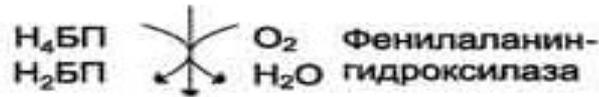


Метаболизм аминокислот

**(нарушения метаболизма
некоторых аминокислот)**

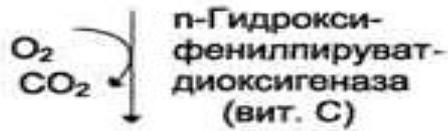
Фенилаланин



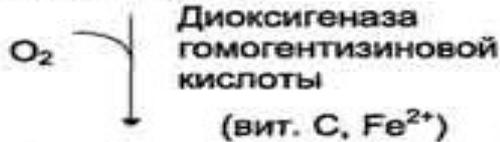
Тирозин

Тирозин-аминотрансфераза (ПФ)

Пара-гидрокси-фенилпируват
 α -КГ
Глу



Гомогентизиновая кислота



Фумарил-ацетоацетат

Фумарат Ацетоацетат

ОПК

Глюкоза CO_2

Печень

Тирозиназа (Cu^+)

ДОФА

ДОФАхром

5,6-Дигидроксииндол

Меланины
(смешанного типа)

Меланоциты

Йодтиронины

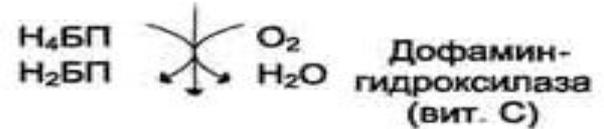
Тирозин-гидроксилаза (Fe^{2+})

Щитовидная железа

ДОФА

ДОФА-декарбоксилаза (ПФ)

