

# Metaboličke pogreške koje remete razgradnju aminokiselina

---

**Petek, Monika**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:438694>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Monika Petek

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **Metaboličke pogreške koje remete razgradnju aminokiselina**

**Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za biokemiju

Mentor rada: doc.dr.sc. Morana Dulić

Zagreb, 2019. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

26. lipnja 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Morana Dulić

Potpis:



## Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VI</b>
<b>§ 1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Metabolizam aminokiselina .....</b>	<b>3</b>
2.1.1. Uklanjanje amino skupine.....	3
2.1.2. Razgradnja ugljične okosnice aminokiselina .....	4
<b>2.2. Poremećaji u razgradnji aminokiselina.....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Fenilketonurija .....	9
2.2.2. Albinizam.....	15
2.2.3. Tirozinemija.....	19
2.2.4. Alkaptonurija.....	21
2.2.5. Hartnupov sindrom .....	24
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXV</b>



## § Sažetak

Aminokiseline su glavne građevne jedinice proteina. Svi prirodni proteini građeni su od istog skupa dvadeset aminokiselina uz nekoliko iznimaka. Glavni izvori aminokiselina u organizmu su proteini uneseni hranom te aminokiseline nastale razgradnjom proteina u stanicama. Višak aminokiselina se troši kao metaboličko gorivo. Razgradnja aminokiselina započinje uklanjanjem amino skupine procesom transaminacije. Ovisno o vrsti, aminokiseline tj. njihove ugljične okosnice se mogu razgraditi do sedam standardnih metaboličkih produkata iz kojih će nastati glukoza ili ketonska tijela. Prilikom razgradnje aminokiselina može doći do pogrešaka te razvoja nekolicine bolesti kao što su fenilketonurija, albinizam, tirozinemija, alkaptonurija, Hartnupov sindrom te mnoge druge. Metaboličke pogreške prilikom razgradnje aminokiselina i posljedične bolesti jedne su od prvo istraženih primjera biokemijskih poremećaja.

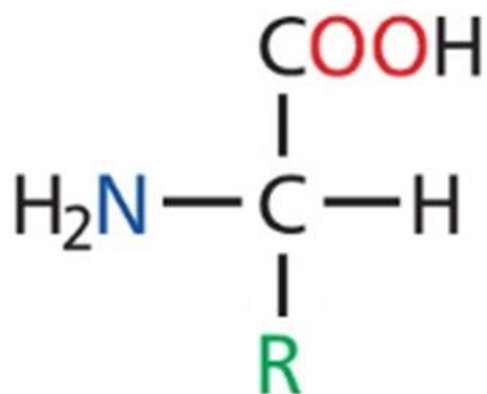




## § 1. UVOD

Aminokiseline su glavne građevne jedinice proteina. Svaka aminokiselina se sastoji od središnjeg ugljikova atoma na koji su vezana četiri različita supstituenta – amino skupina, karboksilna skupina, vodikov atom te specifičan bočni ogranak. Zbog vezanja četiri različita supstituenta na ugljikov atom aminokiseline su kiralne molekule (osim glicina), mogu postojati u dva zrcalno simetrična oblika kao L- i D- izomeri. U proteinima su prisutne samo L-aminokiseline tj. aminokiseline koje imaju S-apsolutnu konfiguraciju prema CIP pravilima prioriteta uz cistein kao iznimku. Još uvijek ne postoji objašnjenje zašto su aminokiseline u proteinima L-aminokiseline, čini se da je izbor između izomera bio slučajan i tako je zadržano tijekom evolucije.<sup>[1]</sup>

Aminokiseline se međusobno razlikuju u bočnim ograncima tj. prema obliku, naboju, sposobnošću za stvaranje vodikovih veza, hidrofobnošću i kemijskoj reaktivnosti. Dijelimo ih u nekoliko skupina: aminokiseline sa alifatskim bočnim ograncima – glicin, alanin, valin, leucin, izoleucin, metionin i prolin, aromatskim bočnim ograncima – fenilalanin, tirozin, triptofan, polarnim bočnim ograncima: serin, treonin, cistein, asparagin, glutamin, lizin, arginin, histidin te asparaginska i glutaminska kiselina. One grade proteine tako da nastaje peptidna veza vezanjem  $\alpha$ -karboksilne skupine jedne aminokiseline s amino skupinom druge. Ta veza je vrlo bitna jer je otporna na hidrolizu pa su zbog toga proteini vrlo stabilne molekule, no unatoč tome u stanicama dolazi do razgradnje proteina koja je uz razgradnju proteina iz hrane vrlo važna za dobivanje energije. Ta dva procesa su stalni izvor aminokiselina unutar stanice. Aminokiseline koje nastaju razgradnjom proteina ili kao rezultat razgradnje proteina iz unesene hrane se upotrebljavaju kao ponovni izvor građevnih jedinica za sintezu proteina, ali i nukleotidnih baza koje u svojoj strukturi također sadrže spojeve dušika. Međutim, višak aminokiselina u organizmu se ne može uskladištiti kao primjerice glukoza ili masne kiseline nego se mogu eventualno razgraditi do masti i ugljikohidrata i tako se pohraniti. Ipak, njihov višak uglavnom se koristi kao metaboličko gorivo.



Slika 1. Opća formula aminokiselina sa bočnim ogrankom R

Cilj ovog rada je prikazati metaboličke pogreške koje remete razgradnju aminokiselina, njihove glavne uzroke te posljedice koje ostavljaju na ljudski organizam.

## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Metabolizam aminokiselina

#### 2.1.1. Uklanjanje amino skupine

Aminokiseline se u ljudskom organizmu oksidativno razgrađuju prilikom normalnog obrtaja (engl. *turnover*) proteina u stanicama, kada unos proteina premašuje potrebe organizma za aminokiselinama te tijekom gladovanja ili metaboličkih poremećaja. Unosom proteina iz hrane razgradnja započinje u želucu uz enzim pepsin koji razgrađuje polipeptidni lanac i dovršava se u tankom crijevu pod djelovanjem peptidaza koje stvara gušterača. Peptidaze su skupina enzima koje cijepaju proteine na male peptide i aminokiseline koje zatim odlaze u krvotok gdje započinje njihova razgradnja.



