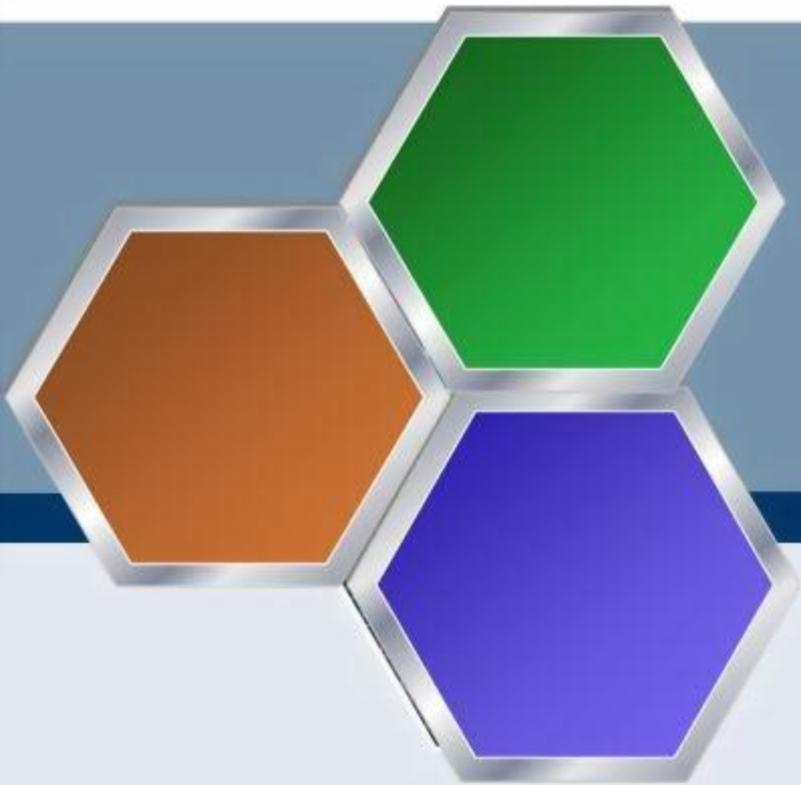


ОБМЕН И ФУНКЦИИ АМИНОКИСЛОТ

Профессор Шейбак В.М.
2020 г.





3 часть

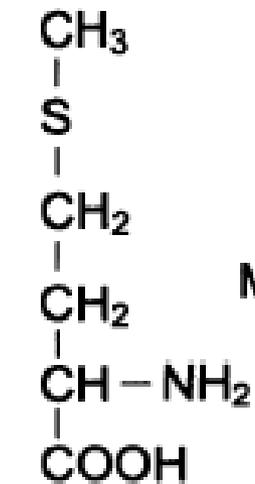
Обмен метионина

- Необходим для синтеза белков в организме
- Является источником серы в синтезе цистеина
- Метионил-тРНК участвует в инициации процесса трансляции
- Метильная группа участвует в синтезе ряда соединений (трансметилирование)

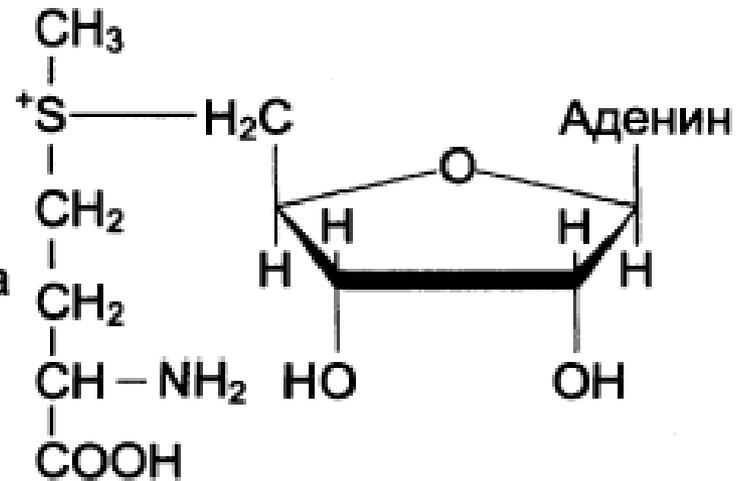
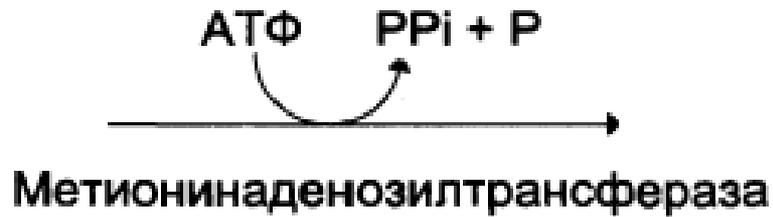




