




# Лекция № 14

## Индивидуальные пути обмена аминокислот – 2 часть

(фенилаланин, тирозин,  
аспарагиновая кислота, глутаминовая  
кислота, валин, лейцин, изолейцин)  
Врожденные нарушения обмена  
фенилаланина и тирозина.



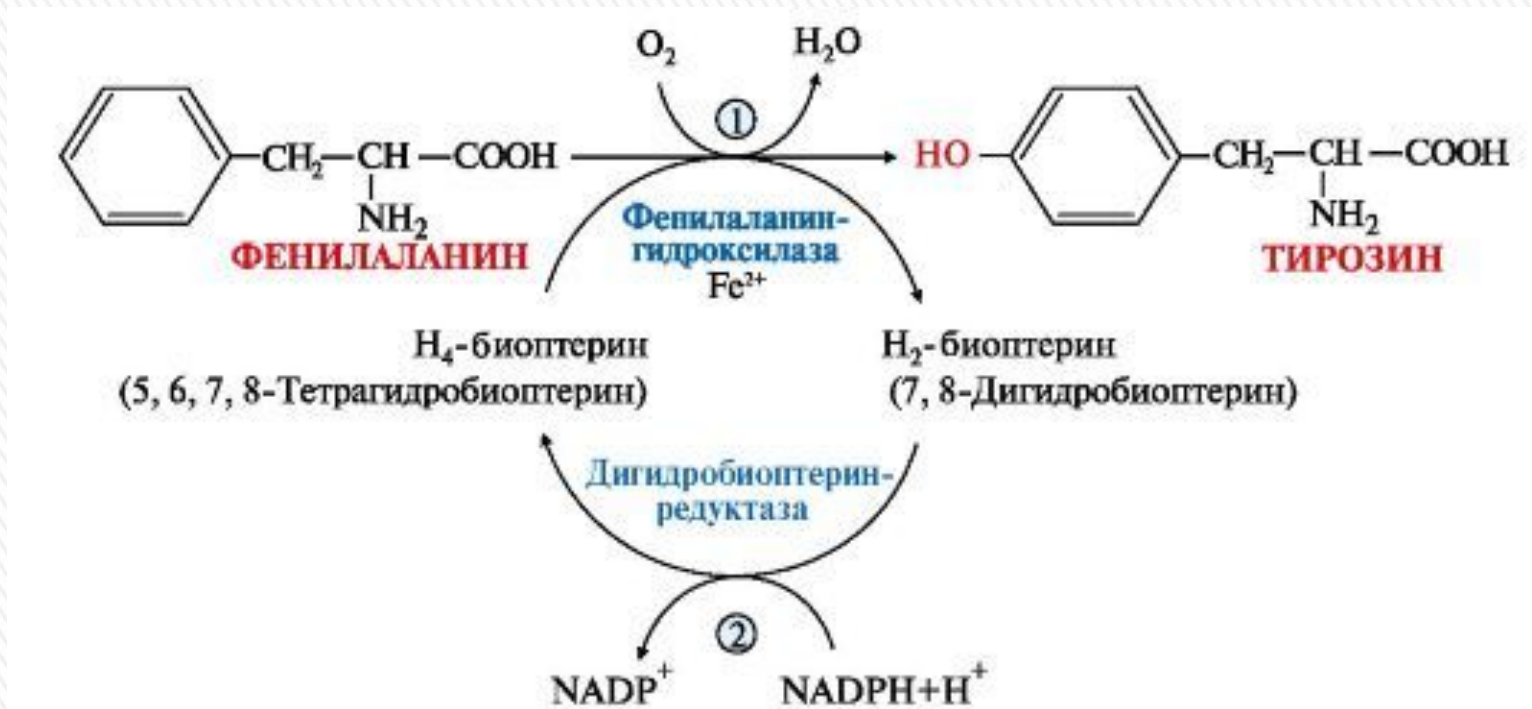
**Фенилаланин** - **незаменимая** аминокислота, так как в клетках животных не синтезируется ароматическое кольцо. Основная часть поступающего с пищей **фенилаланина** используется в синтезе тканевых белков, превращение остальной части начинается с его **гидроксилирования**, в результате чего образуется **тирозин**. Реакция эта катализируется специфической монооксигеназой - **фенилаланингидроксилазой**, коферментом которой является **тетрагидробиоптерин** (Н4-БП).

» **Тирозин** - **условно заменимая** аминокислота.   
Синтезируется только из фенилаланина.

# Биологическая роль фенилаланина и тирозина



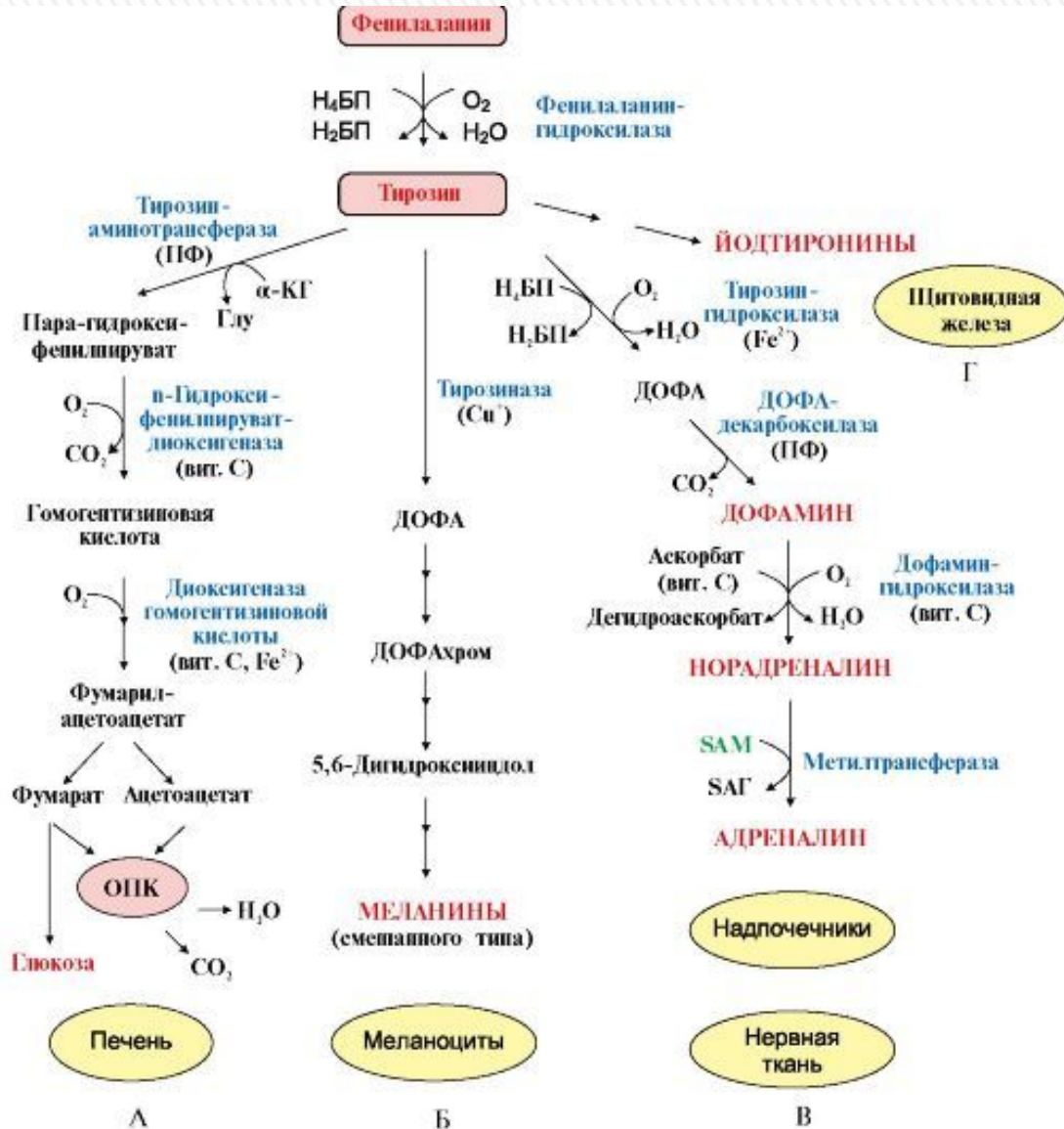
# Реакция гидроксилирования фенилаланина и регенерация тетрагидробиоптерина (Н<sub>4</sub>БП)



