

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

УТВЕРЖДЕНА
Ученым Советом ФГБНУ НЦН
Протокол № 8
от 19. 09. 2017 г.

ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА

**в аспирантуру по направлению 30.06.01 «Фундаментальная медицина»
направленность «Биохимия»**

Составитель: к.б.н. Абрамычева Н.Ю.

Москва

2017 г.

I. Аннотация

Программа вступительного испытания по биохимии предназначена для поступающих на образовательную программу высшего образования - программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 30.01.06 «Фундаментальная медицина», направленность «Биохимия».

Цель вступительных испытаний - определение уровня теоретической подготовки выпускников высших учебных заведений в РФ, а также выявление среди поступающих в аспирантуру наиболее способных и подготовленных к освоению образовательных программ высшего образования - программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Задачи вступительного экзамена:

- выявить уровень знаний по общим и частным вопросам биохимии
- выявить умение анализировать, правильно интерпретировать полученные данные

Вступительные испытания проводятся в форме устного экзамена.

Программа вступительного испытания включает в себя:

- аннотацию;
- требования к поступающим;
- содержание вступительного экзамена;
- вопросы к экзамену;
- список рекомендуемой литературы.

II. ТРЕБОВАНИЯ К ПОСТУПАЮЩИМ

Поступающий в аспирантуру должен продемонстрировать знания и умения в области биохимии, соответствующие предшествующему уровню подготовки.

III. СОДЕРЖАНИЕ ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА

1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ БИОХИМИИ

Введение в предмет. Биологическая химия: определение; современный этап развития биохимии, ее перспективы, роль и место в системе биологических и медицинских наук. Новые направления в биохимии: молекулярная биология клетки, молекулярная генетика, иммунохимия, биотехнология, молекулярные основы конструирования новых лекарственных веществ.

2. БЕЛКИ: СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ФУНКЦИИ

Определение. Белковые молекулы – основа жизни. Аминокислоты как структурный элемент белковых молекул. Строение и классификация кодируемых аминокислот. Важнейшие физико-химические свойства аминокислот. Типы связей между аминокислотами в молекуле белка: ковалентные (пептидная, дисульфидная) и нековалентные (слабые типы связей).

Краткая характеристика водородной и ионной связей, гидрофобных взаимодействий.

Уровни пространственной организации белка. Первичная структура как последовательность аминокислот, зафиксированная пептидными связями. Вторичная структура белка, ее главные варианты: α -спираль; β -складчатая структура; неупорядоченная цепь. Роль водородных связей в поддержании вторичной структуры белка. Третичная структура белка как индивидуальный характер пространственного взаиморасположения спирализованных, β -складчатых и нерегулярных фрагментов полипептидной цепи. Белки глобулярные и фибриллярные. Понятие о доменной организации белковых молекул. Четвертичная структура как объединение двух или более

полипептидных цепей (субъединиц). Конформация белка, роль конформационных переходов в функционировании белковых молекул. Нативность белка. Факторы денатурации; ее механизмы. Ренатурация белка. Физико-химические свойства белков. Молекулярная масса и размеры молекул. Факторы стабилизации в коллоидном состоянии. Осаждение белков. Методы фракционирования и очистки белков: высаливание; ультрацентрифугирование; ультрафильтрация; электрофорез; изоэлектрофокусирование; разные варианты хроматографии. Диализ и его применение в медицине. Методы количественного определения суммарных и индивидуальных белков. Определение первичной и высших структур белковых молекул.

Сложные белки: определение; классификация. Краткая характеристика нуклеопротеинов, гликопротеинов, липопротеинов, хромопротеинов, фосфопротеинов, металлопротеинов. Нуклеопротеины: роль в явлениях наследственности; общая характеристика белковых и полинуклеотидных компонентов. Строение и биологические функции мононуклеотидов. Биосинтез нуклеотидов. Пространственная организация молекул РНК и ДНК. Механизмы синтеза полипептидных цепей на рибосомах.

3. ФЕРМЕНТЫ

Определение. Природа химического катализа. Энергия активации. Уравнение Аррениуса. Особенности ферментов как биокатализаторов: высокая эффективность; зависимость от физических и физико-химических условий среды (температура, ионная сила, pH); высокая избирательность (субстратная специфичность и специфичность действия); чувствительность к физико-химическим параметрам различных веществ (ингибиторы, активаторы). Классификация ферментов, их номенклатура и индексация.

Строение ферментов. Активный центр, его адсорбционный и каталитический участки. Теория наведенного соответствия активного центра структуре субстрата. Аллостерические центры, их регуляторные функции. Значение небелковых групп в молекуле фермента. Коферментные функции витаминов, их незаменимость. Гиповитаминозы и гипервитаминозы. Основные этапы ферментативного катализа. Кинетика ферментативного катализа. Активность, единицы ее измерения. Молекулярная активность фермента. Единицы измерения количества фермента в системе СИ. График зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата (кривая насыщения). Уравнение Михаэлиса-Ментен. Главные кинетические константы, их физический смысл. Максимальная скорость реакции (V_{max}) как показатель предельной работоспособности каталитического центра фермента. Константа Михаэлиса (KM) как критерий сродства фермента к данному субстрату.

Ингибиторы ферментов: неспецифические и специфические; необратимые и обратимые; конкурентные и неконкурентные. Методы определения типа угнетения и ингибиторных констант. Применение ингибиторов в медицине. Обратимое угнетение фермента как механизм действия большинства лекарств.

Активация ферментов. Различия ферментного спектра органов и тканей. Тканеспецифичные ферменты. Понятие об изоферментах. Изменения ферментного спектра в онтогенезе и при заболеваниях. Энзимодиагностика. Энзимотерапия. Наследственные энзимопатии. Ферментативные методы анализа биопроб. Понятие о метаболизме и метаболических путях.

4. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ И САМОРЕГУЛЯЦИИ

Основные уровни регуляции процессов метаболизма. Автономная саморегуляция. Фундаментальные принципы автономной саморегуляции ферментов: кинетические свойства фермента (характеризуемые величинами KM и V_{max}); аллостерические эффекты субстрата и/или продукта. Понятие об альтернативных путях метаболизма одного субстрата. Резервные пути метаболизма как способ защиты клетки от нежелательного накопления общего субстрата или одного из продуктов. Роль изоферментов в обеспечении специфики метаболизма в разных типах клеток. Ключевой фермент метаболического пути; пункты вторичного контроля.

Нейрогормональная регуляция.

Медиаторы и гормоны. Эндокринная система. Мембранный и внутриклеточный механизмы действия гормонов. Рецепторы гормонов. Системы трансмембранного преобразования гормонального сигнала. Аденилатциклазная система. Циклические нуклеотиды и другие вторичные посредники между внешним стимулом и внутриклеточными исполнителями. Роль протеинкиназ в

обеспечении специфики клеточного ответа. Стероидные и тиреоидные гормоны как регуляторы экспрессии генов. Низкомолекулярные белки межклеточного общения и их клеточные рецепторы. Регуляция на генетическом уровне. Биосинтез белков (в том числе ферментов) как процесс реализации наследственной информации. Репликация ДНК. Молекулярные механизмы выявления и устранения дефектов в структуре ДНК. Ферменты и сигналы транскрипции. Биосинтез информационной (матричной) РНК; ее созревание (процессинг). Механизмы трансляции: роль рибосомных и транспортных РНК; генетический код, его свойства. Пост-трансляционная модификация белка. Единство механизмов регуляции всех трех уровней.

5. ЛИПИДЫ: СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ФУНКЦИИ.

5.1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Липиды: определение и классификация. Строение и физико-химические свойства триацилглицеролов, восков, фосфолипидов, гликолипидов и стероидов. Триацилглицеролы как источник энергии и главная форма депонирования энергетического материала. Ведущая роль фосфолипидов в формировании биологических мембран; значение гликолипидов. Структурная и регуляторная функции стероидов.

Строение биологических мембран. Липидный бислой; типы межмолекулярных связей в нем. Структурные особенности и роль белковых и углеводных компонентов мембраны. Белки интегральные, поверхностные и «заякоренные». Гликокаликс. Мозаичность поверхности мембраны.

Главнейшие функции биомембран. Механизмы переноса простых веществ через мембрану. Транслоказы. Транспортные АТФазы. Регулируемые трансмембранные каналы. Механизмы члочно-клеточного транспорта. Антигенные детерминанты биомембран. Клеточные рецепторы.

5.2. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ

Митохондриальное окисление (дыхательная цепь) как основной способ утилизации кислорода в организме. Компоненты дыхательной цепи. Коферментные функции витаминов РР и В2.

Окислительное фосфорилирование. Понятие о коэффициенте Р/О. Потребители энергии АТФ. Дыхательный контроль. Хемиосмотическая теория сопряжения. Разобщение окисления и фосфорилирования. Разобщающие агенты.

Никотинамидные и флавиновые дегидрогеназы как начальные звенья полного и укороченного вариантов дыхательной цепи, соответственно. Субстраты и энергетическая эффективность этих систем.

Удлинение дыхательной цепи мультиферментным комплексом окислительного декарбоксилирования α -кетокислот. Коферментные функции витаминов В1 и В3. Субстраты удлиненной цепи. Субстратное фосфорилирование.

Цикл трикарбоновых кислот. Химизм реакций ЦТК; его ключевые ферменты. ЦТК как главный поставщик субстратов дыхательной цепи. Энергетический итог цикла.

Внемитохондриальное окисление. Оксидазы, их субстраты и биологическая роль; образование водородпероксида. Механизмы оксигеназного окисления. Монооксигеназы (гидроксилазы) и диоксигеназы; их важнейшие субстраты. Микросомальная система окисления ксенобиотиков, ее функциональное значение.

Активные формы кислорода. Источники их образования и роль в метаболических процессах. «Дыхательный взрыв» в макрофагах и нейтрофилах; вклад образуемых активных форм кислорода в механизмы антибактериальной защиты; значение миелопероксидазы. Роль перекисного окисления липидов. Роль активных форм кислорода. Краткая характеристика ферментативных (каталаза, пероксидазы, супероксиддисмутаза) и неферментных звеньев антиоксидантной защиты.

5.4. МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ

Углеводы: определение, классификация, биологическое значение. Ведущая роль в качестве источника энергии. Переваривание углеводов. Концентрация глюкозы в крови здорового человека и методы ее определения. Главные пути метаболизма глюкозы. Гексокиназа как ключевой фермент, лимитирующий совокупную скорость всех путей метаболизма глюкозы.

Синтез и распад гликогена. Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы, его локализация в клетке, химизм, лимитирующее и регуляторное звенья; их роль.

Аэробный распад глюкозы и гликогена, химизм, регуляция, роль. Гликонеогенез как новообразование углеводов из метаболитов аминокислот, из глицерина липидов. Итоговое уравнение и энергетический баланс биосинтеза глюкозы (гликогена) из пирувата. Гликолиз, его роль. Понятие о гликолитической оксидоредукции. Судьба лактата у высших животных. Обращение гликолиза

Автономная саморегуляция энергетического метаболизма углеводов. Энергетический заряд клетки как важнейший фактор саморегуляции интенсивности распада (утилизации) углеводов.

Направленность процессов при интенсивной мышечной работе, в состоянии покоя и при избыточном углеводном питании на фоне малоподвижного образа жизни. Взаимосвязь метаболизма углеводов и липидов.

Гормональная регуляция метаболизма углеводов. Минорные (неэнергетические) пути метаболизма углеводов. Образование уроновых кислот. Синтез гексозаминов и их N-ацетилирование. Биогенез N-ацетилнейраминовой и других сиаловых кислот. Общее представление о биологической роли и способах построения олигосахаридных структур и гликозаминогликановых цепей.

