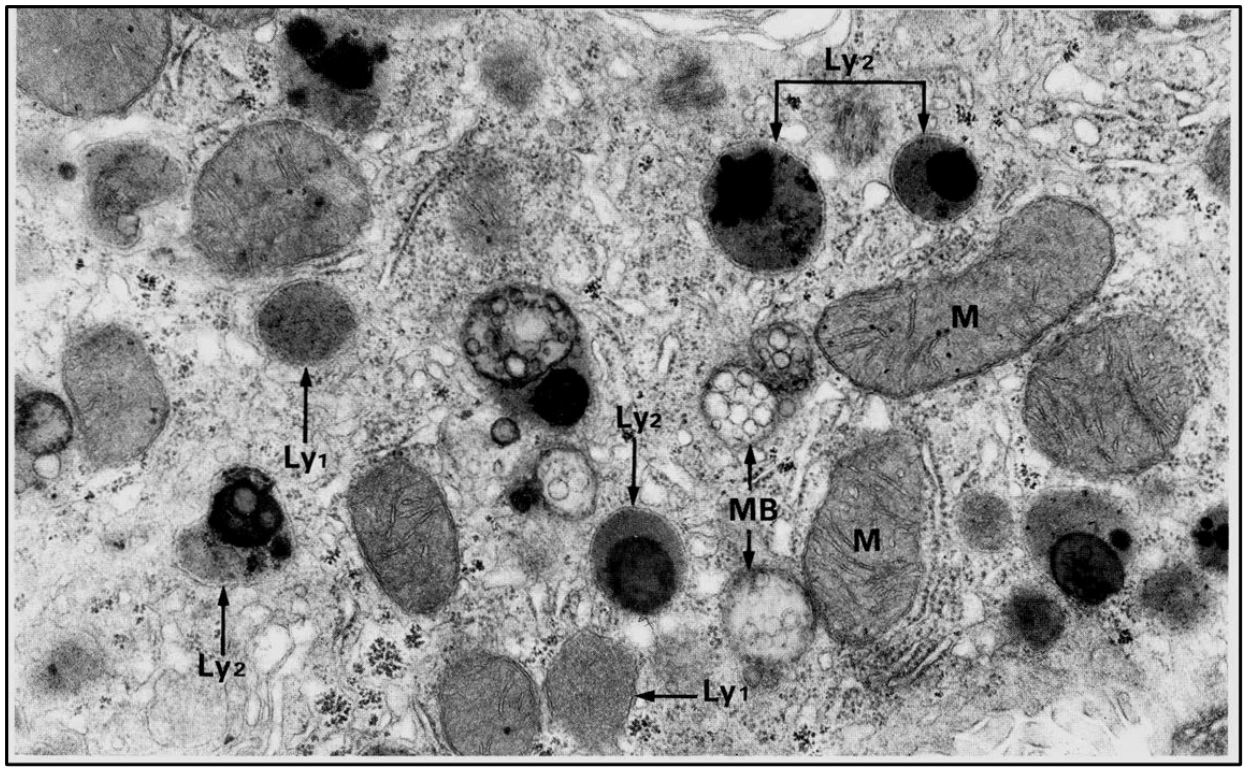
