

Программа вступительного испытания сформирована на основе федеральных государственных требований высшего образования по программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

I. Структура и процедура проведения оценки знаний на вступительном испытании по специальности

Структура и процедура проведения оценки знаний на вступительном испытании по специальности проходит в форме собеседования в устной форме. Абитуриенту предоставляется 60 минут на подготовку. Собеседование проводится на русском языке, абитуриент отвечает на три вопроса в билете.

Критерии оценивания

Максимально возможная оценка за собеседование – 5 баллов, минимальное количество баллов, необходимое для участия в конкурсе по итогам собеседования - 4 балла. Выставляется усреднённая оценка по ответам на все вопросы экзаменационной комиссии по специальности, указанной в заявлении о поступлении в аспирантуру и соответствующей научной специальности будущей научно-исследовательской работы (диссертации) абитуриента.

Критерии оценивания	Баллы
Ответ полный, без замечаний, продемонстрированы полные знания	5
Ответ полный, с незначительными замечаниями	4
Ответ неполный, существенные замечания	3
Ответ на поставленный вопрос не дан	2

II. Содержание программа

Введение в биоорганическую химию

Биоорганическая химия как наука, изучающая строение и механизмы функционирования биологически активных молекул. История развития химии природных соединений и биоорганической химии. Практическое использование природных соединений биологического происхождения человеком и прогресс в развитии органической химии. Место биоорганической химии среди естественных наук и её роль в решении проблем различных областей народного хозяйства.

Химическое строение аминокислот и пептидов

Аминокислоты. Номенклатура, строение, функции. Генетически кодируемые аминокислоты. Оптическая изомерия α -аминокислот. Кислотно-основные свойства. Химические свойства: реакции α -амино- и α -карбоксильной группы, функциональных групп боковых цепей. Методы синтеза аминокислот.

Пептиды. Природа пептидной связи. Гомодетные и гетеродетные пептиды, депсипептиды. Линейные и циклические пептиды.

Структура и функция биологически активных пептидов. Биосинтез пептидов. Пептидные гормоны и рилизинг-факторы. Нейропептиды. Представление о пептидах нейротрансмиттерах, нейромодуляторах, коннекторах. Иммуноактивные пептиды. Пептидные токсины и антибиотики. Пептиды как лекарственные средства.

Химический синтез пептидов. Методы защиты функциональных групп. Создание пептидной связи: методы смешанных ангидридов, активированных эфиров, карбодиимидный и карбоксиангидридный методы конденсации. Представление о блочном и ступенчатом синтезе пептидов. Проблема рацемизации. Твердофазный синтез пептидов.

Структура и биологическая роль белков

Первичная структура белков. Общая стратегия определения структуры белков. Анализ аминокислотного состава. Определение N- и C-концевых аминокислотных остатков. Фрагментация полипептидной цепи. Ферментативные методы гидролиза. Ограниченный протеолиз. Химические методы расщепления полипептидной цепи.

Последовательная деградация пептидов по методу Эдмана с идентификацией фенилтиогидантоинов и дансиламинокислот. Определение аминокислотной последовательности белка с помощью жидкофазного, твердофазного и газофазного секвенаторов. Анализ расположения сульфгидрильных групп и дисульфидных связей. Использование масс-спектрометрии при определении первичной структуры пептидов.

Химическая модификация белков. Задачи, решаемые с помощью химической модификации. Основные реакции функциональных групп белков. Бифункциональные реагенты. Введение флуоресцентных, спиновых и фотоаффинных меток. Посттрансляционная модификация белков.

Пространственная структура белков. Электронное строение и конфигурация пептидной связи. Углы ϕ, ψ, ω . Карты Рамачандрана. Типы взаимодействий, определяющие пространственную структуру полипептидов. Связь пространственной структуры белка с последовательностью аминокислотных остатков.

Вторичная структура пептидов и белков. α -спираль, β -структура, β -изгиб, другие типы регулярных структур полипептидной цепи. Круговой дихроизм и дисперсия оптического вращения как методы определения вторичной структуры. Сверхвторичная структура белков. Понятие о доменах.

Третичная структура белков. Рентгеноструктурный анализ как метод изучения пространственного строения белков. Ядерный магнитный резонанс как метод исследования конформации пептидов и белков в растворах. Денатурация и ренатурация.

