



**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
Факультет фундаментальной медицины**

БИОХИМИЯ

ПРОГРАММА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ

Специальность 060101.65 «Лечебное дело»

Уровень подготовки выпускника – Специалист МГУ

Квалификация выпускника – Врач

Москва – 2013 г

Программа подготовлена на Кафедре биохимии и молекулярной медицины Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Авторы-составители: академик РАН и РАМН, д.б.н. В.А. Ткачук, чл.-корр. РАН, д.б.н. Н.Б. Гусев, к.б.н., доцент А.В. Воротников, к.м.н., доцент Л.М. Самоходская, к.х.н. Ю.П. Рубцов, к.б.н. Д.В. Стамбольский, к.б.н. П.А. Тюрин-Кузьмин, к.б.н. А.Ю.Халчаев.

УДК
ББК

Программа по «Биохимии» для студентов по специальности «Лечебное дело» рассмотрена на заседаниях Кафедры биохимии и молекулярной медицины и Ученого совета факультета фундаментальной медицины и рекомендована для использования в учебном процессе.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ДИСЦИПЛИНЫ

Целью курса биологической химии является формирование системных знаний о молекулярном составе и химических превращениях в клетках организма, о механизмах действия универсальных белковых катализаторов, метаболизме основных классов питательных веществ и взаимосвязанности обменных процессов на уровне организма, обеспечивающих создание теоретической базы для дальнейшего и параллельного изучения медико-биологических дисциплин по специальности 060101.65 – “Лечебное дело”.

В задачи изучаемой дисциплины входит:

- Обеспечить усвоение знаний о структуре и функциях основных биомолекул клетки, молекулярных основ биоэнергетики и обмена веществ, функциональной биохимии отдельных специализированных тканей и органов и механизмов их регуляции.
- Передать студентам знания о клеточных механизмах контроля основных физиологических процессов, переноса и реализации генетической информации для создания возможности выявления и определения ими новых биомишеней и разработки новых лекарственных препаратов.
- Способствовать развитию у студентов нового стиля мышления, основанного на комбинации научных знаний и современных методов лечения и терапии современных заболеваний.
- Обеспечить формирование у студентов теоретических основ, необходимых для планирования лабораторных экспериментов, понимания и оценки их результатов в соответствии с требованиями современной науки и практической медицины.
- Обучить студентов правилам техники безопасности и требованиям по охране труда при работе в биохимической лаборатории; обучить навыкам выполнения биохимических анализов и стимулировать научно-исследовательскую активность студентов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ СТАНДАРТЕ И УЧЕБНОМ ПЛАНЕ

Рабочая программа по биологической химии составлена с учетом требований Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности 060101.65 «Лечебное дело» и нацелена на достижение конечного результата обучения на медицинском факультете, которое оценивается по степени готовности студента к изучению последующих дисциплин и профессиональной деятельности.

Биохимия - разветвленная область знаний, включающая несколько следующих базисных разделов. *Статическая биохимия* (биоорганическая химия) изучает структуру и разнообразие биомолекул, составляющих структуру живых систем и обеспечивающих их

метаболизм. *Энзимология* рассматривает вопросы биокатализа, включающие структуру, разнообразие и классификацию ферментов, их кофакторов и витаминов, физико-химические основы и механизмы ферментативного катализа, природные способы регуляции активности ферментов. *Динамическая биохимия* описывает химические превращения в процессе метаболизма, их взаимосвязь и механизмы регуляторного контроля в клетках и организмах. В последние годы как новая дисциплина сформировалась *медицинская биохимия*. В ее основе лежат указанные выше разделы, которые дополнены тремя новыми составляющими: *функциональной биохимией*, которая специализируется на биохимии отдельных органов и систем организма; *молекулярной патологией*, в задачи которой входит выяснение молекулярных причин патогенеза социально-значимых и распространенных заболеваний, а также *клинической биохимией*, предназначенной для передачи фундаментальных биохимических знаний в клиническую практику. Наконец, еще одна отрасль современной медицинской биохимии – *фармацевтическая биохимия* – в настоящее время уже выделилась как самостоятельное направление в связи с острой необходимостью подготовки квалифицированных специалистов-провизоров и работников фармацевтической сферы, способных профессионально решать вопросы разработки, поиска и внедрения в медицинскую практику новых лекарственных препаратов. Однако базисная часть этой дисциплины традиционно входит в курс общей биохимии.

