенный для «сжигания» двухуглеродных фрагментов. Превращения пирувата и начальные реакции цикла Кребса (карбоксилирование пирувата и синтез оксалоацетата, фосфоенолпириваткарбоксикиназа). Связь оксалоацетата с превращениями аспартатиновой кислоты и аспарагина.

Цитрат как первый продукт цикла Кребса и как переносчик двухуглеродных фрагментов через мембранный митохондрий. Цитратаза и синтез жирных кислот и кетоновых тел. Цитратсинтаза как регуляторный фермент, обеспечивающий упорядоченное использование оксалоацетата и ацетил-СоА.

Ключевая роль  $\alpha$ -кетоглутаратата в метаболизме глутаминовой кислоты. Глутаматдегидрогеназа. Метаболизм C5 аминокислот (глутаминовая кислота, глутамин, пролин, гистидин, аргинин, орнитин).

Сукцинил-СоА как продукт превращения некоторых аминокислот (валин, метионин) и как интермедиат синтеза порфиринов. Макроэргичность сукцинил-СоА.

Фумарат как один из продуктов распада ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин) и как один из участников цикла мочевины. Обзор реакций, обеспечивающих синтез АТР. Реакции субстратного фосфорилирования (дегидрогеназа 3-фосфоглицеринового альдегида и глицераткиназа, пируваткиназа, сукцинаткиназа). Механизм запасания энергии в реакциях субстратного фосфорилирования. Представление об окислительно-восстановительном потенциале. Синтез восстановленных никотинамидных коферментов при распаде углеволов и в цикле Кребса. Потребности в восстановительных эквивалентах в синтетических реакциях. Специфическая роль НАДН и НАДФН. Трансилогеназная реакция.

**Строение митохондрий.** Структура наружной и внутренней мембраны митохондрий. Ферменты, расположенные в матриксе митохондрий.

Перенос электронов от НАДН к кислороду. Переносящие электроны в дыхательной цепи. Строение железо-серных кластеров, ФАД, ФМН и гема. Окислительно-

восстановительные потенциалы переносчиков электронов. Энергия, освобождающаяся при переносе пары электронов от НАДН на кислород.

**Компоненты дыхательной цепи.** Комплекс 1-НАДН-коззим Q оксидоредуктаза. ФМН и железо-серные кластеры, участвующие в переносе электронов от НАДН на кислород. Комплекс 2- сукцинатдегидрогеназа. Сложность строения, участие ФАД и железо-серных кластеров в переносе электронов.

**Комплекс 3 - комплекс цитохромов b<sub>c</sub>.** Кофермент Q и возможноть переноса одной или двух пар электронов. Выброс протонов в межмембранные пространство.

Роль поливинильных переносчиков электронов (коэнзима Q и цитохрома c) в переносе электронов.

**Комплекс 4 - цитохромоксидаза.** Роль ионов железа и меди в переносе электронов на кислород. Использование специфических ингибиторов дыхательной цепи для установления последовательности переносчиков электронов и оценки их окислительно-восстановительных потенциалов. Ротенон и амебаролигал ингибиторы переноса электронов с комплекса I на кофермент Q. Малонат как ингибитор сукцинатдегидрогеназы. Карбоксин, ингибитор переноса электронов от комплекса 2 на коэнзим Q.

**Ингибиование комплекса 3 антииммуном.** Окись углерода, пианилы и азиды блокируют функционирование цитохромоксидазы.

Перенос электронов по дыхательной цепи приводит к генерации градиента концентрации протонов на внутренней мембране митохондрий. Градиент протонов на внутренней мембране митохондрий приводит к возникновению разности потенциалов и разности в величинах pH в матрице и в межмембранным пространстве.

**Хемиосмотическая гипотеза П. Митчела.** Экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу гипотезы П. Митчела. Искусственное защелачивание внутримитохондриального пространства и создание градиента протонов на внутренней митохондриальной мембране могут сопровождаться синтезом АТР. Синтез АТР в искусственных системах с использованием бактериородопсина. Представление о дыхательном контроле. Природные и естественные разобщители дыхания и окислительного фосфорилирования.

**АТР-синтаза митохондрий. F<sub>0</sub> и F<sub>1</sub> компоненты АТР-синтазы.** Современные представления о строении АТР-синтазы. Субъединицы а, б, с, выступающие в качестве трансмембранных статора микромотора, генерирующего АТР. У-субъединица АТР-синтазы, выполняющая функции ротора микромотора. Функционирование АТР-синтазы в качестве гидролазы и реверсия вращения микромотора. Ингибиование АТР-синтазы олигомицином.

