

Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΚΑΙ Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΙΑΣ

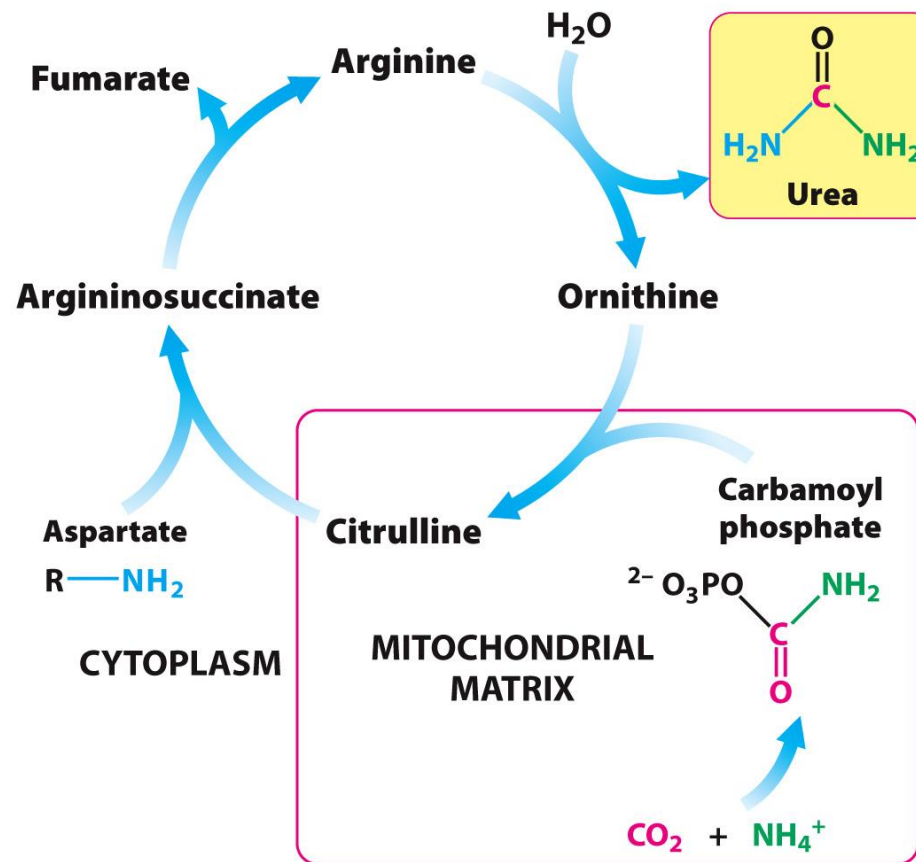
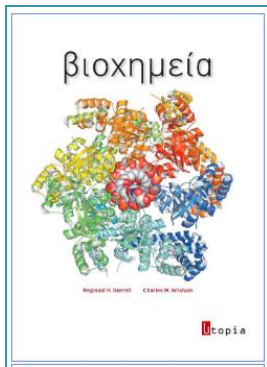


Figure 30.2
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education



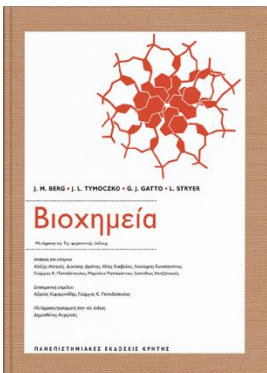
Βιοχημεία, 77113116
Garrett & Grisham ,

**Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ
ΚΑΙ
Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΙΑΣ**



Βιοχημεία-Βασικές Αρχές, 77107032
Tymoczko, Berg, Stryer
BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, /2018

§ 30.2



BIOXHMEIA, 102074412
Tymoczko, Berg, Stryer

§23.3, §23.4



Κεφ. 18



Lehninger's
Βασικές Αρχές Βιοχημείας, 77107011

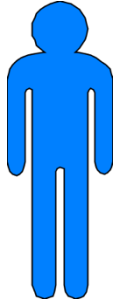
Κεφ 18.2 .

Βασική Βιοχημεία, 94642784
Δημόπουλος ΚΑ, Αντωνοπούλου
Έκδοση: 3/2020
Εκδοσεις NEON

Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

- **Τα αα λαμβανονται**
 - είτε με την τροφή (αα, πρωτεΐνες, 100 gr ημερησίως)
 - Είτε από την αποικοδόμηση των πρωτεΐνων (περίπου 600 γρ ημερησίως)
 - είτε συντίθενται από τον οργανισμό (τα **μη-απαραίτητα**)
-
- **Ο ανθρακικός σκελετός των αμινοξέων :**
 - δίνει ενέργεια (κύκλος krebs)
 - Βιοσυνθέσεις (γλυκογενετικά, κετογενετικά,),
 - Πρωτεϊνοσύνθεση (75%) , αζωτουχες ενώσεις (25%)
-
- **Μεταβολισμός N_2 - Αποβολή :**
 - Μεταφορά NH_4^+ από ιστούς σε ήπαρ
 - Κύκλος ουρίας (ήπαρ)
 - Σύνδεση Κύκλου ουρίας με κύκλο Krebs - γλυκονέογένεση

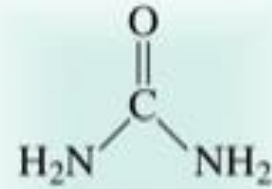
ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΟΥ NH_4^+



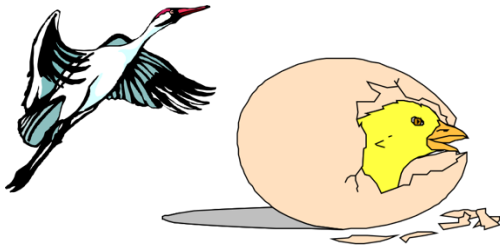
ΟΥΡΙΑ

Χερσαία σπονδυλωτά

ΟΥΡΙΟΤΕΛΙΚΑ



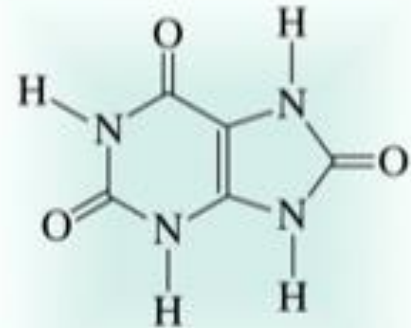
(a) Urea



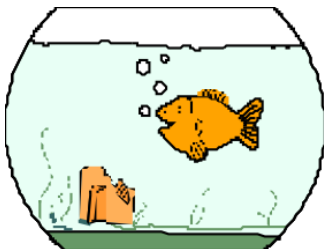
ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ

Πτηνά, ερπετά

ΟΥΡΙΚΟΤΕΛΙΚΑ



(b) Uric acid



ΑΜΜΩΝΙΑ

Ψάρια, μικρά θαλάσσια είδη

ΑΜΜΩΝΙΟΤΕΛΙΚΑ



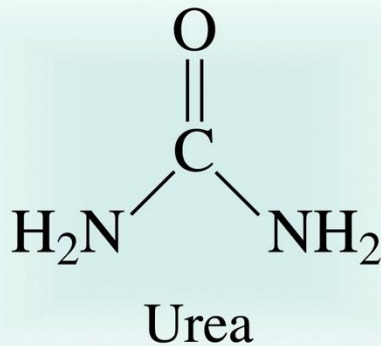
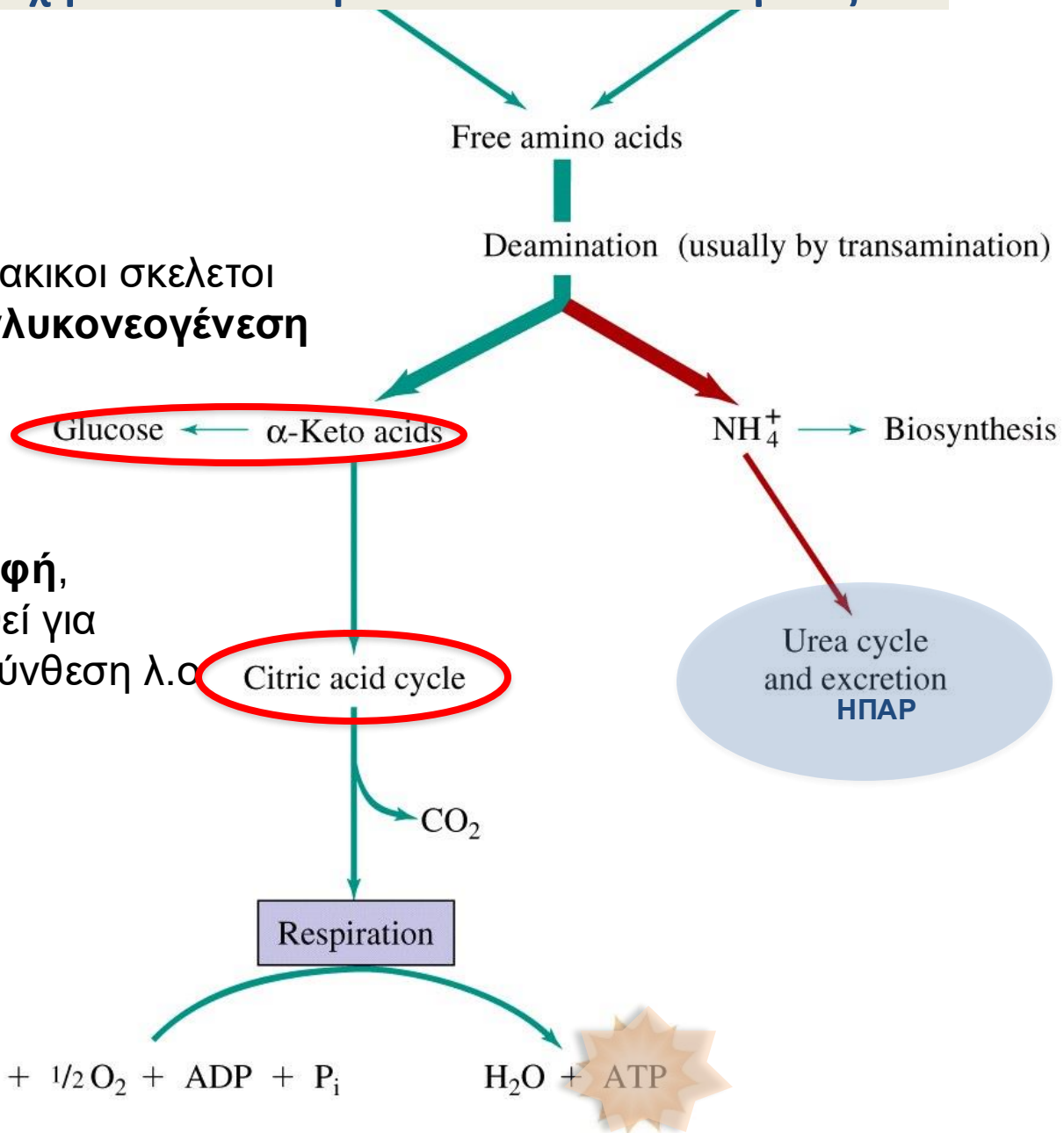


Figure 19-16a Concepts in Biochemistry, 3/e
© 2006 John Wiley & Sons

- Τα χερσαία σπονδυλωτά αποβάλλουν το N_2 (NH_4^+)
- κυρίως ως ΟΥΡΙΑ, με τα ούρα (86%) και πολύ λιγότερο ως NH_4^+ (3% συνολικού)
- Η σύνθεση της ουρίας (Κύκλος Ουρίας) λαμβάνει χώρα στο ΗΠΑΡ.
- Η ουρία είναι λιγότερο τοξική από τη αμμωνία, παρ'όλα αυτά σε αιμα ΜΟΝΟ 50 μM και
- Εάν διπλασιαστεί 80-100 μM τότε τοξική και , αναισθησία , μέχρι και κώμα

Η μεταβολική τύχη του από ανθρακα σκελετου των αμινοξεων

Κατα τη νηστεια, οι ανθρακικοι σκελετοι
θα χρησιμοποιηθουν στην **γλυκονεογενεση**



