

Документ подписан простой электронной подписью Информация о владельце: ФИО: Таскаев Сергей Валерьевич Должность: Ректор Дата подписания: 12.09.2025 09:55:53 Уникальный программный ключ: 04c19ed8bfb98f3b6cb77a486b9a8788b8322323	 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»)	Фонд оценочных средств по дисциплине «Генетический контроль биохимических процессов» по направлению подготовки 06.04.01 «Биология» ФГБОУ ВО «ЧелГУ»	стр. 1
--	---	---	--------

**Фонд оценочных средств
для промежуточной аттестации
по дисциплине (модулю)**

Генетический контроль биохимических процессов

Направление подготовки (специальность)
06.04.01 Биология

Направленность (профиль)
Генетика

Присваиваемая квалификация
Магистр

Форма обучения
очная

Год (ы) набора: 2025

Челябинск, 2025 г.

1. ПАСПОРТ ФОНДА ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ

Направление подготовки: **06.04.01 Биология**

Направленность (профили): Генетика

Дисциплина: **Генетический контроль биохимических процессов**

Семестры изучения: 3

Форма промежуточной аттестации: зачет

2. ПЕРЕЧЕНЬ ФОРМИРУЕМЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ

2.1. Компетенции, закреплённые за дисциплиной

Изучение дисциплины «Генетический контроль биохимических процессов» направлено на формирование следующих компетенций:

Коды компетенции (по ФГОС)	Содержание компетенций согласно ФГОС	Коды и содержание индикаторов	Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине
1	2	3	4
ПК-1	Способен использовать знание нормативных документов, регламентирующих организацию проведения научно-исследовательских работ для руководства рабочим коллективом и обеспечения мер производственной безопасности	ПК-1.3 Планирует организацию и проведение научных исследований по актуальным биомедицинским проблемам	Знать: Для достижения индикатора ПК-1.3: основные особенности обменных процессов и виды их нарушения; виды наследственных нарушений обменных процессов. Уметь: не предусмотрено Владеть: не предусмотрено
ПК-2	Способен использовать в научной и производственно-технологической деятельности знания фундаментальных и прикладных разделов генетических дисциплин	ПК-2.1 Имеет представление об основных методах генетики и молекулярной биологии.	Знать: Для достижения индикатора ПК-2.1: механизмы наследования заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ; способы скрининга и диагностики наследственных заболеваний обмена. Уметь: Для достижения индикатора ПК-2.3: выделять взаимосвязи мутаций отдельных генов и различных заболеваний человека. Для достижения
		ПК-2.3 Анализирует основные методы исследования, применяемые в современной генетике	

		ПК-2.4 Использует принципы методов лабораторной диагностики	индикатора подбирать диагностики наследственных заболеваний. Владеть: Для достижения индикатора ПК-2.1: принципами подбора подходов для коррекции нарушений обменных процессов.	ПК-2.4: методы
--	--	---	---	-------------------

3. СОДЕРЖАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

3.1 Виды оценочных средств

№ п/п	Код компетенции/планируемые результаты обучения	Контролируемые темы/разделы	Наименование оценочного средства для текущего контроля	Наименование оценочного средства на промежуточной аттестации № задания
1	ПК-1 Знать: Для достижения индикатора ПК-1.3: основные особенности обменных процессов и виды их нарушения; виды наследственных нарушений обменных процессов. Уметь: не предусмотрено Владеть: не предусмотрено	1. Введение в биохимическую генетику. 2. Обмен гемоглобина и гаптоглобина. 3. Основные обменные процессы и их нарушения.	Устный опрос, реферативные сообщения	Вопросы к зачету № 5-6, 8, 11, 18, 21-22, 25, 27.
2	ПК-2 Знать: Для достижения индикатора ПК-2.1: механизмы наследования заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ; способы скрининга и диагностики наследственных заболеваний обмена. Уметь: Для достижения индикатора ПК-2.3: выделять взаимосвязи мутаций отдельных генов и	1. Введение в биохимическую генетику. 2. Обмен гемоглобина и гаптоглобина. 3. Основные обменные процессы и их нарушения.	Устный опрос, реферативные сообщения	Вопросы к зачету № 3-4, 7, 9-10, 15, 17, 19-20, 23-24, 26, 28-30.

	<p>различных заболеваний человека. Для достижения индикатора ПК-2.4: подбирать методы диагностики наследственных заболеваний. Владеть: Для достижения индикатора ПК-2.1: принципами подбора подходов для коррекции нарушений обменных процессов.</p>			
--	--	--	--	--

Примечание: типовые задания, критерии и показатели оценивания в рамках текущего контроля представлены в рабочей программе дисциплины (модуля). Полные комплекты оценочных средств и контрольно-измерительных материалов хранятся на кафедре.

3.2 Содержание оценочных средств

Оценочные средства промежуточной аттестации представлены перечнем вопросов для зачета.

Теоретические вопросы к зачету «Генетический контроль биохимических процессов»

1. Биохимическая генетика. История ее развития. Развитие физиологической генетики. Исследования Арчибальда Гаррода

В начале XX века, почти одновременно с установлением факта расположения генов в хромосоме клеточного ядра в линейном порядке, возникло понимание, что проявление генов определяют биохимические реакции. 1938 г., Гольдшмидт – физиологическая генетика – проблемы проявления генов в различных специфических условиях окружающей среды; ф.г. оказалась связанной с биохимическими методами и способами оценки результатов наблюдений. Позже этот раздел генетики выделился из ф.г. и сформировался в самостоятельный, названный биохимической генетикой.

Впервые описал проявление наследственности в обмене веществ английский медик Гаррод (1902 г., «Частота заболеваний алкаптонурией. Исследование характерных особенностей химических соединений у отдельных индивидуумов»). Впервые высказана мысль о наличии биохимических мутантов у человека. В результате изучения цистинурии, общего альбинизма, пентозурии и других заболеваний Гаррод в 1908 г. представил общие соображения о врожденных пороках метаболизма: некоторые вещества минуя определенные стадии нормального обменного процесса из-за врожденных дефектов тех ферментов, которые участвуют в данных этапах метаболизма. Он предположил, что у больных алкаптонурией отсутствует фермент, необходимый для метаболизма гомогентизиновой кислоты, генетики Бэйтсон и Прюнет, исследовав семьи

больными алкаптонурией, показали, что это может быть объяснено наследованием двух аллелей одного гена. Позднее было доказано, что рецессивная форма гена связана с определенным дефектом фермента.

2. Изучение физиологии наследования окраски глаз у *Drosophila*. Теория «один ген — один фермент».

В 1936 г. Бидл и Эфрусси исследовали физиологию наследования окраски глаз у *Drosophila*. Они показали, что соответствующие гены можно расположить в определенной функциональной последовательности. Глаза дрозофилы содержат смесь розовых птерицинов и коричневых оммохромов. Нарушения синтеза птерицинов приводят к коричневым глазам (*brown*, *bw*); у мух с мутациями *vermilion* (*v*), *cinnabar* (*cn*), *scarlet* (*si*) нарушен синтез оммохрома. Трансплантаты глазных дисков из мутантов *vermilion* и *cinnabar* в личинки дикого типа превращаются в глаза с нормальной пигментацией дикого типа, следовательно, ткани личинок дикого типа компенсируют метаболическое нарушение мутаций *vermilion* и *cinnabar*. К настоящему времени промежуточные продукты этого метаболического пути идентифицированы, и известны соответствующие биохимические нарушения.

В 1938 г. исследователи понимали, что гены участвуют в регуляции определенных реакций либо непосредственно, либо детерминируя специфичность соответствующих ферментов. Исследования плесени нейроспоры (удобный объект для биохимических исследований) показали, что при обработке УФ можно получить мутантов, не развивающихся в основной питательной среде, но растущих в условиях дополнительного внесения в питательную среду соответствующих питательных веществ (ауксотрофные мутанты). На этих объектах показано, что мутанты по одному гену характеризуются нарушением специфических этапов биосинтетического пути. Вывод о наличии соответствия между генами и биохимическими процессами. Гипотеза «один ген - один фермент» сформулирована Бидлом в 1945 г. На настоящий момент ясно, что эта гипотеза является упрощением: не все гены кодируют ферменты, а некоторые ферменты представляют собой продукты более чем одного гена.

3. Биохимическая индивидуальность человека. Количественная и качественная варибельность ферментов. «Обычные» и «редкие» варианты. Атипичные формы ферментов. Полиморфизм ферментов и белков в популяциях человека.

Индивидуальность клетки (и в конечном счете целого организма) в большой степени определяется уникальным набором ферментов, который она генетически запрограммирована производить. Отсутствие даже одного фермента (количественная варибельность) или его дефект (качественная варибельность) могут иметь серьезные отрицательные последствия. Многие генные мутации проявляются в виде характерных изменений активности специфических ферментов. В одних случаях у гомозигот по мутантному гену определенный тип ферментативной активности полностью или почти полностью отсутствует. В других случаях уменьшение активности, вызываемое мутацией, менее значительно. Иногда отмечается увеличение активности.

Мутационное изменение может привести к синтезу структурно измененного белка с дефектными или модифицированными каталитическими свойствами. Например, замена одной аминокислоты, если она происходит в активном центре фермента, может сказаться на связывании субстратов или коферментов с белком при катализе. Продуктом мутантного гена может быть белок с измененной структурой, каталитическая активность которого существенно не изменяется, тогда как стабильность меньше, чем стабильность

нормального фермента. В таком случае ферментный белок будет быстрее денатурировать *in vivo*, количество активного фермента окажется ниже нормального уровня.

Может быть изменена скорость синтеза ферментного белка — либо вследствие мутаций в структурном гене, кодирующей последовательности аминокислот в белке, либо в результате мутации гена, участвующего в регуляции активности такого структурного гена. Синтез ферментного белка может прекратиться или происходить с пониженной скоростью, так что его количество будет меньше, чем в норме.

Влияние мутаций на определенный фермент может быть опосредованным через изменение внутриклеточной концентрации активаторов или ингибиторов.

4. Нарушения метаболизма, связанные с единичным геном: неполноценное образование веществ, накопление субстрата, накопление веществ-предшественников, усиление обходных путей метаболизма. Классификация молекулярных болезней.

Наследственные нарушения обмена веществ – большая группа наследственных заболеваний, затрагивающих расстройства метаболизма (около 700 заболеваний), основная часть группы метаболических расстройств (метаболические заболевания). Развитие большинства из них является следствием дефекта единичных генов, кодирующих индивидуальные ферменты, которые обеспечивают превращение одних веществ (субстраты) в другие (продукты). Как правило патогенным является накопление веществ, обладающих токсическим действием или нарушающих способность синтеза других жизненно важных соединений.

Неполноценное образование веществ - группа заболеваний, которые препятствуют синтезу больших молекул, проявляются в виде постоянных симптомов, не связанных с питанием. Сюда входят лизосомные, пероксисомальные заболевания и врожденные нарушения гликозилирования и др.

Нарушение накопления субстрата - один из основных механизмов патогенеза большинства болезней обмена. В основном это реакции метаболического распада макромолекул с высвобождением энергии. В случае, когда накапливаемый субстрат плохо растворим, он накапливается в клетке и запускается апоптоз. Если же субстрат свободно может выводиться из клетки и его концентрация превышает норму гомеостатического уровня, возможно изменение кислотно-щелочного баланса и накопление данного субстрата в клетке, в дальнейшем это может привести к нарушению транспорта через гематоэнцефалический барьер других веществ.