Обмен метионина



Метионин

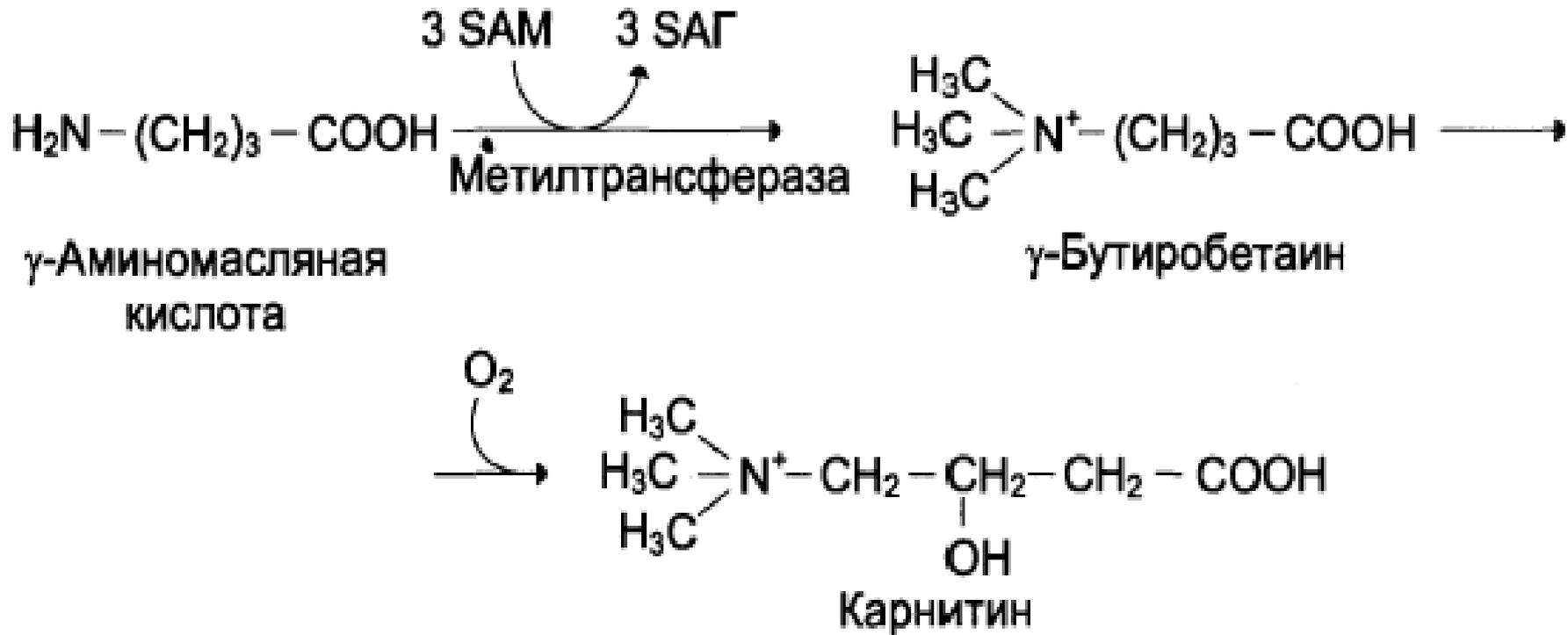


S-аденозилметионин (SAM)



