

Inżynieria białek terapeutycznych

Choroby rzadkie:

Choroby rzadkie to bardzo rzadko występujące schorzenia uwarunkowane najczęściej genetycznie, o przewlekłym i często ciężkim przebiegu, w około połowie ujawniają się w wieku dziecięcym. Ze względu na rzadkość występowania, trudności w rozpoznawaniu i brak świadomości społecznej, wiedza o tych chorobach była dotychczas niewielka.

Choroby rzadkie klasyfikujemy na:

- rzadkie choroby krwi i szpiku
- choroby spichrzeniowe (np. mukopolisacharydozy, glikoproteinozy, zaburzenia transportu lizosomalnego)
- zespoły wad wrodzonych
- choroby o podłożu neurologicznym

Choroby lizosomalne spichrzeniowe

Lizosomalne choroby spichrzeniowe to grupa kilkudziesięciu chorób uwarunkowanych genetycznie, u podłoża których leży defekt enzymatyczny (głównie hydrolaz, rzadziej peptydaz). W wyniku zaburzeń aktywności różnych enzymów dochodzi do odkładania/akumulacji/gromadzenia niechcianych substancji wewnątrz organelli komórkowych, głównie w lizosomach. Prowadzi to do określonych zmian histochemicznych, strukturalnych i czynnościowych w organizmie wskutek powiększenia komórek i w konsekwencji całych narządów. Pierwszą opisaną chorobą lizosomalną była choroba Pompego. w Polsce częstość chorób lizosomalnych spichrzeniowych szacuje się na 1/23 tys. żywych urodzeń. Dziedziczenie tych chorób jest najczęściej autosomalne recesywne, jedynie choroba Fabry'ego, Huntera i Danona dziedziczą się w sposób dominujący sprzężony z płcią.

Klasyfikacja:

[Mukopolisacharydozy](#) (MPS)

Glikoproteinozy

Sfingolipidozy

Inne lipidozy

Glikogenozy spichrzeniowe

Mnogie niedobory enzymatyczne

Zaburzenia transportu lizosomalnego

Inne choroby lizosomalne

Podstawą leczenia chorób lizosomalnych spichrzeniowych jest enzymatyczna terapia zastępcza odwracająca niedomogę danego enzymu. Wykonuje się również przeszczepienie szpiku kostnego, np. w MPS i leukodystrofii metachromatycznej. Metody nieenzymatyczne obejmują lecznicze zmniejszenie produkcji substratu, np. w niedoborach gluko- czy galaktozydaz. W wielu przypadkach pozostaje jedynie leczenie objawowe, a rokowanie jest wybitnie niekorzystne.

Przykładowe leki:

- imigluceraza, eliglustat - stosowane w leczeniu choroby Gauchera typu 1
- agalsidaza alfa oraz beta- stosowana w leczeniu choroby Fabry'ego
- idursulfaza - stosowana w leczeniu zespołu Huntera

Sphingomyelin phosphodiesterase

Nazwa, to fosfodiesterazy sfingomieliny, bądź kwaśna sfingomielinaza. Jej funkcja to przekształcanie sfingomieliny w ceramid. Znajduje się ona w lizosomie.

Lizosomalne zaburzenie spichrzeniowe o wczesnym początku spowodowane brakiem hydrolizy sfingomieliny do ceramidu. Powoduje to akumulację sfingomieliny i innych metabolicznie powiązanych lipidów w siateczkowo-śródbłonku i innych typach komórek w całym organizmie, co prowadzi do śmierci komórki.

PTM/Przetwarzanie

Wykazujące cechy sygnału, łańcucha, glikozylacji, wiązania dwusiarczkowego, zmodyfikowanej pozostałości.

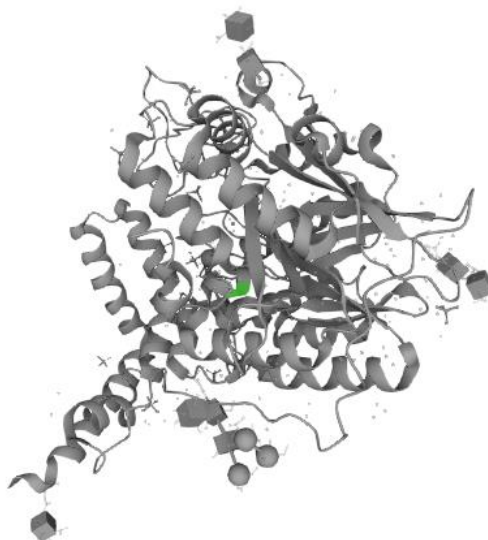
Ekspresja: ENSG00000166311 Wyrażany w komórkach trzustki typu B i 187 innych typach komórek lub tkankach.

