**Программа подготовки к вступительным испытаниям «Биохимия»**

**БЕЛКИ: СТРУКТУРА, СПОСОБЫ ОЧИСТКИ И АНАЛИЗА**

Белки как линейные полимеры аминокислот и их размеры. Общее строение, структура и классификация основных аминокислот, входящих в состав белков организма. Основные физикохимические свойства аминокислот: стереохимия, кислотно-основный дуализм, и спектральные характеристики. Химические реакции, характерные для их боковых радикалов. Буферные свойства и представление об изоэлектрической точке аминокислот и белков.

**Уровни структурной организации белков.** Единствоструктурной организации белков и условность ее деления на разные уровни. Ренатурация и денатурация белка. Опыт Анфинсена с РНКазой и принцип "структура белка определяет его функцию".

Первичная структура белков, ее связь с биологической функцией и последующими уровнями структурной организации белка. Пептидная связь: ее компланарность и пространственная ориентация, разрешенные и запрещенные конформации, углы *фи* и *пси* (φ и ϕ), характеризующие вращение вокруг связи С-альфа атома углерода и пространственную ориентацию соседних аминокислот. Цис-транс изомерия и особенности пептидных связей, содержащих пролин.

Вторичная структура белка, её основные типы: альфа-спираль, бета-структура, повороты и "шпильки". Разрешенные и запрещенные конформации полипептидной цепи и карты Рамачандрана. Углы φ и ϕ, соответствующие структуре α-спирали и β-складки. Количественные характеристики этих вторичных структур: длина шага, угол поворота, фиксирующие водородные связи и их направление.

Надвторичные структуры белка, включающие несколько вторичных элементов (спираль-петля-спираль, лейциновые молнии, цинковые пальцы и суперспирализованные спирали). Пролиновая спираль коллагена. Неполнота функциональной обособленности этих структур.

Третичная структура белка и типы связей, её стабилизирующих. Связь третичной структуры с первичной, и с биологической функцией белка. Понятие о белковых доменах и активном центре. Функциональная независимость белковых доменов. Возможность существования нескольких доменов, обладающих разными функциями, в составе одного белка. Примеры белковых доменов со сходной третичной структурой, но обладающих разной функцией. Молекулярные взаимодействия как основа биологической активности всех белков. Факторы, определяющие специфичность и обратимость взаимодействий: комплементарность взаимодействующих поверхностей и индуцированные соответствия. Концепция "расплавленной" глобулы. Глобулярные и фибриллярные белки.

Четвертичная структура белка и ее примеры (гемоглобин, иммуноглобулины, белки межклеточного матрикса и цитоскелета). Связи, стабилизирующие четвертичную структуру белка. Отличие белка, обладающего четвертичной структурой, от белкового комплекса, имеющего несколько компонентов. Субъединичный состав и возможность кооперативного функционирования протомеров. Гомо- и гетероолигомеры.

**Проблемы, возникающие при неправильной укладке белков.** Термодинамика пространственной укладки полипептидной цепи. Роль дисульфидных связей в создании жесткой структуры белка; реализация этих связей во внутриклеточных и внеклеточных белках. Связь между стабильной конформацией и минимальным уровнем потенциальной энергии белковой глобулы. Характеристика прионов и амилоидов как представителей белков, способных иметь несколько стабильных конформаций. Понятие о молекулярной патологии; молекулярные основы прионных заболеваний. Функции белков-шаперонов и белков теплового шока.

**Принципы выделения и очистки белков.** Способы разрушения клеток и сбора внутриклеточного содержимого. Центрифугирование как способ разделения клеточных органелл и получения субъклеточных фракций. Принципы центрифугирования: дифференциальное осаждение, центрифугирование в градиентах плотности. Гидрофильно-липофильные свойства белков и липидов, их использование для выделения белков. Зависимость заряда белка от величины рН, разделение по изоэлектрической точке и изоэлектрическое осаждение. Разделение белков по заряду – ионообменная хроматография и электрофорез. Современные ионообменные носители и их использование. Методы разделения белков по молекулярной массе и форме молекул с использованием денатурирующего электрофореза и гельфильтрации, их достоинства и недостатки. Аффинная хроматография белков по сродству к уникальным лигандам и возможность использования специфических активаторов, ингибиторов, коферментов или антител в качестве сорбентов.

Основные способы детекции и определения концентрации белков. Методы, основанные на спектральных свойствах белков, взаимодействия красителей с пептидной связью и боковыми радикалами. Нингидриновая реакция на отдельные аминокислоты.

Методы анализа белков. Использование гельфильтрации и денатурирующего электрофореза для определения гомогенности белковых препаратов. Вестерн-блот и иммунологические методы детекции. Ультрацентрифугирование, аминокислотный анализ и пептидное картирование белков. Кристаллизация белков и ЯМР-спектроскопия как методы определения пространственной структуры белков. Масс-спектрометрический анализ индивидуальных белков и многокомпонентных белковых смесей.

**ФЕРМЕНТЫ**

**Характеристика ферментов как биологических катализаторов**. Сходства и различия ферментативного и неферментного катализа, влияние ферментов на скорость, но не на равновесие химических реакций. Отличие биокатализаторов от неорганических катализаторов. Физический смысл и математическое определение каталитической силы. Значения каталитической силы, характерные для некоторых представителей ферментов. Понятие о фермент-субстратном комплексе, молекулярном соответствии и специфичности фермента. Факторы, определяющие полезный выход и максимальную скорость ферментативной реакции. Возможность регуляции ферментативных реакций и ее значимость для регуляции метаболизма. Понятие о сопряженных реакциях и метаболонах.

**Механизм действия ферментов.** Свободная энергия Гиббса, ее физический смысл и математическое определение. Связь между изменением свободной энергии Гиббса и направлением течения химической реакции. Стандартные и реальные изменения энергии Гиббса, адаптация этих величин к биохимическим реакциям. Понятие об энергетическом профиле реакции и ее термодинамическом потенциале. Энергия связывания фермент-субстратного комплекса и энергия активации. Развитие представлений о механизмах формирования фермент-субстратного комплекса: модель ключ-замок, модель рука-перчатка, современные представления о динамической природе активного центра ферментов. Различие энергетических профилей некатализируемых реакций и реакций, катализируемых ферментами и неорганическими катализаторами. Стратегии (механизмы), которые используют ферменты для снижения энергии активации. Стабилизация фермент-субстратного комплекса и дестабилизация субстрата как основные факторы, влияющие на каталитическую эффективность фермента. Снижение энтропийного фактора за счет десольватации, сближения и ориентации субстратов. Вклад механизмов общего кислотно-основного и ковалентного катализа, а также катализа с участием ионов металлов, в снижение энергии активации. Особенности триадного катализа и строения активного центра сериновых протеаз пищеварительного тракта, которые обеспечивают субстратную специфичность по отношению к определенным белкам.

**Регуляция активности ферментов.** Наличие регуляции как отличительная черта ферментов. Метаболический и гормональный, генетический и эпигенетический контроль активности ферментов. Основные регуляторные стратегии: сопряжение ферментативных реакций с целью тунелирования метаболитов и воздействия на скорость реакций по принципу Ле-Шателье; регуляция метаболитами по принципу обратных и боковых связей; посттрансляционные модификации; белок-белковые взаимодействия и внутриклеточная компартментализация; аллостерическая регуляция; ограниченный протеолиз; регуляция уровня экспрессии генов, изменение изоформного состава ферментов. Субстратные (футильные) циклы как точки приложения регуляторных воздействий, фосфорилирование белков и участие малых ГТФаз как основные способы их реализации.

