

А.Д. Таганович
Э.И. Олецкий
И.Л. Котович

Патологическая Биохимия



БИНОМ

А.Д. Таганович
Э.И. Олецкий
И.Л. Котович

Патологическая БИОХИМИЯ

Под общей редакцией А.Д. Тагановича



Москва
Издательство БИНОМ
2013

УДК 577.1:616–092.18
ББК 52.5

Рецензенты:

зав. кафедрой биологической химии Гомельского государственного
медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор *Грицук А. И.*;
профессор кафедры биологической химии Белорусского государственного
медицинского университета, лауреат Государственной премии РБ,
доктор биологических наук *Морозкина Т. С.*

Таганович А. Д.

Патологическая биохимия /Таганович А. Д., Олецкий Э. И., Котович И. Л./
Под общей редакцией Тагановича А. Д. — М.: Издательство БИНОМ, 2013. —
448с.: ил.

ISBN 978-5-9518-0511-9

В монографии приведены современные сведения о молекулярных механизмах происхождения и развития широко распространенных патологических процессов и заболеваний. Рассматриваются вопросы катаболизма лекарственных препаратов с помощью цитохромов P450 и использования накопленных знаний в области молекулярной биологии для генной терапии и диагностики.

Для студентов, аспирантов, клинических ординаторов, преподавателей медицинских вузов, врачей.

Подготовлено совместно с издательством «Медицина»

*Рекомендовано к изданию Советом Белорусского государственного
медицинского университета*

ISBN 978-5-9518-0511-9

© Таганович А. Д., разделы 1,3,4,11-13
© Олецкий Э. И., разделы 2,5,9,10
© Котович И. Л., разделы 6-8
© Издательство БИНОМ, 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	10
1. Молекулярные механизмы развития и течения сахарного диабета.....	11
При инсулинзависимом сахарном диабете происходит разрушение β -клеток в результате аутоиммунной реакции.....	11
Резистентность к инсулину при диабете II типа.....	17
Последствия гипергликемии.....	22
Повышенное образование сорбитола — еще одно последствие гипергликемии.....	28
Кетоацидоз и диабетическая кома.....	29
Кетоновые тела — источник протонов.....	30
Гипогликемия также может быть причиной комы.....	32
Падение уровня глюкозы компенсируется специальными механизмами.....	32
Диагностика сахарного диабета.....	33
2. Метаболический синдром. Молекулярные механизмы формирования устойчивости к инсулину.....	36
Критерии диагностики метаболического синдрома.....	37
Методы оценки действия инсулина <i>in vivo</i> разделяют на прямые и непрямые.....	41
Как клетки общаются между собой?.....	43
Регуляция секреции инсулина — пример сигнальной роли метаболитов.....	44
Некоторые нейроны гипоталамуса и кишечной стенки также имеют сенсоры глюкозы.....	47
Высокая концентрация глюкозы — ингибитор функций некоторых клеток.....	48
Клетки гипоталамуса и островков поджелудочной железы образуют сеть сенсоров глюкозы.....	49
Печень, мышцы и жировая ткань также имеют сенсоры глюкозы.....	52
Сиртуин (sirtuin) 1.....	53
Белок, связывающийся с углеводным респонсивным элементом (ChREBP).....	55
Гексозамины — продукты специфического пути метаболизма глюкозы также рассматриваются как сигнальные молекулы.....	55
Гепатопортальный сенсор.....	57

Углеродные циклы как форма интегрированного сенсора глюкозы	57
Инсулин и инсулиноподобные факторы роста действуют на клетки через рецепторы, обладающие свойствами тирозинкиназы	60
Фосфатидилинозитол-3-киназный (ФИ 3-К) путь	63
Протеинкиназы, активируемые митогенами (МАПК)	64
Другие пути	64
Врожденные нарушения, ведущие к изменению функций сигнальной системы инсулина у человека	65
Нарушение передачи сигналов через СИР – основа приобретённой резистентности к инсулину	66
Одна из первых реакций на резистентность тканей к инсулину – гиперинсулинемия	70
Резистентность к инсулину и атеросклероз	72
Резистентность к инсулину и воспаление	76

