

# Нарушения обмена аминокислот

Наумов  
Александр Васильевич

Доцент, кандидат мед. наук.

# Болезнь кленового сиропа

**Лейциноз** - разветвлённоцепочечная кетонурия,  
болезнь мочи с запахом кленового сиропа,  
болезнь кленового сиропа

**Дегидрогеназа аминокислот с разветвлённой цепью**

1 : 180 000 (США)

1 : 250 000 (Австрия)

Гены - BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD

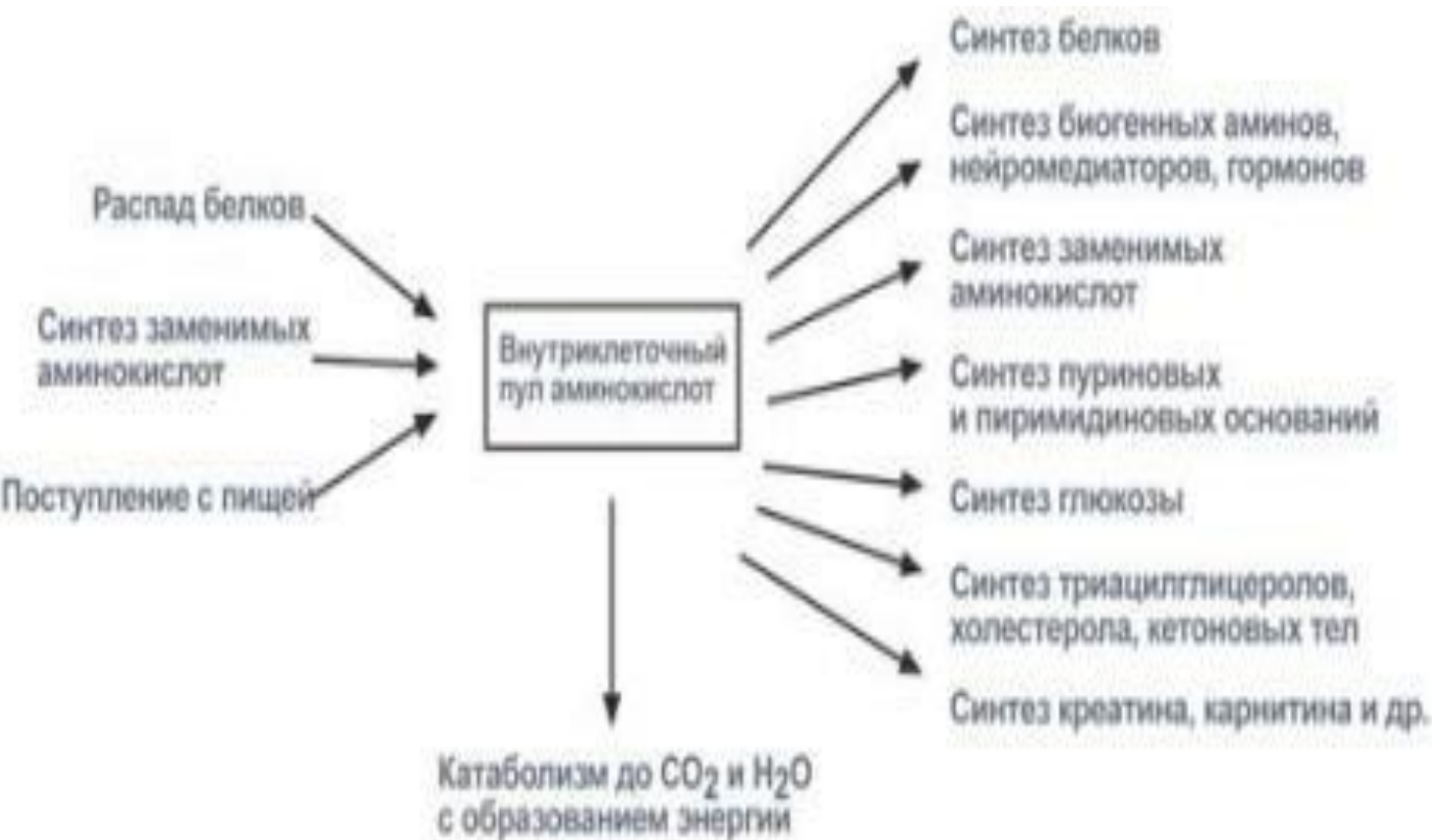
Online Mendelian Inheritance in Man

**OMIM** 608348, 248611, 248610, 238331

Повреждение ткани мозга.

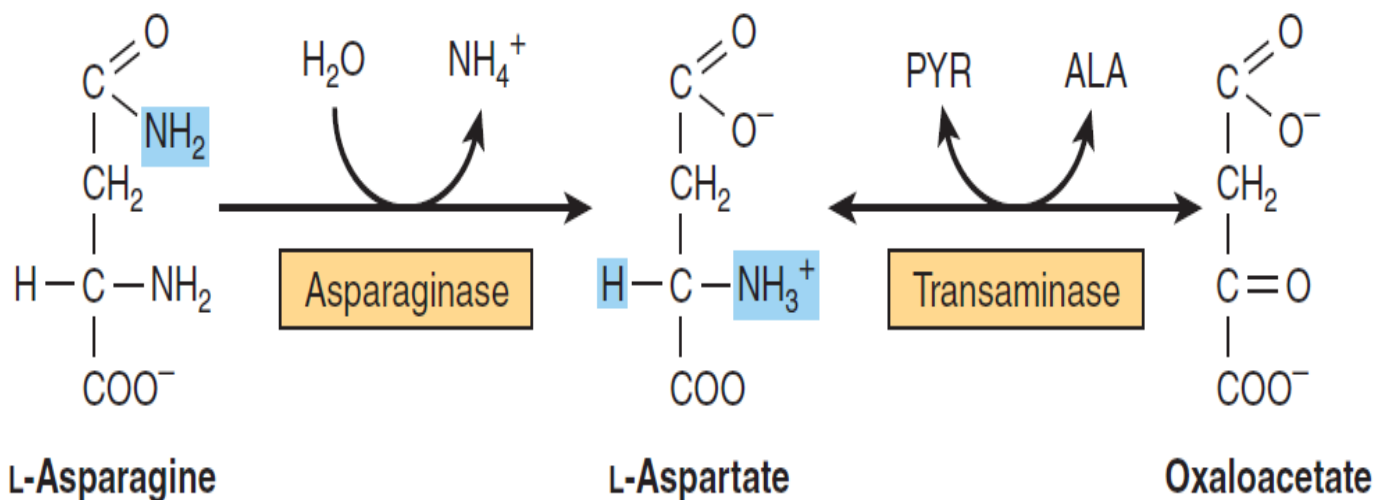
Смерть наступает в первые 5 месяцев жизни.

Анорексия, потеря веса, анемия, диарея, остеопороз, рвота, сонливость, перемежающаяся гипертензия и гипотония, атаксия, эпилептические приступы, гипогликемия, кетоацидоз, панкреатит, простые инфекции быстро переходят в тяжёлые состояния, отёк мозга, кома, смерть.

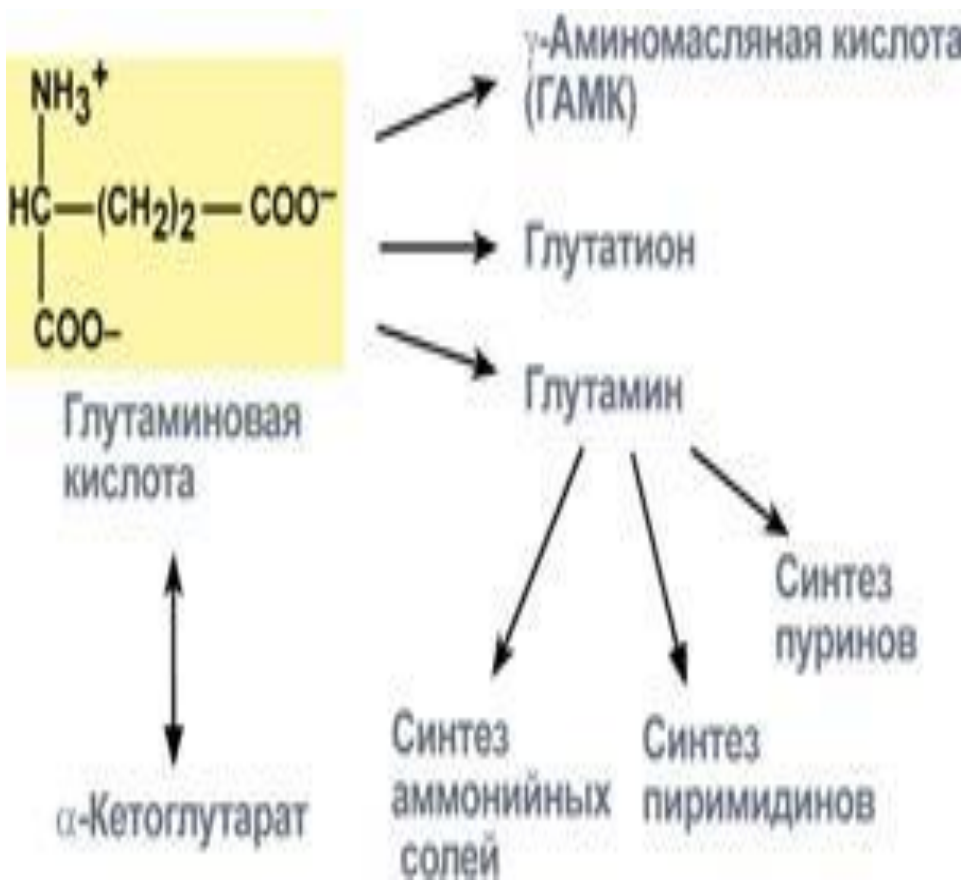


<b>Carbohydrate (Glycogenic)</b>		<b>Fat (Ketogenic)</b>		<b>Glycogen and Fat (Glycogenic and Ketogenic)</b>
Ala	Hyp	Leu		Ile
Arg	Met			Lys
Asp	Pro			Phe
Cys	Ser			Trp
Glu	Thr			Tyr
Gly	Val			
His				

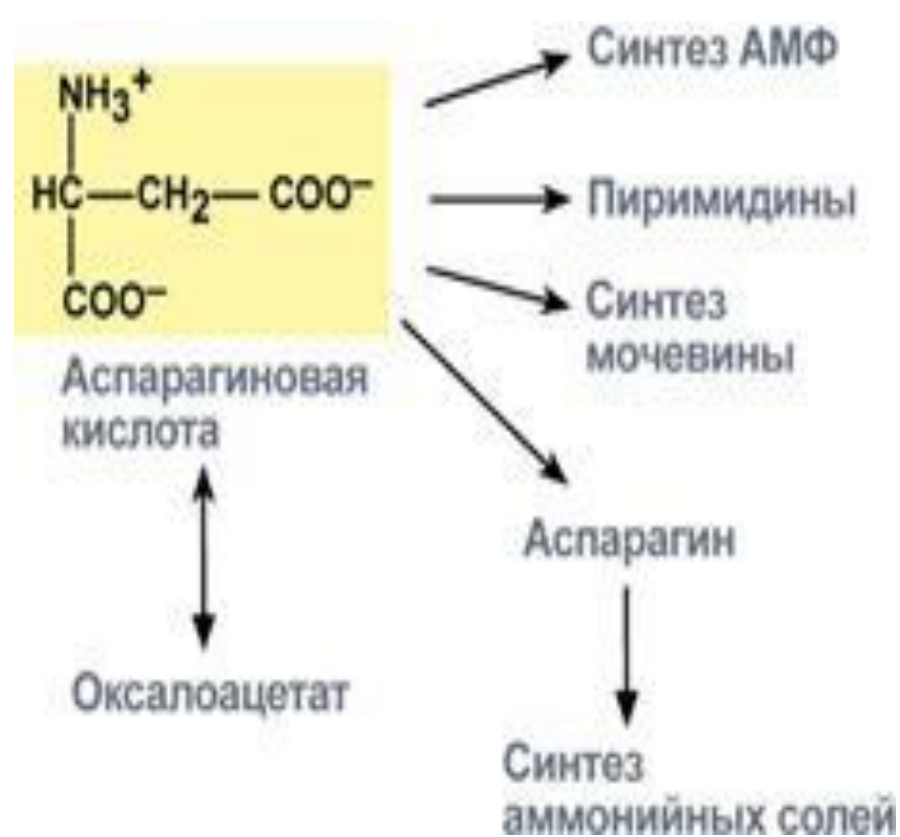
# Аспарагин (Asn) & Аспартат (Asp)



Метаболический дефект ТА – несовместим с жизнью.

