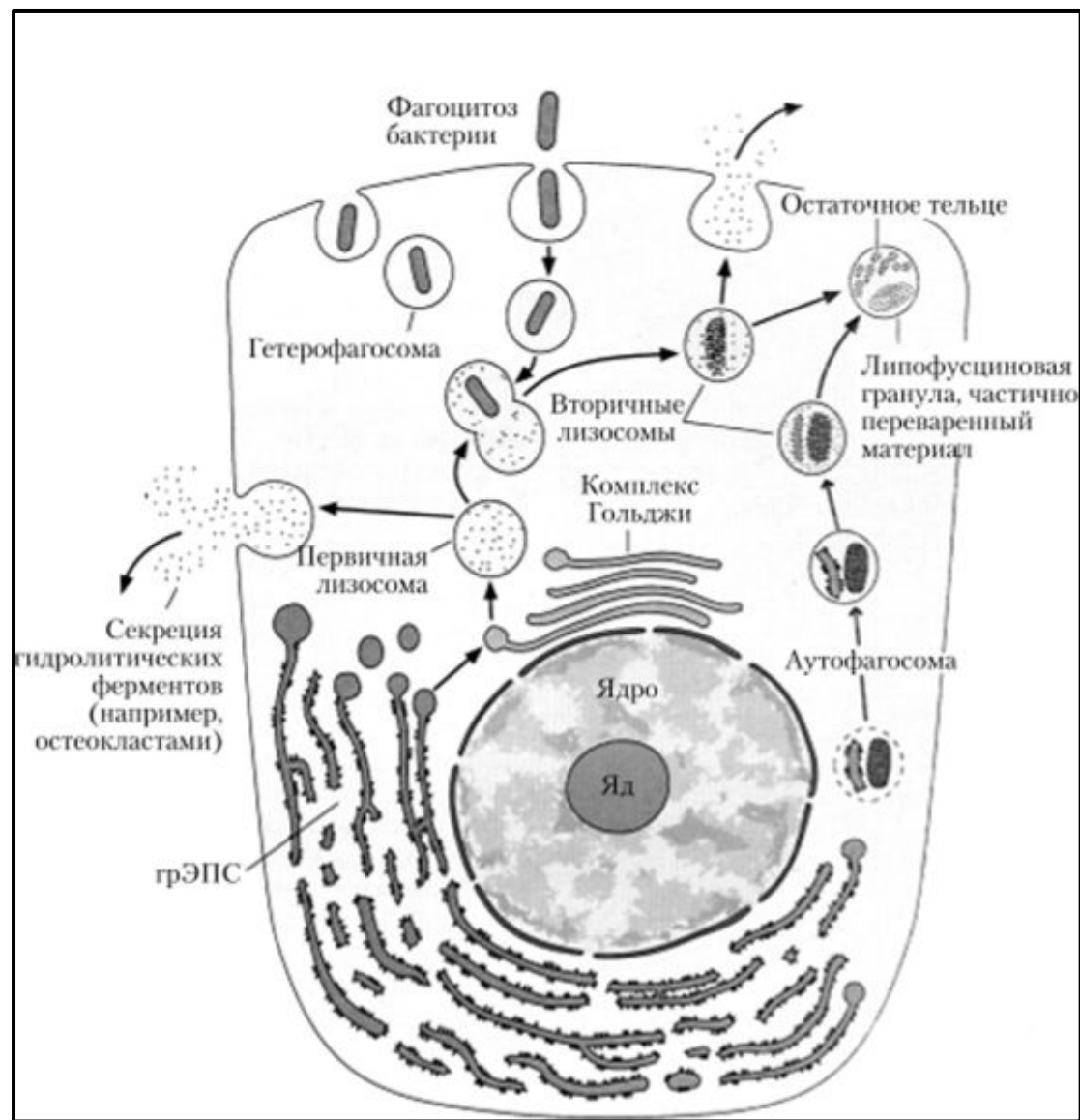
