

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Кафедра химии и биотехнологий

**Методические рекомендации для
самостоятельной работы обучающихся по дисциплине**

Б2.Б3. Биологическая химия

Направление подготовки 111900.62 «Ветеринарно-санитарная экспертиза»

Профиль образовательной программы «Ветеринарно-санитарная экспертиза»

Форма обучения очная

Оренбург 201 _г.

СОДЕРЖАНИЕ

1	Организация самостоятельной работы.....	3
2	Методические рекомендации по подготовке реферата.....	5
2.1	Реферат содержит.....	5
2.2	Оформление работы.....	5
2.3	Критерии оценки реферата.....	6
3	Методические рекомендации по самостояльному изучению вопросов.....	7
	Приложение.....	24

1. ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1.1. Организационно-методические данные дисциплины

№ п.п	Наименование темы	Общий объем часов по видам самостоятельной работы				
		подготовка курсового проекта (работы)	подготовка реферата/эссе	индивидуальные домашние задания (ИДЗ)	самостоятельно изучение вопросов (СИВ)	подготовка к занятиям (ПкЗ)
1	2	3	4	5	6	7
1	Структура белка	-	-	-	3	-
2	Физико-химические свойства белков	-	-	-	3	-
3	Структурная организация нуклеиновых кислот.	-	-	-	3	-
4	Метаболизм пуриновых и пиридиновых нуклеотидов	-	-	-	2	-
5	Витамины. Классификация. Общая характеристика.	-	-	-	2	-
6	Ферменты. Строение. Кофакторы. Механизм действия.	-	-	-	4	-
7	Кинетика ферментативных реакций	-	-	-	2	-
8	Энергетика химических процессов. Энергетический обмен	-	-	-	4	-
9	Основные углеводы пищи. Строение, переваривание. Трансмембранный перенос глюкозы и других моносахаридов в клетки.	-	-	-	2	-
10	Метаболизм глюкозы и гликогена в клетках	-	-	-	2	-
11	Строение основных липидов организма. Переваривание липидов	-	-	-	2	-
12	Обмен ТАГ, кетоновых тел, эйкозаноидов и холестерола	-	-	-	2	-
13	Переваривание белков. Катаболизм аминокислот	-	-	-	2	-
14	Биосинтез белка	-	-	-	2	-

15	Обмен минеральных веществ	-	-	-	2	-
16	Обмен воды	-	-	-	4	-
17	Основные системы регуляции метаболизма и межклеточной коммуникации	-	-	-	2	-
18	Строение, биосинтез и биологическое действие гормонов	-	-	-	1	-
19	Интеграция метаболизма: компартментализация и регуляция метаболических путей	-	-	-	1	-
20	Функции крови. Синтез гемма и его регуляция	-	-	-	2	-
21	Обмен железа. Особенности метаболизма эритроцитов и фагоцитирующих лейкоцитов	-	-	-	1	-
22	Биохимия мышечной ткани	-	-	-	1	-
23	Специфические белки соединительной ткани: коллаген и эластин	-	-	-	2	-
24	Гликоаминогликаны и протеогликаны. Специализированные белки межклеточного матрикса	-	-	-	1	-
25	Биохимия нервной ткани: химический состав и особенности метаболизма	-	-	-	1	-
26	Основные функции печени.	-	-	-	2	-
27	Образование желчи и механизмы обезвреживания ксенобиотиков	-	-	-	1	-
28	Почки и моча. Особенности метаболизма почек. Механизм образования мочи. Гормоны почек.	-	-	-	1	-
	Реферат	-	3	-		-

2 МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ РЕФЕРАТА

2.1 Реферат содержит:

- титульный лист;
- содержание;
- введение;
- основная часть;
- заключение;
- список использованной литературы;
- приложения;

2.2 Оформление работы.

На титульном листе реферата указываются наименование учебного заведения и кафедры, по тематике которой студент пишет реферат, тема реферата, ученая степень и ученое звание преподавателя учебной дисциплины, его фамилия и инициалы; фамилия, имя, отчество студента с указанием факультета, специальности (направления), курса и группы обучения. В конце титульного листа необходимо указать: «Оренбург» и год написания реферата. На втором листе приводится содержание (план) реферата.

Текст реферата выполняется на одной стороне листа белой бумаги формата А4 (210x297) в редакторе Word через 1,5 интервала со следующими полями: левое – 30 мм, правое – 15 мм, верхнее – 20 мм, нижнее – 20 мм. Шрифт – Times New Roman. Размер шрифта – 14. Отступ для красной строки – 1,25

Не допускается формирование отступов пробелами и интервалов пропуском строк.

В исключительных случаях допускается написание реферата от руки, но четким и понятным почерком.

Все листы реферата, включая список используемых источников нумеруются арабскими цифрами по порядку, начиная со второй страницы введения (т.е. первой цифрой нумерации будет цифра 4) до последней страницы без пропусков и повторений. (На титульном листе, листе содержания и первой странице введения номер страницы не ставится) Номера страниц ставятся внизу по центру.

Список литературы, используемой студентом для выполнения реферата, оформляется в соответствии с установленными требованиями и должен содержать не менее 7-9 источников.

Реферат должен быть написан грамотно, чётко, разборчиво, с выделением абзацев, страницы должны быть пронумерованы, слева остаются поля. Объём реферата должен быть 15 - 20 машинописных страниц.

На титульном листе реферата указываются: тема работы, фамилия, инициалы студента, курс, группа. За титульным листом идёт содержание (оглавление), в котором необходимо указать план работы: введение, перечень основных вопросов, заключение, список источников и литературы, используемых в реферате и приложение.

Листы реферата подшиваются в пластиковый скоросшиватель.

2.3 Критерии оценки реферата:

- правильность и аккуратность оформления;
- актуальность темы;
- соответствие содержания работы выбранной теме;
- степень самостоятельности автора при освещении темы;

В конце методических рекомендаций для самостоятельной работы обучающихся в приложениях образец титульного листа и содержания реферата.

3. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО САМОСТОЯТЕЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ ВОПРОСОВ

3.1 Сборка протомеров в олигомерный белок.

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности.

"Узнавание" и присоединение отдельных протомеров олигомерного белка происходят благодаря формированию на их поверхности контактных участков. Последние состоят из радикалов аминокислот, собранных в данном месте в процессе образования третичной структуры белка. Совокупность этих радикалов формирует уникальные поверхности, способные с высокой специфичностью объединяться друг с другом.

Специфичность связывания контактных участков определяется их комплементарностью. Комплементарность - пространственное и химическое соответствие взаимодействующих поверхностей. Впадины и выступы на поверхности одной молекулы должны совпадать с выступами и впадинами на поверхности другой молекулы, как два куска неровно разорванной бумаги. Кроме того, функциональные группы радикалов аминокислот на одной контактирующей поверхности должны образовывать слабые химические связи с радикалами аминокислот на другой поверхности. В области контактных поверхностей обычно содержится много гидрофобных радикалов аминокислот, в результате объединения которых формируется гидрофобное ядро олигомерного белка. Гидрофильные радикалы могут образовывать водородные и ионные связи.

3.2 Комплементарность протомеров

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Взаимодействие протомеров осуществляется во многих точках контактирующих поверхностей, с образованием десятков слабых связей. Благодаря этому контактные поверхности соединяются с высокой специфичностью, и ошибки формирования четвертичной структуры белков практически исключены.

