

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук

ОДОБРЕНО

Ученым советом ИЭФБ РАН
протокол № 3 от 22.03.2022 г.



УТВЕРЖДАЮ

Директор ИЭФБ РАН

М.Л. Фирсов

«22» 03 2022 г.

ПРОГРАММА-МИНИМУМ
КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

по специальности **1.5.4. Биохимия**

(Биологические науки, медицинские науки, ветеринарные науки)

Присуждаемая ученая степень: Кандидат наук

	<i>Должность</i>	<i>Фамилия И.О.</i>	<i>Подпись</i>
<i>Согласовано</i>	Ученый секретарь ИЭФБ РАН	Гальперина Е.И.	
<i>Разработано</i>	Зав. лаб., д.б.н.	Никифоров А.А.	
	Гл.н.с., д.б.н.	Парнова Р.Г.	

1. Введение

Дисциплина «Биохимия» является обязательной дисциплиной программы подготовки аспирантов по научной специальности 1.5.4. «Биохимия».

Настоящая программа разработана на основании Программы-минимум кандидатского экзамена по общенаучной дисциплине «Биохимия», утвержденной приказом Минобрнауки России от 8 октября 2007 г. № 274, разработанной экспертным советом Высшей аттестационной комиссии по органической химии при участии Института биоорганической химии РАН имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова и Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова.

Цель экзамена – установить глубину профессиональных знаний соискателя ученой степени, уровень подготовленности к самостоятельной научно-исследовательской работе. Сдача кандидатских экзаменов обязательна для присуждения ученой степени кандидата наук.

2. Структура экзамена

На экзамене кандидатского минимума по специальности аспирант (соискатель степени кандидата наук) должен продемонстрировать владение категориальным аппаратом биохимической науки, знание теории и практическое применение разделов научной специальности. Комиссия по приему кандидатского экзамена организуется под председательством директора (зам. директора) ИЭФБ РАН. Члены комиссии назначаются из числа высококвалифицированных научно-педагогических и научных кадров, включая научных руководителей аспирантов по представлению заведующих лабораториями.

Кандидатский экзамен по биохимии в устной форме проводится по билетам. Каждый билет состоит из 4 вопросов: 3 вопроса из основной части и 1 вопрос из дополнительной части, включающей в себя вопросы по эволюционной биохимии.

Для подготовки ответа соискатель ученой степени использует экзаменационные листы, которые сохраняются после приема экзамена в течение года. На каждого соискателя ученой степени заполняется протокол приема кандидатского экзамена, в который вносятся вопросы билетов и вопросы, заданные соискателю членами комиссии.

Уровень знаний соискателя ученой степени оценивается на «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно».

Оценка ответа определяется как средняя из 4 оценок, полученных за каждый отдельный вопрос в билете, при условии, что все они положительные.

Протокол приема кандидатского экзамена подписывается членами комиссии с указанием их ученой степени, ученого звания, занимаемой должности и специальности согласно номенклатуре специальностей научных работников.

Протоколы заседаний экзаменационных комиссий после утверждения Директором (зам. директора) хранятся в ИЭФБ РАН. О сдаче кандидатского экзамена выдается удостоверение установленной формы.

3. Содержание программы

Часть 1 – основная

Предмет и основные направления биохимии. Общие положения

Предмет и задачи биологической химии. Биохимия в системе биологических дисциплин. Проблема возникновения жизни и предбиологической эволюции. Клеточный

метаболизм как взаимосвязанная химическая активность организма, основой для которой служит сложно организованная система биологических структур. Генетическая информация как фактор наследственности и изменчивости. Биоинформатика (базы данных о белковых структурах, ДНК-последовательностях, ферментах) и ее значение в современной методологии биохимических исследованиях

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. Основы химической кинетики - константы скоростей химических реакций и факторы, влияющие на скорость их протекания. Основные физико-химические методы, применяемые в биохимических исследованиях: спектрофотометрия, флуориметрия, ЭПР- и ЯМР-спектроскопия, хроматография, калориметрия, электрофорез, рентгеноструктурный анализ.

