

Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΚΑΙ Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΙΑΣ

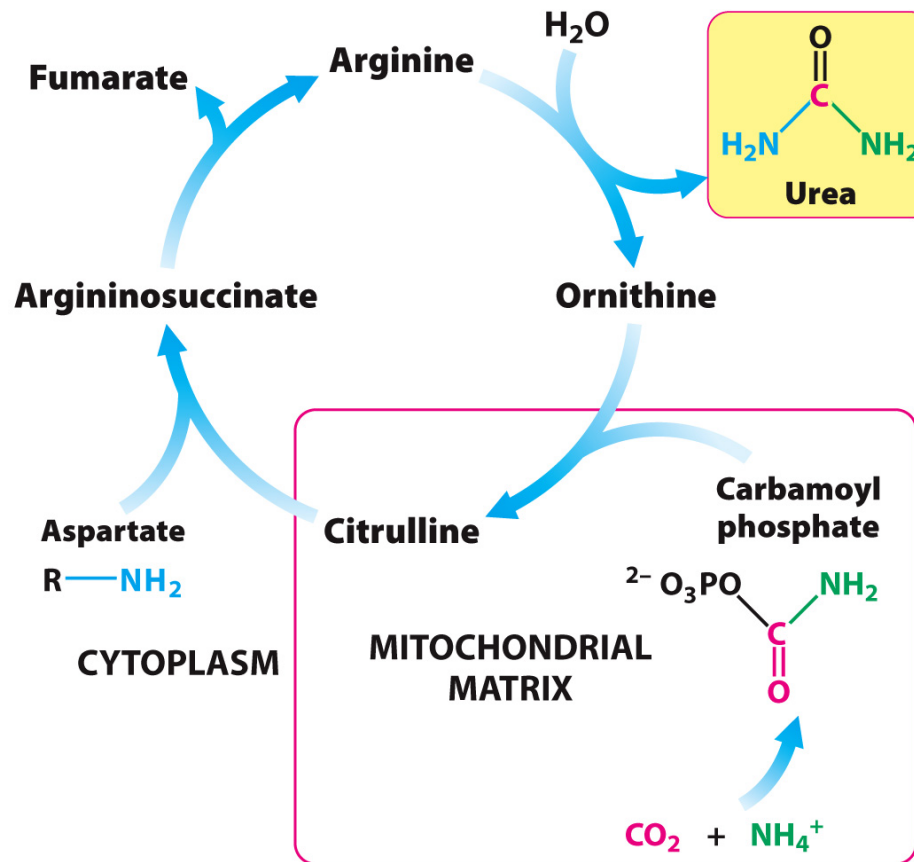
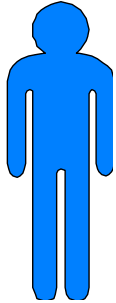


Figure 30.2
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

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

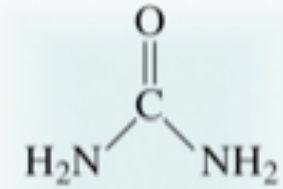
ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΟΥ NH_4^+



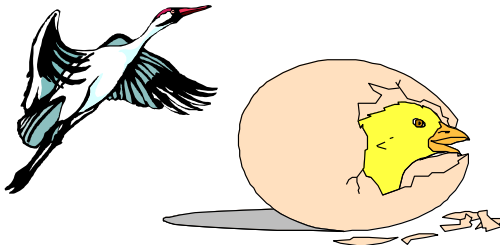
ΟΥΡΙΑ

Χερσαία σπονδυλωτά

ΟΥΡΙΟΤΕΛΙΚΑ



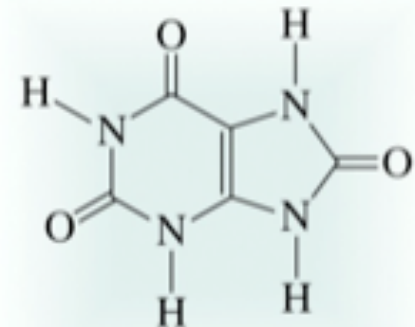
(a) Urea



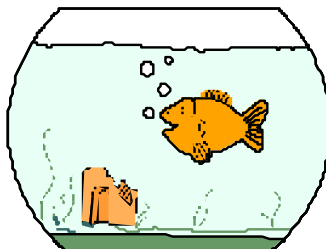
ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ

Πτηνά, ερπετά

ΟΥΡΙΚΟΤΕΛΙΚΑ



(b) Uric acid



ΑΜΜΩΝΙΑ

Ψάρια, μικρά θαλάσσια είδη

ΑΜΜΩΝΙΟΤΕΛΙΚΑ



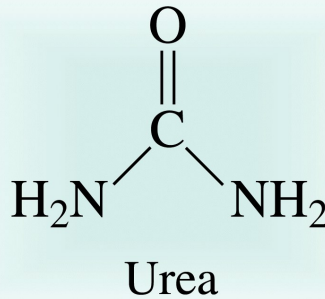
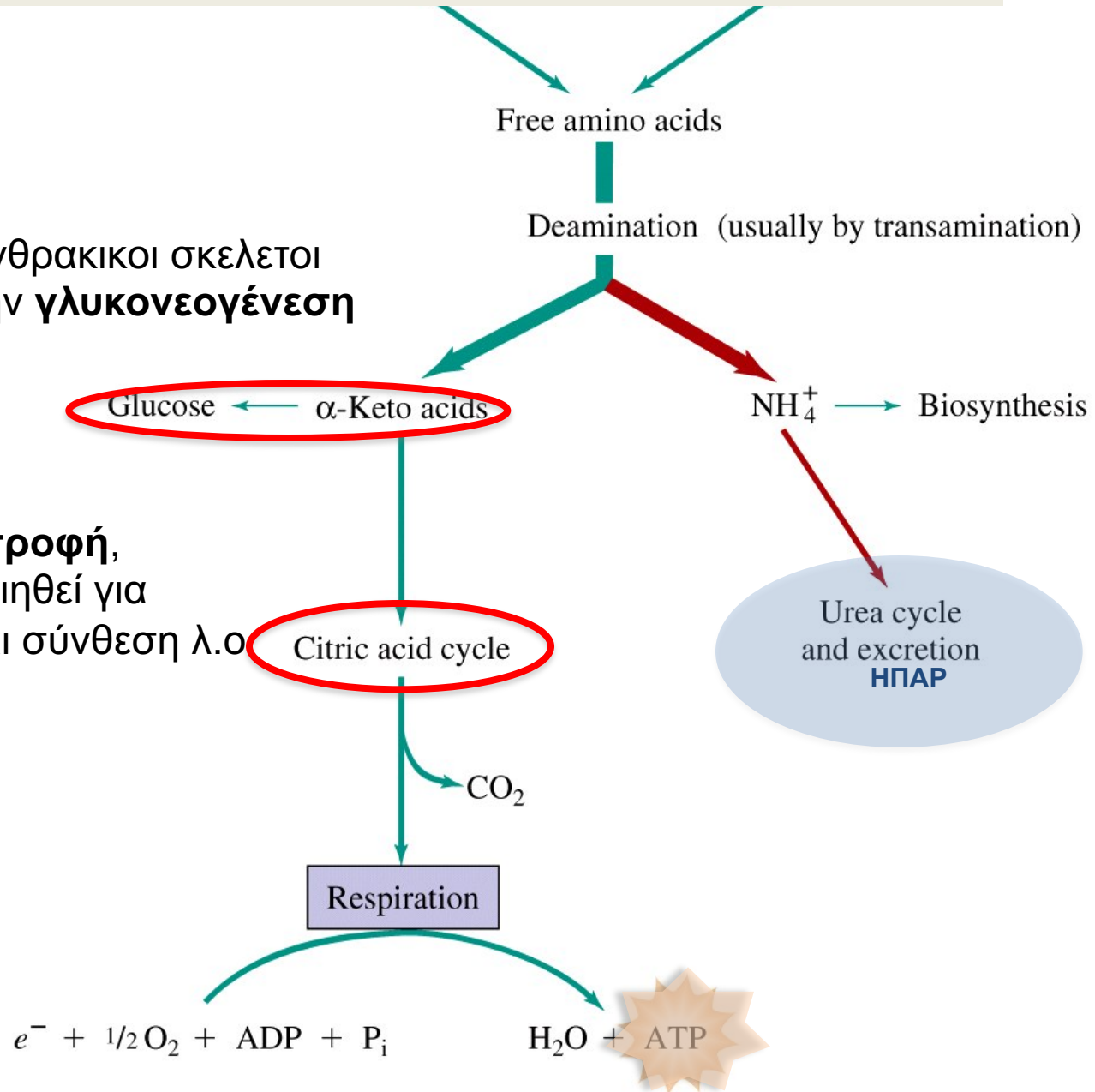


Figure 19-16a Concepts in Biochemistry, 3/e
© 2006 John Wiley & Sons

- Τα **χερσαία σπονδυλωτά** αποβάλλουν το N_2 (NH_4^+) κυρίως ως **ΟΥΡΙΑ**, με τα ούρα.
- Η σύνθεση της ουρίας (**Κύκλος Ουρίας**) λαμβάνει χώρα στο **ΗΠΑΡ**.
- Η ουρία είναι **λιγότερο τοξική** από την NH_3 .

Η μεταβολική τύχη του από ανθρακα σκελετου των αμινοξενων

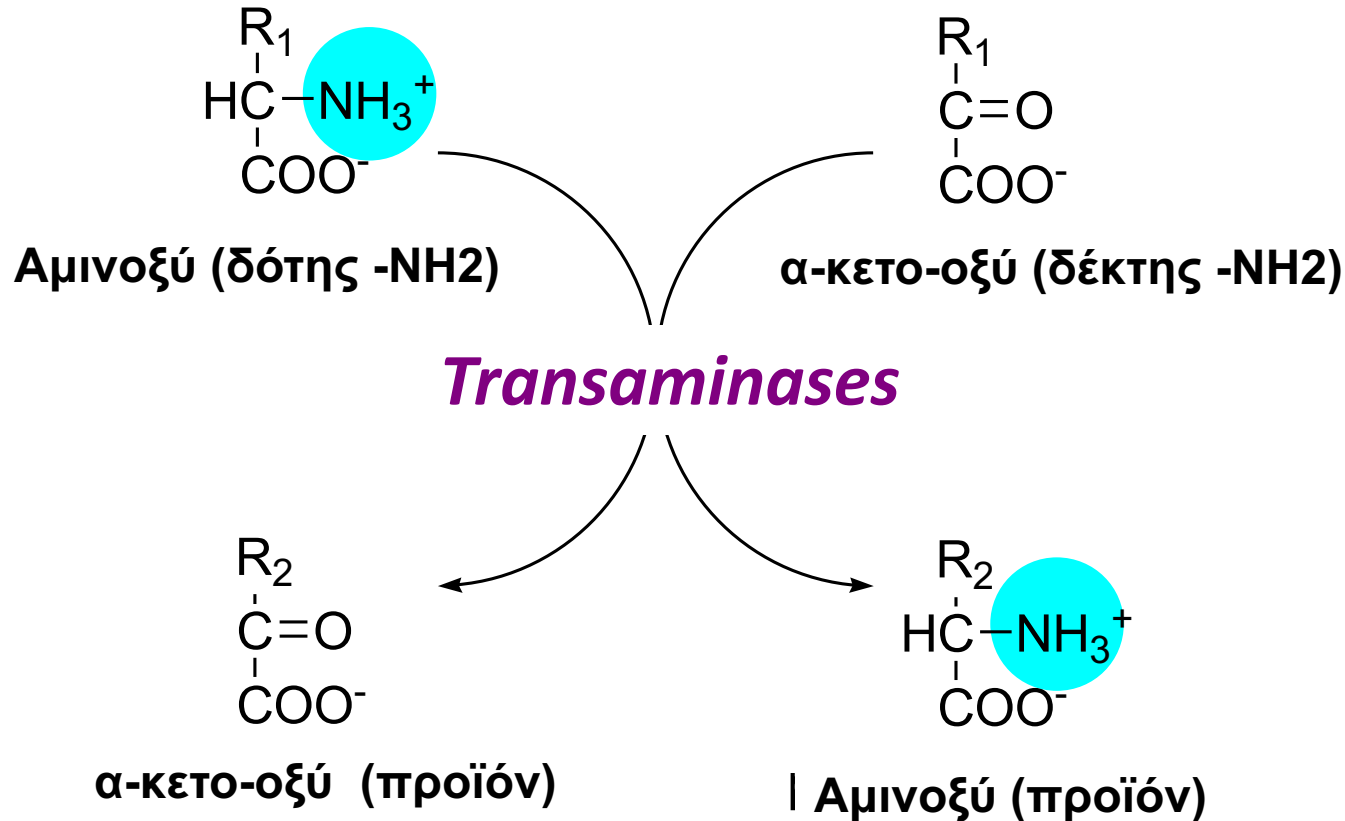
Κατα τη νηστεια, οι ανθρακικοι σκελετοι θα χρησιμοποιηθουν στην **γλυκονεογενεση**



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

ΑΠΑΜΙΝΩΣΗ α 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)

