

METABOLIZAM PROTEINA

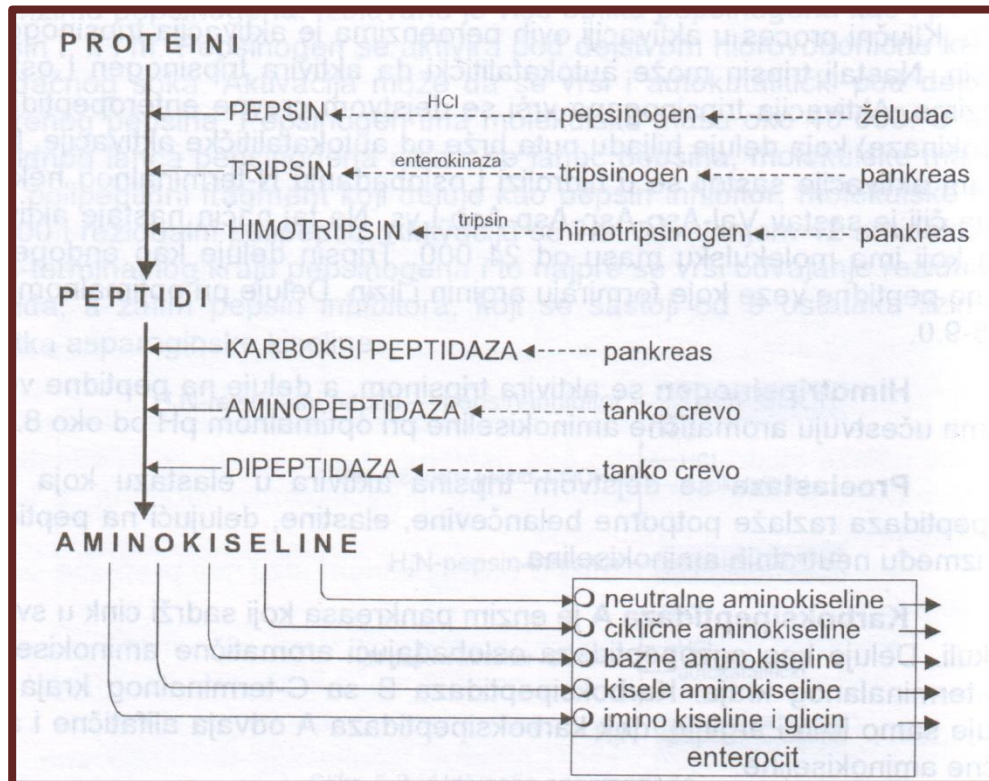
PREGLED METABOLIZMA AMINO KISELINA

- ✓ 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 NH₂ kraj

Razgranja proteina u gastrointestinalnom traktu

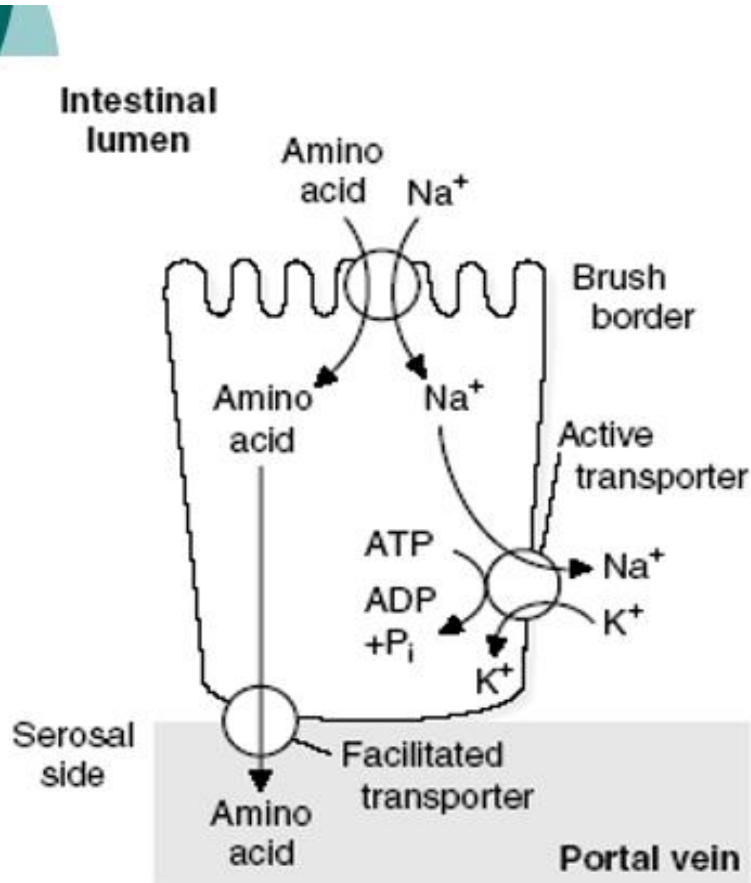


~~ESENČJANE I NESENČJALNE~~ ~~ESENČJANE I NESENČJALNE~~ AMINO KISELINE AMINO KISELINE

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*	
*Pirolizin ne koriste ljudi.		

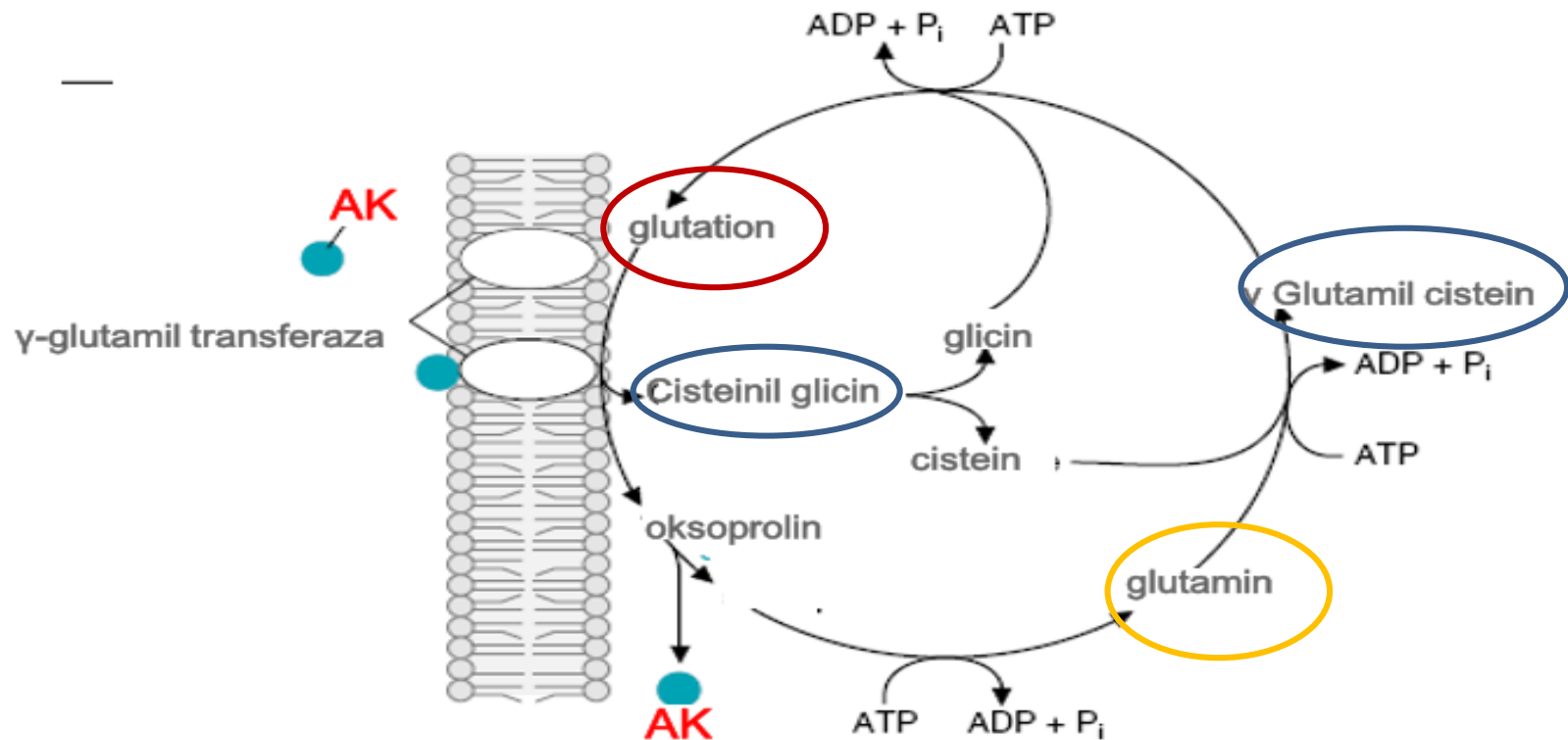
Apsorpcija aminokiselina

Transportni sistemi za aminokiseline



- Amino kiseline koje dopiju u krv se transportuju, kroz membrane ćelija u različitim tkivima, prije svega posredstvom 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.

γ -Glutamilski ciklus



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

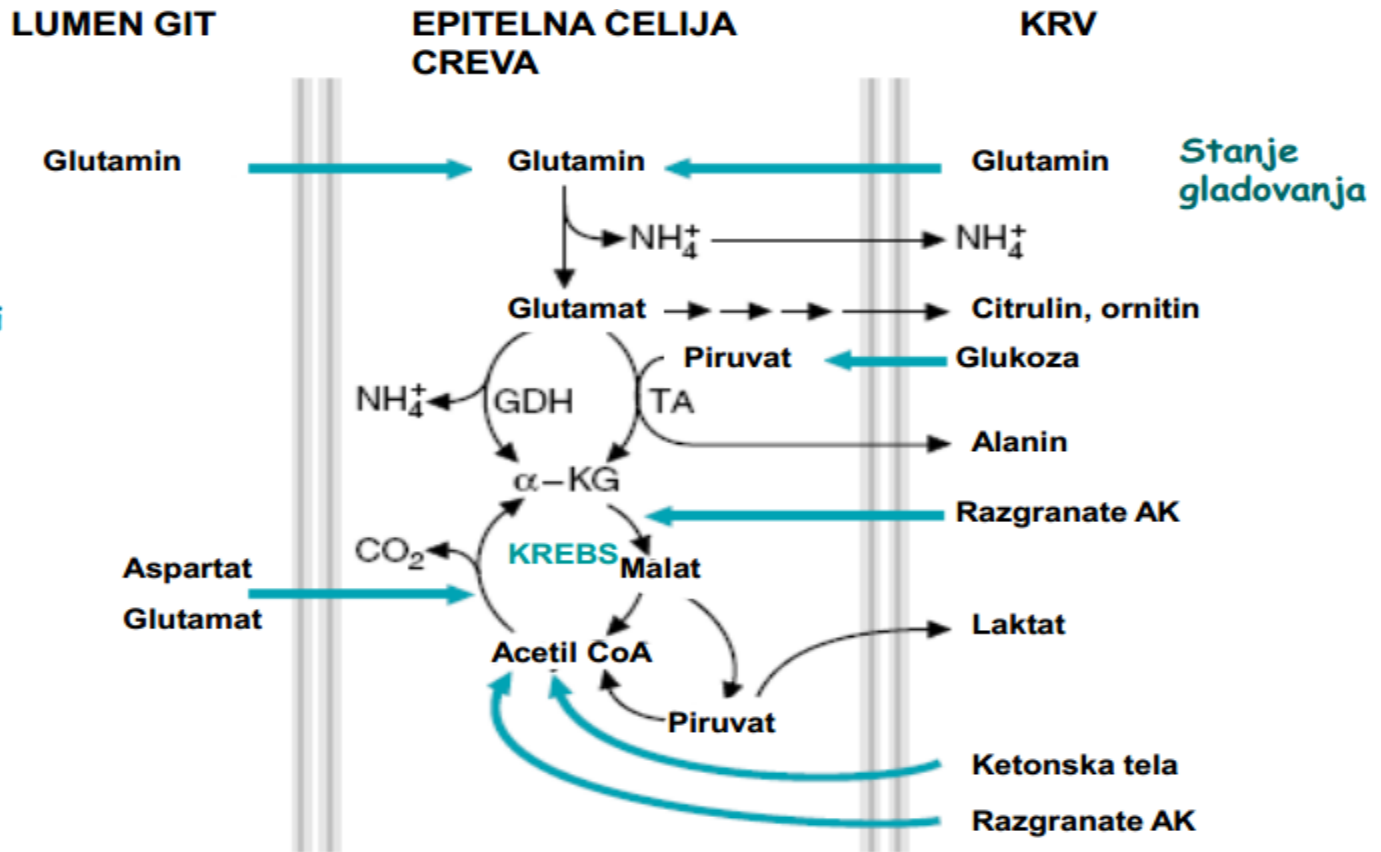
Ipak, najvažnija uloga ovog ciklusa je u sintezi glutationa.

AMINO KISELINE KAO SUPSTRATI ZA SINTEZU JEDINJENJA KOJA SADRŽE AZOT

- Proteini stalno 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 produkt razgradnje purinskih baza, **kreatinin nastaje iz kreatin fosfata**, **amonijak se oslobađa iz glutamina uglavnom u bubregu, gdje pomaže u uklanjanju viška H⁺ jona u obliku NH₄⁺-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
NH₄	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/ α 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**

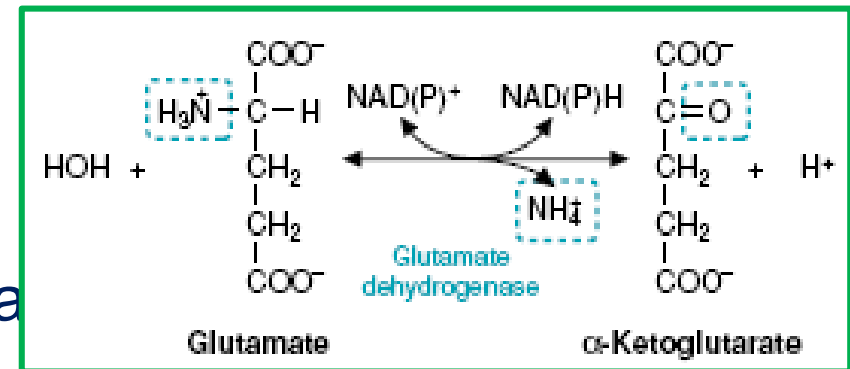
α KETOGLUTARAT

GLUTAMAT



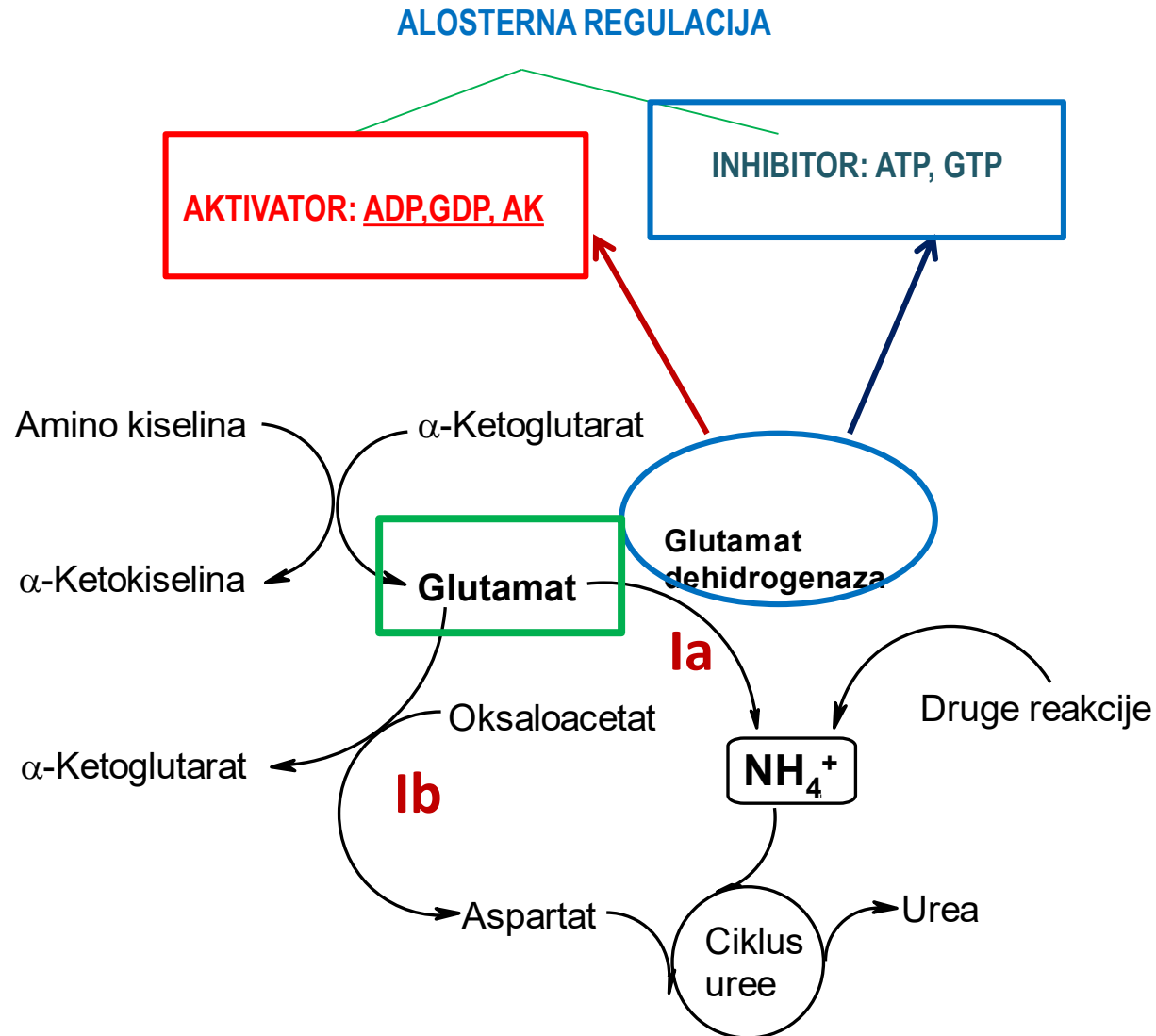
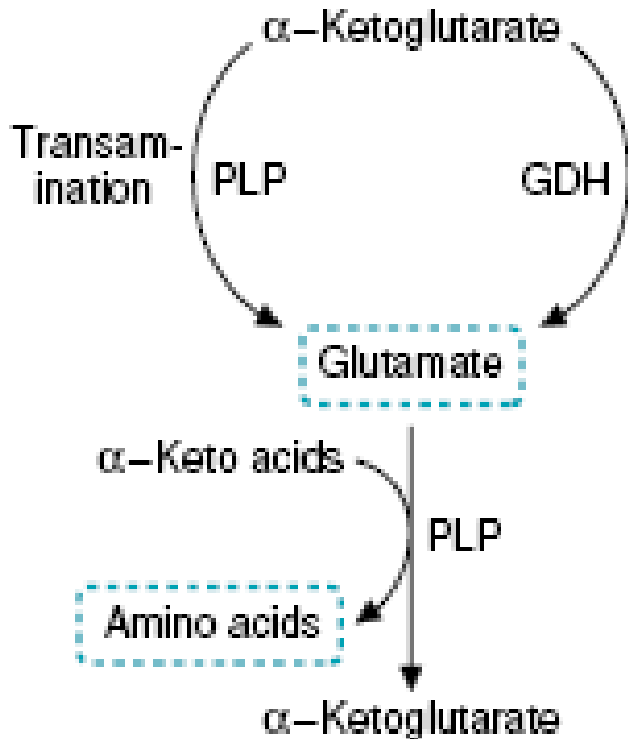
OKSIDATIVNA DEAMINACIJA GLUTAMATA - AMONIJAK