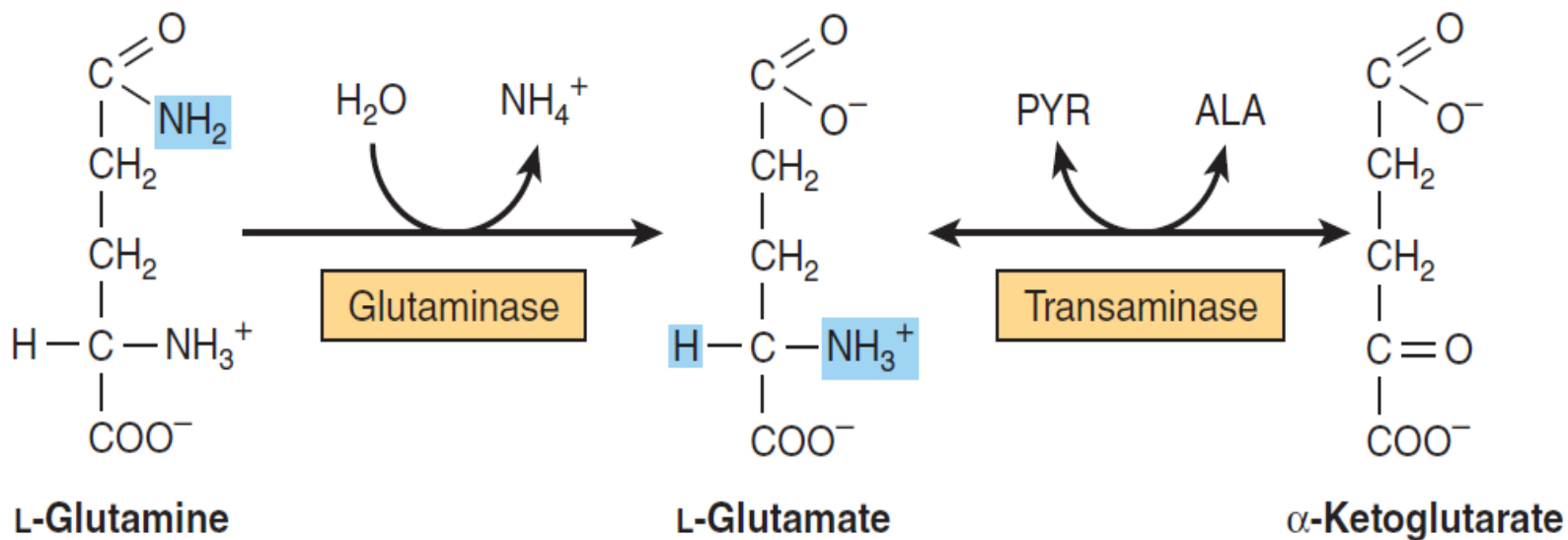


Пути использования глутамата



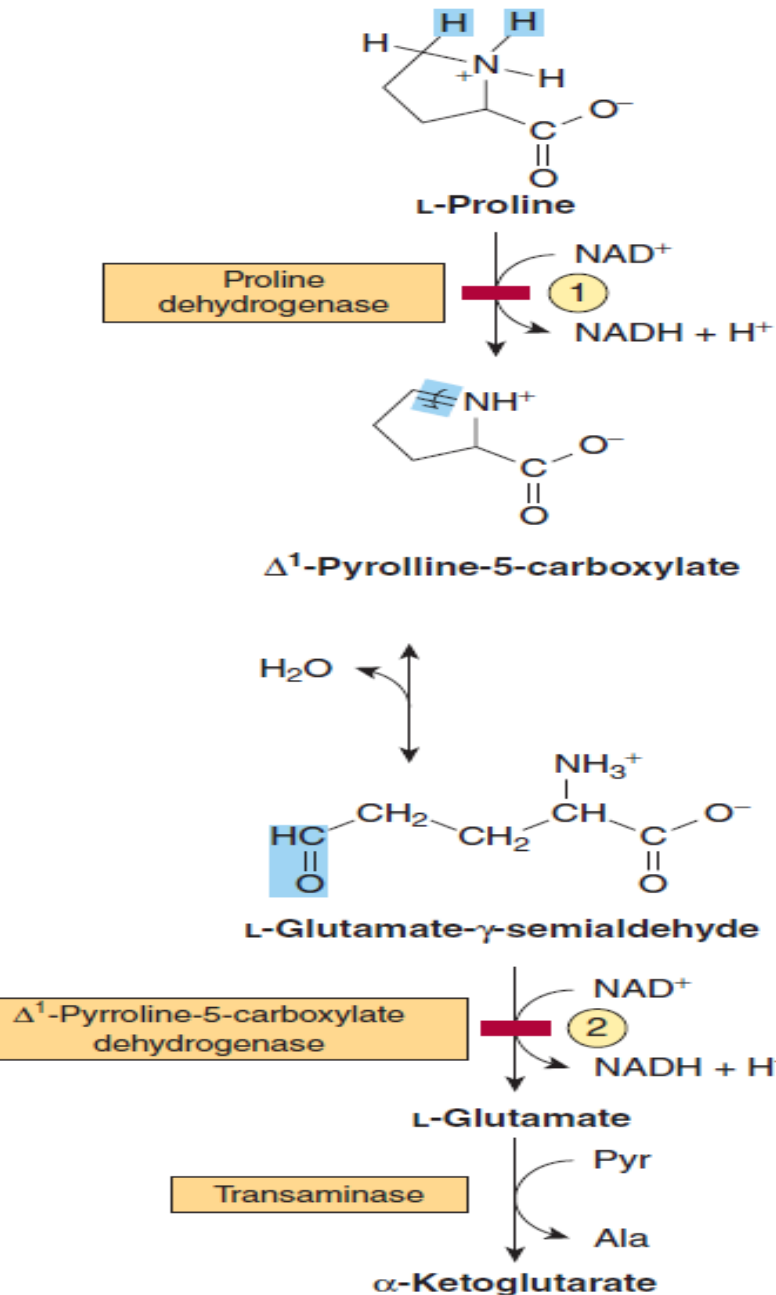
Пути использования аспартата

# Глутамин (Gln) & Глутамат (Glu)



Метаболический дефект ТА – несовместим с жизнью.

# Пролин (Pro)



Катаболизм **Pro** происходит в Mt. **α-аминоазот** не участвует в трансаминировании.

1. **Гиперпролинемия I типа.** Бессимптомно.

2. **Гиперпролинемия II типа.** Фермент также участвует в катаболизме:

- **Arg**
- **Orn**
- **hydroxyPro**

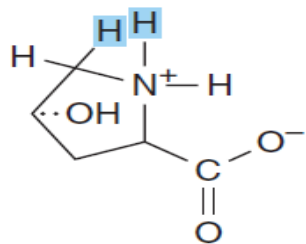
Серьёзные клинические проявления - **умственная отсталость** и **судороги**.

Экскреция:

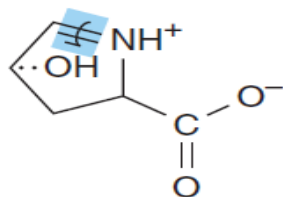
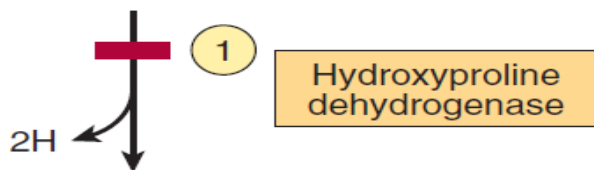
- **δ-пирролин-5-карбоксилата** и
- **δ-пирролин-3-гидрокси-5-карбоксилата**



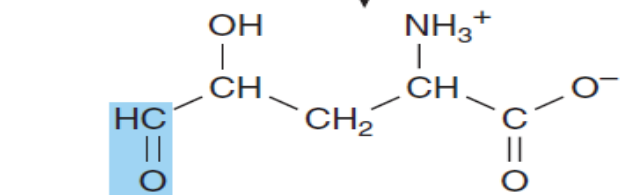
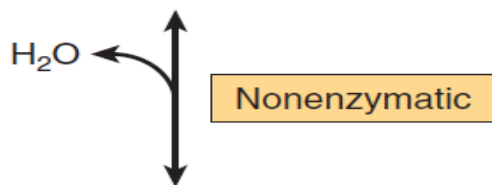
# гидроксиПролин



4-Hydroxy-L-proline

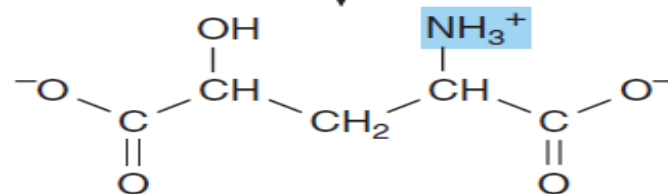
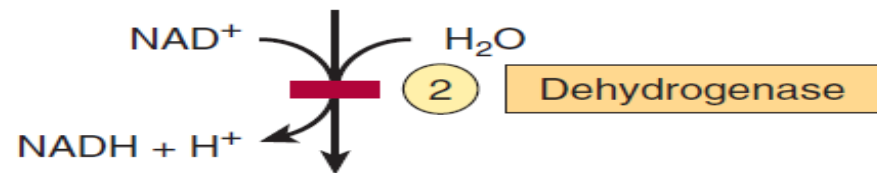


L- $\Delta^1$ -Pyrroline-3-hydroxy-5-carboxylate

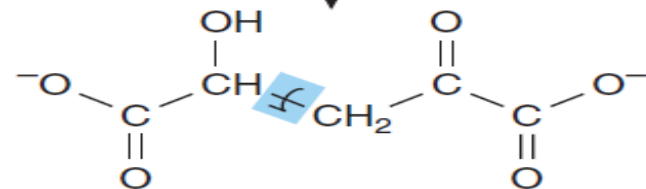
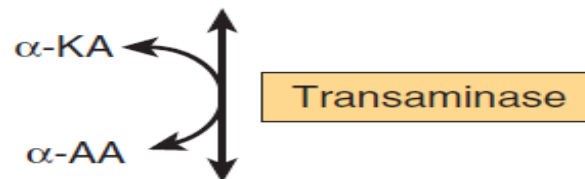


