

НЕМНОГО О КУРСЕ БИОХИМИИ В ЛМШ 2017

Преподаватель: Костюк Александр Игоревич
Почта для связи: alexander.kostyuk@inbox.ru

Предмет курса.

Предметом текущего курса является *метабономика с элементами биоорганической химии*.

Метабономика — это область знаний, посвященная изучению химических реакций, протекающих в биологических системах, их взаимодействий, пересечений, функций, а также способов регуляции.

Биоорганическая химия — это область знаний, посвященная изучению молекул и реакций, встречающихся в живых системах, в отрыве от их биологических функций с чисто химической точки зрения.

В текущем курсе вопросы *структурной биохимии* не обсуждаются ввиду временных ограничений. Предполагается, что школьники-десятиклассники, увлекающиеся биологией, имеют основные представления о наиболее распространенных классах биологических молекул, их строении и функциях. Что же касается химических реакций, в которых они участвуют, - то они, будучи более сложным материалом для самостоятельного ознакомления, и являются предметом текущего курса лекций.

Идеология курса.

Факт: биохимию можно преподавать очень по-разному.

В основу текущего курса положены два принципа:

1. Химическая логика.

Практика преподавания показывает, что для большинства школьников-«биологов» (к сожалению, это верно и для студентов) именно химическая сторона вопроса оказывается наиболее сложной и непонятной, поскольку классические курсы биохимии построены либо на основе физиологического (например, Марри и Греннер), либо на основе клеточно-биологического (например, Ленинджер) подходов.

С одной стороны, это оправдано особенностью специальности (биохимик-биолог интересуется в первую очередь функциями соединений или процессов в живом организме), однако, подобное построение программы не учитывает тот факт, что зачастую химическая подготовка слушателей носит исключительно общий характер и не позволяет им разобраться в сугубо химической стороне вопроса самостоятельно (в то время, как разобраться в биологической стороне вопроса для биолога — задача довольно тривиальная: принципы физиологии, клеточной биологии и так далее подобно обсуждаются в одноименных курсах).

Осознание химической логики реакций в живых организмах *вознаграждается* сполна — становится понятным, почему реакции вообще идут, почему они идут именно в такой последовательности. Более того, такой подход не является чисто описательным, он «дарует» предсказательную силу, заключающуюся в способности предугадывать реакции, приводящие к превращению незнакомых реагентов в незнакомые продукты, основываясь лишь на их структурах.

2. Интеграция метаболизма.

Все реакции в живой клетке идут в присутствии друг друга, и представляют собой скорее не изолированные метаболические пути (как это принято изображать в учебниках), а сложные метаболические сети. Запоминание конкретных реакций не несет какого-либо фундаментального смысла, в отличие от представлений о том, зачем эти реакции происходят, как они влияют друг на друга, как регулируются, и к чему приводят нарушения в их естественном течении.

Структура курса.

1. Лекционные занятия.

Курс состоит из 10 лекций. Первые 3 лекции ознакомительные, их целью является дать слушателям основные представления о строении органических молекул, о химических реакциях, их параметрах, а также о связи химической структуры молекулы с ее способностью участвовать в реакциях. Остальные 7 лекций непосредственно посвящены метаболомике, при этом в значительной мере опираются на базу, закладываемую в начале курса. Именно поэтому осознание материала первых 3 лекций оказывается критическим для дальнейшего понимания того, что вообще происходит.

2. Самостоятельная работа и семинары.

Эффективное усваивание материала невозможно без рефлексии учащегося о предмете изучения. Поэтому курс предполагает некоторое количество самостоятельной работы. Она состоит из 2 списков задач, соответствующих материалам первых 3 лекций, а также построения метаболической карты. Наиболее сложные задачи будут разобраны в ходе семинарского занятия. Что же касается карты, то она представляет собой «плакат», на который нанесены все метаболические пути, обсуждавшиеся в ходе курса, с указанием точек их пересечения. Выполнение подобной работы позволяет «прочувствовать» роль каждой реакции в общей картине метаболизма. Более того, по возвращении домой, карту можно будет повесить над своим рабочим столом и разглядывать в свободное время — это поможет лучше запомнить реакции, что несомненно пригодится на олимпиаде.

3. Зачет.

