

Metabolismus vybraných aminokyselin

© Biochemický ústav LF MU (J.D., E.T.)
2012

Rozdělení aminokyselin podle katabolismu není absolutní

- **Glukogenní (13)** - většina, poskytují pyruvát nebo meziprodukty citrátového cyklu
- **Ketogenní (2)** - Leu, Lys
vzniká acetyl-CoA a acetacetát
- **Smíšené (5)** - Thr, Ile, Phe, Tyr, Trp

Meziprodukty katabolismu aminokyselin

Ser, Gly, Thr, Ala, Cys, Trp

pyruvát

glukosa

Ile, Leu, Lys, Thr

acetyl-CoA

acetoacetát

Leu, Lys, Phe, Trp, T

Asp, Asn oxalacetát

CC

Phe, Tyr
Asp fumarát

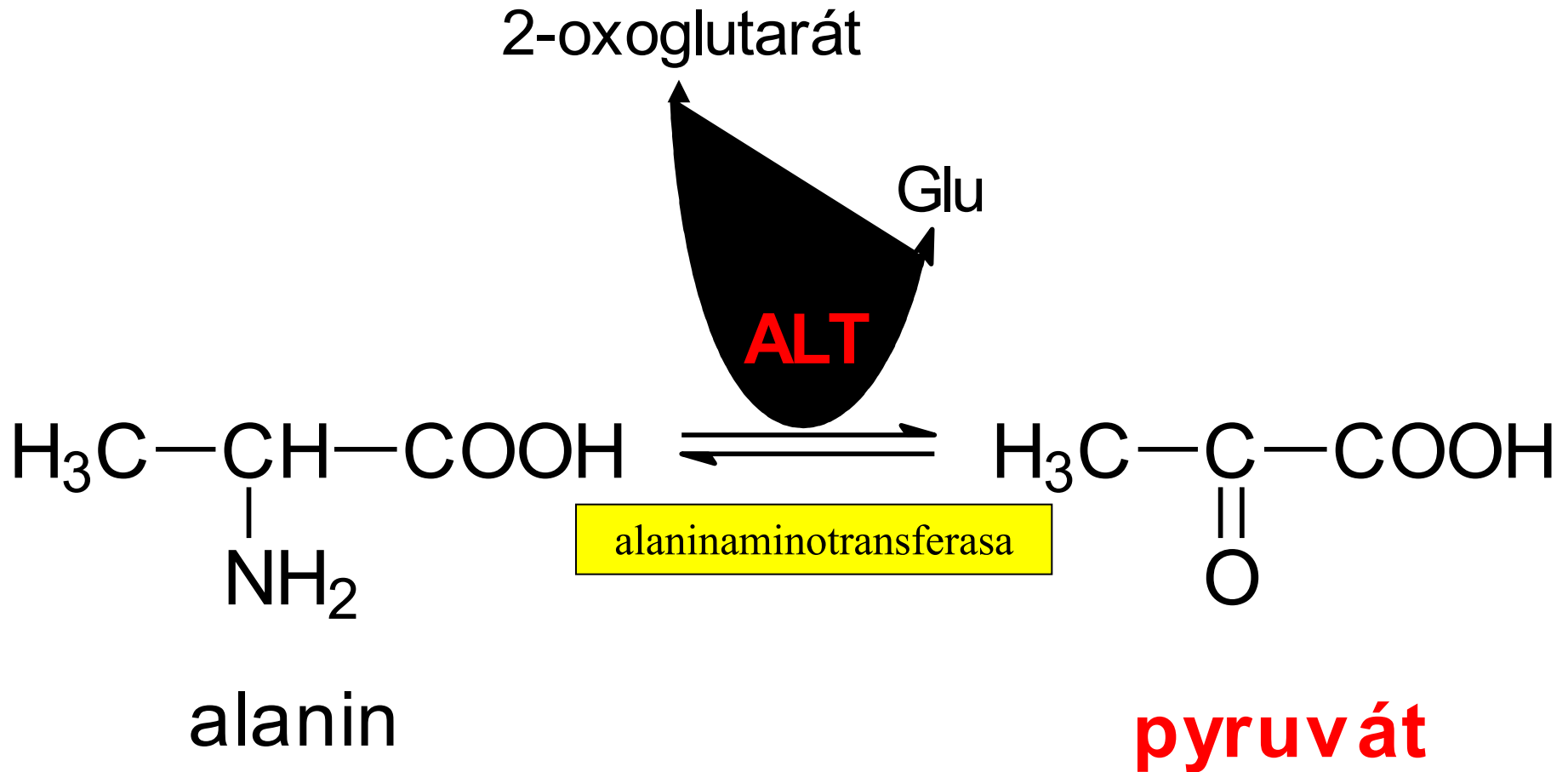
2-oxoglutarát Arg, Glu, Gln, His, Pro

sukcinyl-CoA

Ile, Val, Met,

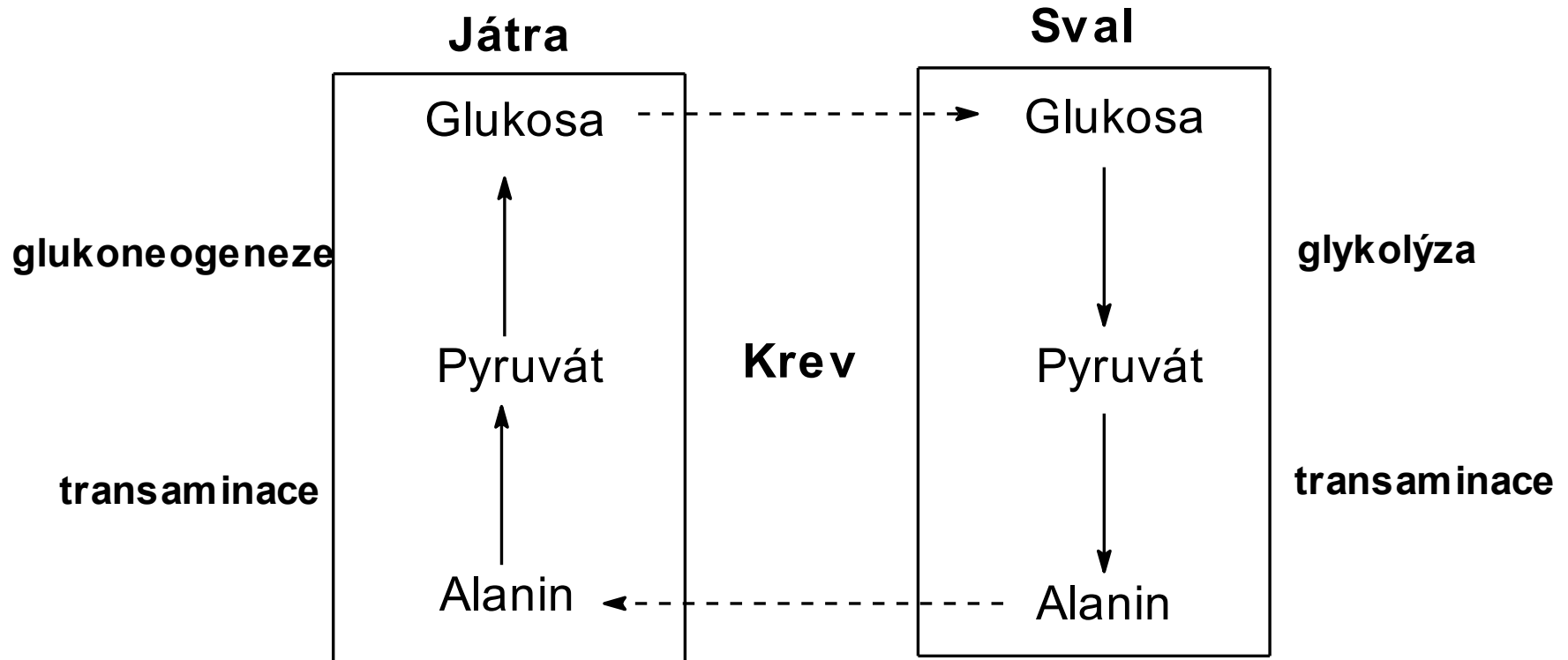
Alanin

Transaminace alaninu



Glukoso-alaninový cyklus

Probíhá během hladovění



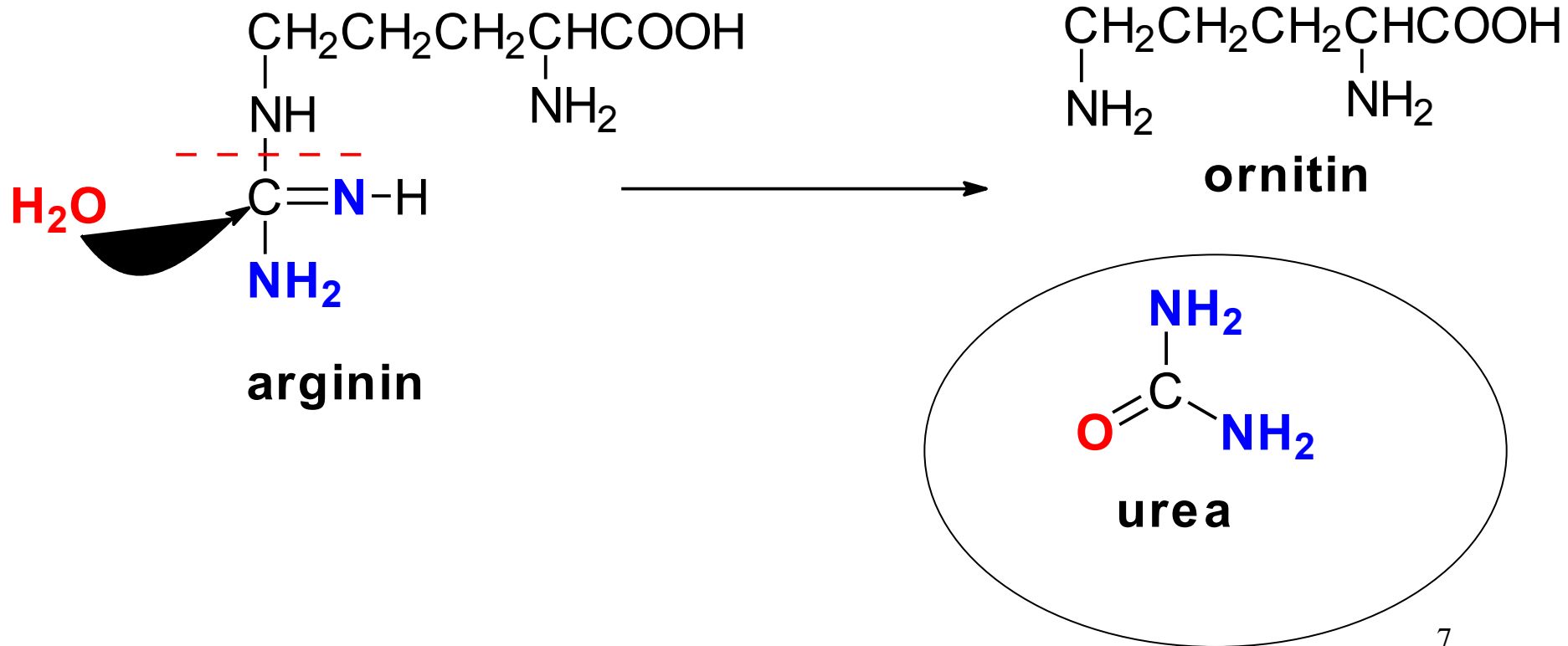
- alanin lze považovat za transportní formu dusíku uvolňovanou ze svalu do cirkulace
- v játrech je alanin substrátem glukoneogeneze

