

# ПРОГРАММА КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА по специальности 03.01.04 «Биохимия»

## **Часть 1. ПРОГРАММА-МИНИМУМ** кандидатского экзамена по специальности **03.01.04 «Биохимия»**

### **Введение**

В основу настоящей программы положены следующие разделы: физико-химические основы биохимии; структура и физико-химические свойства низкомолекулярных соединений, входящих в состав биологических объектов; структура и свойства биополимеров; обмен веществ и энергии в живых системах; хранение и реализация генетической информации; взаимосвязь и регуляция процессов обмена веществ в организме.

Программа разработана экспертным советом Высшей аттестационной комиссии по биологическим наукам.

### **1. Общие вопросы**

Предмет и задачи биологической химии. Биохимия в системе биологических дисциплин. Связь биологической химии с сопредельными дисциплинами — биофизикой, биоорганической химией, цитологией, микробиологией, генетикой, физиологией. Место биохимии в системе наук, связанных с физико-химической биологией. Основные этапы развития биохимии. Молекулярная биология и генетика и их связь с биохимией. Практические приложения биохимии; биохимия как фундаментальная основа биотехнологии. Направления и перспективы развития биохимии.

Жизнь как особая форма движения материи. Проблема возникновения жизни и предбиологической эволюции. Роль структурной организации клетки в явлениях жизни. Компартиментация веществ и процессов в клетке. Значение обмена веществ (катаболизм и анаболизм) в явлениях жизни. Принципы регуляции процессов обмена веществ в клетке. Генетическая информация и ее значение. Эволюционная биохимия.

Академики А.Н. Бах, А.И. Опарин, В.С. Гулевич, А.В. Палладин, А.Н. Белозерский, В.А. Энгельгардт, А.Е. Браунштейн, С.Е. Северин и их роль в создании отечественной школы биохимиков. Развитие биохимии, и ее связи с практикой: агрономией, микробиологией, биотехнологией, медициной и ветеринарией. Важнейшие журналы, справочные и обзорные издания по биохимии. Понятие о биоинформатике. Базы данных о белковых структурах, ДНК-последовательностях, ферментах.

Общая характеристика веществ, входящих в состав организмов, их роль и значение. Роль минеральных элементов, белков, липидов, углеводов, витаминов в обмене веществ и в питании человека и животных. Калорийность и усвояемость пищевых продуктов. Незаменимые факторы питания.

### **2. Физико-химические основы биохимии**

Физико-химическая характеристика воды как универсального растворителя в биологических системах. Вода и ее роль в живых организмах. Основные понятия электрохимии водных растворов. Закон действующих масс, константы диссоциации кислот и оснований, водородный показатель (рН), буферные растворы. Основные физико-химические методы, применяемые в биохимии: спектрофотометрия, флуориметрия, ЭПР- и ЯМР- спектроскопия, хроматография, калориметрия, электрофорез, вискозиметрия, рентгено- структурный анализ. Основы химической кинетики: молекулярность и порядок реакции; константы скоростей химических реакций и факторы, влияющие на скорости и равновесия реакций. Гомогенный и гетерогенный катализ.

### **3. Структура и физико-химические свойства низкомолекулярных соединений, входящих в состав биологических объектов**

Природные аминокислоты. Различные способы классификации аминокислот. Общие и специфические реакции функциональных групп аминокислот. Ионизация аминокислот. Методы разделения аминокислот и пептидов. Природные олигопептиды. Глутатион и его значение в обмене веществ.

Аминокислоты как составные части белков. Физические и химические свойства протеиногенных аминокислот. Селеноцистеин. Непротеиногенные кислоты. Незаменимые аминокислоты. Полипептиды.

Природные углеводы и их производные. Классификация углеводов. Стереохимия углеводов. Наиболее широко распространенные в природе гексозы и пентозы и их свойства. Конформация моносахаридов. Взаимопревращения моносахаридов. Гликозиды, amino-, фосфо- и сульфосахариды. Дезоксисахара. Методы разделения и идентификация углеводов.

Липофильные соединения и классификация липидов. Жирные кислоты. Изомерия и структура ненасыщенных жирных кислот. Полиненасыщенные жирные кислоты. Нейтральные жиры и их свойства. Фосфолипиды. Гликолипиды и сульфолипиды. Стерины, холестерин, желчные кислоты. Диольные липиды. Полярность молекулы фосфатидов. Участие фосфатидов и других липидов в построении биологических мембран. Воска и стероиды. Изопреноиды. Терпеноиды и каротиноиды.

Пуриновые и пиримидиновые основания. Нуклеозиды и нуклеотиды. Циклические нуклеотиды. Минорные пуриновые и пиримидиновые основания. Комплексообразующие свойства нуклеотидов.