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



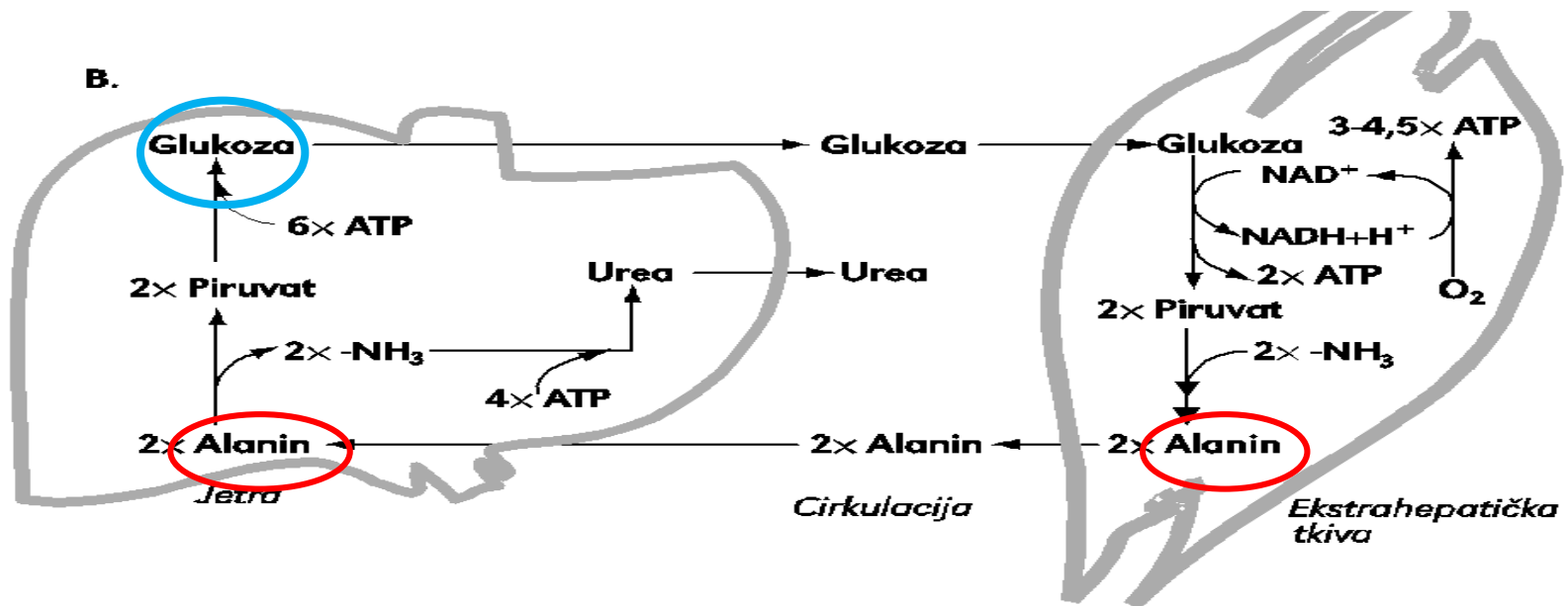
Uloga glutamata

Uloga glutamata u sintezi AK



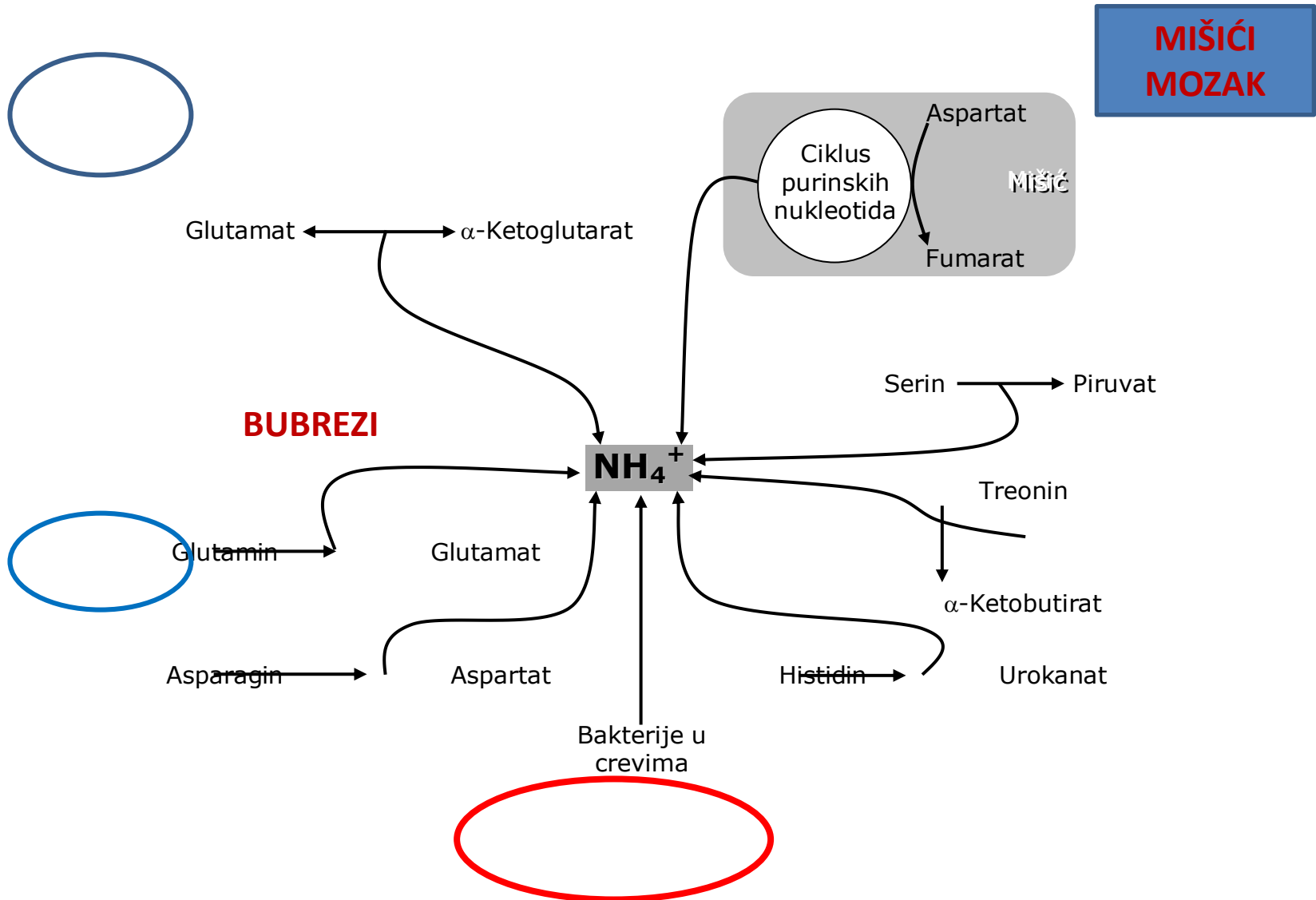
Uloga glutamata u razgradnji AK i ciklusu uree

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 α ketoglutarata → ↓ njen mitohondrijalni pool za ulazak u liminski ciklus → ↓ energije za CNS;

Istovremeno, ↗ sinteza glutamina iz glutamata i NH_4 → ↓ glutamata u mozgu, gdje ima ulogu neurotransmitera i prekursora za sintezu inhibitorynog neurotransmitera GABA.

✓ **Intoksikacija 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 α - 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 sam proizvode amonijak, dejstvom bubrežne **glutaminaze**:



