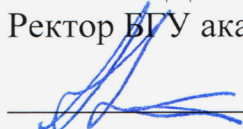


# БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**УТВЕРЖДАЮ**

Ректор БГУ академик

 С.В. Абламейко

20 февраля 2011 г.

Регистрационный № УД- 6028/баз.

## Биохимия

учебная программа для специальности  
1-31 05 01 Химия (по направлениям)  
по направлениям специальности

1-31 05 01-03 01 - Химия лекарственных препаратов

1-31 05 01-04 01 – Химическая экология

2011 г.

## **СОСТАВИТЕЛИ:**

В.М. Шкуматов, профессор кафедры высокомолекулярных соединений Белорусского государственного университета, доктор биологических наук, профессор

## **РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

С.А. Усанов, директор ГНУ «Институт биоорганической химии», доктор химических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси

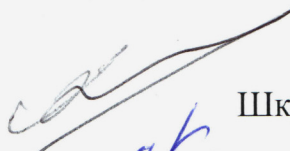

В.Н. Леонтьев, заведующий кафедрой биотехнологии и биоэкологии, кандидат химических наук, доцент, государственный технологический университет

## **РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:**

Кафедрой высокомолекулярных соединений Белорусского государственного университета» (протокол № 5 от 21.11. 2011 г.)

Учебно-методической комиссией химического факультета Белорусского государственного университета  
(протокол № 2 от 6.12. 2011 );

Ответственный за редакцию:

Шкуматов В.М.

Ответственный за выпуск:

Круль Л.П.

### **Пояснительная записка**

Учебная программа по дисциплине «Биохимия» разработана в соответствии с требованиями образовательного стандарта по специальности 1-31 05 01 Химия (по направлениям). Дисциплина «Биохимия» является дисциплиной вузовского компонента. Курс «Биохимия» для студентов специализирующихся в области химии лекарственных соединений и химической экологии связан с другими дисциплинами учебного плана, а именно: «Органическая химия», «Аналитическая химия», «Физическая химия», «Бионеорганическая химия».

Основной целью освоения дисциплины «Биохимия» является получения знаний о свойствах основных классов биологически активных соединений и применении химических методов для исследования структуры и функций данных веществ.

Задачи курса «Биохимия» для студентов специализирующихся в области химии лекарственных соединений и химической экологии:

- сформировать у студентов понимание единства структурно-функциональных процессов на основе системных знаний о физико-химических свойствах, структуре и функции физиологически активных веществ
- развить у студентов углубленные представления о структуре природных соединений и механизмах регуляции процессов жизнедеятельности на молекулярном уровне, в том числе обосновать на молекулярном уровне механизмы развития вредных привычек (алкоголь, табакокурение)
- дать основы создания новых технологий и производств лекарственных соединений с использованием последних достижений биохимии

Задачи лекционных занятий:

- представить базовые принципы строения макромолекул и описать взаимозависимость между их структурой и биологическими функциями;
- изложить основные пути обмена веществ с особым вниманием к вопросам регуляции биохимических процессов на молекулярном и клеточном уровнях организации;

Задачи лабораторных занятий

- привить базовые навыки манипуляций при выполнении биохимических анализов;

- привить умение проводить элементарные химико-аналитические процедуры с биологическими пробами.

По окончании изучения указанной дисциплины студент должен:

- иметь представление о структуре и химических свойствах белков, нуклеиновых кислот, углеводов и низкомолекулярных биорегуляторов
- освоить основные биосинтетические и метаболические пути
- знать основные методические подходы, используемые в биохимии
- уметь применять методы исследования структуры и функции белков-ферментов и низкомолекулярных биорегуляторов

Учебный план предусматривает для изучения дисциплины следующее количество часов:

Всего – 176, из них лекции – 40, лабораторные занятия – 30 (5 групп), семинарские занятия – 22 (3 группы), КСР – 84.

### Примерный тематический план дисциплины

№п/п	Название темы	Количество аудиторных часов			
		ЛК	ЛЗ	СЗ	КСР
1	Предмет и задачи биохимии	2	-	-	-
2	Белки и пептиды	8	8	4	12
3	Основы энзимологии	4	8	2	10
4	Нуклеиновые кислоты	6		4	12
5	Метаболизм нуклеиновых кислот	6	-	2	8
6	Регуляция биосинтеза белков на уровне трансляции	2		2	6
7	Углеводы	2	6	2	10
8	Липиды	2	4	2	8
9	Энергетический обмен	4		2	8
10	Витамины и антибиотики	2	4	2	10
11	Профориентация	2	-	-	-
	<b>Итого:</b>	<b>40</b>	<b>30</b>	<b>22</b>	<b>84</b>

## Содержание учебного материала

### 1. Предмет и задачи биохимии.

Место биохимии среди других химических дисциплин. Объекты биохимического исследования. Важнейшие характерные черты живой материи: обмен веществом, энергией и информацией с окружающей средой; способность к самовоспроизведению; специализация и интеграция функций отдельных частей живого организма; саморегуляция процессов; приспособляемость к изменению условий существования. Разделы биологической химии: статическая биохимия, динамическая биохимия, функциональная биохимия. Общее понятие о видах биологических функций природных соединений.