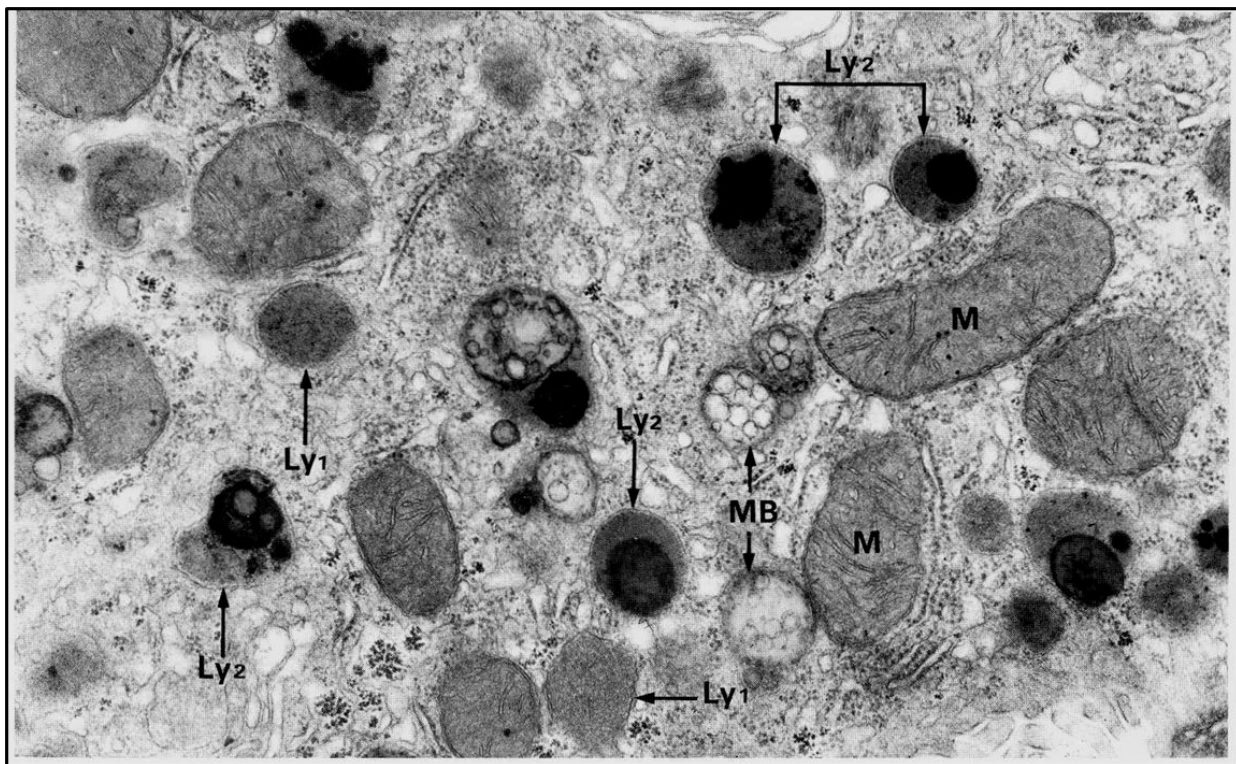


