

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет» (Новосибирский государственный
университет, НГУ)

Факультет естественных наук

Согласовано
Декан ФЕН
Резников В.А.


подпись

«10» октября 2020 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

направление подготовки: 06.03.01 Биология

направленность (профиль): Биология

Форма обучения: очная

Разработчики:

К.х.н., доцент Кудряшова Н. В.



К.х.н., проф. Мызина С. Д.



Руководитель программы:

Д. б. н., проф. Шестопалова Л. В.

Новосибирск, 2020

Содержание

1.	Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине, соотнесенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы.....	3
2.	Место дисциплины в структуре ООП.....	3
3.	Трудоемкость дисциплины в зачетных единицах с указанием количества академических часов, выделенных на контактную работу обучающегося с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающегося	3
4.	Содержание дисциплины, структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий	4
5.	Перечень учебной литературы	4
6.	Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины.....	5
7.	Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине.....	5
8.	Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине	5
9.	Оценочные средства для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине	6

1. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине, соотнесенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы

Результаты освоения образовательной программы (компетенции)	В результате изучения дисциплины обучающиеся должны:	
	знать	уметь
ОПК 5 Способность применять знание принципов клеточной организации биологических объектов, биохимических основ, мембранных процессов, формирование понимания связи физиологических процессов с биохимическими реакциями	задачи современной физиологической химии и основные понятия структурной и функциональной организации клетки и организма; системы биохимического метаболизма, биохимические цепи и циклы, протекающие в живых организмах, а также регуляцию этих процессов; главные химические компоненты клетки, пространственную структуру биополимеров; роль ферментов, классы ферментативных реакций, коферменты и простетические группы.	Грамотно излагать свои знания по всем вопросам программы курса и работать с научной и учебной литературой

2. Место дисциплины в структуре ООП

Дисциплина «Физиологическая химия» является частью биологического цикла основной образовательной программы по направлению подготовки «06.03.01 Биология», уровень подготовки «бакалавр».

Дисциплина «Физиологическая химия» опирается на следующие дисциплины:

- Математика (математическая статистика).
- Физика (электромагнитное излучение, кулоновское взаимодействие, дифракция).
- Неорганическая химия (строение и свойства атомов, периодический закон, строение молекул, теория химической связи, стереохимия).
- Физическая химия (природа химической связи в молекулах и кристаллах, химическая термодинамика, фазовые диаграммы).
- Органическая химия (классификация и номенклатура соединений, строение молекул, изомерия).
- Введение в биологию.
- Ботаника (про- и эукариоты, высшие организмы).
- Зоология позвоночных.
- Молекулярная биология (структура и функции белков и нуклеиновых кислот, гены и геномы, самоорганизация живых систем, биотехнология, биология и медицина).
- Физиология.

Результаты освоения дисциплины «Физиологической химии» используются в следующих дисциплинах:

- Биохимия.
- Молекулярная биология.
- Иммунология.

3. Трудоемкость дисциплины в зачетных единицах с указанием количества академических часов, выделенных на контактную работу обучающегося с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающегося

Трудоемкость дисциплины – 2 з.е. (72 ч)

Форма промежуточной аттестации: контрольные работы (коллоквиумы), реферат (по желанию), экзамен.

№	Вид деятельности	Семестр 6
1	Лекции, ч	30
4	Занятия в контактной форме, ч, из них	34
5	аудиторных занятий, ч	30
6	в электронной форме, ч	-
7	консультаций, час.	2
8	промежуточная аттестация, ч	2
9	Самостоятельная работа, час.	38
10	Всего, ч	72

4. Содержание дисциплины, структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий

Лекции (32 ч)

Наименование темы и их содержание	Объем, час
Химический состав живых организмов	6
Молекулярные механизмы межклеточной химической сигнализации	6
Биохимия процессов пищеварения	4
Биохимия движения	2
Биохимия межклеточного матрикса	2
Биохимия дыхания	2
Каскад свертывания крови	2
Биохимические основы защитных реакций	6

Самостоятельная работа студентов (46 ч)

Перечень занятий на СРС	Объем, час
Изучение теоретического материала, не освещаемого на лекциях	28
Подготовка к экзамену	10

5. Перечень учебной литературы

5.1 Основная литература

1. Кудряшова Н. В., Мызина С. Д. **Физиологическая химия. Химические аспекты физиологических процессов.** Учебное пособие. Новосибирск: НГУ, 2008. Ч. 1–3. (только в электронном виде <http://e-lib.nsu.ru/dsweb/Get/Resource-1011/page00000.pdf>)

2. Кудряшова Н. В., Мызина С. Д. **Физиологическая химия. Химические аспекты физиологических процессов.** Учебное пособие. Новосибирск: НГУ, 2009. Ч. 4-5. (47 экз.)

3. Кудряшова Н. В., Мызина С. Д. **Физиологическая химия. Химические аспекты физиологических процессов.** Учебное пособие. Новосибирск: НГУ, 2011. Ч. 6. (63 экз.)

4. **Биохимия** : учебник для студентов мед. вузов / [Т. Л. Алейникова, Л. В. Авдеева, Н. П. Волкова и др.] ; под ред. Е. С. Северина 5-е изд., испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008 (27 экз.)

5. **Биохимия человека** : учебник для вузов : в 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл Москва : Мир : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009 (29 экз.)

6. Овчинников Ю. А. **Биоорганическая химия**. М.: Просвещение, 1987 (1 экз.)

7. Страйер Л. **Биохимия**: В 3-х т. М.: Мир, 1984 (9 экз.)

8. Ленинджер А. **Основы биохимии**: В 3-х т. М.: Мир, 1985 (10 экз.)

9. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. **Биологическая химия**: Учеб. для хим., биол. и мед. спец. вузов. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Высшая школа, 1998, Р. 479 с. (134 экз.)

10. Мызина С.Д., Халимская Л.М. **Биологическая роль химических элементов**. Учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2004, 70 с. (58 экз.)

11. Мызина С.Д., Халимская Л.М. **Биологически активные соединения. Витамины, гормоны и биорегуляторы**. Учебное пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ. 2006, Р. 72 с. (71 экз.)

6. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины

Освоение дисциплины используются следующие ресурсы:

- электронная информационно-образовательная среда НГУ (ЭИОС);

Взаимодействие обучающегося с преподавателем (синхронное и (или) асинхронное) осуществляется через личный кабинет студента в ЭИОС, электронную почту.

6.1 Современные профессиональные базы данных:

Не используются.

6.2 Информационные справочные системы

1. База знаний по биологии человека [Электронный ресурс]. <http://www.humbio.ru>

2. Сайт «Биология и медицина» [Электронный ресурс]. <http://www.medbiol.ru>

7. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине

7.1 Перечень программного обеспечения

Windows и MicrosoftOffice

7.2 Информационные справочные системы

Не используются.

8. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине

Для реализации дисциплины Физиологическая химия используются специальные помещения: учебные аудитории для проведения занятий лекционного типа, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля, промежуточной и итоговой аттестации.

• В качестве технического обеспечения лекционного процесса используется ноутбук, мультимедийный проектор, доска.

• Для демонстрации иллюстрационного материала используется программа MicrosoftPowerPoint 2003.

• Проведение контрольных работ и экзамена обеспечивается печатными раздаточными материалами.

Для проведения занятий лекционного типа предлагаются следующие наборы демонстрационного оборудования и учебно-наглядных пособий: комплект лекций-презентаций по темам дисциплины.

Материально-техническое обеспечение образовательного процесса по дисциплине для обучающихся из числа лиц с ограниченными возможностями здоровья осуществляется согласно «Порядку организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья в Новосибирском государственном университете».

9. Оценочные средства для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине

Перечень результатов обучения по дисциплине Физиологическая химия и индикаторов их достижения представлен в виде знаний и умений в разделе 1.

9.1 Порядок проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине

Текущий контроль успеваемости:

контроль посещаемости занятий, написание контрольных работ, сдача коллоквиумов, написание и представление реферата.

Промежуточная аттестация:

Экзамен устно. Для того чтобы быть допущенным к экзамену, студент должен выполнить следующее:

- в ходе прохождения дисциплины посетить не менее 12 лекций;
- написать на положительные оценки две контрольные работы или сдать на положительные оценки два коллоквиума.

