

***METABOLIZAM  
PROTEINA***

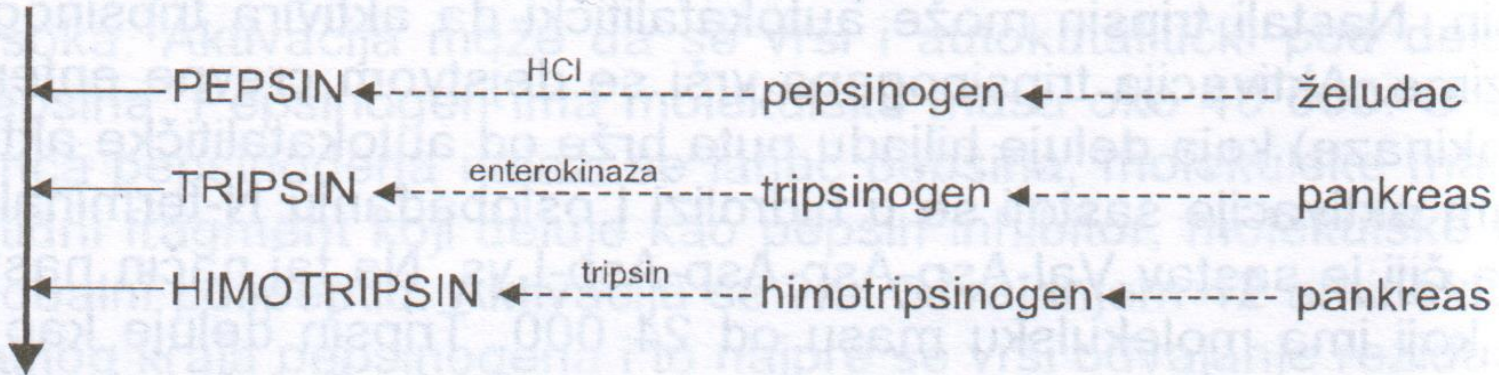
# *PREGLED METABOLIZMA AMINO KISELINA*

- ✓ Hranom unijeti proteini se razgrađuju do amino kiselina, koje se apsorbuju, 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.

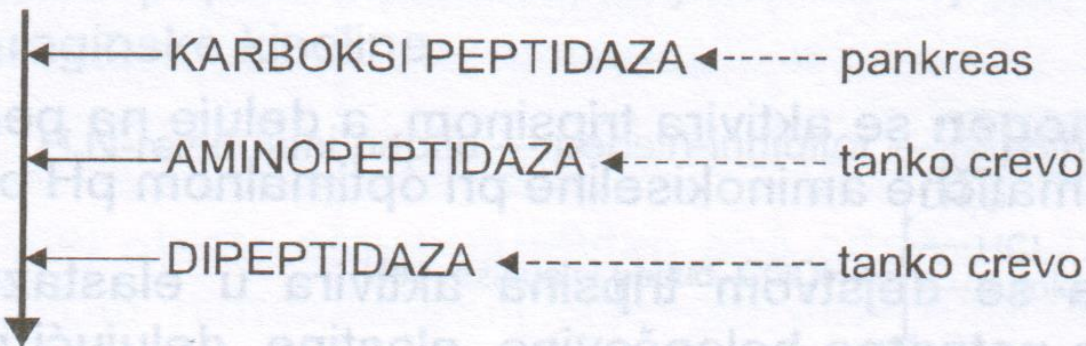
# Razgradnja proteina u gastrointestinalnom traktu

- Porijeklo proteina:
  - egzogeno (iz hrane)
  - endogeno (sekreti žlijezda digestivnog trakta, deskvamirane ćelije epitela i proteina plazme)
- Proteolitički enzimi dijele se na :
  - **Endopeptidaze** -koje djeluju u sredini polipeptidnog lanca (pepsin, tripsin i himotripsin)
  - **Egzopeptidaze** – koje odvajaju krajnje aminokiseline peptidnog lanca: karboksipeptidaze deluju na COOH kraj, dok aminopeptidaze djeluju na NH<sub>2</sub> kraj

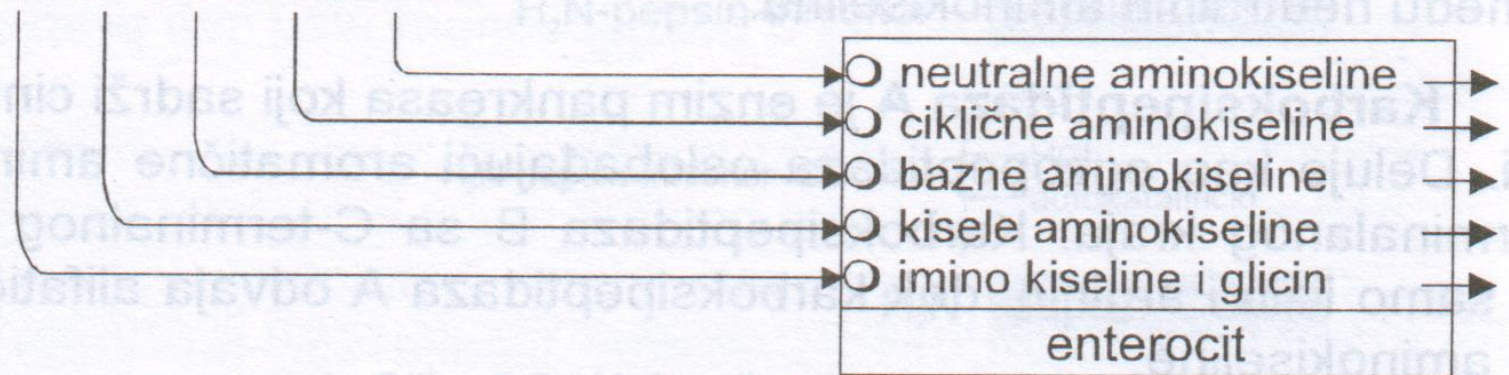
# PROTEINI



# PEPTIDI



# AMINOKISELINE



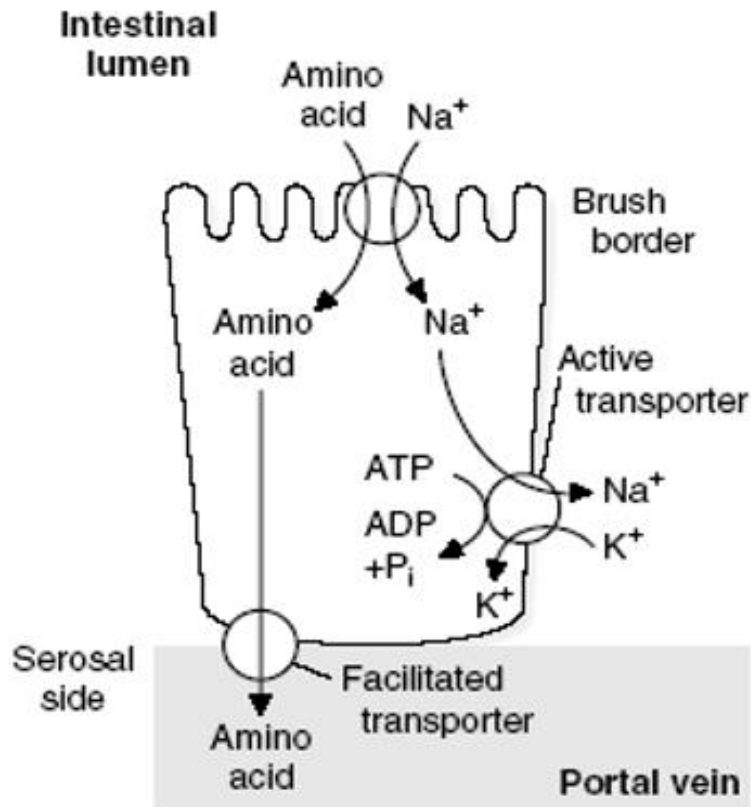
# ***ESENCIJANE I NEESENCIJALNE AMINO KISELINE***

Esencijalne	Neesencijalne	Poluesencijalne
histidin	alanin	arginin
izoleucin	asparginska kiselina	cistein
leucin	glutaminska kiselina	glutamin
lizin	selenocistein	glicin
metionin	prolin	
fenilalanin	serin	
treonin	tirozin	
triptofan	aspargin	
valin	pirolizin*	

\*Pirrolizin ne koriste ljudi.

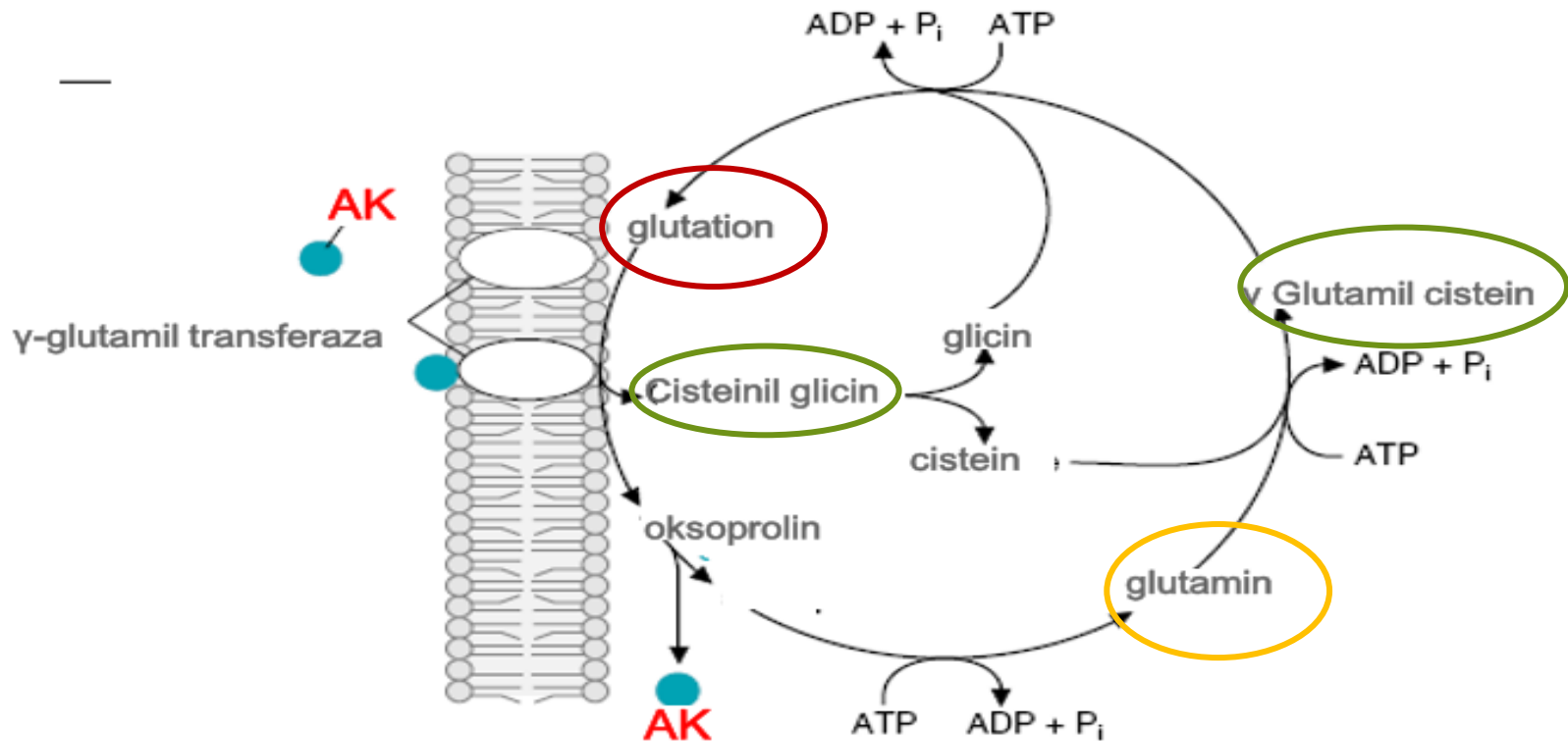
# Apsorpcija aminokiselina

## Transportni sistemi za aminokiseline



- Amino kiseline koje dopiju u krv se transportuju, kroz membrane ćelija u različitim tkivima, prije svega posredstvom  $\text{Na}^+$ -zavisnih sistema za kotransport.
- Tako se transport AK 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 nasljednu osnovu, sastav AK a mogu se unekoliko razlikovati i u specifičnosti za supstrat. Većina AK se može prenositi posredstvom više transportnih proteina.

# $\gamma$ -Glutamilski ciklus



U ćelijama epitela tankog crijeva i bubrega, AK (osim prolina) se mogu transportovati kroz ćelijsku membranu u reakciji sa **glutathionom (g-glutamil-cisteinil-glicin)** u kojoj nastaje **glutamin amino kiselina**. Amino kiselina se oslobađa u ćeliji, a glutathion se ponovo sintetiše.

