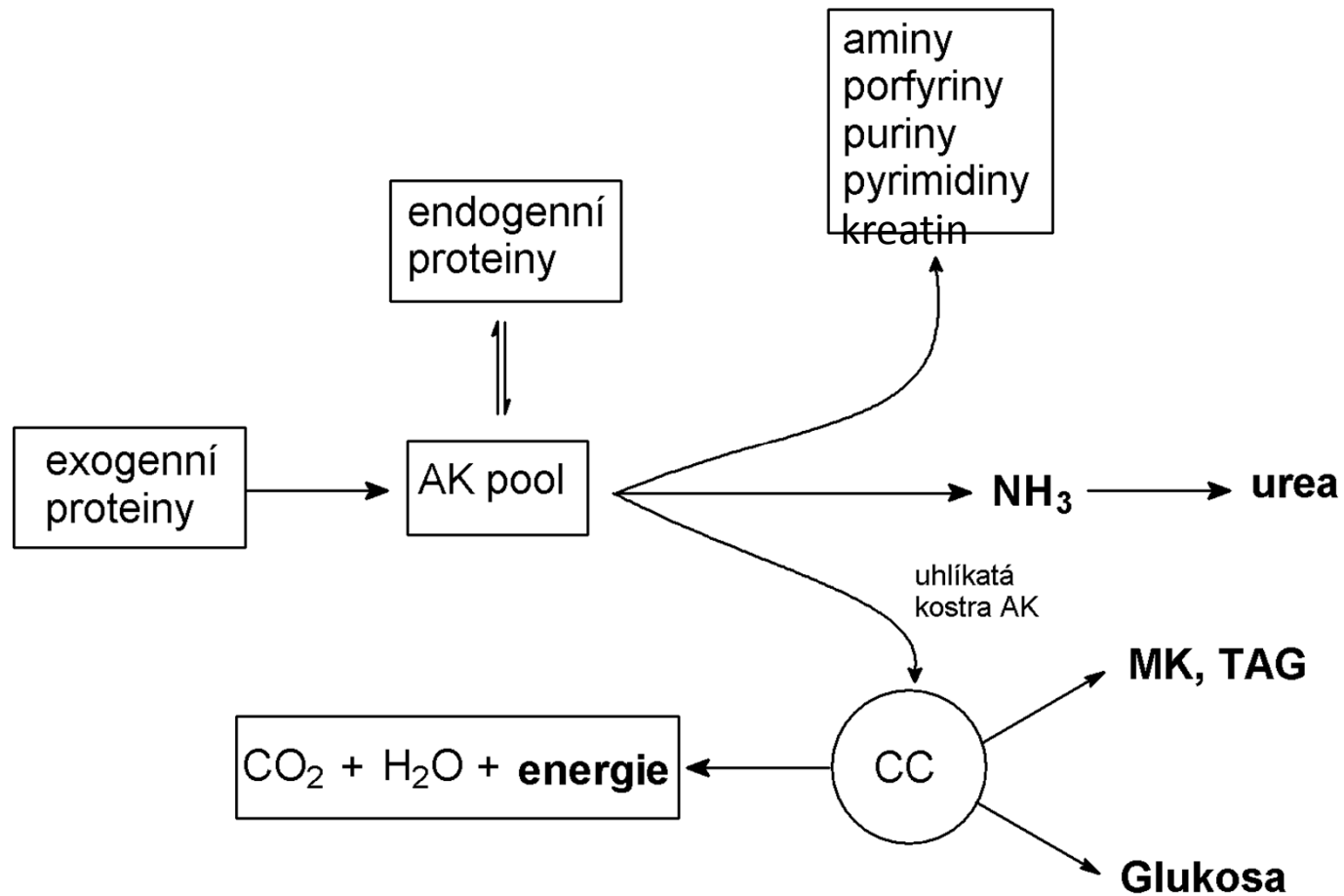


Metabolismus bílkovin a aminokyselin

© Biochemický ústav LF MU v Brně (MK, JS, ET)

2018

METABOLISMUS PROTEINŮ A AMINOKYSELIN



- denně odbouráváno kolem 300–600 g proteinů
- v potravě přijato kolem 80-100 g proteinů
- nová syntéza proteinů kolem 250–600 g proteinů
- nadbytek přijatých proteinů může být využit na syntézu tuků

Denní příjem proteinů

● fyziologické minimum **0,4 g bílkovin / kg**
těl. hmotnosti

● doporučený příjem

dospělí **0,8 - 0,9 g/kg**

děti, těhotné **1,2 - 1,5 g/kg**

infuze až **2,0 g/kg**

Obsah proteinů v potravinách (%)

| <u>Vysoký</u> | % | <u>Střední</u> | % |
|---------------|-------|-----------------|-------|
| tvrdé sýry | 25-30 | vejce | 13 |
| tvarůžky | 30 | těstoviny | 12 |
| tvaroh tvrdý | 30 | kvasnice | 11 |
| maso | 20 | pečivo | 8-10 |
| luštěniny | 25-30 | rýže | 7 |
| tvaroh měkký | 20 | <u>Nízký</u> | |
| | | brambory | 2 |
| | | ovoce, zelenina | 0,5-2 |

Biologická hodnota proteinů závisí na

- **obsahu esenciálních AK a jejich vzájemném poměru**
- **stravitelnosti bílkovin**

Esenciální aminokyseliny

- 9 z 20 aminokyselin je esenciálních (nepostradatelných)
- s rozvětveným řetězcem
(valin, leucin, isoleucin)
- aromatické (fenylalanin, tryptofan, histidin)
- dále (threonin, methionin, lysin)
- semiesenciální (arginin), podmíněně esenciální (tyrosin, cystein)

Skutečná stravitelnost (PD)

relativní množství dusíku (%) absorbované z potravy vzhledem k celkovému dusíku přijatému potravou

$$\text{PD (\%)} = [\text{N(absorb. prot.)} / \text{N(přijaté prot.)}] \times 100\%$$

Biologická hodnota proteinů

relativní množství dusíku (%) využité k syntéze endogenních proteinů z celkového dusíku absorbovaného do organismu z potravy

$$\text{BV (\%)} = [\text{N}(\text{endog. prot.}) / \text{N}(\text{absorb. prot.})] \times 100\%$$

Aminokyselinové skóre vztažené na stravitelnost proteinů (PDCAAS)

relativní množství limitující aminokyseliny
v testovaném proteinu vzhledem k množství
stejně aminokyseliny v referenčním proteinu

× **(krát)** skutečná stravitelnost

$$\text{PDCAAS} = \frac{\text{mg limitující AK v 1 g test. proteinu}}{\text{mg limitující AK v 1 g refer. proteinu}} \times \text{stravitelnost} \times 100 \%$$

*Referenční protein: idealizovaný protein, jehož obsah
esenciálních aminokyselin odpovídá příjmu
požadovanému pro 2-5 děti*

PDCAAS, % vybraných potravin

| | | | |
|---------------------|-----|------------|------------|
| ➤ vaječný bílek | 100 | ➤ soja | 92 |
| ➤ laktalbumin mléka | 100 | ➤ fazole | 70 (↓ Met) |
| ➤ kasein | 100 | ➤ pšenice | 42 (↓ Lys) |
| ➤ hovězí | 92 | ➤ želatina | 0 (↓ Trp) |
| ➤ kuřecí | 78 | | |

PDCAAS_{živočišných b.} > PDCAAS_{rostlinných b.}



Degradace proteinů

Exogenní proteiny

- **lumen GIT**
- žaludek – pepsin
- střevo –
pankreatické
proteasy (trypsin,
chymotrypsin atd.)

