

**УЧЕБНА ПЛАН – ПРОГРАМА  
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА СПЕЦИАЛНОСТ ПО БИОХИМИЯ  
ЗА БИОХИМИЦИ, БИОЛОЗИ И ХИМИЦИ**

**1. Въведение**

**1.1. Наименование на специалността: Биохимия**

**1.2. Продължителност на обучението: 4 години**

**1.3. Изисквано базово образование за допускане до обучение по съответната специалност:** завършено висше образование на образователно-квалификационна степен „бакалавър” или „магистър” и придобита професионална квалификация биохимик, биолог, химик

**1.4. Общи положения**

Специализацията по биохимия се извършва от кадри с висше образование по биохимия, биология или химия.

Специализацията се провежда в две насоки – теоретична подготовка и практическа работа. Теоретичната подготовка се осъществява въз основа на изучаване на теоретичните въпроси от биохимията и от участие в курсове или индивидуално обучение със специална програма. Практическите знания се придобиват индивидуално и при помощта на асистентите. Те са необходима предпоставка за успешното изучаване на теоретичните проблеми на съвременната биохимия.

Самостоятелната подготовка ще става въз основа на литературата, приложена в програмата, участието в научните колегииуми и разработването на отделни теми. Контролът на специализацията по овладяване на материала се осъществява чрез контролни задачи и **8 колоквиума**, резултатите от които се отбелязват в книжката на специализацията.

**2. Дефиниция на специалността, компетенции и умения**

Специалността е съобразена със съвременните стандарти в областта на биомедицинските науки и висшето образование. Завършилите програмата могат да се реализират професионално у нас и в чужбина като изследователи в научни институти, преподаватели в университети, в диагностични и съдебно-медицински лаборатории, във фармацевтични компании, и в други звена, където е необходима биохимична и молекулярно-биологична подготовка.

При постигане на учебните цели се очаква завършващите да придобиват задълбочена биохимична и молекулярно-биологична подготовка в областта на медицинската биохимия.

По отношение на основните знания се очаква те да демонстрират знания и разбиране на съществени факти, концепции, принципи и теории в областта на медицинската биохимия и молекулярната медицина; да усвоят знания за приложението на информационните и комуникационни технологии в биомедицинските науки, да се запознаят с използване на съвременни технологии за търсене на информация по научни проблеми.

Основните придобивани умения включват: да използват теоретичните знания за разбиране и решаване на клинични проблеми чрез анализ на предимствата и недостатъците на различните възможни варианти; да намират и анализират данни в разнообразни базиданни; да разграничават добре мотивирани от неподкрепени изводи в научни публикации; да планират експерименти с разнообразни методични подходи; да правят критичен анализ и интерпретация на експериментални резултати; да вникват, разбират и решават възникнали проблеми от организационен и друг характер.

Задължителните практически умения по специалността включват усвояване на методики в следните направления: електрофоретични техники, хроматографски техники, спектрофотометрични и флуорометрични методи, рекомбинантни ДНК-технологии, клинично-биохимични методи

Допълнителните умения включват: да оформят резултатите като научна публикация, да подготвят предложения за научни проекти, да правят добре структурирани презентации пред различни аудитории по професионални теми, да водят научна дискусия в аудитория и група, да участват в научни спорове, да понасят критика, да работят ефективно самостоятелно и в екип при изпълнение на групов проект, да управляват собственото си обучение и развитие, да разпределят времето си, да добият организационни умения, да спазват правилата на научната етика.

**3. Цел на обучението** - да се подготвят специалисти по биохимия, които ще могат да се реализират професионално у нас и в чужбина като изпълнители и изследователи в лаборатории и институти в системата на здравеопазването, в научни институти, а също като преподаватели в университети, в диагностични и съдебно-медицински лаборатории, във фармацевтични компании, и в други звена, където е необходима биохимична и молекулярно-биологична подготовка. Това изисква специалността по биохимия да бъде насочена главо към функционалната биохимия на човека и молекулярните основи на патологичните процеси. В тях особено внимание се обръща на изучаване на белтъците и информационните макромолекули, на изследване клетъчните органели и на провеждане на експериментални задачи. След изучаване на общата биохимия се преминава към обучение по функционална биохимия, патобиохимия и молекулярна биология. С оглед тяхната общо-медицинска насоченост при специализацията по биохимия, те трябва да изработват някои практически упражнения по ензимология, важни за патобиохимията и клиниката.