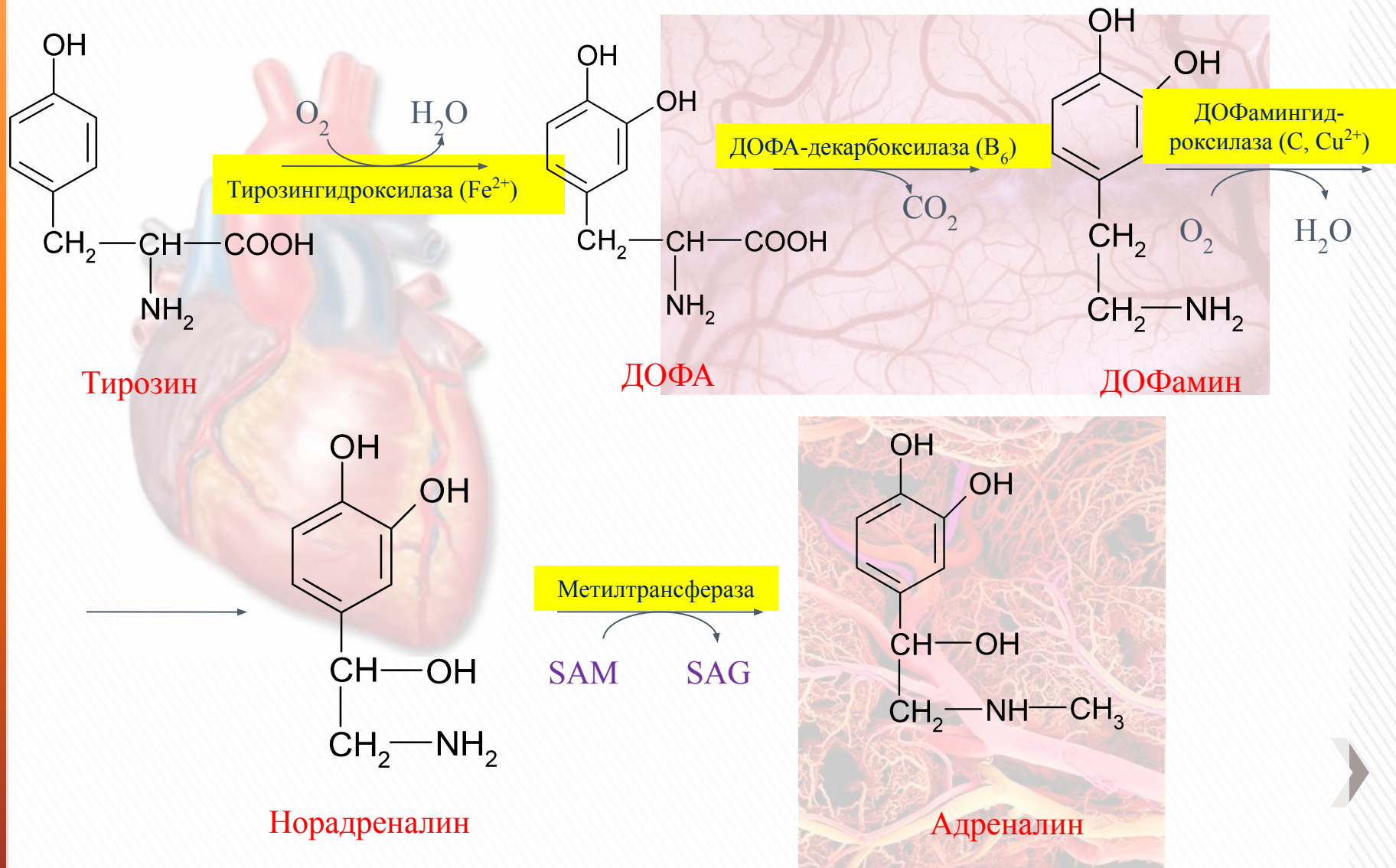
1. Реакцию катализирует **фенилаланингидроксилаза** (1), коферментом которой является Н<sub>4</sub>БП. Кофактором являются ионы  $Fe^{2+}$ . Н<sub>4</sub>БП в результате реакции окисляется в дигидробиоптерин (Н<sub>2</sub>БП).
2. Регенерация дигидробиоптерина (2) происходит при участии дигидробиоптеринредуктазы с использованием  $NADPH$ .



# Пути превращения фенилаланина и тирозина в разных тканях



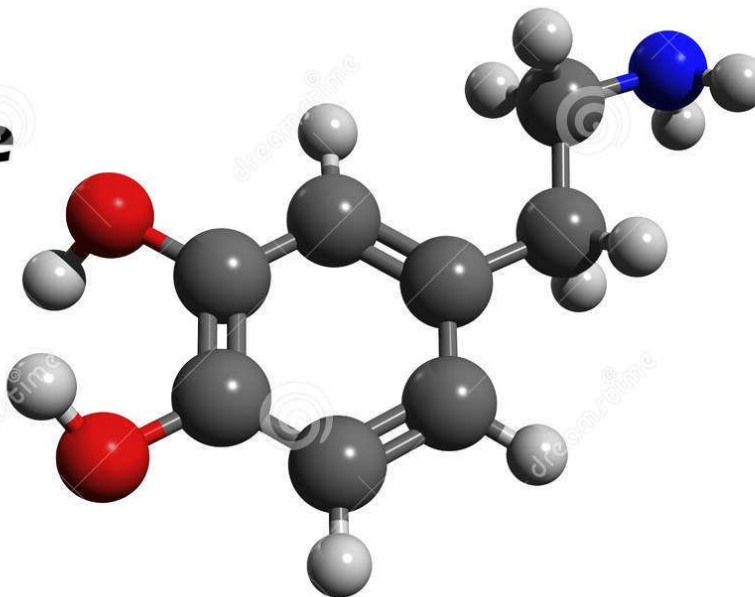
# Синтез катехоламинов (надпочечники, нервная ткань)



# Значение

## Dopamine

- Hydrogen
- Carbon
- Oxygen
- Nitrogen



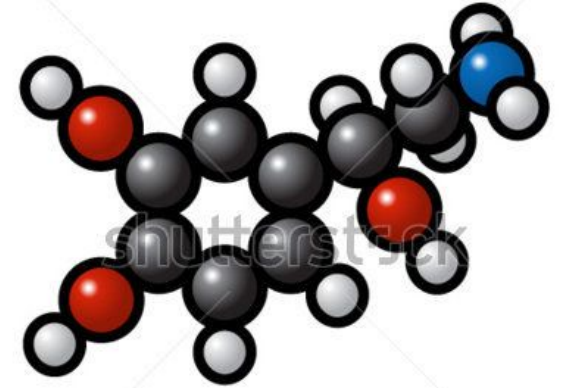
**ДОФАмин** – нейромедиатор среднего отдела  
МОЗГА.

1. часть системы «поощрения», вызывает чувства удовлетворения, стимулирует процессы мотивации и обучения
2. обеспечивает когнитивную деятельность – способность выполнять мозговые функции (внимание, память, восприятие, язык, исполнение)

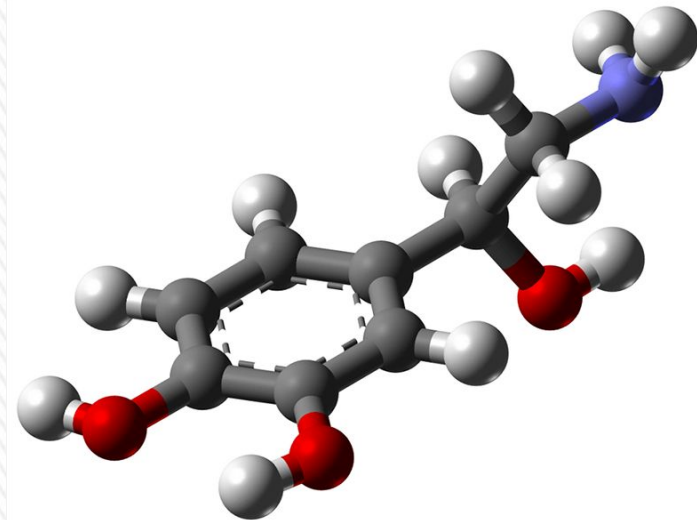
# Значение

## Норадреналин

1. тормозный медиатор симпатической нервной системы и разных отделов головного мозга,
2. возбуждающий медиатор в гипоталамусе,
3. регуляция гемодинамики сердечно-сосудистой системы.



