

ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ И БЕЛКОВ



АЗОТИСТЫЙ БАЛАНС

Во всех клетках организма постоянно идут процессы анаболизма и катаболизма. Также как и любые другие молекулы, белковые молекулы в организме непрерывно распадаются и синтезируются, т.е. идет процесс **самообновления белков**. В здоровом организме мужчины массой 70 кг величина скорости распада соответствует скорости синтеза и равна 500 г белка в сутки.

Если скорость синтеза белков равна скорости их распада, наступает **азотистый баланс**, или, по другому, это состояние, когда **количество выводимого азота равно количеству получаемого** ($V_{\text{поступ}} = V_{\text{вывод}}$).



Если синтез белков превышает скорость их распада, то количество выводимого азота снижается и разность между поступающим азотом и выводимым ($V_{\text{поступ}} - V_{\text{вывод}}$) становится положительной. В этом случае говорят о **положительном азотистом балансе**. Положительный азотистый баланс наблюдается у здоровых детей, при нормальной беременности, выздоравливающих больных, спортсменов при наборе формы, т.е. в тех случаях, когда усиливается синтез структурных и функциональных белков в клетках.

При возрастании доли выводимого азота наблюдается **отрицательный азотистый баланс**. Отрицательный баланс отмечается у больных и голодающих.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует принимать **не менее 42 г полноценного белка в сутки – это физиологический минимум**. Только в этом случае в организме наступает азотистый баланс.



В реальности нормы потребления белка устанавливаются, исходя из представлений о белковом составе пищевых продуктов, о соотношении полноценных и неполноценных белков в рационе. В России нормы суточного поступления пищевого белка для **взрослых** установлены на уровне **100-120 г**, для **детей 1 года жизни** – **2-3 г на кг веса тела**, у **старших детей**- около **1,5-2 г/кг веса**.

Животных белков должно быть не менее 60% от общего количества.

В разных странах нормы потребления белка варьируют от 180-200 г/сут в Швеции до 60-70 г/сут в США. Причины таких различий не совсем ясны, возможно, это связано с климатическими условиями разных стран или свою роль играет соотношение полноценных и неполноценных белков в рационе.



Основной трудностью при расчете нормативов потребления белков является разнообразие их аминокислотного состава и неодинаковая потребность организма в разных аминокислотах. В связи с этим введены критерии качества белка:

- **соотношение заменимых и незаменимых аминокислот – в белке должно быть не менее 32% незаменимых аминокислот,**
- **близость аминокислотного состава белка к аминокислотному составу усредненного белка тела человека,**
- **легкость переваривания в ЖКТ.**


Существует понятие оптимального по всем параметрам **идеального белка**, к нему наиболее близок **белок куриного яйца**. Растительные белки считаются неполноценными, так как в их составе мало незаменимых аминокислот, доля тех или иных аминокислот в растительном белке резко отличается от таковой животного белка.



У детей при недостатке белка в пище задерживается рост, отстает физическое и умственное развитие, изменяется состав костной ткани, снижается активность иммунной системы и сопротивляемость к заболеваниям, тормозится деятельность эндокринных желез. Выраженным нарушением потребления белков является квашиоркор – нехватка белков, особенно животных, в пище.

В результате возникает дисбаланс аминокислотного состава пищи и недостаток незаменимых аминокислот. Заболевание наиболее характерно для слаборазвитых стран Азии и Африки и его начало совпадает с отнятием ребенка от груди матери (1,5-3 годика), когда он лишается полноценного белка и переходит на скудное растительное питание взрослых. У больных наблюдается истощение, остановка роста, отеки, анемия, нарушение интеллекта и памяти, умственная отсталость, гипопропротеинемия и аминоацидурия.

Симптомы квашиоркора:

- 1) **волосы** становятся тонкими, ломкими, редкими, легко выпадают и часто теряют пигментацию;
 - 2) **поражаются слюнные железы**; они сильно увеличиваются, в результате чего лицо приобретает характерный «лунообразный» вид;
 - 3) **живот становится вздутым** из-за скопления газов в тонком кишечнике, в котором происходит непомерный рост бактерий;
 - 4) **появляются отеки**, являющиеся результатом накопления жидкости в тканях организма и особенно заметные в области ступней и нижних частей ног (позже переходят на руки). Отеки обусловлены уменьшением содержания белка в плазме. Водный потенциал крови в связи с этим увеличивается, и вода поступает из крови в тканевую жидкость, вызывая тем самым отечность;
- 

5) **дистрофия мышц**, недостаточная масса тела и замедленный рост; умственное развитие также замедленное;

6) встречаются **пятнистые нарушения пигментация кожи** и сосудистые звездочки; она становится грубой; заживление ран затруднено; может возникать **желтуха**;

7) интерес к окружающему миру ослабевает, наблюдается раздражительная **апатия**;

8) **ожирение печени**; биохимические изменения приводят к накоплению жира в печени, что полностью нарушает ее функционирование;

9) **болезни дефицита витаминов** приводят к характерным для этих состояний симптомам, в особенности при недостатке витаминов А и D;

10) **пониженная сопротивляемость инфекциям.**

Квашиоркор часто смертелен.











ВНЕШНИЙ ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ И БЕЛКОВ

Переваривание белков начинается в желудке, продолжается в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике. Распад белков и аминокислот может происходить также в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры.

Протеолитические ферменты подразделяют по особенности их действия на **экзопептидазы, отщепляющие концевые аминокислоты, и эндопептидазы, действующие на внутренние пептидные связи.**

ЖЕЛУДОК

В желудке пища подвергается воздействию желудочного сока, включающего **соляную кислоту и ферменты. К ферментам желудка относятся две группы протеаз с разным оптимумом рН, которые упрощенно называют пепсин и гастриксин. У грудных детей основным ферментом является реннин.**

РЕГУЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Осуществляется нервными (условные и безусловные рефлексы) и гуморальными механизмами.

К гуморальным регуляторам желудочной секреции относятся гастрин и гистамин.

Гастрин выделяется специфическими G-клетками:

- в ответ на раздражение механорецепторов,
- в ответ на раздражение хеморецепторов (продукты первичного гидролиза белков),
- под влиянием n.vagus.

Гастрин стимулирует главные, обкладочные и добавочные клетки, что вызывает секрецию желудочного сока, в большей мере соляной кислоты. Также гастрин обеспечивает секрецию гистамина.



Гистамин, образующийся в энтерохромаффиноподобных клетках (ЕСL-клетки, принадлежат фундальным железам) слизистой оболочки желудка, взаимодействует с H₂-рецепторами на обкладочных клетках желудка, увеличивает в них синтез и выделение соляной кислоты. Закисление желудочного содержимого подавляет активность G-клеток и по механизму обратной отрицательной связи снижает секрецию гастрина и желудочного сока.



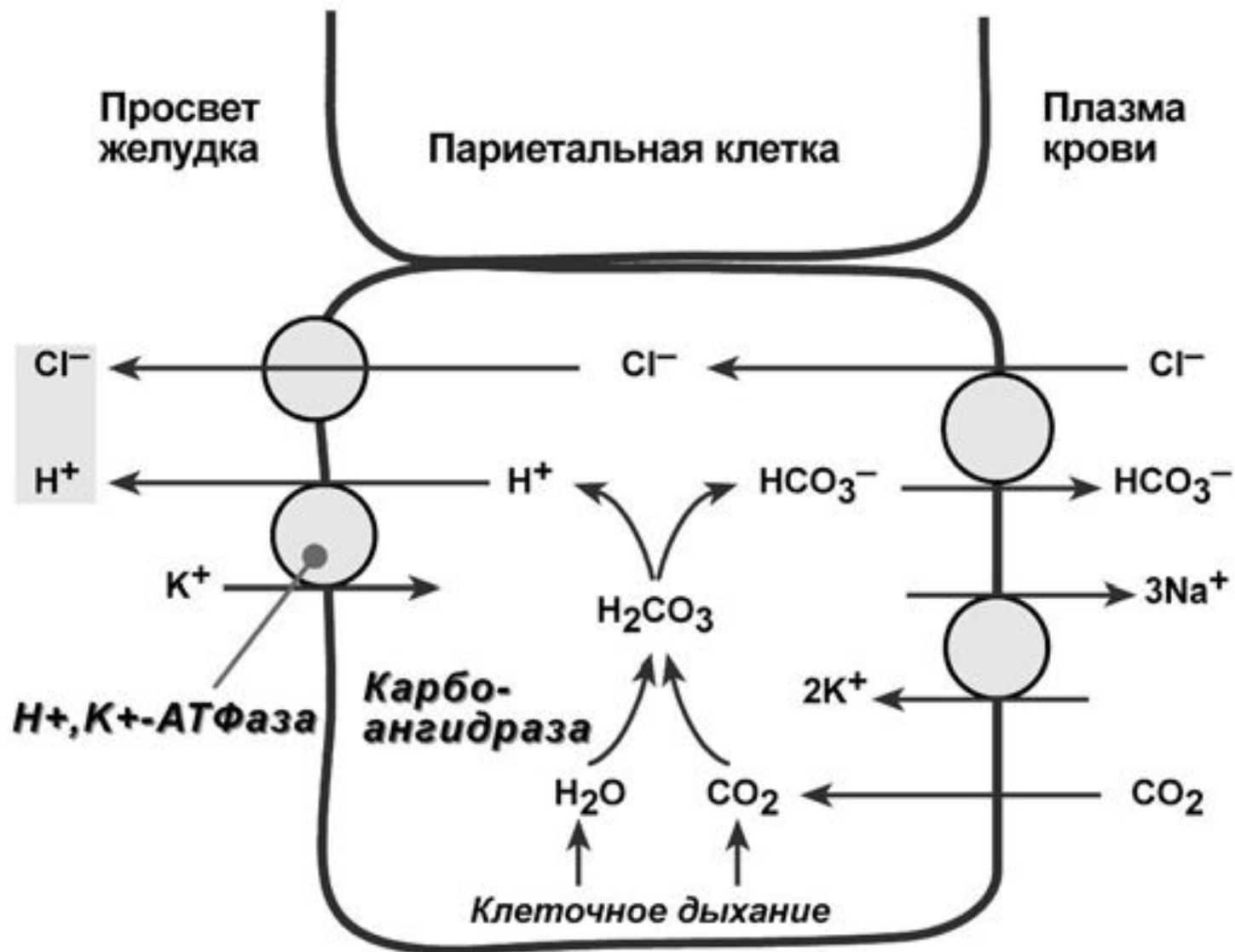
СОЛЯНАЯ КИСЛОТА

Одним из компонентов желудочного сока является **соляная кислота**. В образовании соляной кислоты принимают участие **париетальные (обкладочные) клетки желудка, образующие ионы H^+ и переносящие ионы Cl^- из крови в полость желудка.**

Функции соляной кислоты

- денатурация белков пищи,
- бактерицидное действие,
- высвобождение железа из комплекса с белками и перевод его в двухвалентную форму, что необходимо для его всасывания,
- превращение неактивного пепсиногена в активный пепсин,
- снижение рН желудочного содержимого до 1,5-2,5 и создание оптимума рН для работы пепсина.





Механизм образования и секреции соляной кислоты




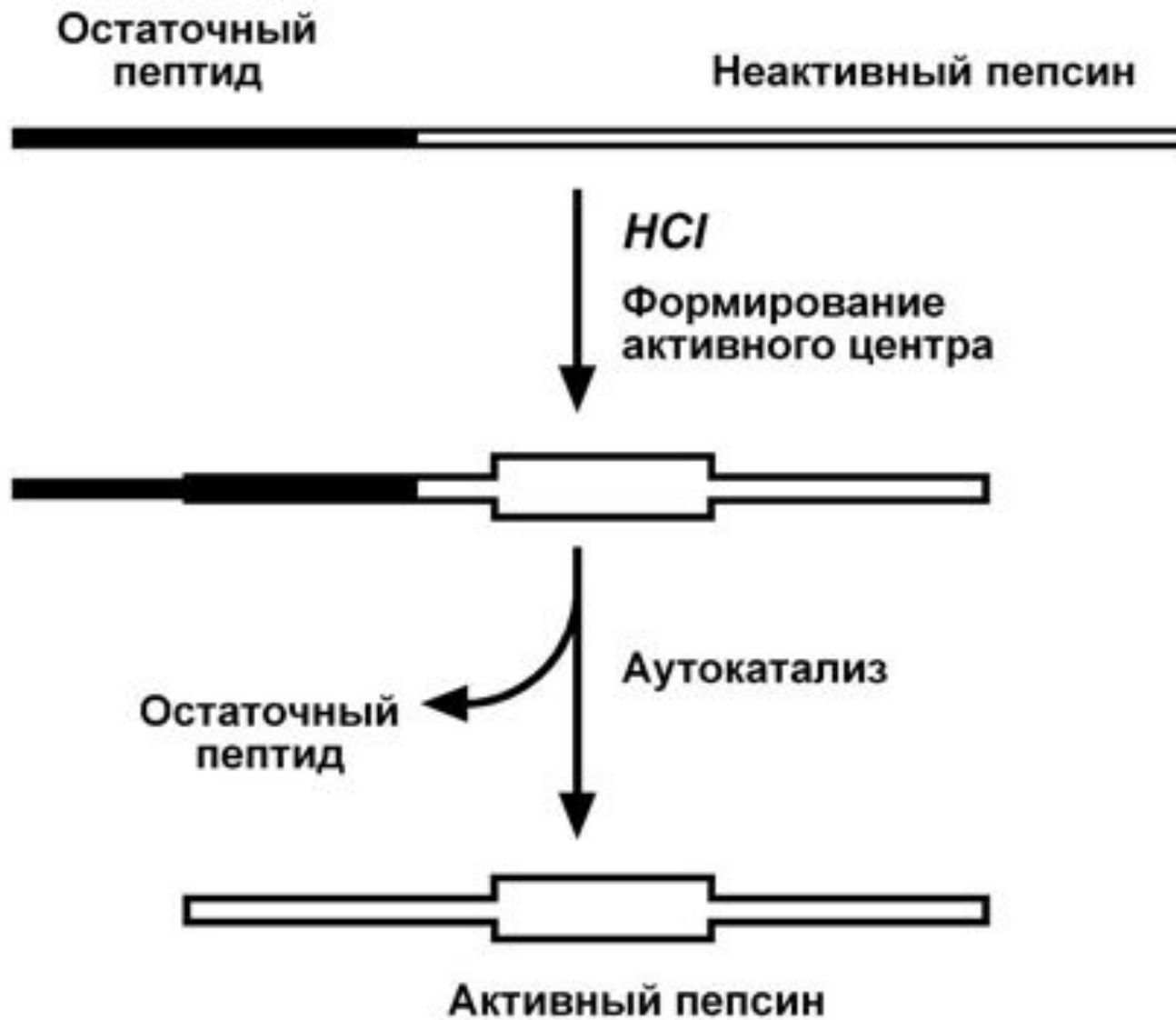
ПЕПСИН

Пепсин – **эндопептидаза**, то есть **расщепляет внутренние пептидные связи** в молекулах белков и пептидов.

Синтезируется в **главных клетках желудка в виде неактивного профермента пепсиногена**, в котором активный центр "прикрыт" **N-концевым фрагментом**. При наличии соляной кислоты конформация пепсиногена изменяется таким образом, что "раскрывается" активный центр фермента, который отщепляет остаточный пептид (N-концевой фрагмент), блокирующий работу фермента, т.е. происходит **аутокатализ**. В результате образуется активный пепсин, активизирующий и другие молекулы пепсиногена.

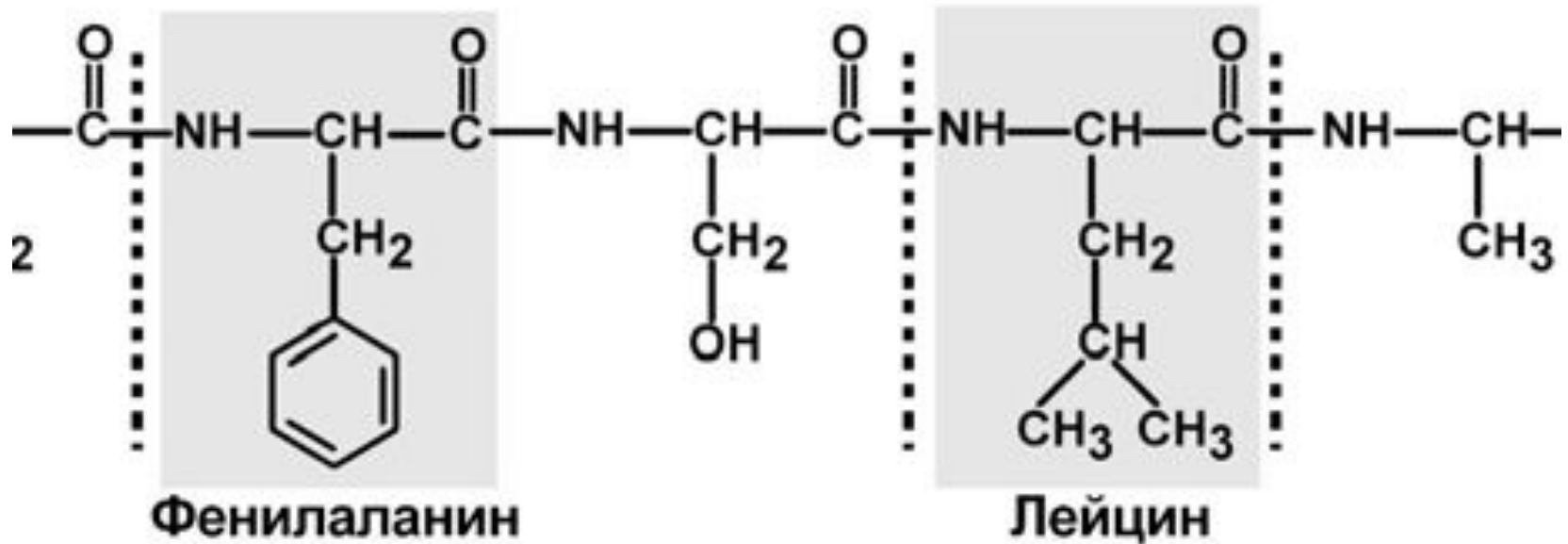
Оптимум pH для пепсина 1,5-2,0. Пепсин, не обладая высокой специфичностью, гидролизует пептидные связи, образованные аминокислотами **ароматических аминокислот** (тирозина, фенилаланина, триптофана), аминокислотами и карбоксигруппами **лейцина, глутаминовой кислоты и т.д.**





Механизм активации пепсина





Специфичность действия пепсина



ГАСТРИКСИН

Его оптимум рН соответствует 3,2-3,5. Наибольшее значение этот фермент имеет при питании молочно-растительной пищей, слабо стимулирующей выделение соляной кислоты и одновременно нейтрализующей ее в просвете желудка. Гастриксин является **эндопептидазой и гидролизует связи, образованные карбоксильными группами дикарбоновых аминокислот.**



ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА И ТОНКИЙ КИШЕЧНИК

Покинув желудок, пища подвергается действию панкреатического сока, кишечного сока и желчи.

Сок поджелудочной железы содержит проферменты – трипсиноген, химотрипсиноген, прокарбоксипептидазы, проэластазу.

Проферменты в просвете кишечника активируются до трипсина, химотрипсина, карбоксипептидаз и эластазы, соответственно. Указанные ферменты осуществляют основную работу по перевариванию белков.

В кишечном соке активны дипептидазы и аминоксипептидазы. Они заканчивают переваривание белков.



РЕГУЛЯЦИЯ КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

В тонком кишечнике под влиянием низкого рН начинается секреция гормона **секретина**, который с током крови достигает поджелудочной железы и стимулирует выделение **жидкой части панкреатического сока, богатого карбонат-ионами (HCO_3^-)**. В результате рН химуса повышается до 7,0-7,5.

Благодаря работе желудочных ферментов в химусе имеется некоторое количество аминокислот, вызывающих освобождение **холецистокинина-панкреозимина**. Он стимулирует секрецию другой, **богатой проферментами, части поджелудочного сока, и секрецию желчи**.

Нейтрализация кислого химуса в двенадцатиперстной кишке происходит также при участии **желчи**. Формирование желчи (холерез) идет непрерывно, не прекращаясь даже при голодании.

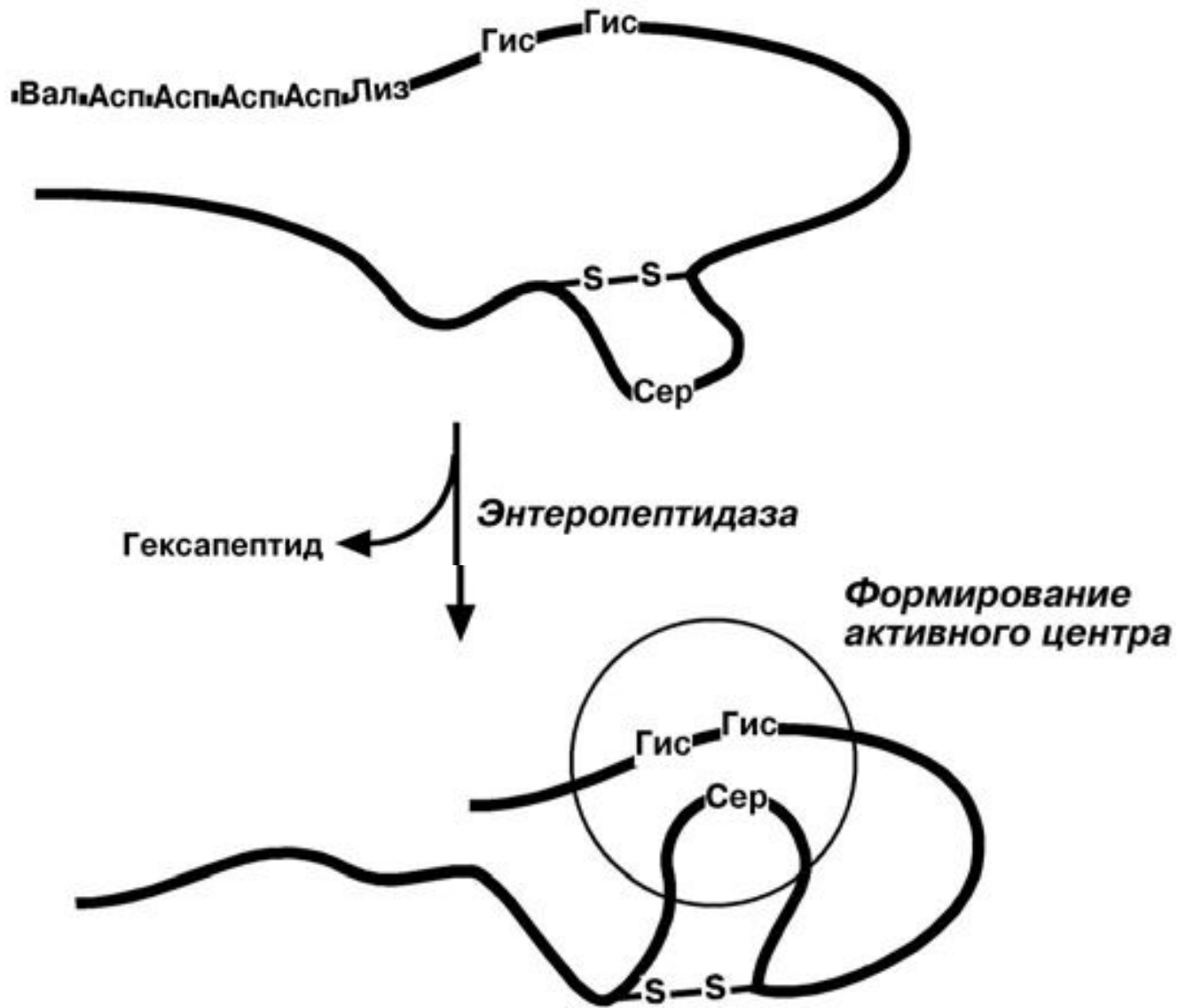


ТРИПСИН

Выделяемый в pancreas трипсиноген в двенадцатиперстной кишке подвергается частичному протеолизу под действием фермента энтеропептидазы, секретируемой клетками кишечного эпителия. От профермента отделяется гексапептид (**Вал-Асп-Асп-Асп-Лиз**), что приводит к формированию активного центра трипсина.

Трипсин специфичен к пептидным связям, образованным с участием карбоксильных групп лизина и аргинина.

Трипсин может осуществлять аутокатализ, т.е. превращение последующих молекул трипсиногена в трипсин, также он активирует остальные протеолитические ферменты панкреатического сока – **химотрипсиноген, проэластазу, прокарбоксипептидазу**. Также трипсин участвует в переваривании пищевых липидов, активируя фермент переваривания фосфолипидов – **фосфолипазу А₂, и колипазу фермента липазы**, отвечающей за гидролиз триацилглицеролов.



Механизм активации трипсина

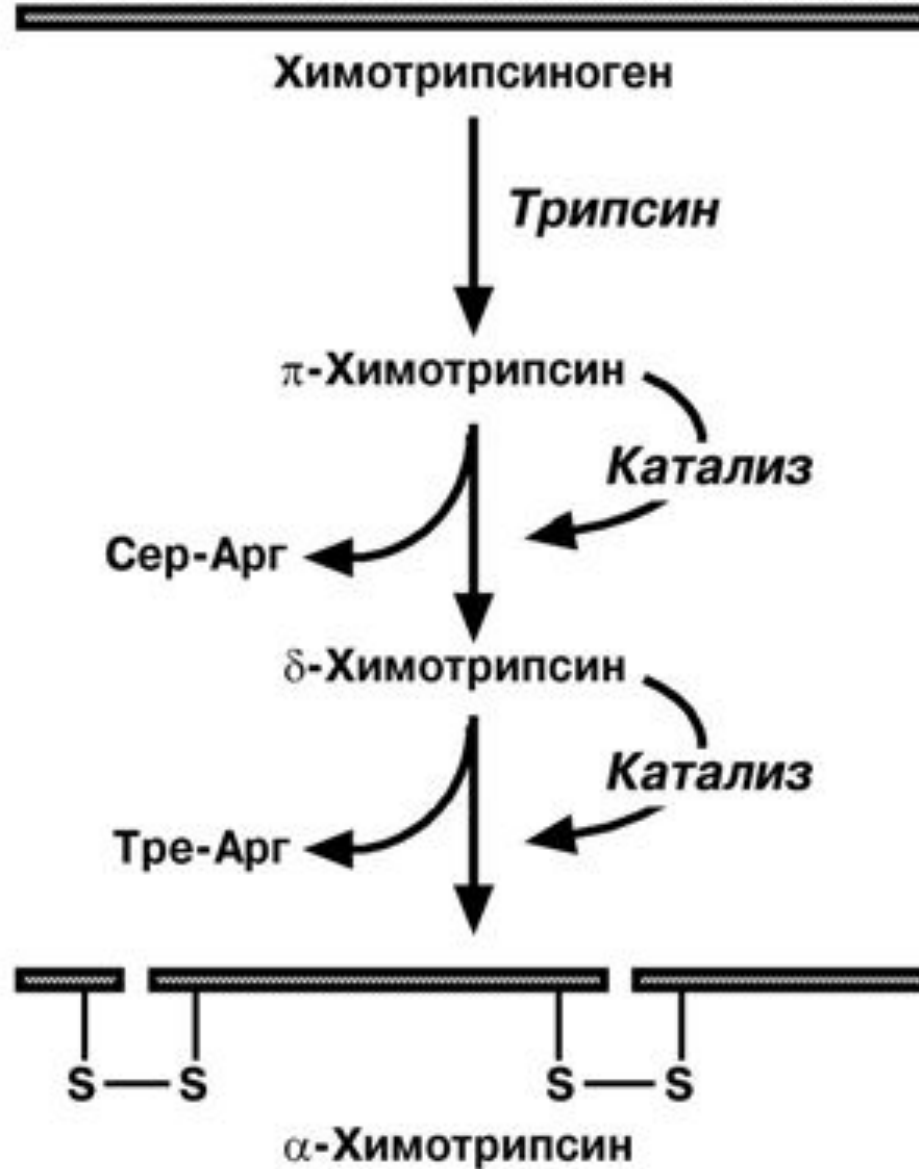


ХИМОТРИПСИН

Образуется из химотрипсиногена при участии трипсина и промежуточных, уже активных, форм химотрипсина, которые выстригают **два дипептида из цепи профермента**. Три образованных фрагмента удерживаются друг с другом посредством дисульфидных связей.

Фермент специфичен к пептидным связям, образованным с участием карбоксильных групп **фенилаланина, тирозина и триптофана, т.е. так же, как пепсин.**





Механизм активации химотрипсина



ЭЛАСТАЗА

Активируется в просвете кишечника трипсином из проэластазы. Гидролизует связи, образованные карбоксильными группами малых аминокислот **аланина, пролина, глицина.**

КАРБОКСИПЕПТИДАЗЫ

Карбоксипептидазы являются экзопептидазами, т.е. гидролизуют **пептидные связи с С-конца пептидной цепи.** Различают два типа карбоксипептидаз – **карбоксипептидазы А и карбоксипептидазы В.**

Карбоксипептидазы А отщепляют с С-конца остатки алифатических и ароматических аминокислот, карбоксипептидазы В – остатки лизина и аргинина.