Описание критериев и шкал оценивания индикаторов достижения результатов обучения по дисциплине Физиологическая химия

В случае отсутствия на контрольной работе по уважительной причине (наличие медицинской справки) контрольную работу можно переписать в течение недели от окончания срока действия справки. Время и место обговаривается отдельно с преподавателем.

Таблица 9.1

Код компетенции	Результат обучения по дисциплине	Оценочное средство
ОПК-5 Способность применять знание принципов клеточной организации биологических объектов, биохимических основ, мембранных процессов, формирование понимания связи физиологических процессов с биохимическими реакциями	Умение грамотно излагать свои знания по всем вопросам программы курса и работать с научной и учебной литературой.	Письменные контрольные работы. Коллоквиумы. Рефераты на заданную тему.
	Знание основных понятий структурной и функциональной организации клетки и организма; систем биохимического метаболизма, биохимические цепи и циклы, протекающие в живых организмах, биохимические реакции в рассматриваемых физиологических процессах.	Экзамен

Типовые контрольные задания и иные материалы, необходимые для оценки результатов обучения

	Тема
Контрольная работа № 1 или Коллоквиум № 1	Химический состав живых организмов. Молекулярные механизмы межклеточной химической сигнализации. Биохимия процессов пищеварения.
Контрольная работа № 2 или Коллоквиум № 2	Биохимия движения. Биохимия межклеточного матрикса. Биохимия дыхания. Каскад свертывания крови. Биохимические основы защитных реакций.

Образцы вопросов для подготовки к коллоквиуму

Коллоквиум № 1

1. Классификация элементов периодической системы в отношении живых организмов.
2. Кислород и его активные формы.
3. Системы защиты организма от активных форм кислорода.
4. Азот и его производные в живых организмах.
5. Кальций в составе живых организмов.
6. Магний в живых организмах.
7. Галоиды и живые организмы.
8. Переходные металлы, биологическая роль и функции.
9. Железо в живых организмах.
10. Ферритин и трансферрин.
11. Регуляция количества железа в клетке.
12. Многофункциональный белок церулоплазмин.
13. Медь в живых организмах.
14. Биологические функции цинка.
15. Йод в живых организмах.
16. Введение селена в состав соединений, функционирующих в живых организмах.
17. Селен и ферменты, участвующие в защите организма от активных форм кислорода.
18. Эссенциальные жирные кислоты.
19. Синтез арахидоновой кислоты в организме.
20. Эйкозаноиды. Синтез и функции.
21. Синтез условно заменимых аминокислот.
22. Метаболизм тирозина.
23. Биосинтез и распад в организме гистидина.
24. Синтез аргинина в цикле мочевины.
25. Витамины-предшественники коферментов, участвующих в оксидоредуктазных реакциях.
26. Витамины-предшественники коферментов, участвующих в реакциях декарбоксилирования.
27. Витамины-предшественники коферментов, участвующих в реакциях карбоксилирования.
28. Витамины-предшественники коферментов, участвующих в реакциях переноса ацильных групп.
29. Витамины-предшественники коферментов, участвующих в переносе одноуглеродных фрагментов.
30. Тиаминпирофосфат – кофермент оксидоредуктаз, лиаз и трансфераз.

31. Пиридоксальфосфат в трансферазных, лиазных и изомеразных реакциях.
32. Кобальт и кобамидные коферменты.
33. Витамины-антиоксиданты.
34. Каротиноиды и витамин А.
35. Витамин А в зрительном акте.
36. Витамин Е.
37. Цикл витамина К.
38. Витамин Д: синтез и биологические функции.
39. Ретиновые кислоты.
40. Биосинтез адреналина.
41. Биосинтез кортикостероидов.
42. Реакции гидроксирования в процессе биосинтеза катехоламинов.
43. Реакции гидроксирования при синтезе кортикостероидов.
44. Клеточные рецепторы сигнальных веществ.
45. G-белки.
46. Передача сигнала в клетки через мембранные рецепторы.
47. Протеинкиназы.
48. Инозитолфосфатный путь передачи сигнала.
49. Вторичные посредники в передаче сигнала.
50. Аденилатциклаза.
51. Мембранная гуанилатциклаза.
52. Цитоплазматическая гуанилатциклаза.
53. Оксид азота: синтез и биологические функции.
54. NO-синтаза: структура и механизм действия.
55. Рецепторы с тирозинкиназной активностью.
56. Сигнальный путь Ras.
57. Митоген-активируемый протеинкиназный каскад (МАПК).
58. Стресс-активируемый протеинкиназный каскад (SAPK).
59. Передача сигнала через рецепторы ретиновых кислот и витамина Д.
60. Рецепторы, сопряженные с ионными каналами.
61. Переваривание белков.
62. Роль соляной кислоты в пищеварении и механизм ее секреции париетальными клетками эпителия желудка.
63. Механизм действия сериновых пептидаз.
64. Механизм действия металлопептидаз.
65. Механизм действия цистеиновых пептидаз.
66. Механизм действия аспартатных пептидаз.
67. Транспорт аминокислот в клетки.
68. γ -Глутамильный цикл.
69. Катепсины: внутриклеточный протеолиз.
70. Гормональная регуляция секреции протеолитических пищеварительных ферментов
71. Расщепление поли-, олигосахаридов и дисахаридов.
72. Инсулин: строение, синтез и механизмы функционирования.
73. ГЛЮТ.
74. Транспорт глюкозы в мышечные клетки.
75. Механизм действия протеинкиназы В.
76. Регуляция метаболизма гликогена в мышцах и в печени.
77. Неферментативное гликозилирование белков (гликирование).
78. Переваривание пищевых липидов.
79. Желчные кислоты: строение, синтез и механизм действия.
80. Ресинтез триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина в тонком кишечнике.
81. Липопротеины.

82. Транспорт холестерина липопротеинами крови.
83. Гормональная регуляция процесса переваривания пищевых липидов.

Коллоквиум № 2

1. Строение мышечного волокна.
2. Актин.
3. Миозин.
4. Биохимический цикл мышечного сокращения.
5. Модели сокращения мышечного волокна.
6. Энергетика мышечного сокращения.
7. Синтез креатинфосфата из аргинина и глицина.
8. Цикл Кори.
9. Глюкозо-аланиновый цикл.
10. Выделение аммиака в интенсивно работающей мышце.
11. Актиновая регуляция мышечного сокращения.
12. Тропонин.
13. Миозиновая регуляция мышечного сокращения.
14. Киназа легких цепей миозина: структура и механизм действия.
15. Гистидиновые дипептиды.
16. Гормональная регуляция энергетики мышц.
17. Коллаген: структура, синтез и биологические функции.
18. Лизилоксидаза.
19. Посттрансляционная модификация коллагена.
20. Эластин.
21. Гликозаминогликаны.
22. Синтез гликозаминогликанов.
23. Синтез гепарина и гепарансульфата: сходство и отличия.
24. Гликопротеины и протеогликаны.
25. Строение и метаболизм протеогликанов.
26. Механизмы переноса и депонирования кислорода.
27. Структура гемоглобина.
28. Механизм кооперативного связывания молекул кислорода с субъединицами гемоглобина.
29. Эффект Бора.
30. Механизмы переноса углекислого газа от тканей к легким.
31. Аномальные гемоглобины.
32. Белки-переносчики кислорода у беспозвоночных.
33. Биосинтез протопорфирина IX.
34. Катаболизм гемоглобина.
35. Механизм действия гем-оксигеназной системы.
36. Свертывающая система крови.
37. Фибриноген и фибрин.
38. Сериновые протеазы в свертывающей системе крови.
39. Карбоксиглутаминовая кислота и активация факторов свертывания крови.
40. Трансглутаминовая реакция.
41. Коагулянтная фаза свертывания крови.
42. Антикоагулянтная фаза свертывания крови.
43. Фибринолиз.
44. Иммунная защита.
45. Строение антител.
46. Молекулярные механизмы, обеспечивающие многообразие антител.
47. Классификация интерферонов.

