

Лекция 1 (4 семестр)



ОРЛОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
имени И.С. Тургенева

ОБМЕН И ФУНКЦИИ АМИНОКИСЛОТ

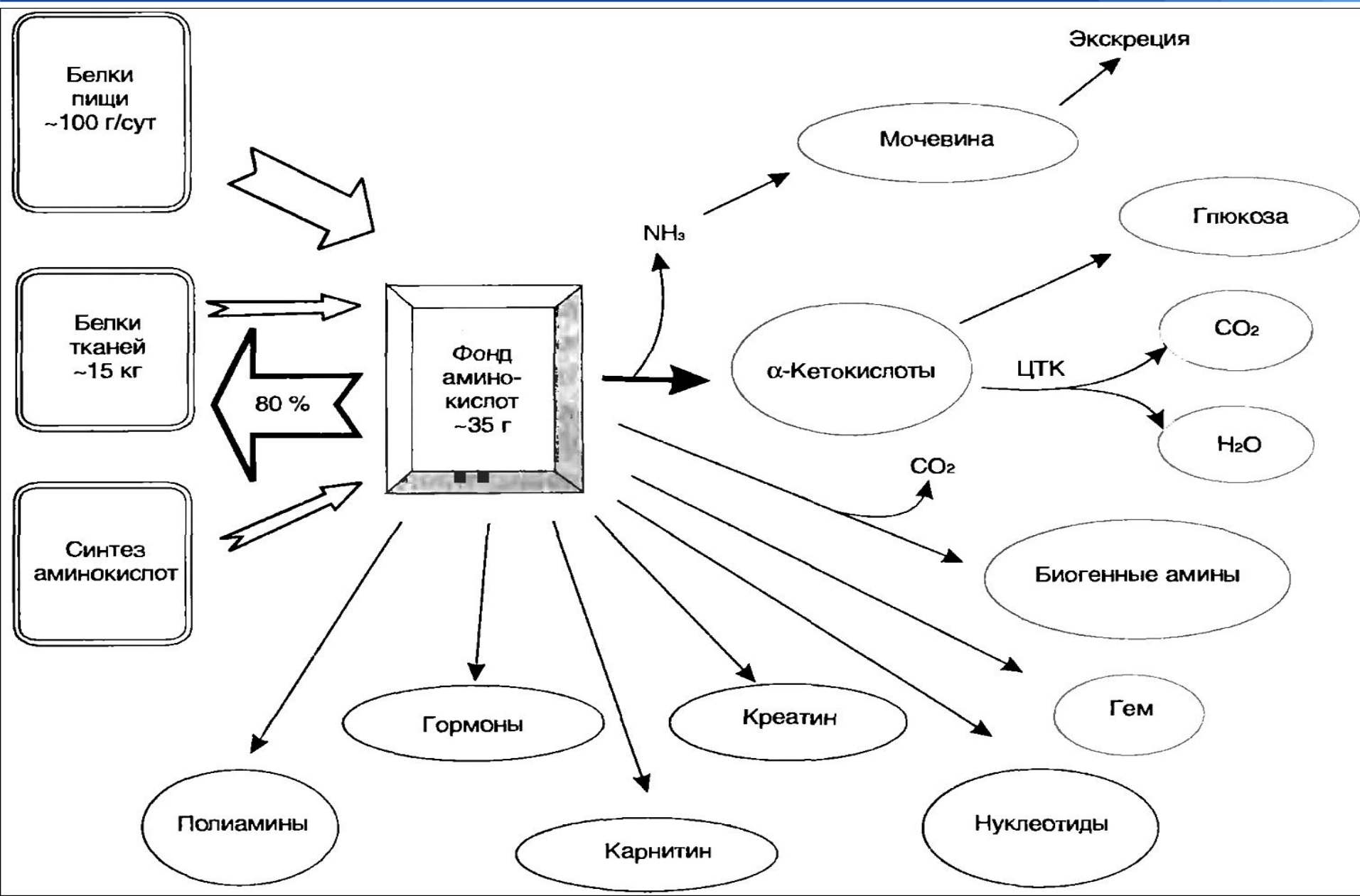


Источники и пути использования АК в клетках

Фонд свободных АК (аминокислот) организма составляет примерно 35 г. Содержание свободных АК в крови в среднем равно 35-65 мг/дл. Большая часть АК входит в состав белков, количество которых в организме взрослого человека нормального телосложения составляет примерно 15 кг.

Источники свободных АК в клетках

1. Белки пищи
2. Собственные белки тканей
3. Синтез АК из углеводов





Количество белка в некоторых продуктах

Мясо	18–22
Рыба	17–20
Сыр	20–36
Молоко	3,5
Рис	8,0
Горох	26
Соя	35
Картофель	1,5–2,0
Капуста	1,1–1,6
Морковь	0,8–1,0
Яблоки	0,3–0,4

%



Все **20** АК, которые встречаются в белках организма, можно разделить на 4 группы:

- *Заменяемые АК*

Ала, Асп, Асн, Глу, Глн, Про, Гли, Сер

- *Незаменимые АК*

Вал, Лей, Иле, Мет, Фен, Три, Лиз, Тре

- *Частично заменяемые АК*

Гис, Арг

- *Условно заменяемые АК*

Цис	←	Мет
Тир	←	Фен



«Квашиоркор»

Недостаточность белкового питания приводит к заболеванию («красный мальчик»). Заболевание развивается при недостатке Лиз.

Характеристика:

- Задержка роста
- Анемия
- Гипопротеинемия, сопровождающаяся отеками
- Жировое перерождение печени
- Волосы красно-коричневого оттенка
- Атрофия клеток поджелудочной железы → нарушается секреция панкреатических ферментов и не усваиваются белки;
- Поражение почек → увеличивается экскреция свободных АК с мочой
- Нарушение умственного и физического развития

Без лечения смертность составляет **50-90%**

Лечение: перевод больного на пищу, богатую животными белками или добавление препаратов Лиз.



Азотистый баланс

- разница между количеством N , поступающего с пищей, и количеством выделяемого N (в виде мочевины и аммонийных солей) :

- положительный – у детей, у выздоравливающих больных после тяжелой болезни, при обильном белковом питании;
- отрицательный – при тяжелых заболеваниях, при голодании, при старении;
- равный нулю (азотистое равновесие) – у здоровых взрослых людей при нормальном питании.



При переваривании происходит гидролиз пищевых белков до свободных АК под действием ферментов пептидгидролаз (пептидаз).

Пептидазы делятся на:

- Эндопептидазы – действуют на пептидные связи, удаленные от концов пептидной цепи.

Пепсин: - X – Фен –

- X – Тир –

- Лей - Глу –

Трипсин: - Арг – X –

- Лиз – X –

Химотрипсин: - Три – X –

- Фен – X –

- Тир – X –

Эластаза: - Гли – Ала –

- Экзопептидазы – действуют на пептидные связи, образованные N- и C-концевыми АК.

Аминопептидазы (отщепляет N-концевые АК)

Карбоксипептидазы: А – отщепляют C-концевые АК с гидрофобными R

В - отщепляют C-концевые АК - Лиз, - Арг

Дипептидазы (гидролизуют дипептиды из 2-х любых АК)

ПЕПТИДАЗЫ ВЫРАБАТЫВАЮТСЯ В НЕАКТИВНОЙ ФОРМЕ (ПРОФЕРМЕНТЫ) И АКТИВИРУЮТСЯ ЧАСТИЧНЫМ ПРОТЕОЛИЗОМ.



Переваривание начинается в желудке. Профермент пепсиноген вырабатывается главными клетками желудка. Желудочный сок содержит HCl.

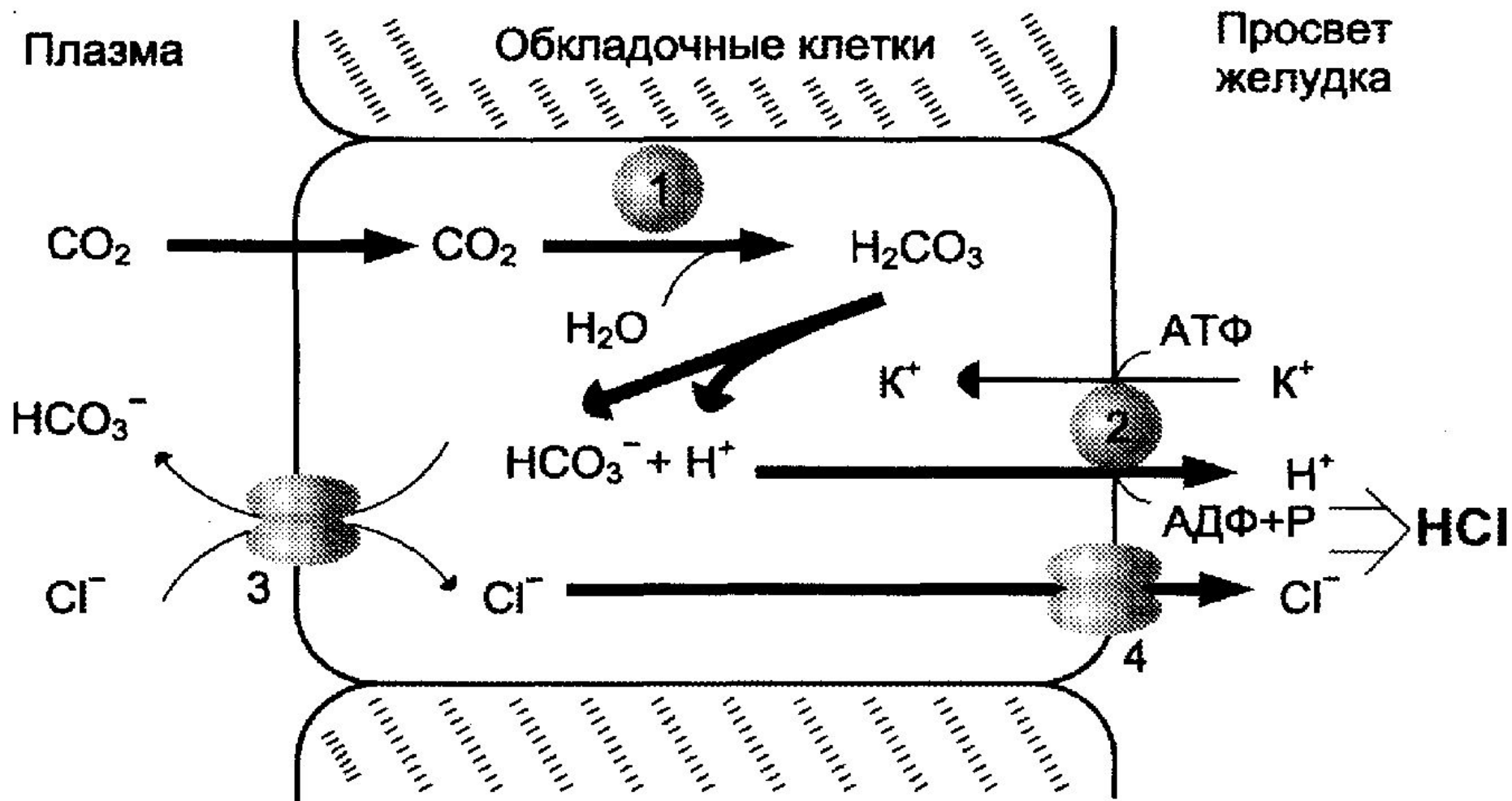
Функции HCl :

1. Оказывает бактерицидное действие;
2. Денатурирует белки пищи;
3. Создает оптимум pH для пепсина (1.5 – 2.0)
4. Активирует пепсиноген частичным протеолизом;

HCl и пепсин способны разрушать клетки эпителия желудка. В норме этого не происходит.

Защитные факторы слизистой оболочки желудка:

- Образование слизи
- Секреция HCO_3^-
- Наличие на наружной поверхности мембран клеток слизистой оболочки гетерополисахаридов
- Быстрая регенерация поврежденного эпителия



Секреция HCl в желудке.

1 – карбоангидраза; 2 - H^+/K^+ - АТФ-аза; 3 – белки-переносчики анионов;
4 – хлоридный канал.



Реннин

(ХИМОЗИН)-

фермент желудочного сока детей грудного возраста, который переводит казеин молока в нерастворимый сгусток, чем предотвращает быстрый выход молока из желудка. У взрослых людей реннина нет.

В слизистой оболочке желудка человека найдена еще одна протеаза – **гастриксин**.



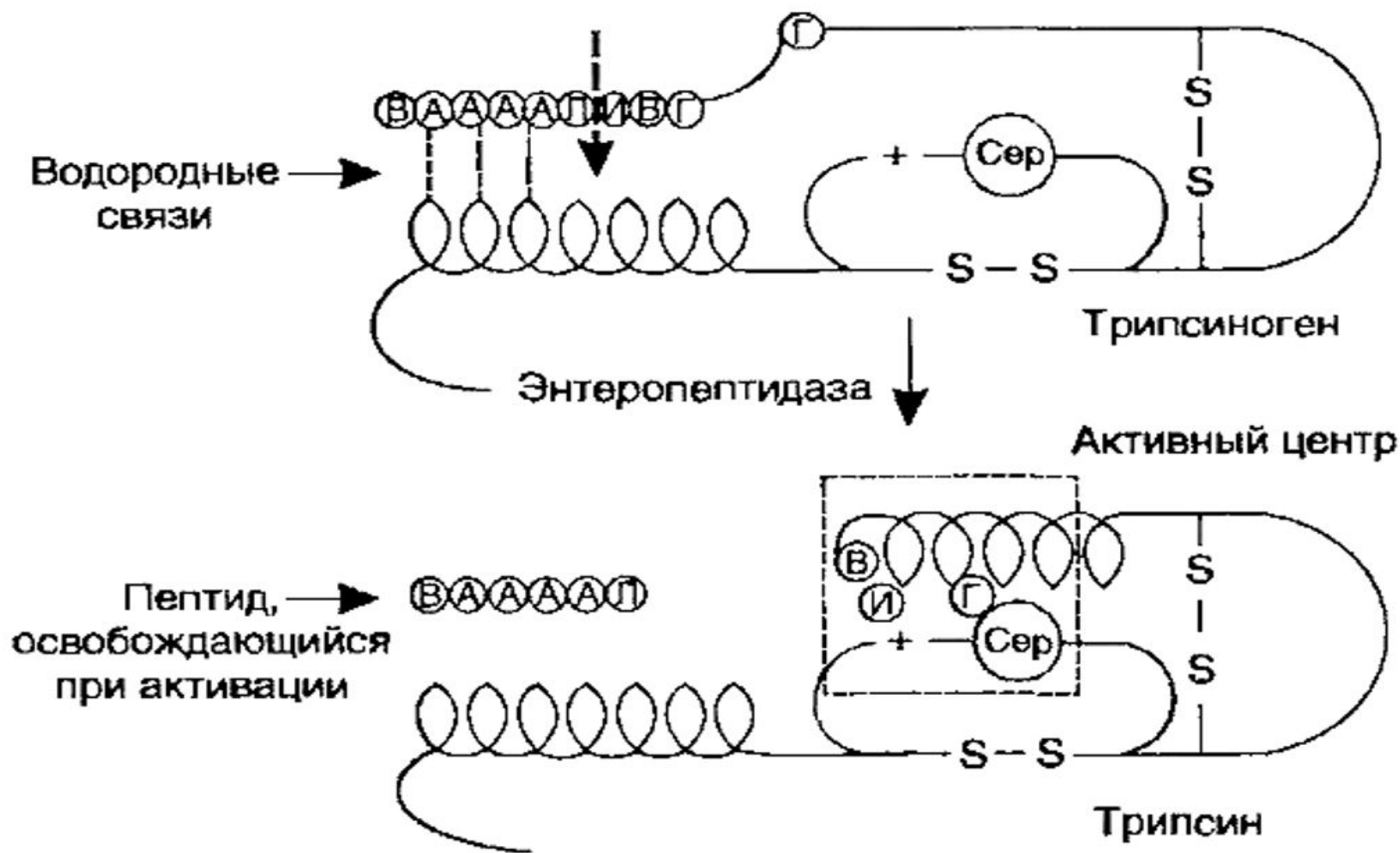
Определение кислотности желудочного сока используют для *диагностики* различных заболеваний желудка.

1. Повышенная кислотность – сопровождается изжогой, диареей, может быть симптомом язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперацидного гастрита.
2. Пониженная кислотность – бывает при некоторых видах гастритов. Полное отсутствие HCl и пепсина (желудочная ахилия) наблюдается при атрофических гастритах и сопровождается перцинозной анемией (недостаточность выработки фактора Касла и нарушение всасывания V_{12}
3. Анацидность ($pH > 6,0$) – потеря слизистой оболочкой желудка обкладочных клеток, секретирующих HCl, что вызывает рак желудка.

При диагностике заболеваний желудка кроме биохимических анализов проводят рентгенологические и эндоскопические исследования, а также биопсию.



Механизм активации трипсиногена





Переваривание белков **в кишечнике** происходит под действием:

1. Ферментов поджелудочной железы (трипсина, химотрипсина, эластазы, карбоксипептидазы)
2. Ферментов тонкой кишки (аминопептидазы, дипептидазы, трипептидазы)

Кишечные пептидазы синтезируются в энтероцитах сразу в активной форме.

Конечным результатом переваривания белков является образование свободных АК, поступающих в клетки слизистой оболочки кишечника путём активного транспорта за счёт градиента концентрации Na(симпорт), а далее с помощью специфических транслоказ.

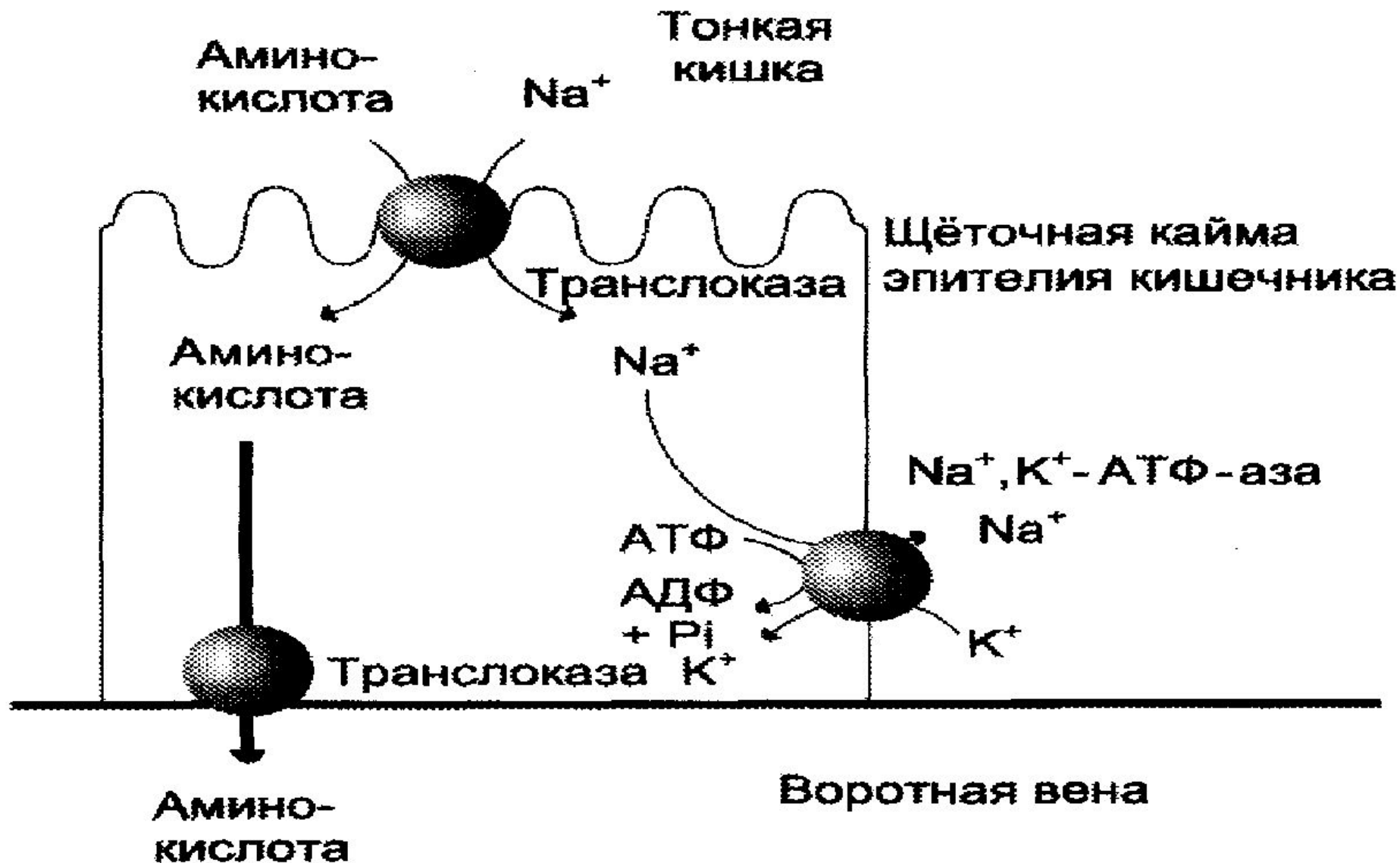
5 систем переноса для АК:

- С длинной алифатической цепью
- С короткой алифатической цепью
- С положительно заряженным радикалом
- С отрицательно заряженным радикалом
- Пролина.