**Ipak, najvažnija uloga ovog ciklusa je u sintezi glutathiona.**

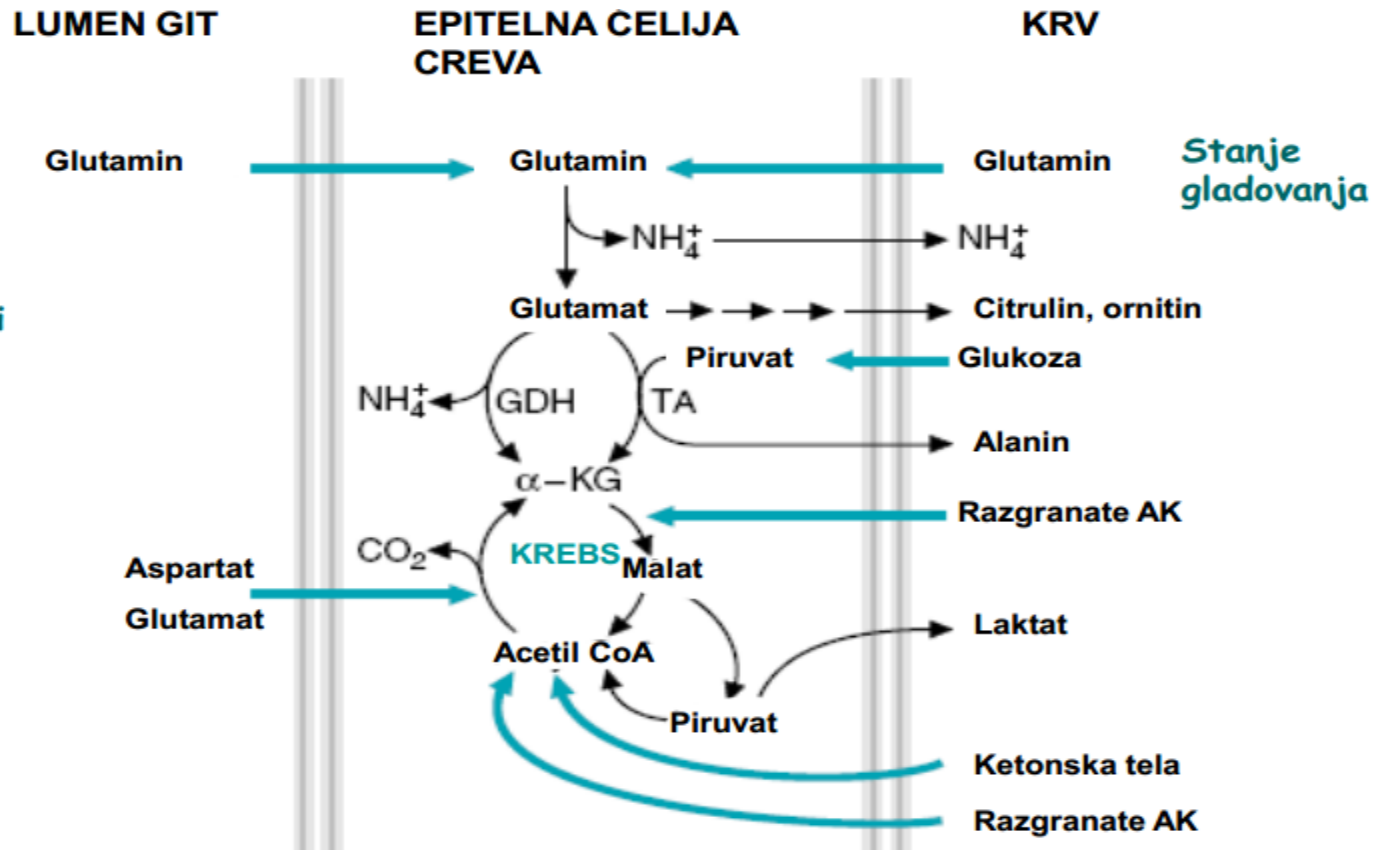
# AMINO KISELINE KAO SUPSTRATI ZA SINTEZU JEDINJENJA KOJA SADRŽE AZOT

- Proteini stalno podliježu procesima sinteze i razgradnje, što omogućava održavanje amino kiselinskog “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.





Stanje sitosti



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

# 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 mjesto oksidacije amino kiselina**.
- Sa druge strane, mnoga tkiva mogu da oksiduju razgranate amino kiseline (leucin, izoleucin i valin).

# PUTEVI KATABOLIZMA AK

- Preduslov za osidaciju ugljeno vodoničnog lanca AK i dobijanja energije, jeste uklanjanje amino grupe, **a nastali amonijak 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, gdje pomaže u uklanjanju viška H<sup>+</sup> jona u obliku NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-amonijačnog puferskog sistema. Ova jedinjenja se uglavnom izlučuju urinom, mada se manjim dijelom, 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 <sub>4</sub>	140-1500mg azota amonijaka
Kreatinin	Muškarci-14-26 mg/kg Žene: 11-20 mg/kg
Mokraćna kiselina	250-750mg

# ***GLAVNI PUTEVI KATABOLIZMA AK SU:***

1. TRANSAMINACIJA I DEAMINACIJA
2. DEKARBOKSILACIJA
3. PUTEVI KATABOLIZMA UGLJIKOVODONIČNOG SKELETA

# ***TRANSAMINACIJA***

**Transaminacija** je osnovni način uklanjanja azota iz amino kiselina.

U pitanju su povratne reakcije, koje zahvaljujući tome mogu da budu uključene i u sintezi i u razgradnji AK (osim u slučaju esencijalnih AK kada je jednosmjerna). 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/  $\alpha$  ketoglutarat**.

Zbog navedenog, **GLUTAMAT** zauzima centralno mjesto 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**

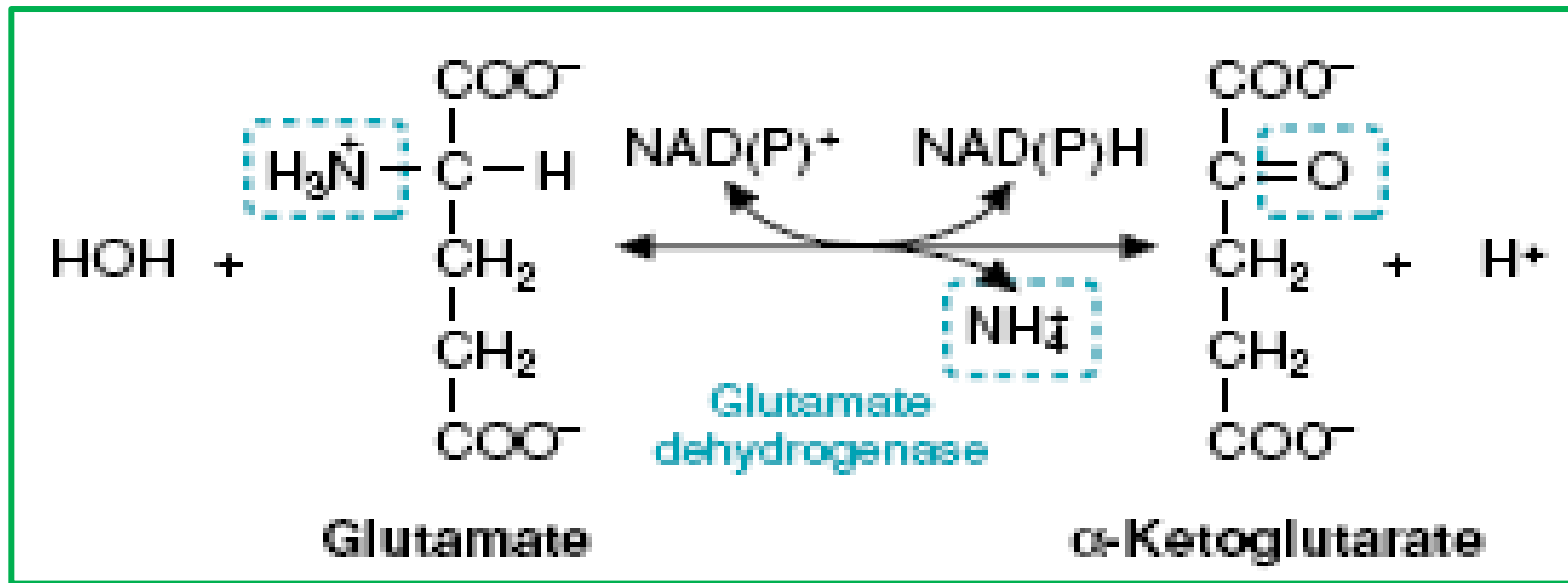
**$\alpha$  KETOGLUTARAT**

**GLUTAMAT**





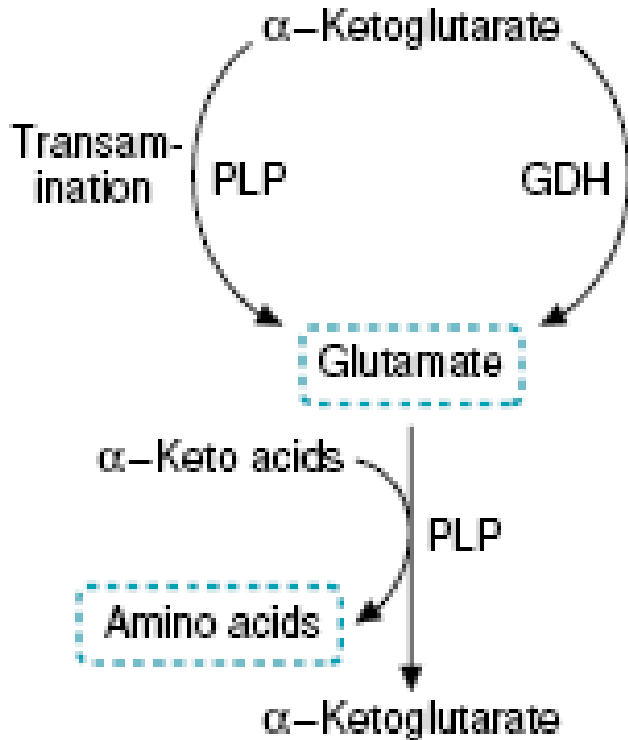
# OKSIDATIVNA DEAMINACIJA GLUTAMATA - AMONIJAK



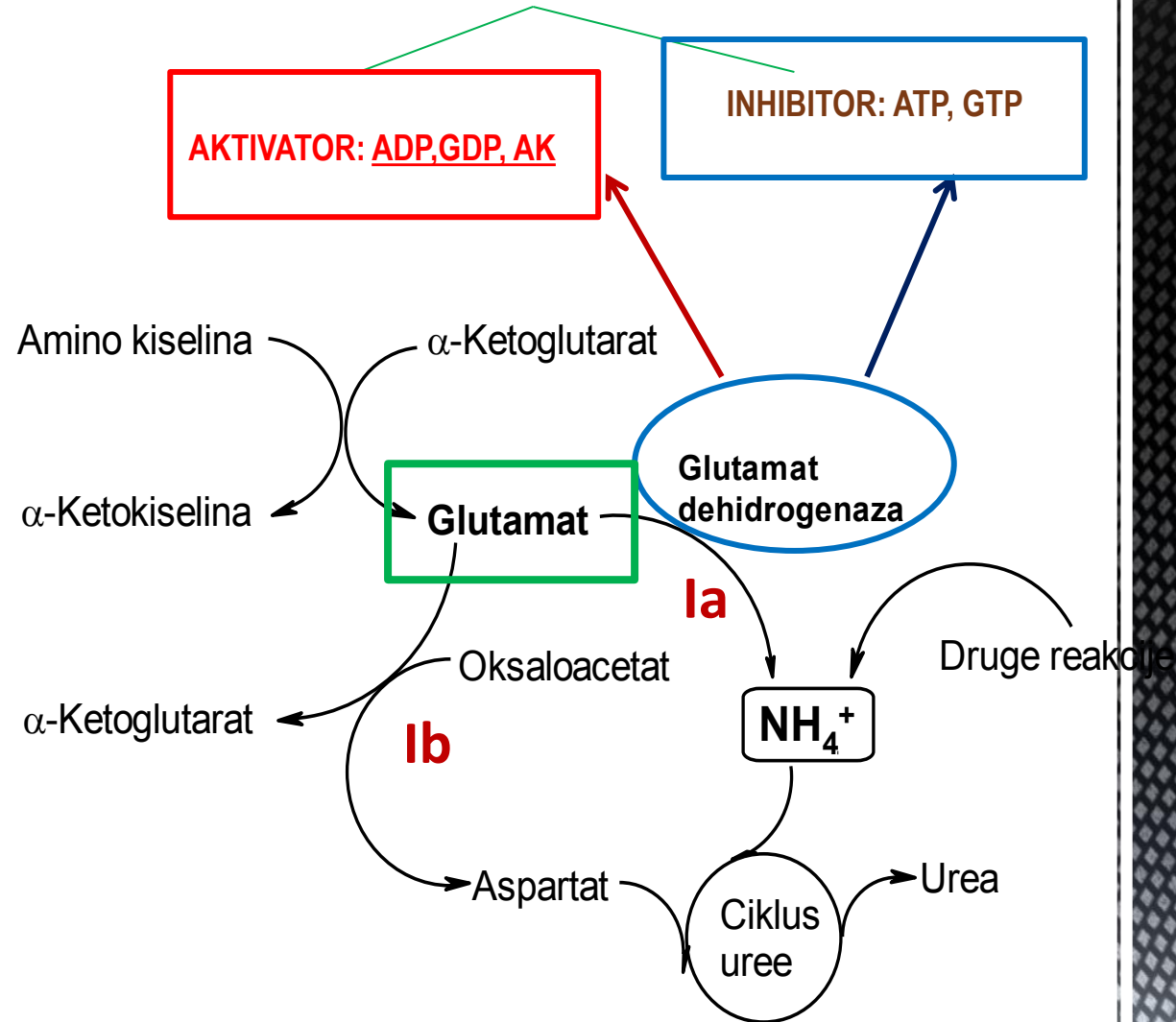
- U jetri, amonijak se ugrađuje kao amino grupa u **glutamat**, DH reakcijom.
- Reakcija se odigrava u **mitohondrijama**, gdje se dešava i ciklus sinteze uree.
- U in vivo uslovima, **ravnoteža je pomjerena ka α-ketoglutaratu**.