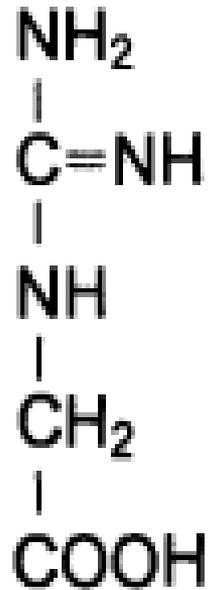


Образование карнитина

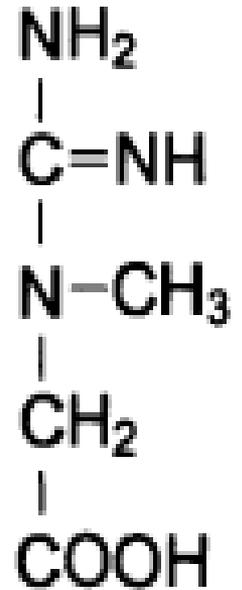




Синтез креатина



Гуанидинацетат

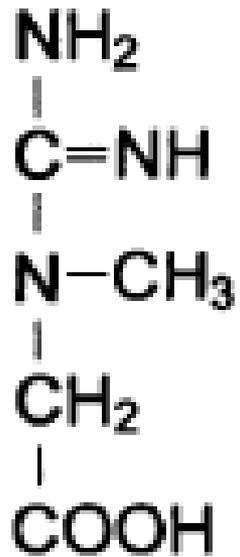


Креатин

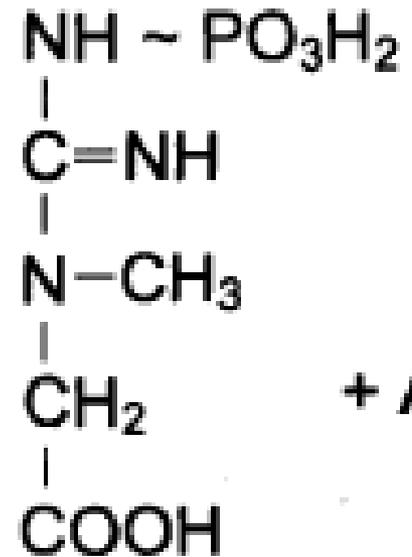
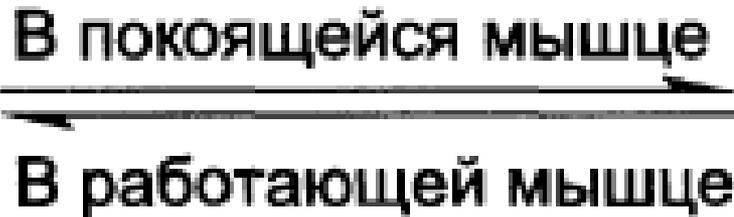