5.5. МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

Липиды: определение; классификация; главные функции – энергетическая (ацилглицеролы), структурная и регуляторная (фосфолипиды; гликолипиды; стероиды). Переваривание пищевых жиров; особенности детского возраста. Роль желчи в переваривании липидов и всасывании образующихся продуктов. Ресинтез липидов в энтероцитах, транспорт в составе хиломикрон и депонирование в жировой ткани.

Катаболизм триацилглицеролов. Главные этапы: липолиз (ключевая роль гормончувствительной липазы адипоцитов); транспорт продуктов гидролиза с током крови (роль альбумина); пути утилизации их в других клетках. Активация глицерола и его обмен. Катаболизм жирных кислот: их активация до ацил-КоА; транспорт ацильных остатков внутрь митохондрий; химизм реакций β -окисления жирных кислот и энергетический итог процесса. Метаболическая судьба ацетил-КоА. Саморегуляция биосинтеза жирных кислот.

Биосинтез эфиров глицерола. Фосфатидная кислота – общий предшественник триацилглицеролов и глицерофосфолипидов. Пути биосинтеза и катаболизма мембранных липидов. Гормональная регуляция метаболизма триацилглицеролов: механизмы действия инсулина, глюкагона, адреналина, гормона роста, тироксина.

Кетоновые тела как альтернативный глюкозе энергетический материал. Синтез и утилизации кетоновых тел. Методы определения кетоновых тел в крови и моче. Кетонемия и кетонурия у здоровых людей и при сахарном диабете.

Биогенез холестерина. Начальные стадии и их пространственная отграниченность от биосинтеза кетоновых тел. Лимитирующая роль ГМГ-КоА-редуктазы, угнетение ее мевалонатом и холестерином. Гормональная регуляция этого фермента. Биологические функции холестерина. Образование и функциональное значение желчных кислот.

5.6. МЕТАБОЛИЗМ БЕЛКОВ

Нормы белка в питании. Азотистый баланс. Физиологический минимум белка. Качественный состав пищевых белков. Незаменимые аминокислоты, суточная потребность в них.

Протеолиз. Общая характеристика и классификация протеиназ. Малоспецифичные протеиназы и тотальный протеолиз в пищеварительном тракте. Диагностическое значение анализов желудочного сока и дуоденального содержимого. Внутриклеточный тотальный протеолиз, его значение.

Способы защиты от избыточного протеолиза. Высокоспецифичные протеиназы. Ограниченный протеолиз. Внутриклеточные протеиназы: постсинтетическая модификация белка; образование биологически активных пептидов. Общие пути метаболизма аминокислот: декарбоксилирование, дезаминирование, переаминирование.

Декарбоксилазы аминокислот: химизм катализируемой реакции; ее необратимость; участие вит. В6; медиаторные функции конечных продуктов. Инактивация аминов с участием аминоксидаз.

Пространственное разграничение декарбоксилаз и аминоксидаз.

Окислительное дезаминирование аминокислот. Химизм реакции и их роль. Реакция переаминирования (трансаминирования): механизм реакции; роль витамина В6; АЛАТ и АсАТ; диагностическое значение их определения в крови. Роль глутаматдегидрогеназы в сопряжении трансаминирования и дезаминирования аминокислот (непрямое дезаминирование).
Временное и окончательное обезвреживание аммиака у человека. Синтез мочевины в печени. Регенерация аспартата как механизм сопряжения цикла синтеза мочевины с циклом непрямого дезаминирования и с ЦТК. Глюкозо-аланиновый цикл, его роль в транспорте аммиака с кровью. Образование аспарагина и глутамина, их судьба. Роль глутамина в поддержании кислотно-основного равновесия организма. Суточная экскреция мочевины и аммиака с мочой.
Особенности метаболизма отдельных аминокислот. Глицин и серин: механизмы взаимопревращений; образование одноуглеродных групп и коферментная функция тетрагидрофолата в реакциях их переноса. Ведущая роль фосфоглицерата в биогенезе серина. Серин как предшественник этаноламина и сфингозина липидов. Участие глицина и тетрагидрофолата в синтезе пуриновых оснований. Роль глицина в биосинтезе гема: химизм сукцинатглицинового цикла; конденсация молекул порфибилиногена и включение иона железа в образовавшееся порфириновое кольцо. Образование цистеина из серина и метионина. Гомоцистеин и гомосерин. Цистеин как источник тиоэтанолamina в биогенезе кофермента А. Синтез и функции глутатиона. Цистеиндиоксигеназа; образование сульфата и таурина. Глициновые, тауриновые и сульфатные конъюгаты желчных кислот и других веществ. Активная форма метионина как источник метильных групп.
Локализация реакций синтеза креатина, его биологическая роль. Метилмалонил-КоА как специфический метаболит метионина, валина и изолейцина. Коферментная роль вит. В12 в изомеризации метилмалонил-КоА до сукцинил-КоА и в образовании метионина из гомоцистеина. Превращение глутамата в пролин: химизм реакций; торможение конечным продуктом; обращение процесса как главный путь катаболизма пролина. Особенности метаболизма фенилаланина и тирозина: главные пути; функционально значимые метаболиты (тироксин, ДОФА, адреналин, норадреналин, меланины); образование и дальнейшие превращения гомогентизиновой кислоты. Генетические дефекты метаболизма фенилаланина и тирозина: биохимические нарушения и ведущие клинические проявления при фенилкетонурии, тирозинозе, альбинизме, алкаптонурии. Биохимическая диагностика и современные методы лечения фенилкетонурии. Роль аминокислот биосинтезе пуриновых и пиримидиновых мононуклеотидов. Участие витаминов ВС и В12. Понятие об активном С1. Саморегуляция синтеза ИМФ, АМФ и ГМФ. Химизм превращения рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды; роль тиоредоксина. Катаболизм нуклеиновых кислот; субстратная специфичность нуклеаз. Распад мононуклеотидов. Химизм расщепления пиримидиновых оснований до конечных продуктов и превращения пуринов в мочевую кислоту. Функции мочевой кислоты; нарушения ее обмена (подагра, мочекаменная болезнь). Реутилизация мононуклеотидов, нуклеозидов и азотистых оснований.

6. МЕТОДЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Способы фракционирования биологических жидкостей и гомогенатов тканей. Методы фракционирования и очистки белков: высаливание; ультрацентрифугирование; ультрафильтрация; электрофорез; изоэлектрофокусирование; разные варианты хроматографии. Диализ и его применение. Методы количественного анализа белковых фракций крови, их информативность. Методы количественного определения суммарных и индивидуальных белков. Определение первичной и высших структур белковых молекул. Теоретические основы хроматографии, спектрофотометрии, рН-метрии, радиоиммунного и иммуноферментного методов анализа. Аппаратура для биохимического анализа. Способы обработки экспериментальных данных. Составление таблиц и графиков, иллюстрирующих экспериментальные данные.

7. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ БИОХИМИИ

7.1. БИОХИМИЯ КРОВИ

Химический состав и белковый спектр плазмы. Альбумины, их транспортная функция и вклад в онкотическое давление плазмы. Глобулины, их краткая характеристика. Эндогенные ингибиторы протеиназ. Белки «острой фазы». Переносчики ионов металлов (трансферрин, церулоплазмин, металлотионеин). Строение и классификация липопротеинов; механизмы их участия в координации метаболизма холестерина и других липидов. Методы количественного анализа белковых фракций

крови, их информативность. Ферменты плазмы: «собственные» и попадающие при повреждении клеток. Диагностическое значение анализа ферментов плазмы. Небелковые органические компоненты плазмы. Важнейшие азотсодержащие соединения. Методы и диагностическая ценность определения небелкового азота, мочевины, креатина и креатинина в плазме. Безазотистые органические соединения, их происхождение и диагностическое значение анализа некоторых из них (глюкоза, пируват, лактат, кетоновые тела, холестерол). Минеральные компоненты крови: распределение между плазмой и клетками; нормальные диапазоны концентраций важнейших из них.

Форменные элементы крови. Особенности химического состава и метаболизма эритроцитов и лейкоцитов.

Главнейшие функции крови. Общие закономерности действия каскадных систем протеолиза; их взаимосвязи в осуществлении защитных функций.

Система свертывания крови. Внутренний и внешний механизмы гемокоагуляции. Образование фибрина, формирование тромба. Значение витамина К для системы гемокоагуляции. Система фибринолиза: гидролиз фибрина плазмином; плазминоген и его активация; ингибиторы плазмина и активаторов плазминогена. Естественные антикоагулянты крови (антитромбин, гепарин).

Участие компонентов крови в механизмах иммунной защиты. Гуморальные и клеточные факторы иммунитета. Т- и В-лимфоциты, их биологически активные продукты. Строение, классификация и функции иммуноглобулинов. Понятие об иммунодефицитах. Комплемент как система обеспечения функциональных последствий распознавания антигена антителом. Классический и альтернативный пути активации комплемента. Функциональная значимость «побочных» пептидов (анафилатоксины).

Регуляция сосудистого тонуса посредством вазоактивных пептидов. Краткая характеристика калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем; их взаимосвязь. Дыхательная функция крови. Молекулярные механизмы газообмена в легких и тканях. Кривая оксигенирования гемоглобина; регуляторная роль 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Гемоглобинопатии. Участие костного мозга, селезенки и печени в метаболизме гемоглобина. Железодефицитные анемии. Методы количественного определения гемоглобина в крови. Катаболизм гема; образование билирубина, его дальнейшие превращения; судьба желчных пигментов. Общие представления о желтухе и ее вариантах (гемолитическая, обтурационная, паренхиматозная; желтуха новорожденных). Диагностическое значение определения свободного («непрямого») и конъюгированного («прямого») билирубина в крови и других желчных пигментов в моче. Буферные системы плазмы крови: бикарбонатная, фосфатная, белковая.

7.2. БИОХИМИЯ ПОЧЕК И МОЧИ

Функции почек. Клиренс (очищение) компонента плазмы крови как показатель эффективности его выведения почками. Процесс образования мочи. Критерии оценки клубочковой фильтрации (клиренс инулина или маннитола). Молекулярные механизмы реабсорбции и секреции в почечных канальцах. Исключительно высокий уровень утилизации кислорода почками и активный транспорт ионов как главнейший потребитель генерируемого АТФ. Показатели смешанного клиренса (фильтрационно-реабсорбционный и фильтрационно-секреционный). Роль почек в регуляции кислотно-основного равновесия, осмотического давления жидкостей тела, водно-электролитного баланса, артериального давления, процессов эритропоэза. Гликонеогенез в почках как неэксcretорный механизм преодоления ацидоза.

Тканеспецифические ферменты: глицин-амидинотрансфераза; гидроксилазы витамина D3.

Нейрогуморальная регуляция функций почек: молекулярные механизмы действия адренергической стимуляции, систем вазоактивных пептидов (ренин-ангиотензиновая, калликреин-кининовая), вазопрессина, альдостерона, предсердного натрийуретического фактора, паратгормона, кальцитриола.

Общие свойства и состав мочи. Суточная экскреция мочевины, аммиака, креатинина, мочевой и гиппуровой кислот, безазотистых органических веществ, минеральных ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , фосфаты, сульфаты). Патологические составные части мочи (кровь, белок, глюкоза, кетоновые тела, порфирины, желчные кислоты и желчные пигменты). Возможные причины образования и состав мочевых камней.