CIKLUS SINTEZE UREE

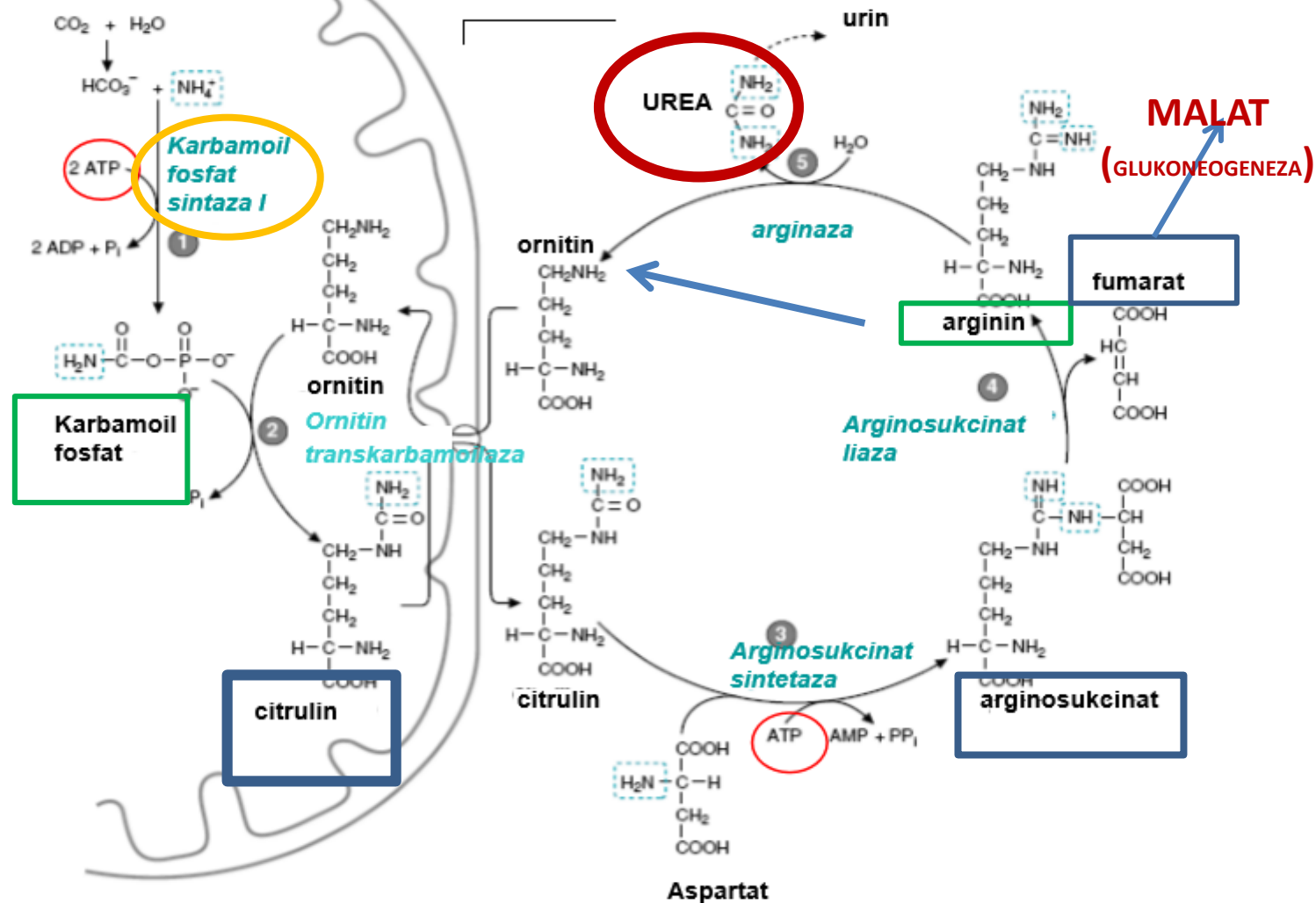
CIKLUS SINTEZE UREE

- 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

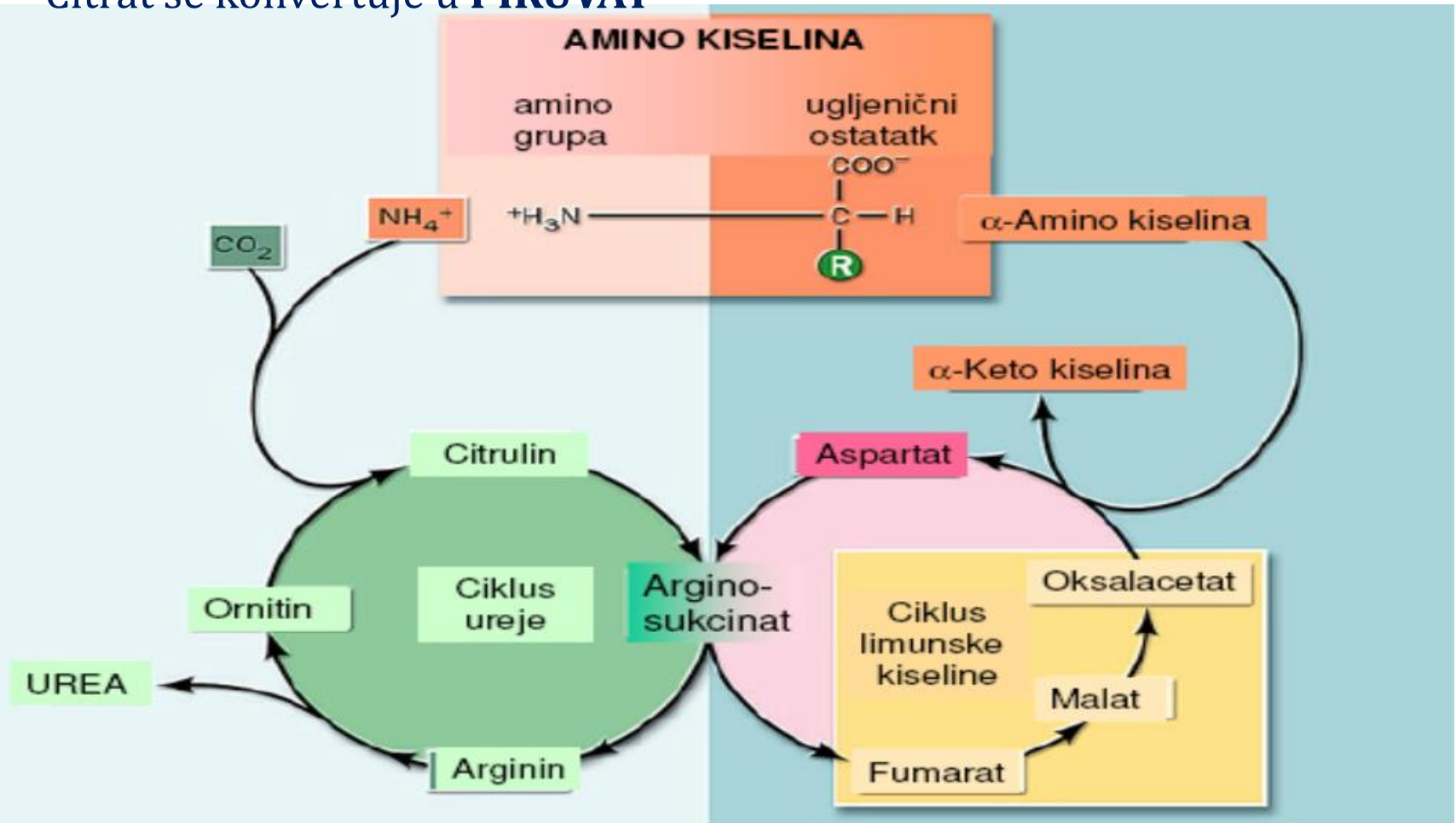
MITOHONDRIJE

CITOSOL

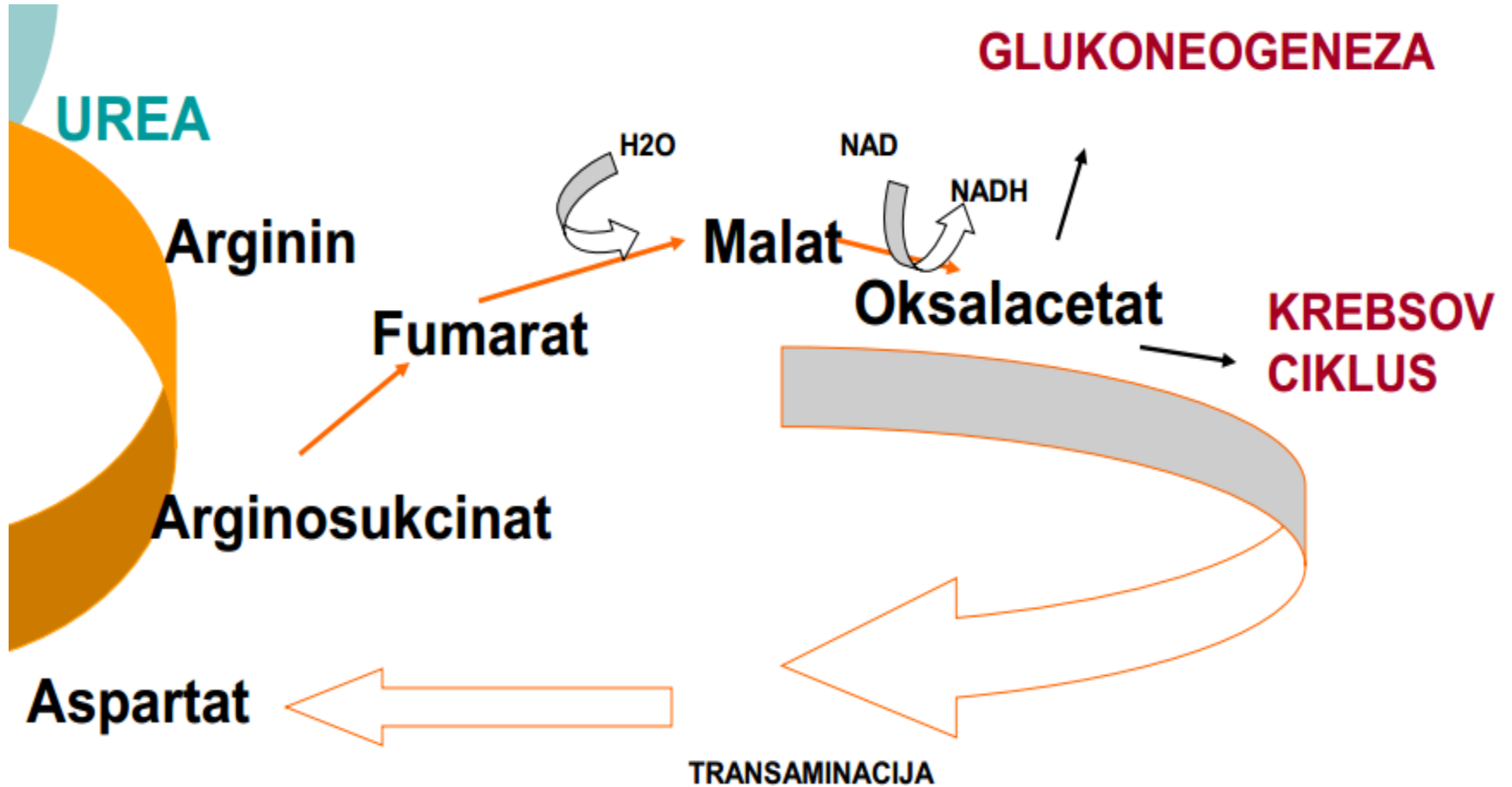


Sinteza uree i Krebsov ciklus su **POVEZANI**, preko **FUMARATA** i **OKSALACETATA**. FUMARAT se hidrolizuje u **malat**, koji oksidiše u **oksalacetat**, koji:

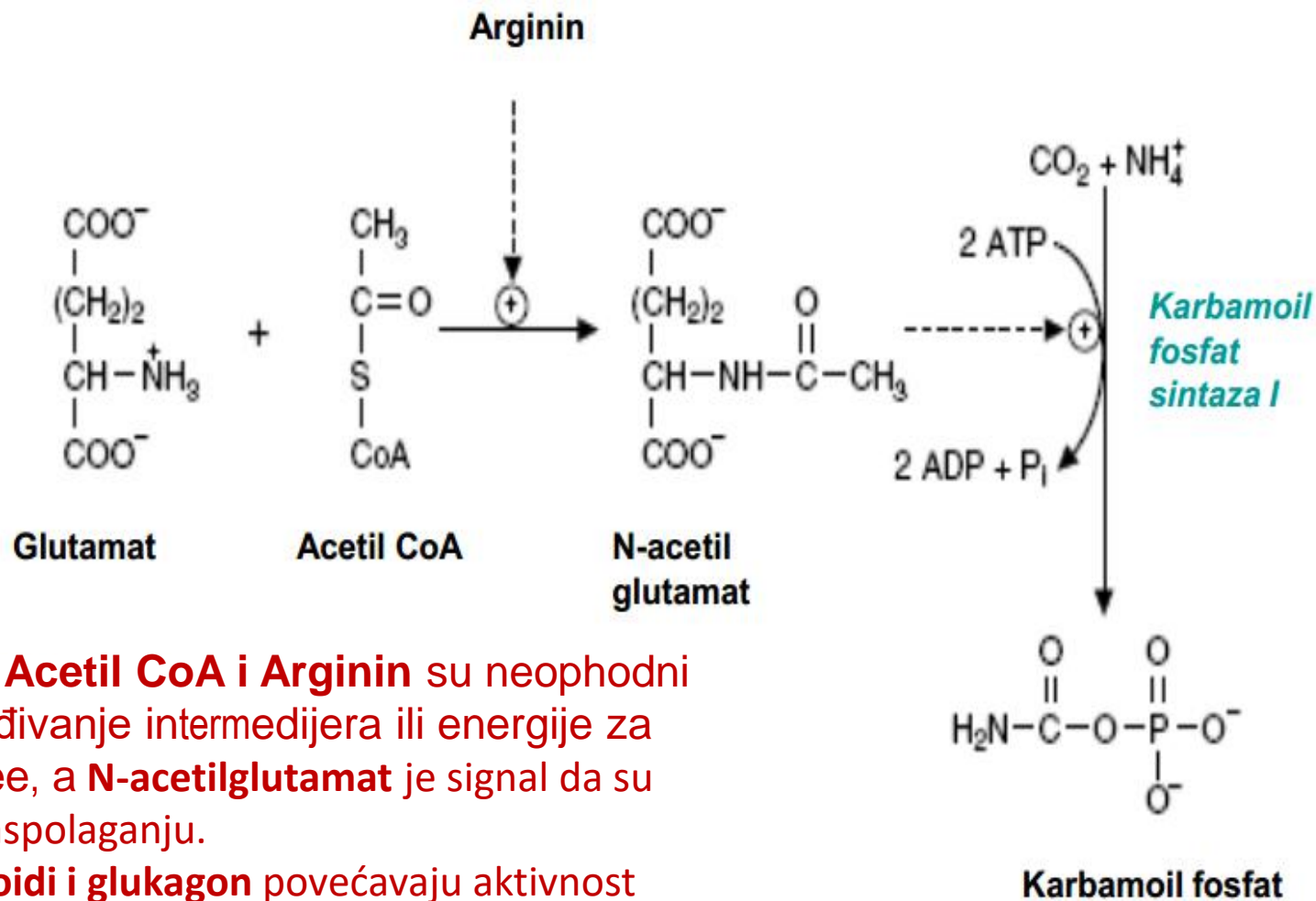
1. Transaminacijom prelazi u **aspartat** (ciklus sinteze uree)
2. Konvertuje u **glukozu** tokom glukoneogeneze
3. Kondenzacijom sa acetil-CoA – **CITRAT** (Krebsov ciklus)
4. Citrat se konvertuje u **PIRUVAT**



SINTEZA UREE – KREBSOV CIKLUS (CTK)

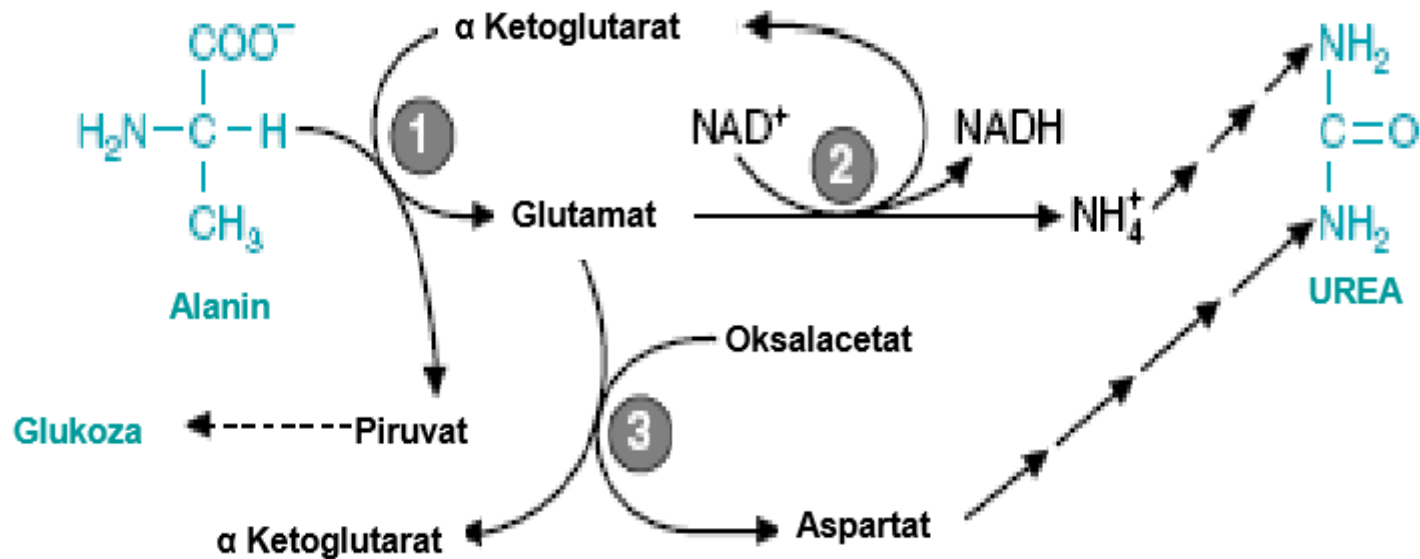


KONTROLA CIKLUSA UREE



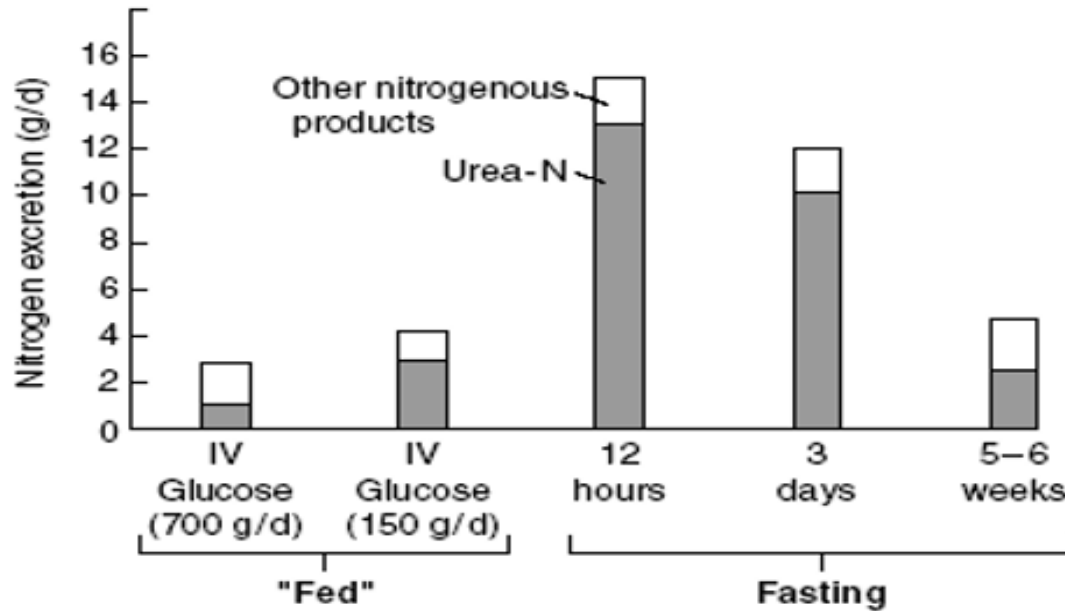
- **Glutamat, Acetil CoA i Arginin** su neophodni za obezbeđivanje intermedijera ili energije za sintezu uree, a **N-acetilglutamat** je signal da su oni svi na raspolaganju.
- **Glikokortikoidi i glukagon** povećavaju aktivnost enzima odgovornih za sintezu uree.

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.

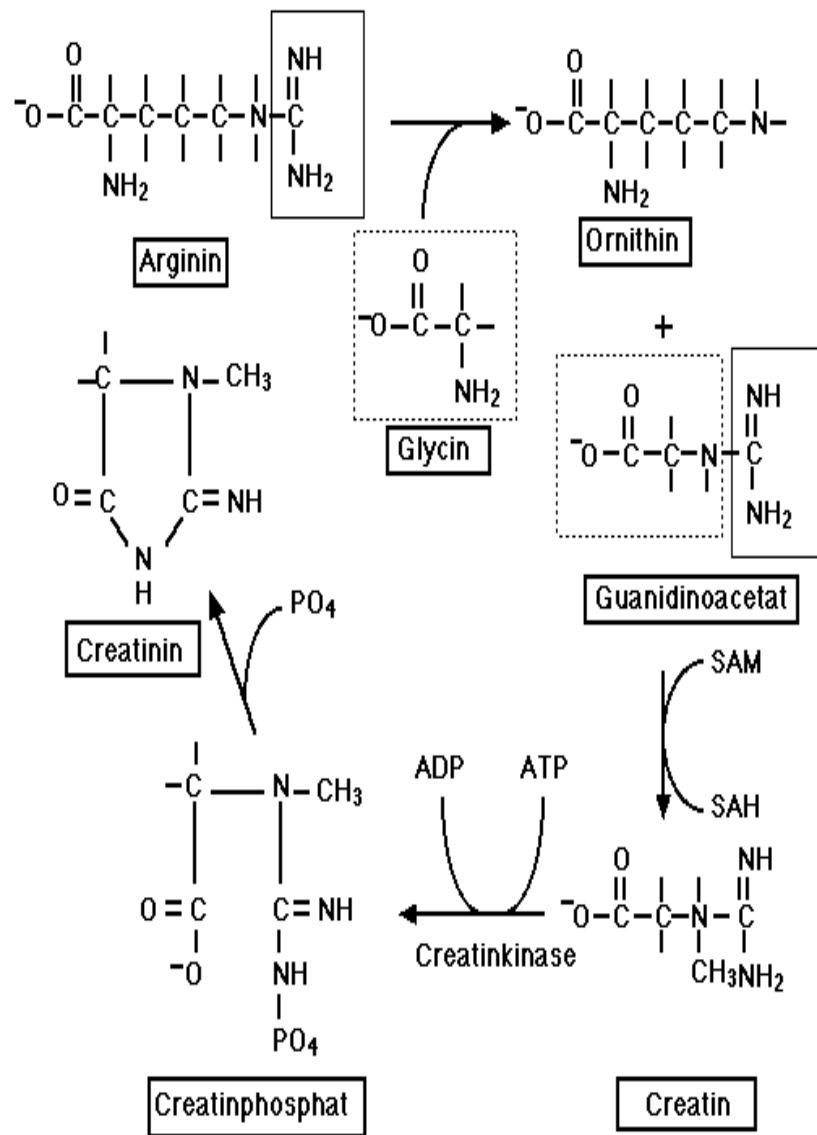
UREMIJA - KOMA

- **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

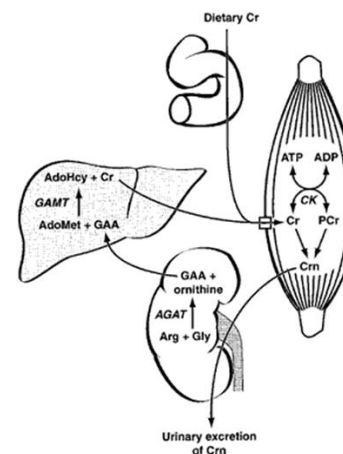
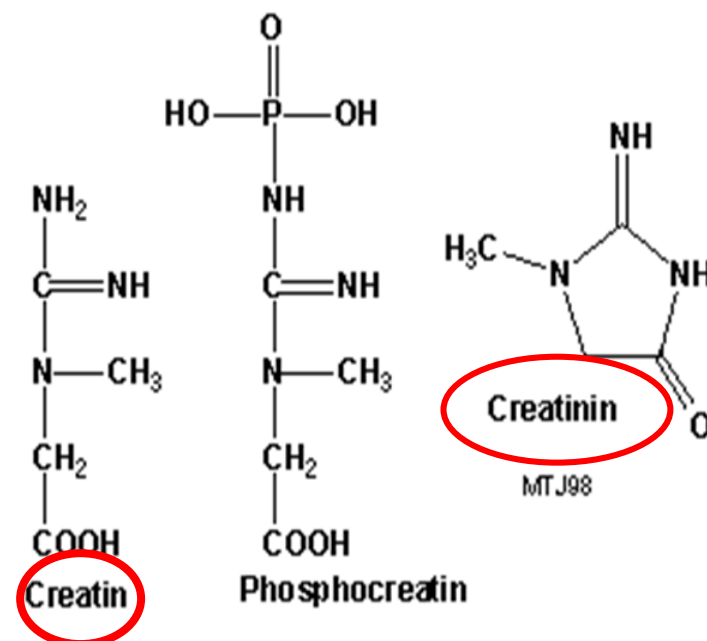
KREATIN I KREATININ