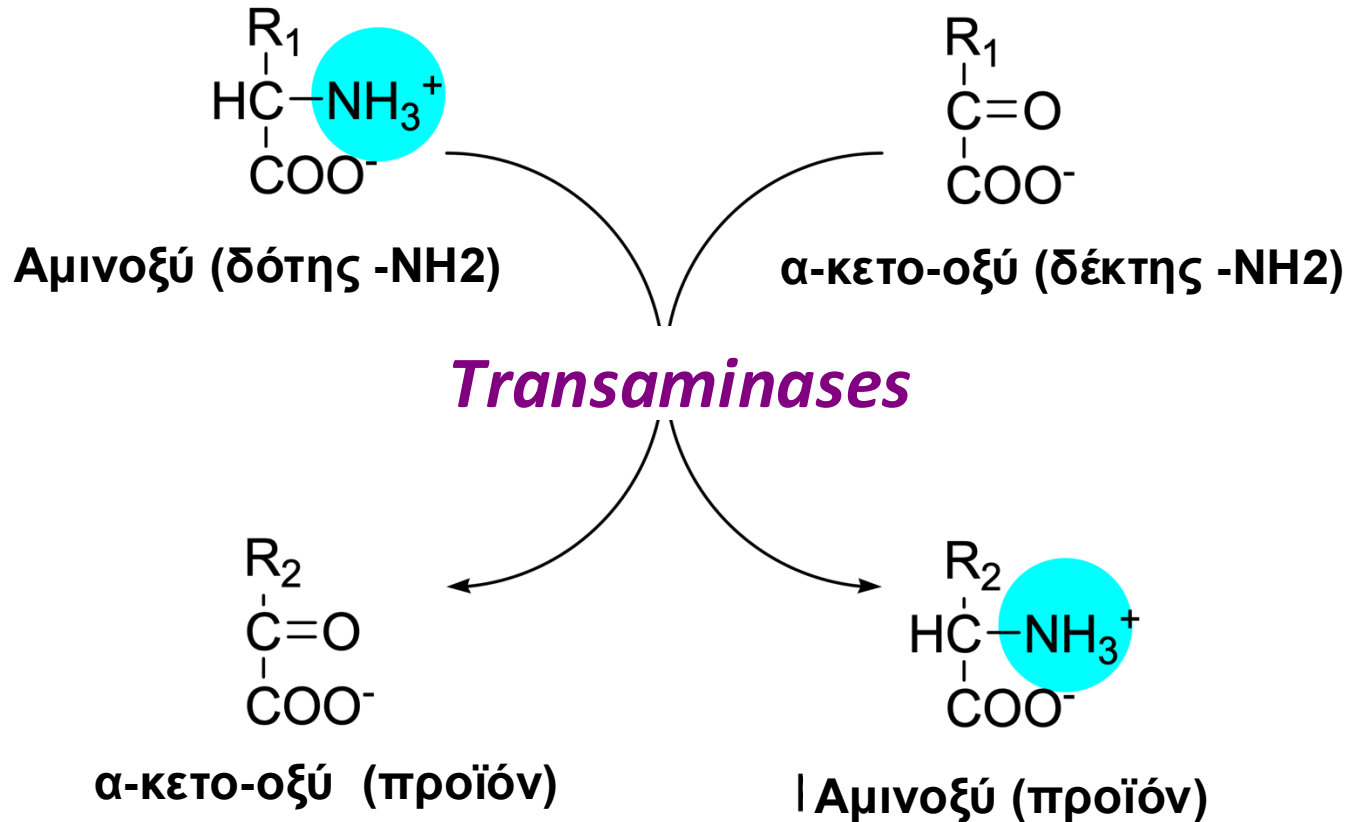
Σε συνθήκες **επάρκειας σε τροφή**,
η περίσσεια C θα χρησιμοποιηθεί για
μετατροπή σε acetyl-CoA και σύνθεση λ.α

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΜΙΝΟΜΑΔΑΣ (ΑΠΑΜΙΝΩΣΗ)

- **Τρανσαμίνωση αμινοξέων** : αντιδράσεις μεταφοράς $-NH_2$ ομάδας από α-αμινοξύ σε α-κετο-οξύ)
- **Οξειδάσες των L-αμινοξέων**
- **Εξειδικευμένη απαμίνωση (Gly, Glu, Ser, Thr).**

ΑΠΑΜΙΝΩΣΗ αα μέσω ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΩΣΗΣ

αντιδράσεις μεταφοράς -NH_2 ομάδας από α-αμινοξύ σε α-κετο-οξύ)



Φωσφορική πυριδοξάλη (PLP)

Το συνένζυμο που συμμετεχει στις αντιδράσεις τρανσαμίνωσης
(πρόδρομη ένωση η βιταμίνη, B6)

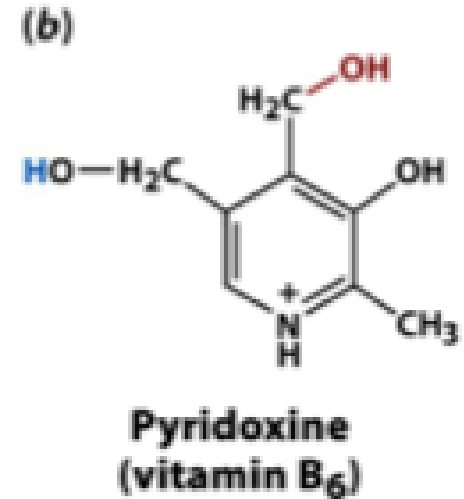
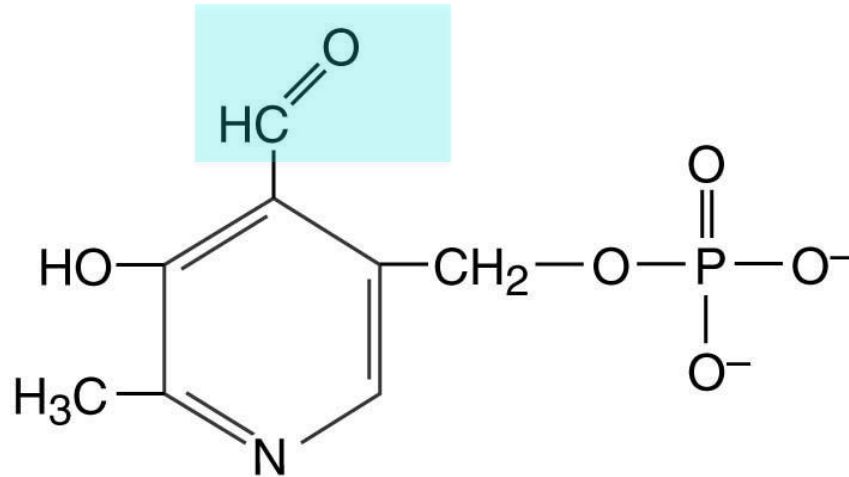
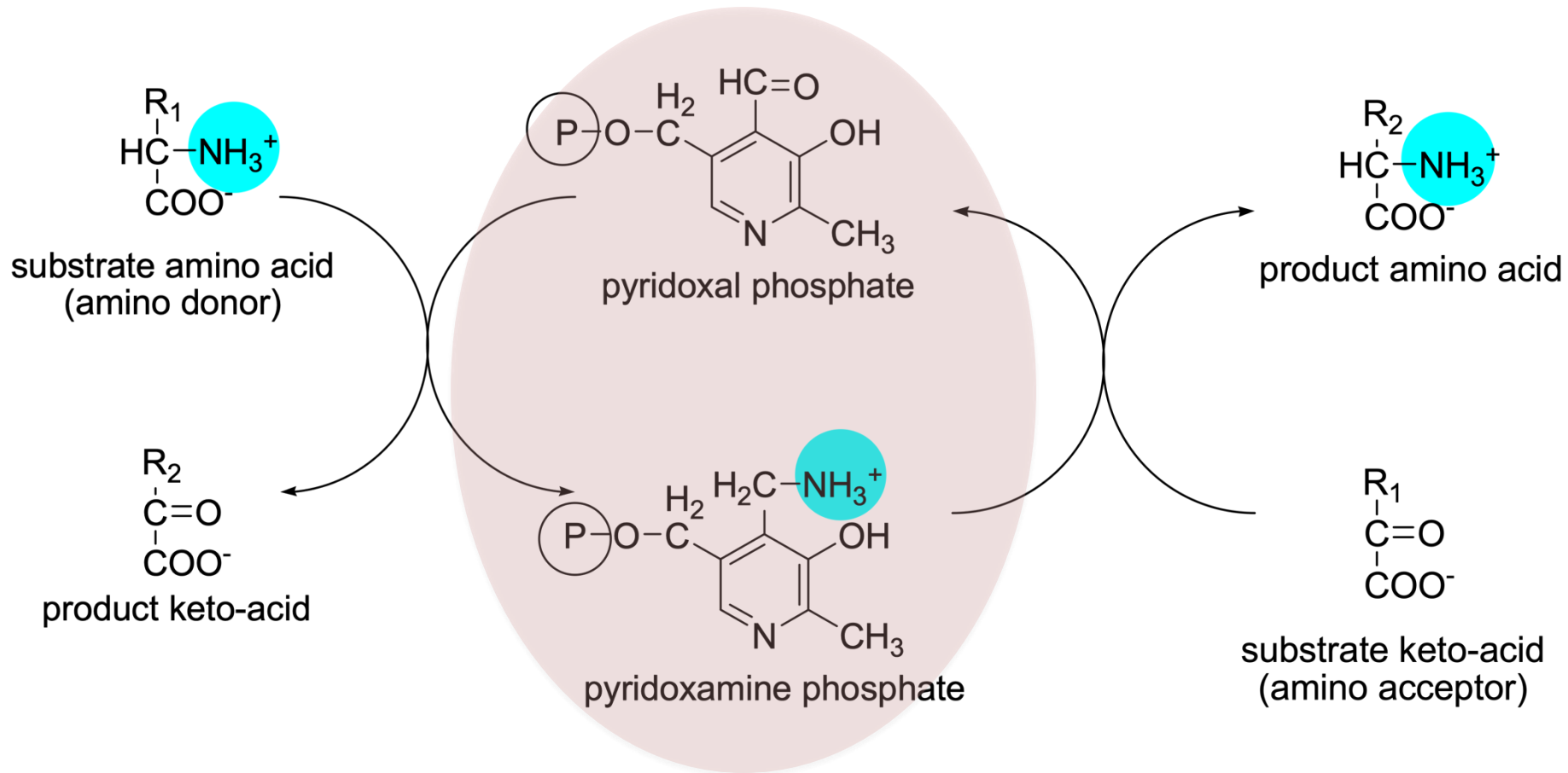


Figure 19.7 Pyridoxal phosphate.

