

УТВЕРЖДАЮ
директор ИХБФМ СО РАН
академик РАН В.В. Власов

"25" июня 2011 г.

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук**

**ПРОГРАММА
вступительного экзамена по специальности
03.01.04- биологическая химия
(+ вариант ВАК)**

1. Введение

Основные понятия и методы химии полимеров.

Предмет биологической химии - изучение веществ, из которых состоят живые организмы, и химических процессов, происходящих в живых организмах. Биополимеры - как пограничная жизни форма организации материи. Биокатализаторы - ферменты (энзимы) - необходимые компоненты всех биохимических процессов. Универсальность низкомолекулярных компонентов и специфичность белков и нуклеиновых кислот.

Полимеры. Мономерные компоненты полимеров. Бифункциональность мономеров. Линейные полимеры. Разветвленные полимеры. Сшитые полимеры. Набухаемость сшитых полимеров. Регулярные полимеры. Полиаминокислоты и гомополинуклеотиды, как примеры регулярных полимеров. Статистические сополимеры. Нерегулярные полимеры. Многообразие возможных последовательностей мономерных звеньев в нерегулярных полимерах. Многообразие белков и нуклеиновых кислот как основа многообразия форм жизни. Особые точки на концах линейной полимерной цепи. Направление полимерной цепи.

Молекулярные характеристики биополимеров. Молекулярный вес. Физические и физико-химические методы изучения биополимеров. Метод седиментационного равновесия. Константы седиментации. Единицы измерения констант седиментации.

Часть 1. БИОПОЛИМЕРЫ.

Белки и нуклеиновые кислоты, как нерегулярные линейные полимеры. Многообразие биополимеров.

Аминокислотный состав белков. Алифатические аминокислоты - глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин. Аминокислота - пролин. Ароматические аминокислоты - фенилаланин, триптофан, тирозин. Оксиаминокислоты - серин и треонин. Дикарбоновые аминокислоты и их амиды - глутаминовая и аспарагиновая аминокислоты, глутамин и аспарагин. Основные аминокислоты - лизин, аргинин и гистидин. Серосодержащие аминокислоты - цистеин и метионин. Цистин, оксипролин и оксипролин - продукты превращения аминокислотных остатков в составе белковых молекул. Пептидная связь. Электрохимические и спектральные характеристики пептидной связи, боковых и концевых групп белков и пептидов.

Нуклеозиды и нуклеотиды - низкомолекулярные компоненты нуклеиновых кислот. Рибоза и дезоксирибоза. Главные гетероциклы - аденин, гуанин, цитозин и тимин или уроцил. Рибонуклеозиды - аденозин, гуанозин, цитидин, уридин. Дезоксирибонуклеозиды - дезоксиаденозин, дезоксиаденозин, дезоксицитидин, тимидин. Минорные компоненты, как продукты превращения мономеров в составе нуклеиновых кислот. Метелирование гетероциклических оснований. Дигидроуридин. Псевдоуридин. Нуклеотиды - фосфаты нуклеозидов. Моно-, ди- и тринуклеотиды. Межнуклеотидная связь. Рибонуклеиновые

кислоты (РНК). Дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК). Электрохимические и спектральные характеристики нуклеозидов и нуклеотидов.

Нековалентные взаимодействия в биополимерах. Электростатические взаимодействия. Водородные связи. Ван-дер Ваальсовы взаимодействия. Гидрофобные и гидрофильные группы в биополимерах. Специфические взаимодействия между гидрофобными участками в водных растворах (гидрофобные взаимодействия). Межплоскостные взаимодействия ароматических и сопряженных гетероциклических систем (стекинг - взаимодействия). Понятие о вторичной структуре белков. Альфа-спиральная конформация полипептидных цепей. Бета-конформация пептидной цепи. Образование спиральных структур в полинуклеотидах за счет стекинг-взаимодействия.

Специфические взаимодействия в биополимерах. Многоточечность и кооперативность специфических взаимодействий. Понятие о комплементарных гетероциклах в нуклеиновых кислотах. Комплементарные последовательности нуклеотидов. Специфические взаимодействия между комплементарными полинуклеотидными цепями, как пример специфического взаимодействия. Пространственная структура нативной ДНК (модель Уотсона и Крика). Правило Чаргаффа. Возможность комплементарных взаимодействий между участками одной полинуклеотидной цепи. Третичная структура биополимеров, как итог специфических внутримолекулярных взаимодействий. Роль дисульфидных связей в образовании третичной структуры белков. Рентгеноструктурный анализ пространственной структуры кристаллических белков и нуклеиновых кислот.

