

Биохимия. Аннотация

Лектор: составитель профессор, д.б.н. А.Д. Виноградов

Программа курса

Тема 1. Введение

Клетка как самовоспроизводящийся химический реактор. Потoki вещества, энергии и информации в клетке. Единство химического состава и типов превращений веществ в живых системах. Химический состав клеток. Способы существования организмов: аутотрофия, гетеротрофия. Определение понятий об обмене веществ, энергии и информации: метаболизм, катаболизм, анаболизм, рецепторные системы, хранение и передача генетической информации. Координация метаболизма в клетках, колониях микроорганизмов, тканях и органах. Специализация метаболизма. Биохимическая эволюция.

Тема 2. Химическая природа и свойства компонентов клеток (статическая биохимия)

1. Вода – универсальная среда для химических превращений в живых системах. Свойства воды как растворителя. Динамическая структура воды. Влияние растворенных веществ на свойства воды. Электрохимия водных растворов. pH и буферные растворы. Специфика молекулярных взаимодействий в водных растворах.

2. Структуры и физико-химические свойства мономерных соединений, входящих в состав биологических объектов

Природные аминокислоты. Способы классификации аминокислот. Общие и специфические реакции функциональных групп аминокислот. Ионизация аминокислот. Методы разделения и идентификации аминокислот и пептидов. Необычные аминокислоты, их производные, пептиды.

Природные углеводы и их производные. Моносахариды и их химические свойства. Стереохимия и изомерия углеводов. Гликозиды, амино-, фосфо-, сульфосахариды. Олигосахариды. Альдо- и кетосахара и их дезоксипроизводные. Реакционная способность углеводов.

Липофильные соединения и их классификация. Насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Изомерия и структура ненасыщенных жирных кислот. Нейтральные жиры. Фосфолипиды, сфинголипиды, гликолипиды. Полиморфизм фосфолипидов в водных растворах. Мицеллы и липосомы. Стерины, желчные кислоты. Методы очистки и разделения липофильных соединений.

Пуриновые и пиримидиновые основания. Нуклеозиды и нуклеотиды. Циклические нуклеотиды.

Витамины, коферменты и другие биологически активные вещества. Амид никотиновой кислоты. Липоевая кислота. Рибофлавин. Динуклеотиды (NAD, FAD). Биотин. Тиамин. Пантотеновая кислота, кофермент А (CoA). Пиридоксин- и пиридоксальфосфаты. Аскорбиновая кислота. Ретиноиды. Токоферол. Нафто- и убихиноны. Биогенные амины. Ацетилхолин. Железо-порфирины и хлорофилл. Железо-серные кластеры. Минеральный состав клеток и микроэлементы.

Тема 3. Структура и свойства биополимеров

Белки. Методы разделения и очистки белков. Первичная структура белка и методы ее установления. Природа пептидной связи. Упорядоченные (α -спираль, β -слои) и неупорядоченные структуры полипептидных цепей. Уровни структурной организации белков (первичная, вторичная, третичная, четвертичная и надмолекулярные структуры). Природа внутри- и межмолекулярных взаимодействий, обеспечивающих структуру

белков (ионные взаимодействия, водородные связи, гидрофобные взаимодействия, дисульфидные связи). Особенности строения мембрано-связанных белков. Структурные белки (коллаген, кератины). Посттрансляционная модификация белков. Конформационная стабильность и подвижность белка. Денатурация белка и проблема ее обратимости. Связь между первичной и высшими степенями структурной организации белков. "Консервированные" и гомологичные последовательности аминокислот в белках. Взаимодействие белков и низкомолекулярных лигандов (миоглобин, гемоглобин). Сравнительная биохимия и эволюция белков.

Полисахариды. Химическое строение крахмала, гликогена, целлюлозы, хитина. Гомо- и гетерополисахариды. Протеогликаны. Гликолипиды. Первичная, вторичная и более высокие уровни организации полисахаридов, гликопротеинов, сульфополисахаридов.

