

Медицинская биохимия

Лекция 1. Обмен холестерина у людей в норме и при патологиях.

Структура и свойства холестерина и его эфиров. Функции холестерина в организме человека. Распределение холестерина между тканями и мембранами клеток. Влияние холестерина на микровязкость мембран, формирование «рафтов». Холестерин как предшественник стероидных гормонов. Синтез витамина D из холестерина. Синтез и выведение желчных кислот. Конъюгация желчных кислот. Функции желчных кислот. Атеросклероз и желчнокаменная болезнь как важнейшие последствия нарушения обмена холестерина. Роль холестерина в формировании атеросклеротических бляшек. Основные этапы синтеза холестерина. Регуляция синтеза холестерина и ГМК-КоА-редуктаза как важнейший регулируемый фермент синтеза холестерина. Роль ГМК-КоА-редуктазы и 7-альфа-гидроксилазы в возникновении желчнокаменной болезни. Статины как ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы. Транспорт холестерина и липопротеиды. Структура, состав и функции липопротеидов высокой, низкой плотности и очень низкой плотности, а также хиломикронов. Функции белков липопротеидов. Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза и перенос холестерина в липопротеиды высокой плотности. Структура рецептора для липопротеидов низкой плотности и мутации в гене рецептора. Связь мутаций рецептора с гиперхолестеролиемией. Генетические дефекты в структуре белков липопротеинов и дислипидемиями. Способы снижения уровня холестерина в крови. Нормальный уровень холестерина в крови. Последствия повышенного и пониженного уровня холестерина.

Лекция 2. Обмен эйкозаноидов в норме и при патологиях. Простагландины и лейкотриены как производные арахидоновой кислоты. Классификация простагландинов по структуре: типы и серии. Простаглицлины и тромбоксаны. Синтез простагландинов из разных субстратов, ω -6 и ω -3 ряды. Образование полиеновых кислот из линолевой и линоленовой жирных кислот. Роль фосфолипазы A2 в синтезе эйкозаноидов. Синтез простагландинов: роль циклооксигеназы и простагландинэндопероксидазы. Структура, функции и изоферменты циклооксигеназы. Ферменты инактивации эйкозаноидов. Роль белка, связывающего жирные кислоты, в трансклеточном синтезе эйкозаноидов. Регуляция синтеза простагландинов. Липокортины и механизм их действия. Лейкотриены, их структура и классификация. Липоксигеназа и ее роль в синтезе лейкотриенов. Функции основных простагландинов (простагландины E, I, F, D и тромбоксаны). Роль эйкозаноидов в возникновении тромбов и воспаления. Неспецифические ингибиторы ЦОГ, механизм действия аспирина. Специфические

ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) и их влияние на тромбообразование. Применение простагландинов в медицинской практике.

Лекция 3. Тучность (ожирение) и метаболический синдром. Классификация ожирения.

Индекс массы тела и симптомы, возникающие при ожирении. Ожирение как гипоталамо-гипофизарное заболевание. Гормоны, влияющие на возникновение ожирения. Уровень глюкозы в крови и необходимость его поддержания. Регуляция уровня глюкозы и потребления энергии. Основные гормоны, участвующие в регуляции уровня глюкозы и потребления энергии и основные ткани-мишени. Активация секреции инсулина при снижении уровня глюкозы. Диабет I и II типа. Регуляция массы тела. Липостатическая теория и лептин. Дефекты в структуре лептина и возникновение ожирения. Рецептор лептина. Механизм действия лептина. Орексиногенные нейроны и нейропептид Y. Анорексиногенные нейроны и альфа-меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), предшественник МСГ, его синтез и функции. Процессинг проопиомеланокортина. Действие лептина на клетки, роль JAK-STAT. Термогенин и его функция. Действие лептина на синтез других гормонов. Влияние инсулина на эффекты лептина. Адипонектин и его влияние на энергетический обмен. Белки семейства факторов транскрипции, активируемых лигандами, и их роль в регуляции β -окисления жирных кислот. Структура и функции грелина и PYY3-36, их роль в регуляции пищевого поведения. Другие гены и белки, вовлеченные в формирование тучности. Метаболический синдром и его последствия.

