

Термин II

Лекции:

Отстранување на амонијак - Циклус на уреа

Циклус на аланин

Претворби на јаглородниот скелет на аминокиселините

Врска со останатите метаболички циклуси

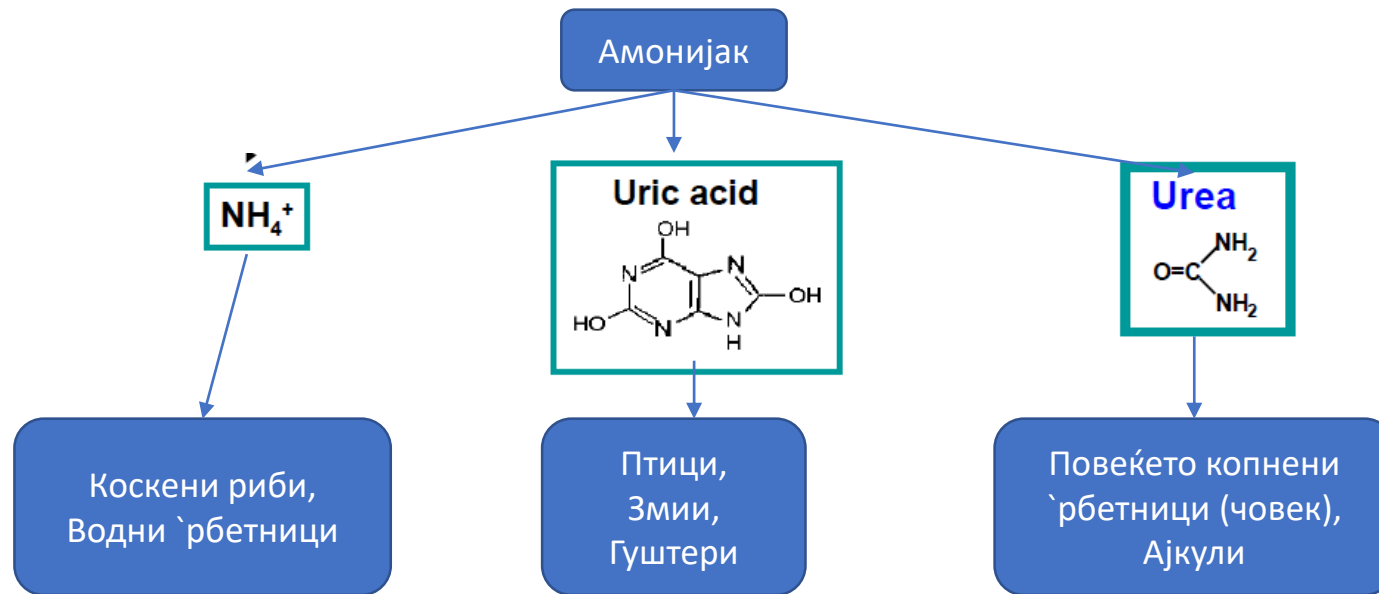
Клинички состојби поврзани со дефекти во метаболизмот на аминокиселини

Што ќе биде опфатено?

- Метаболички претворби на азотот од аминокиселините
 - Циклус на уреа
 - Циклус на аланин
- Претворби на јаглеродниот скелет на аминокиселините
 - Аминокиселинските јаглеродни низи се вклучуваат како меѓупродукти во метаболичките процеси
 - Метаболизам на единечен C-атом – улога на тетрахидрофолат
- Врска со останатите метаболички циклуси
 - Глукогени и кетогени аминокиселини
 - Врска со метаболизмот на јаглехидрати
- Клинички состојби поврзани со дефекти во метаболизмот на аминокиселини

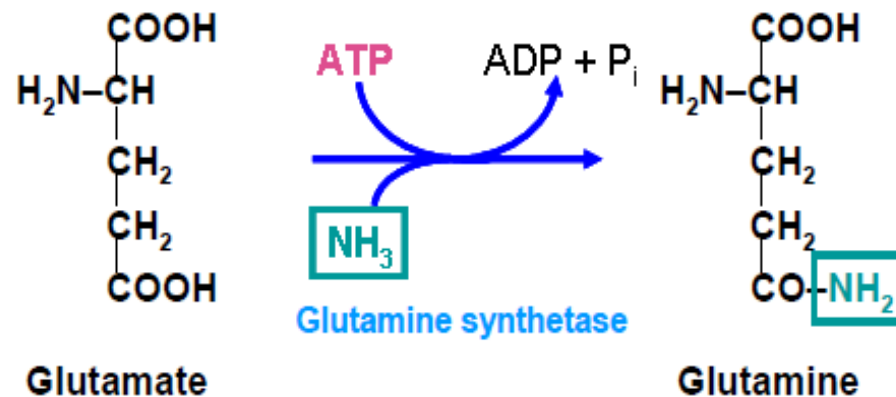
Можни претворби на амонијак кај `рбетниците

- Амонијакот се образува како продукт на катаболизмот на протеините, особено во црниот дроб со оксидативна деаминација на аминокиселините.
- Амонијакот е многу токсично соединение и е потребно да се метаболизира брзо и исфрли од организмот.
- `Рбетниците можат да го елиминираат амонијакот на неколку начини:



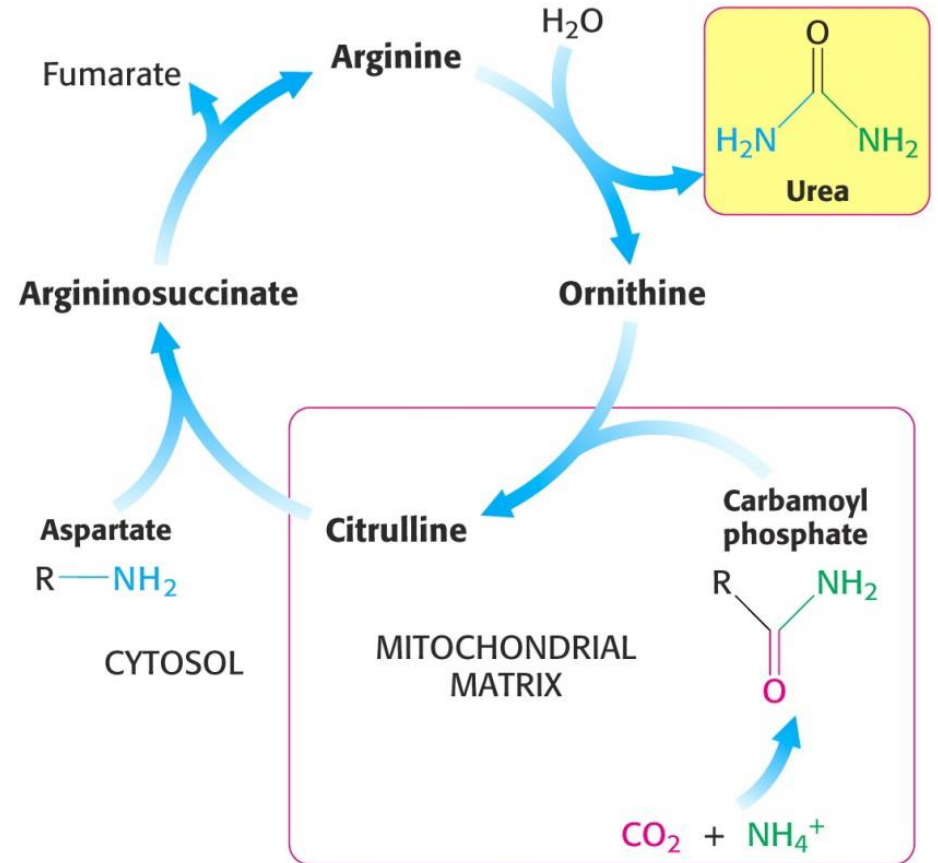
Улога на глутаминот во преносот на амонијак во крвта

- Амонијакот е слаба база и при физиолошки услови е главно во протонирана форма на амониум јон (NH_4^+).
- Амонијакот е токсичен за организмот и во физиолошки услови е присутен во ниски концентрации во периферната крв.
- Главна транспортна форма на амонијакот низ ткивата е преку глутамин (глутаминот се синтетизира од глутамат со дејство на ензимот глутаминаза)



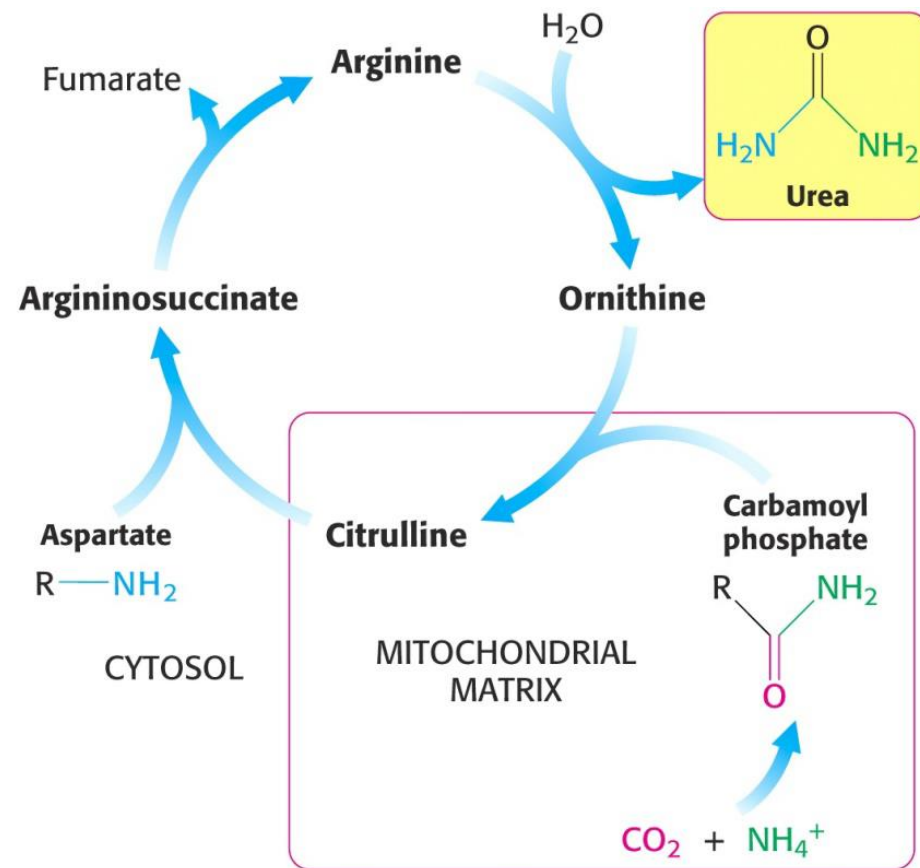
Значење на циклусот на уреа

- Циклусот на уреа е значаен за отстранување на амониум јоните произведени при разградувањето на аминокиселините .
- Амонијакот е неопходен за синтеза на азотни соединенија во организмот.
- Во вишок е штетен за организмот! Нормални концентрации во крвта се $[\text{NH}_4^+] < 70 \mu\text{M}$.
- Циклусот на уреа отстранува околу 80% од вишокот азот од организмот.



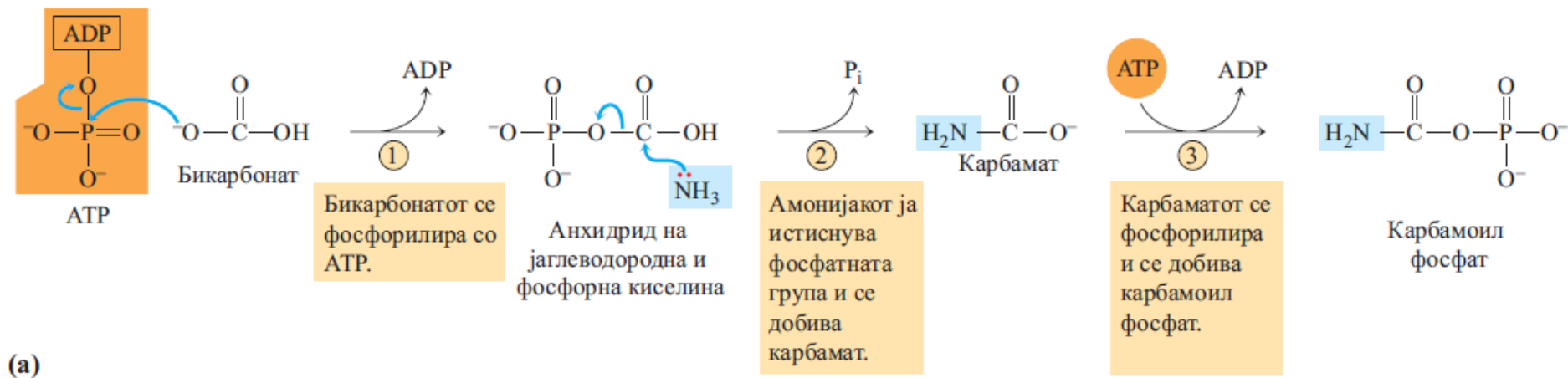
Циклусот на уреа се одвива главно во црниот дроб

- Формирањето на уреа претставува комбинирање на токсичниот јон на NH_4^+ со amino група од аспартат во една молекула уреа.
- Циклусот на уреа се одвива главно во црниот дроб и тоа:
 - На ниво на митохондрии: образување на карбамоил фосфат и цитрулин
 - На ниво на цитоплазма: образување на аргининосукцинат, разложување на аргининосукцинат до аргинин и фумарат, хидролиза на аргинин до орнитин и уреа
- Еден азотен атом потекнува од **Аспартат**.
- Втор азотен атом потекнува од **NH_4^+** од клетките.
- Еден јаглероден атом потекнува од **CO_2** .



