

# **Az aminosav-anyagcsere zavarai**

**Lizák Beáta**

**Semmelweis Egyetem**

**Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és  
Pathobiokémia Intézet**



# Újszülöttkori szűrővizsgálat

48 és 72 óras kor között

## **Aminósav anyagcsere zavarok:**

Fenilketonuria

Jávorfaszörp betegség

Tirozinémia I, II típus

Citrullinémia I (argininoszukcinát szintáz hiány, ASS)

Arginoszukcinát aciduria (arginoszukcinát liáz hiány, ASL)

Homocisztinuria

## **Zsírsav oxidációs zavarok:**

Rövid-láncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (SCAD)

Közép-láncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (MCAD)

Hosszú-láncú hidroxil-acil-CoA dehidrogenáz hiány (LCHAD a, b)

Nagyon hosszú-láncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (VLCAD)

Multiplex acil-CoA dehidrogenáz hiány (MADD, v. GA II)

Karnitin-palmitoil tanszferáz hiány (CPT-I, CPT-II)

Karnitin transzport zavara (CT)

## **Organikus savak metabolizmusának zavarai:**

Béta-ketotioláz hiány

Glutársav acidémia, 1 típus (GA-I)

Isovaleriánsav acidémia (IVA)

Metilmalonsav acidémia (MMA)

Propionsav acidémia (PA)

3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liáz hiány (HMG)

3-Metilkrotonil CoA karboxiláz hiány (MCC)

Multiplex karboxiláz hiány (MCD)

## **Endokrin és egyéb anyagcsere zavarok:**

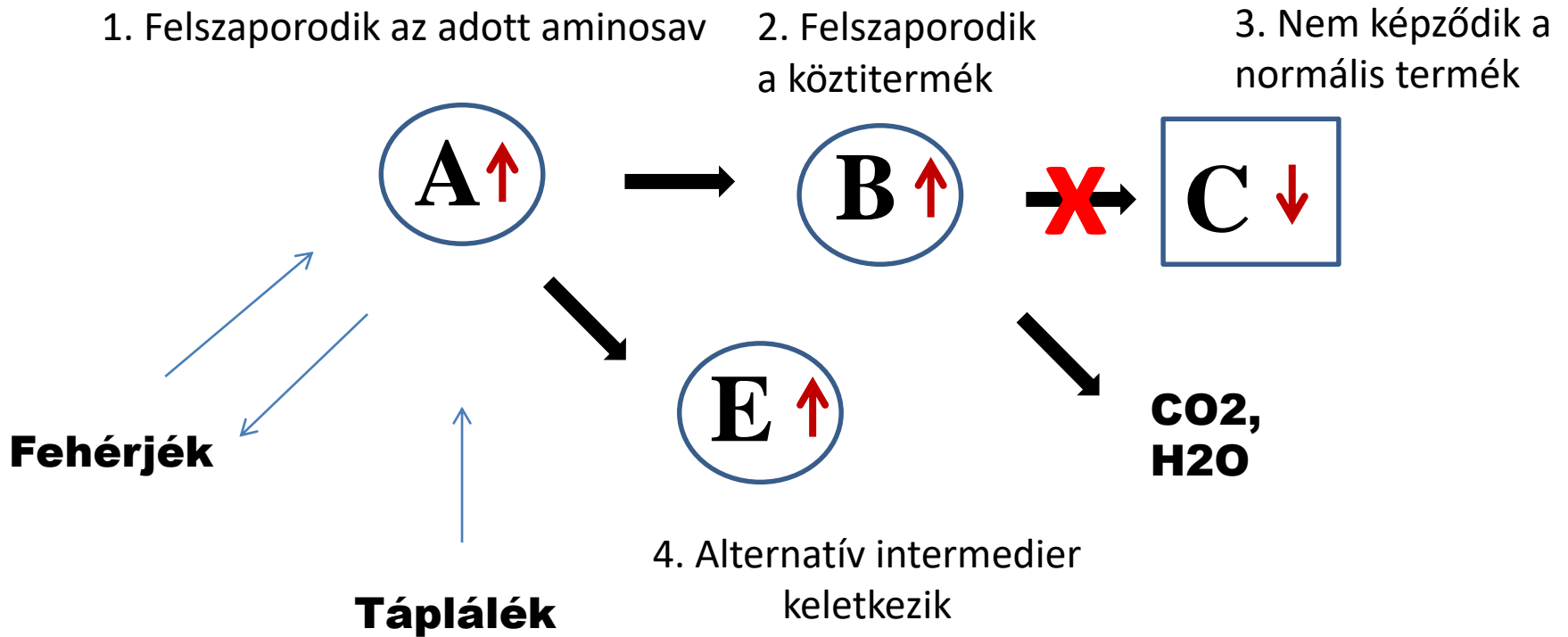
Hipotireózis

Galaktozémia

Biotinidáz hiány



# Anyagcsereblokk következményei



**Autoszómális recesszív öröklésmenet!**



# INBORN ERRORS OF METABOLISM

By

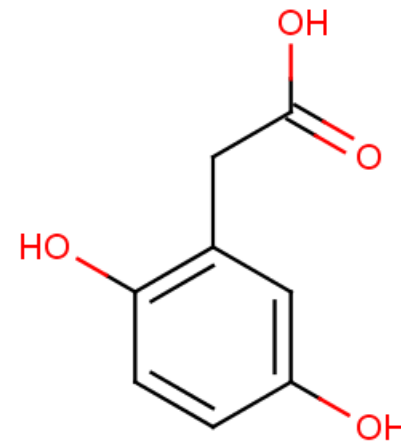
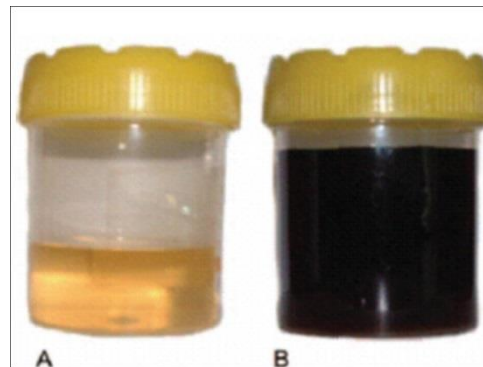
ARCHIBALD E. GARROD, K.C.M.G.

D.M., LL.D., F.R.S., F.R.C.P.

*Regius Professor of Medicine in the University of Oxford  
Consulting Physician to St. Bartholomew's Hospital  
and to the Hospital for Sick Children*

**1908- az anyagcserebetegségek öröklődnek, a háttérben egy enzim zavara áll**

# Alkaptonuria-Ochronosis

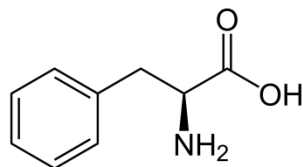


Fehérjedús étkezés után nő a homogentizát mennyisége a vizeletben

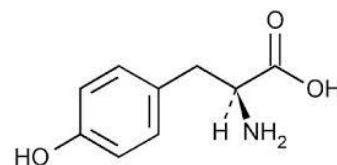
# Mi lehet a homogentizát forrása?