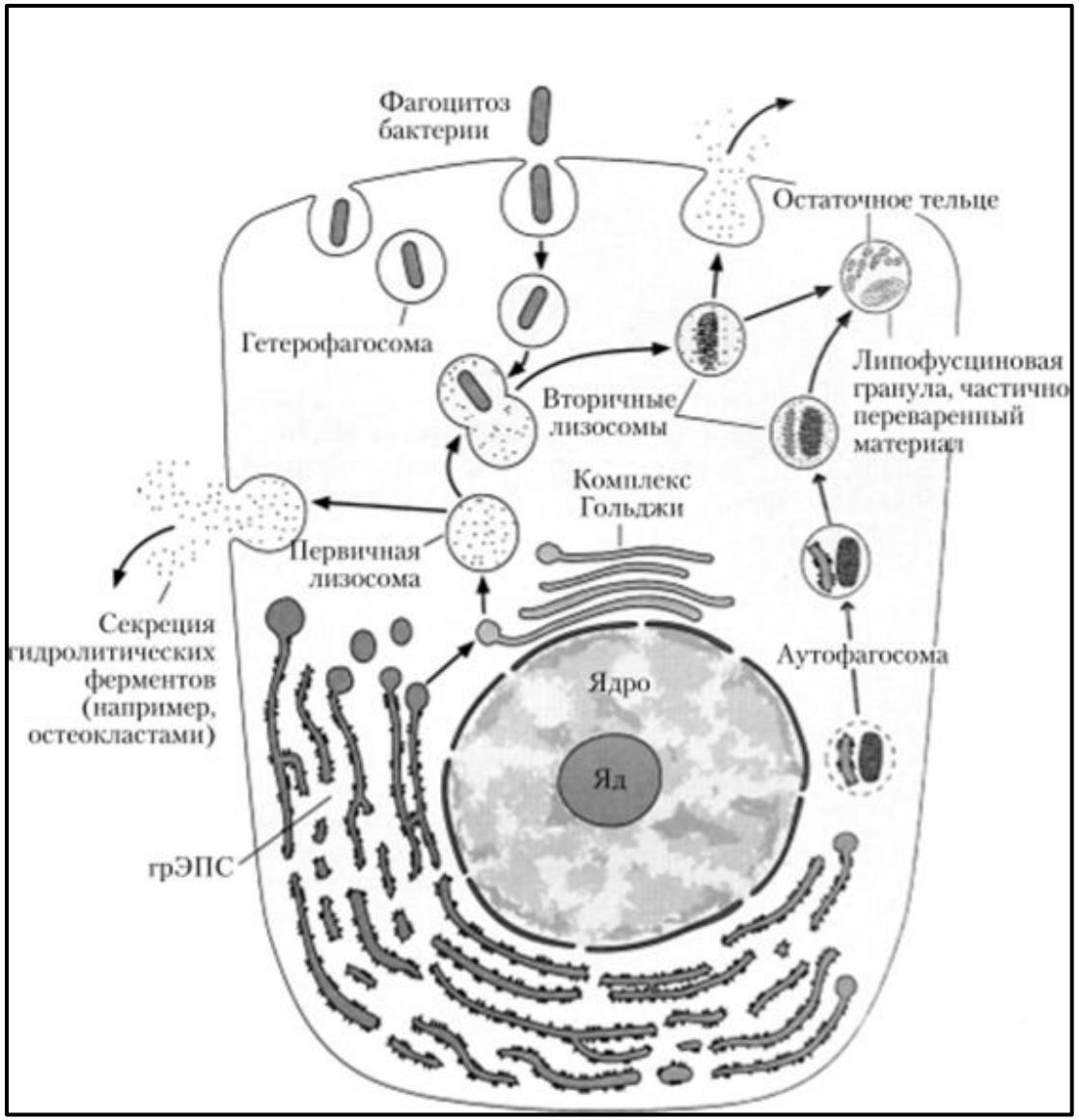
Лизосомы и болезни накопления