АМИНОПЕПТИДАЗЫ

Являясь экзопептидазами, аминопептидазы отщепляют N-концевые аминокислоты. Важными представителями являются аланинаминопептидаза и лейцинаминопептидаза, обладающие широкой специфичностью. Например, лейцинаминопептидаза отщепляет с N-конца белка не только лейцин, но и ароматические аминокислоты и гистидин.

ДИПЕПТИДАЗЫ

Дипептидазы гидролизуют дипептиды, в избытке образующиеся в кишечнике при работе других ферментов.

Малое количество дипептидов и пептидов пиноцитозом попадают в энтероциты и здесь гидролизуются лизосомальными протеазами.



Т О Л С Т Ы Й К И Ш Е Ч Н И К

При богатой белками диете часть пептидов, не успевая расщепиться, достигает толстого кишечника и потребляется живущими там микроорганизмами (см "Гниение белков в кишечнике").



ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕВАРИВАНИЯ БЕЛКА У ДЕТЕЙ

Сразу после рождения ребенка **кислотность желудочного сока составляет около 6,0**, затем он в течение первых 6-12 ч снижается до 1-2 единиц рН.

Однако к концу первой недели жизни рН вновь повышается до 5,0-6,0 и сохраняется на этом уровне продолжительное время, постепенно **снижаясь к концу первого года жизни до величины рН 3,0-4,0**. В возрасте 4-7 лет уровень рН в среднем составляет 2,5, в дальнейшем он снижается до величины взрослых 1,5-2,0.

Еще одной особенностью является то, что кислотность желудочного сока у грудных детей обеспечивается в основном **молочной, а не соляной кислотой**.



Протеолитическая активность желудочного сока к концу первого года жизни возрастает в 3 раза, но остается вдвое ниже, чем у взрослых. Из-за сниженной кислотности желудка в грудном возрасте (за исключением первых дней жизни) пепсин не играет существенной роли в переваривании белка и основным ферментом желудка грудных детей является реннин.

Его активность обнаруживается еще в антенатальном периоде, являясь максимальной к моменту рождения и не меняясь до 10 дня жизни.

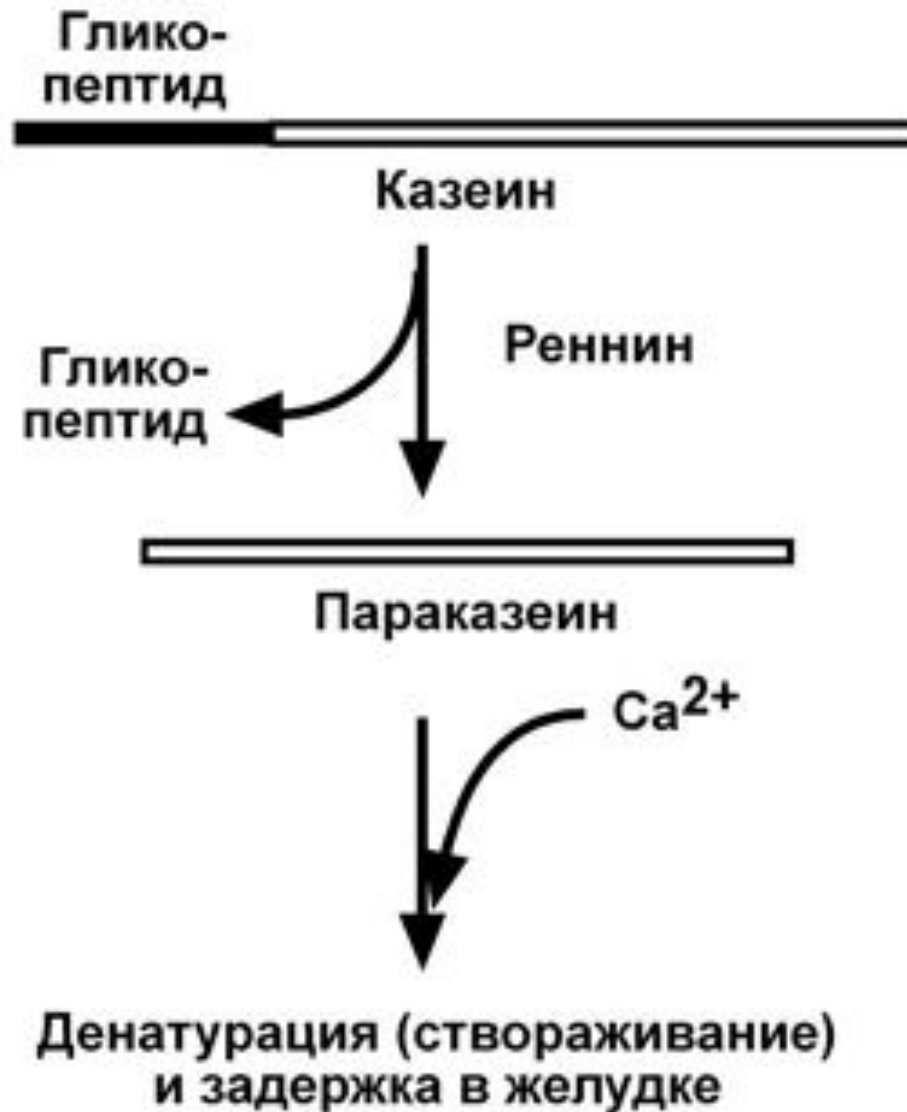


Реннин (химозин) имеет значение только для переваривания молочного белка казеина.

Отщепление гликопептида от казеина превращает последний в параказеин, который связывает ионы кальция, створаживается и образует нерастворимую соль. Благодаря этому молочный белок задерживается в желудке и подвергается частичному перевариванию гастриксином.

У взрослых функцию реннина берет на себя соляная кислота, денатурирующая казеин.






Механизм осаждения казеина



В раннем грудном возрасте активность **поджелудочной железы относительно низка**, однако в течение первого года жизни секреция панкреатических ферментов возрастает от 2 до 10 раз и уже в грудном возрасте всасывается около 98% поступивших аминокислот.

Низкая кислотность желудка и "слабая" протеолитическая активность ЖКТ в первые часы, дни и месяцы жизни обеспечивают формирование **пассивного иммунитета младенца, т.к. антитела молозива и грудного молока всасываются не перевариваясь**. Благодаря этому дети, находящиеся на грудном вскармливании, гораздо менее подвержены детским болезням, перенесенными матерью в ее детстве, и взрослым инфекциям.



ТРАНСПОРТ АМИНОКИСЛОТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

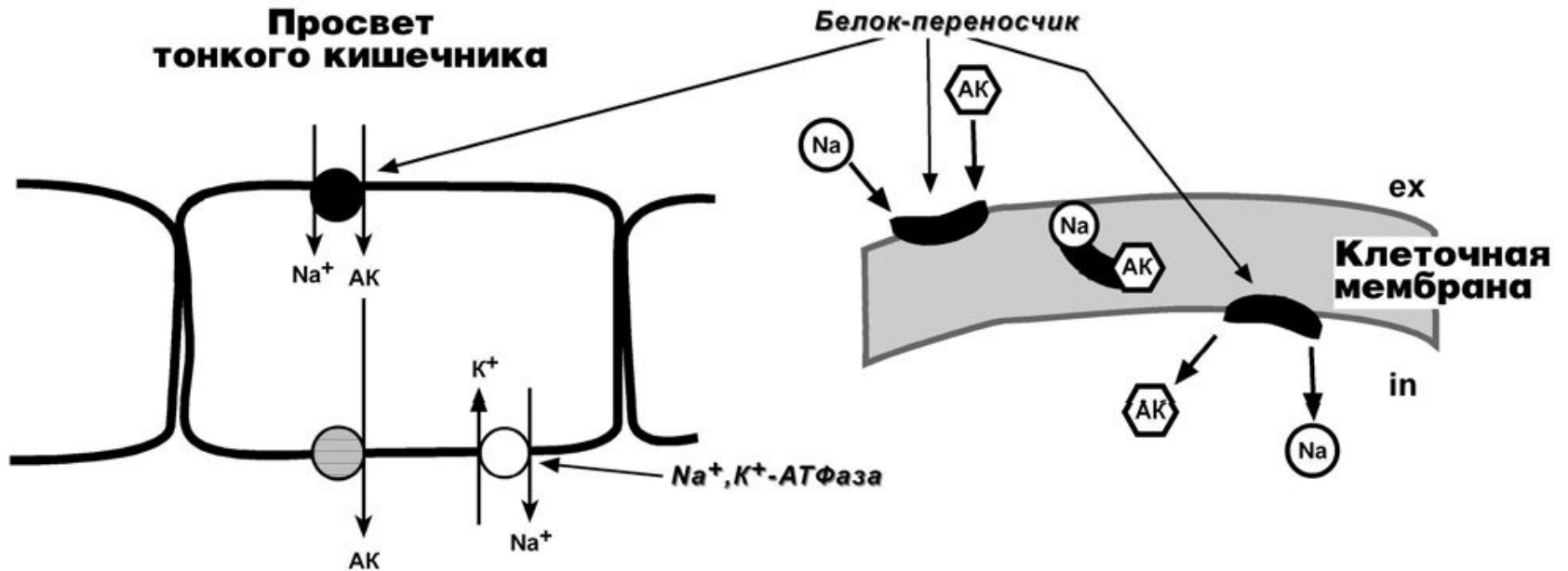
Перенос аминокислот через мембраны клеток, как в кишечнике, так и в других тканях, осуществляется при помощи двух механизмов: вторичный активный транспорт и глутатионовая транспортная система.

1. Транспорт с использованием градиента концентрации натрия – **вторичный активный транспорт**. Вторичный активный транспорт основан на использовании **низкой концентрации натрия внутри клеток, создаваемой Na^+, K^+ -АТФазой**.

Специфический белок-транспортер связывает на апикальной поверхности энтероцитов аминокислоту и ион натрия.

Используя движение натрия по градиенту концентрации, белок переносит аминокислоту в цитозоль.





Взаимодействие транспортеров на апикальной и базальной мембранах энтероцита

Механизм одновременного переноса аминокислот и натрия через апикальную мембрану энтероцита

Всасывание аминокислот в тонком кишечнике



При взаимодействии глутатиона с аминокислотой на внешней стороне клеточной мембраны при участии **глутамилтрансферазы** **γ-глутамильный остаток связывает аминокислоту и происходит ее перемещение внутрь клетки.** Глутатион при этом распадается на составляющие.

После отделения аминокислоты **происходит ресинтез глутатиона.**



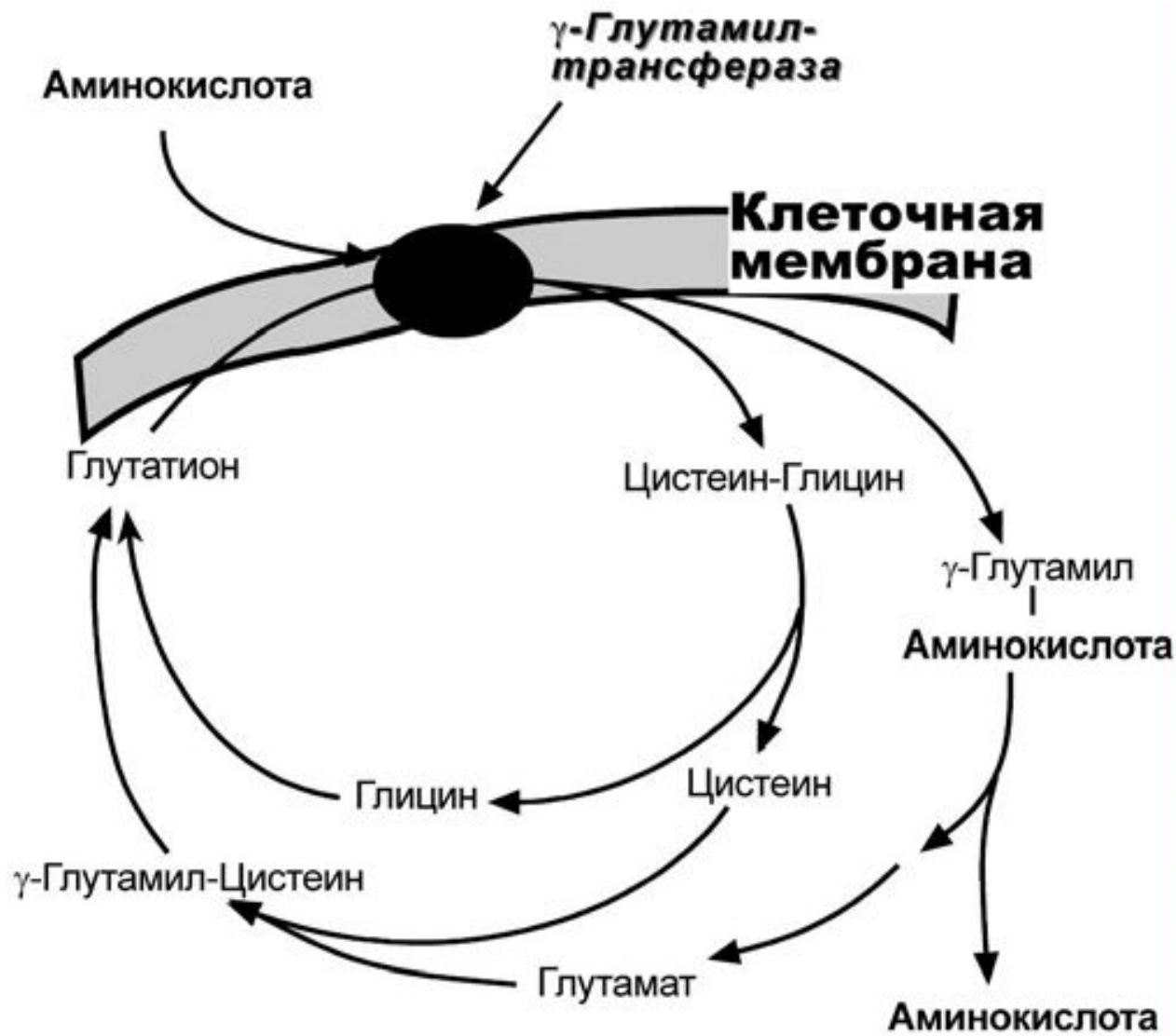


Схема участия глутатиона в транспорте аминокислот через мембраны



НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕВАРИВАНИЯ БЕЛКОВ

ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГИИ

В раннем постнатальном периоде (у новорожденных и до 2-3 месяцев) **проницаемость** стенки кишечника у детей даже в норме **повышена**. Такая особенность обеспечивает проникновение антител молозива и материнского молока в кровь ребенка и создает младенцу **пассивный иммунитет**. **Молозиво** также **содержит ингибитор трипсина**, предохраняющий иммуноглобулины от быстрого гидролиза.



Однако при наличии неблагоприятных обстоятельств (гиповитаминозы, индивидуальные особенности, неправильное питание) нарушается нормальная проницаемость кишечной стенки и создается повышенный поток в кровь младенца пептидов коровьего молока, яиц и других – развивается **пищевая аллергия.**

Аналогичная ситуация может наблюдаться у старших детей и взрослых при нарушениях желчевыделения, при гельминтозах, дисбактериозах, поражении слизистой оболочки кишечника токсинами и т.п.

Оздоровление желудочно-кишечного тракта и восстановление целостности его стенки существенно облегчает лечение аллергий и атопических дерматитов.



Таблица 1. Клинические проявления пищевой аллергии

Шоковый орган	Симптомы
Кожа	Уртикарии, ангиоотек, гиперемия, пятнисто-папулезная сыпь, мокнущая экзема, зуд
Желудочно-кишечный тракт	Отек губ, языка, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея, запоры
Респираторный тракт	Заложенность носа, ринорея, чиханье, отек трахеи, одышка, свистящие хрипы, сухой кашель
Системные	Гипотензия, отек гортани, крапивница, ангиоотек, рвота, стридор, бронхообструкция, абдоминальные боли





Таблица 1

Эпидемиология пищевой аллергии

Авторы, год	Возраст	Аллерген, частота развития пищевой аллергии
Jacobson, 1979 г.	< 1 года	Коровье молоко, 1,9%, Швеция
Schrandler P. и соавт., 1993 г.	< 1 года	Коровье молоко, 2,8%, Дания
Hild, 1987 г.	До 3 лет	Коровье молоко, 2,8%, яйцо, 3,2%, арахис, 1,9%, Австралия
Tarig S. и соавт., 1989; Tarig S. и соавт., 1989 г.	4 года	Арахис, 0,5%, Великобритания
Candy O. и соавт., 1994–1996 гг.	4 года	Арахис, 1,5%, Великобритания
Rance F. и соавт., 2004 г.	2–5 лет 6–10 11–14	6,04% 9,9% 4,5%
Rance F. и соавт., 2008 г.	1–5 лет	Коровье молоко, 1,1–2,5% Яйцо, 1,6–2,6% Арахис, 0,9–1,2% Рыба и морепродукты, 5,9%
Gutau G. и соавт., 2003 г. Балаболкин И. И., 1999 г. Ревакина В. А., 1999 г. Пампура А. Н., 2003 г.		33–80% при атопическом дерматите 2–15% при бронхиальной астме 1–14% при крапивнице 1,0% анафилактический шок



Ц Е Л И А К И Я

Целиакия – наследственное прогрессирующее заболевание, приводящее к изменениям в тощей кишке: воспалению и сглаживанию слизистой оболочки, исчезновению ворсинок, атрофии щеточной каемки и появлению кубовидных энтероцитов.

Причиной является врожденная непереносимость белка клейковины злаков глютена, или точнее – его растворимой фракции глиадины. Заболевание проявляется после введения в рацион младенца глиадин-содержащих продуктов, в первую очередь манной каши. Патогенез заболевания до сих пор не выяснен, имеются гипотеза о прямом токсическом воздействии на стенку кишечника и гипотеза иммунного ответа на белок в стенке кишки.



● ● ● | Типичный вид ребенка при целиакии
(«целиакийный живот» на фоне истощения)



Где прячется глютен

НЕЛЬЗЯ

Колбасы, сосиски, фарши, другие продукты из измельченного мяса могут быть напичканы крахмалом, мукой и прочими наполнителями, содержащими глютен, и порой в очень больших концентрациях.

Консервированные овощи и фрукты, в состав которых входят загустители - они нередко содержат крахмалы и стабилизаторы, изготовленные из пшеницы.

Молочные продукты и мороженое со стабилизаторами.

Любой уксус неясного происхождения или сделанный из злаков с глютеном.

Почти все соусы содержат крахмал, прочие наполнители и стабилизаторы из глютенных злаков.

Кофе и чай с дополнительными вкусами или какао-смеси для быстрого приготовления часто содержат солод, содержащий глютен.

Водка, виски, пиво и другие алкогольные напитки, приготовленные из злаков с глютеном.

Любые продукты с карамельными красителями E150a - E150d, красителем аннато E160b и пищевыми добавками - мальтол E636, изомальтол E953, мальтит и мальтитный сироп E965 (они почти всегда есть в жвачке), моно- и диглицериды жирных кислот E471. Эти добавки могут быть в зубной пасте, жидкостях для полоскания рта, некоторых лекарствах.

МОЖНО

Каши, хлебобулочные и макаронные изделия из нетрадиционной муки - рисовой, кукурузной, соевой, картофельной, тапиоки, а также гречихи и проса.

Любые свежие и замороженные овощи.

Свежие и замороженные мясо, птица и рыба.

Все натуральные молочные продукты без стабилизаторов, крахмала и карамельных красителей.

Яблочный, винный или рисовый уксусы.

Соусы, содержащие наполнители и уксус из безглютеновых культур.

Натуральный кофе, чай, напитки, сделанные из какао, газированные напитки и соки из свежих плодов.

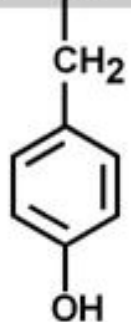
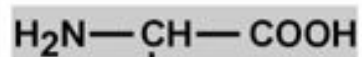
Коньяк, бренди, вино и прочие напитки из безглютенового сырья.



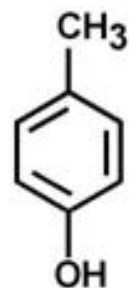
ГНИЕНИЕ БЕЛКОВ В КИШЕЧНИКЕ

При ухудшении всасывания аминокислот, при избытке белковой пищи, при нарушении деятельности пищеварительных желез недопереваренные фрагменты белков достигают толстого кишечника, где подвергаются воздействию кишечной микрофлоры. Этот процесс получил название **гниение белков в кишечнике**. При этом образуются продукты разложения аминокислот, представляющие собой как **токсины (кадаверин, путресцин, крезол, фенол, скатол, индол, пиперидин, пирролидин, сероводород и метилмеркаптан (CH₃SH))**, так и **нейромедиаторы (серотонин, гистамин, октопамин, тирамин)**. Серотонин влияет на мозговое кровообращение, изменяя тонус сосудов, и участвует в патогенезе мигрени. Октопамин вызывает изменения на ЭЭГ, хлопающий тремор, извращение сна. Тирамин способен провоцировать гипертензию.

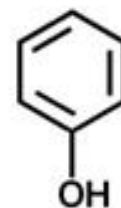
Гниение белков также активизируется при снижении перистальтики кишечника (запоры).



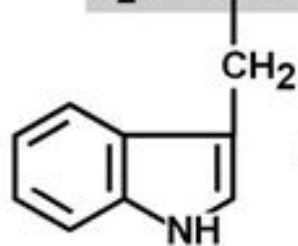
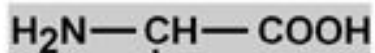
Тирозин



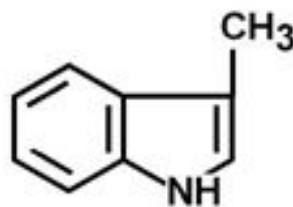
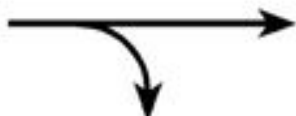
Крезол



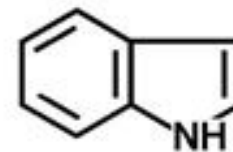
Фенол



Триптофан



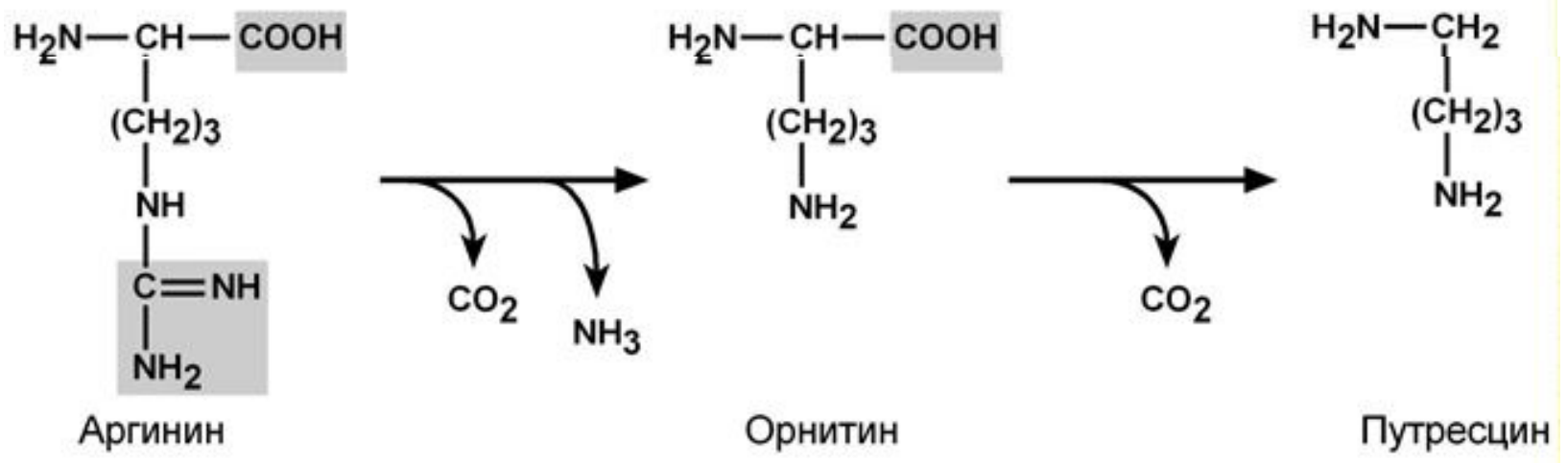
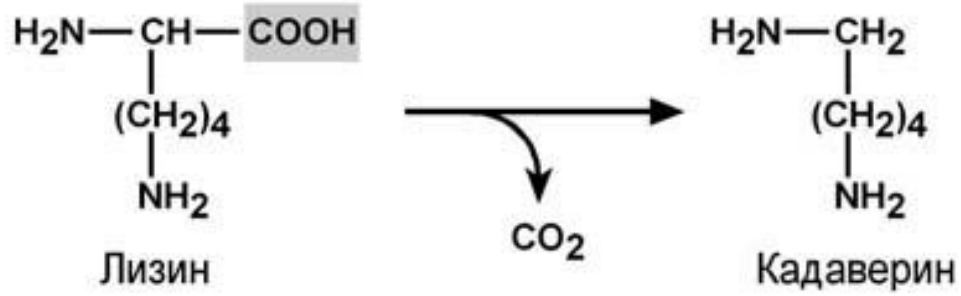
Скатол



Индол

Реакции превращения ароматических аминокислот в толстом кишечнике





Реакции превращения лизина и аргинина в толстом кишечнике



ДЕТОКСИКАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ

В печени происходит обезвреживание токсических веществ, поступающих из толстого кишечника, с помощью двух систем:

- система микросомального окисления,
- система конъюгации.

Цель и суть работы систем обезвреживания заключается в **маскировке токсичных групп** (например, в феноле токсична ОН-группа) и/или в придании **гидрофильности молекуле**, что способствует ее выведению с мочой и отсутствию накопления в нервной и жировой ткани.

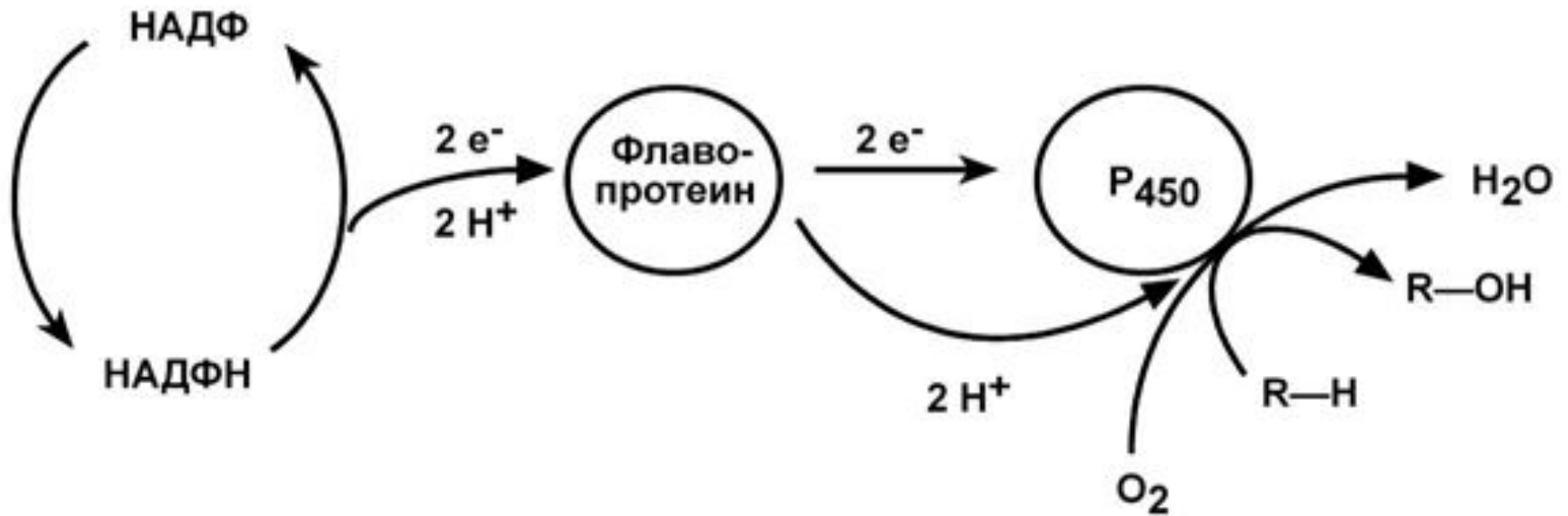


МИКРОСОМАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

Микросомальное окисление – это последовательность реакций с участием оксигеназ и НАДФН, приводящих к внедрению атома кислорода в состав неполярной молекулы и появлению у нее гидрофильности.

