



Ферменты в медицине

д.х.н. Е.В. Кудряшова

**Доцент кафедры химической энзимологии
Химического факультета МГУ**



Ферменты в медицине

1. Энзимопатия

многие заболевания связаны с нарушением функционирования белков и ферментов в органах и тканях

2. Энзимодиагностика

Определение ферментов -
маркеров заболеваний:

из клеток повреждённого органа в
кровь поступают специфические белки

3. Энзимотерапия

лечение ферментами

Основные направления энзимо-терапии

1. Заместительная ферментная терапия (устранение дефицита ферментов)

1а) Ферменты коррекции пищеварения

1б) Лечение наследственных заболеваний (проблема накопления метаболитов в тканях)

2. Коррекция системы свертывания крови

3. Терапия злокачественных новообразований

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

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



ЭНЗИМОПАТИИ – нарушения определённых метаболических путей

Нарушение метаболизма аминокислот

Нарушение метаболизма углеводов

Нарушение метаболизма липидов



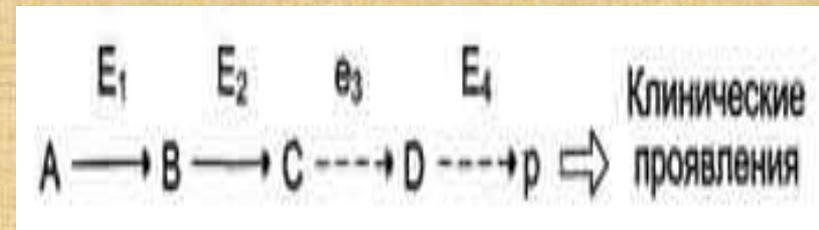
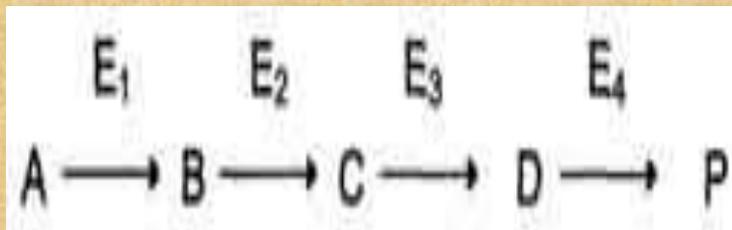
ЗАБОЛЕВАНИЯ СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА

Наследственные

Приобретенные

Пути развития заболевания:

1. Нарушение синтеза конечных продуктов



НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

Пример альбинизм

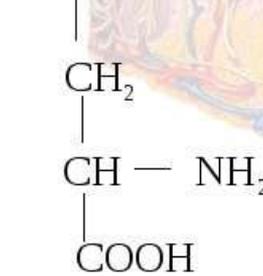
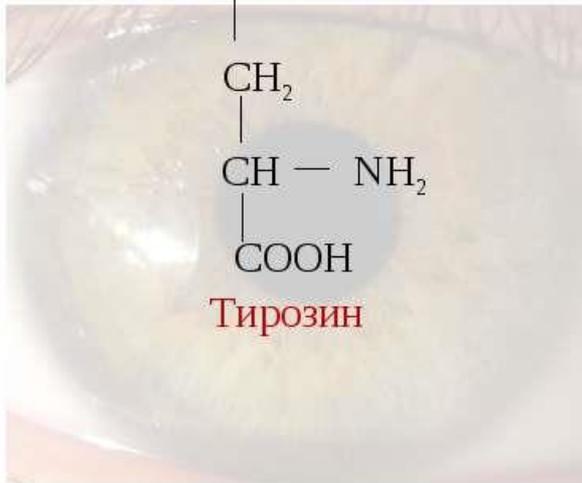
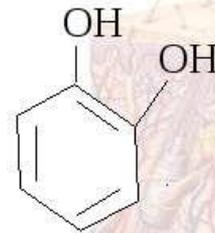
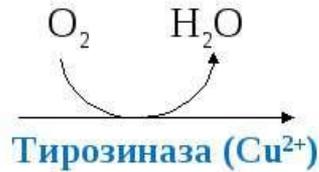
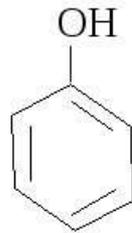
- связан с недостаточностью **тирозинызы** - фермента, катализирующего синтез пигментов — меланинов



Альбинизм

Синтез меланинов (меланоциты)

Кожа
Волосы
Радужная
оболочка глаз



ДОФА



Пигменты МЕЛАНИНЫ

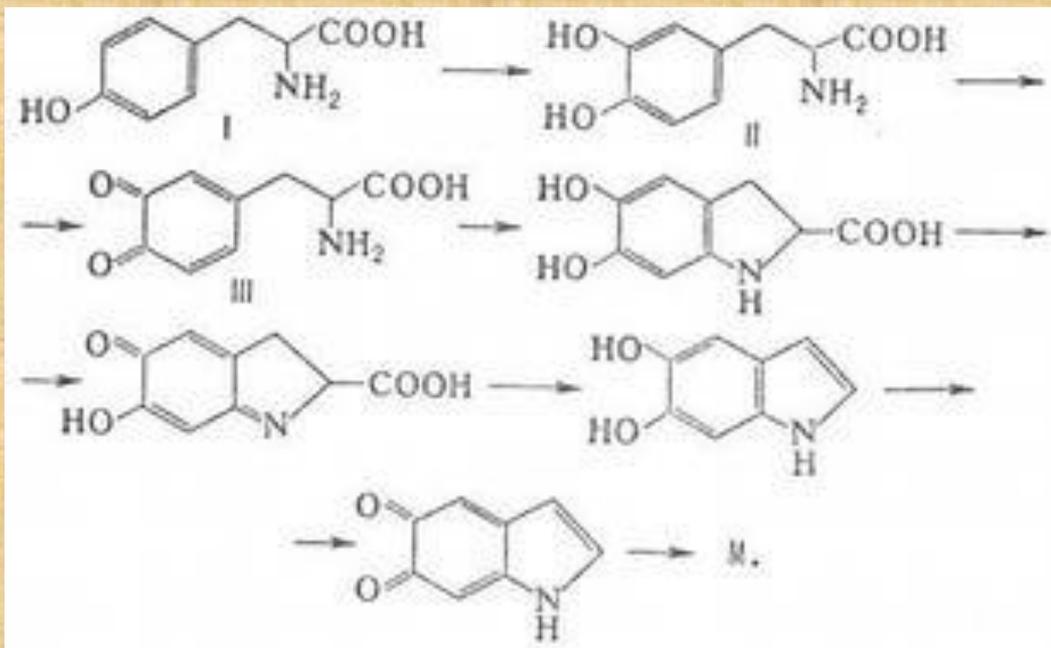


ПРИМЕНЕНИЕ В КОСМЕТИКЕ

Ингибирование тирозиназы

Осветление и выравнивание тона кожи

Анти-пигментный комплекс содержит антиоксиданты глутатион и супероксиддисмутазу



ЭНЗИМОПАТИИ

2. Накопление субстратов

Фенилкетонурия (недостаток ФА-гидроксилазы)

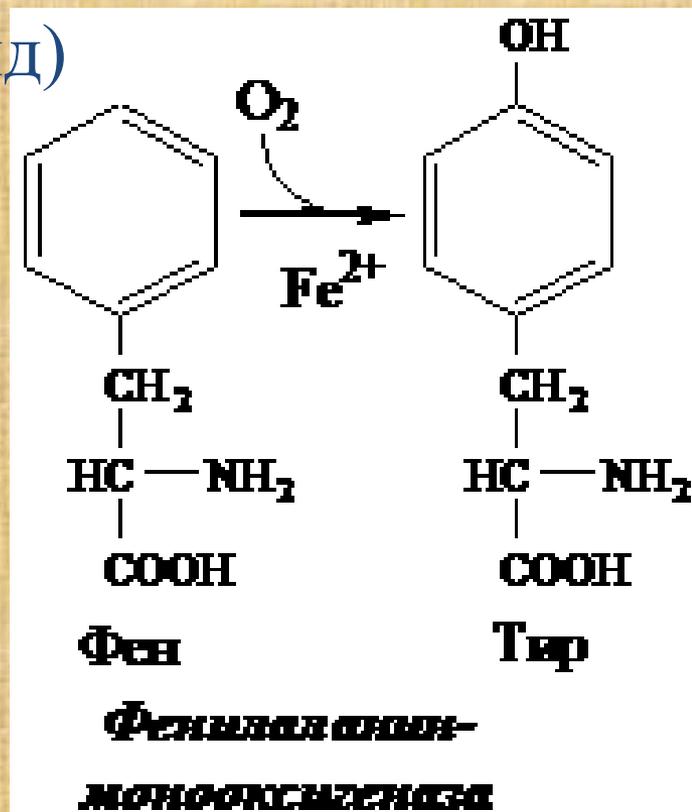
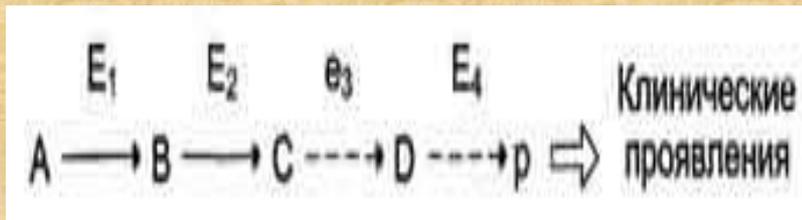
впервые была описана А. Фелингом в 1934 г

Накопление ФА и продуктов его обмена – **фенилпирувата** (нейротропный яд)