Витамины, коферменты и другие биологически активные соединения. Роль витаминов в питании животных и человека. Витамины как компоненты ферментов. Жирорастворимые витамины. Витамин А. Каротиноиды и их значение как провитаминов А. Витамин Д и его образование. Витамин Е. Витамин К. Нафтохиноны и убихинон. Водорастворимые витамины. Витамин В<sub>1</sub>. Каталитические функции тиаминпирофосфата. Витамины В<sub>2</sub> и РР. Участие витаминов В<sub>2</sub> и РР в построении коферментов аэробных и анаэробных дегидрогеназ. Витамин В<sub>6</sub> и его каталитические функции. Пантотеновая кислота. Липоевая кислота. Витамин В<sub>12</sub>. Фолиевая кислота и дигидроптеридин. Другие витамины и витаминоподобные вещества комплекса В. Витамин С. Ферментативное окисление аскорбиновой кислоты. Биофлавоноиды, рутин. Витамины – антиоксиданты. Витамины – прокоферменты. Витамины – прогормоны. Прочие известные в настоящее время витамины. Антивитамины. Динуклеотидные коферменты. Нуклеотиды как коферменты. Простагландины как производные полиненасыщенных жирных кислот. Биогенные амины. Ацетилхолин. Железопорфирины. Хлорофилл и другие растительные пигменты.

Минеральный состав клеток. Микроэлементы. Методы аналитической бионеорганической химии.

#### 4. Структура и свойства биополимеров

Специфическая роль белковых веществ в явлениях жизни. Принципы выделения, очистки и количественного определения белков. Пептидная связь, ее свойства и влияние на конформацию полипептидов. Теория строения белковой молекулы. Ковалентные и нековалентные связи в белках. Работы А.Я. Данилевского, Э. Фишера, Ф. Сенгера, Л. Полинга. Уровни структурной организации белков. Первичная, вторичная, третичная и четвертичная структура белков. Методы определения первичной структуры белка. Упорядоченные и неупорядоченные вторичные структуры. Супервторичные структуры. Примеры. Принципы и методы изучения структуры белков. Соотношение между первичной структурой и структурами более высокого порядка в белковой молекуле. Значение третичной структуры белковой молекулы для проявления ее биологической активности. Амфипатия полипептидных цепей. Динамичность структуры белка. Величина и форма белковых молекул. Глобулярные и фибриллярные белки. Структура фибриллярных белков. Изоэлектрическая точка белков. Физические и химические свойства белков. Методы изучения белков. Конформационная динамика белковой молекулы. Денатурация белков и полипептидов. Фолдинг и рефолдинг. Шапероны. Прионы. Комплексы белков с низкомолекулярными соединениями, белок-лигандные взаимоотношения. Сольватация белков. Кристаллические белки. Методы определения пространственного расположения полипептидных цепей. Олигомерные комплексы белков. Классификация белков. Простые и сложные белки. Альбумины, глобулины, гистоны, протамины, проламины, глютелины. Фосфопротеины, липопротеины, гликопротеины, нуклеопротеины, хромопротеины (гемопроотеины), металлопротеины. Гомологичные белки и гомологичные последовательности аминокислот в полипептидах. Предсказание пространственной организации белка на основании первичной структуры. Семейства и суперсемейства белков. Протеомика. Специфические методы очистки белков (хроматография, электрофорез белков, иммунопреципитация, выявление и картирование эпитопов с помощью моноклональных антител, ультрафильтрация, избирательное осаждение, обратимая денатурация). Реакционная способность боковых цепей аминокислотных остатков в молекулах нативных и денатурированных белков. Взаимодействие белков и малых лигандов. Структура миоглобина, гемоглобина и связывание ими кислорода.

Олиго- и полисахариды. Дисахариды и трисахариды. Крахмал и гликоген, клетчатка и гемицеллюлозы, их структура и свойства. Гетерополисахариды, гликозаминогликаны. Протеогликаны. Методы изучения первичной, вторичной и более высоких уровней структурной организации полисахаридов, гликопротеинов и протеогликанов.

Полиморфизм амфифильных соединений в водных растворах (мицеллы, эмульсии, ламеллы, бислойные структуры). Модели строения биологических мембран. Липосомы; методы их получения и изучения. Фазовые переходы в агрегатах амфифильных соединений. Проницаемость биологических мембран. Электрохимия осмотических явлений. Методы изучения биологических мембран (репортерные метки, микрокалориметрия, флуоресцентное зондирование, светорассеяние).

