«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Красноярск, 2022

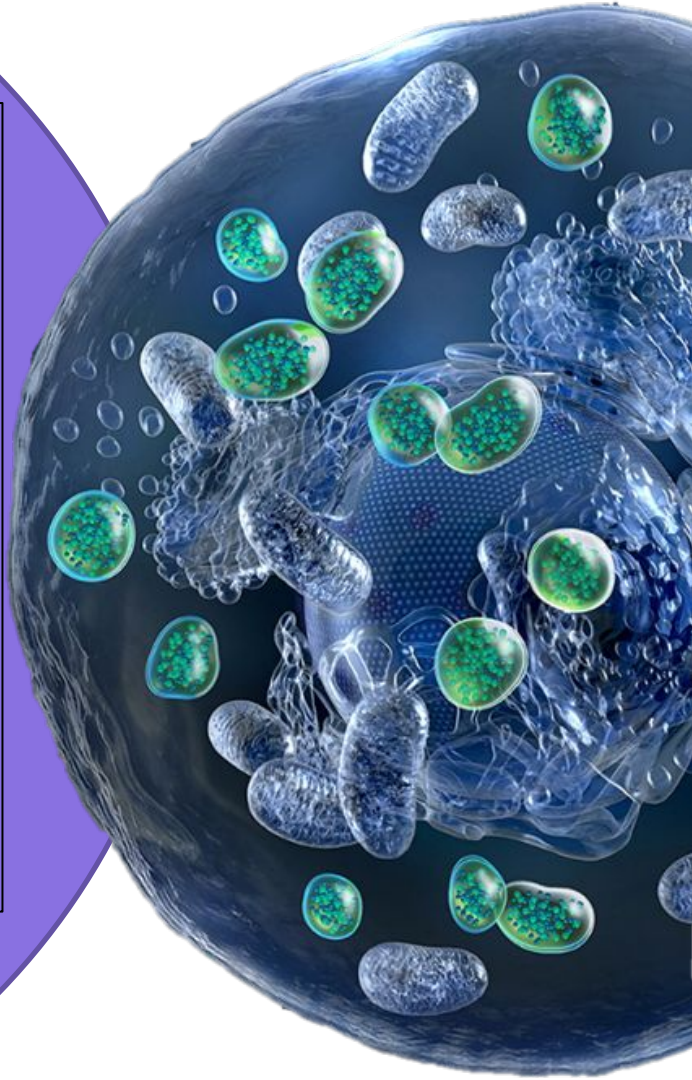
Лизосомные болезни накопления относятся к редким (орфанным) заболеваниям. Частота отдельных форм колеблется от 1:40 000 до 1:1 000 000 и реже.

Орфанные заболевания, редкие (англ. rare disease, orphan (сирота)) — заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции.