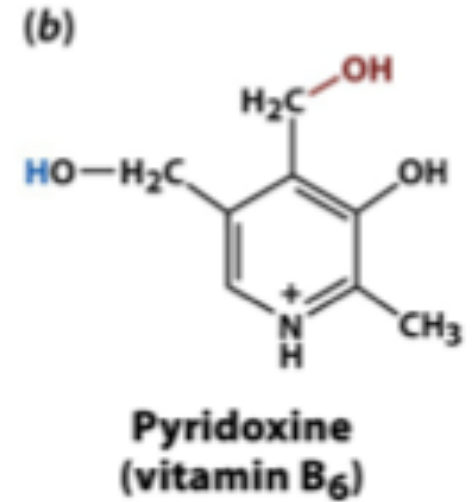
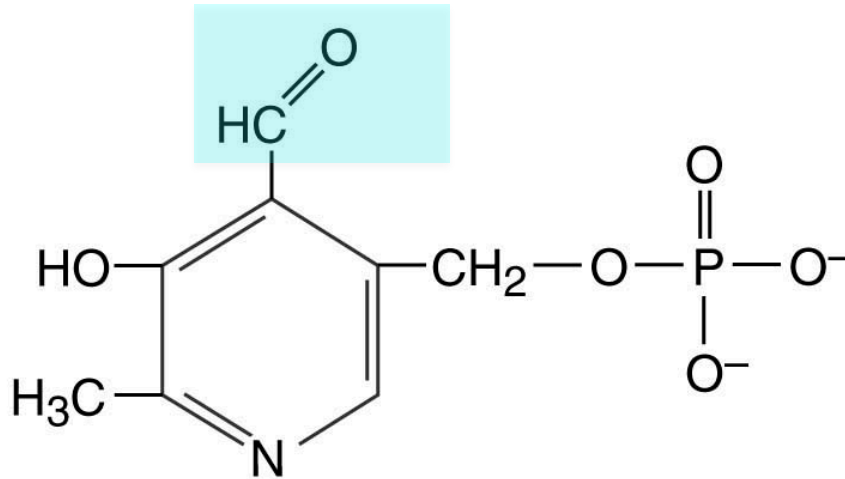
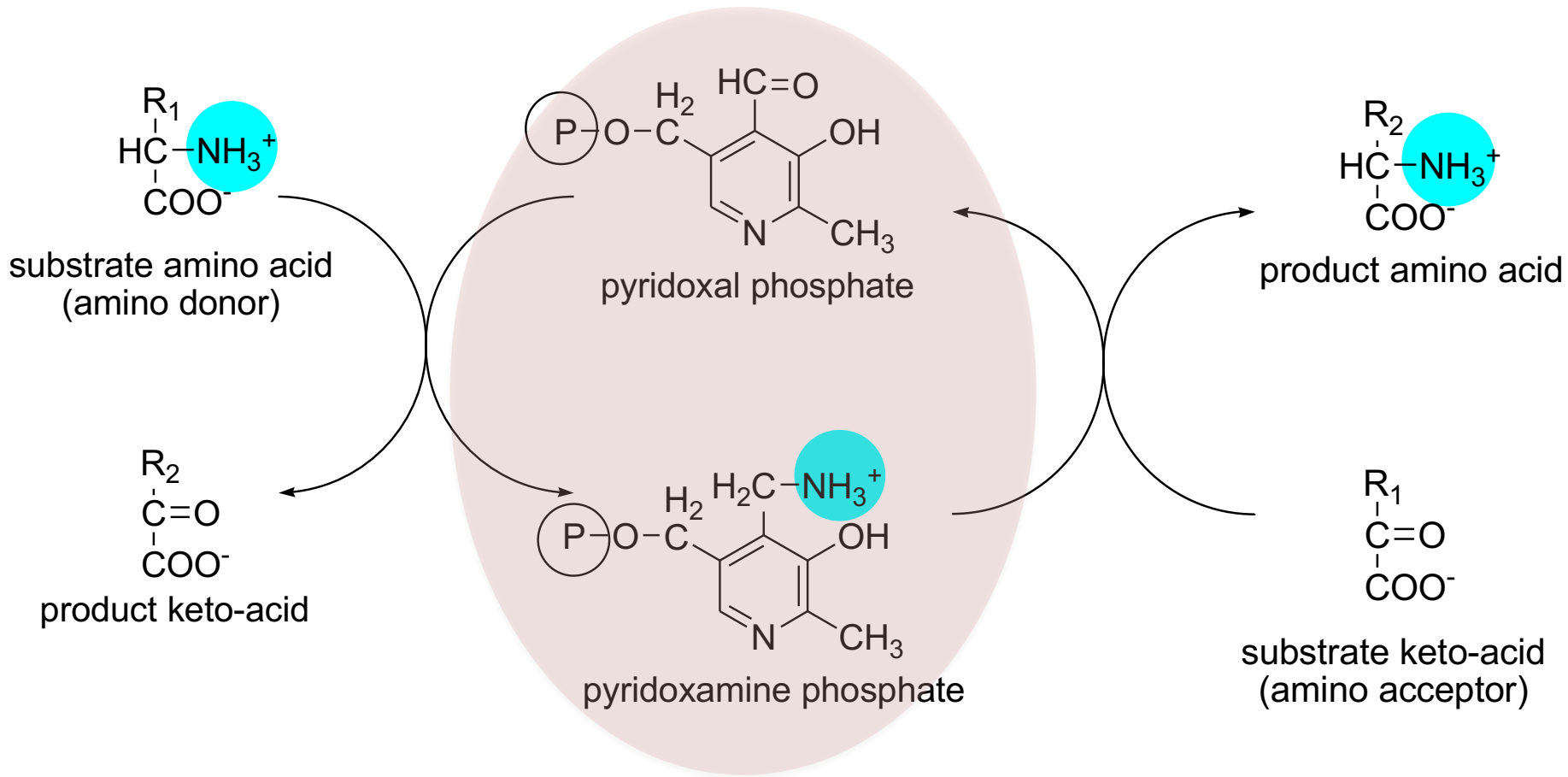


Figure 19.7 Pyridoxal phosphate.

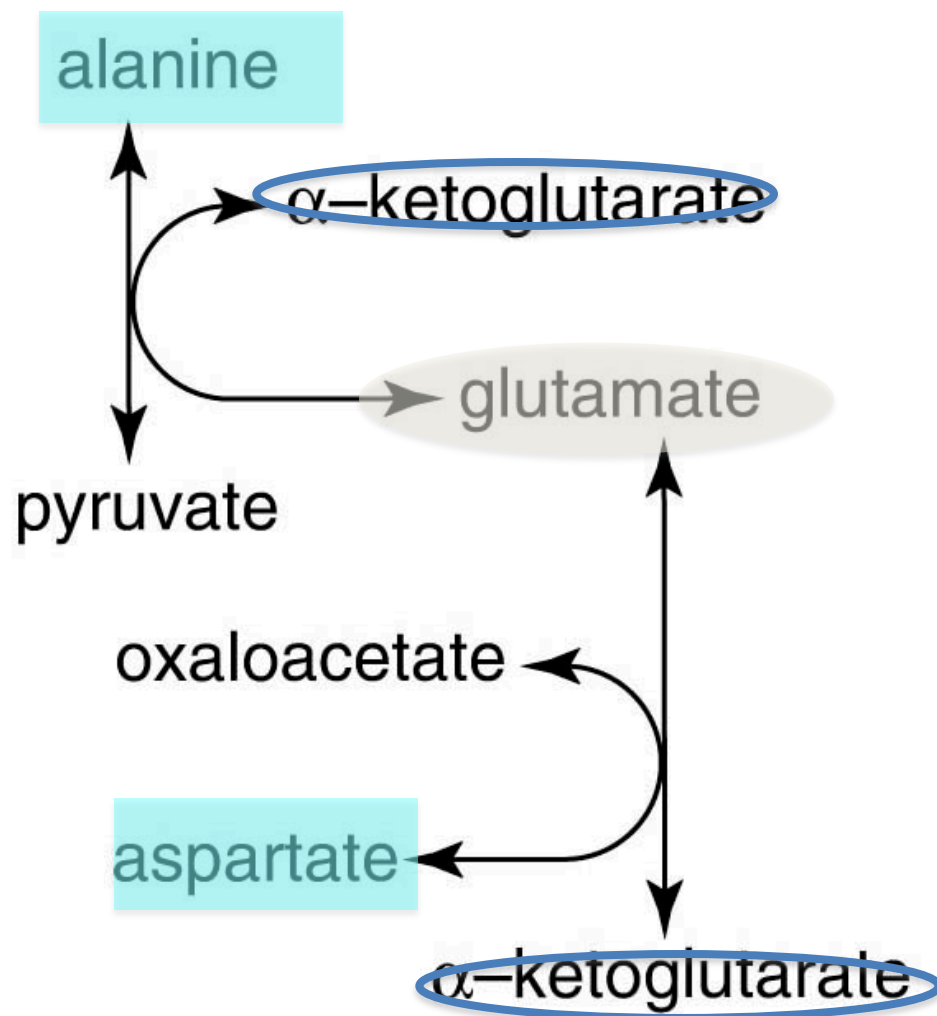
Το συνένζυμο που συμμετεχει στις αντιδράσεις τρανσαμίνωσης είναι η
 φωσφορική πυριδοξάλη
 (PLP)



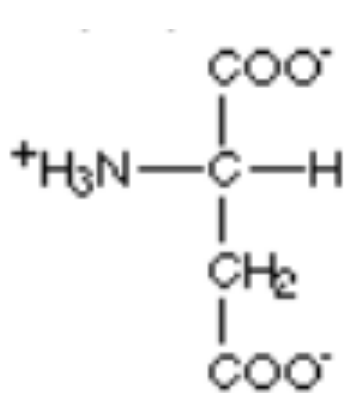
Γλουταμινικό (Glu) :

«δεξαμενή» -NH₂ από τρανσαμινώσεις αα σε ήπαρ

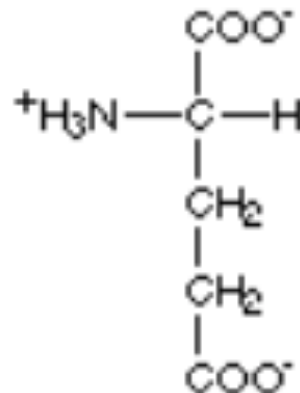
Τα περισσότερα αα
δίνουν την α-NH₂
ομάδα τους (με
τρανσαμινώση)
**στο α-κετο-
γλουταρικό και
παράγεται
γλουταμινικό**



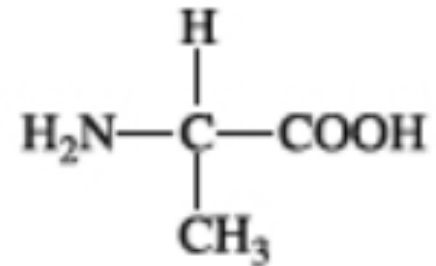
α-αμινοξέα και τα αντιστοιχα α-κετοξεα τους



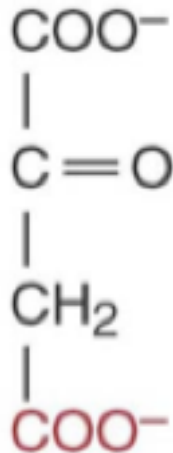
Aspartic acid
(asp)



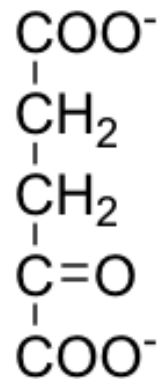
Glutamic acid
(glu)



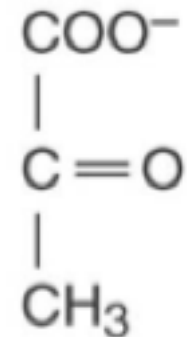
alanine
(Ala, A)



Oxaloacetate

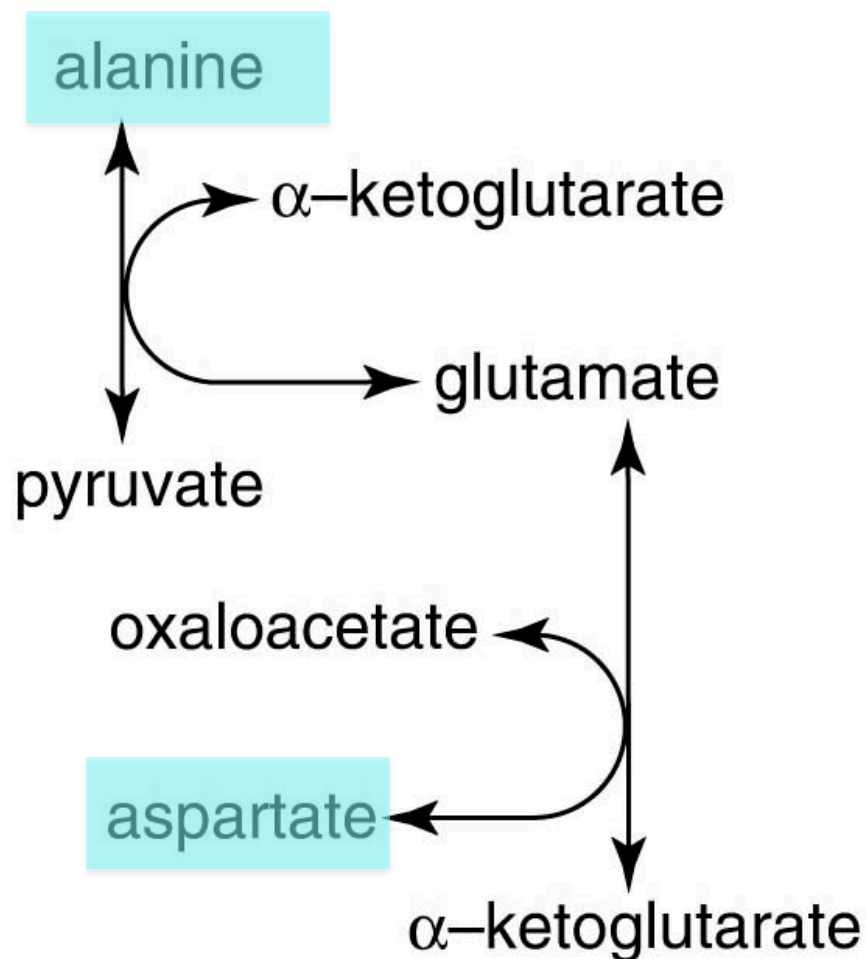


α-ketoglutarate



Pyruvate

ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ (Η ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΕΣ) ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