Курс завершится зачетным занятием, которое пройдет в форме устной беседы по билетам. Каждый билет будет включать в себя задачу по биоорганической химии, а также теоретический вопрос по метаболомике. Вопросы будут построены таким образом, чтобы ответ на них требовал способности анализировать материал курса, а именно — сравнивать различные метаболические пути и выявлять их взаимоотношения. Отдельно отмечу, что выучить все метаболические пути за такой короткий срок (8 дней) невозможно, поэтому на зачете разрешается пользоваться собственной метаболической картой (но, только ей, ничем больше).

Однако, обратите внимание, что тесты заключительной олимпиады будут требовать знания основных реакций наизусть.

Программа.

Биоорганическая химия.

Структуры и их свойства.

Строение атома. Протоны. Электроны. Атомные орбитали, граничные поверхности. Связь орбиталей с энергией электрона. Правила заполнения энергетических уровней. Пространственное строение невозбужденного атома углерода. Химическая связь: квантово-механическая интерпретация. Теория валентных связей. Структуры Льюиса. Типы химической связи по распределению электронной плотности в пространстве: сигма- и пи-связи. Типы химической связи: ковалентная неполярная, ковалентная полярная, водородная, донорно-акцепторная, ионная. Электроотрицательность атомов. Возбуждение электронов: переходы по энергетическим уровням. Гибридизация орбиталей. Строение возбужденного атома углерода. Карбокатионы, карбоанионы и карборадикалы: структуры Льюиса и пространственное строение. Явление резонанса. Правила написания резонансных структур. Резонансная стабилизация.

Реакции, их параметры и свойства.

Основные функциональные группы в органической химии. Кислотно-основные реакции и окислительно-восстановительные реакции. Теория кислот и оснований Бренстеда и Лоури. Константа равновесия кислотно-основного процесса: вывод. Факторы, определяющие силу кислот и оснований. Нуклеофильная атака. Реакции нуклеофильного замещения. Нуклеофилы и уходящие группы. Механизмы реакций нуклеофильного замещения, их стереохимия. Индуктивный эффект при стабилизации карбокатионов и карбоанионов. Резонансная стабилизация карбокатионов и карбоанионов. Постулат Хэммонда, принцип Белла-Эванса-Поляни: связь структуры и реакционной способности. Реакции элиминирования, их стереохимия. Строение карбонильных соединений: альдегиды и кетоны. Индуктивный и мезомерный эффекты в двойной связи кислород-углерод. Общий кислотный и координационный типы катализа. Нуклеофильная атака по карбонильной группе. Механизм образования оснований Шиффа. Кислые свойства альфа-протонов. Общий основной катализ. Конденсации альдольного типа.

Коферменты и активированные метаболиты.

Переносчики электронов.

NAD, NADP, FMN, FAD, липоевая кислота. Их строение и функции. Разница в метаболической роли NAD и NADP.

Карбоксилирующие агенты.

Биотин. Строение и функции.

Электрофильный катализ.

Катализ с образованием оснований Шиффа. Катализ с участием общих кислот и ионов металлов. 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. Способы сопряжения термодинамически выгодных и термодинамически невыгодных реакций. Глутаминсинтетазная реакция. Причины «высокоэнергетических свойств» 1,3-бисфосфоглицерата и фосфоенолпирувата.

Генераторы свободных радикалов.

Витамин В12. Гомолитический разрыв связи иона кобальта и углерода.

Начальные этапы метаболизма глюкозы.

Гликолиз.

Локализация гликолиза в клетке. Общий обзор реакций гликолиза: подготовительная стадия гликолиза, стадия расщепления углеродного скелета, окислительная стадия. Энергетический выход гликолиза. Гексокиназа и механизм ее реакции. Смысл гексокиназной реакции. Фосфоглюкоизомеразная реакция, ее роль в гликолизе. Ендиольный механизм взаимного превращения альдоз и кетоз. 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. Представление о высокоэнергетических свойствах тиозэфиров. Фосфоглицераткиназная реакция. Причина высокоэнергетических свойств смешанных ангидридов карбоновых кислот и фосфорной кислоты на примере 1,3-бисфосфоглицерата. Фосфоглицератмутаза, роль 2,3-бис-фосфоглицерата. Енолаза. Пируваткиназная реакция и механизмы ее регуляции. Причина высокоэнергетических свойств фосфоенол-пирувата. Дальнейшая судьба пирувата. Термодинамика реакций гликолиза. Термодинамически выгодные реакции как удобные точки регуляции метаболизма. Точки входа других сахаров в гликолиз. Вовлечение галактозы в гликолиз. Спиртовое и молочнокислое брожение — биологическое назначение процессов. Энергетический выход брожения.