standard  
diet

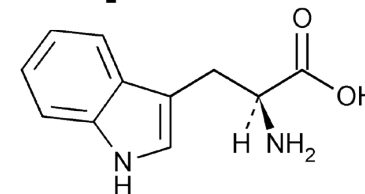
fenilalanin



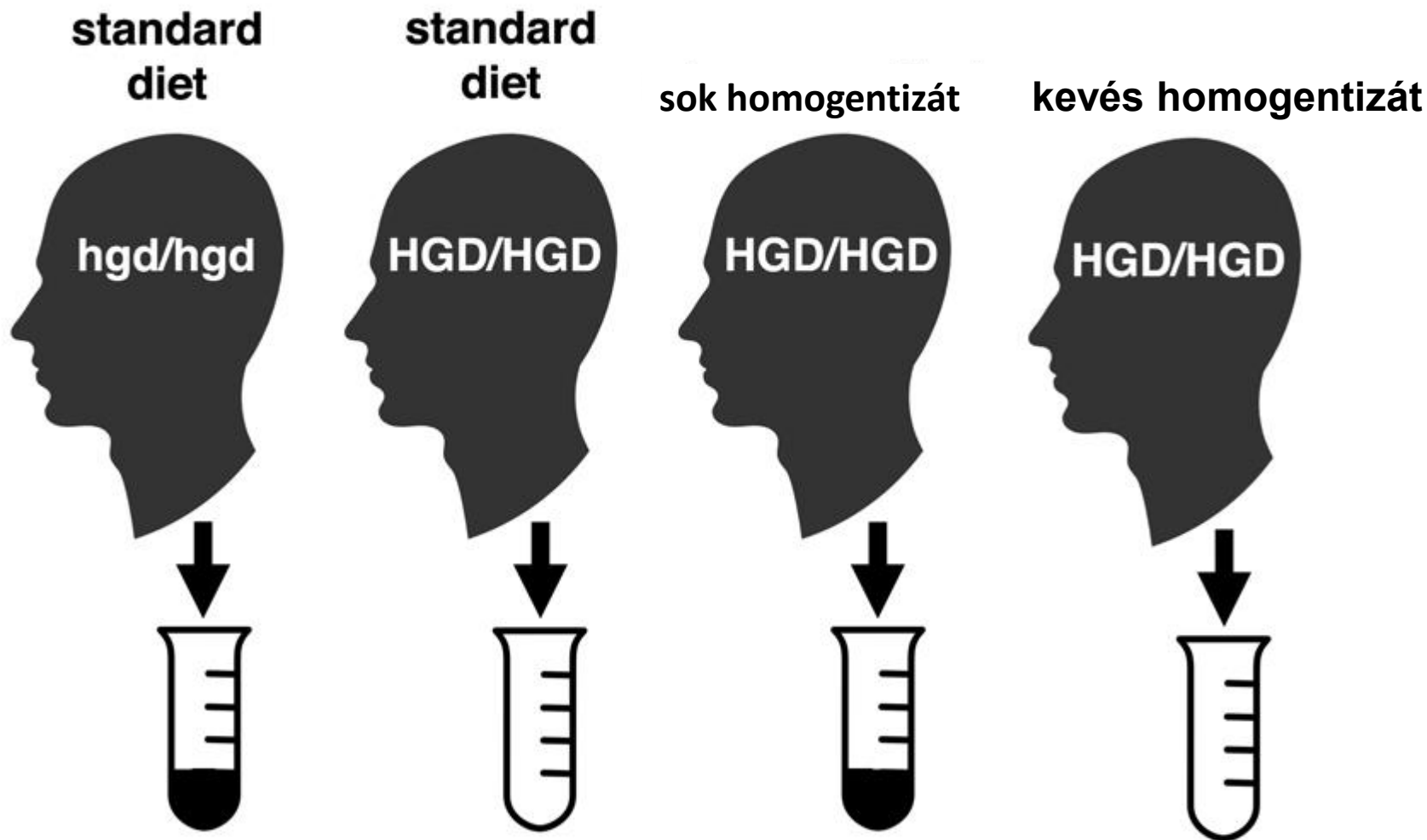
tirozin

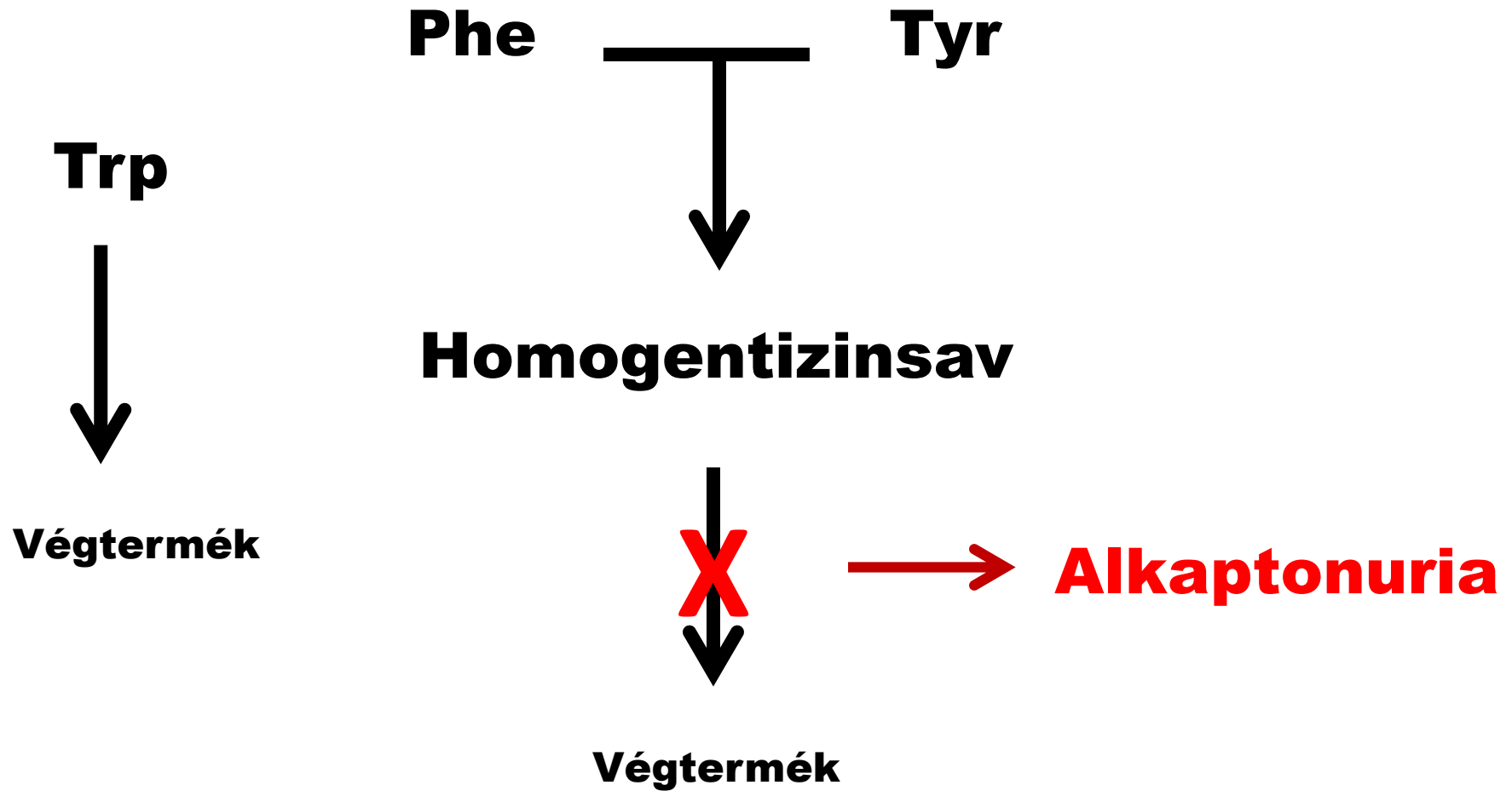


triptofán



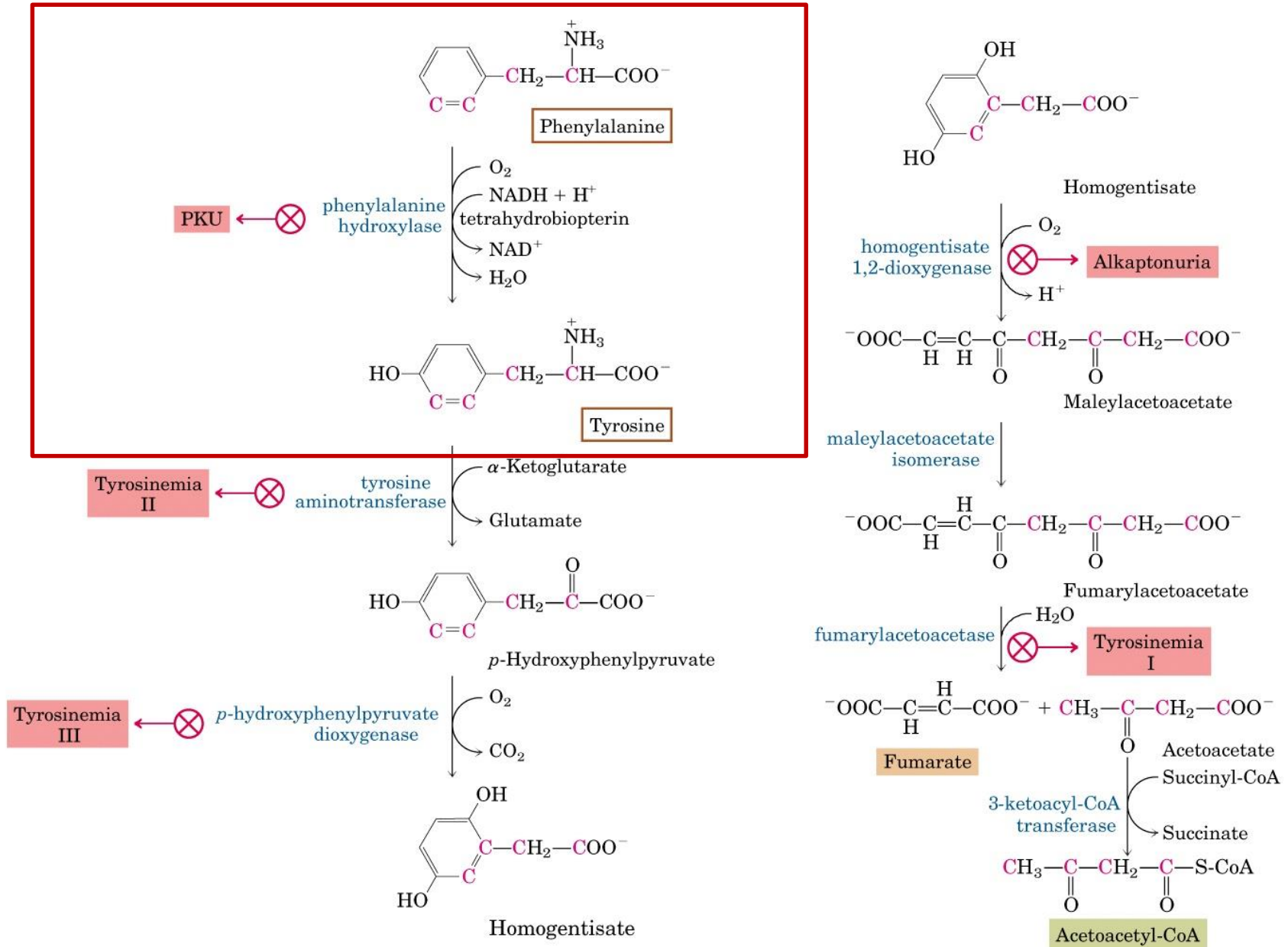
# Egészséges ember képes e homogentizát bontásra?