Дофамин



Норадреналин



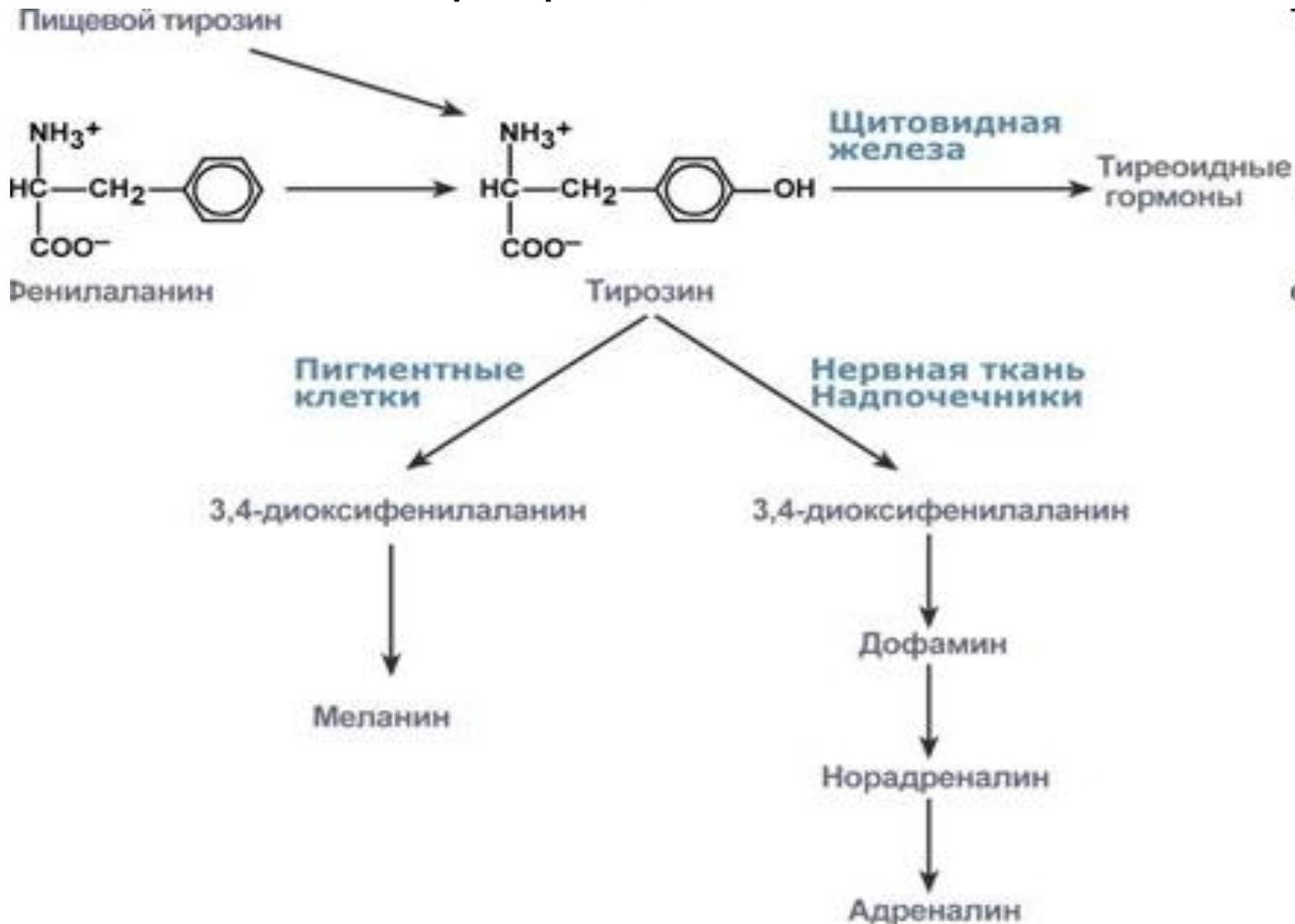
Адреналин

Надпочечники

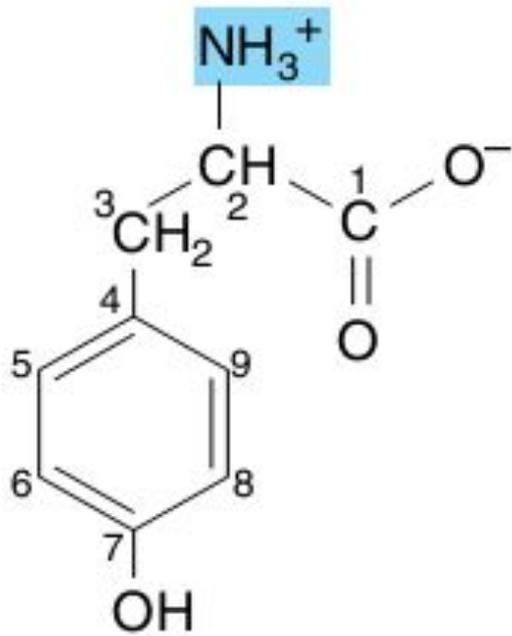
Нервная ткань

1. ТИРОЗИН

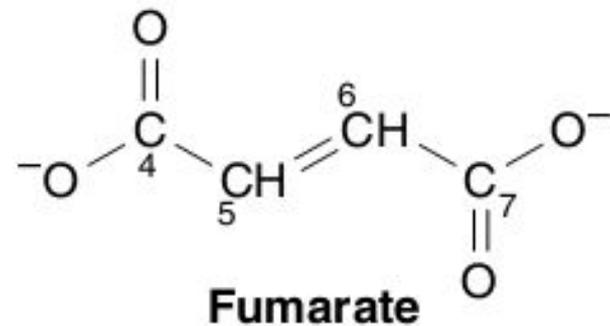
Превращения ТИР



Тирозин превращается в фумарат и ацетоацетат

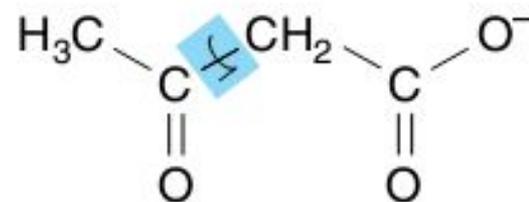


L-Tyrosine

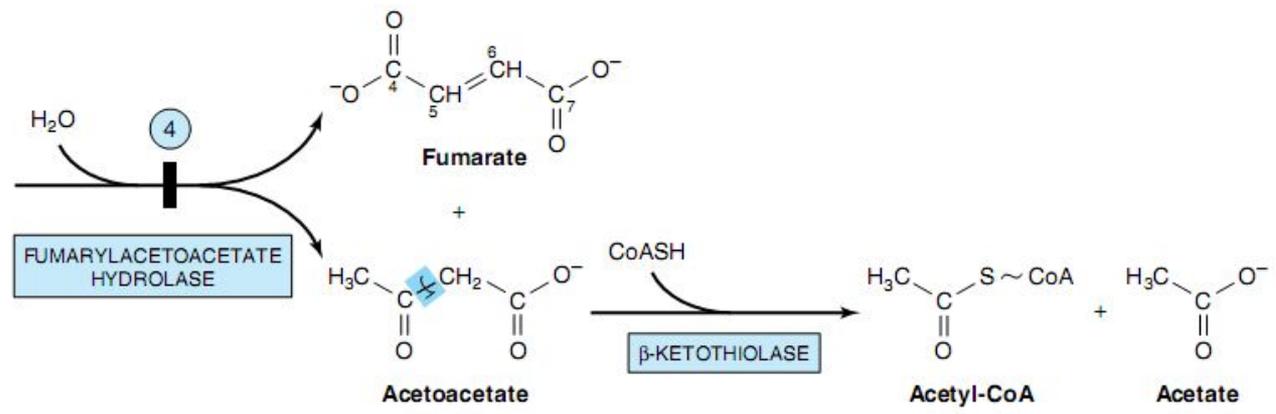
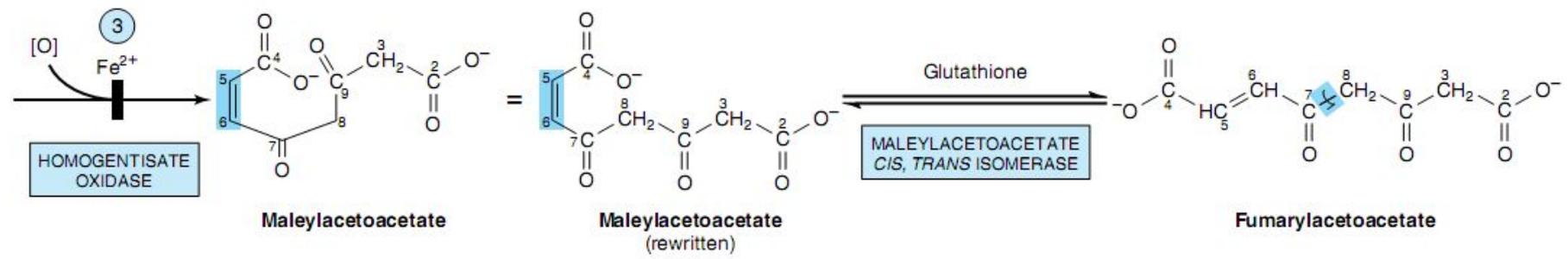
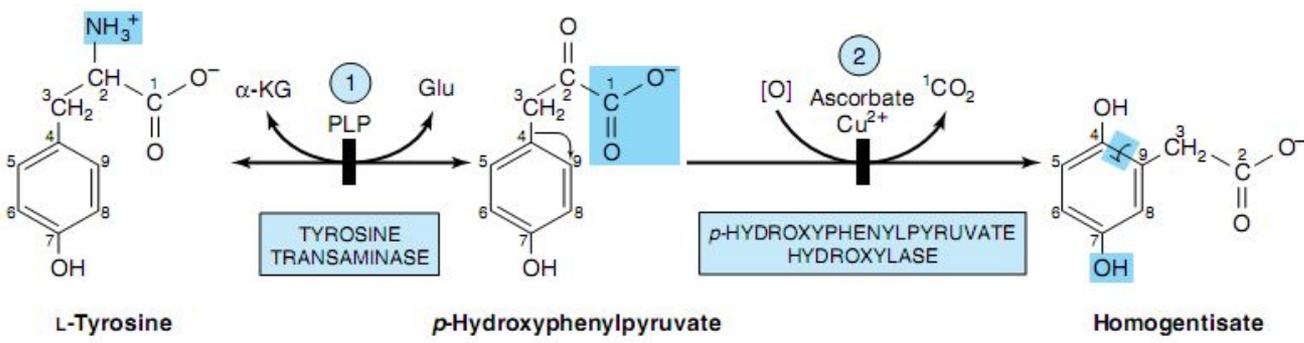