#### 4. Обучение

##### 4.1. Учебен план

Срокът на обучение е четири години

| №  | МОДУЛИ  | СРОКОВЕ<br>в месеци | Задължително<br>или факултативно посещение  |
|----|---|---------------------|---|
| 1. | Обща биохимия   | 14                  | Задължителен лекционен курс - 8 месеца (120 часа лекции и 90 часа упражнения) и 6 месеца самостоятелна подготовка |
| 2. | Съвременни методи в биохимията                                  | 8                   | факултативен курс и индивидуална подготовка с ръководител   |
| 3. | Функционална биохимия   | 6                   | факултативен курс и индивидуална подготовка с ръководител   |
| 4. | Основи на патобиохимията с клиничкохимични методи на изследване | 10                  | факултативен курс и индивидуална подготовка с ръководител   |
| 5. | Молекулярна биология и молекулярна патология                    | 10                  | индивидуална подготовка с ръководител   |
|    |   | Общо: 48            |   |

**4.2. Учебна програма за лица с висше немедицинско образование на образователно-квалификационна степен „магистър” или „бакалавър” (биохимици, биолози и химици)**

##### 4.2.1. Теоретична част

###### A. Обща биохимия

## 1. Състав на живата материя

Въглехидрати - монозахариди, дизахариди, хомо- и хетерополизахариди. Липиди - триацилглицероли, фосфоглицериди, сфинголипиди, стероли. Аминокиселини – класификация според химическата структура и полярността на радикалите. Пептиди и полипептиди. Видове химични връзки в белтъчната молекула. Структура на пептидната връзка. Структура на полипептидната верига. Първична, вторична, третична и четвъртична структура на белтъчната молекула. Зарядови свойства на аминокиселини и белтъци. Глобуларни и фибрилари белтъци. Денатурация на белтъци. Кислород-свързващи белтъци. Нуклеинови киселини - видове и биологична роля. Химичен състав, химични връзки в нуклеотидите и между нуклеотидите. Свободни нуклеотиди с важно биологично значение. Особенности на полинуклеотидните вериги. Пуринови и пиримидинови аналози като антиракови и антивирусни агенти. Първична структура на нуклеиновите киселини. Молекулни болести. Конформация на ДНК. Конформация на различните видове РНК.

## 2. Ензими

Апоензими, коензими, простетични групи. Номенклатура и класификация на ензимите. Активен център. Специфичност на ензимното действие. Механизъм на ензимното действие. Ензимна кинетика. Фактори, влияещи върху скоростта на ензимната реакция. Регулиране на ензимната активност. Конкурентно и неконкурентно инхибиране. Алостерично повлияване. Методи за определяне на ензимната активност в биологични материали. Изоензими. Клинично значение на ензимите

## 3. Клетъчна структура и обменни процеси

Мембрани. Транспорт през мембрани. Ядро. Митохондрии. Ендоплазмен ретикулум. Апарат на Голджи. Лизозоми. Клетъчна мембрана. Компартаментализация на метаболизма.

## 4. Биологично окисление и окислително фосфорилиране.

Спрягане на ендергонични и екзергонични процеси в живите организми. Макроергични съединения като посредник между екзергонични и ендергонични процеси. Акумулиране на енергия в клетката. Значение на АТФ за енергетичния обмен в клетката. Редокс-системи с биологично значение. Субстратна верига на биологичното окисление. Дихателна верига - молекулно устройство. Свързани с дихателната верига дехидрогенази. Механизъм на фосфорилирането в дихателната верига.

## 5. Окислително декарбоксилиране, цикъл на лимонената киселина и свободно окисление

Тиаминпирофосфат. Липоат. Коензим А. Пируватдехидрогеназен многоензимен комплекс. Окислително декарбоксилиране на  $\alpha$ -кетоглутарат.

Цикъл на трикарбосиловите киселини – биологично значение за катаболизма и анаболизма, метаболитна и енергетична равностметка. Механизми на регулация.

Свободно окисление. Топлопродукция. Оксидази, пероксидази и хидроксилази. Скъсени електрон-пренасящи вериги в ендоплазмения ретикулум на черния дроб, надбъбреци, съединителна тъкан. Образуване и обезвреждане на супероксид, водороден пероксид и хидроксилен свободен радикал. Цитохром Р450.

## 6. Обмяна на въглехидратите

Метаболизъм на глюкозата. Гликолитична обменна верига. Окисление на глицералдехид-3-фосфат – субстратно фосфорилиране. Енергетична равностметка на гликолизата. Ефект на Пастър. Регулация на гликолизата. Пряко окислително разграждане на глюкозата. Разграждане на фруктоза и галактоза.

Обмяна на гликогена. Гликогенолиза и регулацията и чрез метаболити и хормони. Биотин. Биосинтеза на гликоген. Гликонеогенеза при човека.

## 7. Обмяна на липидите

Транспортни форми на липидите – видове липопротеини и значение.

Разграждане на мастни киселини с четен брой въглеродни атоми. Енергетична равностметка. Разграждане на мастни киселини с нечетен брой въглеродни атоми с разклонени вериги. Роля на биотина и на витамин В<sub>12</sub>.

Обмяна на глицерола. Совалкови системи за пренос на водород от цитоплазмата в митохондриите.

