

Энзимология на службе медицине



профессор Кудряшова Елена Вадимовна

Кафедра химической энзимологии

Кудряшова Елена Вадимовна

к.102, 301

Helena_Koudriachova@hotmail.com

Тел: 8-915-087-32-67

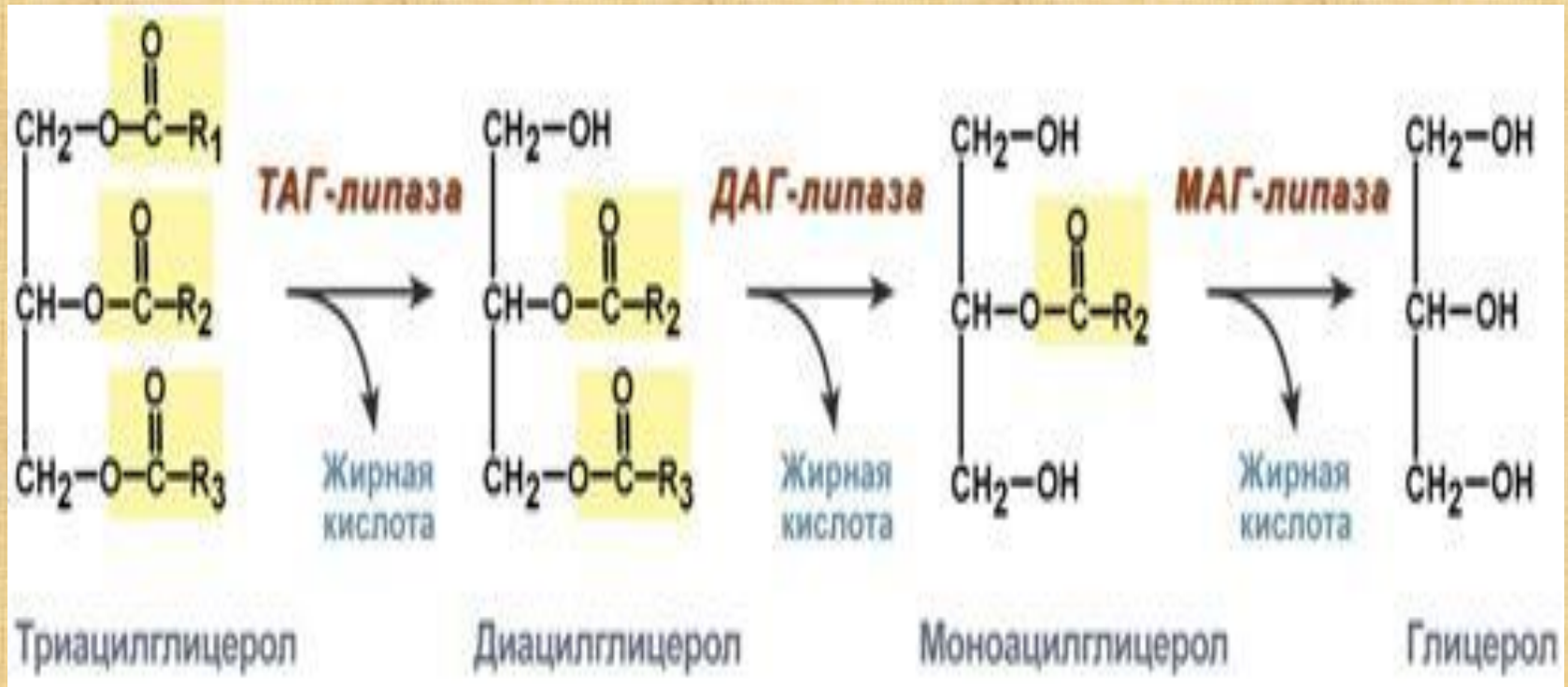


Физиологические механизмы в основе которых лежат ферментативные процессы

- » **Переваривание пищевых веществ и их использование для выработки энергии,**
- » **образование структурных и функциональных компонентов тканей,**
- » **сокращение мышц,**
- » **передача сигналов по нервным волокнам, сигнальная трансдукция**
- » **свертывание крови**



Переваривание жиров панкреатическая липаза



СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Свертывание крови - защитная реакция организма животных и человека, предотвращающая потерю крови при нарушении целостности кровеносных сосудов.



Гемофилия

наследственное
заболевание, связанное с
нарушением процесса
свертывания крови
**нарушение синтеза
факторов VII, VIII и IX
активаторы
протромбиназы**



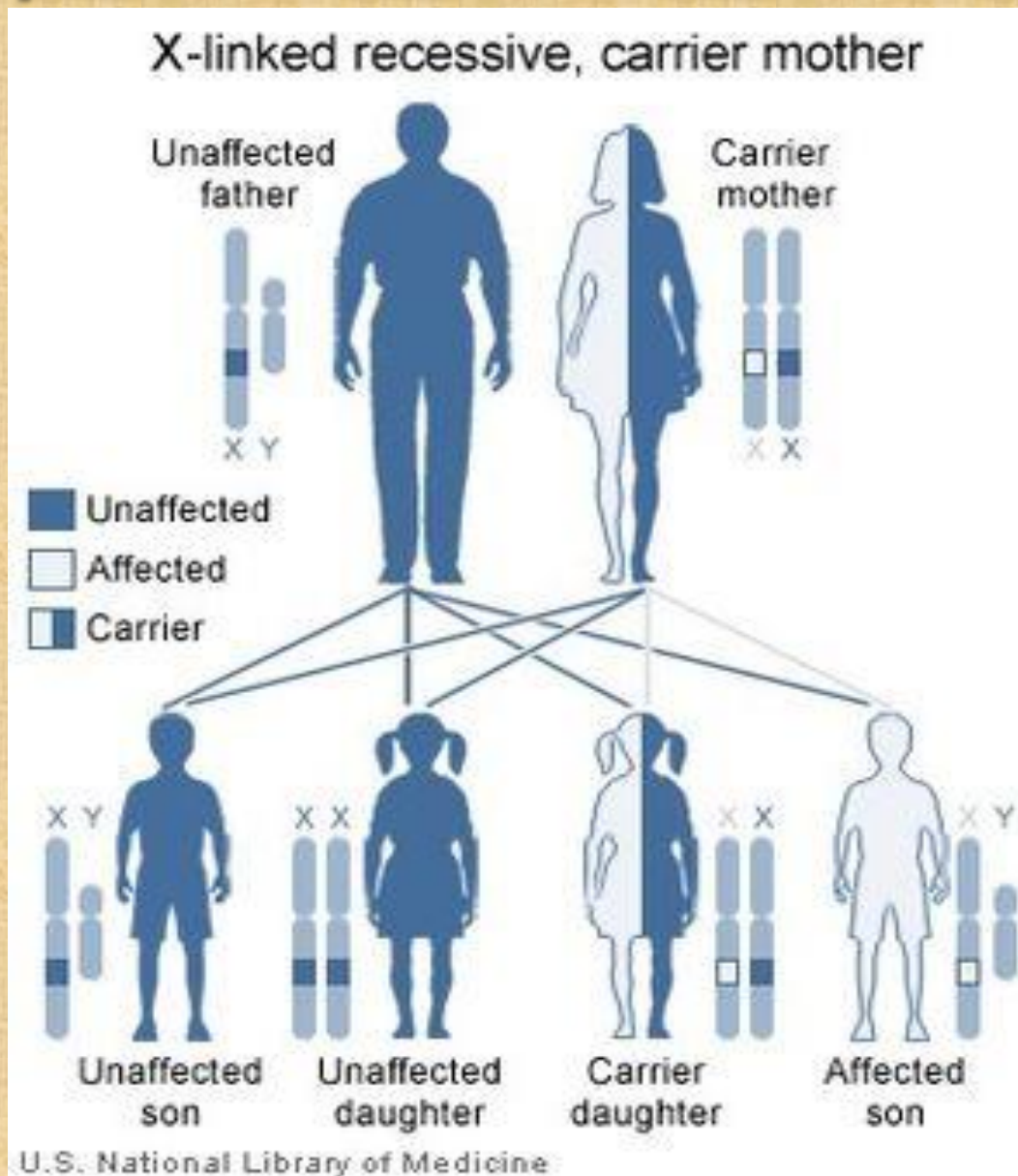
- » Королева Виктория (1819-1901) была носителем гена гемофилии
- » Царевич Алексей - наследник Российского престола

«Викторианская болезнь» и «Царская болезнь».



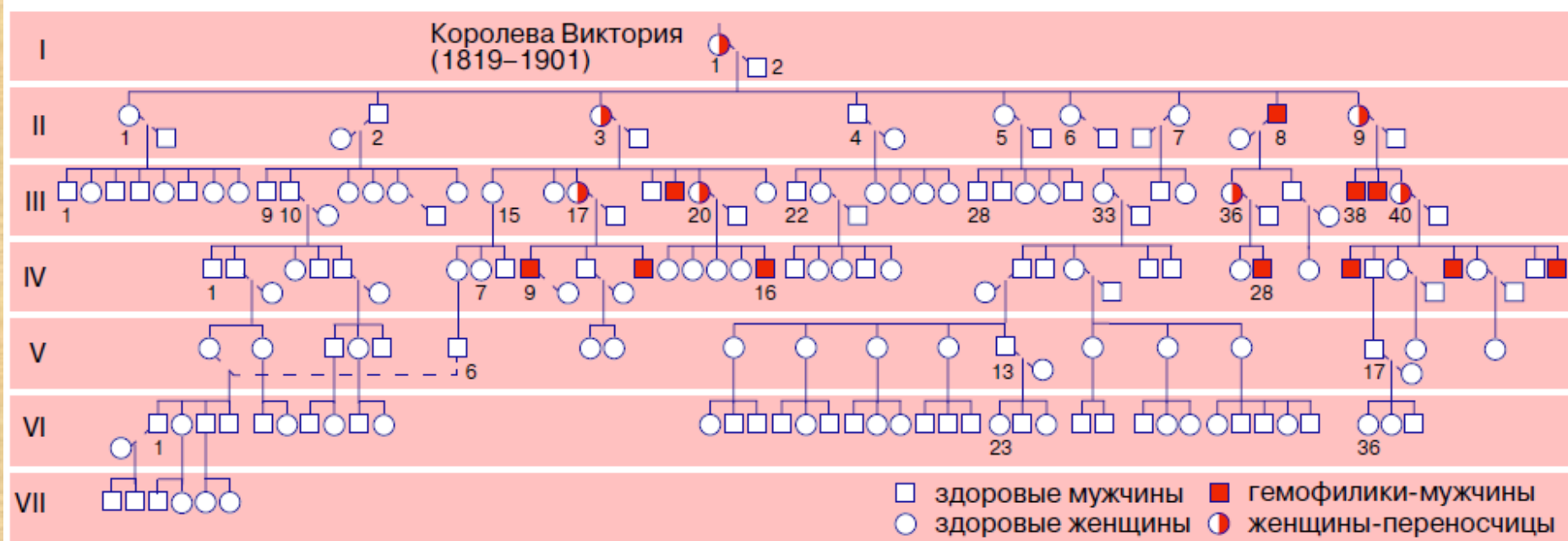
Гемофилия – наследственное заболевание «сцепленное с полом»

Гемофилия появляется из-за изменения одного гена в X-хромосоме. Дефект гена фактора VIII проявляется как рецессивный признак, поэтому гемофилией болеют только мужчины.



Родословная Царевича Алексея по материнской линии

Александра Федоровна
императрица



Коррекция системы свертывания крови

Гемофилия

заболевание сопровождается подкожными, внутримышечными и внутрисуставными кровоизлияниями - опасны для жизни

Факторы свертывания крови VII, VIII и IX

Фактор VII протромбиноген

Фактор VIII — антигемофильный глобулин А

Фактор IX — антигемофильный глобулин В



Ферменты в медицине

1. Энзимопатия

многие заболевания связаны с нарушением функционирования белков и ферментов в клетках органов и тканей

2. Энзимодиагностика

Определение ферментов -
маркеров заболеваний:

из клеток повреждённого органа в
кровь поступают специфические белки

3. Энзимотерапия

лечение ферментами

ЭНЗИМОПАТИИ

К настоящему времени известно более 3000 наследственных энзимопатий

20 классов наследственных болезней обмена

для 300 установлен точный уровень метаболического блока и характер ферментного дефекта

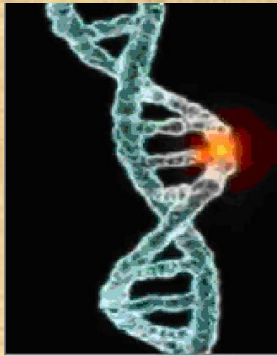
ЭНЗИМОПАТИИ – нарушения определённых метаболических путей

**Нарушение метаболизма аминокислот и белков
(фенилкетонурия, гистидинемия, триптофанурия,
орнитинемия, цитруллинемия)**

**Нарушение метаболизма углеводов
(гликогенозы, галактоземия)**

**Нарушение метаболизма
липидов - дислипидимия**

ЗАБОЛЕВАНИЯ СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА



Наследственные

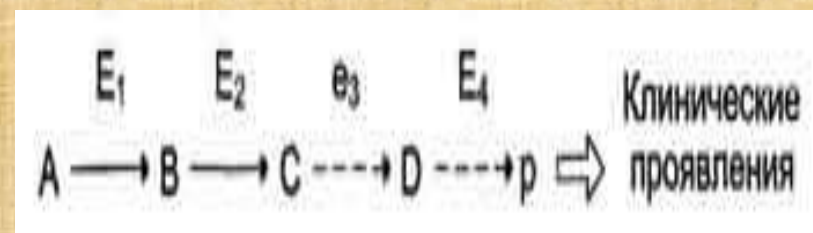
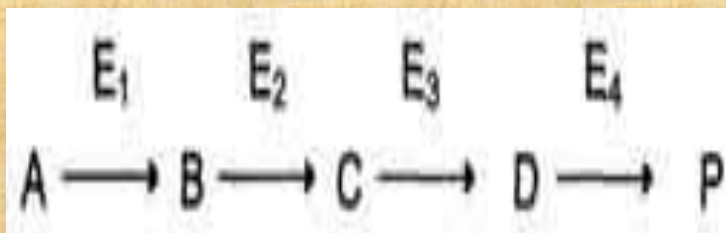
Возникновение мутаций в генах. Поврежденные ферменты наследуются по рецессивному типу: Гетерозиготы не имеют фенотипических отклонений.

Приобретенные

Возрастные изменения функций органов (диабет, Альцгеймер, Паркинсон), травмы

Пути развития заболевания:

1. Нарушение синтеза конечных продуктов



НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

Пример альбинизм

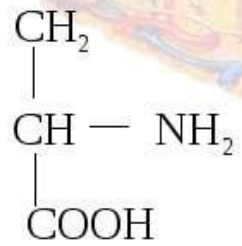
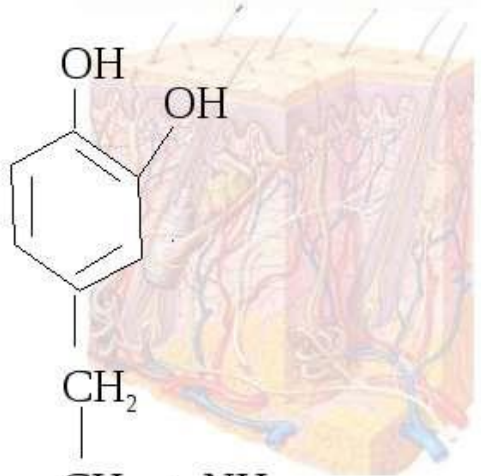
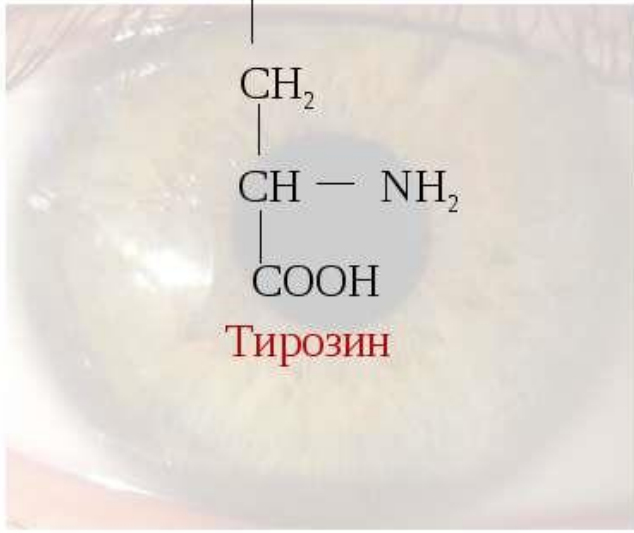
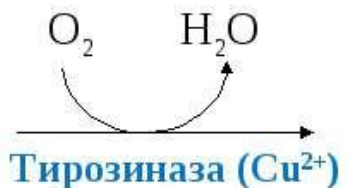
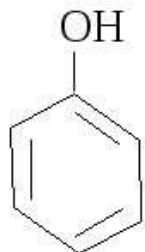
- связан с недостаточностью **тирозинызы** - фермента, катализирующего синтез пигментов — меланинов



Альбинизм

Синтез меланинов (меланоциты)

Кожа
Волосы
Радужная оболочка глаз



ДОФА



Пигменты МЕЛАНИНЫ

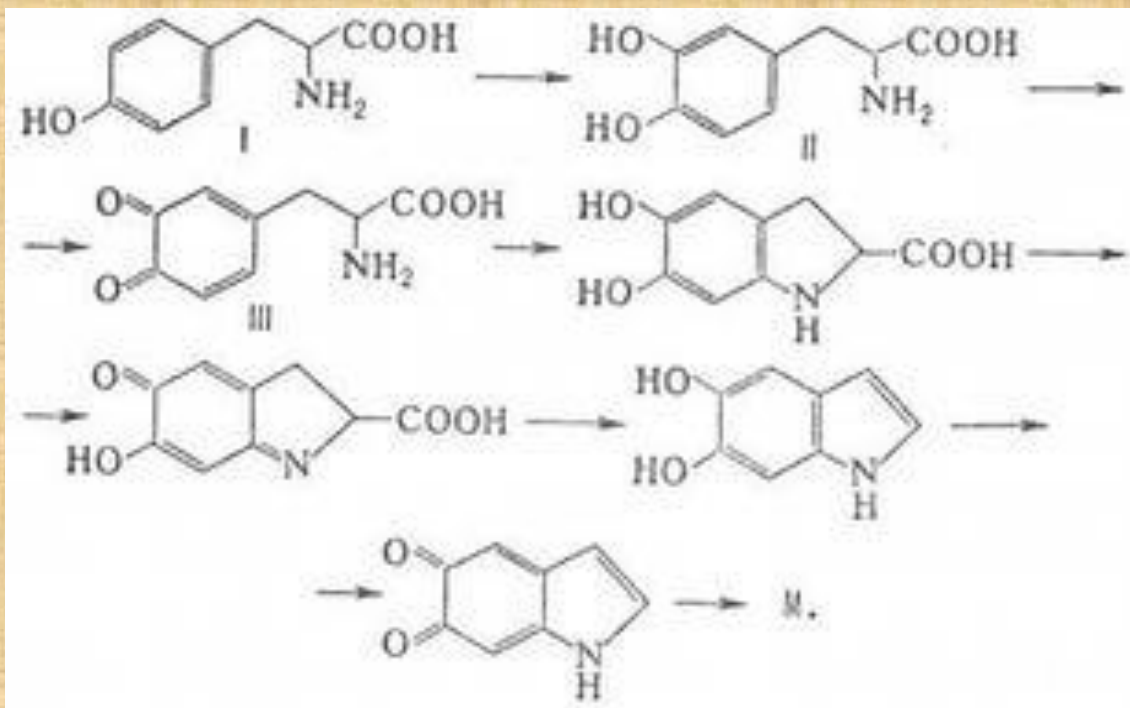


ПРИМЕНЕНИЕ В КОСМЕТИКЕ

Ингибирование тирозиназы

Осветление и выравнивание тона кожи

Анти-пигментный комплекс содержит антиоксиданты *глутатион* и *супероксиддисмутазу*



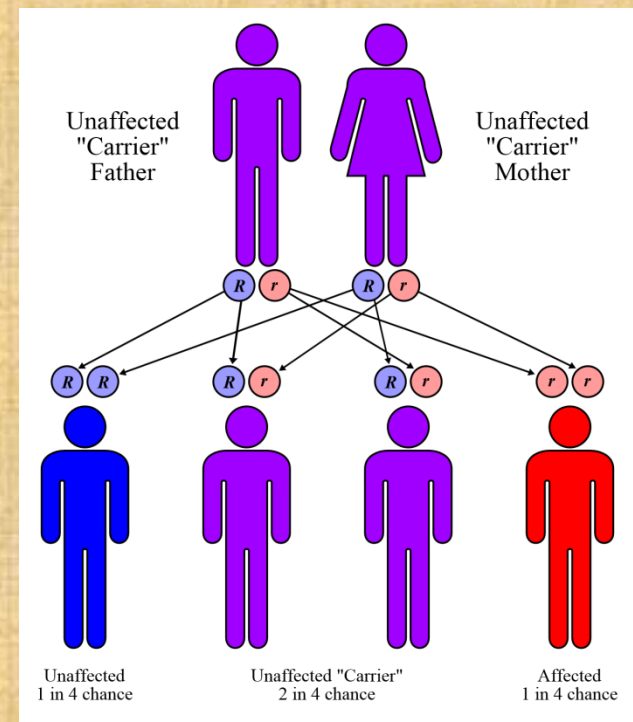
Фенилкетонурия: наследуется аутосомно-рецессивно.