**Кинетика ферментативных реакций.** Задачи и методы кинетического анализа биохимических реакций, его достоинства и недостатки для изучения механизма действия ферментов. Начальная и максимальная скорость, молекулярность и порядок реакции. Кинетическая модель Михаэлиса-Ментен, ее обязательные условия и формально-математическое описание. Математическое определение и физический смысл константы Михаэлиса, максимальной скорости ферментативной реакции, числа оборотов фермента и его эффективности. Линеаризация зависимости Михаэлиса-Ментен в двойных обратных координатах. Основные виды двусубстратных реакций. Влияние концентрации фермента, температуры и рН на скорость ферментативных реакций.

Обратимые и необратимые ингибиторы ферментативных реакций. Формальное описание обратимых ингибиторов (конкурентное, неконкурентное и бесконкурентное ингибирование). Субстратное ингибирование. Использование ингибиторов ферментов как лекарственных соединений.

Аллостерические ферменты: отличие от кинетики Михаэлиса-Ментен, наличие кооперативности, дополнительного регуляторного центра и аллостерических регуляторов. Аллостерия на примере связывания кислорода гемоглобином и миоглобином, его транспорта в крови и доставки в ткани. Кривые насыщения кислородом гемоглобина и миоглобина. Роль гема и ионов железа в связывании кислорода. Сравнение структур гемоглобина и миоглобина. Межсубъединичные взаимодействия в молекуле гемоглобина, R- и Т-конформации мономеров и переходы между ними. Эффект Бора: влияние рН и углекислого газа на межсубъединичные контакты и сродство гемоглобина к кислороду. Физиологическая роль 2,3-бисфосфоглицерата в регуляции связывания кислорода гемоглобином. Изоформы гемоглобина и его фетальная форма. Адаптация к условиям высокогорья. Мутации гемоглобина, серповидноклеточная анемия.

**Классификация ферментов, коферменты и витамины.** Шесть основных групп ферментов и принципы их номенклатуры. Принципы классификации ферментов и коферментов. Водорастворимые и жирорастворимые витамины как коферменты и их предшественники. Симптомы авитаминозов и гипервитаминозов.

Оксидоредуктазы: тип катализируемых реакций и их характерные представители. Коферменты оксидоредуктаз, опосредующие такой перенос: НАД, НАДФ, ФАД, ФМН, Fe/S-кластеры, убихинон, цитохромы).

Трансферазы: функции переноса углеродных фрагментов, аминогрупп и фосфатов. Коферменты трансфераз: пиридоксальфосфат, пантотеновая кислота, кофермент А, тетрагидробиоптерин, тетрагидрофолат, тиаминпирофосфат и S-аденозилметионин.

Гидролазы: их основные представители на примере фосфатаз и протеолитических ферментов. Роль холинэстеразы в передаче нервного сигнала и механизм действия фосфорорганических соединений.

Лиазы: примеры катализируемых реакций негидролитического и неокислительного разрыва ковалентных связей, включающих присоединение/удаление остатков с разрывом/ образованием двойной связи (декарбоксилазы, альдолазы, кетолазы, дегидратазы, синтазы и циклазы). Тиаминпирофосфат как кофактор лиаз.

Изомеразы: примеры катализируемых ими реакций эпимеризации, цис-транс изомеризации и внутримолекулярного переноса. Сходство и различие мутаз и изомераз.

Лигазы. Катализируемые реакции образования новой ковалентной связи. Синтазы синтетазы. Биотин как кофактор, используемый карбоксилазами.

# ЛИПИДЫ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Важнейшие животные и растительные липиды: структура, свойства, биологическая роль. Структурная, резервная, транспортная, иммунная и регуляторная функции липидов. Классификация липидов: триацилглицериды, глицеро- и сфинголипиды, фосфолипиды, гликолипиды, холестерин и желчные кислоты. Липидный состав пищевых жиров. Жирные кислоты: классификация и принципы номенклатуры. Насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Арахидоновая кислота и эйкозаноиды; незаменимые жирные кислоты как их предшественники. Общая структура и стратегия синтеза тромбоксанов, простагландинов и лейкотриенов. Циклооксигеназы и механизм действия аспирина. Строение триглицеридов. Глицерин и сфингозин как альтернативная основа сложных липидов. Фосфолипиды: принцип строения и основные представители. Плазмалоген и фактор активации тромбоцитов как представители фосфолипидов, содержащих простую эфирную связь; их функции. Отличительные черты и функции церамидов, цереброзидов и ганглиозидов. Заболевания, связанные с нарушением метаболизма мембранных липидов. Основные представители стероидов, стероидных гормонов и желчных кислот. Транспортные липопротеины крови.

Амфифильные свойства фосфолипидов и их поведение в водных растворах. Фрмирование мицелл, монослоев и бислойных мембран. Различия липидного состава и асимметричное распределение липидов в клеточных мембранах. Зависимость жидкостности мембран от жирнокислотного состава липидов. Фазовые переходы и жидкокристаллические свойства биомембран; экспериментальные доказательства жидкокристаллической структуры мембран (техника замораживания-скалывания; слияние мембран и миграция окрашенных белков; лазерное фотообесцвечивание). Холестерин и жесткость мембран.

Барьерная и структурная функция, биогенез и белковый состав биомембран. Классификация мембранных белков по расположению и функциям. Интегральные и периферические белки мембран, транспортные АТРазы и каналы; их роль в поддержании клеточного гомеостаза. Строение и виды белков-рецепторов, основные принципы регистрации внешних сигналов и их передачи к внутриклеточным эффекторам. Роль фосфолипидов в передаче гормонального сигнала; связь с обменом арахидоновой кислоты. Роль периферических белков во взаимодействии мембраны с цитоскелетом. Молекулы клеточной и межклеточной адгезии; функции интегринов по обеспечению связи цитоскелета с внеклеточным матриксом. Молекулярные нарушения при дистрофиях Дюшена и Беккера, роль белка дистрофина.

Трансмембранный перенос веществ. Простая и облегченная диффузия. Активный транспорт. Эндоцитоз и экзоцитоз. Сортировка эндосом внутри клетки. Липосомы как модельная система биомембран, их применение в фармации и медицине. Белки множественной лекарственной устойчивости (MDR).

# ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

Понятие о метаболизме и его составляющих – катаболизме и анаболизме. Функции катаболизма по обеспечению клетки энергией и элементарными строительными блоками; функции анаболизма по созданию клеткой собственных макромолекул, обеспечивающих энергетические запасы (гликоген и триглицериды), структурные компоненты, и рабочие механизмы на основе ферментных систем. Три способа фиксации энергии, освобождаемой в результате расщепления химических связей: захват высокоэнергетических электронов, образование макроэргических связей, создание протонного градиента. Понятия о переносе этой энергии специализированными молекулами (переносчиками высокоэнергетических электронов и макроэргическими фосфатами), и о ее запасании в форме стабильных углеводородных (гликоген) или липидных (триглицериды) соединений. Отсутствие запасных форм белковой материи.