Комплементарность - универсальный принцип, свойственный живой природе и лежащий в основе узнавания и соединения не только протомеров, но и других (не обязательно белковых) молекул.

3.3 Растворимость белков.

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Растворимость белков в растворителях неодинакова и зависит от многих факторов: природы, состава и pH растворителя, ионной силы и температуры раствора, структурных особенностей молекулы данного белка и других факторов. В результате чего одни белки хорошо растворимы в воде, другие - в водных растворах нейтральных солей, третьи - в слабых растворах кислот или щелочей, четвертые - в смеси воды и органических растворителей (например, этанола или ацетона). В большинстве чистых органических растворителей белки не растворяются. Среди белков есть и нерастворимые во всех перечисленных растворителях. Это связано с особенностью их структуры.

Большое значение для растворимости белка имеет ионная сила раствора (в частности, концентрация электролита). При низких ионных силах растворимость белка увеличивается, а при высоких - уменьшается. Зависимость растворимости большинства белков от pH при данной ионной силе описывается U -образной кривой с минимумом растворимости вблизи изоэлектрической точки и увеличенной растворимостью при

значениях pH меньше и больше изоэлектрической точки. С повышение температуры до определенной величины (например, от 0 до 25 - 40°C) растворимость большинства белков повышается (это правило имеет исключение).

При растворении белков в воде и водных растворах происходит гидратация каждой белковой молекулы, т.е. взаимодействие полярных групп белка с водой. При этом например, -CO-NH- группы связывают по одной молекуле воды, карбоксильные группы - по четыре молекулы воды, аминогруппы - по одной молекуле воды.

3.4 Методы выделения и очистки белков

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Получение индивидуальных белков из биологического материала (тканей, органов, клеточных культур) требует проведения последовательных операций, включающих:

- дробление биологического материала и разрушение клеточных мембран;
- фракционирование органелл, содержащих те или иные белки;
- экстракцию белков (перевод их в растворённое состояние);
- разделение смеси белков на индивидуальные белки.

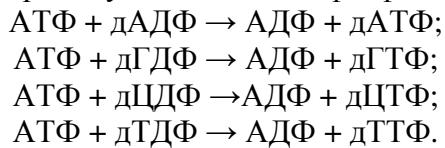
3.5 Биосинтез дезоксирибонуклеотидов

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности.

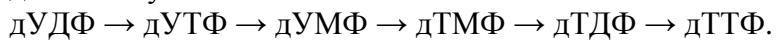
Дезоксирибонуклеотиды - предшественники ДНК - образуются из рибонуклеотидов путем восстановления гидроксогруппы у второго углеродного атома рибозы при участии фермента - рибонуклеозидредуктазы. Субстратами фермента являются дифосфаты нуклеотидов, донором водорода служит низкомолекулярный белок тиоредоксин, содержащий две свободные SH- группы на 108 аминокислотных остатков.

В состав дезоксирибонуклеотидов вместо уридиновых нуклеотидов входят тимидиновые. Тимидиновая кислота (dTМФ) образуется из дезоксиуридиновой кислоты (dУМФ) путем метилирования урацила.

Непосредственные предшественники ДНК: дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ образуются путем фосфорилирования дезоксирибонуклеозид - 5'-дифосфатов с помощью АТФ:



дТТФ получается также по схеме:



Синтез дезоксирибонуклеотидов в покоящихся клетках практически не происходит и активируется на стадиях, предшествующих клеточному делению.

3.6 Ферменты синтеза рибо- и дезоксирибонуклеотидов как мишени для действия противовирусных и противоопухолевых препаратов.

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности.

В терапии инфекционных и онкологических болезней, научных исследованиях в области медицины и биологии часто используют синтетические аналоги пуринов и пиримидинов. Введение в организм животного или человека аналога, имеющего изменения в структуре гетероциклического кольца или углеводной компоненты, угнетает активность ферментов, участвующих в метаболизме нуклеотидов, скорость синтеза РНК или ДНК из-за нарушения комплементарных взаимодействий азотистых оснований и роста полинуклеотидных цепей. Аналоги пуринов, пиримидинов и их нуклеозиды нашли

применение в качестве антибактериальных, противовирусных и химиотерапевтических средств.

Синтезировано очень много аналогов дНТФ, которые включаются ДНК полимеразами в ДНК и ингибируют репликацию. К числу мощных противоопухолевых препаратов принадлежит 5-фторурацил (5-FU) - аналог урацила.

3.7. Межвитаминные взаимодействия

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Между витаминами существует тесное взаимодействие в процессах метаболизма. Оно может выражаться: 1) в непосредственном взаимном влиянии витаминов; 2) во влиянии одного витамина на образование коферментной формы другого; 3) в совместном участии в каком-либо метаболическом пути. Рассмотрим эти взаимоотношения.

Тесным синергичным антиоксидантным действием обладают витамины С, Е и А.

Витамин С в клетках может играть роль как про- так и антиоксиданта. Оказалось, что введение высоких доз аскорбата на фоне гиповитаминоза Е усиливает **прооксидантный** эффект витамина С на 2 порядка (!). Выраженный **антиоксидантный** эффект витамина С проявляется только при его совместном действии с токоферолом, поскольку последний устраняет свободные радикалы жирных кислот и их перекиси, образующиеся в реакциях аскорбат-стимулированного ПОЛ (перекисного окисления липидов). С другой стороны, при недостатке аскорбиновой кислоты витамин Е быстро разрушается.

Антиоксидантный эффект токоферола резко усиливается в присутствии витамина А, который устраниет свободные радикалы кислорода и тем самым предупреждает развитие процесса ПОЛ в биомембранных. При не стимулированном ПОЛ облегчается «задача» токоферола по устранению перекисей липидов. Однако витамин А легко окисляется кислородом воздуха и относительно быстро расходуется. Процесс идет аутокаталитически с образованием свободных радикалов. Витамин Е оказывает стабилизирующее действие на ретинол и в-каротины, препятствуя их окислительной деструкции.

3.8. Ингибиторы ферментов и их использование в качестве лечебных препаратов

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

1. Действие ферментов можно полностью или частично подавить (ингибиовать) определенными химическими веществами (ингибиторами).

2. По характеру своего действия ингибиторы подразделяются на обратимые и необратимые. В основе такого деления лежит прочность соединения ингибитора с ферментом.

Обратимые ингибиторы — это соединения, которые нековалентно взаимодействуют с ферментом и могут диссоциировать от фермента.

Необратимые ингибиторы — это соединения, которые могут специфически связывать определенные функционально важные группы активного центра, образуя ковалентные, прочные связи с ферментом.

3. Обратимое ингибиование может быть конкурентным.

Конкурентный ингибитор конкурирует с субстратом за связывание в субстратсвязывающем участке активного центра и связывается с ферментом похожим способом, как и субстрат.

Отличительная особенность конкурентного ингибиования состоит в том, что его можно ослабить или полностью устраниТЬ, повысив концентрацию субстрата. Конкурентный ингибитор увеличивает K_m , но не изменяет V_{max} .

3.9. Использование ферментов в медицине

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Ферментные препараты широко используют в медицине. Ферменты в медицинской практике находят применение в качестве диагностических (энзимодиагностика) и терапевтических (энзимотерапия) средств. В этом разделе мы остановимся на основных принципах энзимо-диагностики и энзимотерапии.