Исторический очерк возникновения и развития биохимии. Химия природных соединений и физиологическая химия. Выделение из биохимии новых дисциплин: молекулярной биологии, биоорганической и бионеорганической химии, биотехнологии и генетической инженерии и др. Возникновение комплекса дисциплин физико-химической биологии.

### 2. Белки и пептиды

**Основные вопросы: Классификация аминокислот. Химическая структура и физико-химические свойства аминокислот. Стереохимия, амфотерность, реакционная способность аминокислот. Принципы организации и функциональная роль пептидов. Физико-химические свойства белков. Методы очистки и идентификации белков. Принципы структурно-функциональной организации. Денатурация и ренатурация, фолдинг белков. Химическая модификация, установление первичной структуры.**

Роль белков в процессах жизнедеятельности. Биологические функции белков: каталитическая (ферменты), структурная, транспортная, регуляторная (рецепторы, сигнальные молекулы, белки-регуляторы), защитная, двигательная (механохимическая), запасная (резервная). Аминокислоты - структурный элемент пептидов и белков. Общая характеристика аминокислот, пространственная конфигурация, стереоизомерия, оптическая активность. Кислотно-основные свойства аминокислот, амфотерность, понятие о цвиттер-ионах, показатели кислотности  $pK_a$ , изоэлектрическая точка. Биологические функции аминокислот (структурные компоненты пептидов и белков, структурные компоненты других природных соединений, сигнальные молекулы или их предшественники, жизненно необходимые метаболиты).

Протеиногенные аминокислоты, их номенклатура и сокращенные обозначения. Виды классификаций: по физико-химическим свойствам (степень гидрофобности, полярность, заряд) и по химической природе боковых радикалов. Модифицированные аминокислотные остатки в составе белков. Общие химические свойства  $\alpha$ -аминокислот: реакции  $\alpha$ -аминогруппы, реакции  $\alpha$ -карбоксильной группы, реакции с совместным участием  $\alpha$ -карбоксильной и  $\alpha$ -аминогрупп. Химические свойства индивидуальных аминокислот, обусловленные природой боковых радикалов. Качественные реакции на аминокислоты. Методы количественного определения аминокислот. Основные методы разделения аминокислот: хроматография (бумажная, тонкослойная, ионообменная), высоковольтный электрофорез. Использование аминокислот в качестве лекарственных препаратов.

Пептидная связь. Мезомерия (резонансная стабилизация) пептидной связи. Конформация пептидной цепи. Валентные связи и углы между аминокислотными остатками. Вращение вокруг валентных связей. Разрешенные и запрещенные конформации аминокислотных остатков в пептидной цепи. Транс-конформация пептидной связи. Цис- и транс-конформация остатка пролина в пептидной цепи. Конформационные карты (карты Рамачандрана).

Пептиды. Биологические функции пептидов. Примеры природных пептидов: пептидные гормоны (вазопрессин, окситоцин, ангиотензины), нейропептиды, другие регуляторные пептиды (энкефалины, эндорфины), защитные пептиды (дефенсины, карнозин). Методы разделения пептидов. Определение аминокислотного состава пептидов (аминокислотный анализ). Методы определения последовательности аминокислот в пептидах, роль масс-спектрометрии в анализе аминокислотной последовательности. Химический синтез пептидов. Ферментативный синтез пептидов в бесклеточной системе. Биомедицинское значение определения содержания пептидов и пептидного спектра в биологических пробах. Использование пептидов в качестве лекарственных препаратов.

Пространственное строение белков. Четыре уровня структурной организации белков. Первичная структура белка, её характерные признаки: линейность и степень генетической предопределенности. Модификации N- и C-концевых аминокислотных остатков белка (амидирование, ацилирование, и др.), их функциональное значение. Повторяющиеся фрагменты аминокислотной последовательности в первичной структуре белка. Особенности установления первичной структуры белка. Эволюция первичной структуры белков. Изучение гомологии первичной структуры белков, алгоритмы и компьютерные программы для оценки сходства белков по аминокислотной последовательности. Значение первичной структуры для правильного функционирования белков в организме, аномальные белки, протеинопатии как возможная причина наследственных заболеваний. Высшие уровни структурной организации белка как способы формирования трехмерной структуры белков. Роль первичной структуры в формировании высших уровней структурной организации белков. Методы изучения пространственного строения белков: рентгеноструктурный анализ, нейтронная дифракция, многомерная ЯМР-спектроскопия, малоугловое рентгеновское рассеивание (SAXS), метод кругового дихроизма (КД), инфракрасная спектрометрия.

