

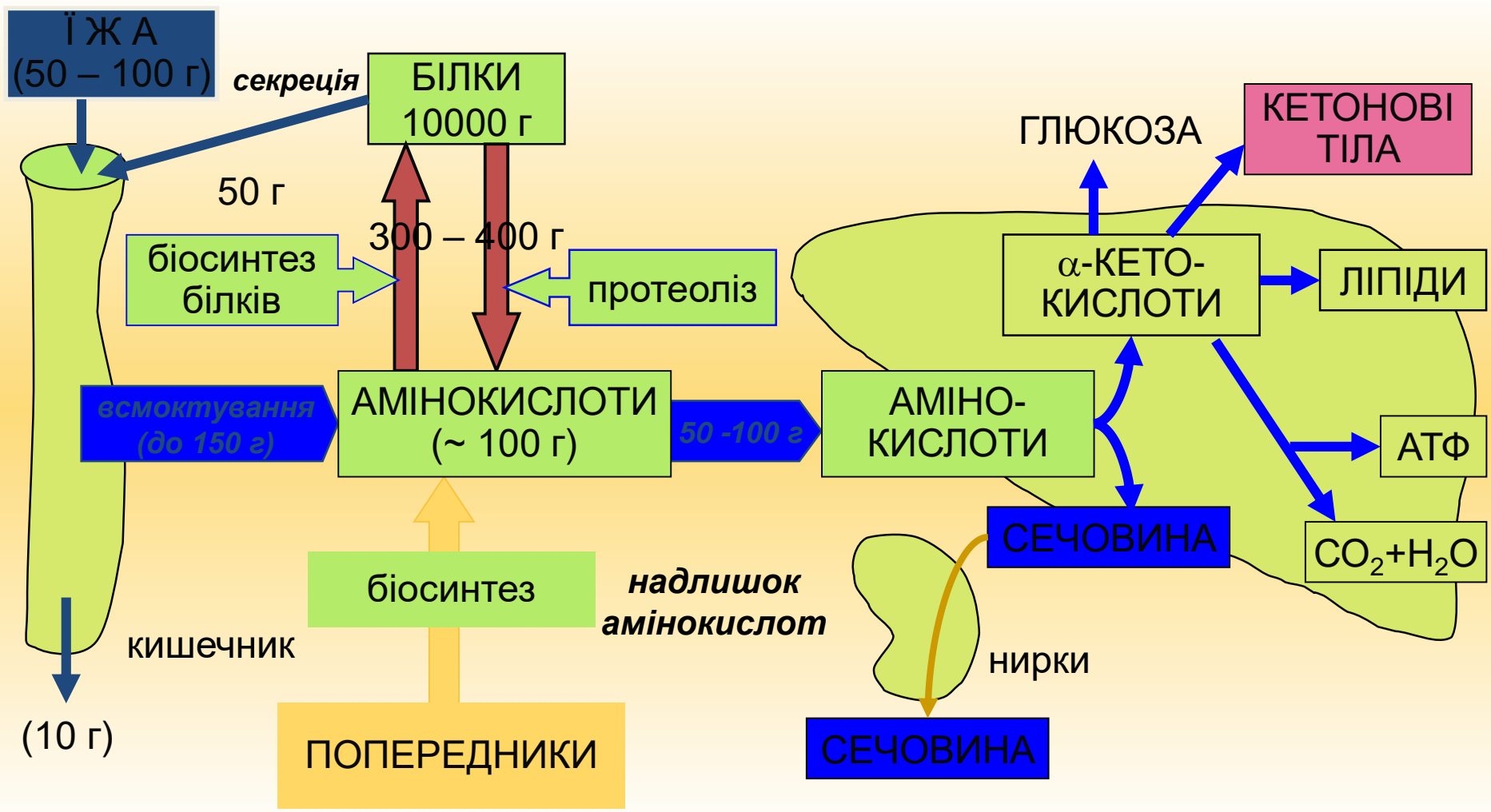
Метаболізм Амінокислот:
*спеціалізовані шляхи перетворення
амінокислот; спадкові ензимопатії.
Метаболізм порфіринів.*

Професор, д.мед.н. Нетюхайло Л.Г.

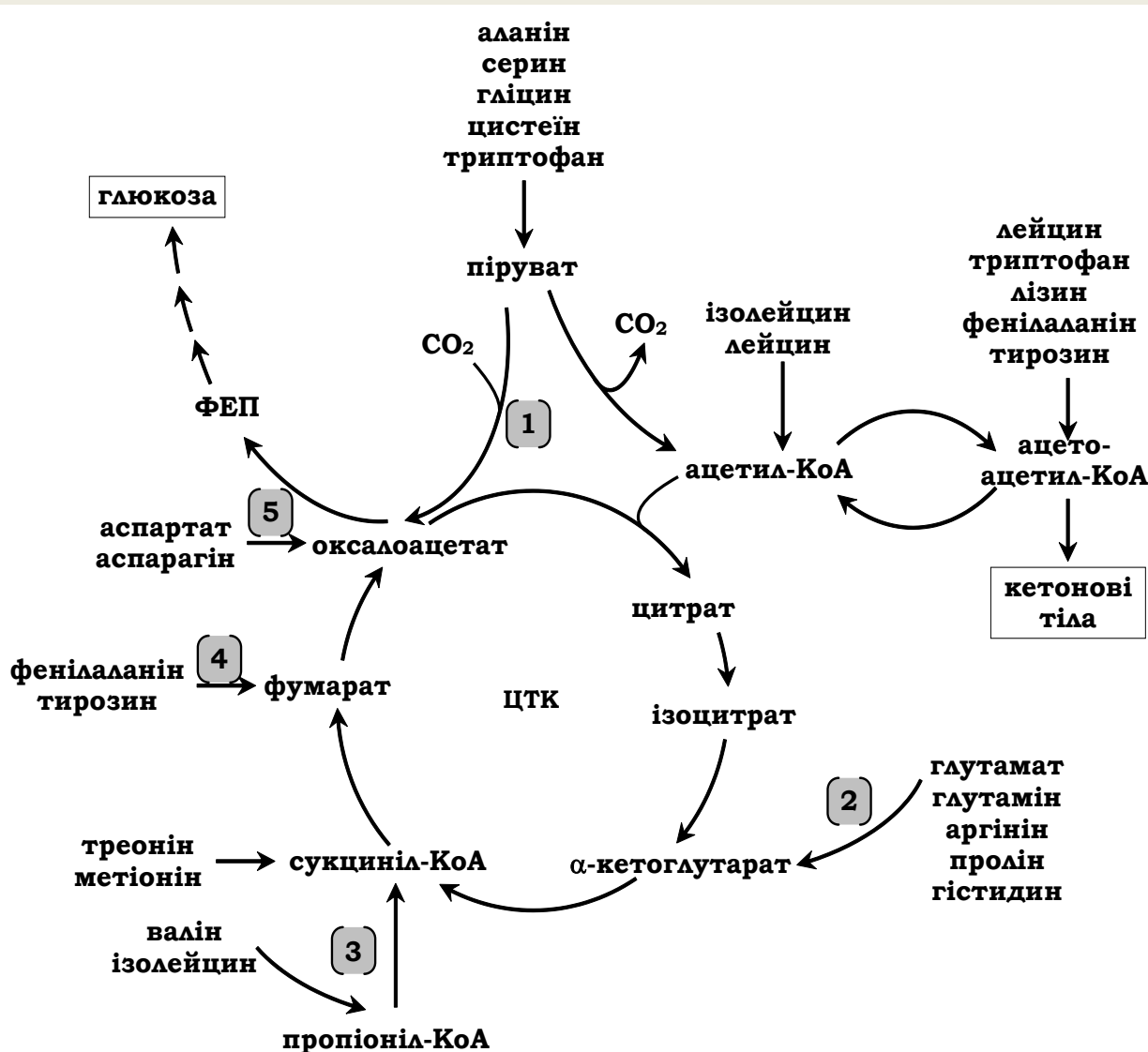
ПЛАН ЛЕКЦІЇ

- Пул вільних амінокислот в організмі: шляхи надходження та використання вільних амінокислот в тканинах.
- Трансамінування амінокислот: реакції та їх біохімічне значення, механізм дії амінотрансфераз.
- Дезамінування вільних L-амінокислот в тканинах.
- Декарбоксілювання L-амінокислот в організмі людини. Фізіологічне значення утворених продуктів. Окислення біогенних амінів.
- Шляхи утворення та знешкодження аміаку в організмі.
- Біосинтез сечовини : послідовність ферментних реакцій біосинтезу, генетичні аномалії ферментів циклу сечовини.
- Загальні шляхи метаболізму вуглецевих скелетів амінокислот в організмі людини . Глюкогенні та кетогенні амінокислоти.
- Біосинтез та біологічна роль креатину і креатинфосфату.
- Глутатіон: будова, біосинтез та біологічні функції глутатіону.
- Спеціалізовані шляхи метаболізму циклічних амінокислот- фенілаланіну, та тирозину.
- Спадкові ензимопатії обміну циклічних амінокислот: фенілкетонурія, альбінізм.
- Обмін циклічної амінокислоти триптофану та його спадкові ензимопатії.
- Метаболізм порфіринів: будова гему; схема реакцій біосинтезу протопорфірину IX та гему.
- Спадкові порушення біосинтезу порфіринів, типи порфірій

ДЖЕРЕЛА І ШЛЯХИ ВИКОРИСТАННЯ АМІНОКИСЛОТ



КАТАБОЛІЗМ ВУГЛЕЦЕВИХ СКЕЛЕТІВ АМІНОКИСЛОТ



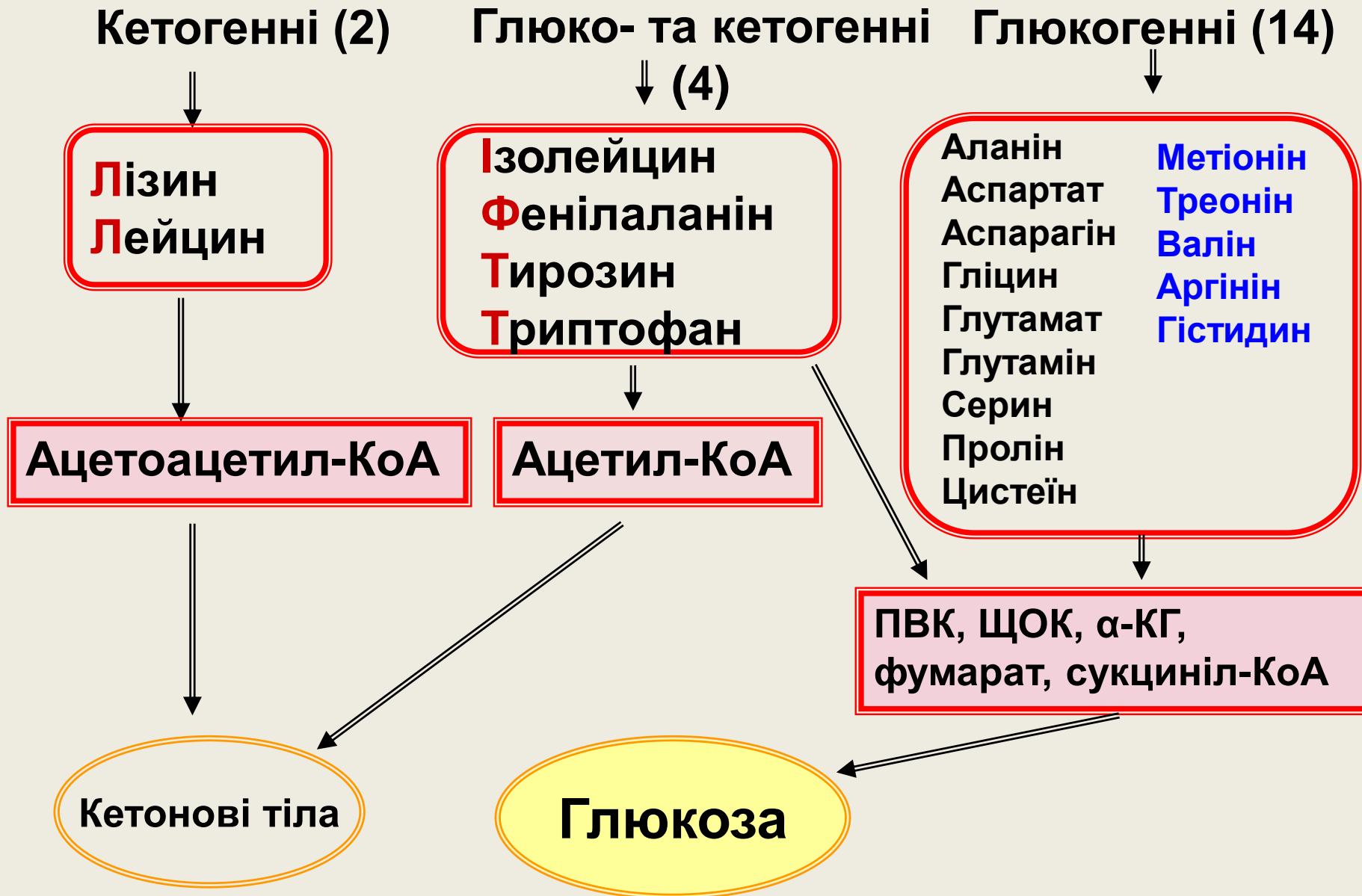
піруват,
ацетил-КоА,
α-кетоглутарат,
сукциніл-КоА,
фумарат,
оксалоацетат –
продукти катаболізму
амінокислот (всього 6)

Реакції 1-5 є
анаплеротичними

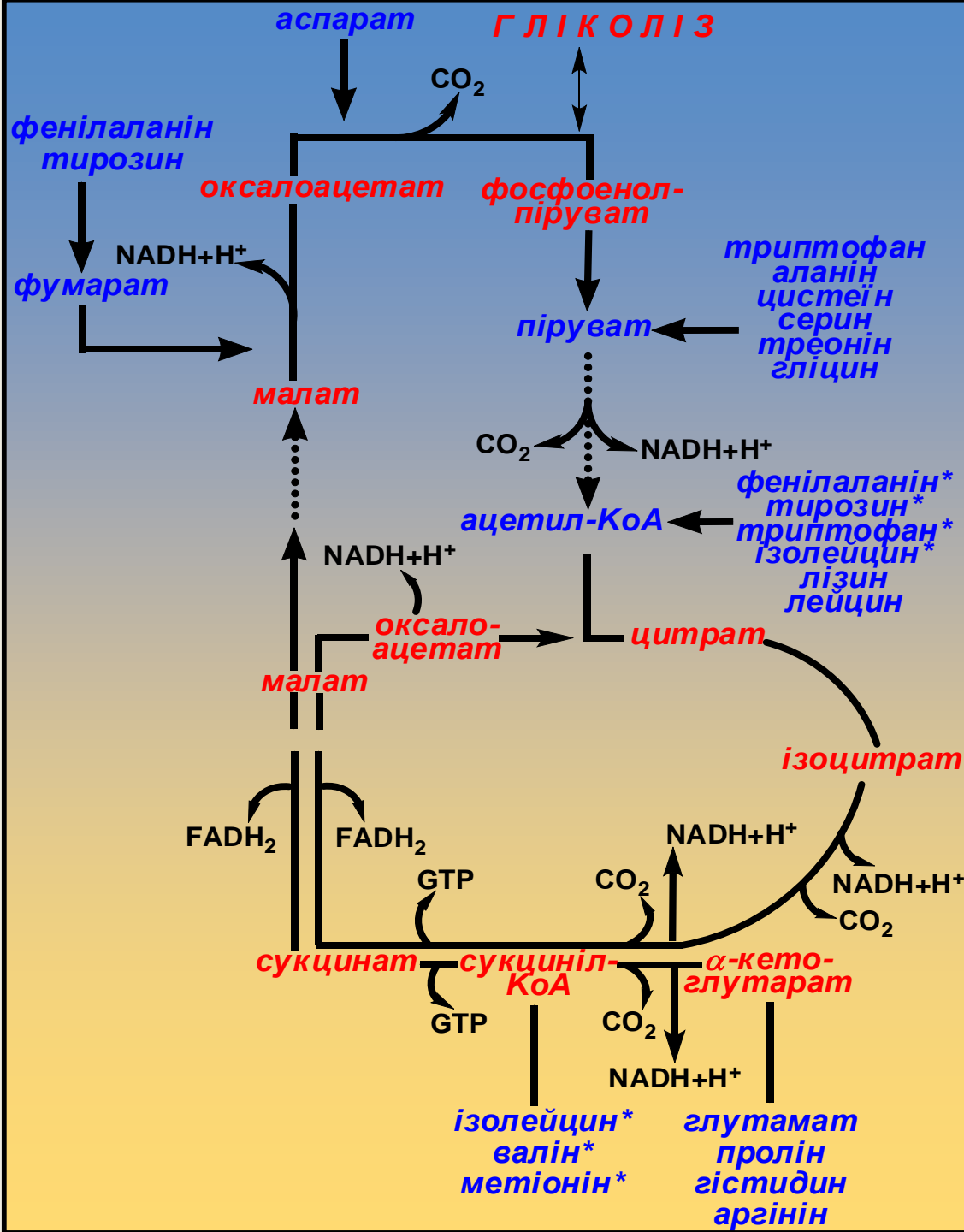
Метаболізм амінокислот

- Глюкогені амінокислоти - перетворюються в ПВК і проміжні продукти ЦТК (а-КГ, сукциніл-КоА, фумарат, ЩОК). через ЩОК, використовуються в глюконеогенезі (ала, асп, гли, глу, глн, про, сер, цис, арг, гис, вал, мет, тре).
- Кетогені амінокислоти – в процесі катаболізму перетворюються в ацетоацетат (Ліз, Лей) або ацетил-КоА (Лей) і можуть бути використані в синтезі кетонових тіл.
- Змішані (глюко-кетогені) амінокислоти – при їх катаболізмі утворюються метаболіт цитратного циклу і ацетоацетат (Три, Фен, Тир) або ацетил-КоА (Іле). Використовуються для синтезу глюкози і кетонових тіл.

Глюкогенні (глюкопластичні) та кетогенні (кетопластичні) амінокислоти



КАТАБОЛІЗМ ВУГЛЕЦЕВИХ СКЕЛЕТІВ АМІНОКИСЛОТ



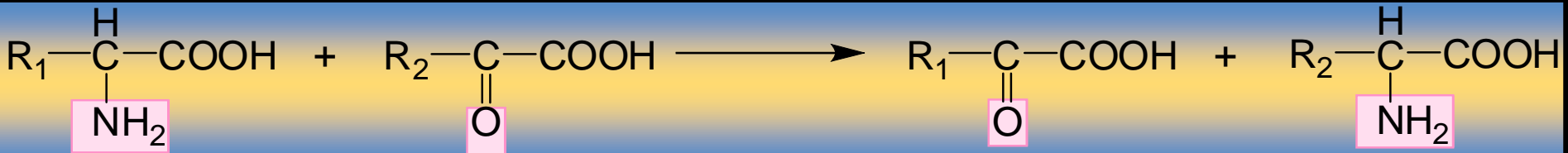
піруват, ацетил-КоА,
α-кетоглутарат,
сукциніл-КоА, фумарат,
оксалоацетат – продукти
катаболізму амінокислот

* амінокислоти
і кетогенні,
і глікогенні

Загальні шляхи метаболізму амінокислот

- **ДЕЗАМІНУВАННЯ** - відщеплення аміногрупи від амінокислоти з утворенням аміаку.
- **ТРАНСАМІНУВАННЯ** - перенос аміногрупи від α -амінокислоти до α -кетокислоти (звичайно до α -кетоглутарату)
- **ДЕКАРБОКСИЛЮВАННЯ** - відділення CO_2 від амінокислот з утворенням біогенних амінів.