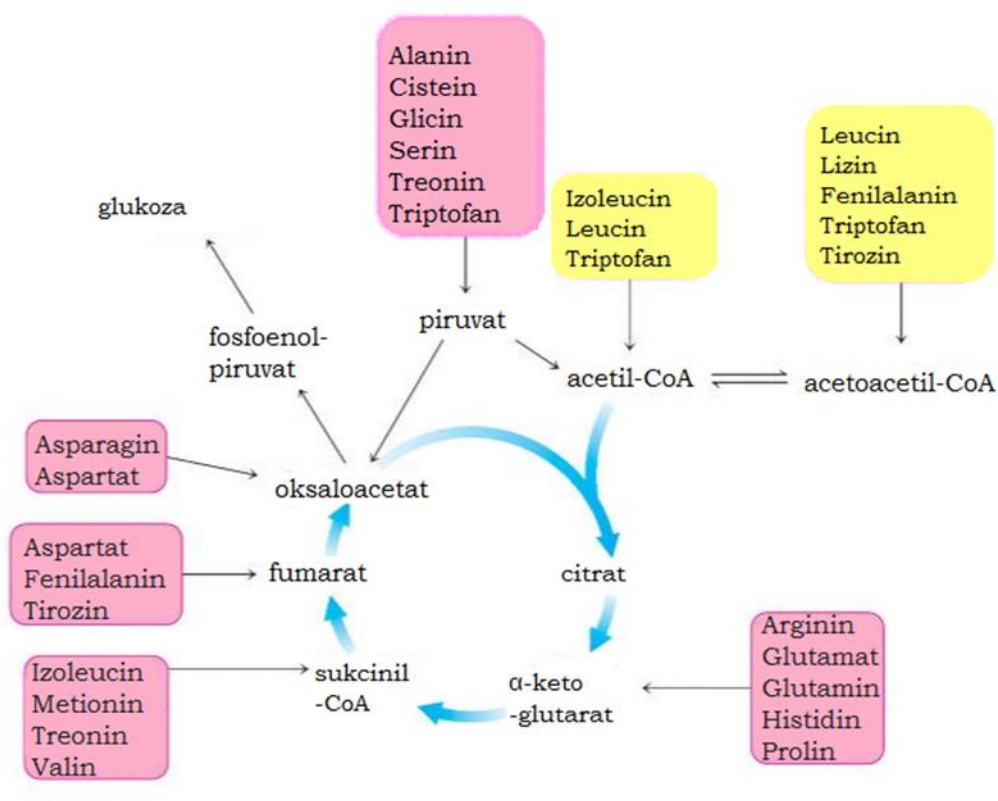
Slika 2. Općeniti prikaz transaminacijskih reakcija (preuzeto i prilagođeno iz ref. 3)

Razgradnja aminokiselina događa se u dva koraka: prvi je uklanjanje amino skupine tj. dušika, a drugi je razgradnja njihove ugljične okosnice. U uklanjanju amino skupine važnu ulogu imaju enzimi aminotransferaze, koje kataliziraju prijenos amino skupine na  $\alpha$ -ketokiselinu uz nastajanje druge  $\alpha$ -aminokiseline, pomoću prostetičke skupine piridoksal-fosfat (PLP), derivata vitamina B<sub>6</sub>. Spomenuta prostetička skupina piridoksal-fosfat stvara međuprodukte s aminokiselinom koja se razgrađuje, u kojima je aminoskupina vezana u obliku Schiffove baze. U tim reakcijama piridoksal-fosfat je elektrofilni katalizator jer dušikov atom

u njegovom prstenu privlači elektrone s aminokiselinskog supstrata, a reakcija završava cijepanjem Schiffove baze te omogućava prijelaz aminokiseline u ketokiselinu i obratno. Ovaj proces se događa u jetri, ali i druga tkiva mogu razgrađivati aminokiseline pa su stoga potrebne molekule koje prenose dušik u krvotoku jer drugim tkivima kao što su mišići nedostaju enzimi ciklusa ureje pa se dušik prilikom razgradnje aminokiselina mora osloboditi u obliku koji će jetra moći apsorbirati radi prerade u ureju. Dušik se prenosi iz mišića u jetra dvama osnovnim transportnim oblicima, pomoću aminokiselina glutamin i alanin. Dušik se može prevesti u glutamin pomoću enzima glutamin-sintetaze koja katalizira njegovu sintezu iz glutamata i  $\text{NH}_4^+$  u reakcijama ovisnim o molekulama ATP-a, energije. U jetri se dušik iz glutamina može prevesti u ureju.

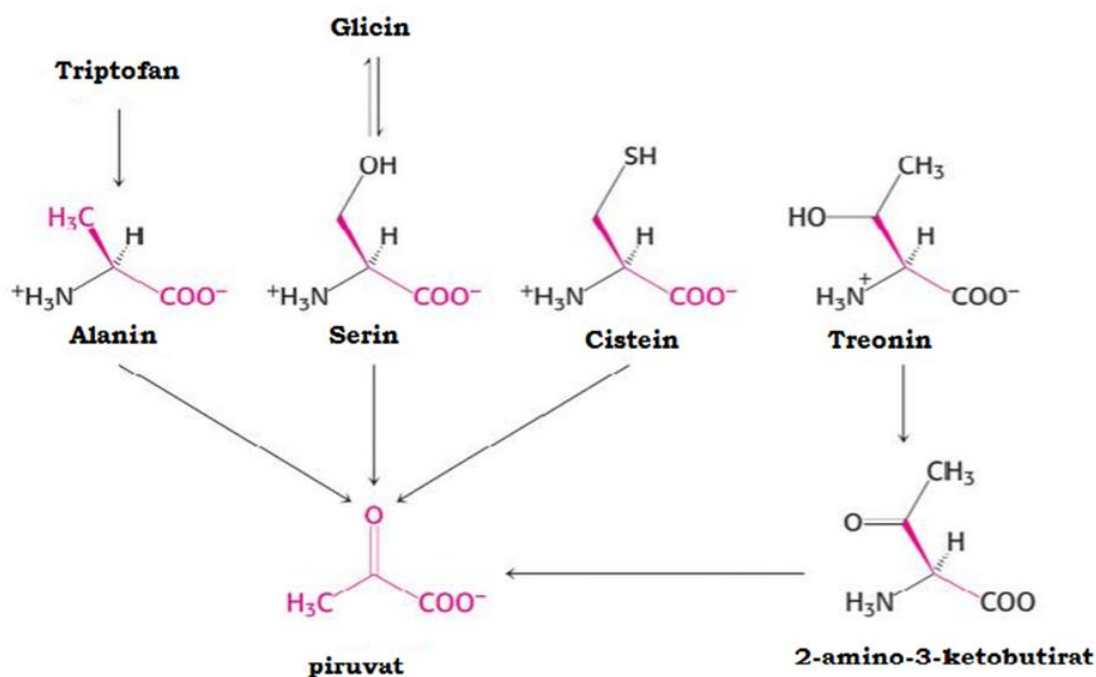
### 2.1.2. Razgradnja ugljične okosnice aminokiselina

Drugi korak je razgradnja ugljične okosnice aminokiselina gdje je glavni cilj njihova razgradnja do međuprodukata koji se mogu dalje uključiti u metabolizam. Zbog toga razgradnja ide do sedam standardnih metaboličkih međuprodukata: fumarata, sukcinil-coA, alfa ketoglutarata, oksaloacetata, piruvata, acetoacetyl-coA te acetyl-coA. Posljedično tome aminokiseline se dijele na ketogene – one koje će u svojoj razgradnjom dati ketonska tijela ili masne kiseline te glukogene iz kojih je moguća sinteza glukoze. Neke aminokiseline su i ketogene i glukogene, no neki autori smatraju da takva podjela aminokiselina nije sasvim točna, no koristi se u literaturi.<sup>[2]</sup>



Slika 2. Razgradnja ugljikovih okosnica aminokiselina, glukogene aminokiseline su označene ružičasto, a ketogene žuto (preuzeto i prilagođeno iz ref. 3)

Do piruvata se razgrađuju triptofan, glicin, alanin, serin, cistein i treonin. α-aminoskupine serina i treonina se mogu izravno prevesti u amonijev ion,  $\text{NH}_4^+$ , zbog prisustva njihovih hidroksilnih skupina na β-ugljikovom atomu. Treonin u tom procesu daje međuprodukt aminoacetat ili alfa- ketobutirat koji se prevodi u piruvat. Iz serina nastaje međuprodukt aminoakrilat iz kojeg nastaje piruvat posredstvom molekule vode. Glicin se prevodi do serina enzimskom adicijom hidroksimetilne skupine te dalje u piruvat. Transaminacija alanina izravno daje piruvat uz nastajanje glutamata, triptofan se prevodi u alanin te dalje spomenutom reakcijom do piruvata. Cistein se može na više načina prevesti u piruvat, pri tome se atom sumpora može ugraditi u  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{SCN}^-$  ili  $\text{SO}_3^{2-}$ . Važno je spomenuti da je piruvat konačni metabolit razgradnje za aminokiseline sa tri ugljikova atoma.