Endogenní proteiny

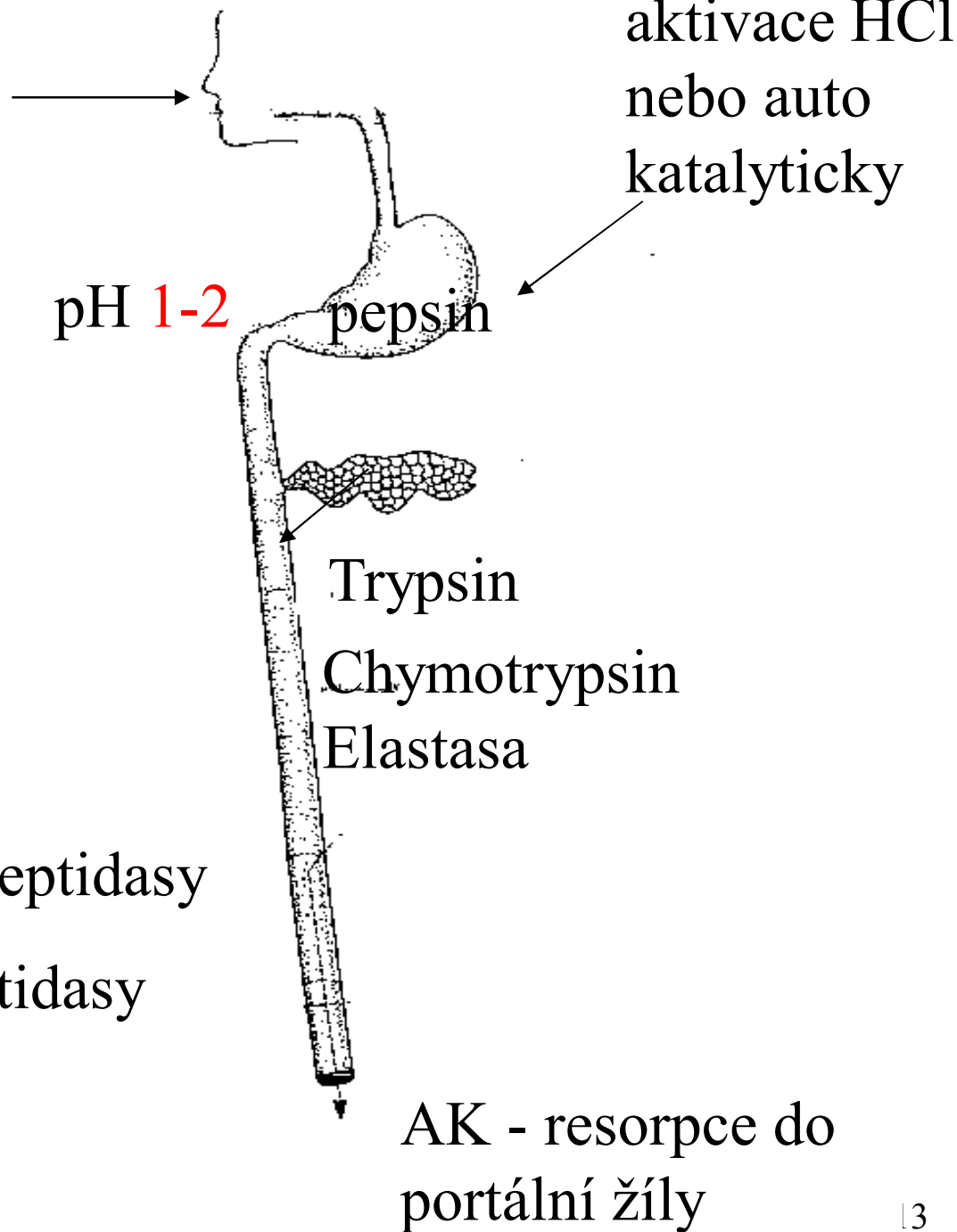
- **intracelulární
proteasy**
- lyzosomy
- ubikvitin-proteasom
- kaspasy, kalpainy

Trávení proteinů

proteiny

Enzymy štěpící proteiny v GIT jsou produkovány jako neaktivní proenzymy, aktivace nastane odštěpením peptidové sekvence

Karboxypeptidasy
aminopeptidasy



Aktivace proenzymů

PROENZYM → ENZYM (způsob aktivace proenzymu)

pepsinogen → pepsin (HCl nebo autokatalyticky)

trypsinogen → trypsin (enterokinasa)

proelastasa → elastasa (trypsin)

chymotrypsinogen → chymotrypsin (trypsin)

Trávení proteinů

- *ústní dutina*

žádné trávení bílkovin

- *žaludek*

sekrece HCl způsobuje denaturaci proteinů
a aktivuje pepsinogen

pepsin – štěpí proteiny na polypeptidy

● *tenké střevo*

trypsin, chymotrypsin, elastasa – z pankreatu, štěpení na kratší peptidy

další enzymy:

karboxypeptidasa (z pankreatu)

aminopeptidasa (z buněk střevní sliznice) → dokončují štěpení až na AK

resorpce AK z trávicího traktu

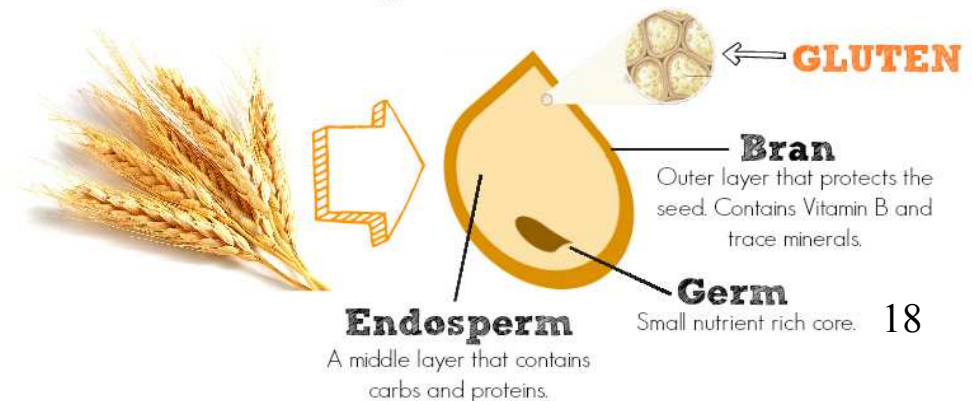
Resorpce AK z trávicího traktu

- Kotransport s Na^+
- nejen AK, ale i dipeptidy, tripeptidy
- Resorbuje se asi 98 % AK
- Z buněk střevní sliznice transport do portální žíly → do jater

Lepek

- V endospermu semen některýchobilnin, především pšenice, žita, ječmene se nachází lepek (gluten).
- Jeho součástí je bílkovina gliadin s vysokým obsahem prolinu a glutaminu.
- U geneticky predisponovaných jedinců vyvolat autoimunitní onemocnění **celiakii (celiakální sprue)**.
- Jedinou efektivní léčbou je vynechání všech potravin, obsahujících gliadin (bezlepková strava).

Anatomy of a Grain



Využití aminokyselin v resorpční fázi

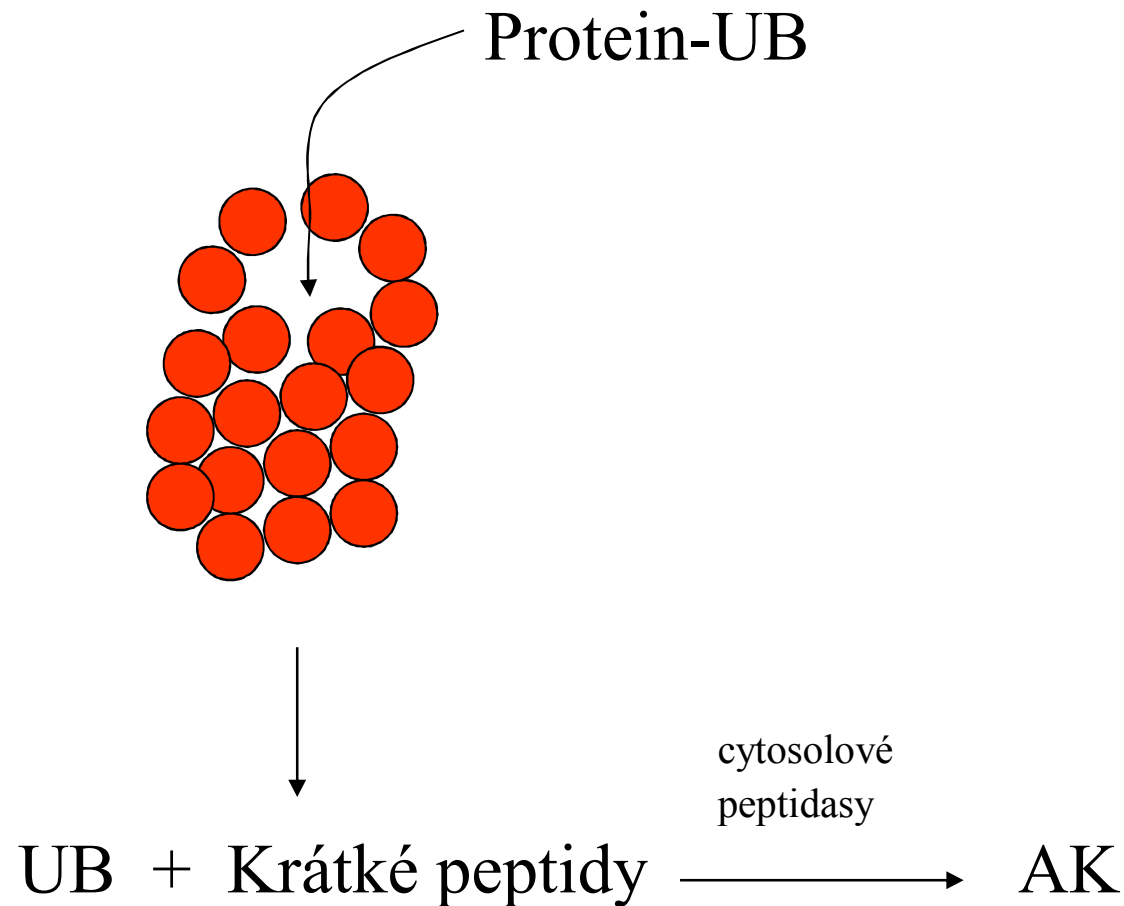
- AK jsou částečně odbourány v enterocytech (Gln)
- AK jsou využívány v játrech (proteosyntéza plasmatických bílkovin)
- Nadbytek AK → syntéza MK a TAG
- Val, Leu, Ile (AK s větveným řetězcem) **nejsou** metabolizovány v játrech, jsou metabolizovány ve svalech a mozku