Синтез креатинфосфата



+ АТФ



+ АДФ

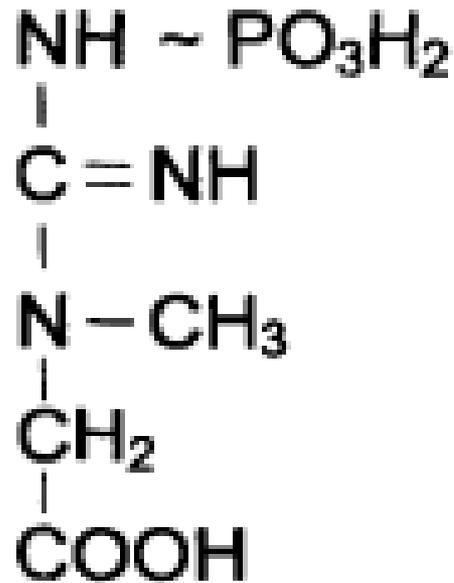
Креатин

Креатинфосфат

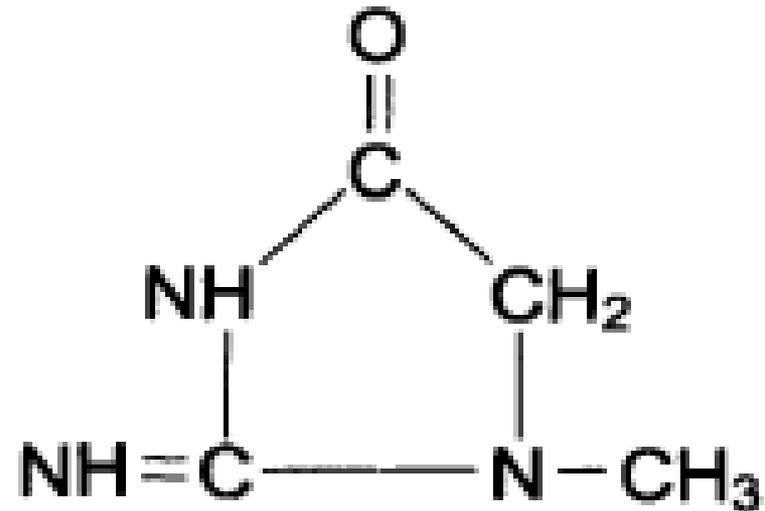




Синтез креатинина



Креатинфосфат



Креатинин



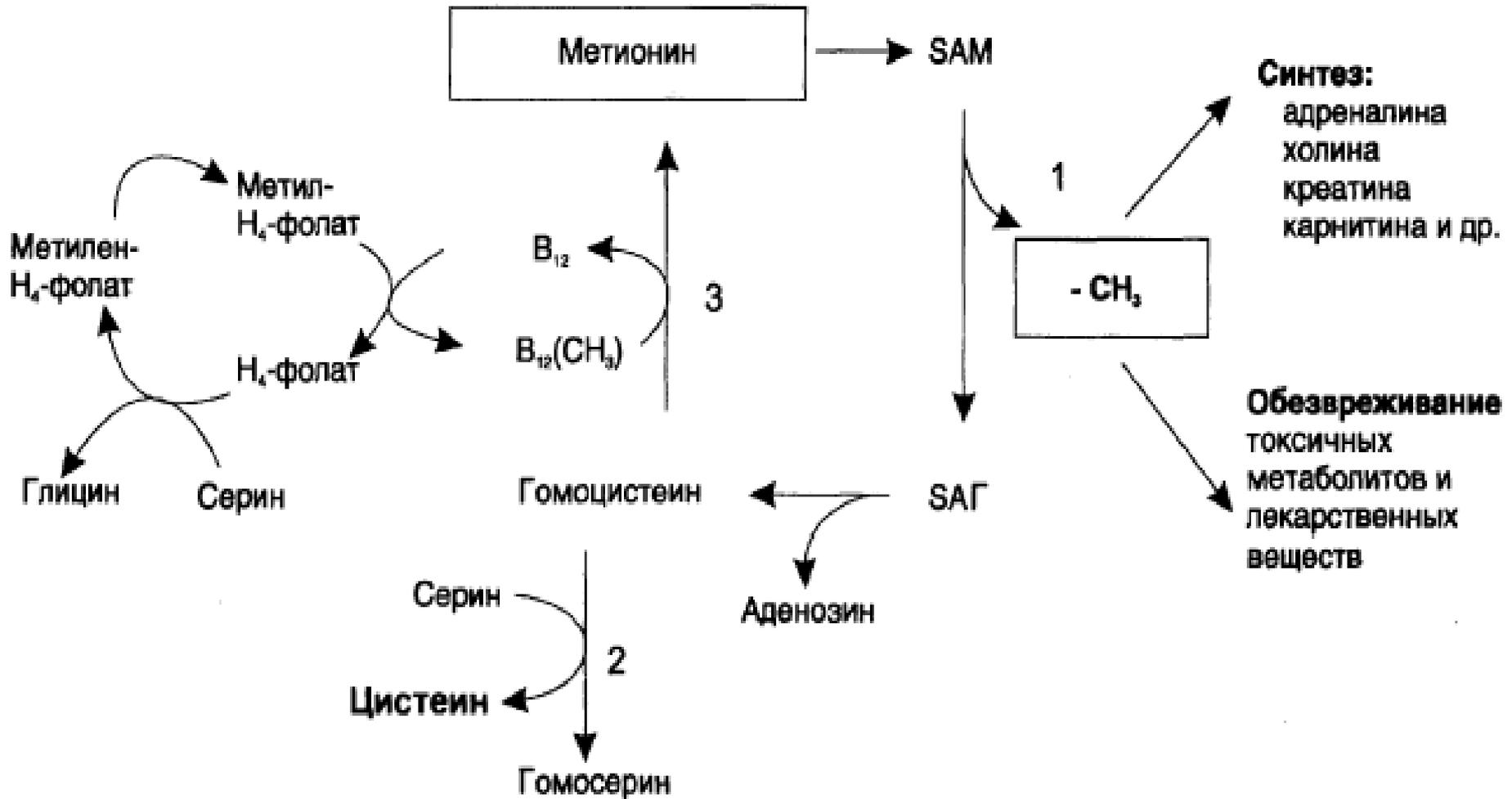


Регенерация метионина





Реакции трансметилирования





Реакции трансметилирования необходимы для:

- Синтеза адреналина
- Синтеза ансерина из карнозина
- Метилирования азотистых оснований
- Инактивации метаболитов и обезвреживания чужеродных соединений, включая лекарственные препараты





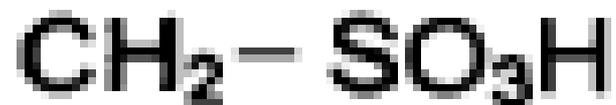
Цистеин используется для:





Важнейшее соединение для обеспечения процессов жизнедеятельности и фактор

роста



Таурин





Функции таурина в организме

- Синтез таурохолевой желчной кислоты
- Антиоксидант (связывание гипохлорной кислоты в форме хлораминового комплекса)
- Тормозной нейромедиатор в ЦНС
- Осморегулятор в клетках всех типов
- Регулятор содержания кальция в клетке





Метаболизм фенилаланина

- 1. Включается в белки**
- 2. Превращается в тирозин**

**Превращение фен в тир
необходимо для удаления избытка
поступающего с пищей фен**





Метаболизм тирозина

- 1. Включается в белки**
- 2. Предшественник катехоламинов**
- 3. Предшественник тирозина**
- 4. Предшественник меланина**
- 5. Катаболизируется до CO_2 и H_2O**





Азотсодержащие производные аминокислот

1. Гормоны мозгового слоя надпочечников – адреналин и норадреналин
2. Гормоны щитовидной железы – тироксин, трийодтирозин