# Uloga glutamata

## Uloga glutamata u sintezi AK

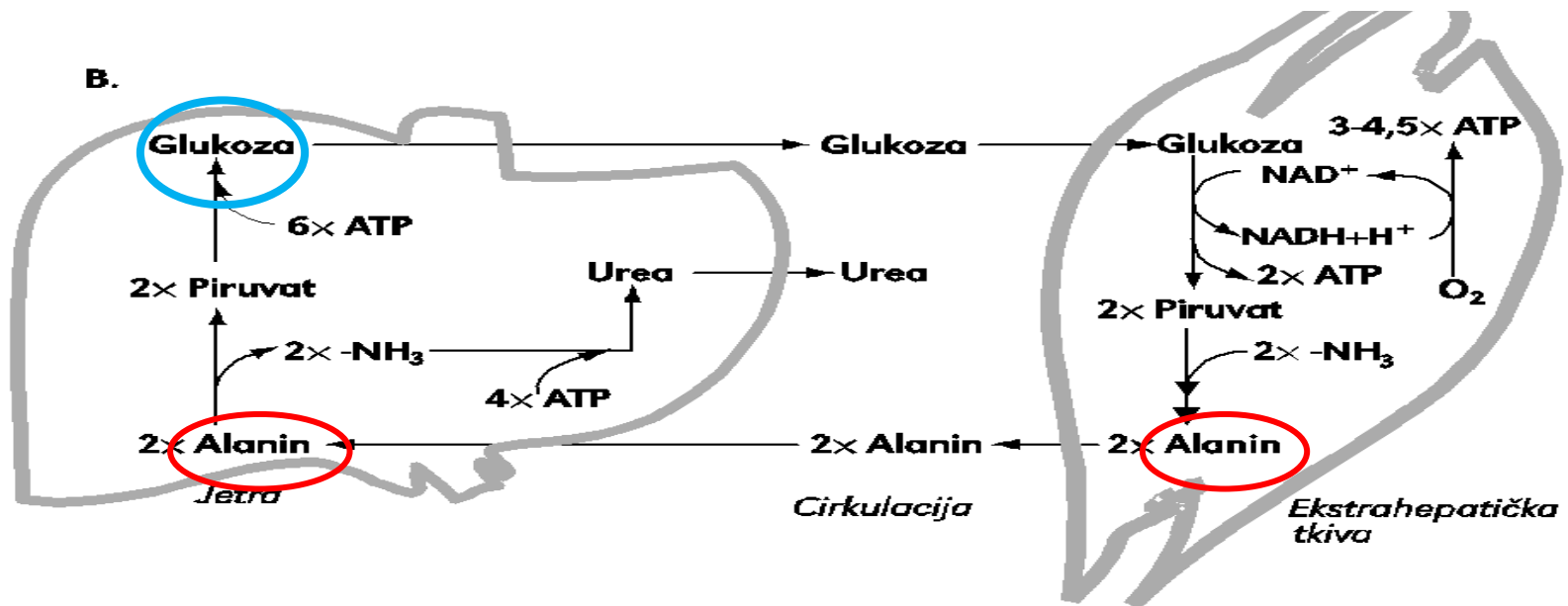


## ALOSTERNA REGULACIJA



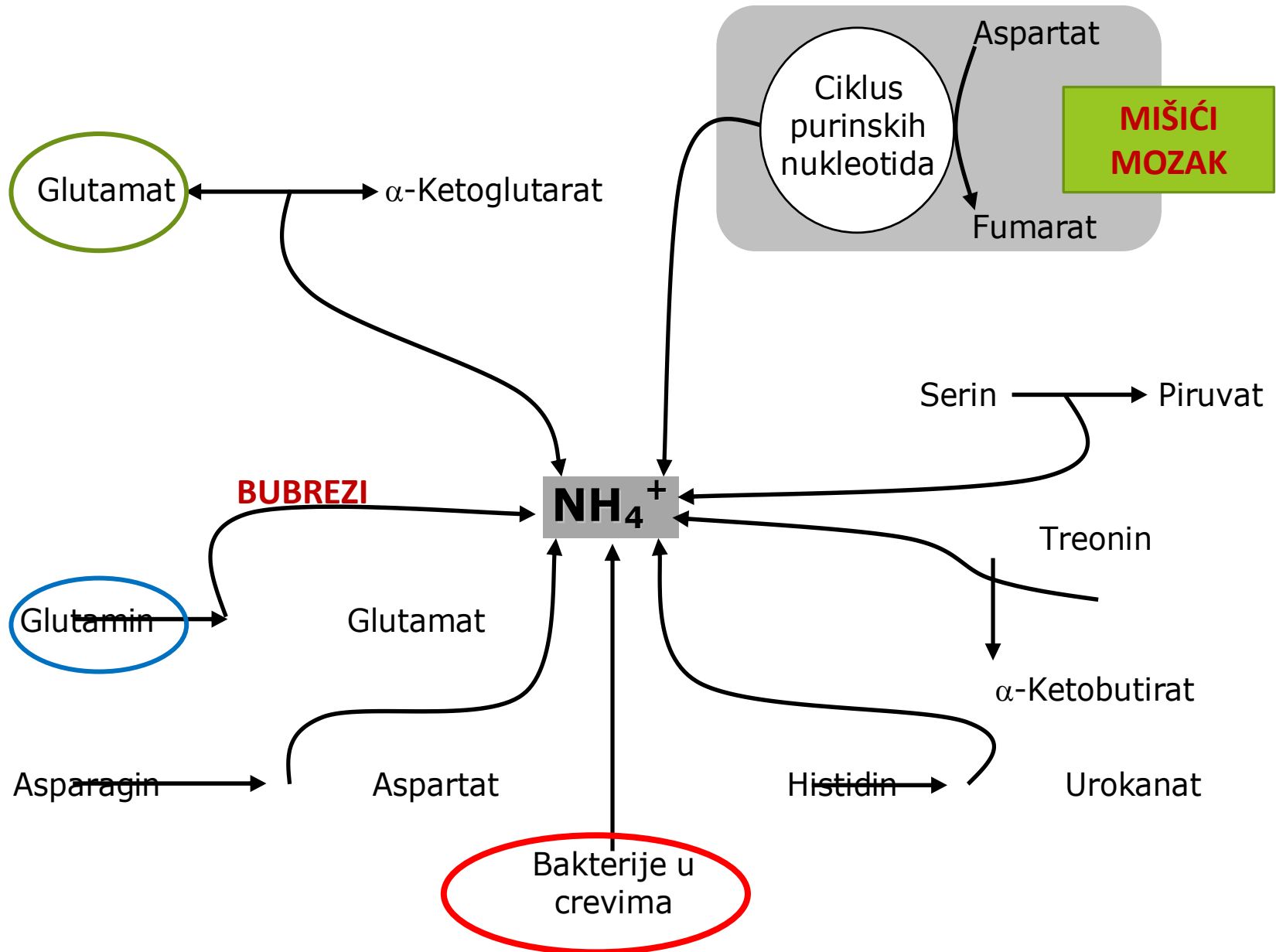
## Uloga glutamata u razgradnji AK i ciklusu uree

# GLUKOZO - ALANINSKI CIKLUS



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

# IZVORI AMONIJAKA



# MEHANIZAM TOKSIČNOG DEJSTVA AMONIJAKA

## Porijeklo amonijaka:

**ENDOGENO** – deaminacija AK, biogenih amina, amida AK, purinskih baza i pirimidina;

**EGZOGENO** – iz GIT, bakterijska degradacija proteina, amina, glutamina.

**Amonijak jako toksičan za CNS** – smanjena sinteza  $\alpha$  ketoglutarata  $\rightarrow$   $\surd$  njen mitohondrijalni pool za ulazak u liminski ciklus  $\rightarrow$   $\surd$  energije za CNS;

Istovremeno,  $\nearrow$  sinteza glutamina iz glutamata i  $\text{NH}_4$   $\rightarrow$   $\searrow$  glutamata u mozgu, gdje ima ulogu neurotransmitera i prekursora za sintezu inhibitornog neurotransmitera GABA.

$\surd$  **Intoksikacija  $\text{NH}_4$**  ozbiljan problem kod bolesnika sa oštećenjem jetre, urođenim defektom E za sintezu uree, urođenih poremećaja u metabolizmu lizina i organskih kiselina.

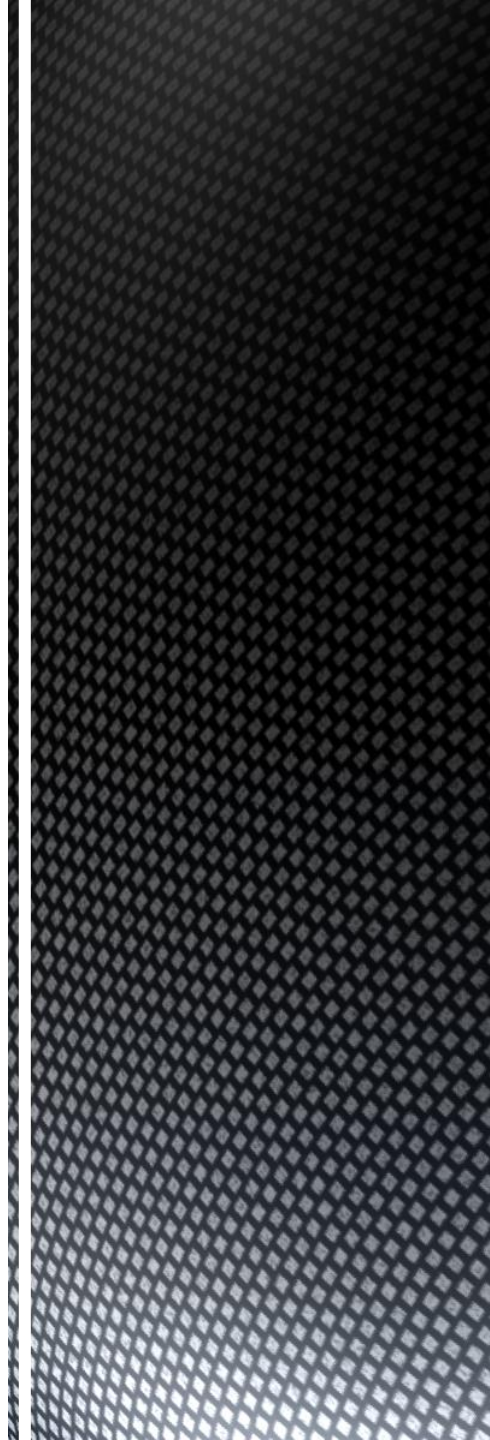
# MEHANIZAM DETOKSIKACIJE AMONIJAKA KOD ČOVJEKA

Putevi detoksikacije amonijaka su:

1. **Sinteza uree**
2. Stvaranje amida – glutamina i asparagina
3. Reduktivna aminacija  $\alpha$  - ketoglutarne kiseline
4. **Produkcija amonijumovih soli**, koje nastaju spajanjem raznih kiselina sa amonijakom u bubrežnim tubulima, i ovo je važan mehanizam regulacije **ACIDO BAZE u organizmu čovjeka**. Bubrežni tubuli proizvode amonijak, dejstvom bubrežne **glutaminaze**:



# CIKLUS SINTEZE UREE



# CIKLUS SINTEZE UREE

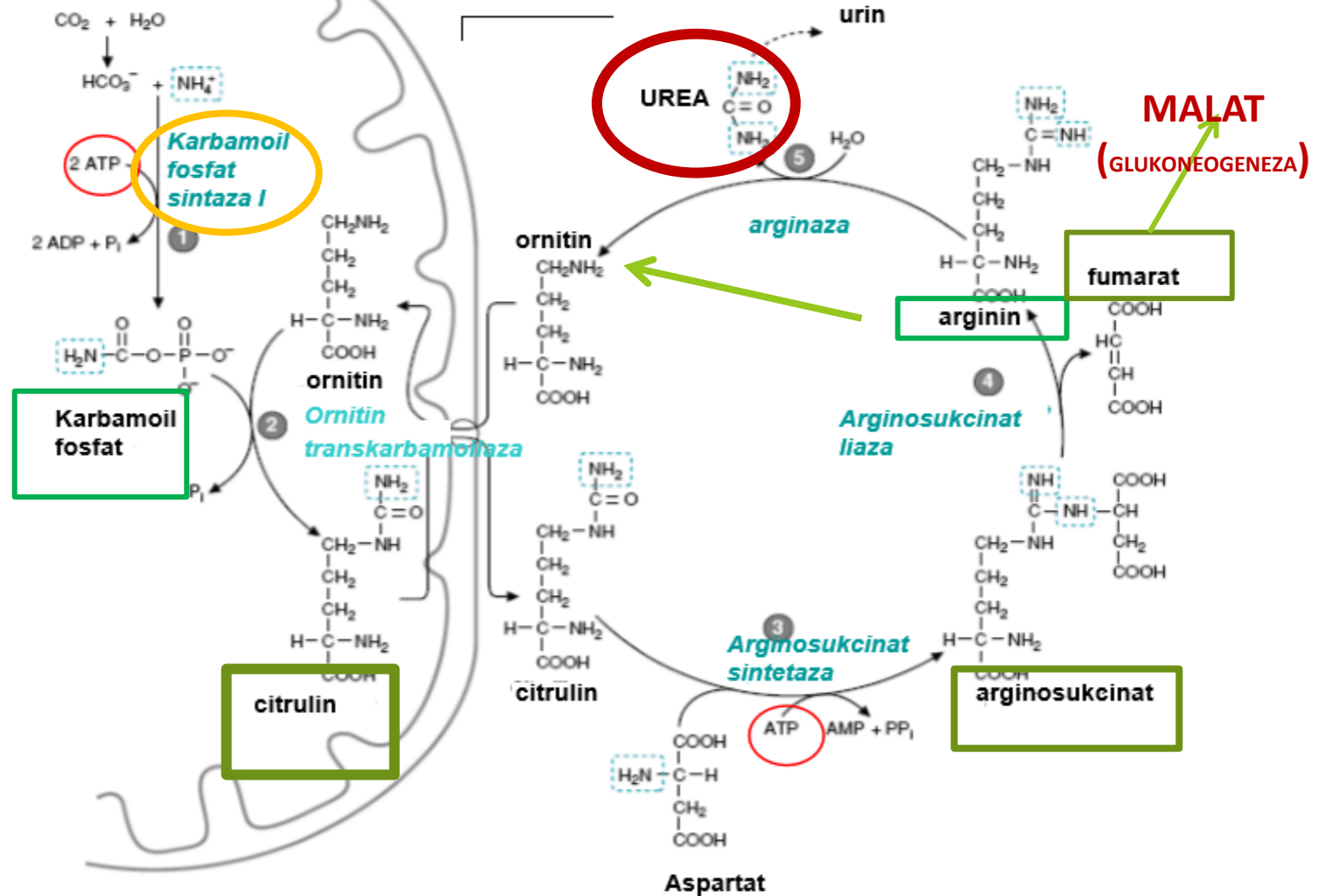
- Eliminacija toksičnog amonijaka u obliku netoksičnog jedinjenja - **UREE**.
- Ciklus sinteze uree se dešava u **JETRI**.
- Počinje u **MITOHONDRIJAMA** a završava se u **CITOSOLU**.
- U humanim ćelijama sintetisana urea se dalje ne metaboliše, već se preko bubrega ekskretuje u spoljašnju sredinu.