Interakcja: Podjednostce monomeru. Współdziała z SORT1; interakcja jest wymagana do ukierunkowania SMPD1 na lizosomy.

P17405-1 - Ta izoforma została wybrana jako sekwencja kanoniczna:

MPRYGASLRQSCPRSGREQGDGTAGAPGLLWMGLVLALALALALALALSDSRVLWAPAEAHPLSPQGHPARLHR
IVPRLRDVFGWGNLTCPICKGLFTAINLGLKKEPNVARVGSVAIKLCNLLKIAPPAVCQSIVHLFEDDMVEVWRRSVLS
PSEACGLLLGSTCGHWDIFSSWNISLPTVPKPPKPPSPAPGAPVSRILFTDLHWDHLDYLEGTDPCADPLCCRR
GSGLPASRPAGYWGGEYSKCDLPLRTLLESLLSGLGPAGPFDMVYWTGDIPAHDVWHQTRQDQLRALTTVTALVR
KFLGPVPVYPAVGNHSTPVNSFPPFIEGNHSSRWLYEAMAKAWEPWLPAEALRTLRIIGGFYALSPYPGLRLISLN
MNFCSRENFWLLINSTDPAGQLQWLVGELQAAEDRGDKVHIIGHIPPGHCLKSWSWNYYRIVARYENTLAAQFFG
HTHVDEFEVYDEETLSRPLAVAFLAPSATTYIGLNPGRVYQIDGNYSGSSHVVLDHETYILNLTQANIPGAIPHWQL
LYRARETYGLPNTLPTAWHNLVYRMRGDMQLFQTFWFLYHKGHPPEPCGTPCRLATLCAQLSARADSPALCRHL
MPDGSLPEAQLWPRPLFC

Podobne białka: **P17405-1, P17405-2, P17405-3, and P17405-4**



1 - Struktura fosfodisterazy sfingomieliny

Bazy danych

Bazy Danych Sekwencji DNA oraz Pełnych Genomów: GenBank, Ensembl

Bazy Danych Sekwencji RNA: RNACentral, miRBase

Bazy Danych Sekwencji Białek: UniProt, Protein Data Bank (PDB)

Bazy Danych Struktur Białek: RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB), PDBe (Protein Data Bank in Europe)

Choroba Niemmana Picka

Choroba Niemann-Picka to grupa dziedzicznych chorób lizosomalnych spichrzeniowych, które dzielą się na trzy główne typy: A, B i C. Każdy z tych typów ma różne objawy, przyczyny i sposoby leczenia.

Typ A i B

Objawy

- **Typ A:** Wczesne objawy w niemowlęctwie (zwykle przed 6 miesiącem życia). Powiększenie wątroby i śledziony. Opóźnienie rozwoju, utrata umiejętności ruchowych, trudności z jedzeniem i oddychaniem.
- **Typ B:** Objawy mogą pojawić się w dzieciństwie lub wczesnej dorosłości. Powiększenie wątroby i śledziony. Częste infekcje płucne. Małopłytkowość.

Typ C

- **Objawy:** Objawy mogą pojawić się w dzieciństwie, ale także w późniejszym wieku. Powiększenie wątroby i śledziony. Ataksja, problemy z koordynacją, dysfagia, postępująca demencja. Zaburzenia ruchu gałek ocznych. Zaburzenia psychiczne: depresja, trudności z nauką, zaburzenia zachowania.

Sposoby leczenia

- Leczenie objawowe, takie jak przetaczanie krwi, leczenie infekcji i wspomaganie funkcji oddechowej.
- terapia genowa, zastępcza terapia enzymatyczna
- **Miglustat (Zavesca)**: stosowany do spowolnienia postępu objawów neurologicznych u niektórych pacjentów z typem C. Leczenie objawowe: wspomaganie oddechu, terapia mowy i fizykoterapia

Podłożem jest mutacja w genie kodującym białko Fosfodiesterazy sfingomieliny u człowieka Białkiem badanym podczas zajęć jest: P17405 · ASM_HUMAN

Mutacje wybranych miejsc w sekwencji

Aby wybrać białka spokrewnione do wybranego białka, wytypowano 10 aminokwasów w których występują mutacje dla danego białka, mutację te powodują chorobę Niemmana Picka.

