

# ПРОГРАММА

## спецкурса "ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ "

Программа дисциплины «**Физиологическая химия**» составлена в соответствии с требованиями к содержанию и уровню подготовки специалиста по специальности «Лечебное дело» по циклу «Естественно-научная дисциплина» государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования (вузовский компонент).

Автор-составитель: Н. В. Кудряшова

### 1. Организационно-методический раздел

1.1. *Название курса.* «Физиологическая химия». Химические аспекты физиологических процессов.

Раздел стандарта «Естественно-научная дисциплина» государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования (вузовский компонент). Специальность 0401000 – Лечебное дело.

#### 1.2. *Цели и задачи курса.*

Дисциплина «Физиологическая химия. Химические аспекты физиологических процессов», или «Функциональная биохимия», предназначена для студентов Медицинского факультета НГУ. Основной целью освоения дисциплины является формирование у студента понимания связи физиологических процессов с биохимическими реакциями. Для достижения поставленной цели главной задачей курса является научить студентов на основании химических структур, реакций и функций ориентироваться в проявлениях различных физиологических процессов и уметь связать возникающие изменения в функционировании на молекулярном уровне как с определенными физиологическими проявлениями, так и с развитием патологических реакций в разных органах и тканях, а также в организме в целом.

1.3. **Требования к уровню усвоения содержания курса.** По окончании изучения указанной дисциплины студент должен:

– иметь представления о связи физиологических процессов, протекающих в живых организмах, с химическими реакциями, лежащими в их основе;

– уметь на основании изменения структуры и функций биомолекул прогнозировать изменения физиологических процессов и появления патологических реакций в организме.

1.4. **Формы контроля.** Для контроля усвоения дисциплины учебным планом предусмотрен экзамен. В течение семестра для проверки знаний студентов проводится коллоквиум.

## 2. Содержание дисциплины

2.1. **Новизна курса.** Изучение разделов физиологической химии позволяет увидеть, что физиологические процессы, происходящие в организме в макромасштабе, имеют в своей основе биохимические превращения, протекающие в живых клетках на молекулярном уровне, а также проследить, каким образом изменения структуры и функций биомолекул приводят к развитию патологических реакций в организме. В связи с этим освоение такой дисциплины как «Физиологическая химия» сегодня актуально. В настоящее время отсутствуют современные учебники, включающие важные достижения физиологической химии, поэтому большая часть курса построена по результатам научных исследований, опубликованных в реферируемых журналах.

### 2. Тематический план курса.

Наименование разделов и тем	Количество часов		
	Лекции	Самостоятельная работа	Всего часов
Элементный состав живых организмов	3	-	3
Биохимия витаминов	3	-	3
Биосинтез полиеновых жирных кислот,	2	-	2

эйкозаноидов, аминокислот			
Молекулярные механизмы межклеточной химической сигнализации	2	-	2
Биосинтез гормонов и медиаторов	2	-	2
Основные системы передачи сигналов в клетки	4	-	4
Биохимия процессов пищеварения	3	-	3
Биохимический цикл мышечного сокращения	1	-	1
Энергетика мышечного сокращения	1	-	1
Биохимия межклеточного матрикса	2	-	2
Гликозаминогликаны и протеогликианы	2	-	2
Биохимия дыхания	2	-	2
Биосинтез гема и катаболизм гемоглобина	1	-	1
Биохимические основы защитных реакций	2	5	7
Механизмы противовирусной защиты	1	5	6
Механизмы детоксикации и выведения ксенобиотиков	1	6	7
Итого по курсу	32	16	48

2.3. *Содержание отдельных разделов и тем.* Учебная программа по физиологической химии прилагается.

## Темы и их краткое содержание

### Тема 1. Химический состав живых организмов. Потребности в веществах и энергии

**Элементный состав.** Свойства химических элементов, определяющие их отбор для живых организмов. Потребности в минеральных веществах, их биологическая роль и проявления недостаточности. Биогенные элементы периодической системы элементов. Роль абиогенных элементов (элементы-нейтралы: алюминий, титан, рубидий; агрессивные элементы: ртуть, висмут, осмий, бериллий; элементы-конкуренты: барий, стронций, цезий). Макро-, микро- и ультрамикроэлементы. Ятрогенные, эссенциальные, условно эссенциальные, токсичные, условно токсичные элементы. Органогены: водород, кислород, углерод, азот. Макроэлементы: кальций, калий, магний, сера, фосфор, хлор, натрий. Эссенциальные микроэлементы: марганец, железо, цинк, медь, фтор, кобальт, хром, молибден, йод, селен. Брэйи-элементы: золото, таллий, олово, галлий, теллур, германий.