Типы нуклеиновых кислот. Роль нуклеиновых кислот в живом организме. Полинуклеотиды. Структура ДНК. Принцип комплементарности азотистых оснований. Минорные основания. А-, В-, С-, Т- и Z- формы ДНК. Суперспирализация ДНК. Структура и функционирование хроматина. ДНК хлоропластов и митохондрий. ДНК вирусов и бактерий. Плазмиды. Особенности строения дезоксирибонуклеиновой кислоты. Роль ДНК как носителя наследственной информации в клетке. Структура рибонуклеиновых кислот. Типы РНК: ядерная, рибосомная, транспортная, м- РНК. Взаимодействие белков и нуклеиновых кислот. Методы изучения структуры нуклеиновых кислот. Клонирование ДНК. Банки данных генов. Генная инженерия. Генотерапия. Понятие о геномике.

#### 5. Обмен веществ и энергии в живых системах

Круговорот веществ в биосфере. Биологические объекты как стационарные системы. Сопряжение биохимических реакций. Метаболические цепи, сети и циклы. Обратимость биохимических процессов. Катаболические и анаболические процессы. Единство основных метаболических путей во всех живых системах.

Ферментативный катализ, белки-ферменты. История развития энзимологии. Понятие о ферментах как о белковых веществах, обладающих каталитическими функциями. Методы выделения и очистки ферментов. Основные положения теории ферментативного катализа. Энергия активации ферментативных реакций. Образование промежуточного комплекса «фермент-субстрат», доказательства его образования. Понятие об активном центре фермента и методы его изучения. Теория индуцированного активного центра. Кинетика ферментативного катализа. Обратимость действия ферментов. Стационарное приближение при рассмотрении ферментативных реакций. Начальная скорость ферментативной реакции и метод ее определения. Уравнение Михаэлиса-Бриггса-Холдейна. Константа Михаэлиса и методы ее нахождения. Единицы активности ферментов. Стандартная единица, удельная и молекулярная активность. Активность и числа оборотов фермента. Критерии чистоты ферментных препаратов. Двухкомпонентные и однокомпонентные ферменты. Динамичность структуры и ферментативный катализ. Химические механизмы ферментативного катализа (сериновые протеазы, пиридоксальевый катализ, карбогидраза, рибонуклеаза и др.). Кофакторы в ферментативном катализе. Простетические группы и коферменты. Химическая природа коферментов. Коферменты алифатического, ароматического и гетероциклического ряда. Витамины как предшественники коферментов. Значение металлов для действия ферментов. Негеминовые железопротеиды. Влияние физических и химических факторов на активность ферментов. Действие температуры и концентрации водородных ионов. Специфические активаторы и ингибиторы ферментативных процессов. Механизм ингибирования ферментов. Обратимое и необратимое, конкурентное и неконкурентное ингибирование. Изостерические и аллостерические лиганды-регуляторы. Кооперативность в ферментативном катализе. Фермент как молекулярная машина. Модели кооперативного функционирования ферментов. Локализация ферментов в клетке. Специфичность ферментов. Классификация ферментов и ее принципы. Оксидоредуктазы, важнейшие представители. Трансферазы, важнейшие представители. Гидролазы, распространение в природе, важнейшие представители, значение их в пищевой технологии. Лиазы, важнейшие представители. Изомеразы, важнейшие представители. Лигазы, важнейшие представители. Регуляция активности и синтез ферментов. Аллостерические ферменты. Теория индуцированного синтеза ферментов Жакоба и Моно. Множественные формы ферментов, изоферменты. Мультиферментные системы. Пируватдегидрогеназа. Имобилизованные ферменты. Использование ферментов в биотехнологии и медицине. Энзимотерапия. Понятие об абзимах. Рибозимы.

Основные понятия биоэнергетики. АТФ – универсальный источник энергии в биологических системах. Соединения с высоким потенциалом переноса групп - макроэргические соединения (нуклеозид ди- и трифосфаты, пирофосфат, гуанидинфосфаты, ацилтиоэфир). Энергетическое сопряжение. Фосфорильный потенциал клетки. Нуклеозид ди- и трифосфаткиназы. Аденилаткиназная и креатинкиназная реакции.