Биосинтеза на мастните киселини. Транспорт на мастни киселини в митохондриите. Ацетилкоензим А–карбоксилаза. Елонгация на мастните киселини. Регулация и биосинтеза на мастните киселини и роля на храненето.

Значение на ненаситените мастни киселини. Простагландини. Тромбоксани. Лейкотриени. Биосинтеза на триглицериди. Обмяна на фосфолипиди и сфинголипиди. Обмяна на холестерола. Регулация на обмяната на холестерола при човека.

#### 8. Обмяна на аминокиселините.

Окислително дезаминиране. Глутаматдехидрогеназна реакция. Трасаминиране. Декарбоксилиране на аминокиселините. Биогенни амини. Уреен цикъл. Амониогенеза и роля на глутамин в обезвреждането на амоняка.

Видове едновъглеродни отломки на обмяната ( $C_1$ ). Преносители на  $C_1$ - производни на фолиевата киселина. Обмяна на аминокиселини с разклонен въглероден скелет. Обмяна на сярна-съдържащи аминокиселини. Обмяна на ароматни аминокиселини. Обмяна на катехоламини. Обмяна на глицин. Обмяна на глутамат, пролин, хидроксипролин, серин, треонин, лизин и хистидин.

#### 9. Връзка между обмяната на въглехидрати, мазнини и аминокиселини в клетката

Обмяна на молекулно, клетъчно и органно ниво.

#### 10. Обмяна на нуклеинови киселини

Обмяна на пуриновите и пиримидинови нуклеотиди. Инхибитори. Разграждане на нуклеинови киселини. Видове нуклеази. Биосинтеза на нуклеинови киселини - енергетични и структурни аспекти при синтезата на РНК и ДНК. Инхибитори на биосинтезата на РНК и ДНК.

#### 11. Обмяна на белтъци

Разграждане на белтъци. Протеази и пептидази - видове. Биосинтеза на белтъци - фази. Енергетичен аспект на белтъчната биосинтеза. Инхибитори на белтъчната биосинтеза.

#### 12. Молекулна биология и патология

Биосинтеза на ДНК - ензими, механизми, репликация. Репарация на ДНК.

Биосинтеза на РНК - ензими, механизъм. Зреене на РНК молекулата.

Биосинтеза на белтък. Генетичен код.

Регулация на генната експресия.

Структура на еукариотните гени. Организация на човешкия геном.

Промени в ДНК. Видове мутации.

Молекулна хетерогенност на най-разпространените моногенни заболявания - фамилна хиперхолестеролемия, муковисцидоза и др.

Молекулни основи на злокачествените новообразувания.

### ***Б. Функционална биохимия на човека.***

#### 1. Биохимия на храненето

Основна обмяна на организма. Енергетична и пластична ценност на хранителните вещества. Витамини и антивитамици. Физиологични норми на храненето в различните възрасти.

#### 2. Въглехидратна обмяна на равнището на организма

Участие на храносмилателния тракт, черния дроб, мускулната, мастната, нервната тъкани и бъбреците във въглехидратната обмяна. Регулация на кръвозахарното ниво. Регулация на въглехидратната обмяна.

#### 3. Липидна обмяна на равнището на организма

Участие на храносмилателния тракт, черния дроб, мускулната, мастната и нервната тъкани в липидната обмяна. Циркулация на липопротеиновите комплекси. Регулация на липидната обмяна.

#### 4. Аминокиселинна и белтъчна обмяна на равнището на организма

Участие на храносмилателния тракт, черния дроб, мускулната, мастната, нервната тъкани в обмяната на аминокиселините и белтъците. Образуване на амоняк и механизми за изнасянето му от организма. Азотен баланс на организма. Заменими и незаменими аминокиселини. Биоогенни амини. Регулация на белтъчната обмяна.

#### 5. Обмяна на нуклеиновите киселини на равнището на организма

Разграждане на нуклеинови киселини и крайни продукти от разграждането при човека. Агенти, блокиращи синтезата на нуклеинови киселини, както и синтезата на белтъците.

#### 6. Порфиринова и пигментна обмяна при човека

Синтеза на порфирины и хемоглобин в кръвотворните органи. Порфирии. Роля на ретикулоендотелна система, черния дроб и червата в образуването на жлъчни пигменти.

#### 7. Биохимия на кръвта

Състав на кръвта. Видове плазмени белтъци и тяхната роля в подържането на онкотичното налягане в транспорта на метаболити и имунитета. Биохимия на формените елементи на кръвта – еритроцити, левкоцити и тромбоцити. Особенности в обмяната на веществата и формените елементи. Съсирване на кръвта. Интерлевкини.

