

Лекция №16

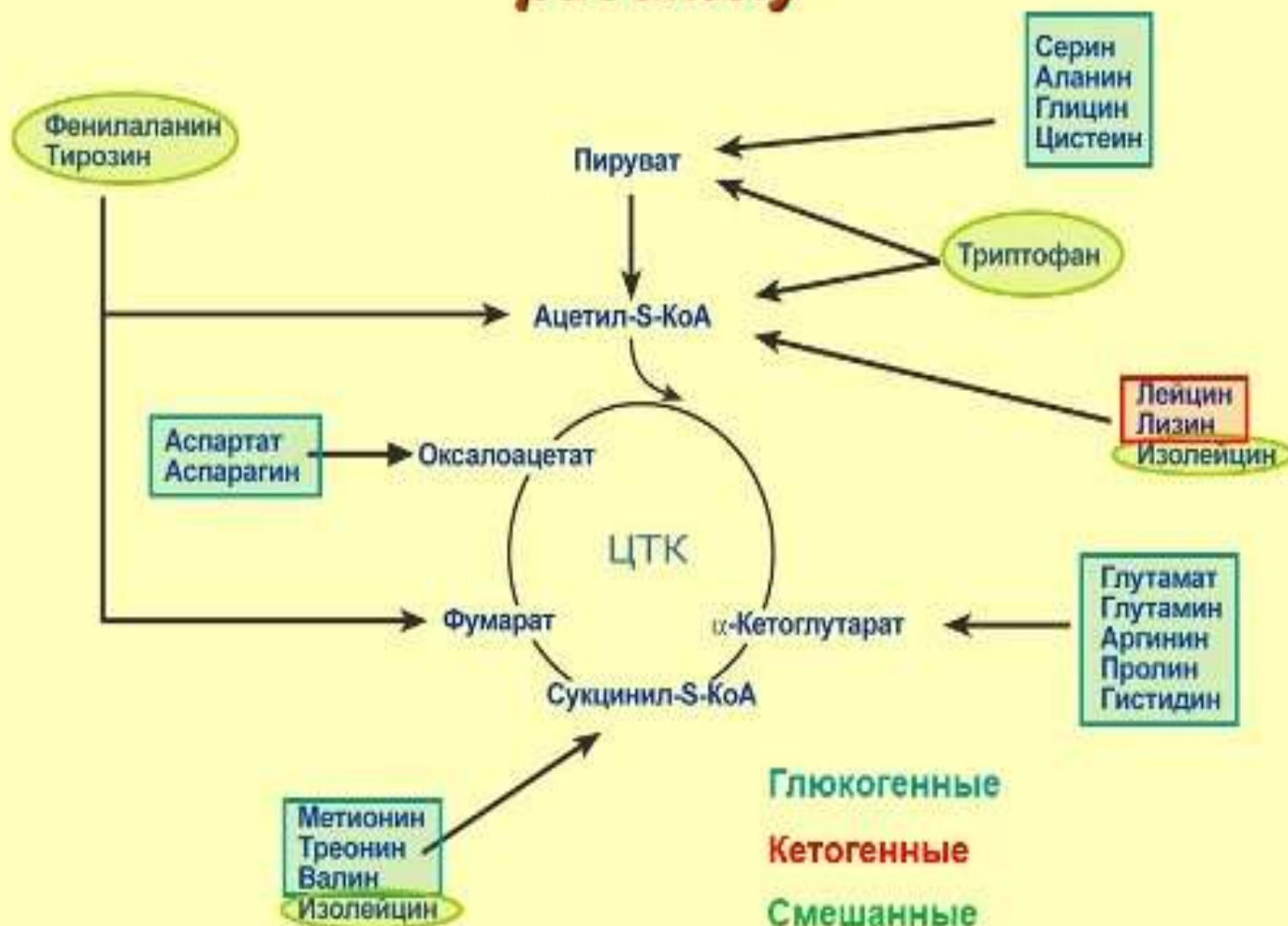
Катаболизм аминокислот.

Декарбоксилирование аминокислот. Биогенные амины и пути их обезвреживания.

Индивидуальные пути превращения фенилаланина и тирозина

Преобразование аминокислот по радикалу

biochimija.ru

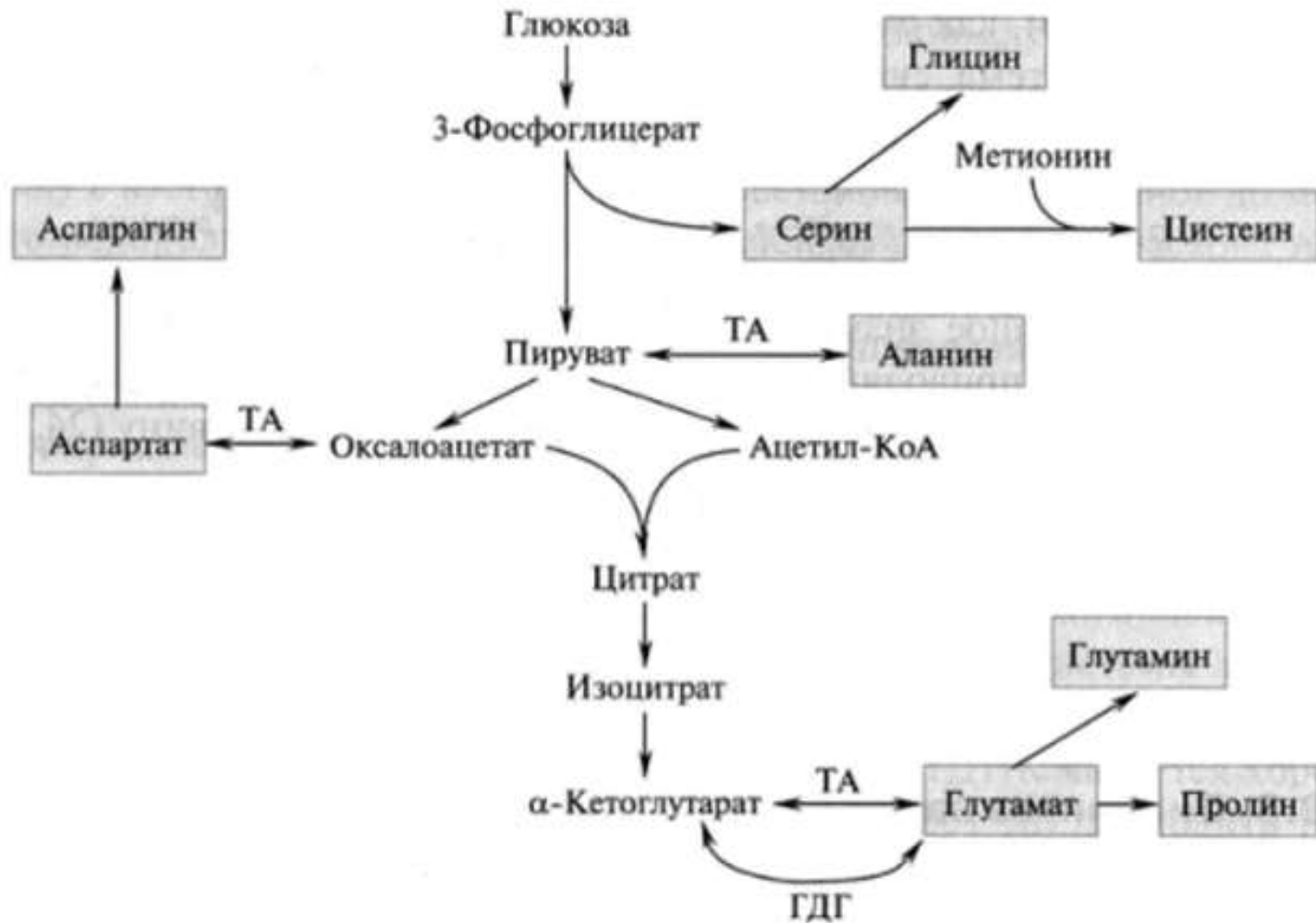


Катаболизм аминокислот

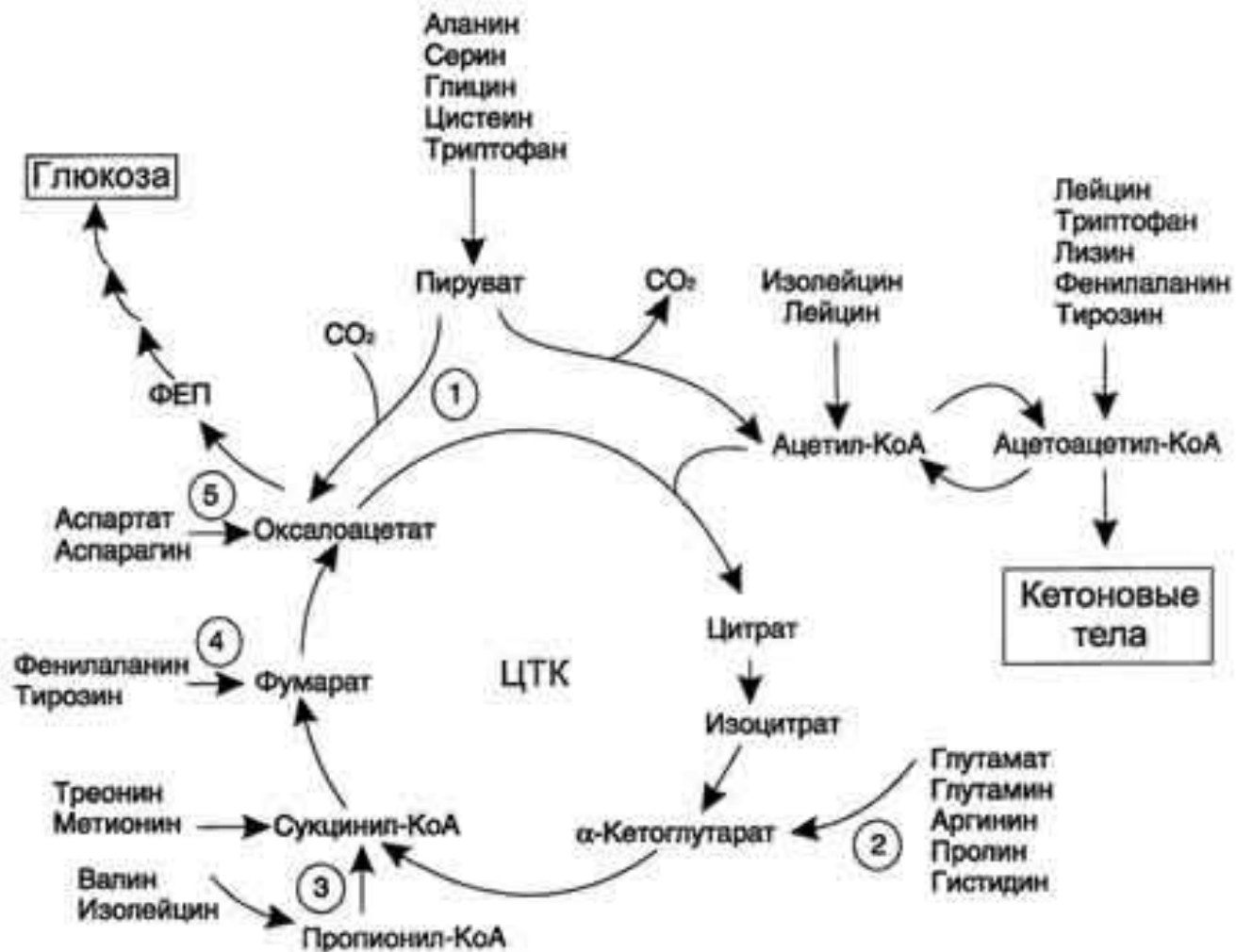
1. Судьба углеродного скелета аминокислот.
 - Основной путь использования остатков аминокислот – **глюконеогенез**.
 - Синтез кетоновых тел из лиз, лей, трипт, тир, фен, илей.