Терминальное окисление. Механизмы активации кислорода. Оксидазы. Коферменты окислительно-восстановительных реакций ( $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ ,  $\text{НАДФ}^+/\text{НАДФН}$ ,  $\text{ФМН}/\text{ФМН-Н}_2$ ,  $\text{ФАД}/\text{ФАД-Н}_2$ ). Электронтрансферные реакции. Убихинон, железо-серные белки и цитохромы как компоненты дыхательной цепи. Локализация окислительных процессов в клетке. Митохондрии и их роль как биоэнергетических машин. Локализация электрон- трансфер в биологических мембранах. Структура дыхательной цепи. Химиосмотическая теория сопряжения окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания.  $\Delta\mu\text{H}$  и его значение. Циклический векторный перенос протона. Биологические генераторы разности электрохимических потенциалов ионов. Электрохимическое сопряжение в мембранах и окислительное фосфорилирование, синтез АТФ. Механизмы окислительного и фотофосфорилирования. Разобщители и ионофоры. Механизмы разобщения окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания. АТФ-азы их строение и функция. Общность мембранных преобразователей митохондрий, хлоропластов и хромофоров. Эффективность аккумуляции энергии, сопряженной с переносом электронов. Альтернативные функции биологического окисления. Термогенез. Дыхательные цепи микросом. Цитохром P-450 и окислительная деструкция ксенобиотиков. Активные формы кислорода, их образование и обезвреживание. Значение активных форм кислорода для функционирования клетки.

Свет – источник жизни на Земле. Фотосинтез как основной источник органических веществ на Земле. Работы К.А. Тимирязева. Растительные пигменты, хлорофиллы. Хроматографический метод С. Цвета и его применение в современной биохимии. Структура фотосинтетического аппарата. Строение и состав хлоропластов. Молекулярные механизмы функционирования хлоропластов. Хлорофилл и фотосинтетические антенны. Структура фотосинтетических реакционных центров. Генерация и роль АТФ в процессах фотосинтеза. Фотолит воды и световые реакции при фотосинтезе. Работы А.П. Виноградова. Темновые реакции при фотосинтезе. Ферредоксины. Цикл Кальвина. Применение меченых атомов при изучении обмена веществ, в частности, химизма фотосинтеза. Роль пигментов в процессе фотосинтеза. Хемосинтез. Исследования С.Н. Виноградского. Химизм хемосинтеза. Генерация и роль АТФ в процессах хемосинтеза.

Биохимия пищеварения. Органная специфичность пищеварительных протеаз, липаз, гликозидаз. Распад белков, липидов и углеводов в процессе пищеварения. Роль желчных кислот в метаболизме липофильных соединений. Пристеночное пищеварение в кишечнике. Транспорт метаболитов через биологические мембраны. Понятие об активном транспорте, секреции, пиноцитозе.

Углеводы и их ферментативные превращения. Фосфорные эфиры сахаров и роль фосфорной кислоты в процессах превращения углеводов в организме. Ферменты, катализирующие взаимопревращения сахаров и

образование фосфорных эфиров. Продукты окисления и восстановления моносахаридов. Роль многоатомных спиртов в углеводном обмене. Образование уроновых кислот и биогенез пентоз у растений. Гликозиды и дубильные вещества, их свойства, ферментативные превращения и роль в пищевой промышленности. Ферменты, гидролизующие олигосахариды. Нуклеозиддифосфатсахара и их роль в биосинтезе олигосахаридов и полисахаридов. Гликозилтрансферазы. Амилазы. Распространение в природе и характеристика отдельных амилаз. Роль амилаз в промышленности и пищеварении. Взаимопревращения крахмала и сахарозы в растениях. Биосинтез крахмала и гликогена. Полифруктозиды, клетчатка и гемицеллюлозы, их свойства, ферментативные превращения и роль в пищевой промышленности. Гетерополисахариды, гликозаминогликаны, их синтез и участие в построении соединительной ткани. Углеводы водорослей (агар, альгиновая кислота, каррагинан). Общая характеристика процессов распада углеводов. Гликолиз и гликогенолиз как метаболическая система. Взаимосвязь процессов гликолиза, брожения и дыхания. Спиртовое, молочнокислое, маслянокислое брожение. Работы Л. Пастера. Значение работы Э. Бухнера. Основные и побочные продукты брожения. Химизм анаэробного и аэробного распада углеводов. Структура и механизм действия отдельных ферментов гликолиза и гликогенолиза. Энергетическая эффективность гликолиза, гликогенолиза и брожения. Аэробный и анаэробный распад углеводов. Механизм окисления пировиноградной кислоты. Цикл дикарбоновых и трикарбоновых кислот. Энергетическая эффективность цикла. Структура и механизм действия отдельных ферментов цикла ди- и трикарбоновых кислот. Прямое окисление углеводов. Пентозофосфатный путь. Глиоксилатный цикл. Образование органических кислот в растениях и при так называемых «окислительных брожениях». Глюконеогенез. Растительное сырье и микробиологические процессы как источник пищевых органических кислот.

