

# Poruchy metabolismu aromatických a větvených aminokyselin

Poruchy metabolismu AMK dělíme na poruchy AMK větvených a aromatických.

## Stručné repetitorium biochemie

Aminokyseliny můžeme dělit na **aromatické** a **větvené**. S výjimkou tyrosinu (Tyr) jsou aromatické i větvené AMK **esenciální**, **Tyr** je **podmíněně esenciální** (je-li nedostatek fenylalaninu).

- **aromatické**: fenylalanin (Phe), tyrosin (Tyr)
- **větvené**: valin (Val), isoleucin (Ile), leucin (Leu)

Dále mohou být AMK dělené na **ketogenní** a **glukogenní**.

- *ketogenní*
  - acetyl-CoA → Leu, Ile
  - acetoacetát → Phe, Tyr, Leu
- *glukogenní*
  - fumarát → Phe, Tyr
  - sukcinyl-CoA → Val, Ile

## Přehled metabolismu větvených AMK

První tři reakce - *transaminace*, *dekarboxylace* a *dehydrogenace* - jsou společné pro **všechny** tyto AMK. AMK **procházejí játry**.

### Společné reakce

**Transaminace** (1. reakce) společnou transaminázou (aktivita nejvyšší v myokardu a kosterním svalu, nízká v játrech) - vznikají příslušné 2-oxokyseliny (val → 2-oxoisovalerát, leu → 2-oxokapronát, ile → 2-oxometylvalerát); **blok u hypervalinémie**

**Dekarboxylace** (2. reakce) a **dehydrogenace** (3. reakce) - probíhá v mitochondriích → specifická multienzymová dehydrogenáza → vzniká acyl-CoA o jeden uhlík kratší než původní oxokyselina; **blok (2 - dekarboxylace) u nemoci javorového sirupu; blok (3 - dehydrogenace) u isovalerové acidémie**

### Výsledek:

- Val → methylakryloyl-CoA
- Leu → β-methylkrotonoyl-CoA
- Ile → tigloyl-CoA

### Specifické reakce jednotlivých meziproduktů větvených AMK

#### VALIN

methylakryloyl-CoA → β-hydroisobutyryl → β-hydroxyisobutyryl → methylmalonátsemialdehyd → methylmalonyl-CoA → **deficit kofaktoru enzymu - vit. B12 při metylmalonové acidurii** → sukcinyl-CoA

#### LEUCIN

β-methylkrotonoyl-CoA → methylglutakonyl → β-hydroxy-β-metylglutaryl-CoA → acetoacetát-CoA + acetyl-CoA

#### ISOLEUCIN

tigloyl-CoA → α-methyl-β-hydroxybutyryl-CoA → α-metylacetacetyl-CoA → acetyl-CoA + propionyl-CoA

## Přehled metabolismu aromatických AMK

1. tyrosin vzniká z fenylalaninu účinkem **fenylalaninhydroxylázy** (monooxygenáza), jako kofaktor potřebuje **tetrahydrobiopterin** (dárce vodíků)
2. transaminace tyrosinu na p-hydroxyfenylpyruvát – hydroxylázou (dioxygenáza) přeměněn na homogentisát (aromatický kruh)
3. přerušení aromatického kruhu homogentisátu → **homogentisátoxygenáza**
4. konečnými produkty jsou fumarát a acetoacetát

*Hydroxyláza je **aktivní až po narození**. Aromatické AMK jsou výchozím produktem syntézy katecholaminů, melaninu a hormonů gl. thyroidea.*

FENYLALANIN → **blok u PKU (deficit fenylalaninhydroxylázy nebo kofaktoru); opoždění činnosti enzymu u opožděné hyperfenylalanémie** → tyrosin → **blok u tyrosinémie typu II. (tyrosintransamináza)** → p-hydroxyfenylpyruvát → homogentisát → **blok u alkaptonurie (homogentisátoxygenáza)** → 4-maleinylacetacetát → **blok u tyrosinémie typu I. (maleinylacetacetáthydroláza)** → 4-fumarylacetacetát → **blok u tyrosinémie typu I. (fumarylacetacetáthydroláza)** → fumarát + acetoacetát

## Poruchy metabolismu větvených AMK

Mezi poruchy metabolismu větvených AMK řadíme *hypervalinémii, leucinózu* a její intermitentní formy, *isovalerovou acidémii* a *methylmalonovou acidurii*.

### Hypervalinémie

Dochází k **nízké aktivitě** společné transaminázy pro valin. Jedná se o **velmi vzácné onemocnění**.

