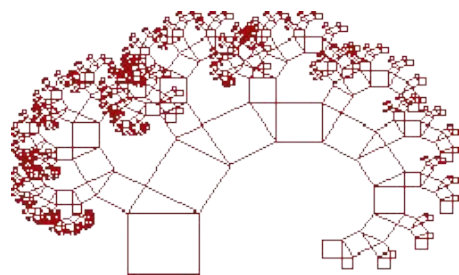


Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского



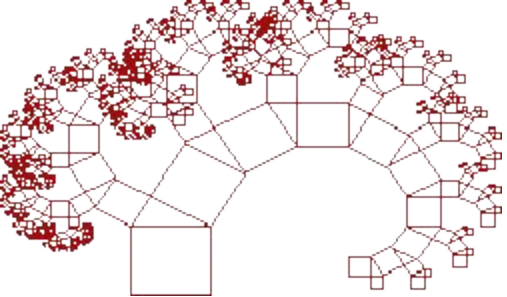
Задача 12.

Сказки Андерсена

КОМАНДА «КРЕСТОНОСЦЫ»
ВЫПОЛНИЛА: ЖУРАВЛЁВА Н.А.

Условие задачи

Болезнь Андерсена, или гликогеноз IV типа – нарушение углеводного обмена, вызванное дефектом фермента амило-1,4:1,6-глюкозилтрансферазы, или branching enzyme, который обеспечивает синтез гликогена разветвлённой структуры. Смоделируйте процесс нормального и нарушенного синтеза на основе алгоритма роста броуновских деревьев. Обоснуйте важность синтеза разветвлённой структуры.



Цели

- I. Изучение механизма гликогеноза IV типа
- II. Изучение структуры молекулы гликогена в норме и при патологии
- III. Обоснование важности синтеза разветвленной структуры гликогена
- IV. Изучение алгоритма построения броуновского дерева, анализ применимости для моделирования структуры гликогена
- V. Моделирование структуры гликогена
- VI. Анализ практического применения данной модели

I. Болезнь Андерсена

(гликогеноз IV типа, амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени)

Является очень редким заболеванием (1:600.000, 1:800.000), с А-Р типом наследования, вызванным дефектом фермента амило-1,4:1,6-глюкозилтрансферазы.

Этот фермент катализирует превращение 1,4-связей в молекуле гликогена в 1,6-связи, то есть обуславливает ветвление молекулы полисахарида.

Диагностика: Основными методами подтверждения диагноза гликогеноза IV типа являются молекулярно-генетические.

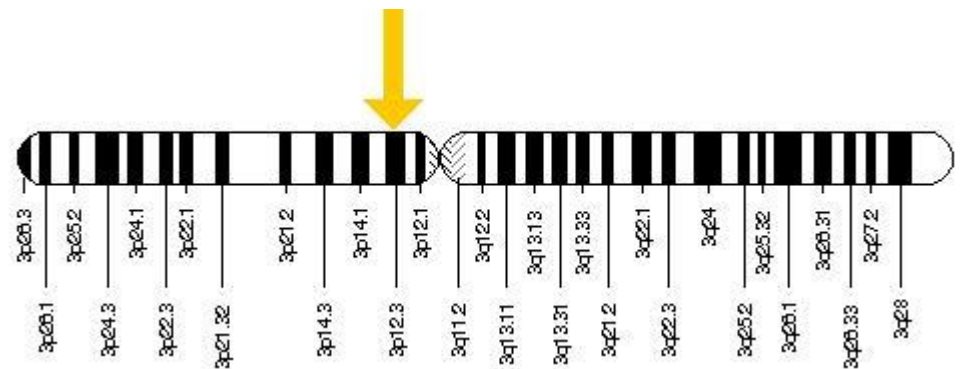
I. Болезнь Андерсена

(гликогеноз IV типа, амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени)

Болезнь вызвана дефектом 3p 12.

Эти дефекты приводят к изменению последовательности АК в молекуле фермента.

Заменение Тир→Сер (позиция 329 в ферменте)



Клинические проявления:

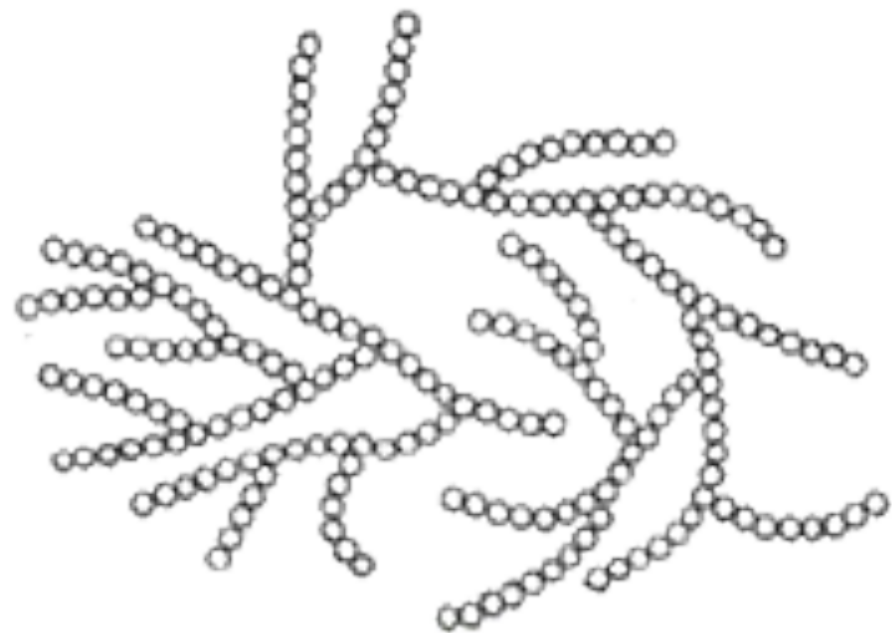
- The fatal perinatal neuromuscular type (фатальный перинатальный нейромускулярный)
- The congenital muscular type (врожденный мускулярный)
- The progressive hepatic type (прогрессирующий печеночный)
- The non-progressive hepatic type (непрогрессирующий печеночный)
- The childhood neuromuscular type (детский нейромускулярный)

Лечение: В назначении диеты пациенты с гликогенозом IV типа не нуждаются. Единственным эффективным методом лечения при классической (печеночной) форме заболевания является трансплантация печени.

II. Гликоген

полисахарид, в виде которого углеводы запасаются в организме животных и человека. Гликоген характеризуется более разветвленной структурой, чем амилопектин.

Линейные отрезки цепи включают 11-18 остатков α -D-глюкопиранозы, соединенных $\alpha(1\rightarrow4)$ -гликозидными связями, в точках ветвления остатки соединены $\alpha(1\rightarrow6)$ -гликозидными связями.



Гликоген

Синтез гликогена в норме

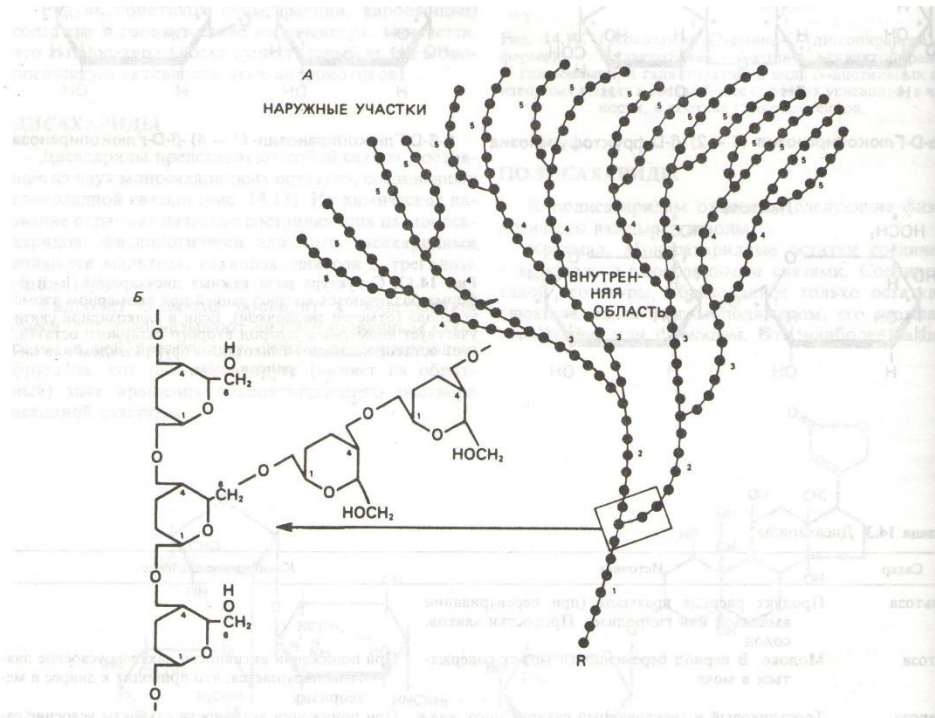


Рис. 14.15. Молекула гликогена. *А* — увеличенное изображение структуры в окрестности точки ветвления. *Б* — структура молекулы. Цифрами обозначены участки, образующиеся на эквивалентных стадиях роста макромолекулы. R — первый остаток глюкозы. Обычно ветвление носит более разнообразный характер, чем это показано на рисунке; отношение чисел связей типа 1→4 к числу связей типа 1→6 колеблется от 12 до 18