Настоящая программа по биохимии предусматривает, что студенты медицинских вузов имеют базовую подготовку по общей физике, неорганической и органической химии, клеточной биологии и физиологии. Биохимия тесно сопряжена с такими медико-биологическими дисциплинами, как биология и общая генетика, клеточная биология и гистология, нормальная анатомия человека и нормальная физиология. Совместно, эти естественные науки дают необходимые знания о строении и функционировании здорового организма. Дополненные курсами патофизиологии, патоанатомии и фармакологии, эти знания вносят критический вклад в формирование у будущих врачей концептуального понимания механизмов развития современных заболеваний и механизмов действия лекарств.

Оптимальное обучение современной биохимии предполагает освоение большого объема сложного материала в достаточно сжатые сроки. Кроме того, этот процесс желательно адаптировать по материалу и времени к преподаванию смежных медико-биологических дисциплин. Поэтому данную программу следует рассматривать как рабочий документ, регламентирующий содержание курса, но оставляющий преподавателям свободу определения относительного объема разделов и выбора последовательности изложения, а также возможности согласованной корректировки программы по результатам апробации в течение первых лет.

МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ООП

Дисциплина "Биохимия" входит в состав математического, естественнонаучного и медико-биологического блока базовой части ООП.

Изучение дисциплины «Биохимия» основано на знании программ среднего (полного) общего образования по следующим предметам: химия, физика, биология.

Освоение дисциплины «Биохимия» является основой для последующего изучения дисциплин базовой части ООП математического, естественнонаучного и медико-биологического цикла («Гистология, эмбриология, цитология», «Физиология», «Иммунология», «Микробиологии, вирусологии», «Фармакология», «Патологическая физиология. Клиническая патологическая физиология»), и дисциплин вариативной части ООП профессионального цикла ("Молекулярная медицина") и естественно-научного цикла («Практикум по цитологии», «Биоорганическая химия»), а также для последующего прохождения профессиональных практик.

ОБЩИЙ ОБЪЕМ И ТРУДОЕМКОСТЬ ДИСЦИПЛИНЫ

Общая трудоемкость дисциплины «Биохимия» составляет 7 зачетных единиц или 252 часа, из них аудиторная работа составляет 168 часов (в том числе лекции – 74 часов, практические занятия – 94 часов), самостоятельная работа студента – 84 часа.

№ п/п	Вид учебной работы	Всего часов	Семестры IV и V
1	2	3	4
1	Общая трудоемкость	252 102 150	всего IV V
2	Аудиторные занятия	168 68 100	всего IV V
3	Лекции	74 34 40	всего IV V
4	Практические занятия	94 34 60	всего IV V
5	Самостоятельная работа	84 34 50	всего IV V
6	Вид итогового контроля (зачет, экзамен)	зачет экзамен	IV V

Распределение трудоемкости по разделам и темам, а также формам проведения занятий с указанием форм текущего контроля и промежуточной аттестации:

№ п/п	Наименование разделов и тем дисциплины	Трудоемкость (в ак. часах) по формам занятий			Самостоятельная работа	Формы контроля
		Аудиторная работа (с разбивкой по формам и видам)				
		Лекции	Практические занятия	Лабораторная работа		
IV СЕМЕСТР						
	Раздел 1. Белки и ферменты.	20	20	-	26	Контрольный опрос
1.	Введение в биохимию: предмет и задачи, связь с медициной. Понятие о метаболизме. Химические связи. Фиксация и перенос энергии.	4	4	-	5	тест
2.	Уровни структурной организации и пространственная укладка белков. Шапероны. Заболевания связанные с неправильной укладкой белка.	4	4	-	4	тест
3.	Принципы и методы выделения, очистки и анализа белков.	4	4	-	5	тест
4.	Энзимология. Ферменты как биокатализаторы: термодинамика и механизм действия. Регуляция активности ферментов. Кинетика ферментативных реакций, явление аллостерии, механизм действия миоглобина и гемоглобина. Классификация ферментов. Коферменты и витамины.	8	8	-	12	тест
	Раздел 2. Метаболизм углеводов и общий путь катаболизма.	14	14	-	16	Контрольный опрос
1.	Метаболизм углеводов. Статическая биохимия углеводов. Пищеварение углеводов. Обмен гликогена. Гликолиз и глюконеогенез. Пентозофосфатный шунт. ПДК.	9	10	-	10	тест
2.	Общий путь катаболизма. Цикл Кребса. Цепь переноса электронов. Окислительное фосфорилирование. Метаболизм АФК.	5	4	-	6	тест
	Итог по семестру	34	40		42	Зачет
V СЕМЕСТР						
	Раздел 3. Липиды и биологические мембраны.	13	18	-	12	Контрольный опрос
1.	Статическая биохимия липидов и пищевых жиров. Классификация липидов. Строение биомембран, их липидные и белковые компоненты. Трансмембранный перенос веществ.	4	4	-	3	тест
2.	Пищеварение и транспорт липидов. Липопротеидные частицы.	2	5	-	3	тест