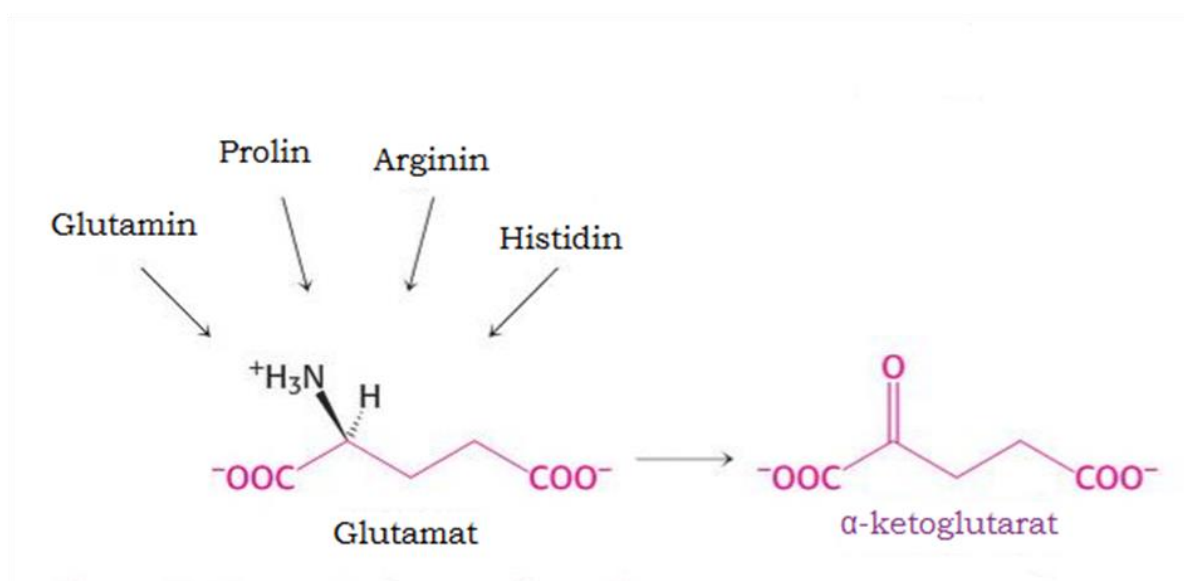


Slika 3. Aminokiseline koje se razgrađuju do piruvata (preuzeto i prilagođeno iz ref. 3)

Oksaloacetat, međuprodukt ciklusa limunske kiseline, je ulazna točka u metabolizam za aspartat i asparagin, aminokiseline sa četiri ugljikova atoma. Aspartat se reakcijom transaminacije prevodi u oksaloacetat dok se asparagin hidrolizira asparaginazom u  $\text{NH}_4^+$  i aspartat te dalje na isti način do oksaloacetata. Međutim, aspartat se može prevesti i u fumarat u ciklusu ureje pri čemu se aminoskupina ugrađuje u ureju koja se izlučuje u mokraći i bubrezima.

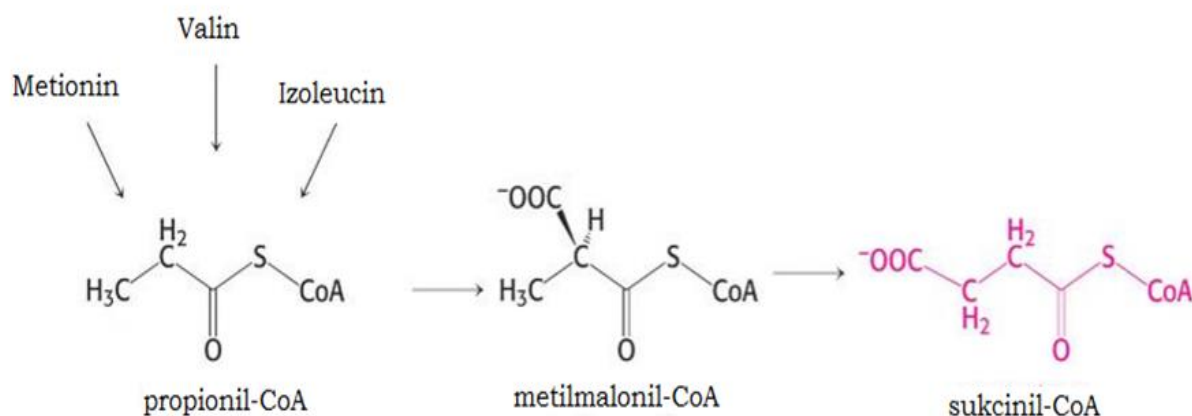


Aminokiseline koje se metaboliziraju do  $\alpha$ -ketoglutarata, međuprodukta ciklusa limunske kiseline, su arginin, glutamin, histidin i prolin – aminokiseline sa pet ugljikovih atoma. One se najprije transaminacijom prevode u glutamat (osim histidina), on se oksidacijski deaminira pomoću glutamat-dehidrogenaze te prevodi u  $\alpha$ -ketoglutarat. Histidin ima složeniji put do glutamata, uz nastajanje više međuprodukata, hidrolizu amidne veze u prstenu te prijenosa formiminske skupine pomoću tetrahidrofolata, nosača aktiviranih jedinica s jednim C-atomom.



Slika 4. Aminokiseline koje se razgrađuju do  $\alpha$ -ketoglutarata (preuzeto i prilagođeno iz ref. 3)

Do sukcinil- CoA se razgrađuju metionin, valin i izoleucin mehanizmom pretvorbe uz međuprodukte propionil-CoA te metilmalonil-CoA sličnom onom kod oksidacije masnih kiselina s neparnim brojem ugljikovih atoma. Mehanizam interkonverzije podrazumijeva intramolekulsku pregradnju tj. razmjenu dviju skupina koje su vezane na susjedne vodikove atome uz koenzim B<sub>12</sub> odnosno kobalamin. Metionin se razgrađuje specifično uz stvaranje donora metilnih skupina S-adenozilmetionina/ SAM te nastanka homocisteina te se u devet koraka prevodi u sukcinil- CoA.



Slika 5. Aminokiseline koje se razgrađuju do sukcinil-CoA (preuzeto i prilagođeno iz ref. 3)

Aminokiselina leucin se razgrađuje do acetoacetyl-coA i acetyl-coA, njihova oksidativna dekarboksilacija je analogna pretvorbi piruvata u acetyl-coA i  $\alpha$ -ketoglutarata u sukcinil-coA. Razgradnjom aminokiselina sa aromatskim bočnim ograncima nastaju acetoacetat, fumarat i piruvat – metabolički međuprodukti. Razgradnja se odvija oksidacijom uz molekularni kisik koji ima ulogu jakog oksidansa, reakcijama koje su složene. O razgradnji fenilalanina i tirozina će biti riječi pod podnaslovom [2.1.1. Fenilketonurija](#).