Четвертичная структура белков. Примеры субъединичных структур. Методы исследования четвертичной структуры.

Биологическая роль белков. Ферменты. Классификация. Представление о биокатализе. Принципы ферментативной кинетики. Факторы, влияющие на скорость ферментативных реакций. Понятие об активном центре. Фермент-субстратный комплекс. Белки-гормоны. Механизм действия пептиднобелковых гормонов. Структура и свойства аденилатциклазной системы. Инсулин, гормоны роста.

Защитные белки. Иммуноглобулины. Антигены тканевой совместимости. Система комплемента. Медиаторы иммунного ответа: интерфероны, цитокины.

Белки системы гемостаза. Система свертывания крови. Интегрины. Антикоагулянты и фибринолитики.

Двигательные и структурные белки. Белки мышц и соединительных тканей. Актинмиозиновый комплекс. Тропонины. Коллаген.

Рецепторные белки. Бактериородопсин. Зрительный родопсин. Ацетилхолиновый рецептор постсинаптических мембран.

Транспортные белки. АТФ-азы.

Белки-токсины микробного и растительного происхождения. Зоотоксины. Нейротоксины как инструменты изучения механизмов нервной проводимости.

Структура и свойства нуклеозидов и нуклеотидов

Гетероциклические азотистые основания нуклеиновых кислот: структура, физические и химические свойства.

Кислотно-основные свойства гетероциклических оснований нуклеиновых кислот, нуклеозидов и нуклеотидов. Заряды молекул в зависимости от pH.

Реакции нуклеиновых оснований в составе нуклеиновых кислот с химическими реагентами (гидразином, бисульфитом, четырёхокисью осмия, альдегидами, карбодиимидами, диметилсульфатом, азотистой кислотой, галоидами). Стабильность N-гликозидных связей.

Углеводные компоненты нуклеиновых кислот: структура, стереохимия и химические свойства (ацилирование, алкилирование, окисление).

Структура и свойства нуклеиновых кислот

Номенклатура нуклеиновых кислот и их компонентов.

Первичная структура полинуклеотидных цепей. 3'-5' фосфодиэфирная связь. Химическая неравноценность 3'- и 5'-концевых групп.

Различие структур и свойств РНК и ДНК. Различия в реакционной способности этих молекул.

Конформации мономеров в составе нуклеиновых кислот. Понятие о торсионных углах.

Двухцепочечные нуклеиновые кислоты. Пары оснований, полярность и комплементарность цепей. Вторичная структура ДНК. Различные формы двухцепочечных молекул, их конформационные характеристики и взаимные переходы. Денатурация и ренатурация двуспиральных структур.

Одноцепочечные нуклеиновые кислоты. Представление о вторичной и третичной структуре тРНК и высокомолекулярных РНК.

Химические и ферментативные методы изучения вторичной структуры рибонуклеиновых кислот. Ферменты, используемые для исследования нуклеиновых кислот. Фосфомоно- и диэстеразы, экзо- и эндонуклеазы, полимеразы, полинуклеотидкиназы и лигазы.

Определение первичной структуры нуклеиновых кислот. Мечение 3'- и 5'-концевых групп.

Метод Максама-Гилберта и его химические основы. Метод Сенгера с использованием матричного синтеза и терминаторов. Определение последовательности РНК. Блочный принцип определения последовательности полинуклеотидов.

Химический синтез нуклеиновых кислот. Фосфоди- и триэфирные методы в растворе и на полимерах. Методы, основанные на использовании соединений трехвалентного фосфора (амидофосфитный, H-фосфонатный). Защитные группы и конденсирующие реагенты. Методы снятия защитных групп. Очистка конечного продукта. Синтез полинуклеотидов с использованием ферментов.

Сайт-направленный мутагенез для исследования функций нуклеиновых кислот и белков. Репликация ДНК и экспрессия генетической информации. Механизмы репликации. Регуляция транскрипции. Посттранскрипционные превращения эукариотической мРНК. Трансляция - основные этапы, механизмы, регуляция.