# **Лизосомы и болезни накопления**

*Подготовила  
студентка 2 курса  
биологического факультета  
Зенченко Злата, 2020*



Лизосомальные ферменты разрушают макромолекулы либо самой клетки (например, когда перерабатываются структурные компоненты клетки), либо захваченные извне. Унаследованные дефекты или недостатки лизосомальных ферментов (или других лизосомальных компонентов) могут привести к накоплению недеградированных метаболитов. По наличию многочисленных конкретных недостатков болезни накопления обычно группируют биохимически в зависимости от накапливаемого метаболита. Подгруппы включают

- мукополисахаридоз
- сфинголипидоз
- муколипидоз

## ЛИЗОСОМЫ

Ферментный состав внутреннего содержимого



**Мукополисахаридозы (МПС)** — это группа редких наследственных заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена веществ. Они обусловлены нехваткой определённых ферментов, которые участвуют в переработке (расщеплении) гликозаминогликанов. В связи с чем эти молекулы скапливаются в организме человека в опасно большом количестве.

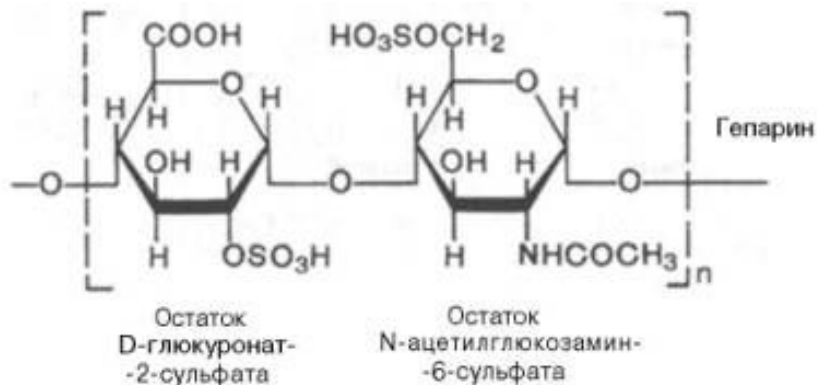
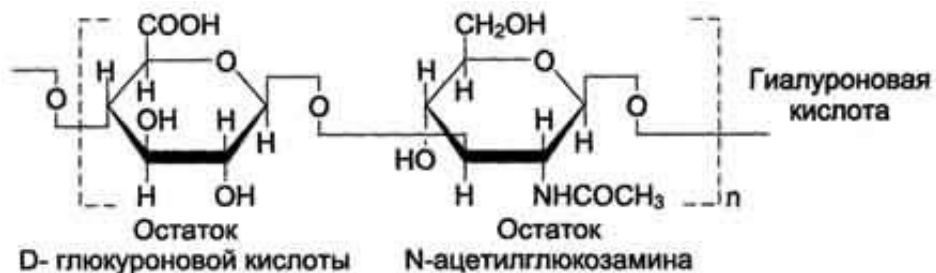


Таблица 21.2. Структура различных классов гликозаминогликанов

Класс гликозаминогликанов	Компоненты, входящие в состав дисахаридных единиц	Структура гликозаминогликанов
Гиалуроновая кислота	1. D-глюкуроновая кислота 2. N-ацетил-D-глюкозамин	D-глюкуроновая кислота ( $\beta 1 \rightarrow 3$ ) N-ацетилглюкозамин ( $\beta 1 \rightarrow 4$ ) D-глюкуроновая кислота ( $\beta 1 \rightarrow 3$ ) N-ацетилглюкозамин ( $\beta 1 \rightarrow 4$ ) ...
Хондроитин-4-сульфат (хондроитин-сульфат А)	1. D-глюкуроновая кислота 2. N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат	D-глюкуроновая кислота ( $\beta 1 \rightarrow 3$ ) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат ( $\beta 1 \rightarrow 4$ ) D-глюкуроновая кислота ( $\beta 1 \rightarrow 3$ ) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат ( $\beta 1 \rightarrow 4$ )...
Хондроитин-6-сульфат (хондроитин-сульфат С)	1. D-глюкуроновая кислота 2. N-ацетил-D-галактозамин-6-сульфат	D-глюкуроновая кислота ( $\beta 1 \rightarrow 3$ ) N-ацетилгалактозамин-6-сульфат ( $\beta 1 \rightarrow 4$ ) D-глюкуроновая кислота ( $\beta 1 \rightarrow 3$ ) N-ацетилгалактозамин-6-сульфат ( $\beta 1 \rightarrow 4$ )...
Дерматансульфат <sup>1</sup>	1. L-идуронозная кислота 2. N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат	L-идуронозная кислота ( $\beta 1 \rightarrow 3$ ) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат ( $\beta 1 \rightarrow 4$ ) L-идуронозная кислота ( $\beta 1 \rightarrow 3$ ) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат ( $\beta 1 \rightarrow 4$ ) ...
Кератансульфат	1. D-галактоза 2. N-ацетил-D-глюкозамин-6-сульфат	D-галактоза ( $\beta 1 \rightarrow 4$ ) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат ( $\beta 1 \rightarrow 3$ ) D-галактоза ( $\beta 1 \rightarrow 4$ ) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат ( $\beta 1 \rightarrow 3$ )...
Гепаринсульфат <sup>2</sup> и гепарин	1. D-глюкуронат-2-сульфат 2. N-ацетил-D-глюкозамин-6-сульфат	D-глюкуронат-2-сульфат ( $\alpha 1 \rightarrow 4$ ) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат ( $\alpha 1 \rightarrow 4$ ) D-глюкуронат-2-сульфат ( $\beta 1 \rightarrow 4$ ) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат ( $\alpha 1 \rightarrow 4$ )