3. Медиаторы ЦНС – ГАМК, дофамин, ацетилхолин
4. Медиаторы воспаления – гистамин
5. Другие биологически активные соединения – полиамины, креатинин, карнитин и др.





Аминокислоты - нейромедиаторы

Глутамат – возбуждающая аминокислота

- 1.Участвует в регуляции процессов памяти**
- 2.Составная часть регуляторных пептидов – тиролиберин, люлиберин, бомбезин**
- 3.Поддерживает энергетику нейронов**
- 4.Обезвреживает аммиак**





Аминокислоты - нейромедиаторы

Нарушение уровня глутамата и функции глутаматэргической системы наблюдаются при:

- Эпилепсия**
- Ишемия мозга**
- Вестибулопатии**

Глутамат используется как лекарственное средство – предшественник ГАМК





Аминокислоты - нейромедиаторы

Глицин – тормозной нейромедиатор

ГАМК – тормозной нейромедиатор

Таурин – тормозной нейромедиатор





Гистамин – биогенный амин

Образуется из гистидина

**Образует комплекс с белками и
сохраняется в секреторных гранулах
тучных клеток**

**Секретируется в кровь при
повреждении ткани, развитии
иммунных и аллергических реакций**





Функции гистамина

- 1. Стимулирует секрецию желудочного сока**
- 2. Повышает проницаемость капилляров, вызывает отеки , увеличивает внутричерепное давление, вызывает головную боль**
- 3. Сокращает гладкую мускулатуру легких, вызывает удушье**
- 4. Участвует в формировании воспалительной реакции**





Функции гистамина

- 5. Один из важнейших компонентов аллергической реакции**
- 6. Является нейромедиатором**
- 7. Является медиатором боли**

