

ЛМШ-2016. Биохимия. Программа для профи.

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, их стереохимия. Индуктивный и мезомерный эффекты при стабилизации карбокатионов и карбоанионов. Представление о хороших уходящих группах. Реакции элиминирования. Механизм: E2, его стереохимия. Спирты: кислотные-основные свойства. Амины: кислотные-основные 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. Вывод уравнения Михаэлиса-Ментен. 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.

Генераторы свободных радикалов.

Витамин B12.

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. Фосфофруктокиназа I и механизм ее регуляции. Фосфофруктокиназная реакция. Механизм альдольного расщепления

фруктозо-1,6-бисфосфата. Участие основания Шиффа в стабилизации промежуточных интермедиатов реакции. Триозофосфатизомераза. Глицеральдегидфосфатдегидрогеназа (ГАФД), механизм реакции, роль остатка цистеина в катализе. Фосфоглицераткиназная реакция. Фосфоглицератмутаза, роль 2,3-бис-фосфоглицерата. Енолаза. Пируваткиназная реакция и механизмы ее регуляции. 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. Механизмы трансальдолазной (роль основания Шиффа) и транскетолазной реакций (роль 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, механизм катализируемой реакции. Аконитаза: роль в цикле Кребса и в регуляции метаболизма железа. Исоцитратдегидрогеназная реакция, ее сходство с 6-фосфоглюконатдегидрогеназной реакцией пентозофосфатного пути. Альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс и его сходство с пируватдегидрогеназным комплексом. Сукцинил-КоА синтетазная реакция, ее сходство с глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназной реакцией гликолиза. 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. Различные виды окисления жирных кислот. Бета- и омега-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. Окисление жирных кислот с двойными связями. Энергетический выход окисления жирных кислот.

Катаболизм азота аминокислот.

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

Глюконеогенез. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза как пример регуляции метаболических путей.

Обратимые и необратимые реакции гликолиза. Глюкозо-6-фосфатаза. Пространственная локализация фермента. Тканевое распределение фермента. Фруктозо-1,6-бисфосфатаза. Получение фосфоенолпирувата из пирувата: пируваткарбоксилаза и фосфоенолпируваткарбоксикиназа. Фосфофруктокиназа II и фруктозо-2,6-бисфосфат как регуляторы метаболизма глюкозы. Регуляция глюкокиназы: белок-инактиватор и транспорт в ядро. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза инсулином и глюкагоном.

Метаболизм гликогена. Регуляция метаболизма гликогена как пример регуляции метаболических путей.

Синтез гликогена. Роль UDP-глюкозы. Гликогенин как затравка для синтеза гликогена и инициатор синтеза. Ветвящий фермент. Биохимическая выгода от разветвленного характера строения гликогена. Гликогенфосфорилаза. Деветвящий фермент. Координированная регуляция метаболизма гликогена инсулином и глюкагоном.

Синтез жирных кислот и липидов.

Синтез жирных кислот.

Синтез жирных кислот. Синтез малонил-СoА. Строение мультиферментного комплекса синтазы жирных кислот. Ацил-переносающий 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).

Синтез липидов.

Синтез нейтральных жиров. Основные стратегии синтеза фосфолипидов.

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-СoА, брожение, глюконеогенез, синтез малата. Ацетил-СoА 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)