3.	Обмен триацилглицеридов. Распад и синтез жирных кислот. Обмен фосфолипидов и стероидов.	7	9	-	6	тест
	Раздел 4. Азотистый и белковый обмен.	6	10	-	6	Контрольный опрос
1.	Пищеварение белков. Удаление и транспорт азота. Синтез мочевины.	2	5	-	3	тест
2.	Метаболизм углеродных остатков аминокислот. Биогенные амины.	4	5	-	3	тест
	Раздел 5. Обмен нуклеотидов и матричные биосинтезы.	8	17	-	12	Зачет
1.	Статическая биохимия нуклеотидов. Пищеварение нуклеиновых кислот. Общие стратегии синтеза и распада нуклеотидов. Структура и свойства нуклеиновых кислот.	3	5	-	3	тест
2.	Перенос генетической информации. Репликация ДНК. Биосинтез РНК (транскрипция). Биосинтез белка (трансляция) и его регуляция. Генетическая изменчивость. Генная инженерия.	5	12	-	9	тест
	Раздел 6. Интеграция и координация метаболизма.	8	15	-	12	Контрольный опрос
1.	Интеграция метаболизма в организме и клетках при помощи гормональной регуляции. Патологии, связанные с нарушением интеграции. Молекулярные механизмы действия гормонов.	5	9	-	18	тест
2.	Особенности биохимии отдельных органов: биохимия крови, печени, межклеточного матрикса, мышц и нервной ткани.	3	6	-	4	тест
	Итог по семестру	34	60		42	Экзамен

ПРОГРАММА

РАЗДЕЛ 1. БЕЛКИ И ФЕРМЕНТЫ

ТЕМА 1. Введение в биохимию и метаболизм.

Введение в биохимию. Предмет, задачи и история возникновения биохимии как науки о химических превращениях веществ в клетке, их взаимосвязи и изменениях, происходящих при развитии патологий. Основные этапы развития биохимии и открытия, приведшие к выделению биохимии как самостоятельной науки. Роль биохимии и ее влияние на развитие современной медицины. Возможность, необходимость и способы использования современных достижений биохимии в медицинской практике.

Биохимическое единство форм жизни, клетка как главный уровень структурной организации живого. Отличительные особенности живых организмов как открытых термодинамических систем. Обмен с окружающей средой, химические превращения, трансформация энергии и способность к самовоспроизведению как главные характеристики живых систем. Элементный состав и функциональность биологических молекул. Представление о биополимерах и мономерах, их составляющих. Понятие о статической и динамической биохимии. Химические связи в биологических молекулах: расстояния, на которые они действуют, и энергии этих связей. Сильные (ковалентные) и слабые (нековалентные – электростатические, ионные, торсионные, Ван-дер-Ваальсовы и гидрофобные) взаимодействия, как они реализуются в структуре, при взаимодействиях и превращениях биомолекул. Связь биохимии с химией природных соединений и с физиологическими науками.

Примеры задач, решаемых с использованием биохимических подходов. Проблемы рационального питания, представление о заменимых и незаменимых аминокислотах, незаменимых жирных кислотах, витаминах и коферментах). Молекулярные механизмы наследственных болезней на примере серповидноклеточной анемии, дистрофии Дюшена и заболеваний, связанных с обменом ароматических аминокислот. Связь между биохимией и фармакологией при поиске физиологически активных веществ и разработке на их основе новых лекарственных соединений. Значимость молекулярной эндокринологии для выяснения принципов действия гормонов, внутриклеточной передачи сигнала и формирования специфических клеточных реакций. Примеры заболевания, связанных с нарушениями эндокринной системы организма и обработки гормональных сигналов внутри клеток (диабет, наследственная холестеринемия, карликовость и гигантизм). Биохимические основы иммунных и онкологических заболеваний.

Белки как основные структурные элементы, катализаторы химических реакций клетки и маркеры разных патологических состояний. Примеры, дающие представление о многообразии функций, выполняемых белками в организме (цитоскелет и сократительный аппарат, межклеточный матрикс и кости как формируемые надмолекулярные структуры; антитела и иммунитет; контроль энергетического статуса клетки, передачи генетической информации, синтетических процессов и их гормональной регуляции).

Введение в метаболизм. 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, железосерные 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.

ТЕМА 2. Структурная организация белков.

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-основной 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. Единство структурной организации белков и условность ее деления на разные уровни. Ренатурация и денатурация белка. Опыт Anfinsen 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 ϕ и ψ (ϕ и ψ), 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 ψ , 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.

ТЕМА 3. Выделение, очистка и анализ белков.

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 pH, 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 структуры белка. Использование гель-фильтрации и 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.