Реакции осуществляются несколькими ферментами, расположенными на мембранах эндоплазматического ретикулума (в случае *in vitro* они называются микросомальные мембраны). Ферменты организуют короткую цепь, которая заканчивается цитохромом P450. Цитохром P450 включает один атом кислорода в молекулу субстрата, а другой – в молекулу воды.





Упрощенная схема микросомального окисления

Субстрат окисления необязательно является чужеродным веществом (ксенобиотиком). Микросомальному окислению также подвергаются предшественники желчных кислот и стероидных гормонов и другие метаболиты.



К О Н Ь Ю Г А Ц И Я

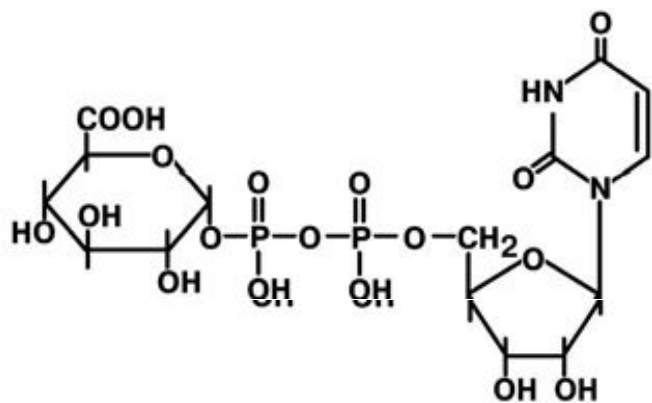
Для маскировки токсичных групп и придания большей гидрофильности молекуле существует процесс **конъюгации**, т.е. ее связывания с очень полярным соединением – таким соединением являются **глутатион, серная, глюкуроновая, уксусная кислоты, глицин, глутамин**. В клетках они часто находятся в связанном состоянии, например:

- серная кислота связана с 3'-фосфоаденозин-5'-фосфатом и образует фосфоаденозин-фосфосульфат (ФАФС),

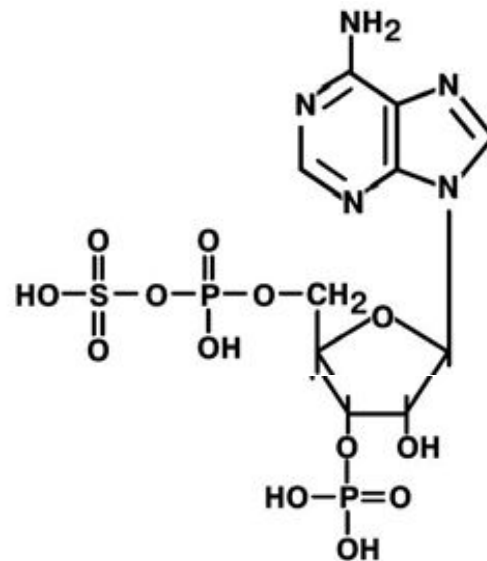
- глюкуроновая кислота связана с уридилдифосфорной кислотой и образует уридилдифосфоглюкуроновую кислоту (УДФГК),

- уксусная кислота находится в виде ацетил-S-КоА.





Уридилдифосфоглюкуроновая кислота (УДФГК)



Фосфоаденозинфосфосерная кислота (ФАФС)


Строение активных форм глюкуроновой и серной кислот

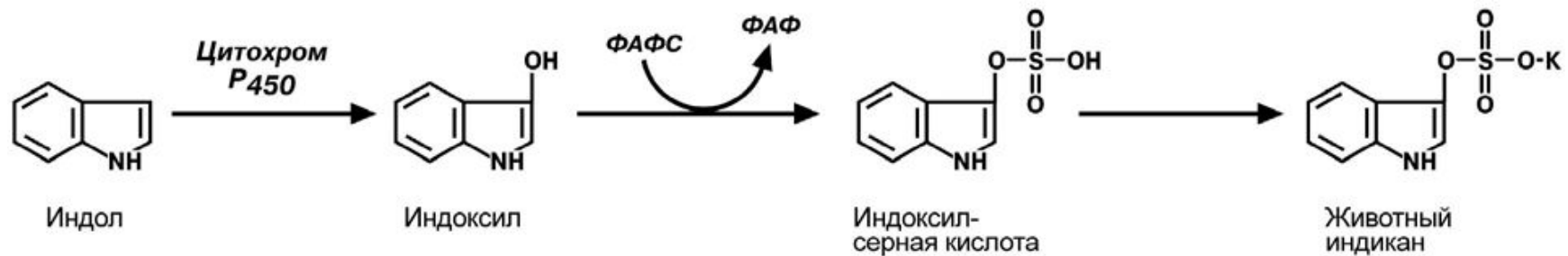


ОБРАЗОВАНИЕ ЖИВОТНОГО ИНДИКАНА

Примером реакций обезвреживания веществ является превращение **индола в животный индикан**. Сначала индол окисляется с участием цитохрома P450 до индоксила, затем конъюгирует с серной кислотой с образованием индоксилсульфата и далее калиевой соли – **животного индикана**.

При повышенном поступлении индола из толстого кишечника образование индикана в печени усиливается, далее он поступает в почки и выводится с мочой. **По концентрации животного индикана в моче можно судить об интенсивности процессов гниения белка в кишечнике.**





Реакции образования животного индикана



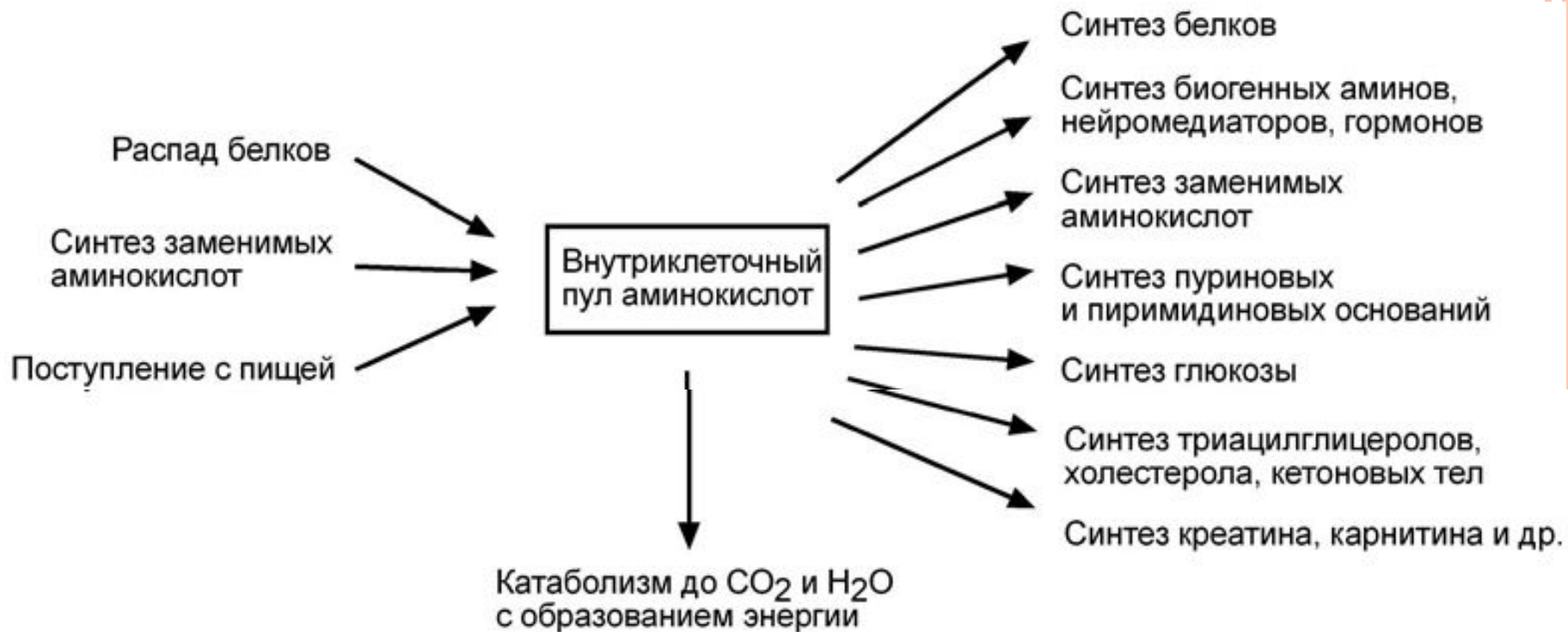
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ

СУДЬБА АМИНОКИСЛОТ В КЛЕТКЕ

- Существуют три источника аминокислот в клетке –
- 1) поступление из крови,
 - 2) распад собственных внутриклеточных белков
 - 3) синтез заменимых аминокислот.

Путь дальнейшего превращения аминокислот зависит от вида и функции клетки, условий ее существования и гормональных влияний.





Источники и судьба аминокислот в клетке



Реакции превращения аминокислот в клетке условно разделяют на три части, в зависимости от реагирующей группы:

- по радикалу,
- по карбоксильной группе,
- с участием аминогруппы.

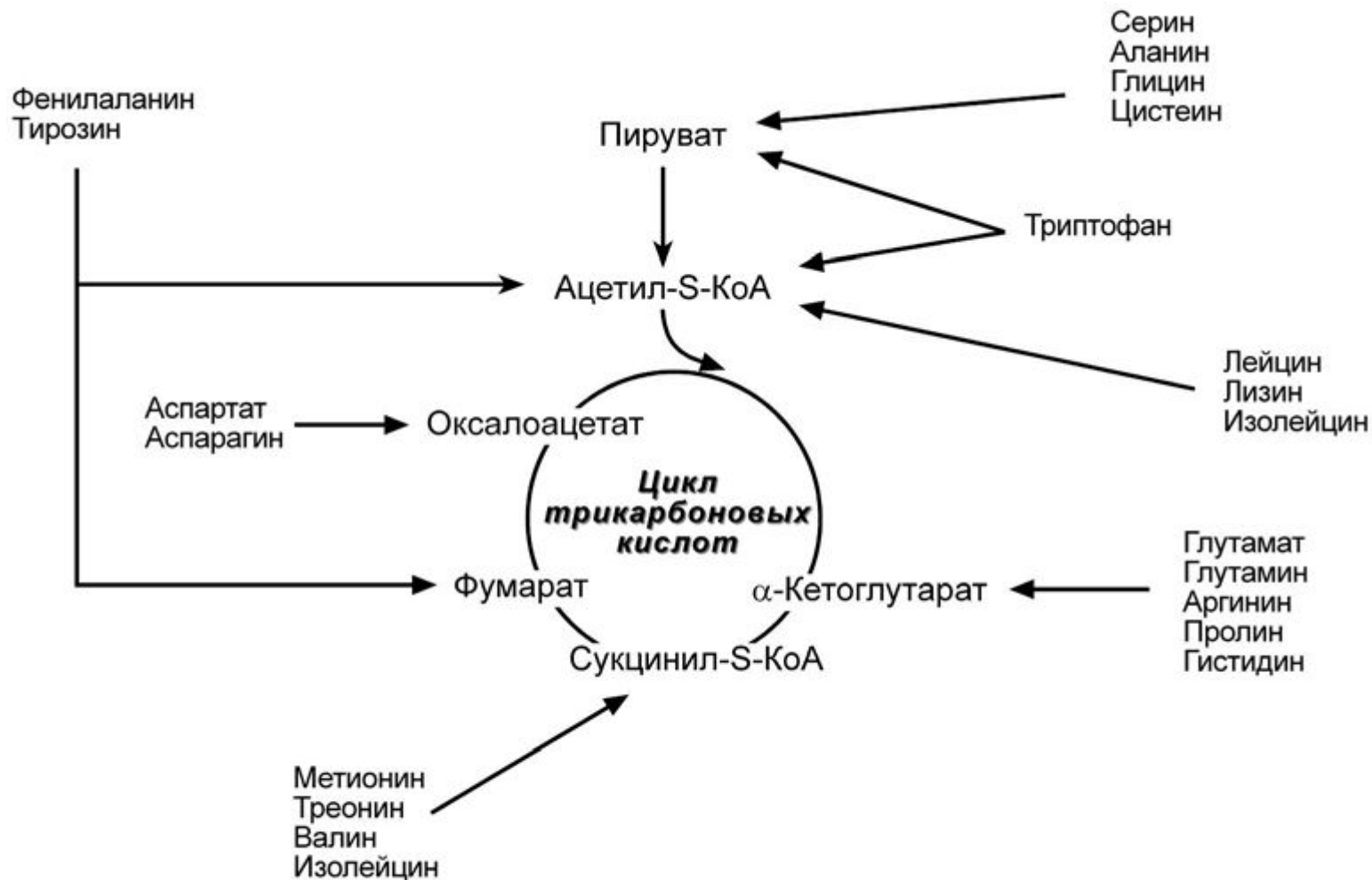


ПРЕВРАЩЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ПО РАДИКАЛУ

В организме присутствует 20 протеиногенных и еще больше непротеиногенных аминокислот.

Соответственно, существует аналогичное количество специфических путей для их катаболизма. Но, тем не менее, все эти пути сливаются и сходятся к 6 продуктам, которые вступают в ЦТК и здесь полностью окисляются до углекислого газа и воды с выделением энергии. Из общего количества энергии, образующейся в организме, на долю аминокислот приходится около 10%.





Пути превращения углеродного радикала протеиногенных аминокислот в клетке



При определенных условиях углеродный скелет аминокислот не распадается, а участвует в синтезе углеводов (глюкогенные аминокислоты) и липидов (кетогенные аминокислоты).

К глюкогенным относятся аминокислоты (их большинство), при распаде которых образуются пируват и метаболиты ЦТК, например, оксалоацетат или α -кетоглутарат.

Кетогенными являются лизин и лейцин, при их окислении образуется исключительно ацетил-S-CoA. Он принимает участие в синтезе кетоновых тел, жирных кислот и холестерина.

Также выделяют небольшую группу **смешанных аминокислот, из них образуется пируват, метаболиты ЦТК и ацетил-S-CoA (фенилаланин, тирозин, изолейцин, триптофан).**



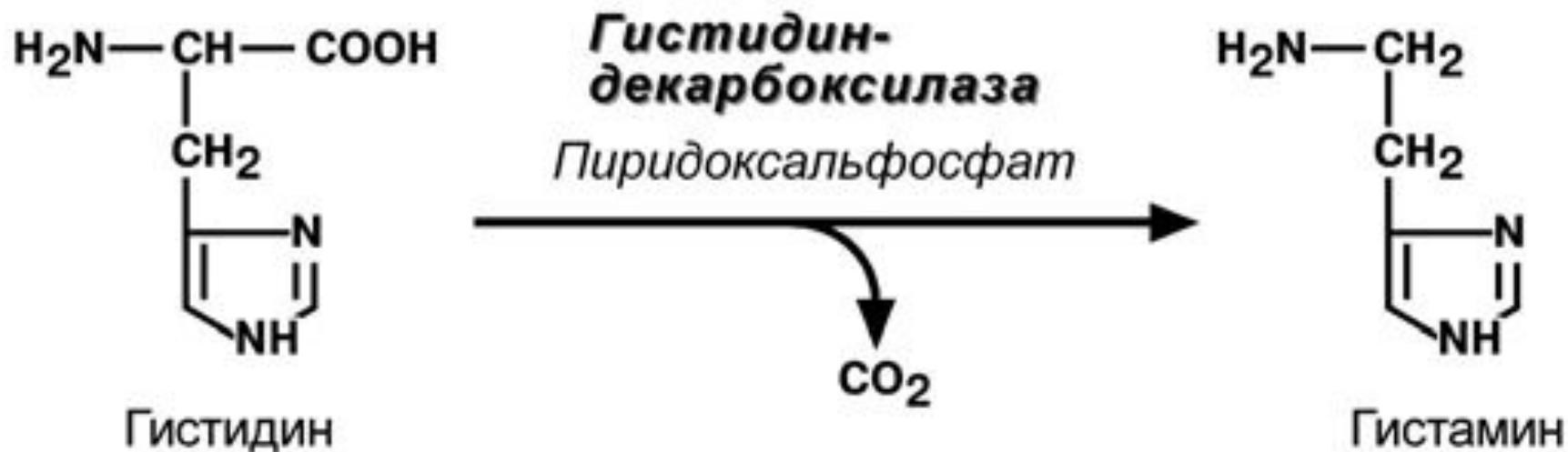
ПРЕВРАЩЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ПО КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЕ

Такое превращение связано с удалением карбоксильной группы от аминокислоты и образованием **биогенных аминов**.

ГИСТАМИН

Реакция образования гистамина наиболее активно идет в тучных клетках **легких, кожи, печени, базофилах и эозинофилах**. В них гистамин синтезируется и накапливается в секреторных гранулах.





Реакция синтеза гистамина



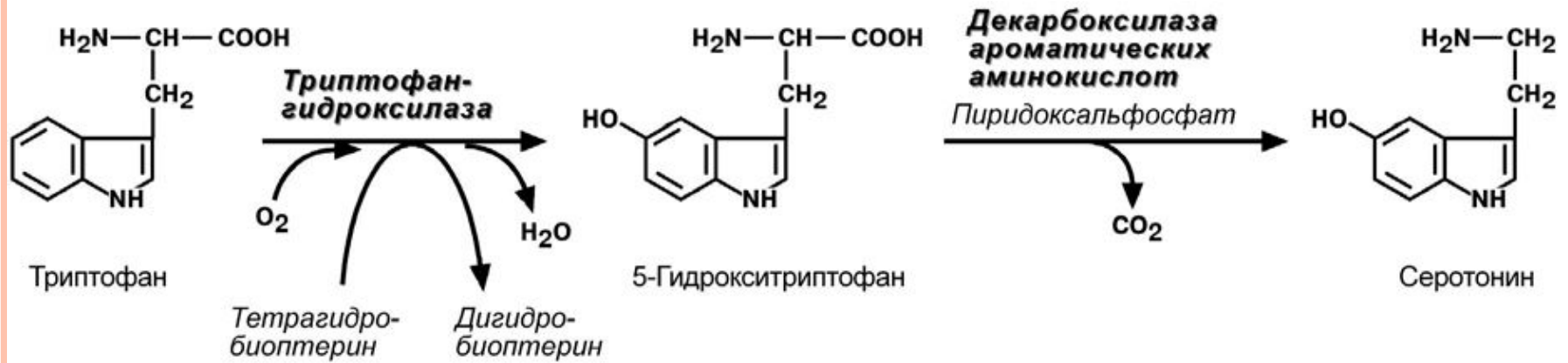
В кровь гистамин выделяется при повреждении ткани, при ударе, при электрическом раздражении. В клинической практике секреция гистамина обычно связана с аллергиями – при повторном попадании антигена в ранее сенсibilизированный организм развивается аллергическая реакция.

Физиологические эффекты

1. Расширение артериол и капилляров и, как следствие, покраснение кожи, снижение артериального давления;
2. Повышение проницаемости стенки капилляров и, как следствие, выход жидкости в межклеточное пространство (отечность), снижение артериального давления;
3. Если п.п.1 и 2 наблюдаются в головном мозге – повышение внутричерепного давления;
4. Увеличивает тонус гладких мышц бронхов, как следствие – спазм и удушье;
5. Слабо повышает тонус мышц желудочно-кишечного тракта;
6. Стимулирует секрецию слюны и желудочного сока.

СЕРОТОНИН

Серотонин активно синтезируется в тучных клетках кожи, легких, печени, в селезенке, ЦНС.



Реакции синтеза серотонина



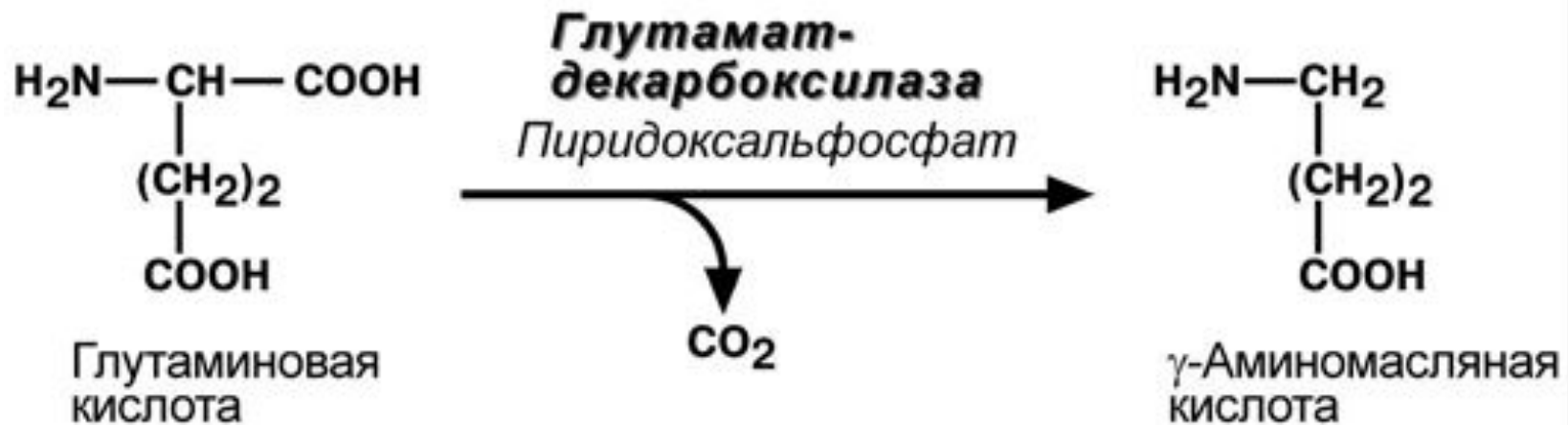
Физиологические эффекты

1. Стимулирует сокращение гладких мышц желудочно-кишечного тракта и, как следствие, повышение перистальтики ЖКТ;
2. Выражено стимулирует сокращение гладких мышц сосудов, кроме сосудов миокарда и скелетных мышц и, как следствие, повышение артериального давления;
3. Слабо увеличивает тонус гладких мышц бронхов;
4. В центральной нервной системе является тормозным медиатором;
5. В периферических нервных окончаниях обуславливает возникновение боли и зуда (например, при укусе насекомых).



ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА

Синтез γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) происходит исключительно в центральной нервной системе – в подкорковых образованиях головного мозга.



Реакция синтеза γ -аминомасляной кислоты



Физиологические эффекты

В центральной нервной системе ГАМК (наряду с глутаминовой кислотой) является **тормозным медиатором**. Наиболее высока ее роль в височной и лобной коре, гиппокампе, миндалевидных и гипоталамических ядрах, черной субстанции, ядрах мозжечка



ДОФАМИН

Синтез дофамина происходит в основном в нейронах промежуточного и среднего мозга.



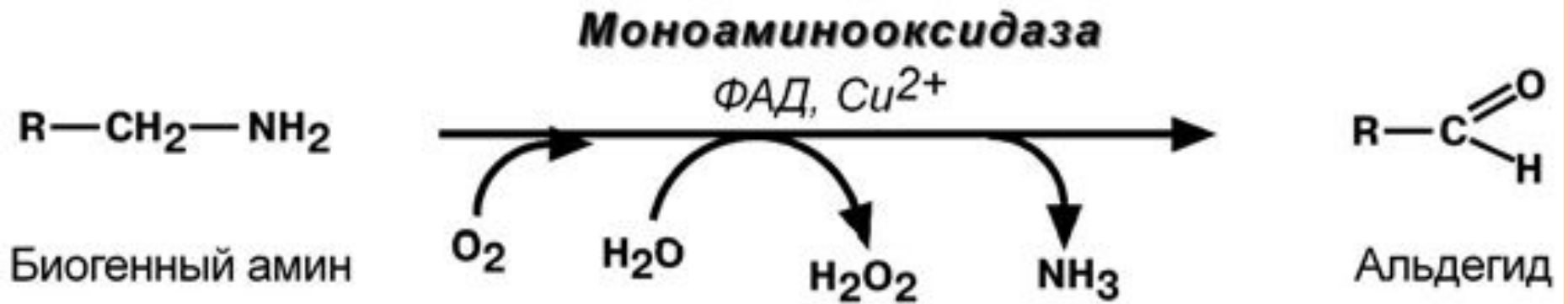
Физиологические эффекты

Является медиатором дофаминовых рецепторов в подкорковых образованиях ЦНС, в больших дозах расширяет сосуды сердца, стимулирует частоту и силу сердечных сокращений, расширяет сосуды почек, увеличивая диурез.

ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

Существуют два типа реакций инактивации биогенных аминов — дезаминирование и метилирование.

Дезаминирование протекает с образованием свободного аммиака и с участием ФАД. Катализирует реакцию моноаминоксидаза, она обнаружена во многих тканях, но наиболее активна в печени, желудке, почках, кишечнике, нервной ткани.



Реакция дезаминирования биогенных аминов

Метилирование биогенного амина происходит при наличии у него гидроксильной группы (дофамин, серотонин). В реакции принимает участие активная форма метионина – S-аденозилметионин (SAM), образуется метилированная форма амина и S-аденозил-гомоцистеин (SAG).



Реакция метилирования биогенных аминов

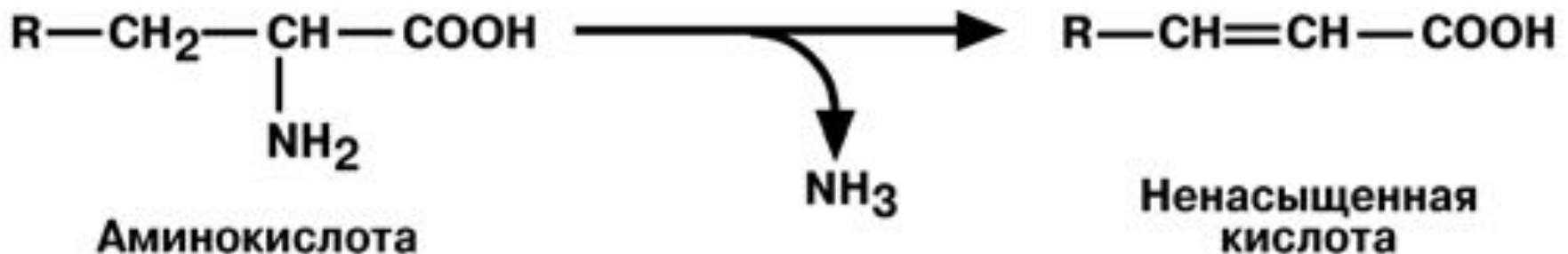


ПРЕВРАЩЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ С УЧАСТИЕМ АМИНОГРУППЫ

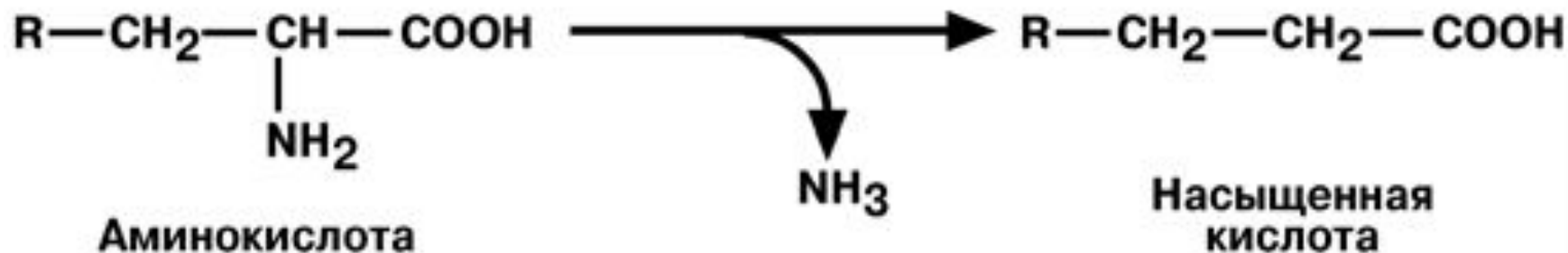
Превращение аминокислот с участием NH₂-группы сводится к ее отщеплению от углеродного скелета – реакции **дезаминирования**.

