

Přeměna aminokyselin na
odvozené produkty

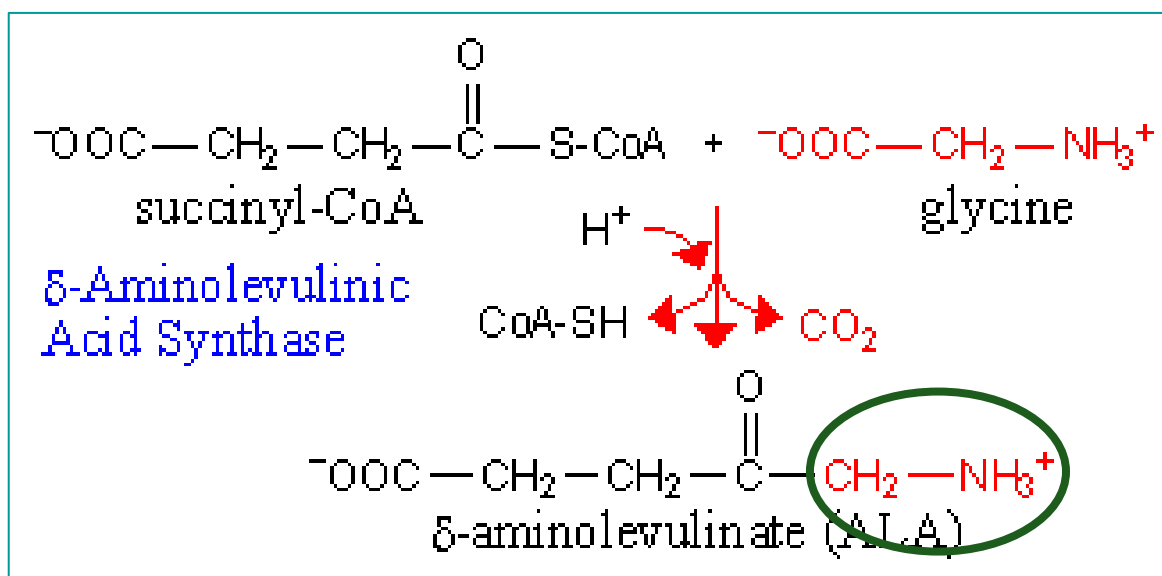
Glycín

Biosyntéza hemu, purinu a kreatinu

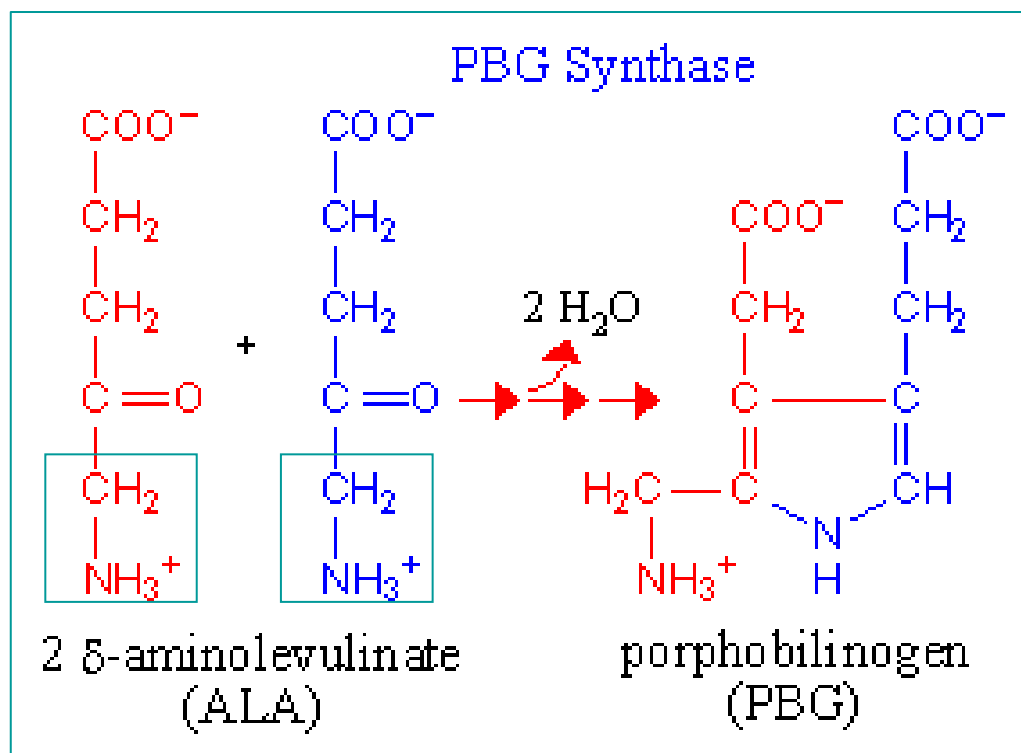
Syntéza hemu

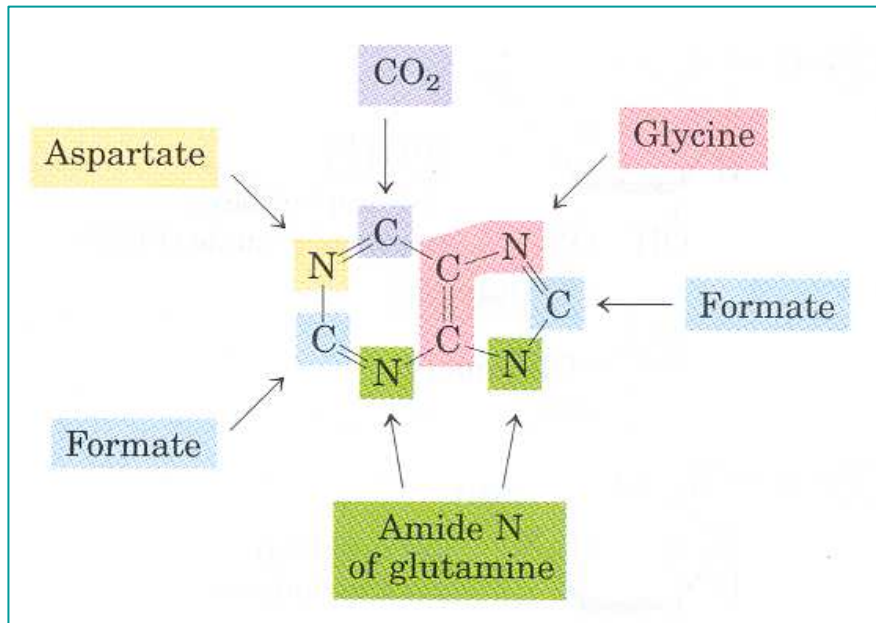
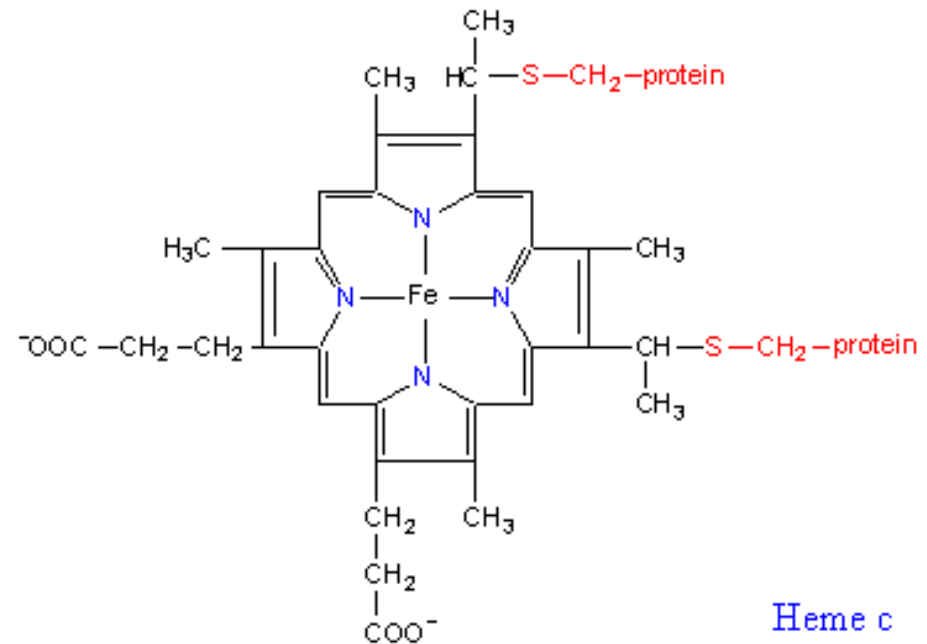
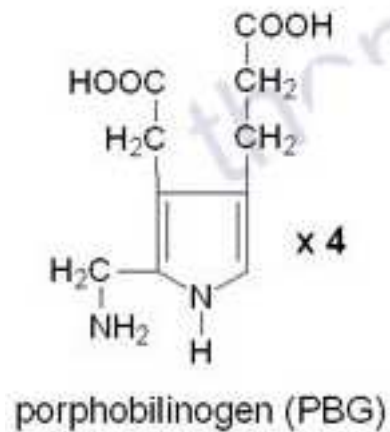
α -dusík a uhlík glycinu jsou zabudovány do **pyrrolového** jádra, součásti porfyrinu (prostetická skupina hemu).

1. Kondenzace glycinu a sukcinyl-CoA, za přítomnosti δ -**aminolevulátsyntázy (ALA syntáza)** v mitochondrii.



2. Transport δ -aminolevulové kyselina (ALA) do cytosolu.
3. **ALA dehydratasa** dimerizuje dvě molekuly ALA na porfobilinogen





Převzato z: <http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/heme.htm>