Лекция 4-5. Гипертоническая болезнь. Определение и классификация. Распространение гипертонической болезни и ее диагностика. Механизмы регуляции давления:

барорецепторы, регуляция со стороны нервной системы, регуляция со стороны эндокринной системы (вазопрессин, адреналин, минералокортикоиды, натрийуретический фактор предсердия, ренин-ангиотензин, эйкозаноиды, брадикинин). Периферическое сопротивление сосудов, роль артериол. Онкотическое давление и концентрация ионов Na во внеклеточной жидкости.

Миогенный механизм регуляции тонуса сосудов. Регуляция тонуса сосудов с помощью местных гуморальных факторов. Вазопрессин и его функции, рецепторы для вазопрессина. Альдостерон и его влияние на водно-солевой баланс и давление. Система ренин-ангиотензин-альдостерон. Гиперальдостеронизм. Убаин-подобные факторы и их роль в развитии гипертонической болезни.

Животные модели гипертонической болезни (крысы линии Dahl, крысы линии SHR, крысы линии НИСАГ). Клинические формы гипертонической болезни. Группы гипертоников с различным риском поражения сердечно-сосудистой системы,

дополнительные факторы риска. Фармацевтические препараты, используемые для лечения гипертонической болезни.

Гипертоническая болезнь как полигенное заболевание. Мутации, вызывающие повышение АД за счет изменения водно-солевого обмена. Мутации, связанные с действием нарийуретического фактора предсердия. Мутации, вызывающие изменение периферического сопротивления. Роль дефектов в сигнализации через G-белки в возникновении гипертонии. Структура и функции белков семейства RGS. Белки-регуляторы, ассоциированные с G-белками. Роль мутаций в сигнальном пути через фосфолипазу A2 в возникновении гипертонической болезни. Мутации в гене киназы легких цепей миозина и их роль в развитии гипертонической болезни.

Гипертоническая болезнь и метаболический синдром.

Лекция 5. Кальций и его роль в организме. Регуляция уровня кальция в плазме крови. Паратиреоидный гормон, регуляция его секреции. Роль паратиреоидного гормона в гомеостазе кальция и фосфора. Недостаток и избыток ПТГ. Псевдогипопаратиреоз. Гиперпаратиреоз. Рецептор ПТГ и действие ПТГ на костную ткань. Действие ПТГ на почки. Тиреокальцитонин и кальцитонины. Функции тиреокальцитонина. Биологические эффекты тиреокальцитонина. Остеопороз: риск возникновения и симптомы.

Классификация и лечение остеопороза.

Лекция 6. Нейродегенеративные заболевания нервной системы. Болезнь Альцгеймера. Амилоидозы и свойства амилоидов. Начало болезни Альцгеймера. Клиническая картина. Биохимическая диагностика. Современные методы лечения болезни Альцгеймера. Основные биохимические измерения в мозге при болезни Альцгеймера. Белок-предшественник бета-амилоидного пептида. Процессинг предшественника бета-амилоида. Пресинилины. Белок тау. Роль белка тау и бета-амилоидного пептида в возникновении болезни Альцгеймера. Гетерогенность болезни Альцгеймера. Мутантные гены, вовлеченные в развитие болезни Альцгеймера. Взаимоотношения между белком тау, синильными бляшками и влияние возраста на эти отношения. Связь между развитием болезни и утратой холинергических синапсов. Механизмы патогенеза болезни Альцгеймера. Влияние бета-амилоида на когнитивные свойства мозга. Роль каспаз в возникновении болезни Альцгеймера.

Лекция 7. Болезнь Паркинсона. Определение заболевания. Характерные симптомы и течение болезни Паркинсона. Распространенность болезни Паркинсона. Возможные причины заболевания и его течение. Регуляция движения и болезнь Паркинсона. Роль различных медиаторов в осуществлении движения. Морфологические изменения мозга при болезни Паркинсона. Тельца Леви и их состав. Синтез дофамина и роль ферментов и

коферментов, необходимых для его синтеза в возникновении болезни Паркинсона. Роль белков паркина и альфа-синуклеина в возникновении болезни Паркинсона. Связь между старением и болезнью Паркинсона: роль мутаций в митохондриальном геноме и их проявление. Уровень холестерина и болезнь Паркинсона: роль аполипопротеина Е. Характеристика генов, дефекты которых приводят к болезни Паркинсона.

