

Ферменты в медицине



д.х.н. Кудряшова Елена Вадимовна

Кафедра химической энзимологии

Кудряшова Елена Вадимовна

к.102, 301

Helena_Koudriachova@hotmail.com

Тел: 8-915-087-32-67



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

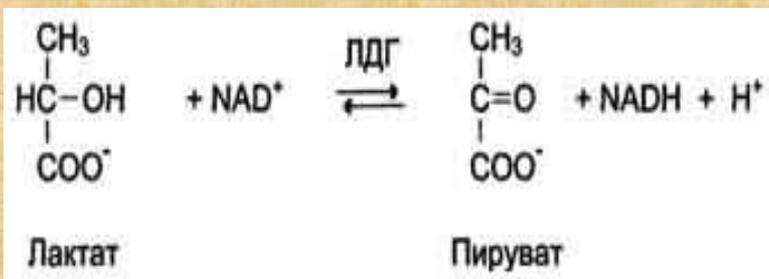
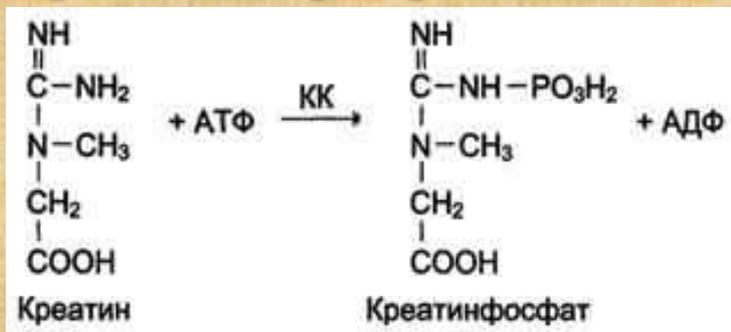
ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА

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 или изоформ 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



Это ключевой фермент обмена веществ, участвующий в обеспечении бесперебойной работы цикла трикарбоновых кислот, в котором вещества окисляются с выделением энергии.

- » 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

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 электрических сигналов по нервным волокнам,**
- » **свертывание крови**



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*

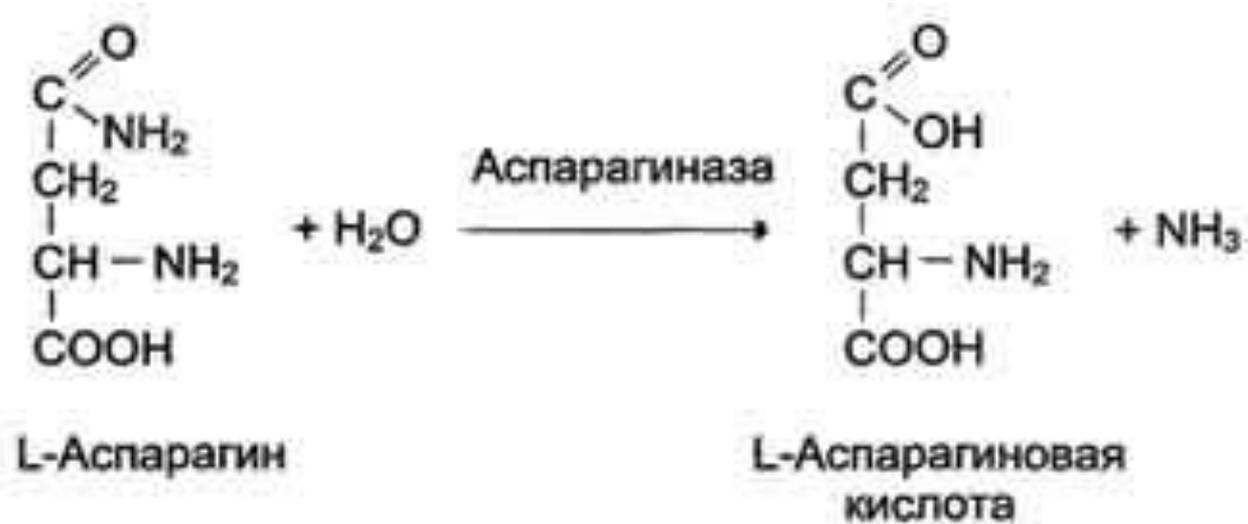
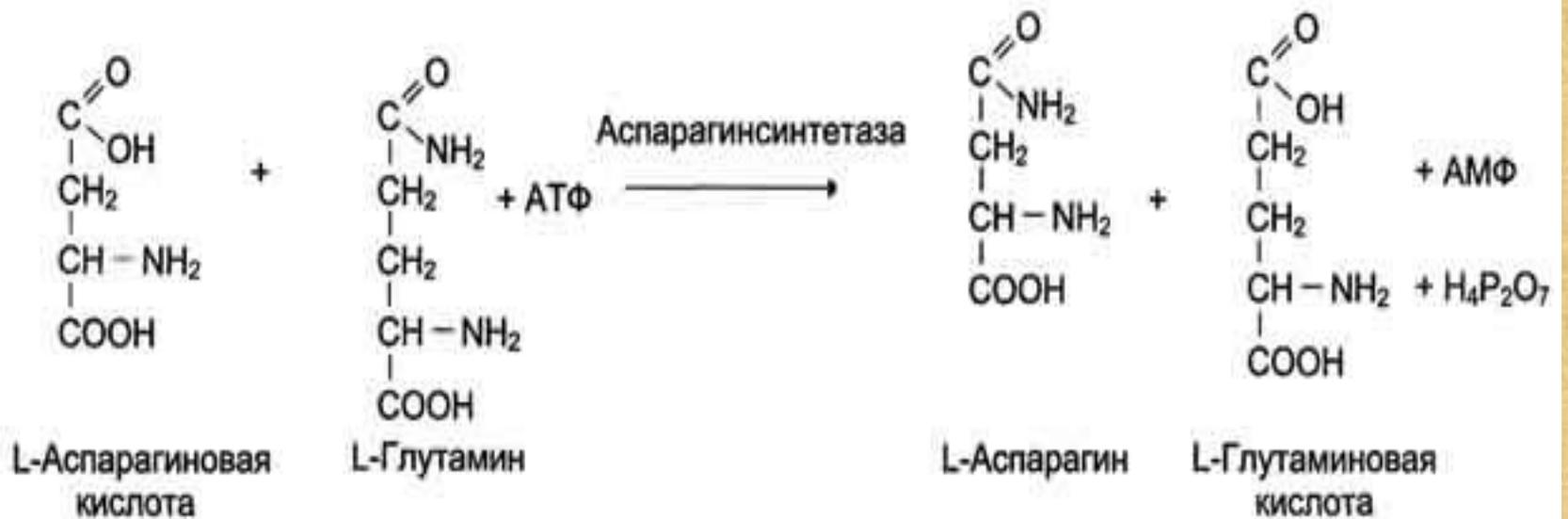
4. Противовоспалительная терапия (гидролиз денатурированных клеточных и тканевых структур)
Рассасывание посттравматических рубцов - гиалуронидаза
расщепление глюкозаминогликанов (лидаза)

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

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



Аспарагиназа применяется для лечения лейкозов



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

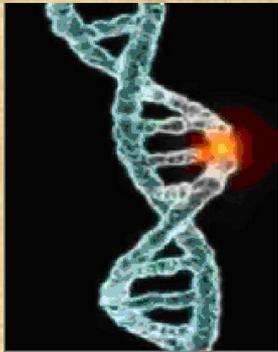
ЭНЗИМОПАТИИ – нарушения определённых метаболических путей

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

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

**Нарушение метаболизма
липидов - дислипидимия**

ЗАБОЛЕВАНИЯ СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА



Наследственные

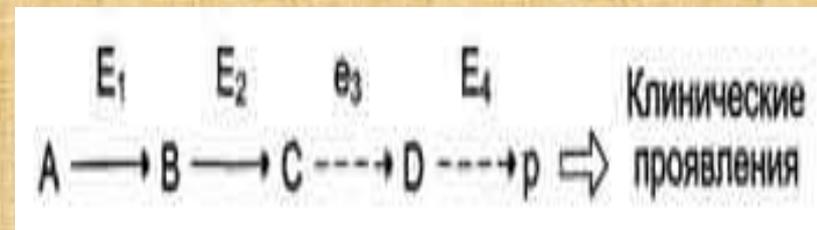
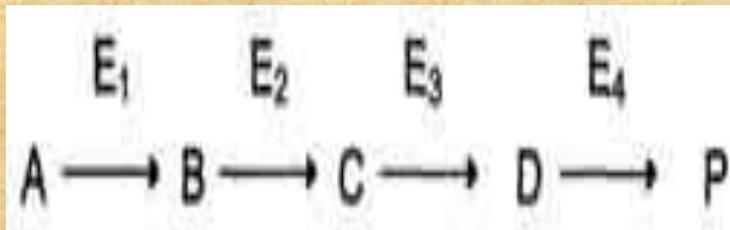
Возникновение мутаций в генах. Дефектные ферменты наследуются по рецессивному типу: Гетерозиготы не имеют фенотипических отклонений.

Приобретенные

Возрастные изменения функций органов (диабет, Альцгеймер), травмы

Пути развития заболевания:

1. Нарушение синтеза конечных продуктов



НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

Пример альбинизм

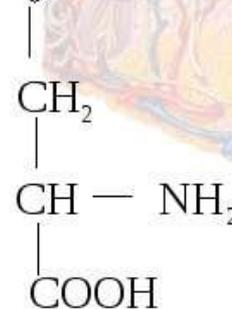
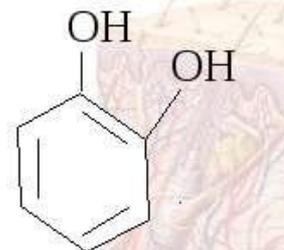
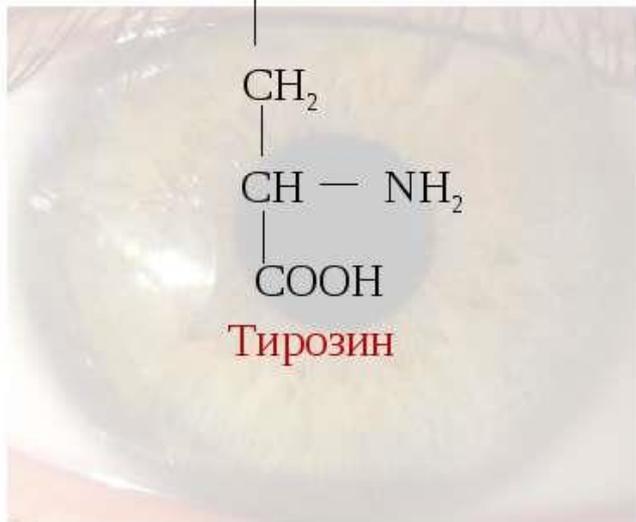
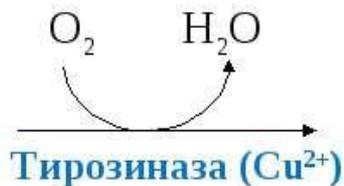
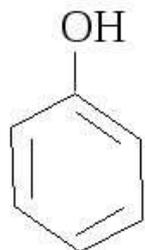
- связан с недостаточностью **тирозинызы** - фермента, катализирующего синтез пигментов — меланинов



Альбинизм

Синтез меланинов (меланоциты)