Noradrenaline  $C_8H_{11}NO_3$

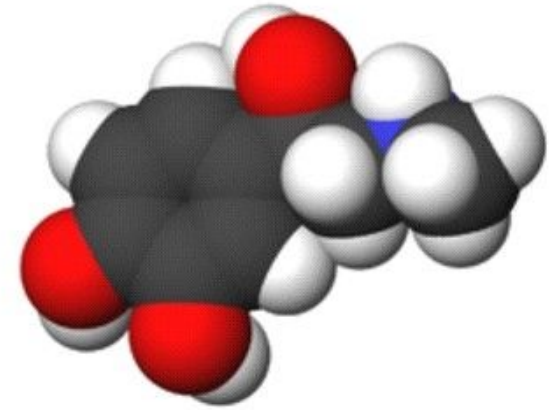
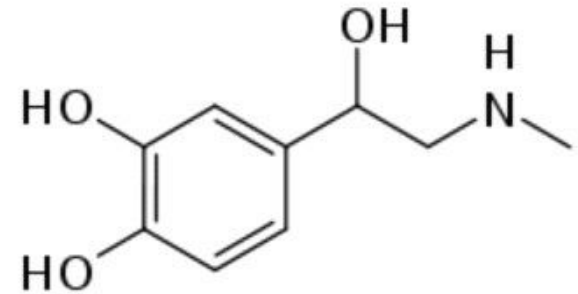




# Значение

## Адреналин катехоламинов

1. гормон интенсивной физической работы,
2. при стрессе, регулирует основной обмен, усиливает сокращение сердечной мышцы.



Адреналин (*Epinephrine*)



**Болезнь Паркинсона** – развивается при гипосек-реции ДОФАмина в черной субстанции мозга (в среднем отделе мозга). Частота 1:200 среди людей старше 60 лет.



Дефект ферментов тирозингидроксилазы или ДОФА-декарбоксилазы.

**Основные симптомы заболевания:** скованность движений, ригидность (напряжение мышц), тремор (непроизвольное дрожание).

**Гиперсекреция** ДОФАмина в височной доле мозга обнаруживается при **шизофрении**.

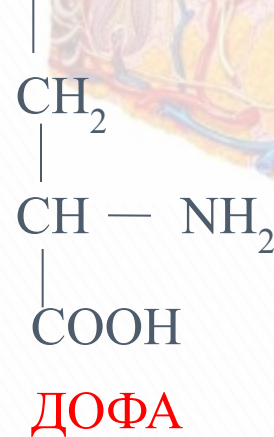
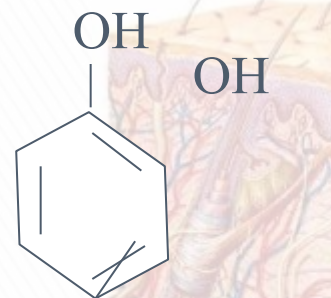


# Синтез меланинов (меланоциты)

Кожа  
Волосы  
Радужная  
оболочка глаз



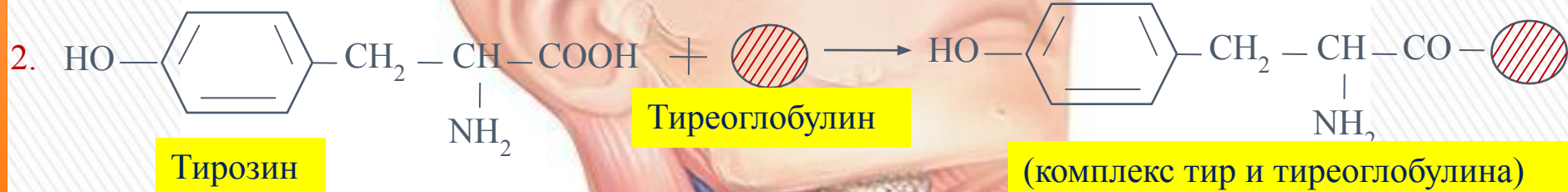
Тирозиназа ( $\text{Cu}^{2+}$ )



