

Митохондриальный геном и болезни человека

Митохондрии в клетке, строение митохондрий

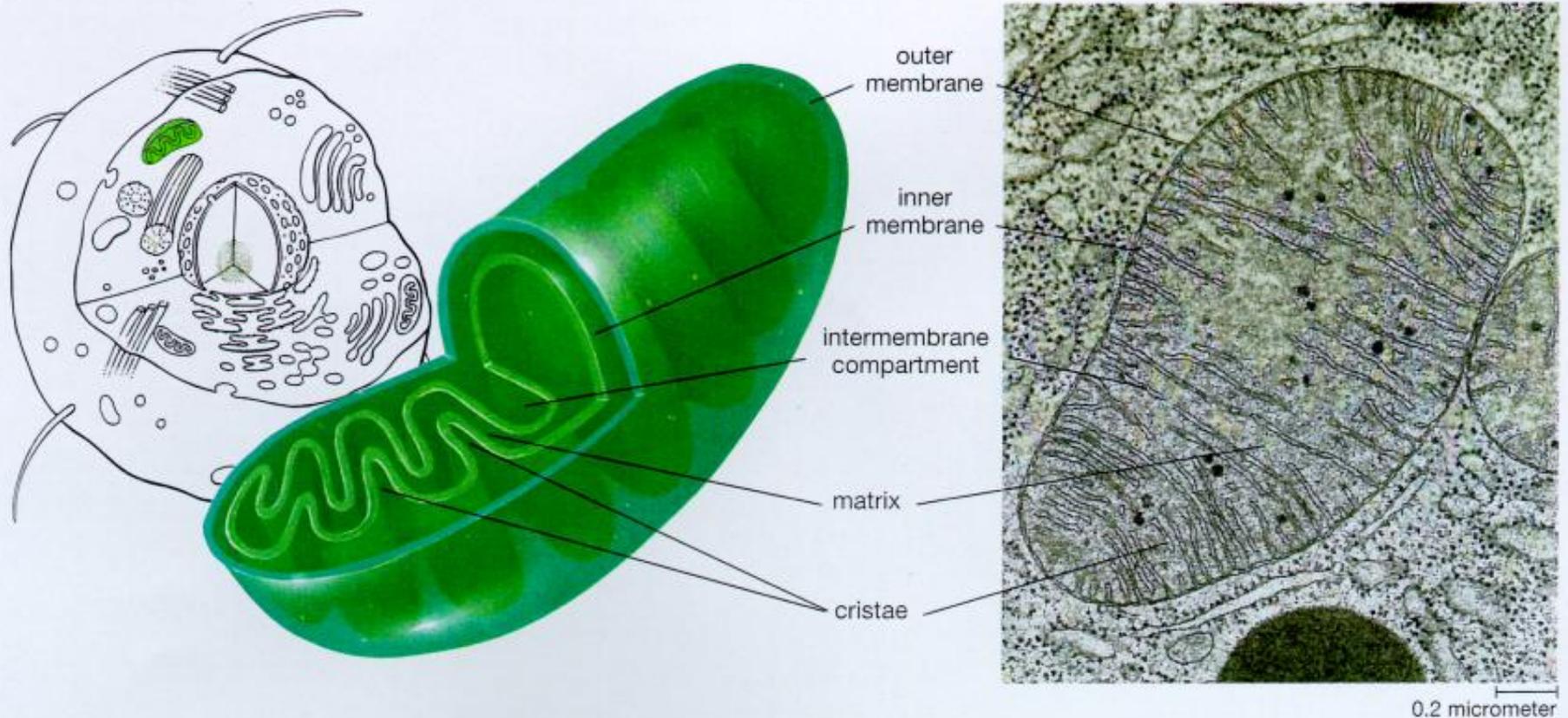


Figure 5-17 The mitochondrion

Mitochondria consist of a pair of membranes enclosing two fluid compartments, the intermembrane compartment between the outer and inner membranes and the matrix within the inner membrane. The outer membrane is smooth, but the inner membrane loops back and forth to form deep folds called cristae. Mitochondria are the site of aerobic metabolism.

Функции митохондрий

- Синтез АТФ – «энергетический центр» клетки (95% синтезируется в мт)
- Участие в метаболизме аминокислот, липидов, холестерина, стероидов, нуклеотидов
- Инициация процессов апоптоза (программируемой клеточной смерти)
- Регуляция экспрессии ядерного генома
- Участие в собственном воспроизведении

Митохондриальный геном человека – 37 генов, 16. 569 пар нуклеотидов

- 2 гена рибосомальной РНК
- 22 гена транспортной РНК
- 13 белок-кодирующих генов

Молекула ДНК замкнута в кольцо

Гены расположены очень плотно, на обеих цепочках ДНК, иногда перекрываются

**размножение митохондрий осуществляется по принципу:
omnis mitochondrion e mitochondrion**

Первые митохондриальные заболевания были описаны раньше, чем открыта ДНК в митохондриях

1958 – синдром Кернс-Сейра

1962 Болезнь Люфта : не тироидальный гиперметаболизм (всего **2** случая за **40** лет)

1963 Открыта ДНК в митохондриях

1981 – расшифрован митохондриальный геном человека (Anderson et al)

1988 – идентифицированы первые патогенные мутации мтДНК (Holt et al., Wallace et al).



Особенности митохондриальной наследственности

- Материнское наследование
- Мультикопийность геномов (сотни органелл, тысячи ДНК молекул)
- Гетероплазмия
- Митотическая сегрегация
- Пороговый эффект



Ткани с низким порогом мутантной ДНК:

мозг

сердце

скелетная мускулатура

сетчатка глаза

почечные канальцы

эндокринные железы

**Клетки этих тканей наиболее метаболически активны,
энергетически зависимы**



В ядре ~70 000 генов
в двух копиях каждый

Гены составляют менее
1% от всей ядерной ДНК

В митохондриях 37
генов в тысячах
копий каждый

Гены составляют более 92% от
всей митохондриальной ДНК

Мутации в митохондриальной ДНК человека происходят **в пять раз чаще,** чем в ядерной,

поскольку

Митохондрии поглощают более 90% клеточного кислорода;

Образуется большое количество ДНК-повреждающих свободных радикалов.

