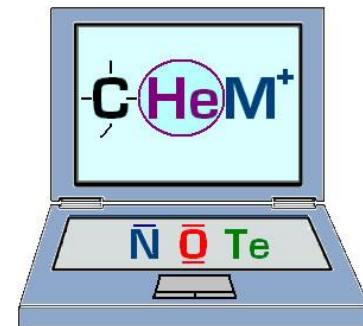




Evropský sociální fond
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti



Metabolismus dusíkatých látek

Oxidace aminokyselin

- Podíl AK na metabolické E se silně liší dle organismu a jeho momentálních potřeb, např. masožravci těsně po jídle až 90% E z odbourávání AK
- Oxidativní degradace AK probíhá při třech příležitostech
 - Protein turnover, čili normální syntéza a degradace buněčných proteinů (když je odbourán protein a AK nejsou potřeba pro syntézu, tak jsou odbourány)
 - Jestliže máte stravu bohatou na proteiny, co je navíc nad potřeby biosyntézy, je odbouráno, AK NELZE SKLADOVAT
 - Během hladovění nebo při diabetes, když nejsou dostupné jiné zdroje E
- Obecně AK nejprve ztratí aminoskupinu a vzniklá α -ketokyselina, (uhlíkatá kostra) je buď odbourána na oxid uhličitý a vodu nebo (častěji) zpracována do 3C nebo 4C meziproduktů, zpracovatelných glukoneogenesí
- Dráhy katabolismu AK jsou ve většině organismů dost podobné, skončí to vždycky v CC nebo jiném obecném cyklu



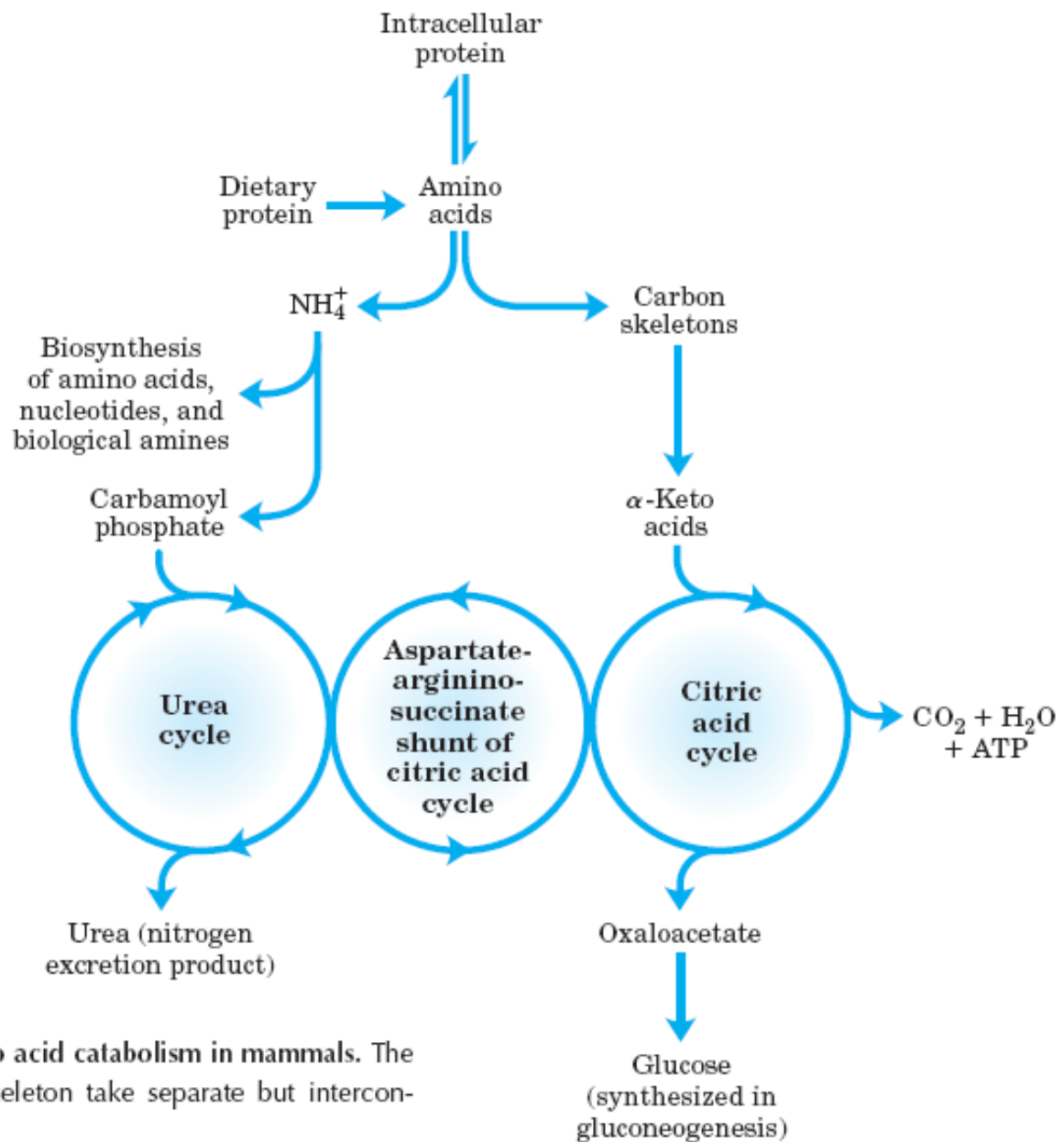


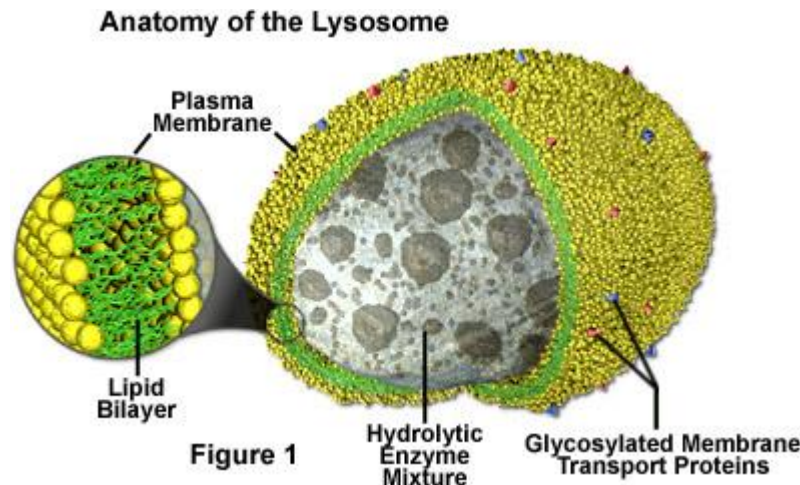
FIGURE 18-1 Overview of amino acid catabolism in mammals. The amino groups and the carbon skeleton take separate but interconnected pathways.

Trávení proteinů

- Gastrointestinální trakt
- Gastrin – hormon sekretovaný žaludeční sliznicí při příjmu potravy, stimuluje produkci HCl (antiseptikum, denaturans)
- Pepsinogen – zymogen pepsinu, autokatalytická aktivace (NH_2 strana Phe, Trp, Tyr)
- Vstup do tenkého střeva spustí produkci sekretinu – hormon stimulující pankreas
- Neutralizace, další štěpení ve střevu
- Cholecystokinin – hormon produkovaný při vstupu potravy do duodena (horní část střev), stimuluje sekreci trávicích enzymů (trypsin, chymotrypsin, karboxypeptidasy, aminopeptidasy)
- každý enzym má jinou specifitu – efektivní naštěpení
- Směs vzniklých AK vstupuje do krevních kapilár v epiteliálních buňkách tenkého střeva

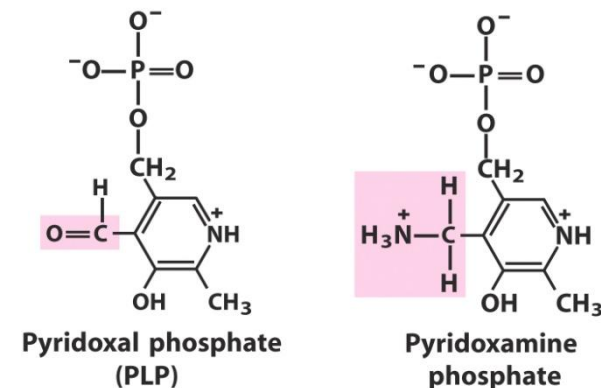
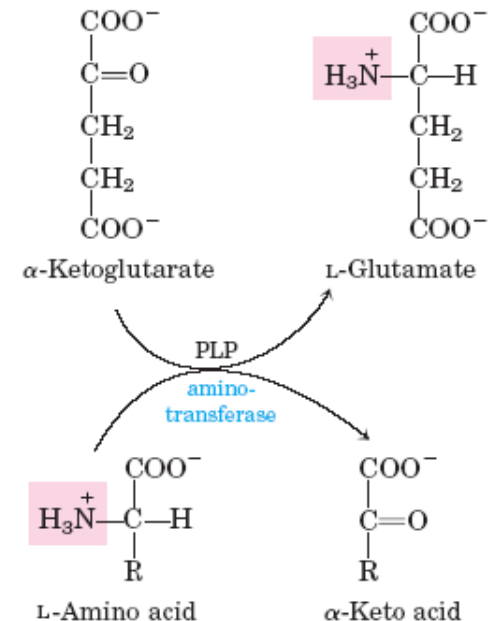
Lysozomální trávení

- Lysozomy jsou orgány obsahující kyselé hydrolasy
- Vznikají z raných endosomů odvozených z Golgiho aparátu
- Odděleny membránou – mohou mít odlišné pH (typický pH 4,5 (cytosol 7,2))
- Fúze s vakuolami a uvolnění hydrolas
- Enzymy: lipasy, proteasy, nukleasy
- Degradace makromolekul z fagocytosy, endocytosy + vnitřní degradace starých organel a proteinů



Metabolismus aminoskupin

- S aminoskupinami je třeba hospodařit, protože sice dusíku je hodně, ale je relativně inertní a fixaci dusíku „umí“ jen pár MO
- většina AK metabolizována v játrech, amoniak takto vzniklý je buď využit v biosyntéze nebo vyloučen (v nějaké formě)
- amoniak vzniklý v extrahepatických buňkách je transportován do jater (ve formě aminoskupin glutaminu, v buňkách kosterních svalů jsou aminoskupiny přeneseny na pyruvát za vzniku ALA)
- Obecný „sběrný bod“ aminoskupin jsou GLUTAMÁT a GLUTAMIN (v cytosolu hepatocytů jsou aminoskupiny většiny AK transaminovány na α -ketoglutarát za vzniku glutamátu, který vstupuje do mitochondrií)
- GLU i GLN v buňkách v mnohem větší koncentraci než jiné AK
- Transaminasy (aminotransferasy), kofaktorem pyridoxalfosfát, cílem je převést aminoskupiny ze všech AK na aminoskupinu jediné AK, stejný mechanismus, specifické vždy pro svou AK, delta G blízko 0



Amino acids from
ingested protein

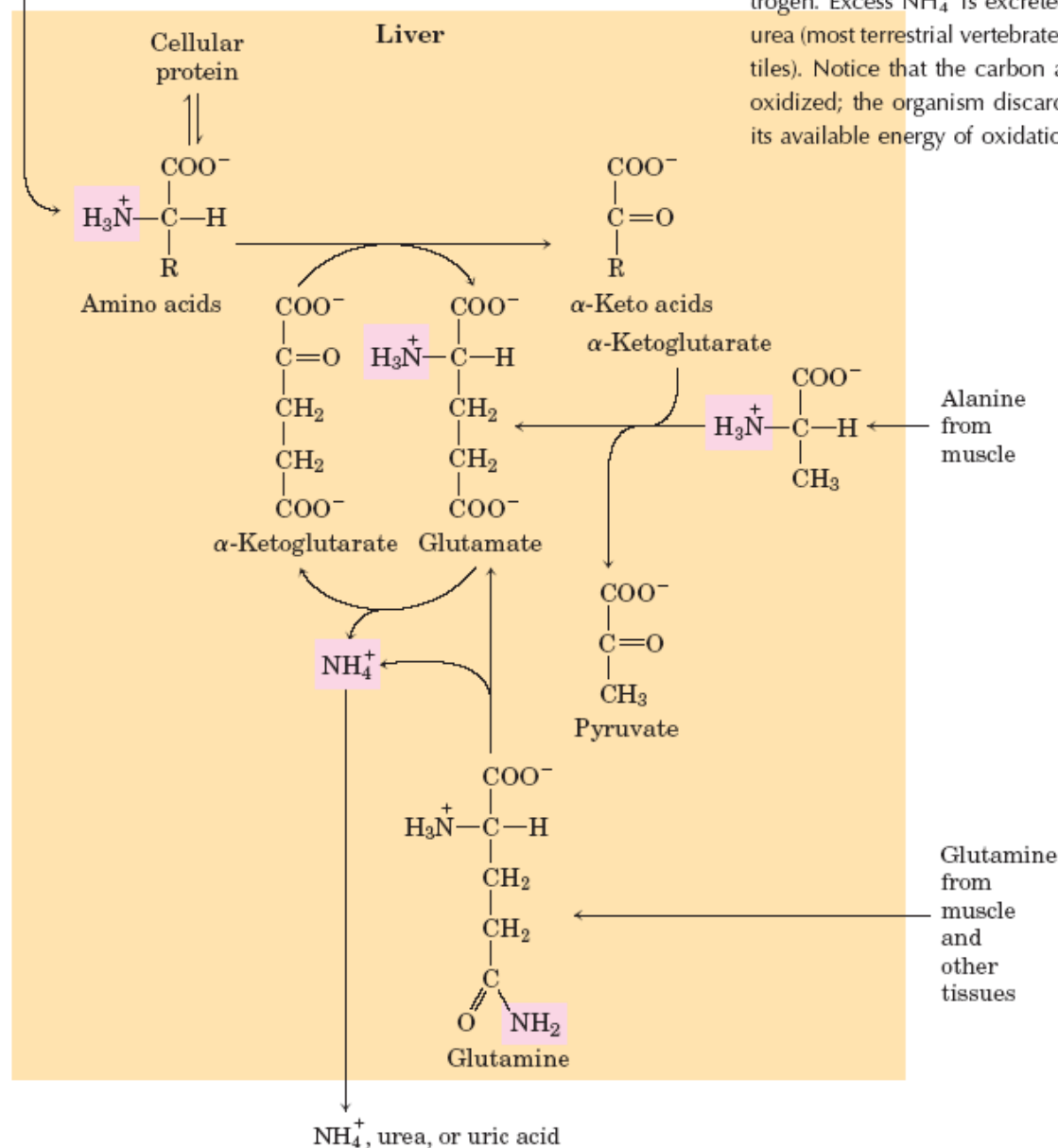
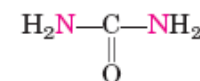


FIGURE 18-2 Amino group catabolism. (a) Overview of catabolism of amino groups (shaded) in vertebrate liver. (b) Excretory forms of nitrogen. Excess NH_4^+ is excreted as ammonia (microbes, bony fishes), urea (most terrestrial vertebrates), or uric acid (birds and terrestrial reptiles). Notice that the carbon atoms of urea and uric acid are highly oxidized; the organism discards carbon only after extracting most of its available energy of oxidation.



