

# AMINOSKĀBJU METABOLISMS UN TĀ IEDZIMTĀS SLIMĪBAS

## METABOLISM OF AMINO ACIDS AND ITS INHERITED DISORDERS

**Maija Dzintare**

Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija,  
Brīvības iela 333, Rīga, Latvija, LV-1006  
[maija.dzintare@lspa.lv](mailto:maija.dzintare@lspa.lv)

### Abstract

The main reactions in metabolism of amino acids are transamination and deamination. They are involved in anabolism and in catabolism of amino acids. Thus, most amino acids are synthesized by transaminating the corresponding  $\alpha$ -ketoacid from another amino acid, most often glutamate. Glutamate also collects amino groups (ammonia) from degradable amino acids throughout the body. Glutamate enters the liver with blood and is deaminated there. The second largest transporter of amino groups is alanine. The liver carries out a urea cycle or ornithine cycle, whose main function is to produce urea for excretion with urine. The carbon skeleton of amino acids degrades in major metabolic pathways such as the Krebs cycle. Amino acids are classified into two groups (glycogenic and ketogenic) depending on their ability to synthesize glucose. If there is an inherited deficiency of an enzyme involved in the metabolism of amino acids, hereditary disorders develop.

Galvenās reakcijas aminoskābju metabolismā ir transaminēšana un dezaminēšana. Tās piedalās gan aminoskābju anabolismā, gan katabolismā. Tādējādi lielākā daļa aminoskābju tiek sintezētas, transaminējot attiecīgo  $\alpha$ -ketoskābi no citas aminoskābes, visbiežāk glutamāta. Glutamāts arī savāc aminogrupas (amonjaku) no noārdāmajām aminoskābēm visā organismā. Glutamāts ar asinīm nonāk aknās, un tiek dezaminēts. Otrs lielākais aminogrupu transportētājs ir alanīns. Aknās notiek urīnvielas jeb ornitīna cikls, kura galvenā funkcija ir amonjaku pārvērst urīnvielā izvadīšanai ar urīnu. Aminoskābju oglekļa skelets degradējas galvenajos metabolisma ceļos, piemēram, Krebsa ciklā. Aminoskābes iedala divās grupās (glikogēnās un ketogēnās) atkarībā no to spējas sintezēt glikozi. Aminoskābju metabolisma iedzimtās slimības veidojas, ja ir kāda aminoskābju metabolismā iesaistītā fermenta iedzimts trūkums.

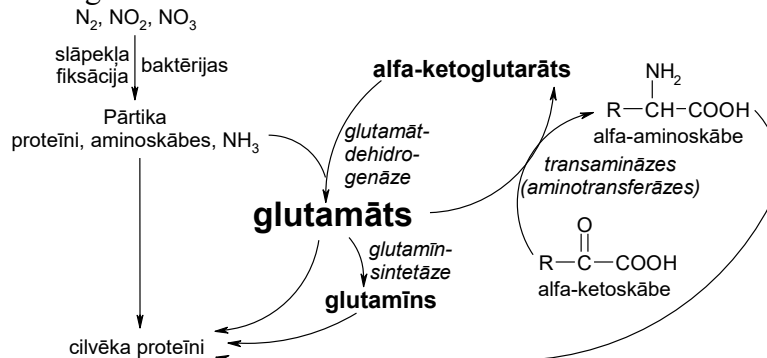
**Atslēgas vārdi:** transaminēšana, dezaminēšana, urīnvielas cikls, urīnviela, glikogēnās aminoskābes, ketogēnās aminoskābes.

**Key words:** transamination, deamination, urea cycle, urea, glycogenic amino acids, ketogenic amino acids.

### Ievads.

Cilvēks nespēj izmantot ne atmosfēras slāpekli ( $N_2$ ), ne nitrītus ( $NO_2^-$ ), ne nitrātus ( $NO_3^-$ ). Augsnes mikroorganismi un augu gumiņbaktērijas tos pārvērš cilvēkam pieejamā formā – reducē par amonjaku:  $N \equiv N + 8H^+ + 8e^- \rightarrow 2NH_3 + H_2$  (jonu veidā – amonija joniem  $NH_4^+$ ), šo procesu sauc par slāpekļa fiksāciju. Augstākie organismi izmanto baktēriju fiksēto slāpekli aminoskābju (AS), nukleotīdu un citu slāpekli saturošo vielu sintēzei. Tātad cilvēks uzņem slāpekli ar pārtiku kā proteīnus un brīvās aminoskābes (AS), kā arī  $NH_4^+$ , ko veido zarnu baktērijas.

Amonjaks ieiet metabolismā glutamāta (glutamīnskābes) vai glutamīna sastāvā. Tos attiecīgi veido divi fermenti: glutamātdehidrogenāze un glutamīnsintetāze. **Glutamāts** spēlē centrālo lomu slāpekļa metabolismā, tas ir gan slāpekļa donors, gan akceptors (1. attēls). Transaminēšanas reakcijā glutamāta vai glutamīna aminogrupu pārnēs pie kādas  $\alpha$ -ketoskābes, veidojot jaunu aminoskābi. Tādējādi vairums AS sintezējas, attiecīgās  $\alpha$ -ketoskābes transaminējot no citas aminoskābes, visbiežāk – glutamāta.

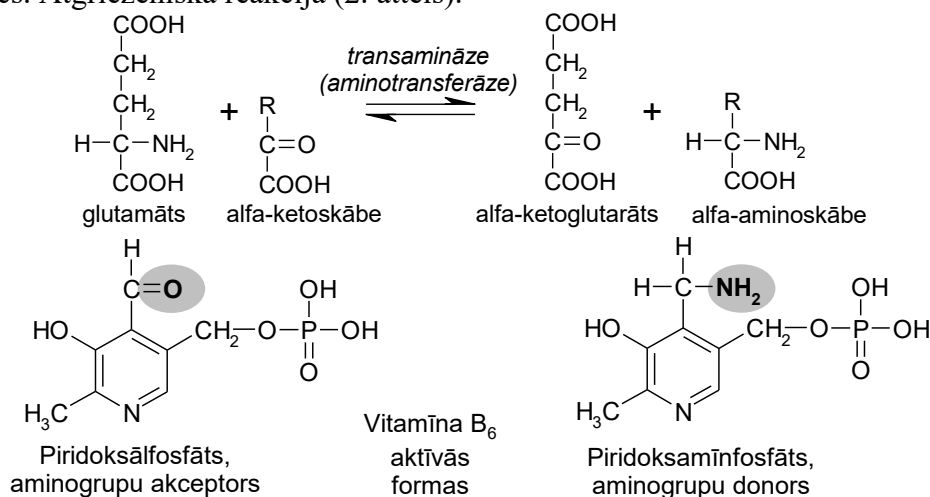


1. att. Slāpekļa ieiešana metabolismā un galvenās aminoskābju metabolisma reakcijas.

## 1. Aminokābju katabolisms

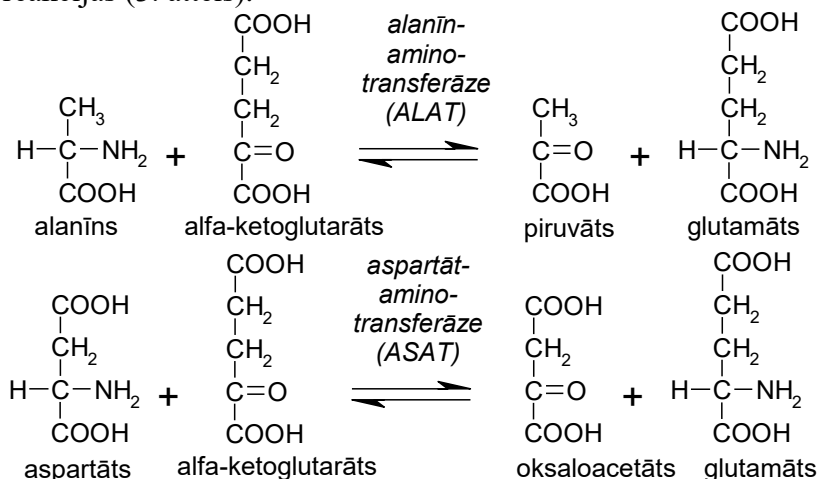
### Svarīgākās aminokābju metabolisma reakcijas

1. **Transaminēšana.** Transaminēšanu veic **transamināzes** (sinonīms **aminotransferāzes**), kā kofaktoru izmantojot **B6 vitamīnu piridoksīnu** (aktivētās formas – piridoksālfosfāts un piridoksālamīnfosfāts). Aminokābes α-aminogrupa tiek apmainīta vietām ar ketoskābes α-ketogrupu, rezultātā aminokābe pārveidojas par α-ketoskābi un no agrākās α-ketoskābes rodas jauna aminokābe. Tādēļ transaminēšana piedalās gan aminokābju katabolismā, gan to biosintēzēs. Atgriezeniska reakcija (2. attēls).