ТИПЫ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ

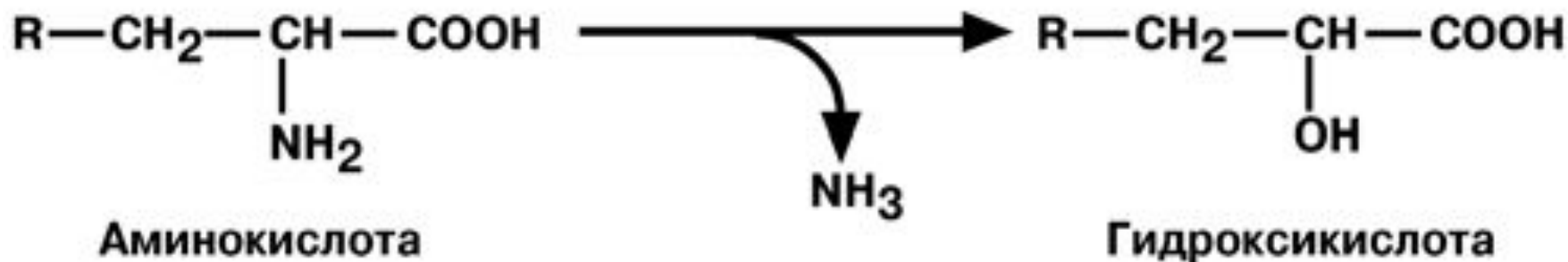
- **внутримолекулярное** – с образованием ненасыщенной жирной кислоты,



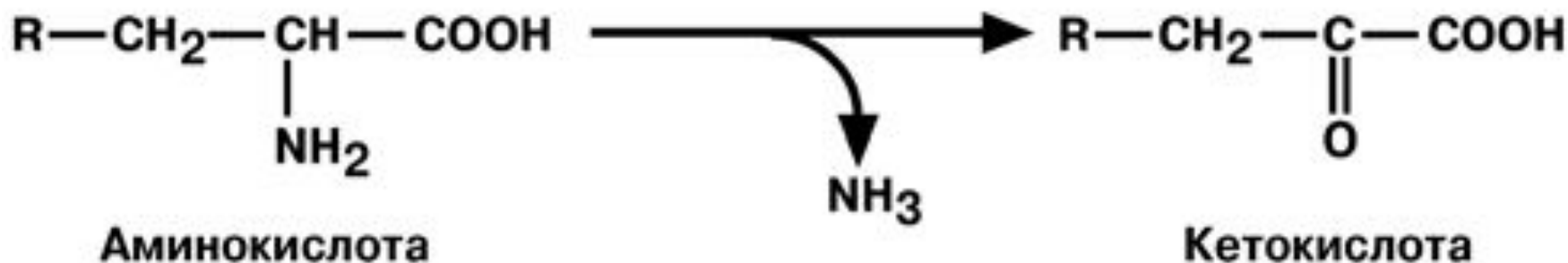
-восстановительное – с образованием насыщенной жирной КИСЛОТЫ,



-гидролитическое – с образованием карбоновой гидроксикислоты,



- **окислительное** – с образованием кетокислот.



Окислительное дезаминирование является **основным путем катаболизма аминокислот**.

Однако такие аминокислоты как серин и гистидин могут терять аминогруппу с использованием других типов дезаминирования, а треонин сразу подвергается прямому расщеплению до глицина и ацетальдегида



ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

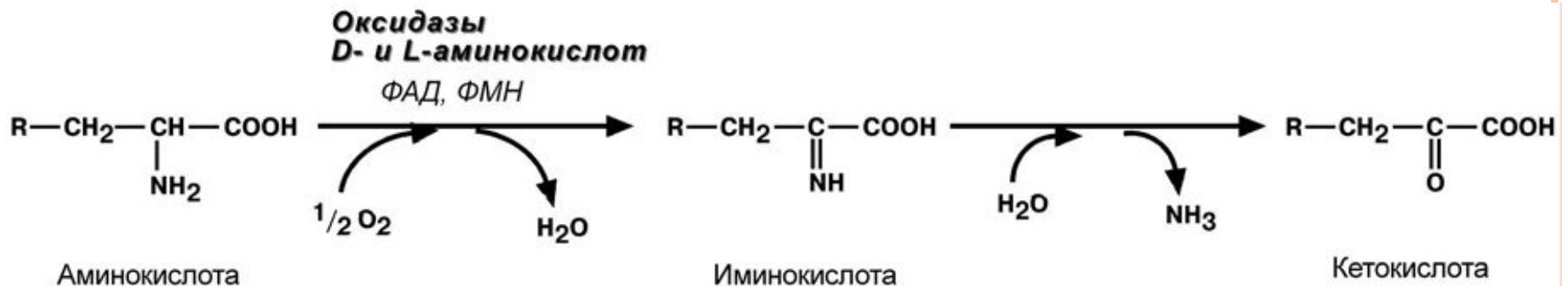
Выделяют два варианта окислительного дезаминирования: прямое и непрямое.

Прямое окислительное дезаминирование

Прямое дезаминирование катализируется **одним ферментом, в результате образуется NH_3 и кетокислота**. Прямое окислительное дезаминирование может идти в присутствии кислорода (**аэробное**) и не нуждаться в кислороде (**анаэробное**).



1. **Аэробное прямое окислительное дезаминирование** катализируется **оксидазами D-аминокислот (D-оксидазы)** в качестве кофермента использующими ФАД, и **оксидазами L-аминокислот (L-оксидазы)** с коферментом ФМН. В организме человека эти ферменты присутствуют, но практически неактивны.

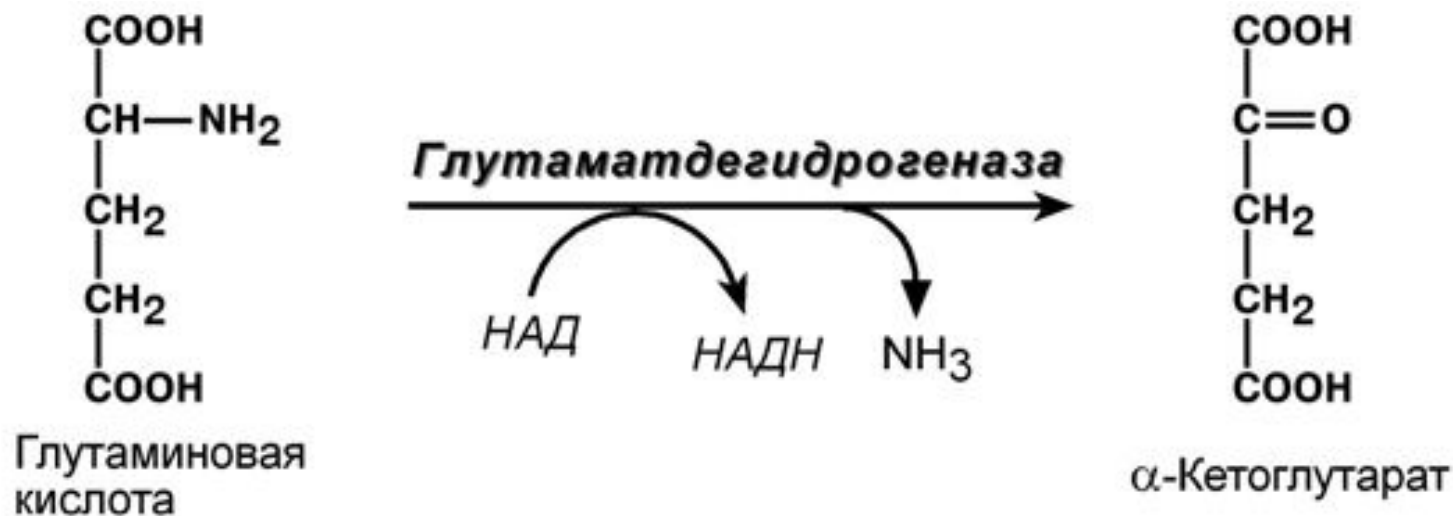


Реакция прямого окислительного дезаминирования



2. Анаэробное прямое окислительное дезаминирование существует только для глутаминовой кислоты, катализируется только глутаматдегидрогеназой, превращающей глутамат в α -кетоглутарат.

Фермент глутаматдегидрогеназа имеется в митохондриях всех клеток организма (кроме мышечных). Этот тип дезаминирования теснейшим образом связан с трансаминированием аминокислот и формирует с ним процесс **транздезаминирования (см ниже)**.



Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты

Непрямое окислительное дезаминирование (трансдезаминирование)

Непрямое окислительное дезаминирование включает 2 этапа и активно идет во всех клетках организма.

Первый этап заключается в обратимом переносе NH₂-группы с аминокислоты на кетокислоту с образованием новой аминокислоты и новой кетокислоты – этот перенос называется трансаминирование.

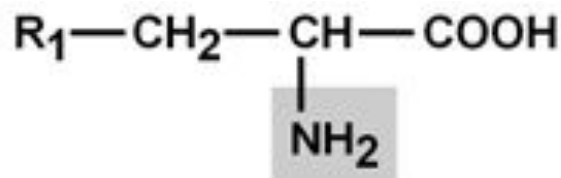
В качестве кетокислоты-акцептора ("кетокислота 2") в организме обычно используется α -кетоглутаровая кислота, которая превращается в глутамат.



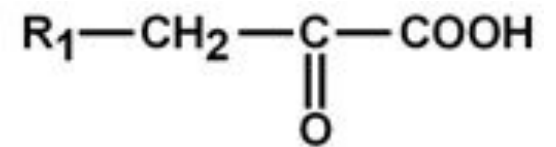
В результате трансаминирования свободные аминокислоты теряют α -NH₂-группы и превращаются в соответствующие кетокислоты.

Далее их кетоскелет катаболизирует специфическими путями и вовлекается в цикл трикарбоновых кислот и тканевое дыхание, где сгорает до CO₂ и H₂O. При необходимости (например, голодание) углеродный скелет глюкогенных аминокислот может использоваться для синтеза глюкозы.

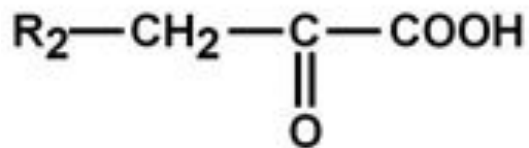




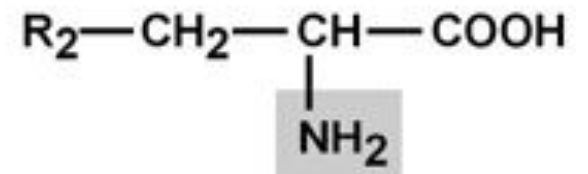
Аминокислота 1



Кетокислота 1



Кетокислота 2



Аминокислота 2

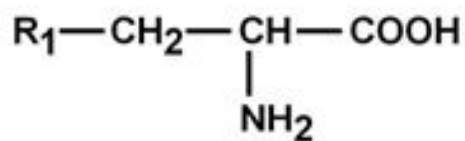


Первый этап - реакция трансаминирования

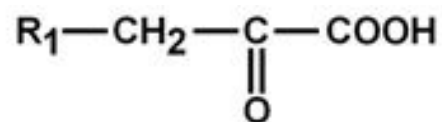


Второй этап состоит в отщеплении аминокислоты от новообразованной аминокислоты (глутамат) – дезаминирование, он осуществляется глутаматдегидрогеназой (реакцию см выше). Учитывая тесную связь обоих этапов, непрямое окислительное дезаминирование называют трансдезаминирование.





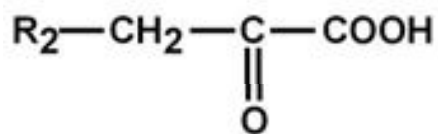
Аминокислота 1



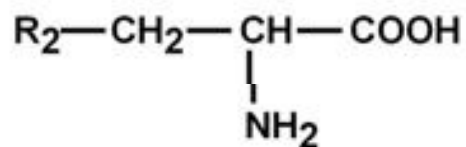
Кетокислота 1

Реакция трансаминирования

1 этап



Кетокислота 2



Аминокислота 2

Реакция дезаминирования

2 этап




Общая схема реакций 1 и 2 этапов трансдезаминирования

Механизм трансаминирования

Механизм реакции трансаминирования достаточно сложен. Катализируют реакцию ферменты **аминотрансферазы**, они являются сложными ферментами, в качестве кофермента они имеют **пиридоксальфосфат (активная форма витамина В6)**.

Весь перенос аминокислоты совершается в **две стадии**. К пиридоксальфосфату сначала присоединяется первая аминокислота, отдает аминокислотную группу, превращается в кетокислоту и отделяется. Аминокислотная группа при этом переходит на кофермент и образуется **пиридоксамин-фосфат**. После этого на второй стадии присоединяется другая кетокислота, получает аминокислотную группу, образуется новая аминокислота и пиридоксальфосфат регенерирует.



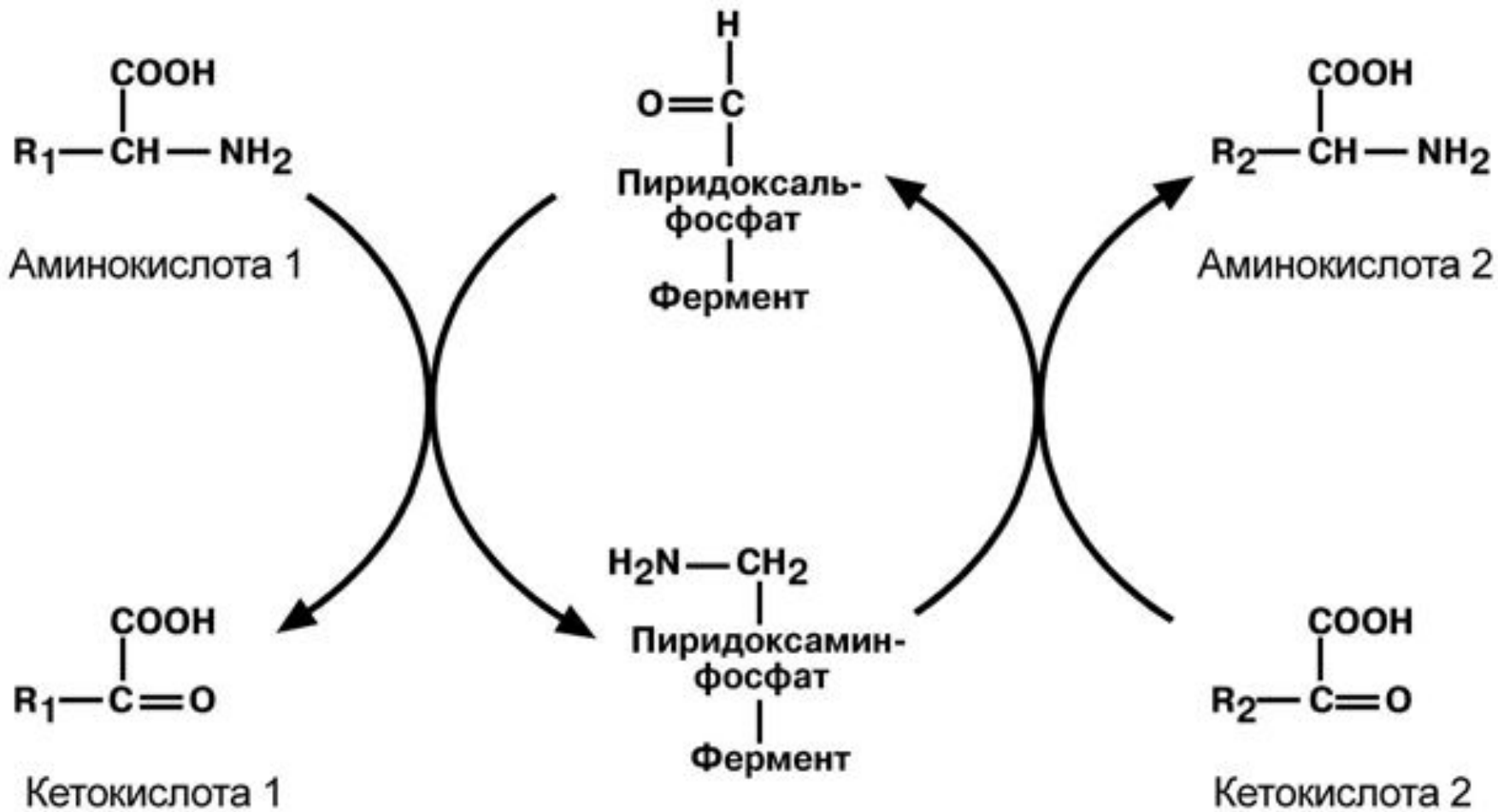


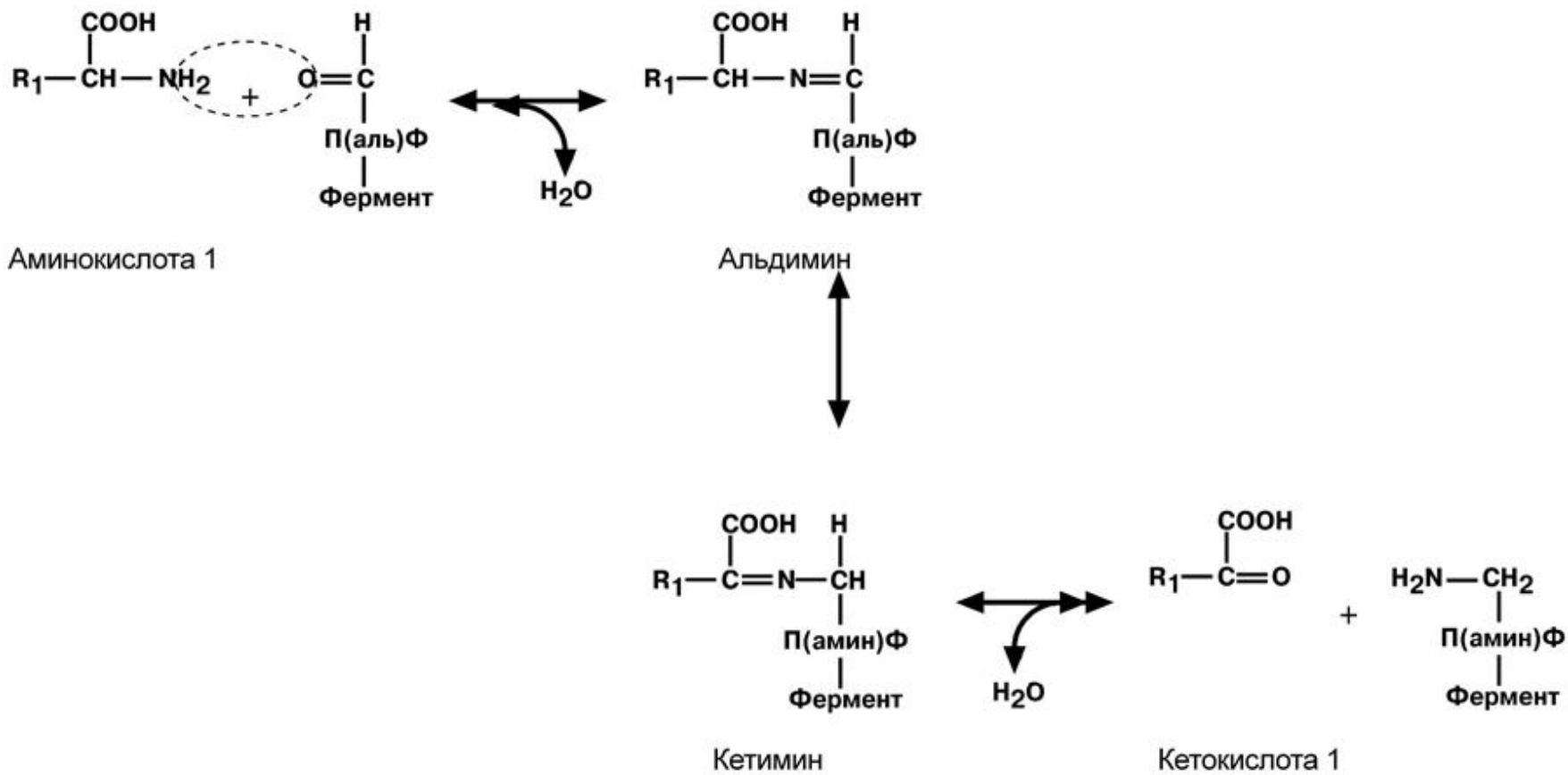
Схема двух стадий реакции трансаминирования



Роль и превращение пиридоксальфосфата сводится к образованию промежуточных соединений – **шиффовых оснований (альдимин и кетимин)**. В первой реакции после отщепления воды образуется иминовая связь между остатком аминокислоты и пиридоксальфосфатом. Полученное соединение называется **альдимин**.

Перемещение двойной связи приводит к образованию **кетимина**, который гидролизуется водой по месту двойной связи. От фермента отщепляется готовый продукт – кетокислота.



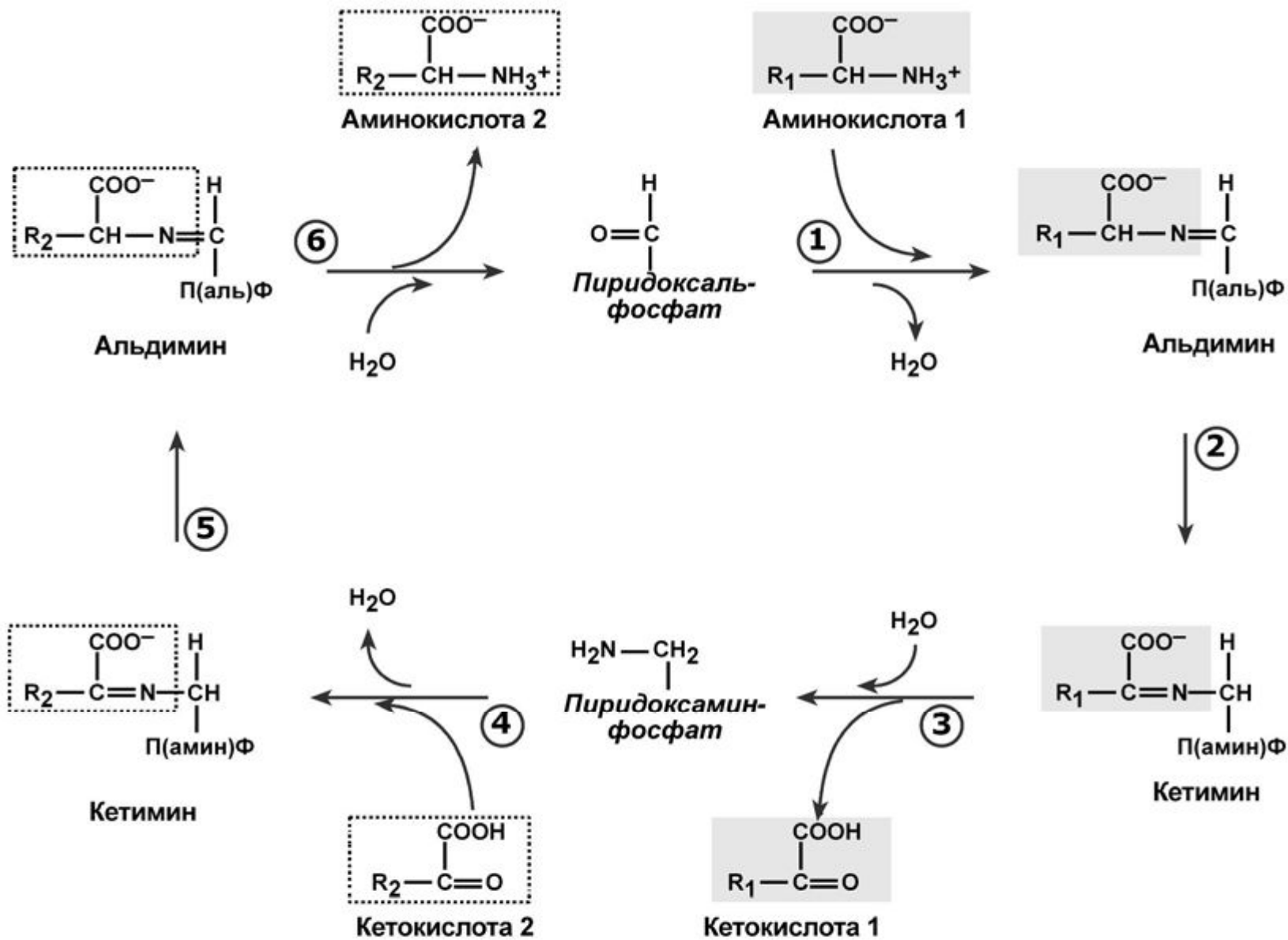


Механизм первой стадии трансаминирования



После отщепления кетокислоты к комплексу пиридоксамин-фермент присоединяется новая кетокислота, и процесс идет в обратном порядке: образуется кетимин, затем альдимин, после чего отделяется новая аминокислота.

Чаще всего аминокислоты взаимодействуют со следующими кетокислотами: **пировиноградной (с образованием аланина), щавелевоуксусной (с образованием аспартата), α -кетоглутаровой (с образованием глутамата)**. Однако аланин и аспартат в дальнейшем все равно передают свою аминогруппу на α -кетоглутаровую кислоту. В тканях насчитывают около 10 **аминотрансфераз**, которые обладают групповой специфичностью и вовлекают в реакции все аминокислоты, **кроме пролина, лизина, треонина, которые не подвергаются трансаминированию**. Таким образом, в тканях осуществляется поток избыточных аминогрупп на один общий акцептор – α -кетоглутаровую кислоту. В итоге образуется большое количество **глутаминовой кислоты**.




Полный цикл обеих стадий трансаминирования (наличие фермента и обратимость реакций не показаны)

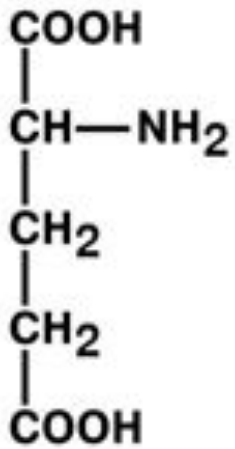
Дезаминирование

В организме коллектором всех аминокислотных аминогрупп является глутаминовая кислота, и только она подвергается окислительному дезаминированию с образованием аммиака и α -кетоглутаровой кислоты.

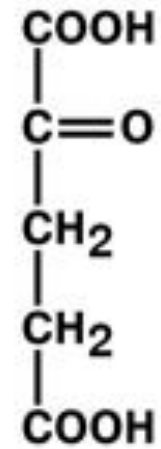
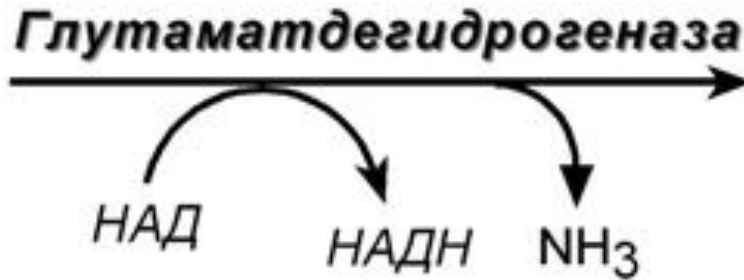
Фермент глутаматдегидрогеназа имеется в митохондриях всех клеток организма (кроме мышечных) и катализирует реакцию дезаминирования глутамата.

Так как НАДН используется в дыхательной цепи и α -кетоглутарат вовлекается в реакции ЦТК, то реакция активируется при дефиците энергии при помощи АДФ и ингибируется избытком АТФ и НАДН. Если реакция идет в митохондриях печени, аммиак используется для **синтеза мочевины, которая в дальнейшем удаляется с мочой**. В эпителии канальцев почек реакция необходима для удаления аммиака в процессе **аммониегенеза**.





Глутаминовая
кислота



α -Кетоглутарат

Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты



ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА С ПОМОЩЬЮ АМИНОТРАНСФЕРАЗ

В медицине нашло практическое применение определение активности двух аминотрансфераз – **аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ)**.

Хотя активность обоих ферментов значительно возрастает при заболеваниях сердечной мышцы и печени, при поражении клеток миокарда наибольшая активность в сыворотке крови обнаруживается для АСТ, при гепатитах – для АЛТ.

В клинической практике определение активности АЛТ и АСТ используется для дифференциальной диагностики болезней печени и миокарда, глубины поражения и контроля эффективности их лечения.

Оба фермента обратимо взаимодействуют с α -кетоглутаровой кислотой и переносят на нее аминогруппы от соответствующих аминокислот с образованием глутаминовой кислоты и кетокислот.




Реакции, катализируемые аспартаминам-трансферазой и аланинаминотрансферазой



РОЛЬ ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ И ТРАНСДЕЗАМИНИРОВАНИЯ

Реакции трансаминирования:

- активируются в печени, мышцах и других органах при поступлении в клетку избыточного количества тех или иных аминокислот – с целью оптимизации их соотношения,
 - обеспечивают синтез заменимых аминокислот в клетке при наличии их углеродного скелета (кетоналога),
 - при прекращении использования аминокислот на синтез азотсодержащих соединений (белков, креатина, фосфолипидов, пуриновых и пиримидиновых оснований) – с целью дальнейшего катаболизма их безазотистого остатка и выработки энергии,
- 

необходимы при внутриклеточном голодании, т.е. при гипогликемиях различного генеза, при сахарном диабете – для использования безазотистого остатка аминокислот для кетогенеза и глюконеогенеза.

Продукт трансаминирования – **глутаминовая кислота:**

- 1) является одной из транспортных форм аминного азота в гепатоциты,
- 2) способна реагировать со свободным аммиаком, обезвреживая его .