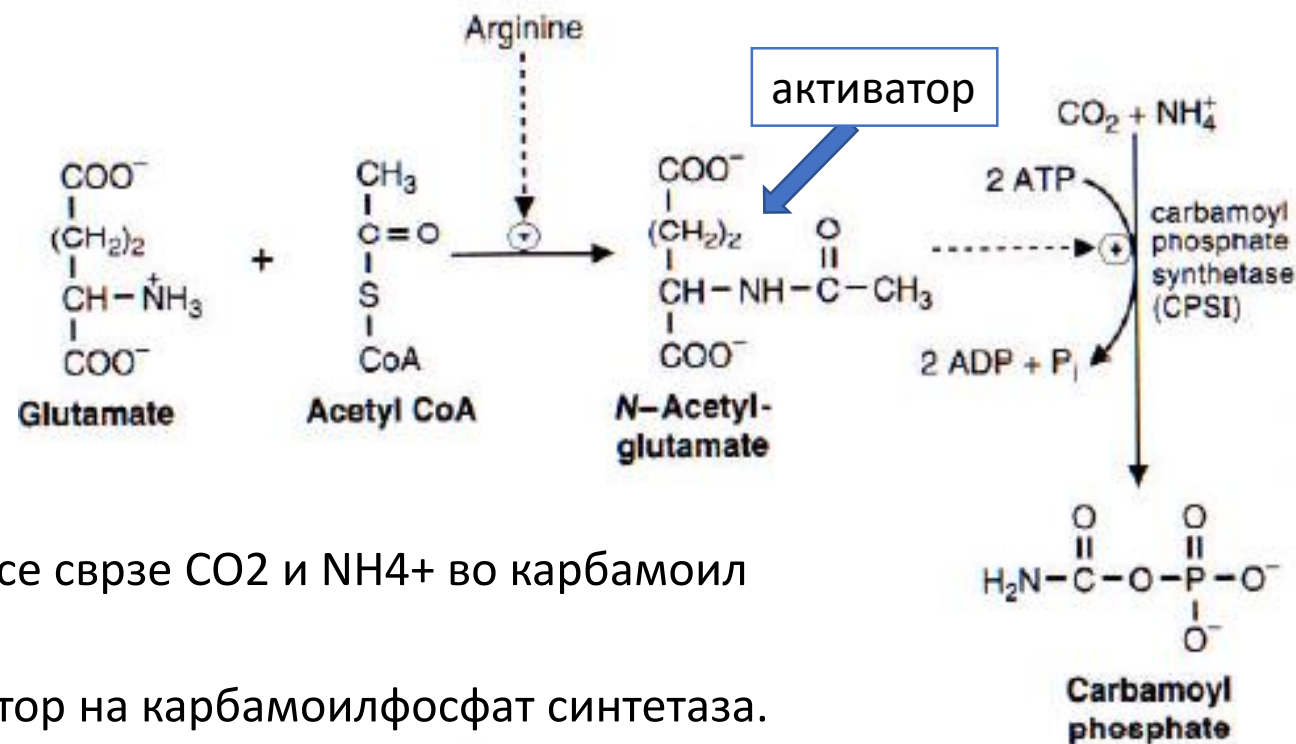
Пооделни реакции во циклусот на уреа

#1: Синтеза на карбамоил фосфат



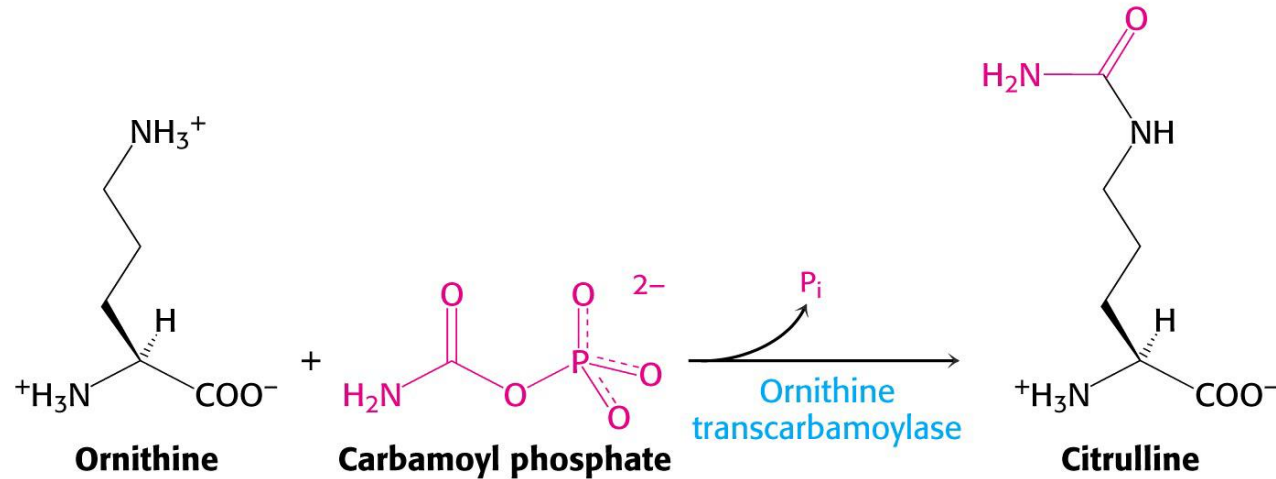
- Енергетски неповолна реакција – потребна е енергија во вид на ATP
- Карбамоил фосфат се образува од H_2O , две молекули на ATP, CO_2 и NH_3 .
- Иреверзибилна реакција – поради потрошувачката на ATP
- Една молекула фосфат се ослободува, додека втората се вклучува во карбамоил фосфат.
- Ензимски катализирана реакција – карбамоил фосфат синтетаза
 - Ензимот е присутен во митохондриите во високи концентрации = 1mM
 - Мало зголемување на NH_4^+ предизвикува големо забрзување на реакцијата.

#1: Синтеза на карбамоил фосфат – механизам на реакција



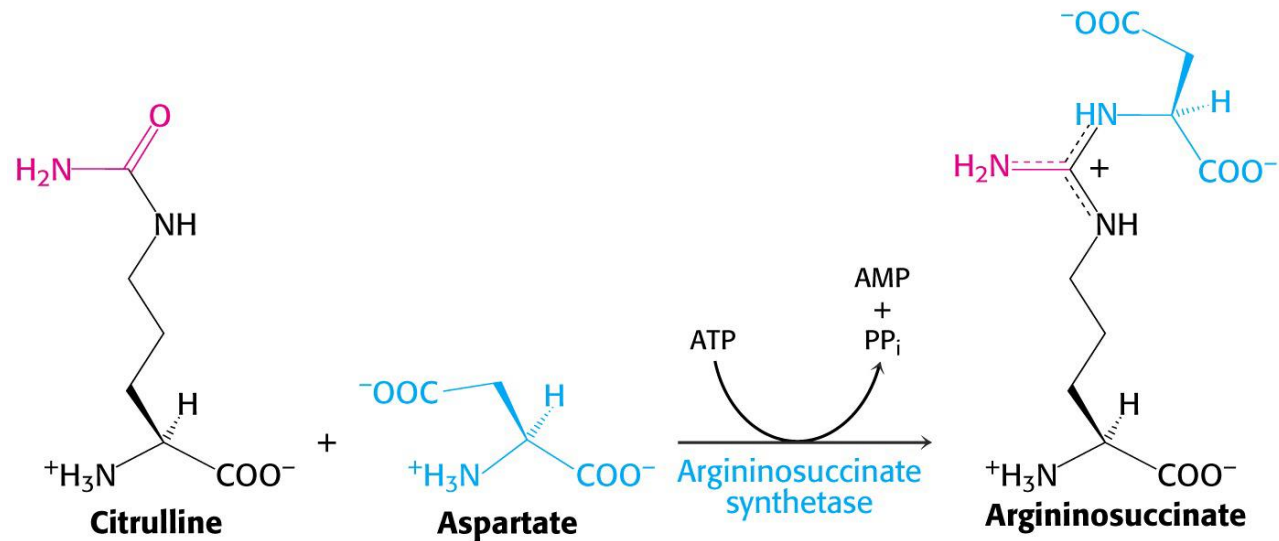
- Потребни се прекурсори за да може да се сврзе CO_2 и NH_4^+ во карбамоил фосфат.
- N-ацетилглутамат – алостеричен активатор на карбамоилфосфат синтетаза.
 - Сигнализира висока концентрација на аминокиселини
 - Се синтетизира во црниот дроб од ацетил-KoA и глутамат во ензимски катализирана реакција (N-ацетилглутамат синтетаза)
 - Концентрацијата на N-ацетилглутамат се регулира преку: одржување на концентрацијата на ацетил KoA и глутамат и преку концентрацијата на аргинин (активатор на ензимот N-ацетилглутамат синтетаза)

#2: Образување на цитрулин од орнитин и карбамоил фосфат



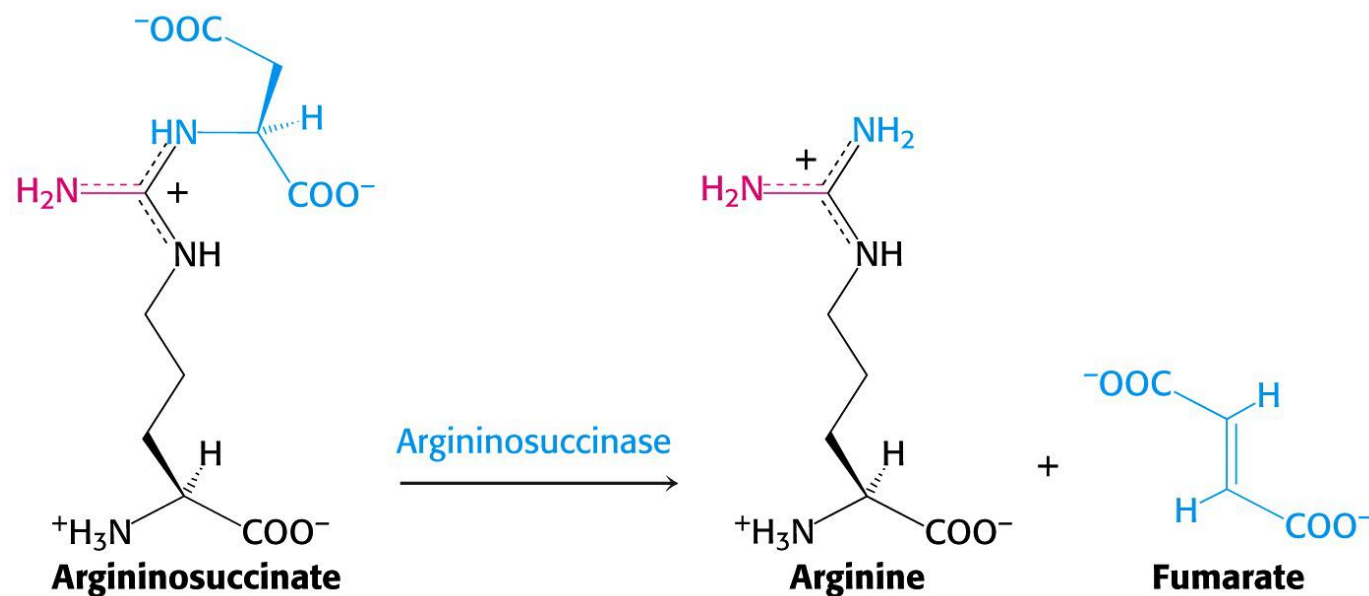
- Ензимски катализирана реакција – орнитин транскарбамоилаза – катализира формирање на цитрулин и P_i од молекула орнитин и карбамоил фосфат.
- Преносот на карбамоил група на молекула орнитин се одвива со раскинување на високоенергетска фосфоанхидридна врска.
- Во структурата на цитрулин се вклучуваат атом на С и на N од карбамоил групата кои ќе формираат уреа.

#3: Образување на аргининосукцинат од цитрулин и аспартат



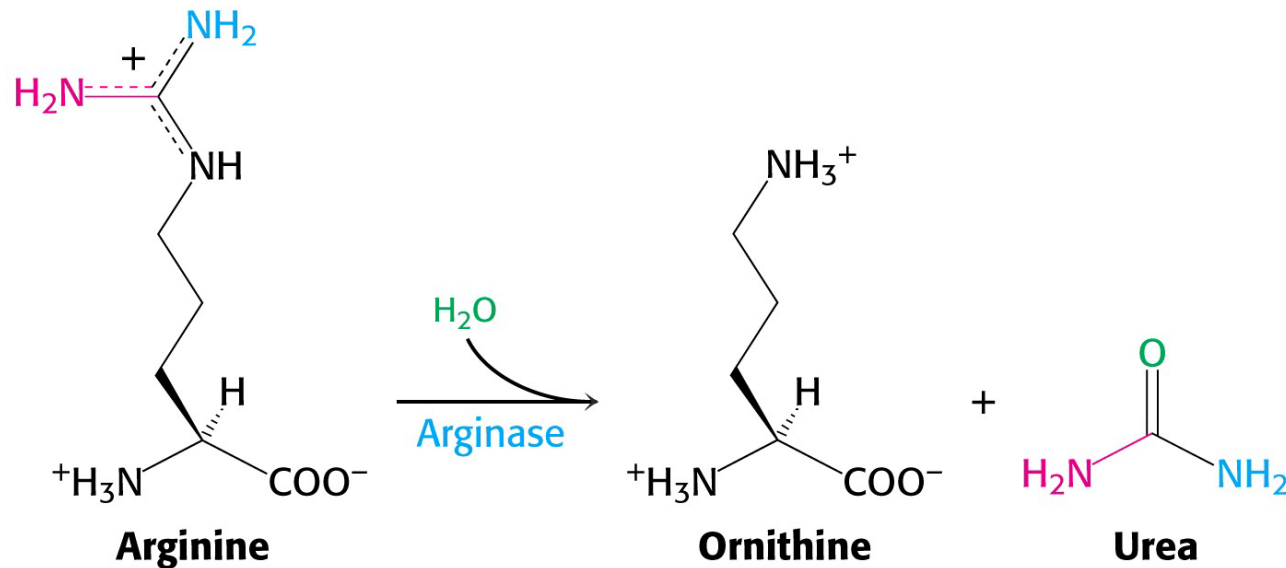
- Ензимски катализирана реакција – аргининосукцинат синтетаза – катализира кондензација на цитрулин и аспартат
- Потребна е енергија во вид на АТФ за одвивање на реакцијата.
- Аспартатот учествува со вториот N атом во структурата на уреа.