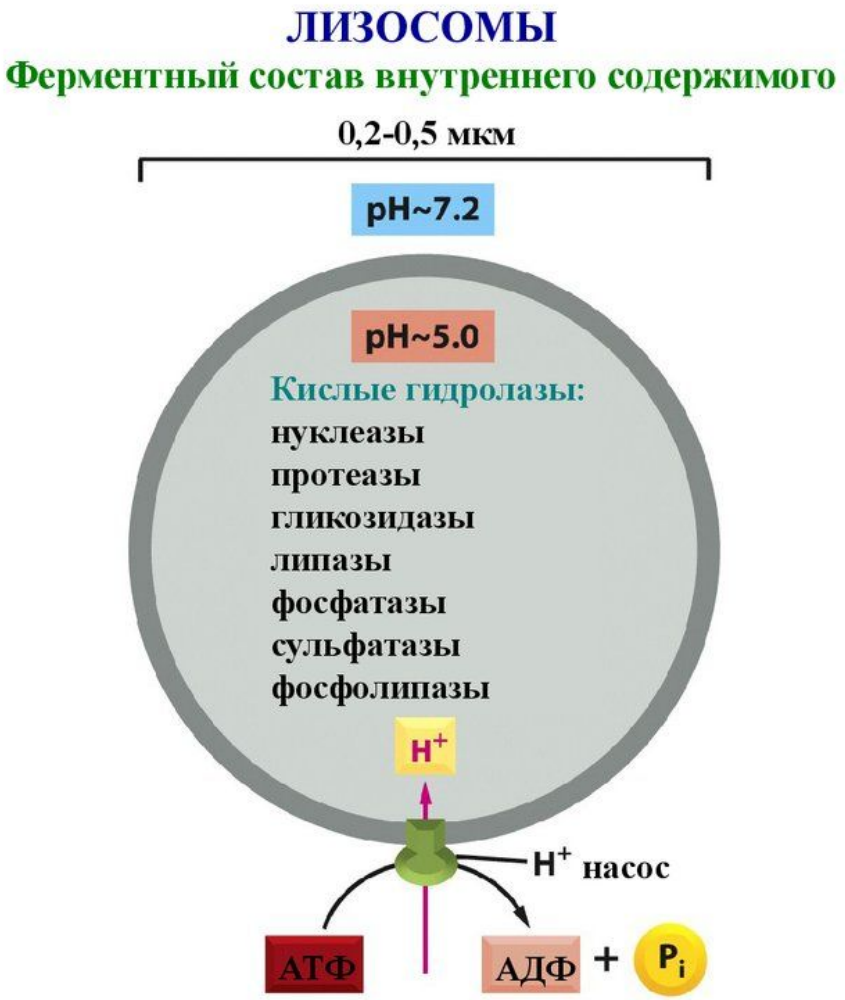
Подготовила
студентка 2 курса
биологического факультета
Зенченко Злата, 2020