Кроме того, ферменты используют в качестве специфических реагентов для определения ряда веществ. Так, глюкозооксидазу применяют для количественного определения глюкозы в моче и крови. Фермент уреазу используют для определения содержания количества мочевины в крови и моче. С помощью различных дегидрогеназ обнаруживают соответствующие субстраты, например пируват, лак-тат, этиловый спирт и др.

Энзимодиагностика заключается в постановке диагноза заболевания (или синдрома) на основе определения активности ферментов в биологических жидкостях человека. Принципы энзимодиагностики основаны на следующих позициях:

- при повреждении клеток в крови или других биологических жидкостях (например, в моче) увеличивается концентрация внутриклеточных ферментов повреждённых клеток;
- количество высвобождаемого фермента достаточно для его обнаружения;
- активность ферментов в биологических жидкостях, обнаруживаемых при повреждении клеток, стабильна в течение достаточно длительного времени и отличается от нормальных значений;
- ряд ферментов имеет преимущественную или абсолютную локализацию в определённых органах (органоспецифичность);
- существуют различия во внутриклеточной локализации ряда ферментов.

3.10 Гипоэнергетические состояния. Гипоксия тканей. Причины возникновения (гиповитамины, голодание).

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Все живые клетки постоянно нуждаются в АТФ для осуществления различных видов жизнедеятельности. Клетки мозга потребляют большое количество АТФ для синтеза нейромедиаторов, регенерации нервных клеток, поддержания необходимого градиента Na^+ и K^+ , для проведения нервного импульса; почки используют АТФ в процессе реабсорбции различных веществ при образовании мочи; в печени происходит синтез гликогена, жиров, белков и многих других соединений; в миокарде постоянно совершается механическая работа, необходимая для циркуляции крови; скелетные мышцы в покое потребляют незначительные количества АТФ, но при физической нагрузке эти потребности возрастают в десятки раз. Вместе с тем запасов АТФ в клетках практически не существует. Так, в условиях прекращения синтеза АТФ в миокарде его запасы истощаются за несколько секунд. Как мы уже знаем, для постоянного синтеза АТФ клеткам необходим приток метаболитов как субстратов дыхания и кислорода как конечного акцептора электронов в реакциях окисления, сопряжённых с синтезом АТФ. Нарушения какого-либо этапа метabolизма, приводящие к прекращению синтеза АТФ, гибельны для клетки. Состояния, при которых синтез АТФ снижен, объединяют термином "гипоэнергетические". Причинами гипоэнергетических состояний могут быть голодание,

гиповитамины В₁, РР, В₂; гипоксия. Гипоксия может возникнуть: при недостатке кислорода во вдыхаемом воздухе; при заболеваниях лёгких и нарушении лёгочной вентиляции; при нарушениях кровообращения, вызванных заболеваниями сердца, спазмом и тромбозом сосудов, кровопотерей. Причинами гипоксии могут быть также наследственные или приобретенные нарушения структуры гемоглобина. Частой причиной гипоэнергетических состояний могут быть нарушения процессов действие ингибиторов и разобщителей в ЦПЭ; железодефицитные анемии; снижение уровня гемоглобина и других железосодержащих белков (цитохромов, FeS-белков), в результате чего нарушаются перенос электронов и синтез АТФ; наследственные дефекты ферментов ЦПЭ и цитратного цикла

3.11 Синтез глюкозы в печени (глюконеогенез). Регуляция содержания глюкозы в крови.

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

В условиях голодаания часть белков мышечной ткани распадается до аминокислот, которые далее включаются в процесс катаболизма. Аминокислоты, которые при катаболизме превращаются в пируват или метаболиты цитратного цикла, могут рассматриваться как потенциальные предшественники глюкозы и гликогена и носят название гликогенных. Например, окса-лоацетат, образующийся из аспарагиновой кислоты, является промежуточным продуктом как цитратного цикла, так и глюконеогенеза.

Из всех аминокислот, поступающих в печень, примерно 30% приходится на долю аланина. Это объясняется тем, что при расщеплении мышечных белков образуются аминокислоты, многие из которых превращаются сразу в пируват или сначала в оксалоацетат, а затем в пируват. Последний превращается в аланин, приобретая аминогруппу от других аминокислот. Аланин из мышц переносится кровью в печень, где снова преобразуется в пируват, который частично окисляется и частично включается в глюкозонеогенез. Следовательно, существует следующая последовательность событий (глюкозо-аланиновый цикл): глюкоза в мышцах → пируват в мышцах → аланин в мышцах → аланин в печени → глюкоза в печени → глюкоза в мышцах.

Весь цикл не приводит к увеличению количества глюкозы в мышцах, но он решает проблемы транспорта аминного азота из мышц в печень и предотвращает лактоацидоз.

3.12 Метаболизм глюкозы и галактозы.

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Метаболизм фруктозы и галактозы включает пути использования их для синтеза других веществ (гетерополисахаридов, лактозы и др.) и участие в энергообеспечении организма. В последнем случае фруктоза и галактоза превращаются в печени либо в глюкозу, либо в промежуточные продукты её метаболизма. Таким образом, в результате фруктоза и галактоза наряду с глюкозой могут быть окислены до CO₂ и H₂O или использованы на синтез гликогена и триацилглицеролов.

Причиной нарушения метаболизма фруктозы и галактозы может быть дефект ферментов, катализирующих промежуточные реакции их обмена. Эти нарушения встречаются относительно редко, но могут представлять достаточно серьёзную опасность, так как накапливаемые промежуточные метаболиты фруктозы и галактозы обладают токсичностью.

Значительное количество фруктозы, образующееся при расщеплении сахарозы, прежде чем поступить в систему воротной вены, превращается в глюкозу уже в клетках кишечника. Другая часть фруктозы всасывается с помощью белка-переносчика, т.е. путём облегчённой диффузии.

Метаболизм фруктозы начинается с реакции фосфорилирования, катализируемой фруктокиназой с образованием фруктозо-1-фосфата. Фермент обнаружен в печени, а также в почках и кишечнике. Этот фермент обладает абсолютной специфичностью, поэтому, в отличие от глюкокиназы, инсулин не влияет на его активность. Последнее обстоятельство объясняет, почему уровень выведения фруктозы в моче у больных сахарным диабетом и здоровых не отличается. Фруктозе-1-фосфат не может превращаться во фруктозо-6-фосфат из-за отсутствия соответствующего фермента. Вместо этого фруктозо-1-фосфат далее расщепляется фруктозо-1-фосфатальдолазой (альдолаза В) на глицеральдегид и дигидроксиацитон-3-фосфат. Последний является промежуточным продуктом гликолиза и образуется в ходе реакции, катализируемой фруктозо-1,6-бисфосфатальдолазой (альдолаза А). Глицеральдегид может включаться в гликолиз после его фосфорилирования с участием АТФ. Две молекулы триозофосфатов либо распадаются по гликолитическому пути, либо конденсируются с образованием фруктозо-1,6-бисфосфата и далее участвуют в глюконеогенезе. Фруктоза в печени включается главным образом во второй путь. Часть дигидроксиацитон-3-фосфата может восстанавливаться до глицерол-3-фосфата и участвовать в синтезе триацилглицеролов.