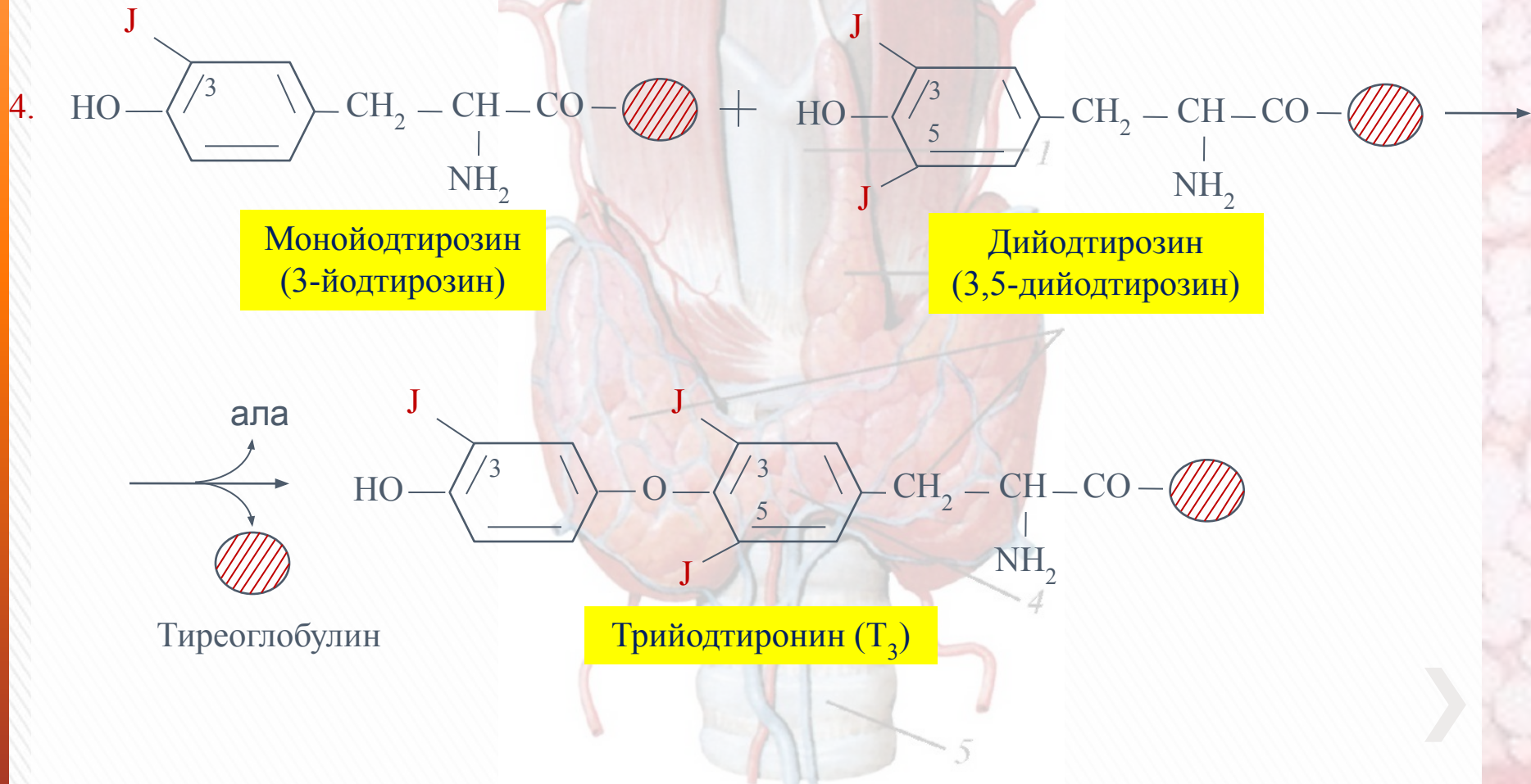
Пигменты МЕЛАНИНЫ



# Синтез йодтиронинов (щитовидная железа)



# Синтез трийодтиронина ( $T_3$ )



# Синтез тетраiodтирони́на (тироксина, T<sub>4</sub>)

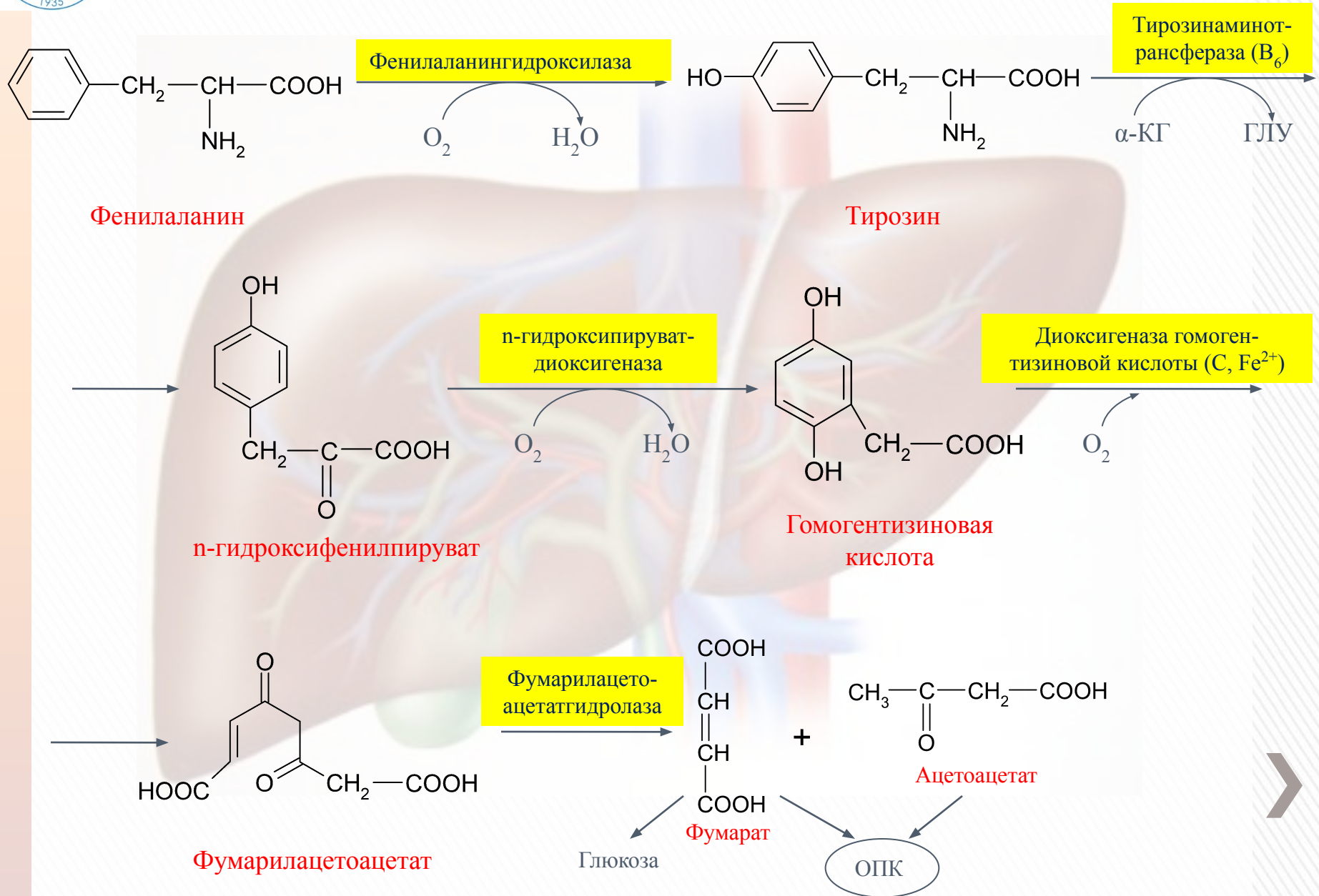


T<sub>3</sub> – более активен  
T<sub>4</sub> – синтезируется в 10 раз больше  
T<sub>3</sub> : T<sub>4</sub> = 1 : 10

