**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФГАОУ ВО "Новосибирский национальный   
исследовательский государственный университет"**

**Факультет естественных наук**

|  |  |
| --- | --- |
|  | УТВЕРЖДАЮ |
|  | Декан ФЕН НГУ, профессор |
|  | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Резников В.А. |
|  | «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2014 г. |

**Молекулярные механизмы токсических процессов**

**Модульная программа лекционного курса и самостоятельной работы студентов**

Курс 1–й, 2 семестр

Направление подготовки

**020400 Биология**

Квалификация (степень) выпускника

**Магистр**

Форма обучения

**очная**

Новосибирск 2014

Учебно-методический комплекс предназначен для студентов 1 курса факультета естественных наук, направление подготовки 020400 «Биология (магистр)». В состав пособия включены: программа курса лекций, структура курса, учебно-методическое обеспечение.

Составитель

Гуляева Л.Ф., проф.

© Новосибирский государственный университет, 2014

**Содержание**

|  |  |
| --- | --- |
| Аннотация рабочей программы | 4 |
| **1. Цели освоения дисциплины** | 5 |
| **2. Место дисциплины в структуре ООП** | 5 |
| **3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины** | 6 |
| **4. Структура и содержание дисциплины** | 7 |
| Рабочий план (по неделям семестров)  Осенний семестр | 9 |
|  |  |
| Программа курса лекций | 10 |
|  |  |
| **5. Образовательные технологии** | 13 |
| **6. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины** | 14 |
| **7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины** | 14 |
| **8. Материально-техническое обеспечение дисциплины** | 15 |

**Аннотация рабочей программы**

Дисциплина «Молекулярные механизмы токсических процессов» является дисциплиной по выбору вариативной части профессионального цикла ООП по направлению подготовки «020400 БИОЛОГИЯ» (квалификация (степень) магистр). Дисциплина реализуется на Факультете естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Новосибирский национальный исследовательский государственный университет" (НГУ) кафедрой молекулярной биологии.

Содержание дисциплины включает изучение молекулярных механизмов действия токсических соединений на живые организмы. Курс охватывается круг вопросов, связанных с изучением метаболизма экзогенных и эндогенных соединений ферментами 1-й и 2-й фаз метаболизма ксенобиотиков, рассмотрение механизмов взаимодействия высокоактивных метаболитов этих соединений с макромолекулами клетки, а также изучение механизмов повреждения генов-мишеней для канцерогенов и мутагенов, приводящих к нарушению таких фундаментальных процессов, как клеточное деление, передача клеточного сигнала, апоптоз, межклеточные взаимодействия.

Дисциплина нацелена на формирование у выпускника общекультурных компетенций: ОК-1, ОК-6; профессиональных компетенций: ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-6, ПК-12.

Преподавание дисциплины предусматривает следующие формы организации учебного процесса: лекции, консультации, сдача экзамена, самостоятельная работа студента.

Программой дисциплины предусмотрены следующие виды контроля:

Текущий контроль. Контроль посещаемости занятий и сдача домашних заданий.

Итоговый контроль. Итоговую оценку за семестр студент получает на устном экзамене в конце семестра.

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетных единицы. Всего 108 академических часов. Программой дисциплины предусмотрено 28 лекционных часов, 44 часа самостоятельной работы студентов и 36 часов контроля (сдача домашних заданий).

**1. Цели освоения дисциплины**

Дисциплина «Молекулярные механизмы токсических процессов» предназначена для того, чтобы ознакомить студентов с основами предметам по молекулярной токсикологии. Сюда включены следующие основные разделы: метаболизм чужеродных соединений, современные представления о механизмах канцерогенеза и механизмах защиты от токсического действия химических соединений. Имеется также раздел о молекулярных мишенях для токсических соединений. В этом разделе рассматриваются основные пути передачи клеточных сигналов, роль протоонкогенов и раковых супрессорных генов в механизмах трансформации клетки. Рассматриваются механизмы программированной клеточной гибели клетки – апоптоза, а также механизмы межклеточных взаимодействий.

Основной целью освоения дисциплины является усвоение студентами основных принципов детоксификации/токсификации химических соединений. По окончанию дисциплины студенты будут иметь представления об основных механизмах действия токсических соединений на живые организмы и способах защиты от их действия. У них будут сформированы современные представления о химически индуцированном мутагенезе, канцерогенезе, тератогенезе и апоптозе.