# Fenilalanin és tirozin anyagcseréje



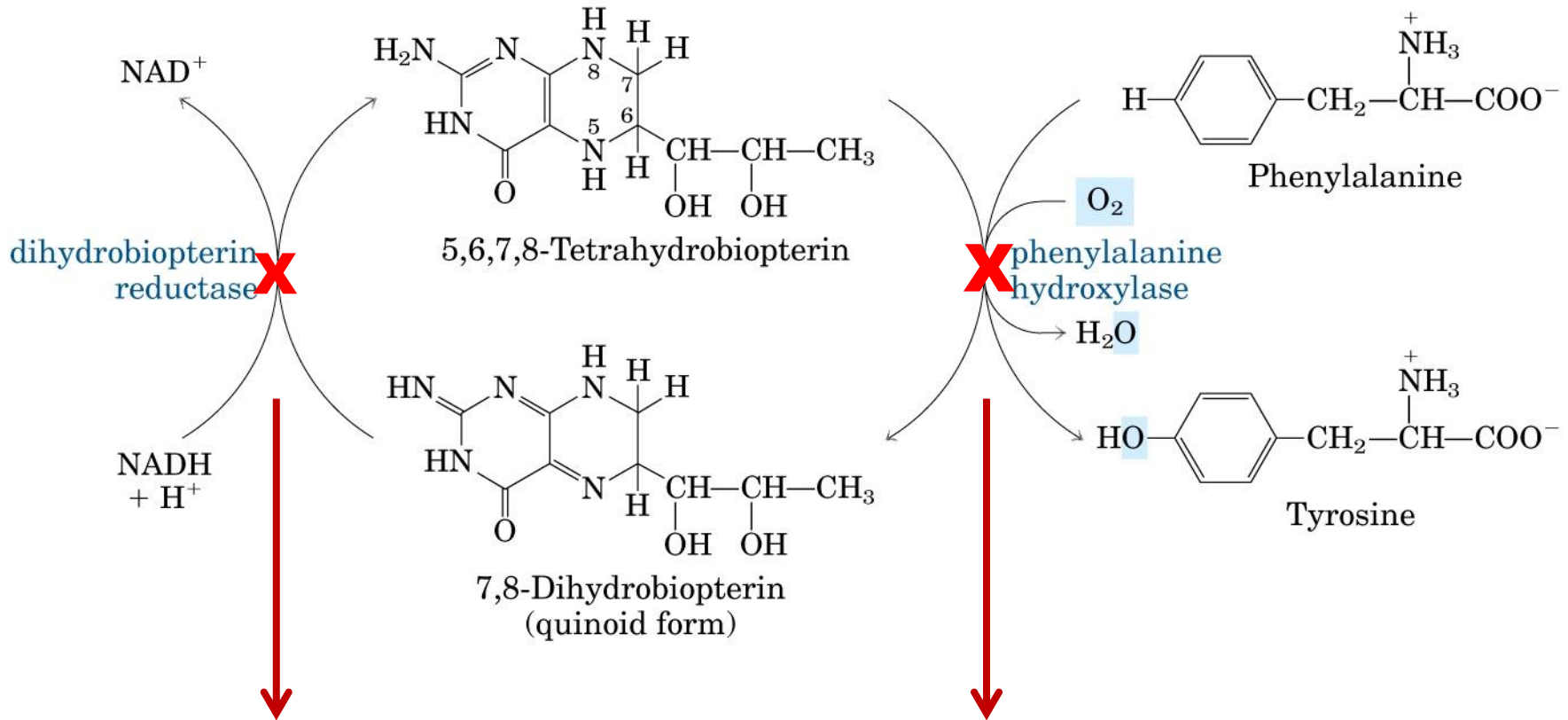
# Fenilketonuria-PKU

- Leggyakoribb anyagcserebetegség
- Előfordulása Magyarországon 1/9000
- Autoszomális recesszív
- Fenilalanin-hidroxiláz hiány: klasszikus és kofaktorhiányos forma

- Szűrés: Guthrie-teszt- Csak fenilalanin tartalmú táptalajon szaporodó *Bacillus subtilis*-emelkedett plazma fenilalanin szintet mutatja



# Fenilalanin hidroxilációja



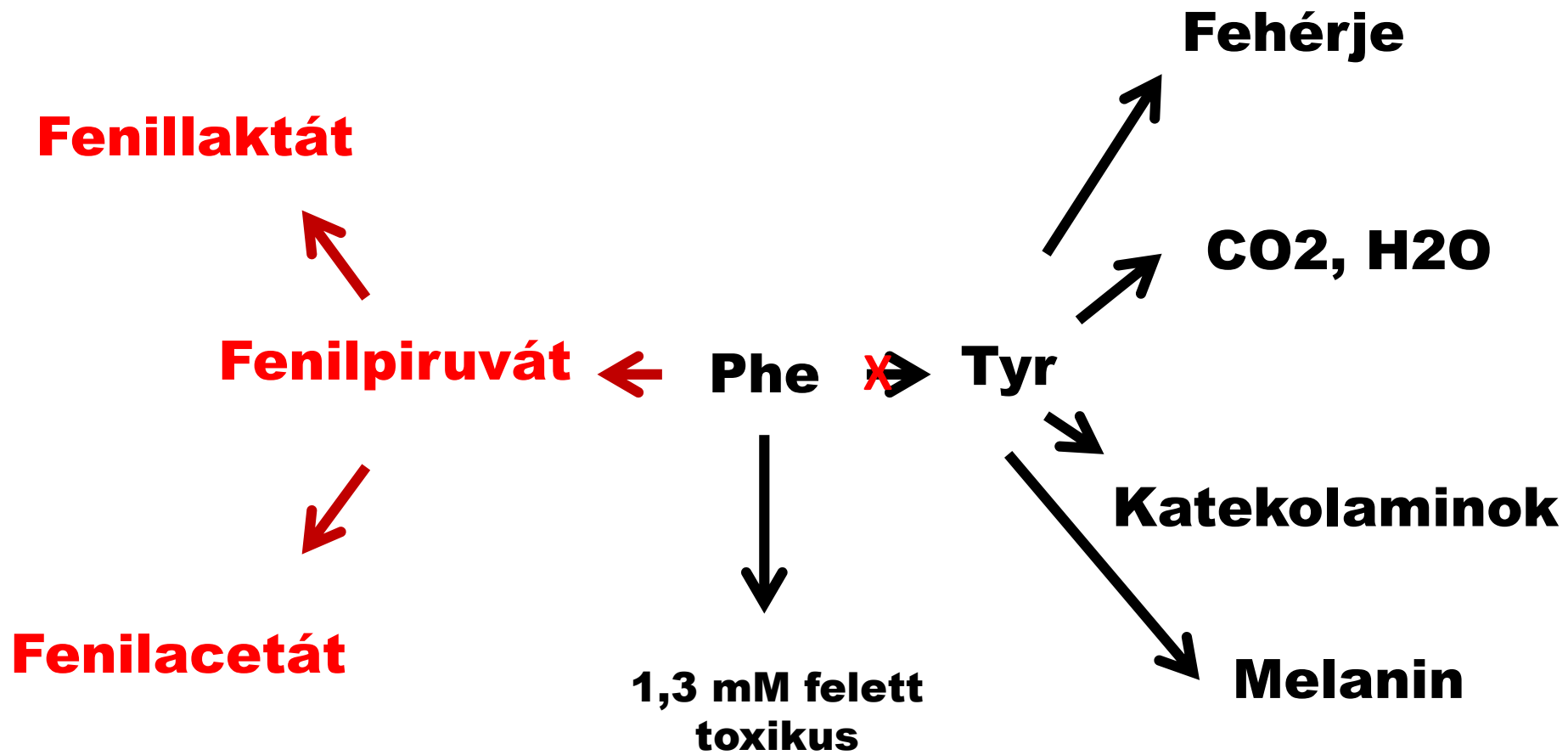
**Kofaktorhiányos  
PKU**

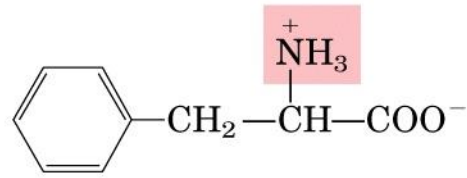
**Klasszikus  
PKU**

# Tünetek

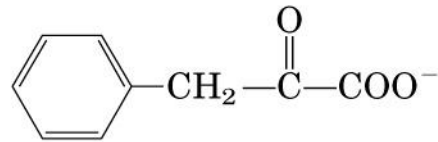
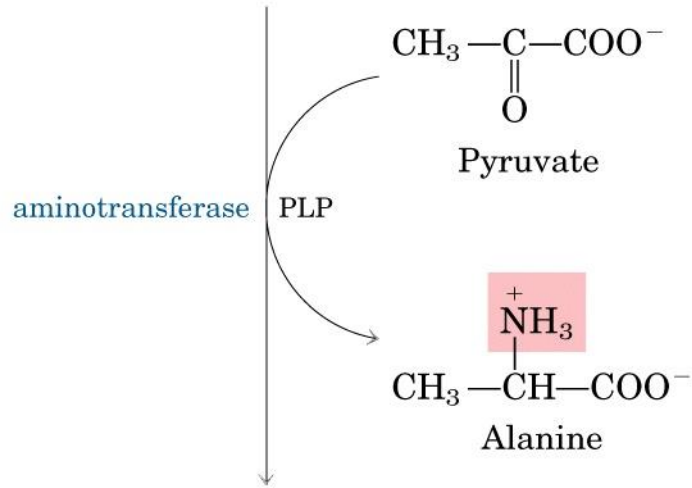
- **Mentális retardáció**
- **Hipertóniás izomzat**
- **Epilepsziás rohamok**
- **Világos bőr, haj**
- **“Egérszagú” vizelet**
- **Magas plazma fenilalanin szint**
- **A kezeletlen beteg az első év végére 50 pontot veszít az IQ-jából**



