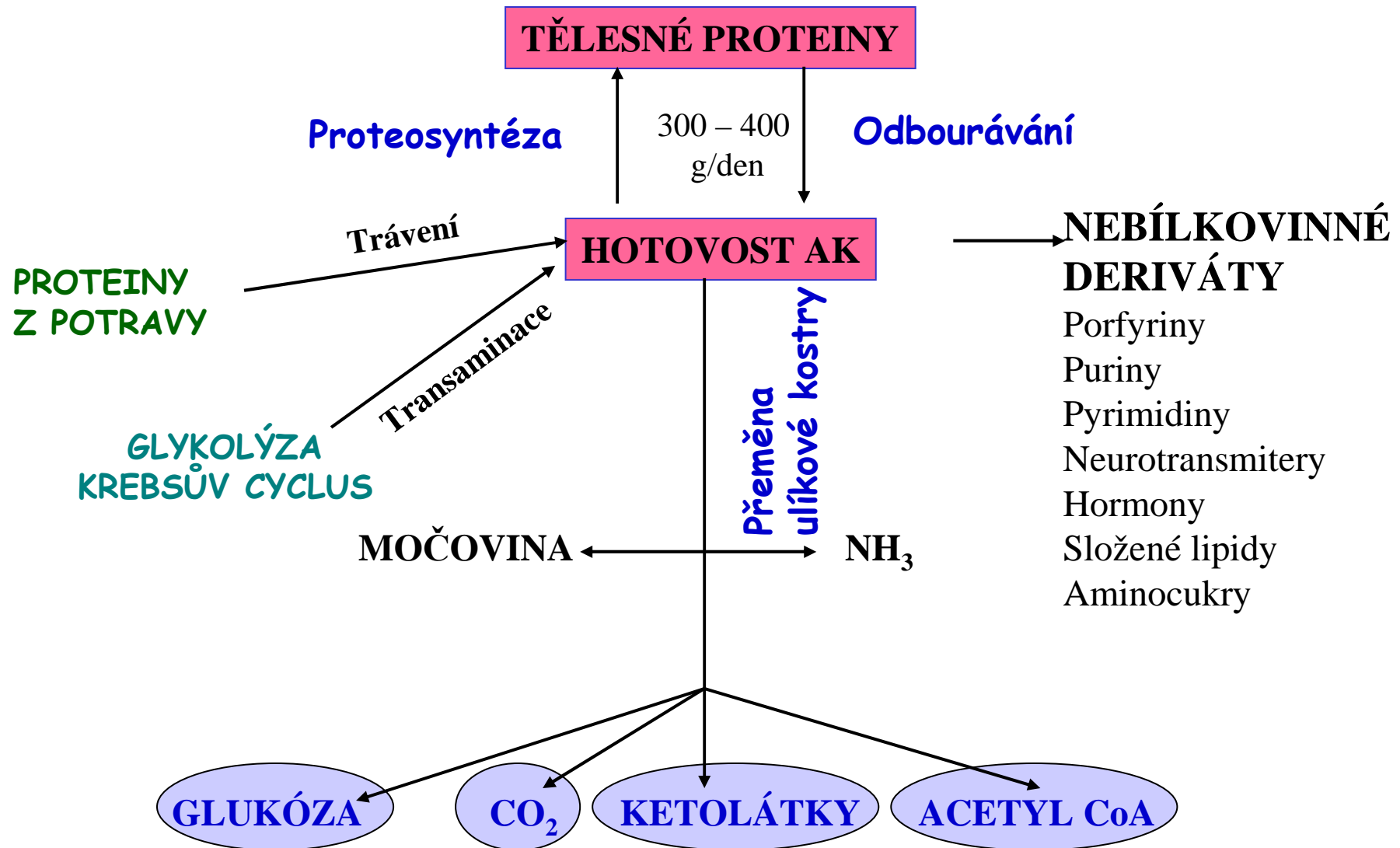


Metabolismus aminokyselin I

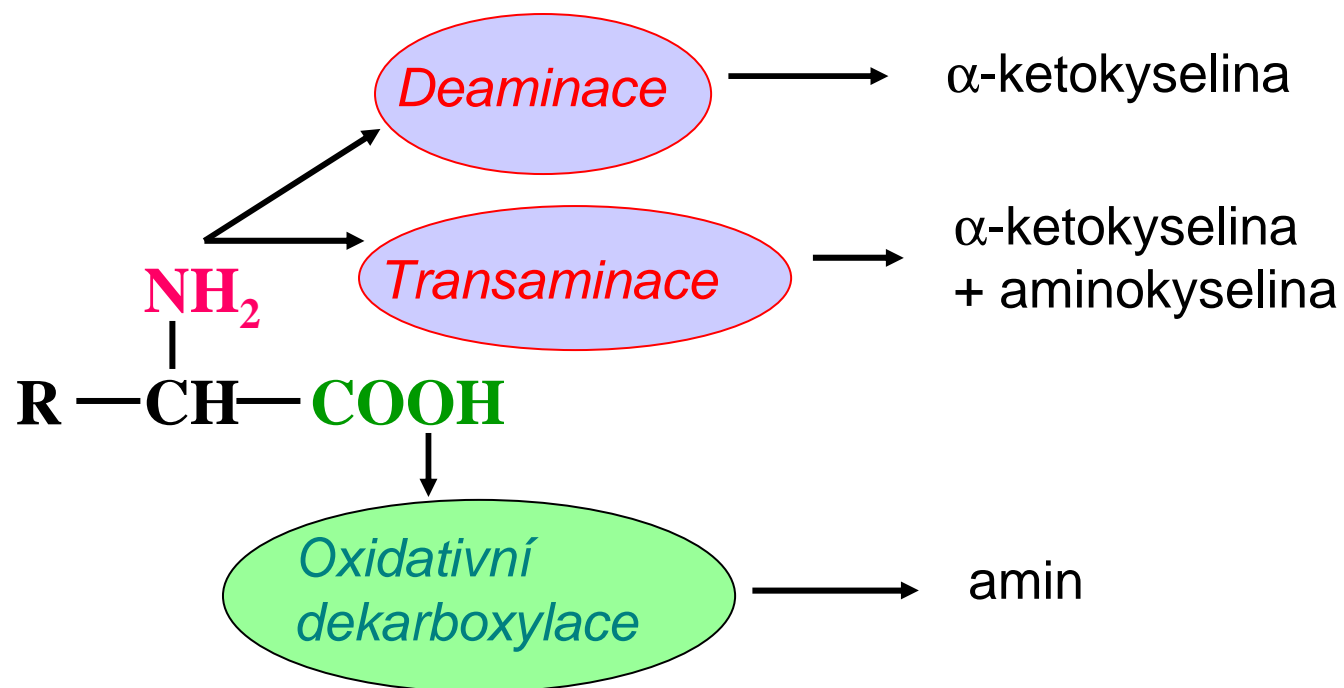
Jana Novotná

2. LF UK, Ústav lékařské chemie a klinické biochemie

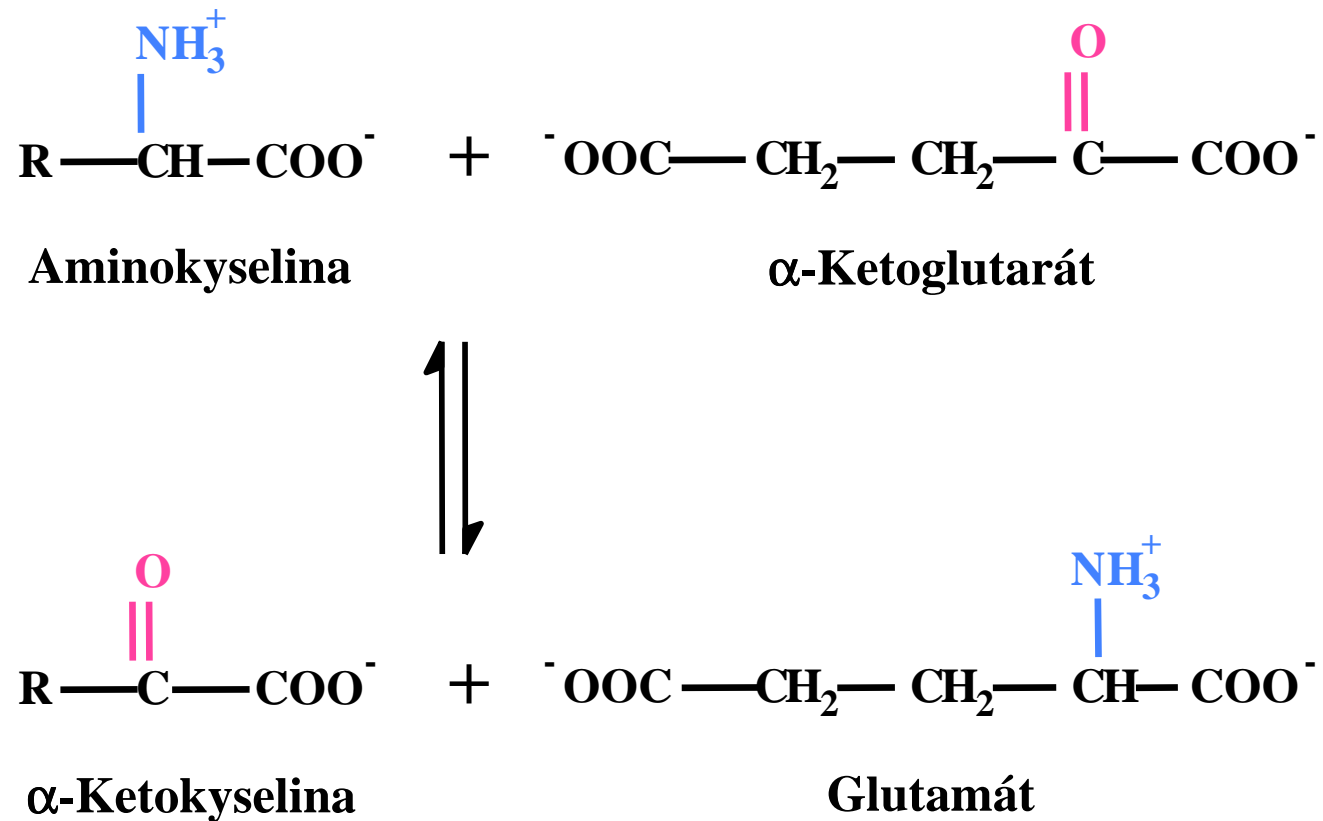
Metabolismus aminokyselin



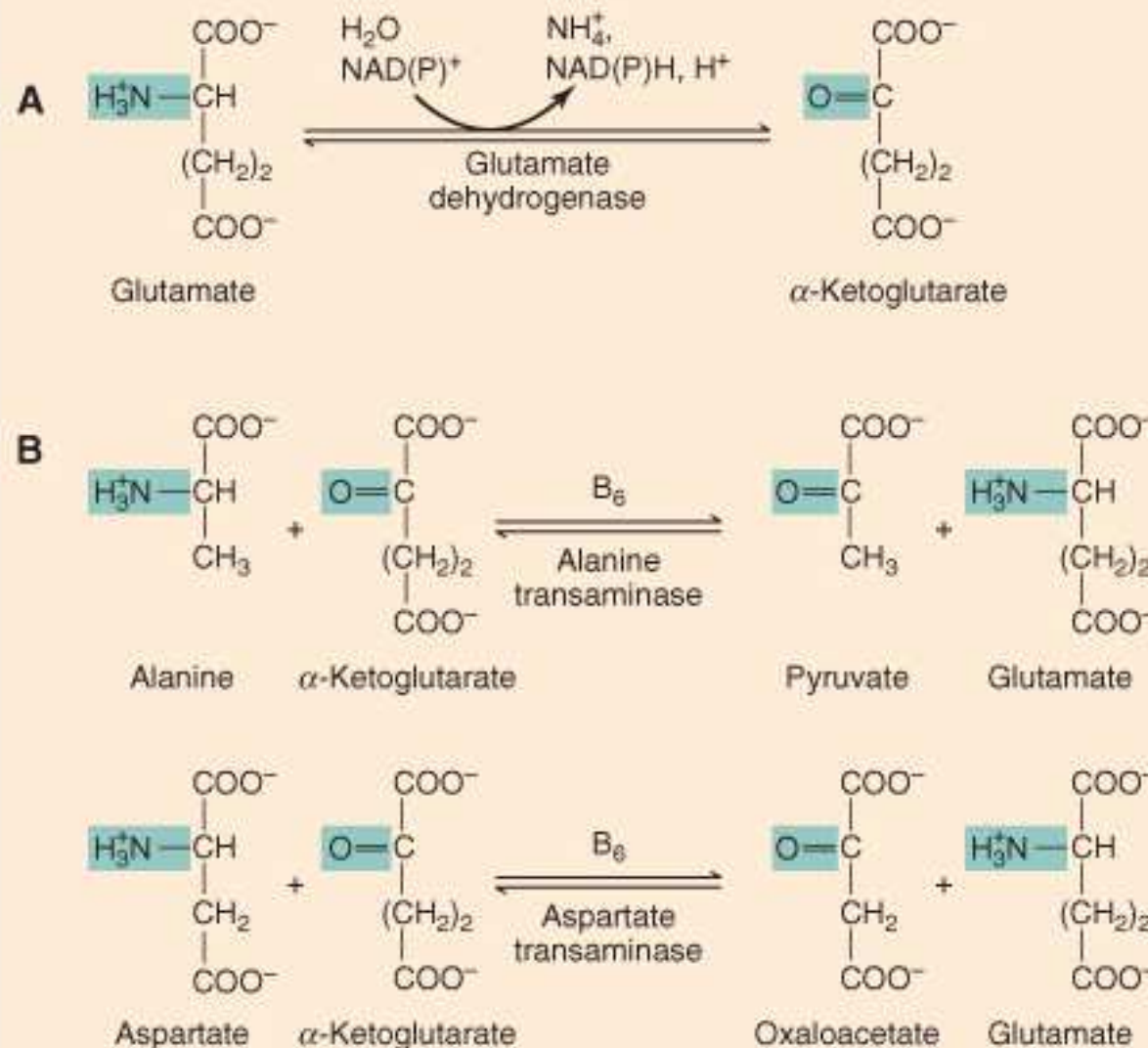
Odbourání aminokyseliny



Transaminace. Výměna aminoskupiny za ketoskupinu



Odbourání aminokyselin

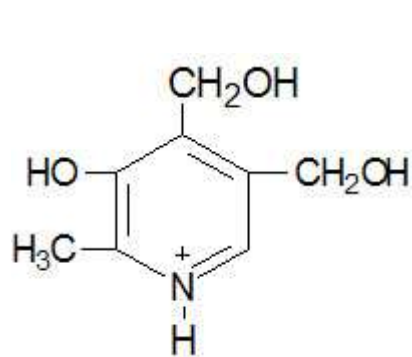


Transaminace

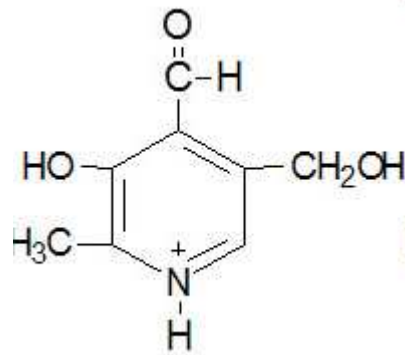
Transaminasy (aminotransferasy) jsou specifické pro jeden pár aminokyseliny s její odpovídající α -ketokyselinou (oxokyselinou).

Transaminasy mají v aktivním centru prostetickou skupinu – **pyridoxalfosfát (PLP)**.

Všechny transaminasy obsahují koenzym
pyridoxal-5'-fosfát (PLP).



pyridoxin



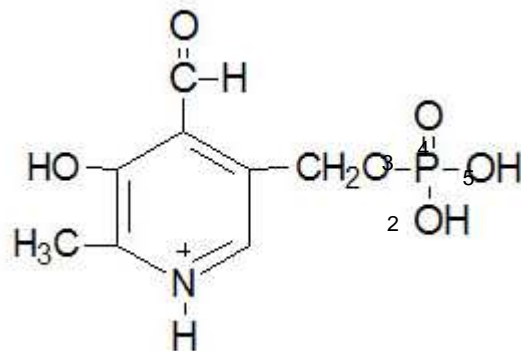
pyridoxal