**Проблемы доступности, возникающие из-за избирательной проницаемости внутренней мембраны митохондрий.** Переносящие транспорт адениловых нуклеотидов (ингибиование атрактилизидом), фосфата, пируата, цитрата и малата. Важность указанных переносчиков для сопряжения процессов, происходящих в матриксе митохондрий и в цитозоле. Глинерофосфатный и малатный цепочки и их роль в переносе никотинамидных коферментов через мембрану митохондрий.

### **Синтез и распад жирных кислот. Кетоновые тела.**

Распад триглицеридов в клетке. Механизмы регуляции активности триацилглицеролилазы, роль cAMP и cAMP-зависимой протеинкиназы. Утилизации глицерина - фосфорилирование под действием глицерокиназы, липидратация и использование фосфодиэфосфата. Глинерофосфатный шпунт.

Активация жирных кислот, образование ацилениллатов. Участие карнитина в транспорте жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий. Синтез ацил-кофермента А. Основные реакции β-окисления - получение еноил-СоА, 3-оксиацил-СоА, 3-кетоацил - СоА. Тиолазная реакция и образование ацетил-СоА и укороченного фрагмента жирной кислоты. Сходство реакций β-окисления жирных кислот с соответствующими реакциями цикла Кребса (окисления сукцината до оксалоacetата). Коферменты, принимающие участие в окислении жирных кислот.

Энергетический выход окисления жирных кислот. Важность процесса окисления жирных кислот для энергетики клетки. Окисление ненасыщенных жирных кислот и жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода. Участие витамина B<sub>12</sub> в реакции изомеризации метил-малонил-СоА в сукцинил-СоА.

Представление о кетоновых телах. Образование ацетоацетил-СоА, его конденсация с ацетил-СоА и формирование β-гидрокси-β-метилглутарил-СоА. Использование этого соединения для синтеза холестерина. Распад β-гидрокси-β-метилглутарил-СоА с образованием ацетил-СоА и ацетоацетата, синтез β-оксибутираты и ацетона. Транспорт кетоновых тел кровью, использование кетоновых тел в качестве источников энергии в периферических тканях. Диабет и кетоновые тела, причины повышения уровня кетоновых тел в крови больных диабетом.

**Синтез жирных кислот.** Пространственная разобщенность процессов синтеза и распада жирных кислот. Участие биотина в карбоксилировании ацетил-СоА. Синтез малонил-СоА как начальная наиболее точно регулируемая реакция синтеза жирных кислот. Сравнение фосфораногеновой кислоты и СоА. Структура синтетазы жирных кислот млекопитающих как одного из представителей мультиферментных комплексов. Сходство и различие реакций синтеза и распада жирных кислот (разобщенность в пространстве, разлине используемых коферментов). Транспорт ацетил-СоА через мембрану митохондрий - роль цитрата, пируата и ацетил-СоА через мембрану митохондрий.

### **Синтез и распад холестерина и его производных. Липопroteины и атеросклероз. Синтез фосфолипидов и других сложных жиров.**

Обзор основных путей превращения холестерина в организме. Начальные этапы синтеза холестерина. Регуляторная роль  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метил глутарил-СоА редуктазы, синтез мевалоната. Активация мевалоната и синтез диметилаллилпирофосфата. Образование геранил- и фарнезил-пирофосфатов. Транспорт холестерина в крови. Классификация липопротеидов - хиломикроны, липопротеиды низкой, средней и высокой плотности - белковый и липидный состав. Рецепторы липопротеидов, молекулярные основы наследственной гиперхолестеринемии. Причины возникновения атеросклероза. Возможные пути понижения концентрации холестерина в крови - регулирование поступления холестерина с пищей (диета) и влияние на синтез и выведение жирных кислот и препятствующие их обратной сорбции).

**Холестерин как источник синтеза других важных для организма соединений. Синтез желчных кислот (таурохолевые, гликохолевые кислоты), роль желчных кислот в эмульгировании жиров. Проблемы растворимости жирных кислот. Транспорт холестерина к органам-мишеням и синтез стероидных гормонов. Краткая классификация стероидных гормонов.**

Пути синтеза сложных фосфолипидов. Синтез фосфатидной кислоты из фосфодиэфюкса (глицерол-3-фосфата) и активированных производных жирных кислот. Альтернативный путь синтеза фосфатидной кислоты с участием ЦТР, образование ЦДР-диацилглицерола.