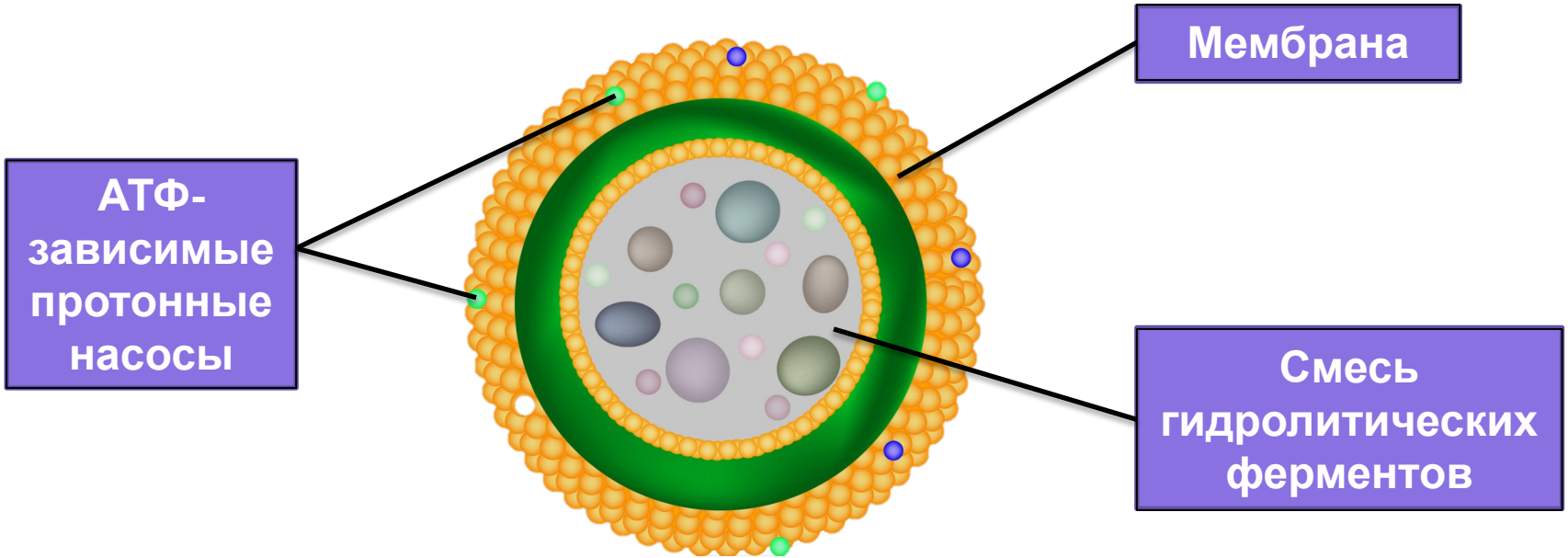
Цель: узнать больше о ЛБН и перспективах их диагностики и терапии

Задачи:

- углубиться в особенности строения и функционирования лизосом
- изучить этиологию и патогенез ЛБН
- выяснить современные методы диагностики и терапии ЛБН



ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЧАСТИЦЫ ПРИ УЧАСТИИ ЛИЗОСОМЫ


Мембрана
АТФ-зависимые протонные насосы
Смесь гидролитических ферментов

Эстеразы

- *гидролиз сложных эфиров (гидролазы эфиров карбоновых кислот и фосфатазы, липазы)*

Пептидазы

- *гидролиз соединений, содержащих пептидные связи (аминопептидазы, карбоксипептидазы, катепсины)*

Нуклеазы

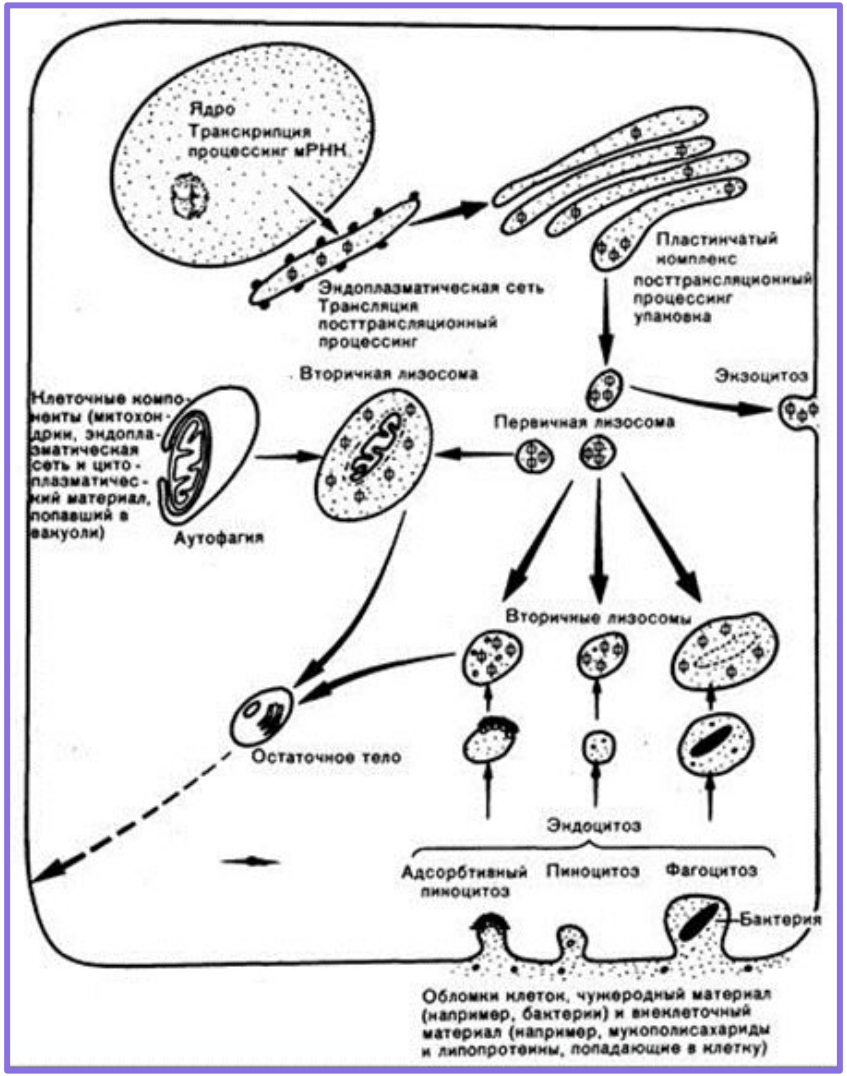
- *расщепление фосфодиэфирных связей в полинуклеотидной цепи (рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, неспецифичные нуклеазы)*