#### 8. Активен пренос през мембраните.

Енергетика на активния пренос срещу концентрационния градиент. АТФ-азна система за пренос на натриеви и калиеви йони. Роля на натриевите йони в преноса на монозахаридите и аминокиселините. Влияние на някои сърдечни гликозиди и антибиотици върху активния пренос.

#### 9. Роля на черния дроб в обмяната на веществата.

Участие на черния дроб във въглехидратната, мастната, азотната и пигментната обмени: тестове за оценка на функциите му. Процеси на детоксикация в черния дроб.

#### 10. Някои аспекти от биохимията на мускулното съкращение

Химичен състав на мускулната тъкан: актин, миозин, актомиозин, тропомиозин, миоглобин. Особенности в обмяната на веществата в мускулната тъкан. Енергетично осигуряване на мускулната работа. Механохимия на мускулното съкращение. Особенности в обмяната на веществата при спортисти и физически работници.

#### 11. Химия и биохимия на съединителната и костната тъкани

Състав и строеж на основното вещество. Хетерополизахариди. Мукопротеини. Гликопротеини. Колагени. Еластини. Биологични свойства и особенности в обмяната. Костта като йонообменник. Биохимия на вкостяването. Обмяна на калция и фосфатите.

#### 12. Особенности в обмяната на нервната тъкан

Химичен състав на нервната тъкан. Обмяна на веществата в мозъка. Възникване и пренасяне на нервния импулс. Медиатори. Фармакобиохимични принципи на повлияване на дейността на нервната система. Биохимия на зрителната рецепция.

#### 13. Регулация на обмяната на веществата на равнището на организма

Обща регулация на обмяната на равнището на организма. Хормони - класификация. Молекулни механизми на действие на стероидните хормони.

Пептидни хормони, растежни фактори и цитокини. Рецептори.

Трансдукционни системи за пептидни хормони, растежни фактори и цитокини. Вторични посредници, цАМФ и протеин киназа А; цГМФ и азотен оксид. Липидни вторични посредници - диацилглицерол и фосфатидилинозитол дифосфат, протеин киназа С. Митогенактивирана протеинкиназна каскада - главен митогенен път. СТАТ трансдукционен механизъм. Инсулинова трансдукционна система.

#### 14. Молекулни механизми на диабета

Патогенеза на тип I и тип II диабет. Механизми на действие на инсулина. Патобиохимия на диабета и неговите усложнения.

#### 15. Молекулни основи на междуклетъчните взаимодействия

Разпознаване, адхезия, пренос на молекули между клетките, извънклетъчен матрикс.

#### 16. Молекулни механизми на регулация на клетъчния цикъл.

Нарушения. Апоптоза - молекулни механизми и биологична роля. Регулация и клинично значение на програмираната клетъчна смърт. Молекулни механизми на онкогенезата: протеинкинази, растежни фактори, онкогени и протоонкогени.

## **В. Съвременни аналитични методи в биохимията**

### 1. Фотометрични методи.

Емисионна спектрофотометрия. Абсорбционна спектрофотометрия. Флуорометрия. Инфраредна спектрофотометрия. Мас-спектрофотометрия. Ядреномагнитен резонанс. Рентгенова спектрофотометрия. Определяне на метаболити по спектрите на НАД<sup>+</sup>/НАДН или НАДФ<sup>+</sup>/НАДФН.

### 2. Центрофугиране.

Аналитично центрофугиране. Препаративно центрофугиране.

### 3. Фракциониране на клетъчни органели и чистота на клетъчните фракции.

### 4. Хроматографски методи

### 5. Електрофореза

### 6. Имунодифузия

### 7. Изотопни методи

8. Съвременни методи за измерване на кислородна консумация в биологични материали.

### 9. Фракциониране на белтъци

### 10. Фракциониране на РНК

### 11. Денатурация на ДНК

12. Рекомбинантни ДНК техники: ензими; клониране на гени. Приложение в медицината.

Методи за молекулно-биологична диагноза на наследствени заболявания – пряк и непряк анализ, полимеразна верижна реакция, хибридизация, секвениране на ДНК.

## **Г. Основи на патобиохимията.**

### 1. Ензимопатии

Роля на ензимите в патогенезата на заболяванията. Ензимопатии. Ензимен блок - причини за възникване и метаболитни последствия. Ензимна и метаболитна свръхпродукция. Молекулни основи на диагностиката и терапията на ензимопатиите.

#### а) Патобиохимия на въглехидратната обмяна

Смущения в смилането и резорбцията на въглехидратите. Недостатъчност на лактаза. Видове гликогенози. Смущения в обмяната на галактозата, лактозата, пентозите и др. Наследствени анемии при дефекти на ензими в гликолитичната верига, пентозо-фосфатния цикъл и др.

#### б) Смущения при синтезата и разграждането на мукополизахаридите

#### в) Патобиохимия на мастната и стероидната обмяна.

Смущения в смилането на неутралните масти. Хиперлиппротеинемии – класификация и клинично значение. Кетози. Смущения в обмяната на холестерола. Фамилна хиперхолестеролемиа. Сфинголипидози.