48. Механизмы действия интерферонов.
49. СТАТ-белки.
50. Структура и механизм действия Янус-киназ.
51. Продукты интерферон-индуцируемых генов, подавляющие репродукцию вирусов.
52. 2',5'-олигоаденилатсинтетаза.
53. РНК-аза L.
54. дцРНК-зависимая протеинкиназа R.
55. ADAR.
56. Структура и механизм функционирования индуцибельной NO-синтазы: синтез цитотоксических концентраций NO.
57. Антигены главного комплекса гистосовместимости.
58. Ксенобиотики. Пути попадания в организм.
59. Механизмы защиты организма от действия ксенобиотиков.
60. Первая фаза детоксикации ксенобиотиков.
61. Реакции введения функциональных групп в первой фазе детоксикации ксенобиотиков.
62. Цитохром P₄₅₀.
63. Флавин-содержащие монооксигеназы.
64. Вторая фаза детоксикации ксенобиотиков.
65. UDP-глюкуронозилтрансферазы.
66. Сульфотрансферазы.
67. Глутатион-S-трансферазы.
68. Третья фаза детоксикации ксенобиотиков.
69. ABC-транспортеры.
70. Механизмы возникновения множественной лекарственной устойчивости.

Образцы вопросов для контрольных работ

Вариант 1

1. Гем-оксигеназа: строение и функции.
2. Протеогликаны.
3. Митоген-активируемый протеинкиназный каскад.

Вариант 2

1. Синтез и посттрансляционная модификация коллагена.
2. Энергетика мышечного сокращения.
3. NO: синтез и функции.

Вариант 3

1. Молекулярные механизмы иммунной защиты.
2. Цитохром P₄₅₀: структура и функции.
3. Ретиноевые кислоты.

Вариант 4

1. Метаболизм ксенобиотиков.
2. Киназа легких цепей миозина: структура и функции.
3. Механизм действия инсулина на мышечные и жировые клетки.

Вариант 5

1. Молекулярные механизмы действия интерферонов.
2. Синтез креатинфосфата и его роль в мышечном сокращении.
3. Стресс-активируемый протеинкиназный каскад.

Вариант 6

1. Системы выведения конъюгатов чужеродных соединений из клеток организма.
2. Актиновая регуляция сокращения мышц.
3. Ферменты противовирусной защиты, активируемые действием интерферонов α и β .

Вариант 7

1. Пути поступления железа в клетки организма и хранение.
2. Сериновые протеазы коагулянтной фазы свертывания крови.
3. Микросомальные системы обезвреживания ксенобиотиков.

Вариант 8

1. Биохимический цикл мышечного сокращения.
2. Гемоглобин: строение и механизм функционирования.
3. Классификация реакций первой фазы обезвреживания ксенобиотиков.

Вариант 9

1. Пути активации каскада свертывания крови.
2. Синтез гепарина и гепарансульфата.
3. Трансферазные реакции второй фазы детоксикации ксенобиотиков.

Вариант 10

1. Сигнальный путь Ras.
2. Эластин: структура и функции.
3. Фибриноген, мономерный фибрин, полимерный фибрин.

Вариант 11

1. Строение и функции гликозаминогликанов.
2. Фибринолиз.
3. Природные и синтетические индукторы интерферонов.

Вариант 12

1. Биосинтез гемоглобина.
2. Гликопротеины и протеогликаны.
3. Молекулярные механизмы, обеспечивающие многообразие антител.

Таблица 9.2

Критерии оценивания результатов обучения	Шкала оценивания
<p><u>Письменная контрольная работа :</u> – правильный ход решения задач, точность ответа, отсутствие ошибок.</p> <p><u>Реферат (по желанию):</u> – знание теоретической основы описываемого биохимического процесса, – полнота понимания и изложения выбранного вопроса, – самостоятельность, осмысленность, структурированность, логичность и аргументированность изложения материала.</p> <p><u>Экзамен:</u> – знание теоретических основ биохимических процессов, – полнота их понимания и изложения, – самостоятельность, осмысленность, структурированность, логичность и аргументированность изложения материала, – точность и корректность применения терминов и понятий,</p>	<p><i>Отлично</i></p>

<p>– наличие исчерпывающих ответов на дополнительные вопросы. При изложении ответа на вопрос(ы) экзаменационного билета обучающийся мог допустить непринципиальные неточности.</p>	
<p><u>Письменная контрольная работа:</u> – правильный ход решения задач, с возможным присутствием ошибок. <u>Реферат (по желанию):</u> – знание теоретической основы описываемого биохимического процесса, – полнота понимания и изложения выбранного вопроса, – самостоятельность, осмысленность, структурированность, логичность и аргументированность изложения материала. <u>Экзамен:</u> – знание теоретических основ биохимических процессов, – полнота их понимания и изложения, – самостоятельность, осмысленность, структурированность, логичность и аргументированность изложения материала, – точность и корректность применения терминов и понятий при наличии незначительных ошибок, При изложении ответа на вопрос(ы) экзаменационного билета обучающийся мог допустить непринципиальные неточности.</p>	<i>Хорошо</i>
<p><u>Письменная контрольная работа:</u> – не менее 50 % ответов должны быть правильными. <u>Экзамен:</u> – неполное знание теоретических основ биохимических процессов, – частичное их понимание и неполное изложение, – самостоятельность и осмысленность в изложении материала, наличие ошибок в логике и аргументации – наличие неполных и/или содержащих существенные ошибки ответов на дополнительные вопросы.</p>	<i>Удовлетворительно</i>
<p><u>Письменная контрольная работа :</u> – присутствие многочисленных ошибок (более 70 % ответов содержат ошибки). <u>Экзамен:</u> – фрагментарное и недостаточное знание теоретических основ биохимических процессов, – непонимание причинно-следственных связей, – отсутствие осмысленности, структурированности, логичности и аргументированности в изложении материала, – грубые ошибки в применении терминов и понятий, – отсутствие ответов на дополнительные вопросы.</p>	<i>Неудовлетворительно</i>

Образцы вопросов для подготовки к экзамену

Билет 1

1. Ферменты, расщепляющие белки и олигонуклеотиды. Протеолитические ферменты желудка.
2. Витамин Е и селен.

Билет 2

1. Ферменты, расщепляющие поли- и олигосахара. Пристеночное пищеварение в кишечнике.
2. Роль магния в сопряжении окислительного фосфорилирования.

Билет 3

1. Липолитические ферменты. Механизм эмульгирования жиров в кишечнике.
2. Кальций и кальмодулин.

Билет 4

1. Строение мышечного волокна.
2. Витамины, участвующие в процессах декарбоксилирования и фиксации CO₂.

Билет 5

1. Роль ионов кальция и кальмодулина в сокращении мышечных волокон.
2. Витамины, обеспечивающие перенос ацильных группировок.

Билет 6

1. Энергетика мышечного сокращения.
2. Каротиноиды и витамин А.

Билет 7

1. Синтез протопорфирина IX и образование гема.
2. Незаменимые жирные кислоты, предшественники простагландинов.

Билет 8

1. Превращение гема в билирубин и выведение его из организма.
2. Соляная кислота и ее роль в пищеварении.

Билет 9

1. Природные соединения с сигнальными функциями.
2. Актин, биологическая роль и строение.

Билет 10

1. Циклические нуклеотиды как посредники в действии гормонов.
2. Тропомиозин и тропонин.

Билет 11

1. Посредники в действии гормонов и медиаторов.
2. Модели сокращения мышечного волокна.

Билет 12

1. Механизм гормональной индукции процессов транскрипции и трансляции.
2. Кислород как конечный акцептор в цепи переноса электронов.

Билет 13

1. Мобилизация ионов кальция под действием инозитолтрифосфата.
2. Перенос кислорода и углекислого газа гемоглобином.

Билет 14

1. Клеточные рецепторы сигнальных веществ.
2. Роль ферритина и трансферринов в усвоении и транспорте железа.

Билет 15

1. Протеолитические ферменты, выделяемые поджелудочной железой и образующиеся в клетках слизистой кишечника.
2. Витамин D, биологическая роль и функции.

Билет 16

1. Рецепторы, обладающие ферментативной активностью.
2. Цитохром P₄₅₀.

Билет 17

1. Гормональная регуляция энергетики мышц.
2. Стероидные гормоны.