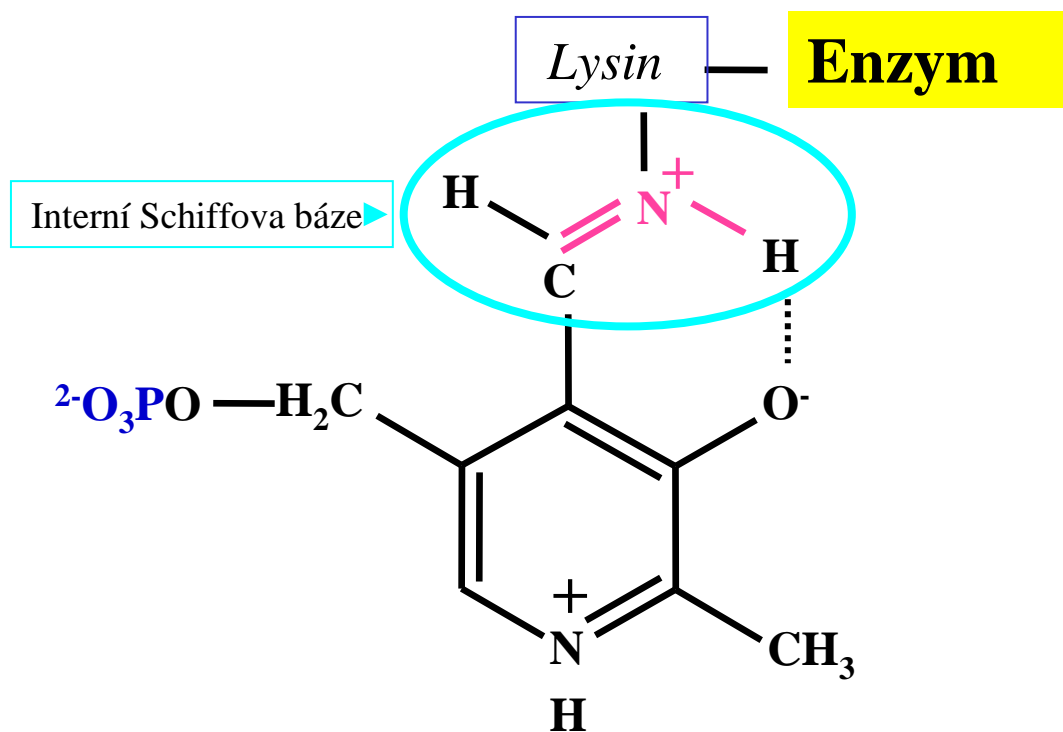
pyridoxamin

Vitamin B6

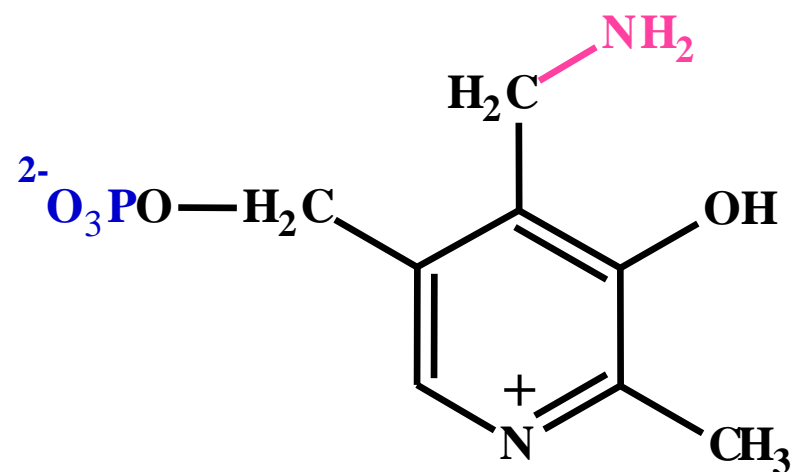
pyridoxalfosfát



PLP je pevně vázán na enzym přes imino vazbu (Schiffova báze) na ϵ -aminoskupinu Lys. Pyridoxamin-5'-fosfát (PMP) přenáší aminoskupinu na α -ketokyselinu.

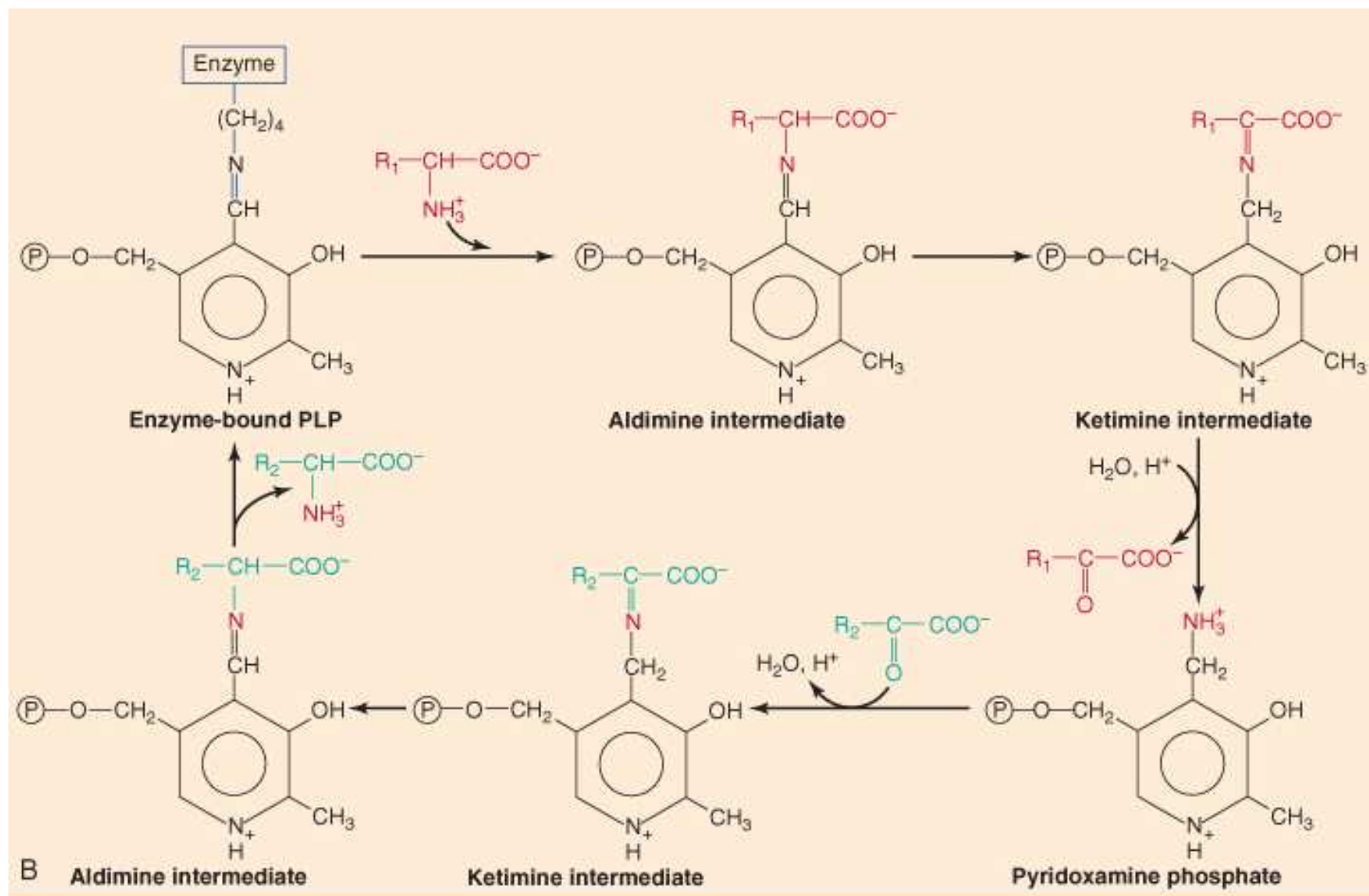


Pyridoxal-5'-fosfát
navázaný na apoenzym



Pyridoxamin-5'-fosfát
(PMP)

Sled reakcí při transaminaci



Transaminasy

Substráty většiny aminotransferas jsou α -ketoglutarát a oxaloacetát. Transaminace – podíl na vzniku mnoha aminokyselin.

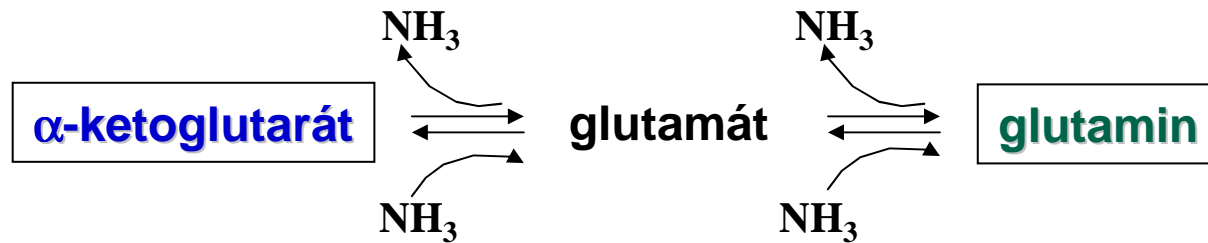
Transaminasy důležité v klinické praxi

SGOT (serum glutamát**o**xaloacetát**t**ransaminasa) nebo **AST** (aspartát**t**ransamináza)

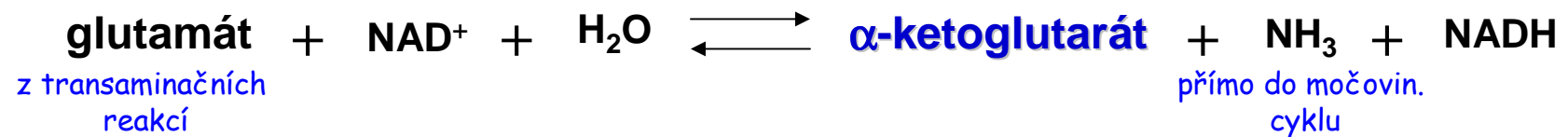
SGPT (serum glutamát**p**yruvát**t**ransaminasa) nebo alanin**t**ransaminasa, **ALT**.