Degradace endogenních proteinů

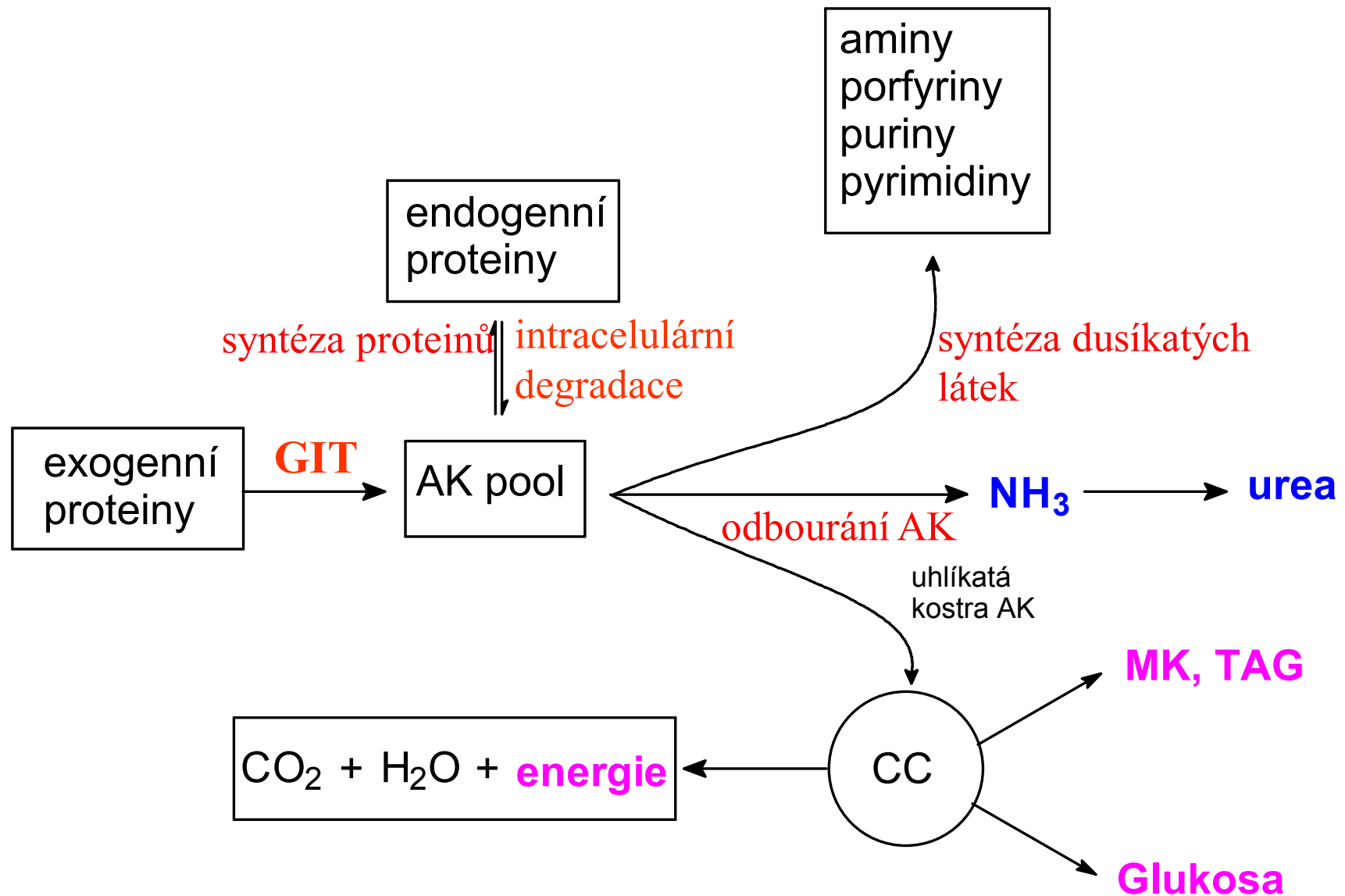
Endogenní proteiny

- V cytosolu (proteasom) - intracelulární proteiny
- V lyzosomech - extracelulární proteiny

Proteasomy degradují hlavně bílkoviny s krátkým poločasem (regulační) a poškozené proteiny



Přehled metabolismu proteinů



Obecné rysy metabolismu AK

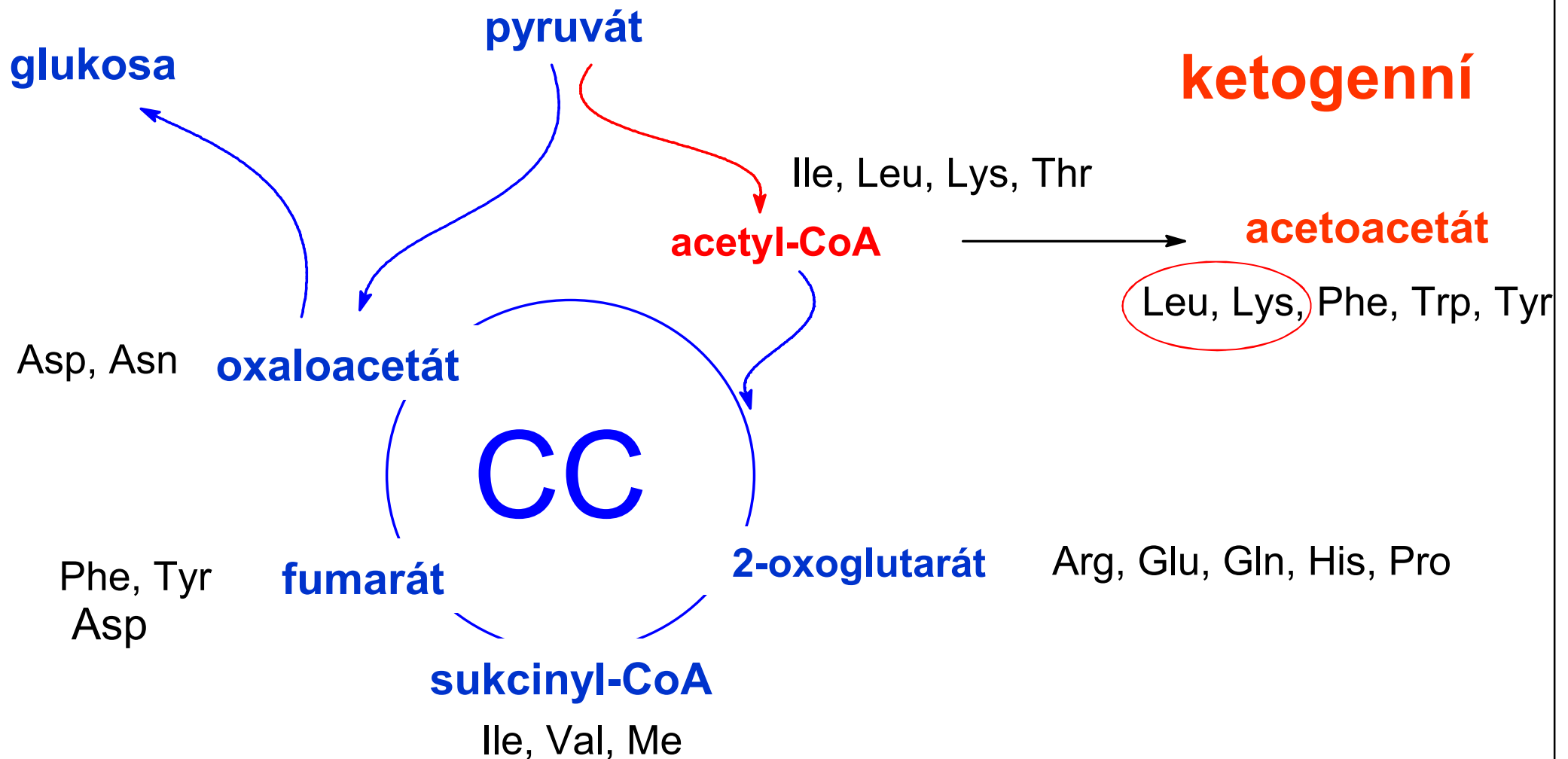
- ✦ AK je zabudována do bílkoviny
- ✦ AK je přeměňována na jinou dusíkatou látku
např. dekarboxylací vznikají aminy, AK nebo její část se zabuduje do skeletu purinů nebo pyrimidinů
- ✦ AK je odbourávána (odstraňuje se aminoskupina, AK se přeměňuje na acetylCoA nebo jiný meziprodukt citr. cyklu)