**2. Место дисциплины в структуре ООП**

Дисциплина «Молекулярные механизмы токсических процессов» является дисциплиной по выбору вариативной части профессионального цикла ООП по направлению подготовки «020400 БИОЛОГИЯ» (квалификация (степень) магистр).

Дисциплина «Молекулярные механизмы токсических процессов» опирается на следующие дисциплины данной ООП:

* Генетика (Структура и функция генома);
* Цитология (Особенности функционирования клеточных органелл);
* Молекулярная биология (регуляция экспрессии генов);
* Биохимия (регуляция активности ферментов, ферментативный катализ)
* Основы компьютерной грамотности (навыки обращения с ПК);
* Химические основы жизни (роль органических соединений в органической жизни);

Результаты освоения дисциплины «Молекулярные механизмы токсических процессов» используются в следующих дисциплинах данной ООП:

* Молекулярные основы фармакологии;
* Молекулярная вирусология;
* Мутагенез и репарация.

**3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины** **«Органическая химия»:**

* **общекультурные компетенции:**
* *способен к творчеству (креативность) и системному мышлению (ОК-1);*
* *способен самостоятельно приобретать с помощью информационных технологий и использовать в практической деятельности новые знания и умения, в том числе в новых областях знаний, непосредственно не связанных со сферой деятельности (ОК-6);*
* **профессиональные компетенции:**
* *понимает современные проблемы биологии и использует фундаментальные биологические представления в сфере профессиональной деятельности для постановки и решения новых задач (ПК-1);*
* *знает и использует основные теории, концепции и принципы в избранной области деятельности, способен к системному мышлению ПК-2);*
* *самостоятельно анализирует имеющуюся информацию, выявляет фундаментальные проблемы, ставит задачу и выполняет полевые, лабораторные биологические исследования при решении конкретных задач по специализации с использованием современной аппаратуры и вычислительных средств, демонстрирует ответственность за качество работ и научную достоверность результатов (ПК-3);*
* *творчески применяет современные компьютерные технологии при сборе, хранении, обработке, анализе и передаче биологической информации (ПК-6);*
* *применяет методические основы проектирования и выполнения полевых и лабораторных биологических и экологических исследований с использованием современной аппаратуры и вычислительных комплексов , генерирует новые идеи и методические решения (ПК-12);*

**В результате освоения дисциплины обучающийся должен:**

* иметь представление о принципах метаболизма чужеродных и эндогенных соединений и роли ферментативных систем детоксификации ксенобиотиков;
* знать о механизмах образования аадуктов химических соединений с макромолекулами клетки;
* иметь представление о мишенях для токсикантов, понимать процессы передачи клеточного сигнала, механизмы канцерогенеза, апоптоза, межклеточных взаимодействий.

**4. Структура и содержание дисциплины**

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетных единицы, всего 108 академических часов.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Раздел дисциплины | Семестр | Неделя семестра | Виды учебной работы, включая самостоятельную работу студентов и трудоемкость (в часах) | | | | | | | Формы текущего контроля успеваемости *(по неделям семестра)*  Форма промежуточной аттестации *(по семестрам)* |
| Лекция |  |  | Самост. работа |  | СКРС |  |  |
| 1 | Ферменты 1-й и 2-й фаз метаболизма ксенобиотиков | 2 | 1-3 | 6 |  |  |  |  |
| 2 | Механизмы образования аддуктов | 2 | 4 | 2 |  |  |  |  |
| 3 | Механизмы индуцированного и спонтанного мутагенез | 2 | 5 | 2 |  | 3 | 7 | Сдача домашнего задания |
| 4 | Окислительный стресс | 2 | 6 | 2 |  |  |  |  |
| 5 | Метилирование ДНК. Репарация ДНК | 2 | 7 | 2 |  | 3 | 7 | Сдача домашнего задания |
| 6 | Механизмы регуляции клеточного деления | 2 | 8 | 2 |  |  |  |  |
| 7 | Клеточные и вирусные онкогены | 2 | 9 | 2 |  |  |  |  |
| 8 | Пути передачи клеточного сигнала | 2 | 10 | 2 |  | 3 | 7 | Сдача домашнего задания |
| 9 | Цитозольные белки и факторы транскрипции | 2 | 11 | 2 |  |  |  |  |
| 10 | Механизмы повреждения онкосупрессоров | 2 | 12 | 2 |  |  | 3 | 7 | Сдача домашнего задания |
| 11 | Механизмы апоптоза | 2 | 13 | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 12 | Межклеточные контакты Механизмы тератогеенеза | 2 | 14 | 2 |  | 5 | 6 | **Коллоквиум** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  | 27 | 2 | **Экзамен** |
|  | **Итого за семестр** |  |  | **28** |  | **44** | **36** | **108** |
|  | | | | | | | | | | | |