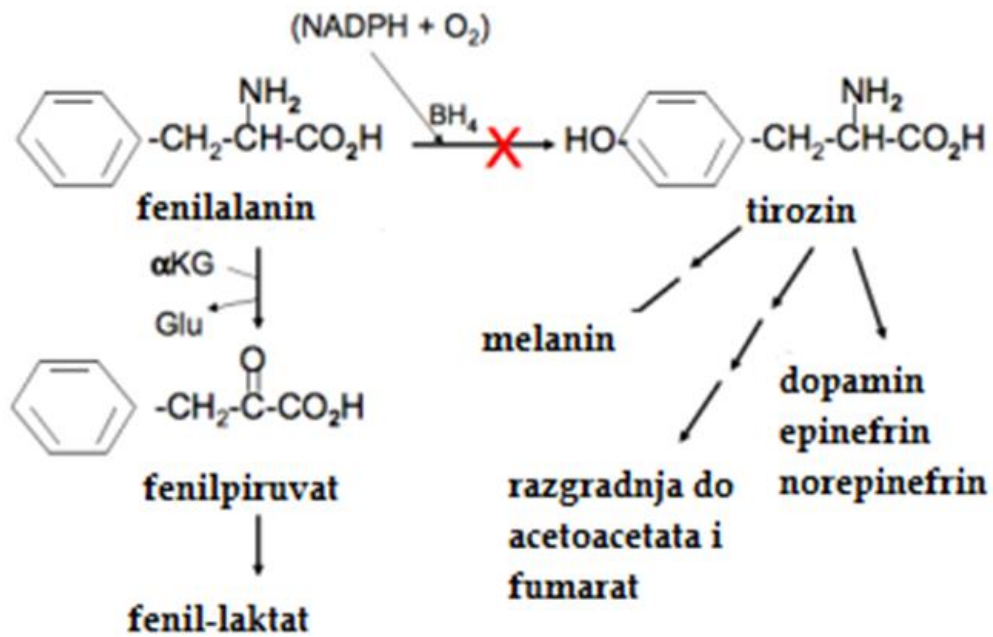


## 2.2. Poremećaji u razgradnji aminokiselina

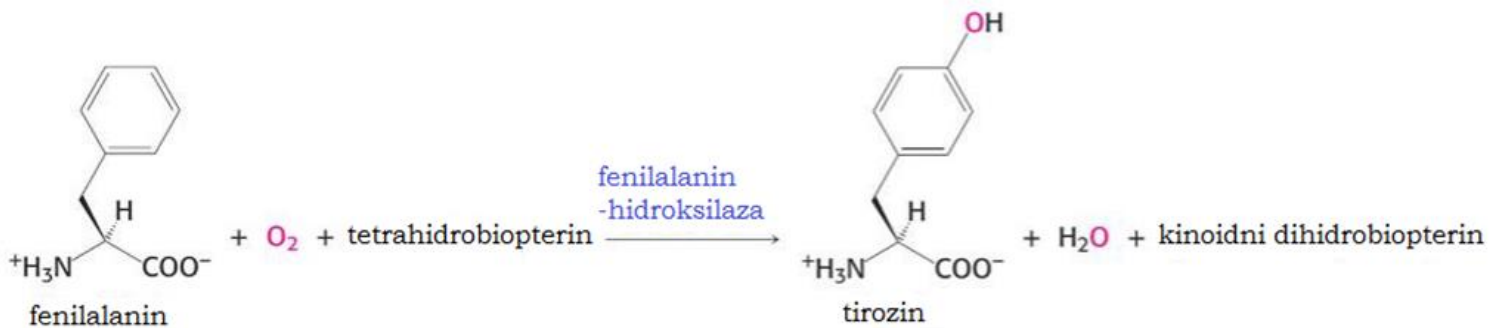
### 2.2.1. Fenilketonurija

Metaboličke pogreške prilikom razgradnje aminokiselina i posljedične bolesti jedne su od prvo istraženih primjera biokemijskih poremećaja. Najpoznatija bolest vezana uz metabolizam aminokiselina je fenilketonurija (PKU). To je teška, nasljedna metabolička bolest koja je uzrokovana nedostatkom ili poremećajem u funkciji enzima fenilalanin– hidroksilaze (PAH), ili rjeđe u njegovu kofaktoru tetrahidrobiopterinu ( $BH_4$ ), koji je odgovoran za prevođenje fenilalanina do tirozina pomoću kofaktora tetrahidrobiopterina, molekuskog kisika te željeza u jetri. Fenilalanin je aminokiselina sa aromatskim bočnim ogrankom, esencijalna je te se dobiva iz prehrane. L-fenilalanin nalazi se u proteinima bogatoj hrani kao što su meso, mlijeko, jaja, riba, sirevi, soja, orašasti plodovi i sjemenke. Tijelo ga pretvara u tirozin, drugu aminokiselinu potrebnu za izgradnju proteina. Također, fenilalanin je prekursor spojeva potrebnih mozgu- neurotransmitera (L-dopamina, epinefrina i norepinefrina) i tiroidnih hormona. Ima vrlo bitnu strukturnu ulogu te bitnu ulogu u funkciji proteina i enzima i sintezi ostalih aminokiselina.

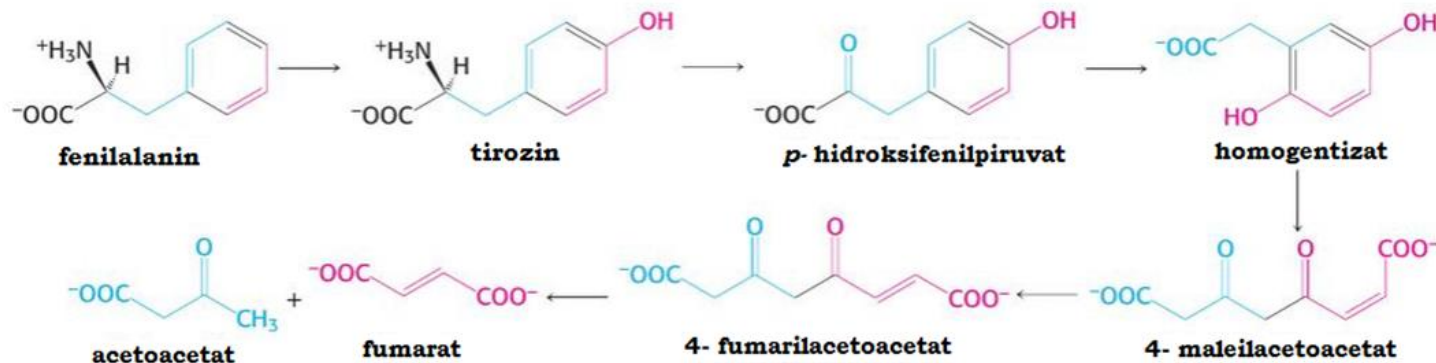
Razgradnja fenilalanina započinje hidroksilacijom tirozina uz PAH koji pripada skupini monooksigenaza jer se jedan atom kisika pojavljuje u produktu, a drugi u  $H_2O$ . Reducens u toj reakciji je tetrahidrobiopterin, prenositelj elektrona koji se sintetizira u tijelu te prelazi u oblik kindoidnog dihidrobiopterina. Zatim slijedi deaminacija tirozina u p-hidroksifenilpiruvat koji reagira s molekuskim kisikom dajući homogentizat uz enzim p-hidroksifenilpiruvat-dioksisgenazu. Taj enzim je dioksisgenaza jer se oba atoma kisika ugrađuju u produkte. Aromatski prsten homogentizata se cijepa pomoću  $O_2$  i nastaje 4-maleilacetoacetat, uz enzim homogentizat- dioksisgenazu, on se izomerizira u 4-fumarilacetoacetat koji se hidrolizira do konačnih produkata fumarata i acetoacetata.