**Кислород.** Активные формы кислорода: супероксид-радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал, пероксинитрит. Пути образования активных форм кислорода: цепь переноса электронов, реакции, катализируемые оксидазами и оксигеназами. Свободнорадикальные реакции окисления. Повреждение клеточных биополимеров. Окисление аминокислотных остатков и образование ковалентных сшивок в белках. Накопление гликированных белков. Повреждения в ДНК: окислительная модификация гетероциклических оснований, их выщепление, разрывы в двуцепочечной структуре, нарушение целостности хромосом. Активация нуклеаз. ПОЛ (перекисное окисление липидов). Нарушения в клетке, вызываемые ПОЛ. Системы защиты клетки от активных форм кислорода: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, селен, витамины А, С и Е.

**Азот.** Азотфиксация. Структура нитрогеназы. Действие на клетки азотсодержащих соединений: окиси азота, иона нитрозония, пероксинитрита, нитритов и нитратов. **Фосфор** и его роль в клетке. Фос-

форорганические соединения (зарин, диизопропилфторфосфат). **Сера** и серосодержащие соединения в живых организмах.

**Кальций** и его роль в организме (в создании опорного аппарата, в мышечном сокращении, в процессе свертывания крови). Белки, связывающие кальций. Структура сайта, связывающего кальций.  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин.  $\text{Ca}^{2+}$ -АТРаза. Кальциевые ионные каналы. Регуляция уровня кальция в организме.

**Магний.** Биологические функции. Хлорофилл. Роль магния в стабилизации структур ДНК и РНК, в системе сопряженного окислительного фосфорилирования, в активации трансфераз, фосфоглюкомутаза, фосфатаз, в ингибировании кальциевых ионных каналов, в регуляции сердечной деятельности.

**Калий** как активатор фосфофруктокиназы и пируваткиназы. Роль калия в обеспечении функционирования клеточных мембран и в передаче нервного импульса. **Натрий** и его роль в поддержании осмотического давления.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРаза.

**Галоиды: хлор, фтор, бром и йод.** Соляная кислота и ее роль в пищеварении. Участие фтора в жизнедеятельности организма: фторгидроксиапатиты в составе костной ткани, перфторуглеродные заменители крови, регуляция активности карбоксилазы, костной фосфатазы, фосфоглюкомутаза, аденилатциклазы. Йод и гормоны щитовидной железы: окисление йода, йодирование тирозина в тиреоглобулине, образование йодтиронинов, транспорт и метаболизм йодтиронинов. Биологические функции йодтиронинов.

#### **Переходные металлы.**

**Железо.** Гемопротеины: гемоглобин, миоглобин, хлорокруорин. Гемоцианин, гемоэритрин, гемованадин. Цитохромы. Каталаза и пероксидаза. Структура трансферрина и ферритина. Роль ферритина и трансферрина в усвоении и транспорте железа. Регуляция поступления железа в клетки. Нарушения метаболизма железа. Железодефицитная анемия. Роль марганца в жизнедеятельности клетки.

**Марганец** как активатор ферментов. Марганец и процессы синтеза биополимеров в клетке. Хлорофилл: синтез кислорода марганец-содержащим водоокисляющим комплексом фотосистемы II. Супероксиддисмутаза. Участие марганца в процессах синтеза и обмена нейромедиаторов.

**Медь.** Усвоение и транспорт меди: медьтионен, транскупреин, церрулоплазмин, глицилгитстидиниллизин. Три типа медь-

связывающих центров в составе биополимеров. Цитохромы и ферменты, содержащие медь или активируемые медью (аминооксидазы, тирозиназы, тирозинйодиназы). Строение и функции церрулоплазмينا. Медь и усвоение железа. Патологии обмена меди.

**Кобальт.** Корриновая система. Семейство витамина В<sub>12</sub>. Уникальность структуры витамина В<sub>12</sub>. Кобамидные и кобальт-зависимые ферменты. Типы реакций, катализируемые алкилкорриновыми коферментами: внутримолекулярный перенос протона, реакции изомеризации, реакции переноса метильных групп.

**Хром.** Роль и биологические функции хрома в организме. Фактор толерантности к глюкозе. Хром и инсулин. Мутагенные свойства хрома. Ферменты, содержащие **молибден**: нитратредуктаза, ксантиноксидаза, сульфитоксидаза. Структура молибден-связывающего сайта на примере нитрогеназы и ксантиноксидазы. Влияние тиомолибдатов на жизнедеятельность клетки.

**Цинк.** Биологическая роль цинка. Цинк как кофактор металлоферментов (карбоксипептидаза, карбоангидраза, лактатдегидрогеназа). Участие цинка в процессах биосинтеза инсулина. Супервторичная структура белка в виде «цинкового пальца», ее роль в белково-нуклеиновом взаимодействии. Влияние цинка на усвоение витамина А. Восприятие вкуса и цинк (белок густин). Реакции организма на недостаток цинка.

**Селен.** Биологическая роль селена в жизнедеятельности организма. Формы поступления селена в организм и выведения из организма. Белки, содержащие селенометионин и селеноцистеин. Включение селена в состав белков во время трансляции с помощью серил-тРНК<sup>Ser</sup>, акролеил-тРНК<sup>Ser</sup>, селеноцистеинил-тРНК<sup>Ser</sup>. Роль селена как антиоксиданта в комплексе с глутатионпероксидазой, витаминами Е и А.

