

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (МИНОБРНАУКИ РОССИИ)  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Государственный научный центр Российской Федерации  
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
*им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова*  
*Российской академии наук*  
(ГНЦ ИБХ РАН)**

СОГЛАСОВАНО:  
Ученый совет ГНЦ ИБХ РАН  
Протокол № 3 от «15» апреля 2026 г.

Ученый секретарь  
д.ф.-м.н. В.А.Олейников

от «15» апреля 2026 г.

УТВЕРЖДАЮ:  
Врио директора ГНЦ ИБХ РАН

академик А.Г.Габибов

от «15» апреля 2026 г.

**Программа кандидатского экзамена по научной специальности 1.5.4.  
Биохимия основной образовательной программы высшего образования –  
программы подготовки научных и научно-педагогических кадров в  
аспирантуре**

**Москва, 2026**

Программа кандидатского экзамена научной специальности 1.5.4. Биохимия сформирована на основе федеральных государственных требований высшего образования по программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

## **I. Содержание программа**

### **Предмет биохимии. Связь биохимии с другими дисциплинами. Представление о биополимерах.**

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

Примеры проблем, решаемых биохимией. Проблемы рационального питания (представление о заменимых и незаменимых аминокислотах, незаменимые жирные кислоты, витамины и коферменты). Молекулярные механизмы наследственных болезней на примере серповидноклеточной анемии, дистрофии Дюшана и заболеваний, связанных с обменом ароматических аминокислот. Связь между биохимией и фармакологией, направленный синтез физиологически активных веществ, обладающих повышенной по сравнению с природными соединениями эффективностью. Белки как маркеры различных патологических состояний.

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

Общее строение аминокислот. Стереохимия аминокислот. Кислотноосновные свойства аминокислот. Классификация аминокислот. Общие и частные реакции аминокислот. Глицин как простейшая аминокислота. Аминокислоты с гидрофобными алифатическими боковыми цепями (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин). Роль этих аминокислот в создании гидрофобного ядра белков. Ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин, триптофан). Участие этих аминокислот в синтезе медиаторов и гормонов. Единственная иминокислота, пролин, и ее роль в структуре молекулы коллагена. Полярные аминокислоты и их роль в построении активного центра ферментов. Заряженные аминокислоты (аспарагиновая и глутаминовая кислоты, и их амиды, аргинин и лизин) и их роль.

## **Методы выделения и очистки белков**

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

**Критерии гомогенности белка. Определение аминокислотного состава белка и его первичной структуры.** Представление об организации структуры белков. Первичная структура белка. Критерии гомогенности белков. Использование гель-фильтрации для доказательства гомогенности. Электрофорез в полиакриламидном геле. Ультрацентрифугирование, определение N- и C-концевых аминокислот. Иммунологические методы.

Определение аминокислотного состава белков. Кислотный и щелочной гидролиз белков. Разделение аминокислот с помощью ионообменной хроматографии, аминокислотные анализаторы, детекция аминокислот. Информация, получаемая при определении аминокислотного состава. Современные представления о роли первичной структуры белка в определении его строения и свойств. Установление первичной структуры белка. Химические и ферментативные методы расщепления полипептидной цепи. Методы очистки крупных пептидов. Ферментативные методы расщепления белков и пептидов. Разделение и очистка коротких пептидов, критерии их гомогенности. Использование аминопептидаз и карбоксипептидаз для секвенирования коротких пептидов. Химические методы определения N-концевых последовательностей пептидов (фтординитробензол, дансилхлорид). Метод Эдмана и использование фенилизотиоцианата для определения первичной структуры пептидов в современных секвенаторах. Определение первичной структуры белка по строению соответствующего гена. Получение рекомбинантных ДНК, генно-инженерные конструкции, используемые для амплификации, полимеразная цепная реакция, принципы методов Сенгера и Максама-Гильберта, используемых для секвенирования ДНК. Сопоставление данных, получаемых при определении первичной структуры белка с помощью биохимических и молекулярно-биологических подходов. Банки первичных структур белка. Использование банков данных для установления гомологий и в целях систематики. Эволюция белков. Консервативные и переменные участки в первичной структуре белка.