#4: Разложување на аргининосукцинат до аргинин и фумарат



- Ензимски катализирана реакција – аргининосукциназа – катализира разложување на аргининосукцинат до аргинин и фумарат.
- Го комплетира преносот на амино група од аспартат за да формира аргинин.
- Ја задржува структурата на јаглеродниот скелет на аспартат (во молекулата на фумарат).

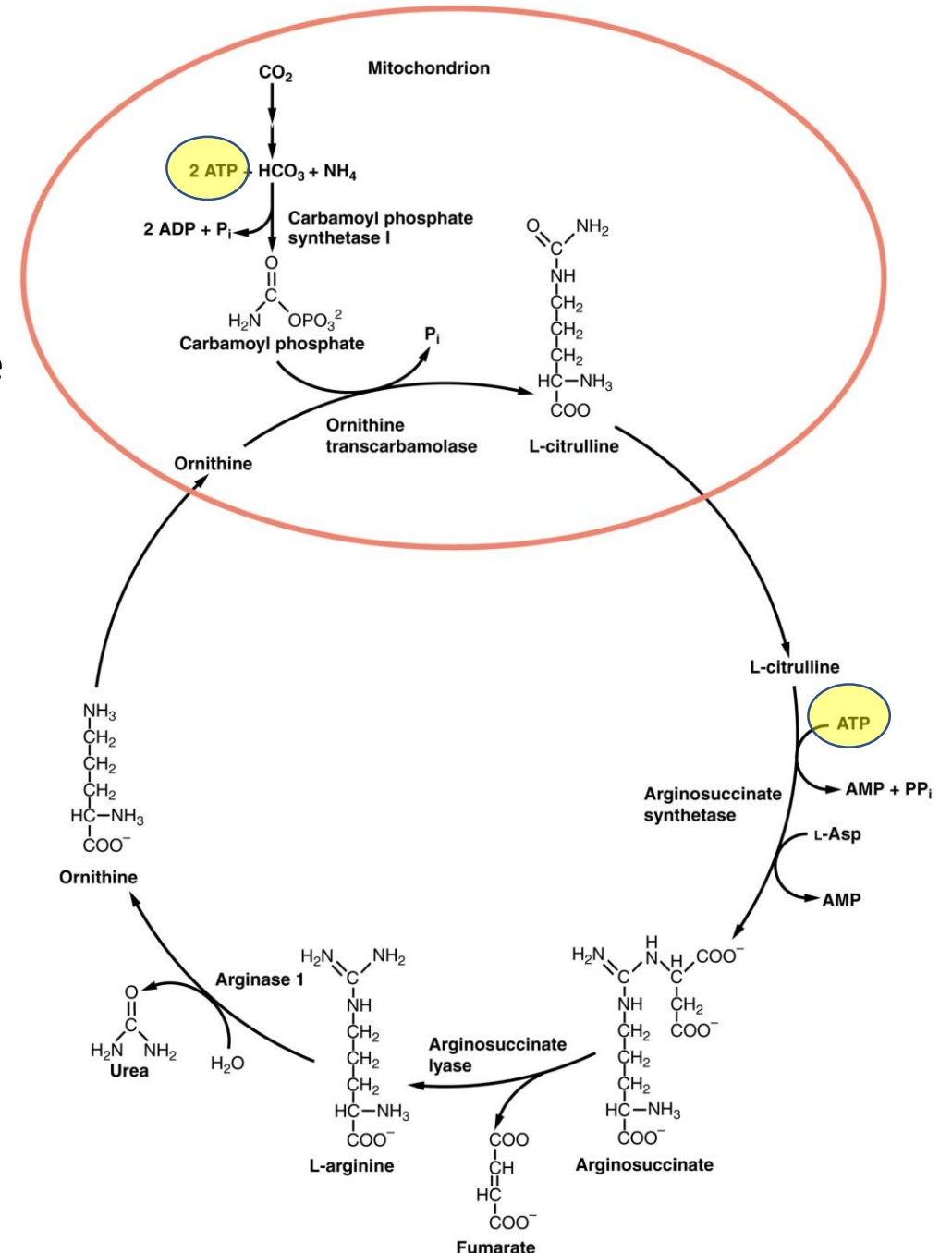
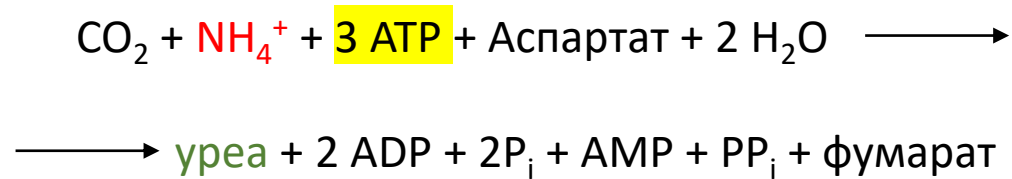
#5: Хидролитичко разложување на аргинин до орнитин и уреа



- Ензимски катализирана реакција – аргиназа – катализира хидролиза на аргинин до орнитин и уреа.
- Орнитинот повторно се вклучува во циклусот со сврзување на нова молекула на карбамоил фосфат.
- Уреата е краен продукт на циклусот на уреа и се исфрла од организмот.

Збирен приказ и енергетски биланс на циклусот на уреа

- Енергетски неповолен циклус – има потреба од 3 молекули АТР.
- Вкупно, 4 високо енергетски фосфатни врски треба да се раскинат за секоја една формирана молекула на уреа.

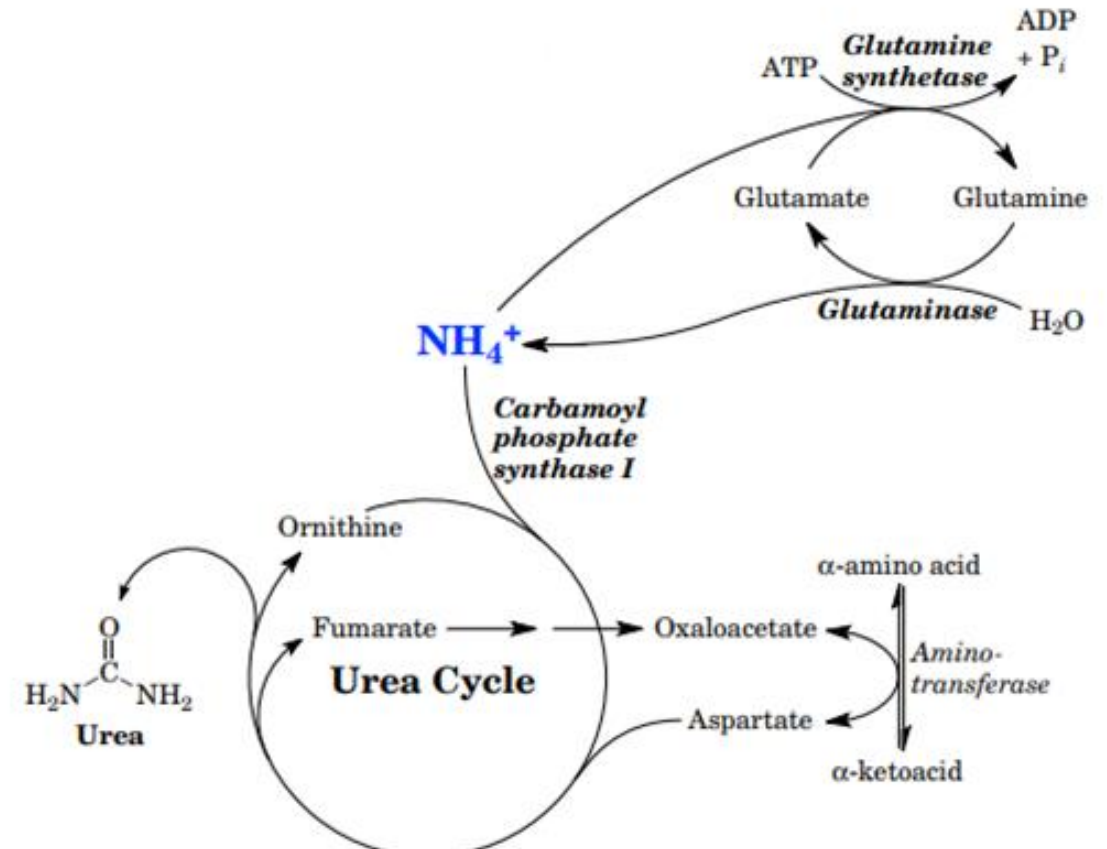


Регулација на циклусот на уреа

- Многу значајна за одржување на балансот на NH_4^+ во организмот!
- **Контрола на ниво на ензими** – зависи од присуството и концентрацијата на ензимите кои учествуваат во реакциите на циклусот на уреа (може да се менуваат и 10-кратно во зависност од начинот на исхрана)
- **Контрола на ниво на супстрат** – зависи од концентрациите и достапноста на меѓупродукти од останатите метаболички циклуси (аспартат, орнитин, оксалоацетат и др.).

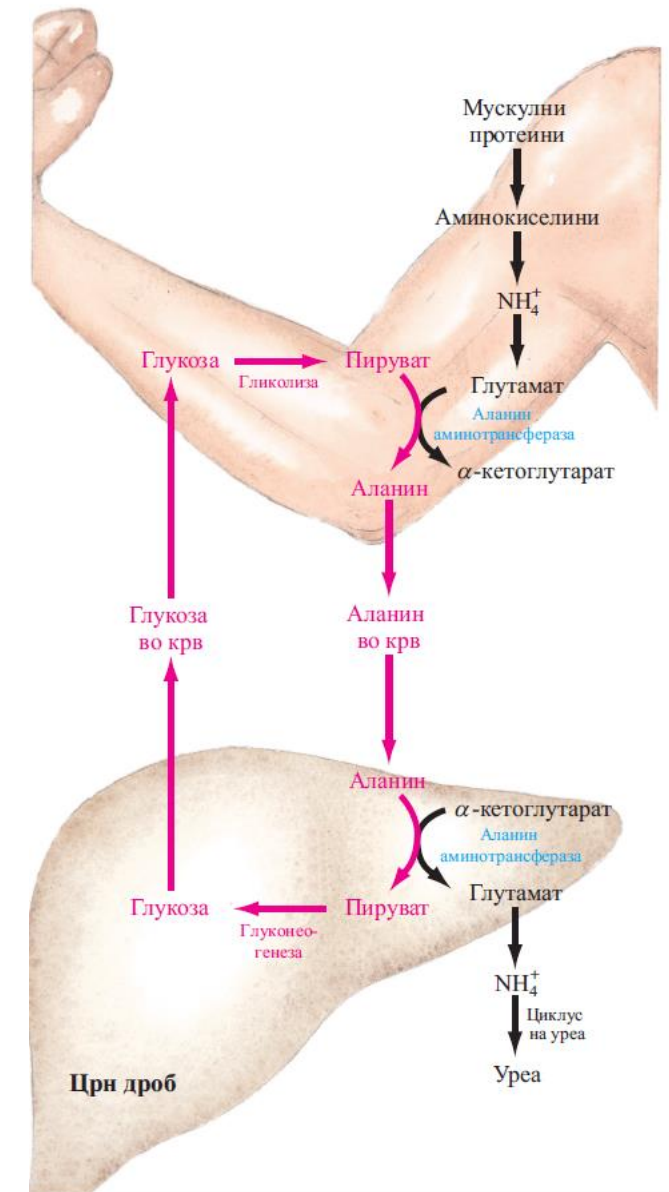
Амонијакот може да се внесе во црниот дроб и во циклусот на Аланин

- Потсетување: Амонијакот се внесува во црниот дроб преку сврзување со молекула ГЛУТАМАТ и формирање на ГЛУТАМИН (транспортна форма на амонијакот). На ваков начин, амонијакот во црниот дроб се вклучува во реакциите на циклусот на уреа.
- Освен во црниот дроб, разградувањето на протеини се одвива и во мускулите, особено при напорна работа.
- Метаболичките претворби на кои подлежи токсичниот амонијак, а кои се одвиваат на ниво на мускулите го претставуваат Циклусот на Аланин.