Потребность живых организмов в углеводах, липидах, белках и нуклеиновых кислотах.

**Полиеновые жирные кислоты.** Незаменимые жирные кислоты: линолевая,  $\alpha$ -линоленовая, арахидоновая кислоты. Синтез длинных жирных кислот из пальмитиновой кислоты: удлинение жирных кислот с участием малонил-СоА. Введение двойных связей в насыщенные жирные кислоты с помощью последовательного действия десатуразы и элонгазы. Биологические функции незаменимых жирных кислот: использование в качестве компонентов фосфолипидов и

предшественников в биосинтезе простагландинов и лейкотриенов. Цис- и транс-ненасыщенные жирные кислоты.

**Эйкозаноиды: простагландины, лейкотриены, тромбоксаны.** Синтез эйкозаполиеновых кислот. Простагландин-эндопероксид-синтаза: циклооксигеназная и пероксидазная активности. Арахидоновая кислота  $\rightarrow$  простагландин  $G_2 \rightarrow$  простагландин  $H_2 \rightarrow$  простагландины  $D_2, E_2, I_2, F_{2\alpha}$  и тромбоксан  $A_2$ . Молекулярные основы действия аспирина на циклооксигеназу. Структура и синтез лейкотриенов. 5, 12 и 15 липоксигеназы. Взаимодействие ГПЭТЕ (гидропероксидэйкозатетраеноата) с глутатионом с образованием лейкотриенов  $C_4, D_4$  и  $E_4$ . Механизмы действия эйкозаноидов и основные биологические эффекты. Инактивация эйкозаноидов.

**Незаменимые и условно заменимые аминокислоты.** Факторы, определяющие незаменимость. Функции незаменимых аминокислот. Биосинтез условно заменимых аминокислот: аргинина, цистеина, тирозина, гистидина. Синтез аргинина в цикле мочевины. Реакция гидроксирования фенилаланина монооксигеназой до тирозина. Катаболизм тирозина в печени с образованием фумарата и ацетоацетата через промежуточное соединение — гомогентизиновую кислоту. Превращение тирозина в щитовидной железе в тироксин и трийодтиронин. Биосинтез цистеина из метионина и серина. Пути использования цистеина: белки, глутатион, таурин, CoA, синтез глюкозы, сульфаты. Биосинтез гистидина из АТР и рибозы через  $N^5$ -(5'-фосфорибозил)АМР, имидазолглицерофосфат, имидазолацетолфосфат, гистидинол. Расщепление гистидина с образованием глутамата через уроканиновую кислоту, имидазолонпропионовую кислоту,  $N$ -формиминоглутамат. Декарбоксилирование гистидина в гистамин. Биологическая роль гистамина.

**Витамины.** Основные группы витаминов: витамины как предшественники коферментов, витамины-антиоксиданты, витамины-гормоны.

**Витамины-предшественники коферментов.** Витамины, участвующие в дегидрогеназных реакциях: никотиновая кислота и никотинамид, рибофлавин, аскорбиновая кислота. Превращение в активные формы коферментов в результате трансферазных реакций. Биосинтез никотиновой кислоты при катаболизме триптофана через кинуренин, 3-гидроксиантранилат, хинолинат.

Витамины, участвующие в реакциях декарбоксилирования (тиамин, пиридоксаль) и фиксации углекислоты (биотин). Переход в активную форму путем реакций фосфорилирования. Витамины В<sub>6</sub>, участвующие в лабильности связи  $\alpha$ -углеродного атома аминокислотного остатка с заместителями (аминогруппой, карбоксильной группой, боковым радикалом), приводящей к разрыву соответствующей связи.

Витамины, обеспечивающие перенос ацильных группировок (пантотеновая кислота, липоевая кислота). Биосинтез CoA из пантотеновой кислоты, АТФ и цистеина.

Участие витаминов в переносе одноуглеродных фрагментов (фолиевая кислота, кобаламин, S-аденозилметионин). Восстановление фолиевой кислоты в дигидрофолиевую кислоту и далее в тетрагидрофолиевую кислоту. Синтез SAM из метионина и АТФ.

**Витамины-антиоксиданты:** аскорбиновая кислота, токоферолы и токотриенолы, каротиноиды и витамины группы А, биофлавоноиды. Реакции восстановления с участием аскорбиновой кислоты. Предотвращение окисления ненасыщенных жирных кислот в липидах мембран с помощью токоферолов и токотриенолов: образование токофероксилрадикала, токоферолхинона, токоферолгидрохинона, токофероновой кислоты, токоферонолактона. Цитохром P<sub>450</sub>-зависимое  $\omega$ - и  $\beta$ -окисление алкильной части токоферола с образованием 2-(2'-карбоксиэтил)-гидроксихромена, конечного продукта катаболизма витамина Е.