Общее представление о генной инженерии. Способы создания рекомбинантных ДНК и их введения в клетку. Методы селекции и скрининга рекомбинантных клонов. Методы получения ДНК для клонирования: выделение и фрагментация геномной ДНК, обратная

транскрипция, химический синтез. Ферменты, используемые в генной инженерии. Позитивная и негативная селекция рекомбинантных клонов. Полимеразная цепная реакция и другие способы амплификации ДНК. Общая схема ПЦР. Векторы для клонирования в клетки, отличные от *E.coli*. Использование двурепликационных векторов, способных к репликации в *E.coli* и в других хозяевах. Создание банков (библиотек геномов) и поиск нужных генов в библиотеках. Метод прогулки по хромосоме. Применение генной инженерии для исследования структуры генов и участков геномов. Клонирование как составная часть определения последовательностей ДНК. Экспрессия гетерологичных генов. Проблема секреции и гликозилирования синтезированных белков.

Углеводы и гликоконъюгаты

Биологическая роль и специфические функции углеводов. Основные типы углеводов и углеводосодержащих полимеров, встречающиеся в природе: гликопротеины, гликофинголипиды, полисахариды, протеогликаны. Моносахариды. Строение и стереохимия. Циклические формы. Стереохимия аномерного центра. Конформации открытых и циклических форм. Химические свойства моносахаридов. Олиго- и полисахариды. Синтез и химические свойства гликозидов. Методы установления строения олигосахаридов (ЯМР-спектроскопия; масс-спектрометрия; химические, энзиматические и комбинированные подходы). Общие принципы установления строения полисахаридов. Углевод содержащие биополимеры. Гликопротеины: строение и основные функции. Методы установления структуры, типы углеводных N- и O-цепей, понятие «сайт гликозилирования». Углеводные цепи гликофорина, IgG, овальбумина, муцинов. Основы биосинтеза N-цепей гликопротеинов. Типы углеводных цепей гликофинголипидов; ганглиозиды. Полисахариды животных, растительных и бактериальных клеток; липополисахариды бактерий. Лектины: общее представление, лектин гепатоцитов, селектины.

Липиды Биологические мембраны

Строение, классификация и физико-химические свойства липидов. Методы исследования и синтеза. Жирные кислоты и неполярные липиды - строение, функции, биосинтез. Холестерин, липопротеины крови. Гликолипиды и фосфолипиды - строение, биосинтез, биологическая роль. Физиологически активные липиды: простагландины и родственные соединения, фактор активации тромбоцитов, липиды- вторичные мессенджеры. Строение биологических мембран. Липидный бислой и небислойные структуры. Компоненты мембран, их взаимодействие. Мембранные белки - периферические и интегральные. Мембранный транспорт, пассивный и активный. Искусственные мембраны: монослойные, плоские бислойные; липосомы (везикулы). Организация и функционирование в мембранах белковых ансамблей. Генерирование зрительного сигнала. Цитохром-С-оксидазный комплекс. Рецепторные системы в мембранах.

Химические основы иммунологии

Врожденный и адаптивный иммунитет: роль и основные характеристики. Иммунологическая память.

Иммунокомпетентные клетки: происхождение, типы, роль в иммунитете. Антигены и антигенные детерминанты.

Иммуноглобулины: классификация, структура, функции. Гены иммуноглобулинов и биосинтез антител.

Гибридомы и моноклональные антитела: получение и использование.

Главный комплекс гистосовместимости: роль в иммунном ответе, строение. Антигены гистосовместимости I и II классов: строение и функция.

Антиген-распознающие рецепторы лимфоцитов: структура специфичность.

Цитокины: роль в иммунном ответе. Интерлейкин 2 и фактор некроза опухолей-альфа как представители цитокинов: структура и функция.

Интерфероны. Система комплемента: основные компоненты и пути активации.

Низкомолекулярные биорегуляторы

Алкалоиды. Классификация алкалоидов. Группа алкалоидов опия. Понятие об опиатных рецепторах и их эндогенных лигандах. Морфин, кодеин, папаверин. Тропановые алкалоиды группы кокаина и атропина. Обезболивающие и снотворные лекарственные препараты. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда и природные лиганды их рецепторов - β -карболиновые алкалоиды. Тубокурарин и синтетические миорелаксанты. Хинные алкалоиды и алкалоиды пуринового ряда.