# REAKCIJE CIKLUSA SINTEZE UREE

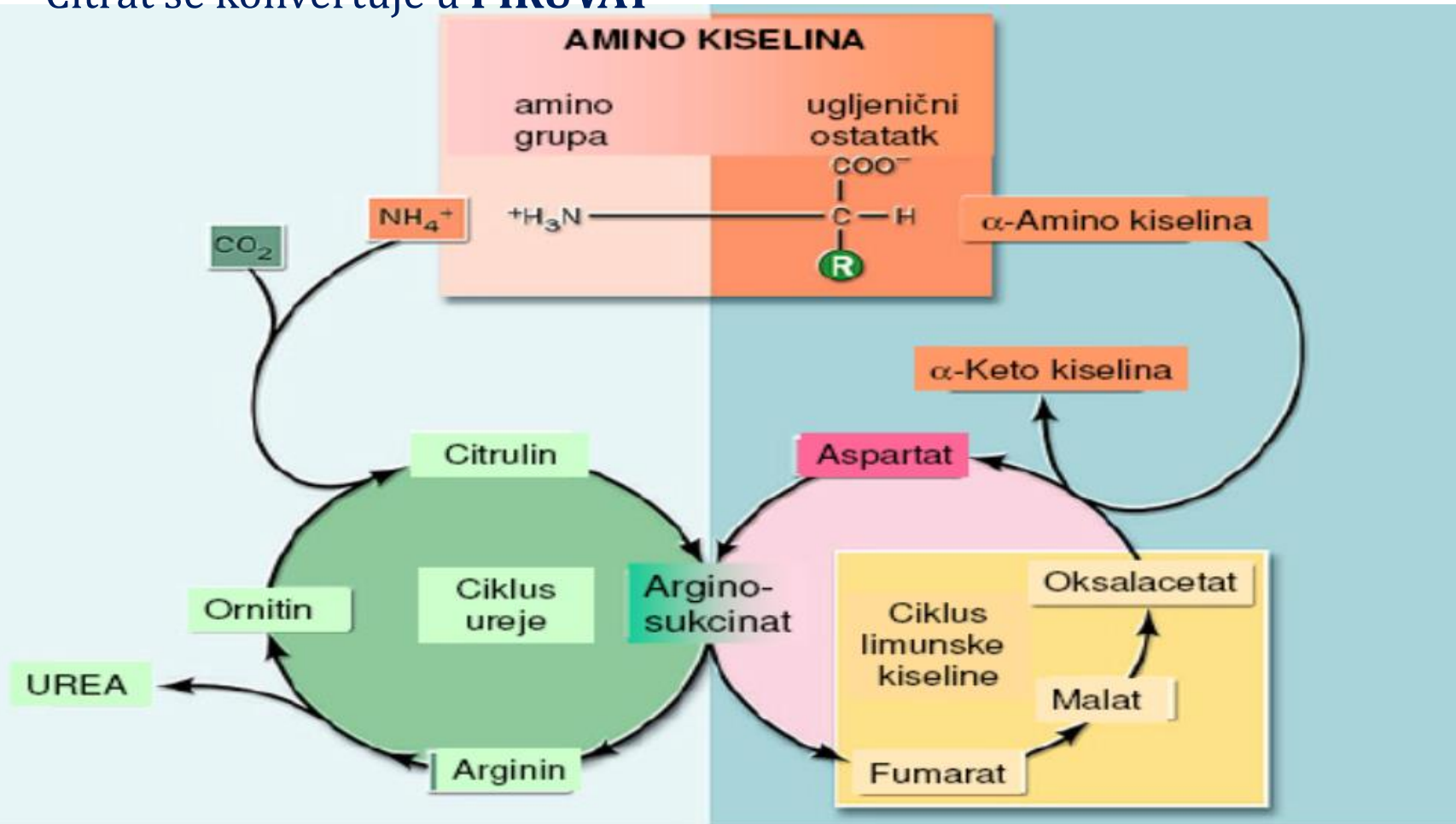
MITOHONDRIJE

CITOSOL

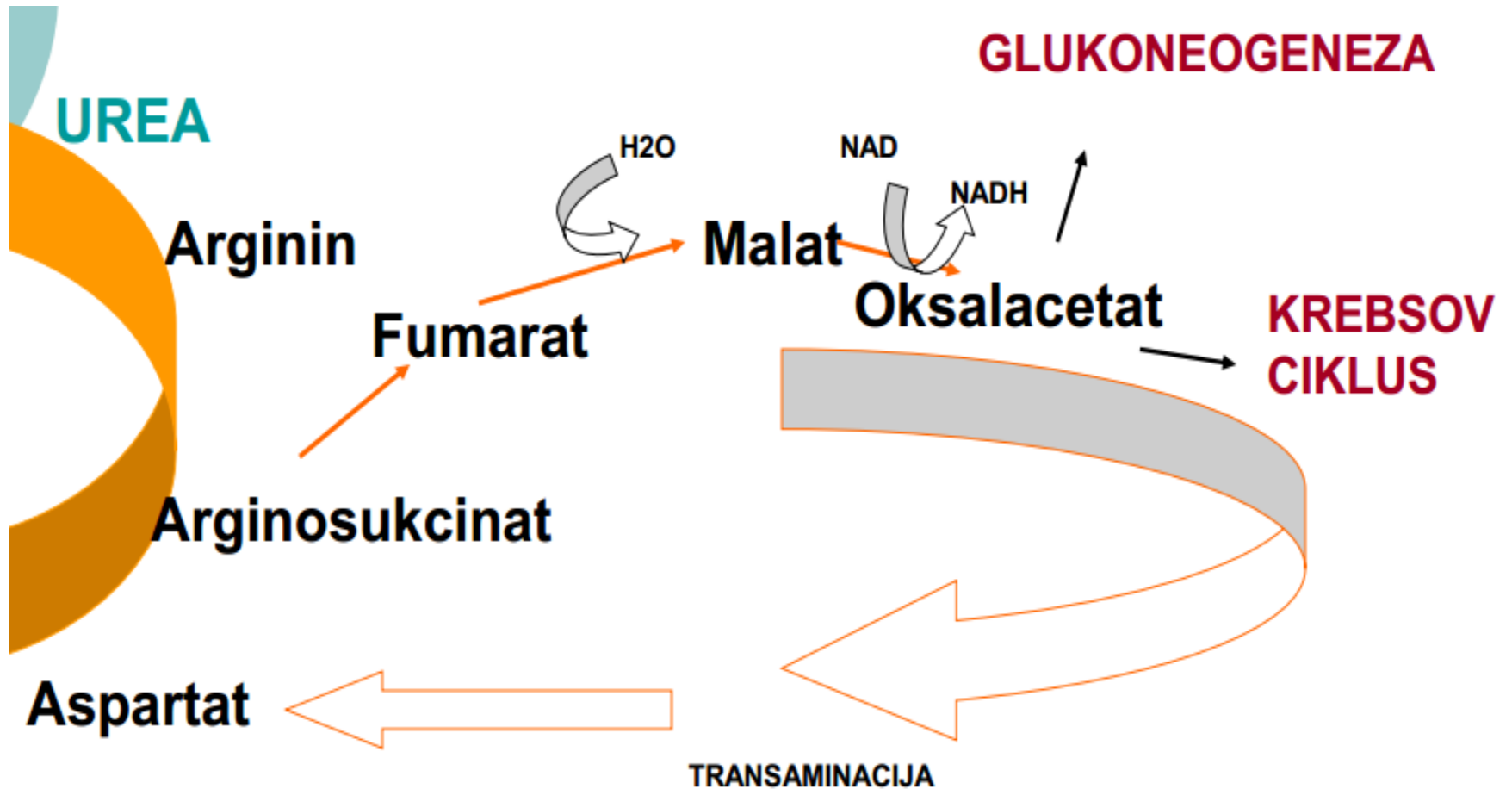


Sinteza uree i Krebsov ciklus su **POVEZANI**, preko **FUMARATA** i **OKSALACETATA**. FUMARAT se hidrolizuje u **malat**, koji oksidiše u **oksalacetat**, koji:

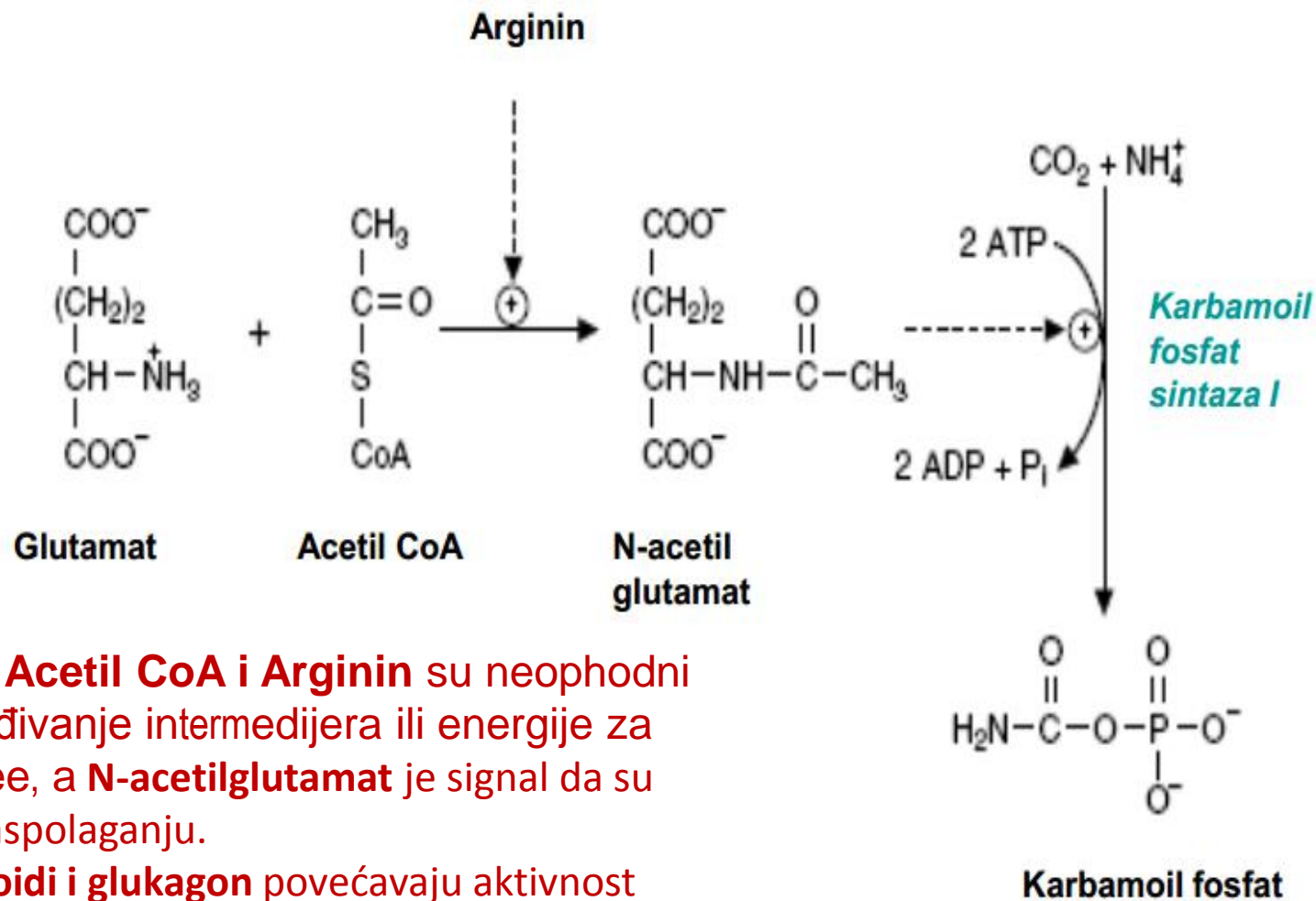
1. Transaminacijom prelazi u **aspartat** (ciklus sinteze uree)
2. Konvertuje u **glukozu** tokom glukoneogeneze
3. Kondenzacijom sa acetil-CoA – **CITRAT** (Krebsov ciklus)
4. Citrat se konvertuje u **PIRUVAT**