Кожа
Волосы
Радужная оболочка глаз



Пигменты МЕЛАНИНЫ

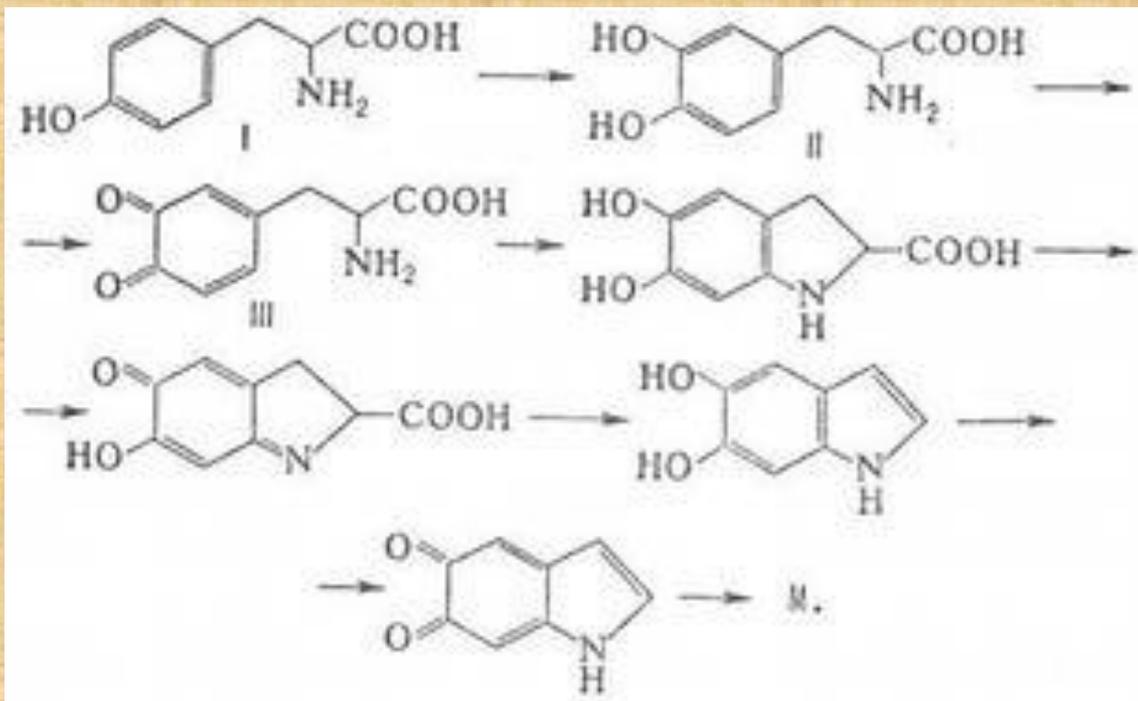


ПРИМЕНЕНИЕ В КОСМЕТИКЕ

Ингибирование тирозиназы

Осветление и выравнивание тона кожи

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



ЭНЗИМОПАТИИ

2. Накопление субстратов

Фенилкетонурия (недостаток ФА-гидроксилазы)

А. Фелинг, 1934 г : **накопление ФА** и продуктов его обмена – **фенилпируват** (нейротропный яд)

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

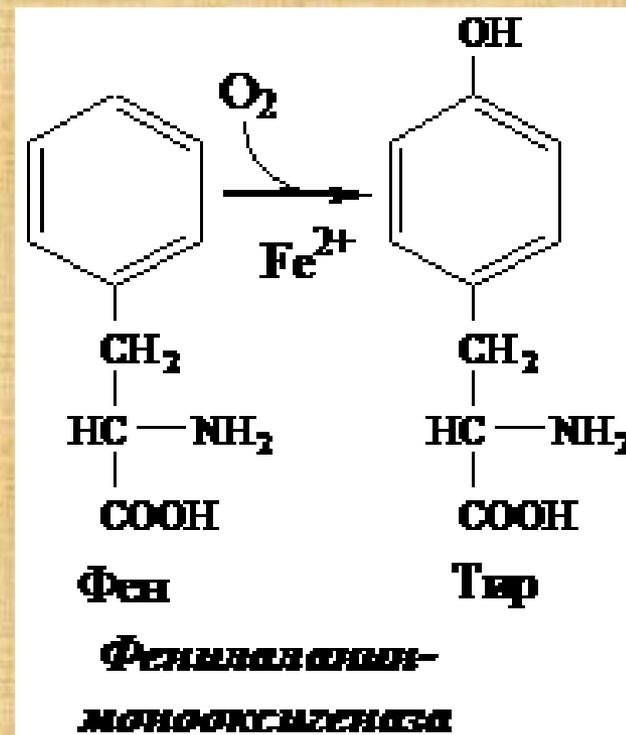
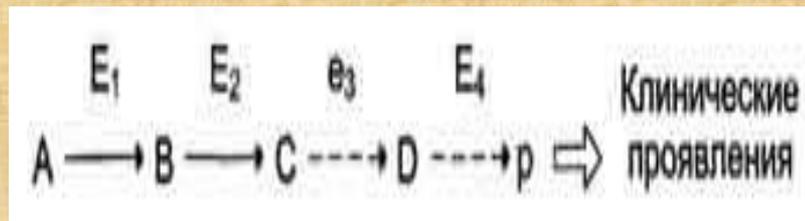
Лечение : исключить **ФА**

заместительная терапия **ФА-лиазой**

Растительный фермент,

Расщепляющий ФА

Тир – незаменимая АК



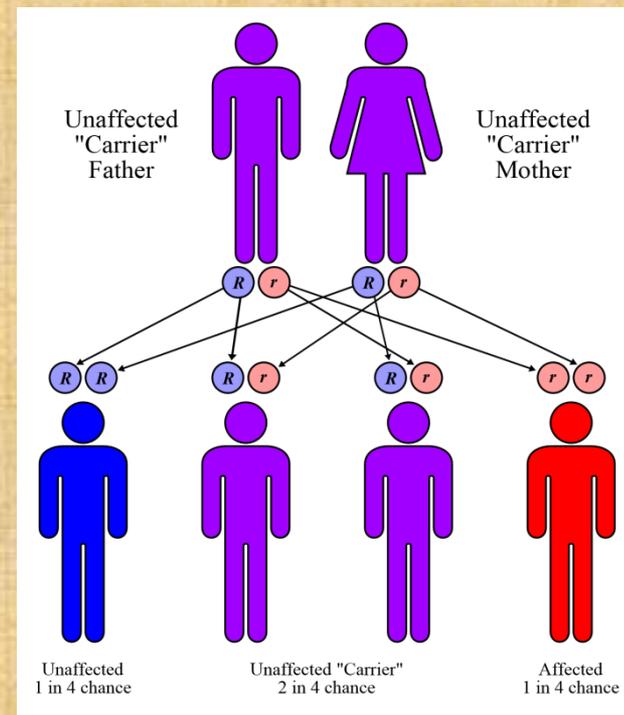
Фенилкетонурия: наследуется аутосомно-рецессивно.

Гетерозиготное состояние клинически не выражено

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

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

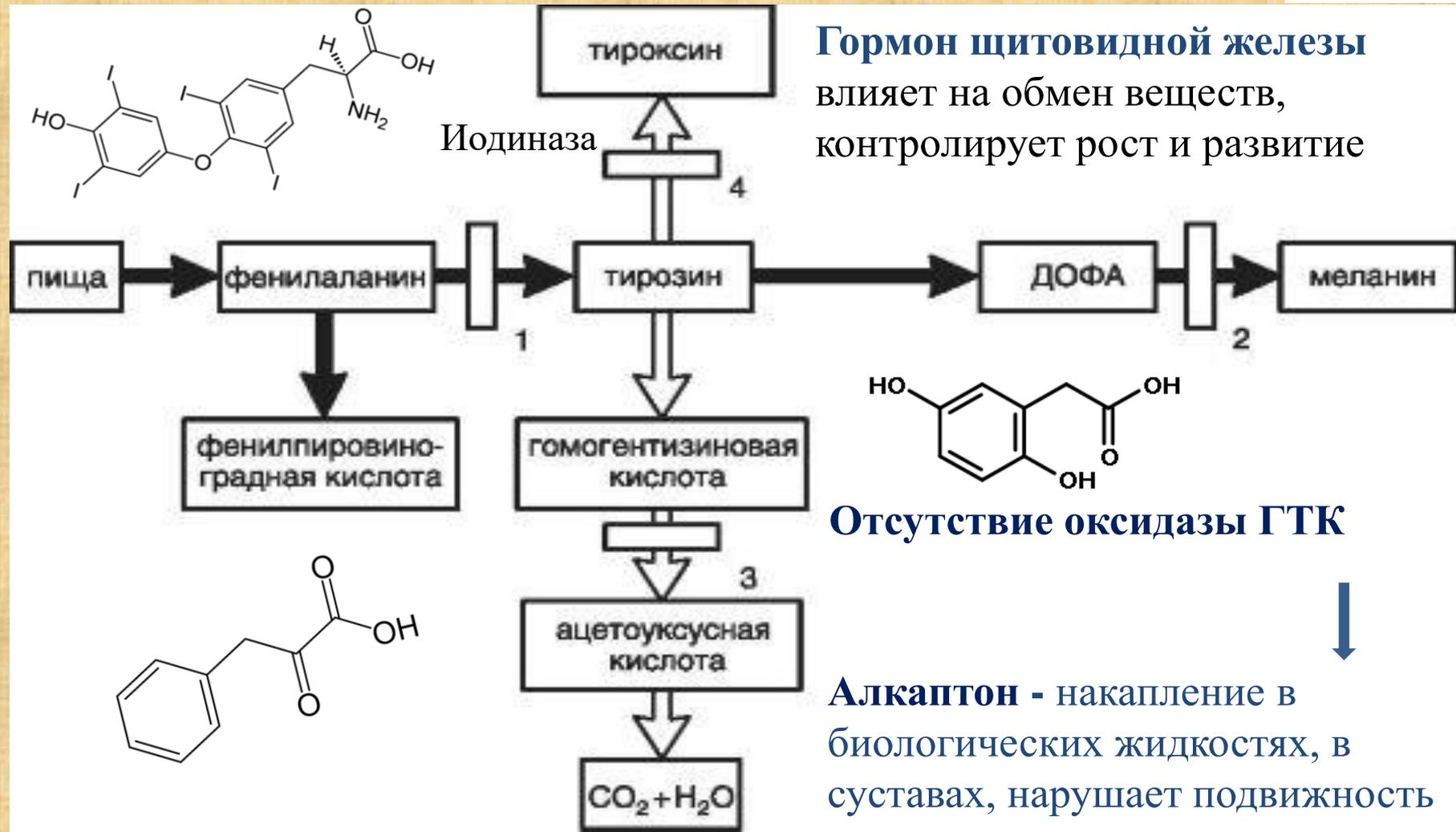
Проявления: поражение нервной системы: снижение интеллекта, нарушение речи, судороги

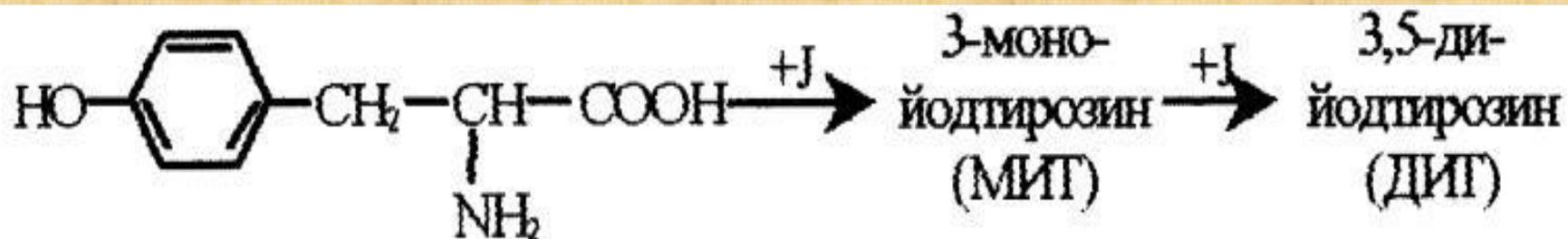


оба родителя являются носителями поврежденного гена

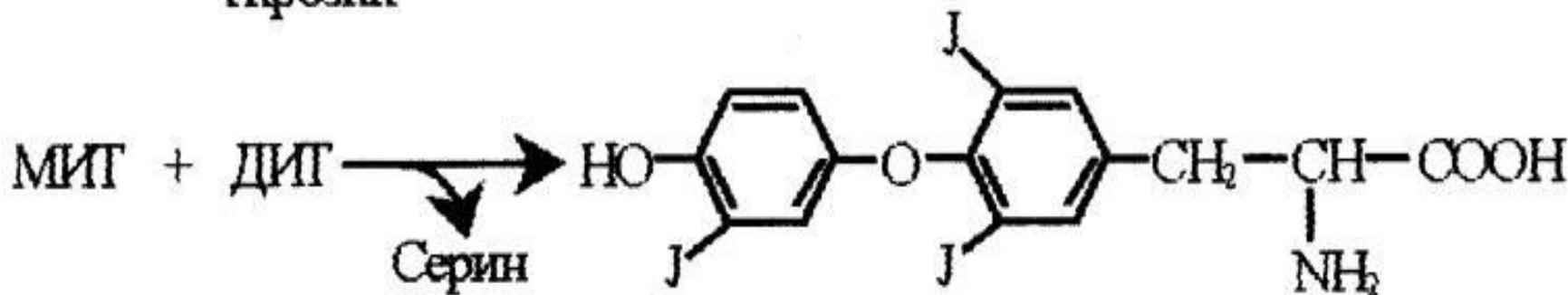
Заболевания, связанные с нарушением метаболизма ФА