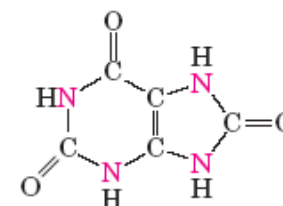
Ammonia (as
ammonium ion)

Ammonotelic animals:
most aquatic vertebrates,
such as bony fishes and
the larvae of amphibia



Urea

Ureotelic animals:
many terrestrial
vertebrates; also sharks

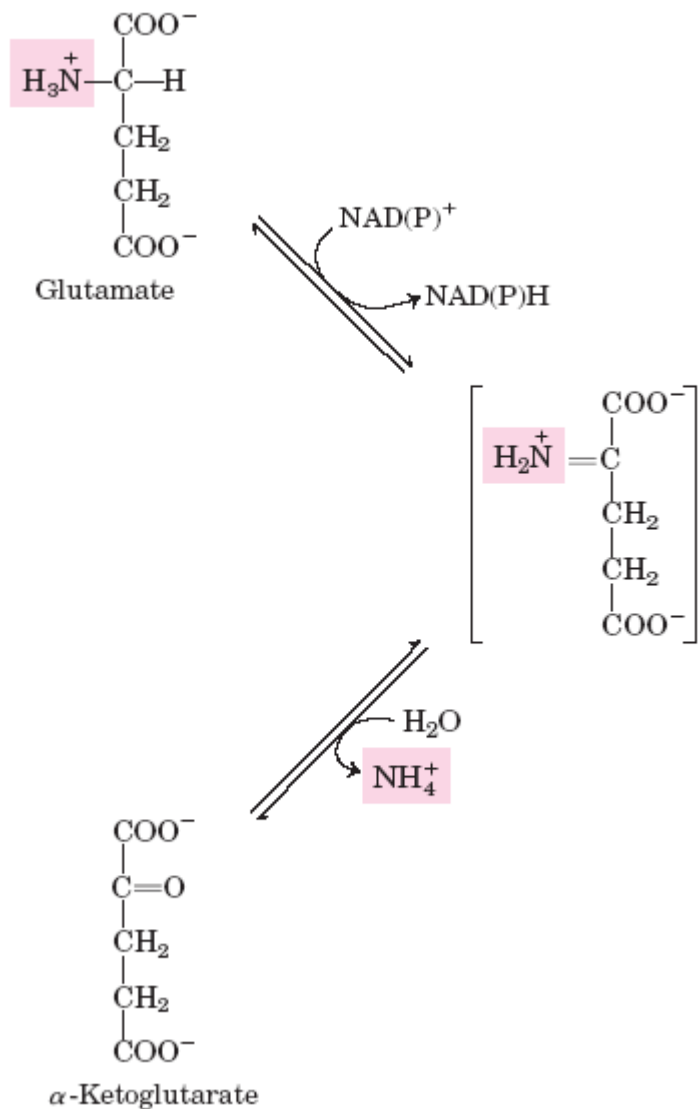


Uric acid

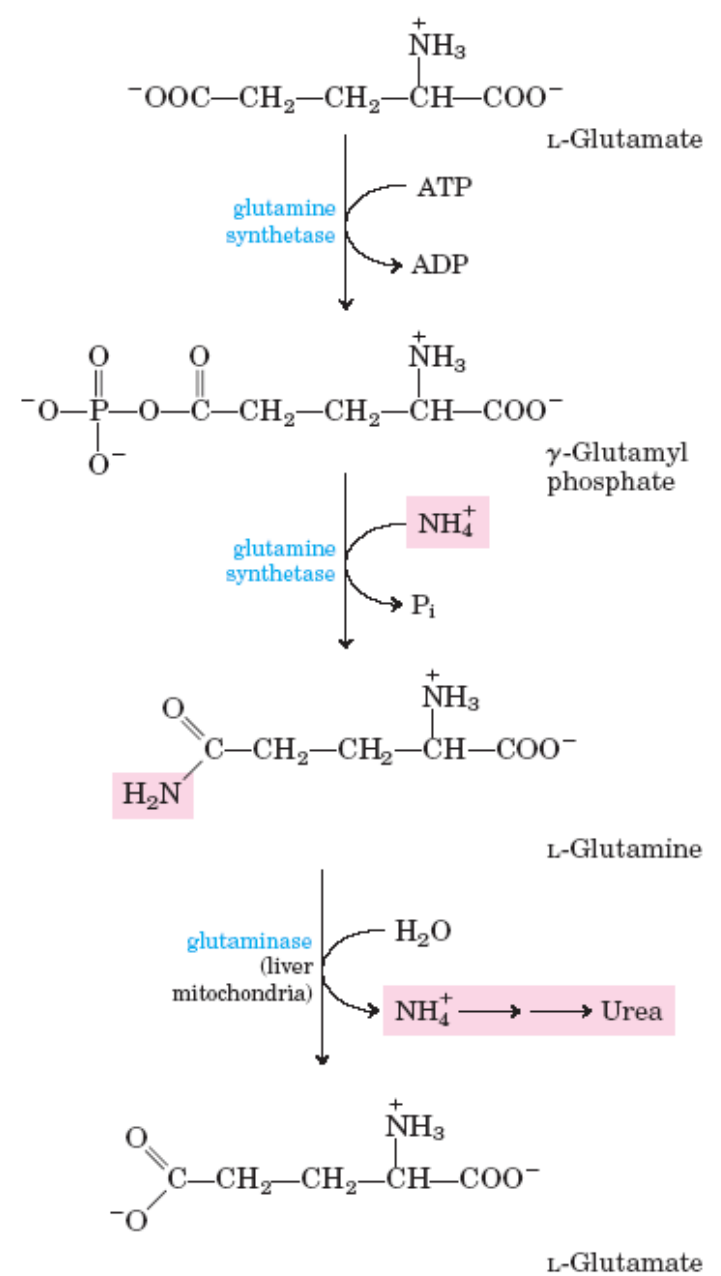
Uricotelic animals:
birds, reptiles

Glutamát a glutamin

- Oxidativní deaminace GLU v mitochondriích hepatocytu
- L-glutamát dehydrogenasa (jediný enzym schopný využívat jak NAD tak NADP), důležitý enzym na křižovatce N a C metabolismu, VELMI složitě regulovaný
- GLN transportuje amoniak, rel. vysoce toxický v krvi, amoniak vzniká v mnoha tkáních (např. degradací nukleotidů), glutamin syntetasa, po transportu do jater, ledvin glutaminasa převede na glutamát a NH_4^+



Reaction catalyzed by glutamate dehydrogenase.



Ammonia transport in the form of glutamine.

Glukosa-alaninový cyklus

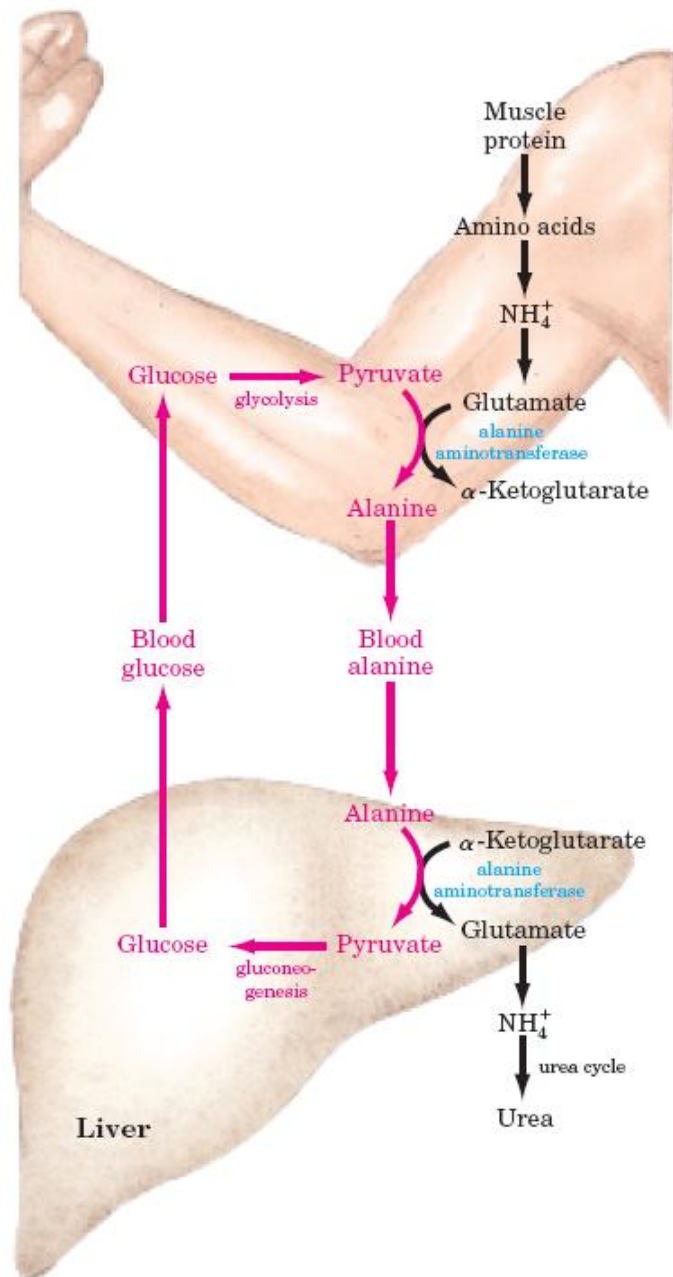


FIGURE 18-9 Glucose-alanine cycle. Alanine serves as a carrier of ammonia and of the carbon skeleton of pyruvate from skeletal muscle to liver. The ammonia is excreted and the pyruvate is used to produce glucose, which is returned to the muscle.

Močovinový cyklus

- Ureotelní organismy, objevil Krebs
- Lokalisace v játrech, vzniklá močovina transportována do ledvin krví, vylučována močí
- Začíná v mitochondriální matrix, končí v cytosolu
- Regulační enzym karbamoyl fosfát syntetasa I
- Karbamoyl fosfát – donor aktivovaného karbamoylu