Slika 6. Razgradnja fenilalanina kod fenilketonurije<sup>[9]</sup>



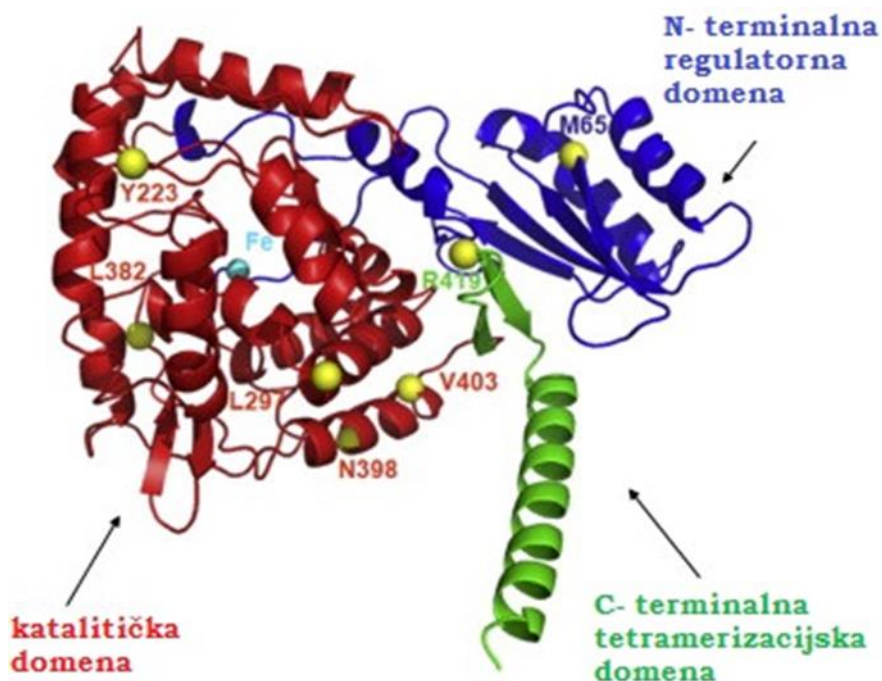
Slika 7. Prvi korak razgradnje fenilalanina (preuzeto i prilagođeno iz ref. 3)



Slika 8. Put razgradnje fenilalanina i tirozina do acetoacetata i fumarata (preuzeto i prilagođeno iz ref. 3)

Zbog nedostatka enzima PAH, dolazi do nakupljanja velikih količina fenilalanina u krvi i mozgu koji uzrokuju intelektualne teškoće, motoričke poremećaje, mikrocefaliju, psihičke probleme, hiperaktivnost pa čak i autizam, no precizna patogenezna disfunkcije mozga nije još razjašnjena. <sup>[4]</sup> Razina fenilalanina naraste dvadeset puta u odnosu na njenu količinu kod zdravih ljudi što oboljelima stvara vrlo velike probleme. Stvaranje fenilpiruvata, sporednog puta razgradnje fenilalanina kod zdravih ljudi, postaje glavni pretvorbeni put kod fenilketonuričara. Najraniji opis fenilketonurije datira iz 1934. godine kada je Ivar Asbjørn Følling napravio reakciju fenilpiruvata u mokraći fenilketonuričara s  $\text{FeCl}_3$  od čega je ona poprimila zelenu boju. Već 1953.godine je Bickel napravio prototip liječenja fenilketonurije u obliku prehrane bez fenilalanina za djecu. 1960-ih je napravljen prvi test na fenilketouriju te se vrlo brzo počeo primjenjivati već kod pregleda novorođenčadi. Učestalost fenilketonurije je 1 na 10 000 novorođenčadi u Europi, no sa malo većom učestalosti se pojavljuje u Irskoj i Turskoj.<sup>[5]</sup> Nasljeđuje se autosomno recesivno, a gen za fenilalanin- hidroksilazu (PAH) se nalazi na 12.kromosomu. U novije vrijeme je zbog razvijenije medicinske tehnologije moguće i prenatalna dijagnostika temeljena na genu za fenilalanin- hidroksilazu te su poznata točna mjesta mnogih mutacija u proteinu.

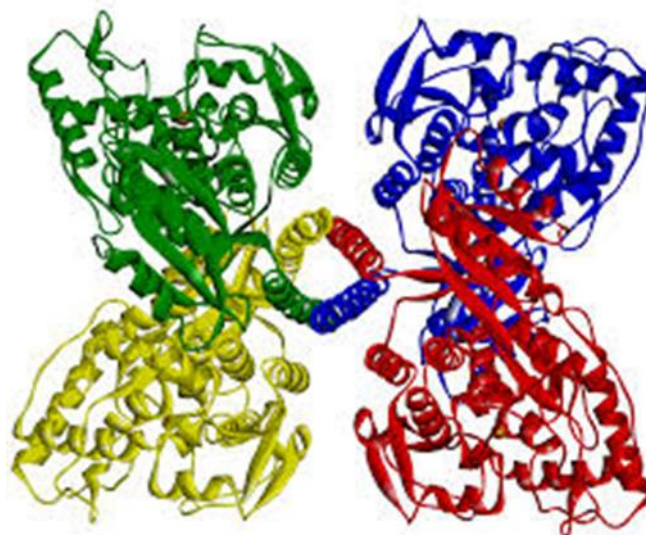
Enzim fenilalanin – hidroksilaza pripada vrsti enzima koji hidroliziraju aromatske aminokiseline (AAAH enzimi kojima još pripadaju tirozin i triptofan-hidroksilaza) koji pokazuju veliku strukturnu sličnost te sličnost u katalitičkom djelovanju. U svom djelovanju koriste ion željeza (koji nije dio hema ili klastera željezo – sumpor),  $BH_4$  kao kofaktor te molekularni kisik kao glavni supstrat. Kofaktor  $BH_4$  sa željezom i kisikom stvara most koji stabilizira rezonantni hibrid koji nastaje između željeza i kisika. Pritom dolazi do aktivacije molekule kisika koji napada kofaktor  $BH_4$  i dolazi do hidroksilacije pterina i fenilalanina. PAH je po svojoj strukturi je tetrametar građen od istih podjedinica, svaka podjedinica je organizirana u tri domene: N-terminalnu regulatornu, katalitičku te C-terminalnu tetramerizacijsku (oligomerizacijsku).<sup>[6]</sup> Aktivacija enzima fenilalaninom se vrši u regulatornoj domeni alosterički. Ion željeza se u aktivnom mjesto unutar katalitičke domene veže na dva histidina te jedan glutamat. Aktivno mjesto enzima ima šest koordinativnih mjesta, a željezo se veže na peto mjesto dok ostala popunjavaju voda, molekula kisika te prije spomenuti histidin i glutamat. Tetramerizacijska domena je odgovorna za spajanje četiri podjedinice enzima.



Slika 9. Struktura PAH (kod sisavaca)<sup>[7]</sup>

Fenilalanin aktivira enzim, dolazi do njegova vezanja unutar katalitičke domene (u regulatorno mjesto) i pozitivne kooperativnosti rastom koncentracije supstrata Phe (Hillov koeficijent  $-2$ )<sup>[8]</sup>. Također, prilikom vezanja Phe enzim iz svoje T forme prelazi u R te dolazi do promjene u konformaciji čitave strukture. Kofaktor BH<sub>4</sub> ima važnu ulogu u stabilizaciji T forme enzima i regulaciji enzimske aktivnosti. Alosterička regulacija PAH je jedino razjašnjena kod sisavaca, dok se regulacija kod drugih organizama još istražuje. Građa PAH je u potpunosti razjašnjena kod štakora koji je 92% identičan ljudskom PAH. PAH može postojati u obliku tetramera, ali i dimera, no pozadina toga se još istražuje.

