

ЛЕКЦІЯ

© Л.Г. Нетюхайло

УДК 577.12

Л.Г. Нетюхайло

МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ, СПЕЦИФІЧНІ ШЛЯХИ ПЕРЕТВОРЕНЬ АМІНОКИСЛОТ, СПАДКОВІ ЕНЗИМОПАТІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Метаболізм амінокислот в клітинах здійснюється за участю наступних реакцій: полімеризації – використання амінокислот для синтезу білків, пептидів; декарбоксілювання – з утворенням біогенних амінів гормональної та нейромедіаторної дії (ГАМК, гістамін, серотонін, адреналін та інші). Реакції декарбоксілювання каталізуються декарбоксилазами, кофактором яких є піридоксальфосфат (активна форма вітаміну B₆). Біогенні аміни в польшому розщеплюються шляхом дезамінування; реакції трансамінування, які перебігають у всіх тканинах, але в печінці та м'язах – найактивніше. Їх суть полягає у перенесенні α -аміногрупи від амінокислоти на α -вуглецевий атом α -кетокислоти – акцептора аміногрупи, внаслідок чого утворюється нова замінна амінокислота, що оптимізує білковий синтез. Ферменти, що каталізують реакції трансамінування, називаються амінотрансферазами. Найбільш поширеними є аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ); реакції дезамінування – це спосіб розщеплення амінокислот з утворенням аміаку. Існує декілька видів дезамінування, але для організму людини основним є окисне дезамінування [1-6].

Існують також специфічні шляхи обміну окремих амінокислот.

Обмін ароматичних амінокислот (фенілаланіну і тирозину)

Фенілаланін не синтезується в організмі людини, тобто є незамінною амінокислотою, і повинен обов'язково бути в продуктах харчування. Початковий етап його окислення здійснюється фенілаланінгідроксилазою, яка міститься тільки в печінці, з утворенням тирозину (до бензольного кільця приєднується гідроксильна група). Реакції гідроксилювання характерні для мембран ендоплазматичного ретикулуму клітин. Процес незворотній, тому не можна замінити фенілаланін тирозином в дієті. Обмін фенілаланіну і тирозину в організмі людини протікає в таких напрямках: окислення до кінцевих продуктів із розривом ядра; утворення пігментів (меланіни – забарвлюють волосся, шкіру, сітківку ока); декарбоксілювання із утворенням біогенних амінів (наприклад, фенілетиламін, тирамін); утворення гормонів [щитовидної залози (тироксин), наднирників (адреналін)] [1,2,4,7].

Порушення обміну фенілаланіну і тирозину

Фенілкетонурія, або фенілпіровиноградна олігофренія – порушення обміну фенілаланіну. Це тяжке захворювання, викликане дефіцитом ферменту фенілаланінгідроксилази. Внаслідок блокади перетворення фенілаланіну в тирозин, виникає накопичення

фенілаланіну і продуктів його перетворень – фенілпірувату, фенілліктату і фенілацетату, підвищується вміст цих речовин в крові та виділення їх із сечею. Зазвичай захворювання виявляють за підвищенням вмісту фенілаланіну в крові і фенілпіровиноградної кислоти в сечі. Вважають, що фенілпіровиноградна кислота або сама є токсичною сполукою для клітин мозку, або, накопичуючись, діє на обмін інших важливих для діяльності нервової системи речовин (наприклад, серотоніну, вміст якого знижується). Як наслідок у дітей із цією ферментопатією розвивається тяжке відставання розумового розвитку, напади судом. Захворювання проявляється із 3-8-місячного віку депігментацією волосся, очей (через нестачу меланіну у хворих волосся і шкіра світлі, очі блакитні), специфічним запахом сечі та поту. Таким хворим із самих перших місяців життя протягом 5-8 років призначається спеціальна дієта, що виключає фенілаланін. Із харчування дитини необхідно повністю виключити м'ясо, рибу, яйця, хліб, печиво, каші, гриби, горіхи, шоколад, сир. Меню повинно складатися із продуктів з підвищеним вмістом вуглеводів, жирів та включати багато фруктів і овочів. Грудне годування бажано зберегти. Вказане дієтичне лікування сприяє попередженню розвитку інтелектуальної недостатності. Діагностика даного захворювання заснована на виявленні в перші дні життя дитини підвищеного вмісту в крові фенілаланіну та на позитивній реакції Фелінга (забарвлення сечі в зелений колір при додаванні декількох крапель хлорного заліза) [1,2,4,7].