Липолиз. Ферментативный гидролиз жиров. Липазы, распространение в природе и характеристика. Липоксигеназы, их свойства, механизм действия и роль в пищевой промышленности. Окислительный распад жирных кислот. Энергетическая эффективность распада жирных кислот. Роль карнитина в метаболических превращениях жирных кислот. Бета-, альфа- и омега-окисление жирных кислот. Коэнзим А и его роль в процессах обмена жирных кислот. 4-фосфоантетеин и его роль в биосинтезе жирных кислот. Биосинтез жирных кислот. Синтаза жирных кислот. Биосинтез триглицеридов. Превращение жиров при созревании и прорастании семян и плодов. Ферментативные превращения фосфатидов. Строение и функции мембран в клетке. Значение фосфатидов в пищевой промышленности. Биосинтез холестерина и его регуляция. Значение холестерина в организме. Синтез желчных кислот. Стероиды как провитамины Д. Эфирные масла и их превращение в растениях. Каучук и гутта. Биосинтез изопреноидов, терпеноидов и каротиноидов.

Пути включения углерода, азота, серы и др. неорганических соединений в органические вещества. Ассимиляция молекулярного азота и нитратов. Нитрогеназа, нитратредуктаза и нитритредуктаза. Первичный синтез аминокислот у растительных организмов и микробов. Заменяемые и незаменимые аминокислоты. Пути повышения пищевой ценности растительных белков. Кетокислоты как предшественники аминокислот. Прямое аминирование. Переаминирование и другие пути превращения аминокислот. Аминотрансферазы. Другие пути биосинтеза аминокислот. Вторичное образование аминокислот при гидролизе белков. Специфический распад и превращения отдельных аминокислот. Протеолитические ферменты — пептидгидролазы, общая характеристика и распространение в природе. Отдельные представители (пепсин, трипсин, химотрипсин, папаин, сычужный фермент, амино- и карбоксипептидазы, лейцинаминопептидаза). Активирование протеиназ типа папаина сульфгидрильными соединениями. Лизосомы. Использование протеолитических ферментов в промышленности и медицине. Биохимия распада аминокислот. Дезаминирование аминокислот. Типы дезаминирования. Роль аспарагина, глутамина и мочевины в обмене азота. Орнитиновый цикл. Структура и механизм действия трансаминаз и отдельных ферментов цикла мочевинообразования. Амины и алкалоиды, пути их образования и превращений. Распад нуклеопротеинов. Нуклеазы. Синтез и распад пуриновых нуклеотидов. Уреотелия, урикетелия и аммонотелия. Синтез и распад пиримидиновых нуклеотидов. Синтез гема. Распад гема и обезвреживание билирубина.

Молекулярные основы подвижности биологических систем. Структура поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры. Сократительные белки. Модели функционирования мышц. Подвижность жгутиков и ресничек у микроорганизмов.

Поддержание ионного гомеостаза клеток. Транспортные АТФазы и ионные каналы.

Биохимические основы передачи нервного импульса. Ионные потоки при возбуждении нерва. Синаптическая передача возбуждения. Медиаторы центральной нервной системы. Ацетилхолин, ацетилхолинэстераза, рецепция ацетилхолина. Рецептор ацетилхолина как пример лиганд-зависимого ионного канала.

## **6. Хранение и реализация генетической информации**

Понятия ген и оперон. Клеточный цикл. Активный и неактивный хроматин. Структура хромосом. Роль нуклеиновых кислот в биосинтезе белков. Биосинтез нуклеиновых кислот и ДНК-полимеразы. Репликация ДНК. Циклическая ДНК и технология включения генов в плазмиды. Мутации и направленный мутагенез. Работы С. Очоа и А. Корнберга. РНК-полимеразы. Информационная РНК как посредник в передаче инфор-

мации от ДНК к рибосоме. Синтез мРНК, процесс транскрипции, информосомы. Посттранскрипционный процессинг мРНК. Биосинтез белка. Активирование аминокислот. Транспортные РНК и их роль в процессе биосинтеза белка. Генетический код. Рибосомы: структура, состав и функции. Механизм считывания информации в рибосомах. Процесс трансляции. Инициация трансляции, элонгация и терминация. Полисомы. Регуляция синтеза белка. Посттрансляционные изменения в молекуле белка, процессинг. Транспорт белков, их встраивание в мембраны, и проницаемость биологических мембран для биополимеров. Проблемы клонирования ДНК. Цепные полимеразные реакции нуклеиновых кислот и их применение в биологии и медицине.