Dusíkaté sloučeniny syntetizované z AK

- Purinové báze (adenin, guanin)
- Pyrimidinové báze (cytosin, uracil, thymin)
- Hem (obsažen v hemoglobinu, myoglobinu, cytochromech ...)
- Biogenní aminy (histamin, etanolamin, cholin ...)
- Hormony a neurotransmitery (adrenalin, thyroxin, serotonin, noradrenalin ...)
- Kreatinfosfát, karnitin ...

Většina aminokyselin je glukogenních

Ser, Gly, Thr, Ala, Cys, Trp

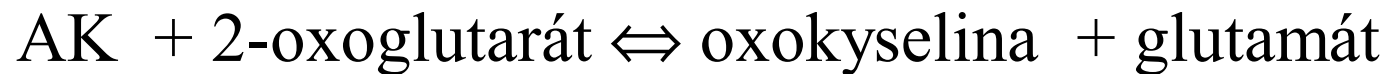


Odbourání AK

Jak se aminokyselina zbaví aminoskupiny ?

Nejčastěji:

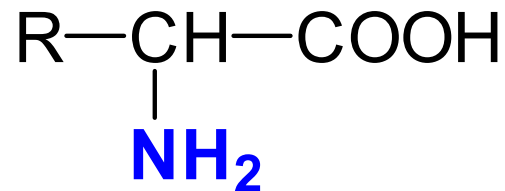
Transaminační reakce (katalyzované aminotransferázami)



Při transaminační reakci se aminoskupina přenáší na oxokyselinu. Z aminokyseliny se stává oxokyselina, která je dále odbourána.

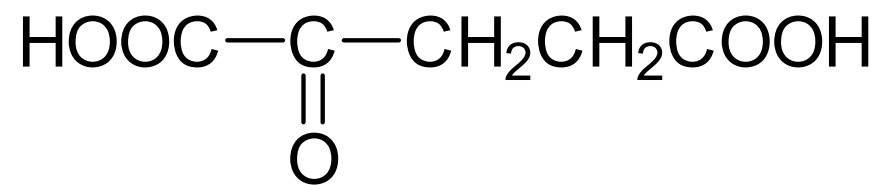
Akceptorem aminoskupiny je 2-oxoglutarát, který se přeměňuje na glutamát.

Obečná rovnice transaminace



aminokyselina

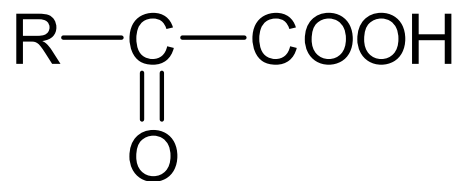
+



2-oxoglutarát

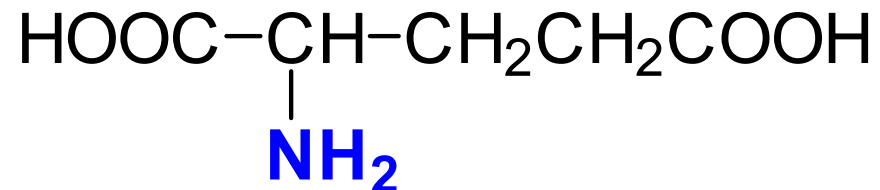


aminotransferasa
pyridoxalfosfát



2-oxokyselina

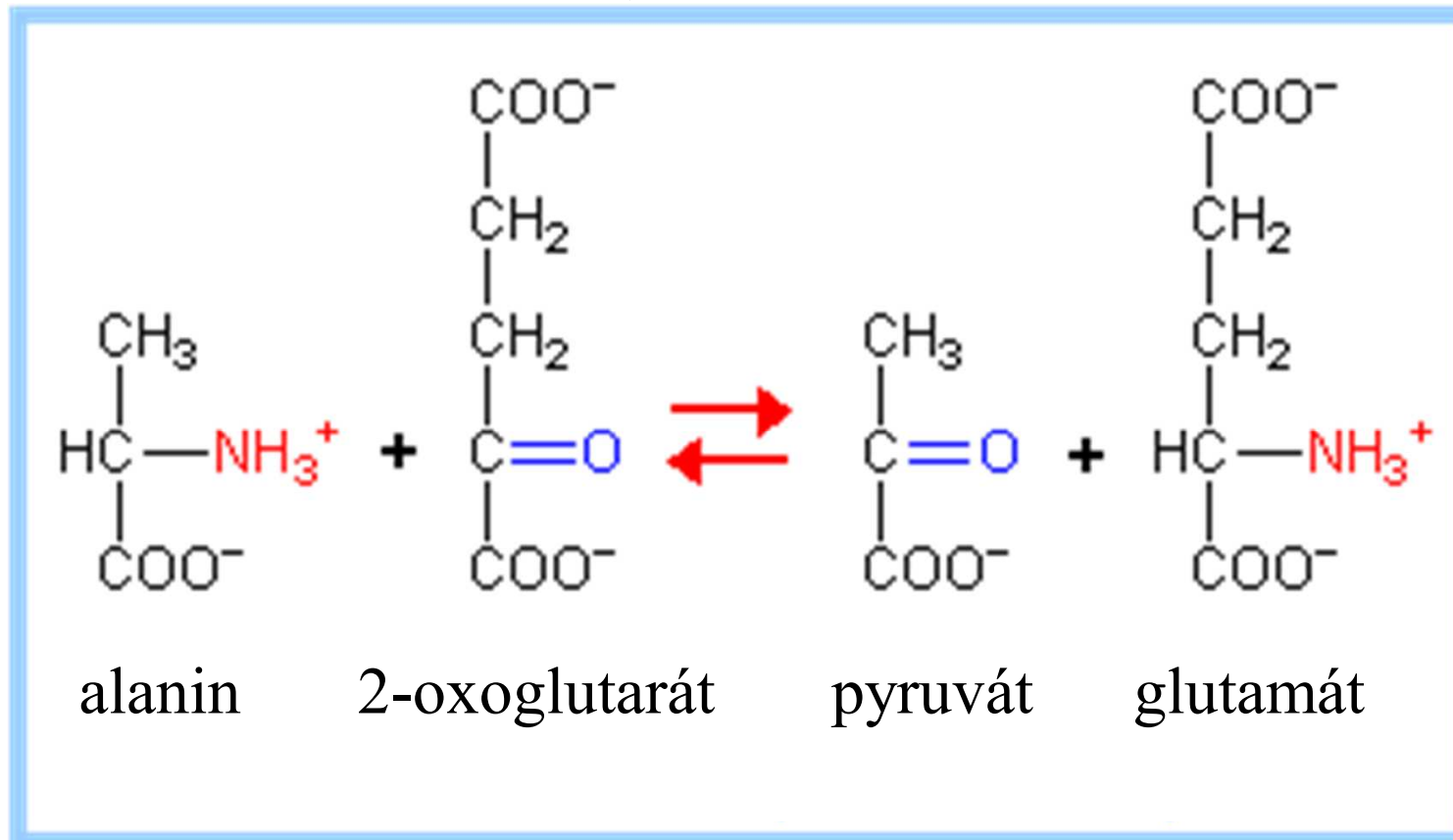
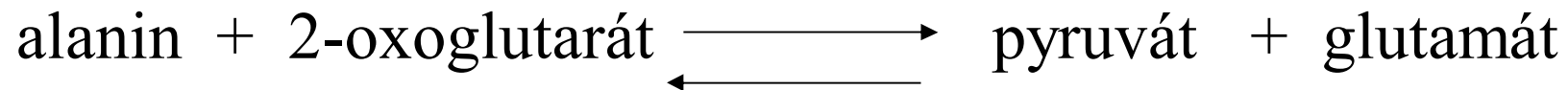
+