Различные способы переноса энергии, освобождаемой в форме электронов: перенос гидрид-ионов, протон-электронных пар и электронов. Соответствующие переносчики электронов в клетке: никотинамидные и флавиновые коферменты, железо-серные кластеры, убихинон и цитохромы. Высокоэнергетические соединения клетки и их сравнение с макроэргическими фосфатами, которые используются для переноса энергии. Причины высокой энергетичности макроэргических связей: дестабилизация связи за счет электростатического отталкивания, резонансная стабилизация продуктов и повышение энтропийного фактора. Примеры соединений с большей энергией макроэргической связи, чем в АТФ, и участвующих в субстратном фосфорилировании.

# ФУНКЦИИ И ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

**Статическая биохимия углеводов**. Общее строение, стереохимия, D- и L-ряды моносахаридов. Наиболее распространенные представители альдоз и кетоз. Образование кеталей и ацеталей, циклических пиранозных и фуранозных форм. Явления аномерии и мутаротации. Структурные формулы сахаров (проекции Фишера, Хеуворса и истинные конформации углеводов). Основные производные моносахаридов, уроновые кислоты, аминосахара. Основные представители дисахаридов: сахароза, мальтоза, лактоза. Номенклатура, редуцирующие и нередуцирующие свойства. Основные представители полисахаридов: строение крахмала (амилозы и амилопектина), целлюлозы и гликогена. Ветвление цепей полисахаридов и связи между мономерами. Резервные и структурные функции полисахаридов.

**Пищеварение углеводов.** Основные углеводы пищи, их переваривание в разных отделах желудочно-кишечного тракта и участвующие в нем ферменты. Механизм транспорта углеводов через клеточные мембраны, краткая характеристика мембранных транспортеров глюкозы. Основные направления превращения глюкозы в клетках. Ключевая роль глюкозо-6-фосфата в метаболизме углеводов. Глюкокиназа и гексокиназа, различие их кинетических свойств и его физиологический смысл. Регуляция активности этих ферментов и транспортеров глюкозы под действием инсулина и глюкозо-6-фосфата.

**Гликолиз – основной путь утилизации глюкозы.** Химические превращения глюкозы в ходе гликолиза, энергетический баланс, и регуляция гликолиза. Обратимость гликолиза. Реакции окисления и субстратного фосфорилирования. Альдолазная реакция как примере каталитического действия лиаз. Аэробный и анаэробный гликолиз, необходимость восстановления никотинамидных переносчиков электронов. Особенности гликолиза в эритроцитах: образование 2,3-бисфосфоглицерата и его роль в регуляции сродства гемоглобина к кислороду. Лактатдегидрогеназа и ее изоферменты как маркеры инфаркта миокарда. Спиртовое брожение и алкогольдегидрогеназа. Цикл Кори: транспорт трехуглеродных продуктов гликолиза и регенерация глюкозы в печени. Трансаминазная реакция и превращение пирувата в аланин. Необратимые реакции и субстратные циклы гликолиза как участки регуляторных воздействий. Гормональная, метаболическая и аллостерическая регуляция гликолиза. Роль бисфункционального фермента и фруктозо-2,6-бисфосфата.

**Глюконеогенез.** Химические превращения пирувата при синтезе из него глюкозы. Способы преодоления необратимости гликолиза и устройство субстратных (футильных) циклов. Пируваткарбоксилаза и функции биотина в карбоксилировании пирувата. Оксалоацетат как важный интермедиат синтеза глюкозы и цикла Кребса. Причины невозможности синтеза глюкозы из жиров. Разобщение путей синтеза и распада глюкозы как основа эффективного регулирования обмена углеводов на уровне субстратных циклов.

Реципрокная регуляция активности фосфофруктокиназы и фосфатазы фруктозо-1,6-бисфосфата под действием бисфункционального фермента и фруктозо-2,6-бисфосфата. Влияние гормонов (инсулин, глюкагон, адреналин) и внутриклеточных метаболитов (АТР, АМР, цитрат) на активность ферментов гликолиза и глюконеогенеза.

Фосфатаза глюкозо-6-фосфата и ее локализация в печени, определяющая функции этого органа как основного поставщика глюкозы в кровоток. Болезнь Гирке, ее причины и проявления.

**Обмен гликогена.** Химические превращения при синтезе и распаде гликогена: УДФ-глюкоза как основной интермедиат, гликогенсинтаза и ветвящий фермент, выгоды разветвленной структуры гликогена. Химические превращения при распаде гликогена: дебранчинг-фермент, гликогенфосфорилаза и фосфоролиз гликогена. Энергетический баланс синтеза и распада гликогена, их связь с гликолизом. Регуляция обмена гликогена: роль адреналина и глюкагона, каскадный механизм контроля активности гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы, участвующие в нем протеинкиназы и фосфатазы. Заболевания, связанные с нарушением обмена гликогена (гликогенозы и агликогенозы). Гормональный контроль и роль различных путей обмена углеводов в регуляции уровня глюкозы в крови.

**Пентозофосфатный путь.** Химические превращения глюкозо-6-фосфата в ходе окислительного и неокислительного этапов пентозофосфатного пути. Физиологический смысл получения НАДФН и превращения различных сахаров; функции НАДФН и пентоз в клетке. Трансальдолазная и транскетолазная реакции, роль тиаминовых коферментов. Исключительная значимость пентозного пути для метаболизма эритроцитов и гепатоцитов. Глутатион-редуктаза и гемолиз, вызванный использованием некоторых антималярийных препаратов. Тиамин-зависимые ферменты. Синдром Вернике-Корсакова. Сопряжение реакций гликолиза, глюконеогенеза и пентозного пути.

**Пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК)**. Ферменты, входящие в состав ПДК и механизм окислительного декарбоксилирования пирувата. Участвующие коферменты. Понятие о тунелировании субстрата и необходимость неравной стехиометрии ферментов ПДК. Гормональная и метаболическая регуляция активности ПДК.

# ОБЩИЙ ПУТЬ КАТАБОЛИЗМА

**Цикл трикарбоновых кислот Кребса (ЦТК)**. Характеристика ЦТК как общей последней стадии окисления углеводов, жиров и аминокислот, и как донора электронов для дыхательной цепи митохондрий. Последовательность реакций и асимметрия ЦТК. Фторацетат как ингибитор аконитазы. Сходство структуры и механизма действия изоцитрат- и кетоглутаратдегидрогеназного комплексов. Аналогии в свойствах ацетил- и сукцинил-СоА; сукцинил-СоА как предшественник гема. Сукцинатдегидрогеназа как интегральный белок внутренней мембраны митохондрий и компонент дыхательной цепи. Ингибирование сукцинатдегидрогеназы малонатом. Сукцинаттиокиназа и субстратное фосфорилирование. Суммарное уравнение реакций и энергетический баланс цикла Кребса, его сравнение с энергетической эффективностью гликолиза. Регуляторные ферменты и аллостерическая регуляция ЦТК под действием метаболитов.

Анаболические функции ЦТК. Двойная функция оксалоацетата как субстрата ЦТК и ключевого интермедиата глюконеогенеза. Роль биотина в карбоксилировании пирувата. Невозможность использования ЦТК для синтеза глюкозы из ацетил-СоА, поставляемого жирами. Анаплеротические реакции ЦТК и их функции. Специализация НАДН в качестве акцептора, а НАДФН в качестве донора электронов в окислительных и восстановительных реакций. Трансгидрогеназная реакция. Челночный механизм транспорта ацетил-СоА из митохондрий в цитозоль.