в крови, в ткани мозга –
*нарушение умственного
и физ. развития*

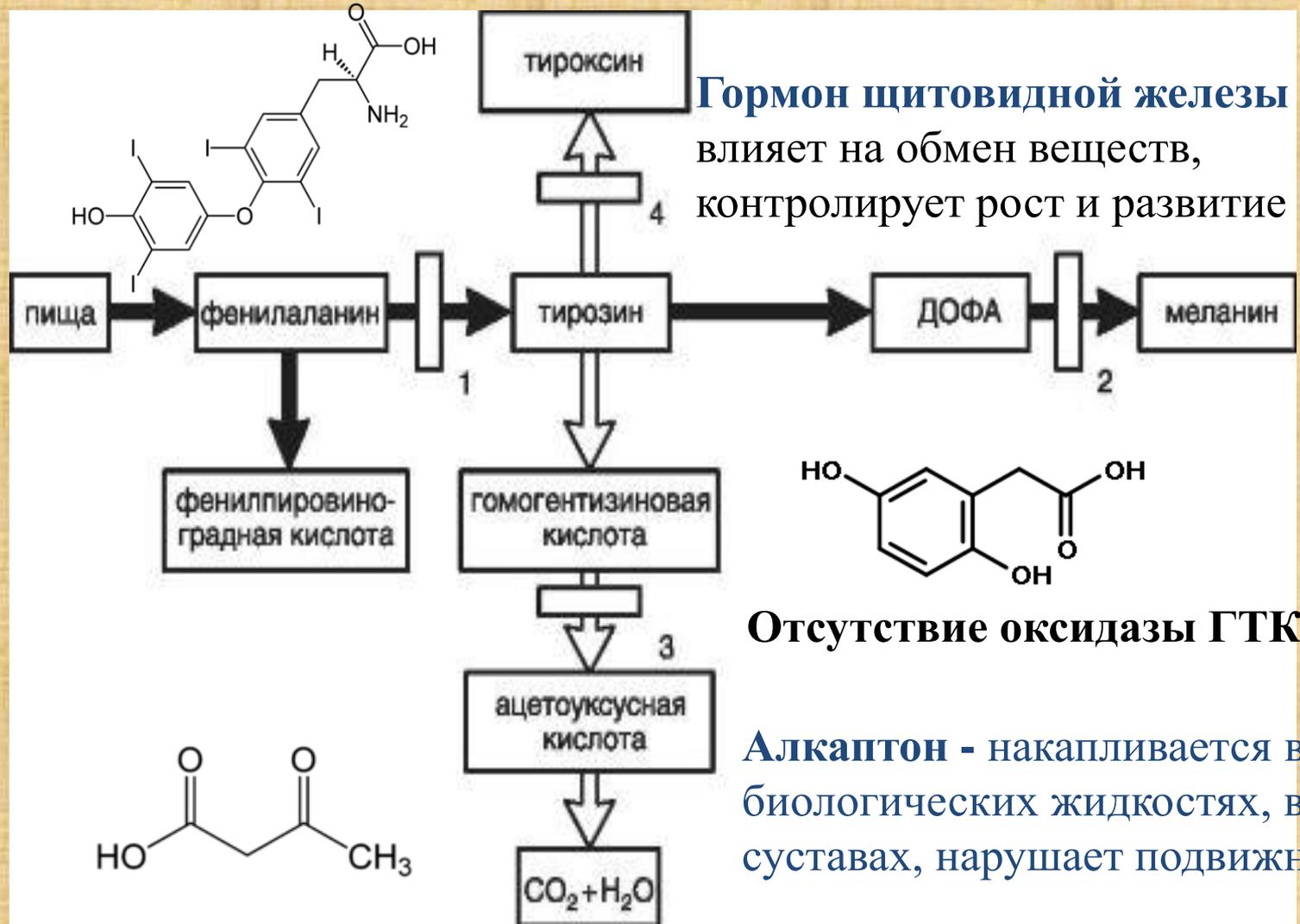
Лечение : исключить ФА

Тир – незаменимая АК



Нарушение метаболизма ФА

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



Гормон щитовидной железы влияет на обмен веществ, контролирует рост и развитие

Отсутствие оксидазы ГТК

Алкаптон - накапливается в биологических жидкостях, в суставах, нарушает подвижность

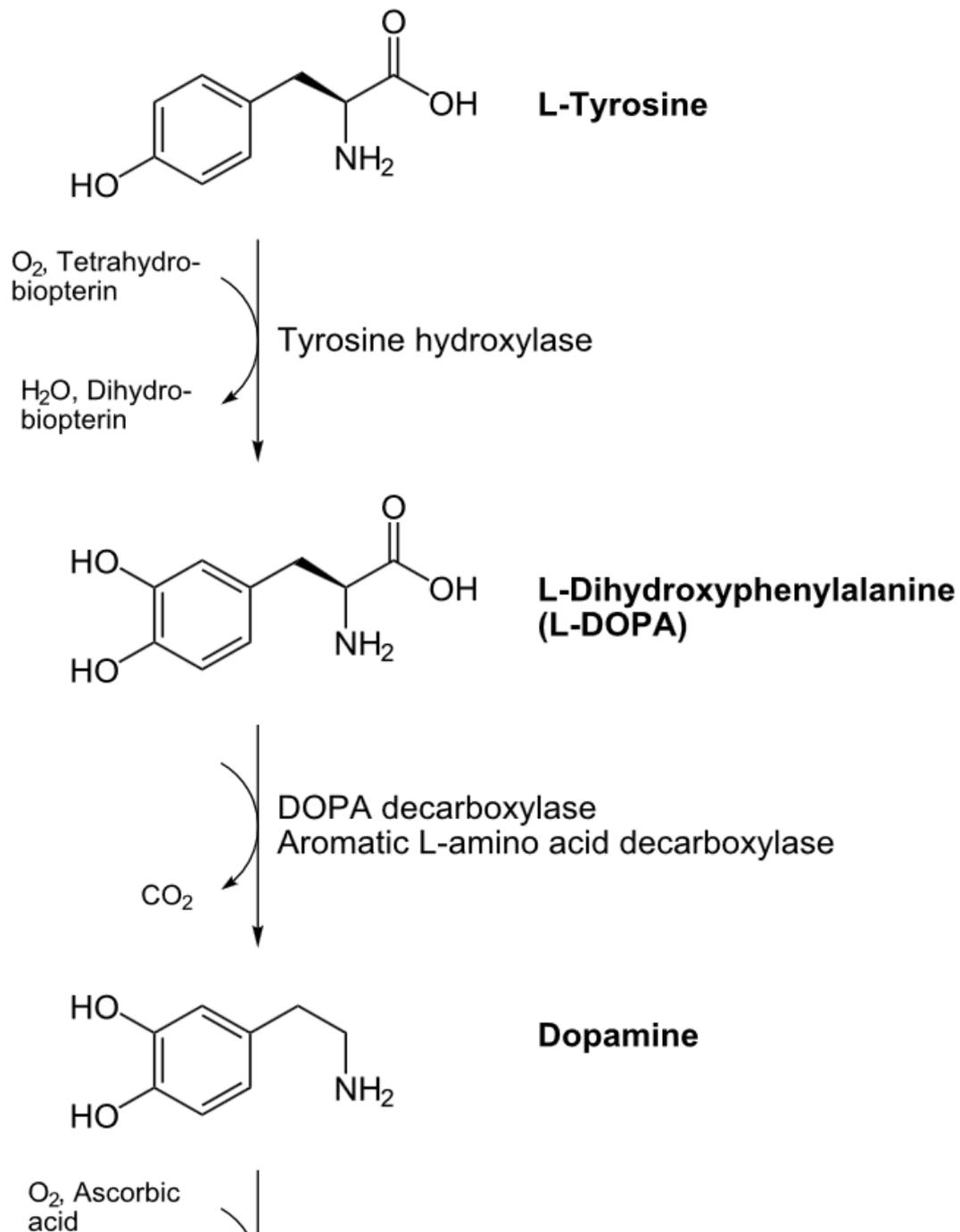
ДОФАМИН

Гормон - отвечает за чувство удовольствия
влияет на процессы мотивации и обучения!

Вырабатывается во время положительного опыта
(вкусная пища, медаль).

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

Недостаточность дофамина приводит к инертности –
при болезни Паркинсона



Нарушения углеводного обмена

Непереносимость лактозы

(молочного сахара)