glutamát

Příklady transaminačních reakcí

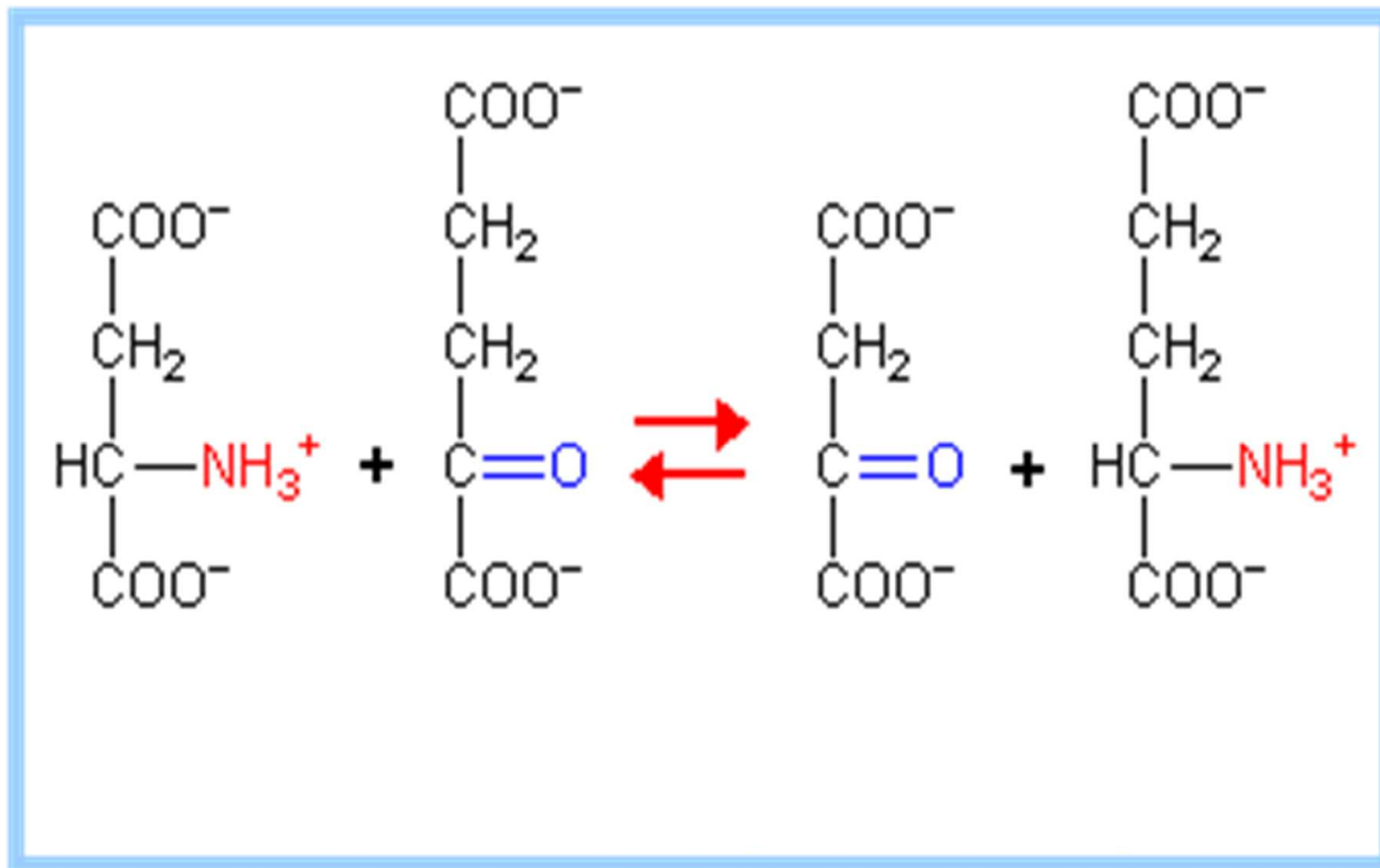
Alaninaminotransferasa (ALT):



Příklady transaminačních reakcí

Aspartátaminotransferasa (AST)

aspartát + 2-oxoglutarát \rightleftharpoons oxalacetát + glutamát

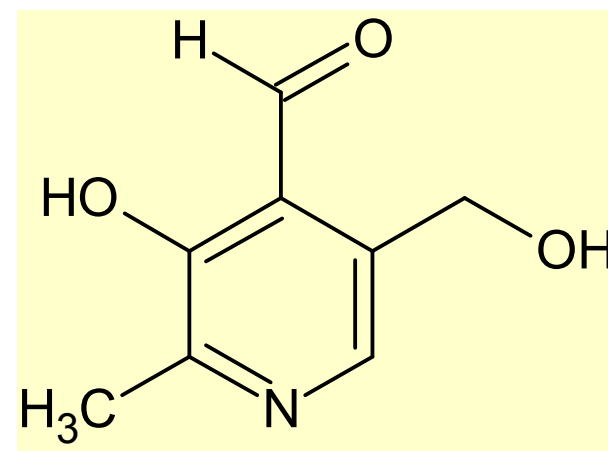


Kofaktorem transamináz je pyridoxalfosfát

Zdrojem je vitamin B₆ – pyridoxal, pyridoxin (pyridoxol), pyridoxamin

Zdroje B₆:

- ryby
- játra, ledviny
- kvasnice
- vejce
- celozrnné obilniny
- některé druhy zeleniny (ztráty vařením)



pyridoxal

Aminoskupina z většiny AK je přenesena na 2-oxoglutarát za vzniku glutamátu:

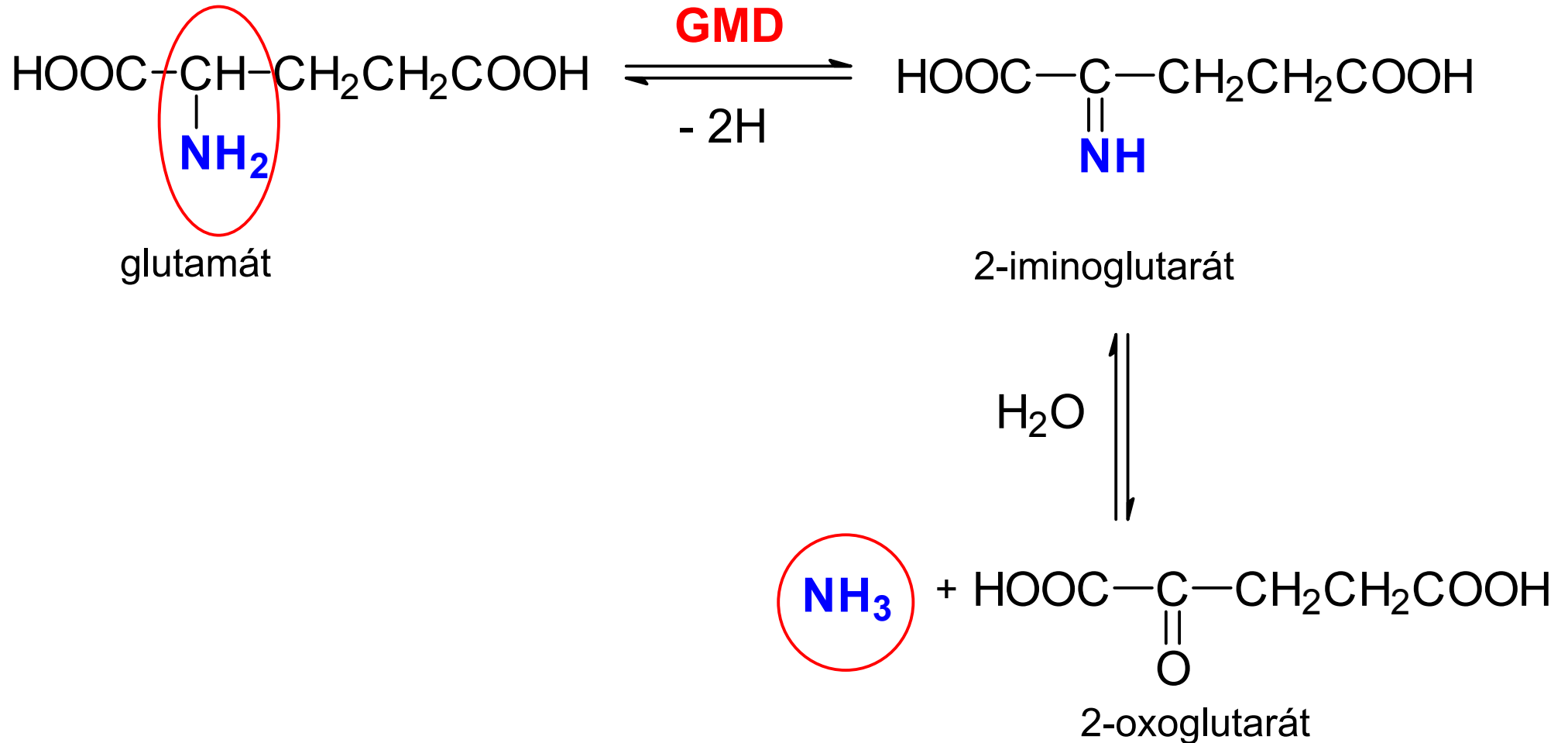
Jak se glutamát zbaví aminoskupiny ?