2. att. a) Transaminēšana (vispārējā veidā, b) kofaktors B6 vitamīns.

Transamināzes ir visām aminokābēm, izņemot **treonīnu** un **lizīnu**. Visbiežākais donora/akceptora pāris transaminēšanas reakcijās ir **glutamāts/α-ketoglutarāts**. Tie piedalās gandrīz visu transamināžu reakcijās (3. attēls).



3. att. Transaminēšana: a) alanīnaminotransferāze (ALAT), b) aspartātaminotransferāze (ASAT).

Dažas transamināzes (ASAT – aspartātaminotransferāze un ALAT – alanīnaminotransferāze) izmanto kā audu bojājumam marķierus, piemēram, abu šo fermentu palielināta koncentrācija asinīs liecina par aknu šūnu bojājumu.

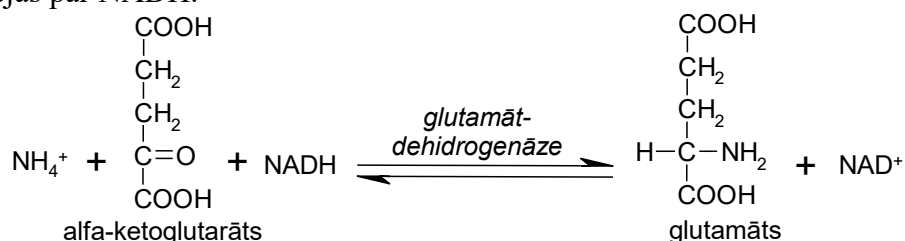
Svarīga ALAT funkcija ir transportēt skeleta muskuļu oglekli un slāpekli uz aknām alanīna formā (glikozes – alanīna cikls). Muskuļos piruvāts transaminējoties (ALAT) veido alanīnu. Tas ar asinīm nonāk aknās, tur atkal veidojas piruvāts (aminogrupu ALAT pārnes pie α-ketoglutarāta). Aminogrupa aiziet uz ornitīna ciklu, bet piruvāts – glikoneoģenēzi. Tas notiek ilgstošās slodzēs un badojoties, kad muskuļu proteīni „pārvēršas” glikozē – enerģijas iegūšanai. Ala muskuļos ir

visvairāk no visām AS. Ala nonāk aknās, pārvēršas piruvātā, un ieiet glikoneoģenēzē, glikoze nonāk atpakaļ muskuļi un oksidējas.

2. **Glutamātdehidrogenāze** (oksidoreduktāze) katalizē reakciju (abos virzienos) (4. attēls):

a. reducējoši aminē  $\alpha$ -ketoglutarātu – pievieno tam aminogrupu un veido glutamātu, NADH oksidējas par  $\text{NAD}^+$ ,

b. oksidatīvi dezaminē glutamātu – atšķel tam aminogrupu un veido  $\alpha$ -ketoglutarātu,  $\text{NAD}^+$  reducējas par NADH.



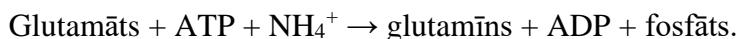
4. att. Glutamātdehidrogenāzes reakcija.

Ir trīs fermenta izoformas, dažas izmanto kofaktoru NADH, citas – NADPH. Ir aknās, smadzenēs, pankreasā, bet nav muskuļos.

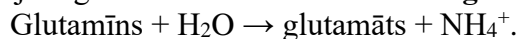
$\alpha$ -Ketoglutarāta aminēšanu izmanto kā glutamāta sintēzes reakciju, kā arī lai regulētu (samazinātu) toksiskā  $\text{NH}_4^+$  koncentrāciju.

Reakcijai pretējā virzienā ir nozīme urīnvielas sintēzē aknās. Glutamāts „savāc” aminogrupas no AS visos audos, atnes uz aknām, kur to dezaminē un  $\text{NH}_4^+$  izmanto urīnvielas sintēzē.

3. **Glutamīnsintetāze** veido glutamīnu (glutamāta-amonija ligāze, EC 6.3.1.2), pievieno  $\text{NH}_4^+$  glutamātam pie delta C, veidojot amīdgrupu ( $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ). Tā kā patērē 1ATP, reakcija neatgriezeniska:



Pretējo reakciju – glutamīnu dezaminēšanu veic **glutamināze** (hidrolāze):

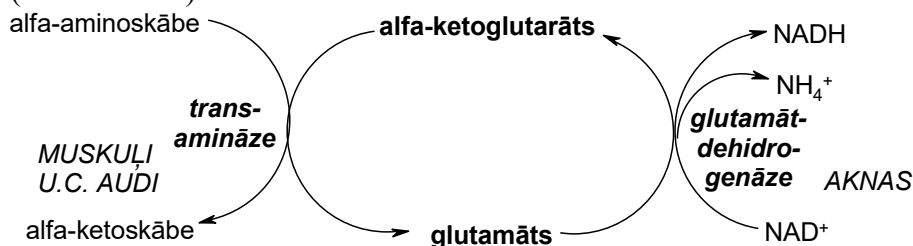


### Aminoskābju slāpekļa izvadišana

Metabolismā aminogrupa ir traucējoša. No visām AS aminogrupas transaminēšanas reakcijās pāriet galvenokārt uz  $\alpha$ -ketoglutarātu, veidojot glutamātu – t.i., glutamāts savāc aminogrupas no degradējamajām AS visā organismā (muskuļos). Glutamāts ar asinīm nonāk aknās un glutamātdehidrogenāze to dezaminē (5. attēls):



Tāpat slāpekli ( $\text{NH}_4^+$ ) no muskuļiem uz aknām transportē aminoskābju sastāvā. Bez glutamāta otrs lielākais transportētājs ir alanīns (veidojas, transaminējot piruvātu, kas lielā daudzumā veidojas glikolīzē). Svarīgi, ka aminoskābju sastāvā amonijs ir netoksisks, jo nav jonu formā, brīvs amonijs ir sārmais (rada alkalozu) un neirotoksisks.



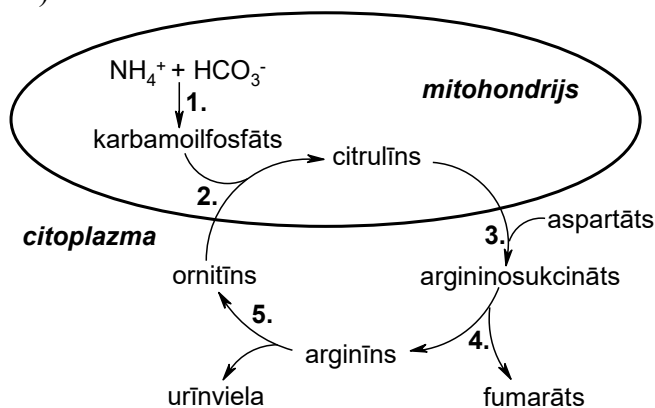
5. att. Glutamāts savāc AS slāpekli (transaminējoties) un aknās dezaminējas.

Kad AS atbrīvojas no aminogrupām, organismā ir brīvs  $\text{NH}_4^+$ , ko vajag izvadīt. Zīdītāji, to skaitā arī cilvēks to izvada kā **urīnvielu** ( $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$ ). Putni, ķirzakas un čūskas – kā urīnskābi,

tas ir efektīvāk, nav jāuzņem tik daudz ūdens un tie ir vieglāki, zivis – kā amonija jonus. Urīnvielas sintēze notiek **aknās** (60 – 90g dienā) **ornitīna jeb urīnvielas ciklā**. Tas notiek daļēji mitohondrijos, daļēji citoplazmā. Tur ir iesaistītas AS, kas nav proteīnos – citrulīns un ornitīns. Urīnvielu izvada ar urīnu (nedaudz – ar sviedriem).

### Urīnvielas jeb ornitīna cikls

Brīvs amonija jons ir sārmais un neirotoksisks, īpaši paaugstinātā koncentrācijā. Urīnvielas jeb ornitīna cikla galvenais uzdevums ir saistīt amonija jonus neitrālā un netoksiskā formā – urīnvielā ( $\text{H}_2\text{N-CO-NH}_2$ ), izvadīšanai no organisma. Urīnvielas cikls notiek aknās, tajā ir piecas reakcijas: divas pirmās notiek mitohondrijos un trīs pārējās – citoplazmā. Slāpekļis ciklā ieiet  $\text{NH}_3$  un aspartāta sastāvā (6. un 7. att.).