Нарушение накопления веществ предшественников – пример синдром Смита-Лемли-Опица (дефицит 7-дегидрохолестерол редуктазы), недостаточная активность фермента 7-дегидрохолестерол редуктазы, из-за чего не образуется холестерол и накапливаются его предшественники. Болезнь Гоше (сфинголипидоз) лизосомная болезнь накопления при недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, которая приводит к накоплению глюкоцереброзида во многих тканях.

Нарушение усиления обходных путей метаболизма - врожденные нарушения гликозилирования, полиморфная группа болезней, обусловленных дефектами различных ферментов, синтеза и процессинга сцепленных гликанов или олигосахаридов в гликопротеины.

Классификация молекулярных болезней: нарушения аминокислотного обмена (фенилкетонурия, алкаптонурия, альбинизм); нарушения углеводного обмена (галактоземия, фруктоземия, врожденный сахарный диабет); нарушения липидного обмена (болезнь Тея-Сакса, атеросклероз); нарушения транспортных белков (гемоглобинопатии, болезнь Вильсона- Коновалова); нарушения минерального обмена

(наследственная форма рахита); аномалии структурных белков (синдром Элерса-Данлоса).

5. Генетика гемоглобина. Понятие о гемоглобине. Переключение глобинов в онтогенезе.

Гемоглобин – белок группы гемопротеинов, небелковая часть, гем структура, включающая в себя порфириновое кольцо (состоящее из 4 пиррольных колец) и иона Fe^{2+} . Железо связывается с порфириновым кольцом двумя координационными и двумя ковалентными связями. Функция— насыщать ткани организма кислородом, забирая при этом из них углекислый газ и возвращая его в легкие.

Существует несколько нормальных и патологических вариантов гемоглобина:

HbP – примитивный гемоглобин, содержит 2 ξ - и 2 ϵ -цепи, присутствует у эмбрионов между 7-12 неделями жизни,

HbF – фетальный гемоглобин, содержит 2 α - и 2 γ -цепи, появляется через 12 недель внутриутробного развития и является основным после 3 месяцев,

HbA – гемоглобин взрослых, доля составляет 98%, содержит 2 α - и 2 β -цепи, у плода появляется через 3 месяца жизни и к рождению составляет 80% всего гемоглобина,

HbA2 – гемоглобин взрослых, доля составляет 2%, содержит 2 α - и 2 δ -цепи,

HbS – гемоглобин серповидно-клеточной анемии.

У человека в геноме имеется восемь активных глобиновых генов, образующих два семейства, α и β . Семейство генов, определяющих синтез α -глобинов (три гена), содержит ген, активно функционирующий в эмбриогенезе (эпсилон-цепь), и две одинаковые копии α -глобинового гена, которые экспрессируются у плода и взрослого человека (альфа-цепи). Гены из β -семейства (5 генов) экспрессируются на ранних этапах эмбриогенеза (дзета-цепь), входят в состав фетального гемоглобина (два разных гена гамма-цепей) и присутствуют у взрослых людей (бета-цепь и дельта-цепь).

Изменение экспрессии различных генов глобина в ходе развития называют переключением глобинов. Это классический пример упорядоченного регулирования экспрессии генов в ходе развития. Гены в α - и β группах размещаются в одной и той же транскрипционной ориентации, гены внутри каждой группы расположены в той же последовательности, в которой они экспрессируются в процессе развития.

6. Кластеры глобиновых генов. Транскрипция глобиновых генов и ее регуляция.

У человека альфа-глобиновый кластер включает три, а бета-глобиновый - пять генов, которые расположены в порядке их экспрессии в онтогенезе. Оба кластера имеют фланкирующие регуляторные элементы, общие для всех генов каждого кластера. В бета-глобиновом кластере такие элементы обнаружены в 5'- и 3'- областях, а в альфа-глобиновом - только в 5'- области. Эти элементы, содержащие эритроид-специфичные гиперчувствительные к ДНКазе I сайты, называют локус-контролирующей областью (LCR). Образование гиперчувствительных к ДНКазе I сайтов в LCR предшествует началу экспрессии генов. LCR находятся на достаточно большом расстоянии от регулируемых генов.

Ген бета-глобина (HBB, кластер бета-глобиновых генов) равен 65-ти тысячам пар нуклеотидов. Вначале локализуется эмбриональный - эпсилон-глобиновый ген, следом расположены два фетальных гамма-глобиновых гена (гамма-G и гамма-A). Вышележащие гены отделены от взрослых глобиновых генов (дельта и бета). 2 псевдогена, функционально неактивных. Все бета-глобиновые гены имеют 3 экзона и 2

интрона. Ген бета-глобина человека локализуется на 11 хромосоме.

Минимальный промотор глобиновых генов, обеспечивающий низкий уровень конститутивной экспрессии репортерной конструкции включает САССС, ССААТ и ТАТА боксы. Базальный уровень транскрипционной активности глобиновых генов определяется промоторами и модулируется различными позитивными и негативными регуляторными областями, и элементами, расположенными вне промотора и обеспечивающими ткане- и стадиоспецифическую регуляцию транскрипции генов в онтогенезе и при эритроидной дифференцировке. Тканеспецифичность большинства глобиновых промоторов определяется наличием функциональных GATA-сайтов, связывающих эритроид-специфичный фактор GATA-1.

Экспрессию генов глобина контролируют сложные и удаленные от этих генов регуляторные последовательности. В бета-глобиновом кластере каждый ген имеет регуляторные элементы, позволяющие осуществлять регуляцию транскрипции в ходе онтогенеза. Двойная роль LCR в регуляции переключения глобиновых генов в онтогенезе – поддержание хроматина локуса в состоянии, способствующем экспрессии генов, или активное участие в процессе переключения глобинов в онтогенезе. Вероятно, для переключения генов важна конкуренция между промоторами индивидуальных генов кластера за физический контакт с LCR. Взаимодействие между LCR и промотором гена - процесс динамический, предполагающий возможность переключения LCR от одного промотора к другому.

7. Гемоглинопатии. Качественные гемоглинопатии (аномальные гемоглинины). Количественные гемоглинопатии (талассемии). Смешанные гемоглинопатии.

Гемоглинопатии – группа гемолитических анемий, связанных с нарушением структуры или синтеза гемоглинина. Различают гемоглинопатии, вызванные нарушением синтеза цепей гемоглинина, или количественные; качественные, или структурные гемоглинопатии, обусловленные аномалией первичной структуры гемоглинина, т.е. нарушением последовательности аминокислот в глобине, сопровождающееся нарушением функции или физических и химических свойств; и смешанная группа - двойные гетерозиготные состояния по гену талассемии и гену одной из «качественных» гемоглинопатий.

Образование генетически обусловленного аномального гемоглинина может происходить в результате: замещения аминокислот, находящихся на поверхности полипептидных цепей глобина, что может сопровождаться снижением растворимости аномального гемоглинина; замещения аминокислот в области места фиксации гема, которое стабилизирует молекулу в форме метгемоглинина (HbM), обладающего повышенным сродством к кислороду, и вызывает развитие эритроцитоза и цианоза; изменения последовательности аминокислот в α - или β -цепях, вызывающее дестабилизацию молекулы гемоглинина (нестабильные гемоглинины); образования атипичных тетрамеров, состоящих из нормальных цепей.

Качественные гемоглинопатии: серповидно-клеточная болезнь; гомозиготные гемоглинопатии, характеризующиеся доброкачественным течением; гемоглинопатии, вызывающие цианоз и эритроцитоз (M-гемоглинопатии и другие с повышенным или пониженным сродством аномального гемоглинина к кислороду); гемоглинопатии, обусловленные наличием нестабильных гемоглининов и характеризующиеся несфероцитарной гемолитической анемией с тельцами Гейнца в эритроцитах; гемоглинопатия, возникающая вследствие слияния β -цепей; гемоглинопатия, характеризующаяся удлиненной α -цепью вследствие мутации

терминального кодона.

Большинство аномальных гемоглобинов встречается среди небольших групп родственных людей, но некоторые из них получили большое распространение (HbS, серповидно-клеточная анемия, наиболее распространенный и тяжёлый тип структурных гемоглобинопатий). Серповидно-клеточная анемия является гомозиготным состоянием по гемоглобину S. Замена в β -цепи HbS в 6 положении положительно заряженной глутаминовой кислоты на нейтральный валин приводит к резкому уменьшению растворимости HbS в восстановленном состоянии (после отдачи кислорода).

При передаче гемоглобинопатии от одного из родителей (гетерозиготный тип наследования) носители патологического гемоглобина могут быть практически здоровыми людьми. При передаче гемоглобинопатии от обоих родителей (гомозиготный тип наследования) у детей возникает картина тяжёлого гемолиза.

8. Генетика гаптоглобина. Гаптоглобин: химическая структура и функции.

Гаптоглобин – белок острой фазы сыворотки крови, гликопротеид, способный образовывать с гемоглобином комплексное соединение, обладающее пероксидазной активностью. Синтезируется в печени, и в низких концентрациях присутствует во многих жидкостях организма – ликворе, лимфе, синовиальной жидкости, желчи. Ок. 1/4 его молекулы образуется полисахаридами. Синтез гаптоглобина возрастает под действием гормона роста, инсулина, эндотоксинов бактерий, простагландинов и цитокинов. Состоит из двух альфа и двух бета-цепей, соединённых дисульфидными мостиками. Цепи происходят от общего белка-предшественника, который протеолитически расщепляется во время синтеза белка. Представлен тремя генетически обусловленными формами, которые отличаются друг от друга количеством углеводов. Формы гаптоглобина: Hр 1-1 (M=85 тыс Д) – мономер (африканцы, индейцы), Hр 2-1 (M=120 тыс Д) – димер (европейцы), Hр 2-2 (M=160 тыс Д) – тетрамер (японцы, персы).

Функция – связывать гемоглобин и участвовать в реакции острой фазы – вырабатывается в ответ на инфекцию, повреждение, опухолевый процесс. При воспалении выполняет функции антиоксиданта, уменьшая повреждения клеток, препятствует росту некоторых бактерий, например, кишечной палочки, подавляет воспаление за счет угнетения синтеза простагландинов.

Участвует в обмене железа в организме. Гемоглобин, содержащийся в эритроцитах, доставляет кислород к тканям и участвует в транспорте углекислого газа. Время жизни эритроцита – 120 дней. Большинство эритроцитов разрушается в селезенке и печени, однако некоторая часть – непосредственно в сосуде с выходом гемоглобина в кровотоки (внутрисосудистый гемолиз). В норме доля внутрисосудистого гемолиза невелика. Небольшое количество гемоглобина связывается с гаптоглобином, затем этот комплекс поглощается клетками ретикулоэндотелиальной системы, например, селезенки. Железо из гемоглобина возвращается в образующиеся эритроциты. Если связывания свободного гемоглобина не происходит, то он попадает в почки и может привести к их повреждению.

Другие функции: неспецифическая защита за счет образования комплексов с белковыми и небелковыми веществами, появляющимися при распаде клеток; метаболизм витамина B12; стимуляция роста сосудов и регуляция иммунной системы.