**Витамин К.** Восстановление в дигидрохинон. Окисление в эпоксидную форму с одновременным карбоксилированием остатков глутаминовой кислоты. Регенерация дигидрохинона тиоредоксин-подобным белком.

Окисление каротиноидов диоксигеназной системой до ретиналя с последующим восстановлением ретинолксидазой до ретинола. Механизм действия ретиналя в зрительном цикле. Каскад фоторецепторных клеток: зрительный пигмент родопсин (11-цис-ретиаль  $\rightarrow$  11-транс-ретиаль), G-белок трансдуцин, cGMP-фосфодиэстераза. Выключение зрительного сигнала: фосфорилирование родопсина родопсинкиназой, ревертин, аррестин. Восстановление темного уровня cGMP с помощью гуанилатциклазы. Регуляция зрительного процесса изменением концентрации ионов кальция. Биофлавоноиды.



**Витамины-гормоны:** ретиноевая кислота, стероидные витамины. Пути биосинтеза ретиноевой кислоты. Биологические функции и механизм действия ретиноевой кислоты. Витамины группы D (кальциферолы). Синтез витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> фотоизомеризацией провитаминов (эргостерина и 7-дегидрохолестерина). Гидроксилирование витамина D<sub>3</sub> в положениях 25, 1 и 24. Механизм действия кальцитриола.

Витаминоподобные соединения: оротовая, пангамовая и липоевая кислоты, инозит, убихиноны, метилметионин, карнитин.

## **Тема 2. Молекулярные механизмы межклеточной химической сигнализации**

**Типы химической сигнализации.** Природные соединения с сигнальными функциями. Сигнальные соединения контактного и дистального действия: медиаторы (медиаторы локального действия и нейромедиаторы), гормоны, феромоны и алломоны. Компоненты клеточного метаболизма как предшественники синтеза сигнальных веществ.

**Биосинтез гормонов и медиаторов** на примере кортикостероидов: глюкокортикоидов, минералокортикоидов, предшественников андрогенов — и катехоламинов.

Гидроксилирование и отщепление боковой цепи холестерина под действием цитохрома P<sub>450</sub> с образованием прегненолона, изомеризация двойной связи и окисление гидроксильной группы с образованием прогестерона. Два пути превращения прогестерона в зависимости от последовательности реакций гидроксилирования. Путь биосинтеза кортизола: гидроксилирование прогестерона по C<sub>17</sub>, C<sub>21</sub> и C<sub>11</sub> (различные места локализации соответствующих гидроксилаз). Гидроксилирование прегненолона по C<sub>17</sub>, отщепление боковой цепи с образованием дегидроэпиандростерона, предшественника тестостерона. Путь биосинтеза минералокортикоидов: гидроксилирование прогестерона по C<sub>21</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>18</sub> и дегидрирование гидроксильной группы при C<sub>18</sub>. Биологические функции кортикостероидов.

**Биосинтез и секреция катехоламинов.** Гидроксилирование тирозина, декарбоксилирование диоксифенилаланина (ДОФА), гидроксилирование боковой цепи дофамина и N-метилирование с образованием адреналина. Биохимические механизмы их инактивации:

восстановление двойной связи и 3-кето-группы и конъюгация с глюкурономидом или сульфатом по C<sub>3</sub> для кортикостероидов, введение метильной группы с помощью катехол-*O*-метилтрансферазы и деаминация моноаминов моноаминоксидазой, конъюгация с глюкурономидом или сульфатом для катехоламинов.

**Клетки-мишени. Клеточные рецепторы сигнальных веществ:** мембранные, цитоплазматические, ядерные, быстро- и медленно-отвечающие, каталитические и сопряженные с G-белками. Изменение активности ферментов как один из основных путей реализации физиологических эффектов гормонов и медиаторов: увеличение количества ферментов в клетке за счет индукции их синтеза на уровне транскрипции и трансляции, изменение удельной ферментативной активности за счет химической модификации, роль фосфорилирования в регуляции ферментативной активности.

**Основные этапы передачи сигналов в клетки через мембранные рецепторы.** Трехдоменная структура мембранных рецепторов сигнальных веществ. Путь передачи сигнала, опосредованный G-белками: активация аденилатциклазы, гуанилатциклазы, фосфолипазы C; образование вторичного посредника; активация протеинкиназ; фосфорилирование белков; изменение функциональной активности, приводящее к изменению скорости метаболизма. Путь передачи сигнала, связанный с аутофосфорилированием рецептора: каскад фосфорилирования белков; активация ферментов и факторов транскрипции; изменение количества белка (фермента) и изменение скорости метаболизма. Структура G-белков (активирующих и ингибирующих аденилатциклазу). Регуляция активности G-белков.