- Биосинтез заменимых аминокислот (ала, асп, асн, сер, гли, глу, глн, про).
- Углеродный скелет этих аминокислот образуется из глюкозы, источником α -аминогруппы служит **глутамат**.

Синтез заменимых аминокислот



Участие аминокислот в синтезе кетоновых тел и глюкозы

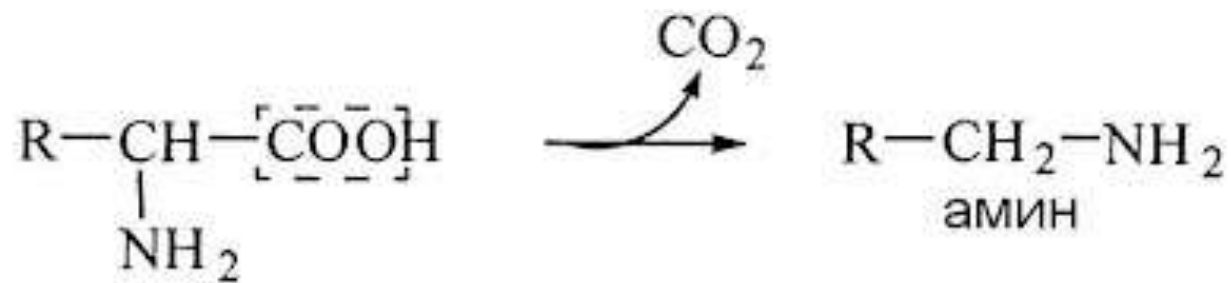


2.Декарбоксилирование аминокислот

- В тканях млекопитающих декарбоксилированию подвергаются три, тир, вал, гис, глу, цис, арг, орн, SAM, ДОФА, 5 – окситриптофан и др. Амины, образовавшиеся при декарбоксилировании аминокислот, являются биологически активными веществами.

Декарбоксилирование аминокислот

Декарбоксилирование — отщепление CO_2 от аминокислот с образованием **аминов**.

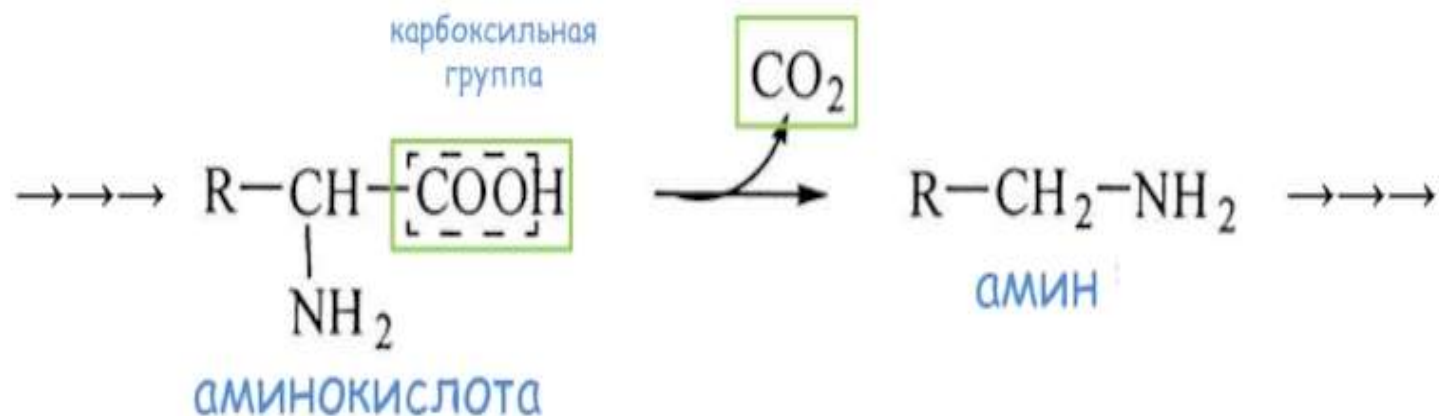


Обычно амины имеют высокую физиологическую активность (гормоны, нейромедиаторы и др.).

Фермент: **декарбоксилаза**

Кофермент - **пиридоксальфосфат**

Декарбоксилирование аминокислот дает биогенные амины



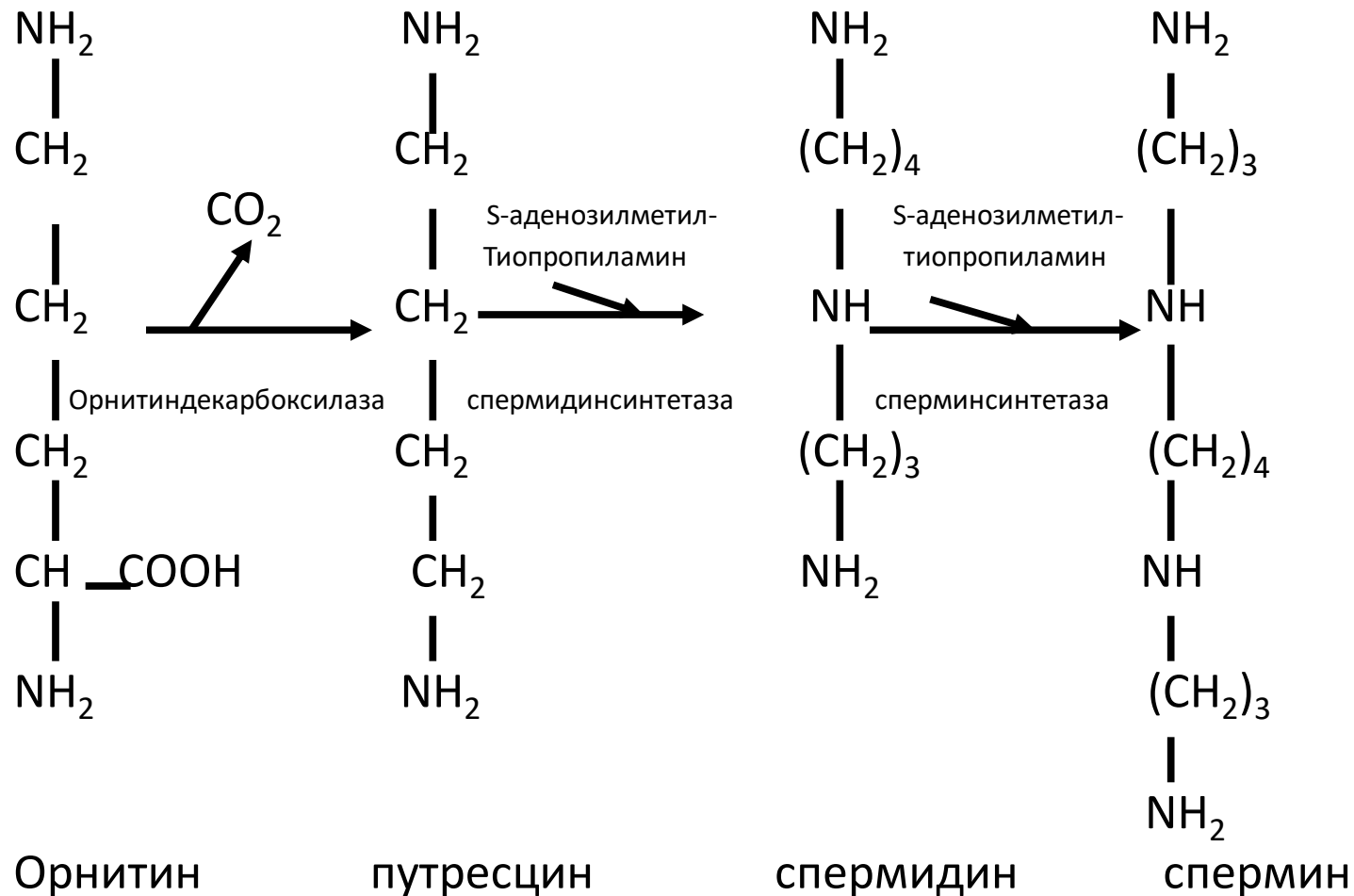
- Биогенные – значит, образуются в живом организме
- В синтезе некоторых биогенных аминов этап декарбоксилирования происходит не в самом начале, то есть сначала аминокислота модифицируется, но остается аминокислотой
- После декарбоксилирования также могут происходить дополнительные модификации. То есть декарбоксилирование – не обязательно заключительный этап синтеза физиологически активного биогенного амина



- Биогенные амины выполняют функции нейромедиаторов (серотонин, дофамин, ГАМК), гормонов (норадреналин, адреналин), регуляторных факторов местного действия (гистамин, карнозин, спермин).

Декарбоксилирование некоторых аминокислот

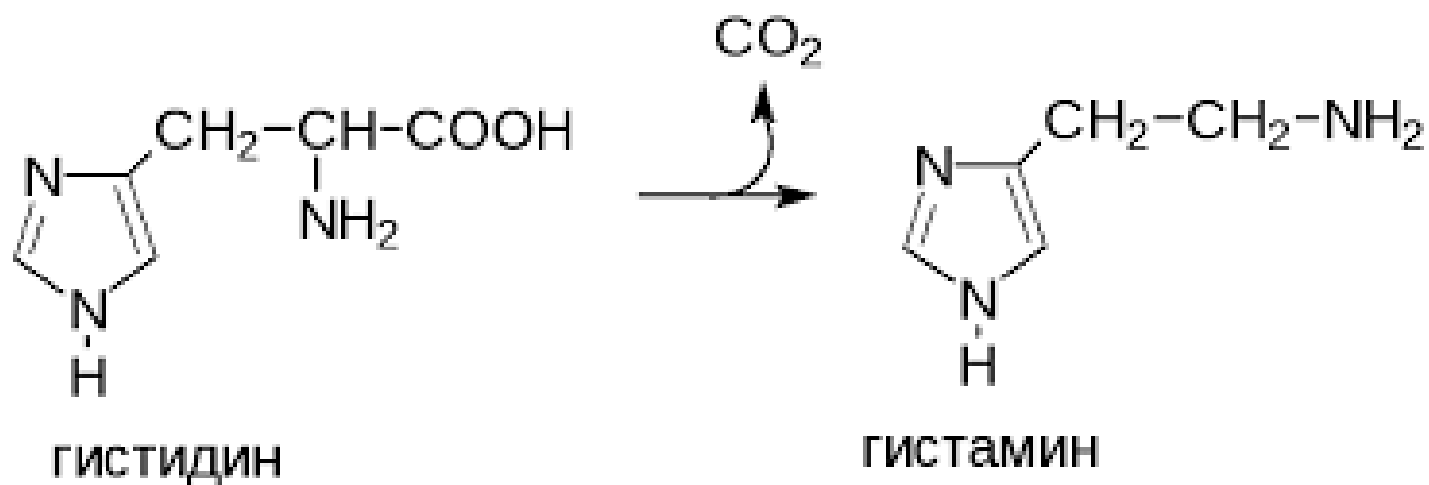
Декарбоксилирование орнитина



Биологическая роль полиаминов

- Спермидин и спермин являются регуляторами клеточного деления, стимулируют транскрипцию и трансляцию. Их концентрация сильно возрастает при интенсивной пролиферации тканей.