γ-Hydroxy-L-glutamate-γ-semialdehyde

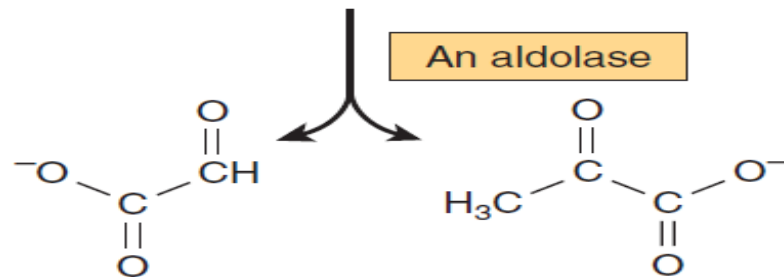
γ-Hydroxy-L-glutamate-γ-semialdehyde



Erythro-γ-hydroxy-L-glutamate



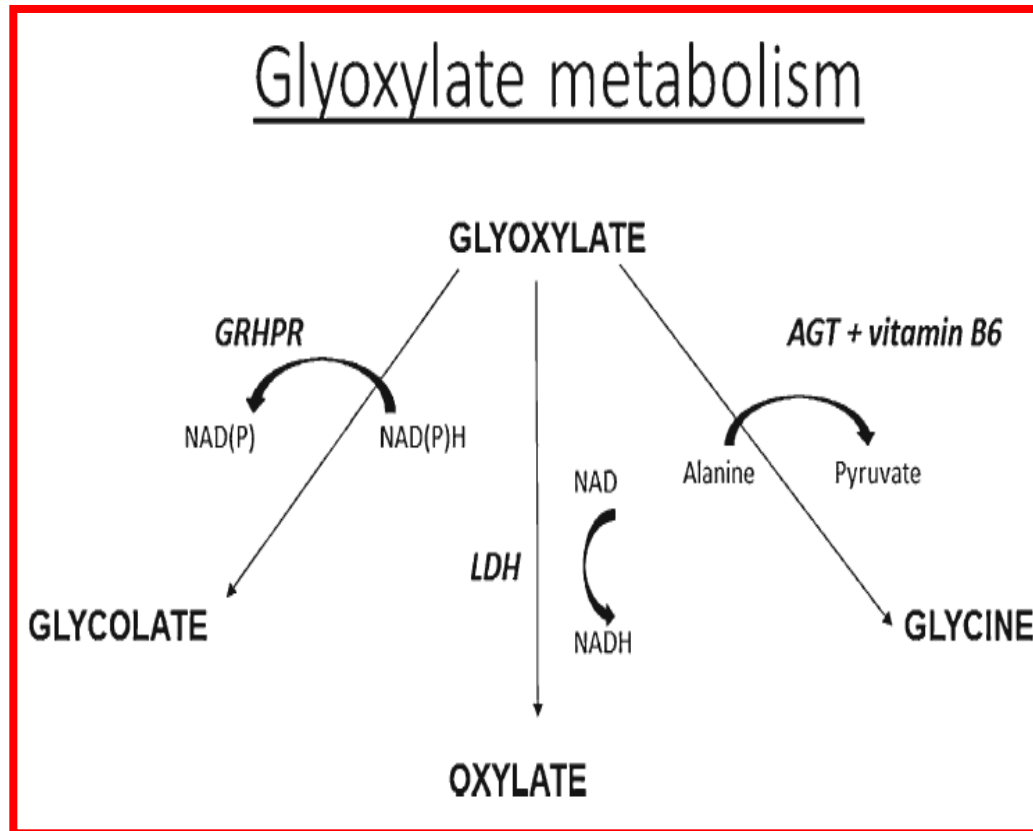
α-Keto-γ-hydroxyglutarate



Glyoxylate

Pyruvate

# гидроксиПролин

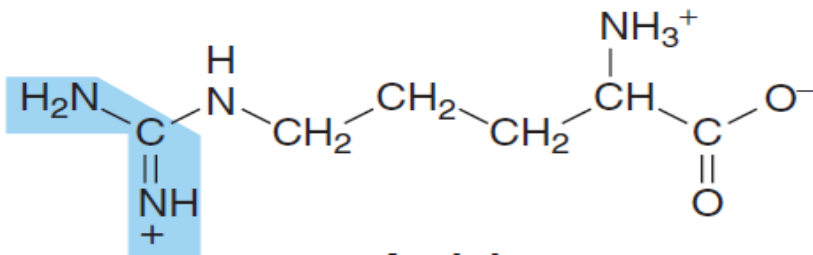


**Оксалат кальция** - > 80% камней.

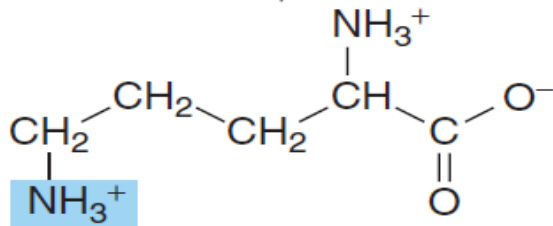
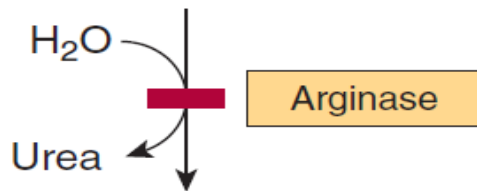
Норма **оксалата**:

- в моче – **0.25** мМ/день;
- в крови – **5** мкМ/л.

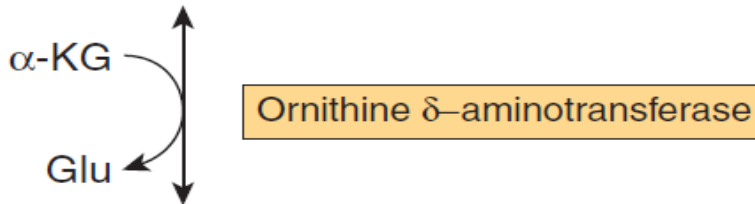
# Аргинин & Орнитин



L-Arginine



L-Ornithine



L-Glutamate- $\gamma$ -semialdehyde

Мутации *орнитин  $\delta$ -аминотрансферазы* повышают уровень **Орн** в крови и моче – **гиратная атрофия сетчатки**.

**Синдром гиперорнитинемии-гипераммонемии**  
– дефект **антипортера Орн – Cit** митохондрий – нарушение синтеза мочевины.

**Arg** plays an important role in the inflammatory function of macrophages and is a substrate for **iNOS** to produce **NO** and (in the arginase pathway) to produce **polyamines**, **glutamate**, and **proline**.

The synthesis of **polyamines** is downstream from **Arg** metabolism and they are essential for **cell growth**, **proliferation**, and **tissue healing** under pathophysiological conditions.

We observed substantially reduced levels of the **polyamine** intermediates **acetylspermidine**, **homospermidine**, **hypusine**, **putrescine**, **spermidine**, and **spermine**, as well as **Glu** and **Pro** in  $Fth^{-/-}$  mouse lungs.

We, therefore, posit that reduced levels of **polyamines** in  $Fth^{-/-}$  mice diminish tissue modeling, repair, and cell proliferation to exacerbate TB disease.

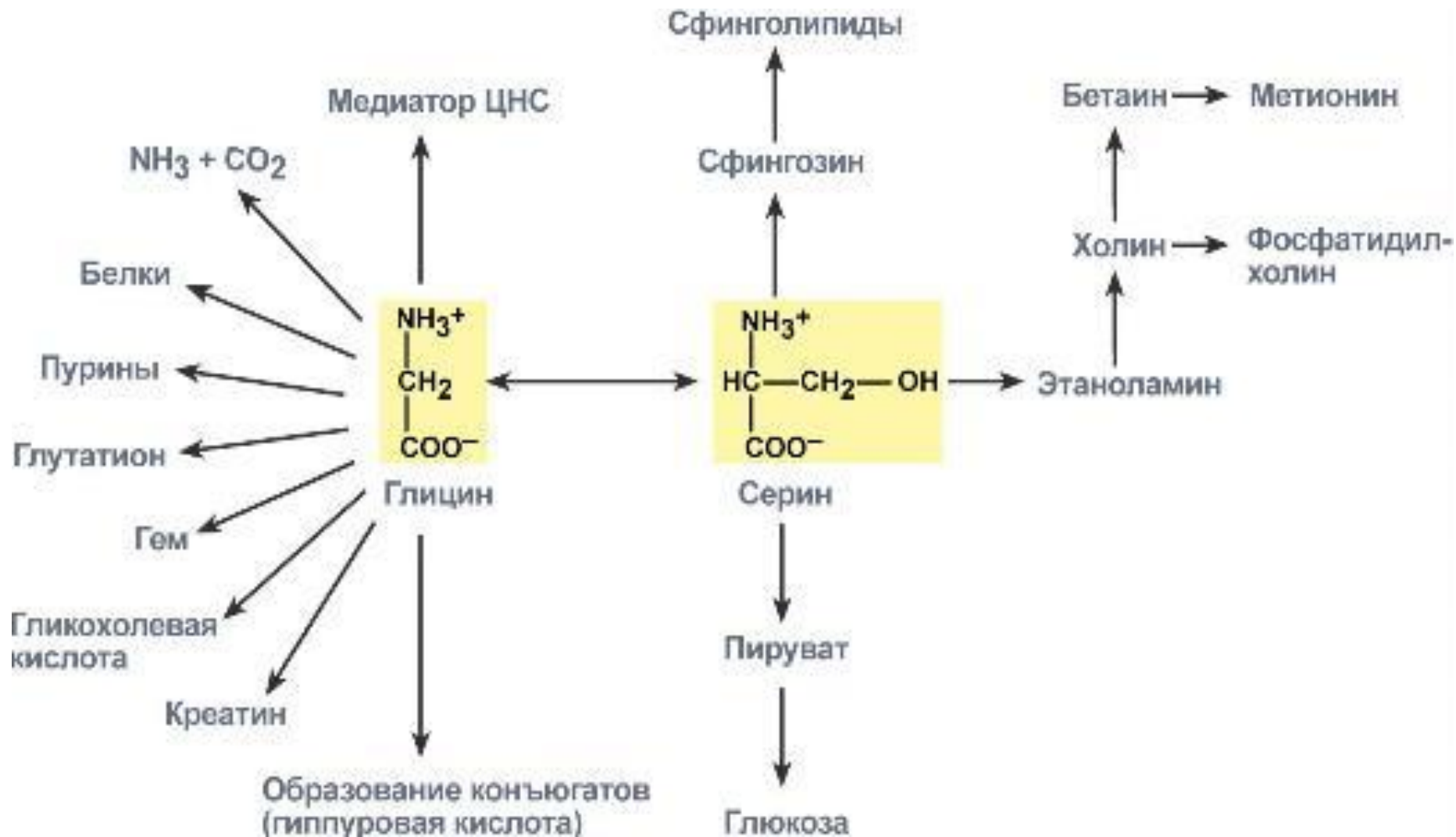
[Reddy VP, 2018]

**AmAc** are preferentially metabolized by certain immune cell populations:

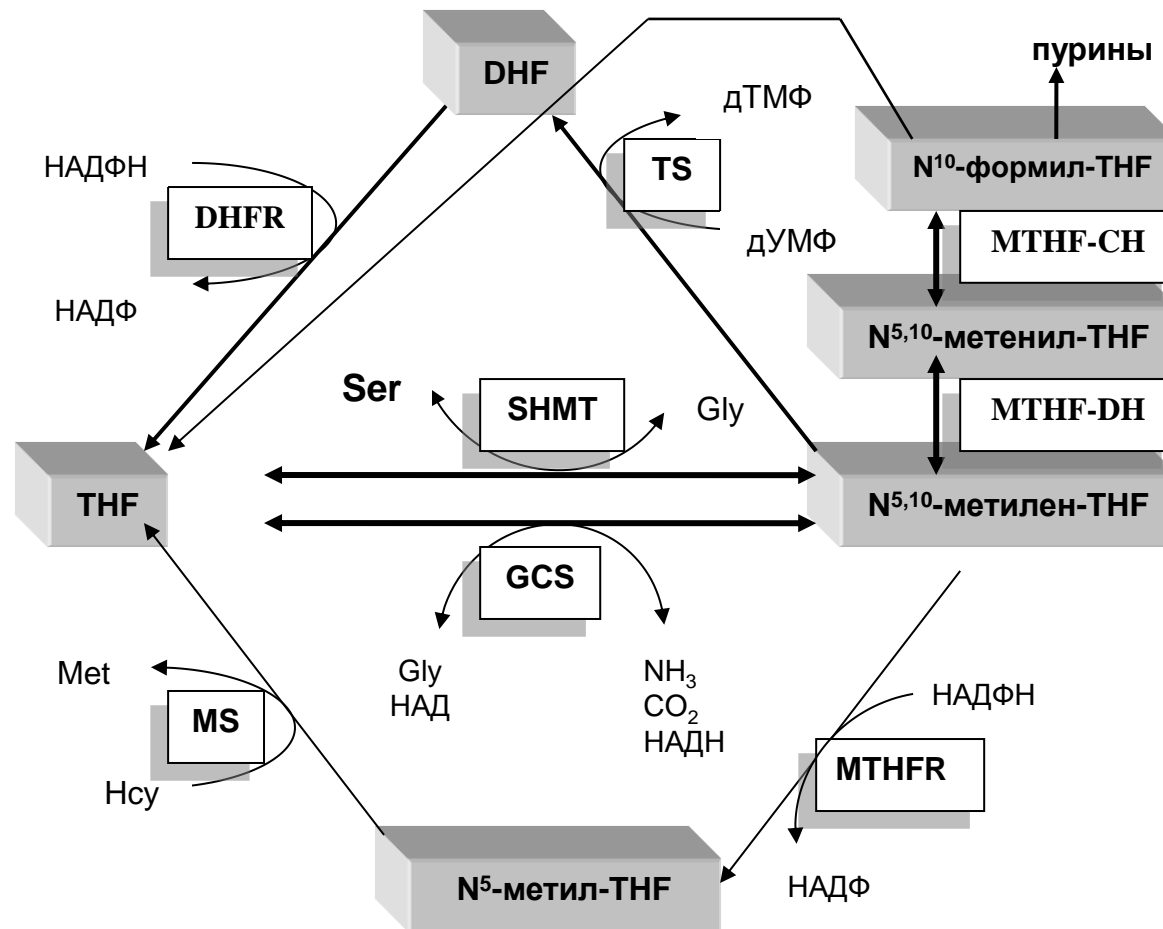
- **Glu** via **Gln** - alternative substrate for the TCA cycle (ATP production, FA synthesis);
- **Trp** - cellular proliferation and anabolic growth;
  - **Glu** and **Trp** - depleted in **ferritin heavy chain** (Fth<sup>-/-</sup>) mice;
- **Ser**, **Arg**, and **Cys** are essential for **T-cell** proliferation and function, regulating **adaptive immune responses**.

