

# Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin/Otázky a kazuistiky



**Tip: Rozbalte si autorské odpovědi!**

## Otázky

1. **Které aminokyseliny jsou převážně přijímány ledvinami?**
  - A – glycin
  - B – arginin
  - C – alanin
  - D – glutamová kyselina
  - E – glutamin
  - F – leucin
  - G – histidin
  - H – tyrosin
2. **Které aminokyseliny odevzdává sval do krevní cirkulace v největším množství?**
  - A – glycin
  - B – arginin
  - C – alanin
  - D – glutamová kyselina
  - E – glutamin
  - F – leucin
  - G – histidin
  - H – tyrosin
3. **Enzymové defekty v cyklu tvorby močoviny vedou k poruchám mozkové činnosti. Čím je to způsobeno?**
  - A – Hyperamonemií
  - B – Tvorbou atypických aminokyselin
  - C – Zvýšenou tvorbou biogenních aminů
  - D – Hyperurikemií
  - E – Hypoglykemií (glukoneogeneze z aminokyselin je snížena)
4. **Které aminokyseliny nejsou nutričně esenciální?**
  - A – Methionin
  - B – Fenylalanin
  - C – Cystein
  - D – Tyrosin
  - E – Leucin
  - F – Isoleucin
  - G – Valin
  - H – Threonin
5. **Které z aminokyselin nejsou glukogenní?**
  - A – Isoleucin
  - B – Leucin
  - C – Histidin
  - D – Cystin
  - E – Lysin
  - F – Valin
  - G – Tryptofan
6. **Tyrosin je prekurzor pro syntézu:**
  - A – Noradrenalinu
  - B – Adrenalinu
  - C – Melaninu
  - D – DOPA
7. **Klíčovým intermediárním metabolitem pro syntézu cysteinu v játrech je:**
  - A – Argininosukcinát
  - B – Homoserin
  - C – Semialdehyd glutamové kyseliny
  - D – Cystathionin
  - E – Xanthurenová kyselina
8. **Mechanismus vylučování kreatininu ledvinami spočívá:**
  - A – V glomerulární filtraci (bez tubulární sekrece nebo tubulární zpětné resorpce)
  - B – V glomerulární filtraci a v malém podílu tubulární sekrece
  - C – V glomerulární filtraci a tubulární zpětné resorpci
  - D – V tubulární sekreci
9. **Při prerenální uremii je**
  - A – Zvýšený kreatinin úměrně se zvýšenou ureou
  - B – Zvýšená urea a kreatinin na horní hranici normálu

- C – Zvýšený kreatinin a urea na horní hranici normálu
- D – Kreatinin i urea jen na horní hranici normálu.

## Odpovědi

### Otázka 1.

- A – špatně
- B – špatně
- C – špatně
- D – špatně
- E – Správně. Glutamin je vychytáván ledvinou, který se i v ledvině tvoří z glutamátu a  $\text{NH}_4^+$ .
- F – špatně
- G – špatně
- H – špatně.

### Otázka 2.

- A – Špatně. Glycin se tvoří v řadě tkání. Nejvíce v játrech (za účasti glycinaminotransferasy, která katalyzuje přenos aminoskupiny z glutamátu nebo alaninu na glyoxalát)
- B – špatně - Arginin se tvoří hlavně v játrech jako součást ureagenetického cyklu
- C – Správně. Alanin je vylučován ze svalstva do cirkulace v relativně velkém množství (50% všech aminokyselin). V játrech prodělá oxidativní deaminaci a dává vznik pyruvátu, který je hlavním substrátem glukoneogeneze.
- D – Špatně.
- E – Správně. Také glutamin je svailem uvolňován v relativně velkém množství.
- F – Špatně. Větvené aminokyseliny, mezi něž leucin patří, jsou vychytávány hlavně játry a vychytávány svaly a především mozkem.
- G – Špatně.
- H – Špatně. Tyrosin se tvoří v játrech za katalýzy fenylalaninhydroxylasy z Phe.