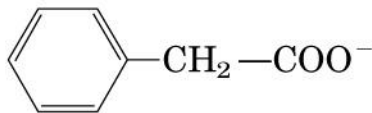
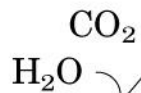




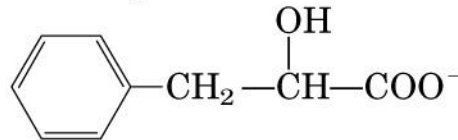
Phenylalanine



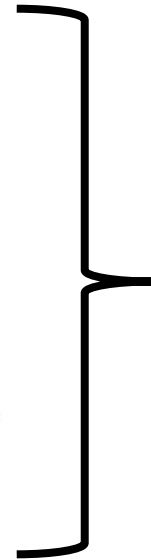
Phenylpyruvate



Phenylacetate

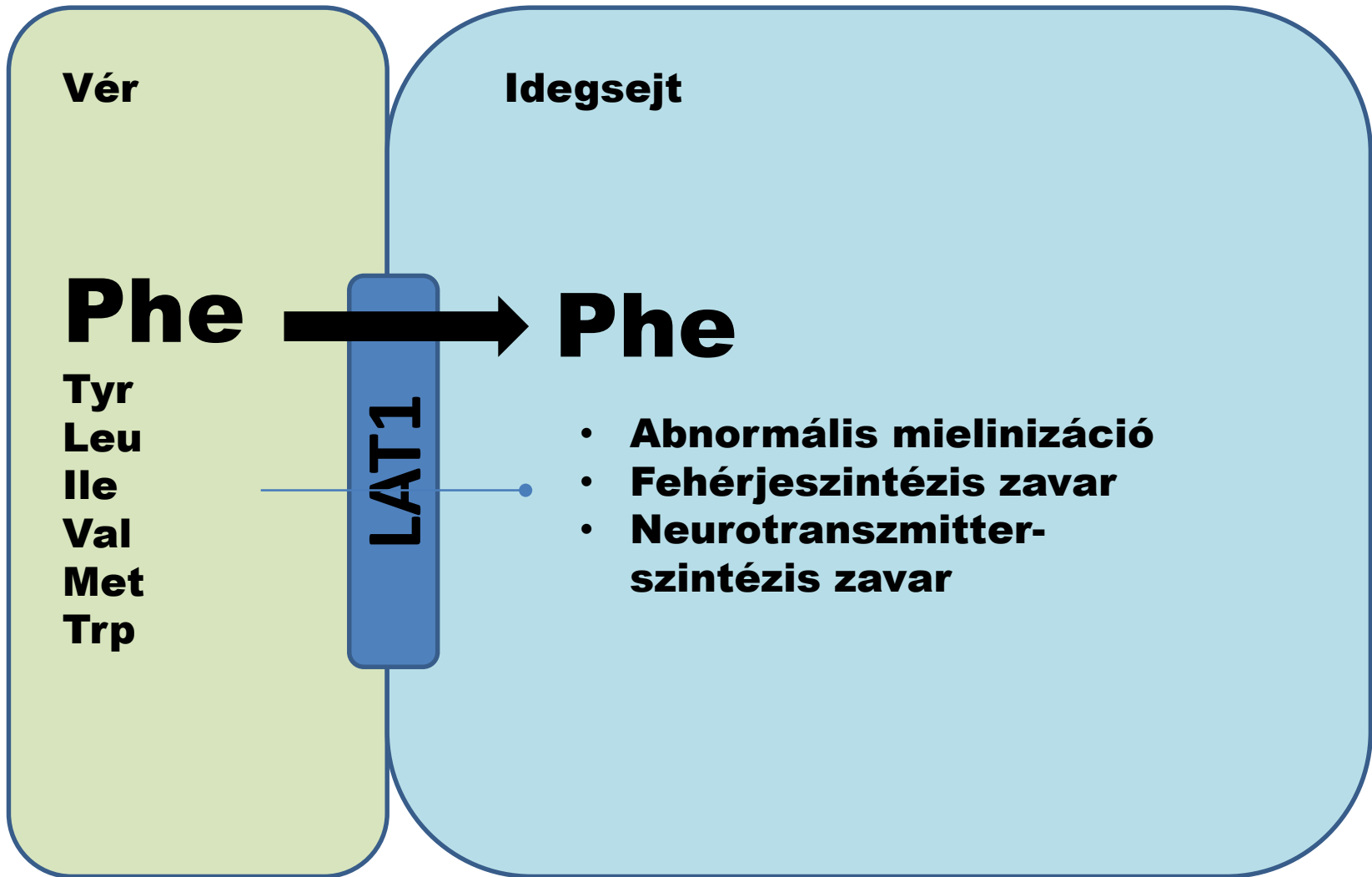


Phenyllactate



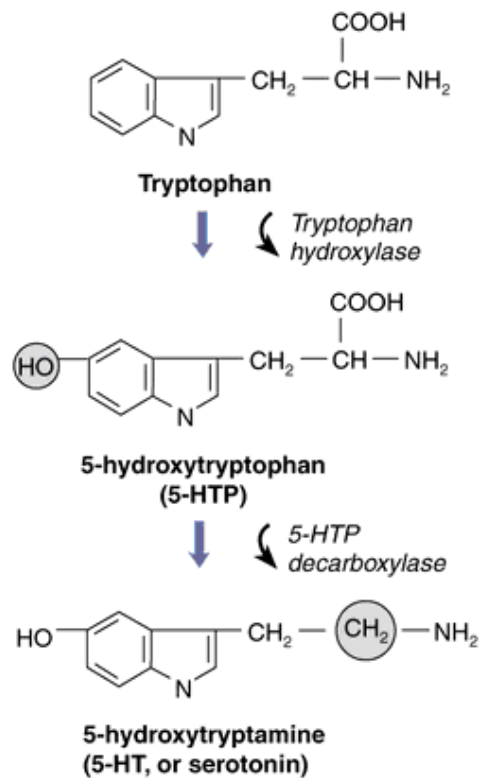
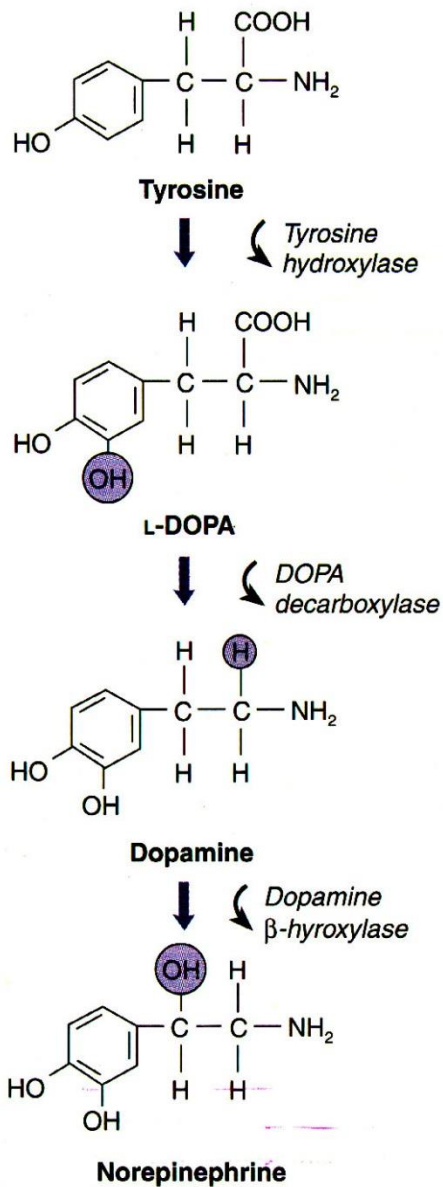
**Vizelet  
jellegzetes  
szaga**

# Miért toxikus a fenilalanin?



**LAT1- neutrális aminosav transzporter**

# Neurotransmitter szintézis

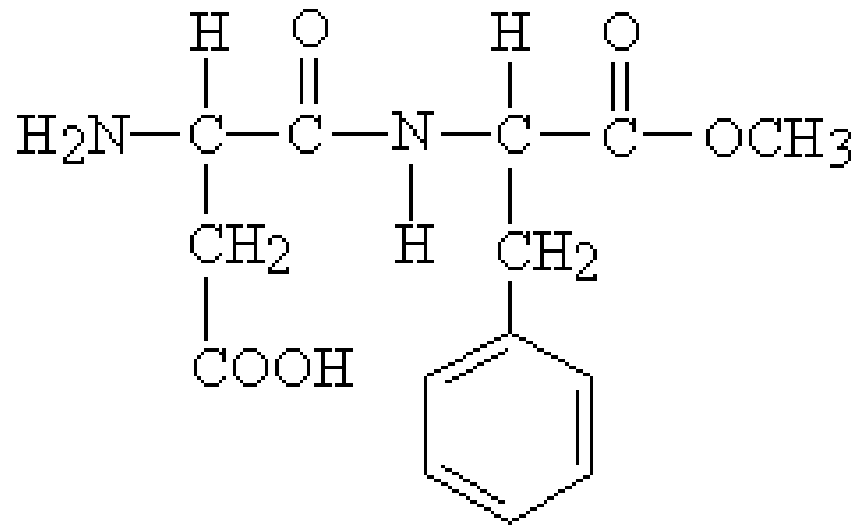




# Terápia

- **Élethosszig tartó Phe szegény, Tyr és Trp gazdag diéta**
- **Fenilalanin-ammónia liáz**