- **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

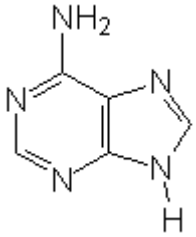


KREATIN I KREATININ

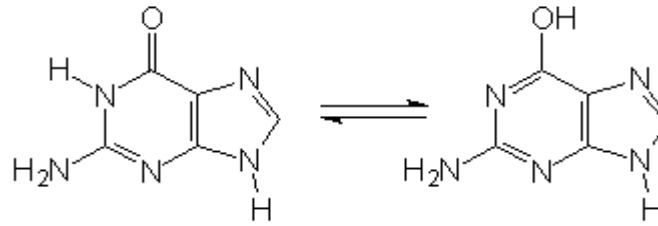
- Najveća koncentracija kreatina je u ekscitabilnim tkivima (**mišići, miokard i CNS**)
- Fosforiliše se dejstvom enzima **kreatin-kinaze** i služi za obnavljanje ATP
- Kad izgubi molekul vode – prelazi u anhidrovani oblik – **KREATININ**
- Kreatinin se u potpunosti **izlučuje urinom** i ima ulogu u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



MOKRAĆNA KISELINA

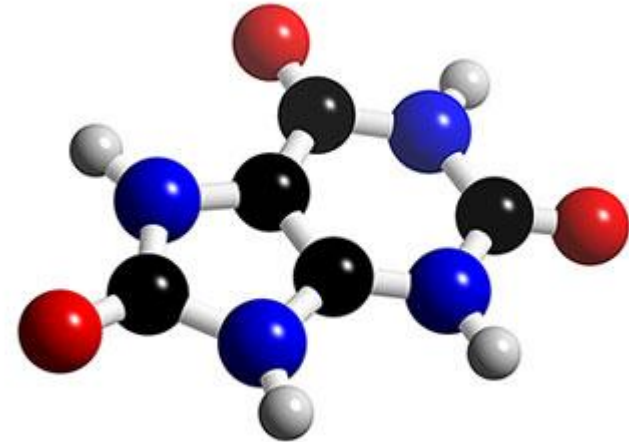


ADENIN



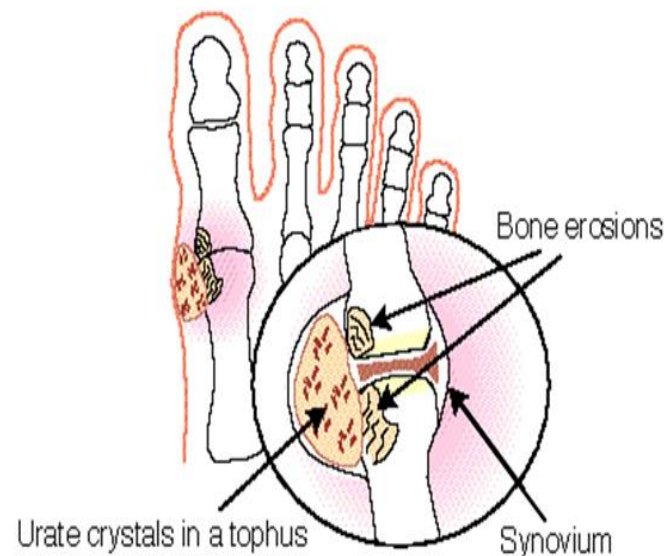
GUANIN

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



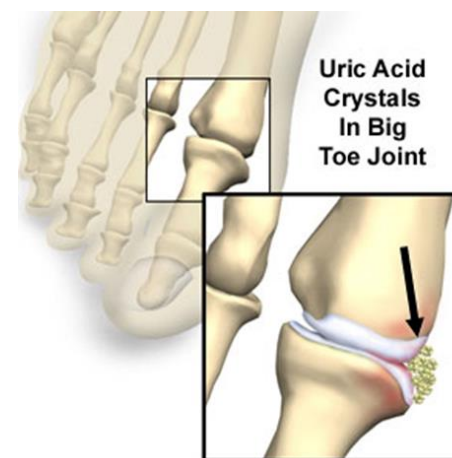
HIPERURIKEMIJA

- 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

ABonsall



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.

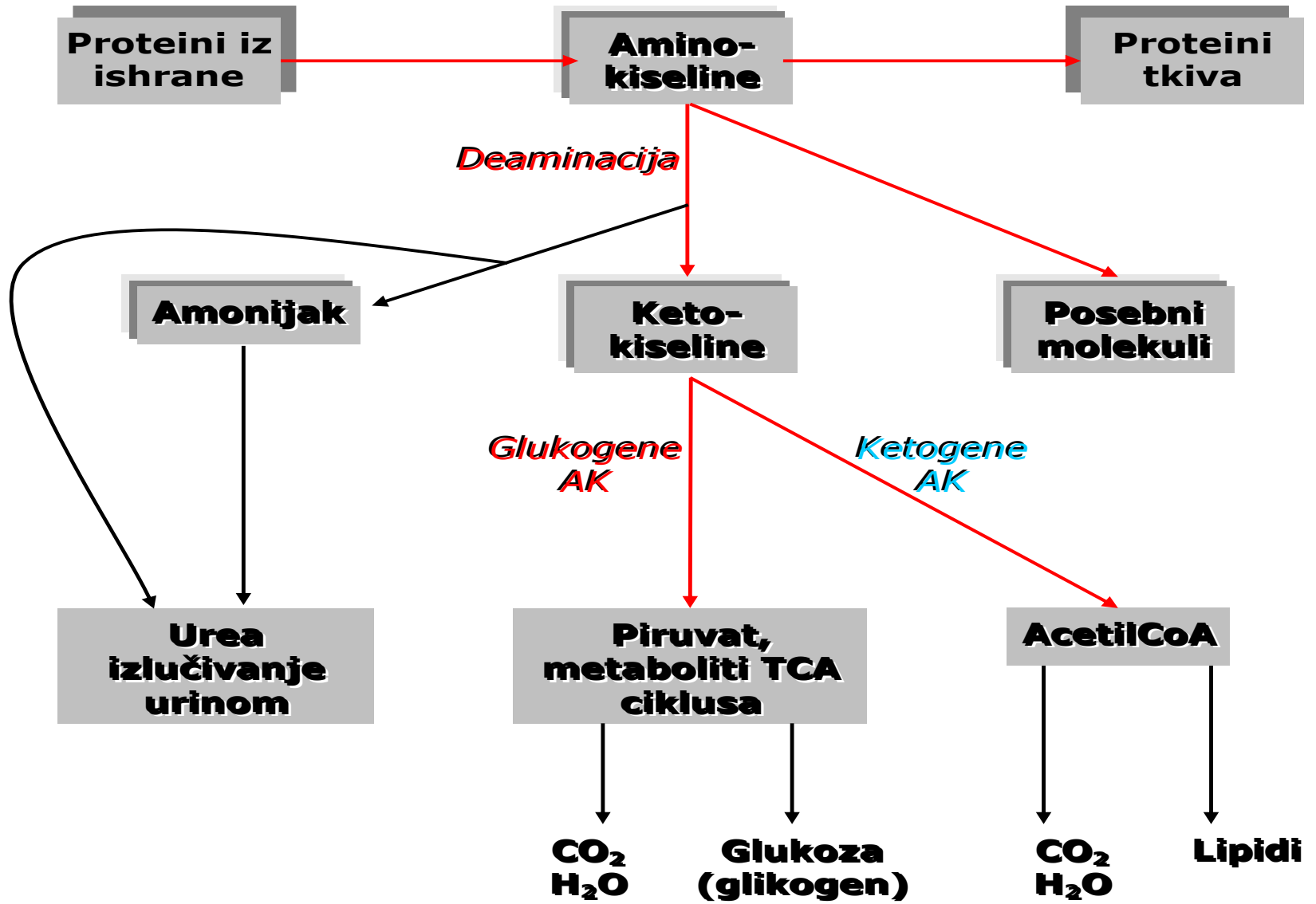
✓ Ipak, putevi dobijanja energije mogu uključivati i **direktne oksidacije, oksidacije u ciklusu TCA**, prevođenje u glukozu i potom oksidaciju ili prevođenje u ketonska tijela, koja se potom oksiduju.

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 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 .



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**.

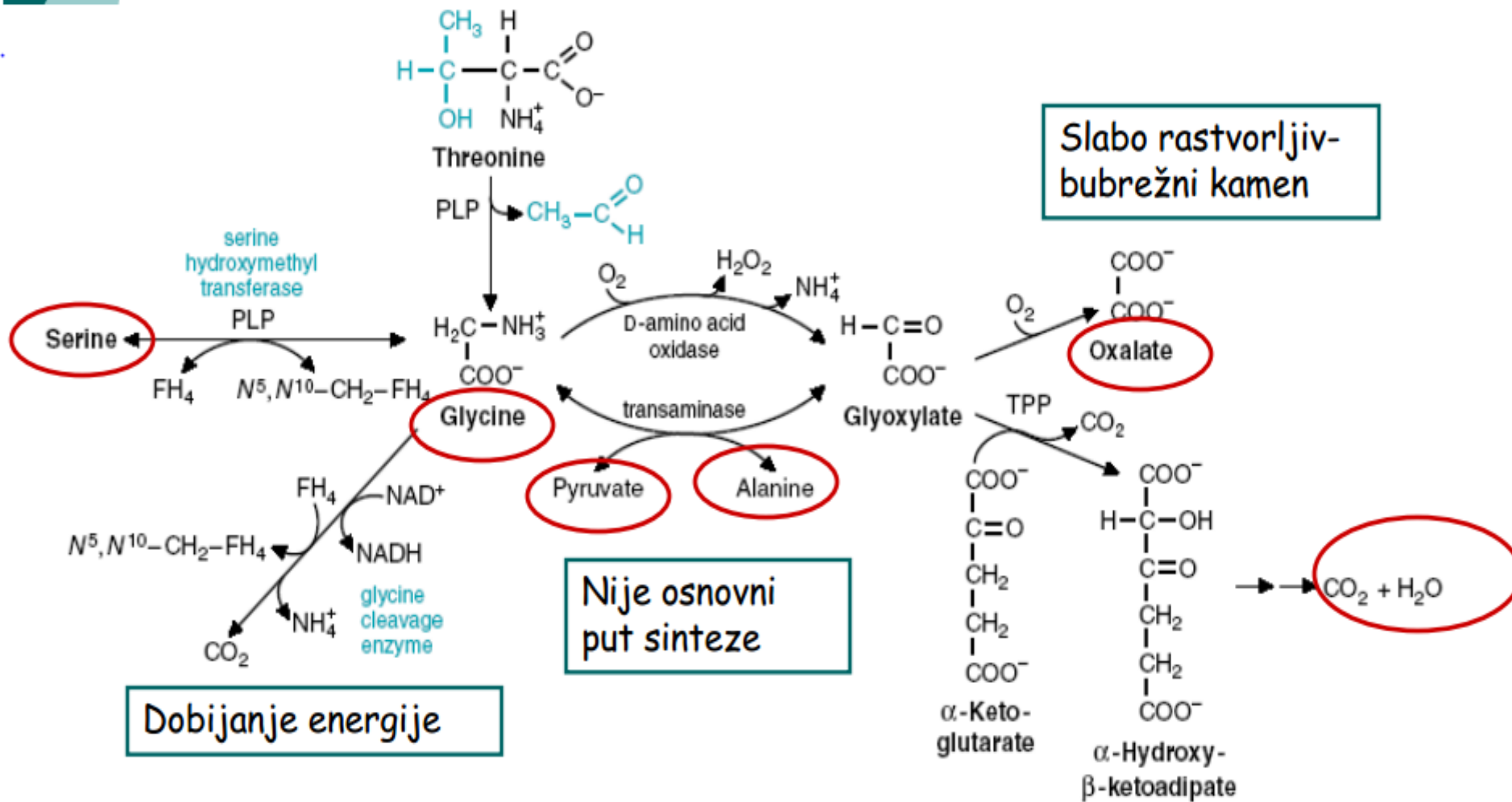
Tetrahydrofolat (FH4) je koenzim u reakcijama prenosa grupa sa jednim C atomom. FH4 ima ulogu u reakcijama razgradnje amino kiselina (npr. serin i histidin) i biosinteze (npr. glicin). Tetrahydrobiopterin (BH4) je kofaktor **potreban u reakcijama hidrosilacije prstena** (npr. fenilalanin u tirozin; triptofana; tirozina). Sintetiše se iz GTP-a, aktivnošću GTP ciklohidrolaze.

***KATABOLIZAM AMINOKISELINA I
NJIHOVI POREMEĆAJI***

SINTEZA I RAZGRADNJA GLICINA

- ✓ Glicin, neesencijalna AK, sintetise 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 α 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

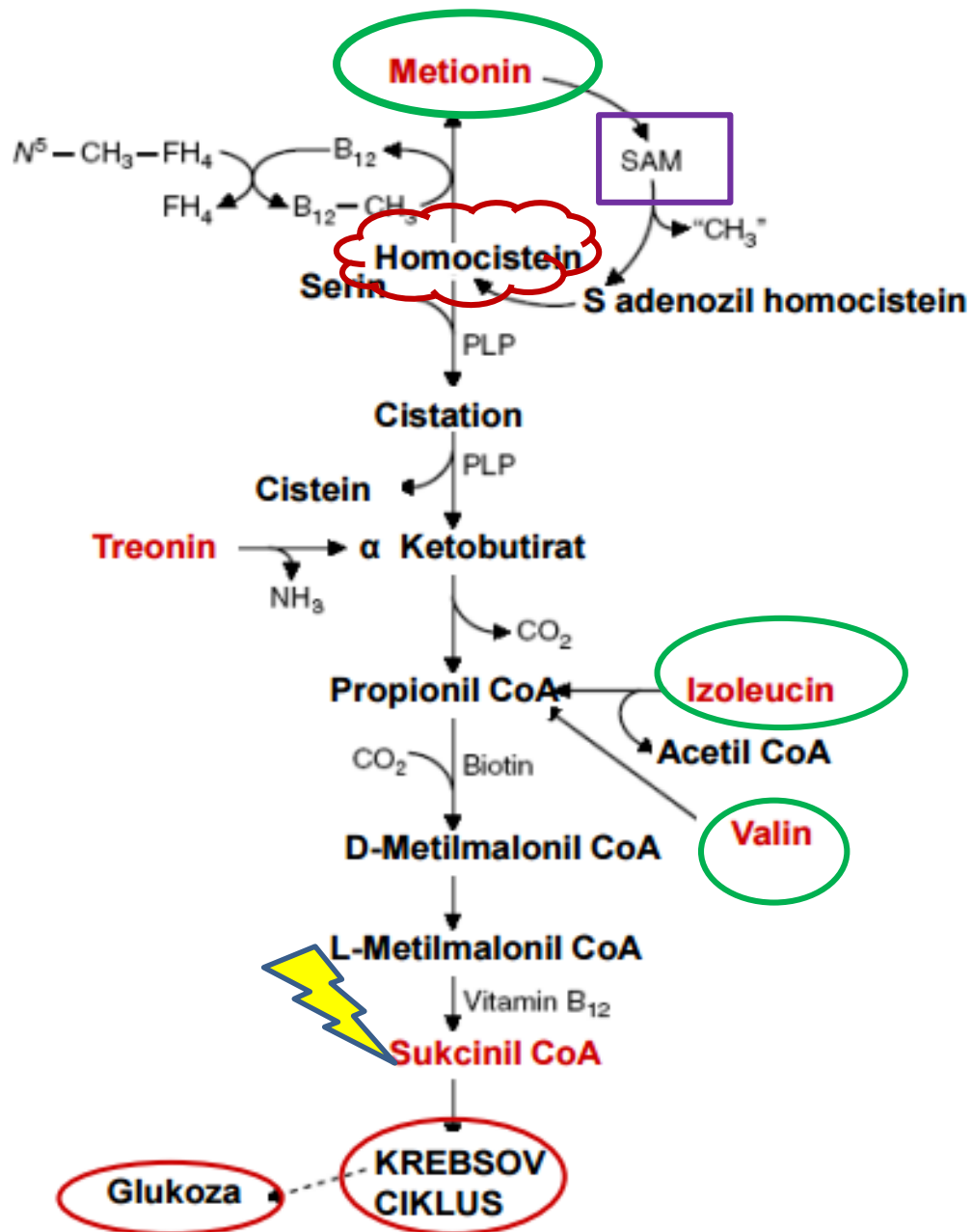
Izoleucin – acetil CoA – propionil CoA - glikogena i ketogena AK

Leucin – acetoacetat – acetil CoA - ketogena AK

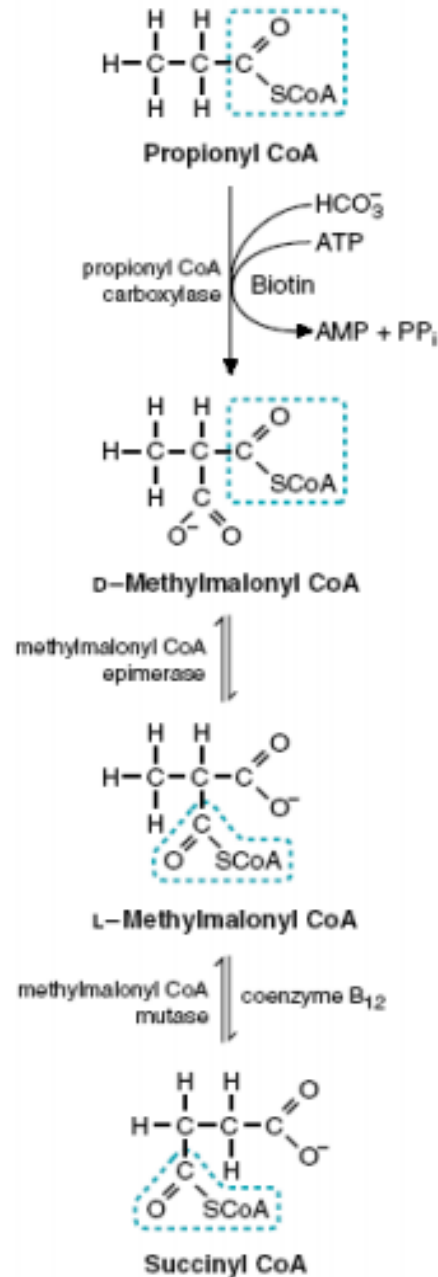
Metionin – sukcinil CoA – glikogena AK.