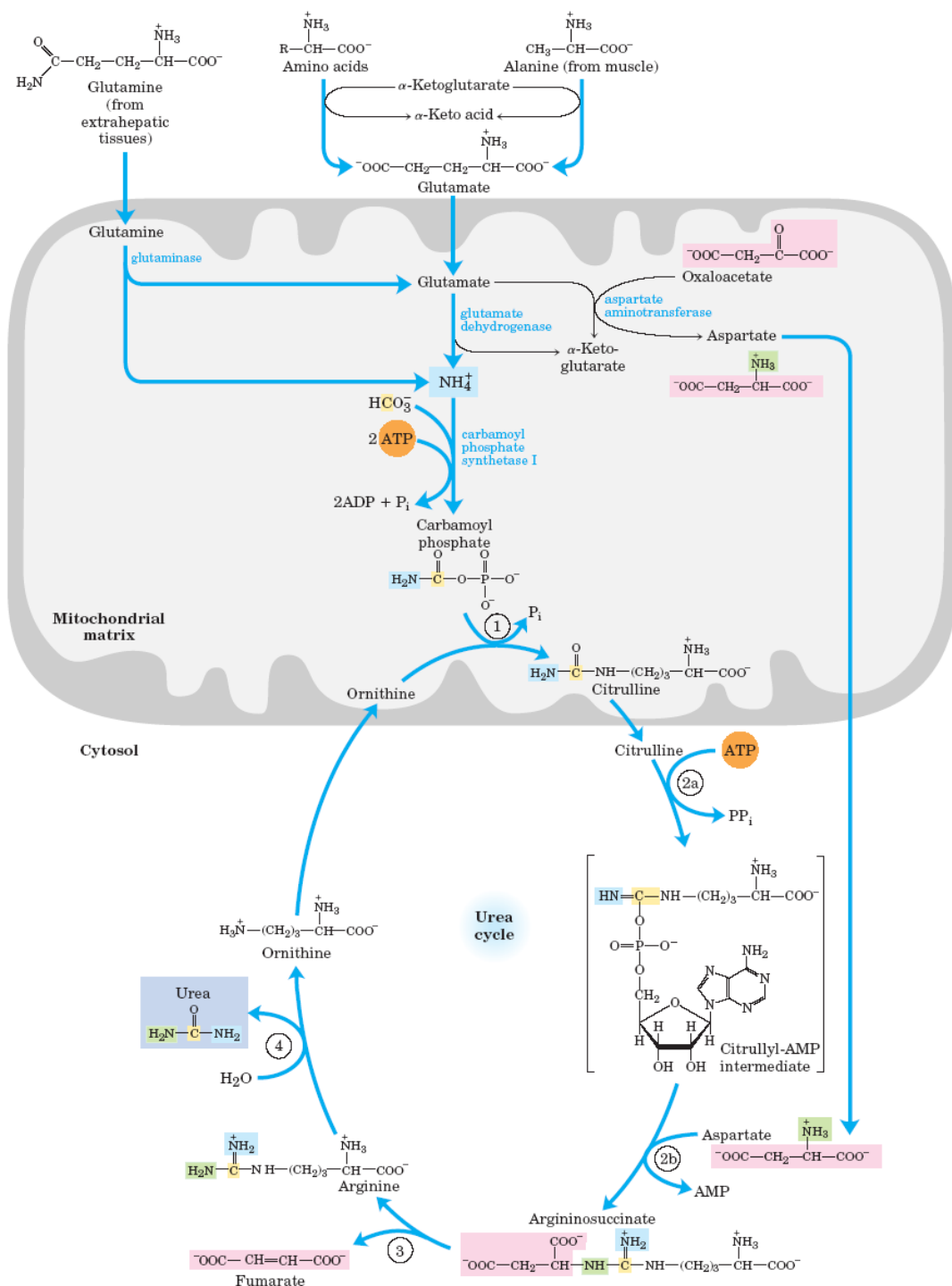
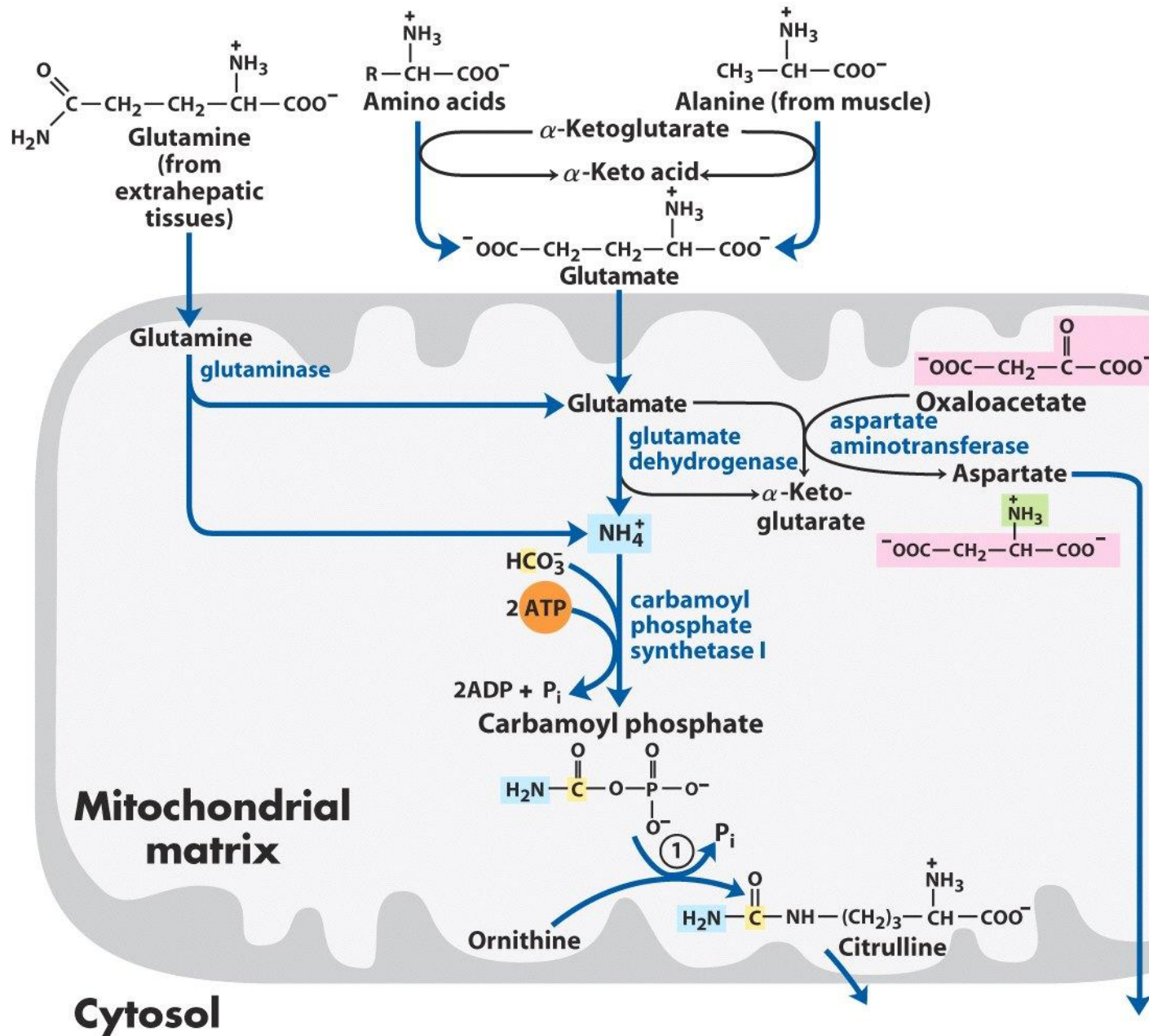
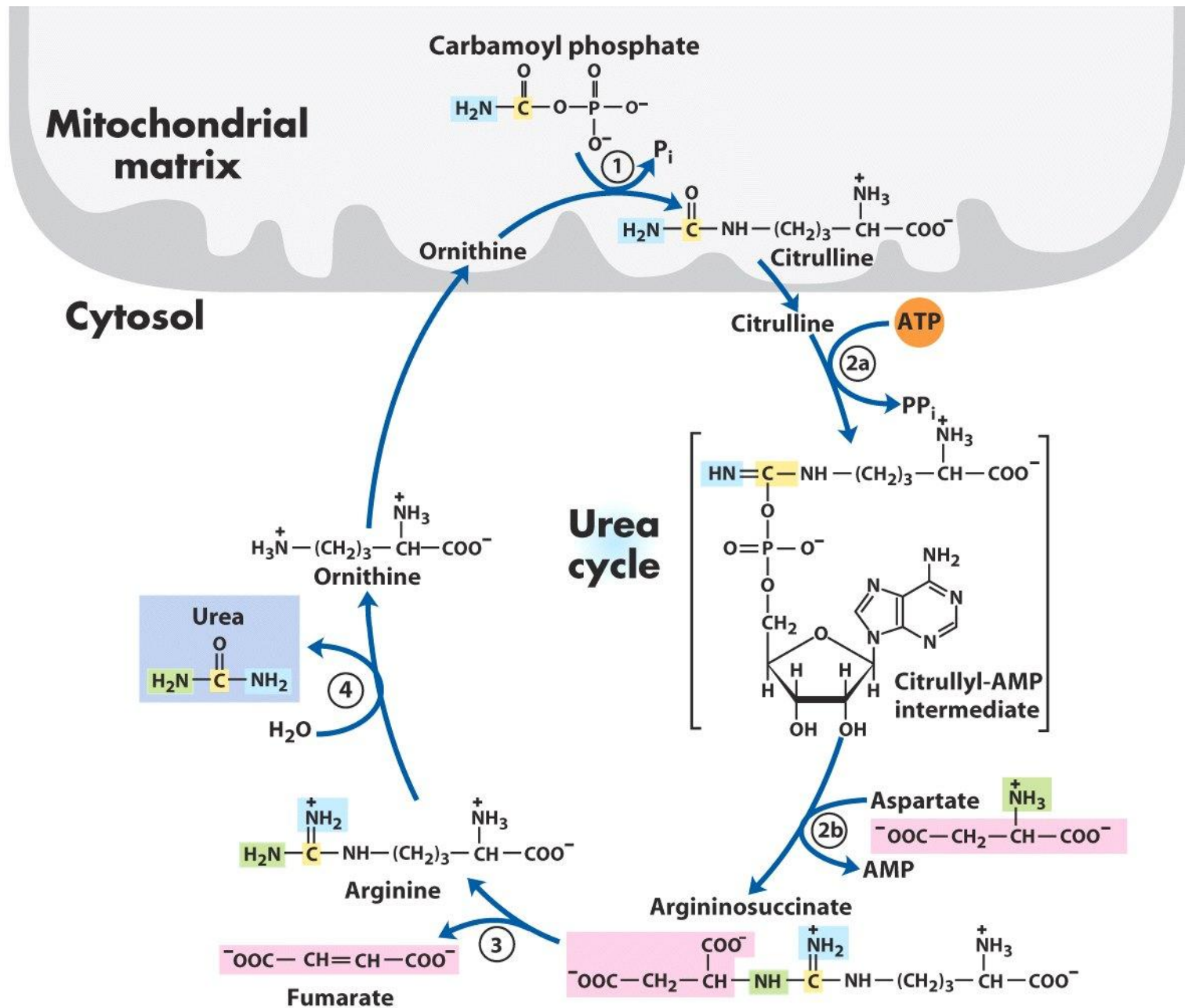


FIGURE 18-10 (facing page) Urea cycle and reactions that feed amino groups into the cycle. The enzymes catalyzing these reactions (named in the text) are distributed between the mitochondrial matrix and the cytosol. One amino group enters the urea cycle as carbamoyl phosphate, formed in the matrix; the other enters as aspartate, formed in the matrix by transamination of oxaloacetate and glutamate, catalyzed by aspartate aminotransferase. The urea cycle consists of four steps. ① Formation of citrulline from ornithine and carbamoyl phosphate (entry of the first amino group); the citrulline passes into the cytosol. ② Formation of argininosuccinate through a citrullyl-AMP intermediate (entry of the second amino group). ③ Formation of arginine from argininosuccinate; this reaction releases fumarate, which enters the citric acid cycle. ④ Formation of urea; this reaction also regenerates, ornithine. The pathways by which NH_4^+ arrives in the mitochondrial matrix of hepatocytes were discussed in Section 18.1.





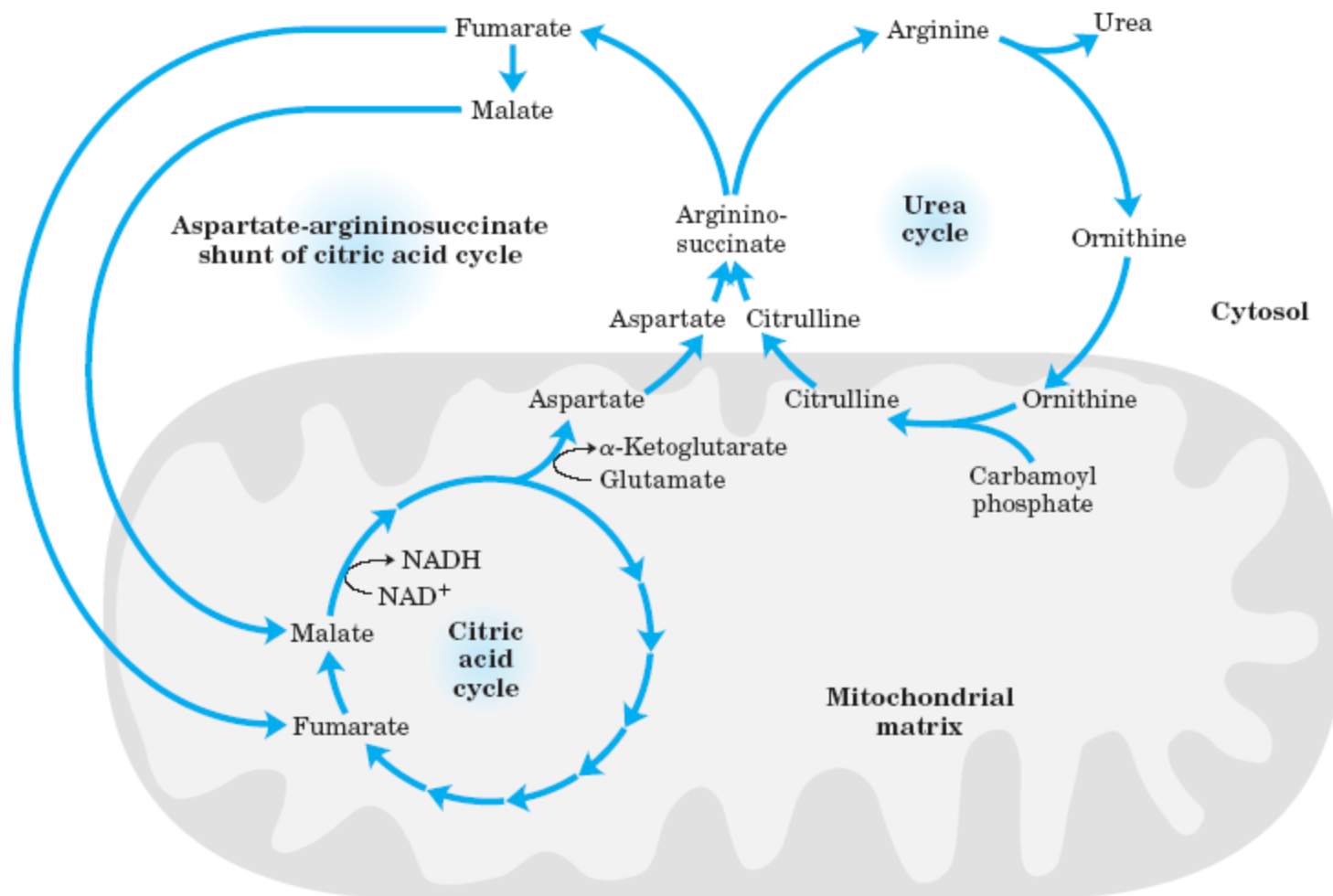
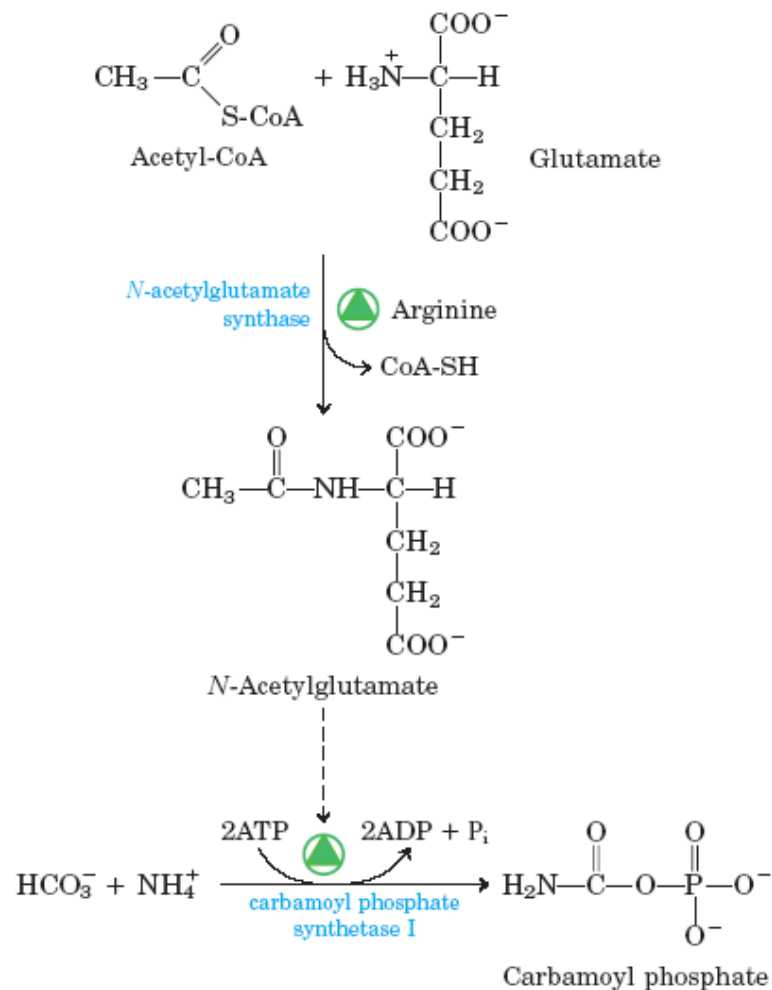


FIGURE 18-12 Links between the urea cycle and citric acid cycle. The interconnected cycles have been called the “Krebs bicycle.” The pathways linking the citric acid and urea cycles are called the aspartate-argininosuccinate shunt; these effectively link the fates of the amino groups and the carbon skeletons of amino acids. The interconnections are even more elaborate than the arrows suggest. For

example, some citric acid cycle enzymes, such as fumarase and malate dehydrogenase, have both cytosolic and mitochondrial isozymes. Fumarate produced in the cytosol—whether by the urea cycle, purine biosynthesis, or other processes—can be converted to cytosolic malate, which is used in the cytosol or transported into mitochondria (via the malate-aspartate shuttle; see Fig. 19-27) to enter the citric acid cycle.