Vysoké aktivity těchto enzymů v krevním séru indikují porušení svalové nebo jaterní tkáně (infarkt myokardu, zánět jater,).

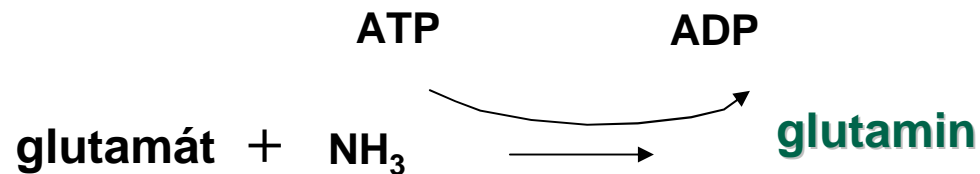
Vzájemná přeměna mezi glutamátem, glutaminem a α -ketoglutarátem



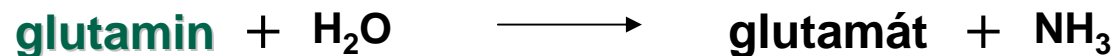
A. Glutamátdehydrogenasa



B. Glutaminsyntetasa (játra)



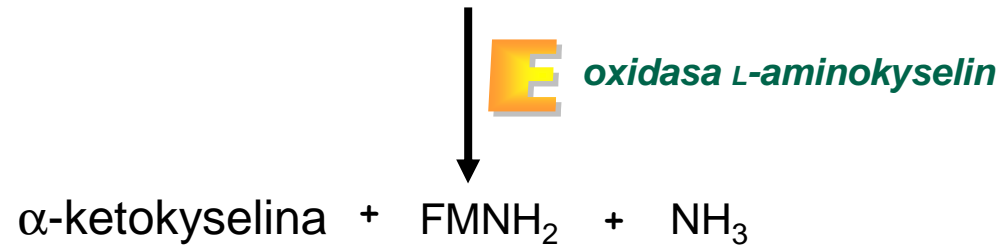
C. Glutaminasa (ledviny)



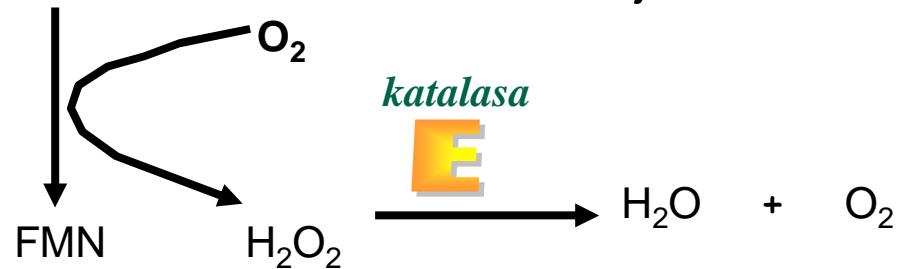
Deaminace aminokyselin

A. Oxidativní deaminace

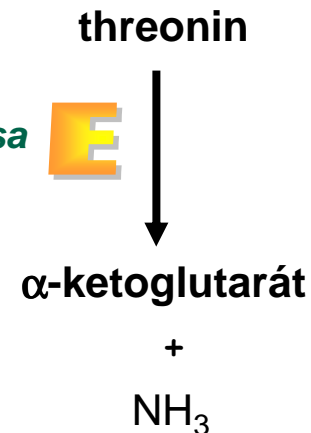
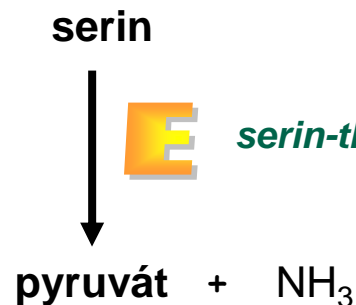
aminokyselina + FMN + H₂O



Oxidasa L-aminokyselin tvoří amoniak a α-ketokyselinu přímo, za přítomnosti FMN jako kofaktoru.

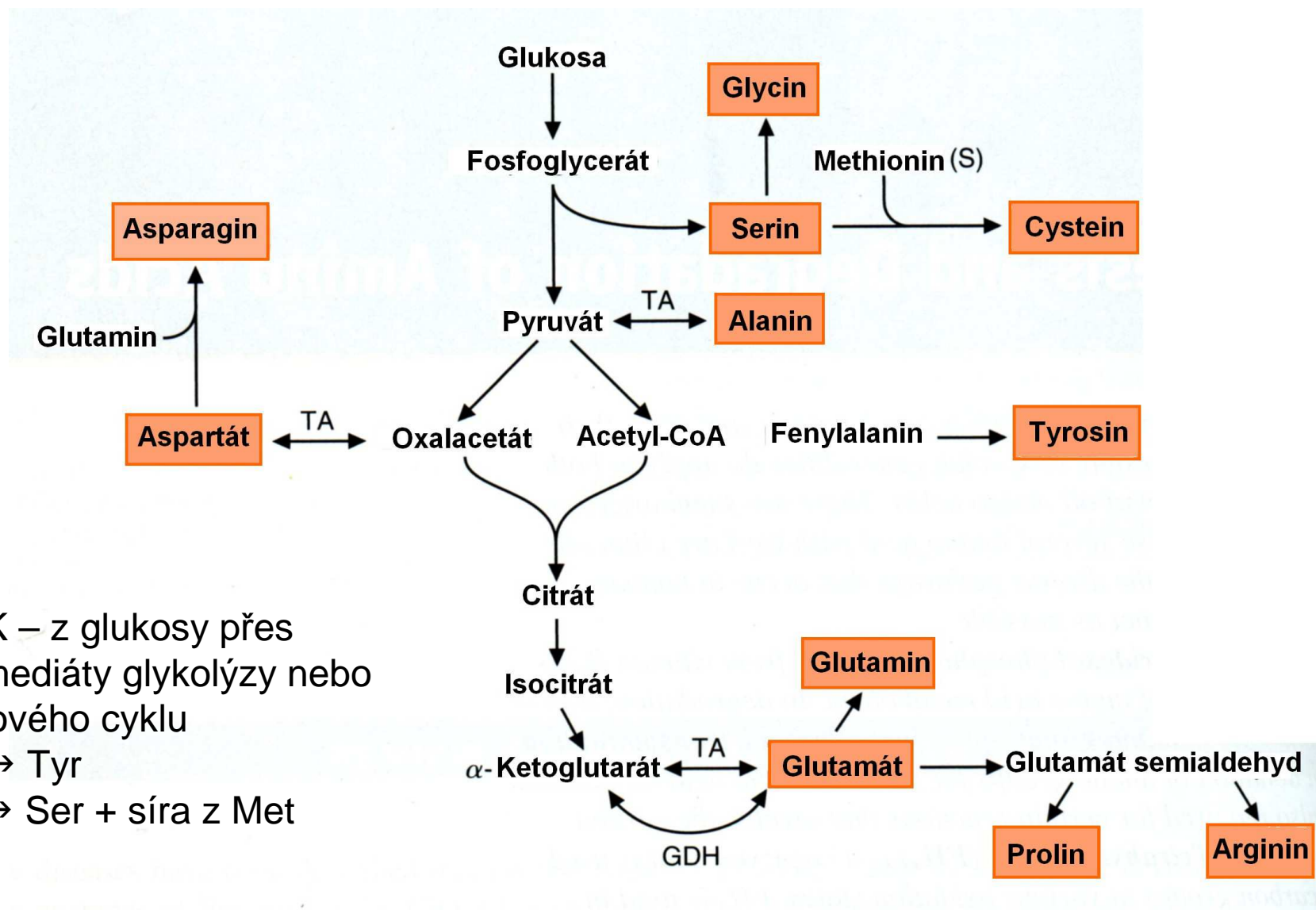


B. Neoxidativní deaminace



Syntéza a degradace aminokyselin

Přehled syntézy neesenciálních aminokyselin

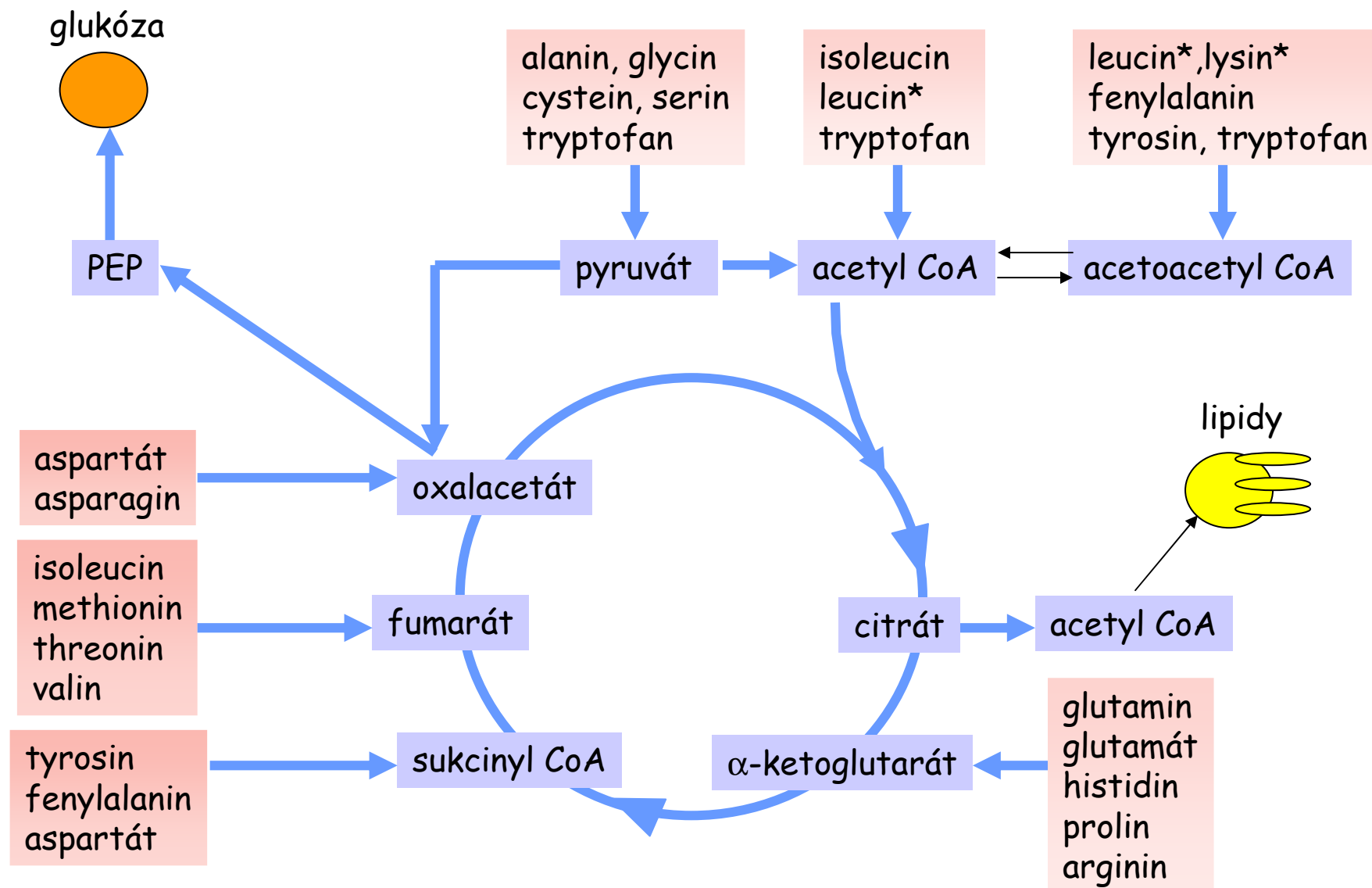


10 AK – z glukosy přes
intermediáty glykolýzy nebo
citrátového cyklu

Phe → Tyr

Cys → Ser + síra z Met

Dvacet aminokyselin se odbourává na sedm produktů, které jsou součástí citrátového cyklu