Glycin - součást purinu

Glycin

Syntéza kreatinu a kreatininu

Syntéza kreatinu v játrech.

1. V ledvinách vzniká *guanidinoctová kyselina* z argininu a glycinu.
2. Methylace guanidinoctové kyseliny S-adenosyl-methionionem v játrech na *kreatin*.
3. Na kreatin je převeden fosfát za vzniku kreatinfosfátu (reakce je reverzibilní).

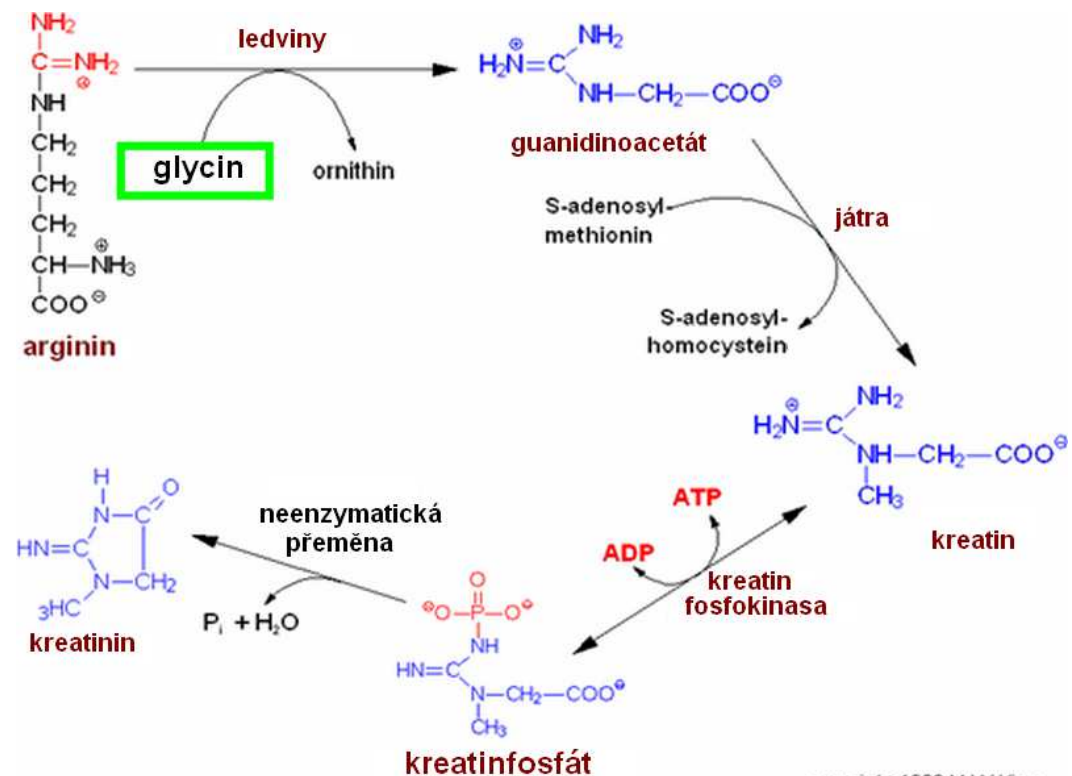
Kreatinfosfát (vysokoenergetický fosfát).

Přechod na kreatin při vysoké potřebě energie (cvičení), předání fosfátu na ADP, vznik ATP

Kreatin a kreatinfosfát se nacházejí ve svalích, mozku a v krvi.

Produkce kreatininu je úměrná svalové hmotě.

Vylučován ledvinami, hladina exkrece (clearance) se používá pro měření renální funkce.