**Дыхательная цепь переноса электронов.** Представление об окислительно-восстановительном потенциале и его связь со свободной энергией Гиббса. Структура митохондрий, внутримитохондриальная локализация ПДК, ферментов ЦТК и организация ферментов дыхательной цепи во внутренней мембране митохондрий. НАДН и ФАДН2 как основные доноры электронов в дыхательную цепь. Последовательность переносчиков электронов в дыхательной цепи (Fe-S кластеры, ФМН, убихинон, гем) в соответствии с их окислительно-восстановительными потенциалами. Дыхательные комплексы и их участие в формировании электрохимического градиента. Зависимость энергии переноса протонов в межмембранное пространство от изменения свободной энергии электронов при переносе в дыхательной цепи. Q-цикл, его организация и физиологическое значение.

**Окислительное фосфорилирование**. АТФ-синтаза митохондрий: ее компоненты и современное понимание структуры и принципа функционирования. Современные представления о сопряжении дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования: хемиосмотическая теория П. Митчела. Дыхательный контроль как основной механизм регуляции сопряжения окисления и фосфорилирования. Разобщение окисления и фосфорилирования. Коэффициент Р/О. Специфические ингибиторы дыхательной цепи.

Избирательная проницаемость внутренней мембраны митохондрий и ограниченная доступность митохондриальных субстратов. Перенос никотинамидных коферментов через мембрану митохондрий с помощью глицерофосфатного и малатного челноков. Транспорт адениловых нуклеотидов, фосфата, пирувата, цитрата и малата внутрь митохондрий. Энергетический баланс трансмембранного переноса этих веществ и его сопряжение с метаболическими процессами в матриксе митохондрий и в цитозоле.

**Метаболизм активных форм кислорода.** Цепь переноса электронов как источник свободных радикалов. Токсичность кислорода и образование активных форм кислорода. Детоксикация супероксид-анион-радикала и перекиси водорода, функции супероксиддисмутазы, каталазы и пероксидазы. Роль радикальных форм кислорода в регуляции перекисного окисления ненасыщенных липидов в биомембранах. Цепная реакция перекисного окисления липидов и её значение в физиологии и патологии клетки. Регуляторы перекисного окисления липидов – перооксиданты и антиоксиданты. Антиоксиданты как лекарственные препараты.

# ФУНКЦИИ И ОБМЕН ЛИПИДОВ

**Пищеварение липидов.** Пути деградация липидов в кишечнике и их поступления в организм. Эмульгирующая функция желчных кислот. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. Ферменты переваривания липидов. Липаза языка, панкреатическая и кишечная липазы, специфичность действия, рН-оптимум, активация, функции колипазы. Гормоны слизистой кишечника и регулируемые ими процессы. Кишечные фосфолипазы, образуемые ими продукты. Ресинтез жиров в энтероцитах и функции ацил-CoA-синтетазы (тиокиназы). Ресинтез эфиров холестерина в энтероцитах; функции холестеринэстеразы и ацил-CoA-холестерин-ацилтрансферазы (АХАТ).

**Транспорт липидов.** Проблемы, связанные с транспортом липидов в водной фазе. Попадание липидов из кишечника в энтероциты и далее в лимфу и кровяное русло. Образование, состав и превращения хиломикронов. Транспорт других липидов кровью: сравнительная характеристика и функции различных липопротеидных частиц и связанных с ними апобелков. Происхождение липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Образование и физиологические функции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), их роль в атерогенезе. Сравнение циклов превращений хиломикронов, ЛПОНП и ЛПВП. Поступление липидов из крови в клетки. Функции липопротеинлипазы и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ), регуляция активности этих ферментов под действием апобелков. Утилизация остатков хиломикронов и липопротеидных частиц клетками печени. Транспорт холестерина. Рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПНП и его нарушение при наследственной гиперхолестеринемии.

**Обмен триацилглицеридов.** Различия путей синтеза триглицеридов в адипоцитах и гепатоцитах, фосфатидная кислота как общий предшественник. Регуляция поступления жирных кислот в эти клетки за счет изменения активности гормон-чувствительной липазы. Механизм действия адреналина и глюкагона в цАМФ-зависимой активации, а инсулина в инактивации этого фермента. Перилипин как мишень цАМФ-зависимой протеинкиназы и его протективные функции при мобилизации жиров. Утилизация глицерина и глицеролфосфатный шунт.

**Окисление жирных кислот.** Активация жирных кислот: синтез ациладенилатов, функции пирофосфата и образование ацил-СоА. Роль карнитина в транспорте жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий. Основные реакции β-окисления жирных кислот. Ферменты и коферменты, принимающие в них участие, их локализация в матриксе митохондрий. Энергетический выход и регуляция окисления жирных кислот. Особенности окисления ненасыщенных жирных кислот и жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. Окисление длинных жирных кислот в пероксисомах. Альфа- и омега-окисление, болезнь Рефсума. Биосинтез, транспорт и использование кетоновых тел в качестве источников энергии в периферических тканях. Использование β-гидрокси-β-метилглутарил (ГМГ)-СоА для синтеза холестерина. Диабет и кетоновые тела, причины повышения уровня кетоновых тел в крови больных диабетом.

**Биосинтез жирных кислот.** Пространственная разобщенность процессов синтеза и распада жирных кислот. Транспорт ацетил-СоА в цитозоль, роль цитрата как переносчика. Яблочный фермент (малик-фермент); его роль в синтезе НАФН, циркуляции цитрата, пирувата и ацетил-СоА через мембрану митохондрий. Ключевая роль пентозофосфатного пути как основного поставщика НАДФН для синтеза жирных кислот. Последовательность реакций синтеза жирных кислот с участием мультиферментного комплекса синтетазы жирных кислот. Роль биотина в карбоксилировании ацетил-СоА. Образование малонил-СоА как начальная и главная регулируемая стадия синтеза жирных кислот; гормоны и внутриклеточные регуляторы активности ацетил-СоА-карбоксилазы. Представление о механизмах удлиннения и образования ненасыщенных жирных кислот в клетке.

**Обмен фосфолипидов.** Основные стратегии синтеза фосфолипидов. Образование фосфатидной кислоты как общего предшественника. Использование ЦДФ-производных диацилглицерина для синтеза фосфатидилинозитолов и кардиолипина. Активация холина и этаноламина с участием АТФ и ЦТФ, использование ЦДФ-производных этих спиртов для синтеза фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина. Участие фосфолипидов в передаче гормонального сигнала. Распад фосфолипидов под действием внутриклеточных фосфолипаз и образуемые продукты.

**Обмен стероидов.** Ацетил-КоА как структурный предшественник и стратегия биосинтеза холестерина. Синтез мевалоната и ключевая регуляторная роль β-гидрокси-β-метилглутарил (ГМГ)-СоА-редуктазы на начальных этапах синтеза холестерина. Основные пути превращения холестерина в организме и его роль как предшественника биологически важных для организма соединений. Синтез желчных кислот (таурохолиевые, гликохолиевые кислоты). Растворимость желчных кислот и механизм развития желчно-каменной болезни (холестериновые камни). Применение хенодезоксихолевой кислоты для ее лечения. Стероидные гормоны как производные холестерина, их краткая классификация.

Предполагаемое участие холестерина в развитии атеросклероза. Пути снижения концентрации холестерина в крови: контроль поступления холестерина с пищей (диета) и влияние на синтез и выведение холестерина из организма (фармакологические средства, влияющие на активность ГМГ-СоА редуктазы или ускоряющие выведение желчных кислот и препятствующие их обратной сорбции).

