

ЛМШ-2016. Биохимия. Программа для непрофи.

Наиболее важные аспекты общей и органической химии.

Общая химия.

Строение атома. Протоны. Электроны. Атомные орбитали, граничные поверхности. Химическая связь. Теория электронных пар. Типы химической связи: ковалентная неполярная, ковалентная полярная, водородная, донорно-акцепторная, ионная. Гибридизация орбиталей. Структуры Льюиса. Резонансная стабилизация.

Органическая химия.

Реакции нуклеофильного замещения. Нуклеофилы и их сила. Механизмы: SN1 и SN2. Индуктивный и мезомерный эффекты при стабилизации карбокатионов и карбоанионов. Представление о хороших уходящих группах. Реакции элиминирования. Механизм: E2. Спирты: кислотные свойства. Амины: кислотные свойства. Участие спиртов и аминов в нуклеофильном замещении и реакциях элиминации. Альдегиды и кетоны: основные химические свойства, кислотность протонов в альфа-положении, альдольная конденсация. Карбоновые кислоты и их производные: основные химические свойства, кислотность протонов в альфа-положении, конденсация Кляйзена.

Ферментативная кинетика.

Скорость химической реакции. Константа равновесия химической реакции. Кинетика Михаэлиса-Ментен. Уравнение Михаэлиса-Ментен (без вывода). Константа Михаэлиса, количество оборотов, максимальная скорость реакции. Двойные обратные координаты Лайнувера-Бэрка. Ингибиторы ферментативных реакций. Конкурентные и неконкурентные ингибиторы: принцип функционирования и кинетические схемы.

Коферменты и активированные метаболиты.

Переносчики электронов.

NAD, NADP, FMN, FAD, липоевая кислота.

Карбоксилирующие агенты.

Биотин.

Электрофильный катализ.

Катализ с образованием оснований Шиффа. Электрофильный катализ с участием коферментов: пиридоксаль-5-фосфат и тиаминпирофосфат.

Соединения-переносчики фосфатных групп.

АТФ. Строение и основа «высокоэнергетических» свойств: отталкивание отрицательно заряженных групп, резонансная стабилизация продуктов гидролиза. Основа «высокоэнергетических свойств» 1,3-бисфосфоглицерата и фосфоенолпирувата.

Начальные этапы метаболизма глюкозы.

Гликолиз.

Подготовительная стадия гликолиза. Стадия расщепления углеродного скелета. Окислительная стадия. Энергетический выход гликолиза. Гексокиназа и механизм ее реакции. Фосфоглюкоизомеразная реакция, ее роль в гликолизе. Фосфофруктокиназная реакция. Механизм альдольного расщепления фруктозо-1,6-бисфосфата. Участие основания Шиффа в стабилизации промежуточных интермедиатов реакции. Триозофосфатизомеразы. Глицеральдегидфосфатдегидрогеназа (ГАФД), механизм реакции, роль остатка цистеина в катализе. Фосфоглицераткиназная реакция. Фосфоглицератмутаза, роль 2,3-бисфосфоглицерата. Енолаза. Пируваткиназная реакция. Дальнейшая судьба пирувата.

Брожение — биологическое назначение процесса. Лактатдегидрогеназа. Спиртовое брожение. Энергетический выход брожения.

Пентозофосфатный путь.

Окислительная ветвь пентозофосфатного пути. Неокислительная ветвь пентозного пути и ферменты, участвующие в превращении фосфорных эфиров углеводов. Механизм трансальдозазной реакции. Общие представления о транскетолазной реакции и роли тиаминпирофосфата. Связь между гликолизом и пентозофосфатным путем. Использование пентозофосфатного пути для получения пентоз, для получения NADPH. Ткани с высоким уровнем пентозофосфатного пути, физиологическая роль пентозофосфатного пути. Энергетический выход пентозофосфатного пути.

Дальнейший катаболизм глюкозы.

Окисление пирувата.

Ацетил-КоА как активированный метаболит для конденсации Кляйзена и ацетилирования. Пируватдегидрогеназный комплекс. Последовательность реакций, ферменты и коферменты, участвующие в получении ацетил-КоА. Механизмы регуляции активности пируватдегидрогеназного комплекса.

Цикл Кребса.