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

Ovo su
ESENCIJALNE AK

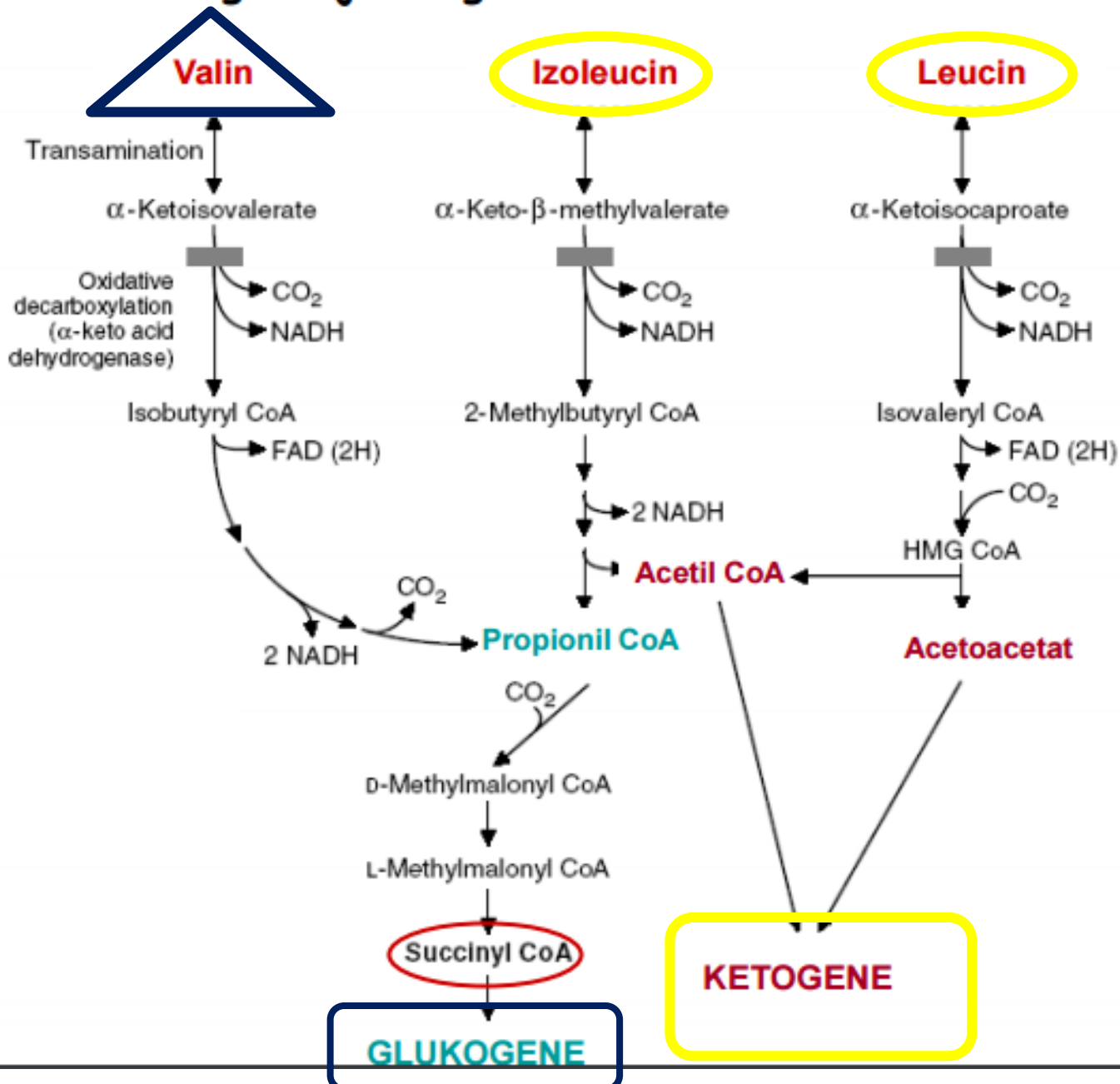


AMINO KISELINE KOJE SE PREVODE U SIKCINIL CoA



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);

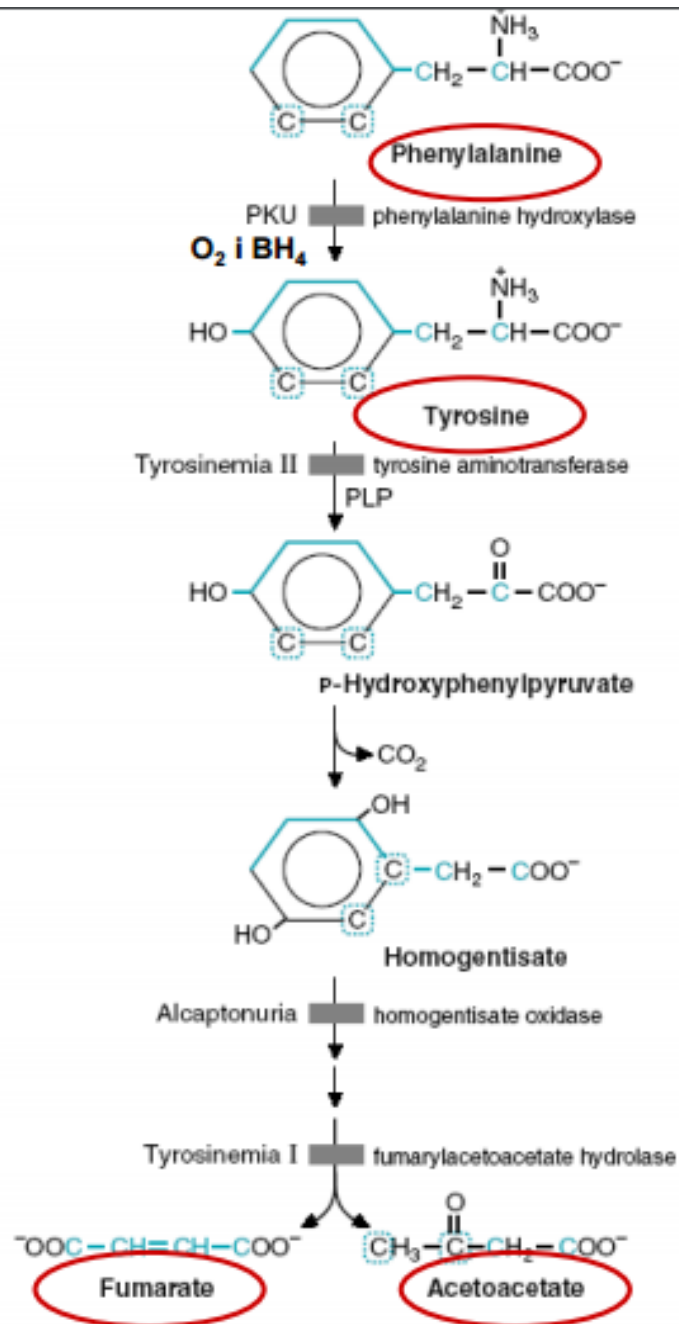
Melanina i

Tiramina – vazokonstriktor i hipertenziv

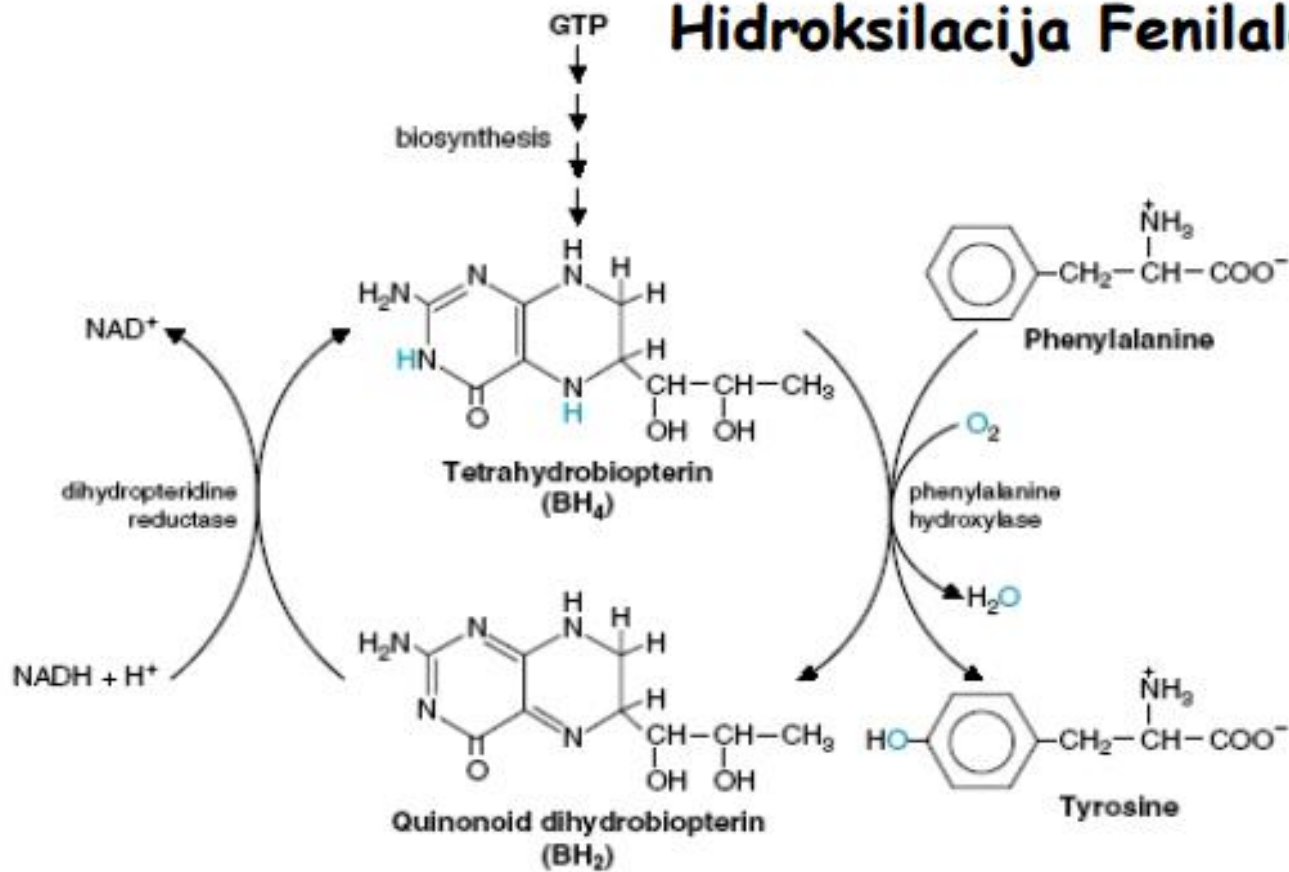
RAZGRADNJA FENILALANINA I TIROZINA

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

Deficit enzima-feniketonurija.



Hidroksilacija Fenilalanina

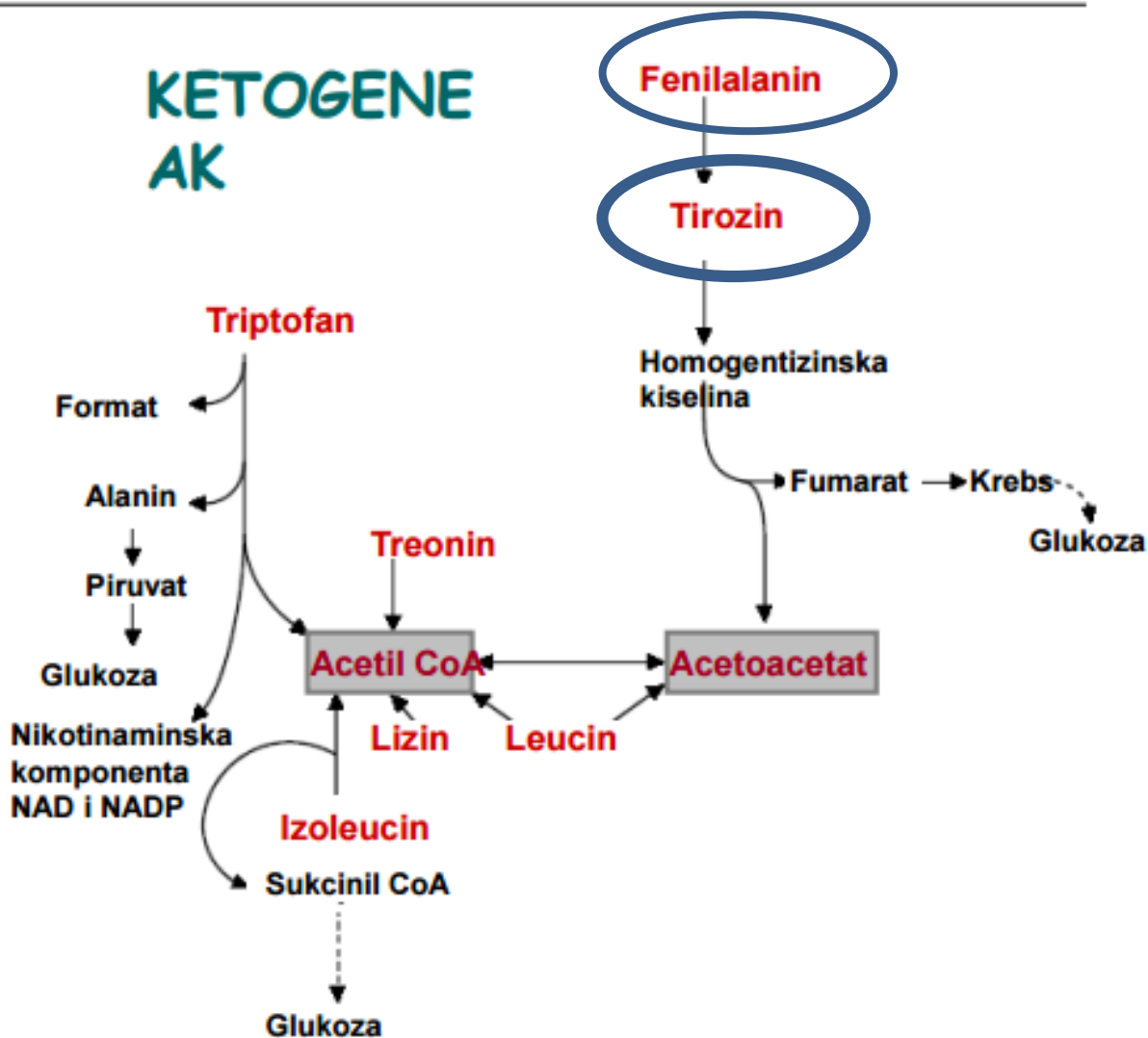


Hidroksilaza fenilalanina je oksidaza mešovite funkcije- molekularni O₂ je donor jednog atoma za sintezu vode a drugog atoma za proizvod tirozin. Kofaktor je tetrahydrobiopterin (BH₄), koji se oksiduje u dihydrobiopterin (BH₂), i mora se ponovo redukovati u BH₄ kako bi se omogućilo dalje prevođenje fenilalanina u tirozin. BH₄ se sintetiše u organizmu iz GTP. Fenilketonurija-deficit hidroksilaze fenilalanina, dihydrobiopterin reduktaze ili enzima sinteze BH₄.

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.



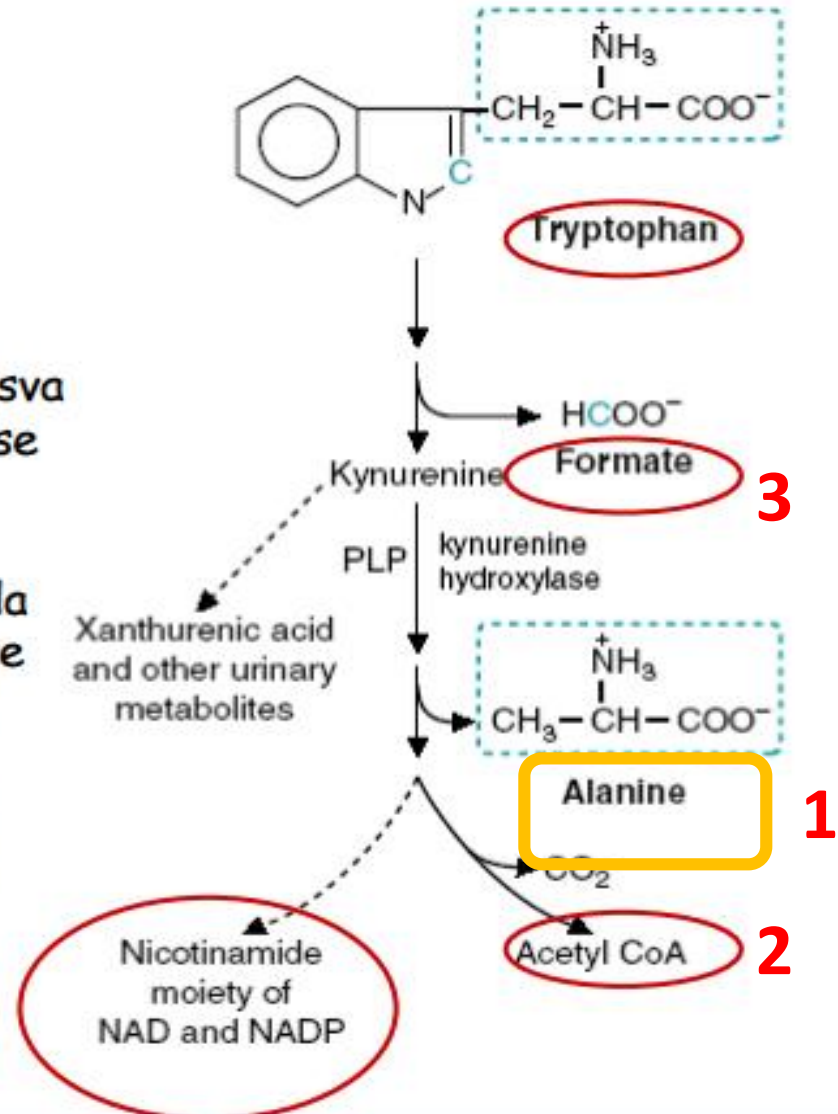
METABOLIZAM TRIPTOFANA

- **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 serotoninina se sintetiše **MELATONIN**.