Lp.	numer aminokwasu	zdrowy	chory
1	105	L	P
2	211	W	R
3	228	C	R
4	230	R	H
5	247	G	D
6	248	E	K
7	253	D	E
8	255	P	S
9	294	Q	K
10	315	Y	H

Z pomocą BLAST wytypowano 29 sekwencji odpowiadających strukturalnie analizowanemu organizmowi, w celu dalszej analizy podobieństwa budowy funkcjonalnej oraz potencjalnego wykorzystania terapeutycznego w chorobie Niemmana Picka. Białka wybierano tak aby zgodność sekwencji mieściła się w procentach 80-30%.

Ocena kandydatów do ERT

W programie Jalview wykonano dopasowanie wybranego białka i 29 kandydatów, a następnie oceniono kandydatów na podstawie dopasowania ich aminokwasów w miejscach mutacji białka głównego. Oceniano według następujących kryteriów, aminokwas jak w białku zdrowym 1, aminokwas jak w białku chorym 0, inny aminokwas od 0,25 do 0,75 zależnie jak podobne są do zdrowego aminokwasu.

numer aminokwasu	105	211	228	230	247	248	253	255	294	315	suma
zdrowy	L	W	C	R	G	E	D	P	Q	Y	
chory	P	R	R	H	D	K	E	S	K	H	
k1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k6	1	1	10,5	0,25		1	1	1	1	1	8
k7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k10	1	1	1	1	1	1	1	10,25		1	9
k11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k13	0,5	0,75	1	1	10,5		1	0,5	0,75		4
k14	0,25	0,5	0,5	0,75	0,25		10,25		10,5		2
k15	0,25	0,5	0,25	0,75	0,25		1	1	1	1	4
k16	0,75		10,25	0,75	0,5	0,5		10,75	0,75		2
k17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
k18	0,75	0,5	0,25	0,75	0,25		1	1	1	1	4
k19	0,75	0,5	0,75	0,5	0,75	0,75	0,25	0,25	0,5		0
k20	0,75	0,5	0,25	0,75	0,25		1	10,5		1	3
k21	0,25	0,5	0,25	0,75	0,25		1	1	0,75		2
k22	0,25	0,75	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5		0
k23	0,25	0,5	0,25	0,5	0,25	10,25	0,5	0,25		1	1
k24	0,25	0,5	0,25	0,25	0,75	0,75	0,25	0,75	0,5		0
k25	0,75	0,75	0,5		0,75	0,25	0,25	0,75	0,5		0
k26	0,75	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25	0,75	0,5		0
k27	0,25	0,5	0,25	0,75	0,25		1	10,75	0,75		2
k28	0,75	0,5	0,5	0,5	0,25	0,25		10,5	0,5		1
k29	0,25	0,75	0,25	0,75	0,5	0,75	0,25	0,5	0,5		0

Wybór 5 najlepszych kandydatów

Spśród 29 kandydatów wytypowano 5 (najlepszego, najgorszego i trzech o wyśrodkowanym dopasowaniu). Kierowano się również przynależnościami w drzewku PCA.

miejsce	kandydat
1	k17
2	k6
3	k13
4	k15
5	k22

Sekwencja Fosfodiesterazy sfingomieliny bydła domowego (Bos taurus)