Također, kofaktor BH<sub>4</sub> prilikom regulacije enzimske aktivnosti PAH ima važnu ulogu i kao redoks aktivan kofaktor. Nedostatak ili poremećaj u građi tog kofaktora izaziva smanjenu aktivnost enzima PAH te je uzrok fenilketonurije. U današnje vrijeme se fenilketonurija već kod novorođene djece otkriva tako da se promatra kofaktor BH<sub>4</sub> te njegova aktivnost.



Slika 10. Nativna struktura PAH (kod sisavaca)<sup>[7]</sup>



Također, uzrok fenilketonurije može biti i u poremećaju kofaktora tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) što se danas vrlo uspješno liječi uzimanjem lijeka koji sadrži taj kofaktor. BH<sub>4</sub> ( (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterin kao kofaktor enzima PAH se ponaša kao „šaperon“ tog enzima. Šaperoni su molekule koje obavljaju mnoštvo različitih funkcija od pravilnog smatanja proteina, održavanja njihove pravilne trodimenzionalne strukture, pa sve do razgradnje nepravilno smotanih proteina koji mogu biti štetni za stanicu. Poremećaji BH<sub>4</sub> se vrlo lako otkrivaju već u najranijoj dobi analizom tjelesnih tekućina na pterin.

Općenito, fenilketonurija otkrivena u ranoj dobi se uspješno drži pod kontrolom prehranom sa ograničenim unosom proteina te dodacima prehrane u obliku fenilalanina u toj dozi koja je potrebna organizmu bez da dođe do njegovog prekomjernog nakupljanja. Fenilketonuričari koji su liječeni unutar par dana nakon rođenja nisu kasnije pokazivali znatno oštećenje mozga te druge posljedice nakupljanja fenilalanina za razliku od onih čije je liječenje počelo nakon prvih godinu dana od rođenja.

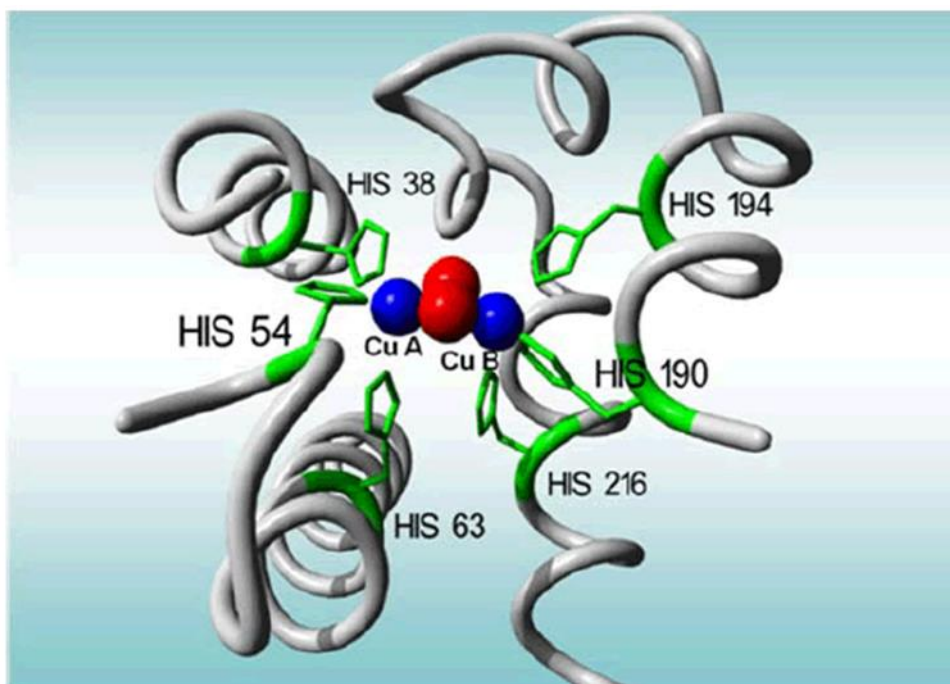
### 2.2.2. Albinizam

Drugi primjer bolesti vezanih uz poremećaje metabolizma aminokiselina je albinizam (službenog naziva okulokutani albinizam, OCA) , nasljedna bolest koju karakterizira nedovoljna ili vrlo mala proizvodnja pigmenta melanina koji daje boju koži, očima i kosi. Nedostatak pigmenta očituje se na koži, kosi i očima te može biti djelomičan ili potpun. Postoje četiri glavna genetička oblika koji imaju niz fenotipova. Gotovo svi su autosomno recesivni. Osobe s tim poremećajem su jako osjetljivi na sunce te imaju veći rizik od nastanka melanoma, raka kože. Melanin se sintetizira u melanosomima koji se sele iz bazalnog sloja u keratinocyte do površinskih slojeva kože u kojima se melanin raspoređuje oko staničnih jezgri i služi kao zaštita od UV zraka. Oboljelost u Europi i Americi je 1 na 17000 ljudi<sup>[10]</sup> , dok je na području Afrike nešto viša.<sup>[11]</sup> Glavni uzrok ove bolesti je u genu tirozinaze koja pomaže u sintezi pigmenta melanina u stanicama melanocitima katalizirajući prvi dva koraka pretvorbe tirozina u melanin. Melanin se sintetizira iz aminokiseline tirozin u nizu metaboličkih reakcija. Poremećaji u radu enzima tirozinaze dovode do albinizma tipa I- OCA1A koji karakterizira potpuni gubitak enzimske aktivnosti gena tirozinaze te tip II- OCA1B kod kojeg je reducirana

aktivnost spomenutog gena. Oboljeli koji imaju tip I ne mogu proizvoditi melanin što uzrokuje bijelu kosu i vrlo svijetlu kožu i oči. Kod tipa II proizvodnja melanina svedena je na minimum zbog čega kosa može biti malo tamnija plava/narančasta i koža imati vrlo malo pigmentata. Enzim tirozinaza kod sisavaca je glikoprotein monomerne građe, no još nije dovoljno istražena povezanost građe i posljedičnih mutacija različitih tipova albinizma.<sup>[12]</sup> Tirozinaza je integralni membranski glikoprotein građen od 529 aminokiselina sa signalnim peptidom na N- kraju koji ju usmjerava u staničnu membranu, dva aktivna mjesta za vezanje atoma bakra te transmembransku regiju na C- kraju. Pretpostavlja se da do mutacija dolazi prilikom glikozilacije enzima, posttranslacijske modifikacije koja utječe na funkciju enzima. Specifična glikozilacije enzima tirozinaze na N-kraju (unutar 6 -aktivnih mjesta na N-terminalnom kraju) ima bitnu ulogu u njegovoj enzimskoj aktivnosti unutar aktivnog mjesta. U aktivno mjesto tirozinaze se može vezati 2 atoma bakra koji sudjeluju u komunikaciji sa molekulama šaperona, kalretikulina i kalneksina koji pomažu u procesu glikozilacije. Tirozinaza nastaje unutar endoplazmatkog retikuluma (ER) gdje zauzima povoljnu konformaciju te ide u Golgijev aparat i dalje u melanocyte. Ovdje katalizira hidrosilaciju tirozina te nastaje dihidroksifenilalanin (DOPA) koji oksidira do DOPA kvinona. OCA1A nastaje zbog poremećaja u nastanku tirozinaze već u ER-u, dok OCA1B tirozinaza dopijeva u melanocyte, ali pritom gubi djelomično enzimsku aktivnost zbog pogrešaka kod glikozilacije tj. najčešće unutar jednog od šest mogućih N-veznih mjesta.