Снижение уровня гаптоглобина является важным признаком внутрисосудистого гемолиза, гемолиз вне кровяного русла понижением гаптоглобина не сопровождается.

Снижение количества белка отмечено при поражении печени, т.к. нарушается ее способность к выработке белков, гемолитических анемиях, беременности, при использовании эстрогенов. При повреждениях почек с мочой теряются белки, которые в

норме остаются в кровотоке, например, Hр 1-1, обладающий наименьшей молекулярной массой среди видов гаптоглобина. При нефротическом синдроме уровень белка может изменяться в любую сторону в зависимости от генотипа пациента.

9. Структура генов гаптоглобина. Генотипы и фенотипы гаптоглобина. Агаптоглобинемия. Гипогаптоглобинемия.

Локус гена Hр на хромосоме 16. Hр человека существует в двух аллельных формах, Hр1 и Hр2, последняя возникла из-за частичного дублирования Hр1 гена. Поэтому у человека встречаются три генотипа Hр: Hр1-1 (гомозиготный), Hр2-1 (гетерозиготный) и Hр2-2 (гомозиготный). Hр1-1 представляет собой тетрамер, $\alpha_2\beta_2$; Hр2-1 и Hр2-2 - смеси полимеров, различающиеся по числу $\alpha\beta$ -димеров. Соответствующие белки имеют структурные и функциональные различия, которые оказывают влияние на развитие, характер течения и исход ряда заболеваний. Между фенотипами существуют функциональные различия, включая различия в модуляции окислительного стресса, реутилизации гемового железа и иммунной функции, отличается молекулярная масса и электрическая подвижность (гомозиготные) и смешанный Hр 2-1 (гетерозиготный). Возможность четкого определения типов Hр, постоянство их в течение жизни и наследование в строгом соответствии с менделевским распределением стали основанием для использования этого белково-углеводного соединения в качестве генетического маркера.

Ген HP1 состоит из пяти экзонов. Четыре первых экзона кодируют α – субъединицу (α_1), состоящий из 42 аминокислот, в то время как пятый - кодирует β -субъединицу. Аллель HP1 может быть далее подразделен на HP1F и HP1S, которые отличаются своими α – цепями (по электрофоретической подвижности). Ген HP2 состоит из семи экзонов, кодирующих белок 406 аминокислот. Шесть первых экзонов кодируют большую α – субъединицу (α_2) состоящий из 83 аминокислот и седьмой кодирует β -субъединицу. Вероятно, HP2 это частично дублированный ген, образованный редким негомологичным кроссовером, которое слило гены HP1F и HP1S. Неравный перекрест между HP1F и HP1S в гетерозиготе HP1F/HP1S продуцирует аллель HP2, описанную как HP2FS. Перекрест между HP2 (HP2FS) и либо HP1F, либо HP1S в HP2/HP1 гетерозиготы продуцируют HP2FF, HP2SS и HP2SF аллели.

Агаптоглобинемия – состояние, характеризующееся наличием небольшого количества гаптоглобина в сыворотке крови или же его отсутствием, является маркером состояния гемолиза. Первичная агаптоглобинемия генетически детерминирована. Вторичная - возникает вследствие истощения содержания гаптоглобина в сыворотке крови при гемолитических анемиях, остром гемолизе или заболеваниях печени, при которых происходит нарушение синтеза гаптоглобина. Естественное снижение концентрации гаптоглобина происходит во время беременности и интенсивных занятий спортом, при которых разрушаются эритроциты.

Гипогаптоглобинемия – состояние, характеризующееся снижением уровня гаптоглобина.

Низкие уровни гаптоглобина обнаруживаются при внутри- или внесосудистом гемолизе, неэффективном эритропоэзе, тяжелом заболевании печени, генетических факторах у, казалось бы, нормальных людей, а также при ряде патологических заболеваний гемоглобина, таких как серповидно-клеточная анемия, болезнь гемоглобина С и талассемия; также после побочных реакций на переливание крови и аутоиммунного гемолиза, как при приобретенной гемолитической анемии. При остром гемолитическом кризе весь гаптоглобин обычно истощается из-за одностороннего транзита комплекса с гемоглобином в печень, где он катаболизируется. Пороговый уровень гаптоглобина (0,2 г

/ л) использовался в дифференциальной диагностике различных первичных и вторичных гемолитических заболеваний.

10. Географическое распределение генов гаптоглобина. Ассоциация с различными мультифакториальными заболеваниями. Эволюция гаптоглобиновых генов.

Формы гаптоглобина имеют характерное географическое распространение. Нр 1-1 – Африка, коренные народы Америки, Нр 2-1 – Европа, Нр 2-2 (M=160 тыс Д) – Япония, Азия.

Гаптоглобин может быть использован как один из элементов системы биохимической диагностики наследственной предрасположенности к различным заболеваниям. Установлено, что индивиды с разными типами гаптоглобина различаются по иммунитету. Например, у людей с геном Нр2 после стандартной иммунизации против тифа иммунитет выше, чем у индивидов с Нр1-1. Обнаружена также связь между устойчивостью организма к различным заболеваниям и типами гаптоглобина. Так, у людей с Нр1-1 в 3-4 раза чаще встречается лейкемия, чем при Нр2-2. В семьях больных артериальной гипертензией увеличена доля Нр2-1. У больных хроническим гепатитом и циррозом печени Нр1-1 встречается на 10 % чаще, чем в здоровой популяции. Риск заболеть циррозом печени для индивидов с Нр2-2 в 5-9 раз ниже, чем у лиц с Нр1-1. Безалкогольный цирроз печени чаще встречается у жителей Африки и Средней Азии (основной тип гаптоглобина в этих регионах Нр1-1), чем у народностей Европы и Америки, где распространен Нр2-2. Установлена взаимосвязь между определенными типами гаптоглобина и степенью развития ишемической болезни сердца. Предполагается, что фенотип Нр2-2 может служить генетическим маркером более высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, а также менее благоприятного течения заболеваний. Вариант гаптоглобина Нр2-2 относят к неблагоприятному типу, повышающему вероятность предрасположенности к различным заболеваниям и понижающим устойчивость организма к различным вредным воздействиям, в частности воздействию пестицидов.

Локус гена Нр на хромосоме 16. Нр человека существует в двух аллельных формах, Нр1 и Нр2, последняя возникла из-за частичного дублирования Нр1 гена. Важным событием в эволюции гаптоглобинового семейства было образование дублирующегося гена из единственного предкового гена. Четыре категории событий могут привести к дубликации гена: (а) случайный негомологичный хромосомный разрыв и событие воссоединения; (б) неравный, но гомологичный кроссинговер между двумя копиями некоторой повторяющейся последовательности, который случайно происходит по обе стороны от гена-единственной копии; (с) РНК-опосредованная транспозиция; (г) амплификация гена за счет избыточной репликации. Кластер гаптоглобина человека образован при негомологичном соединении разрыва. Один из общих аллелей (Нр2) в локусе Нр кодирует субъединицу α -полипептида, почти вдвое большую, чем те, которые кодируются двумя другими общими аллелями, Нр1F и Нр1S. Показано, что ген Нр2 содержит частичную дубликацию гена, образованную в результате негомологичного кроссовера между генами Нр1F и Нр1S. Скорее всего, это был случайный разрыв и воссоединение. Однако два основания в точке соединения отличаются от соответствующих оснований в современном гене Нр1F или гене Нр1S, что указывает на то, что события воссоединения могут быть более сложными, чем тупое сквозное соединение.

11. Углеводный обмен. Биохимия. Типовые формы нарушения углеводного обмена.

Метаболизм углеводов в организме человека состоит из следующих процессов: расщепление в пищеварительном тракте поступающих с пищей поли- и дисахаридов до моносахаридов, дальнейшее всасывание моносахаридов из кишечника в кровь; синтез и распад гликогена в тканях (гликогенез и гликогенолиз), прежде всего в печени.

Гликолиз – распад глюкозы, проходящего через образование глюкозо-6-фосфата, фруктозо-1,6-дифосфата и пирувата как в отсутствие, так и в присутствии кислорода (аэробный гликолиз, в отличие от анаэробного пентозофосфатного, завершающегося образованием молочной кислоты или лактата).

Глюконеогенез – образование углеводов из неуглеводных продуктов (пирувата, лактата, глицерина, аминокислот, липидов, белков и т.д.).

Пищеварение углеводов можно разделить на несколько этапов: пищеварение, происходящее в полости рта (ферменты амилазы), пищеварение в желудке (кислая среда), пищеварение и всасывание в тонком кишечнике (панкреатическая α -амилаза, амило-1,6-глюкозидаза, олиго-1,6-глюкозидаза).

Гликогенез – гликоген синтезируется в период пищеварения из глюкозы, требует затрат энергии. Глюкоза, поступающая в клетку, фосфорилируется при участии АТФ. Затем глюкозо-6-фосфат в ходе обратимой реакции превращается в глюкозо-1-фосфат под действием фермента фосфоглюкомутазы

Гликогенолиз - распад гликогена или его мобилизация в ответ на повышение потребности организма в глюкозе. Гликоген печени распадается в основном в интервалах между приёмами пищи, кроме того, этот процесс в печени и мышцах ускоряется во время физической работы, происходит путём последовательного отщепления остатков глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата (фермент гликогенфосфорилазой).

Типовые формы нарушения: гипогликемии, гипергликемии, гликогенозы, агликогенозы, гексопентоземии.

Гипогликемический синдром — стойкое снижение ГПК ниже нормы (до 3,3—2,5 ммоль/л), сочетающееся с расстройством жизнедеятельности организма. Возникают при: длительной умственной и физической нагрузке, нарушениях функции печени, недостаточности гликогенолиза, торможении гликогенеза. При эндокринопатиях: недостаток гипергликемизирующих факторов (ГК, йодсодержащие ГЩЖ, КА, СТГ, глюкагон) → недостаток глюконеогенеза и торможение гликогенолиза, избыток инсулина (в т.ч. передозировка). Проявления: адренергические – чувство голода, мышечная дрожь, потливость, тревога, страх смерти, тахикардия, аритмии нейрогенные – головная боль, головокружение, нарушение зрения, спутанность сознания, психическая заторможенность.

Гипергликемии — состояния, характеризующиеся увеличением ГПК выше нормы (более 6,05 ммоль/л натощак). Причины гипергликемии: эндокринопатии, неврологические и психогенные расстройства, переедание, патология печени. Эндокринопатии: избыток гипергликемизирующих факторов (или их эффектов) → активация глюконеогенеза и гликогенолиза, блокада трансмембранного переноса глюкозы, торможение утилизации глюкозы, дефицит инсулина (или его эффектов).

12. Гексоземии: Галактоземия. Фруктоземия. Фруктозурия. Пентозурия. Сахарозурия.

Гексоземии – состояния, характеризующиеся увеличением содержания в крови гексоз выше нормы.