ТЕМА 4. Энзимология.

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 T-конформации мономеров и переходы между ними. Эффект Бора: влияние pH 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, аминок групп 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.

РАЗДЕЛ 2. МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ И ОБЩИЙ ПУТЬ КАТАБОЛИЗМА.

ТЕМА 1. Метаболизм 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 (проекция Фишера, Хеуворса и истинные конформации углеводов). Основные производные моносахаридов, урановые кислоты, аминсахара. 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 (АТФ, 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. Трансальдозазная 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 необходимости неравной стехиометрии ферментов ПДК. Гормональная и метаболическая регуляция активности ПДК.

ТЕМА 2. 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. Анаэробные реакции ЦТК и их функции. Специализация НАДН в качестве акцептора, а НАДФН в качестве донора электронов в окислительных и восстановительных реакциях. 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 P/O. 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 (АФК). 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.

РАЗДЕЛ 3. ЛИПИДЫ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ.

ТЕМА 1. Статическая биохимия липидов и биологические мембраны.

Важнейшие липиды животных и растений: 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. Формирование мицелл, монослоев и бислоевых 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.

Биологические мембраны: барьерная и структурная функция, биогенез и белковый состав. Классификация мембранных белков по расположению и функциям. Интегральные и периферические белки мембран, транспортные АТФазы 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).

ТЕМА 2. Пищеварение и транспорт 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-СоА-синтетазы (тиокиназы). Ресинтез эфиров холестерина в энтероцитах; функции холестеринэстеразы и ацил-СоА-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.

ТЕМА 3. Метаболизм липидов.

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. Перилиптин как мишень цАМФ-зависимой протеинкиназы и его протективные функции при мобилизации жиров. Утилизация глицерина и глицеролфосфатный шунт.

Катаболизм жирных кислот. Активация жирных кислот: синтез ациладенилатов, функции пиррофосфата 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 удлинения 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, фосфатидилэтанолламина 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).

РАЗДЕЛ 4. АЗОТИСТЫЙ И БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН.

ТЕМА 1. Пищеварение белков и обмен азота.

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. Заменяемые 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).

Азотистый обмен. 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 не прямое 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.

ТЕМА 2. Метаболизм аминокислот и биогенных аминов.

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 тетрагидрофолиевой 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-аминомасляная кислота). Ацетилхолин как производное этаноламина и нейромедиатор. Нейромедиаторные функции глутамата, аспартата и глицина. Образование гамма-аминомасляной 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 вазодилатора 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 моноаминоксидаз. Возможность использования ингибиторов моноаминоксидаз в качестве лекарственных препаратов.

РАЗДЕЛ 5. ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ И МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ.

ТЕМА 1. Обмен нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Статическая биохимия нуклеотидов. Строение пуриновых и пиримидиновых оснований. Нуклеозиды и нуклеотиды. Циклические нуклеозидмонофосфаты, синтез и распад цАМФ и цГМФ. Циклазы и фосфодиэстеразы. 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. Пищеварение нуклеиновых кислот, поступление азотистых оснований в организм и их использование в синтетических целях. 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. 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.

ТЕМА 2. Матричные биосинтезы.

Репликация ДНК и перенос генетической информации. Особенности хранения, воспроизведения и передачи генетической информации. Функции ДНК в этих процессах. Идентичность ДНК разных клеток многоклеточного организма. Репликация ДНК, ее механизм и биологическое значение. Сопряжение синтеза ДНК с фазами клеточного деления. 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-антикодонное взаимодействие. Роль м-РНК в биосинтезе белков. Строение и функциональный цикл рибосом.

Регуляция биосинтеза белков. Адаптивная регуляция экспрессии 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 геноме 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.

РАЗДЕЛ 6. ИНТЕГРАЦИЯ И КООРДИНАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА

ТЕМА 1. Интеграция метаболизма.

Гормональная регуляция метаболизма в организме. 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 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.

Интеграция метаболизма в клетке. Общий обзор метаболических реакций клетки и их координация с помощью гормонального контроля. Основные направления действия метаболических гормонов (инсулина, глюкагона, адреналина, кортизола) на обмен белков, жиров и углеводов в клетке. Связь с ростом и делением клеток. Резистентность к действию инсулина и возможные механизмы ее развития.

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 ионотропных и метаболитропных рецепторах.

Общая характеристика механизма передачи сигнала от метаболитропных 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, пуринаэргические рецепторы). Использование ими цАМФ, ионов Ca^{2+} 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 гипертензии. Нарушения функций паратгормона, кальцитонина и кальцитриола в регуляции обмена кальция и фосфатов и возможные причины развития рахита, гипо- и гиперпаратирозидизма. Нарушение обменных процессов при гипо- и гипертиреозе. Провоспалительные функции цитокинов и механизм действия противовоспалительных лекарственных соединений.