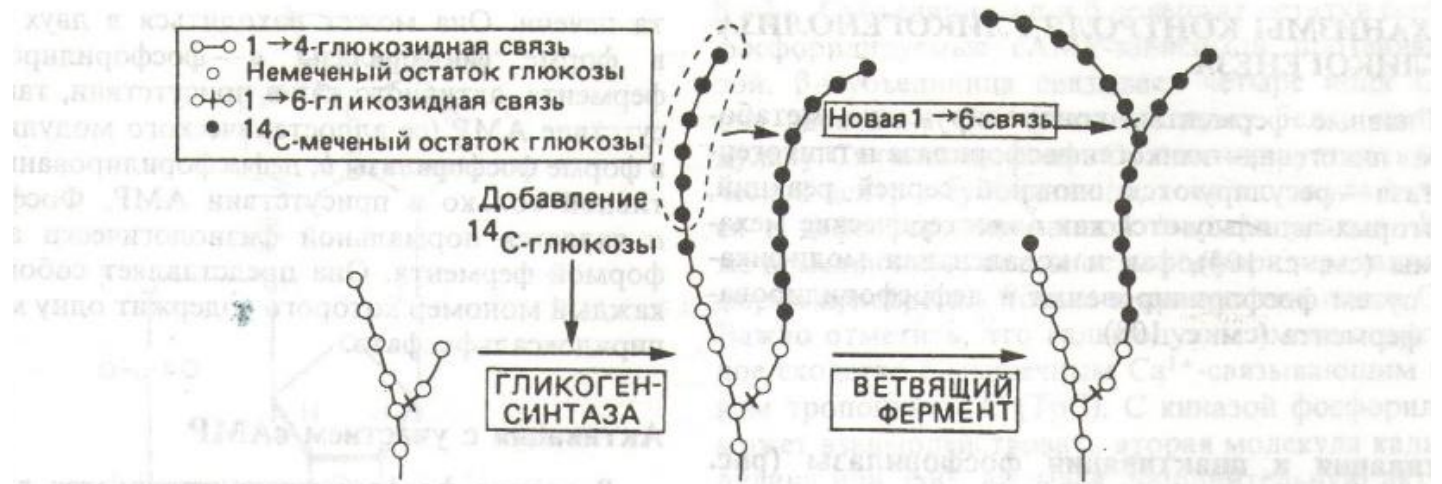
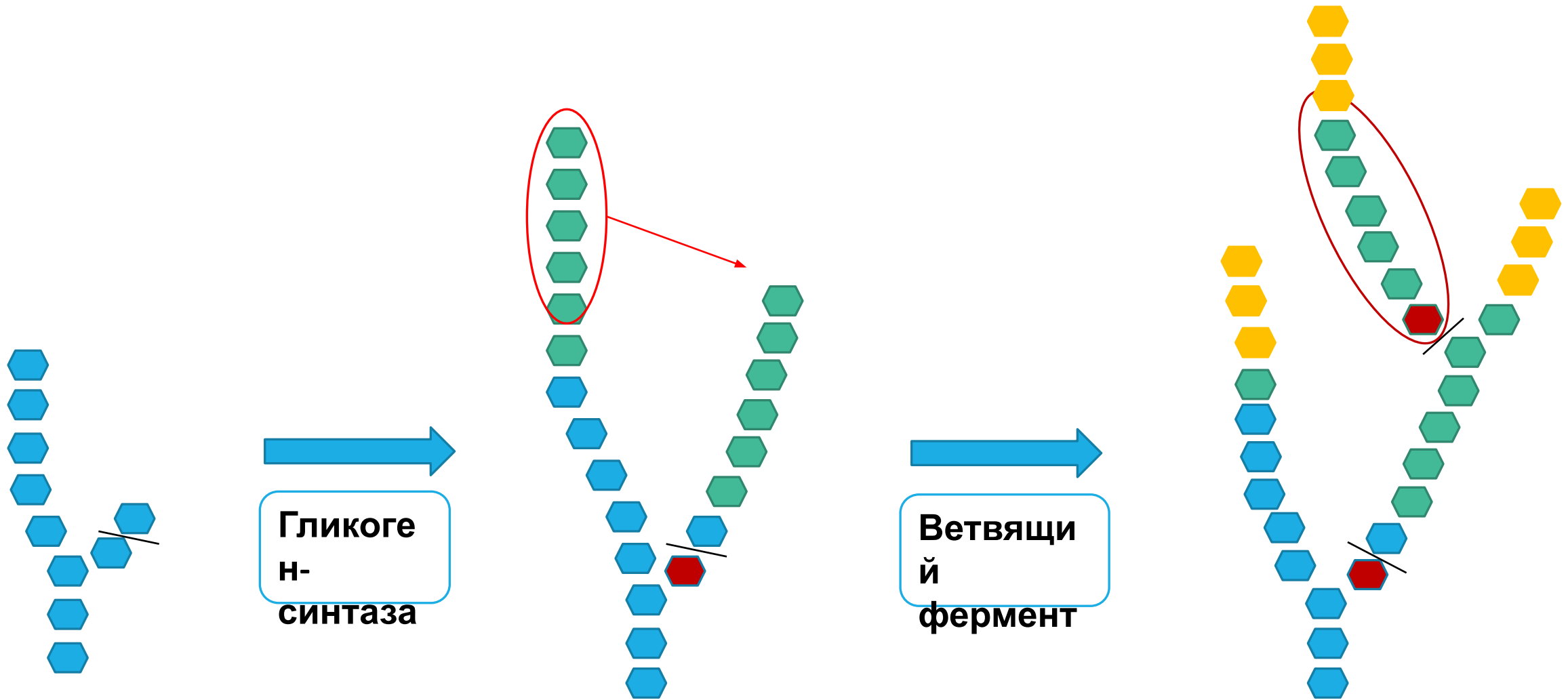