Гетерозиготное состояние клинически не выражено

Заболевание - когда обе копии гена, расположенные на гомологичных хромос. аутосомах, являются повреждёнными.

мутантный ген встречается в 1:50
частота фенилкетонурии 1:10 000

Проявления: поражение нервной системы: снижение интеллекта, нарушение речи, судороги



оба родителя являются носителями поврежденного гена

Заболевания, связанные с нарушением метаболизма ФА

Метаболические блоки: 1 - фенилкетонурия; 2 - альбинизм; 3 - алкаптонурия; 4 - гипотиреоз

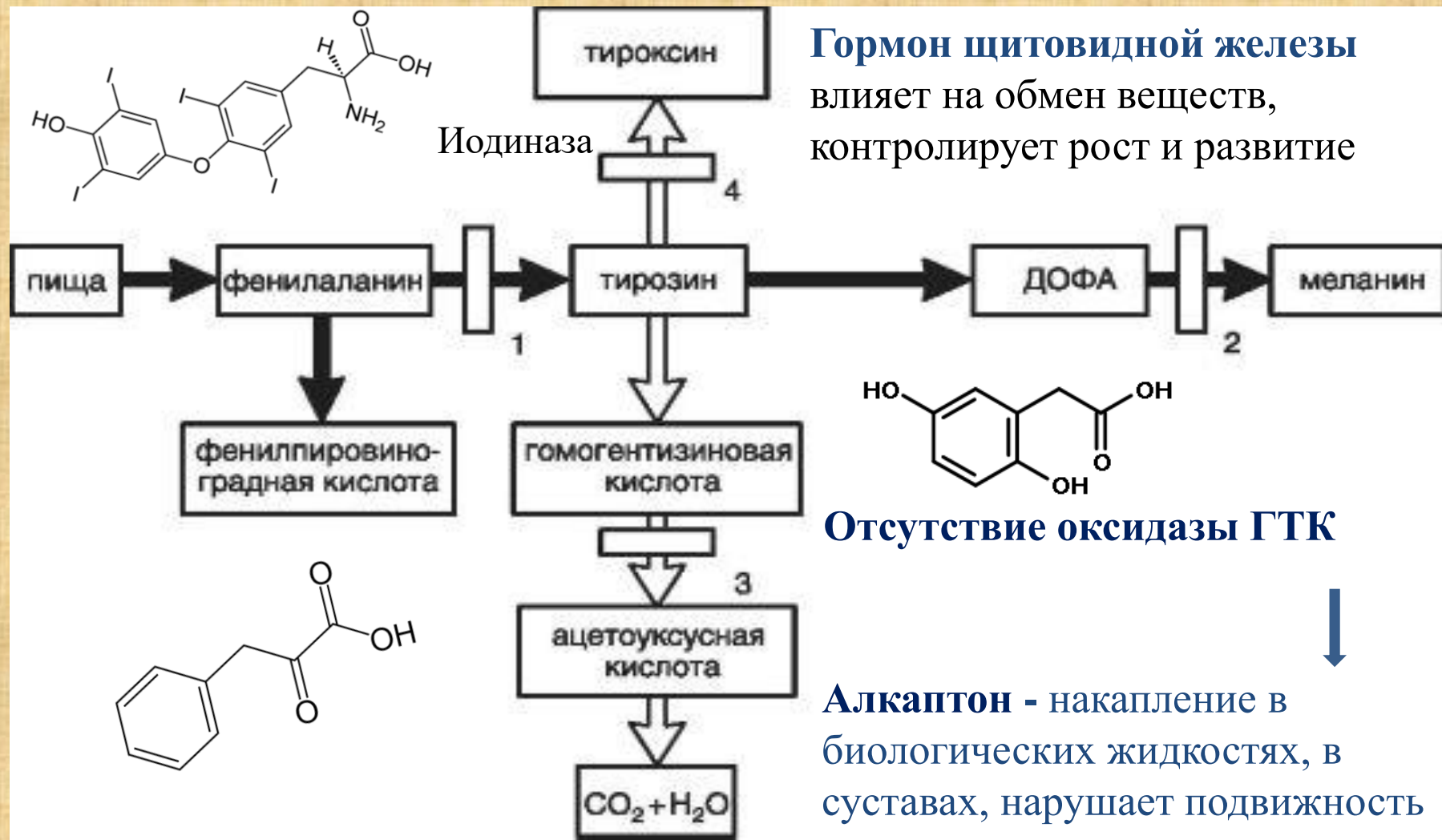
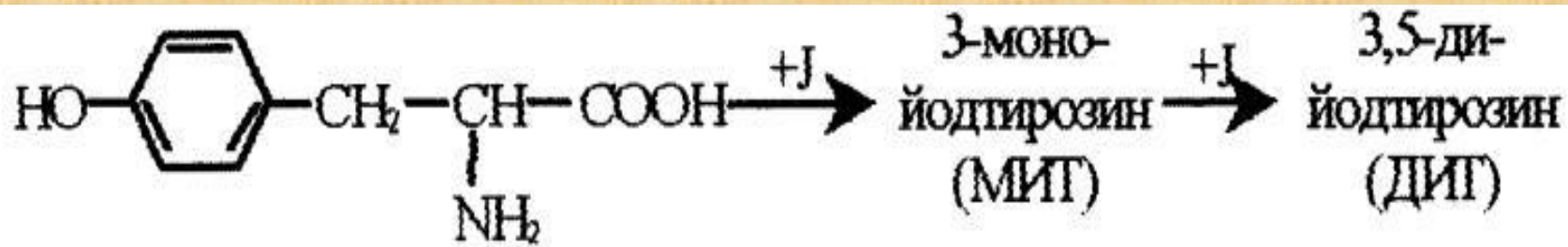
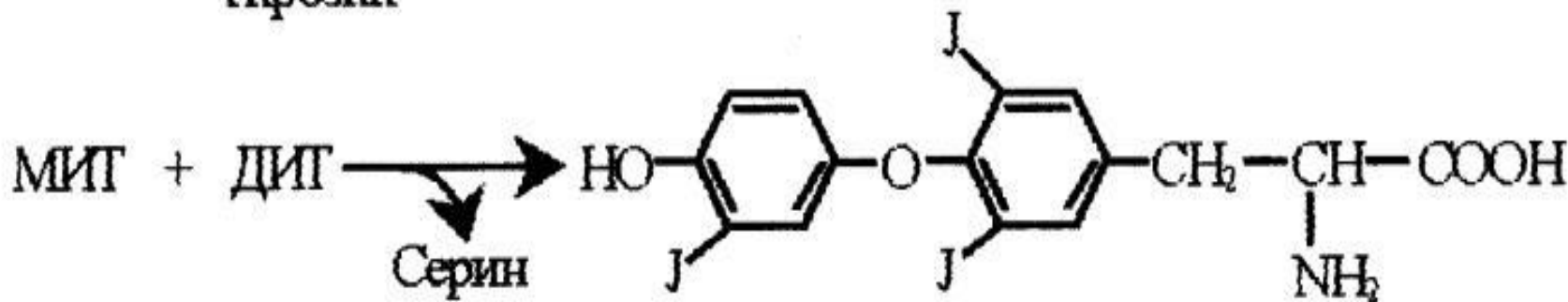


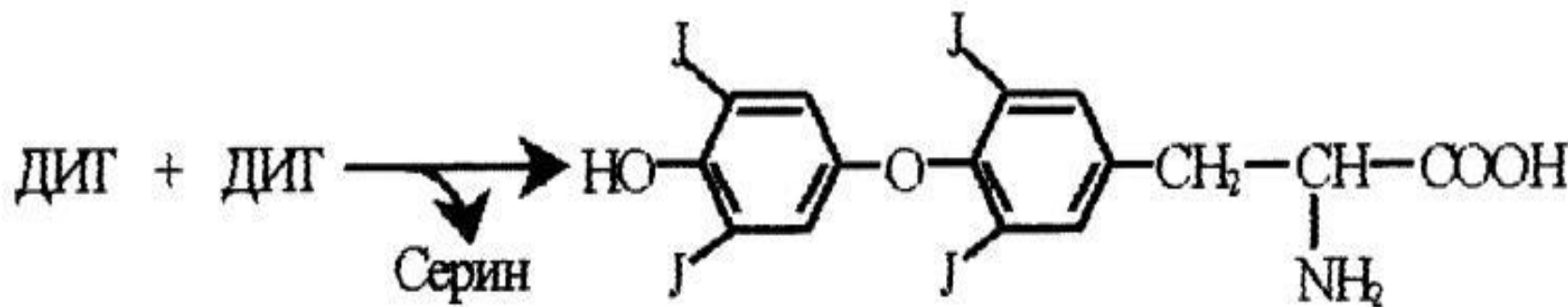
Схема синтеза тиреоидных гормонов



Тирозин



Трийодтиронин (T₃)



Тетрайодтиронин (T₄)

Лечение гипотериоза



Метаболизм ТИРОЗИНА



АЛКАПТОНУРИЯ



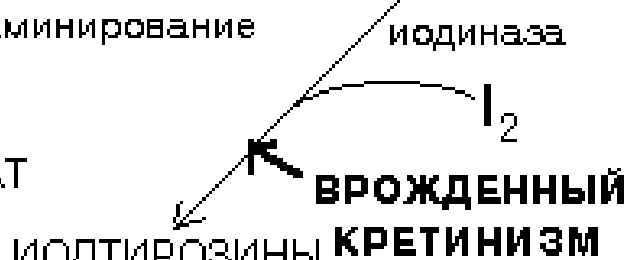
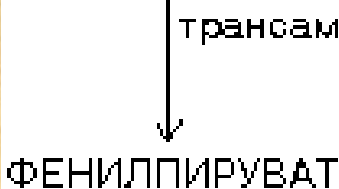
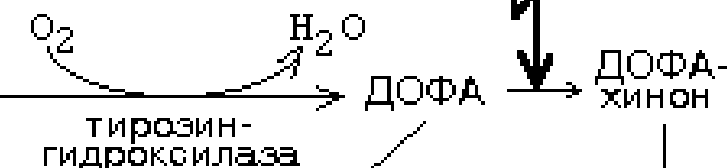
ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ



ТИРОЗИНОЗ



АЛЬБИНИЗМ



ВРОЖДЕННЫЙ КРЕТИНИЗМ



ДОФАМИН

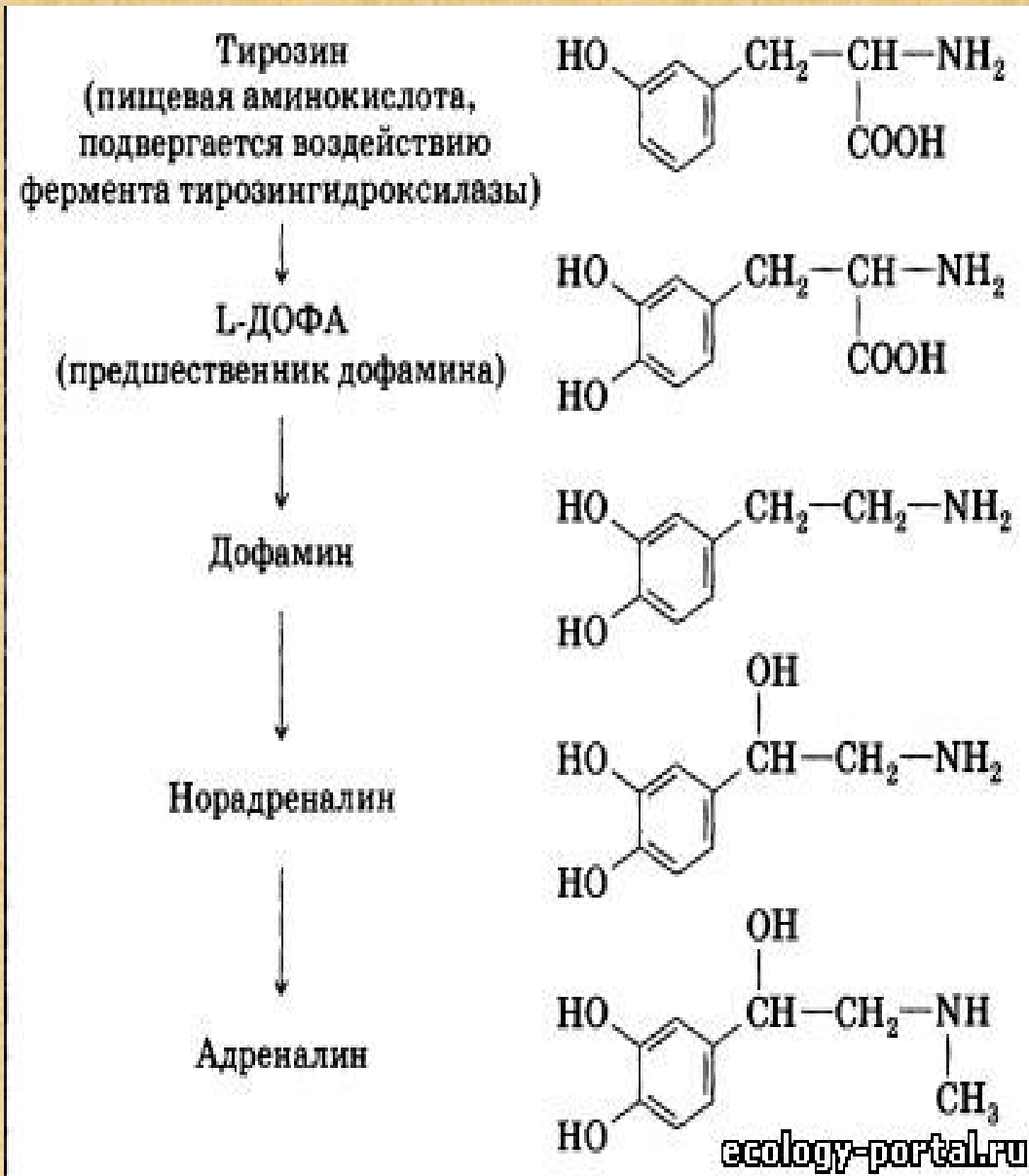
Гормон отвечает за чувство удовольствия влияет на процессы мотивации и обучения! Трудоголики, спортсмены!

Дофамин вырабатывается во время положительного опыта (вкусная пища, медаль в соревнованиях).

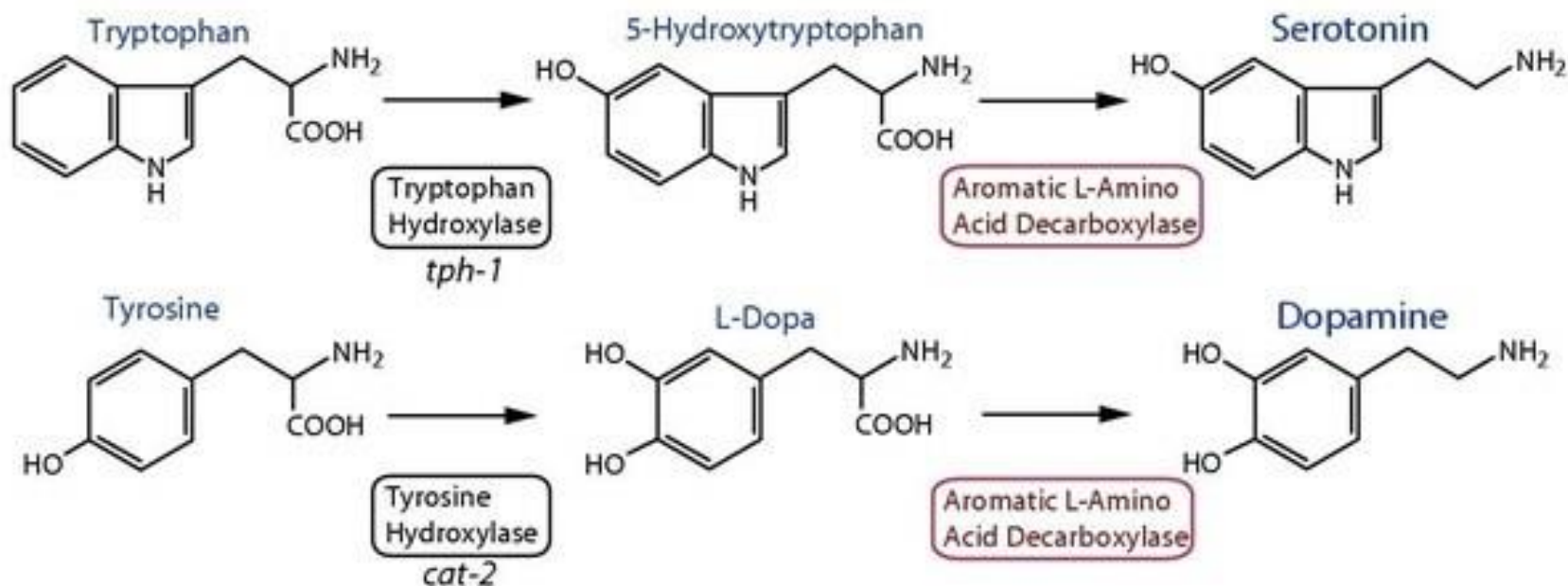
Используется мозгом для оценки и мотивации, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия.

Недостаточность дофамина приводит к повышенной инертности - например болезнь Паркинсона

Из тирозина синтезируются биологически активные вещества: ДОФА, дофамин, тиреоидные гормоны



Serotonin & Dopamine Biosynthesis



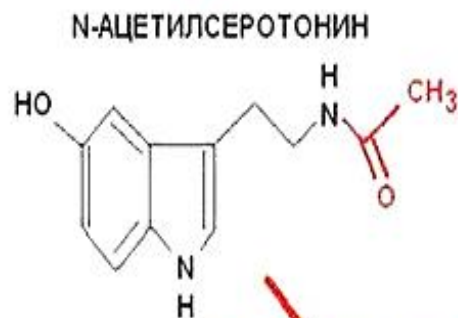
Серотонин также относится к классу нейромедиаторов. Гормон управляет «чувством спокойствия». Его содержание зависит от наличия ресурсов для функционирования организма.

Если нечего есть, уровень серотонина в крови низкий. Человек активен и совершает действия, направленные на добывание пищи.

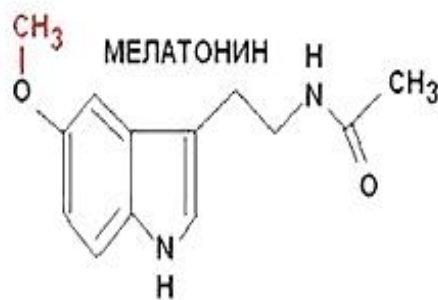
Если ресурсов достаточно, гормона много, человек спокоен, мозговая деятельность не активизируется. Человек быстро засыпает вечером. Стимулируется процесс отдыха и восстановления.