# SINTEZA UREE – KREBSOV CIKLUS (CTK)

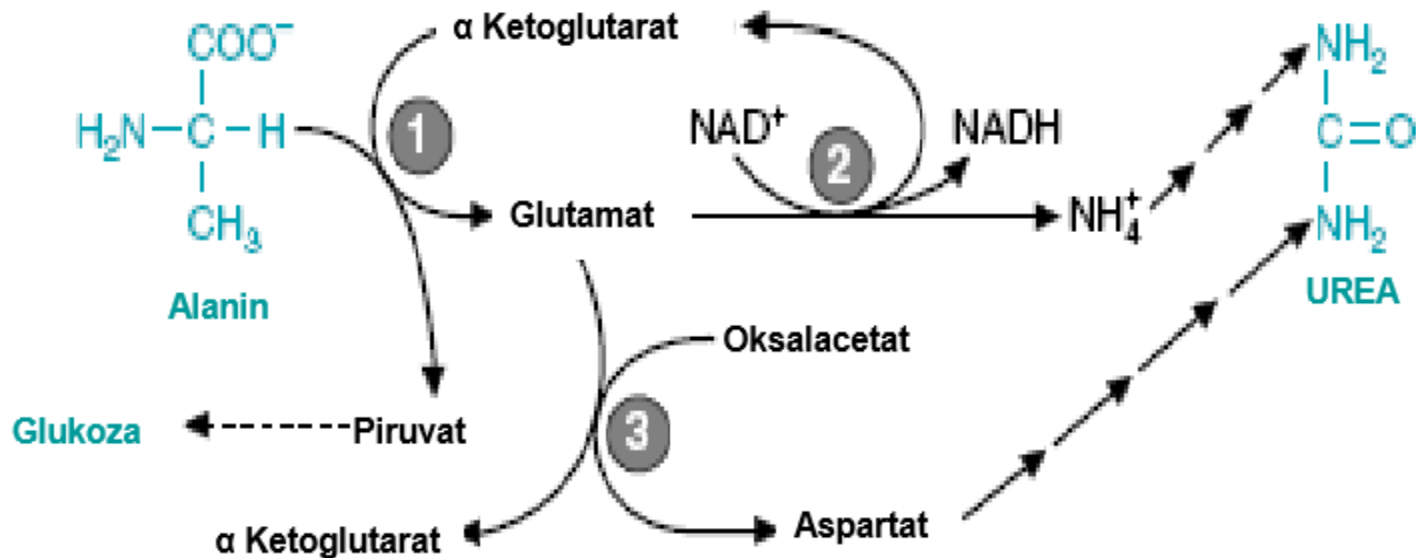


# KONTROLA CIKLUSA UREE



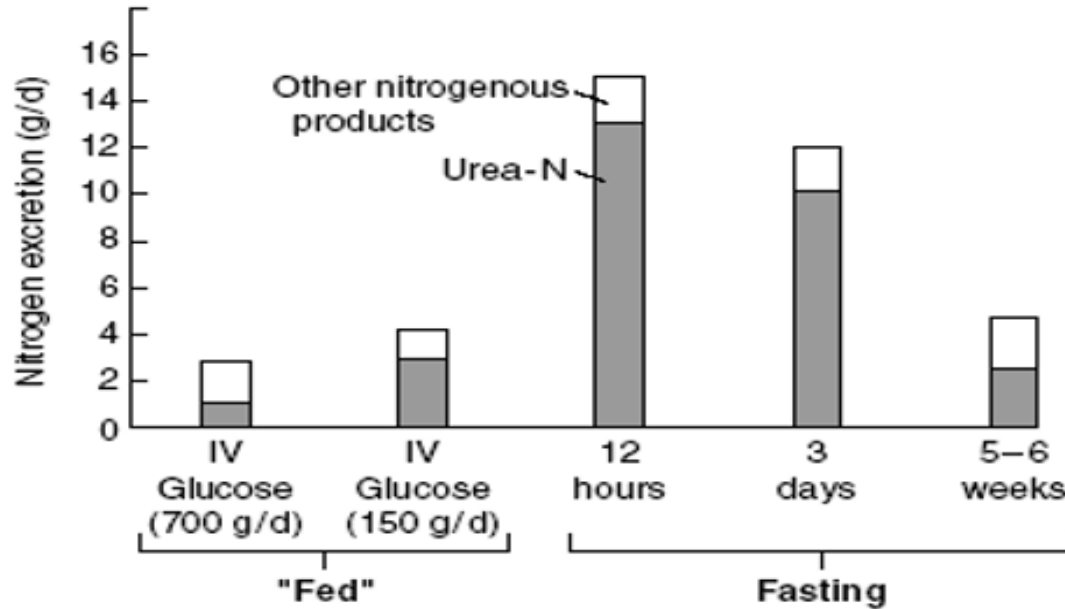
- **Glutamat, Acetil CoA i Arginin** su neophodni za obezbeđivanje intermedijera ili energije za sintezu uree, a **N-acetilglutamat** je signal da su oni svi na raspolaganju.
- **Glikokortikoidi i glukagon** povećavaju aktivnost enzima odgovornih za sintezu uree.

# PRETVARANJE ALANINA U GLUKOZU I UREU



**Gladovanje-proteoliza.** Dolazi do oslobađnja *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.

# Ekskrecija azota tokom gladovanja



Po i.v. davanju glukoze, potom gladovanje.

Mjerena je ukupa ekskrecija azota kao i azot u urei.

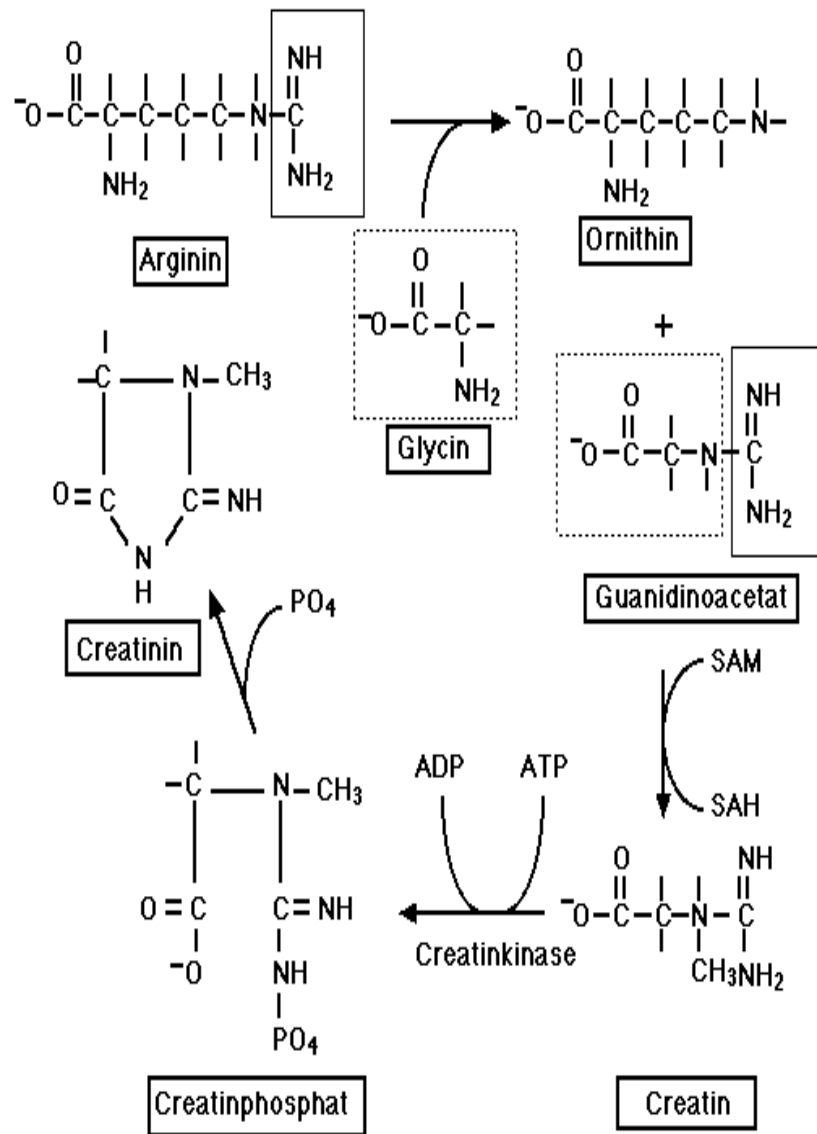
# UREMIJA - KOMA

- **Enzimopatije** (primarne UREMIJE), koje se mogu javiti zbog poremećaja na nivou enzima su:
  - **HIPERAMONIJE MIJA TIP I**
  - **HIPERAMONIJE MIJA TIP II**
  - **CITRULINEMIJA**
  - **ARGININO SUKCINIČNA ACIDEMIJA**
  - **ARGININEMIJA**
- Poremećaji su jako teški kod defekta u prve dvije faze, a teška oštećenja mozga se mogu spriječiti **unosom hrane slabo bogate proteinima (češće i manji obroci), i uzimanjem antibiotika**, koji djeluju na bakterije crijevne flore – smanjenje koncentracije amonijaka u crijevima.
- Poremećaj u ciklusu sinteze uree dolazi do intoksikacije organizma amonijakom, što se manifestuje sa: **povraćanjem, ataksijom, mentalnom retardacijom, pospanošću i smrt.**
- Dijagnoza se uspostavlja mjerenjem aktivnosti enzima u punktatu jetre, eritrocita i fibroblasta

# NEPROTEINSKA AZOTNA JEDINJENJA

## *KREATIN I KREATININ*

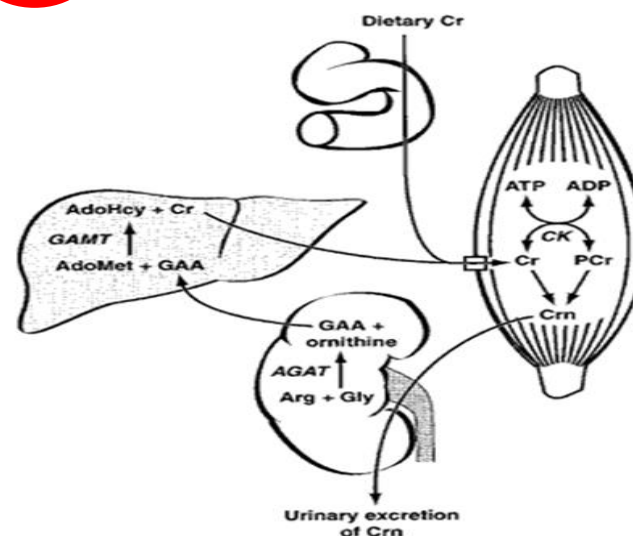
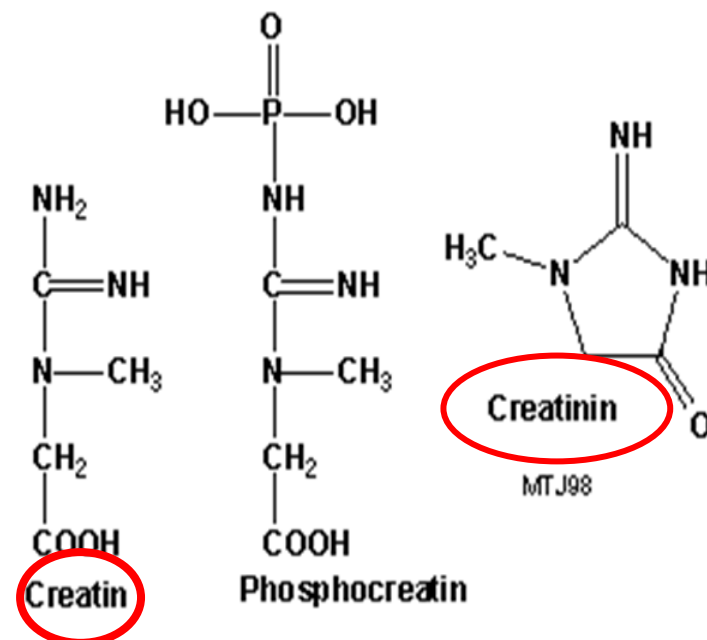
- **Kreatin** se nalazi u svim ćelijama organizma
- Tripeptid – **arginin, glicin i metionin**
- U bubrezima i pankreasu od arginina i glicina, nastaje **gvanidino sirćetna kiselina** – cirkulacijom dolazi do jetre
- U jetri se gvanidino acetat metiliju i nastaje **KREATIN**
- Kreatin se cirkulacijom dostavlja do svih tkiva



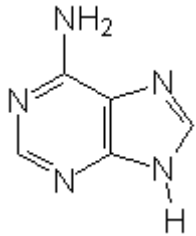


# KREATIN I KREATININ

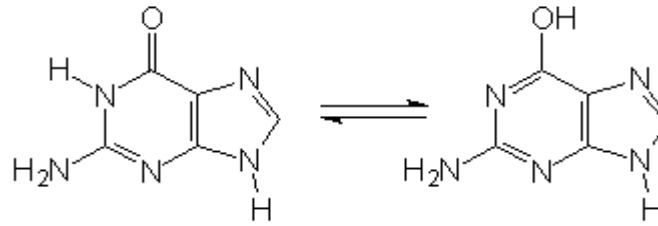
- Najveća koncentracija kreatina je u ekscitabilnim tkivima (**mišići, miokard i CNS**)
- Fosforiliše se dejstvom enzima **kreatin-kinaze** i služi za obnavljanje ATP
- Kad izgubi molekul vode – prelazi u anhidrovani oblik – **KREATININ**
- Kreatinin se u potpunosti **izlučuje urinom** i ima ulogu u dijagnostici sekretorne i filtracione funkcije bubrega
- **NORMALNA KONCENTRACIJA U PLAZMI:**
  - M: 53-106  $\mu\text{mol/L}$
  - Ž: 44 – 97  $\mu\text{mol/L}$



# ***MOKRAĆNA KISELINA***

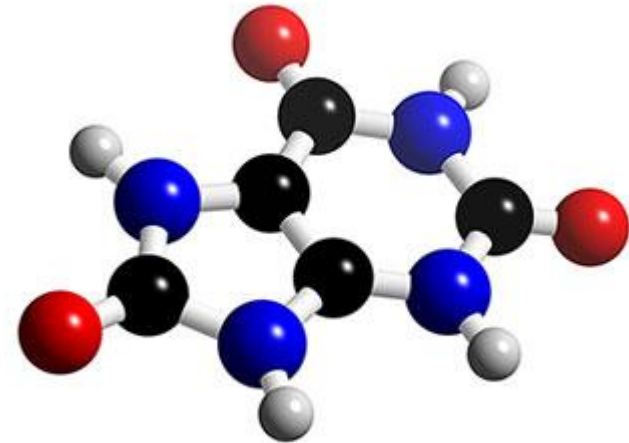


**ADENIN**



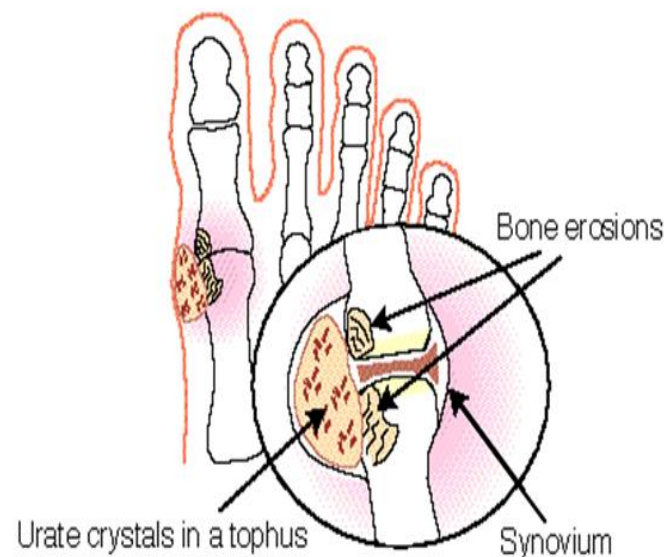
**GUANIN**

- Mokraćna kiselina je krajnji **degradacioni produkt purinskih baza** – adenina i guanina