[Reddy VP. 2018]

# Пути использования серина и глицина

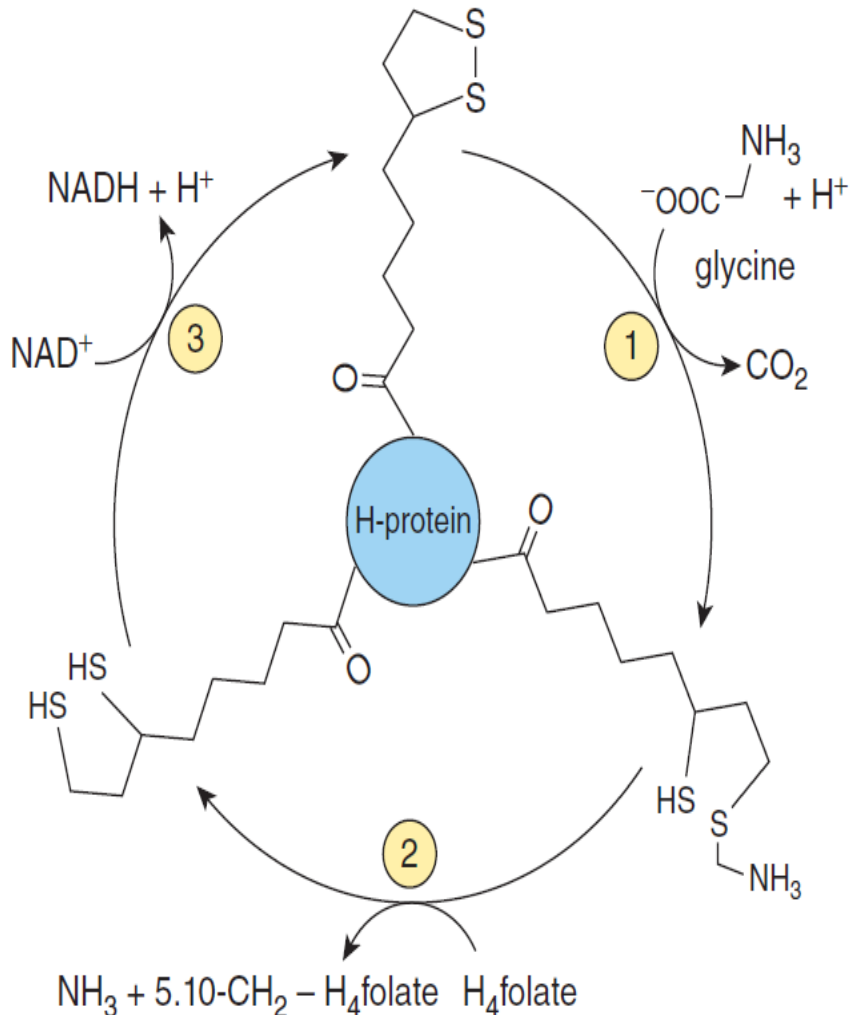


# Реакция взаимопревращения глицина и серина



# Глицин

## Глицин расщепляющая система



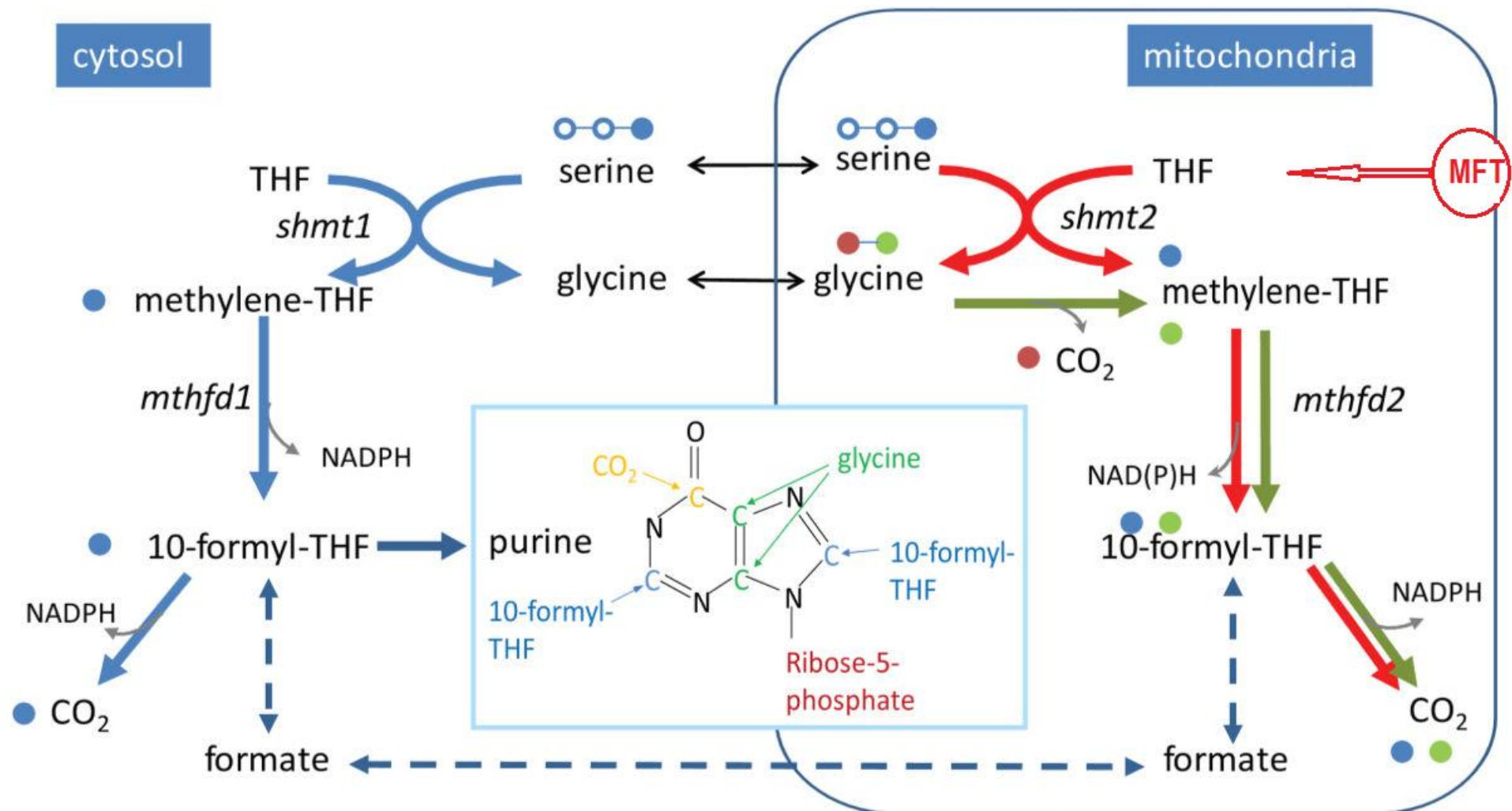
1. Глицин дегидрогеназа
2. Аминометил трансфераза
3. Дегидролипоамид дегидрогеназа

**Некетонная гиперглицинемия**  
**↓ ГРС.** ↑ **Gly** во всех тканях.  
> в Финляндии. **Угнетение сознания.**

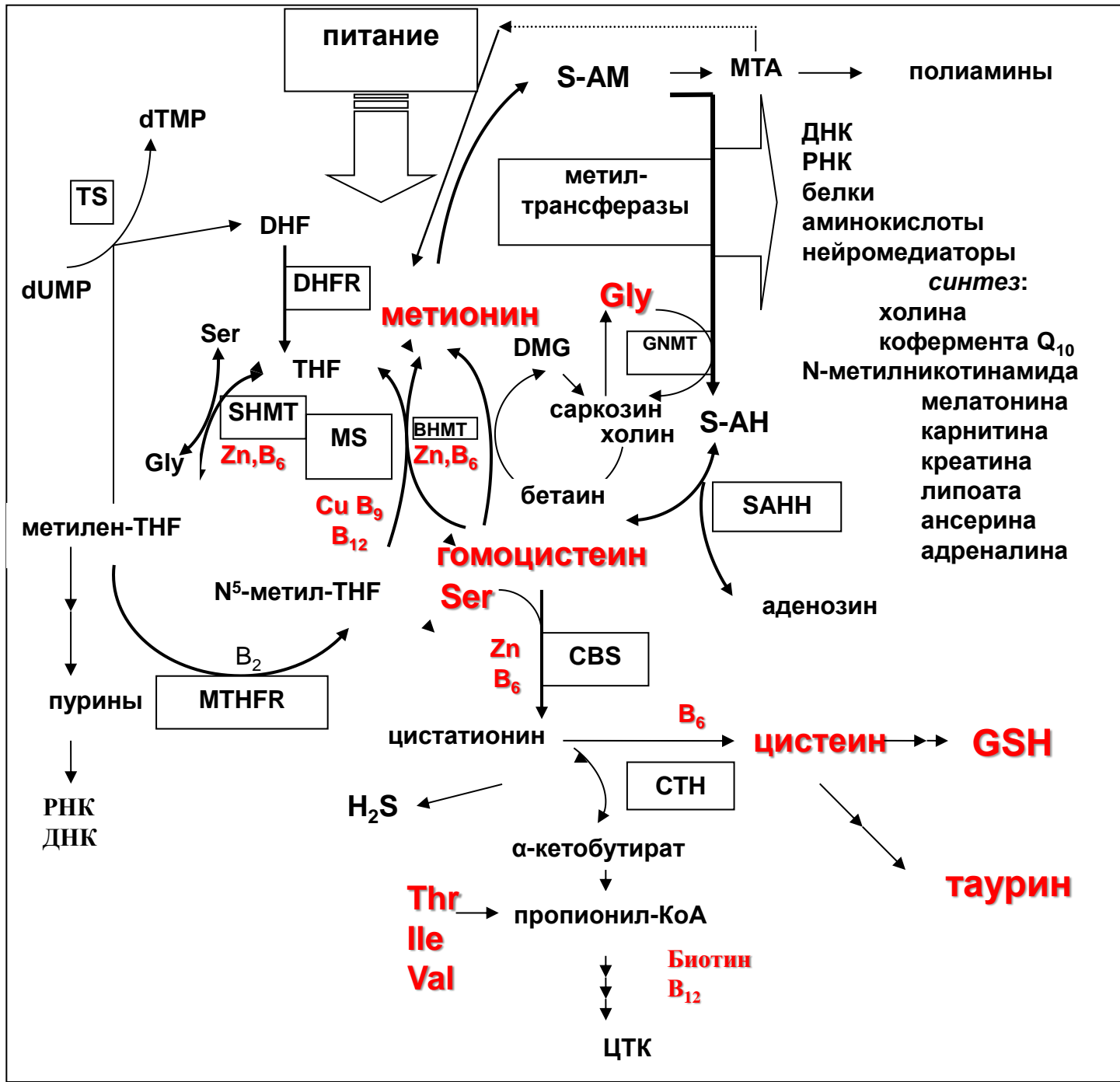
**Первичная гипероксалурия** – нарушение **АГАТ**: глиоксилат → Gly. **МКБ** – почечная недостаточность