Glukogenní aminokyseliny

α -ketoglutarát, pyruvát, oxaloacetát, fumarát
nebo sukcinyl CoA

Aspartát

Asparagin

Arginin

Phenylalanin

Tyrosin

Isoleucin

Methionin

Valin

Glutamin

Glutamát

Prolin

Histidin

Alanin

Serin

Cystein

Glycin

Threonin

Tryptofan

Ketogenní aminokyseliny

Acetyl CoA nebo acetoacetát

Lysin

Leucin

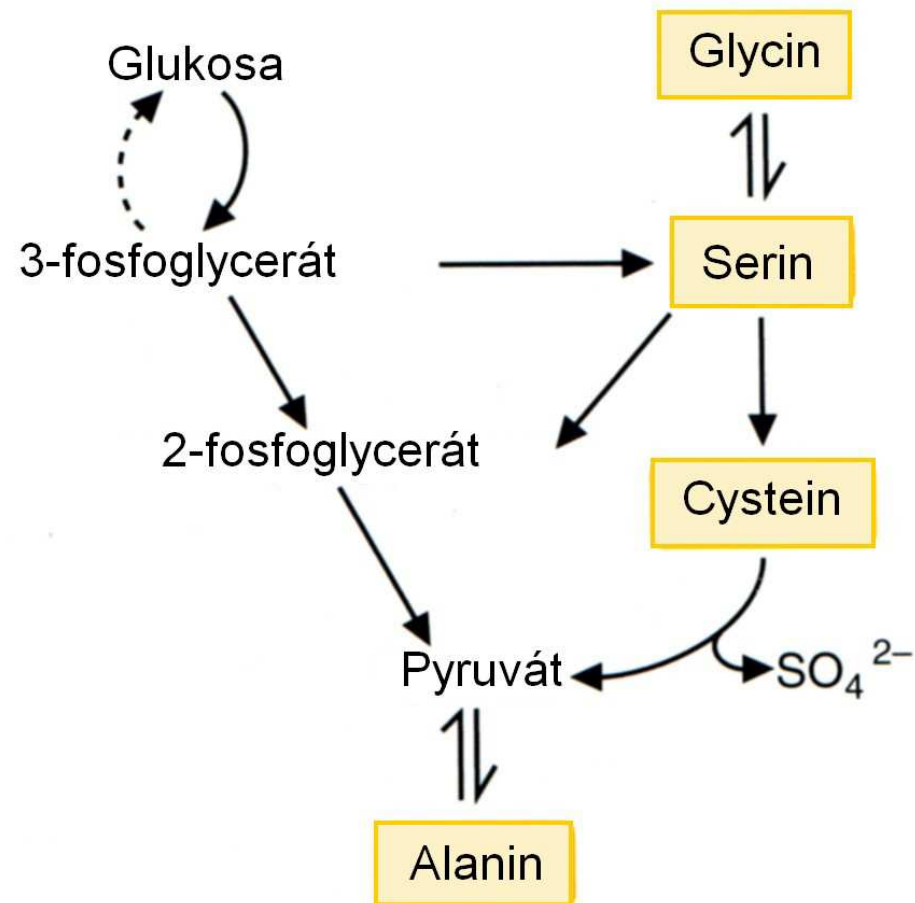
Ketogenní a glukogenní aminokyseliny

α -ketoglutarát, pyruvát, oxaloacetát, fumarát nebo sukcinyl CoA a také acetyl CoA nebo acetoacetát

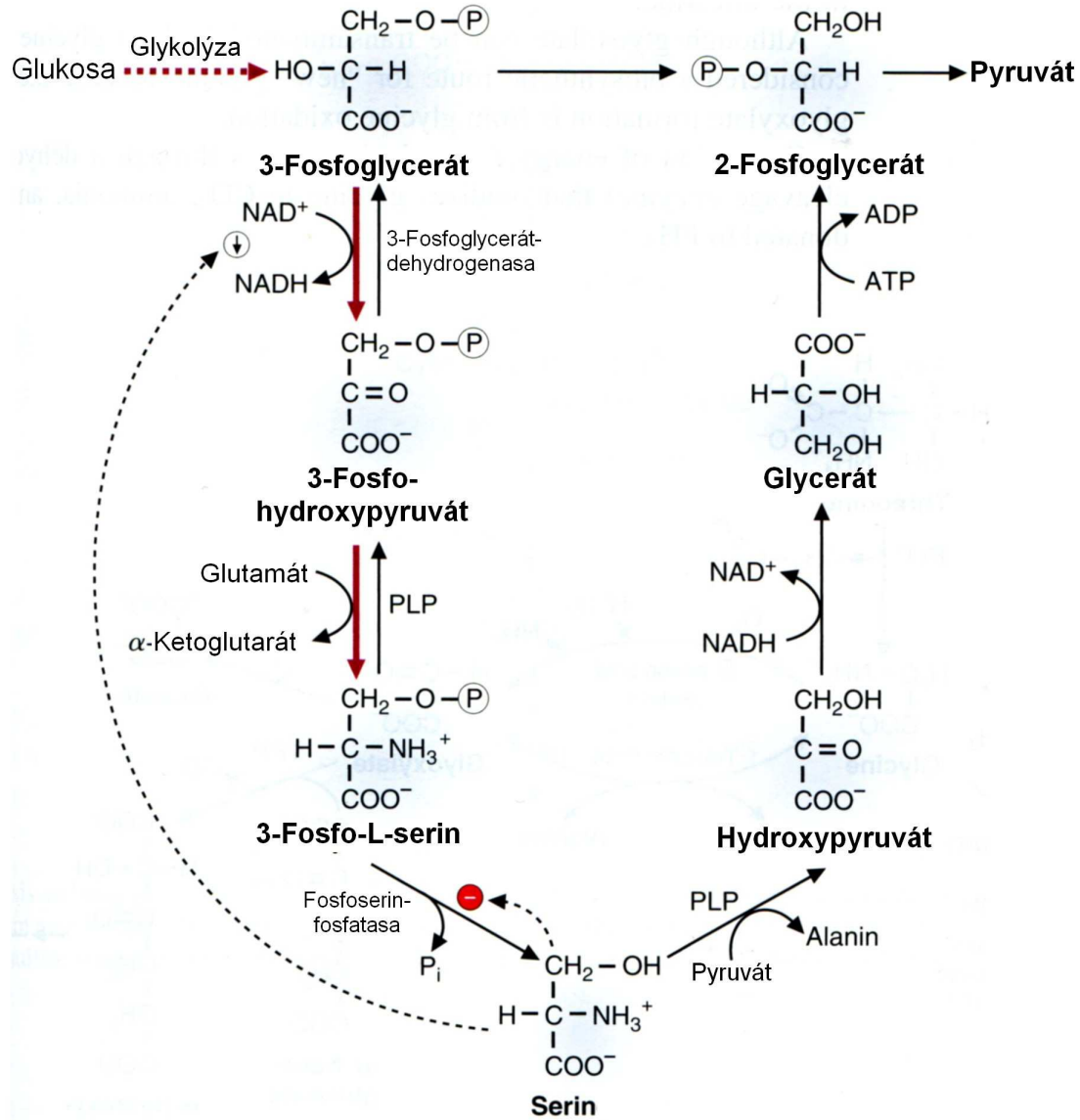
Isoleucin
Threonin
Tryptofan

Fenylalanin
Tyrosin

Aminokyseliny odvozené z intermediátů glykolýzy



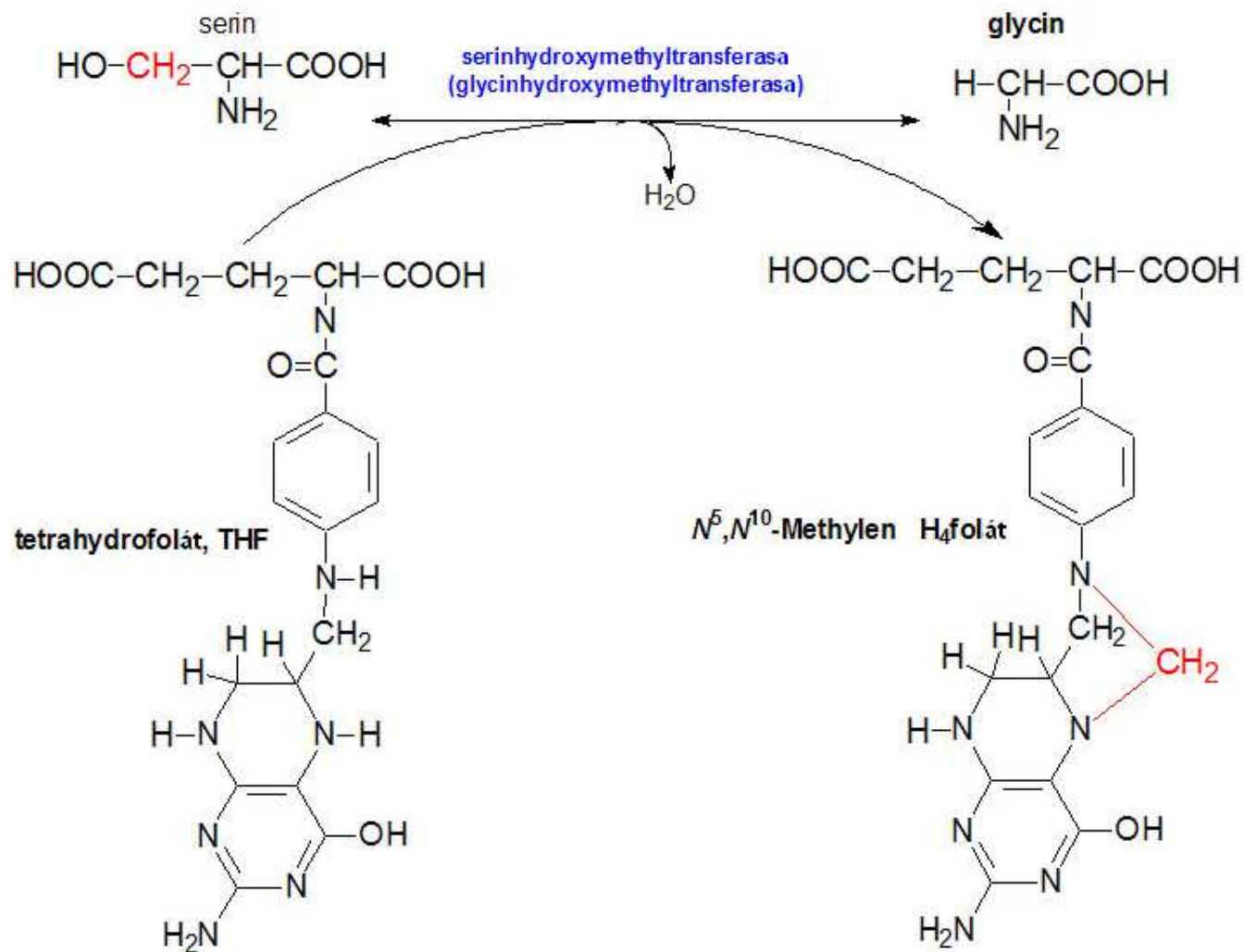
Syntéza serinu



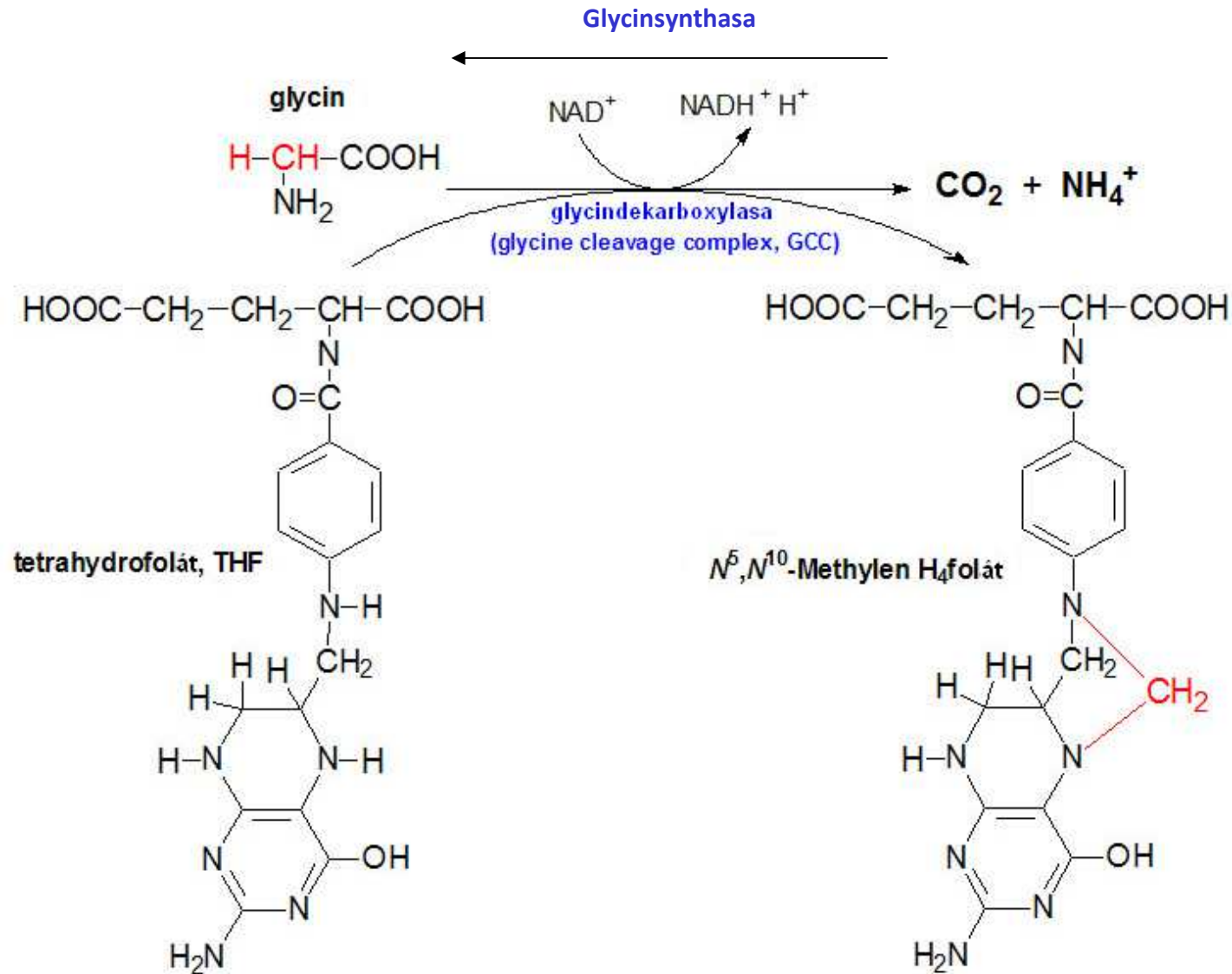
Serin:

- inhibice 3-fosfoglycerát-dehydrogenasy
- inhibice fosfoserinfosfatasy

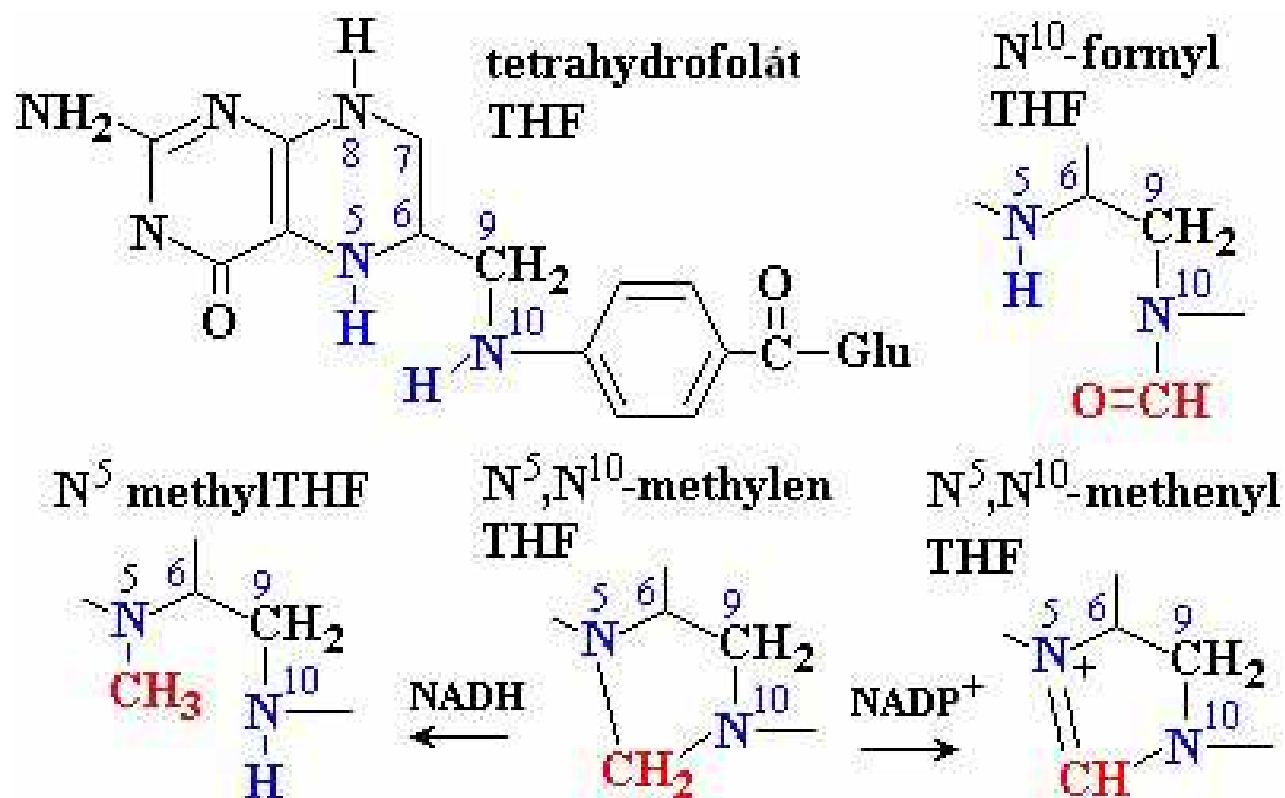
Vzájemná přeměna serinu a glycinu



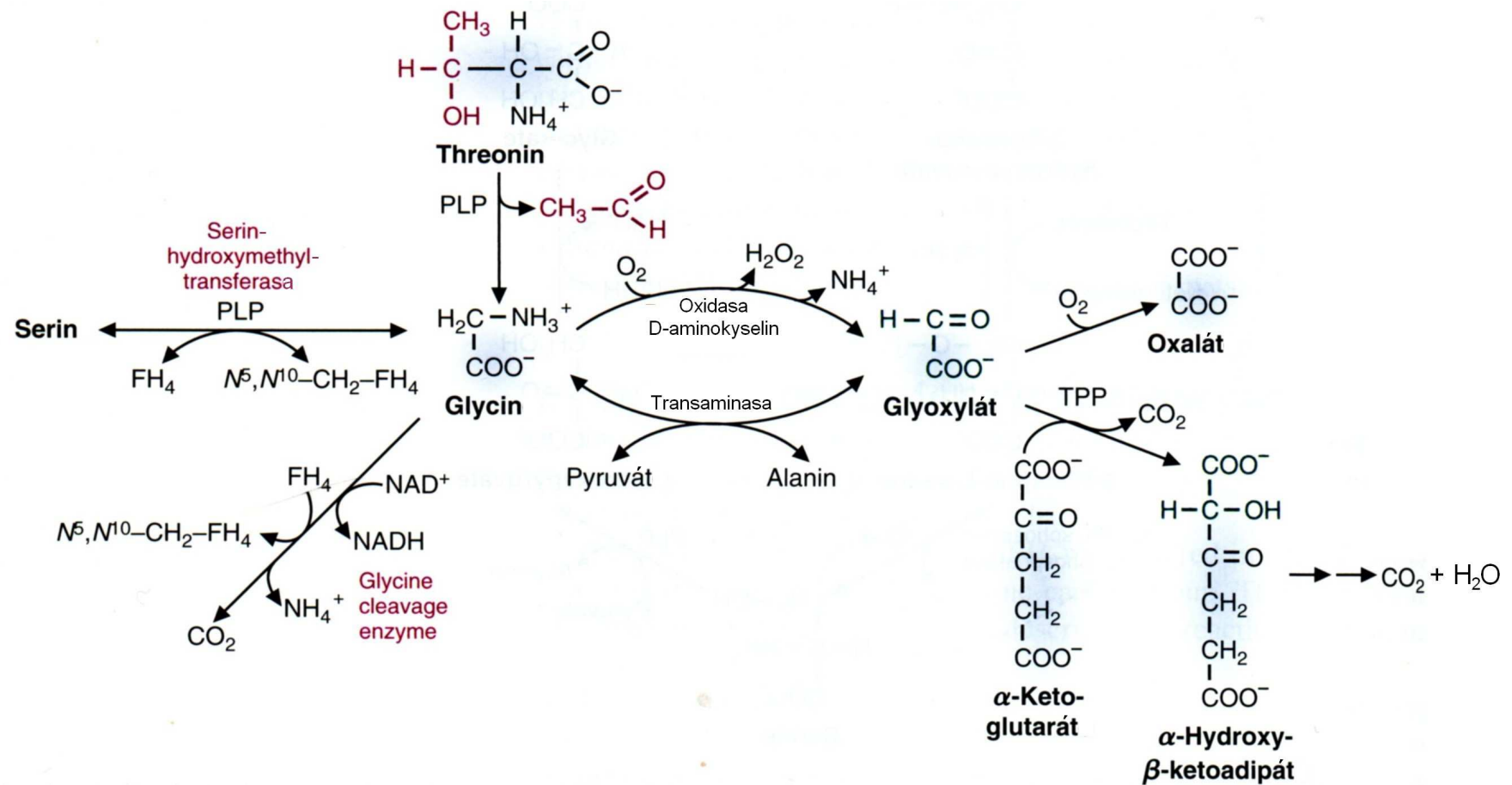
Odbourání glycinu



Tetrahydrofolát jako nosič jednoho uhlíku

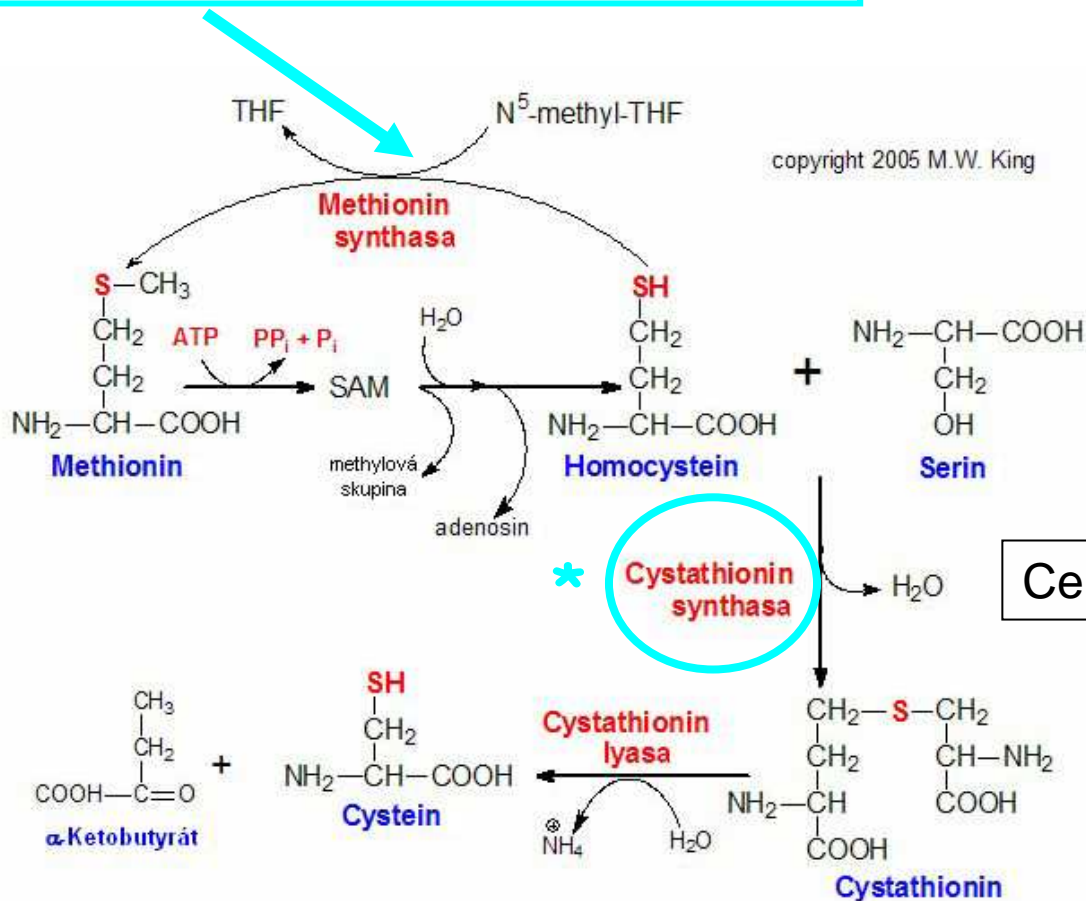


Souhrn metabolismu glycinu



Biosyntéza cysteinu

Regenerace Met za přítomnosti N⁵-methyl-tetrahydrofolátu (vitaminy: folát + B12)



1. SAM se přes SAH mění na homocystein.
2. Homocystein kondenzuje se serinem na cystathion.
3. Cystathionasa rozštěpí cystathion na cystein a α-keto-glutarát.