В кровь поступают свободные АК, которые не несут генетической информации.



Механизм всасывания АК в кишечнике





Место синтеза	Место действия	pH	Активация протеиназ			Специфичность действия
			профермент	активатор	активный фермент	
Слизистая оболочка желудка	Полость желудка	1,5 – 2,0	Пепсиноген Пепсиноген	НС1 – медленно Пепсин – быстро	Пепсин Пепсин	-X – Тир- -X – Фен- -Лей – Глу-
Поджелудочная железа	Полость тонкой кишки	7,0 – 8,0	Трипсиноген	Энтеропептидаза	Трипсин	-Арг – X- -Лиз – X-
			Химотрипсиноген	Трипсин	Химотрипсин	-Три – X- -Фен – X- -Тир – X-
			Прозластаза Прокарбоксипептидазы А, В	Трипсин Трипсин	Эластаза Карбоксипептидазы А, В	-Гли – Ала- -X-NH-CH-COOH R
Тонкая кишка	Пристеночный слой	7,0 – 8,0	Аминопептидазы Ди- и трипептидазы			H ₂ N-CH-CO-X- R Ди- и трипептиды

Примечание. X – любая аминокислота.



Реакции характерные для АК:

- 1) Трансаминирование
- 2) Дезаминирование
- 3) Декарбоксилирование
- 4) Биосинтез
- 5) Рацемизация (для микроорганизмов, синтез Д-изомеров)



Трансаминирован

Это реакция переноса α -аминогруппы с аминокислоты на α -кетокислоту без промежуточного образования NH_3 . Реакцию катализируют ферменты аминотрансферазы (трансаминазы), кофермент которых пиридоксальфосфат (ПФ) – производное B_6 . В реакцию могут вступать все АК, за исключением Лиз, Тре, Про.

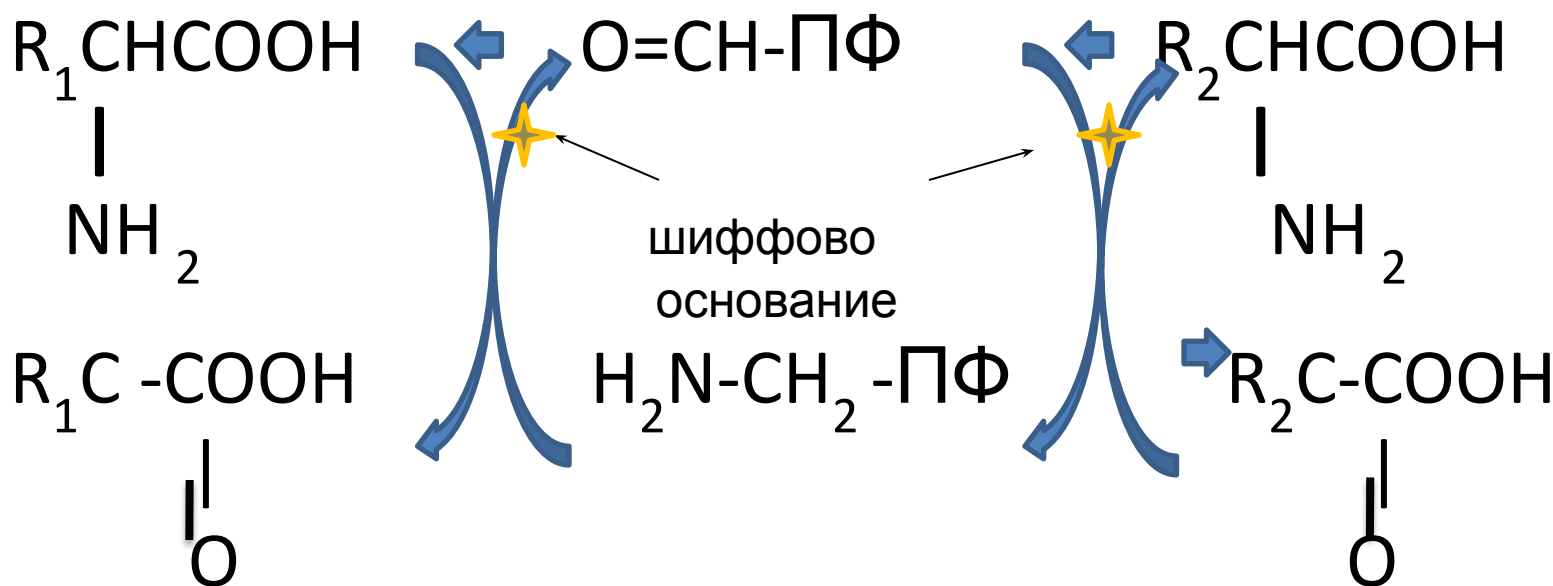
Клиническое значение: внутриклеточные ферменты. В крови практически не определяются, активность возрастает при нарушении целостности клеток.





Константа равновесия близка к 1, поэтому направление реакции будет зависеть от доступности субстрата и скорости удаления продуктов.

Биологическое значение: используется для синтеза и катаболизма АК.





Органоспецифические аминотрансферазы АЛТ и АСТ

АЛТ-маркерный фермент печени.

АСТ-маркерный фермент сердечной мышцы.

В норме: АЛТ = 0,1-0,68 мкмоль/час мл

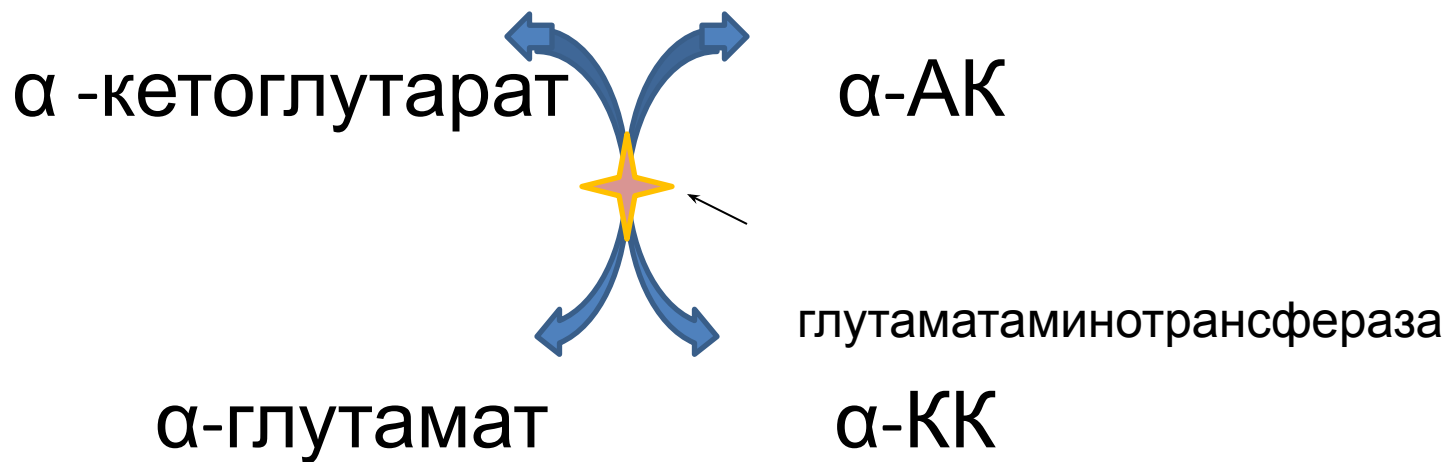
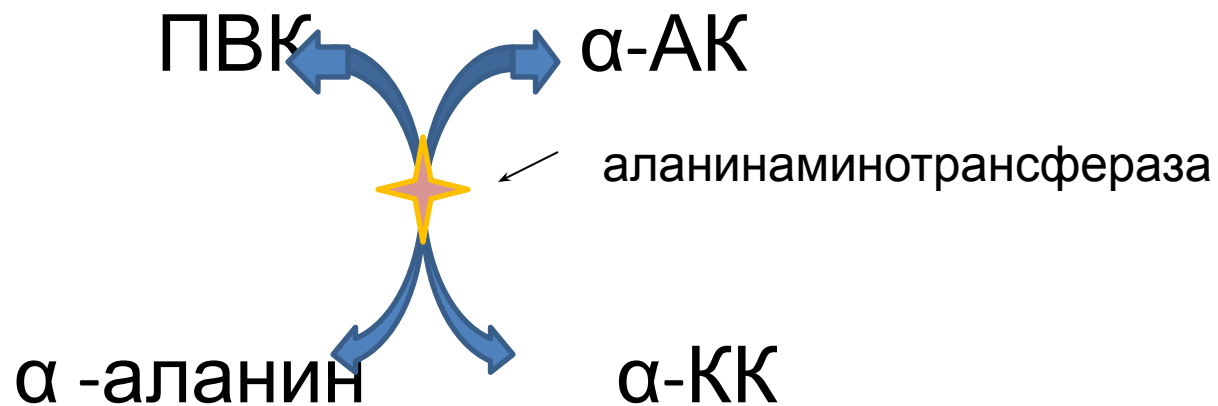
АСТ = 0,1-0,45 мкмоль/час мл

Соотношение активностей АСТ/АЛТ называют «**коэффициентом де Ритиса**». В норме: $1,33 \pm 0,42$.

При инфаркте миокарда активность АСТ увеличивается в 8-10 раз, а АЛТ-в 1,5-2,0 раза. Значение коэффициента де Ритиса резко возрастает.

При гепатитах активность АЛТ увеличивается в 8-10 раз, а АСТ-в 2-4 раза. Коэффициент де Ритиса снижается.

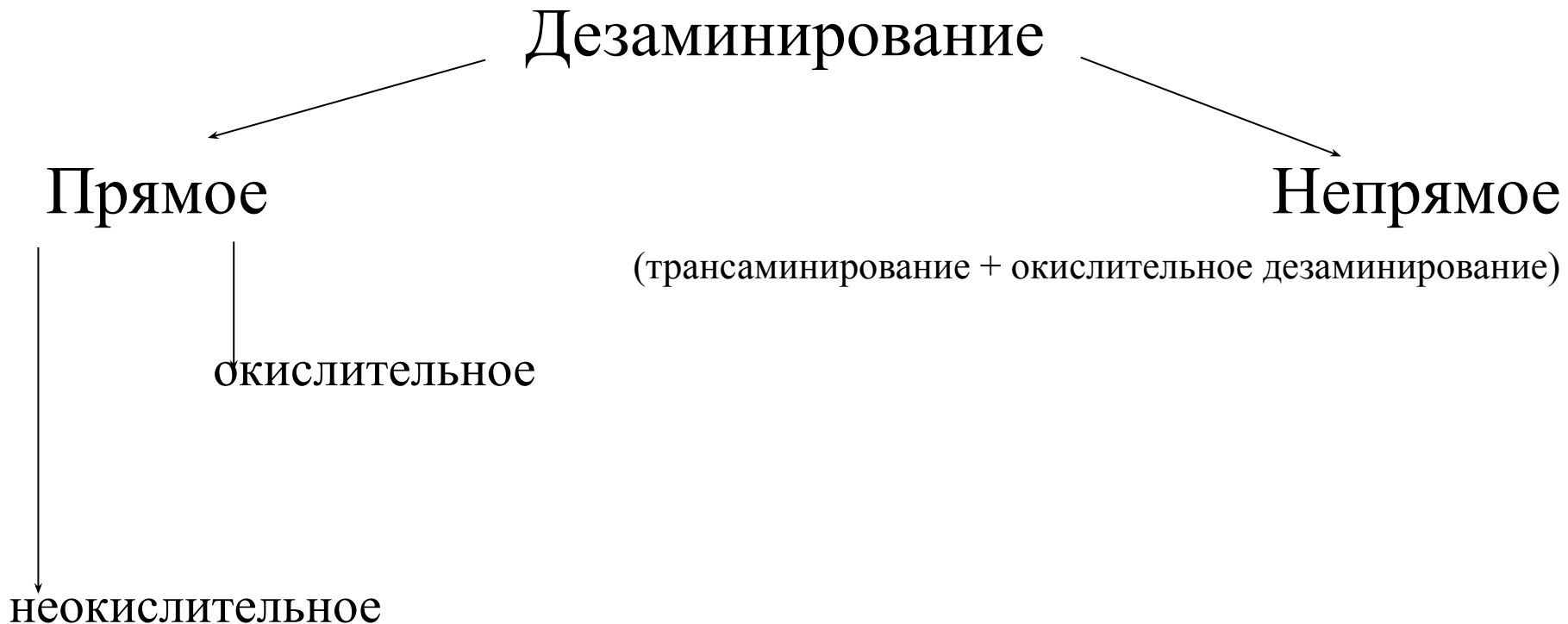
При циррозе печени коэффициент де Ритиса увеличивается, свидетельствуя о некрозе клеток, при котором в кровь выходят обе формы АСТ (цитоплазматическая и митохондриальная).





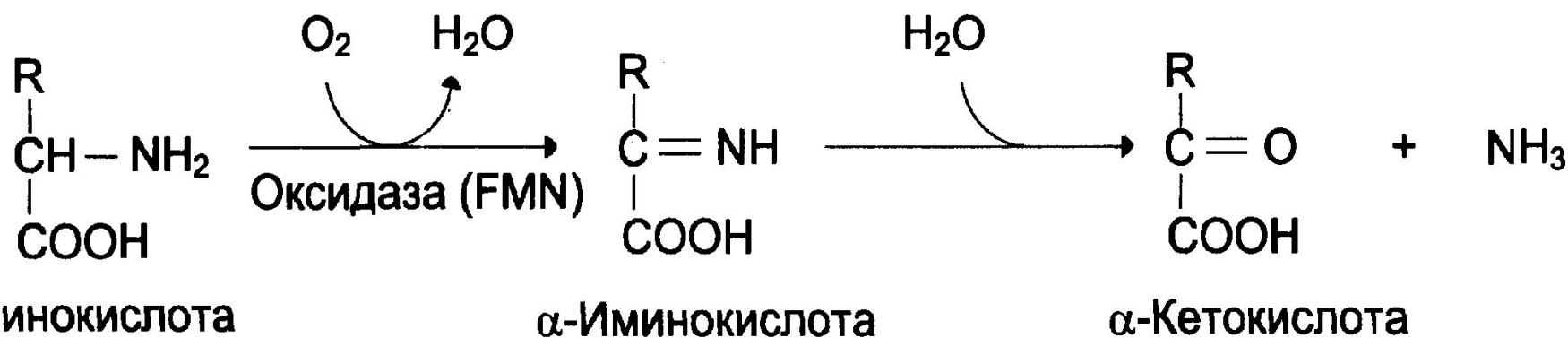
Дезаминирование

-это реакция отщепления α -аминогруппы от аминокислоты и выделение её в форме NH_3 .

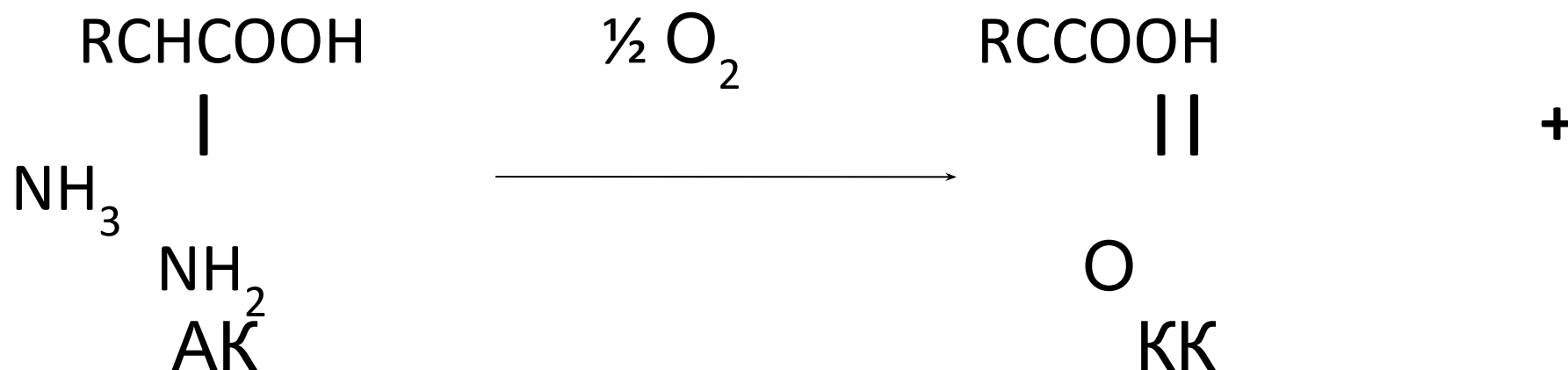


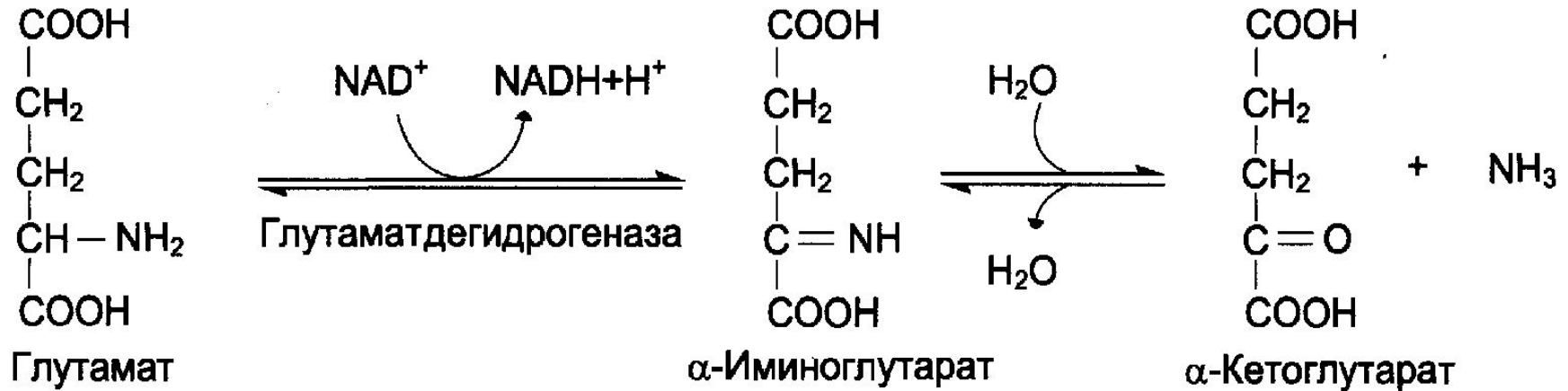


Окислительное дезаминирование проходит в 2
стадии: ферментативная и спонтанная.



Общая реакция:





ГДГ – высокоактивный фермент. Может индуцироваться стероидными гормонами (кортизолом).

