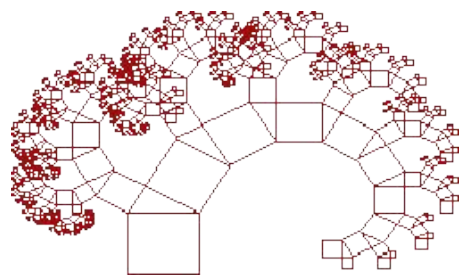


Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Саратовский государственный медицинский университет  
имени В.И. Разумовского



# Задача 12.

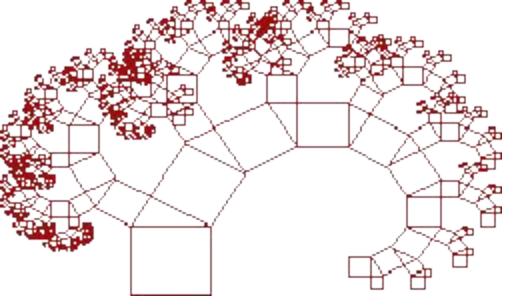
# Сказки Андерсена

КОМАНДА «КРЕСТОНОСЦЫ»  
ВЫПОЛНИЛА: ЖУРАВЛЁВА Н.А.

# Условие задачи

---

Болезнь Андерсена, или гликогеноз IV типа – нарушение углеводного обмена, вызванное дефектом фермента амило-1,4:1,6-глюкозилтрансферазы, или branching enzyme, который обеспечивает синтез гликогена разветвлённой структуры. Смоделируйте процесс нормального и нарушенного синтеза на основе алгоритма роста броуновских деревьев. Обоснуйте важность синтеза разветвлённой структуры.



# Цели

---

- I. Изучение механизма гликогеноза IV типа
- II. Изучение структуры молекулы гликогена в норме и при патологии
- III. Обоснование важности синтеза разветвленной структуры гликогена
- IV. Изучение алгоритма построения броуновского дерева, анализ применимости для моделирования структуры гликогена
- V. Моделирование структуры гликогена
- VI. Анализ практического применения данной модели

# I. Болезнь Андерсена

(гликогеноз IV типа, амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени)

---

Является очень редким заболеванием (1:600.000, 1:800.000), с А-Р типом наследования, вызванным дефектом фермента амило-1,4:1,6-глюкозилтрансферазы.

Этот фермент катализирует превращение 1,4-связей в молекуле гликогена в 1,6-связи, то есть обуславливает ветвление молекулы полисахарида.

**Диагностика:** Основными методами подтверждения диагноза гликогеноза IV типа являются молекулярно-генетические.

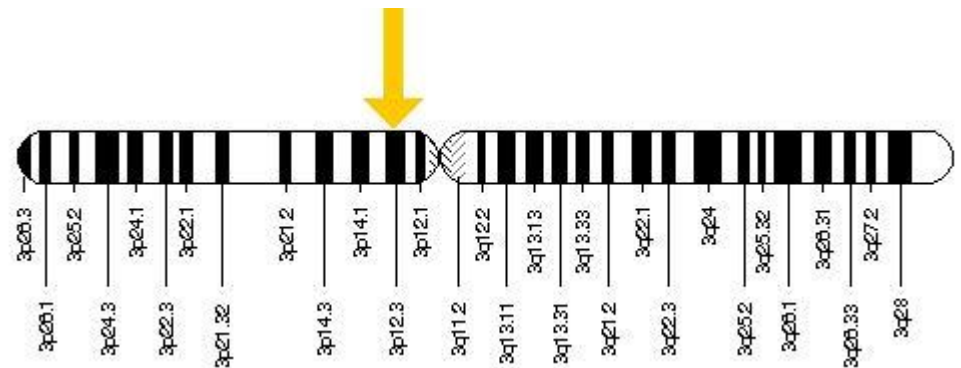
# I. Болезнь Андерсена

(гликогеноз IV типа, амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени)

Болезнь вызвана дефектом 3p 12.

Эти дефекты приводят к изменению последовательности АК в молекуле фермента.