N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗА

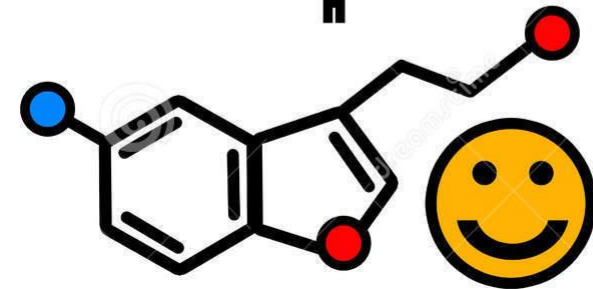
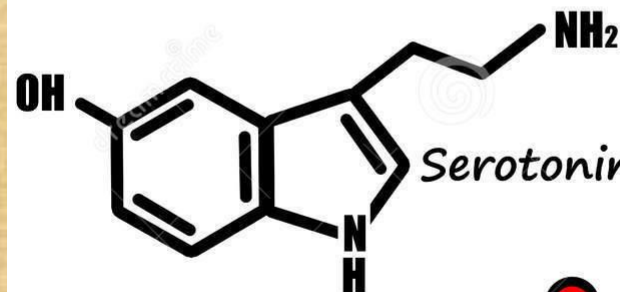
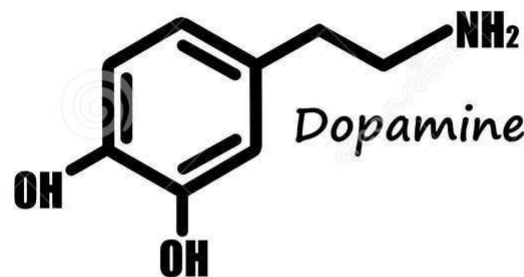
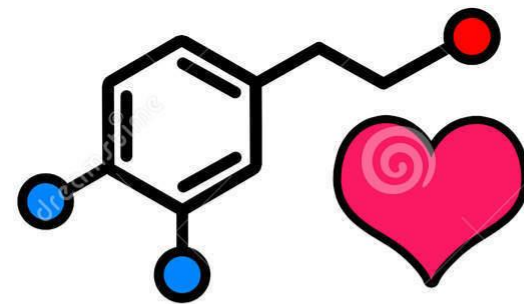


ГИДРОКСИДОЛ-О-
МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА



Серотонин и мелатонин – гормоны, регулируют функции организма: сон, аппетит и **настроение** (серотонин)

Мелатонин управляет циркадными ритмами, регулирует сон и бодрствование



2. Нарушения углеводного обмена

Непереносимость лактозы

(молочного сахара)

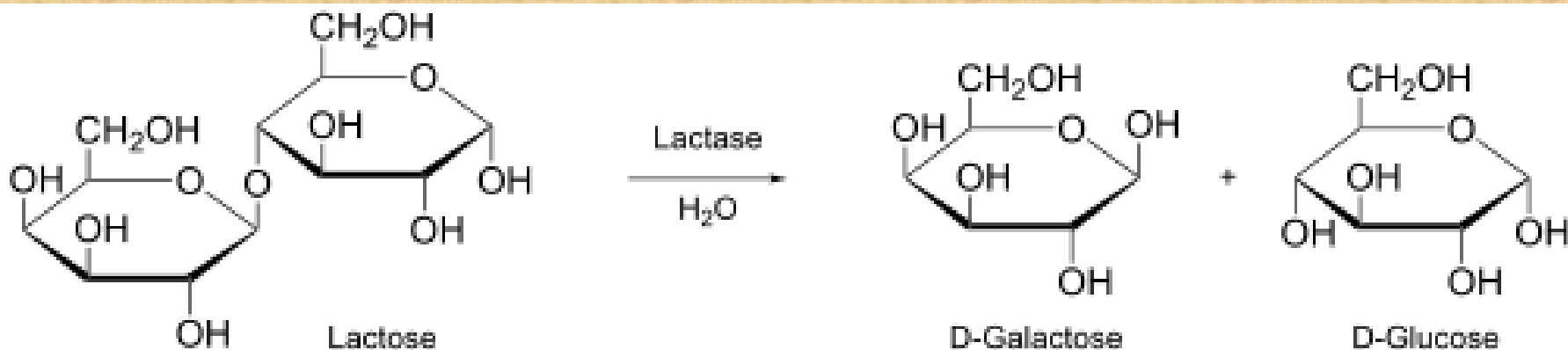
Проявляется: непереносимостью молока

Связанно: с дефицитом фермента **ЛАКТАЗЫ**

Лечение: заместительная терапия ферментом

Распространенность: в Европе 7-12 %, в Азии, в Китае — 80 %, в Африке — до 97 %.

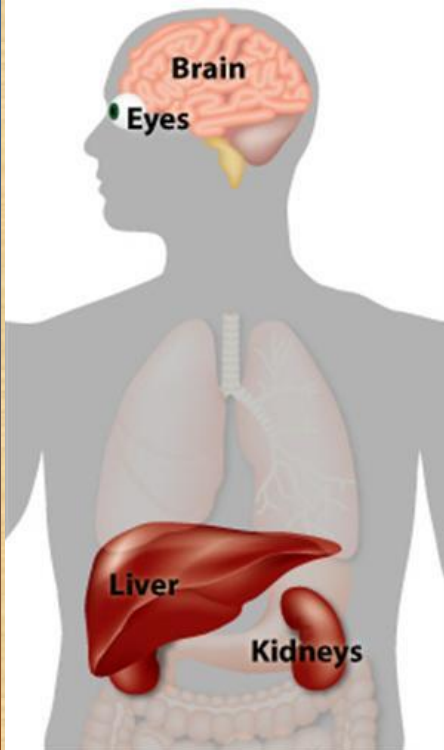
Распространение лактазной недостаточности связывают с исторически сложившимся рационом питания и отсутствием молочного скотоводства в регионах.



Галактоземия - непереносимость молочного сахара, связана с отсутствием в **клетках печени галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазы**

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. По частоте занимает 2-е место после ФКУ

Organs Affected by Galactosemia



Галактоземия

Описана в 1908 году, однако дефект обмена, ее обуславливающий, был открыт лишь в 1956 году. Частота синдрома от — 1 на 20 000 до 1 на 120 000 новорожденных.

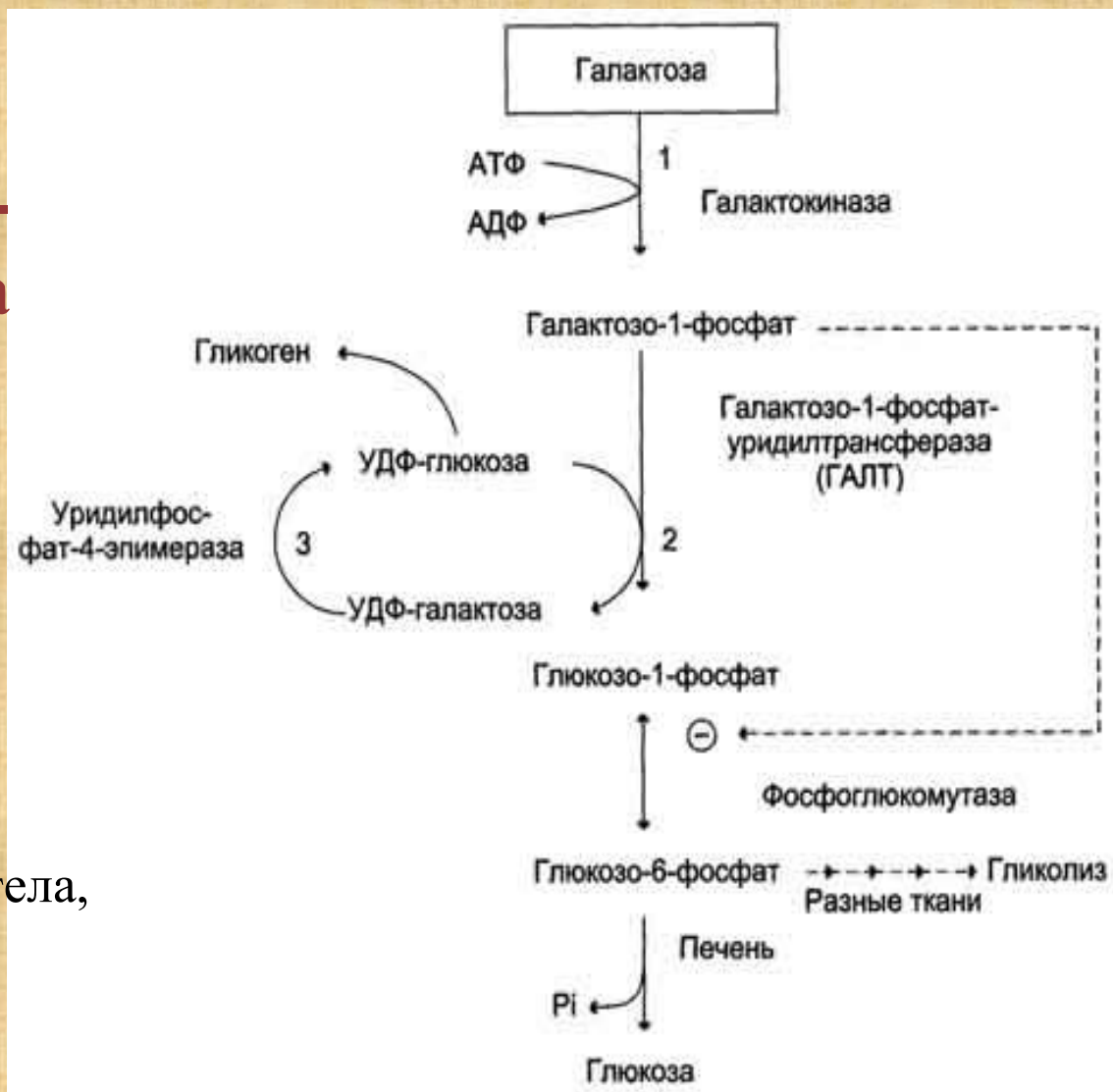
Галактоземия

Дефицит фермента
галактозо-1-фосфат-
уридил-трансфераза
превращение
галактозы в
глюкозу

СИМПТОМЫ:

непереносимость молока,
анорексия,
задержка увеличения массы тела,
катаракта,
отеки,
поражение ЦНС

галактозо-1-фосфат
является гепатотоксичным



GALACTOSEMIA

Normal



Lactose (milk sugar) from dairy products

Glucose + Galactose

GALT Enzyme

Glucose

Energy For Body

Galactosemia



Lactose (milk sugar) from dairy products

Glucose + Galactose

~~GALT Enzyme~~

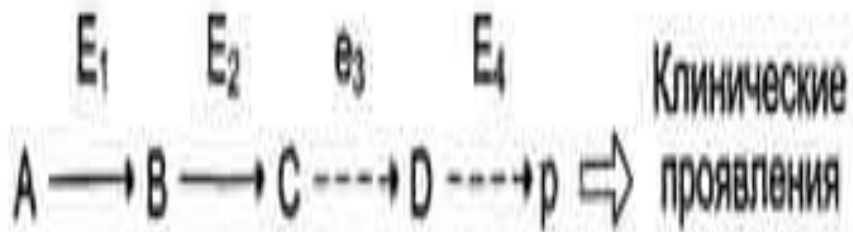
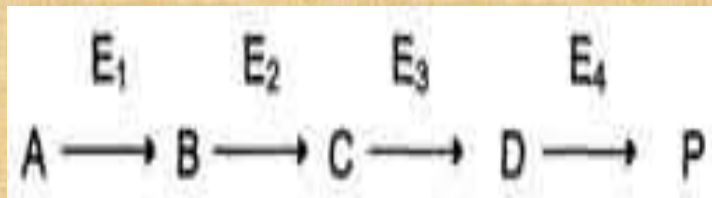
Build up of Galactose

Energy For Body

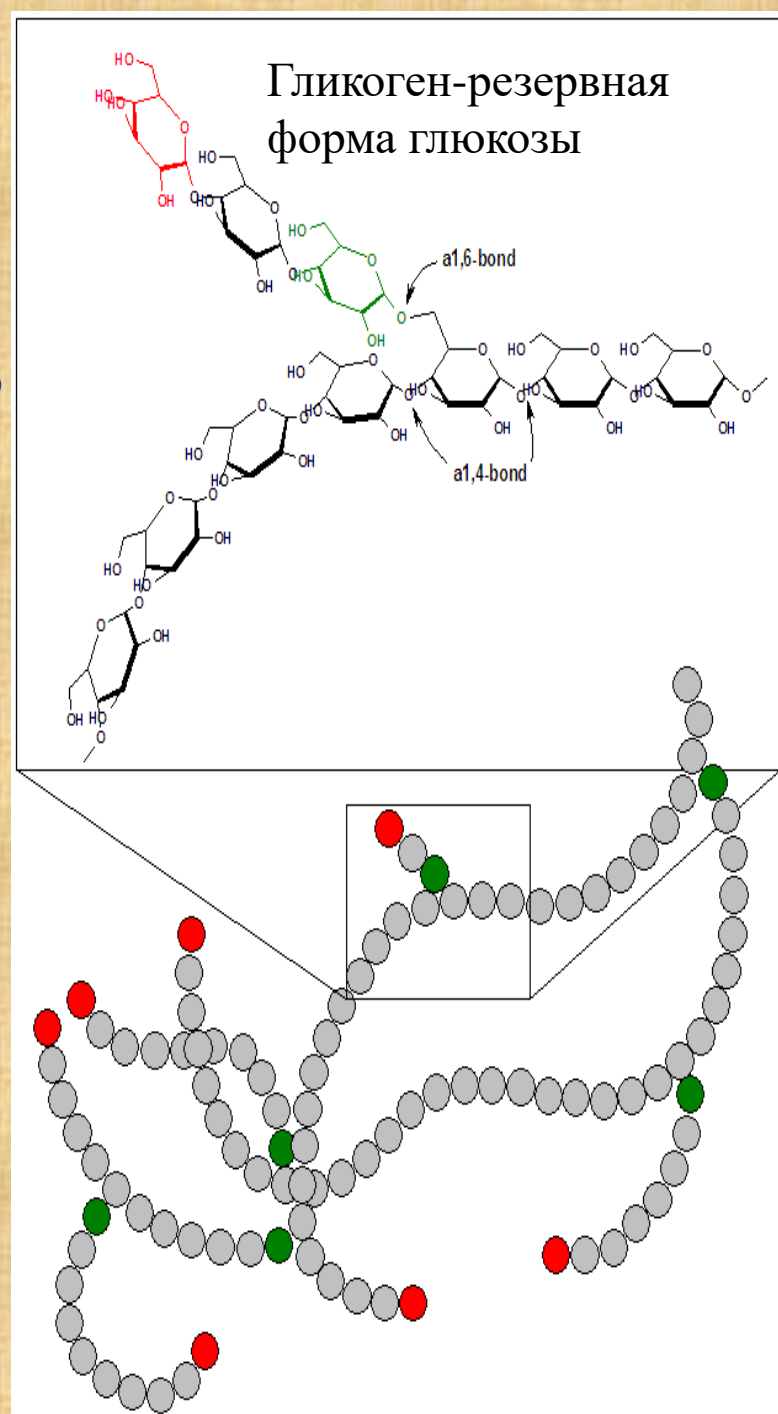
Health Problems



Нарушение образования конечных продуктов и накопление субстратов



Пример: гликогеноз
накопление гликогена
болезнь Гирке



Болезни, вызванные нарушением обмена гликогена (гликогеноз)

Тип гликогеноза название болезни	Неактивный фермент	Органы, ткани в которых дефект фермента	Клиническая форма болезни
I (болезнь Гирке)	Глюкозо-6 фосфатаза	Печень, почки, слизистая тонкого кишечника	Печень
II(болезнь Помпе)	Кислая 1,4- глюкозидаза лизосом	Печень, почки, селезенка, мышцы, нервная ткань	Генерализо- ванная
III(болезнь Кори)	Амило-1,6- глюкозидаза	Печень, мышцы, лейкоциты, эритроциты	Печень, мышцы

Нарушение распада гликогена в печени и высвобождения глюкозы

Пример: **болезнь Гирке**

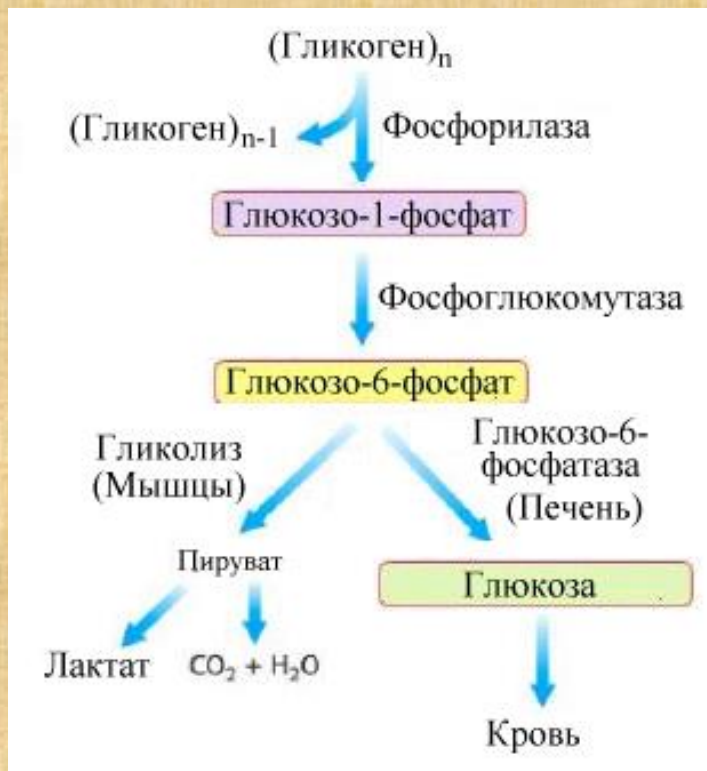
(отсутствие фермента **глюкозо-6-фосфатазы**): тормозится

распад гликогена печени

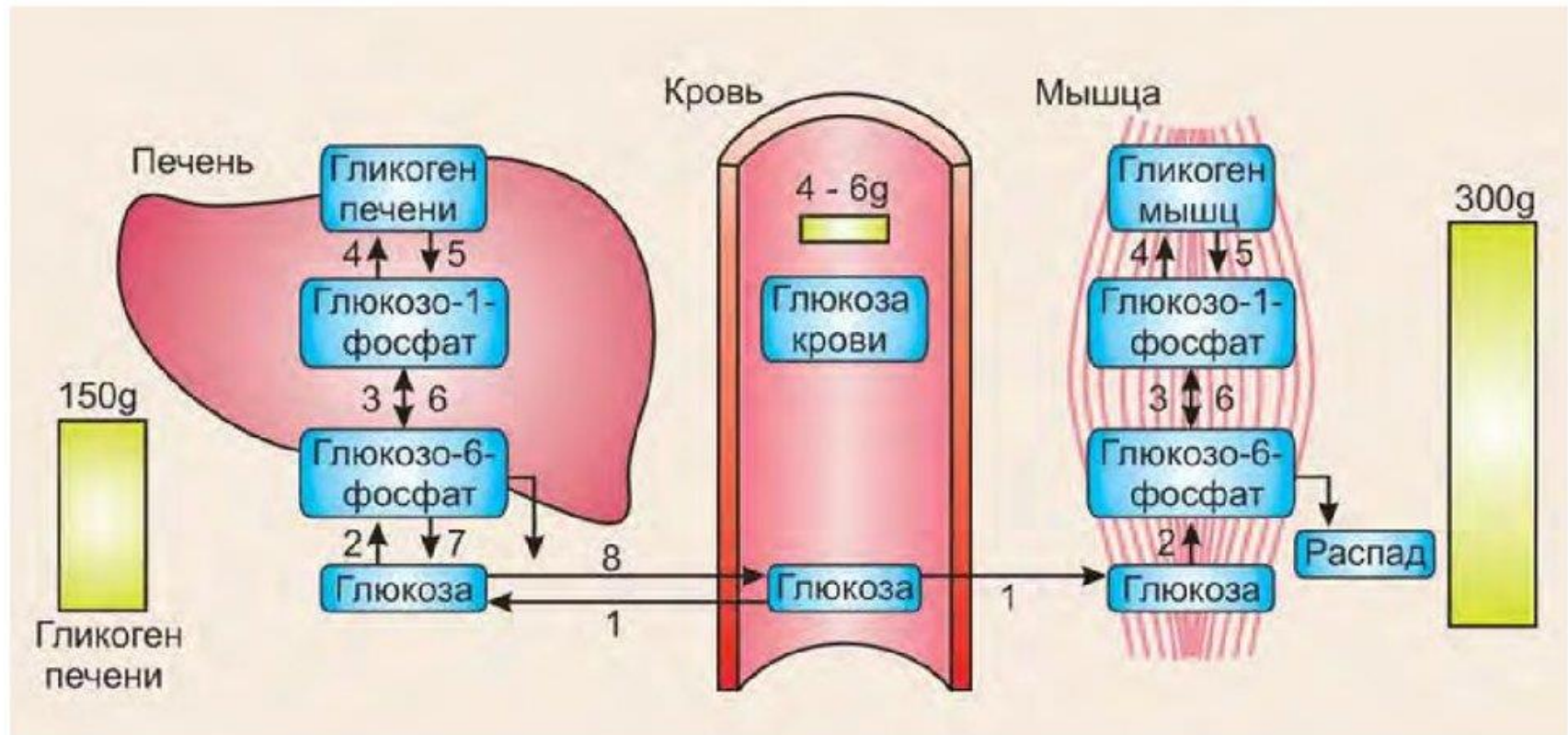
Проявления: Гипогликемия-

- низкий уровень глюкозы в крови;