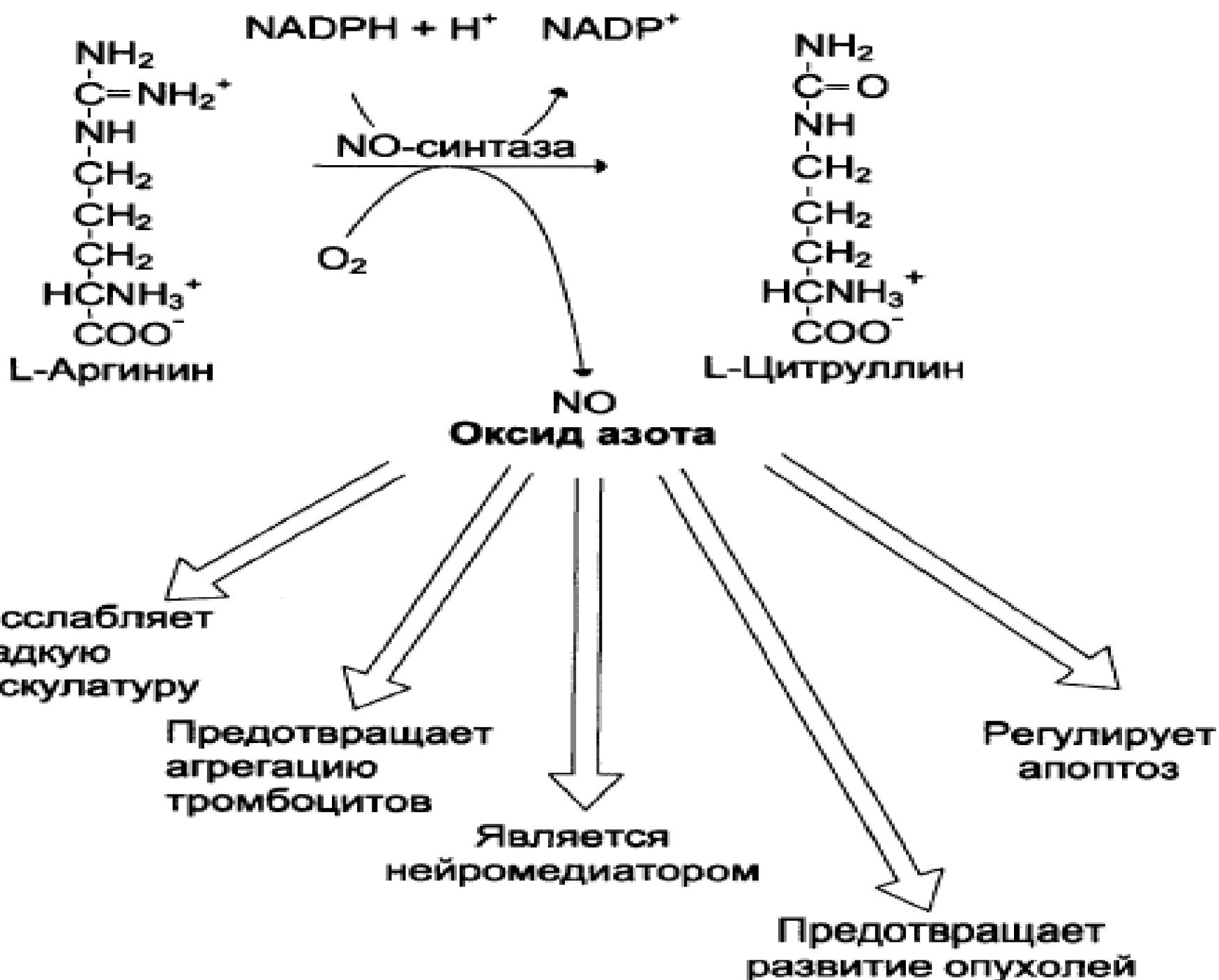




Функции аргинина

- 1. Участвует в синтезе мочевины (аргиназа)**
- 2. Используется в синтезе креатина**
- 3. Служит источником оксида азота**
- 4. Является предшественником орнитина, из которого синтезируются полиамины**







Фенилкетонурия

- Распространенность – 1:10-14 тыс. родов
- Тип наследования – аутосомнорецессивный
- Механизм – фен накапливается и превращается в фенилэтиламин или фенилпировиноградную кислоту. Эти метаболиты, включая избыток свободного фен, нарушают обмен веществ обуславливают клинические симптомы болезни.
- Клинические симптомы – к 4 мес отмечаются признаки нарушения развития мозга, микроцефалия, в дальнейшем ЗПР. Дети – светловолосые, голубые глаза, поражения кожи, часто судороги.
- Диагноз – содержание ФПК в моче (10% хлорное железо – зеленый цвет), а лучше фен в крови.