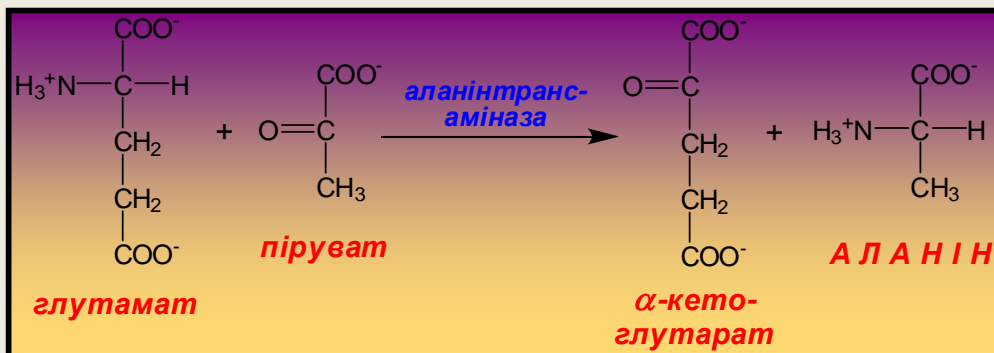
ТРАНСАМІНУВАННЯ (ПЕРЕАМІНУВАННЯ)



• **Трансамінування** — реакція переносу α -аміногрупи з АК на α -кетокислоту, внаслідок чого утворюється нова α -кетокислота і нова АК.

Процес трансамінування зворотній, при ньому загальна кількість АК в клітині не змінюється.

Реакції каталізують **амінотрансферази** (їх близько 10 у людини), коферментом яких є піридоксальфосфат (ПАЛФ) — похідне вітаміна В6 (піридоксину).



ДЕЗАМІНУВАННЯ АМІНОКИСЛОТ

— реакції відщеплення α -аміногрупи від АК, внаслідок чого утворюється відповідна α -кетокислота і виділяється молекула аміаку.

Дезімінування буває:

А. прямим

Б непрямым

Види прямого дезамінування АК

- окисне;
- неокисне;
- внутрішньомолекулярне;
- відновне;
- гідролітичне.

Окисне дезамінування

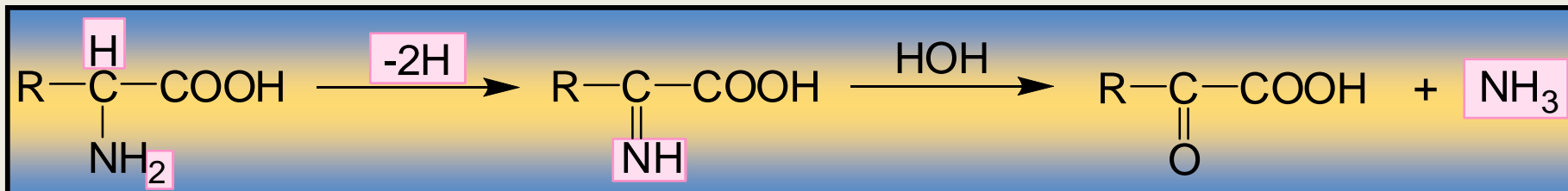
В фізіологічних умовах прямому окисному дезамінуванню підлягає тільки глутамінова к-та

Глутаматдегідрогеназа (Глу-ДГ) містить 6 субодиниць

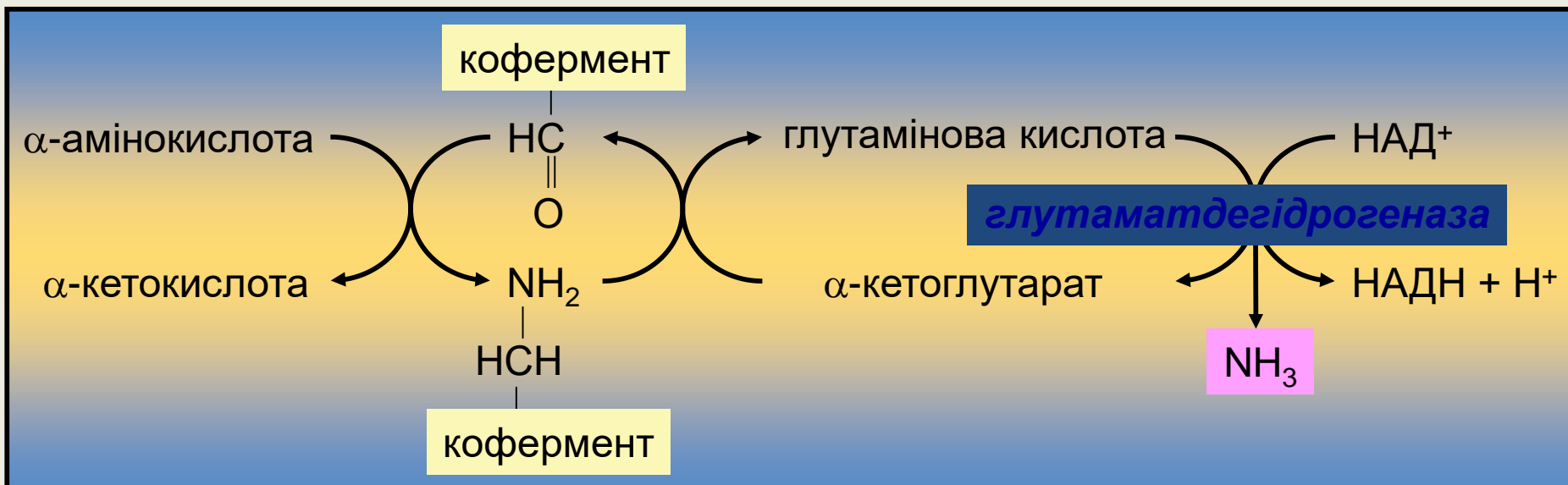
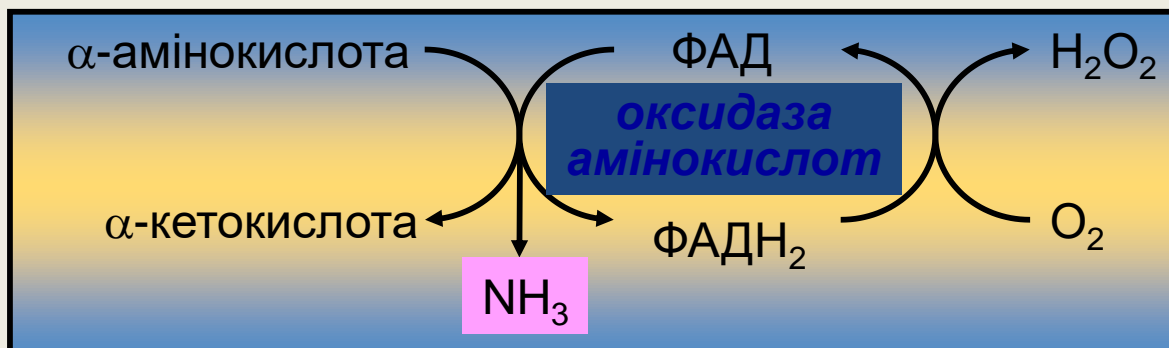
Оптим. каталітич. активність при амінуванні в межах рН 7,5-8,5, при дезамінуванні 8,5-9,5

активна в мітохондріях клітин практично всіх органів, крім м'язів

ОКИСНЕ ДЕЗАМІНУВАННЯ

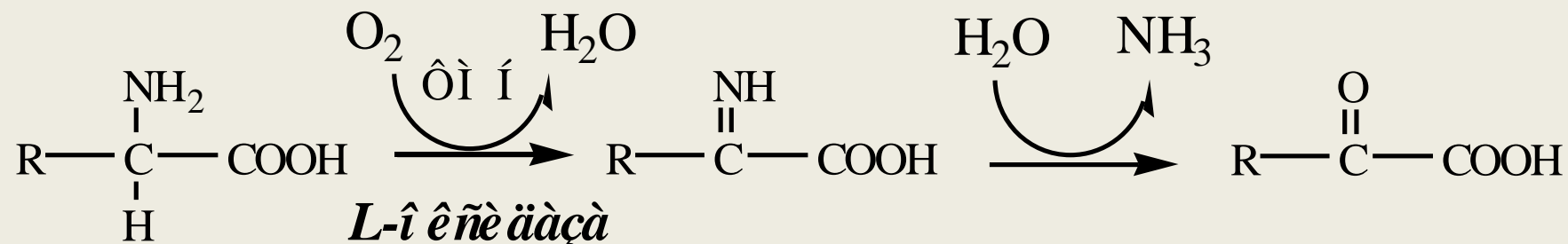


Окисне дезамінування проходить двома шляхами:



Оксидаза L-амінокислот

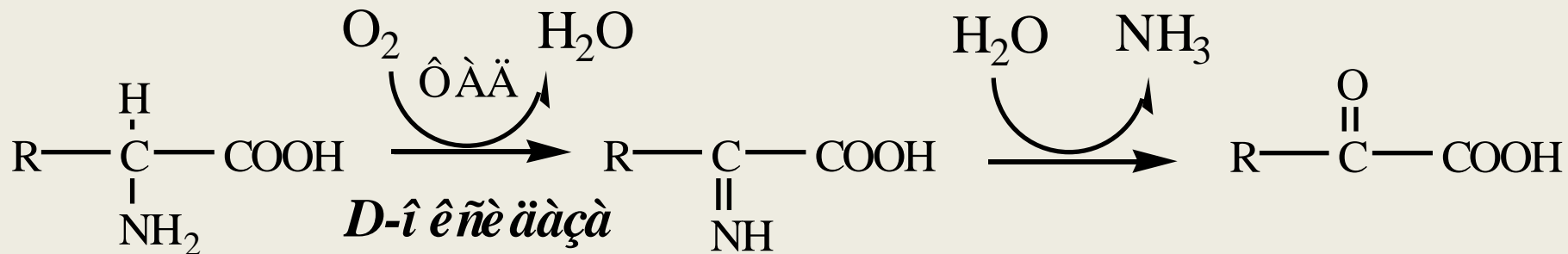
В печінці і нирках є оксидаза L-АК, здатна дезамінувати деякі L-АК:



Оптимум рН оксидази L-АК 10,0, активність ферменту дуже низька

Оксидаза D-амінокислот

виявлена в нирках і печінці оптимум рН в нейтральному середовищі. Перетворює утворені із L-амінокислот, D-амінокислоти в кетокислоти.



Неокисне дезамінування

В печінці людини присутні специфічні піридоксальфосфатзалежні ферменти **сериндегідратаза, треоніндегідратаза**, які каталізують реакції неокисного дезамінування амінокислот серина і треоніна.

Внутрішньомолекулярне дезамінування

Внутрішньомолекулярне дезамінування характерне для гістидину.

Реакцію каталізує *гістидаза* (гістидин-амміакліаза).
Ця реакція протікає тільки в печінці і шкірі.

Непряме дезамінування АК

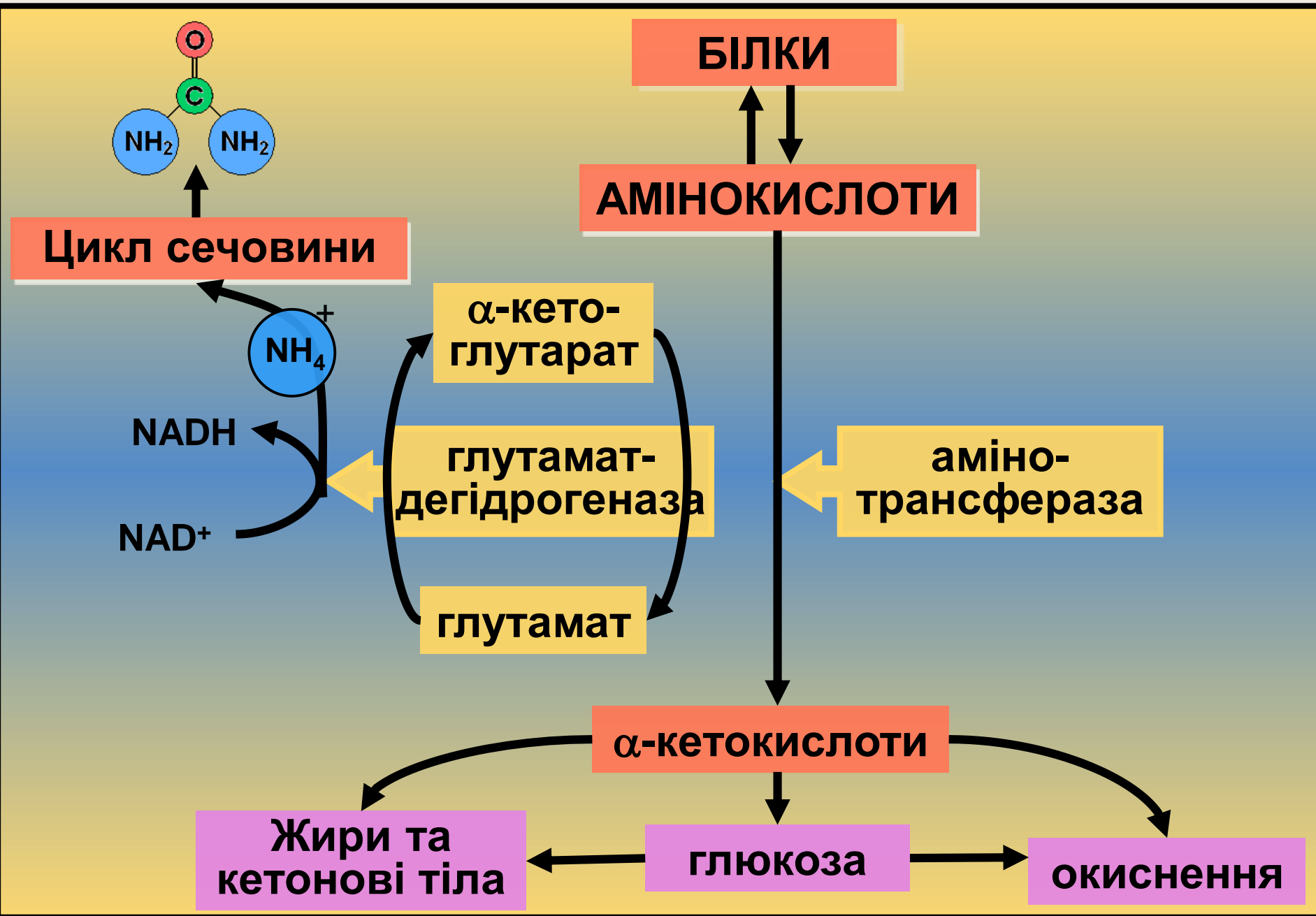
- протікає в 2 стадії з участю декількох ферментів.
- характерне для більшості АК, так як вони не здатні до прямого дезамінування (немає ферментів).
- **На першій стадії** відбувається одна або декілька реакцій переамінування з участю амінотрансфераз, внаслідок чого аміногрупа АК переходить на кетосполуку (α -КГ, ІМФ).
- **На другій стадії** відбувається реакція дезамінування аміносполуки (глу, АМФ), внаслідок чого утворюється аміак.

Непряме дезамінування

Непряме дезамінування АК відбувається при участі 2 ферментів: амінотрансферази і глу-ДГ.

В м'язовій тканині і нервовій активність глу-ДГ низька, тому при інтенсивному фізичному навантаженні функціонує ще один шлях непрямого дезамінування з участю циклу ІМФ-АМФ.

НЕПРЯМЕ ДЕЗАМІНУВАННЯ (трансдезамінування)



Органоспецифічні ферменти

- АЛТ: ала + α -КГ \leftrightarrow ПВК + глу
- локалізуються в цитозолі клітин печінки і міокарда.
- АСТ: асп + α -КГ \leftrightarrow ЩУК + глу
- має цитоплазматичну і мітохондріальну форми. Міститься в міокарді і печінці.
- коефіцієнт де Рітіса = $АСТ/АЛТ = 1,33 \pm 0,42$
- При інфаркті міокарда активність АСТ в крові збільшується в 8—10 разів, а АЛТ — в 1,5—2,0 рази, коефіцієнт де Рітіса різко збільшується.
- При гепатитах активність АЛТ в сироватці крові збільшується в 8—10 разів, а АСТ — в 2—4 рази. Коефіцієнт де Рітіса знижується до 0,6.

БІОЛОГІЧНА РОЛЬ АМІНОТРАНСФЕРАЗ

1. Дуже активні і розповсюджені в тканинах ферменти, особливо АсАТ і АлАТ
2. Внаслідок їх дії утворюються замінні амінокислоти ала, асп, і - **глутамінова, єдина, яка підлягає прямому окисному дезамінуванню**
3. Спосіб утворення α -кетокислот із АК без продукції аміака
4. Початковий етап глюконеогенезу із глюкогених АК.
5. Визначення активності АсАТ і АлАТ в крові має діагностичне значення

Декарбоксілювання

- Це процес відщеплення карбоксильної групи від амінокислот.

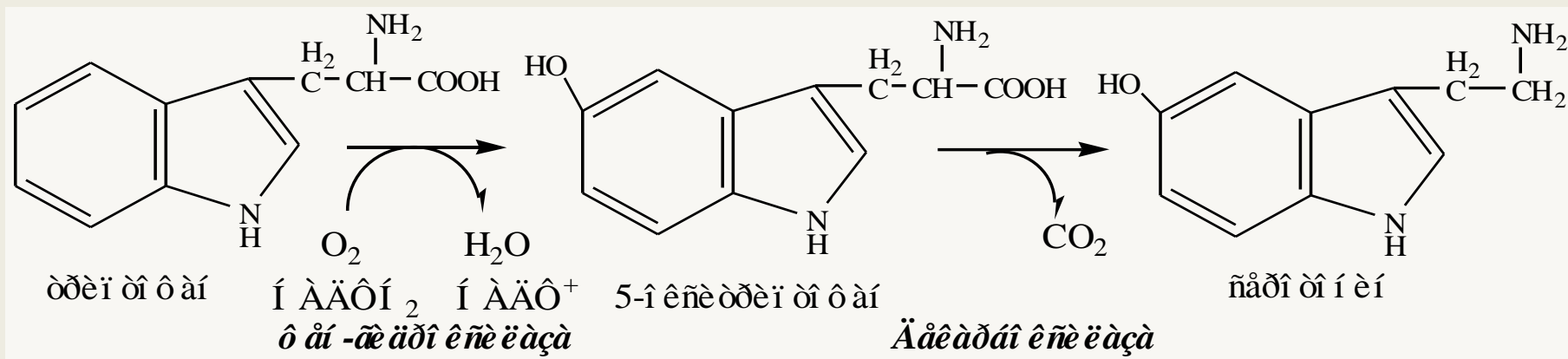
Реакцію каталізують ліази, які в якості кофермента містять активні форми вітаміна В6 (ПАЛФ).

Найбільше значення мають реакції утворення біогенних амінів.

- Біогенні аміни, що утворилися при декарбоксилюванні амінокислот, досить часто є біологічно активними речовинами. Вони виконують функцію нейромедіаторів (серотонін, дофамін, ГАМК), гормонів (адреналін, норадреналін), регуляторних факторів місцевої дії (гістамін, карнозин, спермін)

Реакції утворення біогенних амінів

Серотонін утворюється із триптофану в наднирниках, ЦНС і опасистих клітинах.



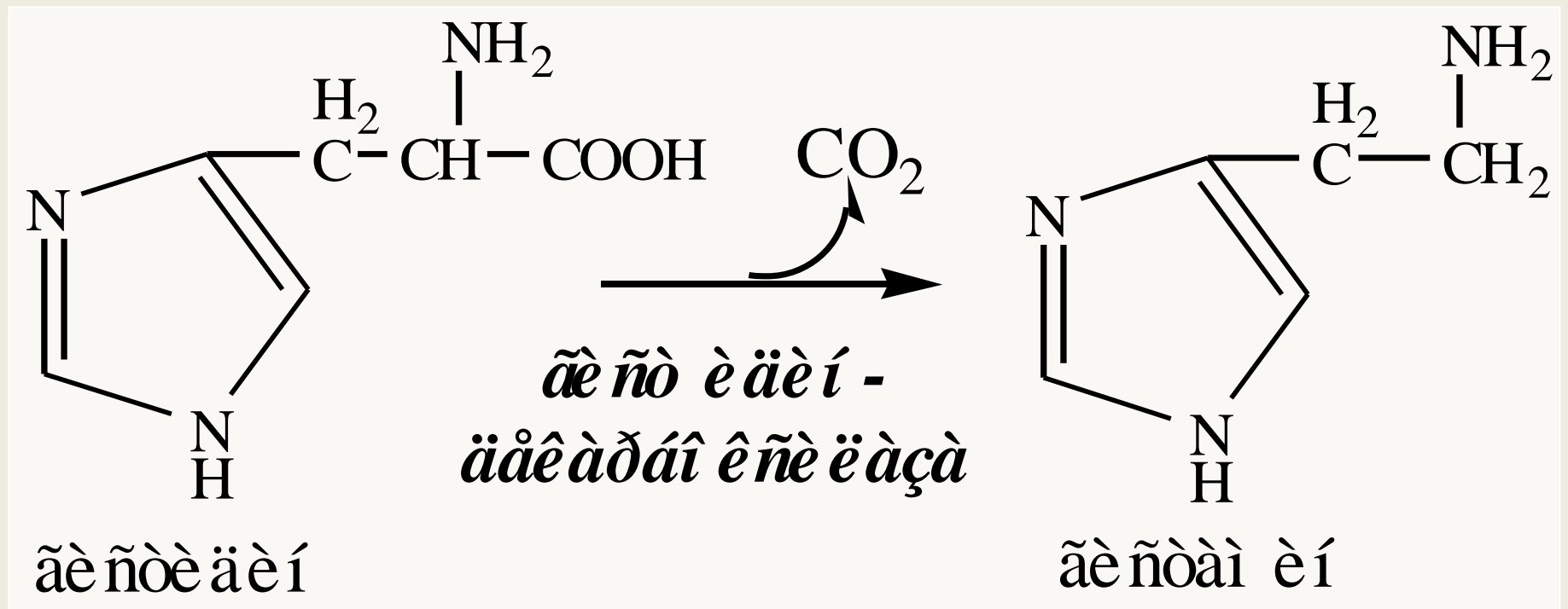
Серотонін –збудливий нейромедіатор середніх відділів мозку і гормон. Стимулує скорочення гладкої мускулатури, вазоконстриктор, регулює АТ, температуру тіла, дихання, антидепресант.