Терапия: частый прием пищи с высоким содержанием глюкозы

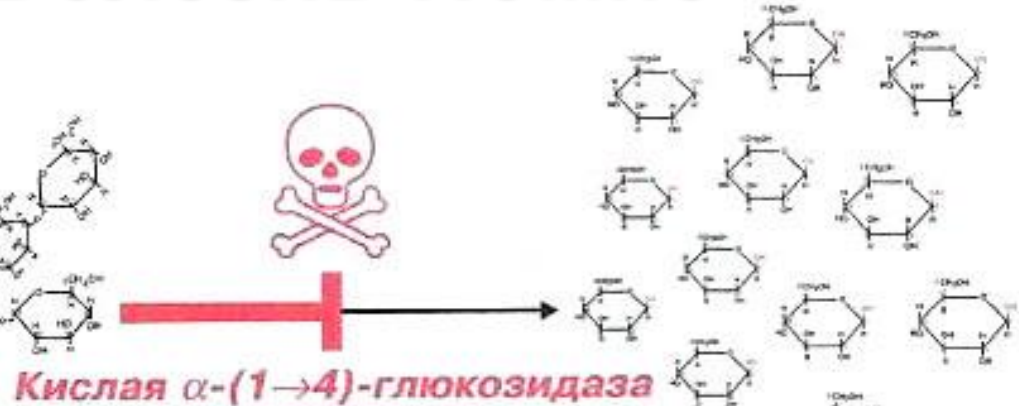
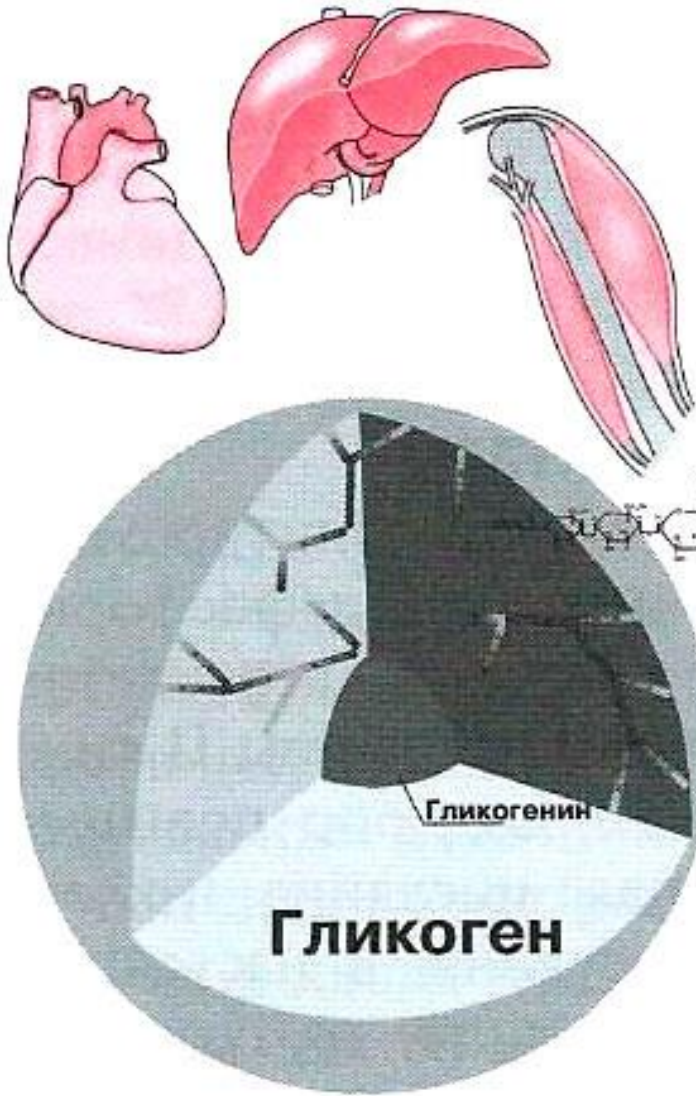


Синтез и распад гликогена



1–4 — реакции синтеза гликогена в печени и мышцах;
5–6 — реакции мобилизации гликогена в печень и мышцы;
7–8 — реакции дефосфорилирования глюкозо-6-фосфата и поступление глюкозы в кровь. Реакция происходит в печени в отличие от мышц, в которых отсутствует фермент фосфатаза

Болезнь Помпе



Болезнь Помпе
Недостаточность кислой α -(1→4)-глюкозидазы (фермента лизосом) приводит к накоплению гликогена, особенно в сердце, печени и мышцах

Впервые описано: в 1932 году заболевание из группы лизосомных болезней накопления

Накопление гликогена (гликогеноз)

Болезнь Помпе: накопление гликогена в лизосомах, повреждает сердечную мышцу, дыхательную и скелетную мускулатуру

Вызвано: недостаточностью лизосомального фермента — α -1,4-глюкозидазы

Проявление: развитие мышечной слабости (**миопатии**). Нарушение работы мышц и сердца «сердечный гликогеноз»

Лечение: терапевтическое замещение отсутствующего фермента (**альгликозидаза**)



Препарат
«Миозим» - фильм
«Крайние меры»



Нарушение липидного обмена

Ожирение

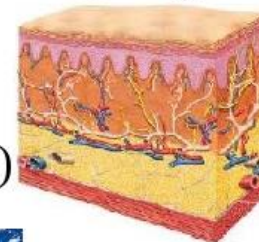
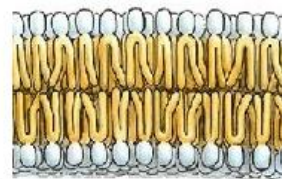
«Любовь приходит и уходит, а кушать хочется всегда»



Липиды – один из классов природных соединений важнейших для функционирования организмов

Функции липидов:

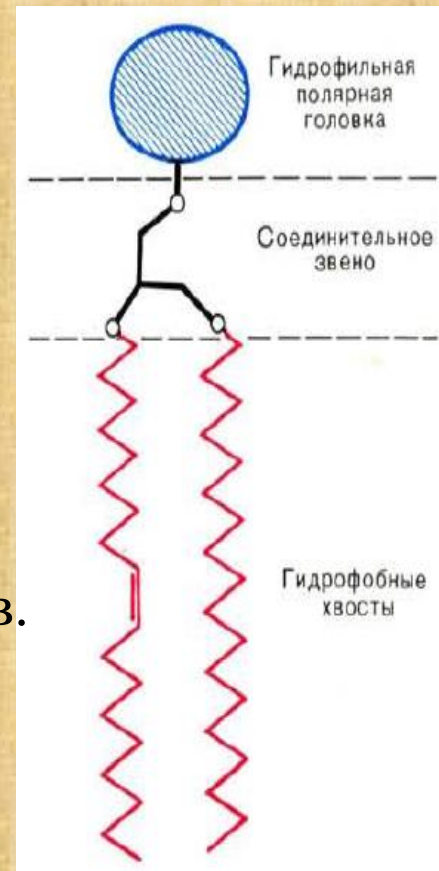
1. Энергетическая (1 г жира = 38,9 кДж)
2. Запасающая (запас энергии и метабол. воды)
3. Теплоизоляция (подкожный и бурый жир)
4. Строительная (компоненты мембран, воск)
5. Водоотталкивающая (воск)
6. Регуляторная (гормоны, витамины)
7. Транспортная (липопротеиды – холестерин)
8. Защитная («жировая подушка», эластичность)



Структурные компоненты липидов

Характеристические структурные компоненты - высшие карбоновые кислоты и спирты, могут содержать остатки фосфорной кислоты, аминок спиртов, моно- и олигосахаридов.

Жирнокислотный состав мембранных фосфолипидов, недостаток или избыток холестерина в мембране влияет на деятельность мембранных белков, рецепторов, ионных каналов. Это влечет за собой изменение работы клеток и функций всего органа



1. Мембраны биологические

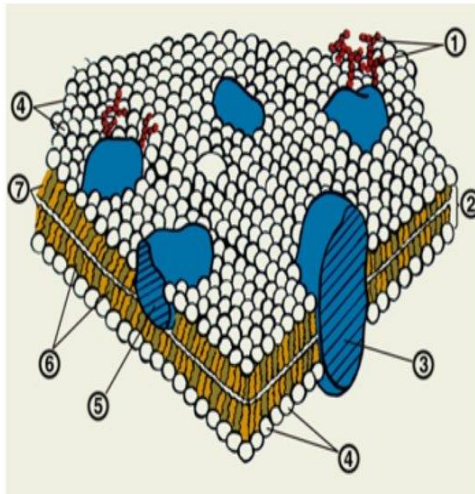


Схема строения биологической мембраны:

1 - фрагменты гликопротеидов; 2 - липидный бислой; 3 - белки; 4 - холестерин; 5 - фосфолипиды; 6 - углеводы; 7 - вода

Основные насыщенные жирные кислоты липидов

общие структурные признаки:

- являются монокарбоновыми;
- содержат неразветвленную углеродную цепь;
- включают четное число атомов углерода в цепи;

Название кислоты		Число атомов углерода	Формула	Т. пл., °C
тривиальное	систематическое			
Масляная	Бутановая	4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	-8
Капроновая	Гексановая	6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	-2
Каприловая	Октановая	8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	16
Каприновая	Декановая	10	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	31,5
Лауриновая	Додекановая	12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	44
Миристиновая	Тетрадекановая	14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	54
Пальмитиновая	Гексадекановая	16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	64
Стеариновая	Октадекановая	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	70
Арахидиновая	Эйкозановая	20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	78,5



Основные ненасыщенные ЖК липидов

- ЖК имеют неразветвленную структуру с четным числом атомов углерода, чаще всего **C₁₆, C₁₈, C₂₀**;
- мононенасыщенные ЖК, содержат **двойную связь в положении 9**;
- если двойных связей несколько, они **разделены группой CH₂**;
- двойные связи имеют **цис-конфигурацию**.

Название кислоты		Число атомов углерода и двойных связей	Тип кислоты	Формула	Т. пл., °C
тривиальное	систематическое**				
Пальмит-олеиновая	Гексадецен-9-овая	C _{16:1}	омега-7		-0,5
Олеиновая	Октадецен-9-овая	C _{18:1}	омега-9		14
Элаидиновая*	транс-Октадецен-9-овая	C _{18:1}	омега-9		52
Линолевая	Октадекадиен-9,12-овая	C _{18:2}	омега-6		-5
Линоленовая	Октадекатриен-9,12,15-овая	C _{18:3}	омега-3		-11
Арахидоновая	Эйкозатетраен-5,8,11,14-овая	C _{20:4}	омега-6		-49,5



Номенклатура ненасыщенных ЖК, незаменимые или эссенциальные ЖК



олеиновая кислота C18:1 (омега-9)

линолевая кислота C18:2 (омега-6)

арахидоновая C20:4 (омега-6)

Большинство жирных кислот синтезируется в организме человека,

Полиеновые кислоты – незаменимые или эссенциальные

Важен правильный баланс липидов трех типов кислот в рационе питания:

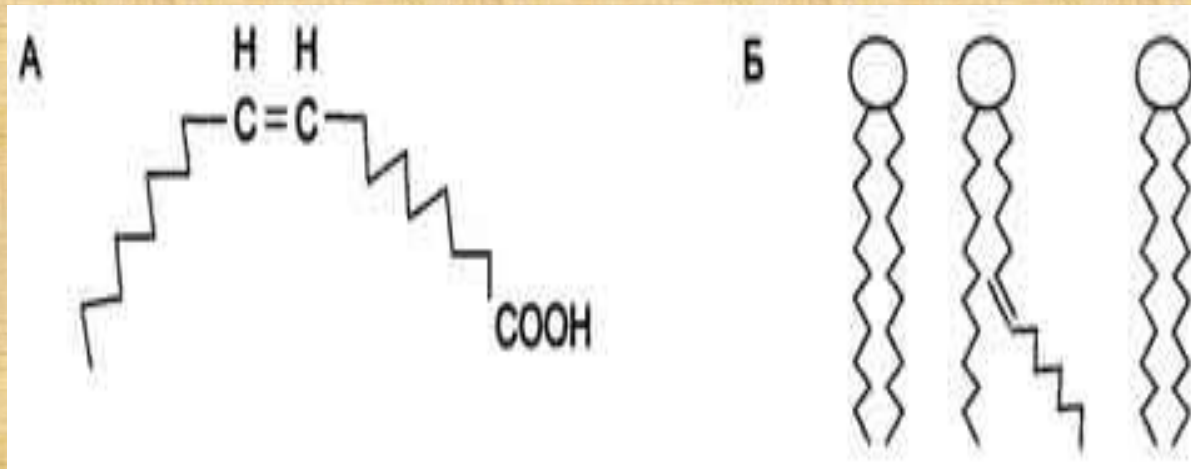
омега-3 (льняное масло, рыбий жир),

омега-6 (подсолнечное, кукурузное масла)

омега-9 (оливковое масло).



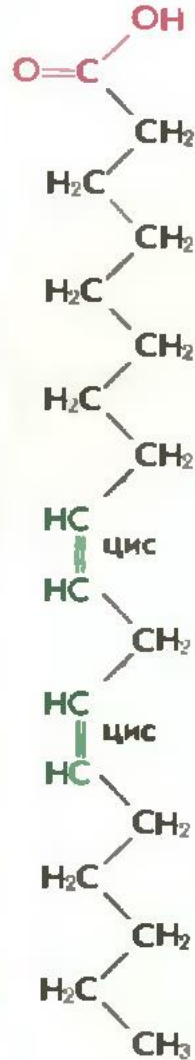
Цис-конфигурация двойной связи в ЖК



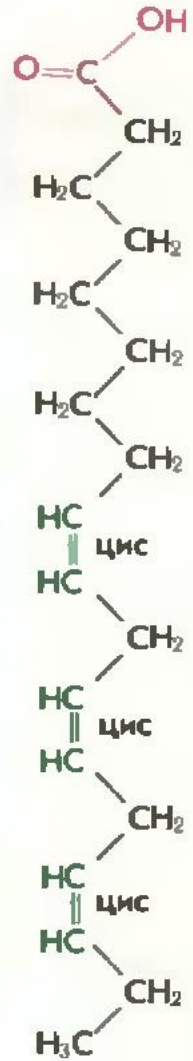
алифатическая цепь ЖК – изогнута
нарушает упорядоченное расположение
насыщенных радикалов жирных кислот в
фосфолипидах мембран
снижается T плавления.
Чем больше двойных связей в жирных
кислотах липидов, тем ниже температура
их плавления.



Структуры Полиненасыщенных жирных кислот



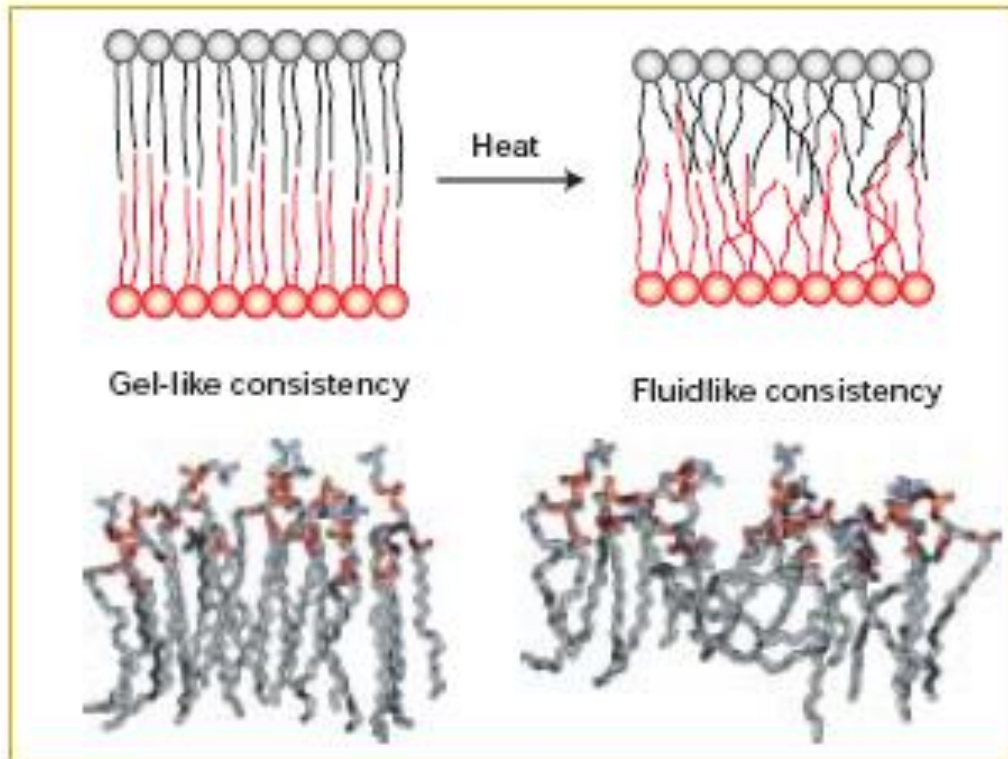
Линолевая
(цис, цис-октадекадиен-9, 12-овая)
кислота



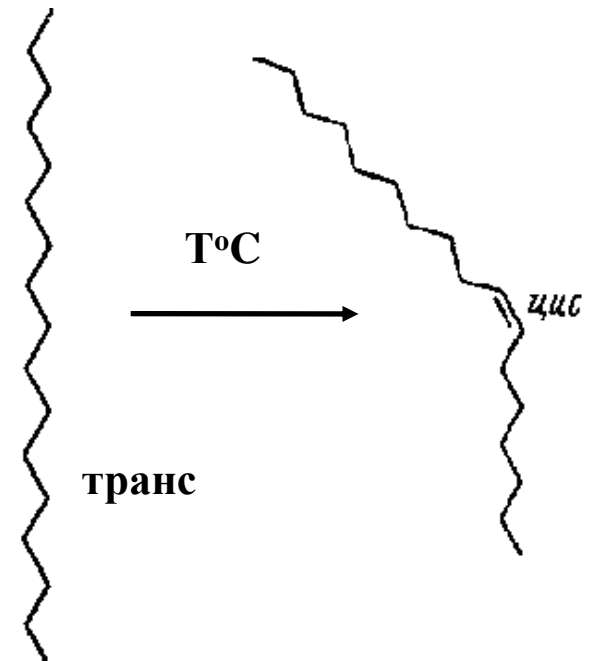
Линоленовая
(цис, цис, цис-октадекатриен-9, 12, 15-овая)
кислота

Фазовые переходы в биомембранах

Фазовый переход: гель (L_β)-
жидко-кристаллическое состояние (L_α)



Изменение доли
цис-конформеров в цепях



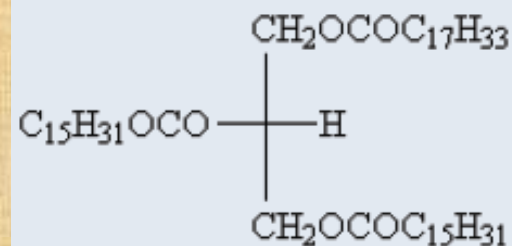
Состав ЖК подкожного жира человека

Название кислоты	Cn:m	Содержание, %
Миристиновая	14:0	2-4
Пальмитиновая	16:0	23-30
Пальмитоолеиновая	16:1	3-5
Стеариновая	18:0	8-12
Олеиновая	18:1	20-25
Линолевая	18:2	10-15
Линоленовая	18:3	<2
Эйкозатриеновая	20:3	<1
Арахидоновая	20:4	<2
Эйкозопентаеновая	20:5	<1
Общее количество:		
Насыщенных кислот		33-38
Ненасыщенных кислот		42-58

Состав пищевых ТАГ

Жиры – составляют основную массу липидов в организме человека. У человека с М 70 кг в норме содержится до 10 кг жиров.

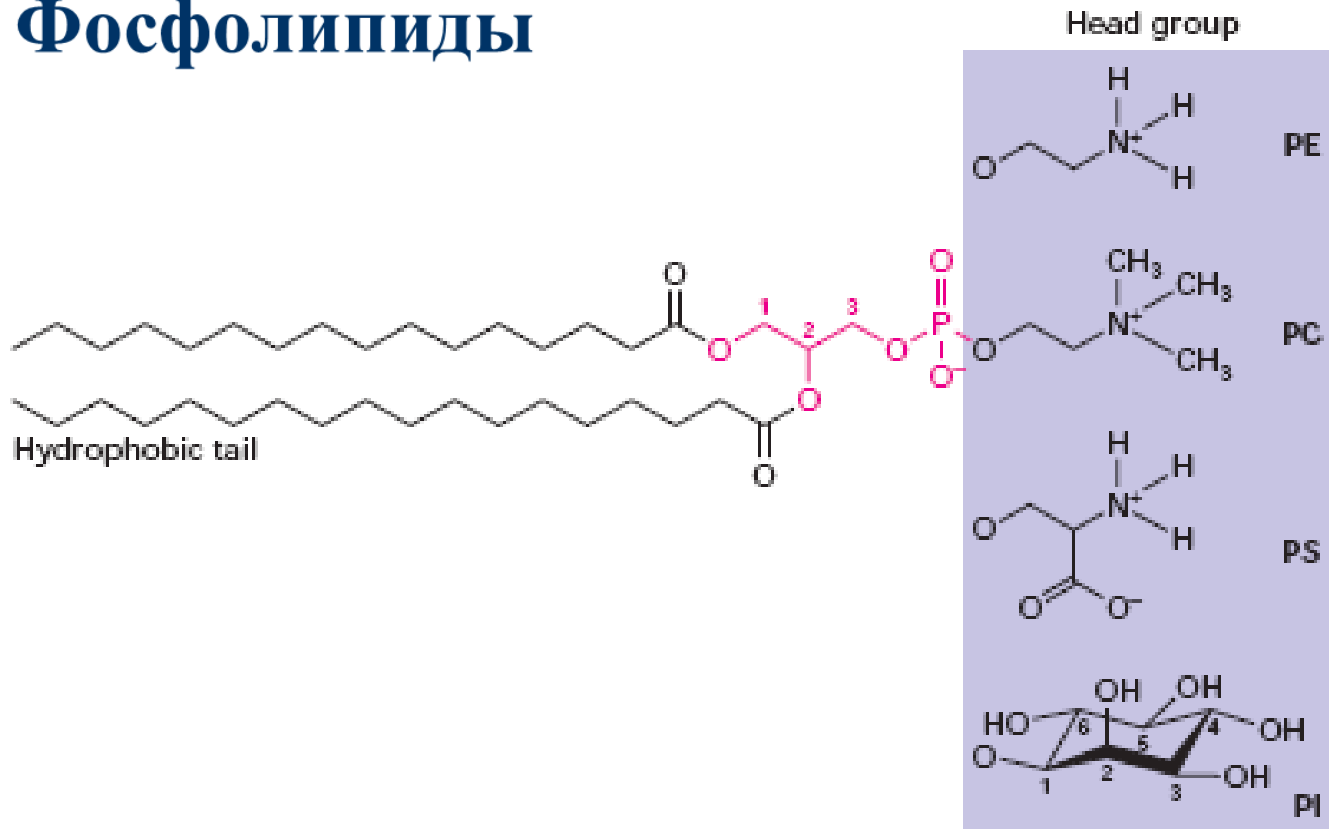
Они запасаются в жировых клетках- адипоцитах и используются как источники энергии.