Лекция 8. Иммунная система и заболевания, связанные с ее нарушениями.

Строение и функции иммунной системы. Клетки иммунной системы и классификация иммунных ответов. Система комплемента. Характеристика лейкоцитов. Лейкоциты обеспечивающие фагоцитоз. Приобретенный иммунный ответ. Антитела и их классификация. Дифференцировка В-лимфоцитов. Дифференцировка Т-лимфоцитов. Функции Т-хелперов, субпопуляции Т-хелперов. Участие различных клеток иммунной системы в иммунном ответе. Распознавание антигена и супрессорные Т-лимфоциты. Рецепторы лимфоцитов: антиген-распознающий рецептор В-лимфоцита и рецептор Т-лимфоцита. Другие молекулы адгезии, участвующие в иммунном ответе. Иммунодефицитные заболевания: заболевания, связанные с нарушением образования Т-лимфоцитов и нарушениями в системе В-лимфоцитов. Заболевания, связанные с дефектами системы комплемента. Иммунодефициты, связанные с недостаточностью ферментов. Корреляция между иммунной системой и антигенным составом организма. Аллергия и ее проявления. Классификация. Развитие аллергической реакции. Наиболее распространенные аллергены. Механизмы, запускающие аллергические реакции. Лечение аллергии. Антагонисты H1-рецепторов и лекарства на их основе. Специфическая иммунотерапия.

Лекция 9. Гемостаз и его нарушения. Система гемостаза. Адгезия тромбоцитов и ее последствия. Общая характеристика факторов системы свертывания крови. Структура N-концевых частей молекул плазменных факторов крови. Роль процесса карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в процессе свертывание, участие витамина К в процессе карбоксилирования. Лекарственные препараты на основе антагонистов витамина К (варфарин). Домены, присутствующие в факторах системы свертывания и их характеристика. Фактор XIII и его роль в процессе свертывания. Белки – активаторы протеаз системы свертывания крови (факторы V, VIII, тромбин и фактор X). Фактор фон Виллебранда и его роль в процессе свертывания. Гемофилия А и В. Тканевой фактор III. Фибриноген (фактор I), его структура и полимеризация. Дисфибриногемии. Два пути активации свертывания крови: внутренний и внешний. Каллекреины, кининогены. Роль фосфолипидов и Ca в регуляции процессов свертывания крови. Образование тромбина. Положительные обратные связи в системе свертывания.

Система противосвертывания: аннексин V и ингибиторы сериновых протеаз. Механизм действия ингибиторов протеаз из семейства серпинов. Влияние гепарина на процессы свертывания. Дефицит антитромбина и связанные с этим заболевания. Система протеин C и протеин S, дефицитные заболевания, связанные с недостатком этих протеинов.

Резистентность к протромбину C и тромбозы

Система фибринолиза: плазминоген и плазмин.

Лекция 10. Принципы создания лекарственных препаратов и новые методы диагностики полигенных заболеваний. Активная субстанция и дополнительные компоненты лекарства. Роль системы доставки в осуществлении терапевтического действия. Лекарства с пролонгированным действием. Детоксикация лекарственных препаратов, изоформы цитохромов P-450. Увеличение времени жизни лекарства за счет изменения скорости выведения на примере R и S-форм активных субстанций.

Терапевтические антитела на основе тяжелых антител представителей семейства верблюдовых. Гуманизация антител. Антитела как способ доставки химиотерапевтических препаратов. Способы продления времени полужизни антител.

Механизмы, обеспечивающие доставку антител.

Способы диагностики и предсказания полигенных заболеваний с использованием аутоантител и многофакторного анализа (диагностика и лечение рака), белковых маркеров и многофакторного анализа (болезнь Альцгеймера). Сочетание возможности предсказания и лечения болезни Альцгеймера с применением моноклональных гуманизированных антител.