RAZGRADNJA TRIPTOFANA

Jedan od C atoma prstena ulazi u sastav 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



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, α -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 put	Sindrom	Kliničke manifestacije	Enzimski blok ili 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 neuoternih i neleženih oboljenja	Fenilalanin monooksigenaza
Glicin Histidin	Hiperglicinemija Histidinemija	Izražena mentalna retardacija Poremećaji govora, ponekad menatalna retardacija	Sistem za cepanje glicina Histidaza
Izoleucin, leucin i valin	Ketoacidurijska 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, ncentralni 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:

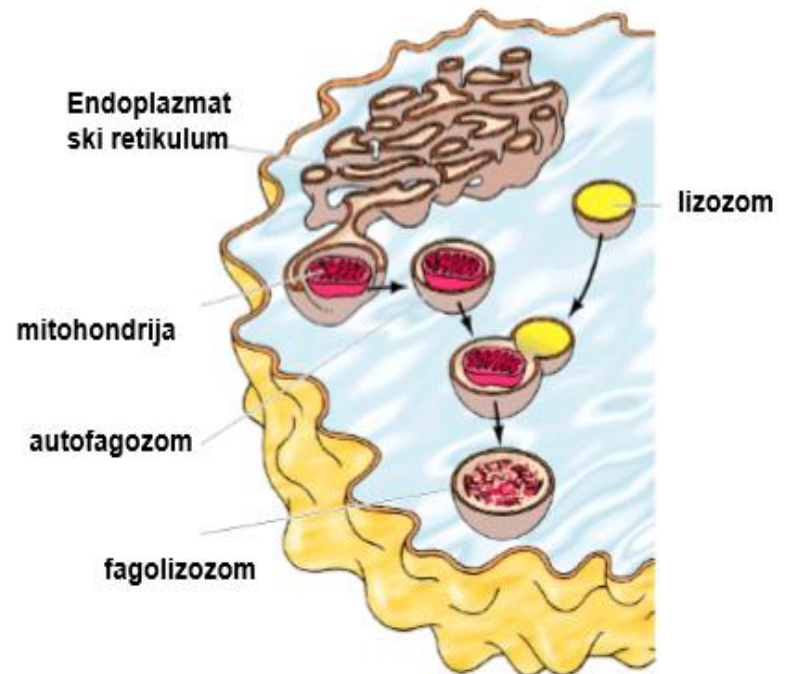
1. Snižen bubrežni prag za reapsorbciju AK (često kod trudnica i prijevremeno rođene djece), uzrokovane genskim ili stečenim defektom bubrežnog transportnog sistema – **RENALNE AMINOACIDURIJE;**

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

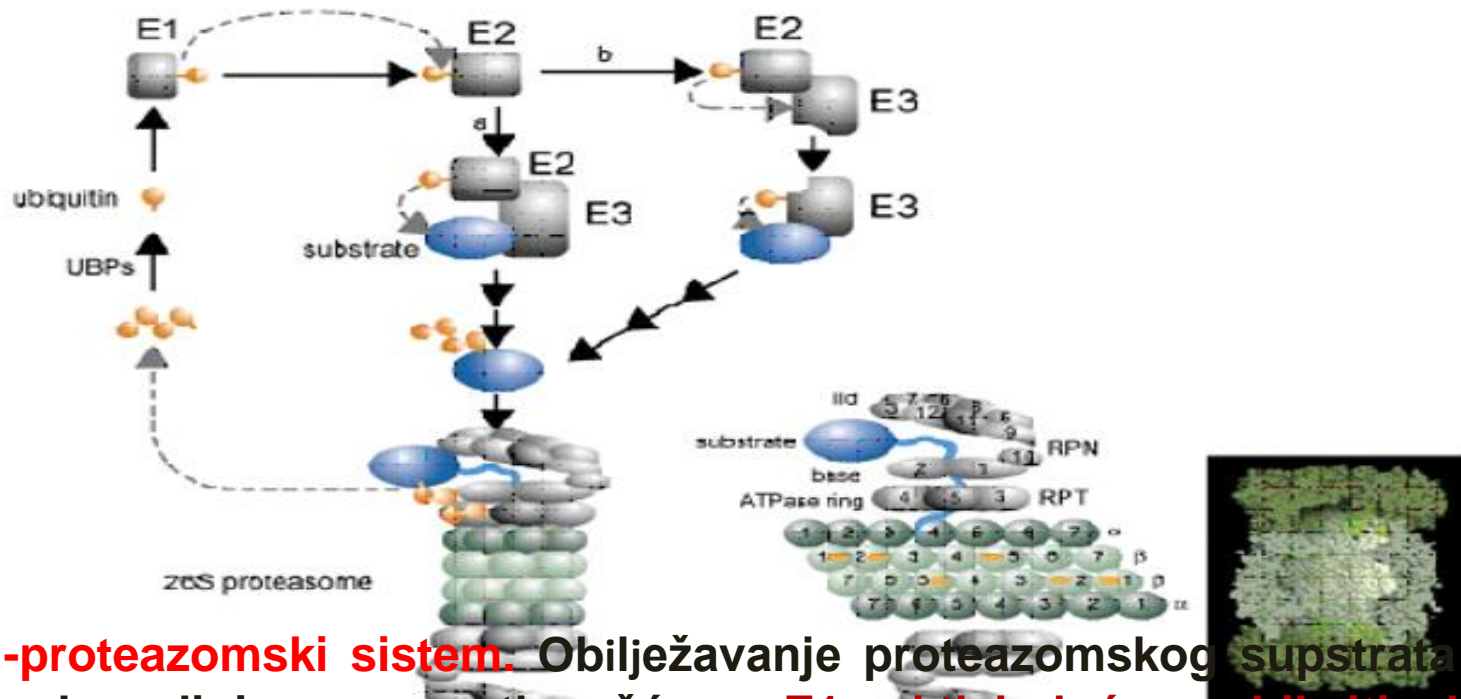
UNUTARĆELIJSKA PROTEOLIZA - LIZOZOMALNA RAZGRADNJA

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



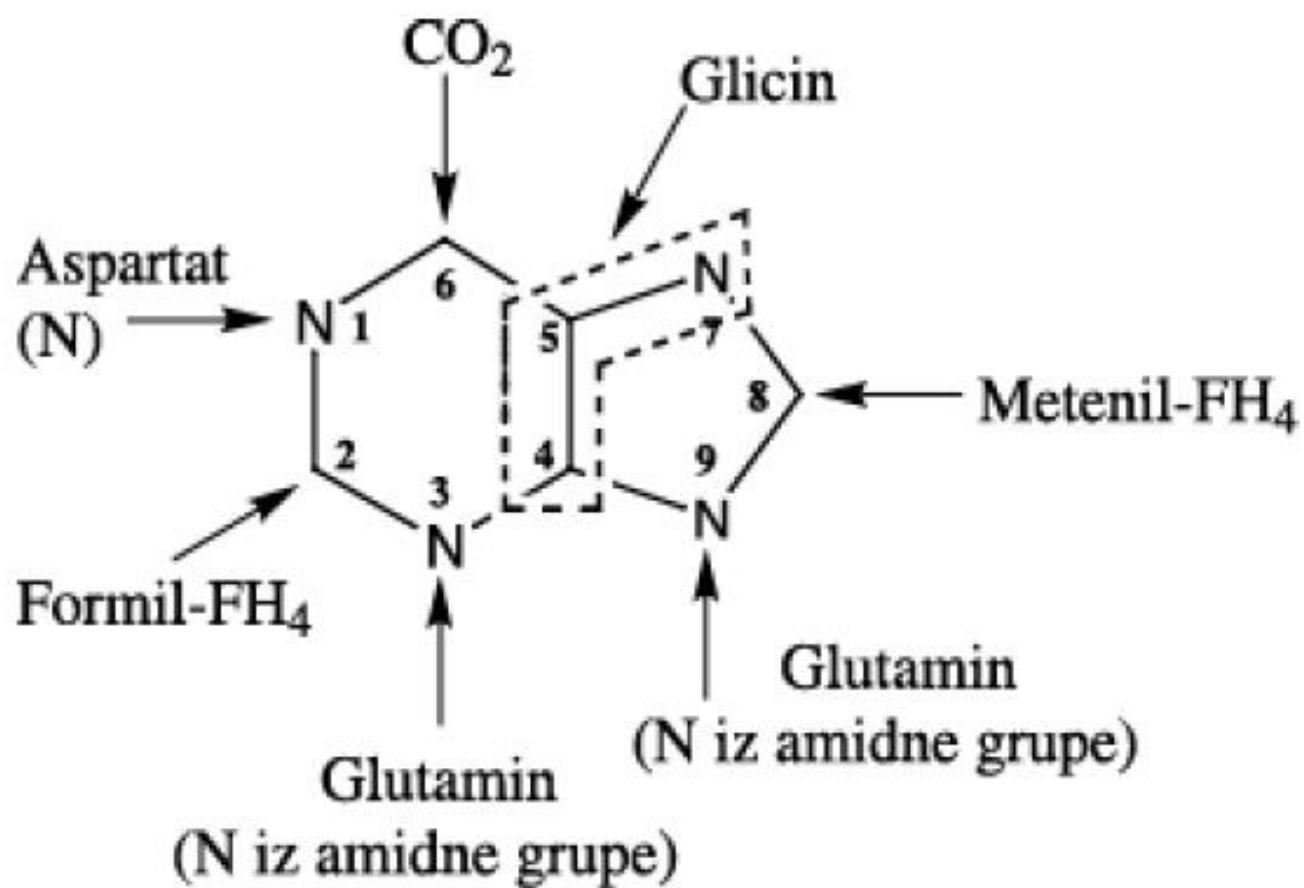
Ubikvitin-proteazomski sistem. Obilježavanje proteazomskog supstrata se ostvaruje koordinisanom aktivnošću **E1 aktivirajućeg ubikvitinskog enzima**, **E2 ubikvitin konjugujućeg enzima** i **E3 ubikvitin ligaze**. Ovako poliubikvitirani supstrat prepoznaje 19S kraj proteazoma 26S koji može da disocira 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 β različitih subjedinica smeštenih u unutrašnjem prostoru proteazomskog cilindra.

DNK, RNK i sinteza proteina

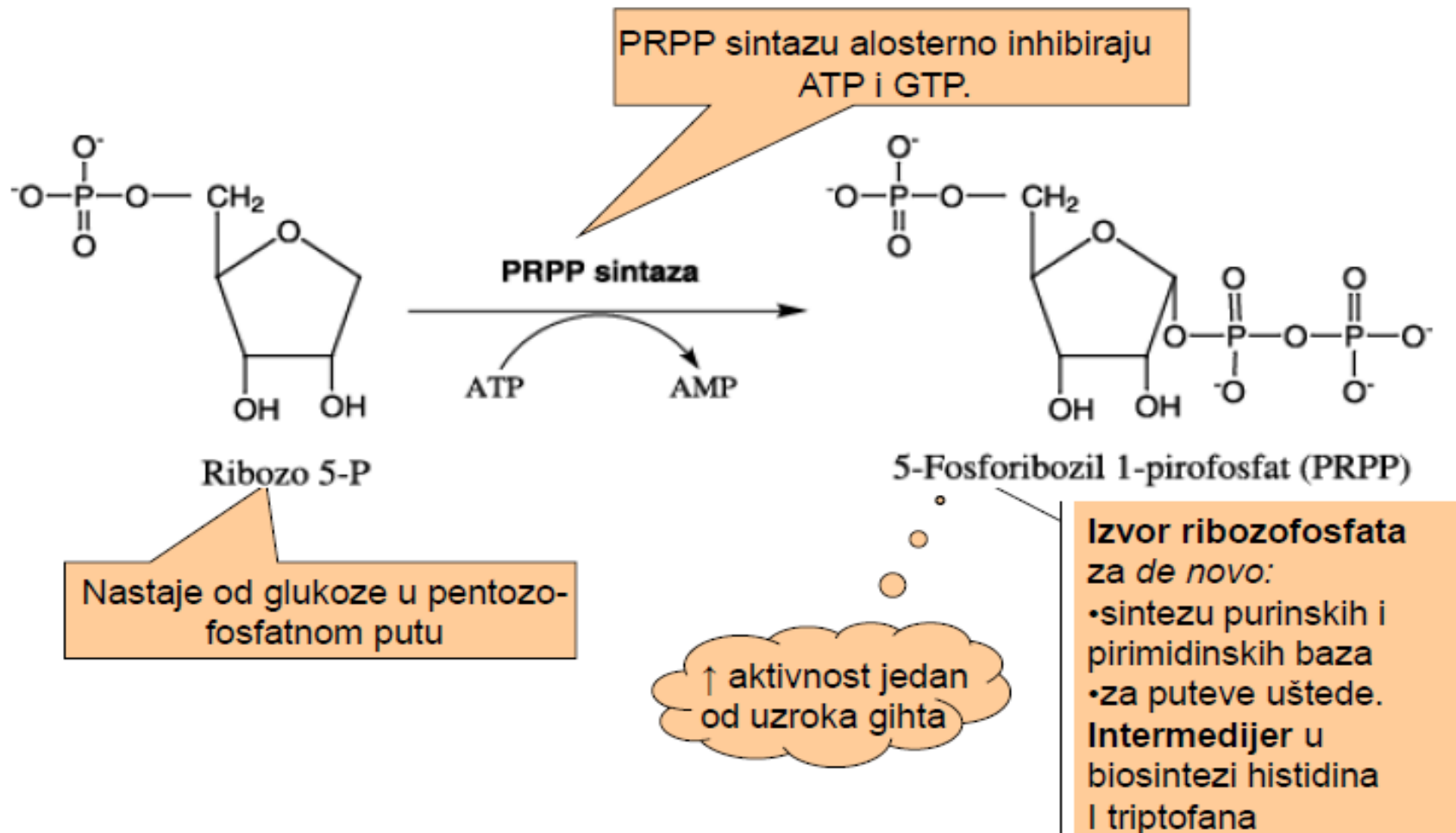
Metabolizam purinskih i pirimidinskih nukleotida

ULOGA NUKLEOTIDA

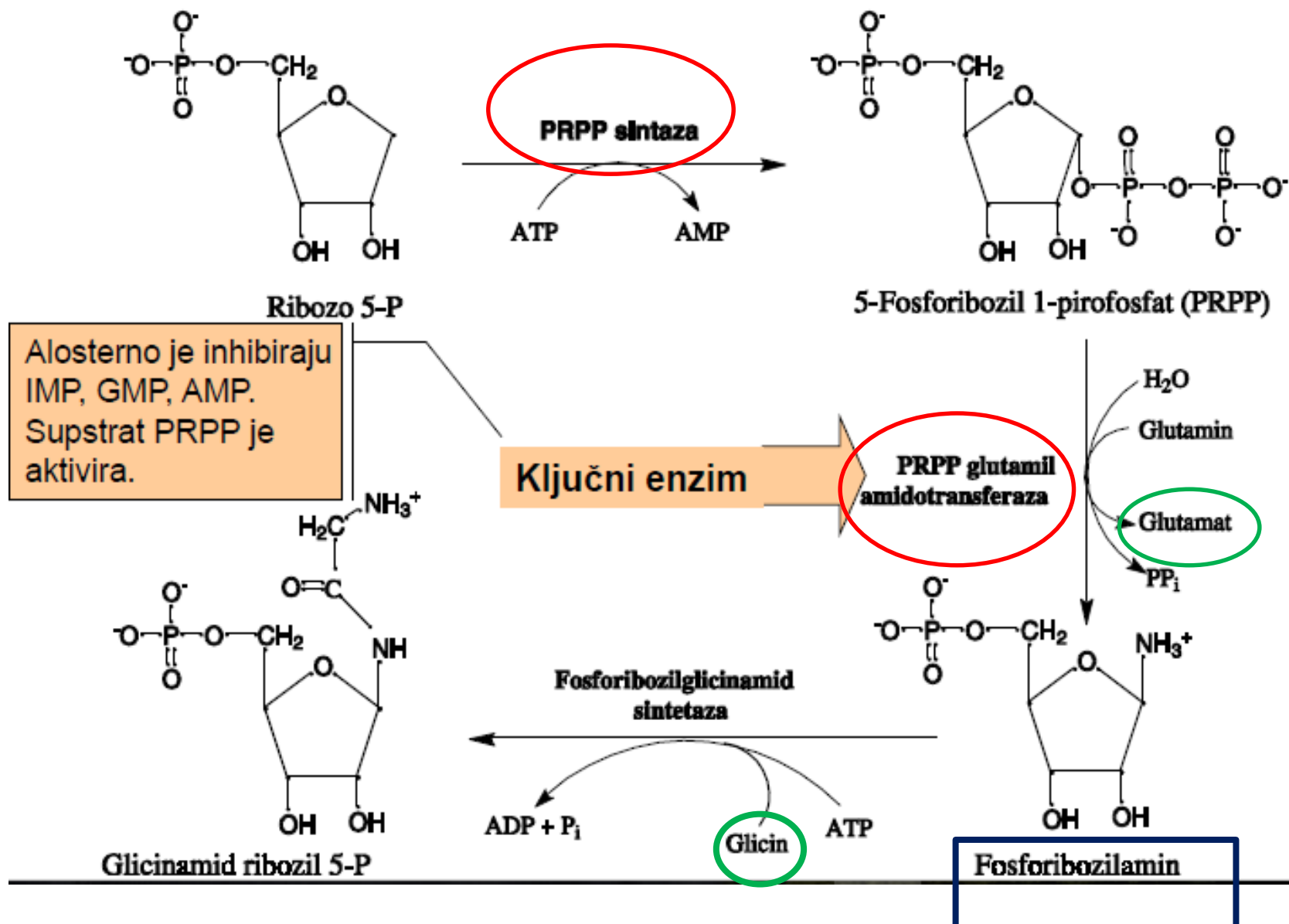
- Uloga nukleotida u organizmu višestruka:
 1. **Prekusori** za sintezu nukleinskih kiselina
 2. Sastavni **dio koenzima** – NADH, FAD, CoA
 3. **Elementi energetskeg metabolizma** (ATP, GTP)
 4. **Sekundarni glasnici** u intracelularnim kaskadnim reakcijama (cAMP, cGMP)
 5. **Alosterni regulatori**



