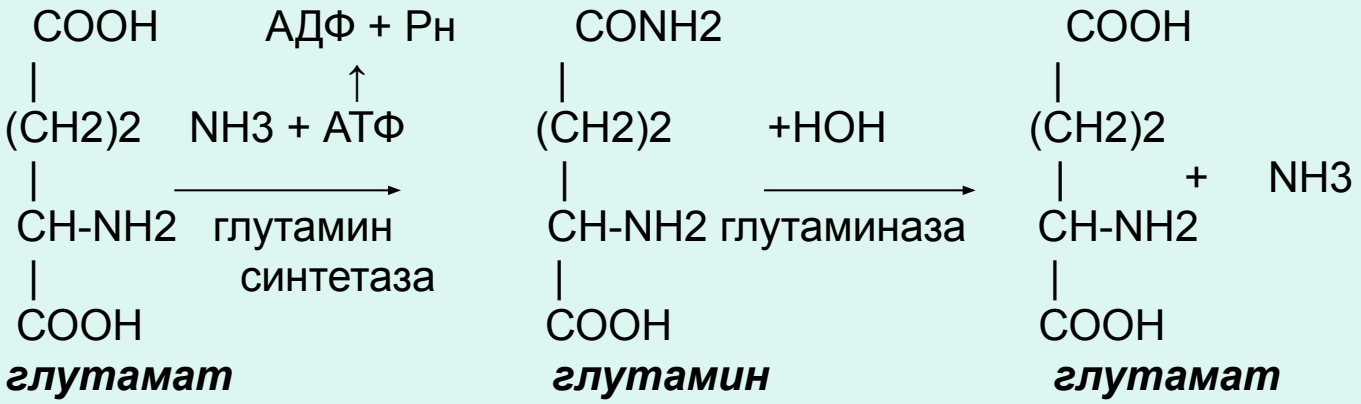
Обезвреживание аммиака. Биосинтез мочевины.

обезвреживания аммиака, которое происходит следующими путями:

- **образованием аммонийных солей,**
- **восстановительным аминированием кетокислот,**
- **образованием амидов аминокислот - аспарагина и глутамина,**
- **образованием мочевины**.

Образование *амидов аспарагиновой и глутаминовой* аминокислот (аспарагина и глутамина) является важным вспомогательным путем связывания аммиака. Этот процесс особенно важен для нервной ткани.



- *Глутамин* и в меньшей степени *аспарагин* являются своеобразной транспортной формой аммиака. Глутамин служит также донором амидной группы необходимого для синтеза различных соединений.
- Током крови глутамин доставляется в почки, где подвергается гидролитическому разрушению глутаминазой почек. Аналогично аспарагиназой разрушается аспарагин.
- Образующийся в почках аммиак используется для нейтрализации кислот, чем обеспечивается сохранение щелочных резервов буферных систем крови и тканей.

Кребс и Гензенлейт (Krebs,Henseleit,1932) установили механизм синтеза мочевины

На первой стадии этого процесса из аммиака и углекислого газа синтезируется карбомоилфосфат:

$$CO_2 + NH_3 \xrightarrow[\text{Карбомоилфосфат синтетаза 1}]{\text{АТФ} \uparrow \; \text{АДФ}} \begin{array}{l} NH_2 \\ / \\ C{=}O \\ \backslash \\ O\text{-}PO_3H_2 \end{array}$$

карбомоилфосфат

карбомоилтрансферазы переносится на орнитин образуется цитруллин,

```
                    NH2          H3PO4                NH2
NH2                 /              ↑                 /
 |      +          C=O      ———————————————→       C=O
CH2                 \       транскарбомоилаза        \
 |                   O-PO3H2                         NH
(CH2)2                                                |
 |                                                   CH2
CH-NH2                                               |
 |                                                 (CH2)2
COOH                                                 |
орнитин                                             CH-NH2
                                                     |
                                                    COOH
                                                  Цитруллин
```

Под воздействием аргининосукцинат-лиазы аргининосукцинат разрушается на аргинин и фумарат

```
 NH2            COOH        АМФ + H3PO4     NH   COOH
 /              |           ↑               //       |                    NH
C=O    +        CH2         АТФ             C- NH-CH                     //
 \              |                            \        |                   C-NH2
  NH            CH-NH2    синтетаза           NH    CH2                    \              COOH
  |             |                             |       |          ———→      NH    +        |
  CH2           COOH                          CH2  COOH    лиаза            |             CH
  |             аспартат                      |                            CH2           ||
(CH2)2                                       (CH2)2                         |             CH
  |                                          |                            (CH2)2         |
  CH-NH2                                     CH-NH2                         |            COOH
  |                                          |                             CH-NH2       Фумарат
  COOH                                       COOH                           |
Цитруллин                              Аргининосукцинат                    COOH
                                                                         Аргинин
```

Далее аргинин гидролизуется аргиназой с образованием орнитина и мочевины.

```
  NH                                                  NH2
 //                                                   |
C-NH2                                                 CH2
 \                              NH2                   |
  NH                           /                      |
  |        +  HOH             C=O     +             (CH2)2
  CH2                          \                      |
  |          аргиназа          NH2                   CH-NH2
 (CH2)2                     мочевина                 |
  |                                                   COOH
  CH-NH2                                            орнитин
  |
  COOH
аргинин
```

За сутки в печени синтезируется 25-30 грамм мочевины, которая выводится из организма с мочой. В норме в крови содержание мочевины составляет 2,5-8,6 ммоль/л

- При циррозе печени мощность орнитинового цикла снижена. В связи с этим и уровень мочевины в крови снижается и повышается уровень аммиака, т.е. наблюдается гипераммониемия.
- У детей тяжелая гипераммониемия наблюдается после острых респираторных и вирусных инфекций по причине снижения активности карбомоилфосфат синтетазы и орнитин-карбомоил-трансферазы.
- Нарушение синтеза мочевины и гипераммониемия возможна и по причине отсутствия соответствующих ферментов синтеза мочевины вследствие наследственного дефекта в геноме.
- При нарушении экскреторной функции почек, например при нефритах, уровень мочевины в крови может повышаться, что приводит к уремии - тяжелому состояния организма, требующему неотложных врачебных вмешательств.

Особенности обмена отдельных аминокислот.

- Вовлечение в общие пути катаболизма без азотистых остатков аминокислот происходит, в конечном счете, через образование следующих метаболитов:
- -через пируват (аланин, цистеин, глицин, серин, треонин),
- -через ацетоацетил-КоА и ацетил-КоА (фенилаланин, тирозин, лейцин, лизин,
- триптофан),
- - через альфа-кетоглутарат (глутамат, аргинин, гистидин, пролин),
- - через сукцинил-КоА (изолейцин, метионин, валин),
- - через фумарат (тирозин, фенилаланин),
- - через щавелево-уксусную кислоту (аспартат).