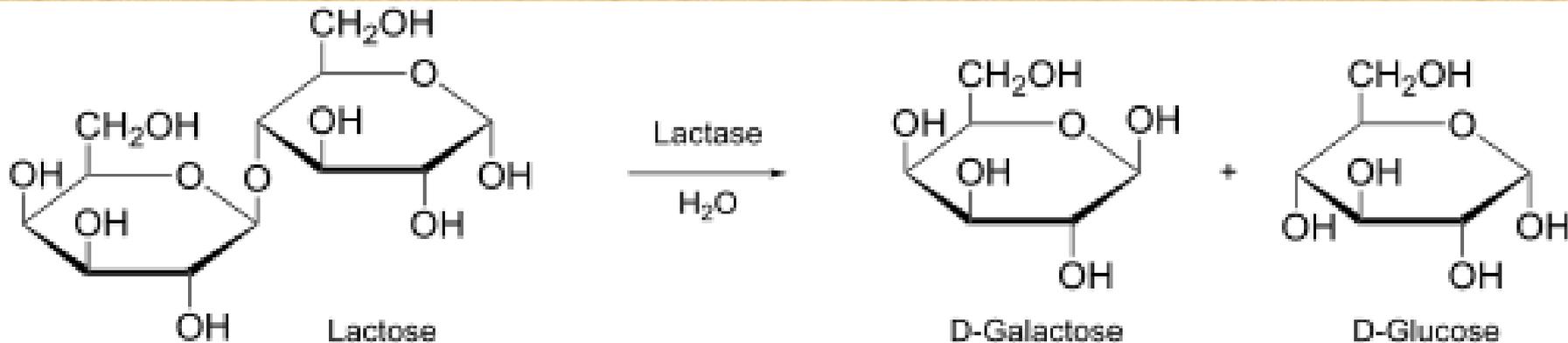
Проявляется: непереносимостью молока

Связанно: с дефицитом фермента **ЛАКТАЗЫ**

Лечение: заместительная терапия ферментом

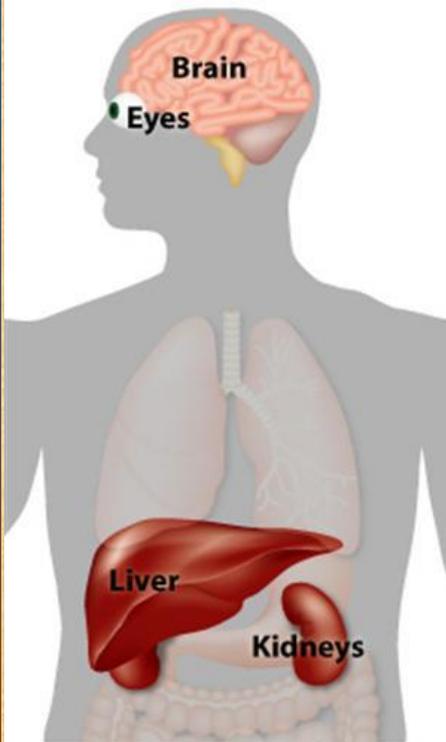
Распространенность: в Европе 7-12 %, в Китае — 80 %, в Африке — до 97 %.

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

Organs Affected by Galactosemia

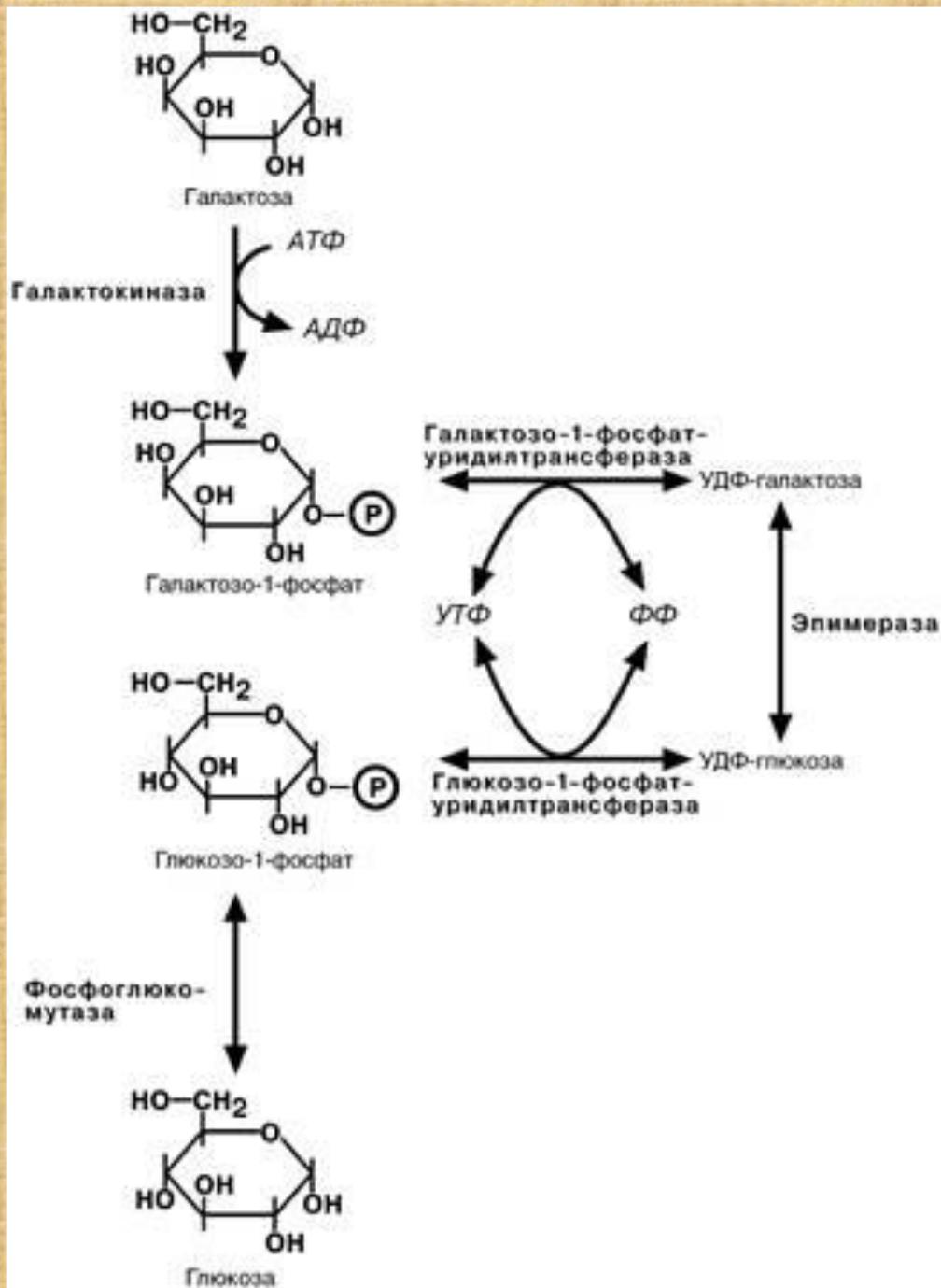


Галактоземия

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



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~~

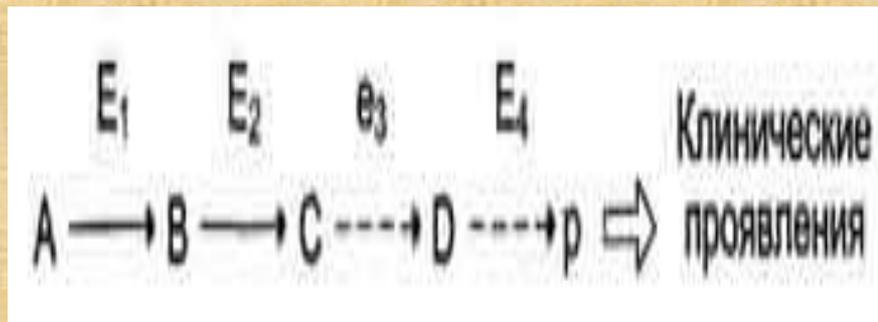
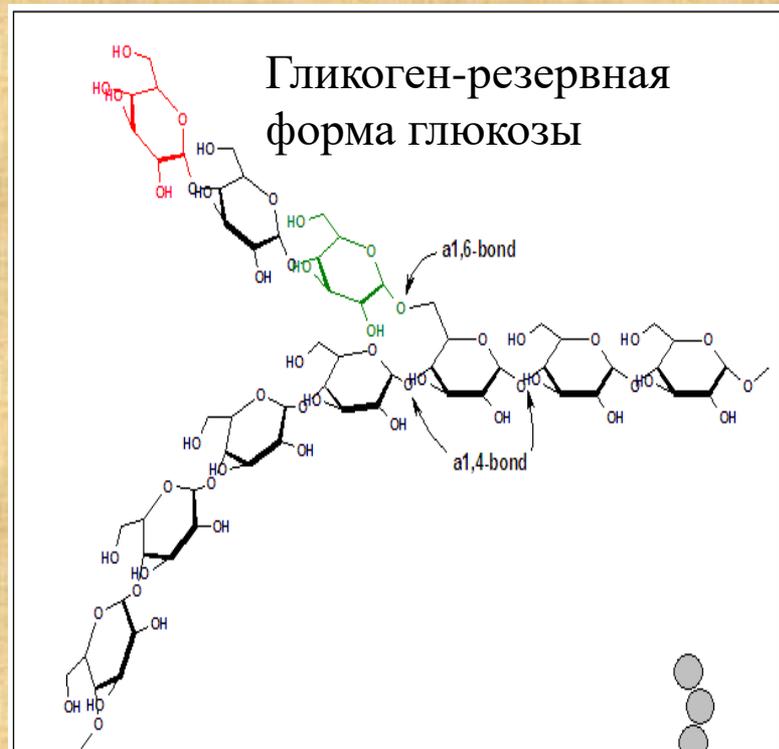
Build up of Galactose