#### г) Патобиохимия на белтъчната обмяна.

Смущения в смилането на белтъците. Синдром на белтъчната загуба, целиакия. Нарушения в синтезата на серумните белтъци. Парапротеини. Хемофилия, болест на Кристмас, болест на Виленбранд. Вродени дефекти в синтезата на фибриноген (фактор I), протромбин (фактор II), фактор V, VII, X, XI, XII, XIII. Комбинирани дефекти. Аномалия при имуноглобулини. Смущения в междинната обмяна на белтъците и аминокиселините. Хепатолентикуларна дегенерация. Вродени смущения в обмяната на отделни аминокиселини – аргининсукцинурия, цитрулинурия, хиперамонемия, фенилкетонурия, алкаптонурия, тирозинурия, болест на аминокиселините с разклонена верига, хиперхистидинемия, глицинурия, хиперпролинемия и др.

д) Патобиохимия на порфириновата обмяна.

Смущения в порфириновата обмяна. Смущения в синтеза на хемоглобина. Хемоглобинопатии (болести предизвикани от структурни аномалии на хемоглобина); Таласемии. Хемоглобинози. Метхемоглобинемия. Смущения в разграждането на жлъчните пигменти. Видове жълтеници. Хипербилирубинемии.

#### 2. Разстройства в храненето

Калориен недостиг, затлъстяване. Недоимъчни състояния на витамините А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Н, С, D, Е, К, никотинамид, пантотенова киселина, инозитол, холин, фолиева киселина.

#### 3. Метаболитни нарушения при някои патологични състояния и заболявания

а) Метаболитни смущения при острите и хронични чернодробни увреждания

б) Патобиохимия на диабета

в) Патобиохимия на атеросклерозата

### **Д. Клинична биохимия**

#### 1. Общи въпроси на клинично-биохимичните изследвания

Мерни единици SI в клиничната биохимия. Понятие „нормална величина” в клиничната химия. Стандартни и референтни методи в клиничната биохимия. Основи на автоматизацията в клиничната биохимия. Качествен контрол в клиничната биохимия.

#### 2. Кръвна захар.

Методи за определяне на кръвната захар. Стандартизация. Други захари. Функционална диагностика на въглехидратната обмяна.

#### 3. Кръвни белтъци

Електрофоретично разделяне на хартия, целулозна гел-филтрация, агар, полиакриламиден гел и др. Методи за изследване на общия белтък и белтъчните фракции. Имунологични методи. Имуноглобулини. Гликопротеини.

#### 4. Остатъчно азотни тела

Методи за определяне на остатъчен азот, урея, пикочна киселина, креатин, креатинин, аминокиселини, амоняк и индикан в кръвта. Клинично значение.

#### 5. Липиди в кръвта

Методи за определяне на общи липиди, холестерол и холестеролови фракции, триацилглицероли, свободни мастни киселини, фосфолипиди. Стандартизация на методите. Липопротеини – методи за изследване.

#### 6. Желязо и мед в кръвта

Методи за определяне на желязо и мед. Желязо-свързващ капацитет. Клинично значение.

#### 7. Основи на ензимния анализ

Определяне концентрацията на метаболити и ефектори. Измерване на ензимната активност – принципи и видове методи. Изоензими. Определяне в биологичен материал на: алкална и кисела фосфатаза, холинестераза, амилаза, липаза, трансминази (АсАТ и АлАТ), фруктозо-1,6-бисфосфатаза, алдолаза, фруктозо-1-фосфатаза, лактат дехидрогеназа, хидроксibuтират дехидрогеназа, малат дехидрогеназа, орнитин карбамил-трансфераза, гуаназа, креатин киназа, вкл. МВ- изоензими и  $\gamma$ - глутамил- транспептидаза.

#### 8. Изследване на урина

Белтък в урината. Електрофоретично фракциониране на уропротеините. Профирини. Хормони в урината – 17-кетостероиди и 17-кортикостероиди. Методи за определяне на катехоламини. Аминокиселини в урината. Ензими и витамини в урината.

#### 9. Функционална диагностика на черния дроб

#### 10. Функционална диагностика на бъбреците. Клирънсови проби

### **4.2.2. Практическа част, включваща:**

**а) Списък и брой на манипулациите, които специализантът задължително трябва да извърши и овладее**

Задължителните практически умения по специалността включват усвояване на методики в следните направления:

1. Електрофоретични техники
2. Хроматографски техники
3. Спектрофотометрични и флуорометрични методи
4. Рекомбинантни ДНК-технологии
5. Клинико-биохимични методи

За всеки специализант ръководителят подбира конкретни методики в посочените направления.

