

Дефицит α_1 антитрипсина

Выполнила: Қалымбек А.С.

7/102 ВБ

Проверила: Калкаева Н.Б.



План

1. Дефицит А1АТ
2. А1АТ
 - Ген
 - Белок
 - Мутации
3. Болезни
 - Эмфизема
 - Заболевания печени
 - Диагностирование
 - Лечение



Дефицит А1АТ

Аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое нарушением синтеза альфа 1-антитрипсина


- Пониженная активность А1АТ в крови и в лёгких => эмфизема
- Накопление нефункционального А1АТ => заболевания печени



- Альфа-1-антитрипсин – белок, который вырабатывается печенью. Он помогает организму в инактивации ферментов, при этом основная его функция состоит в защите лёгких от эластазы – она производится нейтрофилами в ответ на повреждения и воспаления. Эластаза расщепляет белки, которые затем перерабатываются организмом и удаляются. Если ее активность не контролируется альфа-1-антитрипсином, она начинает разрушать ткани легких.



- Синтез альфа-1-антитрипсина регулируется двумя копиями гена протеазного ингибитора серпина-1. Это так называемый кодоминантный ген, то есть каждая копия гена серпина-1 отвечает за образование половины гена альфа-1-антитрипсина. При изменениях или мутациях одной или обеих копий гена образуется меньшее количество альфа-1-антитрипсина либо его дисфункциональная разновидность. Если в результате этого продукция альфа-1-антитрипсина падает более чем на 30 % ниже нормы, то наступает расстройство, называемое дефицитом альфа-1-антитрипсина. При этом повышается риск возникновения эмфиземы, а также болезней лёгких в начале полового созревания. Курение и регулярный контакт с дымом и пылью ускоряют развитие болезни и усложняют её течение из-за повреждения лёгких.



A1AT

- Представитель семейства серпинов
 - Серпины являются ингибиторами сериновых протеаз
- Основная функция – ингибирование эластазы
 - Эластаза - фермент, разрушающий соединительную ткань лёгких
- Синтезируется
 - В основном в печени
 - Нейтрофилами, макрофагами, энтероцитами...



A1AT: ген

- SERPINA1 (или Pi)
- 14q32.1
- 12,2 kbp
- 7 экзонов (4 кодирующих, 3 некодирующих), 6 интронов



Количество производимого альфа-1-антитрипсина и его активность зависят от типа унаследованной мутации. Несмотря на то что ген серпин-1 есть более чем в 75 аллелях, лишь несколько из них наиболее распространены. Чаще других встречаются дефектные формы гена S и Z. Существуют различные варианты их наследования.

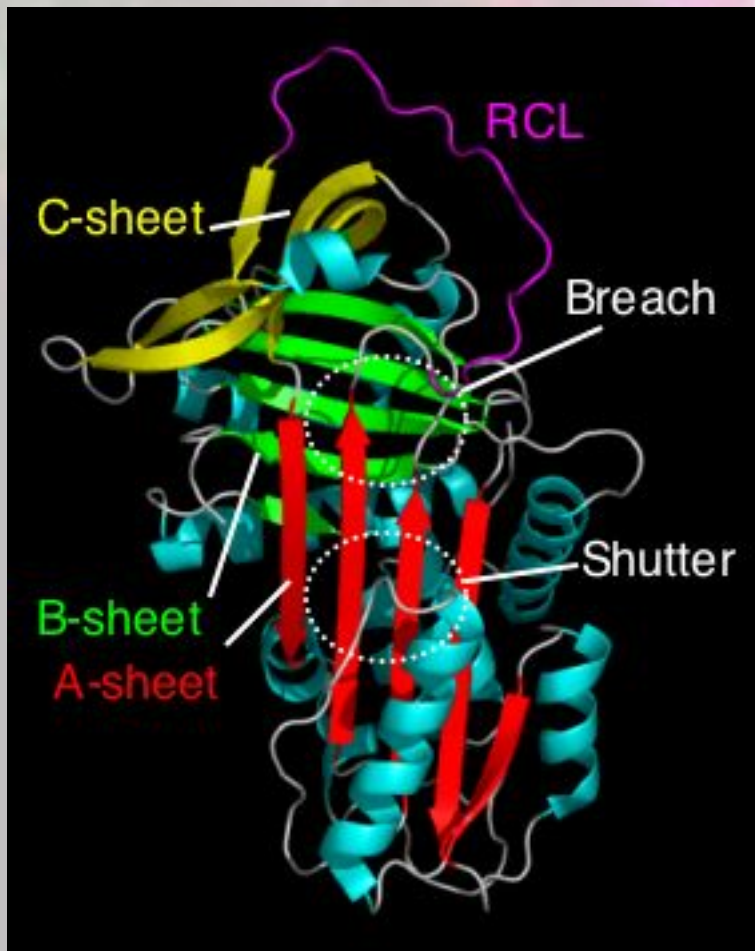
Одна копия M и одна копия S или Z (MS или MZ). В этом случае количество альфа-1-антитрипсина хотя и пониженное, но достаточное для защиты организма. Пациенты с таким сочетанием генов являются носителями болезни и могут передать её по наследству своим детям.