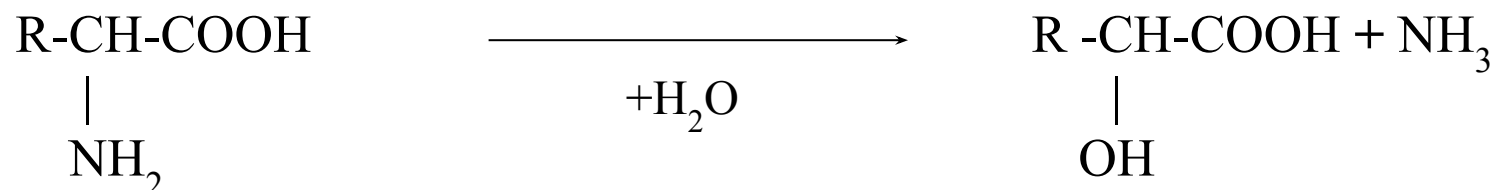


Неокислительное дезаминирование :

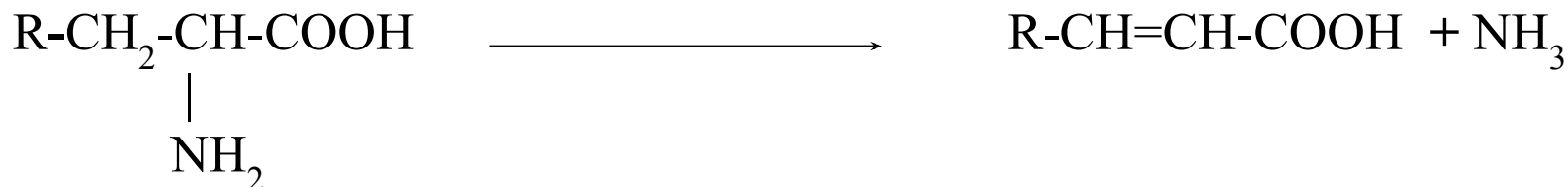
- *Восстановительное*

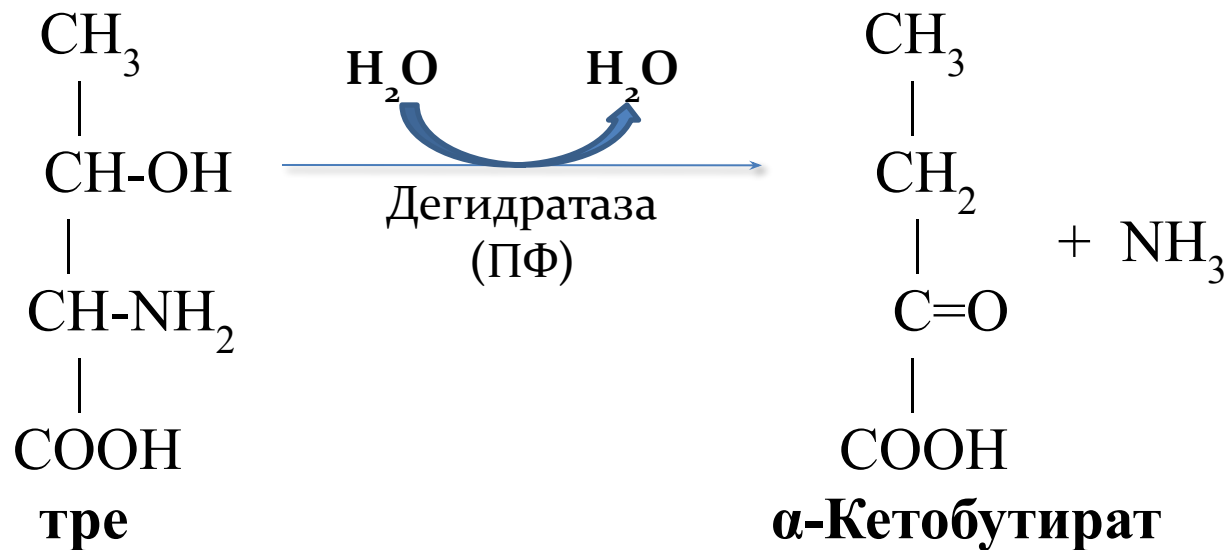
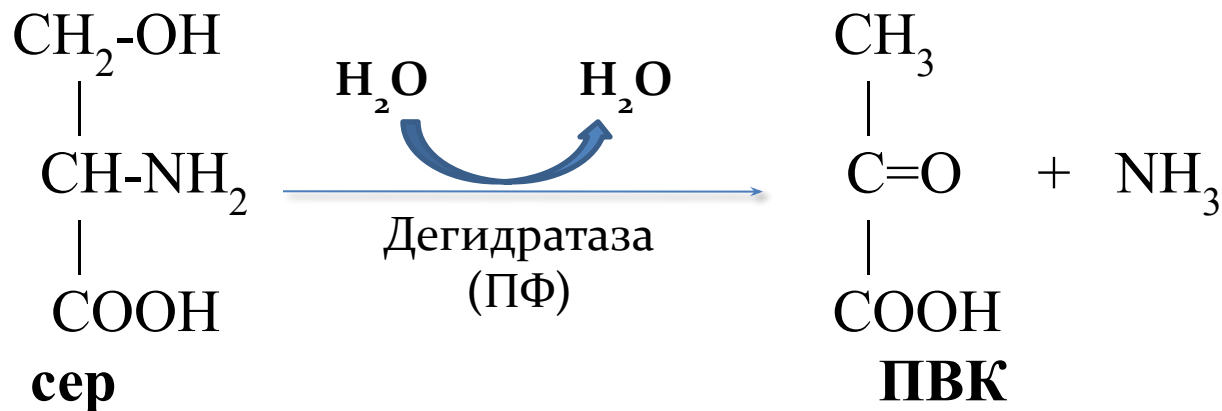


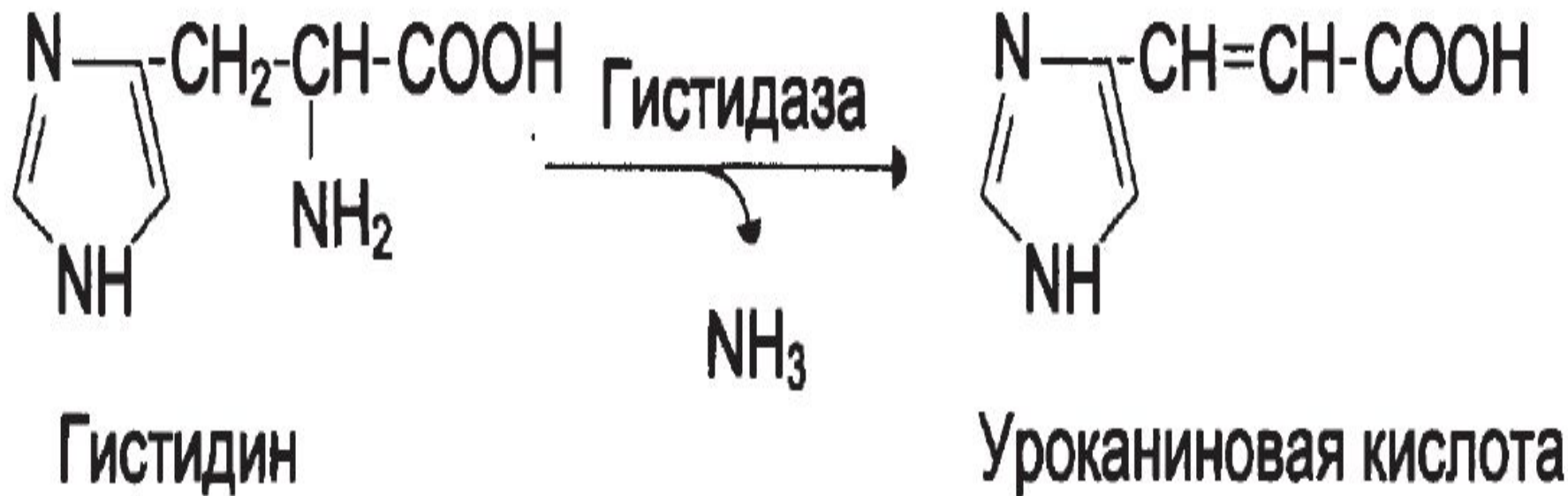
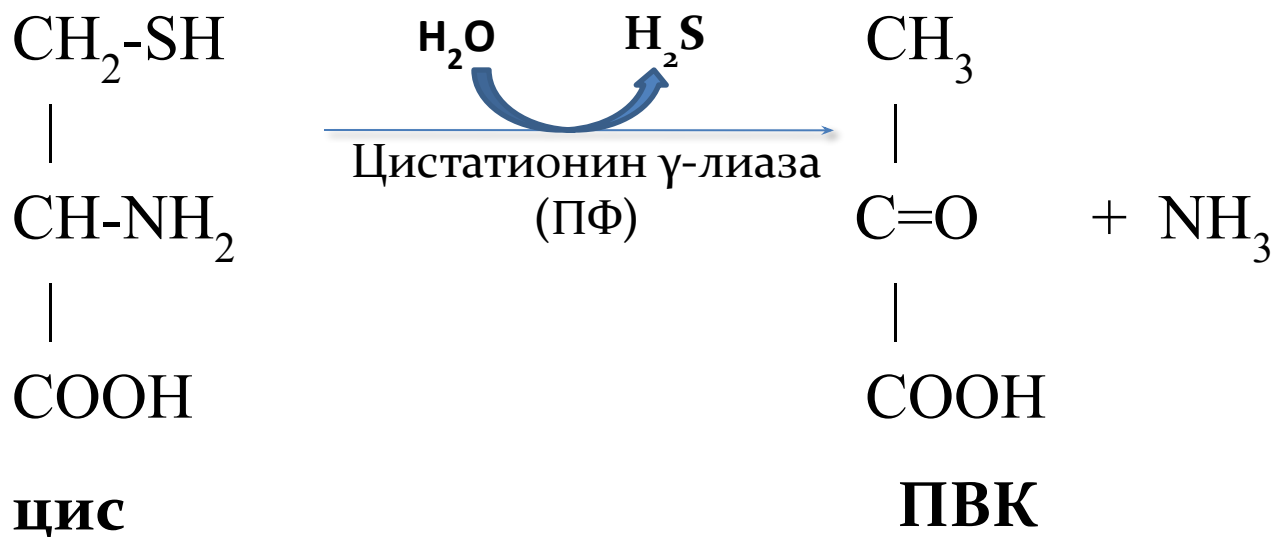
- *Гидролитическое*



- *Внутримолекулярное*



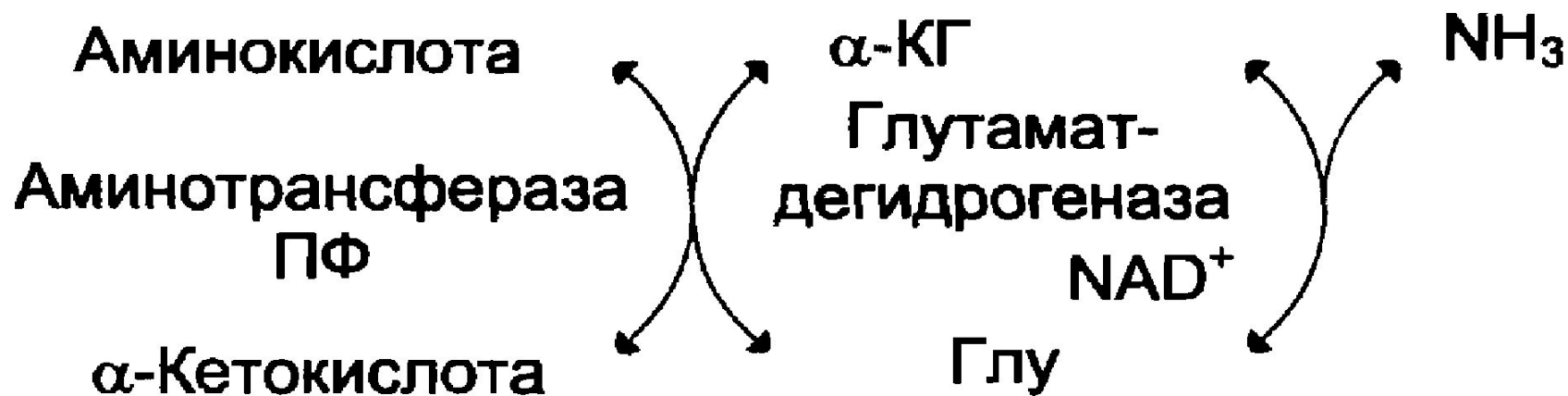




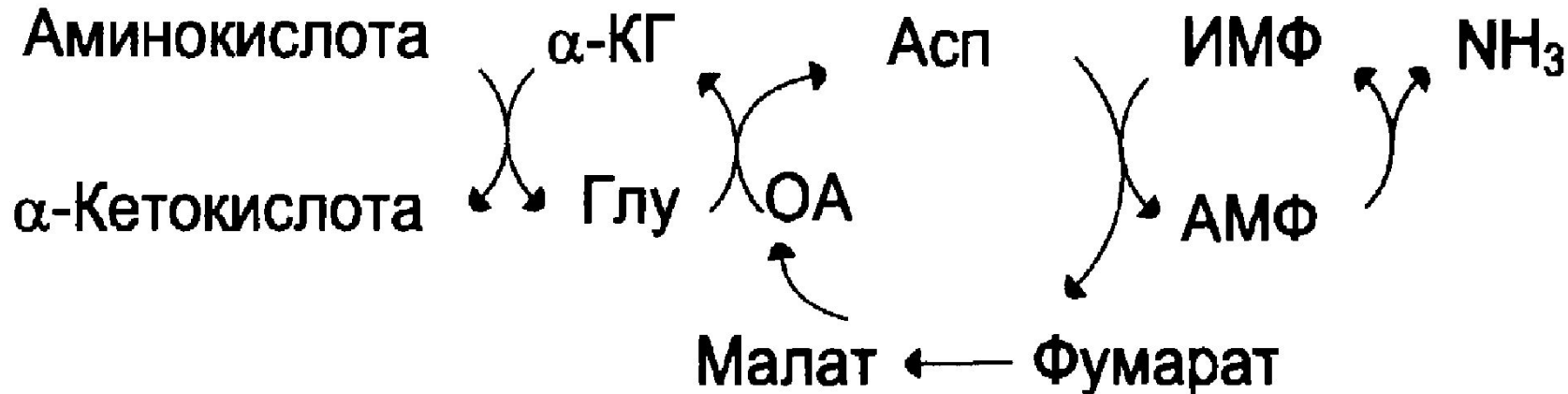
Непрямое дезаминирование

(арг, ала, асп, вал, лей, иле, мет, тир, фен)

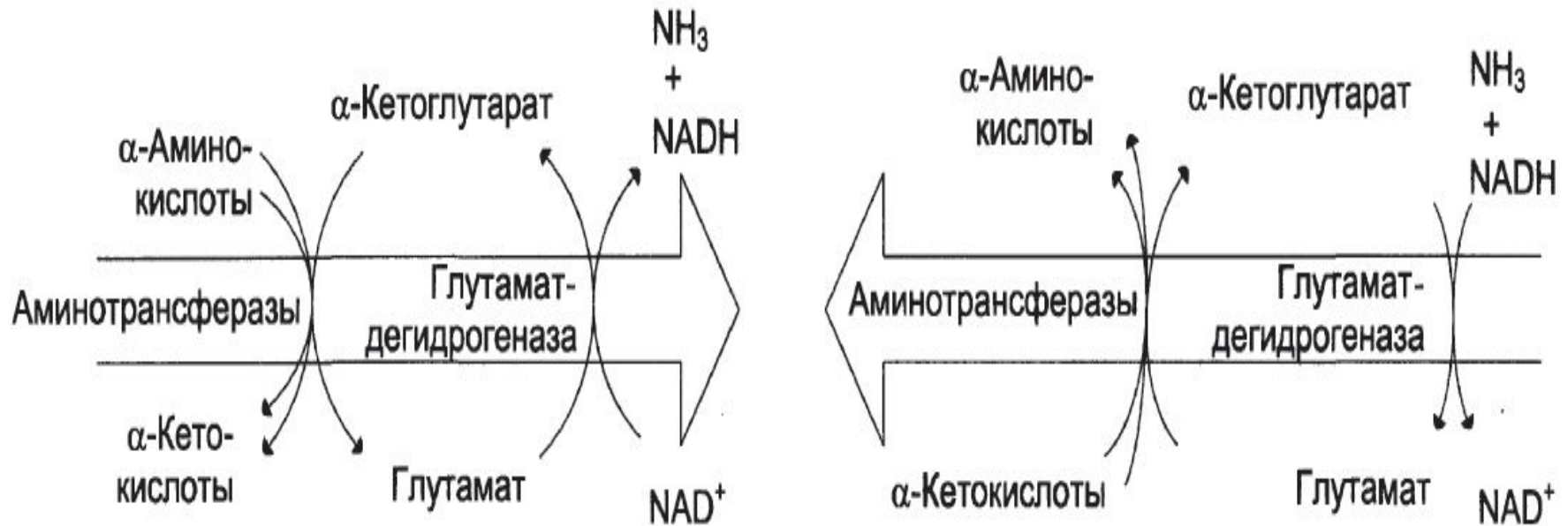
1 путь:



2 путь:



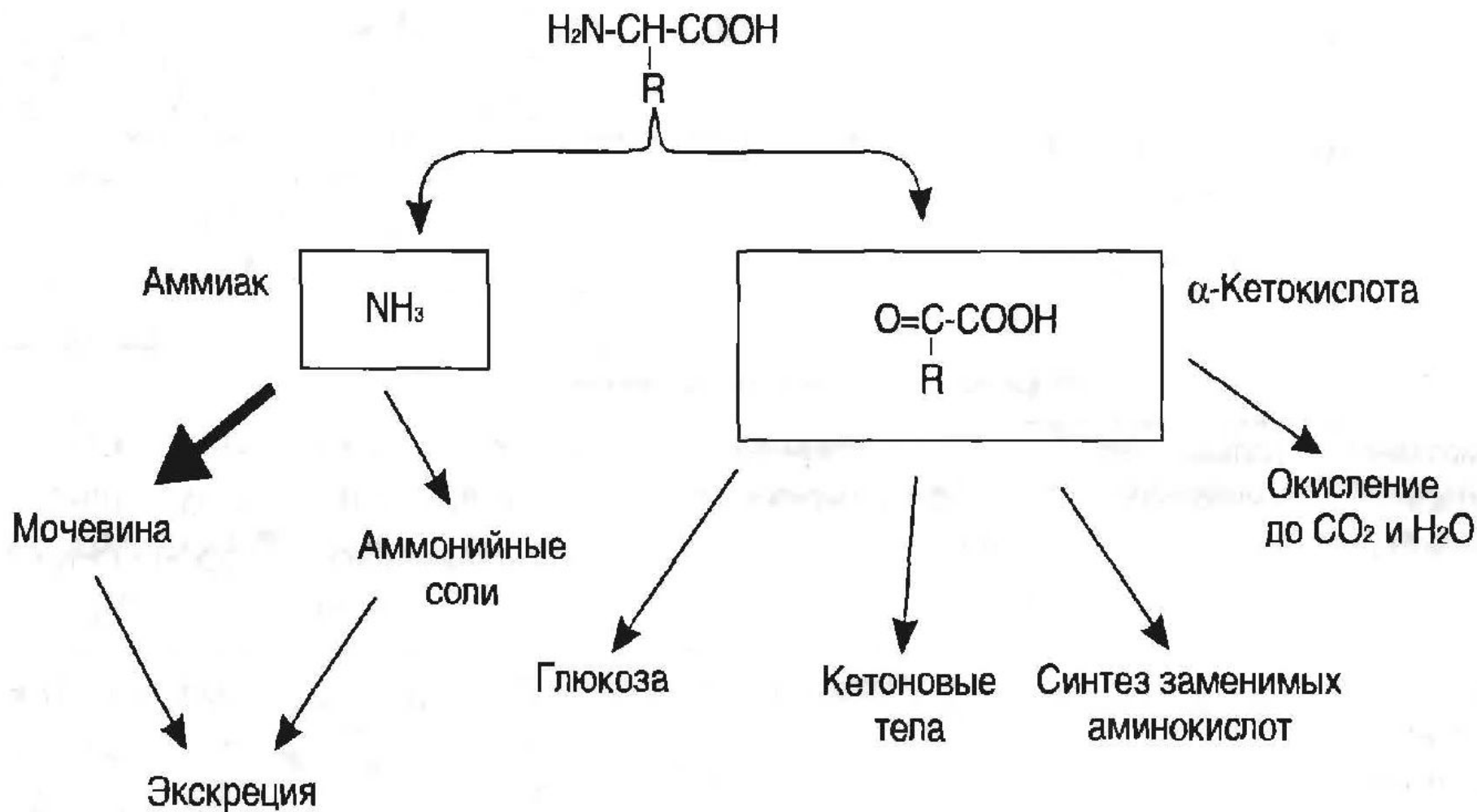
Биологическая роль непрямого дезаминирования



Катаболизм АК: все природные АК сначала передают аминогруппу на α -кетоглутарат в реакции трансаминирования с образованием глутамата и соответствующей кетокислоты. Затем глутамат подвергается прямому окислительному дезаминированию под действие глутаматдегидрогеназы, в результате чего получают α -кетоглутарат и NH_3 .