Заменение Тир→Сер (позиция 329 в ферменте)



# Клинические проявления:

---

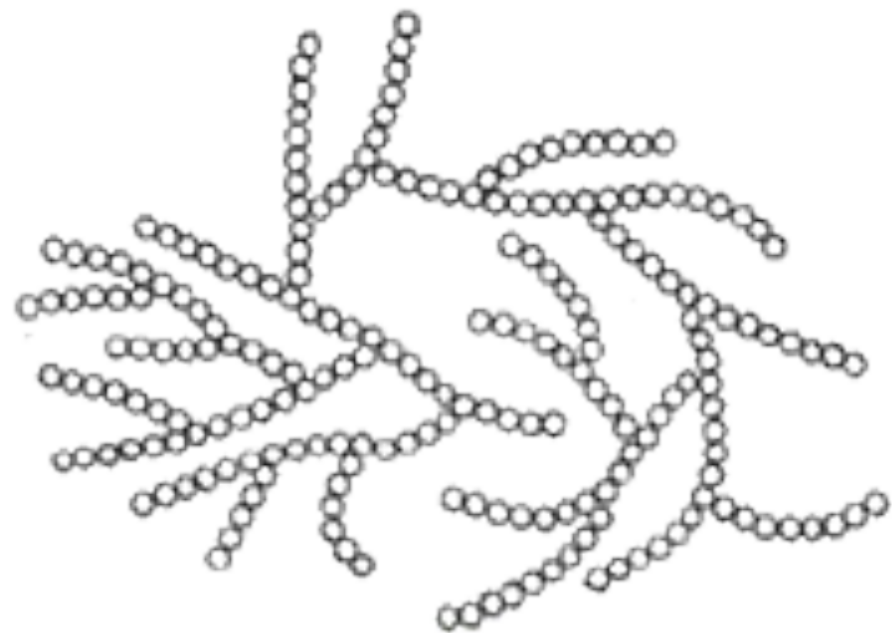
- The fatal perinatal neuromuscular type (фатальный перинатальный нейромускулярный )
- The congenital muscular type (врожденный мускулярный)
- The progressive hepatic type (прогрессирующий печеночный)
- The non-progressive hepatic type (непрогрессирующий печеночный)
- The childhood neuromuscular type (детский нейромускулярный)

**Лечение:** В назначении диеты пациенты с гликогенозом IV типа не нуждаются. Единственным эффективным методом лечения при классической (печеночной) форме заболевания является трансплантация печени.

# II. Гликоген

полисахарид, в виде которого углеводы запасаются в организме животных и человека. Гликоген характеризуется более разветвленной структурой, чем амилопектин.

Линейные отрезки цепи включают 11-18 остатков  $\alpha$ -D-глюкопиранозы, соединенных  $\alpha(1\rightarrow4)$ -гликозидными связями, в точках ветвления остатки соединены  $\alpha(1\rightarrow6)$ -гликозидными связями.