3. Активные формы кислорода, их роль в организме и развитии патологических состояний	84
Свободные радикалы	84
Терминология и химия	86
Химические свойства некоторых АФК	88
Примеры химических свойств и активности некоторых АФК	89
Супероксидный ион-радикал (O_2^-/HO_2)	89
Гидроксильный радикал (ОН)	89
Пероксид водорода (H_2O_2)	90
Оксид азота (NO^*), пероксинитрит ($ONOO^*$) и другие	90
Роль металлов с переходной валентностью	91
Сайтспецифический механизм	92
Источники АФК	92
Примеры мишеней для действия оксидантов	95
Липиды	95
Белки	95
ДНК	96
Защитные механизмы клетки от окислительного стресса	97
Примеры эндогенных неферментативных антиоксидантов	100
Методы определения АФК и радикалов	102
Окислительный стресс и экспрессия генов	103
Значение АФК для сердечной мышцы и сердечной недостаточности	105
АФК и ишемический синдром	106
Кислород определяет экспрессию генов в миокарде и функцию сердечной мышцы	112
Окислительный стресс, перестройка хроматина и транскрипция генов при воспалении и хронических заболеваниях легких	114
Вдыхаемые оксиданты и сигаретный дым	114
Повреждение ДНК, опосредованное АФК	115
Роль АФК в проведении сигнала	115

Роль АФК в изменении хроматина и транскрипции генов	117
Курение и ХОБЛ	119
АФК в альвеолярном пространстве	120
Стимуляция ПОЛ, клеточная сигнализация и транскрипция генов, опосредованные сигаретным дымом.....	120
Участие АФК в развитии заболеваний легких имеет общий механизм	121
Механизмы участия АФК в развитии других заболеваний и старении	124
4. Механизмы наркомании	127
Генетические факторы	127
Эффекты наркотиков и обобщенный механизм их действия	128
Опиоиды	130
Каннабиноиды	130
Этанол	131
Кокаин и амфетамины	131
Другие наркотические вещества	132
Ведущая роль дофаминового пути	132
Молекулярные и клеточные механизмы наркомании	133
Адаптационные механизмы сопряжения рецептора с G-белком	139
Долговременные молекулярно-клеточные адаптационные механизмы	143
5. Нарушения формирования пространственной структуры белка – основа многих заболеваний	148
Механизм формирования пространственной структуры белка	148
Замена Глу на Вал в молекуле гемоглобина вызывает его агрегацию и нарушение микроциркуляции при серповидно-клеточной анемии	155
Замена аминокислот в функционально активных участках ингибиторов протеолиза ведет к их внутриклеточной агрегации	157
Амилоидоз – группа заболеваний, вызванных образованием агрегатов белков в тканях	160
Предшественники фибриллярного белка амилоида при различных формах старческого амилоидоза	162
Нейродегенеративные болезни – следствие нарушения пространственной укладки полипептидной цепи в нервной ткани	163
Болезнь Гентингтона (хорея Гентингтона, Хантингтона)	163
Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич)	166
Неправильная укладка структуры вызывает изменение структуры других нативных белков. Прионы	172
Болезнь Альцгеймера	176
Болезнь двигательных нейронов (БДН)	183
Заключение	186
6. Генная терапия	190
Векторы – системы доставки генов	193
Вирусы	193

Невирусные векторы.....	196
Клетки как системы доставки терапевтических генных конструкций.....	198
Таргетинг.....	198
Физический таргетинг.....	198
Биологический таргетинг.....	199
Транскрипционный таргетинг.....	199
Системы, контролирующие экспрессию генов.....	200
Применение генной терапии при различных заболеваниях.....	201
Терапия моногенных заболеваний.....	201
Генная терапия рака.....	205
Механизмы молекулярной химиотерапии.....	205
Адресная доставка генов в опухолевые клетки.....	207
Адресная экспрессия.....	208
Генная терапия сердечно-сосудистых заболеваний.....	211
Генная терапия при лечении ран.....	213
Антисмысловые РНК, олигонуклеотиды, рибозимы.....	215
ДНК-иммунизация.....	216
7. Биохимические аспекты алкоголизма.....	218
Метаболизм экзогенного этанола.....	219
Алкоголь и генетика.....	222
Алкоголь и печень.....	226
Алкоголь и система нейромедиаторов.....	229
Эффект «подкрепления», повышение толерантности к алкоголю и формирование алкогольной зависимости.....	234
Алкоголь и иммунная система.....	236
Алкоголь и гормоны.....	238
Алкоголь и сердечно-сосудистая система.....	240
Этанол модифицирует действие многих лекарственных препаратов.....	241
Биохимический мониторинг.....	241
8. Анемии.....	244
Синтез гемоглобина.....	245
Порфирии.....	249
Железодефицитная анемия.....	251
Железо – один из самых распространенных элементов на Земле и один из важнейших микроэлементов в организме.....	252
Современные представления о метаболизме железа.....	252
Регуляция метаболизма железа.....	255
Лабораторная диагностика.....	260
Сидеробластные анемии.....	262
Мегалобластные анемии.....	262
В ₁₂ -дефицитная анемия.....	263
Фолиеводефицитная анемия.....	269