6. att. Urīnvielas (ornitīna) cikls (īsi).

#### Mitohondriālās reakcijas

- Karbamoilfosfātsintetāze I** (ligāze, EC 6.3.4.16) no  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  un  $\text{CO}_2$  veido karbamoilfosfātu ( $\text{NH}_2\text{-CO-O-PO}_3^{2-}$ ), patērē 2ATP ( $\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$  ir tas pats, kas  $\text{NH}_4^+ + \text{HCO}_3^-$ ):  

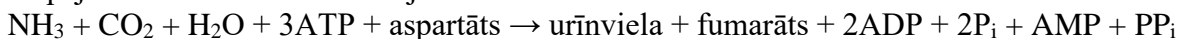
$$2\text{ATP} + \text{HCO}_3^- + \text{NH}_4^+ \rightarrow 2\text{ADP} + \text{karbamoilfosfāts} + \text{P}_i$$
 Regulējams enzīms, nosaka cikla intensitāti, to stimulē amonija joni.
- Ornitīntranskarbamoilāze (ornitīnkarbamoiltransferāze, EC 2.1.3.3) pārnes karbamātgrupu ( $-\text{CO-NH}_2$ ) pie ornitīna:  

$$\text{karbamolifosfāts} + \text{ornitīns} \rightarrow \text{citrulīns} + \text{P}_i$$

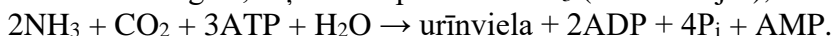
#### Citoplazmātiskās reakcijas

- Argininosukcinātsintāze jeb sintetāze (EC 6.3.4.5), 3. reakcijā aspartāta aminogrupa ienāk ciklā: citrulīns pievieno aspartātu, veidojas argininosukcināts. Patērē 1ATP.
- Argininosukcinātlīāze (EC 4.3.2.1) šķeļ argininosukcinātu par arginīnu un fumarātu.
- Argināze** (hidrolāze, EC 3.5.3.1) hidrolītiski šķeļ arginīnu par urīnvielu un ornitīnu (ornitīns reģenerējas un piedalās nākamajā ciklā):  $\text{arginīns} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{urīnviela} + \text{ornitīns}$ .

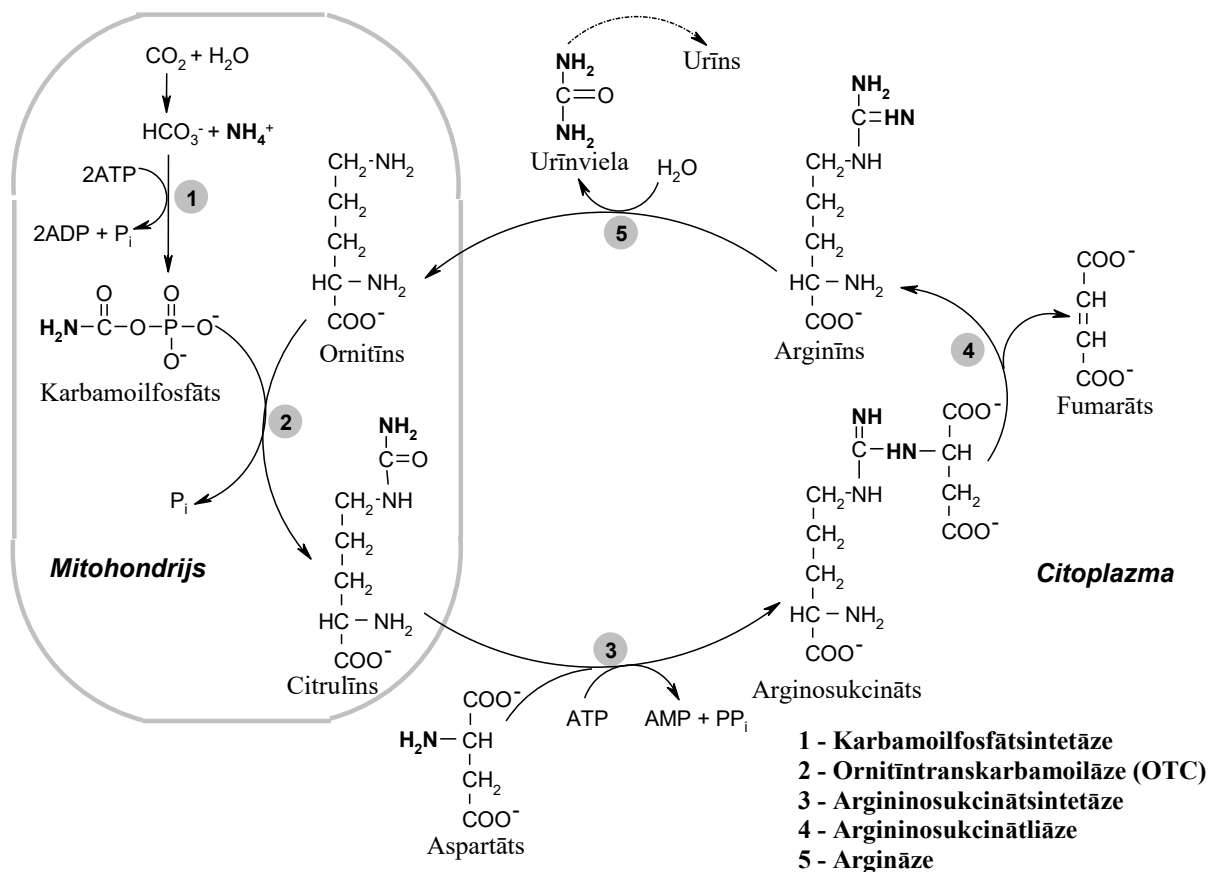
Kopējais ornitīna cikla vienādojums:



Ja fumarātu iegūst, atņemot aspartātam  $\text{NH}_3$  (3. un 4. r-jas), un  $\text{PP}_i + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{P}_i$ , tad īsāk:



Kopumā urīnvielas veidošana ražo mazliet vairāk enerģijas kā patērē urīnvielas ciklā, jo ciklu pavadošās reakcijas veido 2 NADH: (vienu veido glutamātdehidrogenāze un otrs veidojas, fumarātu reciklējot atpakaļ par aspartātu).



7. att. Urīnvielas (ornitīna) cikls (detalizēti).

Tātad, urīnvielā viena aminogrupa ir nākusi no amonjaka, otra – no aspartāta. Urīnviela tiek izvadīta ar urīnu. Ornitīna cikla intensitāte palielinās (sintezējas vairāk fermentu), ja pieaug amonjaka koncentrācija, tā ir regulācija ar substrāta pieejamību, kas raksturīga metabolisma ceļiem, kas organismā aizvāc toksisku savienojumu – šajā gadījumā –  $\text{NH}_3$ . Ir arī citi regulācijas mehānismi.

**Amonija izvadīšana ar urīnu.** Nelielu daļu slāpekļa cilvēks izvada ar urīnu kā  $\text{NH}_4^+$ , kreatinīnu (veidojas, degradējoties muskuļu kreatīnam) un urīnskābi (purīna bāzu katabolisma galaprodukts). Slāpekli no perifērajiem audiem uz nierēm transportē glutamīns, nierēs glutamīns zaudē abas aminogrupas (amīdgrupu atšķeļ glutamināze,  $\alpha$ -aminogrupu – glutamātdehidrogenāze). Amonijs nonāk urīnā.

Aknas regulē slāpekļa plūsmu – slāpekli novirza uz urīnvielas sintēzi vai uz glutamīna veidošanos, kas amoniju nogādās nierēs. To panāk, pateicoties tam, ka katrs process notiek citā sūnas segmentā. Glutamināze atrodas kopā ar ornitīna cikla fermentiem, bet glutamīnsintetāze – citā sūnas segmentā.

Glutamīna transports no aknām uz nierēm palielinās pie acidozes. Pirmkārt, ietaupa hidrogēnkarbonāciju ( $\text{HCO}_3^-$ ), ko patērē urīnvielas sintēzes 1. reakcijā. Otrkārt,  $\text{NH}_4^+$  izvade ar urīnu regulē arī skābju bāzu līdzsvaru nierēs, jo amonijs jonizējas ( $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$ ) un izvadoties paņem līdzī arī  $1\text{H}^+$ , tādējādi mazinot aciditāti.

### Aminoskābju oglekļa atomu skeleta noārdīšana

**Kas notiek ar aminoskābes (AS) radikāli?** Badojoties aknās no aminoskābju C atomu skeleta veidojas glikoze, ketonvielas un  $\text{CO}_2$ , bet paēdušam cilvēkam – glikogēns un triacilglicerīdi.