### Otázka 3.

- A – Správně. Amoniak je velmi toxický pro všechny buňky. Je proto detoxikován jednak tvorbou glutaminu (fixace  $\text{NH}_4^+$  glutamátem) a dále tvorbou močoviny. Ureageneze, která se děje takřka výlučně v játrech vychytává jak amoniak ze střeva, tak hlavně amoniak vznikající oxidativní deaminací aminokyselin (cestou glutamátdehydrogenasy z glutamátu).
- B – Špatně. Při defektu v ureageneze se netvoří atypické aminokyseliny; při určitém bloku se mohou hromadit ve větším množství intermediáty (kupř. argininsukcinát apod., též glutamin jako následek snahy odstranění excessu  $\text{NH}_4^+$ ).
- C – Špatně. Biogenní aminy nevznikají primárně ve zvýšené míře při poruše ureageneze.
- D – Špatně. Zvýšení hladiny kyseliny močové nemá vztah k poruše ureageneze.
- E – Špatně. Hypoglykemie nevzniká jako důsledek poruchy ureageneze. Hypoglykemie však může způsobit poruchu mozkové činnosti (mozek je energeticky závislý na dodávce glukosy).

### Otázka 4.

- A – Špatně. Methionin je esenciální aminokyselinou
- B – Špatně. Fenylalanin je esenciální aminokyselinou
- C – Správně. Cystein není esenciální aminokyselinou. Je tvořen z methioninu a serinu cestou S-adenosylmethioninu, který dává vznik homocysteinu; ten reaguje serinem za vzniku cystathioninu.
- D – Správně. Tyrosin není esenciální. Vzniká z esenciálního fenylalaninu hydroxylací na C-4 pomocí fenylalaninu hydroxylasy a bipterinu jako kofaktoru.
- E – Špatně. Leucin je esenciální.
- F – Špatně. Isoleucin je esenciální.
- G – Špatně. Valin je esenciální. Důležitý zejména pro činnost mozkové tkáně jako ostatní větvené aminokyseliny.
- H – Špatně. Threonin je esenciální

### Otázka 5.

- A – Špatně. Isoleucin je ketogenní i glukogenní. Jeden z jeho katabolitů je propionyl CoA, který přechází na sukcinyl-CoA, ten pak přes další intermediární produkty na oxalacetát; který přes fosfoenolpyruvát (za katalýzy fosfoenolpyruvátkarboxykinasy) vstupuje do glukoneogenetické dráhy.
- B – Správně. Leucin je pouze ketogenní aminokyselina, která přes  $\beta$ -methylkrotonyl CoA a  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl CoA dává acetoacetát a acetyl-CoA.
- C – Špatně. Histidin je glukogenní aminokyselina. Přes glutamát poskytuje 2-oxoglutarát a tak vstupuje do intermediátoru citrátového cyklu.

- D – Špatně. Cystin je glukogenní aminokyselina. Konverze na pyruvát začíná oxidací eventuelně transaminací.
- E – Špatně. Lysin je ketogenní, ale i glukogenní aminokyseliny. Katabolismus lysinu se děje přes sacharopin za vzniku  $\beta$ -ketoacidu a glutaryl-CoA.
- F – Špatně. Valin je glukogenní aminokyselina. Vstupuje do citrátového cyklu přes sukcinyl-CoA.
- G – Špatně. Tryptofan je ketogenní, ale i glukogenní aminokyselina.

#### Otázka 6.

- všechno správně. Tyrosin je prekurzorem všech uvedených metabolitů. Tyrosinhydroxylasou za účasti bipterinu vzniká nejprve DOPA, dekarboxylací dopamin, oxidací noradrenalin a z něho adrenalin. Cesta na melaniny vede přes dopachinon.

#### Otázka 7.

- A – Špatně. Argininosukcinát je intermediát cyklu tvorby močoviny.
- B – Špatně. Homoserin je produkt, který vzniká současně s cysteinem při reakci serinu s homocysteinem, který vzniká z methioninu.
- C – Špatně. Glutamátsemialdehyd je intermediátorem syntézy prolinu nikoliv cysteinu.
- D – Správně. Cystathionin je klíčovým metabolitem při syntéze cysteinu. Vzniká reakcí serinu s homocysteinem. Štěpí se pak na homoserin a cystein.
- E – Špatně. Xanthurenová kyselina je metabolit tryptofanu.