Галактоземия: галактозный диабет наследственного или врожденного генеза, наблюдается у детей недель после рождения, повышение в крови уровня галактозы. Галактоза является одним из компонентов, входящих в состав лактозы. Нарушение

активности фермента галактоза-1-фосфат-уридилтрансферазы. В норме галактоза в печени превращается в глюкозу. При отсутствии галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы в организме ребенка накапливаются в большом количестве галактоза-1-фосфат, которая по принципу конкурентного ингибирования тормозит реакции, в которых участвует глюкоза. Это приводит к гипогликемии, нарушению энергетического обмена – недостаточности образования молекул АТФ, что снижает скорость пролиферации и дифференцировки клеток различных внутренних органов, прежде всего ЦНС. В результате ребенок теряет в весе, плохо развивается, печень увеличивается в объеме, развивается цирроз печени и др. Переводя ребенка на искусственную диету, не содержащую галактозу, можно предупредить развитие таких серьезных последствий.

Фруктоземия приводит к накоплению в клетках фруктозо-1-фосфата, фруктозурии, недостаточности функций печени и почек. При фруктоземии у ребенка в результате мутации соответствующих генов отсутствует фермент фруктоза-1-фосфат и снижена активность альдозазы, расщепляющей фруктоза-1,6-дифосфат. Накопление избыточных количеств фруктоза-1-фосфата и фруктоза-1,6-дифосфата, близких по структуре к глюкозе, сопровождается их конкуренцией с глюкозой за ферменты. Поскольку их при данной патологии очень много, то они занимают место глюкозы, тем самым блокируя реакции углеводного, энергетического обменов. У детей страдает темп развития, характерна умственная отсталость, поражение печени и пр, необходимо переводить ребенка на диету с минимальным количеством фруктозы.

Эссенциальная фруктозурия - генетический доброкачественный дефект фруктокиназы. Протекает без отрицательных симптомов, характеризуется выделением фруктозы в мочу. Дефицит фруктокиназы в печени. Наследственное аутосомно-рецессивное заболевание.

Фруктозурия – дефект фруктозо-1-фосфатаальдозазы, проявляется после введения в рацион соков и фруктов, содержащих фруктозу. Снижение концентрации фосфатов в крови, гиперфруктоземия, тяжелая гипогликемия. Вялость, нарушения сознания, почечный канальцевый ацидоз. Лечение: ограничение сладостей, фруктов, овощей.

Пентозурия – алиментарная, при выделении арабинозы и L-ксилозы при избыточном употреблении фруктов (слив, черешни, винограда); и протекающая с выделением рибозы при мышечной дистрофии, врожденной миотонии, амиотонии, дефиците витамина E, сопровождается перерождением мышц и распадом нуклеотидов, содержащих D-рибозу; идиопатическая пентозурия при рецессивно наследуемом дефекте фермента L-ксилозуодегидрогеназы, при приеме некоторых лекарств (амидопирин, морфин) и гормонов

Сахарозурия – проявляется при недостаточности или отсутствии сахарозы, избыток дисахаридов в неизменном виде выделяется с калом и мочой, изменение pH среды ведет к избыточному росту бактерий в верхних отделах кишечника, бактериальные метаболиты усиливают функциональные нарушения и оказывают токсическое действие.

13. Гликогенозы. Типы. Агликогеноз. Аномалии в обмене пировиноградной кислоты.

Гликогеноз – типовая форма патологии углеводного обмена; накопление избытка гликогена в клетках организма и гипогликемия. Гликогеноз сопровождается нарушением функций органов и систем организма. Причины – мутации генов, которые кодируют синтез ферментов, участвующих в гликогенолизе (реже — синтезе гликогена). Аутосомно-рецессивный тип наследования. Недостаточность практически любого фермента, участвующего в метаболизме гликогена, может вызвать различные варианты

гликогенозов. Гликоген накапливается преимущественно в гепато- и миоцитах. В связи с этим признаки нарушений зависят от локализации поражения и вида ферментопатии. Проявление печеночных гликогенозов в связи с невозможностью быстро использовать гликоген в качестве источника глюкозы – гипогликемия. Слабость, мышечные судороги и миопатия — основные проявления мышечных форм гликогенозов.

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке) – мутации генов, кодирующих синтез глюкозо-6-фосфатазы и глюкозо-6-фосфаттранслоказы (ферменты гликогенолиза). У детей обнаруживают гипогликемию, лактатацидоз, гиперлипидемию и гепатомегалию, выраженные метаболические нарушения, аденомы печени с последующей их малигнизацией, гепатоцеллюлярные карциномы.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) — мутации в гене, кодирующем синтез глюкозидазы (кислой мальтазы), накопление избытка гликогена в лизосомах клеток различных тканей, миокарда и скелетных мышц.

Гликогеноз III типа (болезнь Кори, болезнь Форбса) — недостаточность фермента амило-1,6-глюкозидазы, накапливается аномальный гликоген, поражаются мышечная ткань и печень.

Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена) — генетический дефект амило-(1,4–1,6)-трансглюкозилазы, нарушается превращение 1,4-связей в молекуле гликогена в 1,6-связи, что изменяет ветвление молекулы полисахарида, образуется аномальный гликоген, гепатомегалия и острая печеночная недостаточность.

Лечение больных с гликогенозами – трансплантация печени и заместительная терапия ферментами гликогенолиза.

Агликогеноз (гликогеноз 0-го типа) — типовая форма наследуемой патологии углеводного обмена, при мутации генов, кодирующих синтез ферментов, наиболее часто гликогенсинтазы, обеспечивающих синтез гликогена в клетках. Наследуется аутосомно-рецессивно. Проявления: дефицит или отсутствие гликогена в клетках (преимущественно в гепато-, а также в миоцитах); значительная гипогликемия натощак; лактатацидоз; судороги скелетных мышц; дистрофические изменения в тканях и органах; задержка физического и психомоторного развития; существенные расстройства жизнедеятельности организма.

Пируват (пировиноградная кислота) образуется при расщеплении углеводов, жиров и белков. Пируват – источник энергии для митохондрий, производящих энергию клеток. Нарушения – дефекты пируватдегидрогеназного комплекса или пируваткарбоксилазы. Большинство этих состояний, за исключением дефицита E₁ альфа-компонента пируватдегидрогеназного комплекса, имеют аутосомно-рецессивный или рецессивный сцепленный с X-хромосомой тип наследования. Нарушение обмена пирувата нарушает функционирование митохондрий, что вызывает такие симптомы, как повреждение мышц, задержка умственного развития, судороги, накопление молочной кислоты, ведущее к избыточному содержанию кислот в организме – ацидозу, недостаточность функций внутренних органов, в том числе сердца, легких, почек и печени. Врожденный лактат-ацидоз, Подострая некротизирующая энцефалопатия Лея, интермиттирующая атаксия.

14. Мукополисахаридозы. Типы. Обмен фукозы и маннозы. Фукозидоз. Маннозидоз.

Мукополисахаридозы (МПС) - группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящее к поражению органов и тканей. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул.

Мукополисахариды и ГАГ – это длинные цепочки молекул сахара, которые служат важным строительным материалом для костей, хрящей, кожи, сухожилий и многих других тканей в организме. Мукополисахаридозы заключаются в накоплении различных типов ГАГ, характеризуются соматической манифестацией в виде лицевого дисморфизма, гепатоспленомегалией, поражением сердца, дыхательной системы, изменениями скелета, неврологической симптоматикой, гематологическими и офтальмологическими изменениями. Варибельность МПС определяется типом накапливаемого субстрата при недостаточной деградации ГАГ (гепарансульфата, кератансульфата, дерматансульфата). Типы:

I – синдром Гурлер, характерно снижение активности альфа-идуронидазы и накопление в тканях дерматан- и гепарансульфатов.

II тип — синдром Хантера (Гюнтера), снижение активности L-идуросульфат-сульфатазы и отложение в тканях дерматан- и гепарансульфатов. Клинические признаки менее выражены, продолжительность жизни больше, чем при других типах МПС.

III тип — Санфилипо, в зависимости от природы первичного биохимического дефекта выделяют четыре типа: А, В, С, D. В клинической картине преобладают психические расстройства: деменция, агрессивность. Продолжительность жизни не превышает 20 лет.

IV тип — синдром Моркио, выделяют подтипы А и В. В тканях откладывается кератансульфат. Преобладают поражения скелета и непропорционально низкий рост.

VI тип — синдром Марото-Лами, дефицит фермента арилсульфатазы В. В тканях накапливается дерматансульфат. Фенотипически напоминает МПС I типа, но интеллект не снижен.

VII тип — синдром Слая, дефицит глюкуронидазы. В тканях накапливаются дерматан-, гепаран- и хондроитинсульфаты. Фенотипически напоминает МПС I типа, но имеет более доброкачественное течение.

Фукозидоз (недостаточность α -L-фукозидазы) — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, связанное с недостаточностью гидролаз, расщепляющих полисахаридные связи. В результате внутри клеток накапливаются два класса макромолекул: гликолипиды и гликопротеины. Клиническая картина характеризуется разнообразными соматическими проявлениями и нарушением функции нервной системы. Развитие клинической симптоматики обусловлено мутацией гена FUCA1, расположенного на коротком плече 1-й хромосомы, кодирующего фермент лизосом α -L-фукозидазу, участвующую в расщеплении олигосахаридов, входящих в состав гликопротеинов.

Маннозидозы — редкие наследственные заболевания из группы лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Генетически детерминированный дефект фермента (α - или β -маннозидазы), участвующего в расщеплении сложных углеводов в лизосомах ведёт к накоплению метаболитов внутри клетки с последующим нарушением её функции. Приводит к летальному исходу в раннем детстве, связанному с резким расстройством работы центральной нервной системы. Частичное нарушение активности фермента вызывает развитие клинической картины более мягких типов заболевания, сопровождающихся тугоухостью, психическими расстройствами, повышенной восприимчивостью к развитию бактериальной инфекции и деформациями скелета.

15. Сахарный диабет. Определение сахарного диабета. Эпидемиология и классификация.

Сахарный диабет (СД) – группа метаболических (обменных) заболеваний,

характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний человека. В индустриально развитых странах распространенность этой патологии достигает 10-15%. По прогнозам, уже к 2025 г. число больных сахарным диабетом достигнет 700 млн человек, и каждому четвертому взрослому во многих странах мира придется жить с этим заболеванием. СД по своей природе гетерогенен, это не одно, а целая группа метаболических заболеваний, существенно различающихся по распространенности, этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям.

Выделяют следующие типы сахарного диабета:

Диабет 1 типа (возникает в результате разрушения большей части бета-клеток с абсолютным, т.е. резко выраженным дефицитом инсулина в организме): иммуноопосредованный и идиопатический (неизвестной этиологии). Примерно 5-10 % всех регистрируемых случаев СД.

Диабет 2 типа (с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без неё). Самая распространенная форма этого заболевания, более 90 % всех зарегистрированных случаев СД.

Другие специфические типы диабета (формы заболевания с полностью изученными этиологией и патогенезом): генетические дефекты функции β -клеток, генетические дефекты действия инсулина, заболевания экзокринного аппарата поджелудочной железы, эндокринопатии, диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами, инфекции, необычные формы иммуноопосредованного диабета, другие генетические синдромы, иногда ассоциированные с диабетом.

Гестационный сахарный диабет (СД и нарушение толерантности к глюкозе, впервые выявленные во время беременности).