При этом

геном митохондрий не защищен гистоновыми белками;

- **репарационные процессы в митохондриях** менее совершенны, чем в ядре

Описано:

- более **190** патогенных точечных мутаций митохондриальной ДНК
- около **200** делеций, инсерций и других структурных реорганизаций мтДНК

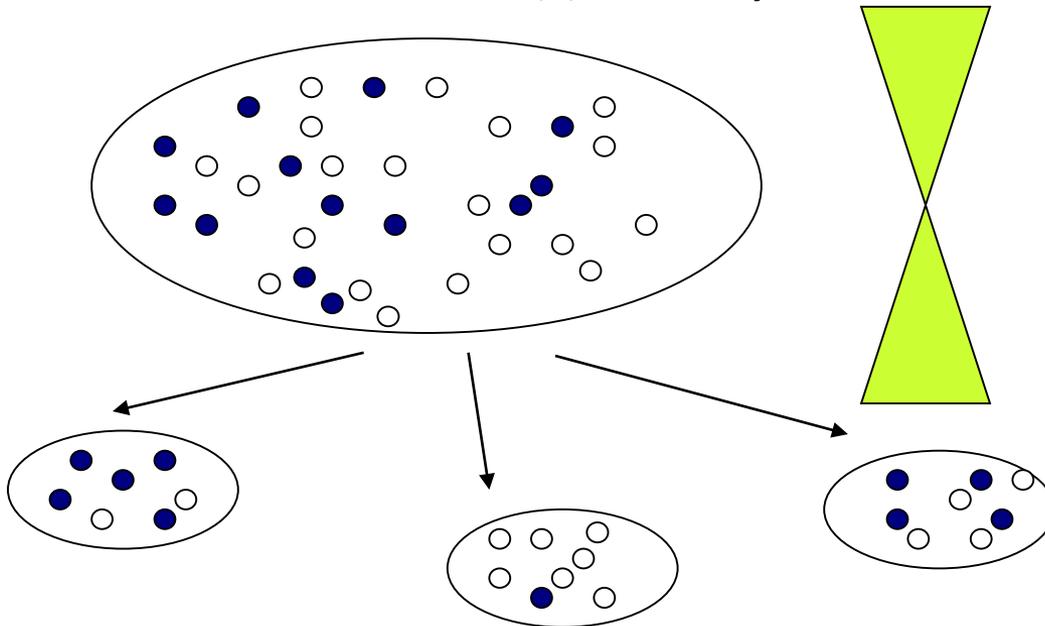
Источники митохондриальных патологий:

- **Изменения в генах ядерного кодирования (более 1000 генов кодируют мт белки)**
- **Изменения в генах митохондриального кодирования (37 генов)**
- **Выпадения участков мтДНК (делеции, множественные делеции)**
- **Истощение пула митохондриальной ДНК**

Особенности мутаций митохондриальных генов

Одна из важнейших особенностей – **клиническое разнообразие сиблингов**.

Это – отражение **«эффекта бутылочного горлышка»**. Какое количество мутантных молекул попадет в ооцит на раннем этапе оогенеза – дело случая :



Особенности мутаций митохондриальных генов

Мутации могут затрагивать:

специфические белки – при точечных мутациях и малых делециях структурных генов,

а также **митохондриальный геном в целом:**

- большие делеции;
- мутации в генах тРНК;
- мутации в генах рРНК.

В результате мутаций наблюдается:

- Уменьшение синтеза АТФ
- Нарушение кальциевого баланса клетки
- Повышение количества ROS (reactive oxygen species)

Некоторые мутации **ядерной** ДНК могут приводить к мутациям **митохондриальной** ДНК:

ген **ДНК-полимеразы гамма**

(осуществляет синтез мтДНК);

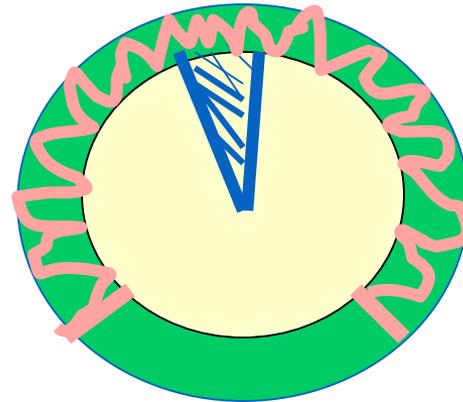
ген **тимидинфосфорилазы**

(нарушает метаболизм тимидина);

ген ***Twinkle*** (участвует в поддержании целостности митохондриального генома).

Информация о мутациях в этих генах накапливается стремительно

**2/3 известных точечных мутаций
мтДНК сосредоточены
в тРНК генах (9% генома)**



**Больше всего мутантных точек
выявлено в лейциновой тРНК**

По этиологическому принципу выделяют 3 группы наследственных болезней.

✓ Митохондриальные болезни, обусловленные генными мутациями ядерной ДНК:

- дефекты транспортных субстратов;
- дефекты субстратов утилизации;
- дефекты ферментов цикла Кребса;
- нарушение окислительного фосфорилирования;
- нарушения в дыхательной цепи;
- дефекты импорта белков.

✓ Митохондриальные болезни, в основе которых лежат мутации митохондриальной ДНК:

- спорадические мутации;
- точковые мутации структурных генов;
- точковые мутации синтетических генов.

✓ Митохондриальные болезни, связанные с нарушением межгеномных сигнальных эффектов:

- множественные делеции митохондриальной ДНК, но наследуемые по аутосомно-доминантному типу;
- делеции (уменьшение количества) митохондриальной ДНК, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу.

По патогенезу можно выделить 3 основные группы митохондриальных заболеваний:

- ✓ Болезни процессов окислительного фосфорилирования.
- ✓ Болезни бета-окисления жирных кислот.
- ✓ Дефекты метаболизма пирувата и цикла Кребса.

С точки зрения ведущего биохимического дефекта митохондриальные болезни подразделяются на следующие группы.

- ✓ Дефекты транспорта субстратов.
 - Дефицит монокарбокситранслоказы.
 - Нарушение транспорта карнитин-ацилкарнитина (первичная мышечная недостаточность карнитина, системная недостаточность карнитина, смешанные формы дефицита карнитина, вторичная карнитиновая недостаточность, недостаточность карнитпальмитоилтрансферазы 1 и 2, комбинированная недостаточность карнитина и карнитин-пальмитоилтрансферазы).
- ✓ Дефекты утилизации субстратов.
 - Дефекты окисления пирувата:
 - недостаточность пируватдекарбоксилазы;
 - недостаточность дигидролипоилтрансацилазы;
 - недостаточность дигидролипоилдегидрогеназы;
 - недостаточность пируватдегидрогеназы;
 - недостаточность пируваткарбоксилазы;
 - недостаточность карнитин-ацетилтрансферазы.

С точки зрения ведущего биохимического дефекта митохондриальные болезни подразделяются на следующие группы.