**4.3. Задължителни колоквиуми и график на полагането им**

1. Структура на белтъци и нуклеинови киселини – I година
2. Ензимология – I година
3. Биоенергетика – II година
4. Обмяна на въглехидрати и липиди – II година
5. Обмяна на аминокиселини и нуклеотиди – III година
6. Съвременни методи в биохимията - III година
7. Функционална биохимия - IV година
8. Молекулярна биология и молекулярна патология - IV година

За всеки колоквиум ръководителят на специализанта подготвя подробен конспект.

**5. Конспект за държавен изпит за специалност по биохимия**

1. Съвременната биохимия - основа за разбиране на метаболизма в норма и патология. Предмет, цели и обхват на биохимията. Взаимовръзките на биохимията с други биологични и медицински дисциплини - стимул за взаимен напредък. Биохимичните изследвания - необходими за диагнозата, прогнозата и лечението (примери за галактоземия и инфаркт на миокарда). Главни постижения на биохимията през 20 век и очаквани постижения през 21 век. Елементарен състав и молекулна организация на клетката.

2. Белтъци: значение; аминокиселинен състав; класификации на аминокиселините според химическата структура и според полярността на радикалите. Ковалентни връзки и нековалентни взаимодействия в белтъчната молекула. Особености на полипептидните вериги. Първична структура. Разлика в първичната структура на хемоглобин А и S. Първична структура на инсулин в различни видове.

3. Зарядови свойства на аминокиселини и белтъци. Електрофореза. Електрофореграма и денситограма на серумни белтъци. Хроматографски техники. Методи за определяне на аминокиселинен състав и първична структура на белтъци. Представа за фенилкетонурия.

4. Вторична, третична и четвъртична структура на белтъци. Глобуларни и фибриларни белтъци. Гликозилиран хемоглобин. Денатурация и ренатурация. Представа за сърповидноклетъчна анемия и прионовите болести.

5. Нуклеинови киселини - видове и биологична роля. Химичен състав, химични връзки в нуклеотидите и между нуклеотидите. Свободни нуклеотиди с важно биологично значение. Особености на полинуклеотидните вериги. Пуринови и пиримидинови аналози като антиракови и антивирусни агенти.

6. Първична структура на нуклеиновите киселини. Сърповидно-клетъчна анемия и фенилкетонурия - примери за молекулни болести. Конформация на ДНК. Конформация на различните видове РНК.



7. Особенности на ензимите като биологични катализатори. Коензими и простетични групи. Наименования и класификация. Механизъм на ензимната катализа Ензим-субстратен комплекс. Активен център. Специфичност на ензимното действие.

8. Кинетика на ензимните реакции. Уравнение на Михаелис-Ментен, описващо зависимостта на скоростта на ензимната реакция от концентрацията на субстрата и ензима. Ензимни единици. Определяне на кинетичните характеристики на ензимите  $V_{max}$  и  $K_m$  чрез уравнението на Лайнуивър-Бърк. Кинетични характеристики на фосфорибозилпирофосфат синтетазата при случаи на подагра. Повишена чувствителност към етанол при повишена  $K_m$  на ацеталалдехид дехидрогеназата.

9. Влияние на рН и температурата върху скоростта на ензимните реакции. Промени в рН оптимума на алкохолдехидрогеназа. Конкурентни и неконкурентни инхибитори. Активатори.

10. Регулация на ензимното действие. Фосфорилиране-дефосфорилиране – главен вътреклетъчен регулаторен механизъм. Протеин кинази и протеин фосфатази - класификация. Каскада за повлияване на гликогенфосфоорилазата и гликогенсинтазата.

11. Клинично значение на ензимите. Изоензими. Електрофореграма на изоензими на лактатдехидрогеназа. Доказване на нехарактерни за серума вътреклетъчни ензими (при инфаркт, хепатит). Промени в типичните за серума функционални ензими. Генетично обусловени ензимопатии (подагра, синдром Леш-Нихан). Рестриктази. Ензими за терапия при инфаркт на миокарда.

12. Компартментализация на обменните процеси. Метаболитни пътища – видове, биомедицинско значение. Особенности на организмите като отворени химични системи. Спрягане на ендергонични и екзергонични процеси чрез макроергични съединения. Видове макроергични съединения. Централна роля на системата АТФ/АДФ.

13. Особенности на биологичното окисление. Субстрати на биологичното окисление и крайни акцептори на водорода. Оксидоредуктази. Важни редокс-системи:  $НАД^+/НАДН$ ,  $НАДФ^+/НАДФН$ ,  $ФМН/ФМНН_2$ ,  $ФАД/ФАДН_2$ ,  $КоQ/КоQH_2$ , хемове на цитохроми, липоат, аскорбат.

