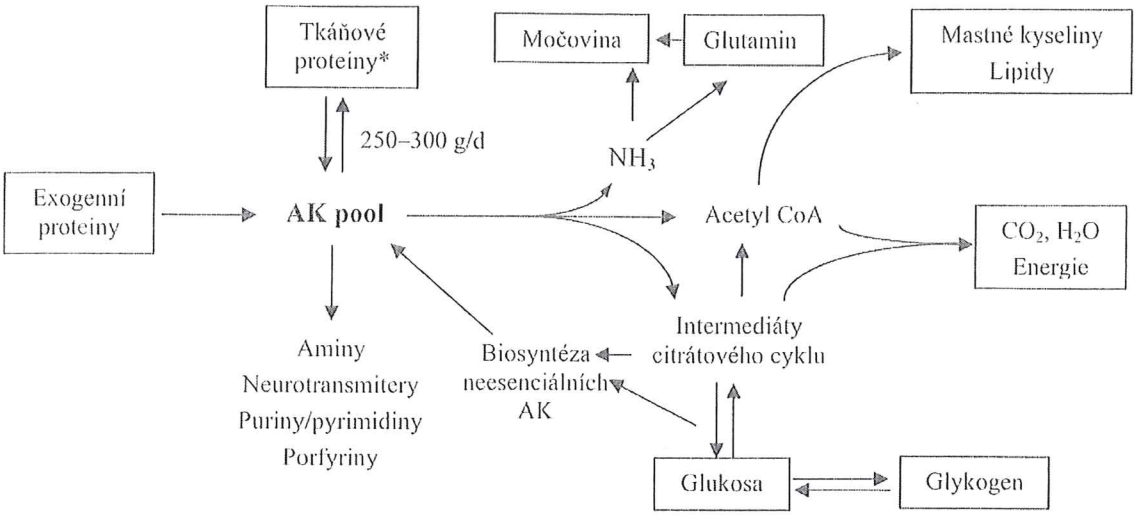
Metabolismus proteinů a α-aminodusíku 7

Aminokyseliny – struktura, vlastnosti. Intracelulární degradace proteinů – proteasom, ubikvitin, lyzosom. Transaminace. Deaminace. Ureosyntetický cyklus.

Přehled metabolismu proteinů



* proteiny s různým poločasem rozpadu (minuty – několik dnů)

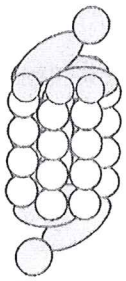
Intracelulární degradace proteinů

a) Degradace zprostředkovaná lyzosomy

- Degradované proteiny: extracelulární (převzaté endocytózou),
  membránově vázané,
  intracelulární za stresových podmínek (autofagie)

b) Degradace zprostředkovaná ubikvitin-proteasomy (cytoplasma, jádro)

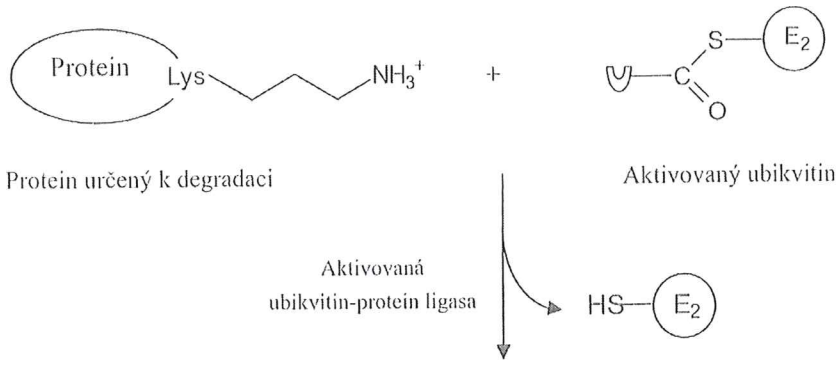
- Degradované proteiny: poškozené intracelulární proteiny a chybně sbalené proteiny
  proteiny kódované viry a jinými intracelulárními parasity
  transkripční faktory
  cykliny a jiné regulační molekuly
  proteiny s krátkým poločasem
- Významná v buněčných procesech (růst, diferenciace, přenos signálu, apoptóza).



Proteasom

1. Popište jednotlivé kroky odbourávání extracelulárních glykoproteinů.
2. Jaký důsledek má desializace glykoproteinů v plasmě?
3. Jaká je funkce ubikvitinu v buňce?
4. Popište strukturu a funkci proteasomu.

Aktivace cílového proteinu ubikvitinem



. . . . . .

(*doplňte*)

Ubikvitin amidovou vazbou vázaný na cílový protein

Regulace degradace proteinů na úrovni: - aktivace cílového proteinu ubikvitinem
- aktivace ubikvitin-protein ligasy

5. V buňkách bylo popsáno více než 300 různých ubikvitin-ligas. Každá má určitou specifitu vůči poškozenému proteinu, proteinu s krátkým poločasem nebo regulačnímu proteinu. Jaký je důsledek chybějící určité ubikvitin-ligasy v buňce?
6. Buněčný cyklus je koordinován cyklin-dependentními kinasami. Většina cyklinů má poločas existence 0,5–1 hod. Který z procesů degradace proteinů se uplatňuje při odbourávání cyklinů a jaký to má význam?
7. Jediný v praxi používaný inhibitor proteasomu je syntetický tripeptid obsahující bor (Bortezomib). Používá se při terapii mnohočetného myelomu. Pokuste se vysvětlit princip jeho účinku.
8. Který ze zmíněných mechanismů degradace proteinů je závislý na ATP?