## Мукополисахариды содержатся:

- на поверхности клеток
- во внеклеточном матриксе и его структурах

Таблица 21.3. Преимущественная локализация различных глюкозаминогликанов в тканях

Ткань	Гиалуроно- вая кислота	Хондро- итин-4- сульфат	Хондро- итин-6- сульфат	Дерма- тансуль- фат	Кератан- сульфат	Гепарин
Кожа	+		+			
Хрящ	+	+		+	+	
Сухожилие			+	+		
Связки			+			
Пупочный канатик	+		+	+		
Стекловидное тело	+					
Синовиальная жидкость	+					
Сердечные клапаны	+		+			
Спинальные диски				+	+	
Кость	+	+			+	
Печень						+
Легкое						+
Сосудистая стенка						+
Хрящ эмбриона	+	+		+		
Роговица глаза		+			+	

## Последствия:

- обширные изменения костей, мягких тканей
- изменения в работе ЦНС



Ближе к 6-12 месяцам лицо приобретает грубые черты, напоминающие гаргулью: голова становится больше, выступают лобные бугры, появляются широкие скулы, уплощается и втягивается переносица, укорачиваются носовые ходы, изменяется форма носа, ноздри выворачиваются, рот постоянно полуоткрыт, увеличивается язык, губы становятся пухлыми. Очень часто уменьшается подвижность крупных и мелких суставов, особенно пальцев, укорачиваются трубчатые кости, кисти рук деформируются и приобретают форму "лапы с когтями"

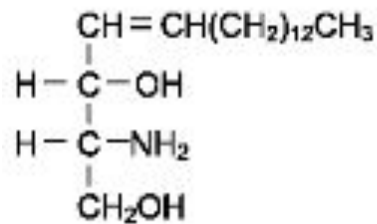


Для больных мукополисахаридозом I типа также характерно поражение глаз в виде прогрессирующего помутнения роговицы, пигментной дегенерации и повышения внутриглазного давления. Средняя продолжительность жизни детей с *синдромом Гурлер* достигает 10 лет. Частой причиной смерти становятся обструктивные заболевания дыхательной системы, острые и хронические инфекционные процессы, патология сердечно-сосудистой системы.

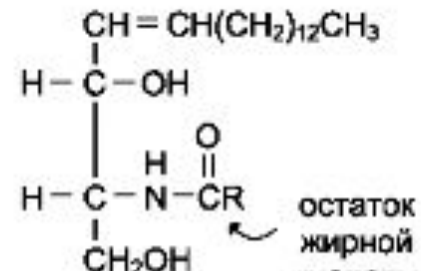




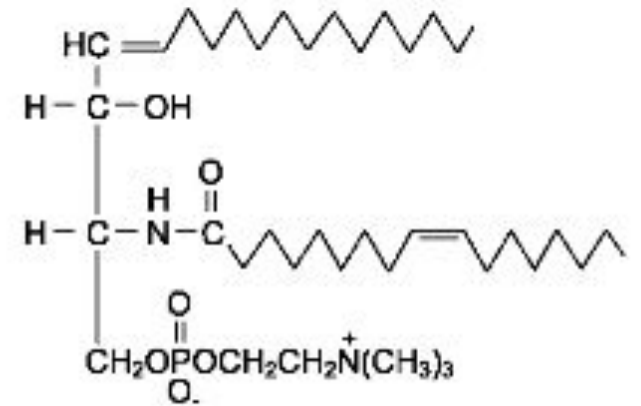
**Сфинголипидоз** – наследственное нарушение метаболизма, при котором нарушается выработка ферментов, расщепляющих сфинголипиды.