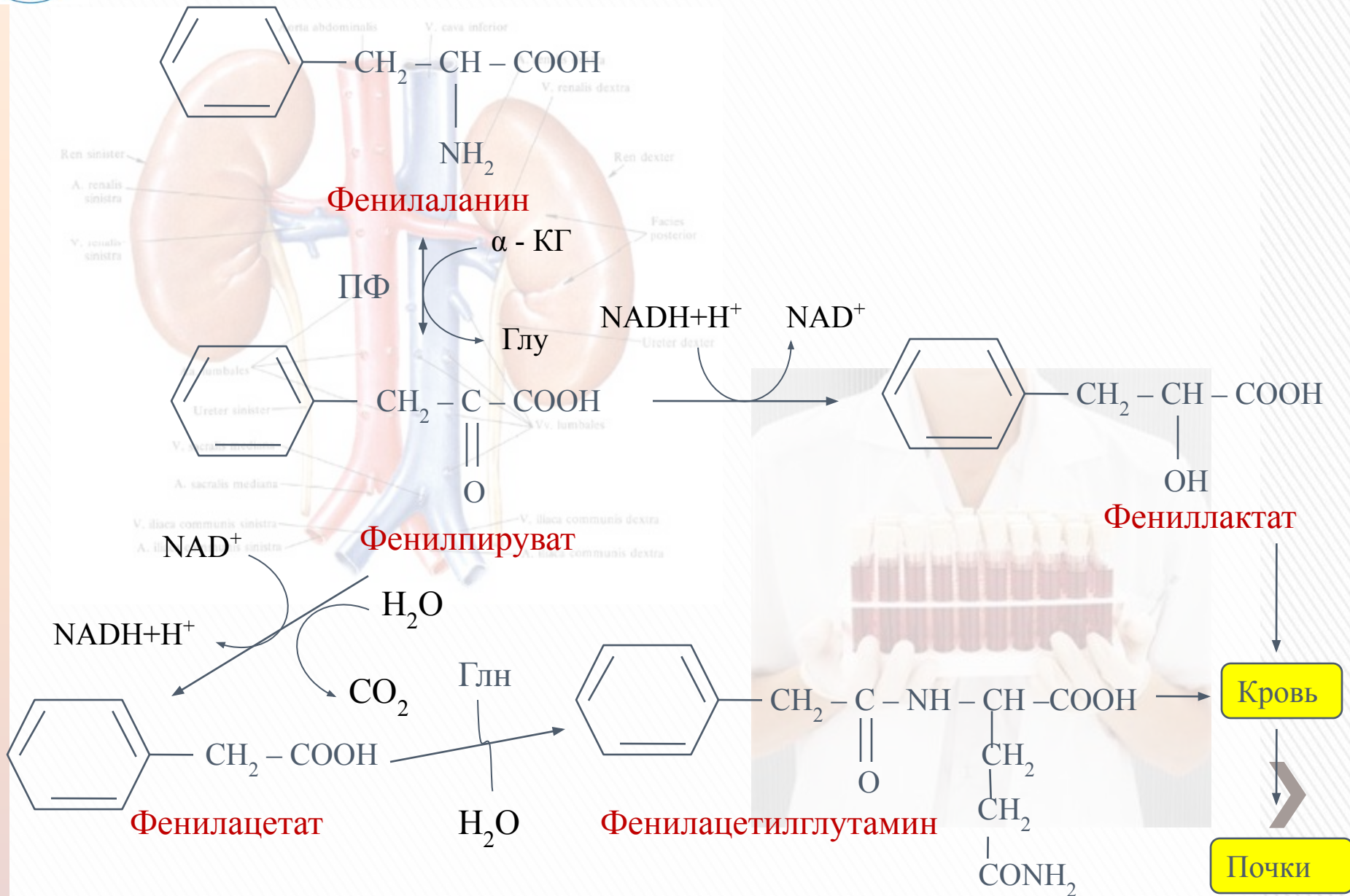




# Катаболизм фенилаланина и тирозина в печени



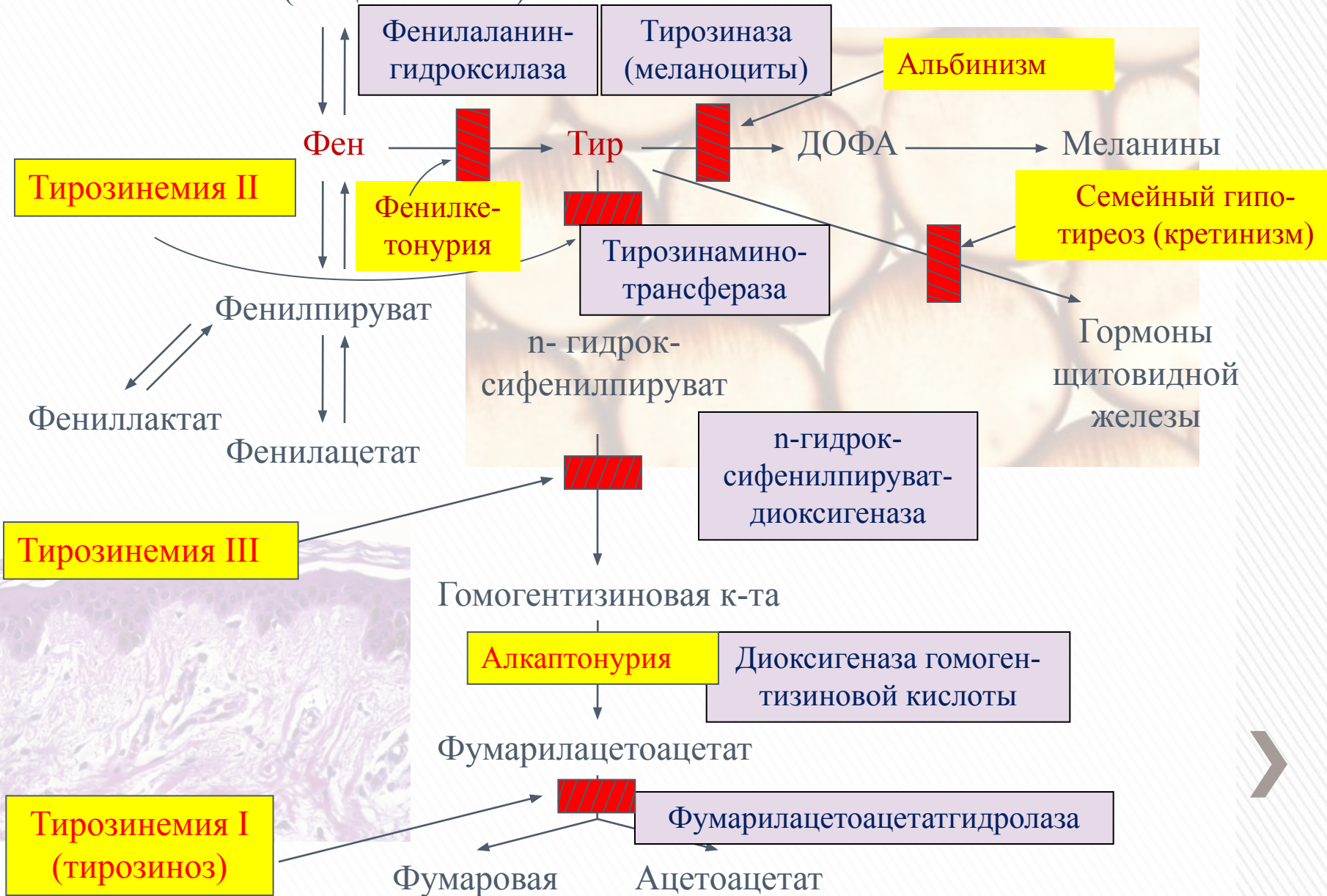
# Альтернативные пути катаболизма фенилаланина





# Врожденные нарушения обмена ФЕН и ТИР

Белки (пищи и тканей)

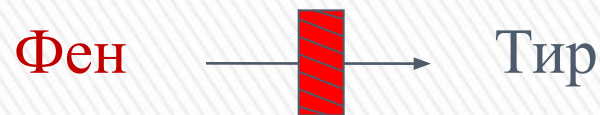




# Фенилкетонурия (пировиноградная олигофрения)

**Фенилкетонурия** – наследственное заболевание, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, частота 1:10 тыс. новорожденных. дефект фермента фенилаланингидроксилазы.

Фенилаланингидроксилаза



В печени здоровых людей около 10% фенилаланина превращается в фениллактат и фенилацетилглутамат. При ФКУ в крови и моче повышается содержание метаболитов альтернативного пути: **фенилпировата, фенилацетата, фениллактата**, которые токсичны для мозга.

Концентрация фенилаланина повышается в крови в 20-30 раз (в норме 1,0-2,0 мг/дл), в моче – в 100-300 раз по сравнению с нормой (до 30 мг/дл). Концентрация **фенилпировата и фениллактата** в моче достигает 300-600 мг/дл при полном отсутствии в норме.



# Фенилкетонурия

- **Проявления ФКУ** – нарушения умственного и физического развития, судорожный синдром, нарушение пигментации. Больные не доживают до 30 лет. Большие концентрации фенилаланина ограничивают транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер и тормозят синтез нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина).
- Для выявления ФКУ разработана **скрининг-программа** (наличие простого метода обнаружения, опасные последствия, частота не менее 1:20 тыс., есть способы предупреждения или лечения).
- Используют качественные и количественные методы обнаружения патологических метаболитов в моче (**фенилпируват, фениллактат**), определение фенилаланина в крови и моче.
- Лечение: содержание ребенка 10-12 месяцев на диете с малым содержанием **фен** (не более 10-12 мг в сутки) с повышенным содержанием **тир**. Прием **глу**, который быстро поступая в мозг в реакции переаминирования переводит **фенилпировиноградную кислоту в фенилаланин**.

# Альбинизм

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, частота 1:20 тыс. новорожденных.

Причина метаболического нарушения - врожденный дефект тирозиназы, катализирующей превращение тирозина в диоксифенилаланин **в меланоцитах**, что приводит к нарушению синтеза пигментов **меланинов**.



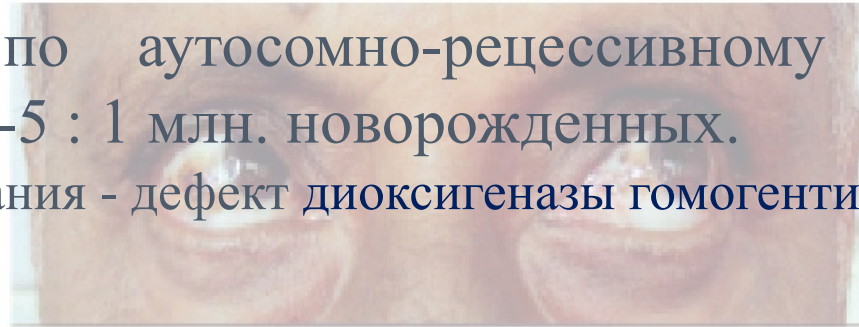
Клинические проявления альбинизма – снижение до отсутствия пигментации кожи, волос, снижение остроты зрения, светобоязнь. Длительное пребывание таких больных на солнце приводит к раку кожи.

Помощь – генетическая консультация.

# Алкаптонурия («черная моча»)

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, частота встречаемости – 2-5 : 1 млн. новорожденных.

Причина заболевания - дефект диоксигеназы гомогентизиновой кислоты.



Диоксигеназа гомогентизиновой кислоты

Гомогентизиновая к-та

Фумарилацетоацетат

С мочой выделяется большое количество **ГОМОГЕНТИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ** (до 0,5 г/сут), которая кислородом окисляется с образованием темных пигментов **алкаптонов**. Кроме потемнения мочи, характерна пигментация соединительной ткани (**охроноз**) и артрит.

Fig. 2 : Alkali test on urine (turned reddish brown on adding alkali).



# Тирозинемии

Нарушения катаболизма тирозина в печени приводит к тирозинемии и тирозинурии.

Различают 3 типа тирозинемии:

**Тирозинемия 1 типа (тирозиноз)**. Причина – дефект фермента фумарилацетоацетатгидролазы.

Фумарилацетоацетатгидролаза



Клинические проявления у новорожденных – диарея, рвота, задержка в развитии (накопление в крови и появление в моче фумарилацетоацетата - проявление ацидоза).