Вторичная структура белка, регулярность как её характерное свойство. Стабилизация вторичной структуры водородными связями между пептидными группами. Основные виды вторичной структуры. Спиральные структуры. Правозакрученная  $\alpha$ -спираль, её характеристики: период идентичности, величина витка, расположение внутримолекулярных водородных связей. Левозакрученная спираль коллагена, её характерные особенности.  $\beta$ -Складчатые структуры: локализация стабилизирующих связей, параллельные, антипараллельные и смешанные  $\beta$ -структуры. Скрученность  $\beta$ -листа.  $\beta$ -Изгиб. Нерегулярные и слабо упорядоченные элементы вторичной структуры. Факторы устойчивости вторичной структуры. Методы изучения вторичной структуры. Взаимосвязь между первичной и вторичной структурой белка. Аминокислотные остатки и их последовательности, способствующие и препятствующие формированию определенных видов вторичной структуры. Возможности и алгоритмы предсказания вторичной структуры белка по его первичной структуре.

Содержание различных типов вторичной структуры в белках. Устойчивые сочетания элементов вторичной структуры. Супервторичная структура белков. Широко распространенные формы супервторичной структуры:  $\beta$ -бочонок ( $\beta$ -барабан), « $\alpha$ -спираль -  $\beta$ -поворот -  $\alpha$ -спираль», цинковые пальцы, лейциновая молния.

Третичная структура белка. Уникальность третичной структуры.

Стабильность третичной структуры и определяющие её силы: силы Ван-дер-Ваальса, водородные связи, электростатические взаимодействия, ковалентные связи. Особое значение гидрофобных взаимодействий для формирования третичной структуры белка. Особенности дисульфидных связей как наиболее распространенного вида ковалентных связей, стабилизирующих пространственную организацию белка. Взаимосвязь между первичной и третичной структурами, возможность и способы расчета третичной структуры.

Четвертичная структура белка как надмолекулярный уровень пространственной организации. Взаимодействия между субъединицами, стабилизирующие четвертичную структуру. Организация межсубъединичных контактов. Функциональное значение четвертичной структуры белка. Кооперативность. Надмолекулярные белковые ансамбли.

Доменная организация белков. Понятие о доменах. Особенности пространственной организации и функционирования доменных белков.

Относительная структурная обособленность и функциональная автономность доменов. Эволюционное значение доменной организации белков. Черты структурно-функциональной близости и сходства доменного строения определенных групп белков. Современные представления семействах и суперсемействах белков. Роль доменной организации в функционировании иммуноглобулинов. Суперсемейства цитохромов P450, иммуноглобулинов. Суперсемейство ДНК-связывающих белков.

Особенности пространственного строения мембранных белков.

Суперсемейство серпинов. Бактериородопсин. Мультидоменная организация мембранных рецепторных белков.  $\beta$ -Цилиндры в структуре мембранных белков. Фотосинтетический реакционный центр.

Общие принципы строения глобулярных белков. Упрощенное представление пространственных структур в белках. Форма, компактность и динамика белковой глобулы. Гидрофобное ядро глобулы. Ограниченность числа типов топологических структур. Структурные классы глобулярных белков.  $\beta$ -Белки:  $\beta$ -слои, их продольная и перпендикулярная упаковка, скрученность  $\beta$ -листов, структуры типа «меандр», «рулет», «греческий ключ» и «пропеллер»,  $\beta$ -шпильки.  $\alpha$ -Белки: пучки и слои  $\alpha$ -спиралей, квазисферическая глобула, способы плотной упаковки контактирующих  $\alpha$ -спиралей. Топология  $\alpha/\beta$ - и  $(\alpha+\beta)$ -белков. Отсутствие прямой связи архитектуры белка с его функцией.

Простые и сложные белки. Протетическая группа. Общая характеристика основных классов сложных белков. Гликопротеины и протеогликаны: структура, биологическое значение, строение углеводных цепей.

Липопротеины. Нуклеопротеины. Металлопротеины. Металлы, способные выступать в роли протетической группы. Значение координационных связей в формировании нативной структуры металлопротеинов.

Цинксодержащий гексамерный комплекс инсулина: строение, биологическое значение. Негемовое железо в белках. FeS-белки дыхательной цепи.

Магний-содержащие белки, хлорофилл как протетическая группа.

Биологическое значение и структурные особенности селенопротеинов.

Хромопротеины. Гемопроотеины. Особенности различных форм гема в белках. Связь гема с белковой частью гемопроотеинов. Цитохромы. Функционирование гема без изменения степени окисления атома металла. Семейство глобинов. Миоглобин и гемоглобин, сравнение их структурно-функциональных особенностей. Кооперативность связывания кислорода гемоглобином. Биологический смысл и физиологические механизмы регуляции сродства гемоглобина к кислороду. Нарушения структуры гема в глобинах как причина ряда патологических состояний. Метгемоглобинемия. Строение глобиновых полипептидных цепей, роль первичной структуры в проявлении свойств гемоглобина. Физиологические формы гемоглобина человека (A1, A2, F, эмбриональный). Аномальные и патологические гемоглобины.

Физико-химические свойства белков. Зависимость физико-химических свойств от первичной и пространственной структуры белка. Молекулярная масса и размеры молекул. Методы определения молекулярной массы белков: гель-хроматография, электрофорез, аминокислотный анализ, гидродинамические и седиментационные методы. Необходимость применения комплекса методов для точной оценки молекулярной массы белка. Микрогетерогенность белков.