Сфингозин

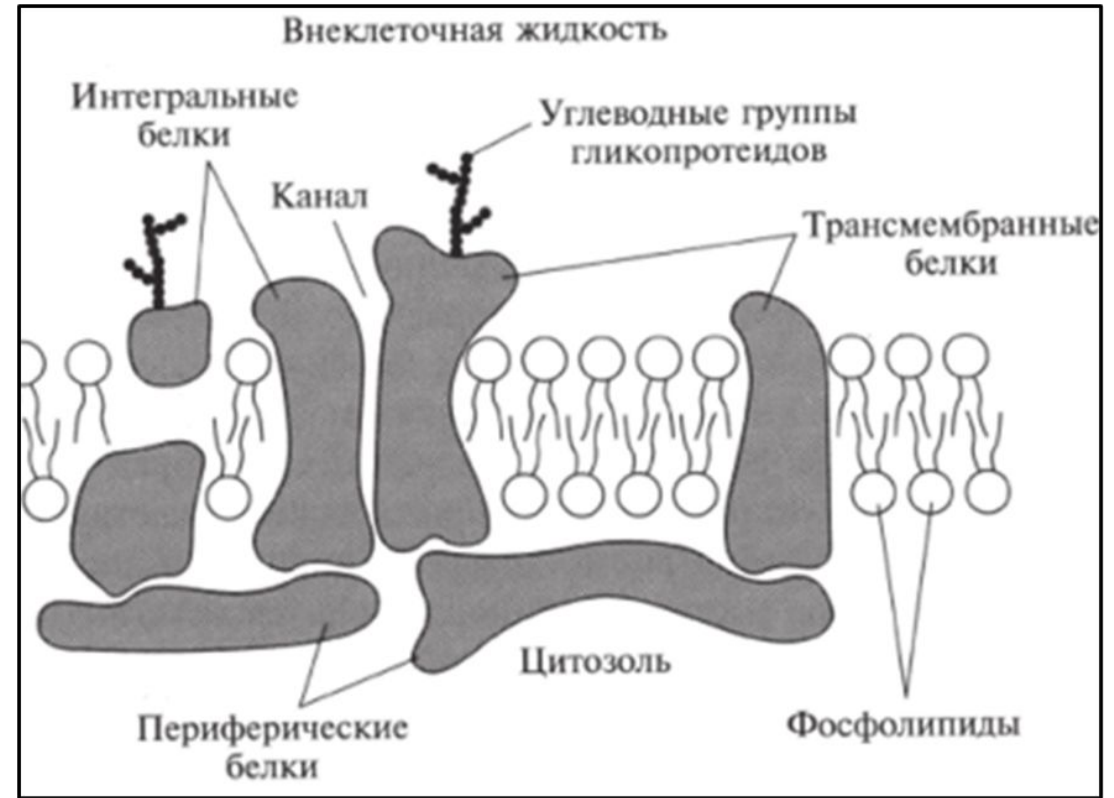
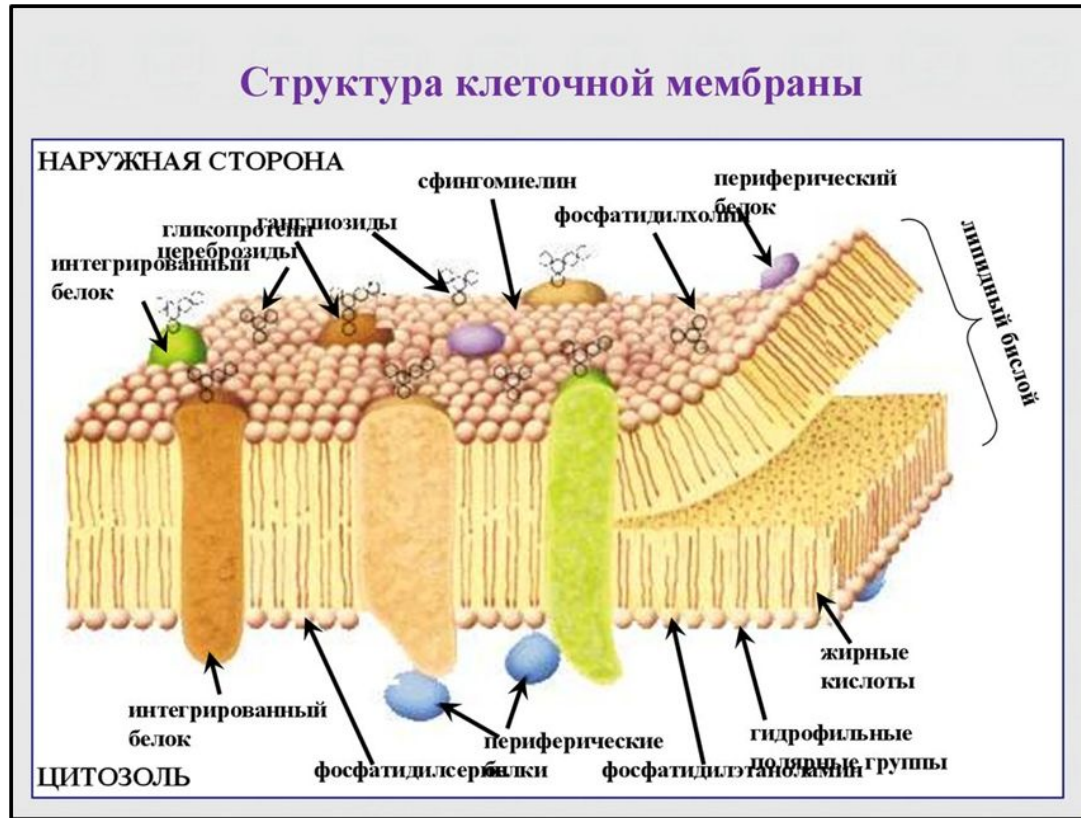