ГАМК утворюється і руйнується в ГАМК-шунті ЦТК в вищих відділах мозку. Він має дуже високу концентрацію.

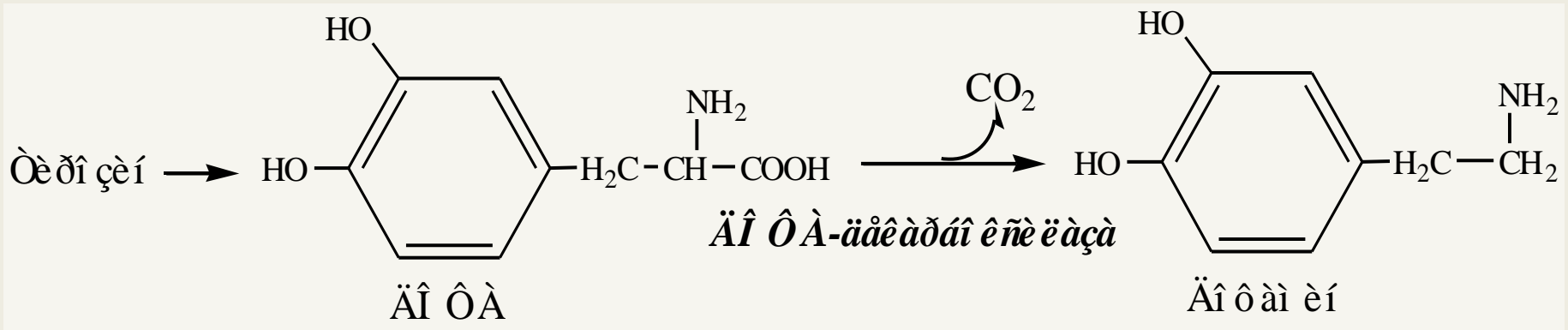


ГАМК – гальмівний нейромедіатор (підвищує проникність постсинаптичних мембран для K⁺), підвищує дихальну активність нервової тканини, покращує кровообіг головного мозку.

ГІСТАМІН утворюється в опасистих клітинах і ентерохромаффіноподібних клітинах шлунку. Приймає участь в імунних, алергічних реакціях, активує секрецію соляної кислоти в шлунку.



Дофамін – нейромедіатор середнього відділу мозку



Дофамін утворюється в мозку та мозковій речовині наднирників (фен \rightarrow тир \rightarrow ДОФА \rightarrow дофамін).

Знешкодження біогенних амінів

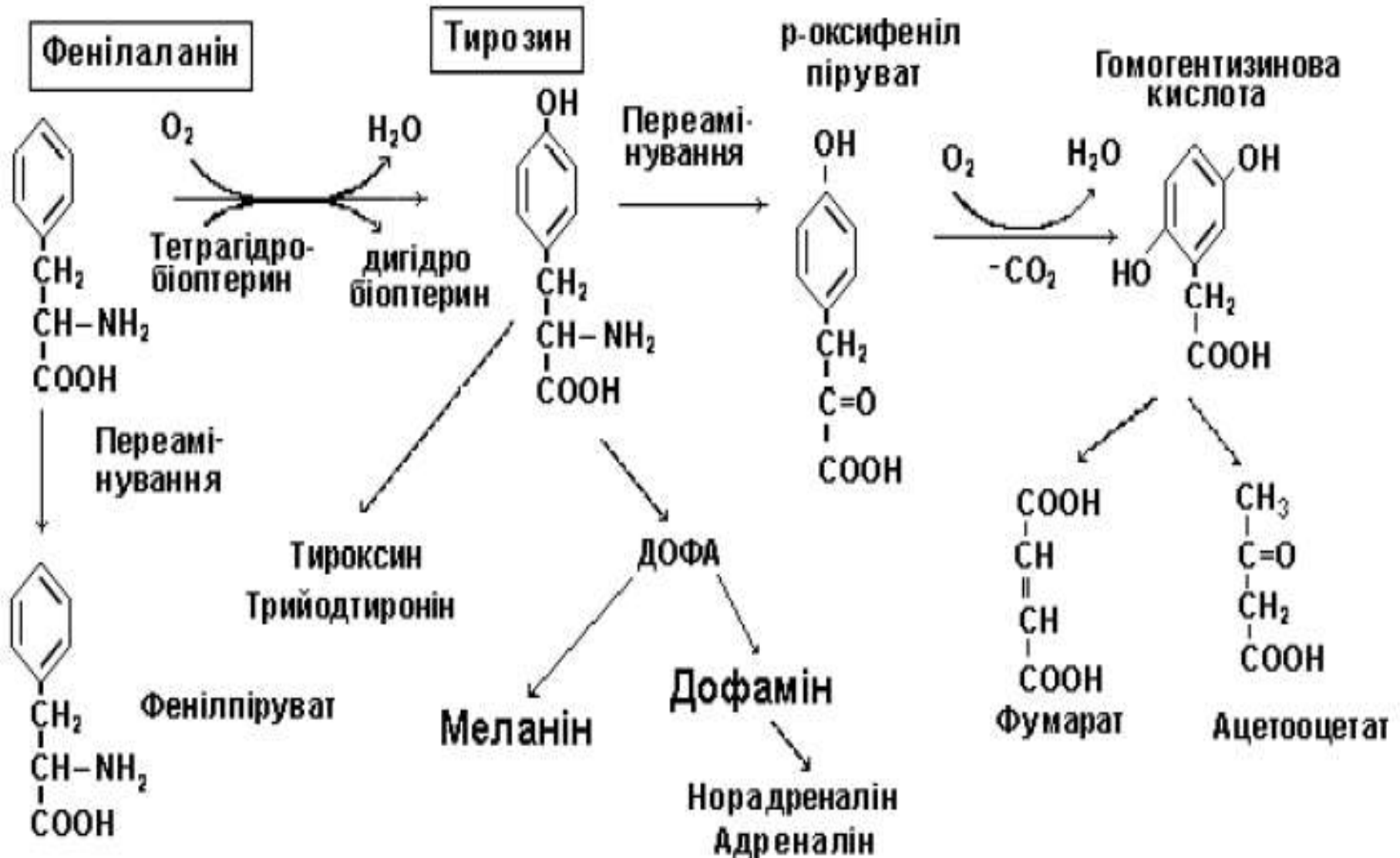
- Велика кількість моноамінів інактивуються амінооксидазою (моноамінооксидазою, "МАО") шляхом дезамінування з одночасним окисненням в альдегіди і утворенням аміаку.

Спеціальні шляхи обміну амінокислот

Обмін ароматичних амінокислот (фенілаланіну і тирозину)

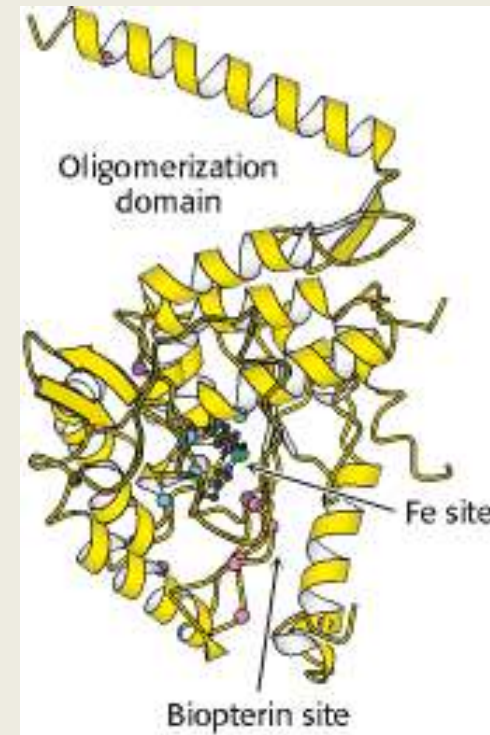
- Окиснення до кінцевих продуктів із розривом ядра.
- Утворення пігментів (меланіни - забарвлюють волосся, шкіру, сітківку ока).
- Декарбоксілювання із утворенням біогенних амінів (наприклад, фенілетиламін, тирамін).
- Утворення гормонів [щитоподібної залози (тироксин), наднирників (адреналін)].

Схема обміну:



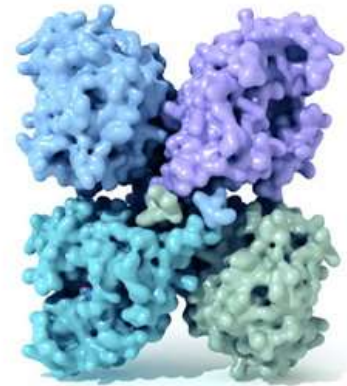
Порушення обміну фенілаланіну і тирозину

Фенілкетонурія, або фенілпіровиноградна олігофренія (ФКУ) - це тяжке захворювання, викликане дефіцитом ферменту фенілаланінгідроксилази, що призводить до блокади перетворення фенілаланіну на тирозин, виникає накопичення в організмі фенілаланіну і продуктів його перетворень: фенілпірувату, феніллактату і фенілацетату. Без лікування, призводить до розумової відсталості.

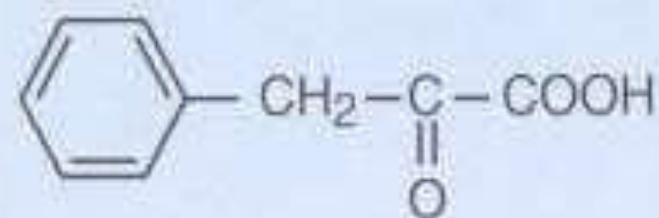
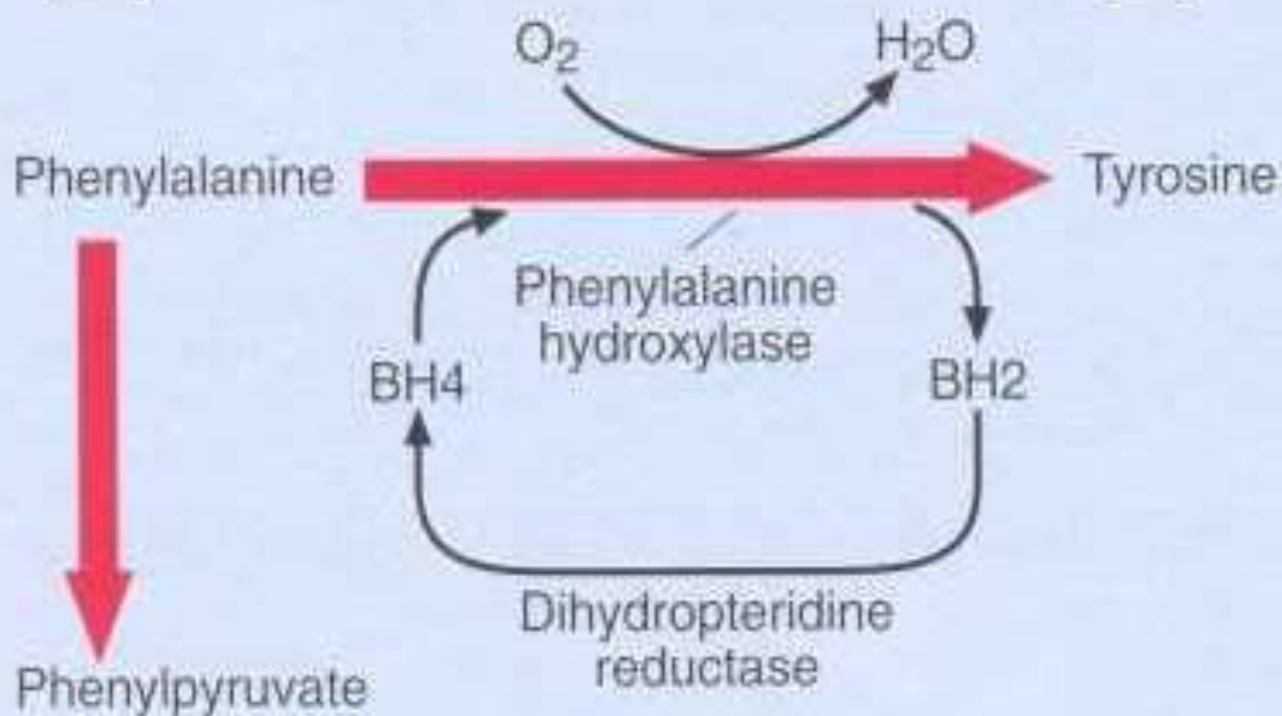
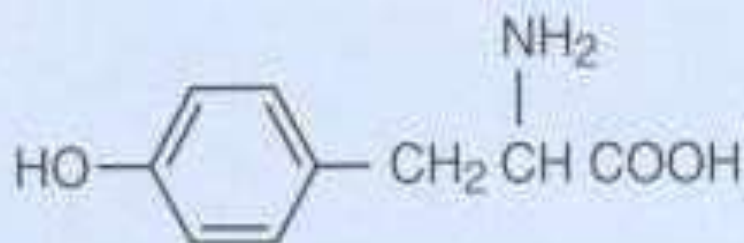
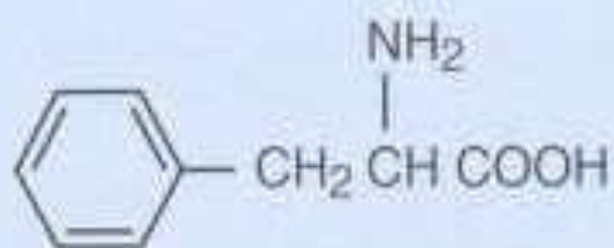


ФКУ

- Уперше описана О. Феллінгом у 1934р.
- Спадкова хвороба зумовлена дефектом гена ферменту фенілаланінгідроксилази, що знаходиться на довгому плечі 12 хромосоми (12q 22-24) і успадковується за аутосомно-рецесивним типом.
- 1 з 50-70 людей є носієм гена фенілкетонурії.
- Зустрічається приблизно в 1 особи на 15000 новонароджених. Але частота захворюваності в різних популяцій відрізняється: 1:2600 у Туреччині; 1:4500 в Ірландії; 1:30000 у Швеції; 1:119000 в Японії.
- Відомо кілька форм ФКУ (розрізняються за тяжкістю).



Phenylalanine hydroxylase
protein consisting of 4 subunits



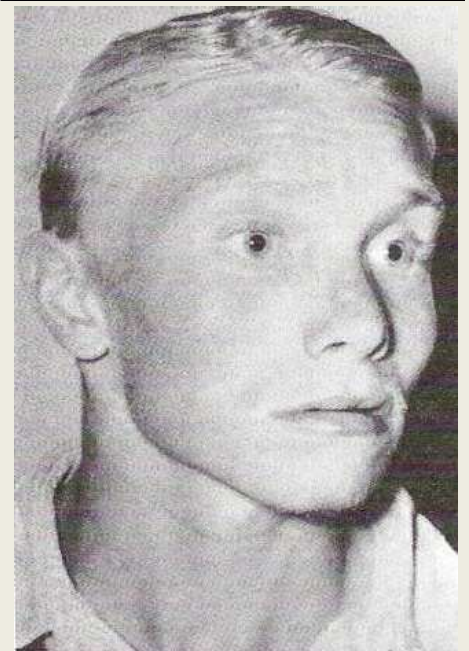
BH₄ – Tetrahydrobiopterin
BH₂ – Dihydrobiopterin

Наслідки гіперфенілаланінемії

- В нормі рівень фенілаланіну в крові - 180 ммоль/л (3 мг/дл) або менше.
- Фенілаланін не розщеплюється, а накопичується і перетворюється на фенілпіруват, феніллактат і фенілацетат, які виявляються в сечі. В нормі дані речовини не утворюються.
- Ці сполуки викликають порушення синтезу мієліну, транспорту амінокислот крізь гематоенцефалічний бар'єр, зниження рівня нейротрансмітерів (катехоламінів, серотоніну), токсично діють на нервову систему.
- Все це призводить до вираженого зниження інтелекту . Дитина з ФКУ виглядає при народженні здоровою. Відставання психічного розвитку може відбуватися поступово і стати очевидним лише через кілька місяців. Встановлено, що без лікування дитина втрачає близько 50 балів IQ до кінця першого року життя.

Ознаки ФКУ

- Світле волосся і блакитні очі (недостатній синтез меланіну)
- Сеча і піт мають "мишачий" запах
- Схильність до дерматитів, суха шкіра
- Підвищена збудливість, судомний синдром
- диспротеїнемія, генералізована гіперамінацідемія, компенсований метаболічний ацидоз
- Розумова відсталість (65% - важка, 31.8% - помірна та 3.2% - легка)



Діагностичні критерії

- Визначення рівня фенілаланіну в крові. Скринінг-тест проводиться не раніше 3 доби після народження. В нормі до 2,2 мг/дл.
- Мікробіологічний тест Гатрі.
- Реакція Фелінга (забарвлення сечі в зелений колір при додаванні кількох крапель 5-10% розчину хлорного заліза (FeCl_3) та оцтової кислоти).
- Визначення екскреції фенілпірувату з сечею (до 1-2 г/добу) з 10-12 дня життя.



Лікування ФКУ

Хворим із перших місяців життя протягом 5-8 років призначається спеціальна дієта, що виключає фенілаланін. Із харчування дитини необхідно повністю виключити м'ясо, рибу, яйця, хліб, печиво, каші, гриби, горіхи, шоколад, сир. Меню повинно складатися із продуктів з підвищеним вмістом вуглеводів, жирів та включати багато фруктів і овочів.

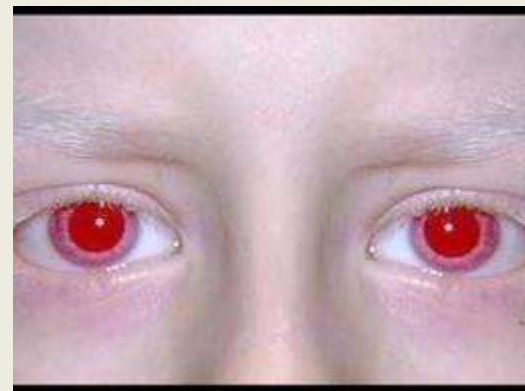
Вказане дієтичне лікування сприяє попередженню розвитку інтелектуальної недостатності.

Спеціальні лікувальні продукти харчування для хворих на ФКУ. Ці продукти виробляються на основі гідролізату казеїну або суміші амінокислот: Лофеналак, феніл-Фрі, Нофелан, Тетрафен та інші.



Ознаки альбінізму

- Депігментація шкіри, волосся, очей, незалежно від раси і віку
- Шкіра не піддається засмазі, у хворих легко виникають сонячні опіки, схильність до злоякісних новоутворень
- Волосся біле або жовтувате
- Через відсутність пігменту зіниці здаються червоними
- Світлобоязнь, погіршення зору
- Інтелект таких хворих частіше нормальний.