**Глицинурия** – дефект **реабсорбции Gly** в почках. Дегенеративными изменениями сетчатки, нефролитиаз.

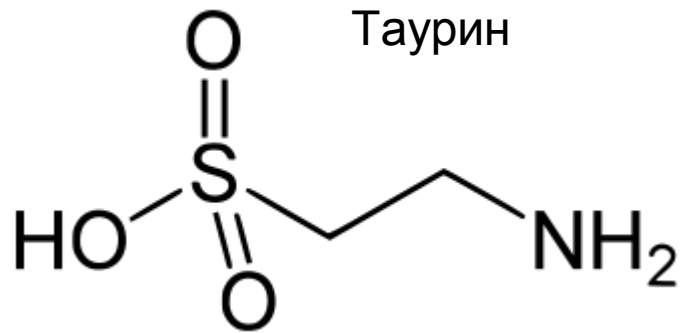




- MTHFD** – метилен-THF дегидрогеназа;  
**FTHFD** – 10-формил-THF дегидрогеназа  
**SHMT** – серин гидроксиметилтрансфераза (Vit B<sub>6</sub>)  
**MFT** – митохондриальный переносчик фолатов

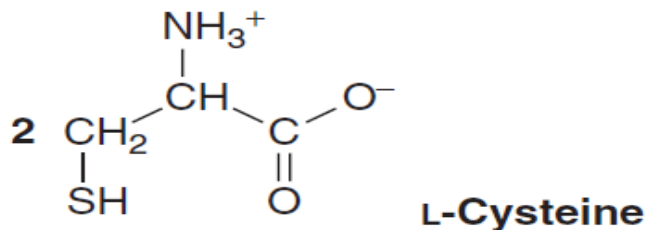
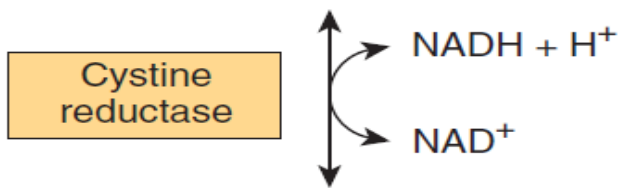
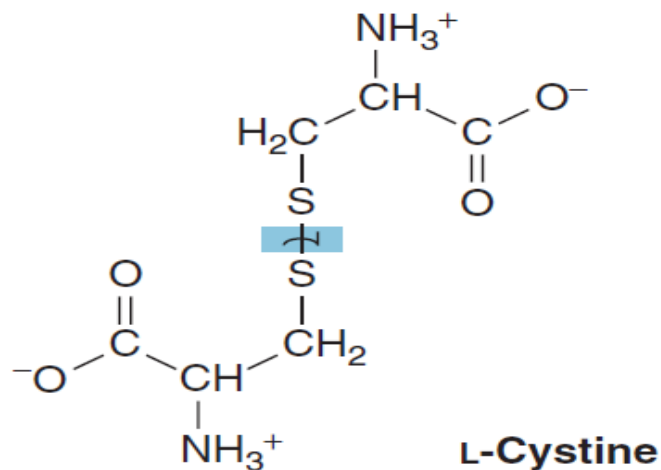


# Пути использования цистеина



# Цистин & Цистеин

Превращение **ЦИСТИНА** в **ЦИСТЕИН** требует **ЦИСТИН редуктазы**.



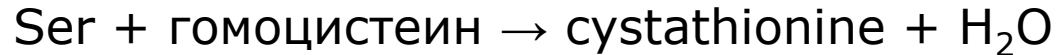
Дефект почечной реабсорбции **Cys** – **ЦИСТИН-ЛИЗИНУРИЯ** – повышенная экскреция цистина, **Lys, Arg, Orn** – образование камней.

**HCys-Cys** более растворим, чем **ЦИСТИН**.

Дефект переносчика цистина – **ЦИСТИНОЗ (б-нь накопления цистина)** – причина ранней смерти от почечной недостаточности.

# Цистеин & Гомоцистеин

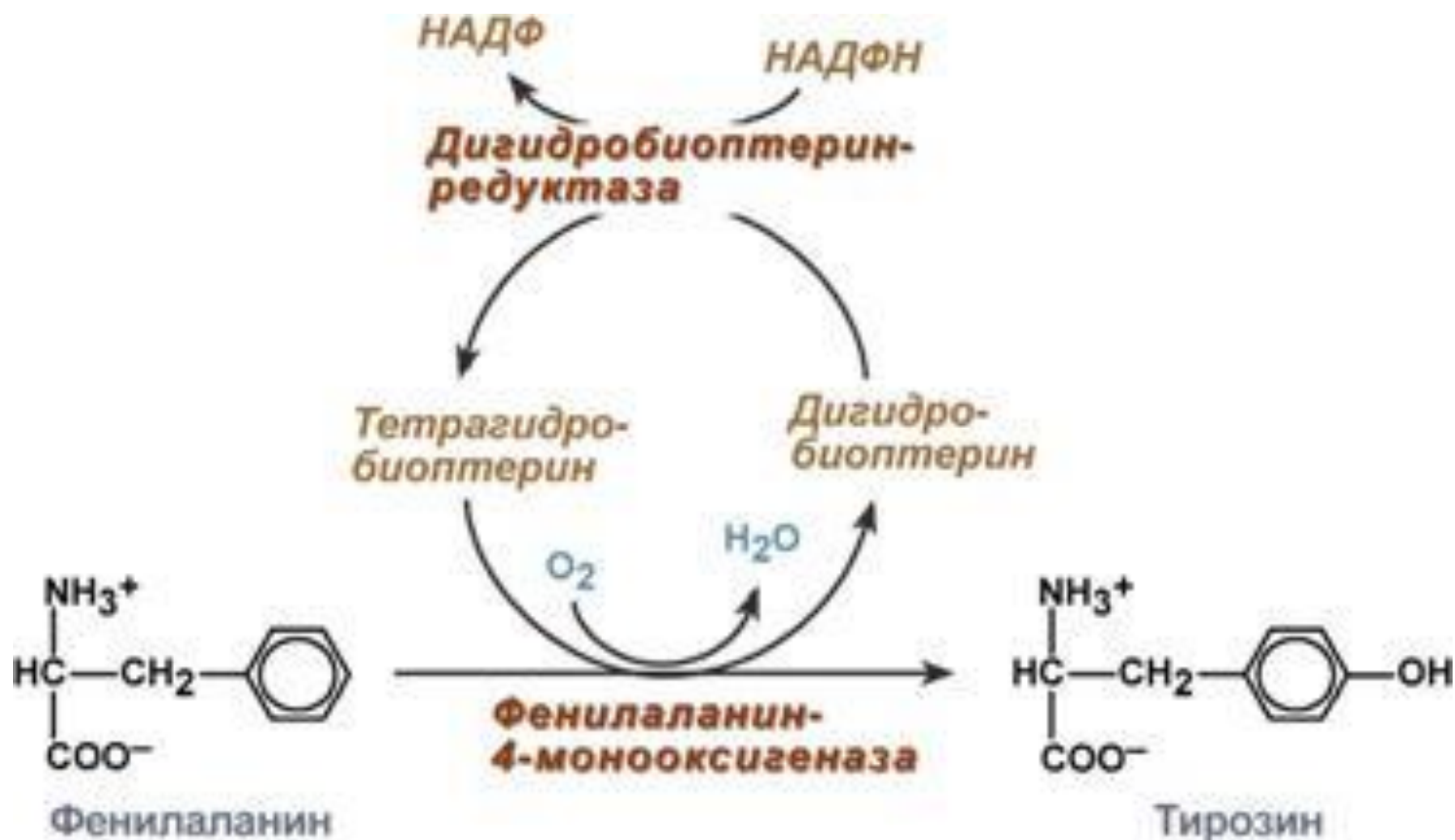
**Гипергомоцистеинемия** – в основном при нарушении транссульфурирования.



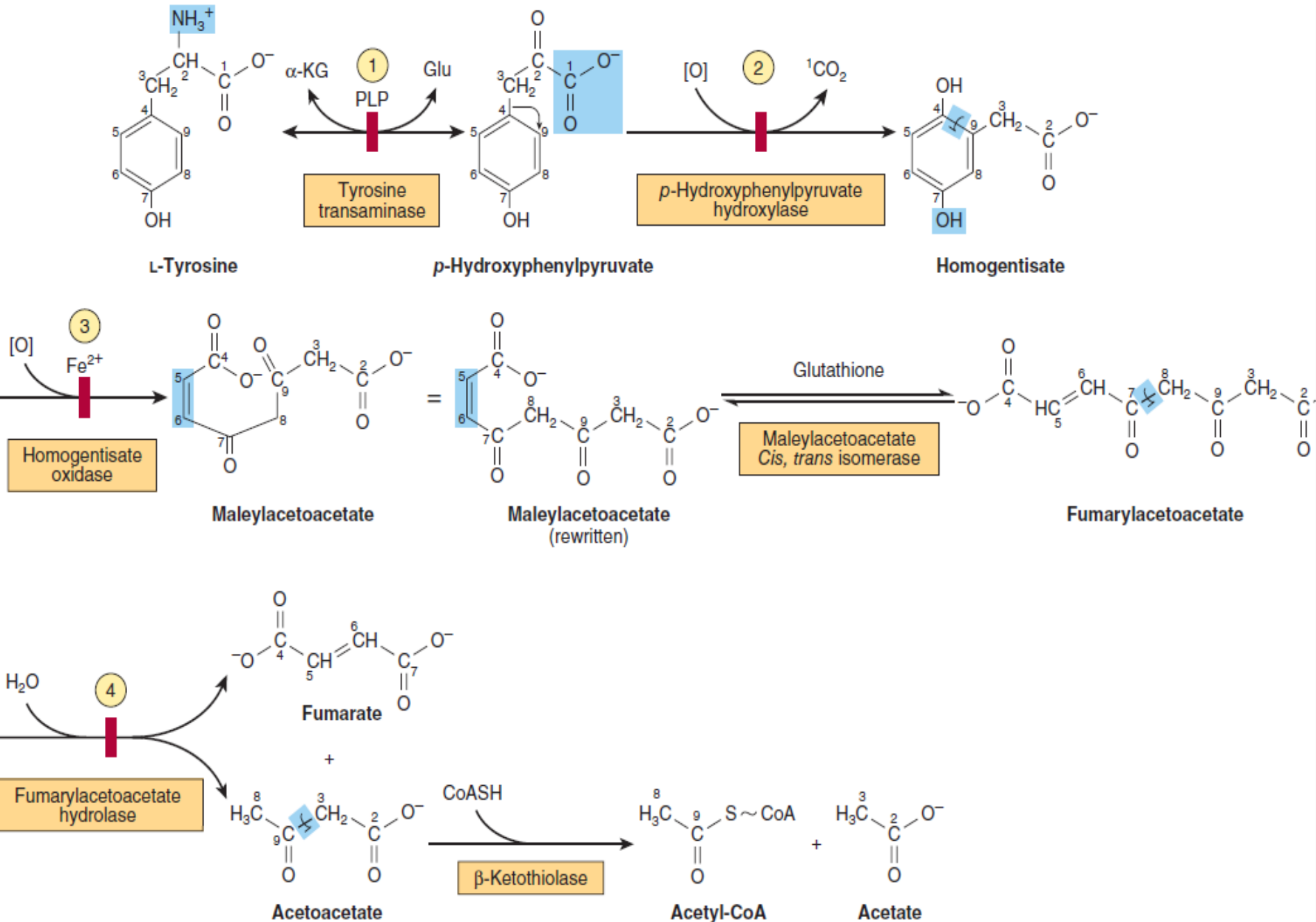
**Проатерогенный фактор,  
нейродегенеративные заболевания,  
остеопороз,  
умственные нарушения,  
уродства.**



# Реакция превращения Phe в Tyr



# Тирозин





# Тирозин

- 1. Тирозинемия I типа** (тирозиноз) нарушение функции **фумарилацетоацетат гидролазы. (4)**  
Ведёт к смерти из-за печёночной недостаточности.  
Лечение – диета с низким содержанием **Tyr** и **Phe**
- 2. Тирозинемия II типа (синдром Richner-Hanhart)** - дефект **тирозиламинотрансферазы. (1)**. Болезненные мозоли.
- 3. Неонатальная тирозинемия** – низкая активность **p-гидроксифенилпируват гидроксилазы. (2)**  
Низкопротеиновая диета.
- 4. Алкаптаурия** – дефект **гомогентизин оксидазы. (3)**  
С мочой выделяется гомогентизиновая кислота. С развитием болезни появляется артриты и пигментация тканей из-за окисления **гомогентизиновой кислоты в бензохинон ацетат**, который полимеризуется и связывается с соединительной тканью.