16. Сахарный диабет и инсулин. Структура инсулина и проинсулина. Механизм воздействия инсулина.

Нарушение секреции инсулина вследствие деструкции бета-клеток — абсолютная недостаточность инсулина — является ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 1-го типа. Нарушение действия инсулина на ткани — относительная инсулиновая недостаточность — имеет важное место в развитии сахарного диабета 2-го типа.

Инсулин — гормон белковой природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает влияние на обмен веществ практически во всех тканях. Основное действие инсулина — регулирование углеводного обмена, в частности — утилизация глюкозы в организме. Увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков, подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген и жиры (антикатаболический эффект).

Молекула инсулина образована двумя полипептидными цепями, содержащими 51 аминокислотный остаток: А-цепь состоит из 21 аминокислотного остатка, В-цепь образована 30 аминокислотными остатками. Полипептидные цепи соединяются двумя дисульфидными мостиками через остатки цистеина, третья дисульфидная связь расположена в А-цепи. Первичная структура инсулина у разных биологических видов

несколько различается, как различается и его важность в регуляции обмена углеводов. Наиболее близким к человеческому является инсулин свиньи, который различается с ним всего одним аминокислотным остатком.

При синтезе инсулина образуется неактивный предшественник гормона, который после ряда химических превращений в процессе созревания превращается в активную форму. Ген, кодирующий первичную структуру предшественника инсулина, локализуется в коротком плече 11 хромосомы. Синтезируется пептид-предшественник — т. н. препроинсулин. Он представляет собой полипептидную цепь, построенную из 110 аминокислотных остатков, и включает в себя расположенные последовательно: L-пептид, В-пептид, С-пептид и А-пептид. Почти сразу после синтеза от этой молекулы отщепляется сигнальный (L) пептид — последовательность из 24 аминокислот, которые необходимы для прохождения синтезируемой молекулы через гидрофобную липидную мембрану эндоплазматической сети. Образуется проинсулин, который транспортируется в комплекс Гольджи, где происходит созревание инсулина – с помощью специфических эндопептидаз вырезается С-пептид — фрагмент из 31 аминокислоты, соединяющий В-цепь и А-цепь. То есть молекула проинсулина разделяется на инсулин и биологически инертный пептидный остаток. В секреторных гранулах инсулин, соединяясь с ионами цинка, образует кристаллические гексамерные агрегаты.

Инсулин осуществляет своё действие через белок-рецептор, сложный интегральный белок клеточной мембраны, построенный из двух субъединиц (а и b), каждая из них образована двумя полипептидными цепочками. Инсулин с высокой специфичностью связывается и распознаётся а-субъединицей рецептора, которая при присоединении гормона изменяет свою конформацию. Это приводит к появлению тирозинкиназной активности у субъединицы b, что запускает разветвлённую цепь реакций по активации ферментов, которая начинается с аутофосфорилирования рецептора. Усиление поступления глюкозы в клетку связано с активирующим действием посредников инсулина на включение в клеточную мембрану цитоплазматических везикул, содержащих белок-переносчик глюкозы GLUT4.

17. Наследственные формы сахарного диабета. Наследственная предрасположенность к сахарному диабету и эволюция человека.

Роль наследственности в развитии иммуноопосредованной формы СД 1 типа: выявлена четкая зависимость риска развития СД1 от наличия у пациента некоторых антигенов гистосовместимости (В8, В15, DR3, DR4 и др.). Наследуется не само заболевание, а особенности иммунной системы, способные, при определенных условиях, привести к запуску (триггированию) аутоиммунных реакций, разрушающих бета-клетки островков Лангерганса и вызывающих развитие СД. У гомозиготных близнецов в 50-60 % случаев одновременно развивается иммуноопосредованная форма СД 1. Без триггирующих факторов генетическая предрасположенность может не реализоваться (факторами являются поражающие печень и поджелудочную железу вирусы, химические вещества).

В развитии СД 2 типа наследственная отягощенность имеет большее значение, чем при 1 типе. У гомозиготных близнецов конкордантность по наследованию СД2 69-90 %. Тип наследования СД 2 полигенный. В развитии СД 2 типа ключевую роль играют следующие факторы: наследственная предрасположенность; возраст; ожирение; малоподвижный образ жизни; диабетогенное питание.

Другие специфические типы СД являются моногенными. Генетические дефекты β-клеток приводят к различным формам «диабета молодых со взрослым началом» (MODY), также известен митохондриальный сахарный диабет. MODY-типы наследуются

по аутосомно-доминантному типу. Особенностью клинического течения MODY-типов СД является дебют заболевания в молодом возрасте и стабильное течение с относительной инсулиновой недостаточностью без склонности к кетоацидозу. MODY-1 возникает в результате мутации, влияющей на гепатоцитарный ядерный фактор 4-альфа, нарушается секреция инсулина и возникает хроническая гипергликемия. MODY-2 возникает при мутации фермента глюкокиназы, влияющего на чувствительность бета-клеток к глюкозе. MODY-3 – результат мутации гена, кодирующего гепатоцитарный ядерный фактор 1-альфа. MODY-4 - спонтанная мутация гена транскрипционного фактора, регулирующего развитие поджелудочной железы и экспрессию ряда генов бета-клеток, включая ген инсулина. MODY-5 – связан с мутацией, нарушающей работу гепатоцитарного ядерного фактора 1-бета. Митохондриальный диабет развивается в результате мутации в ДНК митохондрий, нередко сочетается с глухотой (наследуемый по материнской линии синдром сахарного диабета и глухоты, MIDD).

Есть гипотеза об адаптивной инсулинорезистентности, выработавшейся в ходе эволюции. Инсулинорезистентность – механизм, который позволил головному мозгу предков человека развиваться и увеличиваться в объеме в условиях недостаточного питания, когда снижается чувствительность к инсулину клеток мышц, печени, жировой ткани и других периферических органов, т.е. закрепление генов предрасположенности к СД (помимо моногенных слечаев заболевания) – это эволюционно закрепленный защитный механизм, нужный для выживания в экстремальной ситуации

18. Метаболизм аминокислот. Общая характеристика аминокислотнопатий

Интегральным показателем белкового обмена является азотистый баланс – разница суточная между количеством азота, поступившим в организм, и количеством азота, выделенным из него (в т. ч. с мочой и калом в составе мочевины, мочевой кислоты, креатина, солей аммония, аминокислот и т. д.). Дифференцируют 3 варианта азотистого баланса: нулевой, количество поступающего и выводимого азота практически совпадает (характерен для здорового взрослого человека); положительный, количество азотистых соединений, поступивших в организм, выше, чем выведенных (у детей, у взрослых при регенерации тканей или беременности, и при патологии - гиперпродукции соматотропного гормона или полицитемии); отрицательный, количество поступающего азота меньше, чем выводимого, при голодании, стресс-реакциях, тяжелом течении сахарного диабета, гиперкортицизме.

Типовые формы расстройств обмена белков и аминокислот: несоответствие количества и аминокислотного состава белка, поступающего в организм, потребностям в нем; нарушение трансмембранного переноса аминокислот из кишечного тракта в кровь; отклонения от нормы содержания белка в плазме крови; расстройства гидролиза белка в желудочно-кишечном тракте; патология конечных этапов катаболизма белков; нарушение метаболизма аминокислот.

Наследственные нарушения обмена аминокислот (первичные аминокислотнопатии) — это большая группа врожденных заболеваний, в основе которых лежит генетически обусловленное нарушение синтеза различных ферментов, а основным клиническим проявлением является метаболическая энцефалопатия. Заболевания этой группы моногенного происхождения и имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Наиболее распространенные ПА: фенилкетонурия, алкаптонурия, цитруллинемия, гистидинемия, гомоцистинурия, аргининянтарная ацидурия, тирозинемия, лейциноз, некототическая гиперглицинемия, цистиноз. Эти заболевания отличаются большим разнообразием течения, прогноз их различен — от вполне благоприятного, даже без лечения, при алкаптонурии (нарушение обмена тирозина) до тяжелой психической

и физической патологии при гипервалинемии, цитруллинурии и др. Современные представления о врожденных метаболических болезнях в значительной мере основываются на результатах изучения нарушений обмена аминокислот.

В настоящее время известно более 70 врожденных аминокислотопатий; число нарушений катаболизма аминокислот (примерно 60) намного превосходит количество нарушений их транспорта (примерно 10). Каждое из этих нарушений встречается редко; их частота колеблется от 1:10000 для фенилкетонурии до 1:200 000 для алкаптонурии. Однако их суммарная частота составляет, вероятно, 1:500-1:1000 живых новорожденных. Аминокислотопатиям свойственна биохимическая и генетическая гетерогенность. Более чем в половине случаев при нарушениях страдает функция центральной нервной системы, что проявляется отставанием в развитии, судорогами, расстройствами чувствительности или поведенческими сдвигами. Клинические проявления многих состояний можно предотвратить или ослабить при ранней диагностике и своевременном начале адекватного лечения (ограничение белка и аминокислот в диете или добавки витаминов).

19. Фенилкетонурия. Тирозинопатии (альбинизм, тирозинемии, тирозинозы). Алкаптонурия.

Фенилкетонурия - наследственная болезнь, обусловленная нарушением обмена фенилаланина, проявляющаяся отставанием физического и психического развития, расстройствами движений и мышечного тонуса (гиперкинезии, дискинезии); наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Суммарная частота среди новорожденных 1:2 000 – 1:5 000, среди детей с нарушением развития 1:3 – 1:5.

Лечение классической Ф.: диетотерапия.

Атипичная Ф. - частота 1:30 000 новорожденных, локализация гена 4p15.31, дефицит ферментов синтеза и реактивации биоптерина - дигидроптеридинредуктазы, тетрагидроптеринсинтазы. Патогенез - недостаточность ферментов обмена фенилаланина, тирозина и триптофана, глубокие расстройства обмена моноаминовых нейромедиаторов. Сроки манифестации – первые месяцы жизни. Клинические признаки – мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, судороги, тетрапарез, экзематозные изменения кожи, необычный запах мочи. Лабораторные признаки – высокое содержание фенилаланина в крови и моче, положительная проба Феллинга, отсутствие падения уровня фенилаланина в крови при нагрузке биоптеринном. Лечение: диета с ограничением белка и фенилаланина, L-ДОПА 10-15 мг/кг, 5-окситриптофан 10 мг/кг, препараты фолиевой кислоты.

Альбинизм - редкое, генетически наследуемое заболевание, характеризующееся полным или частичным отсутствием пигмента меланина в волосах, коже и глазах. Причина заболевания - повреждение тирозиназы — фермента, осуществляющего синтез меланина. поражает людей всех этнических групп, частота во всем мире составляет примерно один случай из 17 000, распространенность наиболее высока среди лиц африканского происхождения, проживающих в странах Африки к югу от Сахары.