Судьба продуктов дезаминирования АК (обмен безазотистого остатка аминокислот)





Гликогенные и кетогенные аминокислоты

Аминокислоты, которые превращаются в пируват и промежуточные продукты ЦТК (**α -КГ, сукцинил-КоА, фумарат**) и образуют в конечном итоге **оксалоацетат**, могут использоваться в процессе *глюконеогенеза*. Такие аминокислоты относят к группе **гликогенных** аминокислот.

Некоторые аминокислоты в процессе катаболизма превращаются в **ацетоацетат** (Лиз, Лей) или **ацетил-КоА** (Лей) и могут использоваться в *синтезе кетоновых тел*. Такие аминокислоты называют **кетогенными**

Строго кетогенными являются лизин и лейцин, при их окислении образуется исключительно **ацетил-КоА**. Он принимает участие в *синтезе кетоновых тел, жирных кислот и холестерина*.

Ряд аминокислот используется и для *синтеза глюкозы*, и для *синтеза кетоновых тел*, так как в процессе их катаболизма образуются 2 продукта – **определенный метаболит цитратного цикла и ацетоацетат** (Три, Фен, Тир) или **ацетил-КоА** (Иле). Такие аминокислоты называют смешанными, или **глико-кетогенными** (образуется **пируват, метаболиты ЦТК и ацетил-КоА** (фенилаланин,



Классификация аминокислот по включению безазотистого остатка АК в ОПК

Гликоген- ные аминокис- лоты	Глико- кетогенные аминокислоты	Кетогенные аминокислоты
Аланин Аспарагин Аспартат Глицин Глутамат Глутамин Пролин Серин Цистеин Аргинин Гистидин Валин Метионин Треонин	Тирозин Изолейцин Фенилаланин Триптофан	Лейцин Лизин



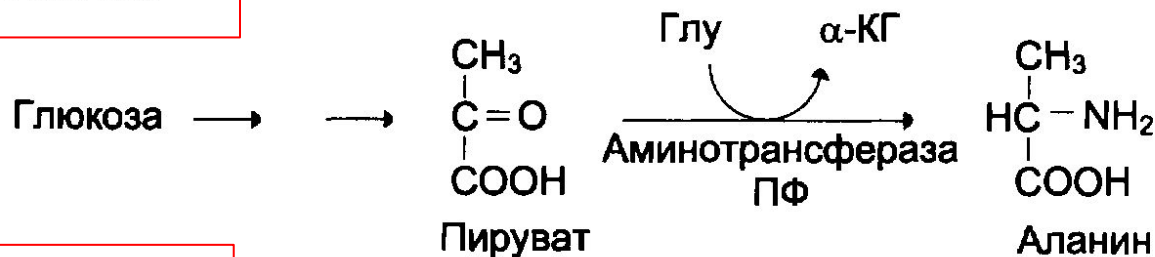
Анаплеротические реакции – это реакции, которые используются для восполнения метаболитов ОПК при затрате их на синтез БАВ.

1. Аминокислоты $\longrightarrow$ Пируват $\xrightarrow[\text{Пируваткарбоксилаза (биотин)}]{\text{CO}_2}$ Оксалоацетат
2. Аминокислоты $\longrightarrow$ Глутамат $\xrightarrow[\text{Глутаматдегидрогеназа (НАД+)}]{\text{Аминотрансфераза (ПФ)}} \alpha\text{-Кетоглутарат}$
3. Валин
Изолейцин $\searrow \longrightarrow$ Пропионил-КоА $\longrightarrow$ Сукцинил-КоА
4. Аминокислоты $\longrightarrow$ Фумарат
5. Аминокислоты $\longrightarrow$ Оксалоацетат

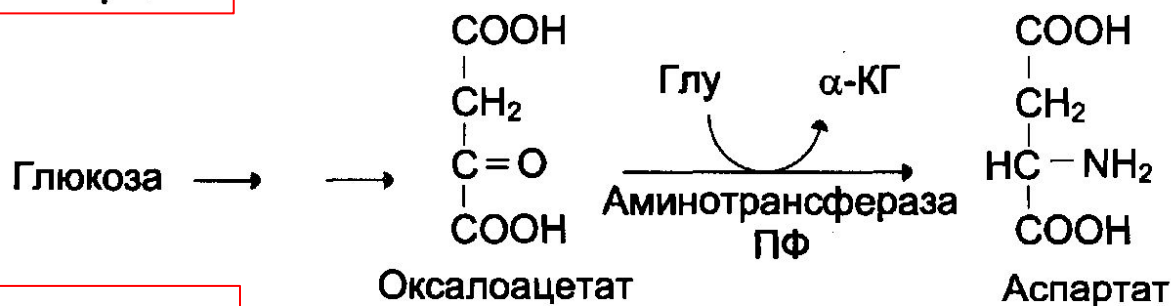


Пути биосинтеза заменимых аминокислот

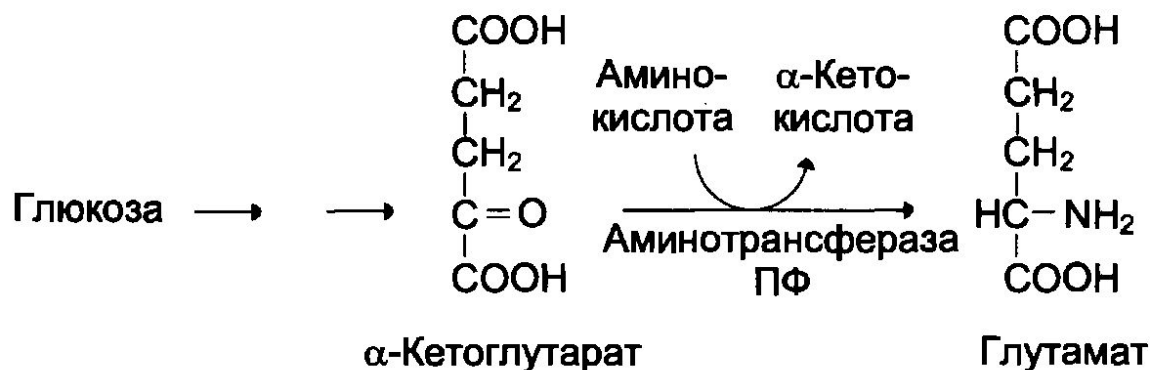
• Аланин:



• Аспартат:



• Глутамат:



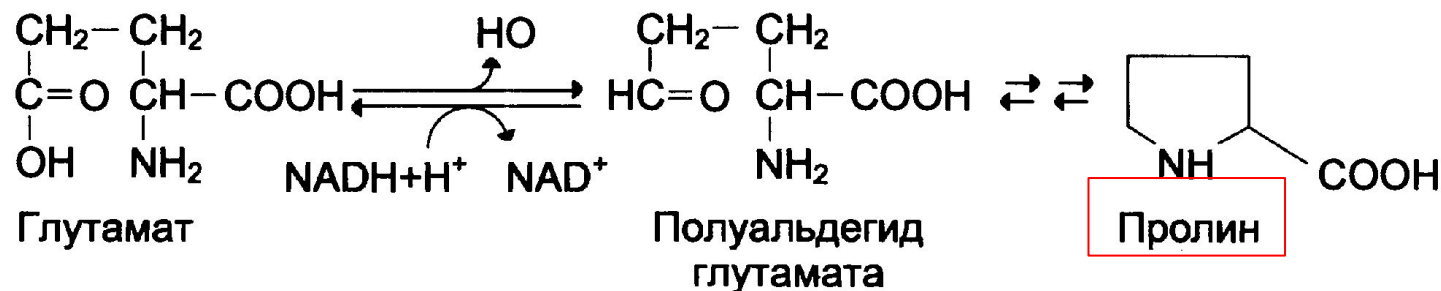


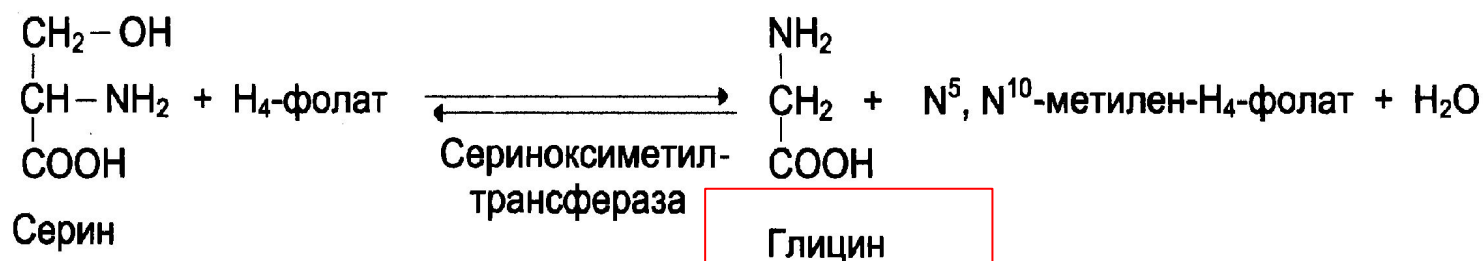
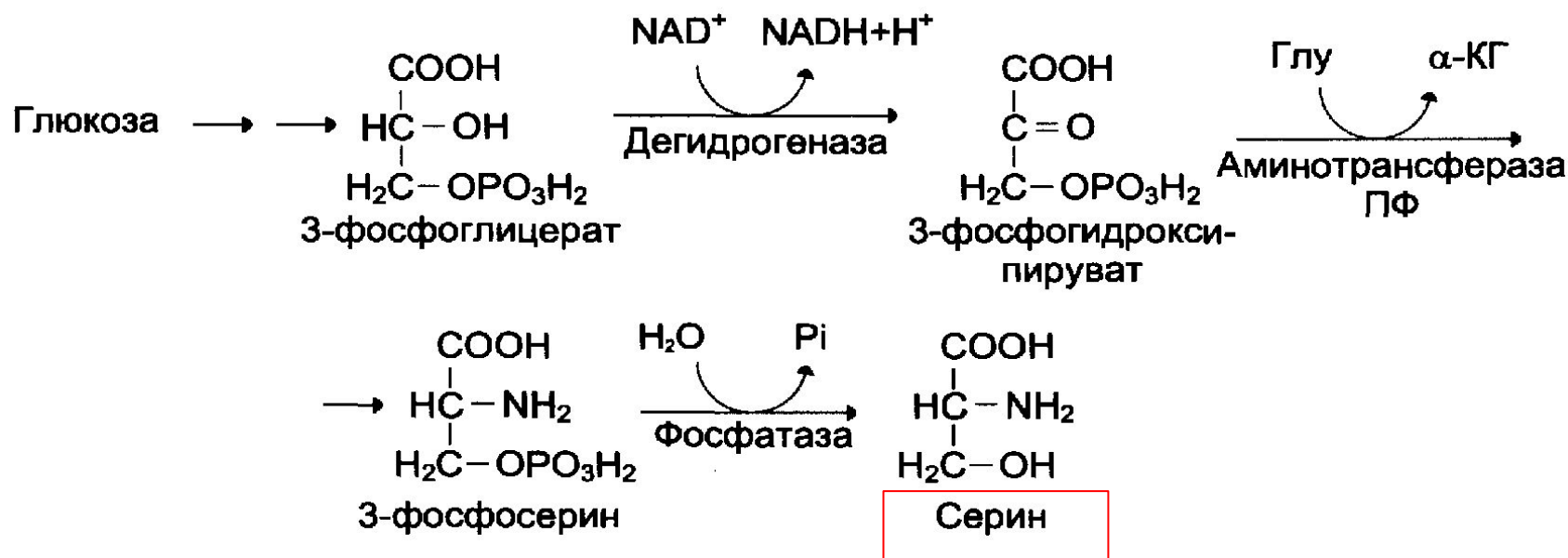
Глутаминсинтетаза

- Глутамат + NH_3 + АТФ + H_2O $\longrightarrow$ **Глутамин** + АДФ + РРi

Аспарагинсинтетаза

- Аспартат + Глн (или NH_3) + АТФ + H_2O $\longrightarrow$ **Аспарагин** + Глу + АМФ + РРi







Обмен аммиака



Содержание аммиака в крови в норме 0,4-0,7 мг/л или
25-40 мкмоль/л.

Причины токсичности аммиака.

Увеличение концентрации аммиака:

- сдвигает реакцию окислительного дезаминирования глутамата в сторону образования глутамата и глутамина.
- сдвигает рН крови в щелочную сторону (алкалоз).
- нарушает трансмембранный перенос Na^+ , K^+ (конкурирует за ионные каналы).

Уменьшение концентрации α -кетоглутарата вызывает:

- Нарушение трансаминирования аминокислот
- Нарушение синтеза биогенных аминов и нейромедиаторов из аминокислот
- Приводит к гипоэнергетическому состоянию, особенно страдают энергозависимые ткани (α -КГ – интермедиат ЦТК).



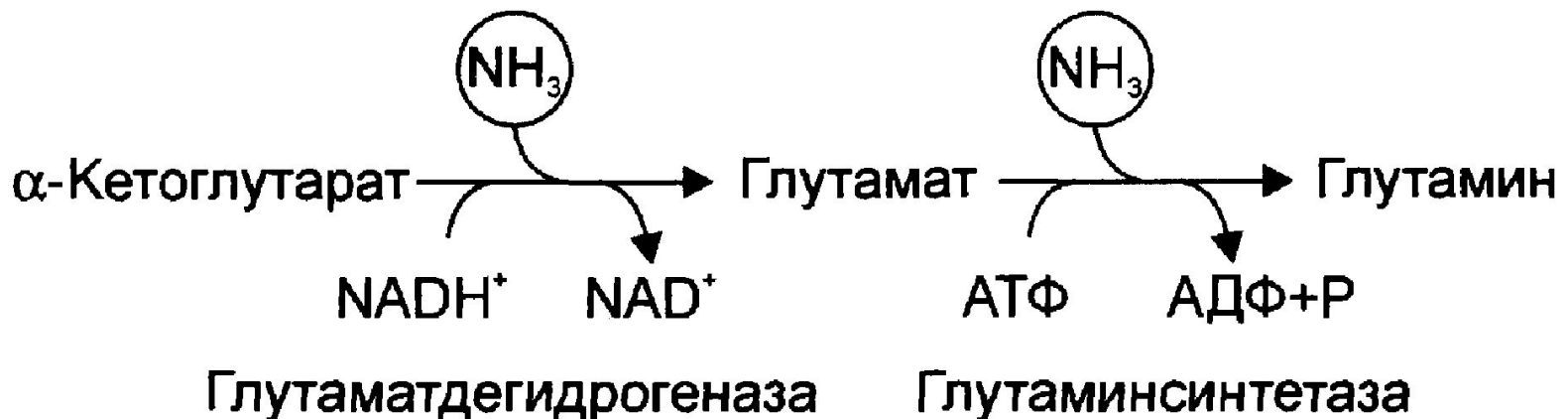
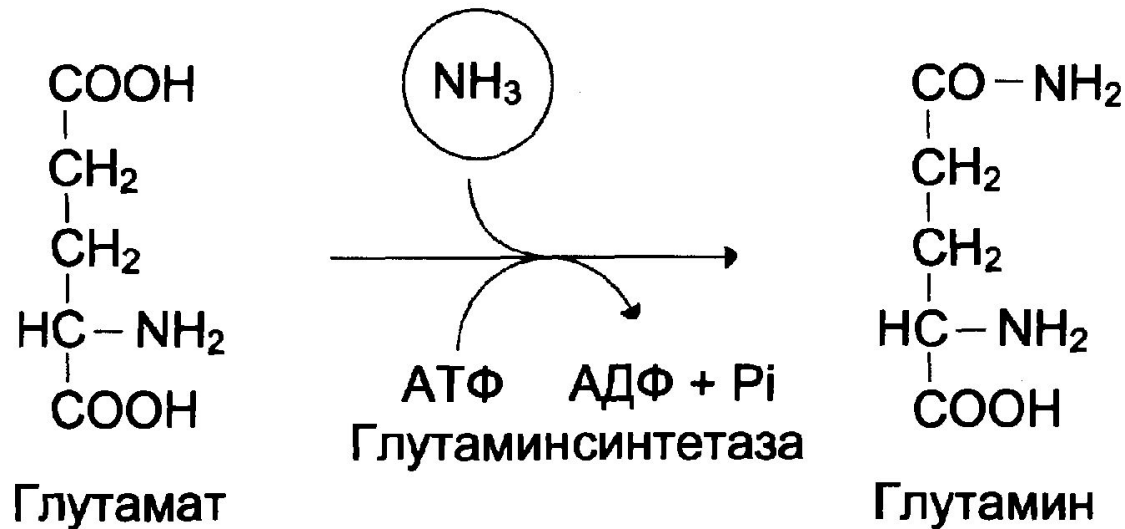
Обмен АММИАКА

Источники аммиака в клетках:

Источник	Процесс	Ферменты	Локализация процесса
Аминокислоты	Непрямое дезаминирование (основной путь дезаминирования аминокислот)	Аминотрансферазы, ПФ Глутаматдегидрогеназа, NAD^+	Все ткани
	Окислительное дезаминирование глутамата	Глутаматдегидрогеназа, NAD^+	Все ткани
	Неокислительное дезаминирование Гис, Сер, Тре	Гистидаза-Серин, треониндегидратазы, ПФ	Преимущественно печень
	Окислительное дезаминирование аминокислот (малозначимый путь дезаминирования)	Оксидаза L-аминокислот, FMN	Печень и почки
Биогенные амины	Окислительное дезаминирование (путь инактивации биогенных аминов)	Аминооксидазы, FAD	Все ткани
АМФ	Гидролитическое дезаминирование	АМФ-дезаминаза	Интенсивно работающая мышца