3.13 Регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

По сравнению с другими органами печень отличается наиболее сложным обменом глюкозы. Кроме пары противоположных процессов (синтеза и распада гликогена), в печени могут происходить ещё два противоположно направленных процесса - гликолиз и глюконеогенез. В большинстве других органов происходит только гликолиз. Переключение печени с гликолиза на глюконеогенез и обратно происходит с участием инсулина и глюкагона и осуществляется с помощью:

- аллостерической регуляции активности ферментов;
- ковалентной модификации ферментов путём фосфорилирования/дефосфорилирования;
- индукции/репрессии синтеза ключевых ферментов.

"Субстратные" циклы - парные комбинации процессов синтеза и распада метаболитов. Как уже упоминалось, сочетание процессов синтеза и распада гликогена или необратимых реакций гликолиза и соответствующих им необратимых реакций глюконеогенеза может составить подобный цикл. Название "субстратный цикл" означает объединение реакций синтеза и распада субстрата. Название "холостой" отражает результат работы подобного цикла, заключающийся в бесполезном расходовании АТФ. Хотя существование "холостых" циклов нелогично, тем не менее они могут функционировать. Более того, эти циклы могут быть мишенью регуляторных воздействий, так как составляющие их реакции катализируют разные ферменты. Реципрокное изменение активности этих ферментов предотвращает одновременное протекание противоположных процессов.

Изменение в печени гликолитического направления на глюконеогенез и обратно при смене абсорбтивного состояния на постабсорбтивное или при голодании происходит главным образом в результате регуляции активности ферментов, катализирующих реакции субстратных циклов.

3.14 Холестерол: функции, обмен.

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Холестерол - стероид, характерный только для животных организмов. Он синтезируется во многих тканях человека, но основное место синтеза - печень. В печени

синтезируется более 50% холестерола, в тонком кишечнике - 15- 20%, остальной холестерол синтезируется в коже, коре надпочечников, половых железах. В сутки в организме синтезируется около 1 г холестерола; с пищей поступает 300-500 мг. Холестерол выполняет много функций: входит в состав всех мембран клеток и влияет на их свойства, служит исходным субстратом в синтезе жёлчных кислот и стероидных гормонов. Предшественники в метаболическом пути синтеза холестерола превращаются также в убихинон - компонент дыхательной цепи и долихол, участвующий в синтезе гликопротеинов.

3.15 Типы дислипопротеинемии. Биохимические основы атеросклероза

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Дислипопротеинемии - нарушения обмена ЛП крови и, соответственно, нарушения обмена ли-пидов, транспортируемых ЛП. Дислипопротеинемии проявляются чаще всего повышением концентрации либо одного типа ЛП, либо сочетанным увеличением содержания нескольких типов ЛП.

Нарушения обмена холестерола чаще всего приводят к гиперхолестерolemии и последующему развитию атеросклероза. При атеросклерозе происходит образование на стенках артерий так называемых атеросклеротических бляшек, представляющих собой в основном отложения холестерола. Атеросклеротические бляшки разрушают клетки эндотелия сосудов, и в таких местах часто образуются тромбы. Атеросклероз - полигенное заболевание. Одна из основных причин развития атеросклероза - нарушение баланса между поступлением холестерола с пищей, его синтезом и выведением из организма. Выявление холестерола ограничено, не превышает 1,2-1,5 г/сут, а поступление с пищей при неправильном питании может превысить этот барьер, поэтому с возрастом постепенно происходит накопление холестерола в организме. Важным фактором развития атеросклероза являются генетические дефекты белков и ферментов, участвующих в обмене холестерола.

3.16 Трансаминирование и дезаминирование аминокислот

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Трансаминирование - реакция переноса α -аминогруппы с аминокислоты на α -кетокислоту, в результате чего образуются новая кетокислота и новая аминокислота. Константа равновесия для большинства таких реакций близка к единице ($K_p \sim 1,0$), поэтому процесс трансаминирования легко обратим. Реакции катализируют ферменты аминотрансферазы, коферментом которых служит пиридоксальфосфат (ПФ) - производное витамина В₆.

3.17 Ингибиторы матричных биосинтезов: лекарственные препараты и бактериальные токсины

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Существует большая группа веществ, ингибирующая синтез ДНК, РНК или белков. Некоторые из них нашли применение в медицине для лечения инфекционных болезней и опухолевых новообразований, а другие для человека оказались токсинами.

Действие ингибиторов матричных биосинтезов как лекарственных препаратов основано на модификации матриц: ДНК, РНК, белоксинтезирующего аппарата (прежде всего, рибосом) или на инактивации ферментов. Центральное место среди них принадлежит антибиотикам - разнообразным по химическому строению органическим соединениям, синтезируемым микроорганизмами, главным образом, микроскопическими грибами, и способным в малых количествах оказывать избирательное токсическое действие на другие микроорганизмы.

Антибиотики, взаимодействующие с ДНК, нарушают её матричную функцию и вызывают подавление процессов репликации и транскрипции. Их используют для лечения злокачественных новообразований и называют противоопухолевыми препаратами

3.18 Роль гормонов в регуляции кальция и фосфора

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Ионы Ca^{2+} являются кофакторами многих ферментов, вместе с белками-модуляторами служат посредником в передаче сигналов. Кальций участвует в секреции, оплодотворении, мембранный проницаемости, свертывании крови, мышечном сокращении. Концентрация ионов Ca^{2+} в межклеточной жидкости и крови равна 9-11 мг/дл. Половина из них – ионы Ca^{2+} в растворенном состоянии, другая половина – в соединении с альбумином. Во внутриклеточной жидкости концентрация кальция в тысячи раз меньше. Разность концентраций создается главным образом Са-АТФазой при участии системы ионных каналов. Концентрация Ca^{2+} в крови и межклеточной жидкости регулируется эндокринными гормонами, в основном паратгормоном, кальцитонином и кальцитриолом.

Паратгормон – это пептидный гормон (84 аминокислотных остатка), образующийся в паращитовидных железах. Биологическая активность паратгормона (ПТГ) определяется только первыми 32-34 аминокислотами (считая от N-окончания пептида). Это наиболее важный регулятор гомеостаза кальция.

Основными органами-мишениями паратгормона являются кости и почки. Мембранные клеток этих органов содержат специфические рецепторы паратгормона, связанные с аденилатциклазой. ПТГ-рецепторы обнаружены также в легких, сердечно-сосудистой системе, коже, эритроцитах и т.д.

Выявлены 2 основных механизма действия паратгормона: активация системы аденилатциклаза - циклический АМФ (аденозинмонофосфат) - протеинкиназа А и системы фосфатидилинозитол - протеинкиназа С.

3.19 Гомеостазис. Значение воды для организма. Какие органы принимают участие в регуляции водного обмена? Как регулируется водный обмен?

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Водно-солевым обменом называют совокупность процессов поступления воды и электролитов в организм, распределения их во внутренней среде и выделения из организма. При различных возмущающих воздействиях (сдвиги температуры среды, разный уровень физической активности, изменение характера питания) отдельные показатели баланса могут меняться, но сам баланс при этом сохраняется.

В условиях патологии происходят нарушения баланса с преобладанием либо задержки, либо потерь воды.

3.20 Строение и биосинтез кортикостероидов: 17-кетостероиды.

Наследственная адреногенитальная дистрофия. Приобретенная недостаточность надпочечников

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

К настоящему времени из коркового вещества надпочечников человека, свиньи и быка выделено около 50 различных соединений, которым дано общее название «кортикоиды», или «кортикостероиды». Общее число всех стероидов, которые синтезируются в надпочечниках многих животных, приближается к 100, однако биологической активностью наделены не все кортикостероиды.