14. Окислително фосфорилиране на субстратно ниво: окислително фосфорилиране на глицералдехид 3-фосфат, енолазна реакция, окислително декарбоксилиране на  $\alpha$ -кетокиселини (пируват дехидрогеназен комплекс; роля на кофакторите ТФФ, липоат, КоА, ФАД и  $НАД^+$ ). Берибери.

15. Дихателна верига - локализация, функция и молекулно устройство. Места за протонна транслокация. Коефициент на дихателно фосфорилиране (Р/О). Дихателен контрол, фосфатен потенциал. Инхибитори на електронния транспорт (барбитурати, антимицин А, KCN). Действие на комбинация от барбитурати и алкохол.

16. Химио-осмотична теория за спрягането на окислението с фосфорилирането в дихателната верига. АТФ синтаза. Действие на разпрягащи агенти (2,4-динитрофенол). Естествени разпрягащи агенти. Инхибитори на окислителното фосфорилиране (олигомицин).

17. Свободно окисление. Топлопродукция. Роля на термогенин в митохондриите на кафява мастна тъкан. Електронен пренос в ендоплазмения ретикулум. Образуване и обезвреждане, на супероксид, водороден прекис и хидроксилен свободен радикал.

18. Цикъл на лимонената киселина - биологично значение за катаболизма и анаболизма, химизъм, метаболитна и енергетична равностетка. Механизми на регулация. Пируват дехидрогеназна недостатъчност.

19. Гликолиза – значение, химизъм, енергетичен добив при анаеробни и аеробни условия, тъканна специфичност. Връзка между гликолиза и дихателната верига - совалкови системи за пренос на водород от цитоплазмата към митохондриите (малатна и глицерофосфатна совалки). Връзки с цитратния цикъл. Лактатна ацидоза.

20. Глюконеогенеза. Значение. Преодоляване на необратимите стъпала в гликолизата. Регулация на глюконеогенезата. Недостатъчност на фруктозо-1,6-бисфосфатазата.

21. Пентозо-фосфатен път. Значение. Химизъм на окислителните стъпала. Трансферазни реакции. Недостатъчност на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата.
22. Обмяна на галактоза. Галактоземия. Обмяна на фруктоза. Фруктозна непоносимост.
23. Разграждане и синтеза на гликоген. Гликоgenoзи.
24. Регулация на въглехидратната обмяна и кръвно-захарното ниво, участие на различните тъкане и органи. Цикъл на Кори. Регулаторни ензими и хормони.
25. Липиди – класификация. Окисление на мастни киселини с четен и нечетен брой въглеродни атоми. Енергетична равностметка.
26. Биосинтеза на мастни киселини. Ацилсинтаза - мултифункционален ензим.
27. Ейкозаноиди - видове и биологична роля. Разграждане на мазнини. Обмяна на глицерол. Биосинтеза на триацилглицероли.
28. Обмяна (синтеза и разграждане) на глицерофосфати. Сфинголипиди – видове, структура и значение. Сфинголипидози.
29. Кетогенеза и кетолиза. Кетоацидоза при гладуване и при диабет.
30. Транспорт на липиди в организма. Състав, произход и функции на хиломикроните и на липопротеиновите комплекси. Рецептори за липопротеиновите комплекси. Наследствена хиперхолестеролемия.
31. Обмяна на холестерол. Синтезна верига. Изнасяне от организма. Регулация.
32. Затлъстяване. Роля на лептин за затлъстяването. Мастен черен дроб. Атеросклероза, тъканна исхемия и инфаркт на миокарда
33. Производни на холестерол (стероидни хормони, витамин D, жлъчни киселини) – структура и биологична роля.
34. Общи реакции на разграждане на аминокиселините: окислително дезаминиране, трансаминиране, трансдезаминиране, декарбоксилиране биогенни амини. Клинично значение на аминотрансферазите. Представа за болест на Паркинсон.
35. Обезвреждане на амоняка чрез синтеза на глутамин, уреен цикъл и амониогенеза.
36. Метаболизъм на въглеродния скелет на аминокиселините. Гликогенни и кетогенни аминокиселини. Заменими и незаменими аминокиселини.
37. Едновъглеродно-атомни отломки - видове, източници, значение. Роля на производните на фолиевата киселина.
38. Ензимопатии, свързани с обмяната на аминокиселини (фенилкетонурия, алкаптонурия, метилмалонилемия).
39. Биосинтеза и разграждане на пуринови нуклеотиди. Регулаторни ензими в биосинтезата. Антиметаболити като лекарства за лечение на вирусните заболявания. Хиперурикемия, дължаща се на ензимни дефекти (подагра, синдром на Леш-Нихан). Инхибиране на ксантиноксидазата.
40. Биосинтеза и разграждане на пиримидинови нуклеотиди. Регулаторни ензими. Алостерично повлияване и оротатурия.
41. Връзки между обмените на въглехидрати, липиди, аминокиселини и нуклеотиди.
42. Биосинтеза на ДНК - ензими. Механизми на репликацията. Лекарствени средства, повлияващи репликацията. Репарация, репарационни системи, дефекти на репарацията.
43. Биосинтеза на различните видове РНК – ензимен механизъм. Зреене на РНК молекули. Нарушения в зреенето, значение.
44. Структура на прокариотните и еукариотните гени.
45. Генетичен код. Биосинтеза на белтъци - етапи. Инхибитори на белтъчната биосинтеза.
46. Регулация на генната експресия в прокариоти – оперонов модел. Регулация на генната експресия в еукариоти: на нивото на ДНК, на ниво транскрипция, на ниво трансляция и посттранслационна регулация.
47. Рекомбинантни ДНК технологии. Рекомбинация на ДНК. Роля на рестриктази, обратна транскриптаза и химически методи Идентифициране на ДНК-секвенции –