Антибиотики. Пенициллины, цефалоспорины и родственные антибиотики. Представление о механизме биосинтеза бактериальной клеточной стенки и механизме действия пенициллинов. Тетрациклины - структура и механизм антимикробного действия. Антибиотики, как инструменты изучения биосинтеза белка: основные этапы этого биосинтеза и связанные с ними антибиотики. Хлорамфеникол и его аналоги. Представление о биосинтезе нуклеиновых кислот и влияющих на него антибиотиках. Нуклеозидные антибиотики и синтетические производные нуклеозидов - ингибиторы вируса герпеса и ВИЧ. Антибиотики - инструменты изучения ионного транспорта через мембраны (полиеновые макролиды, грамицидины, циклодепсипептиды).

Витамины. Водорастворимые и жирорастворимые витамины. Витамины и коферменты. Витамины А, В1 и В6, строение и биологическая роль. Витамин В9 и его антагонисты: сульфамиды, метотрексат. Витамин С - биологическая роль и промышленное получение.

Стероиды. Стероиды как тетрациклические тритерпены. Основные этапы их биосинтеза и функциональная роль. Структура и биологическое значение основных представителей стероидных гормонов. Особенности рецепции стероидных гормонов.

Нейромедиаторы и гормоны - производные аминокислот. Строение и функциональная роль. Представление о передаче нервного импульса. Вторичные мессенджеры.

Порфирины. Порфирины – структура и свойства. Гемоглобин, миоглобин, цитохромы а, b, с. Структура. Хлорофилл и хлорофилл-содержащие белки в фотосистемах I и II.

Физико-химические методы выделения и исследования биологически активных соединений

Способы разрушения тканей и клеток. Основные методические приёмы, используемые в процессе выделения биомолекул. Высаливание, диализ, ультрафильтрация, лиофилизация. Свойства биомолекул, определяющие методы их разделения.

Седиментационные методы. Основные понятия теории центрифугирования. Выбор метода и способа центрифугирования для решения конкретной экспериментальной задачи.

Экстракция как метод выделения. Коэффициент распределения. Экстракция органическими растворителями и детергентами.

Электрофоретические методы. Свойства биомолекул, определяющие их разделение методами электрофореза. Электрофорез в гелях. Электрофорез в присутствии ДДС-Na. Изoeлектрическое фокусирование. Двумерный электрофорез. Высоковольтный электрофорез. Теоретические основы хроматографии. Пути оптимизации хроматографического процесса. Особенности высокоэффективной жидкостной хроматографии. Основные хроматографические методы и области их применения. Адсорбционная хроматография. Распределительная хроматография. Обратнофазная хроматография. Ионообменная хроматография. Хроматофокусирование. Гель-проникающая хроматография. Биоспецифичная хроматография.

Использование методов электрофореза и хроматографии для анализа чистоты полученных препаратов, изучения физико-химических характеристик биомолекул.

Спектральные методы. Оптическая спектроскопия. Характерные области поглощения белковых хромофоров. Молярный коэффициент поглощения. Типы электронных переходов, встречающиеся в природных соединениях. Люминисценция: флуоресценция и фосфоресценция. Флуоресценция и тушение флуоресценции ароматических аминокислот. Анизотропия флуоресценции.

Масс-спектрометрия. Принципиальная блок-схема масс-спектрометра. Способы ионизации органических молекул. Область применения масс-спектрометрии.

Рентгеноструктурный анализ биополимеров. Физические основы метода рентгеноструктурного анализа. Природа, свойства, получение рентгеновских лучей. Кристаллическая решетка. Дифракция рентгеновских лучей на кристаллической решетке. Закон Вульфа-Брегга.