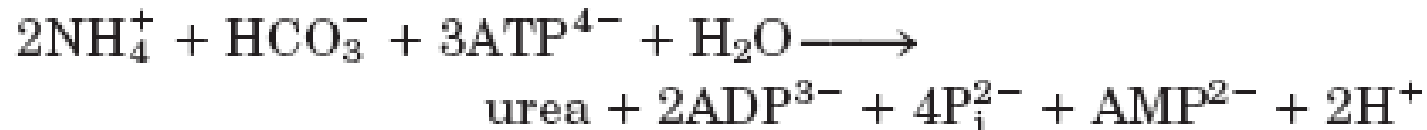
Regulace močovinového cyklu

- Probíhá na dvou úrovních
- Pomalejší regulace syntézy 4 klíčových enzymů
- Rychlejší allosterická regulace
- Rostliny a MO
N-acetylglutamát synthasa první krok v syntéze argininu z glutamátu *de novo*, u savců jen regulační role (nemají další enzymy pro syntézu)



Energetika močovinového cyklu

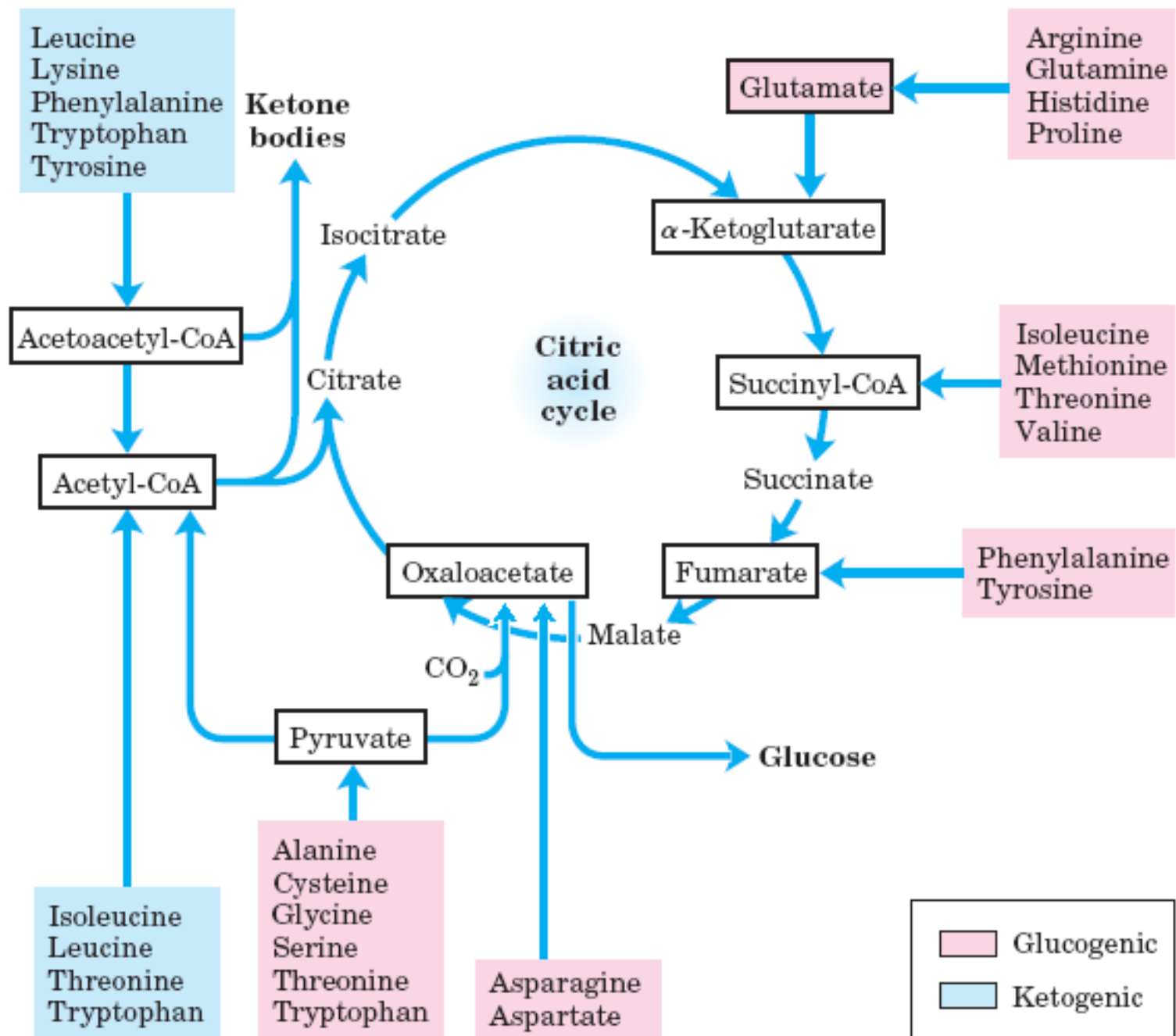
- Bereme-li samotný močovinový cyklus, jedna molekula močoviny vyžaduje 4 jednotky ATP



Současně ale v podstatě konverze oxalacetátu na fumarát (přes aspartát) a regenerace oxalacetátu zahrnuje vznik NADH při malátdehydrogenásové reakci, takže tím propojením cyklů se snižuje E nákladnost

Degradace aminokyselin

- 10 – 15% E nároků u lidí, prudce se mění dle biosyntetických nároků
- 20 AK jde na 6 finálních produktů, které všechny jdou do citrátového cyklu
- 7 AK na acetyl CoA, 5 AK na α -ketoglutarát, 4 AK na sukcinylCoA, 2 AK na fumarát, 2 AK na oxalacetát
- Části nebo celé ze 6 AK jdou na pyruvát
- Některé intermediáty katabolismu AK jsou prekursory pro biosyntézu dalších molekul



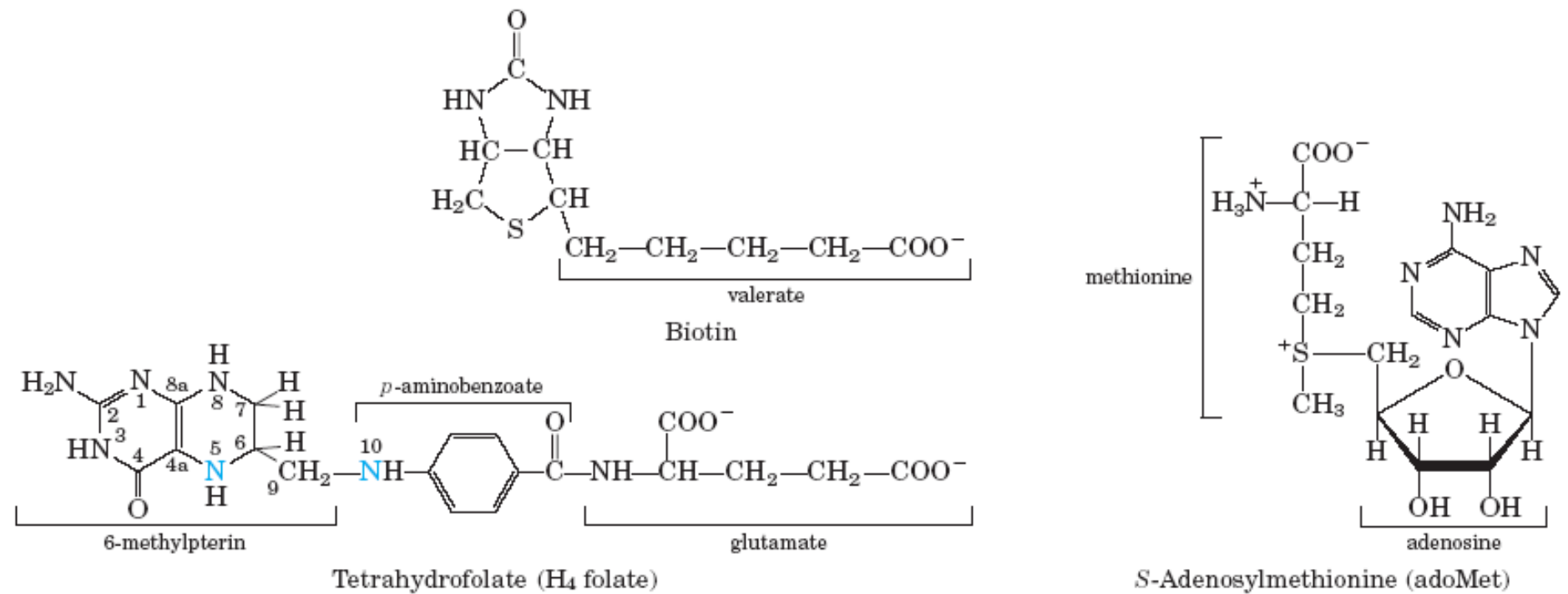


FIGURE 18-16 Some enzyme cofactors important in one-carbon transfer reactions. The nitrogen atoms to which one-carbon groups are attached in tetrahydrofolate are shown in blue.

Kofaktory pro přenos 1C štěpů v různých oxidačních stavech

Biotin přenáší CO₂

THF přenáší všechny 3 oxidační stavy C

adoMet přenáší CH₃

TABLE 18-2 Some Human Genetic Disorders Affecting Amino Acid Catabolism

<i>Medical condition</i>	<i>Approximate incidence (per 100,000 births)</i>	<i>Defective process</i>	<i>Defective enzyme</i>	<i>Symptoms and effects</i>
Albinism	<3	Melanin synthesis from tyrosine	Tyrosine 3-monooxygenase (tyrosinase)	Lack of pigmentation: white hair, pink skin
Alkaptonuria	<0.4	Tyrosine degradation	Homogentisate 1,2-dioxygenase	Dark pigment in urine; late-developing arthritis
Argininemia	<0.5	Urea synthesis	Arginase	Mental retardation
Argininosuccinic acidemia	<1.5	Urea synthesis	Argininosuccinase	Vomiting; convulsions
Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency	<0.5	Urea synthesis	Carbamoyl phosphate synthetase I	Lethargy; convulsions; early death
Homocystinuria	<0.5	Methionine degradation	Cystathionine β -synthase	Faulty bone development; mental retardation
Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria)	<0.4	Isoleucine, leucine, and valine degradation	Branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex	Vomiting; convulsions; mental retardation; early death
Methylmalonic acidemia	<0.5	Conversion of propionyl-CoA to succinyl-CoA	Methylmalonyl-CoA mutase	Vomiting; convulsions; mental retardation; early death
Phenylketonuria	<8	Conversion of phenylalanine to tyrosine	Phenylalanine hydroxylase	Neonatal vomiting; mental retardation

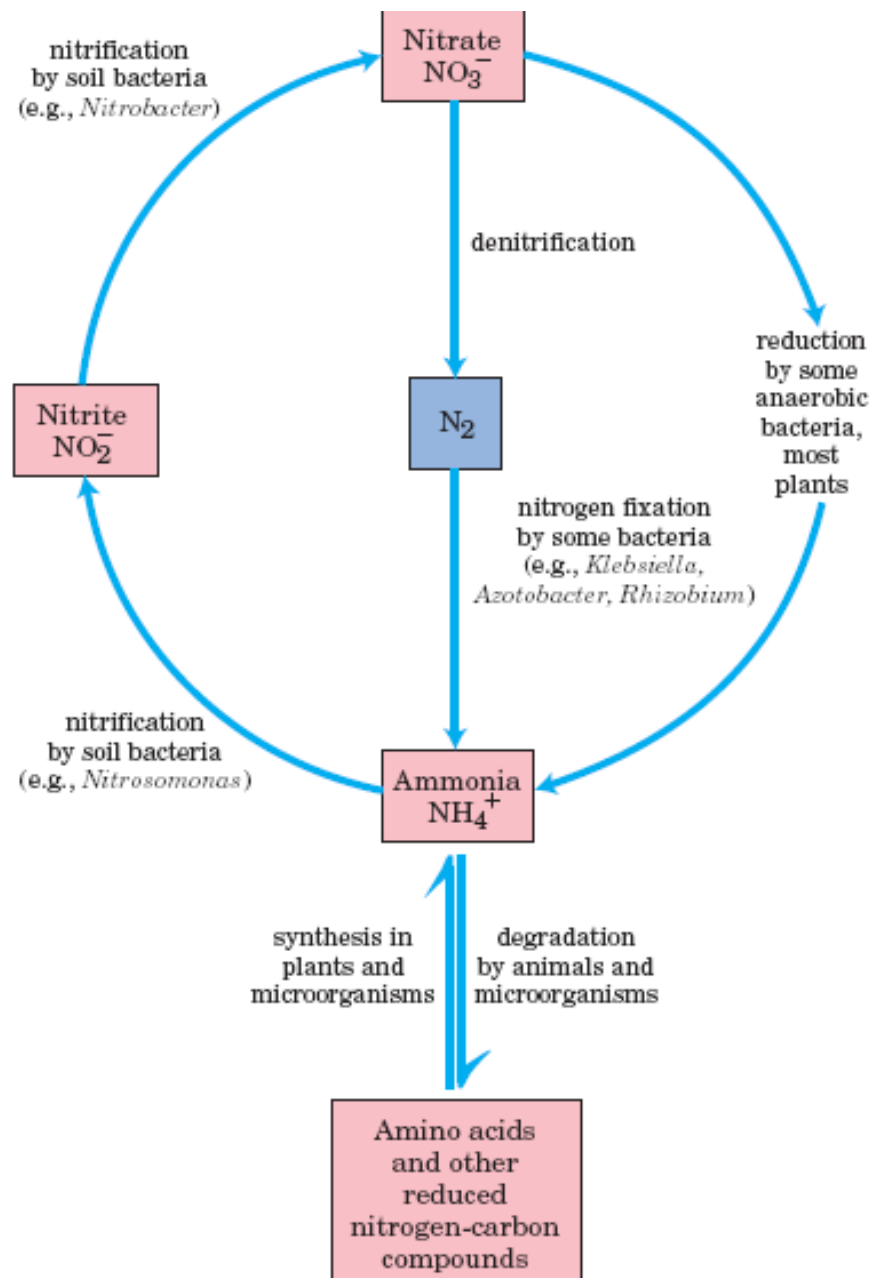
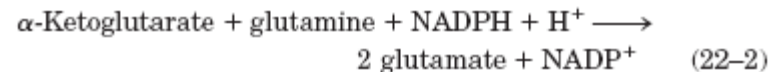
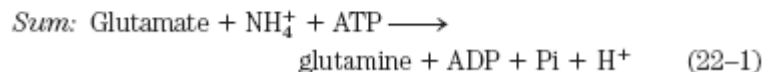
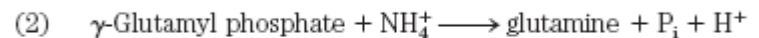
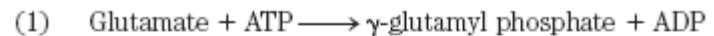


FIGURE 22-1 The nitrogen cycle. The total amount of nitrogen fixed annually in the biosphere exceeds 10^{11} kg.