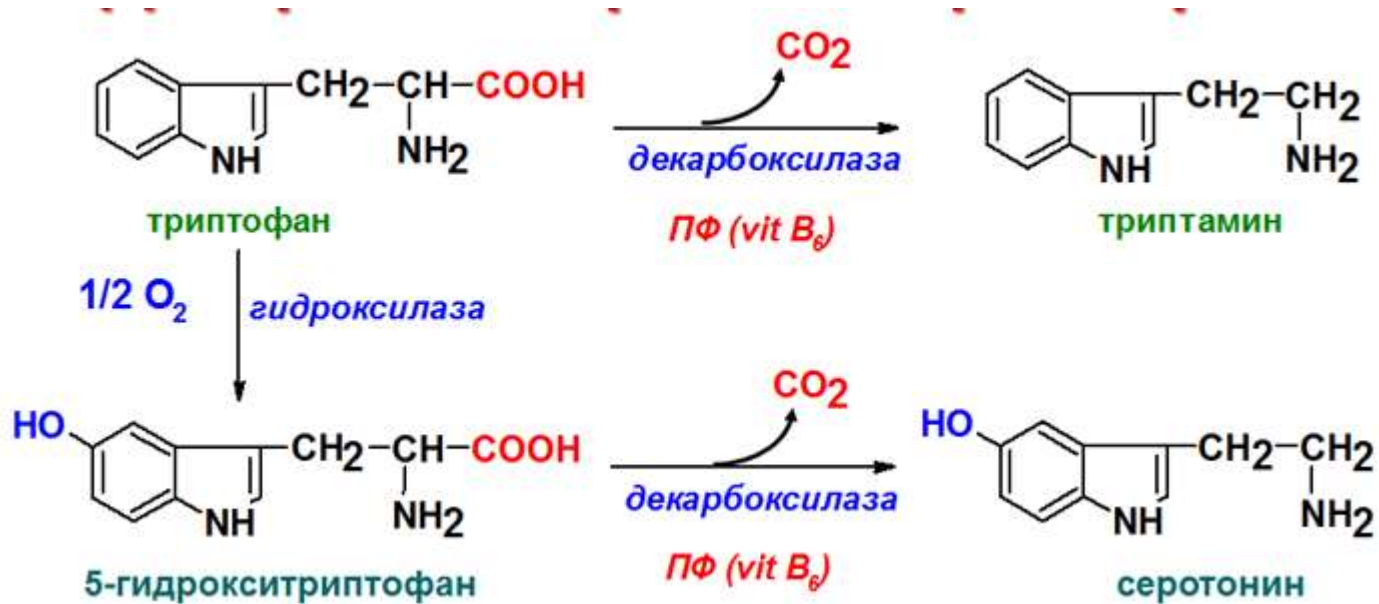
Декарбоксилирование гистидина



Биологическая роль гистамина

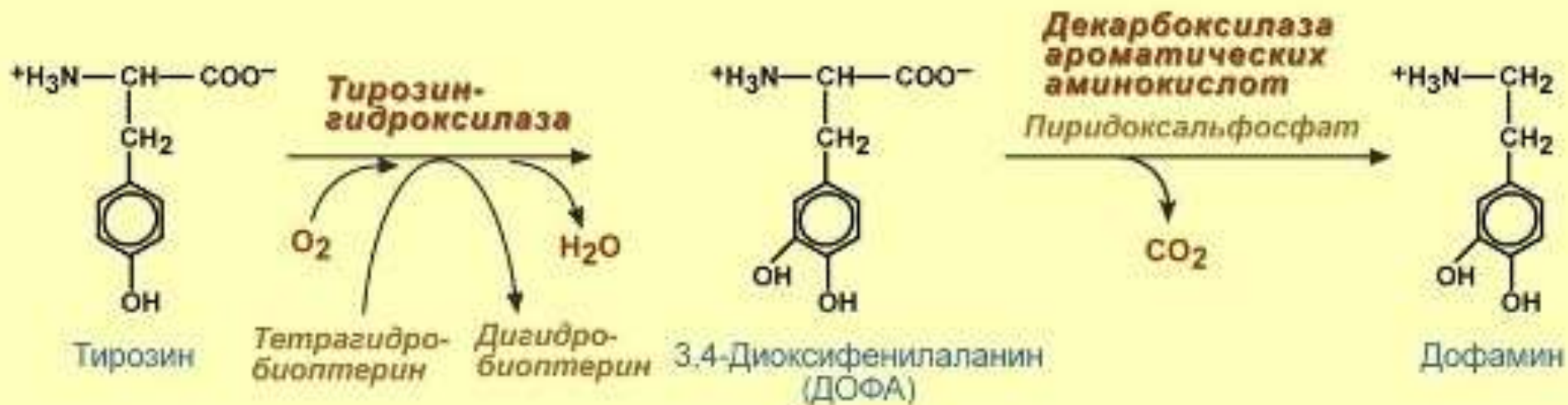
- Гистамин стимулирует секрецию желудочного сока, слюны.
- Повышает проницаемость капилляров, вызывает отеки, снижает АД
- Сокращает гладкую мускулатуру легких, вызывает удушье
- Участвует в формировании воспалительной и аллергической реакций
- Является нейромедиатором и медиатором боли.

Декарбоксилирование триптофана



Синтез серотонина и дофамина

ivokinija.ru

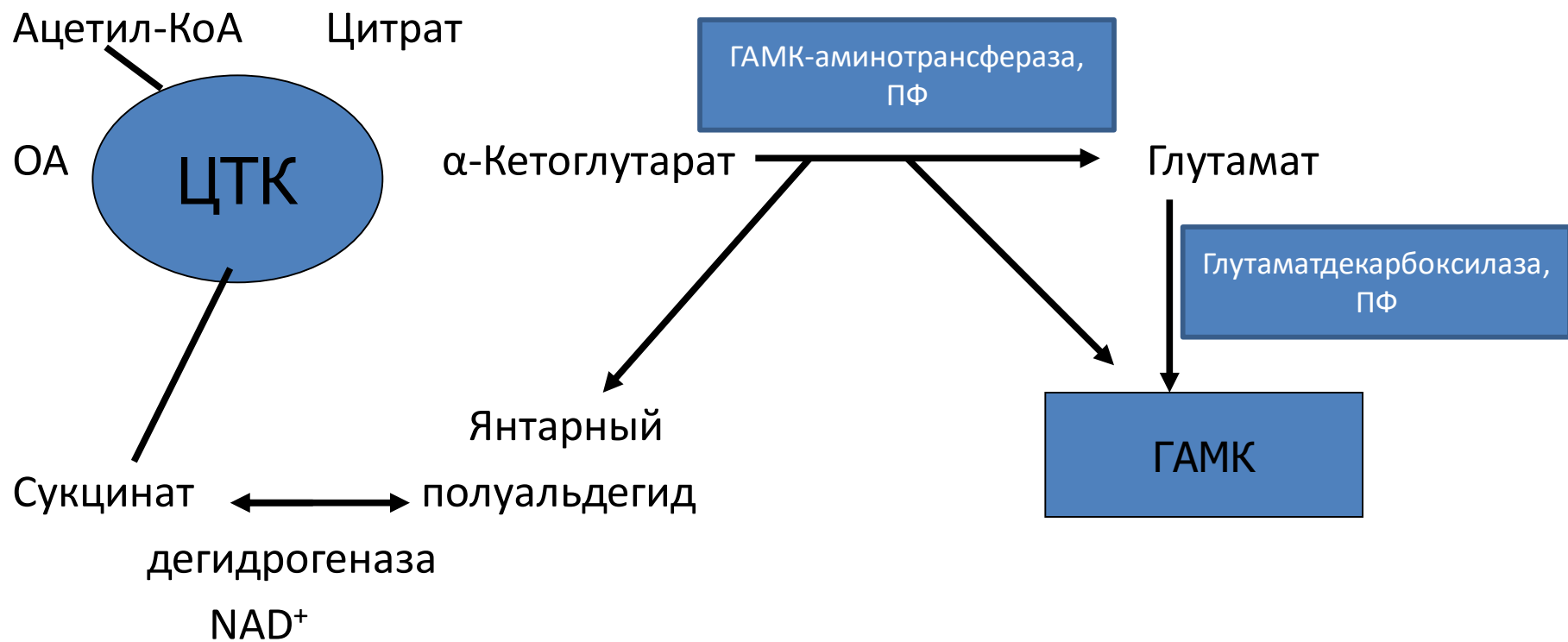


Биологическая роль серотонина

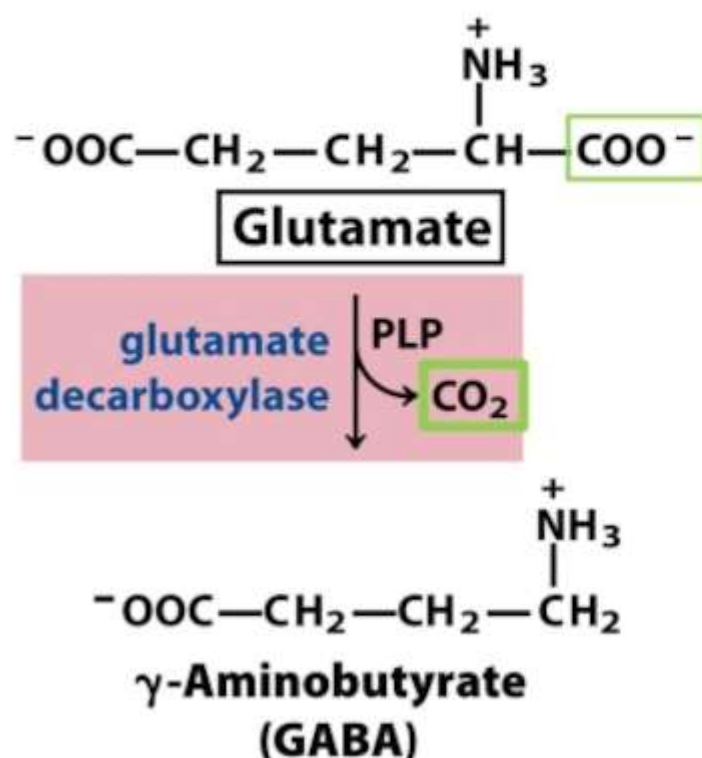
- Серотонин— является нейромедиатором.
- Стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, сужает сосуды гладкой мускулатуры, регулирует АД. Образует гормон – мелатонин, который регулирует суточные и сезонные изменения метаболизма и репродуктивные функции

Образование и биороль ГАМК

- ГАМК образуется в нервных клетках, она служит основным тормозным медиатором высших отделов мозга
- Цикл превращений ГАМК в мозге включает три сопряженных реакции – глутаматдекарбоксилазную, аминотрансферазную и дегидрогеназную



Синтез ГАМК из глутамата



- ГАМК с точки зрения химии является не амином, а аминокислотой
- В то же время, традиционно о ГАМК говорят, когда речь заходит о биогенных аминах, так как в его синтезе принимает участие декарбоксилаза
 - Фермент: глутаматдекарбоксилаза
 - Кофермент: ПФ (из B6)

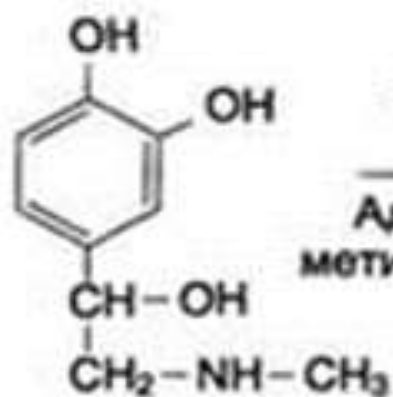
- ГАМК увеличивает проницаемость постсинаптических мембран для ионов K^+ , что вызывает торможение нервного импульса, улучшает кровоснабжение головного мозга и дыхательную активность нервной ткани
- Лекарства гаммалон или аминалон, применяемые при атеросклерозе, гипертонии, эпилепсии, нарушениях мозгового кровоснабжения.