В зависимости от характера биологического эффекта гормоны коркового вещества надпочечников условно делят на глюкокортикоиды (кортикостероиды, оказывающие влияние на обмен углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот) и минералокортикоиды (кортикостероиды, оказывающие преимущественное влияние на обмен солей и воды). К первым относятся кортикостерон, кортизон, гидрокортизон (кортизол), 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон, ко вторым – дезоксикортикостерон и альдостерон.

В основе их структуры, так же как и в основе строения холестерина, эргостерина, желчных кислот, витаминов группы D, половых гормонов и ряда других веществ, лежит конденсированная кольцевая система цикло-пентанпергидрофенантрена.

Для гормонов коркового вещества надпочечников, наделенных биологической активностью, общим в строении оказалось наличие 21 углеродного атома; вследствие этого все они являются производными прогестана. Кроме того, для всех биоактивных гормонов коркового вещества надпочечников характерны следующие структурные признаки: наличие двойной связи между 4-м и 5-м углеродными атомами, кетонной группы ($\text{C}=\text{O}$) у 3-го углеродного атома, боковая цепь ($—\text{CO—CH}_2\text{OH}$) у 17-го углеродного атома.

3.21 Регуляция обмена основных энергоносителей при нормальном ритме питания. Инсулин и глюкагон. Адреналин, кортизол, йодтиронины и соматотропин.

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Основные пищевые вещества (углеводы, жиры, белки) окисляются в организме с освобождением свободной энергии, которая используется в анаболических процессах и при осуществлении физиологических функций. Энергетическая ценность основных пищевых веществ выражается в килокалориях и составляет: для углеводов - 4 ккал/г, для жиров - 9 ккал/г, для белков - 4 ккал/г. Взрослому здоровому человеку в сутки требуется 2000-3000 ккал (8000-12 000 кДж) энергии.

При обычном ритме питания промежутки между приемами пищи составляют 4-5 ч с 8-12-часовым ночных перерывом. Во время пищеварения и абсорбтивного периода (2-4 ч) основные энергоносители, используемые тканями (глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты), могут поступать непосредственно из пищеварительного тракта. В постабсорбтивном периоде и при голодании энергетические субстраты образуются в процессе катаболизма депонированных энергоносителей.

Изменения в потреблении энергоносителей и энергетических затратах координируются путем четкой регуляции метаболических процессов в разных органах и системах организма, обеспечивающей энергетический гомеостаз.

Основную роль в поддержании энергетического гомеостаза играют гормоны инсулин и глюкагон, а также другие контринаулярные гормоны - адреналин, кортизол, йодтиронины и соматотропин. Инсулин и глюкагон играют главную роль в регуляции метabolизма при смене абсорбтивного и постабсорбтивного периодов и при голодании.

3.22 Изменение гормонального статуса при голодании: обмен углеводов, обмен жиров, обмен белков

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Голодание может быть кратковременным, в течение суток (I фаза), продолжаться в течение недели (II фаза) или нескольких недель (III фаза).

В отсутствие пищи в крови снижается уровень глюкозы, аминокислот и триацилглицеролов. Инсулинглюкагоновый индекс снижается, и повышается

концентрация контринсулярных гормонов, в первую очередь кортизола. В этих условиях возникает состояние, для которого характерно преобладание процессов катаболизма жиров, гликогена и белков на фоне общего снижения скорости метаболизма. Под влиянием контринсулярных гормонов в этот период происходит обмен субстратами между печенью, жировой тканью, мышцами и мозгом. Этот обмен служит двум целям: 1) поддержанию концентрации глюкозы в крови для обеспечения глюкозозависимых тканей (мозга, эритроцитов); 2) мобилизации других источников энергии, в первую очередь жиров, для обеспечения энергией всех других тканей. Вследствие переключения метаболизма на режим мобилизации энергоносителей даже после 5-6 нед голода концентрация глюкозы в крови составляет не менее 60 мг/дл.

Так как за счёт мобилизации гликогена обеспечивается только кратковременное голодание, основным источником глюкозы при длительном голодании служит глюконеогенез, а основными субстратами глюконеогенеза - аминокислоты, лактат и глицерол. При низкой концентрации инсулина глюкоза используется только инсулиннезависимыми тканями, в основном мозгом, эритроцитами. Обеспечение энергетических потребностей других тканей происходит за счёт жирных кислот и кетоновых тел.

3.23 Основные свойства белковых фракций крови и значение их определения для диагностики заболеваний. Свертывающая система крови. Этапы образования фибринового сгустка

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

В плазме крови содержится 7% всех белков организма при концентрации 60 - 80 г/л. Белки плазмы крови выполняют множество функций. Одна из них заключается в поддержании осмотического давления, так как белки связывают воду и удерживают её в кровеносном русле. Белки плазмы образуют важнейшую буферную систему крови и поддерживают pH крови в пределах 7,37 - 7,43. Альбумин, транстиретин, транскортин, трансферрин и некоторые другие белки выполняют транспортную функцию. Белки плазмы определяют вязкость крови и, следовательно, играют важную роль в гемодинамике кровеносной системы. Белки плазмы крови являются резервом аминокислот для организма. Иммуноглобулины, белки свёртывающей системы крови, α1-антитрипсин и белки системы комплемента осуществляют защитную функцию. Методом электрофореза на ацетилцеллюлозе или геле агарозы белки плазмы крови можно разделить на альбумины (55-65%), α1-глобулины (2- 4%), α2 -глобулины (6-12%), β-глобулины (8-12%) и γ-глобулины (12-22%). Применение других сред для электрофоретического разделения белков позволяет обнаружить большее количество фракций. Например, при электрофорезе в поликарбамидном или крахмальном гелях в плазме крови выделяют 16-17 белковых фракций. Метод иммуноэлектрофореза, сочетающий электрофоретический и иммунологический способы анализа, позволяет разделить белки плазмы крови более чем на 30 фракций. Большинство сывороточных белков синтезируется в печени, однако некоторые образуются и в других тканях. Например, γ-глобулины синтезируются В-лимфоцитами, пептидные гормоны в основном секретируют клетки эндокринных желёз, а пептидный гормон эритропоэтин - клетки почки.

3.24 Особенности метаболизма эритроцитов и фагоцитирующих лейкоцитов

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Способность некоторых клеток крови к фагоцитозу - одна из защитных функций крови. В фагоцитозе участвуют 2 типа лейкоцитов -нейтрофилы и моноциты. Нейтрофилы содержат многодольчатое ядро, поэтому их ещё называют полиморфоядерными

лейкоцитами (ПЯЛ). Они поступают в кровоток из костного мозга и имеют продолжительность жизни около 8 сут. Взаимодействие белков интегринов с рецепторами эндотелиальных клеток капилляров приводит к адгезии нейтрофилов, которые далее мигрируют в ткань.

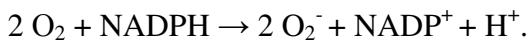
Моноциты также могут выходить из кровяного русла, и тогда их называют макрофагами. Оба типа фагоцитов захватывают и разрушают бактерии. Макрофаги, кроме того, утилизируют старые повреждённые клетки и клеточные оболочки, в частности они поглощают около 10^{11} эритроцитов в сутки. Фагоцитоз - особая форма эндоцитоза, при которой образуются большие эндоцитозные пузырьки, размеры которых определяются размерами поглощаемых частиц.