Alanin - shrnutí

- snadno vzniká transaminací z pyruvátu
- ALT je klinicky významný enzym, nejvíce zastoupen v játrech, zvýšená kat. konc. v séru - indikátor hepatopatií
- do cirkulace je alanin uvolňován hlavně svalovou tkání
- druhá nejvíce zastoupená AK v krvi (v postresorpční fázi)
- podmíněně esenciální AK (při metabolickém stresu) – významný substrát pro glukoneogenezi v játrech

Arginin

Je meziproduktem při syntéze močoviny - hydrolyza argininu poskytuje močovinu



Vznik oxidu dusnatého z argininu

NO je tzv. endotelový relaxační faktor.

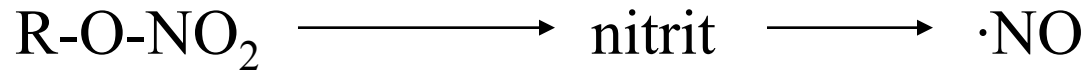
Tvoří se pomocí nitroxidsyntázy (NOS)

Ta se nachází v cévním endotelu, v myocytech, CNS, makrofázích ad.

Oxid dusnatý má několik rolí.

V hladkých svalech vyvolává relaxaci, v CNS působí jako neurotransmitter, v makrofázích jsou koncentrace vysoké a působí cytotoxicky.

Léky typu organických nitrátů jsou zdrojem exogenního NO



Glyceroltrinitrát

Isosorbidinitrát

Terapie anginy pectoris

Vasodilatační účinek na arterie uvolní koronární spasmus a normalizuje prokrvení

Arginin - shrnutí

- podmíněně esenciální (v době růstu)
- nejbazičtější AK (guanidin)
- Metabolismem argininu se uvolňuje NO:– má význam pro vasodilataci cév, jako signální molekula v neuronech, působí toxicky na viry, bakterie parazity.

Serin

- Neesenciální, glukogenní AK
- Zdroj C1 fragmentů potřebných pro syntézu purinových apyrimidinových bází (vazba na tetrahydrofolát)
- Součást glycerofosfolipidů
- **Význam serinu v bílkovinách:**