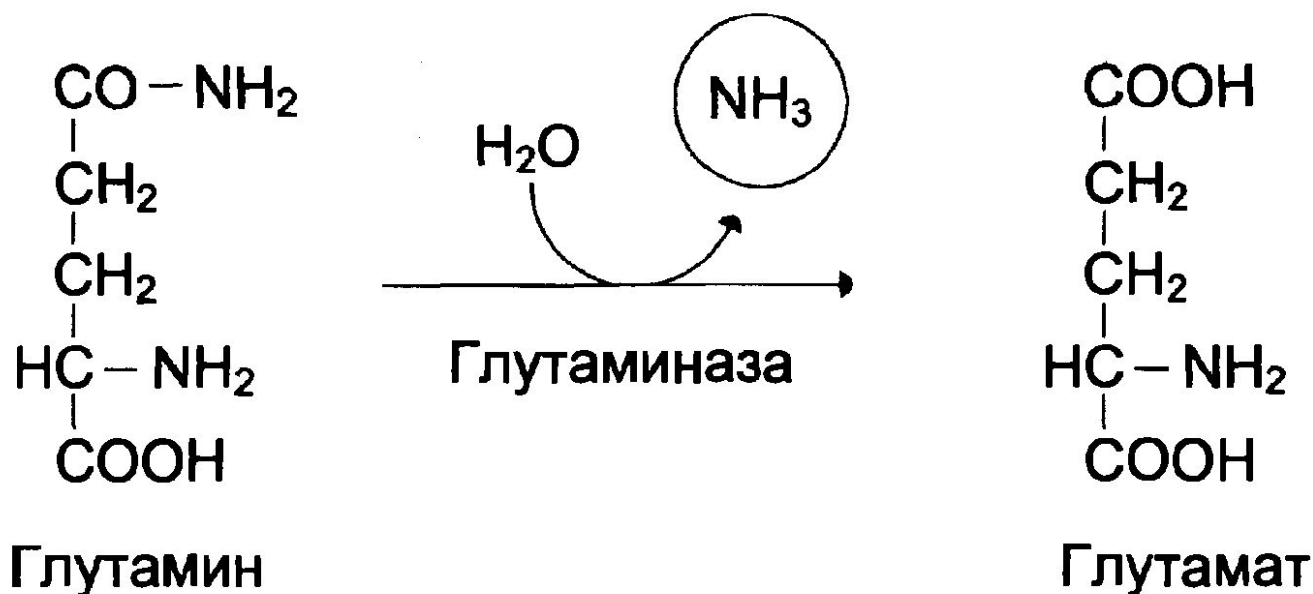


Связывание (обезвреживание) аммиака



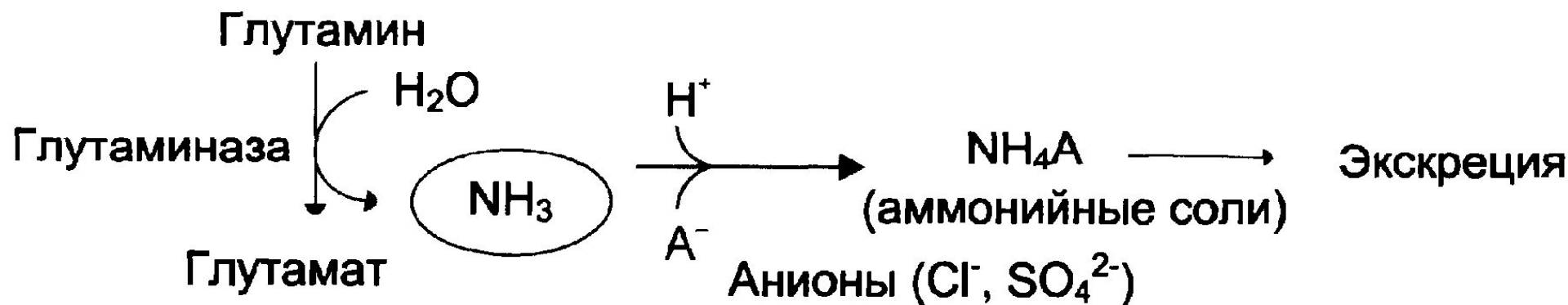


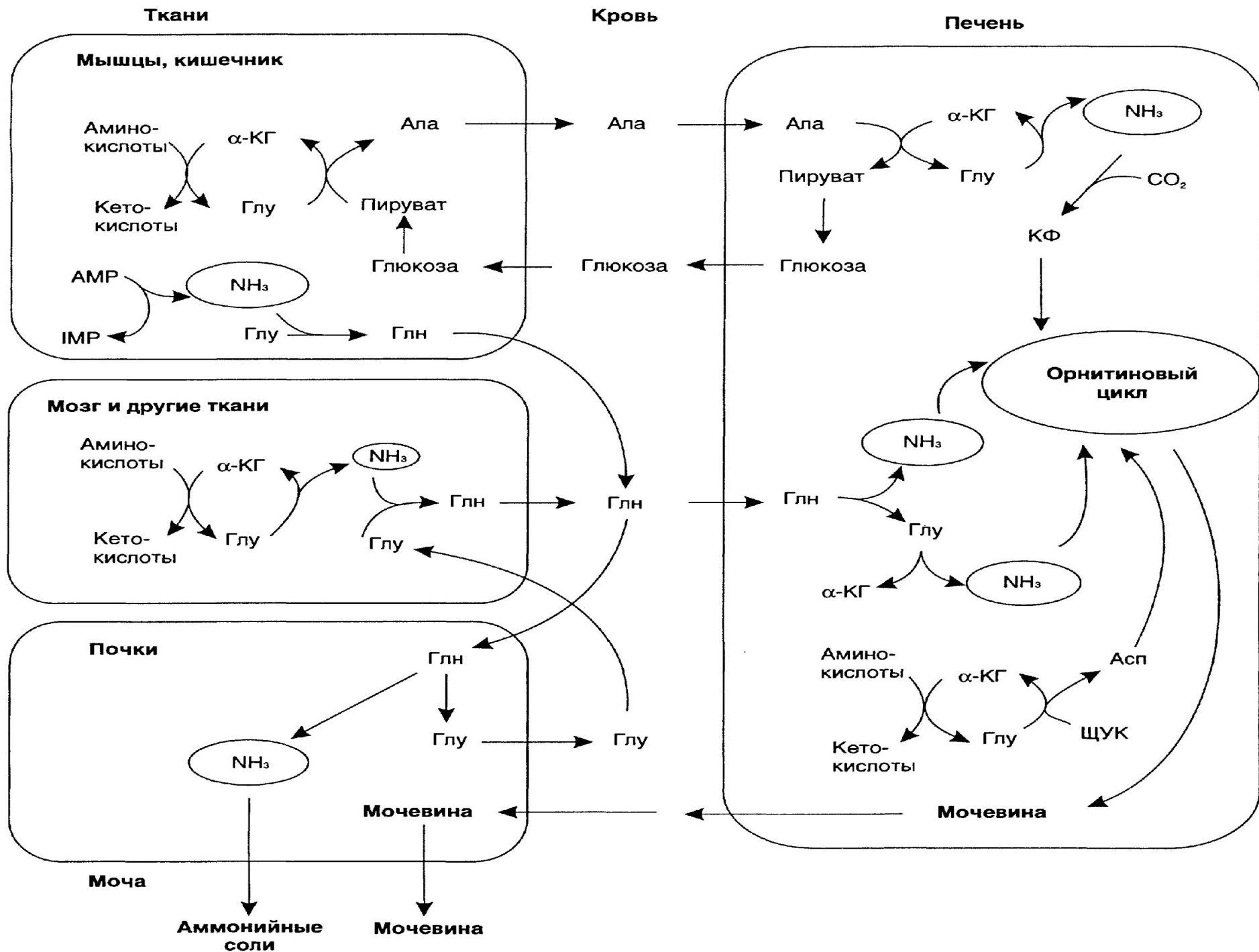
В клетках кишечника:





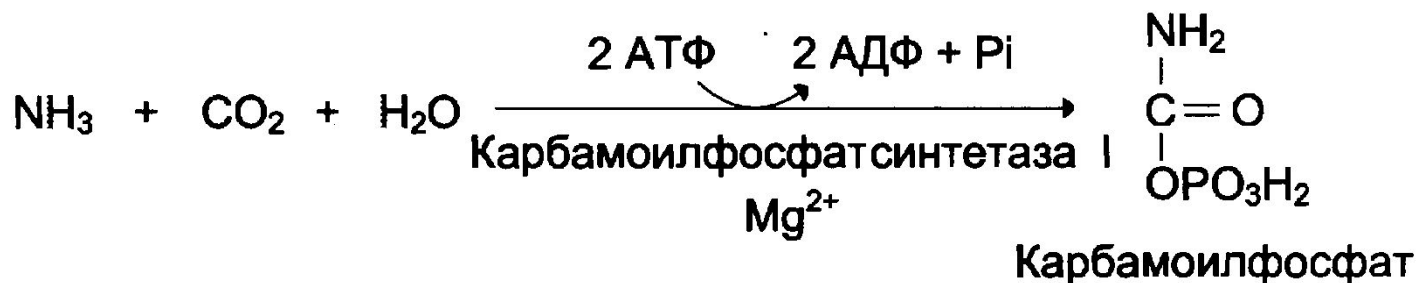
В почках:

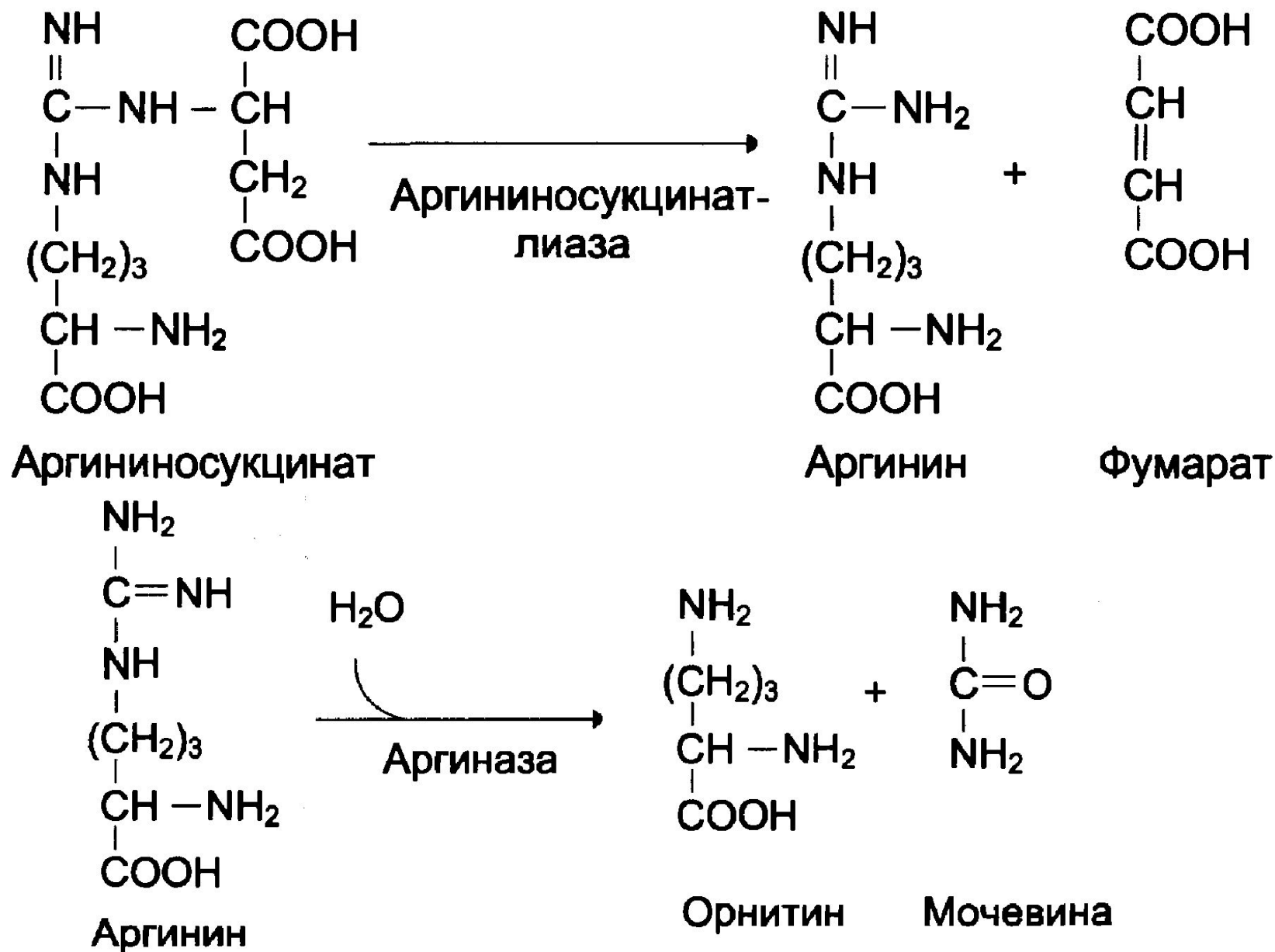






Биосинтез мочевины





Пути азота аминокислот в орнитиновый цикл Кребса-Гензелейта

Карбамоилфосфатсинтетаза I
(мит.)

Орнитинкарбамоилтрансфераза

Аминотрансфераза

Аргининосукцинатсинтетаза

малатгедиррогеназа

Аргиназа

Аргининосукцинатлиаза

Гипераммониемии – повышенное содержание аммиака в крови, вызванное заболеваниями печени или наследственным дефектом ферментов обезвреживания.





САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ (СРС №1)

1. Для каждого заболевания из таблицы «Гипераммониемии» заполнить таблицу:

№	Название заболевания	Дефект фермента	Реакция, в которой происходит нарушение при дефекте фермента(формулами)
1	Гипераммониемия I тип		
2	Гипераммониемия II тип		
3	Цитруллинемия		
4	Аргининосукцинатурия		
5	Гипераргининемия		

Клиническая картина недостаточности карбамоилфосфатсинтетазы I проявляется

- при рождении (летальная форма)
- или позже (более мягкое течение):

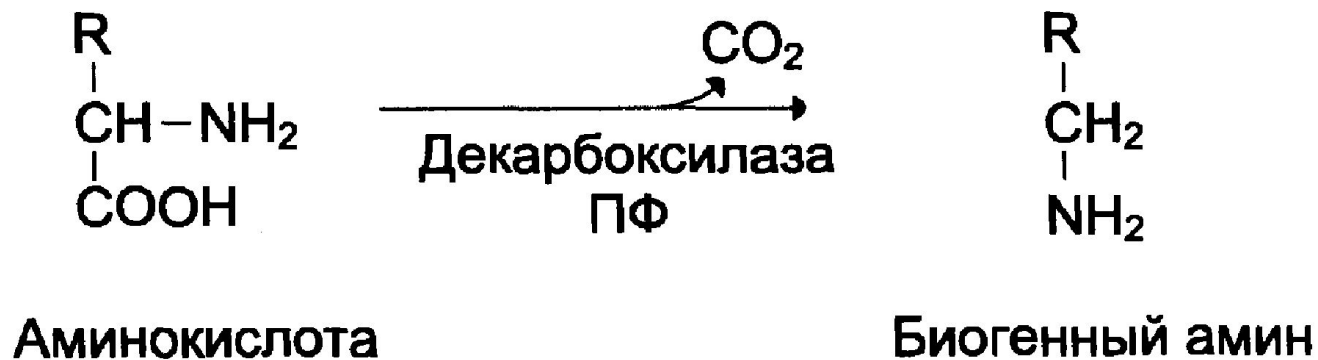
гипотрофия; рвота, боли в животе, мышечная слабость, угнетение функций ЦНС (в т.ч. атаксия, судорожные припадки, гипераммониемическая кома), отставание в развитии, возможен респираторный дистресс-синдром.





Декарбоксилирование аминокислот

- отщепление α-карбоксильной группы.





Биогенные амины

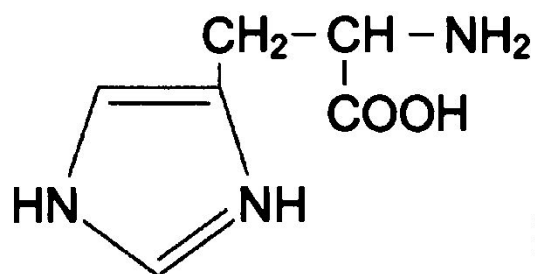
Биогенные амины — вещества, обычно образующиеся в организме животных или растений из аминокислот при их декарбоксилировании (удалении карбоксильной группы) ферментами декарбоксилазами.

К биогенным аминам относятся дофамин, норадреналин и адреналин (синтезируются изначально из аминокислоты тирозина), серотонин, мелатонин и триптамин (синтезируются из триптофана) и многие другие соединения.

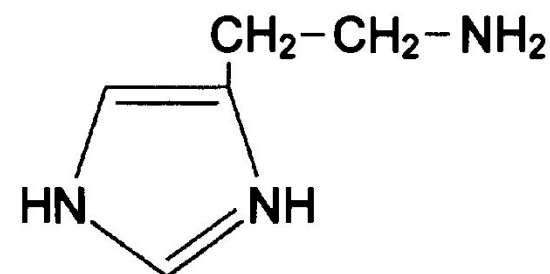
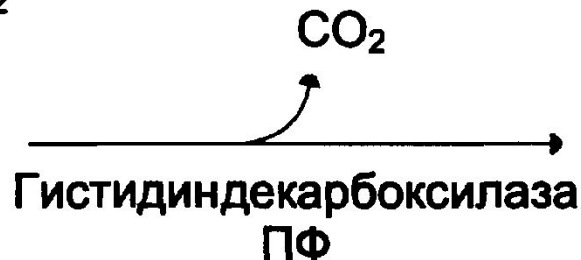


Гистамин

- стимулирует секрецию желудочного сока, слюны
- повышает проницаемость капилляров, вызывает отеки, снижает АД, но повышает внутричерепное давление, вызывает головную боль
- сокращает гладкую мускулатуру легких, вызывает удушье
- вызывает аллергические реакции
- является медиатором боли



Гистидин

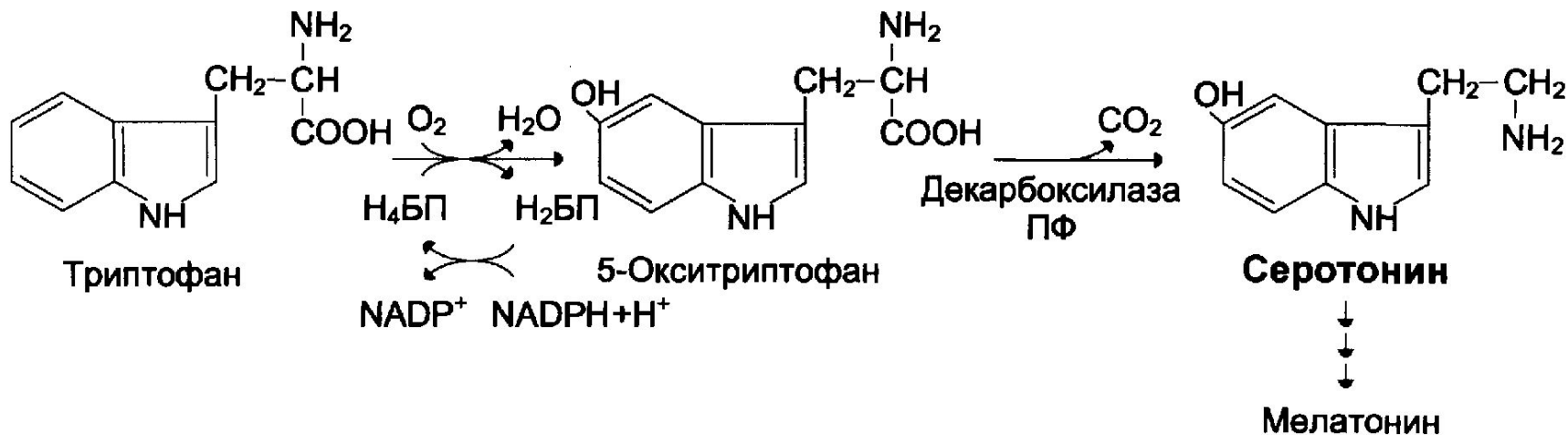


Гистамин



Серотонин

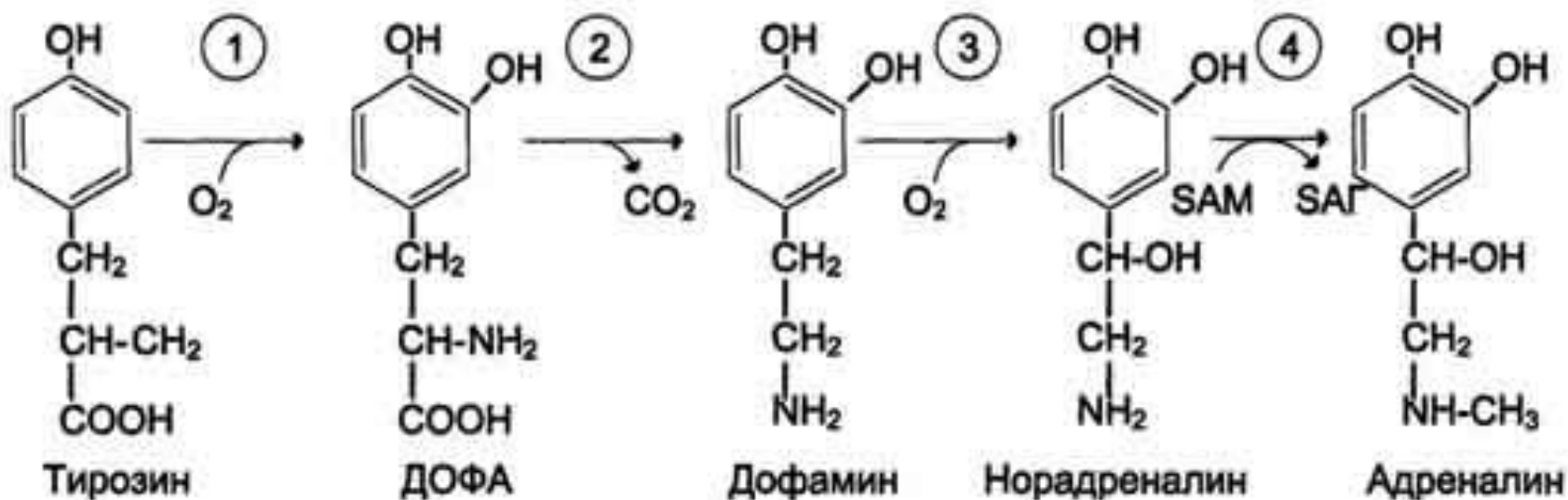
-регулирует АД, температуру тела, дыхание, почечную фильтрацию, является медиатором нервных процессов, антидепрессантом.