Катаболическая и анаболическая роли цикла Кребса. Энергетический выход цикла Кребса. Цитратсинтаза. Аконитаза: роль в цикле Кребса. Изоцитратдегидрогеназная реакция. Альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс и его сходство с пируватдегидрогеназным комплексом. Сукцинил-КоА синтетазная реакция. Сукцинатдегидрогеназная реакция, фумаратгидратазная реакция и малатдегидрогеназная реакция. Сходство этих реакций с реакциями бета-окисления жирных кислот.

Катаболизм липидов.

Липолиз.

Липидные капли. Перилипины. Гормон-зависимая липаза. Роль глюкагона и протеинкиназы А в липолизе. Судьба глицерина, образующегося в ходе липолиза.

Окисление жирных кислот.

Активация жирных кислот, ацилкофермент А. Карнитин и его роль в транспорте жирных кислот в митохондрии. Бета-окисление жирных кислот. Сравнение процесса окисления жирных кислот с заключительными стадиями цикла Кребса. Окисление жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода. Пропионил-СоА. Роль витамина В12 в метаболизме пропионил-СоА. Основные представления об окислении жирных кислот с двойными связями. Энергетический выход окисления жирных кислот.

Катаболизм азота аминокислот.

Процессы трансаминирования. Катализ с участием пиридоксаль-фосфата (без механизма, но с пониманием сути). Глутаматдегидрогеназа, коферменты (NAD⁺ и NADP), используемые этим ферментом. Глутаминсинтетеза. Глутаминаза. Способы переноса аммиака от периферических органов и тканей к почкам и печени (в виде аланина от мышц, в виде глутамината от мозга). Синтез карбамоилфосфата. Цикл мочевины. Энергетические затраты при синтезе мочевины. Регуляция цикла мочевины. «Велосипед Кребса» как способ компенсации энергетических затрат в цикле мочевины.

Анаболические процессы.

Глюконеогенез.

Обратимые и необратимые реакции гликолиза. Глюкозо-6-фосфатаза. Тканевое распределение фермента. Фруктозо-1,6-бисфосфатаза. Получение фосфоенолпирувата из пирувата: пируваткарбоксилаза и фосфоенолпируваткарбоксикиназа.

Синтез жирных кислот.

Синтез жирных кислот. Синтез малонил-СоА. Строение мультиферментного комплекса синтазы жирных кислот. Ацил-переносящий белок (АСР) и его кофактор. Последовательность реакций, обеспечивающих синтез жирных кислот, химия процесса. Источники NADPH и ацетильных групп, используемых для синтеза жирных кислот (пентозофосфатный путь, АТФ-цитратлиаза, малик-энзим).

Интеграция метаболизма.

Взаимосвязь процессов обмена углеводов, липидов и белков. Глюкозо-6-фосфат, пути синтеза и метаболизма. Пируват как ключевой метаболит обмена углеводов. Возможная судьба пирувата в клетке: синтез ацетил-СоА, брожение, глюконеогенез, синтез малата. Ацетил-СоА как важнейший метаболит окисления жиров и углеводов. Пути использования дигидроксиацетонфосфата и фосфоглицеринового альдегида. Цикл Кори. Физиологическая роль цикла Кребса, и связь цикла Кребса с другими метаболическими путями. Сопряжение реакций цикла мочевины с реакциями цикла Кребса. Роль альфа-кетоглутарата в реакциях метаболизма азота. Участие глутаминовой кислоты и глутамина в обмене аммиака и в различных синтетических реакциях. Оксалоацетат, пути синтеза и использование в ходе метаболических процессов.

Рекомендованная литература.

Общая химия.

1. Майкл Фримантл (1998, издательство Мир). Химия в действии.

Органическая химия.

1. Дж. Робертс, М. Касерио (1978, издательство Мир). Основы органической химии.
2. А. Л. Терней (1981, издательство Мир). Современная органическая химия.

Биохимия.

1. Майкл Кокс, Дэвид Нельсон (2014, издательство Бином). Основы биохимии Ленинджера.
2. Ян Кольман, Клаус-Генрих Рем (2009, издательство Бином). Наглядная биохимия.
3. Роберт Марри, Дарил Греннер (1993, издательство Мир). Биохимия человека.
4. Интернет-ресурс: <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/> (на английском языке)