AS pēc dezaminēšanas pārvēršas par ketoskābēm, kuras tiešā veidā vai pēc papildus reakcijām ieiet galvenajos metabolisma ceļos (piemēram, Krebsa ciklā). Attēlā ir parādīti galvenie AS radikāļu katabolisma produkti. Aminoskābes iedala divās grupās, pēc tā, vai tās oglekļa atomi var vai nevar veidot glikozi.

**Glikogēnās AS.** To radikāli degradējoties veido **piruvātu** vai **Krebsa cikla starpproduktus** (ar 4 vai 5 C), kuri tālāk ieiet **glikoneoģenēzē**. Glikogēnās AS ir galvenais oglekļa avots glikoneoģenēzei, kad glikozes līmenis ir zems (ilgstošā slodzē vai badojoties), tad šīs AS var arī oksidēt un iegūt enerģiju. Paēdušam cilvēkam no glikogēno AS oglekļa veidojas glikogēns vai taukskābes (enerģijas uzkrājumi).

**Ketogēno AS** oglekļa skeleti katabolizējas par **acetil-CoA** vai **acetoacetātu**. Acetil-CoA un tā priekštecis acetoacetāts nevar veidot oksaloacetātu (kurš var ieiet glikoneoģenēzē). Abi divi C atomi, kas ieiet Krebsa ciklā acetil-CoA sastāvā, iziet no tā kā CO<sub>2</sub>. Ketogēno AS C atomi Krebsa ciklā var vienīgi katabolizēties enerģijas ieguvei vai pārvērsties par ketonvielām vai taukskābēm. Glikozi tie nevar veidot.

**Lizīns** un **leicīns** ir vienīgās absolūti ketogēnās AS. Pārējās AS ir pilnīgi vai vismaz daļēji glikogēnas. Izoleicīns, treonīns un aromātiskās aminoskābes (fenilalanīns, tirozīns un triptofāns) ir abējādas – glikogēnas un ketogēnas AS (8. attēls).

### **Glikolītisko AS katabolisma produkti**

**1. Piruvāts** (kuram ir 3C). Piruvātu veido **alanīns, serīns, cisteīns, glicīns, treonīns un triptofāns**. Alanīnu dezaminē transamināze (ALAT), veidojas piruvāts. Serīnu dezaminē par piruvātu serīna dehidratāze. Bet glicīns (kura ir arī treonīna katabolisma produkts) pārvēršas par serīnu reakcijā ar kofaktoru tetrahidrofolātu.

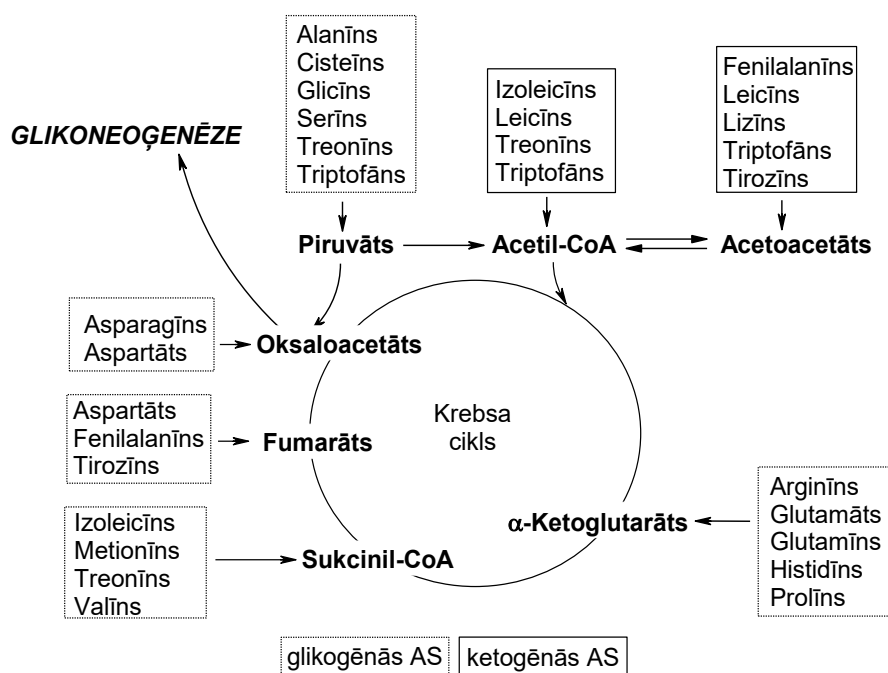
#### **2. Krebsa cikla starpprodukti.**

**$\alpha$ -Ketogutarātu** (5C) veido **glutamāts, glutamīns, arginīns, prolīns un histidīns**. Glutamāts dezaminējas (glutamātdehidrogenāze vai transamināze) un veido  $\alpha$ -ketogutarātu. Glutamīns dezaminējas (glutamināze) un veido glutamātu. Arginīns, prolīns un histidīns dažādās reakcijās arī katabolizējas par glutamātu. Šīs aminoskābes (izņemot histidīnu – neaizstājamā aminoskābe) arī sintezējas no glutamāta.

**Sukcinil-CoA** (4C) veido neaizstājamās aminoskābes **valīns, izoleicīns, metionīns un treonīns**. Šī ceļa starpprodukti ir propionil-CoA un metilmalonil-CoA.

**Fumarātu** (4C) veido **fenilalanīns, tirozīns un aspartāts**. Fenilalanīns ir neaizstājamā AS. Fenilalanīnu hidroksilē fenilalanīnhidroksilāze (tās trūkums – fenilketonūrija), veidot tirozīnu. Tirozīns oksidējas, veidojot acetoacetātu (ketogēna) un fumarātu (glikogēna). Aspartātam galvenais katabolisma ceļš ir tā pārvēršana par oksaloacetātu, bet neliela daļa aspartāta ornitīna ciklā veido fumarātu.

**Oksaloacetātu** (4C) veido **aspartāts un asparagīns**. Aspartāts dezaminējas transamināzes reakcijā, veidojot oksaloacetātu. Aspartāts arī var veidot fumarātu (urīnvielas ciklā), bet tas Krebsa ciklā atkal pārvēršas par oksaloacetātu. Asparagīns zaudē aminogrupu hidrolīzē, ko katalizē asparagināze, veidojas aspartāts, kas pārvēršas par oksaloacetātu transaminējoties.

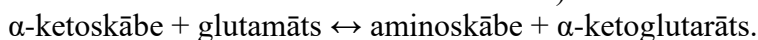


8. att. Glikogēno un ketogēno AS katabolisma produkti.

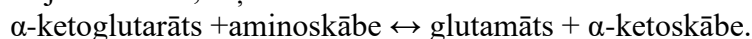
## 2. Aminokābju biosintēzes ceļi

Vienpadsmit (citos avotos 10-12 AS) no divdesmit aminokābēm organismā var sintezēties, bet atlikušās deviņas ir neaizstājamās aminokābes – tās nesintezējas organismā vai sintezējas nepietiekošā daudzumā, un ir jāuzņem ar pārtiku. Neaizstājamās AS ir zaroto ķēžu AS (Val, Leu, Ile), aromātiskās un tām līdzīgās AS (fenilalanīns, triptofāns, histidīns), kā arī treonīns, metionīns un lizīns. Bērniem – arī Arg. Neaizstājamās AS sintezējas augos un mikroorganismos, šos sintēzes ceļus neapskatīsim. Aizstājamo AS sintēzes ceļi cilvēka organismā ir salīdzinoši vienkāršāki, tos apskatīsim.

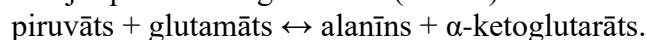
Vairums AS sintezējas kā ketoskābes un pēc tam **transaminējas** no citas aminokābes, visbiežāk – glutamāta (**aminotransferāzes** ar kofaktoru B6 vitamīnu):



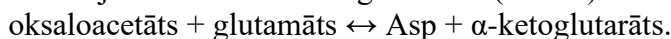
**Transaminējoties sintezējas glutamāts, alanīns un aspartāts.** Glutamāts veidojas, transaminējot  $\alpha$ -ketoglutarātu ar jebkuru AS, izņemot treonīnu un lizīnu:



Alanīns veidojas, transaminējot piruvātu ar glutamātu (ALAT):



Aspartāts veidojas, transaminējot oksaloacetātu ar glutamātu (ASAT):



Glutamāts veidojas arī **glutamātdehidrogenāzes** reakcijā,  $\alpha$ -ketoglutarātu reducējoši aminējot:



**No glikozes** (un kāda slāpekļa avota – cita AS vai  $\text{NH}_4^+$ ) sintezējas deviņas AS pilnībā un desmitā – Cys daļēji, jo S atomu dod metionīns (9. attēls).