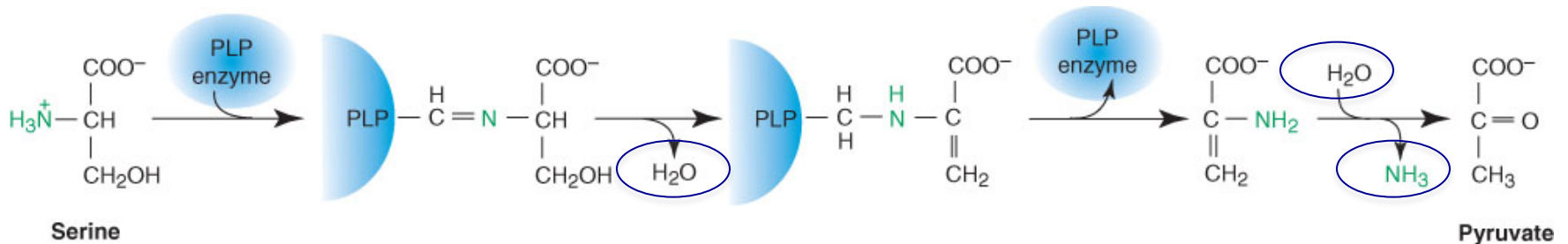


**SGPT , SERUM GLUTAMATE-
PYRUVATE TRANSAMINASE
(alanine transaminase)**

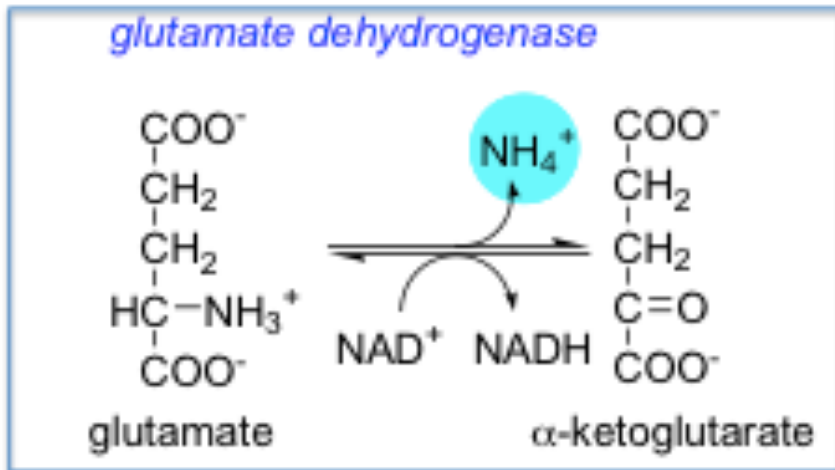
**SGOT , SERUM GLUTAMATE-
OXALOACETATE TRANSAMINASE
(aspartate transaminase)**

Εξειδικευμένη απαμίνωση (Glu, Ser, Thr)

Απαμίνωση της Ser σε πυροσταφυλικό



Απαμίνωση του Glu σε α-κετο-γλουταρικό



Απαμίνωση της Thr σε α-κετο-βουτυρικό

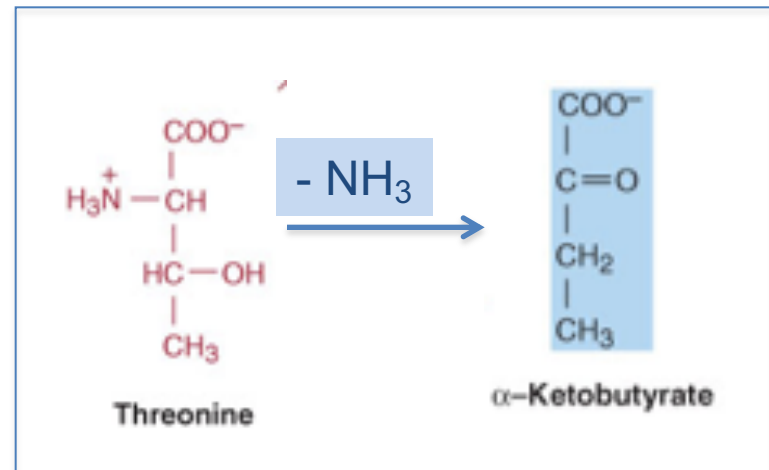
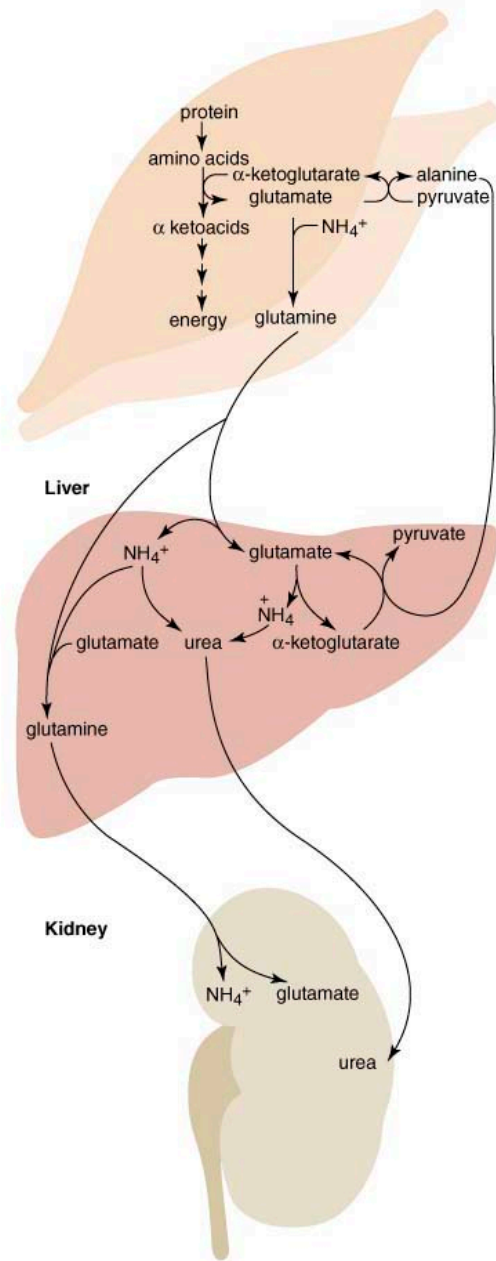


Figure 19.34 Reaction of serine dehydratase requires pyridoxal phosphate.
 Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, 7e edited by Thomas M. Devlin © 2011 John Wiley & Sons, Inc.



ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟΙ ΙΣΤΟΙ

Οι NH₄⁺ από απαμινώσεις αα
θα εξαχθούν
ως αλανίνη ή γλουταμίνη

ΗΠΑΡ :

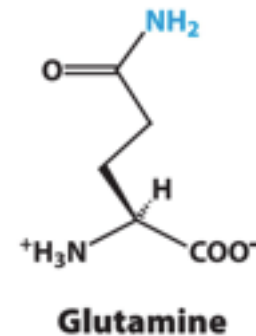
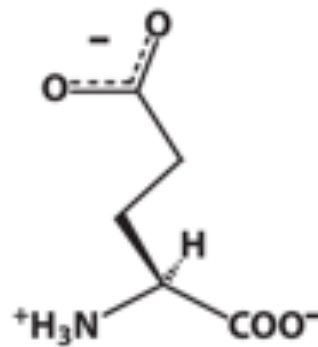
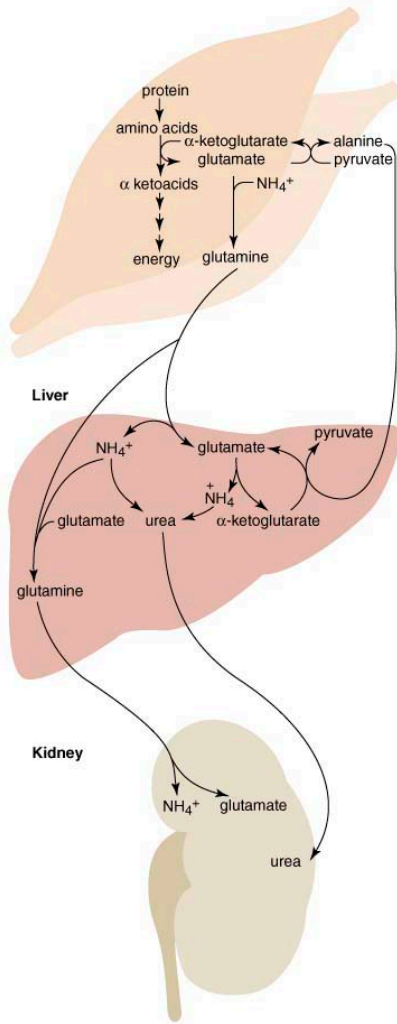
κυκλος αλανίνης-γλυκόζης
Απαμίνωση Gln
κυκλος ουρίας

ΝΕΦΡΟΙ

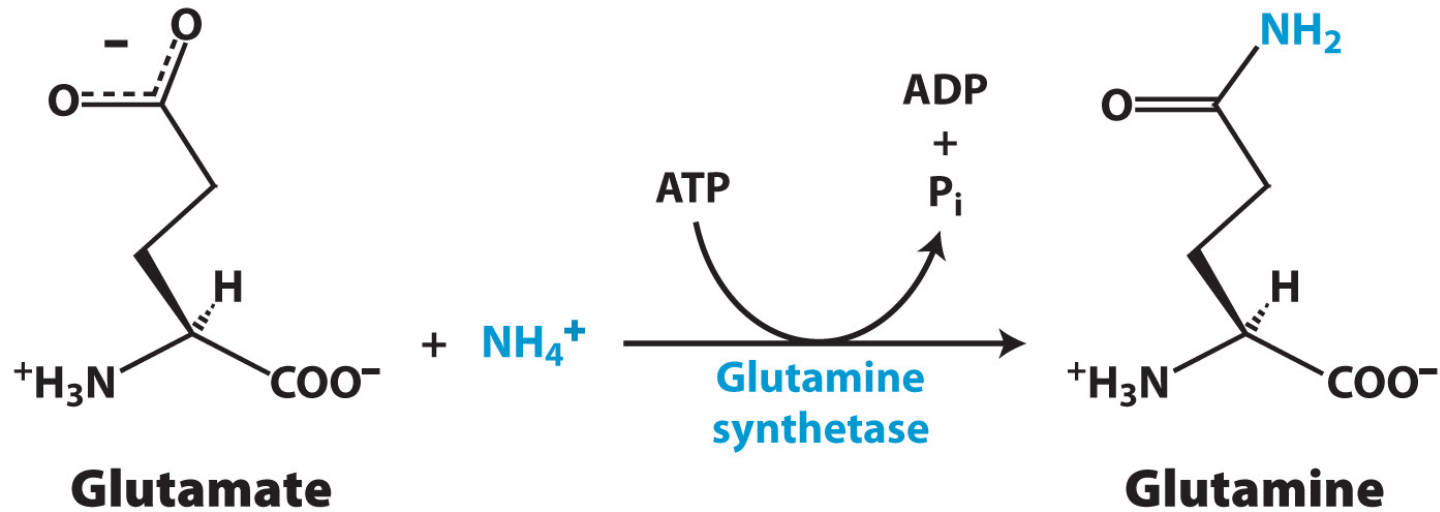
αποβολή ουρίας
αποβολή NH₄

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 ΟΧΙ ΩΣ**

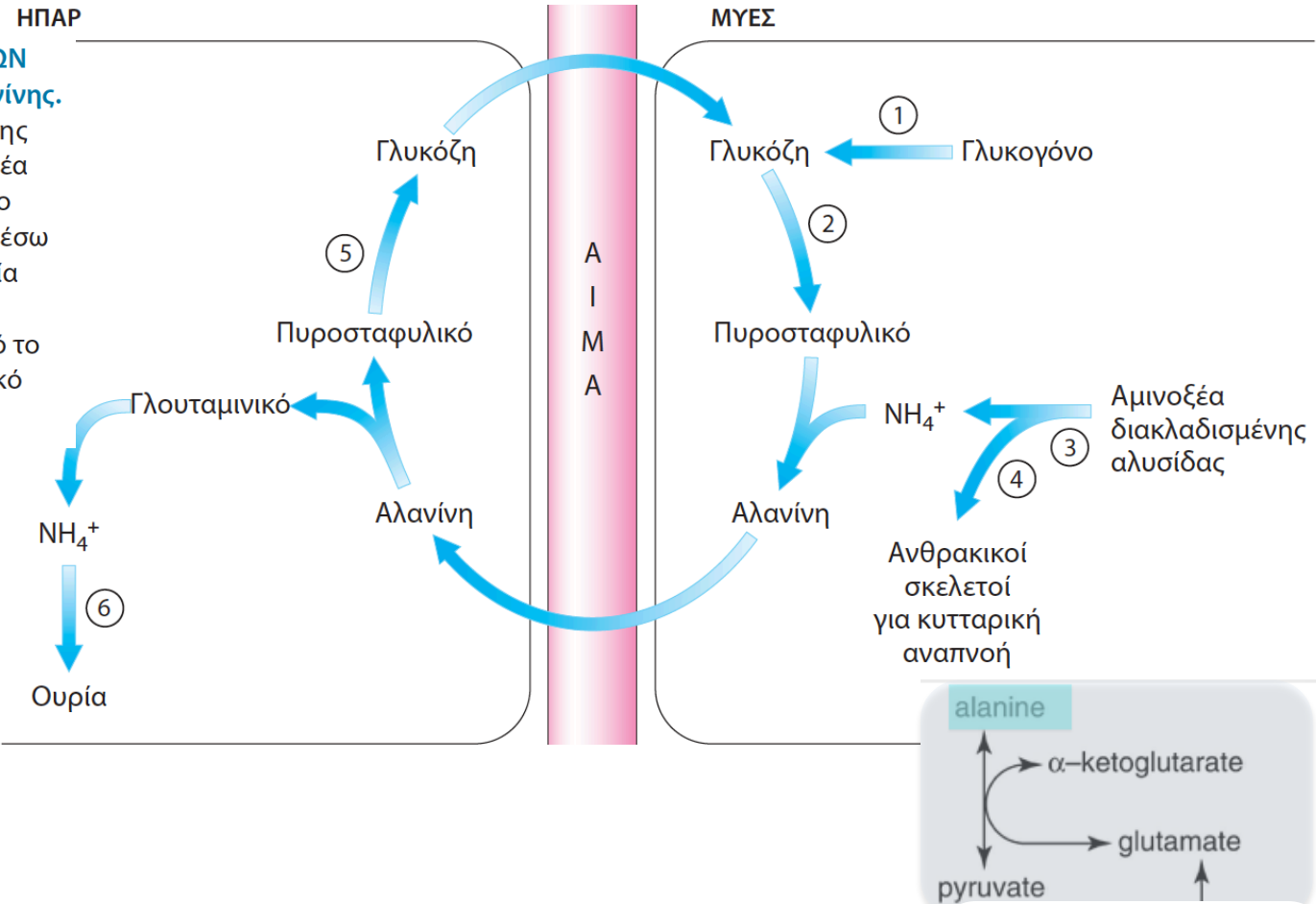
ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ



(2) Μεταφορά του N στο Ηπαρ : με μορφή Gln (γλουταμίνης)



(1) Μεταφορά NH_4^+ στο Ήπαρ : με μορφή Ala (κυριως από τους μυες) Κύκλος γλυκόζης – αλανίνης

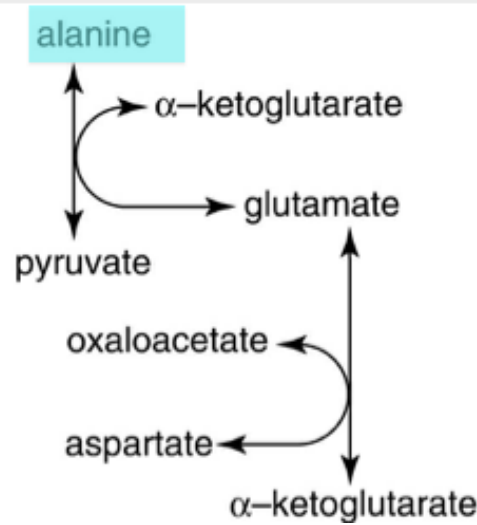
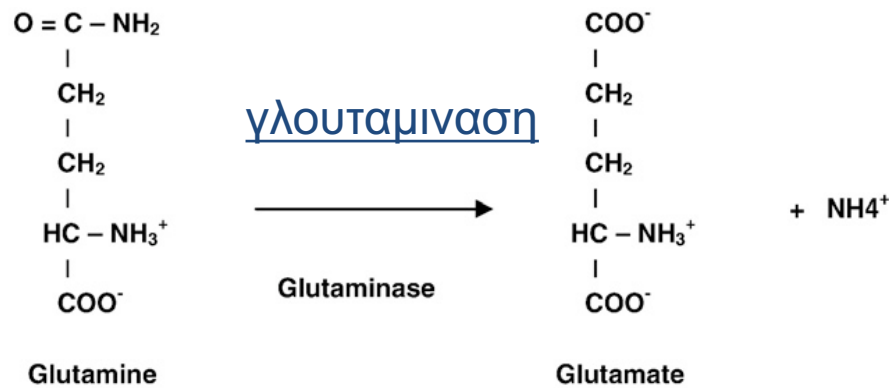


Εικόνα 23.16 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΟΡΕΙΩΝ: Ο κύκλος της γλυκόζης-αλανίνης.

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.

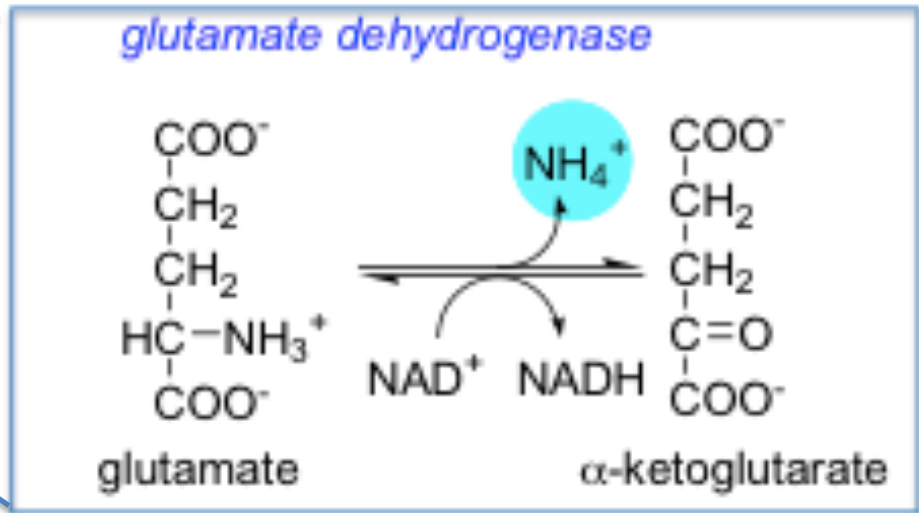
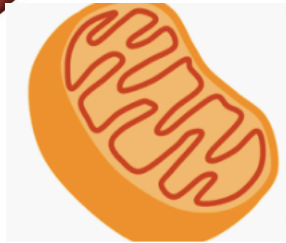
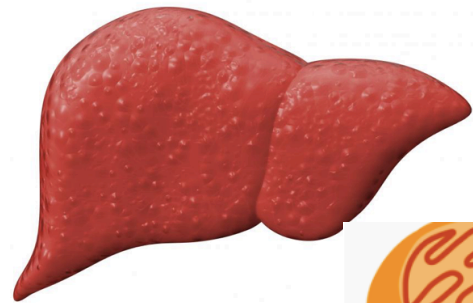
ΗΠΑΡ

Είτε με αντιδρασεις τρανσαμινωσης,
είτε με τη δράση της γλουταμινασης
οι αμινομαδες θα «μεταφερθουν» στο γλουταμινικο



Με συμμετοχη
Του α-κετογλουταρικου

Στο ΗΠΑΡ το Glu απαμινώνεται μέσω της αφυδρογονάσης του.



Η μείωση του ενεργειακού φορτίου ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙ την οξειδωτική απαμίνωση του γλουταμινικού

Συνολικά: Απομάκρυνση N απο τα αμινοξέα (ΗΠΑΡ)

Amino acid

α -ketoglutarate

NADH + NH_4^+

τρανσαμινάσες

Αφυδρογονάση
γλουταμινικού

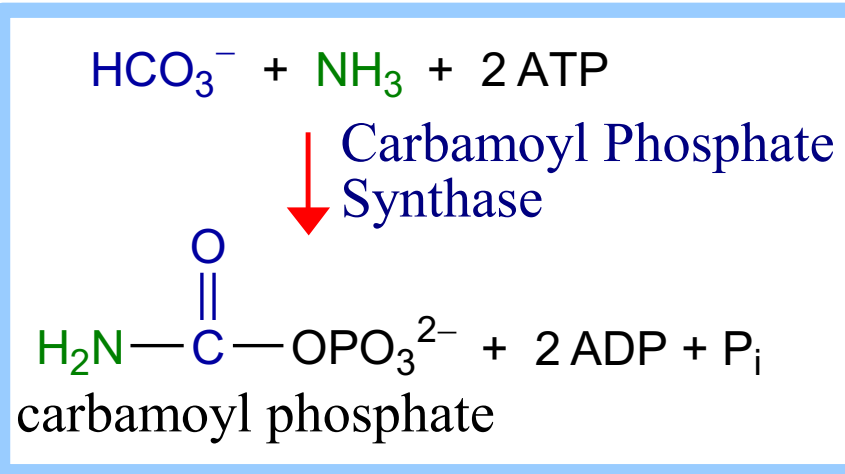
α -keto acid

glutamate

NAD^+ + H_2O



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



**Καταναλώνεται
ATP**

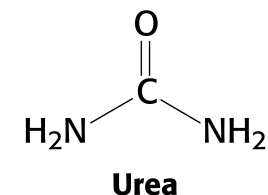
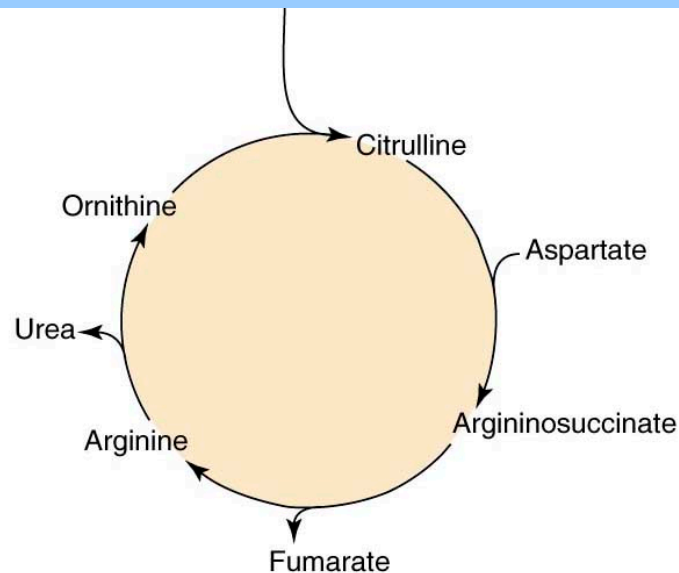
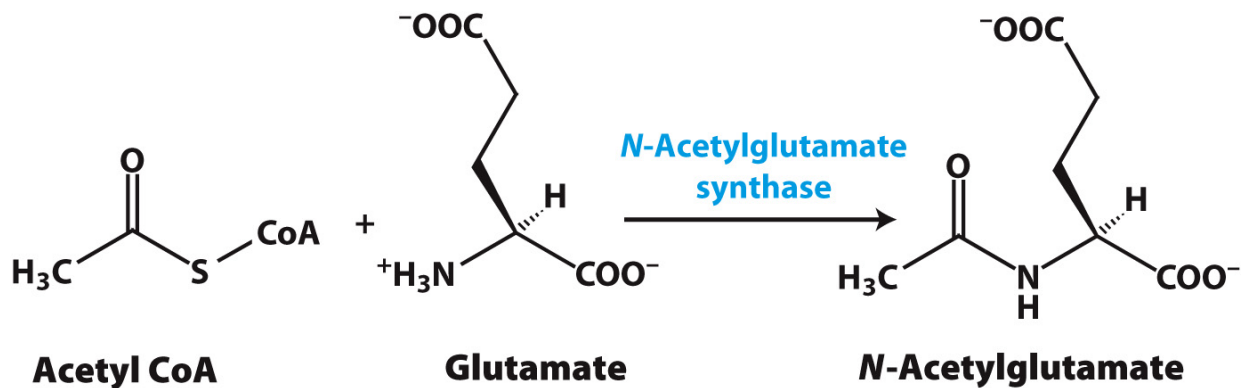


Figure 19.21 Synthesis of carbamoyl phosphate and entry into urea cycle.

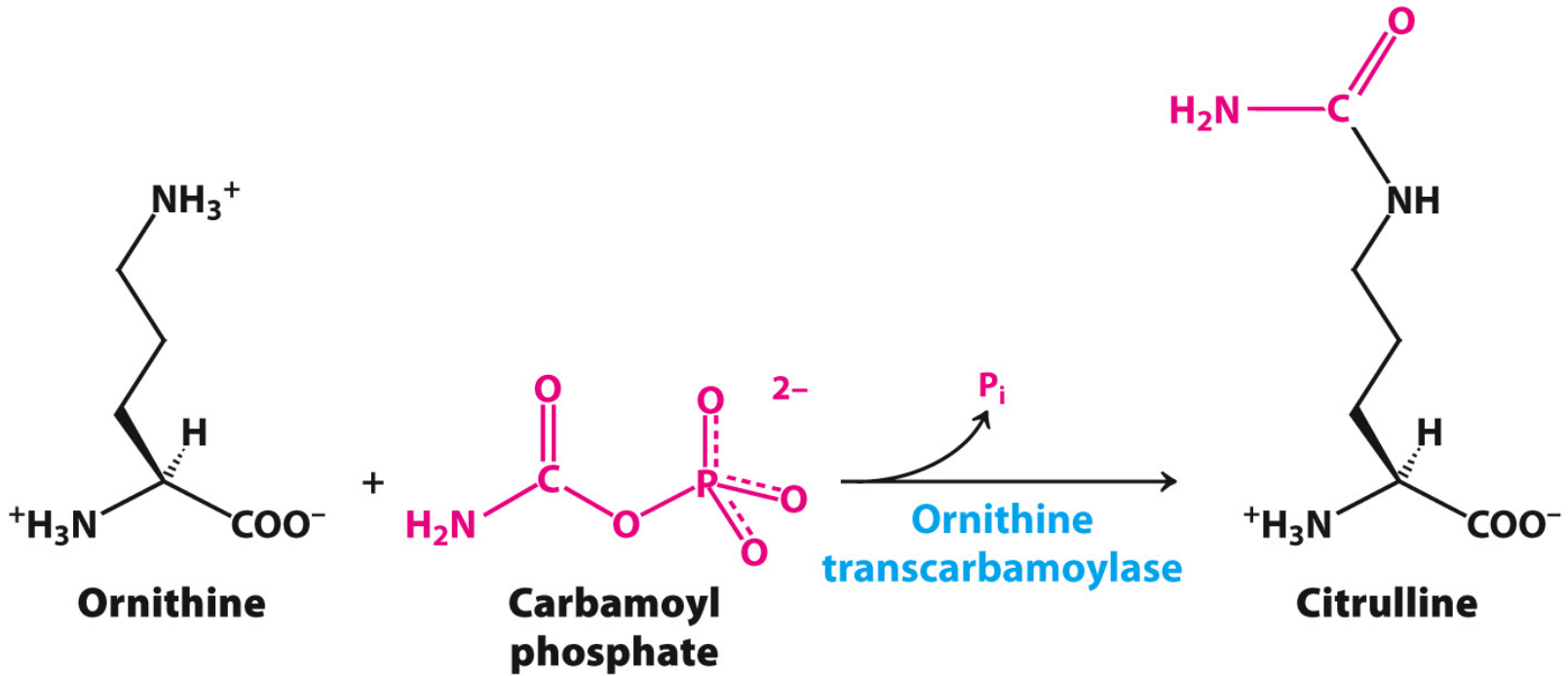
N-ακετυλο-γλουταμινικό (NAG) ενεργοποιεί τη Συνθετάση του φωσφορικού καρβαμοΐλίου