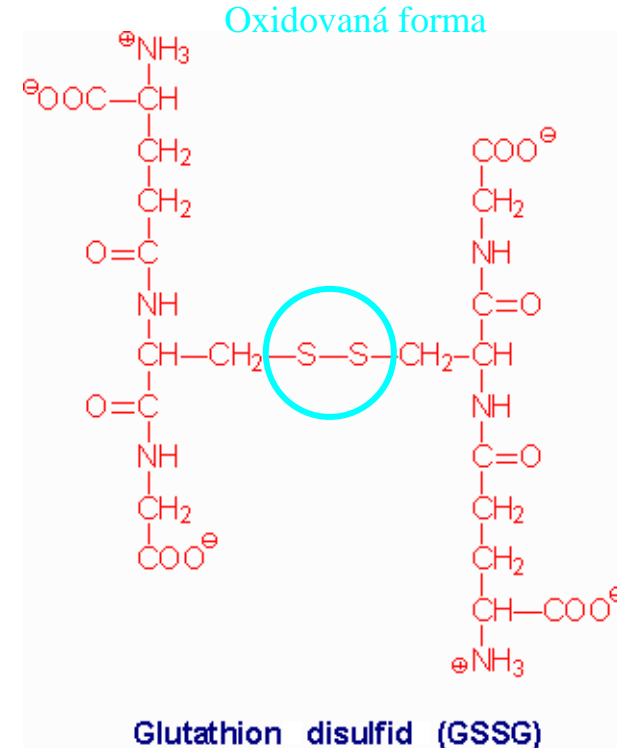
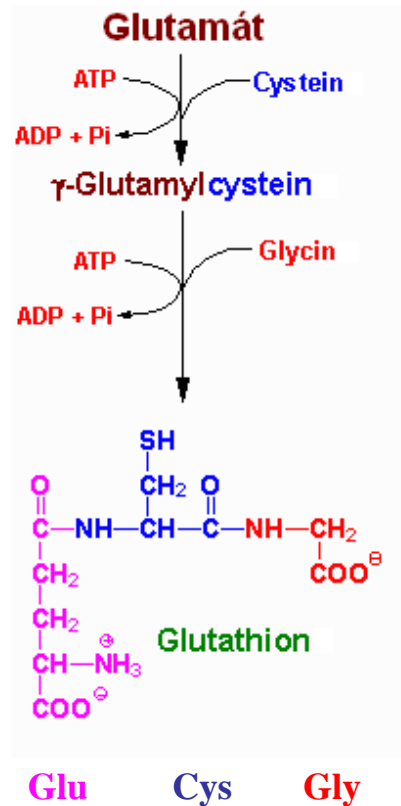
copyright 1998 M.W.King

Glycin

Syntéza glutathionu

Glutathion je reduktant

1. Konjugace s léky, (stávají se rozpustné ve vodě).
2. Účast na transportu aminokyselin přes buněčnou membránu (cyklus γ -glutamylu).
3. Kofaktor některých enzymatických reakcí.
4. Pomáhá při novém uspořádání disulfidických vazeb proteinů.
5. Součást **glutathionperoxidázy**



Sulfhydrylová skupina GSH redukuje peroxidy vzniklé během transportu kyslíku.

- Oxidovaná forma – glutathiondisulfid (GSSG).

(glutathionreduktáza + NADPH – redukce GSSG na dva GSH).

Biologicky aktivní aminy vznikají z aminokyselin dekarboxylací

Katecholaminy

Dopamin, adrenalin a noradrenalin

γ -Aminomáselná kyselina (GABA)

Serotonin, melatonin

Polyaminy

NO

Syntéza katecholaminů z tyrosinu

dopamin, adrenalin, noradrenalin

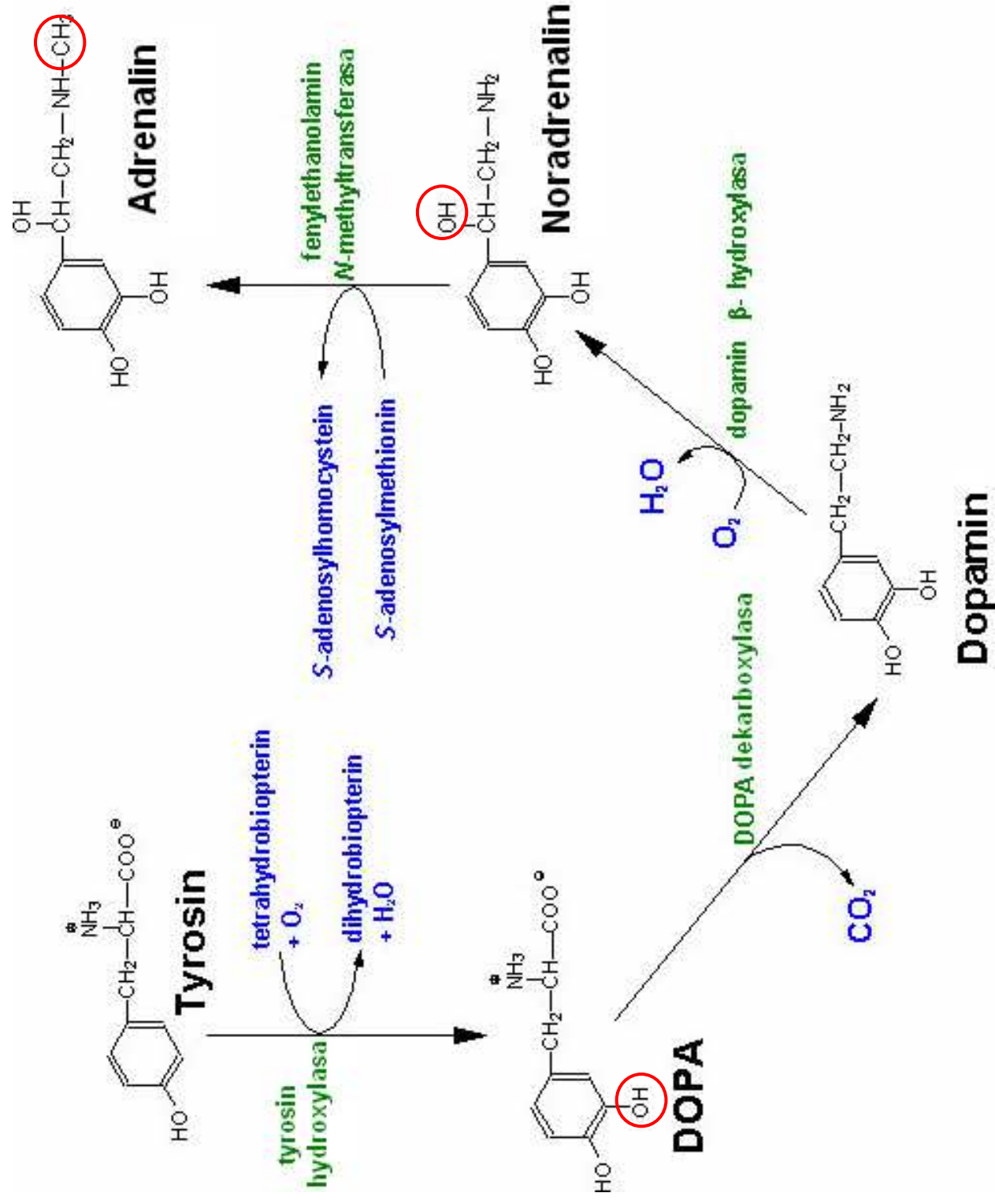
Tyrosin nevyužitý pro syntézu proteinů se přeměňuje na katecholaminy.