3. Инактивация биогенных аминов

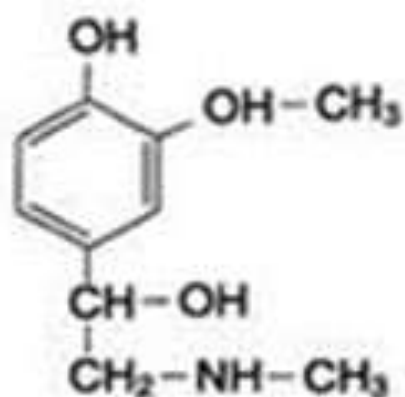
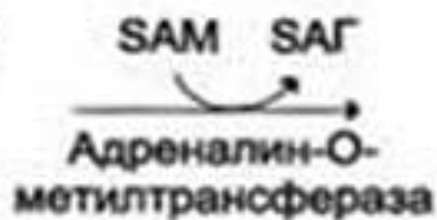
- Избыточное накопление биогенных аминов может вызвать различные патологические отклонения.

Механизм инактивации аминов:

- Метилирование с участием SAM под действием метилтрансфераз (так инактивируется гистамин, адреналин)

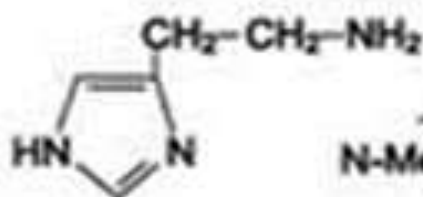


Адреналин

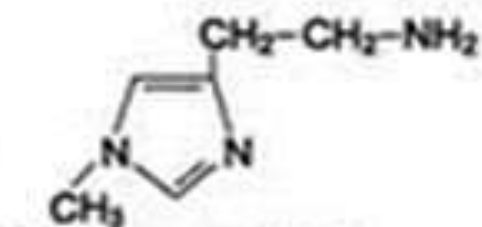
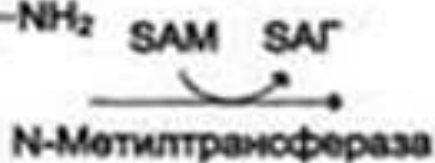


Метиладреналин

519



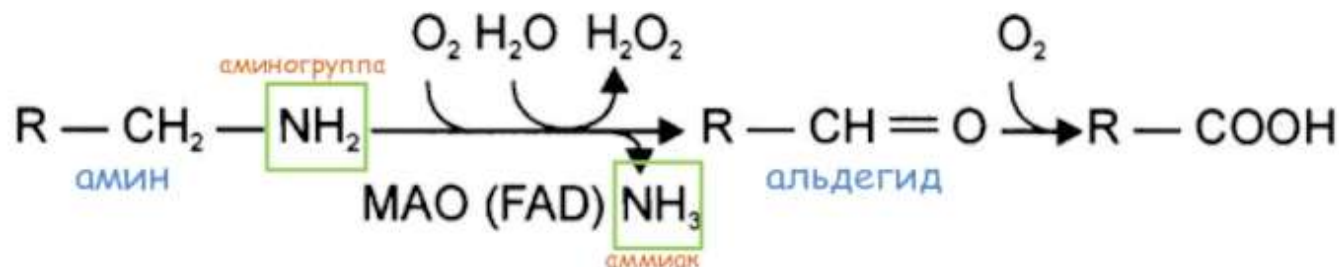
Гистамин



1-Метилгистамин

Инактивация биогенных аминов путем дезаминирования

- MAO (моноаминоксидаза) отщепляет аминогруппу:



- Дальнейшее окисление альдегида дает кислоту

Обмен отдельных аминокислот

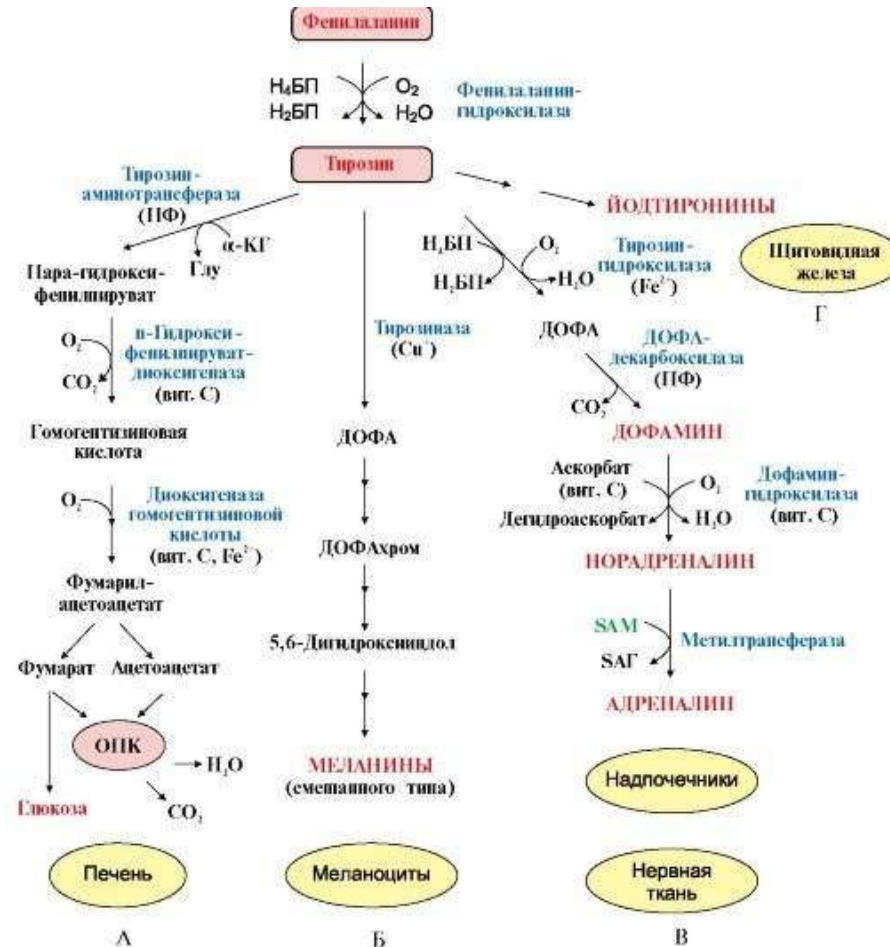
4. Обмен фенилаланина и тирозина в печени и других тканях и возможные его нарушения

- Фенилаланин – незаменимая аминокислота. В процессе метаболизма в разных тканях превращается в тирозин. Эта реакция катализируется специфической монооксидазой – **фенилаланингидроксилазой**, кофактором которой служит тетрагидробиотерин ($H_4БП$). Далее начинается метаболизм тирозина в разных тканях.

- Особенности обмена тирозина в печени. Здесь катаболизм тирозина происходит до конечных продуктов – CO_2 , H_2O через фумарат и ацетоацетат.
- На первой стадии происходит трансаминирование тирозина с α -кетоглутаратом с образованием п-гидроксифенилпирувата.
- П-гидроксифенилпируват окисляется в гомогентизиновую кислоту через декарбоксилирование и перенос боковой цепи. Данная реакция катализируется ферментом п-гидроксифенилпируватдиоксигеназой с коферментом Fe^{2+} .

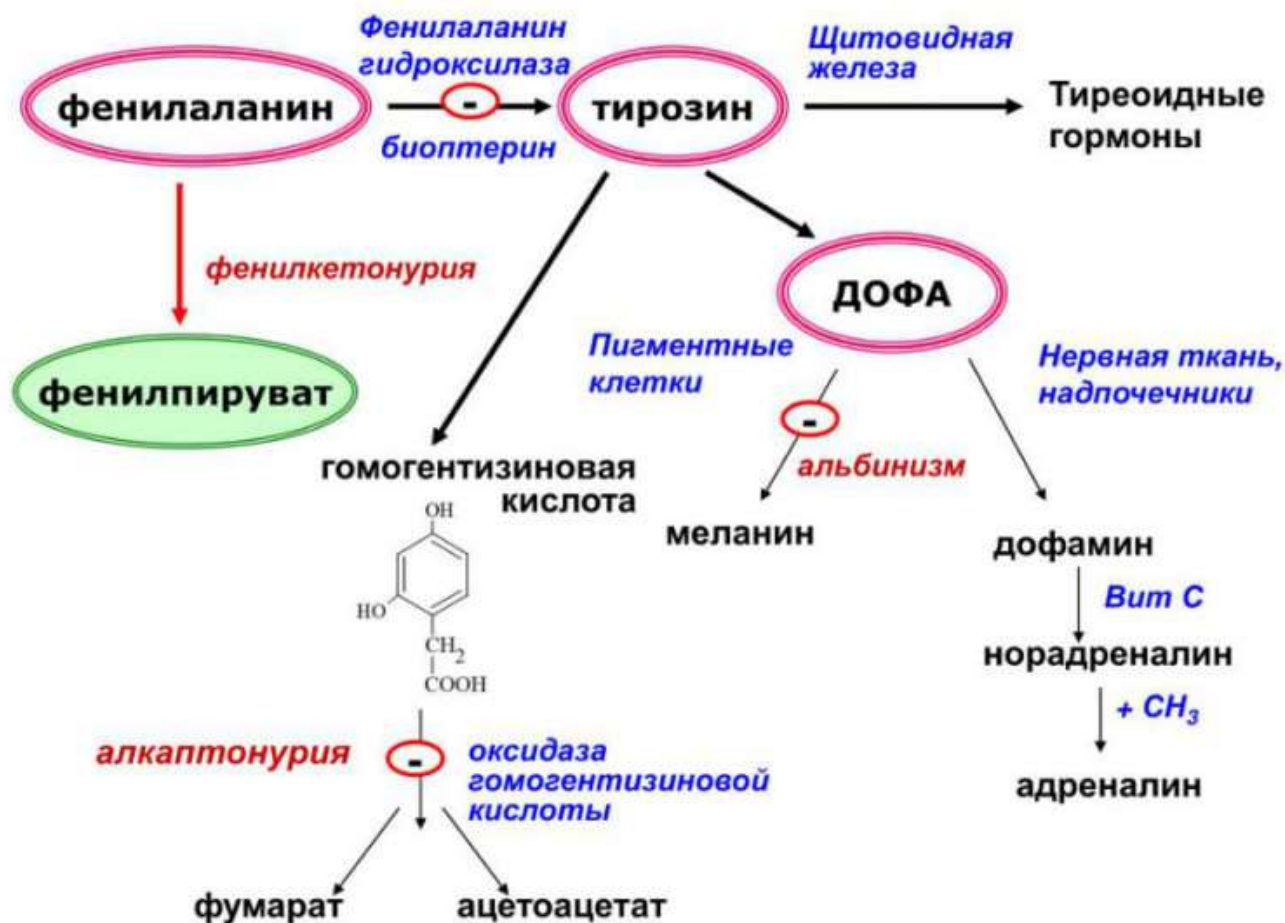
- Разрыв бензольного ядра идет под действием **диоксигеназы** гомогентизиновой кислоты с участием витамина С, Fe^{2+} и приводит к образованию фумарилацетата.
- Гидролиз фумарилацетата под действием **фумарилацетоацетатгидролазы** приводит к образованию фумарата и ацетоацетата. Фумарат может окисляться до CO_2 и H_2O , а может идти на глюконеогенез. Ацетоацетат окисляется как кетоновое тело до CO_2 , H_2O , АТФ.
- В печени здоровых людей небольшая часть фенилаланина превращается в фениллактат и фенилацетилглутамин.