Celá reakce se nazývá **transsulfurace**

* nefunkční enzym vede ke vzniku **homocystinurie**

Klinická poznámka

Homocystinurie

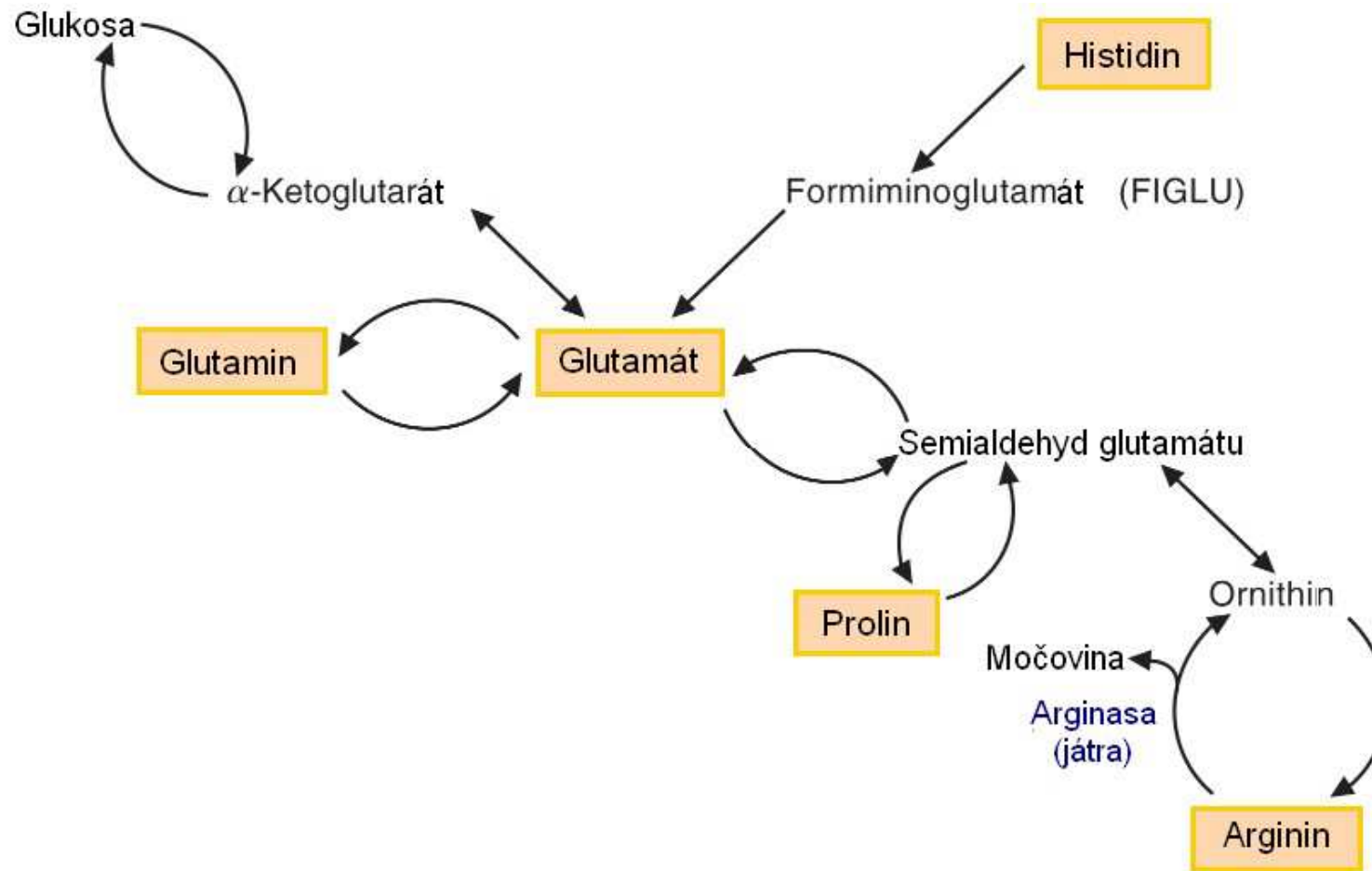
Vrozená porucha metabolismu Met, geneticky podmíněná defektem enzymu cystathionin- β -synthasy.

V moči je vysoká koncentrace homocysteinu a methioninu.

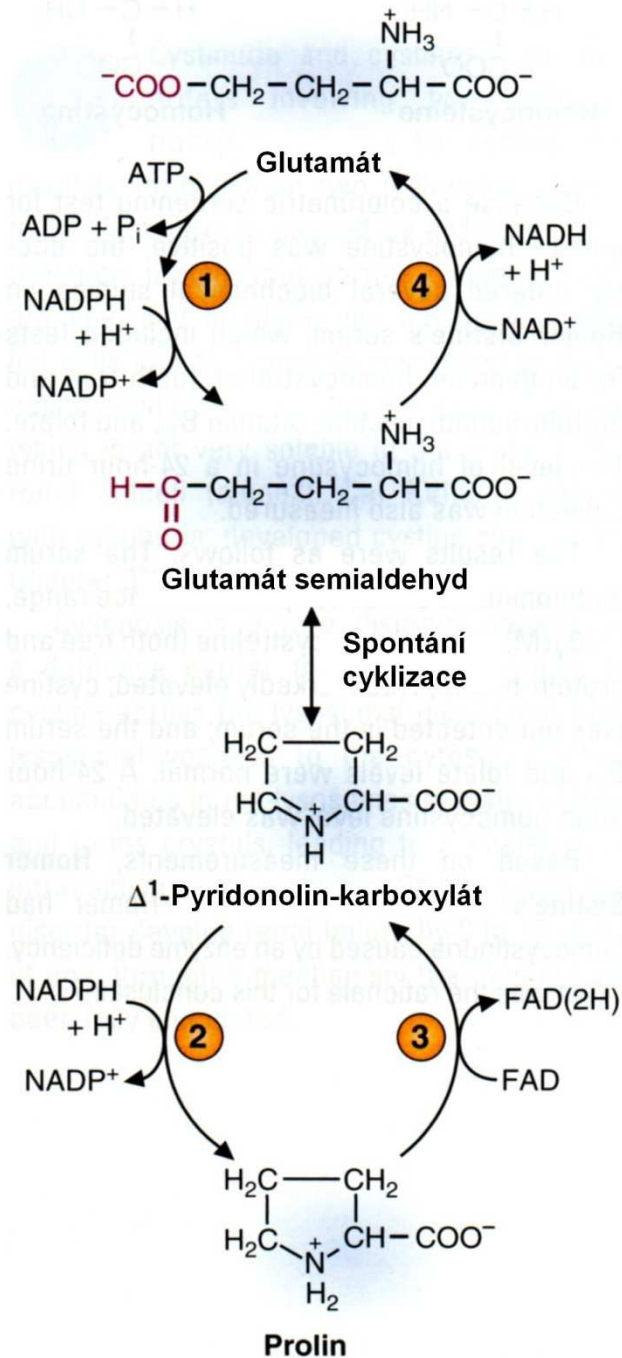
Deformity kostí a poruchy zraku způsobené atypickým uložením čočky, předčasná ateroskleróza neléčený stav vede k opožděnému mentálnímu vývoji.

Vysoká chemická reaktivita homocysteinu a působení vzniku volných radikálů narušují jiné enzymy a mitochondrie buněk.