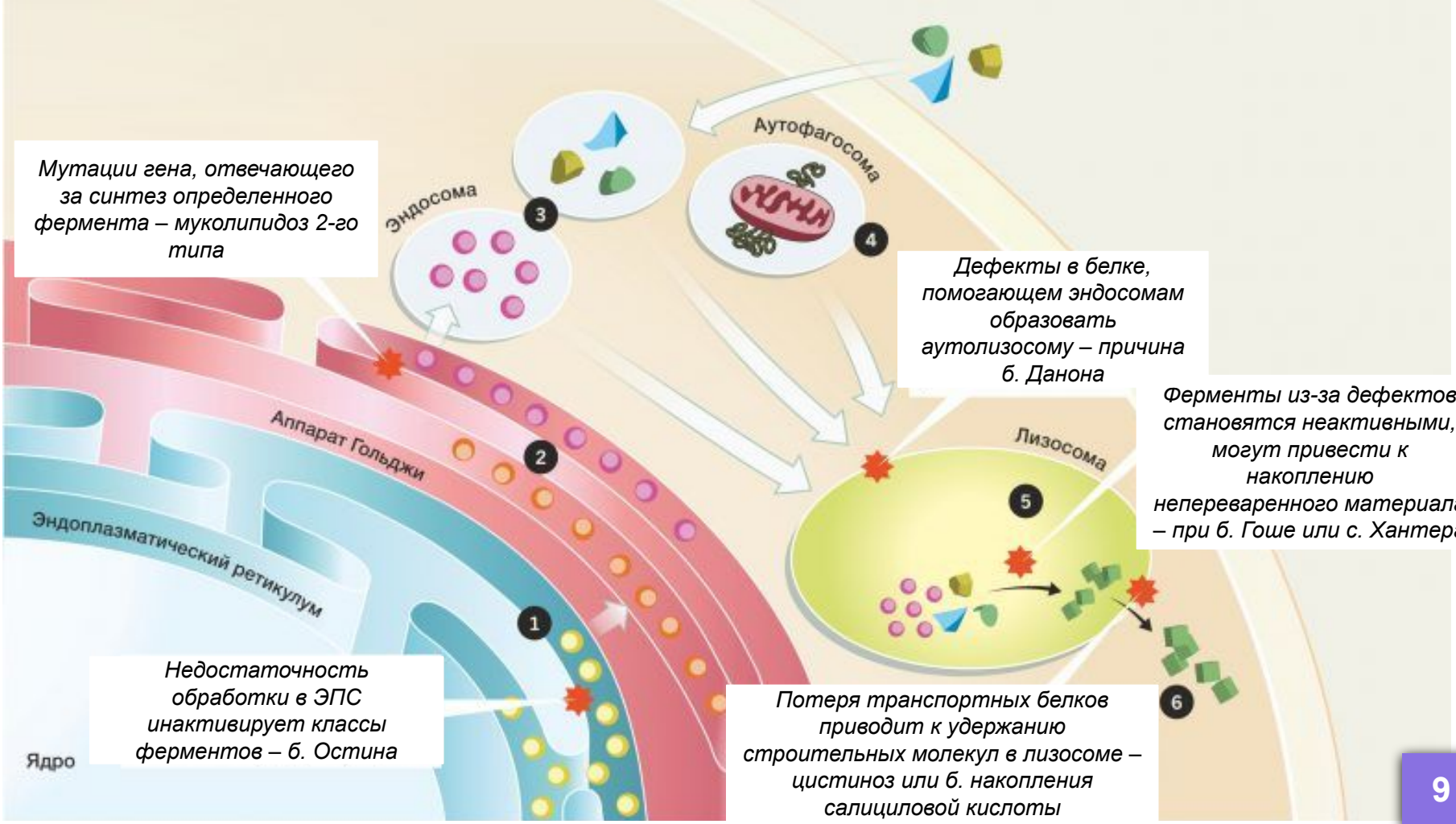
Гликозидазы

- *гидролиз гликозидов, в том числе углеводов (а- или в-гликозидазы)*

Гидролазы, действующие на C – N-связи

- *гидролиз амидов кислот (уреаза, аспарагиназа, глутаминаза)*

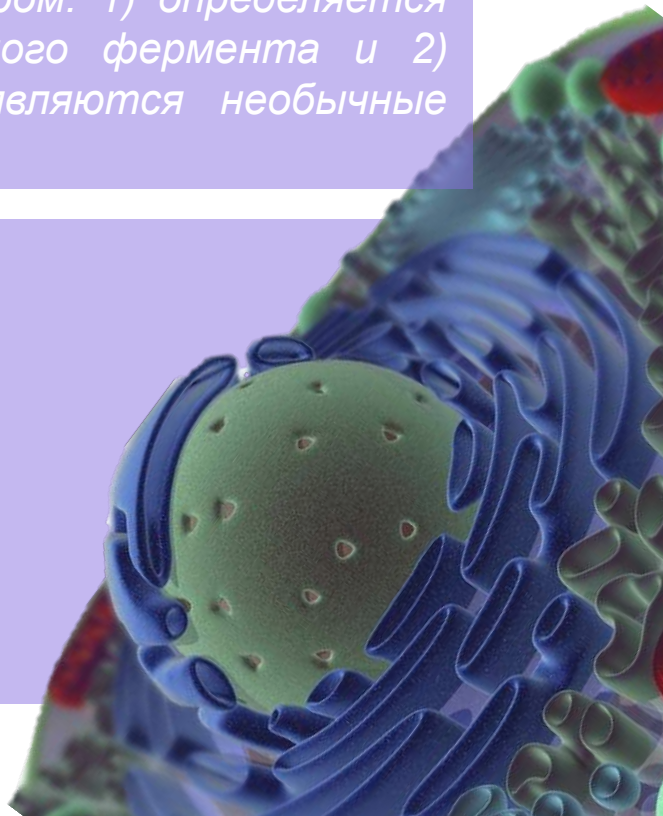

Ядро
Транскрипция
процессинг мРНК
Пластинчатый комплекс
посттрансляционный процессинг
упаковка
Эндоплазматическая сеть
Трансляция
посттрансляционный процессинг
Вторичная лизосома
Экзоцитоз
Клеточные компоненты (митохондрии, эндоплазматическая сеть и цитоплазматический материал, попавший в вакуоли)
Первичная лизосома
Аутофагия
Вторичные лизосомы
Остаточное тело
Эндоцитоз
Адсорбтивный пиноцитоз
Пиноцитоз
Фагоцитоз
Бактерия
Обломки клеток, чужеродный материал (например, бактерии) и внеклеточный материал (например, мукополисахариды и липопротеины, попадающие в клетку)