Катехоламины

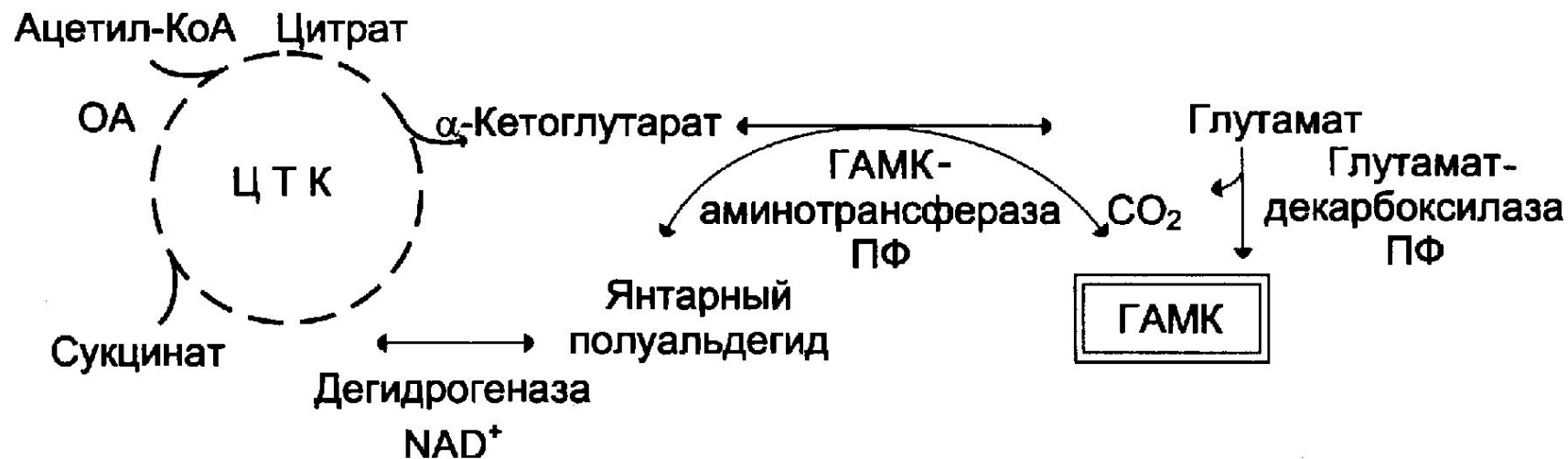
- 1 – тирозингидроксилаза
- 2 – ДОФА-декарбоксилаза
- 3 – дофамингидроксилаза
- 4 – фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза





Г-аминомасляная кислота

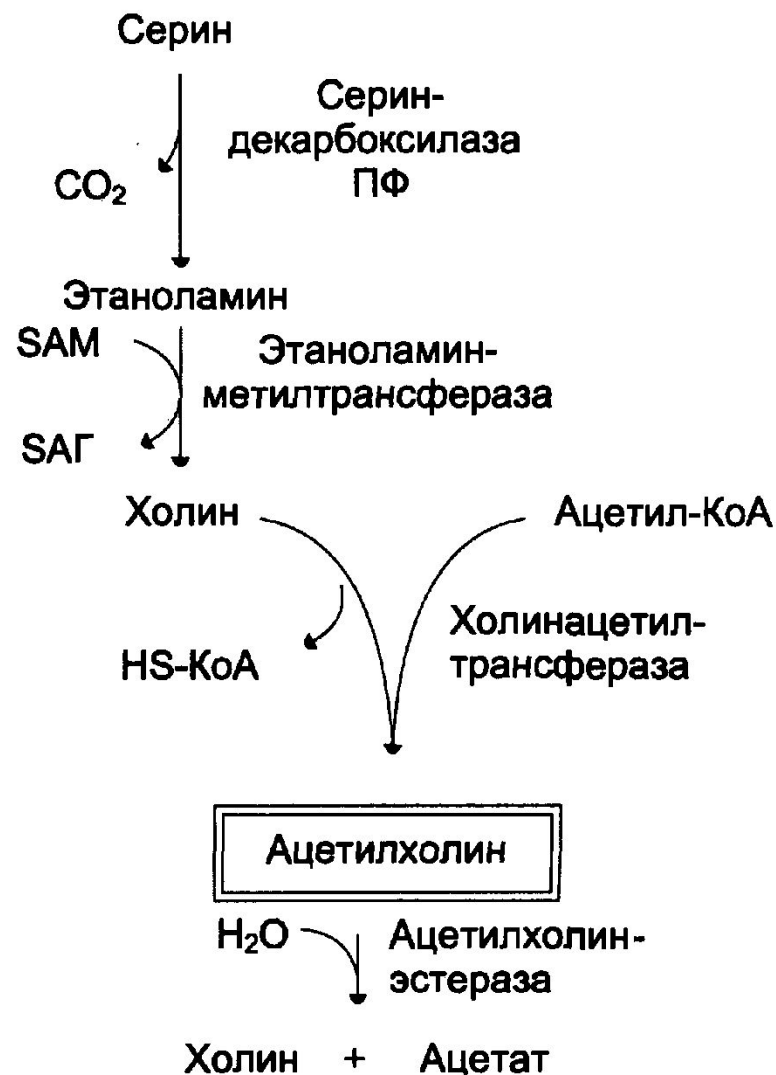
- служит основным тормозным медиатором
ВЫСШИХ ОТДЕЛОВ МОЗГА.





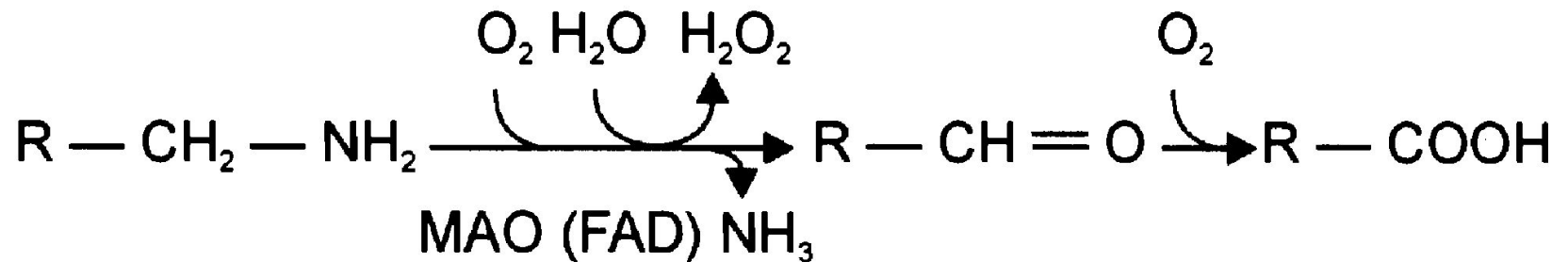
Ацетилхолин

- служит одним из важнейших возбуждающих нейромедиаторов вегетативной нервной системы.





Инактивация биогенных аминов



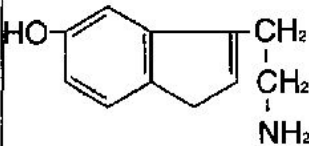
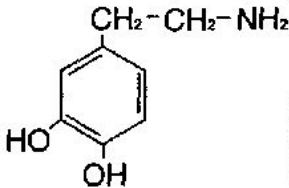
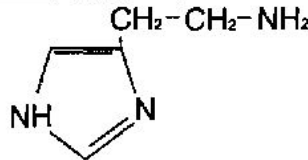


Полиамины синтезируются из орнитина и S-аденозилметионина.

- Метионин - незаменимая аминокислота. Необходима для синтеза белков организма, участвует в реакциях дезаминирования. Является источником атома серы для синтеза цистеина.
- S-аденозилметионин (SAM) является активной формой метионина, сульфониевая форма аминокислоты, образующаяся в результате присоединения метионина к молекуле аденозина.



Биологическая роль и предшественники некоторых биогенных аминов.

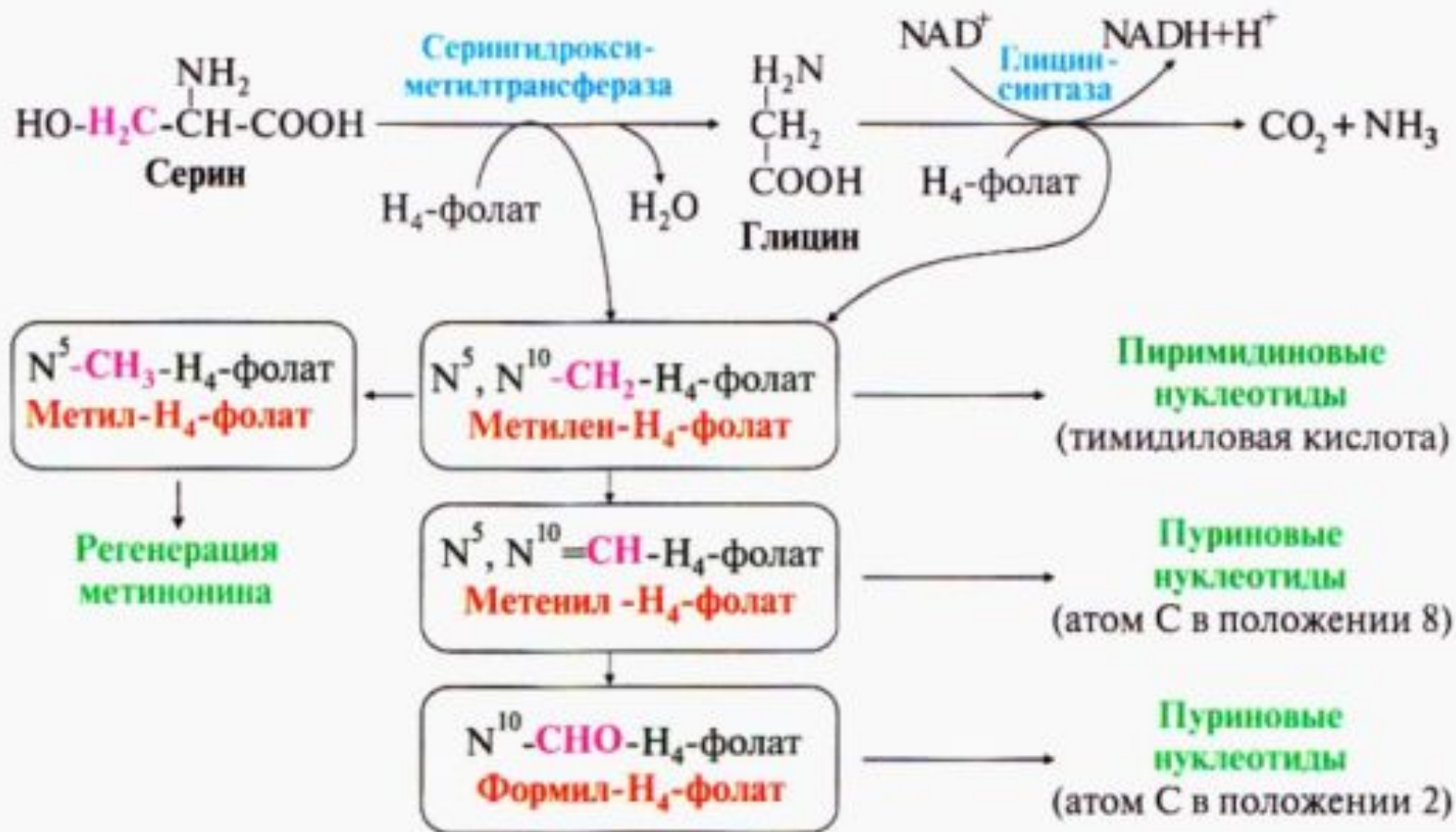
Аминокислоты	Серин	Триптофан	Тирозин	Глутаминовая кислота	Гистидин
Продукты декарбоксилирования	Этаноламин	Триптамин		γ-Аминomásляная кислота	Гистамин
Биологически активные вещества	Ацетилхолин	Серотонин	Дофамин	ГАМК	Гистамин
Формула	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N}^+ \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$			$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	
Физиологическая роль	Возбуждающий медиатор вегетативной нервной системы	Возбуждающий медиатор средних отделов мозга	Медиатор среднего отдела мозга	Тормозной медиатор высших отделов мозга	Медиатор воспаления, аллергических реакций, пищеварительный гормон