Aminokyseliny skupiny glutamátu

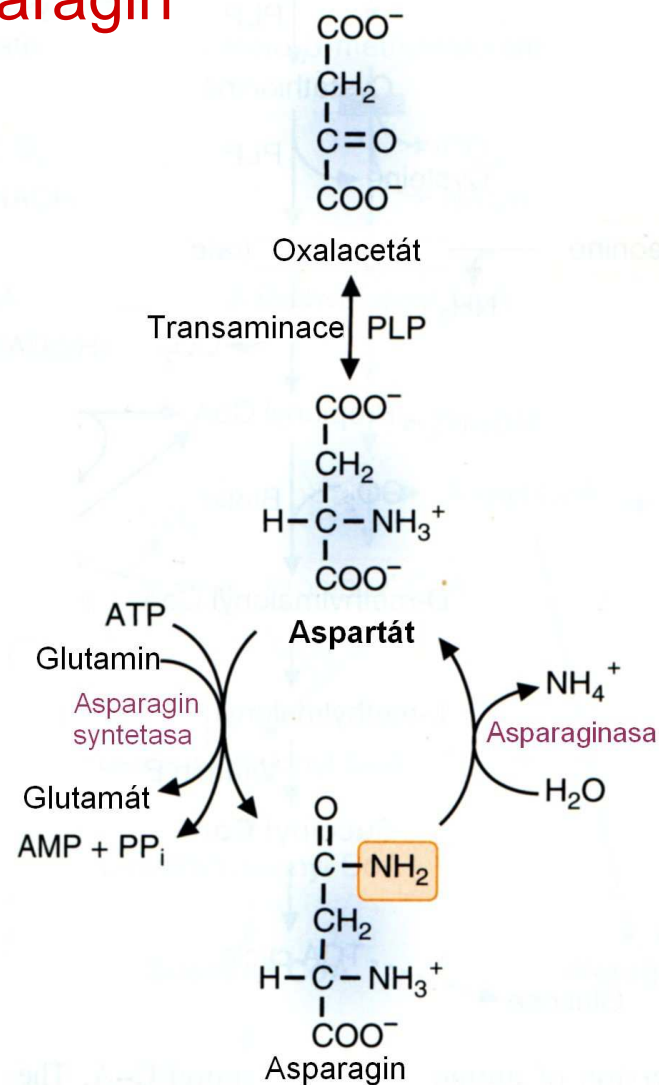


Syntéza a degradace prolinu

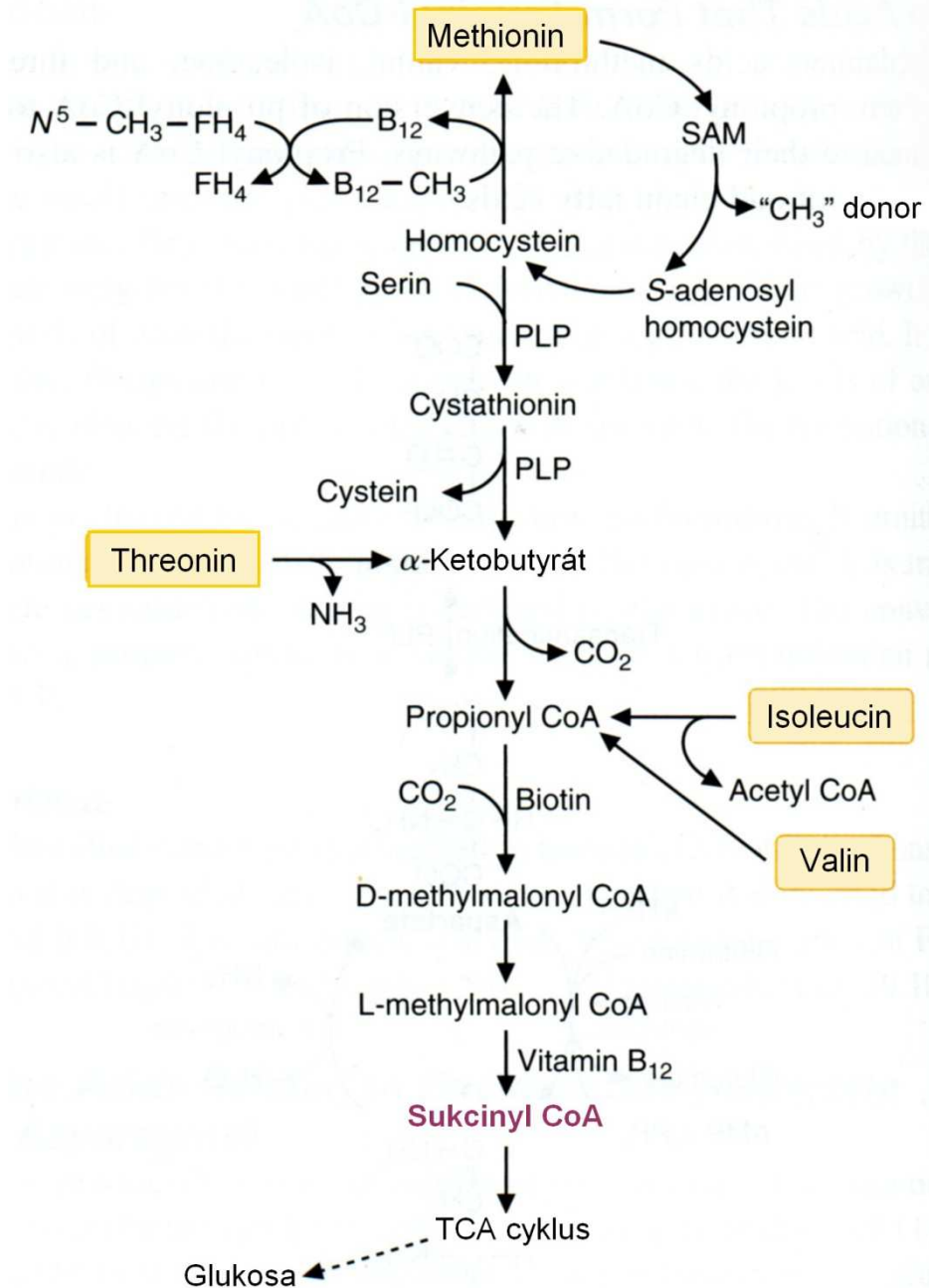


Aminokyseliny vztahující se k oxalacetátu

Aspartát a asparagin

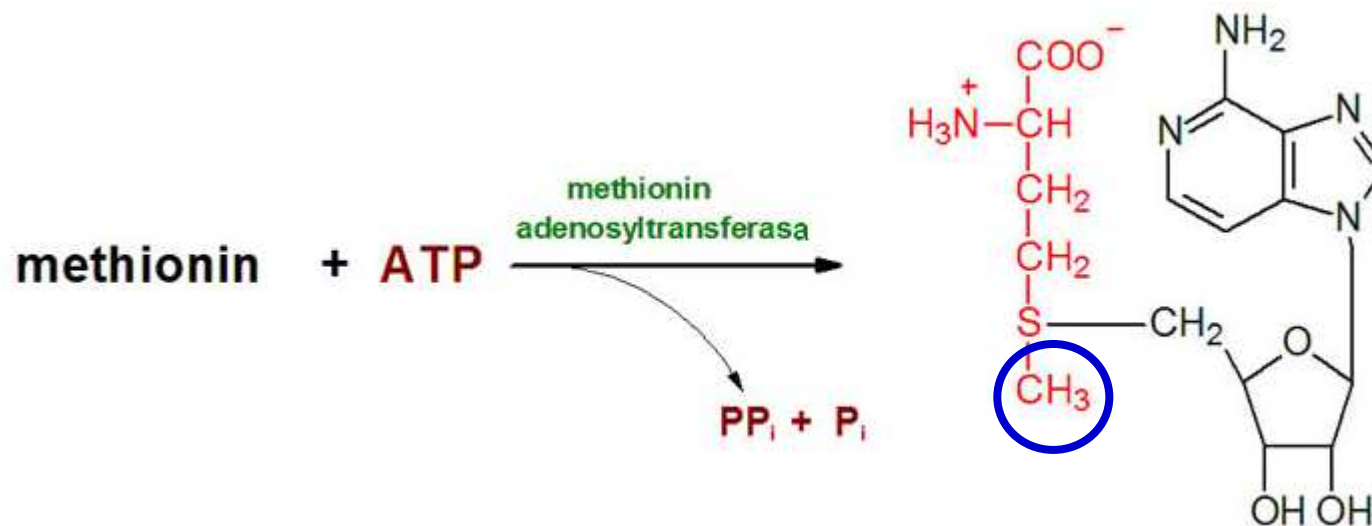


Aminokyseliny tvořící sukcinyl CoA



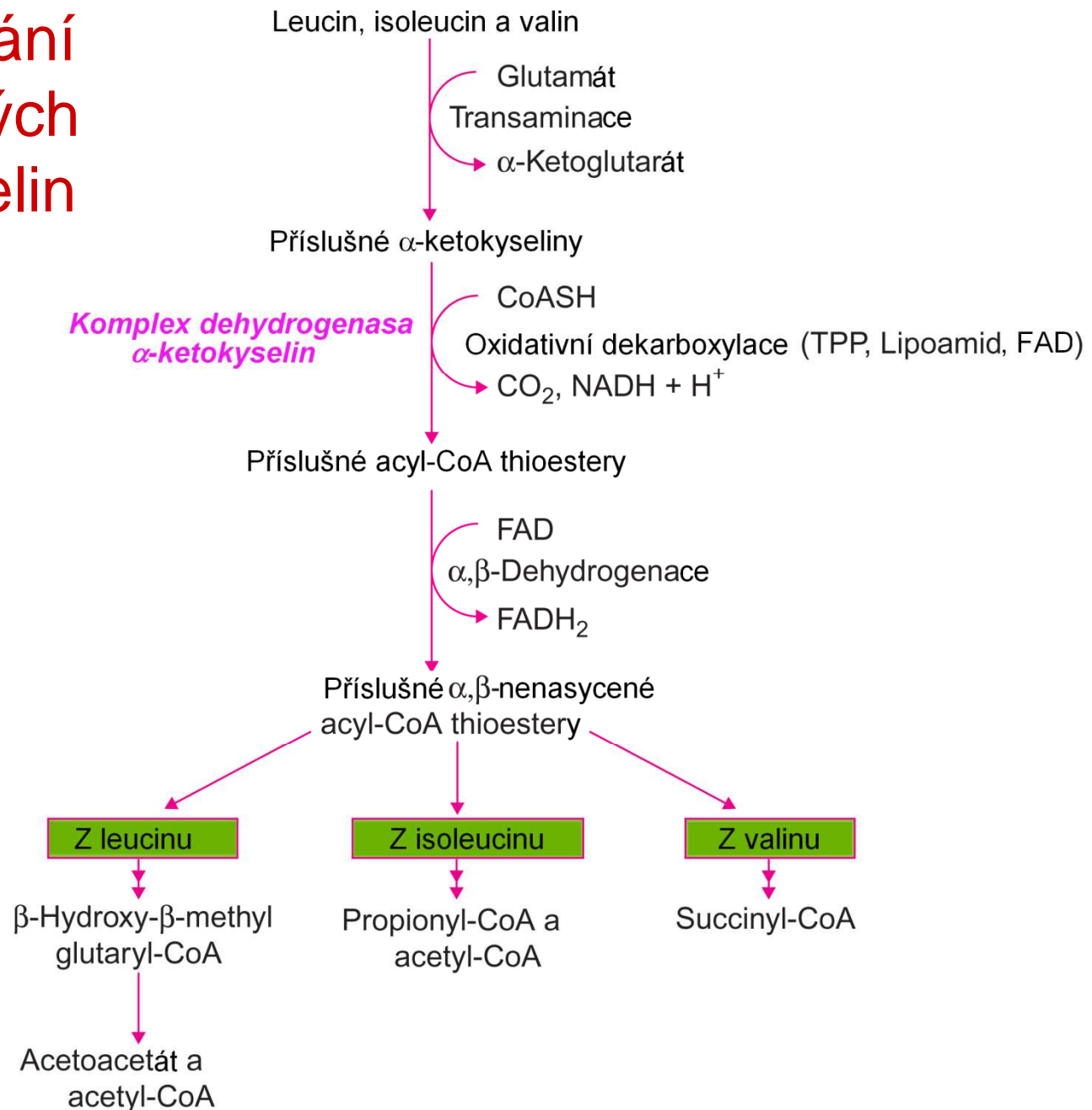
Metabolismus methioninu

Tvorba aktivovaného methioninu = **S-adenosylmethionin (SAM)**



SAM slouží jako prekurzor pro řadu metylačních reakcí, např. konverze noradrenlinu na adrenalin. Po ztrátě CH₃ vzniká **S-adenosylhomocystein (SAH)**.

Odbourávání rozvětvených aminokyselin



Klinická poznámka

Aminoacidémie rozvětvených aminokyselin (choroba javorového sirupu)

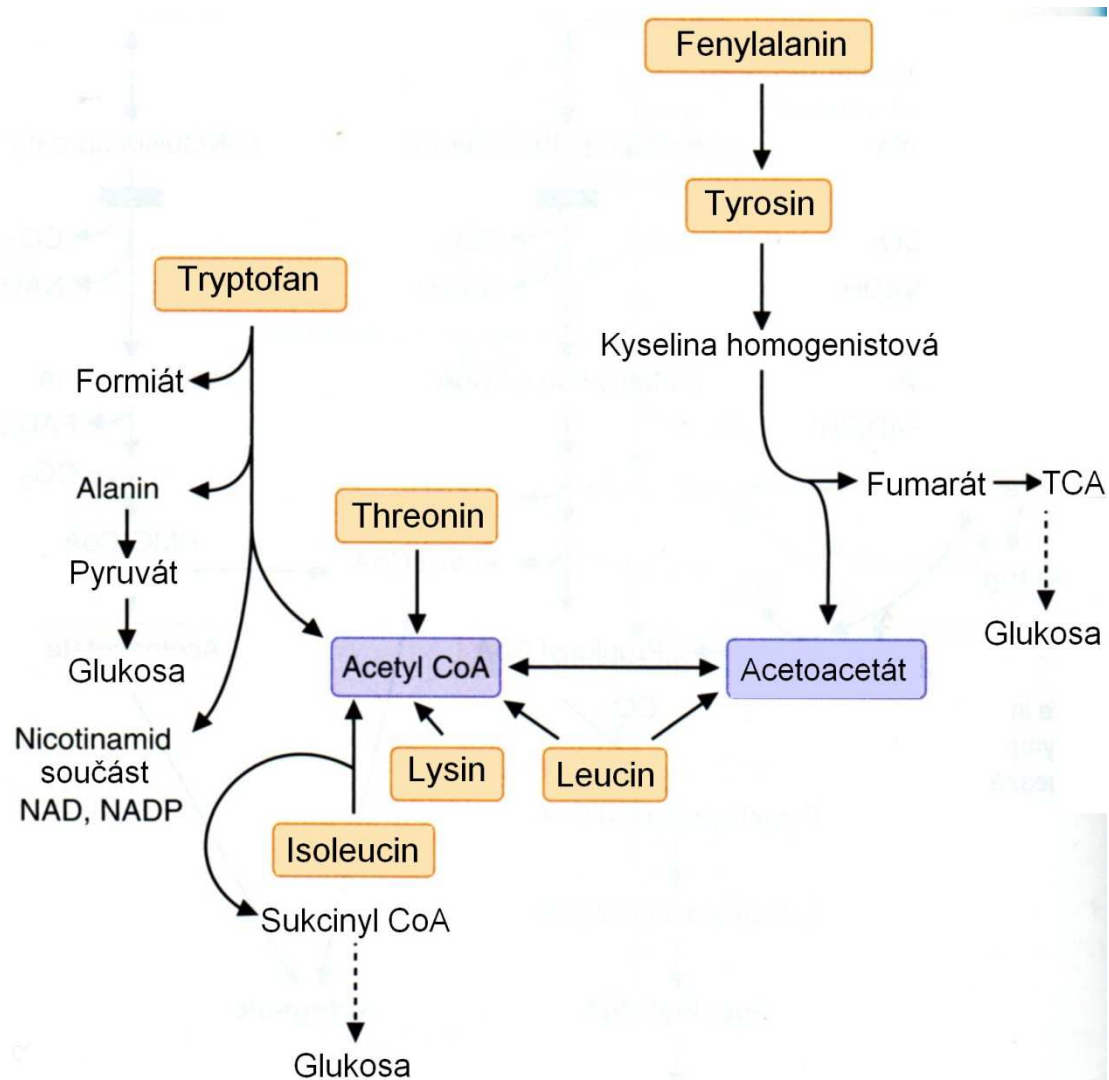
Vrozená genetická porucha metabolismu rozvětvených aminokyselin, geneticky podmíněná defektem enzymu *dehydrogenasa rozvětvených aminokyselin*.

Rozvětvené aminokyseliny a jejich α -ketokyseliny se dostávají ve vysokých koncentracích do moči.

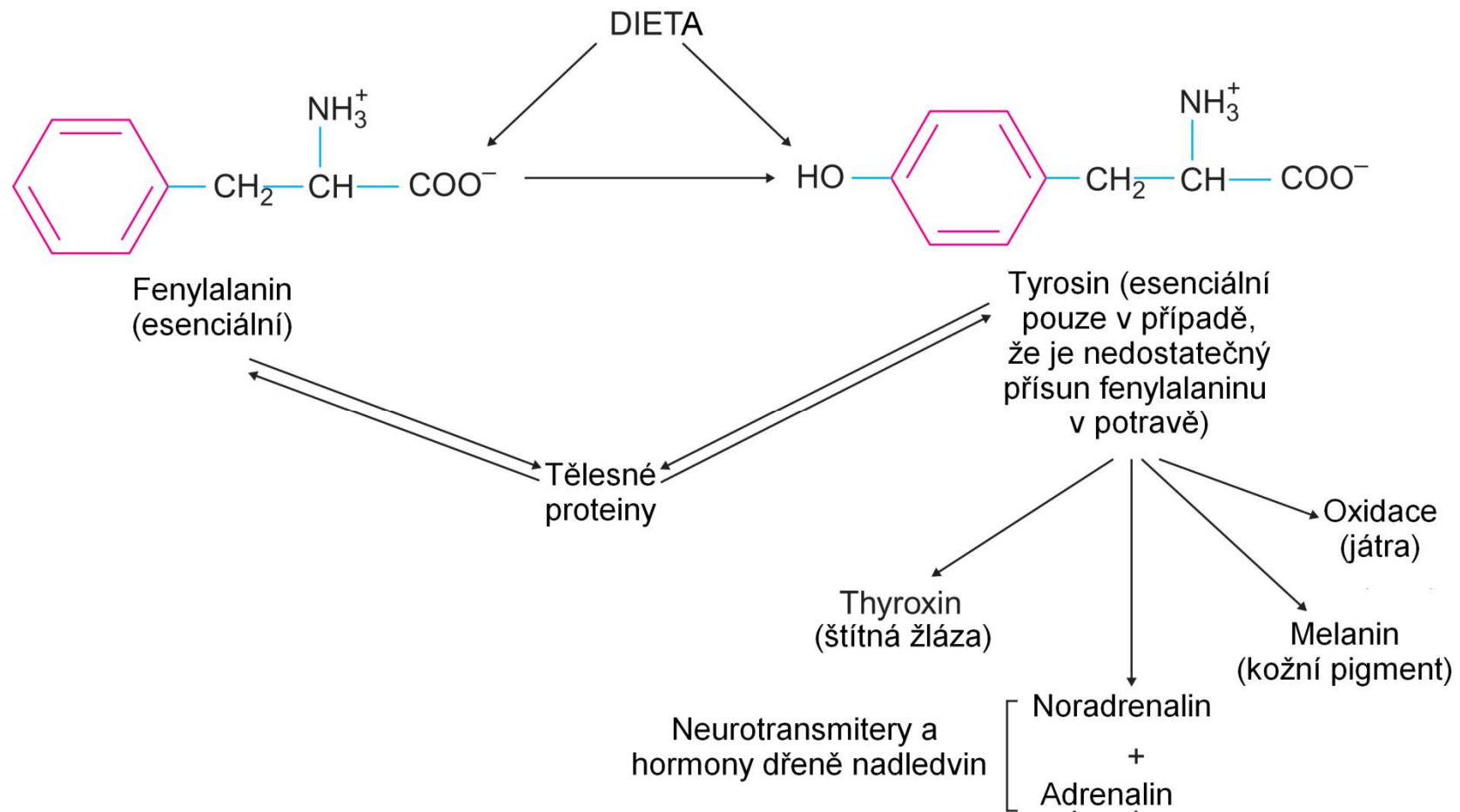
Mechanismus toxicity není znám.