Časté místo fosforylací

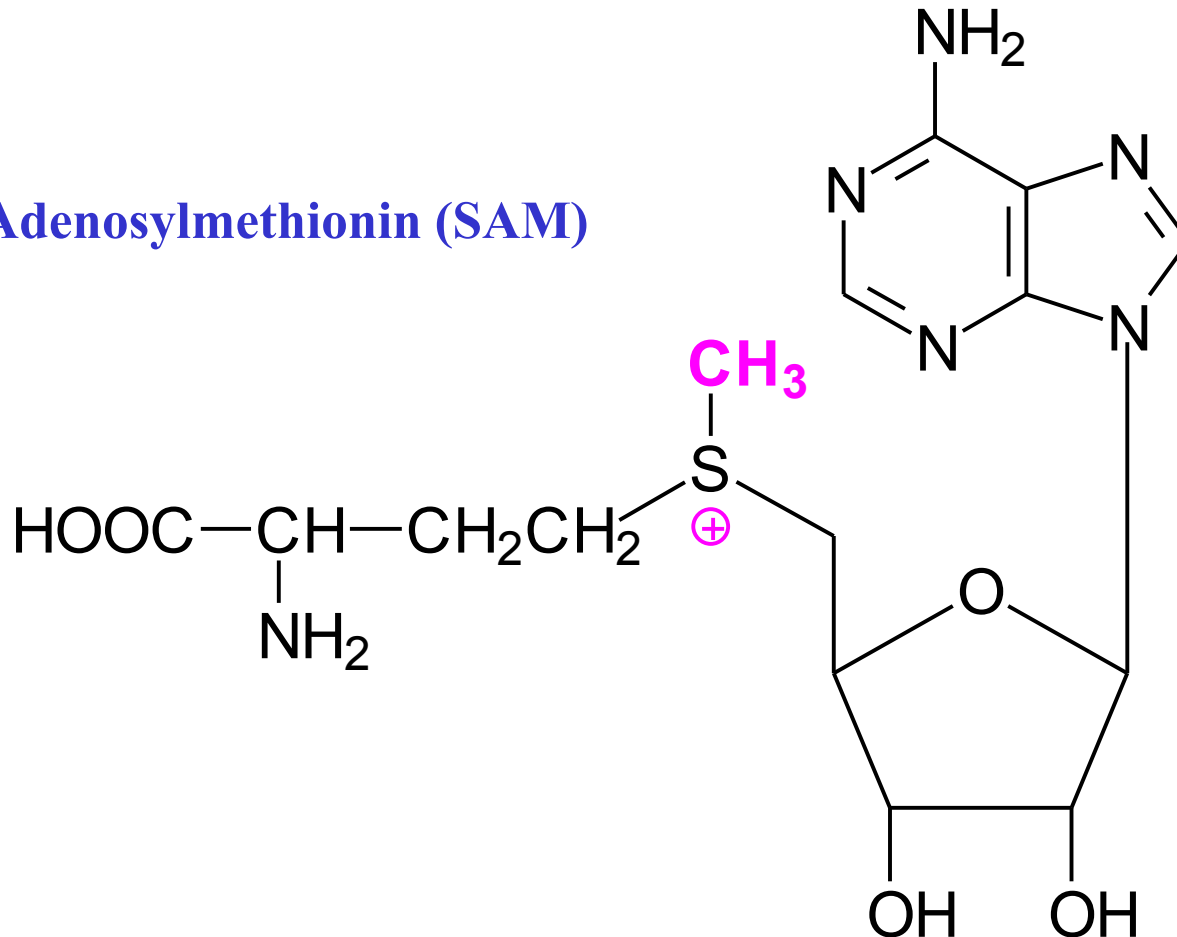
Vazba sacharidů *O*-glykosidovou vazbou

Často v aktivním místě enzymu (serinové proteasy)

Methionin

Methionin ve formě SAM je methylační činidlo při většině methylací

S-Adenosylmethionin (SAM)



Methionin - shrnutí

- esenciální AK, v potravě velmi málo
- methylační činidlo (SAM)
- při jeho metabolismu vzniká homocystein
- přeměňuje se na cystein (proto Cys není esenciální)

Homocystein je škodlivý

- mechanismus účinku není dosud úplně objasněn
- přímé působení na cévní stěnu – poškození epitelu
- zkracuje životnost trombocytů, snižuje fibrinolýzu
- podporuje vznik kyslíkových radikálů – poškození cévní stěny
- zvyšuje lipoperoxidaci LDL
- marker kardiovaskulárních onemocnění, zvýšená koncentrace v plazmě je rizikovým faktorem

Stanovení homocysteinu v plazmě se provádí ve většině laboratoří

K odstranění (přeměně) homocysteinu jsou třeba tři vitaminy: **kys. listová, kobalamin, pyridoxin**

Cystein

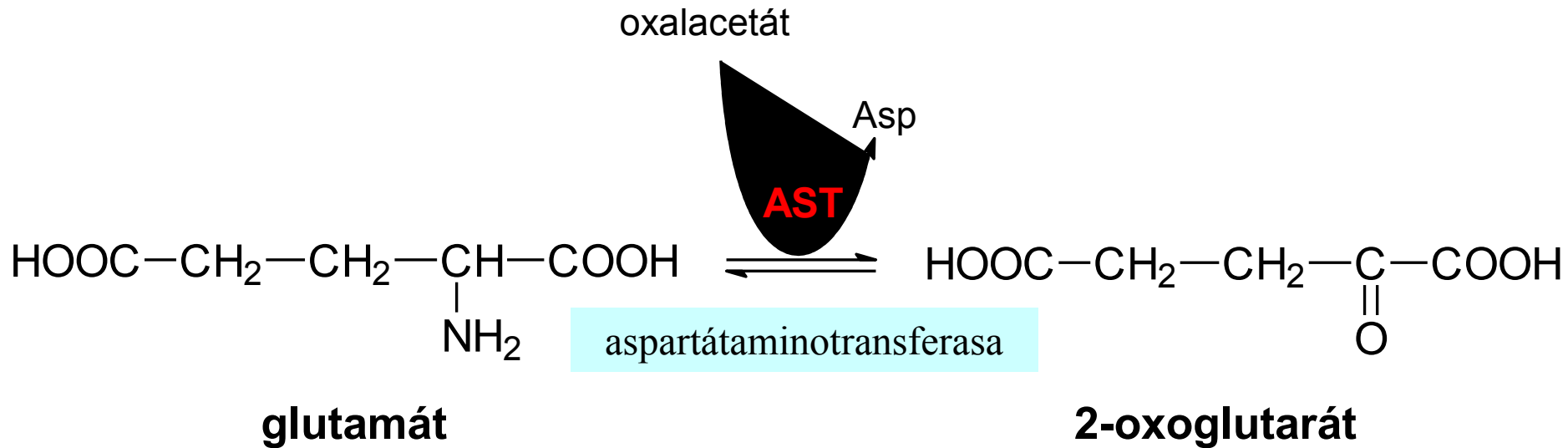
- metabolismem poskytuje pyruvát, vedlejší produkt je SO_4^{2-}
→ten je využíván k sulfatacím
- metabolismus cysteinu okyseluje vnitřní prostředí
- vysoce proteinová dieta vede k fyziologické acidóze
- poskytuje taurin (konjugace žluč. kys.)
- součást glutathionu (GSH)
- dekarboxylací → cysteamin, součást CoA-SH
- význam v bílkovinách – disulfidové můstky,