Тирозинемия

- Недостаточная активность оксидазы оксифенилпировиноградной кислоты
- Лабораторные признаки – повышается уровень тирозина в крови
- Транзиторная (неонатальная) – незрелость фермента
- Острая – у детей 1-6 мес: генерализованная аминоацидурия и тирозинемия (5-10 раз выше нормы).
- Хроническая – после 1 г. жизни: задержка роста поражение печени, функции почек. Помимо тирозинемии, отмечается метионинемия. Летальный исход до 10 лет.





Тирозинемия

Недостаточная активность
тирозинтрансаминазы

Лабораторные признаки – повышается
уровень тирозина в крови, в моче
оксифенилпировиноградная кислота.

Синдром Ричнера-Хангарта – ЗПР,
ладонный и подошвенный точечный
кератоз.





Тирозинемия

- Альбинизм – нарушение образования меланина.
 1. Отсутствует тирозиназа
 2. Отсутствует фермент, переносящий меланин в клетки кожи
 3. Дефект образования меланина





Алкаптонурия

- Причина – недостаточная активность оксидазы гомогентизиновой кислоты

Моча на воздухе темнеет, т.к. происходит окисление и полимеризация гомогентизиновой кислоты. Высушенная капля мочи имеет черную окраску. Заболевание обычно выявляется в возрасте до 2 лет, но бывает и позже. Развивается темное прокрашивание хрящей, артриты, поражение соединительной ткани (ингибирование лизилгидроксилазы гомогентизиновой кислотой).





Паркинсонизм

- Дефект тирозингидроксилазы.

Нарушается превращение тирозина в ДОФА и далее в дофамин. В мозге накапливается тирамин.

В моче – тирамин или декарбоксилированный тирозин





Паркинсонизм

При болезни Паркинсона поражается участок мозга, называемый черная субстанция, где вырабатывается дофамин.

Уменьшается продукция дофамина, нарушается нормальная передача нервных импульсов и появляются основные симптомы паркинсонизма, такие как:

- дрожание
- "скованность" мышц
- замедленность движений
- неустойчивое равновесие.





Гомоцистеинемия

- 1 типа – дефект цистатионинсинтазы (нарушена конденсация гомоцистеина с серином)
- 2 типа – дефект метил-ТГФ-метилтрансферазы (отсутствует способность к реметилированию гомоцистеина в метионин)
- 3 типа – дефект метилен-ТГФ-редуктазы (аналогично 2 типу)





Гомоцистеинемия

Для правильного лечения – необходим
правильный диагноз гомоцистеинемии

1 тип – ограничение потребления
метионина, может быть B_6 -зависимым

2 и 3 тип – ограничивать метионин
нельзя, при 2 типе – B_{12} , при 3 типе –
фолиевая кислота





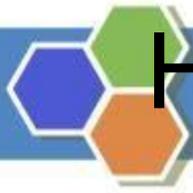
Цистинурия

Повышена экскреция с мочой цистина и других двухосновных аминокислот – аргинина, лизина и орнитина.

Образуются камни в мочевыводящих путях.

Цистиноз – накопление кристаллов цистина в паренхиматозных органах и клетках РЭС.





Нарушение метаболизма АРУЦ (лейцин, изолейцин, валин)

Признаки:

- моча с запахом «кленового сиропа»
(повышенные количества лейцина, изолейцина, валина)
- нарушения со стороны ЦНС на 1 нед жизни,
- гипогликемия
- метаболический ацидоз
- задержка умственного развития.

При отсутствии лечения летальный исход в течение первых месяцев жизни.





Триптофан

– Болезнь **Хартнупа** (нарушен транспорт триптофана в кишечнике)

Заболевание обусловлено нарушением обмена триптофана.