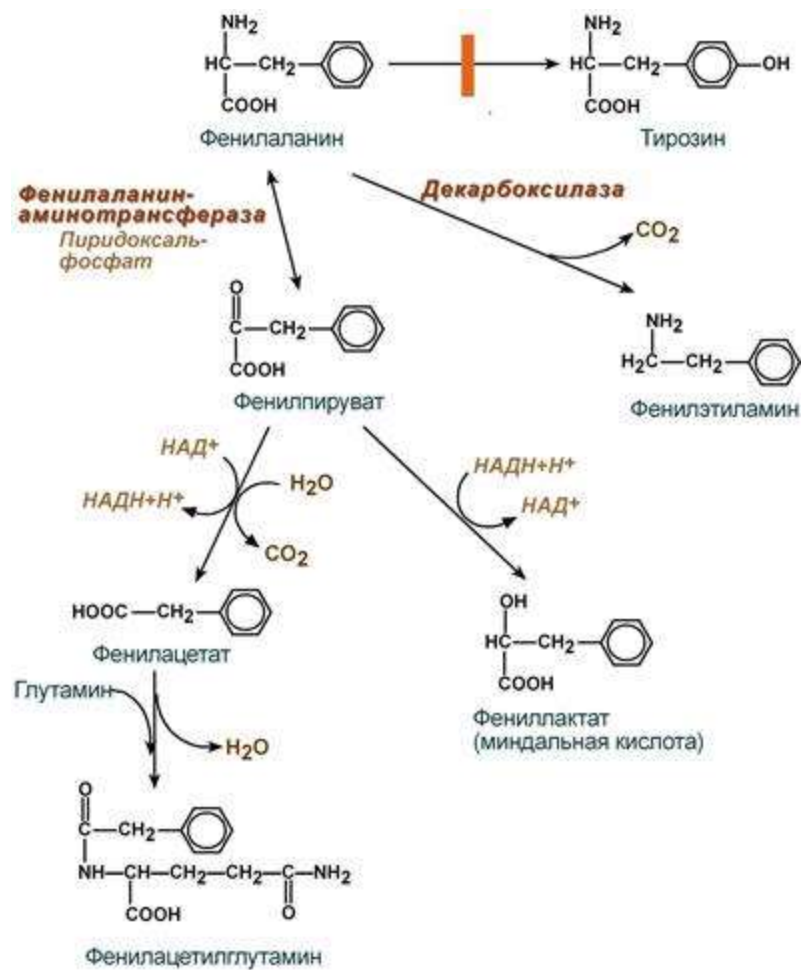
Обмен фенилаланина и тирозина



- При нарушении основного пути превращения фенилаланина в тирозин этот путь становится главным. Это происходит из-за дефекта **фенилаланингидроксилазы**, что приводит к заболеванию – **фенилкетонурии**. Выделяют 2 формы ФКУ:
- Классическая ФКУ – связана с мутациями в гене фенилаланингидроксилазы, что приводит к снижению активности фермента или полной его инактивации. Концентрация фенилаланина в крови повышается в 20-30, раз в моче резко возрастает концентрация фенилпировата и фениллактата при полном отсутствии их в норме. Проявления ФКУ – умственная и физическая недостаточность. Частота заболевания: 1:10000 новорожденных.

Нарушения обмена фенилаланина и тирозина







ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Классическая

- Повреждения в гене фенилаланингидроксилазы (PAH)

- 98%

Атипичная

- Повреждения в генах синтеза и обмена тетрагидробиоптерина (BH4) (PTS, QDPR и др.)

- 2%

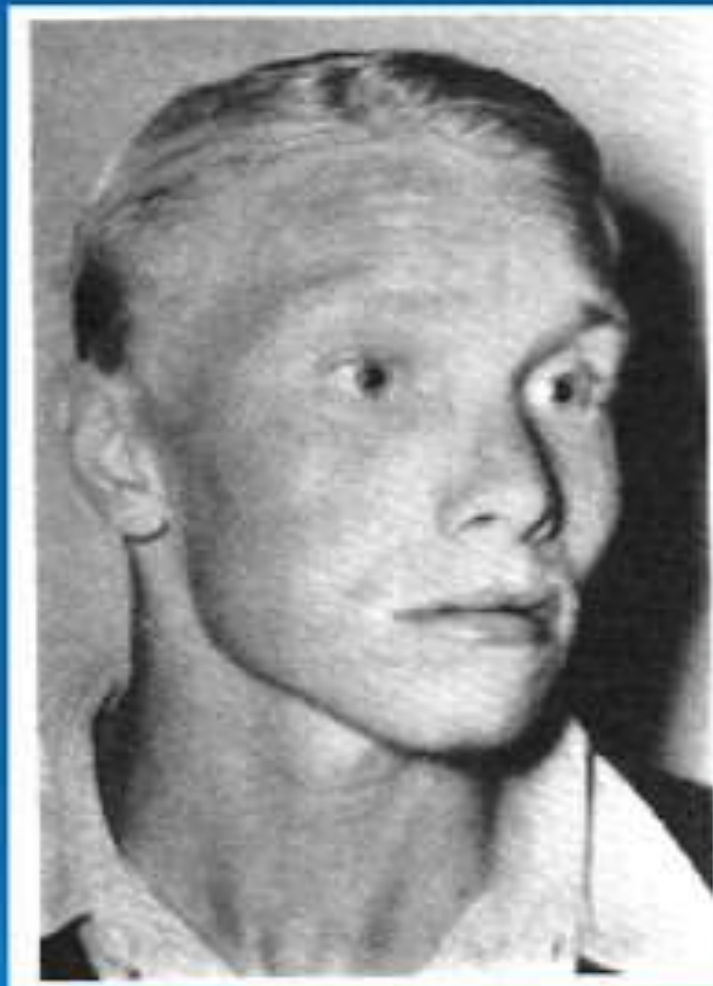
Причины фенилкетонурии

Аутосомно-рецессивное наследование



ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

- Фенилкетонурия – болезнь аминокислотного обмена. Описана в 1934 г. А. Фелингом. Патология связана с недостаточностью печеночного фермента **фенилаланингидроксилазы**, что нарушает превращение фенилаланина в тирозин (нарушается формирование миелиновых оболочек вокруг аксонов ЦНС).
- **Клинические признаки:** повышенная возбудимость и тонус мышц, тремор, эпилептиформные припадки, «мышиный» запах, умственная отсталость, снижение образования меланина. **Ранняя профилактика и лечение – искусственная диета.**
- **Тип наследования: АР**
Популяционная частота - 1 : 10000



Слабая пигментация кожи и радужки глаза, умеренная степень олигофрении

Фенилкетонурия

- это наследственное заболевание обмена одной из важных аминокислот (фенилаланина), в связи с недостатком или полным отсутствием необходимого для обмена фермента



Это приводит к накоплению в организме особо токсичных веществ, поражающих нервную систему



MyShared

- Тяжелые проявления ФКУ связаны с токсическим действием фенилаланина, фенилпировата, фениллактата на клетки мозга тормозится синтез нейромедиаторов.
- Вариантная ФКУ (коферментзависимая гиперфенилаланиемия). Это следствие мутации генов, контролирующие метаболизм H_4 БП. Частота заболевания 1-2:1000000. При этом нарушается метаболизм фенилаланина, тирозина и триптофана. Наблюдаются тяжелые неврологические нарушения и ранняя смерть.
- Лечение ФКУ – диета с низким содержанием фенилаланина.

Профилактика фенилкетонурии:

- 1. Большое значение имеет специальное наблюдение за «семьями риска». Новорожденные из этих семей должны быть подвергнуты обязательному биохимическому исследованию и при показаниях к раннему лечению.
- 2. Внедрение программ массового скрининга новорожденных для раннего выявления ФКУ и своевременного назначения диетотерапии.
- 3. Пренатальная диагностика в «семьях высокого риска».



- Тирозинемии – нарушения катаболизма тирозина.

Три типа тирозинемий

- Тирозинемия типа I (тирозиноз).

Причина – дефект фумарилацетоацетатгидролазы.

Накопление продуктов метаболизма снижают активность некоторых ферментов и транспортных систем аминокислот. При этом заболевании может быть острая и хроническая формы, происходит накопление в крови тирозина. Для лечения используют диету с пониженным содержанием тирозина и фенилаланина.

- Тирозинемия II типа (синдром Рихнера-Ханхорта).

Причина – дефект тирозинаминотрансферазы.

Характерно повышение содержания тирозина в крови, поражение глаз и кожи, умеренная умственная отсталость, нарушение координации движений.

- Тирозинемия новорожденных

Причина – снижение активности п-гидроксифенилпироватдиоксигеназы. При лечении назначают бедную белком диету и витамин С.

- Алкаптонурия («черная моча»).

Причина – дефект диоксигеназы гомогентизиновой кислоты. С мочой выделяется много гомогентизиновой кислоты, которая на воздухе окисляется и образует темные пигменты - Алкаптоны. Кроме того, происходит пигментация соединительной ткани и артрит.

Алкаптонурия

Алкаптонурия представляет собой редкое врожденное системное заболевание, связанное с нарушением аминокислотного обмена и наследуемое по рецессивному типу.

Недостаточность фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты приводит к экскреции больших количеств этой кислоты с мочой и накоплению пигмента (окисленная гомогентизиновая кислота) в соединительной ткани (охроноз).

Через много лет охроноз обуславливает развитие особой формы дегенеративного артрита.

Алкаптонурия



Алкаптонурия - это наследственное заболевание, в результате которого моча при выходе становится черной.

Охроноз - образование черного пигмента в соединительных тканях человека, например, в тканях хряща и кожи, что также является одной из характерных черт этого заболевания. Такая сине-черная пигментация обычно появляется после 30 лет.