Fumarate

+



Acetoacetate



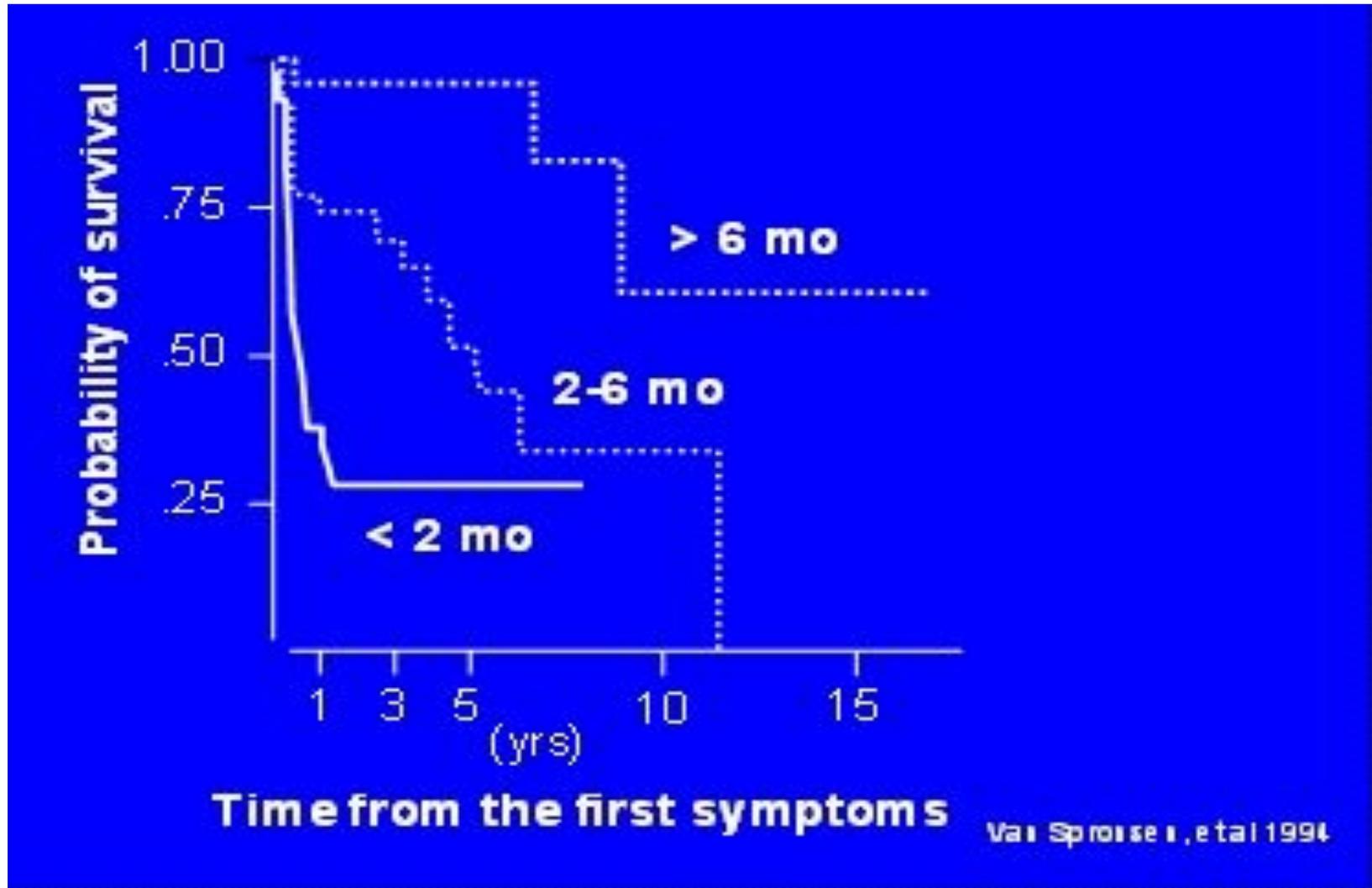
1 – тирозинемия типа II
 2 – тирозинемия новорожденных

3 – алкаптонурия
 4 – тирозинемия типа I (тирозиноз)

Тирозинемия типа I (тирозиноз):

- Частота более 1 на 100000
(исключения: Квебек (1 на 2000);
Норвегия и Финляндия (1 на 60000))
- Дефект фумарилацетоацетатгидролазы
- Диарея, рвота, задержки в развитии (острая форма у новорожденных). Без лечения гибель в 6-8 месяцев от недостаточности печени. При хронической форме гибель в 10-12 лет.
- Лечение: диета с низким содержанием фенилаланина и тирозина, трансплантация печени, нитизинон (nitisinone)

Выживаемость при тирозинемии типа I (над кривыми показан возраст постановки диагноза)



Тирозинемия II типа (синдром Рихнера-Ханхорта):

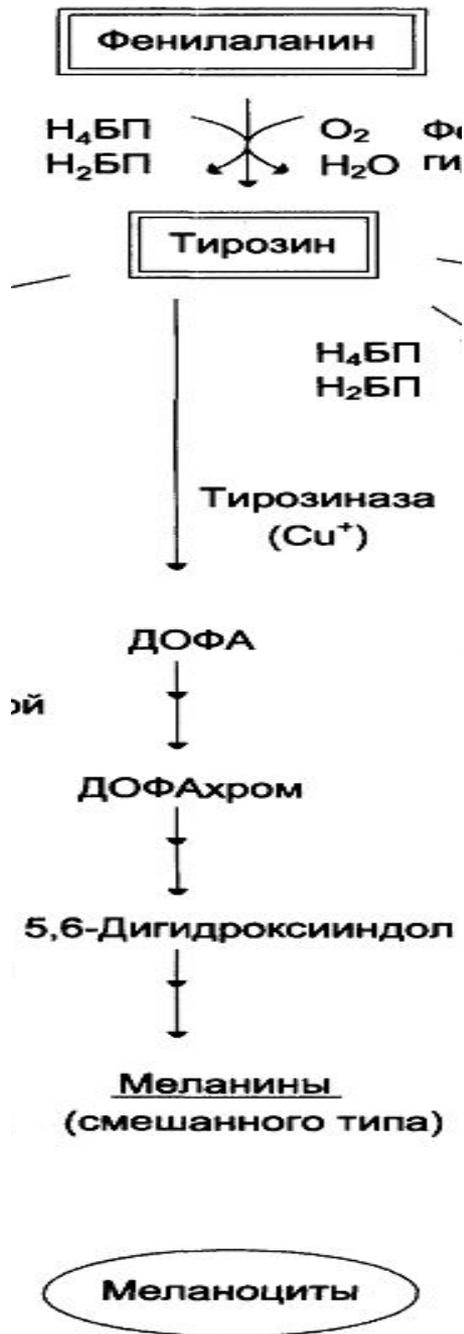
- Дефект тирозинаминотрансферазы
- Поражения глаз, кожи, умственная отсталость, нарушение координации