Katecholaminy* jako neurotransmitery působení na α a β -adrenergní receptory (účinky na hladký sval, myokard, lipolýzu, glukoneogenezi).

Lokalizace syntézy: dřeň nadledvin (A)
neurony sekretující katecholaminy (A, NA).

Katecholaminy jsou skladovány ve vesikulech a jsou vázány na ATP a protein chromatin A.

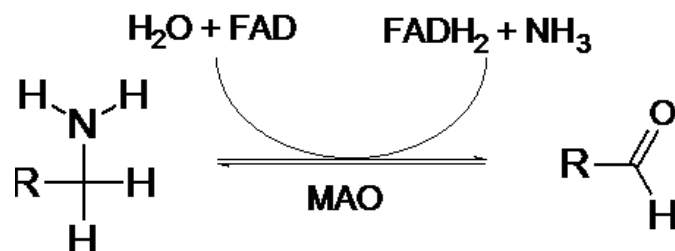
*Katechol = dihydroxybenzen



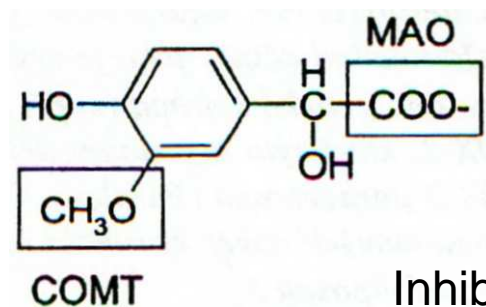
Odbourávání katecholaminů

katechol-O-methyltransferasa (COMT),
monoaminoxidasa (MAO)