Oxidační deaminace glutamátu **glutamátdehydrogenázou**



- ✿ reakce probíhá v játrech (ledviny a další tkáně)
- ✿ při reakci se uvolňuje amoniak NH_3

Dehydrogenační deaminace glutamátu



Hlavní zdroje amoniaku v organismu

- dehydrogenační deaminace glutamátu
- bakteriální fermentace proteinů v tlustém střevě

amoniak difuzí přechází do portální krve \Rightarrow

portální krev má relativně vysokou konc. NH_3 \Rightarrow

odstraněn játry

- štěpení glutaminu (v enterocytech, hepatocytech, neuronech)

Amoniak je pro buňky velmi toxický a musí být odstranován

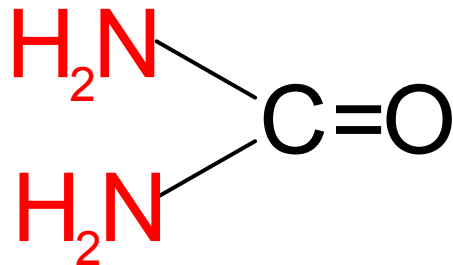
hyperamonemie: $\text{NH}_3 > 50 \mu\text{mol/l}$

Klinické příznaky od $53 \mu\text{mol/l}$ (jaterní encefalopatie)

Pozn: Portální krev $100 - 300 \mu\text{mol/l}$

Hlavní cestou odstraňování amoniaku je syntéza močoviny v játrech.

Močovina (diamid kyseliny uhličitě, urea)



- nízkomolekulární látka
- dobře rozpustná ve vodě
- nereaktivní
- neutrální (nebazická)

koncentrace v plazmě: 2 – 8 mmol / l

Reakce vzniku močoviny

Celkově:



močovina (urea)

Probíhá v močovinovém cyklu (série reakcí enzymově katalyzovaných).

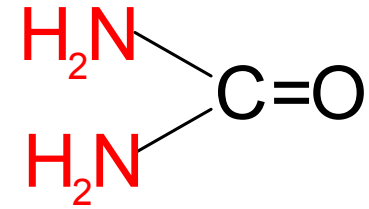
Při reakci se spotřebují 3 moly ATP / mol močoviny.

Močovina je krví transportována do ledvin, zde je vylučována močí.

Člověk denně vyloučí 20 - 35 g močoviny.

Koncentrace močoviny v séru

- $c(\text{urea v séru}) = 2 - 8 \text{ mmol/l}$
– závisí na příjmu proteinů



- ↓ $c(\text{urea})$ – těžké jaterní poruchy (jaterní kóma)
- ↑ $c(\text{urea})$ – těžké poruchy funkce ledvin
(syndrom *urémie*)

Ve tkáních, které nemohou syntetizovat močovinu, probíhá syntéza glutaminu. Glutamin je rovněž transportní formou NH_2 skupiny.

Glutaminsynthetasa (**mozek** – gliové buňky, sval, játra)



Amoniak vznikající **ve svalu** může být transportován i pomocí alaninu, který vzniká transaminací z pyruvátu:

Alaninaminotransferasa (ALT):



↘
transport do jater

Role glutaminu v metabolismu

- Glutamin je hlavní aminokyselinou plazmy (30–35 % aminodusíku v plazmě).
- Pool glutaminu v krvi slouží k zajištění řady základních metabolických pochodů:

| Funkce glutaminu | |
|-----------------------------|--|
| Syntéza proteinů | všechny tkáně |
| Zdroj energie | enterocyty, lymfocyty, makrofágy, fibroblasty |
| Donor dusíku pro syntézy | puriny, pyrimidiny, NAD ⁺ , aminocukry, asparagin, další sloučeniny |
| Donor glutamátu pro syntézy | glutathion, GABA, ornitin, arginin, prolin, další sloučeniny |

Hormony ovlivňující metabolismus proteinů

Insulin

- je anabolický hormon
- zvyšuje proteosyntézu v kosterním svalu

Kortisol

- Stimuluje proteolýzu (proteasom ve svalu při hladovění

Proteiny jako zdroj energie

- ✿ probíhá při nedostatku jiných živin (lipidy, cukry)
- ✿ jen ve tkáních, které dokáží
 - detoxikovat amoniak (játra, kosterní sval, ...)
 - vyloučit amoniak (ledviny, střevo)

Krátkodobé hladovění (12h - 3dny) \approx ztráta bílkovin 75 g /den

Dlouhodobé hladovění - adaptace \approx ztráta bílkovin 20 g /den

Nedostatek proteinů ve výživě

Symptomy

Kwashiorkor

Marasmus

Příčina:

Nedostatečný příjem proteinů

Nedostatečný příjem proteinů a energie

Porucha růstu

+++

+++

Ochabnutí svalů

+

+++

Tukové zásoby

++

-

Hypoalbuminemie

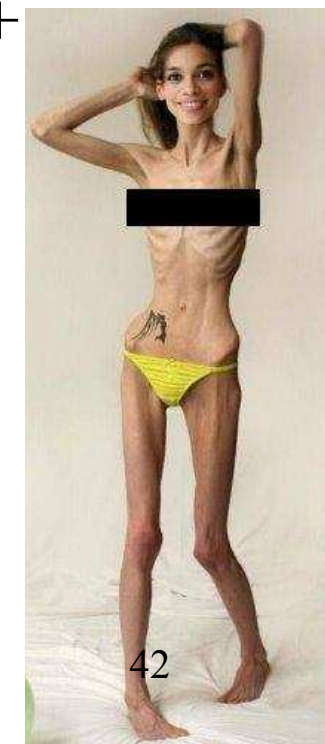
+++

+

Edémy

+++

-



Dusíková bilance

$$\Delta N = \text{příjem N /den} - \text{výdej N /den}$$

Příjem N - bilancuje se množství přijatých bílkovin.

Vychází se z předpokladu, že obsah N v bílkovinách je cca 16 %

$$N_{\text{příjem}} = \text{hmotnost prot} \times 0,16 \text{ g}$$

Výdej dusíku

Výdej N - počítá se na základě koncentrace močoviny v moči

Vychází se z předpokladu, že močovina je hlavní formou dusíku získanou metabolismem AK

- stanoví se koncentrace močoviny v moči (mol/l , přepočet na g/l)
- přepočte se na množství močoviny vyloučené za den (x objem moči)
- přepočte se na celkový dusík vyloučený močí

$$N_{OUT} = c_{urea} \times \text{diuresa} \times \frac{100}{84} \times 0,028 + 1 \quad [\text{g N / den}]$$

Dusíkaté látky v moči

| Dusíkatá látka | denní výdej | |
|------------------------|---------------|----------------------|
| močovina | 10,5 g | (84 % N moče) |
| amonné soli | 0,57 g | (4,5 % N moče) |
| kreatinin | 0,55 g | (4,5 % N moče) |
| aminokyseliny | 0,5 g | (4 % N moče) |
| kyselina močová | 0,23 g | (2 % N moče) |
| ostatní dusíkaté látky | | (1 % N moče) |
| <hr/> | | |
| celkový denní výdej N | 12,5 g | |

Pozitivní dusíková bilance -

$\Delta N > 0$ růst, těhotenství, rekonvalescence

Negativní dusíková bilance

$\Delta N < 0$ metabolický stres, snížený příjem
proteinů, těžké infekce, horečnatá
onemocnění, operace, popáleniny

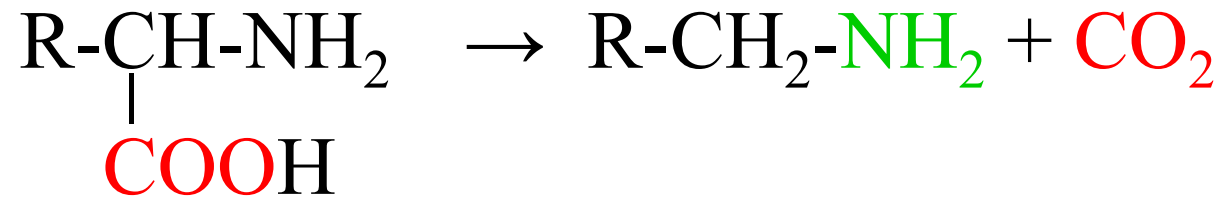
Vyrovnaná dusíková bilance

$\Delta N \approx 0$ fyziologický stav dospělého

Příklady významných reakcí a produktů metabolismu jednotlivých aminokyselin

- **Dekarboxylace**
- **Syntéza katecholaminů**
- **Syntéza kreatinfosfátu**
- **Syntéza hormonů štítné žlázy z tyrosinu**
- **Syntéza serotoninu a melatoninu z tryptofanu**
(serotonin – „hormon radosti a štěstí“, melatonin – „hormon tmy a spánku“)