Пентозофосфатный путь.

Локализация пентозофосфатного пути в клетке. Общий обзор реакций пентозофосфатного пути: окислительная стадия, стадия перегруппировок. Энергетический выход пентозофосфатного пути. Реакции окислительной стадии пентозофосфатного пути. Объяснение того, почему 6-фосфоглюконатдегидрогеназа сначала проводит окисление, а потом декарбоксилирование. Реакции стадии перегруппировок. Механизмы трансальдозазной (роль основания Шиффа) и транскетозазной реакций (роль тиаминпирофосфата). Основания Шиффа и тиаминпирофосфат: два способа применить схожий инструмент к соединениям разного строения. 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.

Способы получения внутримитохондриального ацетил-КоА.

Окисление пирувата.

Строение кофермента А. Ацетил-КоА как активированный метаболит для конденсации альдольного типа и ацетилирования. Пируватдегидрогеназный комплекс. Локализация пируватдегидрогеназного комплекса в клетке. Последовательность реакций, ферменты и коферменты, участвующие в получении ацетил-КоА. Пространственное строение пируватдегидрогеназного комплекса. Механизмы регуляции активности пируватдегидрогеназного комплекса.

Катаболизм липидов.

Локализация липолиза и бета-окисления в клетке. Липидные капли. Перилипины. Гормон-зависимая липаза. Роль глюкагона и протеинкиназы А в липолизе. Судьба глицерина, образующегося в ходе липолиза. Активация жирных кислот, ацилкофермент А. Роль неорганической пирофосфатазы в активации жирных кислот. Карнитин и его роль в

транспорте жирных кислот в митохондрии. Регуляция скорости окисления жирных кислот на стадии транспорта в митохондрии. Последовательность реакций бета-окисления. Ацил-КоА дегидрогеназа, ее локализация в клетке. Распределение электронной плотности в молекуле еноил-КоА. Еноил-КоА гидратазная реакция как конденсация Михаэля. Причина ориентации гидроксильной группы в бета-положение. Тиолазная реакция как обратная конденсация альдольного типа. Особенности бета-окисления в пероксисомах, его функции. Особенности омега-окисления, его функции. Энергетический выход окисления жирных кислот.

Цикл Кребса.

Участие в катаболизме.

Локализация цикла Кребса в клетке. Катаболическая роль цикла Кребса. Энергетический выход цикла Кребса. Представление об оксалоацетате как о катализаторе цикла Кребса. Концентрация оксалоацетата в митохондриях как важный детерминант скорости цикла Кребса. Цитратсинтаза, механизм катализируемой реакции. Причина, почему цитратсинтазная реакция происходит с участием ацетил-КоА, а не уксусной кислоты. Смысл гидролиза тиоэфирной связи в молекуле цитрил-КоА. Аконитазная реакция. Мобильный железо-серный кластер в составе аконитазы, роль аконитазы в регуляции метаболизма железа. Стереохимия аконитазной реакции: прохиральные свойства цитрата. Смысл аконитазной реакции: представление о цитрате, как о плохом субстрате для окисления. Изоцитратдегидрогеназная реакция, ее сходство с б-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. Термодинамика цикла Кребса.

Участие в анаболизме.

Цикл Кребса как амфиболический цикл. Использование цикла Кребса для синтеза протеиногенных аминокислот. Анаплеротические реакции: глутаматдегидрогеназная реакция, пируваткарбоксилазная реакция, окисление жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода, реакции трансаминирования. Причина, по которой цитратсинтазная реакция не может считаться анаплеротической. Необходимость использования АТФ в пируваткарбоксилазной реакции для получения углекислого газа. Биотин как агент для удержания углекислого газа в активном центре фермента. Проблема окисления терминального углерода пропионил-КоА. Витамин В12 как генератор свободных радикалов. Пиридоксальфосфат как инструмент для работы с аминокислотами: трансаминирование, декарбоксилирование, рацемизация и элиминирование боковых цепей.

Анаболические пути с участием ацетил-КоА.

Метаболизм кетоновых тел.

Реакции, приводящие к синтезу кетоновых тел. Физиологические условия, в которых наблюдается усиленное образование кетоновых тел. Механизм вредоносного эффекта кетоновых тел при сахарном диабете. Катаболизм кетоновых тел.

Синтез жирных кислот и липидов.