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

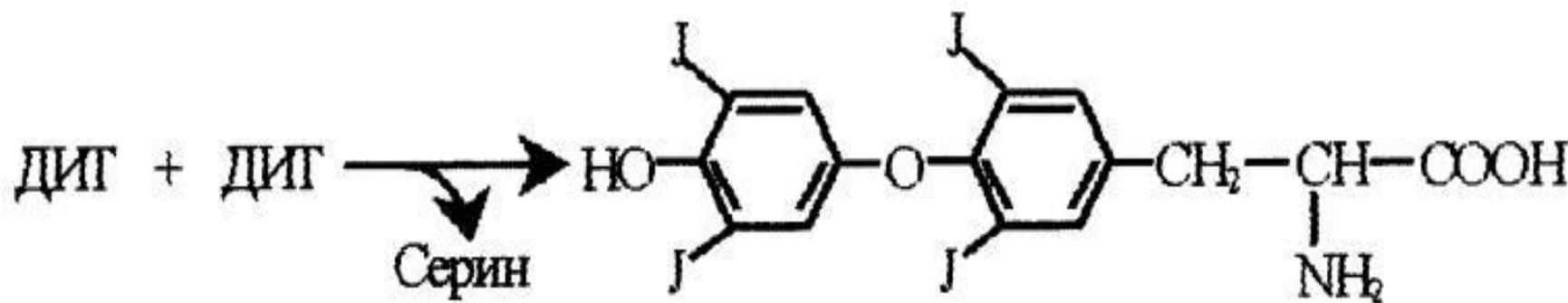




Тирозин



Трийодтиронин (Т₃)



Тетрайодтиронин (Т₄)

Лечение гипотериоза

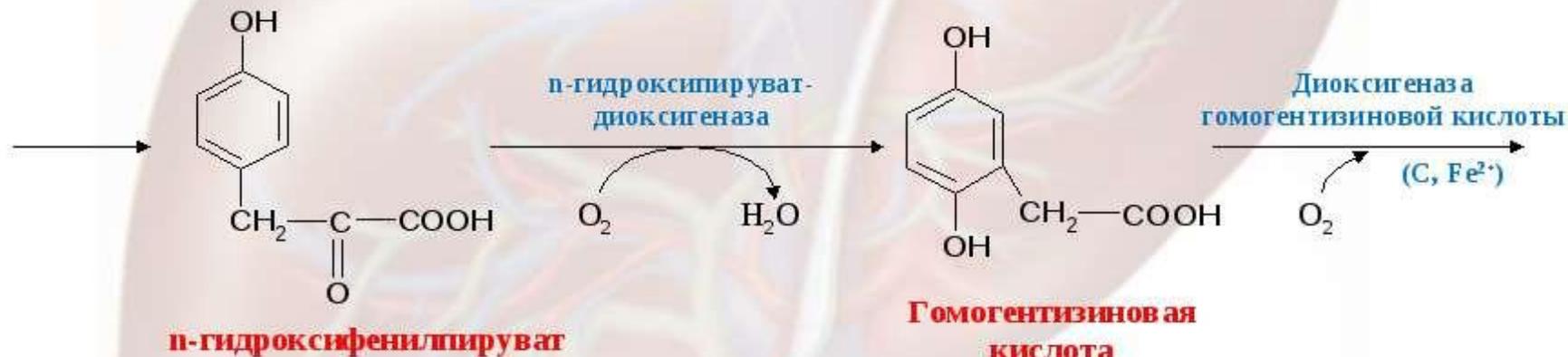


Катаболизм фенилаланина и тирозина в печени



Фенилаланин

Тирозин



p-гидроксифенилпируват

Гомогентизиновая кислота



ДОФАМИН

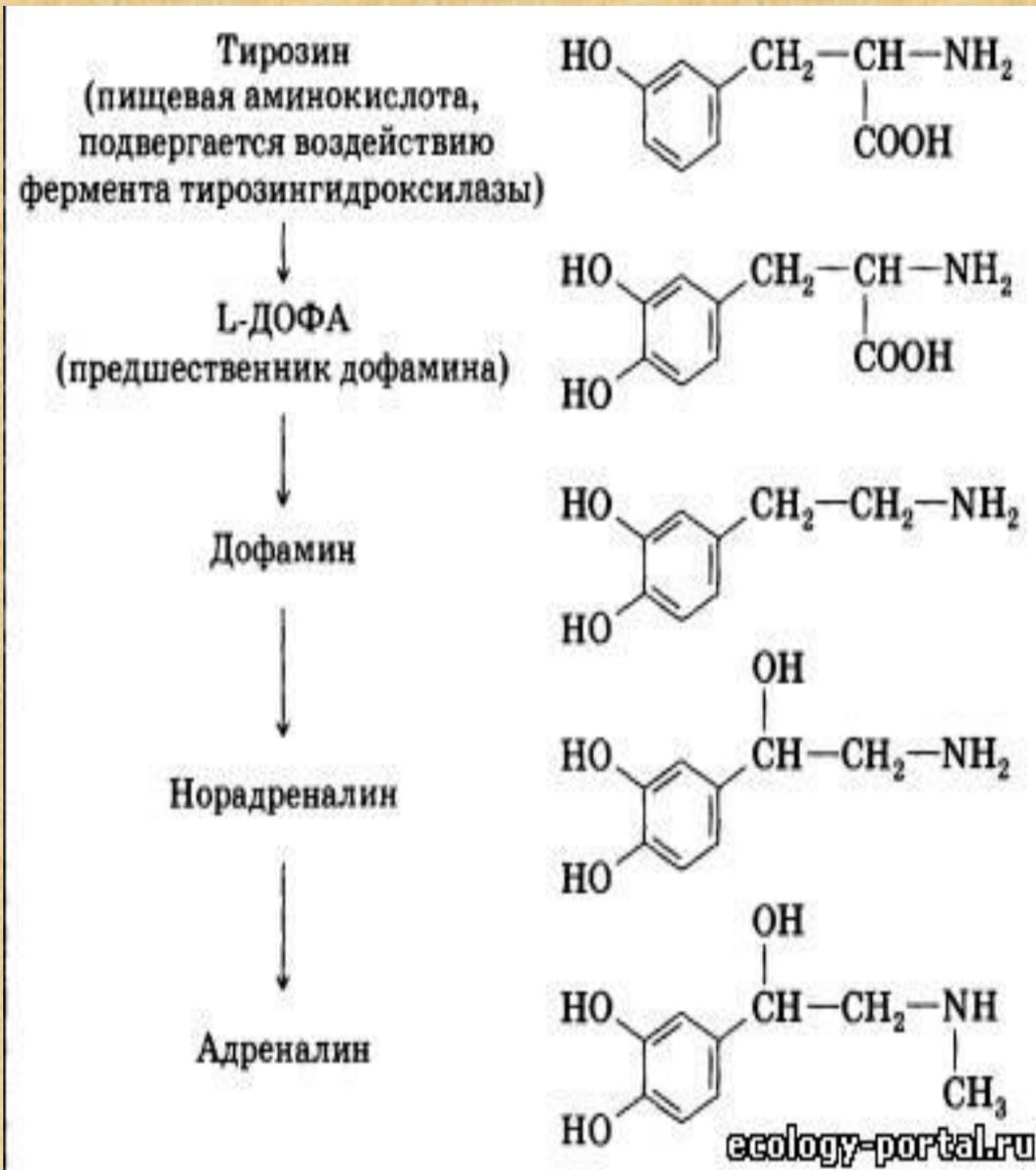
Гормон отвечает за чувство удовольствия влияет на процессы мотивации и обучения!

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

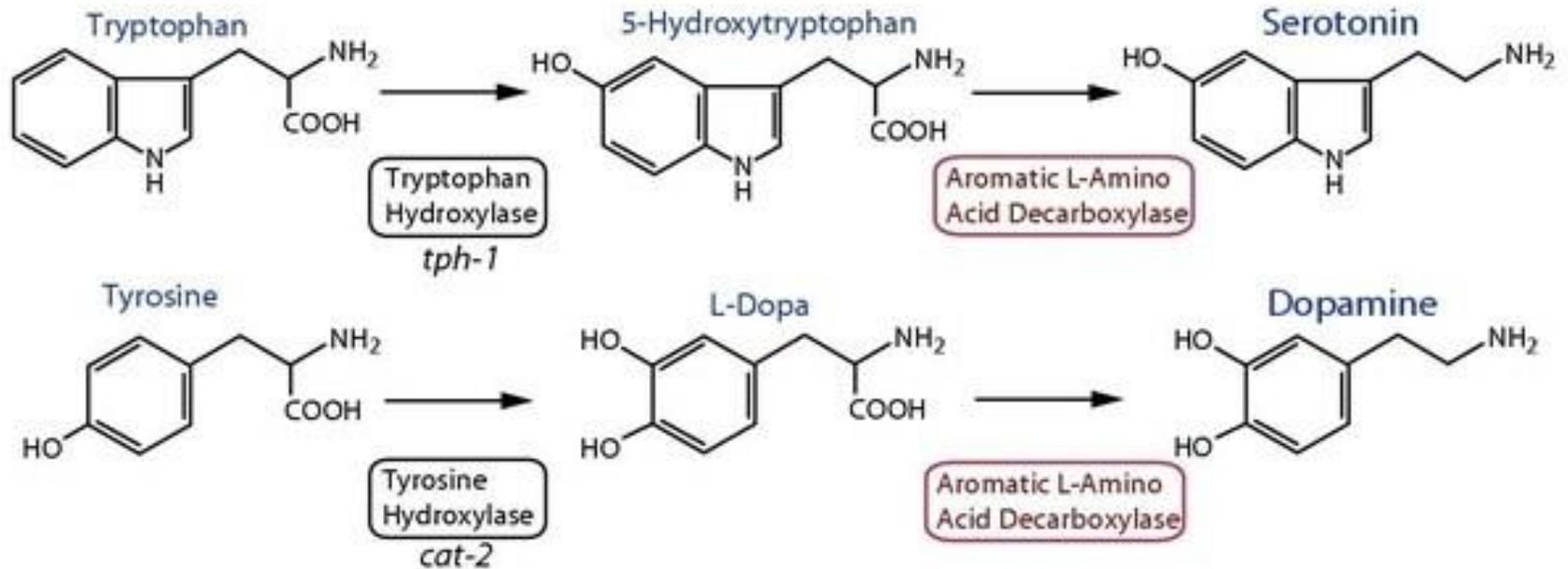
Используется мозгом для оценки и мотивации, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия.

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.