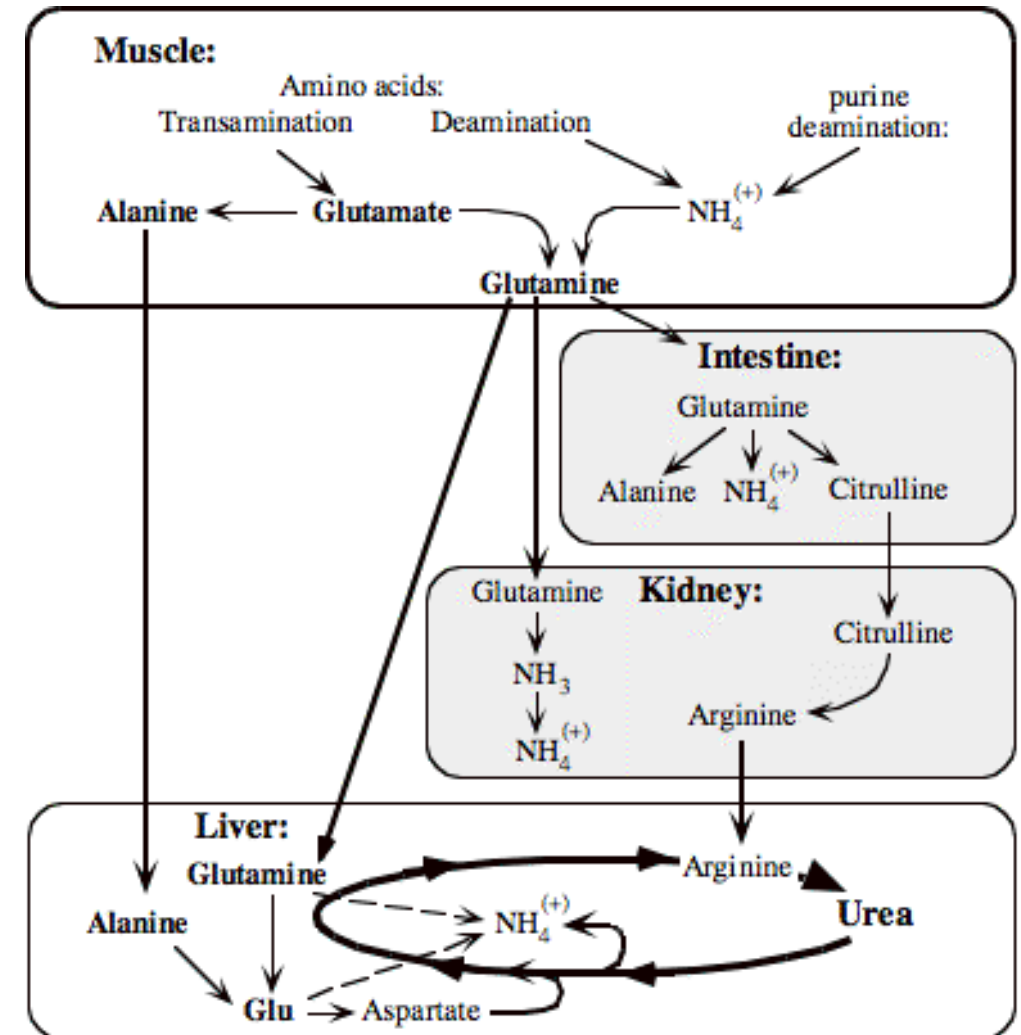
Циклусот на Аланин овозможува поврзување на метаболизмот на јаглехидрати со метаболизмот на аминокиселини

- При мускулна работа се одвиваат два процеси за да се обезбеди енергија: глюкозата се разградува до пируват (анаеробно разградување до пируват) и мускулните протеини се разградуваат до аминокиселини и нивни составни делови.
- Вишокот на амонијак се сврзува со глутамат и се пренесува на пируват.
- Ензим: АЛАНИН АМИНОТРАНСФЕРАЗА – катализира претворба на пируват во аланин.
- Аланинот е мала и неутрална молекула, која лесно се пренесува преку крвта во црниот дроб.
- На ниво на црниот дроб се одвива реакција на трансаминација од аланин на α -кетоглутарат.
- Образуваниот пируват, преку глуконеогенеза учествува во формирање на глюкоза, која преку крвотокот се внесува во мускулите и се складира како извор на енергија.



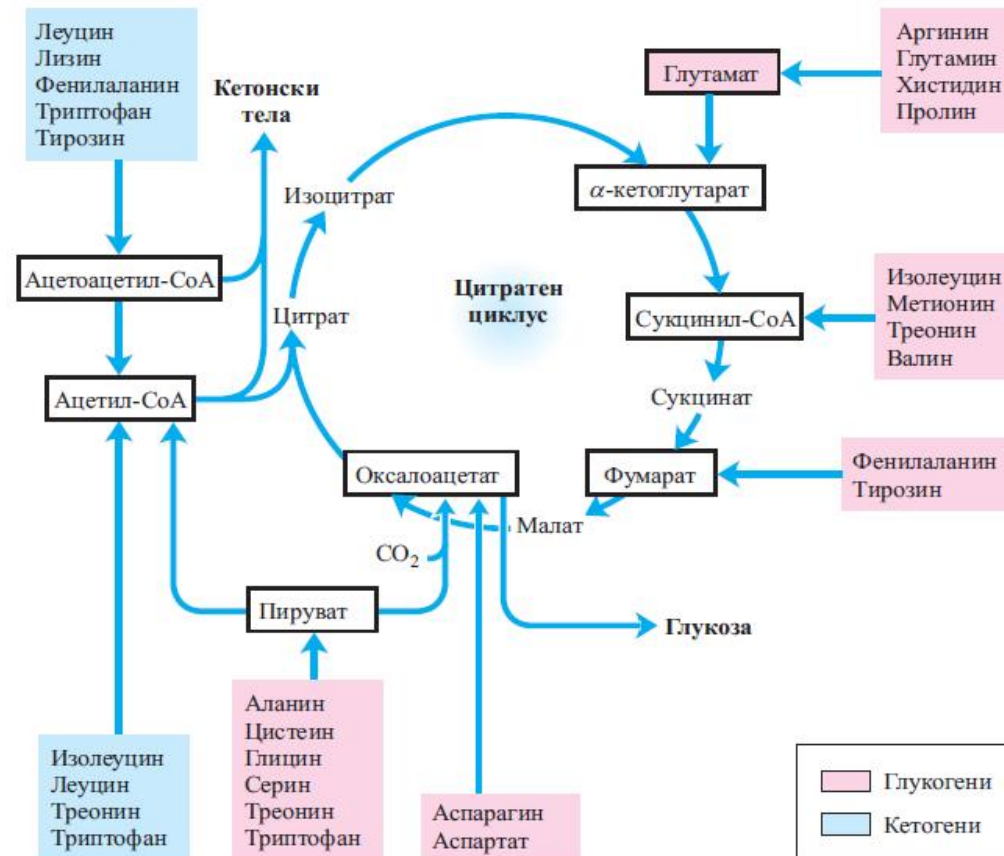
Други органи може да се вклучат во метаболизмот на азотот од аминокиселините

- Амино групата од глутаминот може да се отстрани во тенкото црево и во бубрезите.
- Во бубрезите процесот е фаворизиран во кисела средина, при што амонијакот се протонира и се екскретира во урината.
- Овој метаболички процес се одвива ретко, во услови кога има засилено разградување на протеини и како компензација на организмот во случаи на ацидоза.



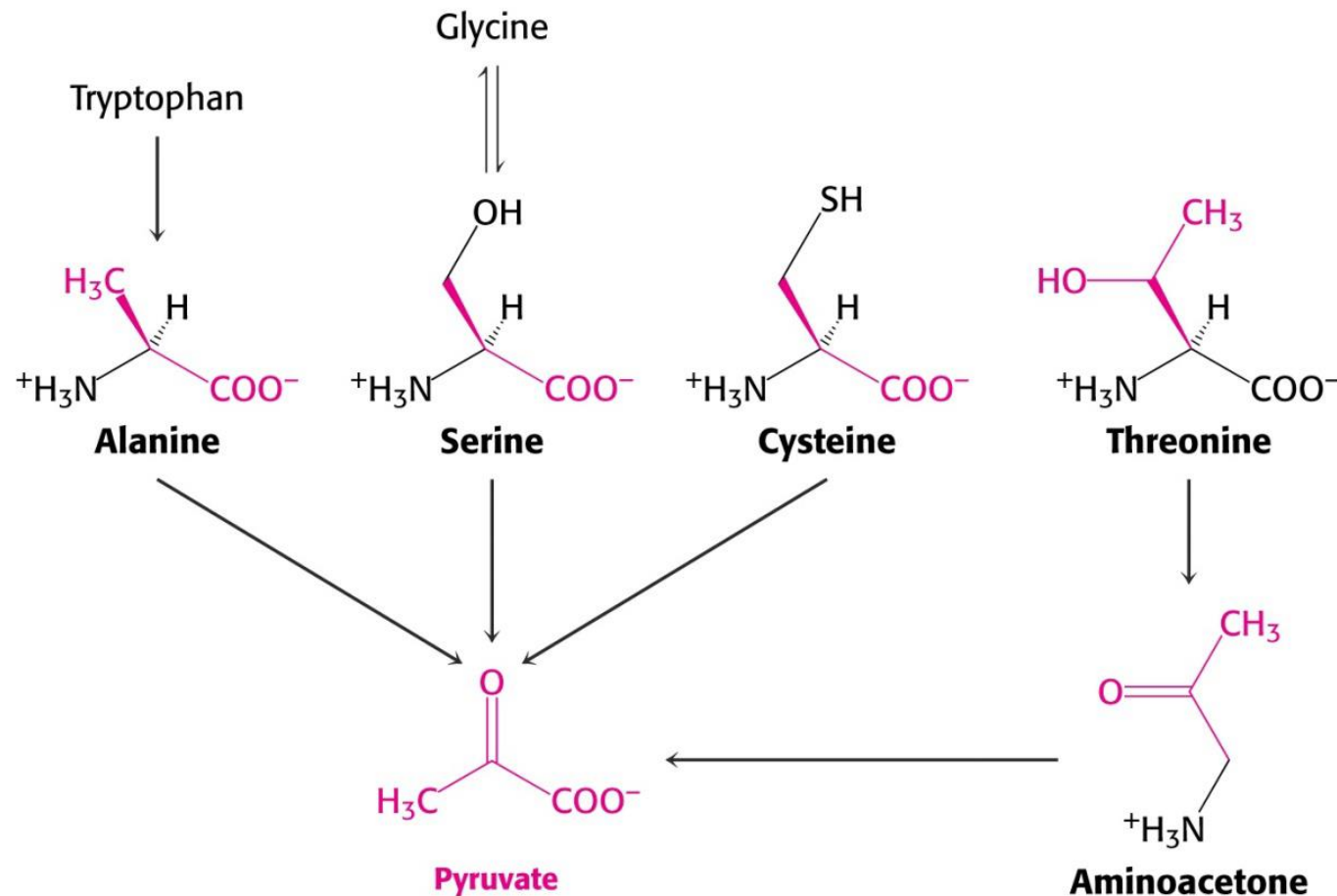
Што се случува со јаглородните низи на аминокиселините?

- Јаглородните низи на аминокиселините се разградуваат со цел да формираат интермедиерни соединенија кои можат понатаму да се вклучат во некој од катаболичките или синтетските процеси.
- Сите 20 аминокиселини се подложни на реакции на разградување на јаглородната низа.
- Постојат 7 можни продукти од разградувањето на 20-те аминокиселини (означени во бели правоаголници со црна рамка).