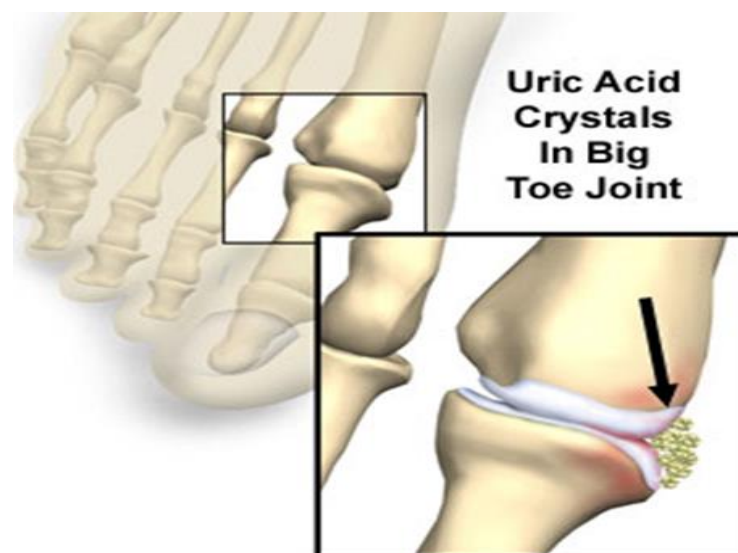
# ***HIPERURIKEMIJA***

- Povećana koncentracija mokraćne kiseline u plazmi – ***HIPERURIKEMIJA***
- Javlja se u oboljenju koštano – vezivnog tkiva – ***GIHT***
- Dolazi do ***taloženja kristala mokraćne kiseline*** u sinovijalnim membranama i djelimično u hrskavicama malih zglobova



**GIHT**

*A. Bonsall*



***METABOLIZAM  
AMINOKISELINA***

U stanju sitosti - dolazi do sinteze proteina tako što:

- ✓ **Insulin** stimuliše preuzimanje AK u ćelije
- ✓ Insulin stimuliše sintezu proteina, mehanizmima:  
**stimulacije AK transportnog sistema,**  
**stimulacije translacije i**  
**inhibicije 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

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

**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 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**;  
**aspartat** je neophodan u sintezi **purina i pirimidina**.

# 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 ima 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 tijela, koja se potom oksiduju.

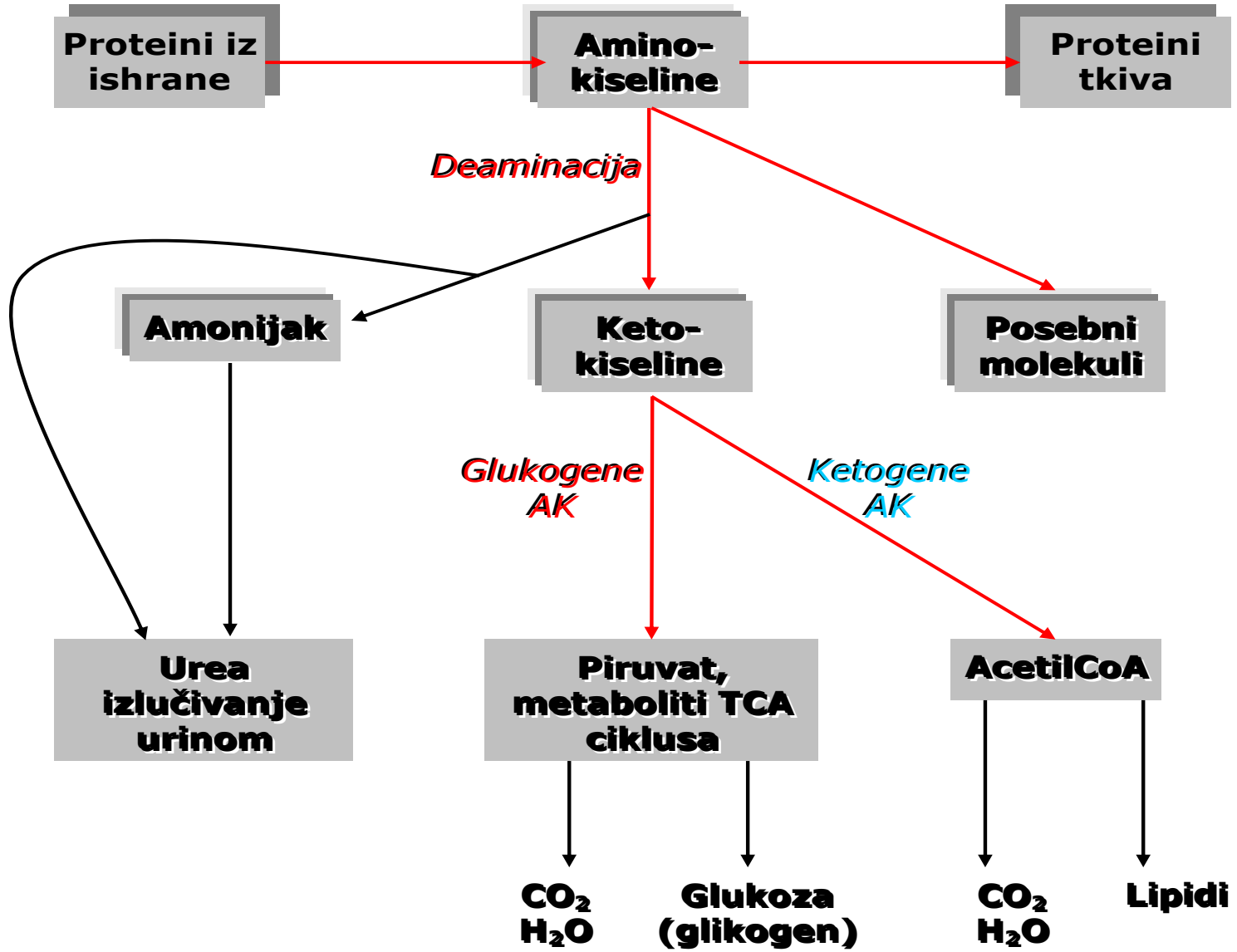


Sudbina ugljenika, amino kiselina, **zavisi od fiziološkog stanja osobe i tkiva** u kojem se odvija proces razgradnje.

Na primjer, u jetri između obroka, iz ugljeničkih skeleta amino kiselina, **dobijaju se glukoza, ketonska tijela i CO<sub>2</sub>.**

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 .**



# *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 kako 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.

***KATABOLIZAM  
AMINOKISELINA  
I NJIHOVI  
POREMEĆAJI***

# ***SINTEZA I RAZGRADNJA GLICINA***

✓ Glicin, neesencijalna AK, sintetiše se iz serina, treonina i glioksalne kiseline, uz dejstvo **GLICIN TRANSFERAZE**.

✓ Uloga u organizmu:

**Sinteza proteina (kolagen) i dr. organskih jedinjenja:**

Glutation (glut.kis. + cistein + glicin);

Hem (sukcinil CoA + glicin);

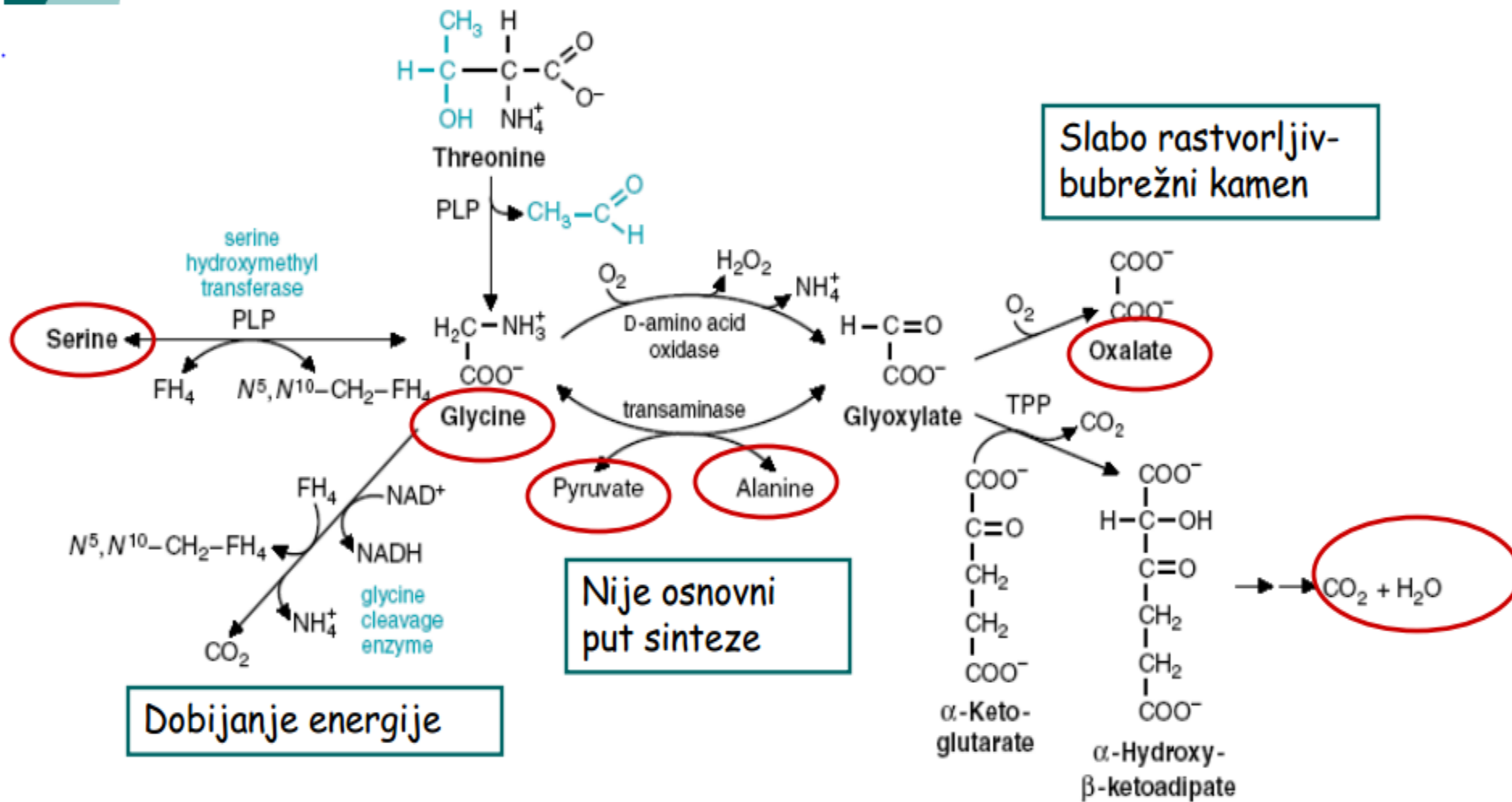
Žučne kiseline (hol. + glicin);

Hipurna kiselina (benzoeva kiselina + glicin);

Purinski prsten (od glicina C atomi).

✓ **GLICINURIJA, HIPERGLICINEMIJA, HIPEROKSALURIJA** – poremećaji metabolizma glicina.

# SINTEZA I RAZGRADNJA GLICINA



# ***AK OD KOJIH NASTAJE SUKCINIL CoA***

**Metionin, valin, leucin i izoleucin** su **esencijalne AK**, od značaja kao energetski supstrati, jer dezaminacijom navedenih AK nastaju odgovarajuće  $\alpha$  keto kiseline → oksidišu se u jetri kao glikogeni ili ketogeni supstrati (od značaja za dobijanje ALANINA – Corijev ciklus).

Od značaja su za sintezu produkata iz njihovih katabolita:

**Valin** – propionil CoA – sukcinil CoA – glukoneogeneza

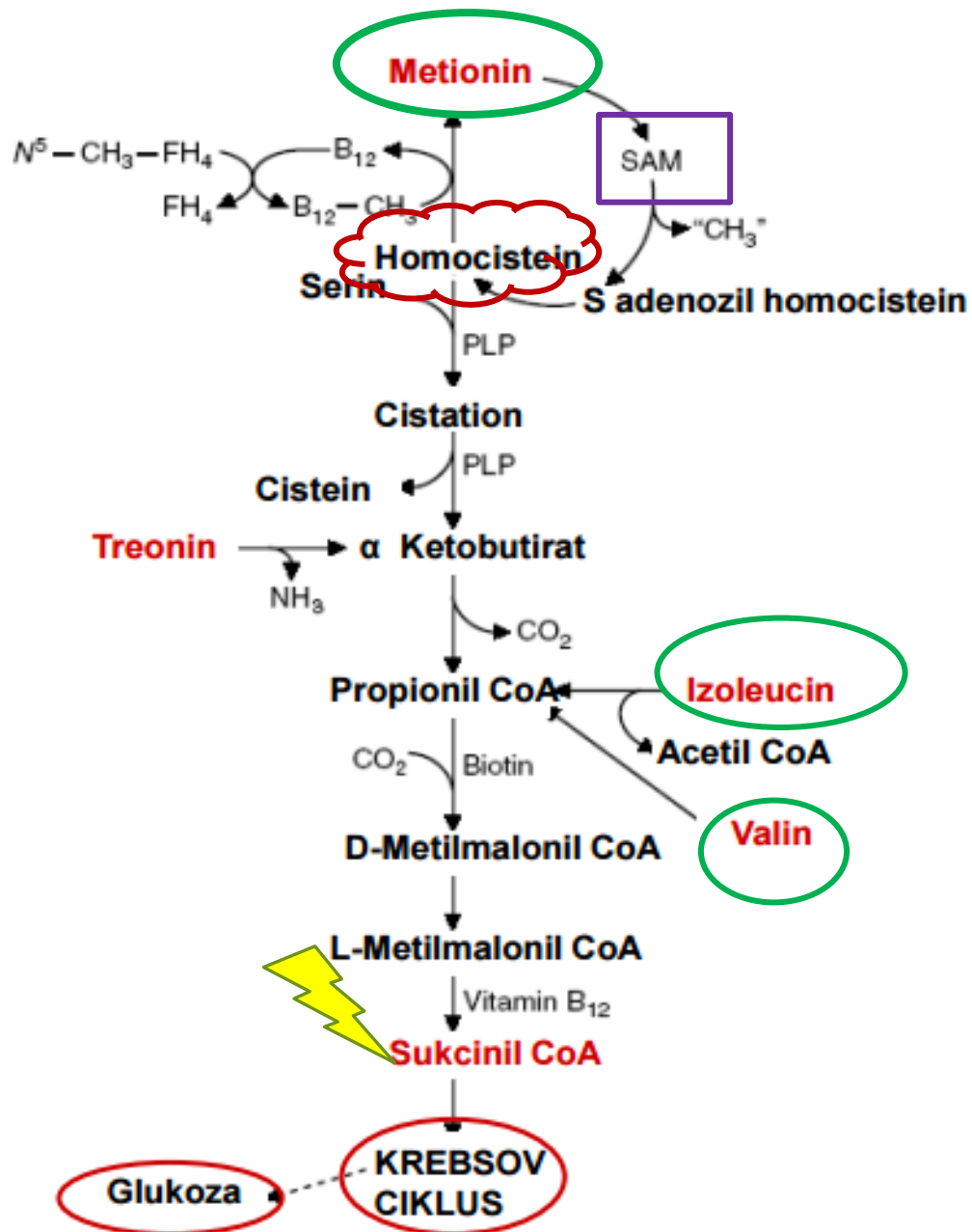
**Izoleucin** – acetil CoA – propionil CoA - glikogena i ketogena AK