ТЕМА 2. Особенности биохимии отдельных 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 межклеточной 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 P450.

Биохимия межклеточного матрикса. Общая структура и основные белки межклеточного матрикса. Особенности структуры коллагена; роль аскорбиновой кислоты в гидроксировании 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. Общее 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 (рианодиневые 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-аминомасляная кислота, глутамат, глицин, гистамин). Представления о молекулярных механизмах памяти. Физиологические пептиды мозга.

ТРЕБОВАНИЯ К РЕЗУЛЬТАТАМ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Процесс изучения учебной дисциплины «Биохимия» направлен на формирование элементов следующих компетенций:

1. **Универсальных**, в том числе:

- *Общенаучных:*

– обладание знаниями о предмете и объектах изучения, методах исследования, современных концепциях, достижениях и ограничениях естественных наук: физики, химии, биологии, наук о земле и человеке, экологии; владение основами методологии

научного познания различных уровней организации материи, пространства и времени; умение, используя междисциплинарные системные связи наук, самостоятельно выделять и решать основные мировоззренческие и методологические естественнонаучные и социальные проблемы с целью планирования устойчивого развития (С-ОНК-1);

- *Системных:*

- способность к творчеству, порождению инновационных идей, выдвижению самостоятельных гипотез (С-СК-1);

- способность к поиску, критическому анализу, обобщению и систематизации научной информации, к постановке целей исследования и выбору оптимальных путей и методов их достижения (С-СК-2);

- способность к самостоятельному обучению и разработке новых методов исследования, к изменению научного и научно-производственного профиля деятельности; к инновационной научно-образовательной деятельности (С-СК-3).

- *Общепрофессиональных:*

- способность и готовность выявлять естественнонаучную сущность проблем, возникающих в ходе профессиональной деятельности врача, использовать для их решения соответствующий физико-химический и математический аппарат (С-ПК-2).

В результате освоения дисциплины «Биохимия»:

- *обучающийся должен знать:*

- структуру химических связей в составе биомолекул и основы межмолекулярных взаимодействий;

- химическое строение и общую классификацию основных биомолекул, входящих в состав организма человека;

- связь между структурой и функцией белков, нуклеиновых кислот, углеводов, липидов; биологическое значение витаминов;

- общую классификацию и механизмы действия ферментов, коферментов и витаминов; способы регуляции активности ферментов в организме человека;

- механизм переноса и реализации генетической информации, нарушение которых приводит к наследственным заболеваниям человека;

- основы биоэнергетики;

- метаболические пути и основные механизмы регуляции обмена углеводов, липидов, аминокислот и нуклеотидов;

- механизм действия и биомисени наиболее распространенных лекарственных соединений;

- базовые механизмы рецепции клеткой гормональных сигналов и внутриклеточной передачи этой информации к белкам и генетическому аппарату, воздействие на которые может быть использовано для создания новых лекарств и разработки лекарственных препаратов нового поколения.

• **обучающийся должен уметь:**

- планировать и проводить биохимический эксперимент. При выполнении биохимических исследований работать с приборами: фотоэлектроколориметр, спектрофотометр, рН-метр, приборы для электрофореза и др.

- понимать биохимический механизм действия наиболее распространенных лекарств;

- выбирать способ введения лекарств в организм; понимать направления их дальнейших химических превращений и путей выведения метаболитов из организма;

- знать и уметь определять проявления побочного действия лекарств, принимать компетентные решения по соответствующему изменению курса терапии.

• **обучающийся должен иметь навыки:**

- ведения лабораторных работ, работы с биологическими жидкостями и образцами;

- самостоятельной работы с научной литературой: проводить поиск и сортировку в направлении специализированных задач, планировать перевод теоретических изысканий в практику биохимического эксперимента и, далее, к решению профессиональных задач.

• **Базовые знания, необходимые для изучения дисциплины:**

Неорганическая химия

- Структура и номенклатура основных неорганических соединений.

- Электронная структура и химические свойства биомолекул.

- Типы связей, реализуемых биомолекулами и их энергии.

- Основные правила работы в химической лаборатории и навыки анализа основных неорганических веществ.

- Общие закономерности протекания химических реакций.

- Владеть основными понятиями термодинамики и кинетики химических реакций.

Органическая химия

- Современная номенклатура органических соединений.

- Основные свойства углеродсодержащих биомолекул.

- Классификация и строение углеводов.

- Строение и химические свойства белков и нуклеиновых кислот.
- Строение, состав и химические свойства липидов.
- Базовые методы исследования органических соединений. Методы качественного и количественного анализа биологически важных органических соединений.