Aerobní deaminace – vzniká H_2O_2 , NH_3

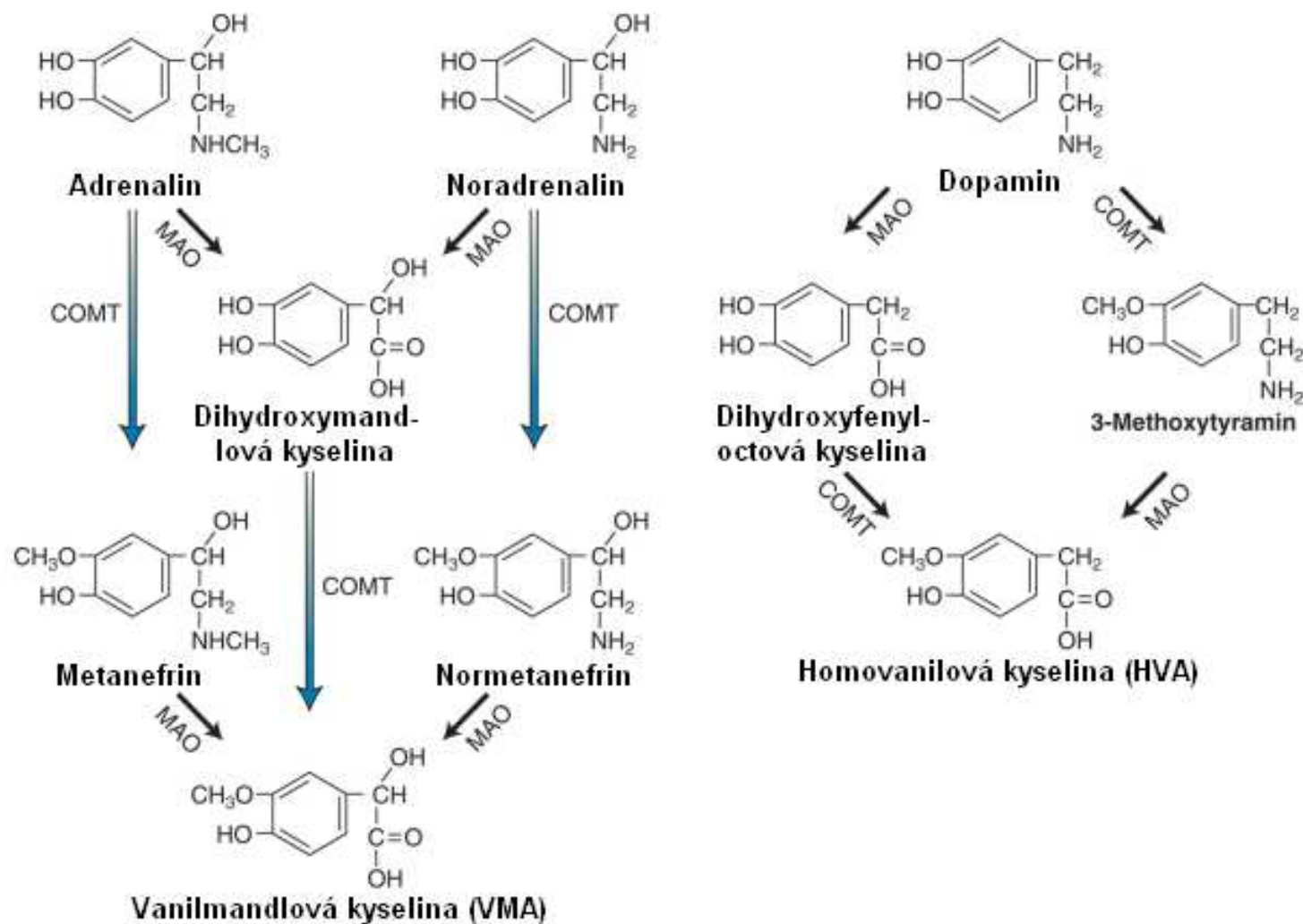


MAO vázaná na vnější stranu vnější mitochondriální membrány

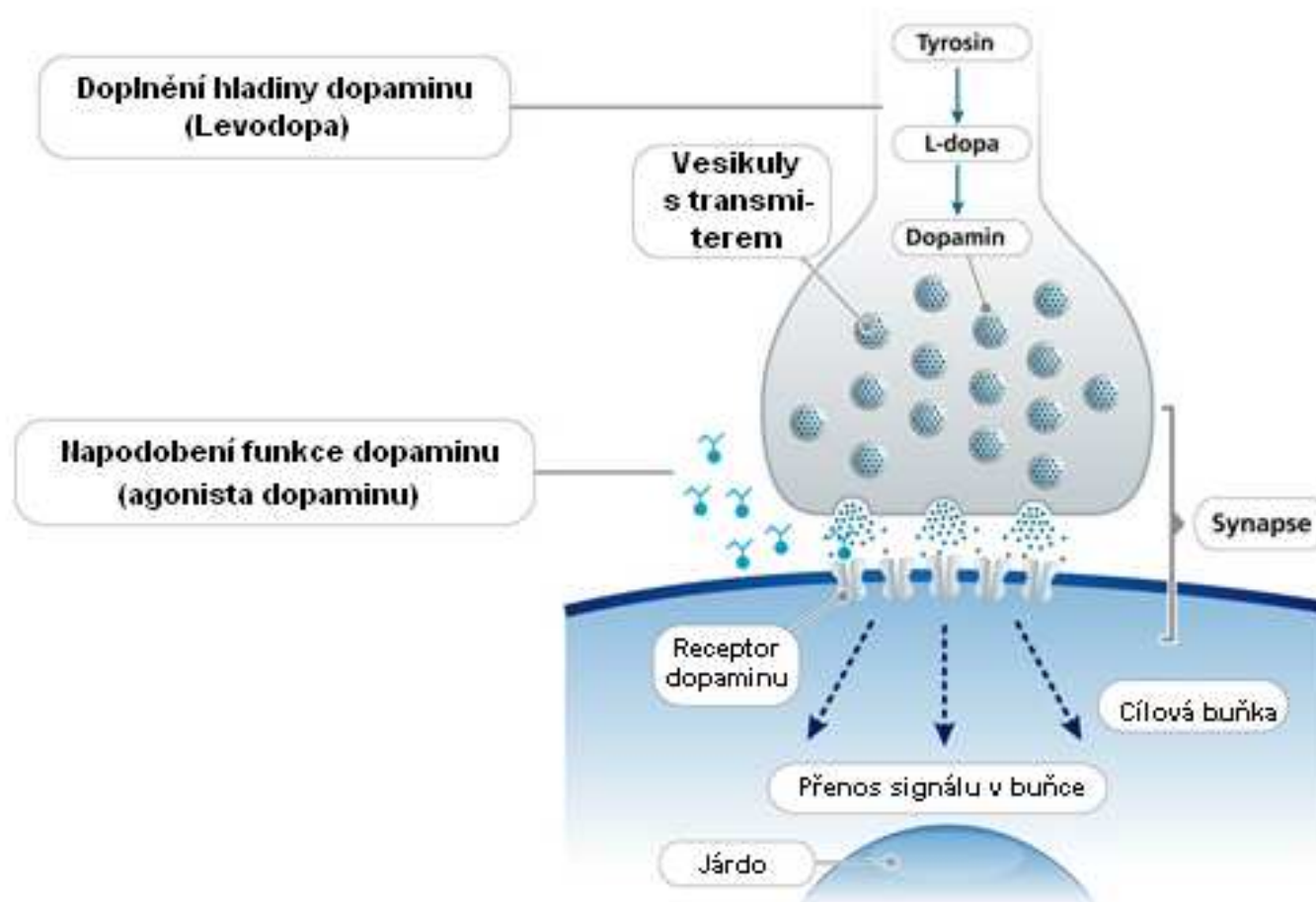


Inhibitory MAO -
antidepresiva

Odbourávání katecholaminů

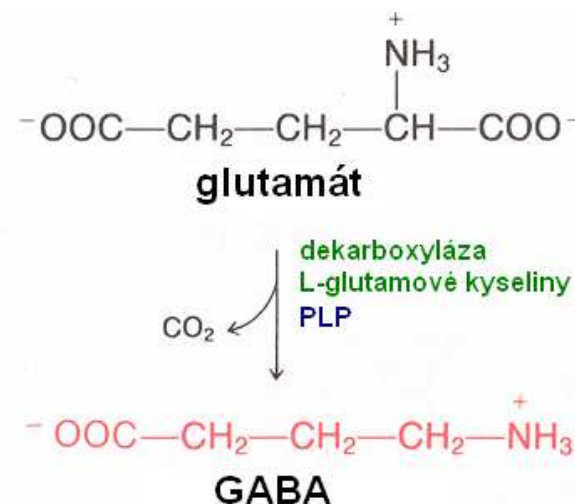


Léčba Parkinsonovy choroby



γ -aminomáselná kyselina (GABA)

- Inhibiční neurotransmitter v míše a mozgovém kmeni (synapse, specifické receptory), hlavní regulace svalového tonu.
- Receptory – chloridové kanály
GABA \rightarrow tok Cl^- do buňky nebo K^+ z buňky \rightarrow hyperpolarizace



Snížená produkce GABA vede k epileptickým záchvatům.
Analogia GABA se používají jako antiepileptika.
(hladinu GABA lze zvýšit podáním inhibitorů enzymu GABA aminotransferázy).

Odbourání GABA \rightarrow semialdehyd
sukcinátu \rightarrow sukcinát \rightarrow Krebsův cyklus

Tryptofan – prekurzor serotoninu a melatoninu

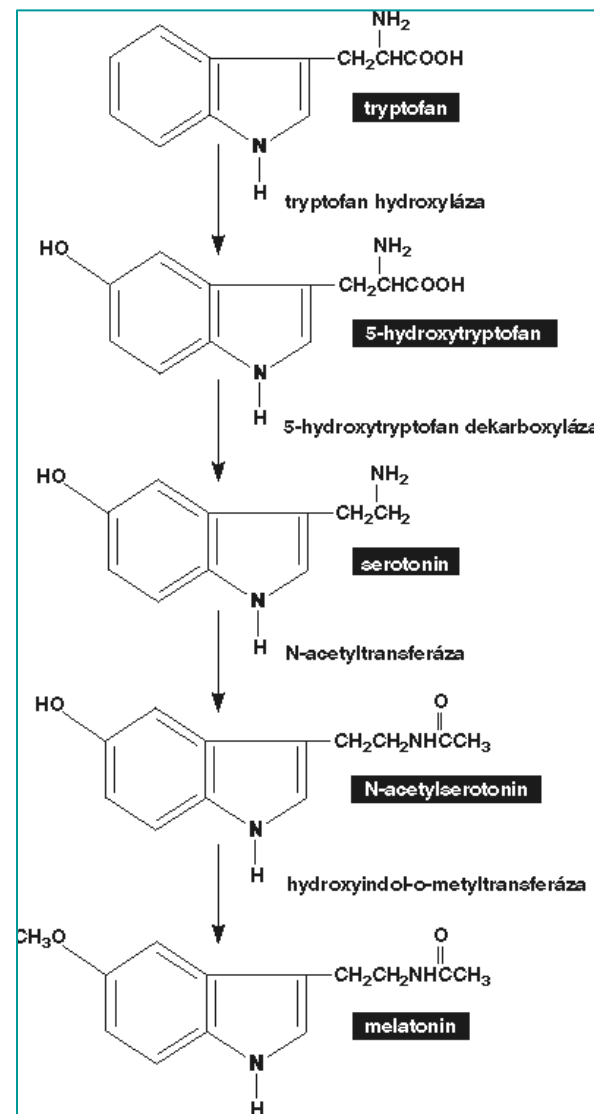
Serotonin:

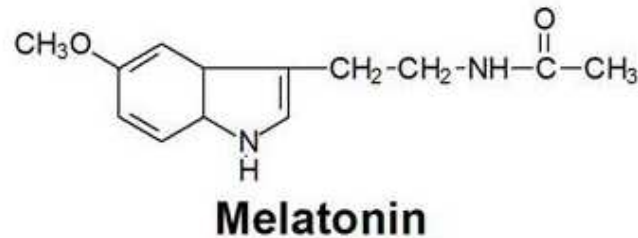
- Vysoká koncentrace v trombocytech, gastrointestinálním traktu, mozkových neuronech.
- Ovlivňuje tonus svalů, podpora kontrakce hladkého svalu (kontrakce hl. sval. buněk cév při krvácení)
- neurotransmitter - podílí se na vzniku nálad, emocí, ovlivnění paměti, bolesti, spánku, chuti k jídlu.
- Nedostatek způsobuje snížení přenosu nervových vzruchů. (antidepresiva inhibují zpětné vychytávání serotoninu, prodlužují účinek serotoninu).