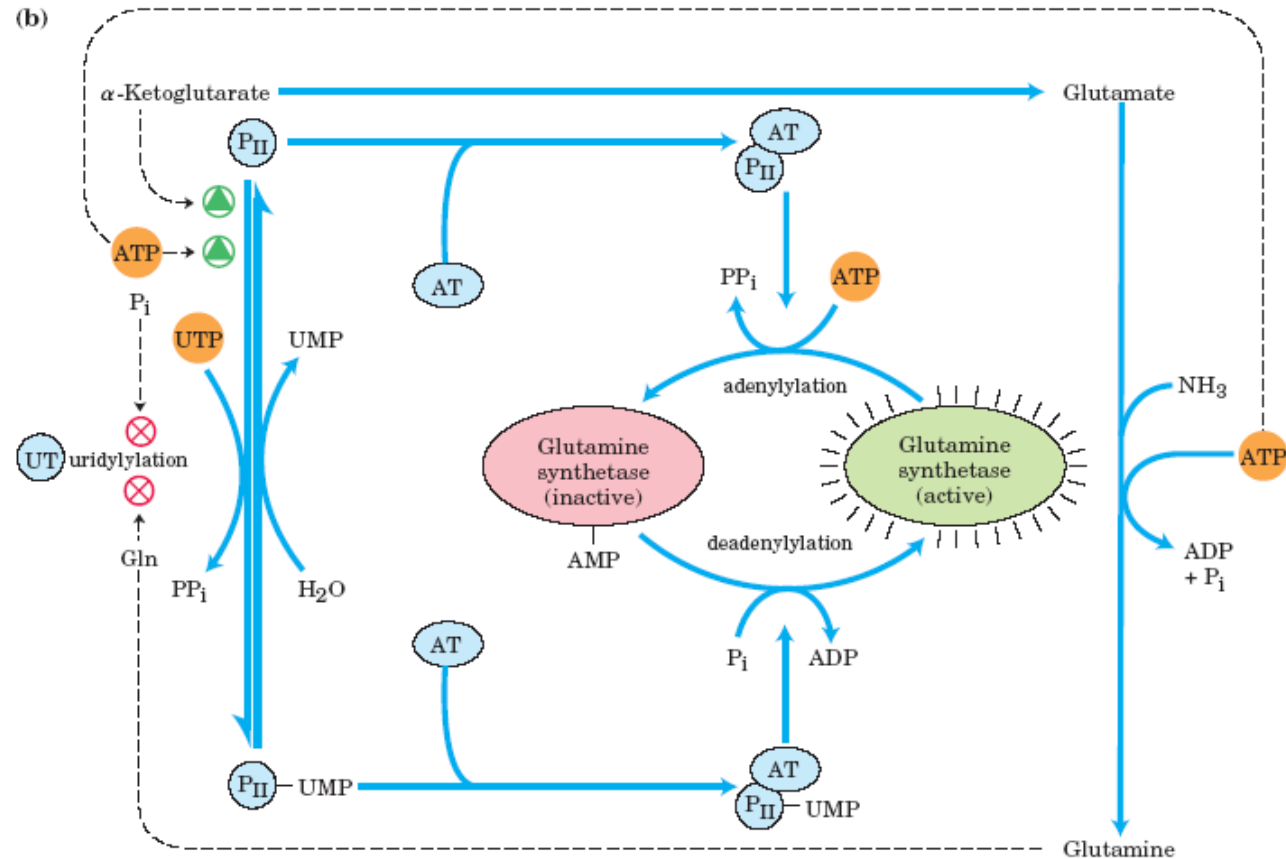
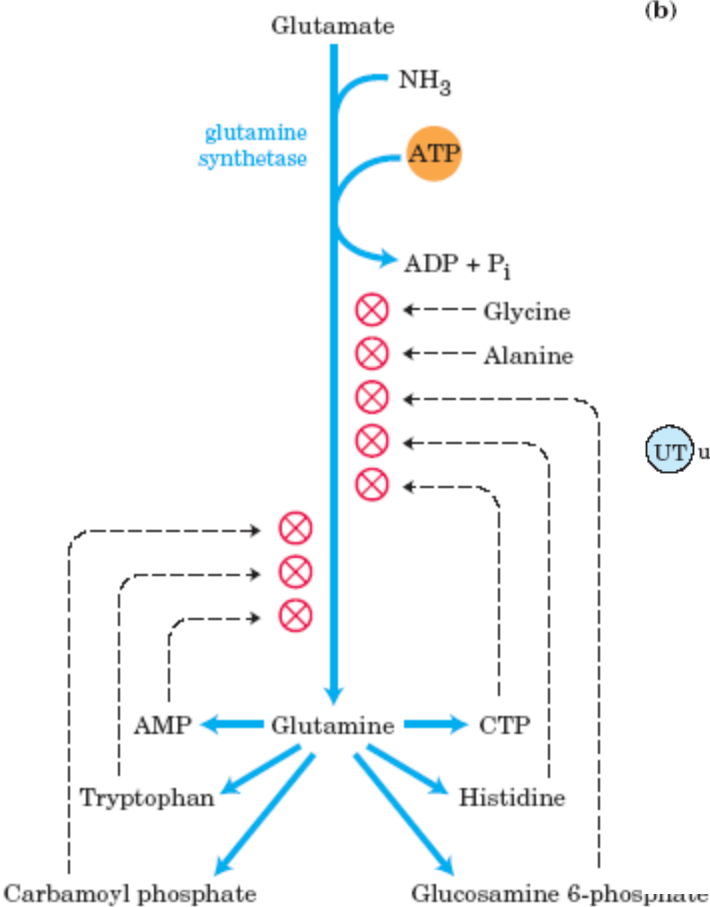
Biosyntéza AK, nukleotidů a příbuzných molekul

- Dusík ve formě NH_4^+ asimilován ve formě GLU a GLN
- Glutamin synthetasa (ve všech organismech)
- Regulováno allostericky a kovalentní modifikací
- Glutamát synthasa (bakterie, MO)



Regulate glutamin synthetasy

 **adenylyltransferase**
 **regulatory protein**



Kovalentní modifikace – adenylylace (připojení AMP) zvyšuje citlivost homododekameru glutamin synthetasy k allosterickým inhibitorům

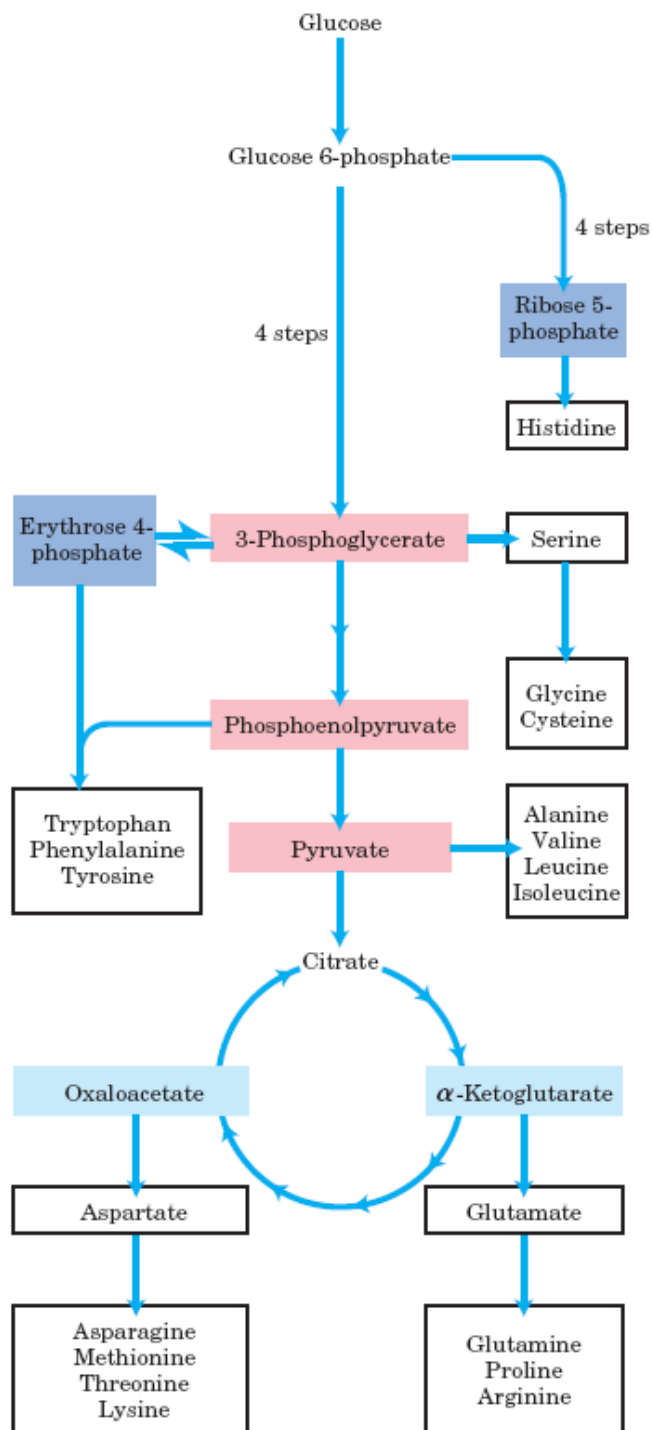


TABLE 22-1 Amino Acid Biosynthetic Families, Grouped by Metabolic Precursor

α-Ketoglutarate

Glutamate
Glutamine
Proline
Arginine

Pyruvate

Alanine
Valine*
Leucine*
Isoleucine*

3-Phosphoglycerate

Serine
Glycine
Cysteine

Phosphoenolpyruvate and erythrose 4-phosphate

Tryptophan*
Phenylalanine*
Tyrosine[†]

Oxaloacetate

Aspartate
Asparagine
Methionine*
Threonine*
Lysine*

Ribose 5-phosphate

Histidine*

*Essential amino acids.

Biosyntéza AK

- Syntéza AK regulována allostericky feedback iniciační reakce
- GLU prekursorem GLN, PRO, ARG
- Pyruvát a oxalacetát dá vznik ALA, ASP, ASN
- 3-P-glycerát dává SER, ten prekursorem GLY
- V MO je CYS vyráběn z SER, savci CYS z MET a SER
- PHE, TYR, TRP společný prekursor chorismát
- Fosforibosylpyrofosfát dává TRP, HIS

TABLE 18-1 Nonessential and Essential Amino Acids for Humans and the Albino Rat

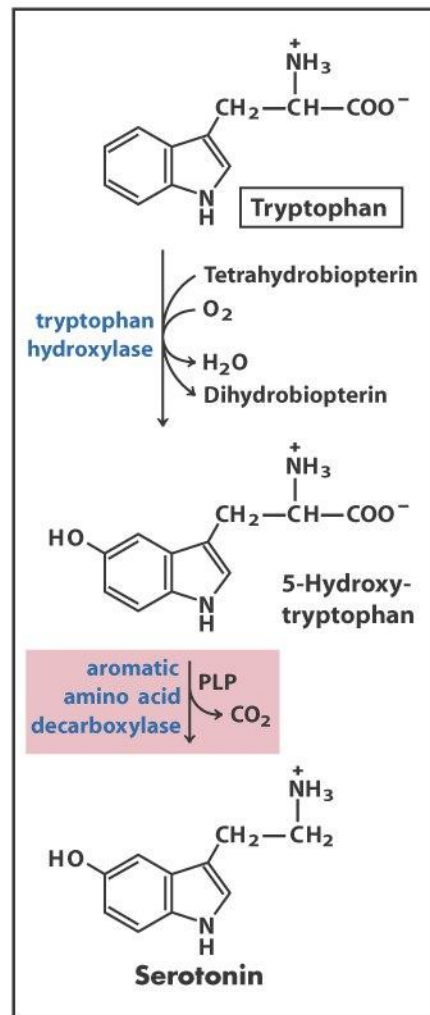
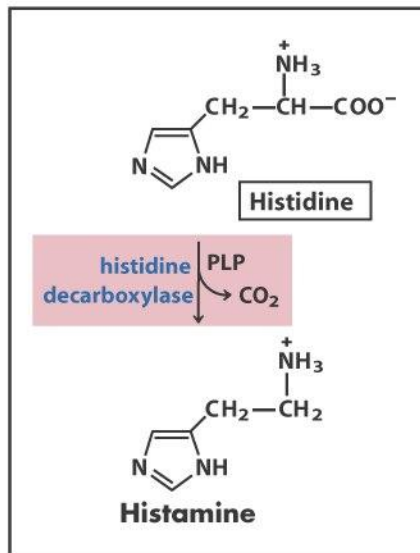
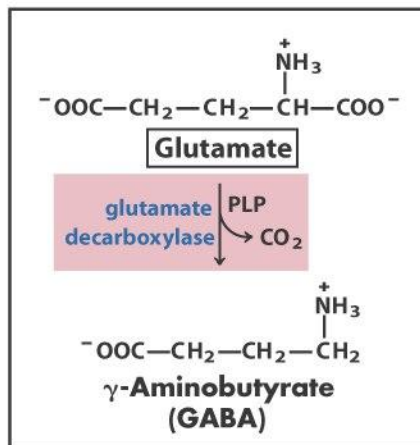
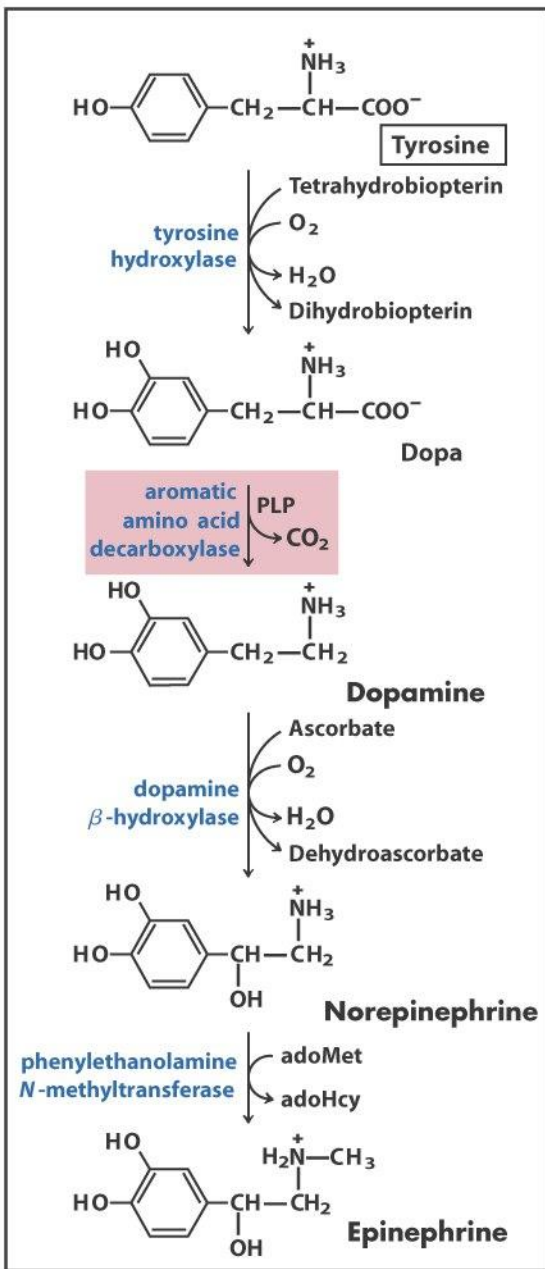
<i>Nonessential</i>	<i>Conditionally essential*</i>	<i>Essential</i>
Alanine	Arginine	Histidine
Asparagine	Cysteine	Isoleucine
Aspartate	Glutamine	Leucine
Glutamate	Glycine	Lysine
Serine	Proline	Methionine
	Tyrosine	Phenylalanine
		Threonine
		Tryptophan
		Valine