Понятие о нативной структуре белка. Формирование нативной пространственной организации белка *in vivo* и *in vitro*. Фолдинг белков. Парадокс Левинталя. Концепция стадийного сворачивания белков (каркасная модель). Денатурация белков: определение, механизм, обратимая и необратимая денатурация, признаки денатурации. Денатурация как переход типа «всё или ничего». Физические и химические денатурирующие факторы, особенности их действия на белки. Возможность нарушения первичной структуры белка при длительном воздействии денатурирующих факторов. Ренатурация и ренативация.

Механизм функционирования белка. Элементарные функции. Сочетание функций. Три последовательных этапа: связывание, трансформация, освобождение. Связывающие белки (на примере ДНК-связывающих белков и иммуноглобулинов). Молекулярное распознавание и последующая конформационная перестройка как неотъемлемые этапы взаимодействия белка с лигандом. Взаимодействие белков с лигандами как основа их функционирования. Понятие об активном центре белка. Специфичность взаимодействия лиганда с активным центром. Принцип комплементарности. Две гипотезы молекулярного соответствия структур лиганда и активного центра белка: «ключ - замок» и индуцированное соответствие. Обратимость связывания. Количественные закономерности специфического взаимодействия белка с лигандом. Константа связывания (константа ассоциации). Уравнение Скэтчарда. Кооперативное связывание лиганда. Уравнение Хилла. Модель согласованных переходов. Сопряжение элементарных функций белка и гибкость его структуры. Подвижность доменов белка и обеспечение его функции. Аллостерия - дистантное неконтактное взаимодействие между активными центрами различной специфичности. Аллостерическая регуляция функции белка.

Методы исследования взаимосвязи структуры белка с функцией: использование химической модификации аминокислотных остатков, меченных и фотоактивируемых лигандов и направленного (сайт-специфического) мутагенеза для изучения связывания белка с лигандом. Принципы классификации белков. Понятие об изофункциональных белках, изобелках и гомологичных белках. Подходы к классификации структур



белков, компьютерные классификаторы (Dali/FSSP, CATH, SCOP).  
Электронные базы данных по первичной и пространственной структурам белков. Структурная геномика и протеомика. Биоинформатика. Белковая инженерия, успехи в конструировании белков.

Методы выделения, очистки и анализа белков. Особенности выделения белков. Хроматография: принцип метода, основные виды, практические подходы. Электрофорез. Электрофоретическое фракционирование белков плазмы крови на основные фракции. Диализ. Седиментационные методы. Ультрафильтрация. Аффинные методы. Иммунохимические подходы к выделению и анализу белков.

Практическое применение методов белковой инженерии в медицине и биотехнологии. Имобилизация белков. Использование химической модификации и направленного мутагенеза для изменения специфичности, функциональных и физико-химических свойств и структурно-функциональной стабильности белков.

### **3. Основы энзимологии.**

**Основные вопросы: Кинетика ферментативных реакций. Единицы ферментативной активности. Субстратная специфичность, механизм активации и ингибирования. Гомогенный и гетерогенный катализ. Номенклатура ферментов.**  
Ферменты как катализаторы белковой природы. Значение ферментов. Внутриклеточное и тканеспецифическое распределение ферментов. Особенности действия ферментов: высокая эффективность, специфичность, мягкие условия протекания реакции, способность к регуляции. Количественное определение ферментативной активности (по убыли субстрата и по нарастанию продукта), способы её выражения. Систематика ферментов. Международная классификация ферментов (КФ). Общая характеристика основных классов ферментов: оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы, лигазы (синтетазы). Систематическое и тривиальное название фермента. Изоферменты. Общие понятия ферментативного катализа. Общий механизм ферментативного катализа. Многостадийность ферментативной реакции. Проблема понижения свободной энергии переходного состояния. Последовательные этапы катализа: сближение и необходимая ориентация реагентов, удаление молекул воды, стабилизация переходного состояния, перенос группы, высвобождение продукта. Фермент-субстратный комплекс. Активный центр фермента, его субстрат-связывающий и каталитический участки, образование на уровне третичной или четвертичной структуры. Специфичность ферментов. Реакционная и субстратная специфичность. Абсолютная и относительная (групповая) специфичность. Стереоспецифичность. Механизмы обеспечения высокой специфичности ферментов: комплементарность, баланс между прочностью и лабильностью структуры активного центра, индуцированное связывание, многоточечность связывания субстрата в активном центре, повышение специфичности по принципу «двойного сита» в двух-субстратных реакциях. Ключевой момент катализа - стабилизация продуктивного переходного состояния. Подтверждение значения стабилизации переходного состояния методами белковой инженерии. Кислотно-основной катализ и ковалентный катализ. Ферменты как катализаторы общего кислотного и общего основного типа. Основные положения кинетики ферментативного катализа. Влияние концентрации фермента, концентрации субстрата, pH и температуры среды на скорость ферментативной реакции. Константа  $k_{cat}$  как показатель каталитической эффективности фермента. Модель ферментативного

катализа Михаэлиса - Ментен. Максимальная скорость ферментативной реакции и константа Михаэлиса. Способы их определения: графический (гиперболический график, метод Лайниувера - Берка, метод Иди - Хофсти) и расчетный с использованием компьютерных программ. Мультисубстратные реакции. Отклонения от кинетики Михаэлиса - Ментен. Сигмоидная кинетическая кривая, модель Хилла.