Паркінсонізм – захворювання, пов'язане із порушенням обміну катехоламінів. Супроводжується тремором із-за порушень обміну ДОФА та дофаміну, виникає гальмування утворення дофаміну із ДОФА в мозку. Пошкодження виникає на рівні чорної субстанції мозку. Для паркінсонізму характерні наступні симптоми: м'язова ригідність, гіпокінезія і тремор в спокої, хворий приймає певне положення.

Тирозинемія, або тирозиноз – ферментопатія, пов'язана із дефектом фермента гідроксифенілпіруватоксидази. При цьому захворюванні не утворюється гомогентизинова кислота із попередників, внаслідок чого вміст тирозину і гідроксифенілпіровиноградної кислоти в крові і виділення їх із сечею підвищуються. Захворювання описане в 1956 р. Бабером. Зустрічається рідко. Характеризується тяжким ушкодженням печінки і нирок. Клінічно – токсикозом, розладами функції шлунково-кишкового тракту, набряками, асцитом, геморагічним синдромом, збільшенням печінки і селезінки, рахітоподібними змінами кісткової

системи. Патоморфологічно – дифузним цирозом печінки, дилатацією ниркових каналців, дистрофією острівців підшлункової залози, рахітичними змінами кісткової тканини. Прогноз неблагоприємний [3,7].

Алкаптонурия – рідка вроджена аномалія обміну, яка характеризується виділенням із сечею гомогентизинової кислоти. В процесі перетворення тирозину на рівні утворення гомогентизинової кислоти внаслідок дефіциту або зниження активності оксидази гомогентизинової кислоти виникає ферментний блок. Кислота накопичується в крові і сечі, окислюється та перетворюється в темно-коричневий пігмент - алкаптохром. Сеча при стоянні набуває темно-червоного кольору. Як тимчасове явище алкаптонурия спостерігається при авітамінозі С. Захворювання може бути виявлене при дослідженні сечі. При додаванні лугів виникає її потемніння. При стоянні на повітрі або при додаванні розчину хлориду заліза (III) сеча забарвлюється в темно-синій колір. Ці зміни пояснюються окисленням гомогентизинової кислоти з утворенням в ній алкаптону (той, що «захоплює луги»). Гомогентизинова кислота із крові потрапляє до хрящової тканини, сухожилків, зв'язок, інтими аорти, внаслідок чого тут з'являються темні п'ятна (охроноз) – їх видно і зовні в ділянці вух, носу, щік, на склерах. Іноді спостерігаються тяжкі пошкодження суглобів [1,2,4,].

Альбінізм – вроджена відсутність або недостатність ферменту тирозинази, який забезпечує синтез меланіну, що призводить до розвитку різноманітних клінічних форм альбінізму. Більшою частиною спостерігаються косметичні дефекти шкіри, рогики, волосся, рідко зустрічаються більш глибокі порушення - зору та слуху. Інтелект таких хворих частіше нормальний [1,2,4,5].

Обмін гетероциклічних амінокислот (триптофану, гістидину)

Обмін триптофану. Триптофан є незаміною амінокислотою і повинен обов'язково надходити до організму у складі харчових продуктів, особливо тваринного походження (м'ясо, яйця, молоко). Обмін триптофану може здійснюватися декількома шляхами, найважливішими з яких є утворення нікотинової кислоти (вітаміну PP) і медіатора нервової системи – серотоніну. Як біогенний амін, серотонін впливає на тонус гладенької мускулатури бронхів, кишок, судин, викликає підсилену перистальтику кишок, звужує судини нирок, знижує діурез, сприяє зупинці кровотеч. Давно відомо, що нестача триптофану в дієті прискорює розвиток захворювання - пеллагри, пов'язаного із дефіцитом вітаміну PP. Якщо в таких випадках додати триптофан до дієти, то це покращує стан хворого і сприяє ослабленню авітамінозу. Біосинтез вітаміну PP із триптофану є одним із каналів зв'язку між обмінами білків і вітамінів.

Обмін гістидину. Гістидин відноситься до незамінних амінокислот, входить до складу багатьох білків тваринного походження. Зокрема, його багато в гемоглобіні, каталізаторах тканинного дихання – цитохромах, а також в білках печінки та нирок. Імідазольне кільце гістидину входить до складу активних центрів багатьох гідролітичних ферментів, в тому числі ацетилхолінестерази, трипсину, хімотрипсину.