### Nemoc javorového sirupu (leucinóza)

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Leucinóza.*

Toto onemocnění je způsobeno **deficitem nebo nedostatečnou činností dekarboxylázy** (v druhé společné reakci). Projevuje se **močí páchnoucí po spáleném cukru**. Dále jsou **zvýšené hladiny Val, Leu i Ile** a jejich **2-oxokyselin** (v moči jsou příslušné hydroxy ekvivalenty 2-oxokyselin). Důležité je odhalit toto onemocnění co nejdříve, jinak je **smrtelné**. Lidé, kteří přežijí mají poškození mozku, neprospívání, spavost, může být až kóma, později vegetativně nervové problémy (poruchy činnosti srdce – bradykardie, hypotermie až apnoe) a těžkou dehydratací. Léčba spočívá v **dietě**, kdy se ze stravy eliminují AMK s rozvětveným řetězcem.

### Intermitentní formy leucinózy

Intermitentní formy leucinózy jsou způsobeny **méně závažnými modifikacemi dekarboxylázy**. Metabolismus **Val, Ile a Leu** je **snížen**, ale zachován. Příznaky leucinózy se objevují později a příležitostně (po požití velkého množství těchto AMK).

### Isovalerová acidémie

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Isovalerová acidurie.*

*Isovalerová acidémie* je způsobena **poruchou dehydrogenázy** v 3. kroku společné cesty. Dochází k **deficitu isovaleryl-CoA-dehydrogenázy**, nahromaděný isovaleryl-CoA je hydrolysován na isovaleryl a vylučován. Projevuje se metabolickou acidémií (pH 7,3), ketonurií, hyperamonémií, hypokalcémií, hyperlactémií, zápachem dechu a tělních tekutin, kómatem při požití velkého množství bílkovin a povšechnou pancytopenií. Nemoc je zavzata do novorozeneckého screeningu.

### Methylmalonová acidurie

*Methylmalonová acidurie* vzniká při **avitaminóze B12**. B12 je kofaktorem enzymu měnícího metylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA (radikálová isomerace), nastává **metabolická acidóza**. Léčí se podáváním vitamínu B12.

## Poruchy metabolismu aromatických AMK

Mezi poruchy metabolismu aromatických AMK patří *fenylketonurie, maternální fenylketonurie*, přechodná *hyperfenylalanémie, tyrosinémie I. a II. typu* a *alkaptonurie*.

### Fenylketonurie (PKU, Follingova choroba)

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Fenylketonurie.*

1. defekt **fenylalaninhydroxylázy** = klasická PKU, PKU I (aktivita enzymu je nižší než 25%) – 98–99%

- případů, AR dědičné onemocnění  
2. defekt **dihydrobiopteridinreduktázy** = PKU II a III  
3. **defekt biosyntézy dihydrobiopteridinu** = PKU IV a V

Z *fenylalaninhydroxylázy* vzniká *monoxygenáza* (zapojuje jen jeden kyslík, z druhého vzniká voda). Dárcem H<sub>2</sub> pro vznik vody je *tetrahydrobiopteridin* (THBP), po uvolnění H<sub>2</sub> vzniká *dihydrobiopteridin* (DHBP), ten je redukován DHBP-reduktázou zpět na THBP. Phe se hromadí (hyperfenylalanémie – až 150–630mg/l plasmy) a je přeměněn na *fenylpyruvát* a *fenyllaktát* a vylučován močí, často je vylučován ve formě *fenylacetylglutaminu*.

Následky neléčené formy (PKU I) jsou **ireverzibilní mentální retardace** (vysoké hladiny Phe poškozují mozek), **záchvaty, psychózy, ekzémy, moč zápachu po myšíně, světlá pigmentace** (blond vlasy a modré oči i v tom případě, nejsou-li pro to genetické předpoklady).

Nemoc je zavzata do novorozeneckého screeningu, což je metoda tandemové hmotnostní spektrometrie (od 1. 10. 2009). Dříve byl používán *Guthrieho test*, při kterém byla odebraná krev dítěte /4.–5.den po porodu/ přidána ke kolonii *Bacillus subtilis* (bacilus přežívá jen v krvi bohaté na Phe).

Fenylketonurie se léčí **dietou** až do ukončení vývoje CNS (tj. cca do 20. roku života). Dále se podává **saptoterin** (Kuvan), což je syntetická verze přírodního THBP, která zvyšuje aktivitu fenylalaninhydroxylázy (jak při poruše enzymu, tak při problémech s THBP), **L-DOPA** (substituce pro tvorbu katecholaminů) a **LNAA transportér** (large neutral amino acids transporter), který má za úkol blokovat přestup Phe ve vysokých hladinách skrz hematoencefalickou bariéru.

## Mateřská / maternální fenylketonurie (PKU)

U maternální fenylketonurie je matka fenylketonurička **nedodržující dietu**, dítě je zdravé. **Vysoké hladiny Phe poškozují CNS dítěte** a nastává mentální retardace s obrazem PKU, která je ale **negativní na průkaz** mutace genu.