Тирозинемия новорожденных:

- Недостаточность п-гидроксифенилпироват-гидроксилазы
- Высокая концентрация тирозина, фенилаланина в крови

Алкаптонурия:

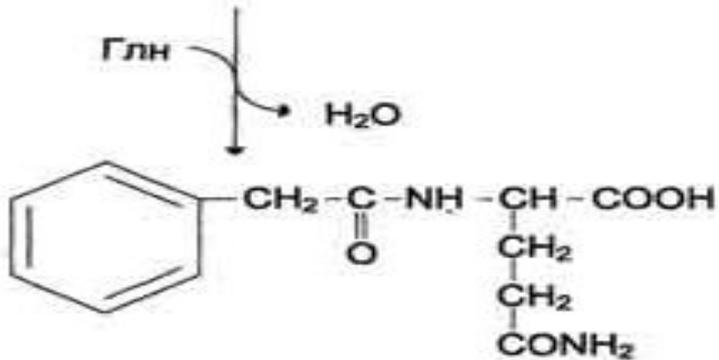
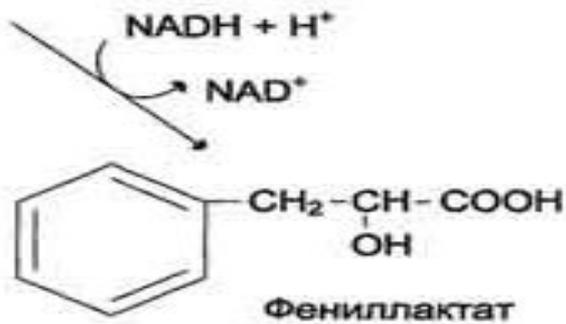
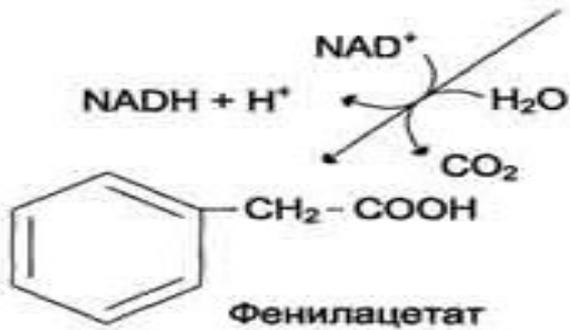
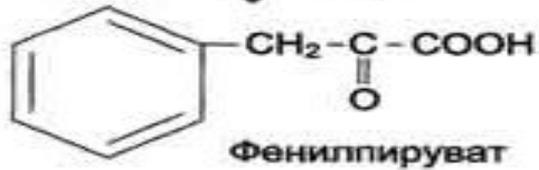
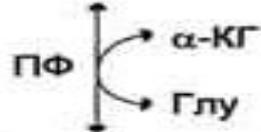
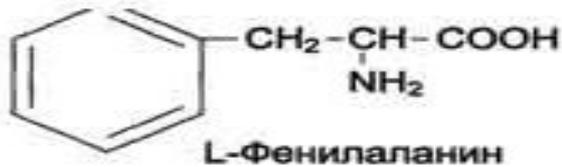
- Дефект гомогентизатоксидазы (диоксигеназа гомогентизиновой кислоты)
- Моча черного цвета, пигментация соединительной ткани, артрит