Unnumbered 30 p556a
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

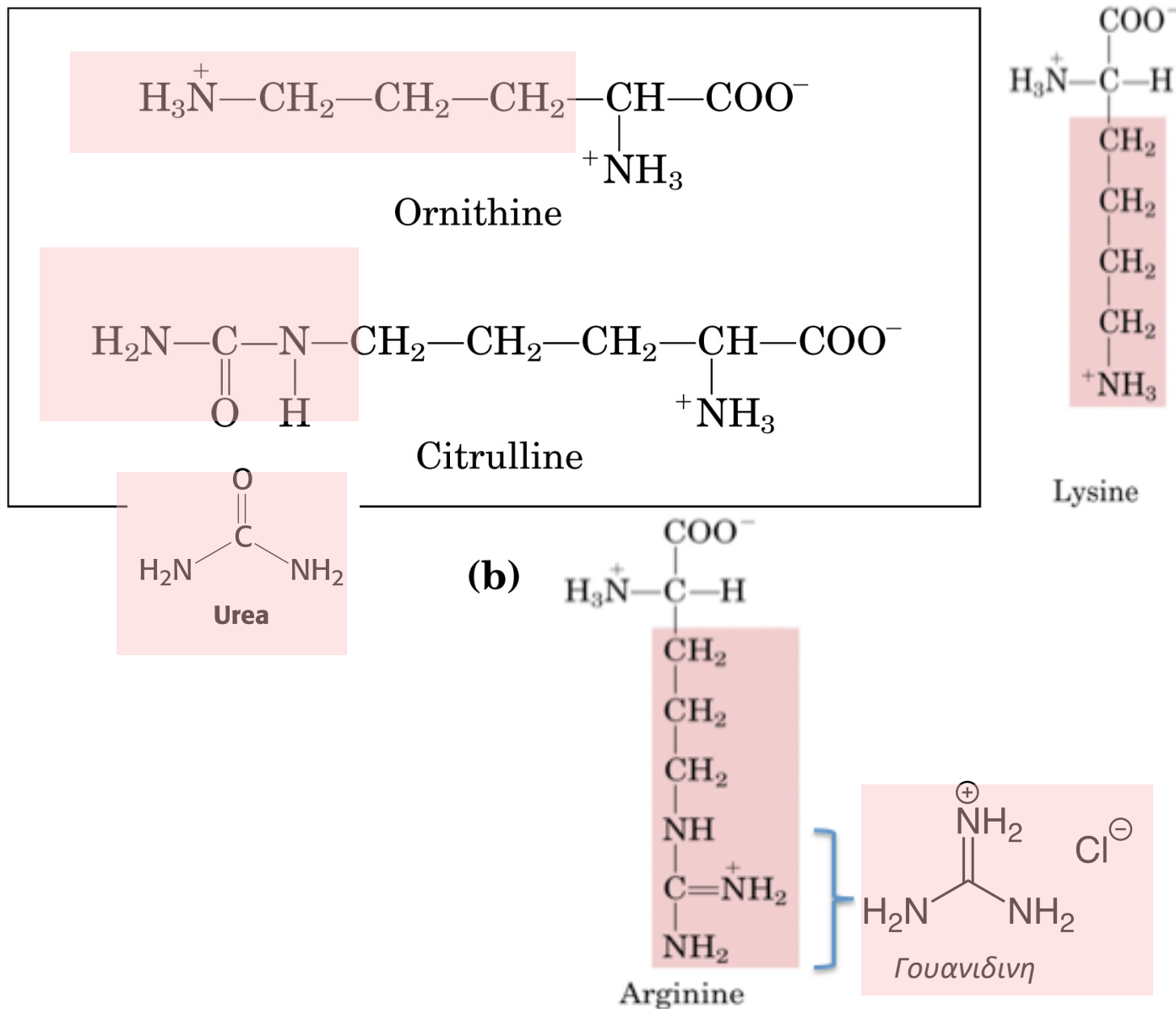
- Η παρουσία αα, ενεργοποιεί τη συθεση του NAG

ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ ΗΠΑΤΟΣ



ΟΡΝΙΘΙΝΗ ΚΑΙ ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΗ :

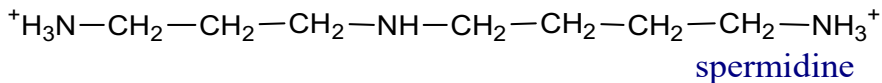
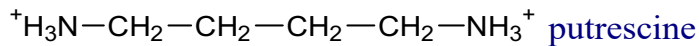
2 αμινοξέα που ΔΕΝ αποτελούν δομικά μόρια των πρωτεϊνών



ΟΡΝΙΘΙΝΗ ΚΑΙ ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΗ :

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

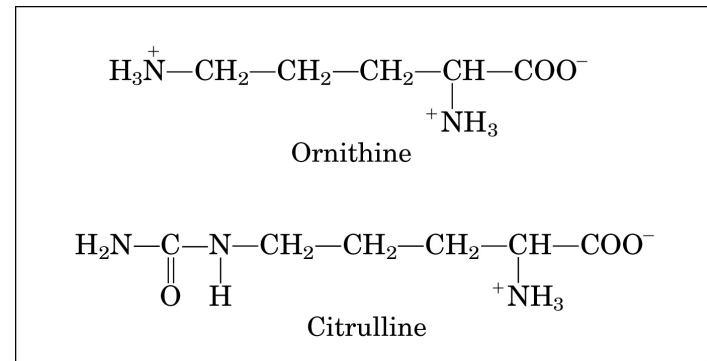
Πολυαμίνες



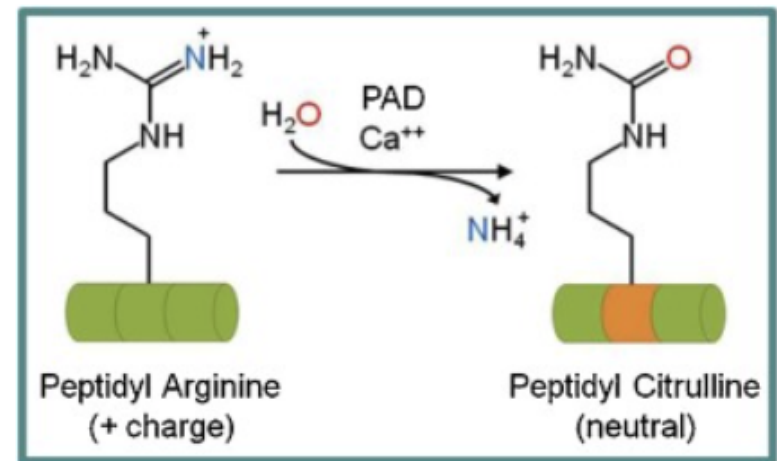
■ Κιτρουλινιλίωση πρωτεϊνών

(πχ.κερατίνη,)

Παρατηρείται σε **αυτοάνοσα νοσήματα**
(*ρευματοειδής αρθριτιδα, πολλαπ σκληρυνσι*)



(b)



PAD = peptidylarginine deiminase

- Πολυκατιόντα που αλληλεπιδρούν με Νουκλ οξέα και πρωτεΐνες
- Μειωση επιπέδων τους συνδεεται με γήρανση
- Αυξημενα επιπεδα σε καρκίνο (βλ. αντικαρκινικοί στόχοι)

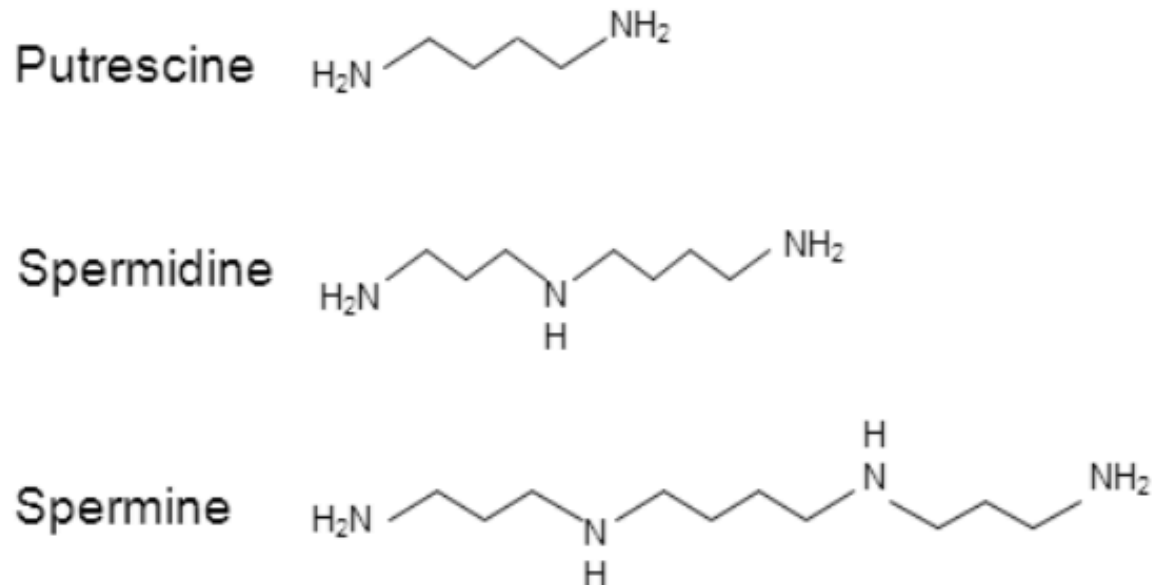
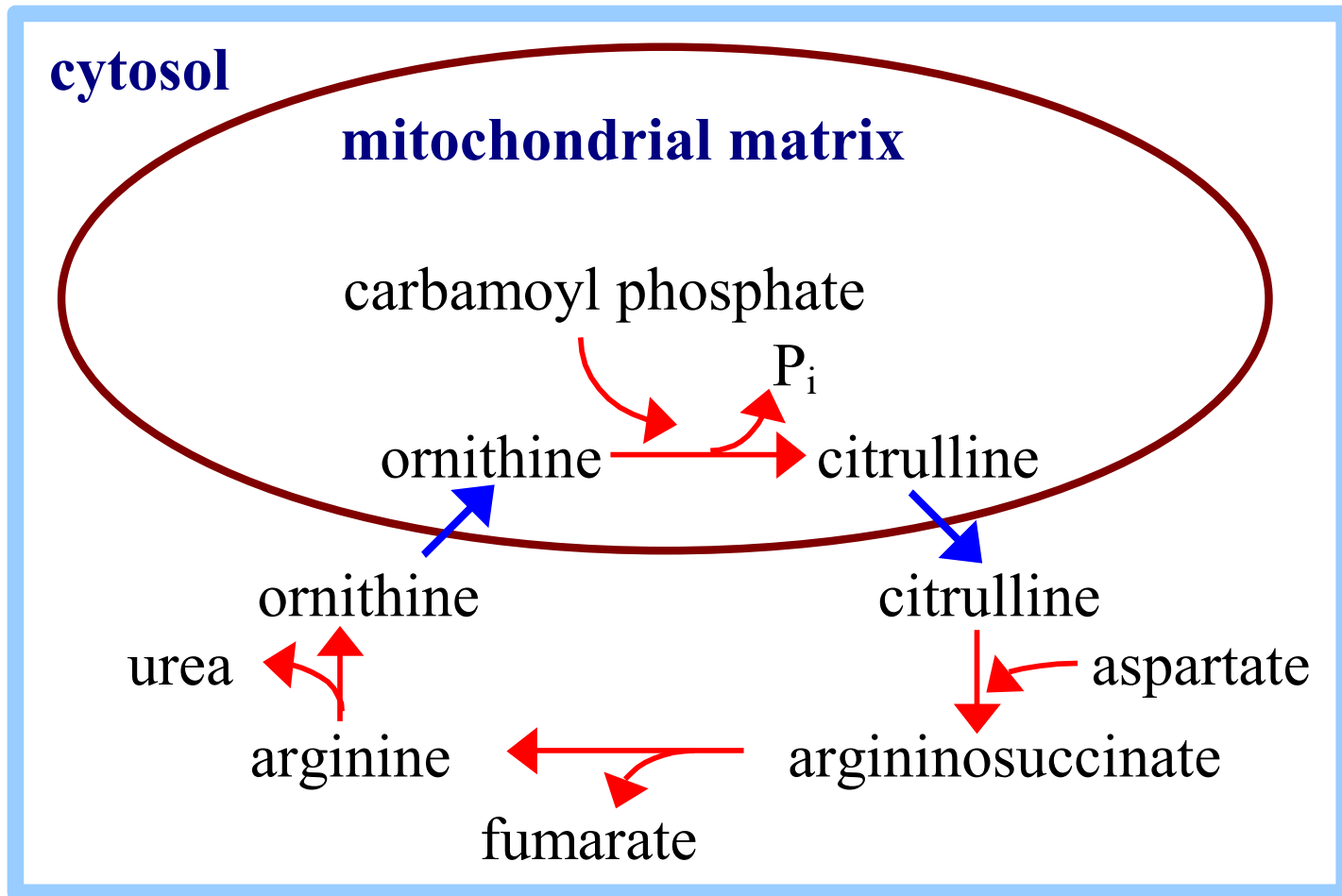
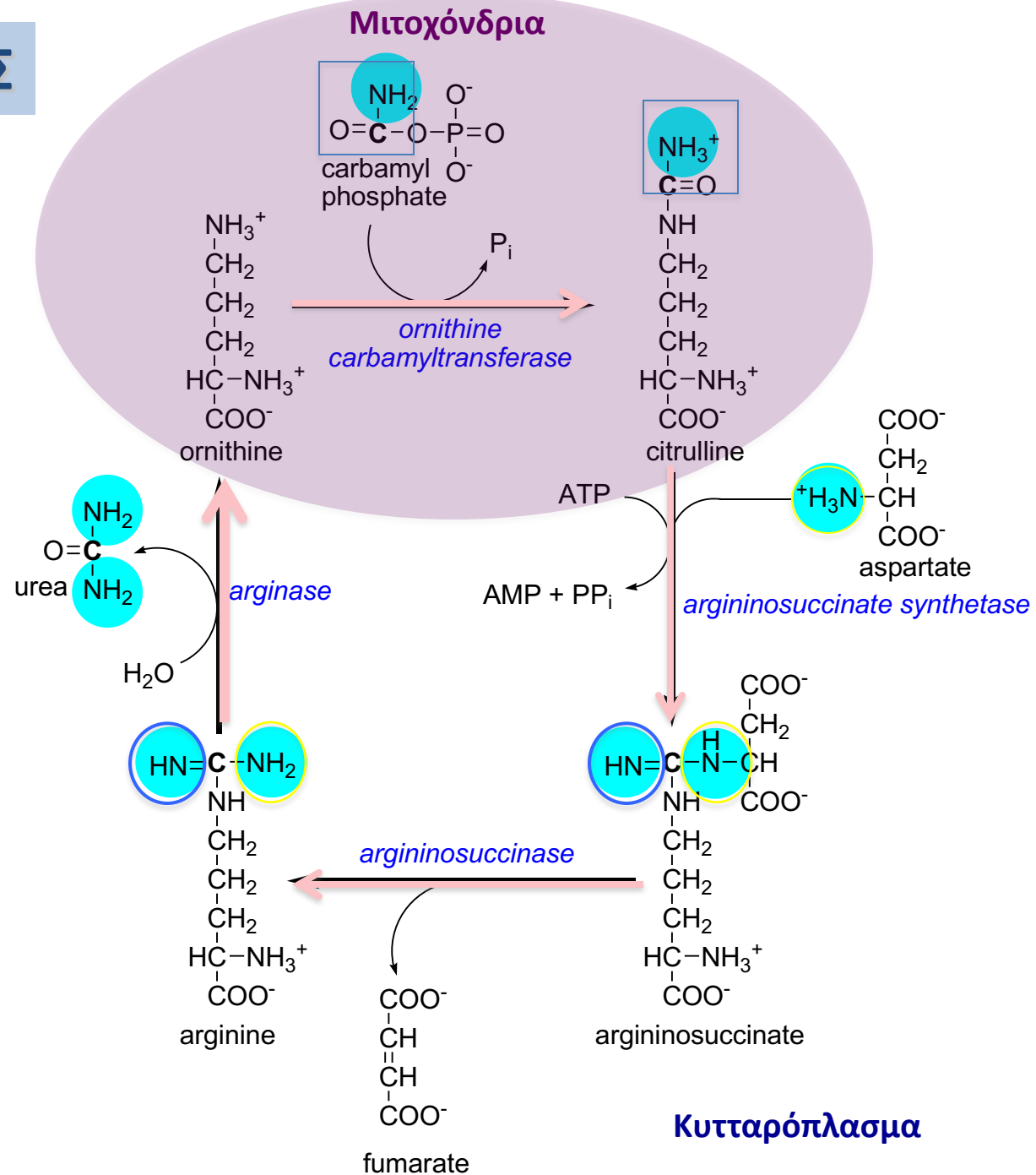