алкаптонурия - нарушение обмена **тирозина** вследствие пониженной активности фермента **гомогентизиназы** и накоплением в тканях организма **гомогентизиновой кислоты**; Также гомогентизиновая кислота выделяется с мочой, поэтому моча становится темной на воздухе.

Превращения тирозина в меланоцитах

- В пигментных клетках (меланоцитах) из тирозина синтезируется пигменты – **меланины**. Это эумеланины (черного и коричневого цвета) и феомеланины (желтого или красновато-коричневого цвета). При нарушении их синтеза наступает заболевание – **альбинизм**. Это бывает при врожденном дефекте Cu^+ - зависимой тирозиназы.
- Клиническое проявление альбинизма – отсутствие пигментации кожи.

Альбинизм

ФОРМЫ:

- ⇒ глазокожный;
- ⇒ глазной.

ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ:

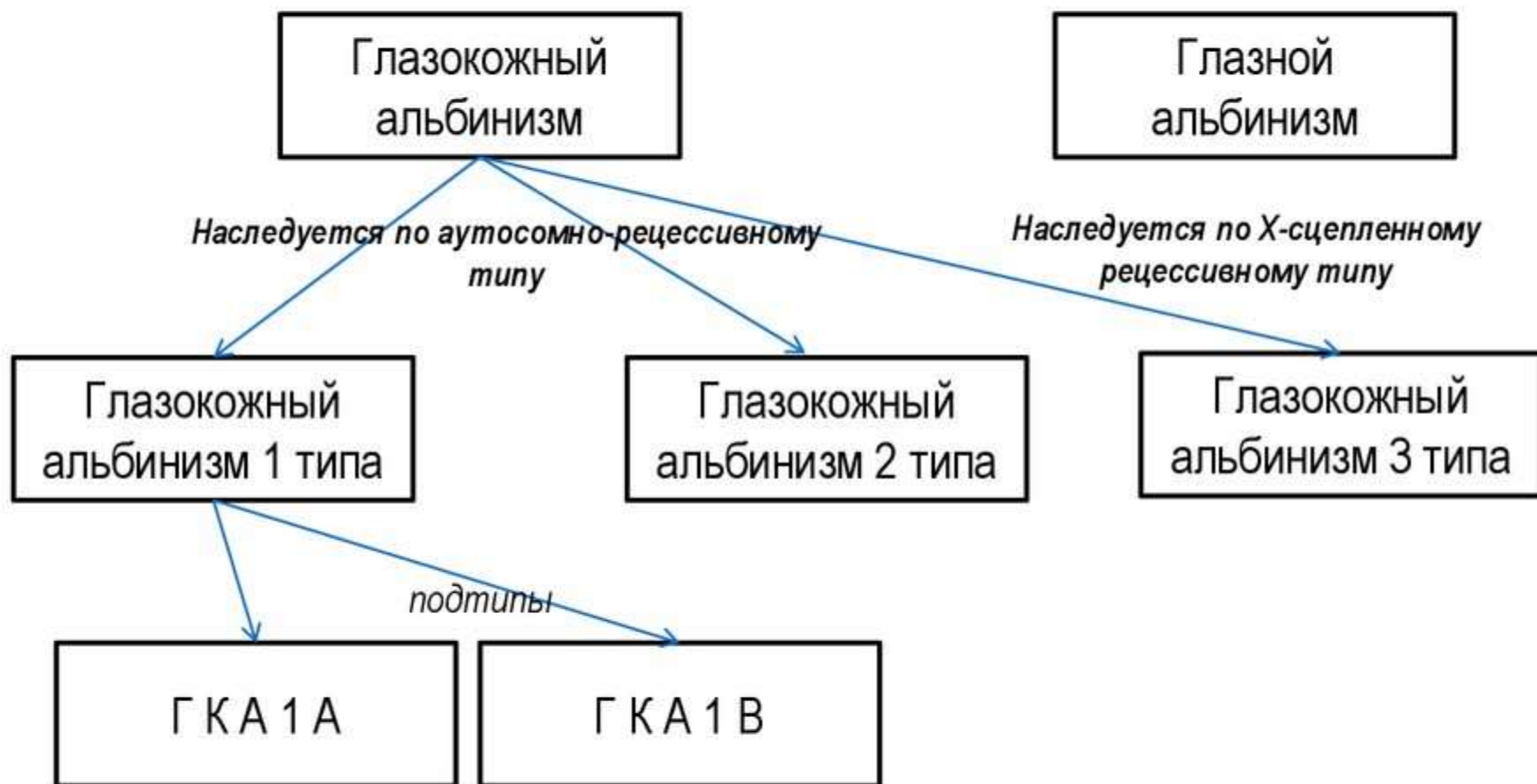
- ⇒ аутосомно-рецессивный;
- ⇒ X-сцепленный.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ:

- ⇒ депигментация волос, кожи, глаз;
- ⇒ фотофобия;
- ⇒ нарушение формирования макулярной области;
- ⇒ аномальный перекрест нервных волокон в хиазме;
- ⇒ нарушение рефракции;
- ⇒ снижение зрения, нистагм;
- ⇒ нарушение стереопсиса.



КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЬБИНИЗМА



АЛЬБИНИЗМ

```
graph TD; A[АЛЬБИНИЗМ] --> B[Глазо-кожный альбинизм 1]; A --> C[Глазо-кожный альбинизм 1 А]; A --> D[Глазо-кожный альбинизм 1 В]; A --> E[Глазной альбинизм]; A --> F[Глазо-кожный альбинизм 3]; A --> G[Глазо-кожный альбинизм 2];
```

Глазо-кожный
альбинизм 1

Глазо-кожный
альбинизм 1 А

Глазо-кожный
альбинизм 1 В

Глазо-кожный
альбинизм 2

Глазо-кожный
альбинизм 3

Глазной
альбинизм



MyShared

Глазной альбинизм

Глазной альбинизм, как следует из названия, является недостаточной пигментацией области глаза. Данное заболевание подразделяется на три типа:

- тип 1 (глазной альбинизм Нетлшипа-Фолза)
- тип 2 (альбинизм Форсиуса-Эрикссона)
- тип 3

Глазной альбинизм является самым неприятным, поскольку он воздействует на зрение.



Глазокожный Альбинизм.

1 ГКА- мутация на 11 хромосоме, при рождении есть видимая гипопигментация(белые волосы, кожа, голубая радужка, при ярком свете красный оттенок). С возрастом радужка становится более тёмной, снижается способность пропускать свет.

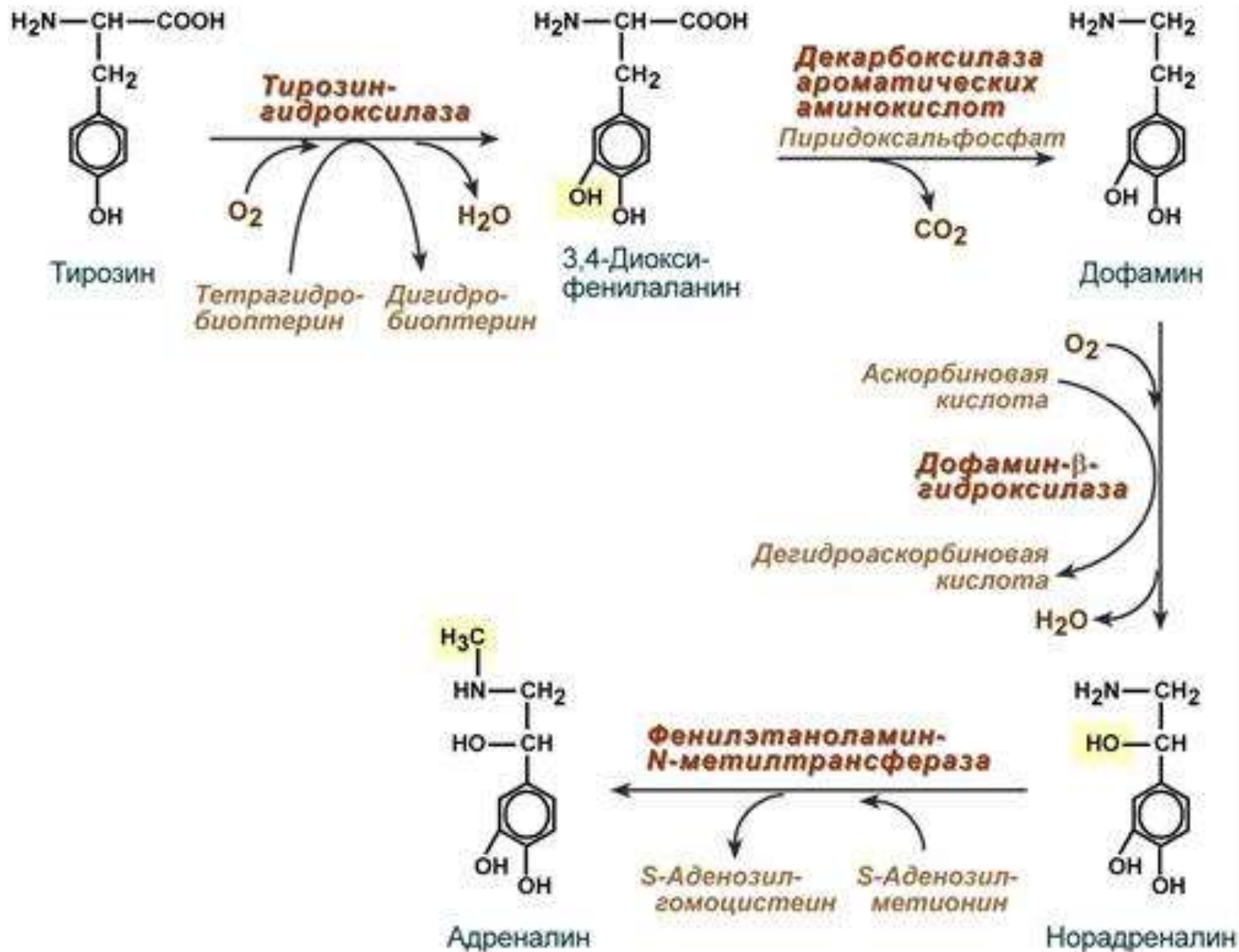


Превращения тирозина в нервной ткани и надпочечниках

- В мозговом веществе надпочечников и нервной ткани из тирозина синтезируется катехоламины.
- Гидроксилирование тирозина в надпочечниках осуществляется Fe^{2+} зависимой тирозингидроксилазой. Это регуляторный фермент (ингибитор - норадреналин).

- Образование ДОФАмина из ДОФА осуществляется ДОФА – декарбоксилазой (кофактор ПФ).
- ДОФАмин превращается в норадреналин под действием дофамингидроксилазы (необходимы Cu^+ , витамин С, $\text{H}_4\text{БП}$)
- Норадреналин в мозговом веществе надпочечников превращается в адреналин под действием фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (источником метильной группы служит SAM).