Kandydat o numerze 17 posiada najlepsze dopasowanie. We wszystkich miejscach mutacji aminokwasy zgadzają się ze zdrowymi. Uniprot Q0VD19 · ASM_BOVIN

```
>sp|Q0VD19|ASM_BOVIN Sphingomyelin phosphodiesterase OS=Bos taurus OX=9913 GN=SMPD1
PE=2 SV=1 MPRHGVSPGQGLPRSGREQASDRSLGAPCLRLWLGLALALALPNSPVLWSPAPEARPLPT
QGHPAKFIRIAPQLQEAFGWWNLTCPTCKGLFTAIDFGLRNQASVAWVGSAIKLCVLLK
IAPPAVCQSAVQLFEDDMVEVWTRSVLSPSEACGLLLGSSCGHWDIFSSWNISLPAVPKP
PPQPPKPPAPGSPVSRVFLTDLHWDHLDYLEGTDPNENPLCCRRDSGPPASQPGAGYW
GEYSKCDLPLRTLLESLLSGLGPAGPFDMVYWTGDIPAHNIWQQSRQDQLRALTTITALVK
KFLGPVPVYPAVGNHSTPVNGFPPPFIKGNQSSHVLYEAMAEAWEPWLPALRLTLRIG
GFYALSPRPGLRLISLNMNFCSTRENFWLLINSTDPAGQLQWLVLGELQAAEDRGDKVHIIG
HIPPGHCLKSWSWNYYRIVERYENTLAGQFFGHVHDFEFVYDEETLSRPLSVAFLAPS
ATTYIGLNPGRVYQIDGNYSGSSHVLDHETYIMNLTEANEPGATPHWYLLYRARETYG
LPNALPTAWHDLVYRMRKDTQLFQTFWFLYHKGHPPEPCGTPCRLATLCAQLSARSDSP
ALCRHLVPDASLPDVQSLWSMPLLC
```

Sekwencja Fosfodiesterazy sfingomieliny gibona czarnego (*Hylobates leucogenys*)

Kandydat o numerze 6 jest jednym z trzech o średnim dopasowaniu. W dużej części miejsc mutacji aminokwasy zgadzają się ze zdrowymi.

Uniprot G1S6I2 · G1S6I2_NOMLE

```
>tr|G1S6I2|G1S6I2_NOMLE Sphingomyelin phosphodiesterase OS=Nomascus leucogenys OX=61853
GN=SMPD1 PE=3 SV=1
MPLYGASPRQSCPRSGPEQGQDRTSGAPRLLRMGLVLALALALSDSRVLWAPAEAHPLSP
QGHPARLHRIVPRLRDVFGWGNLTCPVCKGLFTAINLGLKKEPNVARVGSMAIKLCNLLK
IAPPAVCQSIVQLFEDDMVEVWRRSVLSPSEACGLLLGSTCGHWDIFSSWNISLPTVPKP
PPKPPSPAPGAPVSRVFLTDLHWDHLDYLEGMDPDCAHPLCCLPDSGLPPMSRPAGYWS
EYTKCDQPLRTLESLLSGLGPAGPFDMVYWTGDIPAHDVWHQTRQDQLRALTTVTALVRK
FLGPVPVYPAVGNHSTPVNSFPPPIEGNHSSRWLYEAMAKAWEPWLP AEALRTLRIIGG
FYALSPYPGLRLISLNMNFC SRENFWLLINSTDPAGQLQWLVGELQAAEDRGDKVHIIGH
IPPGHCLKSWSWNNYRIVARYENTLAAQFFGHTHVDEFVYDEETLSRPLAVAFLAPSA
TTYIGLNPGRVYQIDGNYSGSSHVVLDHETYILNLQANIPGAIPHWQLLYRARETYGL
PNTLPTTWHNLVYRMRGDMQLFQTFWFLYHKGHPPSEPCGTPCRLATLCAQLSARADSPA
LCRHLMPDGS LPEAQLWPRPLFC
```

Sekwencja Fosfodiesterazy sfingomieliny nicienia (*Caenorhabditis elegans*)

Kandydat o numerze 13 jest jednym z trzech o średnim dopasowaniu. W części miejsc mutacji aminokwasy zgadzają się ze zdrowymi.