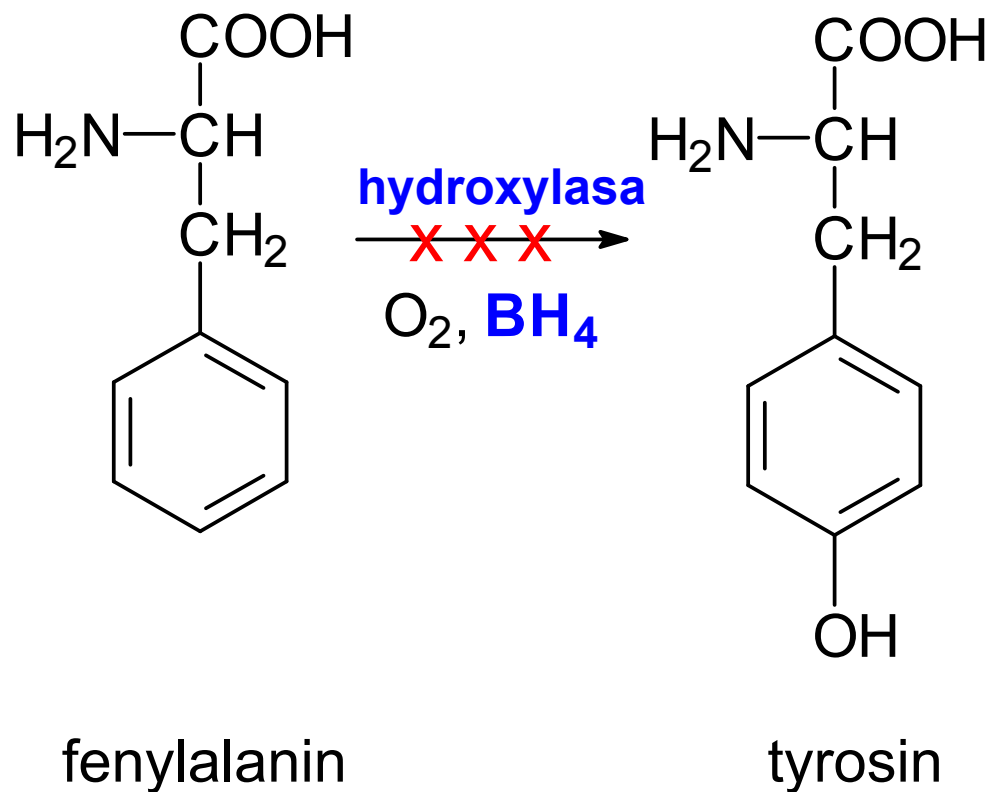
Dekarboxylace



- Glutamát → GABA (neurotransmitter)
- Histidin → histamin (mediátor alergické reakce)
- Serin → ethanolamin (součást fosfolipidů)
- DOPA → dopamin (katecholamin)
- Cystein → cysteamin (součást koenzymu A)

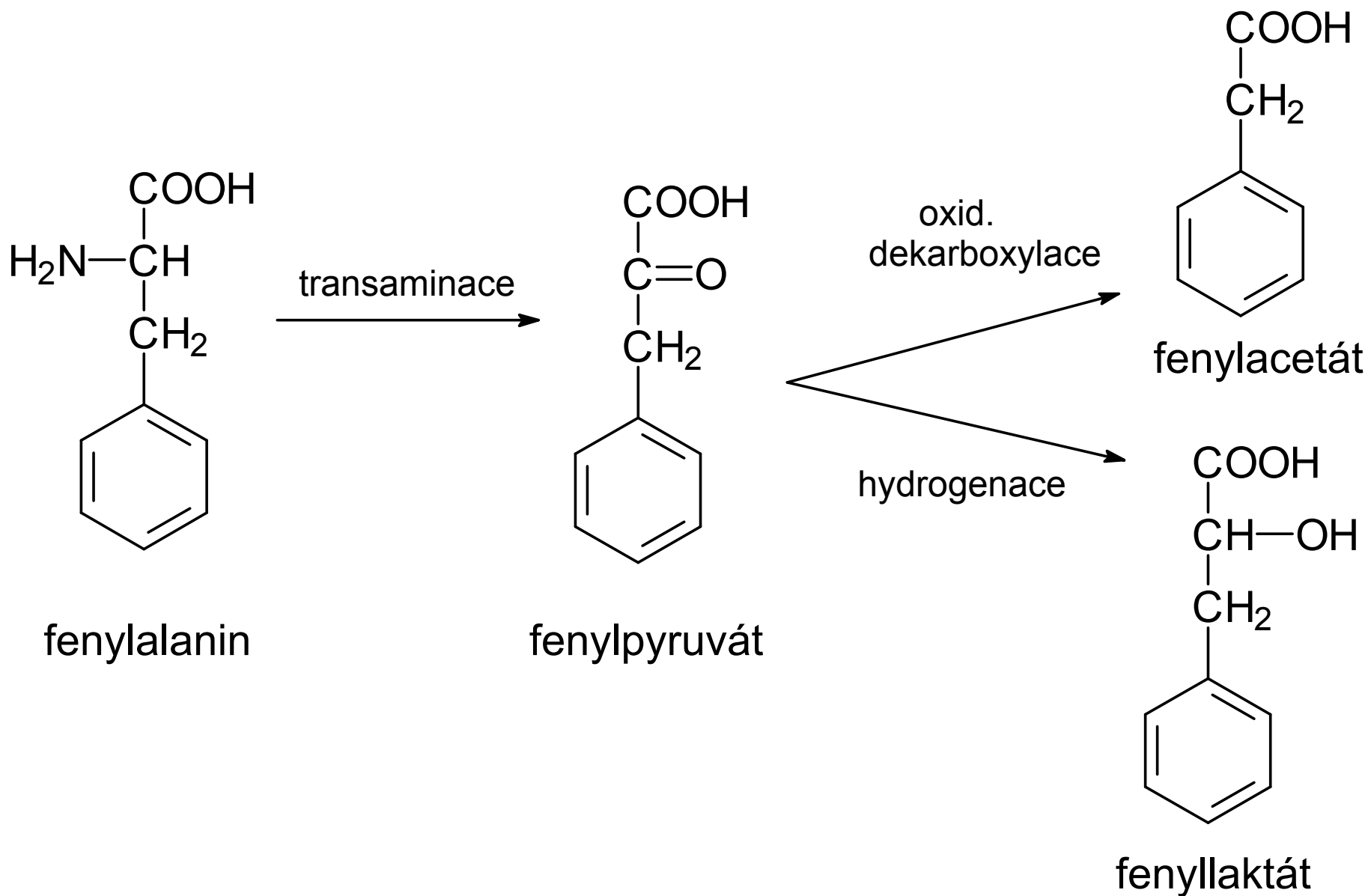
Dědičná porucha metabolismu Phe

Hyperfenylalaninemie + fenylketonurie

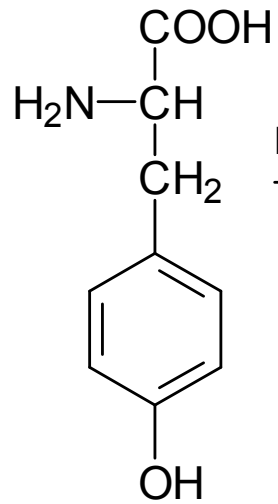


- deficit hydroxylasy nebo deficit BH_4
- zvýš. hladina Phe a metabolitů v krvi
- vylučování fenylpyruvátu močí