Специфические межмолекулярные взаимодействия биополимеров между собой и с низкомолекулярными компонентами. Четвертичная структура белков. Субъединицы белков. Комплексы белков с нуклеиновыми кислотами - нуклеопротеиды. Основные классы нуклеопротеидов - хроматин, рибосомы, вирусы, бактериофаги. Биологические мембраны. Фосфолипиды. Липопротеидные комплексы в биологических мембранах. Значение специфических межмолекулярных взаимодействий. Специфическая сорбция малых молекул. Гемоглобин и его взаимодействие с кислородом. Сорбция субстратов ферментами. Сорбция низкомолекулярных соединений транспортными белками мембран. Белковые рецепторы в мембранах и их взаимодействия с эффекторами. Взаимодействия между белками. Взаимодействие антиген - антитело. Самосборка белков из субъединиц. Самосборка вирусов и рибосом. Способность биополимеров к узнаванию и самоорганизации - результат специфической пространственной структуры с организацией области узнавания.

Конформационная лабильность биополимеров. Нативное и денатурированное состояние. Потеря способности к специфическим взаимодействиям при денатурации. Обратимость переходов между нативным и денатурированным состоянием. Множество фиксированных (функционально значимых) конформаций биополимеров. Направленные конформационные переходы под действием низкомолекулярных соединений. Конформационные переходы и мышечное сокращение. Транспорт веществ через фосфолипидные мембраны. Передача сигнала внутри клетки путем взаимодействия специальных белков-рецепторов со специфическими к ним низкомолекулярными соединениями. Взаимодействие репрессора с оператором. Значение направленных конформационных переходов для регуляции ферментативной активности. Направленные перемещения молекул, как результат направленных конформационных переходов.

Первичная структура биополимеров. Направление полимерной цепи в белке от N-конца к C-концу и от 5'-конца к 3'-концу в нуклеиновой кислоте. Определение мономерного состава биополимеров. Расщепление белков до аминокислот и гидролиз нуклеиновых кислот до свободных гетероциклов. Ферментативные методы расщепления. Методы разделения и анализа смесей мономеров.

Фенилтиогидантоиновый метод ступенчатого расщепления полипептидов с N-конца (метод Эдмана). Автоматические секвенаторы полипептидов. Специфические

методы расщепления полимеров на крупные блоки. Ферментативное расщепление белков специфическими протеазами - трипсином, химотрипсином, пепсином и др. Химические методы расщепления полипептидных цепей. Бромциановый метод. Расщепление дисульфидных связей. Метод перекрывающихся блоков для установления порядка полученных фрагментов в исходной полипептидной цепи. Специфические рибонуклеазы. Расщепление ДНК ферментами рестрикции. Физические карты ДНК. Методы специфической химической модификации ДНК. Специфическое расщепление ДНК. Метод Максама-Гильберта и метод Сенгера.

Часть II. ФЕРМЕНТЫ.

Ферментативный катализ. Строение ферментов. Участие ионов металлов и специальных органических молекул (простетических групп) в каталитическом действии ряда ферментов. Механизм действия ферментов. Сорбция субстратов на специализированных (адсорбционных) центрах ферментов, как первая стадия всех ферментативных процессов. Химическое взаимодействие субстратов с ферментами, как промежуточная стадия некоторых ферментативных процессов. Каталитический центр ферментов. Кинетическое уравнение для односубстратной ферментативной реакции (уравнение Михаэлиса). Квазиравновесное и квазистационарное приближение для кинетического уравнения. Максимальная скорость и константа Михаэлиса. Зависимость кинетических параметров уравнения Михаэлиса от рН. Единицы активности фермента. Конкурентное ингибирование ферментов. Аллостерические эффекторы (активаторы и ингибиторы). Субъединичные ферменты.