Тирозинемия - заболевание, связанное с дефицитом активности фумарилацетоацетат-гидролазы, ген локализован на 15-й хромосоме 15q23-q25. Мутации приводят к нарушению метаболизма тирозина с повреждением печени, почек, периферических нервов. Первым пораженным органом является печень, в течение первых месяцев жизни отмечаются начальные проявления печеночной дисфункции с отдаленным исходом в цирроз и печеночную карциному. Как правило, присутствует повреждение тубулярного транспорта с развитием тяжелого рахита ввиду потери фосфатов. Тирозинемия типа I вызвана недостаточностью фермента

фумарилацетоацетат-гидролаза, приводящей к тяжелой патологии печени и почек, вызывающим летальный исход. Тирозинемия типа II вызвана недостаточностью тирозинаминотрансферазы, приводящей к патологии глаз, кожным нарушениям и неврологическим осложнениям. Тирозинемия типа III — очень редкая форма тирозинемии, причина которой является недостаток фермента гидроксифенилпироват-гидроксилазы. Проявляется судорогами, атаксией и умственной отсталостью.

Тирозиноз - наследственное заболевание обмена тирозина, аутосомно-рецессивного типа. Недостаточность оксидазы парагидроксифенилпировиноградной кислоты, необходимой для превращение данной кислоты в гомогентизиновую. При наличии энзиматического блока обмен тирозина нарушается, что приводит к развитию тирозинемии и тирозилурии. В моче больных обнаруживаются большие количества парагидроксифенилпировиноградной, парагидроксифенилмолочной и парагидроксифенилуксусной кислоты. При тирозинозе в патологический процесс рано вовлекается печень (развитие диффузного фиброза, стеатоза), почки (дегенеративные изменения и дилатация канальцев), костная система (рахитоподобные изменения). Течение болезни неблагоприятное, многие больные погибают в возрасте до 10 лет от печеночной недостаточности. Лечение заключается в ограничении фенилаланина и тирозина в диете больных и во многом сходно с лечением фенилкетонурии.

Алкаптонурия - генетически обусловленное нарушение метаболизма, характеризующееся врожденным дефицитом фермента гомогентизиназы неполное расщеплению гомогентизиновой кислоты, отложение в тканях (коже, суставных хрящах, сухожилиях, склерах).

20. Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью. Лейциноз (болезнь «кленового сиропа»). Изовалериановая ацидемия. Нарушение метаболизма серосодержащих аминокислот. Гомоцистинурия.

Лейциноз — болезнь кленового сиропа — название получил из-за того, что выделяемая больным ребенком моча имеет сладкий, похожий на кленовый сироп запах. Это группа аутосомно-рецессивных расстройств, вызванных дефицитом одной или более субъединиц дегидрогеназы, активной во 2-й стадии катаболизма аминокислот с разветвленной цепью. Клинические проявления: аромат жидкостей тела и генерализованную болезнь в первые дни жизни, которая начинается рвотой и вялостью, а прогрессирует до судорог, комы и смерти при отсутствии лечения. У больных с более легкими формами заболевания симптомы могут проявляться только во время стресса (например, инфекции, после операций). Биохимические проявления: глубокая кетонемия и ацидемия. В период обострения проводится элиминация разветвленных аминокислот посредством гемодиализа. Затем – малобелковая диета пожизненно и инъекции тиамина.

Изовалериановая ацидемия (ацидурия) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом изовалерилКоА дегидрогеназы, участвующей в обмене лейцина и переводит изовалерил-КоА в 3-метилкротонил-КоА. Дефицит изовалерил-КоА дегидрогеназы ведет к блокированию обмена лейцина на уровне перехода изовалерил-КоА в 3-метилкротонил-КоА. В тканях и жидкостях накапливаются органические кислоты, что оказывает токсическое действие на ЦНС, печень, костный мозг, обуславливает развитие тяжелого метаболического кетоацидоза, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Две клинические формы заболевания - острая неонатальная и хроническая интермиттирующая. Лечение – ограничение поступления лейцина с пищей до минимальной потребности; обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и

поддержания анаболизма; назначение левокарнитина и глицина для усиления связывания токсичного изовалерил-радикала; коррекция вторичной карнитиновой недостаточности; исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма; контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития ацидоза, поддержание водного баланса.

Гомоцистинурия – наследственный аутосомно-рецессивный дефект метаболизма, первичным звеном которого выступает нарушение обмена серосодержащих аминокислот, приводящее к поражению нервной, костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. Сопровождается умственной отсталостью, судорожным синдромом, подвывихом хрусталиков, катарактой, глаукомой, атрофией зрительных нервов, деформацией грудной клетки, сколиозом, арахнодактилией, артериальными и венозными тромбозами. Терапия гомоцистинурии проводится с учетом формы заболевания и включает диетическое питание, прием витаминов группы В. В течение первого года жизни развивается умеренно выраженная гипотрофия, нарушается сон, ребенок становится раздражительным и плаксивым, отмечается позднее закрытие родничков, деформации конечностей, задержка психомоторного развития.

Гомоцистинурия I – обусловлена отсутствием или снижением активности фермента цистатионин-бета-синтазы (классическая гомоцистинурия). Гомоцистинурия II – обусловлена отсутствием или снижением активности фермента N5, N10-метилентетрагидрофолат-редуктазы. Гомоцистинурия III – обусловлена низкой активностью фермента N5-метилентетрагидрофолата. Гомоцистинурия IV – обусловлена отсутствием или снижением активности фермента гомоцистеин трансметилазы, вызванным дефектом синтеза метилкобаламина. При B6-резистентной форме гомоцистинурии необходимо соблюдение низкобелковой диеты, основанной на ограничении поступления в организм метионина. При B6-зависимой гомоцистинурии активность фермента удается активизировать назначением больших доз пиридоксина гидрохлорида.

21. Наследственные нарушения транспорта аминокислот.

Известно десять нарушений транспорта аминокислот. При пяти из них (цистинурии, хартнуповской болезни, иминоглицинурии, диаминомонокарбоновой аминоацидурии и моноаминодикарбоновой аминоацидурии) нарушается транспорт сразу нескольких аминокислот со сходной структурой, т.к. некоторые мембранные рецепторы и переносчики обладают специфичностью к группе сходных аминокислот. Клиническое значение имеют только цистинурия, хартнуповская болезнь и двухосновная аминоацидурия. При остальных пяти болезнях нарушается транспорт только одной аминокислоты, то есть существуют и высокоспецифичные транспортные системы. При этом транспорт нарушается только в почках или кишечнике; транспортные системы в других тканях работают нормально.

Цистинурия - самое частое врожденное нарушение транспорта аминокислот. Для нее характерны нарушение канальцевой реабсорбции и избыточное выделение с мочой диаминомонокарбоновых аминокислот (лизина, аргинина, орнитина) и цистина. В основе лежит нарушение функции мембранных белков-переносчиков, осуществляющих транспорт цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев и тонкой кишки. Наследуется аутосомно-рецессивно. У гомозигот наблюдается усиленное выделение цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот с мочой. Распространенность во многих этнических группах составляет 1 на 10 000 — 15 000. Клиническая картина типична для мочекаменной болезни: гематурия, боль в боку, почечные колики, обструкция и инфекции мочевых путей. Со

временем может развиваться почечная недостаточность.

Диаминомонокарбоновая аминокацидурия – нарушена канальцевая реабсорбция трех диаминомонокарбоновых аминокислот — лизина, аргинина и орнитина. Результат мутации гена, кодирующего транспортный белок, общий для трех аминокислот. Существуют два варианта болезни, каждый из которых наследуется аутосомно-рецессивно. Проявления связаны с потерей орнитина, аргинина и, возможно, лизина. Чаще встречается диаминомонокарбоновая аминокацидурия типа II, известная как лизинурическая непереносимость белка. У больных детей наблюдаются гепатоспленомегалия, непереносимость белка и преходящая гипераммониемия. Позднее развиваются тяжелый остеопороз, почечная недостаточность или легочный альвеолярный протеиноз. Концентрации лизина, аргинина и орнитина в плазме снижены, а выведение лизина с мочой повышено. Белковая пища и инфекции иногда приводят к гипераммониемии, возможно, из-за дефицита аргинина и орнитина, нарушающего работу цикла мочевины.

22. Синтез, взаимное превращение и катаболизм пуринов. Нарушение обмена пуриновых нуклеотидов.

Биосинтез пуриновых нуклеотидов протекает практически во всех клетках организма по двум путям: путь *de novo*, основной, пуриновое кольцо образуется из фрагментов различных соединений; и «путь спасения», протекающий в головном мозге и быстро растущих тканях, резервный путь, для синтеза новых нуклеотидов повторно используются пуриновые основания, образовавшиеся в ходе их распада. Основным местом синтеза пуриновых нуклеотидов является печень, которая снабжает ими клетки, не способные к их образованию.

Основной путь начинается с образования фосфорибозилпирофосфата (ФРПФ) из рибозо-5-фосфата под действием ключевого фермента ФРПФ-синтетазы с участием АТФ. Затем на молекуле ФРПФ формируется пуриновое кольцо. Регуляция биосинтеза пуриновых нуклеотидов осуществляется по принципу обратной связи, превращение инозиновой кислоты в АМФ или в ГМФ подавляется высокой концентрацией соответствующего нуклеотида

«Путь спасения» использует азотистые основания, образовавшиеся при распаде пуриновых нуклеотидов: аденин, гуанин и гипоксантин. Они присоединяются к ФРПФ с участием ферментов – аденинфосфорибозилтрансферазы (E1) и гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (E2).

Катаболизм пуриновых нуклеотидов: при участии нуклеотидаз от нуклеотидов отщепляется остаток фосфорной кислоты с образованием нуклеозидов – аденозина и гуанозина, которые в ходе дальнейших превращений распадаются до мочевой кислоты – конечного продукта пуринового обмена у человека. Аденозин подвергается гидролитическому дезаминированию и превращается в инозин, который расщепляется до гипоксантина и рибозо-1-фосфата. Гипоксантин под действием ксантиноксидазы окисляется до ксантина, который затем превращается в мочевую кислоту.

К наиболее важным нарушениям пуринового обмена относятся избыточное образование и накопление мочевой кислоты, например при подагре, гиперурикемии и синдроме Леша — Найхана.

23. Гиперурикемия и подагра. Синдром Леша-Нихана. Ксантинурия

Повышение содержания мочевой кислоты в крови, гиперурикемия – следствие либо повышения синтеза пуриновых оснований *de novo*, либо снижения интенсивности «пути спасения». Гиперурикемия сопровождается разными заболеваниями, например, подагрой,

лимфому, лейкоз, анемию и другие.

Подагра – метаболическое заболевание, характеризуется отложением в различных тканях организма кристаллов уратов в форме моноурата натрия или мочевой кислоты. В основе возникновения лежит накопление мочевой кислоты и уменьшение её выведения почками. Клинически подагра проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов — тофусов. Поражение почек также является одним из основных клинических проявлений подагры наряду с артритом. Чаще заболевание встречается у мужчин, с возрастом распространённость подагры увеличивается. Для лечения используются препараты, воздействующие на патогенетический механизм заболевания, а также препараты для симптоматического лечения.