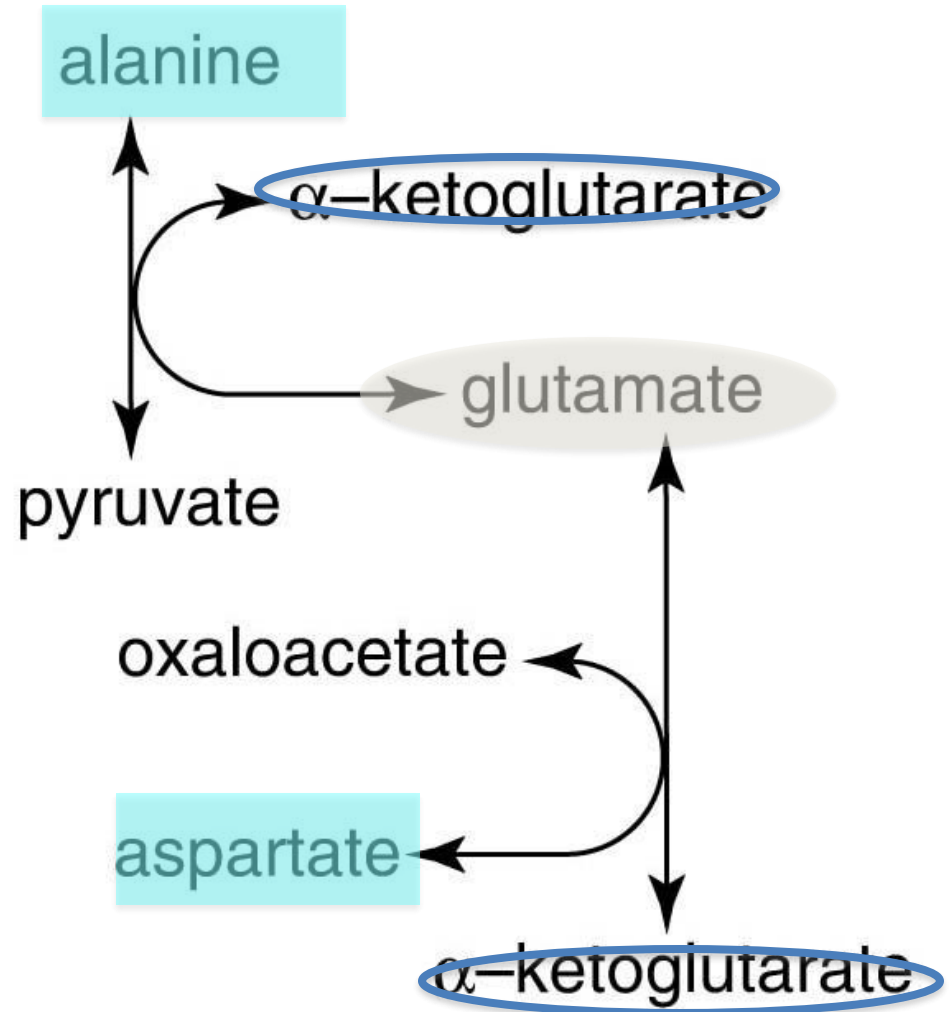
Το συνένζυμο που συμμετεχει στις αντιδράσεις τρανσαμίνωσης είναι η
φωσφορική πυριδοξάλη
(PLP)



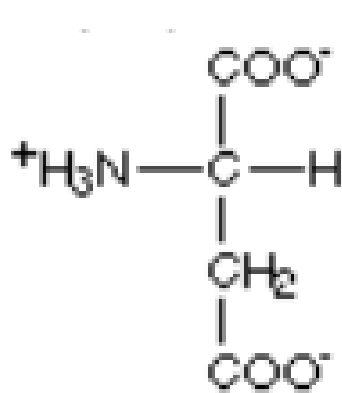
Γλουταμινικό (Glu) :

«δεξαμενή» -NH₂ από τρανσαμινώσεις αα σε ήπαρ

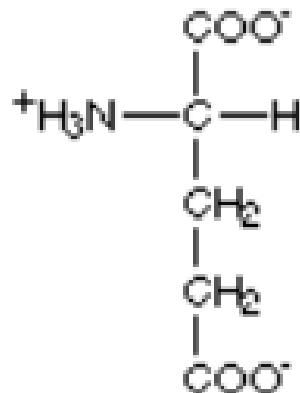
Τα περισσότερα αα
δίνουν την α-NH₂
ομάδα τους (με
τρανσαμίνωση)
**στο α-κετο-
γλουταρικό και
παράγεται
γλουταμινικό**



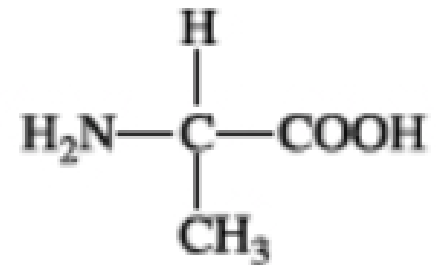
α-αμινοξέα και τα αντιστοιχα α-κετοξέα



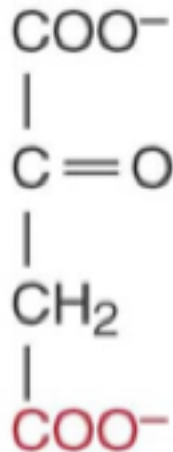
Aspartic acid
(asp)



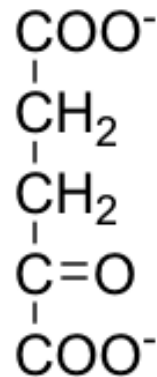
Glutamic acid
(glu)



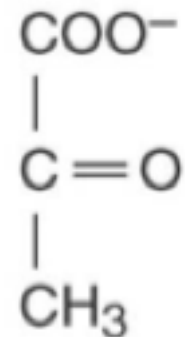
alanine
(Ala, A)



Oxaloacetate

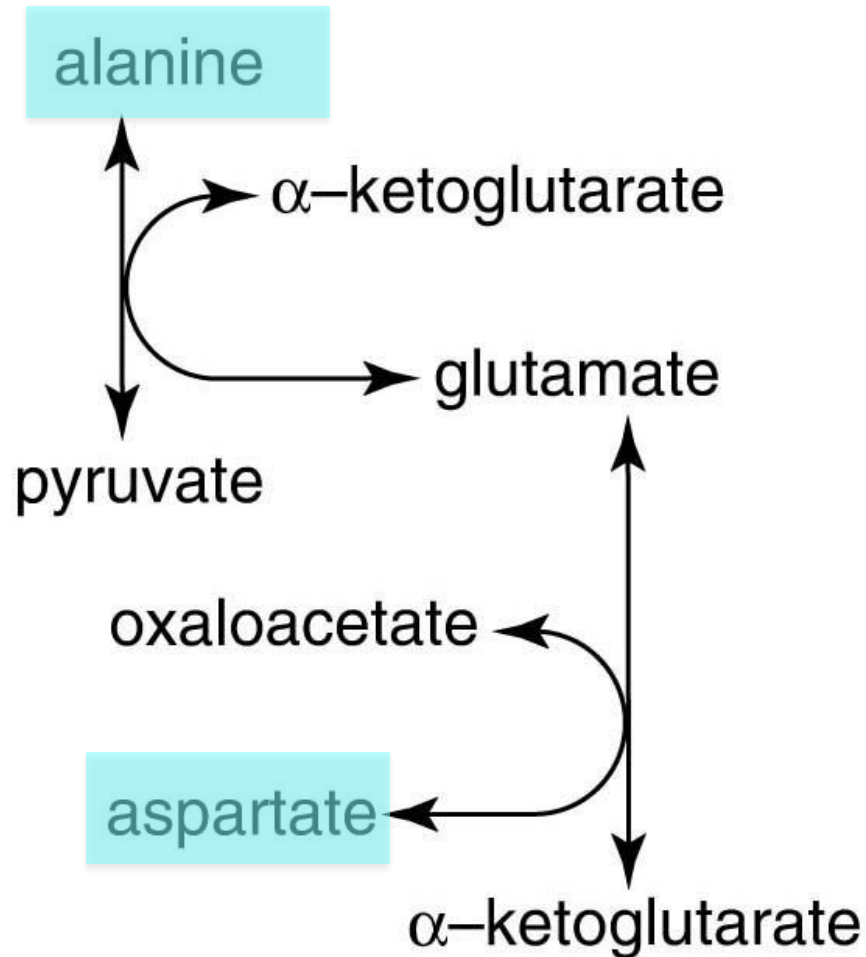


α-ketoglutarate



Pyruvate

ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ Ή ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΕΣ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

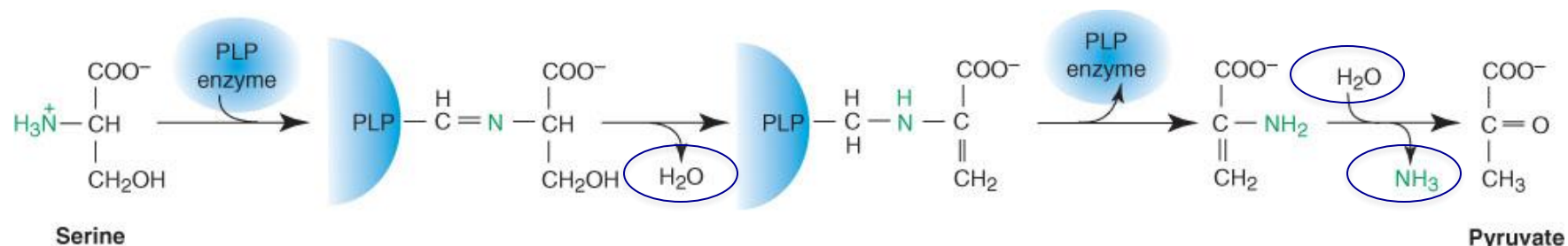


**SGPT, SERUM GLUTAMATE-PYRUVATE
TRANSAMINASE
(alanine transaminase)**

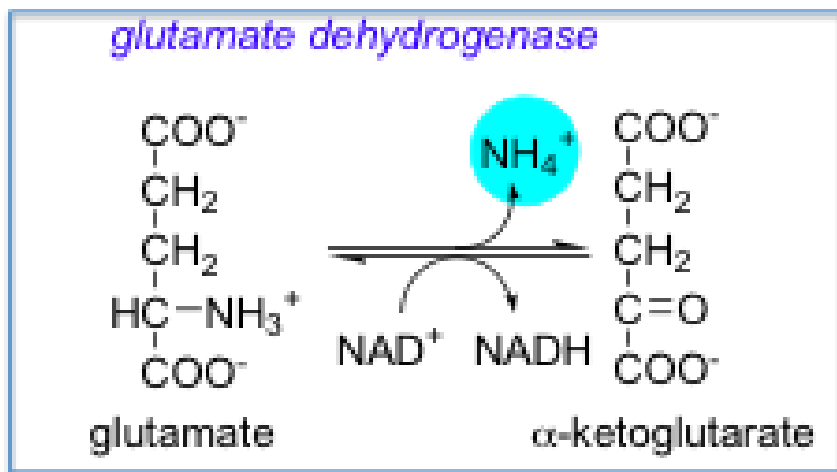
**SGOT, SERUM GLUTAMATE-
OXALOACETATE TRANSAMINASE
(aspartate transaminase)**

▪ Εξειδικευμένη απαμίνωση (Glu, Ser, Thr)

▪ Απαμίνωση της Ser σε πυροσταφυλικό



▪ Απαμίνωση του Glu σε α-κετο-γλουταρικό



▪ Απαμίνωση της Thr σε α-κετο-βουτυρικό

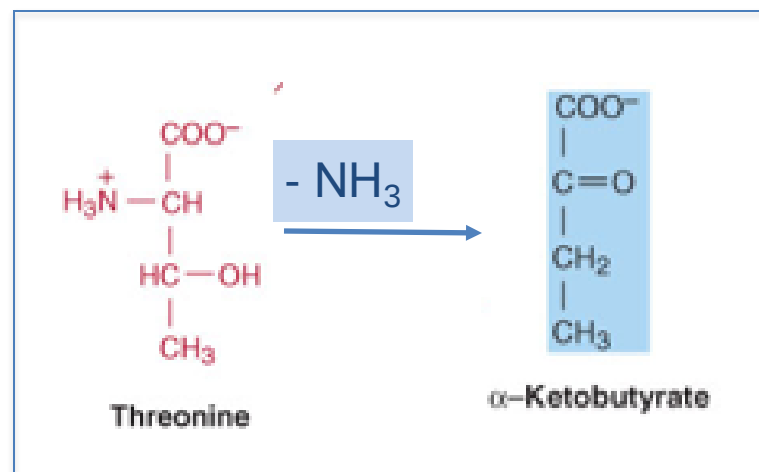
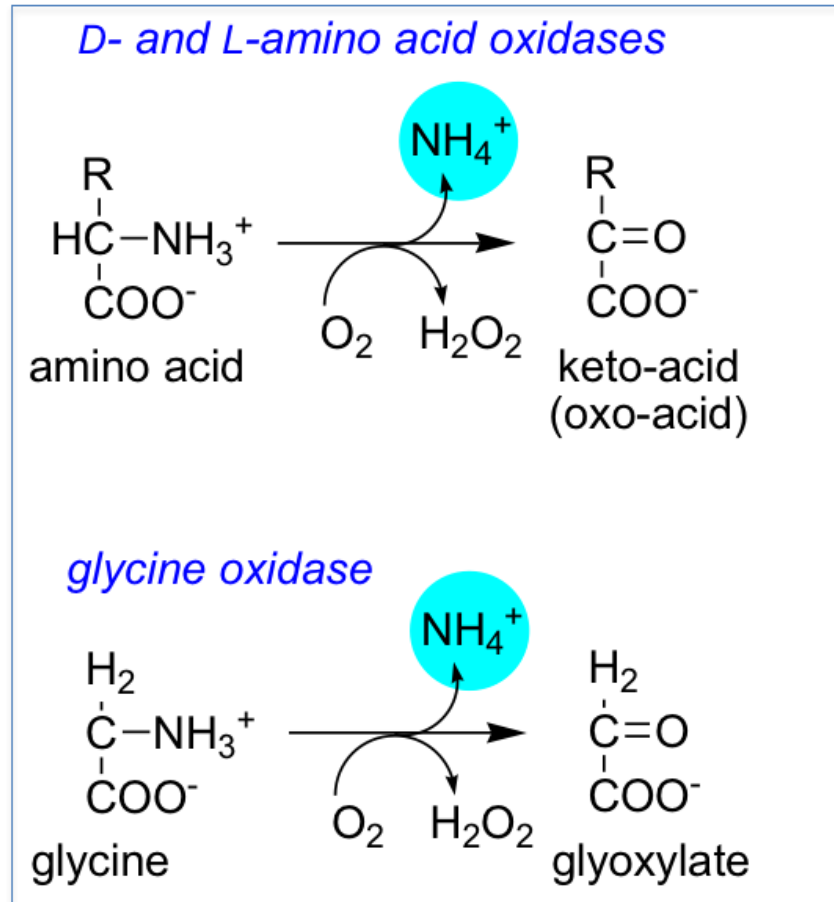


Figure 19.34 Reaction of serine dehydratase requires pyridoxal phosphate.