Uniprot Q10916 · ASM1_CAEL

```
>sp|Q10916|ASM1_CAEL Sphingomyelin phosphodiesterase 1 OS=Caenorhabditis elegans OX=6239
GN=asm-1 PE=1 SV=2 MRIIYLISTVLLIYT NATVLRTKESIQNKVTYDKYGFQPLCISCTGLISVASFFLKFDVS
EPVILEFATIVCKLFAKQPWAVCDGISSQFRDEFFYVFRRLANESPSQICGIILPDCADP
TDPSESGWMVALPPKPKRTRISKKKVQKKPNMSMSQNLNLVQLTDLHVD FEYKYPSEANC
DDPVCCRVSVSEPKKAAGYWGSVGKCDIPFWTVENMLSHINKTHMIDMVIMTGDIYINHVD
WEYSIEEHL SVLRKLHRLVQNTFPSTPIYWALGNHEGV PVNSFAPHSVDERFWPTWLYKE
FQTMSGPWLSEGA KDSLLKRGSYSTQVMDGLKLITLNTGFCEVTNFFLYLNQSDPDSSMS
WFKELFESEKKGEQVYVLAHIPPGDSECLEGWAFNYRVIQRFSS TIAAQFFGHDHLDY
FTVFYEDMHNVS SKPISVG YASPSVTTFEYQNPAYRIEIDPYNKFKIVDFTTYADLEK
ATEDKKPVWEKLYSARQA HGMDL SPLSWNKVIQKLFTSEKKREKFYQYAFRNFS PQCD S
TCQMQLMCNLRMGHHNSTLYCPTF
```

Sekwencja Fosfodiesterazy sfingomieliny szczura brązowego (*Rattus norvegicus*)

Kandydat o numerze 15 jest jednym z trzech o średnim dopasowaniu. W części miejsc mutacji aminokwasy zgadzają się ze zdrowymi.

Uniprot Q641Z7 · ASM3A_RAT

>sp|Q641Z7|ASM3A_RAT Cyclic GMP-AMP phosphodiesterase SMPDL3A OS=Rattus norvegicus
OX=10116 GN=Smpdl3a PE=2 SV=1

MALPGNFLCCLLVAWLCDPGLGVPLAPYGAAPVGGQFWHVTDLHLDPTYHITDDHTKVCA
SSKGANVSNPGPFQDVLCDSPLYQLILSAFDIFKNSGQEASFMWTDGSPPHVPVRELSTG
SVIEVITNMTVTQNLFPNLQVFPALGNHDYWPQDQLPIATSKVYSAVSDLWKPWLDDEEA
ISTLRKGGFYQKVASNPDLRIISLNTNLYYGNIMTLNKTDPANQFEWLENTLNSSLRN
KEKVYVIAHVPVGYLPYATKTPAMRQYYNEKLVDFRRYSSVIAGQFYGHTRDSLMVLS
DKNGNPINSVVFVAPVTPVKGVLKETNNPGVRLFQYKPGDYTLTLDMLQYYLNLTANLK
GESNWTLEYTLTQAYGVADLQPKSLHGLAQLATIDSKQFLKYYHYFFVSYDSSAPCDQR
CKTLQICAIMNLDLVSYEDCLKRHL

Sekwencja Fosfodiesterazy sfingomieliny grzyba (*Neurospora crassa*)

Kandydat o numerze 22 posiada najgorsze dopasowanie. W większości miejsc mutacji aminokwasy nie zgadzają się ze zdrowymi. Uniprot Q9P3S1 · PPN1_NEUCR

>sp|Q9P3S1|PPN1_NEUCR Endopolyphosphatase OS=Neurospora crassa (strain ATCC 24698 / 74-OR23-1A / CBS 708.71 / DSM 1257 / FGSC 987) OX=367110 GN=epp-1 PE=3 SV=3

MSLSRCILGLACLWHGVIASPLGAVPSNIPIATDLQTAAETVAQPIANSARKLHGKFLHI
TDLHPDQFYKPHSSTDEADACHRGKGPAGVYGAEVSDCDSPFALINATFDWIAANVKDDI
DFVIWTDGTARHDSDEGVPRNADQVLGTNRWIADKMAELFSDSTGRHLEIPIVPTLGNND
ILPHNILLPGPNSWLQHYTHIWRRFVPEAQRHSFQGGWFYVEVIPNRLAIFSLNTLYFF
DRNAGTDGCASPSEPGYKQMEWLRIQLHIMRERGMKAILMGHVPPARTDSKKLWDENCWQ
KYSWLWRQYRDVVVSGVFGHMNIDHFFIHDERDINVGQLAGLADNSIDIREAMDDDELST
GAADYLRELQRNWAKLQPPPTDSKNSGQLKKGKKGRKGKKKKPDVWGERYSLSLVSPSIV
PNYYPALRIVEYNISGLEDTPVWRDAAKDAMSIELEQNDRQKHLDLKRQHPHSHMEDDDEI
DAQKKKGKKHKGGSKPKKPDFLIPHPAKSSPPGPAYSPQPLTGTQYFANLTHINN
ITTEASSALLDHDEEETWVDWLLRWKGRHGNRKPIHPKDPREFQFEVEYSTFNDKLY
KLRDLTVKNYVELAYRISKQPKKGKAKSIDVSYESAAAAEEEEEEEEEDLFEEVEETDE
EEEQEDDDLSDGEEVDDSDSEDELETETFKKHDKKKHKKKGGKKRQNKVWMHFLTHAFVS TVEKEDLKKFT