1-олеиноилдипальмитоил- sn-глицерин

Жиры	Т плавления, °С	Насыщенные кислоты, %	Ненасыщенные жирные кислоты, %				
			18:1	18:2	18:3	20:4	20:5
Молочный*	+(28-33)	52-70	27-40	3-5	<1	сл.	-
Свиной	+(36-46)	37-45	37-50	8-10	1	сл.	-
Говяжий	+(44-51)	53-60	42-43	3-5	<1	-	-
Бараний	+(46-55)	55-65	36-43	3	0	-	-
Рыбий	-(2-7)	16-20	20-22	2	3	3	6-8
Масла							
Подсолнечн	-(16-19)	10-12	21-34	51-68	2	-	-
Оливковое	(0-6)	10-19	64-85	4-14	<1	-	-
Кукурузное	-(10-20)	10-14	38-40	43-47	<3	-	-

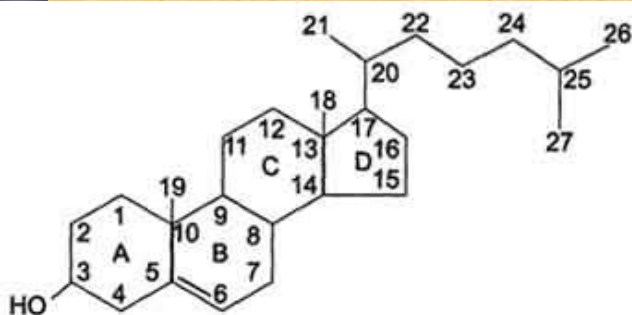
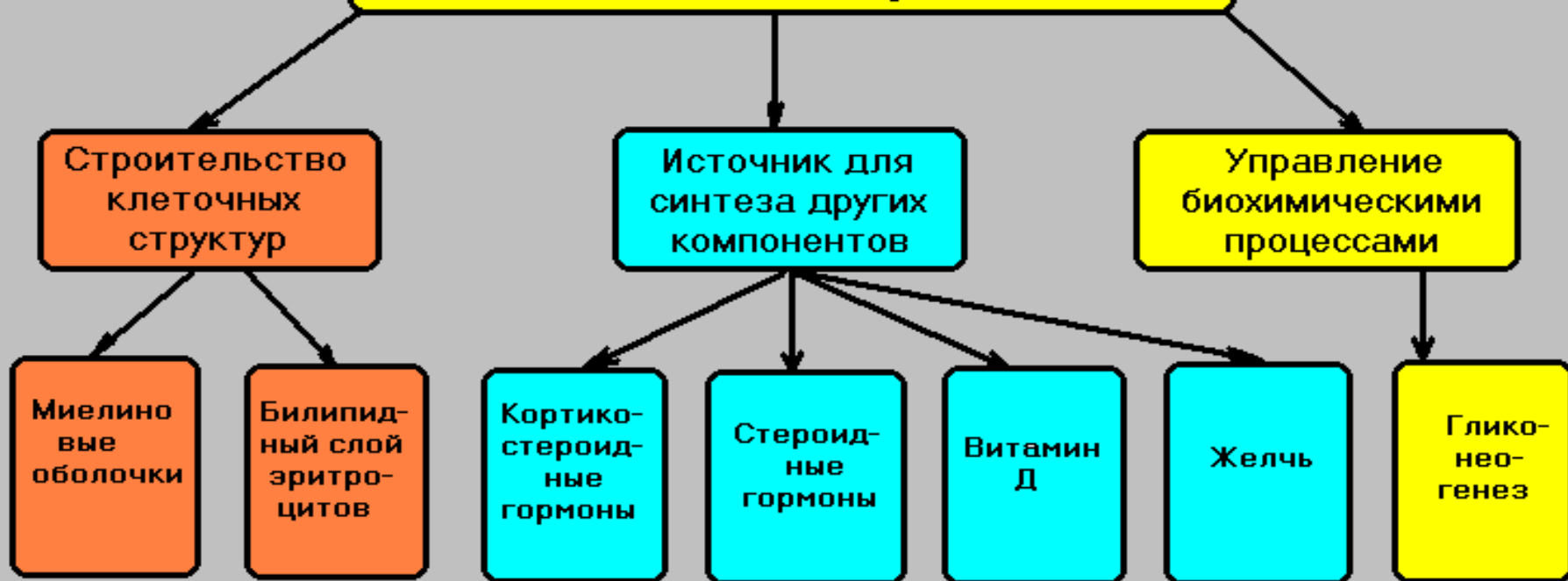
Фосфолипиды



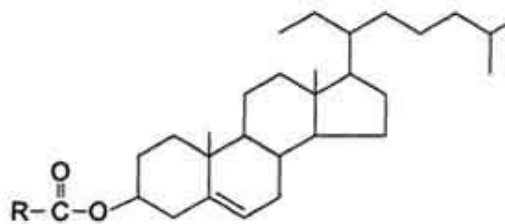
Основа клеточных мембран;
образуют поверхностный гидрофильный слой ЛП крови
Компонент легочного сурфактанта: выстилают поверхность альвеол,
предотвращая слипание стенок во время выдоха.



Холестерин



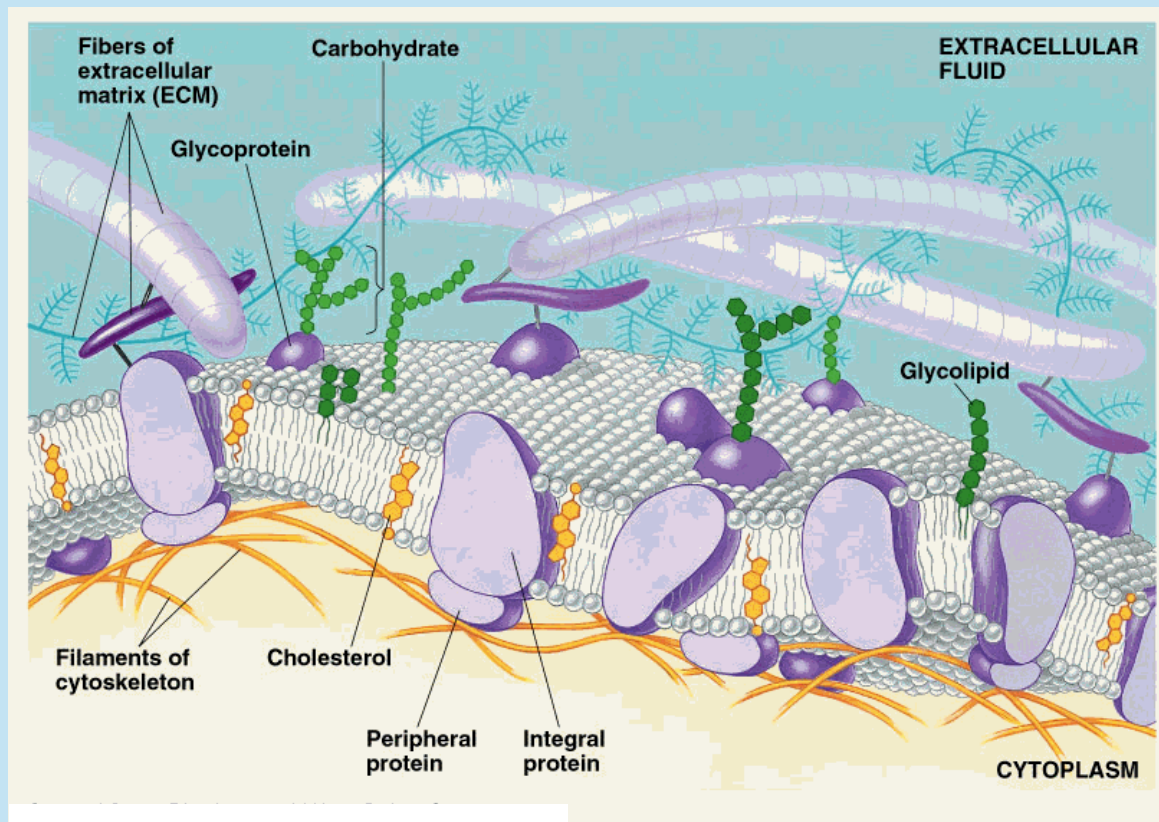
Холестерол



Эфир холестерола

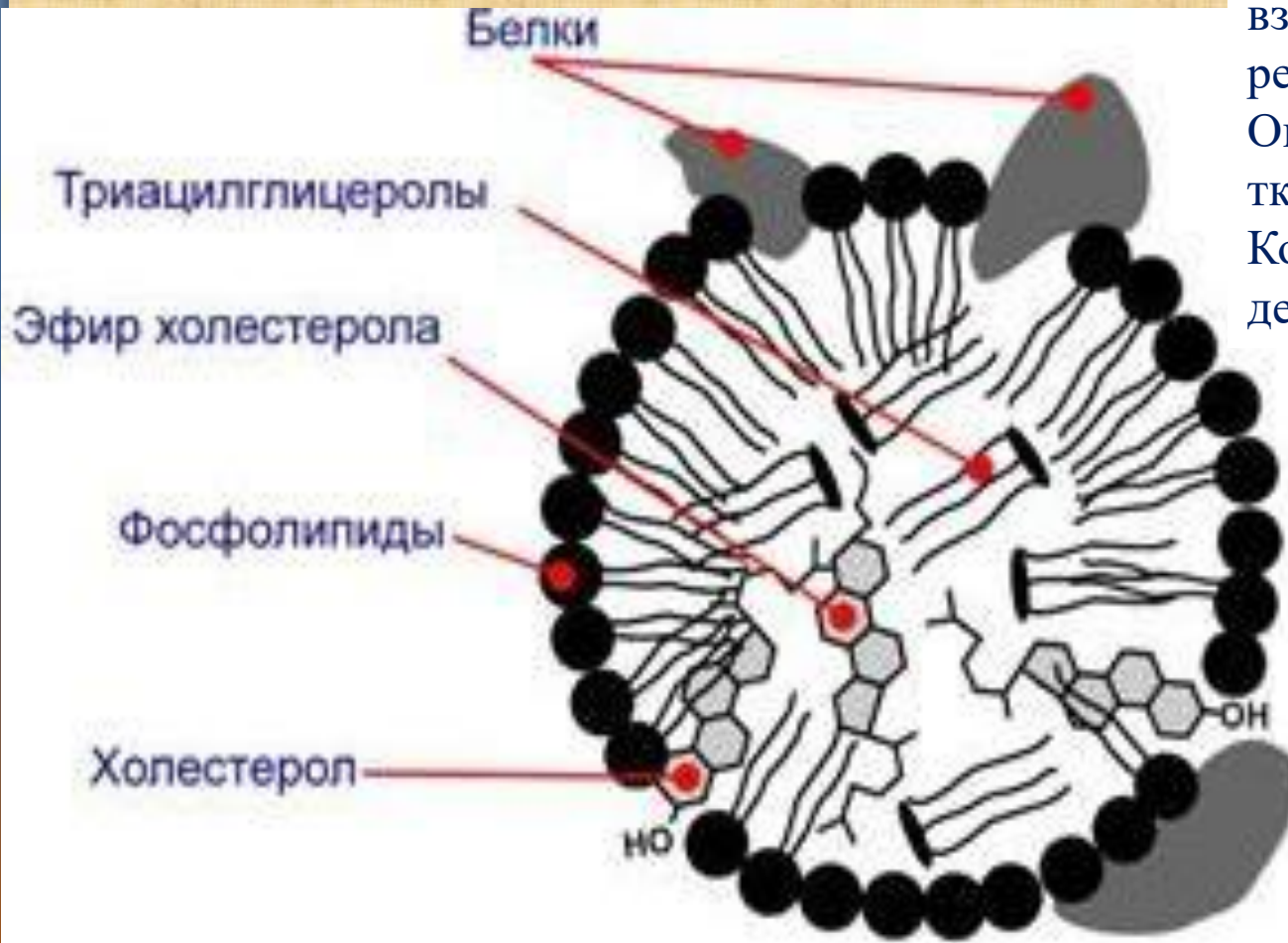
ХС входит в состав мембран и влияет на структуру бислоя, увеличивая её жёсткость. Нарушение обмена ХС приводит к развитию атеросклероза.

Мембранный бислой. Регуляция и обмен в живых системах осуществляется на границах раздела фаз



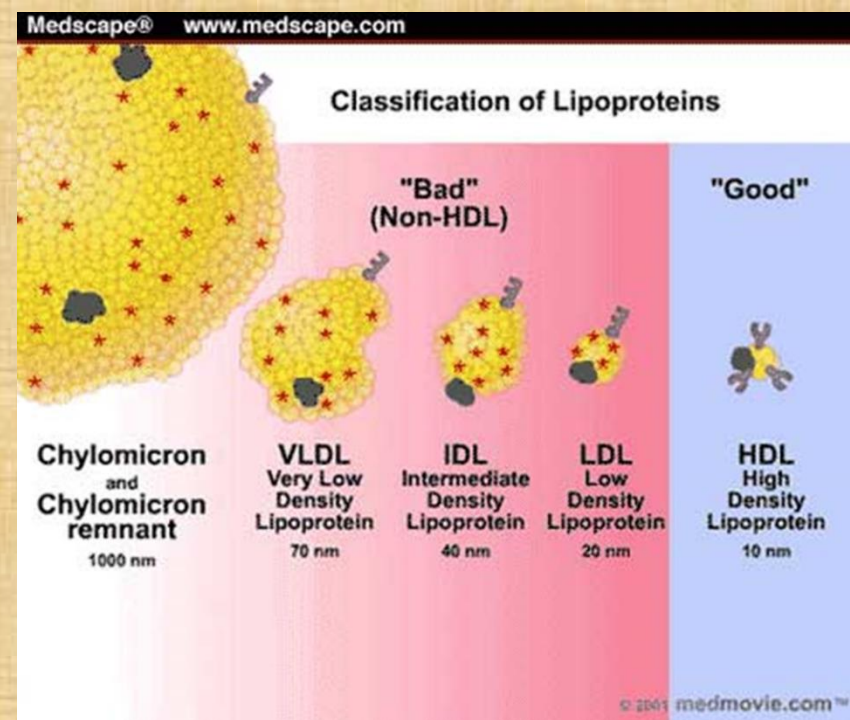
Транспорт липидов - в составе липопротеинов

Функции апопротеинов формируют структуру ЛП; взаимодействуют с рецепторами клеток
Определяют захват ЛП тканями
Кофакторы ферментов, действующих на ЛП.



Виды липопротеинов:

- » Хиломикроны (ХМ)
(транспорт ЖК из кишечника в ткани в виде ТАГ)
- » ЛПОНП (пре- β -ЛП)
(транспорт ЖК из печени в ткани в виде ТАГ)
- » ЛПНП (β -ЛП)
(транспорт ХС и ЖК из печени в ткани)
- » ЛПВП (α -ЛП)
(транспорт ХС и ЖК из крови к печени)



Типы ЛП	Хиломикроны (ХМ)	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Белки%	2	10	11	22	50
ФЛ%	3	18	23	21	27
ХС%	2	7	8	8	4
ЭХС%	3	10	30	42	16
ТАГ%	85	55	26	7	3
Функции	Транспорт липидов из кишечника (экзогенные липиды)	Транспорт липидов, синтезируемых в печени (эндогенные липиды)	Промежуточная форма ЛПОНП в ЛПНП под действием ЛП-липазы	Транспорт холестерина в ткани	Удаление избытка ХС из клеток и ЛП. Донор апопротеинов А, С-II
Место образования	Эпителий тонк. кишечника	Клетки печени	Кровь	Кровь (из ЛПОНП и ЛППП)	Клетки печени - ЛПВП-предш.
Диаметр, нМ	Больше 120	30-100		21-100	7-15
Основные апоЛП	B-48 С-II, E	B-100 С-II, E	B-100 E	B-100	A-I С-II, E

ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЛИПИДОВ

Гормоны, активирующие переваривание жиров:

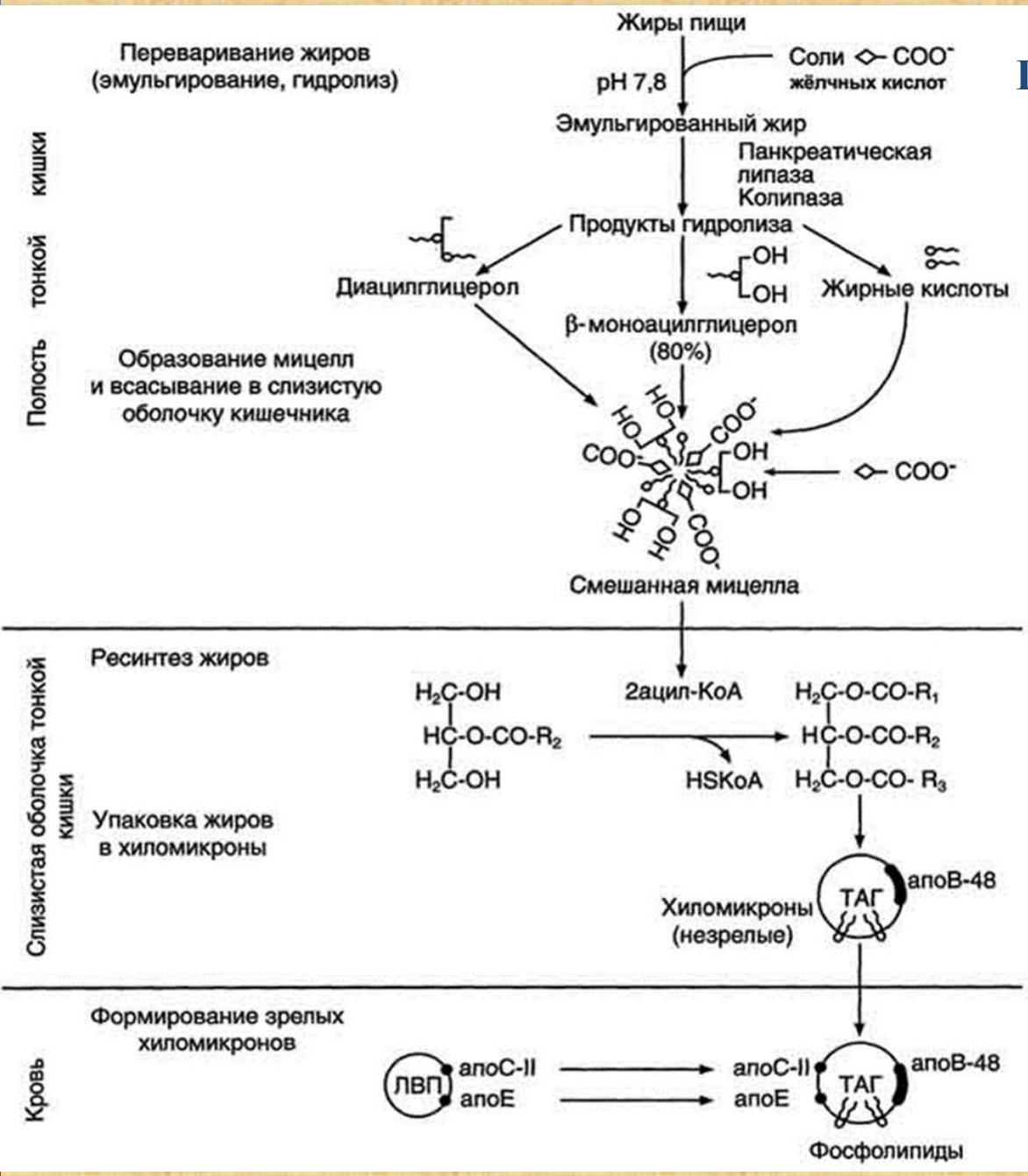
клетки слизистой оболочки тонкого кишечника

холецистокинин (пептид)

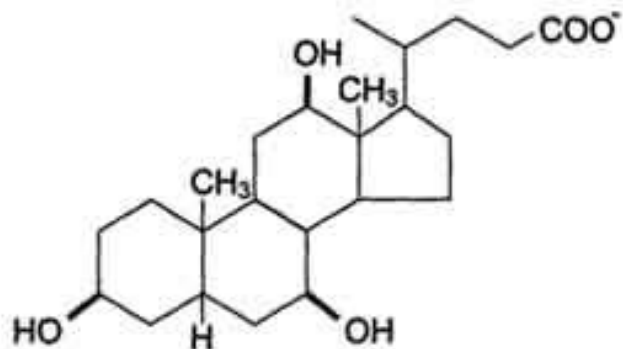
стимулирует сокращение жёлчного пузыря, и секрецию

