

Poruchy metabolismu lyzozomů/Deficit enzymových aktivátorů lyzozomálních hydroláz

Existují dva druhy aktivátorů:

- Saposiny = SAP (sfingolipid activator protein) – jedná se spíše o peptidy, obsahují okolo 80 aminokyselin
- GM2 aktivátor

Saposiny

Saposiny vznikají ze společného prekursoru **prosaposinu** (kódován PSAP genem), který je ve fázi časného endosomu proteolyticky rozštěpen na jednotlivé saposiny – saposin A, B, C a D. Saposiny jsou velmi stabilní proteiny – odolávají silným proteázám, vysokým teplotám, jsou extrémně kompaktní a rigidní.

Saposiny jsou aktivátory hydroláz štěpící sfingolipidy

- **SAP A** – aktivátor enzymu galaktosylceramidasy a laktosylceramidasy
- **SAP B** – také GM1, neaktivuje enzym jako takový, ale reaguje se substrátem; jeho funkcí je "vytáhnout" glykolipid (substrát) z membrány lysosomu, tj. bez SAP B je sice hydroláza aktivní, ale nemá co štěpit
- **SAP C** – aktivuje glykosylceramidasy a galaktosylceramidasy; funkcí SAP C je aktivace a připoutání enzymu k membráně
- **SAP D** – účast na degradaci ceramidu

GM2

Funkcí GM2 je "vytáhnutí" glykolipidu (GM2 gangliosidu) z membrány a dovoluje kontakt substrátu s β -hexosamidase; jeho funkce je tedy obdobná jako u SAP B (GM1) – s tím rozdílem, že „vytahuje“ jiný substrát.

Nemoci způsobené deficitem lysosomálních aktivátorů

Obecně jsou tyto onemocnění velmi vzácná, počet nemocných se počítá v řádu desítek, deficit či mutace aktivátorů způsobuje fenotyp příslušné lysosomální sfingolipidosy

- Defekt prosaposinu – působí logicky chybění všech SAP, tj. velmi těžká kompletní sfingolipidosa a novorozenec, popř. kojeneček umírá do 4 – 17 týdnů; celosvětově popsáno 6 případů; AR onemocnění
- Deficit nebo mutace **SAP A** způsobuje obraz **Krabbeho choroby**
- Deficit nebo mutace **SAP B** způsobuje obraz **Fabryho nemoci** nebo **metachromatické leukodystrofie** (celosvětově popsáno 15 případů)
- Deficit nebo mutace **SAP C** způsobuje obraz **Gaucherovy choroby** (celosvětově popsány 3 případy)
- Deficit nebo mutace **GM2** způsobuje obraz **Sandhoffovy choroby**
- Deficit **SAP D** nebyl zaznamenán

Podezření na deficit aktivátorů padá v úvahu tehdy, je-li enzym v pořádku, ale i tak jsou přítomny znaky lysosomálního onemocnění.