Особенности обмена серина, глицина и треонина.

- ***Серин и глицин*, в отличие от *треонина*, являются заменимыми аминокислотами. Фермент, катализирующий эту реакцию, серинoксиметилаза использует в качестве кофермента тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК).**

- CH2-OH CH2=ТГФК
- | ТГФК CH2-NH2
- CH-NH2 |
- | серинoксиметилаза COOH
- COOH *глицин*
- *серин*
- Метиленовая группа в молекуле метилен-ТГФК может превращаться под воздействием специальных ферментов в другие одноуглеродистые радикалы (метенил-, формил-, метил), которые используются для синтеза пуриновых нуклеодитов, для синтеза тимина, холина, креатина и др.:
- CH3-ТГФК ← CH2=ТГФК → CH≡ТГФК → O=CH-ТГФК
- *метил-* *метилен-* *метенил-* *формил-*
-

Антивитамины фолиевой кислоты

- Применяемые для лечения бактериальных инфекций сульфаниламиды являются своего рода антивитаминами относительно фолиевой кислоты, оказывая антиметаболитный эффект.
- Используясь, бактериальными клетками для формирования молекулы тетрагидрофолиевой кислоты, сульфаниламиды включаются в нее вместо парааминобензойной кислоты и тем самым нарушаются процессы переноса одноуглеродистых радикалов и, как следствие, нарушается синтез пуриновых нуклеотидов, нуклеиновых кислот и бактериальные клетки гибнут.
- Антиметаболитным эффектом обладают такие препараты как метилтиоурацил, азосерин, фторурацил, мерказалин, мерсалил и другие, но механизм их действия другой, чем у сульфаниламидов.

Синтез глицина

Глицин может синтезироваться также и из треонина:

CH3-CH-CH-COOH

| |

OH NH2

треонин

ФП-CH=O $\xrightarrow{\textbf{альдолаза}}$

CH3-CH=O + CH2-COOH

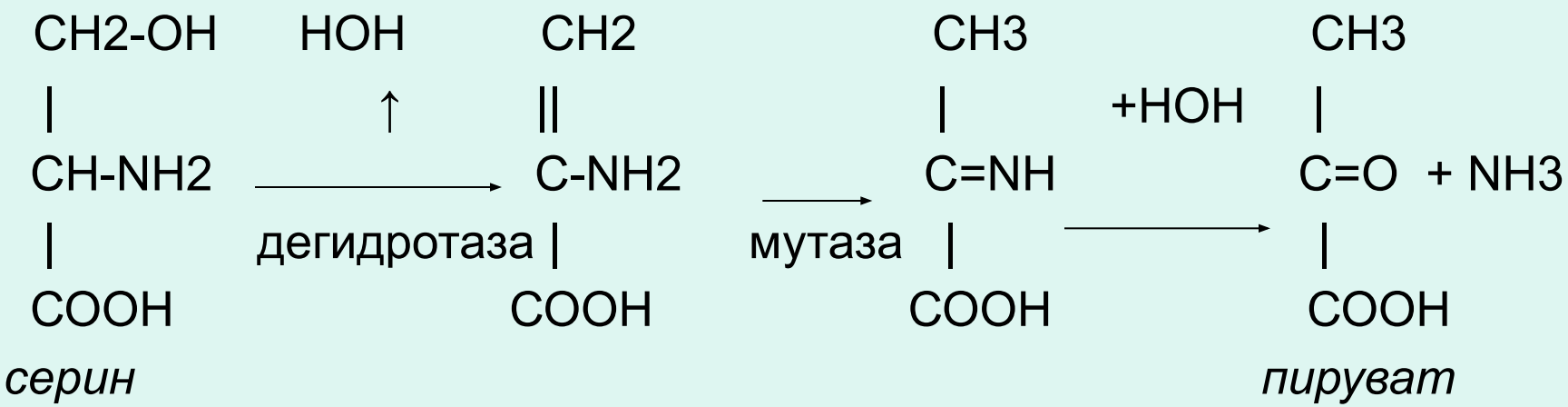
уксусный альдегид

|

NH2 *глицин*

Катаболизм *треонина и глицина* идет через превращение их в серин.

В серии реакций, начинающихся с дегидратации серина, идет образование пирувата и аммиака:



Особенности обмена метионина и цистеина.

- *Метионин* является незаменимой серусодержащей аминокислотой. Основная функция этой аминокислоты состоит в том, что она является донатором метильной группы, используемой для реакций метилирования.
- В реакциях трансметилирования метионин находится ввиде S-аденозилметионина, образующимся из метионина и АТФ под воздействием метионин-аденозилтрансферазы

S-аденозилметионин

+S-CH2-CH2-CH- COOH

| |

CH3 NH2

метионин

+ АТФ → H4P2O7 + H3PO4

метионинаденозилтрансфераза

→ ***S-аденозил-метионин***

S-аденозилметионин

- участвует в реакциях синтеза адреналина из норадреналина,
- В синтезе холина из коламина,
- в синтезе креатина из аминокислот глицина и аргинина,
- в метилировании оснований нуклеотидов нуклеиновых кислот,
- в синтезе мелатонина из N-ацетил-серотонина,
- участвует в обезвреживании лекарственных веществ и чужеродных соединений

Синтез креатина начинается в почках, где под воздействием глицин-амидинотрансферазы из глицина и аргинина