No glikolīzes starpproduktiem sintezējas 4 AS:

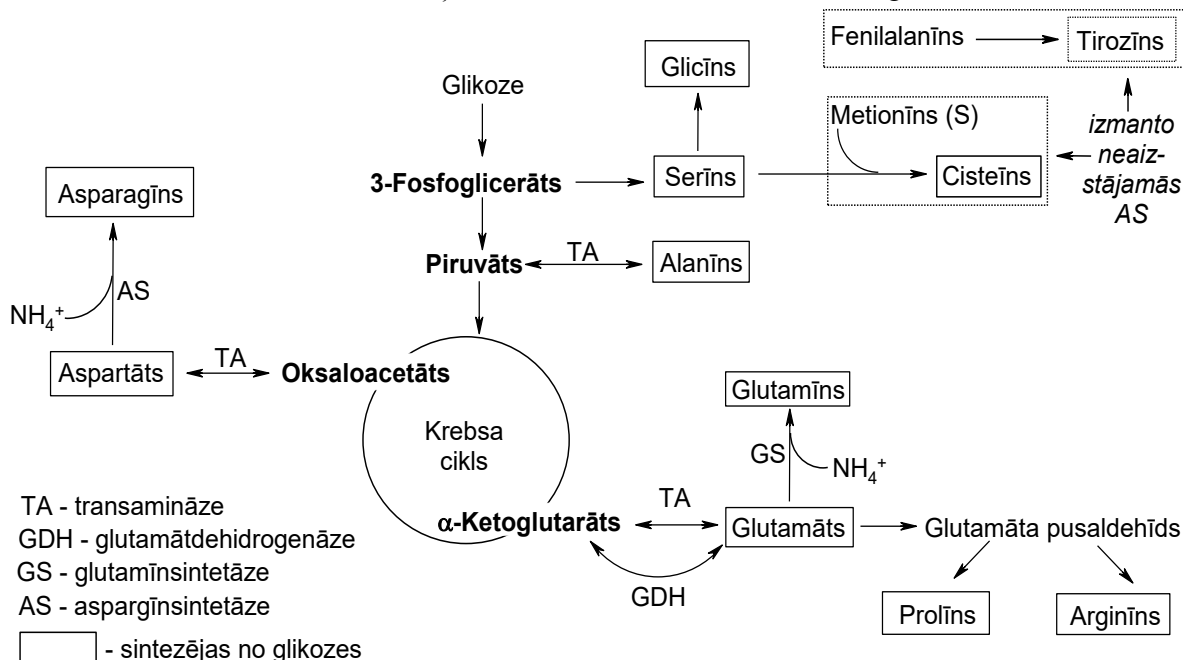
1. no **3-fosfoglicerāta** – serīns, no tā – glicīns un cisteīns,
2. no **piruvāta** – alanīns (transaminējot piruvātu, ALAT).

No Krebsa cikla metabolītiem veidojas 6 AS:

1. no  **$\alpha$ -ketoglutarāta** veidojas glutamāts (transamināze), no glutamāta veidojas 4 AS: glutamīns (glutamīnsintetāze), bet sarežģītākos ceļos – prolīns un arginīns.

2. no **oksaloacetāta** → aspartāts (transaminējot glutamātu, ASAT), no aspartāta veidojas Asn pēc līdzīga principa kā Gln – no  $\text{NH}_4^+$  un aspartāta (asparģinsintetāze jeb aspartāta-amoniya-ligāze).

**Neaizstājamās AS** vajadzīgas **divu AS** sintēzei: **tirozīns** veidojas, hidroksilējot fenilalanīnu, un **cisteīns** – no metionīna saņem sēra atomu, bet C atomus dod glikoze.



9. att. AS biosintēzes ceļi.

Katras aminoskābes biosintēzes regulācija ir diezgan sarežģīta, bet kopēja tendence visu aminoskābju biosintēzē ir regulācija pēc atgriezeniskās saites mehānisma – ja sintēzes galprodukta – aminoskābes koncentrācija palielinās, biosintēzes ceļā regulējošā fermenta aktivitāte tiek allostēriski vai transkripcionāli samazināta. Aminoskābju koncentrācija šūnā tiek uzturēta tādā līmenī, lai aminoacil-tRNS-sintetāzes nepārtraukti varētu būt aktīvas un proteīnu sintēze nepārtrauktos.

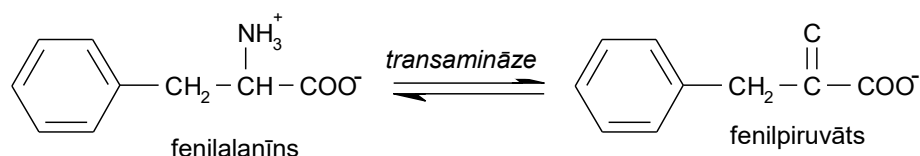
### 3. Aminoskābju metabolisma iedzimtie traucējumi Fenilalanīna metabolisma traucējumi

Fenilalanīns ir neaizstājamā AS, kas jāuzņem ar uzturu. Fenilalanīnhidroksilāze (oksidoreduktāze) fenilalanīnu hidroksilē, veidojot tirozīnu (11. att.). Tālāk iespējami divi ceļi. Tirozīnu var izmantot melanīna veidošanai vai kateholamīnu (adrenalīna, noradrenalīna) biosintēzei. Abos gadījumos biosintēze sākas ar tirozīna hidroksilēšanu par DOPA, ko veic tirozīnhidroksilāze (oksidoreduktāze). Melanīna sintēzē tas ir  $\text{Cu}^{2+}$  atkarīgs enzīms, cita izoforma veido DOPA kateholamīnu sintēzei.

Otra iespēja ir tirozīnu katabolizēt par fumarātu un acetoacetātu, šī ceļa pirmais solis ir tirozīna dezaminēšana (tirozīnaminotransferāze), veidojas 4-hidroksifenilpiruvāts (fenilketonskābe) (11. att.).

**Fenilketonūrija.** Cēlonis *fenilalanīnhidroksilāzes* pilnīgs vai daļējs trūkums, retāk – tās kofaktora tetrahydrobiopterīna trūkums. *Fenilalanīnhidroksilāze* fenilalanīnu hidroksilē par tirozīnu, raksturīga augsta fenilalanīna un zema tirozīna koncentrācija asinīs un fenilalanīna metabolītu fenilketonu (fenilpiruvāta, fenilacetāta, fenillaktāta) (10. att.) ekskrecija urīnā, kas piešķir urīnam raksturīgu "peļu" smaržu.





10. att. Fenilalanīns transaminējas par fenilpiruvātu.

Fenilalanīns un fenilketoni ir neirotoksiski, nērstējot rodas dziļa garīga atpalcība. Paaugstināta Phe koncentrācija inhibē tirozīna hidroksilēšanu melanīna sintēzes ceļā – hipopigmentācija – gaiši vai balti mati. Ja novērš fenilalanīna uzņemšanu ar uzturu un šo diētu sāk pirms četru nedēļu vecuma, var samazināt plazmas fenilalanīna koncentrāciju un novērst smagas garīgās atpalcības attīstību. Latvijā veic jaundzimušo skrīningu, pirmajā nedēļā asinīs nosaka, vai asinīs nav paaugstināta Phe koncentrācija. *Fenilalanīnhidroksilāzes* gēns atrodas 12q, gēnā aprakstītas vairāk kā 100 dažādas mutācijas. Iedzimst AR, slimības biežums ir 1 gadījums uz 10 000 jaundzimušo Ziemeļeiropas populācijā.