пищеварительных ферментов, **(панкреатической липазы)**

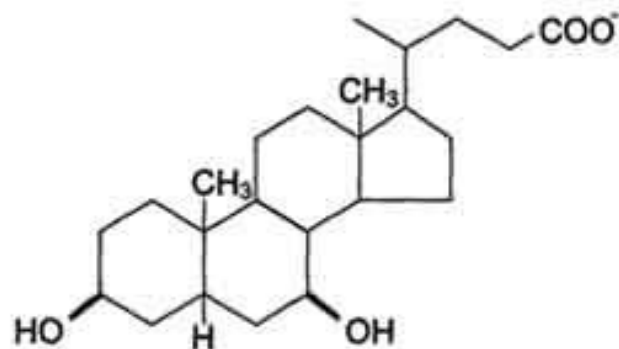
Секретин – пептидный гормон стимулирующий секрецию (HCO₃⁻) в сок поджелудочной железы



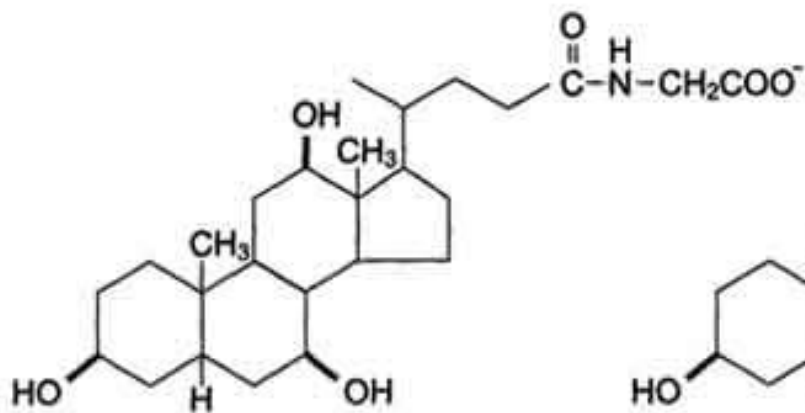
ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ обеспечивают эмульгирование жира



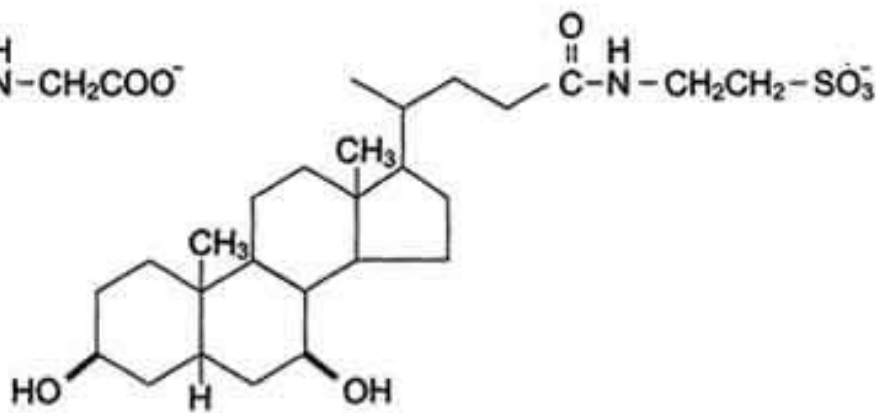
Холевая кислота



Хенодезоксихолевая кислота



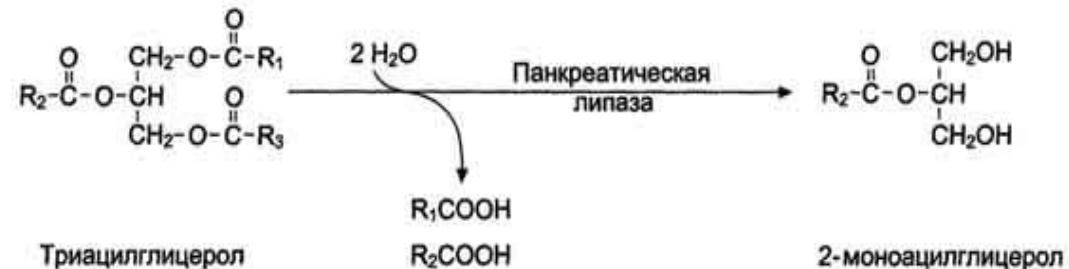
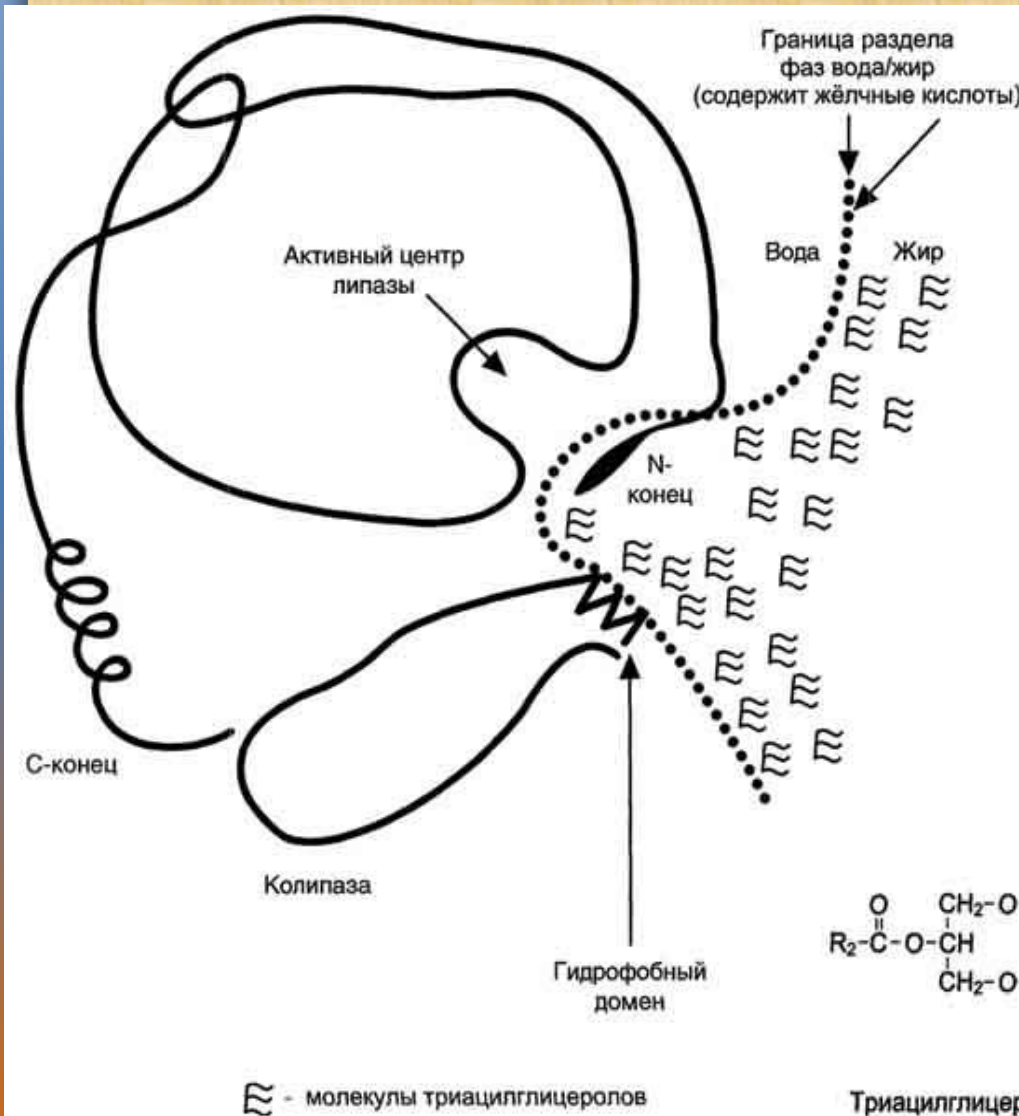
Гликохолевая кислота



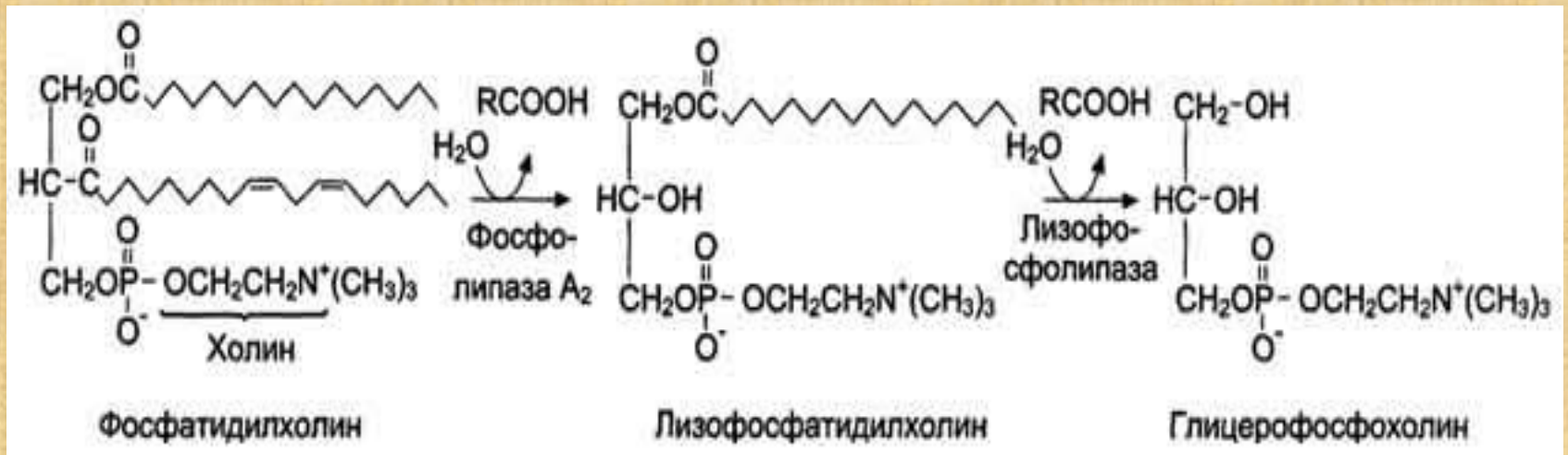
Таурохенодезоксихолевая кислота



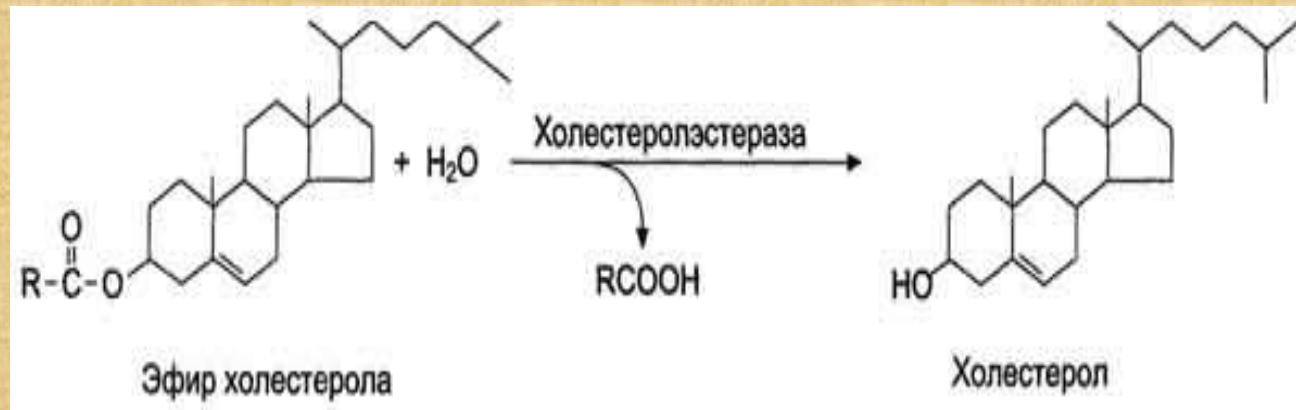
Действие панкреатической липазы



Переваривание фосфолипидов и ХС



Ферменты синтезируются в поджелудочной железе:
 Фосфолипаза А2 (активируется ограниченным протеолизом);
 Лизофосфолипаза

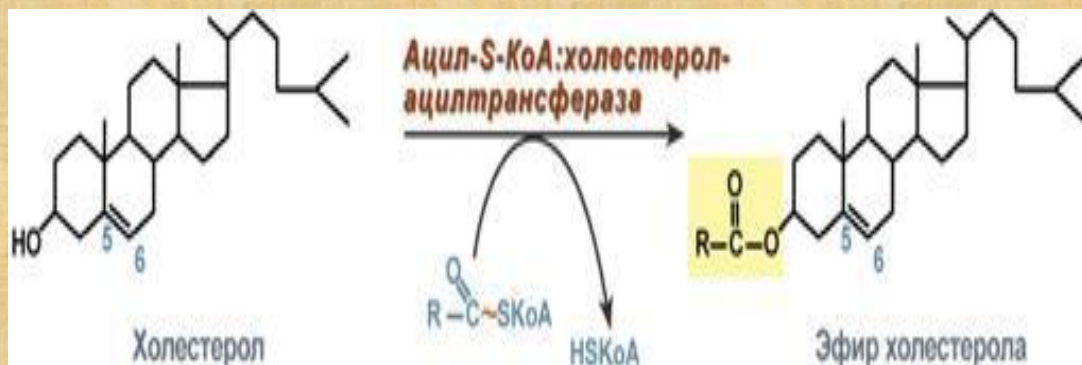
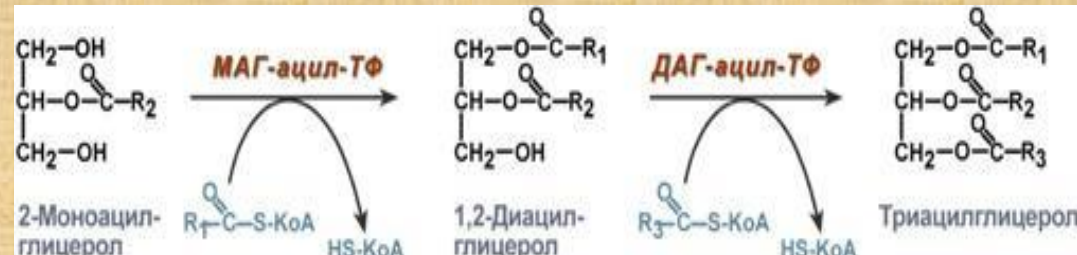


РЕСИНТЕЗ ЛИПИДОВ В ЭНТЕРОЦИТАХ

Активация жирной кислоты

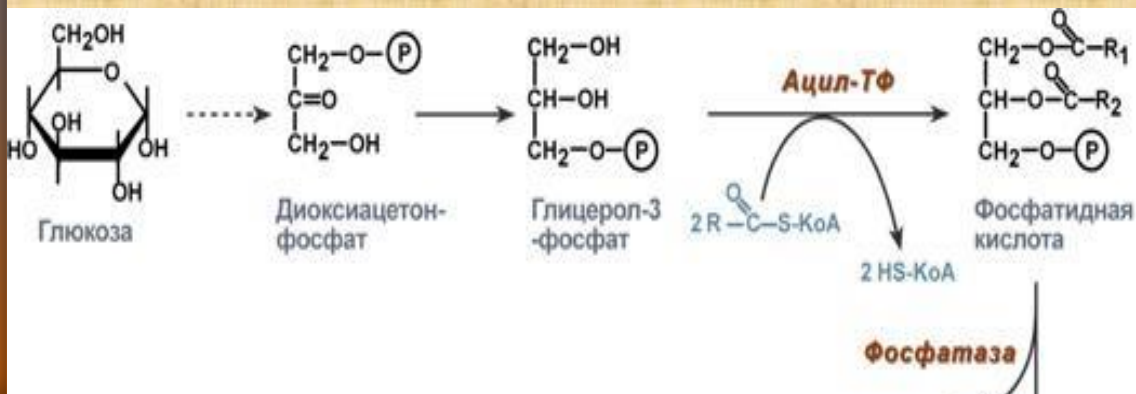


Ресинтез триацилглицеролов



Рэаэтерификация холестерола напрямую влияет на его всасывание в кровь. В настоящее время ищут возможности подавления этой реакции для снижения концентрации ХС в крови.

Ресинтез фосфолипидов - в клетках слизистой кишечника, что необходимо для формирования ЛП



После ресинтеза ФЛ, ТАГ, ЭХС упаковываются в липопротеины и в такой форме они могут покинуть энтероцит.

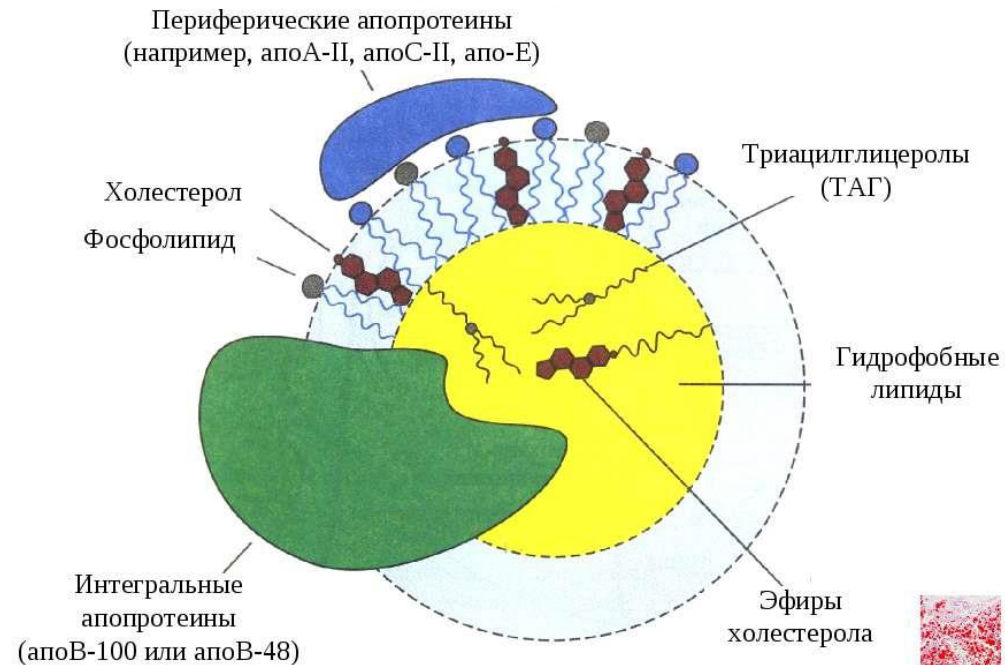
Хиломикроны:

транспорт ЖК из кишечника в ткани в виде ТАГ

Характеристика хиломикронов

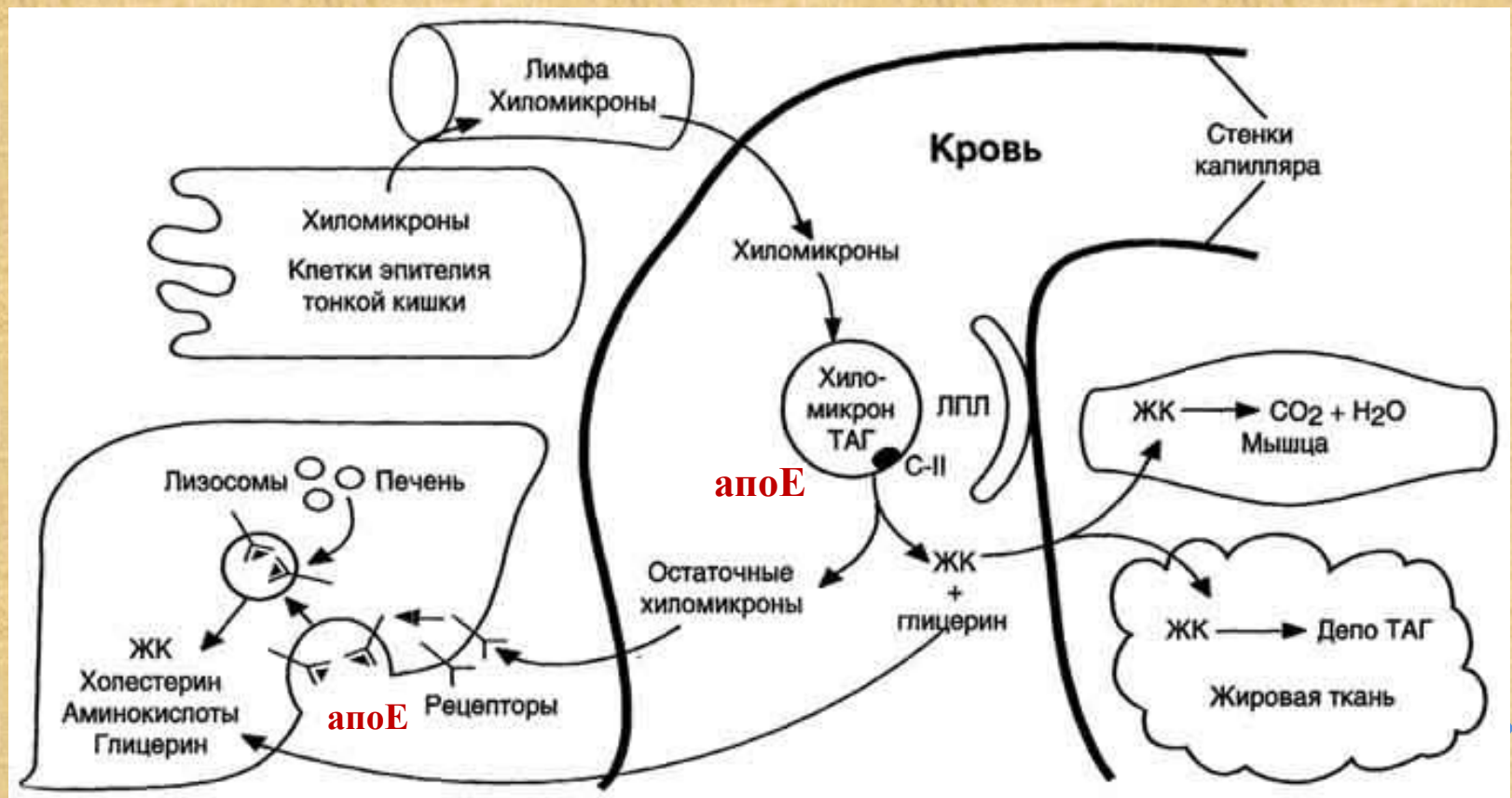
- формируются в кишечнике из ресинтезированных жиров,
- в составе **преобладают ТАГ**, мало белка, фосфолипидов и ХС (2% белка, 87% ТАГ, 2% ХС, 5% ЭХС, 4% ФЛ)
- основным апобелком является **апоВ-48**, в плазме крови получают от ЛПВП белки апоС-II и апоЕ,
- в крови появляются после приема пищи, полностью исчезают через 10-12 часов,
- не атерогенны.