Классы ферментативных реакций. Первый класс - оксидоредуктазы. Рациональная номенклатура оксидоредуктаз. Окисление молекулярным кислородом. Существование специфических переносчиков электронов в биологических системах. Гемопротеиды - комплексы белков с железопорфиринами. Цитохромы - гемопротеидные переносчики электронов. Цитохром С - основной донор электронов для кислорода. Цитохромоксидаза. Участие ионов меди в реакциях окисления молекулярным кислородом. Оксигеназы - ферменты, катализирующие присоединение обоих атомов молекулярного кислорода к субстрату. Триптофаноксигеназа. Образование формилкинурина. Гидроксилазы - ферменты, катализирующие образование оксигрупп за счет одного из атомов молекулярного кислорода. Фенолазный комплекс (система, катализирующая сопряжение окисления фенолов в о-дифенолы и о-дифенолов в хиноны, как пример гидроксилаз. Флавиновые ферменты. Рибофлавин. Флавиновые нуклеотиды (FMN и FAD). Флавиновые оксидазы. Оксидазы L- и D-аминокислот, как пример флавиновых оксидаз. Образование перекиси водорода при окислении, катализируемом флавиновыми оксидазами. Разложение перекиси водорода каталазой. Образование перекисных радикалов. Супероксиддисмутаза. Никотиновые коферменты. Никотинамидадениндинуклеотид и его фосфат (NAD⁺ и NADP⁺) и их восстановленные формы (NAD.H и NADP.H). Взаимопревращения окси и карбонильных групп - основной тип реакций с никотинамидными коферментами. Дегидрогеназы. Примеры дегидрогеназ - лактатдегидрогеназа и алкогольдегидрогеназа. Типы окислительно-восстановительных реакций с участием флавиновых ферментов. Окисление восстановленных форм NAD.H и NADP.H. Дегидрирование CH₂-CH₂ групп. Окисление сульфгидрильных групп липоата. Липоат - акцептор альдегидных групп при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. Участие тиаминпирофосфата в окислительном декарбоксилировании кетокислот.

Второй класс - трансферазы. Рациональная номенклатура. Перенос одноуглеродных остатков. Птероилглутаминовые коферменты. Фолиевая кислота. Тетрагидрофолат. Перенос формильных, метильных, оксиметильных, метенильных, формимино и метиленовых остатков. S-аденозилметионин, как промежуточный переносчик метильных групп. Метилазы нуклеиновых кислот. Примеры реакций с участием различных форм птероилглутаминовых коферментов. Использование

формилирования при синтезе промежуточных фрагментов для замыкания имидазольных и пиримидиновых циклов. Синтез серина из глицина. Превращение гомоцистеина в метионин. Перенос альдегидных групп. Участие тиаминпирофосфата. Транскетолаза. Перенос оксиацильных и ацильных остатков. Кофермент А (CoA-SH). Примеры трансферазных реакций с участием кофермента А. Образование ацетил-CoA и ацетилдигидролипоата. Трансаминазы. Перенос ацильного остатка от 3-кетацил CoA на CoA. Реакции переаминирования между α -кето и α -аминокислотами. Пиридоксальфосфат и пиридоксалевые ферменты. Роль глутаминовой кислоты в реакциях переаминирования. Перенос фосфоросодержащих остатков. Киназы. Аденозинтрифосфат - основной донор фосфорильных остатков. Перенос нуклеотидных остатков. Образование цитидиндифосфаэтаноламина и цитидиндифосфатхолина, их роль в биосинтезе фосфолипидов. Синтез олигомеров и полимеров с помощью трансфераз. Уридиндифосфатглюкоза. Синтез сахарозы и гликогена. Расщепление полимеров по трансферазному механизму. Фосфоролиз гликогена с образованием глюкозо-1-фосфат. Фосфорилаза. Фосфоролиз РНК полинуклеотидфосфорилазой. Обратимость реакции и использование полинуклеотидфосфорилазы для получения гомополинуклеотидов. Трансферазный механизм действия панкреатической РНКазы и гуанил-РНКазы. Изомеризация по трансферазному механизму. Превращение глюкозо-1-фосфат в глюкозо-6-фосфат.

Гидролазы. Пищеварительные гидролазы. Протеазы. Гидролиз углеводов. Амилазы. Гидролиз жиров и фосфолипидов. Липазы. Фосфатазы. Гидролиз нуклеиновых кислот. Внутриклеточные нуклеазы и протеазы и их регуляторная роль. Ацетилхолинэстераза. Участие гидролаз в замыкании имидазольных и пиримидиновых циклов.

Лиазы. Рациональная номенклатура. Углерод-углерод лиазы. Декарбоксилирование. Участие пиридоксальфосфата в декарбоксилировании аминокислот. Альдегидлиазы. Альдолазы. Лиазы кетокислот. Синтез лимонной кислоты из ацетил-CoA и оксалоацетата. Гидролиазы. Фумаратгидратаза. Углерод-азот лиаза. Аспартат-аммиак лиаза.

Изомеразы. Классификация. Рацемазы и эпимеразы. Рибулозо-5-фосфат-3-эпимераза. Уридиндифосфатглюкоза-4-эпимераза. Внутримолекулярные оксидоредуктазы. Глюкозо-6-фосфатизомераза.

Лигазы (синтетазы). Синтез, сопряженный с гидролизом пирофосфатных связей в АТФ и ГТФ. Номенклатура лигаз. Аминокислота- тРНК-лигазы. Механизм действия. Промежуточное образование смешанных ангидридов аминокислот и аденозинмонофосфата - аминокислациладенилатов. CoA-лигазы жирных кислот. Глутаматсинтетаза. Синтез глутатиона (γ -глутамил-цистеинил-глицина). Карбоксилирование с помощью лигаз. Участие биотина в зависимом от АТФ карбоксилировании. Синтез малонил-CoA.