**Программа курса лекций**

**I. Введение**

*Общие принципы токсикологии.*

Молекулярная токсикология как наука о механизмах детоксификации чужеродных соединений, метаболических путях их превращений и биологических последствиях. Распределение, экскреция и абсорбция токсикантов. Биотрансформация токсикантов и химических канцерогенов. Депонирование ксенобиотиков, роль печени и почек.

**II. Современные представления о механизмах биотрансформации чужеродных соединений**

*Окружающая среда как источник многочисленных веществ,*

*чужеродных для человека*. Определение I-й и II-й фаз метаболизма.

Детоксификация как функция защиты от химических соединений.

Усиление токсичности (токсификация) как негативное проявление

действия ксенобиотиков. Характеристика ферментных систем, осуществляющих реакции окисления ксенобиотиков. Оксидазы и оксигеназы со смешанными функциями.

**III. Структура и функция микросомной монооксигеназной системы (ММС)**

*Общие представления о функционировании ферментов*

*монооксигеназной системы животных и человека*.

Активация кислорода как универсальный механизм действия

ферментов МОС. Микросомальная цепь переноса электронов.Основные реакции, катализируемые цитохромом Р450. Современные представления о строении Р450. Генная классификация цитохрома Р450. Основные функции согласно классификации. Индукция ферментов МОС. Молекулярные механизмы активации генов Р450 и других ферментов, окисляющих ксенобиотики. Ядерные рецепторы в индукции Р450. Рецепторный механизм активации генов СУР1А. Молекулярная характеристика Ah-рецептора и ARNT белка. Роль факторов транскрипции и белков теплового шока в активации генов некоторых Р450. СУР2Е1 и метаболизм этанола. Особенности регуляции активности фермента. Орфановые рецепторы в регуляции генов СУР2В и СУР 3А. Цитохром Р450 в метаболизме эндогенных соединений. Ароматаза (CYP19) в синтезе эстрогенов. Ткане-специфичная регуляция, концепция локального синтеза эстрогенов, роль в канцерогенезе.

**IY. Ферменты 2-ой фазы метаболизма ксенобиотиков**

Глюкуронидация как один из основных механизмов конъюгации

ксенобиотиков и эндогенных соединений. УДT1 и УДT2 семейства генов. Роль сульфотрансфераз в процессах детоксификации. Современная классификация ферментов. Синтез кофактора PAPS. Сульфотрансферазы в метаболизме эндогенных соединений (тиреоидные и стероидные гормоны).. Реакции ацетилирования. NAT1 и NAT2 классы ферментов. N-ацетил-тpансфеpаза и pак. Характеристика суперсемейства глютатион-S-трансфераз. Реакции детоксификации. Микросомальная эпоксидгидролаза в катализе особо токсичных соединений. Хинон-редуктаза (диафораза) в метаболизме хинонов.

**Y. Механизмы химического канцерогенеза**

Классификация химических канцерогенов. Генотоксичные и негено токсичные канцерогены. ДНК - критическая мишень для канцерогенов. Полициклы, азосоединения, природные и неорганические канцерогены в этиологии рака. Эпигенетические канцерогены цитотоксины, пластик, гормоны и иммуносупрессоры, пероксисомальные пролифераторы.

**YI. Аддукты метаболитов с биологическими макромолекулами**.

Механизмы связывания реактивных метаболитов с ДНК и белками.

Аддукты известных канцерогенов человека и животных. Методы выявления аддуктов с ДНК и белками. Аддукты и канцерогенез.