Οξειδάσες των L-αμινοξέων— παραγωγή κετοξέων

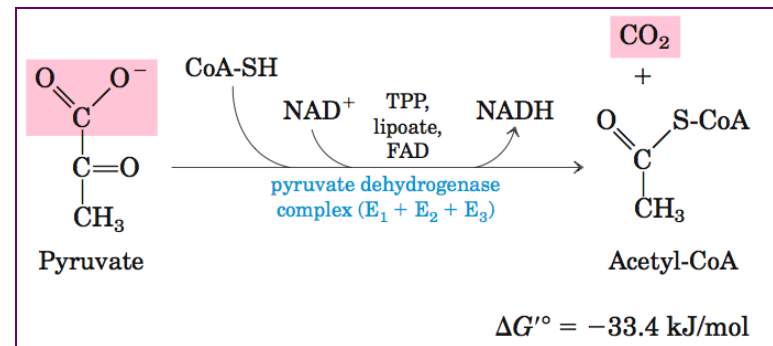
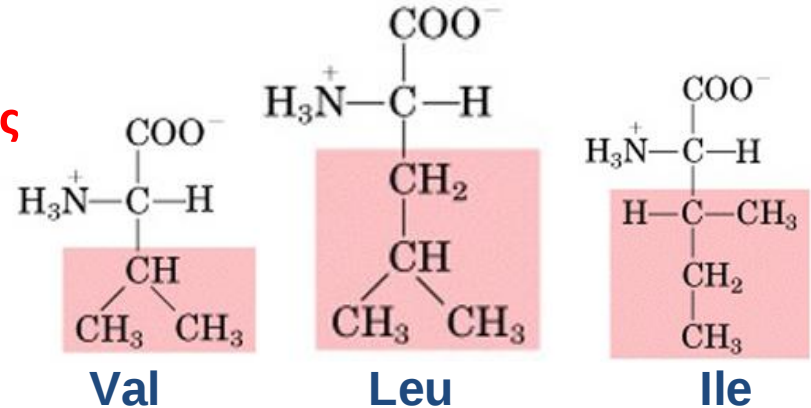


Τα διακλαδισμένα αα, Val, Leu, Ile,

- Απαραίτητα αα (τα παίρνουμε με την τροφή) συνηθως **καταβολίζονται σε μύες και όχι σε ήπαρ.**

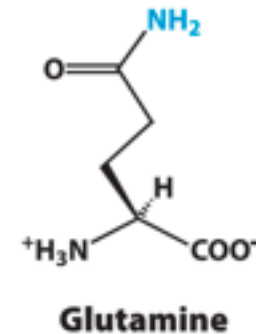
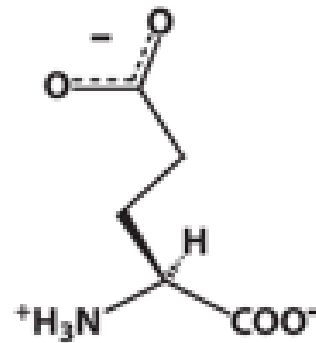
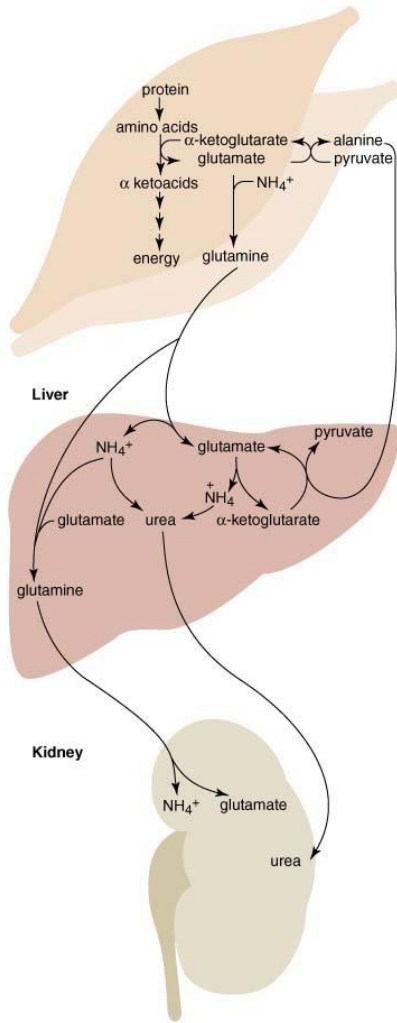
- Απαμινώνονται σε κετο-οξέα με τρανσαμίνωση και στη συνέχεια αποκαρβοξυλιώνονται οξειδωτικά,
- (βλ. όπως το πυροσταφυλικό σε Ακετυλο-CoA.

- Η ανεπάρκεια σε αφυδρογονάση των κετοξενων τους έχει ως αποτέλεσμα συσσώρευση τους και ενδιάμεσων-κετοξενων σε αίμα και ουρα με «οσμή σφενδαμου» (και μεγάλη θνησιμότητα



Η μεταφορά του τοξικού NH_4^+ από τους περιφερειακούς ιστούς στο ήπαρ για την αποβολή του γίνεται με την **μορφή αλανίνης και γλουταμίνης** μέσω της κυκλοφορίας του αίματος **ΚΑΙ ΌΧΙ ΩΣ**

ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ

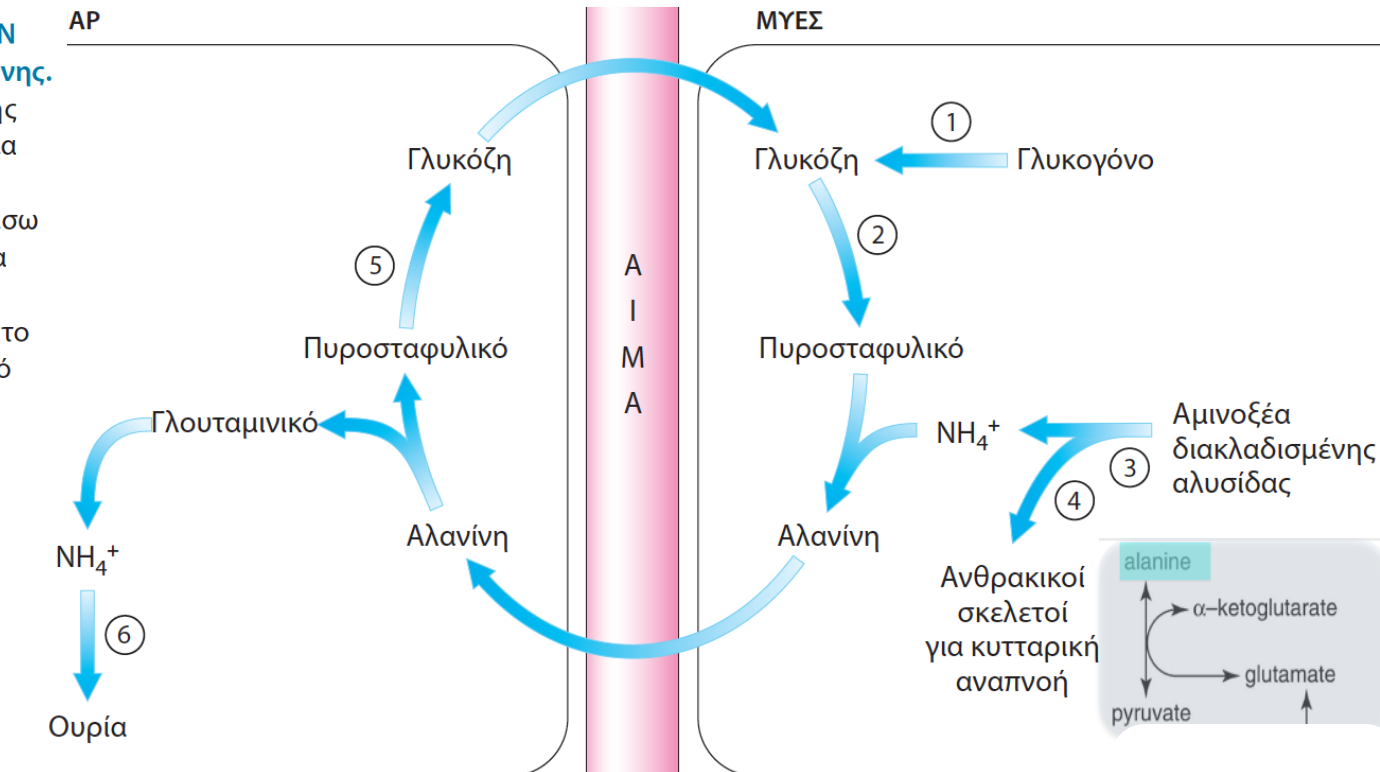


(1) Μεταφορά NH_4^+ στο Ήπαρ : με μορφή Ala (κυρίως από τους μυες)

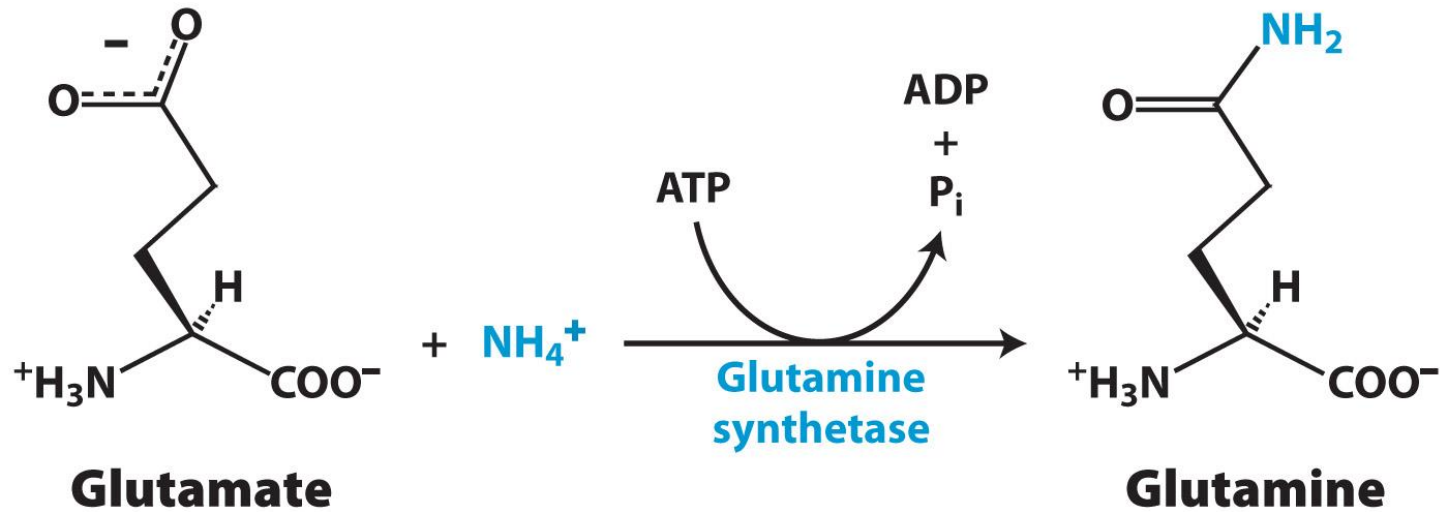
Κύκλος γλυκόζης – αλανίνης

Εικόνα 23.16 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΟΡΕΙΩΝ: Ο κύκλος της γλυκόζης-αλανίνης.