Часть III. БИОХИМИЧЕСКИЕ ЦЕПИ И ЦИКЛЫ.

Катаболические и анаболические процессы. Значение катаболических процессов для биоэнергетики клетки. АТФ - основной аккумулятор энергии в клетке. Макроэргические связи.

Окисление NAD.H кислородом - основной процесс, приводящий к образованию макроэргических связей. Цикл трикарбоновых кислот - основной источник образования NAD.H из NAD+. Основные реакции цикла трикарбоновых кислот. Синтез цитрата и изомеризация его в изотитрат. Аконитаза. Окислительное декарбоксилирование изоцитрата. Зависимое от тиаминпирофосфата декарбоксилирование α -кетоглутарата. Перенос сукцинильного остатка на липоат. Образование сукцинил-CoA и его превращение в сукцинат, сопряженное с фосфорилированием GDP. Окисление янтарной кислоты до фумаровой. Образование малата и его окисление до оксалоацетата. Необходимость анаплеротических путей (путей пополняющих запас компонентов,

участвующих в цикле). Зависимое от АТФ и биотина карбоксилирование пирувата - анаэробный путь синтеза оксалоацетата.

Цепь переноса электронов. Локализация процесса в митохондриях. Разделение субмитохондриальных частиц, осуществляющих перенос электронов на четыре комплекса. Окисление NADH убихиноном, катализируемое комплексом I. Окисление сукцината убихиноном, катализируемое комплексом II. Окисление восстановленного убихинона окисленным цитохромом c, катализируемое комплексом III. Окисление восстановленного цитохрома c молекулярным кислородом, катализируемое комплексом IV. Фосфорилирование ADP до АТФ, сопряженное с переносом пары электронов в комплексах I, III и IV. Полный биоэнергетический эффект цикла трикарбоновых кислот.

Окисление углеводов. Гликолиз и его основные этапы. Образование глюкозо-6-фосфата из глюкозы и гликогена. Изомеризация глюкозо-6-фосфат во фруктозо-6-фосфат. Получение фруктозо-1,6-дифосфата. Расщепление фруктозо-1,6-дифосфата до глицеральдегид-3-фосфата и дигидроксиацетонфосфата. Взаимопревращение триозофосфатов. Окисление глицеральдегид-3-фосфата до 3-фосфоглицерат, сопряженное с фосфорилированием карбоксильной группы. Механизм сопряжения. Образование макроэргической связи. Перенос фосфорильного остатка на ADP. Изомеризация 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат. Участие 1,3-дифосфоглицерата в реакции изомеризации. Дегидратация 2-фосфоглицерата и образование макроэргического соединения - фосфоенолпирувата. Пируваткиназа и образование АТФ из ADP. Пируват, как конечный продукт гликолиза. Превращение пирувата в анаэробных условиях. Молочно-кислое и спиртовое брожение. Биоэнергетический баланс анаэробного гликолиза. Превращение пирувата в аэробных условиях.

Пируватдегидрогеназный комплекс. Окислительное тиаминпирофосфат зависимое декарбоксилирование пирувата, сопровождающееся переносом остатка ацетальдегида на липоат. Образование ацетилкофермента А. Регенерация окисленного липоата. Энергетический баланс превращения глюкозы в ацетил-СоА.

Окисление жирных кислот. Номенклатура жирных кислот. Гидролиз триацилглицеролов. Активация жирных кислот путем зависимого от гидролиза АТФ присоединения к СоА. Карнитин - переносчик активированных жирных кислот с длинной цепью через внутреннюю митохондриальную мембрану. Дегидрирование $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -группы ацил-СоА. Гидратация двойной связи и образование β -гидроксиацил-СоА. Окисление оксигруппы до оксогруппы. Перенос β -ацильного остатка на СоА. Биоэнергетический баланс окисления жирных кислот до ацетил-СоА.

Катаболизм аминокислот. Окислительное дезаминирование аминокислот оксидазами. Реакции переаминирования между аминокислотами и α -кетоглутаратом. Глутамат- и аланин-аминотрансферазы. Дегидрогеназа глутаминовой кислоты. Превращение аспарагиновой кислоты в фумарат при действии аспартазы. Образование из аминокислот пирувата и компонентов цикла трикарбоновых кислот. Катаболизм валина, как пример дегградации разветвленной углеродной цепи. Переаминирование и образование α -кетоиоизовалерата. Окислительное декарбоксилирование альфа-кетоиоизовалерата и образование изобутирил-СоА. Дегидрирование до метакрил-СоА. Гидротация и окисление до семиальдегида метилмалоновой кислоты. Повторное окисление и изомеризация с образованием сукцинил-СоА. Участие итамина B_{12} в реакции изомеризации.