Serotonin působí přes specifické receptory

(identifikovány a klonovány byly receptory 5HT₁ -5HT₇. Většina receptů je spojena s G-proteinem, ovlivňují adenylátcyklázu nebo fosfolypázu C_g. 5HT₃ je třída receptorů jsou iontové kanály). K některým receptorům mají vysokou afinitu antidepresiva - Prozac.

Převzato z článku: <http://www.vesmir.cz/clanek.php3?CID=3581>





Důležitá role v udržování normálního biorytmu organismu, zejména cyklu spaní a bdění.

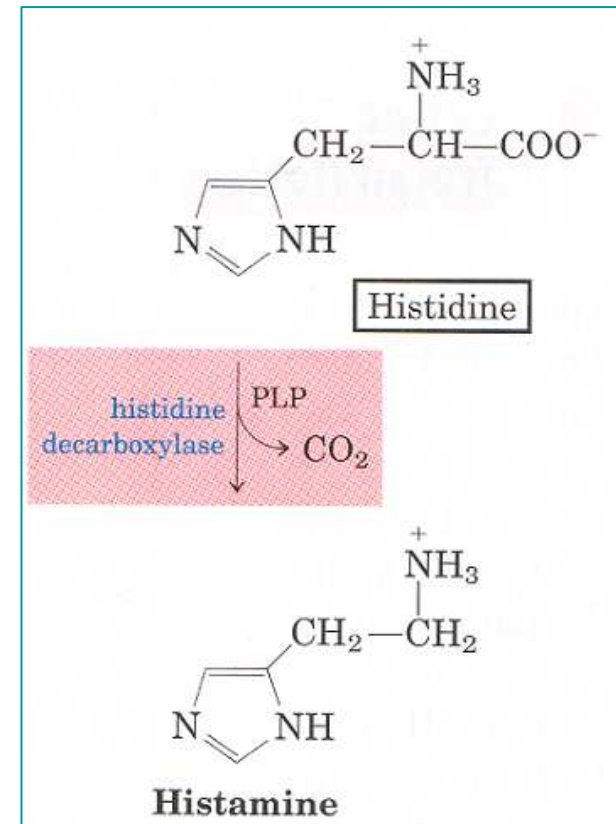
Produkován epifýzou hlavně během spánku. Produkce probíhá cyklicky.

Působí přes vysokoafinitní receptory spojeny s G-proteiny. (U člověka byly nalezeny jak v mozku v suprachiasmatických jádrech, tak i v podvěsku mozkovém, ledvinách a ve střevě, u zvířat také v sítnici a v cévách).

Má regenerační a antioxidační účinky (omezuje riziko vzniku rakoviny) a má významnou roli v procesu stárnutí buněk a orgánů.

Histamin

- Vznik dekarboxylací histidinu.
- Řada fyziologických funkcí (celkem 23): v imunitních reakcích, účinky na vasodilataci, bronchokonstrikci, aktivuje hladké svalové buňky, imunologické funkce – po stimulaci IgE protilátkami (vazba alergenu) → degranulace → vylití His
- Nejvíce His produkují *žírné buňky* a bílé krvinky – *basofily*.
- Vazba na specifické receptory H1 – H4, spojené s aktivitou G proteinů
- Další fyziologické funkce:
 - regulace spánku (inhibice receptorů vyvolá spánek)
 - stimulace sekrece HCl v žaludku
 - kontrola mechanismů ukládání vzpomínek a učení
 - Kontrola funkce erekce a libida



Strukturální analog Cimetidin se používá k léčbě duodenálního vředu.

Karnosin, homokarnosin, anserin

Karnosin - dipeptid *β -alaninu a histidinu* (karnosinsyntasa).

- kosterní sval (vysoká hladina u sprinterů),
srdeční sval, mozek, játra, ledviny.

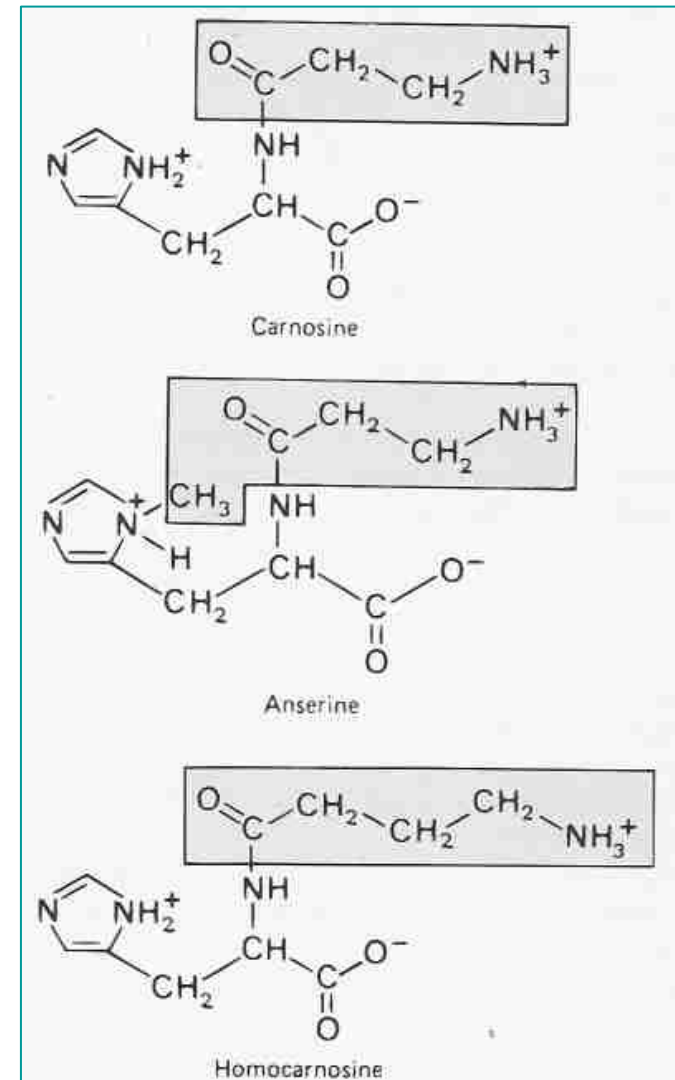
Aktivuje myosinovou ATPasu.