**Albīnisms** (okulokutānais albīnisms, latīniski *albus* – balts). Acīs, ādā, un matos pilnīgi vai daļēji neveidojas melanīns, tie ir balti vai gaiši, gaiši zilās vai pat sarkanīgas acu varavīksnēnes (spīd tīklene cauri), fotosensitivitāte (jutīgi pret UV stariem). Pilnīgi vai daļēji trūkst kāds no melanīna biosintēzes fermentiem, visbiežāk – pirmo un otro soli katalizējošā vara atkarīgā *tirozīna hidroksilāze* (*tirozināze*, oksidoreduktāze,):

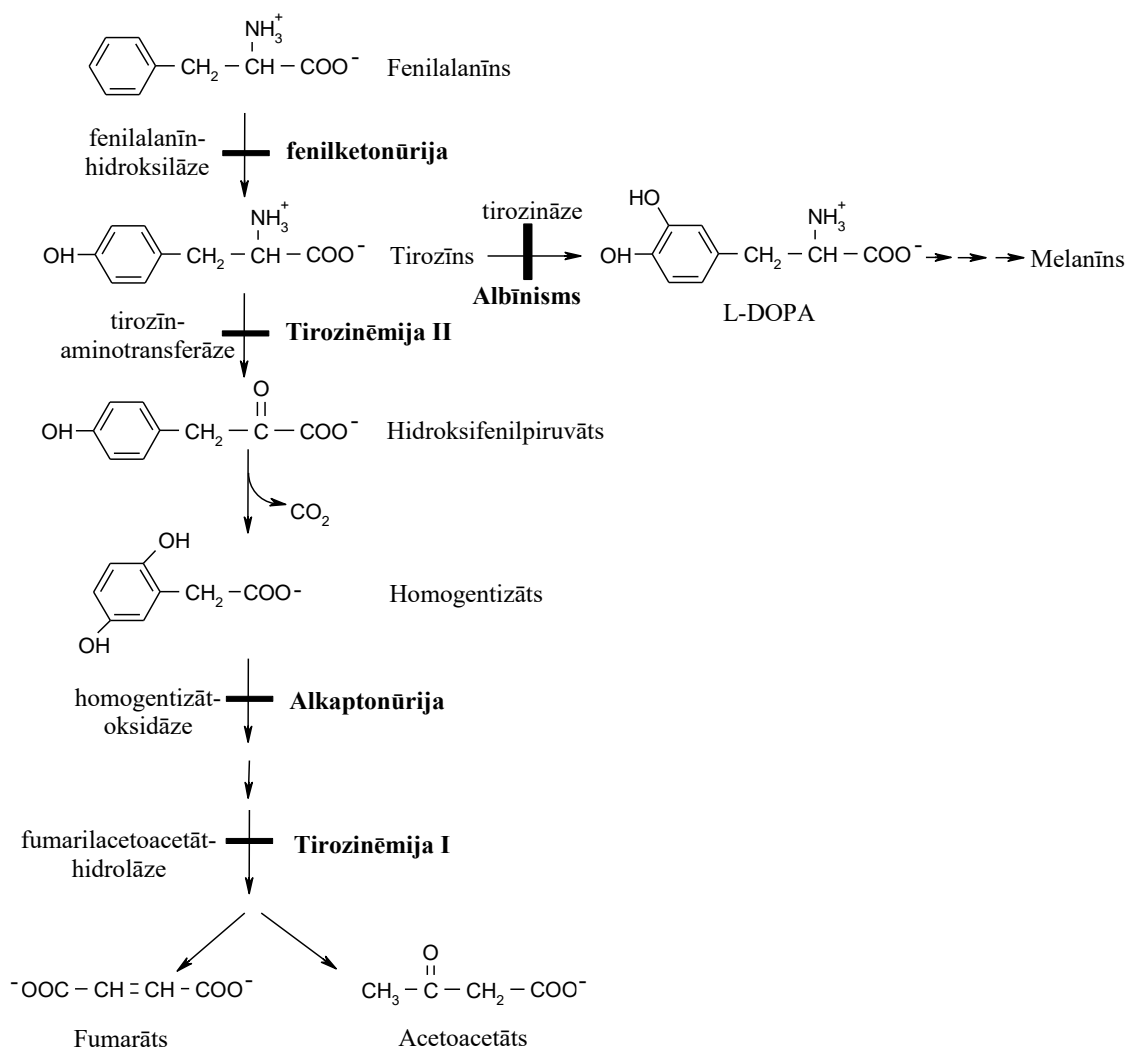


Hinoni polimerizējas un veido melanīna pigmentus (eumelanīns – melns un feomelanīns – sarkans). Ja trūkst kāds šī ceļa ferments, novēro pilnīgu vai daļēju melanīna trūkumu. Mutācijas dažādas, bet iedzimst autosomāli recesīvi (AR). Var trūkt arī proteīni, kas melanīnu transportē melanosomās.

**Tirozinēmija, II tips** (okulokutānā jeb acu – ādas tirozinēmija). To izraisa *tirozīnamīnotransferāzes* deficīts (dezaminē tirozīnu), asinīs paaugstināta tirozīna koncentrācija. To raksturo radzenes erozija, acu asarošana, apsārtums, fotofobija. Sāpīgas tulznas uz plaukstām un pēdām, kā arī dažādas pakāpes garīga atpalcība. Iedzimst AR.

**Alkaptonūrija.** To izraisa *homogentizātoksidāzes* deficīts. Asinīs un urīnā paaugstināta homogentizāta (dihidroksifeniletīkskābes) koncentrācija. Homogentizāta oksidācijas produkti ir tumši brūnā krāsā. Slimnieku urīns stāvot kļūst tumši brūns. Homogentizāta oksidācijas produkti arī uzkrājas saistaudos un ādā, parādās tumši pigmentēti laukumi. Vēlākā mūža periodā, tie uzkrājas sirds vārstuļos, locītavās, izraisot artrītu, kā arī veidojas nierakmeņi. Gēns atrodas trešajā hromosomā (3q2). Iedzimst AR.

**Tirozinēmija, I tips.** To izraisa tirozīna metabolisma pēdējā soļa enzīma – *fumarilacetoacetāthidrolāzes* (FAH) deficīts. Uzkrājas šī fermenta substrāts: fumarilacetoacetāts un tā priekštecis – maleilacetāts, kuri ir mutagēni un toksiski aknām. Diagnostiķē pēc paaugstinātas sukcinilacetona koncentrācijas urīnā vai pazeminātas FAH aktivitātes aknās vai fibroblastos. Slimību raksturo nieru tubulāra disfunkcija, akūti perifēras neiropatijas gadījumi, progresējoša aknu saslimšana, kas noved pie cirozes, palielinās aknu vēža biežums. Ārstēšana ietver fenilalanīna izslēgšanu no diētas, uzturošu terapiju un aknu pārstādīšanu. Gēnu terapiju – aknu piepildīšanu ar FAH<sup>+</sup> hepatocītiem. Gēns atrodas 15q-23-25.



11. attēls. Fenilalanīna un tirozīna katabolisms.

Pārsvītrotās bultiņas – fermenta deficīts un atbilstošā iedzimtā slimība.

### Zaroto ķēžu aminoskābju metabolisma iedzimtie traucējumi

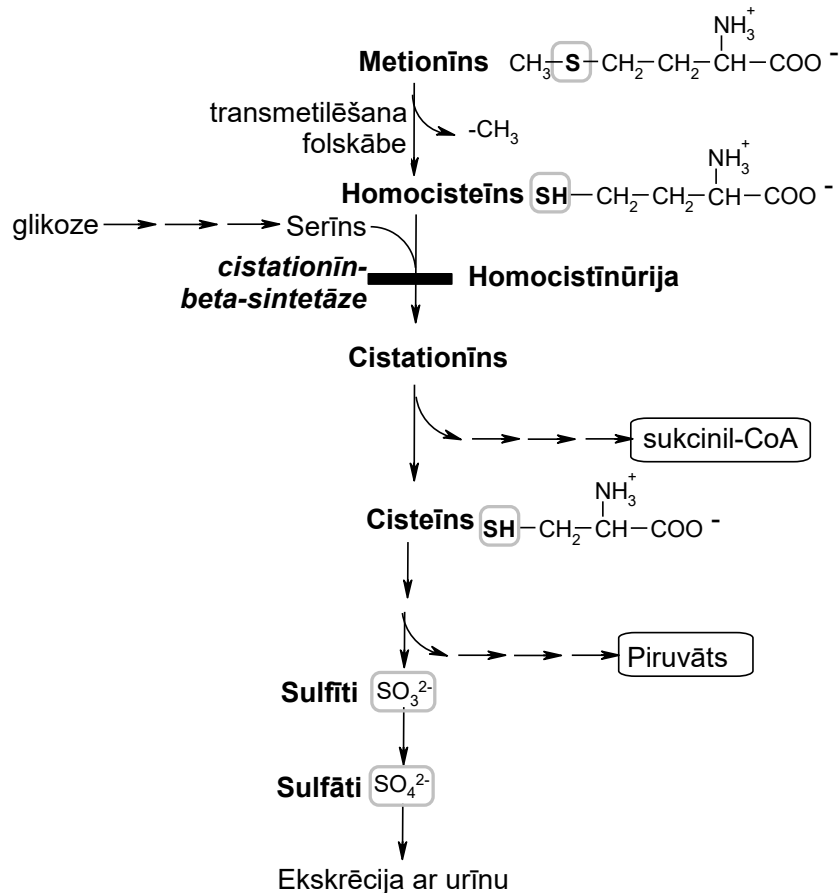
**Kļavu sīrupa urīna slimība.** Slimo cilvēku urīnam ir saldena kļavu sīrupa smarža, ko izraisa zaroto ķēžu AS (Val, Leu, Ile) katabolisma defekts. Zaroto AS katabolismā tās vispirms, transaminējoties zaudē aminogrupu, veidojot attiecīgās alfa-ketoskābes. Otrais solis – alfa-ketoskābes dekarboksilē enzīmu komplekss – *zaroto ķēžu alfa-ketoskābju dekarboksilāze* (piecu enzīmu komplekss). Ja ir mutēts kāds šī kompleksa enzīms, asinīs palielinās zaroto alfa-ketoskābju koncentrācija. To uzkrāšanās izraisa progresējošus smadzeņu bojājumus un nāvi. Ārstēšana ir zaroto aminoskābju izslēgšanas no diētas. Iedzimst AR. Reta, bet biežāk sastopama noslēgtās ebreju kopienās (Amīši, Mennonīti).