Физика

- Законы светопоглощения веществ, их использование в практических целях; понятие о спектральном анализе.
- Физические основы современных методов анализа биомолекул: спектрофотометрия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ.
- Законы термодинамики открытых, закрытых и изолированных систем.
- Иметь общие представления о биофизике биомембран.

Аналитическая химия

- Основные принципы химического анализа (титрометрический, спектральный и т.п.).
- Взвешивание с использованием технических и аналитических весов.
- Принципы построения и использования калибровочных графиков.
- Физическая и коллоидная химия
- Основные законы термодинамики.
- Понятие об осмотическом давлении и растворимости химических веществ.
- Буферные системы и их емкость.
- Понятие об электрохимических процессах, окислительно-восстановительные потенциалы и принципы их определения.
- Основы химической кинетики реакций. Понятие о свободных радикалах, цепных и сопряженных реакциях.
- Понятие о коллоидных системах и их свойствах.

Физиология с основами анатомии

- Анатомическое строение и функции важнейших органов и систем человека.
- Физиологические основы питания и пищеварения.
- Понятие о гомеостазе.
- Основы теплообразования и терморегуляции.

Основные методы изучения физиологических функций.

- Теория биологической эволюции.
- Основные положения генетики.
- Физиология важнейших органов и систем человека.
- Микробиология

- Молекулярная генетика, мутации, мутагены, генетические факторы устойчивости к лекарствам.
 - Иммунология; иммунологические препараты и их использование.
 - Иностранный язык
- Уметь работать с иностранной литературой.

Используемые образовательные, научно-исследовательские и научно-производственные технологии:

А. Образовательные технологии

В ходе освоения дисциплины «Биохимия» при проведении аудиторных занятий используются такие методы и формы изучения материала как лекция, в том числе лекция-визуализация (с использованием компьютерных презентаций лекций, демонстрационного эксперимента);

Самостоятельная работа студентов подразумевает выполнение научно-исследовательской работы под руководством преподавателя (консультации, оформление презентаций, отчетов и др.), в том числе выполняемую в компьютерном классе с выходом в Интернет на факультете фундаментальной медицины и в читальных залах Научной библиотеки Московского университета.

При реализации образовательных технологий используются следующие виды самостоятельной работы:

- работа с конспектом лекции (обработка текста);
- подготовка к лекции;
- работа над учебным материалом учебника;
- поиск информации в сети «Интернет» и литературе;
- подготовка к контрольному опросу;
- подготовка к сдаче зачета.

Б. Научно-исследовательские технологии

Выполнение студентами самостоятельной научно-исследовательской работы под руководством преподавателей.

В. Научно-производственные технологии

Не применяются

Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов, оценочные средства контроля успеваемости и промежуточной аттестации:

А. Учебно-методические рекомендации для обеспечения самостоятельной работы студентов.

Самостоятельная работа студентов по дисциплине «Биохимия» организуется согласно графику лекций, раздаваемому студентам в начале семестра.

Понятия, сведения и разделы знаний, подлежащие **обязательному усвоению** при изучении предмета "Биохимия":

- **молекулярное строение белков, многообразие их структур и функций** необходимо для последующего понимания функционирования биохимических систем организма и их нарушений при заболеваниях.
- **многообразие, физико-химические свойства, принципы функционирования и регуляции ферментов**, необходимые для последующего изучения и понимания основ метаболизма, диагностики, профилактики и лечения заболеваний человека.
- **основы питания и пищеварения** основных групп питательных веществ (белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот), и витаминов, методы изучения обмена веществ для понимания способов профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями питания.
- **строение и свойства клеточных мембран** для объяснения механизмов взаимодействия клеток, их питания и регуляции со стороны внешних сигналов, в том числе гормональных, понимания механизмов действия лекарств и развития лекарственной устойчивости.
- **принципы биоэнергетики клетки** для понимания механизмов тканевого дыхания, получения клеткой энергии, требующейся для химических преобразований в процессе метаболизма, механизмов ее переноса, и принципов действия макроэргических соединений внутри клетки, для понимания способов диагностики и лечения нарушений, связанных с гипоксией органов и тканей.
- **основные способы переваривания, поступления в клетки, распада и синтеза белков, жиров, и углеводов и нуклеиновых кислот**, взаимосвязь этих процессов и способы их регуляция на клеточном и системном уровнях, нужные для развития способов диагностики и понимания причин заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма основных питательных соединений.
- **обмен азотсодержащих соединений и механизмы выведения азота из организма** как основной механизм детоксикации и причина патологических состояний требуется для понимания причин развития патологических состояний, связанных с нарушением белкового питания или обмена отдельных аминокислот.