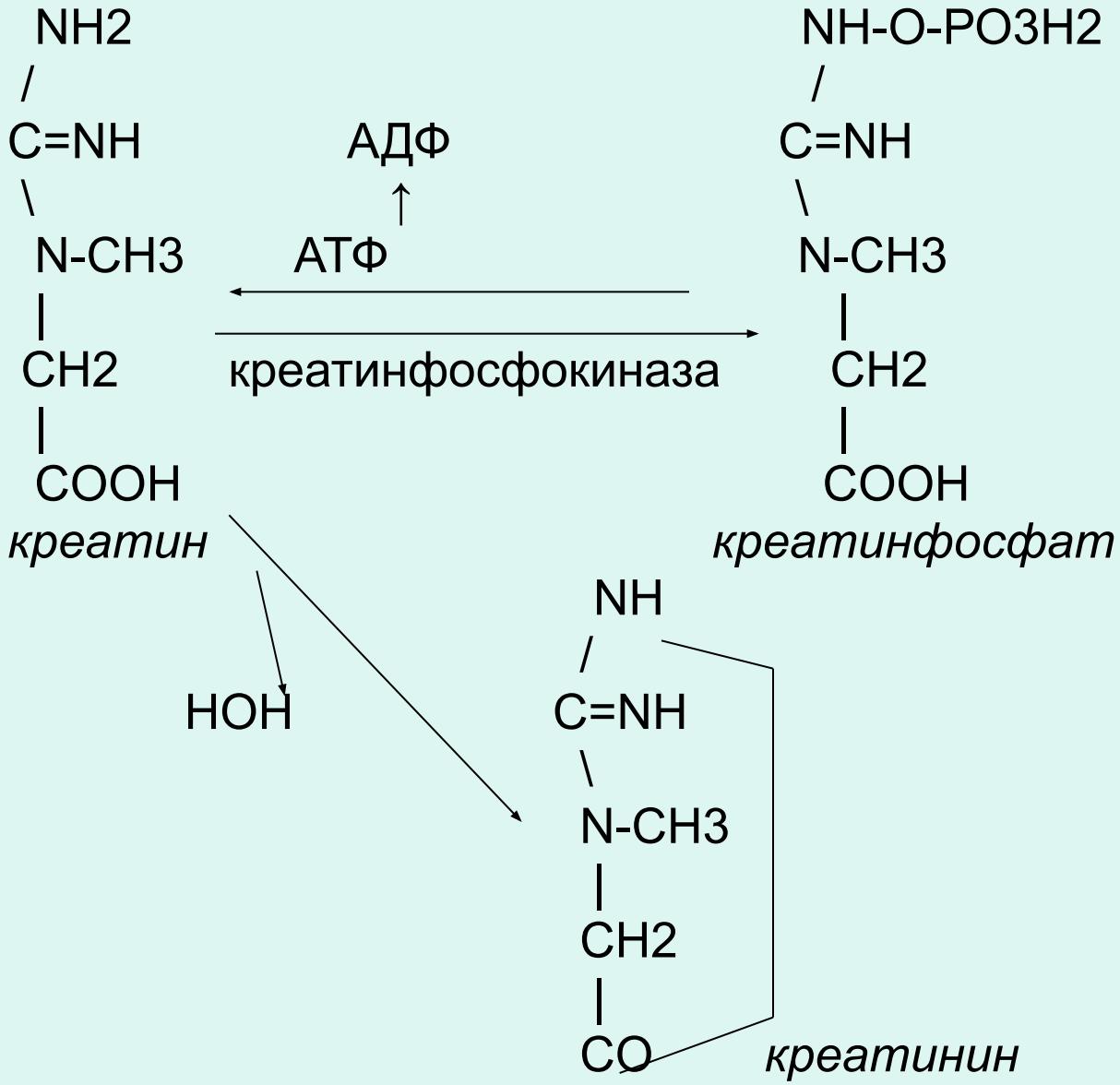
```
NH2                NH2                                  NH2
|                 /                                    /
CH2   +         C=NH                                 C=NH            NH2
|                 \                                    \               |
COOH              NH                                    NH            (CH2)3
глицин              |        ------------------------>   |     +       |
                  (CH2)3        амидинотрансфераза     CH2            CH-NH2
                    |                                    |               |
                   CH-NH2                               COOH           COOH
                    |                              гликоциамин      орнитин
                   COOH
                аргинин
```

Из почек кровотоком гликоциамин доставляется в печень

```
 NH2                                                    NH2
 /                                                      /
C=NH                                                   C=NH
 \                    S-аденозилгомоцистеин             \
  NH                          ↑                         N-CH3
  |                 S-аденозилметионин                   |
  CH2          ———————————————————————————→            CH2
  |                                                      |
  COOH                                                   COOH
```

гликоциамин *креатин*

Креатин доставляется в мышцы, где под воздействием креатинфосфокиназы превращается в макроэргическое соединение креатинфосфат,



S-аденозилгомоцистеин

Образующийся в реакциях трансметилирования из S-аденозил-метионина S-аденозилгомоцистеин, подвергается гидролитическому разрушению с образование аденозина и гомоцистеина:

S-аденозилгомоцистеин $\xrightarrow{H_2O}$ **аденозин** + $\begin{array}{l} CH2\text{-}SH \\ | \\ CH2 \\ | \\ CH\text{-}NH2 \\ | \\ COOH \end{array}$

гомоцистеин

Гомоцистеин **может регенерировать в** ***метионин*** **в присутствии метил-ТГФК, либо используется для синтеза** ***цистеина.***

```
SH   HO-CH2        H2O        S --- CH2                    HO-CH2          CH2-SH
|    |               ↑        |     |                        |               |
CH2  CH-NH2                   CH2 CH-NH2   + HOH             CH2   +         CH-NH2
|  +  |      синтетаза        |     |          гидролаза     |               |
CH2  COOH                     CH2 COOH                       CH-NH2          COOH
|     серин                   |                              |               цистеин
CH-NH2                        CH-NH2                         COOH
|                             |                              гомосерин
COOH                          COOH
гомоцистеин                   цистатионин
```

Гомоцистеин

- Факторы, повышающие уровень гомоцистеина в плазме:
- Генетические дефекты в метаболизме гомоцистеина.
- Дефицит витаминов*:* фолиевая кислота, витамин B12 (кобаламин), витамин B6 (пиридоксин)
- С избытком гомоцистеина связывают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, формирование атеросклеротичнских бляшек, усиленное тромбообразование, нарушение зрения (глаукома), вторичные изменения структуры соединительной ткани, церебральные расстройства.

Метаболизм гомоцистеина нарушется

- **Метаболизм гомоцистеина нарушется**
- при пернициозной анемии,
- почечной недостаточности,
- гипотироидизме,
- при злокачественных новообразованиях: острый лимфобластный лейкоз, рак груди, яичников или поджелудочной железы,
- при тяжелом псориазе.

- **Уровень гомоцистеина повышается:**
- при использовании препаратов антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, фенитоин, карбамазепин),
- антагонистов витамина В6 (теофиллин, азарабин,
- эстроген-содержащие оральные контрацептивы, курение сигарет).
- при старении организма и в период менопаузы.