Цикл мочевины как путь вывода аммиака из организма млекопитающих. Превращение аммиака в мочевины. Синтез карбамоилфосфата. Присоединение карбамоильного остатка к орнитину и образование цитруллина. Взаимодействие цитруллина с аспаратом с образованием аргининосукцината. Отщепление фумарата и образование аргинина. Замыкание цикла при гидролитическом отщеплении мочевины от аргинина. Синтез фумарата - связующее звено цикла мочевины и ЦТК.

Альтернативный путь окисления глюкозо-6-фосфата (гексозомонофосфатный шунт). Окисление глюкозо-6-фосфата через глюконо- δ -

лактон-6-фосфат до 6-фосфоглюконата. Окислительное декарбоксилирование 6-фосфоглюконата до рибулозо-5-фосфата. Изомеризация рибулозо-5-фосфата в ксилулозо-5-фосфат и в рибозо-5-фосфат. Взаимопревращение пентоз и гексоз. Тиаминпирофосфат-зависимый перенос остатка гликолевого альдегида с ксилулозо-5-фосфата на рибозо-5-фосфат. Образование седогептулозо-7-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Перенос остатка дигидроксиацетона с седогептулозо-7-фосфата на глицеральдегид-3-фосфата и образование фруктозо-6-фосфата и эритрозо-4-фосфата. Перенос остатка гликолевого альдегида с ксилулозо-5-фосфата на эритрозо-4-фосфат с образованием фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Полный итог взаимодействия альдоз и кетоз - образование пяти молекул гексоз из шести молекул пентоз. Биоэнергетический баланс гексозо-монофосфатного шунта.

Глюконеогенез. Синтез глюкозы из неуглеводных предшественников: лактата, аминокислот и глицерола. Общие реакции для глюконеогенеза и гликолиза. Образование фосфоенолпирувата через промежуточное образование оксалоацетата. Превращение фосфоенолпирувата в гексозофосфат путем обращенной цепи гликолиза. Изменение энергетики при обращении стадий, идущих с существенным падением энергии Гиббса.

Фотосинтез. Его значение в биосфере. Локализация фотосинтеза в хлоропластах. Световые и темновые реакции фотосинтеза.

Световая стадия фотосинтеза как индуцированный светом перенос электронов от воды к NADP^+ . Хлорофиллы и концепция фотосинтетической единицы, реакционный центр. Две фотосистемы I и II. Фотосистема I. Восстановленный ферредоксин, и перенос электрона с него на NADP^+ с образованием NADPH . Фотосистема II. Образование сильного окислителя. Окисление воды до молекулярного кислорода. Перенос электронов от системы II к системе I. Пластохинон, цитохромы b_{559} , c_{552} (цитохром f) и пластоцианин - промежуточные переносчики электронов. Создание в процессе переноса электронов протонного градиента и запуск синтеза АТФ. Циклическое фотосинтетическое фосфорилирование. Общий энергетический баланс световой стадии фотосинтеза.

Темновая стадия фотосинтеза. Взаимодействие CO_2 с 1,5-рибулозодифосфатом с образованием двух молекул 3-фосфоглицерата. Рибулозодифосфат карбоксилаза. Фосфорилирование 3-фосфоглицерата с образованием 1,3-дифосфоглицерата и восстановление последнего с помощью NADPH до 3-фосфоглицеринового альдегида. Синтез гексозы из двух молекул триозофосфата. Цепь превращений альдозо- и кетозо-фосфатов при фотосинтезе с регенерацией в конце рибулозо-1,5-дифосфата. Перенос двууглеродного остатка от фруктозо-6-фосфата на 3-фосфоглицериновый альдегид с образованием эритрозо-4-фосфата и ксилулозо-5-фосфата. Синтез седогептулозо-1,7-дифосфата из эритрозо-4-фосфата и дигидроксиацетонфосфата. Перенос двууглеродного остатка с седогептулозо-1,7-дифосфата на 3-фосфоглицериновый альдегид с образованием рибозо-5-фосфата и ксилулозо-5-фосфата. Изомеризация рибозо-5-фосфата и ксилулозо-5-фосфата в рибулозо-5-фосфат. Фосфорилирование рибулозо-5-фосфат и регенерация рибулозо-1,5-дифосфата. Биоэнергетический баланс синтеза одной молекулы гексозы из CO_2 . Регуляция цикла Кальвина.

Биосинтез предшественников макромолекул.