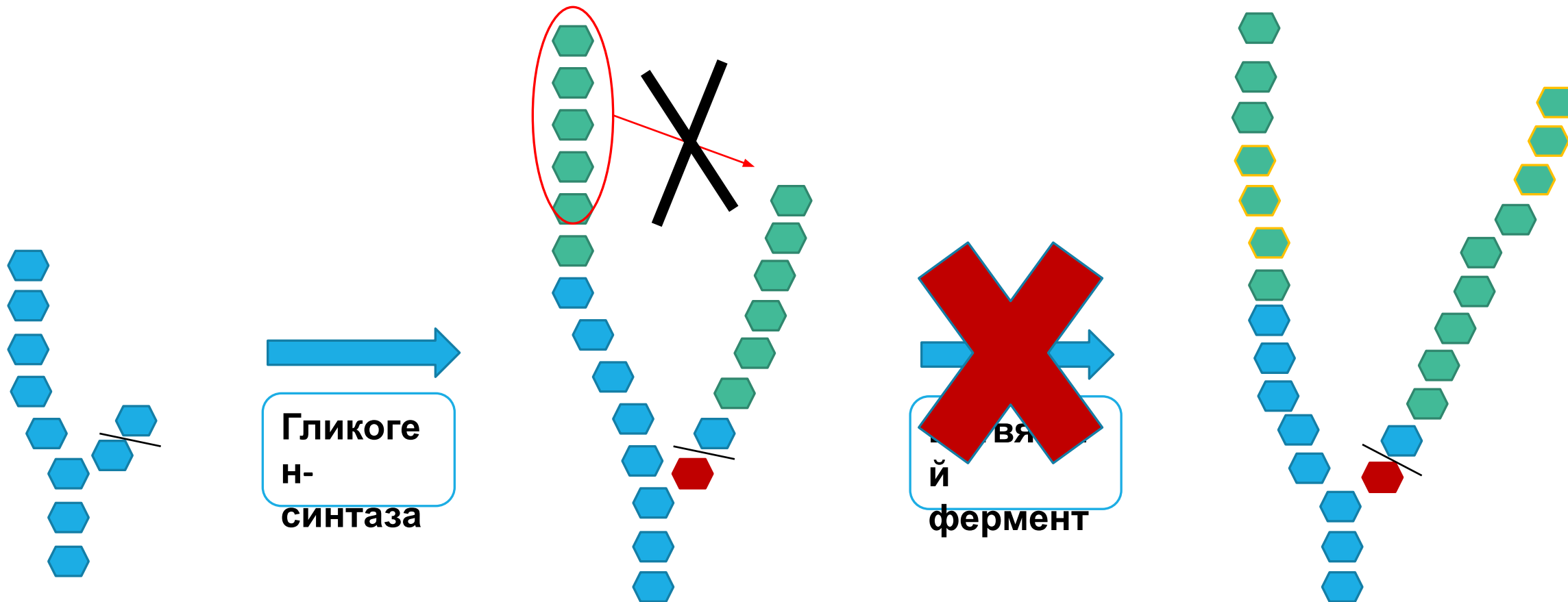