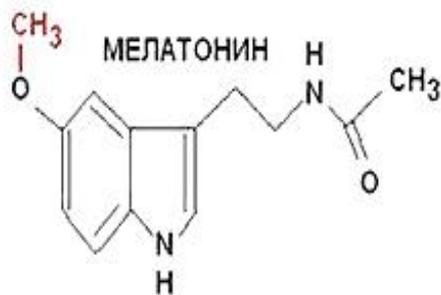
Если ресурсов достаточно, гормона много, человек спокоен, мозговая деятельность не активизируется. Человек быстро засыпает вечером. Стимулируется процесс отдыха и восстановления.



N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗА

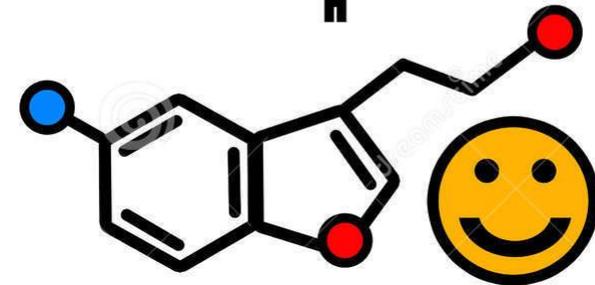
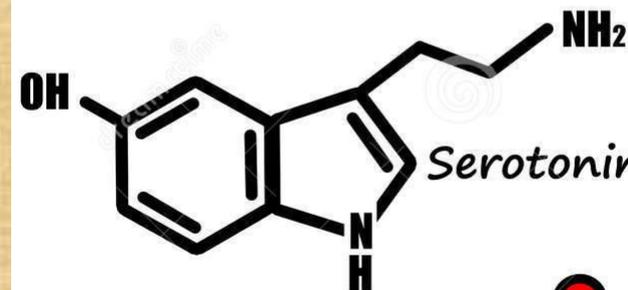
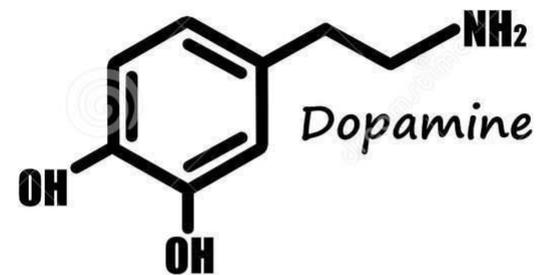
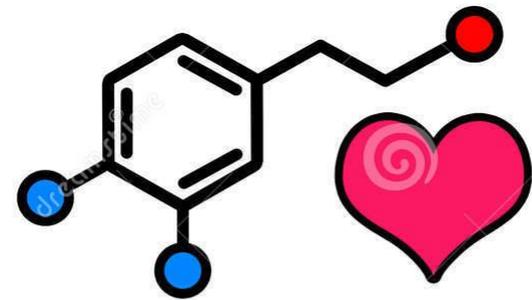


ГИДРОКСИДОЛ-О-
МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА

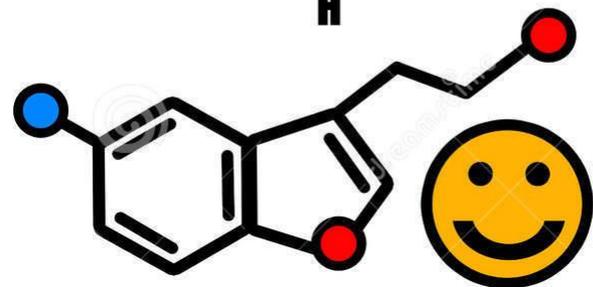
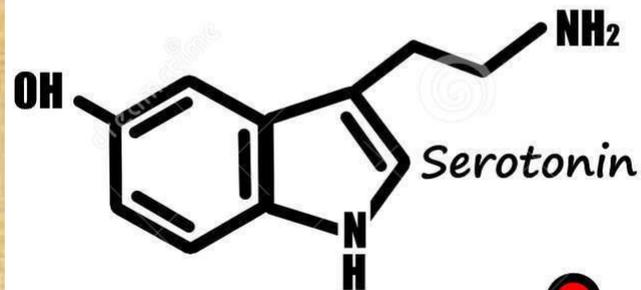
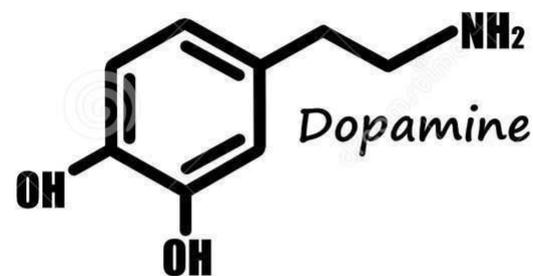
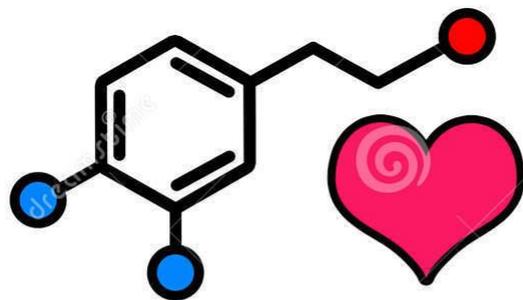


Серотонин и мелатонин – гормоны, регулируют функции организма: сон, аппетит и **настроение** (серотонин)

Мелатонин управляет циркадными ритмами, регулирует сон и бодрствование



- » Серотонин и мелатонин – гормоны, которые регулируют такие функции организма, как сон, аппетит и настроение.
- » Серотонин – нейромедиатор, он отвечает за сообщение между нервными клетками.
- » Мелатонин управляет циркадными ритмами. Мелатонин регулирует сон и бодрствование



2. Нарушения углеводного обмена

Непереносимость лактозы

(молочного сахара)

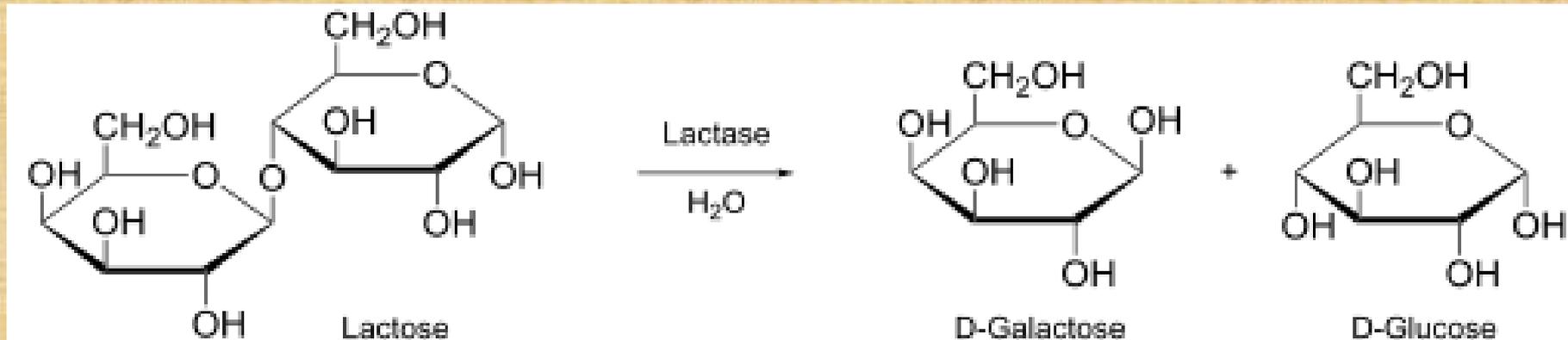
Проявляется: непереносимостью молока

Связанно: с дефицитом фермента **ЛАКТАЗЫ**

Лечение: заместительная терапия ферментом

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

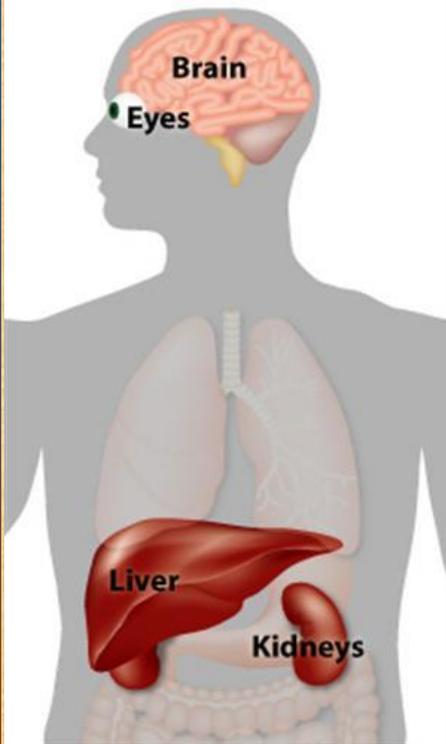
Распространение лактазной недостаточности связывают с исторически сложившимся рационом питания и отсутствием молочного скотоводства в регионах.



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.