**ФУНКЦИИ И ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ**

**Пищеварение белков.** Ферментативный гидролиз белков в желудочно-кишечном тракте. Характеристика основных протеолитических ферментов. Проферменты протеиназ и механизм их активации; субстратная специфичность протеиназ; экзо- и эндопептидазы. Аминокислоты как конечные продукты переваривания белков, механизм их транспорта через мембраны. Общая схема метаболизма белков и аминокислот в клетках. Фонд свободных аминокислот в клетках, его источники и направления использования. Убиквитин-зависимая деградация белков в протеосомах. Понятие об аутофагии и лизосомальной деградации белков. Заменимые и незаменимые аминокислоты. Удаление азота и его транспорт в печень для детоксикации и вывода из организма как первый и ключевой этап катаболизма аминокислот. Синтез мочевины как завершающий этап катаболизма азота; его координация с распадом углеродного скелета аминокислот с помощью аспартатно-аргининосукцинатного шунта, сопрягающего цикл мочевины и цикл Кребса ("велосипед" Кребса).

**Обмен азота.** Переаминирование как основной путь удаления азота из структуры аминокислот. Механизм реакции переаминирования и функции пиридоксальфосфата. Кетокислоты как акцепторы аммиака, исключительная роль α-кетоглутаровой кислоты в реакциях переаминирования. Использование трансаминаз как маркеров повреждения клеток сердца. Коллекторная функция глутамата и транспортная функция глутамина в метаболизме и переносе азота. Синтез и распад глутамина. Варианты дезаминирования аминокислот. Прямое и непрямое дезаминирование. Окислительное дезаминирование с участием глутаматдегидрогеназы. Неокислительное дезаминирование ряда аминокислот.

Различные пути выведения аммиака из организма (экскреция аммиака, мочевины или мочевой кислоты). Цикл синтеза мочевины: химические реакции, их локализация внутри клетки, энергетический баланс. Сопряжение цикла мочевины с циклом Кребса: участие аспартата, аргининосукцината, и интермедиатов цикла Кребса. Регуляция цикла мочевины аллостерически и путем изменения уровня экспрессии его ферментов. Наследственные нарушения, связанные с ферментами цикла мочевины.

**Метаболизм углеродных остатков аминокислот.** Цикл Кребса как общий путь утилизации углеродных скелетов аминокислот; основные участки их включения в цикл Кребса. Глюкогенные и кетогенные аминокислоты. Включение трехуглеродных остатков аминокислот в гликолиз: реакции переаминирования с участием пиридоксальфосфата. Цикл Кребса как источник углеродных скелетов восьми заменимых аминокислот; глутамат как основной донор альфа-аминогрупп при биосинтезе аминокислот.

Особенности метаболизма отдельных аминокислот. Участие тетрагилрофолиевой кислоты во взаимопревращениях серина и глицина; многообразие физиологических функций этих аминокислот. Нарушения, связанные с обменом глицина, и нарушения, возникающие при недостаточности витамина В9 (фолиевой кислоты). Нарушение синтеза фолиевой кислоты у бактерий как механизм действия сульфаниламидных препаратов. Функции метионина и S-аденозилметионина в реакциях трансметилирования. Участие биоптерина в синтезе тирозина. Нарушение синтеза тирозина и фенилкетонурия. Тирозинемии, связанные с нарушением катаболизма тирозина. Тирозин как предшественник катехоламинов, меланинов и тиреоидных гормонов; наследственные заболевания, связанные с синтезом этих соединений (альбинизм, алкаптонурия, болезнь Паркинсона).

**Биогенные амины.** Декарбоксилирование аминокислот как ключевая реакция при синтезе биогенных аминов. Разнообразие физиологических функций биогенных аминов. Основные биогенные амины и их предшественники (дофамин, норадреналин, адреналин, тирамин, триптамин, серотонин, гистамин, гамма-аминомаслянная кислота). Ацетилхолин как производное этаноламина и нейромедиатор. Нейромедиаторные функции глутамата, аспартата и глицина. Образование гамма-аминомаслянной кислоты из глутамата и ее нейромедиаторные функции. Гистидиновые дипептиды: карнозин и анзерин. Креатин как производное аргинина; его функции в мышцах. Аргинин как донор оксида азота; функции оксида азота как вазодилататора и вторичного посредника в клетках. Роль гистамина в развитии аллергических реакций и воспаления. Антигистаминные препараты. Пути инактивации биогенных аминов: метилирование с участием S-аденозил-метионина, окисление под действием моноаминооксидаз. Возможность использования ингибиторов моноаминооксидаз в качестве лекарственных препаратов.

**АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ И ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ**

Cтроение пуриновых и пиримидиновых оснований. Нуклеозиды и нуклеотиды. Циклические нуклеозидмонофосфаты, синтез и распад цАМФ и цГМФ с участием циклаз и фосфодиэстераз. Роль нуклеозидов в построении коферментов (НАД, ФАД, кофермент А) и нуклеотидов в создании макроэргических соединений. Аналоги нуклеотидов и их использованием как лекарственных средств (6-меркаптопурин, азатимидин, фторурацил, ганцикловир, дидезоксипроизводные нуклеотидов).

**Метаболизм нуклеотидов.** Сходства и различия общей стратегии при синтезе пуринов и пиримидинов de novo. Использование фосфорибозилпирофосфата в качестве основы при синтезе пуриновых оснований и нуклеотидов; источники атомов пуриновых оснований. Инозинмонофосфат как общий предшественник пуриновых нуклеотидов. Синтез оротата как предшественника пиримидиновых оснований. Регуляция синтеза нуклеотидов с помощью отрицательных обратных связей на уровне первых реакций синтеза оснований, и превращений общего нуклеотидного интермедиата. Возможность реутилизации азотистых оснований как запасных путей биосинтеза нуклеотидов. Особенности биосинтеза дезоксирибонуклеотидов: свободнорадикальный механизм и участие рибонуклеотид-редуктазного комплекса. Участие метилентетрагидрофолиевой кислоты в образовании тимидиловых нуклеотидов.

Стратегии катаболизма азотистых оснований. Наследственные нарушения обмена пуринов. Подагра и гиперурикемия, ксантинурия и оротацидурия. Аллопуринол как конкурентный ингибитор ксантиноксидазы.

**НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ И МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ**

**Химия нуклеиновых кислот.** Нуклеотиды - структурные мономеры полинуклеотидов, их строение. Нуклеозид-5-трифосфаты, циклические нуклеотиды, их функции. Строение и уровни организации нуклеиновых кислот. Первичная структура ДНК и РНК. Типы межнуклеотидных связей в полинуклеотидах, их характеристика. Вторичная и третичная структуры нуклеиновых кислот. Вторичная структура ДНК, ее характеристика. Типы связей, стабилизирующих двойную спираль ДНК, комплементарность оснований. Денатурация и ренатурация ДНК. Гибридизация ДНК-ДНК и ДНК-РНК; межвидовые различия первичной структуры нуклеиновых кислот. Третичная структура ДНК. Структурная организация ДНК в хроматине. Вторичная и третичная структуры РНК, ее функциональные виды (м-РНК, т-РНК, р-РНК, микро-РНК). Физико-химические свойства нуклеиновых кислот.