## **Организация структуры белка**

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

**Вторичная структура белка.** Строение  $\alpha$ -спирали. Геометрия  $\alpha$ -спирали, силы, обеспечивающие стабилизацию  $\alpha$ -спирали. Роль водородных связей. Дипольность  $\alpha$ -спирали, стабилизация  $\alpha$ -спирали за счет N-концевых аминокислот. Факторы, определяющие длину  $\alpha$ -спирали. Характер  $\alpha$ -спиралей в структуре белка.

$\beta$ -структура. Особенности строения, различия в строении параллельных и антипараллельных складок. Сравнение свойств  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -складки. Роль  $\beta$ -складок в формировании структуры белка.

Повороты и «шпильки» в структуре белка (Asp-повороты и обратные повороты). Пространственная ориентация поворотов в структуре белка. Неупорядоченные участки в структуре белка как подвижные сочленения и шарниры, обеспечивающие необходимую гибкость структуре белка. Влияние боковых цепей аминокислот на их склонность встраиваться в различные элементы вторичной структуры белка. Теоретические подходы для предсказания вторичной структуры по первичной структуре белка. Достоинства и недостатки современных методов предсказания вторичной структуры белка.

**Надвторичная структура белка.** Мотивы. Надвторичные структуры с участием  $\alpha$ -спиралей (мотив спираль-петля-спираль, суперспирализованные спирали, мотив лейциновой молнии). Пролиновая спираль коллагена. Комбинации  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -складок (складка Россмана и связывание нуклеотидов). Цинковые пальцы и их роль во взаимодействии белков с различными мишенями. Домены и надвторичная структура белка.

**Третичная структура белка.** Теоретические методы предсказания третичной структуры и экспериментальные подходы, используемые для определения третичной структуры (рентгеноструктурный анализ, метод ядерного магнитного резонанса). Базисы данных о третичной структуре белка. Возможность формирования сходных третичных структур белками, сильно отличающимися по своей первичной структуре.

**Четвертичная структура белка. Введение в энзимологию.** Четвертичная структура белка и преимущества, возникающие при формировании такой структуры. Представление о гомо- и гетероолигомерах. Расширенные возможности регуляции при создании четвертичной структуры. Возможность туннелирования субстратов в олигомерных комплексах ферментов. Аллостерия и кооперативность. Сравнение структуры гемоглобина и миоглобина. Кривые насыщения кислородом гемоглобина и миоглобина. Межсубъединичные контакты в молекуле гемоглобина. Переходы между R- и T-конформациями. Влияние протонов и CO<sub>2</sub> на субъединичные контакты гемоглобина. Роль 2,3-бисфосфоглицерата в кооперативных взаимодействиях внутри молекулы гемоглобина. Изоформы гемоглобина, фетальные формы белка. Адаптация к условиям высокогорья. Мутации гемоглобина, серповидноклеточная анемия. Выгоды и недостатки агрегации белков.

Проблемы правильной укладки полипептидной цепи. Опыты Анфинсена с денатурированной РНКазой. Ренатурация и денатурация белка. Современные представления о шаперонах и белках теплового шока. Роль дисульфидных связей в поддержании жесткой структуры белка. Белки термофильных бактерий. Эксперименты по получению мутантных белков, обладающих повышенной термоустойчивостью.

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

### **Кинетика ферментативных реакций**

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

**Классификация ферментов.** Оксидоредуктазы. Тип катализируемых реакций. Коферменты, участвующие в переносах электронов, протонов и атомов водорода.

Трансферазы. Переносы ацильных групп, аминогрупп, одноуглеродных фрагментов, остатков фосфорной кислоты. Некоторые примеры коферментов, используемых трансферазами.

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

Лиазы - ферменты, обеспечивающие присоединение или удаление остатков с образованием двойной связи.

Лигазы или синтетазы. Тип катализируемых реакций, участие АТФ в процессах синтеза сложных соединений. Карбоксилазы и синтетазы.

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

## **Жиры и липиды. Строение биологических мембран.**

**Строение и классификация жирных кислот.** Ненасыщенные жирные кислоты. Арахидоновая кислота. Строение тромбоксанов и простагландинов. Общие представления о механизмах синтеза лейкотриенов. Аспирин и циклооксигеназа.