Наличие у цитоплазматического домена некоторых рецепторов гуанилатциклазной активности. Циклические нуклеотиды как вторичные посредники в передаче сигнала. Биосинтез циклических 3',5'-AMP и 3',5'-GMP. Аденилатциклаза: структура и регуляция ферментативной активности. Строение и активация цитозольной формы гуанилатциклазы. Расщепление циклических нуклеозидмонофосфатов фосфодиэстеразами. Циклические нуклеотиды как триггеры химической модификации ферментов путем фосфорилирования. cAMP- и cGMP-зависимые протеинкиназы A и G.

Строение **протеинкиназы A**. Каскадный механизм усиления и подавления сигнала. Влияние бактериальных токсинов на активность аденилатциклазы с помощью ADP-рибозилирования G-белков.

Биосинтез **NO-радикала** из аргинина с помощью NO-синтазы. Структура и механизм действия NO-синтазы. Биологические функции оксида азота.

**Инозитолфосфатная система трансмембранной передачи сигнала.** Активация фосфолипазы C под действием G-белка. Расщепление фосфатидилинозитолдифосфата на диацилглицерол и инозитолтрифосфат. Активация под действием инозитолтрифосфата ионных каналов и мобилизация ионов кальция. Активация **протеинкиназы C** ионами кальция, диацилглицеролом и фосфатидилсеринем. Механизм подавления сигнала в инозитолфосфатной системе: ресинтез фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата; уменьшение концентрации ионов кальция путем активации  $Ca^{2+}$ -транслоказ и  $Ca^{2+}$ -АТФаз.

**Рецепторы гормонов и факторов роста, ассоциированные с тирозинкиназой.** Димеризация мембранных рецепторов при связывании с сигнальной молекулой, автофосфорилирование остатков тирозина в цитоплазматическом домене рецепторов. Опосредование передачи сигнала от рецептора внутрь клетки через взаимодействие с SH2- и SH3-доменами белков-передатчиков.

**Сигнальный путь Ras.** Ras-белок — белок, связывающий GTP. Белки Grb и Sos — передатчики сигнала с рецептора с тирозинкиназной активностью к белку Ras. Роль белков GAP (фактор, активирующий GTPазу) и GEF (фактор обмена GTP) в регуляции активности белка Ras. Присоединение белка Ras к протеинкиназе Raf-1 и активация ее, стимулирование митоген-активируемого протеинкиназного каскада. Митоген-активируемые протеинкиназы: MEK (МАРКК), ERK (МАРК), MAPK. Стресс-активируемый протеинкиназный каскад: протеинкиназы SEK, SAPK.

**Передача сигнала через внутриклеточные рецепторы.** Механизмы гормональной индукции процессов транскрипции и трансляции. Взаимодействие гормонов с хроматином клеток-мишеней на примере глюкокортикоидов. Димеризация внутриклеточных рецепторов глюкокортикоидов, транслокация в ядро и взаимодействие с HRE-участком ДНК. Домен рецептора, отвечающий за связывание с промоторной частью ДНК. Активация транскрипции.

**Передача сигналов через рецепторы, сопряженные с ионными каналами.** Строение рецептора ацетилхолина. Лейциновый замок.

### Тема 3. Биохимия процессов пищеварения

Ступенчатое расщепление пищевых веществ до стандартных метаболитов (аминокислот, моносахаридов, жирных кислот и др.) ферментами пищеварения.

**Ферменты, расщепляющие белки и олигопептиды.** Протеолитические ферменты желудка. Образование проферментов зимогенов. Защита эпителиальных клеток с помощью слизи. Переваривание белков. Гормональная регуляция секреции протеолитических ферментов: гистамин и гастрины. Роль соляной кислоты и механизм ее секреции париетальными клетками эпителия желудка: двуокись углерода, карбоангидраза, обмен ионов калия на протоны, а бикарбоната иона на ионы хлора, симпорт ионов  $K^+$  и  $Cl^-$ . Активация протеолитических проферментов. Ограниченный протеолиз. Пепсиноген – пепсин (отщепление 42 *N*-концевых аминокислотных остатков, аутокатализ). Прореннин – реннин (химозин). Роль реннина в переваривании казеина молока у грудных детей. Протеолитические ферменты, выделяемые поджелудочной железой и образующиеся в клетках слизистой кишечника. Роль энтеропептидазы и трипсина в активации панкреатических протеаз. Трипсиноген – трипсин (отщепление *N*-концевого гексапептида). Химотрипсиноген – химотрипсин.  $\pi$ -,  $\delta$ -,  $\alpha$ -Химотрипсины. Прокарбокисипептидазы А и В – карбокисипептидазы А и В. Аминопептидазы. Дипептидазы. Специфичность и механизм действия протеаз. Четыре класса протеаз в зависимости от структуры активного центра (металло-, сериновые, цистеиновые, аспартатные протеазы). Транспорт аминокислот в клетки. Гликопротеины. Сиаловые кислоты. Внутриклеточный протеолиз: катепсины А, В и С.