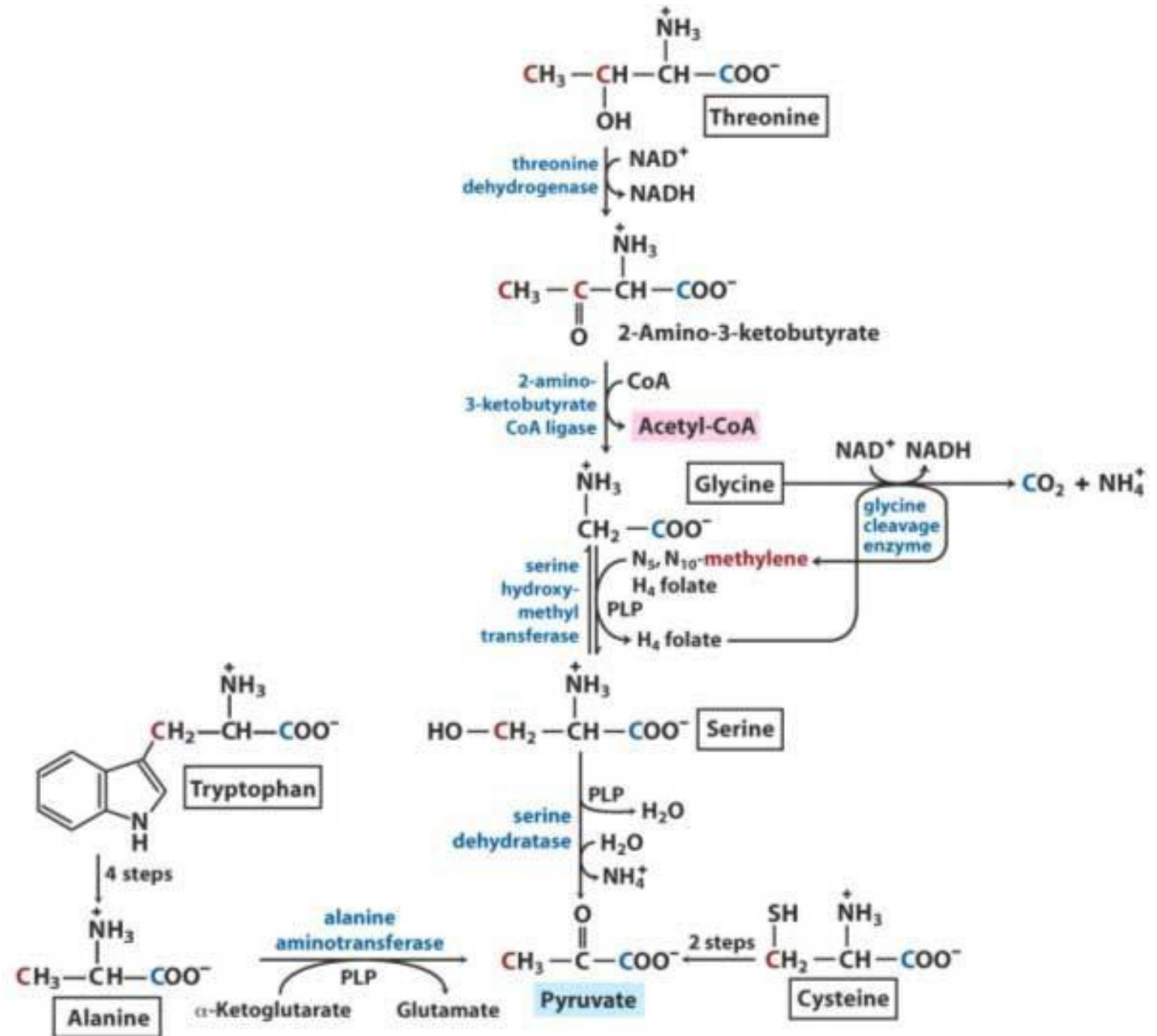


Крајниот продукт на разградувањето на С-низата на аминокиселините зависи од бројот на С-атоми во низата

- Аминокиселините со 3 јаглеродни атоми во структурата се разградуваат до **ПИРУВАТ**.

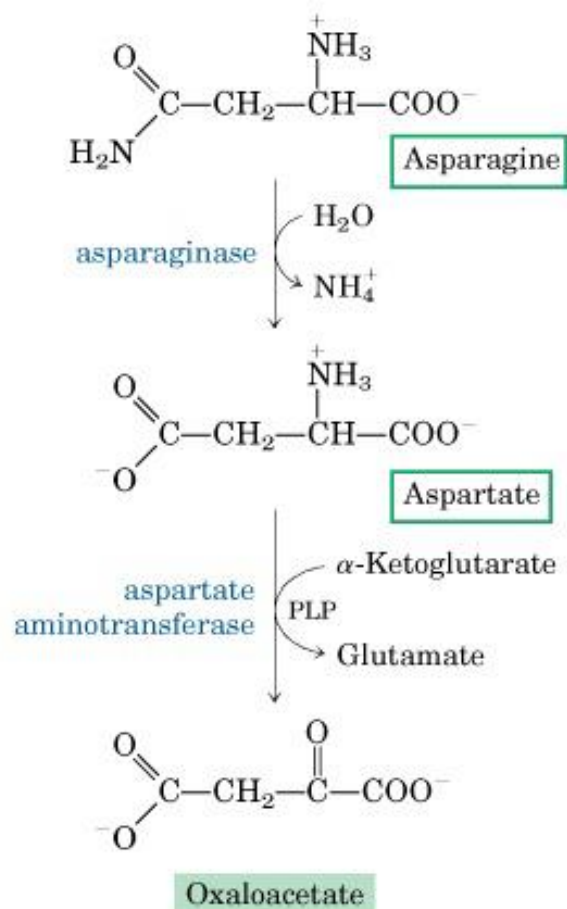


Процесот на разградување на треонин, серин, триптофан и аланин до пируват е сложен процес со многу ензимски катализирани реакции

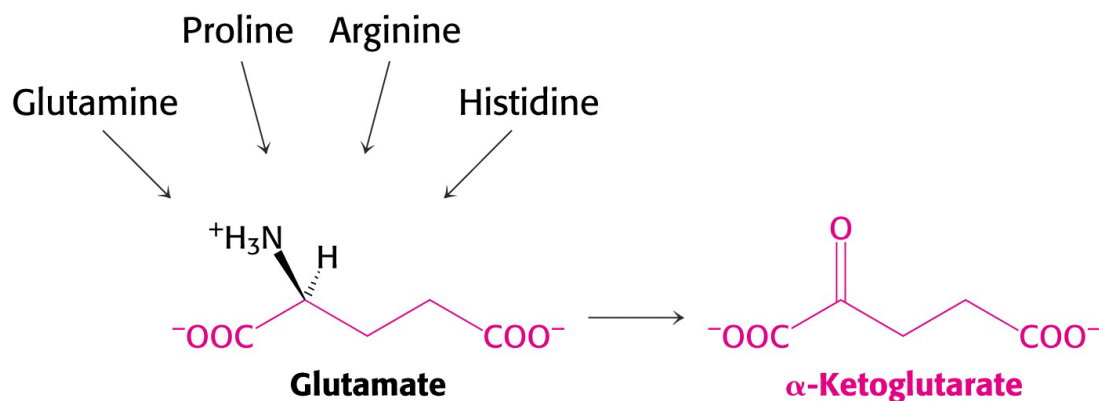


Крајниот продукт на разградувањето на C-низата на аминокиселините зависи од бројот на C-атоми во низата

- Аминокиселините со 4 јаглородни атоми во структурата се разградуваат до **ОКСАЛАЦЕТАТ**.

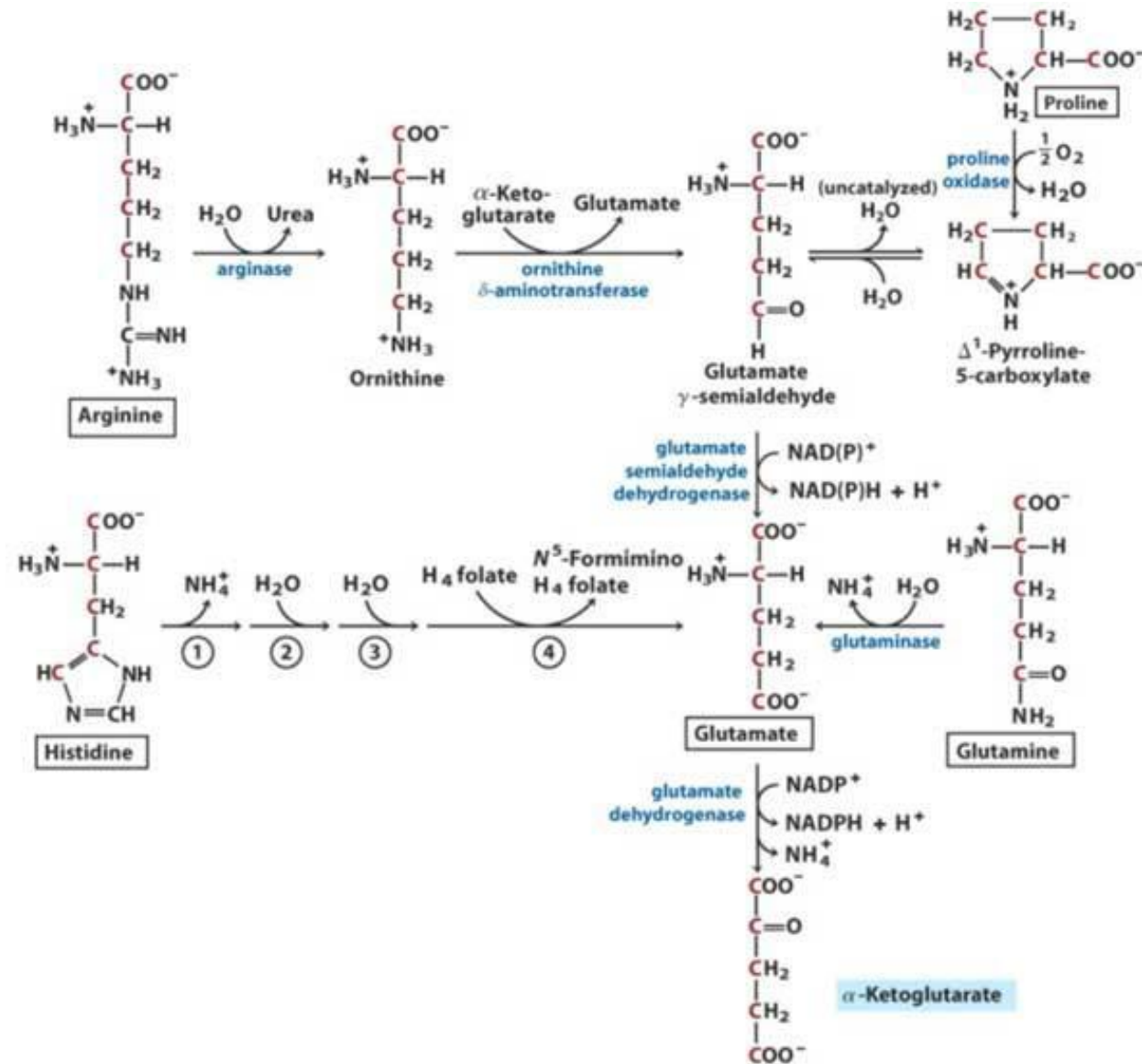


- Аминокиселините со 5 јаглородни атоми во структурата се разградуваат до **α -КЕТОГЛУТАРАТ**.

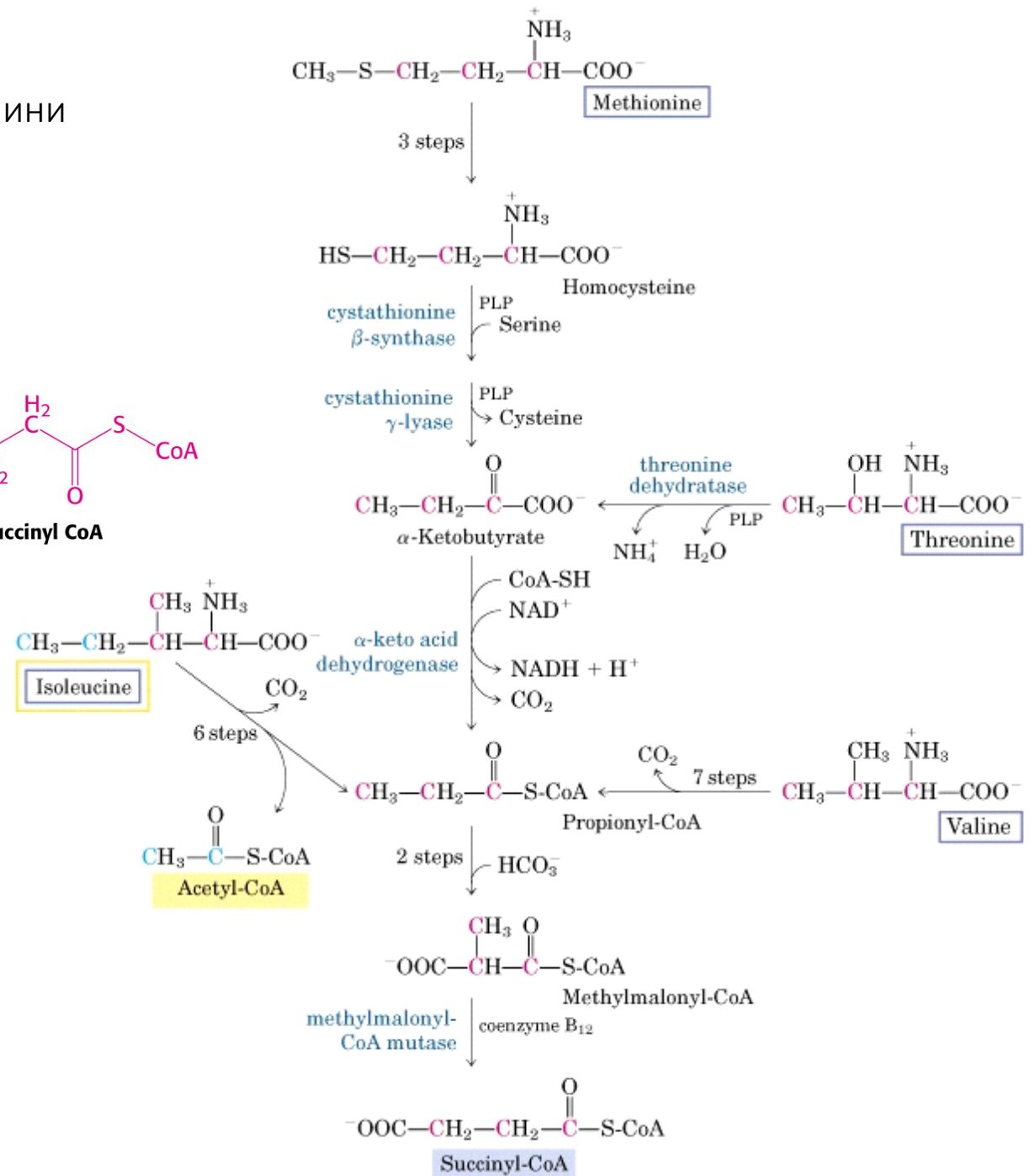
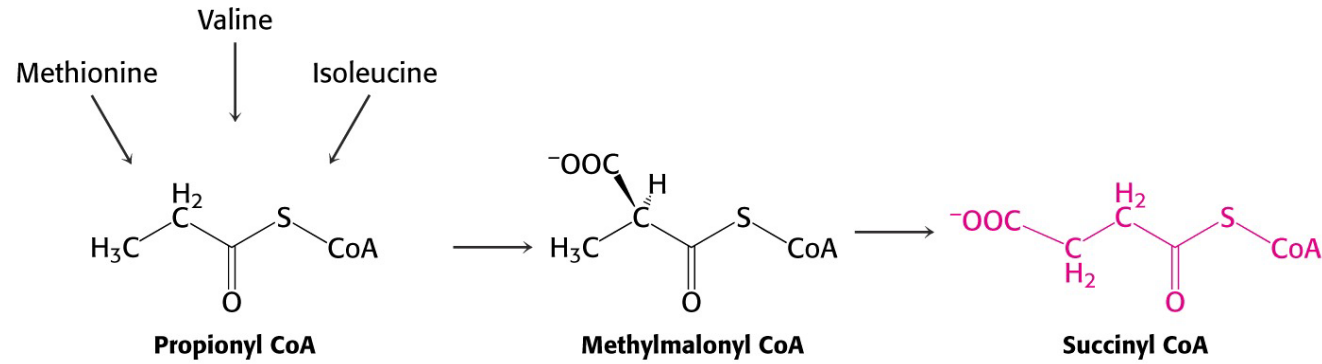


- АК вршат трансфер на amino група на глутамат, кој понатаму со оксидативна деаминација образува α -кето глутарат.
- Потсеетување: α -кетоглутаратот претставува клучна α -кето киселина (акцептор) на amino група во реакции на трансминација.