Процесс трансдезаминирования идет в организме непрерывно:

- сопряженные реакции трансаминирования и дезаминирования создают **поток аминного азота из периферических клеток в печень для синтеза мочевины и в почки для синтеза аммонийных солей.**



НЕПРЯМОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В МЫШЦЕ

В мышечных клетках при интенсивной работе, когда идет распад мышечных белков, активируется **альтернативный способ дезаминирования аминокислот.**

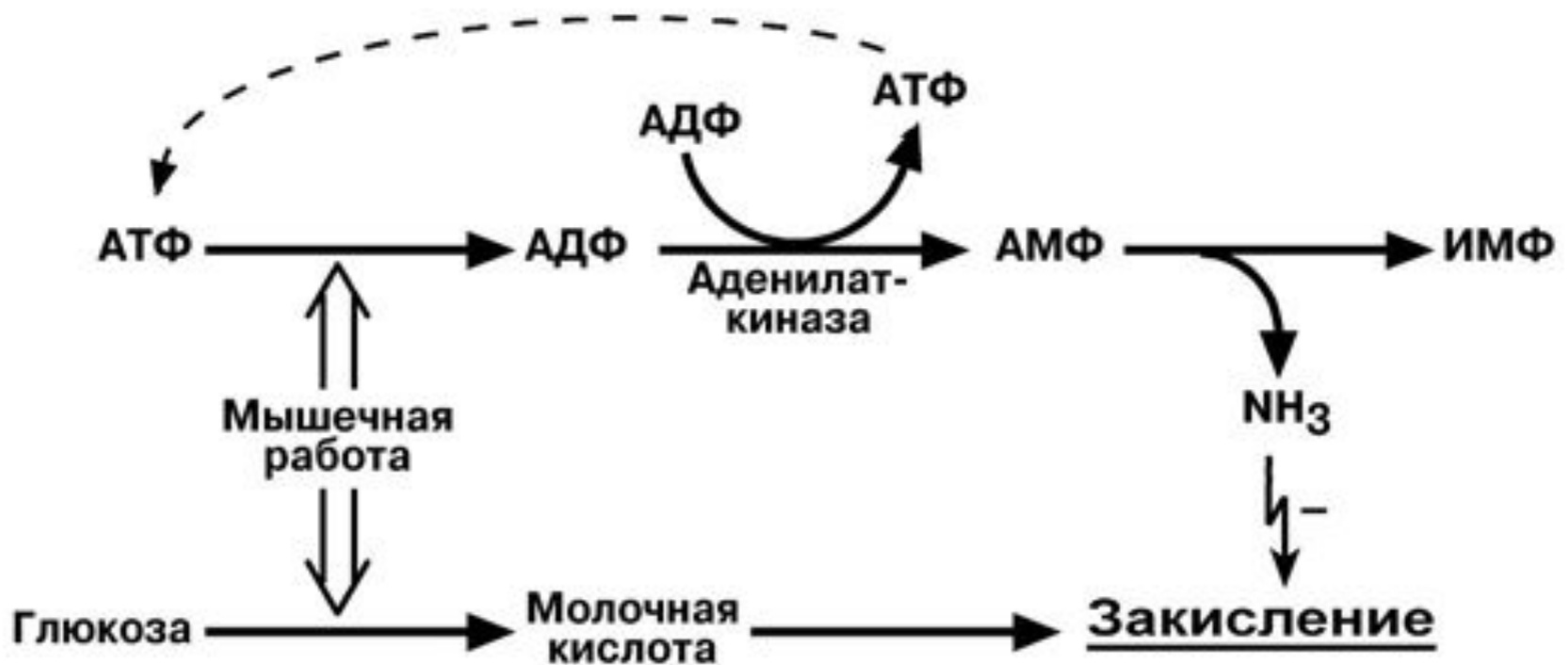
Образовавшийся при трансаминировании глутамат при участии АСТ реагирует с оксалоацетатом и образуется аспарагиновая кислота. Аспартат далее передает свою аминогруппу на **ИМФ (инозинмонофосфат)** с образованием **АМФ**, который в свою очередь подвергается дезаминированию с образованием свободного аммиака. Процесс носит защитный характер, т.к. при работе выделяется молочная кислота и аммиак, связывая ионы H^+ , предотвращает закисление цитозоля миоцитов.





Непрямое дезаминирование аминокислот в мышечной ткани





Роль аммиака при мышечной работе



ОБМЕН И РОЛЬ КРЕАТИНА

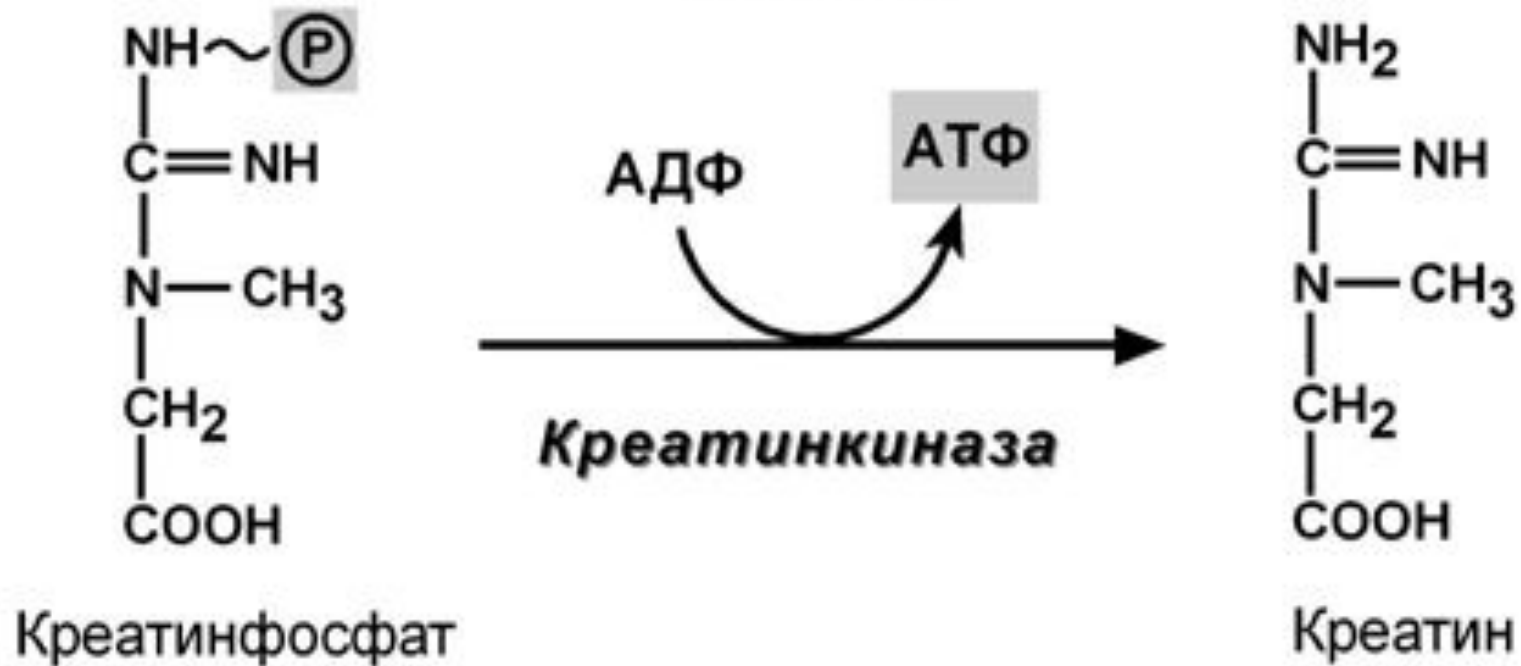
Креатин – вещество скелетных мышц, миокарда, нервной ткани. **В виде креатинфосфата креатин является "депо" макроэргических связей, используется для быстрого ресинтеза АТФ во время работы клетки.**

Особенно показательна роль креатина в мышечной ткани. **Креатинфосфат обеспечивает ресинтез АТФ в первые секунды работы (5-10 сек),** когда ни анаэробный гликолиз, ни аэробное окисление глюкозы и жирных кислот еще не активировано, и кровоснабжение мышцы не увеличено.

В клетках нервной ткани креатинфосфат поддерживает жизнеспособность клеток при отсутствии кислорода.



Работа



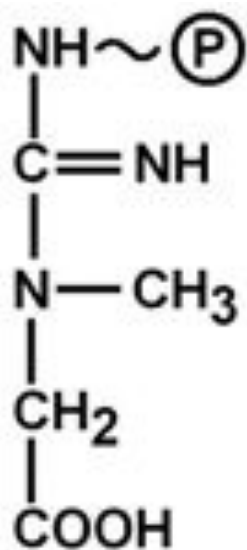
Использование креатинфосфата для ресинтеза АТФ



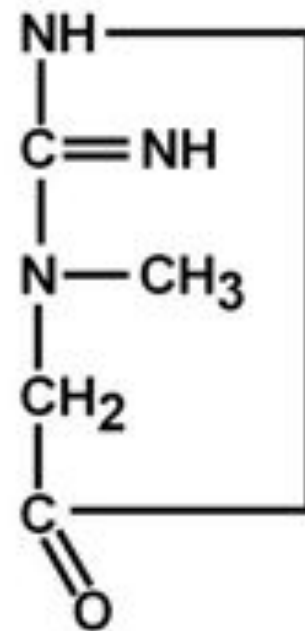
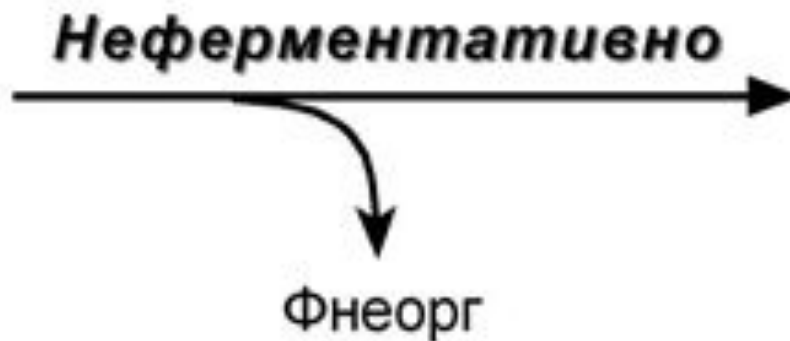
При мышечной работе ионы Ca^{2+} , высвободившиеся из саркоплазматического ретикулума, являются **активаторами креатинкиназы**. Реакция еще интересна тем, что на ее примере можно наблюдать **обратную положительную связь** — **активацию фермента** продуктом реакции **креатином**. Это позволяет избежать снижения скорости реакции по ходу работы, которое должно было бы произойти по закону действующих масс из-за снижения концентрации креатинфосфата в работающих мышцах.



Около 3% креатинфосфата постоянно в реакции **неферментативного дефосфорилирования превращается в креатинин**. Количество креатинина, выделяемое здоровым человеком в сутки, всегда почти одинаково и зависит только от объема мышечной массы.



Креатинфосфат




Креатинин

Образование креатинина из креатинфосфата

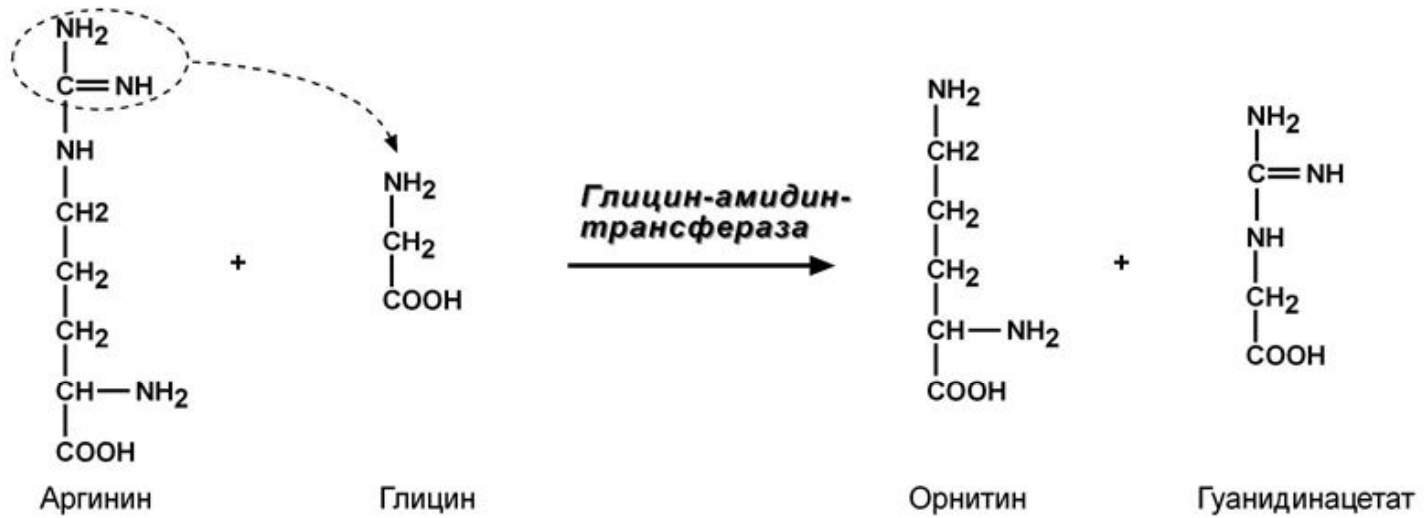


Синтез креатина идет последовательно в почках и печени в двух трансферазных реакциях. По окончании синтеза креатин с током крови доставляется в мышцы или мозг. Здесь при наличии энергии АТФ (во время покоя или отдыха) он фосфорилируется с образованием креатинфосфата.

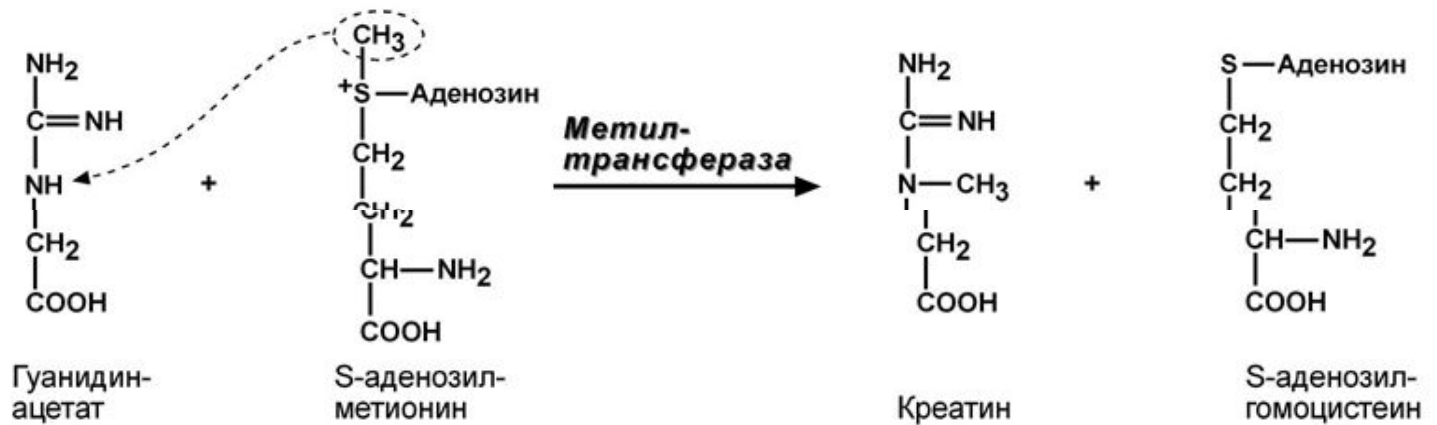
Если синтез креатина опережает возможности его фиксации в мышечной ткани, то развивается **креатинурия – появление креатина в моче**. Физиологическая креатинурия наблюдается в первые годы жизни ребенка. Иногда к физиологической относят и креатинурию стариков, которая возникает как следствие атрофии мышц и неполного использования образующегося в печени креатина. **При заболеваниях мышечной системы (при миопатии или прогрессирующей мышечной дистрофии) в моче наблюдаются наибольшие концентрации креатина – патологическая креатинурия.**



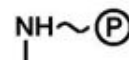
Почки

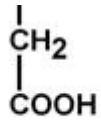


Печень

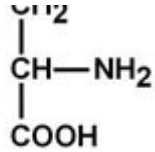


Мышцы Мозг

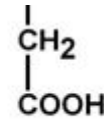




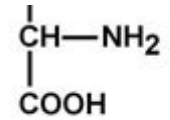
Гуанидин-ацетат



S-аденозил-метионин

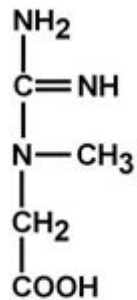


Креатин



S-аденозил-гомоцистеин

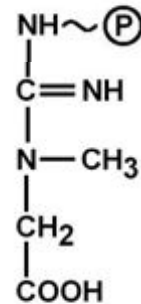
Мышцы Мозг



Креатин



**Покой
Отдых**



Креатинфосфат

Синтез креатина и креатинфосфата



ОБРАЗОВАНИЕ И УБОРКА АММИАКА

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ АММИАКА В ОРГАНИЗМЕ

Аммиак непрерывно образуется во всех органах и тканях организма. Наиболее активными его продуцентами в кровь являются органы с высоким обменом аминокислот и биогенных аминов – **нервная ткань, печень, кишечник, мышцы.**



Основными источниками аммиака являются следующие реакции:

- **неокислительное дезаминирование** некоторых аминокислот (серина, треонина, гистидина) — в печени,
- **окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты** во всех тканях (кроме мышечной), особенно в печени и почках,
- **дезаминирование амидов** глутаминовой и аспарагиновой кислот — в печени и почках,
- **катаболизм биогенных аминов** — во всех тканях, в наибольшей степени в нервной ткани,
- **жизнедеятельность бактерий** толстого кишечника,
- **распад пуриновых и пиримидиновых оснований** — во всех тканях.



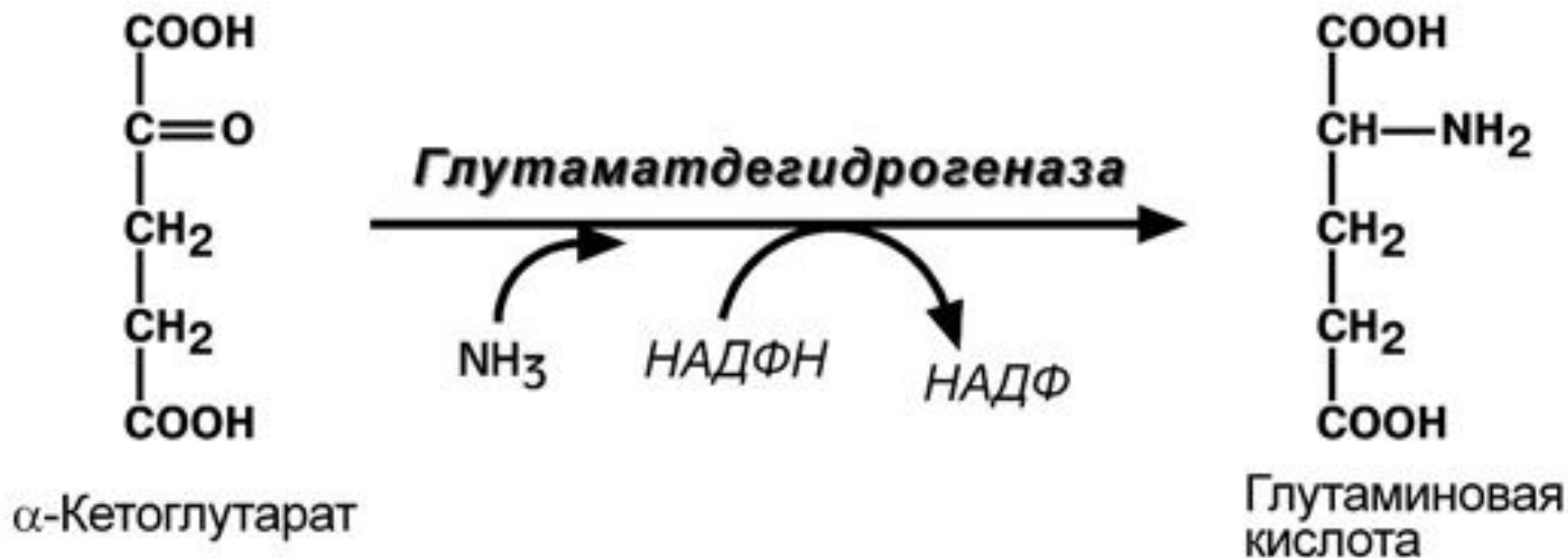
С В Я З Ы В А Н И Е А М М И А К А

В тканях существуют несколько реакций обезвреживания аммиака – синтез глутаминовой кислоты и глутамина, синтез аспарагина, синтез карбамоилфосфата:

- синтез **глутаминовой кислоты (восстановительное аминирование)** – реакция по сути обратна реакции окислительного дезаминирования, однако в качестве кофермента используется НАДФН.

Происходит практически **во всех тканях, кроме мышечной, но имеет небольшое значение**, т.к. для глутаматдегидрогеназы предпочтительным субстратом является глутаминовая кислота и равновесие реакции сдвинуто в сторону α -кетоглутарата,

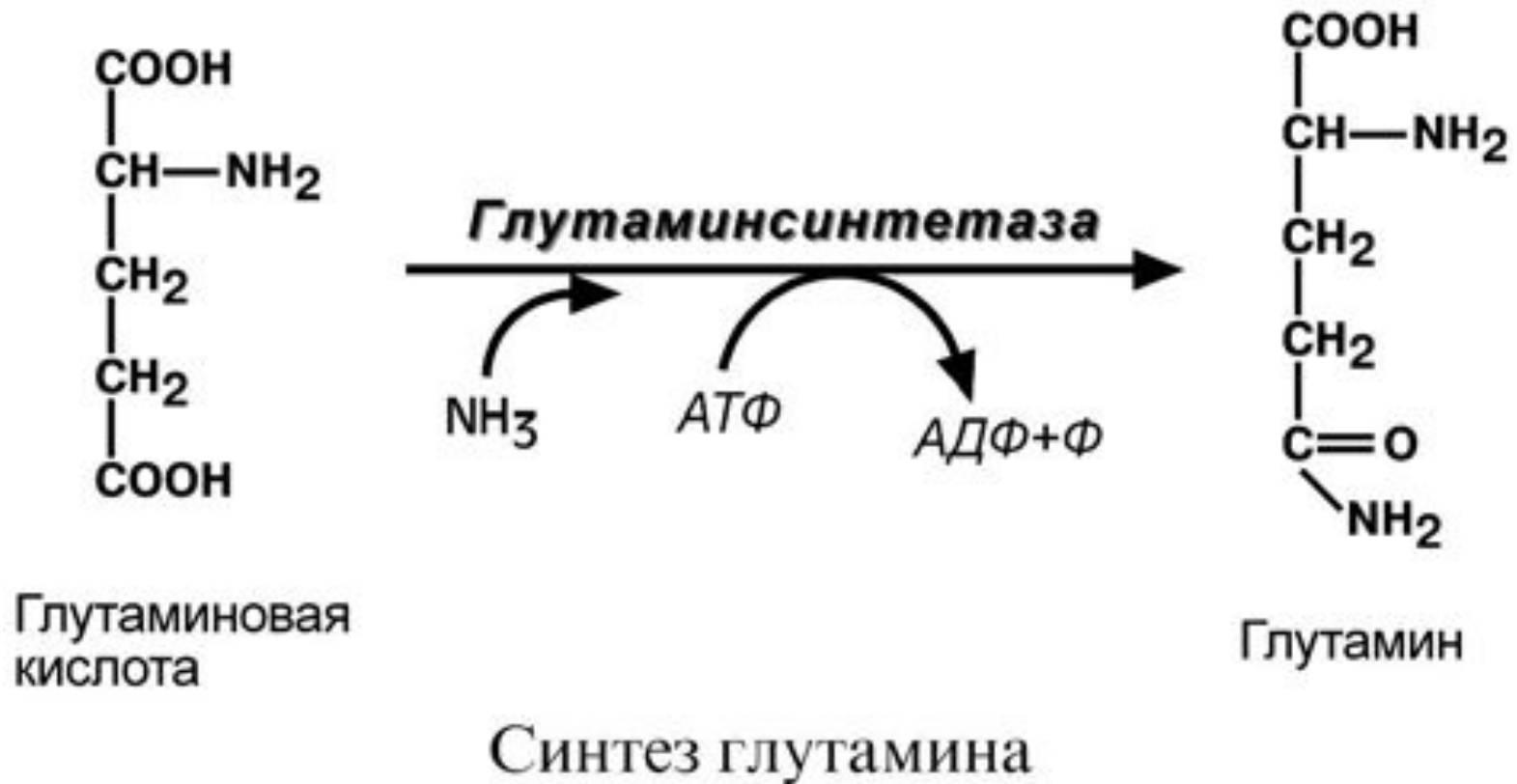




Реакция восстановительного аминирования



- синтез глутамина – главный способ уборки аммиака. Наиболее активно происходит в нервной и мышечной тканях, в почках, сетчатке глаза, печени. Реакция протекает в митохондриях,

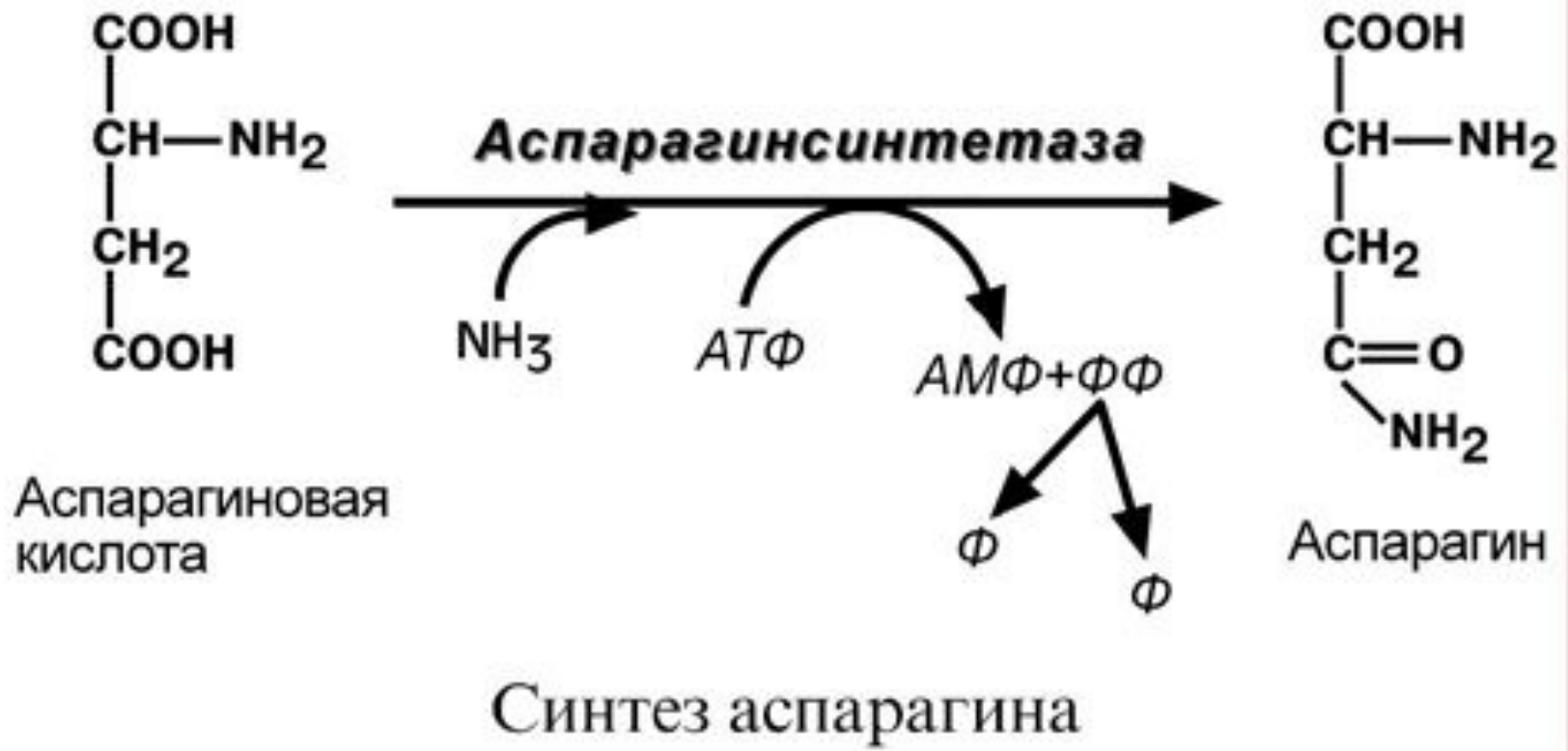


Образование большого количества глутамина при обезвреживании аммиака обеспечивает высокие концентрации этого вещества в крови (0,5-0,7 ммоль/л). Так как глутамин проникает через клеточные мембраны путем облегченной диффузии, то он легко попадает **не только в гепатоциты, но и в другие клетки, где есть потребность в аминоклуппах.**

Азот, переносимый глутамином, используется клетками для синтеза пуринового и пиримидинового колец, гуанозинмонофосфата (ГМФ), аспарагина, глюкозамино-6-фосфата (предшественник всех остальных аминосахаров).