## Přechodná hyperfenylalanémie

Přechodná hyperfenylalanémie je způsobena **opožděným spuštěním aktivity enzymu fenylalaninhydroxylázy**. Léčí se přechodným snížením příjmu proteinů.

## Tyrosinémie I. typu (tyrosinóza)

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Tyrozinemie.*

Tyrosinémie I. typu je způsobena defektem ve fumarylacetacethydroláze, která je exprimována hlavně v játrech a ledvinách, a pravděpodobně také v maleinylacetacethydroláze, AR je dědičné.

Projevuje se **vysokou hladinou Tyr** (60–120mg/l plasmy) i **Met** a vysokou hladinou metabolitů ovlivňují činnosti jiných enzymů a transportních systémů, které způsobují těžké patologie, jako jsou například **hepatorenální selhání** (cirhóza jater, hepatomegalie, koagulopatie, Fanconiho syndrom – onemocnění proximálních tubulů ledvin, vylučování fosfátů → hypofosfátemická křivice), **poškození CNS** (křeče, hyperextenze, sebepoškozování, zástava dechu), **ascites** nebo **poškození tkáně radikály** (hromaděné metabolity (maleylacetoacetát, fumarylacetoacetát) a jejich deriváty (sukcinylaceton a sukcinylacetoacetát) tvoří deriváty glutathionu, dochází k vyřazení z funkce jednoho antioxidantu).

Pokud se **akutní** tyrosinóza neléčí, projevuje se průjmy, zvracením a neprospíváním kojenců. Při zápachu po hlávkovém zelí dochází k úmrtí do 6–8 měsíců na **jaterní selhání**. U **chronické** tyrosinémie jsou příznaky stejné, ale slabší. Jedinci umírají do 10let. Léčba dříve obsahovala **dietu** založenou na absenci Phe a Tyr ve stravě, dnes se používá **NTBC** (blokátor p-hydroxyfenylpyruvátthydroxylázy).

## Tyrosinémie II. typu (Richter-Hanhartův syndrom)

Tyrosinémie II. typu, jinak nazývaná *Richter-Hanhartův syndrom*, je způsobena **defektem jaterní tyrosintransaminázy**. Jedná se o velmi vzácné onemocnění, kdy AR je dědičné. Dochází ke **zvýšení hladiny tyrosinu** (40–50mg/l plasmy).

Projevuje se **mírnou mentální retardací, hyperkeratózou** (na dlaních a ploskách nohy), **zanícením spojivek, ulcerací na rohovce, nystagmem** a **glaukomem** (zakalení krystaly tyrosinu). Tyrosin a jeho metabolity jsou přítomny v moči. Léčí se **dietou**.

## Alkaptonurie

*Alkaptonurie* nastává při nedostatku homogentisátioxygenázy. Projevy jsou **tmavnutí moči na vzduchu, ochronosa** (oxidace homogentisátu na benzochininacetát → generalizovaná pigmentace pojiva, sklér, boltců, kůže), **arthritida** (kyčle, kotníky, páteř), **poškození ledvin** (urolithiáza) a **srdčních chlopní** (regurgitace aortální nebo mitrální chlopně) a **kalcifikace aorty**.

Léčí se **dietou**, podáváním **kys. askorbové** (vit. C), která brání vazbě kys. homogentisové na pojivo, a podáváním **NTBC**.

# Odkazy

## Související články

- Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin

## Použitá literatura

- MURRAY, Robert K., Daryl K. GRANNER a Peter A. MAYES, et al. *Harperova biochemie*. 23. vydání. Jinočany : H+H, 2002. ISBN 80-7319-013-3.
- LEDVINA, M., A. STOKLASOVÁ a J. CERMÁN. *Biochemie pro studující medicíny I. díl*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2004. ISBN 80-246-0849-9.

## Externí odkazy

- Souhrn údajů o přípravku Kuvan ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_of\\_the\\_public/human/000943/WC500045034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_of_the_public/human/000943/WC500045034.pdf))
- Fenylketonurie na [www.stefajir.cz](http://www.stefajir.cz/?q=fenylketonurie) (<http://www.stefajir.cz/?q=fenylketonurie>)
- Fenylketonurie na [vitalion.cz](https://nemoci.vitalion.cz/fenylketonurie/) (<https://nemoci.vitalion.cz/fenylketonurie/>)
- Poruchy metabolismu aminokyselin – přednáška ÚLB 1. LF UK ([http://che1.lf1.cuni.cz/html/2009\\_Poruchy\\_metabolismu\\_aminokyselin\\_sm.pdf](http://che1.lf1.cuni.cz/html/2009_Poruchy_metabolismu_aminokyselin_sm.pdf))
- Medicabáze – lékařské repetitorium (<http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=welcome>)