Использование ЦДР-диацилглицерола для синтеза фосфатидилсерина (фосфатидилэтаноламина), картиолипина и фосфатидилинозитолов. Фосфорилирование фосфатидилинозитолов и синтез семейства фосфорилированных производных инозитола. Участие инозитолфосфатов в передаче гормонального сигнала.

Транспорт холина и этаноламина в ткань. Активация этих спиртов с участием АТР. Участие ЦТР в активации холина и этаноламина. Образование ЦДР-холина и ЦДР-этаноламина. Синтез фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина из диацилглицеридов и активированных производных холина и этаноламина.

Использование пальмитоил-СоА и серина для синтеза сфинганина. Синтез сфингомиелина и пефамидов. Роль этих липидов в построении мембран, представление о строении гликолипидов. Наследственные болезни, связанные с метаболизмом пефамидов - (болезни Тай-Сакса, Фабри и другие).

### **Обмен аминокислот. Начальные этапы утилизации аммиака. Катаболизм простейших аминокислот.**

Сравнение путей метаболизма углеводов, липидов и аминокислот, цикл Кребса как конечный этап превращения мономерных блоков всех биологических полимеров. Переаминирование как основной путь удаления азота из структуры аминокислот. Механизм реакции переаминирования, роль пиридоксальфосфата в реакциях переаминирования. Кетокислоты как акцепторы аммиака, исключительная роль  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты в реакциях переаминирования. Использование трансаминаз как маркеров повреждения клеток сердца. Роль глутаматдигидрогеназы в синтезе аммиака.

Различные пути выведения аммиака из организма (экскреция аммиака, мочевины или мочевой кислоты). Цикл мочевины. Синтез карбамоилфосфата. Конденсация карбамоилфосфата и орнитина с образованием цитруллина. Компартментализация первых этапов синтеза мочевины в митохондриях. Синтез аргининсукицината и аргинина. Сопряжение цикла мочевины с циклом Кребса. Участие фумарата, малата и оксаалоашетата в сопряжении реакций Кребса и цикла мочевины. Роль орнитина в синтезе полиаминов. Роль полиаминов в упаковке ДНК и регуляции некоторых метаболических реакций. Участие аргинина в синтезе креатин, креатинфосфат как клеточные фосфагены.

**Заменимые и незаменимые аминокислоты. Катаболизм аминокислот. С3 аминокислоты (глицин, серин, цистеин, аланин). Превращение С3 аминокислот в пируват. Переаминирование аланина с одностадийным превращение в пируват. Участие тетрагидрофолиевой кислоты в превращениях серина и глицина. Пирилоксалевый фермент серинилпротаза обеспечивает превращение серина в пируват. Альтернативные пути превращения треонина и цистеина, ведущие к образованию пирувата. Взаимопревращения цистеина и метионина (цистатинин). Роль метионина в качестве донора метильных групп (на примере синтеза креатина и холина). Наследственные заболевания, связанные с метаболизмом серосодержащих аминокислот.**

С4 аминокислоты. Переаминирование в паре аспаргиновой кислоты в связывании аммиака, синтез аспарagina.

Участие аспарагиновой кислоты в синтезе мочевины и пуринов.

#### Катаболизм аминокислот. Превращения сложных аминокислот.

Семейство C5 аминокислот. Глутаминовая кислота, глутамин и D-кетоглутарат - ключевые метаболиты этого семейства аминокислот. Реакция амидирования глутаминовой кислоты, глутаминаза и синтез аммиака. Полуальдегид глутаминовой кислоты как общий интермедиат превращения аргинина, орнитина и пролина. Катаболизм гистидина.

Аминокислоты, углеродный скелет которых включается в цикл Кребса на уровне сукцинил-CoA. Катаболизм треонина, валина и метионина. Сукцинил-СоA как исходный субстрат для синтеза гема. Синтез 5-аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил-СоA, образование порфобилиногена и порфиринов. Сукцинат-глициновый цикл.