De novo sinteza purinskih nukleotida se najvećim delom dešava u jetri.
De novo sinteza purinskih nukleotida počinje od sinteze
5-fosforibozil-1-pirofosfata:



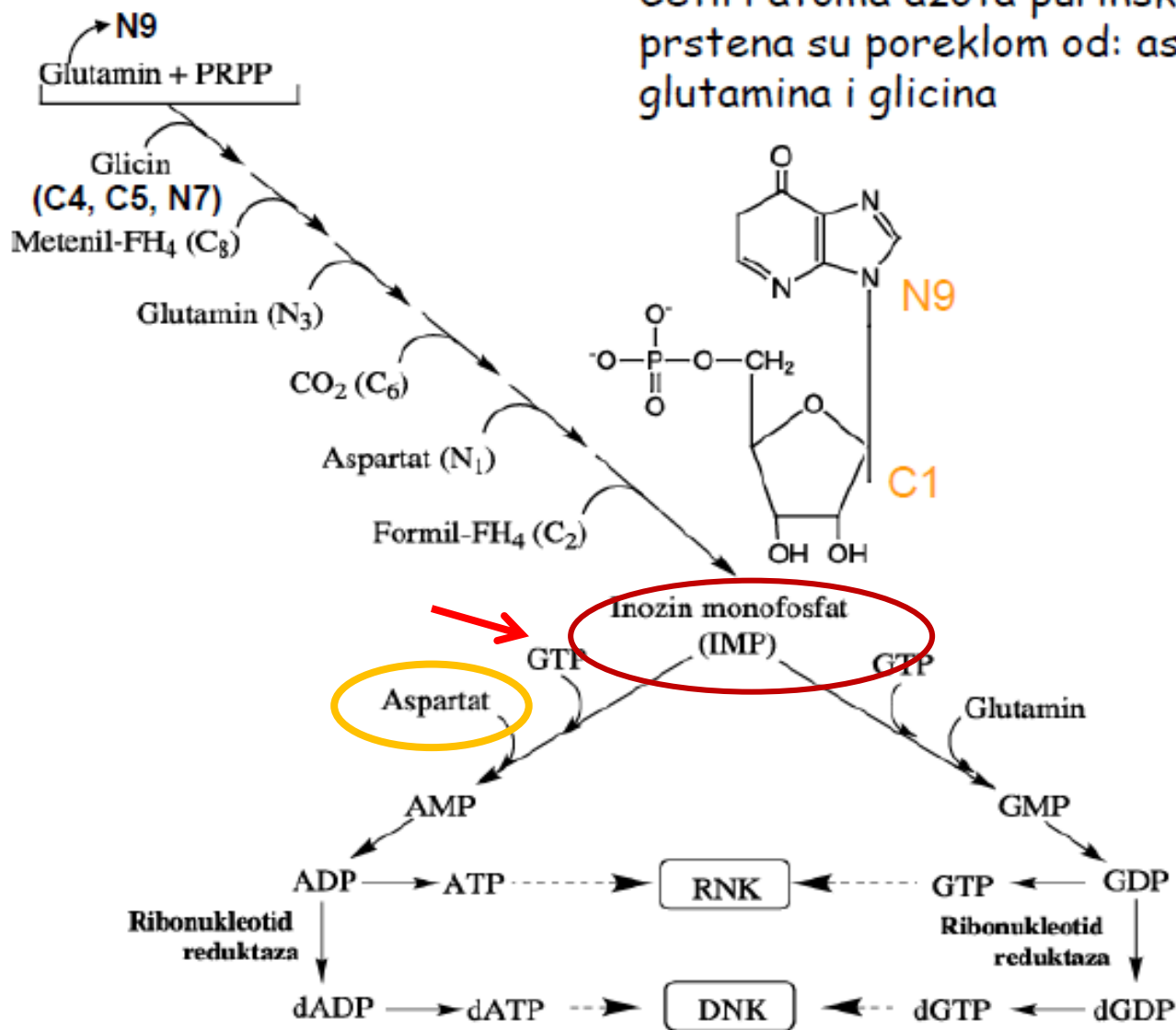
Ključna reakcija u biosintezi purina je sinteza fosforibozilamina od PRPP i glutamina:



Četiri atoma azota purinskog prstena su poreklom od: aspartata, glutamina i glicina

Trp
His
Ser
Gly

CH₃

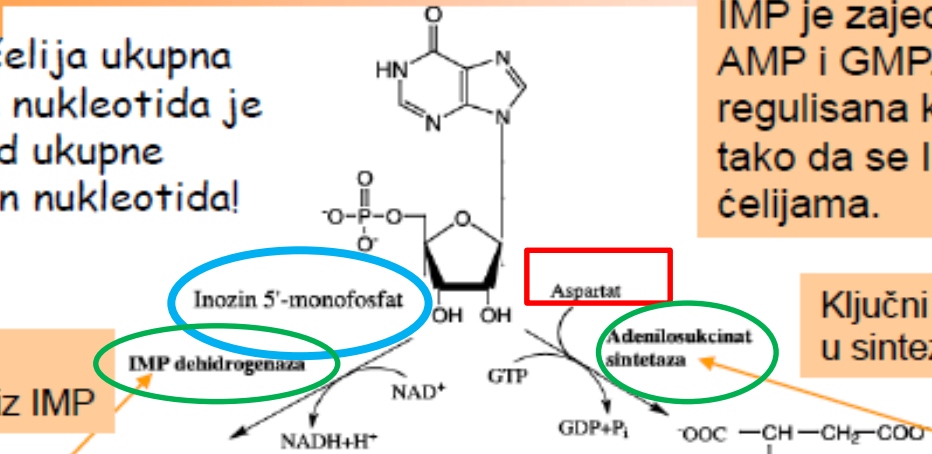


U najvećem broju ćelija ukupna koncentracija adenin nukleotida je 4-6 puta veća od ukupne koncentracije guanin nukleotida!

IMP je zajednički prekursor za sintezu AMP i GMP. Njihova sinteza je strogo regulisana količinom AMP i GMP tako da se IMP normalno ne nalazi u ćelijama.

Ključni enzim u sintezi GMP iz IMP

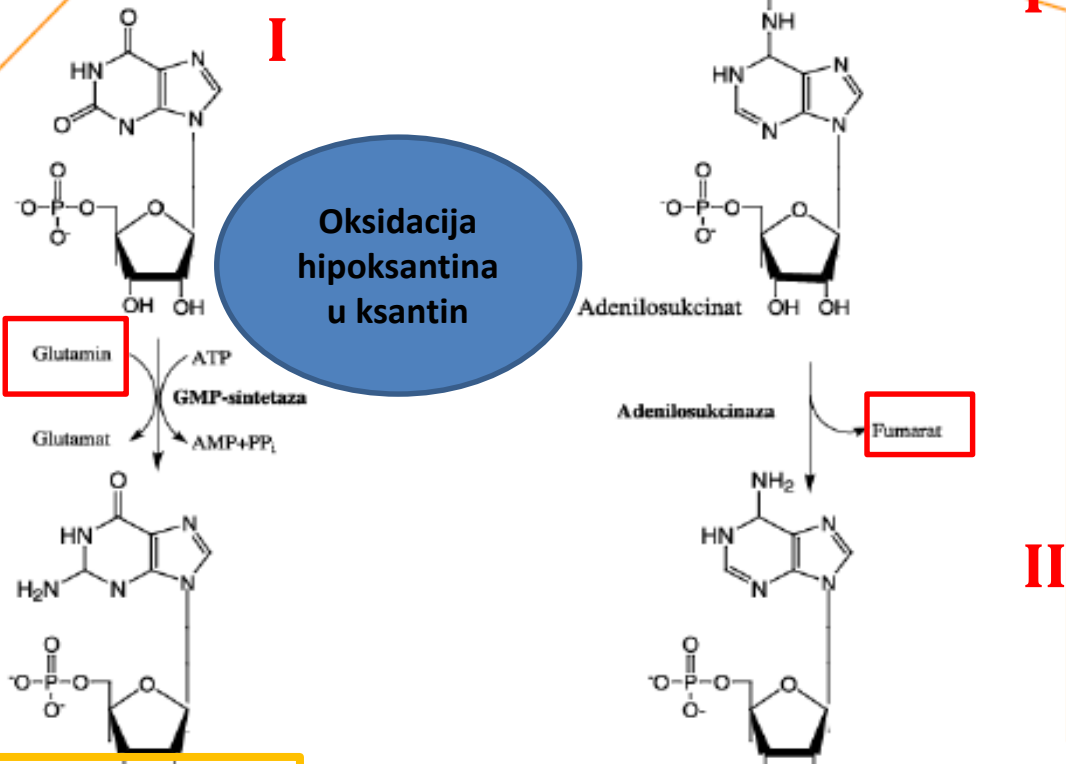
Ključni enzim u sintezi AMP iz IMP



Oksidacija hipoksantina u ksantin

Kompetitivni inhibitor

Kompetitivni inhibitor

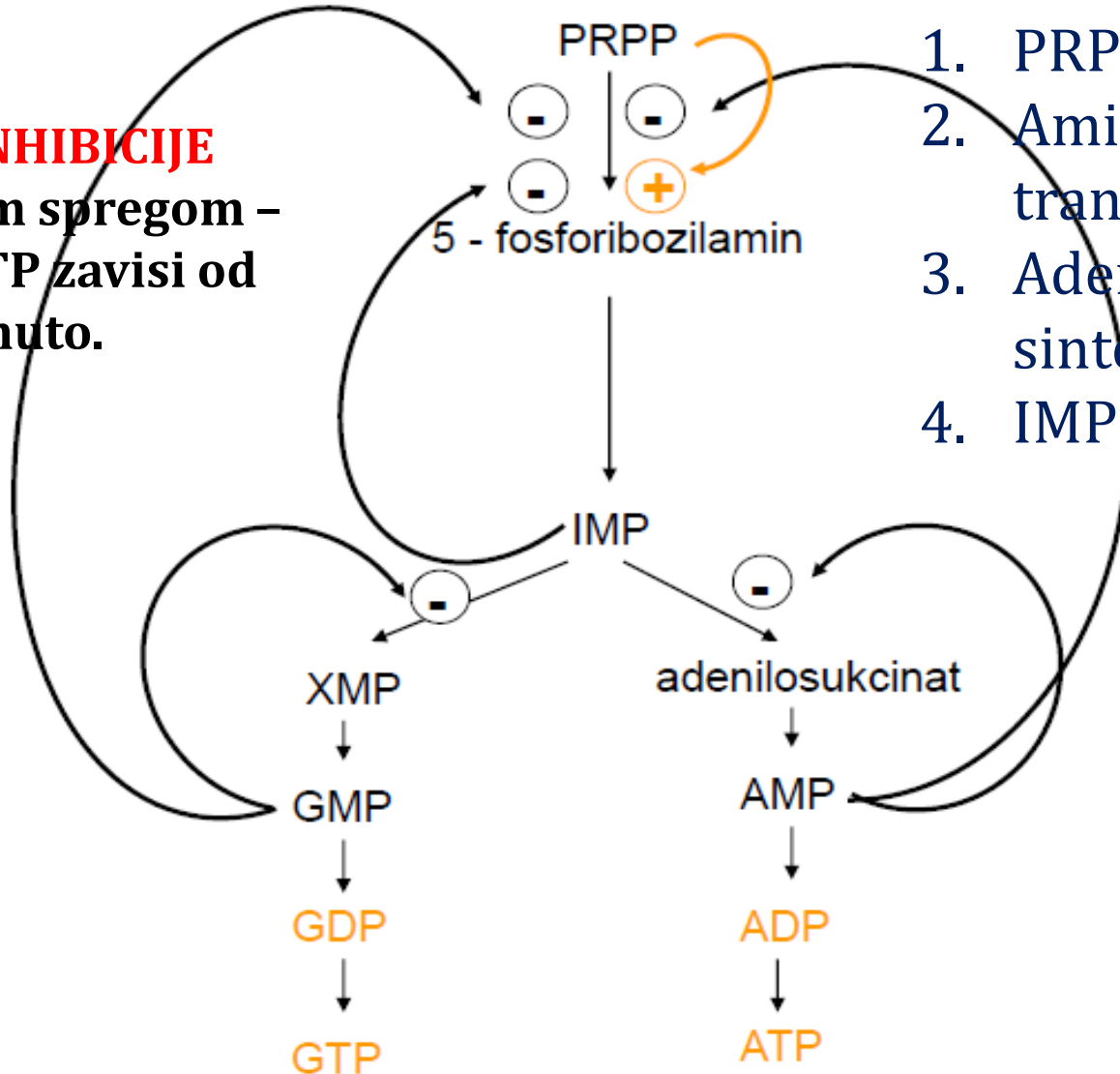


GMP
Guanozin 5'-monofosfat

Adenozin 5'-monofosfat
AMP

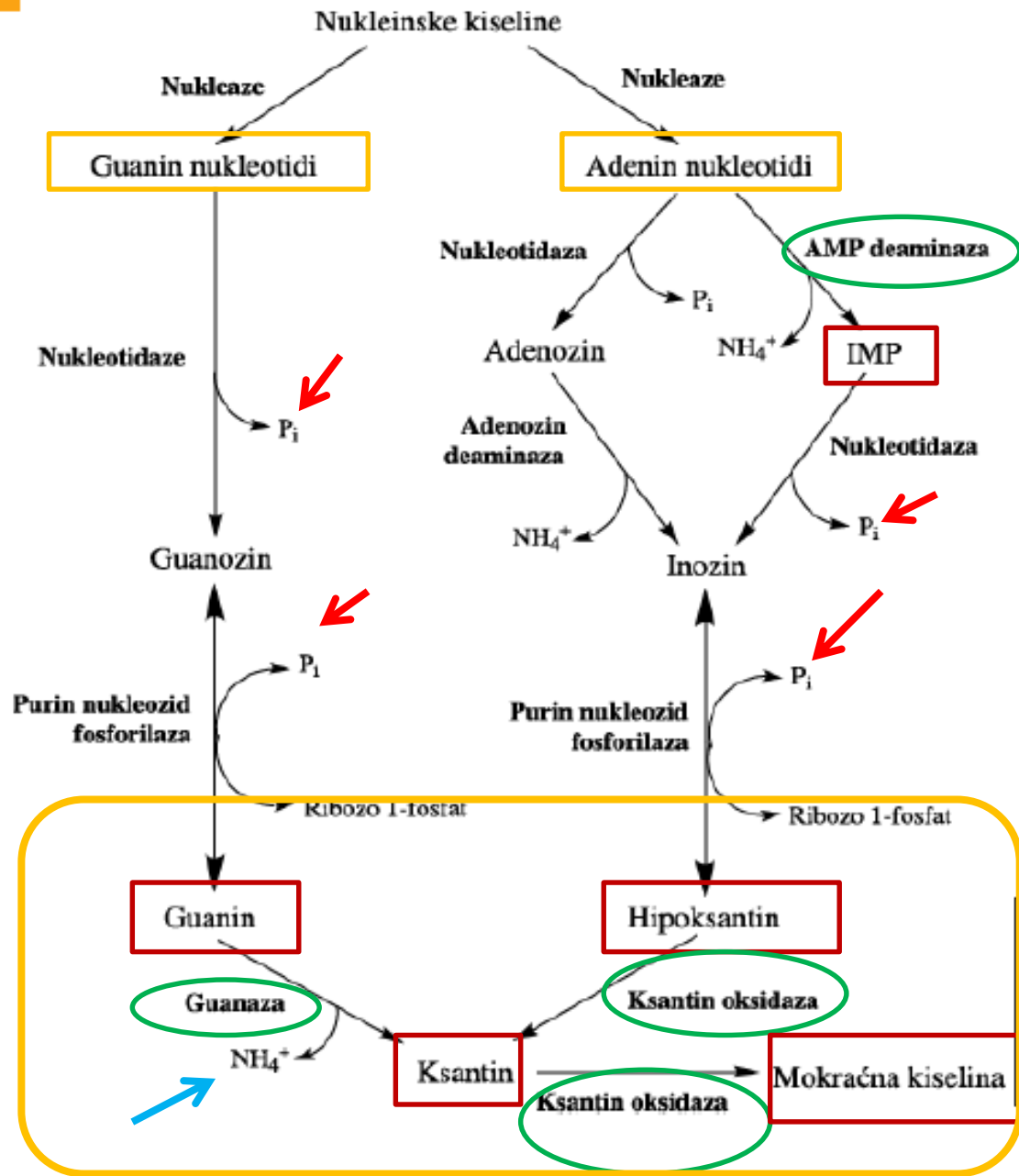
Regulacija sinteze purinskih nukleotida

Primjer **INHIBICIJE**
povratnom spregom –
Sinteza ATP zavisi od
GTP i obrnuto.