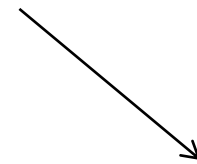
Aspartam (E951)



**Aszpartát**



**Fenilalanin**



**Metanol**

# Kofaktor hiányos PKU

Guanosine triphosphate (GTP)

*GTP cyclohydrolase 1 (GTPCH)*

Dihydroneopterin triphosphate ( $\text{NH}_2\text{P}_3$ )

*6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase (PTPS)*

6-Pyruvoyl-tetrahydropterin (6-PPH<sub>4</sub>)

*Sepiapterin reductase (SR)*

**Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>)**

*Dihydropteridin Reductase (DHPR)*

Quinonoid Dihydrobiopterin (qBH<sub>2</sub>)

*Pterin carbinolamine dehydratase (PCD)*

Pterin 4a-carbinolamine

Tyrosine

*Tyrosine hydroxylase (TH)*

L-Dopa

Dopamine

**Noradrenalin**

Tryptophan

*Tryptophan hydroxylase (TPH)*

5-OH-Tryptophan

Serotonin

Phenylalanine

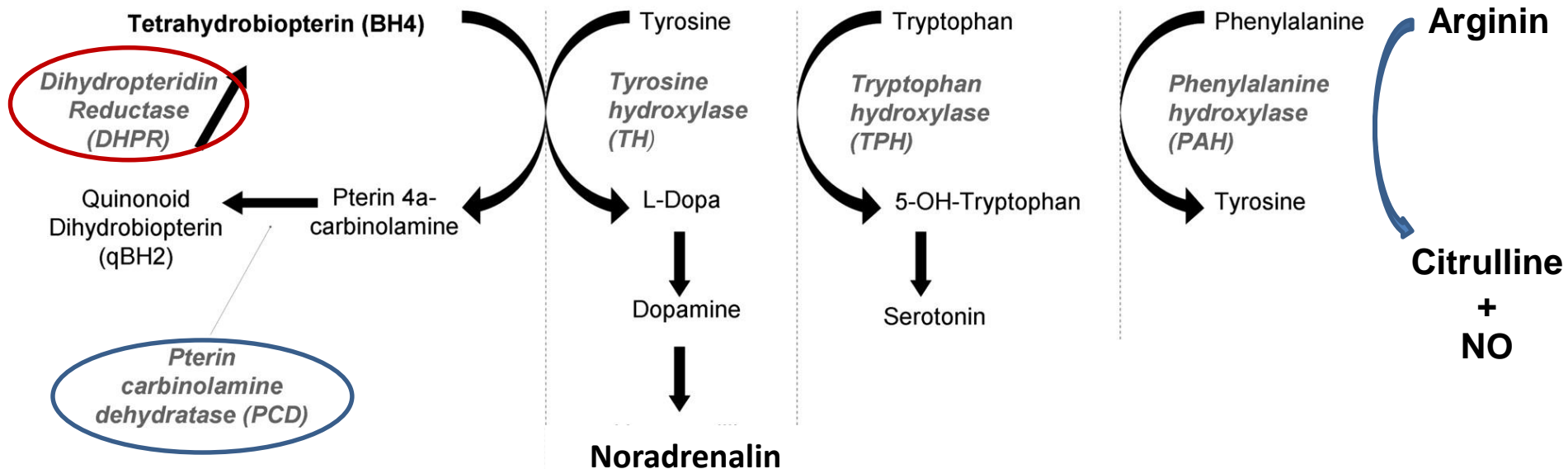
*Phenylalanine hydroxylase (PAH)*

Tyrosine

**Arginin**

**Citrulline + NO**

- **1-2%**
- **DHB-reduktáz hiány**
- **Biopterin szintézis zavara**

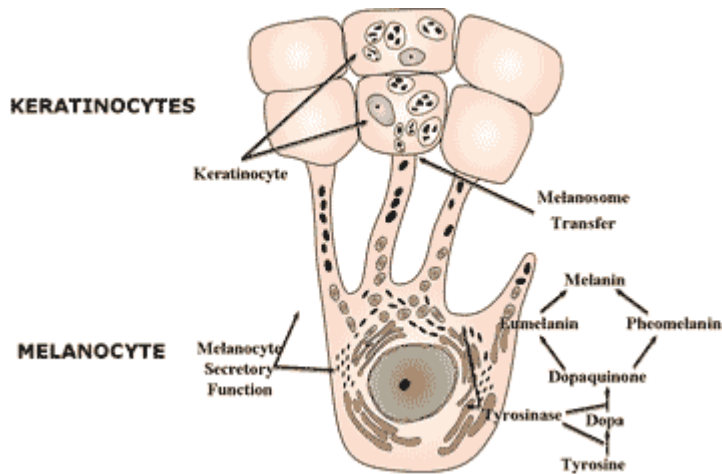
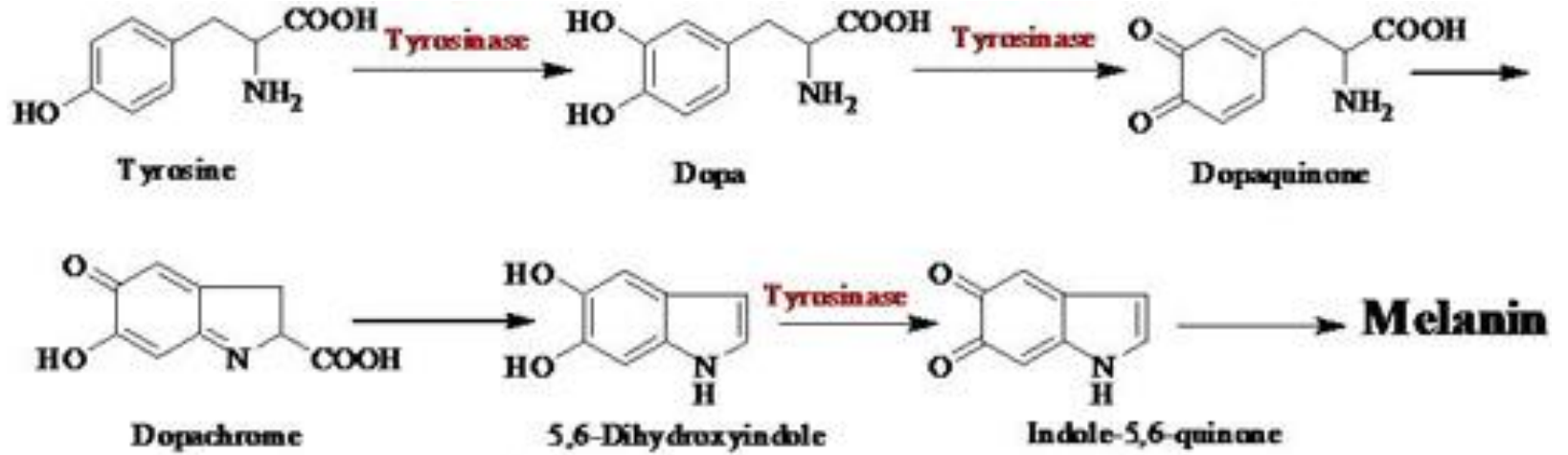


# Kofaktor hiányos PKU

- **Diagnózis: THB adásra csökken a plazma Phe szintje és nő a Tyr**
- **Terápia: PKU diéta mellett L-DOPA, 5-OHTrp, THB pótlás**



# Albinismus



# Albinizmus

- **Fényérzékenység**
- **Látászavar**
- **Bőrrák**



# **MSUD-Maple syrup urine disease**

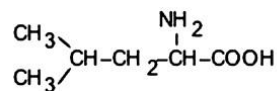
## **Juharszirup betegség**

**Elágazó láncú ketosav dehidrogenáz (BCKD)  
hiány**

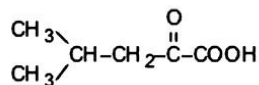
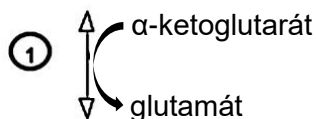
**Gyakoriság: 1/200000**



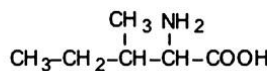
# 1. Transzaminálás



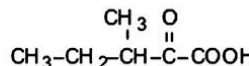
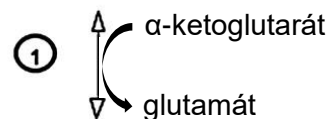
**Leucine**



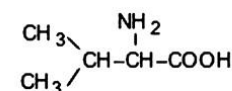
**$\alpha$ -ketoisocaproate**



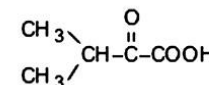
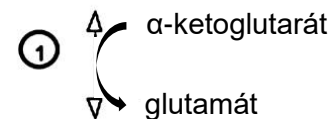
**Isoleucine**