Синдром Лёша-Нихана - наследственное заболевание, характеризующееся увеличением синтеза мочевой кислоты (у детей) вызванное дефектом фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, который катализирует реутилизацию гуанина и гипоксантина - в результате образуется большее количество ксантина и, следовательно, мочевой кислоты. Проявляется умственной отсталостью, хореоатетозом, приступами агрессивного поведения с самоповреждением, повышенным содержанием мочевой кислоты в моче. Ген, кодирующий гипоксантин-фосфорибозилтрансферазу, расположен в X-хромосоме. Заболевание наследуется как моногенный рецессивный X-сцепленный признак, чаще отмечается у лиц мужского пола. Лечение аллопуринолом сопровождается снижением уровня мочевой кислоты (и уменьшением проявлений подагрического артрита и отложений солей); но он неэффективен в отношении неврологической симптоматики. У лиц с гиперурикозурией, развившейся вследствие усиления синтеза мочевой кислоты *de novo* или проводимой лекарственной терапии, необходимо поддерживать достаточно высокий объем мочи с рН 7,0.

Ксантинурия – наследственная аутосомно-рецессивная энзимопатия, связанная с дефектом ксантиноксидазы, что приводит к нарушению катаболизма пуринов до мочевой кислоты. В плазме крови и моче может наблюдаться 10-ти кратное снижение уровня мочевой кислоты, но увеличивается в 10 и более раз экскреция ксантина и гипоксантина. Основное клиническое проявление – образование ксантиновых конкрементов, величиной до нескольких миллиметров, коричневого цвета, сравнительно мягкой консистенции. Постепенно может развиваться патология почек, язвенная болезнь 12-перстной кишки, миопатия или атрофия мышц. Частота встречаемости— 1:1000 000. Ксантинурия делится на два аутосомно-рецессивных типа: классический тип I развивается в результате изолированного дефицита ксантиндегидрогеназы, тип II характеризуется дефицитом ксантиндегидрогеназы и связанного с ним фермента альдегидоксидазы. Лечение: высокое потребление жидкости в 1,5-2 раза выше нормы, диета с низкими уровнями пуринов.

24. Нарушение обмена пиримидиновых нуклеотидов. Наследственная оротовая ацидурия.

Описано несколько нарушений, связанных со снижением активности ферментов обмена пиримидиновых нуклеотидов. Оротацидурия - наследственная болезнь аутосомно-рецессивного типа, обусловленная недостаточностью ферментов, переводящих оротовую кислоту в цитидиловую; характеризуется тяжелой мегалобластической анемией и отложением в тканях и органах кристаллов оротовой кислоты. Единственное нарушение синтеза пиримидинов *de novo*, вызвано снижением активности УМФ-синтазы, которая катализирует образование и декарбоксилирование ОМФ. Поскольку в эмбриогенезе от образования пиримидинов *de novo* зависит обеспечение синтеза ДНК субстратами, то жизнь плода невозможна при полном

отсутствии активности этого фермента. У пациентов с оротацидурией отмечают заметную, хотя и очень низкую активность УМФ-синтазы. Содержание оротовой кислоты в моче пациентов (1 г/сут и более) значительно превосходит количество оротата, которое ежедневно синтезируется в норме (около 600 мг/сут). Снижение синтеза пиримидиновых нуклеотидов, наблюдающееся при этой патологии, нарушает регуляцию КАД-фермента по механизму ретроингибирования, из-за чего возникает гиперпродукция оротата.

Нарушения катаболизма пиримидинов - известны нарушения в работе 2 ферментов этого метаболического пути. При недостаточности пиримидин-5'-нуклеотидазы нарушается отщепление неорганического фосфата от пиримидиновых мононуклеотидов и образование нуклеозидов. Неактивная изоформа пиримидин-5'-нуклеотидазы обнаружена в эритроцитах. В результате наблюдается накопление пиримидиновых НТФ, которые ингибируют пентозофосфатный путь превращения глюкозы и тем самым создают предпосылки к гемолизу эритроцитов. Дигидропиримидиндегидрогеназа — скорость-лимитирующий фермент катаболизма пиримидинов. Нарушение работы этого фермента сопровождается отклонениями в функционировании нервной системы и диагностируется на основании повышения уровня свободных пиримидинов: урацила и тимина в плазме крови.

25. Липидный обмен у человека и его нарушения.

Липидный обмен включает в себя следующие процессы: расщепление, переваривание и всасывание липидов в пищеварительном тракте, поступающих вместе с пищей, транспорт жиров из кишечника с помощью хиломикронов, обмен триацилглицеролов, обмен фосфолипидов, обмен холестерина, взаимопревращения жирных кислот и кетонных тел, липогенез, катаболизм липидов — липолиз, катаболизм жирных кислот.

Нарушения обмена липопротеидов: болезнь Танжера, акантоцитоз, наследственные гиперлипидемии.

Болезнь Танжера – это редкое наследственное заболевание обмена веществ, которое проявляется уменьшением концентрации в крови липопротеинов высокой плотности. ЛПВП откладываются в определенных тканях, вызывая изменение их цвета. На поздних стадиях болезнь Танжера может приводить к нарушению функций и отказу органов. Причина – нарушение мембранного транспорта липопротеинов высокой плотности, связанное с мутацией гена ABCA1. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно.

Наследственный акантоцитоз - гетерогенная группа наследственных гемолитических анемий, характеризующихся нарушением липидов мембраны эритроцита и появлением в периферической крови акантоцитов (эритроциты измененной формы). Акантоцитоз бывает приобретенным (при нейрогенной анорексии, гипотиреозе, болезнях печени, дефиците витамина E и др.) и врожденным. Варианты наследственного акантоцитоза:

- акантоцитоз при наследственной абеталипопротеинемии (синдром Бессена-Корнцвейга), наследуется аутосомно-рецессивно и характеризуется нарушением всасывания и транспорта липидов, гемолитической анемией, неврологическими нарушениями и дегенеративными изменениями сетчатки глаз.

- Наследственный акантоцитоз при семейной гипобеталипопротеинемии. Степень нарушений липидного обмена различна у гетерозигот и гомозигот. У гомозигот нарушения липидного обмена такие же, как при абеталипопротеинемии. У гетерозигот содержание в плазме липидов снижено или нормальное, триглицеридов - снижено,

количество жирных кислот - нормальное.

- Наследственный акантоцитоз с неврологическими нарушениями и нормальным содержанием в крови липопротеинов. Заболевание редкое, наследуется доминантно. Характерны неврологические нарушения (нервные тики, гримасы, непроизвольные подергивания мышц рук и ног, постепенно развивающееся слабоумие); нормальные показатели содержания в крови холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, b-и a-липопротеинов; отсутствие анемии, нормальное количество лейкоцитов и тромбоцитов; наличие акантоцитов в периферической крови.

Гиперлипидемия (гиперлипопротеинемия, дислипидемия) — аномально повышенный уровень липидов и/или липопротеинов в крови человека. Нарушение обмена липидов и липопротеинов встречается довольно часто. Гиперлипидемия является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в основном в связи со значительным влиянием холестерина на развитие атеросклероза.

26. Сфинголипидозы. Наследственные дефекты обмена жирных кислот.

Сфинголипиды — класс липидов, относящихся к производным алифатических аминокислот. Они играют важную роль в передаче клеточного сигнала и в клеточном распознавании. Основу сфинголипидов составляет сфингозин, связанный амидной связью с ацильной группой (например, с жирной кислотой). При этом несколько возможных радикалов связаны со сфингозином за счёт эфирной связи. Простейший представитель сфинголипидов — церамид.

Сфинголипидозы – группа лизосомных болезней накопления, связанных с нарушением метаболизма сфинголипидов. Основными представителями этой группы являются болезнь Ниманна — Пика, болезнь Фабри, болезнь Краббе, болезнь Гоше, болезнь Тея — Сакса и метахроматическая лейкоцистозия. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако болезнь Фабри — редкое генетически детерминированное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, обусловленная значительным снижением активности или отсутствием фермента α -галактозидазы А, которая в норме отщепляет терминальный остаток α -галактозы олигосахаридной цепи нейтральных гликофинголипидов. Болезнь Ниманна - Пика - наследственное заболевание, при котором дефицит специфического фермента приводит к накоплению сфингомиелина (продукта расщепления жиров). Различают более пяти форм болезни Ниманна - Пика в зависимости от того, насколько выражен дефицит фермента. Сфингомиелин - это один из компонентов клеточной мембраны, в том числе мембранных органелл. Дефицит фермента сфингомиелазы нарушает процесс расщепления липидов, вследствие чего он накапливается в макрофагах (моноцитах и фагоцитах). Накопление сфингомиелина и холестерина приводит к растяжению лизосом. Болезнь Гоше (сфинголипидоз) — наследственное заболевание, является самой распространённой из лизосомных болезней накопления. Развивается в результате недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, которая приводит к накоплению глюкоцереброзида во многих тканях, включая селезёнку, печень, почки, лёгкие, мозг и костный мозг. Заболевание связано с рецессивной мутацией в гене GBA, расположенном в 1-й хромосоме.

Заболевания, связанные с наследственными дефектами обмена жирных кислот, насчитывают около полутора десятков отдельных нозологических форм, объединённых общими патогенетическими особенностями и сходными клиническими проявлениями.

Системный дефицит карнитина - аутосомно-рецессивное заболевание, мутации в гене SLC22A5, кодирующем белок OCTN2, приводят к нарушению окисления жирных кислот из-за нехватки транспортёров карнитина, ген находится на длинном плече хромосомы 5 в области q31.1. У детей раннего возраста основное проявление —

гипокетотическая гипогликемическая энцефалопатия (вялость, сонливость, повторная рвота), имеющая приступообразное течение, дети умеренно отстают в психомоторном развитии. Отмечается увеличение размеров печени. Присоединяется прогрессирующая кардиомиопатия.

Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью – вызван мутацией в гене ACADVL 17p13, тяжелое системное заболевание с преимущественным поражением сердца (гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, желудочковая тахикардия, блокада сердца) и высокой летальностью на первом году жизни. Приступообразное течение с эпизодами гипогликемии и вовлечением в патологический процесс ЦНС, сердца, печени и мышц. При поздней форме основные проявления: боли в мышцах, изменение цвета мочи вследствие миоглобинурии. Лечение – диетотерапия и назначение медикаментозных средств. Исключение голодания, предупреждение гипогликемии, обогащение рациона углеводами при ограничении содержания липидов.

27. Наследственные дефекты обмена холестерина и его эфиров. Нарушение обмена липопротеидов.

Семейная комбинированная гиперлипидемия - гипертриглицеридемия, ассоциированная с гиперхолестеринемией, чаще всего связана с совокупным увеличением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Распространённость в популяции 1:50 – 1:300. В одной семье встречаются различные типы гиперлипидемий. Часто сопровождается снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Семейная гипертриглицеридемия - несколько видов генетических нарушений. Наиболее распространено заболевание, связанное с избыточным синтезом печёночных триглицеридов (ТГ). Тип наследования аутосомно-доминантный, часто сопровождается компонентами метаболического синдрома (ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, гиперурикемией). Более тяжёлая форма связана с дефицитом липопротеидлипазы и аполипопротеина С II, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и встречается достаточно редко (менее 1: 10000).

Наследственная гиперхолестеринемия – аутосомно-доминантное, моногенное заболевание, причиной развития которого является нарушение структуры или функции рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на соматических клетках (печёночных и других) и/или их количества (классическая форма НГХС), или нарушения в структуре молекулы аполипопротеинов В-100 и С (апо В-100 и С, белковых компонентов липопротеинов). Нарушение рецепторов определяется наличием мутированного гена в локусе ЛПНП на коротком плече 19-й аутосомной хромосомы с аутосомно-доминантным типом наследования. Основными нарушениями при гиперхолестеринемии являются нарушенный катаболизм ЛПНП печенью и другими тканями.