Metabolity fenylalaninu

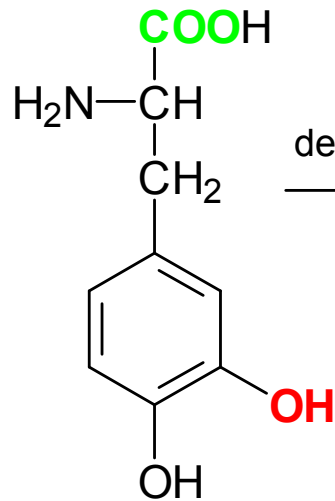


Syntéza katecholaminů



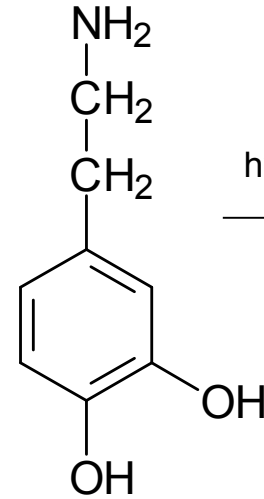
tyrosin

hydroxylace



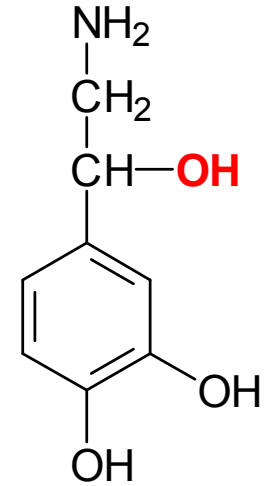
DOPA
(3,4-dihydroxyfenylalanin)

dekarboxylace
- CO₂



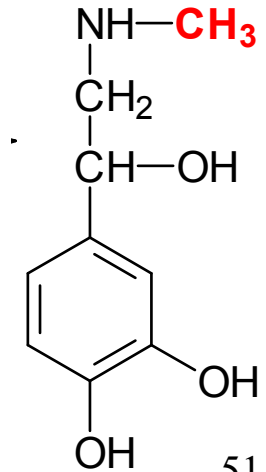
dopamin
(katecholamin)

hydroxylace



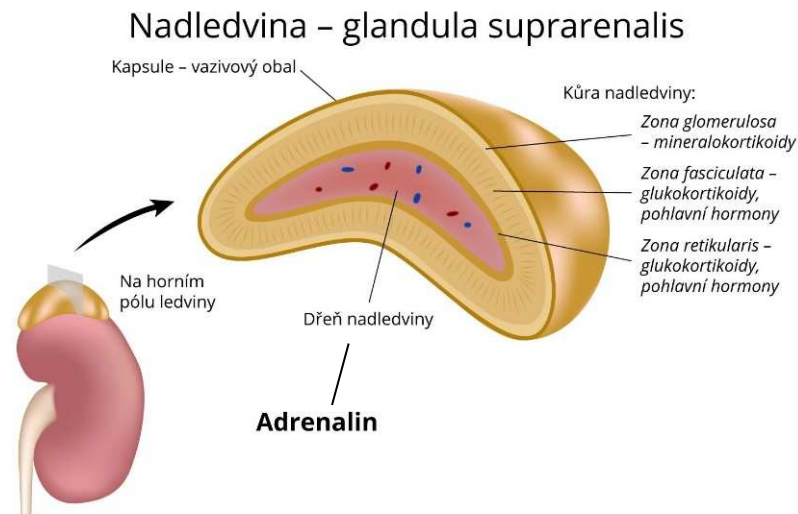
noradrenalin

methylace

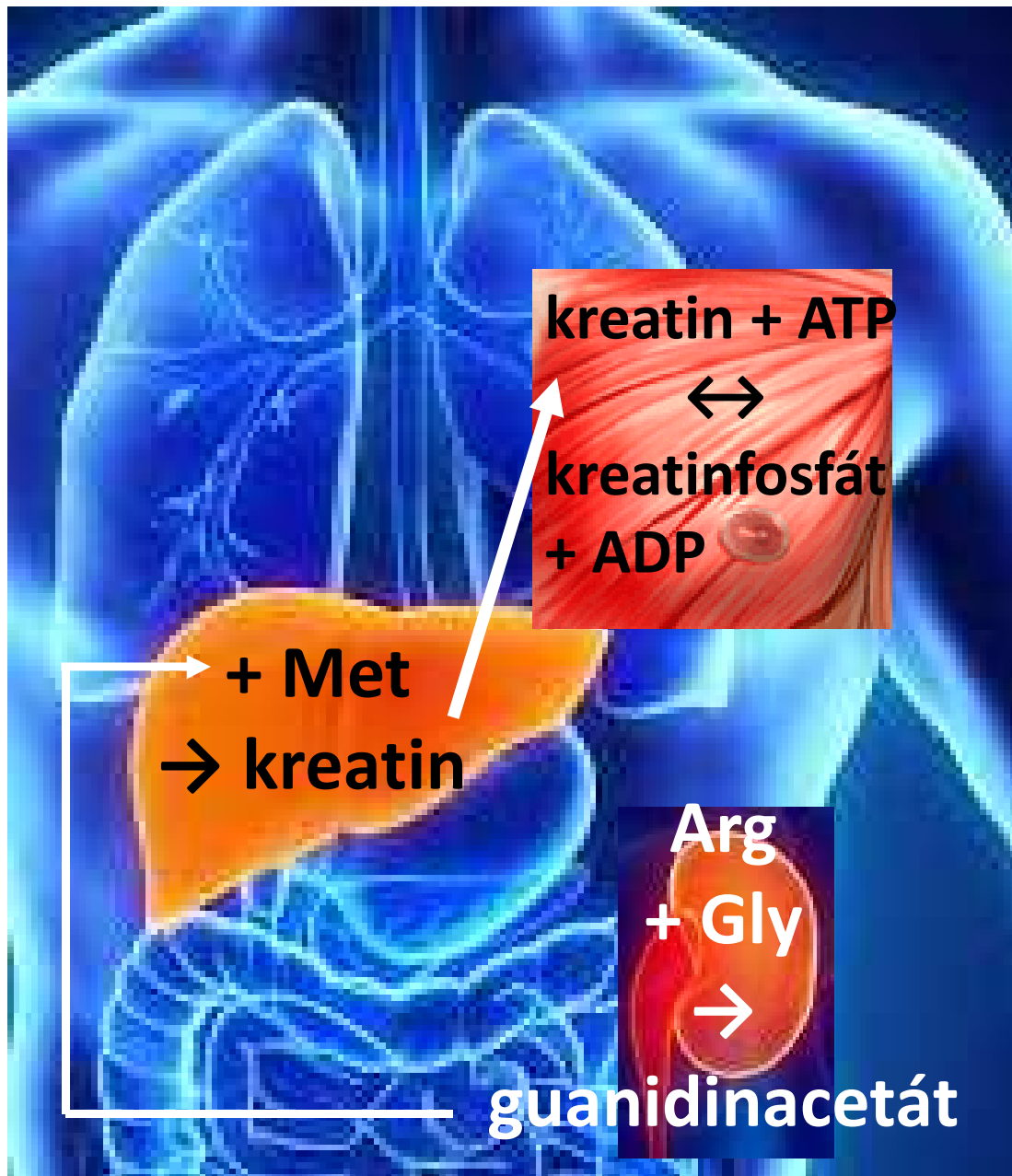


adrenalin

51



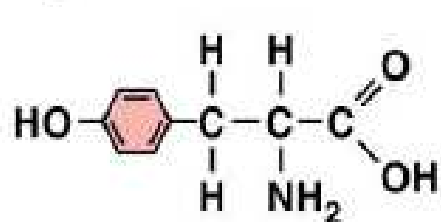
Syntéza kreatinfosfátu



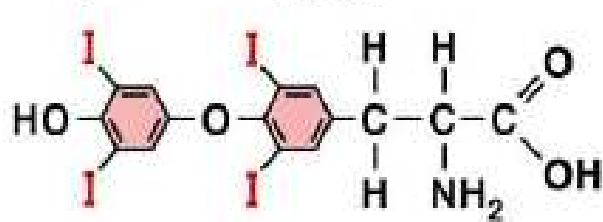
Kreatinfosfát je zdrojem energie pro pracující sval. Neenzymovou reakcí z kreatinu vzniká kreatinin vylučovaný ledvinami.

Syntéza hormonů štítné žlázy

Tyrosine

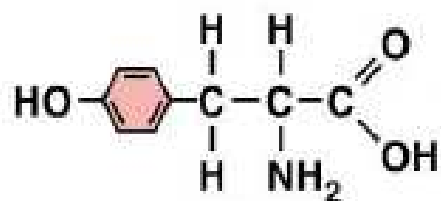


Thyroxine (T₄)

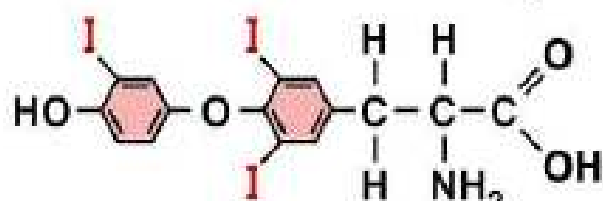


(2 tyrosine + 4 I)

Tyrosine



Triiodothyronine (T₃)



(2 tyrosine + 3 I)