**$\alpha$ -keto- $\beta$ -methylvalerate**



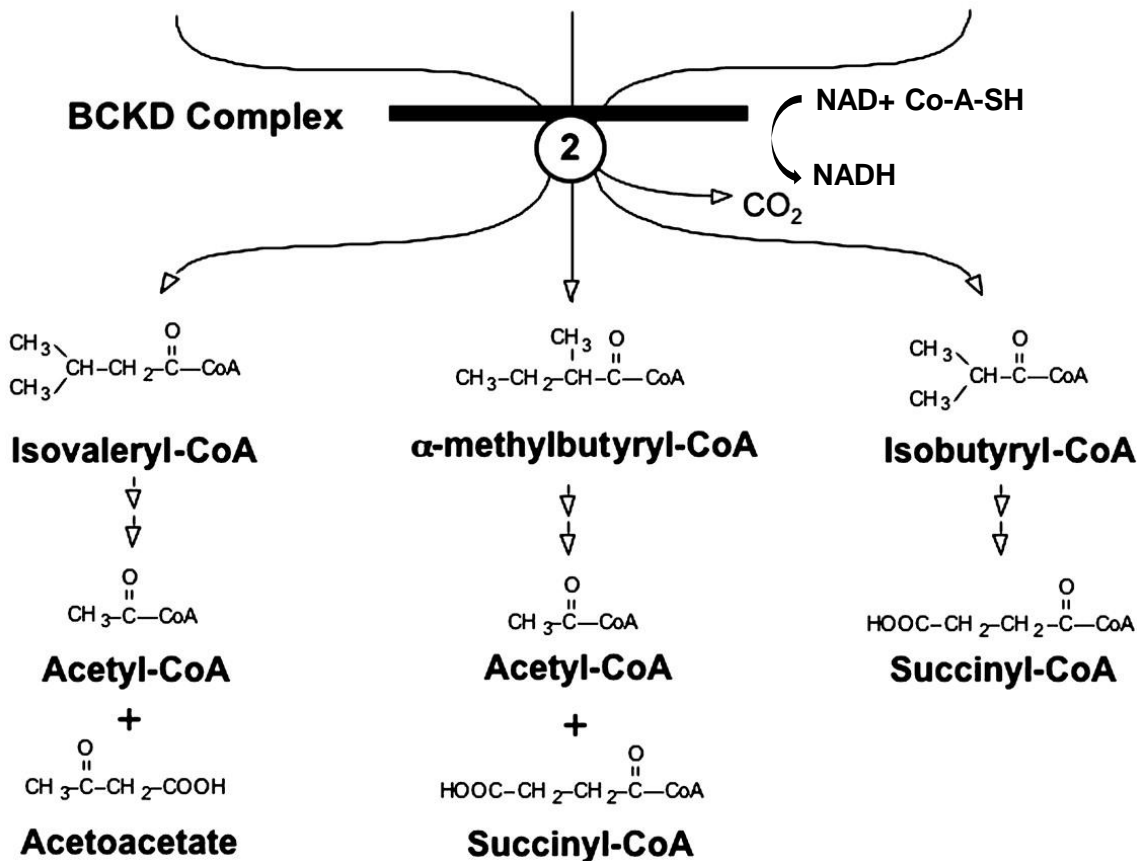
**Valine**



**$\alpha$ -ketoisovalerate**

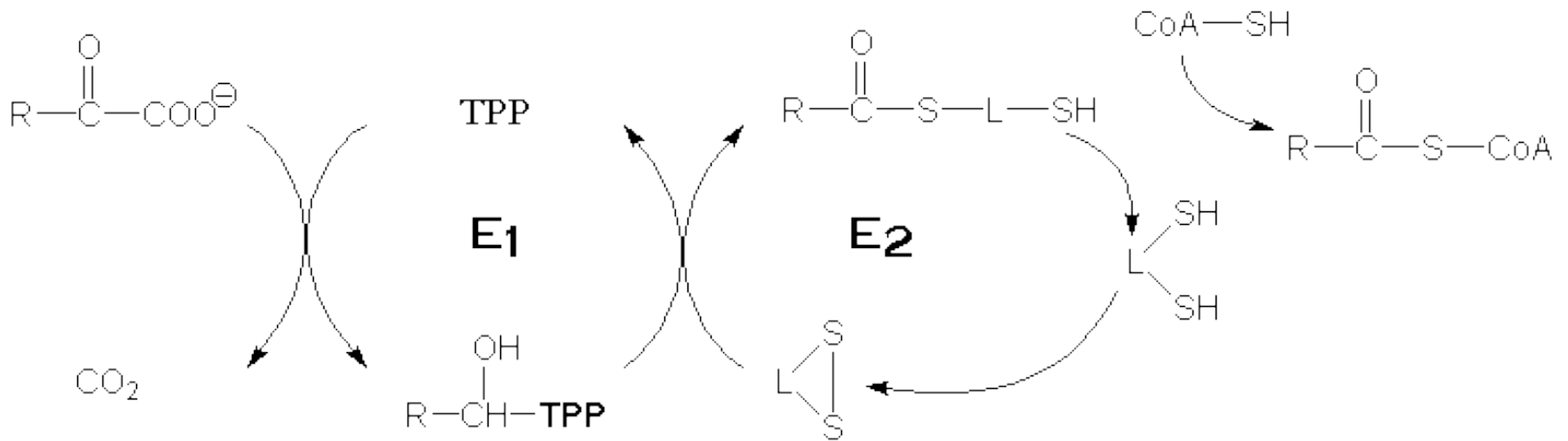
# 2. Oxidatív dekarboxiláció

**BCKD Complex**





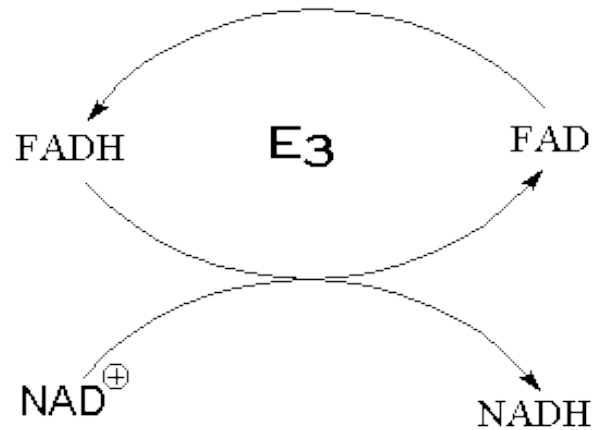
# Az oxidatív dekarboxiláció mechanizmusa



**E1-ketoacil-dehidrogenáz, TPP**

**E2-dihidrolipoil-transzaciláz,  
liponsav**

**E3-dihidrolipoil-dehidrogenáz,  
FAD**

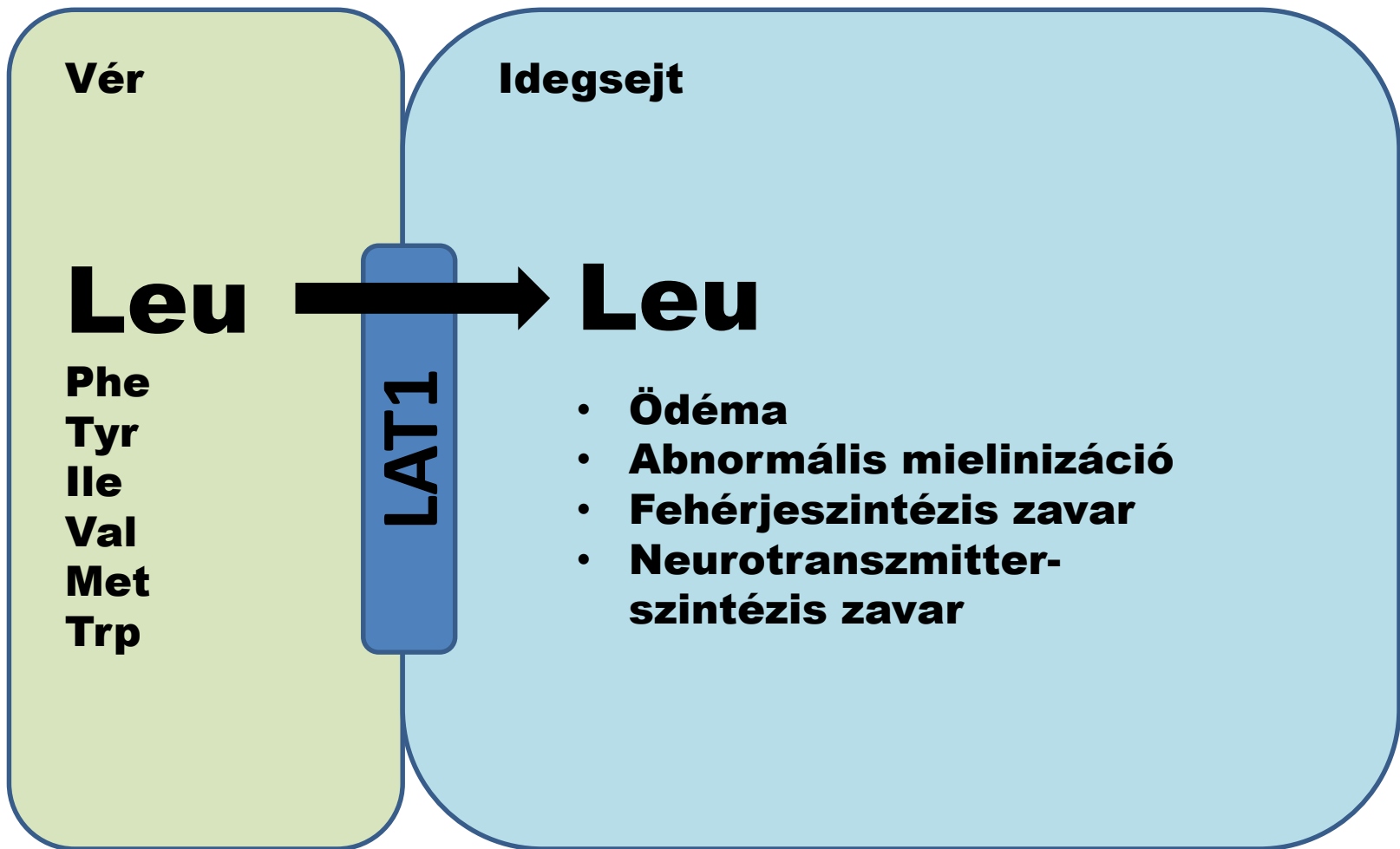


# Tünetek

- **Fejlődési visszamaradottság**
- **Ketoacidózis, agyödéma**
- **Görcsök**
- **Jellegzetes szagú vizelet**
- **Magas elágazó aminosav-, elágazó ketosavszint, főleg Leu és ketoizokapronsav**