Билет 18

1. Структура и функции антител, иммуноглобулинов.
2. Механизм действия пищеварительных протеаз.

Билет 19

1. Врожденный и приобретенный иммунитет. Механизм реакции приобретенного иммунитета.
2. Гормоны и медиаторы, регулирующие секреторную деятельность пищеварительных желез.

Билет 20

1. Молекулярные механизмы, обеспечивающие многообразие антител.
2. Строение мышечного волокна.

Билет 21

1. Интерфероны. Характерные черты биологического действия интерферонов.
2. Витамин К, его биологическое действие.

Билет 22

1. Природные и синтетические индукторы интерферонов.
2. Участие витаминов в переносе одноуглеродных фрагментов.

Билет 23

1. Оксид азота: синтез и биологические функции.
2. Витамины-антиоксиданты.

Билет 24

1. Механизм микросомального гидроксилирования чужеродных соединений.
2. Витамины, обеспечивающие перенос ацильных группировок.

Билет 25

1. Ксенобиотики. Системы, метаболизирующие ксенобиотики.
2. Медь. Цитохромы и ферменты, содержащие медь или активируемые медью.

Билет 26

1. Свертывающая система крови.
2. Протеинкиназы.

Билет 27

1. Классификация витаминов.
2. Коллаген. Строение, синтез и биологические функции.

Билет 28

1. Сигнальный путь Ras.
2. Классификация элементов периодической системы в отношении живых организмов.

Билет 29

1. Гликозаминогликаны. Строение и функции.
2. Биологическая роль меди в организме.

Билет 30

1. Поступление, транспорт железа в клетки организма, хранение и регуляция его количества в клетке.
2. Механизм реализации противовирусного действия интерферонов.

Студенты по желанию готовят доклады-рефераты, затрагивающие актуальные темы физиологической химии и медицинской биохимии. Написание и доклад реферата студентом оценивается преподавателем, за это студент может получить бонусные баллы.

Темы рефератов

1. Механизм трансмембранного переноса глюкозы в клетки.
2. Витамин К.
3. Регуляция мышечного сокращения.
4. Протеинкиназы.
5. Лизилоксидаза: строение и механизм действия.
6. Реакции гидроксирования в синтезе стероидных гормонов и катехоламинов.
7. Плюсы и минусы действия витамина Е.
8. Желчные кислоты: структура, синтез, механизм действия.
9. Гем-оксигеназная система.
10. Цитохром P₄₅₀: структура и функции.
11. Детоксикация ксенобиотиков в биологических мембранах.
12. Окись азота – биологический «хамелеон».
13. Посттрансляционная модификация коллагена.
14. Церулоплазмин: свойства, функции и патологические состояния.
15. Гликозилирование белков и патологические состояния в организме человека.
16. Эйкозаноиды: синтез, биологические эффекты, способы инактивации.
17. Гомоцистеинилирование белков – причина атеросклероза?
18. Гликозаминогликаны: синтез, функции, патологические состояния.
19. NO-синтаза: структура, механизм действия и биологические функции.
20. Липопротеины.
21. G-белки.
22. Рецепторы: современные модели строения и функционирования.
23. Механизмы функционирования пищеварительных протеиназ.
24. Окислительный стресс и метаболизм в организме.
25. Особенности функционирования рецепторов стероидных гормонов в злокачественных опухолях молочной железы.
26. Механизм противовирусной защиты. Интерфероны.
27. Внутриклеточные протеазы – катепсины.
28. Патологические состояния в организме человека, вызванные гликозилированием белков.
29. Эластин.
30. Механизмы возникновения железодефицитной анемии.
31. Биохимия свертывания крови.
32. Сериновые протеазы в каскаде свертывания крови.

33. Механизмы возникновения множественной лекарственной устойчивости.
34. ГЛЮТ.
35. Инсулин: строение, синтез, механизм действия.
36. Эволюция белков-переносчиков кислорода.
37. Передача сигнала через рецепторы, сопряженные с ионными каналами.
38. Кортикостероиды: синтез, функции и патологические состояния.
39. Никелевый канцерогенез.
40. Стресс-активируемый протеинкиназный каскад (SAPK).

Образцы рефератов

Образец 1

Реферат

ЛИПОПРОТЕИНЫ: ТРАНСПОРТНЫЕ ФОРМЫ ЛИПИДОВ

Липиды являются важными компонентами живого организма. Они входят в состав мембран, являются запасными веществами, источниками синтеза ряда биологически активных веществ. Суточная потребность организма человека в липидах составляет от 70 до 140 г. Для холестерина суточная потребность составляет ~1 г/сутки, половина необходимого суточного количества поступает с пищей, а другая – синтезируется.

Прежде всего отметим, что в организм липиды (как жирные кислоты и их производные, так и холестерин) могут поступать как с пищей, так и в результате эндогенного синтеза. Кроме того, липиды могут накапливаться в организме в белой и бурой жировой тканях (в специальных клетках – адипоцитах), либо в самих клетках в виде жировых капель. Транспорт этих веществ осуществляют кровеносная и лимфатическая системы. Однако их жидкостные среды мало подходят для переноса гидрофобных соединений. Поэтому в организме липиды транспортируются в виде свободных жирных кислот, связанных с транспортирующими белками, либо комплексов с белками – липопротеинов.

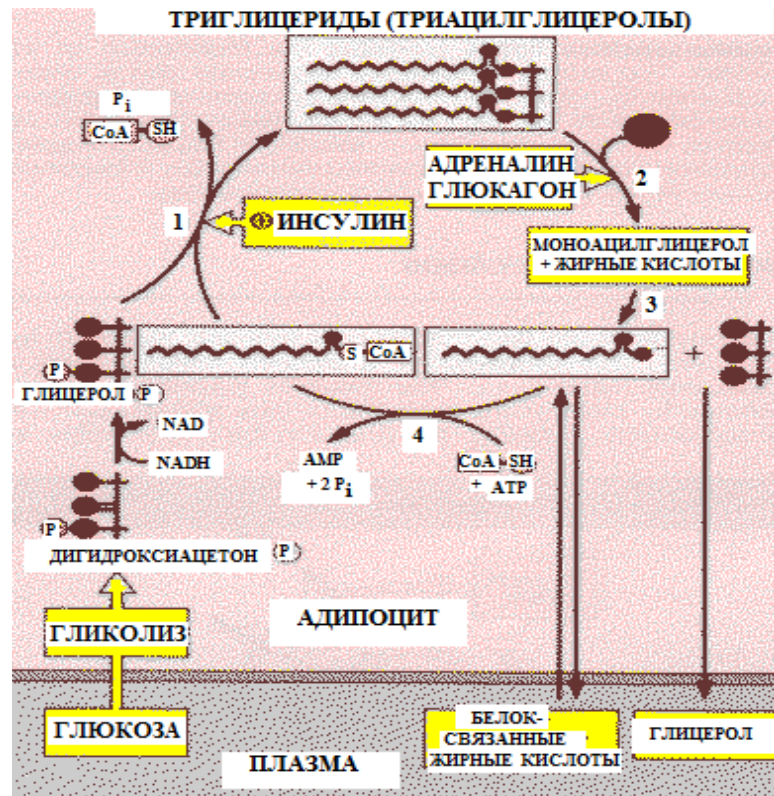


Рис. 1. Синтез и мобилизация триацилглицеридов

Свободные жирные кислоты (СЖК), т. е. жирные кислоты в неэстерифицированной форме, в плазме крови переносятся альбуминами, у клеточной мембраны комплекс диссоциирует, затем СЖК проходят через мембрану и в клетке переносятся Z-белками, специфичными у разных организмов.

Более подробная схема данного процесса представлена на рис. 1.

Липопротеины в крови представлены несколькими фракциями, выделенными с помощью метода ультрацентрифугирования (см. табл. 1). Важно отметить, что плотность характеризует содержание липидов в комплексе, так как чистый жир имеет плотность меньшую, нежели вода (чем меньше плотность, тем больше липидная часть).