#### Otázka 8.

- A – Špatně. Kreatinin se nechová jako látka "bezprahová" jako je tomu u inulinu.
- B – Správně. Kreatinin se vylučuje glomerulární filtrací a malou (asi 10%) tubulární sekrecí. Podíl sekrece se zvyšuje u patologické hyperkreatinémie.
- C – Špatně. Kreatinin nepodléhá tubulární zpětné resorpci na rozdíl od močoviny
- D – Špatně. Kreatinin je především filtrován glomeruly.

#### Otázka 9.

- A – Špatně. Úměrné zvýšení obou je u renálního selhání
- B – Správně. Urea je zvýšena mnohem více než kreatinin. Důvodem je zvýšená antidiuréza, která vede k zvýšené zpětné resorpci vody spolu s elektrolyty a ureou (isoosmolární zpětná difúze).
- C – Špatně. Zvýšení kreatininu není charakteristické pro prerenální uremii.
- D – Špatně. U prerenální uremie vždy zvýšena urea.

## Kazuistiky

### Kojenec s psychomotorickou retardací

Kojenec, 3 a 1/2 měsíce, porod normální. Po několika týdnech matka pozorovala, že dítě (ve srovnání se sourozenci) jeví malý zájem o okolí a že neprospívá. Moč v plenkách měla zvláštní zápach, jako po myších. U děvčátka se též objevil třes končetin. V laboratoři byl prokázán pozitivní Guthrieho test na hyperfenylalaninemii, moč dávala pozitivní reakci s ferichloridem na kyselinu fenylpyrohroznovou. Koncentrace fenylalaninu v plasmě: 1089 mol/l (N: 109 mol/l). Vyšetření biotického vzorku jater ukázalo výrazné snížení (na 1%) fenylalaninhydroxylasy. To svědčí pro přítomnost "klasické" formy fenylketonurie

#### Otázky:

1. Proč nelze při dietním léčení fenylketonurie vyloučit zcela přítomnost fenylalaninu v potravě?
2. Čím může být ohrožen plod těhotné ženy s fenylketonurií (který tuto poruchu nezdědil)?
3. Může organismus pacienta s deficitem fenylalaninhydroxylasy tvořit tyrosin?

#### Odpovědi

1. Z fenylalaninu vznikají další velmi důležité metabolity jako je DOPA, katecholaminy apod. V "bezfenylalaninové" dietě je proto vždy malé množství (250–300 mg denně) fenylalaninu.
2. Eventuelní hyperfenylalaninemii. Fenylalanin prochází placentární bariérou z cirkulace matky do cirkulace plodu, jehož centrální nervový systém může být fenylalaninem poškozen.
3. Pokud by byl úplný nemůže, ale i 1% aktivita fenylalaninhydroxylasy stačí za přítomnosti malého množství fenylalaninu syntetizovat tyrosin. Tyrosin u pacienta s fenylketonurií se vlastně stává esenciální aminokyselinou. (jako je fenylalanin)

### Pacient s dislokací očních čoček a mírnou retardací se záchvatem křečí

Chlapec, 15 roků, dostal náhle záchvat křečí připomínající "grand-mal". Lékař našel ochabnutí svalů na levé tváři a na levé horní a dolní končetině, a proto chlapce odeslal k hospitalizaci s diagnózou cerebrovaskulární příhody (pravá hemisféra). Zde byl podrobněji vyšetřen a v anamnéze zjištěna operace (iridektomie) obou očních čoček pro jejich velkou dislokaci. Chlapec byl mírně mentálně retardován. Tyto údaje vedly k podrobnějšímu vyšetření aminokyselin obsahujících síru. Nálezy potvrdily diagnózu homocystinurie: celkový homocyst(e)in v séru – 965  $\mu\text{mol/l}$  (N: < 30), cystein neměřitelný, folát a B12 normální.

### Otázky:

1. Který enzym je u tohoto onemocnění deficientní a k jakým změnám v metabolismu aminokyselin to vede?
2. Může být způsobena zvýšená hladina homocyst(e)inu a homocystinurie též dietou?
3. Zvýšená hladina homocysteinu rizikovým faktorem. Pro které stavy?