Vychytává kyslíkové radikály (ROS) →
snížení:

- oxidace proteinů,
- lipoperoxidace,
- neenzymatické glykace (stárnutí).
- inhibice vzniku a růstu agregátů β -amyloidních peptidů (Alzheimerova choroba).
- neurotransmitter

Homokarnosin – dipeptid *GABA a histidinu*,
v CNS pravděpodobně prekurzor pro
GABA

Anserin – n-methylkarnosin – kosterní svaly
ptáků a jiných savců než člověk.



Polyaminy

Přeměna **argininu** přes ornitin a putrescin na polyaminy.

Polyaminy

- Podílejí se na mnoha fyziologických procesech (rychlá buněčná proliferace a rychlý buněčný růst).
- Mají pozitivní náboj - asociace s polyanionty – DNA a RNA (stimulace biosyntézy a napomáhají sbalování).
- Stimulují syntézu proteinů.

Biosyntéza polyaminů spermidinu a sperminu

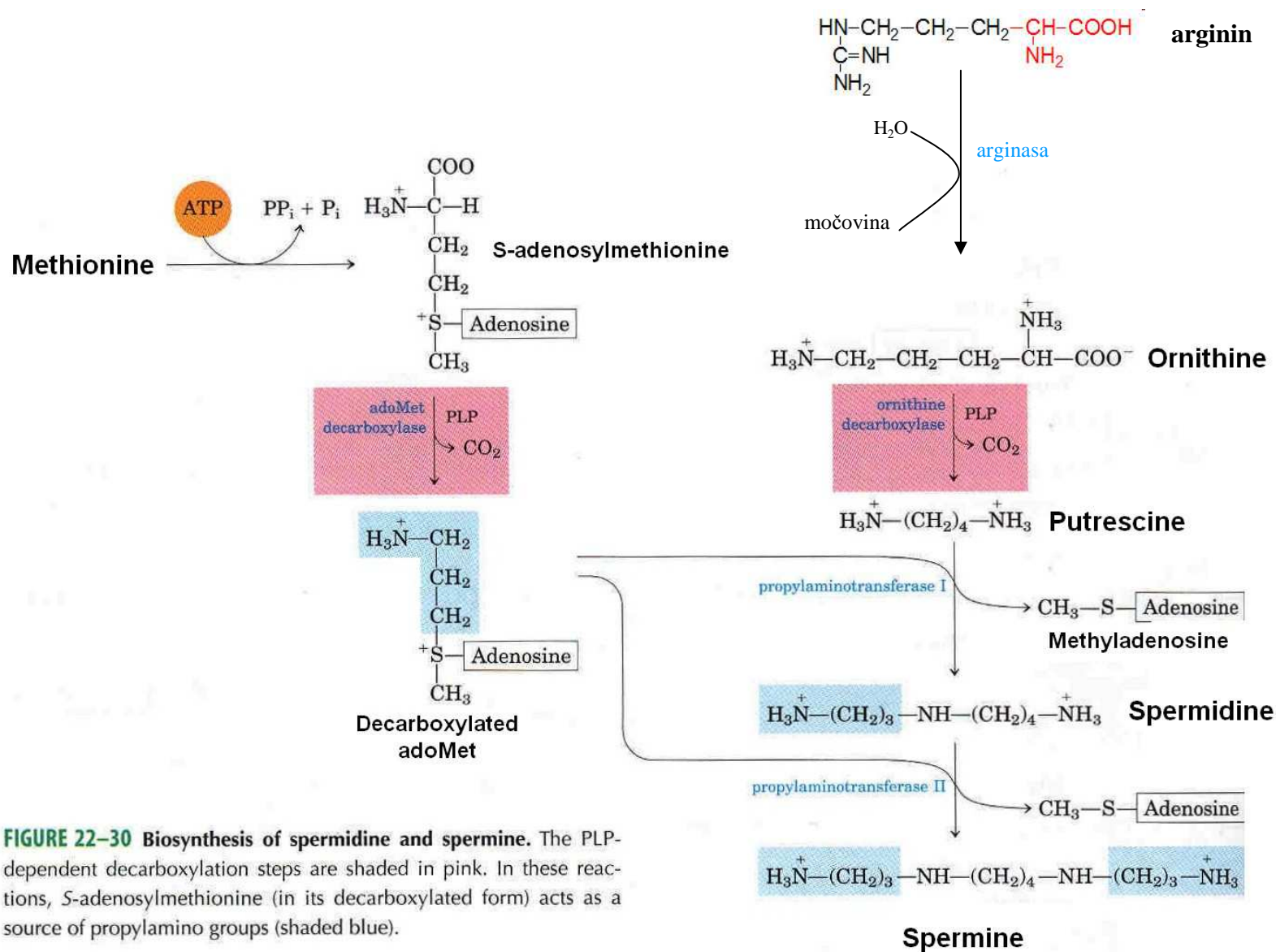


FIGURE 22–30 Biosynthesis of spermidine and spermine. The PLP-dependent decarboxylation steps are shaded in pink. In these reactions, *S*-adenosylmethionine (in its decarboxylated form) acts as a source of propylamino groups (shaded blue).

Oxid dusnatý NO

Produkce:

buňkami cévního endotelu, hladkými svalovými buňkami, buňkami srdečního svalu.

Funkce:

- působí vasodilataci
- inhibuje vasokonstrikci
- inhibuje adhesi destiček k cévnímu endotelu
- inhibuje adhesi leukocytů na cévní endotel
- má antiproliferativní účinek (inhibice hyperplasie hladkých svalových buněk a následné poškození cévní stěny)
- vychytává O_2^- (protizánětlivý účinek)