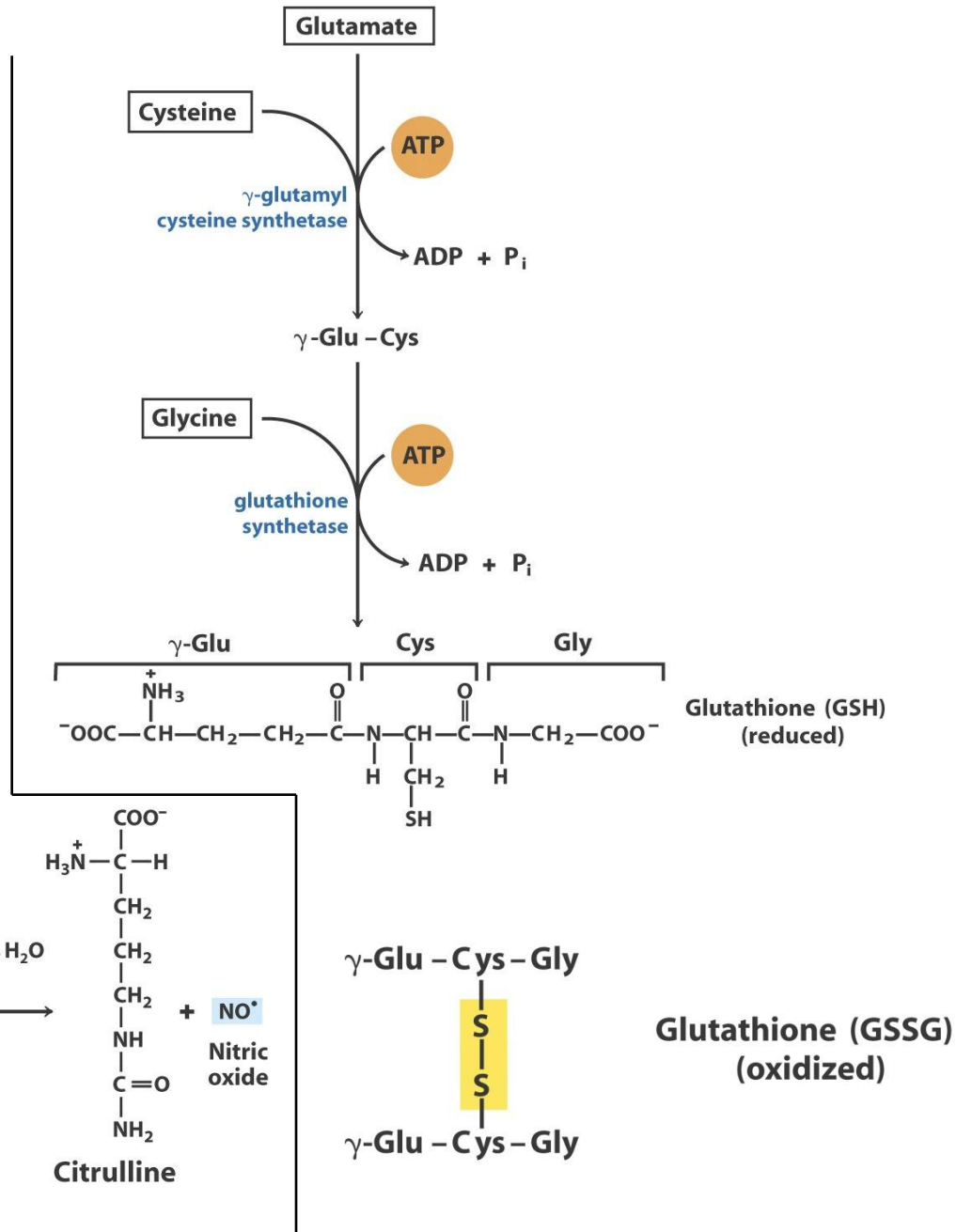
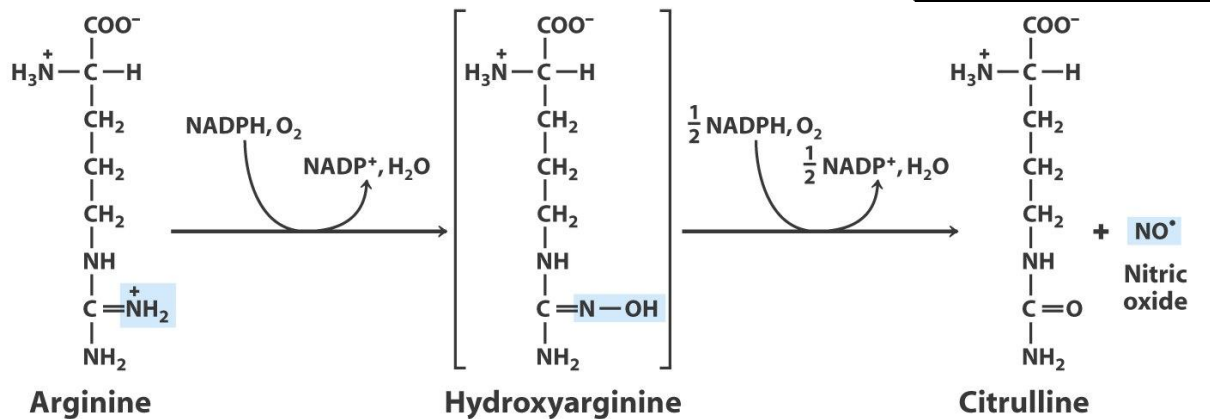
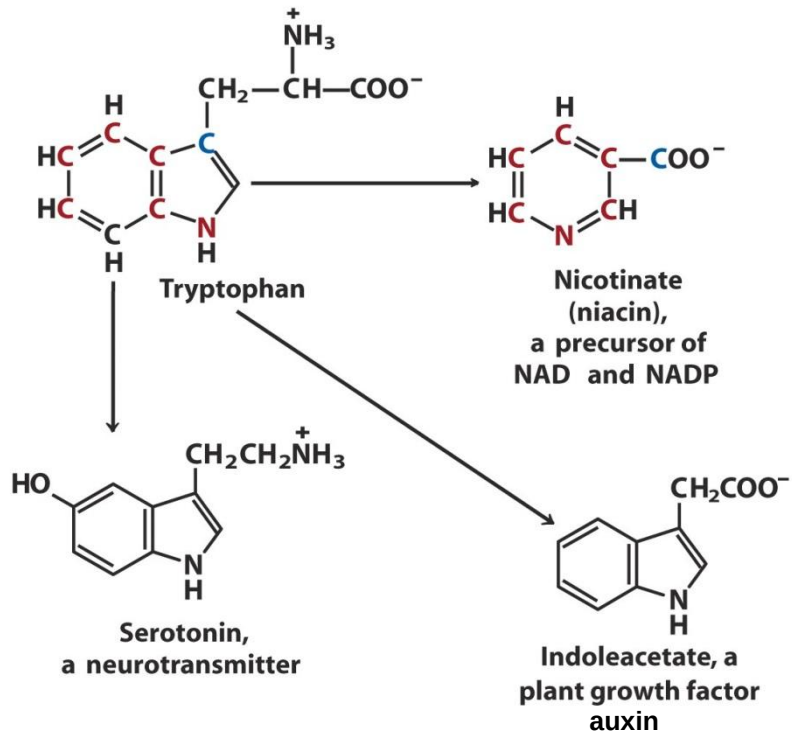
AK jako prekursory biosyntézy

- některé AK nepostradatelné při syntéze
 - nukleotidů
 - nukleotidových koenzymů
 - hemu
 - glutathionu
 - hormonů, neuromediátorů
 - alkaloidů, složek buněčné stěny, antibiotik, pigmentů.....

AK jako prekursory biosyntézy

- Fosfokreatin z kreatinu – svalový „pufr“ energie, z GLY a ARG
- Glutathion – redoxní „pufr“, z GLY, GLU, CYS
- Lignin – složka rostlinných pletiv, PHE, TYR
- Katecholaminy – od TYR (dopamin, noradrenalin, adrenalin)
- GABA – neurotransmitter, od GLU
- Serotonin – neurotransmitter, od TRP
- Histamin – vasodilatans, od HIS