Альбинизм

Причина:
 мутация тирозиназы
 в меланоцитах

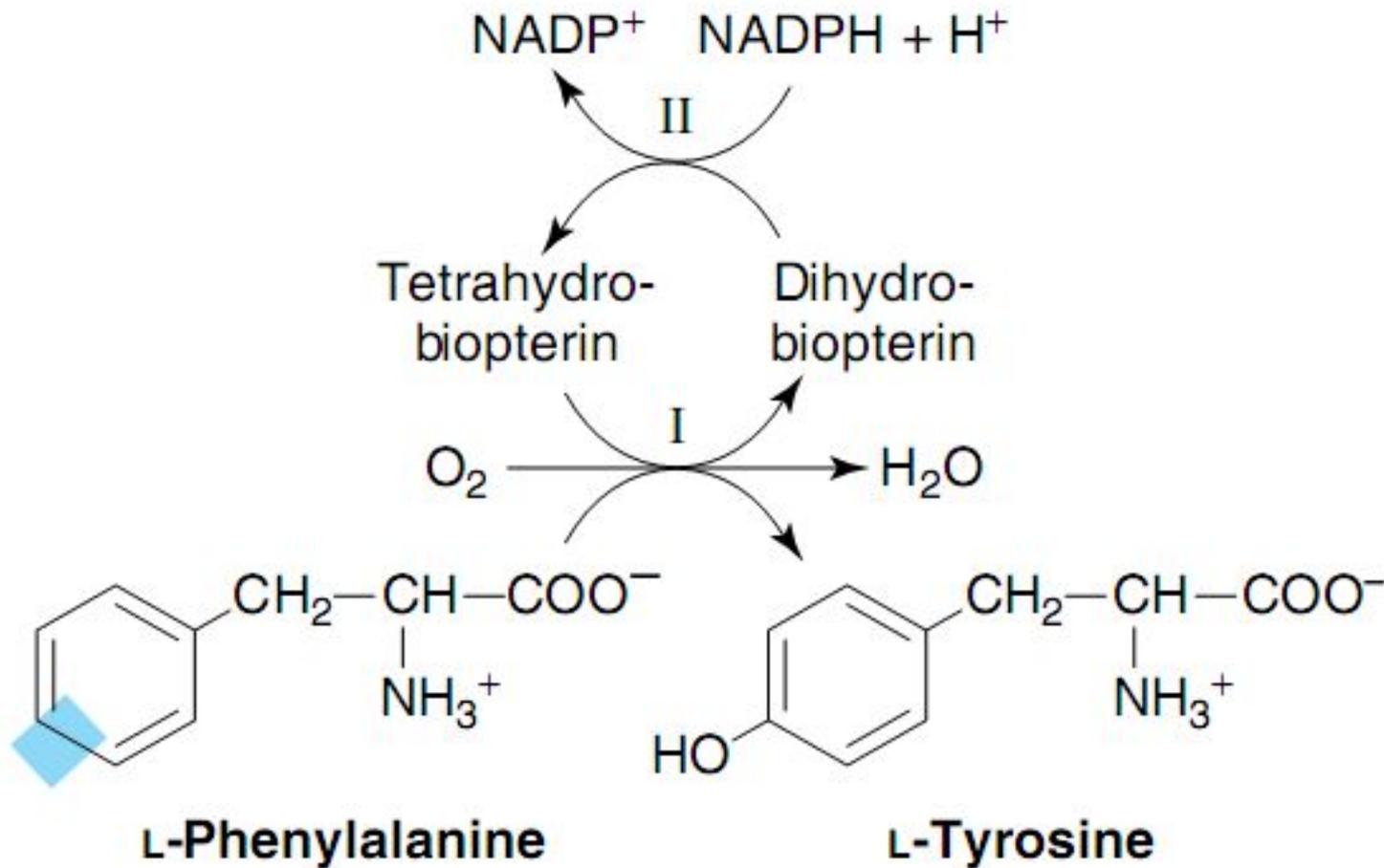
2. ФЕНИЛАЛАНИН



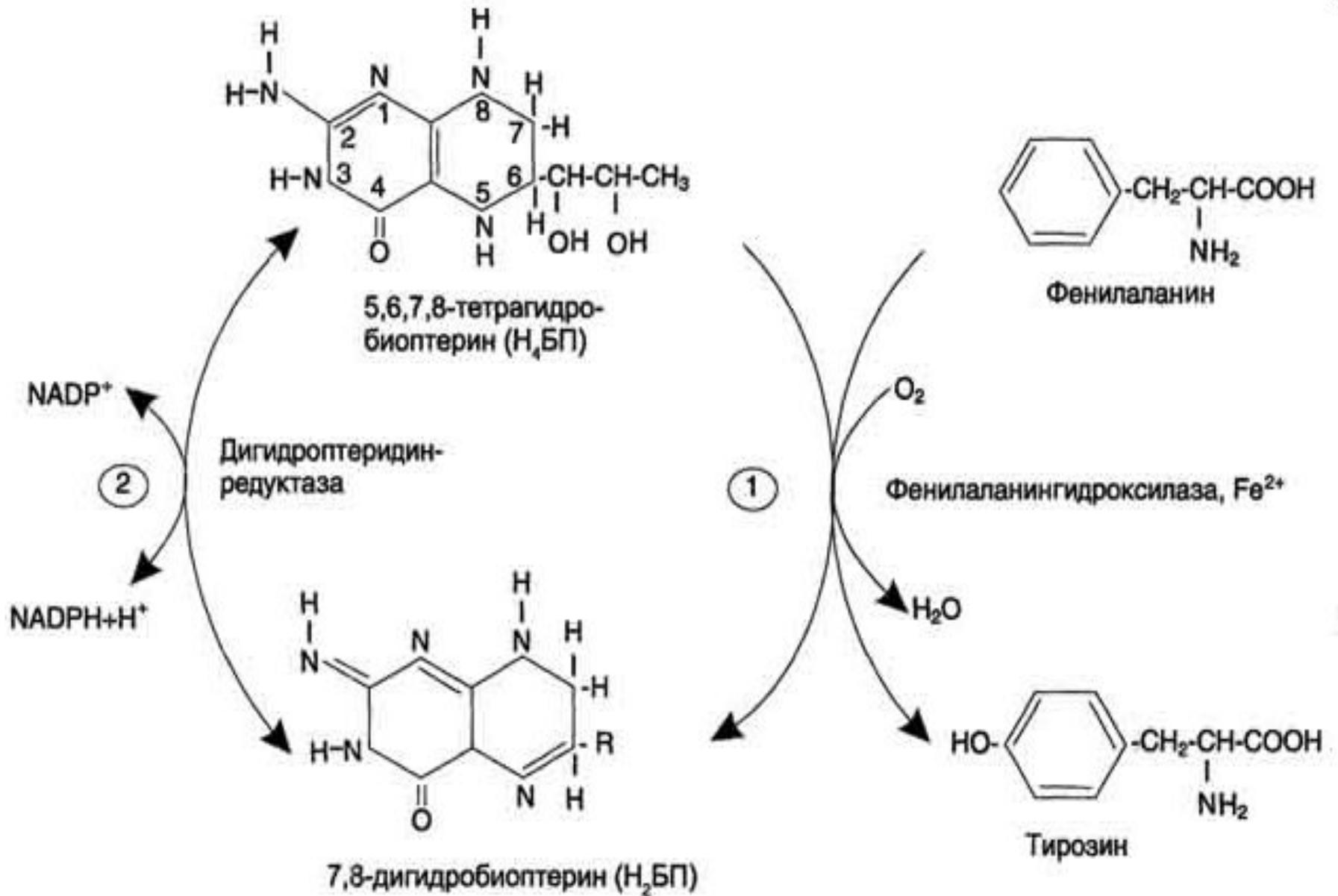
Фенилацетилглутамин

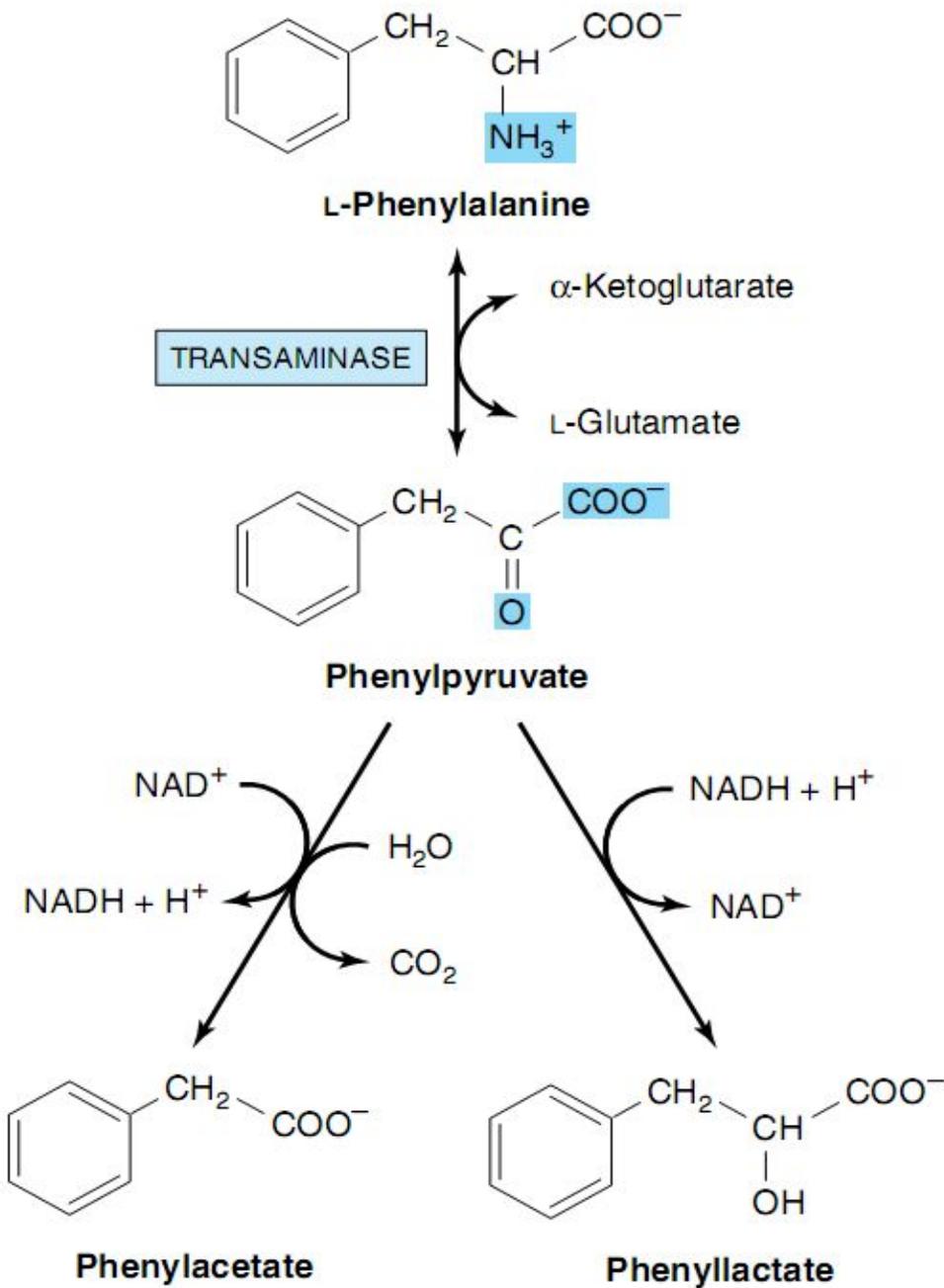
Альтернативные пути метаболизма ФЕН

Фенилаланин превращается в тирозин,
при нарушении развивается **фенилкетонурия**



Гидроксилирование ФЕН

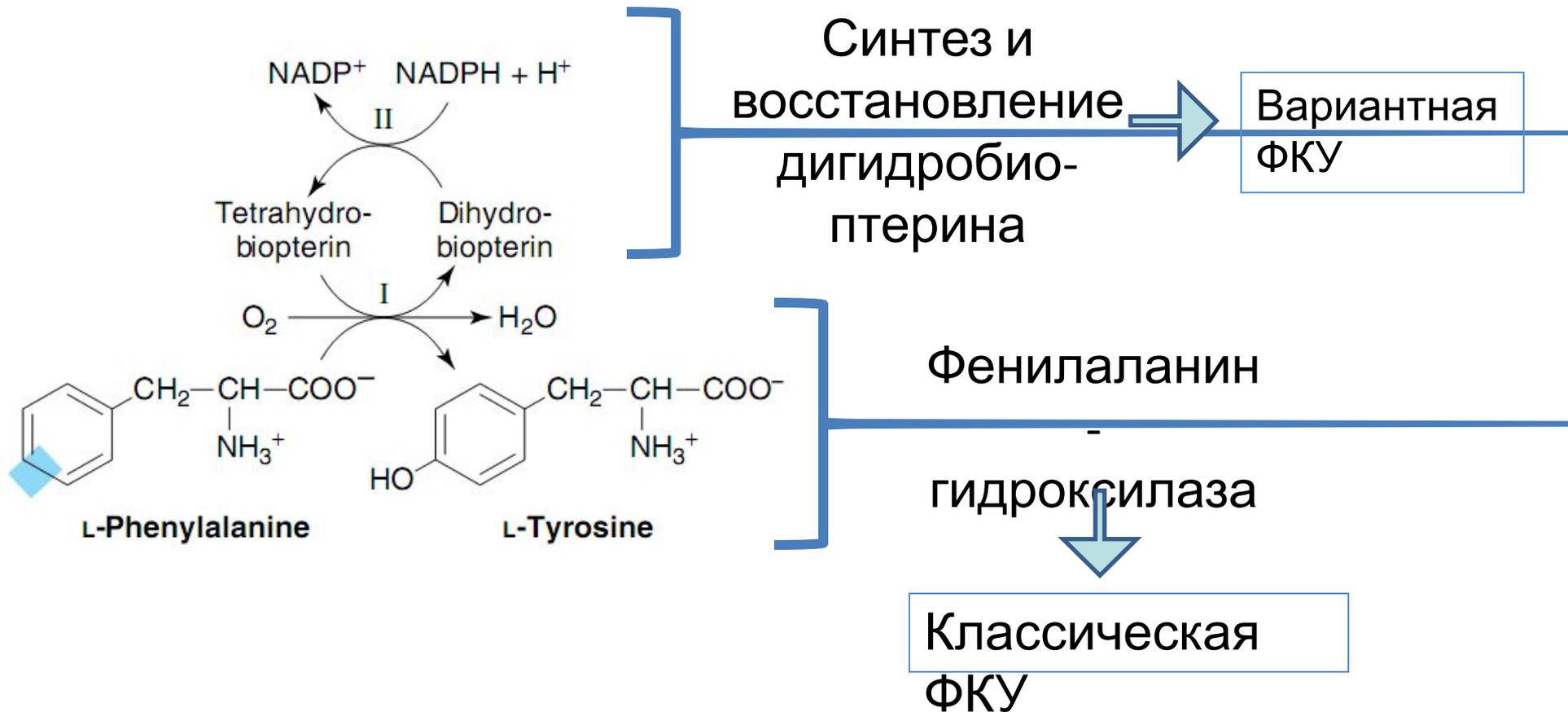




Чем опасно
накопление
фенилаланина?

ФЕН превращается
в: фенилпируват,
фенилацетат,
фениллактат

Нарушения катаболизма фенилаланина



Несколько типов гиперфенилаланинемий

Причины: нарушения разных этапов катаболизма фенилаланина