- синтез аспарагина – является второстепенным способом уборки аммиака, энергетически невыгоден, т.к. при этом тратятся 2 макроэнергетические связи.



- синтез карбамоилфосфата в митохондриях печени – реакция является первой в процессе синтеза мочевины (см ниже).



ТРАНСПОРТ АММИАКА

Транспортными формами аммиака из тканей в печень являются **глутамин, аланин**, в меньшей степени **аспарагин и глутамат**, некоторое количество аммиака находится в крови в **свободном виде**.

Глутамин и аланин являются наиболее представленными, их доля среди всех аминокислот крови составляет до 50%. Большая часть глутамина поступает от мышц и нервной ткани, аланин переносит аммиак от мышц и стенки кишечника.

Целевыми органами для транспорта аммиака являются печень, почки и кишечник.

- в печени: а) аспарагин и глутамин дезаминируются соответственно аспарагиназой и глутаминазой, образующийся аммиак используется для синтеза мочевины,

б) аланин вступает в реакции трансаминирования с α -кетоглутаратом,

в) глутаминовая кислота подвергается окислительному дезаминированию,



- в **кишечнике** часть глутамина дезаминируется глутаминазой. После этого образованный аммиак выделяется в просвет кишечника (не более 5%) или в кровь воротной вены, а глутамат вступает в трансаминирование с пируватом, в результате чего амино-азот переходит на аланин и с ним поступает в печень,
- в **почках** идет образование аммонийных солей с использованием глутамата, глутамина и аспарагина (см ниже).

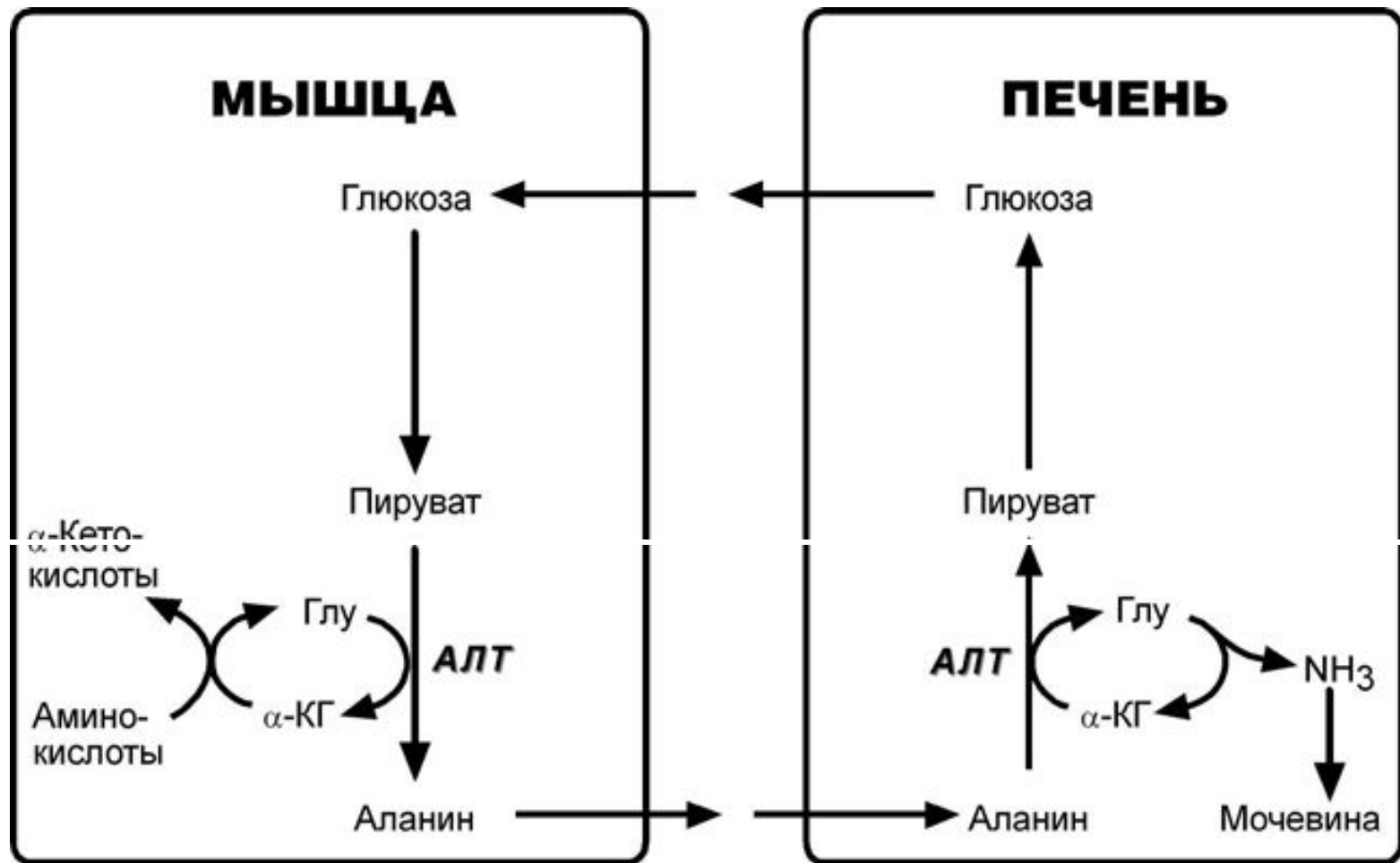


ГЛЮКОЗО-АЛАНИНОВЫЙ ЦИКЛ

В мышцах основным акцептором лишнего аминного азота является пируват.

При катаболизме белков в мышцах происходят реакции трансаминирования аминокислот, образуется глутамат, который далее передает аминот азот на пируват и образуется аланин. Из мышц с кровью аланин переносится в печень, где в обратной реакции передает свою аминогруппу на глутамат. Образующийся пируват используется как субстрат в реакциях синтеза глюкозы, а глутаминовая кислота дезаминируется и аммиак используется в синтезе мочевины.





Глюкозо-аланиновый цикл
 (дополнительно показаны источники
 аминокслада в мышце и его судьба в печени)



УДАЛЕНИЕ АММИАКА ИЗ ОРГАНИЗМА

Практически весь аммиак удаляется из организма через почки в виде **мочевины**, которая синтезируется в печени, и в виде образующихся в эпителии канальцев почек **аммонийных солей**.

В клетки аммиак попадает в составе глутамина и аспарагина, глутаминовой кислоты, аланина и в свободном виде. Кроме этого, при метаболизме он образуется в большом количестве и в самих гепатоцитах.



СИНТЕЗ МОЧЕВИНЫ

В печени весь утилизируемый аммиак используется для синтеза мочевины. **Увеличение синтеза мочевины наблюдается при распаде тканевых белков и азотистых соединений (голодание, воспалительные процессы, сахарный диабет) или при избыточном белковом питании.**

У младенцев синтез мочевины может быть **снижен по двум причинам: незрелость печени и активный синтез белков и нуклеиновых кислот при росте организма.**

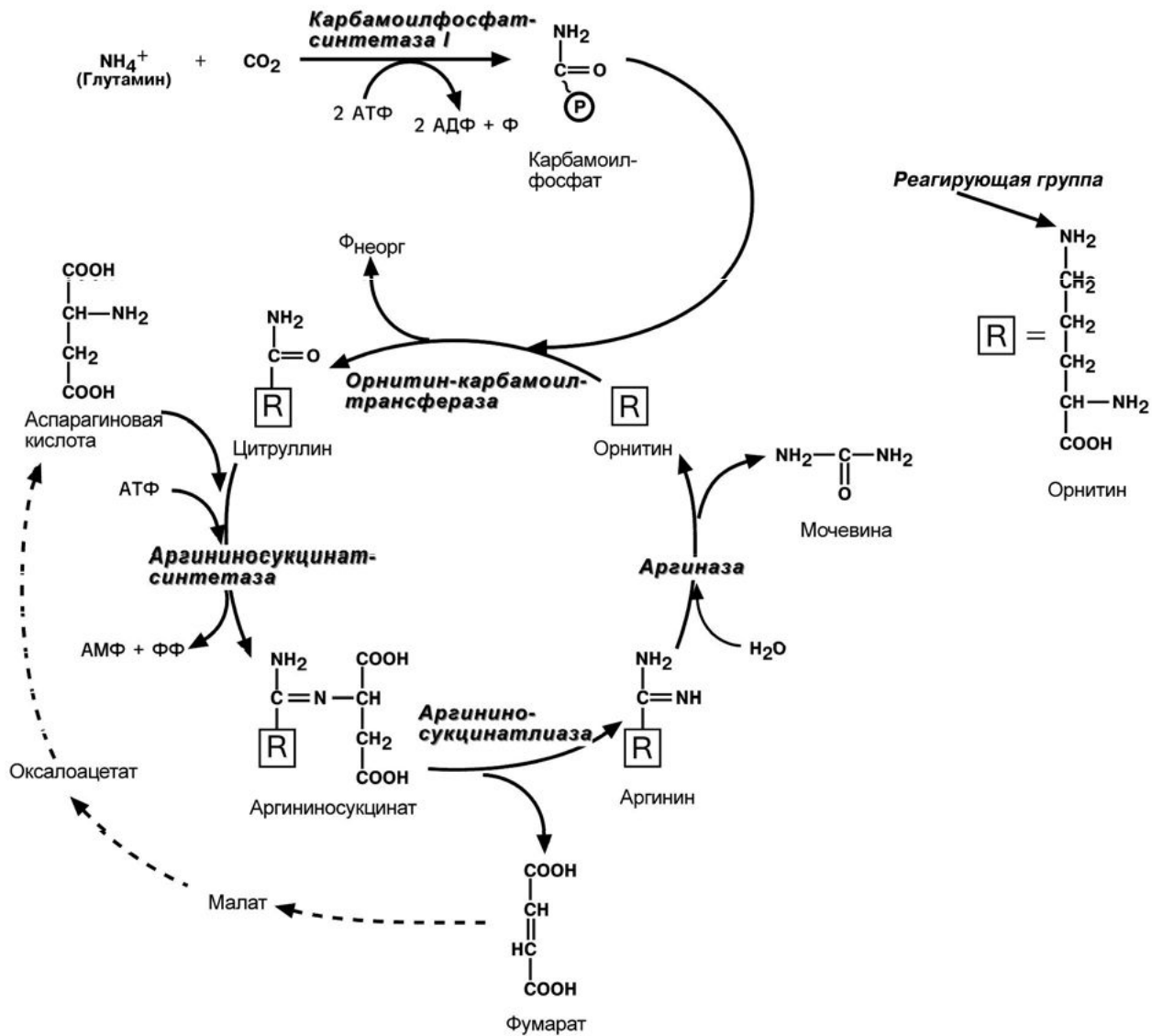
Реакции синтеза мочевины являются циклическим процессом и получили название **орнитинового цикла.**



Синтез мочевины начинается в митохондриях (первая и вторая реакции), оставшиеся три реакции идут в цитозоле. Для переноса цитруллина и орнитина через митохондриальную мембрану существуют специальные переносчики. В образовании одной молекулы мочевины участвует 1 молекула NH_4^+ , 1 молекула CO_2 , аминогруппа 1 молекулы аспарагиновой кислоты, затрачивается 4 макроэргических связи трех молекул АТФ.

При хронической почечной недостаточности, когда продукты азотистого обмена не выводятся из организма, **токсичное действие на организм оказывает не безвредная мочевина, а совокупность более чем 200 других веществ.**





Реакции синтеза мочевины




СИНТЕЗ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ

Непосредственный синтез аммонийных солей или **аммониегенез** происходит в просвете канальцев почек из секретируемых сюда аммиака и ионов водорода и фильтрующихся органических и неорганических анионов первичной мочи. Около 10% всего аммиака выводится почками в виде аммонийных солей.

Часть глутамина крови, не задержавшаяся в печени, достигает почек. В клетках почечных канальцев, в основном в дистальных канальцах, имеется фермент **глутаминаза**, гидролизующая амидную группу с образованием глутамата. Глутамат, в свою очередь, дезаминируется **глутаматдегидрогеназой**.

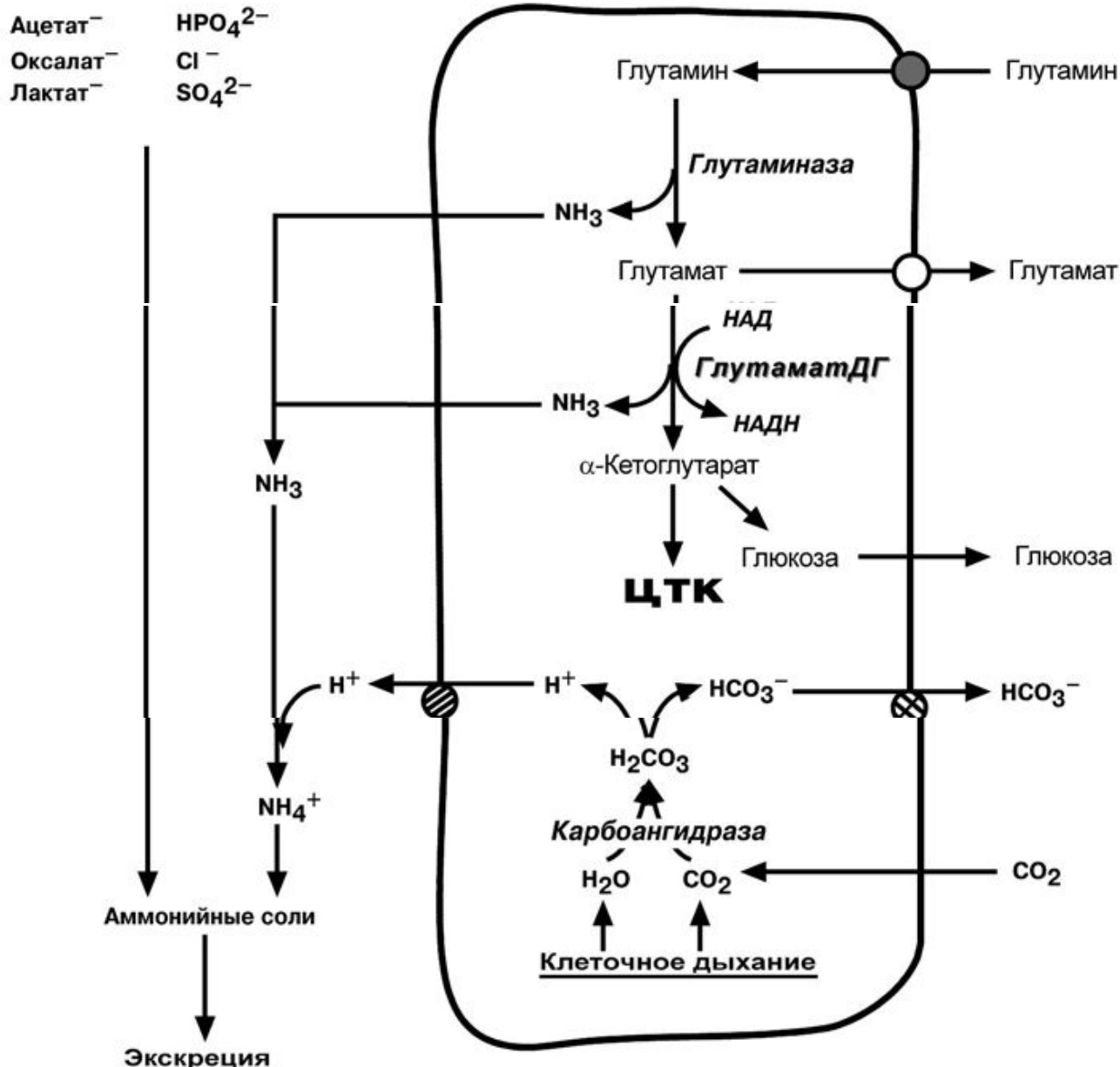
Выделяемый аммиак диффундирует в просвет канальца, где соединяется с ионом H^+ , образуя ионы аммония NH_4^+ . Они связываются с неорганическими (фосфаты, хлориды, сульфаты) или с органическими анионами (уксусной, щавелевой, молочной кислот).



Просвет канальца

Эпителиоцит

Плазма крови



Синтез аммонийных солей

ГИПЕРАММОНИЕМИИ

Аммиак является токсичным соединением, находящимся в крови в относительно небольших концентрациях (11,0-32,0 мкмоль/л). Симптомы аммиачного отравления проявляются при превышении этих пределов всего в 2-3 раза. Предельно допустимый уровень аммиака в крови 60 мкмоль/л. При повышении концентрации аммиака (**гипераммониемия**) до предельных величин может наступить кома и смерть. При **хронической гипераммониемии развивается умственная отсталость.**

Выделяют **наследственные и приобретенные (вторичные) формы гипераммониемий.**



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Наследственные формы гипераммониемии вызваны генетическим дефектом любого из пяти ферментов синтеза мочевины. Соответственно ферменту заболевание делится на пять типов. Первичными признаками гипераммониемий являются сонливость, отказ от пищи, рвота, беспокойство, судороги, нарушение координации движений, тахипноэ, дыхательный алкалоз. Могут развиваться печеночная недостаточность, легочные и внутричерепные кровоизлияния. Наиболее частой является гипераммониемия типа II, связанная с недостатком орнитин-карбамоилтрансферазы. Заболевание рецессивно, сцеплено с X-хромосомой. У матери также наблюдается гипераммониемия и отвращение к белковым продуктам. При полном дефекте фермента наследственные гипераммониемии имеют раннее начало (в период до 48 часов после рождения).

Лабораторным критерием заболевания является накопление глутамина (в 20 и более раз) и аммиака в крови, ликворе и моче. **Принцип лечения** гипераммониемий сводится к ограничению белка в диете, уже это позволяет предотвратить многие нарушения мозговой деятельности.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ

Приобретенная гипераммониемия развивается вследствие **заболеваний печени и вирусных инфекций**. В тяжелых случаях она проявляется как тошнота, рвота, судороги, нечленораздельная речь, затуманивание зрения, тремор, нарушение координации движений.



ГИПОТЕЗЫ ТОКСИЧНОСТИ АММИАКА

Токсичность аммиака обусловлена:

1. При синтезе глутамата происходит отток α -кетоглутарата из ЦТК, при этом понижается образование энергии АТФ и ухудшается деятельность клеток.
2. Ионы аммония NH_4^+ вызывают защелачивание плазмы крови. При этом повышается сродство гемоглобина к кислороду (эффект Бора), гемоглобин не отдает кислород в капиллярах, в результате наступает гипоксия клеток.
3. Накопление свободного иона NH_4^+ в цитозоле конкурентно влияет на работу внутриклеточных ферментов и он конкурирует с ионными каналами для Na^+ и K^+ .



4. Глутамин, являясь осмотически активным веществом, приводит к задержке воды в клетках и их набуханию, что вызывает отек тканей. В случае нервной ткани это может вызвать отек мозга, кому и смерть.

5. Использование α -кетоглутарата и глутамата для нейтрализации аммиака вызывает снижение синтеза ГАМК, тормозного медиатора нервной системы.



**ЧАСТНЫЕ ПУТИ ОБМЕНА
АМИНОКИСЛОТ И ИХ
НАРУШЕНИЯ**



ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИСТЕИНА

Цистеин является чрезвычайно важной аминокислотой в связи с тем, что это **единственный источник органической серы для клеток организма.**

В результате реакций метаболизма эта сера переходит в состав других серусодержащих веществ –

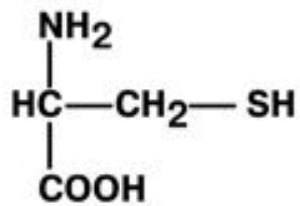
фосфоаденозинфосфосерная кислота (ФАФС), коэнзим А, глутатион, сульфированные производные углеводов (хондроитинсульфат, кератансульфат, дерматансульфат) или выводится почками в виде сульфатов.

Одним из производных цистеина является **таурин**, обладающий следующими функциями: является обязательным компонентом желчных кислот и играет роль внутриклеточного антиоксиданта. Есть данные о функции таурина как тормозного нейромедиатора.



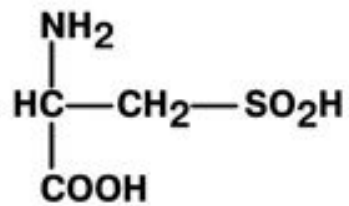
Пути использования цистеина





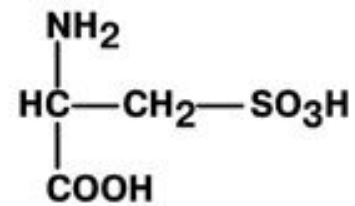
Цистеин

Окисление

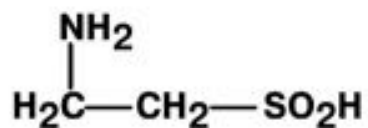


Цистеин

Окисление

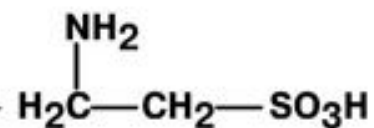


Цистеиновая
кислота



Гипотаурин

Окисление



Таурин

Синтез таурина



ЦИСТИНОЗ

Этиология. Аутосомно-рецессивная болезнь лизосомального накопления, обусловленная нарушением белка цистинозина, обеспечивающего транспорт цистина из лизосом. Возможно, имеется энзиматический блок на пути превращения цистина, результатом которого является накопление в организме его кристаллов. Частота – 1:100000 (в Англии и Франции – до 1:25000).



Патогенез. Происходит отложение **цистиновых кристаллов** в ретикулярных клетках костного мозга, в клетках печени, почек, селезёнки, слизистой оболочки прямой кишки, в лимфатических узлах и лейкоцитах, в клетках роговицы и конъюнктивы, в островковых клетках поджелудочной железы, аорте, атрофических яичниках и мозге.

Диагноз. Первыми симптомами являются полиурия, полидипсия, лихорадка неизвестного происхождения. При исследовании мочи выявляется щелочной рН, глюкозурия и протеинурия, что свидетельствует о синдроме нарушения функции почечных канальцев – **синдроме Фанкони**.

На втором году жизни ухудшается функция почек и развивается аминокацидурия, с повышенным выведением цистина с мочой, обнаруживаются кристаллы цистина в моче (**цистинурия**).

Клиническая картина. Различают 3 клинические формы (проявляющиеся в раннем детстве, в юношеском возрасте и у взрослых).

Цистиноз ранний нефропатический

Заболевание развивается на 1-м году жизни. Отмечаются отставание массы тела, психического развития, часто развиваются анорексия, гипотрофия и потеря аппетита, отставание в росте, миопатия, общая мышечная слабость, расстройства памяти, атрофия мозга, часто возникает метаболический ацидоз, рвота, запоры, полиурия и полидипсия. Могут наблюдаться подъемы температуры тела, не связанные с инфекцией.

Изменяется функция **почек**, **появляются признаки, указывающие на канальцевые повреждения**. К концу первого года жизни нарушение почек вызывает развитие **рахита и остеопороза**. Увеличены в размерах печень и селезенка.

В роговице можно обнаружить кристаллические отложения и ретинопатию по типу «соли с перцем». Прогрессивно нарастает **фотофобия**. Кроме указанных отмечаются гипотиреоз, гипофункция яичников, эндокринная и экзокринная недостаточность поджелудочной железы.



Цистиноз нефропатический поздний

Отличается от раннего варианта нормальным ростом и началом в подростковом возрасте. Прогрессирует более медленно, однако прогноз также неблагоприятный.

Цистиноз доброкачественный взрослых

Начинается во взрослом возрасте. Характерно отсутствие аминоацидурии и нарушений функций почечных канальцев. Болезнь проявляется фотофобией, головными болями и слезотечением.



Основы лечения

Если больного не лечить, то наблюдается ранняя терминальная почечная недостаточность, тиреоидная недостаточность и мультиорганная дисфункция.

Введение **цистеамина** – каждая его молекула может связывать сульфгидрильные группы и комбинироваться с половиной молекулы цистина (цистеином). Это облегчает выход цистина из лизосом и значительно улучшает течение заболевания. Постоянное применение цистеамина замедляет повреждение почек и других органов.

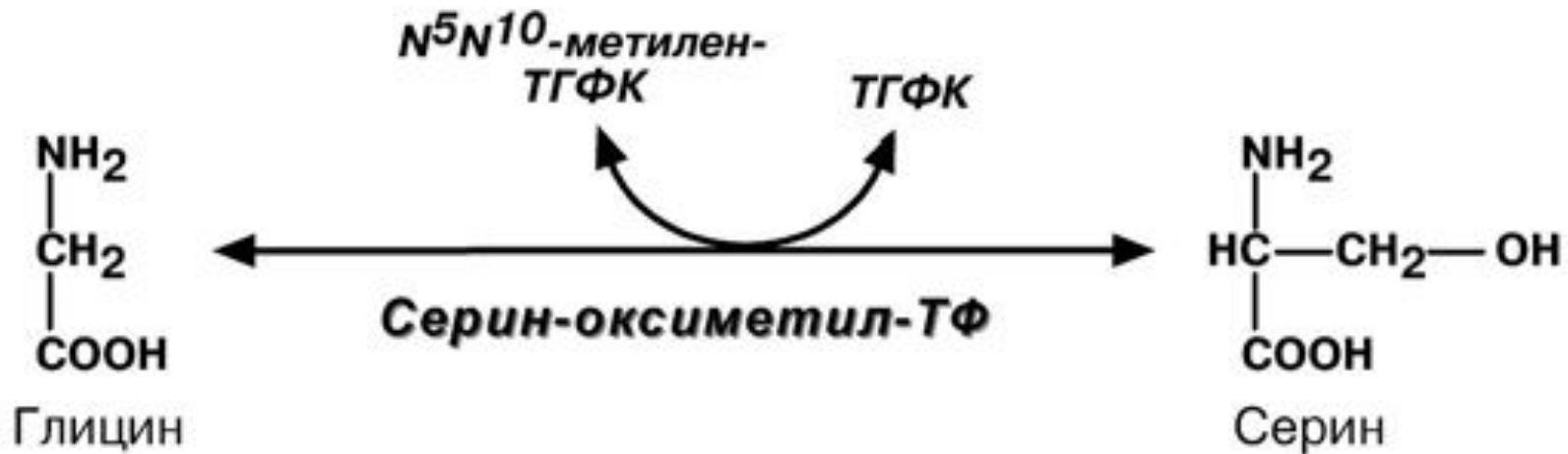
Трансплантация почки – имеет относительную эффективность, т. к. не устраняет причину, продолжается дегенерация внутренних органов вследствие накопления цистина.

Также применяют высокие дозы **витамина D (100 000 МЕ в сутки)**, **анаболические гормоны**. Диетотерапия с ограничением белков, содержащих значимое количество серосодержащих аминокислот: метионина, цистеина и цистина.



ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛИЦИНА И СЕРИНА

Роль реакции превращения серина в глицин состоит в образовании активной формы тетрагидрофолиевой кислоты – **N⁵,N¹⁰-метилен-ТГФК**. Одновременно данная реакция является первой на пути катаболизма серина.