**Leucin** – acetoacetat – acetil CoA - ketogena AK

**Metionin** – sukcinil CoA – glikogena AK.

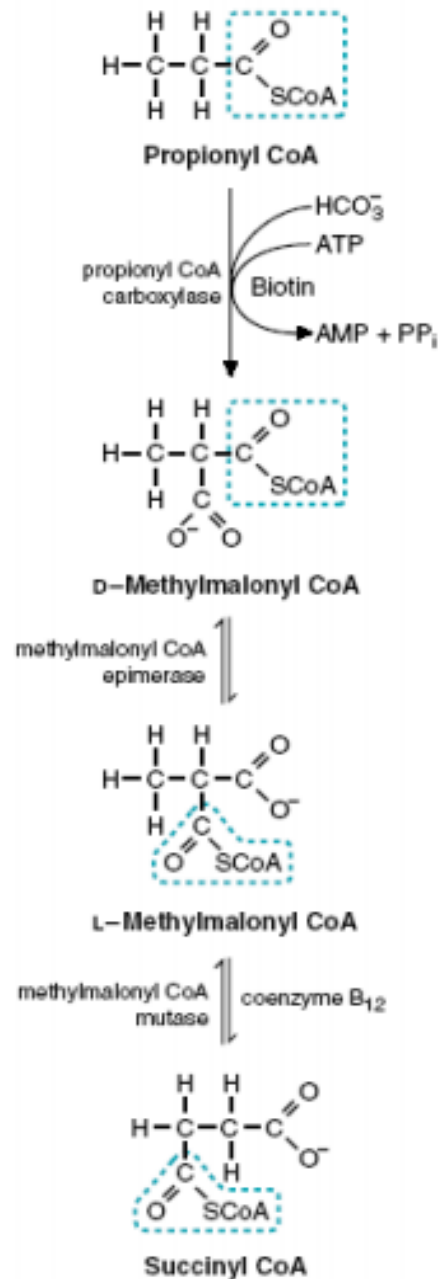
# AMINOKISELI OD KOJIH NASTAJE SUKCINIL CoA METIONIN, TREONIN, VALIN I IZOLEUCIN

Ovo su  
ESENCIJALNE AK



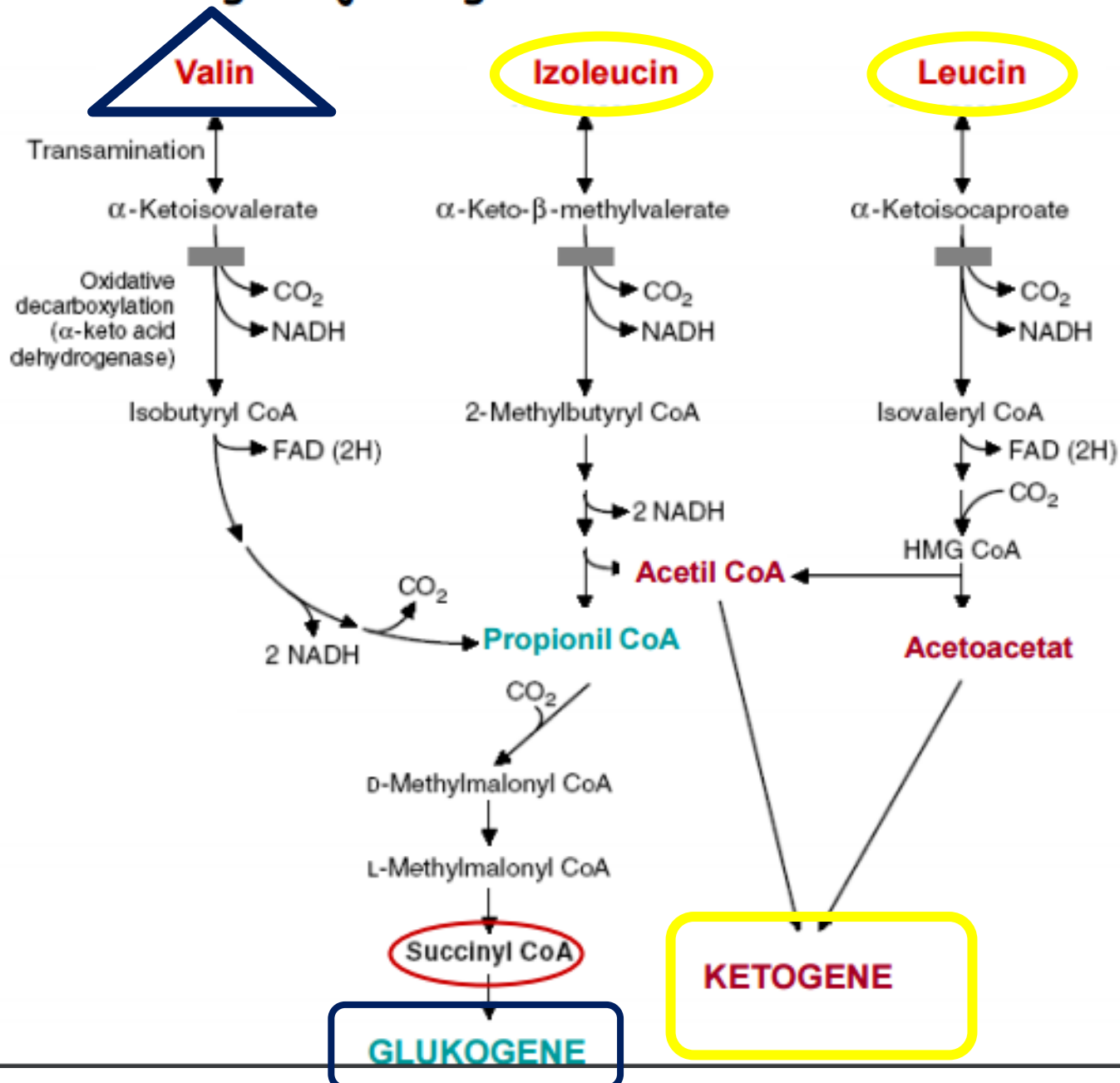


# AMINO KISELINE KOJE SE PREVODE U SIKCINIL CoA



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

# Razgradnja razgranatih amino kiselina



# ***FENILALANIN I TIROZIN***

- ✓ **Fenilalanin** je esencijalna AK, a **tirozin** se sintetiše iz fenilalanina – fakultativno esencijalna AK.
- ✓ Najvažniji put njihove razgradnje jeste **transaminacija** do **acetoacetata** → sinteza masti i **FUMARATA**, koji se uključuju u CTK, gdje se preko malata, oksalacetata i PEP → glukoneogeneza.
- ✓ Fenilalanin i tirozin su **GLIKOGENE I KETOGENE AK**.
- ✓ Tirozin je supstrat za sintezu:

**Kateholamina** (adrenalin, noradrenalin i dopamin);

**Tireoidnih hormona** ( tiroksin i trijodtironin);

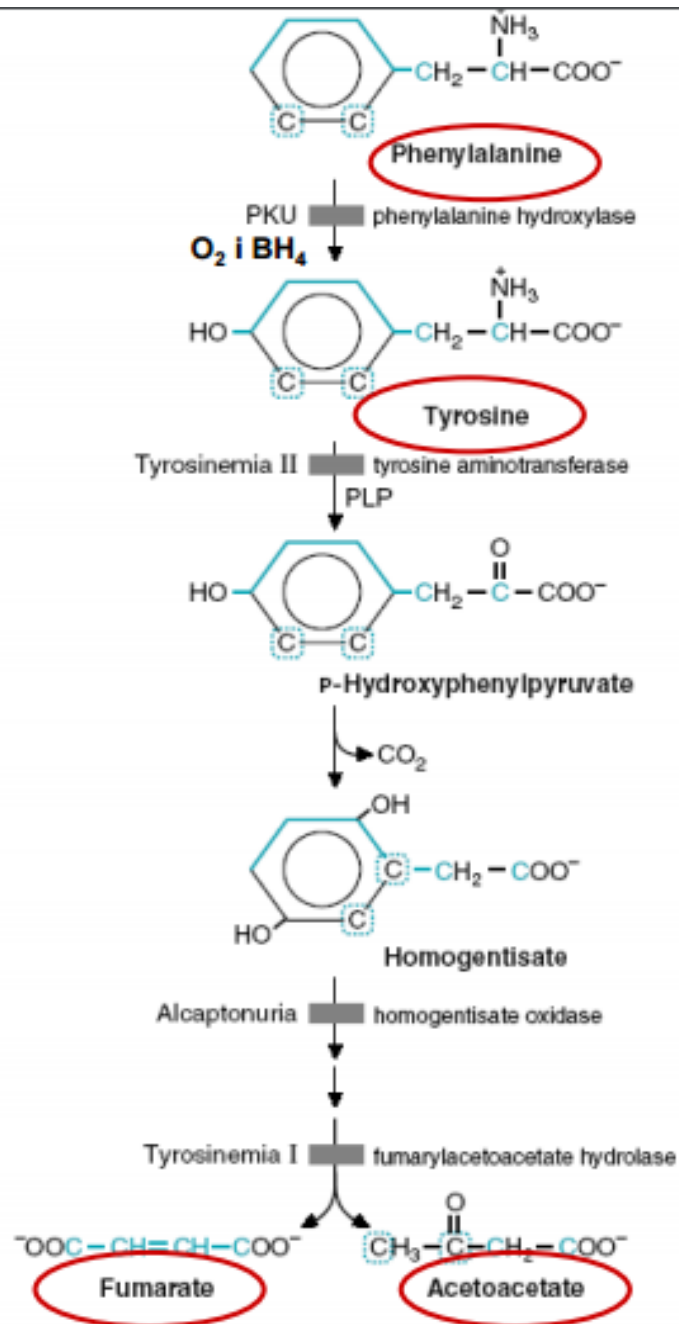
**Melanina** i

**Tiramina** – vazokonstriktor i hipertenziv

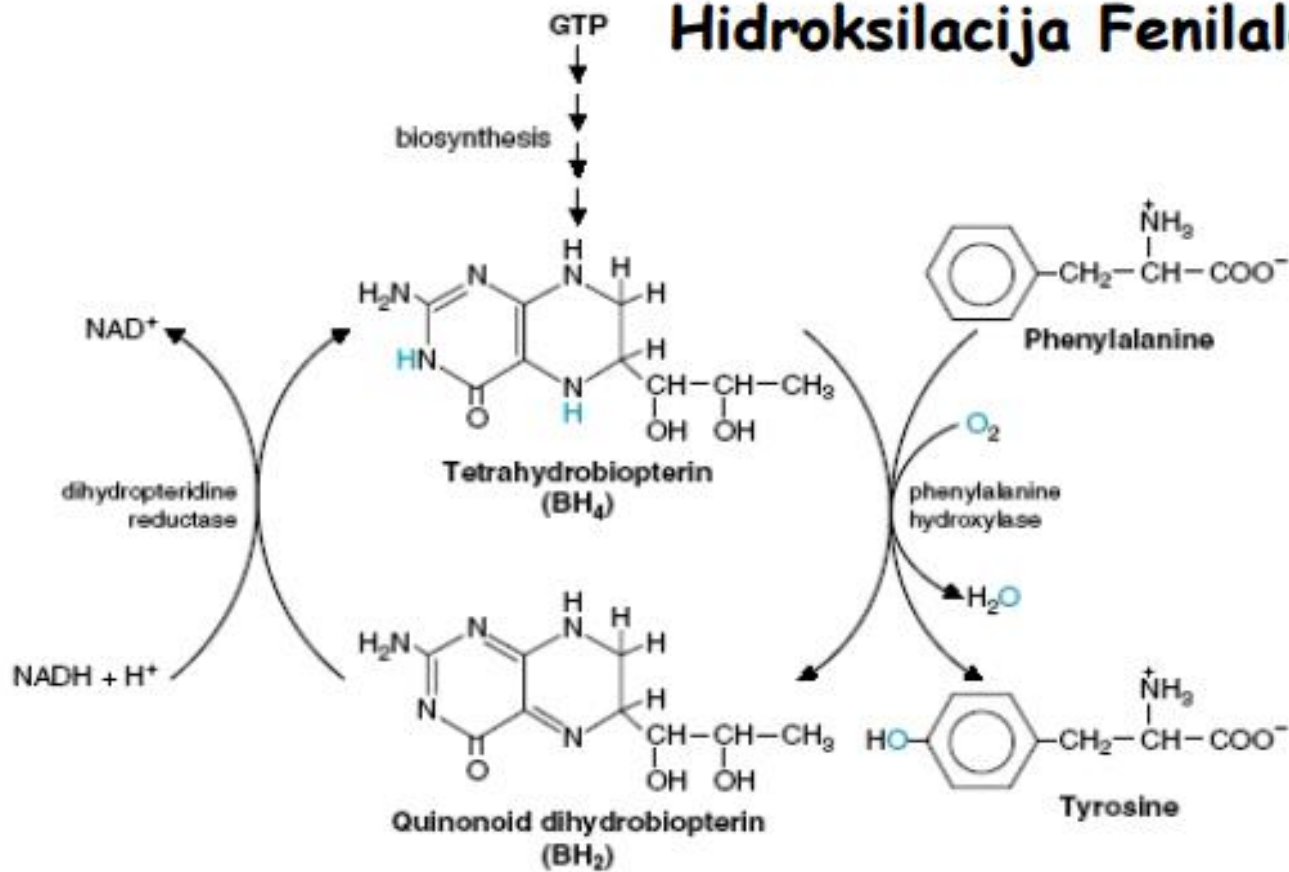
# RAZGRADNJA FENILALANINA I TIROZINA

C atom karboksilne grupe se prevodi u  $\text{CO}_2$ , a ostali C atomi u fumarat ili acetoacetat.