Кофакторы и коферменты: определения, биологическое значение.

Химическая природа коферментов. Витамины как коферменты и их метаболические предшественники. Классификация коферментов.

Специфичность коферментов для определенного типа реакций.

Окислительно-восстановительные коферменты. Коферменты переноса групп. Активированные метаболиты (на примере УДФ-глюкозы, ЦДФ-холина, фосфоаденозилфосфосульфата и S-аденозилметионина). Тонкий механизм каталитического действия ферментов, не содержащих кофактор/кофермент (сериновые протеиназы, лизоцим, триозофосфатизомераза, рибонуклеаза); ферментов, взаимодействующих с растворимым коферментом (алкогольдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа); ферментов, с ковалентно связанным коферментом. Значение доменной структуры и подвижности доменов для функционирования ферментов (на примере киназ и дегидрогеназ).

Роль ионов металлов в ферментативном катализе. Металлоферменты и ферменты, активизируемые металлами. Тройные комплексы «фермент - металл - субстрат». Металлы как кофакторы каталитической реакции.

Пример: карбоангидраза (кофактор - цинк), глутатионпероксидаза (селен), пролилгидроксилаза (железо).

Ингибиторы ферментов. Обратимые и необратимые ингибиторы. Типы обратимого ингибирования. Кинетика ингибирования, понятие о кажущейся константе ингибирования. Конкурентное ингибирование: аналоги субстрата, аналоги переходного состояния. Неконкурентное ингибирование: истинное и смешанное. Бесконкурентное ингибирование. Кинетики ингибирования.

Понятие о кажущейся константе Михаэлиса. Типы необратимого ингибирования. Модифицирующие реагенты и суицидные субстраты.

Использование ингибиторов в биохимии (при выделении и очистке биомолекул, при анализе структуры и свойств ферментов). Обратимые и необратимые ингибиторы ферментов как лекарственные препараты (салицилаты, пенициллин, аллопуринол).

Механизмы регуляции метаболических процессов. Частичный (ограниченный) протеолиз как механизм активации и инактивации фермента. Каскады протеолитических ферментов и их биологическое значение (система свертывания крови, система комплемента, каспазный каскад). Регуляция скорости ферментативной реакции доступностью субстратов и кофакторов/коферментов. Ассоциация/диссоциация ферментов в регуляции их активности. Регуляция ковалентной модификацией.

Алlostерическая регуляция. Алlostерический (регуляторный) активный центр. Понятие о R- и T-состояниях. Регуляция по принципу обратной связи. Вовлеченность различных механизмов в регуляцию функции определенного метаболического пути. Изоферментный спектр и регуляция метаболических путей. Каскады ферментативных реакций, их биологическое и медицинское значение и особенности структурно-функциональной организации: протеолитические каскады (система свертывания крови, система комплемента, апоптотический каскад каспаз), ферментативные

каскады передачи сигнала (аденилатциклазный, инозитолфосфатный, система MAP-киназы).

Энзимодиагностика. Молекулярные основы возможности диагностики приобретенных и наследственных заболеваний с помощью анализа активности и спектра ферментов в биологических пробах. Использование ферментов в качестве лекарственных препаратов: заместительная терапия.

#### **4. Нуклеиновые кислоты.**

**Основные вопросы: Азотистые основания: пуриновые и пиримидиновые, главные и минорные. Химическое строение и функции нуклеотидов и нуклеозидов. Первичная структура ДНК. Формы двойной спирали, методы секвенирования. Структура и функция матричных, рибосомальных и транспортных РНК.**

Компоненты нуклеиновых кислот. Азотистые основания, нуклеозиды и нуклеотиды: строение, принципы классификации, номенклатура, биологическая роль.

Схема биосинтеза пуриновых нуклеотидов - происхождение атомов в ядре пурина, основной и запасные пути синтеза пуринов, регуляция. Схема биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов, основной и запасные пути синтеза, регуляция.

ДНК и РНК -- черты сходства и различия состава, первичной структуры, локализации в клетке, функции. Вторичная структура ДНК. Связи, стабилизирующие вторичную структуру ДНК. Антипараллельность.

Суперспирализация. Денатурация и ренатурация ДНК. Гибридизация ДНК-ДНК, ДНК-РНК. Особенности структурной организации ДНК-связывающих белков: участки «спираль - виток - спираль», лейциновые молнии, цинковые пальцы. Особенности первичной и пространственной структуры гистонов.

Роль гистонов в формировании нуклеосом. Нуклеосомная сердцевина.

Линкерная ДНК. Дальнейшая упаковка ДНК: соленоиды, петли и складки.