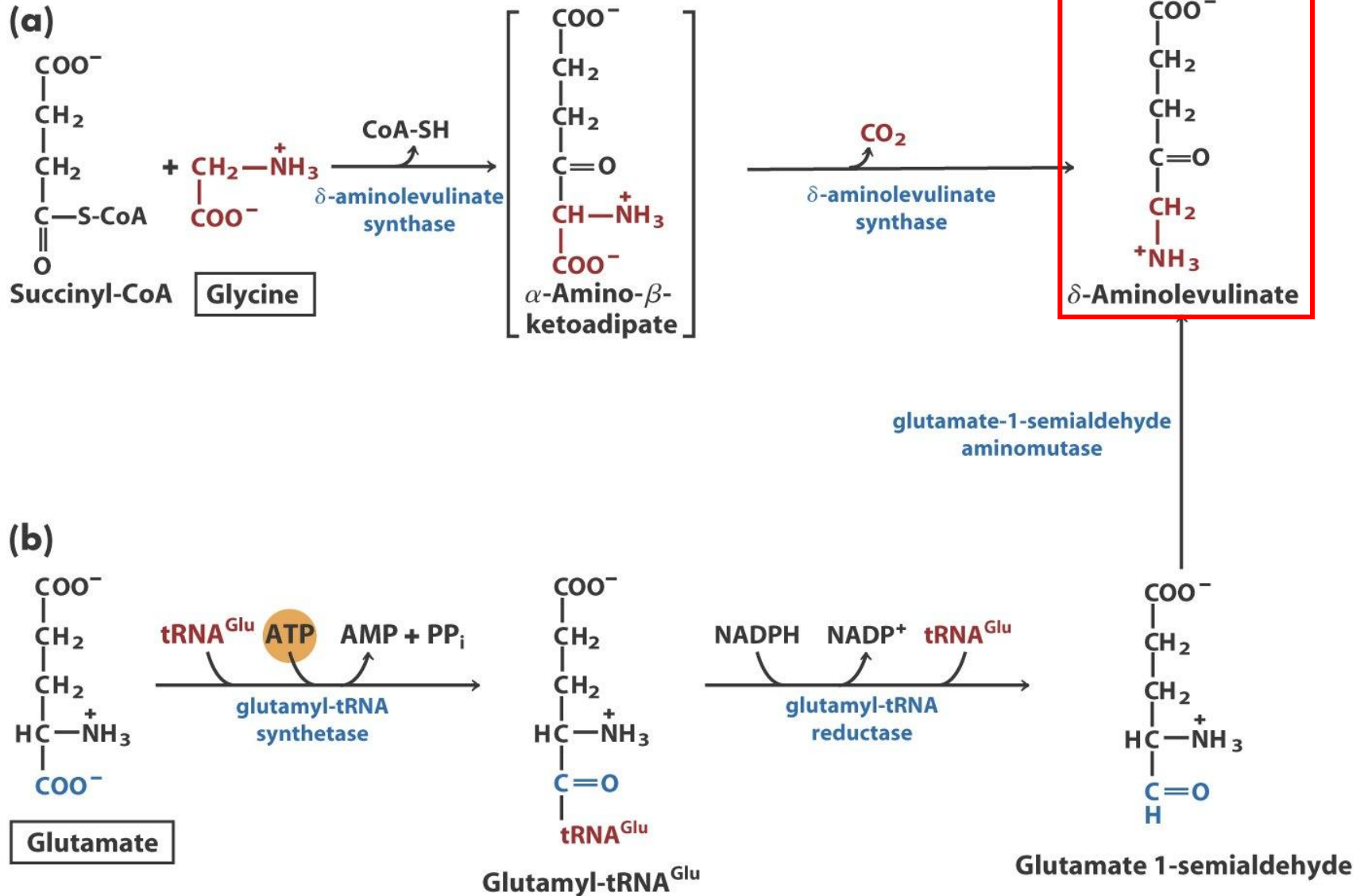


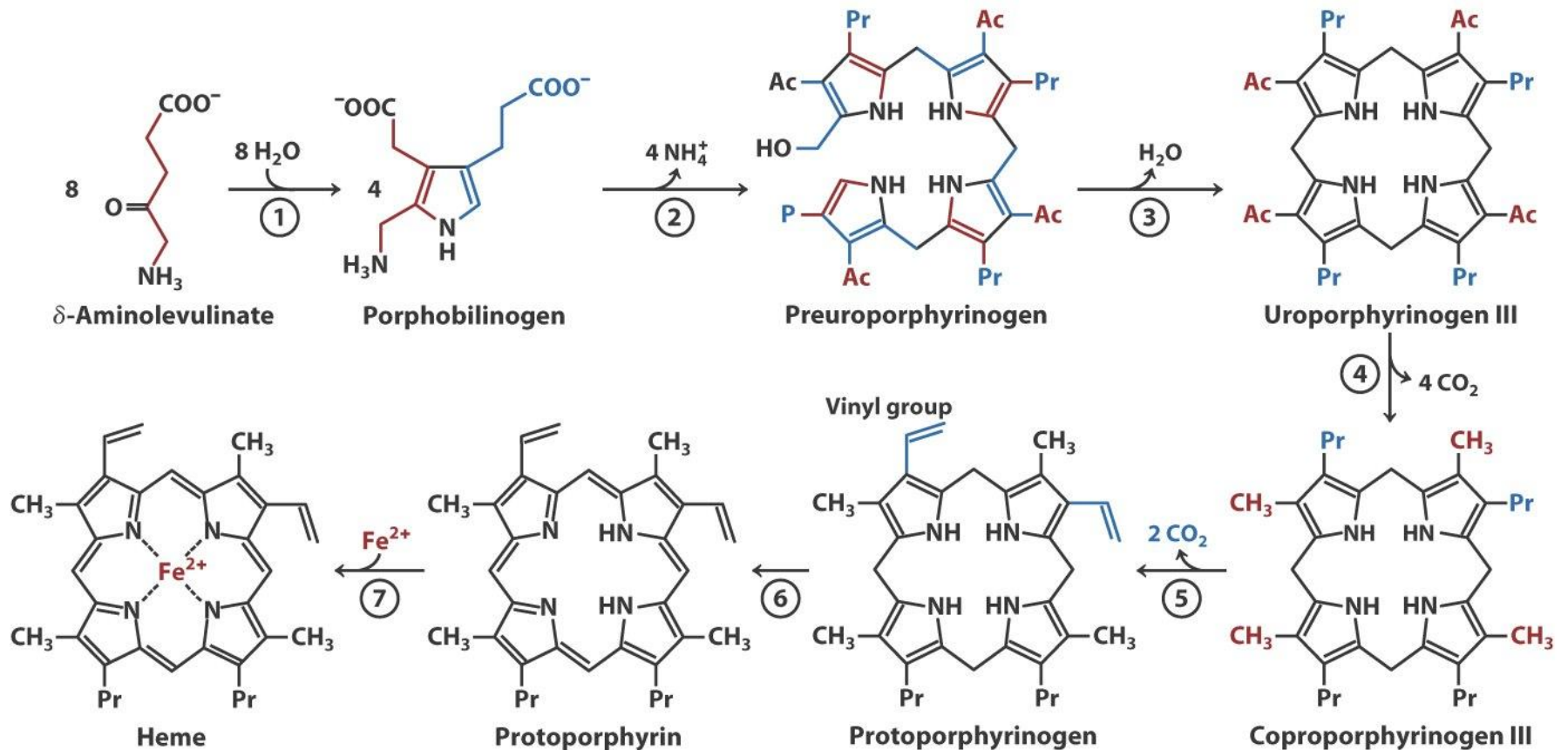


HEM

- obsažen v hemoglobinu, myoglobinu, v cytochromech
- Prekursorem pro syntézu je GLY (u MO a rostlin GLU), syntéza vede přes δ -aminolevulinát, protoporfobilinogen (monopyrrol) na protoporfyrin
- Degradován na bilirubin

Synthesa hemu

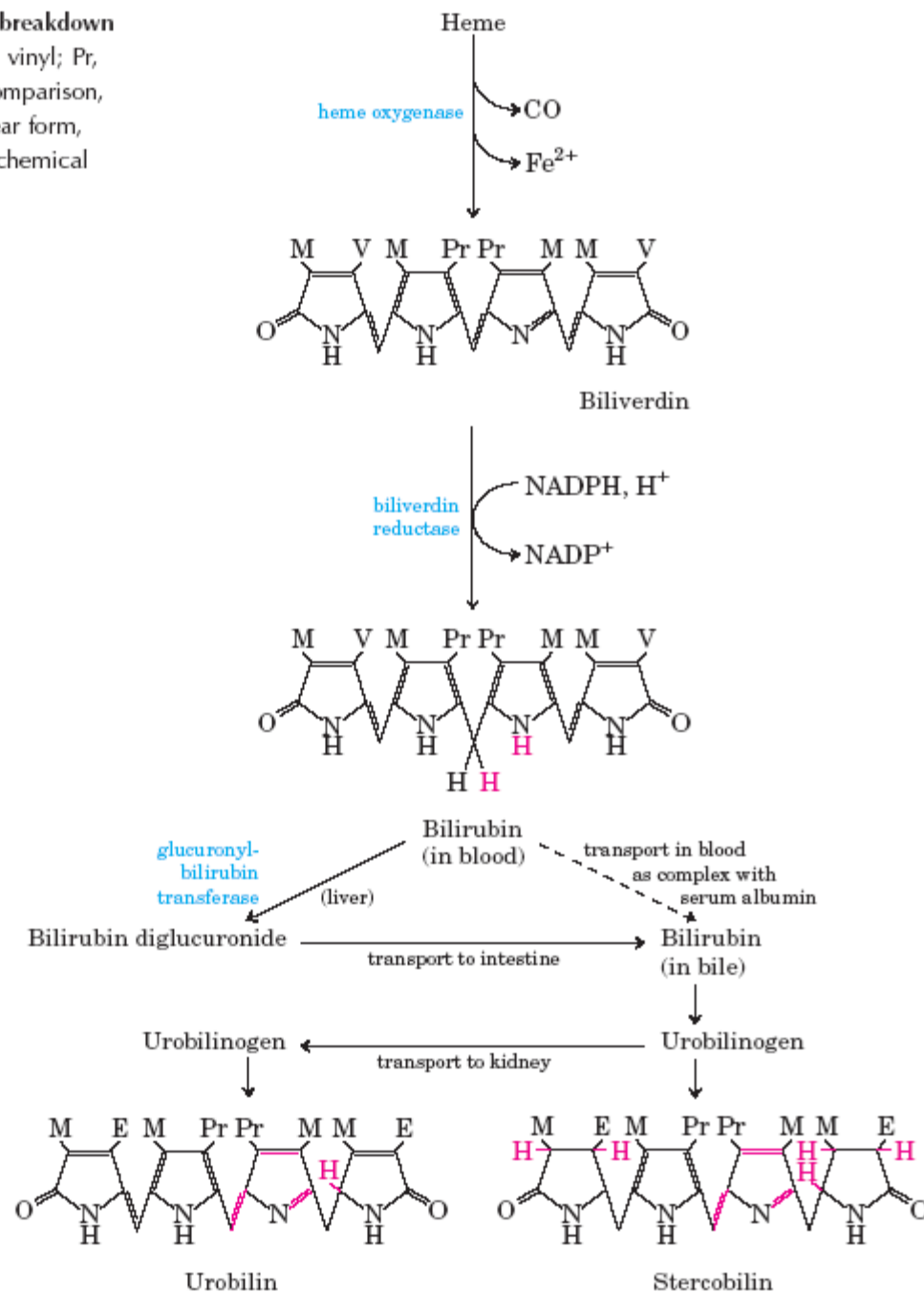




- ① porphobilinogen synthase
- ② uroporphyrinogen synthase
- ③ uroporphyrinogen III cosynthase
- ④ uroporphyrinogen decarboxylase

- ⑤ coproporphyrinogen oxidase
- ⑥ protoporphyrinogen oxidase
- ⑦ ferrochelatase

FIGURE 22-25 Bilirubin and its breakdown products. M represents methyl; V, vinyl; Pr, propionyl; E, ethyl. For ease of comparison, these structures are shown in linear form, rather than in their correct stereochemical conformations.



Metabolismus nukleotidů

- monomerní jednotky nukleových kyselin
- „makroergické sloučeniny“ – pro pohánění endergonických pochodů
- regulační sloučeniny
- složky koenzymů (NAD^+ , NADP^+ , FMN, FAD, koenzym A)

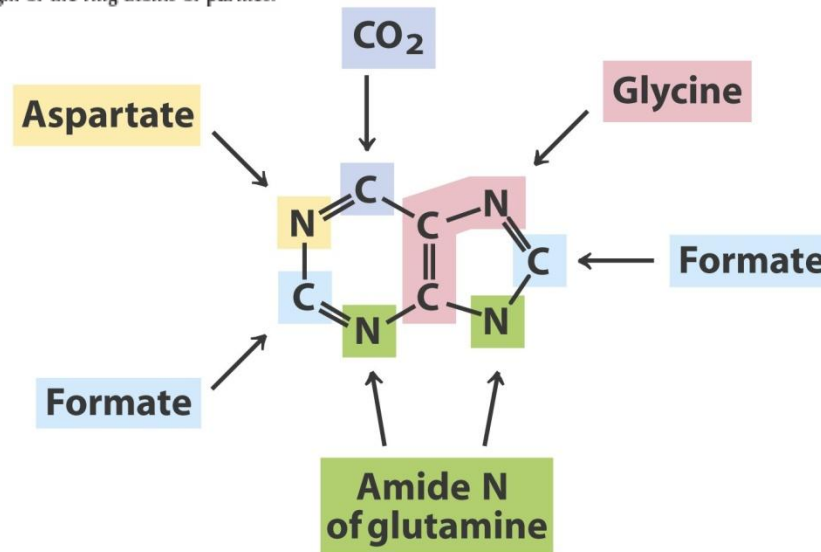
Syntéza – v téměř všech buňkách – *de novo* nebo z deградаčních produktů nukleových kyselin