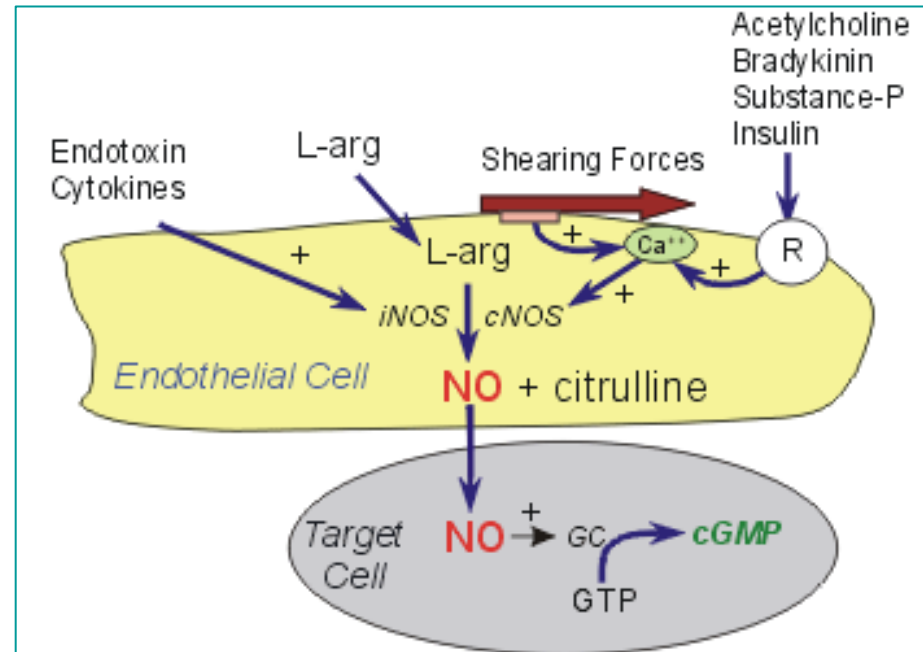
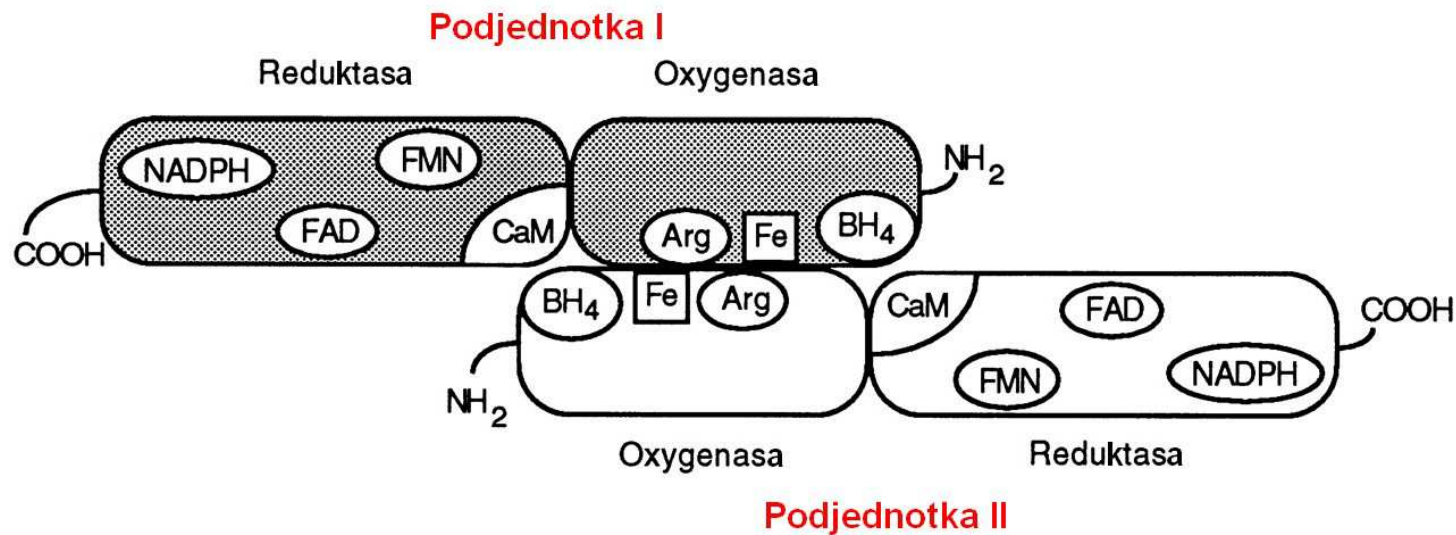


Schéma struktury domén dimerů NO syntasy s kofaktory a vazebnými místy pro substrát.

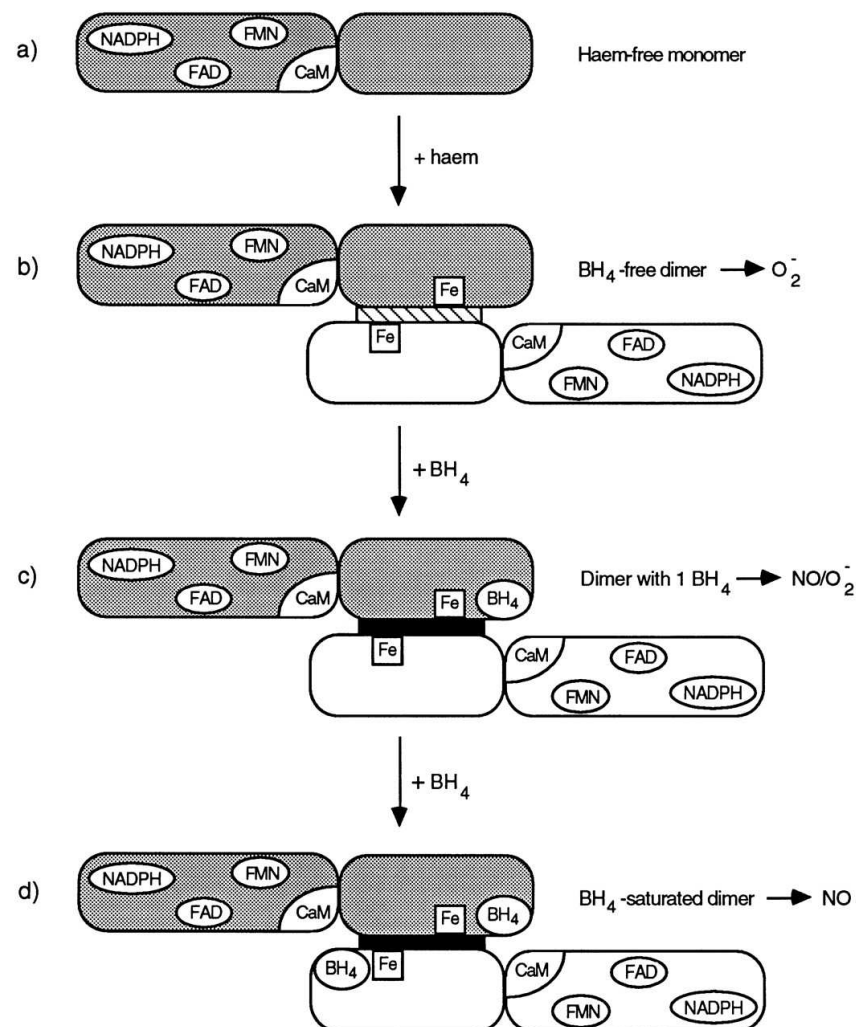


Andrew P J , and Mayer B Cardiovasc Res 1999;43:521-531

Copyright © 1999, European Society of Cardiology

Cardiovascular
Research

Jednotlivé fáze spojování dimerů NO syntasy



Andrew P J , and Mayer B Cardiovasc Res 1999;43:521-531