Гемолитические анемии	273
Общая характеристика гемолитических анемий	274
Наследственные гемолитические анемии	275
Анемия вследствие хронических заболеваний	280
9. Молекулярные механизмы образования и резорбции костной ткани. Остеопороз	282
Костная ткань — разновидность соединительной ткани	284
Кость — орган скелетной системы	285
Функции образования костной ткани и ее разрушения принадлежат разным клеткам	287
Состояние межклеточного матрикса — основная забота остеобластов и остеокластов	289
Образование костной ткани — многоступенчатый процесс	293
Резорбция костной ткани — функция остеокластов	297
Процессы формирования и резорбции кости — сопряженные процессы	298
Предшественники остеокластов для своего активирования вступают в контакт с остеобластами	302
Дифференцировка остеобластов мало зависит от взаимодействия с остеокластами	304
Изменение синтеза и активности локальных факторов влияет на остеогенез	306
Нарушение образования эстрогенов — важная причина остеопороза	308
Кальций, витамин D и паратгормон	312
Биохимические показатели помогают оценить отдельные фазы цикла ремоделирования кости	313
Понимание механизмов патогенеза остеопороза — основа эффективности лечения	316
Азбука профилактики остеопороза	316
10. Биохимические основы канцерогенеза	319
В основе злокачественного роста лежит преобразование нормальных клеток	319
Мутации требуют пролиферации	321
ДНК — объект химического повреждения	321
Индукция повреждения ДНК экзогенными агентами	323
Большинство повреждений ДНК поддается репарации	325
Контрольные пункты клеточного цикла ограничивают репликацию поврежденной ДНК	326
Молекулярный путь к опухолевой болезни	328
Клетки зависимы от сигналов роста	329
Для раковых клеток характерен неадекватный синтез факторов роста	333
Онкогены класса b — ядерные факторы транскрипции	337
Раковые клетки рефрактерны к ростподавляющим сигналам. Открытие генов-супрессоров опухоли	339

У раковых клеток нарушена межклеточная связь, опосредованная щелевыми контактами	345
Раковые клетки уклоняются от апоптоза	345
Раковые клетки должны избежать старения и достигнуть бессмертия. Роль теломеров	350
Раковые клетки требуют адекватных поставок питательных веществ и стимулируют ангиогенез	351
11. Иммунный ответ на инфекцию	356
Аутоиммунные заболевания	361
Структура и функции антител	363
Разнообразие антител	367
Т-клетки и клеточный ответ	370
СПИД и иммунный ответ	371
Использование вестерн-блота для диагностики СПИДа	373
12. Роль цитохрома P450 в метаболизме лекарственных препаратов	375
Стратегия метаболизма лекарственных препаратов в организме человека	375
Семейство цитохромов P450	378
Структура, механизм ферментативного действия и реакции, катализируемые семейством цитохромов P450	380
Способность цитохромов P450 к индукции под влиянием лекарственных препаратов	385
Значение индукции цитP450 в клинической практике	390
Генетический полиморфизм цитP450 и побочное действие лекарственных препаратов	393
ЦитP450 и взаимодействие лекарственных препаратов	395
ЦитP450 и гепатотоксичность	396
13. ДНК — универсальный диагностический инструмент .	399
Инструментами для работы с нуклеиновыми кислотами служат ферменты	403
Рестрикционные эндонуклеазы — специфический «хирургический» инструментарий для работы с нуклеиновыми кислотами	404
Для специфического выявления только одного искомого фрагмента нуклеиновой кислоты или белка, находящегося в смеси с другими, широко используются принцип комплементарности и технология гибридизации	406
Понятие о комплементарности и гибридизации	406
Общий принцип проведения блот-анализа	408
Этапы проведения блот-анализа	408
Исследование последовательности нуклеотидов ДНК — рутинная операция в молекулярной биологии	413
ДНК-полимераза позволяет получать значительные количества нуклеиновой кислоты или ее фрагментов	414

Клонирование — способ получения больших количеств идентичных молекул нуклеиновых кислот или их фрагментов.....	416
Библиотеку клонов можно получить, пользуясь набором иРНК клетки.....	418
Прикладные аспекты использования метода «отпечатков пальцев» для ДНК.....	419
Идентификация биологического материала.....	421
Идентификация личности.....	421
Мутации ДНК лежат в основе наследственных заболеваний.....	421
Точечные мутации – результат влияния внешней среды на геном.....	421
Некоторые изменения генетического материала могут быть восстановлены.....	424
Экцизионная репарация – ведущий способ восстановления изменений структуры ДНК.....	425
Димеры пиримидинов в ДНК удаляются двумя механизмами.....	427
Диагностика наследственных заболеваний.....	428
ПЦР-полиморфизм конформации однонитевой ДНК.....	429
Лигазная цепная реакция.....	430
Использование полимеразной реакции для диагностики болезни Гентингтона.....	431
Биочипы будут составлять основу биомедицины XXI века.....	433
Литература.....	439