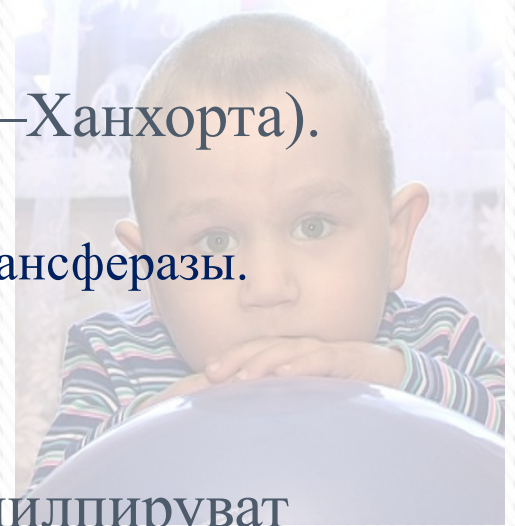
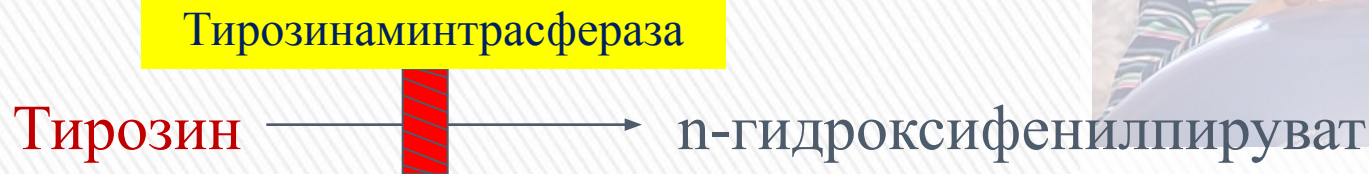
Без лечения дети погибают в возрасте 5-8 месяцев из-за развивающейся недостаточности печени. Для лечения используют диету с пониженным содержанием **тирозина и фенилаланина**.



# Тирозинемии

## Тирозинемия 2 типа (Синдром Рихнера –Ханхорта).

Причиной является дефект фермента тирозинаминотрансферазы.



Для заболевания характерны: поражения глаз и кожи, умеренная умственная отсталость, нарушения координация движений.

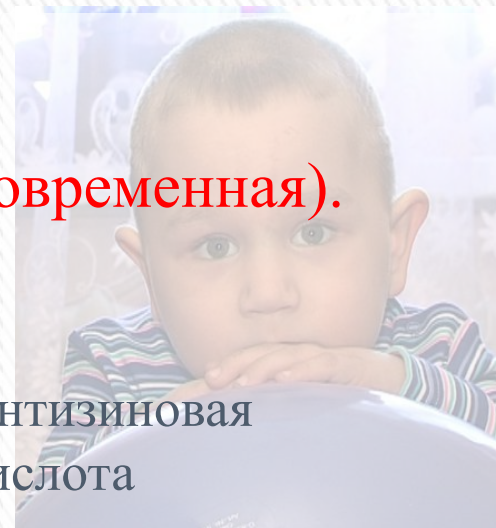
В крови повышается концентрация тирозина и фенилаланина.

При лечении назначают **бедную белком диету и витамин С.**



# Тирозинемии

Тирозинемия новорожденных – 3 типа (кратковременная).



Причина – дефект фермента п–гидроксифенилпируватдиоксигеназы.

В крови повышается концентрация п-гидроксифенилацетата, тирозина и фенилаланина.

При лечении назначают бедную белком диету и витамин С.

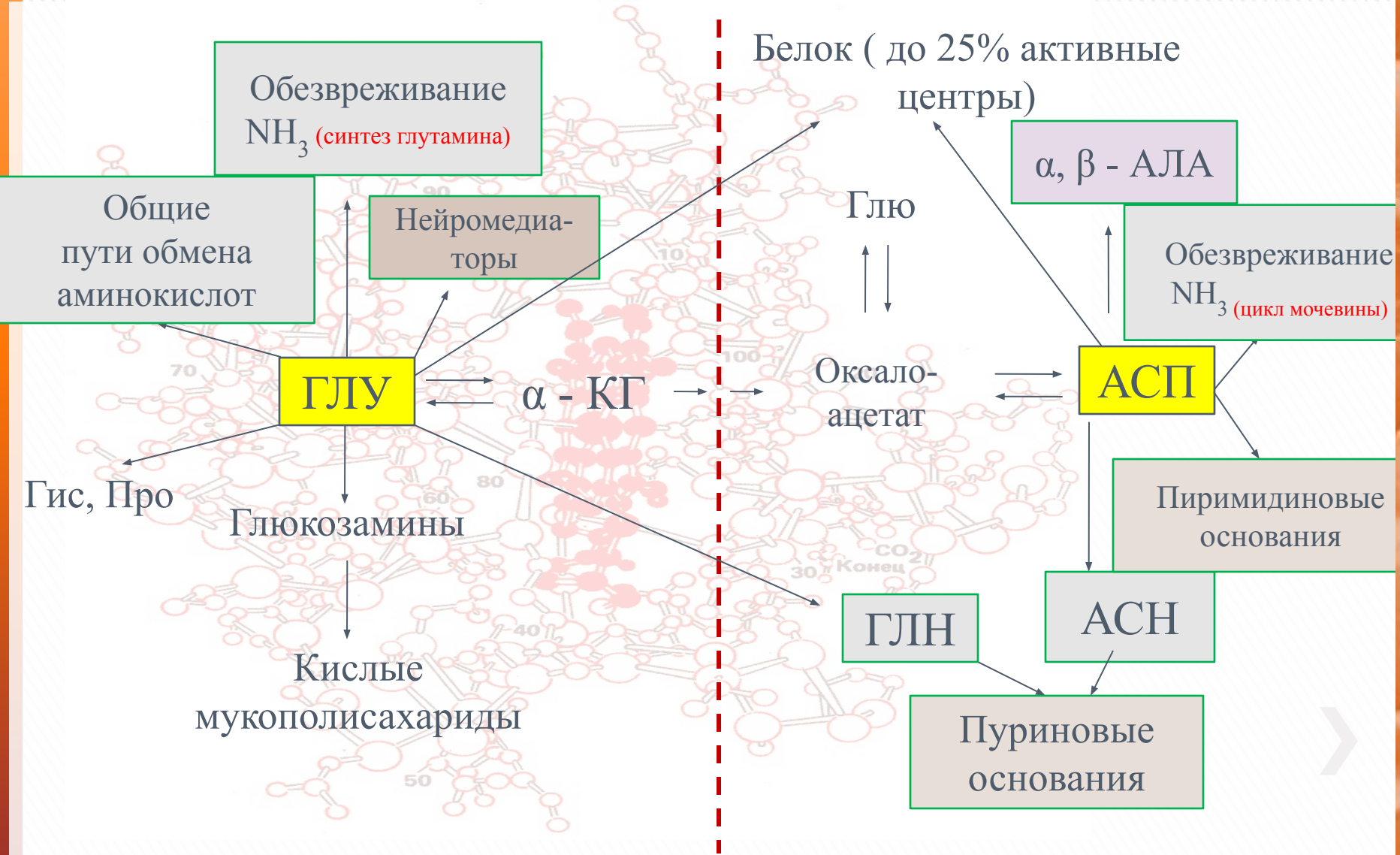




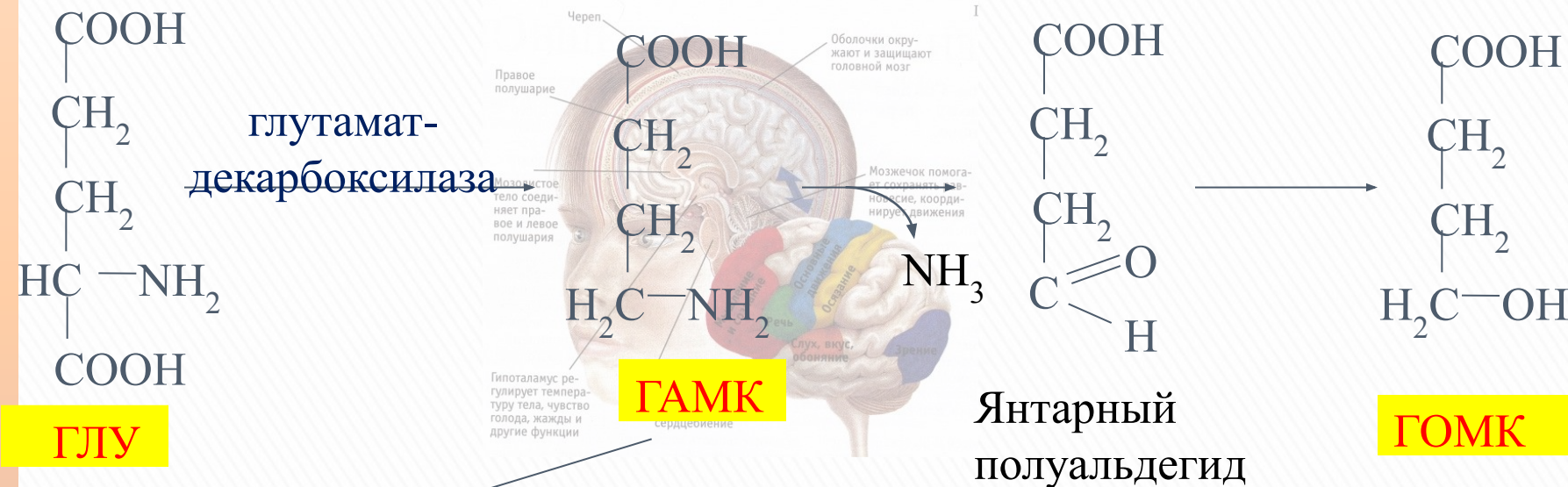


# Обмен дикарбоновых аминокислот

(ГЛУ, асп – заменимые, гликогенные)