**Нуклеиновые кислоты, их роль в переносе генетической информации.** Хранение, воспроизведение и передача генетической информации. Роль ДНК в этих процессах. Репликация, ее механизм и биологическое значение. Синтез ДНК и фазы клеточного деления. Идентичность ДНК разных клеток многоклеточного организма. Точность синтеза ДНК при репликации. Теломеры, теломераза, механизм поддержания концевых участков хромосом. Повреждения и репарация ДНК. Мутации в ДНК – причина аминокислотных замен в белках и различных патологий. Характеристика ферментов ДНК – репарирующего комплекса. Эпигенетическая регуляция активности хроматина, роль метилирования ДНК эукариот и модификаций гистонов.

**Биосинтез РНК (транскрипция).** Механизм, биологическая роль, особенности процесса транскрипции в клетках прокариот и эукариот. Посттранскрипционная модификация пре-м-РНК. Сплайсинг, созревание и транспорт мРНК. Сплайсосома и альтернативный сплайсинг как способ повышения разнообразия белков. Рибозимы - новый тип биокатализаторов.

**Биосинтез белка (трансляция).** Общая последовательность стадий белкового синтеза. Необходимые компоненты трансляции. Биологический код и его свойства. Универсальность генетического кода. Роль т-РНК в синтезе белков. Образование аминоацил-т-РНК. Кодон-антикодоновое взаимодействие. Роль м-РНК в биосинтезе белков. Строение и функциональный цикл рибосом.

**Регуляция биосинтеза белков.** Адаптивная регуляция экспресии генов у про- и эукариот. Роль энхансеров и сайленсеров, амплификации (увеличения копий) и перестройки генов, процессинга, транспорта из ядра в цитоплазму и изменение стабильности мРНК в регуляции синтеза белков у эукариот - основа онтогенеза и специализации органов и тканей многоклеточного организма. Лекарственные вещества как активаторы и ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белка.

**Молекулярные механизмы генетической изменчивости.** Мутации, их виды, частота, зависимость от условий среды. Рекомбинации как источник генетической изменчивости. Мобильные генетические элементы. Механизмы увеличения числа и разнообразия генов в генотипе в ходе биологической эволюции. Генотипическая гетерогенность - причина полиморфизма белков в популяции человека. Лекарственные вещества как мутагены. Понятие о ферментах и неферментных протеинопатиях.

**Генная инженерия.** Технология рекомбинантных ДНК, конструирование химерных молекул ДНК и их клонирование. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) как методы изучения генома диагностики болезней. Принципы лечения и профилактики молекулярных болезней. Генная терапия. Методы, применение в медицине и фармации.

**КООРДИНАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА В КЛЕТКЕ**

**Гормональная регуляция - стратегия интеграции метаболизма.** Необходимость координации метаболизма внутри клеток и между органами и тканями организма. Разные уровни регуляции: молекулярный, клеточный и уровень макроорганизма. Понятие об эндокринной регуляции как стратегии химической координации функций организма. Использование гормонов как средства межклеточной и межорганной координации метаболизма. Определение гормона. Виды передачи информации между клетками: эндокринный, паракринный, аутокринный и их разновидности. Примеры системных и клеточных реакций, контролируемых гормонами. Основные железы внутренней секреции; каскадные механизмы эндокринной регуляции на уровне организма. Гипоталамус и синтез релизинг-факторов. Гипофиз и синтез гормонов второго уровня, воздействие этих гормонов на органы-мишени и синтез гормонов третьего уровня. Координация обмена углеводов, липидов, аминокислот в организме с помощью инсулина, глюкагона и адреналина. Основы патогенеза сахарного диабета. Препараты инсулина, их получение. Возможность генно-инженерного подхода для получения инсулина.

**Молекулярные механизмы действия гормонов.** Понятие о рецепторах и гормонах как их лигандах. Понятие об агонистах и антагонистах. Рецепторы как мишень действия большинства современных лекарственных препаратов. Специфичность лигандов к рецепторам, неоднозначность лиганд-рецепторных взаимодействий. Принципы классификации гормонов и рецепторов. Основные типы рецепторов. Внутриклеточные рецепторы стероидных, тиреоидных и ретиноевых гормонов: общая структура и механизм регуляции транскрипции. Четыре основные группы поверхностных (мембранных) рецепторов: лиганд-управляемые ионные каналы; рецепторы, сопряженные с тримерными ГТФ-связывающими белками (G-белками) клеточных мембран; рецепторы, обладающие ферментативной активностью; цитокиновые рецепторы. Понятие об иоонотропных и метаботропных рецепторах.

Общая характеристика механизма передачи сигнала от метаботропных рецепторов в клетку. Способы мембранной локализации рецепторов и их непосредственных мишеней; использование липидных якорей. Функции G-белков как универсальных молекулярных переключателей; понятие о ГТФ-азном цикле. Использование вторичных посредников и адаптерных взаимодействий для усиления и повышения специфичности передачи сигнала. Разнообразие рецепторов, сопряженных с мембранными G-белками (адренэргические, холинэргические, пуринэргические рецепторы). Использование ими цАМФ, ионов Са2+ и фосфоинозитидов в качестве вторичных посредников для передачи сигнала. Роль цАМФ в регуляции липолиза, метаболизма гликогена и глюкозы. Функции модульных белковых доменов (SH2, РТВ, SH3, РН и др.) в передаче сигнала от тирозинкиназных и цитокиновых рецепторов с использованием адаптерных и каркасных белков. Понятие о каскадной передаче сигнала; обратимое фосфорилирование как ее основной механизм. Формирование обратных связей как главный механизм регуляции внутриклеточного переноса информации.

**Патологические состояния,** возникающие вследствие гормональных дисфункций. Метаболический синдром как дисфункция инсулиновой регуляции обмена веществ в клетках. Роль ренин-ангиотензиновой системы в регуляции водно-солевого обмена и возможные причины развития почечной гипертонии. Нарушения функций паратгормона, кальцитонина и кальцитриола в регуляции обмена кальция и фосфатов и возможные причины развития рахита, гипо- и гиперпаратироидизма. Нарушение обменных процессов при гипо- и гипертиреозе. Провоспалительные функции цитокинов и механизм действия антивоспалительных лекарственных соединений.

**ЧАСТНАЯ БИОХИМИЯ ОРГАНОВ**

**Биохимия крови**. Особенности состава и главные функции крови: дыхательная, транспортная, выделительная, регуляторная, защитная. Система направленного транспорта кислорода и углекислого газа кровью; функции эритроцитов, гемоглобина, миоглобина, карбангидразы и бикарбонатной буферной системы крови. Понятие о гемостазе и механизмах свертывания крови. Противосвертывающая система. Активаторы плазминогена и протеолитические ферменты как тромболитические лекарственные средства. Клиническое значение биохимического анализа крови.

**Биохимия печени.** Роль печени в межтканевой координации обмена веществ, обезвреживании азота, образовании и обезвреживании желчных пигментов (билирубина). Нарушение обмена билирубина. Диагностическое значение определения билирубина в крови и моче. Биохимические методы диагностики заболевания печени. Функции цитохрома Р450.

**Биохимия межклеточного матрикса.** Общая структура и основные белки межклеточного матрикса. Особенности структуры коллагена; роль аскорбиновой кислоты в гидроксилировании остатков пролина и лизина. Проявления недостаточности витамина С. Функции эластина. Возрастные изменения соединительной ткани. Коллагенозы. Общее строение и функции глюкозаминогликанов и протеогликанов. Основные адгезивные белки межклеточного матрикса; их роль в межклеточных взаимодействиях и опухолевом генезе.