Ly2
M
Ly1
Ly2
MB
M
Ly2
Ly1


Фагоцитоз бактерии
Остаточное тельце
Гетерофагосома
Липофусциновая гранула, частично переваренный материал
Вторичные лизосомы
Комплекс Гольджи
Первичная лизосома
Секреция гидролитических ферментов (например, остеокластами)
Аутофагосома
Ядро
Ядрышко
грЭПС

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



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.

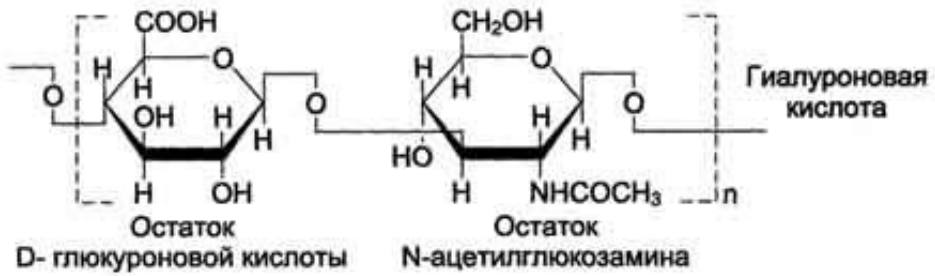


Таблица 21.2. **Структура различных классов гликозаминогликанов**

Класс гликозаминогликанов	Компоненты, входящие в состав дисахаридных единиц	Структура гликозаминогликанов
Гиалуроновая кислота	1. D-глюкуроновая кислота 2. N-ацетил-D-глюкозамин	D-глюкуроновая кислота (β1—>3) N-ацетилглюкозамин (β1—>4) D-глюкуроновая кислота (β1—>3) N-ацетилглюкозамин (β1—>4) ...
Хондроитин-4-сульфат (хондроитин-сульфат А)	1. D-глюкуроновая кислота 2. N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат	D-глюкуроновая кислота (β1—>3) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат (β1—>4) D-глюкуроновая кислота (β1—>3) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат (β1—>4)...
Хондроитин-6-сульфат (хондроитин-сульфат С)	1. D-глюкуроновая кислота 2. N-ацетил-D-галактозамин-6-сульфат	D-глюкуроновая кислота (β1—>3) N-ацетилгалактозамин-6-сульфат (β1—>4) D-глюкуроновая кислота (β1—>3) N-ацетилгалактозамин-6-сульфат (β1—>4)...
Дерматансульфат[1]	1. L-идуроновая кислота 2. N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат	L-идуроновая кислота (β1—>3) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат (β1—>4) L-идуроновая кислота (β1—>3) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат (β1—>4) ...
Кератансульфат	1. D-галактоза 2. N-ацетил-D-глюкозамин-6-сульфат	D-галактоза (β1—>4) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат (β1—>3) D-галактоза (β1—>4) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат (β1—>3)...
Гепаринсульфат[2] и гепарин	1. D-глюкуронат-2-сульфат 2. N-ацетил-D-глюкозамин-6-сульфат	D-глюкуронат-2-сульфат (α1—>4) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат (α1—>4) D-глюкуронат-2-сульфат (β1—>4) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат (α1—>4)