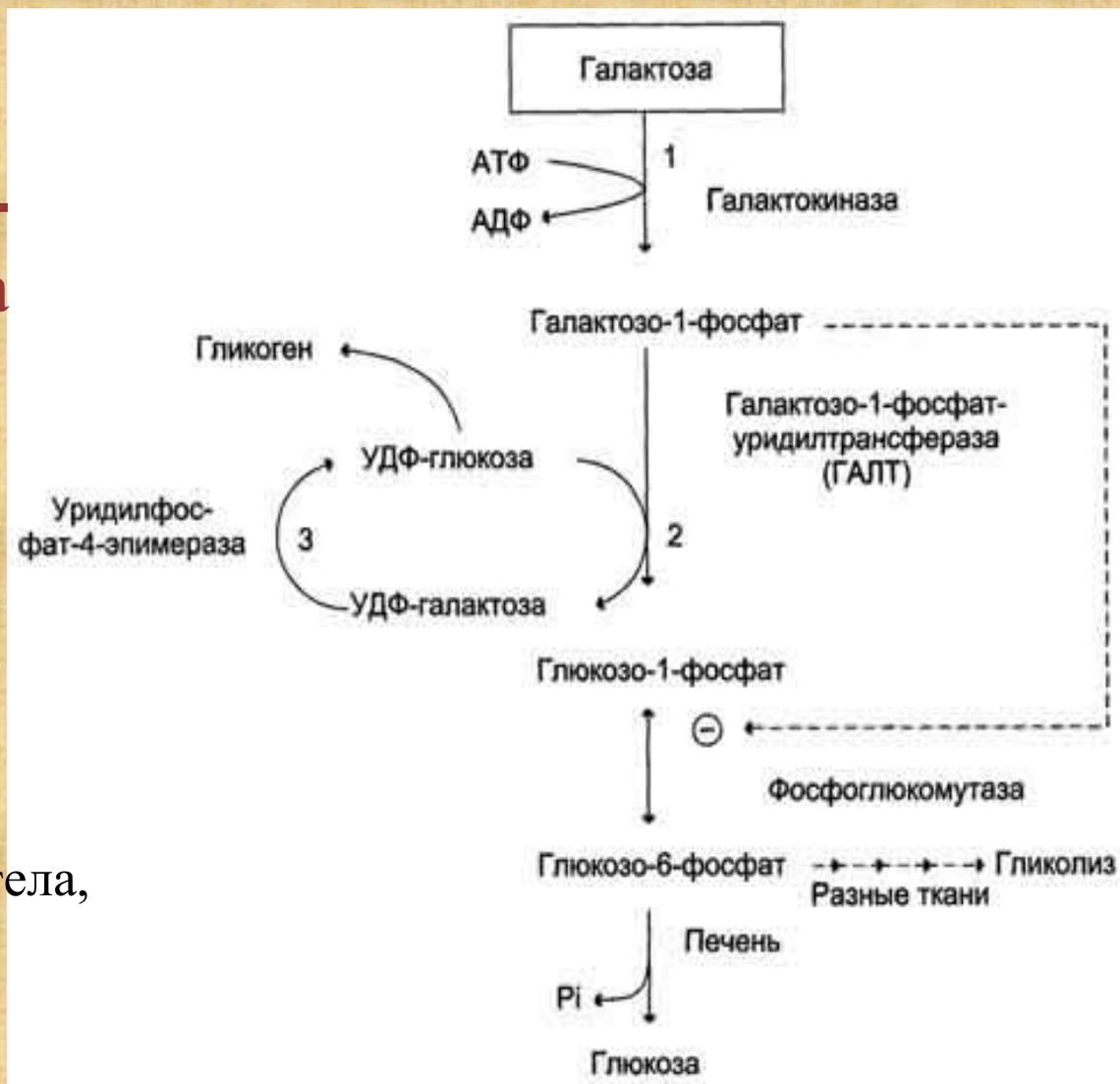
Галактоземия

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

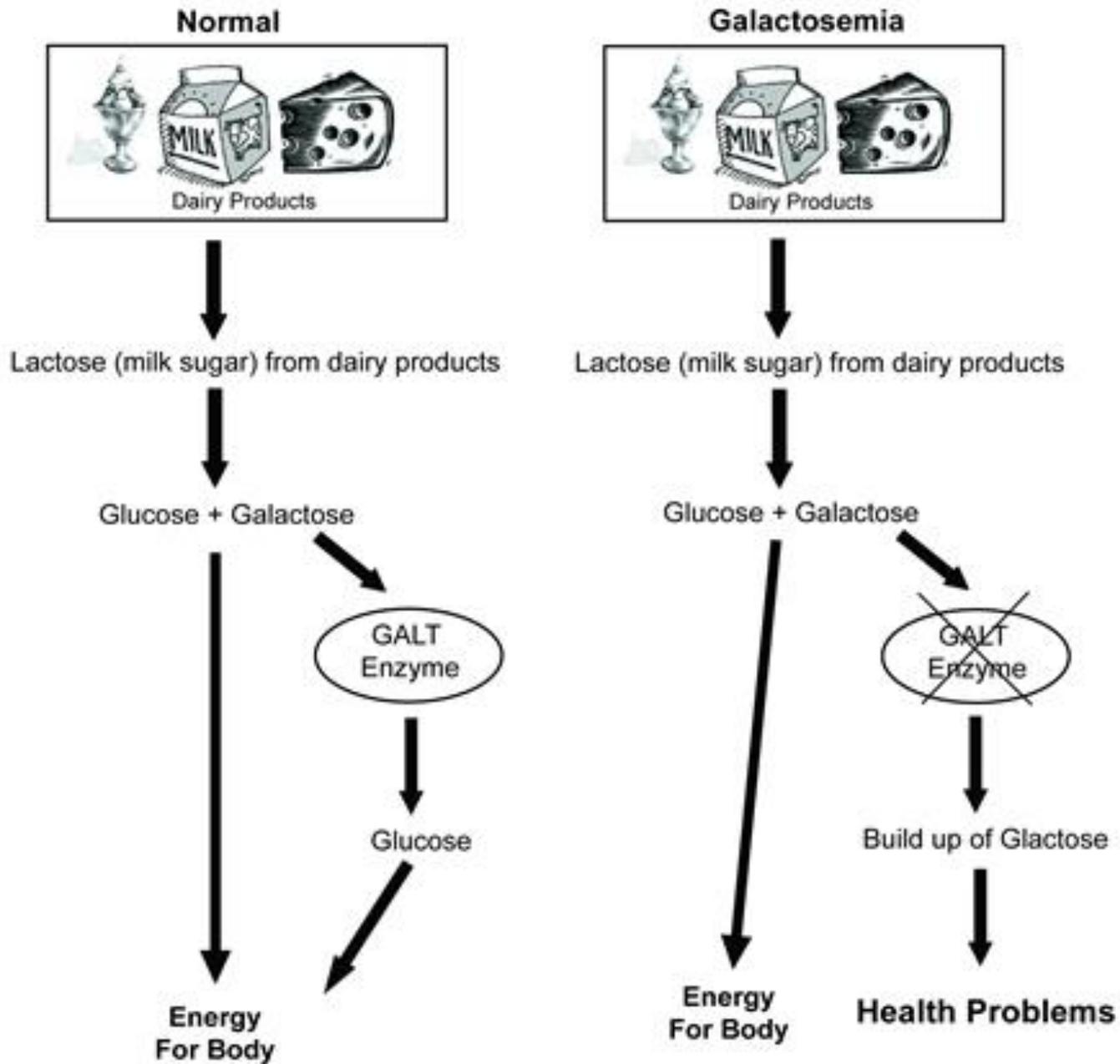
СИМПТОМЫ:

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

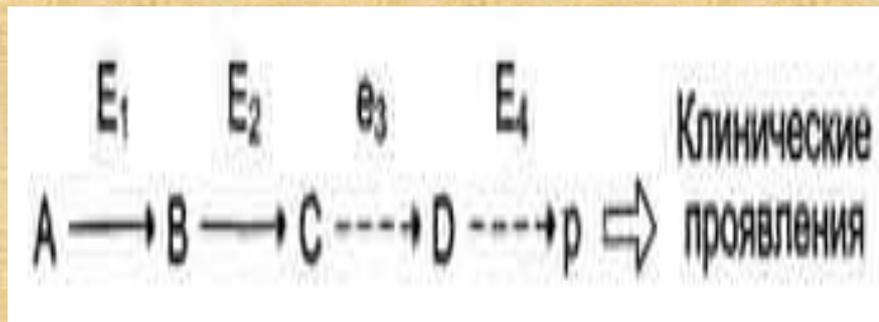
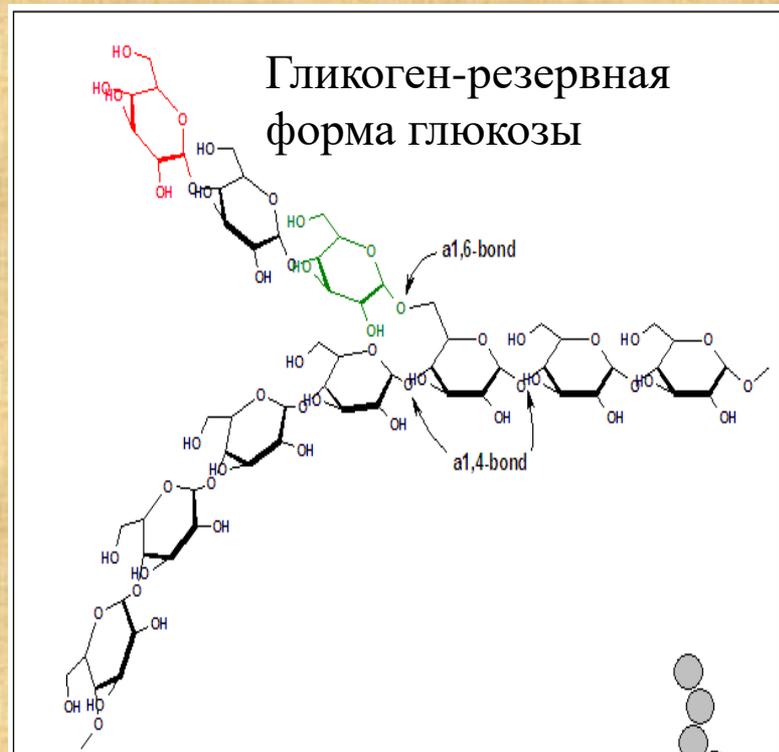
галактозо-1-фосфат
является гепатотоксичным



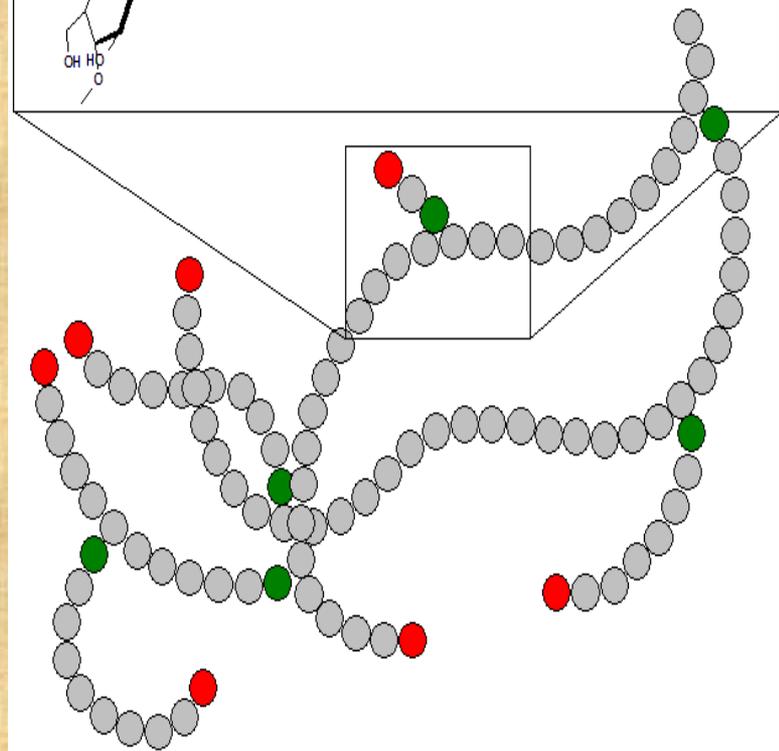
GALACTOSEMIA



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**

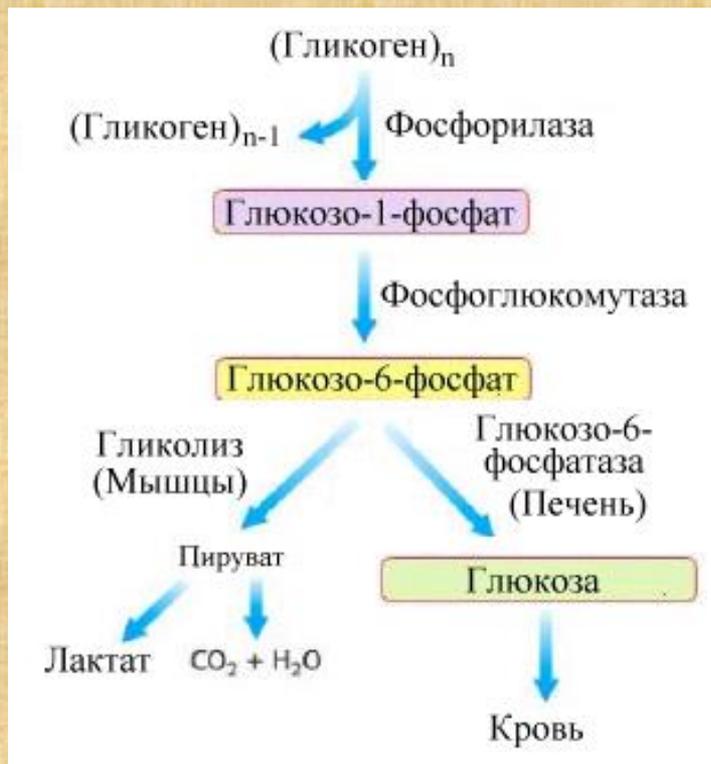
(отсутствие фермента **глюкозо-6-фосфатазы**): тормозится