**Глутамат** является возбуждательным медиатором, в процессе метаболизма превращается в **тормозные нейромедиаторы**



*γ-Бутиробетаин*

**Карнитин** – переносчик жирных кислот через мембрану митохондрий

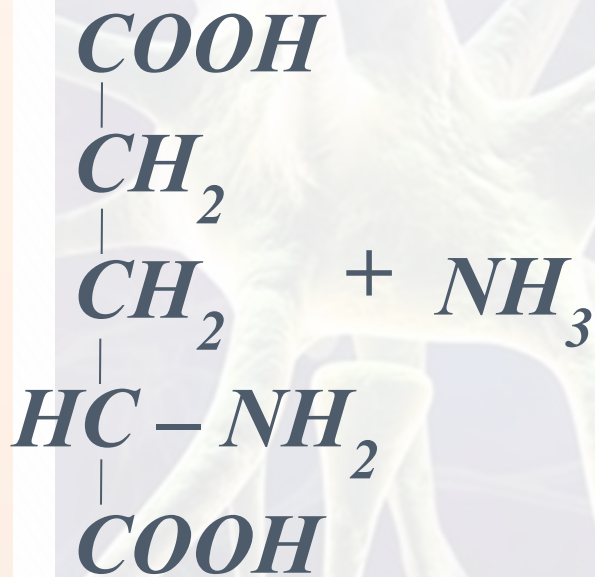


# Биологическая роль γ-аминомасляной кислоты (ГАМК)

1. ГАМК – увеличивает проницаемость постсинаптических мембран для ионов  $K^+$ , что вызывает **торможение нервного импульса**;
2. Повышает дыхательную активность нервной ткани;
3. Улучшает **кровообращение** головного мозга.



# Биологическая роль ГЛУ



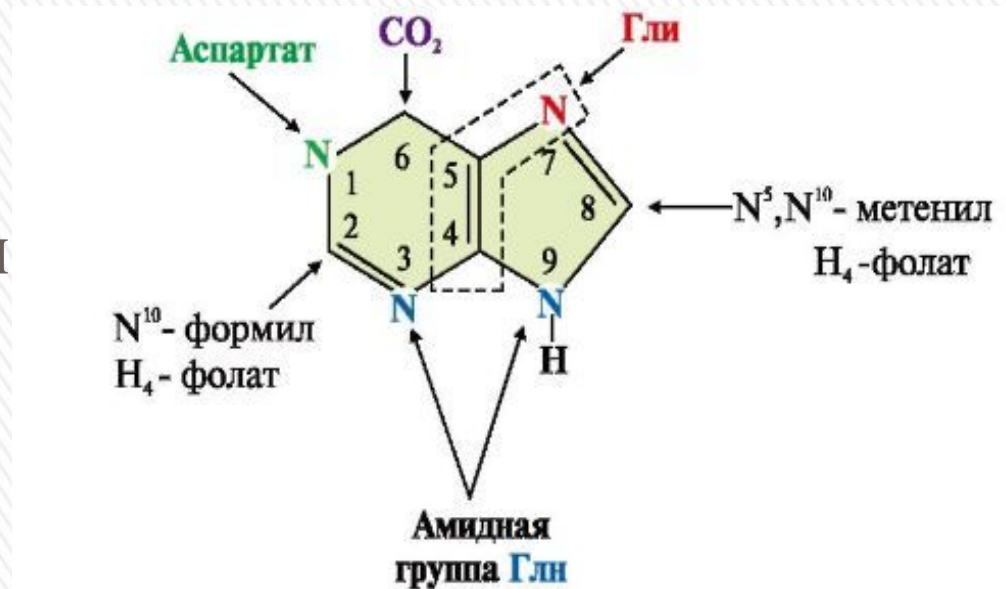
Глу



Глутамат

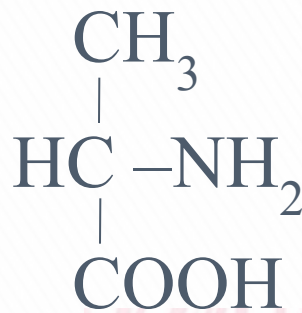
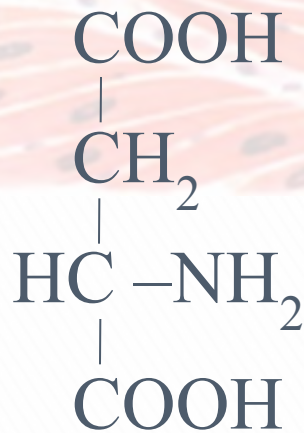
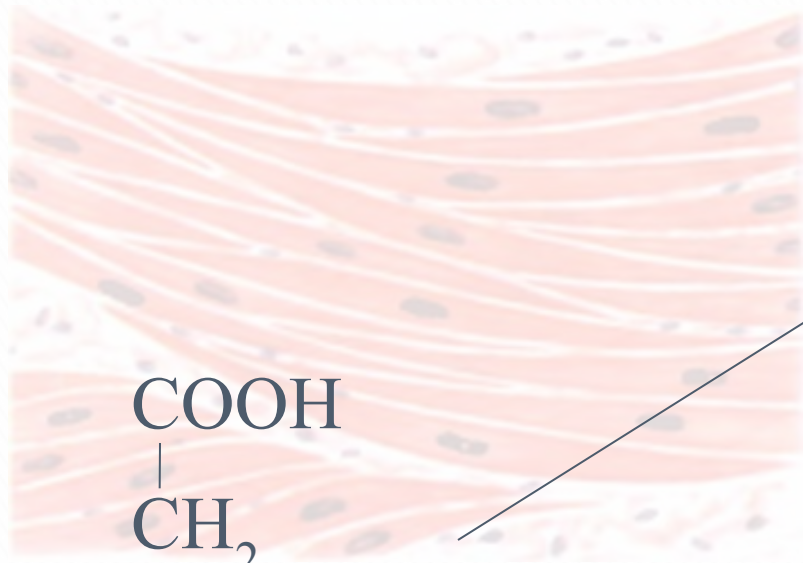
# Использование глутамина и аспартата для синтеза пуриновых оснований

Пуриновое кольцо формируется на остатке рибозо-5-фосфата при участии глицина, амидного азота Глн,  $\alpha$ -NH<sub>2</sub>-группы Асп, CO<sub>2</sub> и одноуглеродных производных: метенил- и формил-N<sub>4</sub>-фолатов.