Строение липопротеидов плазмы крови (ХМ, ЛПОНП, ЛПСП, ЛПНП, ЛПВП)



Хиломикроны

транспорт ЖК из кишечника в ткани в виде ТАГ



ХМ и ЛПОНП: Транспорт ТАГ в ткани, используя жиры, жировую ткань, легкие, печень, миокард, молочную железу, костный мозг, почки, селезенку –ЛПЛ.



На поверхности ХМ
2 фактора для
активности ЛПЛ.
АпоС-II активирует
фермент,
ФЛ участвуют в
связывании фермента
с ХМ.

**На эндотелии капилляров находится липопротеинлипаза (ЛПЛ).
Количество фермента увеличивается при действии инсулина и прогестерона.
ЖК перемещаются в клетки органа и запасается в составе ТАГ**

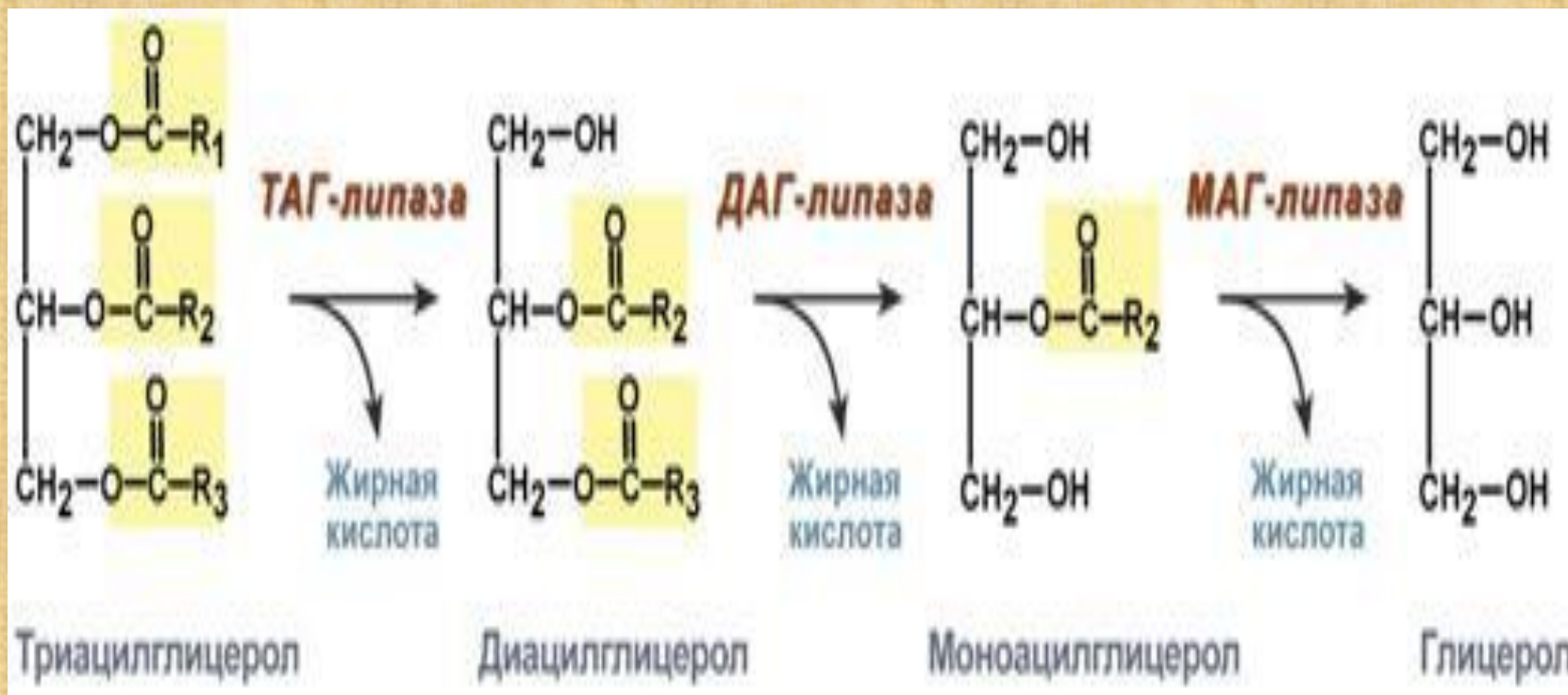
Мобилизация жиров из жировой ткани

После приема пищи в клетках жировой ткани насыщенные ЖК поступает из ХМ и ЛПОНП и запасаются в составе ТАГ

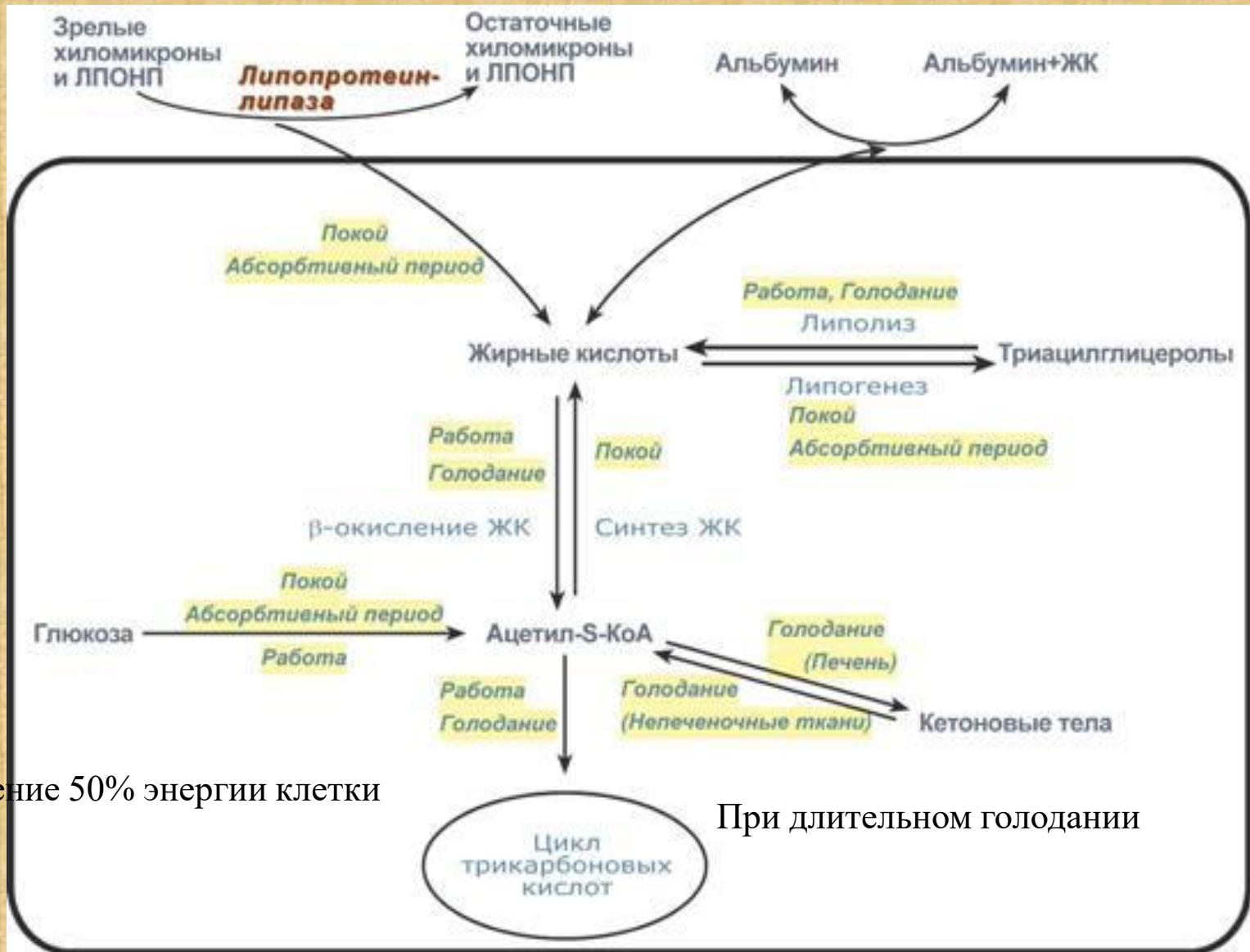
Если бы энергия, запасаемая в жирах, хранилась в форме гликогена, масса тела человека увеличилась бы на 15 кг.

При голодании, физической работе, охлаждении, стрессе –гормон-зависимая активация ТАГ-липазы адипоцитов адреналином и глюкагоном.

Гидролиз ТАГ до глицерина и жирных кислот катализируется ТАГ-липазой



Равновесие Липогенез - Липолиз



обеспечение 50% энергии клетки

При длительном голодании



Накопление ТАГ в крови (ожирение)

В норме: образование ХМ в кишечнике (транспорт ТАГ в ткани) – в кровь - получение апобелков от ЛПВП-
ЛП-липаза отщепляет ЖК - в ткани-
остаточные ХМ и ЛПОНП попадают в гепатоциты посредством рецепторного (апоЕ) эндоцитоза и разрушаются в лизосомах

Нарушения:

снижение активности ферментов обмена ЛП (**ЛП-липаза**)
недостаток апобелков (**апоЕ, апо-С**) и ФЛ (ПАВ)
снижение рецепции ЛП на клетках печени
блок сборки ЛП частиц при воздействии токсинов

Лечение - снизить потребление жиров с пищей;
Физическая нагрузка – адреналин и мобилизация липидов
Липолитические ферменты, витамины



«Ген ожирения»

Количество потребляемой пищи определяется регуляторами чувства голода и насыщения:

концентрация **в крови глюкозы и гормонов** -инициируют чувство насыщения: холецистокинин, нейротензин, **лептин**. белок **ЛЕПТИН** - синтезируется **адипоцитами** взаимодействует с рецепторами гипоталамуса. В результате его действия **снижается секреция нейропептида Y**, который стимулирует поиск и потребление пищи.

Ожирение - при дефекте «гена ожирения»: низкий уровень лептина в крови служит сигналом **недостаточного количества запаса жиров в организме**; включает механизмы, приводящие к увеличению аппетита и увеличению массы тела.

У 20% больных – **наблюдают изменения в структуре лептина**
У 80% больных - **генетический дефект рецепторов лептина** в гипоталамусе. А концентрация лептина в крови больше в 4 раза.



Причины первичного ожирения:

- » генетические нарушения (до 80% случаев ожирения - результат генетических нарушений);
- » состав и количество потребляемой пищи, метод питания в семье;
- » уровень физической активности;
- » психологические факторы.

Принципы лечения

- снизить концентрацию жирных кислот в крови – **увеличение физических нагрузок,**
- обеспечить удаление жирных кислот из гепатоцитов – **прием липотропных факторов,**
- предотвратить синтез ТАГ в печени – **диета со снижением жирных и сладких продуктов, потребление полноценного белка,**
- при токсических поражениях – **лечение гепатотропными лекарственными средствами.**



Нарушения липидного обмена

ГиперХиломикрония-
накопление нейтральных
липидов ТАГ
генетическая недостаточность
ЛП-липазы
Проявляется ожирением;
фактор риска развития
инфаркта, инсульта, диабета,
гипертонии



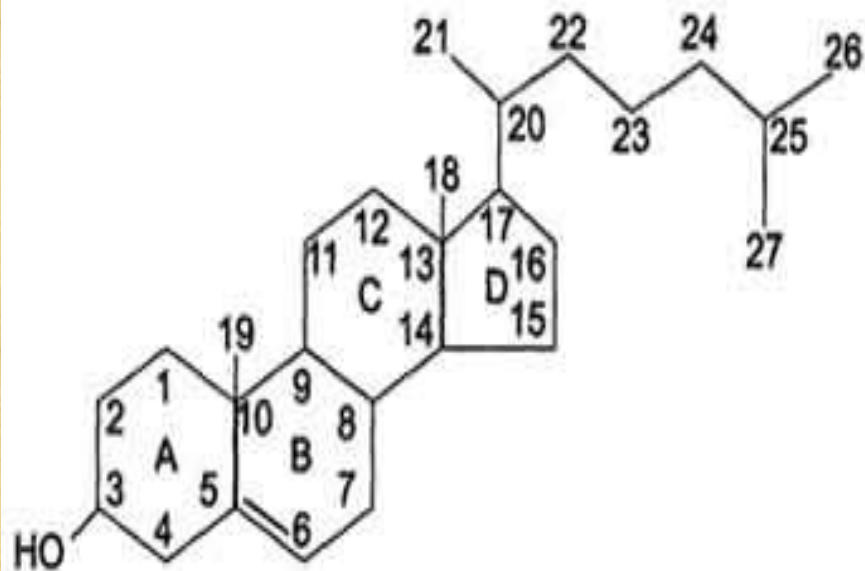
ГиперХолестеролемия-
накопление холестерина (ХС)
связано со снижением эффективности
ЛП-липазы или
рецепторного эндоцитоза
Повышенный ХС – атеросклероз – инфаркт, инсульт

Гиперлиппротеинемии

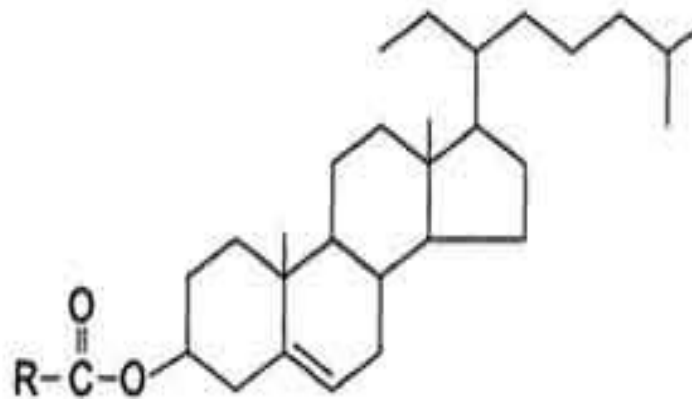
Первичные (врожденные нарушения)

Тип и название дислиппротеинемии	Генетический дефект	Проявления	Коррекция
Тип I (наследственная гиперхиломикронемия)	Дефект структуры ЛП-липазы. Дефект структуры апо СII	Повышение в крови ХМ и ЛПОНП. Ксангоматоз (отложения ТАГ в коже), увеличение печени, селезенки	Ограничение в питании жиров, высококалорийных продуктов
Тип II Тип II (семейная гиперхолестеролемиа)	Дефект рецепторов ЛПНП или мутация гена apo B-100	Повышение концентрации в крови ЛПНП, гиперхолестеринемия. Ранний атеросклероз.	Ограничение в питании холестерола, высококалорийных продуктов. Профилактика атеросклероза
Тип III (семейная комбинированная гиперлипидемия)	Дефект в структуре apo E , синтез изоформы apo E₂ , которая плохо взаимодействует с рецепторами ЛПНП	Повышение концентрации остаточных ХМ, ЛПОНП, ЛПНП, гиперхолестеролемиа, гипертриацилглицеролемиа. Ишемия миокарда (ИБС), атеросклероз, ксангоматоз.	Диета. Профилактика атеросклероза

Транспорт холестерина (ХС) и его эфиров (ЭХС) с ЛПВП и ЛПНП

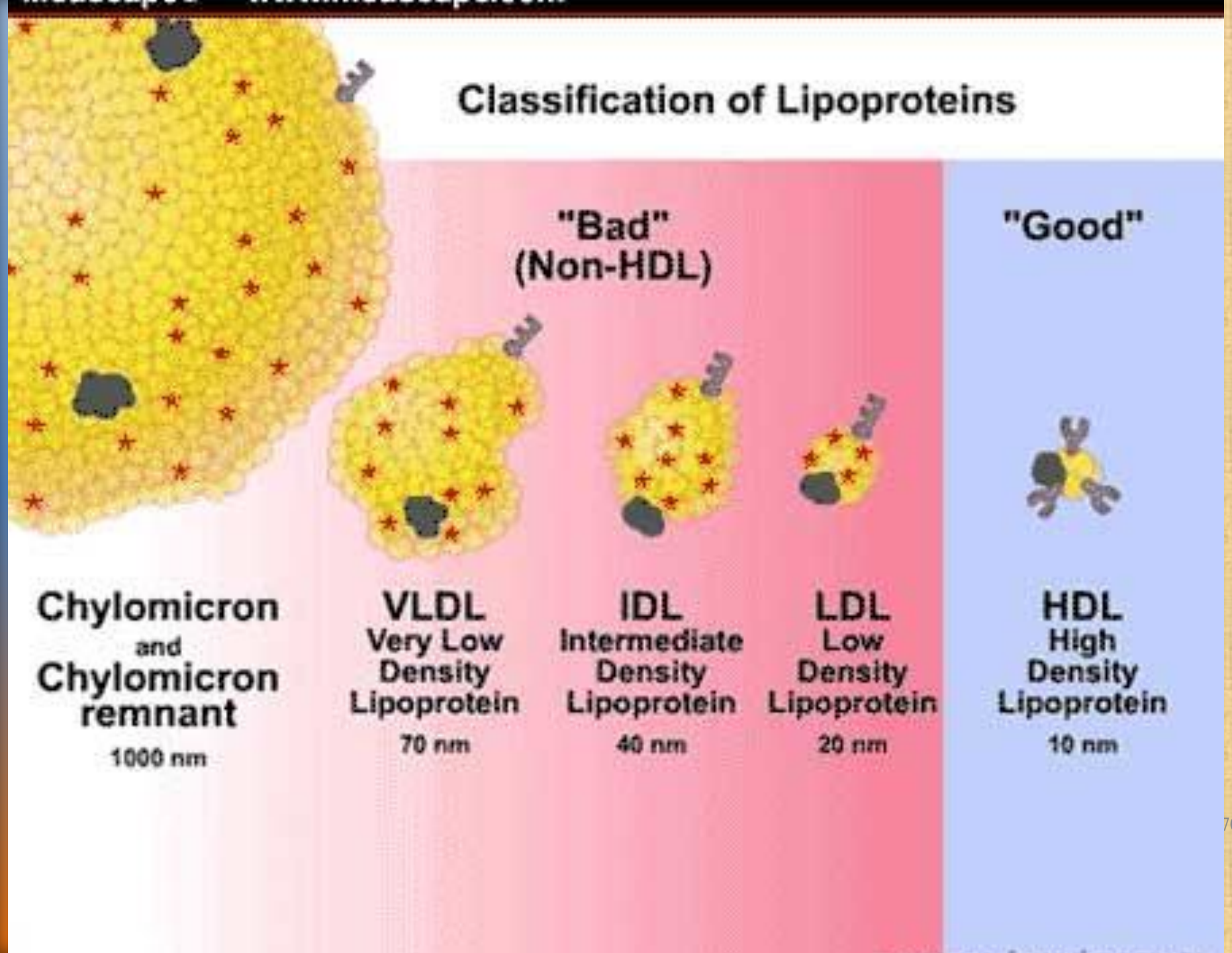


Холестерол



Эфир холестерола

Classification of Lipoproteins



ЛПНП: Транспорт ХС и полиеновых ЖК в клетки для синтеза гормонов



В норме : **ЛПНП** - (транспорт ХС в клетки для синтеза
- самый атерогенный тип ЛП)

образуются в печени из **ЛПОНП** с **ТАГ-липазой** печени—
в крови - взаимодействуют с **ЛПВП** получают **ЭХС** —
выталкивание **апоВ-100** — рецепторный эндицитоз в тканях и
лизосомальный распад

Регуляция: При снижении концентрации ХС в клетке -
активируется синтез рецепторов **ЛПНП**; **участвуют гормоны:**
инсулин и трийодтиронин, половые гормоны. Они
увеличивают образование рецепторов **ЛПНП**.