### **7. Взаимосвязь и регуляция процессов обмена веществ в организме**

Единство процессов обмена веществ. Связь процессов катаболизма и анаболизма, энергетических и конструктивных процессов. Энергетика обмена веществ. Взаимосвязь между обменами белков, углеводов, жиров и липидов. Ключевые ферменты. Способы регулирования метаболизма. Регулирование экспрессии генов. Наследственные болезни. Посттрансляционная ковалентная модификация белков (внутриклеточные протеазы, протеинкиназы, протеинфосфатазы), метилирование, гликозилирование, амидирование и дезамидирование и др. модификации. Регулирование активности ферментов субстратом, продуктом и метаболитами. Молекулярные основы гомеостаза клетки.

Кровь, плазма, лимфа. Транспорт кислорода эритроцитами. Кривые диссоциации оксигенированного гемоглобина. Карбоксиангидраза. Буферные системы крови. Система свертывания крови. Белки плазмы крови и функциональная биохимия форменных элементов крови. Биохимические основы иммунитета. Понятие о цитокинах и хемокинах. Рецепторы цитокинов и хемокинов.

Гормоны. Классификация гормонов. Рецепторы гормонов. Тканевая и видовая специфичность рецепторов гормонов. Гормоны с трансмембранным механизмом действия. Мембранные рецепторы и вторичные посредники. Аденилатциклаза и фосфодиэстераза. Ц-АМФ как вторичный месседжер и ковалентная модификация белков-ферментов. G-белки. Рецепторзависимые ионные каналы. Инозитолтрифосфат и  $Ca^{2+}$  как вторичные посредники. Гормонзависимая химическая модификация белков. Протеинкиназы. Простагландины. Внутриклеточные и ядерные рецепторы гормонов, их влияние на экспрессию генов. Стимуляторы роста растений и микроорганизмов; гербициды; антибиотики; фитонциды и их регуляторная роль. Рецепция света живыми системами. Апоптоз, молекулярные механизмы апоптоза и митоптоза.

## **Часть 2.**

### **Дополнительная программа кандидатского экзамена по специальности 03.01.04 «Биохимия» для аспирантов ИФАВ РАН**

Настоящая программа к кандидатскому экзамену по специальности 03.01.04 Биохимия представляет собой дополнение к типовой программе-минимум по специальности, утвержденной Министерством образования и науки РФ и разработана в соответствии с тематикой исследований сложившейся в ИФАВ РАН научной школы

#### **Основные понятия и термины медицинской химии**

Медицинская химия: определения и цели. Основные фазы рационального поиска и создания лекарственных препаратов. Соединение-лидер и стратегии его поиска. Понятия: me-too drugs, through-put screening, hit compound, комбинаторные библиотеки, building blocks, “de novo дизайн” физиологически активных веществ (ФАВ).

#### **Липиды и ферменты как мишени действия физиологически активных веществ**

Ионофоры как каналобразующие соединения. Особенности их структуры и механизм действия. Конкурентное обратимое ингибирование (примеры). Особенности химического строения конкурентных ингибиторов. Понятие фармакофора. Необратимое ингибирование, структурные особенности ингибиторов (газы нервно-паралитического действия). Аналоги переходного состояния, принцип их конструирования (примеры). Суицидные субстраты, особенности их структуры и механизма. Аллостерическое ингибирование. Особенности структуры аллостерических ингибиторов в системах с контролем по принципу обратной связи.

#### **Рецепторы как мишени действия физиологически активных веществ**

Структура нейрона, химические основы возникновения и проведения нервных импульсов, синапс. Нейромедиаторы. Классификация рецепторов по механизму передачи сигнала. Ионные каналы. Механизмы передачи сигнала с помощью вторичных мессенджеров. Агонисты (примеры), их структурные характеристики. Понятие сродства соединения к рецептору и его внутренней активности. Понятие зудомера

и дистомера. Антагонисты (примеры), принципы конструирования их структуры. Аллостерические агонисты и антагонисты. Частичные агонисты.

*Ацетилхолиновые рецепторы.* Классификация, структура и механизм передачи сигнала. Природные и синтетические агонисты (ацетилхолин, мускарин, никотин, карбахолин и др.). Понятия изостера и биоизостера. Природные антагонисты (примеры), особенности их структур и принципы создания синтетических антагонистов ацетилхолиновых рецепторов (примеры). Примеры создания двойных лекарств (twin-drug), действующих на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Терапевтическое применение лигандов ацетилхолиновых рецепторов.

*Серотониновые рецепторы.* Синтез серотонина в организме и основная реакция его метаболизма. Серотониновые рецепторы, их классификация и механизм передачи сигнала. Примеры конструирования агонистов и антагонистов серотонина, их использование в клинической практике (буспирон, суматриптан, кетансерин, ондансетрон и др.). Рецепторы глутаминовой кислоты. Классификация и механизм передачи сигнала. NMDA подтип – сайты связывания лигандов. Принципы конструирования агонистов и антагонистов различных сайтов (D-AP5(7), производные кинуреновой кислоты, производные хиноксалиндиона, МК-801, мемантин). AMPA-Каинатный подтип: успехи и проблемы в создании лигандов. Агонисты и антагонисты первой группы метаботропных глутаматных рецепторов (AIDA, лиганды трансмембранного сайта). Современные подходы в поиске нейропротекторов и стимуляторов когнитивных (познавательных) функций.