1. **Классическая** фенилкетонурия – фенилаланингидроксилаза (превращение Фен в Тир)
2. **Вариантная** фенилкетонурия – мутации ферментов: дигидробиптеринредуктазы или биосинтеза дигидробиптерина

Классическая ФКУ

- Причина: мутации приводят к полной или частичной инактивации фермента (фенилаланингидроксилаза)
- Токсическое действие:
фенилаланин тормозит транспорт триптофана и тирозина через ГЭБ, что нарушает синтез нейромедиаторов; нарушение миелинизации
- Симптомы: концентрация фенилаланина в крови увеличивается в 20 – 30 раз (1,0 – 2,0 мг/дл в норме), в моче – в 100 – 300 раз (30 мг/дл норма), фенилацетат и фениллактат в моче 300 – 600 мг/дл
- Проявления: нарушения умственного и физического развития, судорожный синдром, нарушение пигментации

Осложнения при ФКУ у взрослых

1. Неврологические/нейропсихологические:

- Абстрактное мышление
- Планирование/организация
- Нарушения миелинизации

2. Психологические:

- депрессия, раздражимость, низкая самооценка, фобии

Осложнения при ФКУ у взрослых

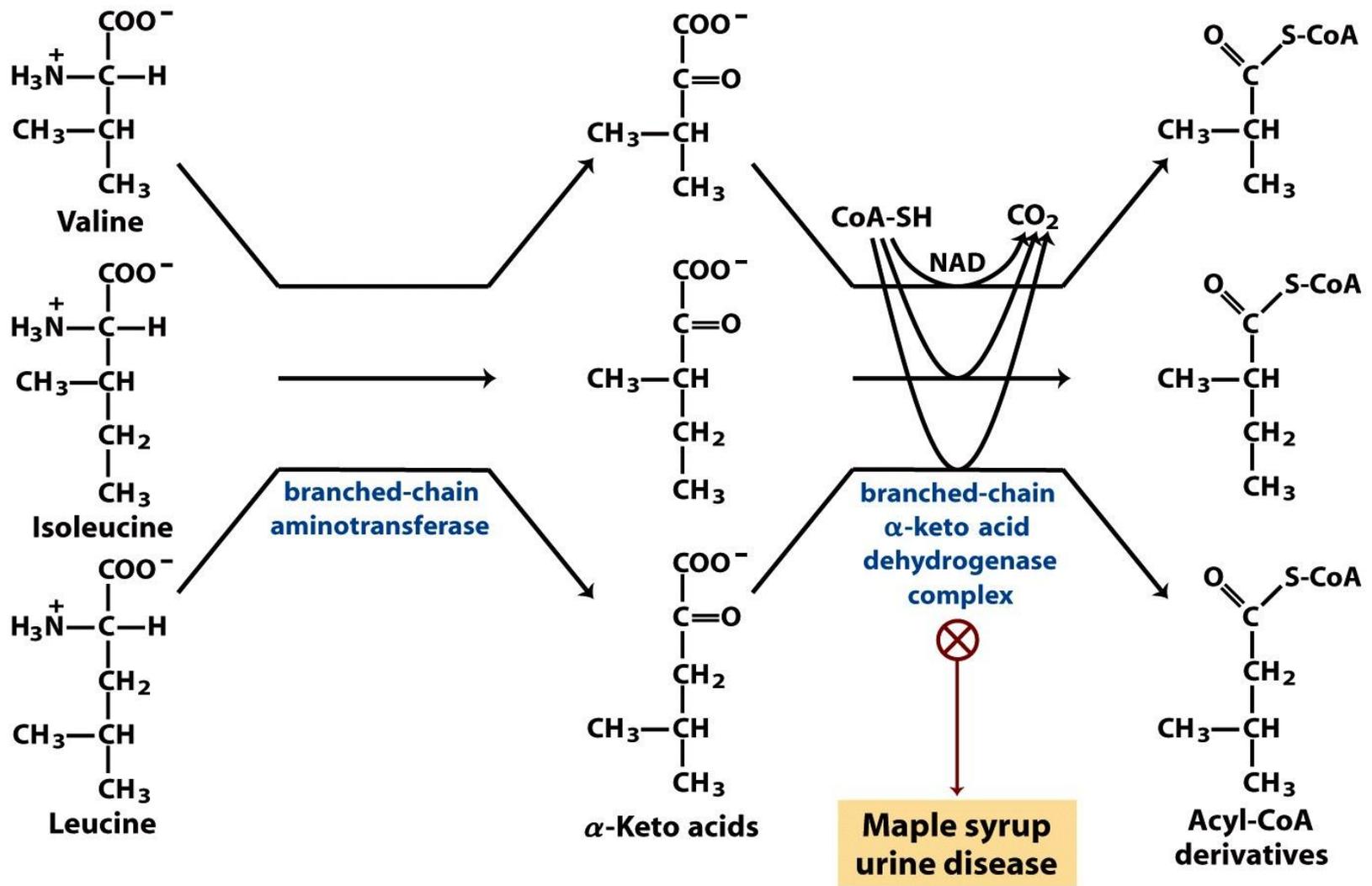
3. Недостаток витаминов и минеральных веществ:
В₁₂, В₆, фолиевая кислота, железо
4. Остеопороз
5. Высокие концентрации Фен в крови матери токсичны для плода.
Также опасно ограниченное потребление белка.