Церамид  
N-ацилсфингозин



Сфингомиелин

Сфинголипиды - обязательные компоненты всех эукариот. Они представляют собой один из наиболее разнообразных по химическому строению и биологической активности классов липидных молекул. Многочисленными исследованиями установлено, что сфинголипиды влияют на структурные свойства биологических мембран и липопротеинов, являются мембранными «якорями» некоторых белков, участвуют в процессах клеточного узнавания, регуляции роста, дифференцировки и апоптоза клеток, рецепции гормонов, факторов роста, цитокинов, являются антигенами, иммуномодуляторами и вторичными мессенджерами (передатчиками сигнала).



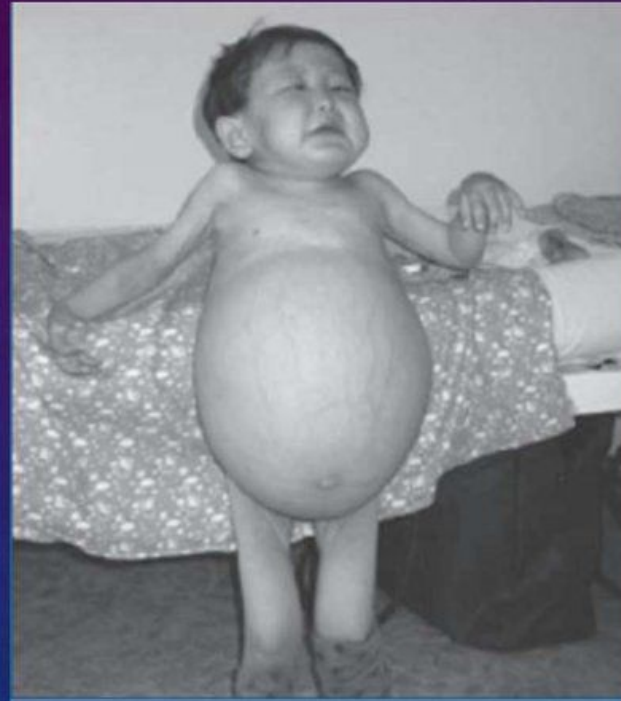
Болезнь Гоше - наследственное нарушение метаболизма, которое возникает в результате дефицита *глюкоцереброзидазы* и приводит к накоплению *глюкоцереброзида* и родственных соединений. Клинические проявления варьируются в зависимости от типа, но чаще всего – гепатоспленомегалия или изменения ЦНС. Диагноз ставят на основании анализа ДНК и/или анализа ферментов лейкоцитов.



1 ТИП



2 ТИП



3 ТИП

Болезнь накопления эфиров холестерина и болезни Вольмана – наследственные нарушения обмена веществ, вызванные дефицитом *липазы* лизосомальной кислоты, что приводит к гиперлипидемии и гепатомегалии.

Болезнь Вольмана – более тяжелая форма, манифестирующая в первые недели жизни плохим аппетитом, рвотой, вздутием живота, и вторична по отношению к гепатоспленомегалии; младенцы обычно умирают, при отсутствии лечения, в течение 6 месяцев.

