**Задача 1**

Наследственная зрительная нейропатия Лебера — редкое заболевание, которым в основном страдают мужчины в возрасте от 10 до 60 лет. Заболевание характеризуется острым или подострым двусторонним медленным снижением остроты центрального зрения. На ранних стадиях заболевания часто отмечается нарушение цветового зрения. В ряде случаев выявляются и неврологические симптомы: тремор, атаксия, дистония, судороги. Причина болезни — точечная мутация в комплементарной паре оснований митохондриальной ДНК, в гене, кодирующем одну из субъединиц NADH-дегидрогеназы.

**Почему генетический дефект этого фермента приводит к нарушению зрения?** Для ответа:

а) укажите пути использования АТФ в клетках; объясните, почему нервная ткань, в частности зрительный нерв, наиболее чувствительны к нарушению процессов, обеспечивающих синтез АТФ;

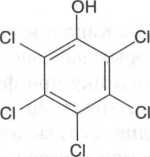
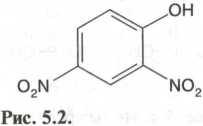
б) изобразите схему механизма окислительного фосфорилирования и поясните роль NADH-дегидрогеназы в данном процессе;

в) оцените, как изменится синтез АТФ при данной мутации;

г) объясните, почему эта мутация передается к ребенку от матери, а не от отца.

д) перечислите источники НАДН2, которые могут использоваться клеткой для образования АТФ?

**Задача 2**

В середине XX в. в ряде государств начали широко применять химическое вещество пентахлорфенол (ПХФ) в качестве антисептика для неметаллических материалов, а также в качестве гербицида. ПХФ благодаря своим химическим свойствам хорошо защищает древесину от бактерий, грибов и насекомых. Но через несколько лет было отмечено, что у людей, контактирующих на производстве с материалами, обработанными ПХФ (рабочие на хлопчатнике, обработчики древесины), развиваются характерные симптомы: возбуждение, учащение дыхания, которые в последующем сменяются общим угнетением, мышечными судорогами, снижением АД и повышением температуры до 39—40 °C.

**Рис 5.3.** Пентахлорфенол

**Сравнив химическое строение веществ (рис. 5.2, 5.3), предположите механизмы токсического действия ПВХ.** При ответе:

а) назовите вещество, изображенное нарис. 5.2, и укажите механизм его действия на энергетический обмен;

б) изобразите схему, описывающую механизм окислительного фосфорилирования, укажите роль мембраны в синтезе АТФ;

в) поясните механизм токсического действия данных веществ, изобразив соответствующую схему;

г) объясните повышение температуры тела у людей при отравлении ПХФ.

д) какие эндогенные вещества могут обладать схожим механизмом действия? Приведите примеры и объясните механизм гипертермии в данном случае.

**Задача 3**

Мышьяк и все его соединения ядовиты. При остром отравлении мышьяком наблюдаются рвота, боли в животе, понос, угнетение центральной нервной системы и нарушение работы сердца. Причем каждое из соединений мышьяка имеет свой механизм токсического действия. Токсическое действие одного из соединений — арсената определяется тем, что ионы арсената и фосфата сходны по своим размерам и химическим свойствам (рис. 5.4), поэтому арсенат может транспортироваться внутрь митохондрий белком — транспортером фосфата. Внутри митохондрий арсенат конкурирует с фосфатом в реакции синтеза АТФ из АДФ. Однако образующийся у-арсенат — аналог АТФ — нестабилен и очень быстро распадается с образованием АДФ и арсената без выделения энергии. **Объясните действие арсената на энергетический обмен клетки**. Для этого:

а) объясните механизм окислительного фосфорилирования, изобразив соответствующую схему;

б) укажите, на каком этапе будет образовываться аналог АТФ в виде у-арсената;

в) напишите формулу АТФ и поясните, в какой форме находится энергия в молекуле АТФ, как обозначается эта форма энергии в структуре молекулы;

г) опишите пути использования энергии АТФ и последствия нарушений синтеза АТФ.

д) существуют ли альтернативные соединения (сходные по строению с АТФ) с макроэргическими связями? Перечислите представители и биологическую роль.

О

-O-As-OH

О"

О

-О-Р-ОН

О"

**Рис. 5.4.** Ионы арсената и фосфата

**Задача 4**

Кардиомиопатии — группа гетерогенных заболеваний, при которых нарушается функция сердечной мышцы. Больные жалуются на одышку при физической нагрузке, боль за грудиной, сердцебиение, головокружение, обмороки. Происходит изменение формы сердца, его расширение (кардиодилатация). В дальнейшем у больных может развиться острая или хроническая сердечная недостаточность. Часто наблюдается нарушение ритма сердца. С аритмиями связывают внезапную смерть, наступающую у 50% больных кардиомиопатией. Кардиомиопатия может быть результатом мутаций в генах, кодирующих белки, участвующих в сокращении миокарда, энергетическом обмене, окислении жирных кислот. Одной из молекулярных причин такого заболевания могут быть генетические дефекты белков комплекса I ЦПЭ. **Почему мутации как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК могут привести к нарушению энергетического обмена в ткани миокарда и нарушению его функции?** Для ответа:

а) приведите другое название комплекса I, его кофермент и функции, опишите его строение;

б) укажите, где локализуются гены, кодирующие белки комплекса I;

в) изобразите схему дыхательной цепи и, используя ее, объясните последствия мутаций в комплексе I для работы ЦПЭ и ткани миокарда в целом;

г) поясните, почему повреждения генов этого комплекса в ДНК митохондрий чаще приводят к болезни, чем повреждения генов в ДНК ядра;

**Задача 5**

Активные формы кислорода, образующиеся в ЦПЭ в результате частичной утечки электронов, могут отщеплять электроны от многих соединений, превращая их в свободные радикалы, инициируя таким образом цепные окислительные реакции, которые могут стать причиной многих заболеваний [например, ревматоидного артрита (РА), болезни Альцгеймера и Паркинсона, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний]. Негативное действие свободных радикалов проявляется в ускорении старения организма, провоцировании воспалительных процессов в мышечных, соединительных и других тканях. **Каковы механизмы образования токсичных форм кислорода в ЦПЭ и их действие?** При ответе:

а) объясните, с какими особенностями молекулярной структуры кислорода связано образование токсичных форм; в каком случае происходит полное восстановление кислорода?

б) Изобразите схему и опишите механизм образования супероксид- аниона, связанный с ЦПЭ. Почему на этапе переноса электронов при участии цитохромоксидазы (комплекс IV) «утечка» электронов не происходит?

в) Укажите механизмы повреждающего действия свободных радикалов на компоненты клетки;

д) изобразите схему реакций образования основных представителей активных форм кислорода.

г) опишите способы защиты организма от активных форм кислорода.