**Строение триглицеридов.** Фосфатидная кислота как предшественник фосфолипидов. Структура и свойства фосфолипидов. Возможности взаимопревращений фосфолипидов. Амфифильные свойства фосфолипидов. **Строение фосфолипидов,** содержащих в своем составе сфингазин. Гликолипиды. Сходство в строении фосфоглицеридов и керамидов. Поведение амфифильных фосфолипидов в водных растворах. Представление о мицеллах, монослоях и формировании бислойных мембран.

**Модели строения биологических мембран .** Экспериментальные доказательства справедливости жидкокристаллической модели строения мембран. Жидкостно-вязкостные свойства мембран. Зависимость жидкостности мембран от жирнокислотного состава липидов. Холестерин и жесткость мембран. Эфиры холестерина, желчные кислоты и стероидные гормоны. Интегральные и периферические белки мембран. Транспортные АТРазы. Современные представления о структуре транспортных АТРаз и механизме их действия. Роль транспортных АТРаз в поддержании клеточного гомеостаза. Белки-рецепторы, строение и возможные механизмы передачи сигнала от рецепторов на эффекторы. Участие фосфолипидов в передаче гормонального сигнала. Фосфоинозитиды. Метаболизм арахидоновой кислоты.

Периферические белки мембран. Связь цитоскелета с мембраной (гликофорин, белок полосы 3, анкирин, спектрин и белки актинового филамента). Барьерная и структурная роль биологических мембран.

## **Строение нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот**

**Строение нуклеозидов и нуклеотидов.** Химия азотистых оснований. Строение пуринов и пиримидинов. Оптические свойства оснований, таутомерные превращения и рК функциональных групп. Минорные основания и производные пуринов, встречающиеся в природе (кофеин, теofilлин, теобромин). Взаимопревращения нуклеотидов (нуклеозиддифосфаткиназные реакции). Циклические нуклеозидмонофосфаты, синтез и распад сАМР и сGMP (циклазы и фосфодиэстеразы). Участие нуклеозидов в обмене углеводов и жиров. Роль нуклеозидов в построении коферментов (НАД, ФАД, кофермент А).

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

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

### **Строение и классификация углеводов**

**Статическая биохимия углеводов.** Общее строение углеводов. Стереохимия углеводов, D- и L-ряды углеводов. Глицериновый альдегид как родоначальник двух рядов углеводов. Альдозы и кетозы. Строение наиболее распространенных альдотетроз, пентоз и гексоз. Химические свойства альдегидной и кето-групп. Ацетали и кетали. Возможность образования циклических ацеталей и кеталей.  $\alpha$  и  $\beta$ -пиранозы и фуранозы. Структурные формулы сахаров. Таутомерные превращения моносахаридов. Производные моносахаридов, уроновые кислоты, аminosахара.

Дисахариды. Сахароза, мальтоза, лактоза, целлобиоза. Редуцирующие и нередуцирующие дисахариды. Номенклатура дисахаридов.

Полисахариды. Целлюлоза и крахмал (амилоза и амилопектин). Строение целлюлозы и крахмала, ветвление цепей полисахаридов. Гиалурионовая кислота, гепарин, хондроитинсульфаты и хитин как представители полисахаридов, мономерные звенья которых представлены аminosахарами. Свойства полисахаридов, функции, выполняемые полисахаридами в организме.

### **Обмен веществ и его регуляция**

#### **Пути превращения углеводов в организме**

**Гликолиз - основной путь распада глюкозы.** Начальные стадии превращения глюкозы. Синтез глюкозо-6-фосфата. Глюкокиназа и гексокиназа. Различия в кинетических свойствах. Возможность регуляции активности этих ферментов под действием инсулина. Изомерная реакция и синтез фруктозо-6-фосфата. Фосфофруктокиназа как основной регуляторный фермент гликолиза. Агрегация фосфофруктокиназы, аллостерические пути регуляции фермента, зависимость активности от соотношения адениловых нуклеотидов. Фруктозо-2,6-бисфосфат и регуляция киназной и фосфатазной реакций. Альдолазная реакция как пример каталитической активности лиаз. Участие остатков лизина в альдольном расщеплении фруктозо-1,6-бисфосфата. Триозофосфатизомерная реакция и взаимопревращение фосфотриоз. Реакция гликолитической оксидоредукции как пример субстратного фосфорилирования. Строение дегидрогеназы 3-фосфоглицеринового альдегида, участие остатков цистеина в окислении 3-фосфоглицеринового альдегида в 1,3-дифосфоглицериновую кислоту. Роль остатков фосфорной кислоты в запасании энергии, разобщение субстратного фосфорилирования при добавлении солей мышьяковистой кислоты. Глицераткиназная реакция и синтез АТФ. Фосфоглицеромутазная реакция и получение 2-фосфоглицерата. Назначение енолазной реакции. Свободная энергия гидролиза фосфоенолпирувата. Пируваткиназа, как третий основной регуляторный фермент гликолиза.