Болезнь накопления эфиров холестерина менее тяжелая и может проявиться в более старшем, даже зрелом возрасте, когда может быть выявлена гепатомегалия; может развиваться преждевременный атеросклероз, часто тяжелый.

\*До 2015 года лечения не было, и очень немногие дети выживали после первого года жизни. Дефицит лизосомной кислоты липазы в настоящее время можно лечить с помощью себелипазы альфа, рекомбинантной формы дефицитного фермента.

### ЭФИР ХОЛЕСТЕРИНА

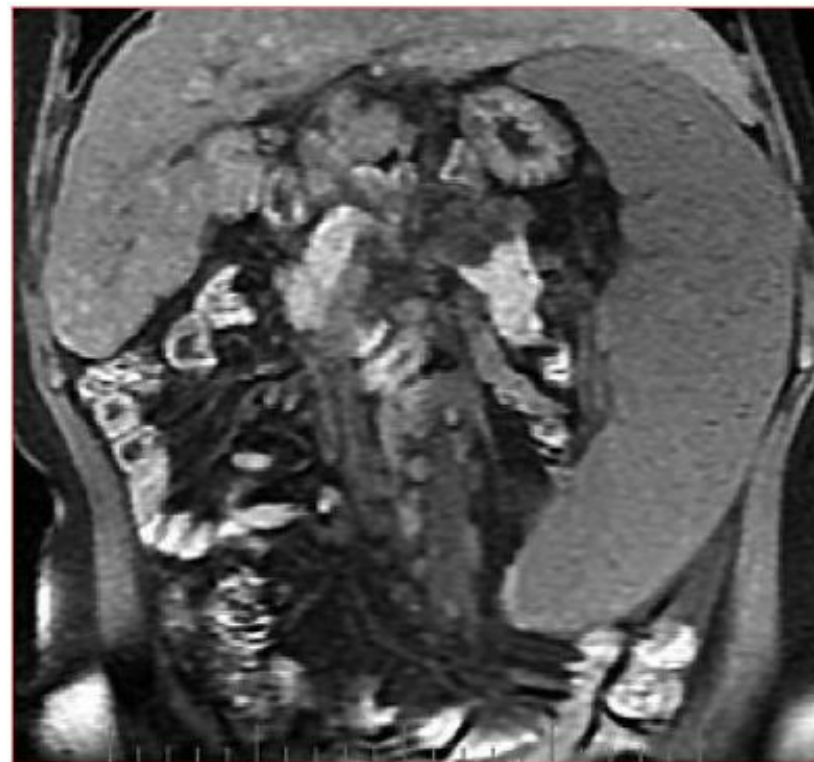
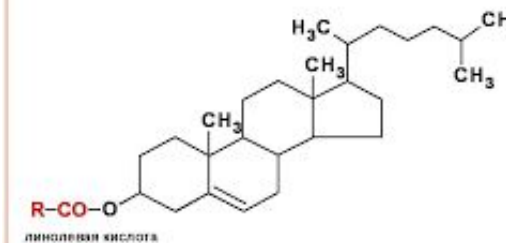
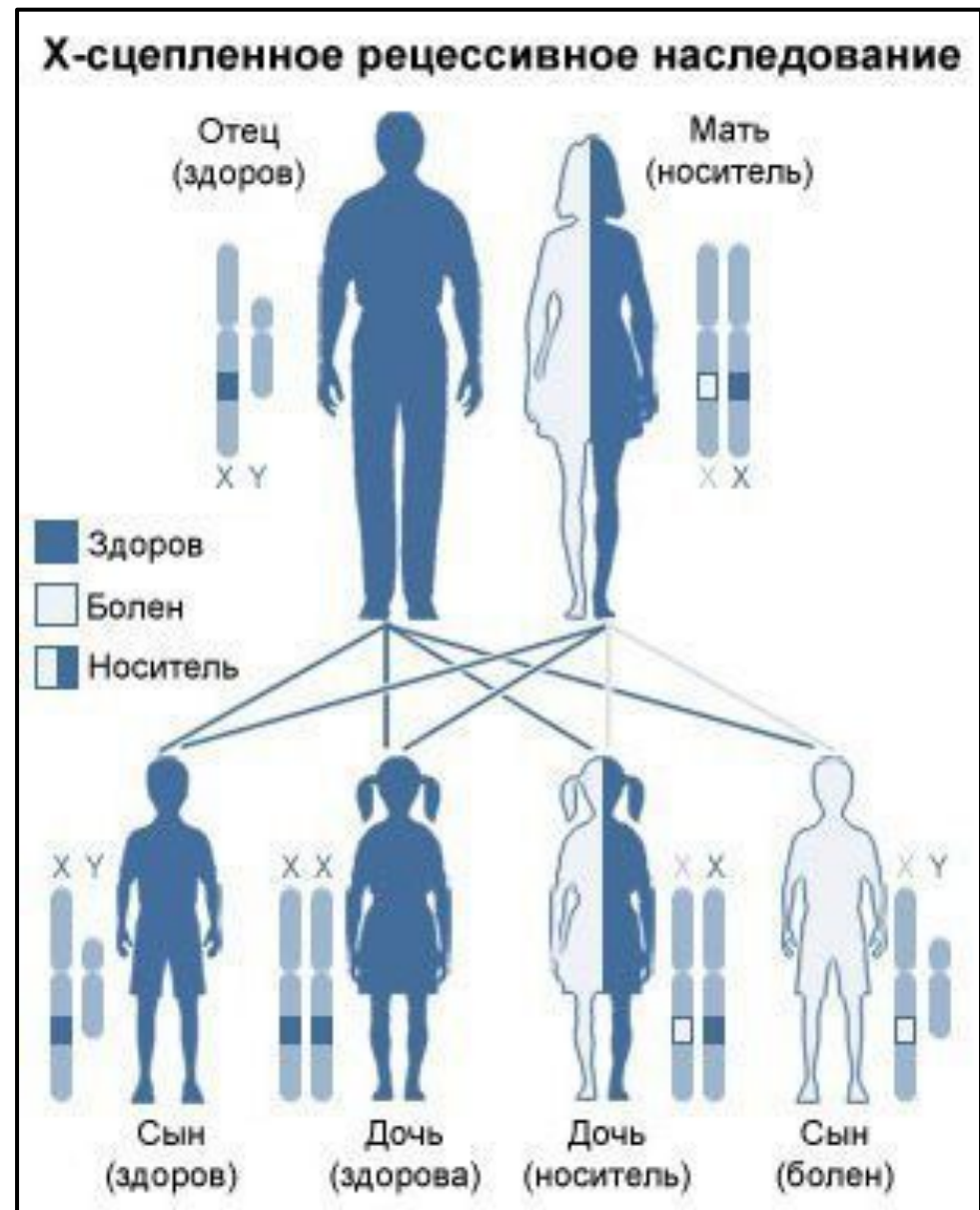