- Дофамин и норадреналин являются медиаторами в ЦНС.
- Адреналин – гормон широкого спектра действия.
- При нарушении синтеза дофамина может развиваться болезнь Паркинсона среди людей старше 60 лет. При этом снижена активность тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы.
- Симптомы – акинезия (скованность движений), ригидность (напряжение мышц), тремор (непроизвольное дрожание).
- Лечение – заместительная терапия (левадол, мазопар, наком), подавление инактивации дофамина ингибиторами МАО (депренил, ниаламид, пиразидол)



Определение

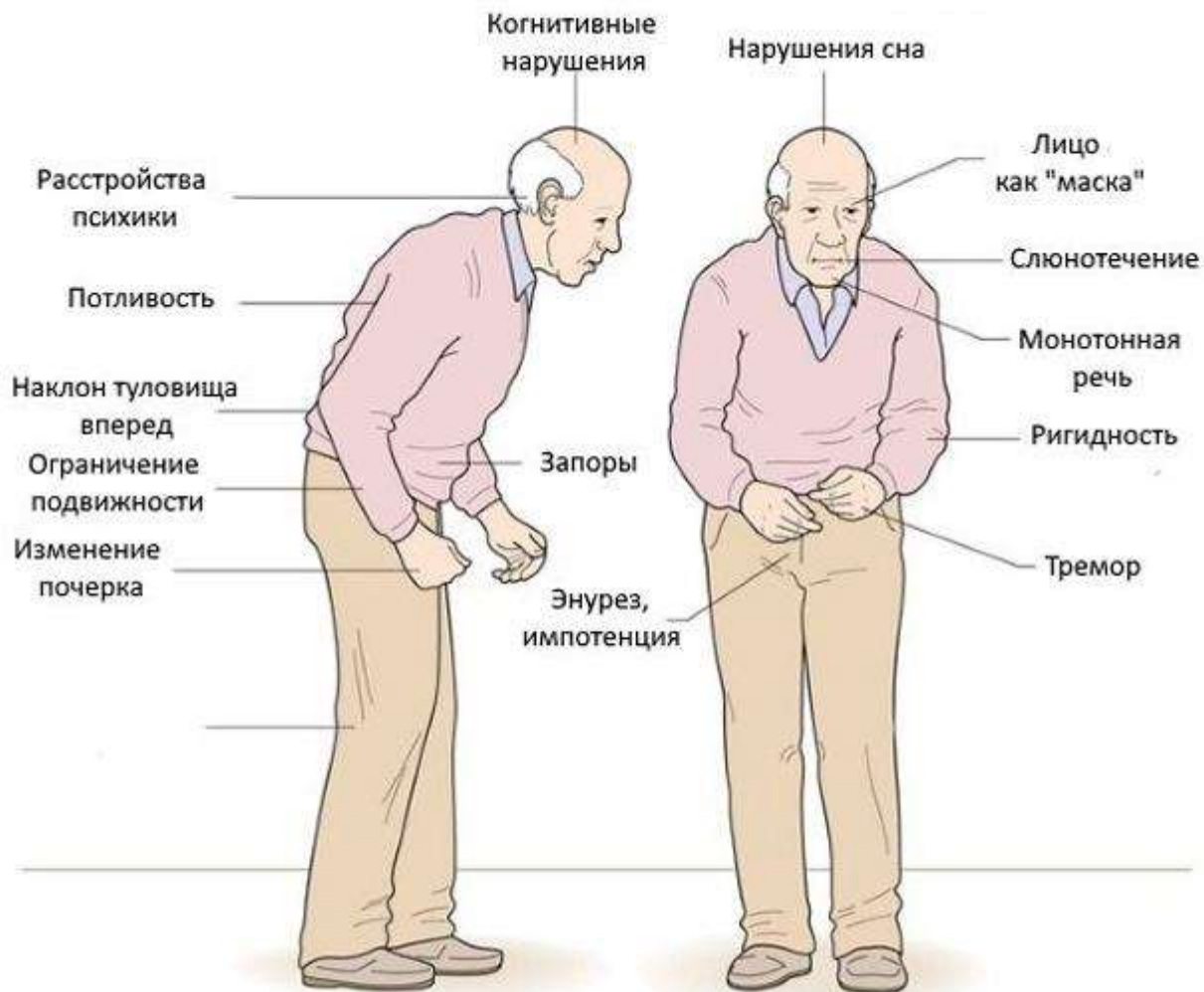
- **Болезнь Паркинсона** - хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание центральной нервной системы, клинически проявляющееся нарушением произвольных движений.
- Впервые описано в 1817 году Джеймсом Паркинсоном в книге "Эссе о дрожательном параличе".
- **Болезнь Паркинсона или паркинсонизм** – заболевание пожилых людей, чаще всего развивается в возрасте 70-80 лет. К сожалению, в последние десятилетия болезнь Паркинсона неуклонно «молодеет», и поэтому нередки случаи возникновения паркинсонизма на шестом десятилетии жизни и даже раньше.



Другие характерные симптомы

- Вовлечение рече-двигательной мускулатуры приводит к нарушению речи - она может стать мало модулированной, неразборчивой
- Нарушение движений изменяет и почерк. Если больной не старается хорошо писать, то нередко бывает трудно прочесть написанное.
- Кроме перечисленных нарушений движения бывают и так называемые вегетативные расстройства: изменение аппетита, слюноотделения, деятельности кишечника (запоры), частое мочеиспускание
- При болезни Паркинсона у больных часто наступает депрессия. Это связано с двумя причинами: во-первых, больной бывает огорчен тем, что не может действовать так же полноценно, как прежде ни на работе, ни дома; во-вторых, при этом заболевании происходит повреждение тех отделов мозга, которые обеспечивают человеку уравновешенное настроение.
- Проявления депрессии разнообразны, но включают в себя ряд характерных симптомов: плохое настроение, необычно быстрая утомляемость, снижение внимания и сосредоточенности, тревога и раздражительность, безразличие к окружающему, снижение аппетита.

Болезнь Паркинсона



СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА



ТРЕМОР



БРАДИКИНЕЗИЯ



НЕУСТОЙЧИВОСТЬ



РИГИДНОСТЬ



ДЕМЕНЦИЯ

Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона



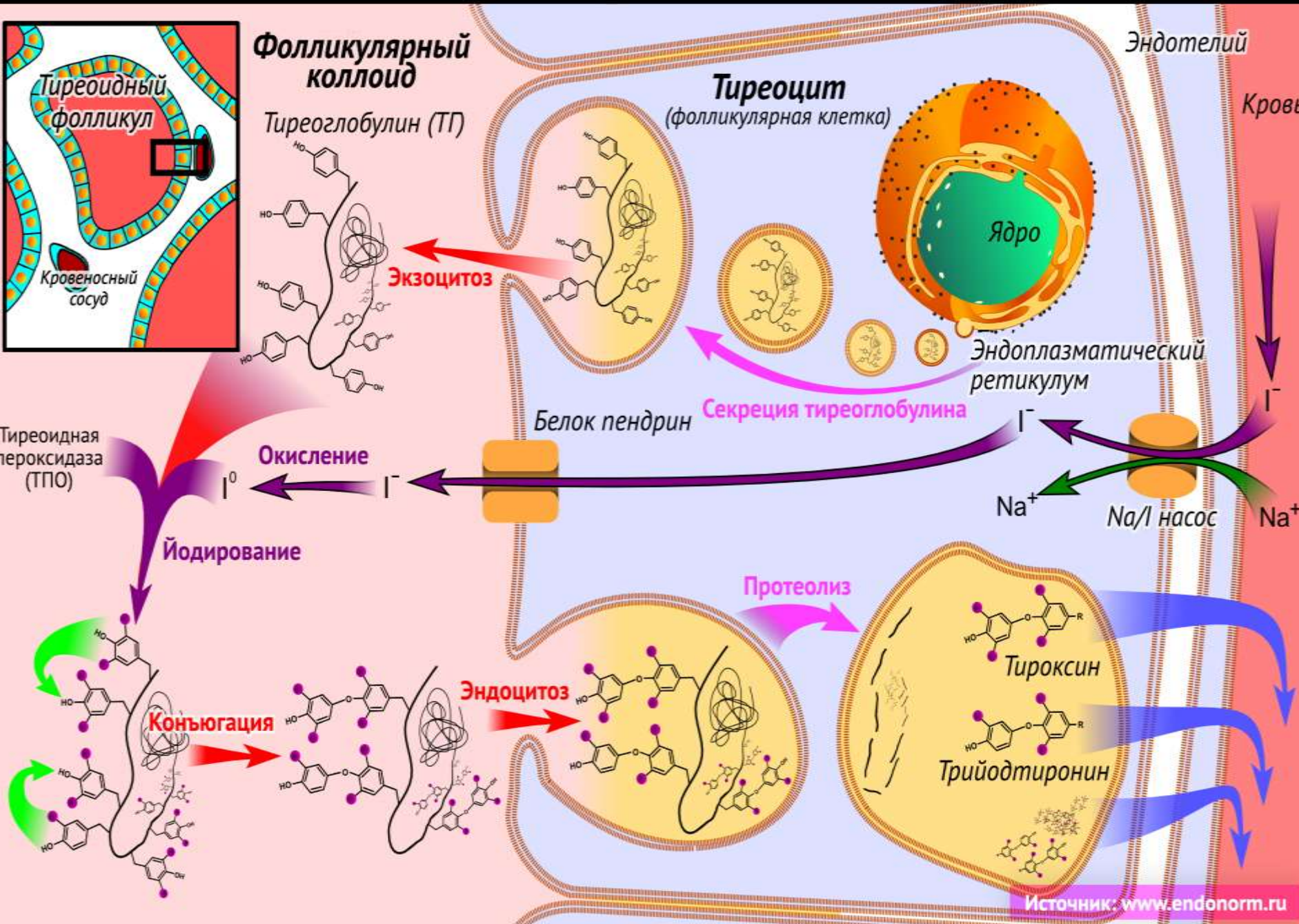
Главное лекарство – душевное тепло...
воля к жизни и любовь к близким...

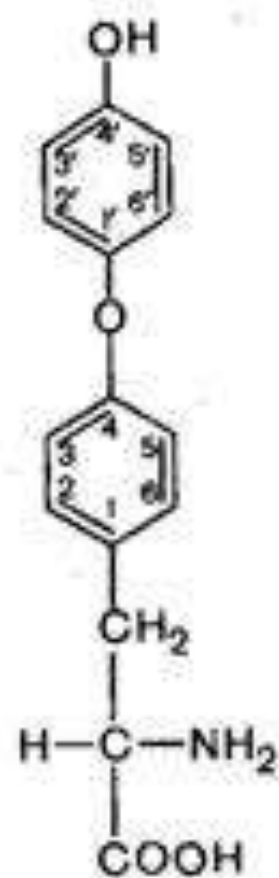
- При снижении в нервных клетках содержания дофамина и норадреналина часто наблюдается депрессивные состояния, а при гиперсекреции дофамина в височной доле мозга наблюдается шизофрения

Преобразование тирозина в щитовидной железе

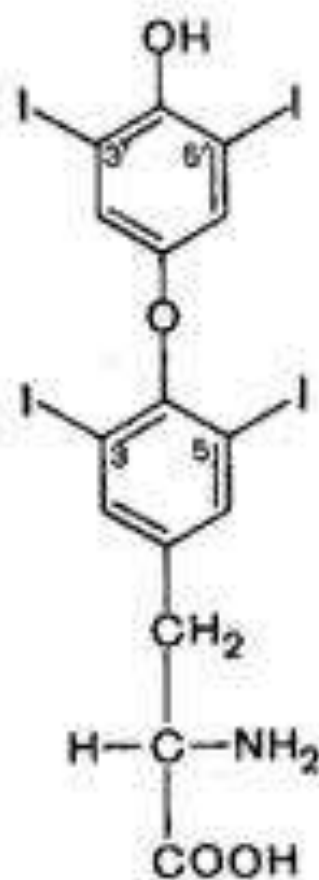
- В щитовидной железе синтезируется йодсодержащие гормоны: тироксин (тетраидтиронин) и трийодтиронин. Это гормоны регулируют в основном энергетический обмен (сопрягают биологическое окисление и окислительное фосфорилирование).
- Нарушение синтеза тирозина приводит к различным заболеваниям (миксидеме, зобу, базедовой болезни и т.д)