Две копии S (SS) обычно не приводят к клинически выраженному функциональному дефициту антитрипсина либо обуславливают лишь умеренное уменьшение его синтеза (образуют около 60 % необходимого альфа-1-антитрипсина).

Одна копия S и одна Z (SZ) повышают риск возникновения эмфиземы (образуется около 40 % альфа-1-антитрипсина от нормального количества).

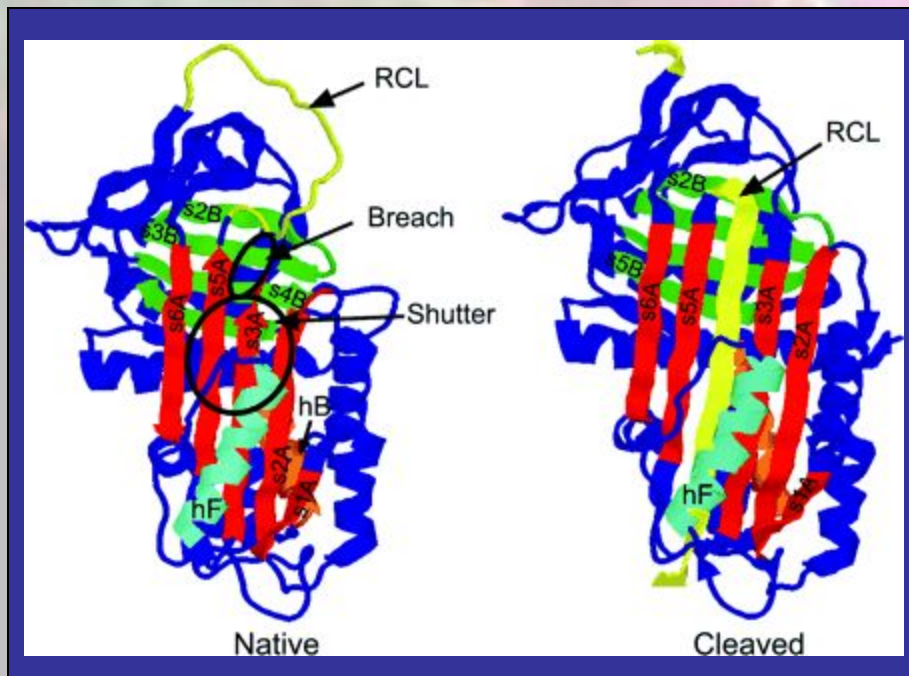
Две копии Z (ZZ) являются причиной наиболее тяжёлой формой болезни (образуется лишь около 10 % необходимого альфа-1-антитрипсина). Если такой вариант наследования сочетается с наследованием двух редких копий гена серпина-1, то возникает так называемая нулевая разновидность гена, при которой альфа-1-антитрипсин не образуется совсем.

A1AT: белок (структура)




- 52 кДа
- 394 аминокислотных остатков, 3 гидрокарбонатные цепи
- RCL – reactive centre loop (узнавание протеинкиназы и первичное взаимодействие с ней)

A1AT: белок (механизм ингибирования) (1)



- RCL ковалентно связывается с протеазой
- Конформационные изменения



А1АТ: белок (механизм ингибирования) (2)

- Протеаза атакует RCL
- RCL встраивается в бета-лист А, образуя четвёртый бета-лист
- Комплекс “протеаза-ингибитор” подвергается лизосомальной деградации



A1AT: мутации

- Приводят к неправильному фолдингу, полимеризации, связыванию двух A1AT друг с другом
- Наиболее важные мутации - в RCL, shutter, breach
- Самая частая мутация: lys342glu - расширяет β -лист A; RCL одной молекулы встраивается в β -лист A другой
- Нарушенные A1AT не секретируются => недостаточность в лёгких + накапливаются в печени