Алкаптонурия

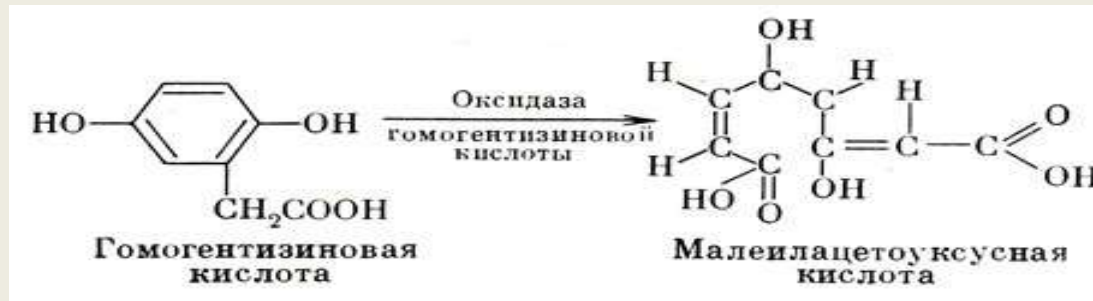
Алкаптонурия - рідкісна вроджена аномалія обміну, яка характеризується виділенням із сечею гомогентизинової кислоти.

В процесі перетворення тирозину, на рівні утворення гомогентизинової кислоти, внаслідок дефіциту або зниження активності оксидази гомогентизинової кислоти виникає ферментний блок.

Кислота накопичується в крові і сечі, окиснюється та перетворюється на темно-коричневий пігмент - алкаптохром.

Сеча при стоянні набуває темно-червоного кольору. Як тимчасове явище алкаптонурия спостерігається при авітамінозі С.

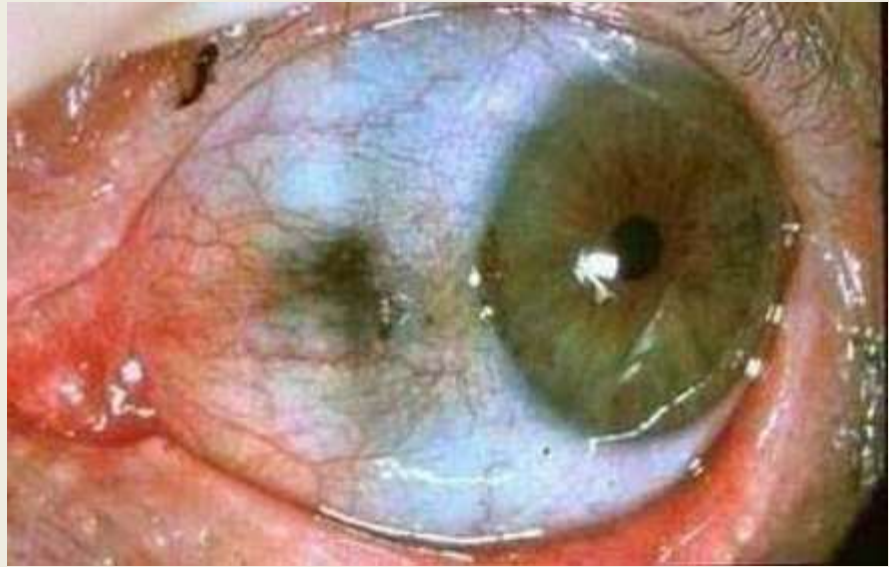
Описав у 1909 р. А. Гаррод.



Ознаки алкаптонурії

- Гомогентизинова кислота із крові потрапляє до хрящової тканини, сухожилків, зв'язок, інтими аорти, внаслідок чого тут з'являються темні плями (охроноз) – їх видно ззовні в ділянці вух, носу, щік, на склерах. Іноді спостерігаються тяжкі ушкодження суглобів.
- Захворювання може бути виявлене при дослідженні сечі. При додаванні лугів виникає її потемніння. При стоянні на повітрі або при додаванні розчину хлориду заліза (III) сеча забарвлюється в темно-синій колір. Ці зміни пояснюються окисненням гомогентизинової кислоти з утворенням в ній алкаптону (той, що «захоплює луги»).
- Лікування симптоматичне.

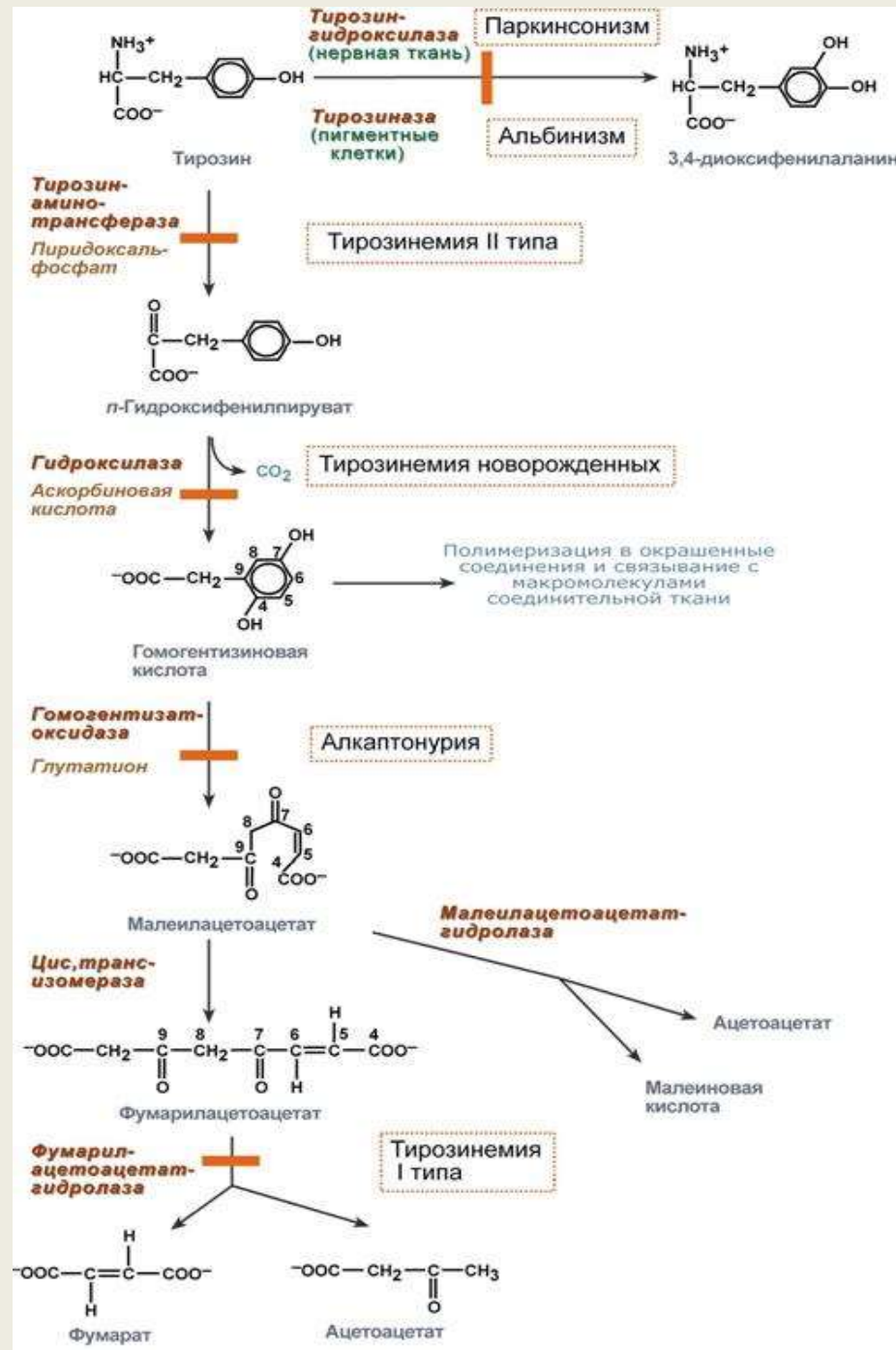




Тирозиноз

Тирозинемія, або тирозиноз - хвороба, пов'язана з дефектом фермента гідроксифенілпіруват-оксидази.

- При цьому захворюванні не утворюється гомогентизинова кислота з попередників, внаслідок чого вміст тирозину і гідроксифенілпіровиноградної кислоти в крові і виділення їх із сечею підвищуються.
- Захворювання описане в 1956 р. Бабером.
- Розрізняють 3 типи тирозинозу.



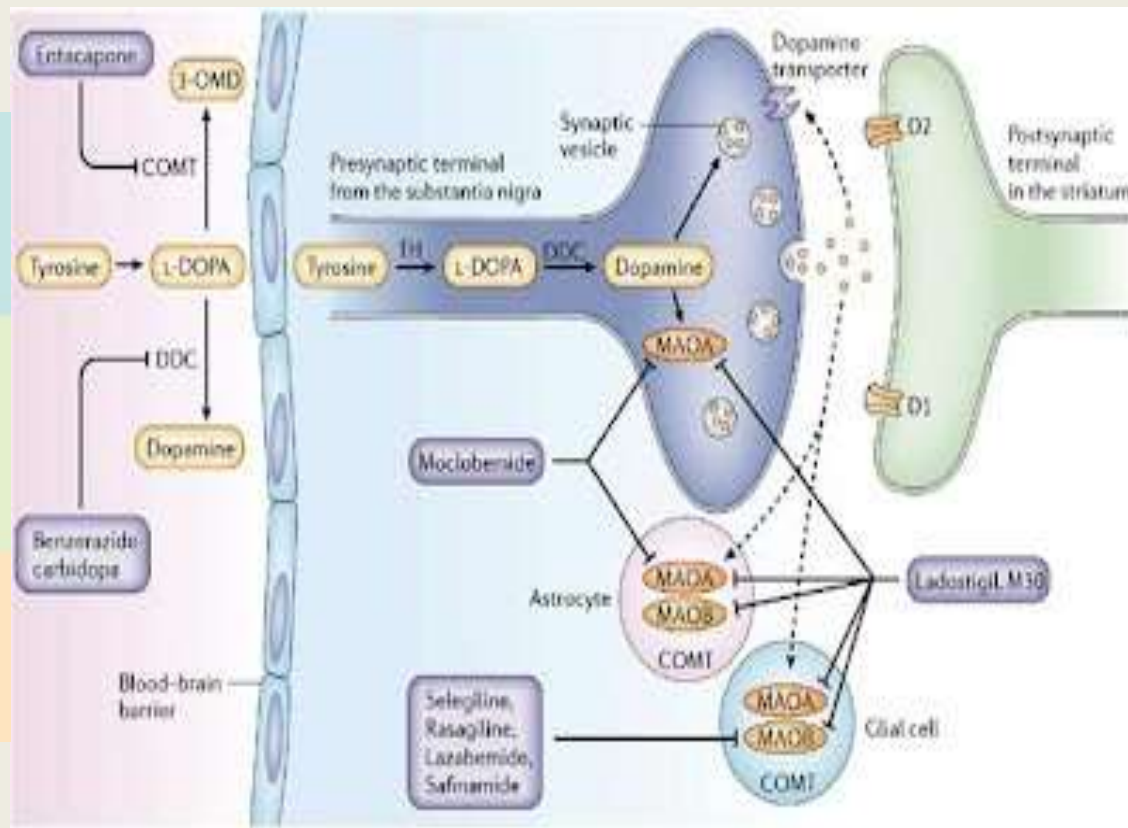
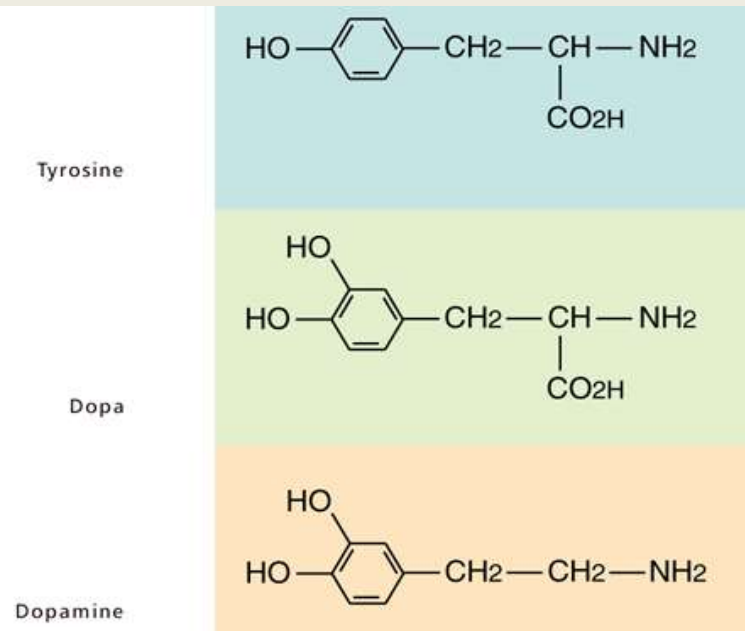
Тирозиноз

- Зустрічається рідко. Характеризується тяжким ураженням печінки і нирок.
- Клінічно : токсикозом, розладами функції шлунково-кишкового тракту, набряками, асцитом, геморагічним синдромом, збільшенням печінки і селезінки, рахітоподібними змінами кісткової системи.
- Патоморфологічно: дифузним цирозом печінки, дилатацією ниркових каналців, дистрофією островців підшлункової залози, рахітичними змінами кісткової тканини.
- Прогноз несприятливий.



Паркінсонізм

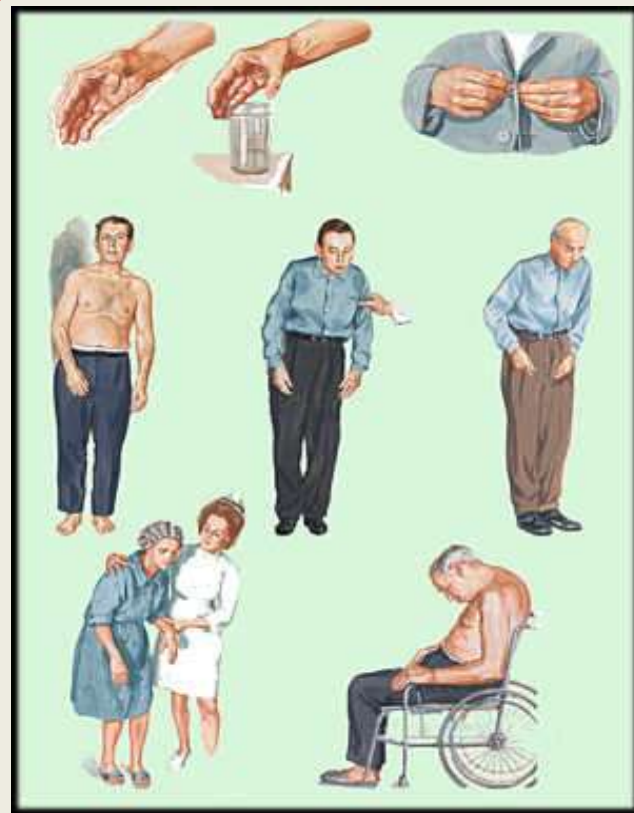
Паркінсонізм – захворювання, пов'язане із порушенням обміну катехоламінів. Через порушення обміну ДОФА та дофаміну, виникає гальмування утворення дофаміну із ДОФА в мозку.



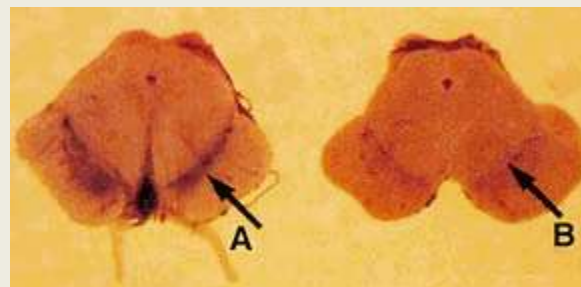
Ознаки паркінсонізму

Для паркінсонізму характерні наступні симптоми:

- м'язова ригідність,
- гіпокінезія і тремор в спокої,
- хворий приймає положення "прохача",
- мала амплітуда і "скутість" рухів,
- симптом "зубчатого колеса"



Пошкодження виникає на рівні чорної субстанції мозку.



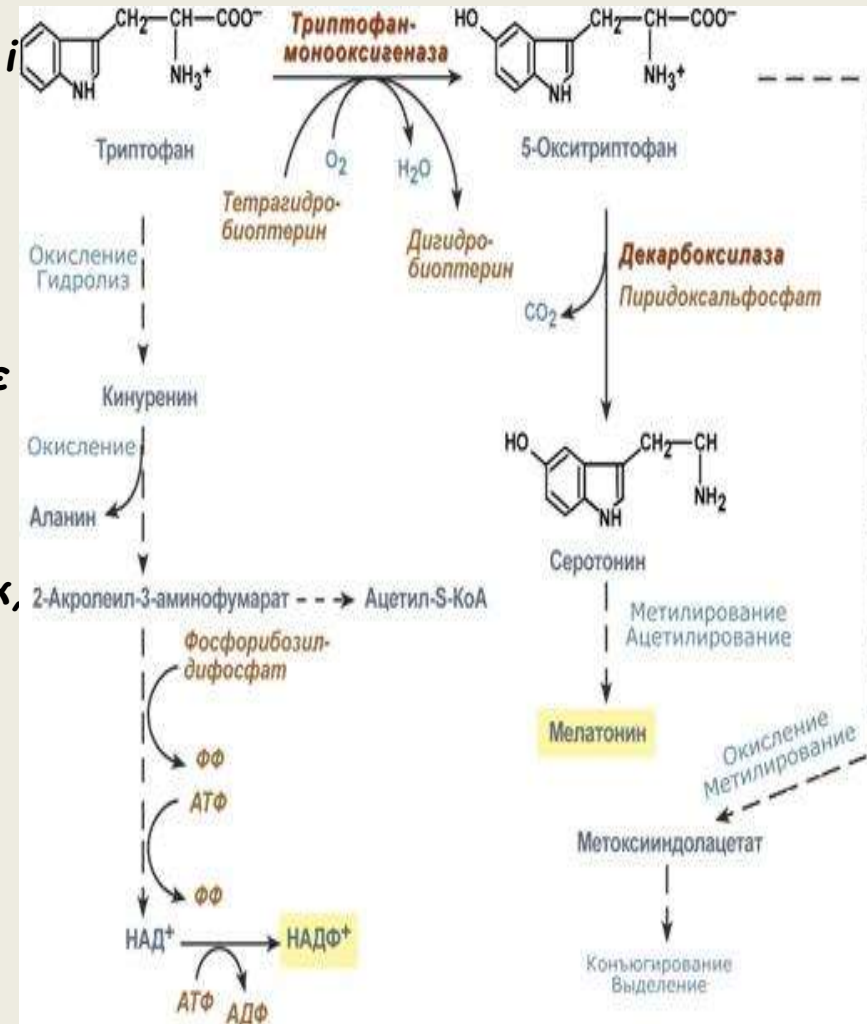
Обмін гетероциклічних амінокислот (триптофану, гістидину) Обмін триптофану

Триптофан є незамінною амінокислотою і повинен обов'язково надходити до організму у складі харчових продуктів, особливо тваринного походження (м'ясо, яйця, молоко).

Обмін триптофану може здійснюватися кількома шляхами, найважливішими з яких є утворення нікотинової кислоти (вітаміну РР) і медіатора нервової системи – серотоніну.

Як біогенний амін, серотонін впливає на тонус гладенької мускулатури бронхів, кишок, судин, викликає підсилену перистальтику кишок, звужує судини нирок, знижує діурез, сприяє зупинці кровотеч.

Давно відомо, що нестача триптофану в дієті прискорює розвиток захворювання – пелагри, пов'язаного із дефіцитом вітаміну РР.



Синдром Хартнупа (триптофанемія)

Хвороба Хартнупа - порушення транспорту неполярних амінокислот (переважно триптофану) в тонкому кишківнику та проксимальних канальцях нефронів.

Описано D. Baron та ін. в 1956 р., у родини Hartnup.

Успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

Дефект гена *SLC6A19* (локалізований в 5p15.33), кодує транспортер неполярних амінокислот в нирках та кишківнику.

Частота в популяції становить 1: 15 000.

Розвивається ендогенний дефіцит нікотинової кислоти.



Симптоми: фоточутливість, пеллагроподібний висип на відкритих ділянках тіла, аміноацидурія, мозочкова атаксія, ністагм, тремор, затримка психічного розвитку.

Для лікування використовують нікотинову кислоту.