Гликоген

# Синтез гликогена в норме

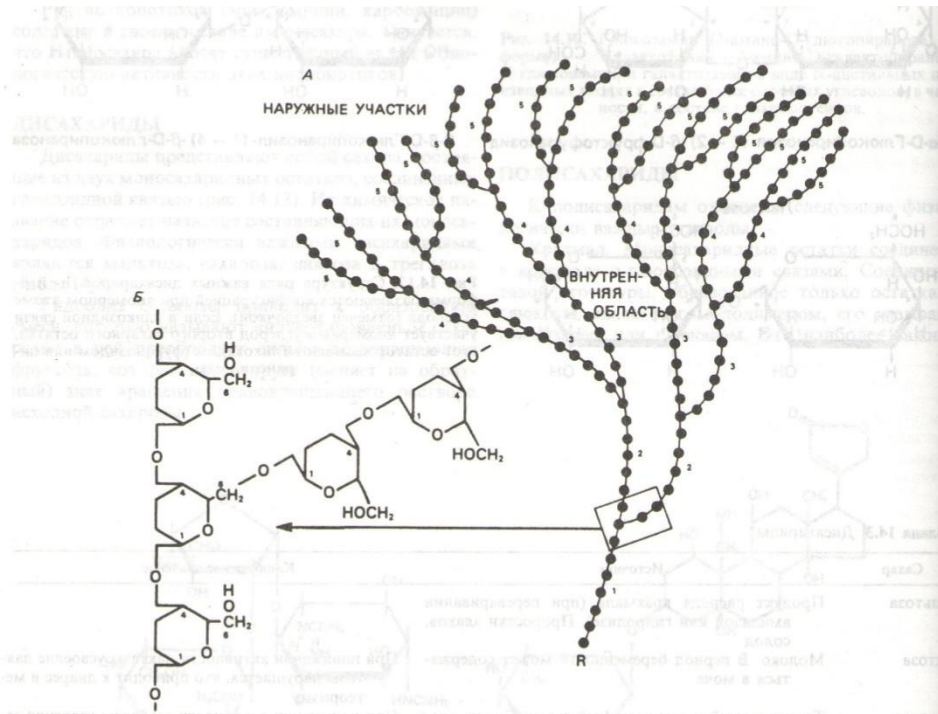


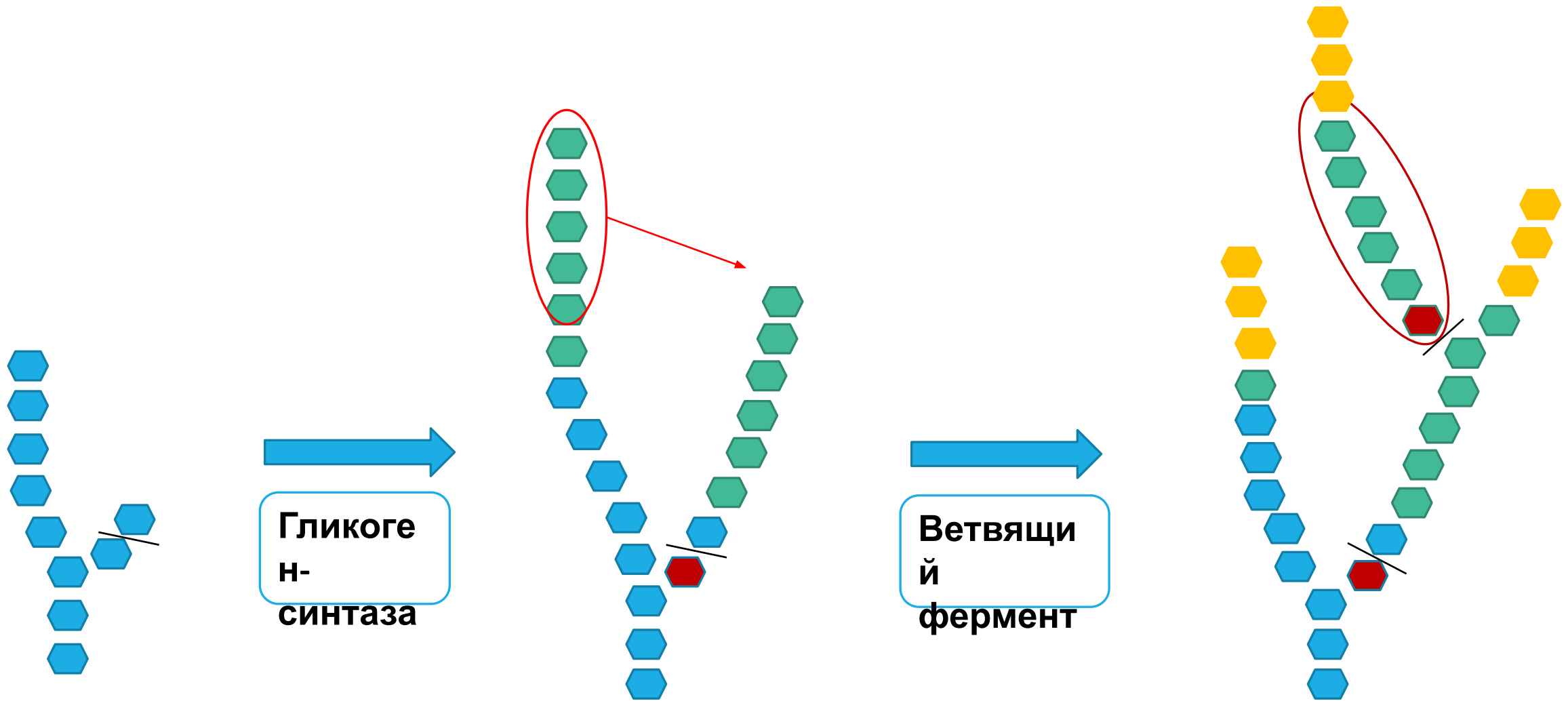
Рис. 14.15. Молекула гликогена. *А* — увеличенное изображение структуры в окрестности точки ветвления. *Б* — структура молекулы. Цифрами обозначены участки, образующиеся на эквивалентных стадиях роста макромолекулы. R — первый остаток глюкозы. Обычно ветвление носит более разнообразный характер, чем это показано на рисунке; отношение чисел связей типа 1→4 к числу связей типа 1→6 колеблется от 12 до 18