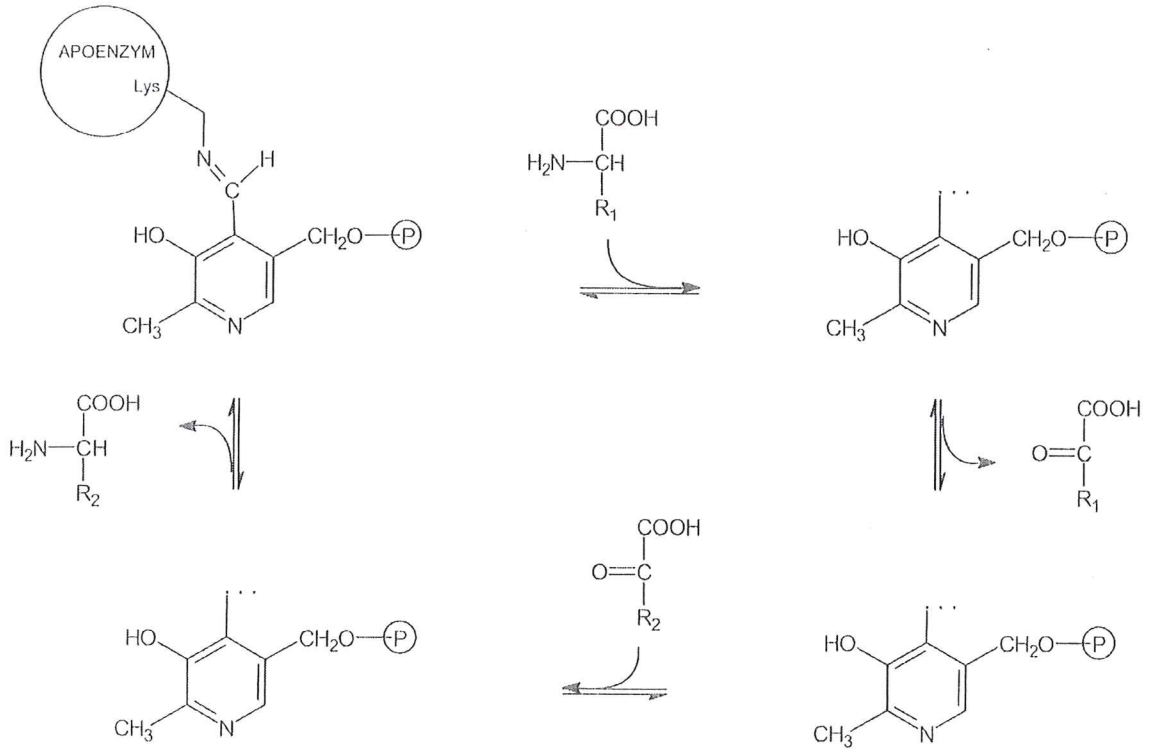
Eliminace α-aminodusíku z aminokyselin

1) Transaminace – většina aminokyselin, kromě: Arg, Lys, Met, Thr, Trp, Pro, His

- Obecná rovnice reakce katalyzovaná aminotransferasami (*doplňte*):

9. Která z 2-oxokyselin je nejčastějším akceptorem aminoskupiny?
10. Který kofaktor využívají aminotransferasy?

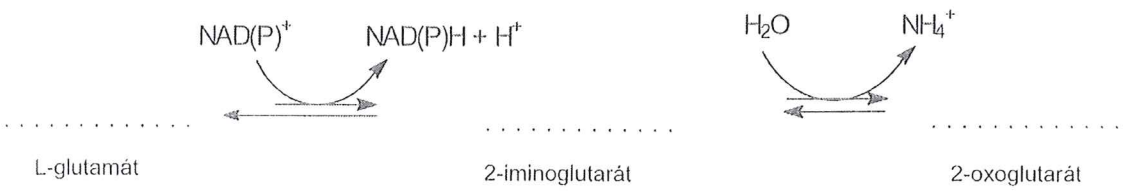
11. Napište rovnici reakce katalyzované alaninaminotransferasou (ALT).
12. Napište rovnici vzniku Asp v reakci katalyzované aspartátaminotransferasou (AST).
13. Jaký je další osud aminokyseliny vzniklé v transaminační reakci z a) pyruvátu; b) oxalacetátu?
14. Vysvětlete obecný význam aminotransferas při odbourávání aminokyselin.
15. Jaký význam má reakce katalyzovaná AST v metabolismu aminokyselin?
16. Doplňte jednotlivé kroky transaminace:



2) Deaminace

a) Dehydrogenační deaminace

- Deaminace katalyzovaná glutamátdehydrogenasou (GMD)



Reakce je reversibilní, NAD^+ je využíváno hlavně při deaminaci Glu, zatímco NADPH při jeho syntéze.