Претворбата на страничните низи на аминокиселините до глутамат и α -кето глутарат се одвива преку сложени ензимски катализирани реакции

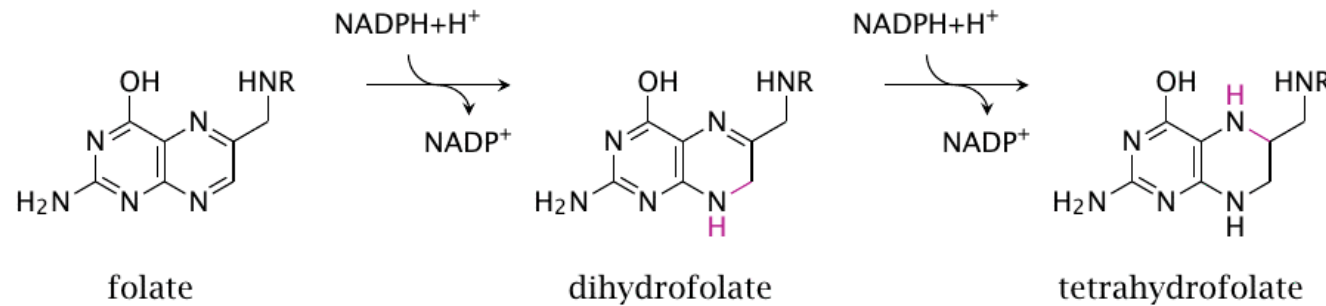


Јаглеродните низи на неколку неполярни аминокиселини образуваат **СУКЦИНИЛ КОЕНЗИМ А**



Улога на тетрахидрофолат во метаболизмот на аминокиселини

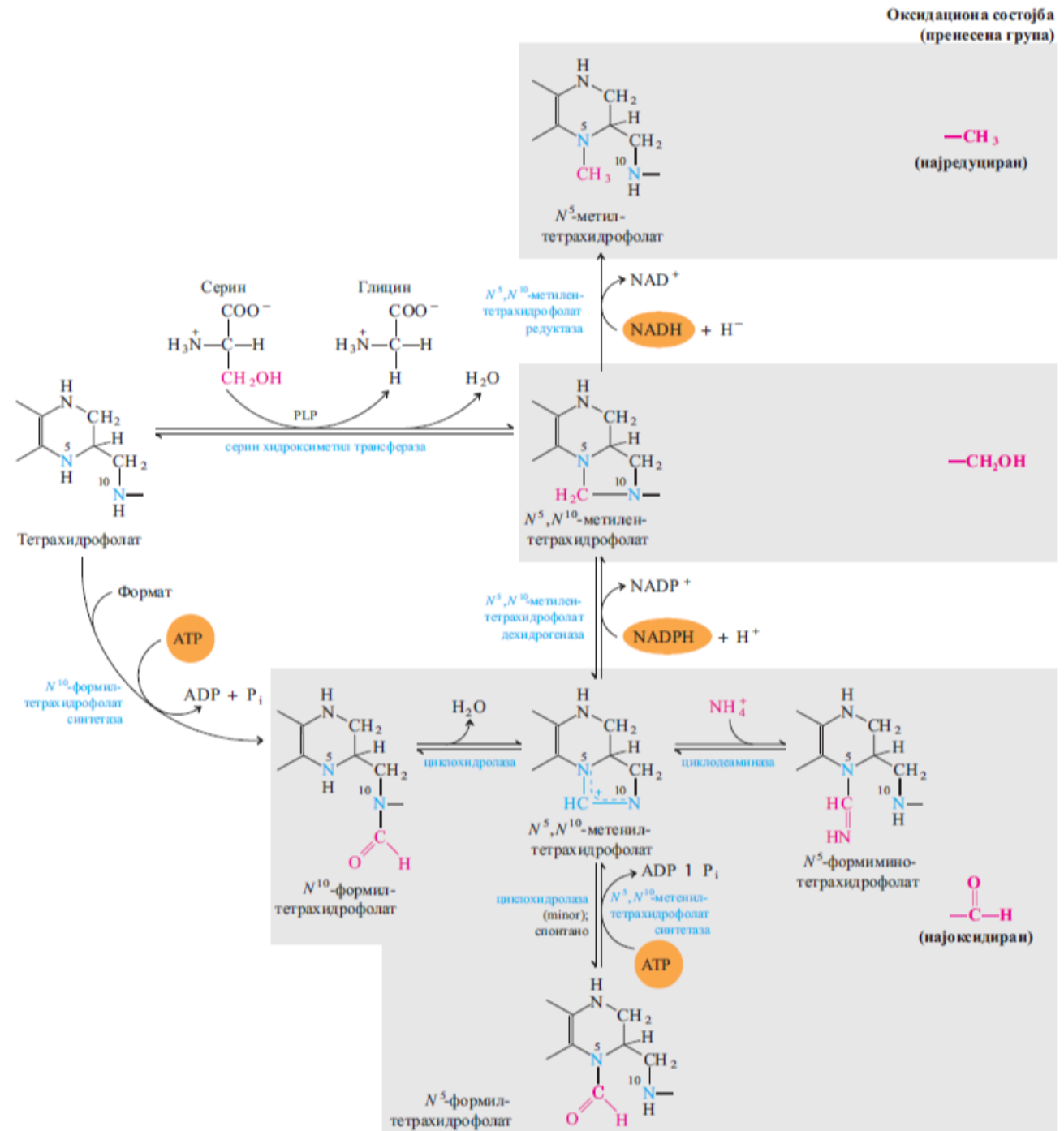
- Тетрахидрофолатот е клучен кофактор во неколку метаболички претворби на аминокиселините кои главно вклучуваат пренос на метил групи во различни оксидациски состојби (метил-, метилен- формил-).
- Тетрахидрофолатот се образува во организмот со редукција од фолна киселина (преку интермедиер дихидрофолат).



- Реакции во метаболизмот на аминокиселините кои се одвиваат со посредство на тетрахидрофолат:
 - Претворба на серин до глицин
 - Образување на N¹⁰-тетрахидрофолат – прекурсор за синтеза на пурински бази
 - Отстранување на хомоцистеин од организмот (високи концентрации на хомоцистеин во крвта претставуваат ризик за инфаркт)
 - Синтеза на биоактивни амини

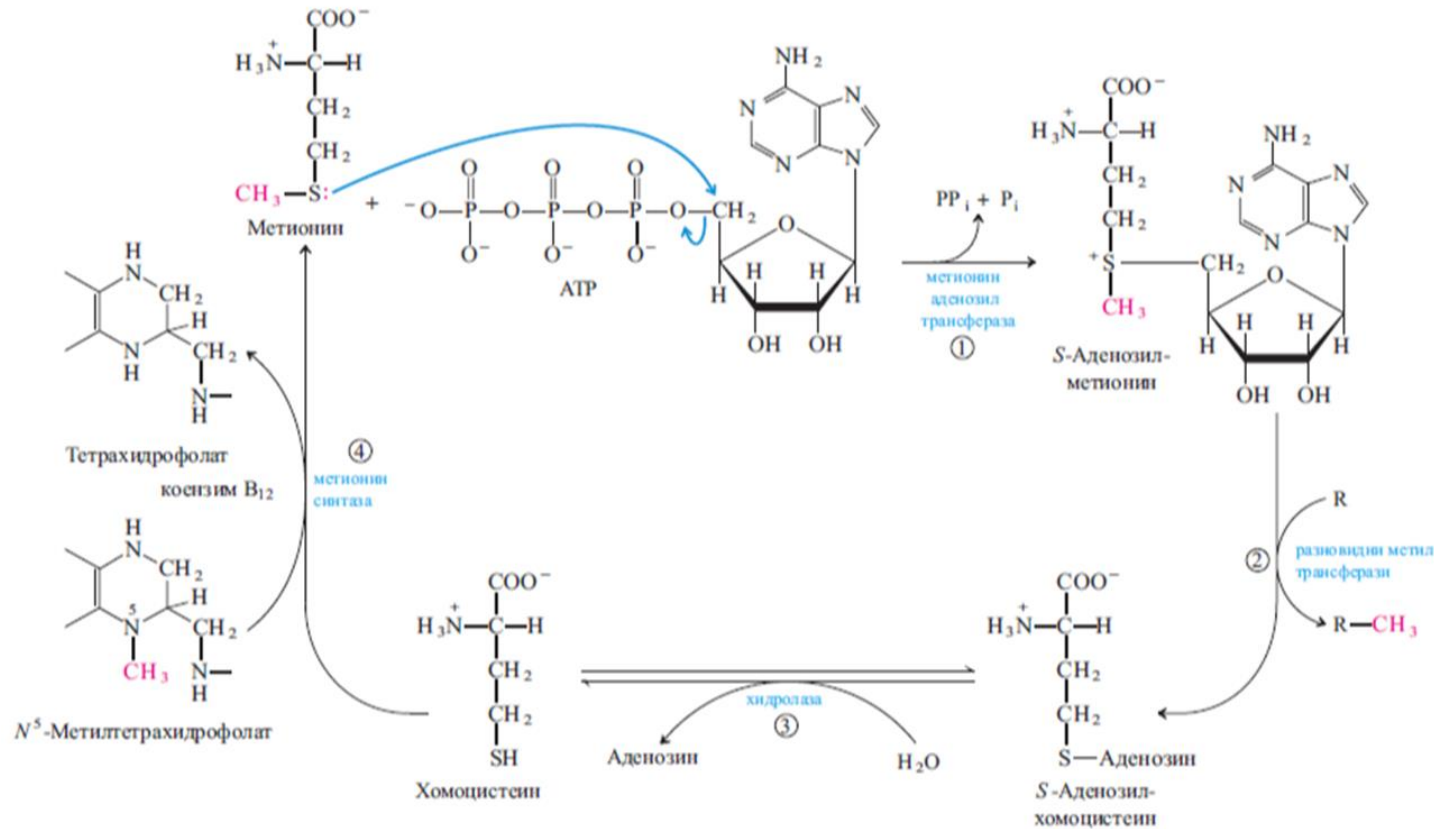
Претворба на еднојаглеродни единици кај тетра hidrofolатот.

- Различните молекулски видови на пренесената група се групирани според оксидационата состојба и се претставени во засенчени правоаголници.
- Најредуцираните се најгоре, додека, пак, најдолу на сликата се најоксидираните форми.