Образование фагосомы начинается с взаимодействия специфических рецепторов фагоцитов с бактерией или комплексом антиген - антитело. Рецепторы, расположенные в тех участках плазматической мембранные, где локализован особый белок клатрин, "узнают" компоненты комплекса антиген - антитело. Активация рецепторов, передающих сигнал в клетку с участием инозитолфосфатной системы, инициирует процессы, определяющие фагоцитарный ответ клетки. Он включает в себя формирование фагосомы, слияние её с лизосомой, образование фаголизосомы, активацию кисло-родзависимых бактерицидных механизмов уничтожения микробов и/или выработку клетками токсичного для микробов оксида азота, а также действие кислороднезависимых механизмов уничтожения микроорганизмов.

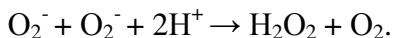
Формирование фагосомы. Взаимодействие микробной клетки с поверхностью фагоцита приводит к образованию на его мембране выростов - псевдоподий, окружающих микробную клетку. Фагосома, сформированная таким образом, вместе с захваченной бактерией погружается внутрь фагоцита.

Образование фаголизосомы. В цитозоле фагосомы сливаются с первичными лизосомами, образуя фаголизосомы. Первичные лизосомы, образованные аппаратом Гольджи, содержат ряд заключённых в гранулы гидролаз, способных разрушать органические молекулы в кислой среде фаголизосом: протеиназы, фосфатазы, эстеразы, ДНК-азы, РНК-азы. Низкое значение pH внутри фагосом оказывает бактерицидное действие и создаёт оптимальную среду для активации ли-зосомальных гидролаз. В результате действия этих ферментов разрушаются полимерные молекулы микроорганизмов и образуются аминокислоты, моносахарины, нуклеотиды, которые поступают в цитозоль и могут использоваться клеткой. Большая часть мембранных компонентов и непереваренные субстраты локализуются в остаточных тельцах, которые путём экзоцитоза возвращаются на поверхность плазматической мембранные фагоцитов, при этом значительная часть мембранных компонентов может утилизироваться и в самой мемbrane.

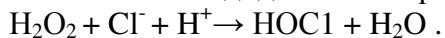
Активация кислороднезависимых бактерицидных механизмов уничтожения микробов. Ферментный комплекс мембранны фагосом - NADPH-оксидаза восстанавливает O_2 , образуя супероксидный анион:



Супероксидный анион спонтанно или при участии фермента супероксиддисмутазы превращается в пероксид водорода:



Под действием миелопероксидазы, проникающей в фагосому при её слиянии с лизосомой, из пероксидов в присутствии галогенов (йодидов и хлоридов) образуются дополнительные токсичные окислители - гипоидид и гипохлорид.



3.25 Заболевания мышц: Мышечные дистрофии, Миастения гравис, сердечные миопатии

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:
Миозин, актин, тропомиозин и тропонин вместе составляют три четверти всех белков, сосредоточенных в мышечных волокнах. Оставшуюся долю составляют более 20 других белков. Они осуществляют такие функции как прикрепление и организация нитей в саркомере, связывание саркомера с плазматической мембраной и внеклеточным матриксом. Мутации генов, которые кодируют эти белки, приводят к различным мышечным заболеваниям.

Наиболее часто мышечные дистрофии развиваются вследствие мутации гена, кодирующего белок - дистрофин.

Ген дистрофина огромен по размеру. Он содержит 79 экзонов, состоящих из 2,3 миллионов пар нуклеотидов. То есть, один этот ген занимает 0,1% всего человеческого генома (3×10^9 пар нуклеотидов) и почти половину генома E.coli.

Вероятно, такие большие размеры делают этот ген чрезвычайно подверженным *делециям*. Если мутация такого рода приводит к изменению рамки считываия генома, дистрофин не будет синтезироваться. В таком случае развивается очень тяжелое заболевание, известное под названием "мышечная дистрофия Дюшена". Если делеция сводится только к удалению некоторых экзонов, образуется укороченный белок и развивается сравнительно мягкая форма заболевания, известного как "мышечная дистрофия Беккера". Ген дистрофина локализован на X хромосоме, поэтому эти два заболевания поражают мужчин, унаследовавших его обычным X-сцепленным путем.

Миастения гравис. Это аутоиммунное заболевание возникает вследствие поражения нервномышечных синапсов. У больных отмечается сниженный потенциал концевой пластиинки. Повторная стимуляция приводит к тому, что этот потенциал становится слишком малым для запуска последующих событий, связанных с проведением в миоциты нервного импульса. В результате мышечные волокна прекращают сокращаться. Назначение ингибитора ацетилхолинэстеразы постепенно может восстановить сократимость за счет того, что больше ацетилхолина будет оставаться в синапсе.

У больных миастенией гравис количество рецепторов к ацетилхолину в нервномышечных синапсах составляет только 20% от нормального. Получены доказательства того, что потеря рецепторов обусловлена выработкой в организме аутоиммунных антител к ацетилхолиновым рецепторам. Однако до настоящего времени неизвестны причины, по которым у человека начинают вырабатываться эти антитела.

3.26 Неколлагеновые структурные белки межклеточного матрикса

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:
Белки межклеточного матрикса выполняют различные функции, но их можно разделить на две большие группы по одному весьма важному признаку: 1) белки, обладающие адгезивными свойствами; 2) белки, подавляющие адгезию клеток.

К первой группе белков с выраженными адгезивными свойствами относят фибронектин, ламинин,nidogen, фибрillinные коллагены и коллаген IV типа; их относят к белкам "зрелой" соединительной ткани.

Ко второй группе белков, обладающих антиадгезивными свойствами, относят такие гликопротеины, как остеонектин, тенасцин и тромбоспондин. Эти белки появляются и играют заметную роль в эмбриогенезе и морфогенезе, развитии клеточного ответа на повреждение. Их концентрация в матриксе повышается при некоторых опухолевых заболеваниях.

3.27 Структурная организация межклеточного матрикса

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

У многоклеточных организмов большинство клеток окружено вне- или межклеточным матриксом. Межклеточный матрикс - сложный комплекс связанных между собой макромолекул. Эти макромолекулы (белки и гетерополисахариды), как правило, секретируются самими клетками, а в межклеточном матриксе из них строится упорядоченная сеть. Межклеточный матрикс, окружающий клетки, влияет на их прикрепление, развитие, пролиферацию, организацию и метаболизм.

Межклеточный матрикс вместе с клетками разного типа, которые в нём находятся (фибробласты, хондро- и остеобласти, тучные клетки и макрофаги), часто называют **соединительной тканью**.

Межклеточный матрикс выполняет в организме самые разнообразные функции:

- образует каркас органов и тканей;
- является универсальным «биологическим» kleem;
- участвует в регуляции водно-солевого обмена;
- образует высокоспециализированные структуры (кости, зубы, хрящи, сухожилия, базальные мембранны).

Основные компоненты межклеточного матрикса - структурные белки коллаген и эластин, гликозаминогликаны, протеогликаны, а также неколлагеновые структурные белки (фибронектин, ламинин, тенасцин, остеонектин и др.).