При декарбоксілюванні під впливом ферменту гістидиндекарбоксилази із гістидину утворюється гістамін – один із медіаторів нервової системи. Гістамін підсилює секрецію шлункового соку, в тому числі соляної кислоти. Він підвищує тонус гладеньких м'язів, зокрема м'язів матки. Тому в період вагітності кількість гістаміну в організмі значно підвищується. Він також сприяє зниженню артеріального тиску, розширює судини, в той час як аміни деяких інших циклічних амінокислот (тираміну, триптаміну) підвищують артеріальний тиск. Гістамінові препарати застосовують для збудження шлункової секреції, антигістамінові - для загоєння виразок, при алергії, деяких формах ревматизму, поліартриту та інших захворюваннях. Із гістидину синтезуються дипептиди карнозин і ансерин - важливі складові частини м'язів.

Гістидинемія – захворювання, пов'язане з дефектом гістидази, яка каталізує окислювальне дезамінування гістидину. Спостерігається виразне підвищення вмісту гістидину в крові і частково в сечі. При цій молекулярній хворобі спостерігається порушення функцій ЦНС [1,2,4]

Обмін сірковмісних амінокислот (цистеїну, цистину, метіоніну)

Ці амінокислоти входять до складу багатьох білків організму людини, в тому числі ферментів і гормонів. Наприклад, цистеїн входить до структури тіолових ферментів. Від високої реактивності тіолових (SH-) груп і взаємоперетворення цистеїну в цистин залежить функція ферментів і інших сполук. Наприклад, при розриві цистинових (дисульфідних) містків втрачає активність інсулін, а також гормони гіпофіза - окситоцин і вазопресин. Серед сірковмісних сполук важливе значення має кофермент трипептид глутатіон, який містить активну сульфгідрильну групу, в ферменті глутатіондегідрогенази.

Обмін цистеїну і цистину. Обмін цистеїну може відбуватися декількома шляхами. Із нього утворюється пірвіноградна кислота, яка використовується для біосинтезу глікогену або підлягає окисному декарбоксілюванню з перетворенням на ацетилкоензим А, який в свою чергу окислюється в циклі трикарбонових кислот до H_2O і CO_2 або йде на біосинтез вільних жирних кислот, стероїдних гормонів. Таким чином, обмін цистеїну є одним із ланцюгів взаємозв'язку обміну білків з обмінами вуглеводів і ліпідів.

Із цистеїну утворюється таурин, який входить до складу жовчних кислот (таурохолевої, тауродезоксихолевої), а також відіграє важливу роль в обміні і функціях серця і нервової системи. На думку Є.І. Чазова, таурин може затримувати калій в клітинах серця. Таурин знижує підвищений рівень холестерину в крові при атеросклерозі, підсилюючи в печінці синтез жовчних кислот із нього. Таурин застосовують з лікувальною метою при захворюваннях серця, печінки, атеросклерозі, алкогольних інтоксикаціях та хімічних отруєннях.

Утворення сірчаної кислоти із цистеїну відбувається шляхом відщеплення сірководню, який окислюється в тканинах до сірчаної кислоти. Аміак, який звільнюється при розщепленні цистеїну, використовується для синтезу сечовини або в інших біохімічних реакціях.

В процесі білкового обміну сірчана кислота використовується для синтезу парних сполук в печінці з токсичними речовинами, які утворюються при гнитті білків в товстій кишці, а також для синтезу мукополісахаридів.

Із цистеїну утворюється меркаптоетиламін (має тіолову групу) – складова частина коферменту (коензиму А), який відіграє важливу роль в обміні білків, жирів, вуглеводів.

Обмін метіоніну. Метіонін – головний донатор метильних груп і сірки. Незамінна амінокислота, в організмі людини не синтезується. Із метіоніну може утворюватися цистеїн, проте цей процес незворотній і метіонін не можна замінити цистеїном або цистинном. Активна форма метіоніну (S-аденозилметіонін) приймає участь в реакціях трансметилування. Перенесення метильної групи від метіоніну на різні субстрати обумовлює утворення багатьох біологічно активних сполук. Метильні групи холіну, креатину і креатинфосфату, адреналіну, мелатоніну утворюються із метіоніну [1,2,4,5,6].