- ✓ Дефекты метаболизма свободных жирных кислот:
 - дефекты бета-окисления жирных кислот.
- ✓ Дефекты дыхательной цепи.
 - Дефекты NADH: КоQ-редуктазного комплекса (с нормальным уровнем карнитина и с карнитиновой недостаточностью).
 - Дефекты КоQ цитохром Б, с1-редуктазного комплекса (недостаточность КоQ-10, недостаточность Fe-S-протеинов, недостаточность цитохрома Б, комбинированная недостаточность цитохромов b и c1).
 - Недостаточность цитохрома a, a3.
 - Недостаточность цитохрома a, a3 и b.
- ✓ Дефекты накопления и передачи энергии.
 - Нарушения окислительного фосфорилирования с гиперметаболизмом (болезнь Люфта).
 - Нарушения окислительного фосфорилирования без гиперметаболизма.
 - Недостаточность митохондриальной АТФазы.
 - Недостаточность адениннуклеотидтранслоказы.

Синдром Лебера: LHON (1871 г.)

- наследуемая по материнской линии потеря зрения происходит у людей 20-30 лет вследствие

- атрофии зрительного нерва и
- дегенерации ганглиозного слоя клеток ретины

Заболевание связано с передаваемой от матери мутацией митохондриальной ДНК в одном из ND генов (комплекс I).

В 70% случаев это G11778A (ND4), а в Японии в 90%

в 13% случаев G3460A (ND1);

в 14% случаев T14484C (ND6)

Мутация находится в гомоплазматическом состоянии

Загадки синдрома Лебера:

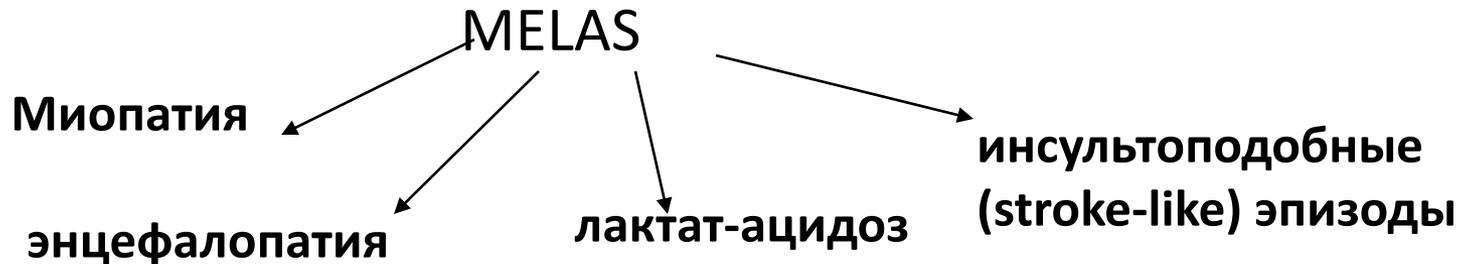
- ?? В 80-85% случаев поражаются мужчины
(X хромосома несет какой-то локус чувствительности ?)
 - ?? Лишь у 50% мужчин и 10% женщин носителей патогенных мутаций комплекса I в действительности происходит потеря зрения
 - ?? Чаще всего мутации, ведущие к синдрому Лебера, встречаются в мтДНК гаплогруппы J; эту группу несут около 15% европейцев
- В формировании заболевания участвуют какие-то дополнительные факторы (???)

Мутации генов транспортной РНК

Самая часто встречающаяся точечная мутация:

A3243G в лейциновой тРНК

Обнаружена у большинства больных с синдромом



Мутация встречается исключительно в гетероплазматическом состоянии

???

В одних семьях A3243G вызывает преимущественно кардиомиопатию, в других – диабет и глухоту, в третьих РЕО, в четвертых - энцефалопатию

Синдром MELAS

Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes — «митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды»



Мама: фенотипически здоровая женщина очень маленького роста

I брак

1ый ребенок
1988-2000
Кардиопатия,
ЗПР, ЗФР.
Умерла
скоропостижно
после травмы



2ой ребенок
1991-2007
Менингоэнцефалит
Умер от ишемического
инфаркта обоих
полушарий
мозжечка

II брак



3ий ребенок
родился в 1998
Прогрессирующая
миопатия,
миокардио-
дистрофия

Обнаружена мутация MELAS у сына (80% мутантных молекул в крови) у мамы (40%)

Мутации генов транспортной РНК (продолжение)

Мутация A8344G в гене лизиновой тРНК при уровне мутантных молекул > 85% приводит к синдрому MERRF:

Миоклонус-эпилепсия;

«рваные» красные мышечные волокна;

задержка умственного развития;

атаксия; атрофия мышц и др.

Мутация резко снижает эффективность трансляции в мт и тем самым провоцирует дефицит дыхательной цепи

Матери больных обычно фенотипически здоровы или несут слабо выраженные симптомы

Мутации генов рибосомальной РНК

Чаще всего встречается мутация гена 12S
рРНК A1555G



Вызывает несиндромную потерю слуха из-за чувствительности носителей мутации к ототоксическим аминогликозидам

Другие мутации генов 12S и 16S вызывают кардиомиопатию, атаксию, MELAS, диабет *mellitus*, сенсорно-невральная потерю слуха

NARP (neuropathy ataxia and retinitis pigmentosa)

Мутация в гене **ATPase6** – трансверсия Т – G

в нуклеотиде 8993 (70-90% мутантной ДНК)

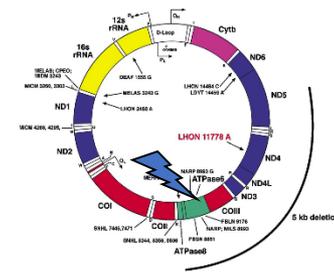
T8993G: **лейцин** замещается на **аргинин** в **ATPase6**,
что приводит к нарушению синтеза АТФ

Если доля мтДНК больше 90%,

клиническое проявление наблюдается **раньше** и

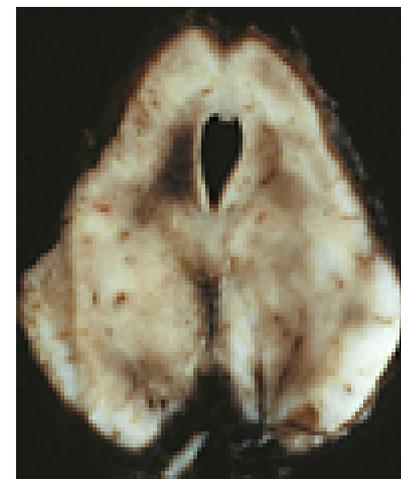
симптомы **более тяжелые**: подострая некротизирующая
энцефалопатия с чертами синдрома Лея (LS)