Energy For Body

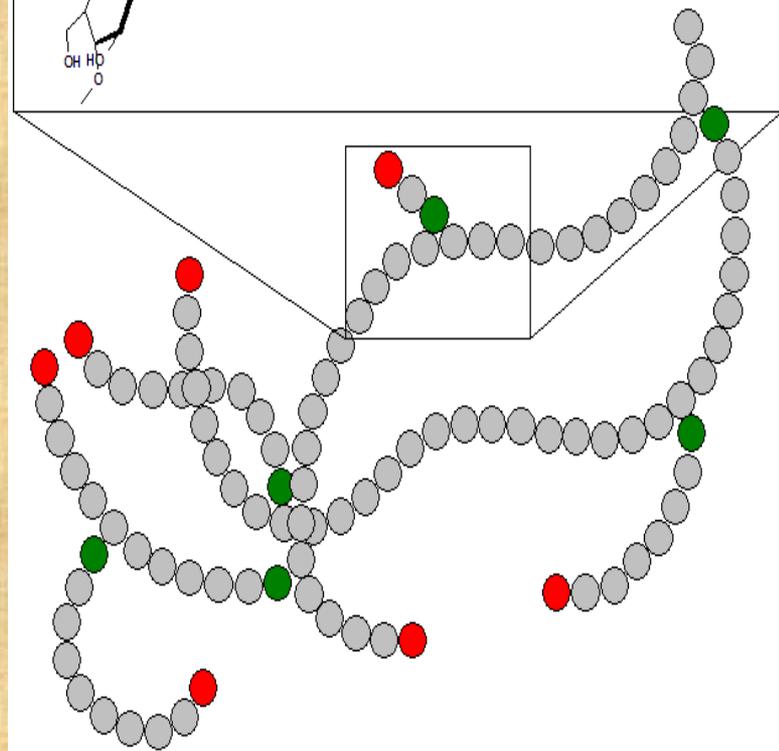
Health Problems



Нарушение образования конечных продуктов и накопление субстратов



Пример: **гликогеноз**
накопление гликогена



Нарушение распада гликогена в печени и выходом из неё глюкозы

Болезнь Гирке

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

распад гликогена печени

Проявления: Гипогликемия-

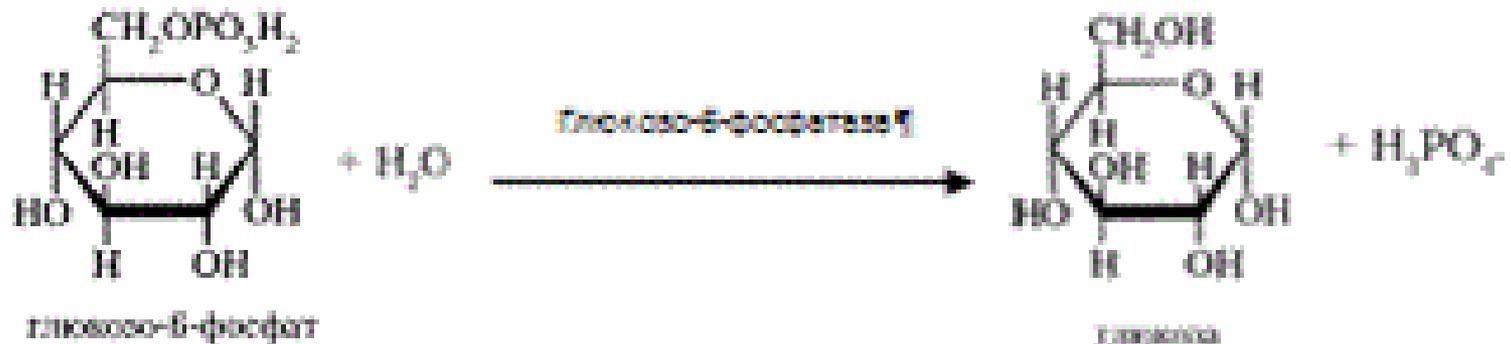
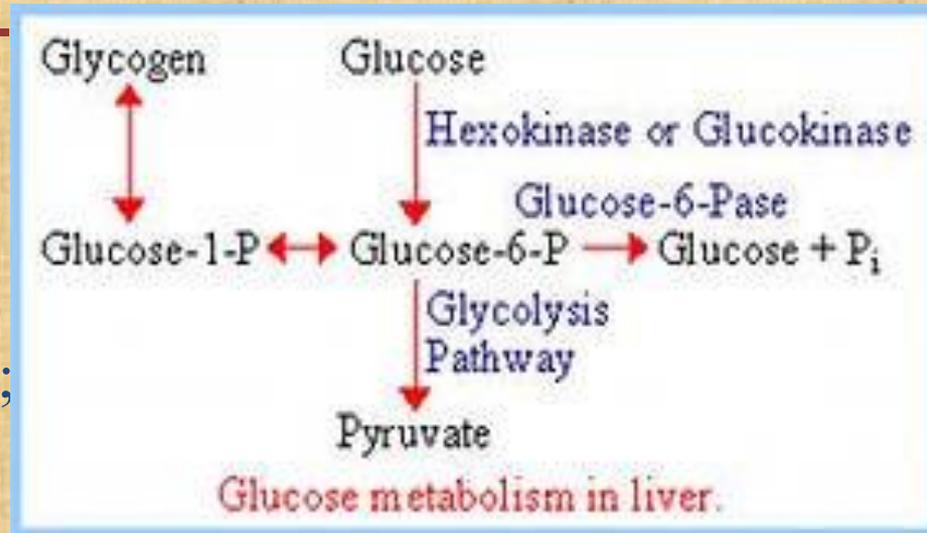
Низкий уровень глюкозы в крови;

Терапия: частый прием пищи

с высоким содержанием глюкозы или

крахмала

Гликоген-резервная форма глюкозы



Накопление гликогена (гликогеноз)

Болезнь Помпе:

накопление гликогена в лизосомах печени

Вызвано: недостаточностью лизосомного фермента — **α -1,4-глюкозидазы**

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

Проявление: развитие мышечной слабости (миопатии). Нарушение работы сердца, скелетных мышц, печени и нервной системы.

Лечение: терапевтическое замещение отсутствующего фермента фармацевтическим

Препарат «Миозим» - фильм «Крайние меры»



Лизосомные болезни накопления

Лизосомы – клеточные органеллы, ответственные за расщепление макромолекул: гликогена, гликолипидов, гликопротеинов.

Лизосомные болезни накопления вызываются генетически обусловленным дефицитом ферментов гидролиза гликофинголипидов: α - и β -галактозидазы, β -глюкозидазы, нейраминидаза и церамидаза.

Данная группа объединяет гликогенозы, болезни накопления гликолипидов, гликопротеинов и др.

Заместительная терапия

До недавнего времени терапия наследственных болезней накопления носила паллиативный характер.

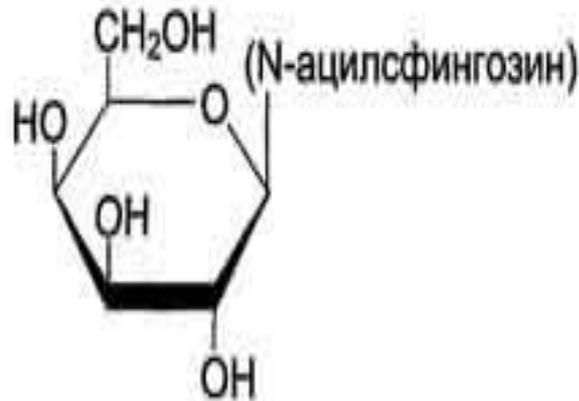
Развитие науки позволило с 90-х гг XX века- коррекции лизосомных болезней накопления методом ферментозаместительной терапии.

Лечение модифицированной формой скомпрометированного фермента.

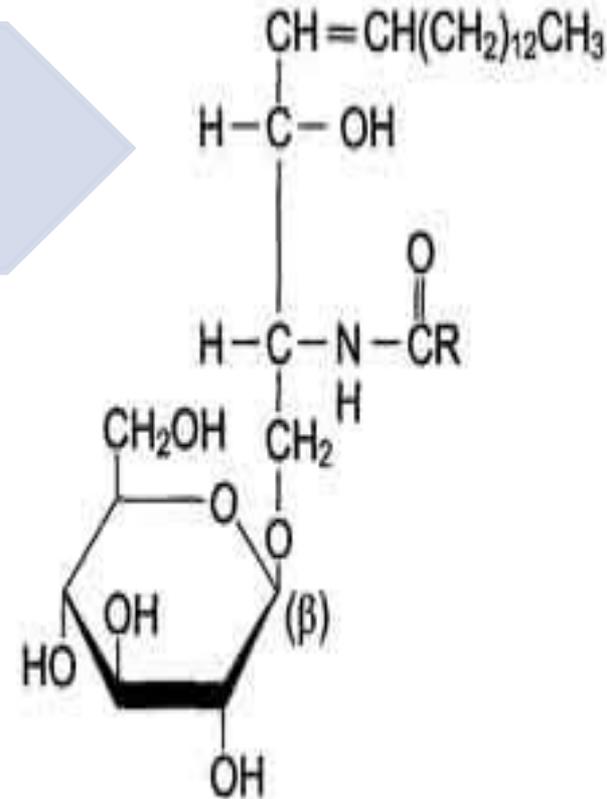
Цереброзиды – Гликолипиды мембран клеток нервной ткани

Болезнь Гоше –

накопление
цереброзидов
связано с отсутствием
гликоцереброзидазы

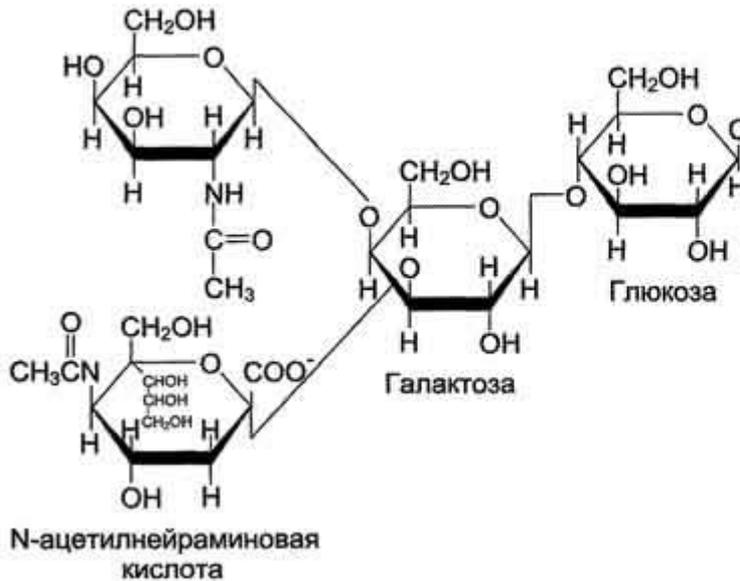


Галактоцереброзиды

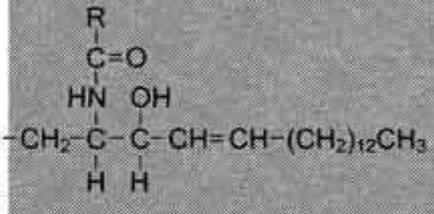


Глюкоцереброзиды

N-ацетилгалактозамин



Церамид



Лизосомальные болезни- дефекты лизосомальных гидролаз

Ферменты гидролиза гликофинголипидов: α- и β-галактозидазы, β-глюкозидазы, нейраминидаза, церамидаза.