Спадкові порушення обміну сірковмісних амінокислот

Цистинурія (cystinuria; цистин + грец. уро сеча) - аномалія обміну цистину і цистеїну. Проявляється підвищеним виділенням із сечею цистину, лізину, аргініну, орнітину; проявляється симптомами пієліту. Цистин погано розчиняється у воді, тому сприяє утворенню каменів у сечовидільних шляхах. Це спадкове захворювання із групи первинних тубулопатій, передається за аутосомно-рецесивним типом. Це означає, що

необхідно 2 дефектних гени від кожного із батьків (носії). Всі типи цистинурії розвиваються при мутаціях гену SLC3A1. Цистинурія відноситься до розповсюджених вроджених аномалій: частота гомозигот в багатьох етнічних групах складає 1:10000—1:15000. Дві третини дорослих хворих із цистинурією — це гомозиготи I типу. В основі патогенезу цистинурії лежить вроджена ензимопатія – недостатність ферментної системи, що каталізує процес реабсорбції амінокислот в ниркових канальцях.

Цистиноз (cystinosis; синоніми: синдром Абдергальдена—Кауфманна—Ліньяка, синдром Абдергальдена—Фанконі, діабет глікофосфатний, синдром Ліньяка, синдром Ліньяка-Фальконі) — мультисистемна спадкова хвороба, обумовлена порушенням транспорту цистину із лізосом з відкладенням його кристалів в ретикулярних клітинах кісткового мозку, печінки, селезінки та лімфатичної системи, а також в клітинах рогівки і кон'юнктиви. На цистиноз слід досліджувати будь-яку дитину із резистентністю до вітаміну D, рахітом, синдромом Фанконі. Цистиноз призводить до затримки фізичного розвитку дитини. Цистиноз – це коли людина перетворюється в камінь. Існує вислів про те, що людське тіло здатна перетворити на камінь не зла відьма, а рідка і невиліковна хвороба: цистиноз [1,2,4,5,6,8].

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідження літературних джерел, що містять дані про особливості ензимопатій ліпідного обміну.

Список літератури

1. Бородин Е.А. Биохимический диагноз (физиологические и диагностическое значение биохимических компонентов мочи и крови) / Е.А. Бородин. – Барнаул, 1989. – 218 с.
2. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. – Екатеринбург : Уральский рабочий, 1994. – 384 с.
3. Вейн А.М. Паркинсонизм / А.М. Вейн, В.Л. Голубев, Ю.Э. Берзиньш.-Рига, 1981.- 325 с.
4. Клименко М.О. Патобіохімія обміну речовин / М.О. Клименко, Л.Г. Нетюхайло. - Полтава, 2012. – 137 с.
5. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека / У. Мак-Мюррей. – М. : Мир, 1980. – 366 с.
6. Мецишин І.Ф. Обмін речовин у людини / І.Ф. Мецишин, В.П. Пішак. – Чернівці : Медінститут, 1995. – 193 с.
7. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. / Я. Мусил – М. : Медицина, 1985. – 430 с.
8. Ткаченко М.Н. Паркинсон : современные представления о патогенезе и возможные пути коррекции / М.Н. Ткаченко, И.С. Зозуля, М.В. Шаповал [и др.] // Український медичний часопис. - 2000. - № 3 (17). - С. 9-14.

УДК 577.12

МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ, СПЕЦИФІЧНІ ШЛЯХИ ПЕРЕТВОРЕНЬ АМІНОКИСЛОТ, СПАДКОВІ ЕНЗИМОПАТІЇ

Нетюхайло Л.Г.

Резюме. На підставі даних літератури в статті наведені сучасні погляди на основні специфічні шляхи перетворень амінокислот та спадкові ензимопатії.

Ключові слова: амінокислоти, ензимопатії.

УДК 577.12

МЕТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПУТИ ПРЕВРАЩЕНИЙ АМИНОКИСЛОТ, НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЭНЗИМОПАТИИ

Нетюхайло Л.Г.

Резюме. На основании данных литературы в статье представлены современные взгляды на основные специфические пути превращений аминокислот и наследственные энзимопатии.

Ключевые слова: аминокислоты, энзимопатии.

UDC 577.12

Metabolism Amino Acids, Specific Pathways Of Amino Acids, Neveditary Enzymopathies

Netyukhaylo L.G.

Summary. On the base of literature data in the article modern views on the and neveditary enzymopathies are represented.

Key word: amino acids, enzymopathies.

Стаття надійшла 9.04.2012 р.