При нарушениях превращения гомоцистеина в метионин и цистеин в тканях и крови накапливается *гомоцистин*, образующийся из *гомоцистеина*, который выделяется с мочой

```
CH2-SH        HS-CH2                        CH2-S ------ S-CH2
 |              |          - 2H              |              |
CH2           CH2                           CH2            CH2
 |      +      |          ———————→          |              |
CH-NH2        CH-NH2                        CH-NH2         CH-NH2
 |              |                            |              |
COOH          COOH                          COOH           COOH
```

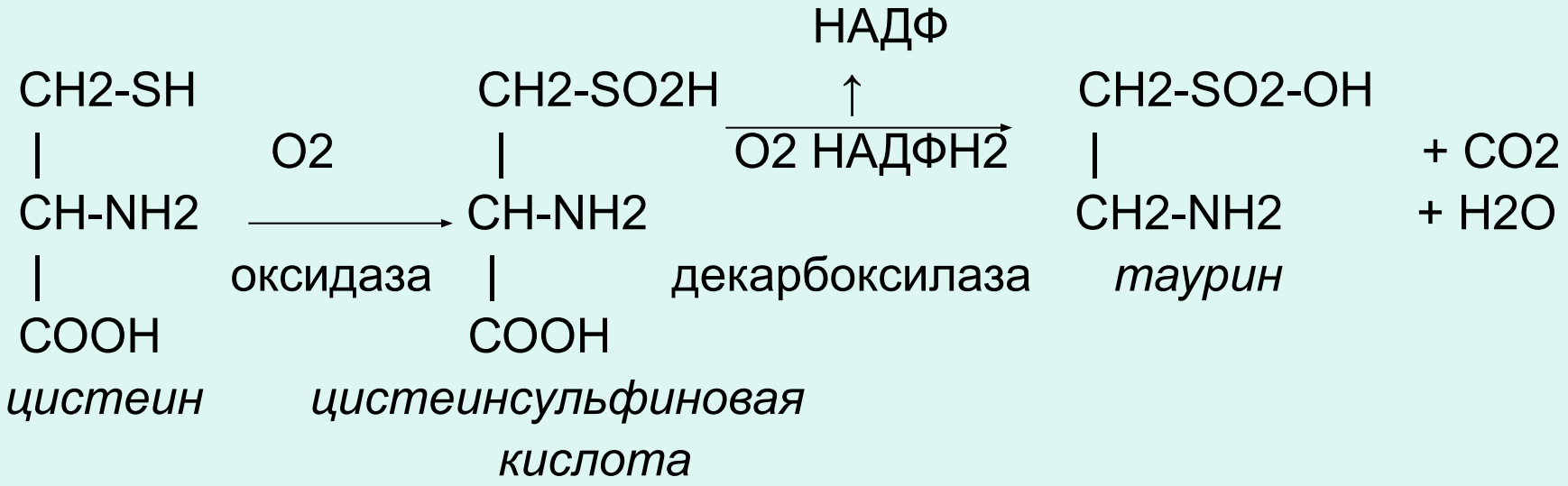
гомоцистеин ***гомоцистеин*** ***гомоцистин***

Гомоцистинурия

- *Гомоцистинурия* является симптомом наследственной недостаточности названных ферментов или следствием недостатка витамина В6, фолиевой кислоты и витамина В12.
- Внешние проявления наследственной недостаточности цистатионинсинтетазы и, как следствие гомоцистинурии, весьма сходны с синдромом Морфана: высокий рост, арахнодактилия, деформация скелета, подвывих хрусталика, возможны гиперкинезы, судорожные состояния, отставание психического развития.

Цистеин является заменимой аминокислотой

- Из цистеина синтезируется глутатион, цистин и таурин. Образование таурина происходит в результате окисления цистеина вначале в цистеинсульфиновую кислоту, с последующим декарбоксилированием ее в *таурин*:

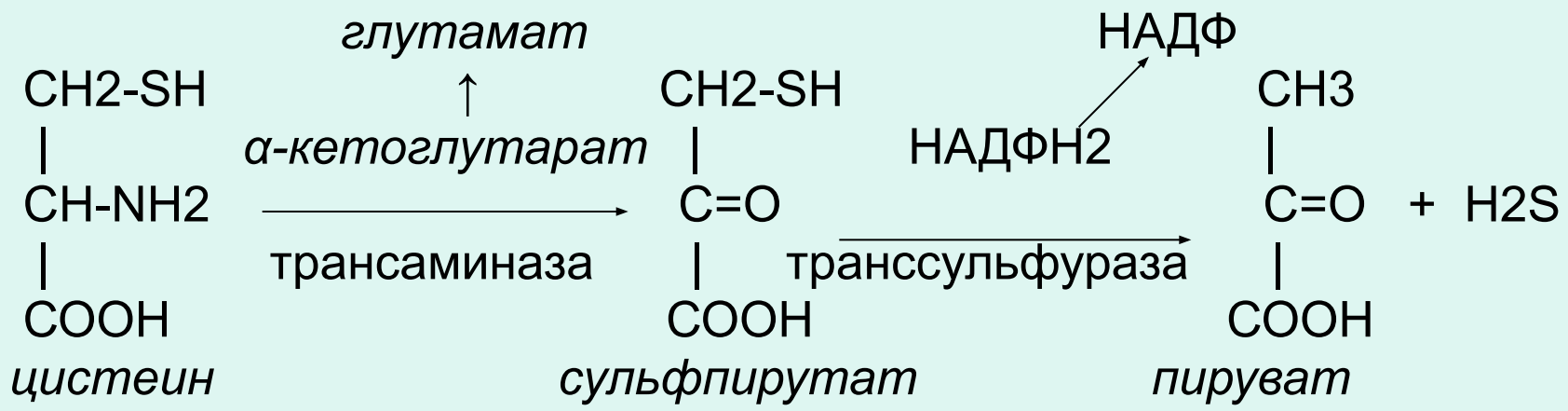


Таурин

- Таурин является соединением, образующим парные комплексы с желчными кислотами, выполняет специфическую, пока неясную функцию в фоторецепторных клетках сетчатки и нейромедиаторную функцию в нейронах мозга.
- Таурин нормализует уровень холестерина, предупреждает токсичное действие гомоцистеина, защищает от повреждения сосудистую стенку и препятствует образованию кровяных тромбов.

Распад цистеина

Разрушение и образование без азотистого остатка цистеина может происходить следующим образом:



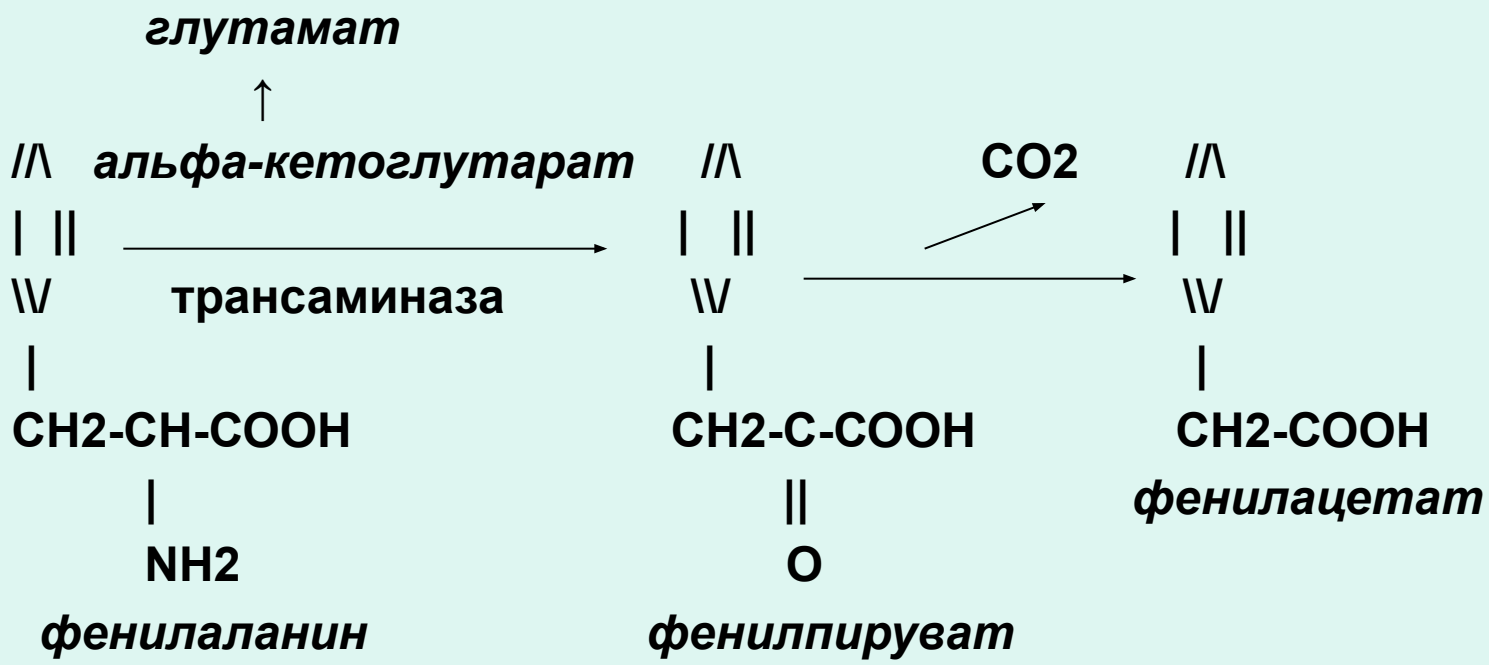
Пируват вовлекается в общие пути катаболизма, а сероводород (H_2S) окисляется до сульфатов (H_2SO_4) и используется для образования фосфоаденозинфосфосульфата (ФАФС), для построения хондроитинсульфатов и других мукополисахаридов.

Фенилаланин

Фенилаланин является незаменимой аминокислотой. Из нее под воздействием фенилаланингидроксилазы синтезируется тирозин. Кофактором этого фермента является дигидробиоптеридин, а восстановителем НАДФН2:

```
                    НАДФ          OH
                     ↑             |
 //\      O2     НАДФН2          //\
 |  ||    ──────────────────────  |  ||  + HOH
 \\/        гидроксилаза          \\/
  |                                |
  CH2-CH-COOH                     CH2-CH-COOH
        |                               |
       NH2                             NH2
   фенилаланин                     тирозин
```

Фенилпировиноградная олигофрения (болезнь Фелинга).



Тирозин

- *Тирозин* - заменимая аминокислота, синтезируется из фенилаланина и является соединением,
- из тирозина синтезируется :
- пигмент меланин,
- гормон мозгового вещества надпочечников адреналина,
- гормоны щитовидной железы тироксин и трииодтиронин
- медиаторы нервной системы - дофамин и норадреналин.

Образование без азотистого остатка тирозина

происходит в реакции трансаминирования с альфа-кетоглутаратом. При этом образуется пара-окисфенилпируват, который под воздействием n-оксифенилпируватоксидазы превращается в гомогентизиновую кислоту.

```
 OH        глутамат                OH                          OH
 |            ↑                    |            CO2            |
//\       α-кетоглутарат          //\              ↑          //\
|  ||      ------------------>    |  ||  вит C + O2          |   ||      ------------>
\\/        трансаминаза            \\/     оксидаза            \\/ \ OH
 |                                 |                           |
 CH2-CH-COOH                      CH2-C=O                     CH2-COOH
        |                                |
        NH2                              COOH
```

тирозин *n-оксифенилпируват* *гомогентизиновая кислота*

Гомогентизиновая кислота

- разрушается с образованием фумарилацетоацетата, которая гидролизуется с образованием фумарата и ацетоацетатат.
- Нарушение катаболизма тирозина имеет место при *алкаптонурии* - ферментопатии, связанной с дефектом оксидазы гомогентизиновой кислоты.
- При этом заболевании имеет место *накопление гомогентизиновой кислоты*, которая в присутствии кислорода полимеризуется с образованием черного пигмента - *алкаптона.*
- Алкаптон откладывается в коже, окрашивая ее в темно желтый цвет (охроноз), в хрящах и сухожилиях, вызывая деформацию суставов.

Фоликулярными клетками щитовидной железы из тирозина синтезируются гормоны иодтиронины - *тироксин и трииодтионин*.

```
                                                          OH
                                                           |
                                                        J_//\ _J
                                                          |   ||
   OH      2HOH            OH                             \\/
    |        ↑              |                              |
   //\    2J  + H2O2      J_//\ _J                         O
2  |   ||                2   |   ||                        |          +    CH2=C-COOH
   \\/       иодаза        \\/                          J_ //\ _J                  |
    |                       |                              |   ||                  NH2
   CH2-CH-COOH            CH2-CH-COOH                     \\/            дегидроаланин
        |                      |                            |
       NH2                    NH2                       CH2-CH-COOH
   тирозин              дииодтирозин                          |
                                                             NH2
                                          тироксин ( 3`,5`,3,5-тетраиодтиронин)
```

Гормонально активным является также 3`,3,5-трииодтиронин.