**Универсальный характер гликолиза.** Альтернативные пути использования пирувата. Лактатдегидрогеназа, представление об изоферментах. Использование изоферментов лактатдегидрогеназы в качестве маркеров инфаркта миокарда. Роль лактатдегидрогеназы в регенерации окисленного НАД. Трансаминазная реакция и превращение пирувата в аланин. Спиртовое брожение и алкогольдегидрогеназа. Общая характеристика реакций гликолиза. Энергетический выход гликолиза. Обратимые и необратимые реакции гликолиза. Регуляторная роль трех ферментов, катализирующих реакции с большим уменьшением свободной энергии (гексокиназа, фосфофруктокиназа и пируваткиназа).

**Глюконеогенез** и три необратимых реакции гликолиза. Пути преодоления такой необратимости. Пируваткарбоксилаза и роль биотина в карбоксилировании пирувата. Оксалоацетат как важный интермедиат синтеза глюкозы и цикла Кребса. Фосфоенолпируваткарбоксикиназа. Разобщение путей синтеза и распада фосфоенолпирувата как основа эффективного регулирования обмена сахаров.

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

#### **Синтез и распад гликогена.**

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

**Распад гликогена.** Три фермента гликогенолиза, регуляция распада гликогена. Роль гликогена в обмене веществ.

**Представление о футильных циклах.** Роль этих циклов в регуляции метаболизма. Механизмы реципрокной регуляции гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы. Регуляция активности киназы фосфорилазы циклическими нуклеотидами и ионами кальция. Фосфорилирование как один из наиболее распространенных путей регуляции ферментов. Каскадный механизм регуляции активности ферментов гликогенолиза.

Важные интермедиаты, синтезируемые в ходе гликолиза. Синтез 2,3-бисфосфоглицерата и роль этого соединения в регуляции сродства гемоглобина к кислороду. Фосфодиоксиацетон как один из исходных продуктов синтеза фосфолипидов. Использование пирувата в серии альтернативных путей превращения.

**Пентозный путь превращения углеводов.** Глюкозо-6-фосфат - точка ветвления двух путей превращения углеводов. Окислительная часть превращения углеводов в пентозном пути. Значение стадий окислительного декарбоксилирования глюкозо-6-фосфата. НАДФН и его роль в биосинтетических реакциях.

Взаимопревращения триоз, тетроз, пентоз, гексоз и гептоз. Транскетолазная реакция. Роль тиаминпирофосфата в переносе двухуглеродных фрагментов. Физиологический смысл превращения различных сахаров. Роль пентоз в синтезе нуклеотидов и нуклеозидов.

Различные варианты использования пентозного пути в клетке. Сходство реакций пентозного пути с реакциями фотосинтеза (цикл Кальвина). Исключительная значимость пентозного пути для метаболизма эритроцитов и гепатоцитов.

#### **Декарбоксилирование пирувата - конечного продукта аэробного гликолиза.**

Превращения пирувата в Ацетил-СоА. Три фермента и 5 коферментов, входящих в состав пируватдегидрогеназного комплекса. Суммарное уравнение реакции декарбоксилирования пирувата. Ацетил-СоА один из ключевых интермедиатов, участвующих в превращениях жирных кислот, кетоновых тел и цикла Кребса. Пируватдегидрогеназа как пример мультиферментного комплекса. Выгоды, возникающие при создании мультиферментных комплексов.

### **Общие пути катаболизма - цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование**

**Цикл ди- и трикарбоновых кислот.** Ацетил-СоА, активированное производное ацетата, обеспечивающее синтез цитрата из оксалоацетата. Регуляция активности цитратсинтазы АТР, ацетил-СоА, НАДН. Аконитаза, сложно устроенный фермент с ионом железа в активном центре. Катализируемая аконитазой реакция удаления и присоединения молекулы воды. Ингибирование аконитазы фторацетатом. Кажущаяся симметрия (прохиральность) цитрата и асимметрия изоцитрата.