Рис. 19.3. Биосинтез гликогена. Механизм ветвления установлен с использованием [¹⁴C] глюкозы.

НОРМАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ



СИНТЕЗ ПРИ ПАТОЛОГИИ



Особенности структуры гликогена при болезни Андерсена

Молекула гликогена имеет мало точек ветвления и очень длинные и редкие боковые ветви.

Содержание гликогена в печени не сильно увеличено, но измененная структура препятствует его распаду.

Амилопектин

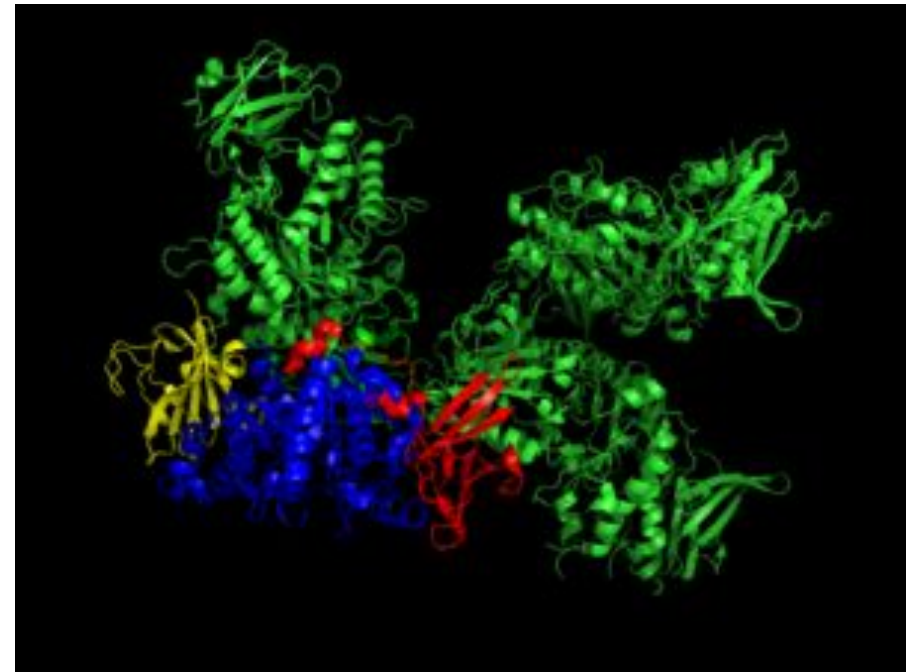
- ✓ полисахарид, образованный разветвленными цепями, каждая ветвь состоит из 24-30 остатков глюкозы, соединенных (1→4)-связями, а в точках ветвления остатки соединены (1→6)-связями.



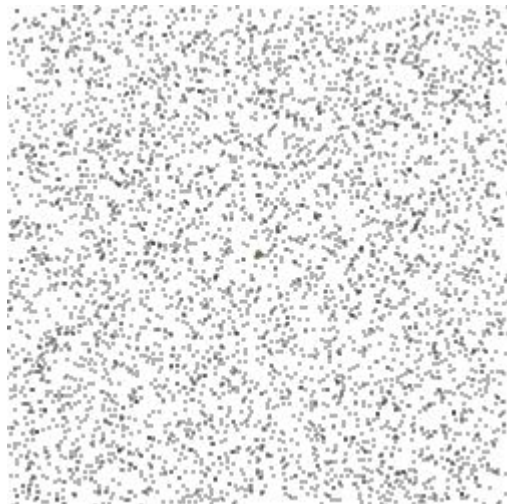
Амилопектин

III. Важность синтеза разветвленной структуры гликогена

- Разветвленная структура обеспечивает большое количество концевых мономеров, что способствует работе ферментов.
- Более разветвленная структура гликогена способствует его легкому распаду и усвоению животным организмом