Таблица 1

Фракции липопротеинов в плазме крови

Липопротеины	Основные липиды	Электрофоретическая фракция	Основные апопротеины
Хиломикроны (ХМ)	Триацил-глицеролы (ТАГ)	Нет	В-48, А-I, IV
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)	ТАГ	Pre- β	В-100, Е, С-I, II, III
Липопротеины средней плотности (ЛПСП)	ТАГ и эфиры холестерина	β	В-100, Е
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)	Эфиры холестерина	β	В-100
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)	Фосфолипиды и холестерин	α_1	А-I, II

Вот основные фракции липопротеинов в крови:

- 1) хиломикроны, образующиеся в кишечнике при всасывании триацилглицеролов;
- 2) липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, или пре- β -липопротеины), которые образуются в печени и используются для экспорта триацилглицеролов;
- 3) липопротеины низкой плотности (ЛПНП, или β -липопротеины), представляющие собой конечную стадию катаболизма ЛПОНП;
- 4) липопротеины высокой плотности (ЛПВП, или α -липопротеины), участвующие в метаболизме ЛПОНП и хиломикронов, а также холестерина.

Основным липидом хиломикронов и ЛПОНП является триацилглицерол, в то время как преобладающими липидами ЛПНП и ЛПВП являются соответственно холестерин и фосфолипиды. Также качественный состав различных фракций иллюстрирует рис. 2.

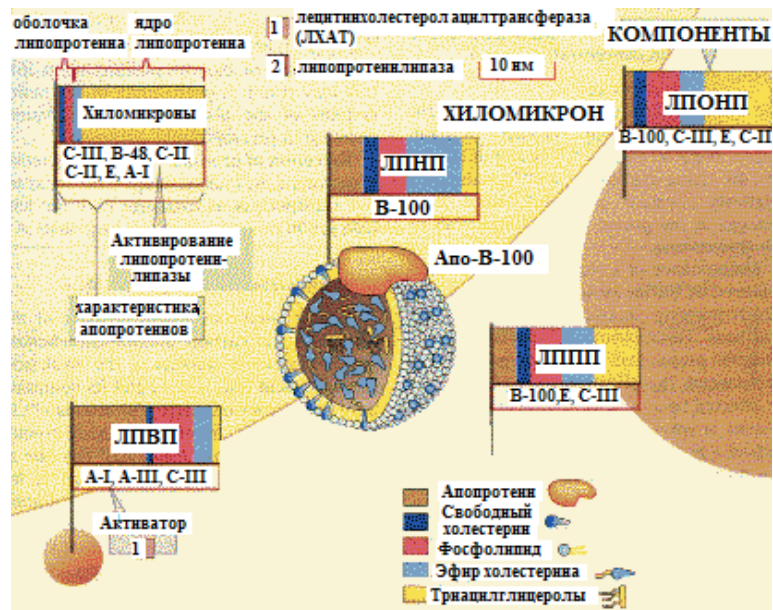


Рис. 2. Качественный состав различных фракций липопротеинов

Несколько слов о структуре липопротеина (рис. 3). Он состоит из липидной и белковой частей. В состав липопротеина могут входить один или несколько апобелков. Некоторые апобелки являются интегральной частью липопротеина. Среди апобелков есть также такие, которые могут перемещаться от одного липопротеина к другому.

Апобелки обозначаются буквами: А, В, С, Е – и выполняют разнообразные функции. Они могут служить лигандами для рецепторов клеток при использовании липопротеинов тканями (табл. 2), обеспечивать взаимодействие с липопротеинлипазой (ЛП-липазой).

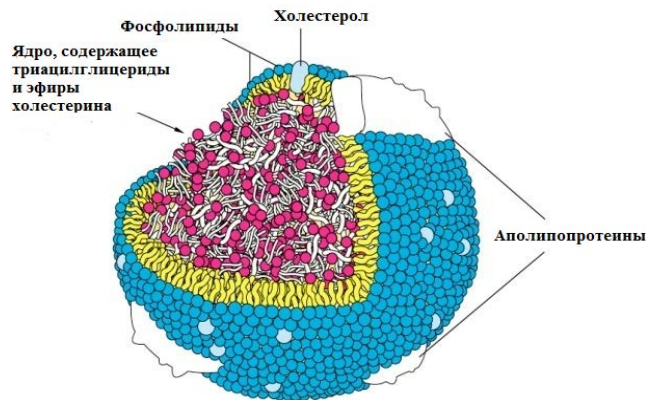


Рис. 3. Структура липопротеина

Изменение конформации как рецептора, так и лиганда – апобелка по различным причинам приводит к нарушению использования липопротеинов и их накоплению в крови. Апобелки могут активировать ферменты, участвующие в обмене липидов: ЛП-липазу, лецитинхолестеринацилтрансферазу (ЛХАТ). Например, апо-С-II является кофактором ЛП-липазы. Этот апобелок имеет специфический участок связывания с ЛП-липазой, а гидролиз ТАГ в составе ХМ и ЛПОНП происходит при контакте липопротеина с ферментом. Апобелки выполняют также и структурную функцию.

Таблица 2

Рецепторы липопротеинов

Рецептор	Распознавание	Липопротеин	Ткань	Роль в обмене	Примечание
ХМ _{ост}	Апо-Е	ХМ _{ост}	Печень	Переносит пищевые жиры в печень	Также называется апо-Е рецептор

ЛПВП	Неизвестно	ЛПВП	Печень, возможно др. ткани	Присоединение ЛПВП к клеткам	
ЛПНП	Аро-В-100, аро-Е	ЛПНП, ЛПСР	Печень, многие др. ткани	Удаление ЛПНП, ЛПСР из циркуляции	Способствует переносу холестерина из печени в ткани

Липиды могут включаться в транспортные пути по-разному: они могут как поступать с пищей (экзогенные липиды), так и синтезироваться в организме. Кроме того, для холестерина показана система обратного транспорта из тканей назад в печень. Основные транспортные пути липопротеидов представлены на рис. 4 и 5.



Рис. 4. Основные пути транспорта липопротеинов

В клетках слизистой кишечника экзогенный холестерин и ТАГ встраиваются в хиломикроны и далее транспортируются кровью.

Этот пул холестерина существует не только для собственных нужд печени, но и для снабжения других тканей. Холестерин печени вместе с жирами, синтезированными из глюкозы, включается в ЛПОНП и таким образом транспортируется кровью. После гидролиза жиров ЛП-липазой образуются остаточные ЛПОНП, называемые ЛПСР. Эти липопротеины либо поглощаются печенью, либо превращаются в ЛПНП.

В клетках – потребителях холестерина существуют рецепторы для ЛПНП. Взаимодействие рецепторов с ЛПНП происходит с помощью апо-В-100, после чего ЛПНП путем эндоцитоза поглощается клеткой. Потребление холестерина клеткой регулируется путем изменения количества рецепторов на поверхности клетки. При снижении потребности клетки в холестерине уменьшается количество рецепторов. Регулятором является сам холестерин, который репрессирует транскрипцию генов, соответствующих этим белкам.

Липопротеины, циркулирующие в крови, обмениваются холестерином. Особенно активно это происходит между ЛПНП и ЛПВП, причем поток холестерина направлен в сторону ЛПВП. Холестерин в виде свободного незтерифицированного соединения находится в поверхностном монослое липопротеинов. ЛПВП способны этерифицировать холестерин с помощью ЛХАТ.