Локализация синтеза жирных кислот в клетке. Синтез жирных кислот. Синтез малонил-СоА. Строение мультиферментного комплекса синтазы жирных кислот. Ацил-переносящий белок (ACP) и его кофактор. Последовательность реакций, обеспечивающих синтез жирных кислот, химия процесса. Сравнение реакций бета-окисления и синтеза жирных кислот.

Источники NADPH и ацетильных групп, используемых для синтеза жирных кислот (пентозофосфатный путь, АТФ-цитратлиаза, малик-энзим). Синтез нейтральных жиров. Основные стратегии синтеза фосфолипидов.

Глиоксилатный цикл.

Общие представления о глиоксилатном цикле, как об анаплеротической реакции с участием ацетил-КоА. Организмы, у которых встречается глиоксилатный цикл.

Анаболические пути, приводящие к синтезу углеводов.

Глюконеогенез.

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

Рекомендуемая литература.

Источники по общей химии.

1. Фримантл. *Химия в действии.*

Пожалуй, наиболее подходящая книга для первого «серьезного» знакомства с химией. Написана очень доступно, подойдет школьникам и студентам младших курсов. Отдельно хотелось бы отметить главы по термодинамике — она излагается без лишнего математического аппарата именно в том объеме, который необходим старшекласснику-олимпиаднику.

2. Brown и соавторы. *Chemistry: The Central Science.*

Представляет собой аналог Фримантла. Основным минусом является отсутствие перевода. В остальном книга более современная и несколько более сложная.

3. Г. Грей. *Электроны и химическая связь.*

Книга посвящена обсуждению теории молекулярных орбиталей в ее качественном аспекте, т. е. без привлечения сложного математического аппарата квантовой механики. В целом, найти аналогичную литературу довольно сложно, поскольку обычно книги по квантовой химии, заявленные как простые и доступные для биологов, являются таковыми лишь с точки зрения физиков (которые, по всей видимости, очень хорошего мнения о математических навыках среднего биолога). Эта книга совершенно излишняя в олимпиадной подготовке, так что ее стоит читать либо в свое удовольствие, либо уже во время обучения в институте.

4. Лекции профессора МакБрайда из Йельского университета.

Ссылка на первый семестр - <https://www.youtube.com/playlist?list=PL3F629F73640F831D>

Ссылка на второй семестр - <https://www.youtube.com/playlist?list=PLB572BA3ED0F700F1>

Авторские лекции одного из самых известных преподавателей химии в мире. По тематике представляют собой смесь общей и органической химии, и характеризуются крайне нестандартным подходом к изложению информации. Основное преимущество курса заключается в том, что он заставляет слушателя непрестанно думать и тренировать свои нейронные связи (а не просто запоминать факты, как это часто бывает). Материал довольно сложный, его постижение требует высокой концентрации внимания, а также, увы, он доступен лишь на английском языке. Стоит запомнить и обратиться к МакБрайду на первом-втором курсе института.

Источники по органической химии.

1. Терней. Современная органическая химия.

Один из классических учебников органической химии. Поскольку он полностью построен на основе теории валентных связей, то является доступным даже для школьников. Книга очень интересная, написана живым языком, проиллюстрирована красивыми картинками. Не содержит лишней частностей любого рода. Совершенно точно годится для первого знакомства с органикой.

2. Робертс и Касерио. Основы органической химии.

По большей части не отличается от предыдущего источника — глубина подачи материала такая же, логика изложения схожая, список тем аналогичный. Так что читать обе книги смысла нет, достаточно выбрать лишь ту, которая вам больше понравится по стилю.

Существует в электронном виде в открытом доступе (на английском языке) -

https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Organic_Chemistry_Textbook_Maps

3. Лекции профессора МакБрайда.

Смотрите комментарии выше.

4. Soderberg. Organic Chemistry with a Biological Emphasis.

Ссылка - https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Organic_Chemistry_Textbook_Maps

Довольно неплохое специализированное пособие, написанное как раз для биологов. Вообще, его сложно назвать каноническим учебником органической химии, поскольку автор рассматривает преимущественно те реакции и свойства органических молекул, которые понадобятся для последующего изучения курса биохимии. Присутствует большое количество примеров разобранных биохимических реакций. Эта книга подойдет для школьника, желающего лучше понять метаболические пути, а также студента, который хочет найти точки пересечения классических курсов биохимии и органической химии. Однако, в качестве учебника по органической химии как таковой, я это пособие рекомендовать не могу.

5. Реутов и Курц. Органическая химия.