Ковалентная модификация гистонов, ее роль в регуляции структуры и активности хроматина. Строение хроматина. Эухроматин и гетерохроматин. Хромосомы.

Репликация ДНК. Общие принципы. Инициация репликации. Топоизомеразы I, II, хеликаза их роль в релаксации сверхвитков ДНК. Двунправленная репликация, устройство репликативной вилки. Типы ДНК-полимераз и их функции. Ленточная модель скользящих зажимов. Праймер. Фрагменты Оказаки. Механизмы исправления ошибок репликации. Терминация репликации. Теломеры и теломераза, их биологическое значение.

Повреждения ДНК и их репарация в живых организмах. Биологическое значение процессов репарации генетической информации. Причины повреждения ДНК: ошибки репликации, депуринизация, дезаминирование и алкилирование оснований, образование пиримидиновых димеров. Природа мутаций и генетическая изменчивость. Молекулярные мутации: замены, делеции, вставки нуклеотидов. Частота мутации, зависимость от условий среды (радиация, химические мутагены). Способы репарации ДНК: зависимость от метилирования, прямая, с вырезанием нуклеотида, эксцизионная, в процессе репликации.

Особенности механизмов репликации и репарации у вирусов. Ретровирусы. Обратная транскриптаза. Ретротранспозоны. Мобильные генетические элементы.

Ген как функциональная единица ДНК. Понятие о геноме. Особенности организации генома эукариот, мозаичность структурных генов, промоторы,

операторы, энхансеры и сайленсеры. Три типа эукариотических генов. Цис- и транс-элементы.

Особенности первичной, вторичной и третичной структур рибосомных, транспортных и матричных РНК. Биологическая роль кэпирования мРНК. Характеристика компонентов системы синтеза РНК: субстраты, матрица кодирующая и некодирующая цепи ДНК, энергетические затраты, ферменты, белковые факторы. Этапы транскрипции, характеристика процесса. Инициация у *E. coli*, РНК-полимераза - роль субъединиц ( $\alpha 2\beta\beta'$ ), промоторные участки: Бокс Прибнова, старт-сайт. Расплетание ДНК и синтез РНК. Терминация транскрипции, стоп-сигналы. Особенности транскрипции у эукариот: РНК-полимераза I, II, III; промоторы: СААТ-бокс, GC-бокс, ТАТА-бокс, ТАТААА. Энхансерный элемент. Комплекс TFIID. Дополнительные факторы транскрипции.

Посттранскрипционная модификация различных классов РНК, созревание РНК. Сплайсинг. Кэпирование, образование полиаденилового хвоста, алкилирование нуклеотидов. Сайт ветвления. Сплайсома. Рибозимы. Вырезание интронов и соединение экзонов.

#### **5. Метаболизм нуклеиновых кислот.**

**Основные вопросы. Расщепление нуклеиновых кислот нуклеазами и рестриктазами. Принципы распада и биосинтеза оснований. Биосинтез ДНК и РНК. Репликация ДНК. Полимеразная цепная реакция. Транскрипция, обратная транскрипция, теломеразная реакция. Рекомбинантные ДНК, векторные системы на основе плазмид.**

Трансляция - перевод языка генетического кода на язык последовательности аминокислот, координатность. Концепция гена в молекулярной биологии. Биологический код. Основные свойства и характеристики. Активация аминокислот, образование аминоацил-т-РНК. Аминоацил-т-РНК синтетазы, субстратная специфичность. т-РНК-адапторная молекула. Строение и функции рибосом. Сборка полипептидной цепи на рибосоме, инициация трансляции у *E. coli*. Последовательность Шайна-Дальгарно.

Аминоацильный и пептидилный участки. Элонгация: образование пептидной связи. Транслокация. Транслоказа. Терминация: факторы освобождения белка. Особенности синтеза белка у эукариот.

Регуляция экспрессии генов. Механизм действия гормонов, действующих через вторичный посредник цАМФ, и стероидных гормонов на генетический аппарат. цАМФ и стероид-чувствительные элементы, комплекс цАМФ-CRE. Регуляция биосинтеза белков на уровне транскрипции. Теория оперона, регуляция по типу индукции и репрессии. Катаболическая репрессия, цАМФ регулируемый белок. Структура lac-оперона *E. coli*, индукция аллолактозой, lac-репрессор, комплекс CAP-цАМФ. Структура his-оперона.