Коллаген - основной структурный белок межклеточного матрикса. Он составляет от 25 до 33% общего количества белка в организме, т.е. ~6% массы тела. Название «коллаген» объединяет семейство близкородственных фибриллярных белков, которые являются основным белковым элементом кожи, костей, сухожилий, хряща, кровеносных сосудов, зубов. В разных тканях преобладают разные типы коллагена, а это, в свою очередь, определяется той ролью, которую

коллаген играет в конкретном органе или ткани. Например, в пластинчатой костной ткани, из которой построено большинство плоских и трубчатых костей скелета, коллагеновые волокна имеют строго ориентированное направление: продольное - в центральной части пластинок, поперечное и под углом - в периферической. Это способствует тому, что даже при расслоении пластинок фибриллы одной пластинки могут продолжаться в соседние, создавая таким образом единую волокнистую структуру кости. Поперечно ориентированные коллагеновые волокна могут вплетаться в промежуточные слои между костными пластинками, благодаря чему достигается прочность костной ткани. В сухожилиях коллаген образует плотные параллельные волокна, которые дают возможность этим структурам выдерживать большие механические нагрузки. В хрящевом матриксе коллаген образует фибриллярную сеть, которая придаёт хрящу прочность, а в роговице глаза коллаген участвует в формировании гексагональных решёток десцеметовых мембран, что обеспечивает прозрачность роговицы, а также участие этих структур в преломлении световых лучей. В дерме фибриллы коллагена ориентированы таким образом, что формируют сеть, особенно хорошо развитую в участках кожи, которые испытывают сильное давление (кожа подошв, локтей, ладоней), а в заживающей ране они агрегированы весьма хаотично. Здесь будут разобраны синтез и созревание коллагена, структуры, которые он образует, и их функции, а также заболевания, связанные с нарушением этих процессов.

Коллаген - ярко выраженный полиморфный белок. В настоящее время известно 19 типов коллагена, которые отличаются друг от друга по первичной структуре пептидных цепей, функциям и локализации в организме. Вариантов а-цепей, образующих тройную спираль, гораздо больше 19 (около 30). Для обозначения каждого вида коллагена пользуются определённой формулой, в которой тип коллагена записывается римской цифрой в скобках, а для обозначения а-цепей используют арабские цифры: например коллагены II и III типа образованы идентичными а-цепями, их формулы, соответственно

$[\alpha_1(\text{II})]_3$ и $[\alpha_1(\text{III})]_3$; коллагены I и IV типов являются гетеротримерами и образуются обычно двумя разными типами а-цепей, их формулы, соответственно $[\alpha_1(\text{I})_2\alpha_2(\text{I})]$ и $[\alpha_1(\text{IV})]_2\alpha_2(\text{IV})$. Индекс за скобкой обозначает количество идентичных а-цепей.

3.28 Схема развития миастении гравис. Ингибиторы холинэстеразы.

Биохимические механизмы повреждения мозга в результате инсульта.

Миопатии и неврологические заболевания вызванные мутациями митохондриальной ДНК

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Большое количество холинэстеразы - этого важного фермента присутствует в базальной пластинке синаптического пространства. Холин путем активного транспорта возвращается в нервное окончание, где он может повторно использоваться для синтеза ацетилхолина (АХ).

Рецептор АХ в нервно-мышечном синапсе выполняет функцию ионного канала, открываемого медиатором

Благодаря своей ключевой роли в нервно-мышечной передаче рецептор к ацетилхолину подвергся интенсивному изучению.

Известно, что рецептор состоит из 5 субъединиц, две из которых (α) идентичны. В настоящее время с помощью метода клонирования удалось выяснить аминокислотную последовательность всех этих субъединиц. Свойство α-бунгаротоксина прочно связываясь с этим белком нашло практическое применение, к примеру, в определении количества рецепторов в образцах нормальной и патологической мышечной ткани.

Все 5 субъединиц пронизывают мембрну и участвуют в образовании ионного канала. В отсутствие ацетилхолина канал закрыт. Когда с рецептором связываются 2 молекулы медиатора, по одной к каждой из α-субъединиц, белок подвергается конформационной перестройке. В результате на 1мс открывается ионный канал. За этот период Na^+ ходит, а K^+ выходит из мышечной клетки. Поступление в мышечное волокно (клетку) Na^+ приводит к деполяризации плазматической мембрны. Возникает потенциал концевой пластиинки. В силу такого механизма рецептор к ацетилхолину называют ионным каналом, открываемым нейромедиатором. Его следует отличать от двух других типов каналов, открывающихся механическим или электрическим путем.

При миастении гравис аутоантитела повреждают рецепторы к ацетилхолину и уменьшают их количество

Электрофизиологические исследования (в частности, электромиография) показали, что при миастении гравис нарушение происходит на уровне моторной концевой пластиинки, а не в пресинаптической мембрне. При этом высвобождается фактически нормальное количество ацетилхолина. Измерение количества рецепторов к ацетилхолину в образцах мышечной ткани с помощью радиоактивно меченого бунгаротоксина показало, что оно значительно уменьшено у больных с тяжелой формой миастения гравис.

Имеется немало свидетельств того, что в патогенез этого заболевания вовлечена иммунная система. Пожалуй, самой яркой находкой стали результаты эксперимента, в ходе которого введение очищенных рецепторов к ацетилхолину (выделенные из электрического органа электрического угря) кролику вызывало появление у него в кровотоке антител к этому рецептору и развитие заболевания, напоминающего миастению гравис. Впоследствии было установлено, что у 100% людей с тяжелой формой миастении гравис обнаруживаются аутоантитела к этому рецептору. Аутоантитела прикрепляются к ацетилхолиновым рецепторам в нервно-мышечных синапсах и повреждают их. Развивается так называемый фокальный лизис. Поврежденные рецепторы подвергаются эндоцитозу. В результате уменьшается время жизни рецептора и снижается их количество. Важную роль в этом типе клеточного повреждения выполняют белки системы

комплемента. До сих пор не понятно, почему начинается выработка аутоантител к рецепторам. Причина образования аутоантител к рецепторам неизвестна.

3.29. Глюкостатическая функция печени. Реакции конъюгации..

Биохимические маркеры заболеваний печени

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности: Печень играет важную роль в обмене глюкозы. Она обеспечивает депонирование глюкозы при повышении ее концентрации в крови воротной вены после приема пищи, а также в системном кровотоке. Кроме того, печень обеспечивает поддержание нормальной концентрации глюкозы в крови при голодании. В этом заключается *глюкостатическая функция печени*. Скорость поглощения глюкозы из крови или высвобождения в кровь пропорциональна степени гипер- или гипогликемии. При этом ведущим механизмом регуляции нормальной концентрации глюкозы в крови является обратимый двусторонний процесс: гликогенез (образование гликогена из поступающих в печень из кишок моносахаридов) и гликогенолиз (образование глюкозы крови из депо гликогена в печени). В течение суток синтезируется и расщепляется приблизительно 65 — 70 % гликогена, что свидетельствует о значительной динамичности его состояния.

Первым этапом синтеза гликогена является образование глюкозо-6-фосфата. Глюкоза, из которой синтезируется глюкозо-6-фосфат, поступает в печень, как и в клетку головного мозга, по градиенту концентрации. Инсулин непосредственно на этот процесс влияния не оказывает. Глюкоза как моносахарид свободно диффундирует через мембрану печеночных клеток, поэтому она не может служить резервуаром углеводов в печени. Поскольку фосфатные эфиры глюкозы не так легко проникают через мембранны, фосфорилирование создает «ловушку», изолируя реакции в пределах внутриклеточного сектора. Однако фосфаты сахаров не могут накапливаться в больших количествах в печени, поскольку из-за осмоса увеличение запасов подобных растворимых соединений будет сопровождаться накоплением больших количеств воды. Создание в печени запаса недиффундирующей глюкозы без сопутствующего осмотического набухания органа объясняется способностью печени превращать избыток углеводов в нерастворимый полимер с большой молекулярной массой — гликоген.