	Type of mutation	Cellular defect	Disease association
Normal alleles			
M (various)	Substitution (1 bp)	None	Normal
X _{chreibitzlurch}	Glu363Lys	None	Normal
Deficiency alleles			
S	Glu264Val	Intracellular degradation	Lung
Z*	Glu342Lys	Intracellular accumulation	Lung, liver
M _{malton}	Phe52del or Phe51del	Intracellular accumulation	Lung, liver
S _{lyarra}	Ser53Phe	Intracellular accumulation	Lung
M _{harden}	Pro369Leu	Intracellular degradation	Lung
M _{procta}	Leu41Pro	Intracellular degradation	Lung
M _{mineral springs} *	Gly67Glu	Intracellular degradation	Lung
Null alleles			
QO _{quarte fath}	Tyr160X	No mRNA	Lung
QO _{tudeqstufien}	Ile92Asn	No protein	Lung, liver
QO _{hongkong-1}	Leu318LeufsX17	Truncated from stop codon at 334; intracellular accumulation	Lung
QO _{heda di procta}	17 kb deletion in exons 2–5	Deletion of coding regions; no mRNA	Lung
Dysfunctional alleles			
F	Arg223Cys	Defective neutrophil elastase inhibition	Lung
Pittsburgh	Met358Arg	Antithrombin 3 activity	Bleeding diathesis
M _{mineral springs} *	Gly67Glu	Defective inhibition of neutrophil elastase	Lung
Z*	Glu342Lys	Defective inhibition of neutrophil elastase	Lung, liver

*Dysfunctional characteristics described are based on altered rates of association and inhibition of neutrophil elastase, and deficiency characteristics. Adapted from reference 20 with permission of the BMJ Publishing Group.

Table 1: Characteristics of selected SERPINA1 alleles



Подготовка пациента

- Не принимать пищу в течение 12 часов до сдачи крови.
- Исключить физическое и эмоциональное перенапряжение и не курить в течение 30 минут перед исследованием.
- Пациентов просят воздержаться от приема стероидных препаратов (а женщин также пероральных контрацептивов) в течение 24 ч до исследования.

Содержание А1АТ в крови

Фенотип	Концентрация	
	г/л	мкмоль/л
MM	1,03	20—39
MS	1,00—1,80	19—35
SS	0,70—1,05	14—20
MZ	0,66—1,20	13—23
SZ	0,45—0,80	9—15
ZZ	0,10—0,40	2—8
Null-null	0	0



Показания к определению А1АТ:

- Если желтуха у новорождённого или малолетнего ребенка длится дольше 1-2 недель, при этом у него есть признаки поражения печени (увеличение селезенки, брюшная водянка, зуд).

Когда пациент моложе 40 лет жалуется на хрипы, хронический кашель или бронхит, тяжёлую одышку после физических нагрузок, а также на другие симптомы эмфиземы. Это особенно важно, когда человек не курит, не контактирует с раздражителями лёгких и при этом у него диагностировано повреждение нижней части лёгких.

Если у пациента имеется близкий родственник, страдающий от альфа-1-антитрипсиновой недостаточности.



Эмфизема

- Недостаток А1АТ (нормальное содержание – 1,5-3,5 г/л) => неконтролируемая активность протеаз, разрушение тканей лёгких (даже синтезируемый А1АТ не функционирует)
- А1АТ – противовоспалительные свойства (регулятор экспрессии противовоспалительных цитокинов). При воспалении – нарушается экспрессия, стимулируется системное воспаление



Заболевания печени

- Z, Siiyama и Mmalton аллели (мутации в RCL)
- Полимеризация, внутриклеточное накопление (калнексин в ЭПР) и деградация (маннозидаза I)



Диагностирование

- 95% случаев – не диагностировано
- Содержание A1AT в сыворотке или плазме крови (не определить гетерозиготы)
- Фенотипирование A1AT (определение изоформы с помощью изоэлектрического фокусирования)
- Генотипирование A1AT



Лечение

- Лечение симптомов
- Регулярное введение А1АТ (внутривенные инфузии из донорной плазмы крови, аэрозоли)
- Использование других ингибиторов эластазы
- Генная терапия
- Пересадка печени
- Химические шапероны



Спасибо!