Ne postoji lijek za albinizam, ali se simptomi mogu kontrolirati i smanjiti nošenjem sunčanih naočala, korištenjem krema s visokim SPF faktorom zaštite od sunca (50+), izbjegavanje izlaganja suncu kada je ono najjače, nošenjem zaštitne odjeće koja uključuje duge rukave, duge hlače i zaštitu za glavu.





Slika 11. Aktivno mjesto enzima tirozinaze (kod sisavaca)<sup>[13]</sup>

Također, albinizam postoji i kod životinja. Svaka životinja proizvodi melanin i može doći do albinizma, no to je vrlo rijetko. One imaju karakteristične ružičaste ili crvene oči zbog pojačane vidljivosti žilica. Nažalost, pojava albinizma kod životinja je vrlo nepovoljna jer imaju smanjenju mogućnost preživljavanja pogotovo ako je riječ o vrstama koje se kamufliraju ili koje zahtijevaju veću UV zaštitu (poput aligatora).



*Slika 12. Albinizam kod životinja<sup>[14]</sup>*

### 2.2.3. Tirozinemija

Tirozinemija obuhvaća nasljedne metaboličke poremećaje prilikom razgradnje aminokiseline tirozin. Tirozin je aminokiselina sa aromatskim bočnim ogrankom koji je preteča nekolicine neurotransmitera (npr. dopamina, noradrenalina, adrenalina), hormona (npr. tiroksina) i nedostatnosti enzima uključenog u njegov metabolizam dovode do niza različitih sindroma. Uzrok su različiti poremećaji kod enzima u razgradnji tirozina koji mogu dovesti opće slabosti, oštećenja jetara i mentalne retardacije. Može doći i do potpune blokade razgradnje tirozina prilikom čega nastaju otrovne tvari koje dovode do oštećenja unutarnjih organa, najviše jetre pa i smrti. Postoje tri tipa tirozinemije : prolazna tirozinemija novorođenčeta, tirozinemija tipa I te tirozinemija tipa II. Prolazna tirozinemija novorođenčeta nastaje zbog nezrelih metaboličkih enzima razgradnje tirozina, uglavnom se spontano povlači, no ako ne dođe do toga uspješno se rješava smanjenim unosom tirozina preko hrane i uzimanjem vitamina C koji može ublažiti odlaganje pigmenta povećavanjem izlučivanja homogentizinske kiseline bubrezima . Tirozinemija tipa I se nasljeđuje autosomno recesivno, a uzrokovana je nedostatkom fumarilacetoacetat-hidroksilaze, enzima važnog za metabolizam tirozina. Na dijagnozu ukazuju povećane razine tirozina u plazmi, a potvrđuje ju visoka razina sukcinilacetona u plazmi i niska aktivnost fumarilacetoacetat hidroksilaze u krvnim stanicama ili uzorcima biopsije jetre. Vrlo je opasna jer dovodi do zatajenja jetre i bubrega, a liječenje je u pravilu obećavajuće samo kod slabe progresije bolesti s 2(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciklo-heksanedionom (NTBC). Preporučuje se prehrana s vrlo malim količinama tirozina i fenilalanina, a najučinkovitije je presađivanje jetre. Tirozinemija tipa II je rijetka autosomno recesivna bolest, uzrokovana nedostatkom tirozin-transaminaze koja prevodi L-tirozin uz 2-oksoglutarat u 4-hidroksifenilpiruvat + L-glutamat. Ovaj tip ako se ne liječi uzrokuje blage neuropsihijatrijske poremećaje, no liječenje je vrlo uspješno prehranom s vrlo malim količinama tirozina i fenilalanina.

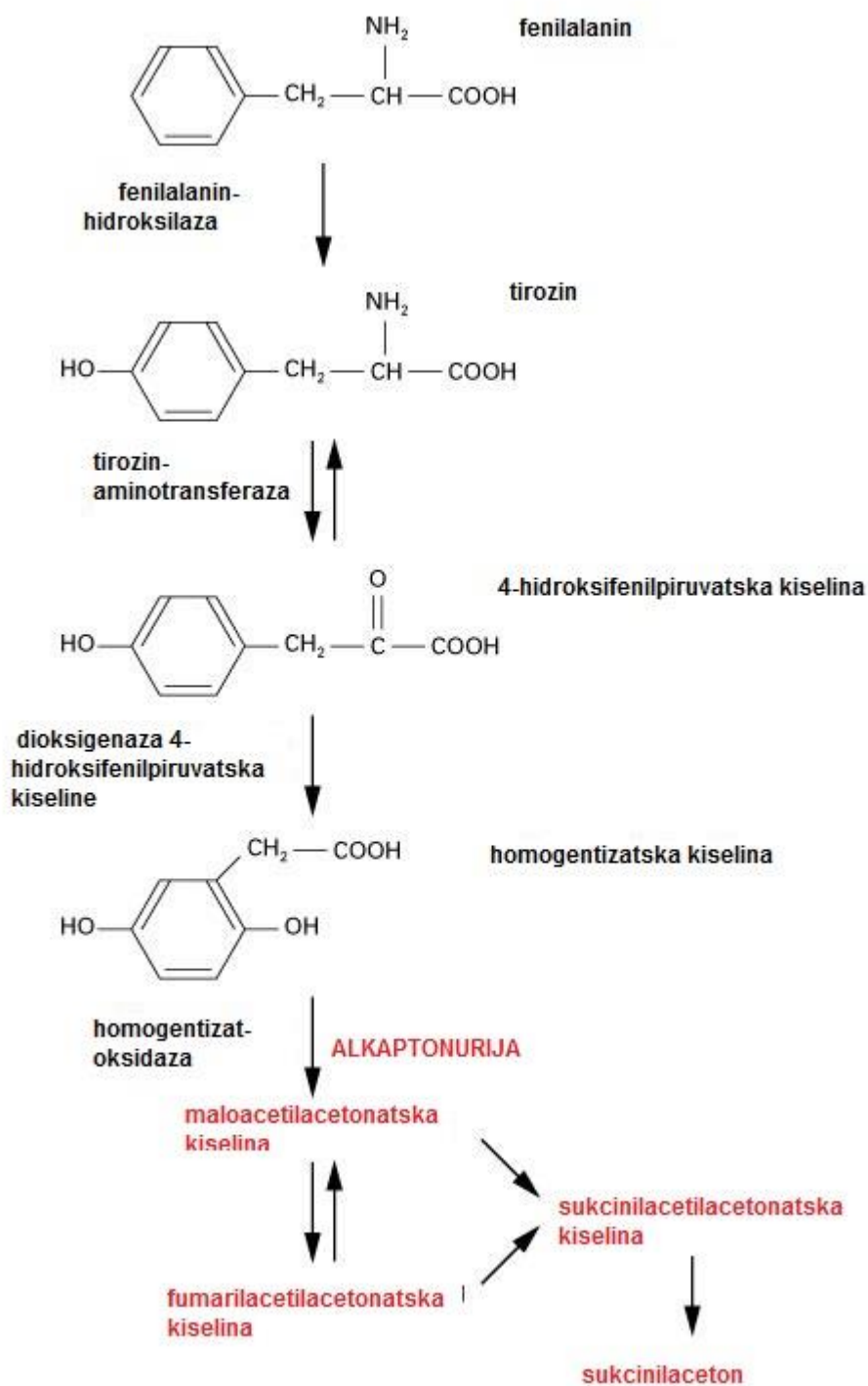
Terapije se razlikuju ovisno od tipa tirozinemije, ali se u pravilu sastoje od niskoproteinske dijeta uz dodavanje posebne mješavine aminokiselina kako bi svakodnevna opskrba organizma aminokiselinama ostala zagarantirana. Najviše je istražena tirozinemija tipa I čija je učestalost 1 na 100000 ljudi u Europi. <sup>[15]</sup>