**Переваривание углеводов.** Переваривание крахмала с помощью ротовой и панкреатической  $\alpha$ -амилазы ( $\alpha$ -1,4-гликозидазы). Ферменты, расщепляющие три- и дисахариды: глюкозидазы (мальтазы, изомальтазы), фруктозидазы, галактозидазы (лактазы). Сахароизомалятазный комплекс. Глико-амилазный комплекс. Трегалаза. Хитотриозидаза. Всасывание моносахаридов в кишечнике.

**Транспорт глюкозы из крови в клетки.** Транспортёры глюкозы: ГЛЮТ-1, 2, 3, 4, 5. Регуляция метаболизма гликогена в печени и мышцах. Инсулин, глюкагон, адреналин. Регуляция активности гли-

когенфосфорилазы и гликогенсинтазы. Структура, функции и синтез инсулина.

**Переваривание пищевых липидов.** Эмульгирование жиров. Тауро- и гликохолевые кислоты. Гормоны, активирующие переваривание жиров: холецистокинин, секретин. Липолитические ферменты. Панкреатическая липаза и колипаза. Фосфолипаза  $A_2$  и лизофосфолипаза, липазы D и C. Образование смешанных мицелл и всасывание продуктов гидролиза. Ресинтез жиров в тонком кишечнике.

**Структура липопротеинов.** Типы липопротеинов, синтезирующихся в организме: липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), промежуточной плотности (ЛППП), низкой плотности (ЛПНП), высокой плотности (ЛПВП). Образование хиломикронов. Транспорт жиров из кишечника хиломикронами. Использование экзогенных жиров тканями. Действие липопротеинлипазы на хиломикроны. Судьба жирных кислот, глицерола и остатков хиломикронов.

#### **Тема 4. Молекулярные основы сократительных систем и движения**

**Строение мышечного волокна.** Поперечнополосатая мышца. Миофибриллы и саркоплазма. Саркомер. I-диски, A-диски, Z-мембрана, H-область. Сократительные белки, свойства и функции. **Миозин.** Тяжелые и легкие цепи. Легкий и тяжелый меромиозин. Самосборка толстых протофибрилл. Структура глобулярной головки миозина. **Актин:** G- и F-формы.  $\alpha$ -Актинин. АТФ-азная активность миозина.

**Биохимический цикл мышечного сокращения:** связывание АТФ с головкой миозина, приводящее к отделению от актина; гидролиз АТФ до АДФ и фосфата и связывание с F-актином; высвобождение АДФ и фосфата из актино-миозинового комплекса и продвижение актина в направлении к центру саркомера, повторное связывание АТФ с головкой миозина и высвобождение актина из комплекса.

**Регуляция сокращения и расслабления мышц.** Актиновая регуляция. Тропомиозин. Тропонин. Роль ионов кальция и АТФ в сокращении и расслаблении мышечного волокна. Миозиновая регуляция сокращения мышц. Киназа легких цепей миозина: доменная

структурная организация, ингибирование псевдосубстратом, активация связыванием кальция кальмодулиновым доменом. Фосфорилирование легких цепей миозина активной формой киназы и запуск процессов ассоциации-диссоциации в сократительном цикле гладкой мускулатуры.

**Модели сокращения мышечного волокна.** Передача активирующего сигнала через систему поперечных трубочек на саркоплазматический ретикулум, открытие кальциевого канала. Сокращение в неммышечных волокнах.

**Энергетика мышечного сокращения.** Источник энергии для мышечного сокращения-расслабления — АТФ. Образование АТФ за счет аэробного и анаэробного гликолиза, окислительного фосфорилирования, креатинфосфата и АДФ.

Гликоген мышц. Активация гликогенфосфорилазы для высвобождения глюкозо-6-фосфата из гликогена. Цикл Кори. Распад жира и тканевых белков как источники образования АТФ в результате окислительного фосфорилирования. 3-метилгистидин как маркер распада мышечных белков. Глюкозо-аланиновый цикл. Выделение аммиака в интенсивно работающей мышце путем непрямого дезаминирования аминокислот с участием цикла IMP-AMP.

**Синтез креатинфосфата:** образование гуанидинацетата из аргинина и глицина, метилирование гуанидинацетата S-аденозилметионином (SAM) с образованием креатина. Фосфорилирование креатина в креатинфосфат креатинкиназой. Креатинин. Миоаденилаткиназа. Синтез АТФ из двух молекул АДФ.

**Гистидиновые дипептиды: карнозин и анзерин.** Синтез карнозина из β-аланина и гистидина, метилирование карнозина S-аденозилметионином с образованием анзерина. Роль карнозина и анзерина в сокращении мышц. Гормональная регуляция энергетики мышц.

**Внеклеточный матрикс.** Макромолекулы внеклеточного матрикса: коллагены, гликозаминогликаны, протеогликаны. Соединительная ткань.

**Коллаген.** Полиморфизм коллагена. Структура коллагена: три полипептидные цепи, аминокислотный состав. Синтез проколлагена: сигнальный и концевые пептиды, пост-трансляционная модификация остатков пролина и лизина в гидроксипролин и гидроксизин, роль витамина С, гликозилирование остатков гидроксизина.