Рис. 3. Гепатоспленомегалия по данным МРТ у пациентки с ДЛКЛ

Все формы МПС, муколипидоза и сфинголипидоза наследуются по *аутосомно-рецессивному* типу, т. е. мутировавший ген должен быть у обоих родителей. Исключением является мукополисахаридоз III типа: он наследуется по *X-сцепленному рецессивному* типу.



Таблица

## Типы мукополисахаридозов

Тип МПС	Название	Дефицит фермента
МПС IН	Синдром Гурлер (Hurler)	$\alpha$ -L-идуронидаза
МПС IS	Синдром Шейе (Scheie)	$\alpha$ -идуронидаза
МПС IН/S	Синдром Гурлер–Шейе (Hurler–Scheie)	$\alpha$ -идуронидаза
МПС II	Синдром Хантера (Hunter)	Идуронат-2-сульфатаза
МПС III A	Синдром Санфилиппо (Sanfilippo)	Гепаран-N-сульфатаза
МПС III B		$\alpha$ -N-ацетилглюкозаминидаза
МПС III C		Ацетил-КоА $\alpha$ -глюкозаминидин ацетилтрансфераза
МПС III D		N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза
МПС IV A	Синдром Моркио (Morquio)	Галактозо-6-сульфатаза
МПС IV B		$\beta$ -галактозидаза
МПС VI	Синдром Марото–Лами (Maroteaux–Lamy)	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза
МПС VII	Синдром Слая (Sly)	$\beta$ -глюкуронидаза
МПС IX	Синдром дефицита гиалуронидазы (Natowicz)	Гиалуронидаза

Спасибо за внимание!