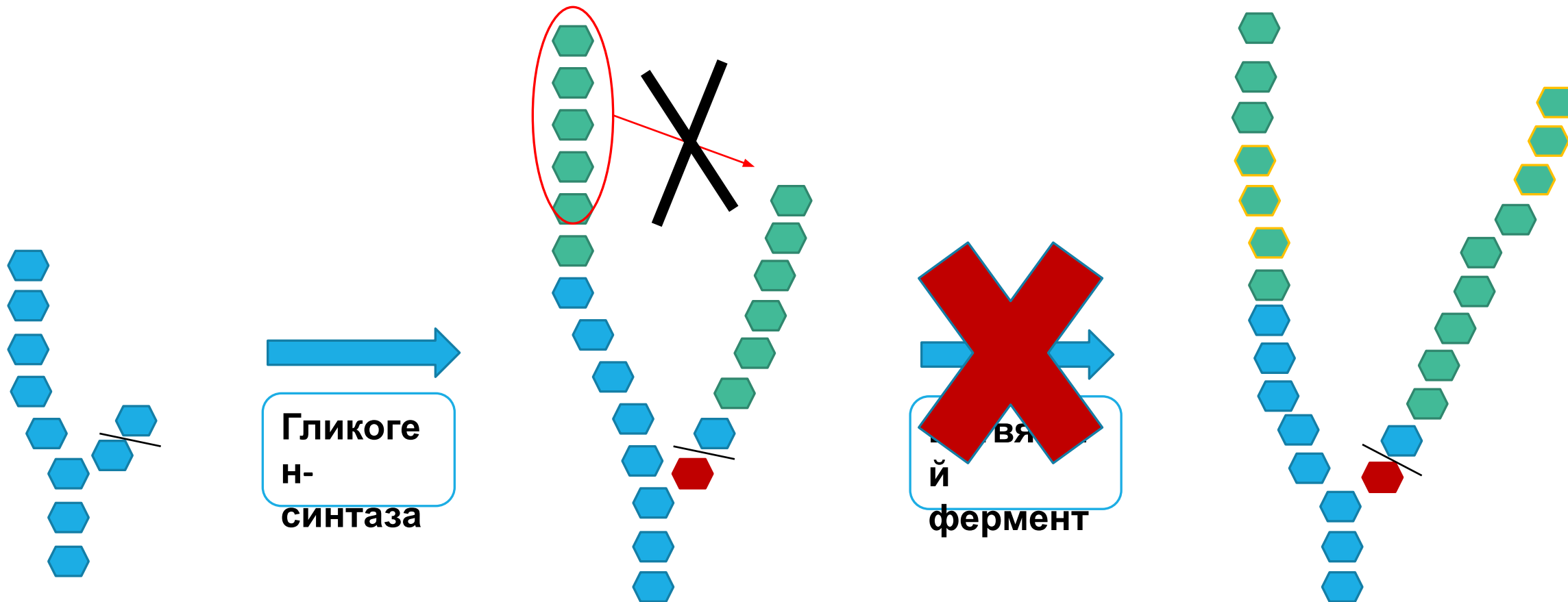
Рис. 19.3. Биосинтез гликогена. Механизм ветвления установлен с использованием [<sup>14</sup>C] глюкозы.



# НОРМАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ



# СИНТЕЗ ПРИ ПАТОЛОГИИ



# Особенности структуры гликогена при болезни Андерсена

---

Молекула гликогена имеет мало точек ветвления и очень длинные и редкие боковые ветви.

Содержание гликогена в печени не сильно увеличено, но измененная структура препятствует его распаду.

# Амилопектин

- ✓ полисахарид, образованный разветвленными цепями, каждая ветвь состоит из 24-30 остатков глюкозы, соединенных (1→4)-связями, а в точках ветвления остатки соединены (1→6)-связями.

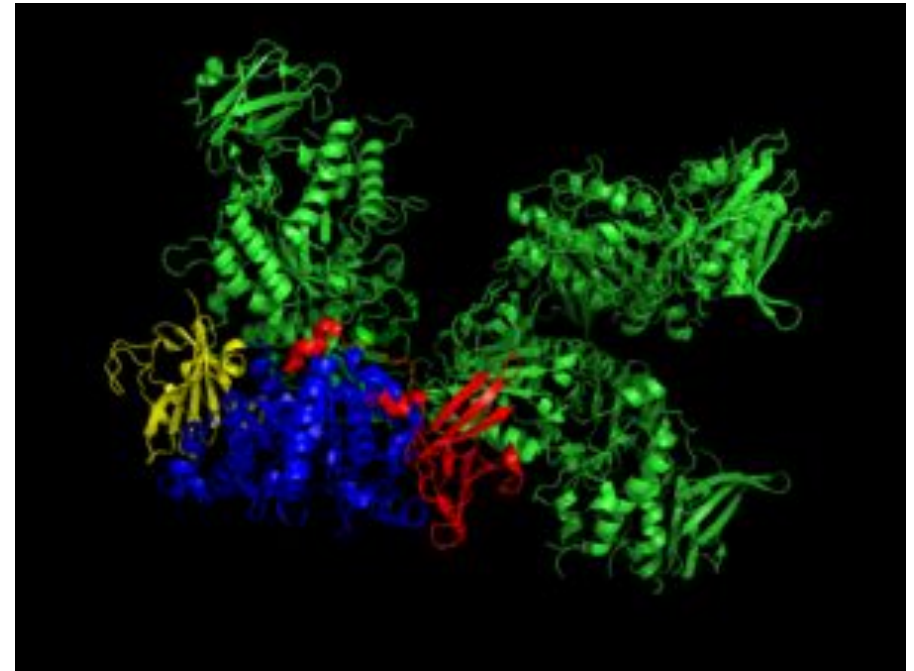


Амилопектин

# III. Важность синтеза разветвленной структуры гликогена

---

- Разветвленная структура обеспечивает большое количество концевых мономеров, что способствует работе ферментов.
- Более разветвленная структура гликогена способствует его легкому распаду и усвоению животным организмом