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης ή ασιτίας, οι μύες χρησιμοποιούν αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας ως καύσιμα. Το απομακρυνόμενο άζωτο μεταφέρεται (μέσω του γλουταμινικού) στην αλανίνη, η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος. Η αλανίνη προσλαμβάνεται από το ήπαρ και μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό για την επακόλουθη σύνθεση γλυκόζης.

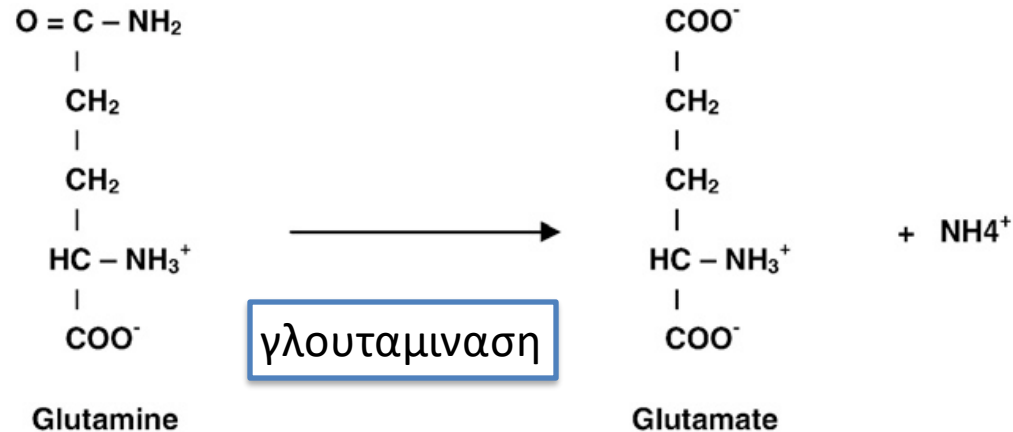


(2) Μεταφορά NH_4^+ στο Ηπαρ : με μορφή Gln (γλουταμίνης)

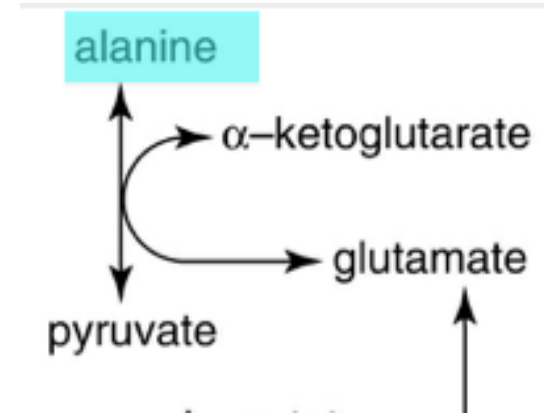


ΣΤΟ ΗΠΑΡ (μετατροπή Ala και Gln σε Glu)

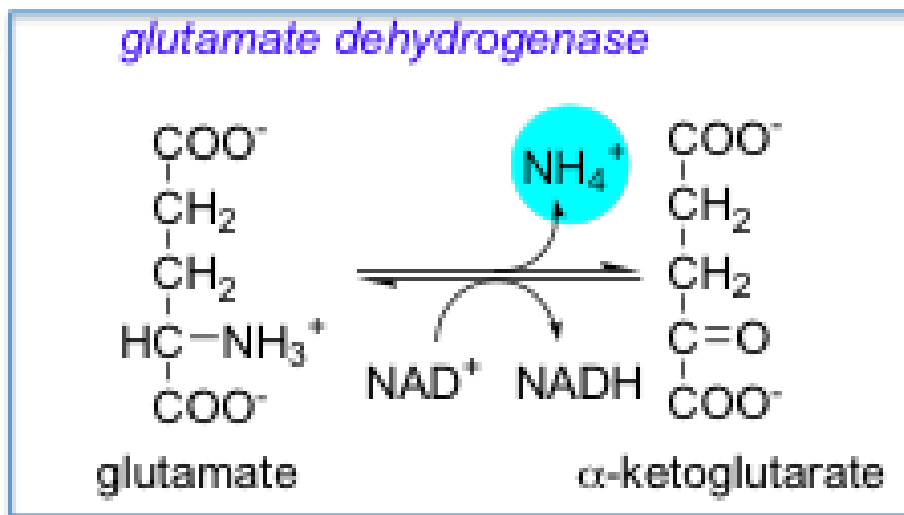
- είτε με τη δράση της γλουταμινάσης,



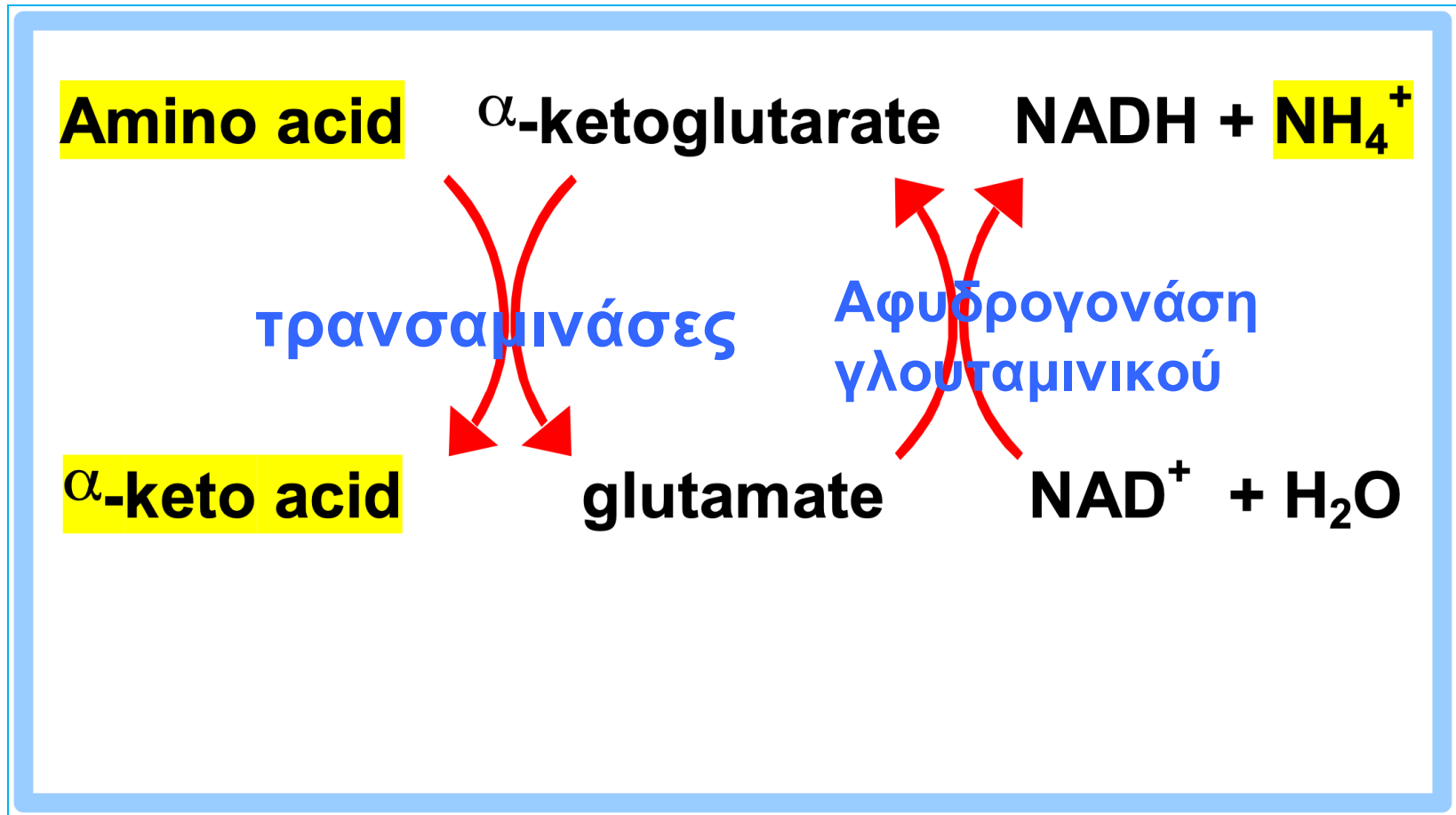
- Είτε με τρανσαμινωση,
και συμμετοχη του α-κετογλουταρικού



Στη συνέχεια: στο ΗΠΑΡ το Glu απαμινώνεται μέσω της αφυδρογονάσης του.

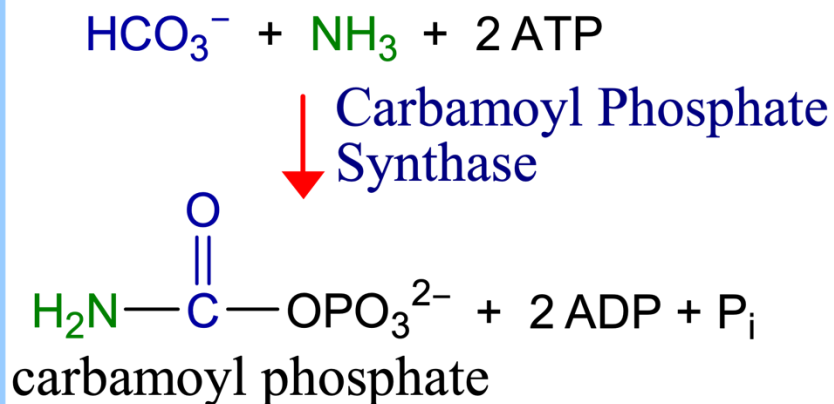


Συνολικά (ΗΠΑΡ) : Απομάκρυνση N απο τα αμινοξέα



Το καρβαμυλο-φωσφορικό είναι η πρώτη ένωση του κύκλου της ουρίας.

Λαμβάνει χώρα
στα
ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ του ΗΠΑΤΟΣ