IV. Что такое броуновское дерево?

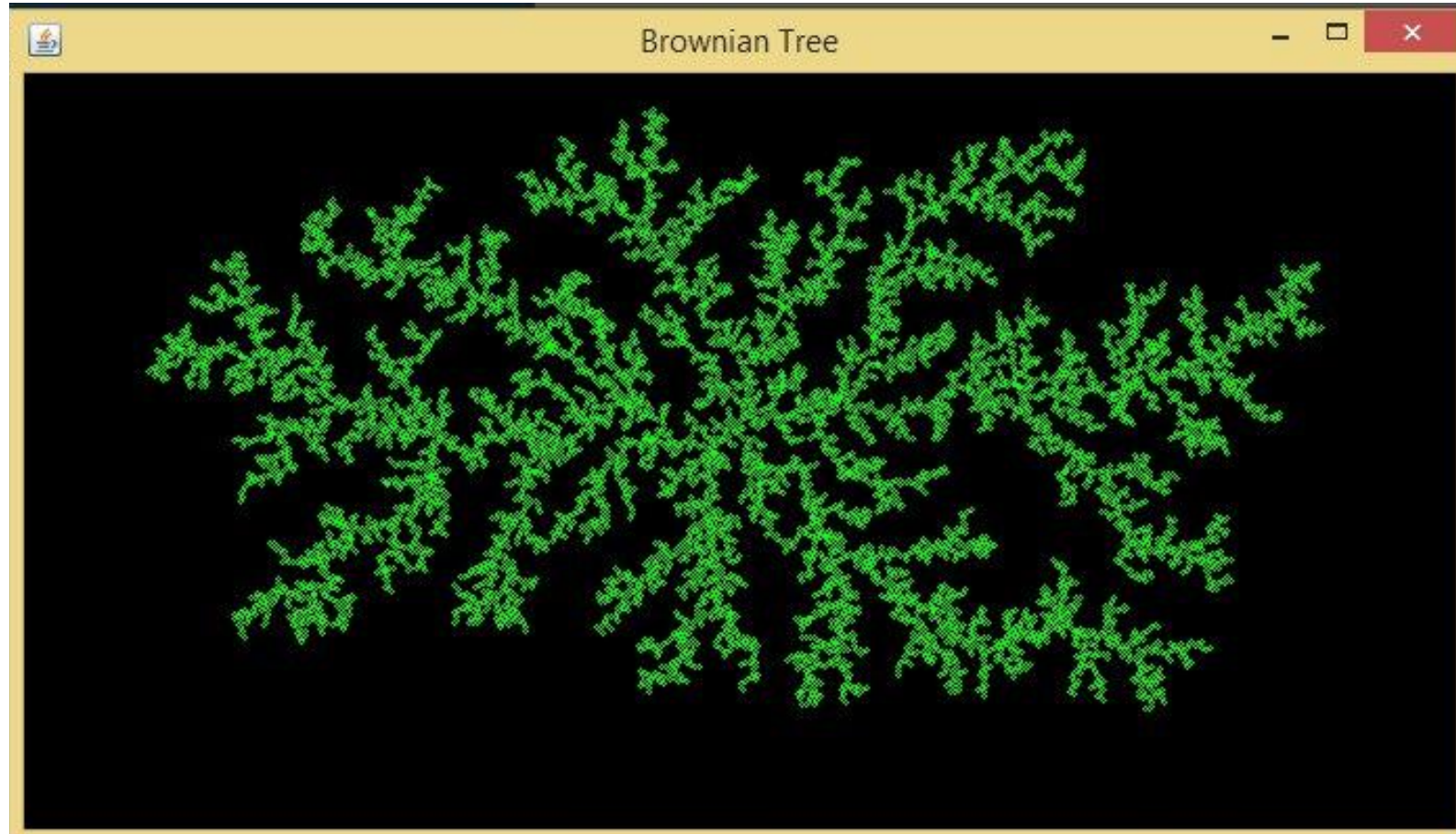


— математические модели
древовидных структур,
связанных с физическим
процессом, известным
как агрегация,
ограниченная диффузией.



Броуновское дерево,
выращенное из медного
купороса.

V. Моделирование структуры гликогена





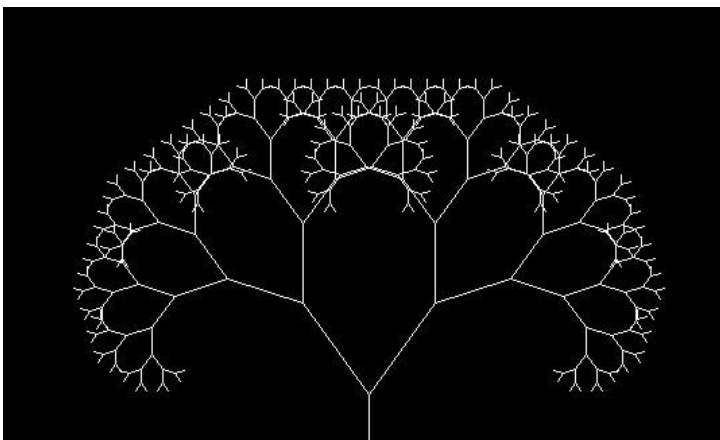
Модель визуально
изображает структуру
нормально
синтезированного
гликогена

Программа не дает
возможности воспроизвести
синтез гликогена, так как
модель броуновского дерева
является одним из видов
фракталов
(нерегулярное
самоподобное множество)

L-systems «Дерево»