**6. Регуляция биосинтеза белков на уровне трансляции. Основные вопросы: Биосинтез белков, активация аминокислот, образование аминоацил-тРНК. Характеристика генетического кода. Этапы процесса трансляции.**

**Посттрансляционные модификации белков и пептидов. Ферментативный гидролиз белков. Протеолитические ферменты: специфичность и активация. Ограниченный протеолиз. Убиквитин-зависимая деградация белков.**

Посттрансляционная модификация белков. Процессинг первичных полипептидных цепей после трансляции: частичный протеолиз, образование ковалентных связей, присоединение простетических групп, ковалентная модификация аминокислотных остатков (гликозилирование, метилирование, фосфорилирование, ацетилирование). Формирование пространственной структуры белков. Участие белков теплового шока (шаперонов). Семейство

шаперонов (белков теплового шока - HSP) и их роль: молекулярные шапероны семейств HSP70 и HSP60. Структура шаперонинового комплекса. Особенности синтеза и процессинга секретируемых белков (на примере коллагена и инсулина). Синтез неактивных предшественников. Наличие лидерной последовательности. Роль эндоплазматического ретикулума. Транслокация белков. Пептидаза. Аппарат Гольджи. Полиморфизм белков и происхождение разнообразия антител. Транспозиция V-, D-, J-участков генов иммуноглобулинов как источник многообразия специфичности антител.

## **7. Углеводы.**

**Основные вопросы: особенности химического состава и строения, виды классификации, биологические функции, структурно-функциональные взаимосвязи. Особенности строения, изомерии, конформации и биохимических свойств моносахаридов. Производные моносахаридов. Олигосахариды. Полигликаны. Гетерогликаны. Протеогликаны. Гликозаминогликаны.**

Основные пути обмена и утилизации глюкозы в клетке. Фосфорилирование глюкозы как начальная стадия основных путей её обмена. Гексокиназа и глюкокиназа: локализация в организме, различия в функциональных и физико-химических свойствах, особая роль глюкокиназы, механизмы регуляции активности глюкокиназы и гексокиназы в клетке. Гликоген, метаболические пути его биосинтеза и мобилизации.

Гликолиз: биологическая роль, общая схема процесса, последовательность реакций, обратимые и необратимые реакции, характеристика ферментов, лимитирующие стадии. Сопряжение гликолиза с общим путем катаболизма и окислительным фосфорилированием. Энергетический эффект гликолиза при наличии и в отсутствие сопряжения гликолиза с функционированием общего пути катаболизма и системы окислительного фосфорилирования. Анаэробный гликолиз и брожение у микроорганизмов. Эффект Пастера в клетках микроорганизмов и человека. Отсутствие эффекта Пастера в раковых клетках. Особенности катаболизма галактозы и фруктозы у человека. Гормональный контроль обмена углеводов в организме, роль инсулина, глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов и тироксина, специфические мишени действия гормонов. Нарушения регуляции углеводного обмена. Гипер- и гипогликемия. Неферментативное гликозилирование белков при гипергликемии и связанные с ним патологические состояния. Особенности обмена углеводов при сахарном диабете.

## **8. Липиды.**

**Основные вопросы: Строение, физико-химические свойства липидов. Классификация и номенклатура жирных кислот. Принципы химического строения, биосинтеза и функции эйкозаноидов – простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, простациклинов. Ацилглицериды. Фосфолипиды. Гликолипиды. Стерины, желчные кислоты, стероидные гормоны, витамины группы D.**

Особенности строения и биологические функции высших жирных кислот. Незаменимые высшие жирные кислоты. Триацилглицеролы: строение, биологические функции, локализация в организме. Фосфолипиды: функция, основные принципы строения, физико-химические свойства, основные классы (глицерофосфолипиды и сфинголипиды). Стерины: химическое строение, функции, принципы классификации. Желчные кислоты:

химическое строение, классификация, общая схема биосинтеза, конъюгация с глицином и цистеином, роль желчных кислот в переваривании и всасывании жиров. Ресинтез триацилглицеринов и образование эстерифицированного холестерина. Липопротеины плазмы крови человека: определение, принципы структурной организации, классификация. Синтез триглицеридов и глицерофосфолипидов: последовательность реакций, характеристика ферментов, источники глицерина и жирных кислот, механизмы регуляции. Метаболизм высших жирных кислот (ВЖК). Этапы катаболизма ВЖК. Активация ВЖК, строение, свойства и механизм действия ацил-КоА-синтетазы, регуляция её активности. Дальнейшая судьба ацил-КоА. Типы окисления ВЖК:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\omega$ -окисление. Механизм транспорта ацил-КоА через мембрану митохондрий, строение, механизм действия и регуляция активности ацилкарнитинтрансфераз. Митохондриальное  $\beta$ -окисления ВЖК: последовательность реакций, характеристика ферментов, структурно-функциональная организация процесса, сопряжение с циклом трикарбоновых кислот и окислительным фосфорилированием. Особенности митохондриального  $\beta$ -окисления ненасыщенных ВЖК и ВЖК с нечетным числом атомов. Пероксисомальное  $\beta$ -окисление. Механизмы образования непредельных ВЖК в организме человека. Ацил-КоА-оксигеназа. Структура, регуляция активности и экспрессии и функционирование десатураз жирных кислот. Пути поступления, использования и выведения холестерина. Биосинтез холестерина, его этапы, последовательность реакций, характеристика ферментов, лимитирующие стадии. Значение промежуточных метаболитов биосинтеза холестерина для образования убихинона и долихола. Регуляция биосинтеза холестерина. Естественные и синтетические ингибиторы биосинтеза холестерина как лекарственные препараты. Эйкозаноиды: определение, классификация, характеристика, пути биосинтеза и биологические функции отдельных представителей (простагландины, тромбоксаны, простаглицлин, лейкотриены). Ингибиторы синтеза эйкозаноидов как лекарственные препараты. Обмен сфинголипидов, синтез церамида и его производных, наследственные и приобретенные нарушения метаболизма сфинголипидов. Обмен гликолипидов, кардиолипина и плазмалогена. Стероиды: строение, номенклатура. Ферменты биосинтеза стероидов, монооксигеназные системы. Механизм действия стероидных гормонов. Биологические мембраны. Основные мембраны клетки и их функции. Структура компонентов плазматических мембран. Амфифильные молекулы. Их поведение в водной фазе. Образование липидного бислоя. Номенклатура липидов мембран. Фосфоглицериды, кардиолипин. Сфинголипиды, гликолипиды. Белки мембран. Белок/липидное отношение. Белки интегральные, периферические. Связь периферических белков с мембраной. Заякоривание. Типы расположения интегральных белков в мембранах. Функции мембранных белков. Рецепторы как интегральные белки. Цитоскелет на примере мембран эритроцитов. Белки клеточной адгезии. Две основные ветви синтеза мембранных белков. Архитектоника и общие свойства мембран. Мозаичная модель. Способность к самосборке. Подвижность. Асимметрия липидов и белков в составе мембраны. Избирательная проницаемость.