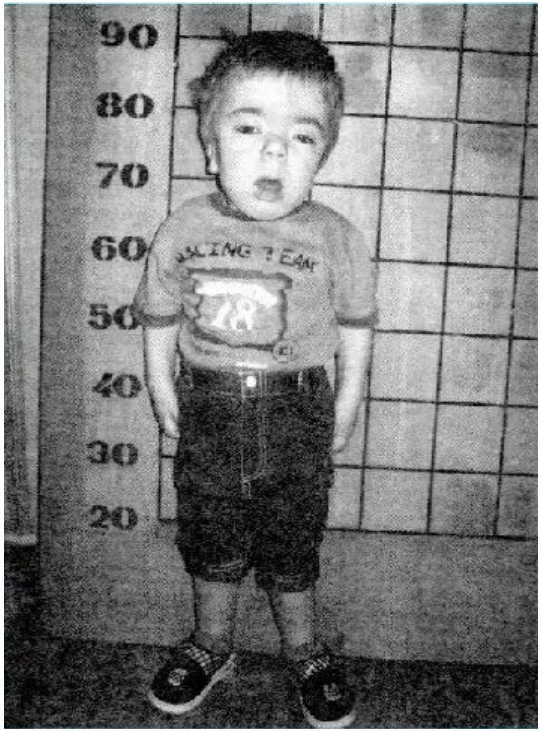

Мутации гена, отвечающего за синтез определенного фермента – муколипидоз 2-го типа
Эндосома
3
Аутофагосома
4
Дефекты в белке, помогающем эндосомам образовать аутолизосому – причина б. Данона
Ферменты из-за дефектов становятся неактивными, могут привести к накоплению непереваренного материала – при б. Гоше или с. Хантера
Аппарат Гольджи
2
Лизосома
5
Эндоплазматический ретикулум
1
Недостаточность обработки в ЭПС инактивирует классы ферментов – б. Остина
Потеря транспортных белков приводит к удержанию строительных молекул в лизосоме – цистиноз или б. накопления салициловой кислоты
6
Ядро

Лизосомная болезнь такое состояние, при котором: 1) определяется недостаточность какого-либо одного лизосомного фермента и 2) внутри связанных с лизосомами вакуолей появляются необычные отложения (субстрат)

Группы лизосомных болезней накопления:

- мукополисахаридозы
- липидозы
- муколипидозы
- гликопротеинозы





Синдром Гурлера

Болезнь Гоше

Болезнь Тэя-Сакса

в тканях происходит накопление сложных липидов с церамидом в составе

все эти болезни характеризуются дефицитом ферментов, содержащихся в лизосомах

уровень фермента одинаково снижается во всех видах тканей и органов

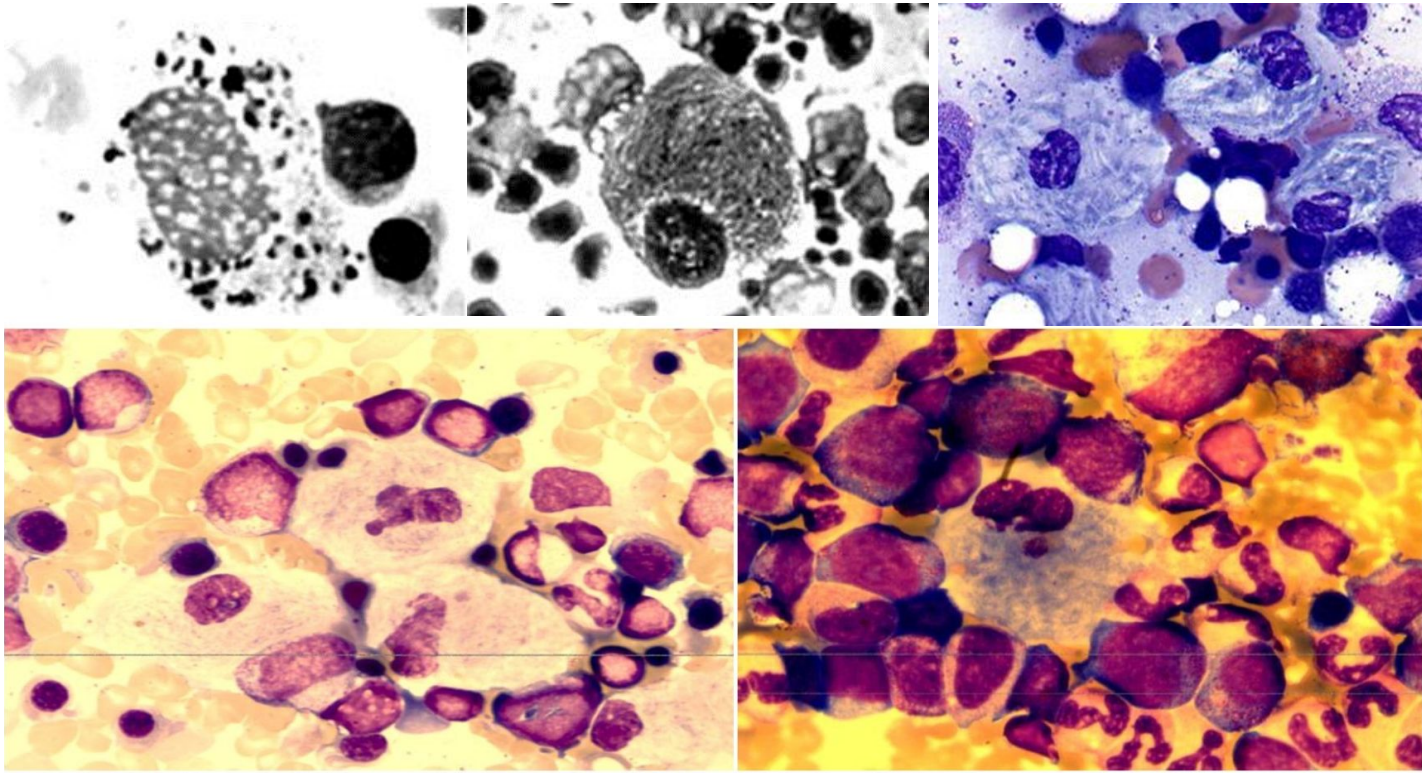
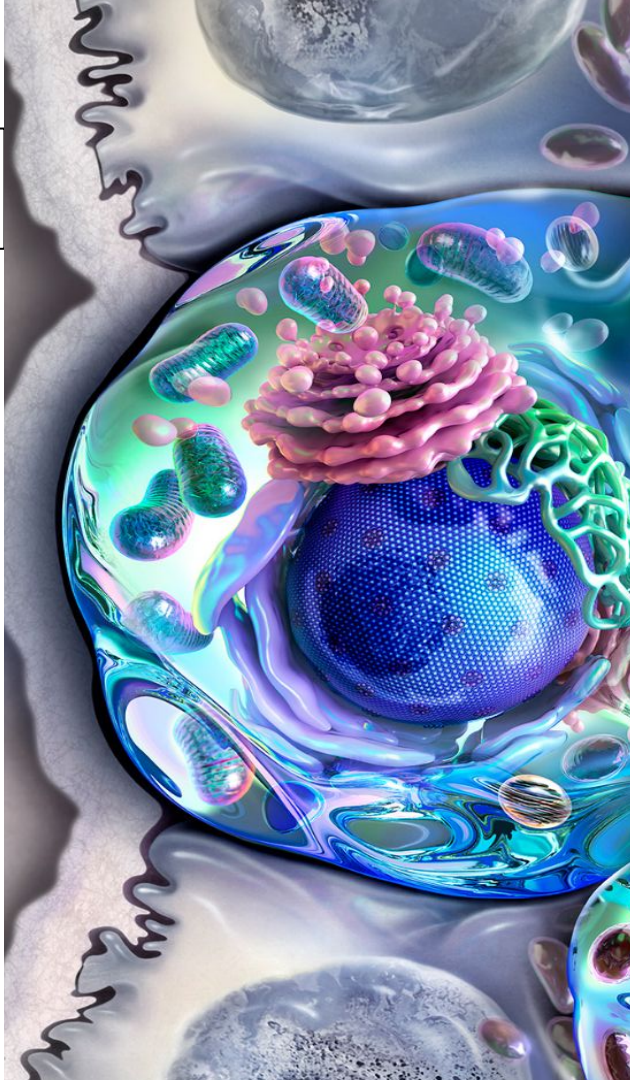
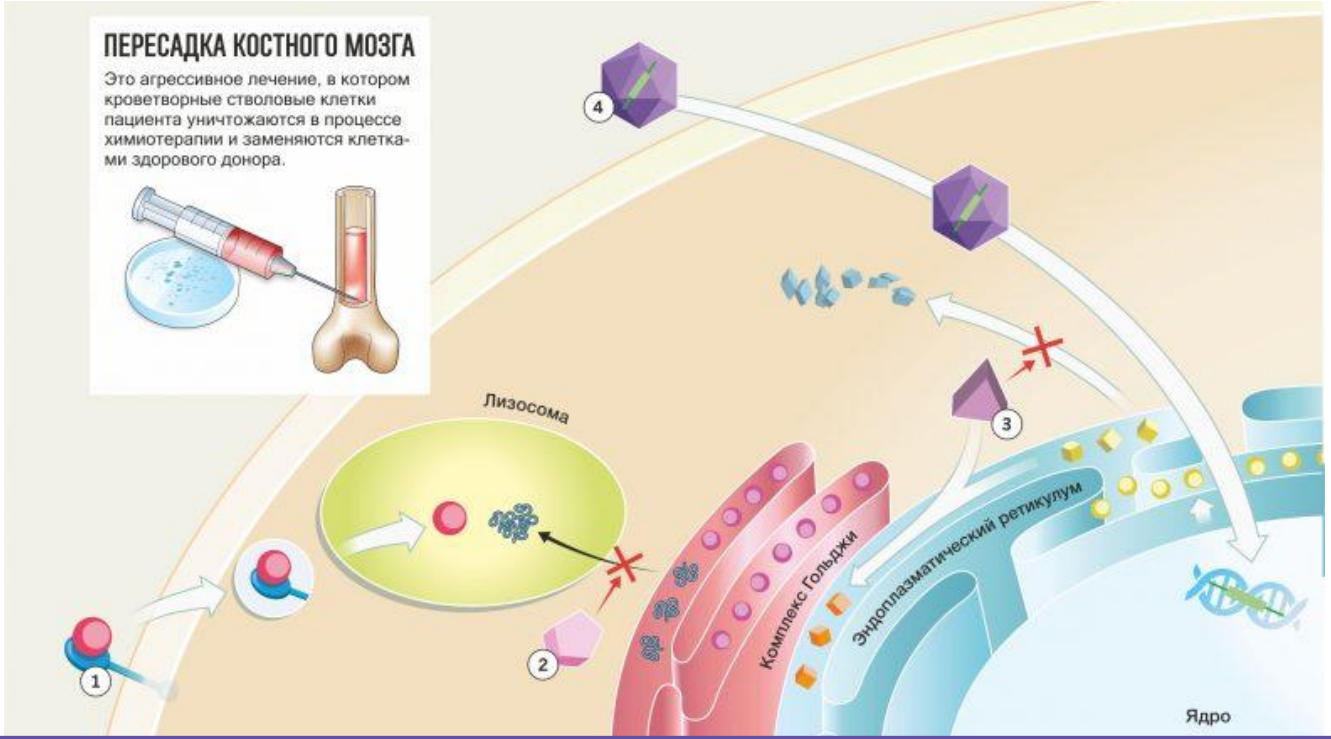