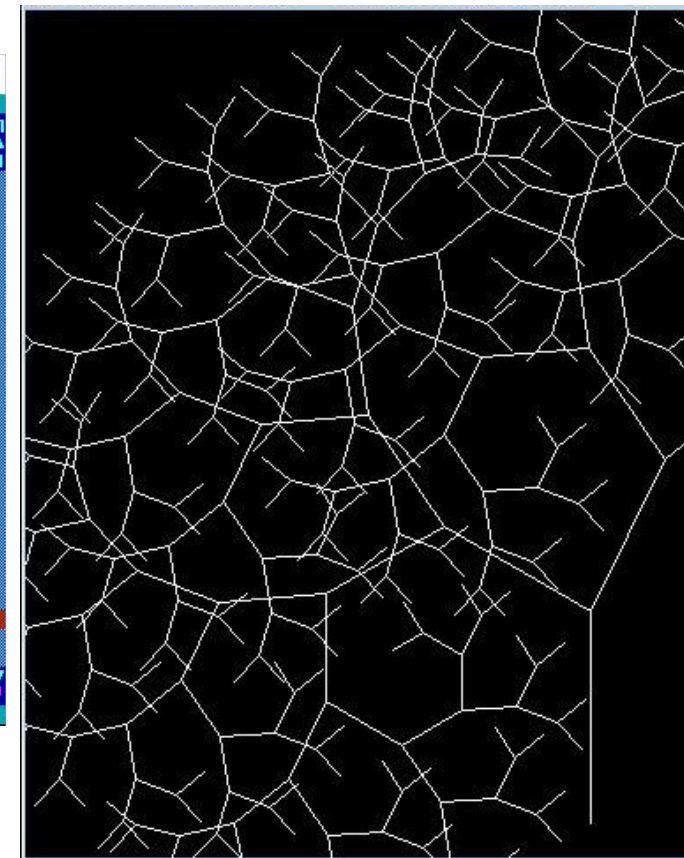
Практическая реализация



```
DOSBox 0.72, Cpu Cycles: max, Frameskip 0, Program: BP
Файл Правка Поиск Пуск Компиляция Отладка Инструм. Опции Окна Помощь
TRREE.PAS
uses Graph, CRT;
const
  min = 1;
  l = 1;
var
  gd, gm: integer;
procedure lineto1(x, y: integer; l, u: real);
begin
  line(x, y, Round(x+l*cos(u)), Round(y-l*sin(u)));
end;

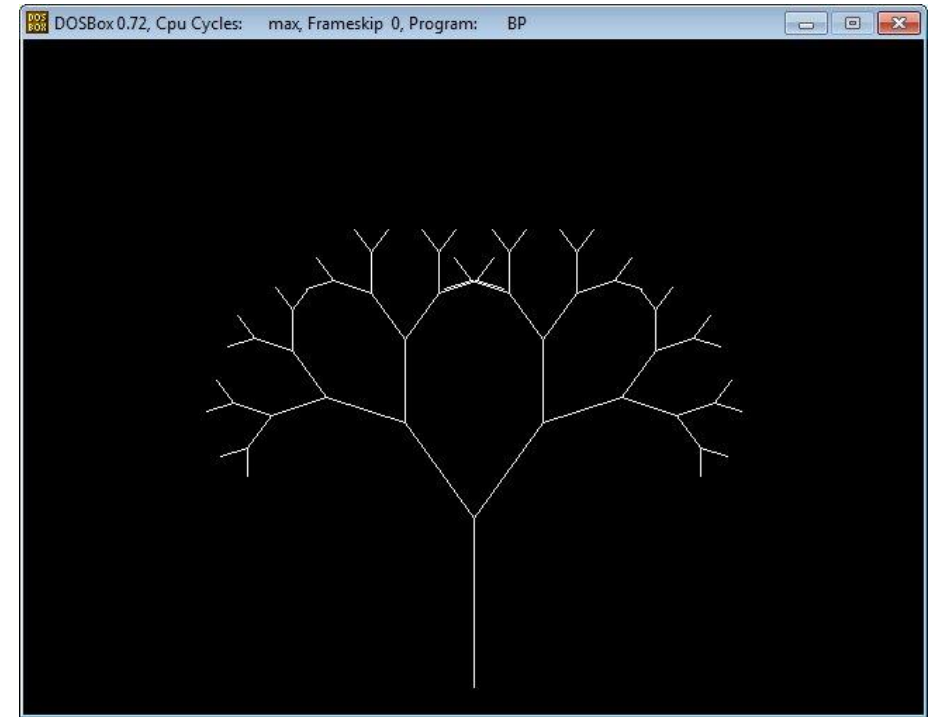
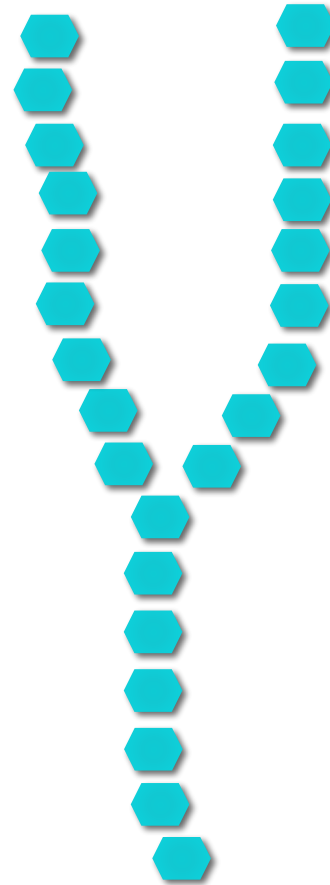
procedure draw(x, y : integer; l, u: real);
begin
  if KeyPressed then exit;
  if l > min then begin
    lineto1(x, y, l, u);
    x:= Round(x+l*cos(u));
    y:= Round(y - l*sin(u));
    Draw(x, y, l*0.72, u-pi/5);
  end;
end;

begin
  gd:= Detect;
  InitGraph( gd, gm, 'c:\bp\bgi');
  Draw(320, 460, 120, pi/3);
  ReadKey;
  CloseGraph;
end.
```