Механизмы переноса веществ через мембраны. Унипорт, симпорт, антипорт. Пассивный транспорт, простая диффузия, облегченная диффузия, модель «пинг-понг».

## **9. Энергетический обмен**

Макроэргические соединения: определение, примеры, типы высокоэнергетических связей (фосфодиэфирная, тиоэфирная, фосфоамидная), причины их нестабильности и энергия гидролиза. Молекула аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) как основная форма сохранения химической энергии в клетке. Участие АТФ в реакциях энергетического сопряжения. Способы синтеза АТФ в живых организмах (реакции фосфорилирования): субстратное фосфорилирование, фотофосфорилирование, окислительное фосфорилирование.

Электрохимический потенциал и протондвижущая сила. Протон-зависимый синтез на мембранах - основной источник образования АТФ в живых организмах.  $H^+$ -переносящая АТФ-синтетаза: биологическая роль, строение, механизм синтеза АТФ, особенности ферментов прокариот, митохондрий и хлоропластов. Транспорт АТФ и АДФ через митохондриальные мембраны. Роль митохондриальной креатинкиназы.

Светозависимые способы формирования протонного градиента на мембранах. Бактериородопсин.

Окислительное фосфорилирование: сущность процесса, обобщенная схема, субстраты, коэффициент P/O. Окислительно-восстановительный механизм формирования протонного градиента. Цепь переноса электронов (дыхательная цепь) митохондрий. Источники электронов для функционирования дыхательной цепи. Сопряжение транспорта электронов и протонов. Структурно-функциональная организация дыхательной цепи.

Особенности состава, строения и функций отдельных компонентов дыхательной цепи. Кофакторы, принимающие участие в переносе протонов и электронов. Представление о механизмах трансмембранного транспорта протонов в дыхательной цепи. Взаимосвязь функционирования дыхательной цепи и не входящих в неё митохондриальных флавин-зависимых дегидрогеназ. Дегидрирование субстратов как подготовительный этап для функционирования системы окислительного фосфорилирования. Субстраты общего пути катаболизма (пируват, ацетил-КоА), основные источники их образования в клетке.

Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК): последовательность реакций, характеристика ферментов. Ключевые реакции ЦТК. Энергетический выход окислительного распада ацетил-КоА.

Окислительное декарбоксилирование пирувата.

Биотрансформация ксенобиотиков.

Активные формы кислорода (АФК): синглетный кислород, пероксид водорода, гидроксильный радикал). Повреждение мембран активными формами кислорода. Перекисное окисление липидов (ПОЛ): механизм, влияние на структуру и свойства мембран. Защита мембран от ПОЛ и репарация окислительных повреждений. Окислительное повреждение белков и нуклеиновых кислот при участии АФК. Ферментная антиоксидантная система (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза).

Неферментная антиоксидантная система (глутатион, витамины А, Е, С).

## **10. Витамины и антибиотики.**

**Основные вопросы. Определение, классификация, механизмы действия. Характеристика отдельных витаминов: химическое строение, структурно-функциональные взаимодействия.**

**11. Профорентация: Организации и учреждения НАН Беларуси, концерна Белбиофарм, Минздрава РБ – направления научно-практической деятельности, связанной с биохимией**

**Информационная часть**

**Основная литература**

1. Ленинджер А. Основы биохимии. М.: Мир, Т.1-3, 1985
2. Филиппович Ю.Б. Основы биохимии. М.:, 1999
3. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. М.:, 2000
4. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2003

**Дополнительная литература**

1. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М., Просвещение, 1987
2. Мецлер Д. Биохимия. М., Т.1-3, 1980
3. Страйер Л. Биохимия. М., Мир, 1985