Синдром Лея – тяжелейшее нейродегенеративное заболевание:



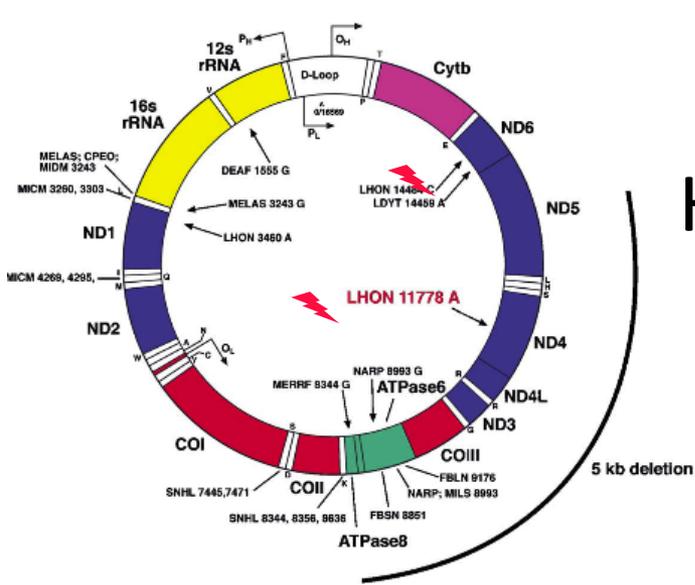
- симметричные некротические повреждения в субкортикальных областях ЦНС – базальных ганглиях, таламусе, стволе мозга, спинном мозге;
- демиелинизация, сосудистая пролиферация и «глиозис»;
- моторная и умственная регрессия, атаксия, дистония, аномальное дыхание

Заболевание начинается в раннем детстве, редко во взрослом состоянии;



Смерть наступает обычно через два года после начала заболевания

Синдром Кернс-Сейра (KSS)



Причина – крупная делеция 5 т.п.н.
Утрачиваются 5 генов тРНК и 5 белковых генов

KSS – фатальная мультисистемная патология, проявляется в возрасте 4-18 лет: CPEO, пигментный ретинит, атаксия, глухота, эндокринная дисфункция, атриовентрикулярная блокада сердца, повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости выше 100 мг/дл, «рваные» волокна в скелетных мышцах

Делеция не наследуется

Та же делеция 5 т.п.н.
вызывает еще 2 синдрома:

Синдром **PEO** –

Прогрессирующая
наружная
офтальмоплегия

Синдром Пирсона – **PS**

Гипопластическая анемия,
нарушение экзокринной
функции поджелудочной
железы

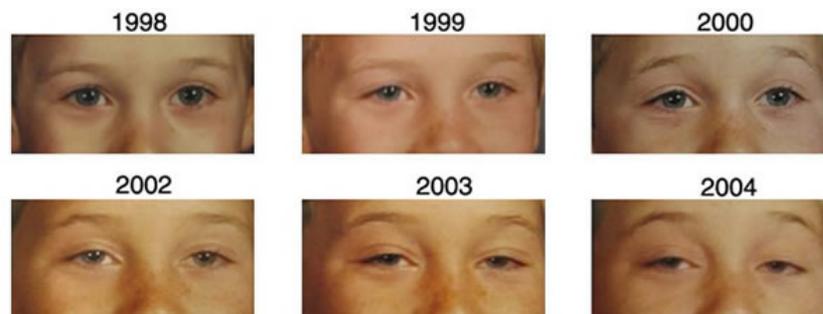
Все три синдрома являются спорадическими, формируются в зависимости от сегрегации мутантных мтДНК с накоплением в разных тканях

В случае этой же делеции в 5 тыс п.н. вместо фатального KSS может наблюдаться РЕО



Патология связана с параличом наружных глазодвигательных мышц

↓
Прогрессирующая наружная офтальмоплегия, птоз



Erin O'Malley, MD
U of Iowa 2004

Процент мутантных молекул в этом случае меньше, чем при KSS синдроме, синдром не связан с угрозой для жизни больного

Биохимически в мышцах обнаруживаются дефекты ферментов дыхательной цепи, особенно цитохромоксидазы

Синдром митохондриальной делеции - MDS

**В клетках остается 1 - 30% от
нормального количества мтДНК**

Синдром проявляется в первые недели после рождения:
фатальная гепатопатия;
миопатия с генерализованной гипотонией;
кардиомиопатия с судорогами (синдр. де-Тони-Дебре-Фанкони);
атрофия проксимальных групп мышц;
утрата сухожильных рефлексов.