Структура и физико-химические свойства низкомолекулярных соединений, участвующих в клеточном метаболизме

Природные аминокислоты как составные части белков. Физико-химические свойства и классификация аминокислот. Незаменимые аминокислоты. Медиаторная роль аминокислот. Полипептиды. Углеводы и их биологическая роль. Классификация и номенклатура углеводов, структура и свойства. Липиды и их биологическая роль. Общие свойства, распространение, классификация и номенклатура липидов. Жирные кислоты и их Жирные кислоты, их структура, классификация и биологическая роль. Эссенциальные жирные кислоты. Строение и свойства нейтральных жиров. Фосфолипиды, их структура и классификация. Фосфоинозитиды и их роль в процессах внутриклеточной сигнализации и сортинге белков. Эндоканнабиноиды, их рецепторы и физиологическая роль. Роль арахидоновой и омега 3 полиненасыщенных жирных кислот. Эйкозаноиды - окислительные производные жирных кислот (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены) и их физиологическая роль в организме. Гликолипиды. Стероиды. Основные пуриновые и пиримидиновые основания. Нуклеозиды и нуклеотиды. Циклические нуклеотиды. Витамины – аллостерические активаторы ферментов, предшественники кофакторов и простетических групп ферментов, блокаторы свободных радикалов (в том числе, кислорода).

Белки

Современные представления о структуре белка. Функции белков. Конформационная стабильность и подвижность белка. Классификация белков. Методы разделения и очистки белков. Первичная структура белка и методы ее исследования. Упорядоченные структуры полипептидных цепей (α -спираль, β -слои). Уровни структурной организации белков (первичная, вторичная, третичная, четвертичная и надмолекулярные структуры). Природа межмолекулярных взаимодействий, обеспечивающих структуру белков (ионные взаимодействия, водородные связи, гидрофобные взаимодействия, дисульфидные связи). Особенности строения мембрано-связанных белков. Сравнительная биохимия и «эволюция» белков. Консервативные и гомологичные последовательности аминокислот в белках. Протеомика.

Ферменты

Биологическая роль ферментов. Активные центры. Механизм ферментативного катализа. Стационарное приближение при рассмотрении ферментативных реакций. Физический смысл константы Михаэлиса. Максимальные скорости ферментативных реакций. Активность и число оборотов фермента. Специфичность ферментативного катализа. Ингибиторы и активаторы ферментов. Обратимость ферментативного катализа. Растворимые кофакторы и простетические группы. Металлы как кофакторы ферментов. Изо- и аллостерическое связывание лигандов-регуляторов с белком-ферментом. Кооперативные эффекты в ферментативном катализе. Изоферменты.

Нуклеиновые кислоты

Строение нуклеиновых кислот. Пуриновые и пиримидиновые основания. Углеводные компоненты. Мононуклеотиды. Локализация ДНК и РНК в клетке. Биологическое значение двуспирального строения ДНК. Принцип комплементарности и его биологическая роль. Структурная организация ДНК в составе хромосом. Гистоны. «Эволюция» генома (мутации, трансформация, трансдукция, лизогения, конъюгация, рекомбинация, подвижные генетические элементы). Репарация. Специфичность нуклеиновых кислот. Распад и синтез нуклеиновых кислот. Обмен пуриновых и пиримидиновых оснований.

Биосинтез белка

Основные этапы биосинтеза белка. Активирование аминокислот. Транспортные РНК. Функциональная значимость отдельных участков ДНК. Процесс транскрипции. Информационная РНК и генетический код. Рибосомы и их структура. Рибосомальная РНК. Функционирование рибосом. Пост-трансляционные процессы формирования функционально активных белков. Фолдинг белков, шапероны. Самоорганизация белковой глобулы, самосборка четвертичной структуры белка и надмолекулярных структур клетки. Генетическая инженерия.

Обмен углеводов. Роль глюкозы в клеточном энергетическом метаболизме.

Обмен углеводов. Распад и биосинтез полисахаридов. Взаимопревращения углеводов. Гликолиз - анаэробный и аэробный пути окисления глюкозы. Виды брожения. Гликолитические ферменты. Субстратное фосфорилирование. Глюконеогенез. Окислительные превращения глюкозо-6-фосфата (пентозофосфатный цикл) и их значение. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Пируватдегидрогеназный комплекс. Цикл трикарбоновых кислот и его биологическое значение.

Липолиз и липогенез

Пути биосинтеза и катаболизма мембранных липидов. Фосфолипазы и способы регуляции их активности. Липолиз. Ферментативный гидролиз жиров. Транспортные формы липидов плазмы крови. Окислительный распад свободных жирных кислот. Энергетическая эффективность распада жирных кислот. Роль карнитина в метаболических превращениях жирных кислот. Бета-, альфа- и омега-окисление жирных кислот. Коэнзим А – строение и роль в процессах обмена жирных кислот и регуляции клеточного энергетического метаболизма в целом. Синтез жирных кислот. Синтаза жирных кислот. Биосинтез триглицеридов. Ферментативные превращения фосфатидов. Биосинтез холестерина и его регуляция. Значение холестерина в организме. Синтез желчных кислот. Стероиды как провитамины D.