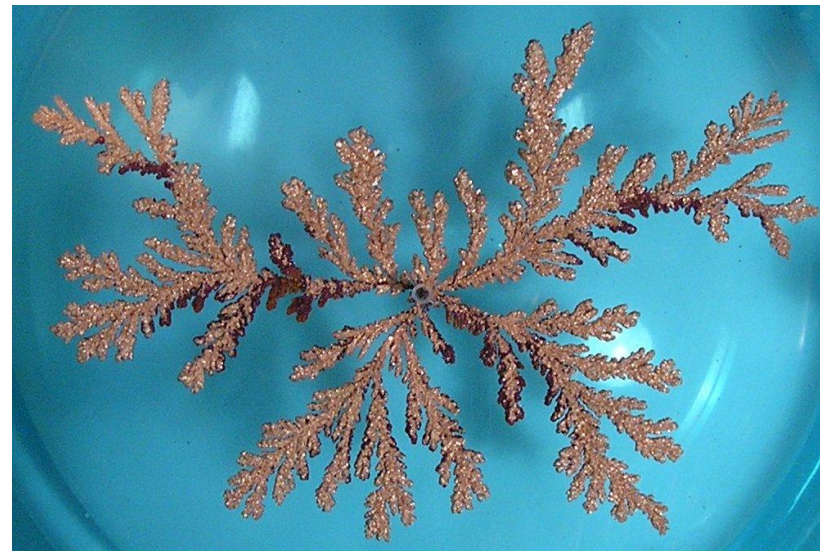


# IV. Что такое броуновское дерево?

---



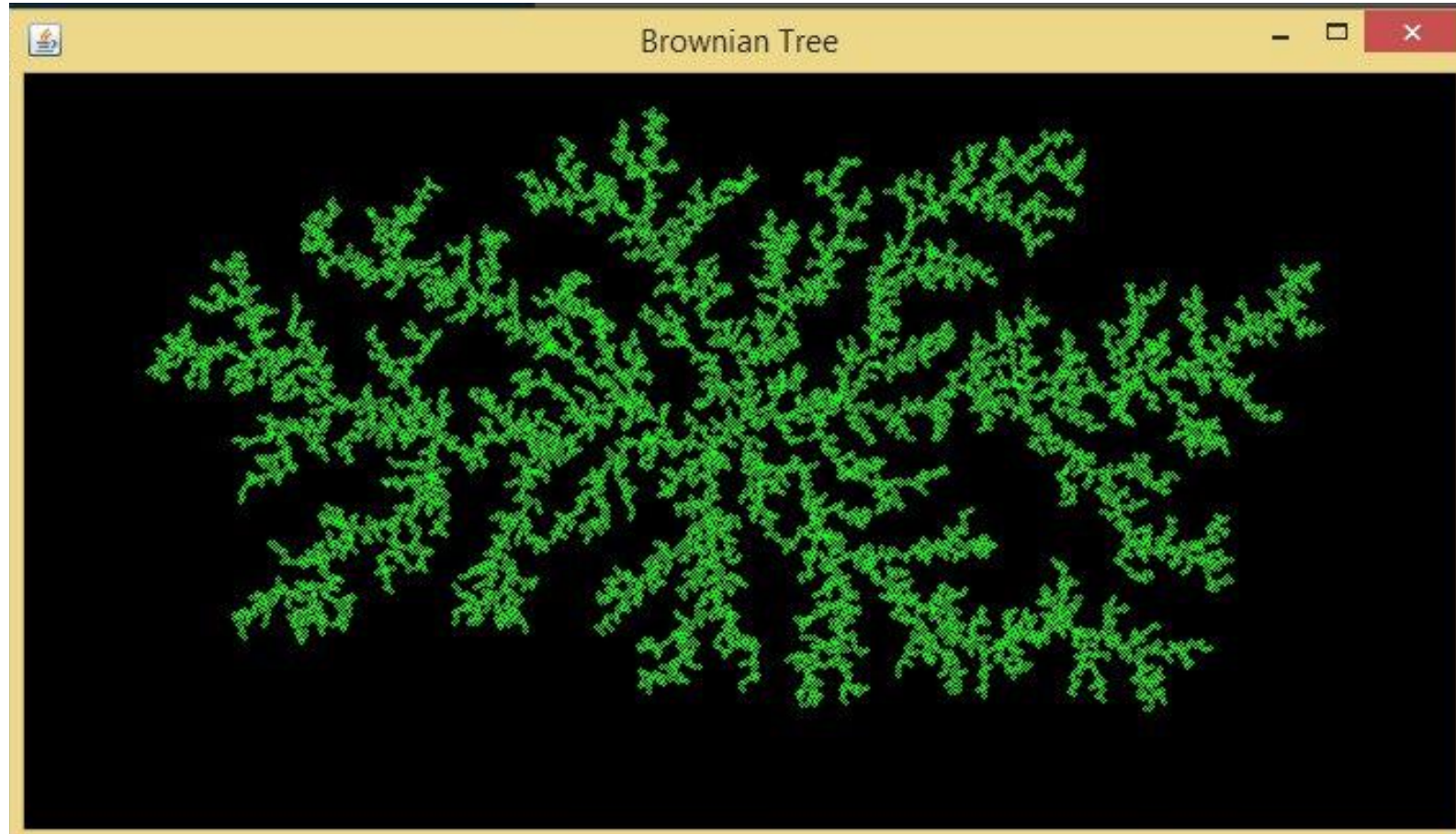
— математические модели  
древовидных структур,  
связанных с физическим  
процессом, известным  
как агрегация,  
ограниченная диффузией.