Синтез меланина

```
 OH                      OH
  |                  HO  |                                  O
 / \\     Cu ( O )     \/ \\        Cu      -2H               \\/\\ __
||   |   ———————→     ||   |    ————————————————→            |   |   |    ————————→
 \ //    тирозиназа    \ //      полифенооксидаза            //\ //   CH-COOH
  |                     |                                  O          |
 CH2-CH-COOH   CH2-CH-COOH                                            NH2
        |                    |
       NH2                  NH2                                  ДОФА-хинон
   Тирозин              ДОФА
```

```
      OH                                          O
       \ / \\  ___                  -2 H            \\ / \\  ___
       ||   |      |_COOH                            |     |      |_COOH
——————→ / \// \NH/              ————————————→      // \//  \NH/
     OH                                           O
   лейко-ДОФА-хинон                            ДОФА-хром
```

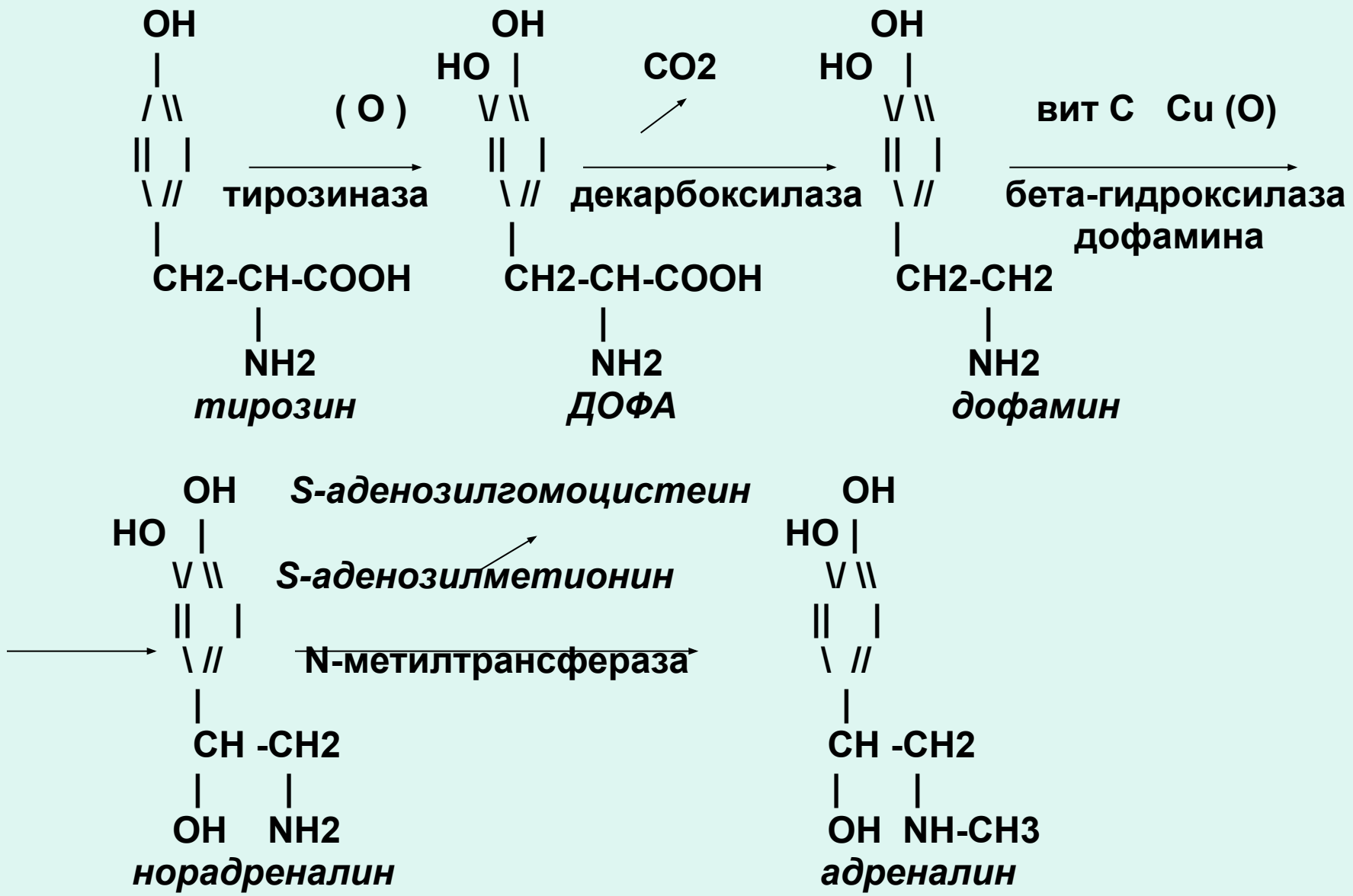
Синтез меланина

```
        HO                                O
            \  /  \\___      - 2H          \\/ \\ ___
             ||    |      ||  ———————→     |    |      ||  ———————→  МЕЛАНИН
 ———————→   / \   //\NH/                   //\   /\NH/
        HO                            O
```

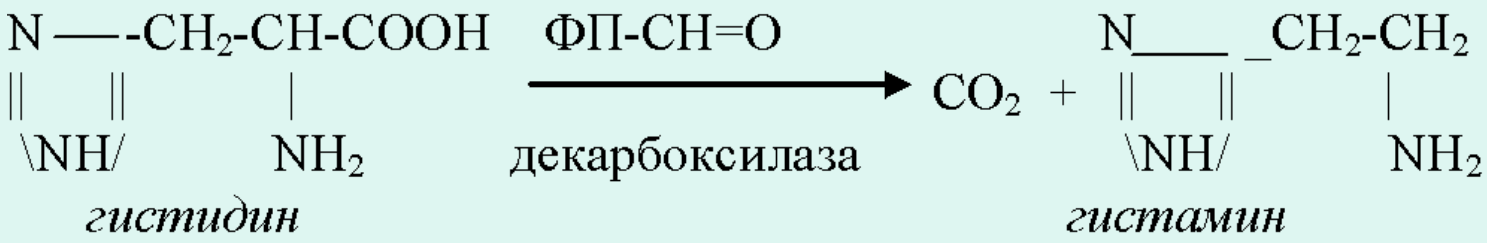
5,6-диоксииндол *индол-5,6-хинон*

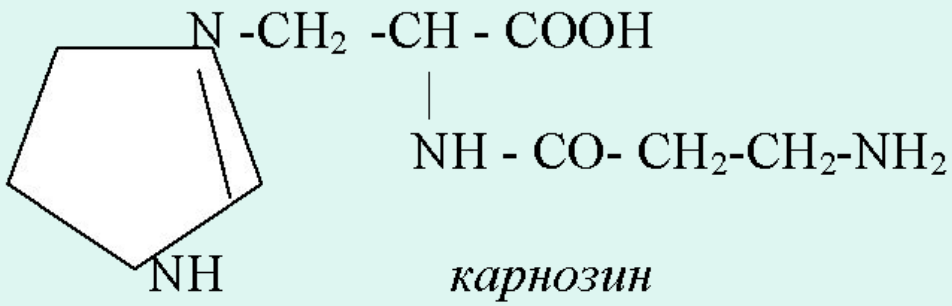
В результате конденсации 5,6-диоксииндола и индол-5,6-хинона образуется димер меланина, к которому окислительным путем присоединяются диоксииндольные звенья с образованием в конечном итоге высокополимерного соединения - черной пигмент меланин.