Инсулин непосредственного влияния на проникновение глюкозы в клетку не оказывает, но дальнейшее превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат уже является ферментативным процессом: его катализирует глюкокиназа. Исходно она обладает более низким сродством к глюкозе по сравнению с аналогичными ферментами в других органах и тканях. Но активность глюкокиназы индуцирует инсулин, секретируемый в ответ на повышение концентрации глюкозы в циркулирующей крови. Таким образом, во время голодания вследствие сниженной секреции инсулина в печеночной клетке, несмотря на свободное поступление через мембрану клетки глюкозы, ее дальнейшее превращение замедлено. Но после приема пищи, повышения концентрации глюкозы и увеличения секреции инсулина печеночная клетка интенсивно превращает глюкозу в гликоген.

Содержание гликогена в печени составляет 2 — 8 % (в среднем 5 %) массы этого органа, или 100—125 г. Печень не единственное депо гликогена в организме. Его содержат и другие ткани. Количество гликогена в скелетных мышцах, находящихся в состоянии покоя и получающих достаточное количество питательных веществ, достигает 1 % их общей массы. Поскольку общая масса мышц в организме человека велика, суммарные запасы гликогена в мышцах примерно в пять раз больше, чем в печени, однако его невозможно использовать для ликвидации гипогликемии из-за отсутствия необходимых для этого ферментов. Гликоген в мышцах используется для энергетических потребностей клетки. Депо гликогена в печени, наоборот, служит быстромобилизуемым источником глюкозы как для крови, питающей, другие ткани, так и для нужд самой

печени. В течение первых 12 — 24 ч после приема пищи потребности организма в углеводах в основном удовлетворяются за счет распада гликогена в печени.

При исчерпании запасов гликогена (голодание в течение примерно 24 ч) глюкоза синтезируется в печени из углеводных и неуглеводных исходных продуктов (глюконеогенез). Набор ферментов, необходимых для этого процесса, содержит печень, почки и слизистая кишок. Среди них печень играет главную роль. После длительного голодания замедленная реакция гликогенолиза в печени на действие эндокринных факторов приводит к усиленному синтезу ферментов глюконеогенеза.

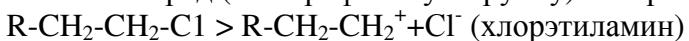
3.30. Значение метаболизма лекарств. Представление о химическом канцерогенезе

При изучении вопроса необходимо обратить внимание на следующие особенности:

Химические канцерогены ответственны за возникновение до 80-90% всех злокачественных опухолей человека. Канцерогенез в настоящее время большинством исследователей рассматривается как многостадийный процесс, в котором следует различать 3 главные стадии: инициацию, промоцию и прогрессию. Принято считать, что существуют 2 типа агентов, различающиеся по механизмам своего действия: инициаторы и промоторы. Действие инициаторов необратимо, действие промоторов до определенного момента обратимо. Оказалось, что большинство «сильных» канцерогенов обладают и инициирующими, и промоторными свойствами, а все промоторы, за редкими исключениями, проявляют канцерогенную активность, если их применять в высоких дозах и достаточно долго. Деление на инициаторы и промоторы в определенной степени соответствует делению канцерогенов на генотоксические и негенотоксические.

ГЕНТОКСИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ. Соединения этого класса взаимодействуют с компонентами генома клетки, вызывая мутации ДНК. Мутации приводят к изменению свойств продуктов генов, что в конечном итоге вызывает нерегулируемый рост потомков этих клеток. Генотоксические вещества могут быть разделены на 2 группы: прямодействующие канцерогены и соединения, не канцерогенные в исходной форме, но активирующиеся в клетке под действием соответствующих ферментов -- непрямые канцерогены.

Канцерогены прямого действия при растворении (в первую очередь, в воде) распадаются с образованием высокоактивных производных, содержащих избыточный положительный заряд (электрофильную группу). Например:



Электрофильная группа взаимодействует с отрицательно заряженными (нуклеофильными) группами молекулы ДНК, образуя стабильную ковалентную связь. При репликации нуклеотид, связанный с остатком канцерогена, может быть неправильно считан ДНК полимеразой, что приводит к мутации.

К агентам такого рода относятся N-нитрозоалкилмочевины (НАМ), этил- и метилметансульфонат (MMC), N-метил-N-нитронитрозогуанидин (МННГ) азотистый иприт, диэпоксибутан, бета-пропиолактон, этиленимин. Некоторые из них являются доказанными канцерогенами человека.

Канцерогены непрямого действия являются малореакционноспособными соединениями. Факт включения остатков этих соединений в макромолекулы клеткиставил в тупик исследователей до тех пор, пока в 1956 г. супруги Миллер (J. and E. Miller) не высказали предположения, что эти вещества в процессе метаболизма подвергаются ферментативной активации с образованием высокоактивных электрофильных метаболитов, способных взаимодействовать с нуклеофильными группами ДНК.

3.31. Диагностическое значение показателей общего анализа мочи. Ренин-ангиотензиновая система, механизм возникновения почечной гипертензии.

Регуляция кровяного давления в организме осуществляется комплексом сложно взаимодействующих нервных и гуморальных влияний на тонус сосудов и деятельность сердца. Управление прессорными и вазопрессорными реакциями связано с деятельностью бульбарных сосудодвигательных центров, контролируемой гипotalамическими, лимбикоретикулярными структурами и корой мозга, и реализуется через изменение активности парасимпатических и симпатических нервов, регулирующих тонус сосудов, деятельность сердца, почек и эндокринных желез, гормоны которых участвуют в регуляции кровяного давления. Среди гормонов наибольшее значение имеют АКТГ и вазопрессин гипофиза, адреналин и гормоны коры надпочечников, а также гормоны щитовидной и половых желез.

Гуморальное звено регуляции кровяного давления человека представлено ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, активность которой зависит от режима кровоснабжения и функции почек, простагландинами и рядом иных вазоактивных субстратов различного происхождения.

Натриевый баланс организма также подвержен гормональному влиянию через слаженную работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, основная физиологическая задача которых заключается в поддержании водно-солевого гомеостаза и обмена натрия на оптимальном уровне как ключевого звена этого процесса, главным образом за счет обеспечения эффективной избирательной реабсорбции натрия в почках.

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Факультет ветеринарной медицины и биотехнологий**

Кафедра ХИМИИ И БИОТЕХНОЛОГИЙ

**РЕФЕРАТ
по биологической химии**

*на тему: «Биохимия программируемой клеточной смерти
(апоптоза) у животных».*

Выполнил: студент II курса 21 группы
Факультета ветеринарной медицины и
биотехнологий

Направления подготовки
«Ветеринарно-санитарная экспертиза»

Иванов Андрей Борисович

Проверил: доцент кафедры химии и
биотехнологий, к.б.н. Коткова Т.В.

г. Оренбург
2016

Содержание

Введение.....	3
1}.....	5
2} Основная часть.....	9
3}.....	13
Заключение.....	18
Список используемой литературы.....	19
Приложение.....	21