**Биохимия мышц.** Оющее строение и состав поперечнополосатой мышечной ткани и гладких мышц сосудов. Важнейшие белки миофибрилл: миозин, актин, тропомиозин, тропонин. Отличия структуры и белков сократительного аппарата гладких мышц. Представление о молекулярных механизмах мышечного сокращения. Роль ионов кальция в активации мышечного сокращения. Участие других механизмов, не зависящих от ионов кальция, в регуляции сокращения и расслабления гладких мышц. Тонус сосудов.

Саркоплазматические белки, их роль в регуляции внутриклеточной концентрации ионов кальция (рианодиновые рецепторы, фосфоламбан). Особенности энергетического обмена в мышцах, роль креатинфосфата. Биохимические изменения при дистрофиях и денервации мышц.

**Биохимия нервной ткани.** Особенности химического состава, структуры и энергетического обмена нервной ткани. Биохимия возникновения и проведения нервного импульса. Молекулярные механизмы и медиаторы синаптической передачи (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гамма-аминомаслянная кислота, глютамат, глицин, гистамин). Предствления о молекулярных механизмах памяти. Физиологические пептиды мозга.

**СПИСОК ВОПРОСОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АТТЕСТАЦИИ**

**Белки: структура, способы очистки и анализа**

1. Физико-химические свойства белков (масса, размеры и форма, растворимость, гидратация и заряд). Методы выделения и очистки, анализа гомогенности и определения концентрации белков.
2. Химические свойства пептидной связи, формирование первичной и вторичной структуры белка (α-спираль, β-складка, β-изгиб, хаотический клубок). Роль водородных связей в поддержании этих структур.
3. Третичная и четвертичная структуры белка на примере гемоглобина и миоглобина. Представления о кооперативности и аллостерии. Химические взаимодействия, участвующие в формировании и поддержании пространственной структуры белков и пептидов (водородные связи, электростатические и гидрофобные взаимодействия).
4. Поддержание конформации белковой молекулы. Обратимая и необратимая денатурация белков. Опыты Анфинсена. Белки теплового шока и шапероны. Болезни, связанные с нарушением правильного сворачивания белков. Прионы.

**Ферменты**

1. Характеристика ферментов как биологических катализаторов (специфичность действия, каталитическая сила, регулируемость). Классификация ферментов по типам катализируемых реакций.
2. Витамины и коферменты. Общая классификация витаминов. Водорастворимые витамины и участие их производных-коферментов в протекании ферментативных реакций.
3. Общая классификация витаминов. Жирорастворимые витамины и коферменты. Авитаминозы, гиповитаминозы и гипервитаминозы.
4. Кинетика ферментативных реакций. Зависимость скорости реакции от концентрации субстрата. Кинетическая модель Михаэлиса-Ментен (уравнение, условия применения, принимаемые допущения).
5. Основные стратегии и биологические механизмы регуляции активности ферментов.

**Липиды и биологические мембраны**

1. Важнейшие липиды тканей человека. Классификация липидов. Резервные липиды (жиры) и липиды мембран (сложные липиды). Гликолипиды и сфинголипиды. Гликофосфолипиды и гликопротеиды мембран и их роль в определении групп крови.
2. Строение и функции биологических мембран. Липидный и белковый состав, способы закрепления белков на мембранах. Жидкокристаллическая модель структуры биомембран и ее экспериментальные доказательства. Механизмы переноса веществ через мембраны.
3. Гормональная регуляция депонирования и мобилизации липидов из жировой ткани в абсорбтивный и постабсорбтивный период. Гормончувствительная липаза. Действие инсулина, адреналина и глюкагона.

# Введение в обмен веществ и энергии

1. Макроэргические соединения: основные представители и функции. Участие макроэргических соединений в обеспечении протекания сопряженных реакций. Основные стратегии синтеза АТФ из АДФ в клетке: субстратное и окислительное фосфорилирование.

# Функции и обмен углеводов

1. Основные пищевые углеводы. Переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте. Механизмы трансмембранного переноса глюкозы в клетки.
2. Поступление глюкозы в клетки тканей, основные трансмембранные переносчики. Фосфорилирование глюкозы. Функции гексокиназы и глюкокиназы. Основные направления дальнейшего метаболизма глюкозы в клетках.
3. Основные пищевые углеводы. Гликозидная связь. Структура и функции основных полисахаридов (крахмал, гликоген, целлюлоза и др). Переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте.
4. Гликолиз. Последовательность реакций от глюкозы до пирувата.
5. Гликолиз. Субстратное фосфорилирование. Энергетическая эффективность, распределение и физиологическое значение анаэробного распада глюкозы в организме.
6. Гормональная регуляция гликолиза и глюконеогенеза на уровне субстратных циклов.
7. Энергетический статус клетки и аллостерическая регуляция расщепления и синтеза глюкозы. Значение гликолиза в печени и в жировой ткани для синтеза жиров.
8. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Пируватдегидрогеназный комплекс. Строение, свойства и механизм функционирования и регуляции. Сопряжение гликолиза с циклом Кребса. Пируват как ключевой метаболит в превращениях углеводов, аминокислот и жирных кислот.
9. Синтез и распад гликогена в печени. Гликогенозы, связанные с нарушениями метаболизма гликогена.
10. Гормональная регуляция углеводного обмена. Роль инсулина и глюкагона в поддержании уровня глюкозы в крови. Фосфорилирование и дефосфорилирование как один из возможных путей регуляции ферментов, участвующих в обмене углеводов.
11. Общая схема и значимость пентозофосфатного пути превращения глюкозы. Реакции окислительного этапа и его энергетический выход. Основные функции НАДФН в клетке.
12. Общая схема и значимость пентозофосфатного пути превращения глюкозы. Основные ферменты неокислительного этапа и получение сахаров с разным количеством атомов углерода. Сопряжение пентозного пути с гликолизом.
13. Регуляция обмена основных энергоносителей в организме в абсорбтивный период.
14. Регуляция обмена основных энергоносителей в организме в постабсорбтивный период.
15. Регуляция обмена основных энергоносителей в организме в период голодания.
16. Изменения метаболизма при сахарном диабете.

# Общий путь катаболизма

1. Цикл трикарбоновых кислот (цитратный цикл Кребса) и его энергетическая роль. Связь с цепью переноса электронов. Регуляция цикла Кребса. Анаболические функции и реакции, пополняющие цитратный цикл.
2. Структурная организация дыхательной цепи. Переносчики электронов в дыхательной цепи. Сопряжение переноса электронов с переносом протонов. Энергетическая эффективность окисления различных субстратов (НАДН, ФАДН2).
3. Окислительное фосфорилирование АДФ как результат функционирования цепи переноса электронов в митохондриях. Строение и механизм действия АТФ-синтазы. Транспорт АТФ и АДФ через мембраны митохондрий. Разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