Deficit enzima-feniketonurija.



# Hidroksilacija Fenilalanina

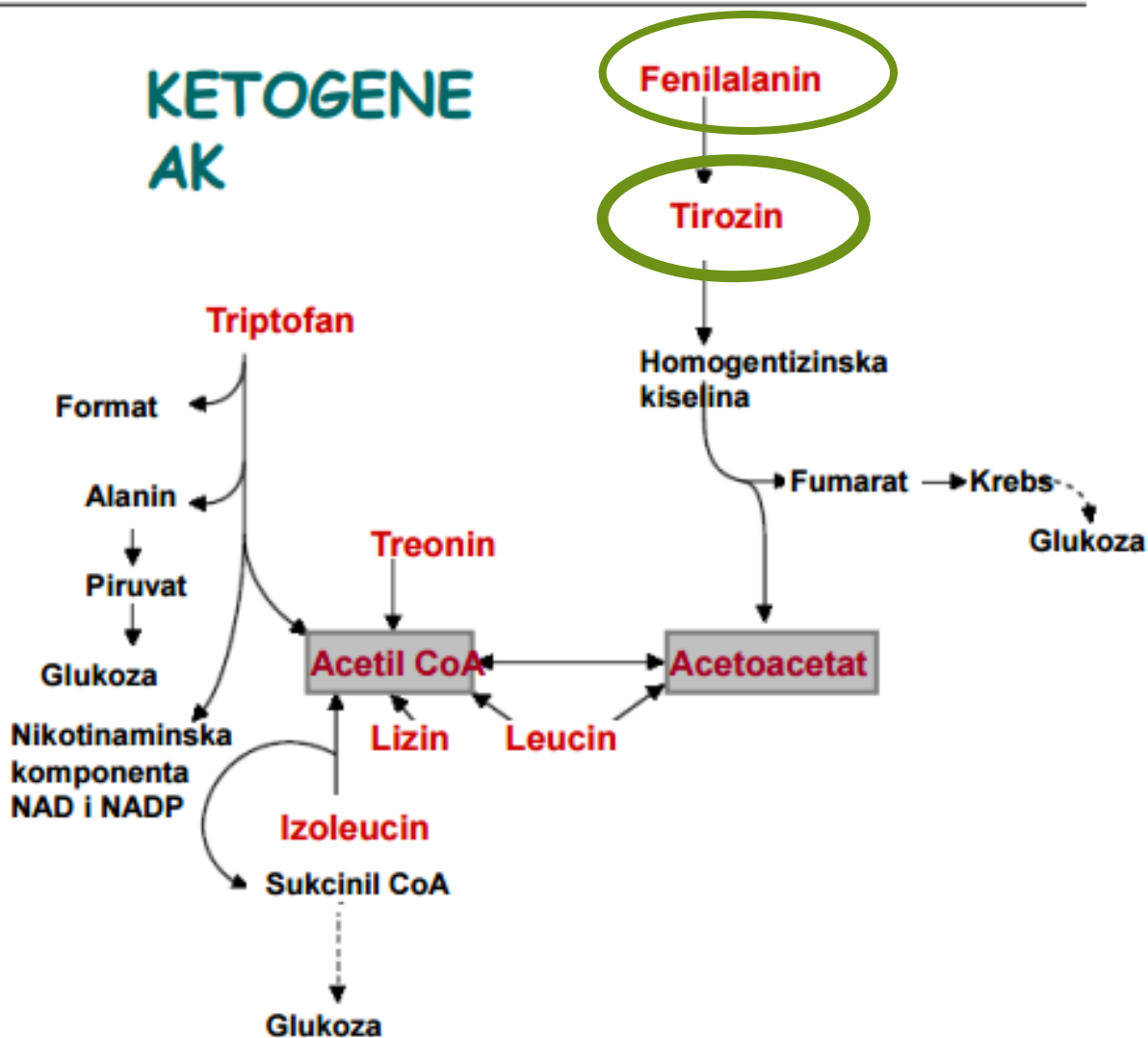


Hidroksilaza fenilalanina je oksidaza mešovite funkcije- molekularni O<sub>2</sub> je donor jednog atoma za sintezu vode a drugog atoma za proizvod tirozin. Kofaktor je tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), koji se oksiduje u dihydrobiopterin (BH<sub>2</sub>), i mora se ponovo redukovati u BH<sub>4</sub> kako bi se omogućilo dalje prevođenje fenilalanina u tirozin. BH<sub>4</sub> se sintetiše u organizmu iz GTP. Fenilketonurija-deficit hidroksilaze fenilalanina, dihydrobiopterin reduktaze ili enzima sinteze BH<sub>4</sub>.

# 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.



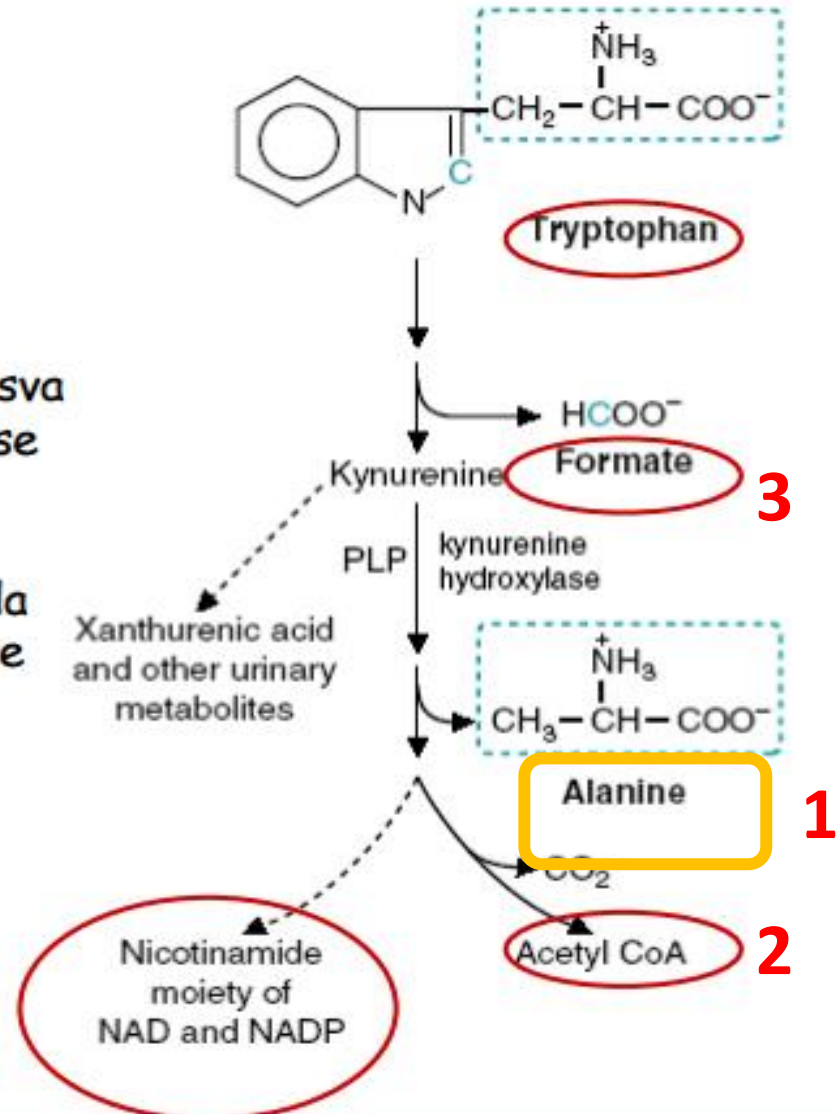
# ***METABOLIZAM TRIPTOFANA***

- **Triptofan** je esencijalna AK, od značaja u sintezi proteina i bioloških jedinjenja.
- Važan put metabolizma triptofana, jeste njegova konverzija u **SEROTONIN**, tkivni hormon – vazokonstriktor, povećava tonus glatke muskulature i stimulator CNS (neurotransmitter).
- **MAO** hidrolizira serotonin na **5-hidroksiindolsirćetnu kiselinu (5-HIAA)** – povećanje u serumu i urinu – dg. Karcinoida.
- Iz serotonina se sintetiše **MELATONIN**.

# 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<sub>2</sub> i acetil CoA, ili se prevodi u nikotinamidni deo NAD i NADP, koji mogu da se sintetišu i od vitamina niacina





# GLIKOGENE AMINOKISELINE

- **Glikogene AK** su one, koje se mogu iskoristiti za dobijanje glukoze procesom *GLUKONEOGENEZE* u uslovima gladovanja.
- To su one koje nakon reakcije TRANSAMINACIJE daju: **oksalacetat,  $\alpha$ -ketoglutarat, fumarat, sukcinil CoA ili piruvat.**

- **Aspartat**
- **Asparagin**
- **Arginin**
- **Φenilalanin**
- **Tirozin**
- **Izoleucin**

- **Metionin**
- **Valin**
- **Glutamin**
- **Glutamat**
- **Prolin**
- **Histidin**

- **Alanin**
- **Serin**
- **Cistein**
- **Glicin**
- **Treonin**
- **Triptofan**

# KETOGENE AMINOKISELINE

- **Ketogene AK** su one koje se nakon TRANSAMINACIJE, metabolišu direktno u ***acetil-CoA ili acetoacetat***.
- **One mogu da posluže za sintezu lipida ili ketonskih tijela.**
- Od svih AK jedino su ***LIZIN i LEUCIN*** isključivo KETOGENE AK.
- Izoleucin, fenilalanin, tirozin, treonin i triptofan, pripadaju i glikogenim i ketogenim AK. Ostale AK su isključivo glikogene.

• **Leucin**

• **Izoleucin**

• **Treonin**

• **Triptofan**

• **Lizin**

• **Fenilalanin**

• **Tirozin**

# Urođene greške metabolizma aminokiselina u čoveka

## Zahvaćeni katabolički

Sindrom

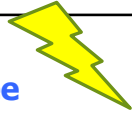
Kliničke manifestacije

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  
mentalna 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, necentralni 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

# *Aminoacidurije*

- Poremećaj koji se karakteriše povećanim sadržajem slobodnih AK u urinu – **aminoacidurija**.

- Uzrok nastanka:

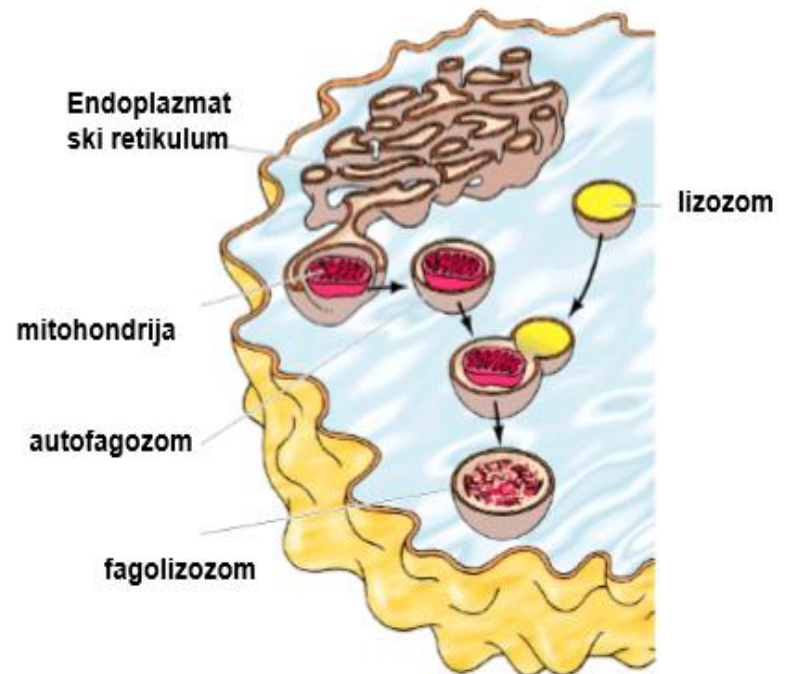
1. Snižen bubrežni prag za reapsorbciju AK (često kod trudnica i prijevremeno rođene djece), uzrokovane genskim ili stečenim defektom bubrežnog transportnog sistema – **RENALNE AMINOACIDURIJE;**

Aminoacidurije nastale zbog urođenih metaboličkih grešaka enzimske aktivnosti ih dijele na PRIMARNE – fenilketonurija, alkaptonurija, homocistinurija i SEKUNDARNE – kod oboljenja jetre i bubrega.

2. Povećan unos proteina – prolazni karakter

# 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 unijete proteine na pojedinačne amino kiseline. Ove amino kiseline napuštaju lizozom i ulaze u pool amino kiselina, spremne da uđu u sintezu proteina.



Smatra se da je gladovanje ćelije stimulus za autofagiju.

# UNUTARĆELIJSKA PROTEOLIZA - Proteazomi



**Ubikvitin-proteazomski sistem.** Obilježavanje 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  $\beta$  različitih subjedinica smeštenih u unutrašnjem prostoru proteazomskog cilindra.