Ганглиозид G-M₁

Ганглиозид G-M₂

Глобозид

(цер - глк - гал - гал - гал - Нац)

β-гексозаминидаза

Болезнь Тея-Сакса

цер - глк - гал - гал

гал

α-галактозидаза

Болезнь Фабри

Лактозилцерамид

(цер - глк - гал)

гал

цер - глк

β-глюкозидаза

Болезнь Гоше

глк

Церамид

Жирная кислота

Церамидаза

Болезнь Фарбера

Сфингозин

Нарушения липидного обмена

ГиперХиломикрония-накопление нейтральных липидов ТАГ

генетическая недостаточность ЛП-липазы

Проявляется ожирением; фактор риска развития инфаркта, инсульта, диабета, гипертонии и желчнокаменной болезни

ГиперХолестеролемиа-накопление холестерина (ХС)

связано со снижением эффективности

ЛП-липазы или

рецепторного эндоцитоза

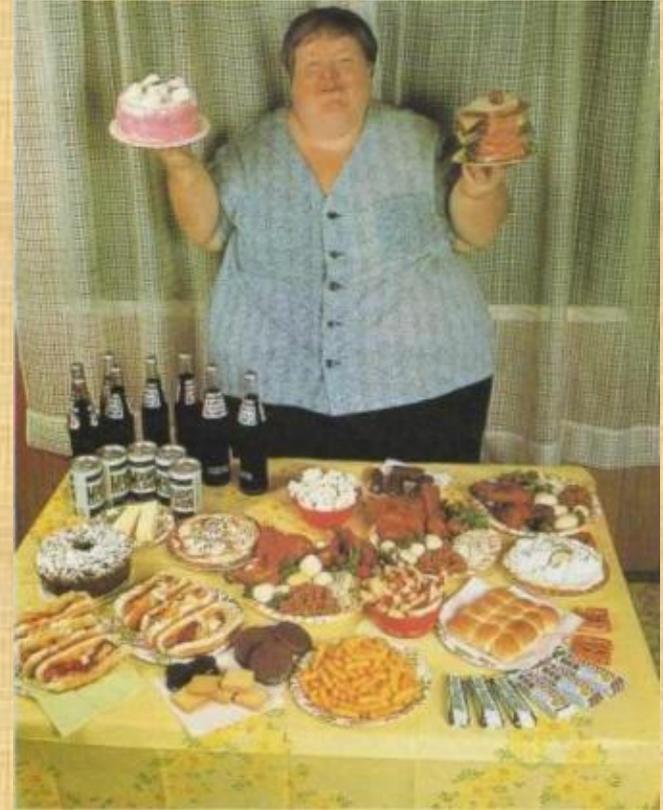
Повышенный ХС – атеросклероз – инфаркт, инсульт



Нарушение липидного обмена

Ожирение

«Любовь приходит и уходит, а кушать хочется всегда»



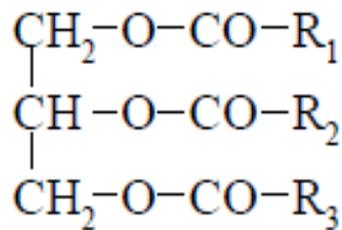
Липиды – один из классов природных соединений важнейших для функционирования живых организмов

Основные биологические функции

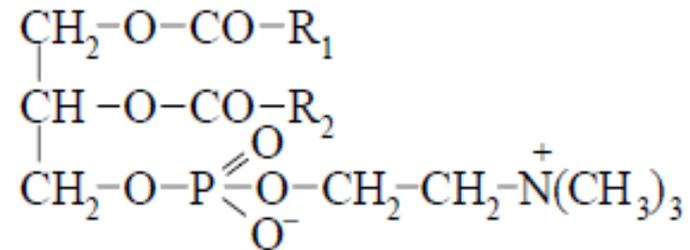
- ✓ Структурная - главные компоненты биомембран
- ✓ Защитная - изолирующий и защищающий органы материал
- ✓ Питательная - наиболее калорийная часть пищи
- ✓ Резервная – запас энергии
- ✓ Транспортная переносчики ряда витаминов
- ✓ Иммуномодуляторы
- ✓ Регуляторы активности ряда ферментов
- ✓ Регуляторы свертывания крови
- ✓ Гормоны
- ✓ Передача сигналов



Классификация липидов



Триацилглицерины



Фосфатидилхолин



Структурные компоненты липидов

Обязательные структурные компоненты - высшие карбоновые кислоты и спирты, могут содержать остатки фосфорной кислоты, аминоспиртов, остатки моно- и олигосахаридов.

- ✓ **Высшие жирные кислоты (ВЖК) - были впервые выделены из жиров.**
- ✓ **Биологически важные ЖК могут быть насыщенными и ненасыщенными.**
- ✓ **Общие структурные признаки ВЖК:**
 - **являются монокарбоновыми;**
 - **содержат неразветвленную углеродную цепь;**
 - **включают четное число атомов углерода в цепи;**
 - **имеют цис-конфигурацию двойных связей**



Основные насыщенные жирные

кислоты липидов

общие структурные признаки:

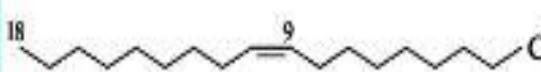
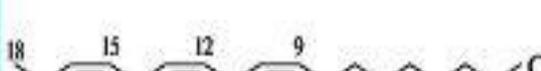
- являются монокарбоновыми;
- содержат неразветвленную углеродную цепь;
- включают четное число атомов углерода в цепи;

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*	<i>транс</i> -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)

и арахидоновая C20:4 (омега-6)

Важен правильный баланс липидов

трех типов кислот в рационе питания:

омега-3 (льняное масло, рыбий жир),

омега-6 (подсолнечное, кукурузное

масла)

**Большинство жирных кислот
синтезируется в организме человека
однако полиеновые кислоты –
незаменимые
или эссенциальные**



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
Эйкозапентаеновая	20:5	<1
Общее количество:		
Насыщенных кислот		33-38
Ненасыщенных кислот		42-58

Состав природных ацилглицеридов

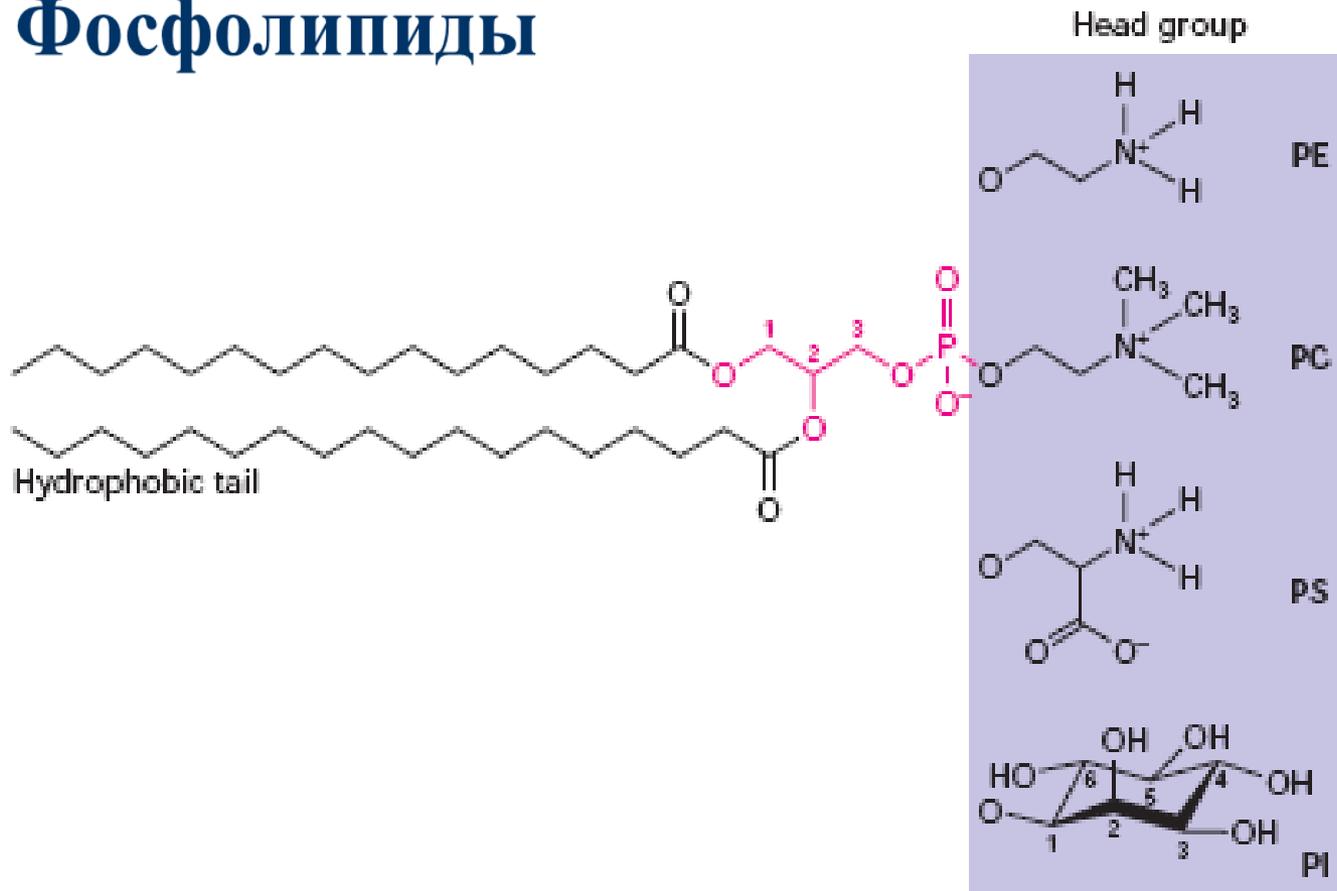
ТАГ – жиры – составляют основную массу липидов в организме человека.