Цвет кожи при охронозе



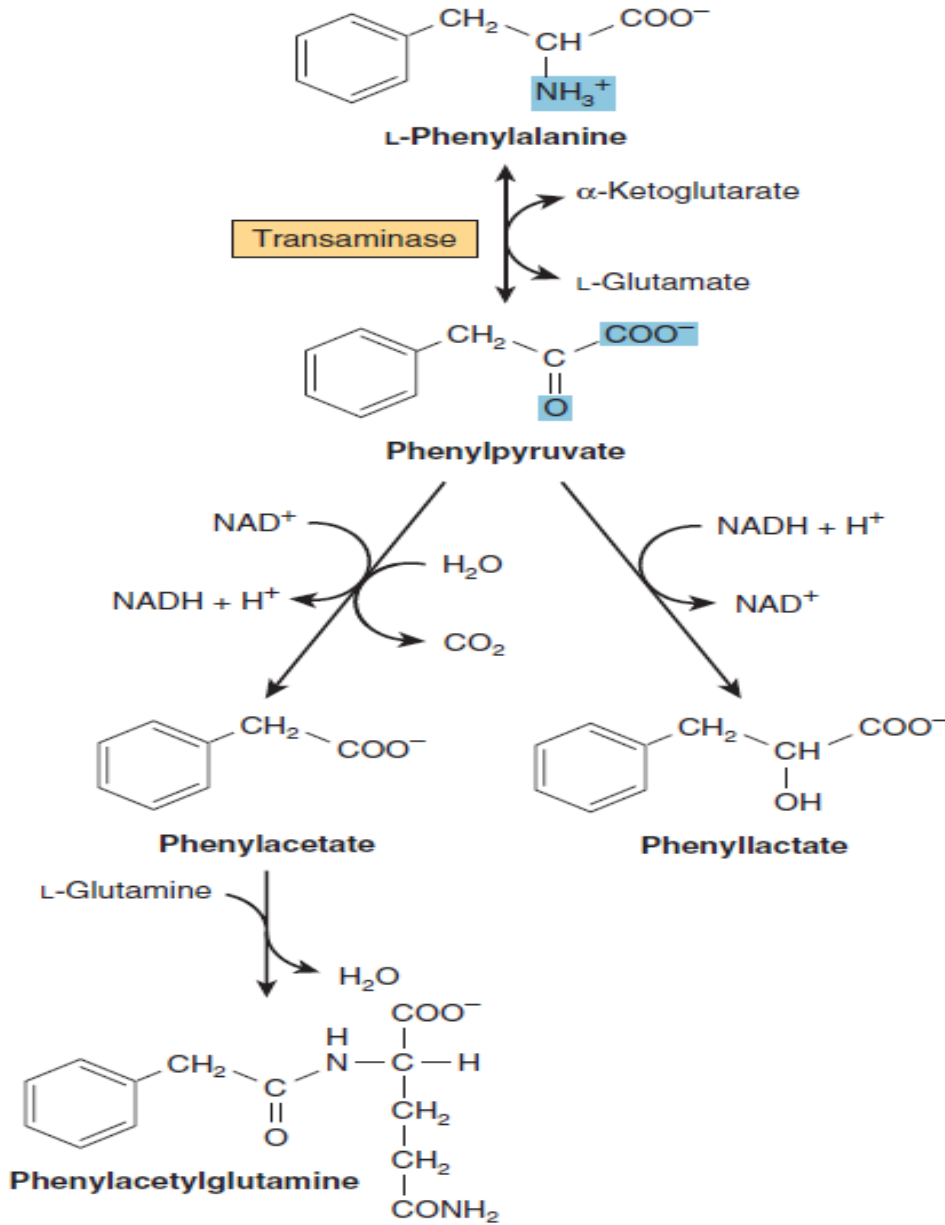
# Фенилаланин

## Гиперфенилаланинемия:

- **I типа** классическая фенилкетонурия (1 : 10 000) при дефекте фермента **фенилаланин гидроксилазы**.
- **II – III типа** - при дефекте **дегидробиоптерин редуктазы**
- **IV – V типа** – при нарушениях синтеза **дигидробиоптерина**

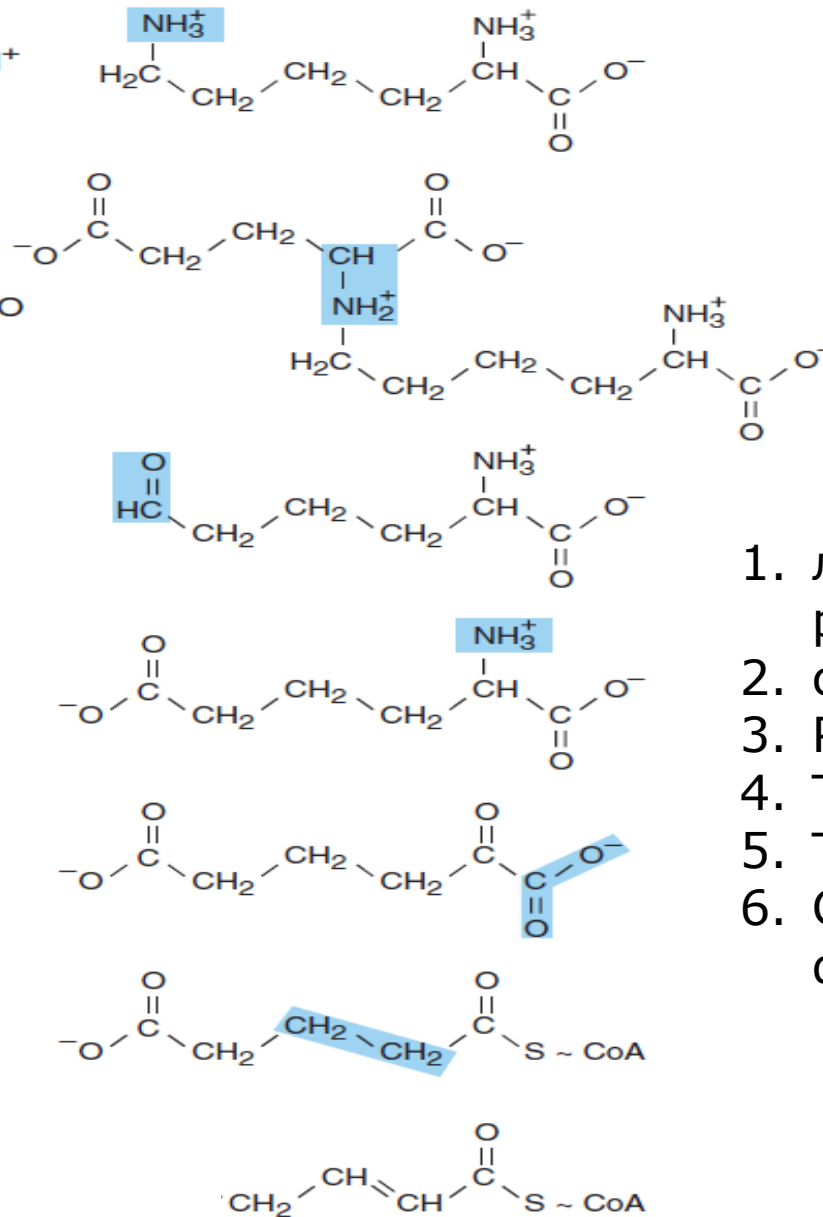
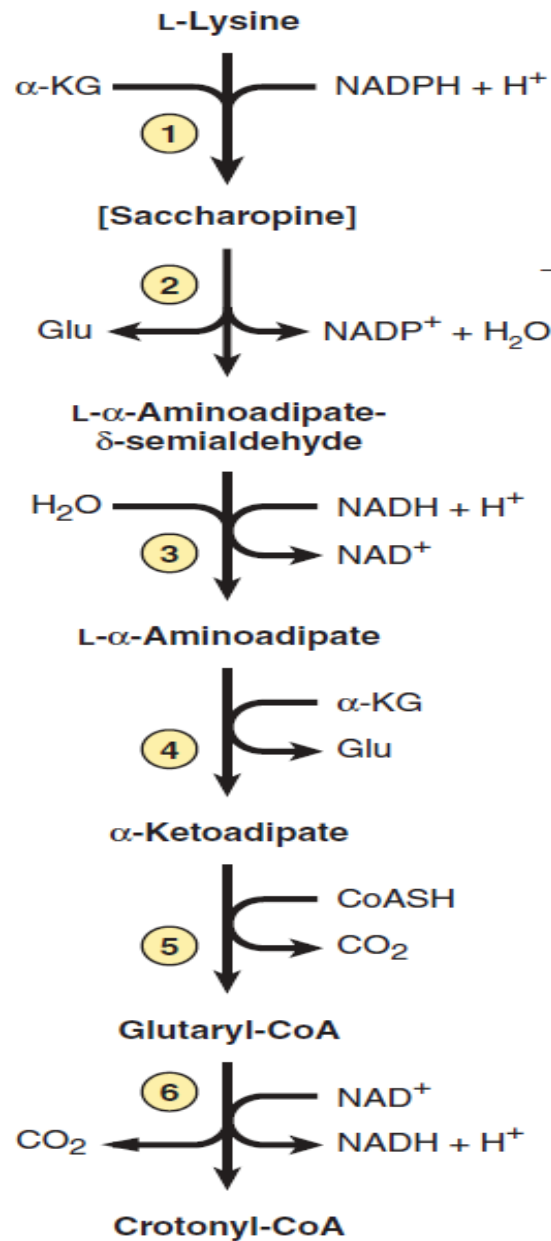
**Нарушения умственного развития.**

# Фенилаланин



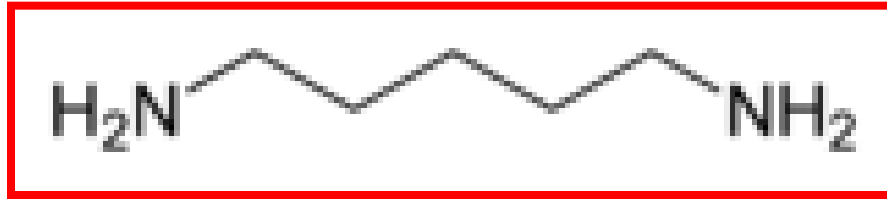
Альтернативный путь  
катаболизма Phe

# Лизин



1. лизин- $\alpha$ -кетоглутарат редуктаза
2. сахаропин д-за
3. Редуктаза
4. Трансаминоза
5. Тиолаза
6. Glutaryl-CoA dehydrogenase

**Гиперлизинемия** – дефект **Lys-α-KГ редуктазы** и **сахаропин д-зы**.  
Отсутствие **glutaryl-CoA DH** (6) – > Glu, 3-гидроксиглутарата.  
Явления **дегенерации коры** и **полосатого тела мозга**.