III. Список рекомендуемой литературы

Основная литература:

1. Ю.А. Овчинников. Биоорганическая химия. М., Просвещение, 1987.
2. Д.Г. Кнорре, Т.С. Годовикова, С.Д. Мызина, О.С. Фёдорова. Биоорганическая химия. Новосибирск, РИЦ НГУ, 2011.
3. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. М., Дрофа, 2010 г.
4. В. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис, М. Рэфф, К. Роберте, Дж. Уотсон. Молекулярная биология клетки. Т. 1-3. М., Мир, 1994.
5. Р. Марри, Д.Греннер, П.Мейес, В.Родуэлл. Биохимия человека. Т. 1-2. М., Мир, 1993.
6. А. Уайт, Ф.Хендлер, Э.Смит, Р.Хилл, И.Леман. Основы биохимии. Т. 1-3. М., Мир, 1981.
7. Д. Нельсон, М.Кокс. Основы биохимии Ленинджера. Т.1-3. М., Бином, 2011.
8. Д. Мецлер. Биохимия. Т. 1-3. М., Мир, 1980.
9. Л.Страйер. Биохимия. Т. 1-3. М., Мир, 1985.
10. J.M. Berg, J.L.Tymoczko, L. Stryer. Biochemistry. The 5th edition, W.H. Freeman & Company, 2002.
11. Metzler D.E. Biochemistry. The chemical reactions of living cells. The 2nd edition. V.1 – 2. Harcourt/Academic Press, London, 2001.

Дополнительная литература:

К разделу «Аминокислоты, белки, пептиды».

1. И.В.Шугалей, А.В.Гарабаджиу, И.В.Целинский. Химия белка. Санкт-Петербург, Проспект Науки, 2011.
2. Практическая химия белка. Ред. А.Дарбре. М., Мир, 1989.
3. А.М.Степанов. Молекулярная биология. Структура и функции белков. М., Высшая школа, 1996.
4. Р.Скоупс. Методы очистки белков. М., Мир, 1985.

5. Проблема белка. Т.1. Химическое строение белка. Ред. В.М.Липкин. М., Наука, 1995.
6. Проблема белка. Т.2. Пространственное строение белка. Ред. Т.И.Соркина. М., Наука, 1996.
7. Белки и пептиды. Т.1. Ред. В.Т.Иванов, В.М.Липкин. М., Наука, 1995.
8. Х.-Д.Якубке, Х.Ешкайт. Аминокислоты. Пептиды. Белки. М., Мир, 1985.
9. Э.Шредер, К.Любке. Пептиды. Т.1-2. М., Мир, 1965.
10. Э.Гросс, И.Майенхофер. Пептиды. Основные методы образования пептидных связей. М., Мир, 1983.
11. Общая органическая химия. Т.10. Нуклеиновые кислоты, аминокислоты, пептиды, белки. Ред. Е.Хаслам. М., Химия, 1986.
12. Guide to Protein Purification. Ed. by M.P.Deutscher. Methods in Enzymology, V.182. Academic Press, 1990.
13. Techniques in Protein Chemistry VI. Ed. by J.W.Crabb. Academic Press, 1995.
14. Methods in Protein Sequence Analysis. Ed. by K.A.Walsh. Humana Press, 1987.
15. R.L.Lundblad, C.M.Noyes. Chemical Reagents for Protein Modification. V.1-2. CRC Press, 1984.
16. D.M.Bollag, S.D.Edelstein. Protein Methods. Wiley-Liss, 1991.
17. E.Atherton, R.C.Sheppard. Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach. JRL Press, 1989.
18. Advances in Protein Chemistry. V.47. Ed. by C.B.Anfinsen, O.T.Edsall, F.M.Rechards, D.S.Eisenberg. Academic Press, 1995.

К разделу «Нуклеотиды и нуклеозиды. Нуклеиновые кислоты».

1. Б.Льюин. Гены. М., Бином, 2011.
2. В.Зенгер. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., Мир, 1987.
3. Н.К.Кочетков и др. Органическая химия нуклеиновых кислот. М., Химия, 1970.
4. З.А.Шабарова, А.А.Богданов. Химия нуклеиновых кислот и их компонентов. М., Химия, 1978.
5. А.С.Спирин. Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка. М., Высшая школа, 1986.
6. Дж.Уотсон, Дж.Туз, Д.Курц. Рекombинантные ДНК. М., Мир, 1986.
7. G.M.Blackburn, M.C.J.Gait (eds). Nucleic Acids in Chemistry and Biology. Oxford: IRL Press, 1991; 2nd edition, 1996.

К разделу «Углеводы и гликоконъюгаты»

1. Н.К.Кочетков и др. Химия углеводов, М., Химия, 1967.
2. Р.Хьюз. Гликопротеины. М., Мир, 1986.
3. A. Varki. Essentials of Glycobiology. NY, Cold Springs Harbor Lab Press, 1999.