7.3. БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Химический состав серого и белого вещества мозга. Элементарные акты нервной деятельности: возникновение и распространение нервного импульса; механизм передачи нервного импульса на другую клетку. Важнейшие нейромедиаторы их классификация, пути образования и инактивации. Высокий уровень азотистого обмена и потребления кислорода в коре головного мозга. Аэробный распад глюкозы как главный источник энергии для нервных клеток. Использование основной массы АТФ для поддержания активного транспорта ионов, направленного на компенсацию изменений трансмембранного градиента, вызываемых прохождением нервных импульсов.

7.4. БИОХИМИЯ МЫШЦ

Преобразование химической энергии в энергию механического движения – ведущая функция мышечных клеток. Белки миофибрилл: сократительные (миозин, актин) и регуляторные (тропомиозин, тропонин). Саркоплазматические белки; роль миоглобина. Механизмы мышечного сокращения и расслабления; роль кальциевых каналов саркоплазматической сети, кальсеквестрина и Ca^{2+} -зависимой АТФазы (кальциевый насос). Вклад различных источников регенерации АТФ при разной интенсивности и длительности мышечной работы.

IV. ВОПРОСЫ К ВСТУПИТЕЛЬНОМУ ЭКЗАМЕНУ

1. Белковые молекулы – основа жизни.
2. Строение и классификация протеиногенных аминокислот.
3. Важнейшие физико-химические свойства аминокислот.
4. Типы связей между аминокислотами в молекуле белка.
5. Уровни пространственной организации белка, первичная структура белка.
6. Вторичная структура белка, ее главные варианты.
7. Третичная структура белка. Понятие о доменной организации белковых молекул.
8. Четвертичная структура белка. Конформация белка, роль конформационных переходов в функционировании белковых молекул.
9. Факторы денатурации белка; ее механизмы. Ренатурация белка.
10. Углеводы: определение, классификация.
11. Общее представление о биологической роли и способах построения олигосахаридных структур и гликозаминогликановых цепей.
12. Биологическое значение углеводов.
13. Липиды: определение, строение, классификация.
14. Биологическая роль липидов.
15. Строение и функции биологических мембран.
16. Структурные особенности и роль белковых и углеводных компонентов мембраны.
17. Строение и биологическая функция мононуклеотидов.
18. Биосинтез нуклеотидов.
19. Нуклеопротеины: общая характеристика белковых и полинуклеотидных компонентов.
20. Пространственная организация молекул РНК.
21. Пространственная организация молекул ДНК.
22. Катаболизм нуклеиновых кислот, субстратная специфичность нуклеаз.
23. Распад мононуклеотидов.
24. Природа химического катализа.
25. Энергия активации. Уравнение Аррениуса.
26. Особенности ферментов как биокатализаторов.
27. Классификация ферментов, их номенклатура и индексация.
28. Строение ферментов: активный центр, его адсорбционный и каталитический участки.
29. Строение ферментов: аллостерические центры, их регуляторные функции.
30. Теория индуцированного соответствия активного центра структуре субстрата.
31. Основные этапы ферментативного катализа.
32. Уравнение Михаэлиса-Ментен. Главные кинетические константы, их физический смысл.
33. График зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата (кривая насыщения).

34. Коферментные функции витаминов.
35. Митохондриальное окисление. Компоненты дыхательной цепи.
36. Никотинамидные и флавиновые дегидрогеназы как начальные звенья полного и укороченного вариантов дыхательной цепи.
37. Хемиосмотическая теория сопряжения
38. Субстратное фосфорилирование.
39. Химизм реакций цикла трикарбоновых кислот.
40. Ключевые ферменты цикла трикарбоновых кислот.
41. Немитохондриальное окисление.
42. Микросомальная система окисления ксенобиотиков, ее функциональное значение.
43. Источники образования активных форм кислорода.
44. Роль активных форм кислорода в метаболических процессах.
45. «Дыхательный взрыв» в макрофагах и нейтрофилах. Вклад образуемых активных форм кислорода в механизмы антибактериальной защиты.
46. Перекисное окисление липидов.
47. Пути метаболизма глюкозы.
48. Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы, его локализация в клетке, химизм, лимитирующие и регуляторные звенья, их роль.
49. Аэробный распад глюкозы и гликогена, химизм, регуляция, роль.
50. Синтез и распад гликогена.
51. Глюконеогенез.
52. Гликолиз, его роль.
53. Понятие о гликолитической оксидоредукции.
54. Роль желчи в переваривании липидов и всасывании образующихся продуктов.
55. Ресинтез липидов в энтероцитах, транспорт в составе хиломикронов и депонирование в жировой ткани.
56. Катаболизм триацилглицеролов.
57. Активация глицерола и его обмен.
58. Катаболизм жирных кислот.
59. Пути биосинтеза и катаболизма мембранных липидов.
60. Синтез и утилизация кетоновых тел.
61. Биосинтез холестерина, его роль.
62. Образование и функции желчных кислот.
63. Декарбоксилазы аминокислот: химизм и роль катализируемой реакции.
64. Окислительное дезаминирование аминокислот.
65. Реакции переаминирования (трансаминирования): механизм реакции; роль витамина В6.
66. АлАТ и АсАТ, диагностическое значение их определения в крови.
67. Локальный и общий пути обезвреживания аммиака у человека.
68. Роль аминокислот в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых мононуклеотидов.
69. Способы фракционирования биологических жидкостей и гомогенатов тканей.
70. Методы фракционирования и очистки белков.
71. Диализ и его применение.
72. Методы количественного определения суммарных и индивидуальных белков
73. Теоретические основы хроматографии.
74. Теоретические основы спектрофотометрии.
75. Теоретические основы рН-метрии.
76. Теоретические основы радиоиммунного и иммуноферментного методов анализа.
77. Химический состав и белковый спектр плазмы крови.
78. Функции альбуминов крови.
79. Глобулины крови, их краткая характеристика.
80. Белки «острой фазы».
81. Дыхательная функция крови.
82. Строение основных типов гемоглобина, их биологическая роль.
83. Система свертывания крови. Механизмы ее функционирования.