Мукополисахариды содержатся:
- на поверхности клеток
- во внеклеточном матриксе и его структурах

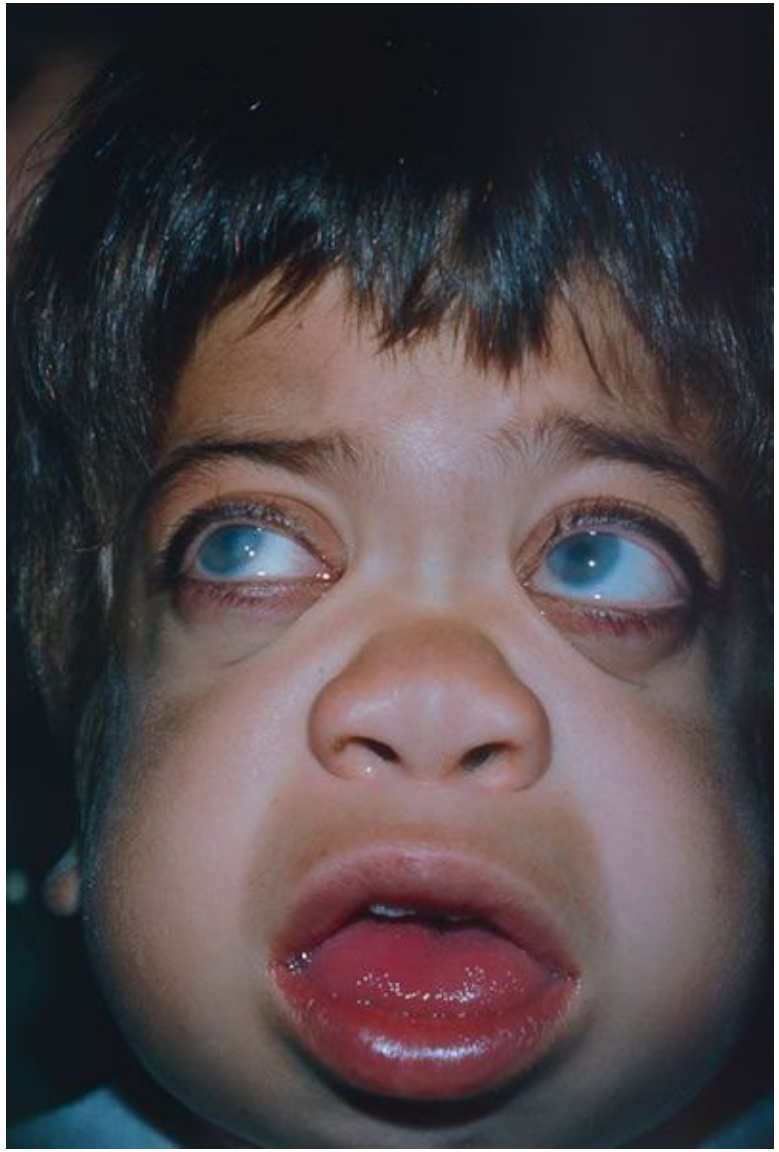
Таблица 21.3. **Преимущественная локализация различных глюкозаминогликанов в тканях**

Ткань	Гиалуроновая кислота	Хондроитин-4-сульфат	Хондроитин-6-сульфат	Дерматансульфат	Кератансульфат	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

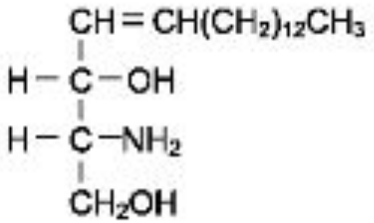
Ближе к 6-12 месяцам лицо приобретает грубые черты, напоминающие гаргулью: голова становится больше, выступают лобные бугры, появляются широкие скулы, уплощается и втягивается переносица, укорачиваются носовые ходы, изменяется форма носа, ноздри выворачиваются, рот постоянно полуоткрыт, увеличивается 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.

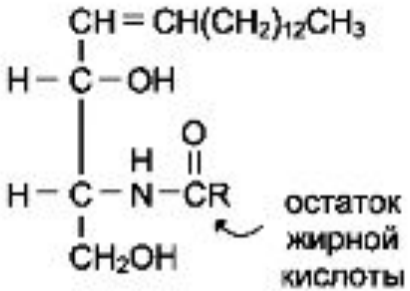


Сфинголипидоз – наследственное нарушение метаболизма, при котором нарушается выработка ферментов, расщепляющих сфинголипиды.