Биосинтез олиго- и полисахаридов. Синтез сахарозы и лактозы. Роль UDP-глюкозы и UDP-галактозы и их взаимодействие. Биосинтез амилозы и гликогена.

Биосинтез липидов. Биосинтез жирных кислот. Ацетил-СоА - исходное соединение при биосинтезе. Ацил-переносящий белок (АСР). Образование ацетил-АСР и малонил-АСР из ацетил-СоА и малонил-СоА. Перенос ацетильного остатка от ацетил-АСР на малонил-АСР с отщеплением CO_2 . Восстановление 3-кетогруппы до оксигруппы в 3-кетоацил-АСР с помощью NADPH . Дегидратация 3-оксиацил-АСР. Восстановление двойной связи с помощью NADPH . Регуляция синтеза жирных кислот. Биоэнергетический баланс синтеза жирных кислот. Отличия путей синтеза и расщепления жирных кислот. Взаимодействие глицерол-3-фосфата с ацил-СоА и образование фосфатидной кислоты.

Гидролиз ее до диацилглицерола, образование жиров. Два пути синтеза фосфолипидов. Стероиды. Пергидроциклопентанофенантрен как основа стероидов. Принципиальная схема синтеза холестерина через мевалоновую кислоту.

Биосинтез аминокислот. Превращение N_2 в NH_4 микроорганизмами. Включение NH_4 в аминокислоты через глутамат и глутамин. Заменяемые и незаменимые аминокислоты. Шесть биосинтетических семейств. Переаминирование оксалоацетата с образованием аспарагиновой кислоты и пирувата с образованием аланина. Образование амидов аминокислот. Аспарагин- и глутамин синтетазы. Биосинтез аргинина из глутамата через орнитин. Восстановительная циклизация полуальдегида глутаминовой кислоты с образованием пролина. Фосфорилирование аспартата и его восстановление до полуальдегида аспарагиновой кислоты. Восстановление полуальдегида до гомосерина и изомеризация гомосерина в треонин. Биосинтез изолейцина, как пример синтеза аминокислот с разветвленной алифатической цепью. Превращение треонина в альфа-кетомасляную кислоту. Тиаминпирофосфат зависимое присоединение остатка ацетальдегида к альфа-изомасляной кислоте и образование α -ацето, α -оксималяной кислоты и последующее восстановление ее до α ,- β - диокси β -метилвалерата, дальнейшая дегидротация и переаминирование с образованием изолейцина. Биосинтез фосфосерина и серина. Взаимодействие серина TGF (тетрагидрофолатом) с образованием глицина. Возможность замены тирозина фенилаланином. Замена цистеина метионином. Превращение метионина в гомоцистеин через S-аденозилметионин. Образование цистатиона из серина и гомоцистеина и его превращение в цистеин и гомосерин.

Биосинтез нуклеотидов. Синтез пуриновых нуклеотидов. Образование PRibPP из рибозо-5-фосфата и АТФ. Взаимодействие PRibPP с глутамином и образование 5-фосфорибозил-1-амин. Присоединение остатка глицина и образование глицинамидрибонуклеотида. Формилирование с образованием формилглицинамидрибонуклеотида и его превращение в формилглицинамидинрибонуклеотид. Дальнейшее замыкание пятичленного цикла с образованием 5-аминоимидазолибонуклеотида. Карбоксилирование с CO_2 с образованием 5-амино,-4-карбоксамидрибонуклеотида и дальнейшее взаимодействие с аспарагиновой кислотой, отщеплением фумарата и образование 5-формаимидазоли-4-карбоксамидрибонуклеотид. Циклизация с образованием инозин-5'-монофосфата. Происхождение атомов пуринового кольца: аминокислоты и производные тетрагидрофолата, участвующие в синтезе. Пути превращения 5'-IMP в 5'-AMP и 5'-GMP.

Синтез пиримидиновых нуклеотидов. Схема синтеза пиримидиновых нуклеотидов: синтез карбомиласпартата, образование дигидрооротата и его превращение в оротат - порядок образования пиримидинового кольца и присоединение рибозы с участием фосфорибозилпирофосфата и образование оротидин-5'-фосфата, дальнейшее образование UMP. Превращение 5'-NMP в 5'-NDP и 5'-NTP. Синтез CTP из UTP. Восстановление рибонуклеотидов до дезоксирибонуклеотидов. Восстановительное метилирование dUMP с образованием TMP с помощью N^5,N^{10} -метилен- тетрагидрофолата (TGF).

Интеграция и принципы контроля метаболизма. Биохимические цепи и циклы как общий принцип организации систем биохимических превращений в живой природе. Гликолиз как пример биохимической цепи. Необратимая последовательность превращений веществ через биохимическую цепь. Необратимые стадии гликолиза. Участие вспомогательных компонентов и их регенерация. Точки разветвления цепи. Использование промежуточных продуктов гликолиза в биосинтезе липидов, некоторых аминокислот, создание одноуглеродных фрагментов.