Не треба да се учи за испит

Синтезата на метионин и S-аденозилметионин се одвиваат со посредство на тетрахидрофолат

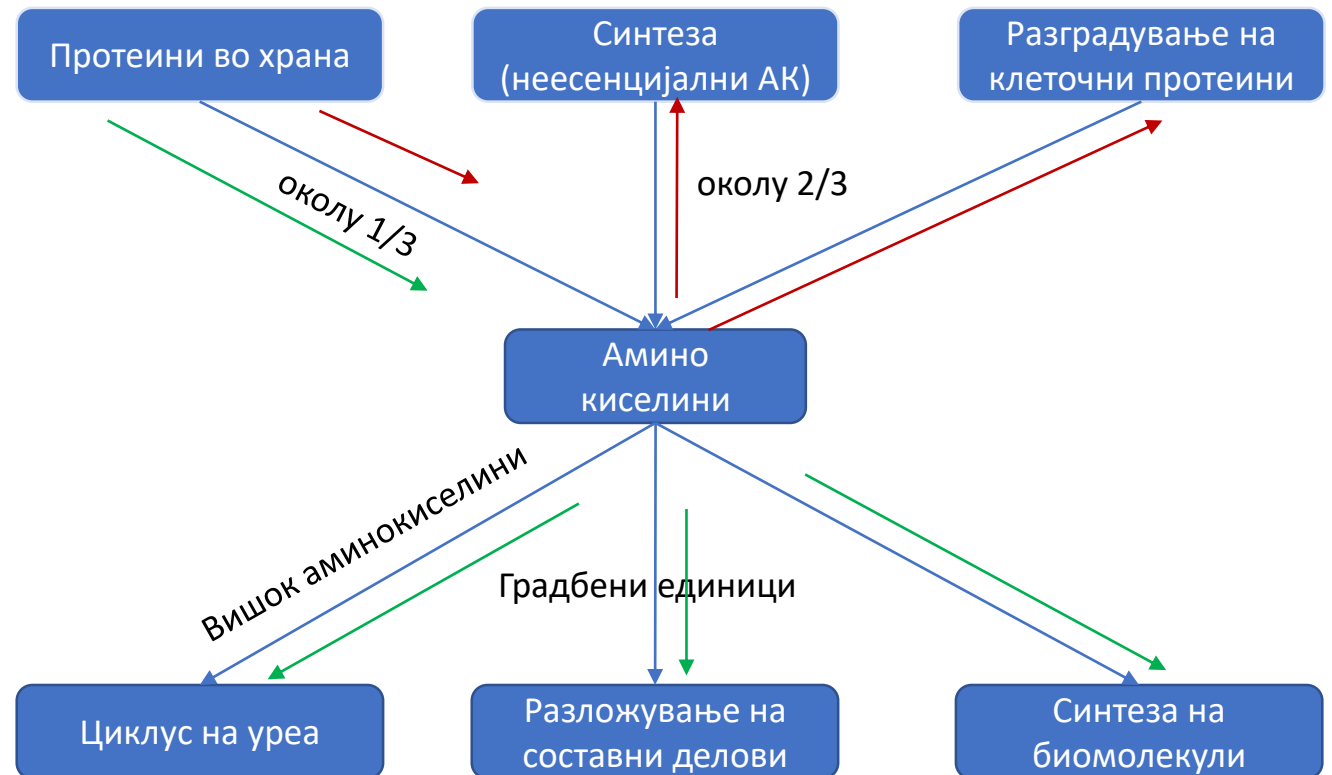


Тетрахидроборотот учествува во реакцијата 4):

- Ензим: метионин синтаза – катализира пренос на метил групата до кобаламин, при што се образува метил кобаламин, кој понатаму служи како донор на метил групи при формирањето на метионин.

Аминокиселините и продуктите на нивно разградување се вклучуваат во разни метаболички процеси во организмот

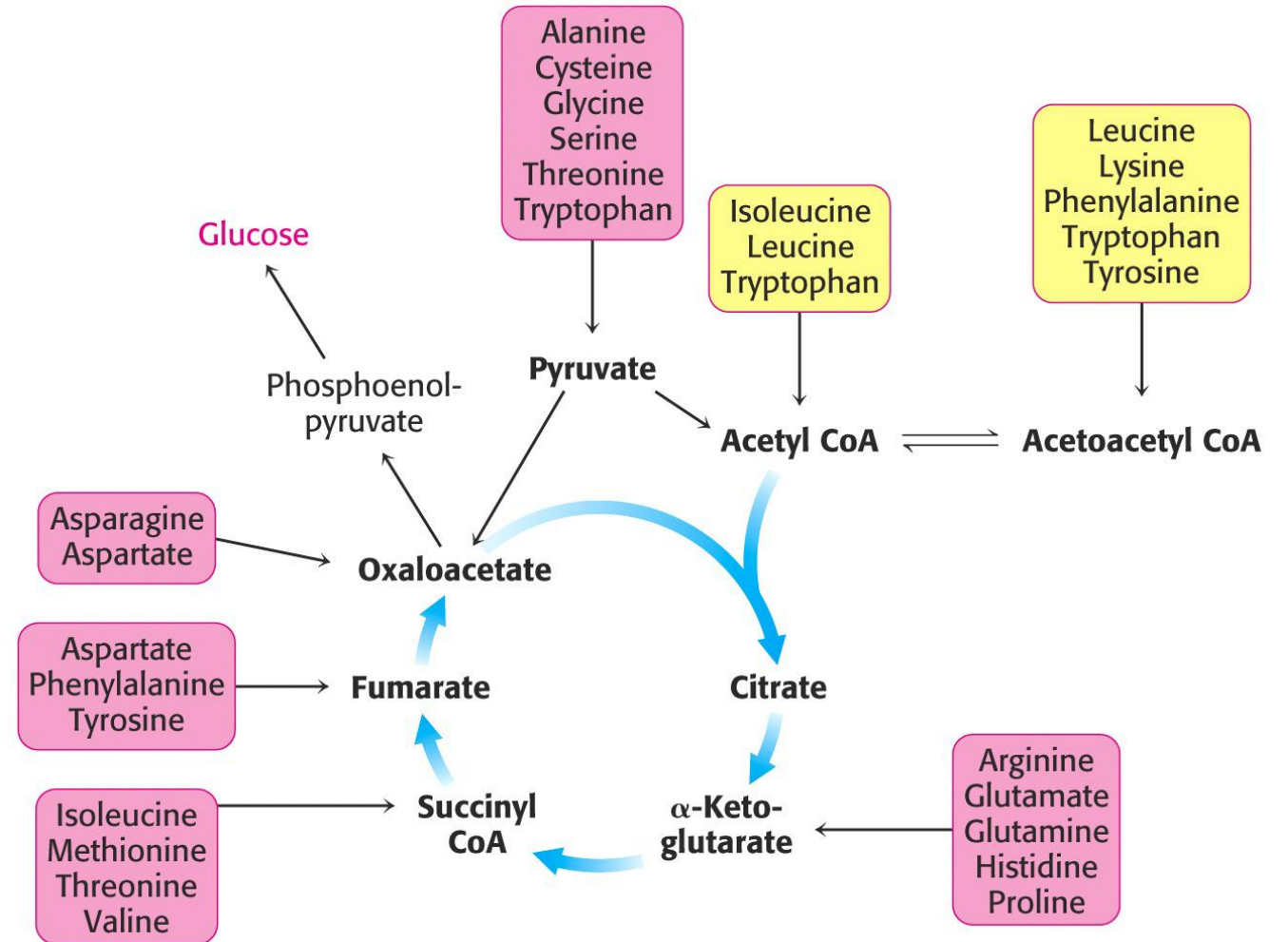
- Аминокиселините постојано се рециклираат – одржување на рамнотежата во организмот.
- При поголем внес на протеини рамнотежата се поместува кон системите за нивно разградување и/или екскреција.
- При намален внес на протеини, рамнотежата се поместува кон нивна биосинтеза.
- Протеините и продуктите на нивниот катаболизам се искористуваат како компоненти во метаболизмот на јаглехидрати и метаболизмот на липиди.



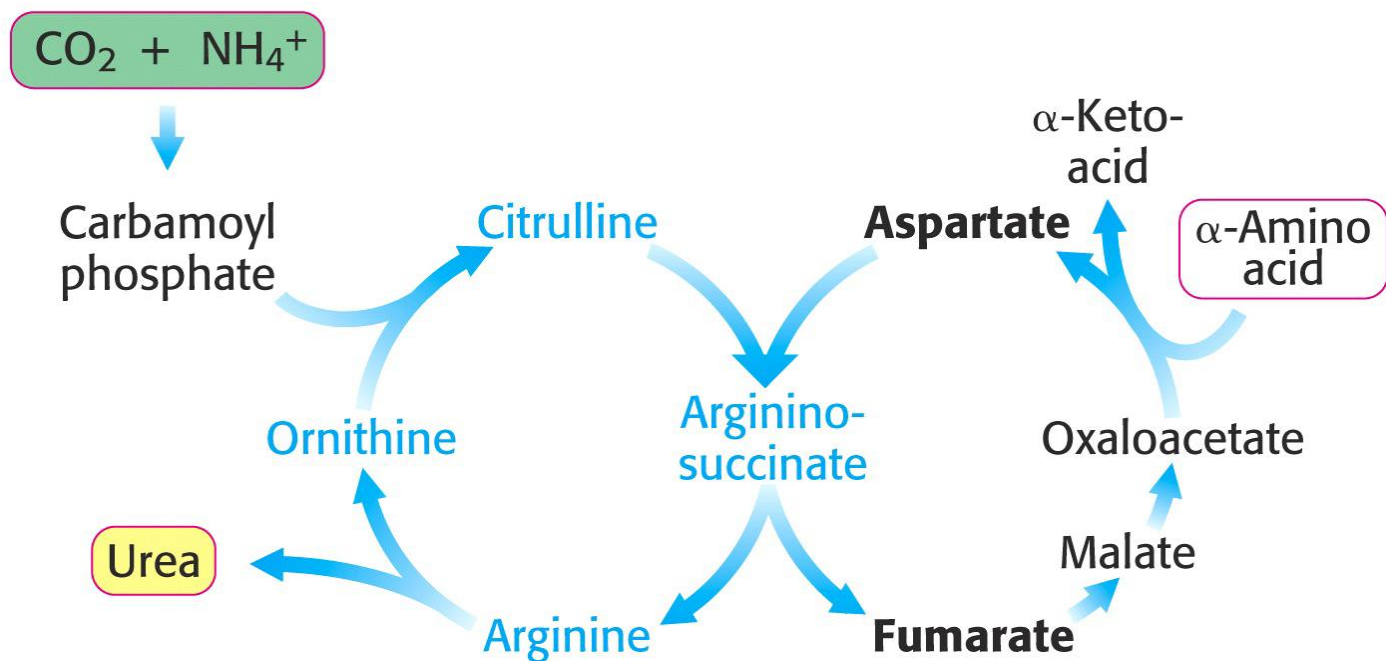
Продуктите на разградување на јаглеродните низи определуваат каде ќе се искористат аминокиселините

- Аминокиселините се поделени во зависност од улогата на интермедиерите формирани со нивно разградување
- **Глукогени аминокиселини** – се разградуваат до интермедиери кои можат да се претворат во глюкоза (се вклучуваат во метаболизмот на јаглехидрати)
- **Кетогени аминокиселини** – се разградуваат до интермедиери кои формираат кетонски тела (се вклучуваат во метаболизмот на липиди)

Најголем дел од аминокиселините се глукогени, само Leu, Lys се строго кетогени.



Поврзаност на циклусот на уреа со циклусот на лимонска киселина



- Фумаратот кој се формира во реакцијата #4 од циклусот на уреа, може да се вклучи во циклусот на лимонска киселина (формирање на оксалоацетат преку малат).
- Оксалоацетатот може да се претвори во аспартат (трансаминација)
- Аспартатот (донатор на вториот N атом во циклусот на уреа, реакција #3), служи како преносна молекула за amino групи од други аминокиселини во циклусот на уреа.

Клинички состојби поврзани со дефекти во метаболизмот на аминокиселини

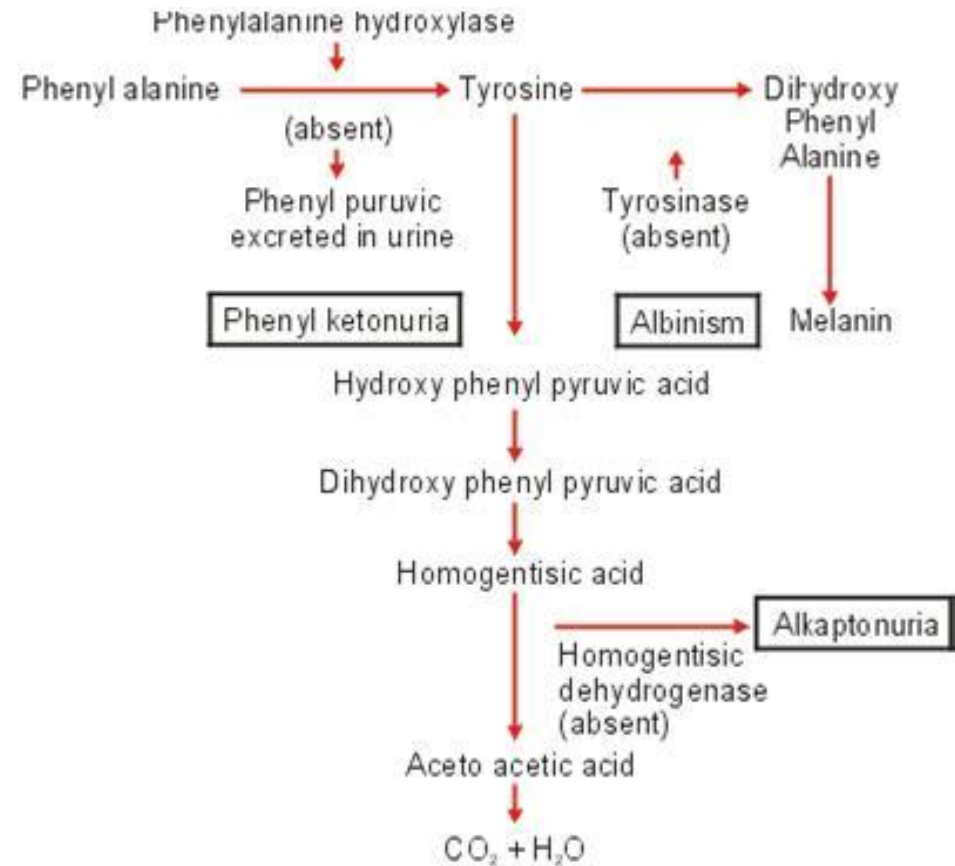
Заболување	Застапеност на 100000 новородени	Процес
Албинизам	<3	Синтеза на меланин од тирозин
Алкаптонурија	<0.4	Разградување на тирозин
Аргининемија	<0.5	Циклус на уреа
Аргининосукцининска ацидемија	<1.5	Циклус на уреа
Недостаток на карбамоли синтетаза I	<0.5	Циклус на уреа
Хомоцистинурија	<0.5	Разградување на метионин
Maple syrup urine disease	<0.4	Разградување на изолеуцин, валин и леуцин
Метилмалонска ацидемија	<0.5	Претворба на пропионил-CoA до сукцинил CoA
Фенилкетонурија	<8	Претворба на фенилаланин до тирозин