*Дофаминовые рецепторы.* Синтез дофамина и адреналина в организме. Классификация, механизм действия и лиганды дофаминовых рецепторов. Принципы лечения болезни Паркинсона. Классификация адреналиновых рецепторов. Структурные особенности и клиническое применение лигандов, взаимодействующих с  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами (примеры).

*Опиатные рецепторы.* Классификация и особенности механизма действия. Классификация и особенности механизма действия. Эндорфины. Морфин, основные соотношения структура – свойство для его аналогов. Возможные пути устранения их действия. Налоксон, его клиническое применение Сигма-рецептор.

#### **Фармакокинетика и фармакодинамика**

Биодоступность. Основные фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция). Примеры изменения структуры ФАВ с целью улучшения фармакокинетических характеристик и других нежелательных свойств лекарств. Гематоэнцефалический барьер и способы его преодоления. Судьба ксенобиотиков в организме – основные метаболические реакции. Понятия soft-drug, hard-drug, пролекарство. Принцип действия мутагенов, их структурные особенности. Явления, возникающие при повторном введении лекарственных препаратов.

Уравнение Скетчарда. Графическое определение сродства лиганда к рецептору. Понятие и определение (графическое или др.) величин EC 50, IC50, ED50, LD50. Терапевтический индекс. Тестирование in vivo: трансгенные животные; поведенческие модели (примеры). Клинические испытания – понятия orphan drug; плацебо; двойной слепой метод. Понятие GMP в производстве лекарств.

#### **Принципы конструирования отдельных классов лекарственных препаратов**

Принципы создания антибактериальных препаратов. Структурные вариации сульфаниламидов. Принцип действия препаратов бисептол, фурацилин, тетрациклин, левомицетин, налидиксовая кислота. Структурные модификации пенициллина G с целью оптимизации его физиологической активности. Механизм действия клавулановой кислоты. Принципы создания противовирусных препаратов. Структурные особенности соединений ацикловир и азидотимидин. Механизм действия препаратов ремантадин, вирацепт.

#### **Гормональная регуляция в организме**

Классификация гормонов по их структурам (примеры). Примеры создания антагонистов гормональных рецепторов. Особенности механизма действия стероидных гормонов. Анальгетики ненаркотического действия (механизм действия). Структурные особенности препаратов аспирин, анальгин. Эпибатидин и его необычные свойства. Принципы создания противораковых препаратов. Механизмы действия исплатина, таксола, винбластина и винкристина, монастрола. Возникновение иммунного ответа. Иммуносупрессанты, механизм действия циклоспорина.

### **ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

#### **Часть 1.**

1. Белки и пептиды. /Ред. Иванов В.Т., Липкин В.М. М.: Наука, 1995 г.
2. Биохимия мозга: Уч. пособие. Под ред. Ашмарина И.П., Стукалова П.Д., Ещенко С.Д. СПб.: изд-во СПбГУ, 1999 г.
3. Геннис Р. Биомембраны: Молекулярная структура и функции: Пер. с англ. - М.: Мир, 1997 г.
4. Калоус В., Павличек З. Биофизическая химия: Пер. с чешек. М.: Мир, 1985 г. Дюга Г., Пенни К. Биоорганическая химия: Пер. с англ. М.: Мир, 1983 г.

5. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. М.: Мир, 2000г.
6. Ленинджер А. Биохимия: Молекулярные основы структуры и функций клетки: Пер. с англ. М.: Мир, 1974 г., 1976 г.
7. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3-х т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1985 г.
8. Льюин Б. Гены: Пер. с англ. М.: Мир, 1987 г.
9. Мещер Д. Биохимия: В 3-х т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1980 г.
10. Молекулярная биология клетки. /Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др.: Пер. с англ. М.: Мир, 1993 г.
11. Мусил Я., Новакова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах: Пер. с англ. М.: Мир, 1981 г., 1984 г.
12. Нейрохимия. /Ашмарин И.П., Антипенко А.Е. и др., ред. Ашмарин И.П., Стукалова П.В. М., 1996 г.
13. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987 г.
14. Основы биохимии. /Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др.: В 3-х т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1981 г.
15. Плакунов В.К. Основы энзимологии. М., 2001 г.
16. Практическая химия белка: Пер. с англ. /Под ред. Дарбре А. М.: Мир, 1989 г. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.: Наука, 1994 г.
17. Проблема белка: Пространственное строение белка. /Попов Е.М., Демин В.В. и др., отв. ред. Иванов В.Т., ред. Соркина Т.И. М.: Наука, 1996 г.
18. Проблема белка: Структура и функция белка. /Попов Е.М., отв. ред. Иванов В.Т., ред. Соркина Т.И. М.: Наука, 2000 г.
19. Проблема белка: Структурная организация белка. /Попов Е.М., отв. ред. Иванов В.Т., ред. Соркина Т.И. М.: Наука, 1997 г.
20. Проблемы белка: Химическое строение белка. /Попов Е.М., Решетов П.Д., Липкин В.М. и др. М.: Наука, 1995 г.
21. Ролан Ж.-К., Селоши А., Селоши Д. Атлас по биологии клетки: Пер. с франц. М.: Мир, 1978 г.
22. Справочник биохимика. /Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К.: Пер. с англ. М.: Мир, 1991 г.
23. Филиппович Ю.Б. Основы биохимии. М., 1999 г.
24. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология: Пер. с англ. М., 1999 г.

## **Часть 2.**

1. Граник В.Г. Основы медицинской химии. М.:Вузовская книга, 2001.
2. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. Ростов-на Дону, Феникс, 2001.
3. Клиническая фармакокинетика. Теоретические, прикладные и аналитические аспекты. /под ред. Кукеса В.Г. М.:ГОЭТАР-Медиа, 2009.
4. Коваленко Л.В. Биохимические основы химии биологически активных веществ. М.: Бином, 2011
5. Маленова Л.П. Биоорганическая химия. Якутск: ЯГУ, 2011.
6. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма» т.1, 2 под ред. М.В.Угрюмова М.: Научный мир, 2014.
7. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. М.:Фолио, 2005.
8. Слободяник В.И., Степанов В.А., Мельникова Н.В. «Препараты различных фармакологических групп. Механизм действия» Учебное пособие.- Издательство «Лань», 2014.
9. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001.

### *Дополнительная литература.*

1. Биохимия (учебное пособие) под редакцией Ф.Н. Гильмиевой Ф.Н. Самара: ООО «Офорт», 2015.
2. Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. 2-е изд., М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2009.
3. Варфоломеев С.Д. Химическая энзимология. М.: Academia, 2005.
4. Дзюба С.А. Основы магнитного резонанса. Новосибирск: НГУ, 2010.
5. Зезеров Е.Г. «Биохимия (общая, медицинская, фармакологическая): Курс лекций – М.: «Медицинское информационное агенство», 2014.
6. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. «Биологическая химия». М.: Высшая школа, 2000.
7. Кольман Я. Наглядная биохимия. М.: Бином, 2011
8. Комов В.П. «Биохимия» учебник.- М.:Изд-о Юрайт, 2014.\
9. Лебедев А.Т., Артеменко К.А., Самгина Т.Ю. Основы масс-спектрометрии белкбелков и пептидов – М.: Техносфера, 2012.
10. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера., Т. 1. М.: Бином, 2011.
11. Нельсон Д., Кокс М. «Основы биохимии Ленинджера: биоэнергетика и метаболизм » в трёх томах, М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014.
12. Северин Е.С. Биохимия с упражнениями и задачами. М.: ГЭОТАР, 2010.

13. Солвей Дж. Г. Наглядная медицинская биохимия / Солвей Дж. Г.; чл.-кор. РАН Северин Е.С. (пер. с англ., ред.). — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011.
14. Леск А. Введение в биоинформатику : пер. с англ. / 2-е изд. — М. : БИНОМ. Лаб. знаний, 2013.
15. Мишанина Л.А. Клинические и биохимические исследования биологического материала учеб.пос. Мурманск: Изд-во МГТУ, 2015
16. Попов В. В. Геномика с молекулярно-генетическими основами . М. : URSS, 2012.
17. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии: пер. с англ. / ред. Уилсон К., Уолкер Дж. М.: Бином. Лаб. знаний, 2012.
18. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник- М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013
19. Черешнев В.А. Шагелъ К.В. «Иммунология» учебник для вузов М.: НП «Центр стратегического партнерства» 2014 г.
20. Шмидт В. Оптическая спектроскопия для химиков и биологов / М. : Техносфера, 2007.
21. Эмануэль Н.М. Химическая и биологическая кинетика. В 2 т., М.: Наука, 2005.
22. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР, 2010.

Составитель программы  
кандидат биологических наук, ст. науч. сотр.

Аникина Лада Владимировна