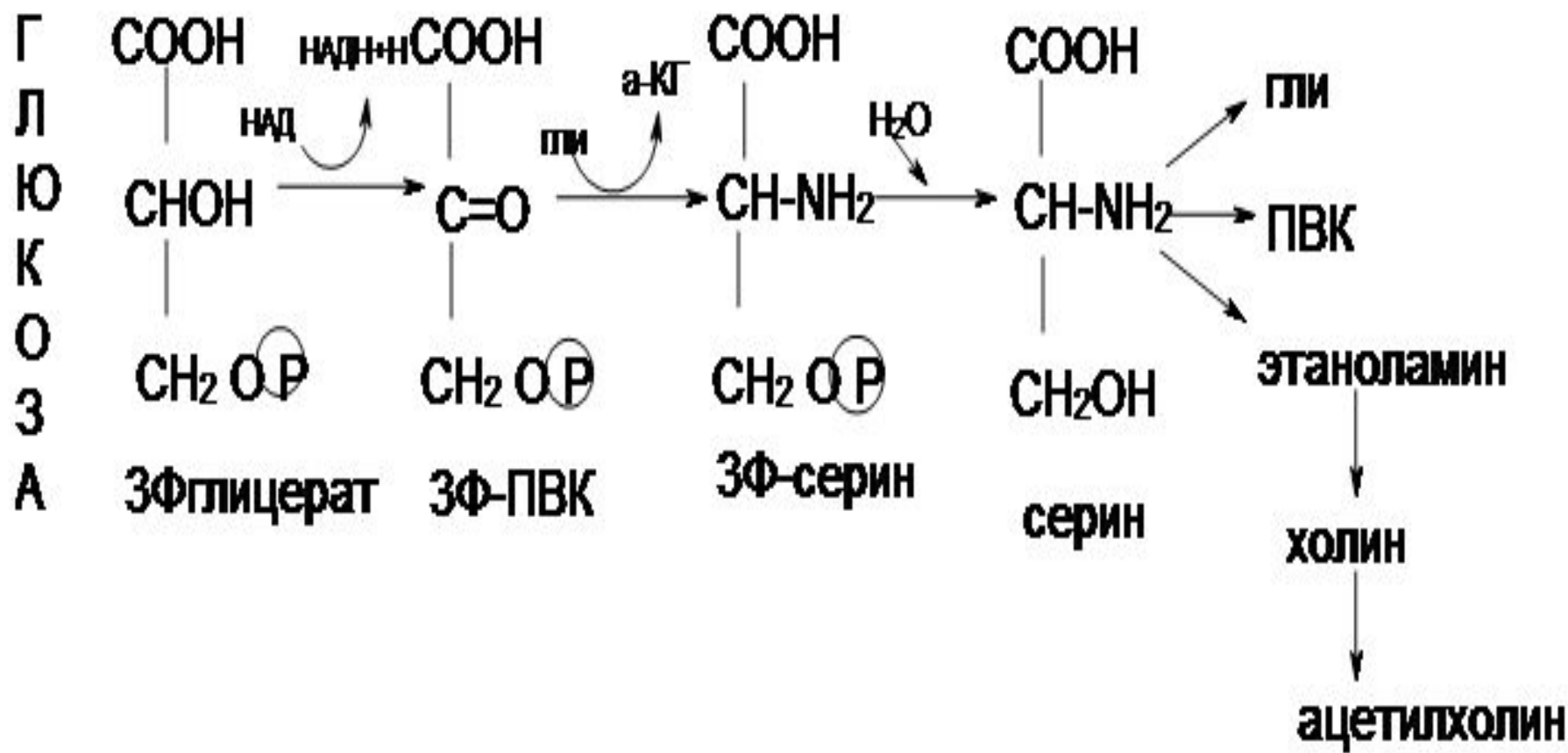


ОБМЕН ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ



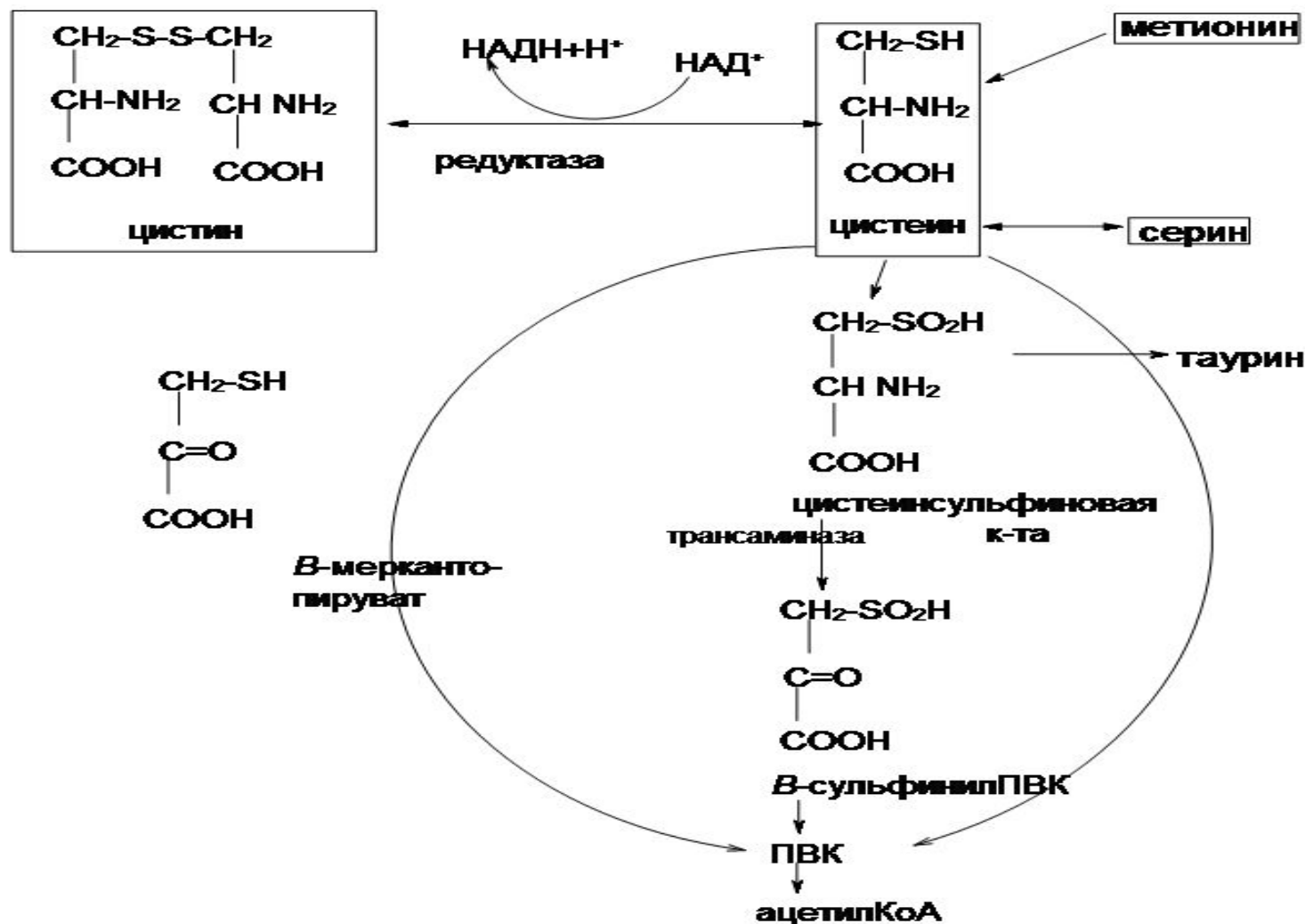
Обмен глицина





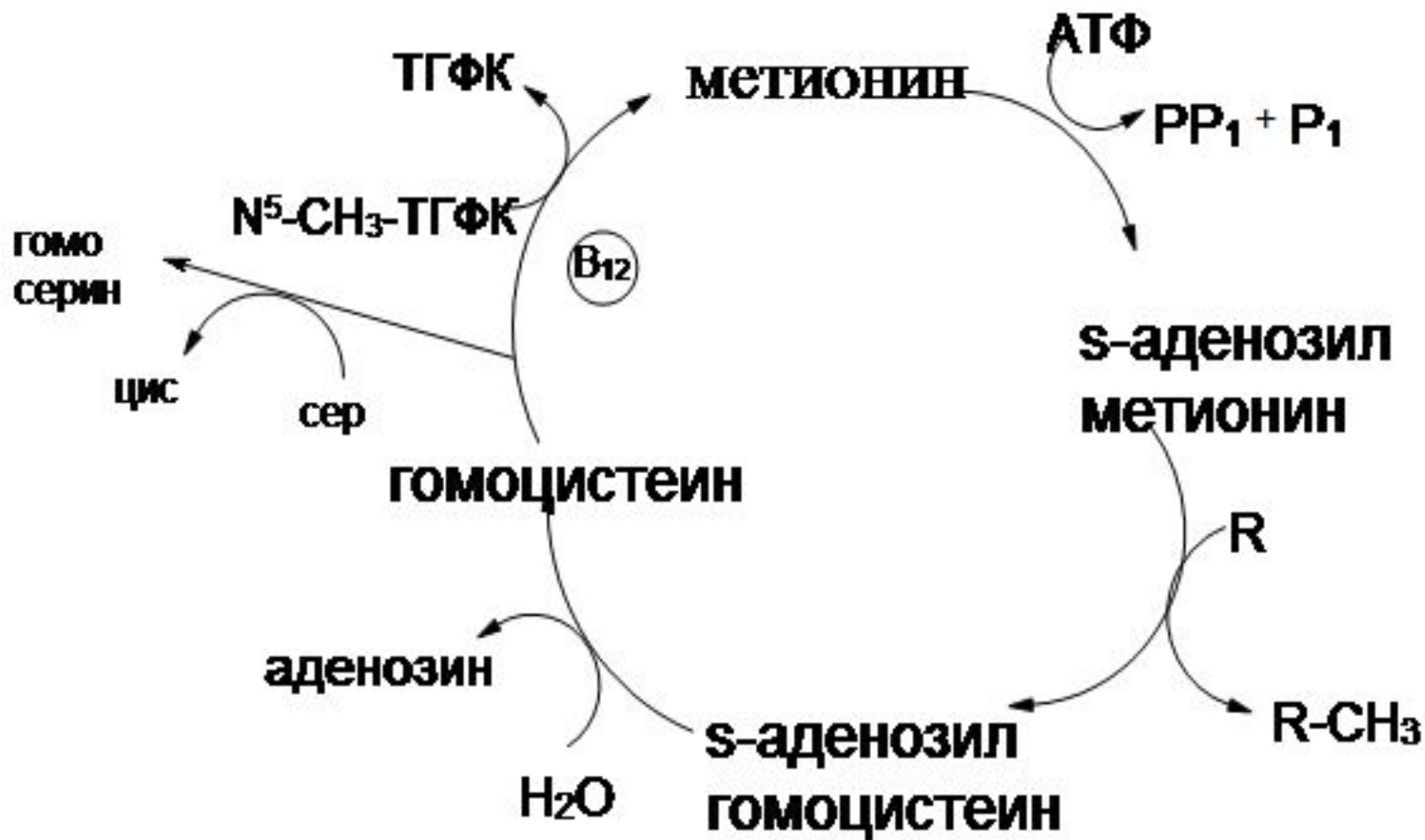


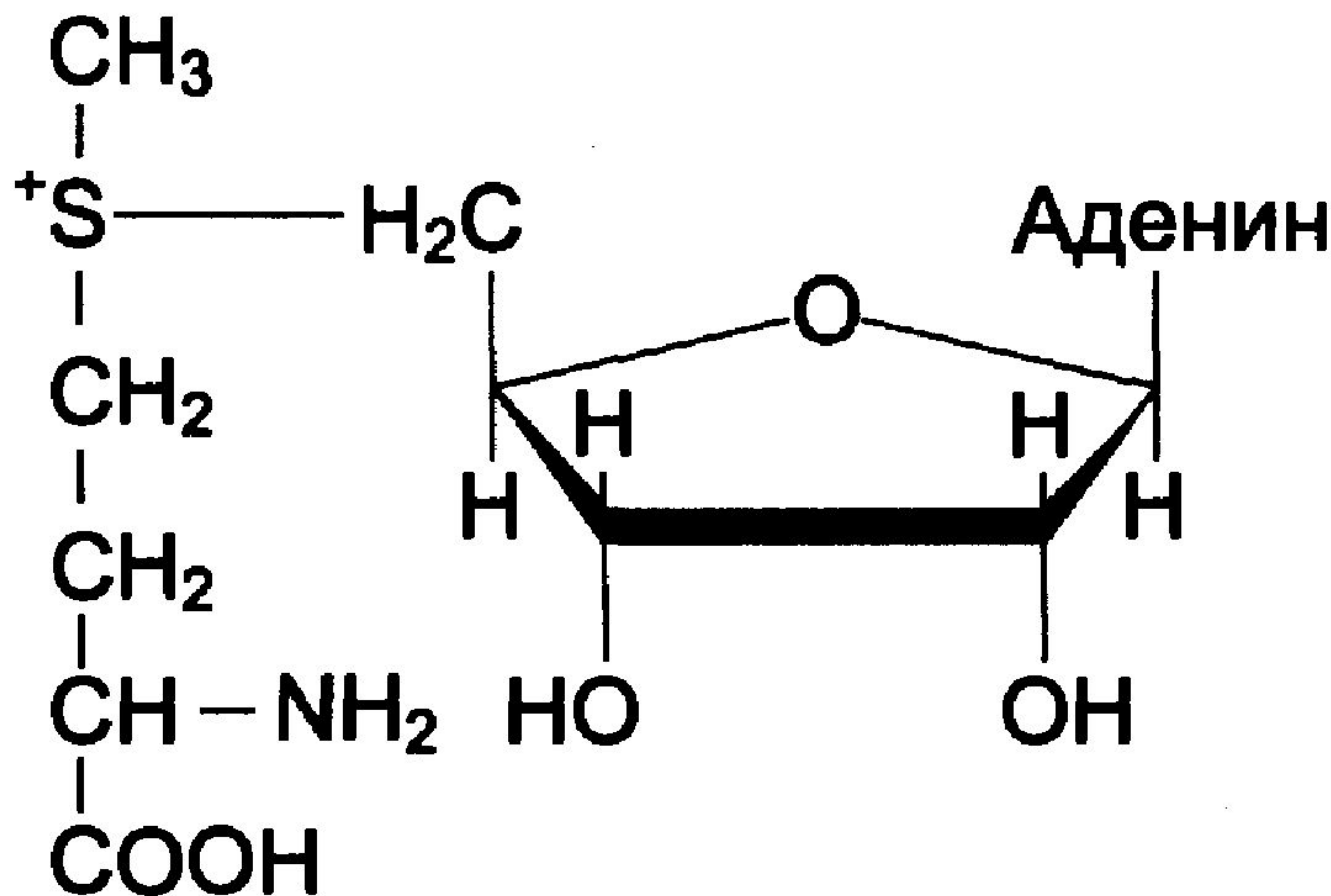
Обмен серосодержащих аминокислот. Цистеин.





Трансметилирование



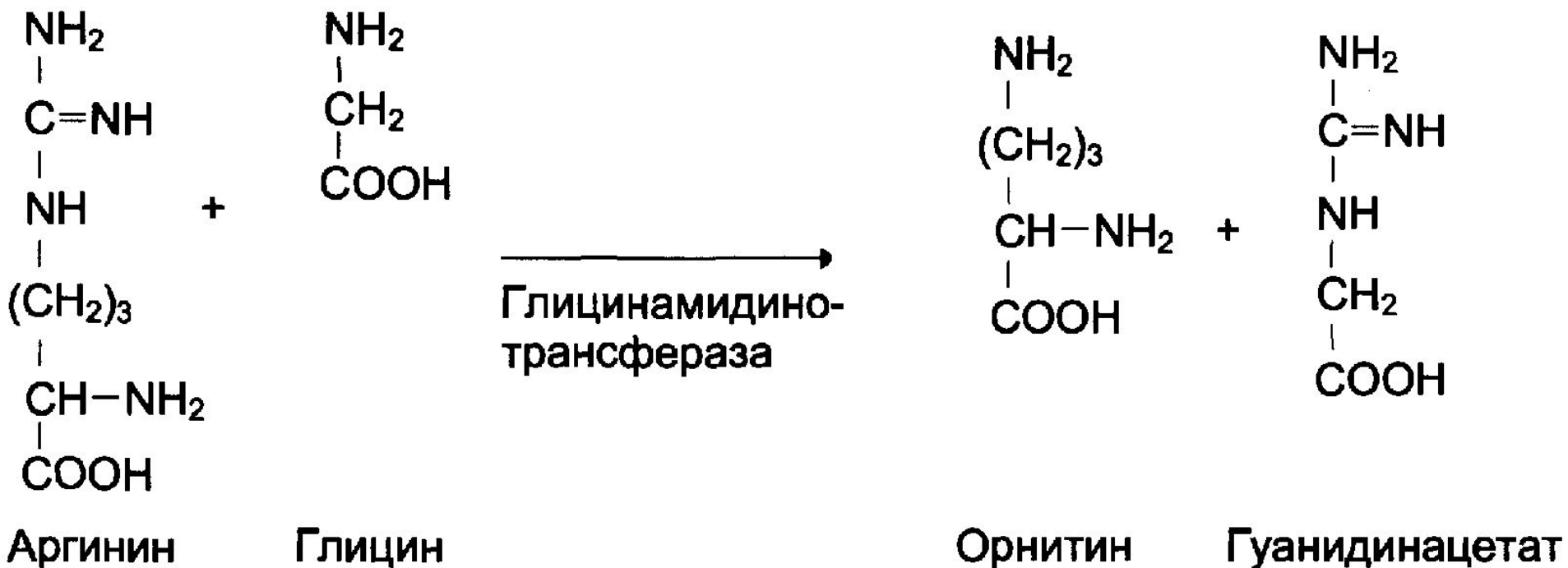


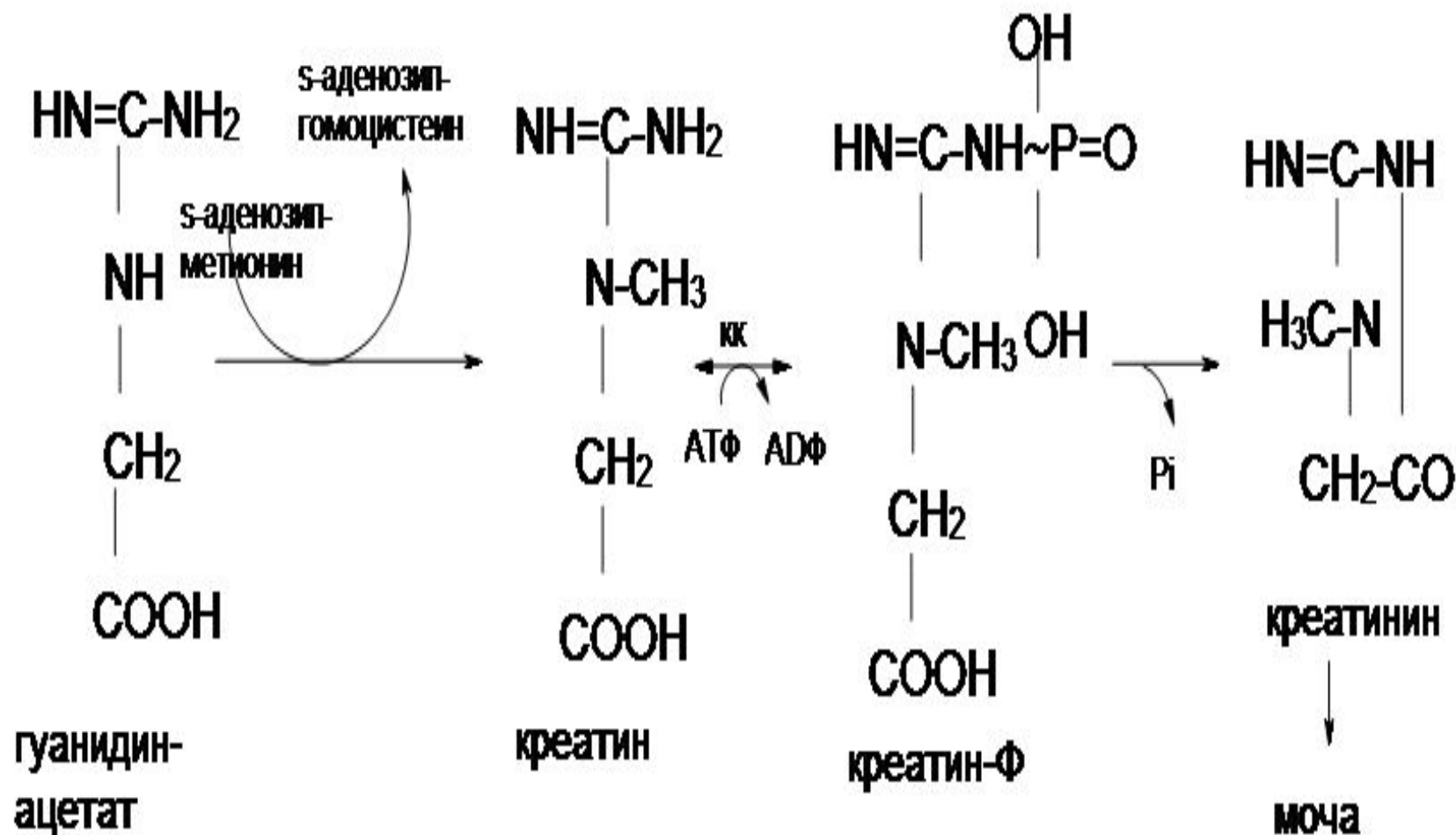
**S-аденозилметионин
(SAM)**



Синтез креатина

Протекает в 2х органах : почках и печени

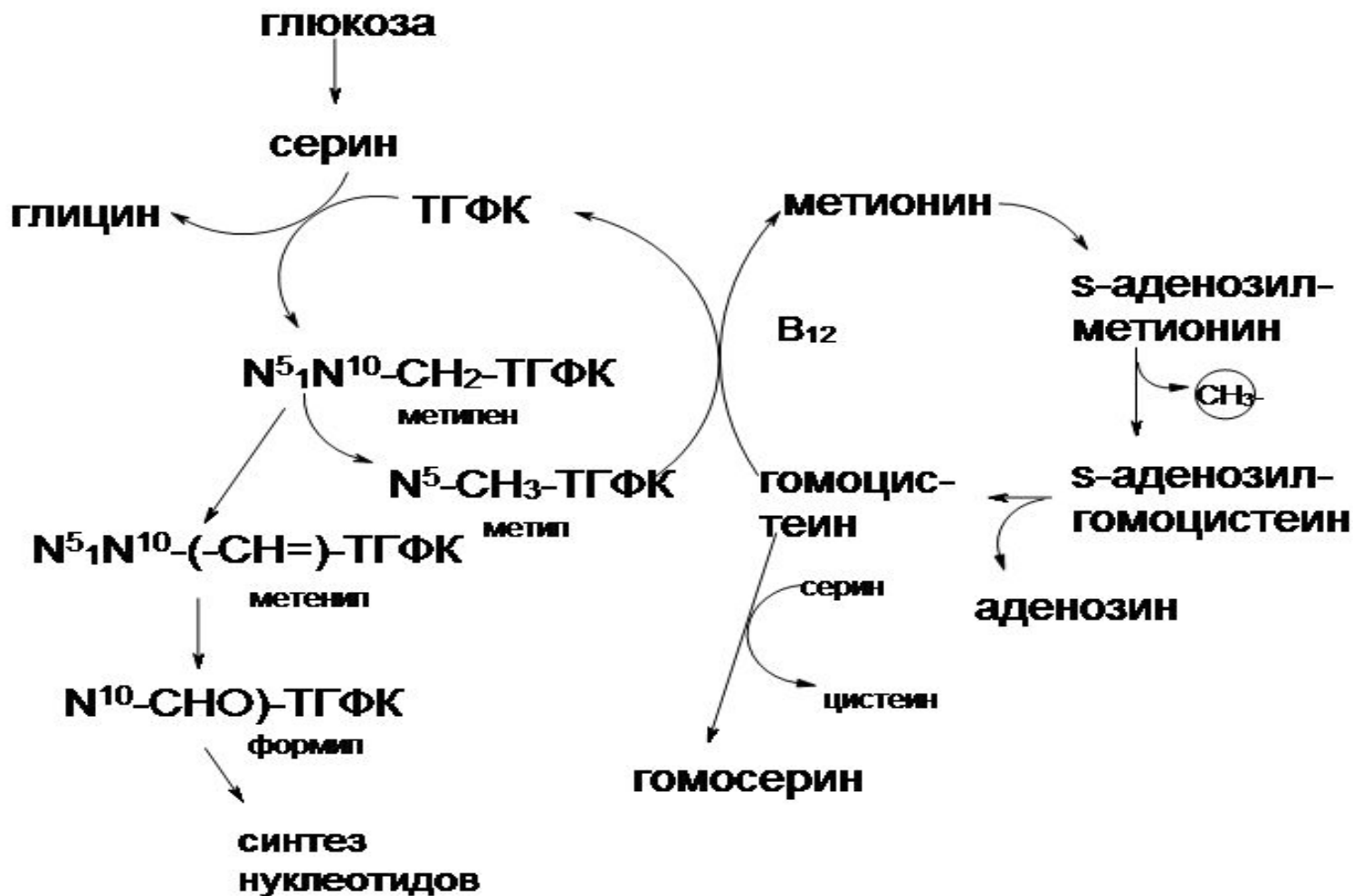


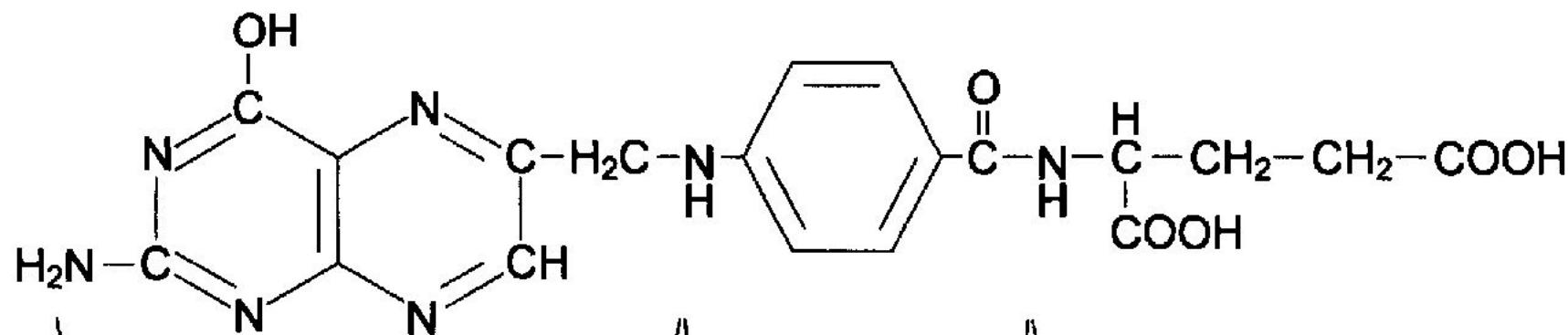


Креатин-Ф играет большую роль особенно для мышц , поскольку поддерживает соотношение АТФ к АДФ в мышцах.