**Смерть наступает в тяжелых
случаях в первый год жизни**

Патологии, вызванные изменением генов дыхательной цепи

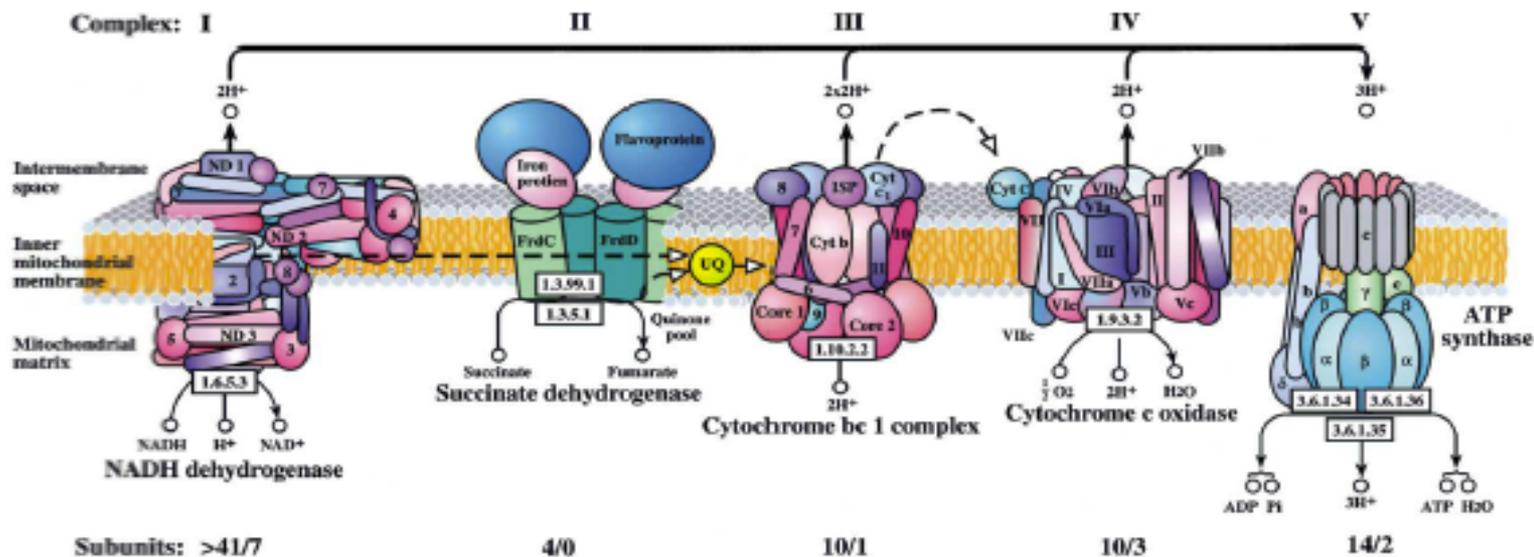
М

LHON
LHON+дистония
Спорадическая миопатия

Спорадическая
миопатия

Спорадическая
миопатия
Энцефаломиопатия

NARP
MILS
FBSN



Я

Синдром Лея
Лейкодистрофия

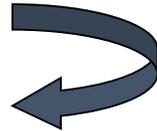
Синдром Лея
Параганглиома

Синдром Лея
Кардиоэнцефалопатия
Лейкодистрофия/тубулопатия

Как диагностировать митохондриальную аномалию?

При ясных симптомах – выделить кровь из вены и сделать ПЦР-анализ на точечные мутации или делеции

Если результат анализа крови отрицательный, это еще не значит отсутствия заболевания (гетероплазмия!)



Нужно взять биопсию: мышечную или кожную пробу

у взрослых

у детей

Для неинвазивного тестирования используют седимент мочи, соскоб внутренней поверхности щеки, реже волосяные фолликулы



Как диагностировать митохондриальную аномалию?

Свежую мышцу анализируют гистологически и гистохимически



«Рваные» мышечные волокна выявляются при окраске на сукцинатдегидрогеназную активность или с помощью Гомори “trichrome stain”

Проводятся измерения активности отдельных звеньев комплексов дыхательной цепи



свежая
мышца

культура
фибробластов

Если обнаруживается дефект в одном звене, это указывает на мутацию соответствующей субъединицы (**я** или **м**), если дефекты множественные – возможен дефект мт тРНК либо ядерных генов, участвующих в работе митохондрий

Как диагностировать митохондриальную аномалию? (3)

Иногда дефект проявляется при нагрузке (NARP синдром при мутации гена ATPase6) – нужно клиническое тестирование:



физические нагрузки с замерами лактата, магнитно-резонансной или инфракрасной спектроскопией

Наконец, в случае еще не описанных, редких «private» мутаций проводят прямое секвенирование мтДНК

**Типичны для митохондриальных заболеваний
вовлеченность разных органов и одновременное проявление
внешне не связанных между собой аномалий**

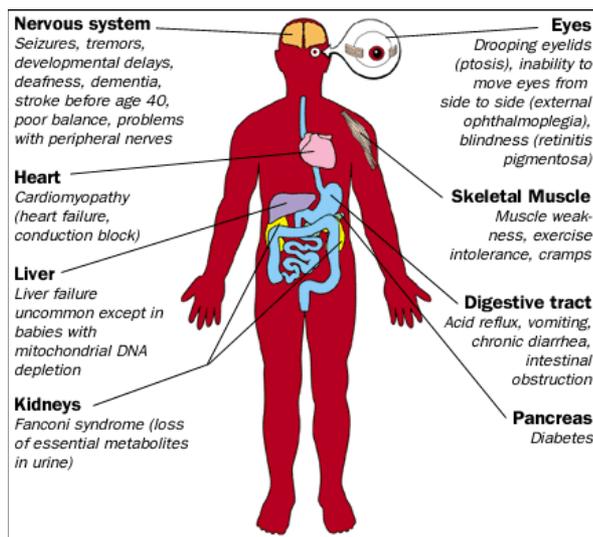
**Мигрени с
мышечной
слабостью**

**Наружная офтальмоплегия с
нарушением проводимости
сердечной мышцы и
мозжечковой атаксией**

**Энцефало- миопатия с
диабетом**

**Тошнота, рвота
с оптической
атрофией и
кардиомиопатией**

**Низкорослость с
миопатией и
инсультподобными
эпизодами**



**Диабет с
глухотой**

**Глухота с наружной
офтальмоплегией,
птозом и
ретинопатией**

**Экзокринная дисфункция
поджелудочной железы с
сидеробластной анемией**

**Задержка развития или
потеря навыков и
офтальмоплегия,
офтальмопарез**

Насколько часты митохондриальные болезни?

**Частота митохондриальных энцефалопатий
определяется примерно как 1 : 11.000**

**Общая частота митохондриальных
заболеваний – как 1 : 8.000**

**Возраст манифестации митохондриальных
заболеваний сильно варьирует**



~ 50% - до 5 лет



~ 50 % после 5 лет

**Смертность от митохондриальных заболеваний
составляет 5-20% в год от даты манифестации**

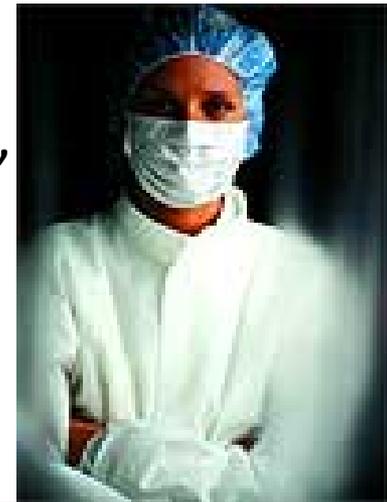
Если у больного митохондриопатия, то



после перенесенных инфекционных заболеваний его состояние может резко ухудшиться

также отягощают состояние

стресс, голодание, переохлаждение,
продолжительная обездвиженность,
прием седативных средств



Осторожно применять местную и общую анестезию!

Лечение митохондриальных болезней – насколько это реально?