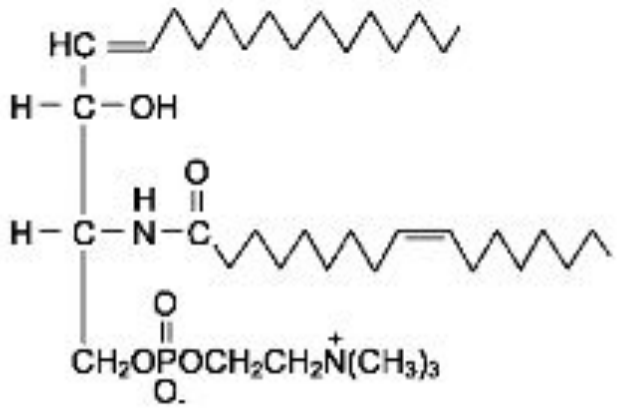
Сфингомиелин



Сфингозин

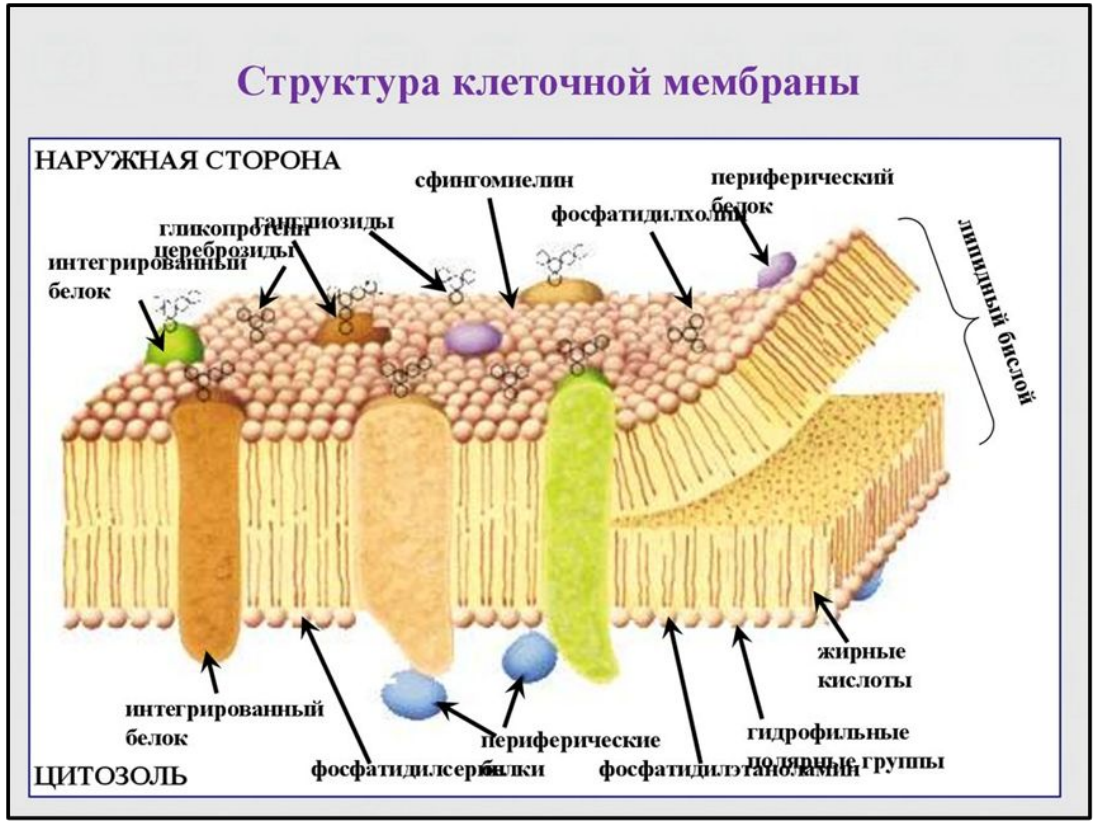


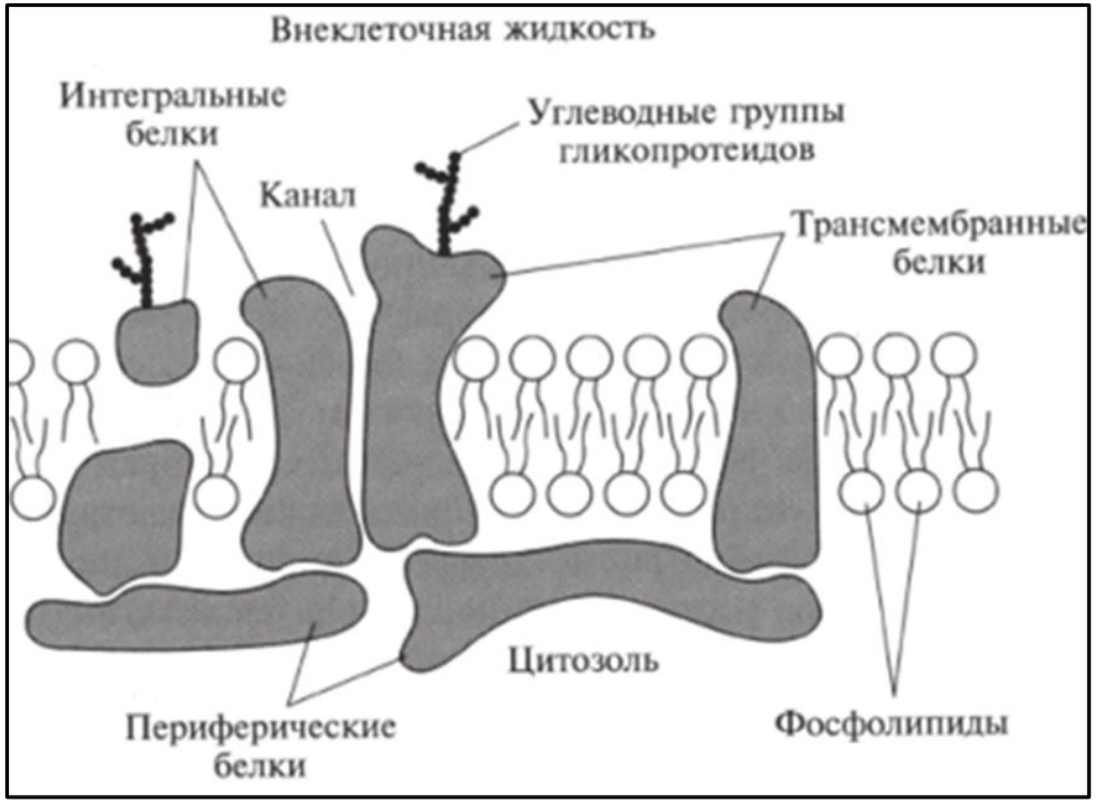
Церамид
N-ацилсфингозин



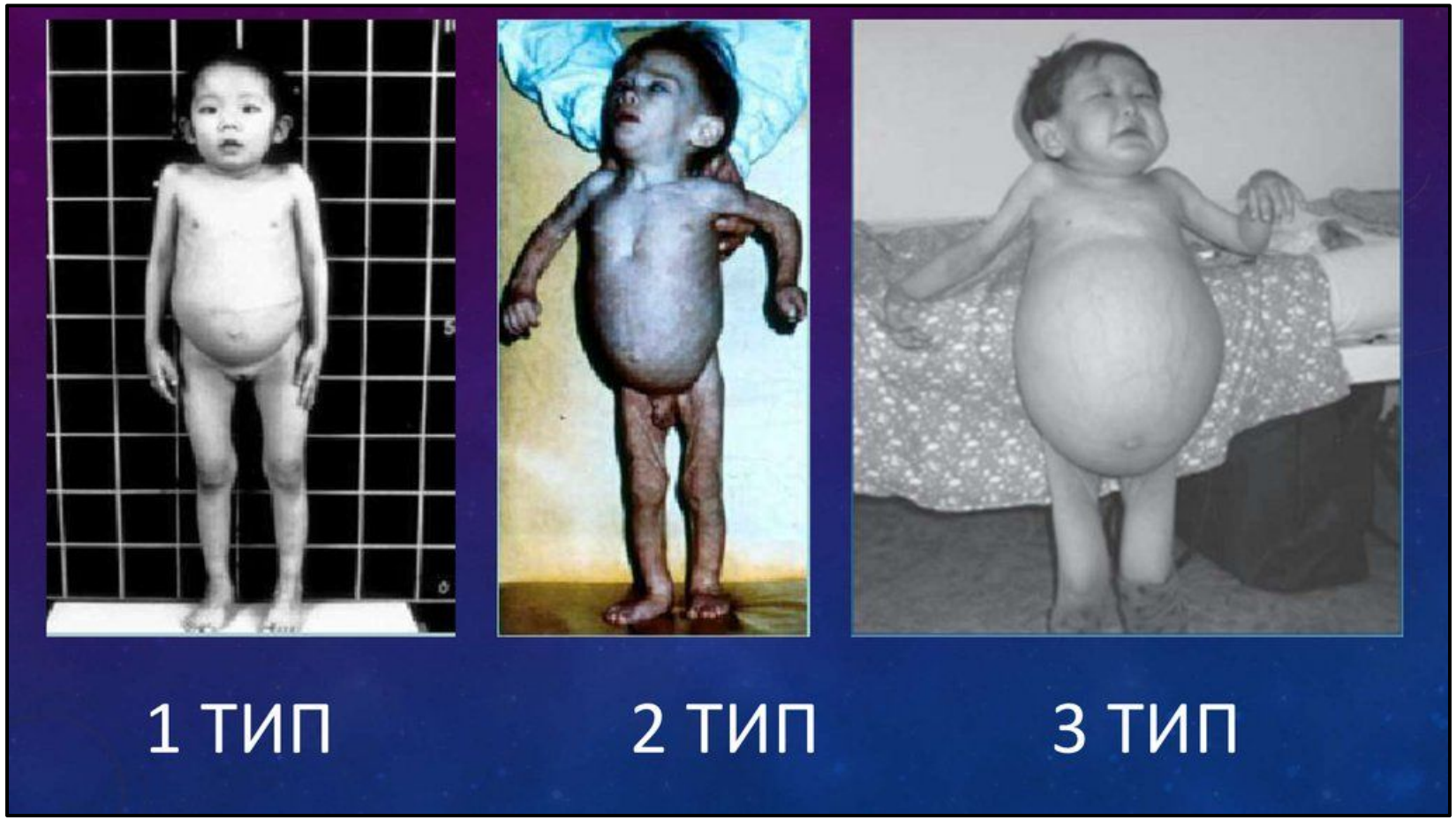
Сфингомиелин

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.



Болезнь накопления эфиров холестерола 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 кислой липазы в настоящее время можно лечить с помощью себелипазы альфа, рекомбинантной формы дефицитного фермента.