Figure 1: Putrescine, spermidine and spermine chemical structure.

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

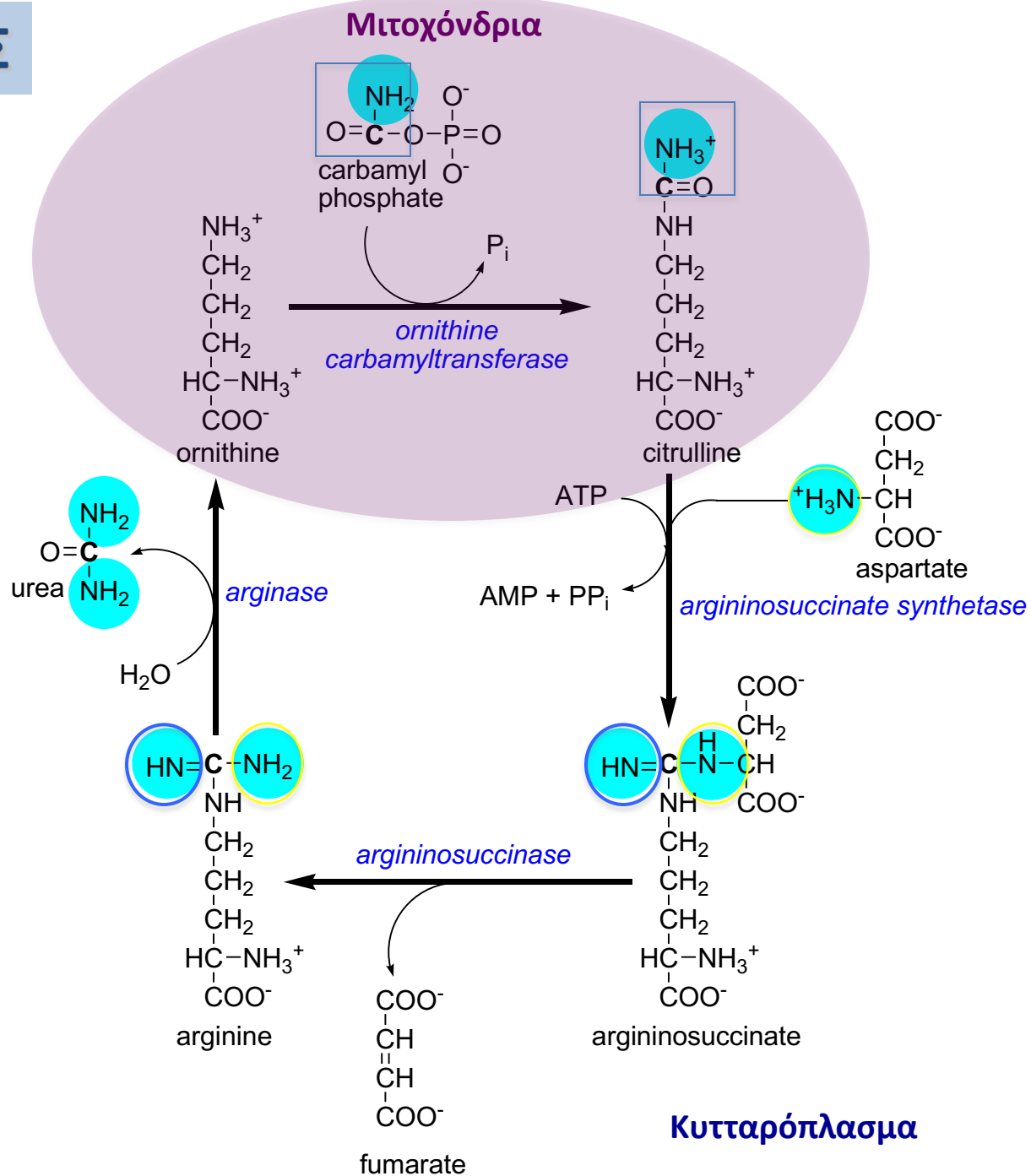
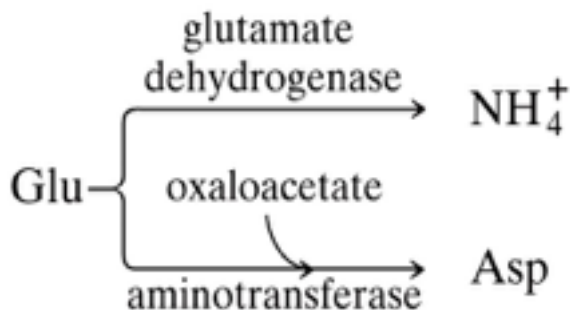


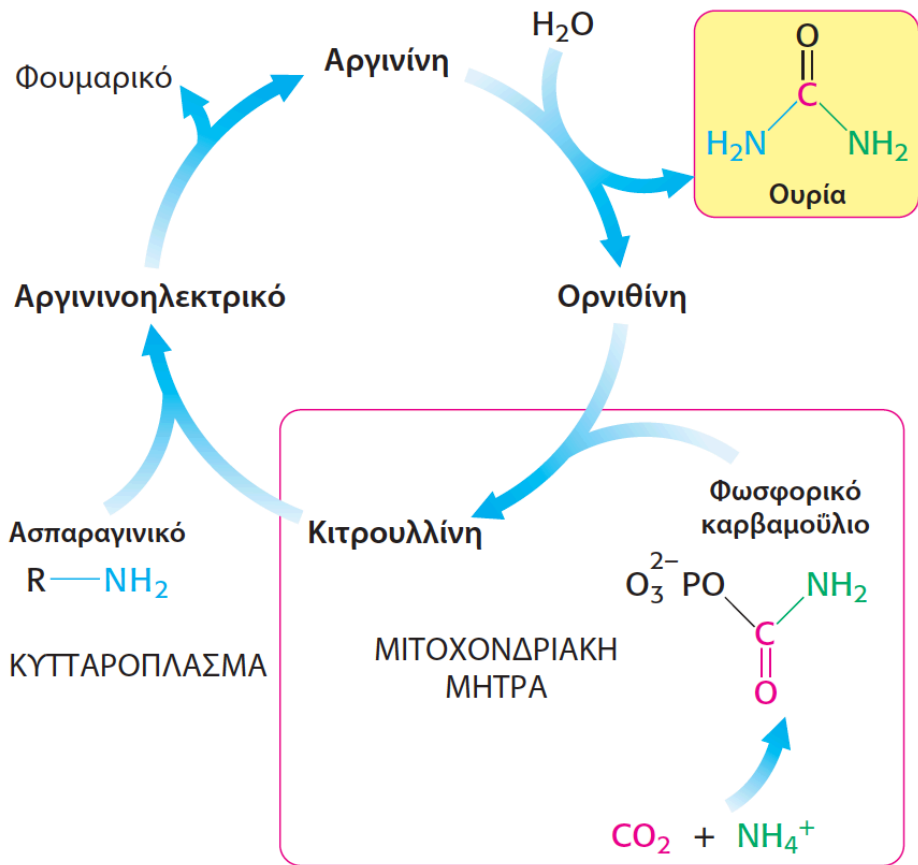
Σύνθεση της ΟΥΡΙΑΣ



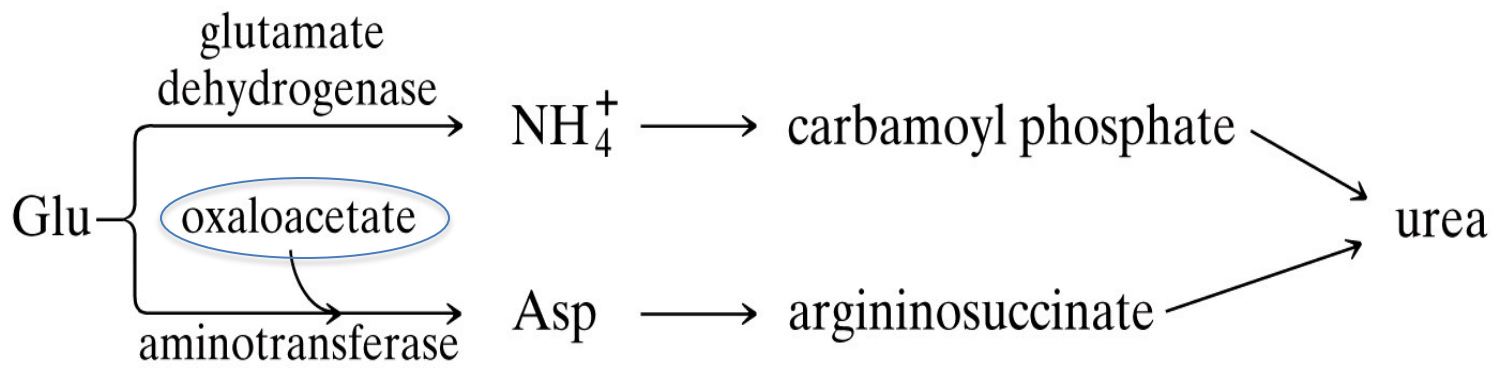
Σύνθεση της ΟΥΡΙΑΣ

Τα άτομα N της ουρίας προέρχονται από
 Το ελεύθερο NH_4^+ και
 και από την
 αμινομάδα του Asp

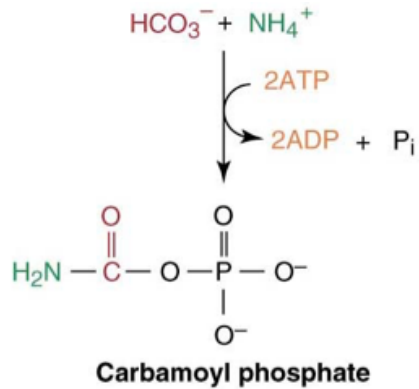




• Οι NH₄⁺ ομάδες της ουρίας εισέρχονται στον κύκλο ως καρβαμυλο-φωσφορικό και ως Asp.