17. Za jakých podmínek se uplatní reakce ve směru vzniku L-glutamátu?
18. Reakce probíhající v nervové buňce ve směru vzniku glutamátu může narušit energetický metabolismus nervové buňky. Pokuste se vysvětlit proč.

- Deaminace katalyzovaná L-aminooxidasami (FMN), D-aminooxidasami (FAD, ledviny a játra):

19. Jaký je význam D-aminooxidas pro organismus?

b) Desaturační deaminace histidinu

20. Produktem deaminace histidinu je urokanová kyselina (dvojná vazba vycházející z α-uhlíku). Nakreslete její vzorec.

Detoxikace amoniaku

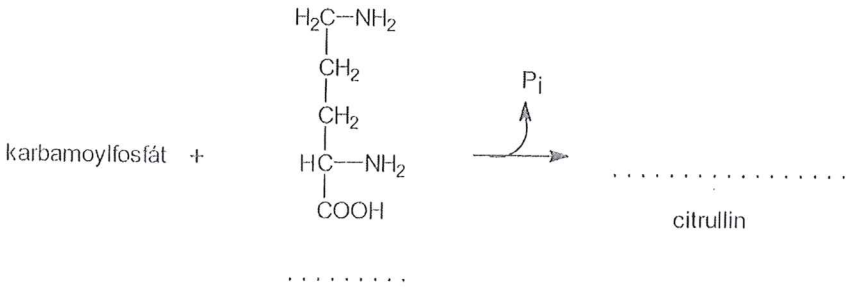
- Koncentrace (NH_4^+ a NH_3) v plasmě: obvykle 6–12 μmol/l (norma < 50 μmol/l)

a) Ureosyntetický cyklus (játra)

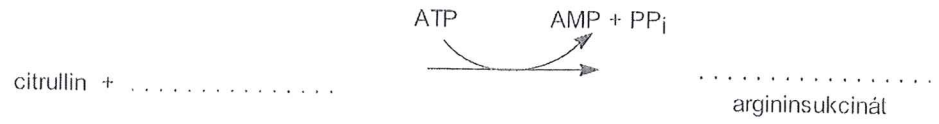
21. Popište reakce, kterými je amoniak uvolněn v játrech z a) Ala; b) Glu.
22. Jaký je původ atomů dusíku v molekule močoviny.
23. Jaká je energetická spotřeba ATP při biosyntéze 1 molu močoviny?
24. Ve kterých částech jaterní buňky jsou lokalizovány reakce ureosyntetického cyklu?
25. Doplňte dílčí reakce ureosyntetického cyklu:

- Syntéza karbamoylfosfátu

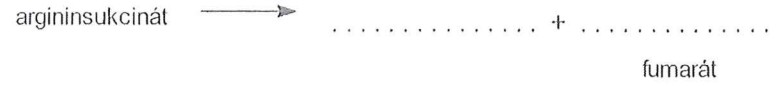
- Tvorba citrullinu



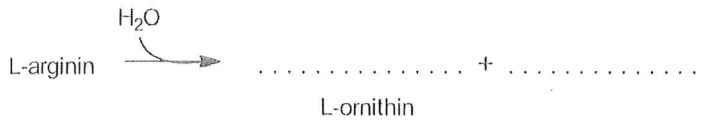
- Tvorba argininsukcinátu



- Štěpení argininsukcinátu

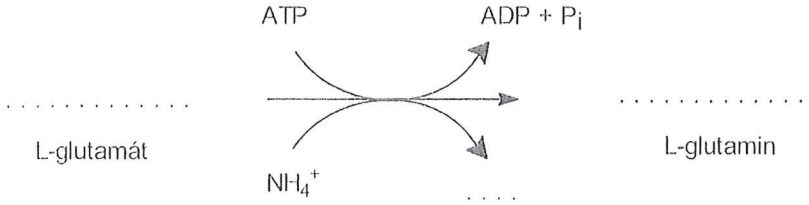


- Štěpení argininu



26. Nakreslete vzorec allosterického aktivátoru karbamoylfosfátsynthasy I.
27. Při tvorbě močoviny se spotřebovává v buňce L-aspartát. Jakými reakcemi ho lze získat z fumarátu, který při tvorbě močoviny vzniká?
28. Syntéza močoviny je acifikující děj. Zdůvodněte.
29. Močovina se váže v neenzymové reakci na *N*-konec proteinů (karbamylace proteinů). Nakreslete produkty vznikající při karbamylaci hemoglobinu Hb–Val–NH_2 (norma do 1,6 % z celkového Hb (4Fc)).

b) Glutaminsynthetasa (sval, mozek, játra, mitochondrie)



30. Detoxikace amoniaku v mozku se děje převážně jeho vazbou na glutamát. Jakými reakcemi je spotřebovaný glutamát doplňován?

c) Glutamátdehydrogenasa

31. Uveďte substrát, na který se váže amoniak v reakci katalyzované GMD. Vyžaduje tato reakce energii? Jedná se o oxidaci či redukci?