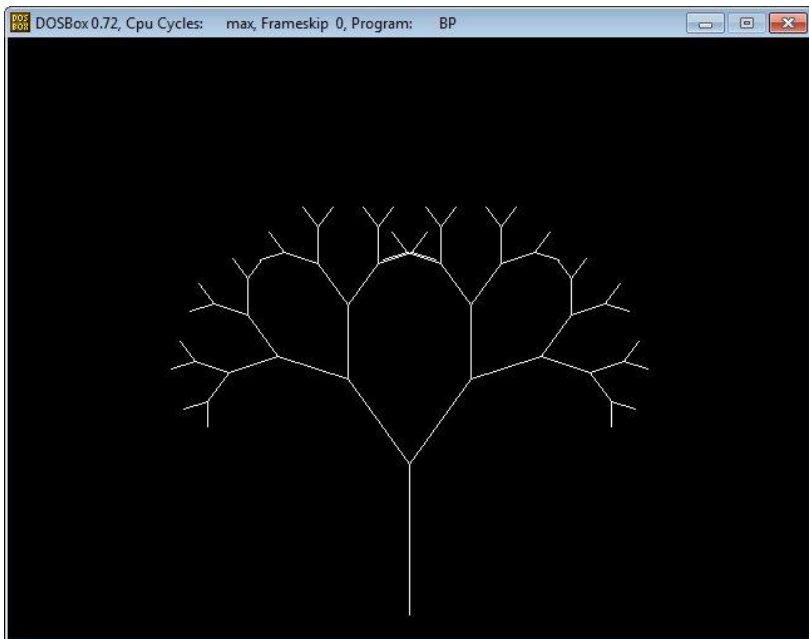


Синтез гликогена в при патологии

Синтезируется менее разветвленная структура, подобная амилопектину



Синтез гликогена в при патологии



```
Файл  Правка  Поиск  Пуск  Компиляция  Отладка  Инструм.  Опции  Окна  Помощь
[ ] TRREE.PAS 1=[F5]
const
  min = 10;
  l = 8;
var
  gd, gm: integer;
procedure lineto1(x, y: integer; l, u: real);
begin
  line(x, y, Round(x+l*cos(u)), Round(y-l*sin(u)));
end;

procedure draw(x, y : integer; l, u: real);
begin
  if KeyPressed then exit;
  if l > min then begin
    lineto1(x, y, l, u);
    x:= Round(x+l*cos(u));
    y:= Round(y - l*sin(u));
    Draw(x, y, l*0.72, u-pi/5);
  end;
end;

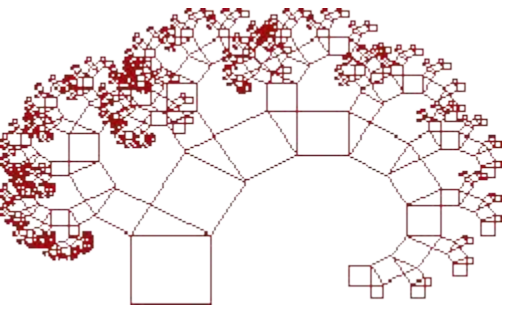
begin
  gd:= Detect;
  InitGraph< gd, gm, 'c:\bp\bgi'>;
  Draw(320, 460, 120, pi/3);
  ReadKey;
  CloseGraph;
end.
* 21:3
F1 Помощь F2 Сохранить F3 Открыть F9 Переделать Alt+F10 Лок. меню
```

Изменяя параметры **L** и **min** в программе, мы можем моделировать менее разветвленную структуру, чем у нормального гликогена.

VI. Анализ практического применения данной модели

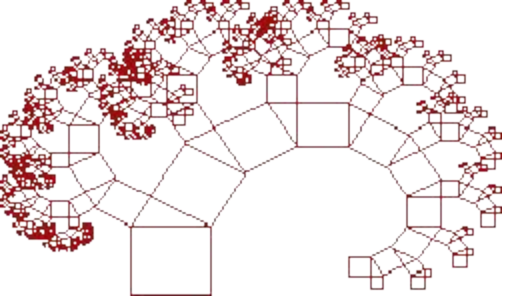
- Глубокое изучение редких генетических тяжелых заболеваний
- Возможность визуализации синтеза молекул с разветвленной структурой (в т.ч. человеческих полисахаридов)





Выводы

1. Разветвленная структура гликогена обеспечивает большое количество концевых мономеров и способствует его легкому распаду и усвоению животным организмом
2. Нормальную структуру гликогена можно представить на примере модели броуновского дерева и L-system
3. Нарушенный синтез гликогена не может быть воспроизведен с помощью «броуновского дерева», для этого лучше использовать модель L-system



Список литературы

- Биохимия человека. В 2-х томах. *Р. Марри, Д. Греннер и др.* Пер. с англ. - М.: Мир, 1993; Т1 - 384с.; Т2 - 415с.
- Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимости ее проведения. *Готье С.В., Цирульникова О.М., Мнацаканян Д.С., Ильинский И.М., Можейко Н.П.*
- *NORD (National Organization for rare disorders)*
- L-системы, моделирующие вегетативное размножение и стадии онтогенетического развития растений. *Калмыков В.Л., Хасанова Л.М., 2Шпак А.Б., Гомов Е.Е.* Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино
- Genetics Home Reference (<http://ghr.nlm.nih.gov/>)

Благодарю за внимание!