Образование коллагеновых фибрилл при отщеплении концевых пептидов от проколлагена. Аллизин. Укрепление коллагеновых фибрилл с помощью продуктов реакции Шиффа и альдольной конденсации.

**Эластин.** Структура эластина: значение десмозина и лизиннорлейцина. Нарушения структуры эластина.

**Гликозаминогликаны и протеогликаны.** Строение (повторяющиеся дисахаридные единицы) и шесть классов гликозаминогликанов: гиалуроновая кислота (глюкуроновая кислота и *N*-ацетилглюкозамин), хондроитинсульфаты (глюкуроновая кислота и *N*-ацетилгалактозамин-4(6)-сульфат), кератансульфаты (галактоза и *N*-ацетилглюкозамин-6-сульфат), дерматансульфат (идуроновая кислота и *N*-ацетилгалактозамин-4-сульфат), гепарин и гепарансульфат (глюкуронат-2-сульфат и *N*-ацетилглюкозамин-6-сульфат). Пост-трансляционная модификация гепарина. Синтез гликозаминогликанов. ФАФС. Структура протеогликанов: коровые (сердцевинные) белки с присоединенными гликозаминогликанами, связующие белки. Функции протеогликанов.

## Тема 5. Биохимия дыхания

Кислород как конечный акцептор в цепи переноса электронов. Механизмы переноса и депонирования кислорода. **Миоглобин, гемоглобины человека** (гемоглобины взрослого человека, гемоглобины, синтезирующиеся в период внутриутробного развития плода). Строение гемоглобина: структура отдельных субъединиц гемоглобина; роль остатков гистидина в функционировании гемоглобина; четвертичная структура гемоглобина; кооперативное связывание молекул кислорода с субъединицами гемоглобина; влияние 2,3-дифосфоглицерата на сродство гемоглобина к кислороду; особенности строения и функционирования гемоглобина плода. Перенос кислорода из легких в ткани, а углекислого газа и протонов из тканей в легкие с помощью гемоглобина. Аномальные гемоглобины. Наследственные нарушения первичной структуры и функций гемоглобина А.

**Биосинтез гема.** Образование 5-аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил-КоА. Соединение двух молекул 5-аминолевулиновой кислоты в молекулу порфибилиногена. Деза-

минирование порфобилиногена с образованием гидроксиметилбилана. Ферментативное превращение гидроксиметилбилана в уропорфобилиноген III. Декарбоксилирование уропорфобилиногена III в копропорфириноген III. Уропорфириноген I и копропорфириноген I. Окисление копропорфириногена III в протопорфириноген IX и далее в протопорфирин IX. Присоединение к протопорфирину IX двухвалентного железа с образованием гема. Регуляция синтеза гема и гемоглобина: регуляция синтеза аминолевулинатсинтетазы высокой и низкой концентрациями железа.

**Транспорт железа** в плазме крови и его **поступление в клетки**. Регуляция поступления железа в клетки путем регуляции синтезов апоферритина и рецепторов трансферрина. Нарушения метаболизма железа. Железодефицитная анемия.

**Катаболизм гемоглобина**. Распад эритроцитов при снижении содержания сиаловых кислот на гем и глобин. Гидролиз глобина. Превращение гема в билирубин и выведение его из организма: окисление гема микросомальной гем-оксигеназной системой с образованием биливердина, восстановление биливердина в билирубин, связывание билирубина с альбумином и перенос в клетки печени, конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой, превращение билирубиндиглюкуронидов в уробилиногены и уробилины.

**Свертывающая система крови**. Превращение фибриногена в мономер фибрина. Образование полимерного геля фибрина. Стабилизация геля фибрина. Прокоагулянтный путь свертывания крови. Активация ферментов прокоагулянтного пути частичным протеолизом. Тромбин. Роль витамина К в образовании карбоксиглутаминовой кислоты в проферментах прокоагулянтного пути свертывания крови. Инициация каскада реакций прокоагулянтного пути. Контактный путь свертывания крови. Ингибиторы ферментов свертывания крови. Фибринолиз.

## **Тема 6. Биохимические основы защитных реакций**

**Иммунная защита**. В- и Т-лимфоциты. Стратегия иммунной защиты. Строение антител. Легкие и тяжелые цепи иммуноглобулинов, их переменные и контактные участки. Функции антител. Классы иммуноглобулинов. Молекулярные механизмы, обеспечивающие многообразие антител.



**Механизмы противовирусной защиты.** Классификация интерферонов. Механизм действия  $\gamma$ -интерферона. Взаимодействие с рецептором клетки, димеризация рецепторов, активация тирозинкиназы (JAK-киназы), фосфорилирование рецептора, связывание с SH2-доменом фосфорилированного рецептора STAT-белков и их фосфорилирование, проникновение в ядро, взаимодействие с GAS-элементом ДНК, образование активного фактора транскрипции, инициация транскрипции ISRE-элементов ДНК. Индукторы синтеза интерферонов. Индукция интерфероном синтеза 2',5'-олигоаденилатсинтетазы и протеинкиназы. Активация клеточной РНКазы I и фосфорилирование фактора инициации трансляции IF2. Ингибирование биосинтеза белка и размножения вируса, лизис клетки.