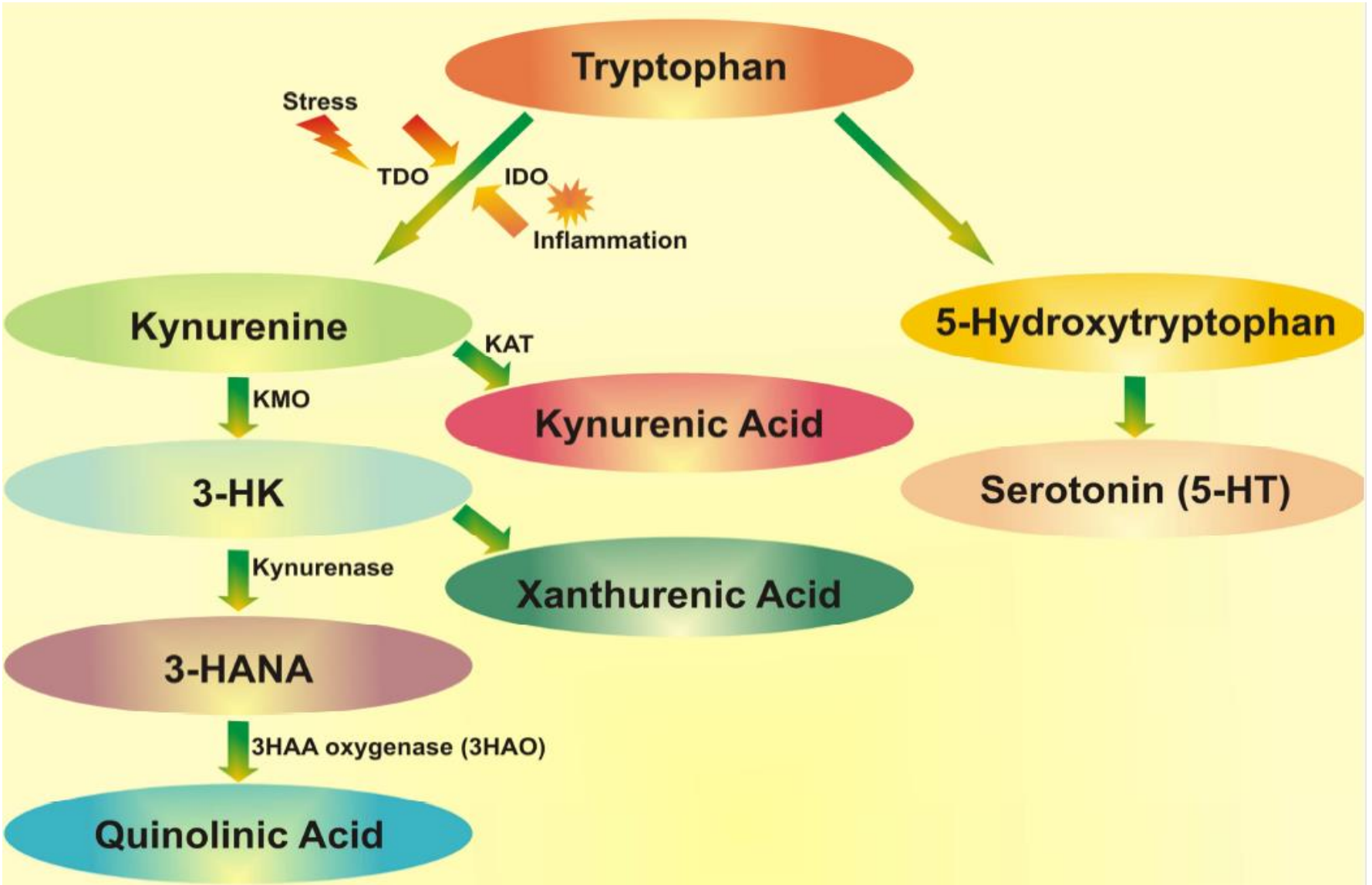
**Кадаверин** - содержится в продуктах гнилостного распада белков; образуется из **Lys** при его ферментативном декарбоксилировании.

Ранее кадаверин относили к **трупным ядам (птомаинам)**, однако ядовитость кадаверина относительно невелика. В свободной форме в разлагающейся биомассе животных и растительных организмов, так и в живых растениях.

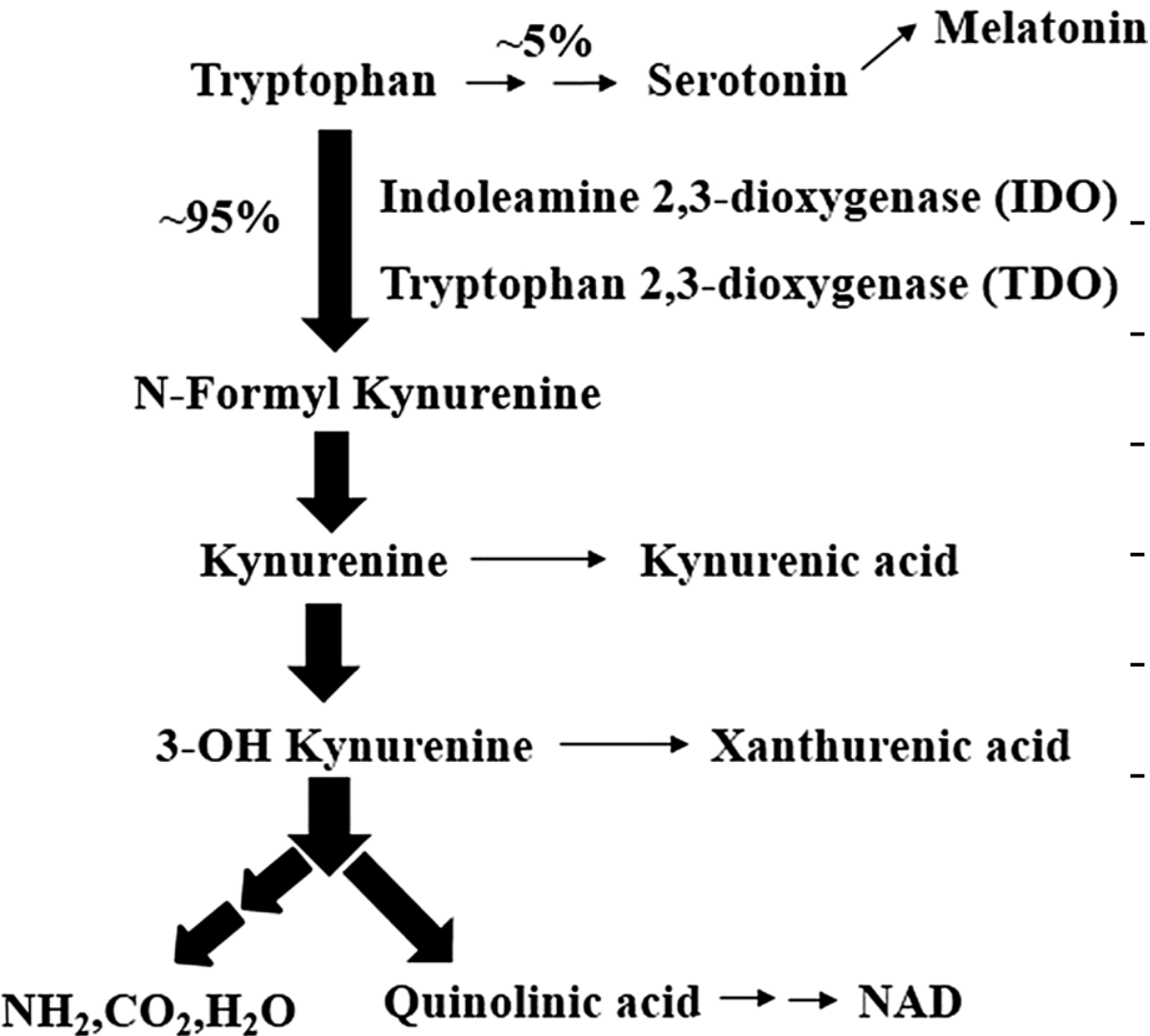
Elevated levels of **cadaverine** have been found in the urine of some patients with defects in **Lys** metabolism.

The odor commonly associated with bacterial **vaginosis** has been linked to **cadaverine** and **putrescine**.

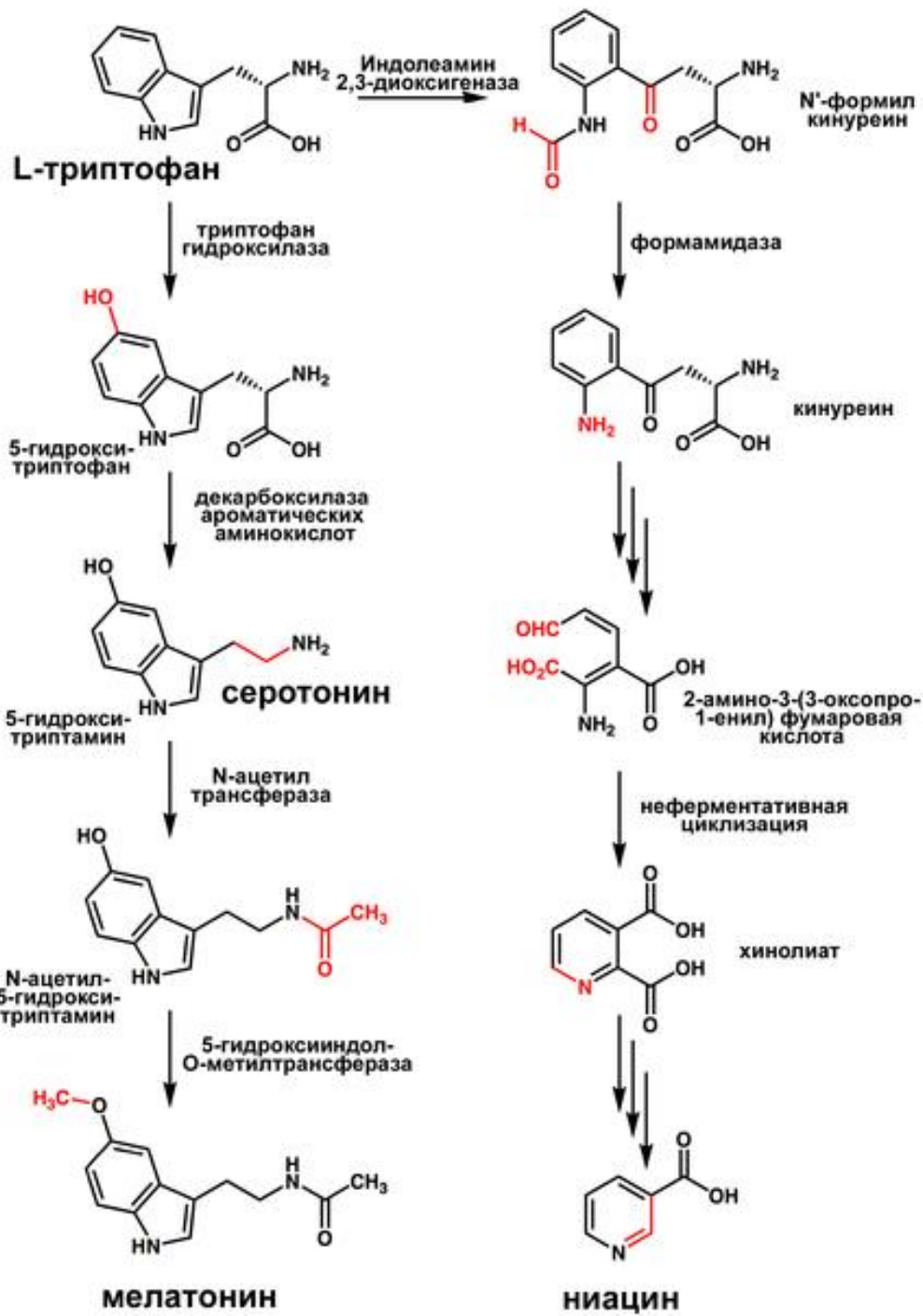
It is partially responsible for the distinctive odors of urine and semen.