Изоцитратдегидрогеназа, фермент, способный использовать в качестве коферментов НАД и НАДФ. Регуляция активности изоцитратдегидрогеназы адениловыми нуклеотидами и НАД. Образование нестабильного оксалосукцината и его декарбоксилирование.

Дегидрогеназа  $\alpha$ -кетоглутарата. Сходство и различие дегидрогеназ кетокислот. Регуляция  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса путем фосфорилирования. Возможность использования активированного производного сукцината в синтезе гема. Стадия субстратного фосфорилирования в цикле Кребса. Заключительные стадии цикла Кребса. Оксалоацетат как начальный субстрат используемый в цикле Кребса и как возможный интермедиат синтеза фосфоенолпирувата. Суммарное уравнение реакций цикла Кребса. Энергетическая эффективность сжигания двухуглеродных фрагментов в цикле Кребса. Сравнение энергетической эффективности гликолиза и цикла Кребса.

Центральная роль цикла Кребса в превращениях углеводов и аминокислот. Цикл Кребса - своеобразный котел, предназначенный для «сжигания» двухуглеродных фрагментов. Цитрат как первый продукт цикла Кребса и как переносчик двухуглеродных фрагментов через мембрану митохондрий. Цитратлиаза и синтез жирных кислот и кетоновых тел. Цитратсинтаза как регуляторный фермент, обеспечивающий упорядоченное использование оксалоацетата и ацетил-СоА.

Ключевая роль  $\alpha$ -кетоглутарата в метаболизме глутаминовой кислоты. Глутаматдегидрогеназа. Метаболизм С5 аминокислот.

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

Фумарат как один из продуктов распада ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин) и как один из участников цикла мочевины.

Обзор реакций, обеспечивающих синтез АТФ. Реакции субстратного фосфорилирования (гликолиз, ЦТК). Механизм запасания энергии в реакциях субстратного фосфорилирования. Представление об окислительно-восстановительном потенциале. Синтез восстановленных никотинамидных коферментов при распаде углеводов и в цикле Кребса. Потребности в восстановительных эквивалентах в синтетических реакциях. Специфическая роль НАДН и НАДФН. Трансгидрогеназная реакция. Цикл Кребса как источник интермедиатов для синтеза биологически важных соединений.

**Окислительное фосфорилирование.** Цепь переноса электронов и ее ферменты. Ферменты, расположенные в матриксе митохондрий. Перенос электронов от НАДН к кислороду. Переносчики электронов в дыхательной цепи. Строение железо-серных кластеров, ФАД, ФМН и гема. Окислительно-восстановительные потенциалы переносчиков электронов. Энергия, освобождающаяся при переносе пары электронов от НАДН на кислород.

**Компоненты дыхательной цепи.** Комплекс 1-НАДН-коэнзим Q оксидоредуктаза. ФМН и железо-серные кластеры, участвующие в переносе электронов от НАДН к коферменту Q. Освобождение протона в межмембранное пространство, происходящее при окислении НАДН. Комплекс 2- сукцинатдегидрогеназа. Сложность строения, участие ФАД и железо-серных кластеров в переносе электронов.

Комплекс 3 - комплекс цитохромов  $bc_1$ . Кофермент Q и возможность переноса одной или двух пар электронов. Выброс протонов в межмембранное пространство. Роль подвижных переносчиков электронов (коэнзима Q и цитохрома c) в переносе электронов.

Комплекс 4 - цитохромоксидаза. Роль ионов железе и меди в переносе электронов на кислород. Использование специфических ингибиторов дыхательной цепи для установления последовательности переносчиков электронов и оценки их окислительно-восстановительных потенциалов. **Хемиосмотическая гипотеза П. Митчела.** Экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу гипотезы П. Митчела. Искусственное защелачивание внутримитохондриального пространства и создание градиента протонов на внутренней митохондриальной мембране могут сопровождаться синтезом АТФ. Синтез АТФ в искусственных системах с использованием бактериородопсина. Представление о дыхательном контроле. Природные и естественные разобщители дыхания и окислительного фосфорилирования.