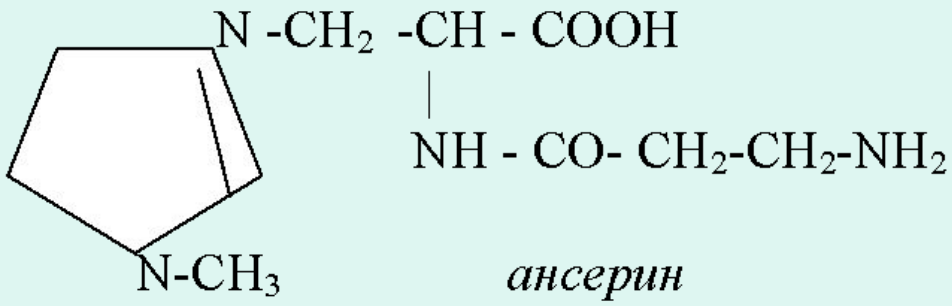
Синтез дофамина, норадреналина и адреналина



Гистидин используется синтеза гистамина, *карнозина* и *ансерина*.







- **Карнозин (β-аланил-гистидин) и**
- **ансерин (N-метил-карнозин)**
- эти гистидиновые дипептиды, являются специфичными метаболитами деградации миофиблллирных белков актина и миозина мышц.
- Установлено что карнозин и ансерин имеют отношение к формированию гистидиновой буферной системы поддерживающей pH в пределах 6-7.

- Карнозин оказывает антиоксидантное действие, особенно в мозгу. Это сильный антиоксидант и антигликоциновый агент,
- он подавляет действие альдегидов (нейротоксинов),
- выводит тяжелые металлы, предотвращает неврологическую дегенерацию и мышечную атрофию,
- предотвращает в клетках и в хрусталиках глаз сшивки коллагена (химическую реакцию между свободными радикалами и белковыми молекулами, которая ускоряет старение и отдаленные дегенеративные заболевания

дезаминирование гистидина

При дезаминировании гистидина образуется уроканиновая кислота, которая под воздействием уроканиназы в печени превращается в имидазолонпротионат:

```
N --- C-CH2-CH-COOH     - NH3                N----C-CH=CH-COOH
 ||     ||          |          ———————→      ||     ||  ———————→
 \NH/             NH2      гистидаза            \NH/       уроканиназа
    гистидин                                 уроканиновая кислота

                N-----CH - CH2 -CH2-COOH
                 ||     |
   ———→          \NH/ \\
                        O
        имидазолонпропионат
```

- **Отсутствие гистидазы приводит к гистидинемии - наследственному заболеванию, которое проявляется отставанием психомоторного развития ребенка и по клинике напоминает фенилпировиноградную олигофрению, но в менее выраженной форме.**
- **Характерны нарушение речи, моторная алалия, снижение слуха, гидроцефалия,**
- **имеет место судорожная готовность, деформация скелета.**
- **Важным признаком заболевания служит отсутствие метаболитов уроканинового пути катаболизма гистидина в биологических жидкостях организма.**
- **Лечение гистидинемии основано на тех же принципах, которые применяются при фенилпировиноградной олигофрении:**
- **назначаются белковые гидролизаты, лишенные гистидина.**

Триптофан

Триптофан является незаменимой аминокислотой, используется для синтеза серотонина и мелатонина.

Гидроксилирование триптофана приводит к образованию 5-окситриптофана.

При декарбоксилировании 5-окситриптофана образуется биогенный амин *серотонин* :

```
OH                                                                  HO
 \ //\ ___ _CH2-CH-COOH   ФП-CH=O                                    \ //\ ___ _CH2-CH2
  |   ||    ||        |                  ---------->   CO2  +   |   ||    ||       |
  \\/ \NH/        NH2        декарбоксилаза                        \\/ \NH/        NH2
5-окситриптофан                                                    серотонин
```

Примерно 90% серотонина содержится в хромаффинных клетках кишечника.

Остальная часть содержится в тучных клетках кожи, селезенке, печени, почках, легких, где выполняет роль местного гормона, обеспечивая межклеточные контакты ,

вызывает сокращение гладкой мускулатуры внутренних органов, сужение кровеносных сосудов, повышает количество тромбоцитов.

В сером веществе мозга, в гипоталамусе серотонин исполняет роль медиатора.

Считается, что серотонин необходим для сна

Серотонин является биологическим предшественником гормона эпифиза мелатонина

```
HO                                        CH3-O
  \ //\ ______CH2-CH2                       \ //\ _____CH2-CH2   CH3
   |   ||     ||         |                  |   ||     ||         |       |
    \\/ \NH/        NH2   ———————→           \\/ \NH/          NH---C=O
```

серотонин *мелатонин*

Превращение серотонина в мелатонин периодически меняется в течение суток и зависит от освещенности:

в темноте синтез мелатонина усиливается,

днем (на свету) синтез мелатонина прекращается.

Мелатонин тормозит секрецию ГТГ гипофизом и этим угнетает половое созревание и половую активность

Катаболизм триптофана

- Под воздействием фермента *2.3-диоксигеназы* (пирролаза) происходит де циклизация пиррольного кольца триптофана и образуется **формилкинуренин**.
- При гидролизе формилкинуренина, отщепляется формил и образуется кинуренин, гидроксилирование которого приводит к образованию 3-оксикинуренина, который разрушается *кинурениназой* с **образованием аланина и 3-оксиантраниловой кислоты**.
- **Из 3-оксиантраниловой кислоты синтезируются хинолиновая, пиколиновая и никотиновая кислоты**.
- Никотиновая кислота (витамин PP) является структурным компонентом коферментов анаэробных дегидрогеназ НАД и НАДФ.

- Из кинуренина под воздействием кинуренинтрансаминазы может образоваться ***кинуреновая кислота*, а из 3-оксикинуренина - *ксантуреновая кислота***
- Промежуточным метаболитом триптофана является α-аминоадипиновый полуальдегид, который трансаминируется в α**-кето адипиновую кислоту.**
- При окислительном **декарбоксилировании α-кетоадипиновой кислоты образуется глутарил-КоА**.
- **Далее глутарил КоА декарбоксилируется до бутирил-КоА, который в реакциях β-окисления разрушается до ацетил-КоА**.

Нарушения обмена триптофана

- ***Болезнь Гартнепа*** - генетически обусловленное нарушение всасывания триптофана в кишечнике и проксимальных отделах почечных канальцев. Для болезни характерен : пеллагроподобный дерматит, фотодерматоз, хореоформный гиперкинез, умственная отсталость.
- **В основе синдрома "*голубых пеленок*" лежит нарушение всасывания триптофана, из которого в кишечнике образуется индол и далее синие индиго.**
- **Синее индиго окрашивает мочу в синий цвет**.