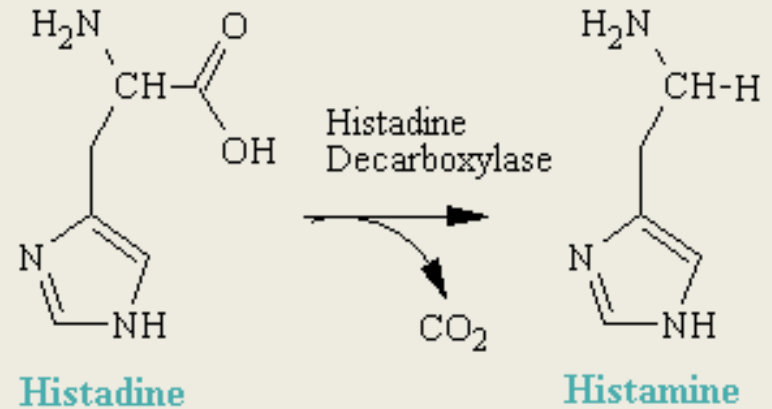
Обмін гістидину

Гістидин відноситься до незамінних амінокислот, входить до складу багатьох білків тваринного походження. Зокрема, його багато в гемоглобіні, каталізаторах тканинного дихання - цитохромах, а також в білках печінки та нирок. Імідазольне кільце гістидину входить до складу активних центрів багатьох гідролітичних ферментів, в тому числі ацетилхолінестерази, трипсину, хімотрипсину.



Гістамін

При декарбоксилюванні під впливом ферменту гістидиндекарбоксилази із гістидину утворюється гістамін - один із медіаторів нервової системи. Гістамін підсилює секрецію шлункового соку, в тому числі соляної кислоти. Він підвищує тонус гладеньких м'язів, зокрема м'язів матки. Тому в період вагітності кількість гістаміну в організмі значно підвищується. Він також сприяє зниженню артеріального тиску, розширює судини, в той час як аміни деяких інших циклічних амінокислот (тираміну, триптаміну) підвищують артеріальний тиск. Гістамінові препарати застосовують для збудження шлункової секреції, антигістамінові - для загоєння виразок, при алергії, деяких формах ревматизму, поліартриту та інших захворюваннях.



Гістидинемія

Гістидинемія - захворювання, пов'язане з дефектом гістидази, яка каталізує окиснювальне дезамінування гістидину.

Успадковується за аутосомно - рецесивним типом.

Спостерігається виразне підвищення вмісту гістидину в крові і частково в сечі.

Підвищується активність трансамінування і перетворення гістидину на імідазолпіруват, імідазоллактат та імідазолацетат.

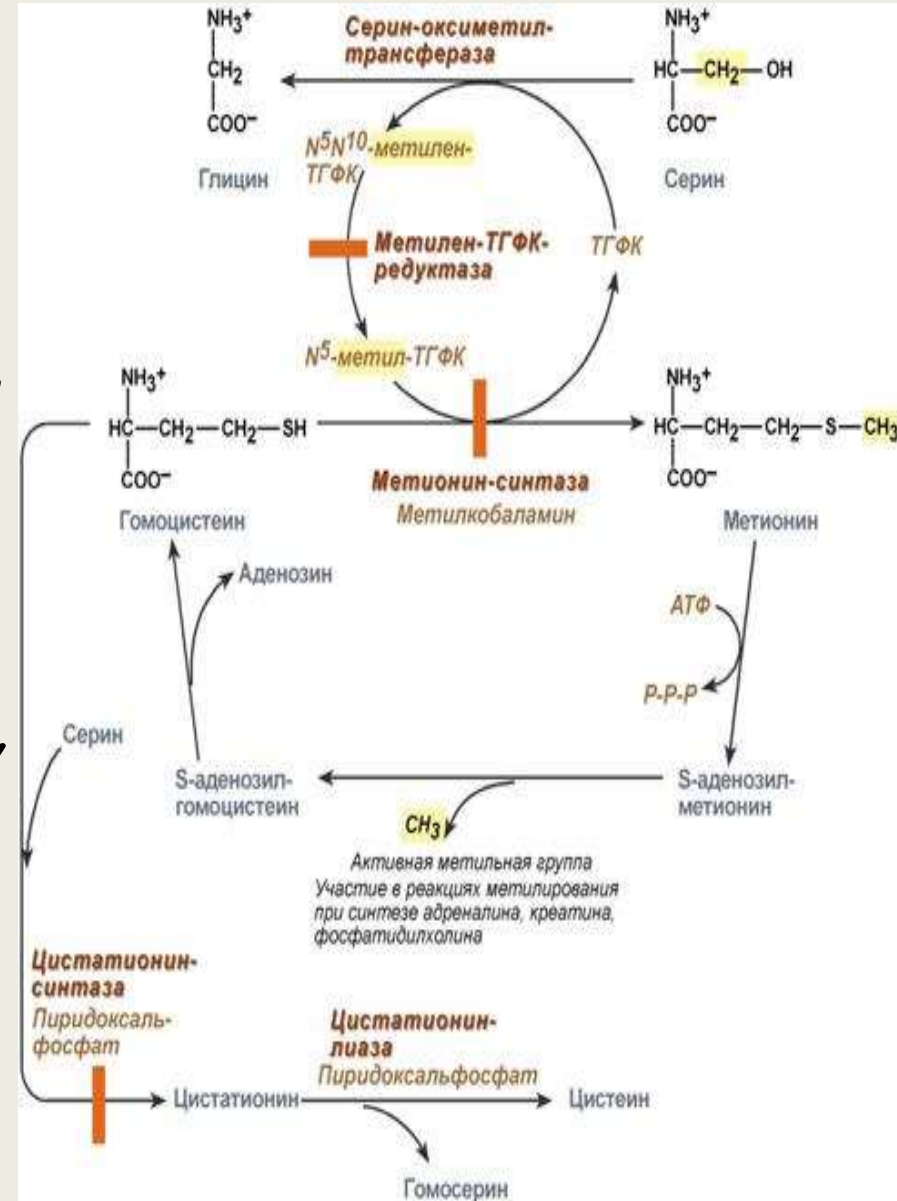
При цій молекулярній хворобі часто спостерігається порушення функцій ЦНС (зниження інтелекту, порушення мовлення, судоми).

У хворих світле волосся, блакитні очі.



Обмін сірковмісних амінокислот

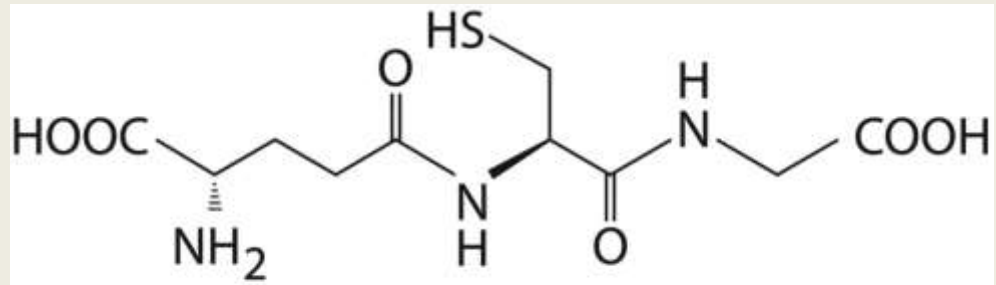
Ці амінокислоти входять до складу багатьох білків організму людини, в тому числі ферментів і гормонів. Наприклад, цистеїн входить до структури тіолових ферментів. Від високої реактивності тіолових (SH-) груп і взаємоперетворення цистеїну в цистин залежить функція ферментів і інших сполук. Наприклад, при розриві цистинових (дисульфідних) містків втрачає активність інсулін, а також гормони гіпофізу - окситоцин і вазопресин. Серед сірковмісних сполук важливе значення має кофермент припегтид глутатіон, який містить активну сульфгідрильну групу, в ферменті глутатіондегідрогеназі.



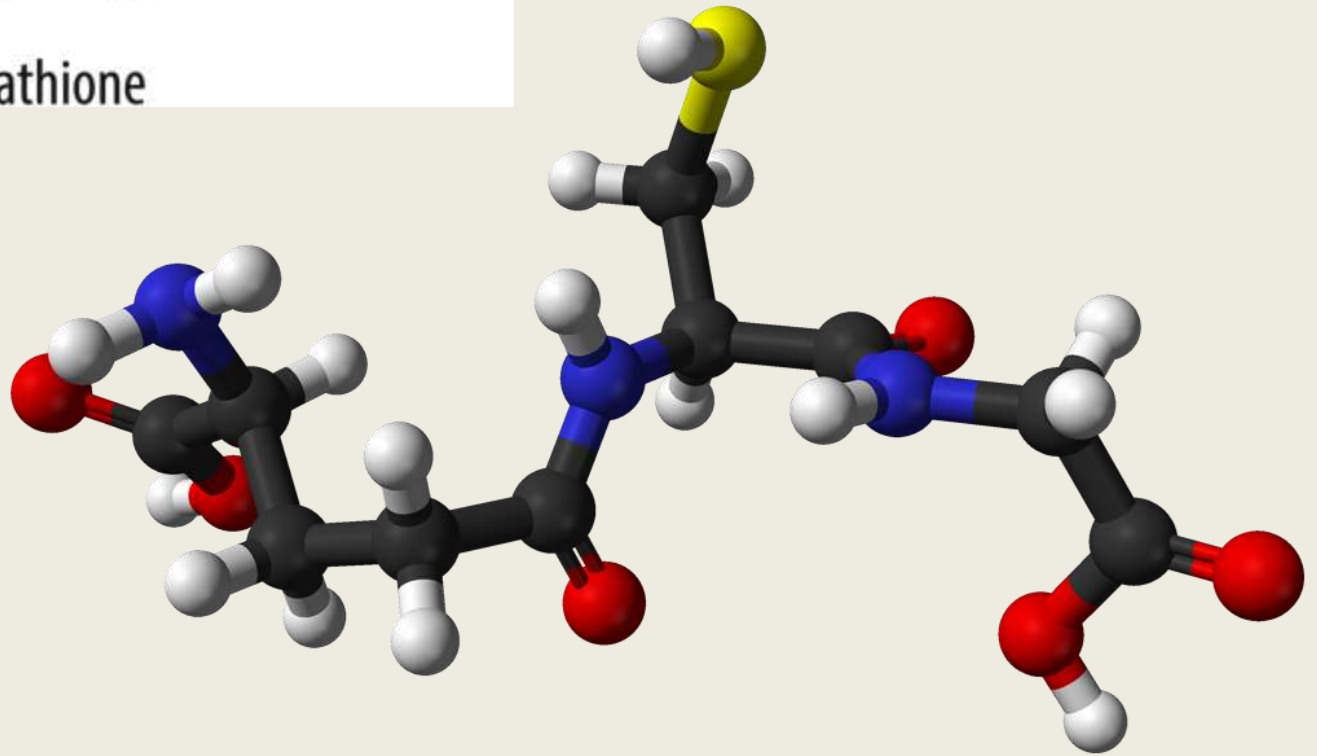
Обмін цистеїну і цистину

- Утворюється піруват, який використовується для глюконеогенезу або підлягає окисному декарбосилюванню.
- Із цистеїну утворюється таурин, який входить до складу жовчних кислот (таурохолевої), відіграє важливу роль в обміні і функціях серця і нервової системи.
- Утворення сірчаної кислоти із цистеїну відбувається шляхом відщеплення сірководню, який окиснюється в тканинах до сірчаної кислоти. Сірчана кислота використовується для синтезу парних сполук в печінці з токсичними речовинами, які утворюються при гнитті білків в товстій кишці, а також для синтезу мукополісахаридів.
- Із цистеїну утворюється меркаптотриетиламін (має тіолову групу) - складова частина коензиму А.





Glutathione



Глутатіон називають «головним антиоксидантом»

Біологічна роль глутатіону

- Захист від активних форм кисню;
- участь в переносі амінокислот через мембрану клітини;
- відновлення дисульфідних зв'язків;
- вплив на активність ферментів;
- підтримання оптимального стану біомембран;
- участь в метаболімі ксенобіотиків
- біосинтез лейкотрієнів

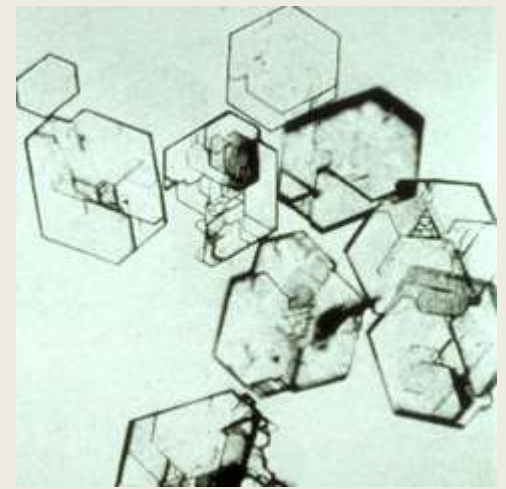
Цистинурія

Цистинурія - аномалія обміну цистину і цистеїну. Проявляється підвищеним виділенням із сечею цистину, лізину, аргініну, орнітину; проявляється симптомами пієліту. Цистин погано розчиняється у воді, тому сприяє утворенню каменів у сечовидільних шляхах.

Це спадкове захворювання із групи первинних тубулопатій, передається за аутосомно-рецесивним типом.

Всі типи цистинурії розвиваються при мутаціях гену *SLC3A1*. Цистинурія відноситься до поширених вроджених аномалій: частота гомозигот в багатьох етнічних групах складає 1:10000—1:15000.

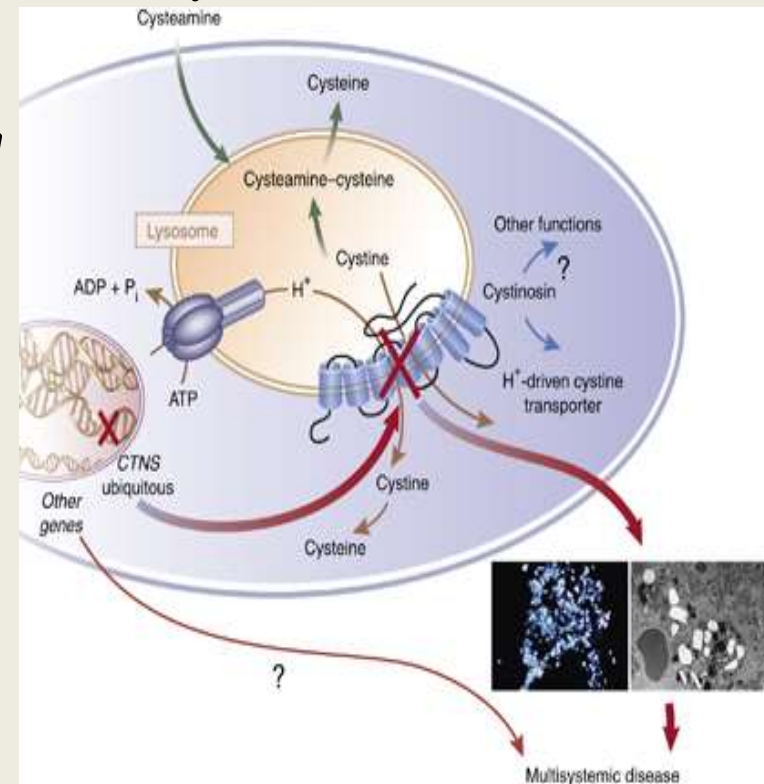
В основі патогенезу цистинурії лежить вроджена ензимопатія - недостатність ферментної системи, що каталізує процес реабсорбції амінокислот в ниркових каналцях.



Цистиноз

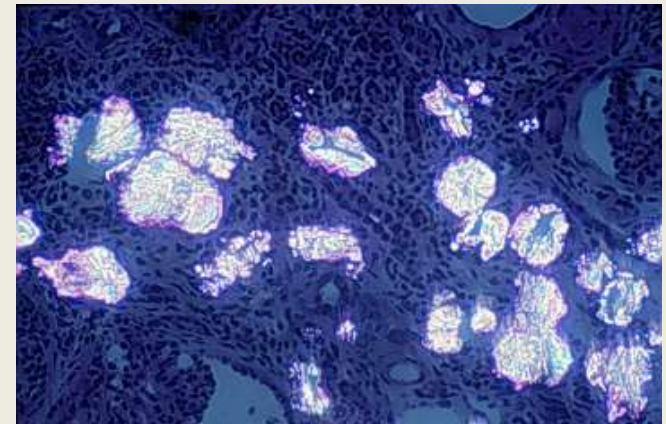
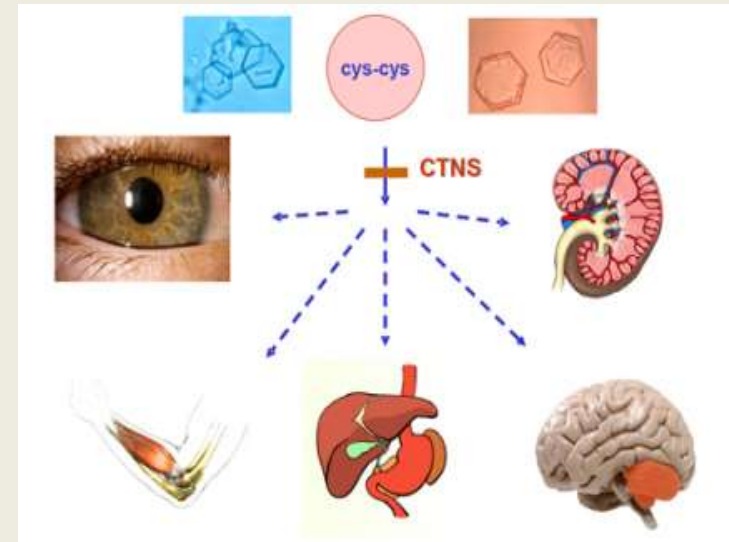
Цистиноз (синдром Абдергальдена-Кауфмана-Ліньяка)-мультисистемна спадкова хвороба, обумовлена накопиченням амінокислоти цистину в лізосомах клітин, частина причина синдрому Фанконі.

- Вперше описав Абдергальден в 1909р.
- Причина - мутація в гені *CTNS*, який кодує цистинозин - лізосомальний транспортер.
- Спадкується за аутосомно-рецесивним типом.
- Частота - 1:200тис.



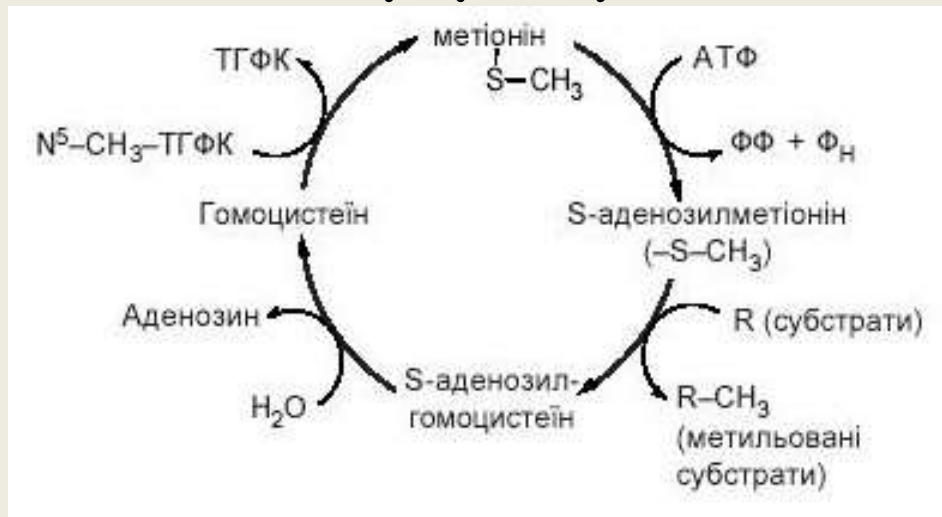
Ознаки цистинозу

- **Форми цистинозу: нефропатична, проміжна та очна**
- **Світле волосся, шкіра**
- **Затримка росту**
- **Кристалічна кератопатія та ретинопатія, фотophobia, сліпота**
- **Синдром Фанконі (глюкозурія, аміноацидурия, протеїнурия, фосфатурия)**
- **Поліурія, полідипсія і зневоднення**
- **Метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, гіпофосфатемія**
- **Гіпофосфатемічний рахіт у дітей і остеомаляція у дорослих**
- **Гіпотиреоз**



Обмін метіоніну

Метіонін – головний донатор метильних груп і сірки. Незамінна амінокислота, в організмі людини не синтезується. Із метіоніну може утворюватися цистеїн, проте цей процес незворотній і метіонін не можна замінити цистеїном або цистином. Активна форма метіоніну (*S*-аденозилметіонін) бере участь в реакціях трансметилювання. Перенесення метильної групи від метіоніну на різні субстрати обумовлює утворення багатьох біологічно активних сполук. Метильні групи холіну, креатину і креатинфосфату, адреналіну, мелатоніну утворюються із метіоніну.