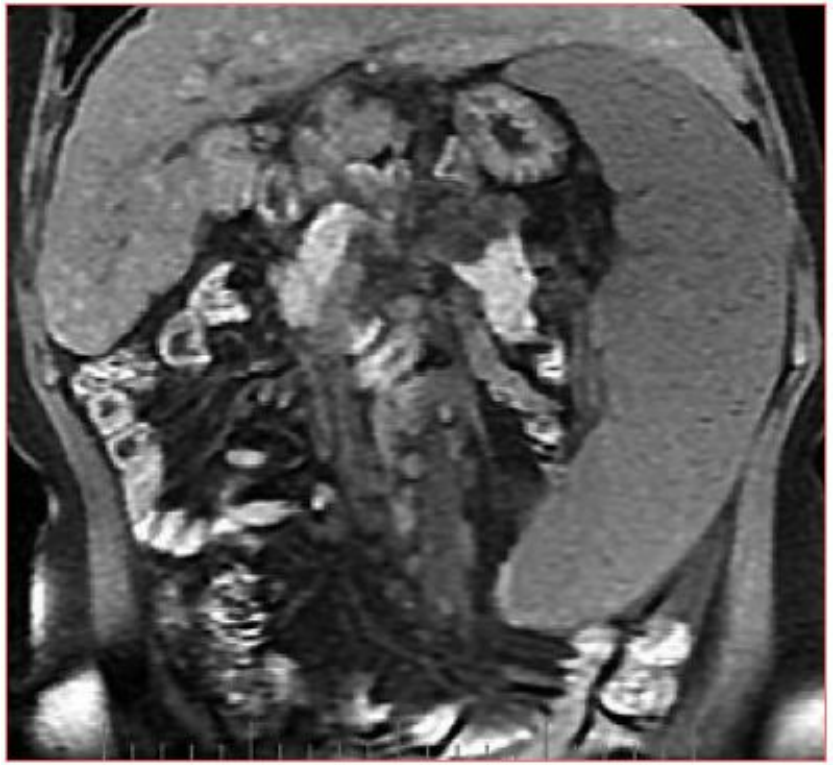
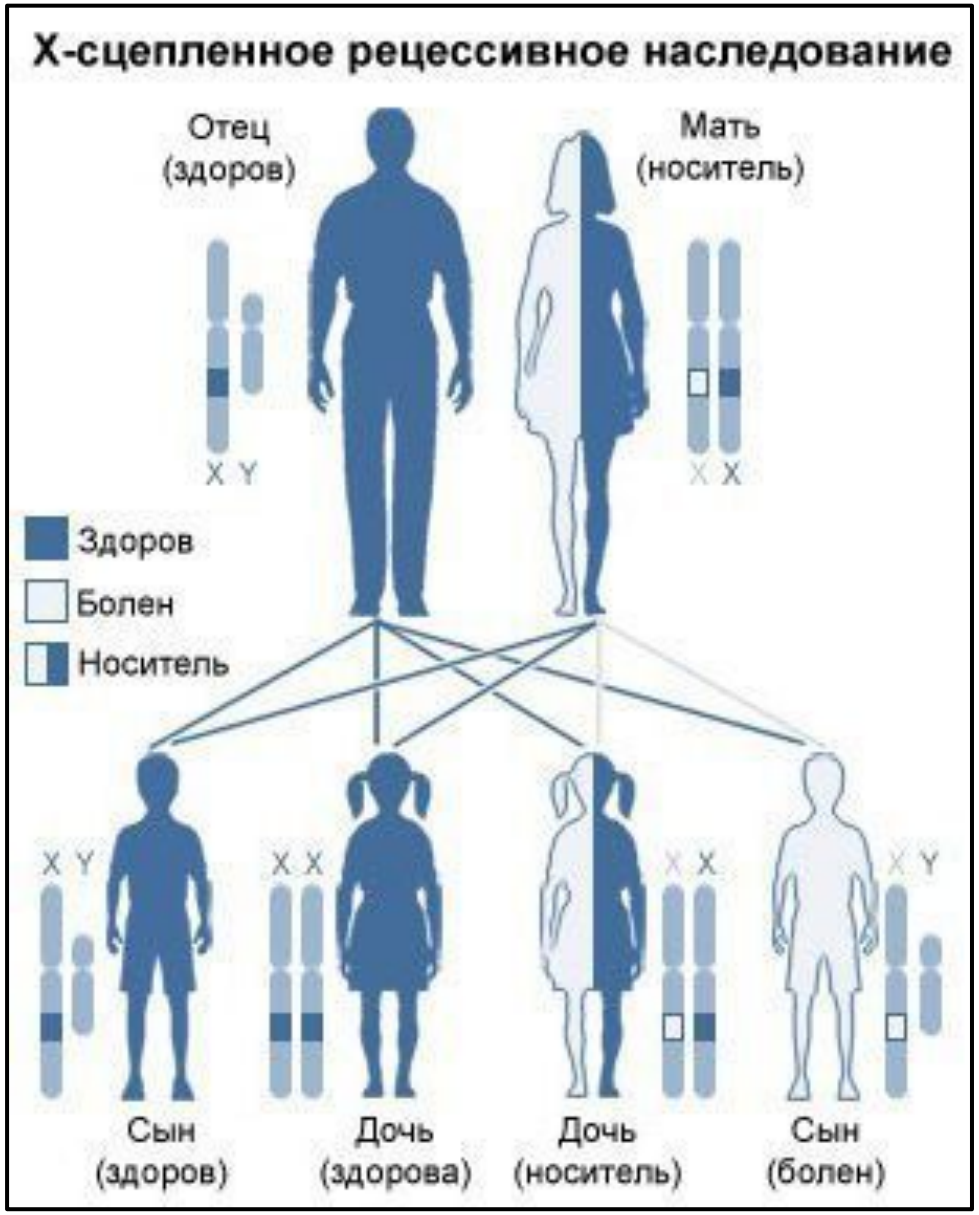


Рис. 3. Гепатоспленомегалия по данным МРТ у пациентки с ДЛКЛ

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 *Х-сцепленному рецессивному типу*.



Таблица

Типы мукополисахаридозов

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

Спасибо за внимание!