- ***Синдром Тада*** **-связан с эндогенным дефицитом никотиновой кислоты и избытком образования индольных соединений и триптофанурией. В результате развивается глубокая *умственная отсталость и нанизм*.**
- ***Синдром Прайса*** - накапливается кинуренин, формилкинуренин и другие метаболиты. В результате развиваются симптомы склеродермии.
- ***Наследственная ксануренурия*** **(*синдром Кнаппа-Комровера*).**
- **Болезнь вызвана недостаточной активностью пиридоксальзависимой кинурениназы**.

- ***Наследственная ксануренурия*** **(*синдром Кнаппа-Комровера*).**
- **При этом заболевании имеют место изменения интеллекта и нарушения психики:**
- **склонность к истерическим реакциям, состояниям аффекта и немотивированным поступкам,**
- **фобиии, сомнабулизм, приступы психомоторного возбуждения и судороги,**
- **аллергические проявления кожи (*аллергические дерматозы*): себорейный дерматит, различные экземы, фотодерматоз, экзема, нейродерматит,**
- **упорный стоматит, хейлит и глоссит,**
- **бронхиальная астма**

Валин, лейцина и изолейцин

- **Эти аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью, являются незаменимыми аминокислотами**.
- Катаболизм этих аминокислот осуществляется на первой стадии путем трансаминирования с α-кетоглутаратом.
- Затем идет процесс окислительного декарбоксилирования образовавшихся α-кетокислот имеющих разветвленные углеводородные цепи.
- Далее, кислоты (изобутирил-КоА, изовалерил-КоА, метил-бутирил-КоА) подвергаются β-окислению.
- **Известны наследственные дефекты метаболизма валина, лейцина и изолейцина**.

- Вследствие генетического дефекта фермента катализирующего окислительное декарбоксилирование α-кетокислот с разветвленной углеводородной цепью,
- **Эти кислоты накапливаются и выводятся из организма, придавая моче и выдыхаемому воздуху запах кленового сиропа"*болезнь кленового сиропа*".**
- Болезнь сопровождается мышечной ригидностью, судорогами, слепотой.
- Без соответствующего лечения болезнь приводит к смерти.

- **Редким нарушением катаболизма лейцина является *изовалерьяновая ацидемия* - неспособность организма окислять изовалерил-КоА**.
- Болезнь характеризуется усиленным рвотным рефлексом ***("рвотная болезнь").***
- Подобное состояние наблюдается при **отравлении плодами экки-дерева, содержащего яд гипоглицин А, блокирующий фермент дегидрогеназу изовалерил-КоА**.
- Болезнь сопровождается повреждением ЦНС, а смерть наступает в результате развивающейся гипогликемии

Глюкогенные и кетогенные аминокислоты

- *Аминокислоты*, без азотистые остатки которых могут быть использованы для синтеза углеводов, получили название *глюкогенных*.
- К *глюкогенным аминокислотам* относятся аланин, цистеин, глицин, серин, треонин - образующие безазотистый остаток пируват, а также аминокислоты - аспартат, аргинин, гистидин, пролин, глутамат, изолейцин, валин и метионин. Относительно глюкогенными являются аминокислоты фенилаланин и тирозин.
- Аминокислоты, безазотистые остатки которых могут быть использованы для синтеза кетоновых тел и жирных кислот получили название *кетогенных аминокислот*.
- К ним относятся лейцин, лизин, триптофан, изолейцин, фенилаланин и тирозин

Инсулин и обмен веществ

- *Инсулин,* увеличивая проницаемость плазматических мембран для глюкозы и некоторых аминокислот,
- **стимулирует синтез гликогена из глюкозы в печени и мышцах,**
- **синтез жиров из углеводов в печени и жировой ткани,**
- **синтез белков в печени, мышцах и других органах.**
- Все эти изменения направлены на ускоренное использование глюкозы тканями, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови.
- **Через вызываемую гипогликемию, инсулин способствует процессу мобилизации гликогена и липидов, в результате концентрация глюкозы и жирных кислот в крови повышается и усиливается их катаболизм**.
-

- **При сахарном диабете,** когда имеет место недостаточный синтез инсулина поджелудочной железой (диабет 1 типа)
- или, когда эффекты имеющегося в достаточных количествах инсулина (диабет 2 типа) не достигают цели,
- **в организме взаимосвязано нарушаются аминокислотный, липидный и углеводный обмены**.
- **Болезнь проявляется следующими симптомами:**

  гипергликемия и глюкозурия, ацидоз, кетонемия и кетонурия,

  гиперазотемия и гиперазотурия, полиурия и полидипсия.

Последствия гипергликемии при сахарном диабете

- **Наиболее частые осложнения сахарного диабета - поражение почек, сетчатки и хрусталика глаз, нервов, артерий.**
- **Причиной всему этому - длительная гипергликемия приводящая к гликолизированию белков и как следствие, приводящая к изменению свойств белков и нарушению их функций. Одновременно усиливается образование гликолипидов, гликопротеинов и протеогиканов.**

- ***При сахарном диабете*** **в 2-3 раза больше чем в норме идет образование гликолизированного гемоглобина отличающегося от нормального гемоглобина сродством к кислороду. У**
- **силивается гликолизирование белка хрусталика глаза кристаллина, который вследствие этого образует крупные агрегаты, рассеивающие свет и уменьшающие прозрачность хрусталика. Образуется катаракта.**

- **Вследствие постоянно высокого уровня глюкозы в клетках артериальных стенок, в эритроцитах, клетках Шванна, в хрусталике и сетчатке глаза, в семенниках идет усиленное превращение глюкозы в сорбитол (при галактоземии сорбитол образуется из галактозы).**
- **Сорбитол плохо проникает через клеточные мембраны и его накопление приводит к осмотическому набуханию клеток и нарушению их функций.**
- **Повышение концентрации сорбитола в швановских клетках нервной ткани, приводит к уменьшению структуры миэлиновой оболочки, к нарушениям проводимости аксона. Нарушается чувствительность, возникают онемения в разных частях тела.**

- **Накопление сорбитола, гликопротеинов, протеогликанов и гликолизированного коллагена приводит к набуханию и утолщению базальных мембран, к окклюзии капилляров в клубочках почек. Нарушается фильтрационная функция почек.**
- **Аналогичные изменения капилляров происходят в сетчатке глаза. Возникает отек сетчатки и появляются кровоизлияния, приводящие к слепоте.**

Белковая недостаточность

- При питании человека исключительно растительной пищей может возникнуть **состояние белковой недостаточности, особенно тяжело проявляющейся в детском возрасте**.
- Болезнь, вызванная белковой недостаточностью у детей, получила **название квашиоркор (красный мальчик), признаками болезни являются красный цвет кожи и волос, задержка роста, малокровие, поражение почек и печени**.
- Болезнь является следствием низкого содержания лизина в растительной пище.