Фармакологический подход

Витамины, кофакторы,
«ловцы» свободных
радикалов – для
предотвращения
повреждения дыхательной
цепи

Наиболее успешный пример –
дихлорацетат, применяемый
для уменьшения
лактоацидоза у пациентов с
MELAS

**Успех частичный и
временный, чаще терапия
неэффективна**

Лечение митохондриальных болезней (2)

Другой подход - уменьшить соотношение
: нормальная мтДНК

мутантная

I. Увеличить количество немутантных молекул путем «сдвига генов»

У некоторых больных с миопатией % мутантной мтДНК в сателлитных клетках ниже, чем в скелетной мышце

Обычно сателлитные клетки пролиферируют и сливаются со скелетными миофибриллами в ответ на стресс или упражнение

Индуцируется пролиферация сателлитных клеток в скелетных мышцах

Пропорция нормальных мтДНК молекул в мышце увеличивалась, дефект корректировался

II. Уменьшить количество мутантных молекул мтДНК

Разработка синтетических молекул, **избирательно связывающихся** с мутантными ДНК и **блокирующих их репликацию**

Введение в митохондрии фермента **рестриктазы**, избирательно разрушающего мутантную ДНК

Успех достигнут пока только *in vitro*

«Молекулярно-внутриклеточная реконструкция»

Импорт из цитоплазмы нормальных тРНК вместо дефектных митохондриальных

Замена дефектного комплекса дых. цепи на нормальный, полученный из другого организма (дрожжей)

Пересадка ядра яйцеклетки из мутантной цитоплазмы в нормальную

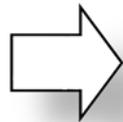
Все эти подходы - в стадии экспериментальной разработки

Лечение митохондриальных болезней – насколько это реально?

**Вылечить от митохондриального заболевания
сегодня невозможно**

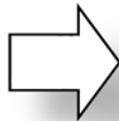
Применяется **симптоматическое** лечение:

Физическое



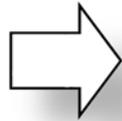
Физиотерапия, аэробная гимнастика,
умеренные и легкие нагрузки

Фармакологическое



Анти-эпилептические
препараты, гормоны, витамины,
метаболиты, кофакторы

Хирургическое



Блефаропластика, имплантация cochlear,
трансплантация сердца, почек, печени,
подкожная эндоскопическая гастротомия,
cricopharyngeal миотомия

Терапия митохондропатий

- Метаболическая терапия (карнитин, бикарбонат натрия, дихлорацетат с целью блокирования инактивации ПДГ и снижения уровня лактата (при этом возможно развитие тиаминовой недостаточности или полиневропатии при длительном использовании))
- В критических случаях – метиленовый синий в разовой дозе 2мг/кг

Терапия митохондропатий

- - адекватное использование жидкости и электролитов
- - избегать длительного голодания и многоуглеводистой пищи
- - кетогенная диета + янтарная кислота
- - избегать длительных больших физических нагрузок
- - своевременное и эффективное лечение лихорадки

Терапия митохондропатий

- - эффективное лечение эпилепсии
- - кофермент Q10 дважды на день по 4-5 мг/кг/сут,
- - рибофлавин 3-20 мг/кг/сут в 4 приема
- - витамин К3(менадион) по 1мг/кг или 0,4мг/кг/сут , филоквинона (К1) вместе с вит С50-60мг/кг
- Сукцинат натрия 6мг/кг

Терапия митохондропатий

- - тиамин по 25-30 мг/кг – при недостаточности ПДГ
- - альфа-липолиевая кислота по 5-50 мг
- - токоферол (вит Е) 100-1000 мг/кг
- - креатин по 4-10 г в день при митохондриальных миопатиях
- - **кортикостероиды не применять**



Ряд препаратов провоцирует митохондриальные заболевания или отягощает их течение

Вальпроат: увеличивает частоту судорог при MELAS, гепатотоксичен

Аспирин, фенобарбитал

Кортикостероиды

Тетрациклин, хлорамфеникол

Аминогликозиды стрептомицин, гентамицин, амикацин, неомицин, канамицин - ототоксичны

Этамбутол (провоцирует проявление LHON)

Статин (провоцирует проявление MELAS)

Антиретровирусные препараты: AZT – zidovudine, doxorubicin вызывают делецию мтДНК

Список далеко не полный!

ГЛИКОГЕНОЗЫ

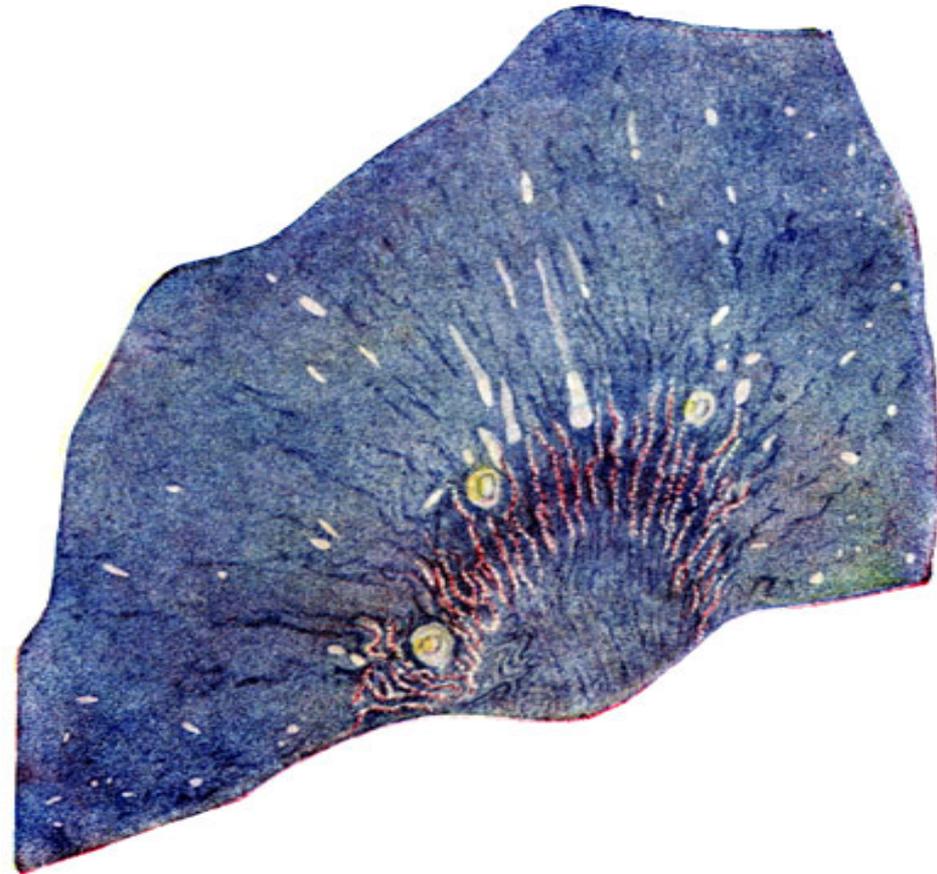
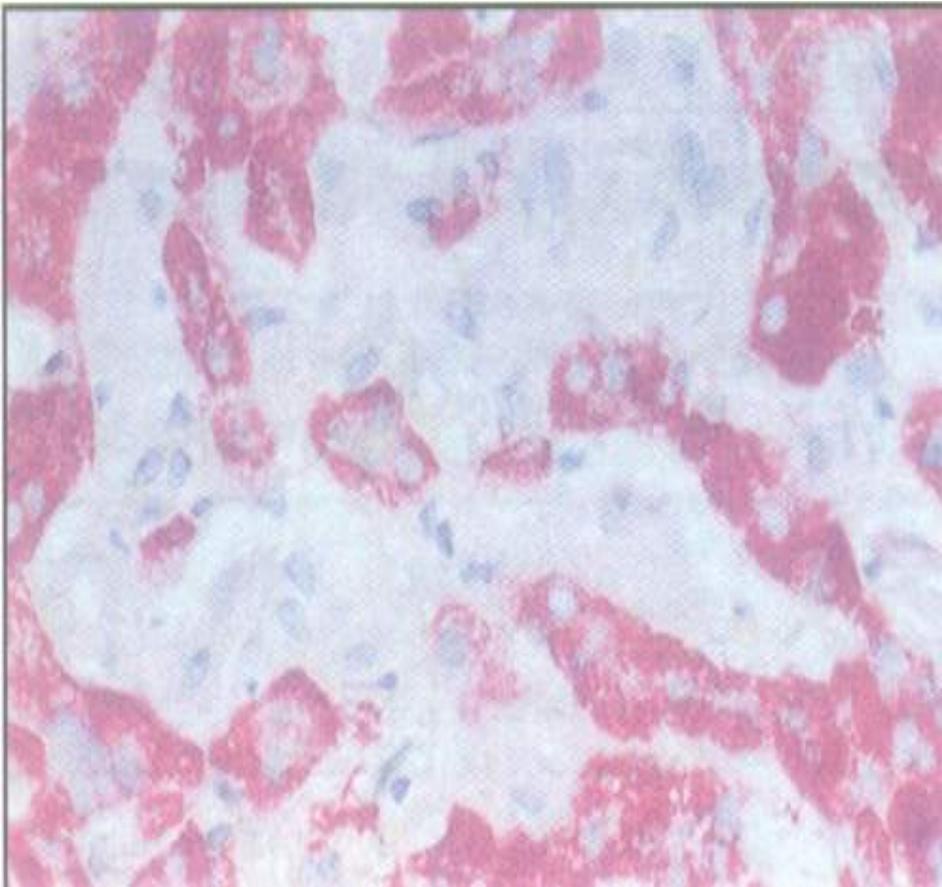
Гликогенозы - заболевания, обусловленные метаболическими нарушениями, которые приводят к чрезмерной концентрации гликогена или изменению его структуры.