Aspartát

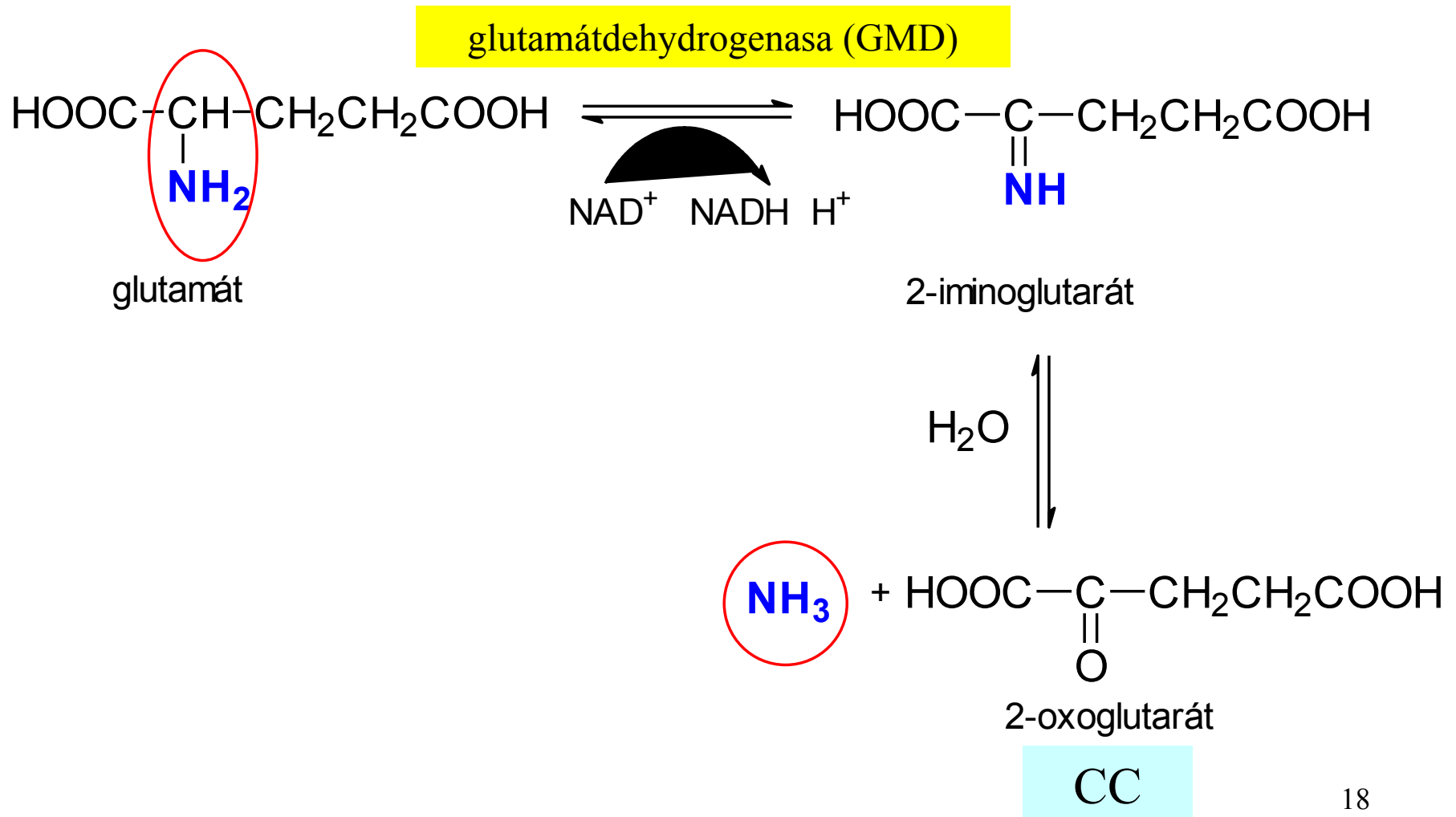
- Neesenciální, vzniká transaminací oxaloacetátu
- Obráceně : transaminací Asp vzniká oxalacetát - CC
- AST (aspartátaminotransferasa) – klinicky významný enzym
- Poskytuje dusík k syntéze purinů – uvolňuje se fumarát
- Poskytuje svůj skelet k syntéze pyrimidinů
- Součást aspartamu

Glutamát

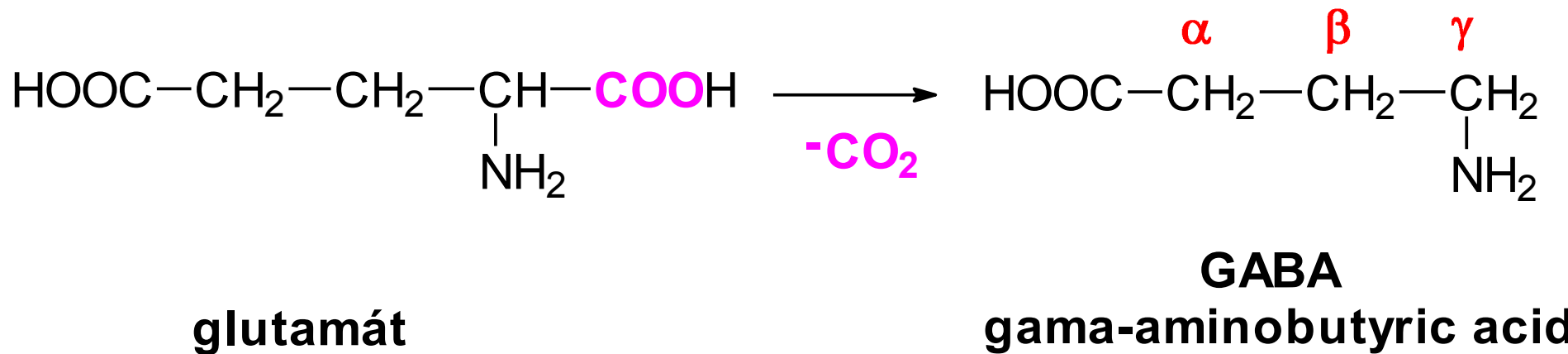
Glutamát s oxalacetátem poskytuje aspartát (transaminace)