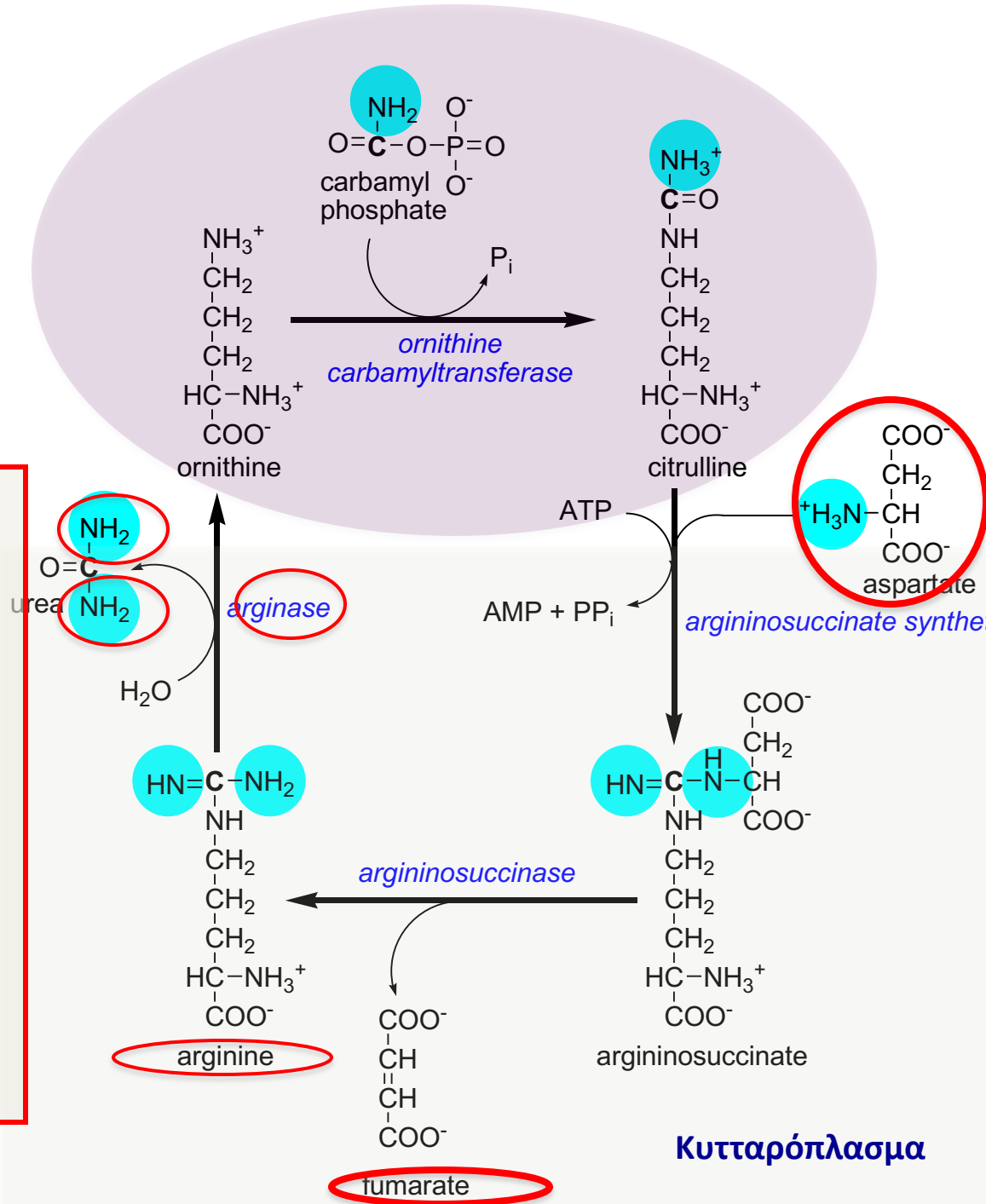
Σύνθεση της ΟΥΡΙΑΣ



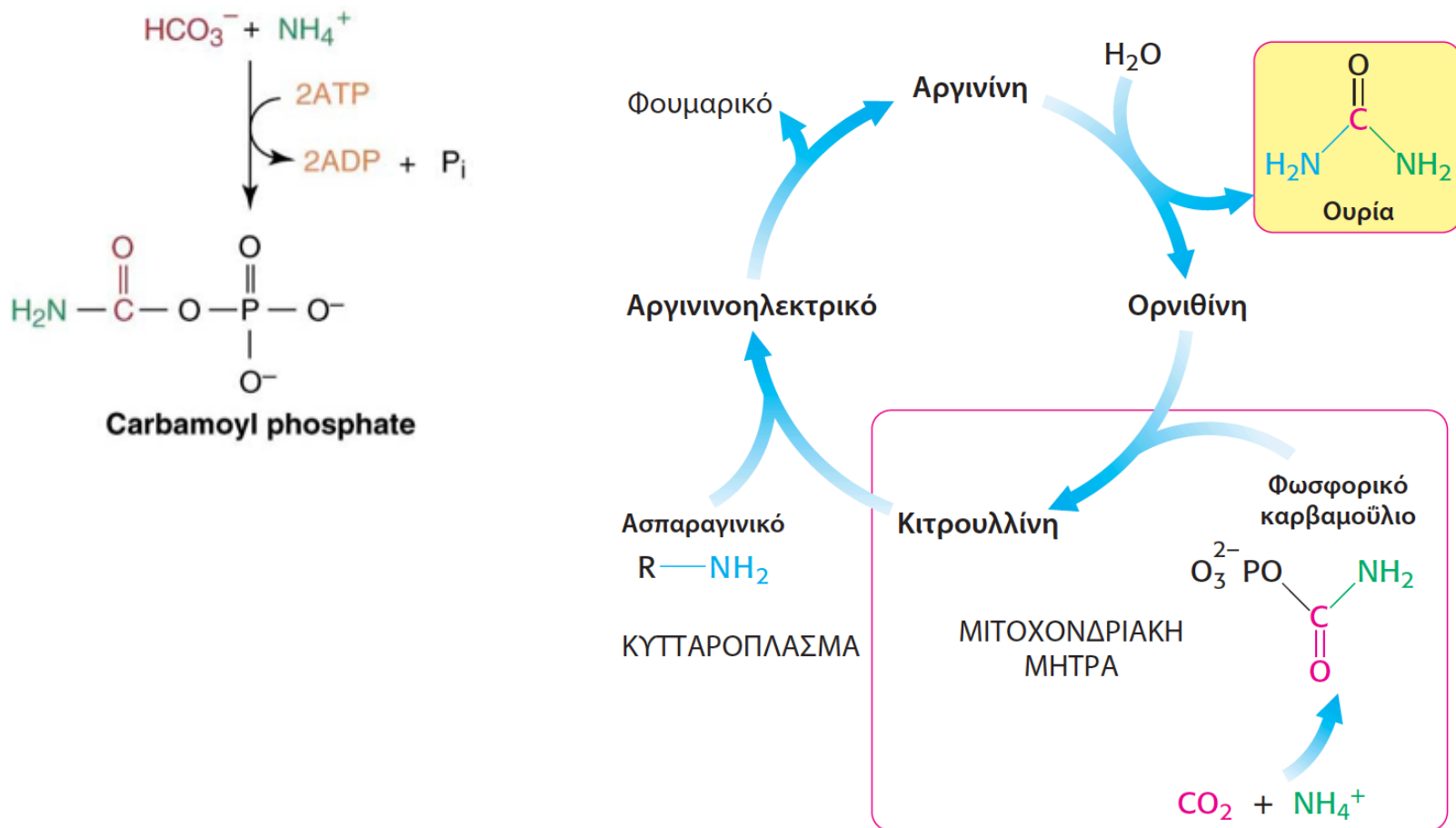
▪ Καταναλώθηκαν 3 ATP (συνθεση καρβαμυλ-P, και Αργινο-ηλεκτρικού)

• Το Asp μετατρέπεται σε φουμαρικό

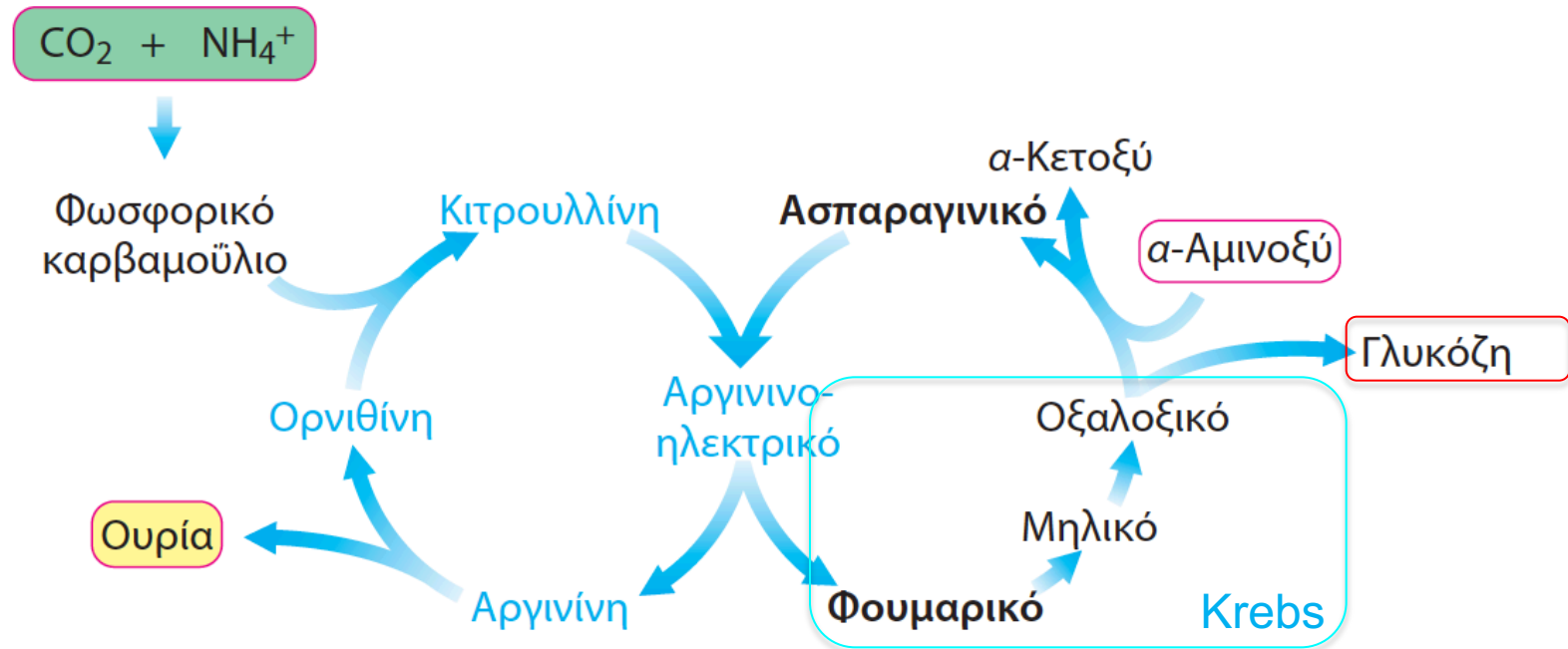
▪ Ο κυκλος αποτελεί μονοπατι βιοσυνθεσης και της Arg.



Σύνθεσης της ουρίας – Συνολική αντίδραση



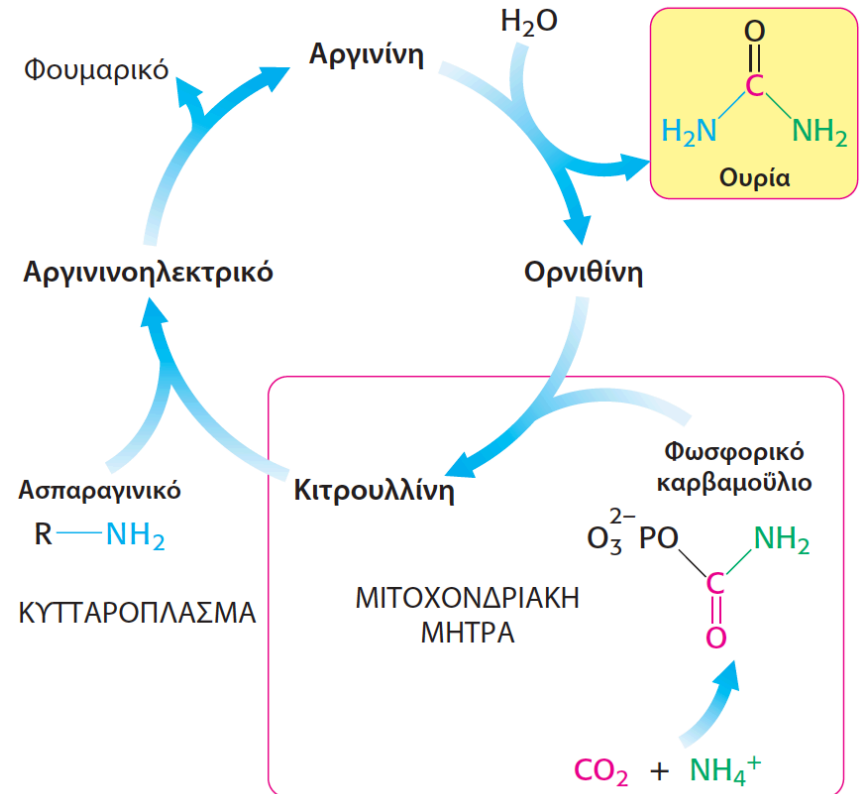
- ✓ Κύκλος της ουρίας , ο κύκλος Krebs και η γλυκονεογένεση συνδεονται μέσω φουμαρικού και ασπαραγινικού



Εικόνα 23.18 Μεταβολική ολοκλήρωση του μεταβολισμού του αζώτου. Ο κύκλος της ουρίας, η γλυκονεογένεση και η τρανσαμίνωση του οξαλοξικού συνδέονται μέσω του φουμαρικού και του ασπαραγινικού.