Вариантная ФКУ

- Причина: мутации в генах ферментов метаболизма тетрагидробиоптерина. Частота 1 – 2 на миллион.
- Действие: нарушается метаболизм тирозина, фенилаланина, триптофана.
- Проявления: тяжелые неврологические нарушения и ранняя смерть.

3. АМИНОКИСЛОТЫ С РАЗВЕТВЛЁННОЙ БОКОВОЙ ЦЕПЬЮ

Аминокислоты с разветвленной цепью: валин, изолейцин, лейцин



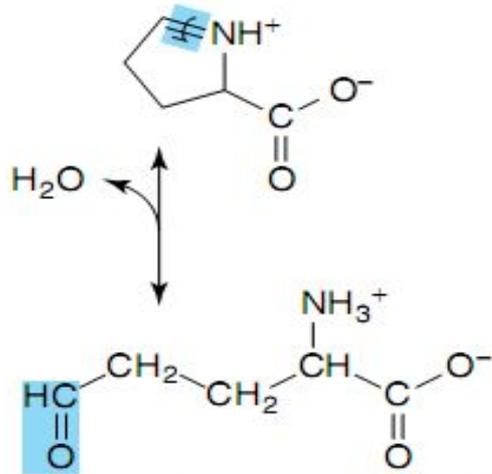
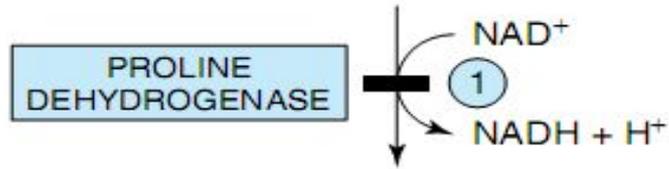
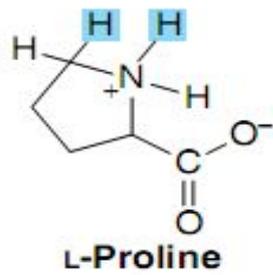
Нарушения катаболизма разветвлённых аминокислот

Болезнь кленового сиропа –
нарушение декарбоксилирования α -кетокислот

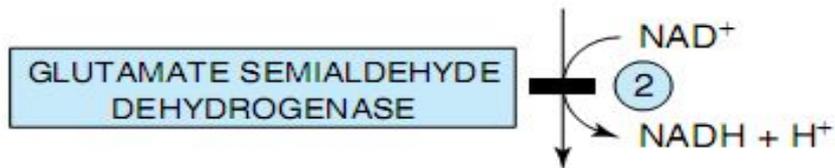
Проявления:

- демиелинизация
- нарушение метаболизма нейромедиаторов
- отек мозга и смерть

4. ПРОЛИН



L-Glutamate- γ -semialdehyde



L-Glutamate

α -Ketoglutarate

Гиперпролинемия типа I

Гиперпролинемия типа II

5. ГЛИЦИН

Первичная гипероксалурия

Симптомы:

- Постоянная экскреция оксалата с мочой
- Оксалатные камни в мочевыводящих путях

Причины:

- Нарушение метаболизма глиоксилата



6. ЦИСТЕИН

Цистеин: нарушения метаболизма

Цистин-лизинурия:

- Нарушение обратного всасывания в почках
- Отложение кристаллов цистина

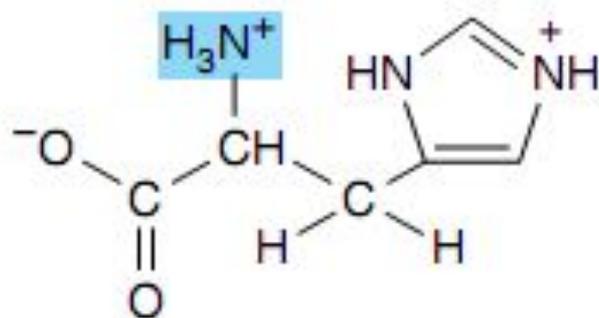
Цистиноз:

- Отложение кристаллов цистина во всех тканях
- Дефект транспорта цистина из лизосом

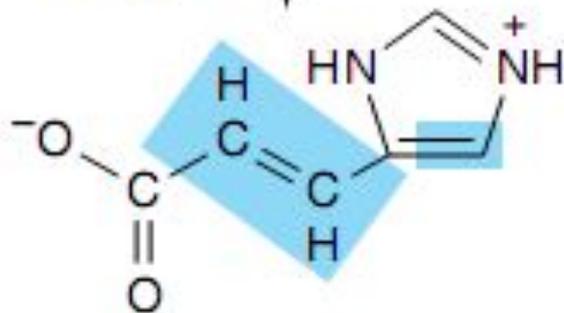
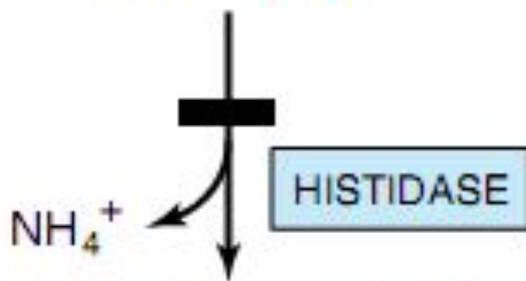
Гомоцистинурии (несколько типов):

- Повышение концентрации метионина в плазме
- Выведение гомоцистина с мочой

7. ГИСТИДИН



L-Histidine



Urocanate



Гистидинеми
я

СИМПТОМЫ:

- Повышение концентрации гистидина в моче и крови
- Повышение концентрации имидазолпировата в моче (альтернативный путь превращения гистидина)
- вялость, отказ от пищи, изменение тонуса мышц
- отставание в умственном развитии

При беременности

также повышается концентрация гистидина, что не связано с нарушением его метаболизма