- **строение, метаболизм нуклеиновых кислот и матричные биосинтезы** необходимы для понимания молекулярных основ наследственности, полиморфизма генов и белков, наследственных заболеваний и иммунитета.
- **молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ** необходимы для возможности определения причин развития заболеваний, связанных с нарушениями эндокринной системы и гормональной регуляции на уровне клетки.
- **характерные особенности биохимии печени, крови, соединительной, нервной и мышечной тканей** для последующего развития методов диагностики, профилактики и лечения болезней, связанных со специфическими органными нарушениями.

СПИСОК ВОПРОСОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕКУЩЕЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ 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

5. Характеристика ферментов как биологических катализаторов (специфичность действия, каталитическая сила, регулируемость). Классификация ферментов по типам катализируемых реакций.
6. Витамины и коферменты. Общая классификация витаминов. Водорастворимые витамины и участие их производных-коферментов в протекании ферментативных реакций.
7. Общая классификация витаминов. Жирорастворимые витамины и коферменты. Авитаминозы, гиповитаминозы и гипervитаминозы.

8. Кинетика ферментативных реакций. Зависимость скорости реакции от концентрации субстрата. Кинетическая модель Михаэлиса-Ментен (уравнение, условия применения, принимаемые допущения).
9. Основные стратегии и биологические механизмы регуляции активности ферментов.

Липиды и биологические мембраны

10. 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.
11. 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.
12. 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

13. 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

14. Основные пищевые углеводы. Переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте. Механизмы трансмембранного переноса глюкозы в клетки.
15. Поступление глюкозы в клетки тканей, основные трансмембранные переносчики. Фосфорилирование глюкозы. Функции гексокиназы и глюкокиназы. Основные направления дальнейшего метаболизма глюкозы в клетках.
16. Основные пищевые углеводы. Гликозидная связь. Структура и функции основных полисахаридов (крахмал, гликоген, целлюлоза и др). Переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте.
17. Гликолиз. Последовательность реакций от глюкозы до пирувата.
18. Гликолиз. Субстратное фосфорилирование. Энергетическая эффективность, распределение и физиологическое значение анаэробного распада глюкозы в организме.
19. Гормональная регуляция гликолиза и глюконеогенеза на уровне субстратных циклов.
20. Энергетический статус клетки и аллостерическая регуляция расщепления и синтеза глюкозы. Значение гликолиза в печени и в жировой ткани для синтеза жиров.

21. 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.
22. Синтез и распад гликогена в печени. Гликогенозы, связанные с нарушениями метаболизма гликогена.
23. 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.
24. Общая схема и значимость пентозофосфатного пути превращения глюкозы. Реакции окислительного этапа и его энергетический выход. Основные функции НАДФН в клетке.
25. 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.
26. Регуляция обмена основных энергоносителей в организме в абсорбтивный период.
27. Регуляция обмена основных энергоносителей в организме в постабсорбтивный период.
28. Регуляция обмена основных энергоносителей в организме в период голодания.
29. Изменения метаболизма при сахарном диабете.

Общий путь катаболизма

30. 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.
31. Структурная организация дыхательной цепи. Переносчики электронов в дыхательной цепи. Сопряжение переноса электронов с переносом протонов. Энергетическая эффективность окисления различных субстратов (НАДН, ФАДН₂).
32. 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

33. Пищевые жиры и их переваривание. Всасывание продуктов переваривания. Нарушения переваривания и всасывания. Ресинтез триацилглицеринов в стенке кишечника. Транспорт пищевых жиров в организме, метаболизм хиломикронов.
34. Транспорт жирных кислот из цитозоля в митохондрии. Роль карнитина. β -окисление жирных кислот и его энергетическая эффективность.

35. Окисление длинноцепочечных жирных кислот и жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода. Кетоновые тела, их синтез и роль в транспорте энергии.
36. Биосинтез жирных кислот. Сопоставление путей синтеза и распада жирных кислот. Компарментализация и механизмы регуляции этих процессов.
37. Метаболизм (синтез и распад) триглицеридов. Его особенности в печени и жировой ткани. Участие фосфолипидов в формировании биологических мембран и в передаче гормонального сигнала.
38. Синтез и распад глицерофосфолипидов. Участие фосфолипидов в формировании биологических мембран и в передаче гормонального сигнала.
39. Представители и биологические функции эйкозаноидов. Лекарственные препараты - ингибиторы синтеза эйкозаноидов.
40. Образование, состав, строение и функции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Роль аполипопротеинов в метаболизме липопротеидов различной плотности. Роль липопротеинлипазы.
41. Образование, состав, строение и функции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Роль аполипопротеинов в метаболизме липопротеидов различной плотности.
42. 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.
43. 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