Общие представления о превращениях аминокислот с гидрофобными боковыми цепями. Общие реакции превращения валина, изолейцина и лейцина - реакции переаминирования, окислительного декарбоксилирования и  $\beta$ -окисления. Сходство указанных реакций с соответствующими реакциями окисления жирных кислот.

Дегидрогеназа D-кетокислот с разветвленной боковой цепью и болезнь клеверного сиропа. Понятие о глюкогенных и кетогенных аминокислотах.

Превращения ароматических аминокислот. Синтез тирозина из фенилаланина. Тирозин как исходный материал для синтеза адреналина и норадреналина, а также пигментов (меланин). Синтез 4-гидроксифенилпирувата и гомотентизиновой кислоты. Наследственные заболевания, связанные с катаболизмом ароматических аминокислот (фенилкетонурия, альбинизм, алkaptonурия, болезнь Паркинсона).

Общие представления о катаболизме триптофана для синтеза НАД и НАДР.

Аминокислоты как строительные блоки для получения других соединений. Участие глицина в синтезе креатина, синтезе гема и пуринов. Использование аспарагиновой кислоты в синтезе пиридинов, синтезе мочевины и пуринов. Серин как донор одноуглеродных фрагментов. Участие тетрагидрофолиевой кислоты в переносе одноуглеродных фрагментов. Гуаниновая группировка аргинина в синтезе креатина и мочевины. Биологически активные амины (гистамин, ДОФАмин, триптамин, серотонин). Синтез медиаторов и гормонов на основе аминокислот (глутаминовая кислота, адреналин, норадреналин, серотонин).

#### Превращения пуринов и пиридинов.

Химическое строение и свойства пуриновых и пиридиновых оснований. Пурины и пиридины, встречающиеся в природе. Таутомерные превращения азотистых оснований. Нуклеозиды и нуклеотиды. Аналоги нуклеотидов, используемые в качестве лекарственных средств (6-меркаптопурин, азатимидин, фторурацил, производные с модификацией углеводного компонента - аликловир, ганцикловир, димексидпроизводные нуклеотидов).

Общий обзор путей синтеза и распада азотистых оснований. Синтез пуринов. 5'-Фосфорибозилпирофосфат как начальный ключевой интермедиат синтеза пуринов. Участие глутамина и глицина на начальных стадиях синтеза пуринов. Формилтетрападиофолиевая кислота и глутамин как источники одноуглеродных фрагментов и атомов азота при синтезе пуринов. Участие CO<sub>2</sub>, аспарагиновой кислоты и формилтетрападиофолиевой кислоты на заключительных этапах синтеза ИМР. Участие глутамина и аспарагиновой кислоты в синтезе АМР и ГМР из инозинмонофосфата. Регуляционные механизмы регуляции синтеза АМР и ГМР. Регуляция скорости синтеза пуринов отдаленными продуктами реакции (feedback mechanism).

Катаболизм пуринов. 5'-Нуклеотидазы и нуклеозидфосфорилазы превращают нуклеозидмонофосфаты в основания. Ксантины как общий продукт распада инозина, гуанина и ксантина. Синтез мочевой кислоты из ксантина. Наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена пуринов (полага, иммунодефицит, почечнокаменная болезнь).

Синтез пиримидинов. Различия в стратегии синтеза пуринов и пиримидинов. Участие фосфорибозилпирофосфата в синтезе УМР. Глутамин как источник аминогрупп при синтезе ЦГР из УТР. Синтез тимидовых нуклеотидов. Катаболизм пиримидинов. Нуклеозидфосфорилаза обеспечивает образование уратила из нуклеозидмонофосфатов. Распад уратила на D-аланин аммин и углекислый газ. Наследственные заболевания, связанные с нарушениями метаболизма пиримидинов (оротовая ацидурия).

Участие различных нуклеотидов в метаболизме углеводов (уридиновые нуклеотиды), жиров (цитидиловые нуклеотиды), в передаче гормонального сигнала, синтезе белка, формировании микротрубочек, синтезе фосфеноолипибуата (гуаниловые нуклеотиды). Роль нуклеотидов в синтезе коферментов и нуклеиновых кислот. Координация метаболизма в различных органах и тканях. Эндокринная система.

Необходимость координирования метаболизма в различных органах и тканях многоклеточных животных. Железы внутренней секреции и синтезируемые ими гормоны. Каскадные механизмы эндокринной регуляции. Гипоталамус и синтез релизинг-факторов. Гипофиз и синтез гормонов второго уровня, воздействие этих гормонов на органы-мишени и синтез гормонов третьего уровня.