распад гликогена печени

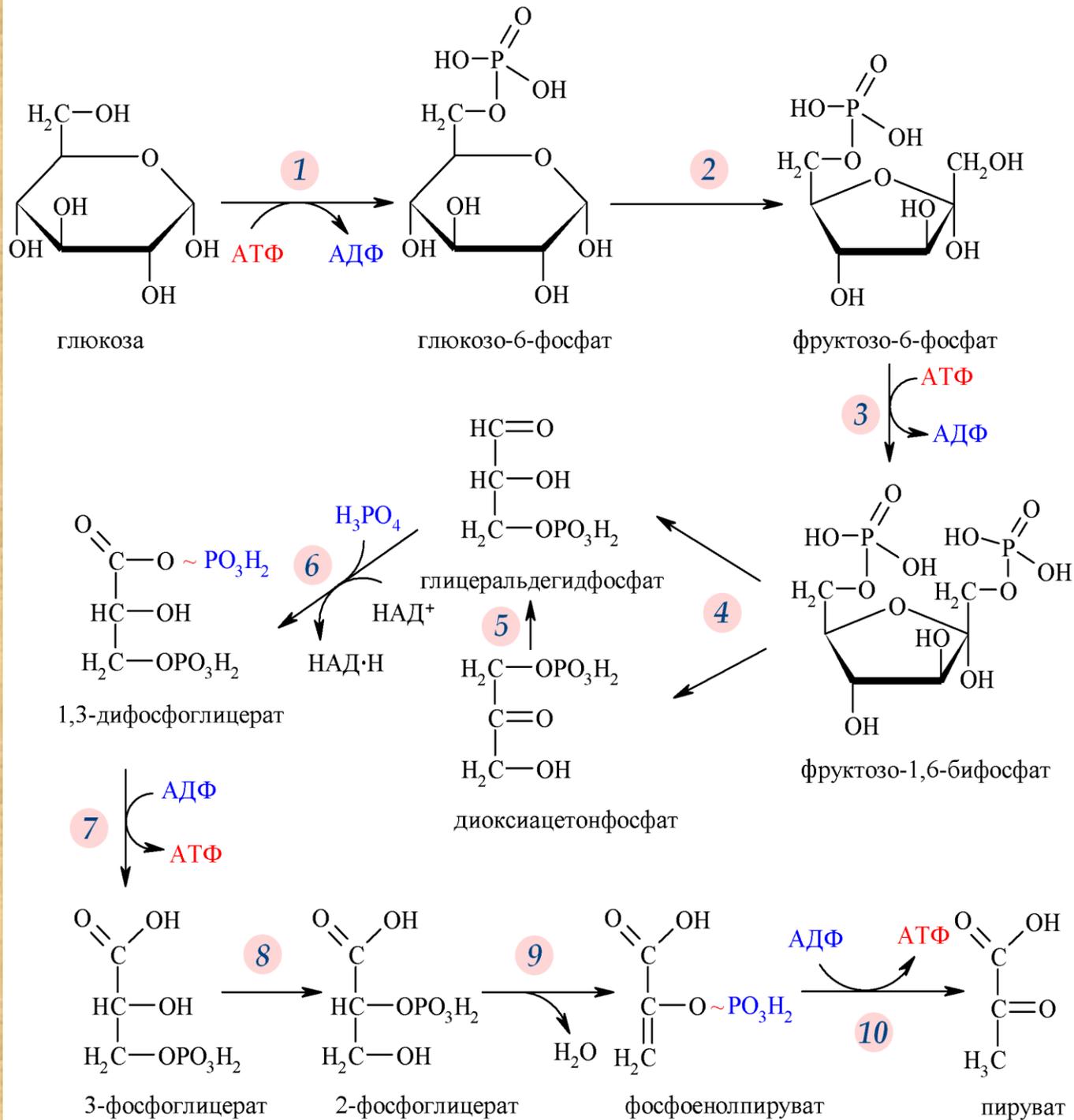
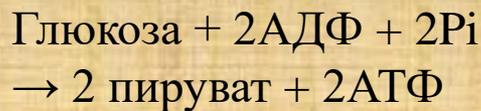
Проявления: Гипогликемия-

- низкий уровень глюкозы в крови;

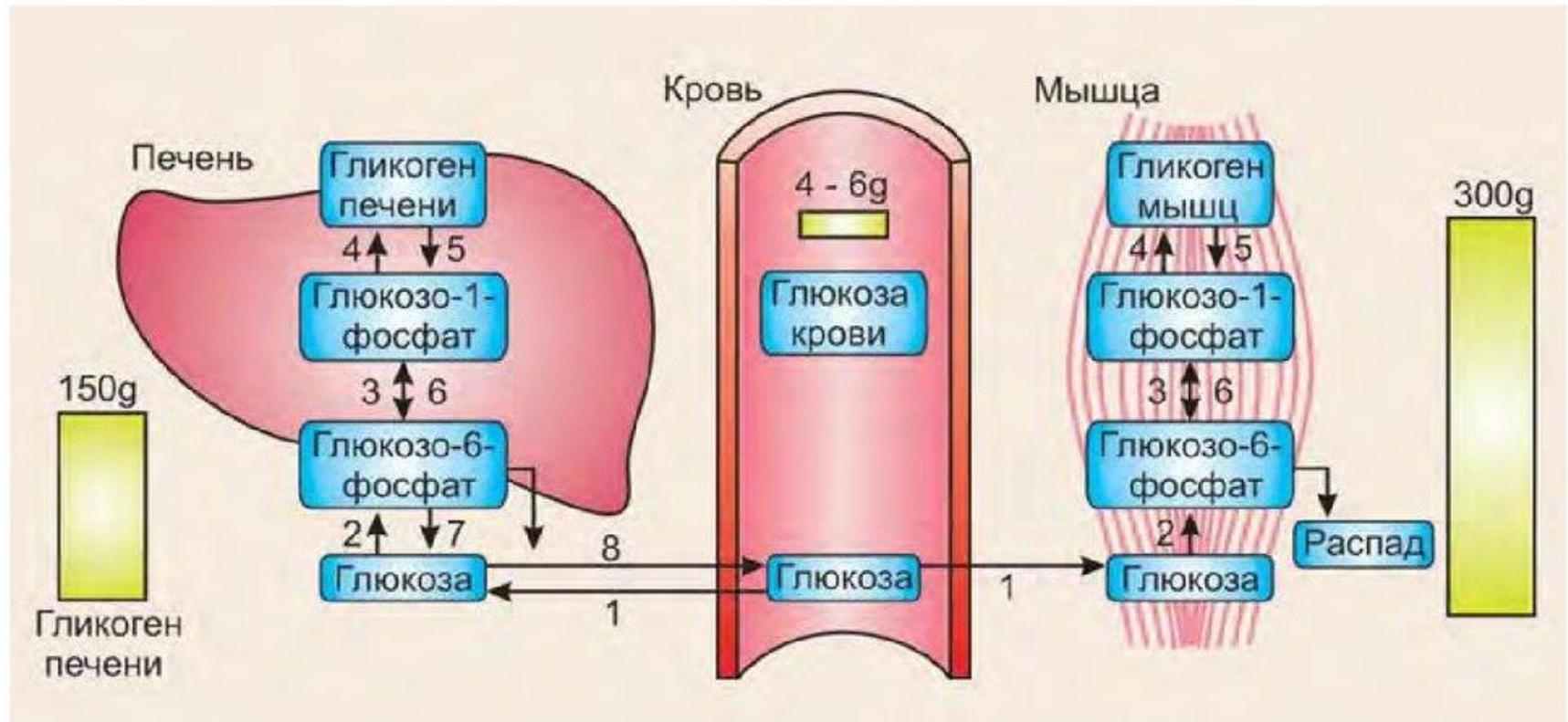
Терапия: частый прием пищи с высоким содержанием глюкозы



Гликолиз- процесс окисления ГЛЮКОЗЫ

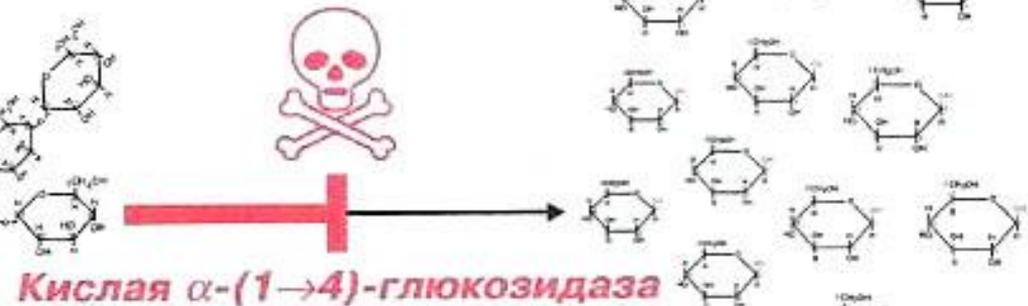
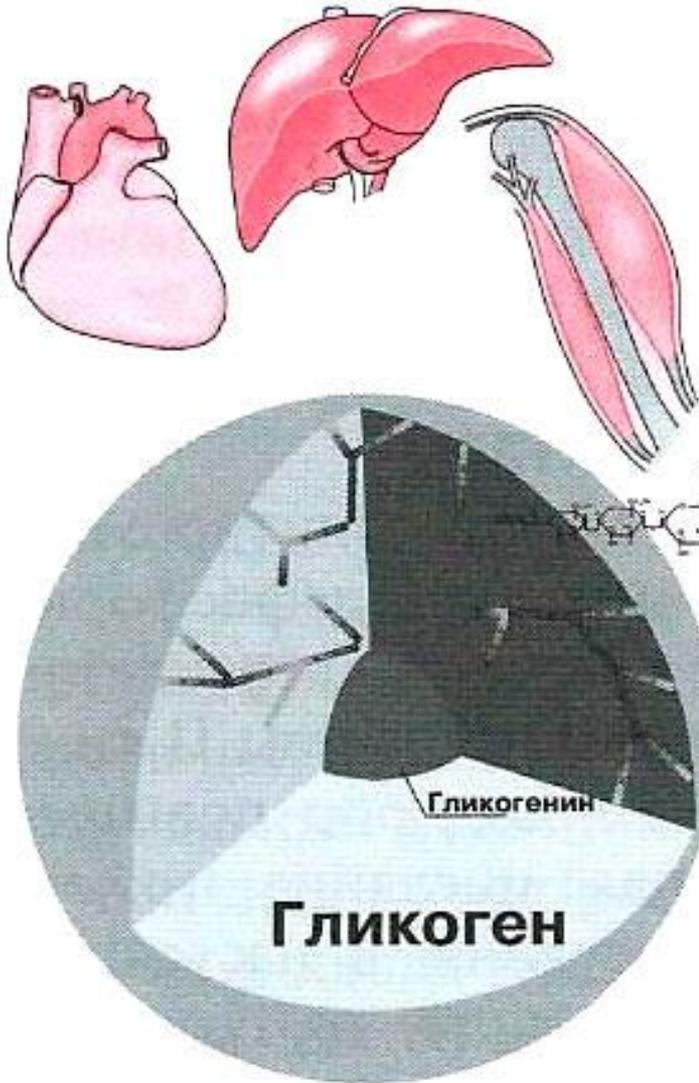


Синтез и распад гликогена



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

Глюкоза

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»



Лизосомные болезни накопления выделено более 100 различных форм болезней накопления

Лизосомы – ответственны за расщепление макромолекул: **гликогена, гликолипидов, гликопротеинов.**

Лизосомные болезни накопления вызываются генетически обусловленным **дефицитом ферментов:**
 α - и β -галактозидазы, β -глюкозидазы, нейраминидазы и церамидазы.

Заместительная терапия

До недавнего времени терапия наследственных болезней накопления носила **паллиативный характер.**

Развитие науки: с 90-х гг XX в: коррекция лизосомных болезней накопления методом **ферментозаместительной терапии** скомпромитированного фермента.