Албинизам

Причина: Недостаток на ензимот фенилаланин хидроксилаза и неможност на претворба на фенилаланин во тирозин и понатаму тирозиназа (тирозин до дихидрофенилаланин)

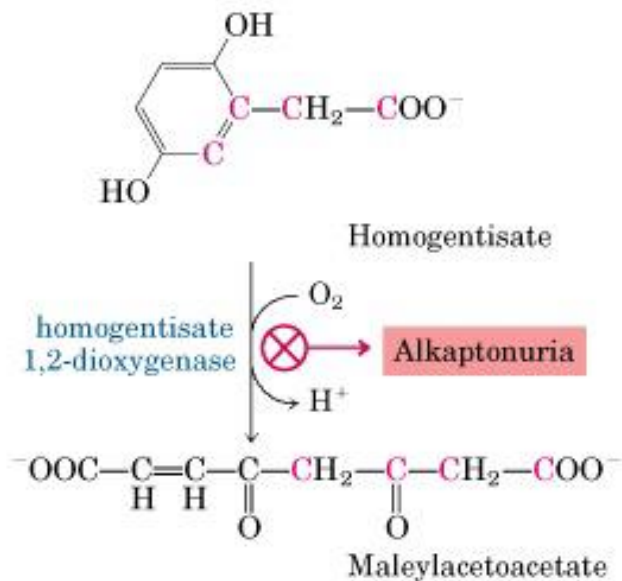
Последица/Манифестација: Недостаток на пигмент

Третман: не е потребен



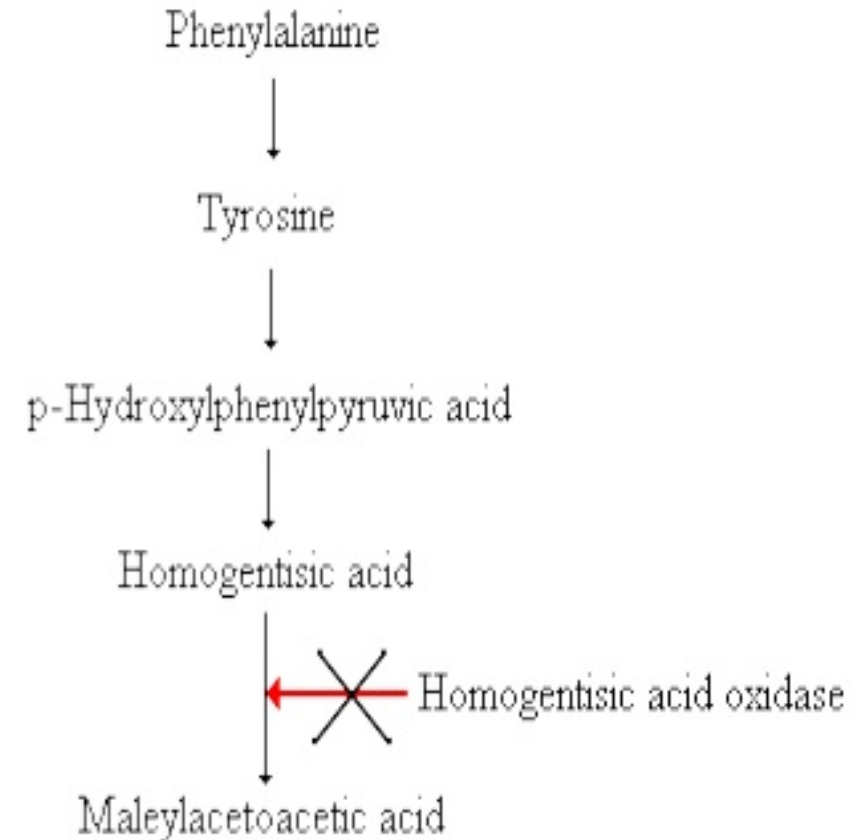
Алкаптонурија предизвикува акумулација на хомогентисат во урина

Причина: Мутација во генот кој го кодира ензимот хомогентисат 1,2-диоксигеназа



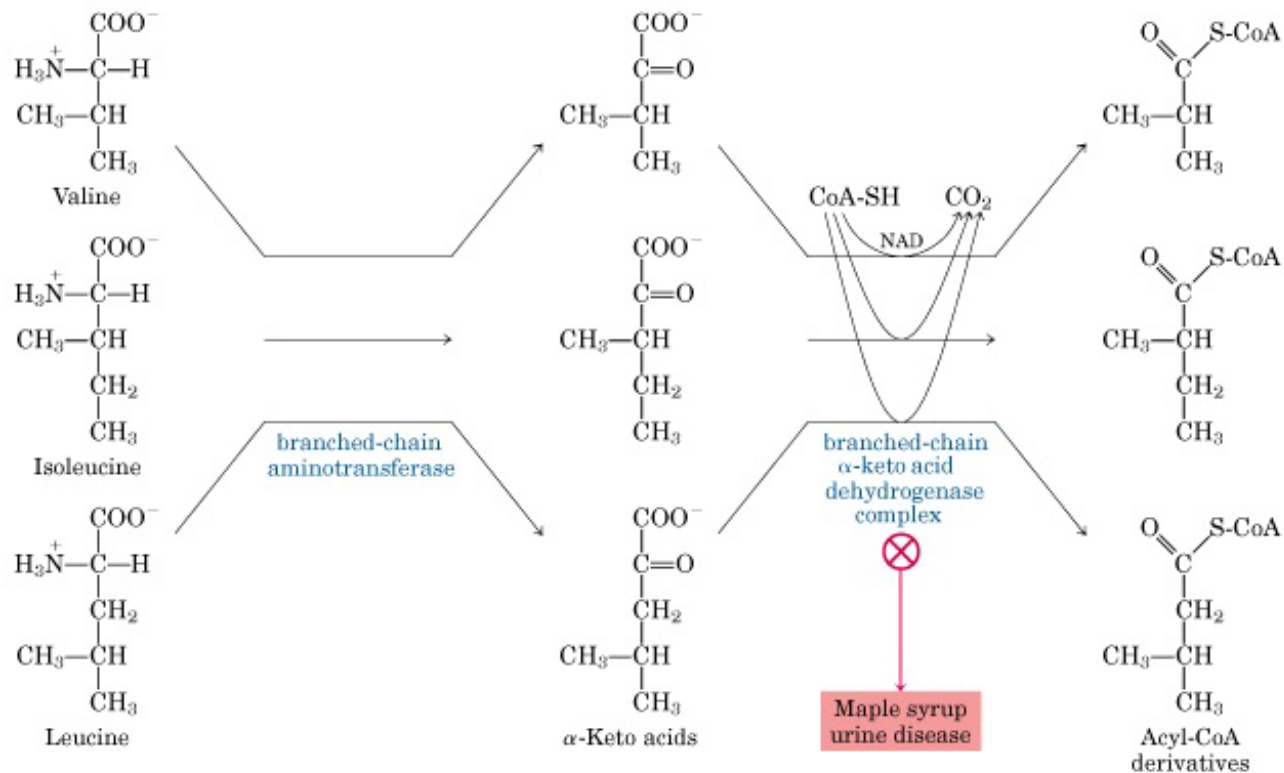
Последица/Манифестација: Урината добива темна боја поради оксидација на хомогентисатот

Третман: не е потребен



Maple syrup urine disease

Прилина: Мутација во генот кој го кодира ензимскиот комплекс одговорен за разградување на страничните низи на валин, леуцин и изолеуцин.

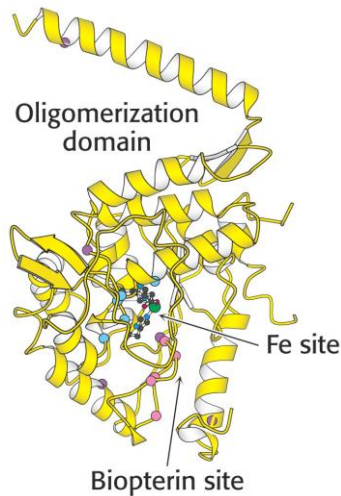


Последица/Манифестација: Урината добива карактеристичен мирис на јаворов сируп; ментална и физичка ретардација.

Третман: строго регулирана исхрана со намален внес на валин, изолеуцин и леуцин која мора да се започне рано во животот.

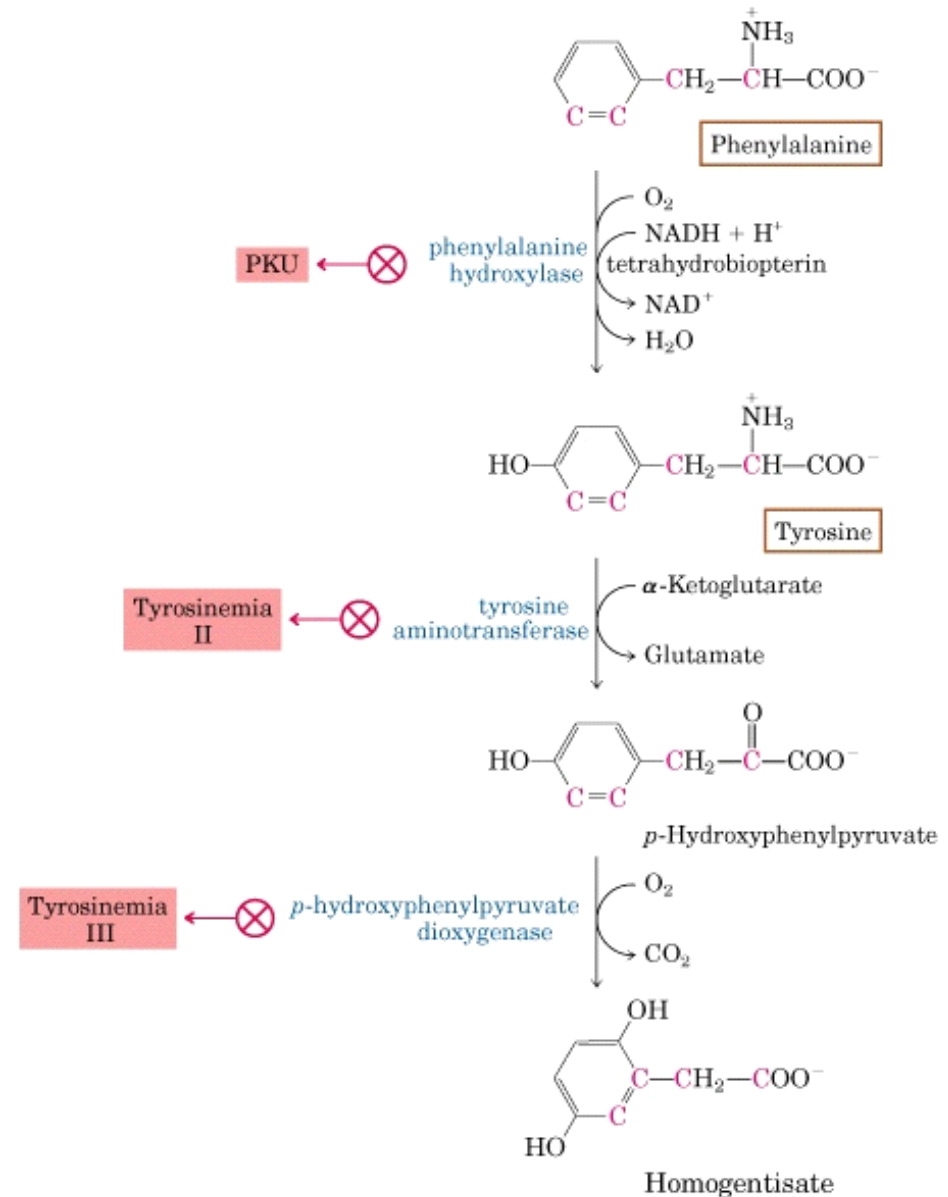
Фенилкетонурија е една од најчестите заболувања поврзани со метаболизмот на аминокиселини

Причина: Мутација во генот кој го кодира ензимот фенилаланин хидроксилаза



Последица/Манифестација: Вишок и акумулација на фенилаланин во организмот предизвикува тешка ментална ретардација.

Третман: строго регулиран внес на фенилаланин



Резиме на темата

- Амонијакот е токсичен продукт на разградувањето на аминокиселините и мора да се исфрли од организмот.
- Циклусот на уреа и Циклусот на аланин во посредство на глутамат и аспартат овозможуваат сврсување на амонијакот
- Аминокиселинските јаглородни низи се вклучуваат како меѓупродукти во метаболичките процеси
- Крајниот продукт на разградување на јаглородните низи на аминокиселините зависи од бројот на С-атоми.
- Аминокиселините се поделени на глукогени и кетогени во зависност од местото каде нивните продукти се вклучуваат во метаболизмот
- Повеќе клинички состојби поврзани со дефекти во метаболизмот на аминокиселини, но истите се значително ретки во генералната популација и најчесто се фатални за организмот.