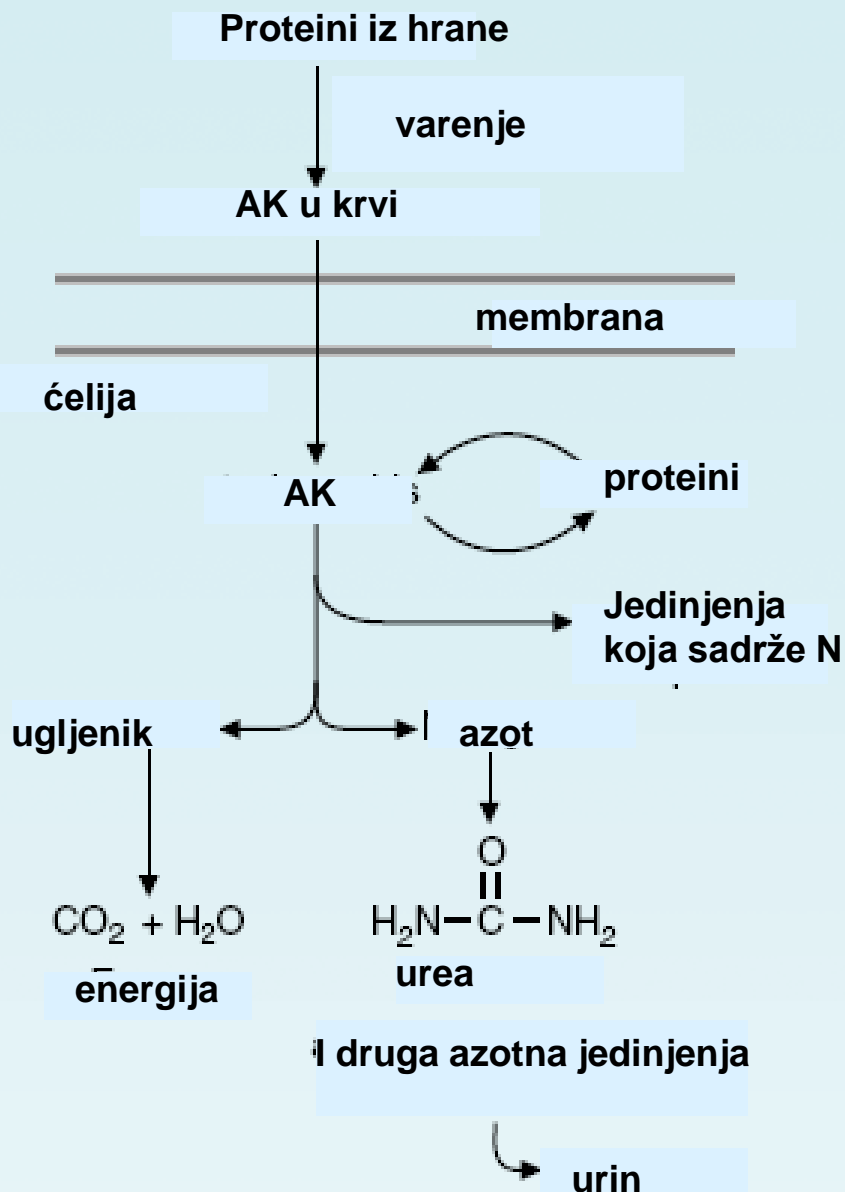




METABOLIZAM AMINO KISELINA I SINTEZA UREE

PREGLED METABOLIZMA AMINO KISELINA

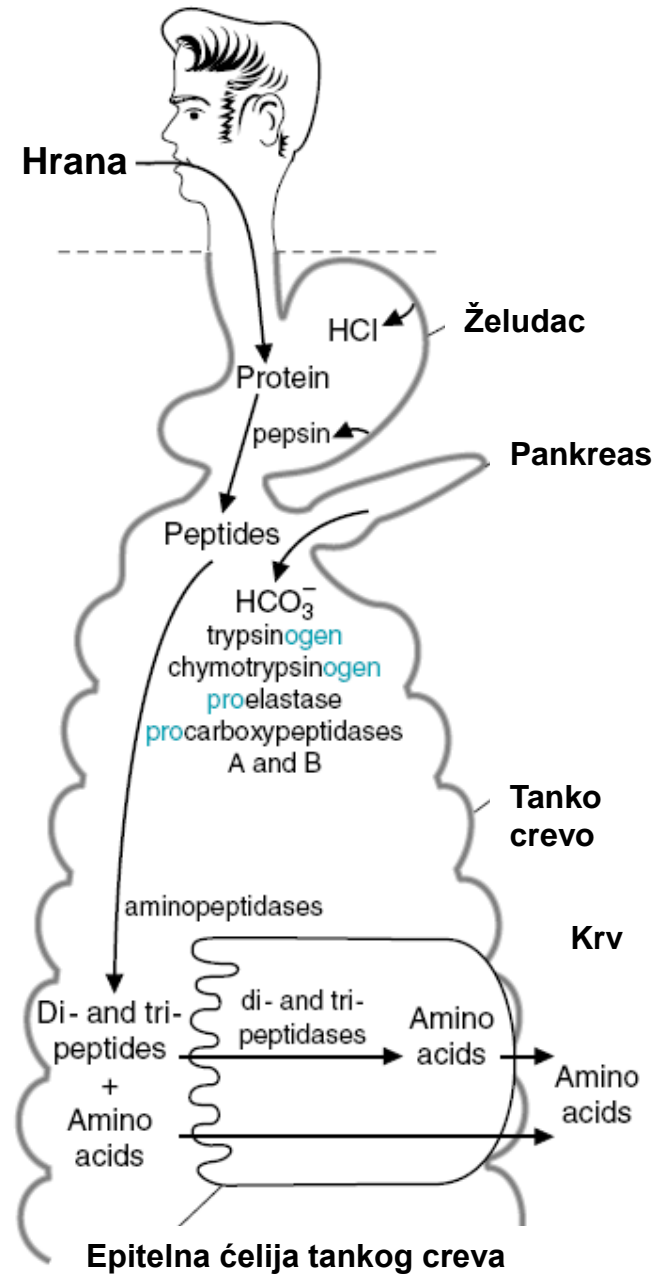


Hranom uneti proteini se razgrađuju do amino kiselina koje se apsorbiraju, prenose cirkulacijom i preuzimaju u ćelije različitih tkiva.

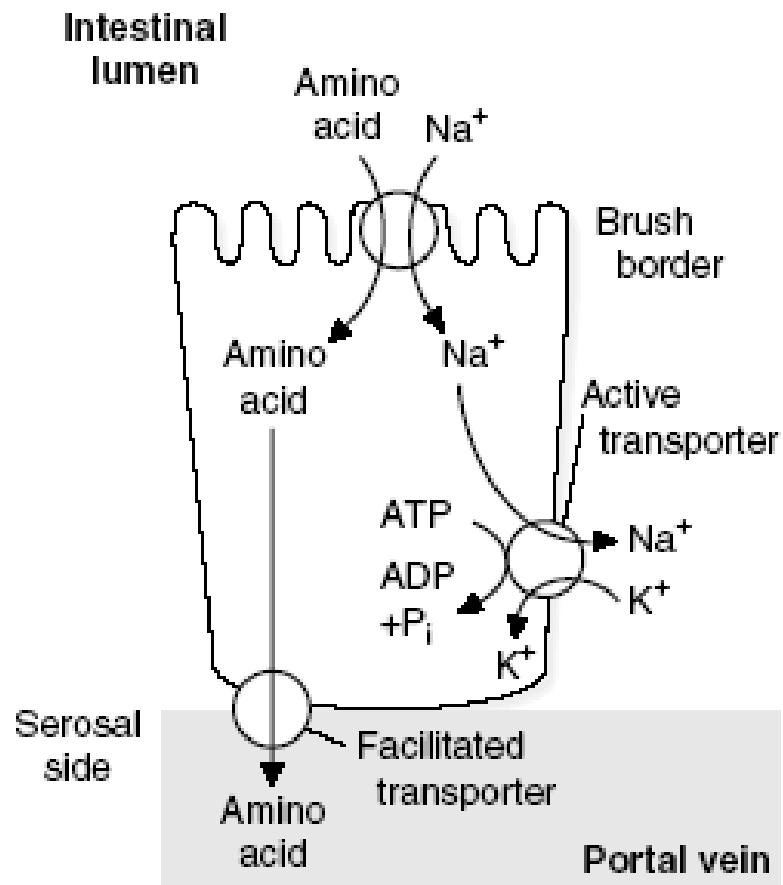
Amino kiseline se koriste za sintezu proteina kao i drugih jedinjenja koja sadrže azot.

Ugljeno-vodonični kostur amino kiselina se takođe može oksidovati radi dobijanja energije, a azot se prevodi u ureu i druga jedinjenja koja sadrže azot a koja se uklanjaju iz organizma.

VARENJE PROTEINA



Transepitelni transport amino kiselina



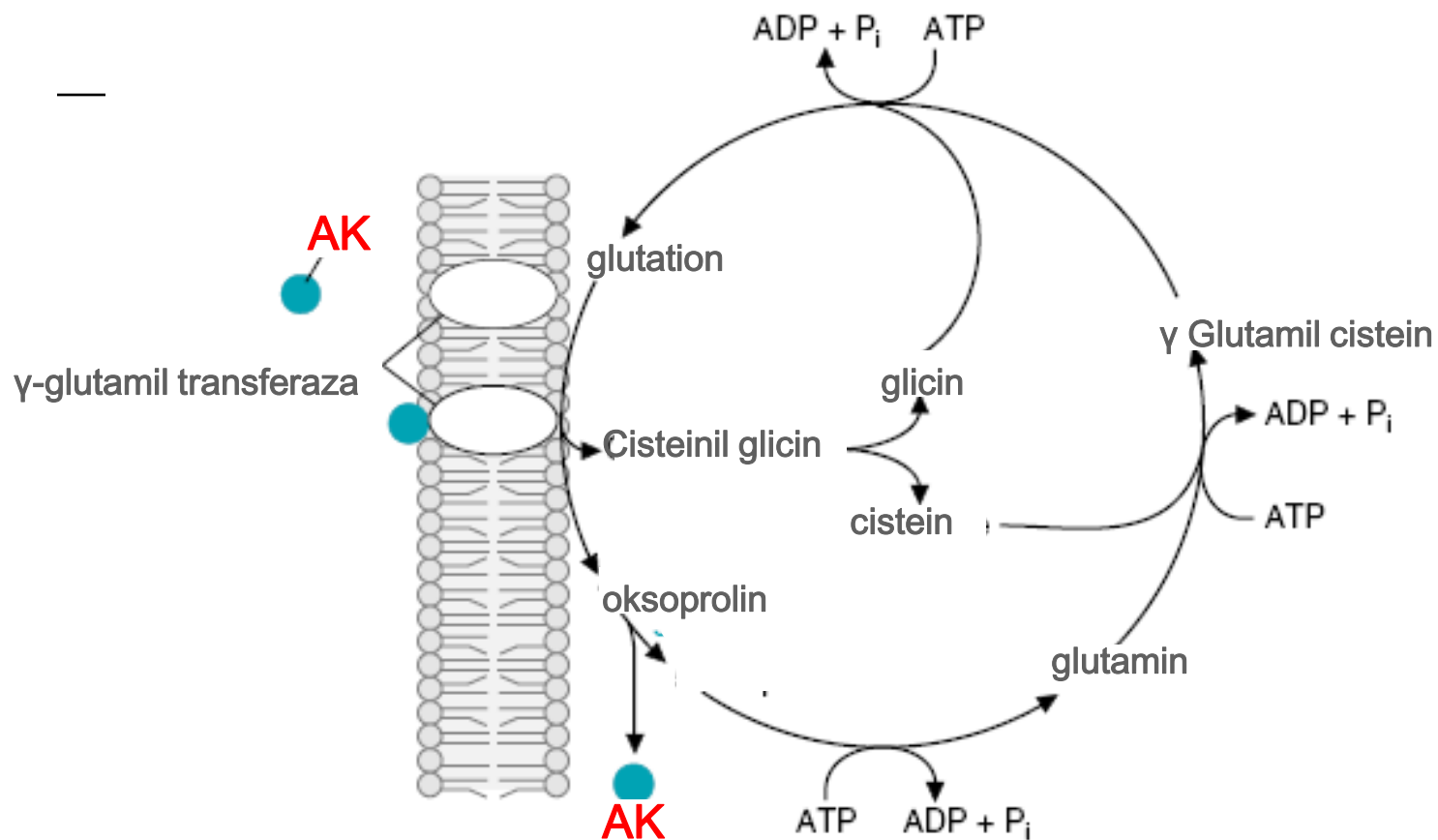
Amino kiseline koje dospeju u krv se transportuju kroz membrane ćelija u različitim tkivima pre svega posredstvom **Na^+ -zavisnih sistema za kotransport**,

Tako se transport AK unekoliko razlikuje od transporta glukoze

Ovakav mehanizam transporta AK u jetri, mišićima i ostalim tkivima omogućava da se u ovim tkivima koncentruju AK iz krvi.

U različitim tkivima ovi transportni proteini mogu imati različitu naslednu osnovu, sastav AK a mogu se unekoliko razlikovati i u specifičnosti za supstrat. Većina AK se može prenositi posredstvom više transportnih proteina.

γ -Glutamilski ciklus



U ćelijama epitela tankog creva i bubrega, AK se mogu transportovati kroz ćelijsku membranu u reakciji sa glutationom (γ -glutamil-cisteinil-glicin) u kojoj nastaje γ -glutamil amino kiselina. Amino kiselina se oslobađa u ćeliji, a glutation se ponovo sintetiše.

Ipak, najvažnija uloga ovog ciklusa je u sintezi glutationa.

AMINO KISELINE KAO SUPSTRATI ZA SINTEZU JEDINJENJA KOJA SADRŽE AZOT

Proteini stalno podležu procesima sinteze i razgranje što omogućava održavanje amino kiselinskoh "pool"-a konstantnim-**obrt amino kiselina i proteina.**

Jedinjenja koja nastaju od amino kiselina obuhvataju: ćelijske proteine, hormone, neurotransmitere, kreatin fosfat, hem i purinske i pirimidinske baze.

U suštini, sva jedinjenja koja sadrže azot, u organizmu, se sintetišu iz amino kiselina.

AMINO KISELINE KAO IZVOR ENERGIJE

Amino kiseline se direktno oksiduju ili se prevode u glukozu, pa se tada oksiduju ili služe za sintezu glikogena.

Takođe, one se mogu prevesti u masne kiseline i u masnom tkivu čuvati kao triacil gliceroli.

Tokom perioda gladovanja, dolazi do oksidacija glikogena i triacil glicerola.

Jetra predstavlja glavno mesto oksidacije amino kiselina.

Sa druge strane, mnoga tkiva mogu da oksiduju razgranate amino kiseline (leucin, izoleucin i valin).

Preduslov za osidaciju ugljeno vodoničnog lanca amino kiselina i dobijanja energije jeste uklanjanje amino grupe. Nastaje amonijak, koji je toksičan. Zbog toga se on u jetri konvertuje u ureu, koja predstavlja netoksično jedinjenje, pa se upravo u tom obliku amonijak i uklanja iz organizma. **Ciklus sinteze uree se odvija isključivo u jetri.**

I ako urea predstavlja glavni oblik u kome se azot uklanja iz organizma, on se može ekskretovati i u obliku nekih drugih jedinjenja.

Mokraćna kiselina predstavlja proizvod razgradnje purinskih baza, **kreatinin** nastaje iz kreatin fosfata, **amonijak** se oslobađa iz glutamina uglavnom u bubregu, gde pomaže u uklanjanju viška H^+ jona u obliku NH_4^+ -amonijačni puferski sistem. Ova jedinjenja se uglavnom izlučuju urinom, mada se manjim delom, takođe, mogu ukloniti iz organizma putem fecesa ili preko kože.

Male količine metabolita koji sadrže azot nastaju razgradnjom neurotransmitera, hormona i drugih specijalizovanih proizvoda amino kiselina, koji se ekskretuju urinom.

Glavna jedinjenja koja sadrže azot a koja se uklanjaju urinom

	<i>Količina koja se izluči urinom/dan</i>
Urea	12-20g azota uree
NH ₄	140-1500mg azota amonijaka
Kreatinin	Muškarci-14-26 mg/kg Žene: 11-20 mg/kg
Mokraćna kiselina	250-750mg

Transaminacija je osnovni način uklanjanja azota iz amino kiselina.

U pitanju su **povratne reakcije** koje zahvaljujući tome mogu da budu uključene i u sintezu i u razgradnju AK (osim u slučaju esencijalnih AK kada je jednosmerna).

Katalisane su enzimima **TRANSAMINAZAMA** čiji je **kofaktor piridoksal fosfat**.

Sve amino kiseline osim lizina i treonina mogu da budu supstrat za reakcije transaminacije

Glavni AK/KK par koji je uključen u reakcije transaminacije je glutamat/ α ketoglutarat.

Zbog ovoga **GLUTAMAT** zauzima centralno mesto u metabolizmu AK.

Azot se iz AK još može ukloniti **oksidativnom deaminacijom AK** (nepovratne reakcije) pri čemu od jedne AK nastane odgovarajuća KK, kao i **oksidativnom dekarboksilacijom glutamata** (povratna reakcija)

AMINO KISELINA 1

KETO KISELINA 1



PIRIDOKSAL FOSFAT

TRANSAMINAZA

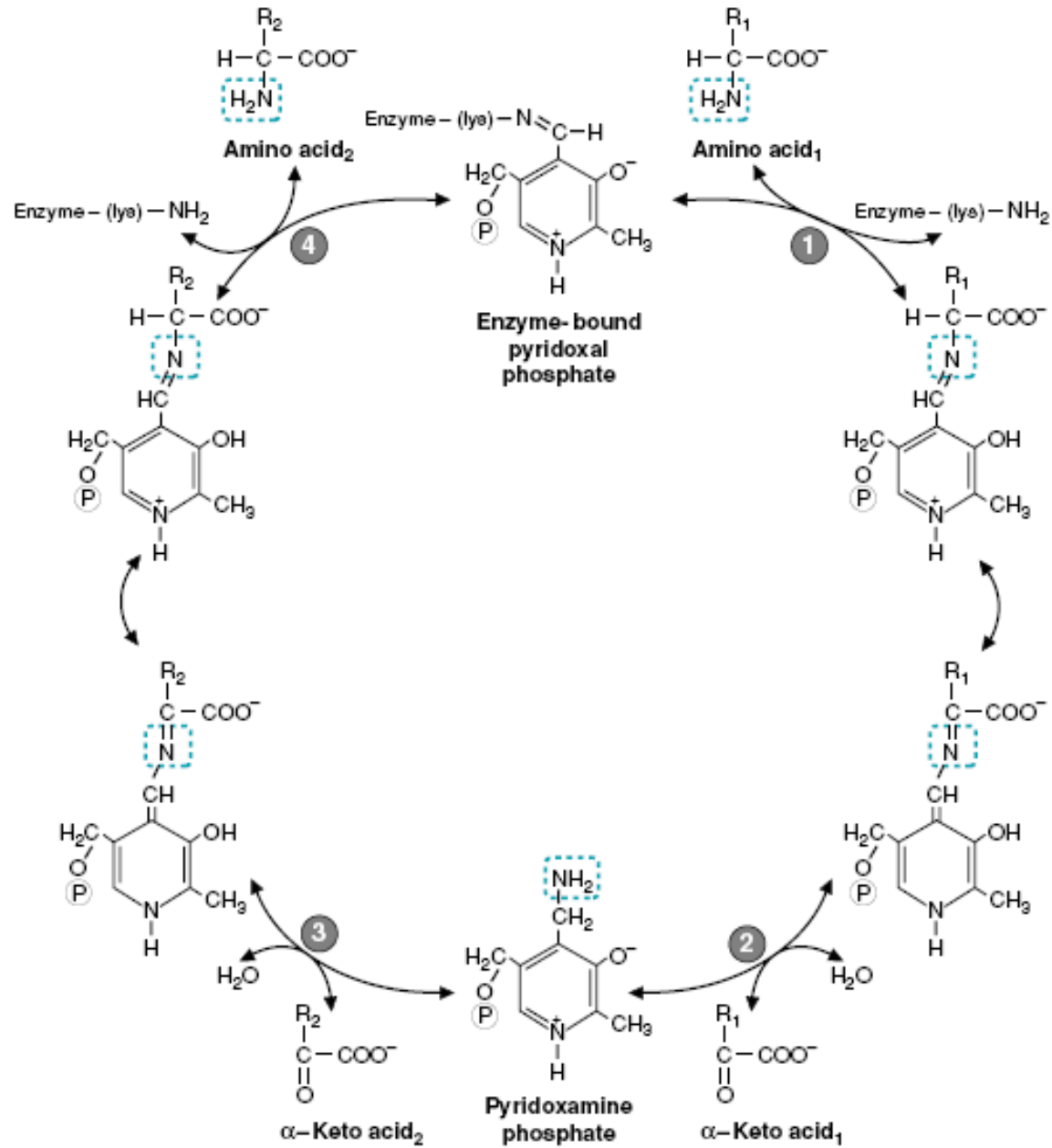
α KETOGLUTARAT



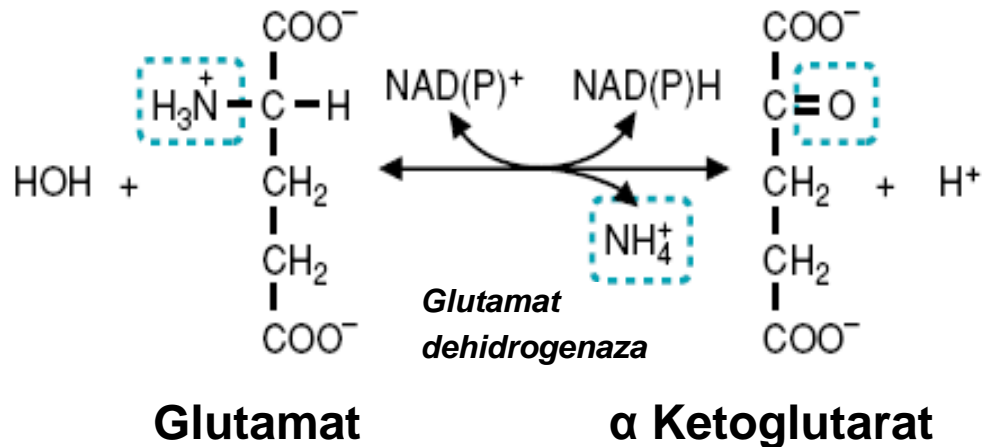
GLUTAMAT



TRANSAMINACIJA



OKSIDATIVNA DEAMINACIJA GLUTAMATA

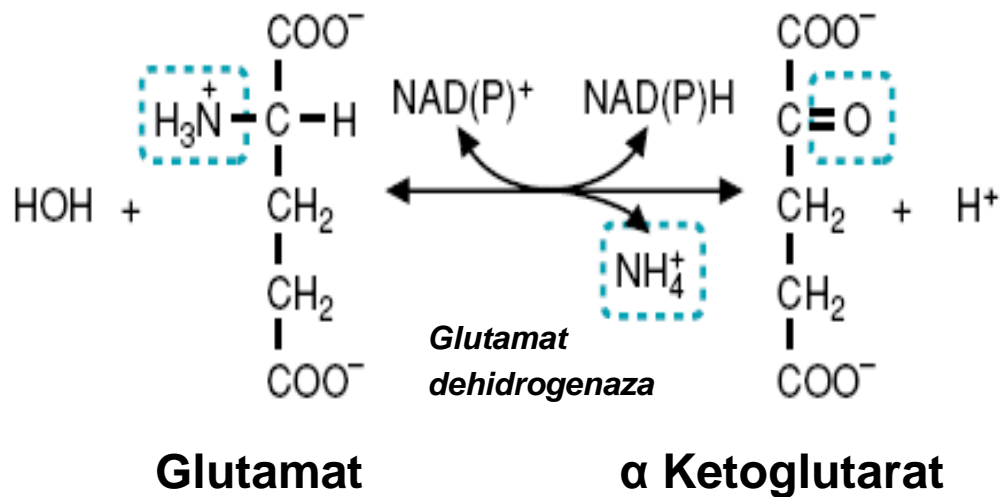


U jetri amonijak se ugrađuje kao amino grupa u glutamat DH reakciji

Reakcija se odigrava u mitohondrijama gde se dešava i ciklus sinteze uree

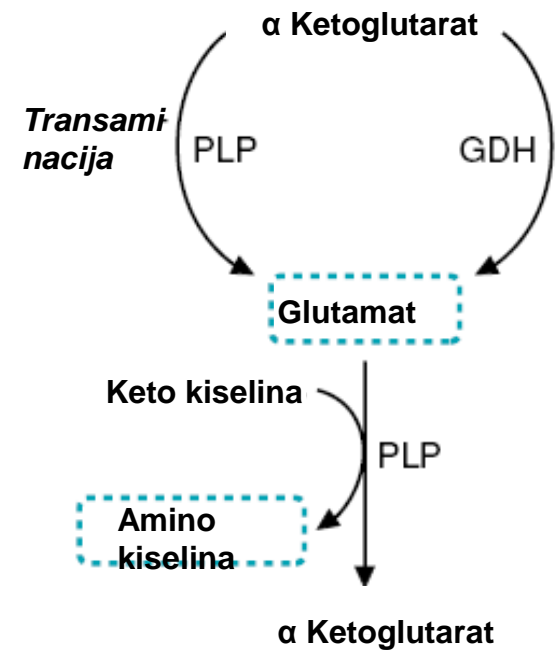
U in vivo uslovima, ravnoteža je pomerenka ka α -ketoglutaratu

Glutamat- dobija azot iz druge AK ili glutamat DH reakcijom. Zauzima centralno mesto i u sintezi i u razgradnji AK.



Obezbeđuje azot za sintezu svih AK

Uloga glutamata u sintezi AK



ALOSTERNA KONTROLA ENZIMA GLUTAMAT DEHIDROGENAZE

ATP, GTP

NADPH + H⁺

NADP

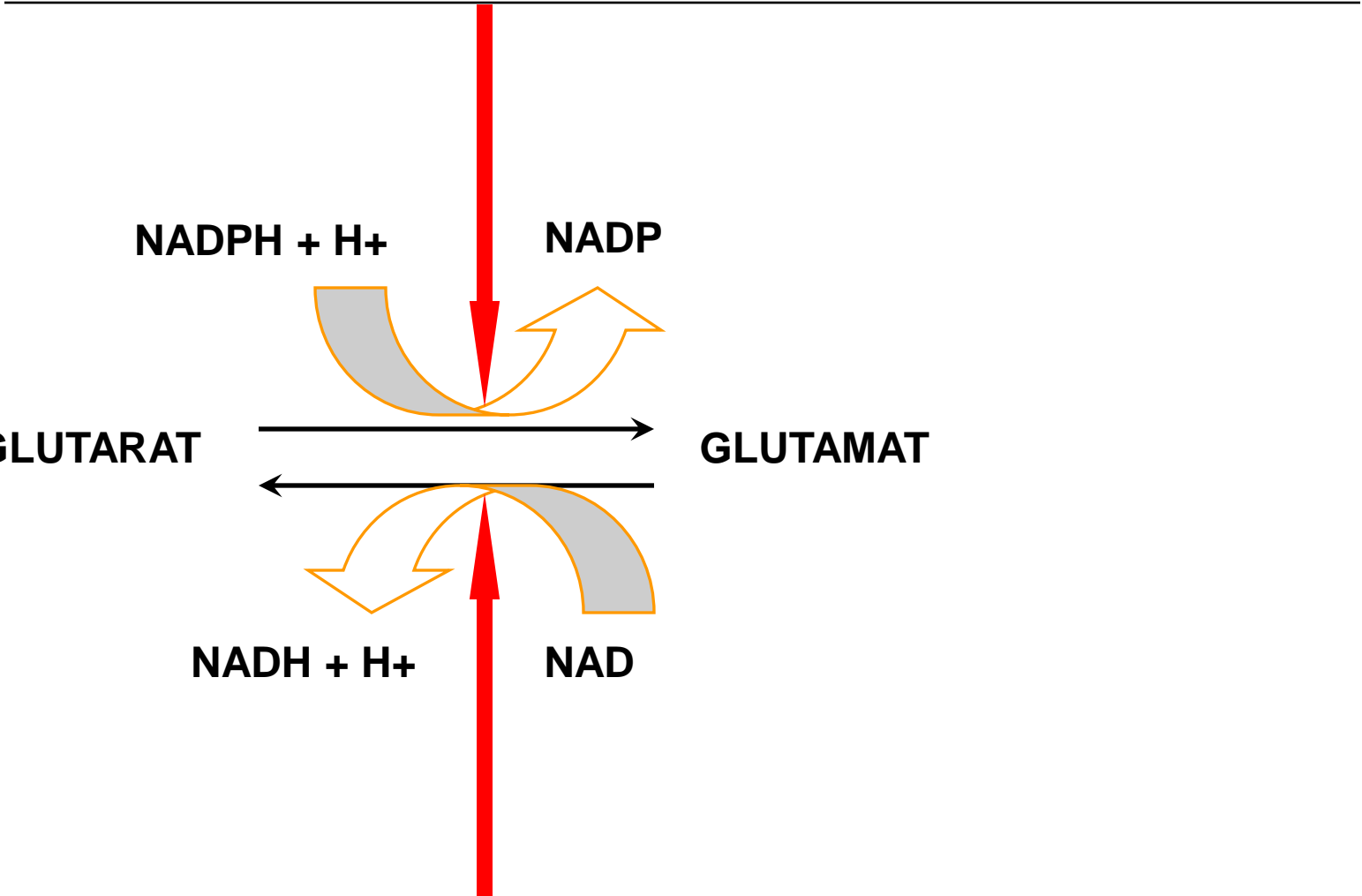
α KETO GLUTARAT


GLUTAMAT

NADH + H⁺

NAD

ADP, GDP





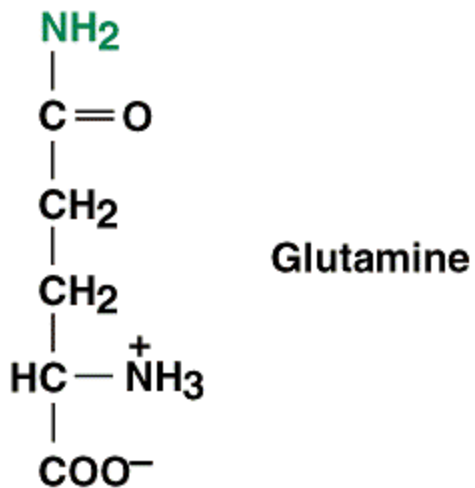
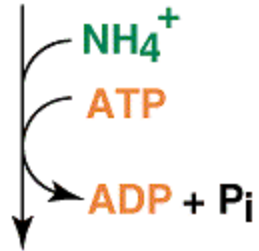
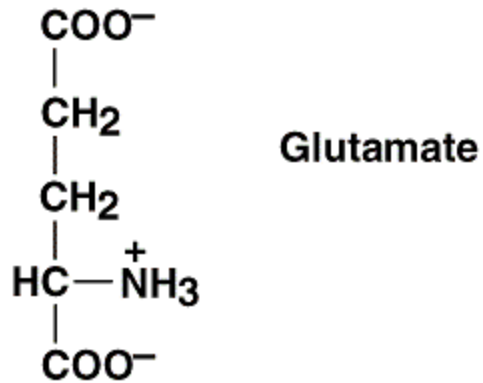
Slobodan NH_3 je toksičan i transportuje se cirkulacijom u formi amino ili amidnih grupa.

50% cirkulišućih AK je **glutamin, glavni transporter NH_4^+** .

Njegova amidna grupa je značajna kao donor azota za sintezu drugih molekula (purini, citozin...)

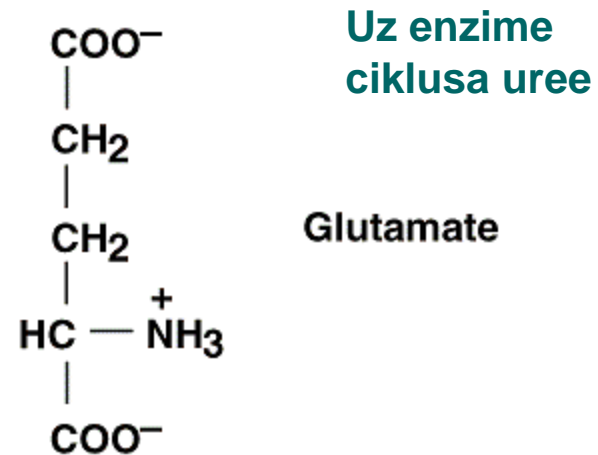
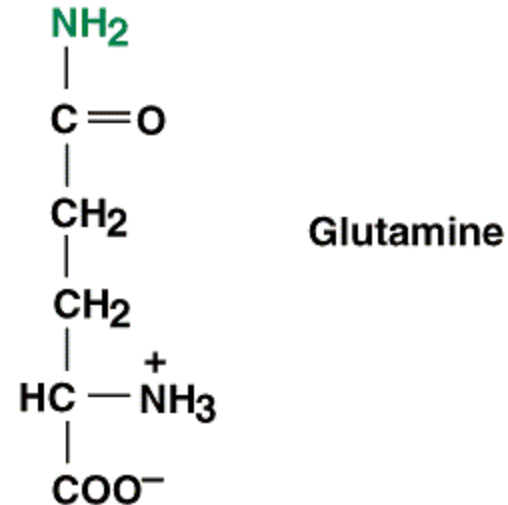
Normalna koncentracija NH_4^+ u cirkulaciji je 30-60 μmol

Perivenozni region jetre-krv iz jetre u bubrege



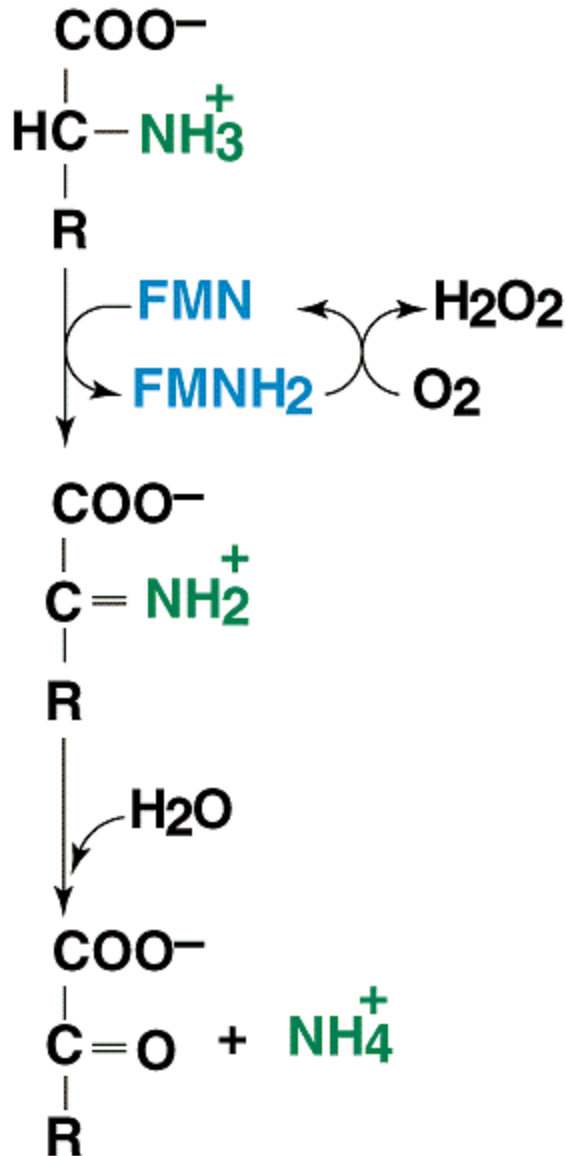
Glutamin sintaza

Periportalni region jetre-krv iz skeletnih mišića



Glutaminaza


OKSIDAZA L-AMINO KISELINA



Značaj ovih reakcija je mali.

Krajnji proizvod je keto kiselina, NH₄⁺ i voda. Nema produkcije NADH pa ni ATP-a, za razliku od glutamat DH reakcije.

AK kao supstrat za glukoneogenezu



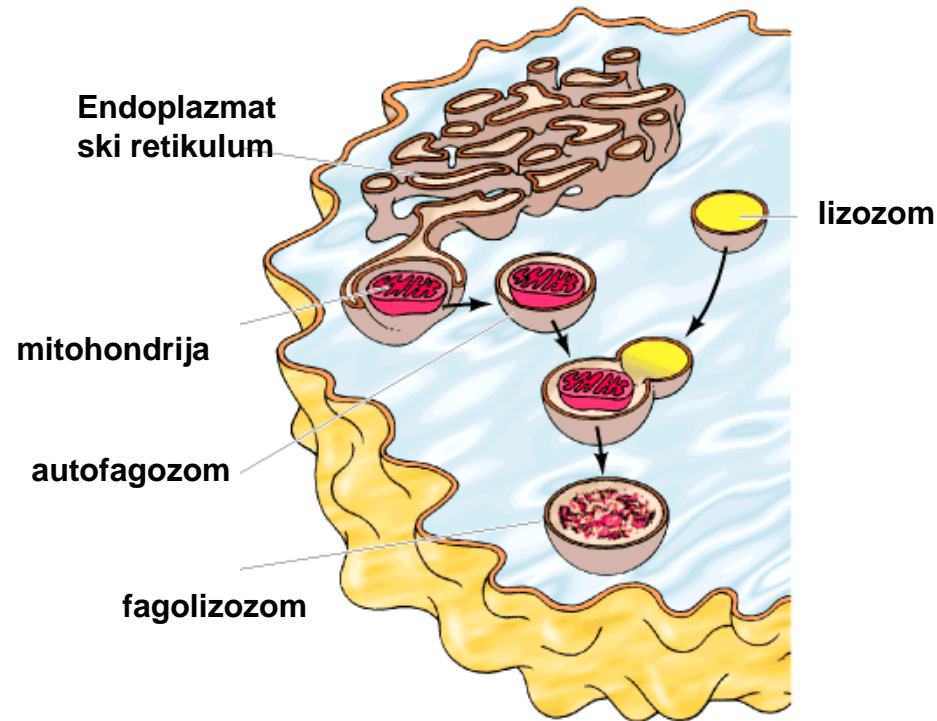
Glutamat sakuplja azot iz AK u reakcijama transaminacije a oslobađa ga oksidativnom deaminacijom kao NH_4^+ .

Ova reakcija je jedan izvor NH_4^+ za ciklus sinteze uree.

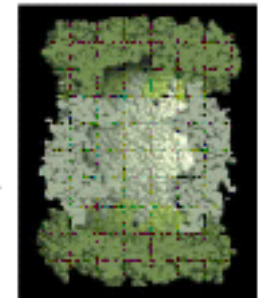
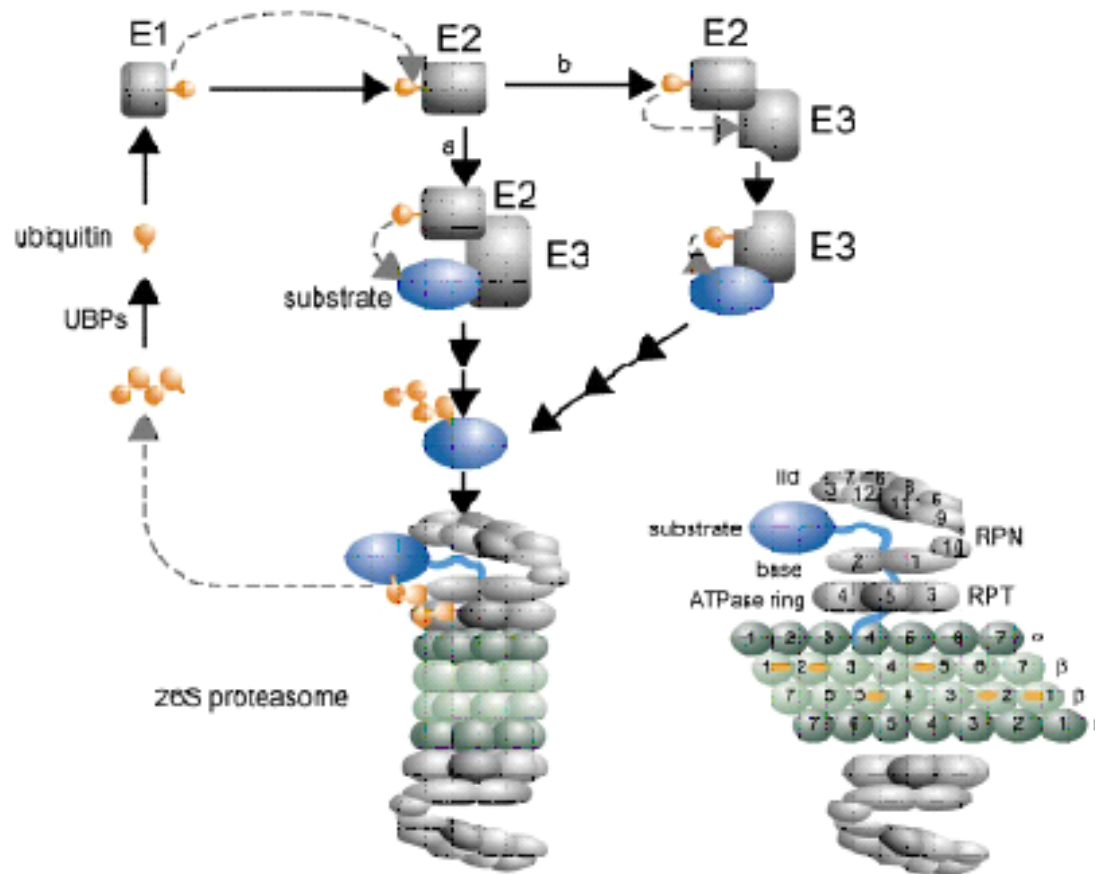
UNUTARĆELIJSKA PROTEOLIZA- LIZOZOMALNA RAZGRADNJA

• **Lizozomi** učestvuju u procesu autofagije u kome se unutarćelijske komponente okružuju membranama koje fuzionišu sa lizozomima. Autofagija je kontrolisan proces u kome se citoplazma rasparča na vezikule koje se predaju lizozomima. Unutar lizozoma, familija proteaza-KATEPSINI, razgrađuje unete proteine na pojedinačne amino kiseline. Ove amino kiseline napuštaju lizozom i ulaze u pul amino kiselina, spremne da uđu u sintezu proteina.

Smatra se da je gladovanje ćelije stimulus za autofagiju.



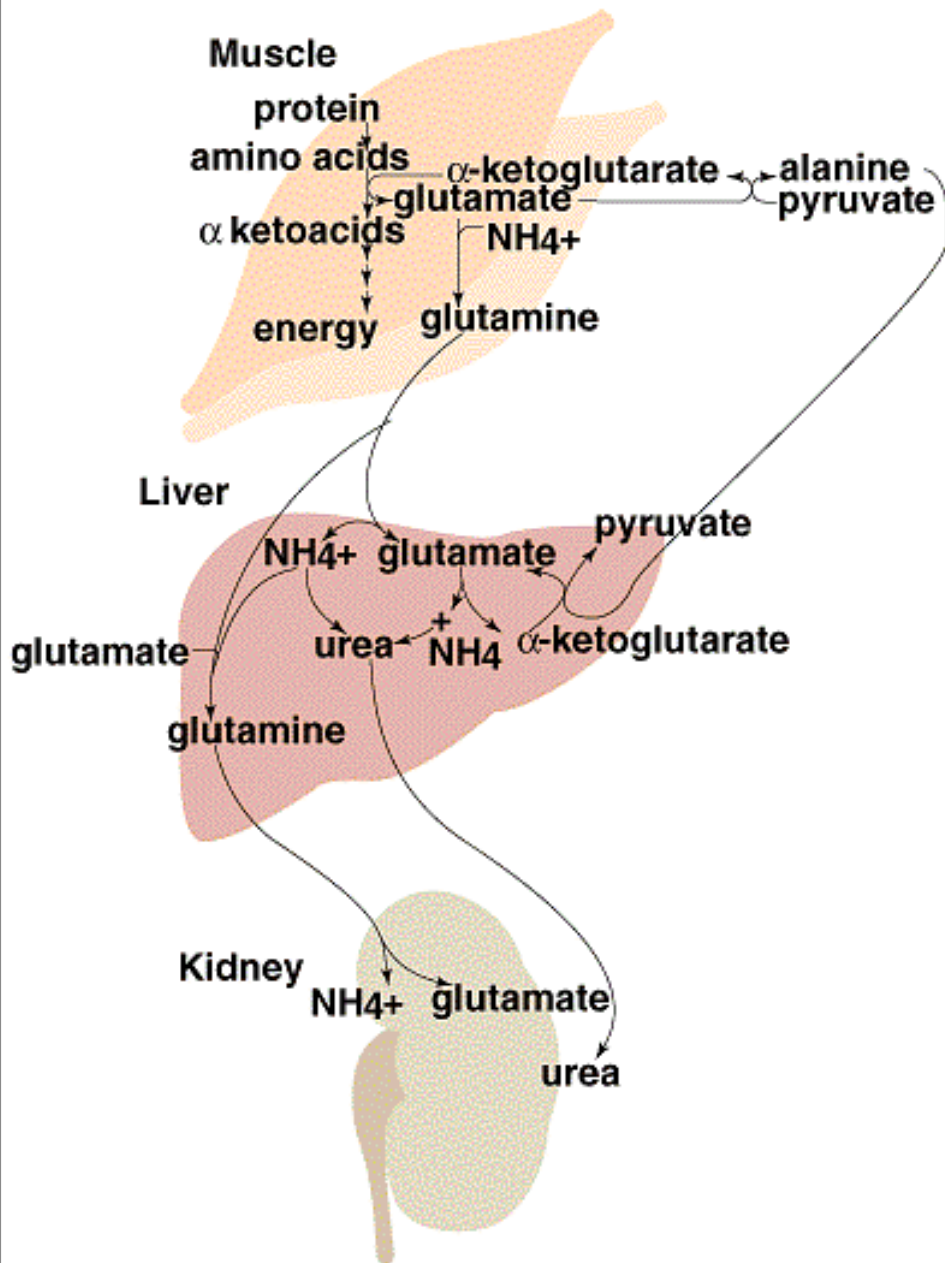
UNUTARĆELIJSKA PROTEOLIZA - Proteazomi



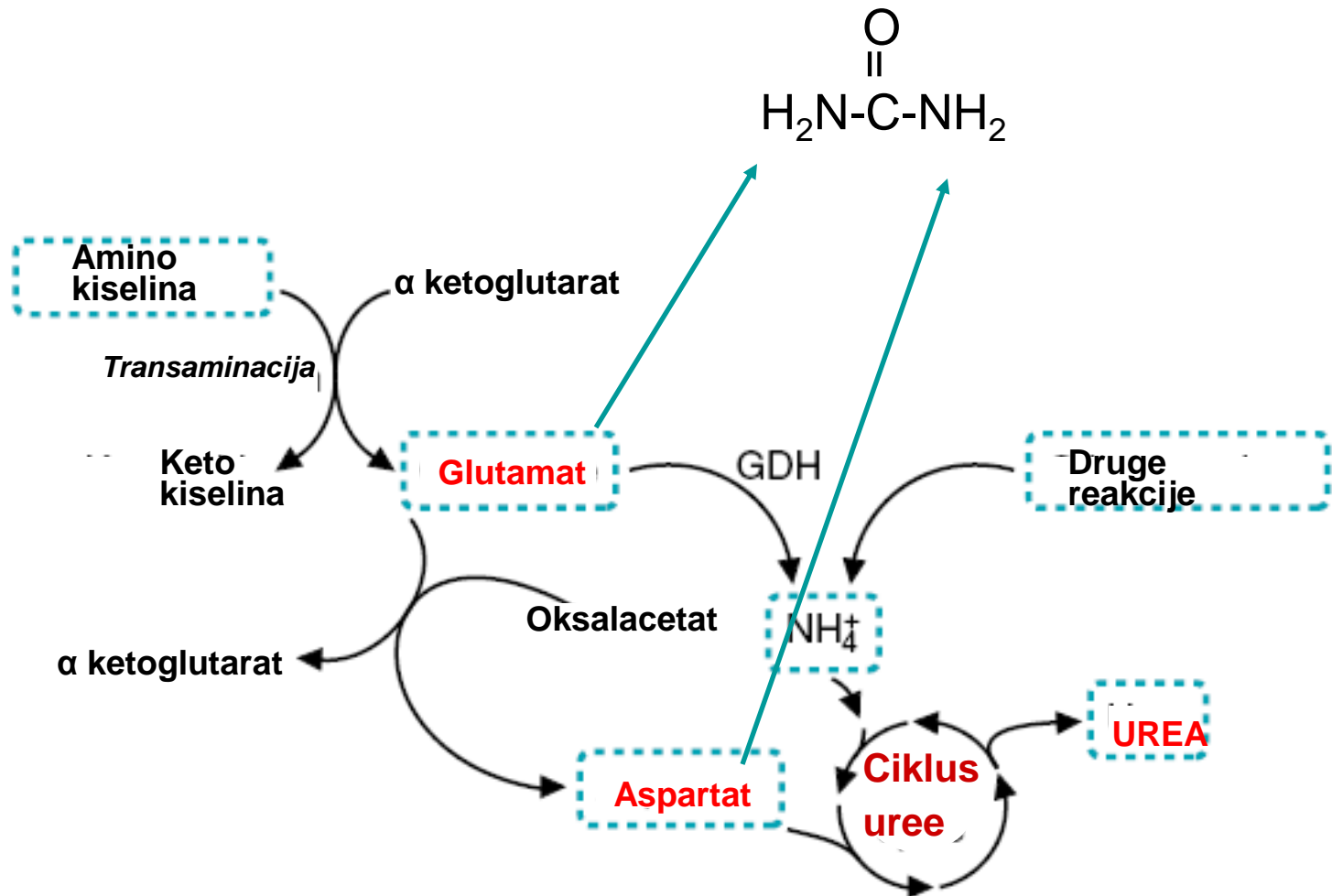
Ubikvitin-proteazomski sistem. Obeležavanje proteazomskog supstrata se ostvaruje koordinisanom aktivnošću E1 aktivirajućeg ubikvitinskog enzima, E2 ubikvitin konjugujućeg enzima i E3 ubikvitin ligaze. Ovako poliubikvitirani supstrat prepoznaje 19S kraj proteazoma 26S koji može da disocira na poklopac i na bazalni deo. 19S deo je sastavljen iz 11-12 RPN i 6 RPT (ATP-aze) subjedinica. Supstrat se definitivno razgrađuje proteolitičkom aktivnošću 20S proteazomskog jezgra koje formira 3 para β različitih subjedinica smeštenih u unutrašnjem prostoru proteazomskog cilindra.

Transport azota između tkiva po proteolizi proteina mišića

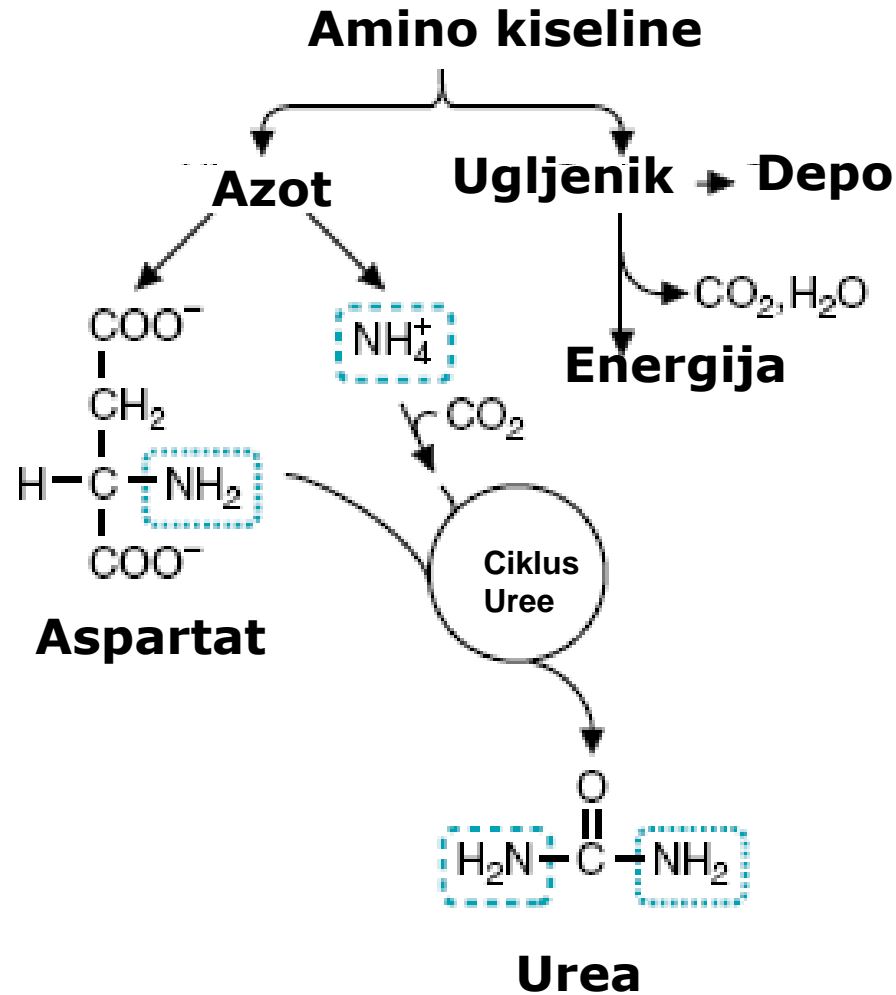
U acidozi, intenzivniji pomeraj glutamina iz jetre u bubrege radi uštede HCO_3^- , potrebnog za sintezu uree



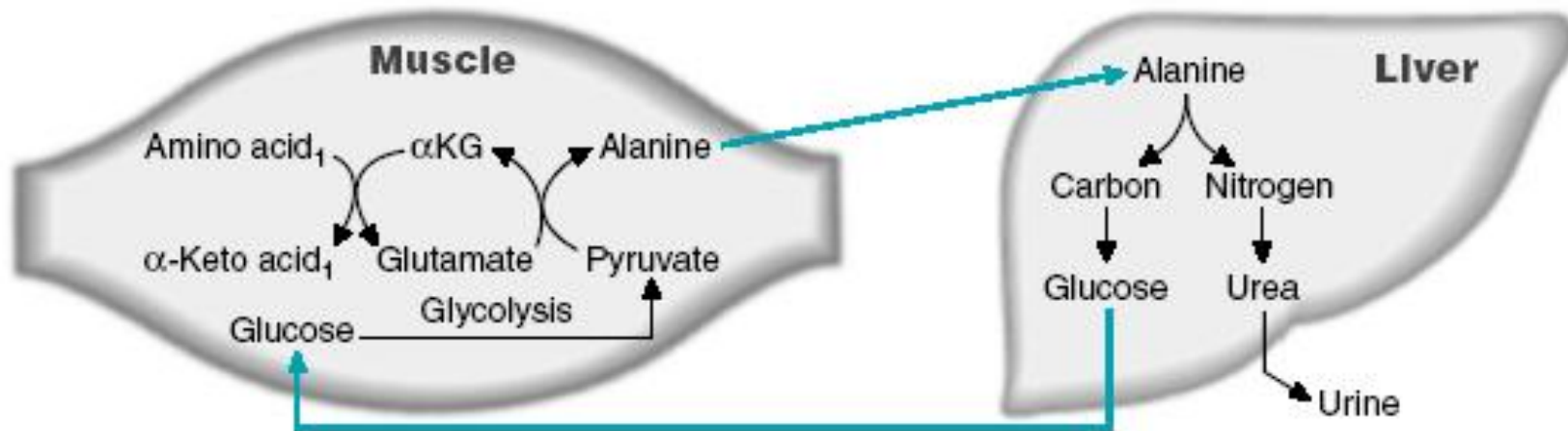
Uloga glutamata u sintezi uree



SUDBINA UGLJENIKA I AZOTA IZ AMINO KISELINA



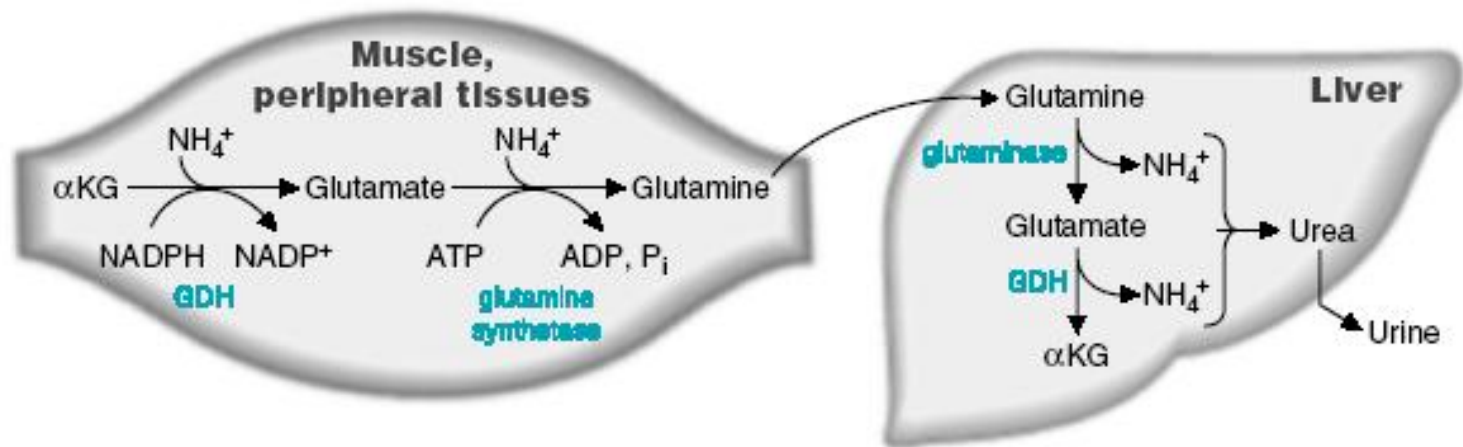
Glukoza/alaninski ciklus



Razgradnjom amino kiselina u mišiću, dolazi do prenosa azota na α -ketoglutarat i piruvat.

Alanin predstavlja transportnu formu azota, dolazi do jetre gde se koristi za glukoneogenezu, dok se tada oslobođen azot koristi za sintezu uree.

Sinteza glutamina u perifernim tkivima i njegov transport u jetru



U jetri, glutaminaza prevodi glutamin u glutamat.

α -ketoglutarat može da prihvati dva molekula amonijaka kako bi nastao glutamin.

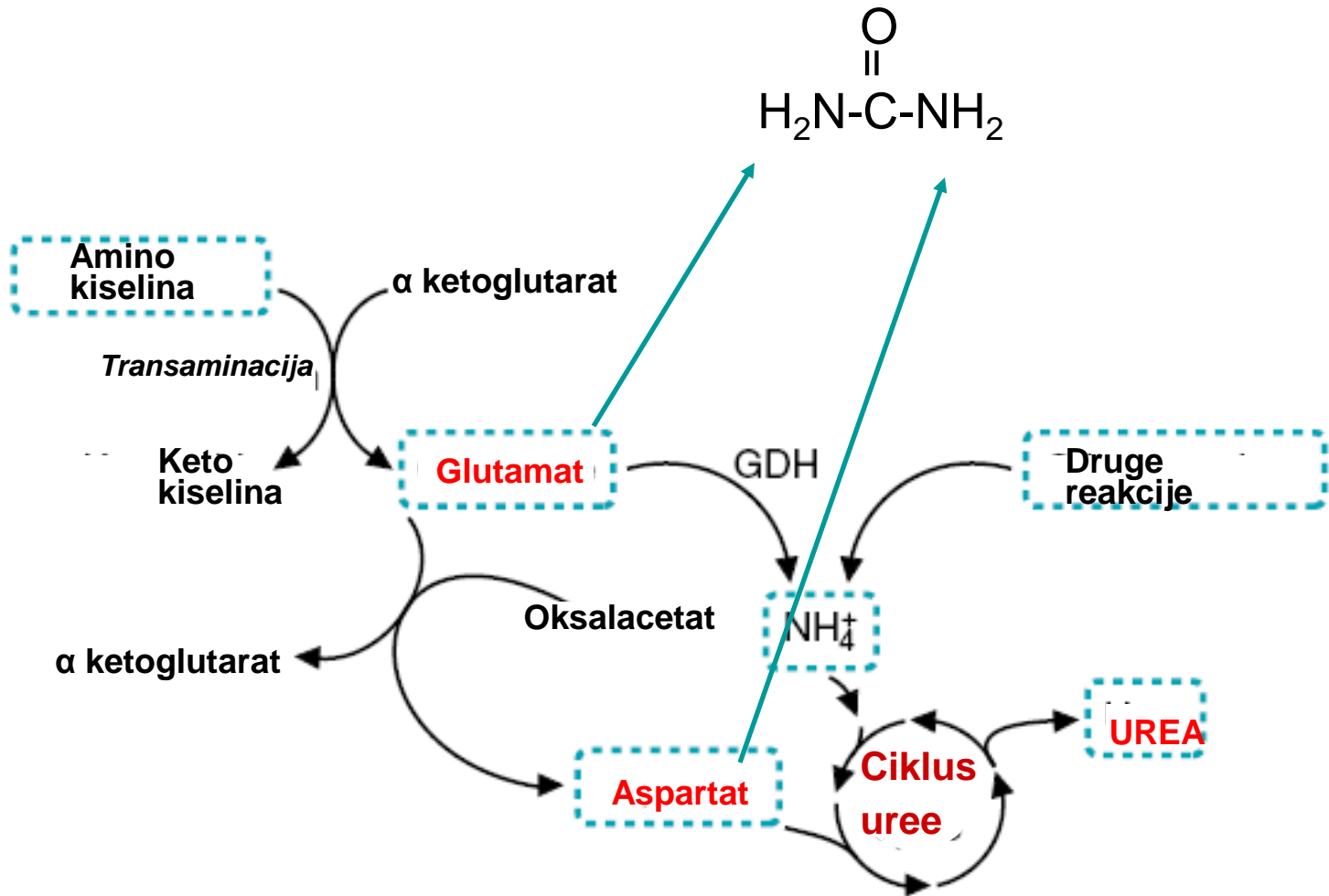
CIKLUS SINTEZE UREE

Eliminacija toksičnog amonijaka u obliku netoksičnog jedinjenja-**UREE**.

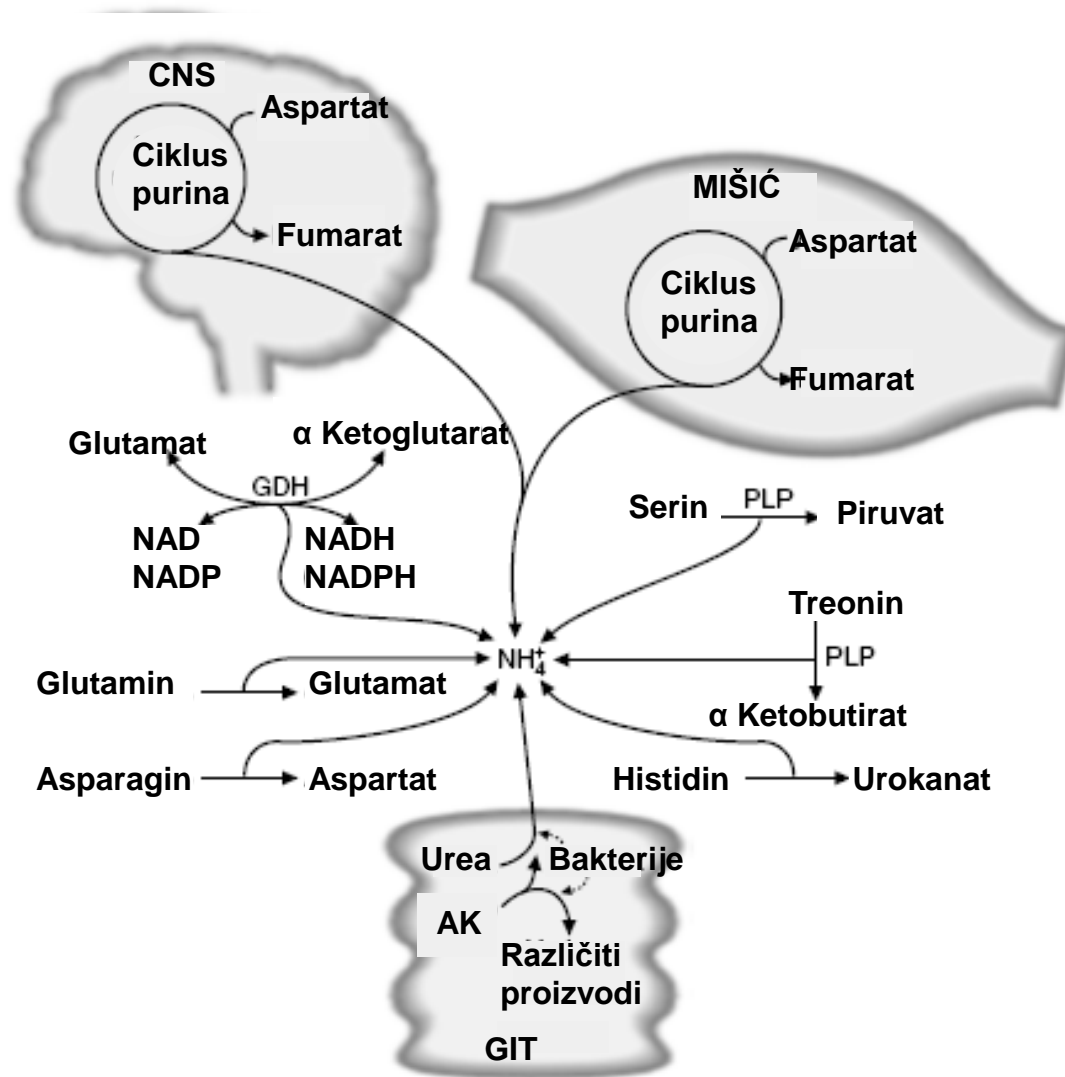
Ciklus sinteze uree se dešava u **JETRI**. Počinje u **MITOHONDRIJAMA** a završava se u **CITOSOLU**.

U humanim ćelijama sintetisana urea se dalje ne metaboliše već se preko bubrega ekskretuje u spoljašnju sredinu.

CIKLUS SINTEZE UREE



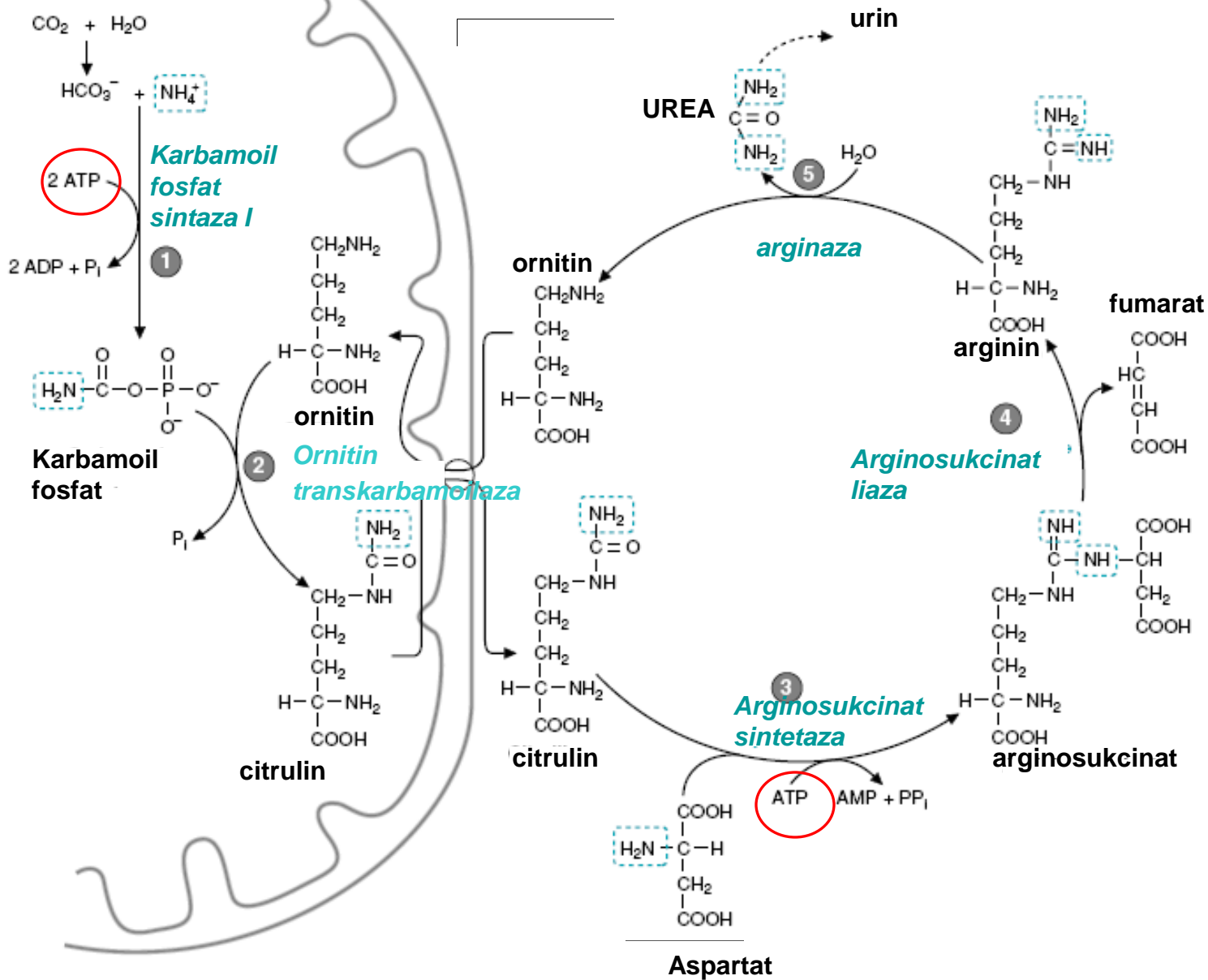
IZVORI NH₄ ZA SINTEZU UREE



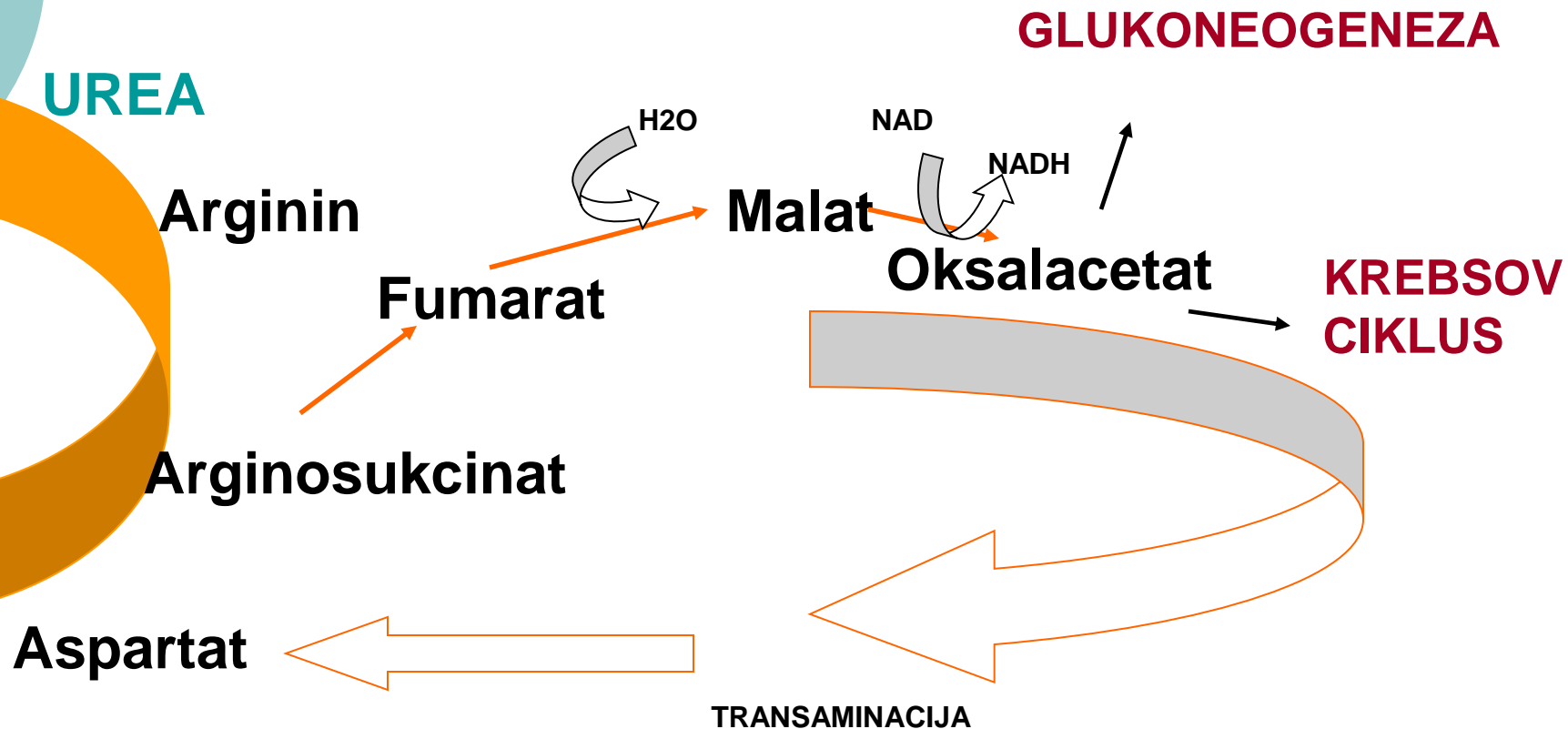
REAKCIJE CIKLUSA SINTEZE UREE

MITOHONDRIJE

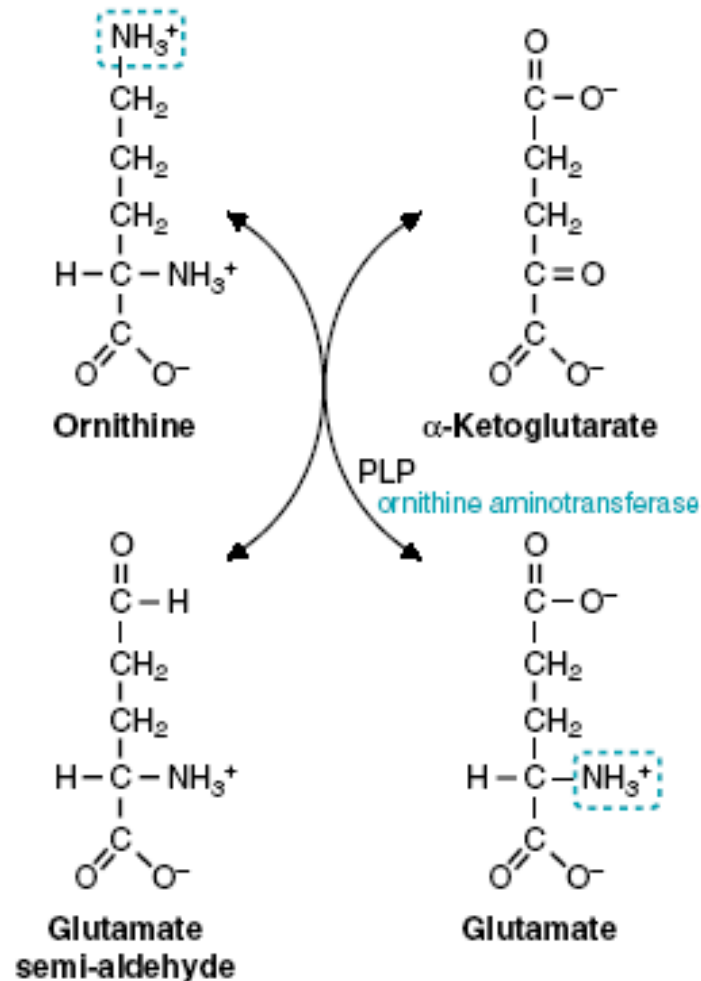
CITOSOL



KRUŽENJE C ATOMA ASPARTATA



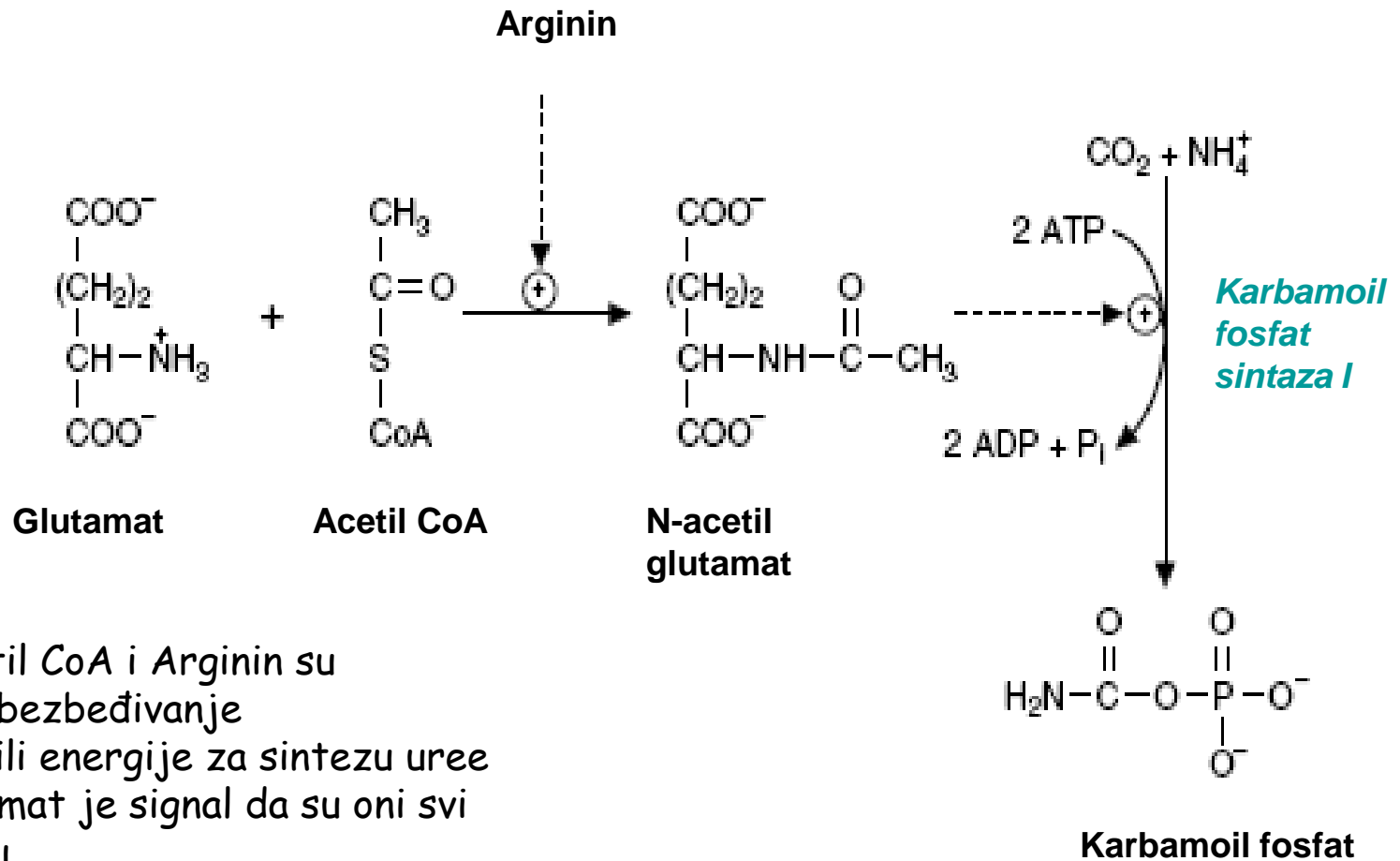
ORNITIN AMIDOTRANSFERAZNA REAKCIJA-INTESTINALNE ČELIJE



KONTROLA CIKLUSA UREE

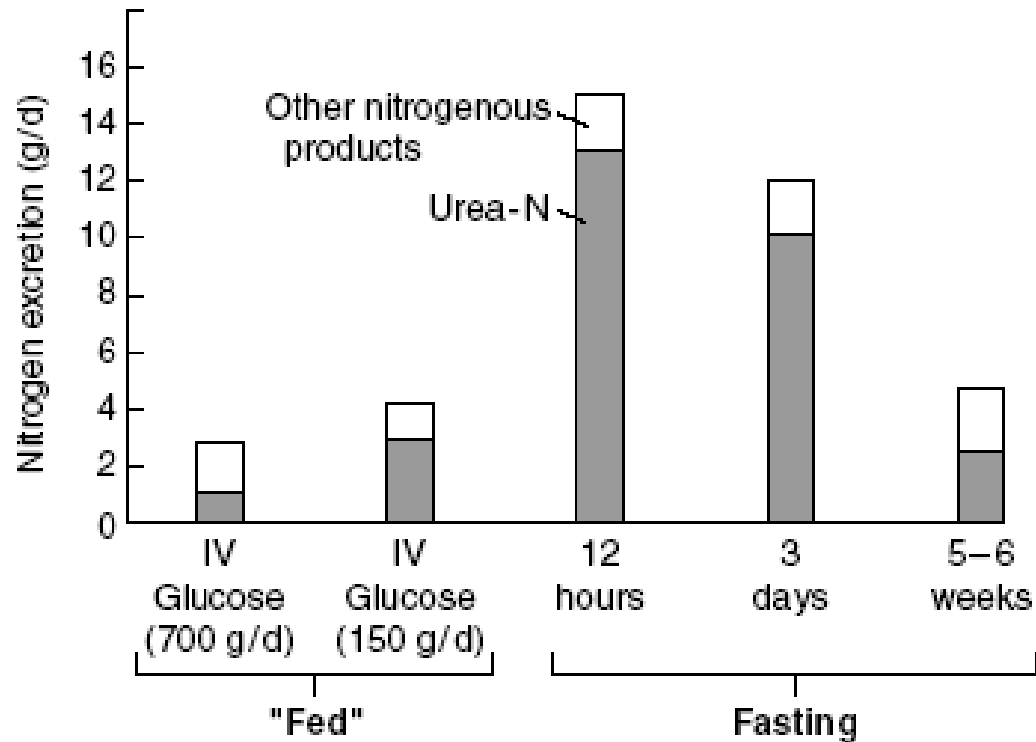
- 1. Dostupnost supstrata**
- 2. N-acetil glutamat (alosterni aktivator karbamoilfosfat sintaze I)**
- 3. Indukcija enzima (gladovanje, visokoproteinska ishrana)**

KONTROLA CIKLUSA UREE



Glutamat, Acetil CoA i Arginin su neophodni za obezbeđivanje intermedijera ili energije za sintezu uree a N acetilglutamat je signal da su oni svi na raspolaganju

Ekskrecija azota tokom gladovanja

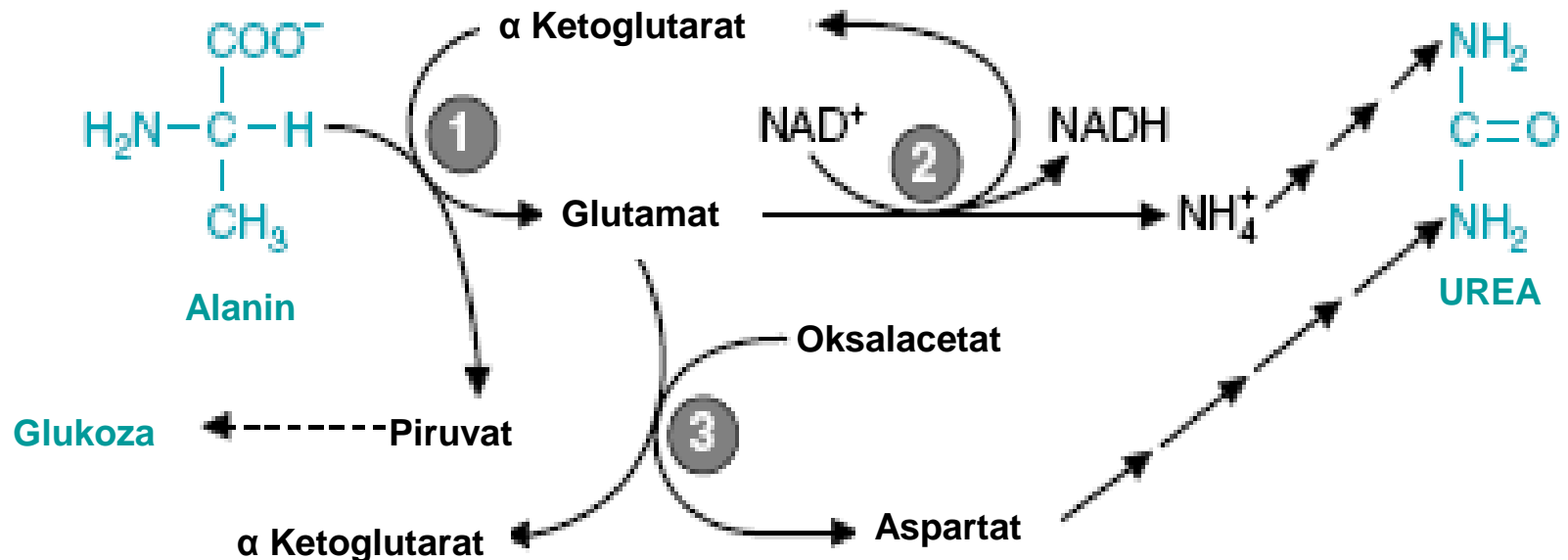


Po i.v. davanju glukoze, potom gladovanje.

Merena je ukupa ekskrecija azota kao i azot u urei.

PRETVARANJE ALANINA U GLUKOZU I UREU

Gladovanje-proteoliza. Dolazi do oslobađanja alanina. Amino grupa alanina se uklanja reakcijom transaminacije i odlazi u ciklus sinteze uree. Preostali ugljenovodonični kostur predstavlja piruvat čime se alanin uvodi u glukoneogenezu.



UREMIJA-KOMA

1. Deplecija ATP-potrošnja a ketoglutarata za transaminaciju

2. Ukoliko postoji deficit enzima ciklusa uree:

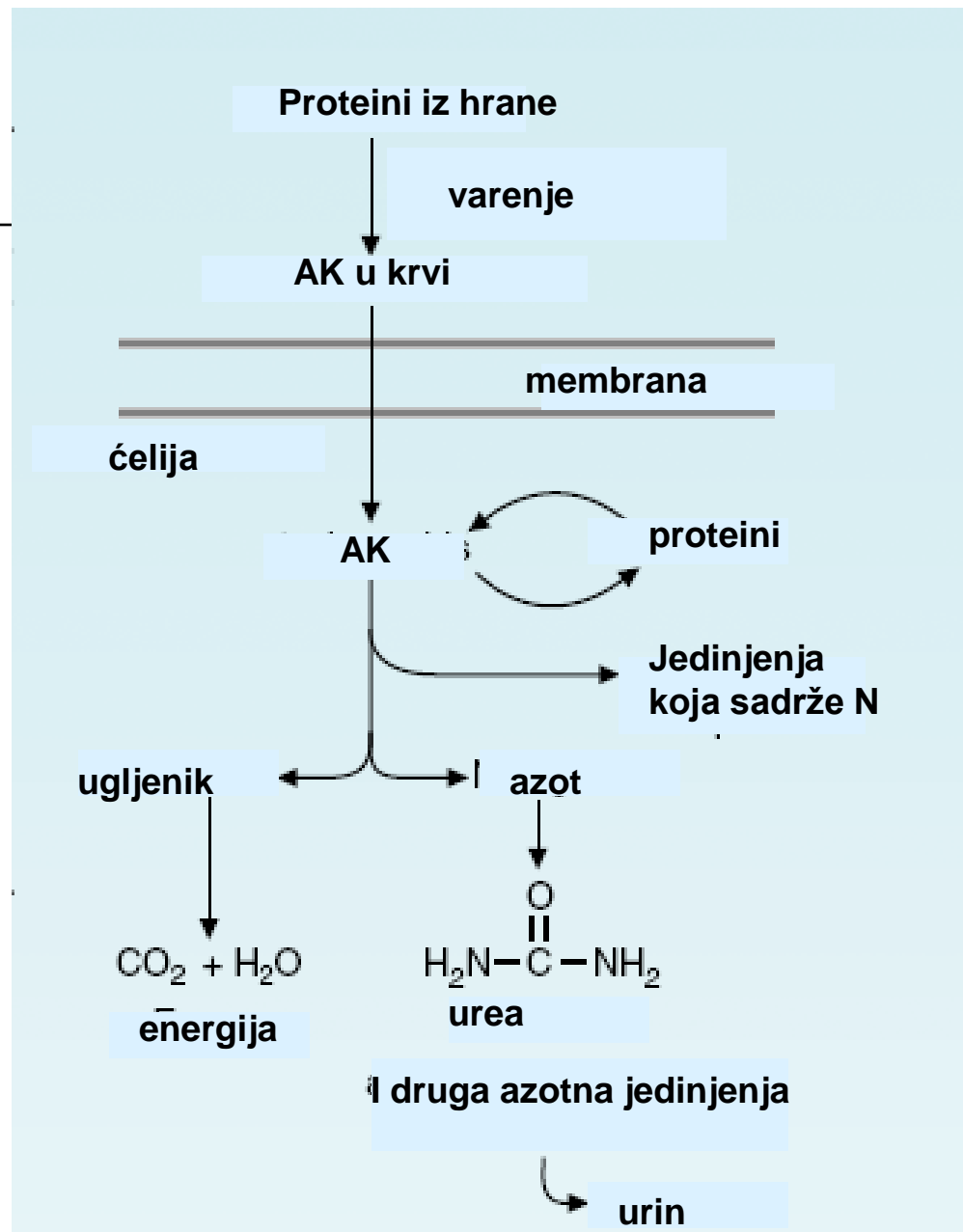
Smanjiti unos proteina

Ukloniti višak NH_4^+ -acifikacija kolona (NH_4^+ se uklanja fecesom u obliku NH_4^+) ili davanje antibiotika



PROMET AMINO KISELINA

Glavni izvor AK
su proteini uneti
hranom.



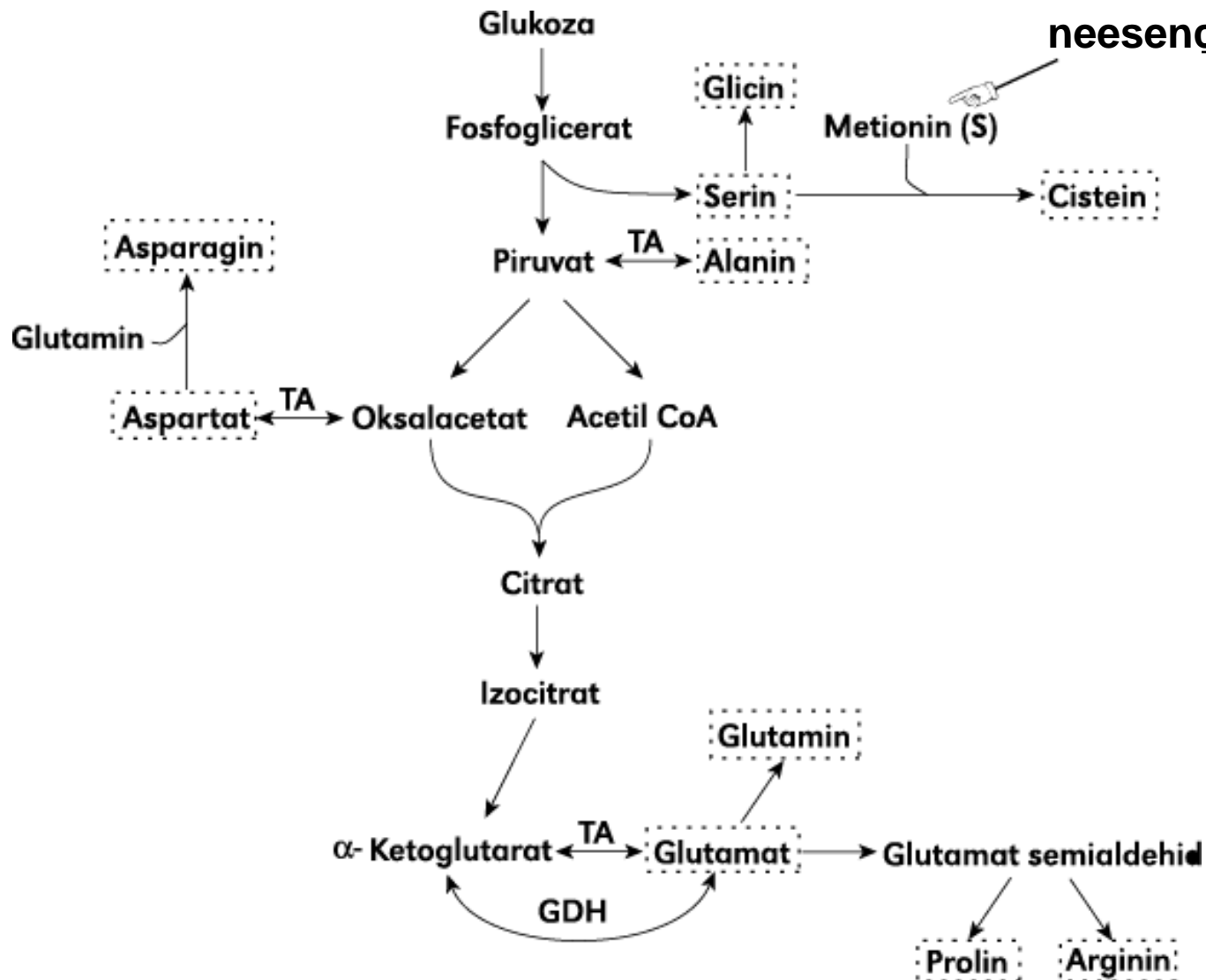
Svi proteini našeg organizma su izgrađeni od 20 AK od kojih se **11 AK** može sintetisati u organizmu-**NEESENCIJALNE**. 10 od ovih 11 Ak mogu da se sintetišu iz glukoze (međuproizvodi glikolize i Krebsovog ciklusa). Za sintezu jedanaeste neesencijalne AK *tirozina* potrebna je esencijalna AK *fenil alanin*.

Preostale AK (**9AK**) se u organizam unose hranom-**ESENCIJALNE**.

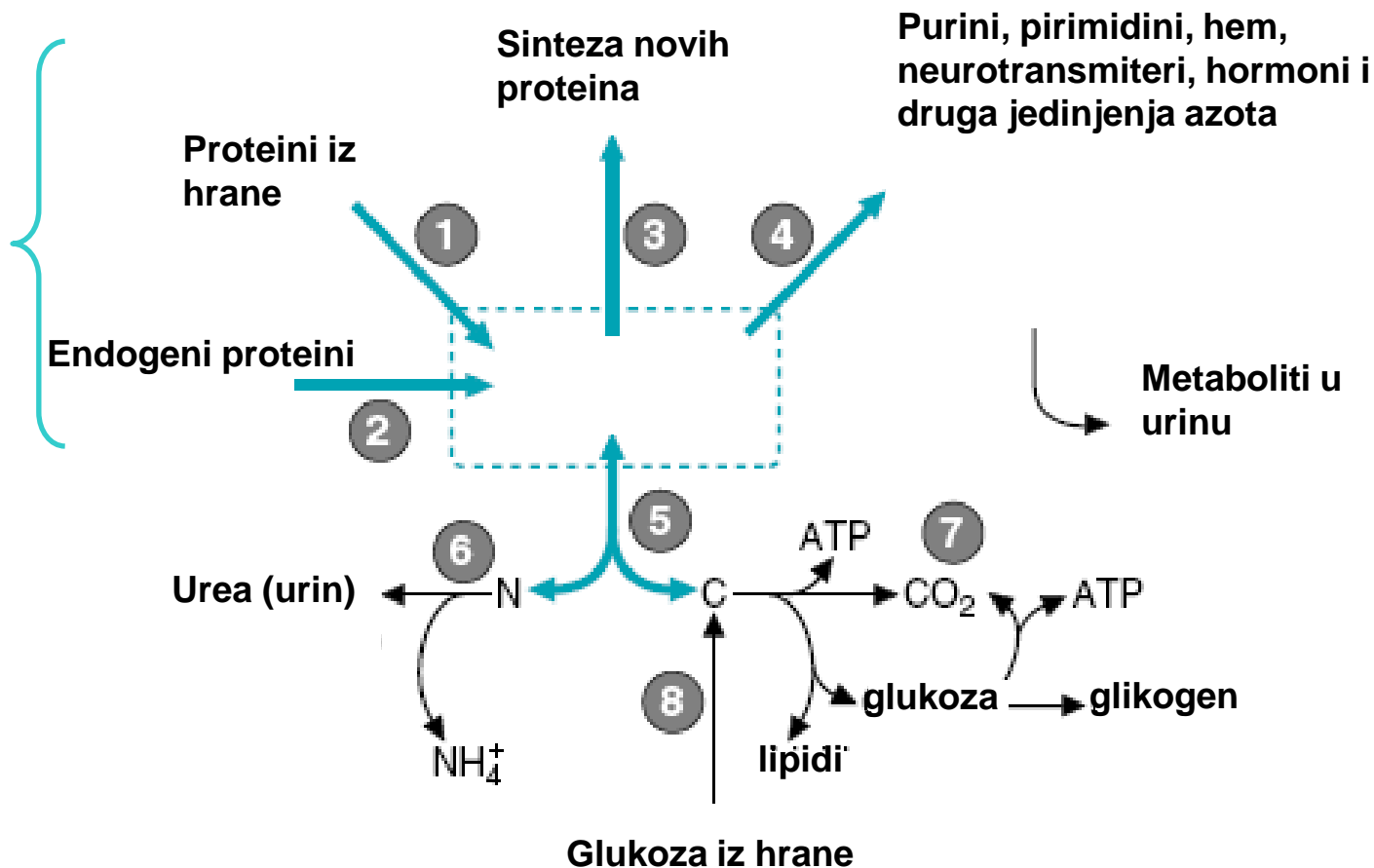
Glukogene AK -prilikom razgradnje daju intermedijere iz kojih se može sintetisati glukoza.

Ketogene AK- prilikom razgradnje daju intermedijere (Acetil CoA ili Acetoacetyl CoA) iz kojih se mogu sintetisati ketonska tela.

Kao esencijalna
AK daje atom S za
sintezu
neesencijalne AK



ODRŽAVANJE NORMALNE KONCENTRACIJE AMINO KISELINA

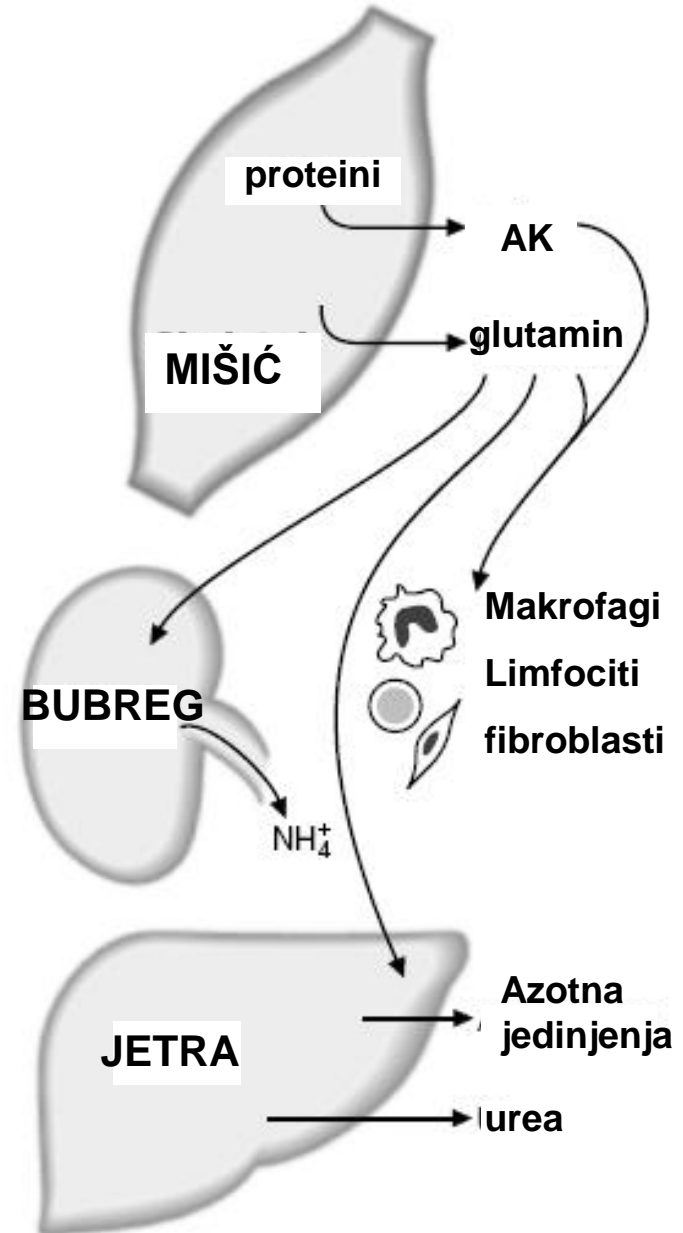


PROMET AMINO KISELINA

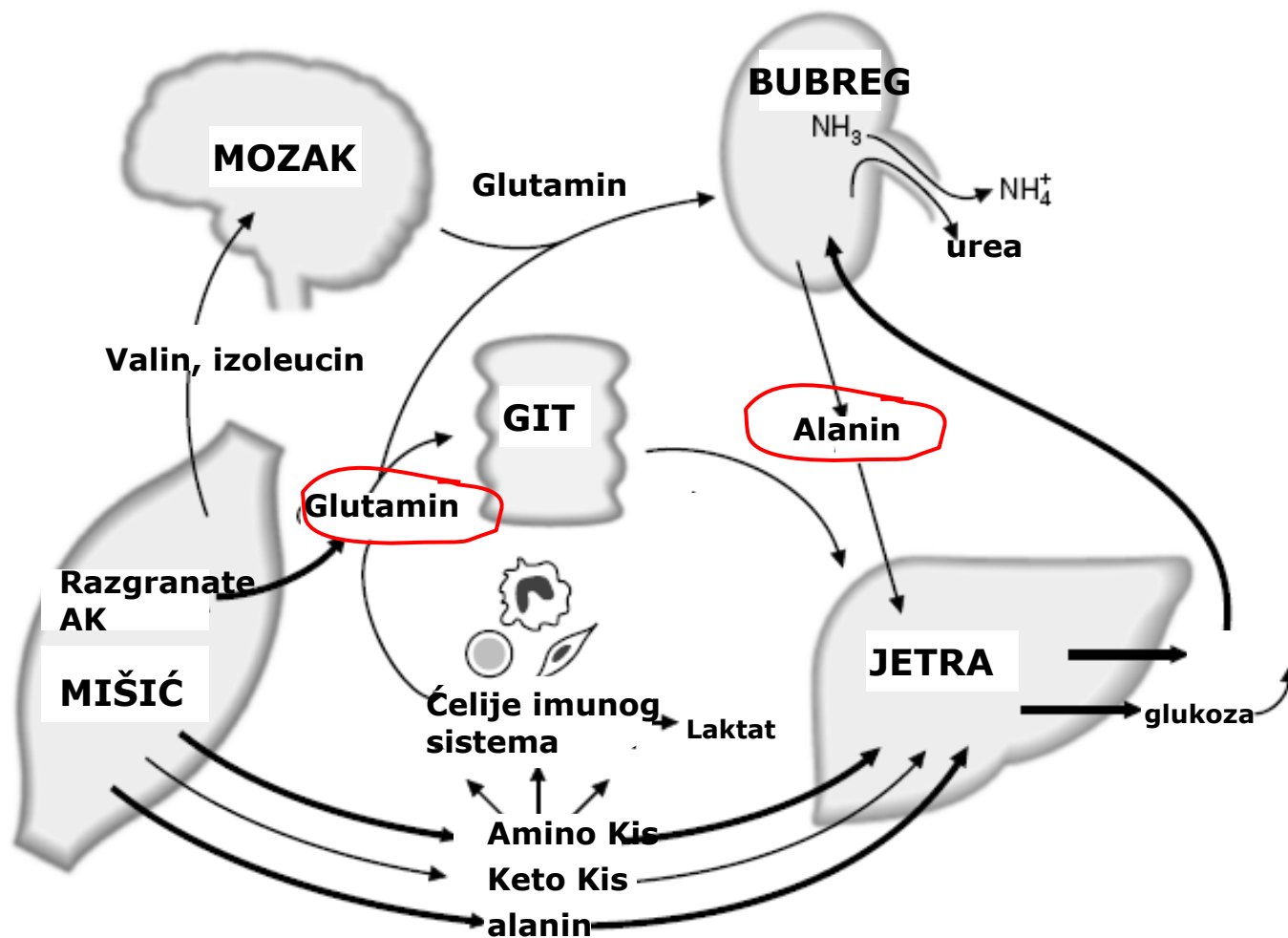
“EFFLUX” AK iz **mišića** održava normalnim nivo AK u cirkulaciji. Oni oksiduju **razgranate Ak** (Val, Leu, Izoleu) i glutamin. NH_2 grupa se iz skeletnih mišića transportuje kao alanin ili glutamin.

Ovo oslobađanje je stimulisano **tokom sna** (pad insulina i porast glukagona).

Bubreg, GIT i ćelije sa brzom deobom (bela loza) su glavno mesto preuzimanja **glutamina** koji je izvor E i donor N_2 za sintezu DNK.



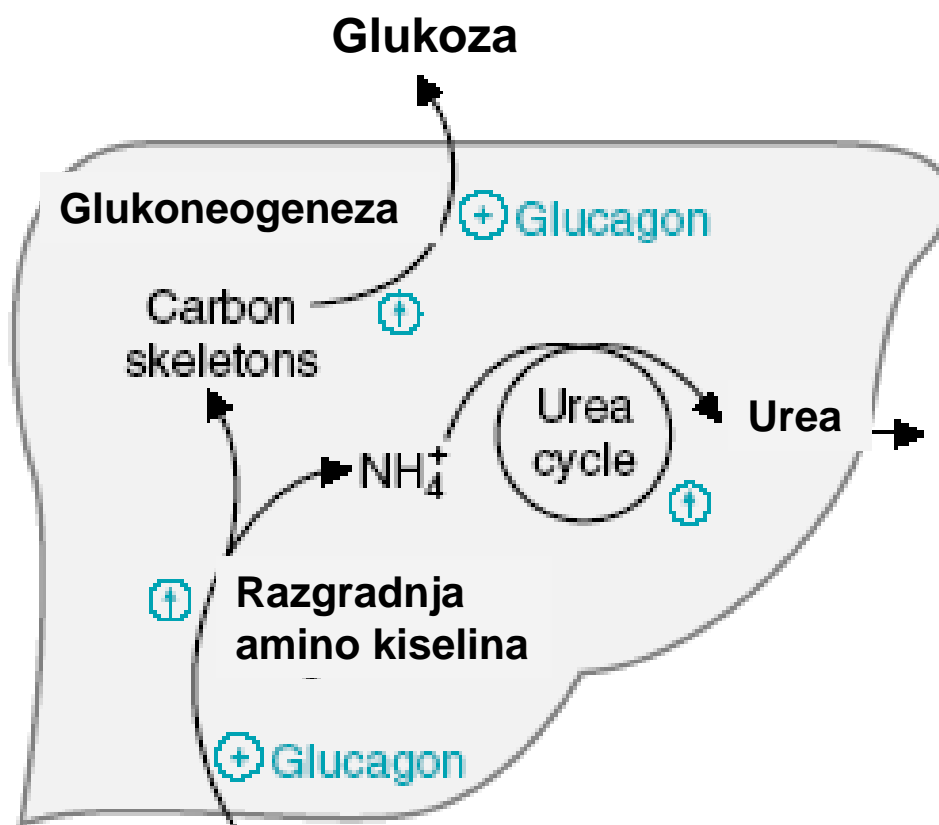
NOĆNO GLADOVANJE



Glutamin i alanin predstavljaju osnovni način prenošenja amino grupe iz skeletnih mišića u ostala tkiva

Jetra predstavlja glavno mesto preuzimanja ALANINA-glukoneogeneza.

Hormonska regulacija metabolizma amino kiselina u jetri



Alanin ili druge amino kiseline

Uloge Glutamina

1. **Sinteza proteina**

2. **Geneza amonijaka za ekskreciju protona**

3. **Donor azota za sintezu:**

- Purina

- Pirimidina

- NAD

- Amino šećera

- Asparagina

- Drugih jedinjenja

4. **Glutamat je donor za sintezu:**

- Glutaciona

- GABA

- Ornitina

- Arginina

- Prolina

- Drugih jedinjenja

Principi koji diktiraju "Fluks" amino kiselina između tkiva

1. Amonijak (NH_3) je toksičan. Zbog toga se između tkiva od prenosi u obliku alanina ili glutamina.
2. "Pool" glutamina: izvor amonijaka za amonijačni pufer bubrega, izvor energije za ćelije GIT-a, bubrega, imunog sistema.
3. Razgranate amino kiseline (valin, leucin, i izoleucin) predstavljaju značajan izvor jedinjenja koja se mogu prevesti na intermedijere ciklusa trikarboksilnih kiselina pri čemu ih mogu koristiti mnoga tkiva.
4. Amino kisleine su glavni supstrat za glukoneogenezu (glukogene amino kiseline). Neke amino kiseline se mogu prevesti u Acetil CoA ili ketonska tela.
5. Relativna brzina obrta proteina (sinteza/razgradnja) određuje "količinu" dostupnih amino kiselina za sintez novih protiena ili nekih drugih jedinjenja. Tako se na primer sinteza proteina za realizaciju imunog odgovora održava neto razgradnjom drugih proteina u organizmu.



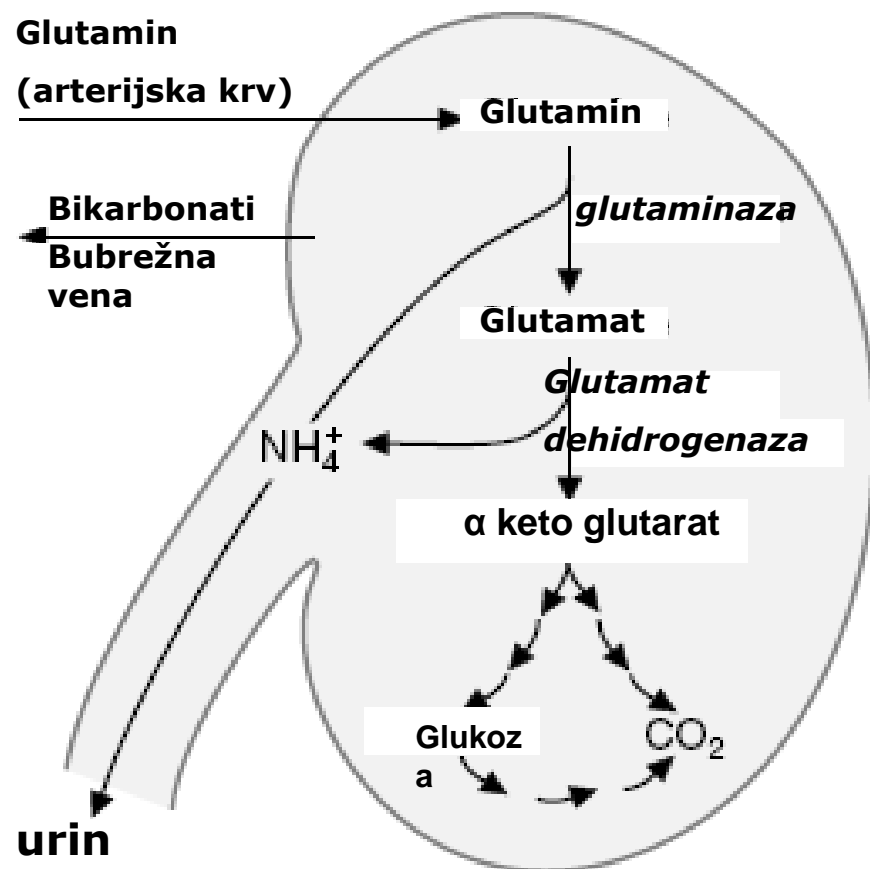
ISKORIŠĆAVANJE AMINO KISELINA U POJEDINIM TKIVIMA

METABOLIZAM GLUTAMINA U BUBREGU

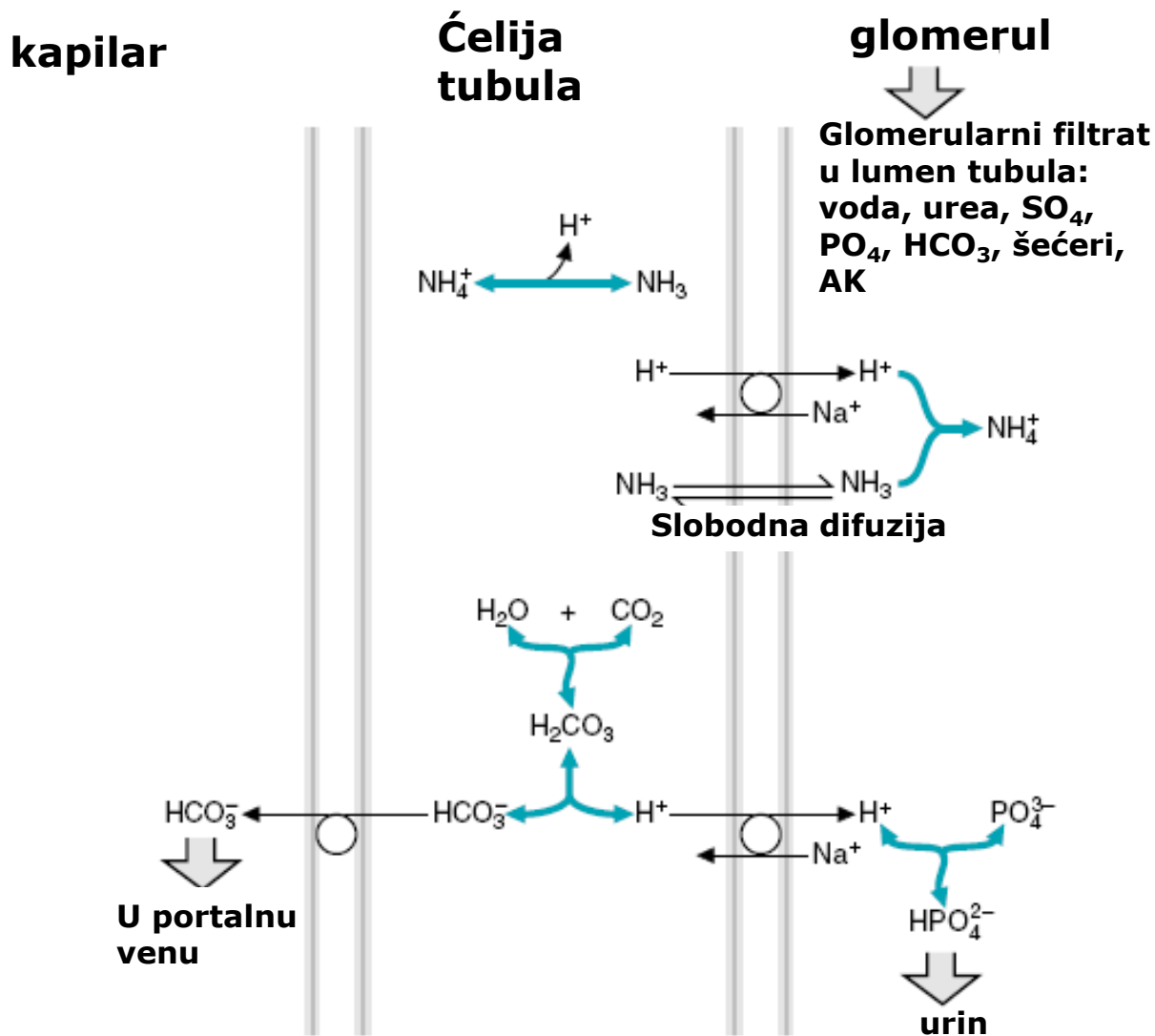
Medula bubrega- nizak sadržaj mitohondrija, zavisi od anaerobne glikolize i kao izvor E koristi glukozu

Kortex bubrega- ima više mitohondrija pa kao izvor E koristi laktat.

Glutamin iz krvi- obezbeđuje amonijačni puferski sistem u bubregu kojim se iz organizma uklanja višak H^+ ($NH_3 + H^+$) i služi i kao izvor E za bubrege.



AMONIJAČNI PUFERSKI SISTEM

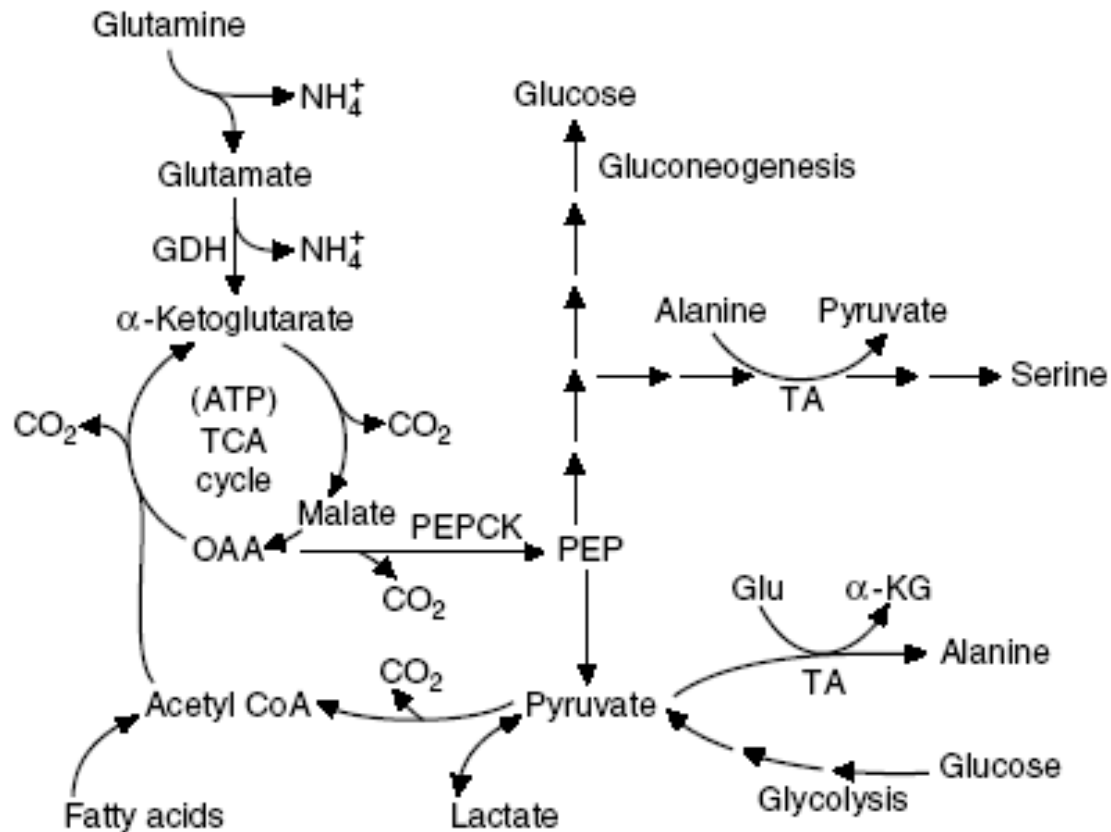


Osnovni izvori energije u bubregu

% of Total CO₂ Formed in Different Physiologic States

Fuel	Normal	Acidosis	Fasted
Lactate	45	20	15
Glucose ^a	25	20	0
Fatty acids	15	20	60
Glutamine	15	40	25

Metabolizam glutamina i drugih goriva u bubregu



Da bi se glutamat potpuno oksidovao do CO_2 , mora da uđe u ciklus trikarboksilnih kiselina (CTK). Ugljenik koji uđe u CTK kao α -Ketoglutarat izlazi kao oksaloacetat i prevodi se u fosfoenolpiruvat dejstvom karboksikinaze. Fosfoenolpiruvat se prevodi u piruvat, koji može da se dalje prevedu u acetil CoA. Fosfoenolpiruvat se takođe može prevesti u serin, glukozu ili alanin.

METABOLIZAM AMINO KISELINA U GIT

Metabolizam glutamina u ćelijama GIT-a je isti bilo da se on unosi hranom ili dospeva iz cirkulacije. Ćelije GIT-a takođe koriste i aspartat, glutamat, i razgranate amino kiseline. Glukoza se prevodi u ugljeno vodonični kostur alanina.

Amino kiseline su značajno gorivo za ćelije intestinalne mukoze posle obroka koji sadrži proteine kao i u kataboličkim stanjima (gladovanje, hirurška trauma).

Tokom gladovanja, glutamin je jedna od osnovnih amino kiselina koju koriste ćelije GIT-a.

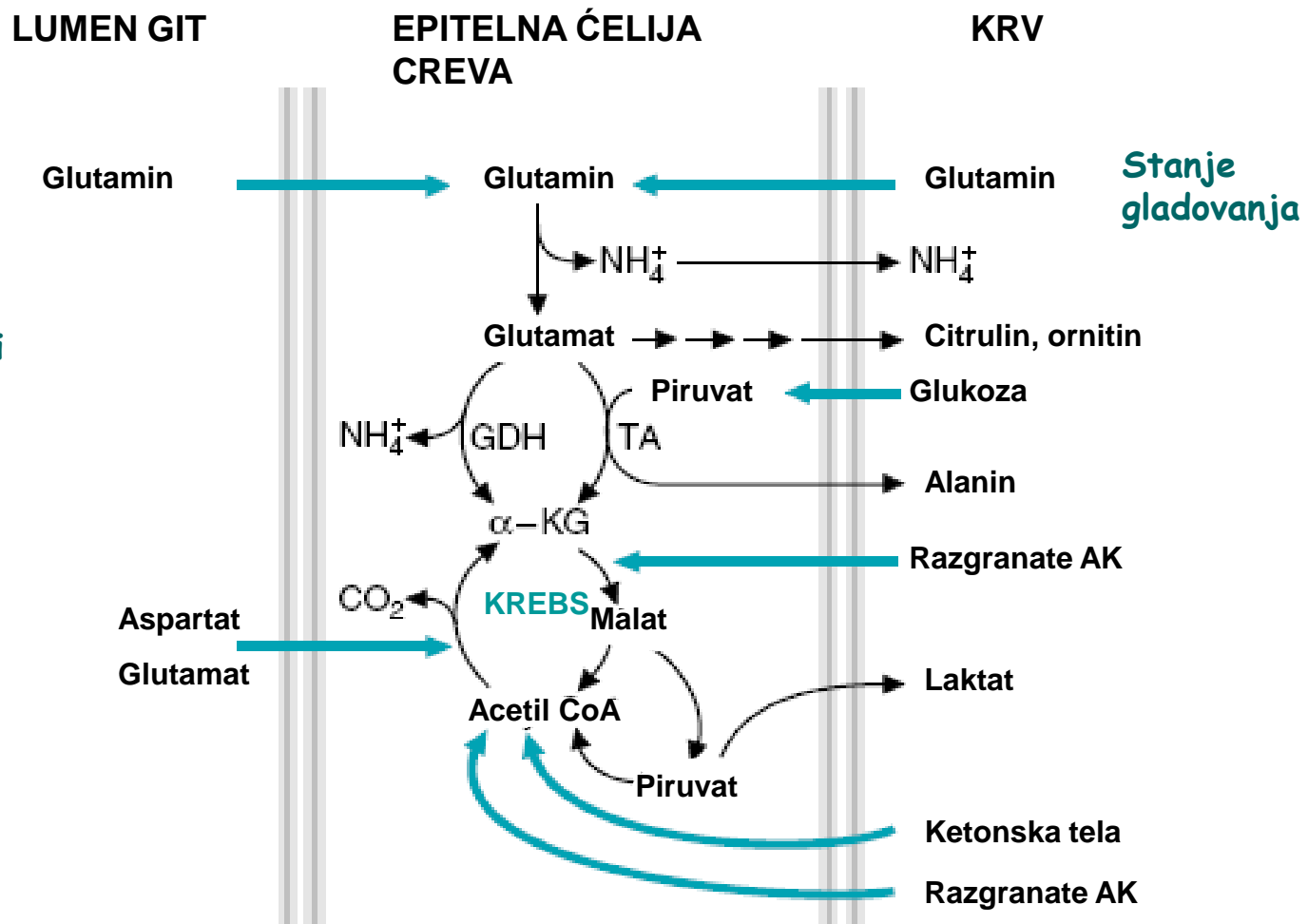
Ćelije GIT-a takođe koriste razgranate amino kiseline.

Oksidacija glukoze do CO_2 za GIT ne predstavlja glavni izvor energije. Masne kiseline takođe ne predstavljaju značajan izvor energije za ćelije intestinalne mukoze, mada one mogu da koriste ketonske tela.

METABOLIZAM AMINO KISELINA U GIT

AK su značajna hrana za ćelije mukoze tankog creva. U **gladovanju**, glavni izvor E je **glutamin** ali se koriste i **razgranate AK**.

Stanje sitosti



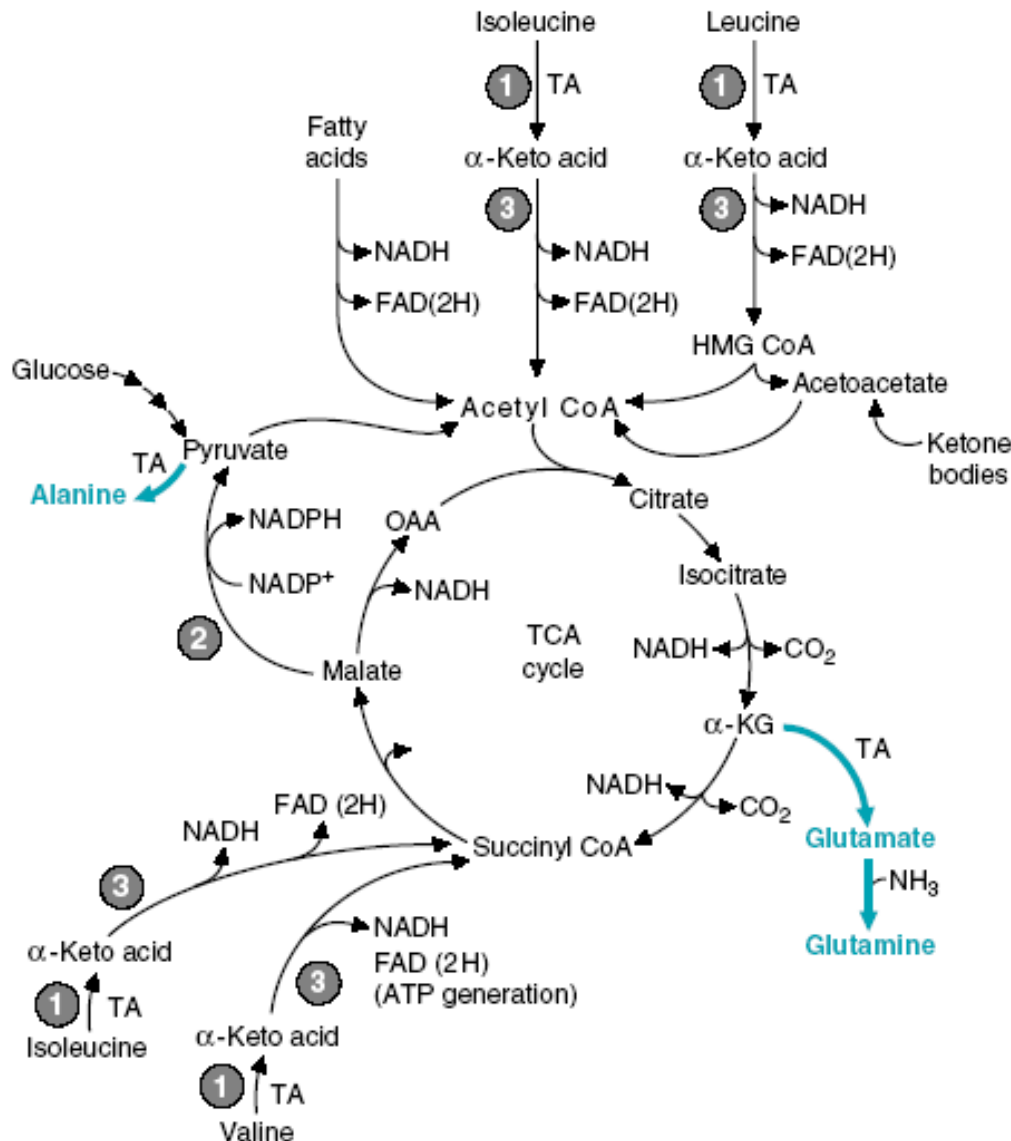
Skeletni Mišići

Metabolizam razgranatih amino kiselina u skeletnim mišićima:

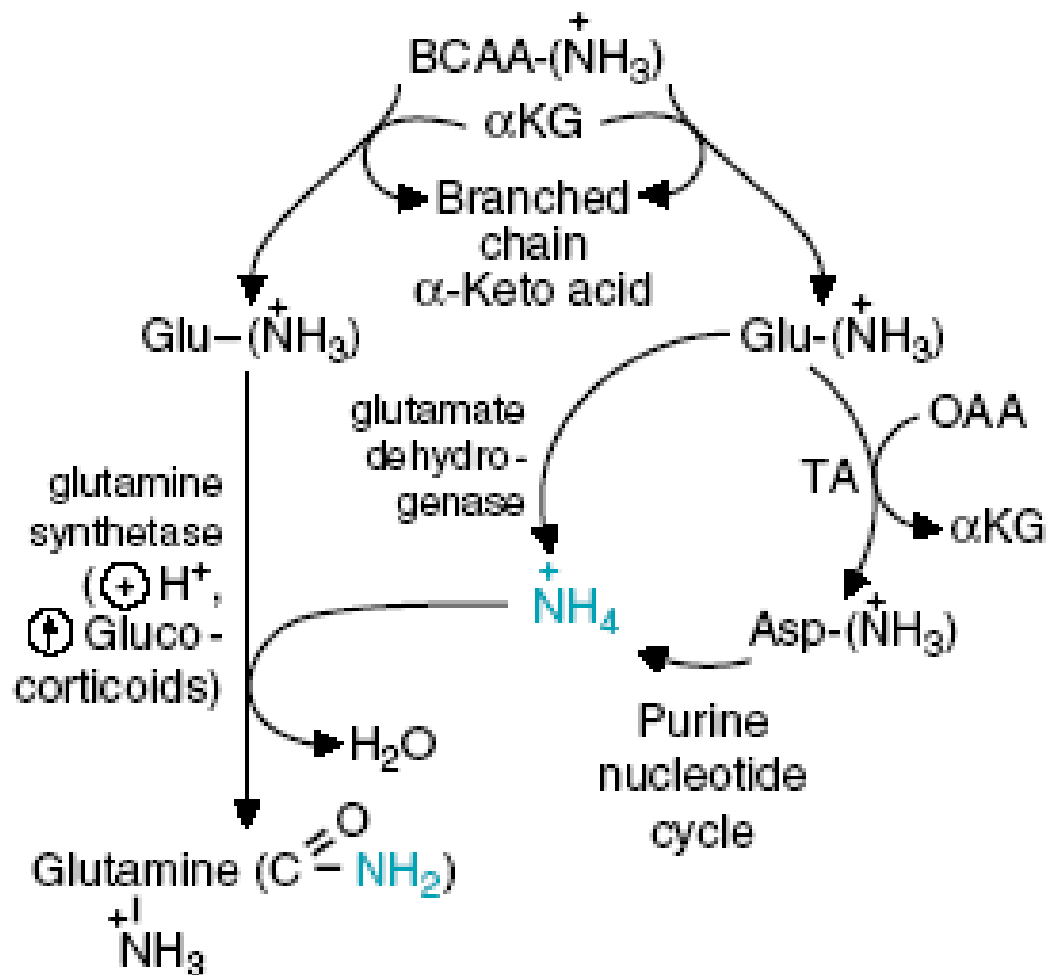
1. Prvi korak je transaminacija.
2. Ugljenovodonični kostur valina i izoleucina ulazi u CTK kao sukcinil CoA i prevodi se u piruvat
3. U reakcijama oksidacije se generišu NADH i FAD(2H)čak i pre nego ugljenovodonični kostur uđe u CTK

Korak koji ograničava brzinu oksidativnih puteva je kompleks dehidrogenaze α -keto kiselina.

Ugljenovodonični kostur takođe može da bude preveden u alanin u glutamat.



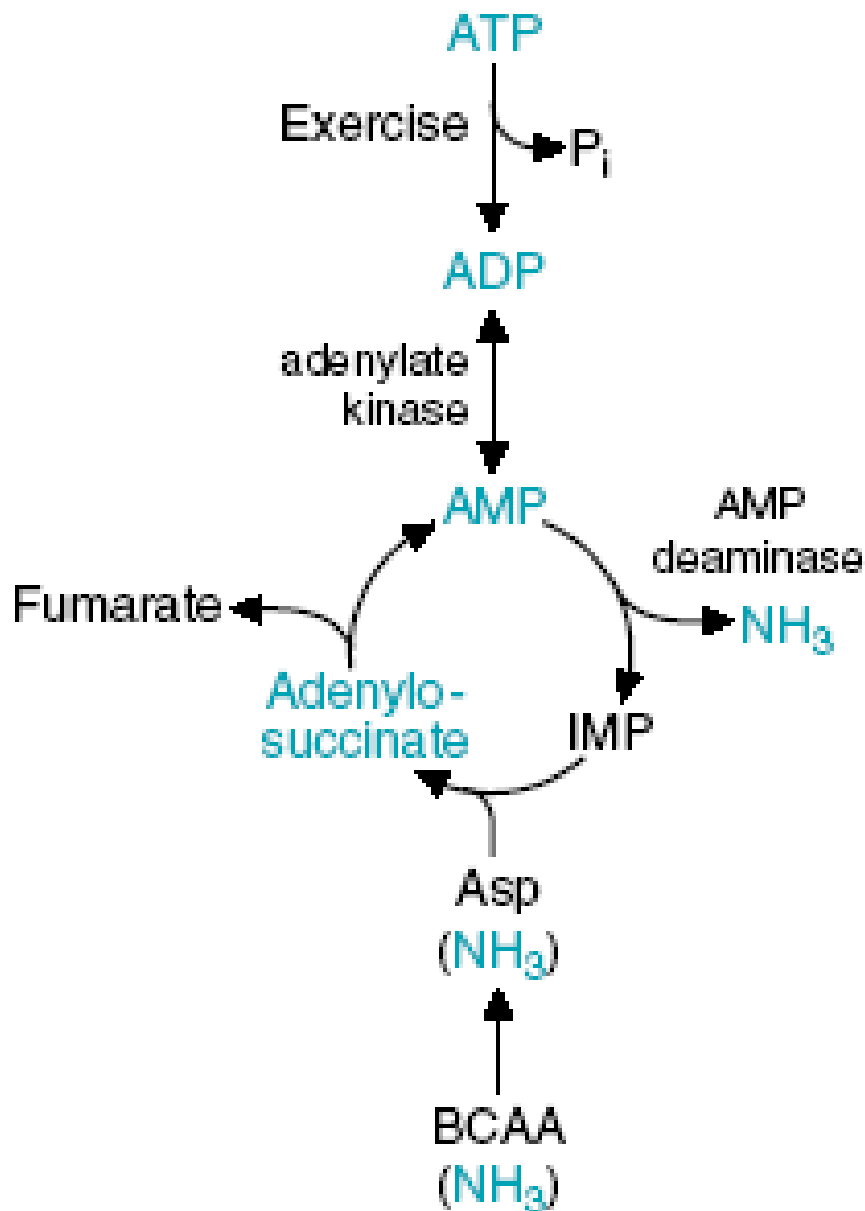
Nastanak glutamina od amino grupa razgranatih amino kiselina



Po transaminaciji razgranatih amino kiselina nastaje glutamat i razgranata keto kiselina.

Azot glutamata može da uđe u jedan od dva metabolička puta pri čemu nastaje glutamin.

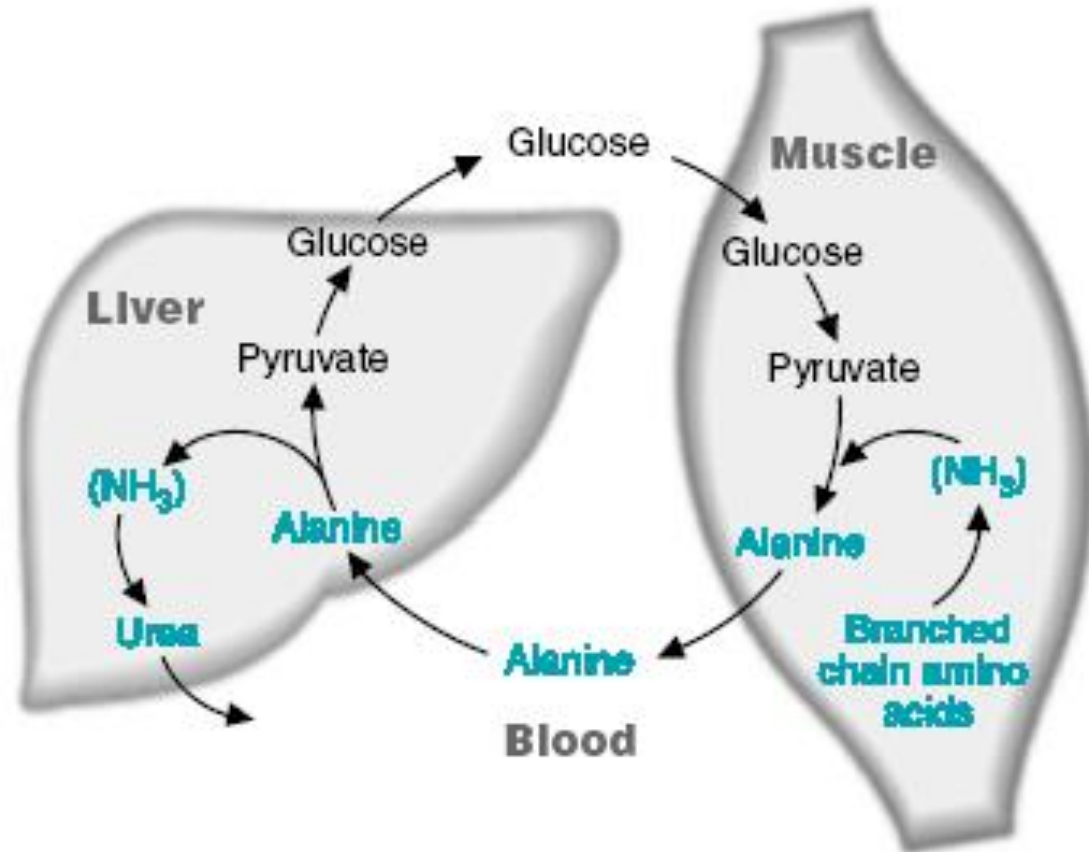
Ciklus Purinskih Nukleotida



U skeletnim mišićima, ciklus purinskih nukleotida može da prevede amino grupu razgranatih amino kiselina u NH₃, koji se ugrađuje u glutamin.

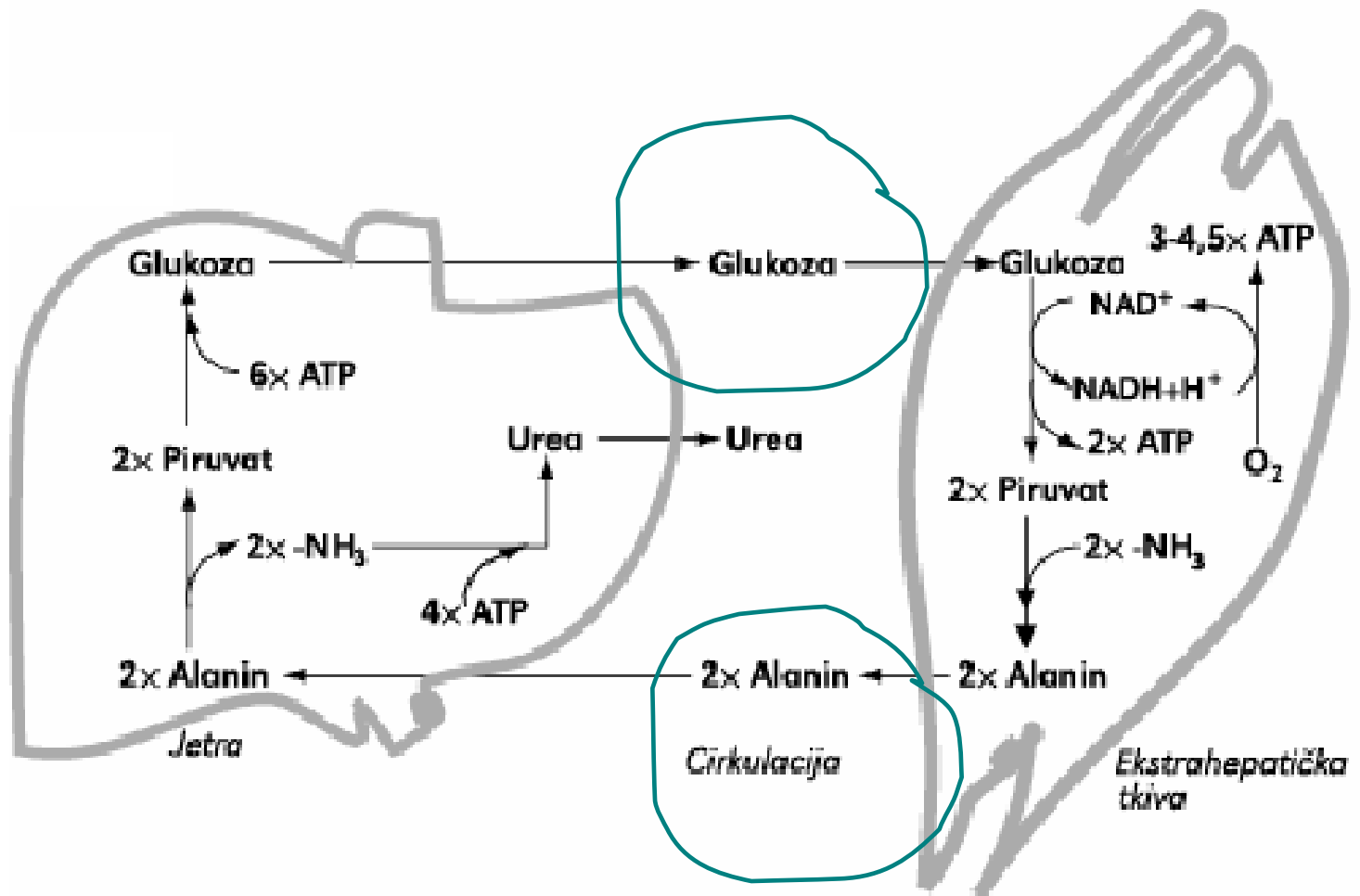
Plavom mojom su obeležena jedinjenja koja sadrže amino grupu koja se oslobađa u ciklusu purinskih nukleotida.

Glukoza alaninski ciklus



Prikazan je put transfera amino grupa sa razgranatih amino kiselina u skeletnim mišićima u ureu u jetri.

GLUKOZO-ALANINSKI CIKLUS



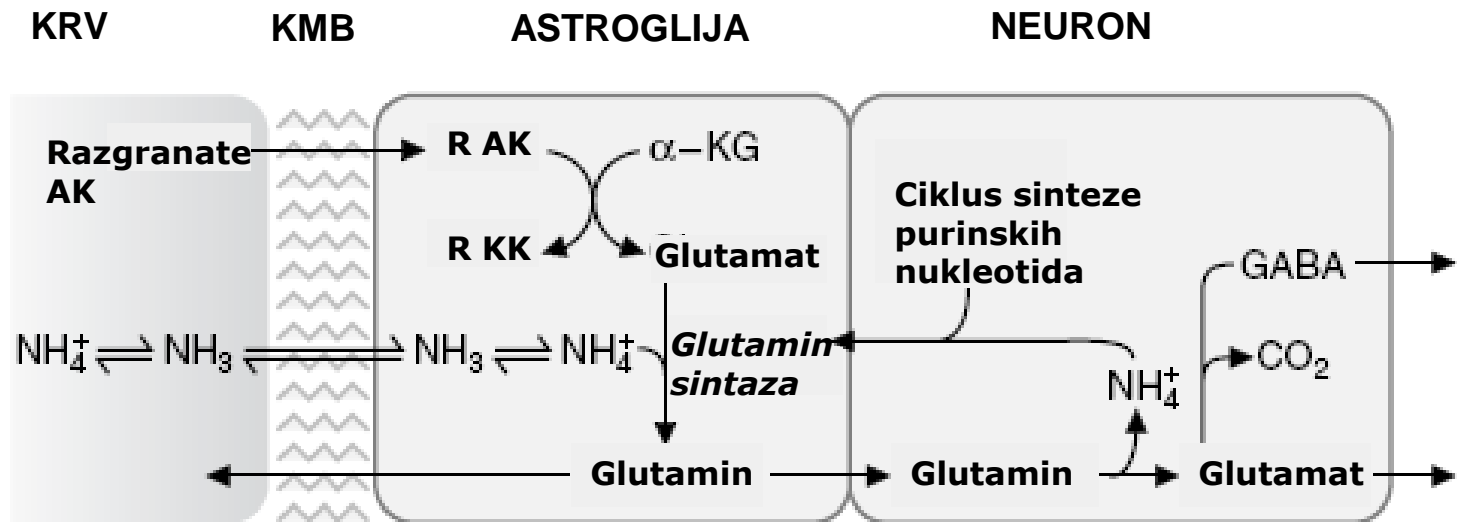
METABOLIZAM AMINO KISELINA U JETRI

- Metabolizam glukoze
- Sinteza ketonskih tela
- Sinteza uree
- Sinteza proteina plazme
- Sinteza neesencijalnih amino kiselina
- Konjugacija ksenobiotika sa glicinom
- Sinteza hema, purinskih nukleotida, glutationa

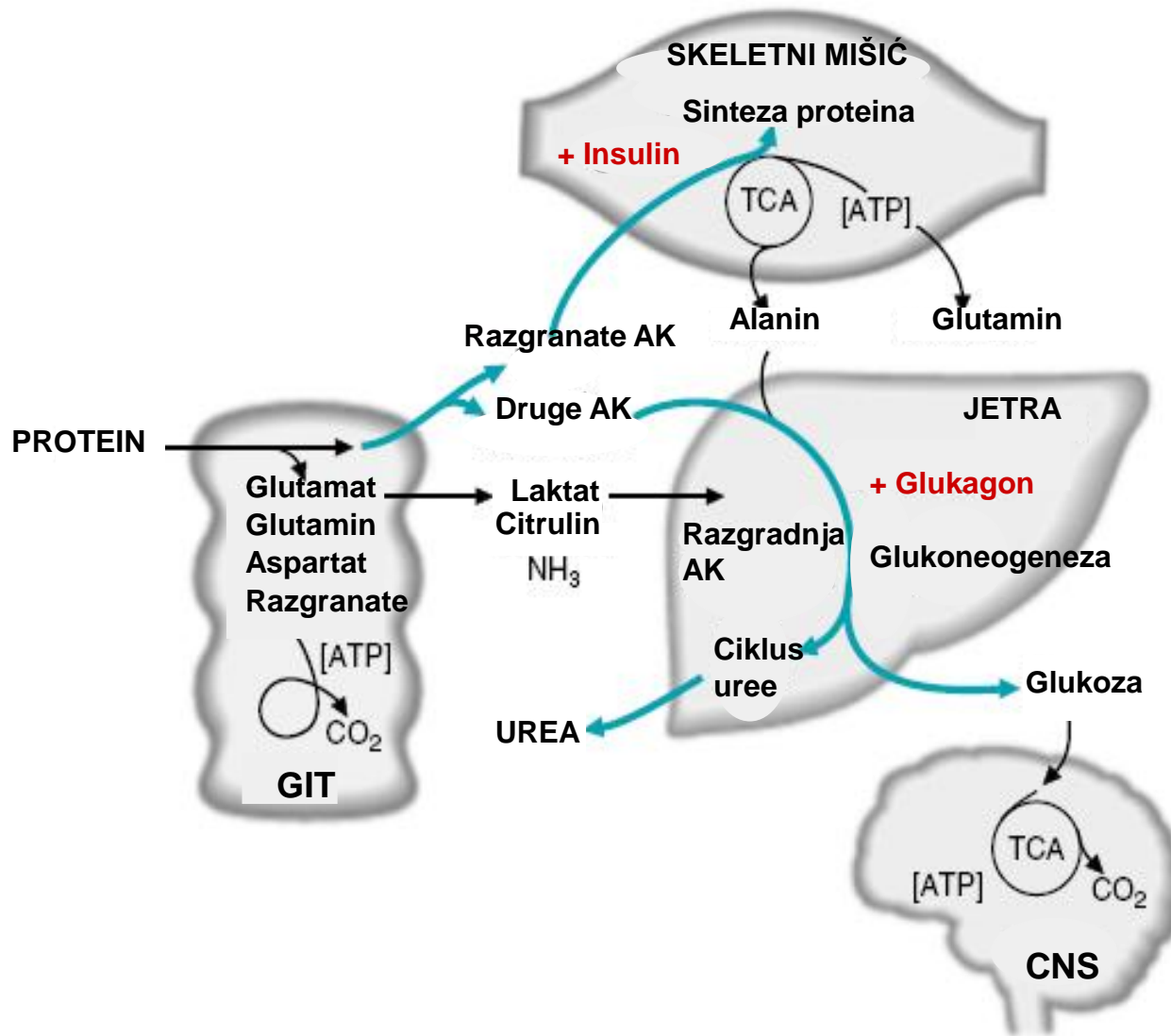
ULOGA GLUTAMINA U MOZGU

Sinteza neurotransmitera

Glutamin služi kao transporter azota u mozgu, koji je potreban za sintezu različitih neurotransmitera. Različiti neuroni prevode glutamin u γ -aminobuternu kiselinu (GABA) ili u glutamat. Glutamin takođe prenosi višak NH_4 iz mozga u krv.



FLUKS AMINO KISELINA POSLE VISOKO PROTEINSKOG OBROKA



HIPERKATABOLIČKO STANJE

- Razgradnja proteina skeletnih mišića-gorivo za ćelije imunog sistema (AK su supstrat za sintezu novih proteina i deobu ćelija)
- Dominantan hormon- kortizol
- U jetri- sinteza proteina akutne faze
- Masne kiseline iz adipocita gorivo za ostala tkiva, kako bi se uštedela glukoza

U stanju sitosti- dolazi do sinteze proteina tako što:

Insulin stimuliše preuzimanje AK u ćelije

Insulin stimuliše sintezu proteina

Stimulacija A
transportnog sistema

Stimulacija translacije

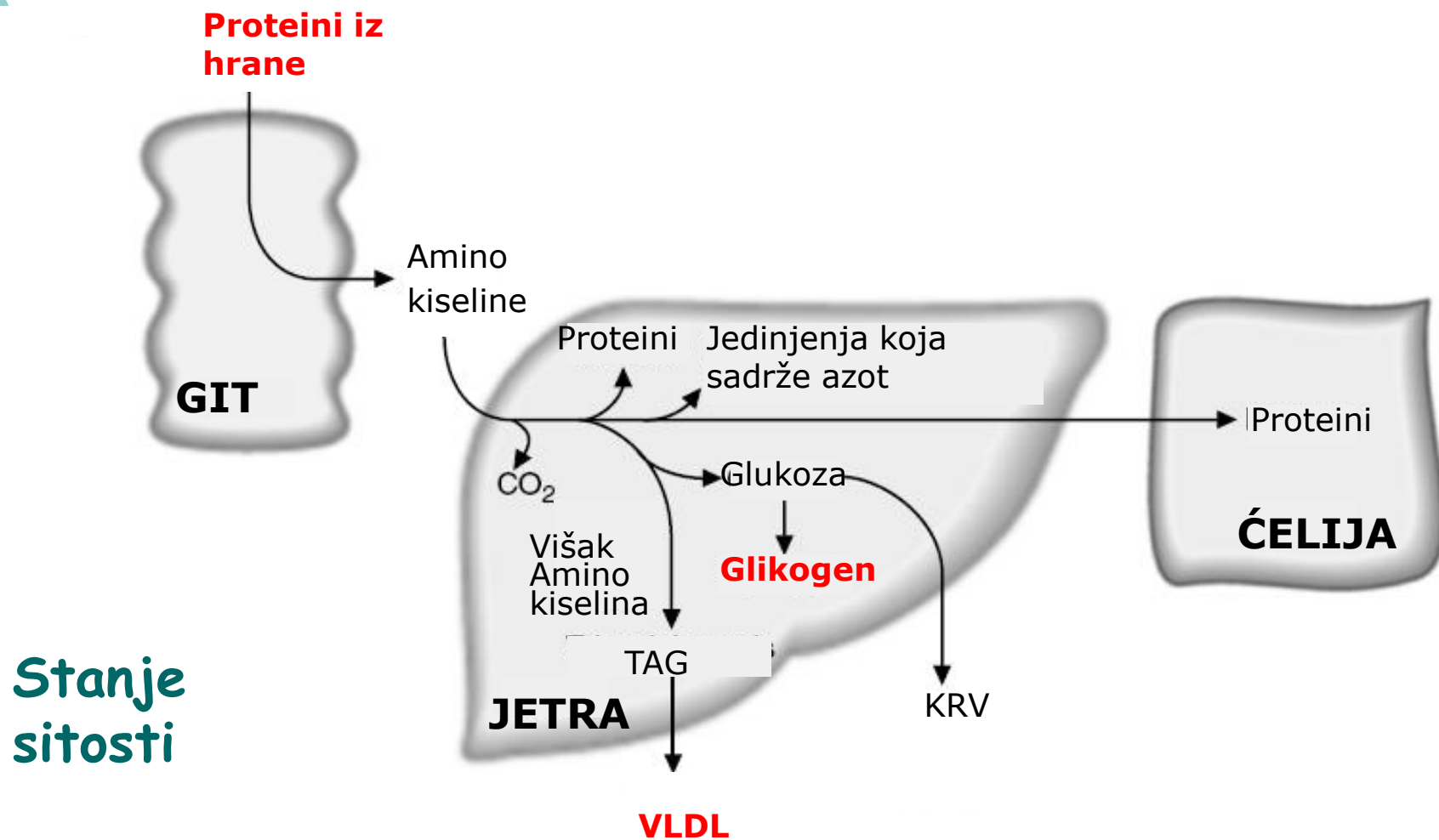
Inhibicija lizosomalne
proteolize

U stanju gladovanja- dolazi do razgradnje proteina tako što:

Glukokortikoidi indukuju ubikvitinski sistem

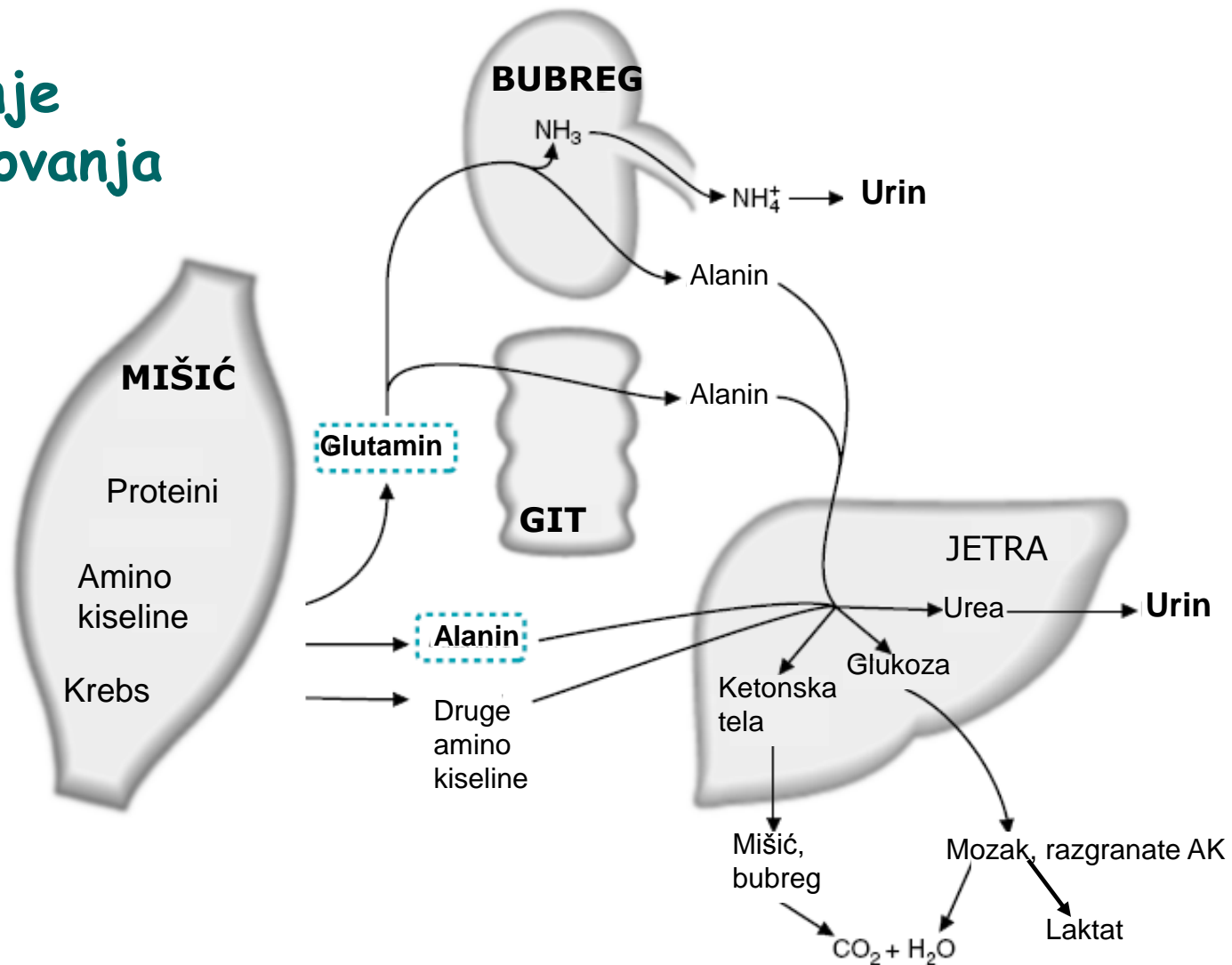
Glukagon i **glukokortikoidi** indukuju preuzimanje Ak u jetru, glukoneogenezu i sintezu uree


ULOGA NEKIH TKIVA U METABOLIZMU AMINO KISELINA




ULOGA NEKIH TKIVA U METABOLIZMU AMINO KISELINA

Stanje gladovanja





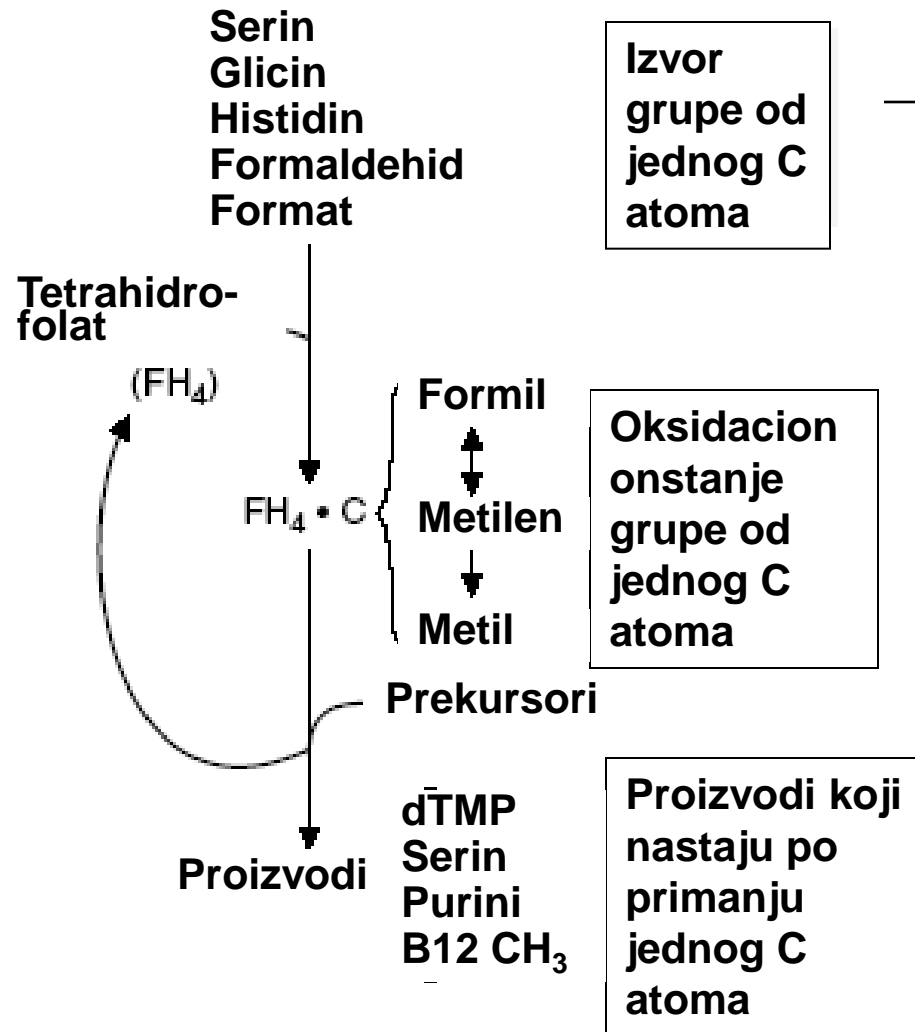
**Tetrahydrofolat,
Vitamin B12, i
S-Adenozilmethionin**



Grupe koje sadrže jedan C atom mogu da se prenesu sa jednog jedinjenja na drugo. Ovi atomi C mogu da budu u različitim oksidacionim stanju.

Oblik najviše oksidisanog stanja, CO_2 , se prenosi pomoću biotina.

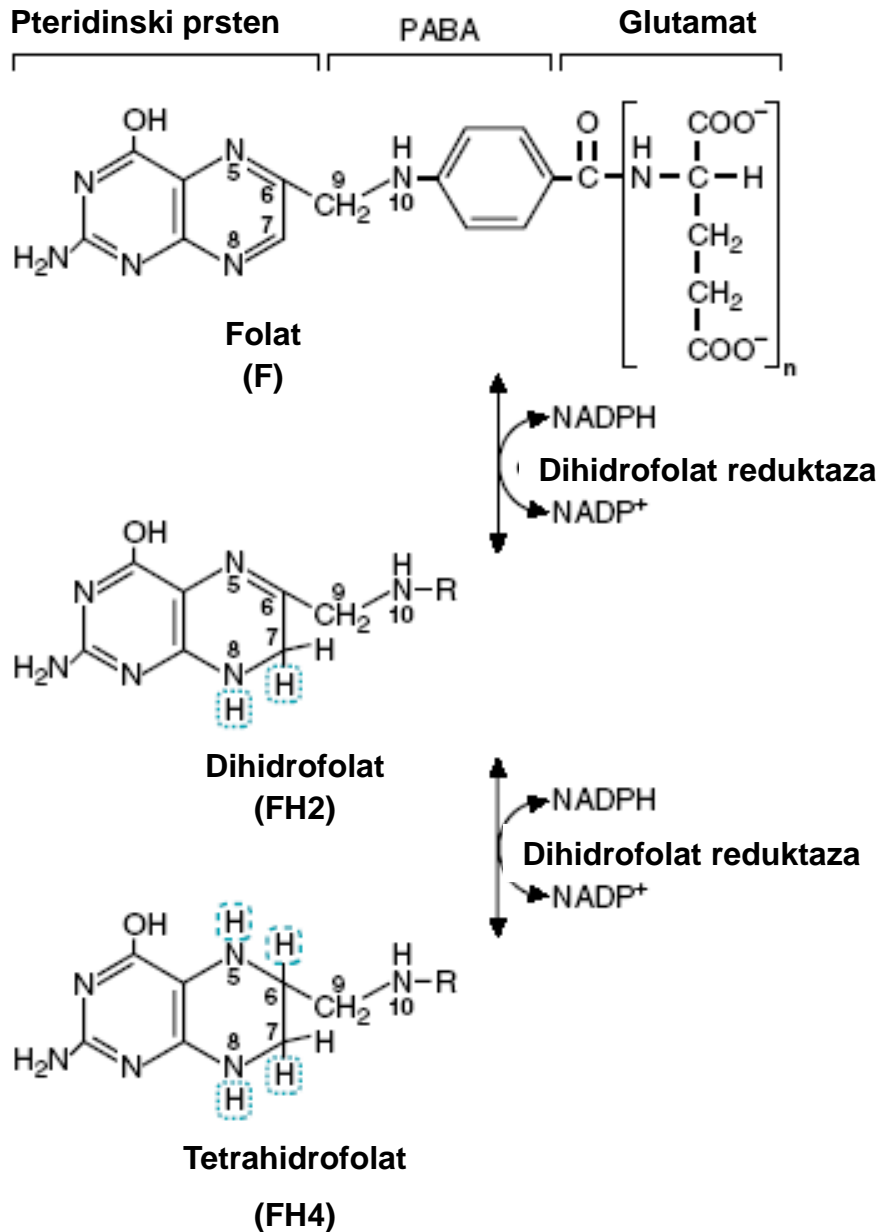
Grupe koje sadrže jedan C atom nižeg oksidacionog stanja od CO_2 se prenose reakcijama koje podrazumevaju učesće tetrahidrofolata (FH₄), vitamina B₁₂, i S-adenozilmetionina (SAM).



Izvor grupa koje sadrže jedan C atom

FH₄·C oznaka predstavlja tetrahydrofolat (FH₄) koji sadrži vezan jedan C atom- **formil, metilen ili metil** oksidaciono stanje.

Redukcija folata u tetrahidrofolat (FH4).



Isti enzim, dihidrofolat reduktaza, katalizuje obe reakcije. Unutar ćelije se dodaju multipli ostaci glutamata ($n \sim 5$). Biljke mogu da sintetišu folat, ali ne i ljudi.

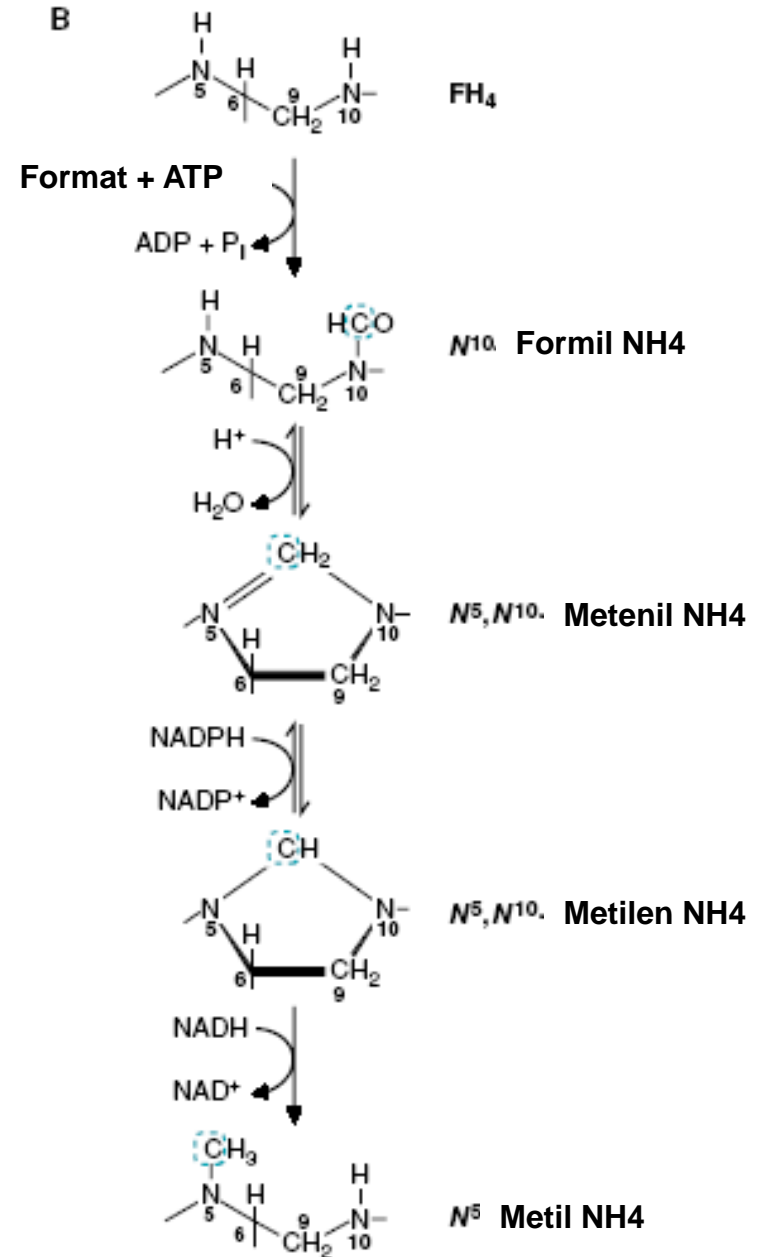
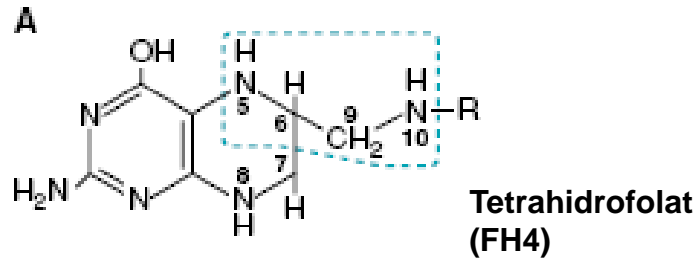
Zbog toga je neophodno unostiti folat hranom.

U enterocitima N5 metil FH4, dalje se transportuje vezan za albumine

Preuzimanje u jetru-aktivan transport/endocitoza posredovana receptorom

Enterohepatična cirkulacija

Grupe od jednog C atoma vezane za FH4.



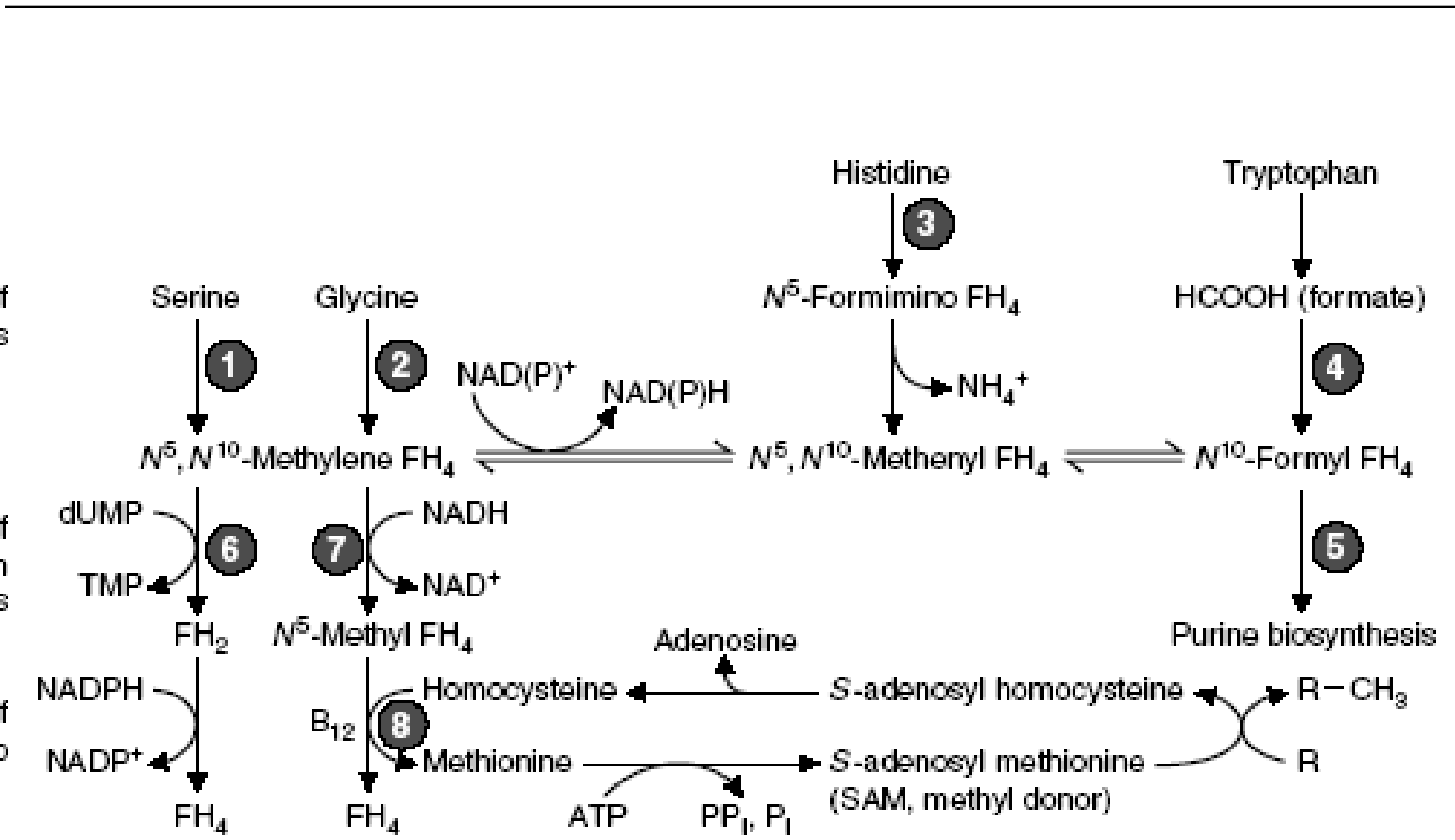
Aktivan oblik FH4.

Interkonverzija jedno C jedinica vezanih za FH4. Pošto formil grupa formira most između N5 i N10, dolazi do dve redukcije.

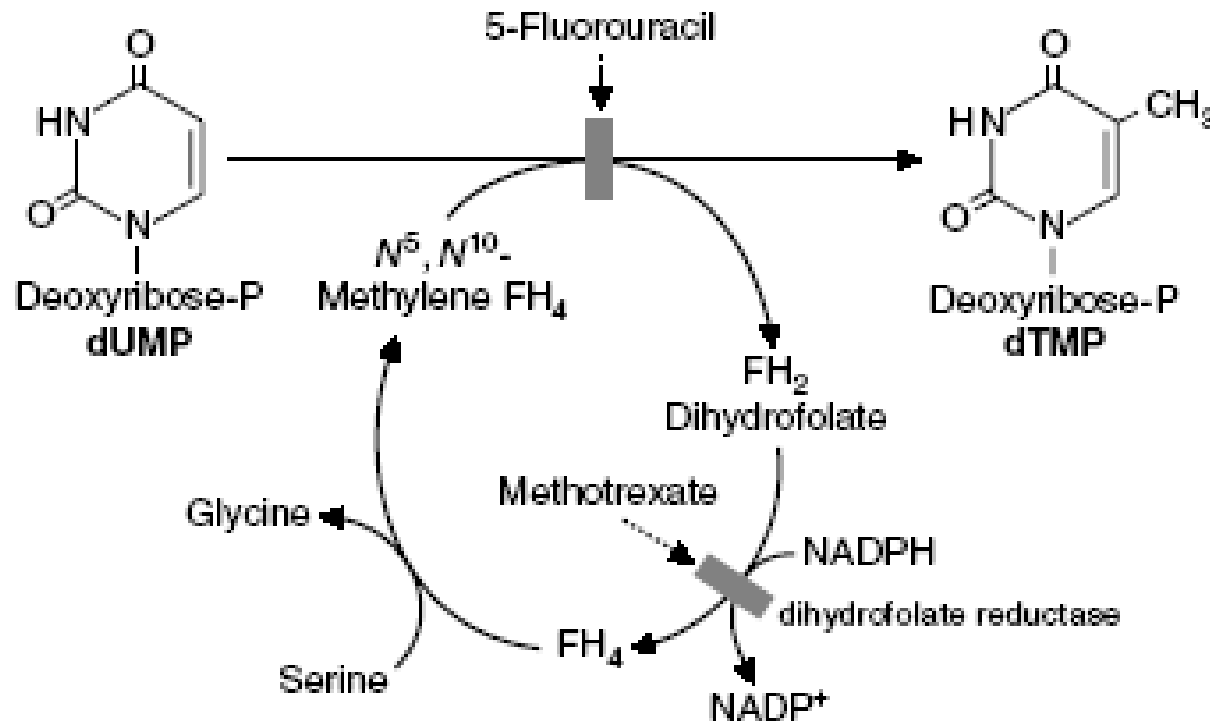
N5-metil-FH4 ne može da se reoksiduje..

Izvori i primaoci jednog C atoma

Source ^a	Form of One-Carbon Donor Produced ^b	Recipient	Final Product
Formate	N^{10} -formyl-FH ₄	Purine precursor	Purine (C2 and C8)
Serine	N^5, N^{10} methylene FH ₄	dUMP	dTMP
Glycine		Glycine	Serine
Formaldehyde			
N^5, N^{10} methylene FH ₄	N^5 -methyl FH ₄	Vitamin B12	Methylcobalamin
Histidine	N^5 -formimino FH ₄ is converted to N^5, N^{10} methylene FH ₄		
Choline	Betaine	Homocysteine	Methionine and Dimethylglycine
Methionine	S-adenosylmethionine (SAM)	Glycine (there are many others; see figure 40.9B)	N-methylglycine (sarcosine)

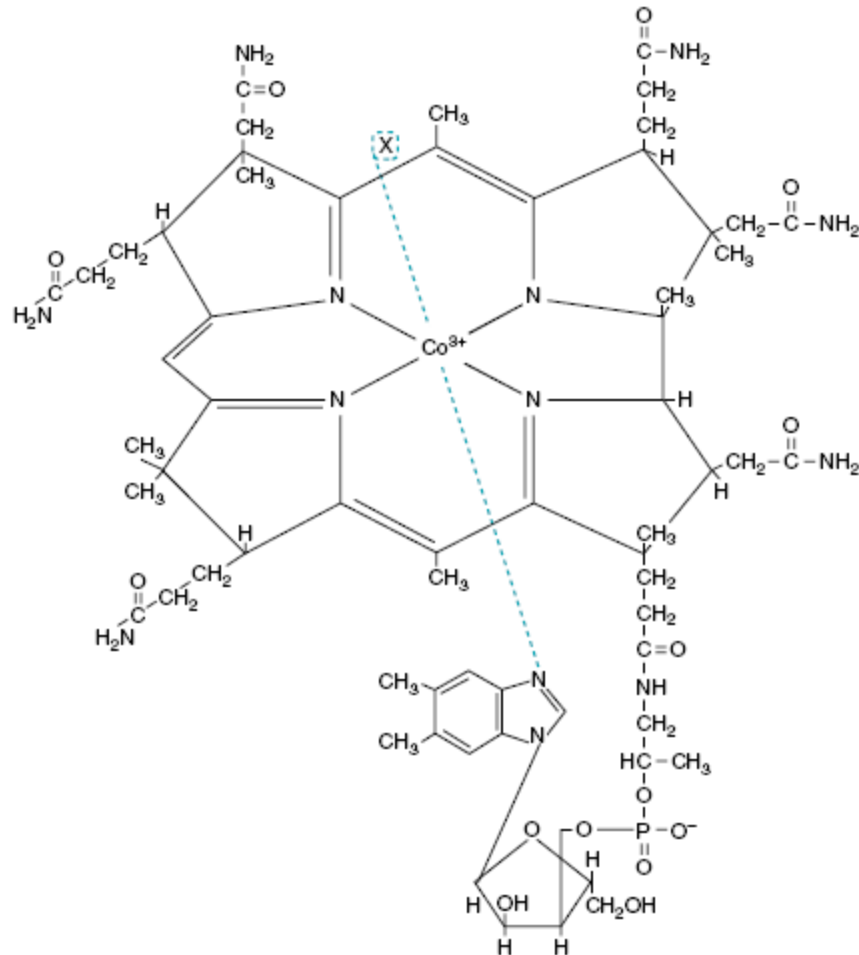


Prenos jednog C atoma sa N5, N10 metilen FH4 na dUMP pri čemu nastaje dTMP



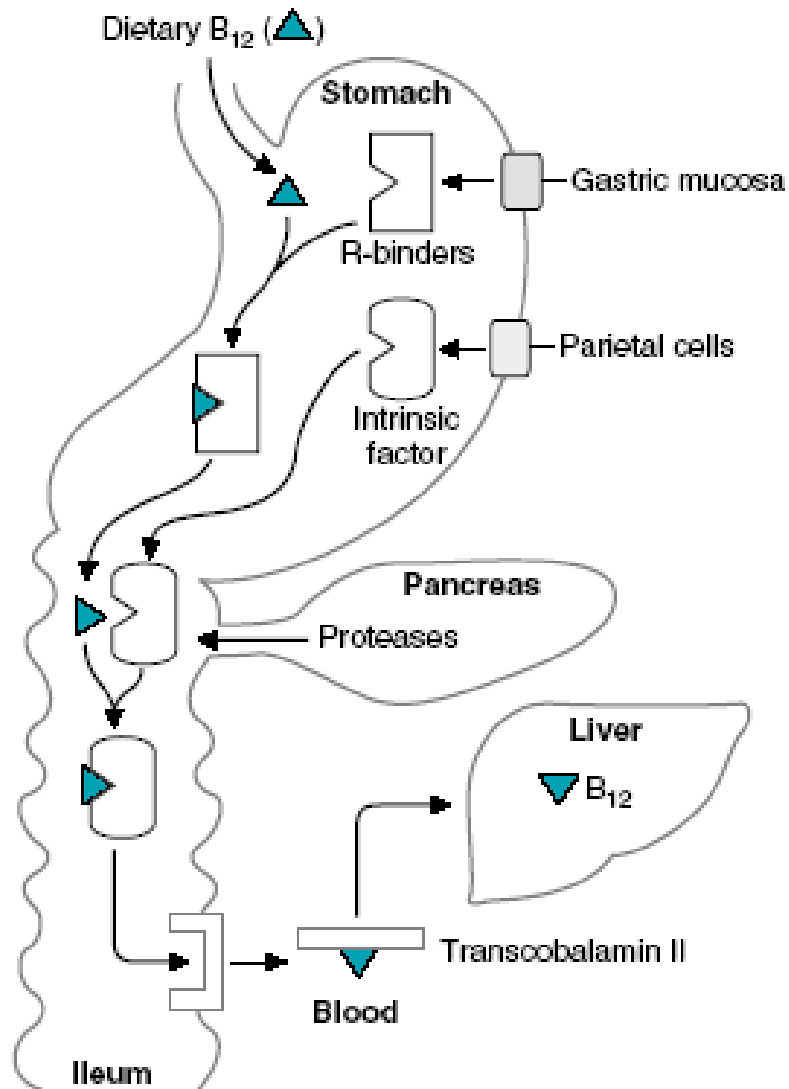
FH₂ se redukuje u FH₄ dejstvom dihidrofolat reduktaze a FH₄ se prevodi u N⁵, N¹⁰ metilen FH₄ u prisustvu serina kao donora jednog C atoma. Prikazano je dejstvo antimetabolita koji inhibiraju sintezu timidina, Metotreksat inhibira dihidrofolat reduktazu.

Vitamin B12



X= 5-deoksiadenozin u deoksiadeozinkobalaminu; X=CH₃ u metilkobalaminu;
X = CN u cijankobalaminu (komercijalni oblik u tabletama vitamina).

Apsorpcija, transport i čuvanje vitamina B12

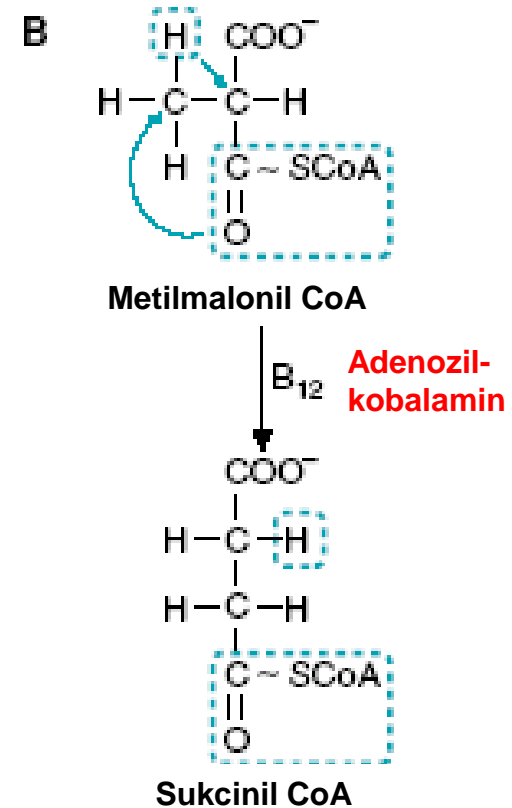
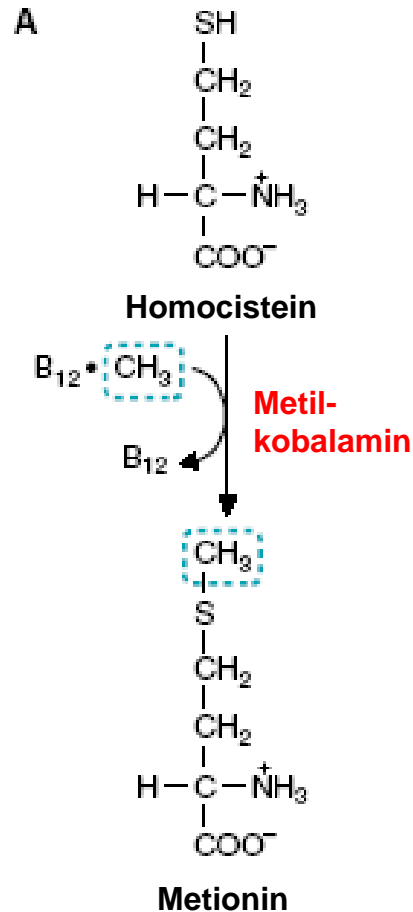


B12 koji je unet hranom se vezuje sa R-transporter (~~haptokorin-transkobalamin I~~) u želudcu putuje duž digestivnog trakta, gde se R-transporter razlaže dejstvom proteaza pankreasa.

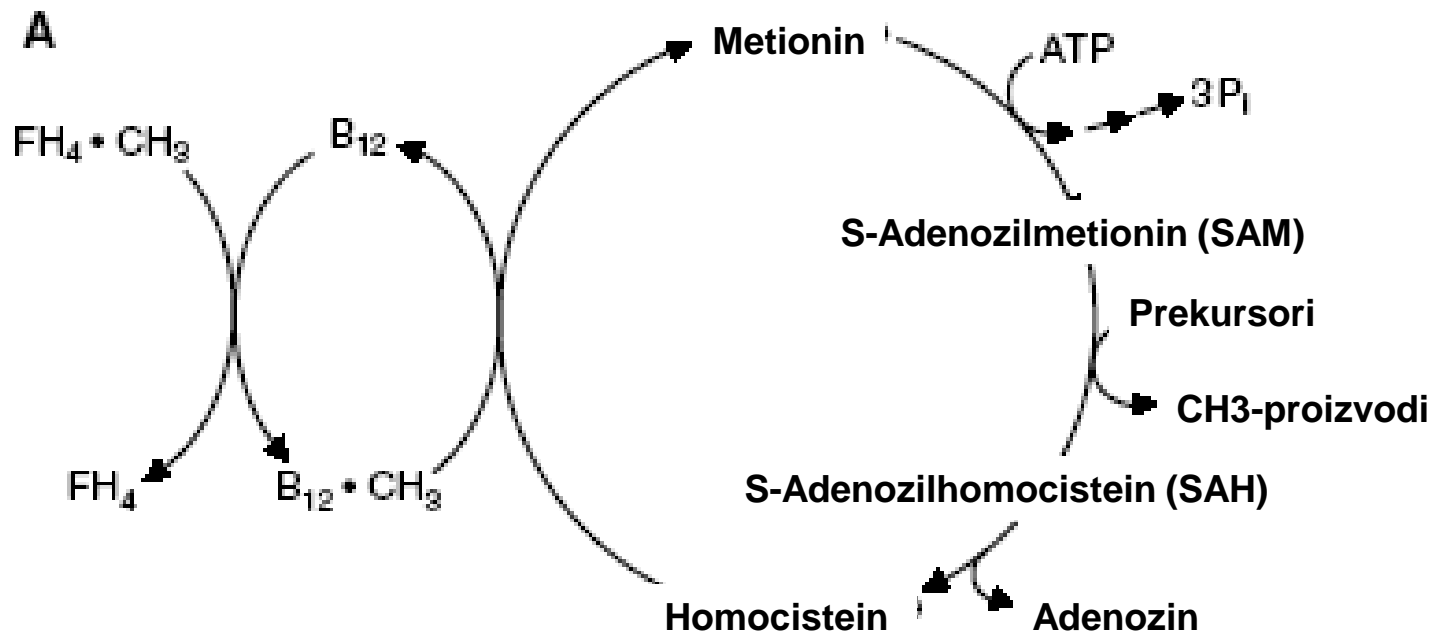
Slobodan B12 se tada vezuje za haptokorin, pa pošto se odvoji od njega, vezuje se za unutrašnji faktor (engl, intrinsic factor, IF).

B12 se apsorbuje u ileumu (internalizacija kompleksa B12 i IF) i u enterocitu se vezuje za transkobalamin II (TC) i prenosi se do jetre, gde se B12 čuva (50%).

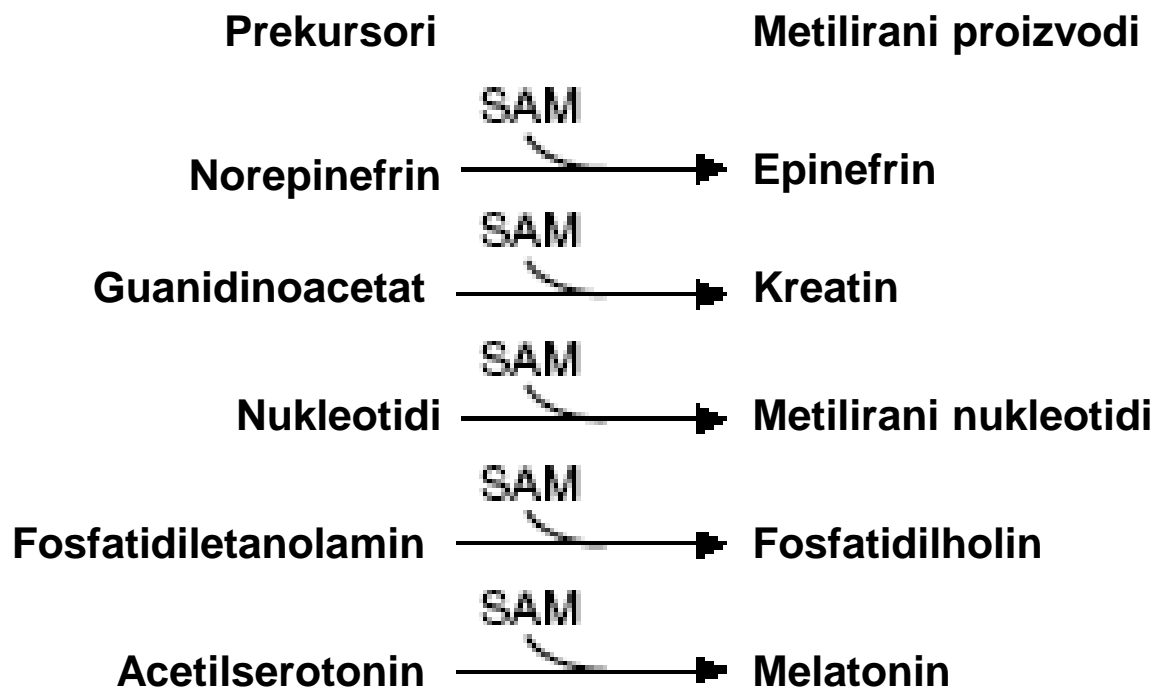
Dve reakcije u kojima učestvuje vitamin B12



Šematski prikaz povezanosti FH4, B12, i SAM



Povezanost između FH4, B12 i SAM



Neke specifične reakcije za koje je neohodan SAM.

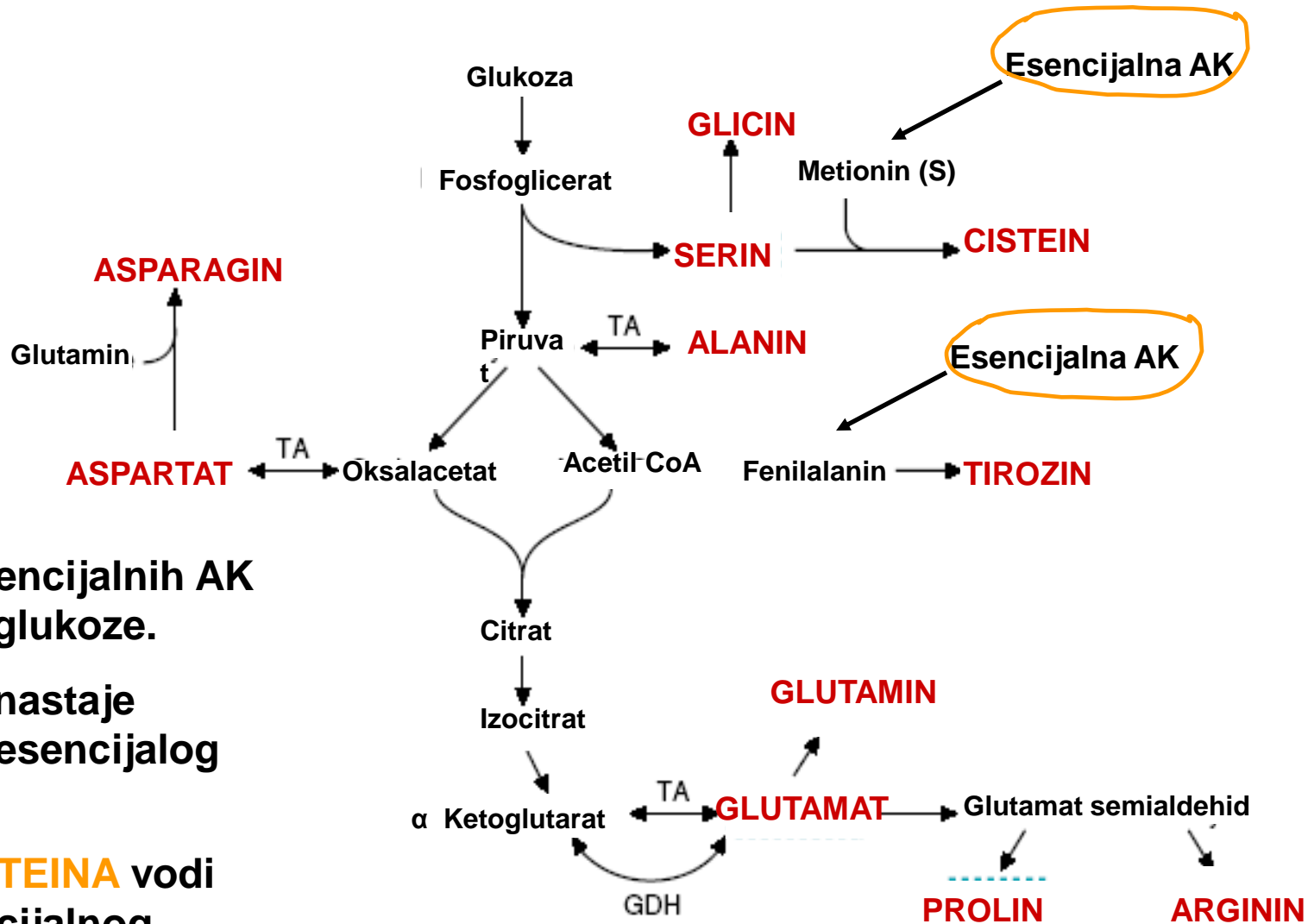
Metabolizam AK

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 u 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; triptofana; tirozina). Sintetiše se iz GTP-a aktivnošću GTP ciklohidrolaze.

-
- **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.

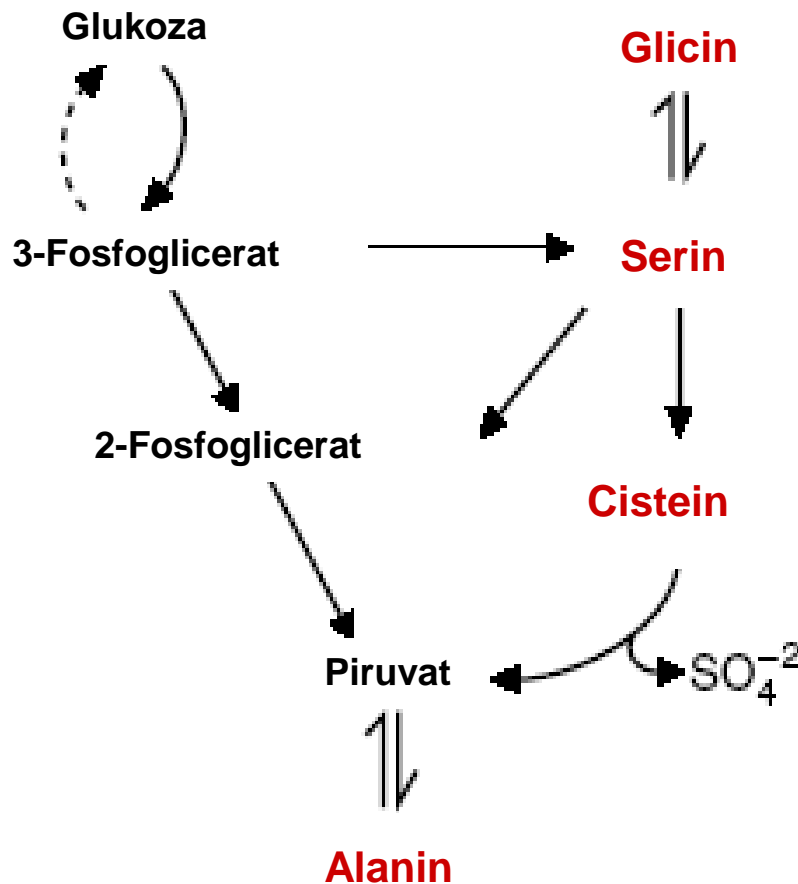
11. AK **TIROZIN** nastaje hidroksilacijom esencijalog **FENILALANINA**

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

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



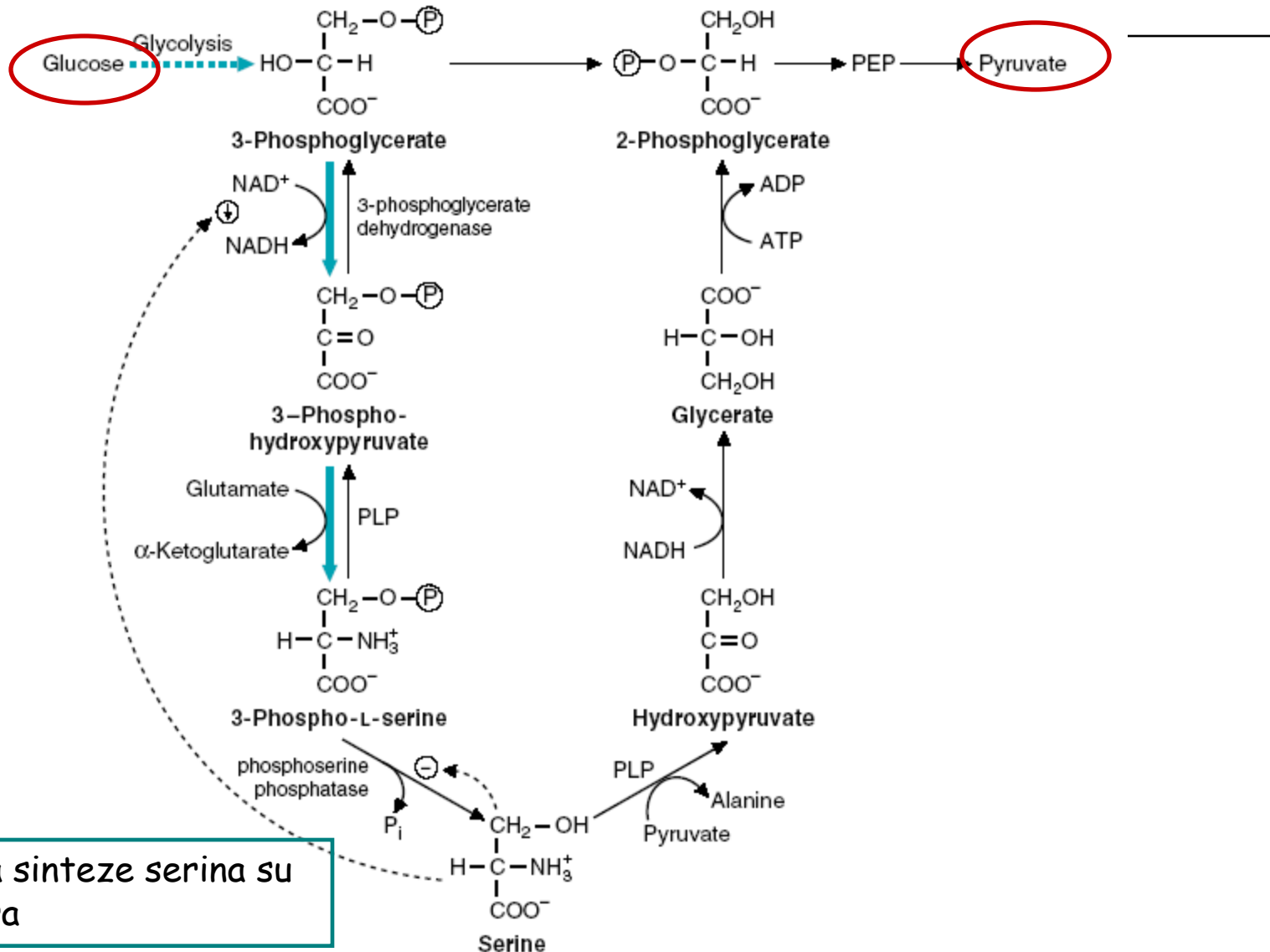
Serin nastaje iz 3-fosfoglicerata

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

Alanin nastaje transaminacijom piruvata

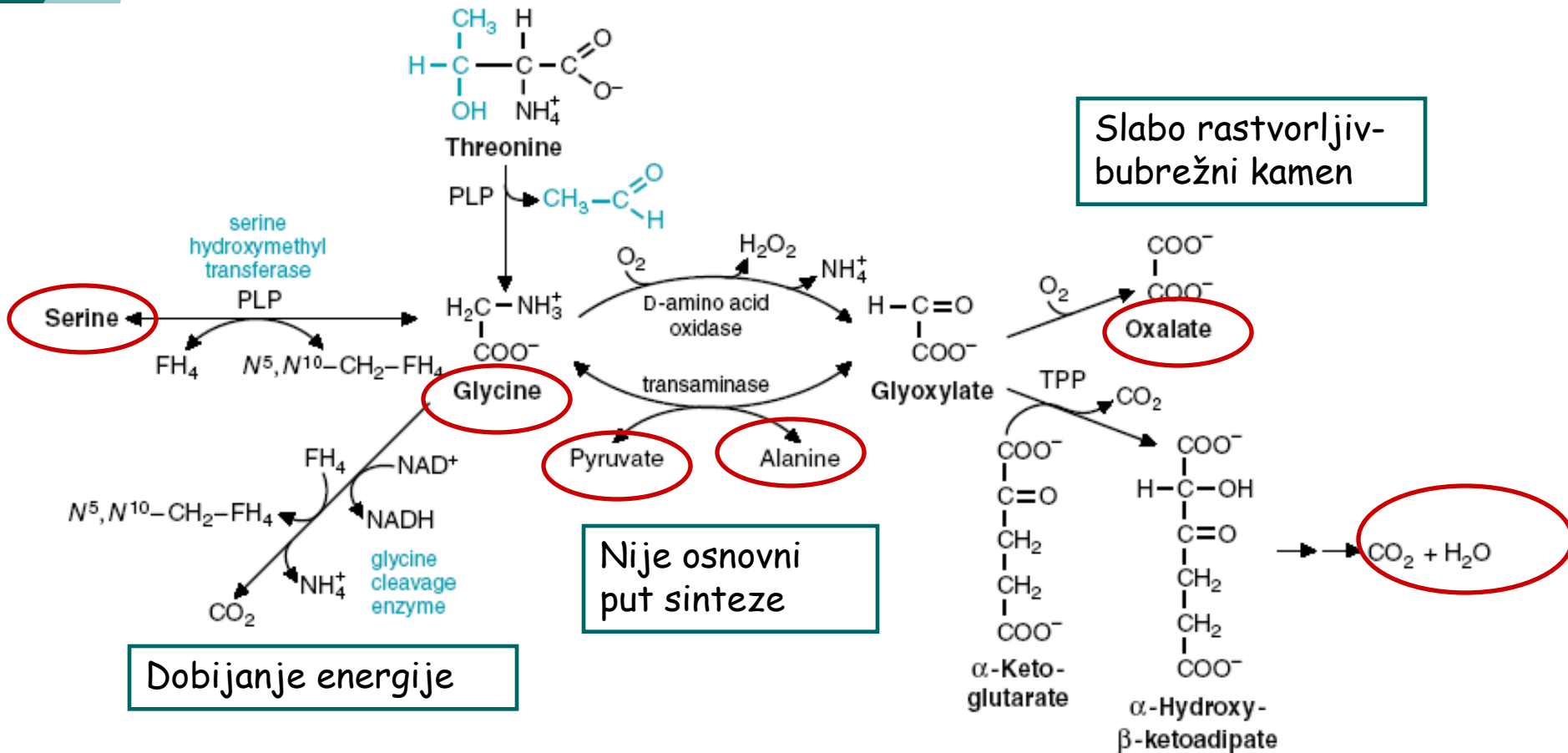
Ugljenovodonični kostur koji nastaje prilikom razgradnje ovih AK se prevodi u intermedijere glikolize-**GLUKOGENE AK**

SINTEZA I RAZGRADNJA SERINA

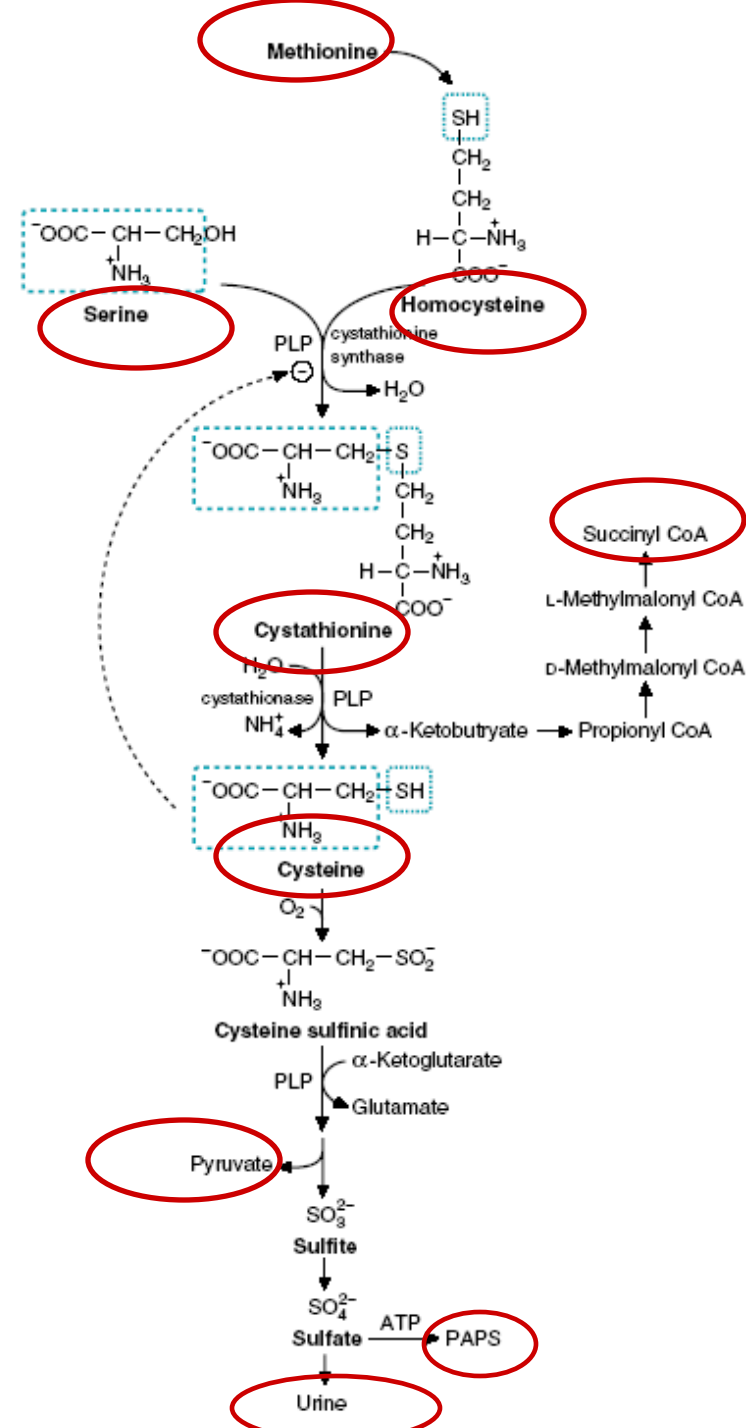
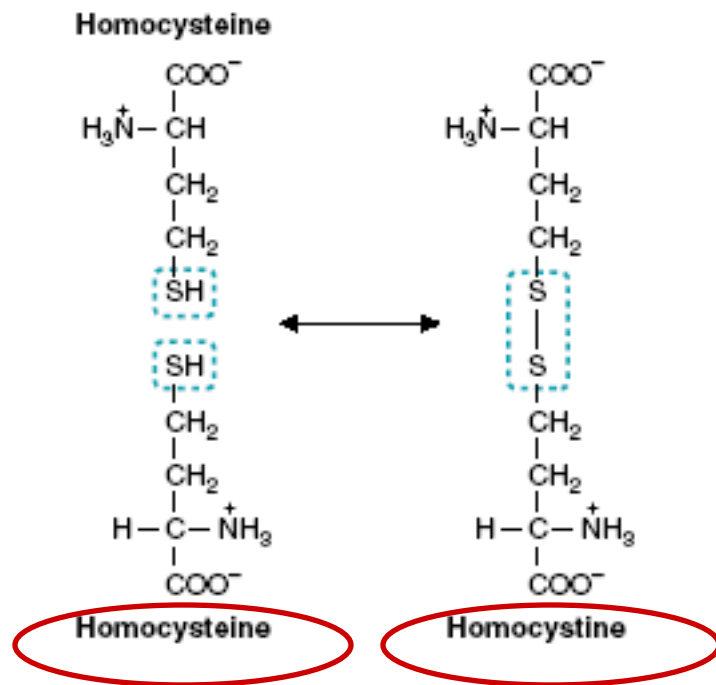


Glavna mesta sinteze serina su bubreg i jetra

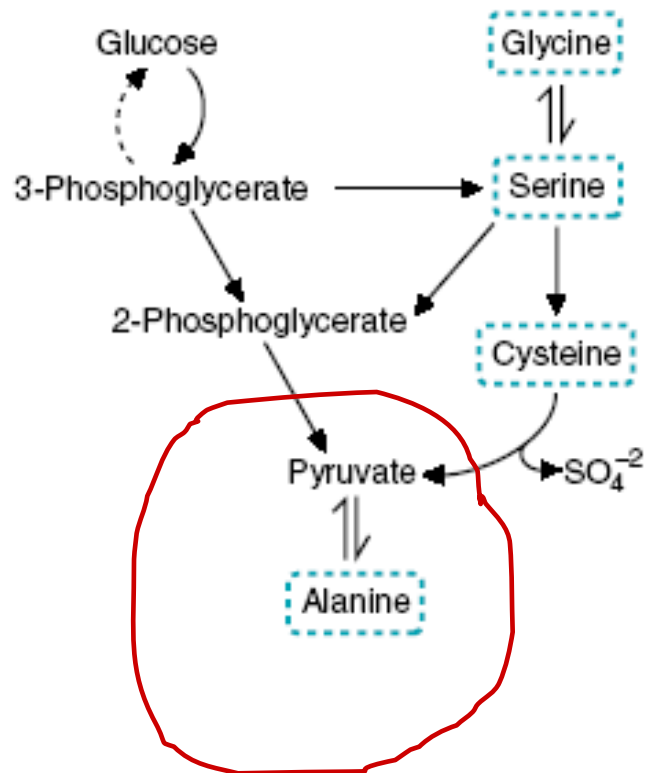
SINTEZA I RAZGRADNJA GLICINA



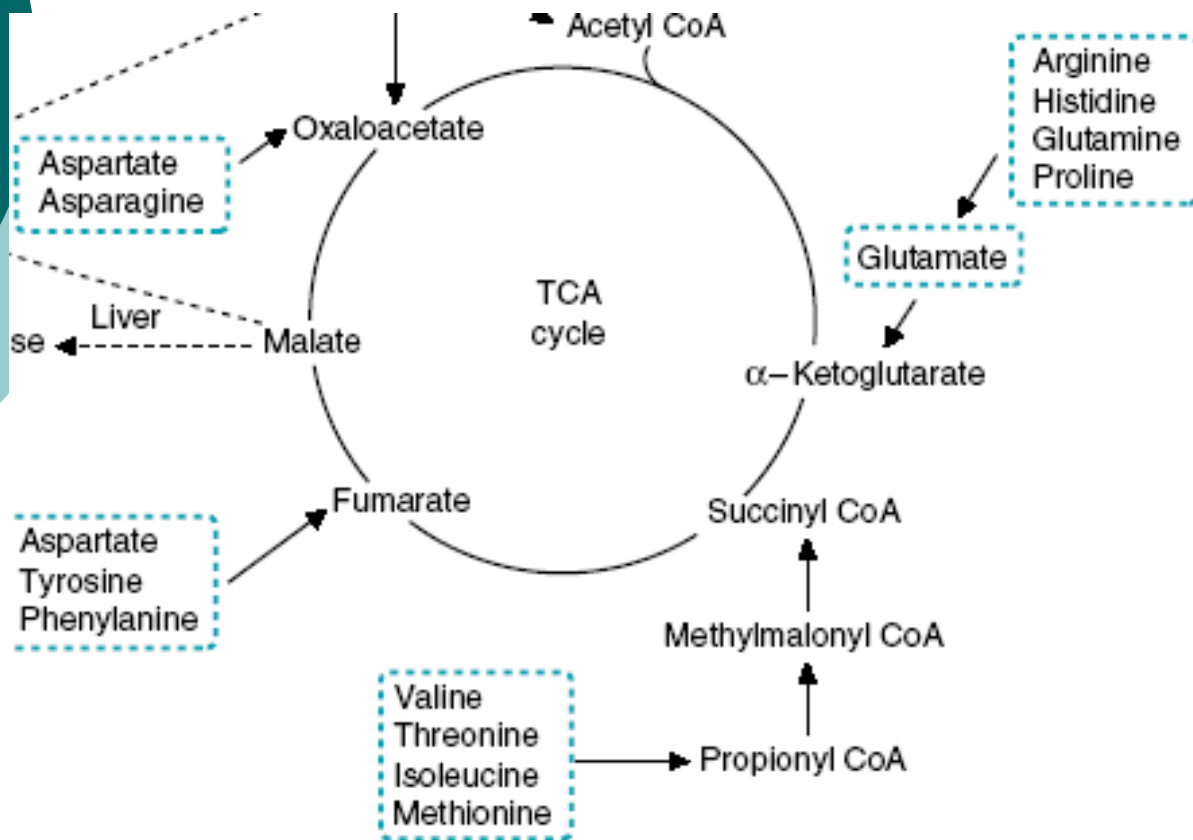
SINTEZA I RAZGRADNJA CISTEINA



SINTEZA I RAZGRADNJA ALANINA

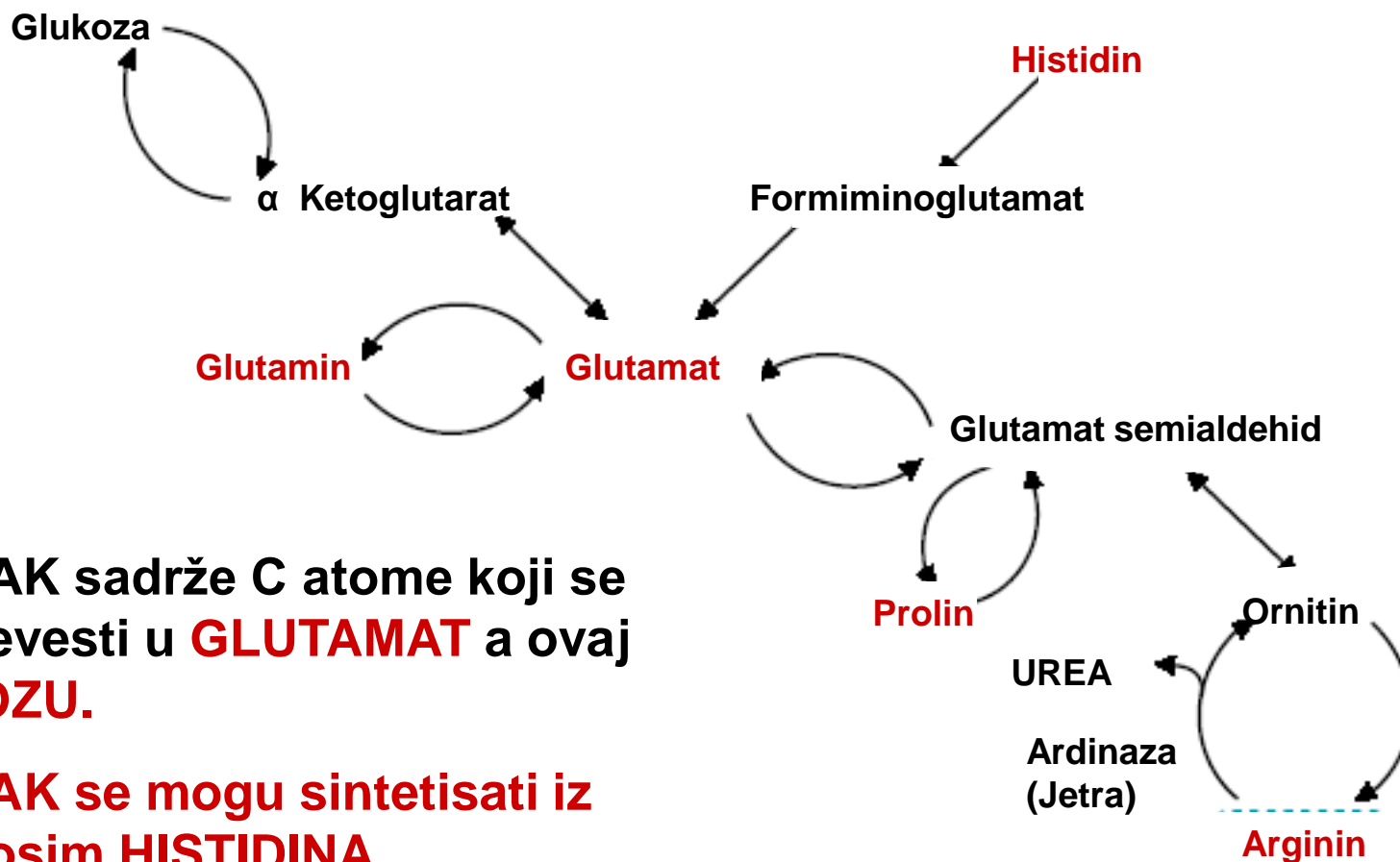


AMINO KISELINE VEZANE ZA INTERMEDIJERE CIKLUSA TRIKARBONSKIH KISELINA



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

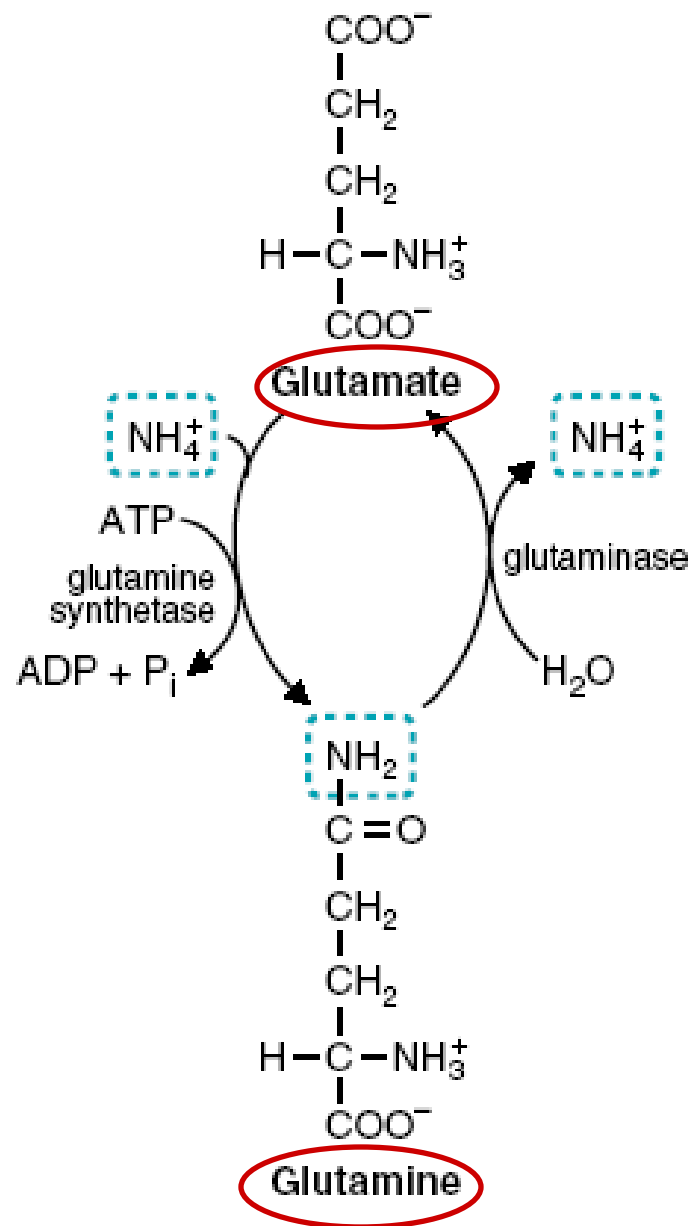


Sve ove AK sadrže C atome koji se mogu prevesti u **GLUTAMAT** a ovaj u **GLUKOZU**.

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

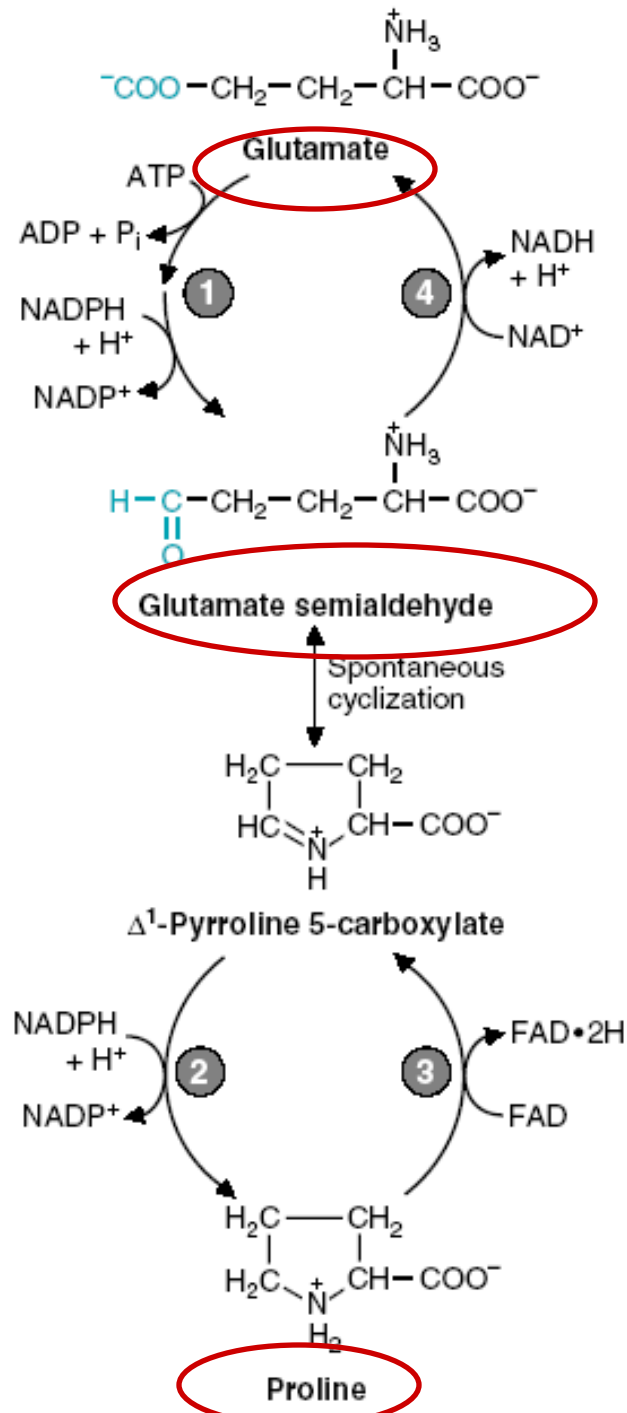
SINTEZA I RAZGRADNJA GLUTAMINA

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.



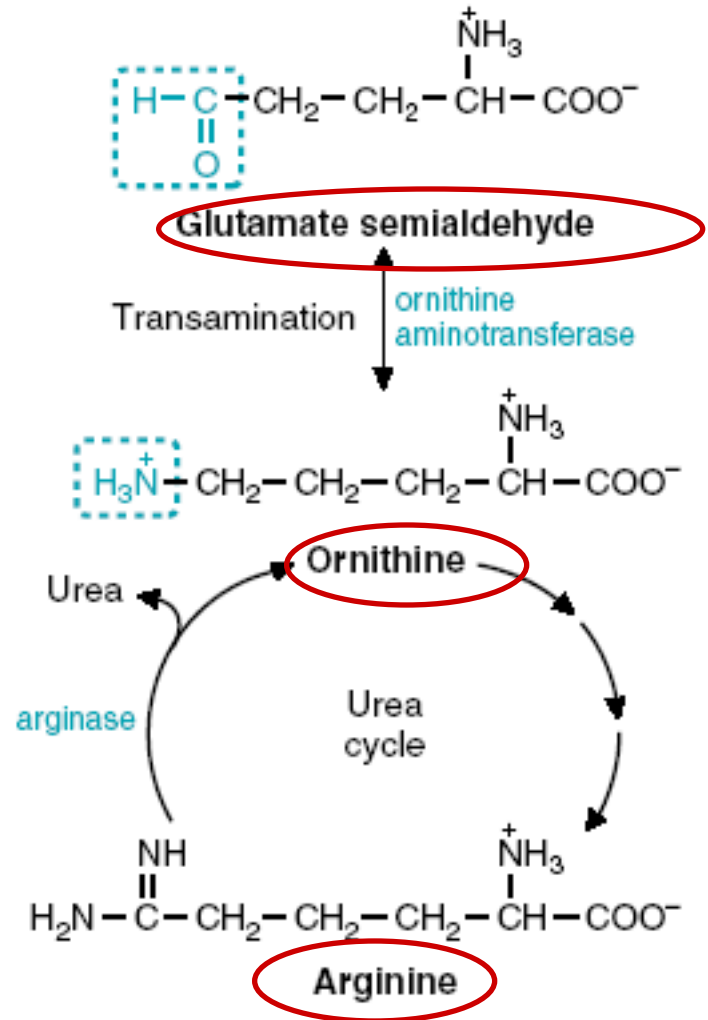
SINTEZA I RAZGRADNJA ARGININA

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.

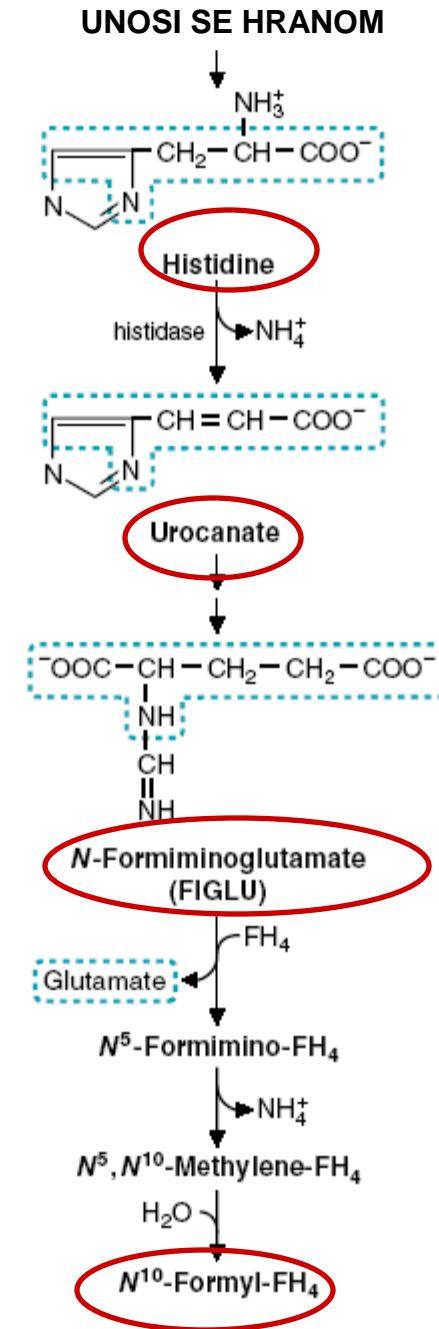


RAZGRADNJA HISTIDINA

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)

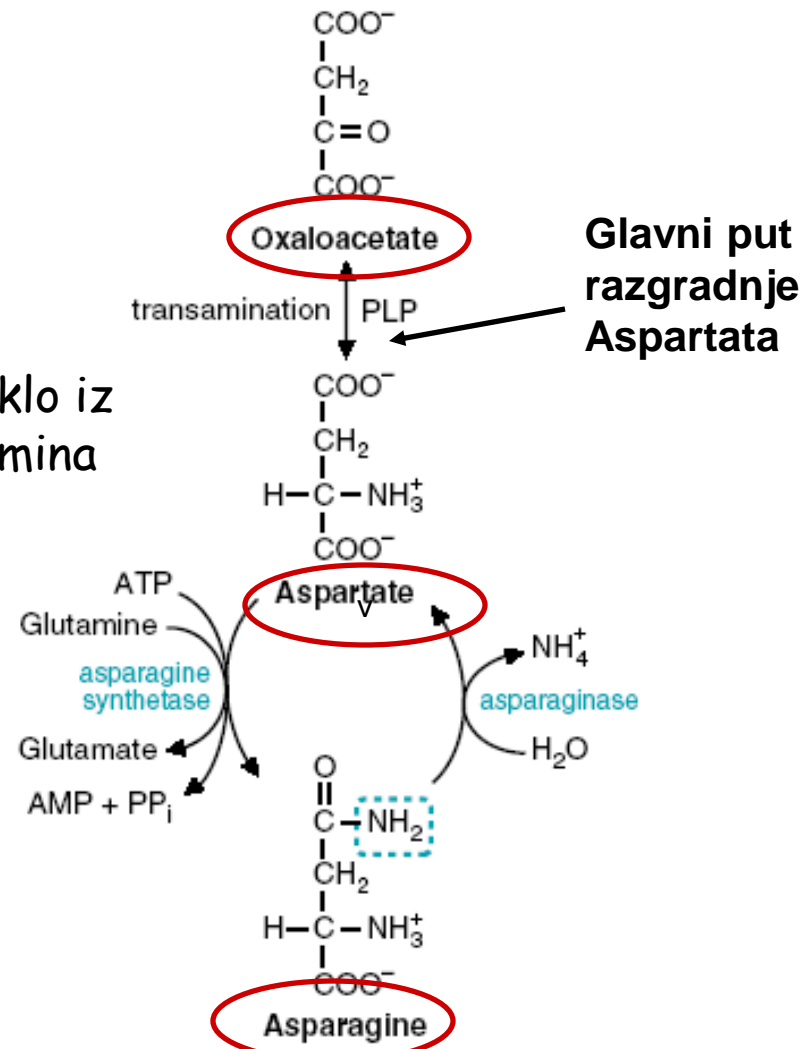


AMINOKISELINE OD KOJIH NASTAJE FUMARAT-ASPARTAT, TIROZIN I FENILALANIN

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

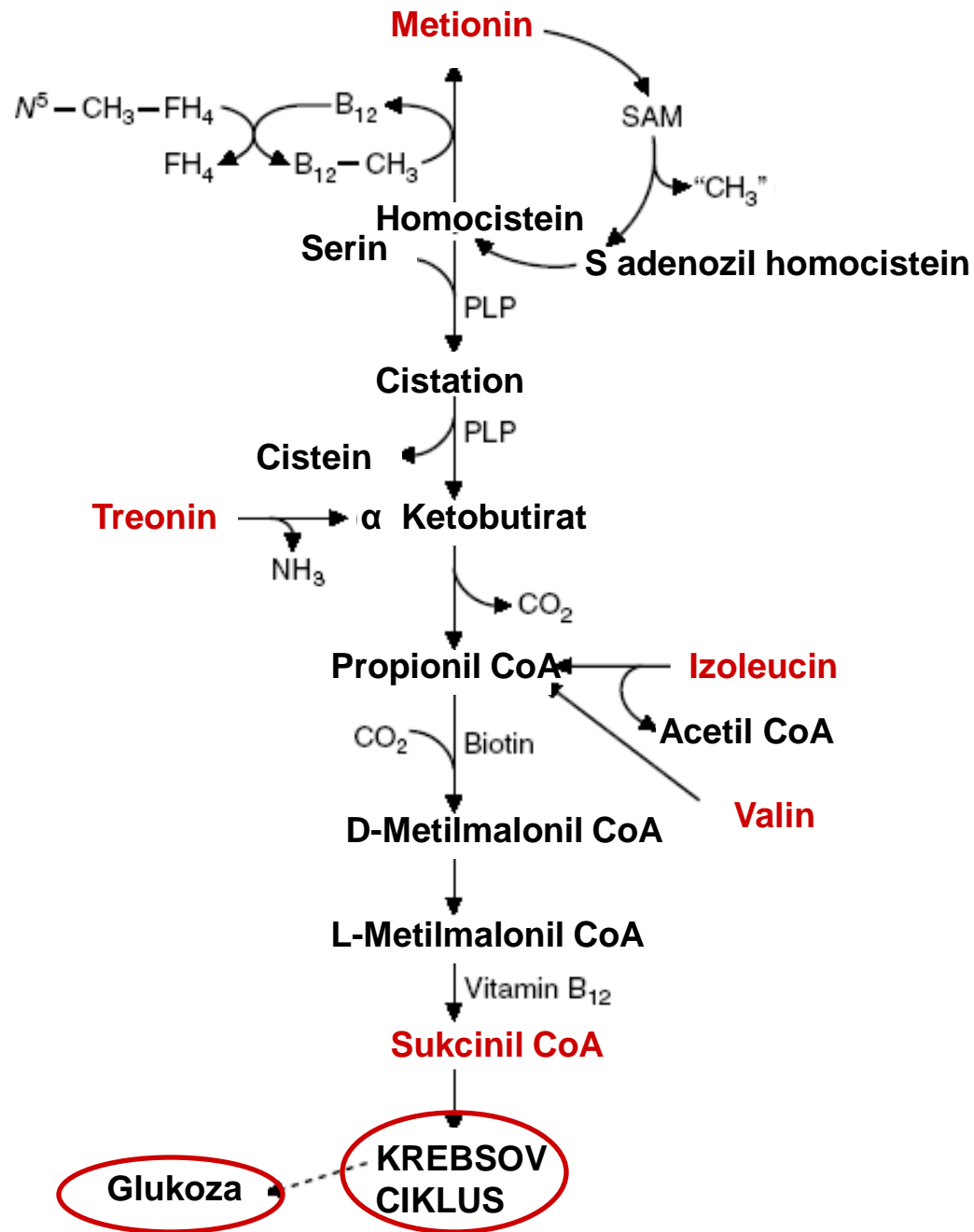
1. ASPARTAT

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.

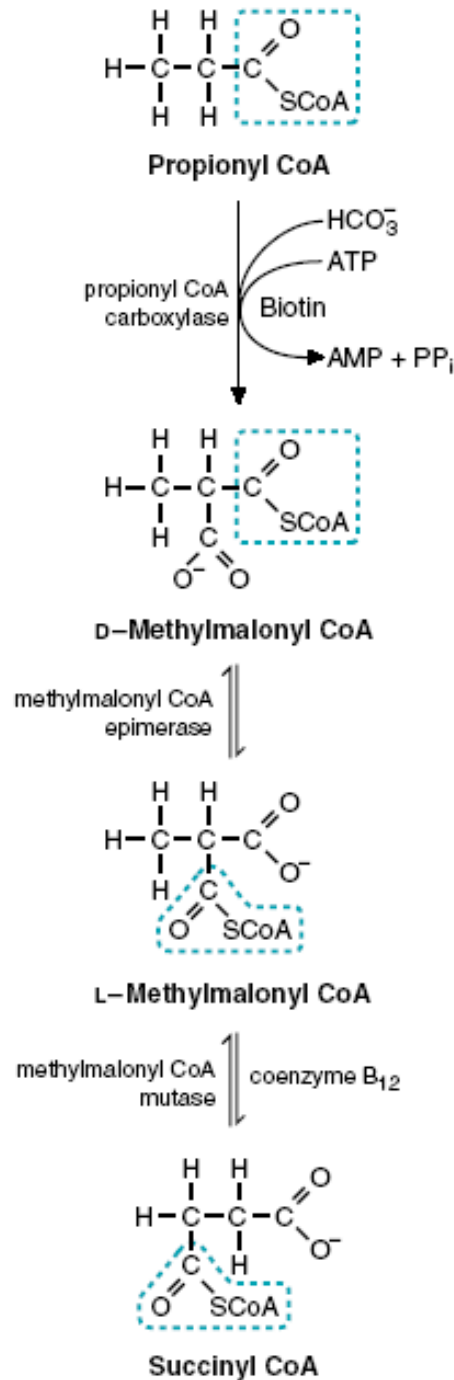
2. FENILALANIN I TIROZIN

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

Ovo su
ESENCIJALNE AK

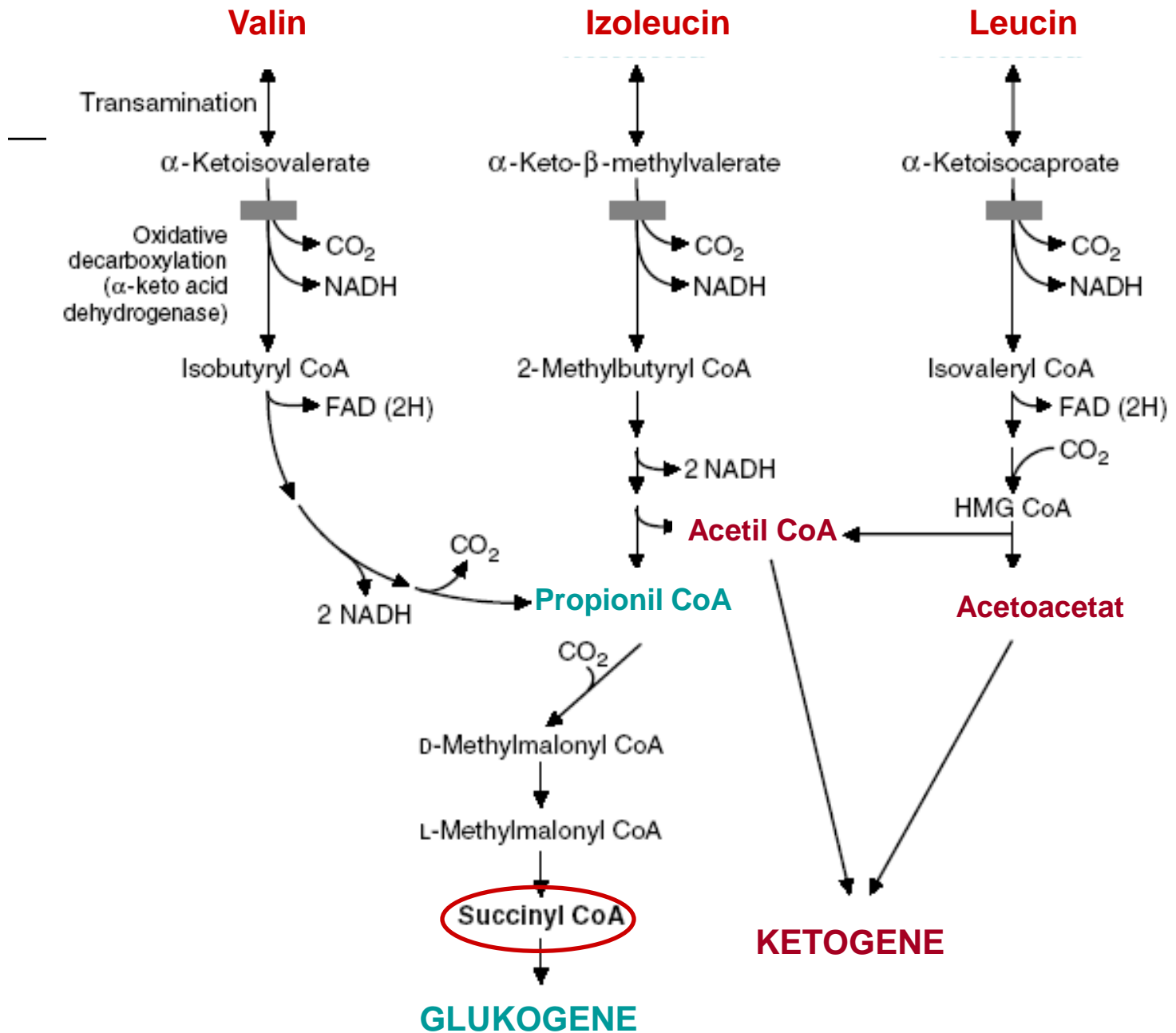


AMINO KISELINE KOJE SE PREVODE U SIKCINIL CoA



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

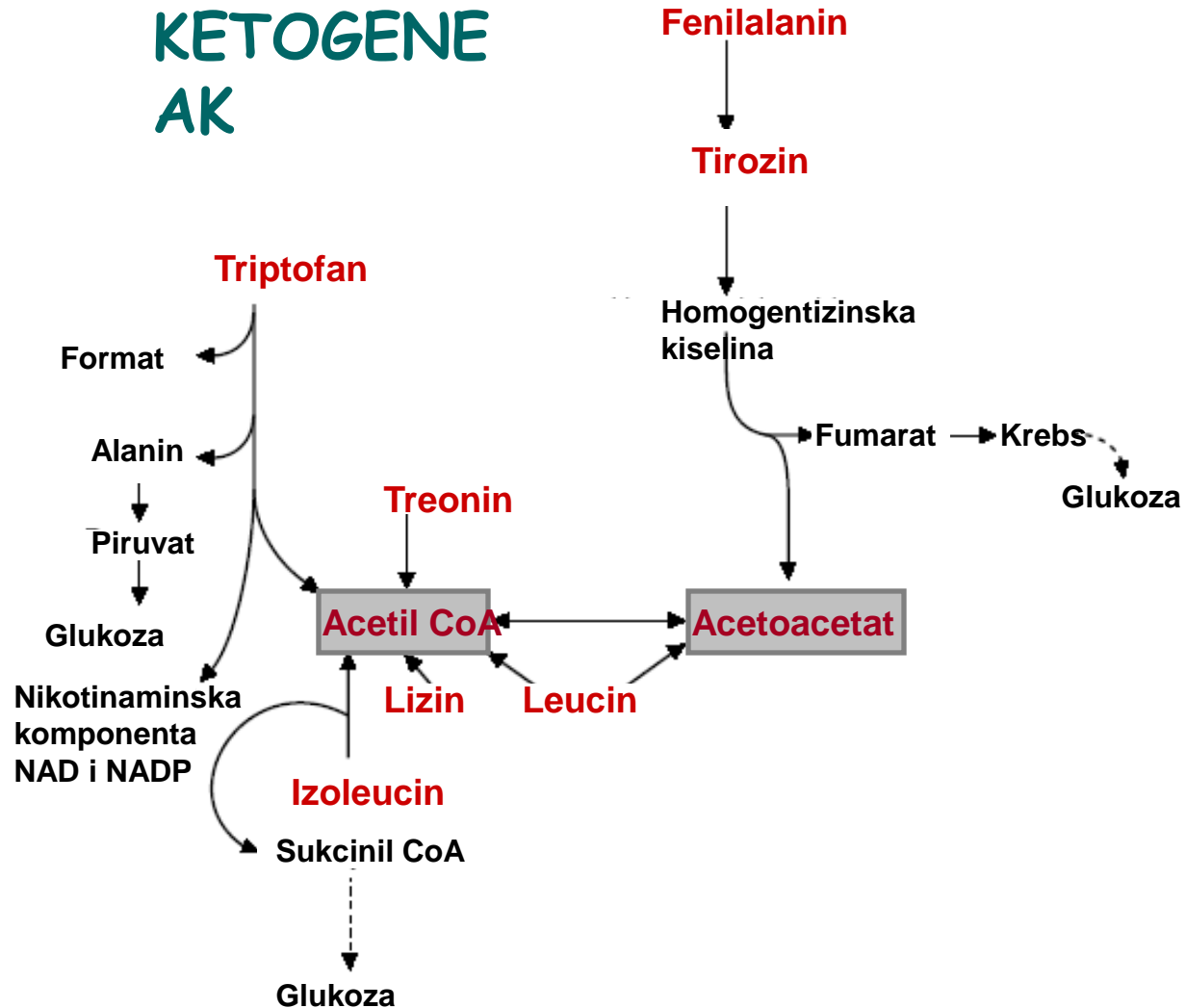
Razgradnja razgranatih amino kiselina



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.

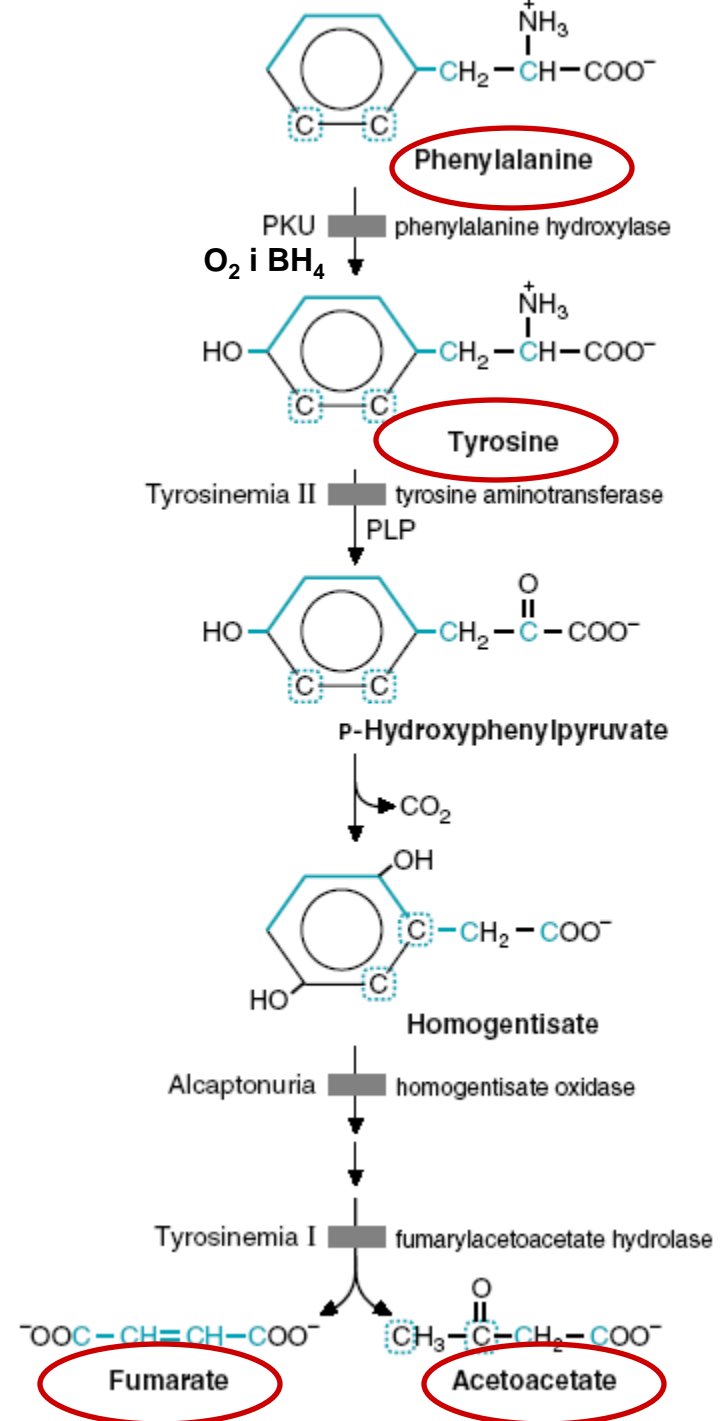
Izoleucin, treonin i aromatične (fenilalanin, tirozin i triptofan) se prevode u jedinjenja koja dalje daju i glukozu i acetilCoA ili acetoacetat. Leucin i lizin se ne prevode u glukozu; one se prevode samo u acetil CoA i acetoacetat.



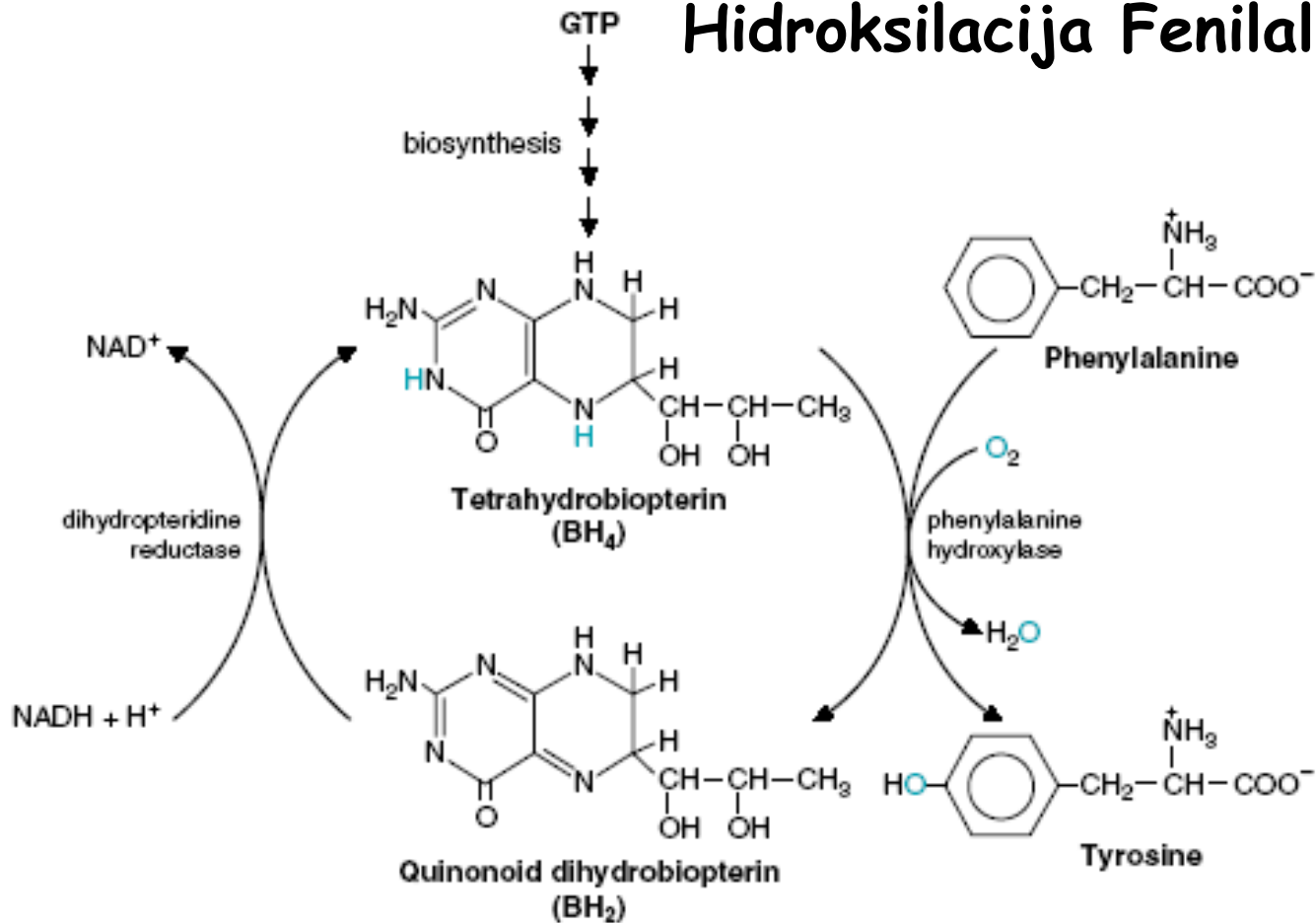
RAZGRADNJA FENILALANINA I TIROZINA

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.

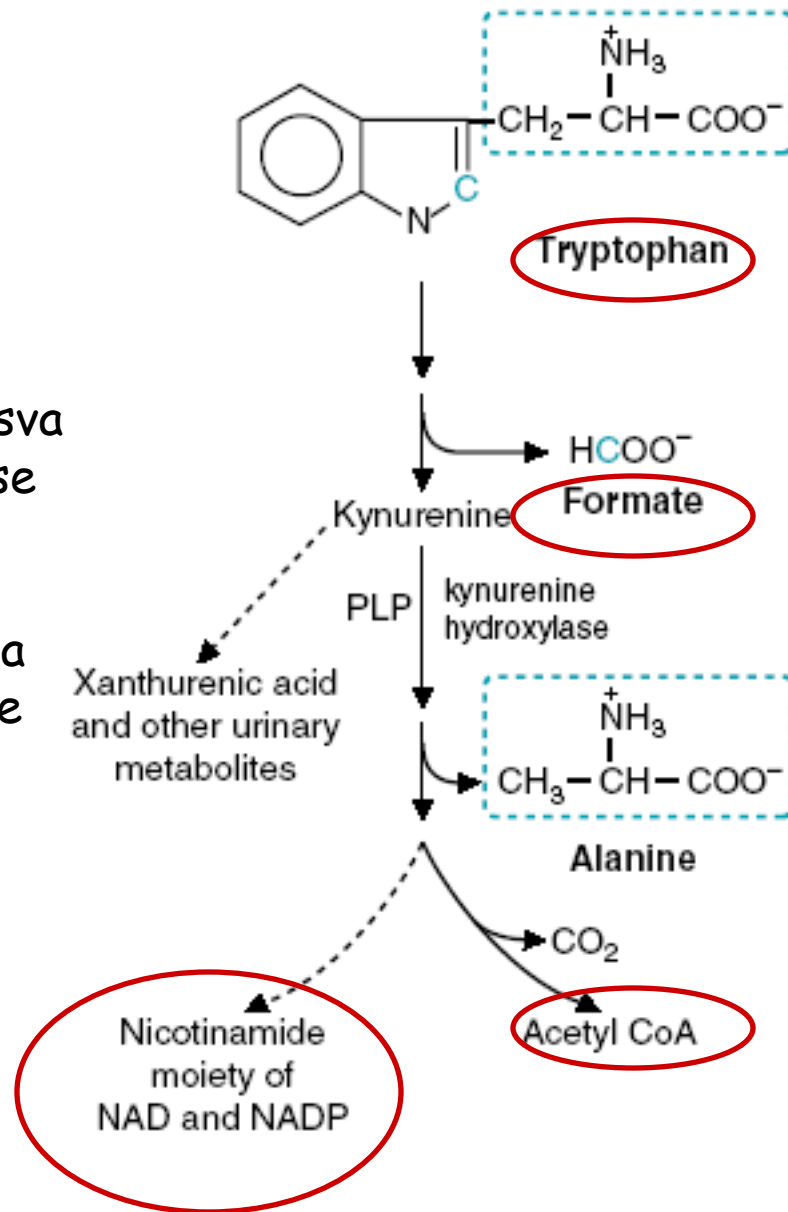
Kofaktor je tetrahydrobiopterin (BH₄), koji se oksiduje u dihydrobiopterin (BH₂), i mora se ponovo redukovati u BH₄ kako bi se omogućilo dalje prevođenje fenilalanina u tirozin. BH₄ se sintetisuje u organizmu iz GTP.

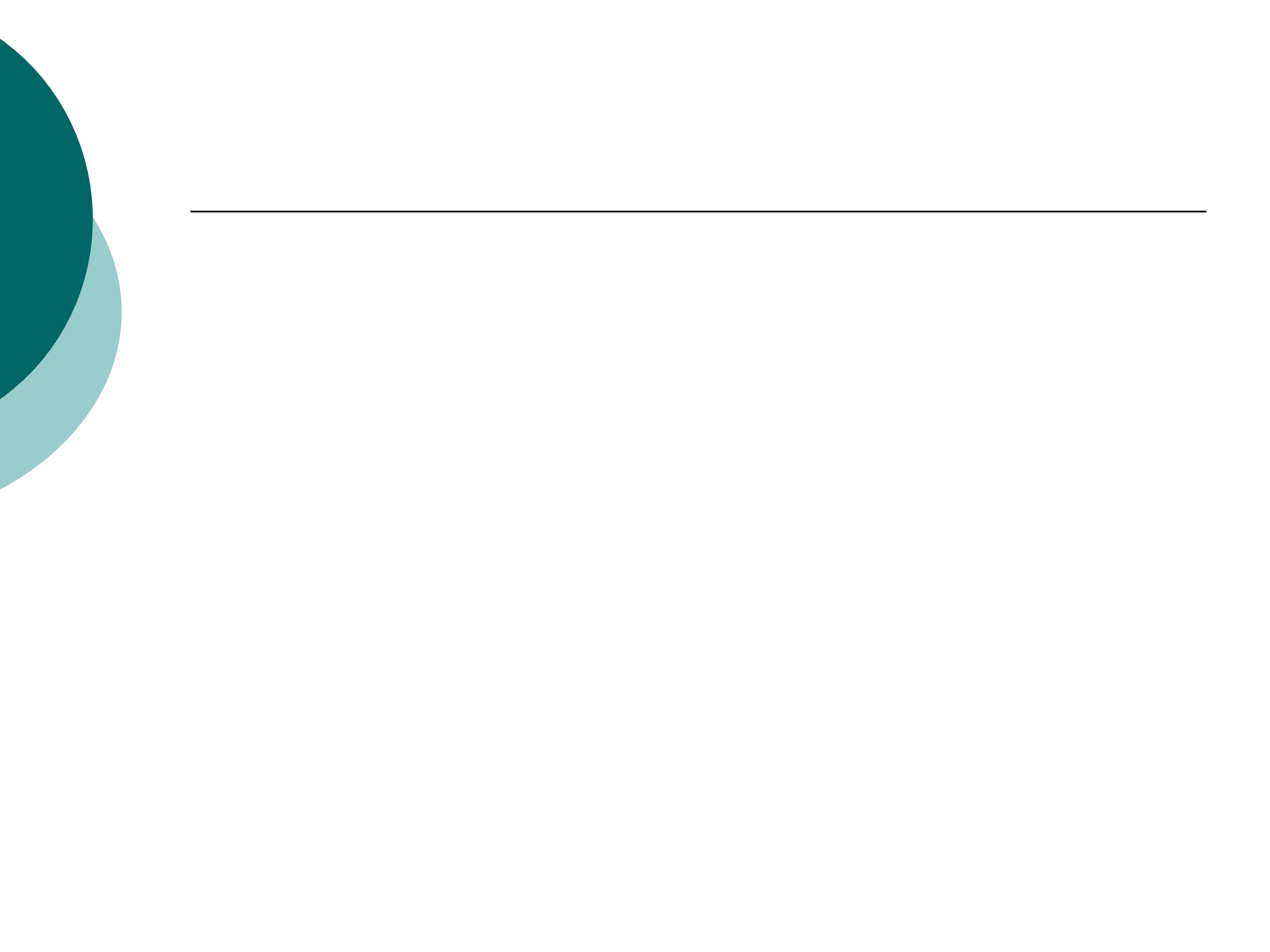
Fenilketonurija-deficit hidroksilaze fenilalanina, dihydrobiopterin reduktaze ili enzima sinteze BH₄.

RAZGRADNJA TRIPTOFANA

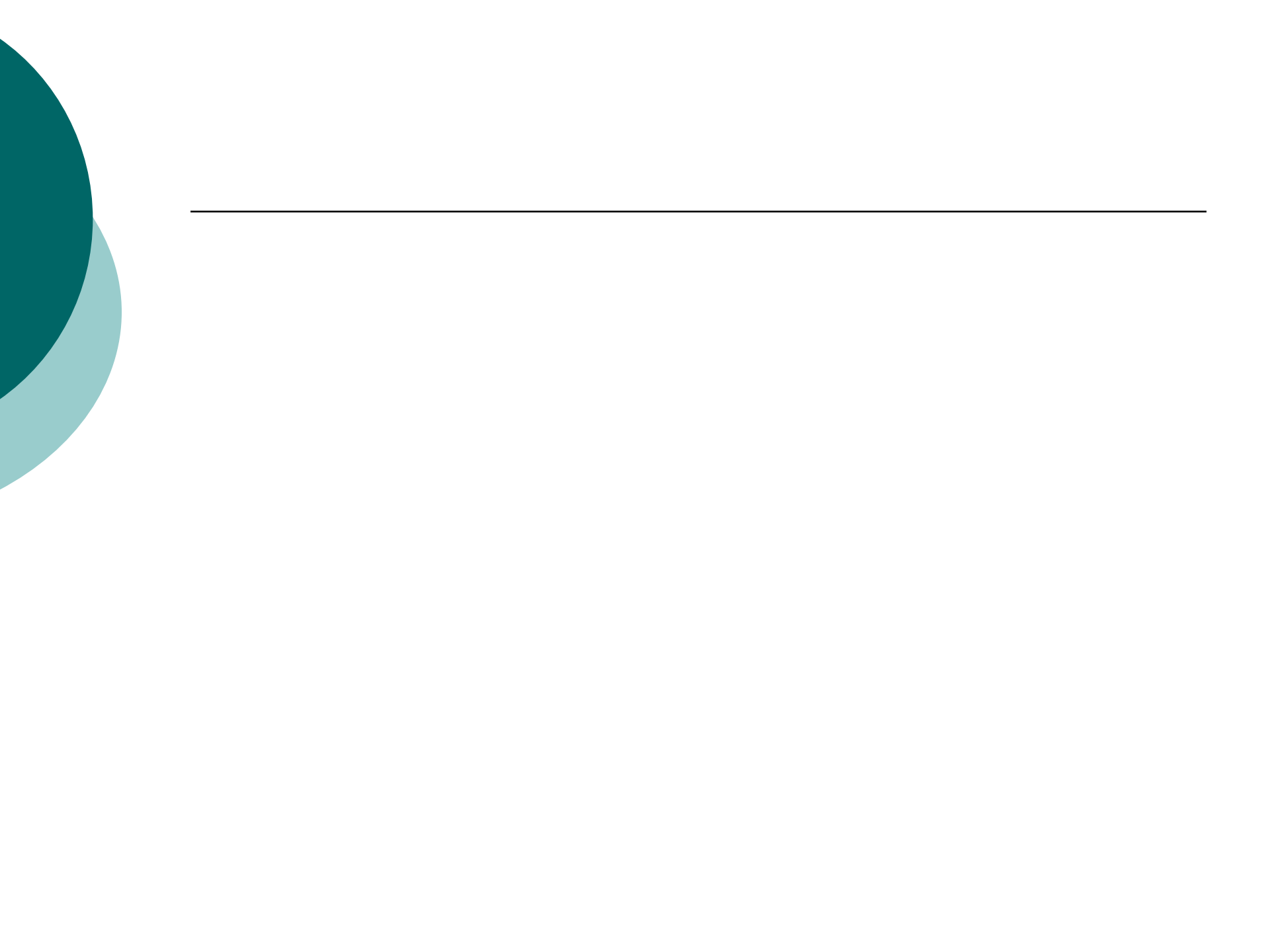
Jedan od C atoma prstena ulazi u sastava formata. Ne prstenasti deo molekula se prevodi u alanin.

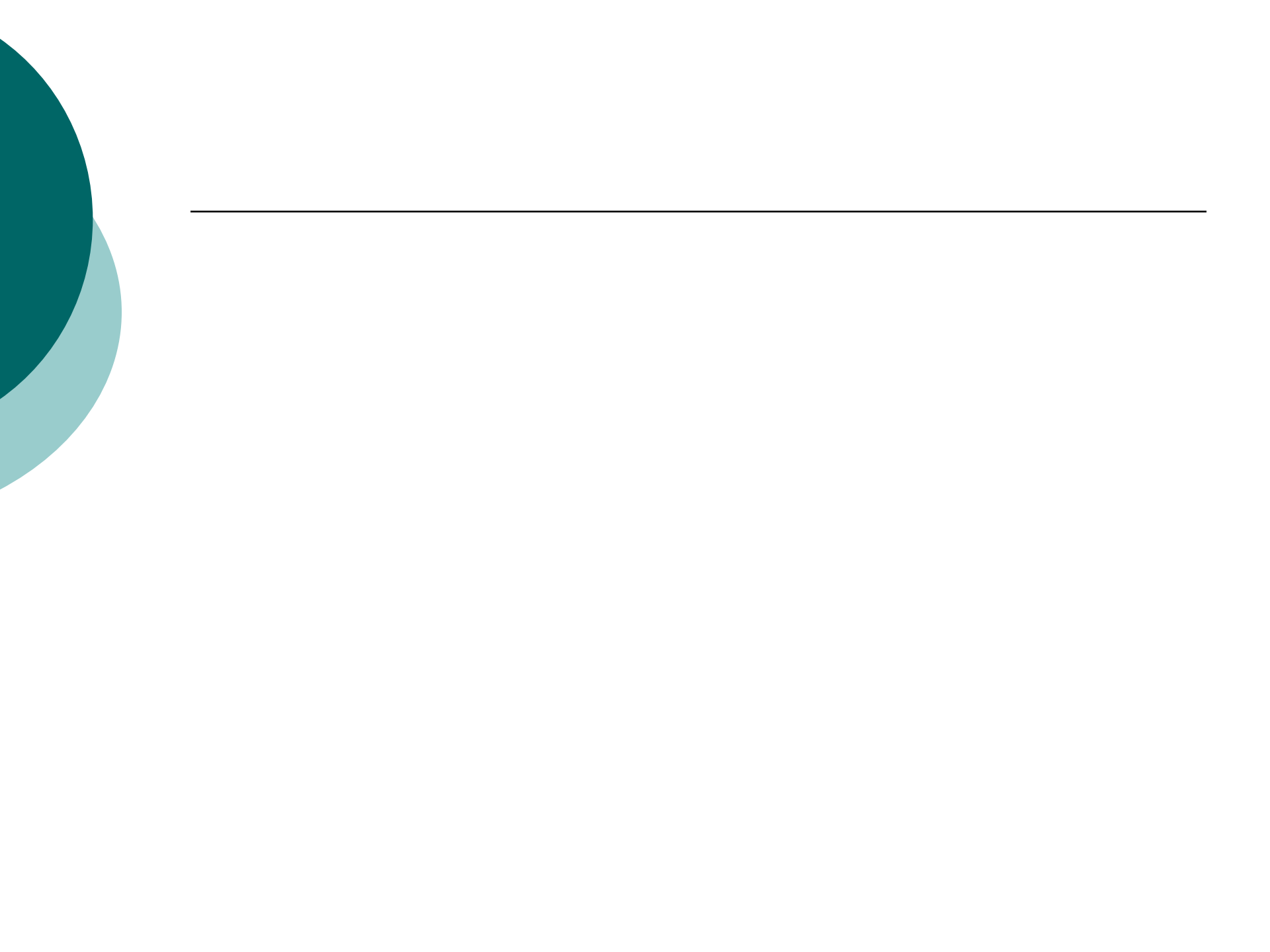
Kinurenin je intermedijat, koji može da se prevede u mnoštvo proizvoda koji se ekskretuju urinom (npr ksanturenat), razgrađuje do CO_2 i acetil CoA, ili se prevodi u nikotinamidni deo NAD i NADP, koji mogu da se sintetišu i od vitamina niacina











-
- *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	Ornitin
	Ornitin		Ciklus uree	Arginin
	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).

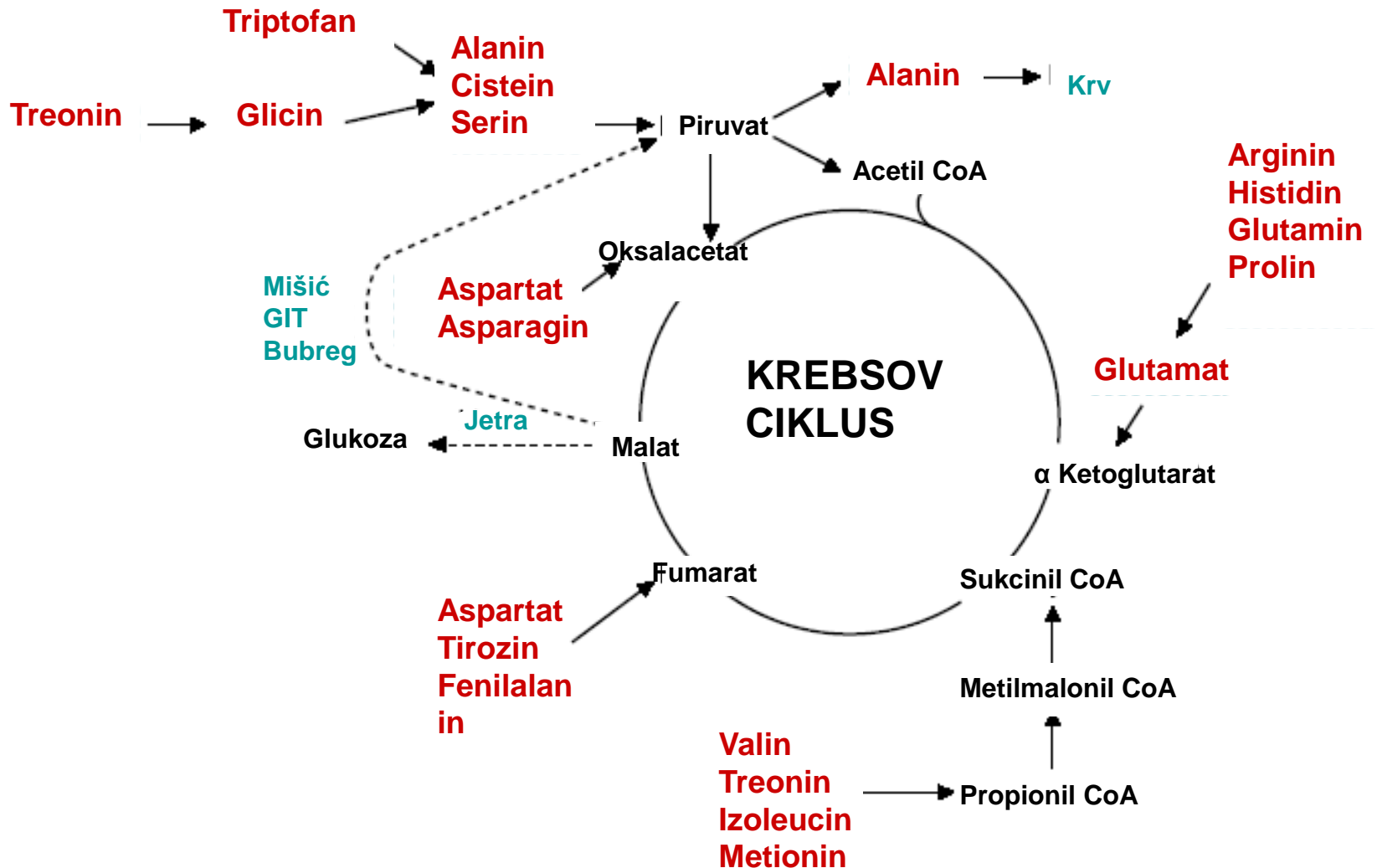
Tako se amino kiseline smatraju

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.

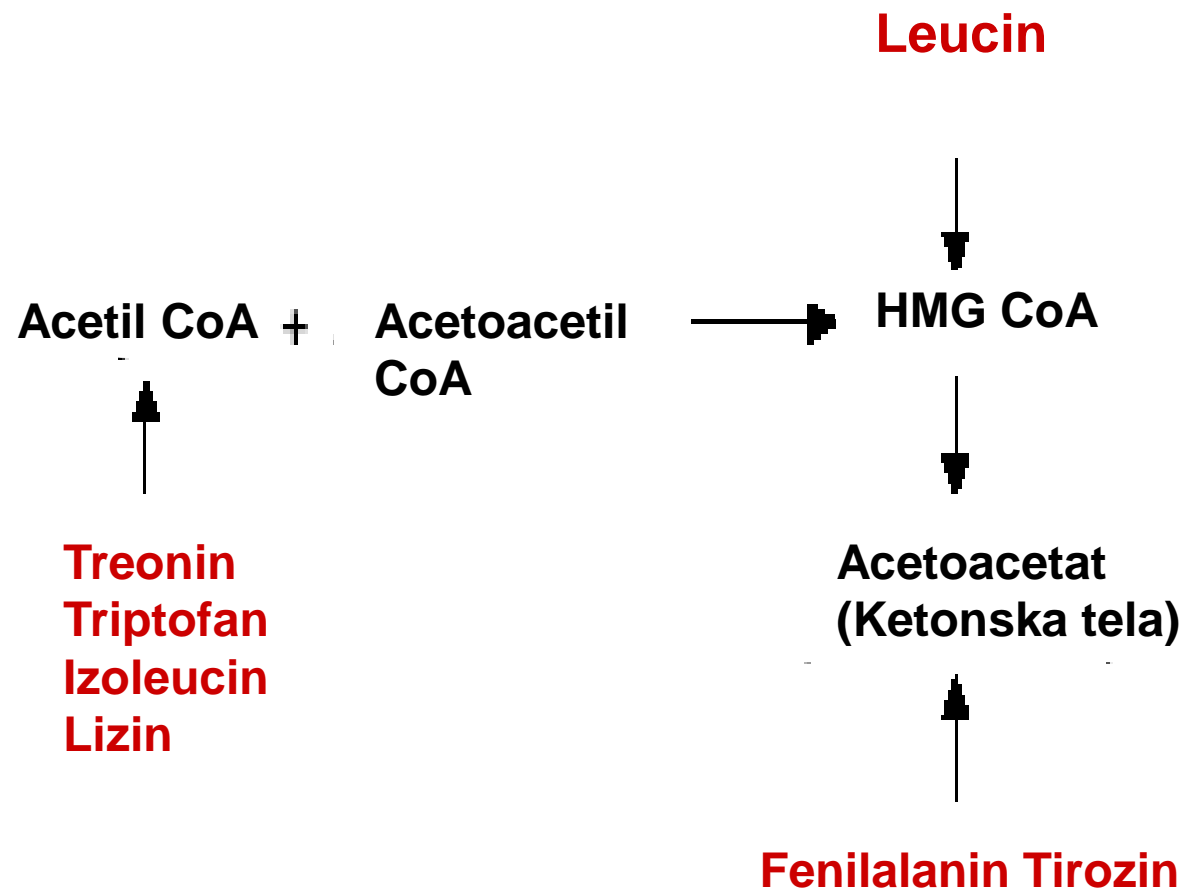
Metionin, treonin, valin, i izoleucin daju sukcinil CoA, i fenilalanin (nakon prevođenja u tirozine) daje fumarate. Pošto piruvat i međuproizvodi ciklusa TCA mogu u jetri poslužiti za sintezu glukoze, ove AK su označene kao glukogene.



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-
kisljine

Proteini
tkiva

Deaminacija

Amonijak

Keto-
kisljine

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

Metilmalonil 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