84. Система фибринолиза. Механизмы ее функционирования, значение. Антикоагулянты, строение и механизм действия.
85. Протеолитическая система регуляции сосудистого тонуса. Образование вазоактивных пептидов и их инактивация.
86. Система комплемента. Механизмы ее функционирования, роль в иммунологических процессах.
87. Функции почек. Особенности их метаболизма. Гормональная регуляция мочеобразования.
88. Физико-химические свойства и химический состав нормальной мочи. Патологические компоненты мочи.
89. Химический состав и особенности метаболизма нервной ткани.
90. Химический состав и особенности метаболизма мышечной ткани. Биохимия мышечного сокращения.

СТРУКТУРА И ФОРМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА:

1. Устное собеседование по вопросам билета (в билете 3 вопроса)
2. Реферат

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКЗАМЕНА

Ответ оценивается на «отлично», если экзаменуемый:

- дает полные, исчерпывающие и аргументированные ответы на все основные и дополнительные экзаменационные вопросы;
- демонстрирует четкое знание источников (нормативно-правовых актов, литературы) и умение ими пользоваться при ответе;
- ответы экзаменуемого на вопросы отличаются логической последовательностью, четкостью в выражении мыслей и обоснованностью выводов.

Ответ оценивается на «хорошо», если экзаменуемый:

- отвечает на 80-90% поставленных перед ним вопросов;
- ответы на вопросы отличаются логичностью, четкостью, знанием понятийного аппарата и литературы по теме вопроса при незначительных упущениях при ответах.

Ответ оценивается на «удовлетворительно», если экзаменуемый:

- отвечает на 70-80% вопросов: дает неполные и слабо аргументированные ответы на вопросы, демонстрирующие неполное общее представление и неполное понимание существа поставленных вопросов, понятийного аппарата и обязательной литературы.

Ответ оценивается «неудовлетворительно», если экзаменуемый:

- не ориентирован в основных вопросах специальности;
- демонстрирует незнание и непонимание существа поставленных вопросов.

Дополнительные вопросы задаются экзаменуемому в следующих случаях:

- когда ответ оказался недостаточно полным, четким и ясным;
- когда в ответе упущены существенно важные стороны вопроса или допущены серьезные ошибки;
- когда ответ не вызывает твердой уверенности экзаменатора в достаточности знаний экзаменуемого.

Дополнительные вопросы задаются после того, как экзаменуемый исчерпал свой ответ по данному вопросу, содержание дополнительных вопросов не должно выходить за пределы программы.

ТЕМЫ И ТРЕБОВАНИЯ К РЕФЕРАТУ

1. Протеомика – новое направление в биохимии и молекулярной биологии. Протеом человека.
2. Методы установления первичной структуры белков.

3. Современные методы количественного определения белка в биологических жидкостях.
4. Понятие о супервторичной структуре белков. Основные типы надвторичных структур - структурные мотивы.
5. Фрагментация полипептидов химическими методами. Расщепление дисульфидных связей, и по остатку Met бромцианом.
6. Методы установления молекулярной массы белков.
7. Электрофоретические методы разделения белков в диагностике заболеваний.
8. Генно-инженерные методы получения белков.
9. Роль гликопротеинов в специфическом связывании лигандов. Белки-рецепторы.
10. Лекарства как лиганды, влияющие на функцию белков
11. Определение первичной структуры белков. Метод Эдмана с использованием 4 - диметиламиноазобензол - 4 - изотиоцианата.
12. Определение первичной структуры полипептидных цепей. Метод Эдмана. Секвенаторы
13. Изучение вторичной структуры белков. Обмен дейтерия, спектроскопия в ИК-области.
14. Изучение вторичной структуры белков. Вращение плоскости поляризации света и поглощение света в УФ-области спектра.
15. Третичная структура белков. Супервторичные структуры и домены
16. Структура и пространственная организация белковых молекул. Супервторичные структуры и домены
17. Четвертичная структура белков. Стехиометрическое соотношение мономеров в олигомере. Определение состава олигомера по молекулярным массам мономеров. Сшивание субъединиц бифункциональными реагентами
18. Стехиометрическое соотношение мономеров в олигомере. Электрофорез в ПААГ
19. Изучение третичной и четвертичной структуры белков. Рентгеновская и нейтронная кристаллография
20. Денатурация белков. Денатурирующие воздействия (химические физические и биологические агенты). Свойства денатурированных белков
21. Извлечение белков из клеток и тканей (предосторожности, критерии гомогенности полученных препаратов)
22. Методы разделения белков. Ионообменная и афинная хроматография
23. Методы разделения белков. Разделение субъединиц по размерам и отделение от низкомолекулярных соединений (диализ и электродиализ, гель-хроматография, электрофорез в ПААГ-ДСН)
24. Методы разделения белков. Фракционное осаждение (высаливание, разделение при низких значениях ионной силы, изоэлектрическое осаждение, разделение с помощью органических растворителей, избирательное осаждение другими реагентами)
25. Методы разделения белков. ВЭЖХ, изоэлектрофокусирование и иммуноэлектрофорез
26. Основы фолдинга белков: роль шаперонов в формировании и поддержании нативной конформации белковых молекул.
27. Рибозимы – биологические катализаторы небелковой природы.
28. Кофакторы ферментов.
29. Особенности строения, кинетики и регуляции активности аллостерических ферментов.
30. Сериновые протеазы. Применение ингибиторов протеолиза в медицине. Теории ферментативного катализа
31. Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и его использование в клинической и экспериментальной биохимии.
32. Изоферменты в диагностике заболеваний.
33. Имобилизованные ферменты в диагностике.