Для данной группы заболеваний свойственно накопление гликогена в органах и тканях. Гликогенозы относят к наследственным заболеваниям, вызванным нарушением активности ферментов, участвующих в обмене гликогена.

Распространенность составляет 1:40000.

По клиническим признакам различают три основные формы заболевания:

- 1) печеночную;
- 2) мышечную;
- 3) генерализованную



В зависимости от типа ферментативного дефекта и клиники заболевания различают 6 основных типов гликогенозов

Дефект фермента

Тип гликогеноза

Глюкозо-6-фосфатазы



1-й тип (болезнь Гирке)

Альфа-1,4-глюкозидазы



2-й тип (болезнь Помпе)

Амило-1,6-глюкозидазы



3-й тип (болезнь Кори)

D-1,4-глюкано- α -глюкозилтрансферазы



4-й тип (болезнь Андерсен)

Гликогенфосфорилазы миоцитов



5-й тип (болезнь МакАрдля)

Гликогенфосфорилазы гепатоцитов

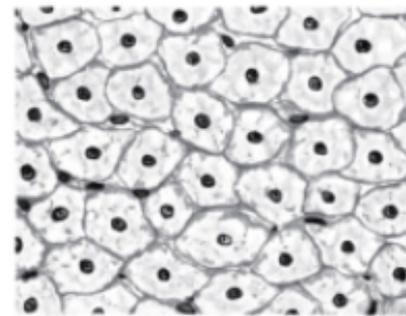
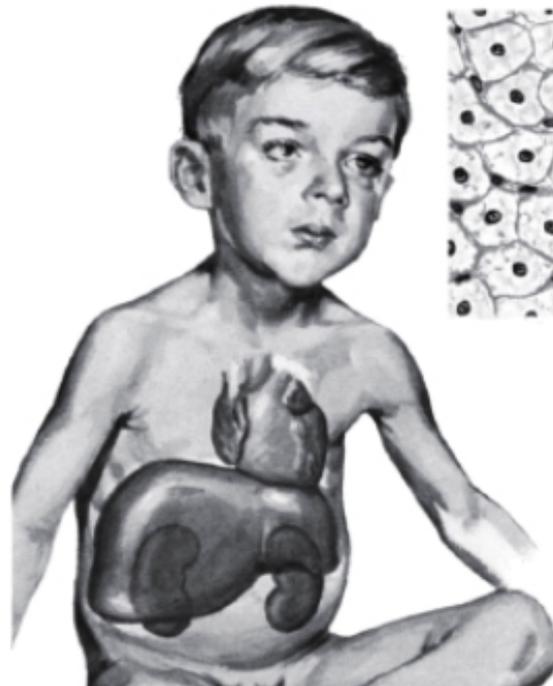


6-й тип (болезнь Гирса)

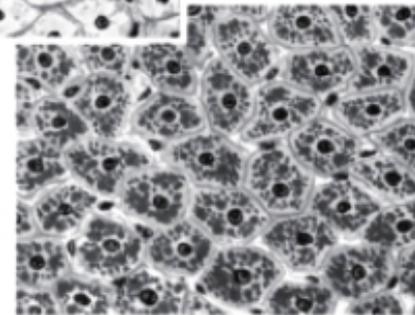
Первый тип гликогеноза

(нефромегальный гликогеноз, или болезнь Гирке)

Характеризуется недостатком или отсутствием фермента глюкозо-6-фосфатазы в печени и почках, вследствие чего гликоген не расщепляется и накапливается в этих органах. Организм удовлетворяет свои энергетические потребности путем усиления обмена жиров, что ведет к гиперлипидемии, жировой дегенерации печени, почек, ксантоматозу.



Гепатоциты
с крупными вакуолями
(гематоксилин-эозин)



Внутриклеточный гликоген
(окраска по Бесту)

В крови при болезни Гирке обнаруживаются гипогликемия, увеличение гликогена, гиперлипемия, гиперхолестеринемия, увеличение мочевой кислоты. Для подтверждения диагноза проводят нагрузочные пробы с адреналином, глюкагоном, галактозой.