**Механизмы детоксикации и выведения ксенобиотиков** (чужеродных соединений). Индукция систем метаболизма ксенобиотиков. Первая стадия обезвреживания чужеродных соединений — микросомальное окисление ксенобиотиков. Цитохром P-450, его изоформы. Гидроксилирование чужеродных соединений. NADPH-P<sub>450</sub>-редуктаза-цитохром P<sub>450</sub> и NADPH-цитохром b<sub>5</sub>-редуктаза. Вторая стадия обезвреживания ксенобиотиков — реакции конъюгации чужеродных соединений с глюкуроновой кислотой, глицином, сульфатом и др. Участие трансфераз в реакциях конъюгации. Связывание, транспорт и выведение конъюгатов чужеродных соединений из организма. Биодegradация ксенобиотиков в окружающей среде.

Механизмы возникновения множественной лекарственной устойчивости. P-гликопротеин. Белок p53. Антионкоген РТЕН.

**2.4.** Для самостоятельной работы предлагается изучение раздела «Иммунная защита» из темы 6. Биохимические основы защитных реакций.

### **3. Учебно-методическое обеспечение дисциплины**

**3.1. Темы рефератов.** Не предусмотрены учебным планом.

**3.2 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  $\text{CO}_2$ .

#### 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. Гормоны и медиаторы, регулирующие секреторную деятельность пищеварительных желез.
2. Цитохром P<sub>450</sub>.

Билет 17

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

Билет 18

1. Структура и функции антител, иммуноглобулинов.
2. Пристеночное пищеварение в кишечнике.

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. Механизм реализации противовирусного действия интерферонов.
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.

### ***3.3. Образцы вопросов для подготовки к коллоквиуму.***

1. Кислород и его активные формы.
2. Переходные металлы, биологическая роль и функции.
3. Витамины-антиоксиданты.
4. Витамины-гормоны.
5. Витамины-предшественники коферментов, участвующих в оксидоредуктазных реакциях.
6. Эйкозаноиды. Синтез и функции.
7. Переваривание белков.
8. Расщепление поли- и олигосахаридов.
9. Переваривание жиров.
10. Синтез незаменимых аминокислот.
11. Биосинтез адреналина.
12. Биосинтез кортикостероидов.
13. Передача сигнала в клетки через мембранные рецепторы.
14. Протеинкиназы.
15. Сигнальный путь Ras.
16. Биохимический цикл мышечного сокращения.
17. Энергетика мышечного сокращения.
18. Коллаген, структура, синтез и биологические функции.
19. Гликозаминогликаны.
20. Биосинтез протопорфирина IX.
21. Катаболизм гемоглобина.
22. Свертывающая система крови.
23. Механизм действия интерферона.
24. Механизмы детоксикации и выведения ксенобиотиков.

### 3.4. Список основной и дополнительной литературы:

1. **Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С.** Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). М.: Медицина, 1991.
2. **Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж.** Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994. Т. 1–5.
3. **Биохимия** / Под ред. Е. С. Северина. М.: Гэотар-Мед, 2007.
4. **Кудряшова Н. В., Мызина С. Д.** Физиологическая химия. Химические аспекты физиологических процессов. Ч. 1–3: Учеб. пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ, 2006.
5. **Кудряшова Н. В., Мызина С. Д.** Физиологическая химия. Химические аспекты физиологических процессов. Ч. 4–5: Учеб. пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ, 2009.
6. **Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэл В.** Биохимия человека. М.: Мир, 2004. Т. 1–2.
7. **Мецлер Д.** Биохимия. М.: Мир, 1980. Т. 1–3. **Эллиот В., Эллиот Д.** Биохимия и молекулярная биология. М.: МАИК «Наука / Интерпериодика», 2002.
8. **Мызина С. Д., Халимская Л. М.** Биологическая роль химических элементов: Учеб. пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ, 2004.
9. **Мызина С. Д., Халимская Л. М.** Биологически активные соединения. Витамины, гормоны и биорегуляторы: Учеб. пособие. Новосибирск: Изд-во НГУ, 2006.
10. **Неорганическая биохимия** / Под ред. Г. Эйхгорна. М.: Мир, 1978. Т. 1–2.
11. **Овчинников Ю. А.** Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987.
12. **Страйер Л.** Биохимия. М.: Мир, 1984. Т. 1–3.
13. **Эллиот В., Эллиот Д.** Биохимия и молекулярная биология. М.: МАИК «Наука / Интерпериодика», 2002.
14. **Nelson D. L., Cox M. M. Lehninger Principles of Biochemistry.** 4th ed. N. Y.: W. H. Freeman, 2004.