Dehydrogenační deaminace glutamátu je hlavním producentem NH_3 v tkáních



Dekarboxylace glutamátu



GABA je neurotransmitter

Syndrom čínského restaurantu

- vzniká po jednorázovém příjmu většího množství glutamátu sodného (1-5 g)
- nevolnost, pocit tepla ve svalech, napětí v obličeji, tlak na prsou ...
- polévka „Von-Ton“
- **taste enhancer** - masoxy, bujony, polévky v sáčku, sojová omáčka apod.

E621

nedávat dětem !!

Glutamát - shrnutí

- produkt transaminace většiny AK,
v GMD reakci se produkuje většina amoniaku v tkáních
- protože transaminace jsou vratné, může se Glu přeměňovat na 2-oxoglutarát (glukogenní)
- $\text{Glu} + \text{NH}_3 \rightleftharpoons \text{Gln}$ (detoxikace amoniaku)
- glutamát snadno vzniká z glutaminu, histidinu, prolinu, ornithinu
- čistý glutamát sodný může způsobit zdravotní potíže

Aminokyseliny jako neurotransmitery

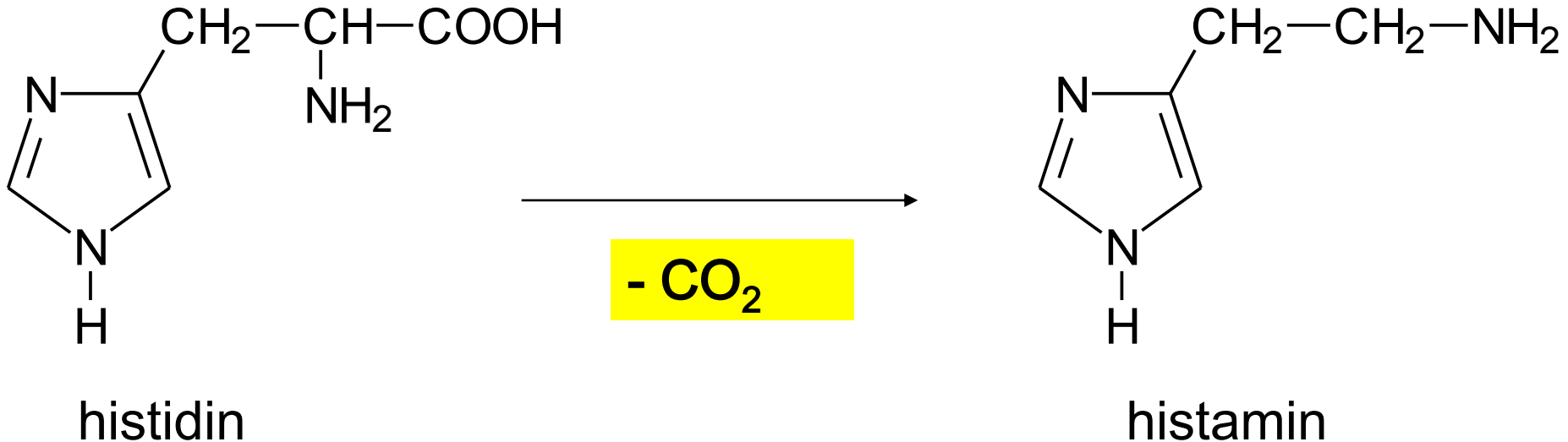
Excitační	Inhibiční
Glutamát	GABA
Aspartát	Glycin
(Acetylcholin)	
Kationtové kanály (Na^+)	Chloridové kanály (Cl^-)

Glutamin

- syntéza glutaminu je způsob detoxikace amoniaku v mnoha tkáních včetně jater (perivenózní hepatocyty)
- glutamin uvolňuje amoniak v tubulárních buňkách ledvin (deamidace)
- glutamin je výhradní zdroj energie pro některé buňky (enterocyty, fibroblasty, lymfocyty, makrofágy)
- je donorem dusíku pro syntézy (glukosamin, puriny)