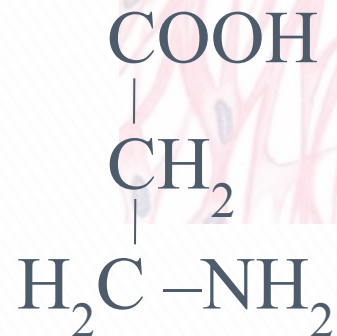


## АСП – для синтеза $\alpha$ -ала, $\beta$ -ала

( $\beta$ -ала - КоА, дипептды мышечной ткани – карнозин, ансерин)



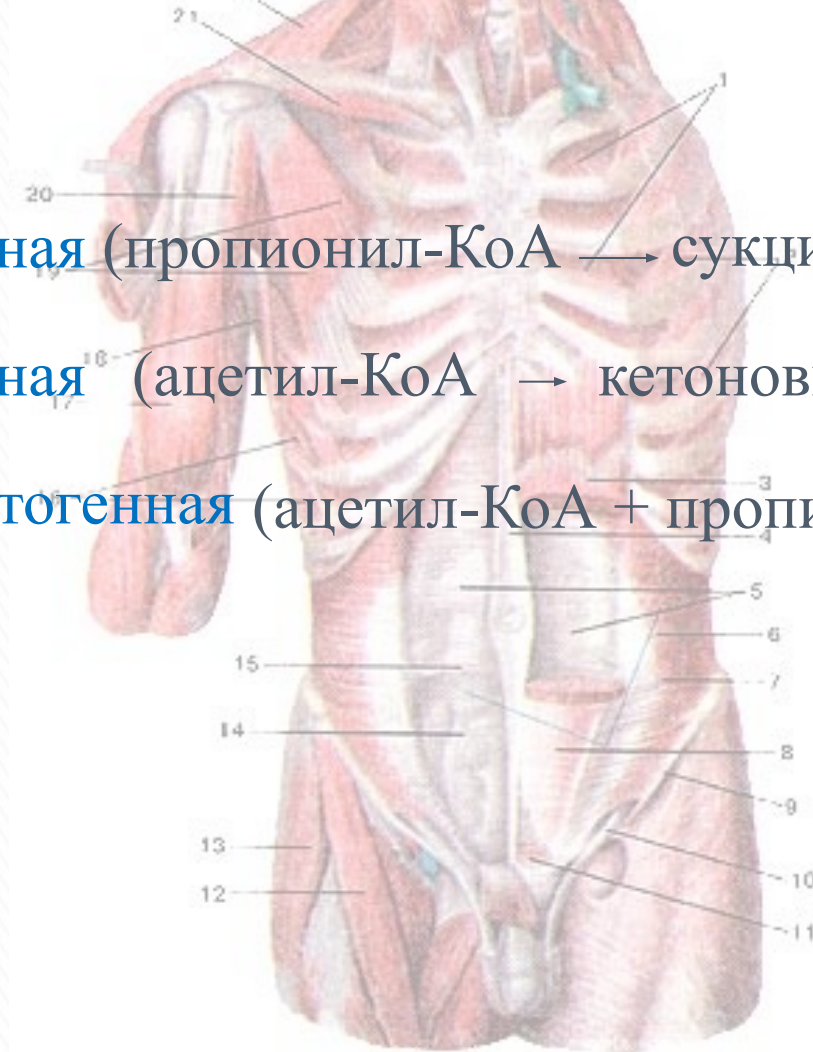
$\alpha$ -аланин



$\beta$ -аланин



## Незаменимые аминокислоты



**Вал** → гликогенная (пропионил-КоА → сукцинил-КоА → глю)

**Лей** → кетогенная (ацетил-КоА → кетоновые тела)

**Илей** → гликокетогенная (ацетил-КоА + пропионил-КоА)



# Обмен аминокислот с разветвленной цепью

Лейцин  
Изолейцин  
Валин

$\alpha$ КГ ГЛУ

$\alpha$ -Кетоизокапроат

$\alpha$ -Кето- $\beta$ -метилвалериат

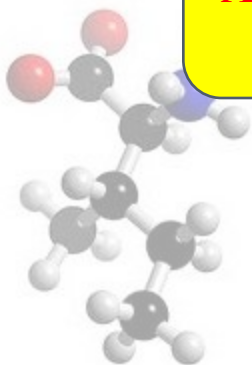
$\alpha$ -Кетоизовалериат

$\text{CO}_2$

Ацил-КоА-  
производ-  
ные  
жирных  
кислот

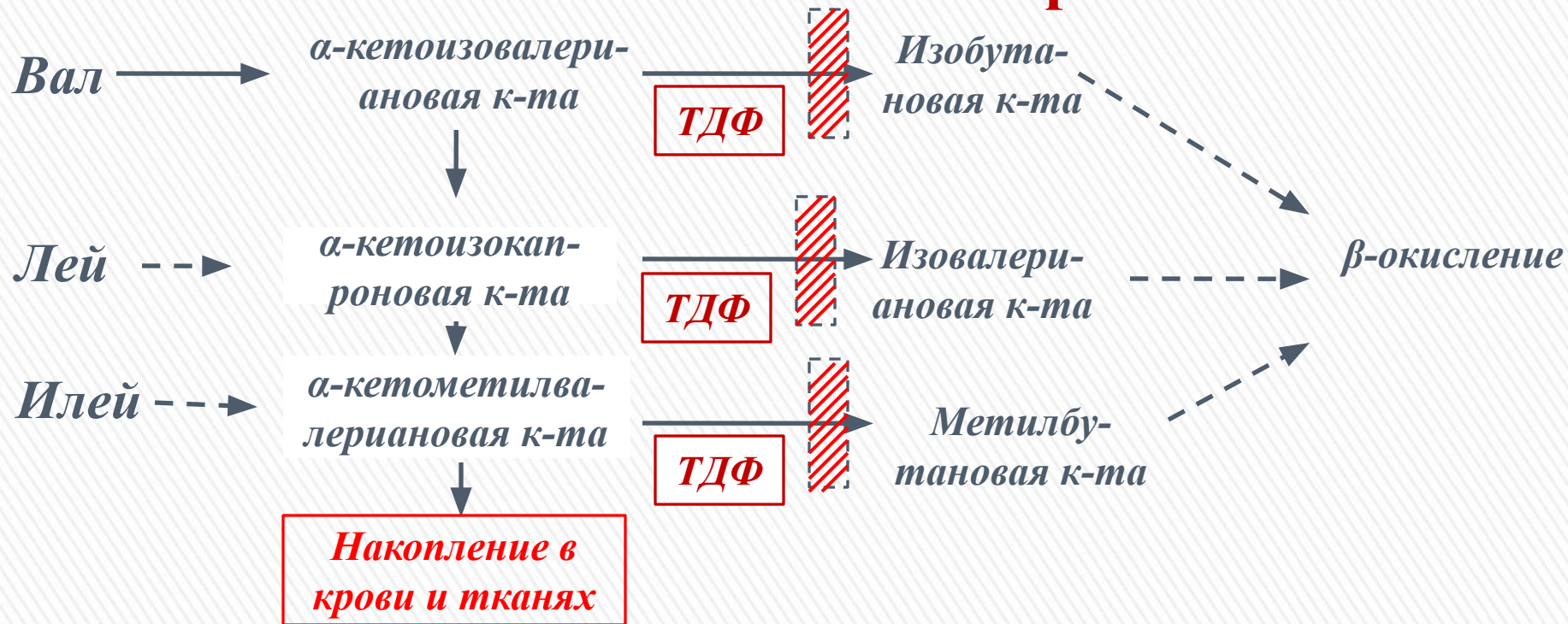
**Аминотрансфераза  
АМК с разветвленной  
цепью**

**Дегидрогеназный  
комплекс**  
 $\alpha$ -кетокислот с  
разветвленной цепью





## «Моча с запахом кленового сиропа»



Нарушение биосинтеза апоферментов или коферментов катализа окислительного декарбоксилирования продуктов обмена ВАЛ, ЛЕЙ, ИЛЕЙ

Нарушения чувствительности, боли, мышечная слабость, психические расстройства, задержка развития, угнетение ЦНС, гипотония, гипогликемия

Ограничение белка, искусственное вскармливание смесью с органичением: ВАЛ, ЛЕЙ, ИЛЕЙ. Мегавитаминотерапия



- » **Болезнь Кленового Сиропа (Maple Syrup Urine Disease, лейциноз, разветвлённоцепочечная кетонурия, болезнь мочи с запахом кленового сиропа, болезнь кленового сиропа) - врожденный дефект метаболизма аминокислот, приводящий к появлению в моче большого количества валина, лейцина, изолейцина и аллоизолейцина, вследствие чего она приобретает запах кленового сиропа.**
- » **Впервые это заболевание описано в 1954 г. В английской и американской литературе оно больше известно под названием болезни кленового сиропа из-за запаха мочи, который похож на запах сиропа из кленового дерева.**
- » **Заболевание начинает проявляться через 3-14 дней после рождения ребенка: малыш отказывается от пищи, тихо плачет, могут быть частые срыгивания и даже рвота. Если не обратиться за медицинской помощью, могут развиваться подергивания отдельных групп мышц, мышечный тонус увеличивается, в связи с чем все тело вытягивается, а нижние конечности скрещиваются.**
- » **При тяжелом течении болезни могут наступить нарушения дыхания и сознания, и, если с первых недель жизни лечение не проводилось, прогноз заболевания плохой. Такие дети резко отстают в весе и психомоторном развитии.**

Благодарю за внимание