ΥΠΕΡΑΜΜΩΝΑΙΜΙΑ

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



ΠΩΣ ΕΞΗΓΕΙΤΑΙ Η ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΜΜΩΝΙΑΣ;

1. Υψηλή $[NH_3]$ θα ενεργοποιήσει συνθετάση Gln:



και θα προκαλέσει έλλειψη γλουταμινικού (πρόδρομα μόρια νευροδιαβιβαστών)

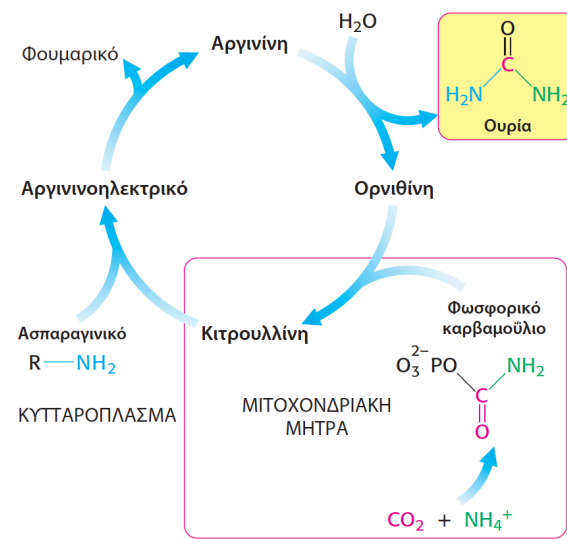
2. έλλειψη γλουταμινικού & Υψηλή $[NH_3]$ θα ενεργοποιήσει αφυδρογονάση γλουταμινικού προς Γλουταμινικό :



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

ΥΠΕΡΑΜΜΩΝΑΙΜΙΑ

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



*** Υπεραμμωναιμια μπορεί να εμφανιστει και οταν το ηπαρ εχει καταστραφει απο άλλες αιτίες, όπως ο αλκοολισμός***

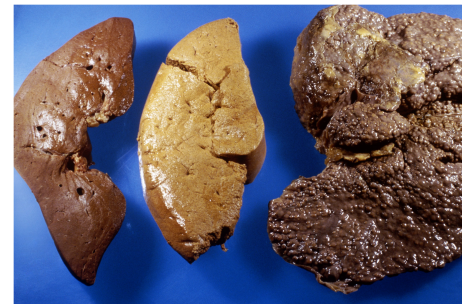
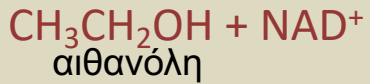


Figure 39.4
Biochemistry & Molecular Biology, Third Edition
Artur Gaidemian Science Source. Enhancement by Mary Martin

ΗΠΑΡ : Μεταβολισμός της αλκοόλης CH₃CH₂OH

Κυτταρόπλασμα :



Αλκοολική
αφυδρογονάση



Μιτοχόνδρια :

αφυδρογονάση
της ακεταλδεύδης



• Η ικανότητα του ήπατος να οξειδώνει αλκοόλη εξαρτάται από την ικανότητα του να μεταφέρει τα NADH (για να οξειδωθούν στην αναπνευστική αλυσίδα) και την ακεταλδευδη από το κυτταροπλασμα στα μιτοχόνδρια

• Διαφορετικά :



✓ Απώλεια
γλυκονογενετικών
υποστρωμάτων
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

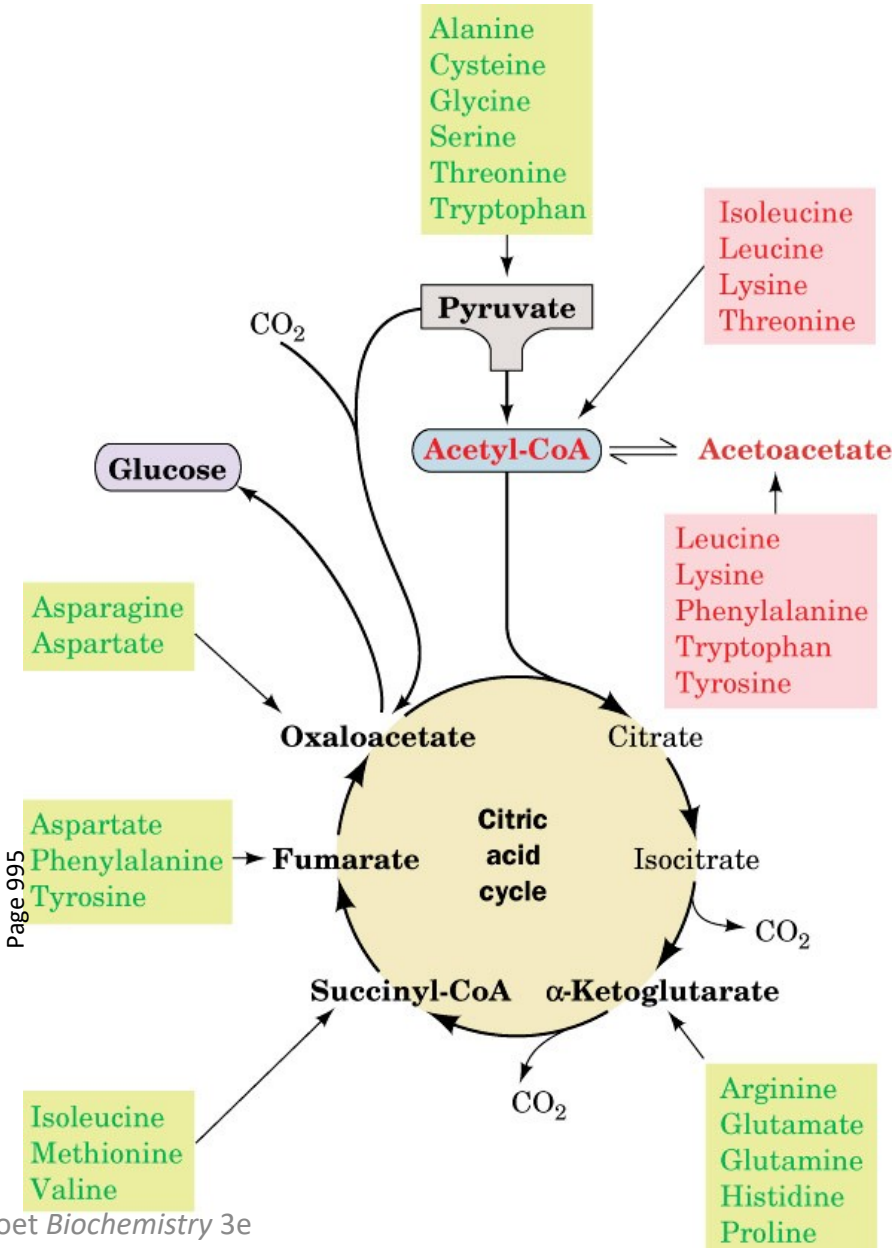
- ✓ Η περίσσεια των NADH στα μιτοχόνδρια μπορεί να προκαλέσει **ΑΝΑΣΤΟΛΗ** (αφυδρογονασών) β-οξείδωσης ΚΑΙ του κυκλου Krebs και
- ✓ **ΕΠΑΓΩΓΗ** (αναγωγικής) βισύνθεσης (λιπαρό ήπαρ), λόγω αύξησης του Ακετυλο-CoA,
- ✓ Εμφάνιση κετονοσωματων στο ήπαρ.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

- ❑ Υποστρώματα για γλυκονεογένεση (νηστεία)
- ❑ Οξείδωση για ενέργεια (ανθρακικός σκελετός)
- ❑ Υποστρώματα για : Πουρίνες (γλυκίνη), πυριμιδίνες (ασπαραγινικό), αίμη (γλυκίνη), νευροδιαβιβαστές και θυροειδείς ορμόνες (τυροσίνη), συνένζυμα NAD (τρυπτοφάνη),

Ο καταβολισμός των αμινοξέων τροφοδοτεί τον κ. Krebs



ΚΕΤΟΓΕΝΕΤΙΚΑ αμινοξέα
(μπορούν να μετατραπούν σε Acetyl-CoA)

ΓΛΥΚΟΓΕΝΕΤΙΚΑ αμινοξέα

Όλα τα αμινοξέα

εκτός των Lys και Leu

διότι μπορούν να μετατραπούν
α) είτε σε ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ,
β) είτε σε ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ του κ. Krebs
(όπως οξαλοξικό)

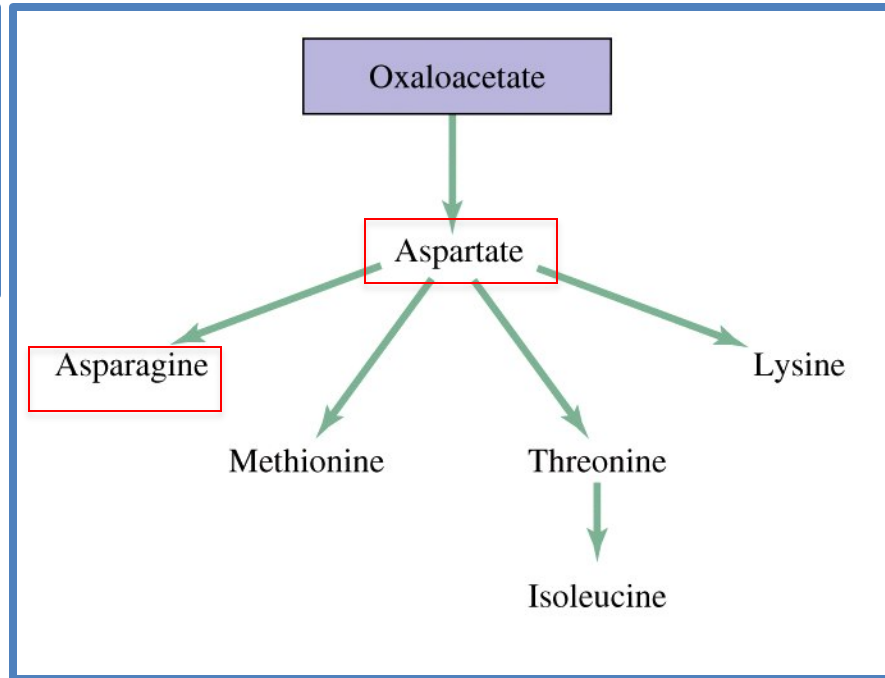
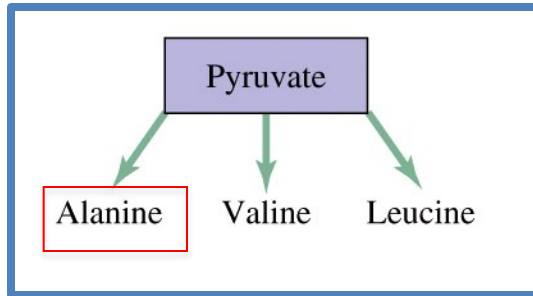
Ο άνθρωπος μπορεί να συνθέσει 8 από τα 20 L-αμινοξέα που χρειάζεται (τα μη-απαραίτητα)

Απαραίτητα		ΜΗ-Απαραίτητα
lysine (Lys)	tyrosine (Tyr)*	glycine (Gly)
methionine (Met)	cysteine (Cys)†	alanine (Ala)
threonine (Thr)		serine (Ser)
leucine (Leu)		proline (Pro)
isoleucine (Ile)		glutamate (Glu)
Valine (Val)		glutamine (Gln)
phenylalanine (Phe)		aspartate (Asp)
tryptophan (Try)		asparagine (Asn)
histidine (His) – made only in very small amounts in the body		
arginine (Arg) – for young children		

*Synthesised from phenylalanine.

†Synthesised from methionine.

Βιοσύνθεση αμινοξέων



Μη-απαραίτητα

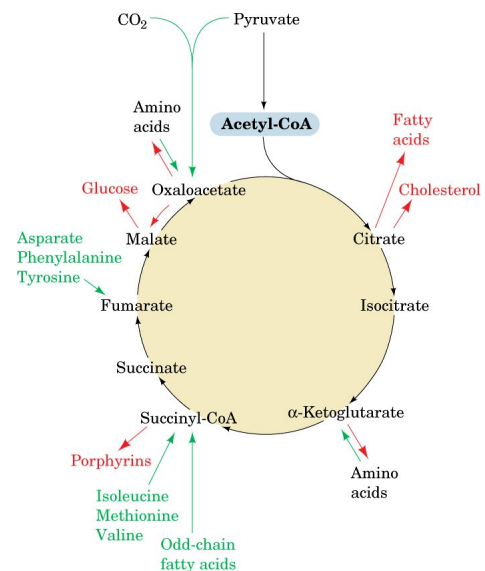
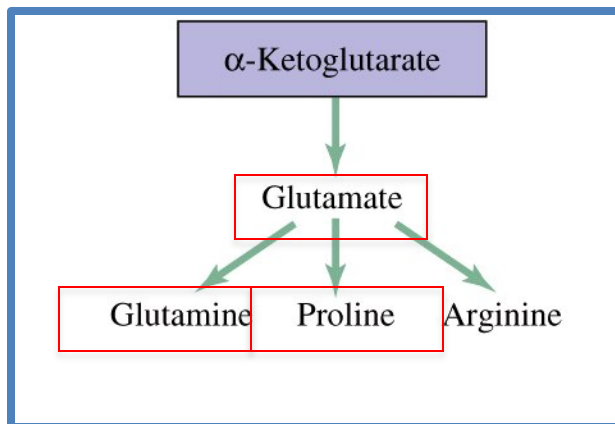


Figure 19-5 Concepts in Biochemistry, 3/e
© 2006 John Wiley & Sons