44. Переваривание белков и всасывание аминокислот в желудочно-кишечном тракте. Незаменимые аминокислоты. Особенности пищеварения белков у детей.
45. Источники и транспорт аммиака в организме. Роль глюкозо-аланинового цикла и глутамина. Ферменты, участвующие в связывании и обезвреживании аммиака.
46. Механизмы удаления аминокрупп из аминокислот. Реакции переаминирования и механизм действия пиридоксальфосфата. Окислительное дезаминирование. Непрямое дезаминирование.
47. Цикл мочевины. Энергетический баланс и компарментализация реакций цикла мочевины в клетке.
48. Цикл мочевины. Нарушения синтеза и выведения мочевины. Гипераммониемии.
49. Гликогенные и кетогенные аминокислоты. Образование кетоновых тел. Кетоацидоз.

50. Включение углеродных скелетов аминокислот в интермедиаты гликолиза и цикл Кребса.
51. Роль аминокислот в образовании биогенных аминов, нейромедиаторов, гормонов, полиаминов, пигментов и других физиологически активных веществ.
52. Наследственные заболевания, связанные с нарушениями метаболизма фенилаланина и тирозина. Фенилкетонурия, тирозинемии, алкаптонурия, альбинизм, болезнь Паркинсона.

Азотистые основания и обмен нуклеотидов

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

Нуклеиновые кислоты и матричные биосинтезы

54. Нуклеотиды, структура ДНК, комплементарные взаимодействия, правило Чаргаффа, основные формы ДНК. Минорные азотистые основания. Формы ДНК, отличные от двойной спирали.
55. Организация хроматина, структура нуклеосомы, гистоны и негистоновые белки. Теломеры и центромеры.
56. Гистоновый код и его функции. Ремоделирование хроматина.
57. Центральная догма молекулярной биологии. Генетический код и его вариации.
58. Ген, структура гена, функциональные элементы гена (промоторы, энхансеры, сайленсеры, инсуляторы).
59. Организация мРНК, структурные элементы мРНК, открытая рамка считывания, кодоны.
60. Белковые и небелковые гены (рРНК, мяРНК, тРНК, микроРНК). РНК-белковые комплексы (примеры, функции).
61. Транскрипция, регуляция транскрипции, транскрипционные факторы, РНК-полимеразы.
62. Сплайсинг, сплайсосома, транспорт РНК в цитоплазму.
63. Рибосома, рРНК, инициация трансляции, регуляция синтеза белка на уровне трансляции.
64. тРНК: строение и функции, кодон и антикодон. Аминоацил-тРНК-синтазы.
65. Строение активного центра рибосомы, этап элонгации при трансляции. Факторы элонгации.
66. Терминация трансляции, контроль терминации трансляции. Супрессия стоп-кодонов.
67. Псевдогены и мигрирующие элементы генома (транспозоны). Механизмы возникновения и роль.
68. Репликация ДНК, ДНК-полимеразы, созревание фрагментов Оказаки
69. Рекомбинация ДНК, неаллельная рекомбинация, генетическая конверсия.
70. Виды повреждения ДНК и системы репарации ДНК. Принцип эксцизионной репарации.
71. Теломераза и обратная транскрипция. Репликация теломерных участков хромосом.
72. Методы исследования ДНК: ПЦР, клонирование, эндонуклеазы рестрикции.

73. Регуляция активности генов на уровне транскрипции и трансляции: общие принципы.

Координация метаболизма в клетке

74. Координация обмена углеводов, липидов, аминокислот в организме с помощью инсулина.

Основы патогенеза сахарного диабета.

75. Координация обмена углеводов, липидов, аминокислот в организме с помощью глюкагона и адреналина.

76. Рецепторы. Агонисты и антагонисты. Основные типы рецепторов.

77. Сигнальные каскады рецепторов, сопряженных с мембранными G-белками (адренэргические, холинэргические, пуринэргические рецепторы). Вторичные посредники цАМФ, Ca^{2+} и фосфоинозитиды.

78. Участие цАМФ в регуляции липолиза, метаболизма гликогена и глюкозы.

Частная биохимия органов

79. Гормональная регуляция метаболизма гликогена в печени и мышцах.

80. 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.

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

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ И ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

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.
12. В.А. Ткачук, Л.М. Самоходская, Н.И. Калинина, В.Н. Бочков, А.В. Воротников «Практикум по общей биохимии и молекулярной биологии». М., 2007, «Макспресс»

Интернет-ресурсы.

1. MedLine.
2. PubMed.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ:

- А. Помещения: аудитории, оснащённые компьютерами и мультимедийными проекторами.
- Б. Оборудование: не требуется.
- В. Иные материалы: не требуются.