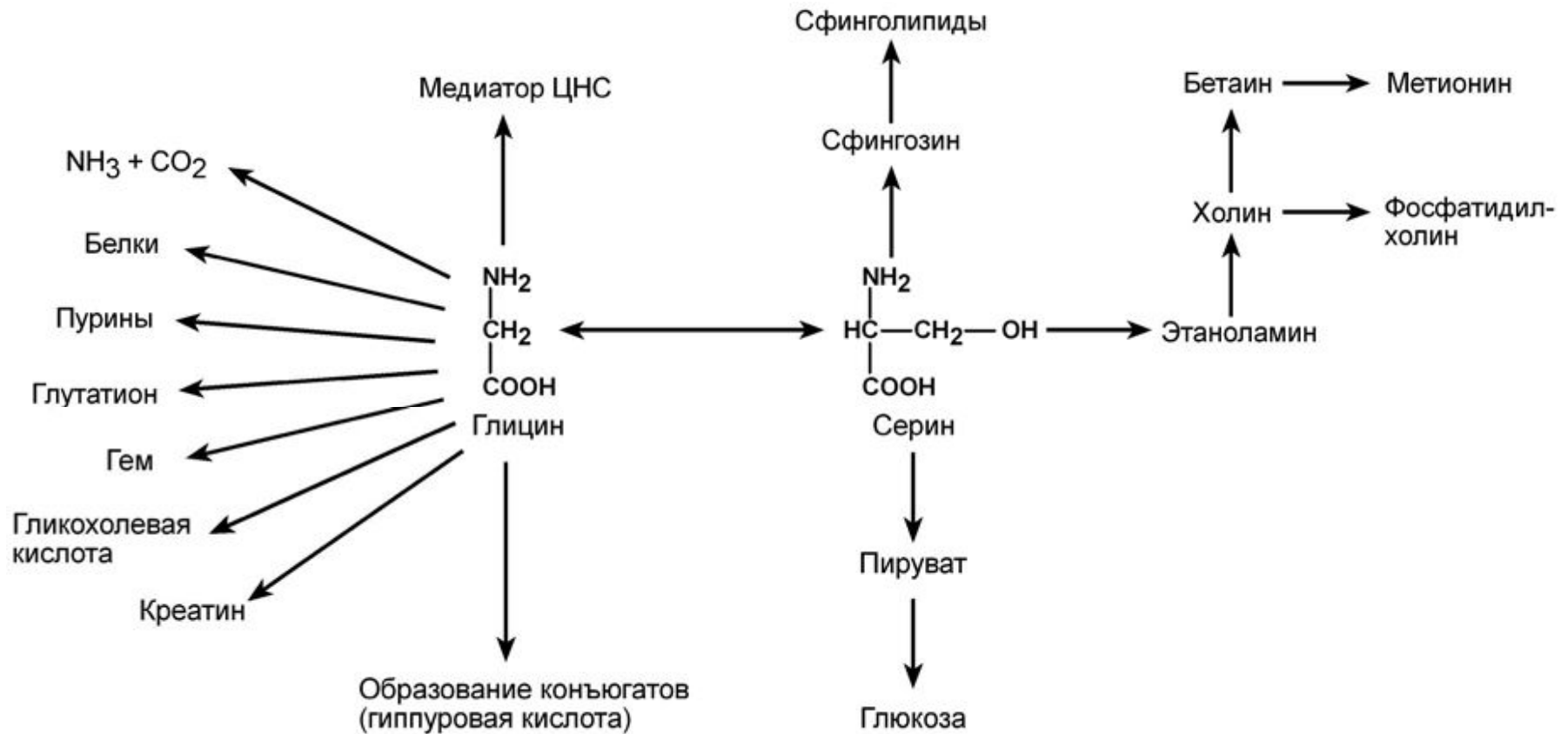


Взаимопревращение глицина и серина



Несмотря на простоту строения, глицин и серин являются **весьма востребованными аминокислотами в клетках.**

Благодаря взаимопревращению перечень возможных путей метаболизма этих аминокислот еще больше расширяется.



Пути превращения глицина и серина

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА ГЛИЦИНА, СЕРИНА, ЦИСТЕИНА И МЕТИОНИНА

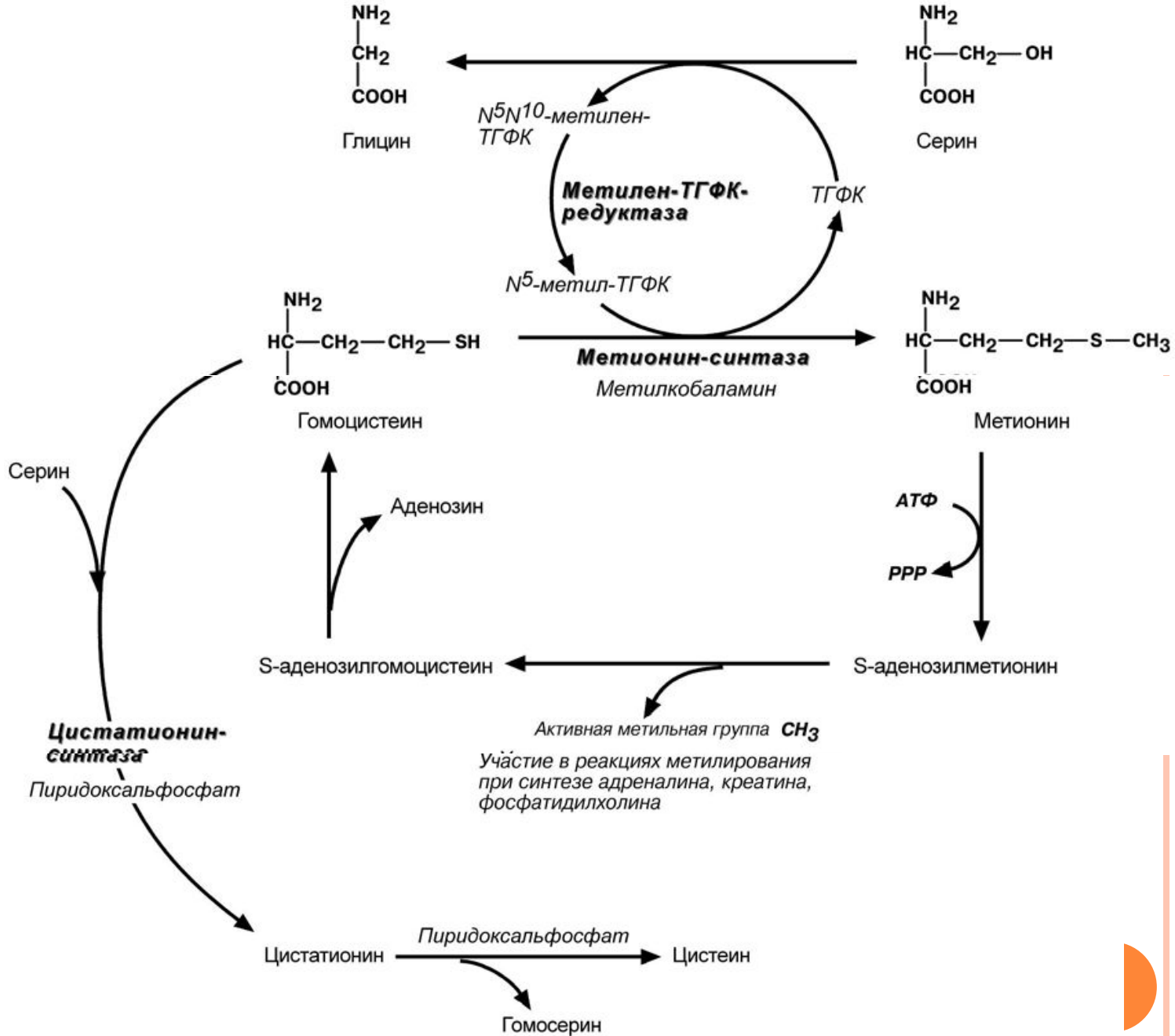
Образованный в реакции распада серина до глицина N5,N10-метилен-ТГФК при участии фермента **метилен-ТГФК-редуктазы** превращается в **N5-метил-ТГФК**. Она участвует в метионин-синтазной реакции реметилирования гомоцистеина в метионин. Метионин впоследствии присоединяет аденозильный остаток и превращается в активную форму метионина – **S-аденозилметионин**, участвующий во многих реакциях метилирования, в частности, при синтезе креатина, фосфатидилхолина, адреналина. В результате перемещения метильной группы и отщепления аденозина остается **гомоцистеин**, имеющий два пути метаболизма. Первый путь – реметилирование до метионина и вновь участие в реакци-



ях метилирования. Второй путь – взаимодействие с серином при участии **цистатинин-синтазы**, превращение в **цистатинин** с последующим распадом в цистеин и гомосерин.

Реакции метилирования необходимы для синтеза, кроме указанных, холина, карнитина, нуклеотидов в ДНК и РНК, гистонов, используются для метилирования чужеродных соединений, в том числе лекарственных веществ.





Взаимосвязь обмена глицина, серина, цистеина и метионина

ГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ


В настоящее время самым актуальным нарушением является **гомоцистеинемия** – накопление гомоцистеина в крови.

Причины. Все причины данного нарушения делят, как минимум, на две группы:

1. Наследственный дефект ферментов – метионинсинтазы, цистатионин-синтазы, метиленТГФК-редуктазы:

- гомозиготный (аутосомно-рецессивно) дефект **цистатионин-синтазы (врожденная гомоцистинурия, пиридоксинзависимая форма)**, частота 1:100000, наблюдается повышение уровня общего гомоцистеина натошак до 40 раз.

-гораздо чаще причиной умеренной гипергомоцистеинемии является гомозиготный **дефицит метилен-тетрагидрофолат-редуктазы (пиридоксинрезистентная форма)**, при которой фермент имеет половиную активность от нормы.



- нарушенная активность **метионинсинтазы**, **одновременно наблюдается повышение концентрации метилмалоновой кислоты**. Описано всего несколько случаев такого дефекта. Предполагается, что дефектным является фермент кобаламин-редуктаза, работа которого предшествует образованию дезоксиаденозилкобаламина и метилкобаламина.



2. Недостаточность витаминов В12, В6, В9, которые участвуют в метаболизме гомоцистеина.

Патогенез. Гомоцистеин, растворенный в плазме, провоцирует свободнорадикальное окисление липидов в липопротеинах крови и тем самым их задержку в крови, ускоряет агрегацию тромбоцитов, вызывает повреждение эндотелия сосудов.

Сопутствующие заболевания. Гомоцистеинемия считается фактором риска и обнаруживается в 30% случаев атеросклероза, тромбозов, ишемической болезни сердца. Она выявляется при болезни Альцгеймера, нарушениях беременности – невынашивание, мертворождения.



Основы лечения. При дефекте цистатионин-синтазы применяется лечение витамином В6 в дозе 250-500 мг/день. При дефекте метилен-тетрагидрофолат-редуктазы уровень гомоцистеина может быть снижен благодаря употреблению фолиевой кислоты по 5 мг/день.

Витамин В12 оказывает положительное влияние.

Одновременно назначается **диета со сниженным содержанием метионина**, что достигается специальным подбором продуктов, бедных этой аминокислотой. Умеренные **физические нагрузки** способствуют снижению уровня гомоцистеина.



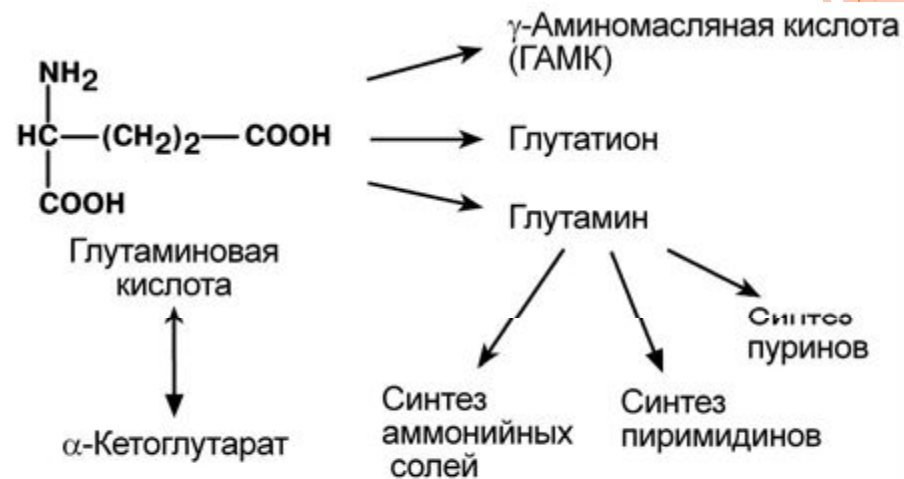
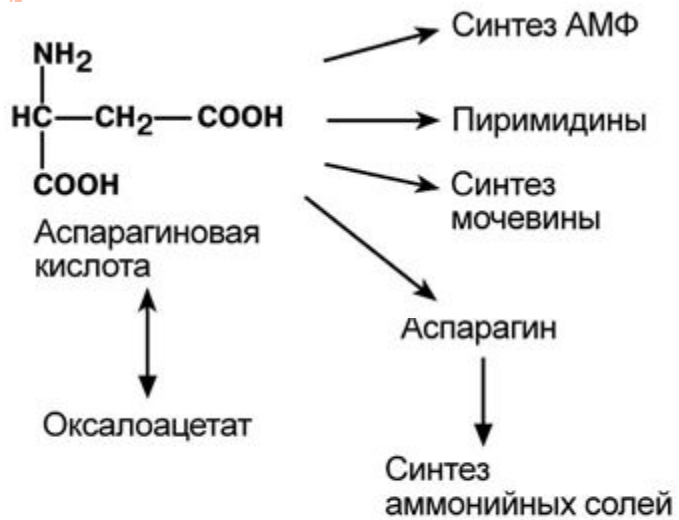
ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ И АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТ

В организме аспартат и глутамат используются всеми клетками для **синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований**.

Амидные производные этих аминокислот являются **транспортными формами аммиака** из тканей в почки и печень.

Кроме этого, глутаминовая кислота входит в состав **глутатиона** – вещества, выполняющего две различные функции – перенос аминокислот через мембрану и ключевое звено в антиоксидантной системе клетки. Также **глутамат и его производное γ -аминомасляная кислота** являются **медиаторами в ЦНС**.





Пути использования аспарагиновой и глутаминовой кислот

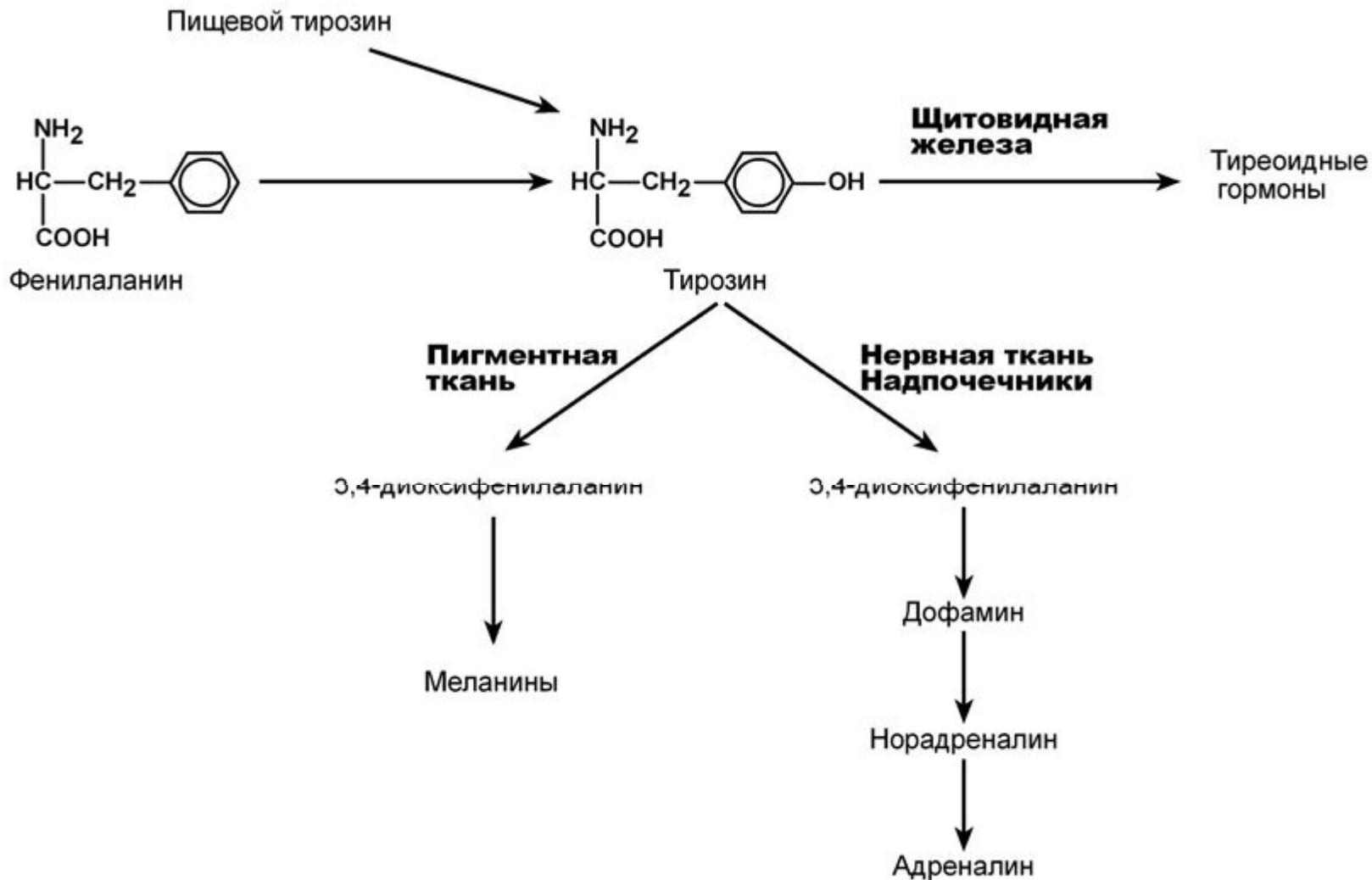


ОБМЕН ФЕНИЛАЛАНИНА И ТИРОЗИНА

В организме фенилаланин используется только в синтезе белков. Весь неиспользованный запас аминокислоты превращается в тирозин.

Тирозин, кроме синтеза белков, необходим для синтеза тиреоидных гормонов, катехоламинов и пигментов





Участие тирозина в синтетических процессах

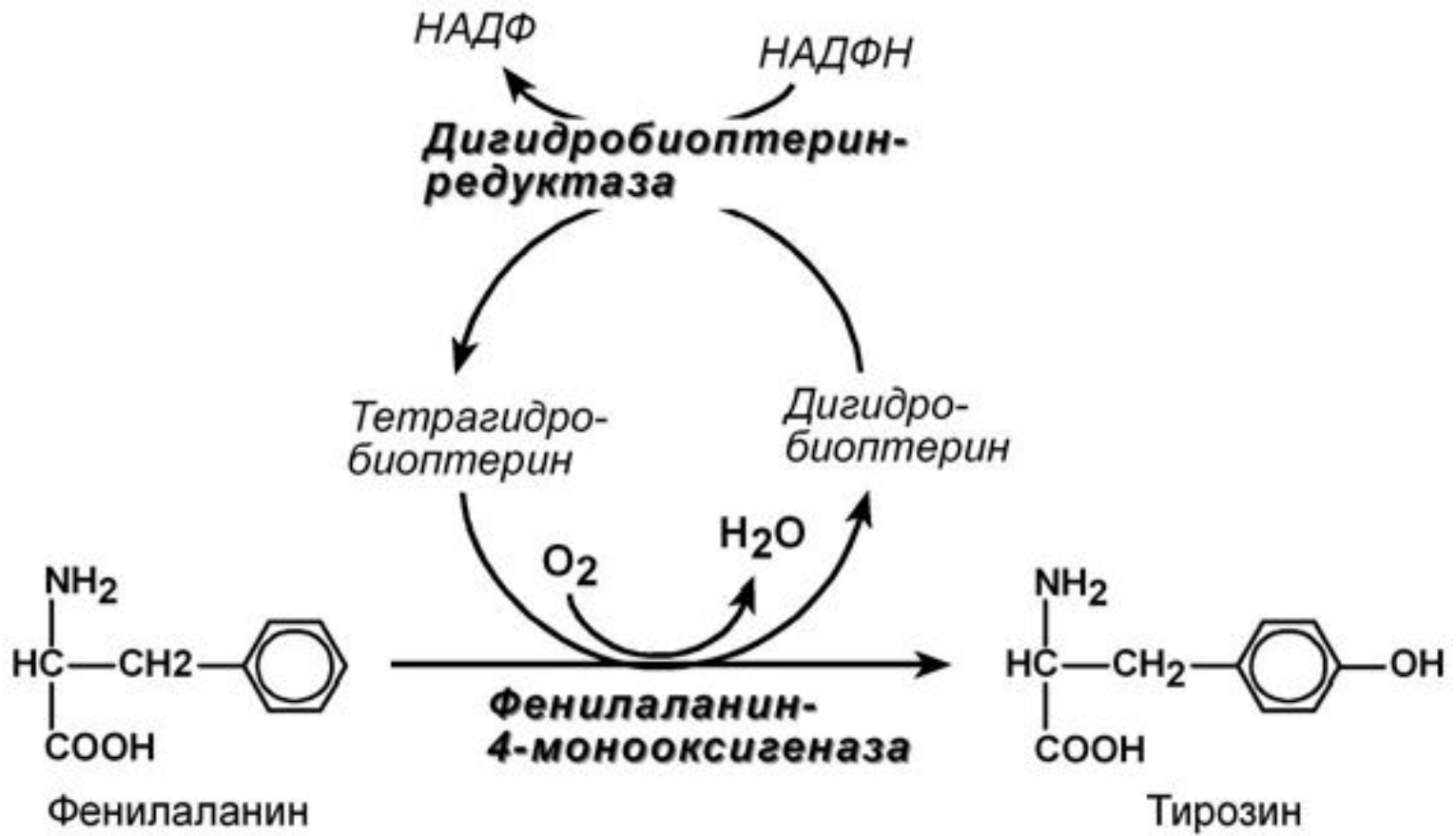


КАТАБОЛИЗМ ФЕНИЛАЛАНИНА И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Фенилаланин относится к незаменимым аминокислотам, поскольку ткани животных не обладают способностью синтезировать его бензольное кольцо.

В то же время тирозин полностью заменим при достаточном поступлении фенилаланина с пищей. Объясняется это тем, что основной путь превращения фенилаланина начинается с реакции гидроксилирования с образованием тирозина.





Превращение фенилаланина в тирозин



ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ I (КЛАССИЧЕСКАЯ)

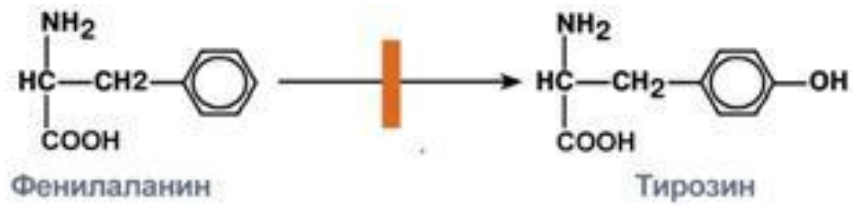
По Mc Kusick выделяется несколько типов фенилкетонурии: классическая (1 типа), вариантная (2 типа), 3 типа, материнская.

Этиология. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и вызвано мутацией, которая вызывает снижение активности фермента фенилаланин-4-монооксигеназы, обеспечивающей превращение фенилаланина в тирозин. Фермент имеется только в печени, почках, поджелудочной железе.



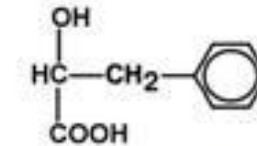
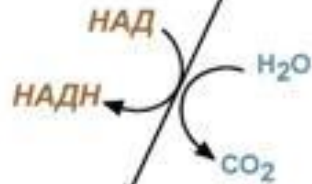
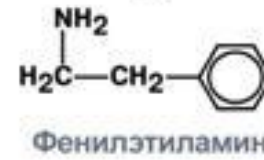
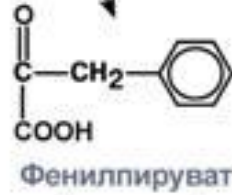
Патогенез. В патогенезе ФКУ имеют значение многие обстоятельства, в частности:

- **значительное накопление в тканях и жидкостях больного фенилаланина и его производных** (фенилпировиноградная, фенилмолочная (миндальная), и вызванный ими **ацидоз**,
- **прямое токсическое действие указанных веществ на центральную нервную систему**, которое заключается в торможении фенилаланином активности ряда ферментов и нарушении синтеза моноаминовых нейромедиаторов – тирамина, октопамина,
- **нарушение синтеза серотонина**, т.к. фенилаланин-4-монооксигеназа одновременно осуществляет гидроксилирование триптофана до 5-гидрокситриптофана, предшественника серотонина,
- **нарушение синтеза простых и сложных белков в тканях**, что вызывает тяжелые повреждения мозга и нарушение функции печени у большинства больных.



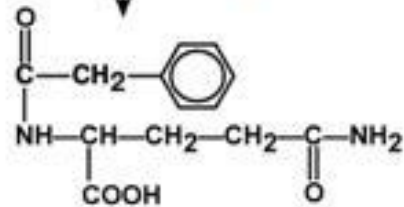
Фенилаланин-аминотрансфераза
Пиридоксаль-фосфат

Декарбоксилаза



Фениллактат
 (миндальная кислота)

Глутамин



Фенилацетилглутамин



Клиническая картина. Ребенок с фенилкетонурией выглядит при рождении здоровым. **Манифестация ФКУ происходит на первом году жизни, обычно в возрасте 2-6 мес.** Первым симптомом заболевания может стать **рвота.** Другими **ранними проявлениями** болезни служат вялость ребенка, чрезмерная сонливость, отсутствие интереса к окружающему, иногда беспокойство, плаксивость, также отмечаются срыгивания, нарушение мышечного тонуса, судороги.

Дети отстают в физическом и нервно-психическом развитии. Характерным признаком является повышенная потливость, **от мочи и пота исходит необычный запах фенилуксусной кислоты, который характеризуют как заплесневелый, мышинный или волчий.**











Рис. 12.8
Больной с фенилкетонурией.
Слабая пигментация кожи, волос,
радужной оболочки глаз,
умеренная степень олигофрении



Основы лечения.

Единственным методом лечения является диетотерапия – исключение из питания больного высокобелковых продуктов питания с высоким количеством фенилаланина (мясо, рыба, яйцо, молоко, крупы). Вместо натурального белка используют специальные гидролизаты белка, частично или полностью лишенные фенилаланина.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ II

Этиология. Аутосомно-рецессивный дефект дигидробиоптеринредуктазы.

Патогенез. В результате недостаточности фермента нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора гидроксилаз фенилаланина и триптофана. Вследствие этого **нарушается превращение фенилаланина в тирозин, триптофана в 5-гидрокситриптофан.**

Патогенез. Отмечается снижение уровня фолатов в сыворотке крови, эритроцитах и цереброспинальной жидкости. Это объясняется тесной взаимосвязью обмена фолатов и биоптерина, в частности участием дигидробиоптеринредуктазы в метаболизме тетрагидрофолиевой кислоты.

Клиническая картина. В клинической картине преобладает тяжелая умственная отсталость, судороги, признаки повышенной возбудимости, мышечная дистония, хореиформные движения (непроизвольные трясущиеся движения головы, лица или конечностей). **Течение болезни прогрессирующее** и нередко приводит к смерти в 2-3-летнем возрасте. Появление клинической симптоматики, как правило, развивается в начале второго полугодия жизни, не смотря на диетотерапию.



Основы лечения. В отличие от классической формы этот вариант не поддается лечению ранним ограничением содержания фенилаланина в пище. Лечение тетрагидробиоптерином неэффективно, так как он не проникает через гематэнцефалический барьер. **Заместительная терапия L-ДОФА и 5-гидроокситриптофаном частично обходит блок в синтезе дофамина и серотонина.**



ОБМЕН ТИРОЗИНА И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Тирозин, помимо участия в синтезе белков, является предшественником гормонов надпочечников адреналина, норадреналина, медиатора дофамина, гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина, пигментов.

ТИРОЗИНЕМИЯ ТИПА I

Этиология. **Тирозинемия типа I (гепаторенальная тирозинемия)** возникает при недостаточности **фумарилацетоацетат-гидролазы**. При этом накапливается **фумарилацетоацетат** и его метаболиты, поражающие печень и почки.


Клиническая картина. Существует две формы – острая и хроническая.



Острая форма составляет большинство случаев заболевания с началом в возрасте 2-7 мес и смертью 90% больных в возрасте 1-2 года из-за недостаточности печени.

К симптомам относятся гипотрофия, рвота, "капустный запах" от тела и мочи, задержка развития, кровоточивость, диарея, мелена, гематурия, желтуха, анемия, периферические невропатии и параличи, кардиомиопатия, слабость мышц, дыхательные нарушения. Отмечают гипогликемию вследствие гиперплазии островковых клеток поджелудочной железы.

При хронической форме болезнь развивается позднее, медленнее прогрессирует. Продолжительность жизни около 10 лет. Наблюдаются гипотрофия, узелковый цирроз печени и печеночная недостаточность, множественные дефекты почечной канальцевой реабсорбции с появлением синдрома Фанкони (щелочная рН мочи, глюкозурия, протеинурия), аминоацидурия, лейкопения, тромбоцитопения.



Из-за поражения печени и почек возникают проявления рахитоподобных заболеваний (остеопороз, остеомаляция). В результате печеночной недостаточности возникают симптомы, напоминающие острую порфирию. Непостоянными признаками являются умственная отсталость и неврологические изменения.

Основы лечения. Используется диета со снижением количества белка, фенилаланина и тирозина, инъекции глутатиона. Лечение малоэффективно. Необходима трансплантация печени.

ТИРОЗИНЕМИЯ ТИПА II

Гораздо более редкое заболевание по сравнению с тирозинемией I типа.