### Cisteīna metabolisma iedzimtās novirzes

Cisteīns un metionīns ir sēru saturošās AS. Met ir neaizstājamā AS, kas jāuzņem ar uzturu. No metionīna organismā sintezējas cisteīns. Cisteīna molekulā sēra atoms ir no metionīna, bet C atomi – no glikozes.

Metionīns kalpo kā metilgrupas donors transmetilēšanas reakcijās (ar folskābi kā kofaktoru), reakcijā rodas homocisteīns (demetilēts Met) (12. att.). Nākamā reakcijā – homocisteīns pievieno serīnu (veidojies no glikozes), rodas cistationīns. Ja šī reakcija nenotiek – homocistīnūrija. Tad no cistationīna atšķēlas cisteīns, atlikušie C atomi, kas ir metionīna radikāļa C atomi pārveidojas par sukcinil-CoA (glikogēniskis).

No cisteīna sintezējas dažādi sēru saturoši savienojumi: glutations, taurīns, u.c. Cisteīna sēra atoms izvadīšanai katabolizējas par sulfātiem, kas nonāk urīnā. No cisteīna C atomiem veidojas piruvāts.



12. att. Metionīna un cisteīna metabolisms.

**Homocistīnūrija.** Palielināts homocisteīna (demetilēts metionīns) līmenis urīnā. Visbiežāk mutācijas ir *cistationīn-beta-sintāzes* gēnā (21q2). *Cistationīn-beta-sintāze* homocisteīnu kondensē ar serīnu, veidojot cistationīnu (13. att.). Ārstēšana – apiet enzīmu – uzturā lietot mazāk Met, vairāk – Cys. Slimību raksturo garš augums, nenormālas ķermeņa proporcijas, tuvredzība, lēcu dislokācija, garīgās attīstības aizture, ateroskleroze. Slimības biežums: 1 no 340 000 jaundzimušo. Iedzimst AR.

**Cistīnūrija.** Cistīns (cistīns ir cisteīna dimērs) urīnā, veidojas cistīna nierakmeņi. Defekts cistīna transportā. Mutēts bāzisko un pozitīvi lādēto aminoskābju (cistīna, lizīna, arginīna un ornitīna) transportproteīns. Nierēs nenotiek šo aminoskābju reabsorbēšana no pirmurīna. Cistīns veido raksturīgus sešstūrīgus kristālus urīnā (pārējās AS tos neveido). Iedzimst AR. Ārstēšana: pietiekoši dzert (nepieļaut dehidratāciju), pasārmināt urīnu, ierobežot sāls, proteīnu (īpaši metionīna) uzņemšanu. Skaldīt vai operēt nierakmeņus.

**Cistinoze.** Tā ir reti sastopama novirze, saistīta ar samazinātu spēju transportēt cistīnu cauri lizosomu membrānām. Rezultātā cistīns uzkrājas šūnās. Šādas izmaiņas novēro nierēs, aizkuņģa dziedzerī, gonādās un muskuļos. Ārstēšanā izmanto nieru transplantāciju.

### Urīnvielas (ornitīna) cikla iedzimtās novirzes

Urīnvielas ciklā ir piecas reakcijas, kuras katalizē fermenti: *karbamoilfosfātsintetāze*, *ornitīntranskaramoilāze* (OTC), *argininosukcinātsintāze*, *argininosukcinātlīāze* un *argināze*. Katram no šiem fermentiem ir iespējams mutācijas. Pilnīgs kāda fermenta iztrūkums, ja neārstē, nozīmē nāvi pirmajos dzīves mēnešos. Urīnvielas cikla slimību pirmās pazīmes parādās agri – jau pirmajā vai otrajā dzīves dienā. Pazīmes ir līdzīgas visu fermentu darbības traucējumiem: progresējoša

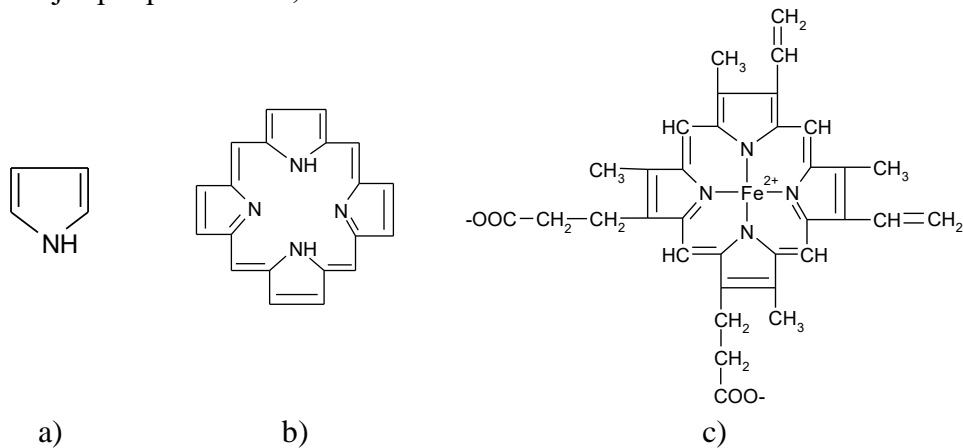
hiperamoniēmija (paaugstināts amonija līmenis asinīs), amonijs izraisa alkalozu (pH nobīdi uz sārmaino pusi) un ir neirotoksisks – izraisa smadzeņu darbības traucējumus. Sākas ar vemšanu, letarģiju (miegainību), tad pievienojas krampji, muskuļu hipotonija un koma. *Argināzes* deficīts sāk izpausties vēlāk – ap trīs gadu vecumu ar progresējošu muskuļu stīvumu (spasticitāti) un garīgu atpalicību. Visbiežākais no cikla traucējumiem ir OTC deficīts, kas iedzimst saistīti ar X hromosomu (tātad zēniem biežāks). Pārējie iedzimst AR. Ārstēšana – ierobežo proteīnus uzturā, lai tiek saņemts pats minimums – neaizstājamās aminoskābes šūnu augšanai, bet lai nav lieks proteīns, kas var veidot amoniju. Papildus tam no asinīm aizvāc amoniju.

**Ornitīnaminotransferāzes (OAT) trūkums.** OAT transaminē ornitīnu par glutamātu, šī reakcija normālos apstākļos kalpo ornitīna noārdīšanai. Mutācijas OAT gēnā izraisa ornitīna koncentrācijas palielināšanos asinīs un audos. Skartas acis – dzīslenes un tīklenes deģenerācija un progresējošs redzes zudums, pilnīgs aklums iestājas ap 40 – 60 gadiem. Ārstēšana samazinot proteīnus pārtikā. Gēns atrodas 10q26, iedzimst AR, paaugstināts biežums Somijas populācijā.