**YII. Механизмы мутагенеза**

Трансзиция и трансверсия нуклеотидов. Современные методы тестирования мутагенных эффектов канцерогенов (тест Эймса, шатловые векторы (вирусы SV40, Эпштейна-Барра), Mut S – тест). Механизмы возникновения мутаций под действием ультрафиолетового

излучения. Алкилирование ДНК (на примере иприта). Алкилирование ДНК и индукция опухолей у мышей. Аралкилирование ДНК и мутагенез. Роль аддуктов канцерогенов с ДНК в развитии мутаций. "Горячие точки" мутаций (на примере гена HPRT). Регуляция мутационных процессов репарацией и репликацией ДНК. BER и NER репарация. Метилтрансферазы в репарации аддуктов. Rec A, Umu D и Umu C белки в SOS ответе. Метилирование ДНК и канцерогенез. Биохимия метилирования. Эпигенетическая составляющая канцерогенеза.

**YIII. Свободные радикалы кислорода в механизмах канцерогенеза**

Эндогенные свободные радикалы кислорода. Механизмы повреждения клеточной мембраны. Роль перекисного окисления липидов в генерации повреждений ДНК. ДНК-аддукты свободных радикалов кислорода. Стресс-активированные пути передачи клеточного сигнала. Роль Nox белков.

**IX. Механизмы регуляции клеточного деления**

Определение основных сверочных точек. G1/S и G2/M - критические точки регуляции клеточного цикла. Роль циклинов и их киназ в делении клетки. Ингибиторы и активаторы Cdk. Роль митотических киназ в регуляции клеточного цикла.

**Х. Клеточные и вирусные онкогены**

Иммортализация и трансформация клеток. Протоонкогены и раковые супрессорные гены. Онкогенные вирусы (полиомы, папилломы, Эпштейна-Барра и ретровирусы). Ретровирусные онкогены и их леточные аналоги. Характеристика RAS онкогенов. Активация онкогенов: вставки (инфицирование вирусами на примере гена c-myc),

транслокации (лимфома Беркитта, Филадельфийская хромосома)

**ХI. Раковые супрессорные гены (РСГ)**

RB белок в регуляции клеточного цикла. Роль фактора E2F, его геным-мишени. Ядерный белок р53 в канцерогенезе. Структура и функция белка, механизмы его активации. Роль белков MDM2 и р14ARF. Другие РСГ (BRCA1/2, HMMR).

**XII. Протоонкогены в передаче клеточных сигн**

Характеристика белков сигнальной трансдукции клеток. Факторы роста (GF) как инициаторы сигналов. Способы передачи сигнала. Роль G-белков в сигнальной трансдукции. Принципиальная схема передачи клеточных сигналов на примере RAS/ RAF/MAPK пути.

Рецепторы факторов роста (GFR) и цитоплазматические тирозин-киназы, фосфорилирование мембраносвязанных рецепторов факторов роста. Механизмы активации RAS и RAF белков. Активация МАР-киназного пути. Киназы МАР-киназ. Онкобелки в регуляции экспрессии генов. Роль C-myc.

**XIII. Онкогены как критические мишени в молекулярной патологии**.Мутации в онкогенах и РСГ. Причины и последствия. Современные тенденции в генотерапии рака. Принципы таргетной терапии в онкологии.

Биохимия метастазов. Межклеточные контакты и адгезия. Клеточные адгезивные молекулы (Кадхерины, интегрины, селектины, Ig-подобные). Роль ММРs и клеточной адгезии.

**XIY. Молекулярные механизмы программированной клеточной гибели (апоптоза)**

Морфологические и биохимические особенности апоптоза и некроза. Инициация апоптоза. Основные сигнальные молекулы. Роль клеточных онкогенов Белки р53 и bax  как индукторы, bcl-2 как супрессор апоптоза. Каспазы в инициации и реализации апоптоза. Способы регуляции активности каспаз. Регуляция программированной клеточной гибели. Методы детекции апоптоза.

**XY. Механизмы действия негенотоксичных канцерогенов**

Канцерогены как эффекторы эпигенетических изменений. Прямая инактивация белков-репрессоров. Изменение процесса метилирования. Повреждение ДНК-связывающей активности факторов транскрипции. Усиление репликации ДНК.Активации митотической рекомбинации на примере Афлатоксина В1.Нарушение межклеточных взаимодействий. Роль коннексинов.Кадгерины и катенины - роль в сигнальной трансдукции и прогрессии рака.