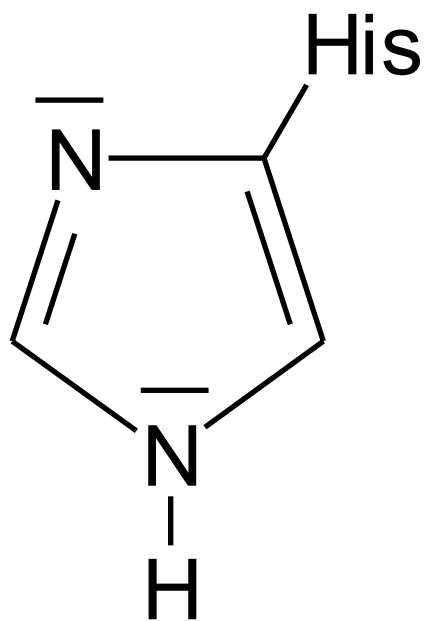
Histidin - shrnutí

Dekarboxylace histidinu

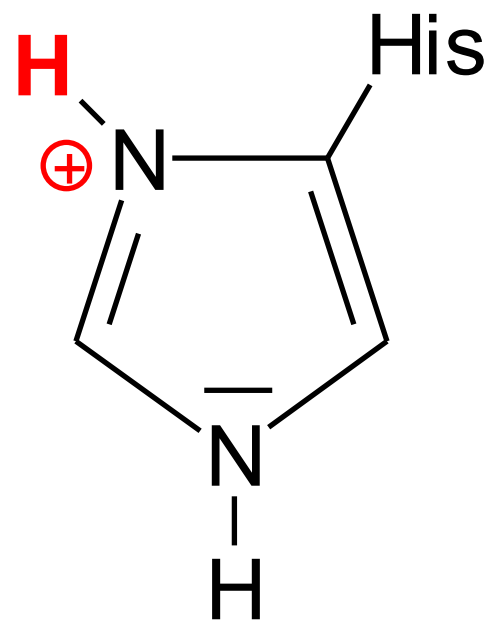
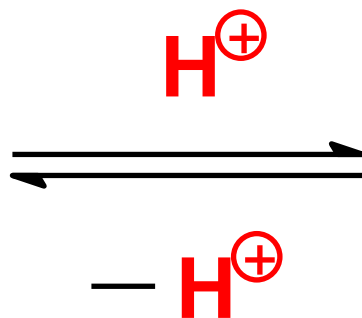


- dekarboxylasa His je žirných buňkách a basofilních leukocytech
- Histamin stimuluje tvorbu HCl v žaludku
- uvolňuje se při alergických reakcích
- antihistaminika - léčiva, která blokují působení histaminu

Histidin podmiňuje pufrační vlastnosti bílkovin



$$pK_B = 8$$



$$pK_A (\text{His}) = 6$$

$$pK_A (\text{His v bílk.}) = 6-8$$

Histidin - shrnutí

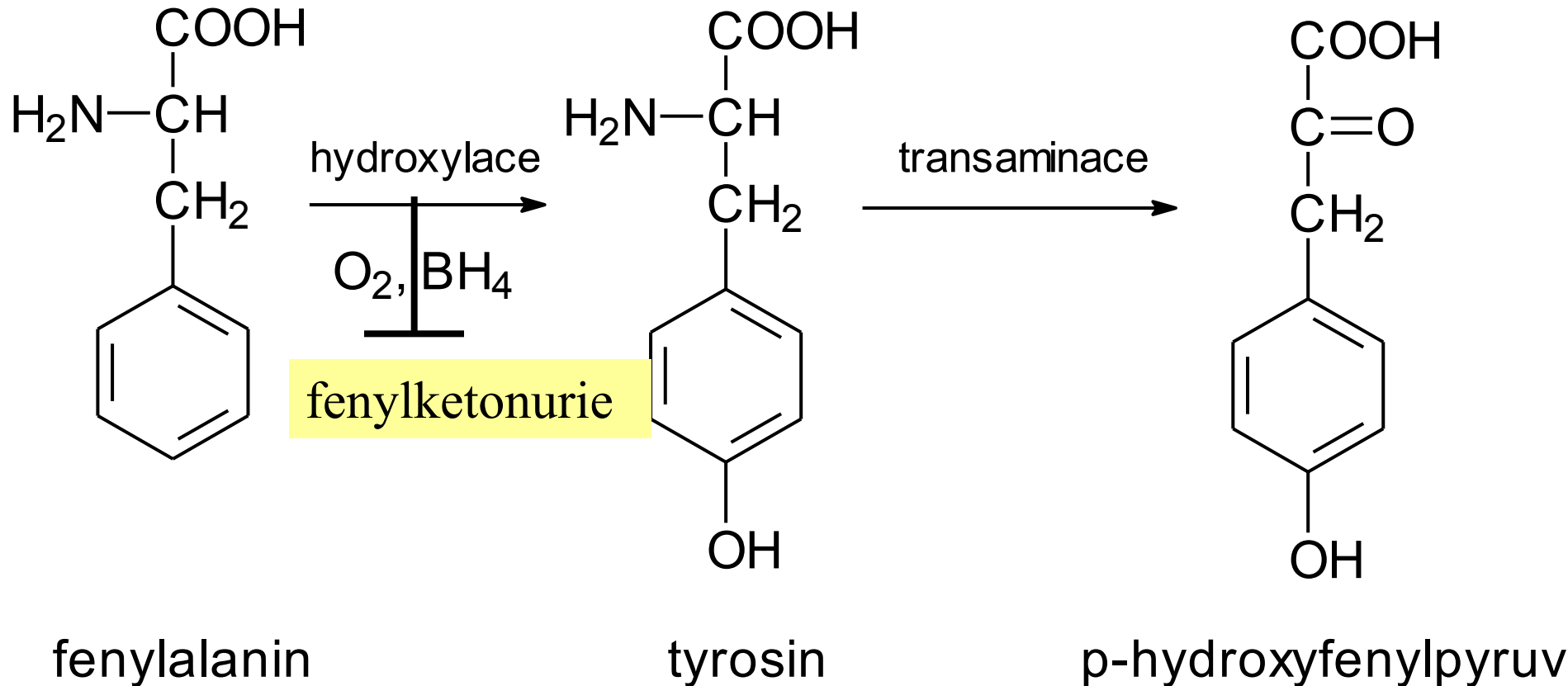
- (podmíněně) esenciální aminokyselina
- ve značném množství v hemoglobinu - pufrací systém
- posttranslační methyloací His v aktinu/myosinu vzniká 3-methylhistidin – jeho exkrece močí je indikátorem proteolýzy a nutriční stavu