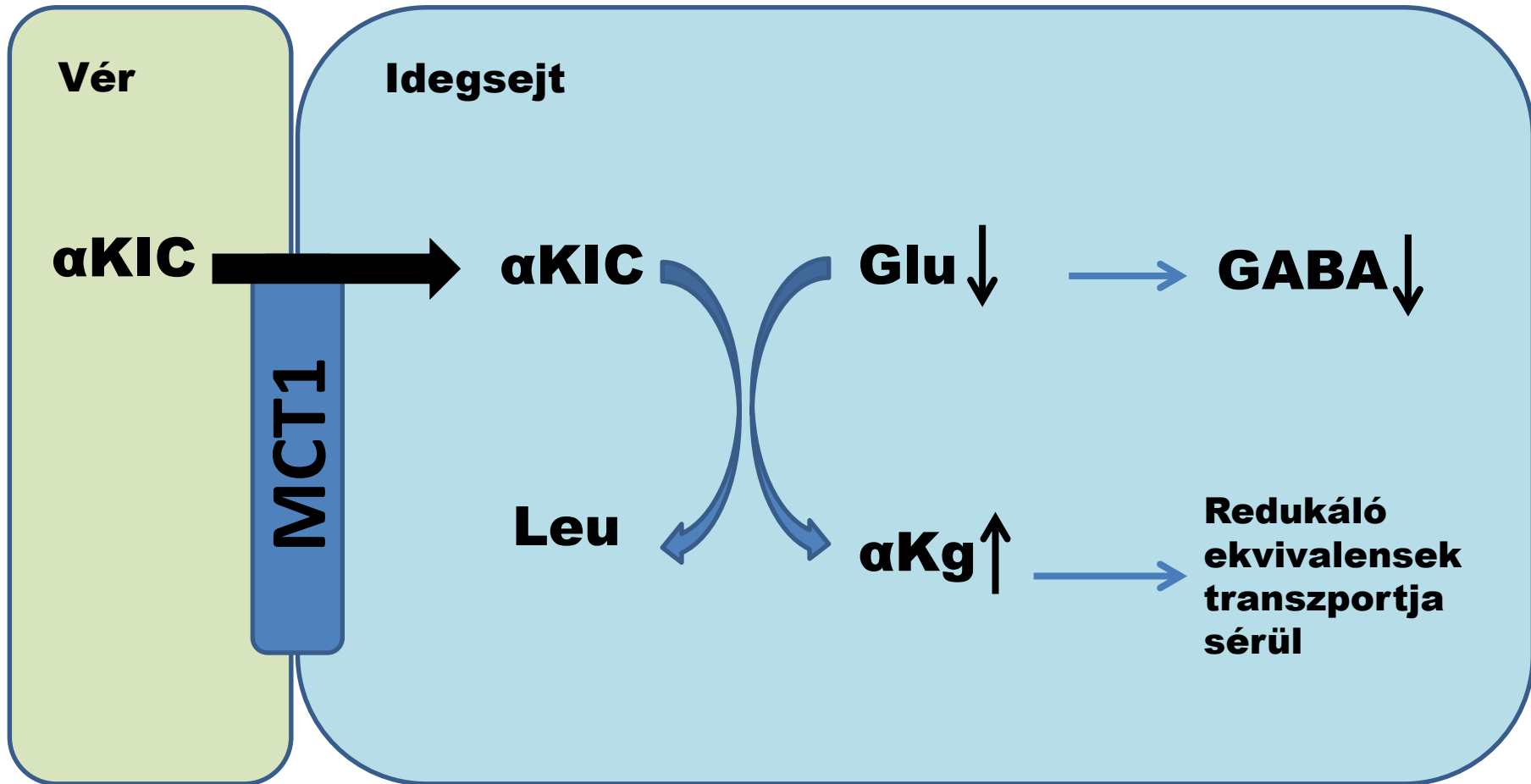
	<b>Dekarboxiláz aktivitás</b>	
<b>Klasszikus</b>	<b>0-2%</b>	<b>Újszülöttkori kezdet</b>
<b>Intermittáló</b>	<b>5-30%</b>	<b>Későbbi kezdet, fertőzés stressz kiváltotta ketoacidózis</b>
<b>Tiamin rezponzív</b>	<b>2-40%</b>	<b>E1 hibás, Tiamin adásra normalizálódik</b>
<b>Dihidrilipoil-dehidrogenáz hiány</b>	<b>0-25%</b>	<b>E3 hibás, Progresszív rosszabbodás, laktátacidózis</b>

# Miért toxikus a leucin?



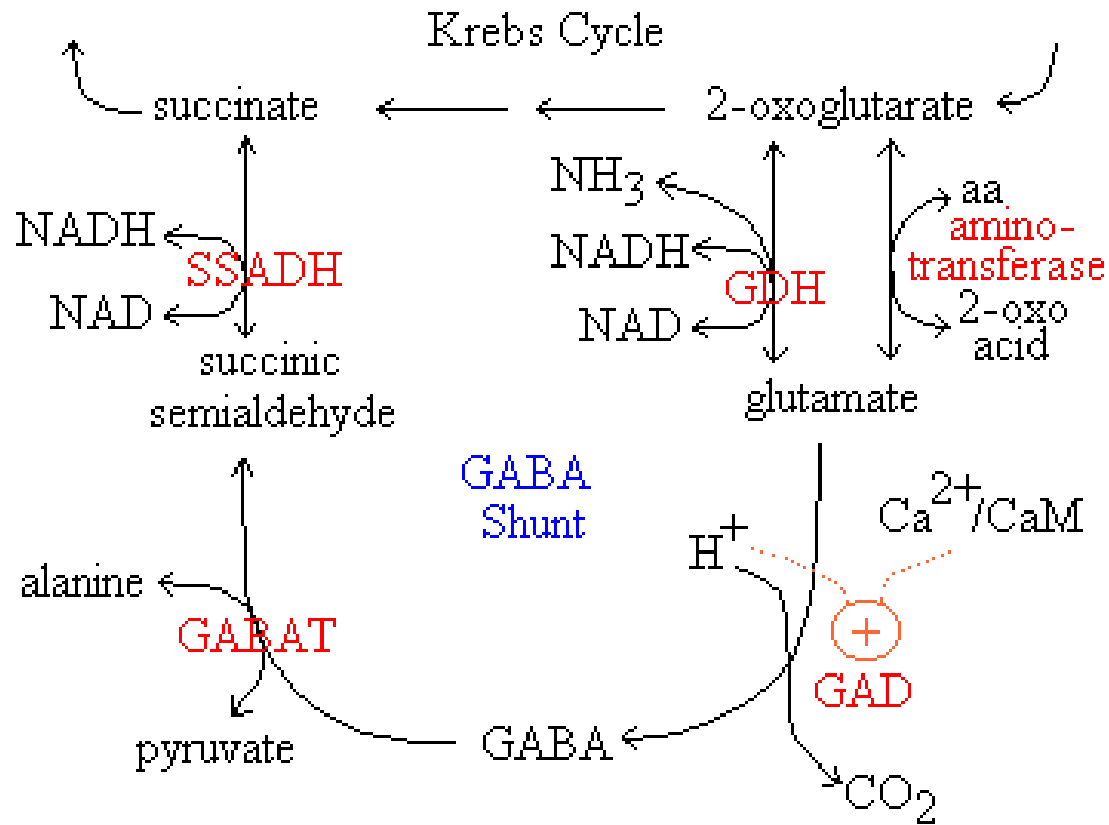
**LAT1- neutrális aminosav transzporter**