Частота в популяции составляет 1 : 15 000.

Обнаруживаются кахексия, гепатоспленомегалия, острый язвенный энтероколит.

Гистологически определяются ранний цирроз печени с образованием гигантских клеток, эндокардит, поражение почек. При исследовании мозга установлено уменьшение клеток Пуркинье в мозжечке, а также периваскулярная глиальная инфильтрация.





Триптофан

Диагноз :

- генерализованная аминоацидурия,
- повышенное выделение с мочой индольных соединений,
- в 10 и более раз повышена суточная экскреция аминокислоты,
- низкая экскреция с мочой кинуренина.

Диагноз подтверждается нагрузочной пробой с триптофаном, содержание которого после нагрузки в сыворотке крови нарастает медленно и так же медленно он экскретируется.





Нарушение метаболизма специфических аминокислот

Глицин

Глицинемия:

- результат адаптивной реакции на повышение потребности в детоксикации других аминокислот
- множественные дефекты обмена других аминокислот





Серин – этаноламиноз

Симптомы: Кардиомегалия, гипотензия и церебральная дисфункция.

В печени и моче выявлялись большие количества этаноламина, но в сыворотке крови он не определяется. Снижена активность этаноламинокиназы.

Считают, что нарушен синтез фосфатидилэтанолamina, а заболевание относится к болезням накопления.

Гибель в раннем возрасте (до 2-3 лет).





Треонин

Диагностика: Треонинемия и треонинурия.

Симптомы: В раннего возрасте судороги, задержка роста.

Родители чаще всего кровные родственники.





Пролин и оксипролин

- Относятся к иминокислотам, в больших концентрациях определяются в коллагене. Ни одна из этих аминокислот в норме не обнаруживается в моче в свободной форме, за исключением детей 1-го года жизни. Экскреция связанного оксипролина (дипептиды и трипептиды, содержащие оксипролин) отражает обмен коллагена и увеличивается при заболеваниях, сопровождающихся его ускорением, например при рахите или гиперпаратиреозе.





Пролинемия

Большие количества пролина выявляются в крови и моче, так как угнетается общий канальцевый реабсорбционный механизм.

При типе I пролинемии ферментный дефект затрагивает пролиноксидазу.

При типе II предполагают дефект фермента, располагающегося на следующем этапе (дегидрогениза), так как отмечается накопление пирролидин-карбоксилловой кислоты и пролина.





Пролинемия

Тип I пролинемии ассоциируется с легкой задержкой умственного развития, почечными нарушениями, поражением слухового нерва и фотогенной эпилепсии.

Тип II пролинемии первоначально наблюдали у ребенка, у которого отмечалась лишь незначительно выраженная задержка умственного развития.



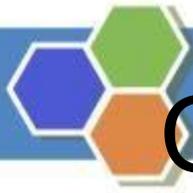


Нарушение метаболизма специфических аминокислот

Глутамата:

- Дефекты ферментов синтеза глутатиона
- В₆-зависимые судороги (снижение активности глутаматдекарбоксилазы)
- Синдром китайского ресторана – острая реакция на наличие глутамата натрия в пище (активный компонент соевого соуса)





Синдром китайского ресторана

Поступивший в избыточном количестве в организм, глутамат натрия нарушает процесс нейтрализации свободного аммиака в тканях, что, и провоцирует синдром китайского ресторана.

У людей с повышенной восприимчивостью даже небольшие количества глутамата натрия могут вызвать головную боль.

Симптомы: чувство жжения в груди, распространяющееся на шею, голову, лицо.

Симптомы появляются после приема от 1,5 до 12 грамм глутамата натрия. В китайских блюдах может содержаться до 3 грамм глутамата натрия.





Нарушение метаболизма специфических аминокислот

Лечение:

- чаще всего удаление из рациона продуктов, содержащих те аминокислоты, в отношении которых выявлена непереносимость
- иногда блок пробивается назначением больших доз кофакторов – витаминов
- разрабатываются подходы к лечению назначением аминокислот – метаболических конкурентов на этапах транспорта в ЦНС (как большие нейтральные аминокислоты при ФКУ).