Analiza strukturalna

Na podstawie otrzymanych sekwencji aminokwasowych dokonano przewidywania struktur drugorzędowych oraz stopnia dopasowania białek z użyciem programu JPred.

Białko referencyjne:

sekwencja bydła domowego:

sekwencja glibona czarnego:

sekwencja niciania:

sekwencja szczura brązowego:

sekwencja grzyba:

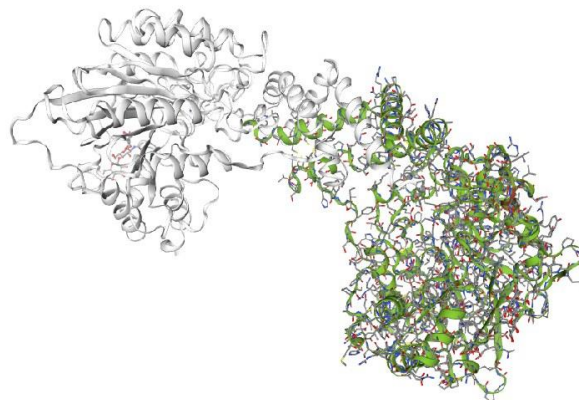
Analiza struktur wykazuje, że białka pochodzące od *Bos taurus*, *Hylobates leucogenys* i *Caenorhabditis elegans* charakteryzują się znacznym podobieństwem. Potwierdza to także 100% zgodność w lokalizacji aminokwasów w miejscach aktywnych oraz w domenach funkcjonalnych tych białek. Wśród badanych organizmów, największe różnice w dopasowaniu zaobserwowano u gatunków niespokrewnionych, takich jak Szczur brązowy (*Rattus norvegicus*) i Grzyb (*Neurospora crassa*). Obie te grupy wykazują bardzo niskie dopasowanie strukturalne.

Modelowanie przestrzenne

Modelowanie struktur 3D dokonano przy pomocy portalu SWISS-MODEL. Generowano modele na podstawie których wykonano analizy podobieństwa struktur nakładając je wzajemnie przestrzennie na siebie.

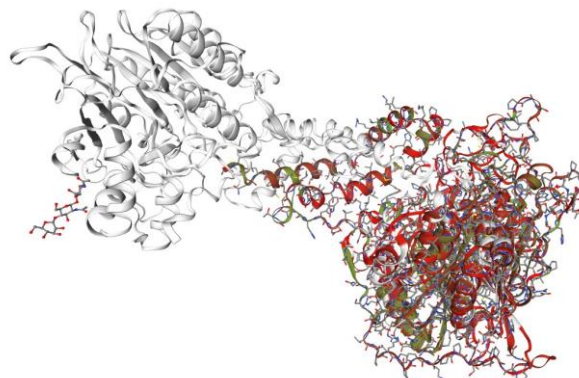
Porównanie białka referencyjnego z białkiem bydła domowego (*Bos taurus*)

Białko to wykazuje duże podobieństwo, różni się małą ilością elementów.



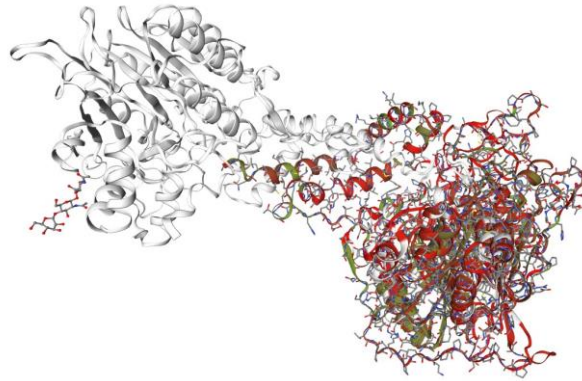
Porównanie białka referencyjnego z białkiem gibona czarnego (*Hylobates leucogenys*)

Białko to wykazuje bardzo duże podobieństwo.