**Καταναλώνεται
ATP**

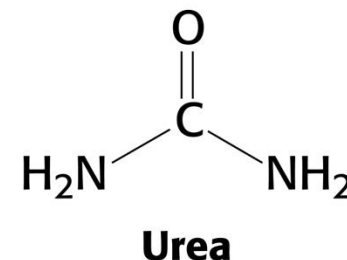
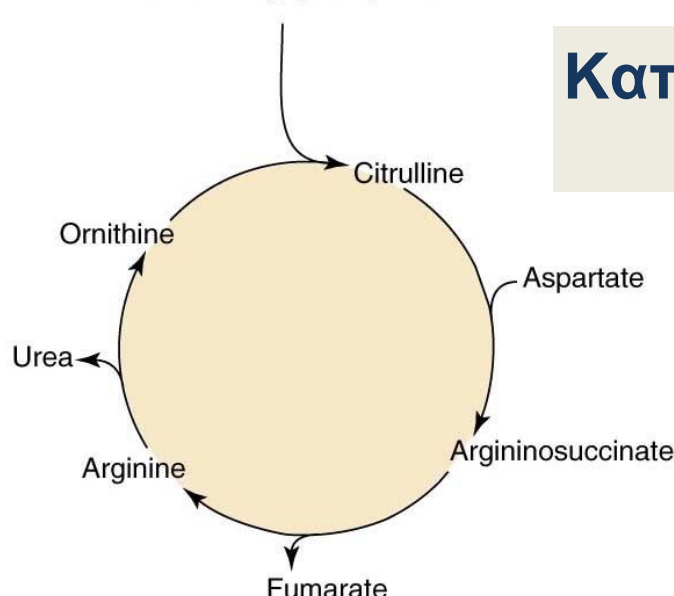
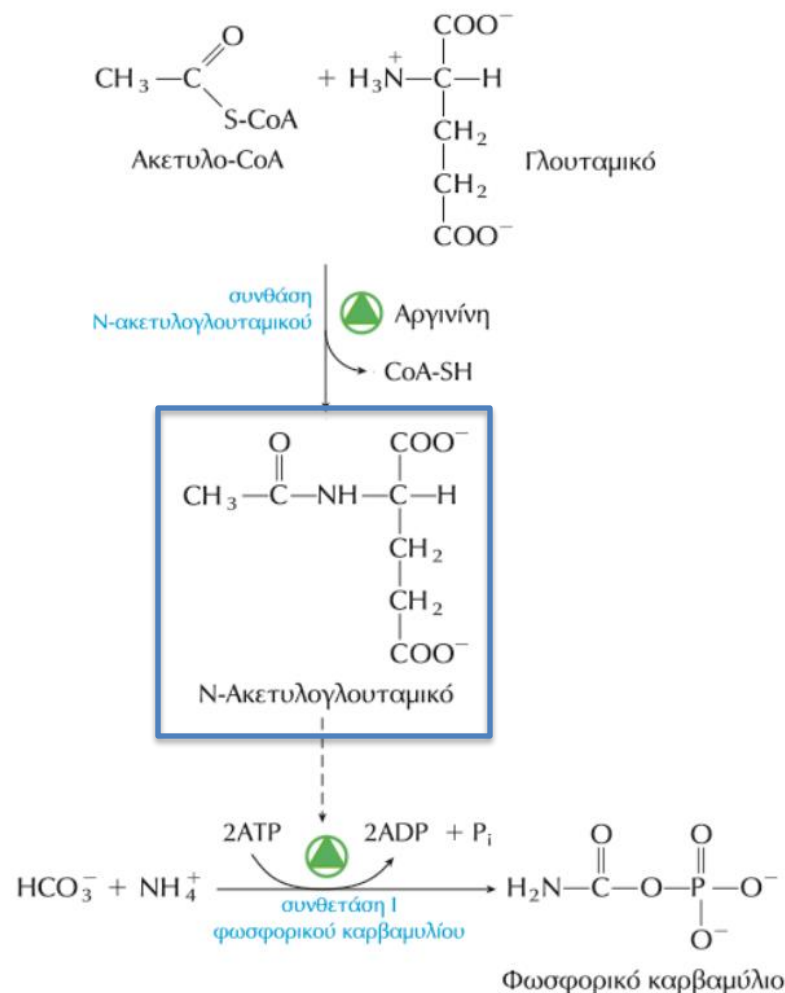


Figure 19.21 Synthesis of carbamoyl phosphate and entry into urea cycle.

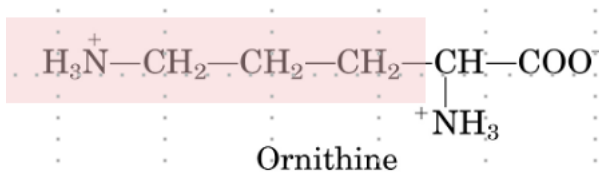
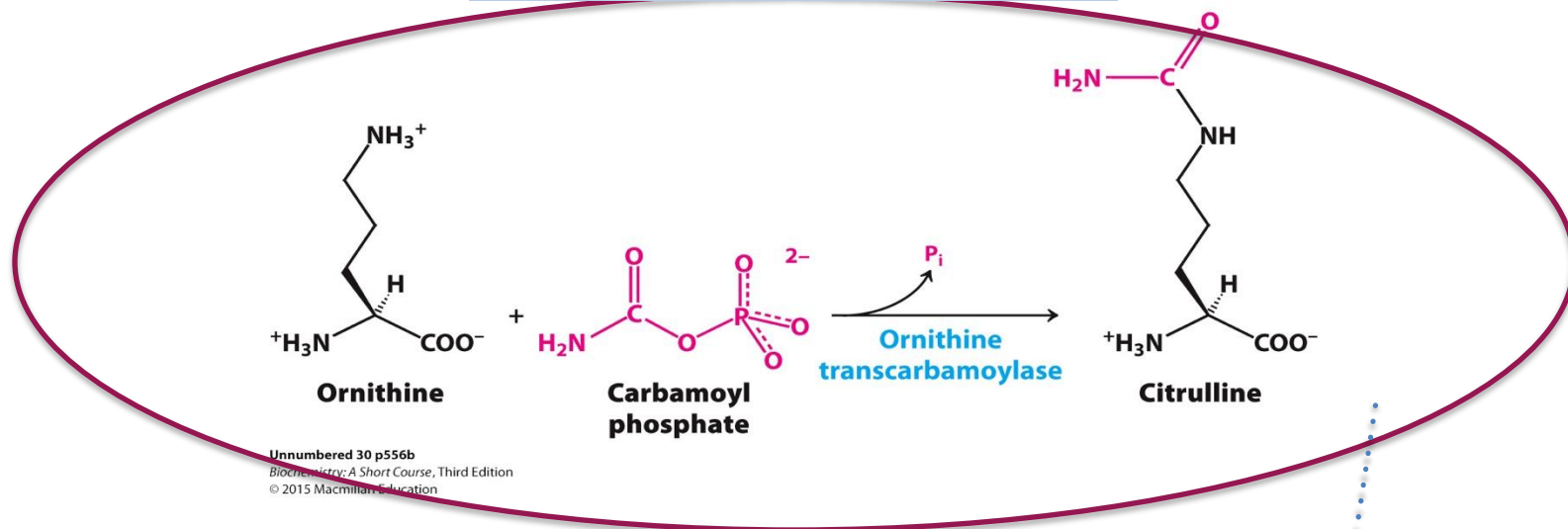
Το N-ακετυλο-γλουταμινικό (NAG) ενεργοποιεί τη Συνθετάση του φωσφορικού καρβαμυλίου



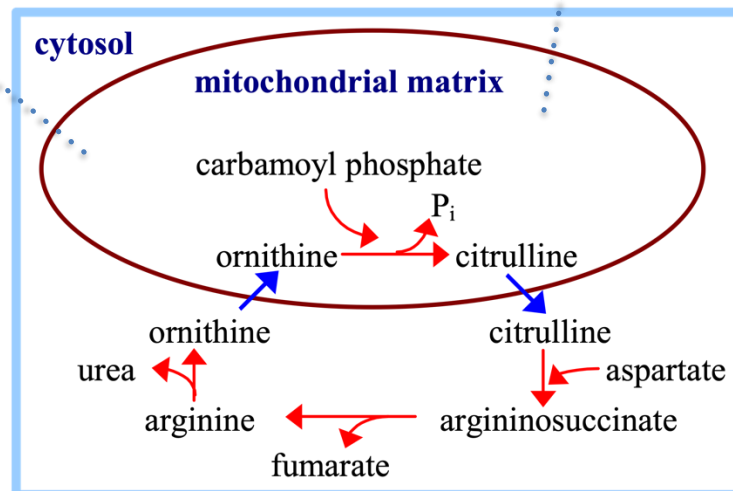
Παράγεται όταν υπάρχει
 υψηλή συγκέντρωση Glu ,
 που σημαίνει **περίσσεια**
αα

ΕΙΚΟΝΑ 18-13 Σύνθεση του N-ακετυλογλουταμικού, το οποίο ενεργοποιεί τη συνθετάση I του φωσφορικού καρβαμυλίου.

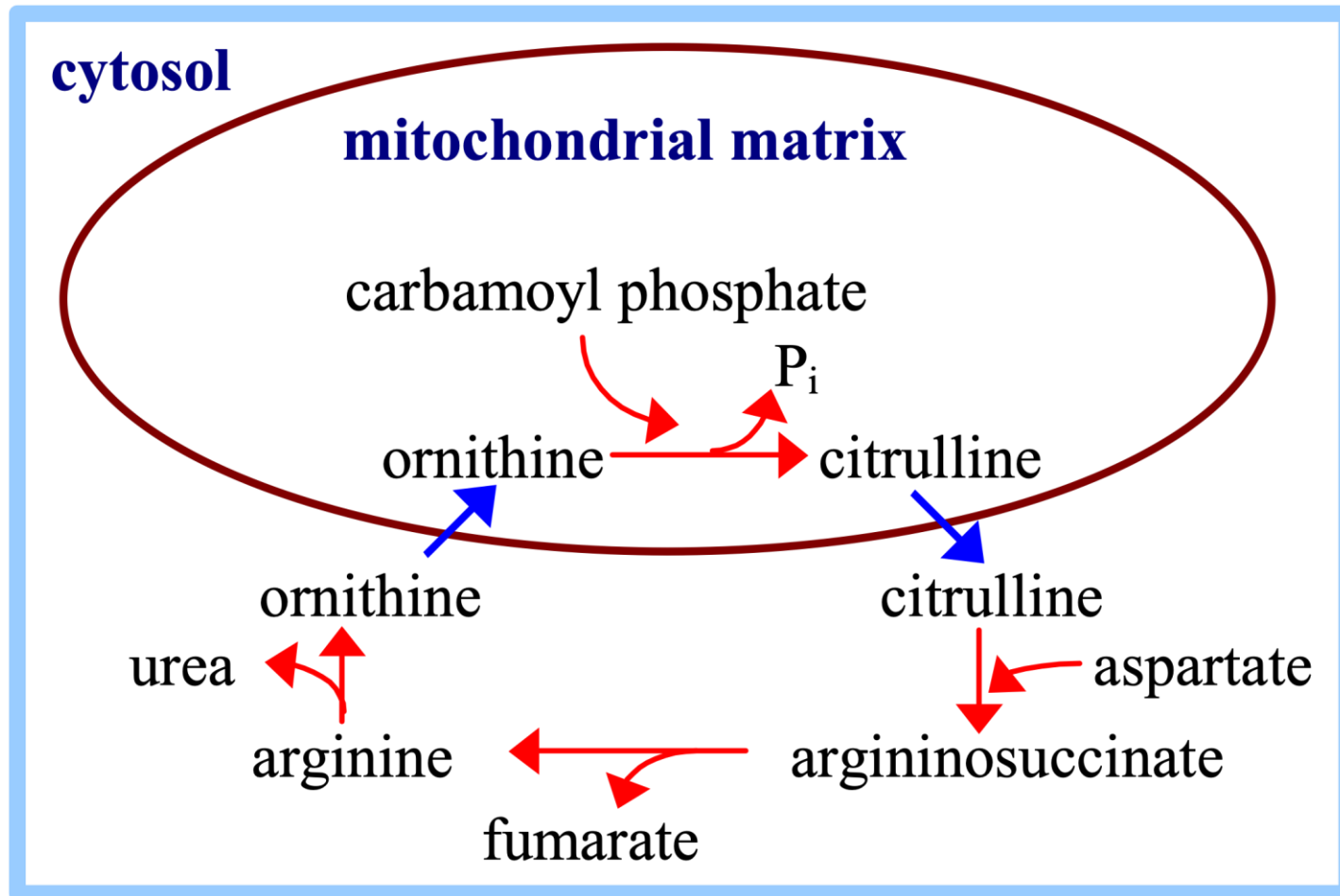
ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΣΤΑ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ



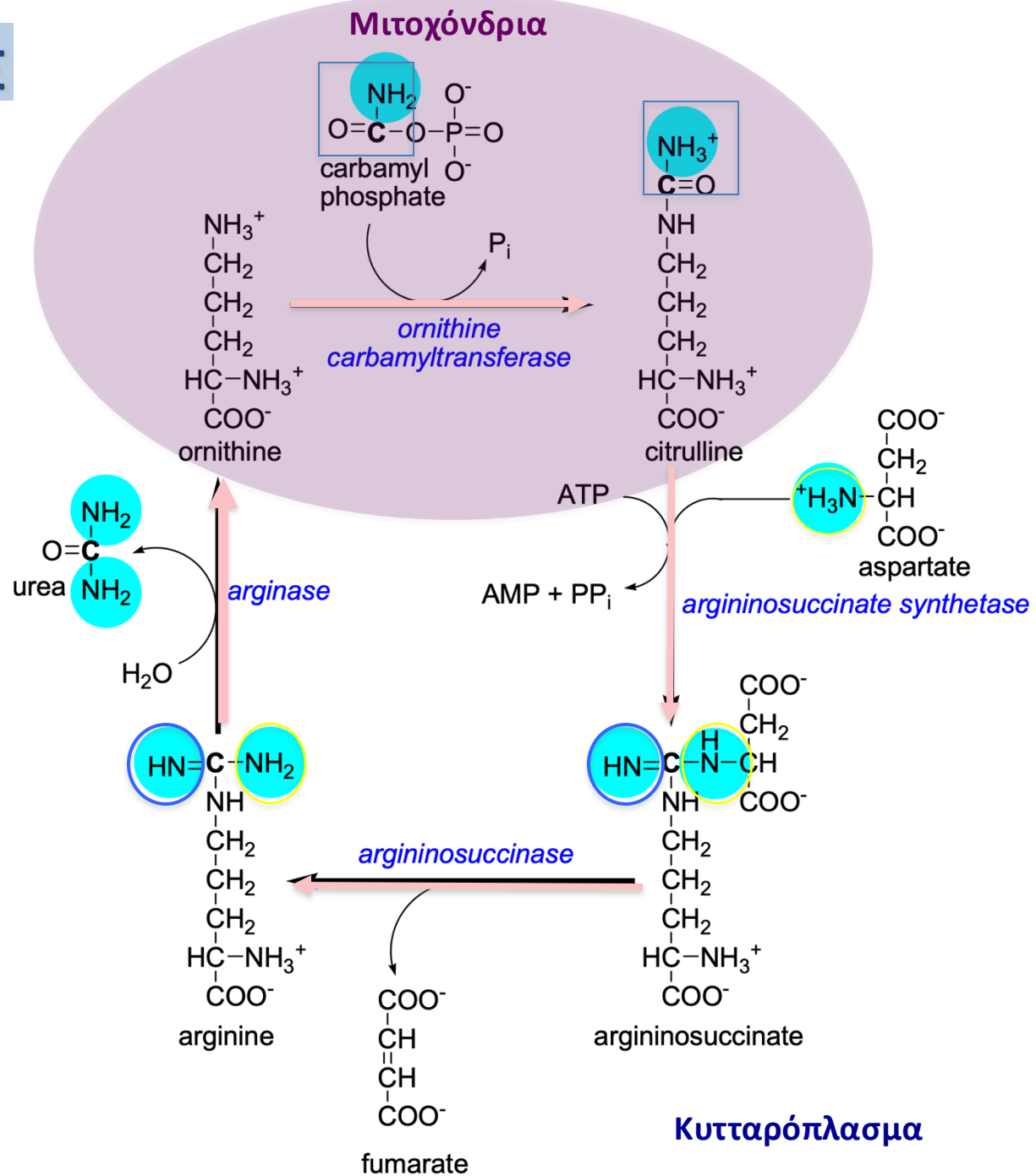
ΚΥΚΛΟΣ ΟΥΡΙΑΣ ΗΠΑΡ



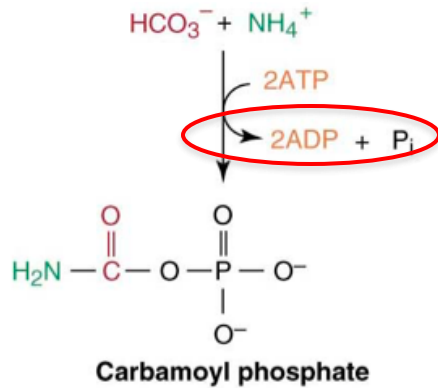
Η είσοδος της ορνιθίνης στα μιτοχονδρια και η έξοδος της κιτρουλλίνης γίνεται μέσω του ANTI-μεταφορέα τους στις μιτοχονδριακές μεμβράνες



Σύνθεση της ΟΥΡΙΑΣ



Σύνθεση της ΟΥΡΙΑΣ

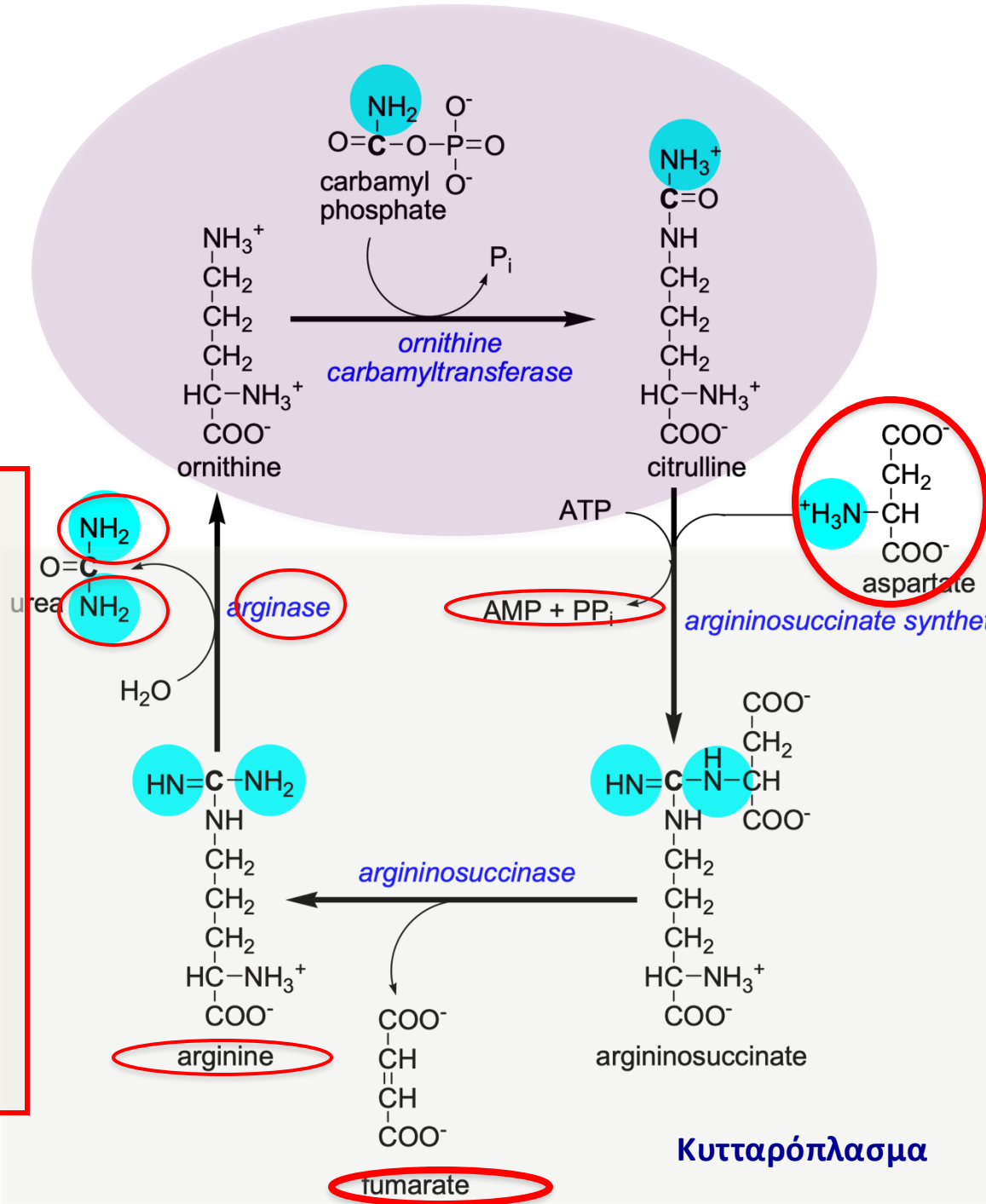


▪ Καταναλώθηκαν 3 ATP

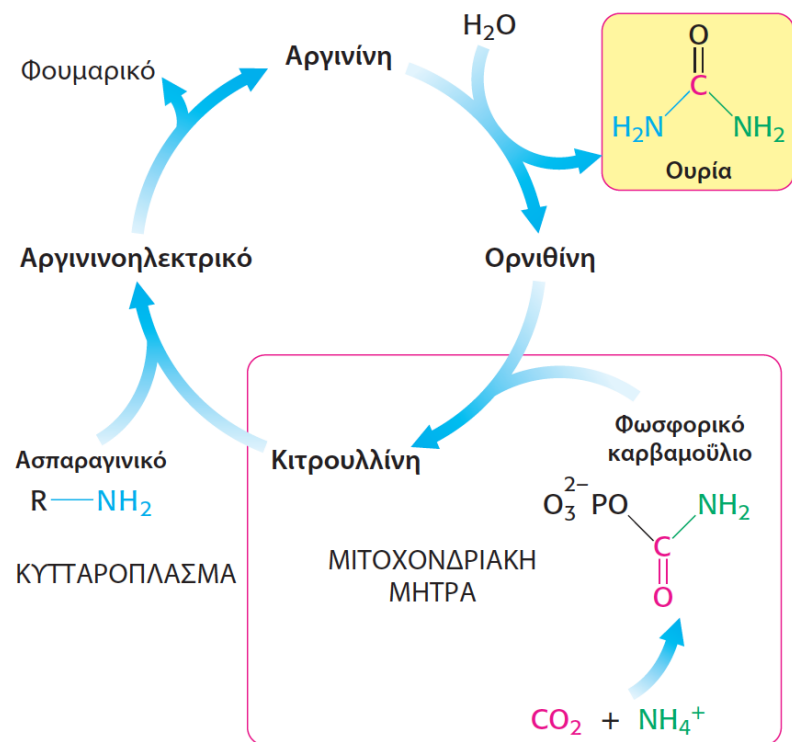
(συνθεση καρβαμυλ-P, και Αργινινο-ηλεκτρικού)

• Το Asp μετατρέπεται σε **φουμαρικό**

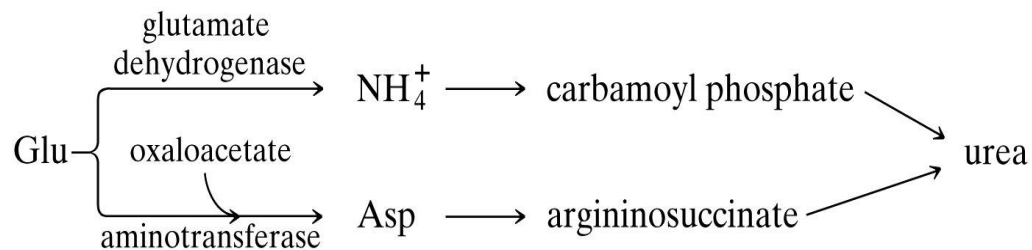
▪ Ο κυκλος αποτελεί μονοπατι βιοσυνθεσης και της Arg.



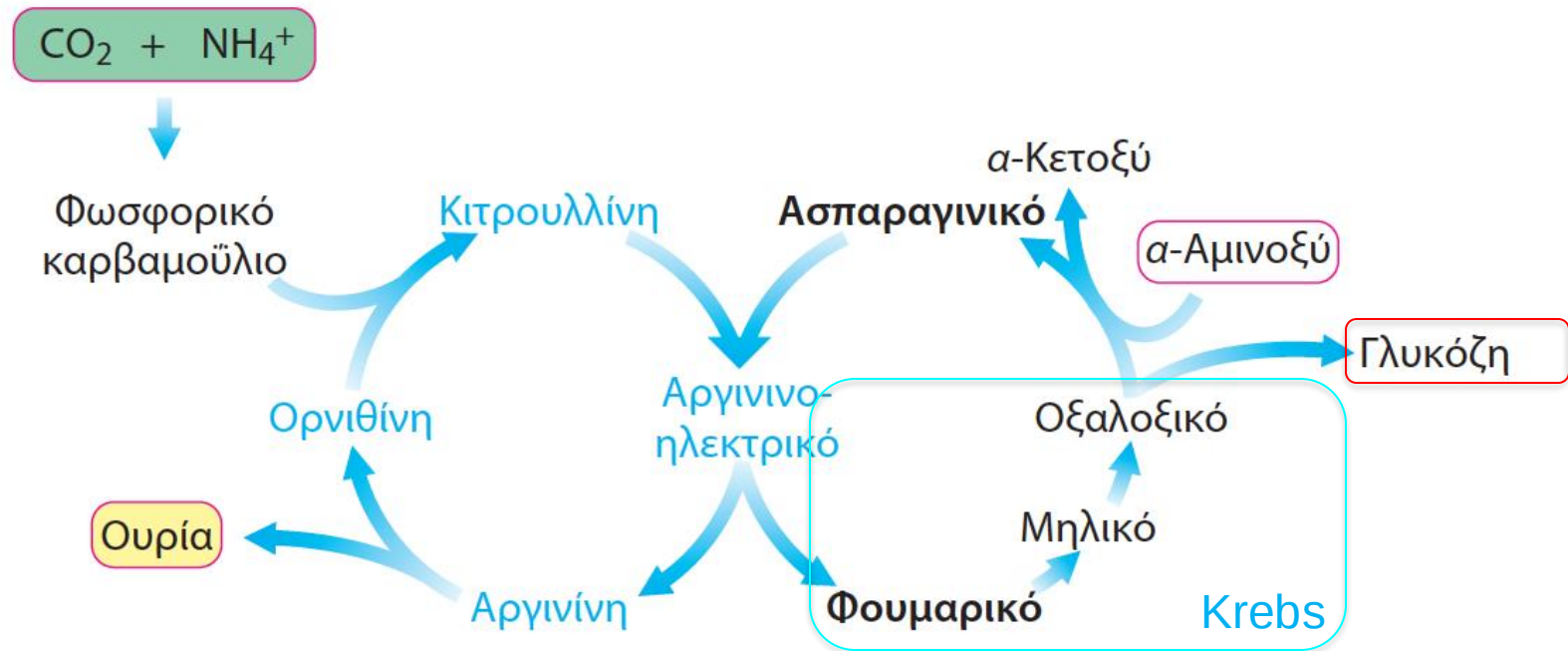
Σύνθεσης της ουρίας – Συνολική αντίδραση



- Οι NH_4^+ ομάδες της ουρίας εισέρχονται στον κύκλο ως καρβαμυλο-φωσφορικό και ως Asp.