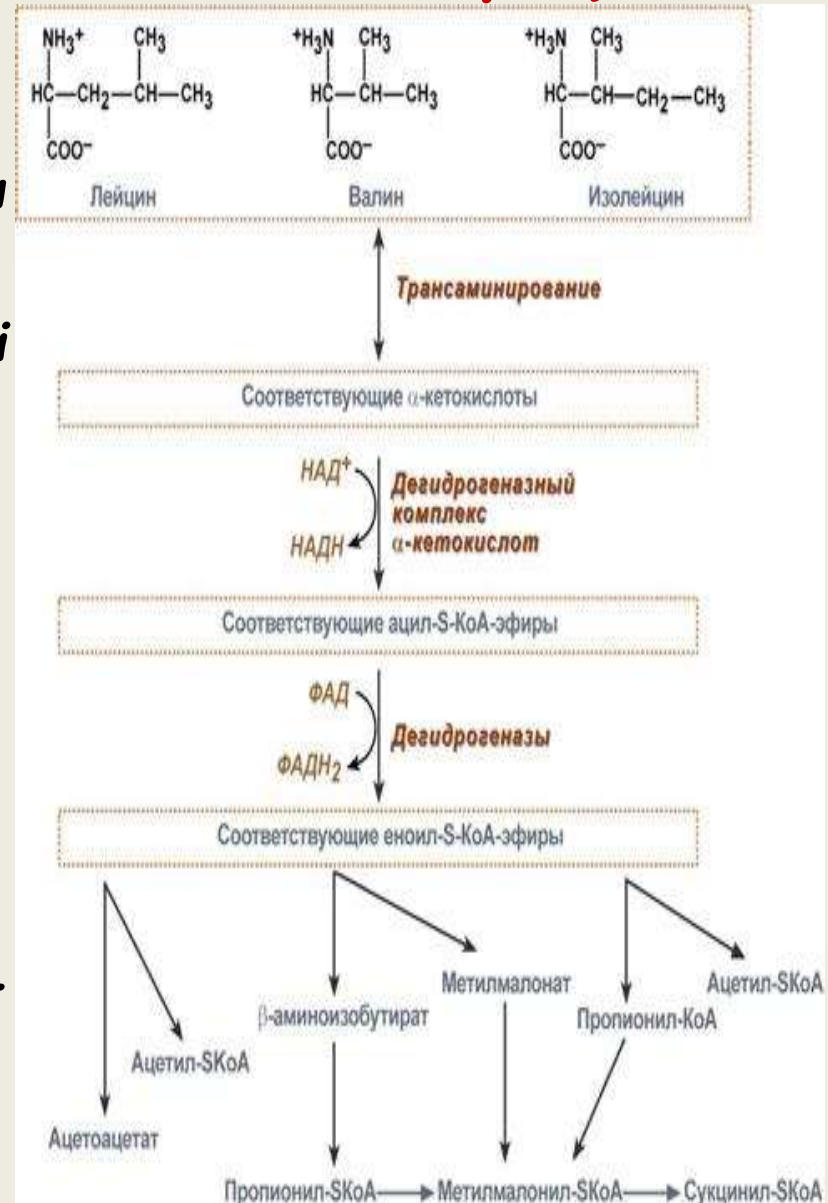


Обмін амінокислот з розгалуженим ланцюгом (лейцин, валін, ізолейцин)

Лейцин, валін, ізолейцин відносяться до амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Всі вони незамінні для людини. Амінокислоти беруть активну участь в синтезі білків, особливо в м'язовій тканині, відіграють важливу роль в енергетиці та метаболізмі нервових клітин.

Основні шляхи метаболізму:

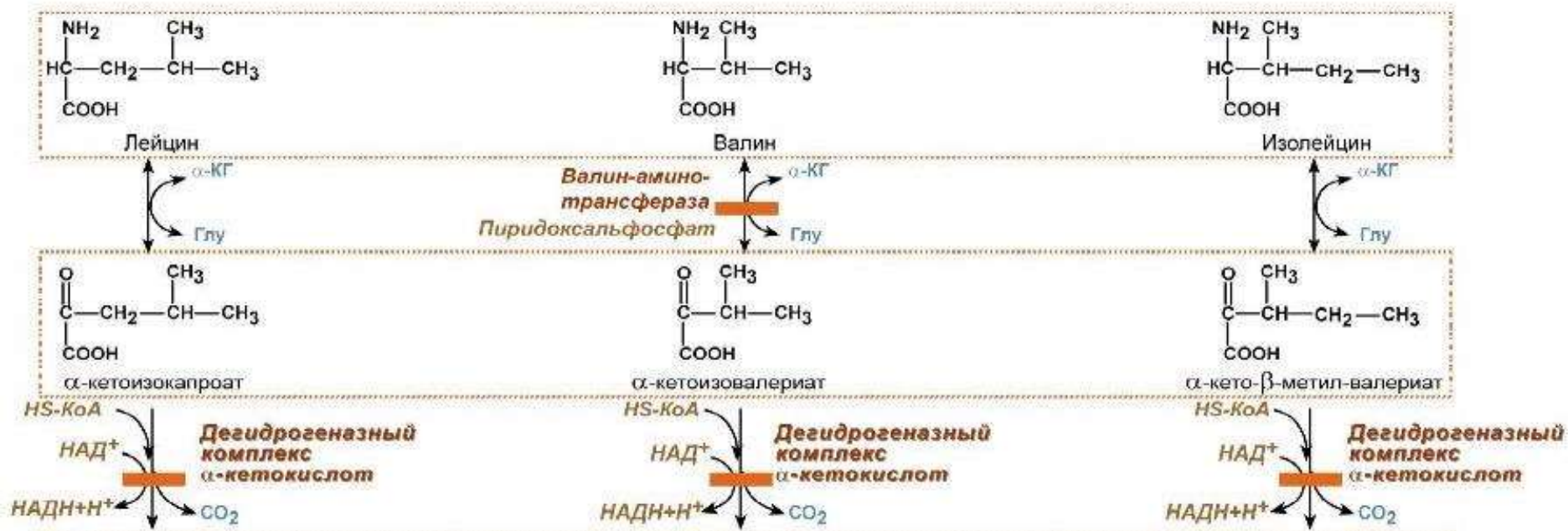
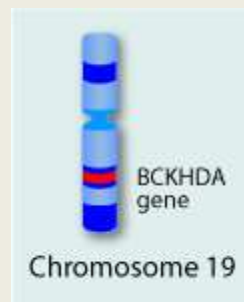
- Трансамінування до відповідних α -кетокислот, каталізується амінотрансферазами.
- Окиснювальне декарбоксілювання з утворенням ацил-КоА-тіоефірів, каталізується дегідрогеназою розгалужених α -кетокислот.
- Дегідрогенування з утворенням α, β -ненасичених тіоефірів ацил-КоА.



Хвороба кленового сиропу

Хвороба сечі кленового сиропу (лейциноз) - порушення окиснювального декарбоксилювання α -кетокислот, утворених із валіну, ізолейцину і лейцину, дефект дегідрогенази α -кетокислот з розгалуженим ланцюгом. В крові та сечі відбувається накопичення амінокислот з розгалуженим ланцюгом та токсичних продуктів метаболізму.

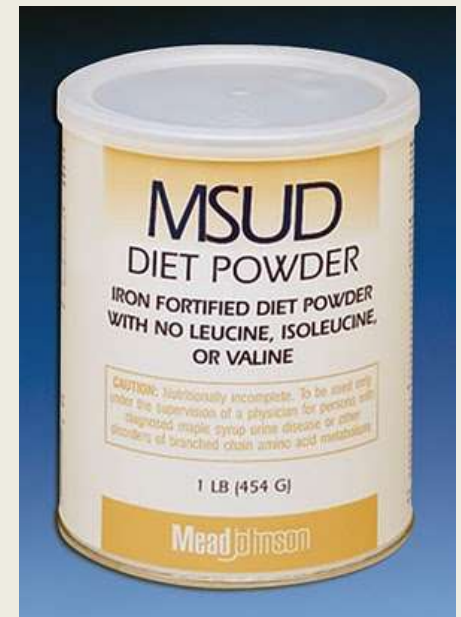
Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Частота 1:180 тис.



Ознаки хвороби кленового сиропу

Захворювання характеризується:

- Наявність у сечі запаху кленового сиропу.
- При народженні у дітей немає жодних симптомів, але без лікування у хворих виникають серйозні пошкодження ЦНС.
- Поганий апетит, млявість, гіпоглікемія
- Блювання, зневоднення, гіпотонія
- Кетоацидоз
- Опістотонус, судоми
- Панкреатит
- Кома та різноманітні неврологічні порушення



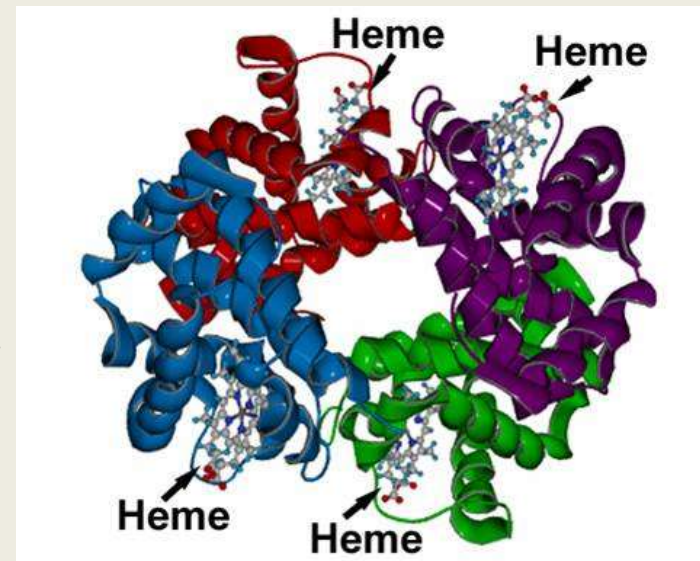
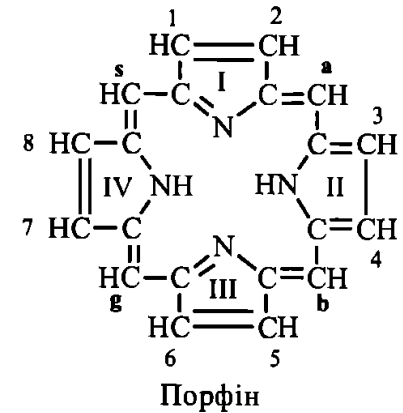
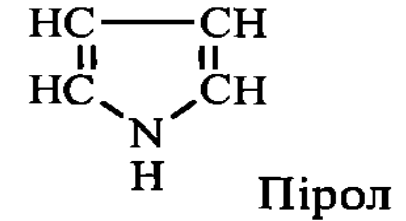
Метаболізм порфіринів

Порфірини - циклічні сполуки, утворені 4 пірольними кільцями, зв'язаними між собою метенильними містками.

Порфірини здатні утворювати комплекси з іонами металів, що з'єднуються з атомами азоту пірольних кілець.

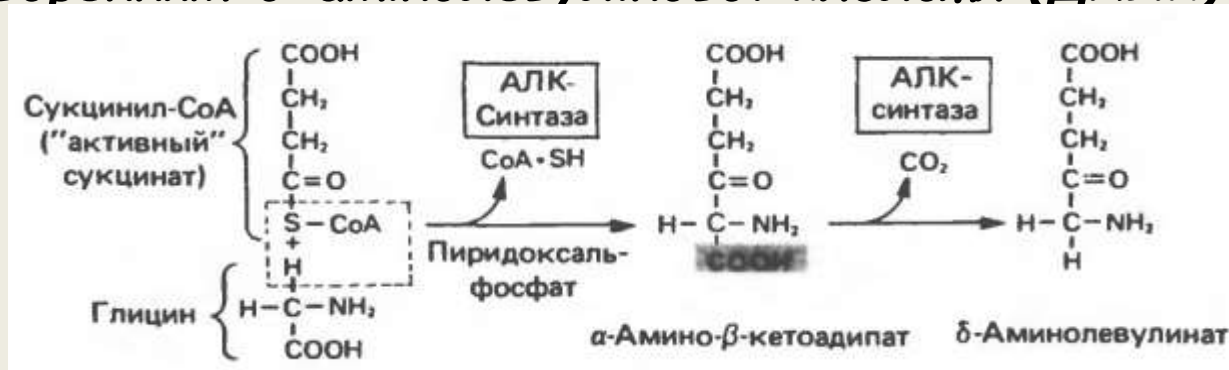
Металопорфірини - простетичні групи гемопротейнів:

- Гемоглобін
- Міоглобін
- Цитохроми
- Ферменти каталаза, пероксидази, триптофанпіролаза.



Етапи синтезу гему

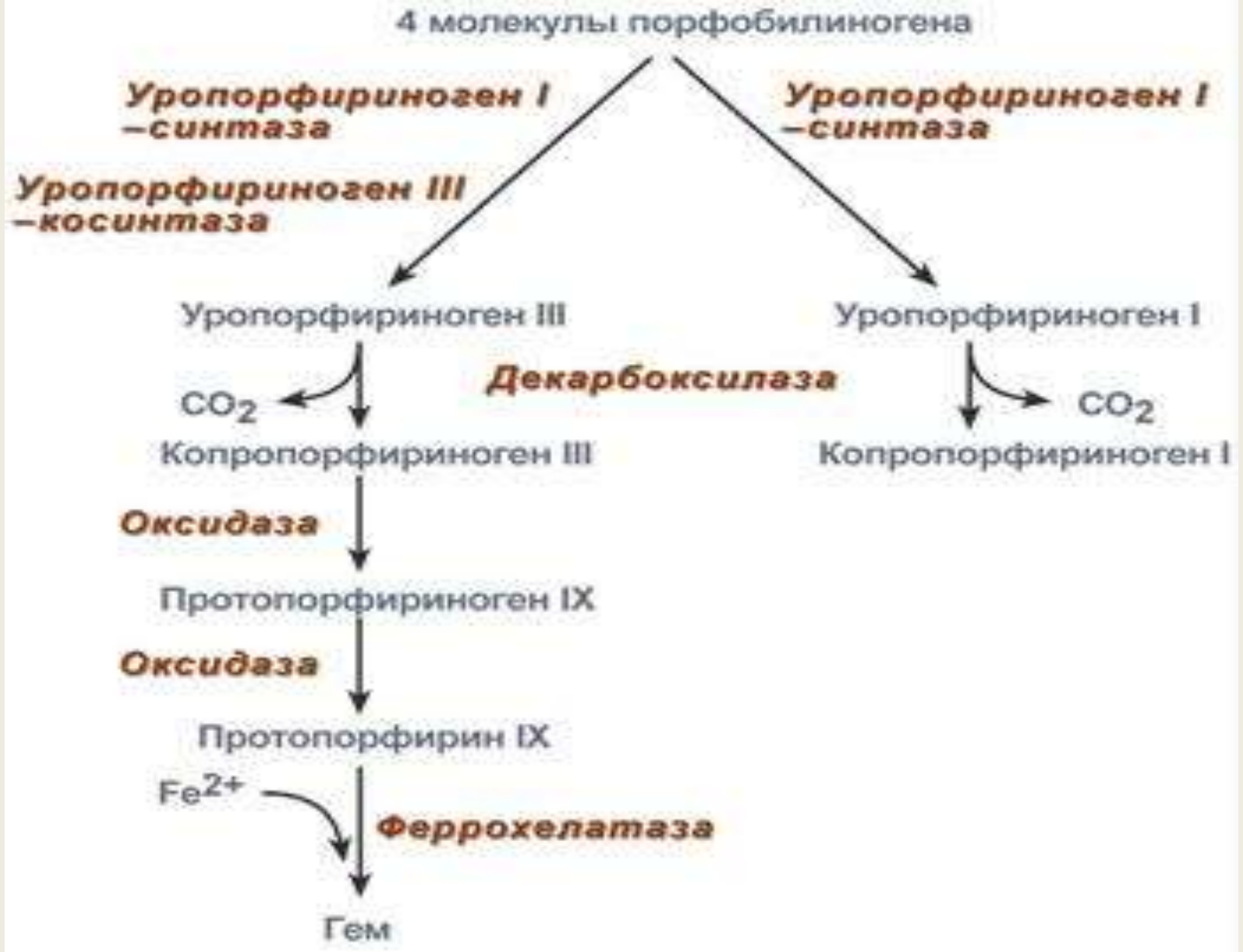
- Взаємодія гліцину з сукциніл-КоА з утворенням α -аміно- β -кетодипінової кислоти
- Декарбоксілювання α -аміно- β -кетодипінової кислоти з утворенням δ -амінолевулінової кислоти (ДАЛК)



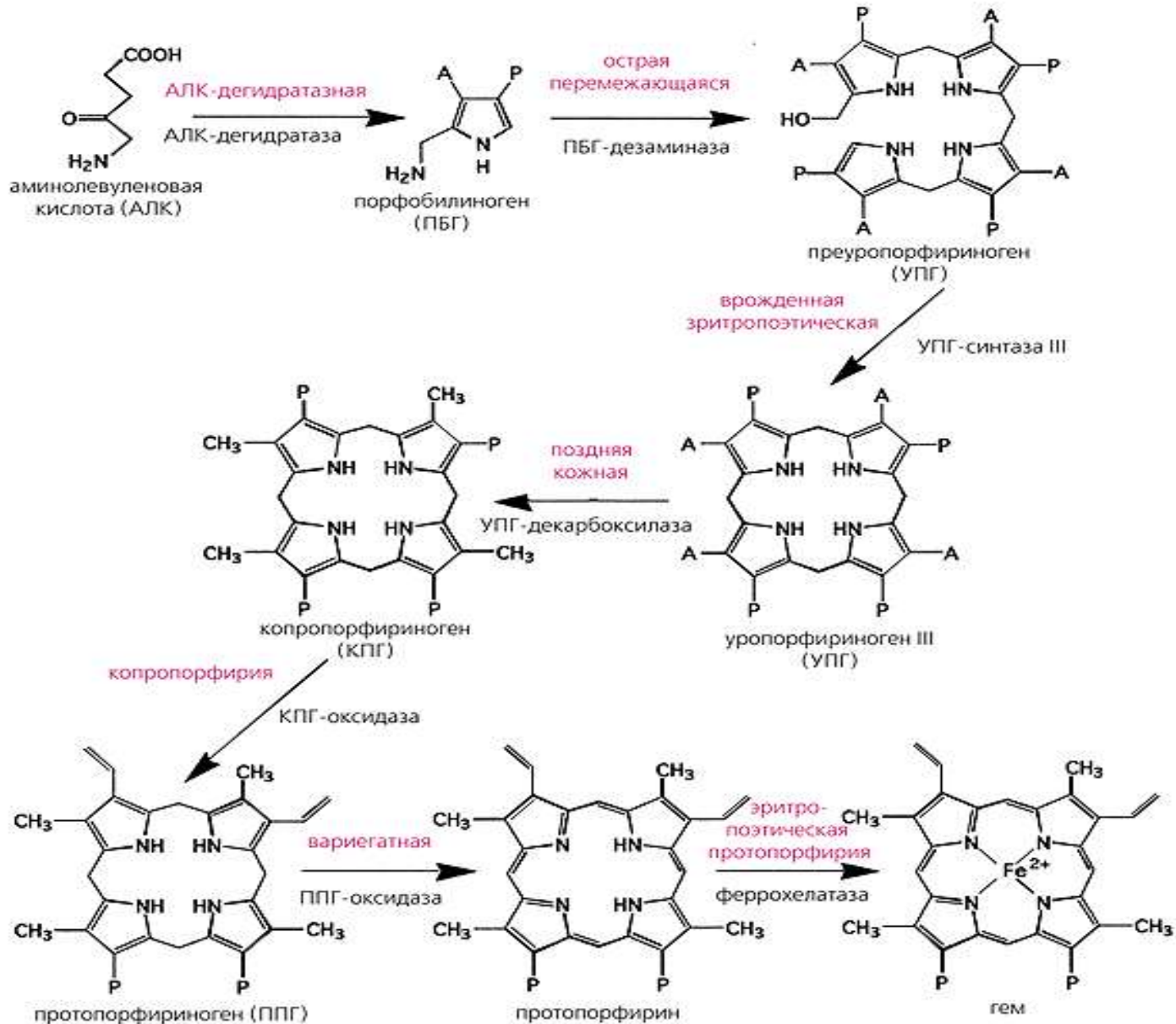
- Взаємодія двох молекул δ -амінолевулінової кислоти в реакції дегідратації з утворенням порфобіліногену