Rozvětvené AK (valin, leucin, izoleucin)

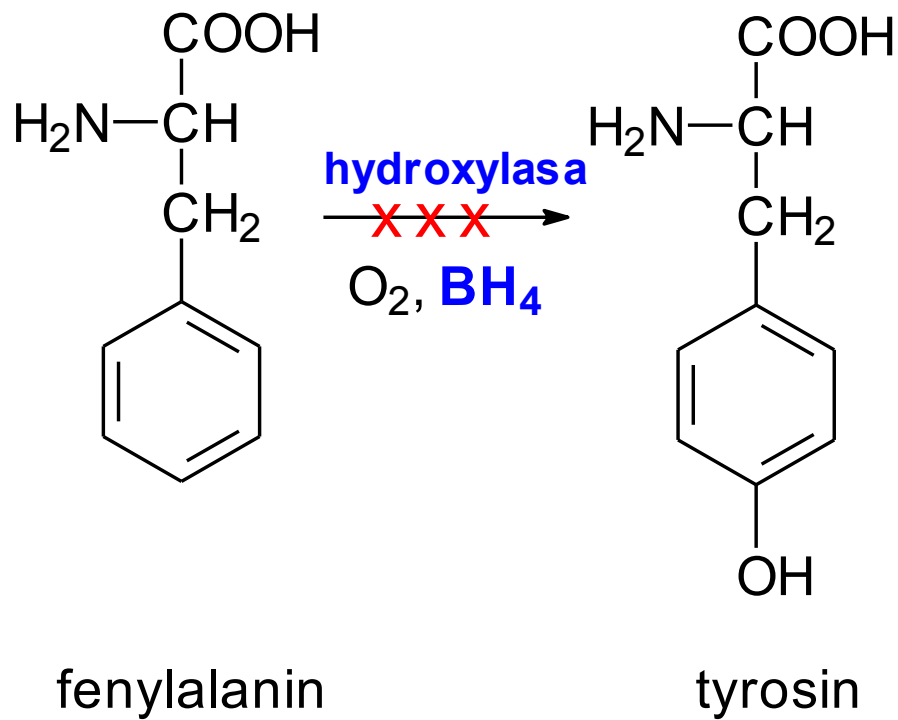
- všechny tři jsou esenciální
- po jídle je jejich zastoupení v krvi vysoké (cca 70 % všech AK), protože játra je nevyužívají (nedostatek aminotransferas)
- **nejvíce jsou využívány ve svalech a CNS**
- příznivě ovlivňují katabolické stavy (infuze)

Fenylalanin

Katabolismus fenylalaninu – v prvním kroku se přeměňuje na tyrosin



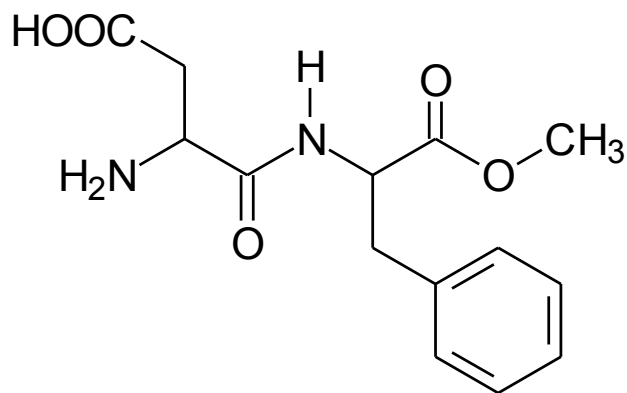
Hyperfenylalaninémie + Fenylketonurie



- deficit hydroxylasy nebo deficit BH_4
- zvýš. hladina Phe a metabolitů v krvi
- vylučování fenylpyruvátu a fenyllaktátu močí

Hyperfenylalaninémie + Fenyلكetonurie

- následek neléčené poruchy - mentální retardace
- léčba – přísná dieta s nízkým obsahem Phe do cca 15 roku života
- později méně přísná dieta
- řada výrobků obsahuje sladidlo **aspartam**, nevhodné pro fenyلكetonuriky, hydrolýzou uvolňuje fenyलalanin



Fenylalanin, tyrosin - shrnutí

- Fenylalanin je esenciální, tyrosin nikoliv
- Tyr vzniká hydroxylací Phe za účasti tetrahydrobiopterinu
- Katabolismus je společný (smíšené AK)
- Tyrosin se přeměňuje na specializované produkty:

Hormony (dopamin, adrenalin a noradrenalin, thyroniny)

Kožní pigment melanin