# Miért toxikus a ketoizokapronsav?

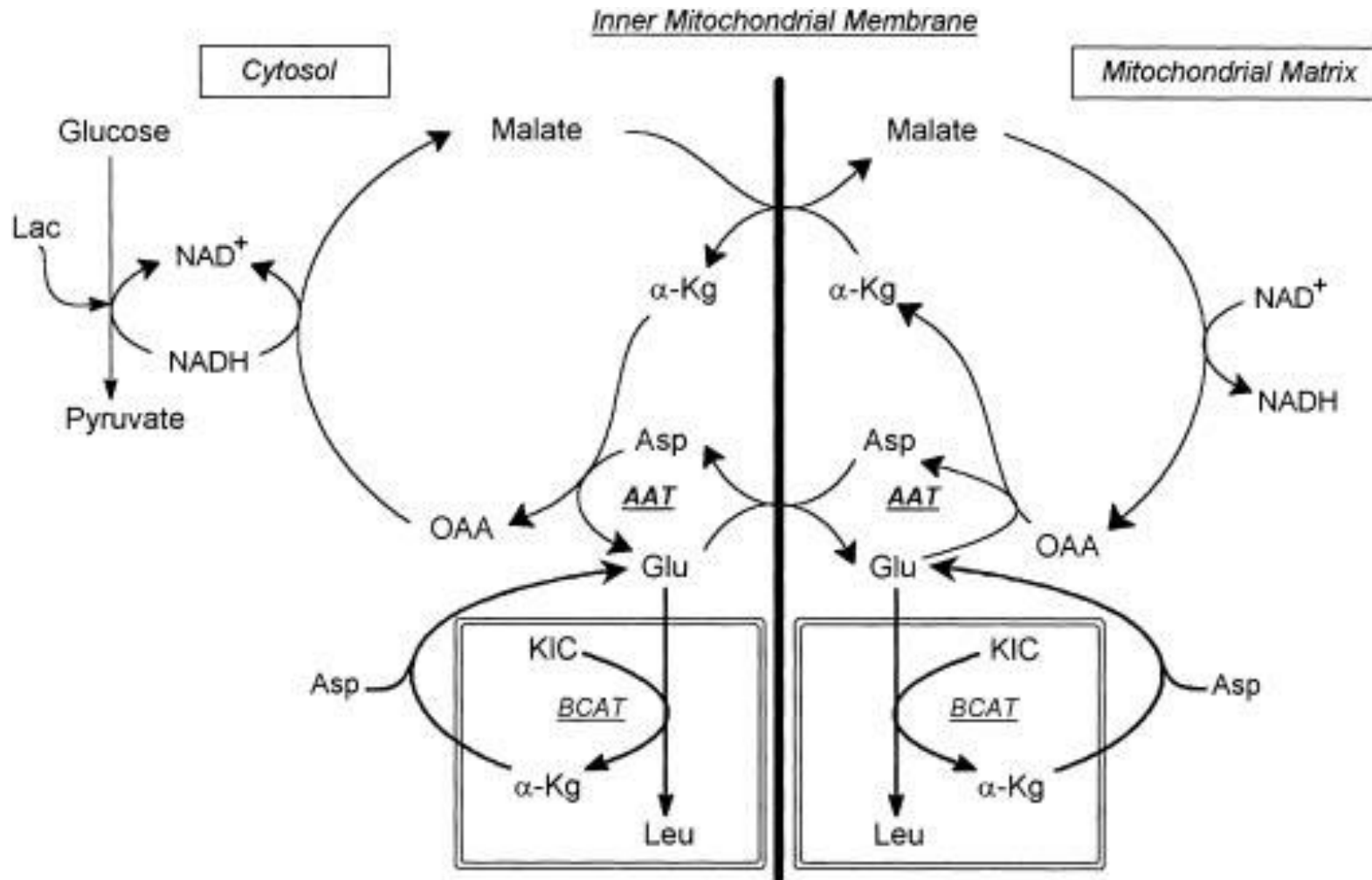


**MCT1- monokarboxilát transzporter**

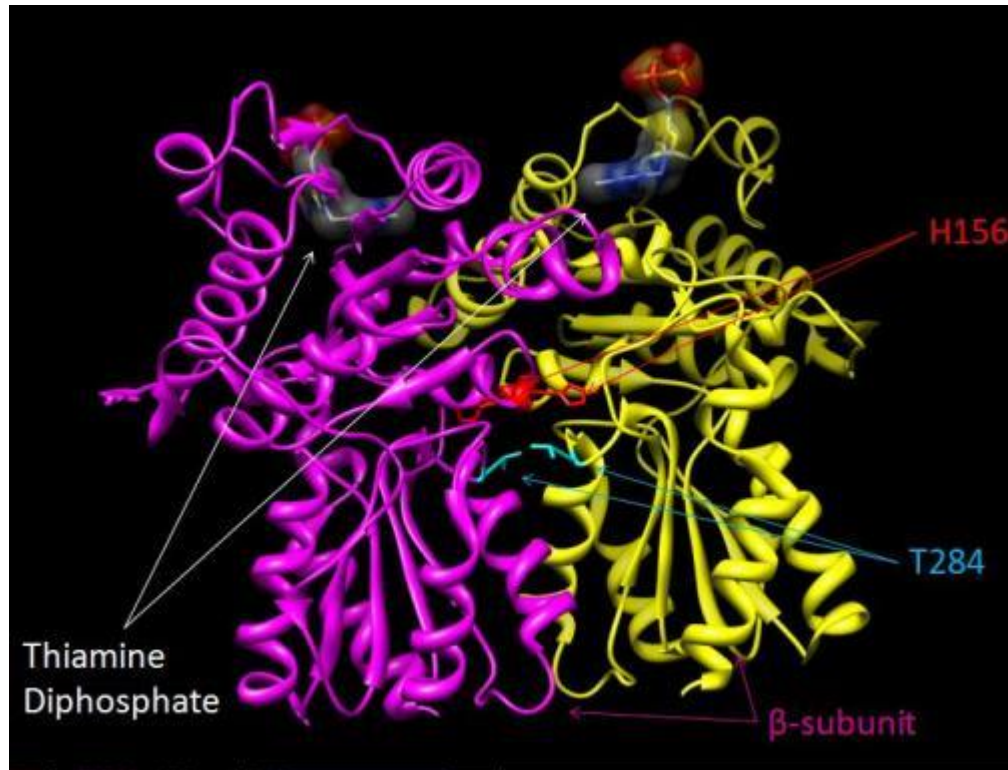
# GABA szintézis



# Redukáló ekvivalensek transzportja

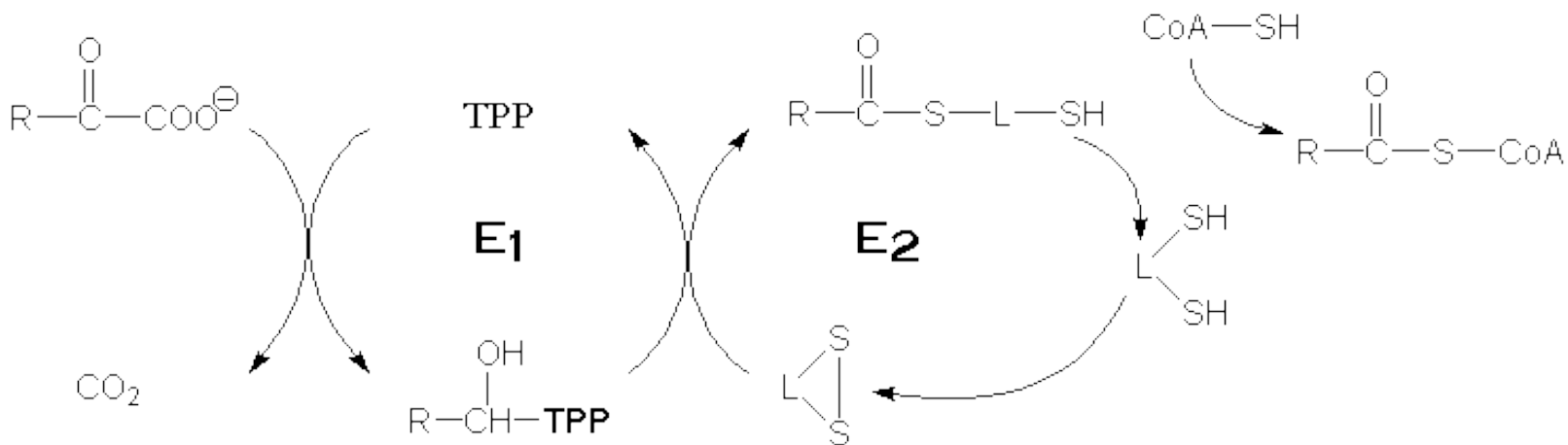


## Tiamin rezponzív MSUD



**Kofaktor stabilizálja a hibás enzimet!**

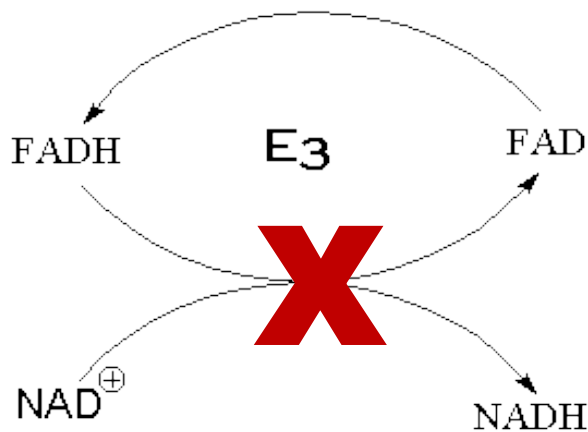
# Dihidrolipoil-dehidrogenáz hiány



- 1. Piruvát dehidrogenáz
- 2.  $\alpha$ -ketoglutarát dehidrogenáz
- 3. Elágazó láncú ketosav dehidrogenáz



**Tejsavas acidózis,  
súlyosabb ketoacidózis**





# Terápia

- **Leu, Ile, Val szegény diéta**
- **Krízishelyzetben hemodialízis a toxikus metabolitok eltávolítására**
- **Májtranszplantáció**



Pictures 5A and 5B - Young boy with MSUD