Neléčený stav vede k abnormálnímu vývoji mozku a mentální retardaci.

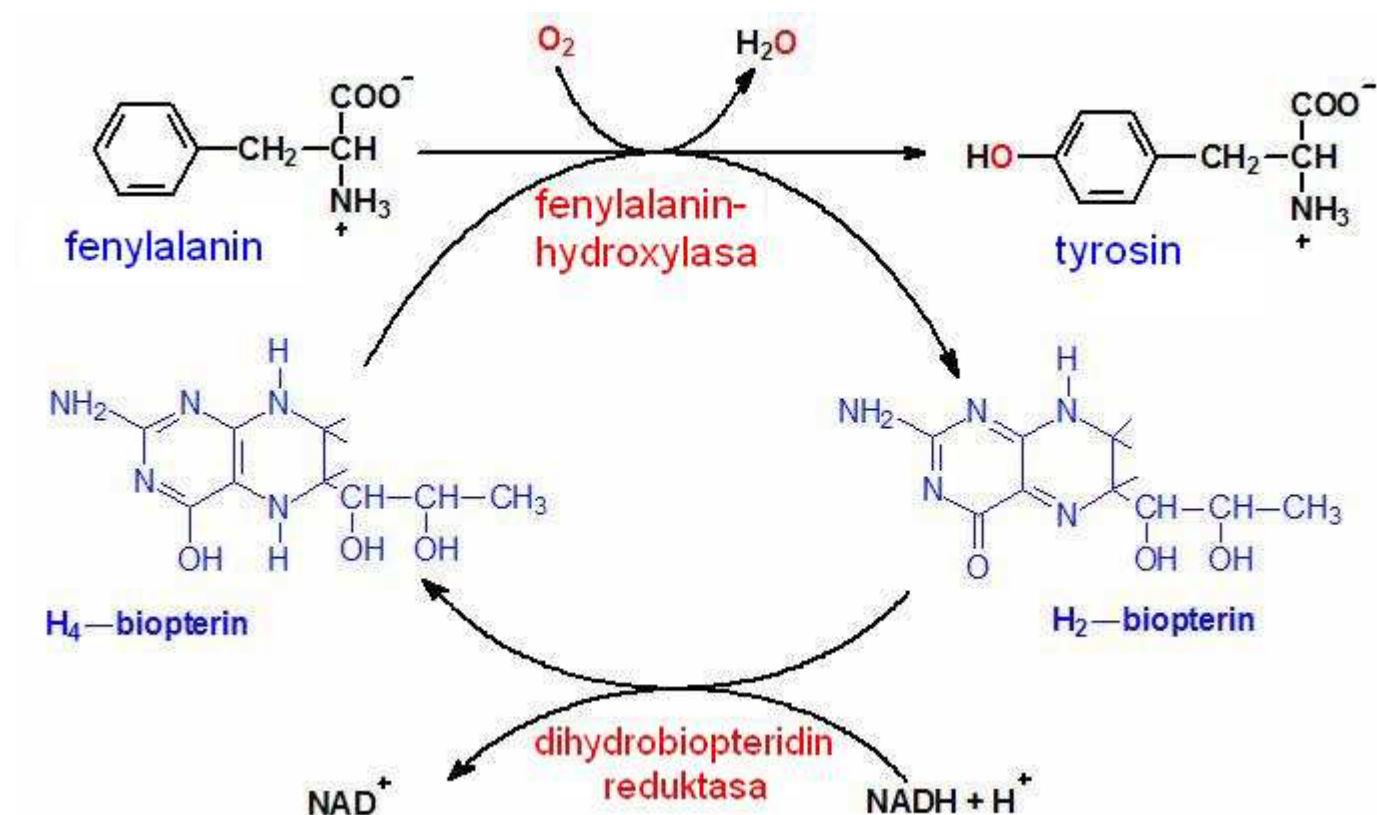
Aminokyseliny tvořící acetyl CoA a acetoacetát



Fenylalanin a tyrosin



Bioyntéza tyrosinu z fenylalaninu



Tetrabiopterin redukuje fenylalaninhydroxylasu a sám je zpět redukován NADH-dependentní dihydropteridinreduktasou.

Chybějící nebo defektní fenylalaninhydroxylasa způsobuje **hyperfenylalaninemie** (koncentrace Phe > 120 mM).

Klinická poznámka

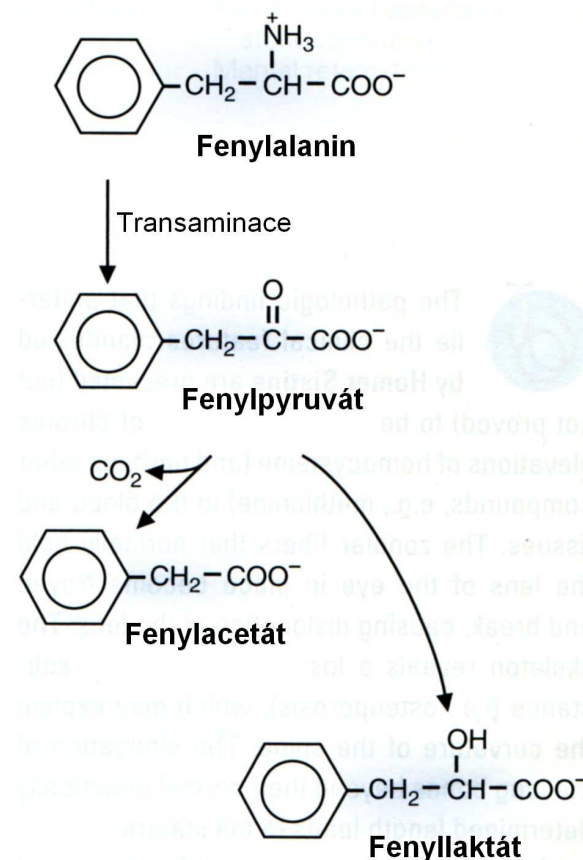
Fenylketonurie

Vrozená porucha metabolismu Phe, geneticky podmíněná defektem enzymu fenylalaninhydroxyláza (chromosom 12)

Nahromaděný Phe (1000 mM v plasmě) se stává hlavním donorem aminoskupiny a odčerpává v nervové tkáni α -ketoglutarát.

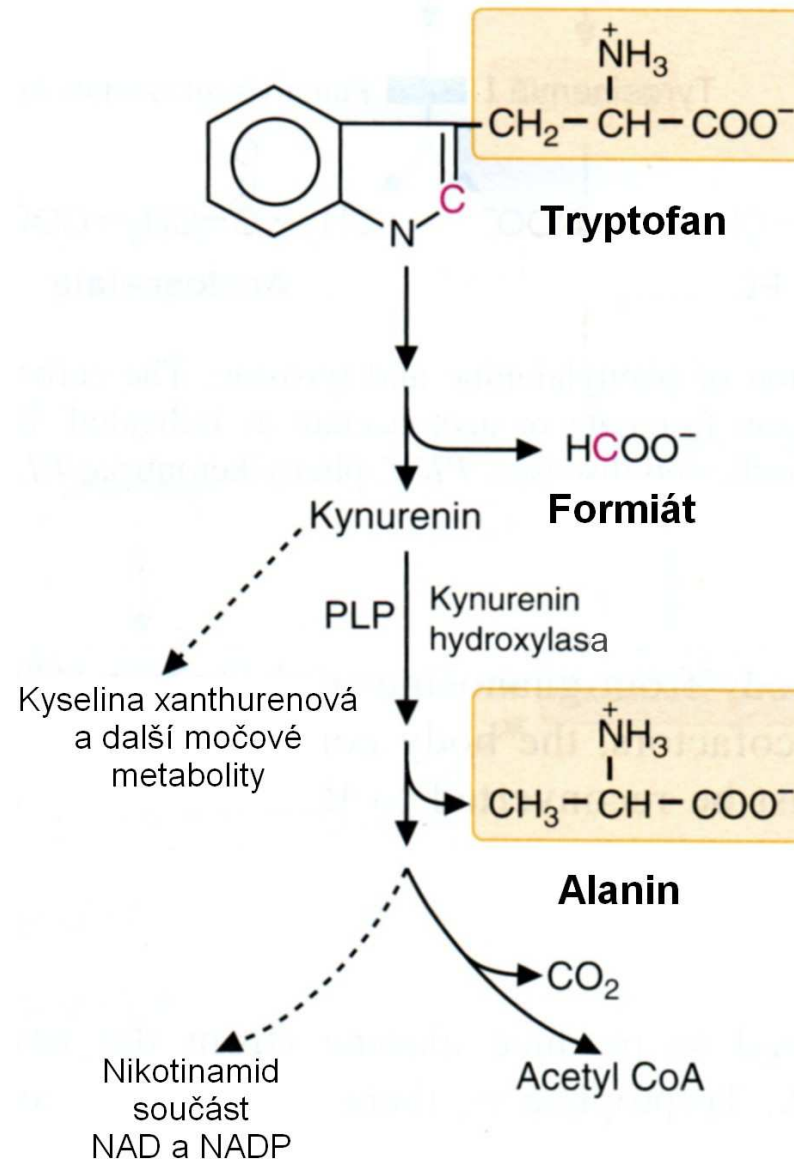
V nervové tkáni chybí α -ketoglutarát pro Krebsův cyklus, snižuje se aerobní metabolismus.

Neléčený stav vede k mentální retardaci.



Tryptofan

- Otevření pyrrolového kruhu (tryptofan-2,3-dioxygenasa).
- Indolový kruh je ketogenní (acetoacetát).
- Postranní řetězec je glukogenní (alanin).
- Kynurenát a xanthurenát se vyloučí močí.
- Tryptofan je prekurzorem pro serotonin a melatonin.



Selenocystein

Nadávno zařazen mezi proteinogenní aminokyseliny jako 21 AK.

Nachází se v aktivním místě různých enzymů, včetně antioxidačního enzymu glutathionperoxidasy a 5-deiodinas.

Do proteinu se inkorporuje tRNA s UCA antikodonem.

Záměna selenocysteinu za Cys vede ke značnému snížení enzymové aktivity (nedostatek Se v potravě).

Enzymy katalyzující reakce metabolismu bílkovin obsahují kofaktory:

komplex vitaminů B

THIAMIN B₁ (thiamindifosfát) - oxidativní dekarboxylace α -ketokyselin

RIBOFLAVIN B₂ (flavinmononukleotid FMN, flavinadenindinukleotid FAD) - oxidasa α -aminokyselin

NIACIN B₃ – kyselina nikotinová, (nikotinamidadenindinukleotid NAD⁺ Nikotinamidadenindinukleotidfosfát NADP⁺) - dehydrogenasy, reduktasy

PYRIDOXIN B₆ (pyridoxalfosfát) - transaminační reakce a dekarboxylace

KYSELINA LISTOVÁ (tetrahydrofolát) - enzymy metabolismu aminokyselin

KYSELINA ASKORBOVÁ - odbourání tyrosinu, syntéza kolagenu

Schémata použitá v prezentaci:

Marks' Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach. Four edition
M. Lieberman, A.D. Marks ed., 2013.

Essentials of Medical Biochemistry With Clinical Cases. First edition.
N.V. Bhagavan, Chung-Eun Ha ed., 2011.

Zdroje z internetu jsou uvedené u jednotlivých schémat.