24-часовой контроль уровня глюкозы. То есть, питание должно содержать примерно 65-70% углеводов, 10-15% белка и 20-25% жира.

Треть углеводов должна поступать в организм в течение ночи, то есть новорожденный ребенок может без ущерба для здоровья не получать углеводы лишь 3-4 часа в сутки.

Второй тип гликогеноза

(болезнь Помпе, идиопатический генерализованный гликогеноз)

Характеризуется задержкой гликогена в лизосомах; гликоген не расщепляется из-за отсутствия кислой мальтазы. Симптомы заболевания появляются после рождения или через несколько недель. Дети апатичны, плохо едят, отмечается частая рвота. Рано развивается гепатомегалия.



Патологическая анатомия

Сердце увеличено в размерах, наблюдается одышка и интермиттирующий цианоз. На ЭКГ синусовая тахикардия, повышение зубца Р, отрицательный зубец Т, высокий вольтаж. Часты повторные бронхиты, ателектазы, воспаление легких. Мышечный тонус резко снижен, вследствие чего заболевание может приобретать миопатические черты.

При исследовании сыворотки крови, находят увеличение мочевой кислоты, глутаминщавелевоуксусной трансаминазы и альдолазы, и в мышцах и печени дефицит альфа-1,4- гликозидазы. Пробы с глюкагоном и адреналином не изменены.

Этот тип гликогеновой болезни прогностически наиболее неблагоприятный. **Смерть** наступает на 1-м году жизни от сердечной или дыхательной недостаточности, часто с присоединением аспирационной пневмонии.

В настоящее время создан препарат Миозим (фирма "Genzyme") для фермент-заместительной терапии.

Третий тип гликогеноза (лимитдекстриноз)

гепатомегалия

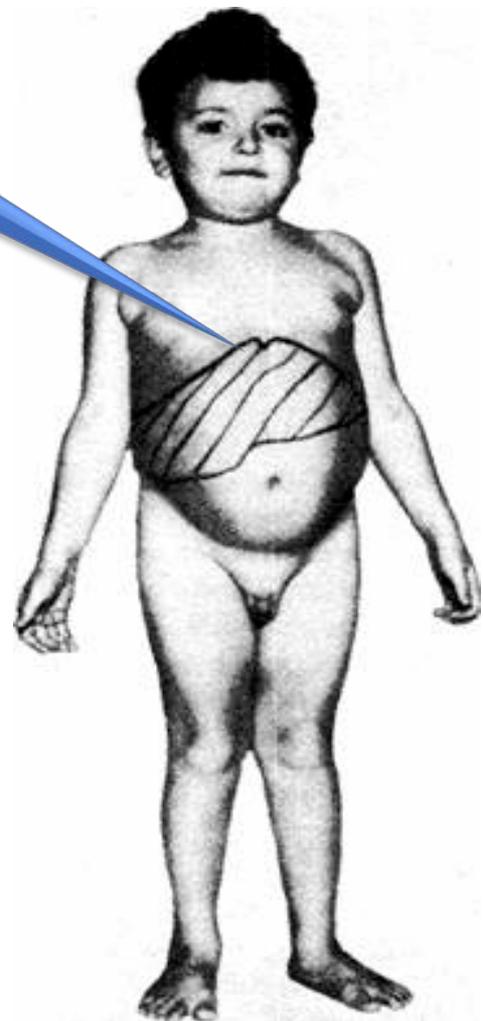
В популяции евреев-сефардов болезнь встречается с частотой 1:5400 новорожденных.

Амило-1,6-глюкозидаза участвует в метаболизме гликогена в точках ветвления гликогенового «дерева».

Фермент бифункционален:

- 1) с одной стороны, превращает лимит-декстрин в гликоген с наружными цепями нормальной длины и,
- 2) освобождает глюкозу путем гидролиза α -1,6-глюкозидной связи.

Недостаточность фермента нарушает гликогенолиз, что вызывает накопление в тканях молекул гликогена аномальной формы с укороченными наружными цепями. Также как и при гликогенозах 1 и 2 типов, при этом варианте заболевания нарушение гликогенолиза сопровождается гипогликемией, лактат-ацидозом, гиперкетонемией.



Цель лечения - предупредить гипогликемию голодания и возместить дефицит аминокислот. Проводится оно следующим образом:

- прием необходимого количества глюкозы в виде сырого кукурузного крахмала в сочетании с диетой, содержащей достаточное количество белков и других питательных веществ, устраняет метаболические нарушения и задержку роста;
- больным с выраженной задержкой роста и тяжелой миопатией показано непрерывное ночное зондовое питание смесью, содержащей глюкозу, олигосахариды и аминокислоты, и частый прием богатой белком пищи в дневное время.

Четвертый тип Гликогеноза
(болезнь Андерсена, амилопектиноз, диффузный
гликогеноз с циррозом печени)

Наследственная болезнь, обусловленная недостаточностью ферментов, участвующих в обмене гликогена; характеризуется нарушением структуры гликогена, недостаточным или избыточным накоплением его в различных органах и тканях.

Болезнь Андерсена возникает в результате мутаций гена микросомной амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы, приводящих к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах.

Ген картирован на хромосоме 3p 12.

Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Пятый тип гликогеновой *болезни*
(болезнь Мак Ардля) Лечение не разработано.

Мак-Ардля-Шмида-Пирсона болезнь (гликогеноз V типа) - наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное снижением активности мышечной фосфорилазы, в результате чего замедляется расщепление гликогена и происходит накопление его в мышцах.

Проявления заболевания у детей становятся очевидными после незначительной физической нагрузки: возникают боль в мышцах, спазмы, быстрая утомляемость, слабость. Иногда тонические сокращения мышц становятся генерализованными и приводят к общей скованности. Позднее развиваются мышечная дистрофия, сердечная недостаточность. В состоянии покоя дети кажутся здоровыми.

Шестой тип гликогеноза. (болезнь Герса)

Фосфорилаза печени катализирует фосфорилирование (расщепление) гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата. Нарушение этого механизма приводит к избыточному отложению гликогена в печени.

Согласно Герсу, гликогенозом VI типа является любой гликогеноз, при котором имеется нормальная активность амило-1,6-глюкозидазы и глюкозо-6-фосфатазы.

Активность фосфорилаз резко снижена, иногда она нормальна, но никогда не обнаруживают полного ее отсутствия.

Это особенно важная группа гликогенозов, поскольку она составляет - всех случаев глюкогонозов.

Характерны значительное увеличение печени в результате гликогенной инфильтрации гепатоцитов, задержка роста, кукольное лицо, гиперлипемия, гипергликемия после внутривенного введения галактозы, повышенное содержание гликогена в эритроцитах.