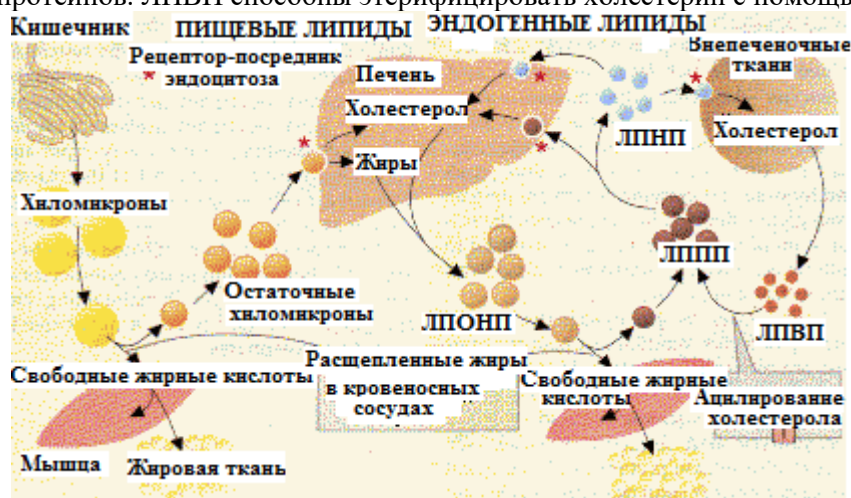


Рис. 5. Схема транспорта липопротеинов

ЛХАТ катализирует перенос ацильного остатка фосфатидилхолина на холестерин. Эфир холестерина погружается внутрь ЛПВП, освобождая место для новых молекул холестерина в поверхностном слое. Двусторонняя диффузия холестерина происходит и при контакте ЛПВП с клетками, при этом ЛПВП извлекают холестерин из мембран клеток. ЛПВП, нагруженные холестерином, поглощаются в основном печенью путем эндоцитоза и там освобождают холестерин. Следовательно, ЛПВП предупреждает накопление холестерина, а ЛПНП обеспечивает клетку холестерином по мере потребности в нем. Таким способом поддерживается постоянство содержания холестерина в клетках. Нарушение соотношения между ЛПНП и ЛПВП может быть причиной гиперхолестеринемии.

Метаболизм желчных кислот

Синтез. Первичные желчные кислоты (хенодезоксихолевая и холевая) образуются в клетках печени из холестерина (рис. 6).

После выделения в кишечник под влиянием бактерий они преобразуются во вторичные желчные кислоты (литохолевую и дезоксихолевую). В кишечник желчные кислоты поступают в составе желчи в виде конъюгатов с глицином и таурином. Ранее описывались функции желчных кислот в процессе переваривания липидов.

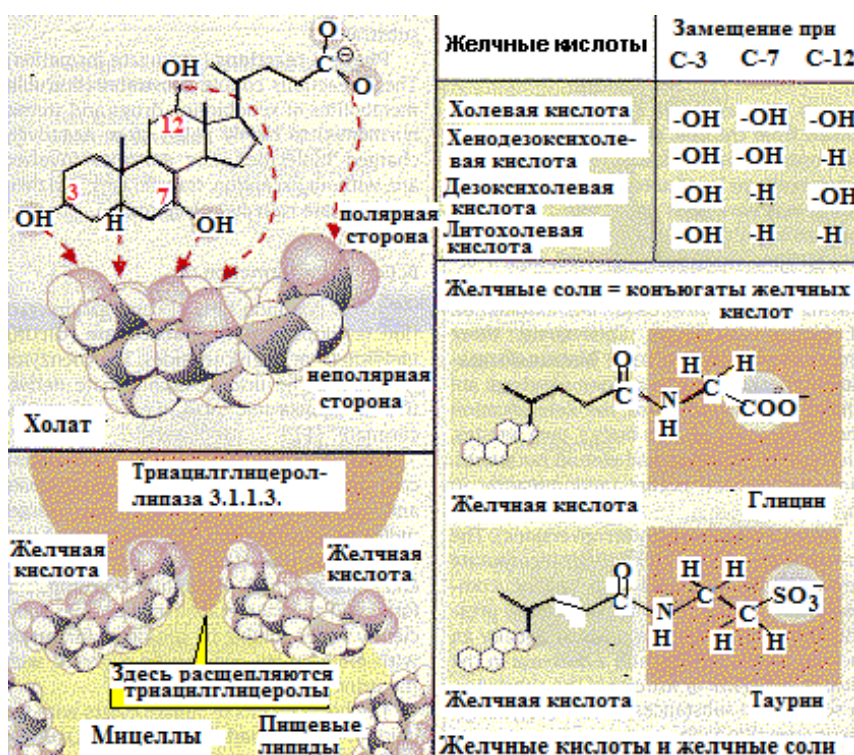


Рис. 6. Желчные кислоты

После переваривания и всасывания желчные кислоты возвращаются через воротную вену в печень, совершая такой цикл до 10 раз в сутки. Этот цикл называется кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот. Постоянным компонентом желчи является холестерин. Как и желчные кислоты, он подвергается обратному всасыванию, но некоторое количество желчных кислот и холестерина теряется с калом. Для восполнения потери желчных кислот, выводимых с фекалиями, постоянно происходит синтез желчных кислот из холестерина. Получается, что удаление холестерина в свободном виде или в виде желчных кислот является единственным способом освобождения организма от него.

Липолиз происходит в ходе мышечной работы и при голодании, что сопровождается повышением концентрации неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови. Глицерин и жирные кислоты в этой ситуации выступают как источники энергии. В печени (рис. 7) синтезируются и затем попадают в кровь ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности (состоят на 75 % из холестерина), а также ЛПНП – липопротеины низкой плотности (в их составе есть апобелок апо-B-100).

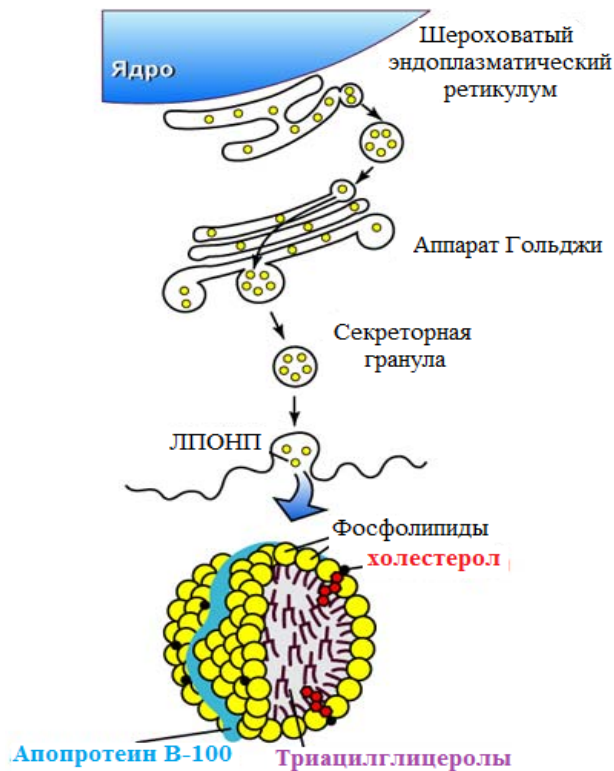


Рис. 7. Синтез и секреция ЛПОНП в печени

Почти во всех клетках имеются рецепторы для апо-В-100. Поэтому ЛПНП фиксируются на поверхности клеток. При этом наблюдается переход холестерина в клеточные мембраны. Поэтому ЛПНП способны снабжать холестерином клетки тканей.

Помимо этого, происходит и освобождение холестерина из тканей и транспорт его в печень. Транспортируют холестерин из тканей в печень липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Они содержат очень мало липидов и много белка. Синтез ЛПВП протекает в печени. Частицы ЛПВП имеют форму диска, и в их составе находятся апобелки апо-А, апо-С и апо-Е. Апо-С и апо-Е могут переходить от ЛПВП на хиломикроны или ЛПОНП. Поэтому ЛПВП являются донорами апо-Е и апо-С. В кровеносном русле к ЛПНП присоединяется белок-фермент ЛХАТ, который катализирует реакцию образования эфиров холестерина (рис. 8) и активируется апо-А. Реакция, катализируемая ЛХАТ, заключается в переносе остатка жирной кислоты из положения R_2 на холестерин.

Реакция является очень важной, потому что образующийся эфир холестерина является очень гидрофобным веществом и сразу переходит в ядро ЛПВП – так при контакте с мембранами клеток ЛПВП удаляют из них избыток холестерина. Дальше ЛПВП идут в печень, там разрушаются, и избыток холестерина удаляется из организма.

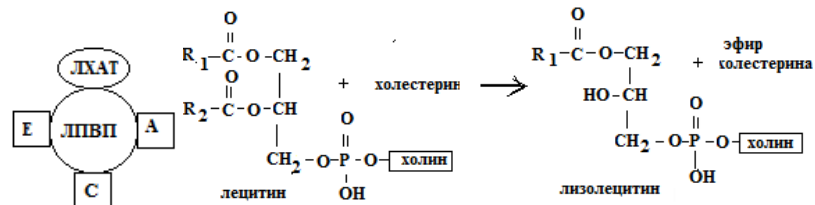


Рис. 8. Реакция синтеза эфиров холестерина, катализируемая ЛХАТ

Процесс липолиза известен как мобилизация жира. Мобилизация жира – это реакция гидролиза жира до глицерина и жирных кислот. Это ферментативный процесс. Осуществляют его два фермента – липаза жировой ткани и моноглицеридлипаза. Ключевым ферментом является липаза жировой ткани. Она регулируется гормонами, поэтому часто ее называют «гормончувствительная липаза».