**АТФ-синтаза митохондрий.** F<sub>0</sub> и F<sub>1</sub> компоненты АТФсинтазы. Современные представления о строении АТФ синтазы. Субъединицы a, b, c, выступающие в качестве трансмембранного статора микромотора, генерирующего АТФ.  $\gamma$ -субъединица АТФ-синтазы, выполняющая функции ротора микромотора. Функционирование АТФсинтазы в качестве гидролазы и реверсия вращения микромотора. Ингибирование АТФсинтазы олигомицином. Проблемы доступности, возникающие из-за избирательной проницаемости внутренней мембраны митохондрий. Переносчики, обеспечивающие транспорт адениловых нуклеотидов (ингибирование атрактилозидом), фосфата, пирувата, цитрата и малата. Важность указанных

переносчиков для сопряжения процессов, происходящих в матриксе митохондрий и в цитозоле. Глицерофосфатный и малатный челноки и их роль в переносе никотинамидных коферментов через мембрану митохондрий.

### **Пути превращения липидов в организме**

**Синтез и распад жирных кислот.** Распад триглицеридов в клетке. Механизмы регуляции активности триацилглицероллипазы, роль сАМР и сАМР-зависимой протеинкиназы. Утилизации глицерина - фосфорилирование под действием глицеролкиназы, дегидратация и использование фосфодиоксиацетона. Глицеролфосфатный шунт.

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

Энергетический выход окисления жирных кислот. Важность процесса окисления жирных кислот для энергетики клетки. Окисление ненасыщенных жирных кислот и жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода. Участие витамина В12 в реакции изомеризации метил-малонил-СоА в сукцинил-СоА.

**Кетоновые тела.** Образование ацетоацетил-СоА, его конденсация с ацетил-СоА и формирование  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ - метилглутарил-СоА. Использование этого соединения для синтеза холестерина. Распад  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-СоА с образованием ацетил-СоА и ацетоацетата, синтез  $\beta$ -оксипутирата и ацетона. Использование кетоновых тел в качестве источников энергии .

**Синтез жирных кислот.** Пространственная разобщенность процессов синтеза и распада жирных кислот. Участие биотина в карбоксилировании ацетил-СоА. Синтез малонил-СоА - точно регулируемая реакция синтеза жирных кислот. Структура синтетазы жирных кислот как одного из представителей мультиферментных конъюгатов. Сходство и различие реакций синтеза и распада жирных кислот (разобщенность в пространстве, различие используемых коферментов).

Транспорт ацетил-СоА через мембрану митохондрий - роль цитрата в качестве переносчика ацетил-СоА.

**Синтез и распад холестерина.** Обзор основных путей превращения холестерина в организме. Начальные этапы синтеза холестерина. Регуляторная роль ГМГ-редуктазы, синтез мевалоната. Активация мевалоната и синтез диметилаллилпирофосфата. Образование геранил- и фарнезил-пирофосфатов. Транспорт холестерина в крови. Классификация липопротеидов - белковый и липидный состав. Рецепторы липопротеидов, молекулярные основы наследственной гиперхолестеринемии.

Холестерин как источник синтеза других важных для организма соединений. Синтез желчных кислот (таурохолиевые, гликохолиевые кислоты), роль желчных кислот в эмульгировании жиров. Проблемы растворимости желчных кислот. Транспорт холестерина к

органам- мишеням и синтез стероидных гормонов. Краткая классификация стероидных гормонов.

**Пути синтеза сложных фосфолипидов.** Синтез фосфолипидов и других сложных жиров. Синтез фосфатидной кислоты и активированных производных жирных кислот. Альтернативный путь синтеза фосфатидной кислоты из диацилглицерола. Активация фосфатидной кислоты с участием ЦТР, образование ЦДР-диацилглицерола. Использование ЦДР-диацилглицерола для синтеза фосфолипидов. Фосфорилирование фосфатидилинозитолов и синтез семейства фосфорилированных производных инозитола. Участие инозитолфосфатов в передаче гормонального сигнала.

Синтез фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина из диацилглицеридов и активированных производных холина и этаноламина.

Использование пальмитоил-СоА и серина для синтеза сфинганина. Синтез сфингомиелина и церамидов. Роль этих липидов в построении мембран, представление о строении гликолипидов.