✓ Κύκλος της ουρίας , ο κύκλος Krebs και η γλυκονεογένεση συνδεονται μέσω φουμαρικού και ασπαραγινικού



✓ Αυξημένη σύνθεση ουρίας αντανακλά αυξημένη απαίτηση σε γλυκόζη

-
- The diagram illustrates the urea cycle and its connection to the citric acid cycle. The urea cycle is shown as a circular pathway with the following steps and intermediates:
- Φουμαρικό** (Fumarate) → **Αργινίνη** (Arginine)
 - Αργινίνη** + H_2O → **Ορνιθίνη** (Ornithine) + **Ουρία** (Urea)
 - Ορνιθίνη** → **Κιτρουλλίνη** (Citrylline)
 - Κιτρουλλίνη** → **Ασπαραγινικό** (Asparaginic acid) + **ΚΙΤΡΟΝΟΞΕΛΙΚΟ** (Citric acid)
 - Ασπαραγινικό** → **Αργινοηλεκτρικό** (Argininosuccinic acid) → **Φουμαρικό**
- The **ΚΙΤΡΟΝΟΞΕΛΙΚΟ** (Citric acid) enters the **ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΜΗΤΡΑ** (Mitochondrial Matrix) and enters the Citric Acid Cycle. The diagram also shows the conversion of CO_2 and NH_4^+ to **Φωσφορικό καρβαμυλίο** (Carbamoyl phosphate) in the mitochondrial matrix, which then enters the urea cycle at the **Ορνιθίνη** step.

ΠΩΣ ΕΞΗΓΕΪΤΑΙ Η ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΜΜΩΝΙΑΣ;

1. Υψηλή $[\text{NH}_3]$ θα ενεργοποιήσει συνθετάση Gln:



→ και θα προκαλέσει έλλειψη γλουταμινικού (πρόδρομα μόρια νευροδιαβιβαστών)

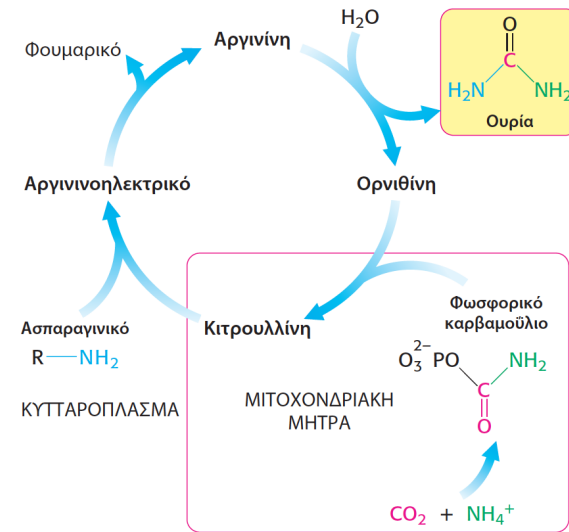
→ η έλλειψη γλουταμινικού & Υψηλή $[\text{NH}_3]$ θα ενεργοποιήσει αφυδρογονάση γλουταμινικού προς Γλουταμινικό :



→ Και θα προκαλέσει έλλειψη α-κετο-γλουταρικού για κ . Krebs σε εγκέφαλο

ΥΠΕΡΑΜΜΩΝΑΙΜΙΑ

- Αυξημένα επιπεδα $[NH_4^+]$ σε αίμα.
- Ελλειψη οποιοδήποτε ενζυμου του κύκλου είναι μοιραία.
- Η NH_3 είναι ιδιαίτερα τοξική για τον Εγκέφαλο και οδηγεί σε μη αναστρεψιμες βλαβες.



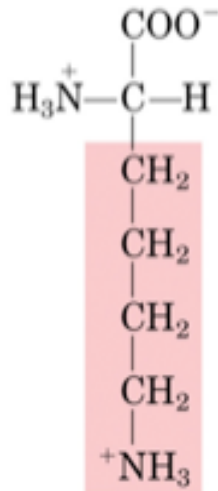
*** Υπεραμμοναιμία μπορεί να εμφανιστεί
και όταν το ήπαρ έχει καταστραφεί
από άλλες αιτίες,
όπως ο αλκοολισμός***



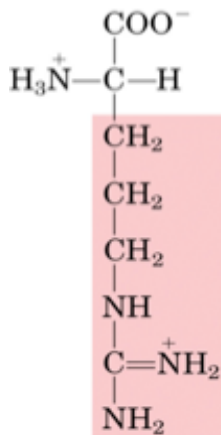
Figure 30.4
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
 Arthur G. Ausubel/Science Source. Enhancement by Mary Martin

ΟΡΝΙΘΙΝΗ ΚΑΙ ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΗ :

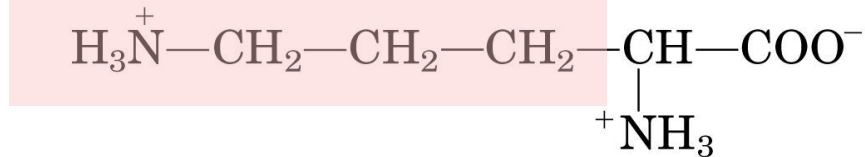
2 αμινοξέα που ΔΕΝ αποτελούν δομικά μόρια των πρωτεϊνών



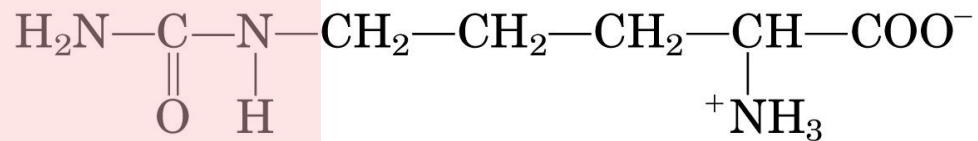
Lysine



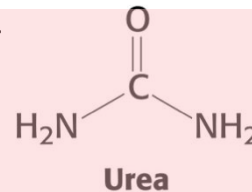
Arginine



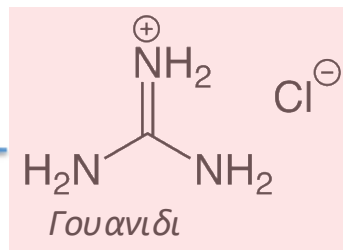
Ornithine



Citrulline

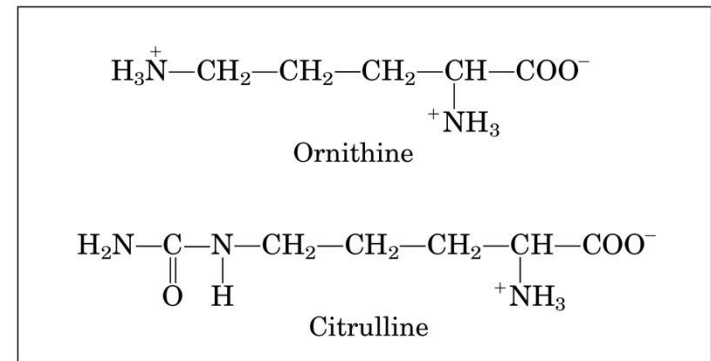


(b)



ΟΡΝΙΘΙΝΗ ΚΑΙ ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΗ

- Πρόδρομα μόρια **πολυαμινών**
(πουτρεσκίνη, σπερμίνη, σπερμιδίνη)

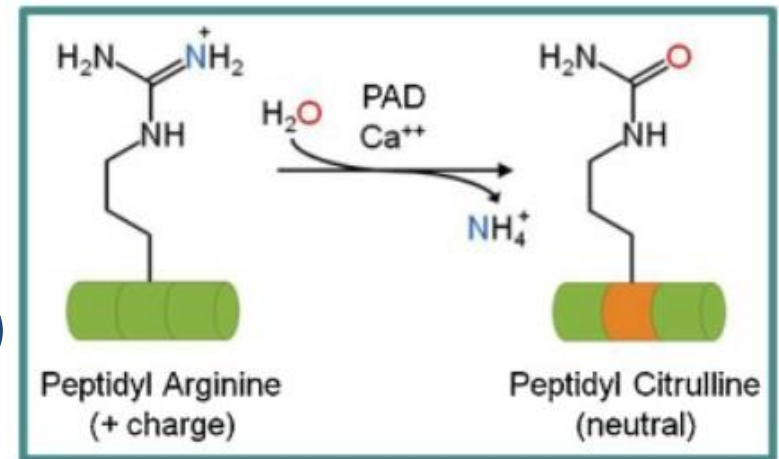


(b)

- Κιτρουνιλίωση πρωτεϊνών

(πχ.κερατίνη,)

Παρατηρείται σε **αυτοάνοσα νοσήματα**
(ρευματοειδης αρθριτιδα, πολλαπ σκληρυνση)



PAD = peptidylarginine deiminase

ΠΟΛΥΑΜΙΝΕΣ

- **Πολυκατιόντα** που αλληλεπιδρούν με Νουκλ οξέα και πρωτεΐνες
- **Μείωση** επιπέδων τους συνδεεται με **γήρανση**
- **Αυξημένα** επίπεδα σε **κάρκίνο** (βλ. αντικαρκινικοί στόχοι)

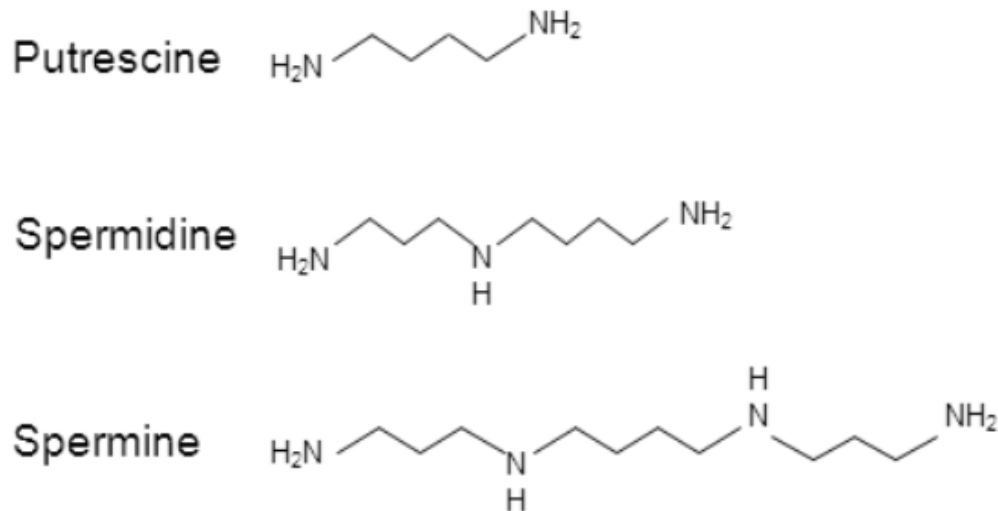


Figure 1: Putrescine, spermidine and spermine chemical structure.