У человека с М 70 кг в норме содержится до 10 кг жиров.

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

Жиры	Т плавления , °С	Насыще нные 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.
участвуют в передаче гормонального сигнала в клетки



Холестерин

Строительство
клеточных
структур

Источник для
синтеза других
компонентов

Управление
биохимическими
процессами

Миелоно
вые
оболочки

Билипид-
ный слой
эритро-
цитов

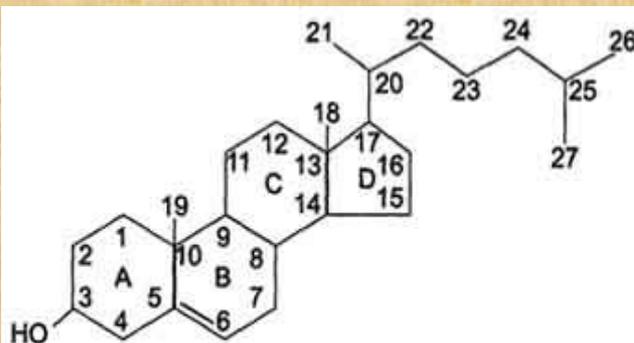
Кортико-
стероид-
ные
гормоны

Стероид-
ные
гормоны

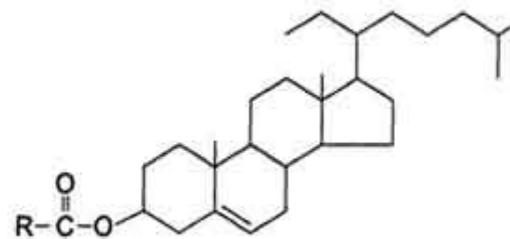
Витамин
Д

Желчь

Глико-
нео-
генез



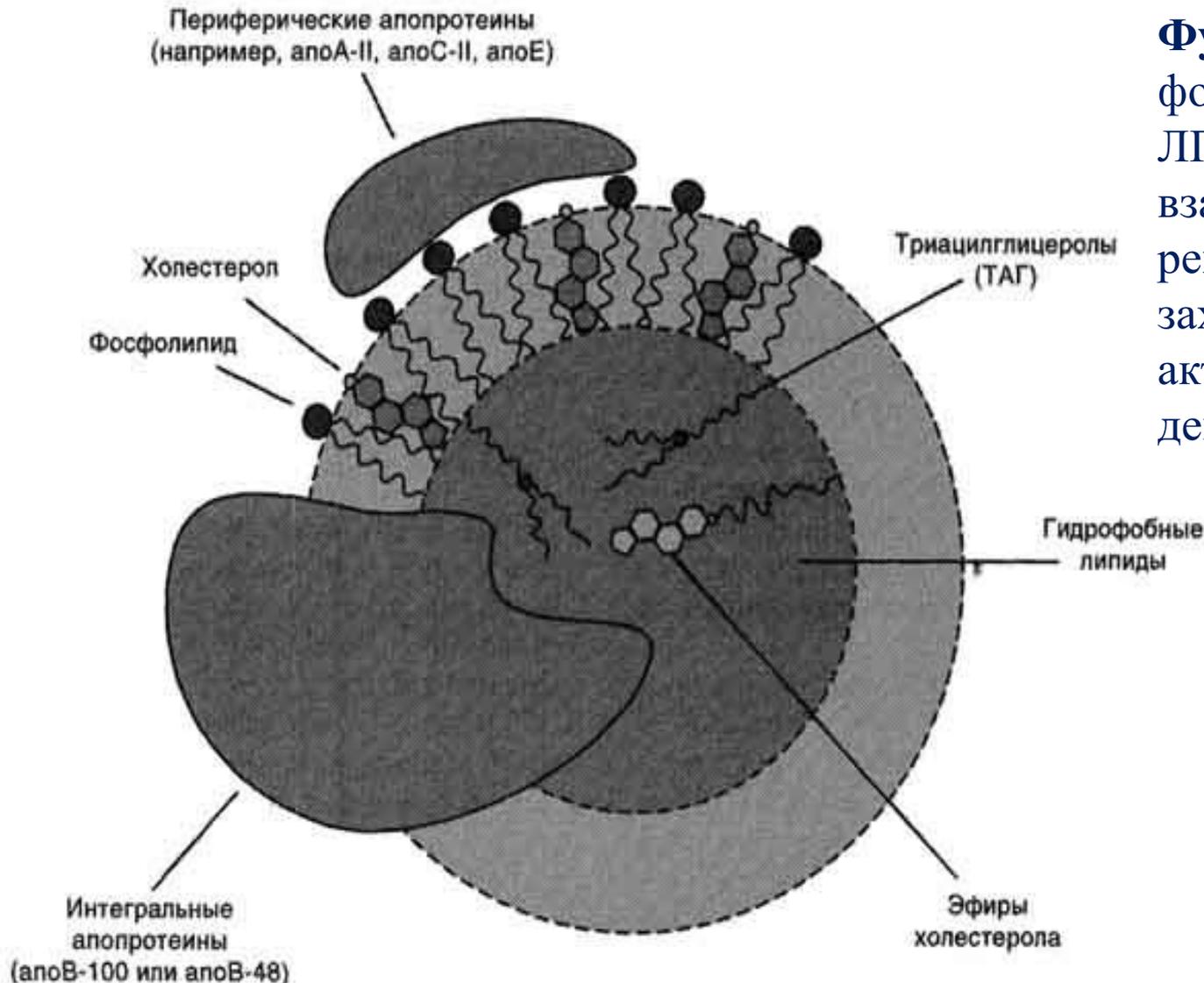
Холестерол



Эфир холестерина



Транспорт липидов - в составе липопротеинов



Функции аполипротеинов
формируют структуру ЛП;
взаимодействуют с рецепторами клеток захват ЛП тканями активаторы ферментов, действующих на ЛП.



Транспорт липидов – в составе липопротеинов

Виды липопротеинов:

» Хиломикроны (ХМ)

(транспорт ЖК из кишечника в ткани в виде ТАГ)

» ЛПОНП

(транспорт ЖК из печени в ткани в виде ТАГ)

» ЛПНП

(транспорт ХС и ЖК из печени в ткани)

» ЛПВП

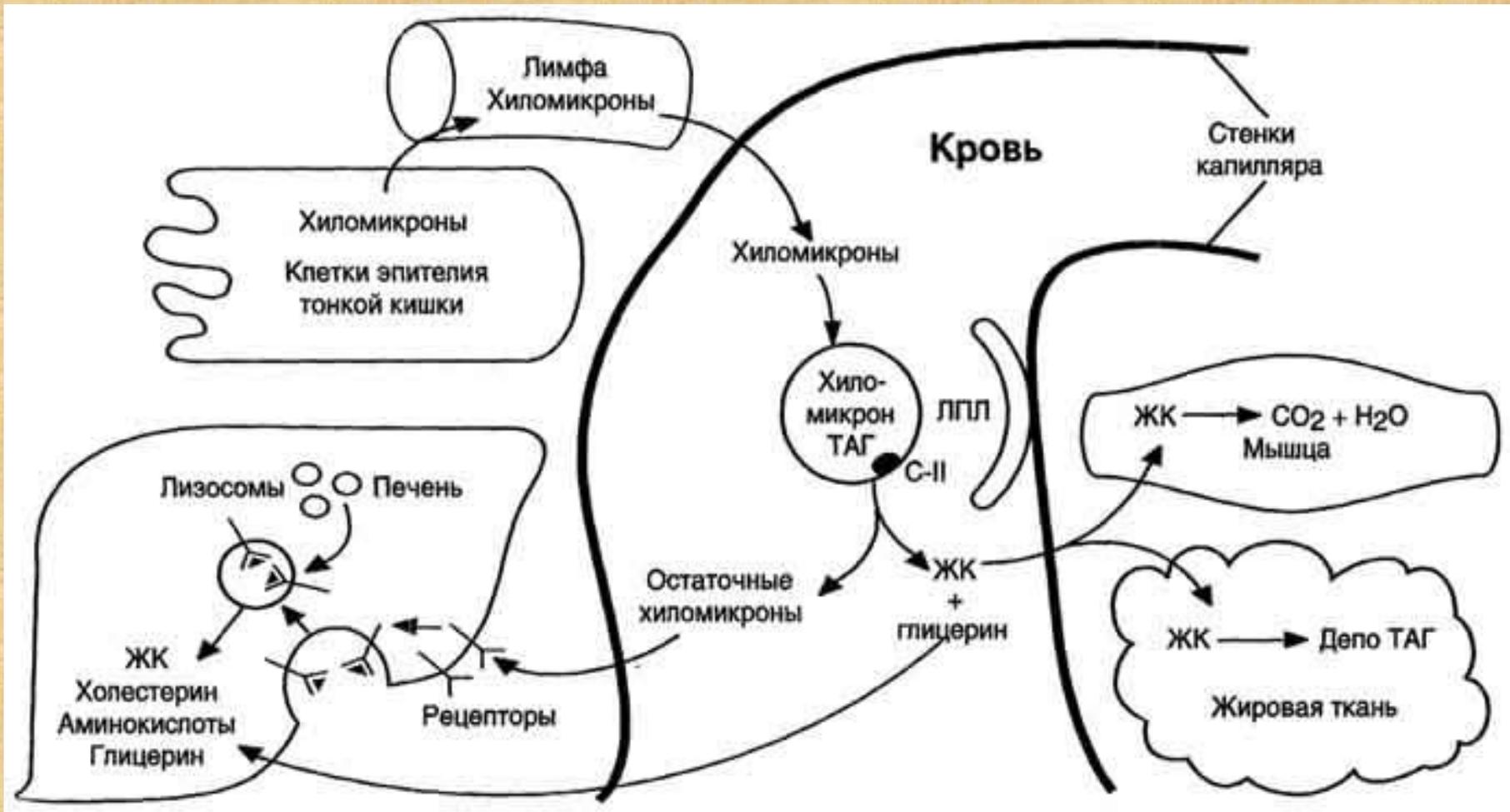
(транспорт ХС и ЖК из крови к печени)