**XYI. Механизмы тератогенез**

Генетическая токсикология. Классификация генетических повреждений. Специфичность генетических повреждений, вызванных физическими или химическими агентами. Дозо-зависимые механизмы действия тератогенов. Механизмы действия цитотоксичных тератогенов. Воздействие на клеточную дифференцировку. Полихлорированные ароматические углеводороды (TCDDs, PCBs, PCDFs) и нарушение развития. Распределение и биотрансформация ксенобиотиков при беременности.

Формы организации учебного процесса: лекция, самостоятельная работа студента, консультации, экзамен.

**5. Образовательные технологии**

Виды/формы образовательных технологий.

Курс «Молекулярные механизмы токсических процессов» читается для студентов, проходящих специализацию по молекулярной биологии. Он включает самые современные данные о механизмах токсического действия химических соединений на живые организмы.

Преподаватель, участвующий в проведении курса, регулярно готовит и издает учебно-методические пособия, посвященные различным разделам курса.

**6. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины.**

При прохождении курса «Молекулярные механизмы токсических процессов» студенты посещают лекции, обсуждают интересующие их темы, задают вопросы.

Текущий контроль. Контроль посещаемости занятий и сдача домашних заданий. Имеется мультимедийный курс, которым студенты могут пользоваться при изучении предмета.

Итогом работы студента является оценка на экзамене.

**Рекомендованная литература**

1. David P. Josephy. "Molecular Toxicology", Oxford University Press, 1997 – 367 p.

2. Lewin "Gene", Oxford University Press, 2000 – 990 p.

3. Claassen C.D. " Toxicology . The basic Science of poisons", New York, Chicago, Toronto, London. Sixth Edition, 7th edition, 2008 – 1309 p.

**7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины**

**Список основной рекомендуемой литературы**

1. Гуляева Л.Ф. и Райс Р.Х. «Биологические эффекты токсических соединений». Курс лекций. Из-во НГУ, 2004, – 210 с.

2. Weber G. F. «Molecular Mechanisms of Cancer», Springer, Netherlands, 2007 - 644 р.

3. Andreas Luch. Nature and nurture – lessons from chemical carcinogenesis. NATURE REVIEWS // CANCER, 2005, VOL. 5, P. 113-125

4. Гуляева Л.Ф., Пустыльняк В.О. «Молекулярные механизмы патологических процессов. Ядерные рецепторы». Учебное пособие. Из-во НГУ, 2008 - 51 с.

5. Пустыльняк В.О., Гуляева Л.Ф. «Молекулярные основы развития патологических процессов. Эстрогены и гормональный канцерогенез». Учебно-методическое пособие. Из-во НГУ, 2009 - 50 с.

6. Пустыльняк В.О., Гуляева Л.Ф. «Молекулярные основы развития патологических процессов. Механизмы апоптоза». Учебно-методическое пособие. Из-во НГУ, 2012 – 33 с.

7. Гуляева Л.Ф. , Пустыльняк В.О. «Молекулярные основы развития патологических процессов. Пути передачи клеточного сигнала. От факторов роста к факторам транскрипции». Учебно-методическое пособие. Из-во НГУ, 2012 - 60с .

8. Sun W and Yang J  Functional Mechanisms for Human Tumor Suppressors // Journal of Cancer // 2010, 1:136-140.

9. Malumbres M. Physiological relevance of cell cycle kinases // Physiol Rev 2011, 91: 973–1007.

10. Miliani de Marva PL and Zhang Y. The RP-Mdm2-p53 Pathway and Tumorigenesis // Oncotarget 2011, 2: 234 – 238.

**8. Материально-техническое обеспечение дисциплины**

* В качестве технического обеспечения лекционного процесса используется ноутбук, мультимедийный проектор, доска.
* Для демонстрации иллюстрационного материала используется программа Microsoft Power Point 2013.
* Проведение экзамена обеспечивается печатным раздаточным материалом.

Программа составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВПО и с ОС ВПО, принятым в ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, с учетом рекомендаций ООП ВПО по направлению 0200400 «Биология» (магистр).

Автор: Гуляева Людмила Федоровна, д.б.н., профессор кафедры молекулярной биологии ФЕН, рук. Лаб. НИИ МББ СО РАМН \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

подпись

Программа одобрена на заседании кафедры молекулярной биологии

«23\_» августа 2014 г.

Секретарь кафедры к.х.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Л.М. Халимская