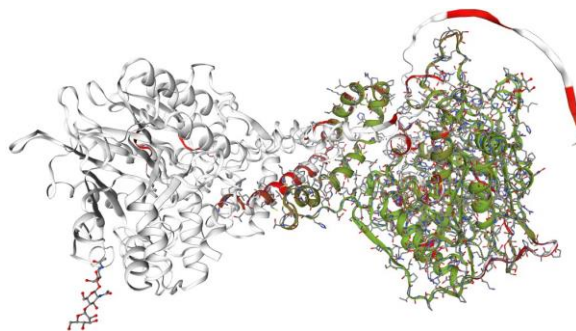
Porównanie białka referencyjnego z białkiem nicienia (*Caenorhabditis elegans*)

Białko to jest średnio podobne, różni się wieloma elementami.



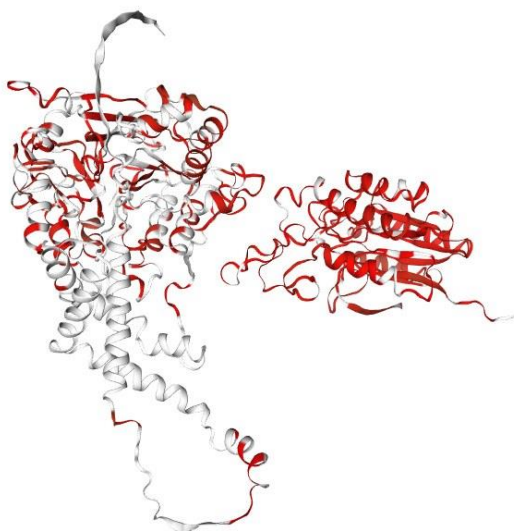
Porównanie białka referencyjnego z białkiem szczura brązowego (*Rattus norvegicus*)

Białko to jest bardzo mało podobne.



Porównanie białka referencyjnego z białkiem grzyba (*Neurospora crassa*)

Białko to wykazuje niemal zerowe podobieństwo.



Podsumowanie

Najlepszymi kandydatami do Enzymatycznej Terapii Zastępczej, na podstawie przeprowadzonych analiz, okazały się białka bydła domowego i gibona czarnego, które wykazały największe podobieństwo struktur drugorzędowych i trzeciorzędowych oraz najlepsze dopasowanie w odniesieniu do miejsc mutacji aminokwasów. Z kolei najgorszym kandydatem było białko grzyba, które uzyskało najgorsze dopasowanie strukturalne oraz najmniejsze dopasowanie aminokwasów w miejscach mutacji białka referencyjnego.

Bibliografia:

[SMPD1 - Sphingomyelin phosphodiesterase - Bos taurus \(Bovine\) | UniProtKB | UniProt](#)

[SMPD1 - Sphingomyelin phosphodiesterase - Homo sapiens \(Human\) | UniProtKB | UniProt](#)

[SMPD1 - Sphingomyelin phosphodiesterase - Nomascus leucogenys \(Northern white-cheeked gibbon\) | UniProtKB | UniProt](#)

[asm-1 - Sphingomyelin phosphodiesterase 1 - Caenorhabditis elegans | UniProtKB | UniProt](#)

[Smpdl3a - Cyclic GMP-AMP phosphodiesterase SMPDL3A - Rattus norvegicus \(Rat\) | UniProtKB | UniProt](#)

[epp-1 - Endopolyphosphatase - Neurospora crassa \(strain ATCC 24698 / 74-OR23-1A / CBS 708.71 / DSM 1257 / FGSC 987\) | UniProtKB | UniProt](#)

[JPred: A Protein Secondary Structure Prediction Server \(dundee.ac.uk\)](#)

[Choroby rzadkie | Ministerstwo Zdrowia \(mz.gov.pl\)](#)

[Choroby lizosomalne spichrzeniowe - Fundacja Saventic](#)

[Choroba Niemann-Picka – objawy, przyczyny, leczenie | Diag.pl](#)

<https://sway.cloud.microsoft/VlIDW7igtqL4ZV0f?ref=Link>