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	В-48 С-II, Е	В-100 С-II, Е	В-100 Е	В-100	А-I С-II, Е

Хиломикроны

транспорт ЖК из кишечника в ткани в виде ТАГ



Накопление ТАГ в крови

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 липопротеинов
нарушение синтеза апобелков
снижение рецепции ЛП на клетках печени

Лечение - снизить потребление жиров с пищей, так как ХМ транспортируют экзогенные жиры;

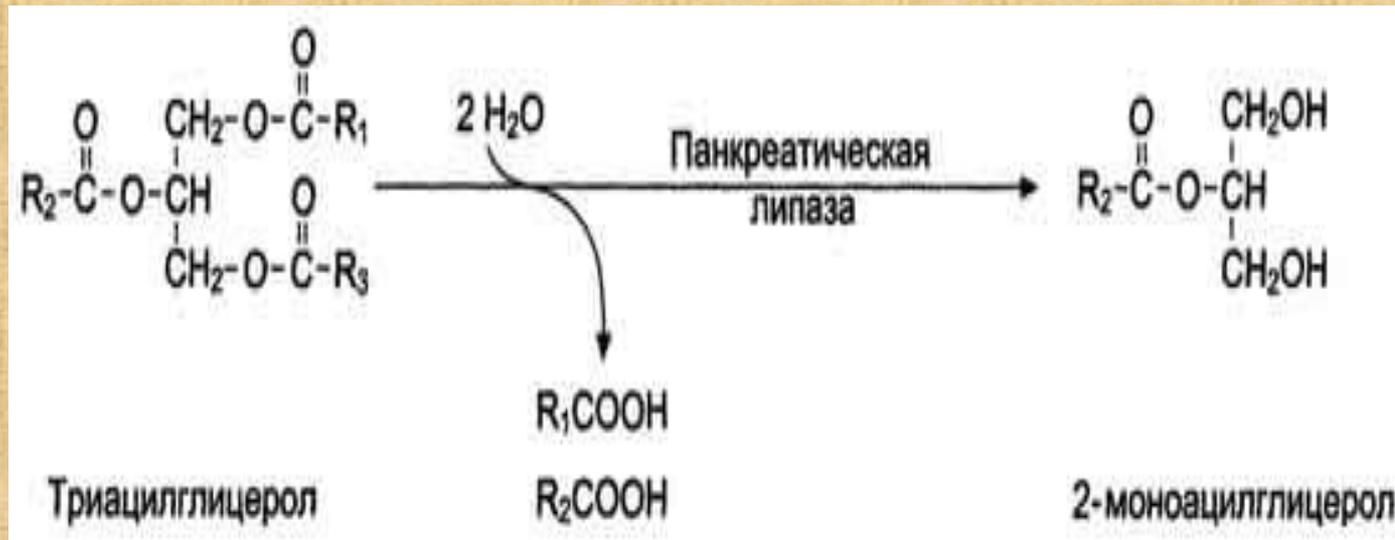
Физическая нагрузка

Липолитические ферменты

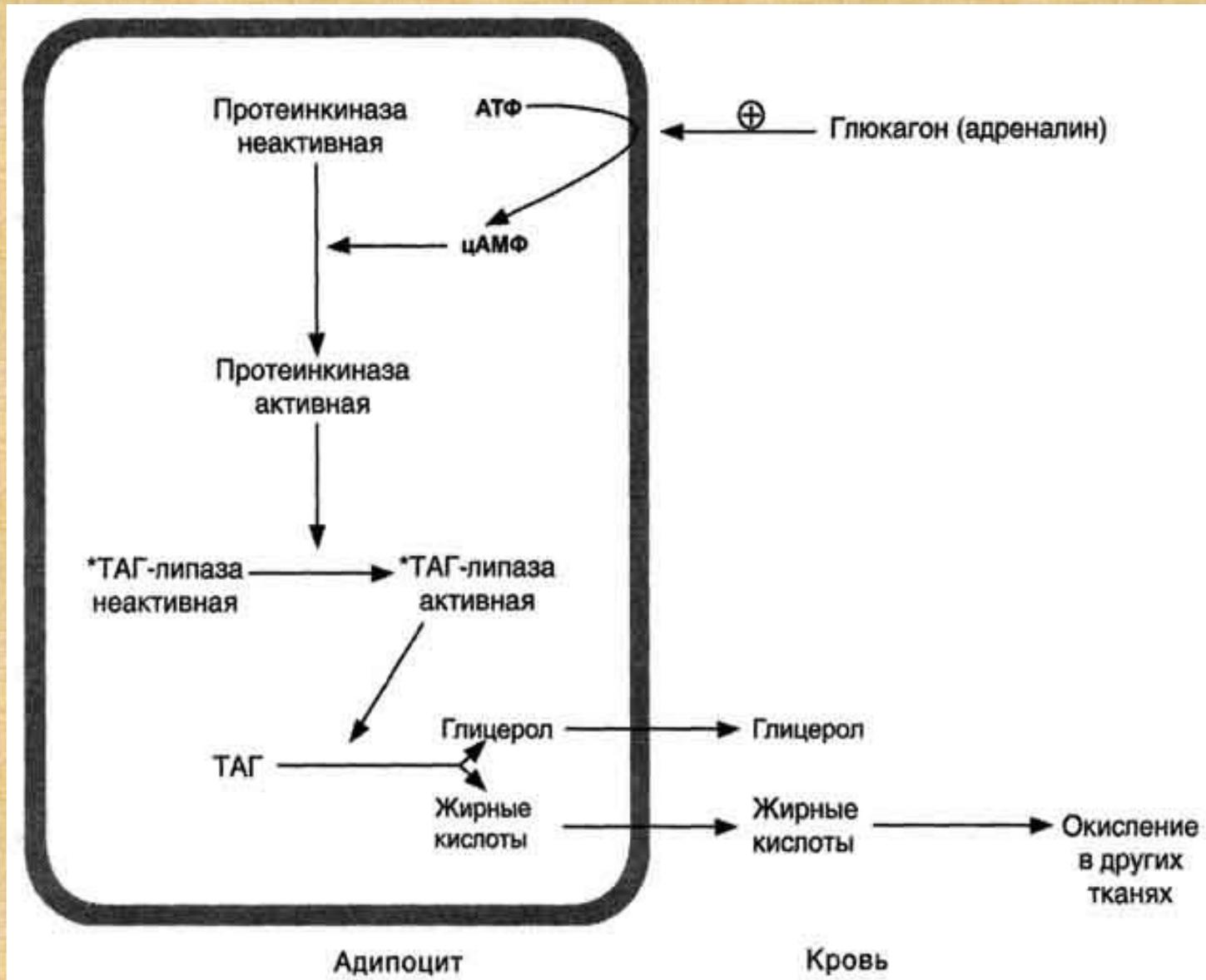


Мобилизация жиров из жировой ткани

Мобилизация жиров - гидролиз ТАГ до глицерола и жирных кислот - происходит при голодании и физической работе. Гидролиз катализируется ферментом ТАГ-липазой (гормонзависимой).



Мобилизация жиров



«Ген ожирения»

Отвечает за белок лептин, - синтезируется адипоцитами и взаимодействует с рецепторами гипоталамуса. В результате его действия **снижается секреция нейропептида Y, который стимулирует поиск и потребление пищи.**

Патогенез ожирения 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.

У этих больных наблюдают **чрезмерное потребление пищи, низкую физическую активность и развитие сахарного диабета.**



Транспорт ХС в ткани с ЛПНП

В норме :

ЛПНП - (транспорт ХС в клетки для синтеза гормонов - самый атерогенный тип ЛП)

образуются из **ЛПОНП** с **ТАГ-липазой** –

в крови - взаимодействуют с **ЛПВП** получают **ЭХС** –
выталкивание апоВ-100 – **рецепторный эндицитоз в тканях и лизосомальный распад**

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

Нарушения метаболизма ХС:

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

снижение активности ферментов обмена ЛП-

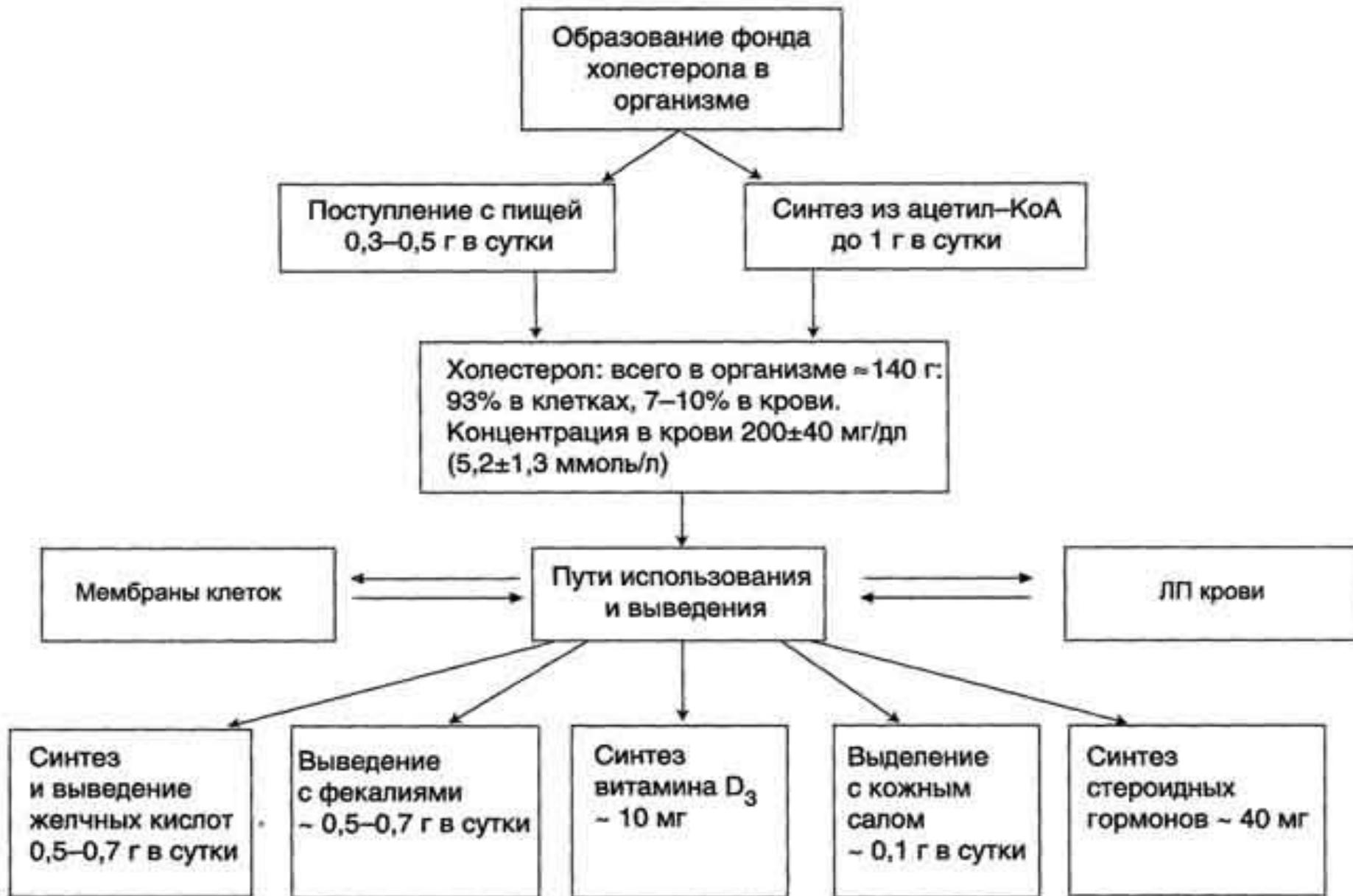
лецитин-ХС-ацилтрансферазы и ЛП-липазы

снижение рецепции ЛП на клетках

нарушение синтеза апобелков



Метаболизм холестерина



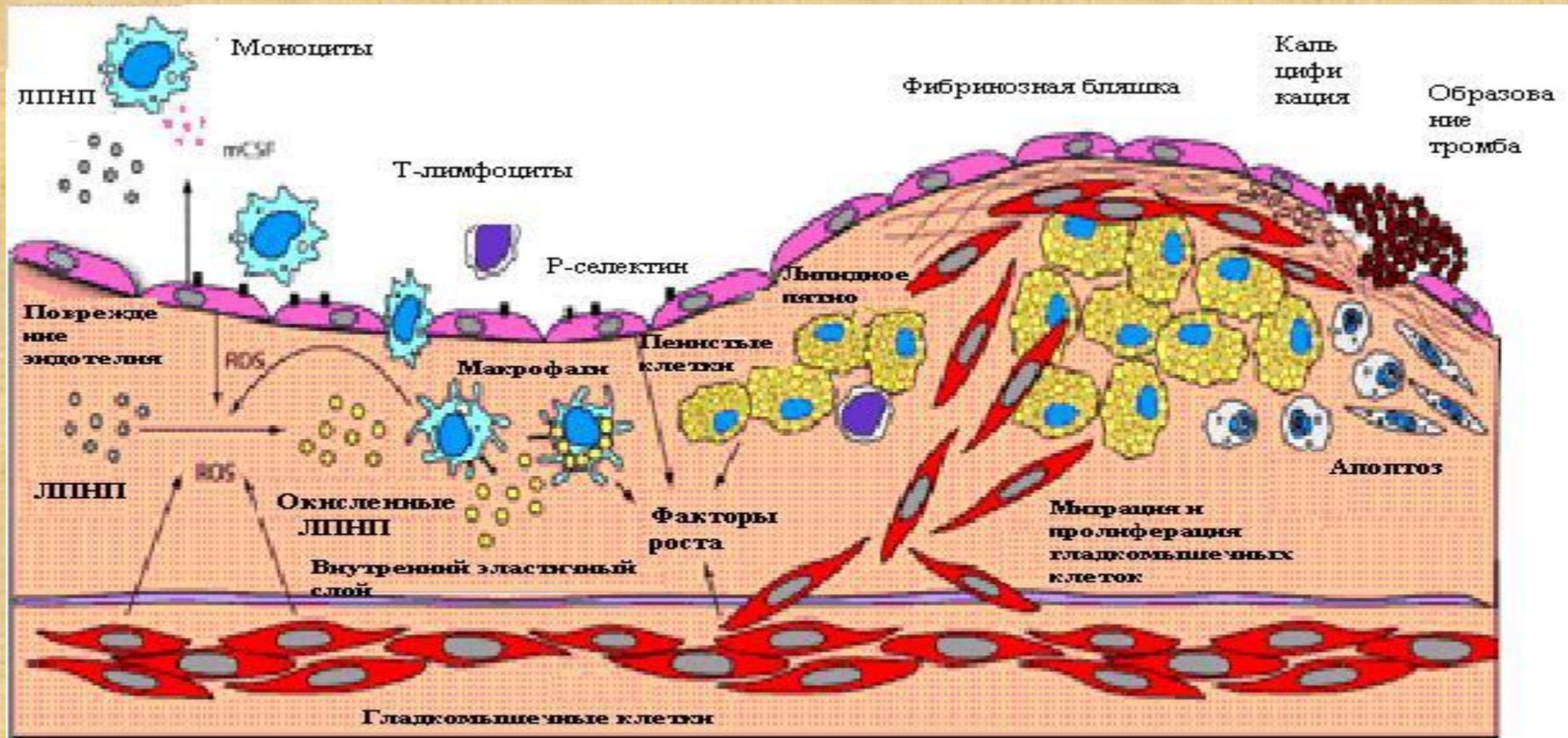
Атеросклероз

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



Атеросклероз – отложение ХС в сосудах

- 1 стадия - повреждение сосудов- повышенная проницаемость
- 2 стадия - активированные тромбоциты - медиаторы воспаления- модификация липопротеинов – нарушение связывания ЛП с рецептором – накопление липидов в крови-макрофаги- воспаление
- 3 стадия - инкапсулирование ХС – образование фиброзной бляшки
- 4 стадия- тромбоз и тромбоэмболия



Лечение атеросклероза

снижение содержания холестерина и ТАГ

- 1) гипокалорийная и гипохолестериновая *диета*.
- 2) витамины; ПНЖК, вода
- 2) *физ-нагрузка*
- 3) медикаменты
активатор ЛП-липазы – ускоряют катаболизм ЛПОНП и ХМ - переход в ЛПВП
- 4) статины – ингибиторы синтеза ХС



Лечение атеросклероза

Сокращение животных жиров и жирного мяса.

Растительная пища – основа рациона.

Обогащение пищи полиеновыми жирными кислотами ω -3.

способствуют более быстрому выведению холестерина из организма.

Полиеновые кислоты подавляют синтез тромбоцитарного фактора роста и замедляют развитие атеросклеротической бляшки.

Витамины С, Е, А, обладающие антиоксидантными свойствами, поддерживают нормальную структуру липидов ЛПНП и их метаболизм.

Один из принципов лечения - "**размыкание**" цикла циркуляции **жёлчных кислот**. Для этого используют лекарство - полимер, который в кишечнике адсорбирует жёлчные кислоты и уменьшает возврат жёлчных кислот в печень.

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

Лекарственные препараты - фибраты (клофибрат, фенофибрат) - ускоряют катаболизм ЛПОНП, активируя ЛП-липазу, уменьшают синтез ТАГ и эфиров холестерина и, как следствие, секрецию ЛПОНП печенью.

Основные направления энзимо-терапии

1. Заместительная ферментная терапия (устранение дефицита ферментов)

1а) Ферменты коррекции пищеварения

1б) Лечение наследственных заболеваний (проблема накопления метаболитов в тканях)

2. Коррекция системы свертывания крови

3. Терапия злокачественных новообразований

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

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



Ферменты в медицине

лекарственные препараты на основе ферментов и белков

- *Препараты заместительной терапии* (компенсация ферментной недостаточности)
Наследственные заболевания: непереносимость лактозы (лактаза)
Болезнь Гоше (отложение цереброзидов - церезим)
пищеварительные ферменты (пепсин, трипсин, липазы, амилаза)
- *Ферменты системы свертывания крови* (тромбообразование-фибринолиз) (стрептокиназа, урокиназа, плазмин, тромбин)
- *Противоопухолевые препараты* (аспарагиназа, аргиназа метиониназа)
- *Противовирусные ферментные препараты* (РНКза и ДНКза, протеазы)
- *Противовоспалительные* (супероксиддисмутаза и каталаза),
- *Рассасывания посттравматических рубцов* гиалуронидаза
расщепление гликозаминогликанов