Биологические мембраны

Биологические мембраны. Физико-химические свойства двойной фосфолипидной мембраны (проницаемость, подвижность молекул фосфолипидов). Химическая гетерогенность фосфолипидов мембраны. Холестерин и кардиолипин. Специфичность фосфолипидного состава биологических мембран. Динамическая модель биологических мембран Сингера-Николсона. Периферические и интегральные белки мембран. Двумерная диффузия белков в мембранах. Асимметрия липидного бислоя, транслоказы и флиппазы. Топография белков и липидных компонентов мембран. Каналы, поры, переносчики и избирательная проницаемость биологических мембран. Мембранные рецепторы. Роль мембран в компартментализации клеточных процессов. Структурные особенности и роль белковых и углеводных компонентов мембраны. Мембранные белки - интегральные, поверхностные и "заякоренные". Особенности строения и организации мембран внутриклеточных органелл. Липидные рафты и их роль в функционировании биологических мембран. Транспорт веществ через мембраны. Пассивный и активный транспорт ионов и органических соединений. Диффузия физиологически значимых ионов по трансмембранным белковым каналам. Перенос макромолекул через клеточные мембраны - эндоцитоз и экзоцитоз.

Надклеточные механизмы контроля клеточного метаболизма.

Трансмембранная передача сигналов

Гормоны и ростовые факторы, как регуляторы внутриклеточных сигнальных систем. Предмет молекулярной эндокринологии. Методологические подходы к изучению гормональных сигнальных систем. Многообразие гормонов (биогенные амины, нуклеотиды, производные липидов, пептидные и белковые гормоны). Ростовые факторы. Регуляторы сигнальных систем негормональной природы. Физиологические и биохимические эффекты гормонов. Биосинтез гормонов и их транспорт. Регуляция синтеза и секреции гормонов (на примере инсулина и серотонина). Практические области применения молекулярной эндокринологии.

Системы внутриклеточной сигнализации

Структурно-функциональная организация и механизм функционирования сигнальных систем в клетках эукариот. Рецепторы, сопряженные с тримерными G-белками, лиганд-управляемые ионные каналы, тирозинкиназные рецепторы. Типы вторичных посредников. Оксид азота, его образование, внутриклеточные мишени действия и физиологическая роль. Внутриклеточные эффекторные белки. Внутриклеточные рецепторы и их лиганды. Цитокины, факторы роста, молекулы матрикса и межклеточного узнавания как лиганды рецепторов. Транскрипционные факторы. Роль протеинкиназ в обеспечении специфики клеточного ответа, посттрансляционные модификации белков и ферментов. Регуляция активности ферментов их ковалентной модификацией: фосфорилирование - ацилирование, ADP-рибозилирование. Протеинкиназы и протеинфосфатазы. Каскадный принцип регуляции активности ферментов как основа усиления внеклеточных сигналов. Гормоны в качестве первичных управляющих сигналов метаболизма. Рецепторы гормонов и G-белки. Механизмы и результаты действия инсулина, адреналина, глюкагона. Вторичные посредники передачи сигналов: циклические нуклеотиды, ионы Ca^{2+} , фосфатидилинозитол, диацилглицерол. Тканевая специфичность метаболизма.

Роль митохондрий в клеточном энергетическом метаболизме

Образование АТФ и других макроэргических соединений в катаболических процессах. Терминальные процессы окисления. Коферменты ($\text{NAD}^+/\text{NAD}\cdot\text{H}$; $\text{NADP}^+/\text{NADP}\cdot\text{H}$; убухинон/убухинол) как переносчики восстановительных эквивалентов в клетке. Центральная роль цикла трикарбоновых кислот в регуляции аэробного клеточного метаболизма. Электрон-транспортная (дыхательная) цепь внутренней мембраны митохондрий как преобразователь энергии. Хемиосмотическая теория электрохимического сопряжения П.Митчелла. Компоненты дыхательной цепи. Структура митохондрий и локализация компонентов дыхательной цепи у млекопитающих. Перенос восстановительных эквивалентов через внутреннюю мембрану митохондрий. Митохондриальная АТФ-синтаза – надмолекулярная структура и механизм образования АТФ из АДФ и неорганического фосфата в аэробных клетках. Эффективность сопряжения окислительного фосфорилирования. Сравнение энергетического выхода анаэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования. Механизмы термогенеза. Дыхательные цепи микросом. Цитохром Р-450 и окислительная деструкция ксенобиотиков. Окислительный стресс, активные формы кислорода и азота, источники их образования и роль в физиологических и патофизиологических процессах. “Дыхательный взрыв” в макрофагах и нейтрофилах и его роль в механизмах антибактериальной защиты; значение миелопероксидазы. Перекисное окисление липидов. Ферментативные (каталаза, пероксидазы, супероксиддисмутаза) и неферментные звенья антиоксидантной защиты.