Классификация гормонов по механизму их действия. Гормоны, взаимодействующие с внутриклеточными рецепторами (тиреоидные и стероидные гормоны). Механизм синтеза тиреоидных гормонов. Общие представления о строении стероидных гормонов. Взаимодействие стероидных гормонов с внутриклеточными рецепторами и роль белков теплового шока в этом процессе.

Гормоны, взаимодействующие с рецепторами, расположеннымными на поверхности клетки. Гормоны, индуцирующие изменение уровня cAMP. Общие представления о строении рецепторов. Структура G-белков. Участие G-белков в передаче гормонального сигнала от рецептора на аденилаткиназу. Система синтеза и ледралации cAMP. Примеры гормонов, действующих путем повышения или понижения уровня cAMP в клетке. Регуляция гликогенолиза и глюконеогенеза путем изменения концентрации Ca<sup>2+</sup>, или фосфатидилинозитолов.

Роль фосфолипазы C в синтезе диацилглицеридов и инозитолтрифосфата. Регуляция фосфолипазы C G-белками. Рецепторы инозитолтрифосфата - активаторы Ca-мембранах, индуцированный инозитолтрифосфатом выброс Ca<sup>2+</sup> из плазматического ретикулума. Диацилглицериды и форболовые эфиры - активаторы Ca-fosfolipid-зависимых протеинкиназ (протеинкиназы C). Возможный синергизм и antagonизм в регуляции метаболических процессов под действием циклических нуклеотидов и Ca<sup>2+</sup>.

Гормоны, взаимодействующие с рецепторами, являющимися тирозинкиназами (инсулин, фактор роста эпидермиса и другие). Представление об SH2 и SH3 доменах, возможность сборки в примембранным слое гирины разнородных белков, способных участвовать в различных катализитических процессах. Возможность передачи сигнала с рецептора-тирозинкиназ на фосфолипазу C. Общность путей действия различных гормонов.

**Молекулярные механизмы действия гормонов. Взаимосвязь метаболических процессов, происходящих в клетке. Представление о картах метаболических путей.**

Роль протеинкиназ в передаче гормонального сигнала. Современная классификация протеинкиназ. Ser/Thr протеинкиназы, активность которых зависит от циклических нуклеотидов. Гомологии в первичной структуре и сходство путей активации cAMP- и cGMP- зависимых протеинкиназ. Пространственное разобщение каталитического и регуляторного центра протеинкиназ. Семейство Ca-fosfolipid-зависимых протеинкиназ - сходство в строении при различии путей регуляции ферментативной активности.

Са-кальмодулин-зависимые протеинкиназы (киназа фосфорилазы, киназа легких цепей миозина, кальмодулин-зависимые протеинкиназы с широкой субстратной специфичностью). Общность в строении и пути регуляции активности под действием кальмодулина.

Семейство циклин-зависимых и MAP-киназ. Казин киназы. Разнообразие строения протеинкиназ и путей регуляции их ферментативной активности.

Внутриклеточные Ca-связывающие белки. Строение катион-связывающих центров, обеспечивающих избирательное связывание Ca<sup>2+</sup>. Представление о EF-руке. Строение некоторых Ca-связывающих белков и их участие в регуляции функционирования клетки. Структура кальмодулина и современные представления о механизме его действия. Фармакологические соединения, влияющие на взаимодействие кальмодулина с белками-мишенями.

Взаимосвязь метаболических процессов, протекающих в клетке. Гликолиз и пентозного путя как источники разнообразных углеводов. Взаимосвязь гликолиза и пентозного пути с процессы синтеза жирных кислот и липидов. Участие сахаров в синтезе пуринов и пуримидинов. Пируват и ацетил-СоА-ключевые метаболиты, лежащие на пересечении путей метаболизма углеводов и липидов. Цикл Кребса как источник промежуточных продуктов, используемых в синтезе аминокислот, полисахаридов, жирных кислот и гема. скелетов сахаров и аминокислот. Цикл Кребса как источник промежуточных продуктов, используемых в синтезе аминокислот, полисахаридов, жирных кислот и гема. Ацетил-СоА как связующее звено между синтезом и распадом жирных кислот, синтезом пуринов и пуримидинов. Участие аминокислот в синтезе сложных липидов, мелаторнов и коферментов. Представление о картах метаболических путей.