Броуновское дерево,  
выращенное из медного  
купороса.

# V. Моделирование структуры гликогена

---





---

Модель визуально  
изображает структуру  
нормально  
синтезированного  
гликогена



Программа не дает  
возможности воспроизвести  
синтез гликогена, так как  
модель броуновского дерева  
является одним из видов  
фракталов  
(нерегулярное  
самоподобное множество)

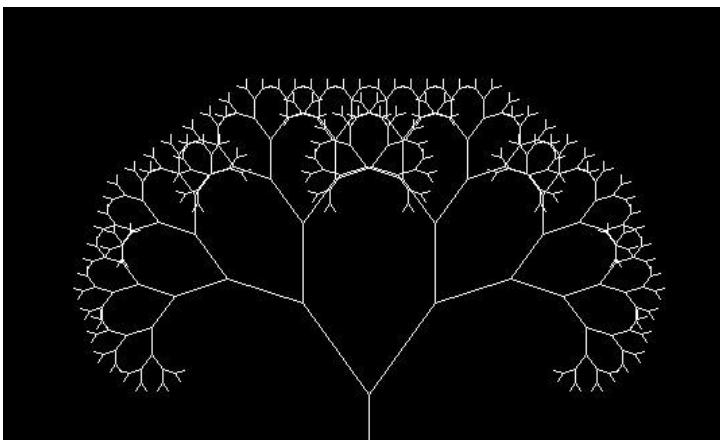


# L-systems «Дерево»

---



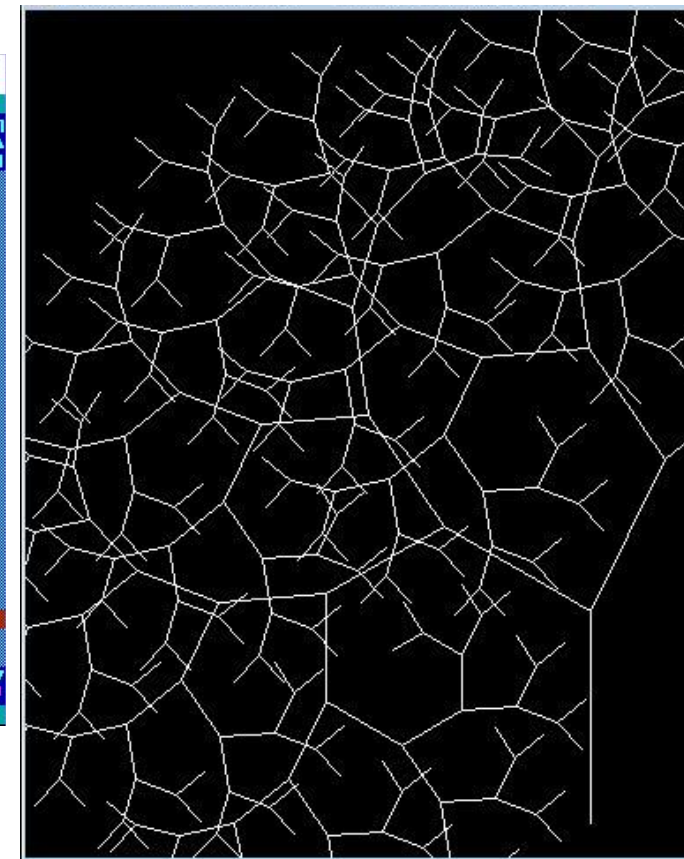
# Практическая реализация



```
DOSBox 0.72, Cpu Cycles: max, Frameskip 0, Program: BP
Файл Правка Поиск Пуск Компиляция Отладка Инструм. Опции Окна Помощь