### Odpovědi

1. U dědičné homocystinurie chybí cystathioninsynthasa ev. cystathionasa. Defekt vede ke zvýšení methioninu a homocysteinu, cystein je naopak nízký. Metabolizace na cystein je přerušena, nahromaděný homocystein je ve zvýšené míře přeměňován za přítomnosti tetrahydrofolátu a vitamínu B12 na methionin.
2. Ano, při nedostatku methyltetrahydrofolátu, který vzniká z dihydrofolátu a vitamínu B12. Dieta chudá na listovou kyselinu a nedostek vitamínu B12 to může způsobit
3. Předčasný výskyt aterosklerózy (to může vysvětlovat cerebrovaskulární příhodu u chlapce: tvorba trombu, vznik embolie, poškození cévní stěny). Také zvýšená koncentrace methioninu v mozku vychytává adenosin (vzniká S-adenosylhomocystein). Adenosin potlačuje mozkovou aktivitu a jeho deficience v mozku snižuje práh pro vznik křečí.

## Pacient s renální kolikou

Chlapec, 16 roků, byl hospitalizován pro prudkou bolest v levém boku vystřelující do pubické oblasti. Měl červenohnědou moč a v močovém sedimentu výrazná erytrocyturie a po okyselení moče kyselinou octovou byly v sedimentu nalezeny ploché transparentní hexagonální krystalky. Zobrazovacími technikami nalezeny konkrementy v obou ledvinách.

### Otázky:

1. Jaký močový konkrement zde přichází v úvahu?
2. Jaká porucha (deficience) je podstatou dědičné cystinurie?
3. Jak lze zabránit nebo alespoň snížit tvorbu cystinových kaménků?
4. Jaký je rozdíl mezi cystinurií a cystinózou?

### Odpovědi

1. Hexagonální transparentní krystalky vypadávající v kyselém prostředí z moče jsou typické pro cystin.
2. U cystinurie je deficientní transportní protein, který přenáší dibazické aminokyseliny (cystin, lysin, arginin a ornithin) přes buněčnou membránu buněk proximálního renálního tubulu a buněk sliznice tenkého střeva. Nemožnost zpětné resorpce těchto diaminokyselin z primární moče vede k výrazné cystin-lysin-arginin-ornithinurii. Cystin, který je v moči pod pH 6,5 velmi nerozpustný, vypadává a tvoří konkrementy.
3. Alkalinizací moče zvýšenou diurézou a dále snížením bílkovin dietě.
4. U těchto dvou syndromů jsou deficientní dva rozdílné transportní systémy pro cystin. U cystinurie jde o transportní protein specifický pro diaminokyseliny, a to v proximálním tubulu a sliznici střevní; u cystinózy je to transportní protein umožňující přenos cystinu přes lysosomální membránu lysosomových váčků do cytosolu. Cystin se tak v lysosomech hromadí, poškozuje buňky, tvoří krystaly v některých tkáních a porušuje jejich funkci. Postižené děti umírají na renální selhání obvykle v 6–12 letech. U cystinózy není diaminoacidurie,

## Odkazy

### Související články

- Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin
- Poruchy ureageneze

*Další kapitoly z knihy **MASOPUST, J., PRŮŠA, R.: Patobiochemie metabolických drah:***

- **Výživa:** Energetický metabolismus a jeho poruchy • Poruchy výživy • Vyšetření stavu výživy
- **Sacharidy:** Poruchy metabolismu glukózy • Glykogenózy
- **Lipidy:** Poruchy lipidového metabolismu
- **Jiné:** Poruchy ureageneze • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové
- **Voda, stopové prvky a minerály:** Sodík • Draslík

- **Otázky a kazuistiky:** Poruchy metabolismu glukózy • Poruchy výživy • Voda • Acidobazická rovnováha • Bilirubin • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové • Glykogenózy • Poruchy metabolismu lipidů • Eikosanoidy • Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin • Poruchy genové exprese

## Zdroj

- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 1999. 182 s. s. 50- 54. ISBN 80-238-4589-6.