Биосинтез тиреоидных гормонов

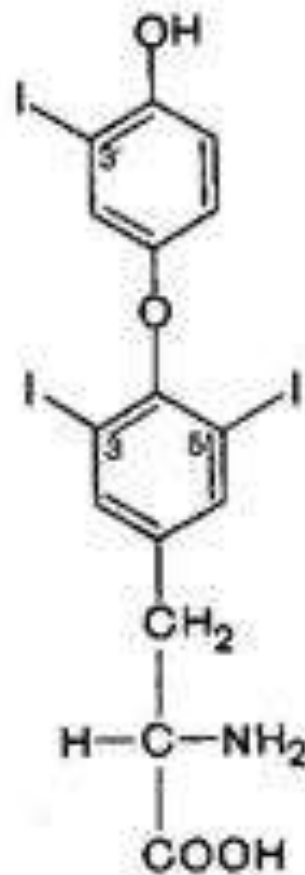




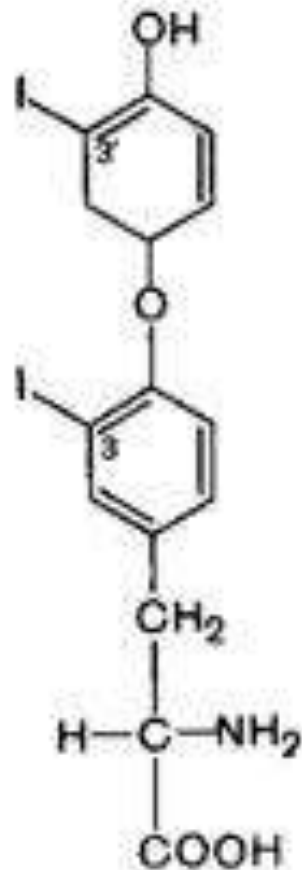
L-тиронин



L-тироксин (3,5,3',5'-
тетрайодтиронин)

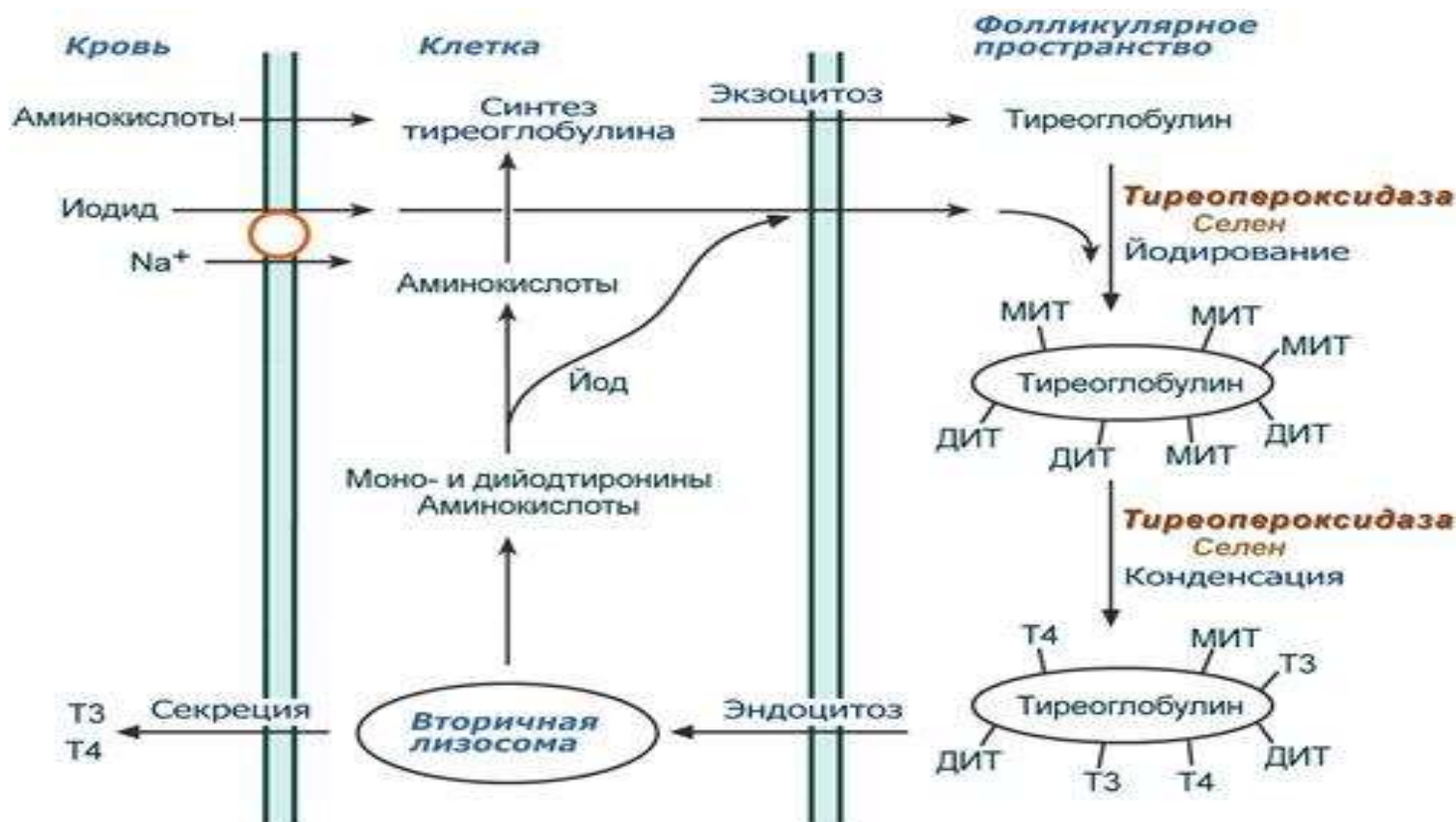


L-3,5,3'-трийодтиронин



L-3,3'-дйодтиронин

Образование гормонов щитовидной железы



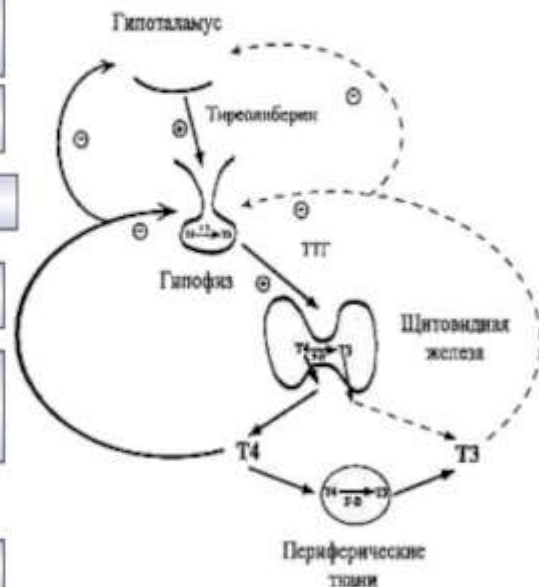
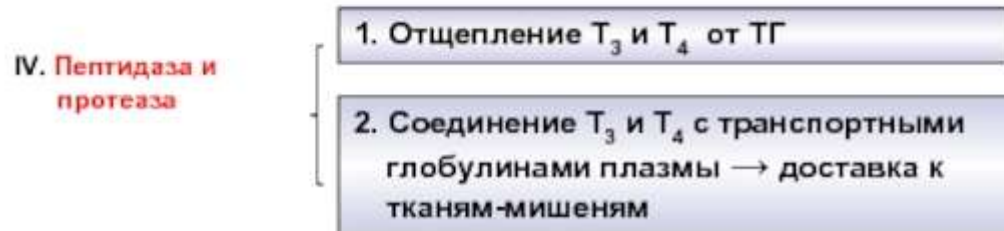
ОБРАЗОВАНИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(N: СБИ-4 - 8 мкг%; МИТ – 20-23%; ДИТ – 30-40%; T_3 – 5-8 %; T_4 – 35%)

А. БИОСИНТЕЗ ГОРМОНОВ:



В. Мобилизация T_3 и T_4 :



Щитовидная железа



Регулирует обмен веществ и развитие организма.

Гормон – **тироксин**.

При гипофункции –
микседема

При гиперфункции –
базедова болезнь



Базедова болезнь.

"Эндокринная регуляция функций
организма человека" 9 класс
Топалова И.И. СОШ № 12

Что такое Базедова болезнь?

- **Базедова болезнь** (или болезнь Грейвса, диффузный токсический зоб) - заболевание, характеризующийся увеличением активности щитовидной железы, ростом размеров этой железы по причине аутоиммунных процессов в организме.
- При зобе замечается **увеличение щитовидки** по причине бурного размножения клеток в этой железе.
- Как правило, это заболевание связано с недостатком йода в организме.
- Базедова болезнь - одна из самых встречаемых заболеваний щитовидной железы. Хотя случаи этого заболевания реже, чем гипотиреоз, всё-таки она находится **на втором месте** после него среди заболеваний щитовидной железы.
- Базедова болезнь, во многих случаях, передаётся наследственно по женской линии. Чаще всего заболевание передаётся через поколение - от бабушки к внучке.

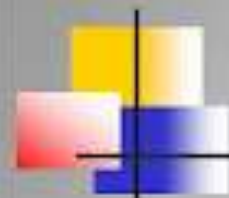




КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- увеличенная щитовидная железа;
- повышенная возбудимость и суетливость;
- учащенное сердцебиение;
- нарушение сна;
- беспричинное беспокойство, торопливая речь;
- тремор рук и потливость;
- беспричинное похудание на фоне повышенного аппетита;
- влажная кожа, тонкие и мягкие волосы.





Базедова болезнь

При гиперфункции гормонов щитовидной железы освобождается много энергии. Процессы распада в организме идут быстро, человек худеет, развивается пучеглазие, зоб. Человек становится раздражительным.



ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЙОДА

Потребление йода россиянами
в 3 раза меньше
нормы



ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА ЙОДА



У БЕРЕМЕННЫХ

Выкидыши,
внутриутробная
гибель плода



У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Задержка умственного
развития



У НОВОРОЖДЕННЫХ

Врожденные
заболевания,
пороки развития



В ЛЮБОМ ВОЗРАСТЕ

Заболевания щитовидной
железы, нарушения
обмена веществ

ЕЖЕДНЕВНАЯ ПОТРЕБНОСТЬ В ЙОДЕ*



для детей
от 1 до 12 лет
90-120 мкг



для взрослых
150 мкг



для беременных
и кормящих
250 мкг

*Международный совет по контролю
за йододефицитными заболеваниями (МСКЙДЗ)

ИСТОЧНИКИ ЙОДА

- морепродукты
- йодированная соль
- фрукты и овощи
- молочные продукты
- крупы



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА