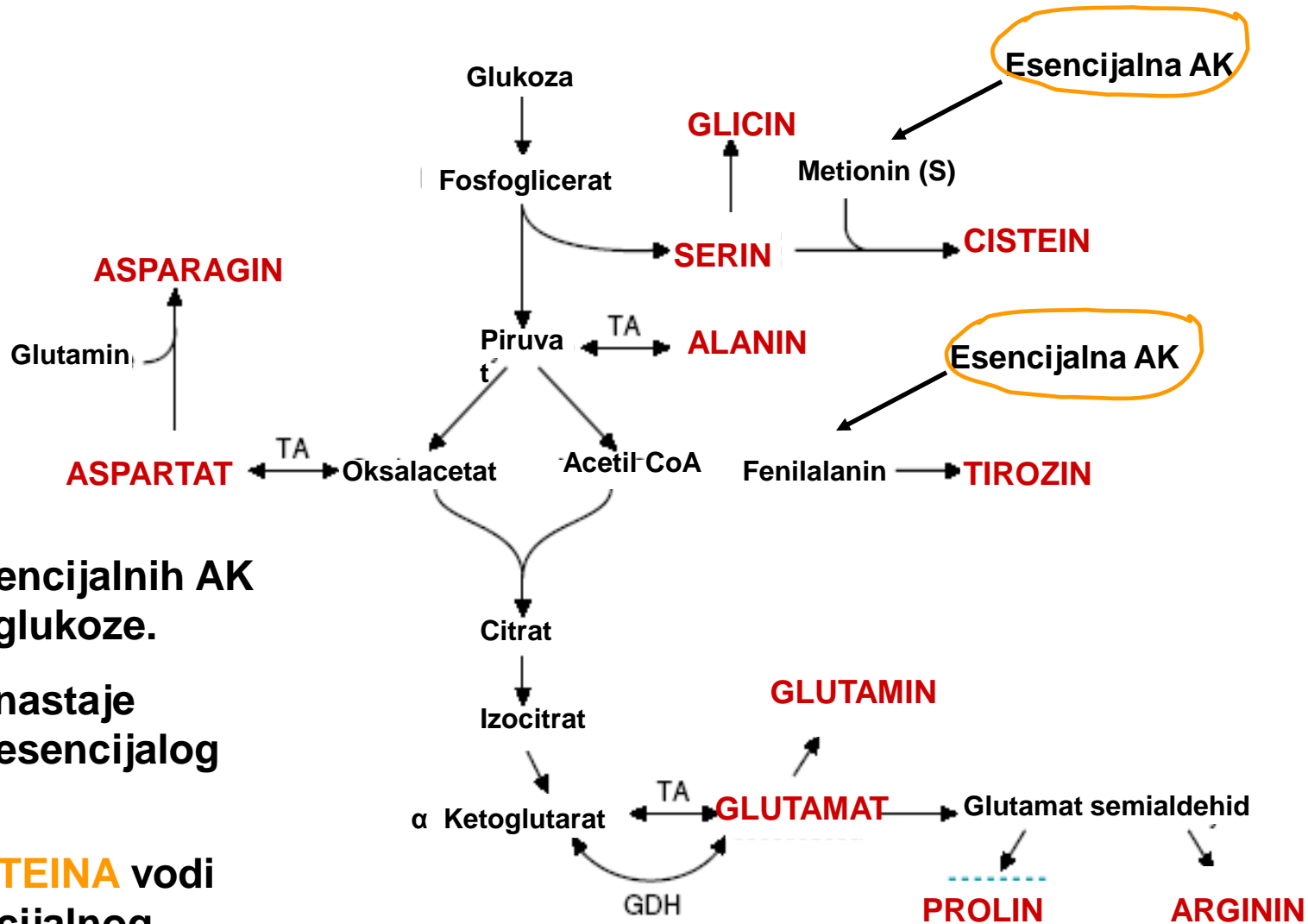


Metabolizam pojedinačnih AK

- *Pošto svaka od 20 amino kiselina prisutnih u našem organizmu ima jedinstvenu strukturu, i njihovi metabolički putevi se razlikuju*
- **Važni koenzimi:**
 - Piridoksal fosfat** (koji potiče iz vitamina B6) je osnovni koenzim u metabolizmu amino kiselina. U procesima razgradnje, uključen je u uklanjanje amino grupa, pre svega u reakcijama **transaminacije** i kao davalac amino grupa u različitim putevima sinteze amino kiselina. Takođe je potreban i za neke reakcije koje uključuju ugljenični skelet amino kiselina.*
 - Tetrahidrofolat (FH4)** je koenzim u reakcijama prenosa grupa sa jednim C atomom. FH4 ima ulogu kako reakcijama razgradnje amino kiselina (npr. serin i histidin) i biosinteze (npr. glicin).*
 - Tetrahidrobiopterin (BH4)** je kofaktor potreban u reakcijama hidroksilacije prstena (npr. fenilalanin u tirozin).*

-
- **Sinteza amino kiselina:** Jedanaest od dvadeset uobičajenih amino kiselina mogu biti sintetisane u organizmu. Preostalih devet se smatraju "esencijalnim" i moraju se unositi hranom.
 - Skoro sve amino kiseline koje se mogu biti sintetisane u našem organizmu su amino kiseline koje se koriste i za sintezu drugih azotnih jedinjenja. Tako npr. glicin, ima ulogu u sintezi porfirina i purina; glutamat, je neophodan za sintezu neurotransmitera i purina; i aspartat, je neophodan u sintezi purina i pirimidina.

SVEOBUHVAJNI PREGLED SINTEZE NESENCIJALNH AMINOKISELINA



C atomi 10 neesencijalnih AK vode poreklo iz glukoze.

11. AK **TIROZIN** nastaje hidroksilacijom esencijalog **FENILALANINA**

S za sintezu **CISTEINA** vodi poreklo od esencijalnog **METIONINA**

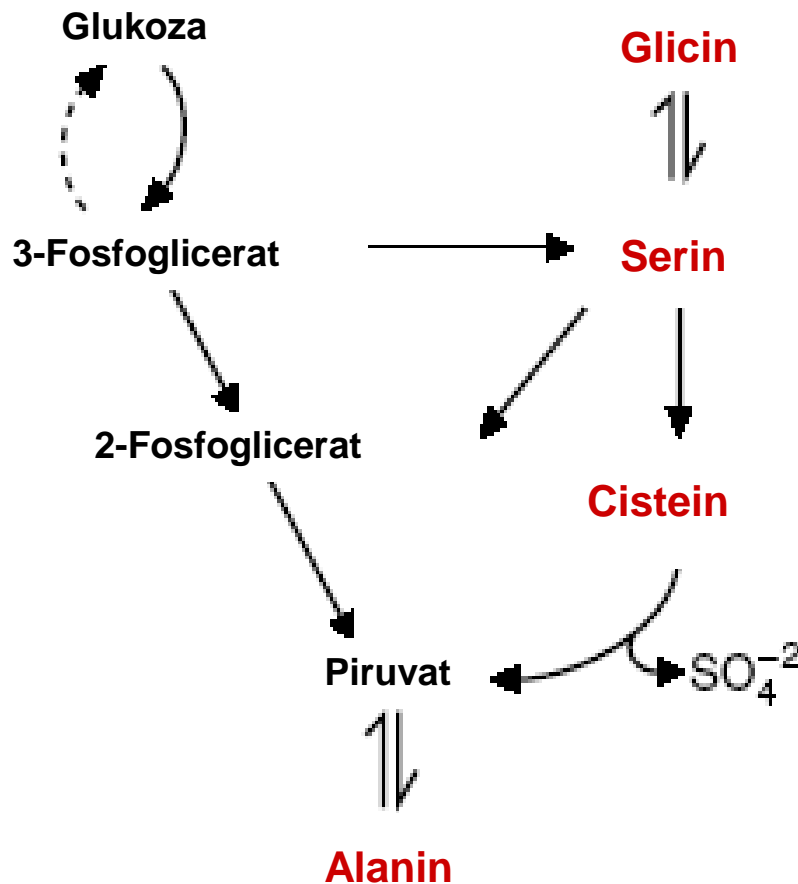
Sinteza aminokiselina u jednom koraku

<i>Tip reakcije</i>	<i>Prekursor</i>	<i>Proizvod</i>
Transaminacija	α -ketoglutarat	Glutamat
	Glutamat γ -semialdehid	Ornitin
	Oksaloacetat	Aspartat
	Piruvat	Alanin
Amidacija	Glutamat	Glutamin
	Aspartat	Asparagin
Hidroksilacija	Fenilalanin	Tirozin
	Prolin	Hidroksiprolin
	Lizin	Hidroksilizin

-
- *Devet od jedanaest "ne-esencijalnih" amino kiselina mogu se dobiti iz glukoze uz, naravno, izvor azota, kao što je druga AK ili amonijak. Preostale dve ne-esencijalne AK, tirozin i cistein, zahtevaju esencijalnu AK za svoju sintezu (fenilalanin za tirozin, i metionin za cistein). Atomi ugljenika za sintezu cisteina potiču iz glukoze; metionin daje samo sumpor.*

-
- *Ugljenični skeleti 10 ne-esencijalnih AK izvedenih iz glukoze se dobijaju iz međuproizvoda glikolize i ciklusa trikarboksilnih kiselina (TCA).*
 - *Četiri AK (serin, glicin, cistein, i alanin) se dobijaju iz glukoze preko međuproizvoda glikolize.*
 - *Međuproizvodi ciklusa TCA (koji se mogu dobiti iz glukoze) obezbeđuju ugljenik za sintezu preostalih šest ne-esencijalnih AK.*
 - *Alfa-ketoglutarat je prekursor za sintezu glutamata, glutamina, prolina, i arginina. Oksalacetat obezbeđuje ugljenik za sintezu aspartata i asparagina.*

AMINO KISELINE KOJE NASTAJU IZ INTERMEDIJERA GLIKOLIZE-SERIN, GLICIN, CISTEIN I ALANIN



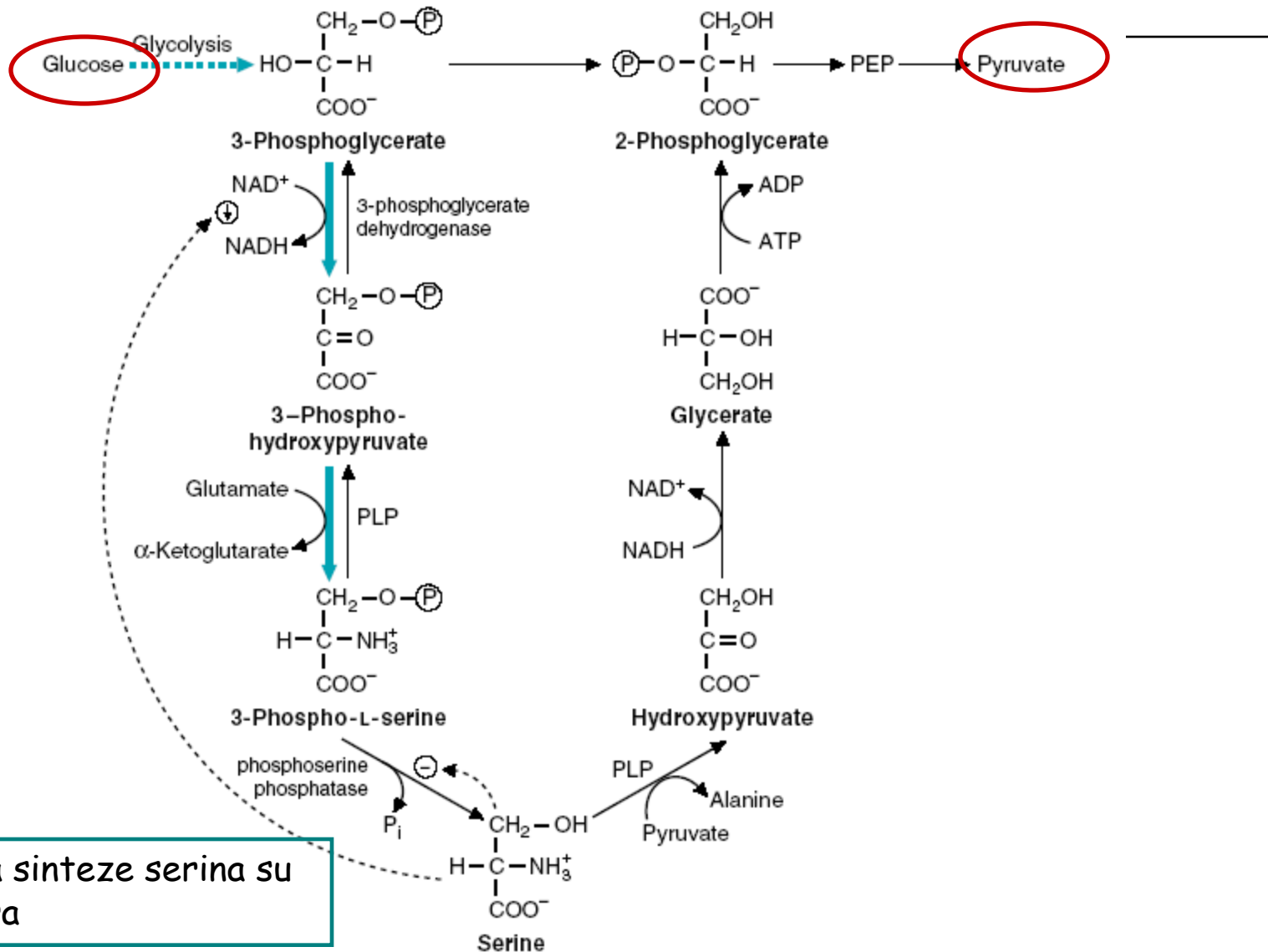
Serin nastaje iz 3-fosfoglicerata

Iz Serina nastaju **Glicin** i **Cistein**

Alanin nastaje transaminacijom piruvata

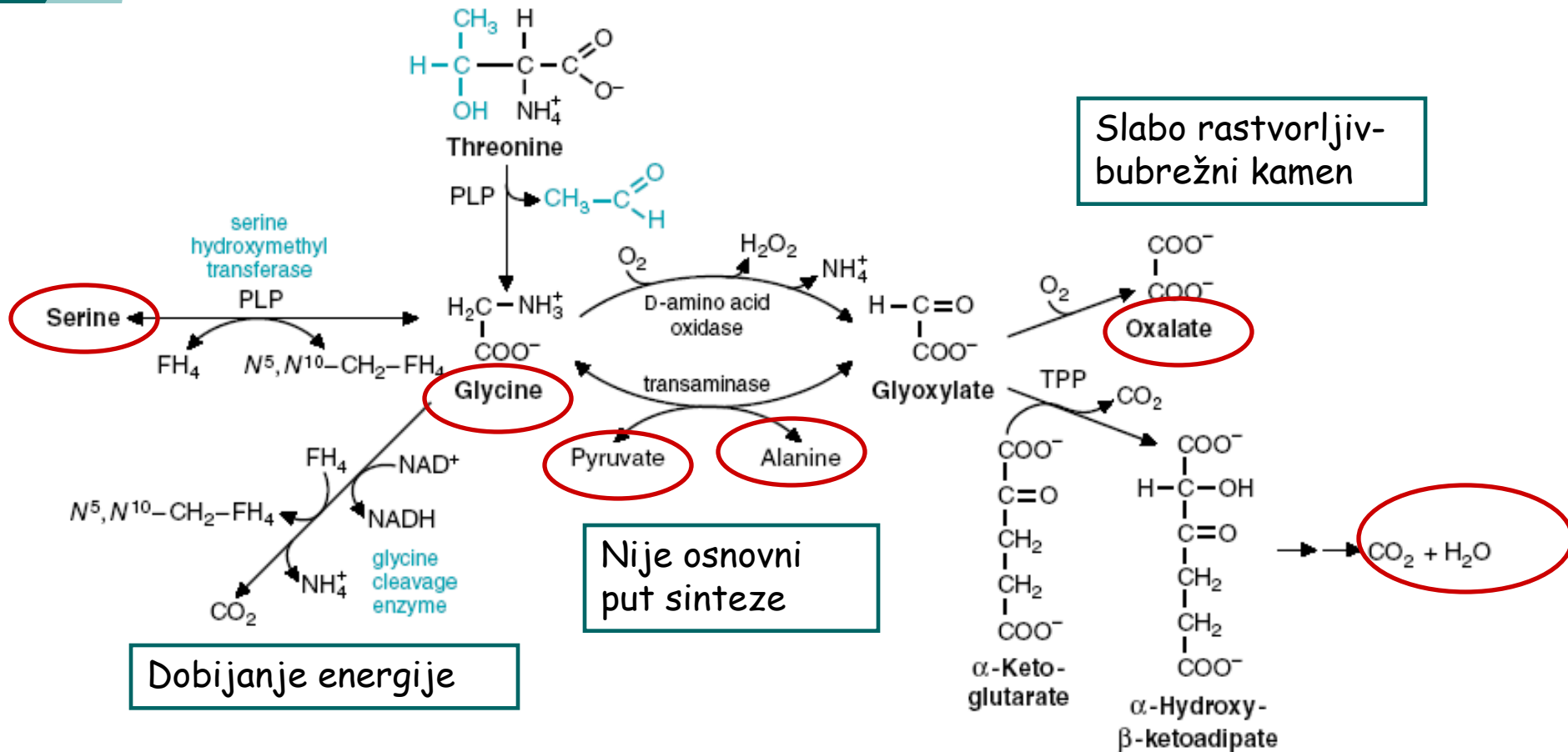
Ugljenovodonični kostur koji nastaje prilikom razgradnje ovih AK se prevodi u intermedijere glikolize-**GLUKOGENE AK**

SINTEZA I RAZGRADNJA SERINA

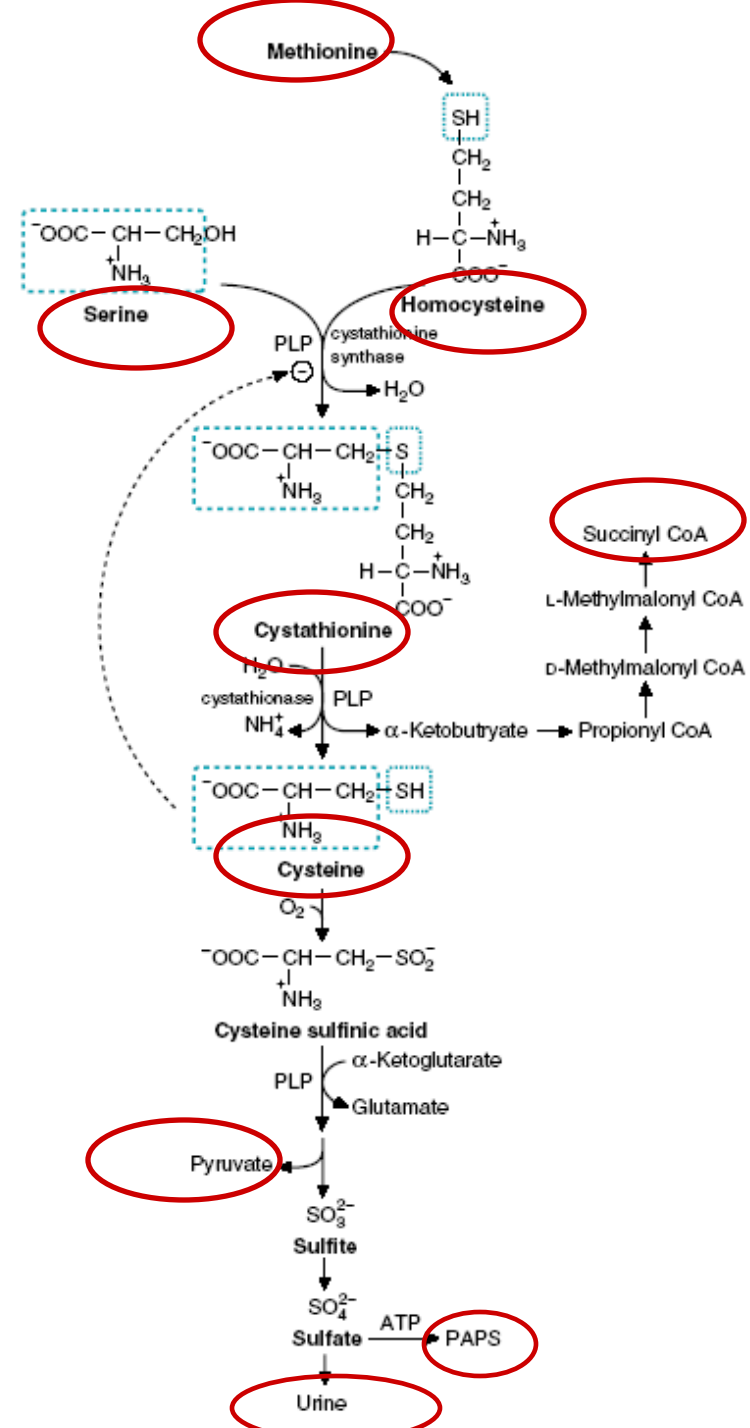
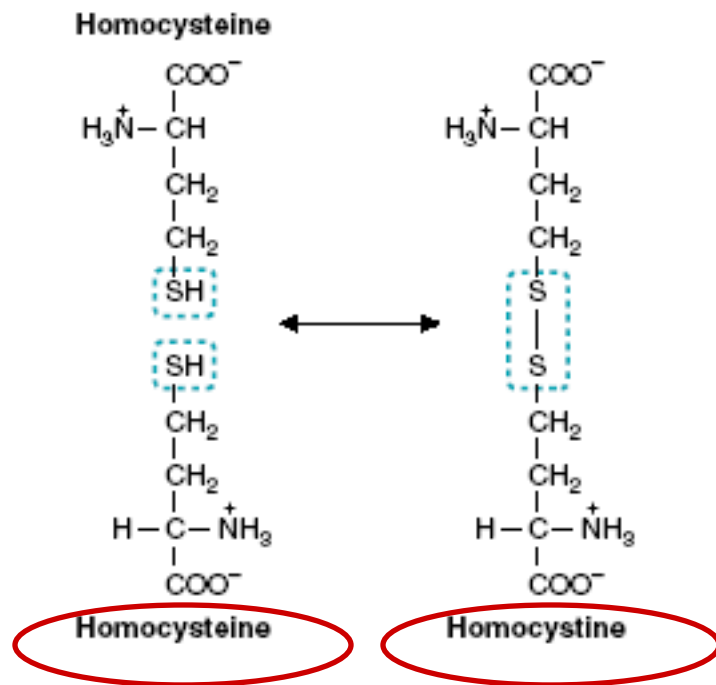


Glavna mesta sinteze serina su bubreg i jetra

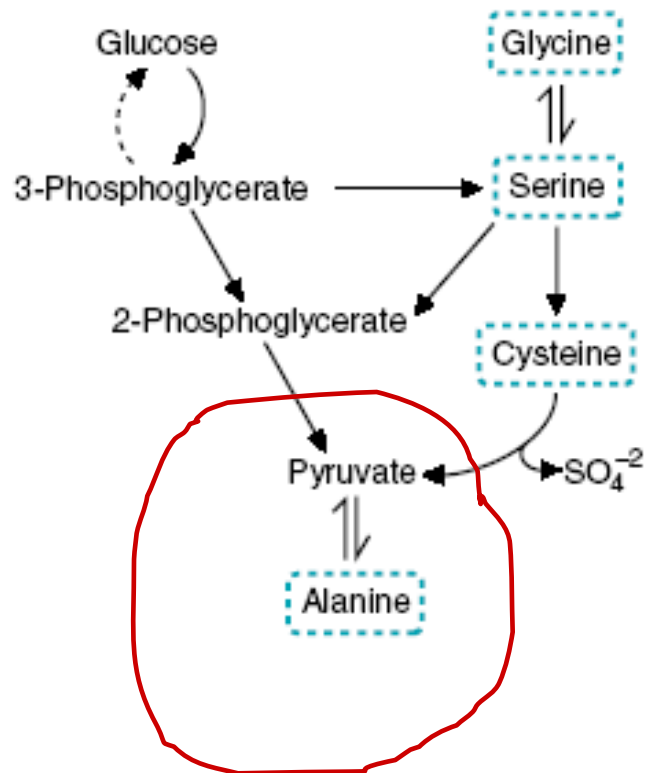
SINTEZA I RAZGRADNJA GLICINA



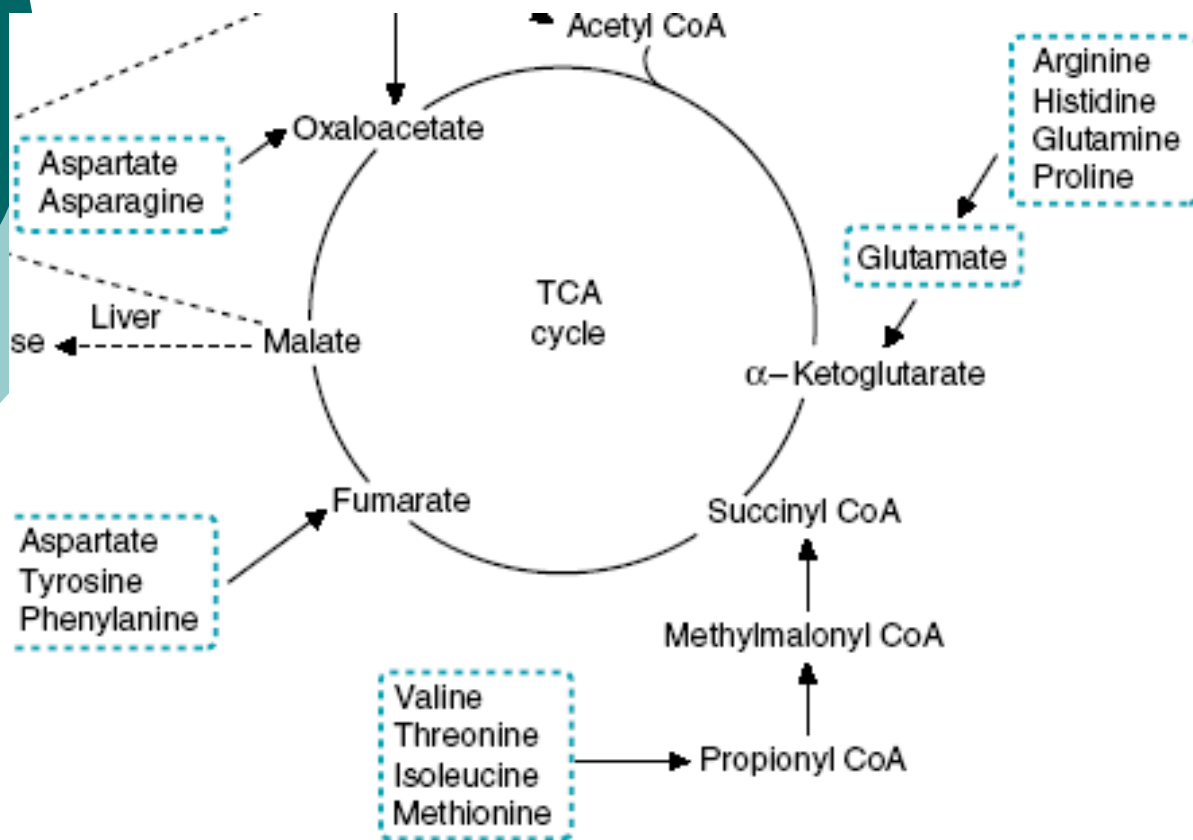
SINTEZA I RAZGRADNJA CISTEINA



SINTEZA I RAZGRADNJA ALANINA

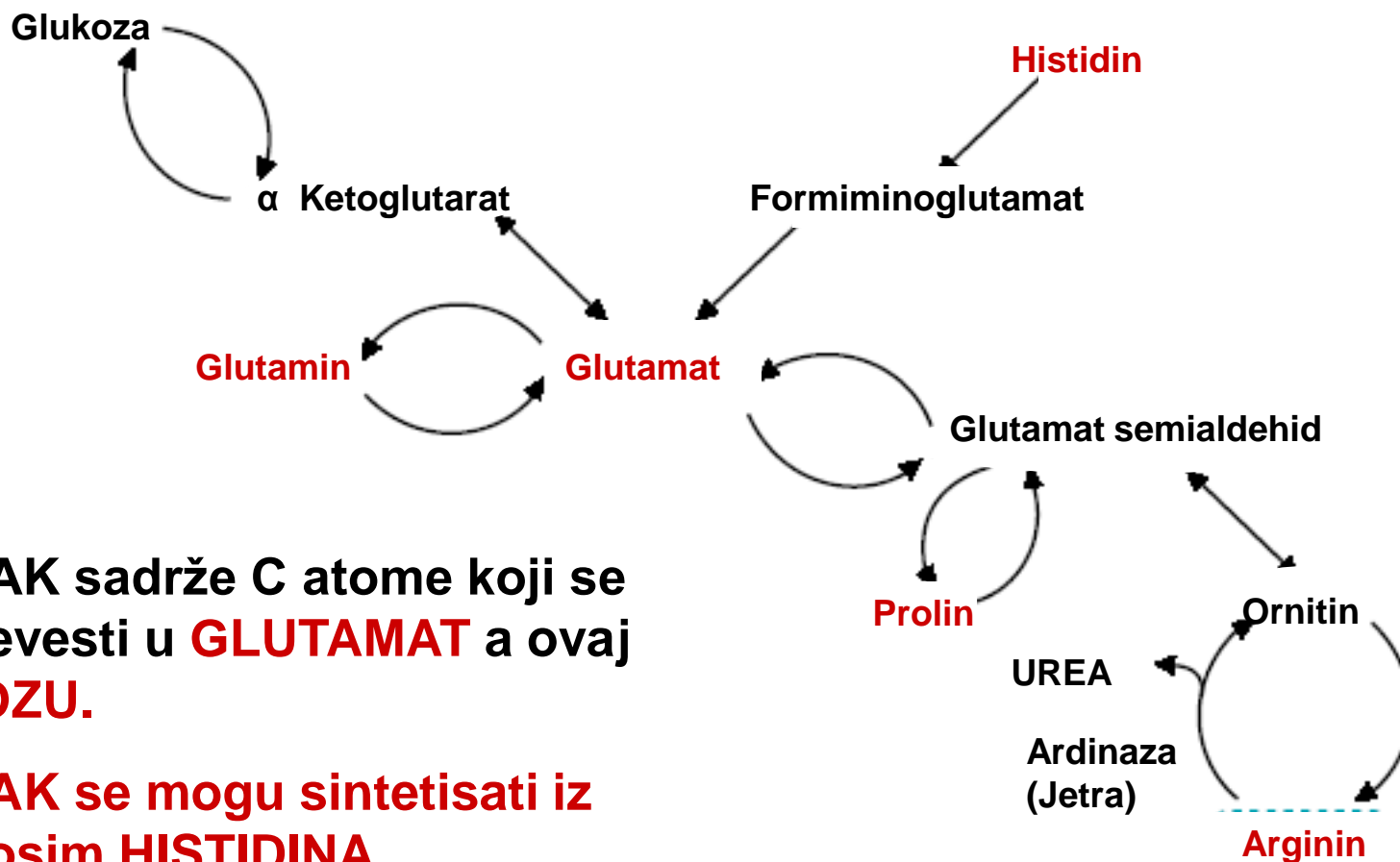


AMINO KISELINE VEZANE ZA INTERMEDIJERE CIKLUSA TRIKARBONSKIH KISELINA



Dve grupe amino kiselina se sintetišu iz intermedijera CTK: jedna grupa formira α -ketoglutarat a druga oksalacetat. Tokom razgradnje, četiri grupe amino kiselina se prevodi u intermedijere CTK: α -ketoglutarat, oksaloacetat, sukcinil CoA, i fumarat.

AK VEZANE ZA METABOLIZAM α KETOGLUTARATA I GLUTAMATA

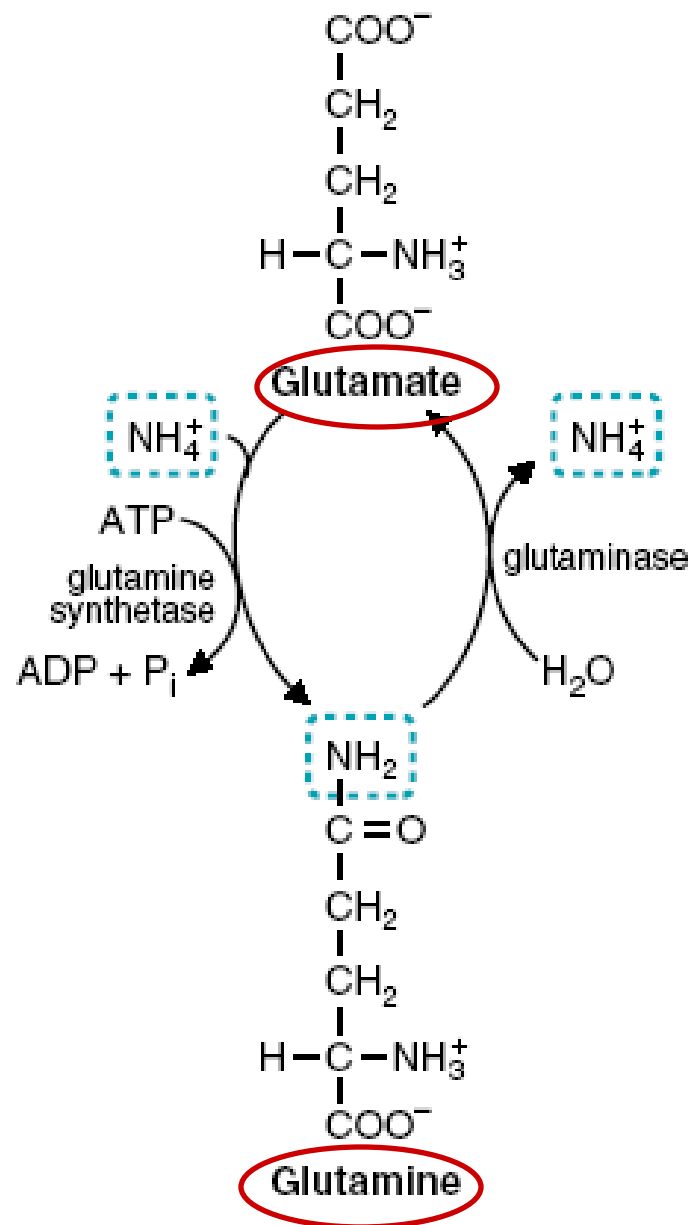


Sve ove AK sadrže C atome koji se mogu prevesti u **GLUTAMAT** a ovaj u **GLUKOZU**.

Sve ove AK se mogu sintetisati iz glukoze osim **HISTIDINA**

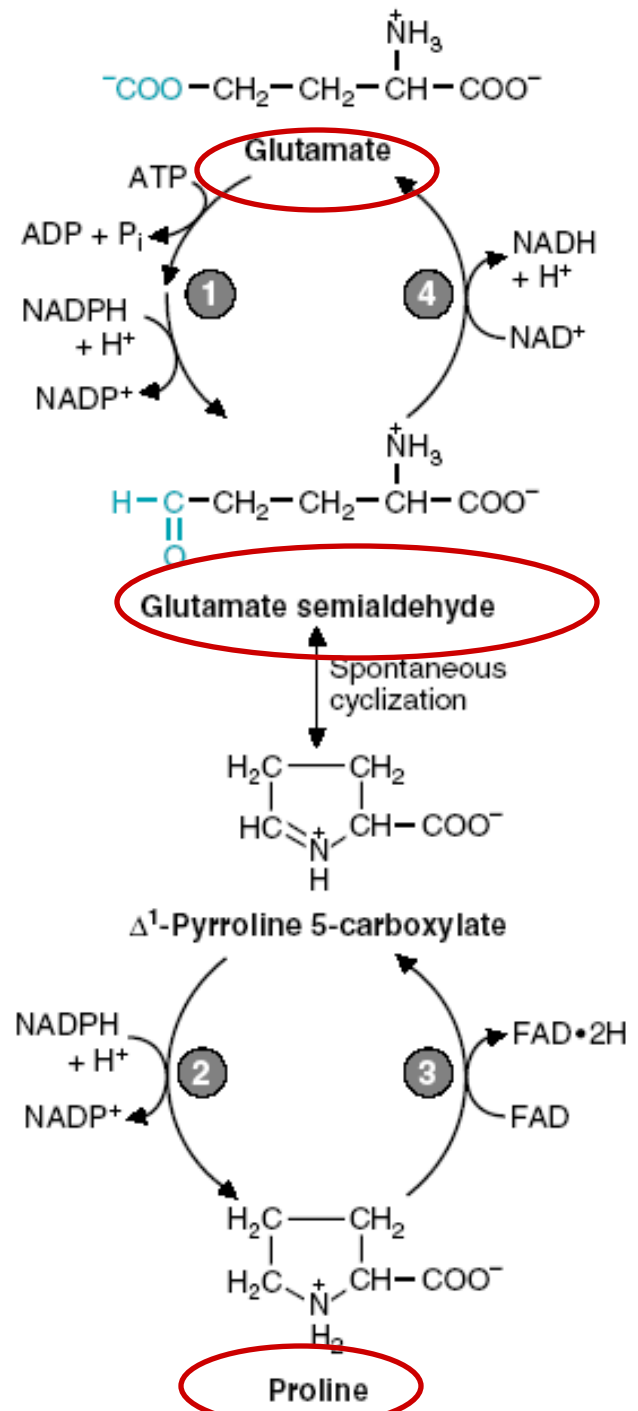
SINTEZA I RAZGRADNJA GLUTAMINA

Različiti enzimi katalizuju dodavanje ili uklanjanje amidnog azota poreklom iz glutamina.



SINTEZA I RAZGRADNJA PROLINA

Reakcije 1, 3, i 4 se odigravaju u mitohondrijama.
 Reakcija 2 se odigrava u citosolu.
 Sinteza i razgradnja obuhvata različite enzime.
 Reakcija ciklizacije (firmiranje Schiff baze) je neenzimska reakcija-spontana.



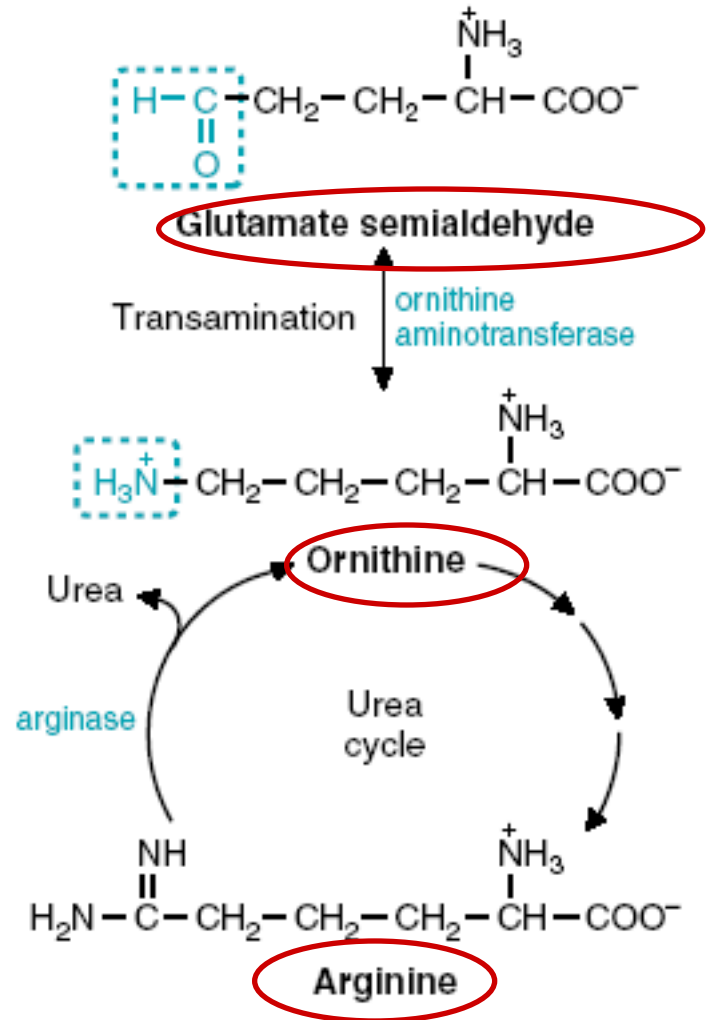
SINTEZA I RAZGRADNJA ARGININA

Aktivnost ornitin aminotransferaze je veća u epitelnim ćelijama tankog creva.

C atomi ornitina potiču od glutamat semialdehida, koji nastaje iz glutamata.

Reakcije ciklusa uree prevode ornitin u arginin.

Arginaza prevodi arginin ponovo u ornitin pri čemu nastaje urea.

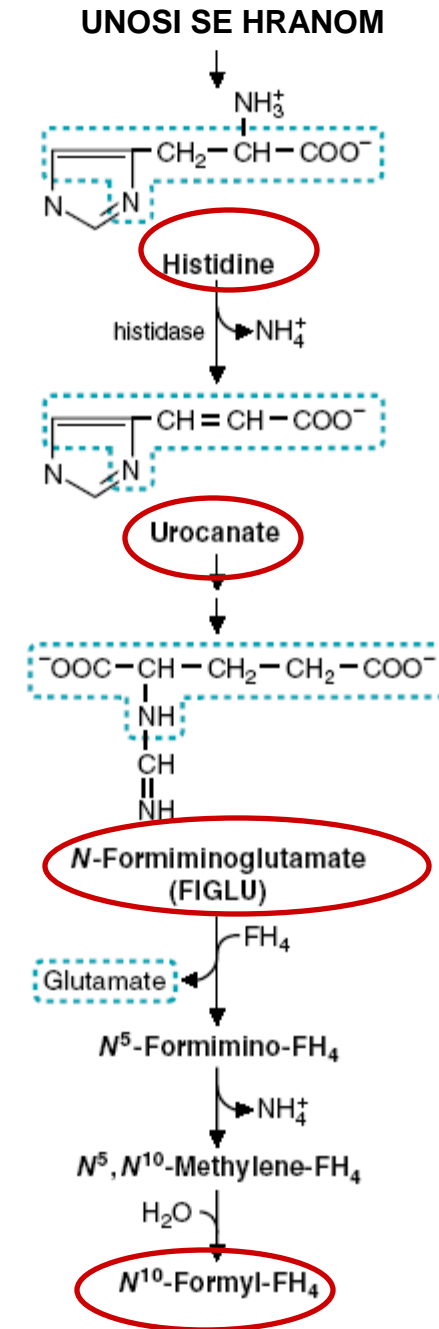


RAZGRADNJA HISTIDINA

Esencijalna AK-mora se unositi hranom

Jedan deo molekula histidina se prevodi u glutamat (5C atoma).

Ostatak molekula predstavlja izvor jednog C atoma za tetrahidrofolat (FH₄)

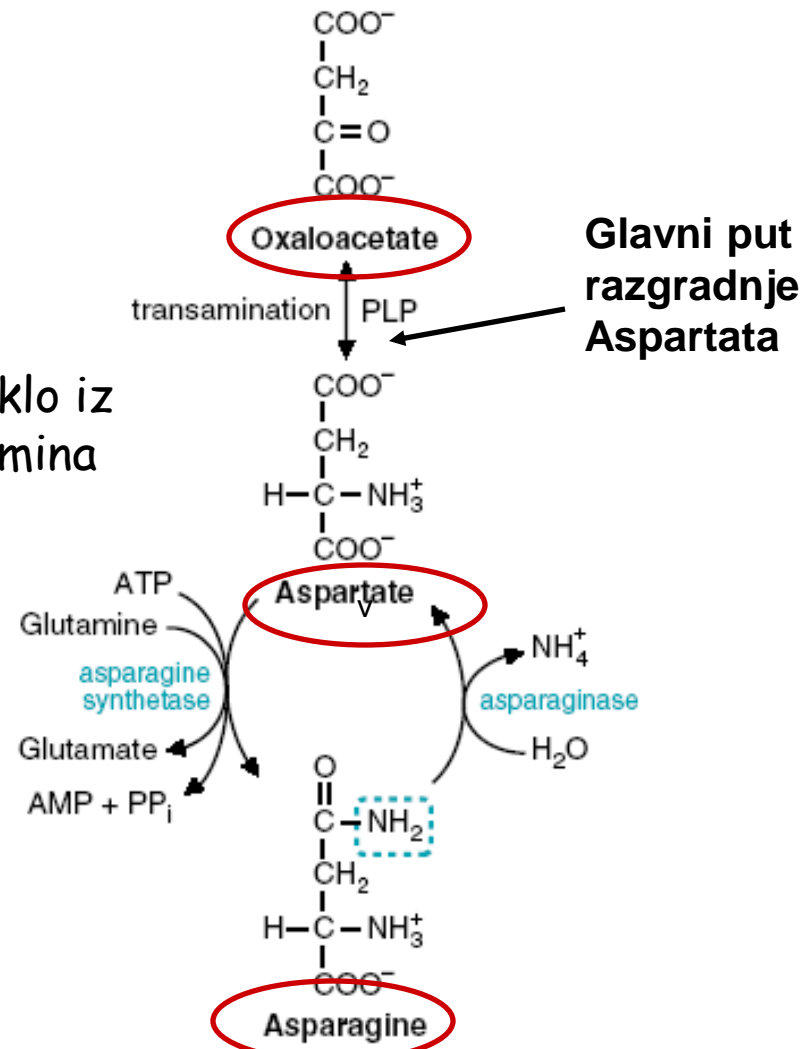


AMINOKISELINE OD KOJIH NASTAJE FUMARAT-ASPARTAT, TIROZIN I FENILALANIN

SINTEZA I RAZGRADNJA ASPARTATA I ASPARAGINA

Amidni azot u asparaginu vodi poreklo iz glutamina (azot u amino grupi glutamina potiče od NH_4)

C atomi **Aspartata** u ciklusu uree se prevode u **FUMARAT**



AMINO KISELINE KOJE SE PREVODE U FUMARAT

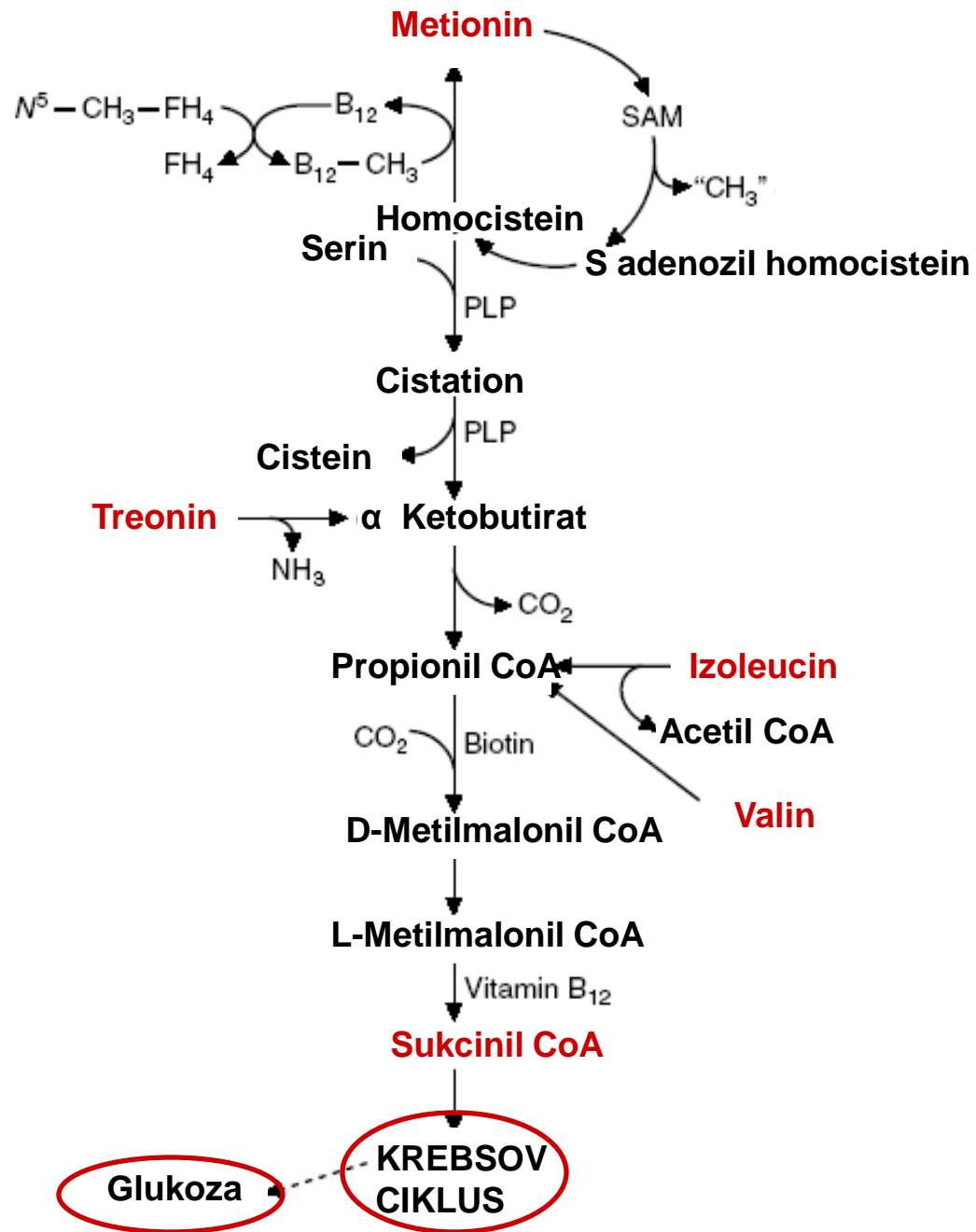
1. ASPARTAT

I ako je glavni put metaboličke razgradnje aspartata prevođenje u oksalacetat, on se prevodi u fumarat u ciklusu sinteze uree. Ovako se generiše citosolni fumarat koji se prevodi u malat a ovaj unosi u mitohondrije-anaplerotične reakcije. Analogna reakcija se dešava u ciklusu purinskih nukleotida. Aspartat reaguje sa IMP, nastaje intermedijat (adenilsukcinat) koji se razlaže na AMP i fumarat.

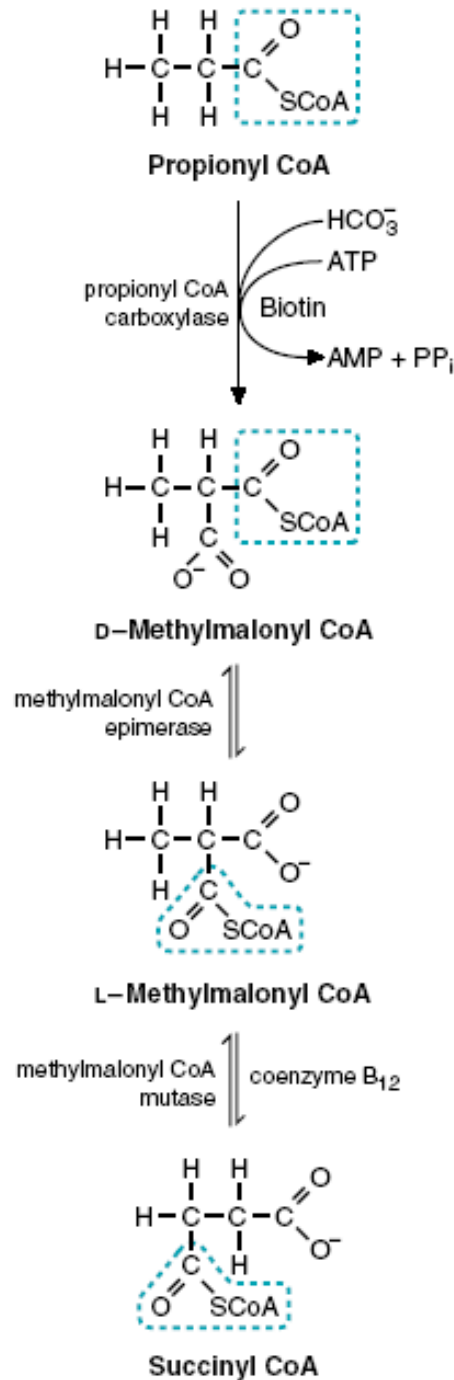
2. FENILALANIN I TIROZIN

AMINOKISELI OD KOJIH NASTAJE SUKCINIL CoA METIONIN, TREONIN, VALIN I IZOLEUCIN

Ovo su
ESENCIJALNE AK

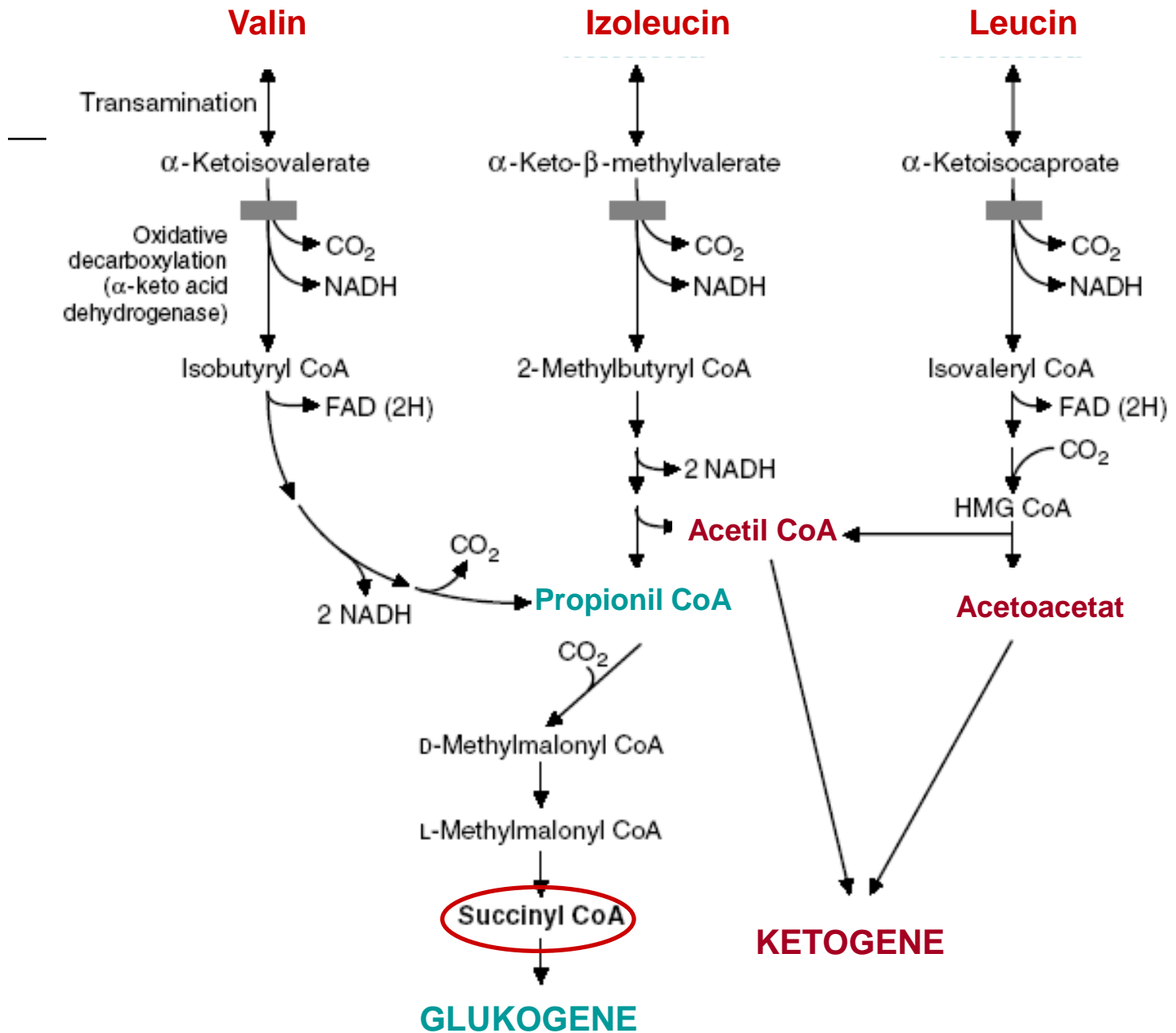


AMINO KISELINE KOJE SE PREVODE U SIKCINIL CoA



Esencijalne amino kiseline: metionin, valin, izoleucin, i treonin se razgrađuju u propionil-CoA.

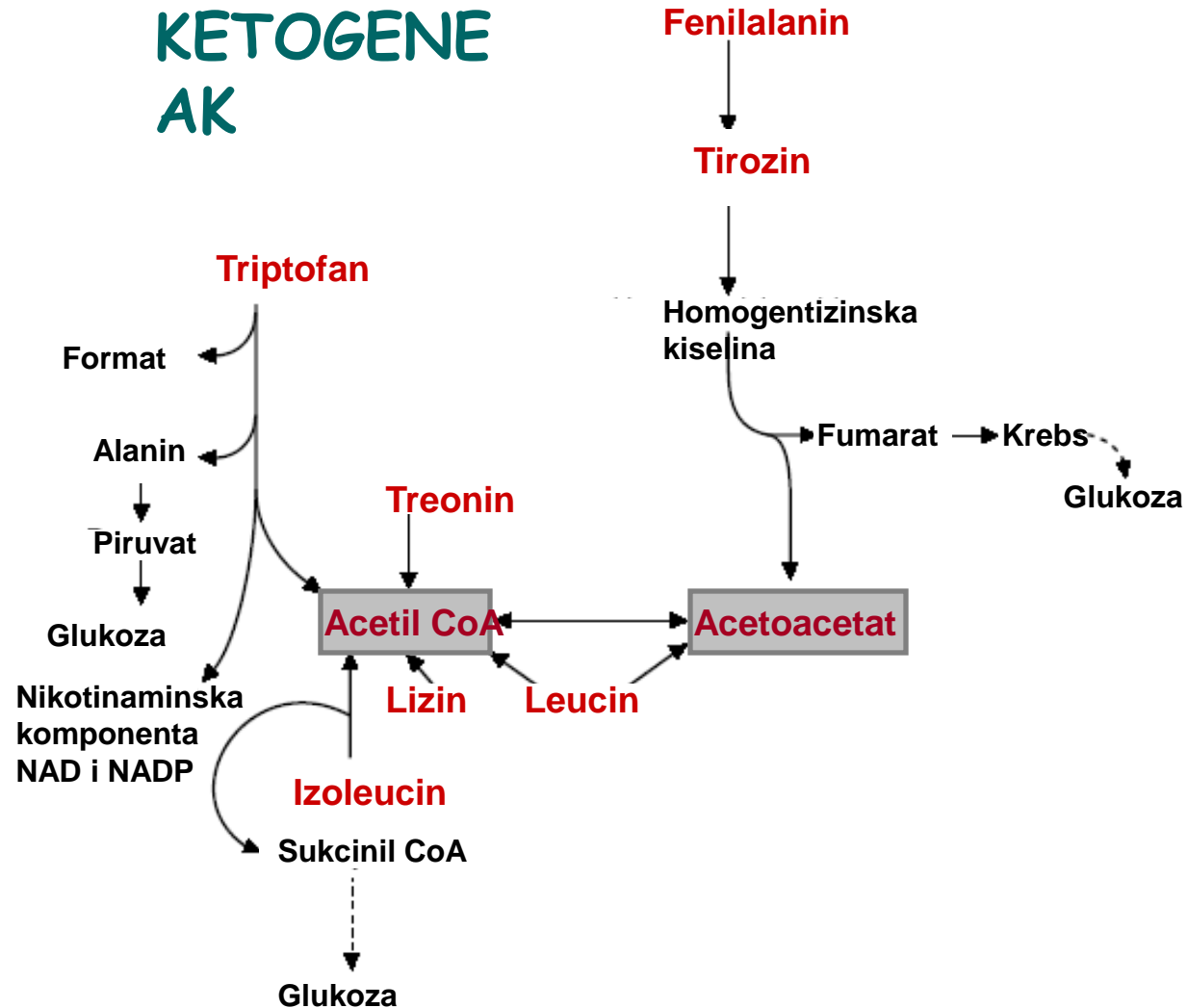
Razgradnja razgranatih amino kiselina



AMINOKISELINE KOJE DAJU ACETOACETAT I ACETILCoA- FENILALANIN, TIROZIN, TRIPTOFAN, LEUCIN, IZOLEUCIN I LIZIN

Sedam amino kiselina formira acetil- CoA ili acetoacetat- nazivaju se ketogenim amino kiselinama.

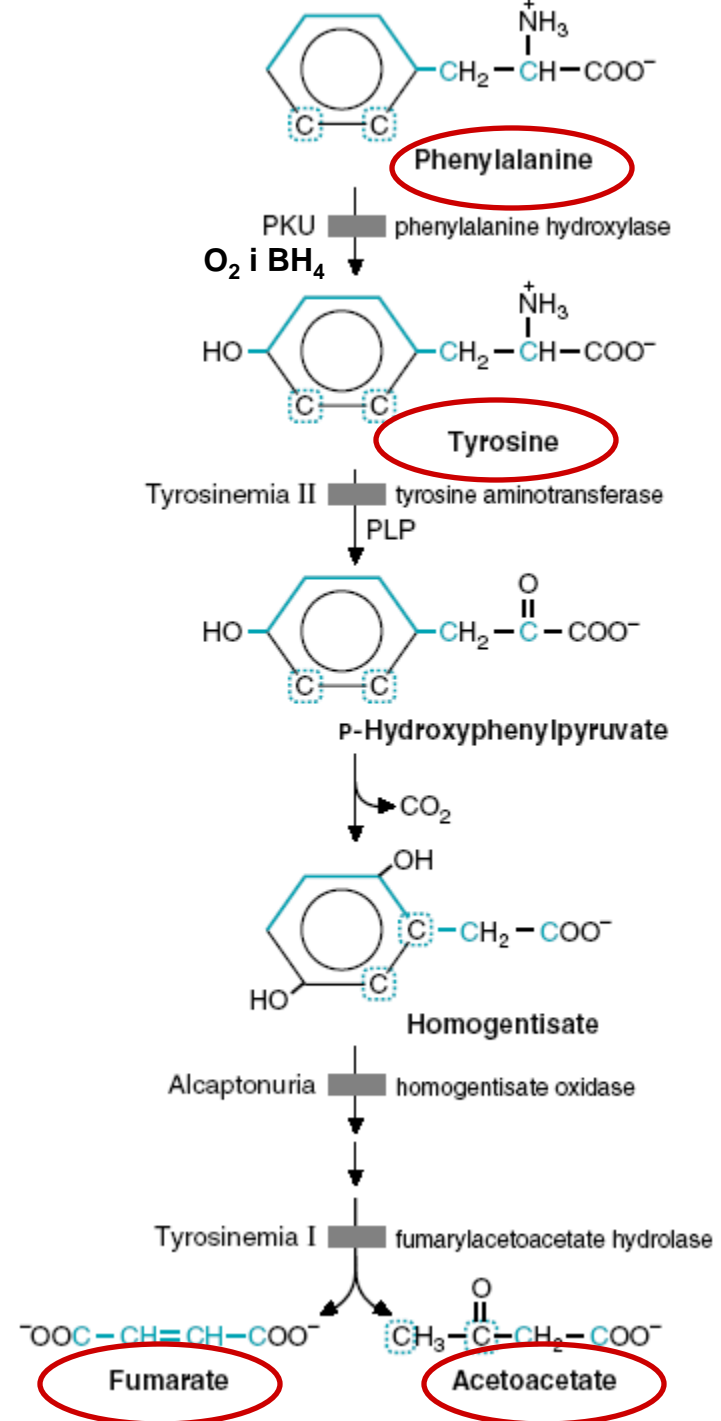
Izoleucin, treonin i aromatične (fenilalanin, tirozin i triptofan) se prevode u jedinjenja koja dalje daju i glukozu i acetilCoA ili acetoacetat. Leucin i lizin se ne prevode u glukozu; one se prevode samo u acetil CoA i acetoacetat.



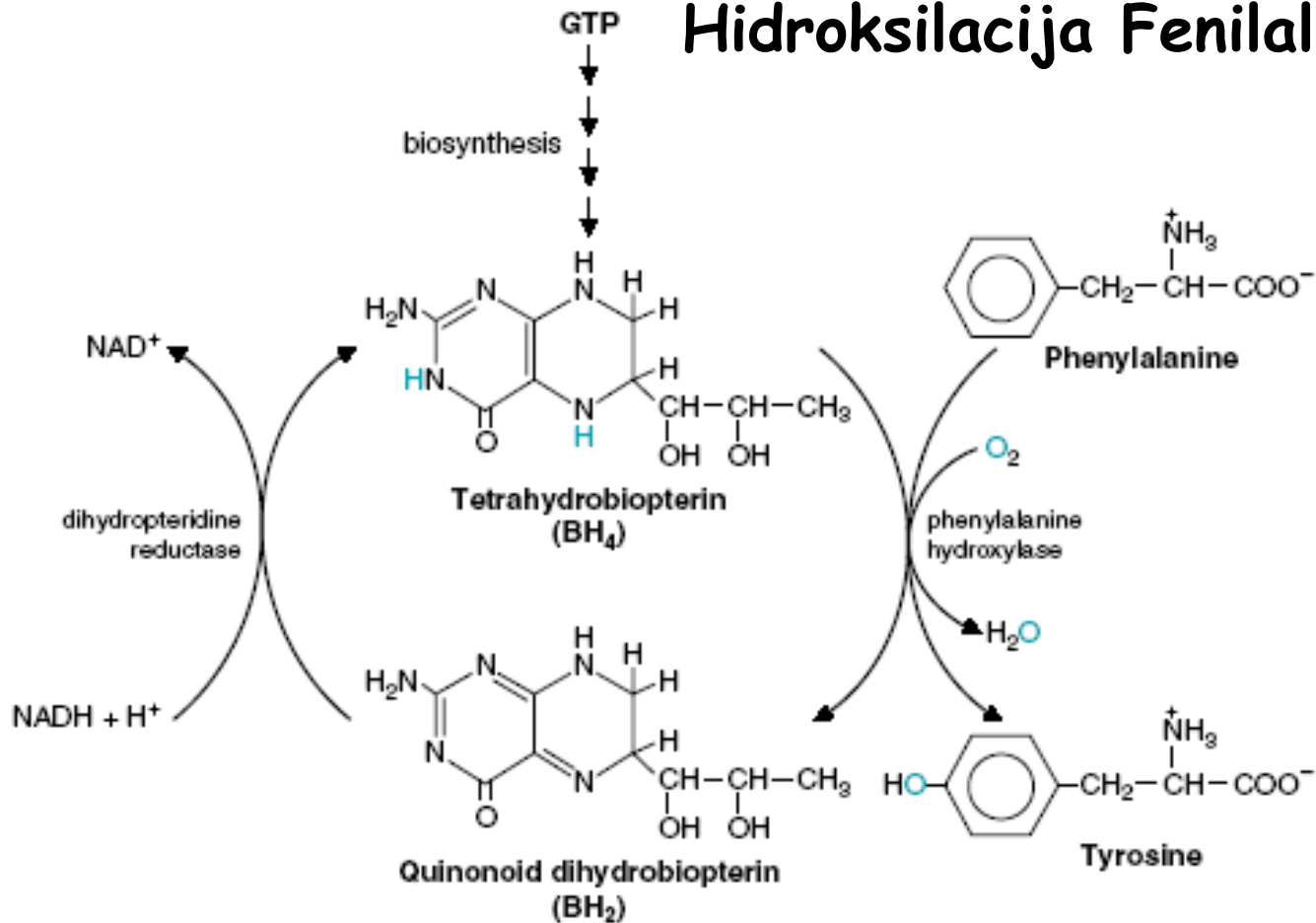
RAZGRADNJA FENILALANINA I TIROZINA

C atom karboksilne grupe se prevodi u CO_2 , a ostali C atomi u fumarat ili acetoacetat.

Deficit enzima-feniketonurija.



Hidroksilacija Fenilalanina



Hidroksilaza fenilalanina je oksidaza mešovite funkcije- molekularni O₂ je donor jednog atoma za sintezu vode a drugog atoma za proizvod tirozin.

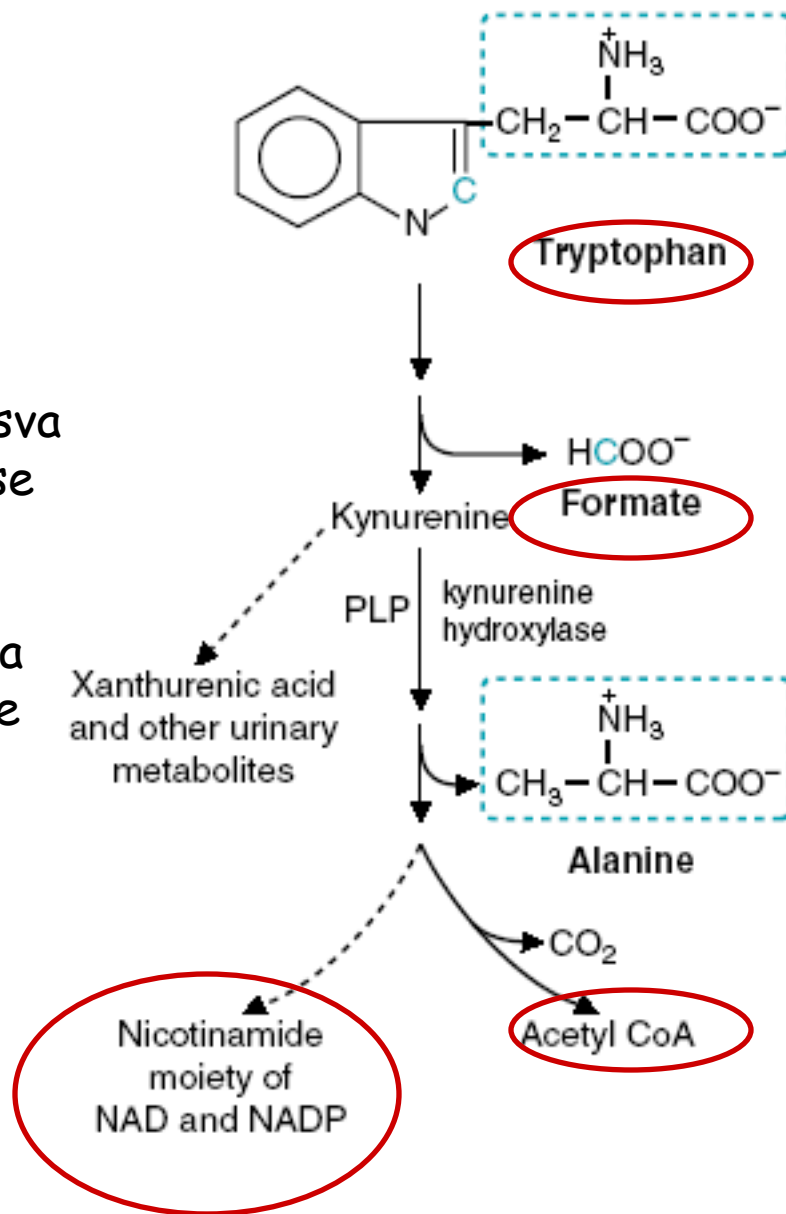
Kofaktor je tetrahydrobiopterin (BH₄), koji se oksiduje u dihydrobiopterin (BH₂), i mora se ponovo redukovati u BH₄ kako bi se omogućilo dalje prevođenje fenilalanina u tirozin. BH₄ se sintetisuje u organizmu iz GTP.


Fenilketonurija-deficit hidroksilaze fenilalanina, dihydrobiopterin reduktaze ili enzima sinteze BH₄.

RAZGRADNJA TRIPTOFANA

Jedan od C atoma prstena ulazi u sastava formata. Ne prstenasti deo molekula se prevodi u alanin.

Kinurenin je intermedijat, koji može da se prevede u mnoštvo proizvoda koji se ekskretuju urinom (npr ksanturenat), razgrađuje do CO_2 i acetil CoA, ili se prevodi u nikotinamidni deo NAD i NADP, koji mogu da se sintetišu i od vitamina niacina



- 
-
- *Regulacija biosinteze pojedinačnih amino kiselina može biti veoma složena, ali je zajednički imenitelj da su ovi putevi regulisani povratnom spregom tako da kako raste koncentracija slobodne amino kiseline, ključni enzim biosinteze je alosterički ili transkripciono inhibiran. Ipak, nivoi amino kiselina se uvek održavaju na takvom nivou da aminoacil-tRNK sintetaze mogu da ostanu aktivne, i da se nastavi sinteza proteina.*

Razgradnja amino kiselina

- Uopšteno, *putevi razgradnje amino kiselina se razlikuju od puteva biosinteze. Ovo omogućava odvojenu regulaciju anaboličkih i kataboličkih puteva.*
- *Pošto su proteini i hranljive materije, skoro svaka amino kiselina imati takav put razgradnje u kojem se može sintetisati NADH, koji je supstrat za proces oksidativne fosforilacije. Ipak, putevi dobijanja energije mogu uključivati i direktne oksidacije, oksidacije u ciklusu TCA, prevođenje u glukozu i potom oksidaciju, ili prevođenje u ketonska tela, koja se potom oksiduju.*

-
- *Devet od jedanaest "ne-esencijalnih" amino kiselina mogu se dobiti iz glukoze uz, naravno, izvor azota, kao što je druga AK ili amonijak.*
 - *Preostale dve ne-esencijalne AK, tirozin i cistein, zahtevaju esencijalnu AK za svoju sintezu (fenilalanin za tirozin, i metionin za cistein). Atomi ugljenika za sintezu cisteina potiču iz glukoze; metionin daje samo sumpor.*

Aminokiseline koje se sintetišu od međuproizvoda glikolize

<i>Prekursor</i>	<i>Ključni</i> intermedijat	Sledeća reakcija	Aminokiselina koja nastaje
Piruvat	Piruvat	Transaminacija	Alanin
3-Fosfoglicerat	3-Fosfopiruvat	Transaminacija	Serin
Serin	Cistation	Cepanje tioetarske veze	Cistein
Serin	Serin	Prenos hidroksimetil grupe	Glicin



Ugljenični skeleti 10 ne-esencijalnih AK izvedenih iz glukoze se dobijaju iz međuproizvoda glikolize i ciklusa trikarboksilnih kiselina (TCA).

Četiri AK (serin, glicin, cistein, i alanin) se dobijaju iz glukoze preko međuproizvoda glikolize.

Međuproizvodi ciklusa TCA (koji se mogu dobiti iz glukoze) obezbeđuju ugljenik za sintezu preostalih šest ne-esencijalnih AK.

Alfa-ketoglutarat je prekursor za sintezu glutamata, glutamina, prolina, i arginina. Oksalacetat obezbeđuje ugljenik za sintezu aspartata i asparagina.

Aminokiseline koje se sintetišu od α -ketoglutarata (ciklus trikarbonskih kiselina)

<i>Glutamat γ-semialdehid je intermedijat</i>	<i>Ključni intermedijat</i>	<i>Sledeća reakcija</i>	<i>Aminokiselina koja nastaje</i>
Ne	α -Ketoglutarat	Transaminacija	Glutamat
	Glutamat	γ -Amidacija	Glutamin
Da	Glutamat γ -semialdehid	γ -Transaminacija	Ornitin
	Ornitin	Ciklus uree	Arginin
	Δ^1 -pirolon-5-karboksilat	Redukcija	Prolin

Aminokiseline koje se sintetišu od oksaloacetata (ciklus trikarbonskih kiselina)

<i>Ključna reakcija</i>	<i>Sledeća reakcija</i>	<i>Amino kiselina koja nastaje</i>
Oksaloacetat	Transaminacija	Aspartat
Aspartat	β -Amidacija	Asparagin

Aminokiseline koje se sintetišu od α -ketoglutarata (ciklus trikarboksilnih kiselina)

	<i>Glutamat γ-semialdehid je intermedijat</i>	<i>Ključni intermedijat</i>	<i>Sledeća reakcija</i>	<i>Aminokiselina koja nastaje</i>
Ne	α -Ketoglutarat		Transaminacija	Glutamat
	Glutamat		γ -Amidacija	Glutamin
Da	Glutamat γ -semialdehid		γ -Transaminacija	Ornitiin
	Ornitiin		Ciklus uree	Argininiin
	Δ 1-pirolon-5-karboksilat		Redukcija	Prolin

-
- *Regulacija biosinteze pojedinačnih amino kiselina može biti veoma složena, ali je zajednički imenitelj da su ovi putevi regulisani povratnom spregom tako da kako raste koncentracija slobodne amino kiseline, ključni enzim biosinteze je alosterički ili transkripciono inhibiran. Ipak, nivoi amino kiselina se uvek održavaju na takvom nivou da aminoacil-tRNK sintetaze mogu da ostanu aktivne, i da se nastavi sinteza proteina.*

Razgradnja amino kiselina

- Uopšteno, *putevi razgradnje amino kiselina se razlikuju od puteva biosinteze. Ovo omogućava odvojenu regulaciju anaboličkih i kataboličkih puteva.*
- *Pošto su proteini i hranljive materije, skoro svaka amino kiselina imati takav put razgradnje u kojem se može sintetisati NADH, koji je supstrat za proces oksidativne fosforilacije. Ipak, putevi dobijanja energije mogu uključivati i direktne oksidacije, oksidacije u ciklusu TCA, prevođenje u glukozu i potom oksidaciju, ili prevođenje u ketonska tela, koja se potom oksiduju.*

-
- *Sudbina ugljenika amino kiselina zavisi od fiziološkog stanja osobe i tkiva u kojem se odvija proces razgradnje. Na primer, u jetri između obroka, iz ugljeničkih skeleta amino kiselina dobijaju se glukoza, ketonska tela, i CO₂. U stanju sitosti, jetra može prevoditi međuproizvode metabolizma amino kiselina u glikogen i triacilglicerole. Tako, sudbina ugljenika AK prati sudbinu glukoze i masnih kiselina.*
 - *Jedino tkivo u kojem su prisutni svi putevi sinteze i razgradnje amino kiselina je jetra.*

U procesu razgradnje AK, njihovi C atomi se oksiduju do

(a) CO₂,

*(b) jedinjenja koja mogu u jetri dati **glukozu** (piruvat i međuproizvodi ciklusa TCA - α -ketoglutarat, sukcinil CoA, fumarat, i oksalacetat), i*

*(c) **ketonska tela** ili njihove prekursore (acetoacetat i acetil CoA).*

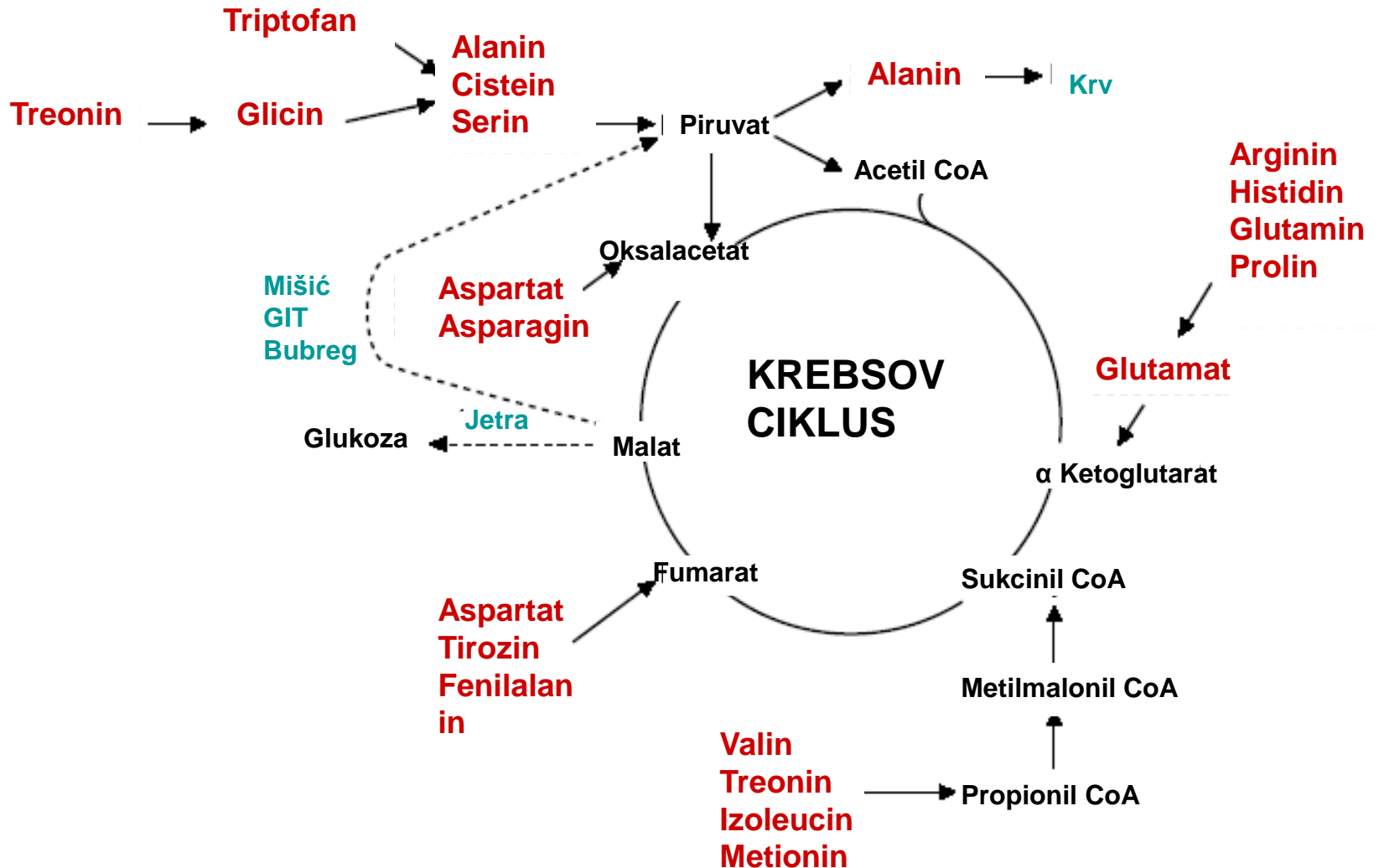
Tako se amino kiseline smatraju

***glukogenim** ukoliko se njihov ugljenični skelet može da prevede u prekursor glukoze i*

***ketogenim** ukoliko se njihov ugljenični skelet može direktno da prevede acetil CoA ili acetoacetat.*

Neke AK sadrže atome i ugljenika koji daju prekursor glukoze kao i atome ugljenika koji daju acetil CoA ili acetoacetat. Ovakve amino kiseline su i glukogene i ketogene.


RAZGRADNJA AMINO KISELINA- GLUKOGENE



Amino kiseline koje se sintetišu iz međuproizvoda glikolize (serin, alanin, i cistein) uz još neke AK (treonin, glicin, i triptofan) u procesu razgradnje daju piruvat.

Amino kiseline koje se sintetišu iz međuproizvoda TCA (aspartat, asparagin, glutamat, glutamin, prolin, i arginin) se ponovo prevode u ove međuproizvode tokom razgradnje. Histidin se prevodi u glutamat i zatim u međuproizvod ciklusa TCA α -ketoglutarat.

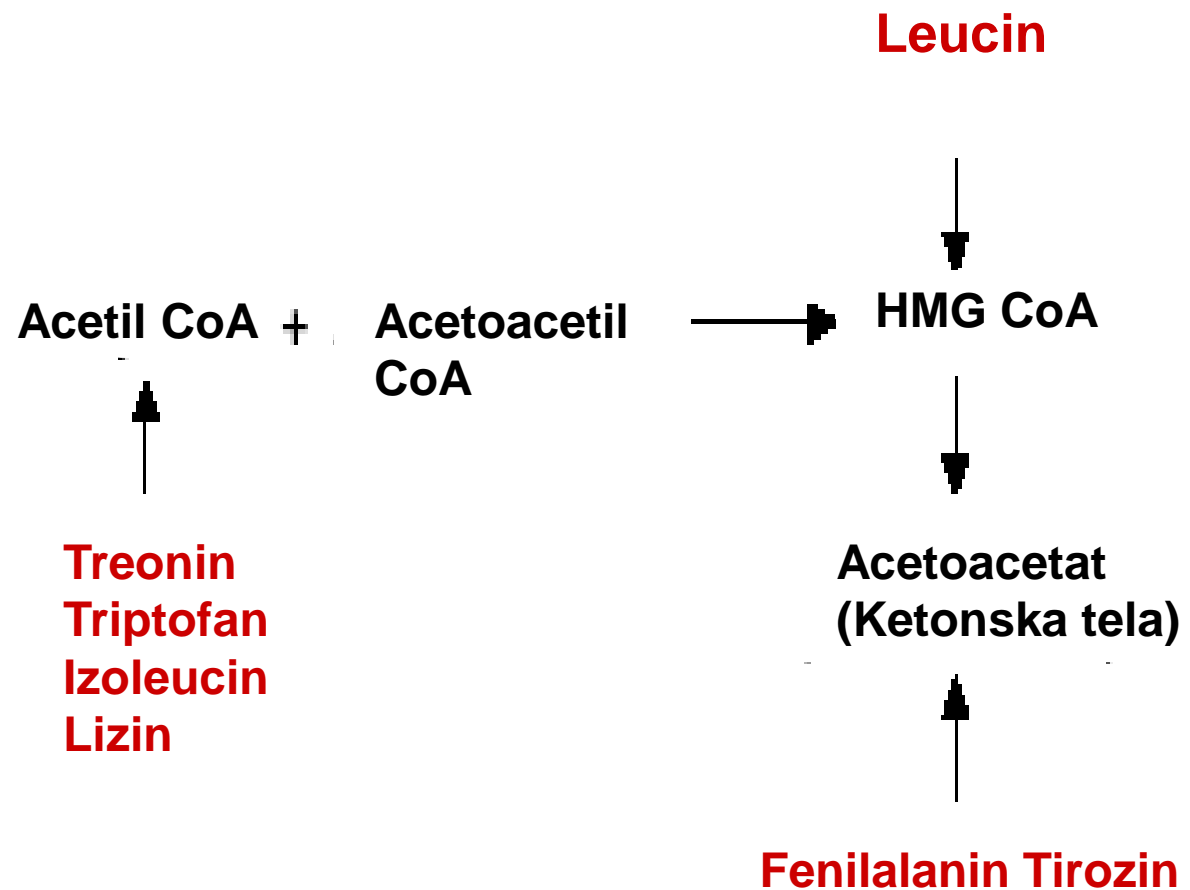
Metionin, treonin, valin, i izoleucin daju sukcinil CoA, i fenilalanin (nakon prevođenja u tirozine) daje fumarate. Pošto piruvat i međuproizvodi ciklusa TCA mogu u jetri poslužiti za sintezu glukoze, ove AK su označene kao glukogene.



Neke amino kiseline sa atomima ugljenika koji daju glukozu sadrže i druge atome ugljenika koji mogu dati ketonska tela. Triptofan, izoleucin, i treonin daju acetil CoA, i fenilalanin i tirozin daju acetoacetat. Ove aminokiseline su i glukogene i ketogene.

Dve od esencijalnih amino kiselina (lizin i leucine) su isključivo ketogene. Od njih se ne može dobiti glukozu, već samo acetoacetat i acetil-CoA.

RAZGRADNJA AMINO KISELINA-KETOGENE



Proteini iz
ishrane

Amino-
kiseline

Proteini
tkiva

Deaminacija

Amonijak

Keto-
kiseline

Posebni
molekuli

*Glukogene
AK*

*Ketogene
AK*

Urea
izlučivanje
urinom

Piruvat,
metaboliti TCA
ciklusa

AcetilCoA

CO₂
H₂O

Glukoza
(glikogen)

CO₂
H₂O

Lipidi

Urođene greške metabolizma aminokiselina u čoveka

Zahvaćeni katabolički

sindrom

Kliničke manifestacije

Enzimski blok ili

put

nedostatak

Arginin i ciklus uree

Arginemija i hiperamonijemija
Hiperamonemija
Ornitinemija

Mentalna zaostalost
Neonatalna smrt, letargija, konvulzije
Mentalna zaostalost

Arginaza
Sintetataza karbamoilfosfata
Ornitin dekarboksilaza

Fenilalanin

Fenilketonourija i hiperfenilalaninemija

Povraćanje kod novorođenčadi;
mentalna zaostalost i neurološki poremećaji kod neuočenih i nelečenih oboljenja

Fenilalanin
monooksigenaza

Glicin
Histidin

Hiperglicinemija
Histidinemija

Izražena mentalna retardacija
Poremećaji govora, ponekad
menatalna retardacija

Sistem za cepanje glicina
Histidaza

Izoleucin, leucin i valin

Ketoacidurija kiselina sa razgranatim lancem ("maple syrup")

Povraćanje novorođenčadi, konvulzije, smrt; mentalna zaostalost kod preživelih

Dehidrogenazni kompleks za razgranate kiseline

Izoleucin, metionin, treonin i valin
Leucin

Metilmalonička acidemija
Izovalerička acidemija

Slično kao i prethodno, nagomilava se metilmalonat
Povraćanje novorođenčadi, acidoza, letargija i koma; mentalna zaostalost kod preživelih

Metilmaloni CoA mutaza
Izovaleril CoA dehidrogenaza

Lizin

Hiperlizinemija

Mentalna zaostalost, nentralni nervni poremećaji

Lizin-ketoglutarat reduktaza

Metionin

Homocistinurija

Česta mentalna zaostalost; oboljenja oka; osteoporoza

Cistation-β-sintaza

Prolin

Hiperprolinemija tip I

Nije povezano ni sa jednim oboljenjem; prolin u mokraći

Oksidaza prolina

Tirozin

Alkaptonurija

Homogentizinska kiselina u mokraći

Oksidaza homogentizinske