# Функции и обмен липидов

1. Пищевые жиры и их переваривание. Всасывание продуктов переваривания. Нарушения переваривания и всасывания. Ресинтез триацилглицеринов в стенке кишечника. Транспорт пищевых жиров в организме, метаболизм хиломикронов.
2. Транспорт жирных кислот из цитозоля в митохондрии. Роль карнитина. β-окисление жирных кислот и его энергетическая эффективность.
3. Окисление длинноцепочечных жирных кислот и жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода. Кетоновые тела, их синтез и роль в транспорте энергии.
4. Биосинтез жирных кислот. Сопоставление путей синтеза и распада жирных кислот. Компартментализация и механизмы регуляции этих процессов.
5. Метаболизм (синтез и распад) триглицеридов. Его особенности в печени и жировой ткани. Участие фосфолипидов в формировании биологических мембран и в передаче гормонального сигнала.
6. Синтез и распад глицерофосфолипидов. Участие фосфолипидов в формировании биологических мембран и в передаче гормонального сигнала.
7. Представители и биологические функции эйкозаноидов. Лекарственные препараты - ингибиторы синтеза эйкозаноидов.
8. Образование, состав, строение и функции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Роль аполипопротеинов в метаболизме липопротеидов различной плотности. Роль липопротеинлипазы.
9. Образование, состав, строение и функции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Роль аполипопротеинов в метаболизме липопротеидов различной плотности.
10. Общая схема синтеза холестерина. Ключевые реакции и регуляция синтеза. Синтез и конъюгация желчных кислот. Первичные и вторичные желчные кислоты. Функции желчных кислот. Выведение холестерина из организма.
11. Транспорт эндогенного и экзогенного холестерина липопротеидными частицами крови. Включение холестерина в транспортные липопротеиды, его высвобождение и перенос в клетки. Обратный транспорт холестерина. Нарушения метаболизма и транспорта холестерина. Гиперхолестеринемии.

**Функции и обмен аминокислот**

1. Переваривание белков и всасывание аминокислот в желудочно-кишечном тракте. Незаменимые аминокислоты. Особенности пищеварения белков у детей.
2. Источники и транспорт аммиака в организме. Роль глюкозо-аланинового цикла и глутамина. Ферменты, участвующие в связывании и обезвреживании аммиака.
3. Механизмы удаления аминогрупп из аминокислот. Реакции переаминирования и механизм действия пиридоксальфосфата. Окислительное дезаминирование. Непрямое дезаминирование.
4. Цикл мочевины. Энергетический баланс и компартментализация реакций цикла мочевины в клетке.
5. Цикл мочевины. Нарушения синтеза и выведения мочевины. Гипераммониемии.
6. Гликогенные и кетогенные аминокислоты. Образование кетоновых тел. Кетоацидоз.
7. Включение углеродных скелетов аминокислот в интермедиаты гликолиза и цикл Кребса.
8. Роль аминокислот в образовании биогенных аминов, нейромедиаторов, гормонов, полиаминов, пигментов и других физиологически активных веществ.
9. Наследственные заболевания, связанные с нарушениями метаболизма фенилаланина и тирозина. Фенилкетонурия, тирозинемии, алкаптонурия, альбинизм, болезнь Паркинсона.

**Азотистые основания и обмен нуклеотидов**

1. Строение и функции нуклеиновых кислот. Переваривание нуклеиновых кислот. Мочевая кислота как основной продукт катаболизма пуриновых оснований. Подагра.

**Нуклеиновые кислоты и матричные биосинтезы**

1. Нуклеотиды, структура ДНК, комплементарные взаимодействия, правило Чаргаффа, основные формы ДНК. Минорные азотистые основания. Формы ДНК, отличные от двойной спирали.
2. Организация хроматина, структура нуклеосомы, гистоны и негистоновые белки. Теломеры и центромеры.
3. Гистоновый код и его функции. Ремоделирование хроматина.
4. Центральная догма молекулярной биологии. Генетический код и его вариации.
5. Ген, структура гена, функциональные элементы гена (промоторы, энхансеры, сайленсеры, инсуляторы).
6. Организация мРНК, структурные элементы мРНК, открытая рамка считывания, кодоны.
7. Белковые и небелковые гены (рРНК, мяРНК, тРНК, микроРНК). РНК-белковые комплексы (примеры, функции).
8. Транскрипция, регуляция транскрипции, транскрипционные факторы, РНК-полимеразы.
9. Сплайсинг, сплайсосома, транспорт РНК в цитоплазму.
10. Рибосома, рРНК, инициация трансляции, регуляция синтеза белка на уровне трансляции.
11. тРНК: строение и функции, кодон и антикодон. Аминоацил-тРНК-синтазы.
12. Строение активного центра рибосомы, этап элонгации при трансляции. Факторы элонгации.
13. Терминация трансляции, контроль терминации трансляции. Супрессия стоп-кодонов.
14. Псевдогены и мигрирующие элементы генома (транспозоны). Механизмы возникновения и роль.
15. Репликация ДНК, ДНК-полимеразы, созревание фрагментов Оказаки
16. Рекомбинация ДНК, неаллельная рекомбинация, генетическая конверсия.
17. Виды повреждения ДНК и системы репарации ДНК. Принцип эксцизионной репарации.
18. Теломераза и обратная транскрипция. Репликация теломерных участков хромосом.
19. Методы исследования ДНК: ПЦР, клонирование, эндонуклеазы рестрикции.
20. Регуляция активности генов на уровне транскрипции и трансляции: общие принципы.

**Координация метаболизма в клетке**

1. Координация обмена углеводов, липидов, аминокислот в организме с помощью инсулина. Основы патогенеза сахарного диабета.
2. Координация обмена углеводов, липидов, аминокислот в организме с помощью глюкагона и адреналина.
3. Рецепторы. Агонисты и антагонисты. Основные типы рецепторов.
4. Сигнальные каскады рецепторов, сопряженных с мембранными G-белками (адренэргические, холинэргические, пуринэргические рецепторы). Вторичные посредники цАМФ, Са2+ и фосфоинозитиды.
5. Участие цАМФ в регуляции липолиза, метаболизма гликогена и глюкозы.

**Частная биохимия органов**

1. Гормональная регуляция метаболизма гликогена в печени и мышцах.
2. Биосинтез глюкозы (глюконеогенез) из аминокислот, глицерина и молочной кислоты. Взаимосвязь гликолиза в мышцах и глюконеогенеза в печени: глюкозо-лактатный цикл (цикл Кори). Глюкозо-аланиновый цикл.

# Общая структура и основные белки межклеточного матрикса. Особенности структуры коллагена; роль аскорбиновой кислоты в гидроксилировании остатков пролина и лизина. Недостаточность витамина С. Коллагенозы.

**Список рекомендуемой литературы**

**Основная**

1.  "Основы биохимии" Ленинджер А., Нельсон Д.Л., Кокс М.М. (изд. 4-е).

2. «Биологическая химия». Под редакцией чл.-корр. РАН, проф. Северина Е.С., М., 2008, 5-е изд. Изд-во «ГЭОТАР-МЕД».

4. «Клиническая биохимия». Учебное пособие под ред. В.А. Ткачука, изд. 2-е, испр. и доп., М., 2004, изд-во МГУ (серия «классический университетский учебник»)

5. Марри Р., Греннер Д. , Мейес П. , Родуэл В. "Биохимия человека" (в двух томах). М.: Мир, 1993 .

**Дополнительная**

7. Е.С. Северин, Т.А. Алейникова, Е.В. Осипов. «Биохимия». М.,2000, «Медицина».

8. Березов Т.Г. Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 1990, 1998.

9. Р. Марри и др. «Биохимия человека» (в 2-х томах), М., 1993, «Мир».

10. Страйер Л. «Биохимия» (в 3-х томах). М., 1984, «Мир».

11. В.Элиот, Д. Элиот «Биохимия и молекулярная биология». М., 1999, издательство НИИ Биомедицинской химии РАМН.

**Интернет-ресурсы.**

1. MedLine.

2. PubMed.