Специализированный учебник, написанный авторами с химфака МГУ для химиков-органиков. От предыдущих книг отличается современностью и глубиной изложения. Советую читать уже в институте лишь тем, кто решит связать свою жизнь с биохимией. Другим биологам такой уровень просто напросто не нужен. Читать сейчас не стоит, так как с очень большой вероятностью материал покажется непонятным, и все это превратится в пустую трату времени. Однако, пособие можно использовать как вспомогательное для выяснения частных вопросов.

Источники по биохимии.

1. Нельсон и Кокс. Основы биохимии Ленинджера.

Пожалуй, наиболее большой и известный учебник биохимии в мире. В его основе лежит «клеточно-биологический» подход, иначе говоря, уделяется большое внимание строению ферментов, способам их регуляции, компартиментализации процессов и так далее. Химическая сторона вопроса обсуждается на минимальном уровне. Несомненным достоинством учебника является первый том, в котором обсуждаются вопросы структурной биохимии. Пожалуй, ни в одном другом учебнике по общей биохимии эти темы не освещаются настолько широко. В целом, каждый уважающий себя биохимик рано или поздно Ленинджера прочитывает (не обязательно целиком, но по большей части). Для олимпиадника эта книга является приоритетным выбором, поскольку в целом ее «дух» соответствует стилю вопросов на Всероссийской и Международной олимпиадах.

Однако, стоит заметить, что третий том, посвященный молекулярной биологии, пожалуй, читать не стоит. Лучше выделить время на специализированную литературу.

2. Марри и Греннер. Биохимия человека.

Довольно известный учебник, основанный на «физиологическом» подходе к биохимии (что неудивительно, так как книга писалась для студентов-медиков). Относительно много внимания уделяется биохимическим различиям тканей и органов, а также путям регуляции метаболических путей в норме и патологии. По каждому типу соединений (белки, углеводы, липиды и так далее) написаны неплохие интегративные главы, которые описывают взаимодействия метаболических путей с участием данных молекул. В целом, книга более простая чем Ленинджер, поэтому рекомендована тем, кто чувствует себя неуверенным на поприще биохимии. К сожалению, давно не переиздавалась, потому неизбежно устарела. Второй том содержит некоторые главы по молекулярной биологии, читать которые смысла нет — они, во-первых, особенно устаревшие, во-вторых, крайне неподробные.

3. Мецлер. Биохимия: химические реакции в живых клетках.

По своей идеологии наиболее близка текущему курсу в ЛМШ именно книга Мецлера. Пособие написано сквозь призму химического мышления, однако в последних изданиях (которые и стоит читать) ракурс обсуждаемых вопросов значительно расширился. Книга подойдет для тех, кто хочет разобраться в химизме метаболических путей, в некоторых частных вопросах структурной биохимии и так далее. Я не очень советую начинать свое изучение биохимии с этой книги, поскольку на выходе побочным эффектом может оказаться отсутствие целостной картины метаболизма, а также недопонимание биологических функций ряда процессов. Стоит читать ее после Ленинджера или Марри, либо совмещать. Существенным недостатком является отсутствие переводов последних версий с английского на русский язык.

4. Кольман и Рём. Наглядная биохимия.

Несмотря на большую популярность этой книги, на мой взгляд она не является оптимальным выбором при изучении биохимии. Краткость изложения неизбежно влечет за собой поверхностность, поэтому большая часть вопросов оказывается представлена исключительно в ознакомительном формате. Этого хватает для решения большей части заданий многих олимпиад, однако, совершенно не хватает для понимания биохимии как целостной науки. Более того, на мой взгляд, книга не отвечает заявленному названию «наглядная». Дело в том, что желание уместить как можно больше информации в формате схем, нежели текста, сыграло с авторами злую шутку — схемы оказались перегруженными, запутанными и сложными для интерпретации. К тому же изображение ряда соединений в виде условных обозначений, а не структурных формул, - вместо того, чтобы упрощать понимание темы за счет ухода от лишних частности, напротив, еще больше запутывает читателя.

5. Интернет ресурс - <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/>

Довольно приятный короткий онлайн-учебник по биохимии, сочетающий в себе, с одной стороны, лаконичность и простоту повествования, но при этом, с другой стороны, — освещающий все наиболее важные темы в достаточном для понимания объеме. Изобилует очень простыми и минималистскими иллюстрациями, которые вполне соответствуют термину «наглядный». Основной недостаток — отсутствие перевода с английского.