### Hēma sintēzes defekti – porfīrijas

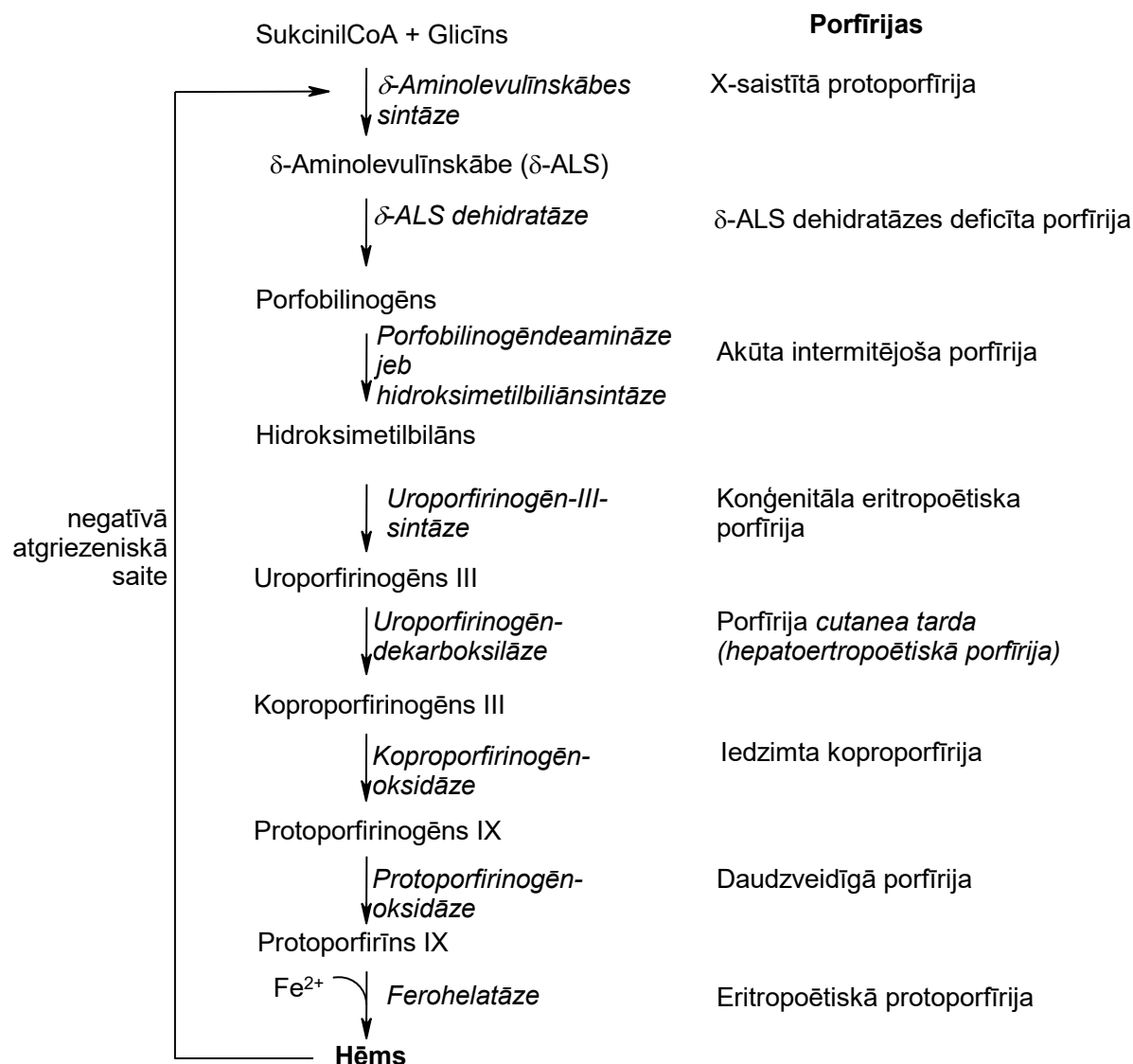
Hēma pamatu veido porfirīna gredzens. Tas sastāv no četrām pirola molekulām (tetrapirols). Pirols ir heterociklisks N saturošs aromātisks savienojums, sākumā bezkrāsains, gaisā stāvot, iegūst dzeltenu, vēlāk – brūnu krāsu (grieķu: pyrros – (ugunskrāsā) + latīņu: ol(eum) – eļļa) (13. attēls, a, b, c).

Izejvielas porfirīna biosintēzei ir **glicīns un sukcinil-CoA**. Pirmais solis – veidojas  $\delta$ -aminolevulīnskābe (13. attēls, d). Tad divas  $\delta$ -aminolevulīnskābes molekulas, kondensējoties veido pirola gredzenu (porfobilinogēnu). Kondensējoties četriem pirola gredzeniem, rodas porfirinogēni, kas vairāku ķīmisku modifikāciju rezultātā veido hēmu. Porfirinogēni ir bezkrāsaini, bet gaismas ietekmē tie oksidējas par porfirīniem, kas ir krāsaini.



d) SukcinilCoA    Glicīns     $\delta$ -aminolevulīnskābe    Porfobilinogēns (Pirols)

13.attēls. a) Pirols, b) porfirīns, c) hēms, d) hēma biosintēzes divi pirmie soļi:  $\delta$ -aminolevulīnskābes un porfobilinogēna biosintēze.



14. attēls. Hēma biosintēze. Katra sintēzes ceļā iesaistītā fermenta disfunkcija izraisa atbilstošu porfīrijas formu.

Hēma biosintēzē iesaistīto enzīmu deficītus sauc par porfīrijām. Traucējumi var būt katrā sintēzes solī (soļi ir 8), tādēļ veidojas atbilstoši vismaz astoņas porfīriju formas, katra ar savu klīnisko formu (14. att., 1. tabula). Hēma biosintēze notiek, bet slimības pazīmes rodas, jo organismā uzkrājas hēma biosintēzes starpprodukti: δ-aminolevulīnskābe un porfirīni, kas augstā koncentrācijā ir toksiski.

Porfīrijas var iedalīt pēc porfirīna uzkrāšanās vietas (hepātiski vai eritropoētiski). Hepātiskās porfīrijas formas lielākoties izpaužas ar akūtiem neiroloģiskiem traucējumiem. Eritropoētiskajām formām parasti ir raksturīgas ādas problēmas – gaismasjutība (fotosensitivitāte), čūlu un tūznu veidošanās gaismas ietekmē.

## Porfīriju tipi un to īss raksturojums

Porfīrijas tips	Defektīvais enzīms	Izpausmes veids	Gēns, iedz., tips	Simptomi	Biežums
X-saistītā protoporfīrija (sideroplastiskā anēmija)	δ-aminolevulīnskābes sintāze	eritropoētiska	ALAS-2 X-saistīta		
δ-aminolevulīnskābes dehidratāzes deficīta porfīrija	δ-aminolevulīnskābes dehidratāze	hepātiska	ALAD AR	Vēdera sāpes, neiropātija	Ļoti reta, bijuši 10 gadījumi
Akūta intermitējoša porfīrija	Hidroksimetilbilānsintāze (PBG dezamināze)	hepātiska	HMBS AD	Vēdera sāpes, neiropātija, psihiskas novirzes, tahikardija	1:10-20 tūkst.
Konģenitāla eritropoētiska porfīrija (Gūntera slimība)	Uroporfirinogēn-sintāze	eritropoētiska	UROS AR	Smaga fotosensitivitāte ar eritēmām, tūsku un čūlām, hemolītiskā anēmija, splenomegālija	1:miljonu vai mazāk
Porfīrija <i>cutanea tarda</i> (Hepatoeritropoētiskā porfīrija (HP))	Uroporfirinogēn-dekarboksilāze	eritropoētiska (HP-hepātiska)	UROD AD (HP-AR)	Fotosensitivitāte ar pūslīšiem un bullām	1:10 tūkst.
Iedzimta koproporfīrija	Koproporfirinoģēnoksidāze	hepātiska	CPOX AD	Fotosensitivitāte, neiroloģiski simptomi, kolikas	1:500 tūkst.
Daudzveidīgā (variējošā) porfīrija	Protoporfirinoģēnoksidāze	hepātiska (jaukta)	PPOX AD	Fotosensitivitāte, neiroloģiski simptomi, kolikas, garīgā atpalcība	1:300 D.Āfrikā, 1:75 tūkst. Somijā
Eritropoētiskā protoporfīrija	Ferohelatāze	eritropoētiska	FECH AD	Fotosensitivitāte ar ādas bojājumiem, žultsakmeņi, aknu disfunkcija	1:75-200 tūkst.

AR – autosomāli recesīvs, AD – autosomāli dominants iedzimšanas tips.

## Izmantotā literatūra

- Lehninger, A.L., Nelson, D.L., Cox, M.M. (2004). Lehninger Principles of Biochemistry (4th edition) W. H. Freeman & Co.
- Lieberman, M. A., Marks, A. (2008). Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach (3rd revised North American ed.) Lippincott Williams and Wilkins, p. 1024.
- MacLaren, D., Morton, J. (2011). Biochemistry for Sport and Exercise Metabolism. Wiley-Blackwell, 264 pages. ISBN: 978-0-470-09184-5.
- Maughan, R.J., Gleeson, M. (2010). The Biochemical Basis of Sports Performance. Second Edition. Oxford University Press, p. 336. ISBN: 9780199208289
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. (1999). Harper's Biochemistry (25th edition). McGraw-Hill Publishing Co, p. 927.