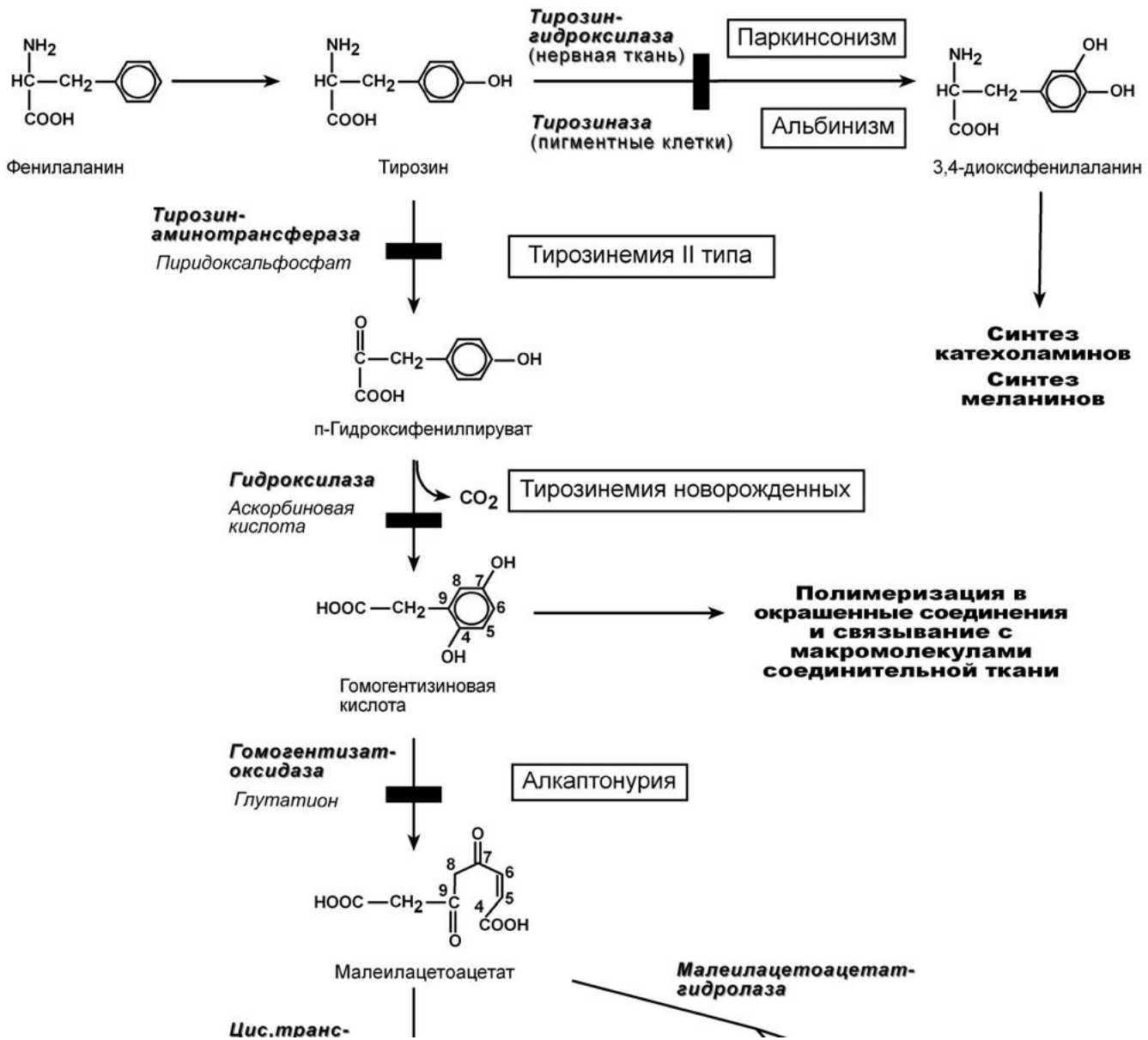
Этиология. Тирозинемия типа II (глазокожная тирозинемия) возникает при недостаточности **тирозин-аминотрансферазы**.

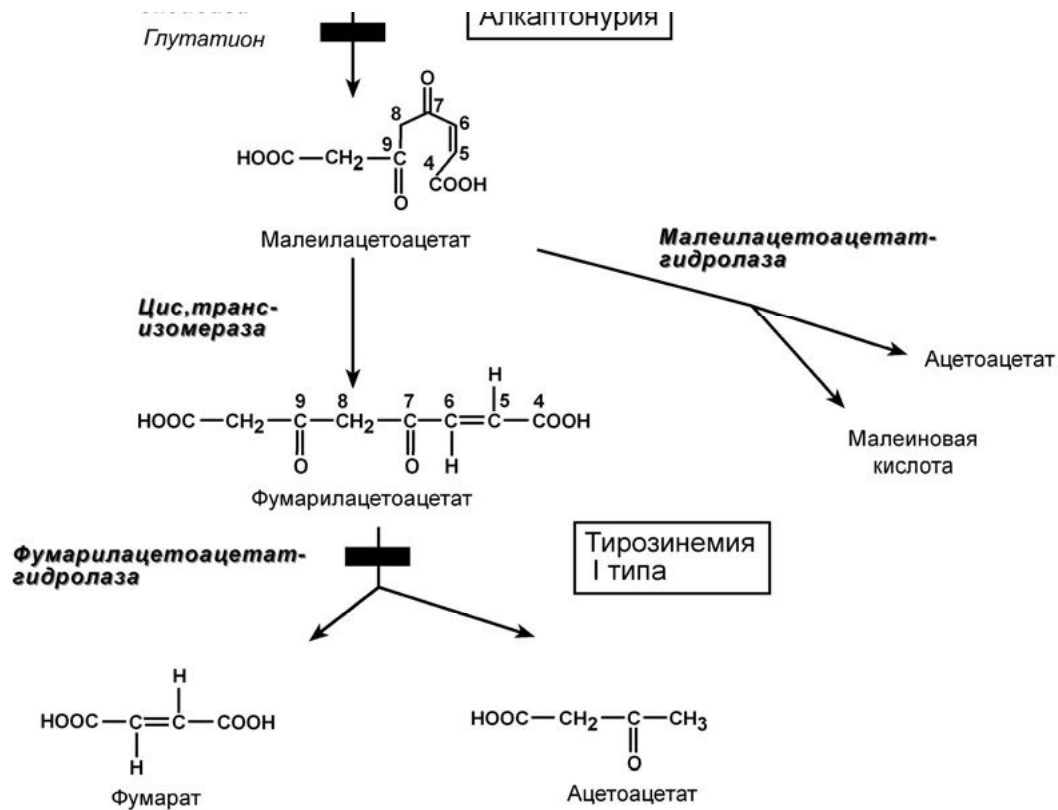


Клиническая картина. Наблюдается задержка умственного и физического развития, микроцефалия, катаракты и кератоз роговицы (псевдогерпетический кератит), гиперкератоз кожи, членовредительство, нарушение тонкой координации движений. Поражения почек и печени не наблюдается.

Основы лечения. Эффективна диета с низким содержанием тирозина, при этом поражения кожи и роговицы быстро исчезают.







Пути превращения тирозина и их нарушения



ТИРОЗИНЕМИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Этиология. Тирозинемия новорожденных (тип III) – результат недостаточности **гидроксифенилпируват-гидроксилазы**.

Чаще наблюдается у недоношенных детей.

Клиническая картина. Наблюдается сниженная активность и летаргия. Аномалия считается безвредной. Дефицит аскорбиновой кислоты усиливает клиническую картину.

Основы лечения. Диета со снижением количества белка, фенилаланина, тирозина и высокие дозы аскорбиновой кислоты (100 мг/день).



АЛКАПТОНУРИЯ

Этиология. Генетическая аутосомно-рецессивная энзимопатия.

В основе заболевания лежит снижение активности печеночного фермента **гомогентионат-оксидазы**, в результате в организме **накапливается гомогентизиновая кислота**.

Клиническая картина. Так как гомогентионат на воздухе окисляется и полимеризуется в меланиноподобное соединение, то наиболее частым и постоянным симптомом является **темная моча**, на пеленке и нижнем белье остаются темно-коричневые пятна.

Другим образом в детском возрасте болезнь не проявляется.

С возрастом гомогентизиновая кислота, накапливается в соединительно-тканых образованиях, склерах и коже, вызывает шиферно-глубокий оттенок ушного и носового хрящей, окрашивание участков одежды, контактирующих с потеющими участками тела (подмышки).



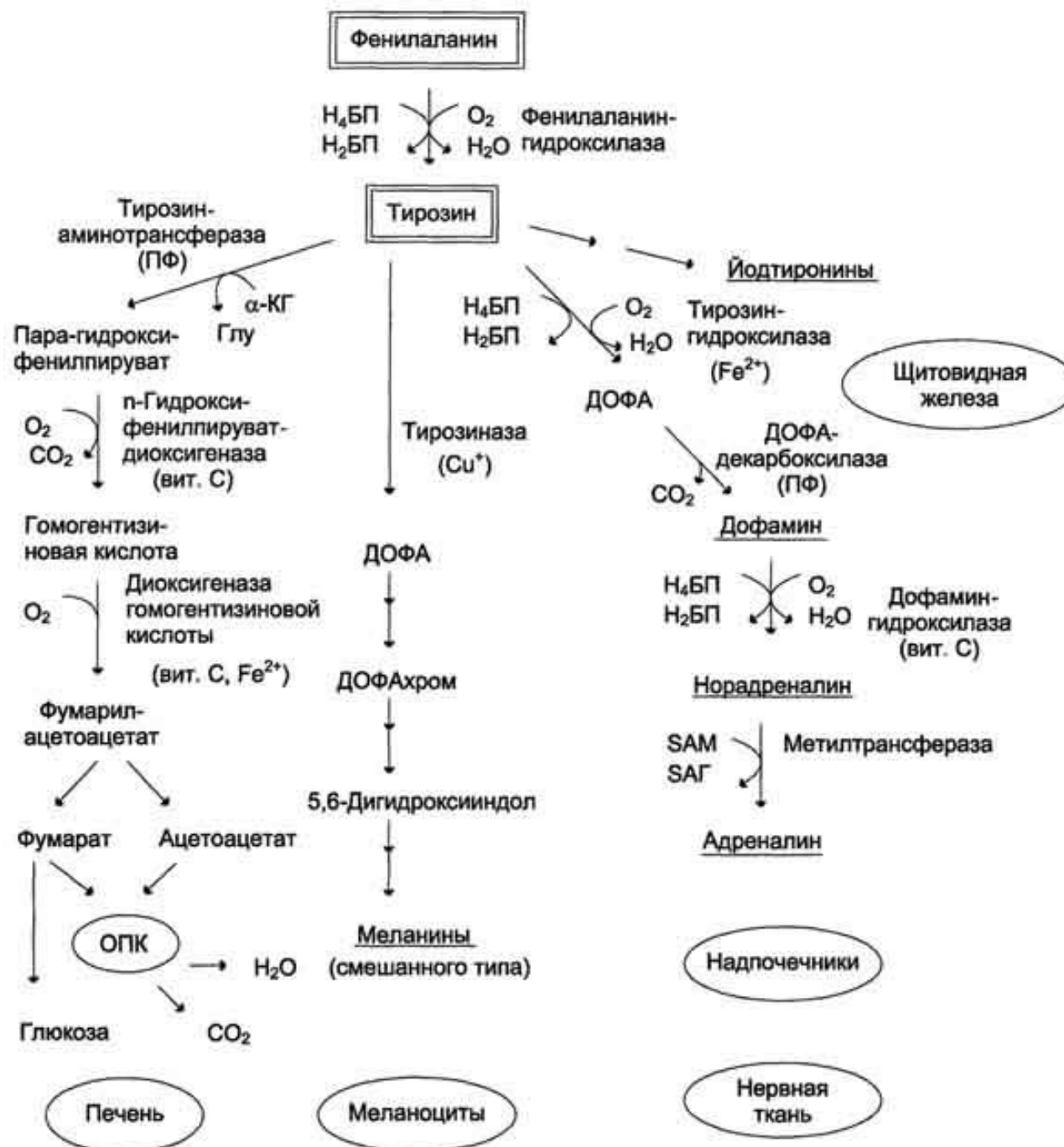
СЕРО-ГОЛУБОЕ ОКРАШИВАНИЕ УШНОЙ РАКОВИНЫ



ПИГМЕНТАЦІЯ СКЛЕР ПРИ ОХРОНОЗЕ







Одновременно гомогентизиновая кислота ингибирует **лизилгидроксилазу**, препятствуя синтезу коллагена, что делает хрупкими хрящевые образования. К пожилому возрасту наступает дегенеративный артрит позвоночника и крупных суставов, межпозвонковые пространства сужены.

Основы лечения. Хотя эффективные способы неизвестны, по аналогии с другими аминокислотными нарушениями рекомендуется с раннего возраста ограничить потребление фенилаланина и тирозина, что должно препятствовать развитию охроноза и суставных нарушений.

Назначают большие дозы аскорбиновой кислоты для защиты активности лизил-оксидазы.



АЛЬБИНИЗМ

Этиология. Заболевание обусловлено полным или частичным дефектом синтеза фермента **тирозиназы (частота 1:20000),** **необходимой для синтеза диоксифенилаланина в пигментных клетках.**

Клиническая картина. При полном отсутствии фермента – **тотальная депигментация** кожи, волос, глаз, причем окраска одинакова для всех расовых групп и не меняется с возрастом. Кожа не загорает, совершенно отсутствуют невусы, какие-либо пигментные пятна, развиваются фотодерматиты. Сильно выражены нистагм, светобоязнь, дневная слепота (т.к.имеется депигментация сетчатки и ускоренный распад родопсина), красный зрачковый рефлекс. При частичной недостаточности фермента отмечаются светло-желтые волосы, слабопигментированные родинки, очень светлая кожа.

Основы лечения. Рекомендуется использовать различные средства защиты от ультрафиолетовых лучей.





ПАРКИНСОНИЗМ

Этиология. Причиной паркинсонизма (частота после 60 лет 1:200) является **низкая активность тирозин-гидроксилазы или ДОФА-декарбоксилазы в нервной ткани**, при этом развивается дефицит нейромедиатора дофамина и накопление тирамина.

Клиническая картина. Наиболее распространенными симптомами являются ригидность мышц, скованность движений, тремор и самопроизвольные движения.

Основы лечения. Требуется систематическое введение лекарственных **аналогов дофамина и применение ингибиторов моноаминоксидазы.**





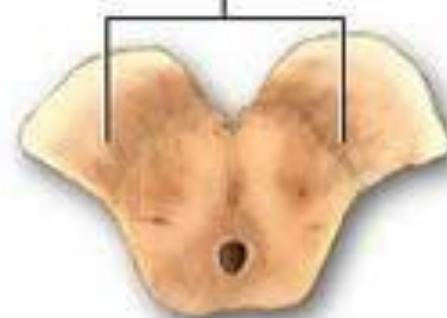
Уровень среза
мозга на котором
видно **чёрную
субстанцию**

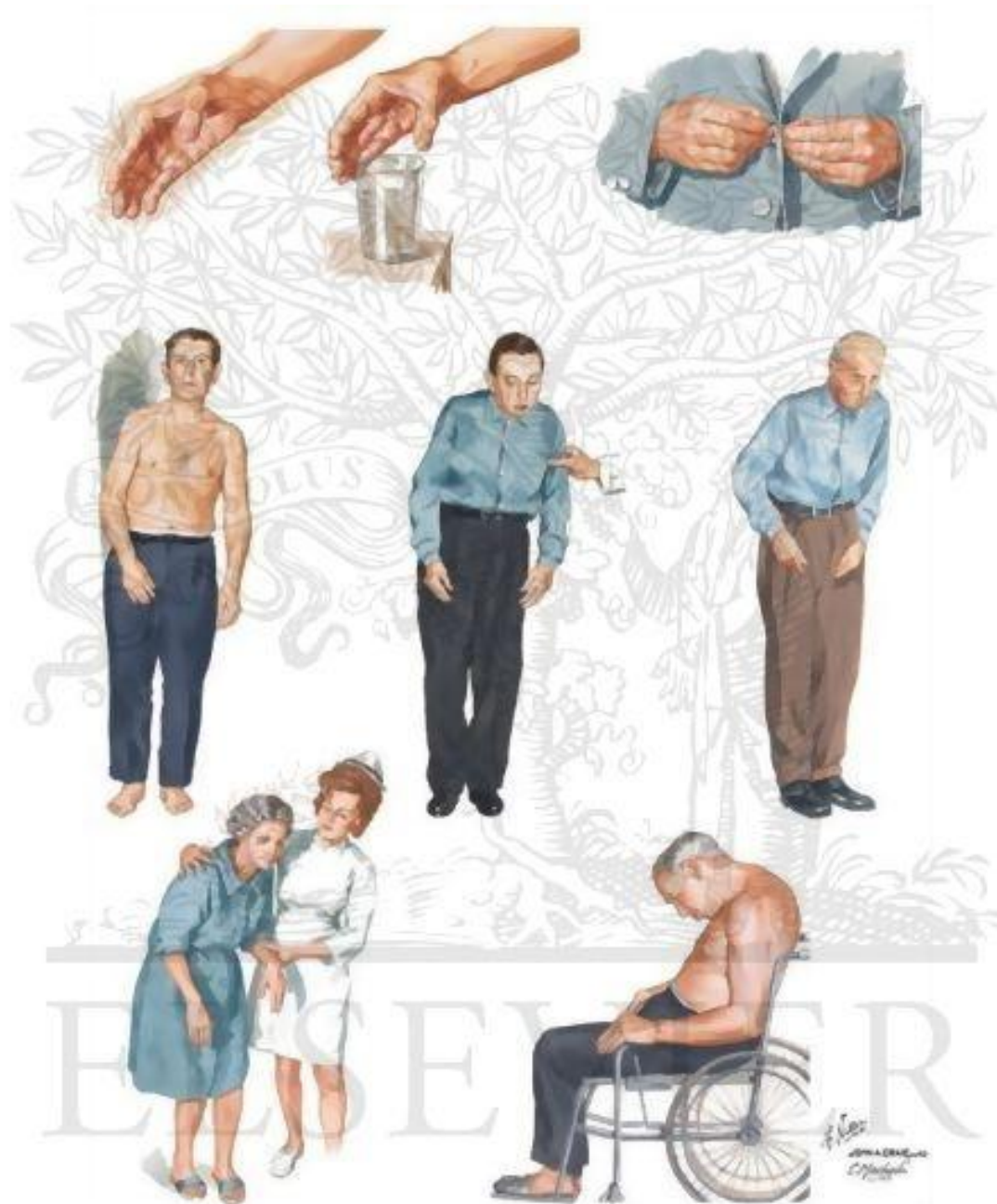


Чёрная субстанция



Изменение в
чёрной субстанции
при паркинсонизме





КАТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ


К аминокислотам с разветвленной цепью относятся валин, лейцин, изолейцин. Все они являются незаменимыми для человека. Аминокислоты активно участвуют в синтезе белков, особенно в мышечной ткани, играют роль в энергетике и метаболизме нервных клеток.

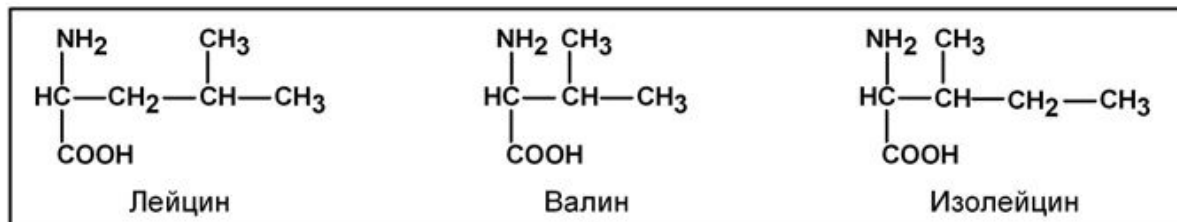
ЛЕЙЦИНОЗ

(БОЛЕЗНЬ МОЧИ С ЗАПАХОМ КЛЕНОВОГО СИРОПА)

Известно примерно о 50 случаях лейциноза.

Причины. В основе заболевания лежит аутосомно-рецессивно наследуемый ферментативный блок окислительного декарбоксилирования **кетокислот с разветвленной цепью**, образующихся при распаде лейцина, изолейцина, валина. Эту реакцию осуществляет ферментативный комплекс **дегидрогеназа α -кетокислот с разветвленной цепью**.





↕ Трансаминирование ↕

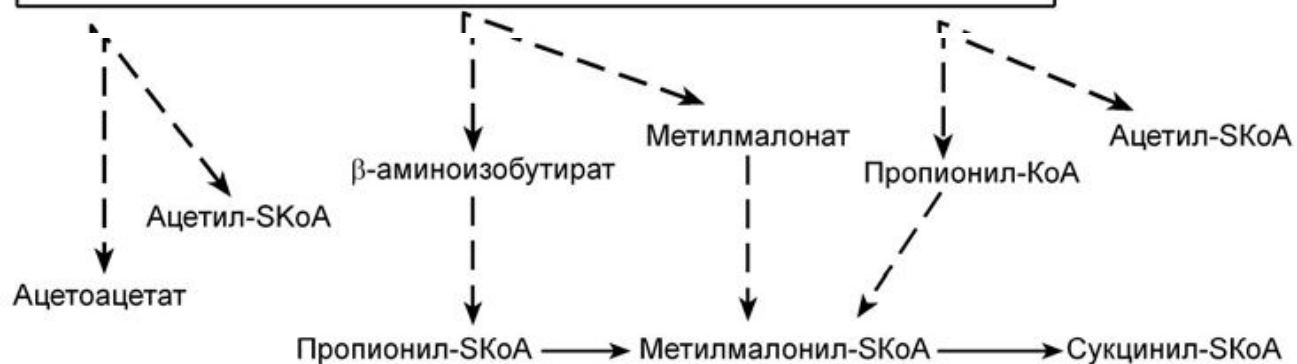
Соответствующие α-кетокислоты



Соответствующие ацил-S-КоА-эфиры



Соответствующие еноил-S-КоА-эфиры



Схематичное изображение катаболизма аминокислот с разветвленной цепью

Патогенез до сих пор окончательно не выяснен. Но, так как известно, что лейцин активно поглощается нервной тканью, вероятно, нарушается его роль в энергетике нервных клеток и синтезе миелиновой оболочки. Обнаружено также понижение активности глутамат-декарбоксилазы и образования ГАМК в мозге больных под влиянием повышенных количеств разветвлённых кетокислот. Недоокисленные кетокислоты выделяются с мочой и придают ей специфический запах.

Клиническая картина. Клинически заболевание проявляется на первой неделе жизни рвотой, пронзительным криком и появлением характерного запаха мочи, напоминающего запах кленового сиропа, карамели, пережженного сахара или отвара овощей.



Одновременно появляется **неврологическая симптоматика**: отсутствие сухожильных рефлексов, мышечная гипотония, генерализованные и очаговые судороги, нарушение ритма дыхания. Отмечается замедленное психомоторное развитие, в дальнейшем – **умственная отсталость**. Возможно развитие коматозного состояния, ранний летальный исход.

Основы лечения. Лечение осуществляется только диетой с исключением соответствующих аминокислот.

ИЗОВАЛЕРАТАЦИДЕМИЯ

Сходную с лейцинозом картину имеет и связанное с дефектом изовалерил-S-КоА-дегидрогеназы изолированное нарушение обмена лейцина – **изовалератацидемия**.

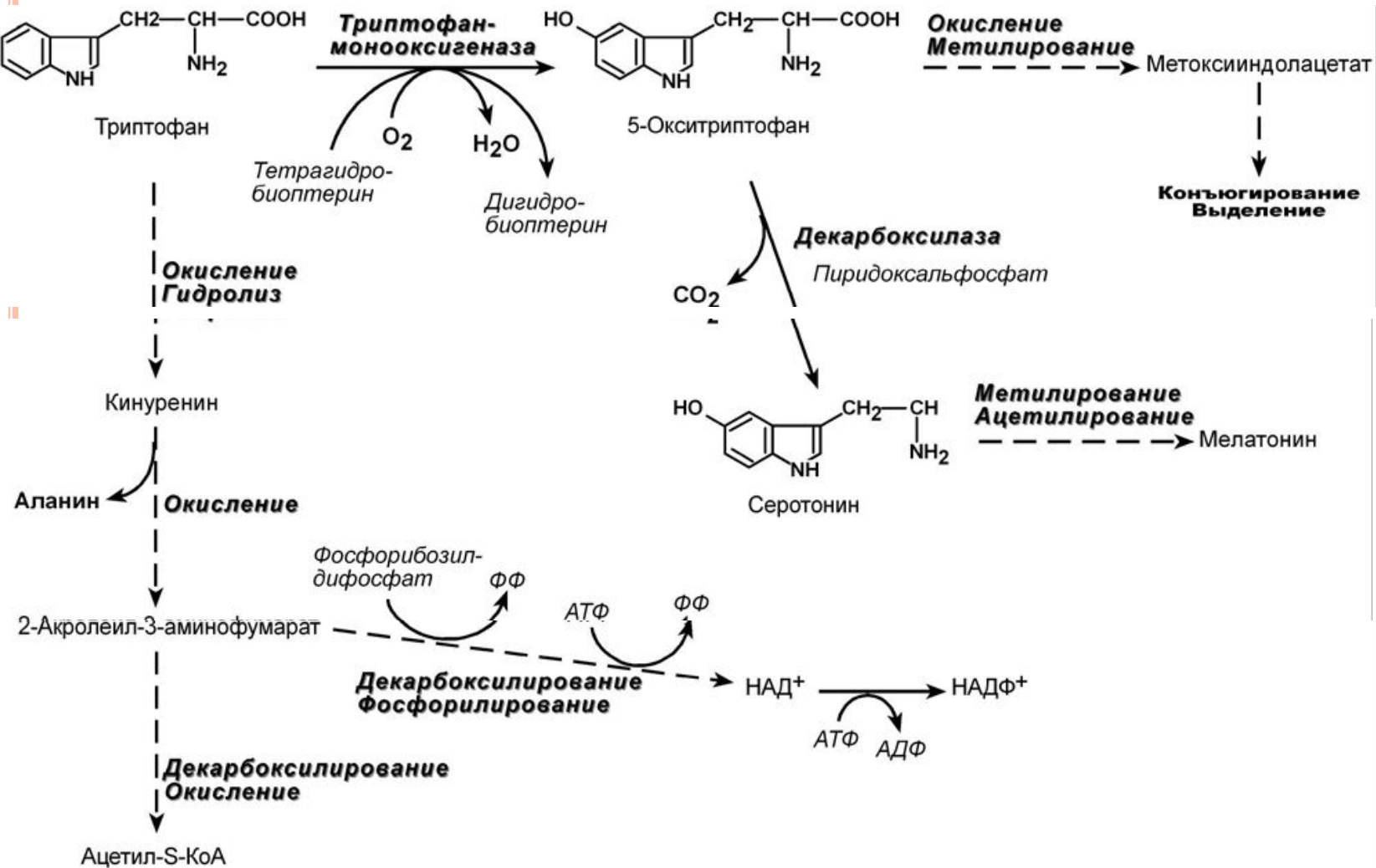
Некоторым отличием от лейциноза является появление у больных запаха "потных ног", идущего от тела.



ОБМЕН ТРИПТОФАНА

Поступающий в составе белков пищи триптофан в основном используется для биосинтеза белков организма и гормона мелатонина. Метаболизм остальной части осуществляется в трех направлениях, которые сложны и на некоторых участках перекрещиваются друг с другом. Принципиально можно выделить следующие пути:

- 1. Кинурениновый (основной)** – окисление и разрушение индольного кольца с образованием производных кинуреновой и антраниловой кислот. В одном из ответвлений этого пути одна из 60 молекул триптофана превращается в **никотиновую кислоту**, большая часть триптофана распадается до ацетил-S-КоА.
- 2. Серотониновый путь** – окисление до 5-окситриптофана и далее превращение в серотонин и мелатонин.
- 3. Индольный путь** – образование индольных производных, которые затем конъюгируются и выводятся с мочой.



Пути превращения триптофана



СИНДРОМ ХАРТНУПА (ТРИПТОФАНИЯ)

Хартнуп – имя больного, родители которого были двоюродными братом и сестрой

Этиология. При синдроме Хартнупа в результате дефекта транспортных систем клеток возникает **снижение всасывания (мальабсорбция) триптофана в слизистой кишечника и уменьшение его реабсорбции в канальцах почек.**

Патогенез. Отмечается **гипераминоацидемия с отсутствием триптофана в крови, в моче преобладают производные триптофана.** Так как триптофан необходим для синтеза эндогенного витамина РР, то клиническая картина характеризуется признаками недостаточности витамина РР.

Клиническая картина. У пациентов наблюдаются дерматологические, неврологические и психические проявления пеллагры, фоточувствительная кожная сыпь, эмоциональная лабильность, возможны энцефалопатия, преходящая мозжечковая атаксия.



Одним из ярких симптомов является **симптом голубых пеленок**, возникающий из-за того, что избыток триптофана в кишечнике под действием микрофлоры превращается в индикан, который выводится с мочой и окисляется в индиго синего цвета.

Основы лечения. Симптомы болезни уменьшаются или даже исчезают при кормлении ребенка **продуктами с высоким содержанием белка (4 г на 1 кг массы тела в день) и добавлением никотиновой кислоты (по 40-200 мг 4 раза в день).**