Цикл трикарбоновых кислот как пример биохимического цикла. Расходование компонентов цикла в реакциях синтеза аминокислот. Поддержание уровня компонентов цикла путем анаплеротических реакций (реакций, пополняющих запас компонентов,

участвующих в цикле). Зависимое от АТФ и биотина карбоксилирование пирувата - анаплеротический путь синтеза оксалоацетата.

Пространственная организация систем биохимических процессов. Пространственное разобщение - компартментация, биохимических процессов. Разобщение синтеза и катаболизма жирных кислот. Разобщение синтеза карбамоилфосфата в цикле мочевины и при синтезе пиримидиновых нуклеотидов. Мультиферментные комплексы как способ более совершенной организации систем биохимических реакций. Пируватдегидрогеназный комплекс.

Регуляция систем биохимических процессов. Стехиометрическая регуляция в точках разветвления. Регуляция взаимопревращения глицеральдегид-3-фосфата и дигидроксиацетонфосфата. Регуляция за счет накопления продукта реакции по принципу обратной связи. Ингибирование ацетил-СоА карбоксилазы образовавшимся при синтезе пальмитил-СоА.

Регуляция энергетическим зарядом. Регуляция скорости окислительного фосфорилирования. Воздействие АТФ на цепь переноса электронов (дыхательный контроль).

Аллостерическая регуляция. Активация ключевой реакции гликолиза - фосфорилирования фруктозо-6-фосфата с помощью АМР и АDР. Ингибирование синтеза фруктозо-1,6-дифосфата избытком АТФ. Ингибирующее действие АМР на конечную стадию глюконеогенеза - гидролиз фосфоэфирной связи в фруктозо-1,6-дифосфате. Изменение соотношения между процессами гликолиза и глюконеогенеза в зависимости от концентрации АТФ, АМР и цитрата - реципрокная регуляция.

Регуляция активности ферментов путем их модификации. Регуляция фосфорилирования гликогена модификацией фосфорилазы.

Циклический аденозин-3',5'-монофосфат (сАМР) как универсальный промежуточный регулятор ряда биохимических процессов. Понятие об уровнях контроля процессов метаболизма в организме (нервная и гормональная регуляции).

Рекомендуемая литература:

1. **Страйер Л.** Биохимия. Т.1-3 М.: Мир, 1984.
2. **Албертс Б. и др.** Молекулярная биология клетки. Т.1-3. М.: Мир, 1994.
3. **Ленинджер А.** Основы биохимии. Т.1-3 М.: Мир, 2005.
4. Биохимия: учебник для мед.вузов. Под ред. **Е. С. Северина.** М.:ГЭОТАР-МЕД. 2005
5. **Кнорре Д.Г., Мызина С.Д.** Биологическая химия. М.: Высшая школа, 2002.
6. **Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.** Биологическая химия. М.: Медицина, 2004.
7. **Р. Марри и др.** Биохимия человека. Т.1, 2 М.: Мир, 1993.
8. **Комов В.П., Шведова В.Н.** Биохимия. М.: Дрофа, 2004
9. **Овчинников** Биоорганическая химия М. Просвещение, 1987.
10. **Мари Р., Греннер Д., Родуэлл В.** Биохимия человека. М. Мир, 1993.
11. **Мецлер Д.** Биохимия. М. Мир. 1980.

Программа по биохимии (03.01.04) для поступающих в аспирантуру (Вариант ВАК)