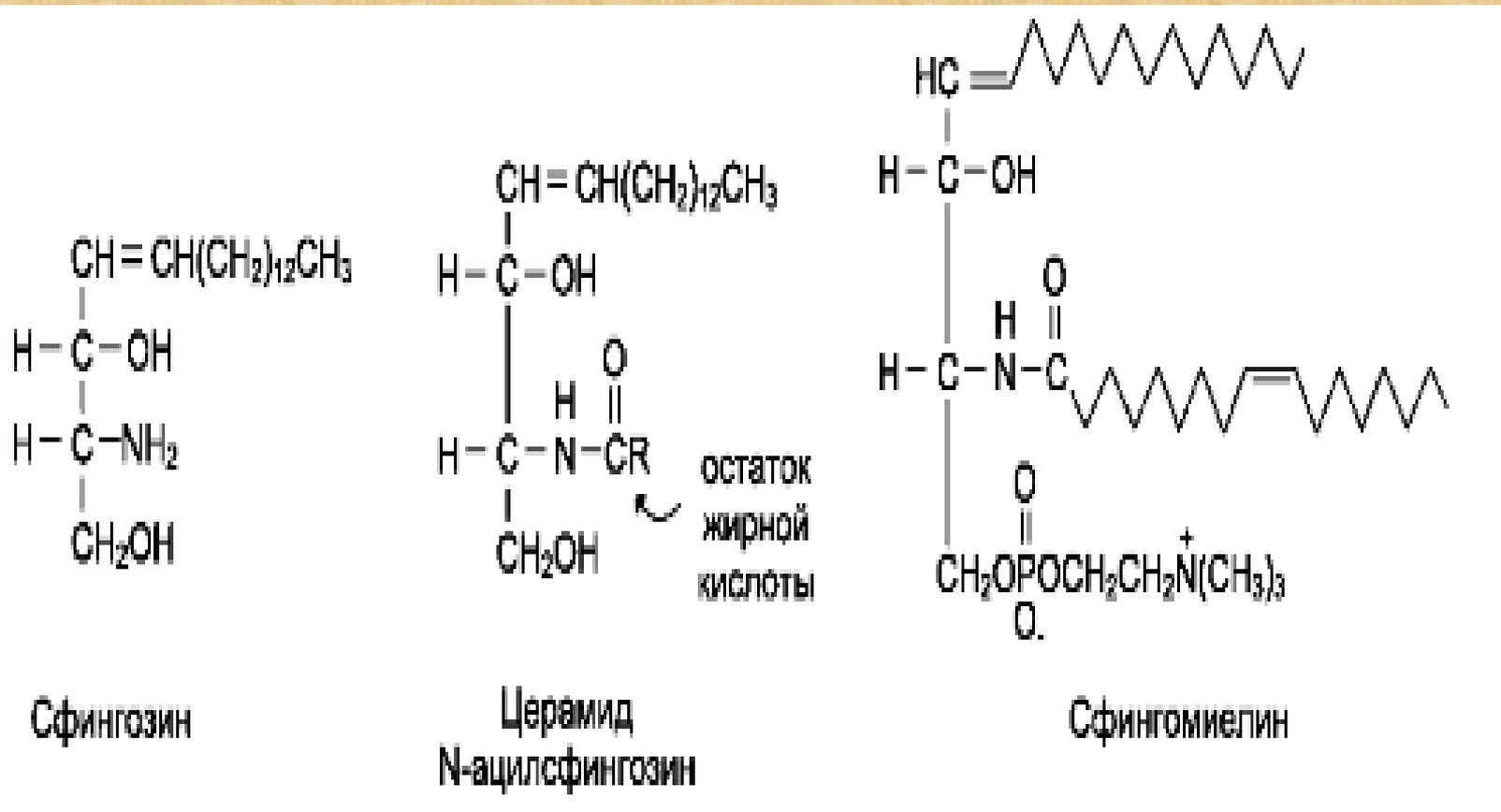
3. Липидозы – проблемы накопления сфинголипидов: сфингомиелина, цереброзидов , ганглиозидов

Сфингомиелины - основные компоненты мембран клеток мозга и нервной ткани.

- роль в структуре и функции клеточных мембран,
- активации мембранных и лизосомальных ферментов,
- проведение нервных импульсов
- свертывании крови, иммунологических реакциях,
- клеточной пролиферации,
- регенерации тканей

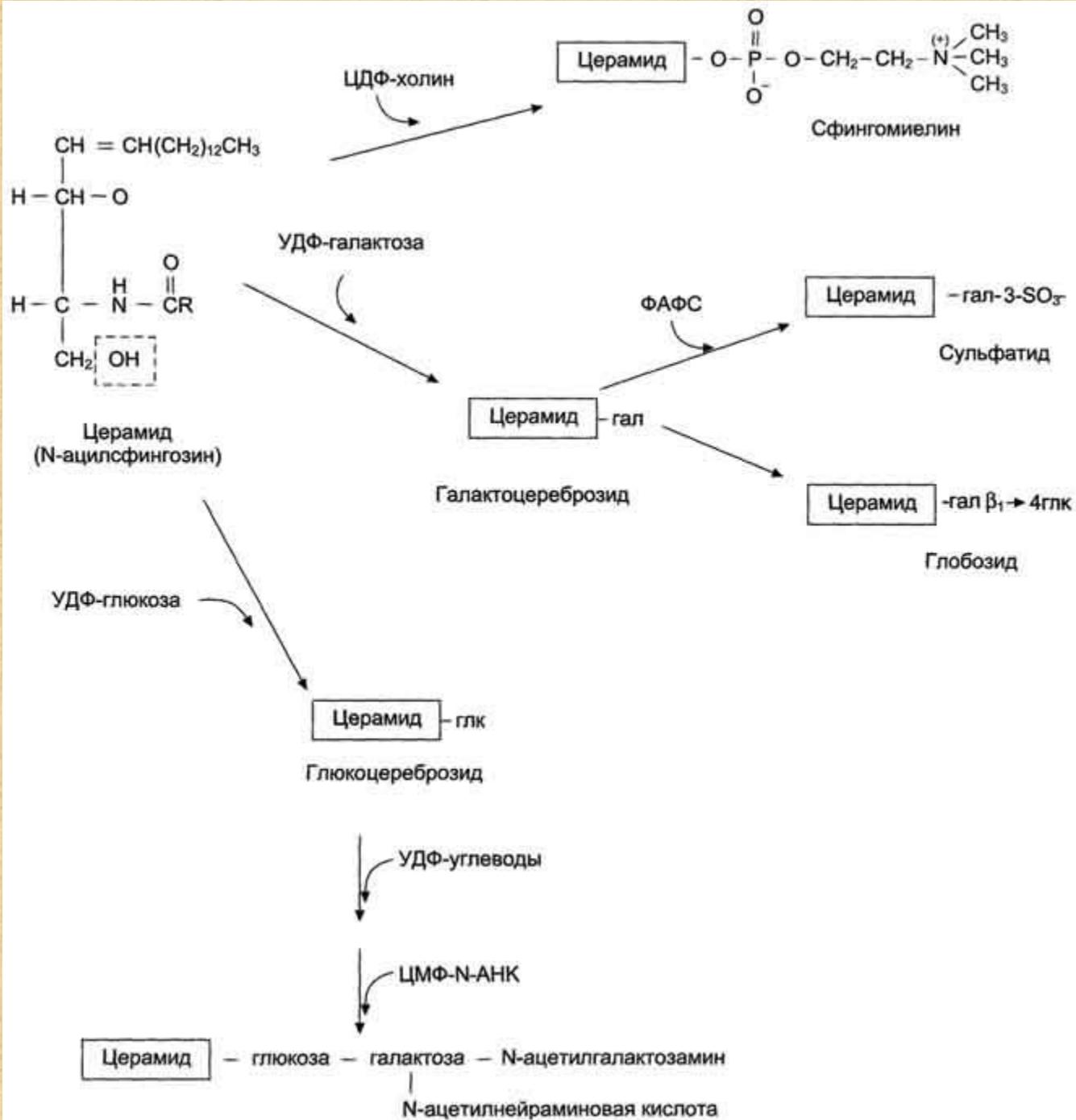


Сфингомиелины - основные компоненты мембран клеток мозга и нервной ткани

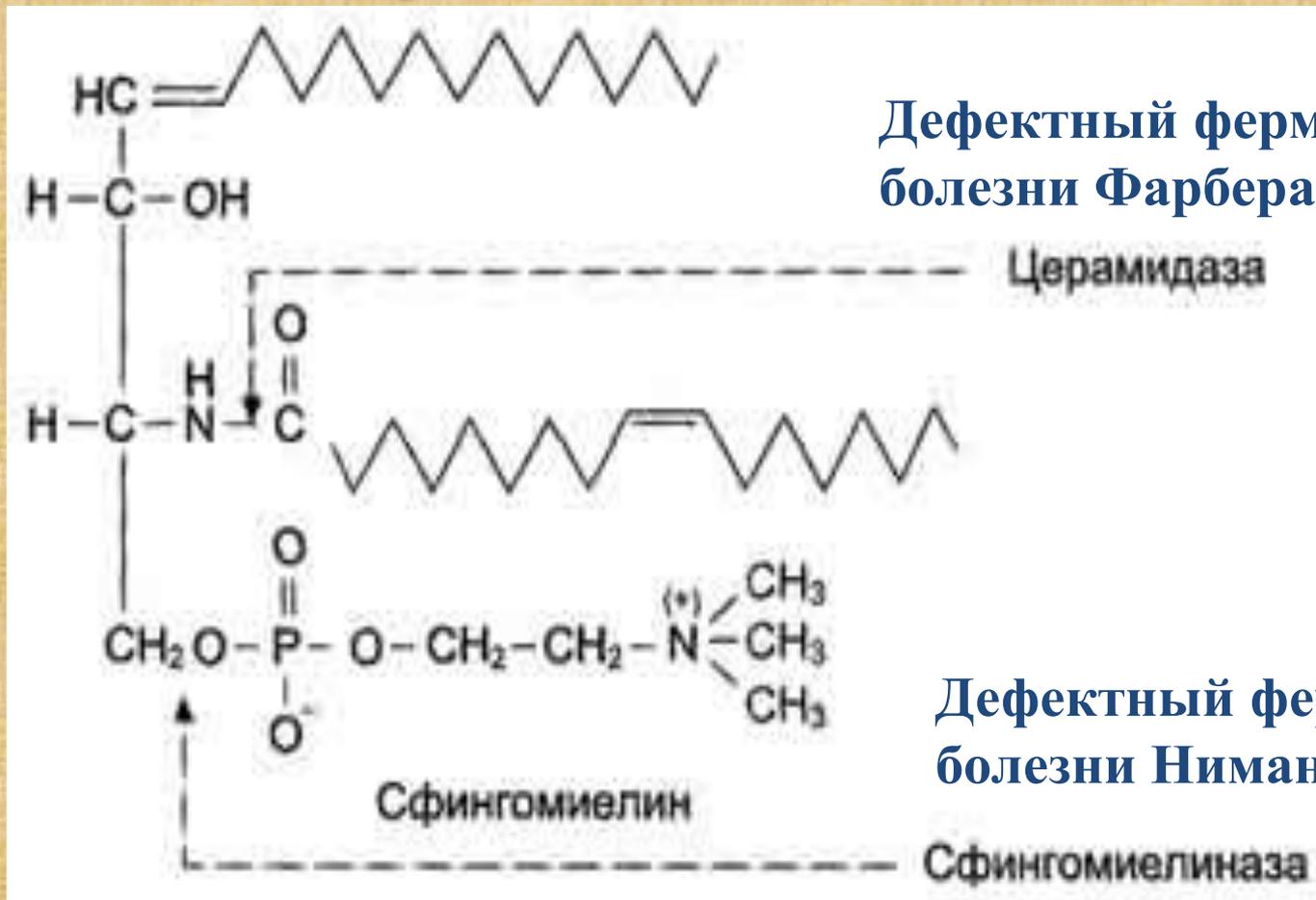


Липиды миелина обладают изоляционными свойствами для нормального проведения нервного импульса.





Ферменты расщепляющие сфинголипиды

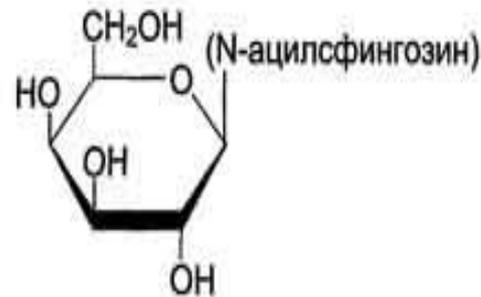


Ферментный блок или снижение активности ферментов может приводить к внутриклеточным липидозам и сопровождаться нарушением проводящих путей мозга.