Нарушения метаболизма ХС:

снижение рецепции ЛПНП на клетках (гормоны)

нарушение синтеза апобелков

снижение активности ферментов обмена ЛП-

лецитин-ХС-ацилтрансферазы и ЛП-липазы

Нарушение соотношения между **ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП**



Нарушение метаболизма ХС: блокада апоВ рецепторного эндоцитоза

Липорегуляторная функция клеток Печени

синтез апобелков и ЛП,
их рецепторов, регуляция
метаболического баланса ЛП

В условиях длительной ДЛ и ХС, или
действии стрессовых факторов эти
функции Печени блокируются:
**Избыток внутриклеточного ХС
блокирует синтез ЛПНП-Р** на
мембранах Г - один из пусковых
механизмов атеросклероза - нарушение
выведения ХС из организма.

При блокаде апоВ-100 рецепторного
эндоцитоза - в крови **накапливаются
ЛПНП.**

В 95% это состояние функциональное,
~ 5% больных имеют **генетические
дефекты синтеза рецептора или апоВ-
100.**

Холестер



Атеросклероз

хроническое заболевание артерий, характеризующееся инфильтрированием в стенку сосуда атерогенных ЛП с последующим развитием соединительной ткани, фиброзных бляшек, и нарушением кровообращения



отложение ХС и ЭХС в соединительной ткани стенок артерий, в которых выражена механическая нагрузка на стенку: коронарная артерия, подколенная артерия, бедренная артерия, грудная аорта, сонные артерии.



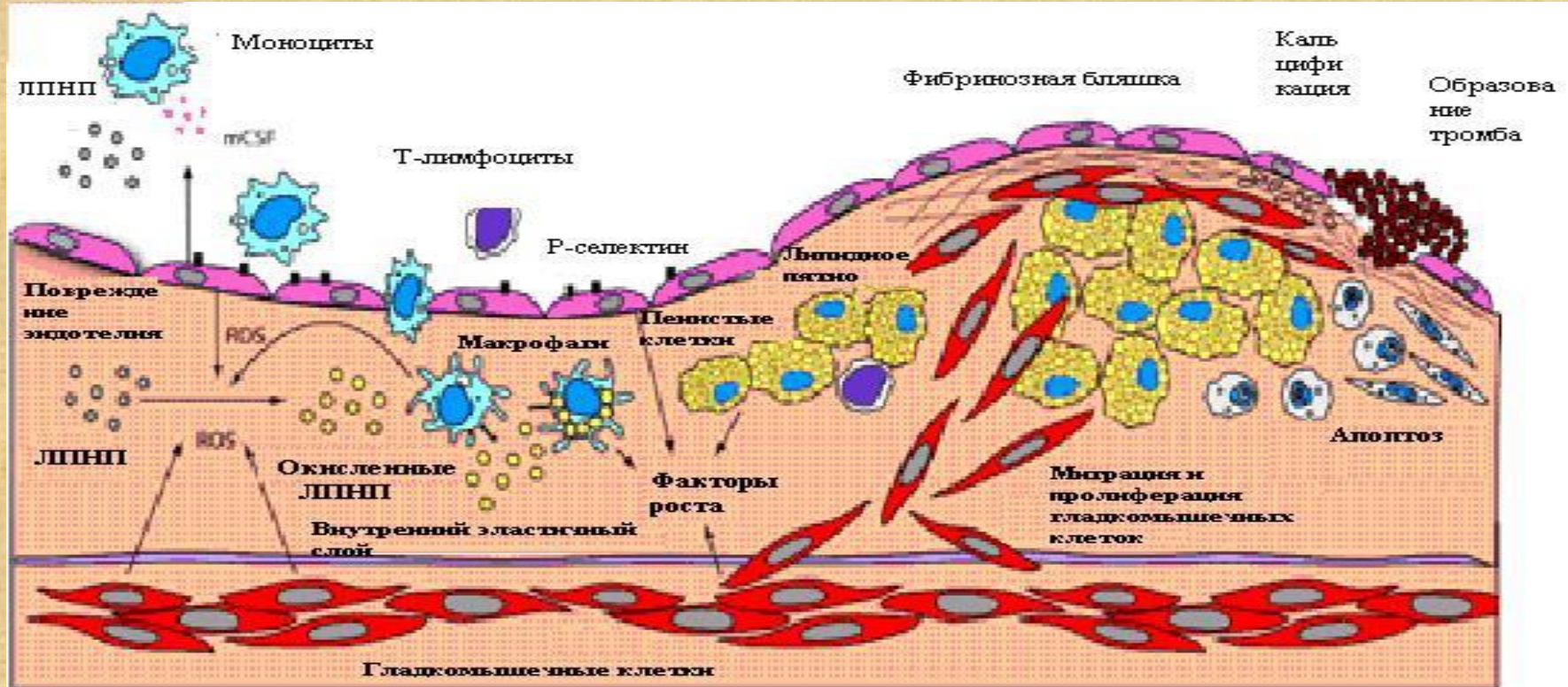
Атеросклероз – отложение ХС в сосудах

1 стадия - повреждение сосудов- повышенная проницаемость - в интиму сосудов проникают моноциты и ЛПНП

2 стадия - активированные тромбоциты - медиаторы воспаления- модификация липопротеинов – нарушение связывания ЛП с рецептором – накопление липидов -макрофаги- воспаление. ГМ клетки пролиферируют – поглощают ЛП

3 стадия- пенистые клетки инкапсулирование ХС – образование фиброзной бляшки

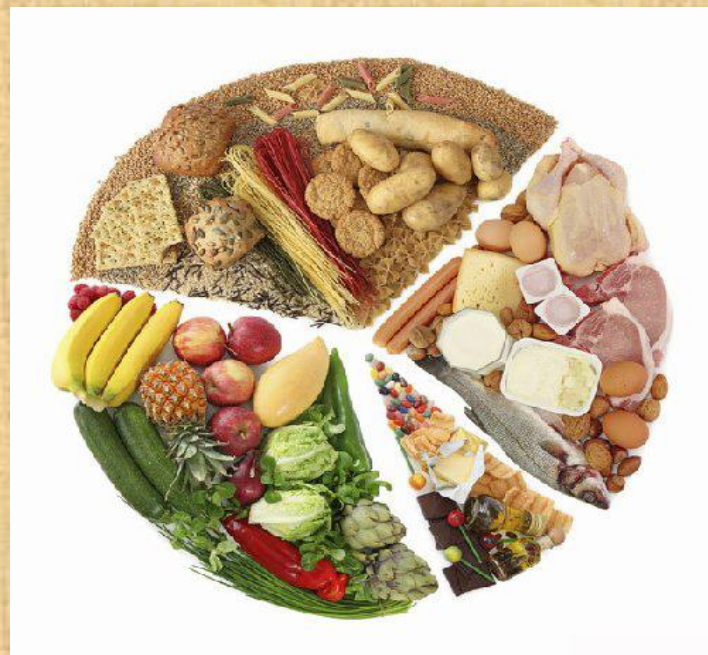
4 стадия- тромбоз и тромбоэмболия



Лечение атеросклероза

снижение содержания ХС и ТАГ

- 1) **Диета** гипокалорийная и гипохолестериновая.
- 2) **ПНЖК, вода, витамины, усиление синтеза ЛПВП**; антиоксиданты, ЛПНП и их метаболизм; поддержка печени (эссенциале форте)
- 2) **Физ-нагрузка**
- 3) **Медикаменты**
фибраты (клофибрат, фенофибрат) - **активаторы ЛП-липазы** – ускоряют катаболизм ЛПОНП и ХМ
статины – ингибиторы синтеза ХС
Подавление всасывания ХС в ЖКТ – анионообменные смолы (Холестирамин, Холестид).



Лекарство: полимер (Холестирамин) в кишечнике адсорбирует желчные кислоты и уменьшает их возврат в печень.

В печени увеличивается захват ХС из крови для синтеза новых жёлчных кислот.



Основные направления энзимо-терапии

1. Заместительная ферментная терапия (устранение дефицита ферментов)

1а) Ферменты коррекции пищеварения

1б) Лечение наследственных заболеваний (проблема накопления метаболитов в тканях) Болезнь Гоше (отложение цереброзидов - церезим)

2. Коррекция системы свертывания крови (тромбообразование-фибринолиз) (стрептокиназа, урокиназа, плазмин, тромбин)

3. Терапия злокачественных новообразований метионин-лиаза, из почвенных бактерий *Pseudomonas putida*

4. Противовоспалительная терапия (протеазы гидролиз денатурированных клеточных и тканевых структур)

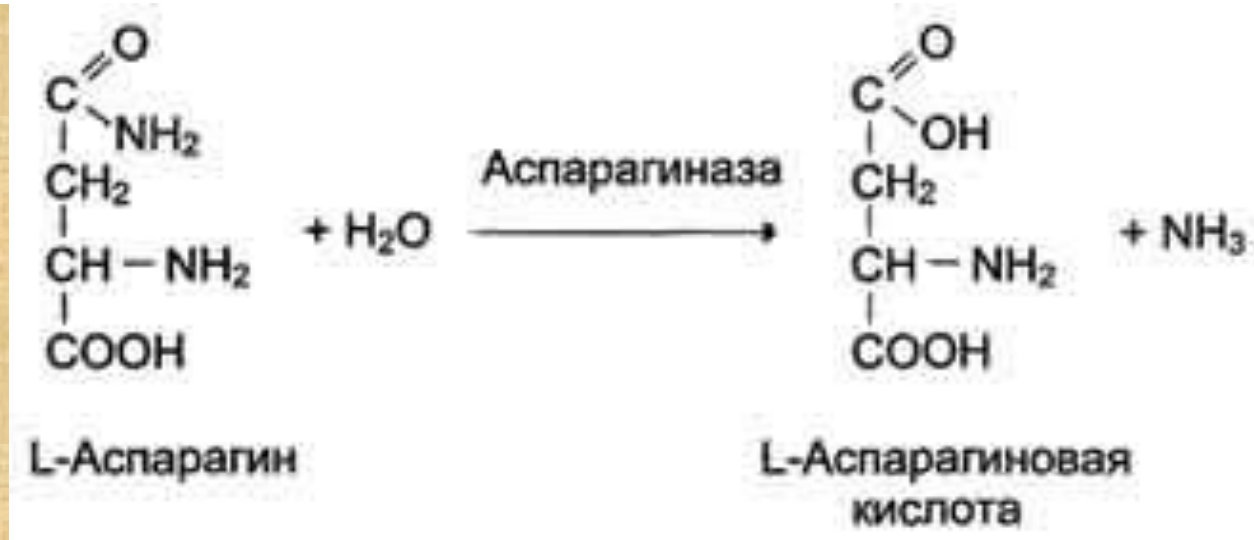
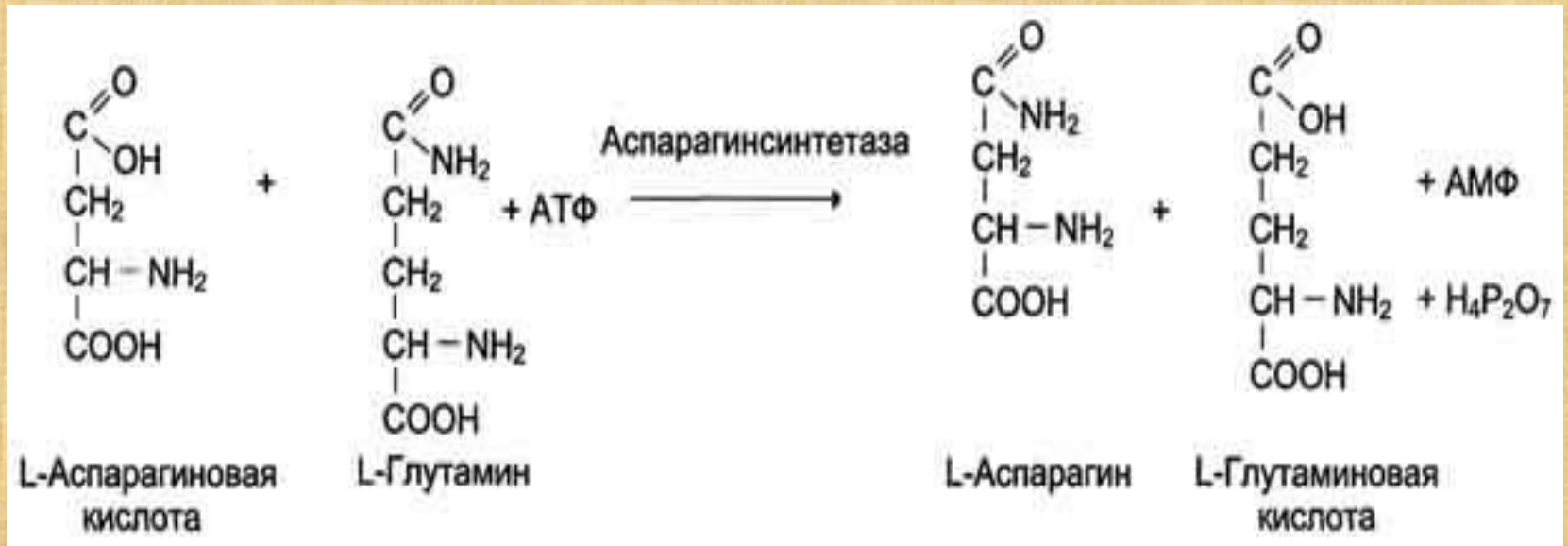
Рассасывание посттравматических рубцов - гиалуронидаза
расщепление глюкозаминогликанов (лидаза)

5. Детоксикация организма (удаление токсинов, методы эфферентной терапии)

6. Противовирусные препараты РНКаза и ДНКаза используют при лечении аденовирусных конъюнктивитов



Аспарагиназа применяется для лечения лимфобластных лейкозов



Протеаза - Тритикаин-α для лечения целиакии



Ферментные Препараты для лечения целиакии
Нарушение слизистой кишечника при котором
всасываются недогидролизованные пептиды
Чувствительность к глютену - белку клейковины зерен
злаков - оказывает токсическое действие

Тритикаин-α – рекомбинантная протеаза из пшеницы,
стабильная в условиях желудочного сока.



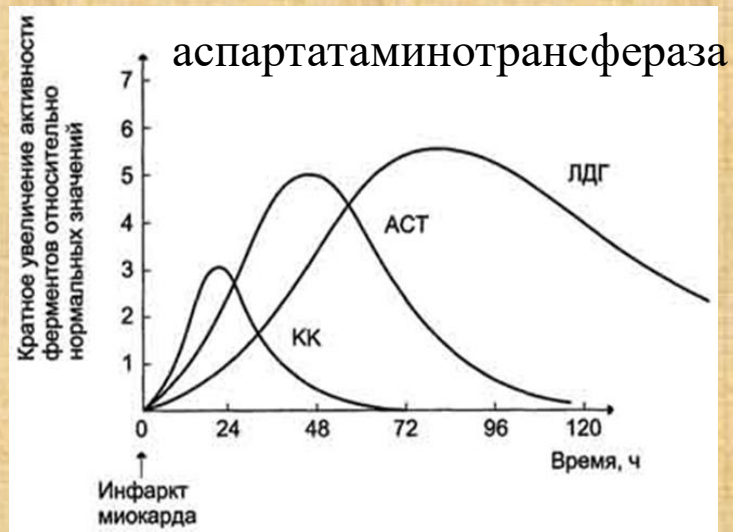
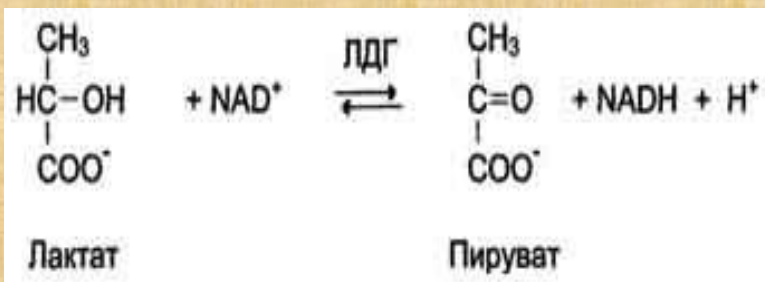
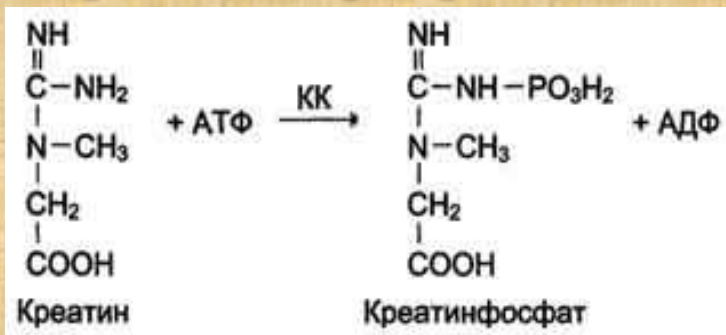
ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА

Постановка диагноза заболевания на основе определения активности ферментов в биологических жидкостях

Принципы энзимодиагностики

- » При повреждении клеток в крови увеличивается концентрация ферментов повреждённых клеток;
- » Уровень активности ферментов в плазме коррелирует со степенью повреждения клеток
- » Ряд ферментов имеет преимущественную локализацию в определённых органах;
- » При многих заболеваниях нарушается проницаемость мембраны клеток (при воспалении) или нарушение целостности клеток (при некрозе). Субклеточная локализации фермента, цитозоль/митохондрии или ядро
- » Используют для диагностики заболеваний сердца, мозга, печени, поджелудочной, скелетной мускулатуры

ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА при инфаркте миокарда



КК, ЛДГ и АСТ - ключевые ферменты обмена веществ, **регулируют процессы биологического окисления**, обеспечивают транспорт АТФ, из митохондрий в цитоплазму

- » При инфаркте наблюдают достоверные изменения в крови активности ферментов КК
- » Обнаружение повышенной активности КК в плазме крови - основной энзимодиагностический критерий инфаркта
- » Дополнительное подтверждение диагноза - обнаружение активностей АСТ и ЛДГ в крови. Уровень повышения активности коррелирует с размерами повреждения сердечной мышцы.

Истории успеха в биофарме в силу специфики отрасли меньше на слуху, чем, например, в IT, но не менее захватывающие



- Основана в 1980 году Уильямом Боузом. Первая венчурная инвестиция - \$200К от шести инвесторов, далее еще \$19М. Вышла на IPO в 1982 году.
- Компания произвела первый рекомбинантный человеческий эритропоэтин и первый препарат для лечения ревматоидного артрита.
- Текущая капитализация – более \$100В, выручка за 2015 год - \$22М, чистая прибыль - \$7В.

AMGEN

Genentech

- Основана в 1976 году венчурным капиталистом Робертом Суонсоном и биохимиком Гербертом Бойером.
- В 1977 году команда впервые успешно **внедрила человеческий ген в бактерию, с помощью чего синтезировала соматотропин (гормон роста)**, а в 1978 смогла синтезировать **человеческий инсулин**.
- В 2009 году была куплена конгломератом La Roche за \$46,8В.



- Основана в 1987 году Майклом Риорданом с целью борьбы с вирусными инфекциями после того, как он переболел лихорадкой денге.
- Привлекла \$12М венчурного финансирования, вышла на IPO в 1992.
- Текущая капитализация- \$100В, выручка за 2015 год - \$33В. **Препарат Sovaldi от гепатита C принес \$10В** первый год продаж – лучший старт за всю историю фарм отрасли.

- Основана в 1981 Генри Блэром с привлечением венчурного капиталиста Шеридана Снайдера для производства модифицированных энзимов для NIH. Первый офис располагался в помещении склада одежды при Medical School.
- Компания специализировалась на энзим-заместительной терапии редких заболеваний. Первым пациентом в исследованиях стал 3-летний сын одного из волонтеров NIH с болезнью Гоше.
- В 2011 году была поглощена Sanofi за \$20,1В, к этому моменту компания стала третьей по величине биотехнологической компанией в мире.

genzyme

Компании в области биофармы выступают драйвером инноваций и приносят реальную пользу миллионам пациентов



Технологии предоставляют новые возможности терапии десяткам миллионов пациентов, улучшают качество жизни, увеличивают эффективность диагностики, снижают стоимость лечения.

Онкология

12М
пациентов

- Таргетная терапия
- Молекулярная диагностика
- Терапия моноклональными антителами
- Минимально инвазивная биопсия
- Иммунотерапия
- Рекомбинантный человеческий инсулин
- Постоянный мониторинг уровня глюкозы
- Эндovasкулярные приборы
- Инсулиновые помпы
- Гормоны, снижающие сахар

Неврологи

7М пациентов

- Минимально-инвазивные операции на позвоночнике
- Нейростимуляция
- Кинопластика
- Вагостимуляция

Кардиология

50М
пациентов

- Ангиопластика
- Артериальные стенты
- Чрескожная замена сердечных клапанов
- Новые антиагреганты

Диабет

26М
пациентов

Редкие болезни

30М
пациентов

- Jakafi® (миелофиброз)
- Kalydeco™ (муковисцидоз)
- Фермент-заместительная терапия

ВЫВОДЫ:

Спасибо за внимание!