28. Порфирины и их обмен в организме человека. Порфирии.

Порфирины — природные и синтетические тетрапиррольные соединения, формально — производные порфина, макроцикла, образованного четырьмя пиррольными ядрами, соединёнными по α-положениям четырьмя метиновыми группами. Порфирины — это предшественники гема, лишены железа. У животных избыточное накопление их в крови сопровождается развитием гемолитической анемии и спленомегалии, коричнево-жёлтой или почти чёрной пигментацией почек, костяка и

дентина зубов (у свиней и крупного рогатого скота)

Порфирия - наследственное нарушение пигментного обмена с повышенным содержанием порфиринов в крови и тканях и усиленным их выделением с мочой и калом. Проявляется фотодерматозом, гемолитическими кризами, желудочно-кишечными и нервно-психическими расстройствами. В основе патологии лежат нарушения синтеза гема — соединения порфирина с железом, основа эритроцитов крови человека. Сбой в системе образования гема приводит к анемии, накоплению в организме продуктов промежуточного обмена, оказывающих токсическое действие на органы и системы. Классификация: 1 печеночные порфирии (порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы аминолевулиновой кислоты, острая перемежающаяся порфирия, наследственная копропорфирия, вариетатная порфирия, поздняя кожная порфирия) 2 эритропоэтические порфирии (врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера), эритропоэтическая протопорфирия). По течению: острая и хроническая. Для больных с наследственной копропорфией и вариетатной порфирией характерна повышенная фоточувствительность и изменение пигментации кожи. Поверхность зубов и десен, на которые падает солнечный свет, приобретает красноватый оттенок, иногда становится темно-красной.

29. Билирубин и его обмен в организме человека. Аномалии билирубинового обмена.

Билирубин — жёлчный пигмент, один из главных компонентов жёлчи в организме человека и животных. 3 основные этапа обмена билирубина: распад эритроцитов и образование билирубина, поступление в печень и обезвреживание, выведение пигмента из организма. Главный источник желчного пигмента – это гемоглобин эритроцитов. Местом превращений является костный мозг, селезенка и печень. Кровяная клетка разрушается через 3 месяца жизни и освободившийся гемоглобин распадается на глобин (белок, он превращается в аминокислоты, идущие потом на синтез ферментов), гемосидерин с железом, окисляется и запасается в виде ферритина, гематоидин переходит в биливердин, а затем в билирубин. Образовавшийся пигмент соединяется с мелкими белками крови (альбуминами) и с кровотоком поступает в печень. В кишечнике из билирубина под действием бактерий образуется уробилиноген и стеркобилиноген. Из последнего получается стеркобилин, окрашивающий кал в коричневый цвет. Часть уробилиногена поступает обратно в кровь из кишечной стенки и в печени полностью перерабатывается. Небольшое количество пигментов выводится с мочой.

Аномалии билирубинового обмена - группа наследственных энзимопатий, характеризующихся нарушением обмена билирубина и проявляющихся стойкой или перемежающейся желтухой при отсутствии выраженных изменений структуры и функции печени, явных признаков гемолиза и холестаза. Обусловлены нарушением процессов захватывания гепатоцитами свободного билирубина из крови, связывания его с глюкуроновой кислотой с образованием билирубин-глюкуронида (связанного билирубина) и последующего выделения его с желчью. Лечение в основном симптоматическое, с избеганием провоцирующих факторов, щадящая диета. Виды:

- синдром Жильбера, мутация в гене UGT1A1, который кодирует уридиндифосфат (УДФ)-глюкуронилтрансферазу, участвующую в преобразовании токсичной фракции билирубина в водорастворимую (конъюгированную), нетоксичную. Характеризуется умеренным непостоянным повышением содержания непрямого билирубина в крови. Характерные жалобы: астения (быстрая утомляемость), дискомфорт в правом подреберье.

- синдром Криглера-Найра I типа - самая тяжелая форма заболевания из группы

наследственных неконъюгированных гипербилирубинемий, обусловлен мутациями в кодирующей последовательности гена UGT1A1, что приводит к образованию неполноценного фермента уридиндифосфатглюкуронидазы 1, в связи с чем реакции глюкуронизации билирубина не происходит и непрямой билирубин накапливается в организме, в том числе в ядрах серого вещества, обуславливая тяжелую клинику заболевания.

- синдром Криглера-Найяра 2 типа, промежуточное положение по тяжести клинических проявления между синдромом Криглера Найяра I типа и синдромом Жильбера.

- синдром Дабина-Джонсона (хроническая идиопатическая желтуха), заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Генетический дефект заключается в появлении мутации в гене, кодирующем белок, который является ионным каналом, транспортером органических анионов (сМОАТ).

- Ротора синдром (гипербилирубинемия идиопатическая типа Ротора), обусловленное мутацией генов OATP1B1 и OATP1B3 прекращение синтеза белков типа MDR1 в печени, транспортирующих прямой билирубин из гепатоцита в желчные пути.

30. Белковые аномалии в плазме крови: альбуминемия, дефицит церулоплазмينا (болезнь Вильсона-Коновалова), дефицит альфа-1-антитрипсина, атрансферринемия.

Альбуминемия - аутосомно-рецессивное заболевание, метаболический дефект, характеризующийся нарушением синтеза сывороточного альбумина. Клинические проявления - утомляемость, слабость, периодически - отеки.

Болезнь Вильсона-Коновалова - прогрессирующее наследственное заболевание, проявляющееся в виде сочетания хронического поражения печени (гепатит, цирроз), дегенеративных изменений со стороны центральной нервной системы (преимущественно в чечевичных ядрах). Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу, обусловлено низким или аномальным синтезом церулоплазмина — белка, транспортирующего медь. Ген ATR7B, мутации которого вызывают заболевание, расположен на 13-й хромосоме. Распространенность заболевания в среднем - 30 случаев на 1 млн. человек. Без лечения - летальный исход примерно в возрасте 30 лет в результате печеночной, почечной недостаточности, а также геморрагических осложнений.

Дефицит альфа-1-антитрипсина - аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое нарушением синтеза, альфа 1-антитрипсина. Пониженная активность А1АТв крови и в лёгких приводит к эмфиземе, накопление нефункционального А1АТ — к заболеванию печени. Альфа-1-антитрипсин вырабатывается печенью, участвует в инактивации ферментов, при этом основная его функция состоит в защите лёгких от эластазы. Синтез альфа-1-антитрипсина регулируется двумя копиями гена протеазного ингибитора серпина-1. Это кодминантный ген, каждая копия гена серпина-1 отвечает за образование половины гена альфа-1-антитрипсина. При мутациях одной или обеих копий гена образуется меньшее количество альфа-1-антитрипсина либо его дисфункциональная разновидность.

Трансферринемия — тяжелая гипохромная анемия с гемосидерозом внутренних органов, редкое наследственное заболевание; развивается вследствие отсутствия или резкого снижения в плазме крови трансферрина (сидерофилина). Трансферрин — комплексное соединение бета1-глобулина и ферритина, не обладает ферментативным действием; основная его функция — транспортировка железа из плазмы крови в костный мозг. В клинической картине атрансферринемии характерно отставание в физическом и

психомоторном развитии, бледность кожи, прогрессирующее поражение миокарда с недостаточностью кровообращения, гепатомегалия, небольшое увеличение селезенки. Развивается резкая гипохромная анемия.

4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ

4.1. Порядок проведения промежуточной аттестации

В рамках **текущего контроля** в течение семестра для оценки знаний, умений, навыков, получаемых в ходе изучения дисциплины, учитываются устные ответы и выполнение реферативных сообщений.

Критерием успешности освоения учебного материала **по окончании учебного семестра** (промежуточная аттестация) является экспертная оценка преподавателя, учитывающая: текущую успеваемость в течение семестра (устный опрос, реферативные сообщения). Кроме того, экспертная оценка преподавателя может основываться на регулярности посещения обязательных учебных занятий, успешности выполнения установленных на данный семестр объемов рабочей программы.

Промежуточная аттестация проводится в форме зачета по билетам. Билет содержит два теоретических вопроса

4.2. Критерии оценивания промежуточной аттестации по видам оценочных средств

Критерии оценивания теоретического вопроса

Зачтено Студент владеет основными понятиями о генетическом контроле обменных процессов, знает возможные нарушения обменных процессов в связи с мутациями и патогенез наследственных заболеваний обмена, способен применять полученные знания на практике, может самостоятельно работать с литературой и интернет-ресурсами по биохимической генетике.

Не зачтено студент не владеет основными понятиями о генетическом контроле обменных процессов, не знает возможные нарушения обменных процессов в связи с мутациями и патогенез наследственных заболеваний обмена, не способен применять полученные знания на практике, не может самостоятельно работать с литературой и интернет-ресурсами по биохимической генетике

4.3. Результаты промежуточной аттестации и уровни сформированности компетенций

При подведении итогов учитываются результаты текущей аттестации.

Особенности проведения процедуры оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья обозначены в рабочей программе дисциплины (модуля).

«1 уровень» - ознакомление (иметь общее представление, узнавать);

«2 уровень» - понимание учебного материала, излагаемого в учебнике, методической разработке или преподавателем;

«3 уровень» - умение логично, последовательно, достаточно полно и точно излагать изученный материал;

«4 уровень» - творчески использовать полученные знания.

Для удовлетворительной (положительной) оценки знаний требуется минимум 3-й

уровень усвоения учебного материала.

Требования (критериальные показатели) к уровню освоения дисциплины

Зачет по дисциплине «Генетический контроль биохимических процессов» может быть выставлен по итогам текущей успеваемости. Для студентов, не набравших необходимое количество баллов (75%) для выставления зачета по итогам текущей успеваемости, проводится зачетное занятие.

Результат зачета	Требования к знаниям
Зачтено	Студент владеет основными понятиями о генетическом контроле обменных процессов, знает возможные нарушения обменных процессов в связи с мутациями и патогенез наследственных заболеваний обмена, способен применять полученные знания на практике, может самостоятельно работать с литературой и интернет-ресурсами по биохимической генетике.
Не зачтено	студент не владеет основными понятиями о генетическом контроле обменных процессов, не знает возможные нарушения обменных процессов в связи с мутациями и патогенез наследственных заболеваний обмена, не способен применять полученные знания на практике, не может самостоятельно работать с литературой и интернет-ресурсами по биохимической генетике

06.04.01 Биология, ОПОП Генетика, ФОС РПД Генетический контроль биохимических процессов, год набора 2025, форма обучения очная

Проректор по учебной работе утверждено 24.02.2025 А.А. Саламатов

Ученым советом биологического факультета

Протокол заседания № 6 от 21.02.2025

Председатель Ученого совета

биологического факультета согласовано Д.С. Сташкевич

Заседанием кафедры радиационной биологии

Протокол заседания № 7 от 21.02.2025

Заведующий кафедрой согласовано А.В. Аклеев

Автор (составитель) Н.И. Атаманюк

Структура рабочей программы соответствует приказу ректора ФГБОУ ВО «ЧелГУ» от «13» апреля 2021 г. № 247-1