електрофореза, метод на Southern (Southern blot). Дидезоксинуклеотиден метод на Sanger за секвениране на ДНК. Амплифициране на ДНК: клониране, полимеразна верижна реакция (PCR).

48. Приложение на рекомбинантната ДНК технология в медицината. ДНК полиморфизми. Установяване на мутации чрез алел-специфични проби и чрез PCR. Установяване на тандемни повтори с вариращ брой (VNTR). Генетични консултации. Производство на ваксини. Производство на човешки терапевтични белтъци. Генна терапия. Решаване на съдебно-медицински случаи. Трансгенни животни. ДНК-чипове в диагностиката

49. Биосинтеза на порфирины. Типове порфирии.

50. Разграждане на хемоглобин. Жлъчни пигменти. Движение на жлъчните пигменти в организма. Жълтеници.

51. Обща регулация на обмяната на равнището на организма. Хормони - класификация. Молекулни механизми на действие на стероидните хормони.

52. Пептидни хормони, растежни фактори и цитокини. Рецептори.

53. Трансдукционни системи за пептидни хормони, растежни фактори и цитокини. Вторични посредници, цАМФ и протеин киназа А; цГМФ и азотен оксид.

54. Трансдукционни системи за пептидни хормони, растежни фактори и цитокини. Липидни вторични посредници - диацилглицерол и фосфатидилинозитол дифосфат, протеин киназа С.

55. Трансдукционни системи за пептидни хормони, растежни фактори и цитокини. Митогенактивирана протеинкиназна каскада - главен митогенен път.

56. Трансдукционни системи за пептидни хормони, растежни фактори и цитокини. СТАТ трансдукционен механизъм. Инсулинова трансдукционна система.

57. Молекулни механизми на диабета - патогенеза на тип I и тип II диабет. Механизми на действие на инсулина. Патобиохимия на диабета и неговите усложнения.

58. Молекулни основи на междуклетъчните взаимодействия, разпознаване, адхезия, пренос на молекули между клетките, извънклетъчен матрикс. Значение на човешката патология.

59. Молекулни механизми на регулация на клетъчния цикъл. Нарушения.

60. Апоптоза - молекулни механизми и биологична роля. Регулация и клинично значение на програмираната клетъчна смърт.

61. Молекулни механизми на онкогенезата: протеинкинази, растежни фактори, онкогени и протоонкогени.

62. Водно-разтворими витамини. Значение на метаболизма.

63. Мастно-разтворими витамини. Значение на метаболизма.

64. Химичен състав и ензимно съдържание на смилателните сокове - Слюнка, стомашен сок, панкреатичен сок, чревен сок. Разграждане на хранителните вещества и резорбция на продуктите на храносмилането.

65. Биохимия на черния дроб. Биотрансформираща функция на черния дроб. Обмяна на етанола.

66. Биохимични особености на обмяната на формените елементи в кръвта. Хемоглобин - строеж и функция. Хемоглобинопатии. Диагностика. Структурни прилики между миоглобин и субединицата на хемоглобин, важни за свързването на  $O_2$ ; разлики в кривите за асоциация/дисоциация на  $O_2$  при Mb и Hb; разлики между HbA и HbF.

67. Нервна тъкан - метаболизъм и функция. Молекулни механизми на нервотрансмисията. Медиатори. Регулация. Възрастови промени, дегенеративни нарушения, опиятна зависимост, нарушения на сърдечния ритъм.

68. Мускулна тъкан - метаболизъм и функция. Молекулярен механизъм на мускулното съкращение в скелетни, сърдечни, гладкомускулни и миоепителни клетки. Мускулни дистрофии.

69. Особености в биохимията на епителната и съединителната тъкан. Еластини. Колагени. Промени в структурата на колаген при липса на витамин С. Основно вещество - Хетерополизахариди. Дефекти.

70. Обмяна на калций и фосфор. Регулация. Костообразуване. Представа за остеопороза и хормон-заместителна терапия.