34. Водно- и жирорастворимые витамины. Антивитамины.
35. Цикл трикарбоновых кислот – общий метаболический котел клетки.
36. Регуляция общего пути катаболизма.
37. Теории сопряжения окисления и фосфорилирования.
38. Регуляция окислительного фосфорилирования.
39. Ингибиторы передачи электронов по дыхательной цепи.
40. Разобщители окислительного фосфорилирования. Лекарственные препараты – разобщители.
41. Тканевая гипоксия. Антигипоксанты.
42. Методы изучения обмена веществ. Исследования на целых организмах, органах, срезах тканей.
43. Изучение метаболизма. Гомогенаты тканей, субклеточные структуры. Выделение метаболитов и ферментов и определение последовательности превращения веществ.
44. Изотопные методы в изучении обмена веществ.
45. Нарушения переваривания и всасывания углеводов. Неперевариваемые углеводы и их роль в питании (основной компонент пищевых волокон).
46. Механизмы трансмембранного переноса моносахаридов в клетки. Белки-транспортёры глюкозы (ГЛЮТы).
47. Поддержание и нарушения гомеостаза глюкозы в организме.
48. Сравнительная характеристика методов определения глюкозы крови.
49. Пробы с сахарной нагрузкой: методика проведения, типы гликемических кривых, диагностическое значение.
50. Регуляция метаболизма гликогена.
51. Гликогеновые болезни.
52. Биологическое значение гликолиза в различных тканях и органах.
53. Перенос восстановленных эквивалентов от цитозольного НАДН в митохондриальный матрикс (челночные механизмы).
54. Глюконеогенез. Биологическое значение при патологических состояниях.
55. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени.
56. Нарушения глюконеогенеза.
57. Глюкокортикоиды – регуляторы интенсивности глюконеогенеза.
58. Эффект Пастера - регуляция интенсивности распада глюкозы кислородом.
59. Химизм и биороль апотомического окисления глюкозы.
60. Наследственный дефект глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
61. Метаболизм фруктозы и галактозы и его нарушения.
62. Пути обмена лактата в печени и мышцах.
63. Глюкуроновый путь обмена глюкозы.
64. Окислительная стадия пентозофосфатного окисления глюкозы (до образования рибулозо-5-фосфата).
65. Обходные пути глюконеогенеза (пируваткарбоксилазная и ФЭП-карбоксикиназная реакции, роль витамина Н в процессе глюконеогенеза; фруктозо-1,6-дифосфатазная реакция, глюкозо-6-фосфатазная реакция).
66. Аллостерические механизмы и гормональная регуляция глюконеогенеза.
67. Наследственные нарушения обмена углеводов: галактоземия, фруктоземия.
68. Эссенциальные (незаменимые) факторы питания липидной природы.
69. Биохимические аспекты ожирения.
70. Нарушения окисления жирных кислот.
71. Кетоновые тела. Кетонемия и кетонурия.
72. Методы фракционирования липопротеинов.

73. Апопротеины: характеристика, клинико-диагностическое значение определения.
74. Клеточные рецепторы липопротеинов плазмы крови.
75. Типирование дислипопротеинемий.
76. Неклассифицированные дислипопротеинемии.
77. Желчные кислоты: структура, биологическая функция метаболизм и его регуляция.
78. Желчнокаменная болезнь, молекулярные аспекты.
79. Модифицированные липопротеины
80. Вторичные гиперлипопротеинемии
81. Жировое перерождение печени
82. Молекулярные механизмы патогенеза атеросклероза.
83. Коррекция метаболических нарушений при атеросклерозе.
84. Липопротеин (а) и его роль в атеросклерозе.
85. Гиполипопротеинемии.
86. Функции и обмен сфинголипидов.
87. Катаболизм сфинголипидов и его нарушения.
88. Биосинтез и секреция протеолитических ферментов в желудке.
89. Механизмы активации и ингибирования протеолитических ферментов желудочно – кишечного тракта.
90. Регуляция секреции пищеварительных соков.
91. Молекулярные механизмы обезвреживания токсических продуктов гниения белков в желудочно-кишечном тракте.
92. Особенности синтеза белка в митохондриях.
93. Молекулярные механизмы действия антибиотиков-ингибиторов матричных синтезов.
94. Генная инженерия. Примеры применения в медицине.
95. Проект «Геном человека». Достижения и проблемы.
96. Понятие о геномике, протеомике, метаболомике.
97. Пиримидиновые производные как лекарственные препараты.
98. Патогенез и принципы лечения подагры.
99. Гипоталамус – узел перекреста нервно-рефлекторных и гуморальных механизмов регуляции обмена веществ.
100. Молекулярные механизмы передачи гормонального сигнала глюкокортикоидов на генетический аппарат клетки.
101. Тестостерон. Биосинтез, физиологические и биохимические эффекты.
102. Особенности рецепторной системы и внутриклеточной передачи регуляторных сигналов инсулина.
103. Глюкогон и инсулин. Особенности взаимодействия в периоде абсорбции пищевых веществ.
104. Катехоламины: рецепторы и механизмы действия на обмен углеводов и липидов.
105. Йодированные гормоны щитовидной железы. Роль поступления йода во взаимодействии тиреотропного гормона и йодированных гормонов щитовидной железы.
106. Простагландины. Особенности образования и действия.
107. Современные представления о структуре и свойствах интерлейкинов.
108. Современные представления о структуре и свойствах факторов роста.
109. Эритропоэтин. Физиологические и биохимические эффекты.
110. Гормоны белой жировой ткани. Структура и свойства.
111. Лейкотриены – медиаторы воспаления.
112. Д-гормон. Образование, влияние на обмен веществ.
113. Биохимические основы адгезии и агрегации тромбоцитов.
114. Молекулярные механизмы противосвертывающего действия аспирина.