Рисунок 1- Миелограмма

Рисунок 2 - Клетки Гоше в костном мозге

Накопление нерасщепленных макромолекул при ЛБН может достигать значительных размеров, обусловливая в большинстве случаев несовместимость этих заболеваний с жизнью





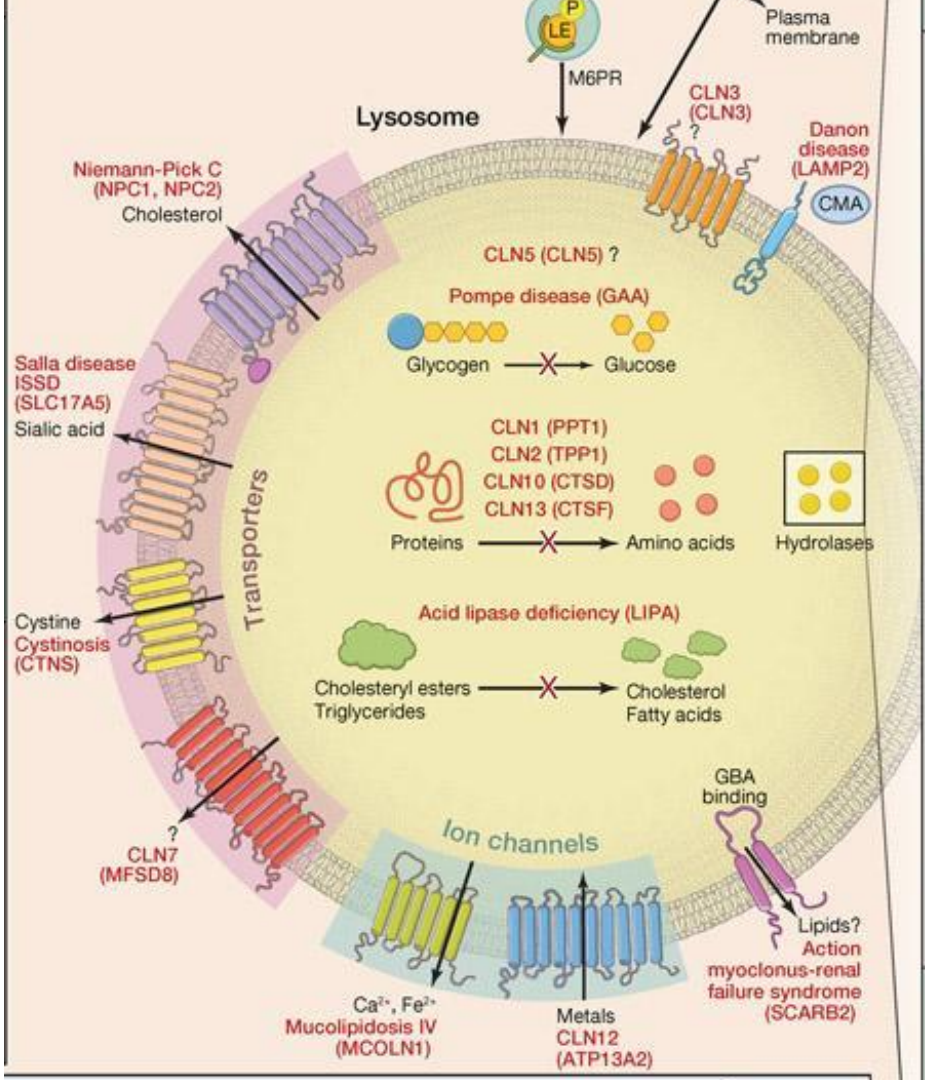
1. Заместительная ферментная

2. Субстрат-понижающая терапия

3. Шаперон-терапия

4. Генная терапия

Лизосомные болезни накопления – это обширная группа заболеваний, причинами которых являются мельчайшие сбои в молекулярной физиологии клеток.
Современные технологии позволяют ученым все глубже познавать механизмы развития заболеваний и помогают им приблизиться к способам устранения дефектов.



ГЛАВА 316. ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ (helpiks.org)