TRREE.PAS
uses Graph, CRT;
const
  min = 1;
  l = 1;
var
  gd, gm: integer;
procedure lineto1(x, y: integer; l, u: real);
begin
  line(x, y, Round(x+l*cos(u)), Round(y-l*sin(u)));
end;

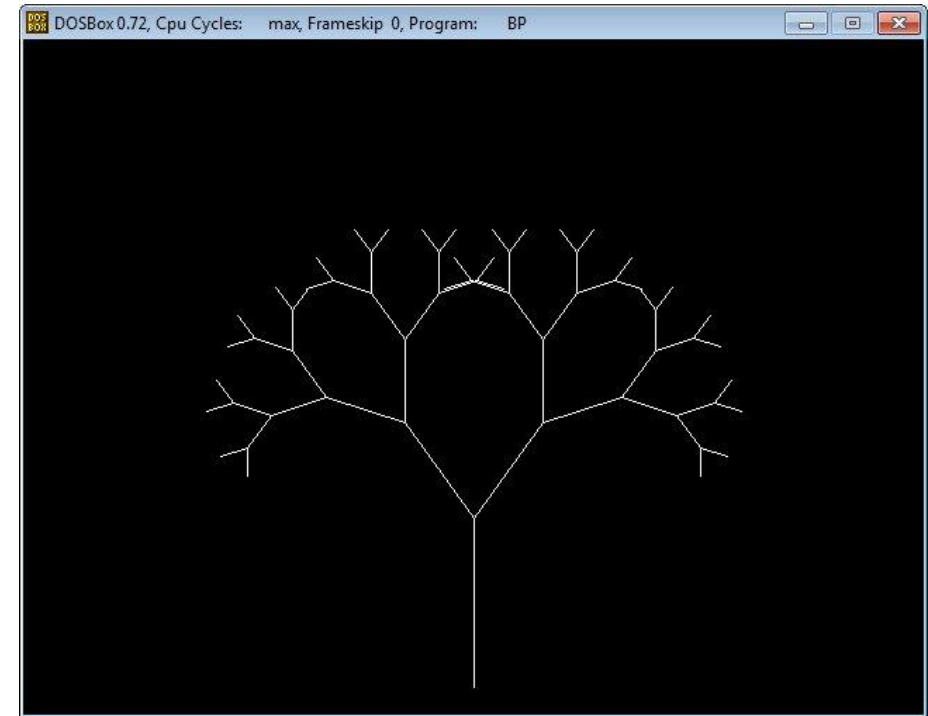
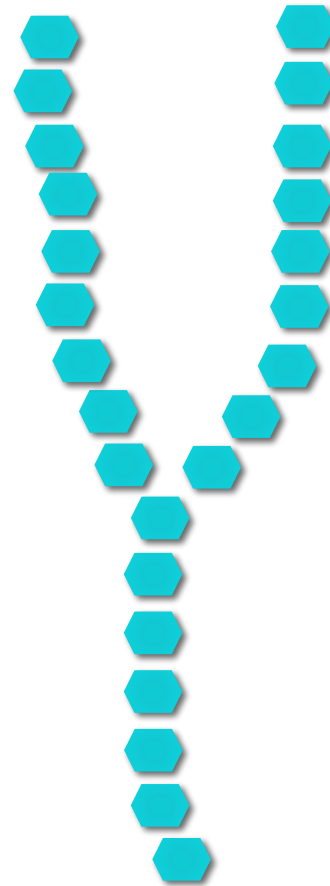
procedure draw(x, y : integer; l, u: real);
begin
  if KeyPressed then exit;
  if l > min then begin
    lineto1(x, y, l, u);
    x:= Round(x+l*cos(u));
    y:= Round(y - l*sin(u));
    Draw(x, y, l*0.72, u-pi/5);
  end;
end;

begin
  gd:= Detect;
  InitGraph( gd, gm, 'c:\bp\bgi');
  Draw(320, 460, 120, pi/3);
  ReadKey;
  CloseGraph;
end.
```