1. Предмет биологической химии, её место в системе естественных наук.
2. Аминокислоты, пептиды, белки: свойства, классификация и биологические функции. Важнейшие группы простых и сложных белков. Двигательные белки. Защитные белки, белки иммунной системы, антигены тканевой совместимости, лимфокины и цитокины. Уровни структурной организации белков. Понятие о первичной, вторичной, третичной и четвертичной структуре белков. Методы изучения белков.
3. Ферменты как биокатализаторы. Номенклатура и принципы классификации ферментов. Локализация ферментов в клетке. Мультиферментные комплексы. Активные центры и общие принципы ферментативного катализа. Коферменты, витамины, металлы и другие кофакторы в функционировании ферментов. Основные представления о кинетике ферментативных реакций. Ингибиторы. Изоферменты. Принципы регуляции ферментативных процессов в клетке.
4. Обмен белков. Протеолитические ферменты и их специфичность. Роль протеаз в регуляции активности ферментов. Пути образования и распада аминокислот в организме. Основные биологически активные метаболиты аминокислот.
5. Нуклеиновые кислоты. Пуриновые и пиримидиновые гетероциклы и углеводные компоненты нуклеиновых кислот. Мононуклеотиды. Нуклеозидмоно-, нуклеозидди- и нуклеозидтрифосфаты и их биологическая роль. Функции АТФ в организме. Синтез и распад пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. ДНК - локализация в клетке и биологическая роль. Биологическое значение двухспирального строения ДНК. Синтез и репликация ДНК. Мир РНК: строение, функции и биологическая роль. Принцип комплементарности и его биологическая роль. Специфичность взаимодействия нуклеиновых кислот.
6. Биосинтез белка и его основные этапы. Активирование аминокислот. Транспортные РНК. Функциональная значимость отдельных участков ДНК. Хромосомы. Общее представление о структуре хроматина. Процесс транскрипции. Информационная РНК и генетический код. Процесс трансляции на рибосомах. Посттрансляционные процессы формирования третичной структуры и функционально-активных белков, сборка четвертичной структуры белка и надмолекулярных структур клетки.
7. Углеводы и их биологическая роль. Классификация и номенклатура углеводов. Структура и свойства моно- и полисахаридов. Конформационные формы углеводов. Важнейшие представители углеводов. Гликопротеины, пептидогликаны и протеогликаны и их физиологическая роль.
8. Обмен углеводов. Распад и биосинтез полисахаридов. Взаимопревращения углеводов. Трансферазные реакции. Анаэробный и аэробный распад углеводов. Различные виды брожений. Гликолитические ферменты. Окислительное фосфорилирование на уровне субстрата. Гликолиз. Окислительные превращения глюкозо-6-фосфата (пентозофосфатный путь) и их значение.
9. Липиды и их биологическая роль. Общие свойства, распространение, классификация. номенклатура и строение липидов. Основные типы липидов (жиры, фосфолипиды,

гликолипиды, оксипипиды, стерини). Основные метаболические превращения липидов и пути их биосинтеза.

10. Витамины. Функции витаминов. Роль витаминов в питании животных и человека. Витамины как компоненты ферментов. Жирорастворимые витамины (А, Д, Е). Водорастворимые витамина. Витамины группы В.Витамин РР. Витамин С. Витаминные факторы.

11. Биоэнергетика. Образование АТФ и других макроэргических соединений в клетках. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Пируватдегидрогеназный комплекс. Энергетический эффект цикла трикарбоновых кислот и гликолиза. Терминальные процессы окисления. Никотинамидные коферменты – источник восстановительных эквивалентов в клетке. Цепь переноса электронов (дыхательная цепь). Окислительное фосфорилирование в дыхательной цепи. Представления о механизмах сопряжения и фосфорилирования в дыхательной цепи. Мембранный потенциал. Энергетика обмена веществ. Фотосинтез.

12. Функциональная биохимия клеточных структур: ядра, митохондрий, хлоропластов, эндоплазматического ретикулума, рибосом, лизосом и др. Биологические мембраны их строение и функции.

13. Принципы регуляции биохимических процессов. Регуляция транскрипции и трансляции. Регуляция активности ферментов. Принцип обратной связи. Нейромедиаторы. Гормональная регуляция. Белковые и стероидные гормоны, механизмы действия. Роль циклических нуклеозидмонофосфатов. Роль компарментализации в организации обменных процессов.

14. Передача сигналов в биологических системах. Рецепторы: основные типы, способы передачи сигнала, биохимические сопряжения, вторичные мессенджеры. Ионные каналы: типы, способы их регуляции. Передача нервного импульса.

Рекомендуемая литература:

1. **Страйер Л.** Биохимия. Т.1-3 М.: Мир, 1984.
2. **Албертс Б. и др.** Молекулярная биология клетки. Т.1-3. М.: Мир, 1994.
3. **Ленинджер А.** Основы биохимии. Т.1-3 М.: Мир, 2005.
4. Биохимия: учебник для мед.вузов. Под ред. **Е. С. Северина.** М.:ГЭОТАР-МЕД. 2005
5. **Кнорре Д.Г., Мызина С.Д.** Биологическая химия. М.: Высшая школа, 2002.
6. **Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.** Биологическая химия. М.: Медицина, 2004.
7. **Р. Марри и др.** Биохимия человека. Т.1, 2 М.: Мир, 1993.
8. **Комов В.П., Шведова В.Н.** Биохимия. М.: Дрофа, 2004.
9. **Мецлер Д.** Биохимия. М. Мир. 1980.
10. **Мари Р., Греннер Д., Родуэлл В.** Биохимия человека. М. Мир, 1993.
11. **Овчинников** Биоорганическая химия М. Просвещение, 1987.