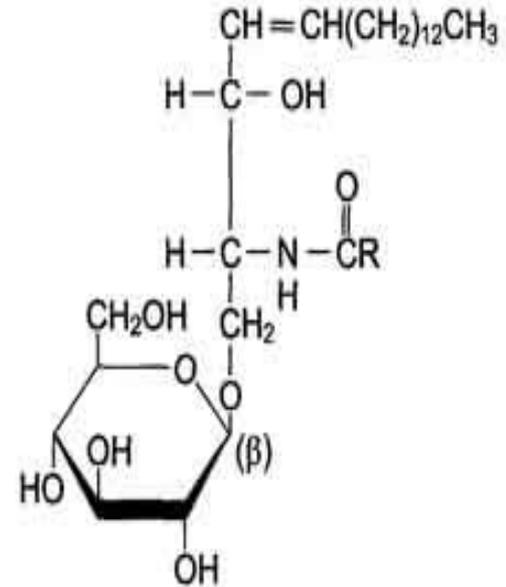


Гликолипиды: цереброзиды и ганглиозиды выделены из мембран клеток нервной ткани

ЦЕРЕБРОЗИДЫ
содержат
моносахариды

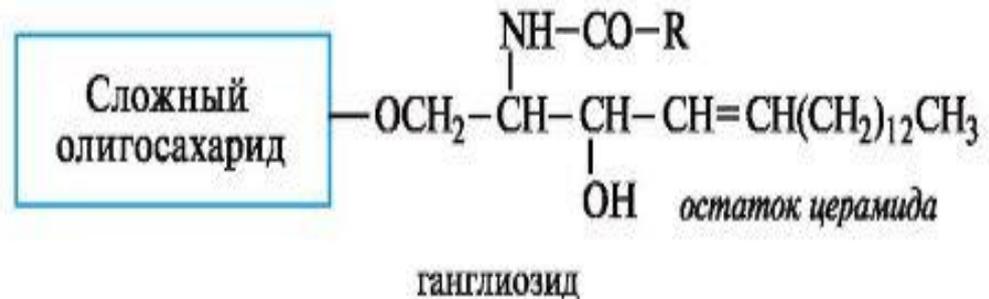


Галактоцереброзиды



Глюкоцереброзиды

Церамид — глюкоза — галактоза — N-ацетилгалактозамин
|
N-ацетилнейраминовая кислота



Болезнь Гоше

Болезнь Гоше стала первым заболеванием, поддающимся воздействию ферментозаместительной терапии.



Лекарственный препарат в США в 1991 г



Основные симптомы:
увеличение печени и селезенки,
изменения в костях,
остеопороз.

Применение рекомбинантного фермента (церезим) - аналога естественной глюкоцереброзидазы

Отложение ЦЕРЕБРОЗИДОВ в клетках печени, селезенки, костного мозга

Болезнь Гоше (описана в 1882г)

- самая распространённая из лизосомных болезней накопления

Встречается с частотой 1:45 тыс, самая высокая частота заболевания (1:450) характерна для евреев ашкенази.

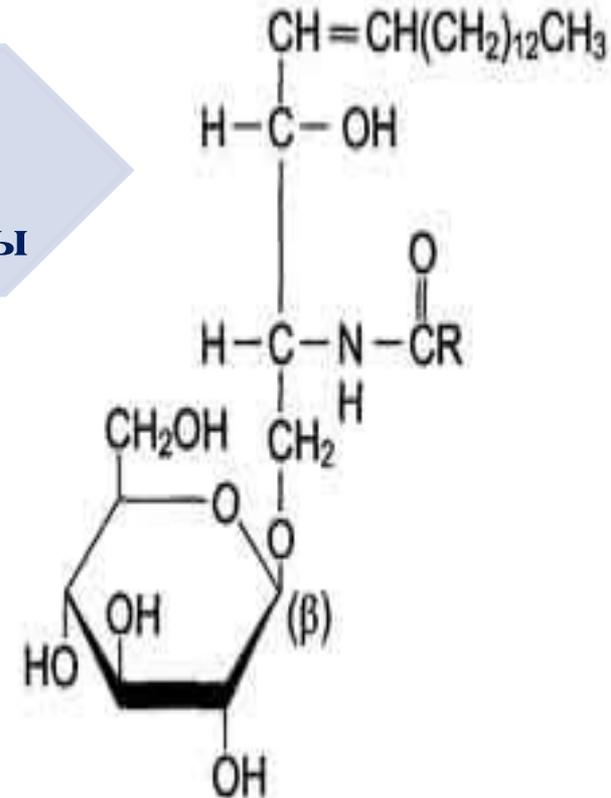
Болезнь Гоше –

накопление глюкоцереброзидов связано с отсутствием глюкоцереброзидазы

Накопление глюкоцереброзидов в макрофагах костного мозга, селезенки, печени.



Галактоцереброзиды

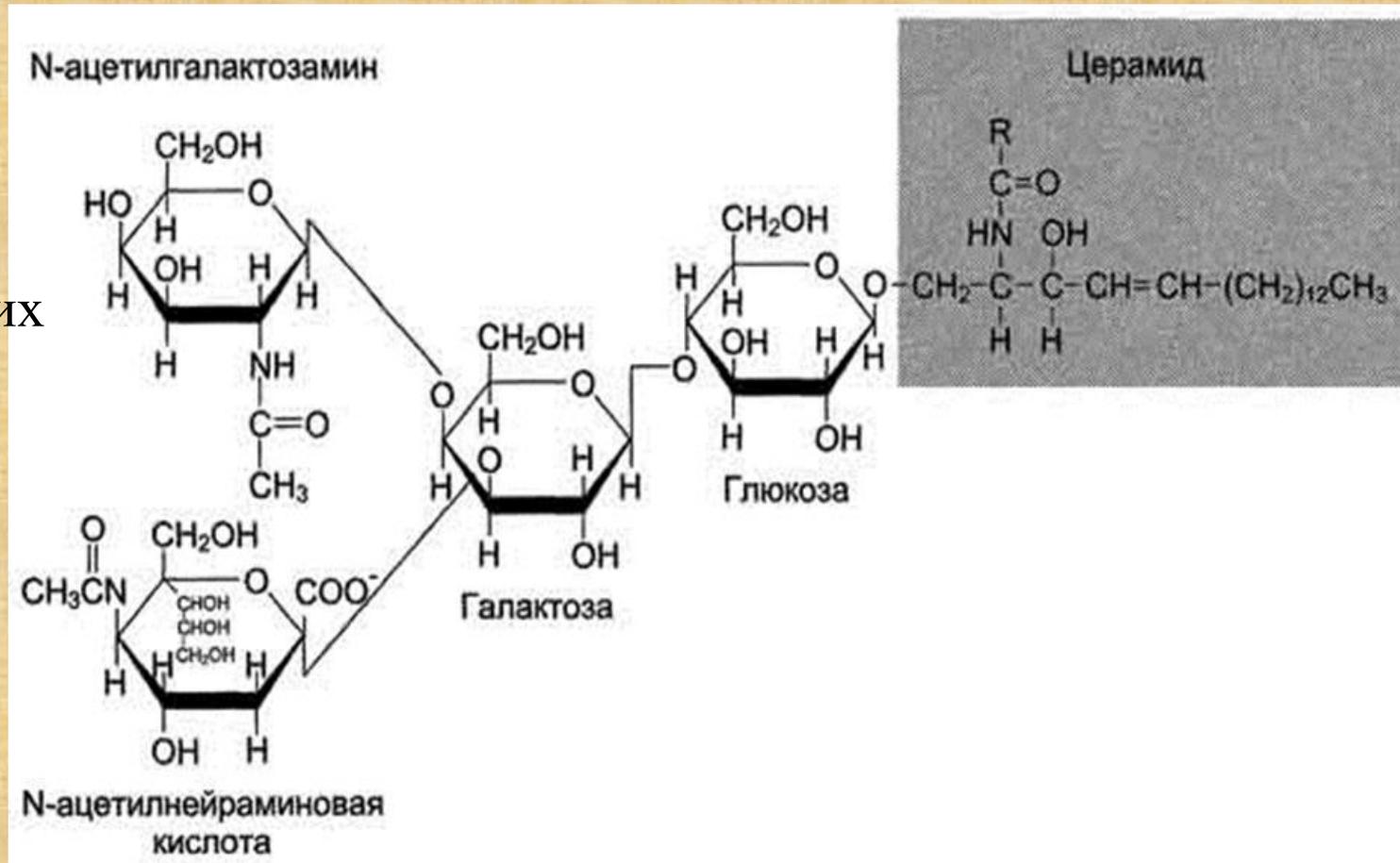


Глюкоцереброзиды

Отложение ЦЕРЕБРОЗИДОВ в клетках печени, селезенки, костного мозга

Ганглиозиды – выделены из клеток нервной ткани. В мозговой ткани - до 90 % ганглиозидов.

ганглиозиды находятся в плазматических мембранах клеток



Роль ганглиозидов - участие в осуществлении межклеточных контактов, свертывании крови, иммунных процессах, клеточной пролиферации

Ганглиозидозы

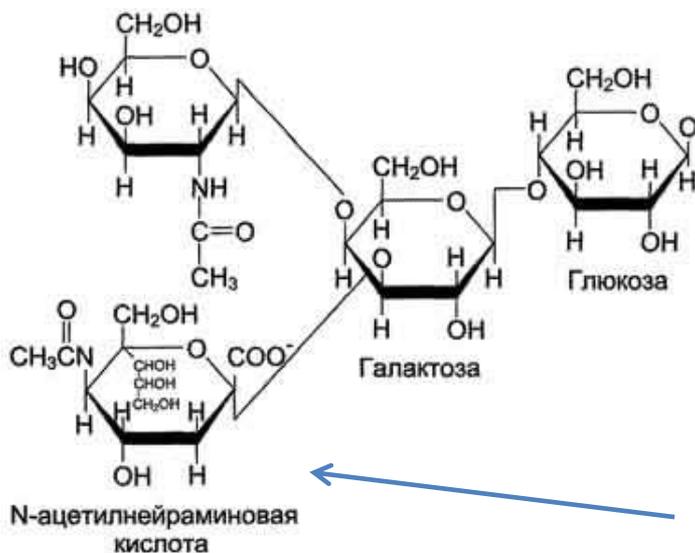
Частота гетерозиготного
носительства составляет 1:167

Развитие ганглиозидозов обусловлено дефицитом лизосомальных ферментов, обеспечивающих катаболизм ганглиозидов, что приводит к их накоплению в тканях преимущественно в нервной системе.

**Ганглиозидозам свойственно
развитие кардиомиопатий**



N-ацетилгалактозамин



Частота гетерозиготного носительства составляет 1:167

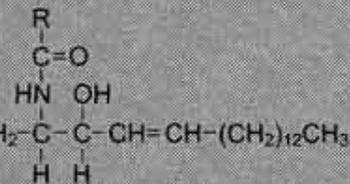
Ганглиозидозы

Ферменты гидролиза гликофинголипидов:

α- и β-галактозидазы, β-глюкозидазы, нейраминидаза, церамидаза.

Печень, селезенка, лимфатические узлы

Церамид



Ганглиозид G-M₁

Ганглиозид G-M₂

гал - Нац

Мозг

β-гексозаминидаза

Болезнь Тея-Сакса

Лактозилцерамид

(цер - глк - гал)

гал

цер - глк

глк

Церамид

Жирная кислота

Церамидаза

Болезнь Фарбера

Сфингозин

Глобозид

(цер - глк - гал - гал - гал - Нац)

цер - глк - гал - гал

α-галактозидаза

Болезнь Фабри

терапия болезни Фабри:

рекомбинантная α-галактозидаза A

■ Лизосомальные болезни- дефекты лизосомальных гидролаз

ВЫВОДЫ:

- Спасибо за внимание!