Slika 13. Jetra zahvaćena tirozinemijom tipa II <sup>[16]</sup>

#### 2.2.4. Alkaptonurija

Alkaptonurija ili homogentizinska acidurija je rijetka autosomno recesivna bolest uzrokovana nedostatkom oksidaze homogentizinske kiseline te dolazi do poremećaja metabolizma aminokiseline tirozina. 1902. godine Archibald Garrod je otkrio da se bolest prenosi kao recesivno Mendelovo svojstvo.<sup>[17]</sup> Homogentizat – oksidaza cijepa benzenski prsten tirozina, no u ovom slučaju taj enzim ne radi pa dolazi do nakupljanja homogentizata, normalnog međuprodukta razgradnje fenilalanina i tirozina. Višak homogentizata se izlučuje u mokraći koja stajanjem potamni jer dolazi do njegove oksidacije i polimerizacije na tvar sličnu melaninu. Tijekom starenja homogentizinska kiselina se skladišti u tetivama i hrskavicama kao smeđi pigment što uzrokuje degenerativni artritis. Do tamne pigmentacije dolazi i u bjeloočnici te u hrskavicama uške i nosa (ohronoza) kao i u hrskavicama zglobova što dovodi do jakih bolova i artritisa, međutim ovaj oblik poremećaja je relativno blag u odnosu na ostale navedene. Dijagnoza se postavlja otkrivanjem povišenih razina homogentizinske kiseline u mokraći (>4 do 8 g/24 h). Učinkovitog liječenja nema, no askorbinska kiselina u dozi od 1 g jedanput na dan može ublažiti odlaganje pigmenta povećavanjem izlučivanja homogentizinske kiseline bubrezima te prehrana sa smanjenim unosom proteina. Učestalost bolesti je 1 na oko 250 000-1000 000 s većom učestalosti u Slovačkoj, Dominikanskoj Republici, Indiji te Jordanu.<sup>[18]</sup> Najveća učestalost zabilježena je u Slovačkoj, 1 na 19 000 ljudi.<sup>[19]</sup>



Slika 14. Mehanizam alkaptonurija (preuzeto i prilagođeno iz ref. 20)



Slika 15. Ruke osobe sa alkaptonurijom<sup>[20]</sup>

### 2.2.5. Hartnupov sindrom

Hartnupova bolest je vrlo rijedak nasljedan poremećaj u razgradnji aminokiseline triptofan, aminokiseline s aromatskim bočnim ogrankom. Bolest je recesivna, a manifestira se u obliku kožnih osipa i nenormalnosti u razvoju mozga. Oboljeli ne mogu apsorbirati nenabijene aminokiseline iz prehrane (triptofan, alanin, asparagin, glutamin, histidin, izoleucin, leucin, fenilalanin, serin, treonin, tirozin ivalin) te se prevelike količine izlučuju u mokraći i organizam gubi prevelike zalihe aminokiselina. Ljudi s ovim poremećajem ne mogu pretvoriti aminokiselinu triptofan u B vitamin niacinamid (nikotinamid). To je nepovoljno jer tijelo koristi vitamin B<sub>3</sub> u procesu dobivanja energije iz ugljikohidrata i potreban je za konverziju ugljikohidrata u masti i razgradnje alkohola.

Simptomi bolesti mogu biti potaknuti Sunčevom svjetlošću, vrućicom, lijekovima čak i emocionalnim ili fizičkim stresom. Neliječeni sindrom može izazvati mentalnu retardaciju, nesvjestice i psihičke poremećaje. Većina simptoma se pojavljuje povremeno i najčešće je izazvano nedostatkom vitamina B<sub>3</sub>. Bolest se lako otkriva testom urina za izlučivanje aminokiselina i njihovih metaboličkih međuprodukata. Liječi se prehranom sa odgovarajućom količinom proteina i dodatkom vitamina B<sub>3</sub>. Učestalost bolesti je jedan na 30 000 u Europi.<sup>[21]</sup>



## § 3. LITERATURNI IZVORI

1. J. M. Berg, J. L. Tymoczko and L. Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2013, str.27.
2. J. M. Berg, J. L. Tymoczko and L. Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2013, str.666.
3. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, Fifth edition, USA: W. H. Freeman and Company, 2002.
4. de Groot MJ., Hoeksma M., Blau N., Reijngoud DJ., van Spronsen FJ, Loeber JG., *Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses* **99** (2010) 86-90
5. Loeber JG. *Neonatal screening in Europe; the situation in 2004.* **30(4)** (2007) 430–8
6. Jaffe EK., Stith L., Lawrence SH., Andrade M., Dunbrack RL., *Arch Biochem Biophys* **530(2)** (2013) 73–82
7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443911001657> (datum pristupa 24.6.2019.)
8. Lang EJ., Cross PJ., Mittelstädt G., Jameson GB., Parker EJ. *Curr Opin Struct Biol.* **29** (2014) 102-11
9. <https://www.studyblue.com/notes/note/n/bmc-lec-37-pku-and-branched-chain-aa-metabolism/deck/12724108> (datum pristupa 23.6.2019.)
10. King RA., Hearing VJ., Creel DJ., Oetting WS., *Albinism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 2001; 5587–5627.
11. Cruz-Inigo AE., Ladizinski B., Sethi A. *Albinism in Africa: stigma, slaughter and awareness campaigns*, **29(1)** (2011) 79–87.
12. Lai X., Soler-Lopez M., Wichers H.J, Dijkstra BW., *PLoS One.*, **11(8)** (2016) 46-52.
13. <https://www.omicsonline.org/open-access/a-review-on-enzymatic-treatment-of-phenols-in-wastewater-2155-952X-1000249.php?aid=81150> (datum pristupa 25.6.2019.)
14. <https://dimplyfy.com/post/27521> (datum pristupa 20.6.2019.)
15. *Am J. Med Genet C Semin Med Genet.* **142C(2)** (2006) 121-6.
16. <https://www.humphath.com/spip.php?article85> (datum pristupa 25.6.2019.)
17. J. M. Berg, J. L. Tymoczko and L. Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2013, str.673.
18. <http://www.developakure.eu/950-aku-patients/> (datum pristupa 21.6.2019.)
19. Andrea Zatkova, *An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU)*, **34** (2011.) 1127-1136.

20. <https://www.clinicaladvisor.com/slideshow/clinical-quiz/derm-dx-bluish-black-skin-changes-tendinitis-and-arthritis/> (datum pristupa 25.6.2019. i 08.09.2019.)
21. <https://themedicalbiochemistrypage.org/hartnup-disorder.php> (datum pristupa 23.6.)