# Триптофан

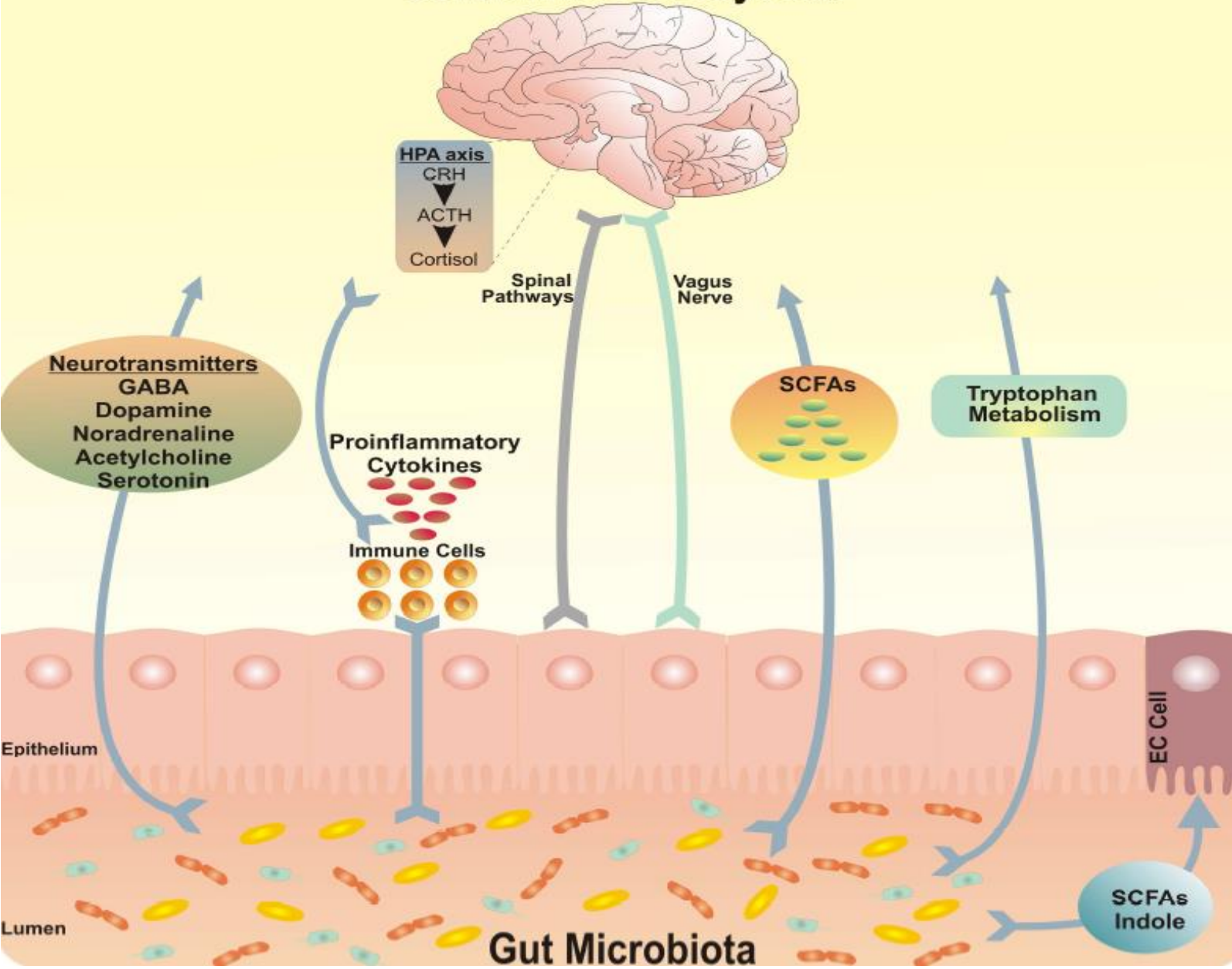


- a substrate for **protein synthesis**
- a **feed intake enhancer** in livestock and poultry
- a facilitator of reduction of the **stress response**
- facilitating the reduction of **liver fat content**
- a factor in the generation of **hormone-like substances**
- Dietary **Trp** deficiency has been found to reduce the levels of nutrition and to **suppress immune function** to cause a significant increase in the susceptibility to disease infection.





# Central Nervous System



HPA axis  
CRH  
ACTH  
Cortisol

Spinal Pathways

Vagus Nerve

Neurotransmitters  
GABA  
Dopamine  
Noradrenaline  
Acetylcholine  
Serotonin

Proinflammatory  
Cytokines

Immune Cells

SCFAs

Tryptophan  
Metabolism

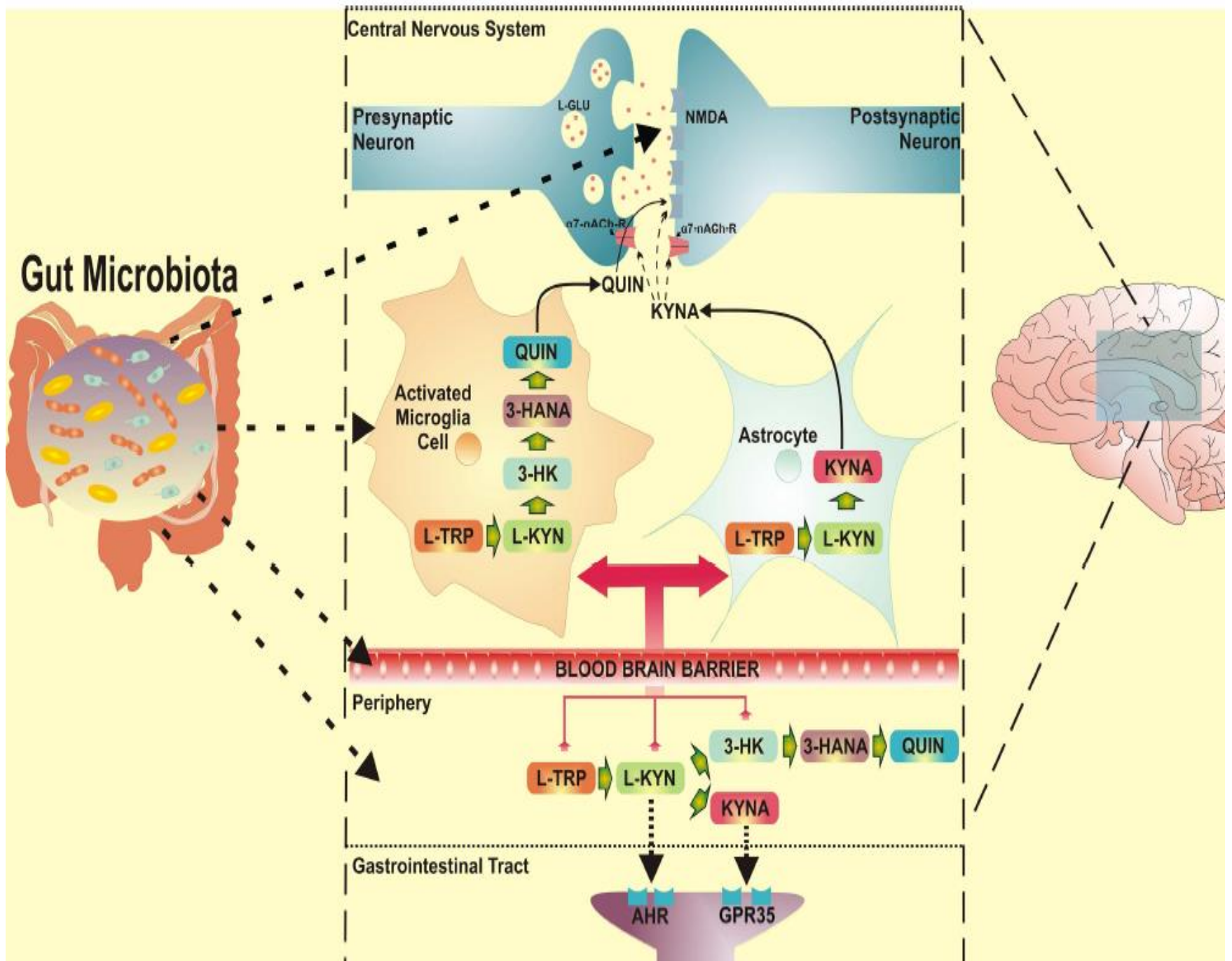
Epithelium

EC Cell

Lumen

Gut Microbiota

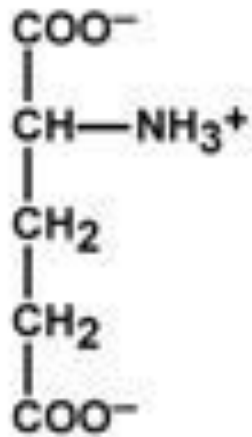
SCFAs  
Indole



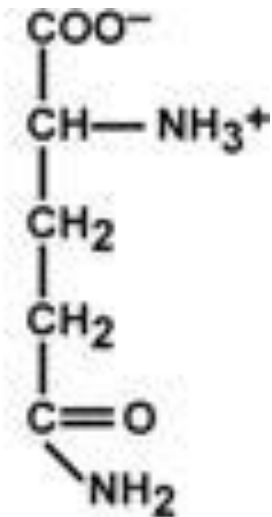
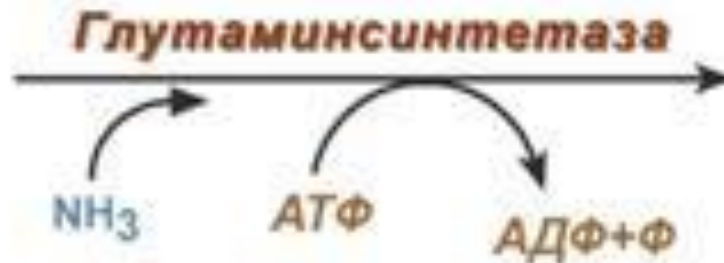
# Основные источники **аммиака**

1. неокислительное дезаминирование некоторых аминокислот (серина, треонина, гистидина) – в печени,
2. окислительное дезаминирование глутамата во всех тканях (кроме мышечной), особенно в печени и почках,
3. дезаминирование амидов - глутамина и аспарагина – в печени и почках,
4. катаболизм биогенных аминов – во всех тканях, в наибольшей степени в нервной ткани,
5. распад пуриновых и пиримидиновых оснований – во всех тканях,
6. жизнедеятельность **бактерий** толстого кишечника.

# Реакция синтеза глутамина

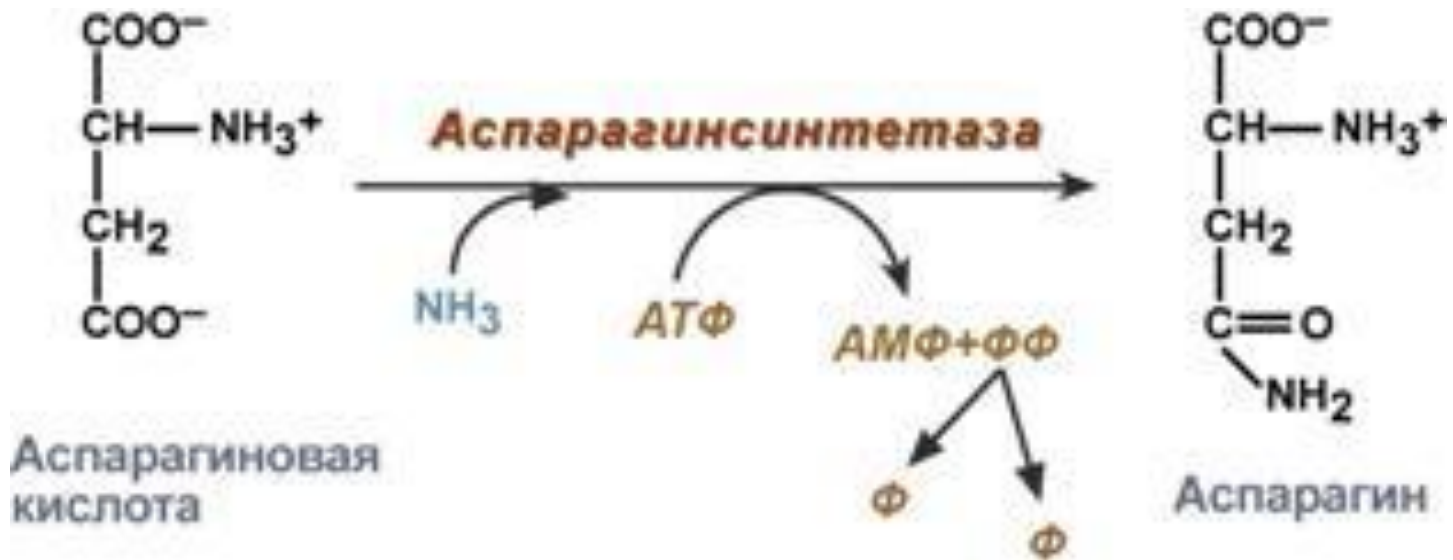


Глутаминовая кислота



Глутамин

## Реакция синтеза аспарагина



# Гипотезы токсичности **аммиака**

1. **защелачивание** плазмы крови. **Эффект Бора** - гипоксия тканей.
2. **ион  $\text{NH}_4^+$**  - конкурирует с ионными насосами для  **$\text{Na}^+$**  и  **$\text{K}^+$** .
3. **глутамин** – осмотически активное вещество. Повышение концентрации **Gln** ведёт к повышению осмотического давления в астроцитах. Вызвать отёк мозга, кому и смерть.
4. **снижение синтеза  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК)**, тормозного медиатора нервной системы.

# Гипотезы токсичности **аммиака**

- $\text{NH}_3$**  взаимодействует с  $\alpha$ -КГ с образованием **Glu**. В результате снижается уровень  $\alpha$ -кетоглутарата и нарушается функция ЦТК в нейронах.
- $\text{NH}_3$**  ингибирует **глутаминазу** нейронов, < образование **Glu** в пресинаптических нейронах. Этот эффект  **$\text{NH}_3$**  может вызывает **сонливость** при **гипераммонемиях**.
- Образование & секреция  **$\text{NH}_3$**  поддерживает кислотно-щелочное равновесие.

***Печёночная энцефалопатия.***



# Пути превращений аминокислот по углеродной цепи