Синтез гему



Порушення синтезу гему



Еритропоетичні порфірії

Нозологічна форма порфірії	Причини порушення метаболізму порфіринів	Основні клінічні симптоми	Еритроцити, УПГ III, ПП IX, КП III	Сеча, ПБГ, УПГ III, ДАЛК, КПГ III	Кал ПП IX, КПГ III
Еритропоетична уропорфірія (порфірія Гюнтера)	Дефект уропорфіриноген-III-ко-синтази	У новонароджених. Фоточутливість. Дерматити, контрактури. Склеродермія. Можлива сліпота. Гемолітична анемія. Перебіг тяжкий, з ремісіями	Знижена осмотична резистентність, ретикулоцитоз. Вміст УПГ I і КПГ I різко збільшений .	Червоного кольору; вміст УПГ I, КПГ I різко збільшений	Вміст КПГ I значно збільшений
Еритропоетична протопорфірія	Дефект гемсинте-тази	Після 30 років. Фоточутливість. Перебіг доброякісний. Гіпохромна анемія з високим вмістом заліза в сироватці крові	Флуоресценція в УФ-зоні; вміст ПП IX — збільшений; КПГ III — збільшений	У межах норми	Вміст ПП IX, КПГ III збільшений незначно
Еритропоетична копропорфірія	Дефект копропорфі-ріногенокси-дази	Фоточутливість. Гіпохромна анемія	КПГ III — значно, ПП IX — незначно підвищений	КПГ III — незначно підвищений	Вміст КПГ III і ПП IX незначно збільшений

Печінкові порфірії

Нозологічна форма порфірії	Причини порушення метаболізму порфіринів	Основні клінічні симптоми	Еритроцити, УПГ III, ПП IX, КП III	Сеча, ПБГ, УПГ III, ДАЛК, КПГ III	Кал ПП IX, КПГ III
Гостра переміжна порфірія	Підвищена активність ДАЛК-синтази; Знижена активність уропорфіроген I синтази	Ураження нервової системи. Гострі болі в животі Перебіг хронічний з ремісіями.	У межах норми	Значно збільшений вміст ПБГ і ДАЛК, сеча не забарвлена Вміст КПГ III збільшений незначно	Вміст ПП IX і КПГ III незначно збільшений
Урокопропорфірія (пізня шкірна порфірія)	Дефект уропорфіриноген-декарбоксилази	Після 30 років. Фоточутливість. Гіпертрихоз. Псевдосклеродермія Порушена функція печінки (клініка гепатиту).	У межах норми	Червона; УПГ III збільшений, КПГ підвищений; ППГ і ДАЛК — у межах норми.	Вміст ПП IX, КПГ III збільшений
Змішана порфірія	Дефект протопорфірино-геноксидази	Шкірна симптоматика у чоловіків. У жінок по типу ГПП, але клінічні прояви слабші	У межах норми	Вміст ДАЛК і ПБГ, КПГ III збільшений, особливо в період загострення	Вміст ПП IX і КПГ III значно збільшений
Спадкова копропорфірія	Дефект копропорфіриногеноксидази; Підвищена активність ДАЛК-синтази	Фоточутливість. Болі в животі Гіпертензія	У межах норми	Забарвлена в рожевий колір; вміст ДАЛК і ПБГ збільшений, КПГ III значно збільшений, УПГ — в межах норми	Вміст КПГ III збільшений; ПП IX незначно збільшений



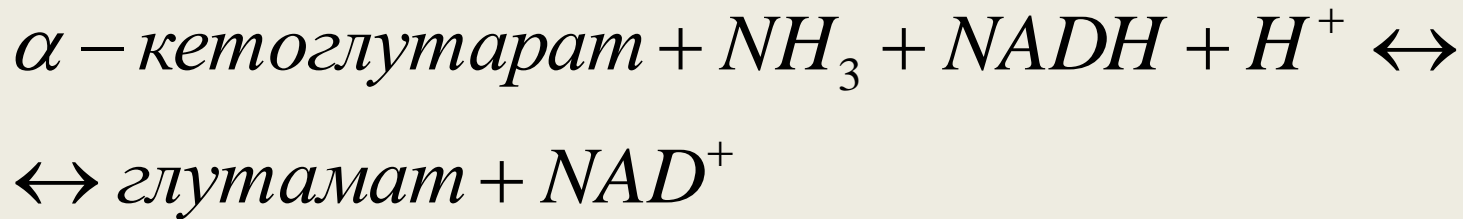
Шляхи утворення аміака

- окисне дезамінування амінокислот
- дезамінування біогенних амінів і азотистих основ
- всмоктування аміака із кишківника (деградація білків мікроорганізмами кишківника призводить до утворення аміака)
- гідролітичне дезамінування АМФ в мозку (фермент аденозиндезаміназа)

- Концентрація аміака в нормі 11-35
МКМОЛЬ/Л

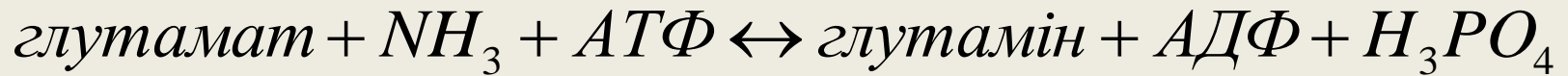
Аміак може знешкоджуватися наступними способами:

1) **відновне амінування α -кетоглутарата з утворенням глутамата при участі глутаматдегідрогенази (зворотня реакція окислення глутамата):**



Ця реакція не має великого значення, для знешкодження аміака, хоча використовується для утворення глутамінової кислоти;

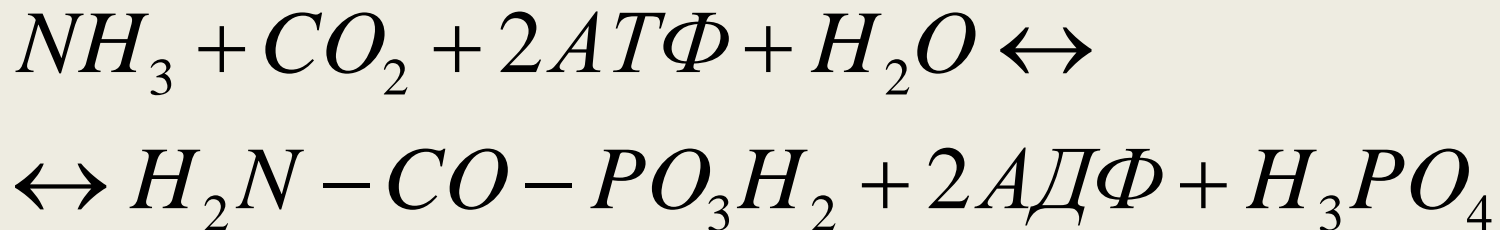
2) утворення **аміда глутамінової кислоти** — **глутаміна** при участі **глутамінсинтетази**:



Ця реакція протікає в багатьох тканинах, но найбільш важлива для нервової тканини, особливо чутливої до токсичної дії аміаку. Глутамінсинтетаза має високу спорідненість до аміаку. Завдяки цьому фермент забезпечує підтримання концентрації аміаку на низькому, нетоксичному для організму рівні.

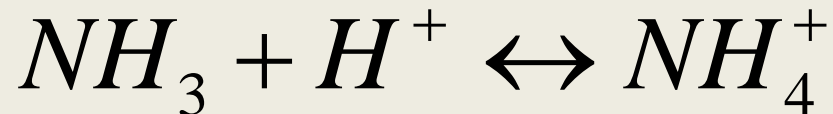
Реакція протікає в мітохондріях клітин. В реакції приймають участь кофактор-іони Mg^{2+} . Глутамінсинтетаза — регуляторний фермент. Його алостеричним інгібітором є АМФ.

3) утворення карбоноїлфосфата шляхом конденсації NH_3 , CO_2 АТФ, каталізується карбоноїлфосфатсинтеазой I (фермент діє в мітохондріях). Ця реакція протікає в печінці і є початковою стадією синтезу сечовини:



Роль аміака в нирках

В нирках аміак утворюється внаслідок гідроліза глютаміна (реакцію каталізує глютаміназа) і дезамінування глютамата при участі глютаматдегідрогенази. Виводиться аміак у вигляді іонів аммонія в складі амонійних солей. Іони амонія утворюються внаслідок взаємодії з протонами:

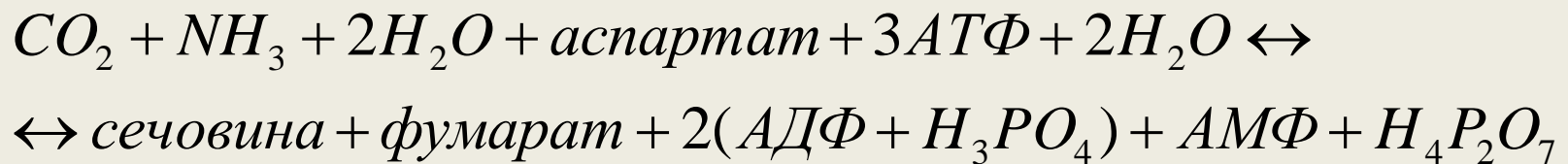


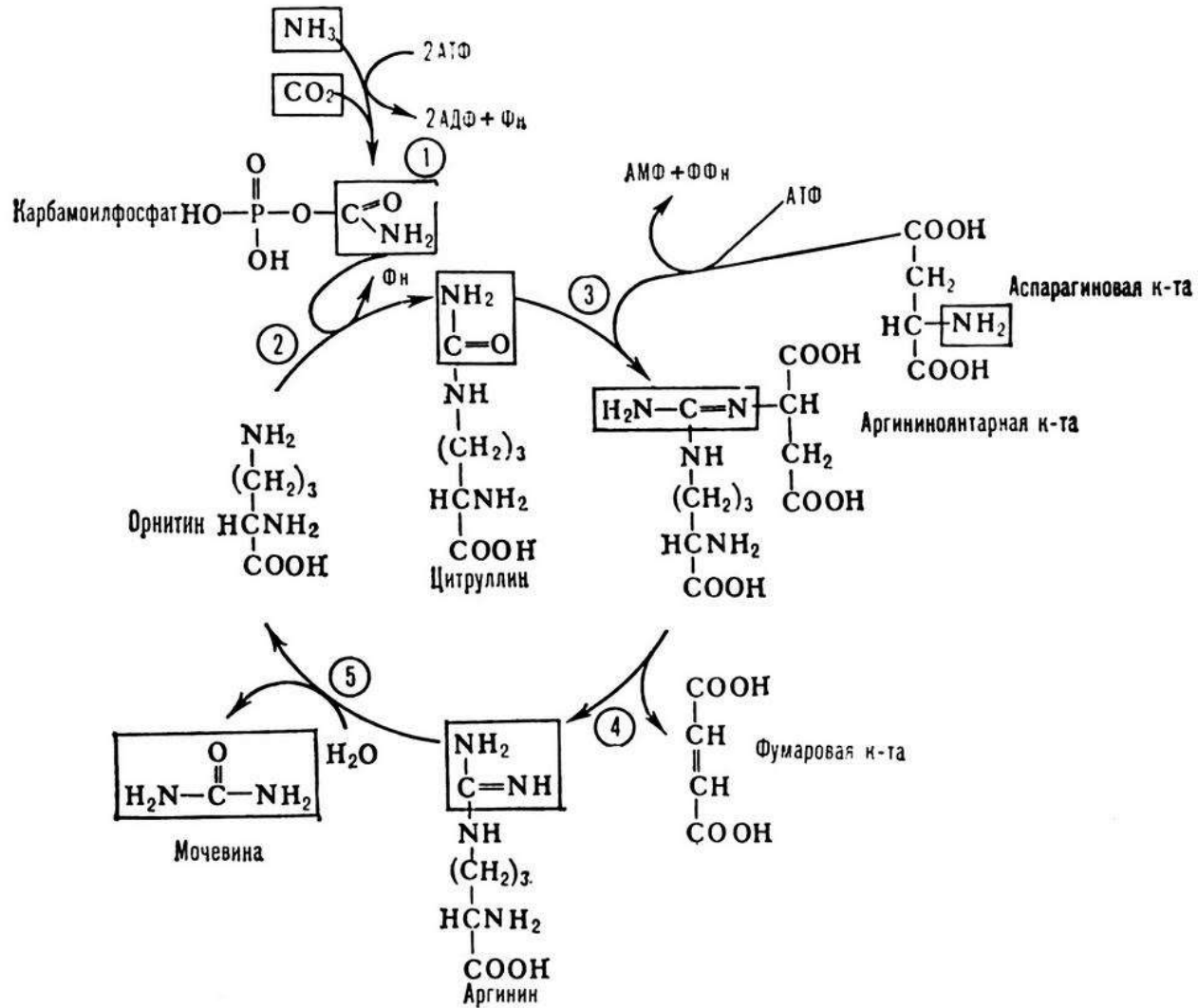
Утворення і екскреція іонів амонія нирками забезпечують виведення протонів. При ацидозі збільшується потреба глютаміна нирками і відбувається прискорення глютаміназної реакції, за рахунок індукції синтезу глютамінази. Прискорення утворення NH_4^+ необхідне для виведення кислот при ацидозі. Завдяки цьому зберігаються іони Na^+ , які могли би виводитися з аніонами кислот.

Біосинтез сечовини (орнітиновий цикл)

Процес ендергонічний, потребує 3 моль АТФ для синтезу однієї молекули сечовини. Синтез сечовини відбувається в печінці.

За добу сутки синтезується приблизно 25÷30г сечовини. Синтез сечовини — циклічний процес. Сумарне рівняння:

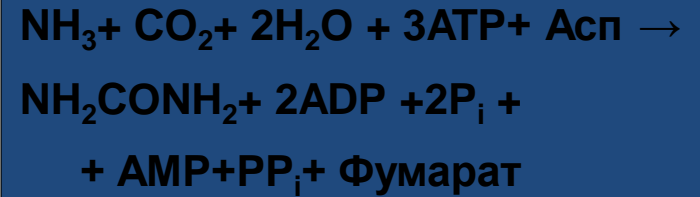




Орнітиновий цикл.

СИНТЕЗ СЕЧОВИНИ

орнітиновий цикл;
цикл Кребса-Гензелейта



Три етапи:

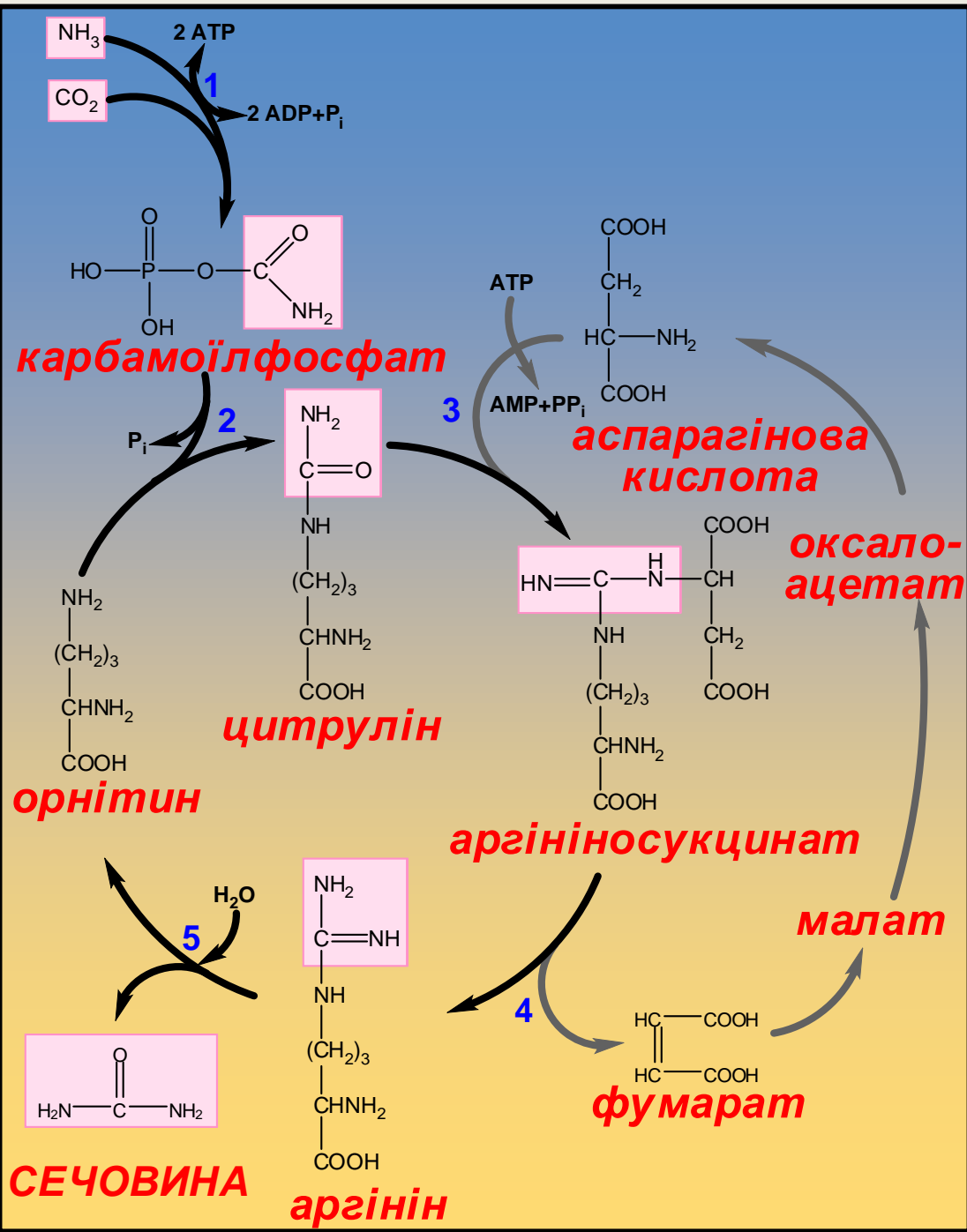
I - синтез α -амінокислоти **цитруліну** - дві реакції - проходить в мх

II - синтез α -амінокислоти **аргініну** - дві реакції - проходить в цитоплазмі

III - синтез **сечовини** - одна реакція - проходить в цитоплазмі.