Все гормоны, влияющие на мобилизацию жира, можно разделить на две группы:

- 1) гормоны прямого действия (адреналин, соматотропный гормон гипофиза, инсулин);
- 2) гормоны косвенного действия (глюкокортикостероиды, половые гормоны, лептин).

Использованная литература

1. *Биохимия* / Под ред. Е. С. Северина. М.: Гэотар-Мед, 2007.
2. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэл В.* Биохимия человека. М.: Мир, 2004. Т. 1–2.
3. *Эллиот В., Эллиот Д.* Биохимия и молекулярная биология. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2002.
4. *Кольман Я, Рём К.-Г.* Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000.
5. Сайт о химии. Липопротеины [Электронный ресурс]. <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2341.html>
6. База знаний по биологии человека. Липопротеиды плазмы [Электронный ресурс]. <http://humbio.ru/humbio/biochem/001e40a4.htm#002358f2.htm>
7. *Nelson D. L., Cox M. M.* Lehninger Principles of Biochemistry. 4th ed. New York: W. H. Freeman, 2004.
8. *Страйер Л.* Биохимия. М.: Мир, 1984. Т. 1–3.
9. *Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж.* Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994. Т. 1–5.

Образец 2

Реферат

МЕХАНИЗМЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Введение

По статистике в мире ежегодно выявляют более 6 млн случаев заболеваний раком шести основных органов: легких, желудка, молочной железы, прямой кишки, шейки матки и простаты. Около половины заболевших погибают. В конечном итоге, каждый пятый житель развитых стран умирает от онкологических заболеваний. Это само по себе говорит об исключительной важности онкологических исследований, хотя бы в прикладных целях. На данный момент разработано огромное количество методов лечения, одним из наиболее популярных является химиотерапия, однако она не всегда дает ожидаемый результат.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – это невосприимчивость популяции клеток опухоли одновременно к целому ряду химиотерапевтических препаратов разного химического строения и с разным механизмом действия на клетку. Исследования последних лет показали, что молекулярные механизмы МЛУ многочисленны и лекарственная устойчивость клетки может определяться включением различных механизмов, характеризующих разные этапы осуществления токсического действия химиопрепарата на клетку – от ограничения накопления лекарства внутри клетки до отмены программы гибели клетки, индуцируемой лекарственным препаратом. Наиболее изученными механизмами, для которых выявлена клиническая значимость при некоторых формах новообразования, являются активация трансмембранных транспортных белков (Р-гликопротеина), изменения генов и белков, контролирующих апоптоз и выживаемость клетки (p53 и Bcl-2), и некоторые другие. Эти механизмы мы и рассмотрим ниже.

Генетические изменения устойчивых к лекарствам клеток

При сравнении чувствительных и устойчивых к лекарствам опухолевых клеток были обнаружены генетические изменения, происходящие в генетическом аппарате резистентных клеток. При исследовании кариотипа в резистентных клетках нашли хромосому, которая заметно отличалась от нормальной хромосомы чувствительных к лекарствам клеток. Ее отличительная способность заключается в том, что она содержит длинный гомогенно окрашенный участок (т. е. не наблюдалось типичной поперечной исчерченности), благодаря чему хромосома заметно удлинилась. Таким образом, резистентные клетки содержат значительное количество дополнительного генетического материала: определенный участок генома резистентной клетки амплифицирован, с этим связано еще одно свойство этих клеток – нестабильность генома.

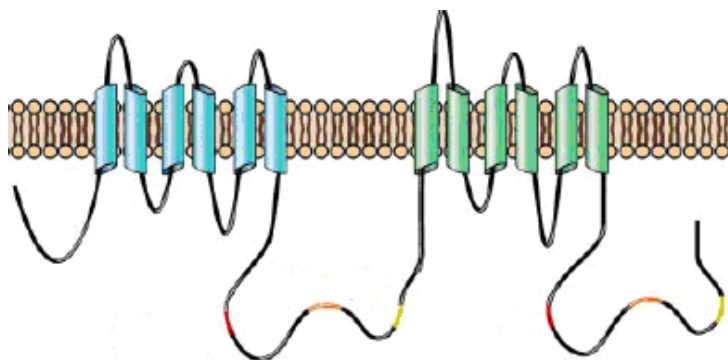
Дальнейшие исследования в данной области показали, что амплифицированный участок содержит несколько генов, среди которых неизменно присутствуют гены семейства *mdr* (multidrugresistance). Это семейство содержит два гена человека: *MDR1* и *MDR2* и три гена грызунов: *mdr1*, *mdr2*, *mdr3*. Соответственно, как амплификация, так и активация этих генов

приводит к нарастанию количества белка – продукта гена МЛУ. Кроме того, здесь стоит также отметить, что введение в чувствительные клетки гена MDR1 или *mdr1* (для грызунов) делает клетки резистентными, а введение MDR2 – нет.

Множественная лекарственная устойчивость, обусловленная Р-гликопротеином

Благодаря исследованиям структуры продукта гена МЛУ (рис. 1) можно узнать о функциях этого белка в организме.

Этот белок состоит из двух симметричных половин, каждая из которых включает два домена: трансмембранный (пронизывающий наружную мембрану шесть раз) и цитоплазматический, содержащий последовательность аминокислотных остатков, характерных для АТФ-связывающих белков (АТФ-binding cassette, ABC). Этот белок получил название Р-гликопротеин или Pgp. На сегодняшний день имеется много сведений о функциях этого белка.



АТФ-связывающий домен

Рис. 1. Структура Р-гликопротеина

Так, при одной и той же клеточной концентрации лекарственных препаратов в резистентных клетках, экспрессирующих Pgp, накапливается меньше вещества, чем в чувствительных. Большинство веществ, к которым возникает резистентность, определяемая Pgp, поступают в клетку путем простой диффузии, они растворяются в липидах клеточной мембраны.

Экспериментально было обнаружено, что из резистентных клеток вещества выходят быстрее, чем из чувствительных. Этот выброс вещества из клеток требует энергии, высвобождающейся в результате гидролиза АТФ. Таким образом, Pgp выполняет функции насоса, выводящего из клетки разнообразные вещества и использующего для этого процесса энергию гидролиза пирофосфатной связи.

Стоит отметить, что этот белок является исключительным и потому, что он не проявляет никакой специфичности к субстратам. Единственное, что их объединяет, – это то, что все эти вещества липофильны, имеют небольшие размеры, в химической структуре содержат ароматические кольца и несут положительный заряд.

Анализ структуры молекулы маленького белка BmrR (активатора транскрипции гена белка-транспортера лекарств *bmr*) в бактерии *Bacillus subtilis* показал возможную схему, объясняющую связывание вещества транспортным белком, распознающим множество субстратов. Естественно возник другой вопрос: зачем этот белок в нормальных клетках? Окраска разных нормальных тканей антителами к данному белку, а также сама локализация данного белка позволяет думать, что он и в нормальных тканях выводит вредные вещества, выкачивает из клеток гормоны и участвует в работе барьера, охраняющего от вредных воздействий мозг.

Но этот белок является лишь первой ступенью защиты, позволяющей клетке не допускать вредное вещество вовнутрь.

Кроме данного белка, известны по крайней мере еще два: MRP (multidrug-resistance-associated protein) и LRP (lung-resistance-related protein).

MRP, белок молекулярной массой ~ 190 кДа, обеспечивает резистентность опухолевых клеток примерно к тому же кругу противораковых препаратов, что и Pgp. Он является энергозависимым насосом, выкачивающим из клетки токсические вещества, и относится к семейству ABC-транспортеров. Функционирование этого белка отличается от механизма действия

Региспользованием глутатиона клетки. Этот факт свидетельствует о том, что MRP является одним из транспортеров конъюгатов глутатиона (насосы GS-X).