К разделу «Липиды. Биологические мембраны»

1. Р.П.Евстигнеева, Е.Н.Звонкова, Г.А.Серебrenникова, В.И.Швец. Химия липидов. М., Химия, 1983.
2. Phospholipids. Eds. J.N.Hawthorne and G.B.Ansell. Amsterdam, Elsevier, 1982.
3. Введение в биомембранологию. Под ред. А.А. Болдырева. М., Изд-во МГУ, 1990.
4. M.I. Gurr, J.L.Harwood Lipid biochemistry. An Introduction. 4th-edition. Chapman&Hall, London, 1996.
5. Р.Геннис. Биомембраны. Молекулярная биология и функции. М.,Мир, 1997.
6. Биологические мембраны. Ред. Дж.Финдлей, У.Эванс. М., Мир, 1990.
7. Sevc G., Marsh D. Phospholipid bilayers. Physical principles and models. N.Y.: Wiley, 1987.
8. Болдырев А.А., Курелла Е.Г., Павлова Т.Н., Стволинский С.Л., Федосова Н.У. Биологические мембраны. М., Изд. МГУ, 1992.
9. Интернет-ресурс: <http://www.lipidlibrary.co.uk/lipids.html>

К разделу «Химические основы иммунологии»

1. А.А.Ярилин. Основы иммунологии. М., Медицина, 1999.
2. Р.М.Хайтов, Г.А.Игнатьева, И.Г.Сидорович. Иммунология. М., Медицина, 2000.

3. Белки иммунной системы. Под ред. В.Т. Иванова. М., ИБХ РАН, 1997.
4. А.Ройт, Дж.Бростофф, Д.Мейл. Иммунология. М., Мир, 2000.

К разделу «Низкомолекулярные биорегуляторы»

1. М.М.Шемякин, А.С.Хохлов, М.Н.Колосов, Л.Д.Бергельсон, В.К.Антонов. Химия антибиотиков. Т. 1-2. М., Мир, 1985.
2. Д.Ланчини, Ф.Паренти. Антибиотики. М., Мир, 1985.
3. М.Д.Машковский. Лекарственные средства. Т.1-2. М., Медицина, 2002.
4. Т.Гудвин, Э.Мерсер. Введение в биохимию растений. Т. 1-2. М., Мир, 1986.
5. Ф.Хухо. Нейрохимия. Основы и принципы. М., Мир, 1990.
6. К.Дёрфлинг. Гормоны растений. Системный подход. М., Мир, 1985.
7. Т.С.Моore. Biochemistry and Physiology of Plant Hormones. Springer-Verlag, N.Y., 1989.
8. Л.А.Федоров. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы. М., Наука, 1993.

К разделу «Физико-химические методы выделения и исследования биологически активных соединений»

1. Э.Дероум. Современные методы ЯМР для химических исследований. М., Мир, 1992.
2. Физико-химические методы исследования биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов. Ред. В.Т.Иванов. М., Наука, 1992.
3. П.Кэри. Применение спектроскопии КР и РКР в биохимии. Ред. Б.В.Локшин. М., Мир, 1985.
4. Ч.Кантор, П. Шиммел. Биофизическая химия. Т. 1-2. М., Мир, 1984.
5. Дж.Лакович. Основы флуоресцентной спектроскопии. М., Мир, 1986.
6. А.Смит. Прикладная ИК-спектроскопия. М., Мир, 1982.
7. Э.Бакс. Двумерный ядерный магнитный резонанс в жидкости. Новосибирск, Наука, 1989.
8. Р.Эрнст, Дж.Боденхаузен, А.Вокаун. ЯМР в одном и двух измерениях. М., Мир, 1990.
9. Дж.Спенс. Экспериментальная электронная микроскопия высокого разрешения. М., Мир, 1986.
10. Д.Фрайфелдер. Физическая биохимия: применение физико-химических методов в биохимии и молекулярной биологии. М., Мир, 1980.
11. Дж.Чепмен. Практическая органическая масс-спектрометрия. М., Мир, 1988.
12. Molecular Dynamics and Protein Structure. Ed. Jan Hermans, University of North Carolina, USA, 1984.