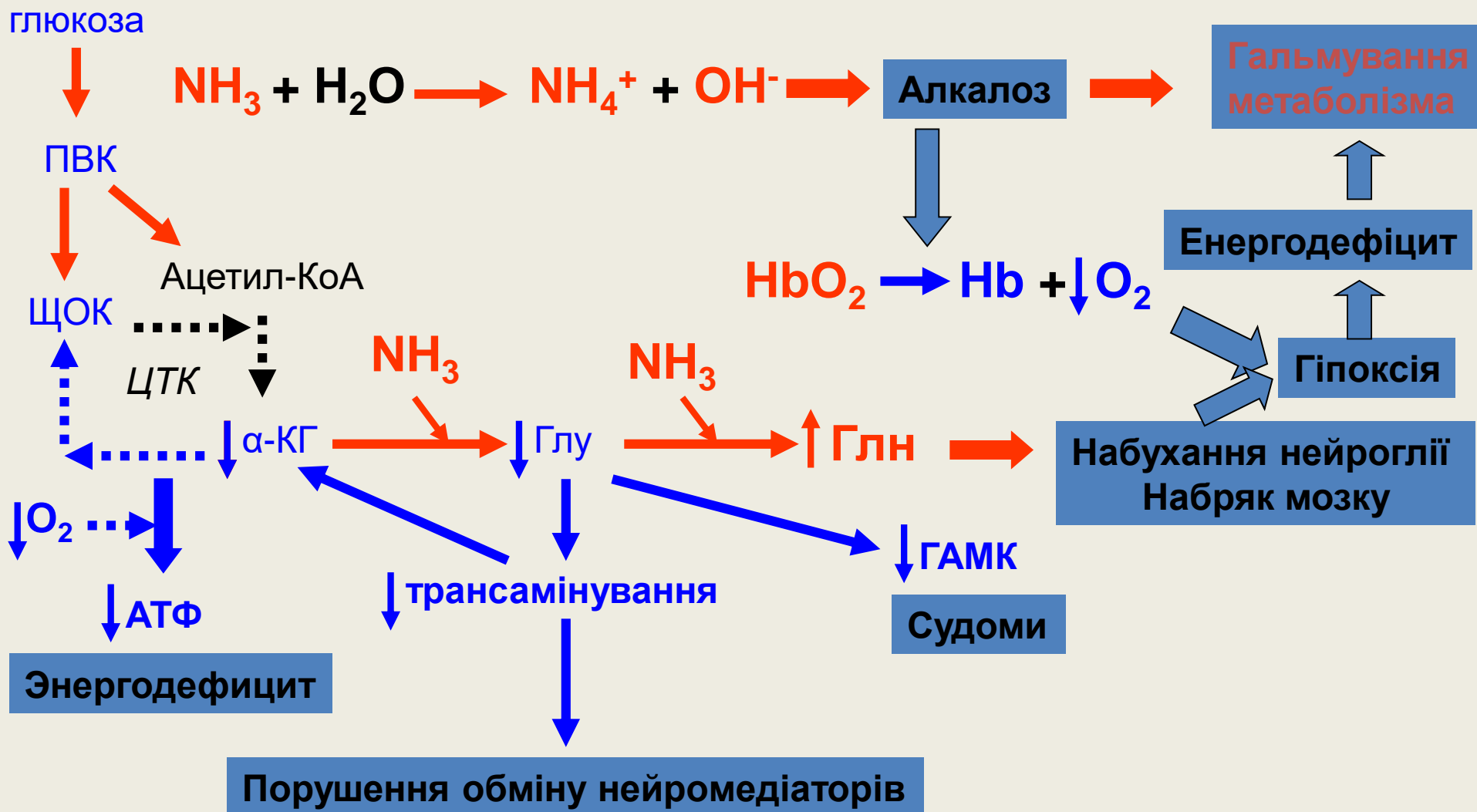
Ферменти:

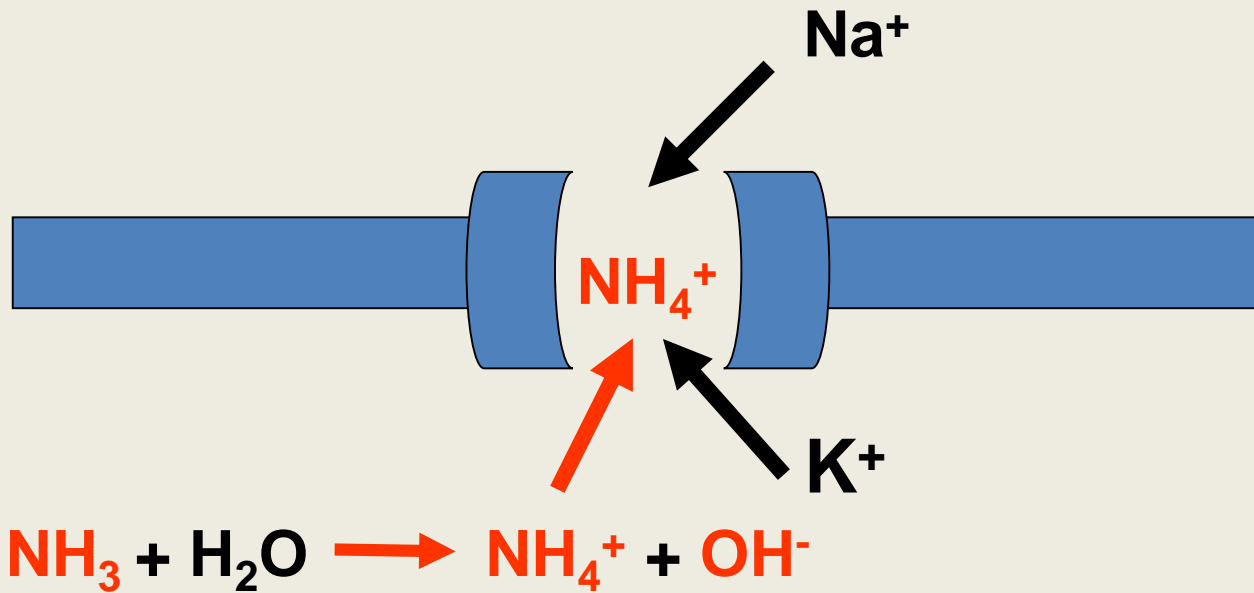
- 1 - карбамоїлфосфатсинтетаза
- 2 - орнітинкарбамоїлтрансфераза
- 3 - аргініносукцинатсинтетаза
- 4 - аргініносукцинатліаза
- 5 - аргіназа



Механізм токсичної дії аміаку

Аміак — токсична сполука. Навіть незначне підвищення його концентрації неблаготворно діє на організм, і, перш за все на ЦНС.





- ↓ трансмембранний переніс Na^+ и K^+ , конкуруючи з ними за іонні канали → ↓ проведення нервових імпульсів.
- Низькі концентрації аміаку стимулює дихальний центр, а високі – пригнічують.

Гіпераммоніємії

виникають внаслідок порушень функціонування орнітинового циклу —
головного шляху знешкодження аміаку

Класифікація

Спадкові (первинні)

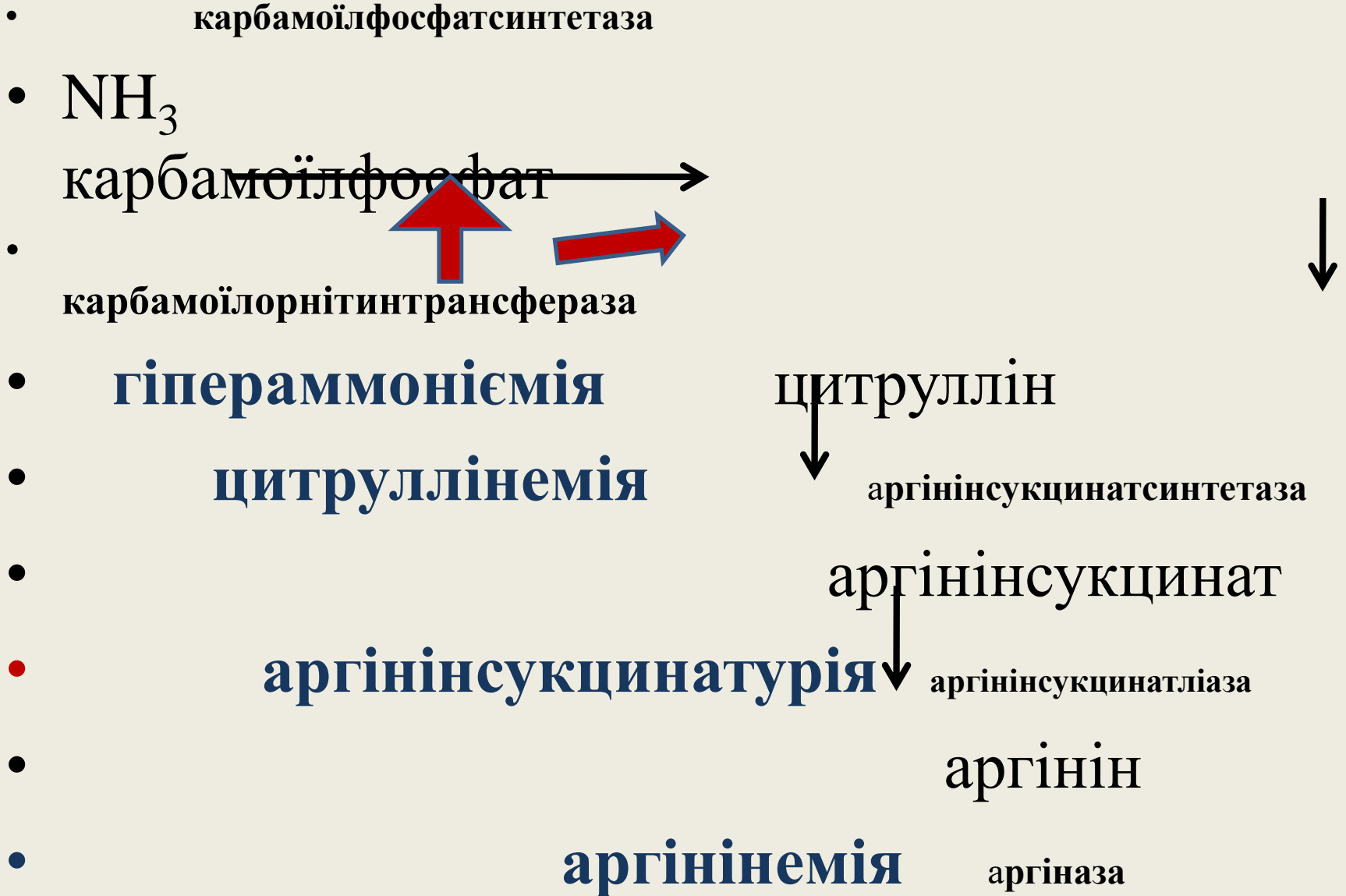
Набуті (вторичні)

Причини

Спадкові форми гіпераммоніємії виникають внаслідок генетичного дефекту ферментів орнітинового циклу. Супроводжуються порушенням розумового розвитку.

Набуті (вторичні) гіпераммоніємії розвиваються внаслідок захворювань печінки і вірусних інфекцій. Наслідком дефекту ферменту є накопичення субстрату даного ферменту і його попередників, які здійснюють токсичний вплив на організм. Наприклад, недостатність карбамоїлфосфатсинтетази I веде до накопичення аміаку. Підвищення концентрації аміаку може викликати випадки з втратою свідомості, судом, збудження, блювоту. Наприклад, на фоні надлишкового вмісту білка в їжі або при кишківниковій кровотечі мікрофлора кишківника активно продукує аміак, який здатен переходити в кров воротної системи. Якщо у хворого є супутній цироз печінки (при якому розвиваються коллатералі між воротною веною і великим колом кровообігу), то розвивається гіпераммоніємія. Вірусні інфекції можуть призводити до зниження синтезу ферментів орнітинового циклу і, в результаті, до гіпераммоніємії.

Порушення синтезу сечовини



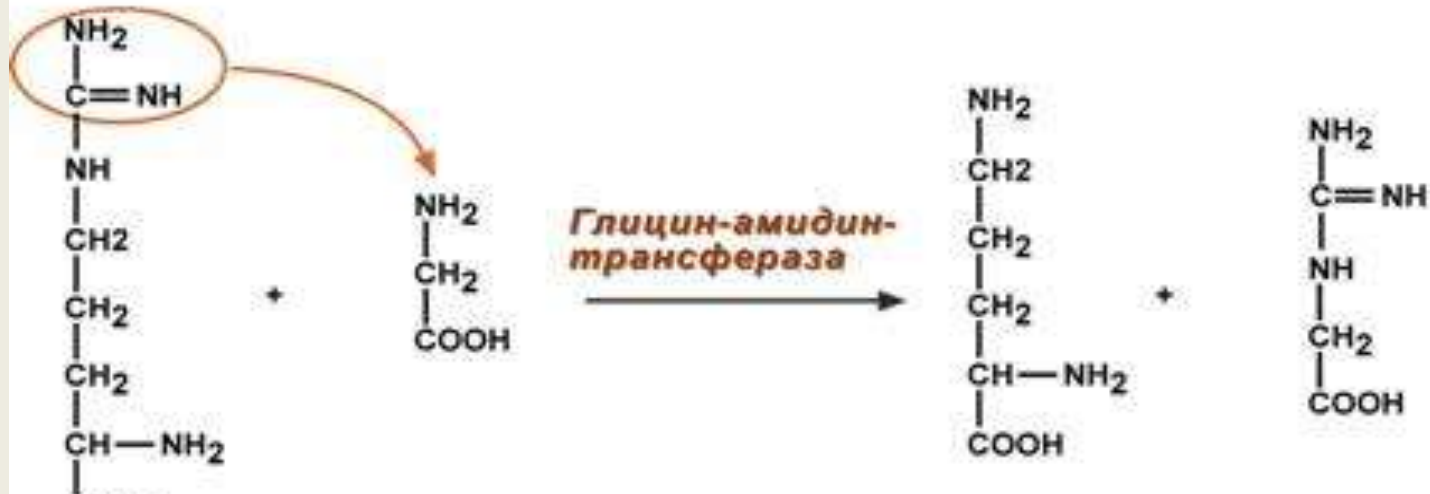
Аргінінсукцинатаурія- блок аргінінсукцинатліази

- Аргінінсукцинат \longrightarrow аргінін + фумарат
- Найбільш часто зустрічається дане захворювання в циклі сечовини
- При **гострому** протіканні в період новонародженості – погане смоктання, сонливість, прискорене дихання, респіраторний алкалоз
- В **підострій** формі – гіпотрофія, затримка психомоторного розвитку, судоми, триходистрофія.
- **Діагноз**- підвищена екскреція аргінінбурштинової кислоти, зниження активності фермента в лейкоцитах, в біоптатах печінки

- ОБМІН КРЕАТИНУ,
КРЕАТИНІНУ

Синтез креатину

Почки



Печень



Синтез креатину

Креатин синтезується із гліцину, аргініну, метіоніну в нирках і печінці. Звідси креатин з током крові доставляється в м'язи, фосфорилюється з утворенням креатинфосфату. Далі в ході спонтанного гідролізу (1-2%) або після перенесення фосфорної групи від креатинфосфату на аденілову кислоту із креатина утворюється креатинін, який виводиться з сечею. В нормі кількість креатиніну в сечі відповідає м'язовій масі тіла і не залежить від добової кількості сечі.

Роль креатинфосфату

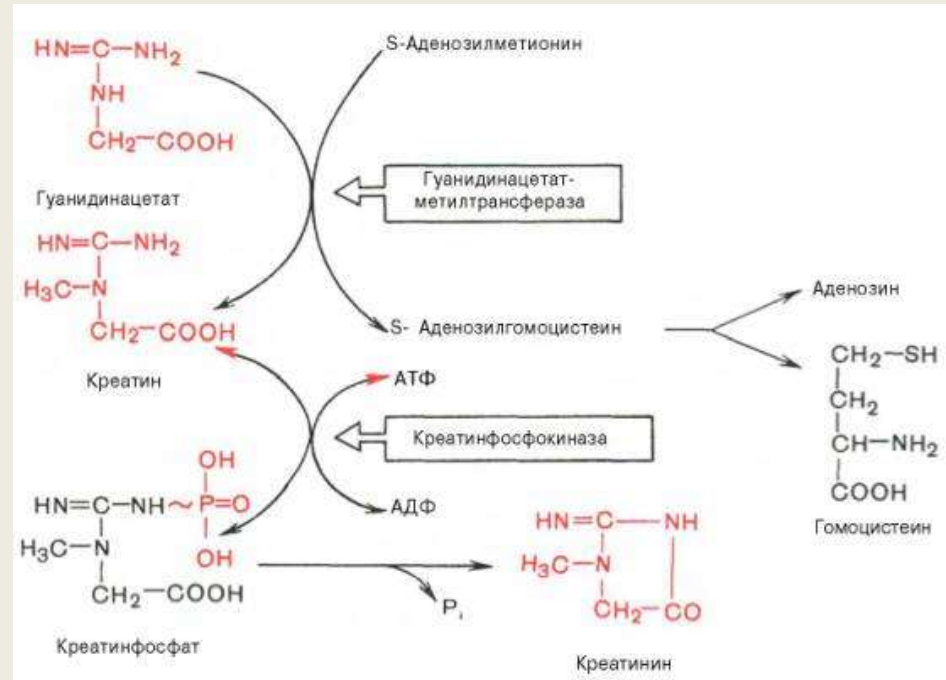
Креатинфосфат – “депо” макроергічних зв'язків, забезпечує ресинтез АТФ в перші секунди роботи (5-10 сек), знаходиться в скелетних м'язах, міокарді, нервовій тканині.



Креатинін

Креатинін - азотистий метаболіт, кінцевий продукт перетворення креатинфосфату.

Синтез креатиніна відбувається, переважно, в м'язовій тканині. В процесі м'язового скорочення відбувається розпад креатинфосфату з виділенням енергії і утворенням креатиніну. Креатинін відноситься до безпорогових речовин: в нормі фільтрується в гломерулах нирок і не підлягає реабсорбції або секреції в канальцях. Тому підвищення рівня креатиніну свідчить про зниження фільтрації в ниркових клубочках та зниження видільної функції нирок.



КРЕАТИНІН. НОРМАЛЬНІ ВЕЛИЧИНИ

Сироватка крові 0,06-0,076
ммоль/л

Екскреція з сечею 1-2 г/добу

Креатинін в крові

Підвищення

ниркова недостатність
зневоднення, патологія м'язів

Зниження

Сильне виснаження і зниження
м'язової маси.

Поліурія, полідипсія. Разом з
великою кількістю рідини із
організму екскретується більше
креатиніну. При НН навіть при
поліурії креатинін в крові
залишається підвищеним.

Креатинін в сечі

Підвищена концентрація креатиніну в сечі

підвищена фізична активність, лихоманка, недостатність функції печінки, цукровий діабет, інфекції.

Знижена концентрація креатиніну в сечі

голодування, м'язова атрофія, дегенерація і амілоїдоз нирок, лейкемія.

Вагітність, цукровий діабет, прееклампсія.

Креатинфосфокіназа

N у жінок до 145 Од/л, у чоловіків – до 190 Од/л

КФК (КФ 2.7.3.2.) існує у вигляді 3 ізоферментів:

КФК-ВВ (мозкова) ↑ черепно-мозкова травма, захворювання ЦНС

КФК-МВ (серцева) ↑ інфаркт міокарда, кардіоміопатії, міокардит, аритмії

КФК-ММ (м'язова) ↑ травми, міопатії, отруєння, інфекції, шок, фізичні навантаження

СЕЧОВИНА. НОРМАЛЬНІ ВЕЛИЧИНИ

Сироватка крові **3,3-8,3 ммоль/л**

Сеча **20-35 г/добу**

Клініко-діагностичне значення визначення сечовини в сироватці крові

Підвищення рівня сечовини

при порушенні функції нирок (остріє і хронічніє захворювання, обтурація мочевих шляхів), порушенні ниркової перфузії (застійнає серцева недостатність), істощенні запасів води в організмі (рвота, понос, підвищений діурез ілі потовиділення), підвищеному катаболізму білка (острий інфаркт міокарда, стрес, ожоги, жовта атрофія печінки, шлунково-кишкові кровотечення), при дієті з високим вмістом білка.

Зниження рівня сечовини

дієта з низьким вмістом білка, при підвищеній утилізації білка в тканинах (пізні терміни вагітності), тяжкі захворювання печінки, які супроводжуються порушеннями синтезу сечовини (паренхіматозна жовтяниця, цироз печінки).

Клініко-діагностичне значення визначення сечовини в сечі

Підвищення кількості сечовини в сечі

гіпертиреоз, злоякісна анемія, лихоманка, отруєння фосфором, дієта з високим вмістом білка, післяопераційний період.

Зниження кількості сечовини в сечі

Нефрит та інші захворювання нирок, уремія, паренхіматозна жовтяниця, цироз, дистрофія печінки, у здорових дітей під час інтенсивного росту, при низькобілковій дієті.

ЛІТЕРАТУРА

- 1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 1 Біоорганічна хімія / [Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В. та ін.]; за ред. Б.С. Зіменковського – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 272 с.
- 2. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
- 3. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
- 4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
- 5. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
- 6. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
- 7. Біологічна хімія (збірник тестових завдань)/ [Непорада К.С., Тарасенко Л.М., Нетюхайло Л.Г. та ін.]. – Полтава, 2016 – 106 с.
- 8. Навчально методичний посібник «Біологічна та біоорганічна хімія» для студентів II курсу стоматологічного факультету (II-III модулі)/ [Непорада К.С., Тарасенко Л.М., Нетюхайло Л.Г. та ін.].. – Полтава, 2012. – 93 с.
- 9. Навчально методичний посібник «Біологічна та біоорганічна хімія» для студентів I-II курсів медичного факультету (I-III модулі)/ [Непорада К.С., Тарасенко Л.М., Нетюхайло Л.Г. та ін.].. – Полтава, 2015. – 133 с.
- 10. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини: підручник. Тернопіль, 2013.- 744с.
- 11. Функціональна біохімія :навчальний посібник для студю вищого фарм.навч.закл. IV рівня акредитації / А.Л. Загайко [та ін.] . – Харків.: НФаУ, 2010. – 219 с.