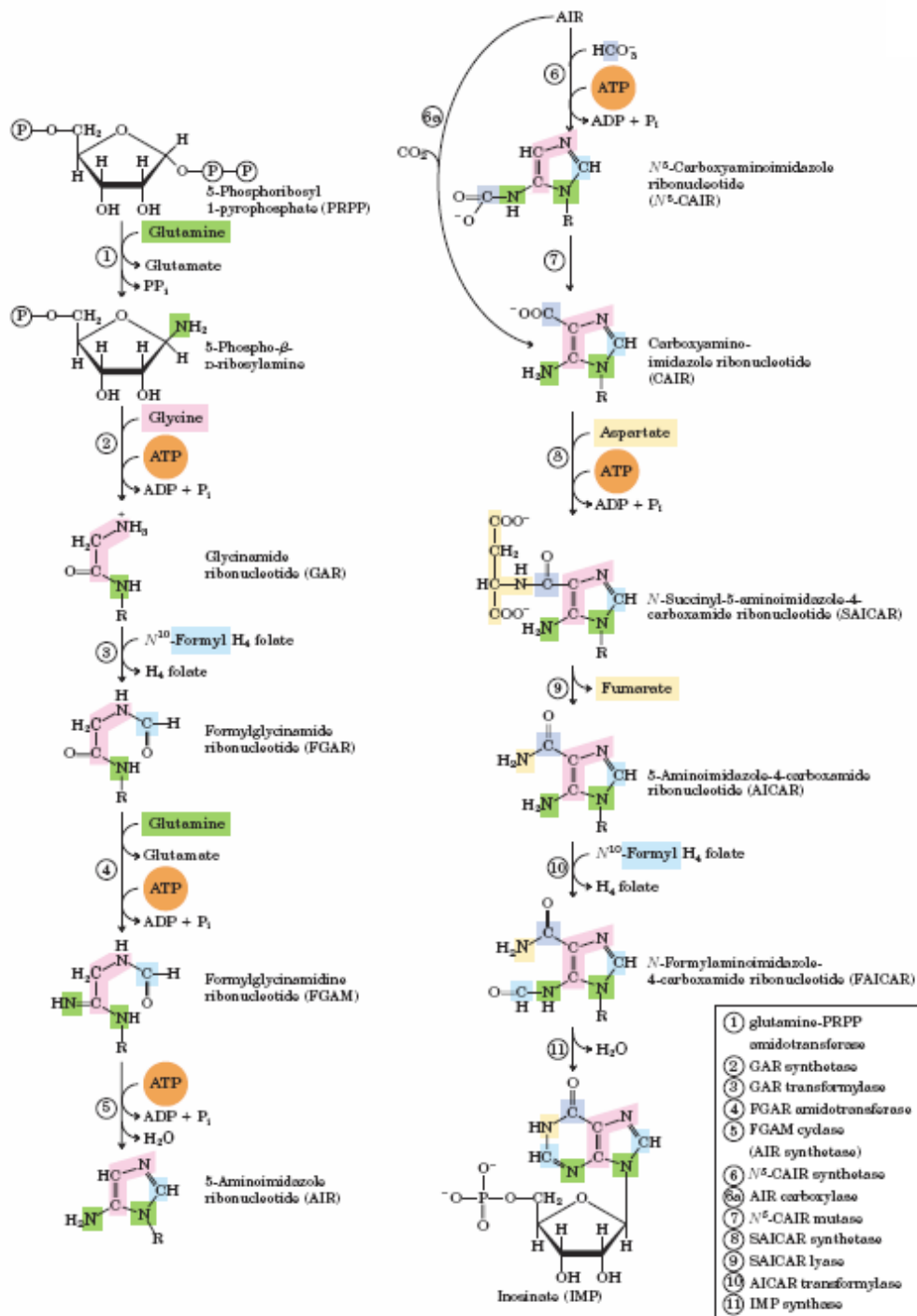
Biosyntéza purinů

výchozí sloučenina - α -D-ribosa-5-fosfát

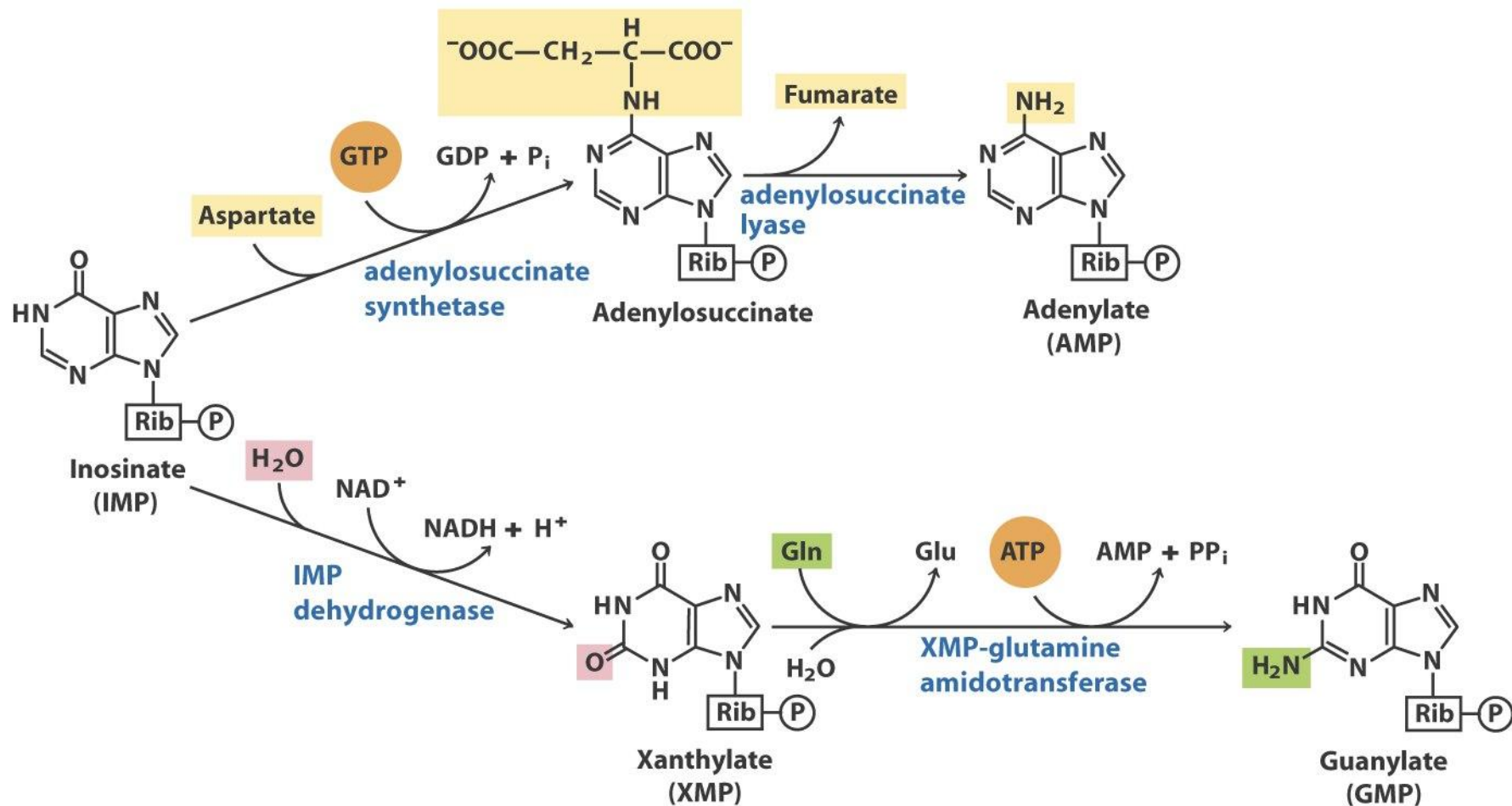
větvení na jednotlivé nukleotidy – IMP

Origin of the ring atoms of purines.

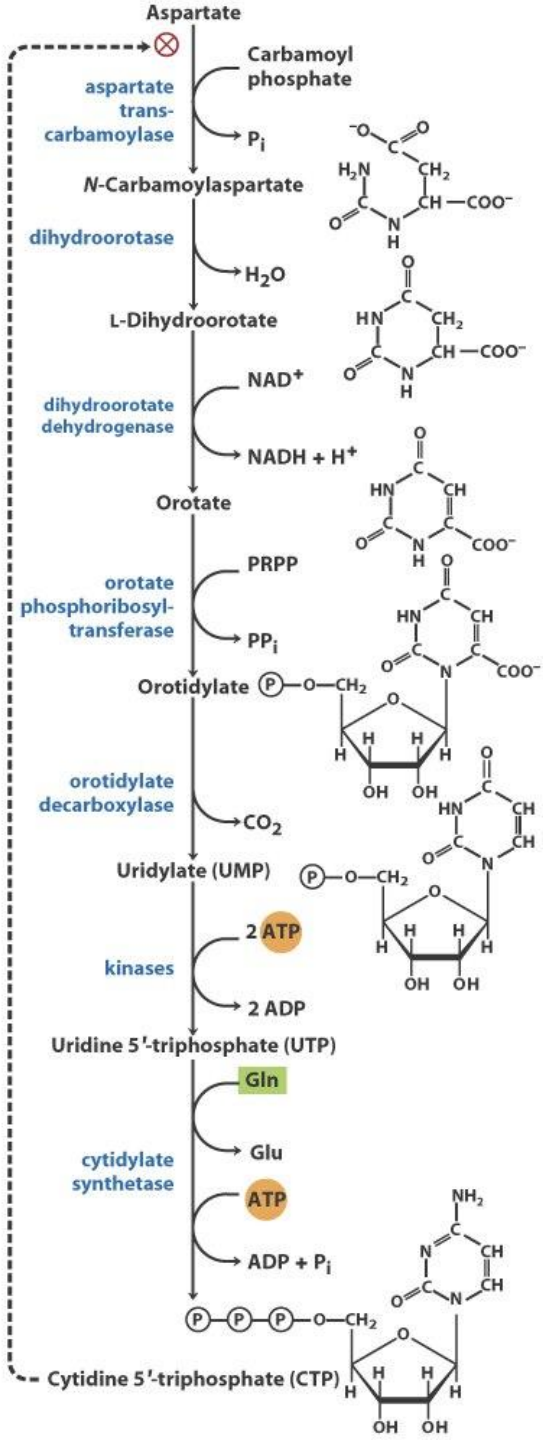




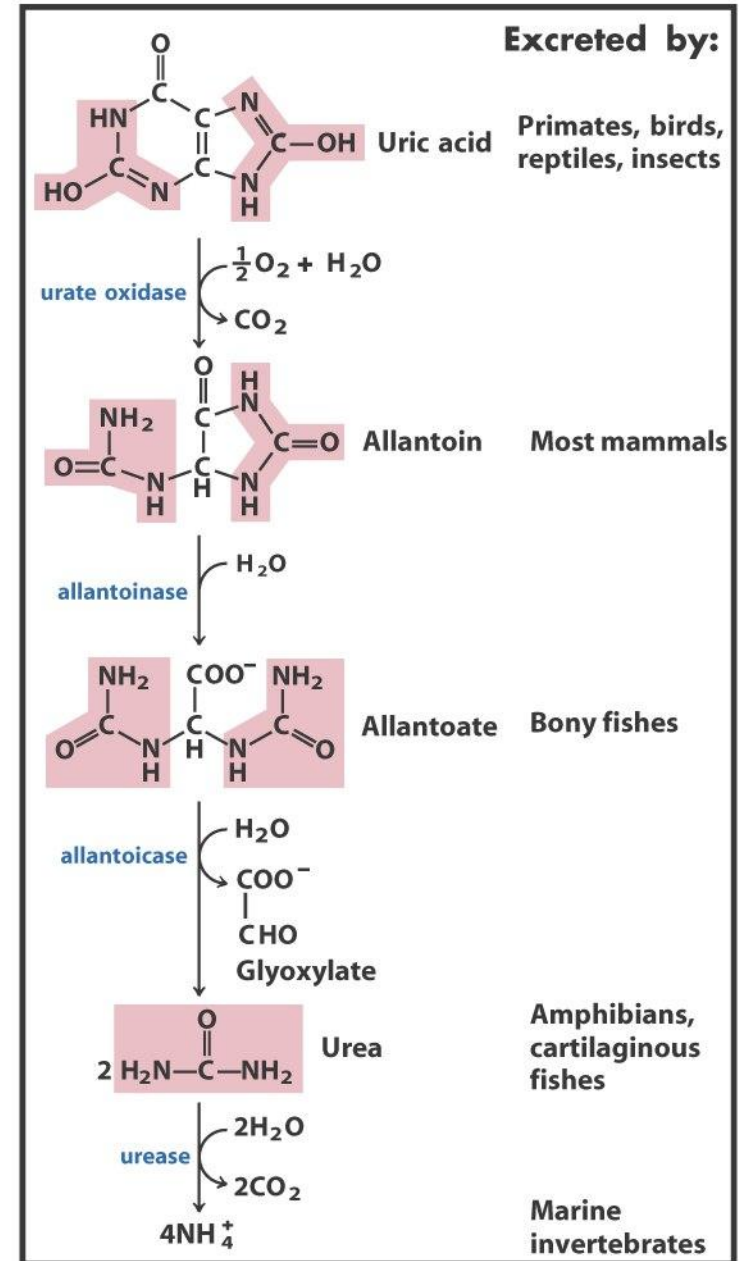
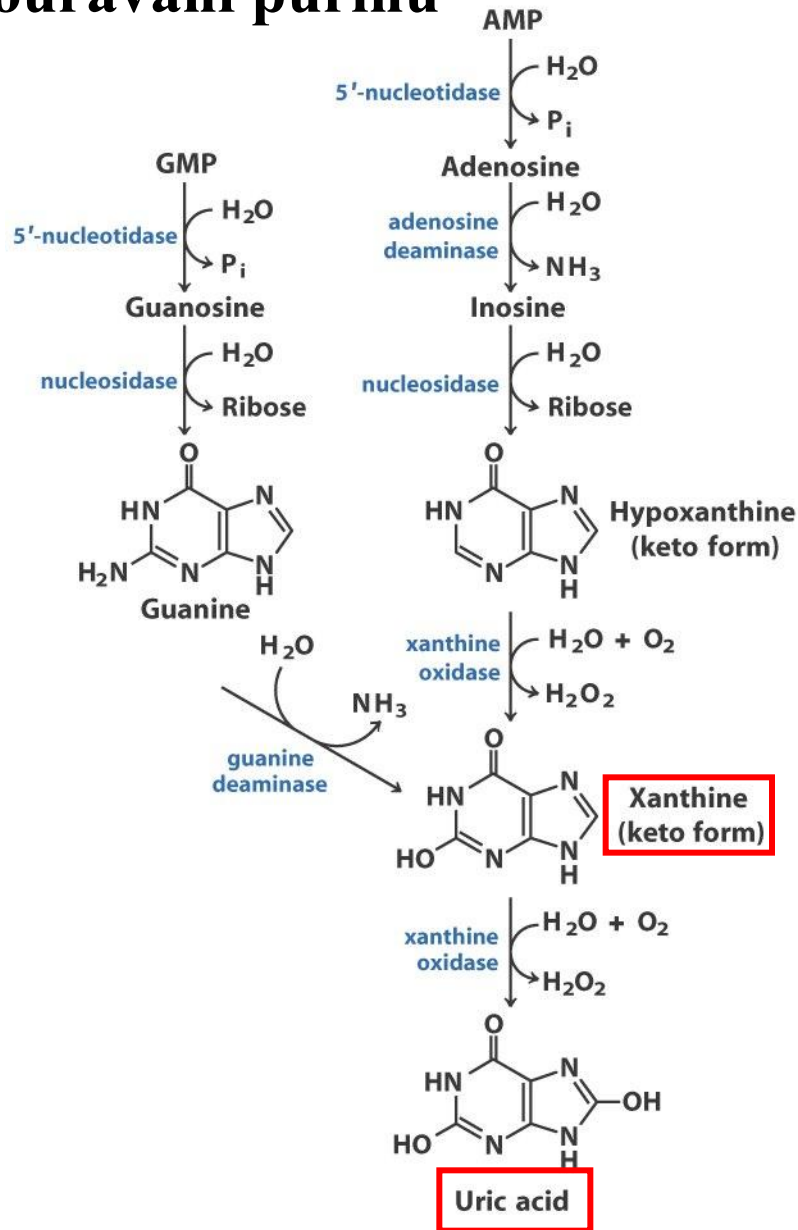
$\text{IMP} + \text{Asp} \rightarrow \text{adenylosukcinát} \rightarrow \text{AMP} + \text{fumarát}$
 $\text{IMP} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{XMP} \rightarrow \text{GMP}$

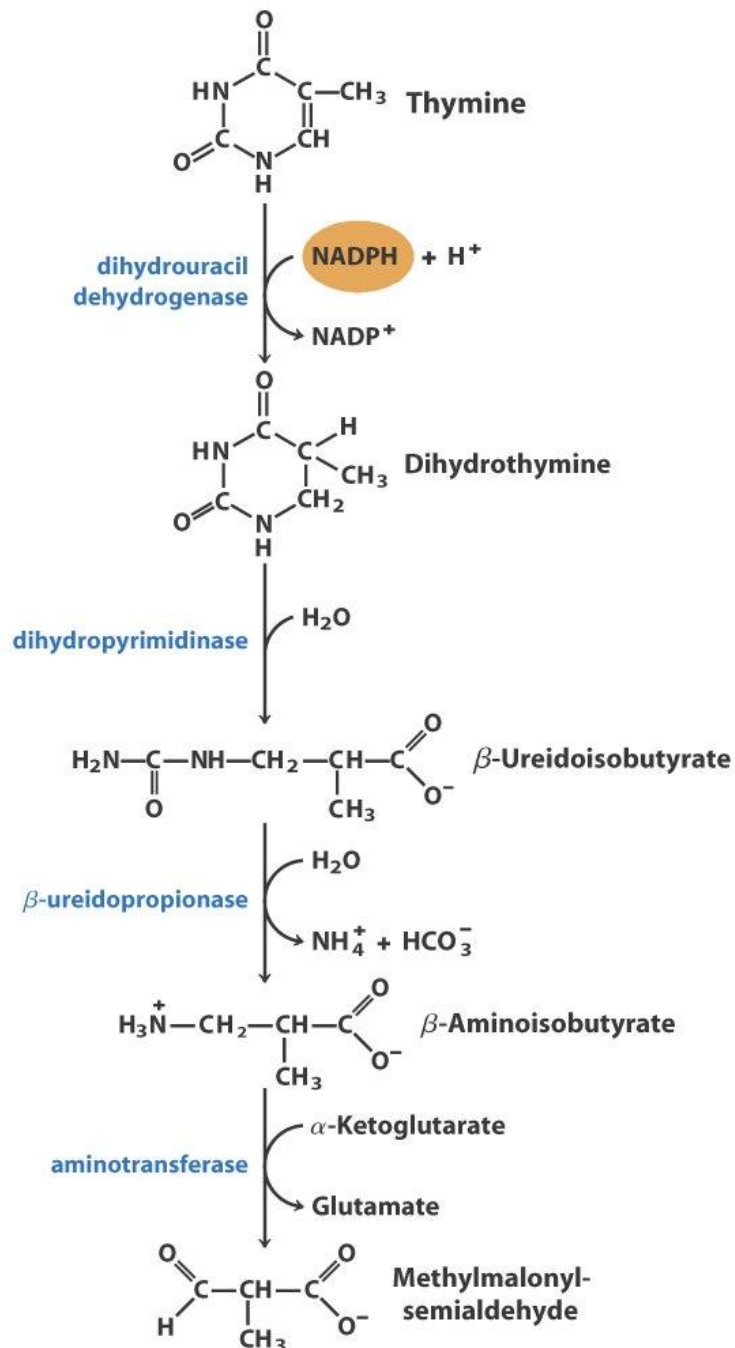


Syntéza pyrimidinů



Odbourávání purinů





Degradace pyrimidinů

odstranění cukerné složky, redukční štěpení na β -alanin (UMP, CMP) nebo β -aminoisobutyrát (dTMP)