### **Обмен аминокислот**

**Синтез заменимых аминокислот.** Переаминирование как основной путь удаления азота из структуры аминокислот. Механизм реакции переаминирования, роль пиридоксальфосфата в реакциях переаминирования. Кетокислоты как рецепторы аммиака, исключительная роль  $\alpha$ - кетоглутаровой кислоты в реакциях переаминирования. Использование трансминаз как маркеров повреждения клеток сердца. Роль глутаматдегидрогеназы в синтезе аммиака.

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

**Специфические пути превращение аминокислот.** Превращение С3 аминокислот в пируват. Переаминирование аланина с одностадийным превращением в пируват. Участие тетрагидрофолиевой кислоты в превращениях серина и глицина. Пиридоксальный фермент серингидратаза обеспечивает превращение серина в пируват. Альтернативные пути превращения треонина и цистеина, ведущие к образованию пирувата. Взаимопревращения цистеина и метионина (цистатинин). Роль метионина в качестве донора метильных групп (на примере синтеза креатина и холина).

С4 аминокислоты. Переаминирование в паре аспарагиновая кислота-оксалоацетат. Участие аспарагиновой кислоты в связывании аммиака, синтез аспарагина. Участие аспарагиновой кислоты в синтезе мочевины и пуринов.

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

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

Общие представления о превращениях аминокислот с гидрофобными боковыми цепями. Дегидрогеназа  $\alpha$ -кетокислот с разветвленной боковой цепью и болезнь клеверного сиропа. Понятие о глюкогенных и кетогенных аминокислотах.

Превращения ароматических аминокислот. Синтез тирозина из фенилаланина. Синтез 4-гидроксифенилпировата и гомогентизиновой кислоты. Общие представления о катаболизме триптофана и лизина. Использование триптофана для синтеза НАД и НАДР.

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

### **Пути превращения азотистых оснований (пуринов и пиримидинов)**

Химическое строение и свойства пуриновых и пиримидиновых оснований. Пурины и пиримидины, встречающиеся в природе. Таутомерные превращения азотистых оснований. Общая схема путей синтеза и распада азотистых оснований.

**Синтез пуринов из 5-фосфорибозилпирофосфата.** Участие глутамин, глицина, формилтетрагидрофолиевой кислоты как источники одноуглеродных фрагментов и атомов азота при синтезе пуринов. Участие  $\text{CO}_2$ , аспарагиновой кислоты и формилтетрагидрофолиевой кислоты на заключительных этапах синтеза ИМР. Участие глутамин и аспарагиновой кислоты в синтезе АМР и ГМР из инозинмонофосфата. Реципрокные механизмы регуляции синтеза АМР и ГМР. Регуляция скорости синтеза пуринов отдаленными продуктами реакции (feedback mechanism). Запасные пути синтеза пуринов.

**Синтез пиримидинов.** Синтез ОМФ из простых предшественников. Синтез пиримидинов из ОМФ, регуляция процесса. Запасные пути синтеза пиримидинов. Синтез дезоксирибонуклеотидов.

**Катаболизм пуринов.** Ксантин как общий продукт распада инозина, гуанина и ксантозина. Синтез мочевой кислоты из ксантина. Синтез пиримидинов. Различия в стратегии синтеза пуринов и пиримидинов. Карбамоилфосфат и аспарагиновая кислота в качестве исходных субстратов синтеза пиримидинов. Участие фосфорибозилпирофосфата в синтезе УМР. Глутамин как источник аминогрупп при синтезе ЦТР из УТР. Синтез тимидиловых

нуклеотидов. **Катаболизм пиримидинов.** Распад урацила на  $\beta$ -аланин, аммиак и углекислый газ. Регуляторные ферменты распада и пути использования  $\beta$ -аланина

Участие различных нуклеотидов в метаболизме углеводов (уридиновые нуклеотиды), жиров (цитидиловые нуклеотиды), в передаче гормонального сигнала, синтезе белка, формировании микротрубочек, синтезе фосфоенолпирувата (гуаниловые нуклеотиды). Роль нуклеотидов в синтезе коферментов и нуклеиновых кислот.