LRP располагается в цитоплазме. Его экспрессируют клетки нормального эпителия и те, которые подверглись токсическим воздействиям. Полагают, что он участвует в транспорте субстратов из ядра в цитоплазму. В клетке он нередко ассоциирован с везикулами и лизосомами, что позволяет связывать его функцию с транспортом лекарств.

Лекарственная устойчивость, связанная с обезвреживанием препарата в клетке и изменением мишеней препаратов или с их повышенной репарацией

Одной из важнейших систем в клетке, позволяющей ей обезвреживать цитостатики, является система глутатиона (GSH). Глутатион – глутамилцистеинилглицин, взаимодействие сульфгидрильной группы которого с реакционно способной группой лекарственного препарата определяет образование конъюгатов препарата с глутатионом (рис. 2).

Эти конъюгаты менее активны, более растворимы, выбрасываются из клетки с помощью белковых транспортеров GS-X, в том числе MRP.

Некоторые препараты, применяемые при лечении злокачественных новообразований, являются ингибиторами топоизомераз. В их круг входят препараты, стабилизирующие комплекс топоизомераза – ДНК. К препаратам, к которым возникает этот тип резистентности, принадлежат адриамицин, рубомицин, микоксантрон и др.

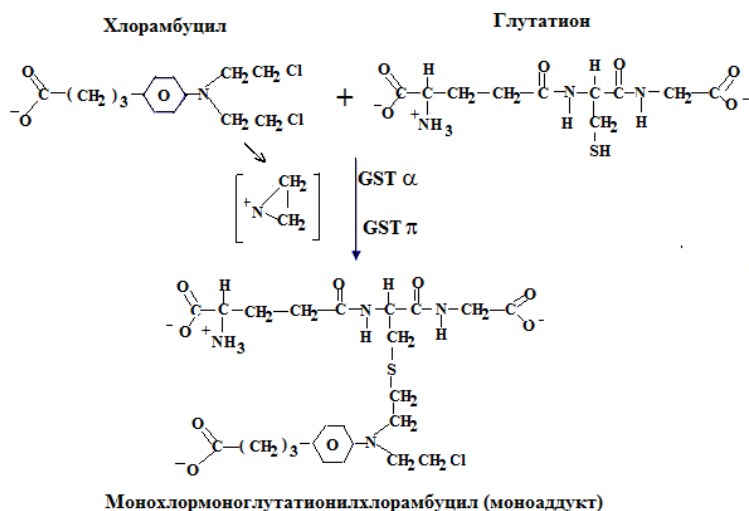


Рис.2. Реакция связывания алкилирующего соединения (хлорамбуцила) с молекулой глутатиона и образования конъюгата (моноаддукта) (GST α и GST π – глутатион-S-трансферазы)

Еще одним возможным путем изменения мишени препарата является увеличение количества белка-мишени в клетке. Свою роль также играет и повышенная эффективность репарации поврежденной ДНК, что обуславливает резистентность к некоторым препаратам.

Ключевые гены, контролирующие апоптоз в опухолевых клетках, устойчивых к лекарствам

p53. Активация данного гена происходит в ответ на различные типы стресса, включая повреждения ДНК химическими и физическими агентами, нарушения регуляции сборки-разборки микротрубочек, активацию онкогенов, гипоксию, гипертермию и др. Активация приводит либо к остановке клеточного цикла в одной из его «сверочных точек», либо к индукции апоптоза, что зависит от стресс-сигнала. Активация преимущественно регулируется на пост-трансляционном уровне. В ответ на стресс происходит стабилизация белка, что, по крайней мере, частично регулируется фосфорилированием p53 несколькими клеточными протеинкиназами. Индукция p53 в ответ на активацию доминантными онкогенами происходит по иному механизму, включающему его взаимодействие с рядом регуляторных белков. Стабилизация p53 ведет к его накоплению в ядре, где он связывается со специфическими последовательностями ДНК, модулируя (усиливая или ослабляя) транскрипцию ряда p53-регулируемых генов. На данный момент известно, что этот ген играет важную роль в определении чувствительности опухолевых клеток к цитостатикам,

однако характер влияния на лекарственную устойчивость опухолевых клеток может значительно меняться в зависимости от механизма действия лекарственного препарата, видовой, тканевой принадлежности клеток, а также, очевидно, от тех генетических изменений, которые возникли в опухолевой клетке в ходе канцерогенеза.

Антионкоген PTEN. Это опухолевый супрессор, имеющий гомологию с тирозинфосфатазами и тензином, белком, ассоциированным с актиновым цитоскелетом в фокальных контактах клетки. Этот белок способен дефосфорилировать субстраты как по остатку тирозина, так и по остатку треонина. Очевидно, он выполняет свою роль опухолевого супрессора, являясь негативным регулятором фосфатидилинозитол-3-киназного сигнального пути (рис. 3).

Онкоген BCL-2 и CD95-L/CD95. BCL-2 – онкоген, участвующий в процессе возникновения злокачественных новообразований в

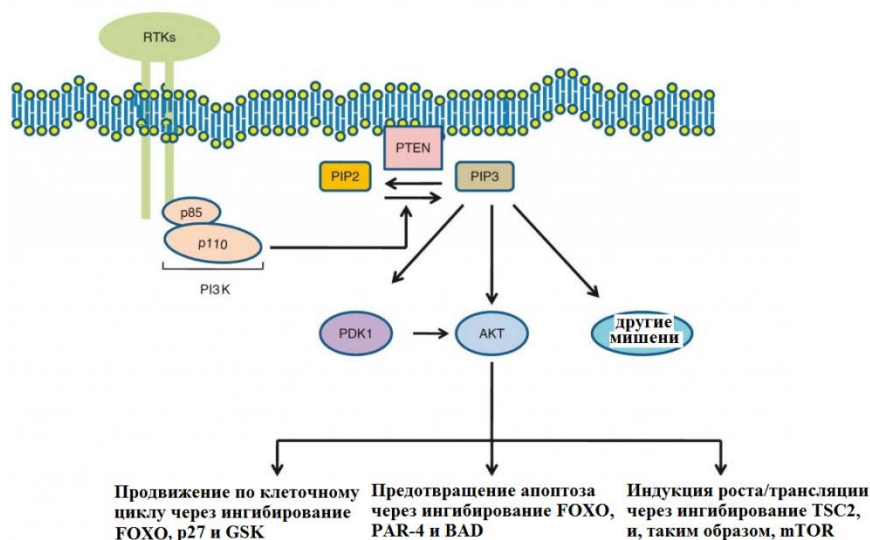


Рис. 3. Сигнальный путь PTEN

связи с тем, что он подавляет апоптоз. Вторая система лиганд-рецептор также играет важную роль в апоптозе некоторых клеток. Лиганд CD95-L – интегральный белок мембраны, который может выходить во внеклеточную среду и действовать как растворимый цитокин.

В заключение хотелось бы сказать, что это только небольшая часть механизмов МЛЮ, которые очень тонко связаны и переплетены между собой. В настоящее время выявляется много других факторов, которые необходимо изучать, учитывая при этом тонкости работы организма.

Использованная литература

1. База знаний по биологии человека. МЛЮ [Электронный ресурс]. <http://humbio.ru/humbio/oncogenetics/00146dc3.htm>
2. Kishimoto H., Hamada K., Saunders M. et al. Physiological functions of Pten in mouse tissues // Cell Struct. Funct. 2003. V. 28. P. 11–21.
3. Социальная поисковая система «Мой компас». Наука. Биология. Фосфатаза PTEN [Электронный ресурс]. http://moikompas.ru/compas/pten_phosphatase
4. Сайт «Биология и медицина». МЛЮ [Электронный ресурс]. <http://medbiol.ru/medbiol/oncogenetics/00146dc3.htm>

При подготовке к лекциям и при написании реферата студенты могут использовать рекомендованные преподавателем литературные источники и интернет-ресурсы, а также любую доступную справочную литературу, программное обеспечение и базы данных.

Оценочные материалы по промежуточной аттестации (приложение 2), предназначенные для проверки соответствия уровня подготовки по дисциплине требованиям ФГОС, хранятся на кафедре-разработчике РПД в печатном и электронном виде.