Нуклеиновые кислоты. Азотистые основания и пентозы, входящие в состав ДНК и РНК. *Комплементарные пары нуклеотидов¹. Правило Чаргаффа. В-структура ДНК (двойная спираль Уотсона-Крика). Другие упорядоченные структуры нуклеиновых кислот. Денатурация и ренатурация ДНК. Суперспирализация ДНК. Различные типы РНК. Гистоны и строение хроматина. Методы установления первичных последовательностей нуклеотидов в нуклеиновых кислотах (секвенирование).*

Тема 4. Биологические мембраны

Липосомы как модель биологических мембран. Физико-химические свойства двойной фосфолипидной мембраны (проницаемость, подвижность молекул фосфолипидов). Химическая гетерогенность фосфолипидов мембраны. Холестерин. Специфичность фосфолипидного состава биологических мембран. Динамическая модель биологических мембран Сингера-Никольсона. Периферические и интегральные белки мембран. Двумерная диффузия белков в мембранах. Асимметрия биологических мембран. Топография белков и липидных компонентов мембран. Каналы, поры, переносчики, рецепторы и избирательная проницаемость биологических мембран. Антибиотики – ионофоры.

Тема 5. Ферментативный катализ

Общие представления о катализе. Физический смысл константы скорости химической реакции (энергетическая диаграмма реакции, переходное состояние, энергия активации). Классификация каталитических механизмов (общий и специфический кислотно-основной катализ, ковалентный катализ, промежуточные соединения). Белки – биологические катализаторы. Стационарное приближение при рассмотрении ферментативных реакций. Уравнение Михаэлиса-Бриггса-Холдейна. Графические методы анализа ферментативных реакций. Физический смысл константы Михаэлиса. Максимальные скорости ферментативных реакций. Активность и числа оборотов ферментов. Специфичность ферментативного катализа. Ингибиторы и активаторы ферментов. Обратимость ферментативного катализа. Кофакторы. Регулируемость ферментативного катализа. Изо- и аллостерическое связывание лигандов-регуляторов с белком-ферментом. Кооперативные эффекты в ферментативном катализе. Изоферменты. Международная классификация ферментов. Катализ и проницаемость мембран. Химические механизмы ферментативного катализа (сериновые протеазы, пиридоксальевый катализ, карбоангидраза и др.). Специфическая локализация ферментов в клетке.

¹ Здесь и далее курсивом выделены разделы, обычно не обсуждающиеся в курсе лекций. Предполагается, что эти разделы достаточно полно представлены в предыдущих, параллельных и последующих курсах лекций.

Тема 6. Основы биоэнергетики

Изменение свободной энергии и равновесие обратимых реакций. Сопряженные реакции. Ферменты-лигазы в качестве устройств, обеспечивающих сопряжение. Соединения с высоким потенциалом переноса групп. Концепция фосфорильного потенциала. АТФ – универсальный источник энергии в биологических системах. Другие "богатые энергией" соединения (пирофосфат, креатинфосфат, фосфоенолпируват, ацилтиоэфиры, ацилфосфаты). Регулирование фосфорильного потенциала. Креатинкиназная и аденилаткиназная реакции. Нуклеозид моно-, ди- и трифосфат киназные реакции. Энергетическая эффективность сопряженных реакций. Тепловые эффекты биохимических превращений и терморегуляция. Активный транспорт веществ через биологические мембраны. Транспортные АТФазы.

Тема 7. Обмен углеводов

Фосфолиз гликогена. Гидролиз крахмала. Гексокиназная и глюкокиназная реакции. Гликолиз и гликогенолиз. Прямое окисление глюкозы. Включение гексоз и пентоз в гликолитический распад. Молочнокислое и спиртовое брожение. Стехиометрические уравнения гликолиза и гликогенолиза. Образование АТФ, сопряженное с распадом глюкозо-6-фосфата до молочной кислоты. Гликолитическая оксидоредукция. Характеристика отдельных ферментов гликолиза. Регулирование гликолиза. Регуляторные механизмы фосфолиза гликогена и фосфофруктокиназной реакции. Обратимость гликолиза и глюконеогенез. Цикл Кори. Синтез гликогена. Стехиометрические уравнения синтеза глюкозы и гликогена из молочной кислоты. Содержание глюкозы, лактата и пирувата в крови как физиологический показатель.

Тема 8. Обмен липидов

Транспорт липофильных веществ: желудочно-кишечный тракт – кровь – клетки. Липазы и фосфолипазы. Включение глицерина в гликолитические реакции. Активация жирных кислот. Роль карнитина в транспорте жирных кислот в митохондриях. Окислительный распад жирных кислот (β -окисление). Конечные продукты распада «четных» и «нечетных» жирных кислот. Образование ацетоацетата. Содержание «кетоновых» тел (ацетоацетат, ацетон, β -оксибутират) как физиологический показатель. Источники ацетил-СоА для синтеза жирных кислот. Система синтеза жирных кислот. СоА и ацилпереносящие белки. Синтез фосфолипидов. Синтез нейтрального жира. Стехиометрические уравнения распада жирных кислот до ацетил-СоА. Стехиометрические уравнения синтеза жирных кислот из ацетил-СоА.