### **Гормоны в регуляции метаболизма**

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

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

Гормоны, взаимодействующие с рецепторами, расположенными на поверхности клетки. Гормоны, индуцирующие изменение уровня cAMP. Общие представления о строении рецепторов. Участие G-белков в передаче гормонального сигнала от рецептора на аденилатциклазу. Система синтеза и деградации cAMP. Примеры гормонов, действующих путем повышения или понижения уровня cAMP в клетке. Регуляция гликогенолиза и глюконеогенеза путем изменения концентрации cAMP. cAMP и регуляция липолиза.

Гормоны, индуцирующие изменение концентрации  $Ca^{2+}$  и/или фосфатидилинозитидов в клетке. Примеры гормонов, влияющих на обмен фосфатидилинозитидов. Роль фосфолипазы C в синтезе диацилглицеридов и инозитолтрифосфата. Регуляция фосфолипазы C G-белками. Рецепторы инозитолтрифосфата на внутриклеточных мембранах, индуцированный инозитолтрифосфатом выброс  $Ca^{2+}$  из цистерн эндоплазматического ретикулума. Диацилглицериды и форболовые эфиры - активаторы Ca-фосфолипид-зависимых протеинкиназ (протеинкиназы C). Возможный синергизм и антагонизм в регуляции метаболических процессов под действием циклических нуклеотидов и  $Ca^{2+}$ .

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

**Молекулярные механизмы действия гормонов.** Роль протеинкиназ в передаче гормонального сигнала. Современная классификация протеинкиназ. Ser/Thr протеинкиназы, активность которых зависит от циклических нуклеотидов. Гомологии в первичной структуре и сходство путей активации cAMP- и cGMP-зависимых протеинкиназ. Пространственное разобщение каталитического и регуляторного центра протеинкиназ. Семейство Ca-

фосфолипид-зависимых протеинкиназ - сходство в строении при различии путей регуляции ферментативной активности.

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

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

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

### **Взаимосвязь метаболических процессов, происходящих в клетке Представление о картах метаболических путей**

Сравнение путей метаболизма углеводов, липидов и аминокислот, цикл Кребса как конечный этап превращения мономерных блоков всех биологических полимеров. Взаимосвязь метаболических процессов, протекающих в клетке. Гликолиз и пентозофосфатный путь как источники разнообразных углеводов. Взаимосвязь гликолиза и пентозного пути с процессами синтеза жирных кислот и липидов. Участие сахаров в синтезе пуринов и пиримидинов. Пируват и ацетил-СоА- ключевые метаболиты, лежащие на пересечении путей метаболизма углеводов и липидов. Цикл Кребса как универсальный путь в котором происходит сжигание углеродных скелетов сахаров и аминокислот. Цикл Кребса как источник промежуточных продуктов, используемых в синтезе аминокислот, полисахаридов, жирных кислот и гема. Ацетил-СоА как связующее звено между синтезом и распадом жирных кислот, синтезом холестерина, стероидных гормонов, кетонных тел и метаболизмом некоторых аминокислот. Взаимосвязь метаболизма аминокислот с синтезом пуринов и пиримидинов. Участие аминокислот в синтезе сложных липидов, медиаторов и коферментов. Представление о картах метаболических путей.

### **II. Список рекомендуемой литературы**

1. Д. Нельсон, М. Кокс, Основы биохимии Ленинджера в 3 томах, Лаборатория знаний, Москва, 2022.
2. Альбертс, А. Джонсон, Д. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, П. Уолтер. Молекулярная биология клетки. Ижевск., ИКИ. 2013
3. Биохимия, учебник для вузов под редакцией Е.С. Северина. ГЭОТАР-МЕД, Москва, 2003..
4. Я. Кольман, К.-Г. Рем, Наглядная биохимия, Мир, Москва, 2000

5. Р. Мари, Д. Греннер, П. Мейес. В. Родуэлл, Биохимия человека в 2 томах Мир, Москва, 1993.
6. Л. Страйер, Биохимия в 3 томах, Мир, Москва, 1985.
7. Д. Мецлер, Биохимия в 3 томах, Мир Москва, 1980.
8. А.Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит, Р.Хилл, И. Леман, Основы биохимии в 3 томах, Мир, Москва, 1981.
9. Ч.Кантор, П. Шиммел, Биофизическая химия в 3 томах, Мир, Москва, 1985.
10. М.Диксон, Э. Уэбб, Ферменты в 3 томах, Мир, Москва, 1982
11. Э. Корниш-Боуден, Основы ферментативной кинетики Мир, Москва, 1979.