Способы поддержания энергетического баланса клетки

Термодинамический - по механизму простой обратной связи - «акцепторный контроль дыхания», «буферные системы» (аденилаткиназа, креатинкиназа). Кинетический – аллостерические кооперативные ферменты; функциональная компартментализация продуктов-субстратов в цепях реакций (метаболон); «футильные циклы»; каскадные реакции для быстрого «включения-выключения» ферментов; обратная связь через влияние $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ на процессы, ведущие к образованию АТФ; усиление сигнала о повышении АТФазной нагрузки аденилаткиназой и АМФ-активируемой протеинкиназой. Структурный - колокализация процессов потребления и образования АТФ в цитоплазме - аденилаткиназа и креатинкиназа как трансляторы сигнала о повышении АТФазной нагрузки; структурная компартментализация катаболических и анаболических процессов.

Часть 2 – дополнительная

Сравнительная биохимия

Эволюционное учение, его основоположники и их роль в развитии и становлении эволюционных взглядов. Учение Л.А. Орбели об эволюции функций и функциональной эволюции. Современные взгляды на предбиологическую эволюцию и происхождение жизни на Земле. Представление о биохимической адаптации фундаментальные механизмы. Адаптивные изменения ферментных систем. Адаптация на уровне микроокружения макромолекул. Адаптации путем изменения метаболической активности. Адаптации к физической нагрузке. «Эволюция» белковых гормонов на примере гормонов желудочно-кишечного тракта. Липиды и приспособление организма к среде обитания. Закономерности изменения липидного состава нервной системы в эволюции животного мира. Фосфолипиды нервной системы в эволюции животного мира (работы Е.М. Крепса). Гликолиз и дыхание в ходе эволюции животного мира. «Эволюция» дыхательных белков. «Эволюция» биохимических механизмов сократительной функции. «Эволюция» обменных процессов, направленных на удаление конечных продуктов. Эволюционные закономерности организации генома.

4. Рекомендуемая литература

Основная:

1. Биохимия: Учебник для вузов, под ред. Северина Е.С. Гэотар-МЕД, 2008. 768 с.
2. Ленинджер А. Основы биохимии. В 3-х томах. М. "Мир". 1985.
3. Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. Биохимия человека: в 2-х т., М., Мир, 2009.
4. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера: в 3-х т., М., БИНОМ, 2014.
5. Албертс Б. и др. Молекулярная биология клетки. С задачами Джона Уилсона и Тима Ханта. (В 3-х т.). М.-Ижевск: НИЦ "Регулярная и хаотическая динамика"; Ин-т компьютерных исследований. 2013.
6. П. Хочачка, Дж. Сомеро. Биохимическая адаптация. "Мир", М., 1988.
7. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии (ред. К. Уилсон, Дж. Уолкер).- М. : БИНОМ. 2012. - 848 с.

Дополнительная:

1. Биссвангер Х. Практическая энзимология: М., БИНОМ, 2015. 328 с.
2. Владимиров В.Г. Нейрохимия: кратко о главном. СПб, ВиТ-принт. 2013. 272 с.
3. Келети Т. Основы ферментативной кинетики. М., Мир, 1990.
4. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран: М., Наука, 1989. 564 с.
5. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. Ленинград, Наука, 1981.
6. Кретович В.А. Очерки по истории биохимии в СССР: М., Наука, 1984.
7. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия. Учебник для студентов ВУЗов: М., Дрофа, 2004.
8. Мирзоян Э.Н. Развитие сравнительно-эволюционной биохимии в России: М., Наука, 1984.
9. Ткачук В.А., Тюрин-Кузьмин П.А., Воротников А.В. Основы молекулярной эндокринологии. Рецепция и внутриклеточная сигнализация. Учебное пособие. ГЭОТАР-Медиа, 2017.
10. Шпаков А.О. Аденилатциклазная система в норме и при диабетической патологии / Санкт-Петербург: Издательство Политехнического университета. 2016. 188 с. ISBN 978-5-7422-5337-2. eLIBRARY ID: 27391611.
11. Шпаков А.О. Адипокины и их роль в регуляции репродуктивных функций // Санкт-Петербург: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС. 2018. 332 с. ISBN 978-5-7422-6357-9. eLIBRARY ID: 38320549.
12. Шпаков А.О., Деркач К.В., Бахтюков А.А. Шпакова Е.А. Сопряженные с G-белками рецепторы и их аллостерические регуляторы // Санкт-Петербург: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС. 2019. 446 с. ISBN 978-5-7422-6719-5. eLIBRARY ID: 41337212.