Обмен одноуглеродных фрагментов





2-амино-4-окси-6-метил-птерин

п-аминобензойная
кислота

Глутаминовая кислота

Птероиновая кислота

Фолиевая кислота

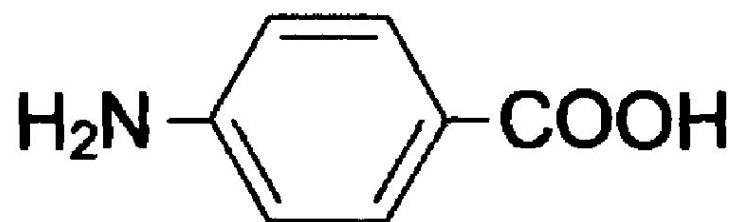


Недостаточность фолиевой кислоты

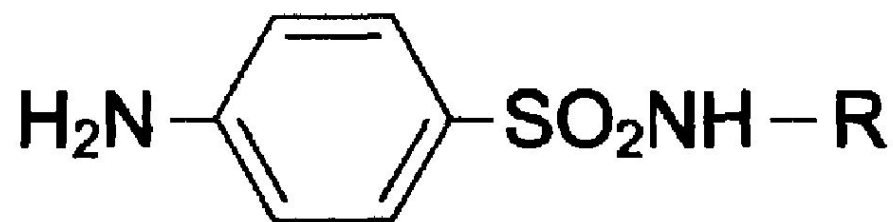
Недостаточность фолиевой кислоты у человека возникает редко. Гиповитаминоз фолиевой кислоты приводит к нарушению обмена одноуглеродных фрагментов.

Проявления недостаточности фолиевой кислоты:

- Первое проявление дефицита фолиевой кислоты — мегалобластная анемия. Она характеризуется уменьшением количества эритроцитов, снижением содержания в них гемоглобина, что вызывает увеличение размеров эритроцитов.
- Лейкопения и тромбоцитопения.
- Подавление активности иммунных реакций.
- Снижение фагоцитарной активности гранулоцитов.
- Ослабление резистентности организма к возбудителям инфекции (преимущественно вирусной природы).



**Парааминобензойная
кислота**



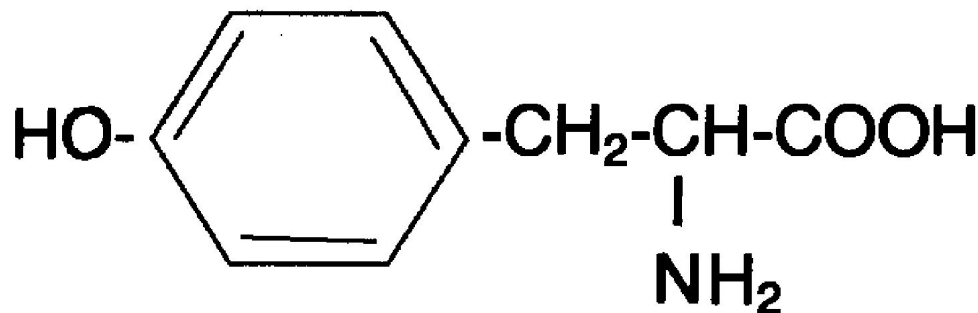
**Общая формула
сульфаниламидов**



Обмен фенилаланина и



Фенилаланин



Тирозин



Фенилкетонурия

Классическая ФКУ - наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене **фенилаланингидроксилазы**, которые приводят к снижению активности фермента или полной его инактивации.

Наиболее тяжёлые проявления ФКУ - нарушение умственного и физического развития, судорожный синдром, нарушение пигментации. При отсутствии лечения больные не доживают до 30 лет.

Тяжёлые проявления ФКУ связаны с токсическим действием на клетки мозга высоких концентраций фенилаланина, фенилпирувата, фениллактата. Большие концентрации фенилаланина ограничивают транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер и тормозят синтез нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина).

Вариантная ФКУ (коферментзависимая гиперфенилаланинемия) - следствие мутаций в генах, контролирующих метаболизм Н4БП.

Заболевание характеризуется тяжёлыми неврологическими нарушениями и ранней смертью ("злокачественная" ФКУ).



Симптомы фенилкетонурии:

Ребенок умственно отсталый, возбудим, своеобразная походка, осанка и поза при сидении, конечности находятся в необычном положении, стереотипность движений, сухожильные рефлексy повышены, возможны судороги, микроцефалия, гипопигментация, экзема, гипопигментированность волос, катаракта, своеобразный запах тела.

Лечение фенилкетонурии:

Больной должен соблюдать диету - продукты не должны содержать фенилаланин. Исключены мясные блюда, блюда из птицы, а также рыбные, грибные и молочные. Белок компенсируется специальными смесями аминокислот с малым содержанием фенилаланина.



Тирозинемии

Тирозинемия типа I (тирозиноз).

Причиной заболевания является, вероятно, дефект фермента **фумарилацетоацетатгидролазы**, катализирующего расщепление фумарилацетоа-цетата на фумарат и ацетоацетат. Накапливающиеся метаболиты снижают активность некоторых ферментов и транспортных систем аминокислот. Патофизиология этого нарушения достаточно сложна. **Острая форма** тирозиноза характерна для новорождённых. Клинические проявления - диарея, рвота, задержка в развитии. Без лечения дети погибают в возрасте 6-8 мес из-за развивающейся недостаточности печени. **Хроническая форма** характеризуется сходными, но менее выраженными симптомами. Гибель наступает в возрасте 10 лет. Содержание тирозина в крови у больных в несколько раз превышает норму. Для лечения используют диету с пониженным содержанием тирозина и фенилаланина.



Тирозинемия типа II (синдром Рихнера-Ханхорта).

Причина - дефект фермента **тирозиनाминотрансферазы**. Концентрация тирозина в крови больных повышена. Для заболевания характерны поражения глаз и кожи, умеренная умственная отсталость, нарушение координации движений.

Тирозинемия новорождённых (кратковременная).

Заболевание возникает в результате снижения активности фермента **гидроксифенилпироватдиоксигеназы**, превращающего гидроксифенилпироват в гомогентизиновую кислоту. В результате в крови больных повышается концентрация гидроксифенилацетата, тирозина и фенилаланина. При лечении назначают бедную белком диету и витамин С.



Алкаптонурия ("чёрная моча")

- Причина заболевания - дефект **диоксигеназы гомогентизиновой кислоты**. Для этой болезни характерно выделение с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты, которая, окисляясь кислородом воздуха, образует тёмные пигменты алкаптоны.
- Клиническими проявлениями болезни, кроме потемнения мочи на воздухе, являются пигментация соединительной ткани (охроноз) и артрит.



Альбинизм

- Причина метаболического нарушения - врождённый дефект **тирозины**. Этот фермент катализирует превращение тирозина в ДОФА в меланоцитах. В результате дефекта тирозиназы нарушается синтез пигментов меланинов.
- Клиническое проявление альбинизма (от лат. *albus* - белый) - отсутствие пигментации кожи и волос. У больных часто снижена острота зрения, возникает светобоязнь. Длительное пребывание таких больных под открытым солнцем приводит к раку кожи.



Болезнь Паркинсона

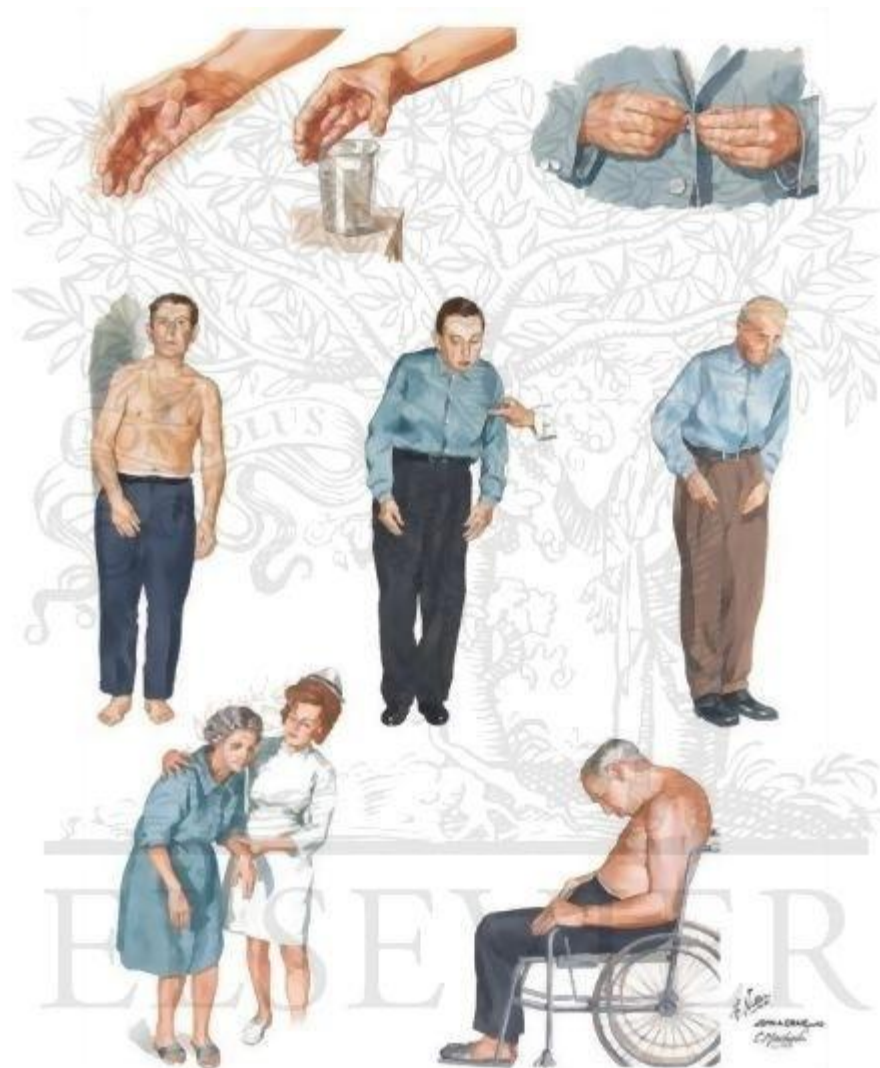
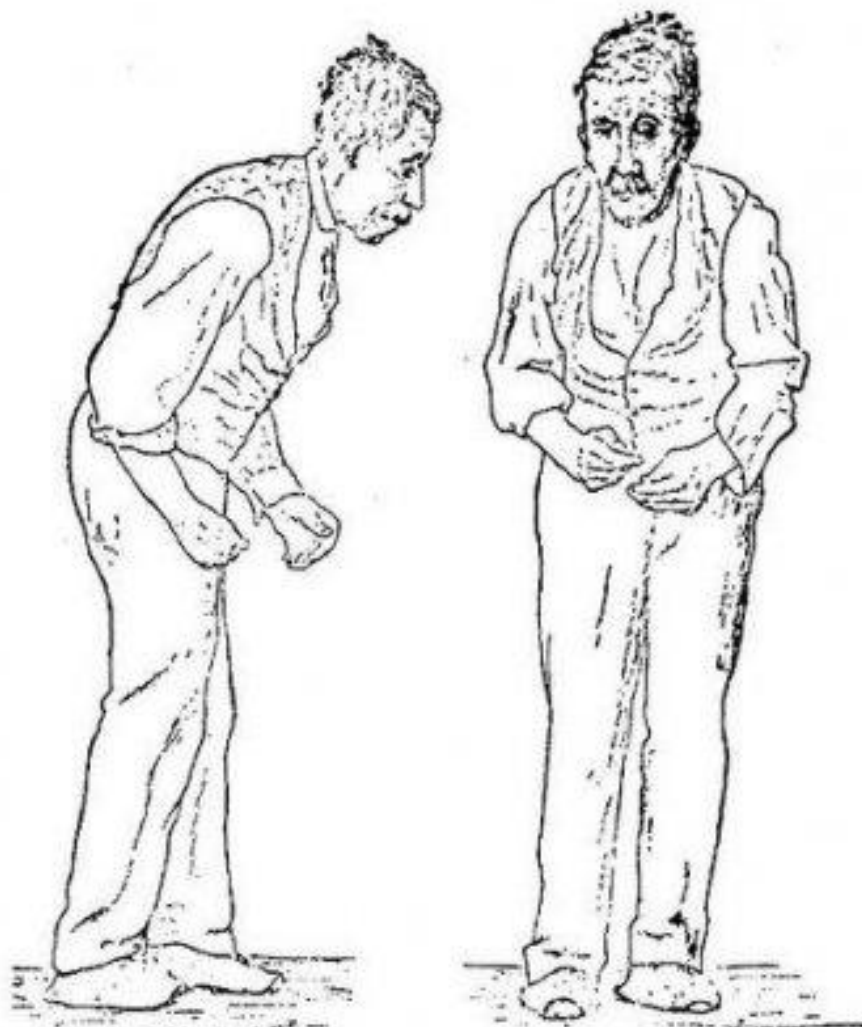
Заболевание развивается при недостаточности **дофамина** в чёрной субстанции мозга. При этой патологии снижена активность **тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы**. Заболевание сопровождается тремя основными симптомами:

- акинезия (скованность движений),
- ригидность (напряжение мышц),
- тремор (непроизвольное дрожание).

Для лечения паркинсонизма предлагаются следующие принципы:

Заместительная терапия препаратами-предшественниками дофамина (производными ДОФА) - леводопа, мадопар, наком и др.

Подавление инактивации дофамина ингибиторами МАО (депренил, ниаламид, пиразидол и др.).





Болезнь мочи кленового сиропа

БМКС вызвана дефицитом **комплекса дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью**, вследствие чего в крови и моче происходит накопление аминокислот с разветвленной углеродной цепью (лейцина, изолейцина и валина) и токсичных продуктов их метаболизма.

Заболевание характеризуется наличием сладкого запаха мочи у маленьких детей (запах аналогичный запаху кленового сиропа). При рождении у детей нет никаких видимых признаков заболевания. Однако, если расстройство не лечить, то у больных возникают серьезные повреждения головного мозга, которые могут привести к смерти пораженного ребенка.



Болезнь Вильсона-Коновалова

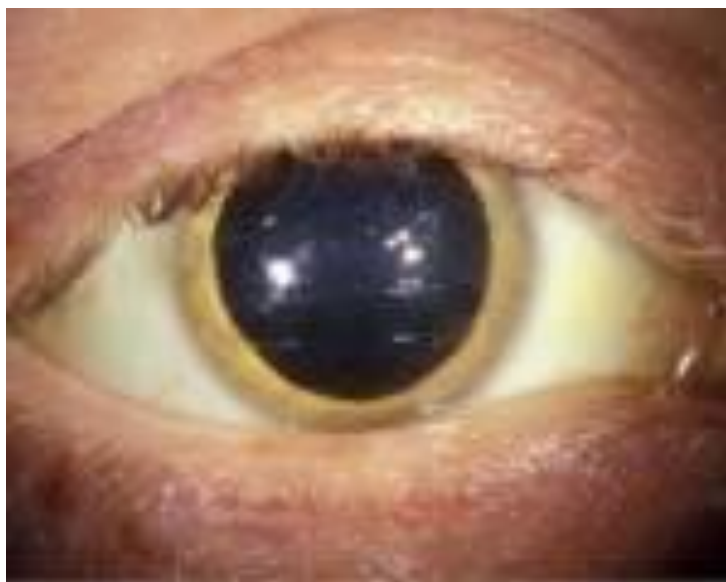
- **врождённое нарушение метаболизма меди**, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов.

Нарушение метаболизма выражается в нарушении синтеза и снижении в крови концентрации **церулоплазмينا**.

Церулоплазмин участвует в процессе выведения меди из организма. В печени формируется крупноузловой или смешанный цирроз. В почках в первую очередь страдают проксимальные канальцы. В головном мозге поражаются в большей степени базальные ганглии, зубчатое ядро мозжечка и черная субстанция. Отложение меди в десцеметовой мембране глаза приводит к формированию кольца Кайзера-Флейшера.

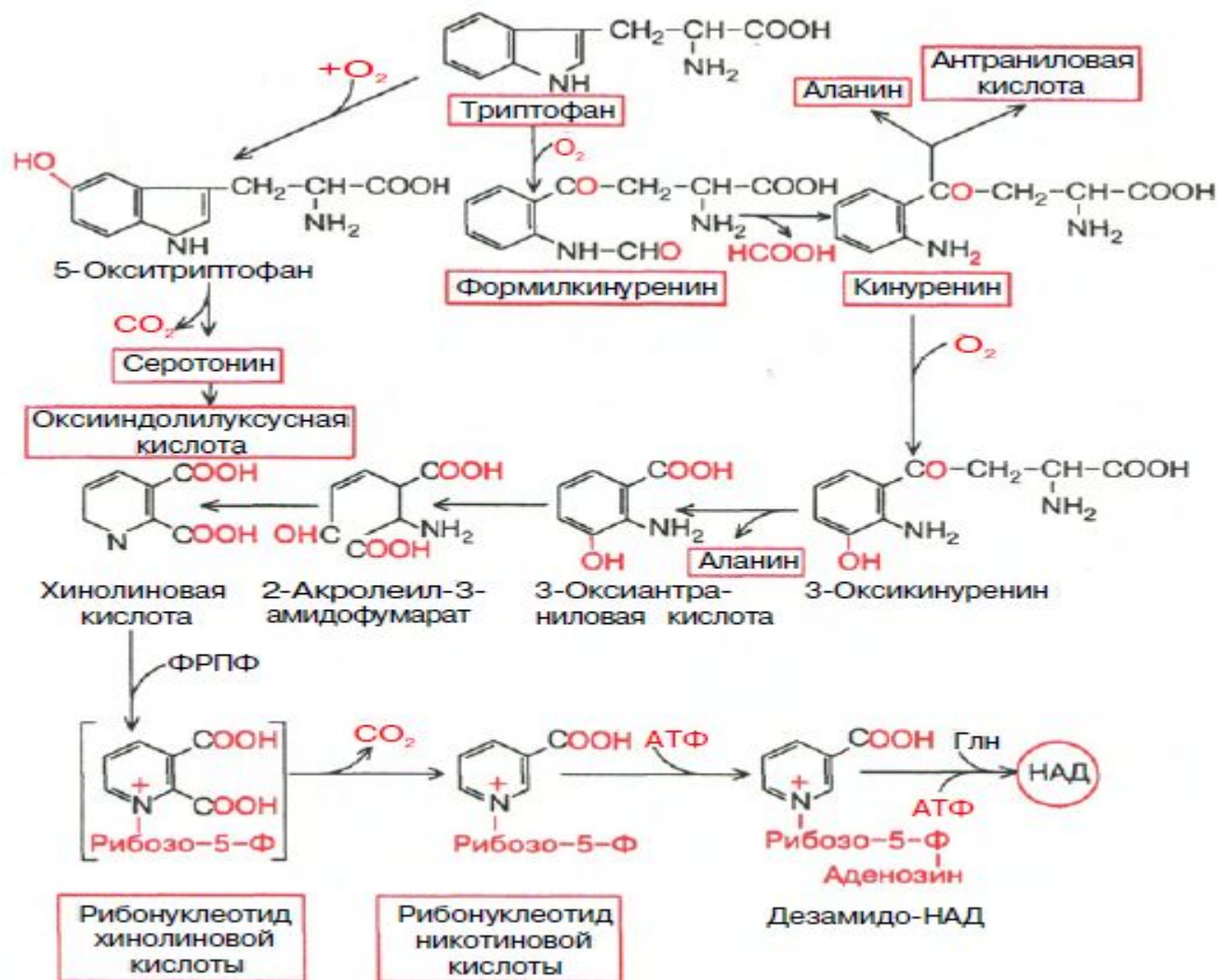


Типичным симптомом болезни является **кольцо Кайзера-Флейшера** — отложение по периферии роговой оболочки содержащего медь зеленовато-бурого пигмента; оно более выражено при поздних формах заболевания. Иногда отмечается желтовато-коричневая пигментация кожи туловища и лица. Часты геморрагические явления (кровооточивость дёсен, носовые кровотечения, положительная проба жгута), мраморность кожи, акроцианоз. Капилляроскопия обнаруживает атонию капилляров и застойность кровотока. Отмечаются суставные боли, профузные поты, остеопороз, ломкость костей.





Обмен триптофана



СРС №3:

**Ответе на вопрос: Какие признаки дефицита витамина РР
(никотиновая кислота) вы знаете?**



ОРЛОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ

имени И.С. Тургенева

Спасибо за внимание!