115. Система гепарин – антитромбины, их физиологическая роль.
116. Система фибринолиза. Механизмы регуляции фибринолиза.
117. Желтухи: причины, нарушения пигментного обмена, дифференциальная диагностика.
118. Иммуноглобулины – антитела. Особенности образования комплекса антиген-антитело.
119. Роль печени в обмене липидов. Липоидоз печени.
120. Роль печени в превращениях ксенобиотиков. Пробы на детоксикационную функцию печени.
121. Полихлорированные диоксины: токсичность, биологический эффект, метаболизм.
122. Метаболизм и особенности токсического действия хлорорганических пестицидов. Пути их детоксикации.
123. Афлотоксины.
124. Оксид азота (II): механизм образования, биологические функции.
125. Витамины – антиоксиданты.
126. Перекисное окисление липидов и патология мембран.
127. Современные представления о биохимических особенностях памяти.
128. Физиологически активные пептиды мозга.
129. Диагностическая ценность биохимических исследований при инфаркте миокарда.
130. Биохимические основы утомления мышц. Проблема обезвреживания аммиака и выведения лактата из мышечной ткани.
131. Мукополисахаридозы: патогенез, клинические проявления.
132. Биосинтез коллагена. Нарушение биосинтеза коллагена при некоторых заболеваниях.
133. Неколлагеновые белки межклеточного матрикса соединительной ткани. Структура, биологическая роль.
134. Остеопороз как проявление дефицита половых гормонов
135. Наночастицы в биомедицинских исследованиях и медицинской практике.
136. Фуллерены в биологии и медицине.
137. Наночастицы-переносчики лекарств. «Умные» лекарства.
138. Современные наноструктурированные материалы в биологии и медицине.
139. Гуманизированные антитела и нанотела в современной медицине.
140. Квантовые точки в биологии и медицине. Новые представления о флюоресцентном анализе.
141. Генотерапия и генокоррекция. Использование генно-инженерных наноконструкций и вирусных нановекторов для доставки терапевтических генов.
142. Адресная доставка лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер.
143. Современные тенденции и ближайшие перспективы нанобиотехнологий.

Требования к реферату

А) Реферат должен состоять из:

Введения

Актуальности

Теоретической значимости

Научной и практической значимости

Предмета исследования

Объекта исследования

Теоретической части

Практической части

Заключения

Списка использованной литературы

Б) Реферат должен содержать: текст 20-25 страниц; может содержать таблицы, ссылки, библиографический указатель

Г) Реферат должен быть сдан за 2 недели до экзамена

Д) Реферат должен быть самостоятельной работой претендента на основании прочитанной отечественной и зарубежной литературы, содержать ссылки на использованные источники и не содержать заимствований из сети «Интернет».

Реферат будет проверен в системе «Антиплагиат».

V. Рекомендуемая литература

а) основная литература:

1. Мецлер Д. Биохимия: В 3-х т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1980 г.
2. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3-х т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1985 г.
3. Основы биохимии. /Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др.: В 3-х т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1981 г.
4. Молекулярная биология клетки. /Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др.: Пер. с англ. М.: Мир, 1993 г.
5. Проблемы белка: Химическое строение белка. /Попов Е.М., Решетов П.Д., Липкин В.М. и др. М.: Наука, 1995 г.
6. Геннис Р. Биомембраны: Молекулярная структура и функции: Пер. с англ. - М.: Мир, 1997 г.
7. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология: Пер. с англ. М., 1999 г.
8. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. М.: Мир, 2000г.
9. Плакунов В.К. Основы энзимологии. М., 2001 г.

б) Дополнительная литература

1. Д.Г. Кнорре, Т.С.Годовикова, С.Д.Мызина, О.С.Фёдорова. Биоорганическая химия. Новосибирск, РИЦ НГУ, 2011.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. М., Дрофа, 2010 г.
3. В. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис, М. Рэфф, К. Роберте, Дж. Уотсон. Молекулярная биология клетки. Т. 1-3. М., Мир, 1994.
4. И.В. Шугалей, А.В. Гарабаджиу, И.В. Целинский. Химия белка. Санкт-Петербург, Проспект Науки, 2011.
5. А.М. Степанов. Молекулярная биология. Структура и функции белков. М., Высшая школа, 1996.
6. Р. Скоупс. Методы очистки белков. М., Мир, 1985.
7. Проблема белка. Т.1. Химическое строение белка. Ред. В.М. Липкин. М., Наука, 1995.
8. Проблема белка. Т.2. Пространственное строение белка. Ред. Т.И.Соркина. М., Наука, 1996.
9. Белки и пептиды. Т.1. Ред. В.Т. Иванов, В.М. Липкин. М., Наука, 1995.
10. Б. Льюин. Гены. М., Бином, 2011.
11. В. Зенгер. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., Мир, 1987.
12. А.С. Спирин. Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка. М., Высшая школа, 1986.
13. Дж. Уотсон, Дж. Туз, Д. Курц. Рекомбинантные ДНК. М., Мир, 1986.
14. Н.К. Кочетков и др. Химия углеводов, М., Химия, 1967.
15. Р. Хьюз. Гликопротеины. М., Мир, 1986.
16. Р.П. Евстигнеева, Е.Н. Звонкова, Г.А.Серебренникова, В.И.Швец. Химия липидов. М., Химия, 1983.
17. Введение в биомембранологию. Под ред. А.А. Болдырева. М., Изд-во МГУ, 1990.
18. Р. Геннис. Биомембраны. Молекулярная биология и функции. М.,Мир, 1997.
19. Биологические мембраны. Ред. Дж. Финдлей, У. Эванс. М., Мир, 1990.
20. Болдырев А.А., Курелла Е.Г., Павлова Т.Н., Стволинский С.Л., Федосова Н.У. Биологические мембраны. М., Изд. МГУ, 1992.
21. Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. Иммунология. М., Медицина, 2000.
22. Белки иммунной системы. М., ИБХ РАН, 1997.