Тема 9. Обмен аминокислот и других азотистых соединений

Внеклеточный (пищеварительный) протеолиз. Заменяемые и незаменимые аминокислоты. Переаминирование. Декарбоксилирование аминокислот. Окислительное дезаминирование аминокислот. α -Кетокислоты – продукты распада аминокислот. Детоксикация аммиака. Аммонийотелия, уреотелия и урикоотелия. Синтез мочевины в качестве конечного продукта обмена азотсодержащих соединений у млекопитающих. Стехиометрические уравнения образования мочевины. *Конечные продукты и схемы распада пуриновых и пиримидиновых оснований.* Глутамин как транспортная форма аммиака. Креатин и креатинин. Внутриклеточный протеолиз. Убиквитин, протеосомы. *Общие представления о синтезе заменимых аминокислот.* Активация аминокислот и синтез аминоктил-t-РНК. Общие представления о синтезе белка рибосомами.

Тема 10. Распад ди-, трикарбоновых кислот

Окислительное декарбоксилирование пирувата. Ацетил-СоА – универсальный интермедиат распада жиров, углеводов и белков. Пути образования щавелево-уксусной

кислоты. Цикл ди-, трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Стехиометрическое уравнение распада пирувата до CO_2 . Энергетическая и пластическая функции цикла Кребса.

Тема 11. Терминальное окисление

Коферменты – продукты окислительных реакций (NAD^+/NADH ; $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$; убихинон/убихинол). Оксидазы и механизмы активации кислорода. Электрон-трансферазные реакции и понятие о дыхательных цепях. Структура митохондрий и локализация компонентов дыхательной цепи млекопитающих. Перенос восстановительных эквивалентов через мембрану митохондрий. Трансгидрогеназная реакция. Компоненты дыхательной цепи. Дыхательная цепь – преобразователь энергии (теория электрохимического сопряжения П. Митчела). Обратимая H^+ -АТРаза – главное устройство для синтеза АТФ в аэробных клетках. Стехиометрические уравнения окисления NADH и убихинола кислородом. Эффективность сопряжения окислительного фосфорилирования. Механизмы термогенеза. Дыхательные цепи микросом. Цитохром P-450 и окислительная деструкция ксенобиотиков.

Тема 12. Регуляция и интеграция метаболизма

Ключевые пары метаболитов ($\text{NAD(P)}^+/\text{NAD(P)H}$; ATP/ADP ; Ацил- CoA/CoA ; лактат/пируват; β -оксибутират/ацетоацетат) и факторы, влияющие на их концентрации. Дивергенция катаболических и анаболических цепей метаболизма. Типы регулирования активности ферментов и переносчиков. Стехиометрическое регулирование (алло- и изостерические ингибиторы и активаторы ферментов). Регулирование активности ферментов их ковалентной модификацией: фосфорилирование, ацилирование, ADP-рибозилирование. Протеинкиназы и протеинфосфатазы. Каскадный принцип регулирования ферментов. 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. Внутриклеточный протеолиз. Тканевая специфичность метаболизма.

Список рекомендуемой литературы

1. Д. Нельсон, М. Кокс, Основы биохимии Ленинджера, Москва, Бином, 2012
2. А. Ленинджер, Основы биохимии, Москва, Мир, 1985
3. Л. Страйер, Биохимия, Москва, Мир, 1984
4. Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл, Биохимия человека, Москва, Мир, 1993,
5. Е.С. Северин, Биохимия Учебник для вузов, Москва, ГЭОТАР, 2003
6. Я. Кольман, К-Г. Рем, Наглядная биохимия, Москва, Мир, 2000
7. J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochemistry, New York, H.Freeman and Co, 2007
8. D.L. Nelson, M.M. Cox, Lehninger principles of biochemistry, New York, W.H.Freeman and Co, 2005
9. А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит, Р. Хилл, И. Леман, Основы биохимии, Москва, Мир, 1981
10. В.П. Скулачев, А.В. Богачев, Ф.О. Каспаринский, Мембранная биоэнергетика, Москва, Издательство МГУ, 2010
11. Ч. Кантор, П. Шиммел, Биофизическая химия, Москва, Мир, 1984