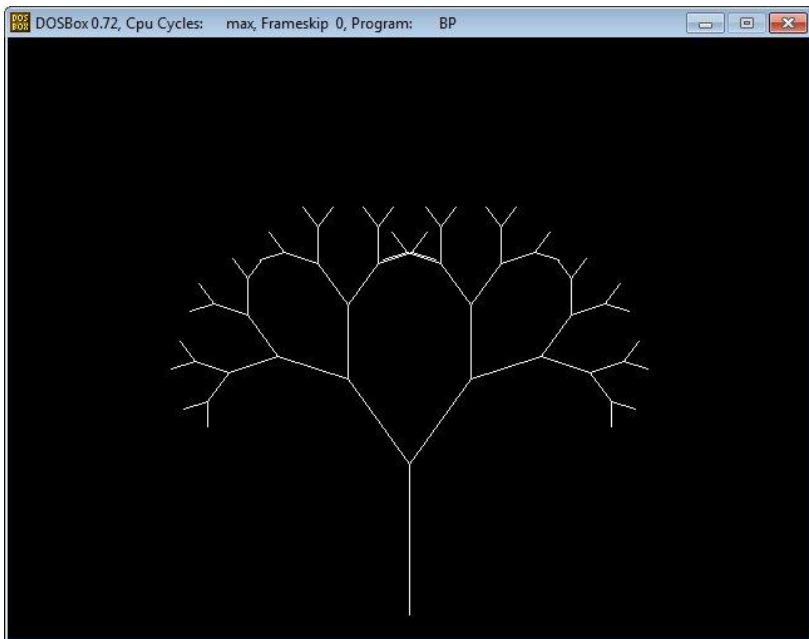


# Синтез гликогена в при патологии

Синтезируется менее разветвленная структура, подобная амилопектину



# Синтез гликогена в при патологии



```
Файл  Правка  Поиск  Пуск  Компиляция  Отладка  Инструм.  Опции  Окна  Помощь
TRREE.PAS
const
  min = 10;
  l = 8;
var
  gd, gm: integer;
procedure lineto1(x, y: integer; l, u: real);
begin
  line(x, y, Round(x+l*cos(u)), Round(y-l*sin(u)));
end;

procedure draw(x, y : integer; l, u: real);
begin
  if KeyPressed then exit;
  if l > min then begin
    lineto1(x, y, l, u);
    x := Round(x+l*cos(u));
    y := Round(y - l*sin(u));
    Draw(x, y, l*0.72, u-pi/5);
  end;
end;

begin
  gd := Detect;
  InitGraph(gd, gm, 'c:\bp\bgi');
  Draw(320, 460, 120, pi/3);
  ReadKey;
  CloseGraph;
end.
```

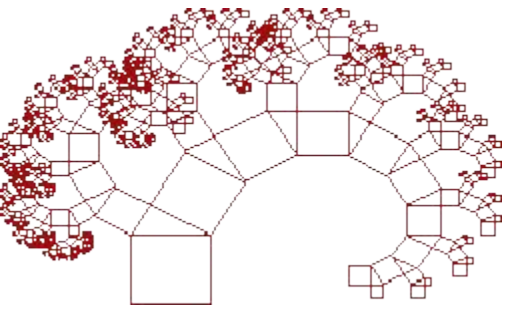
Изменяя параметры **L** и **min** в программе, мы можем моделировать менее разветвленную структуру, чем у нормального гликогена.

# VI. Анализ практического применения данной модели

---

- Глубокое изучение редких генетических тяжелых заболеваний
- Возможность визуализации синтеза молекул с разветвленной структурой (в т.ч. человеческих полисахаридов )

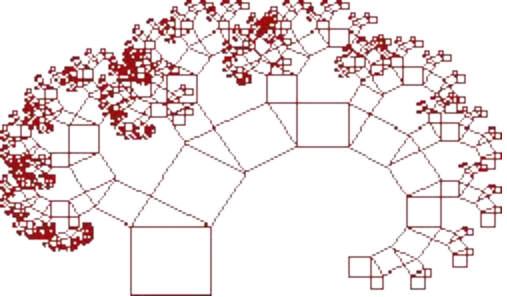




# Выводы

---

1. Разветвленная структура гликогена обеспечивает большое количество концевых мономеров и способствует его легкому распаду и усвоению животным организмом
2. Нормальную структуру гликогена можно представить на примере модели броуновского дерева и L-system
3. Нарушенный синтез гликогена не может быть воспроизведен с помощью «броуновского дерева», для этого лучше использовать модель L-system



# Список литературы

---

- Биохимия человека. В 2-х томах. *Р. Марри, Д. Греннер и др.* Пер. с англ. - М.: Мир, 1993; Т1 - 384с.; Т2 - 415с.
- Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимости ее проведения. *Готье С.В., Цирульникова О.М., Мнацаканян Д.С., Ильинский И.М., Можейко Н.П.*
- *NORD (National Organization for rare disorders)*
- L-системы, моделирующие вегетативное размножение и стадии онтогенетического развития растений. *Калмыков В.Л., Хасанова Л.М., 2Шпак А.Б., Гомов Е.Е.* Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино
- Genetics Home Reference (<http://ghr.nlm.nih.gov/>)

# Благодарю за внимание!