1. PRPP sintetaza
2. Amidofosforibozil-transferaza
3. Adenilosukcinat sintetaza
4. IMP dehidrogenaza

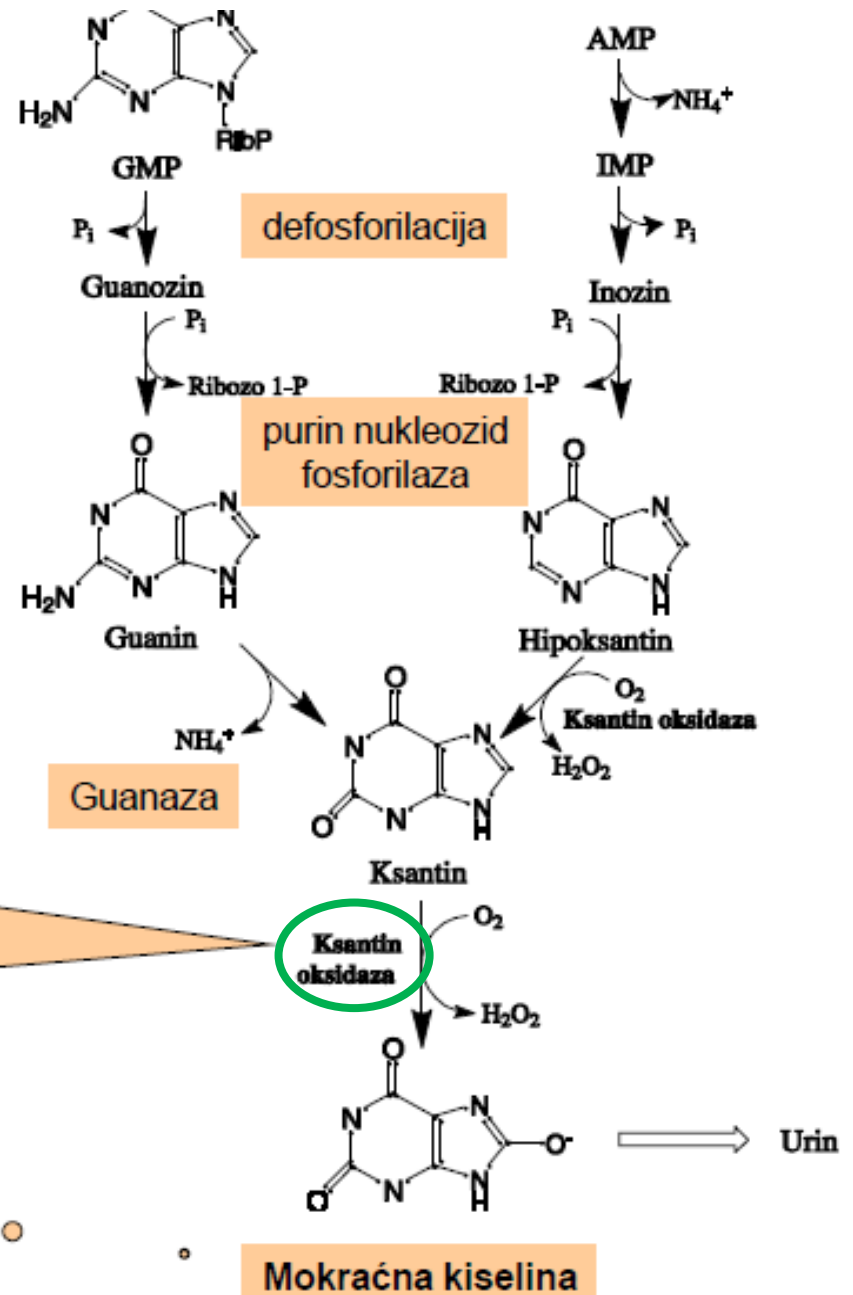
Razgradnja purinskih nukleotida



- Enzimi uključeni u razgradnju NK, NT i NB:**
- Nukleaze
 - Nukleotidaze
 - Adenozin deaminaza
 - Purin nukleozid fosforilaza

Degradacija purinskih NT, NZ i NB se završava stvaranjem mokraćne kiseline

U kataboličkom putu purina adenzin se deaminiše u inozin.

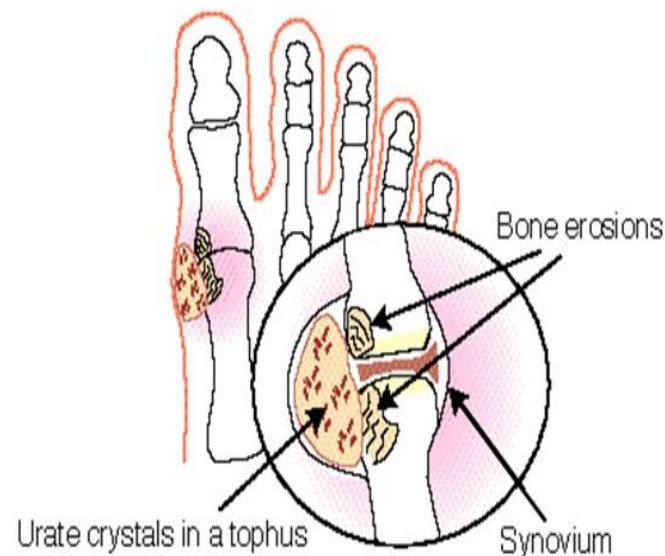


Ksantin oksidaza je metalo-enzim koji sadrži FAD, Fe i Mo i zahteva molekularni kiseonik kao supstrat. U reakciji nastaje vodonik peroksid.

Slabo rastvorljiva u vodi

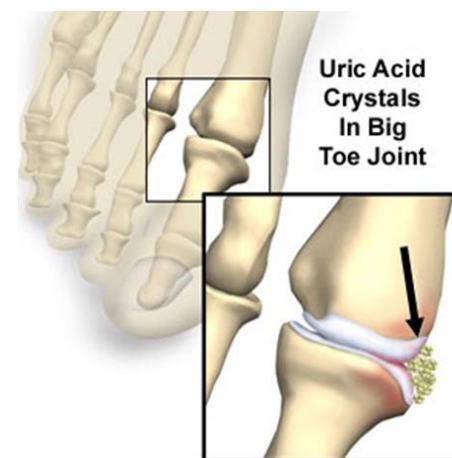
HIPERURIKEMIJA

- 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

ABonsall

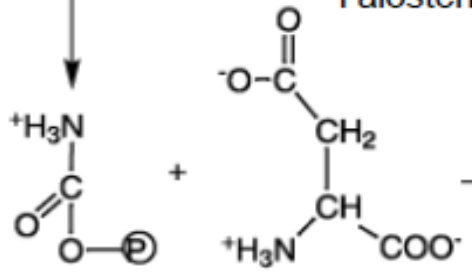


Sinteza pirimidinskih nukleotida

CO₂ + Glutamin + ATP

Karbamoil fosfat sintaza II

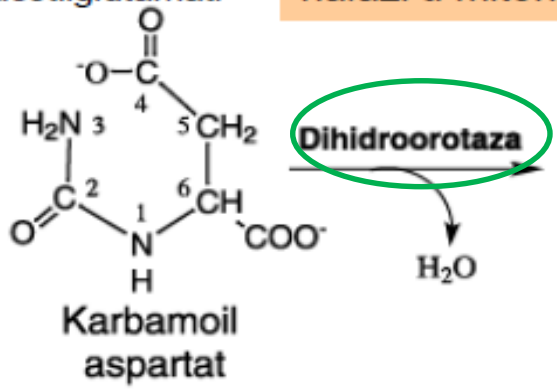
CPSII se nalazi u mitohondrijama i regulatorni je enzim ciklusa ure. Koristi amonijak kao izvor azota i alosterno je aktivira N-acetilglutamat.



Karbamoil fosfat

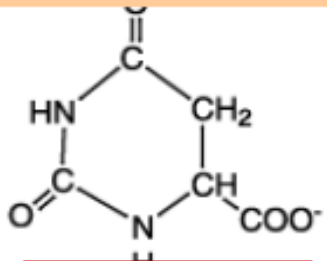
Aspartat

Aspartat transkarbamoilaza



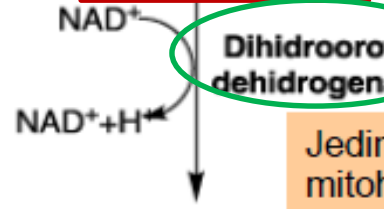
Karbamoil aspartat

Dihidroorotaza



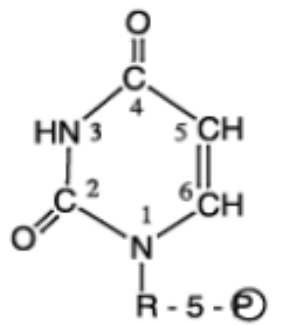
Dihidroorotat

Dihidroorotat dehidrogenaza



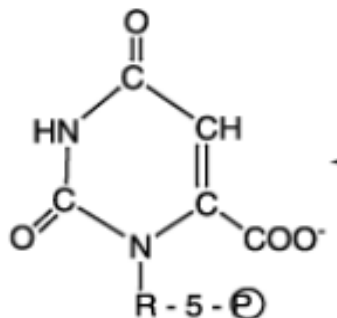
Jedini mitohondrijalni enzim

Prvi NT u biosintezi pirimidina



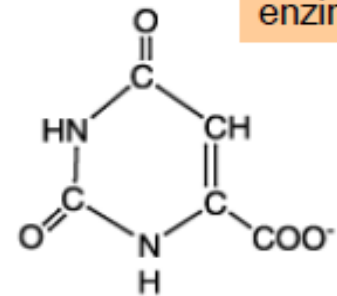
UMP

Dekarboksilaza orotidne kiseline



OMP

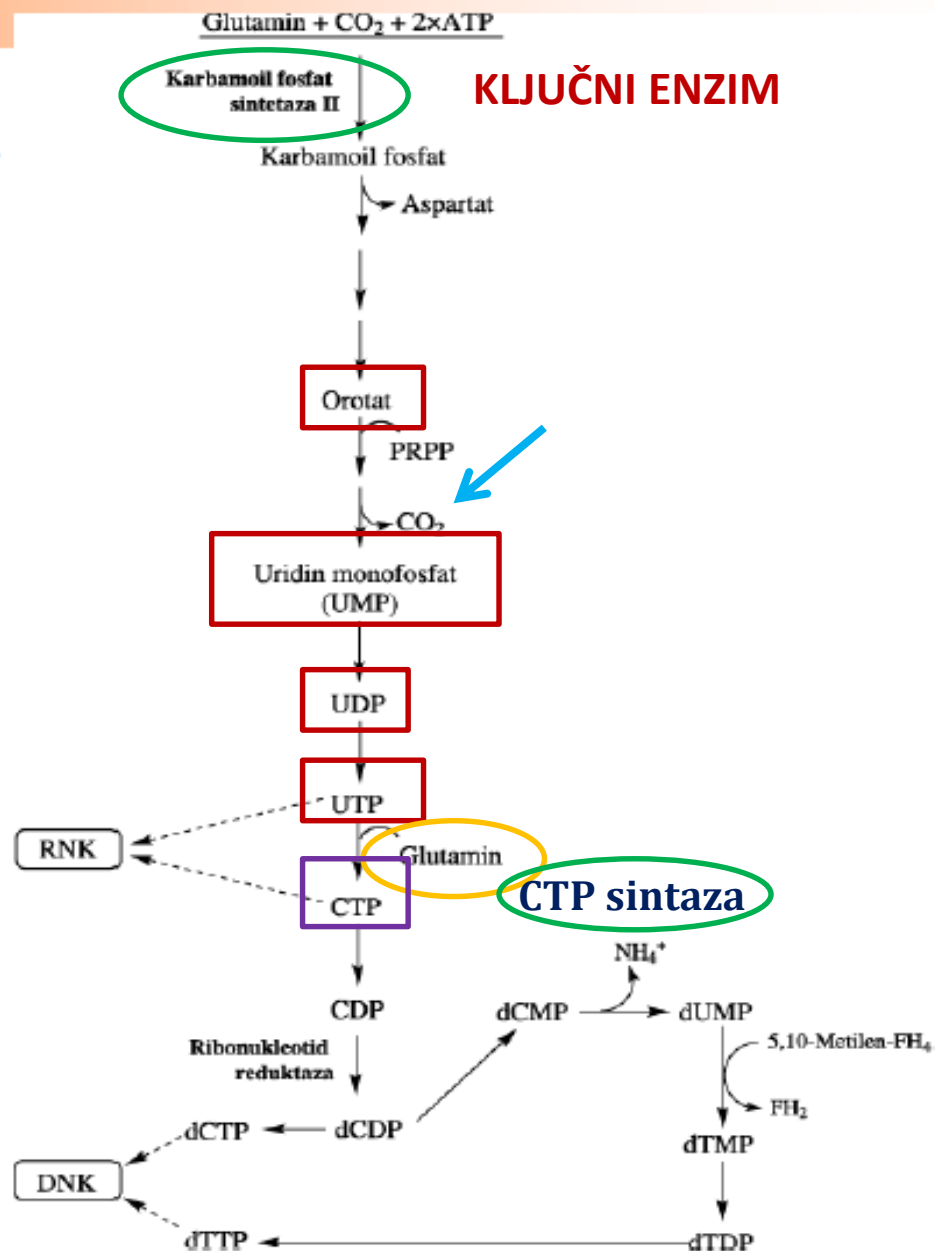
Orotat fosforibozil transferaza

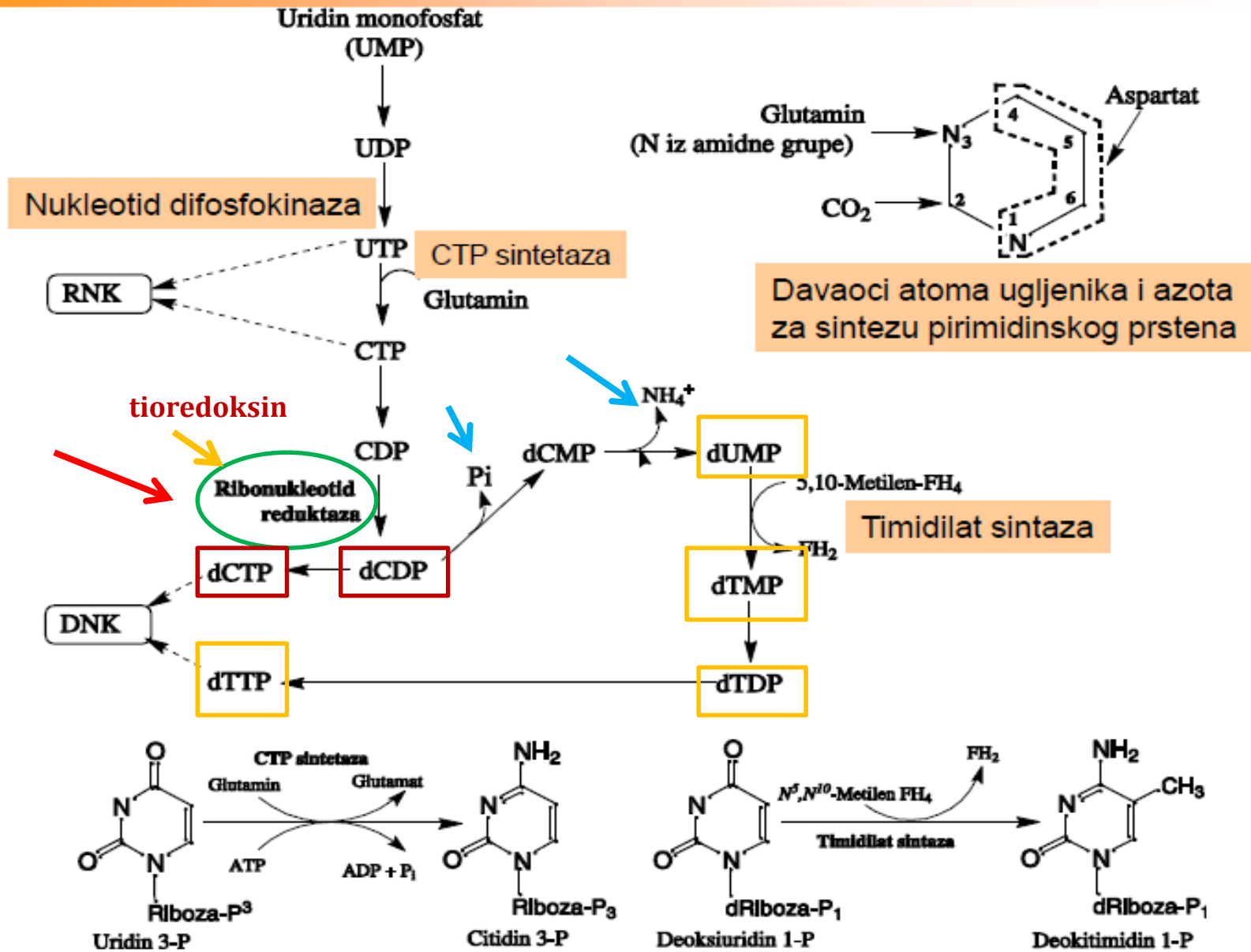


Orotat

Svi enzimi de novo sinteze pirimidinskih nukleotida se nalaze u citosolu izuzev dihidroorotat dehidrogenaze koja se nalazi u mitohondrijama.

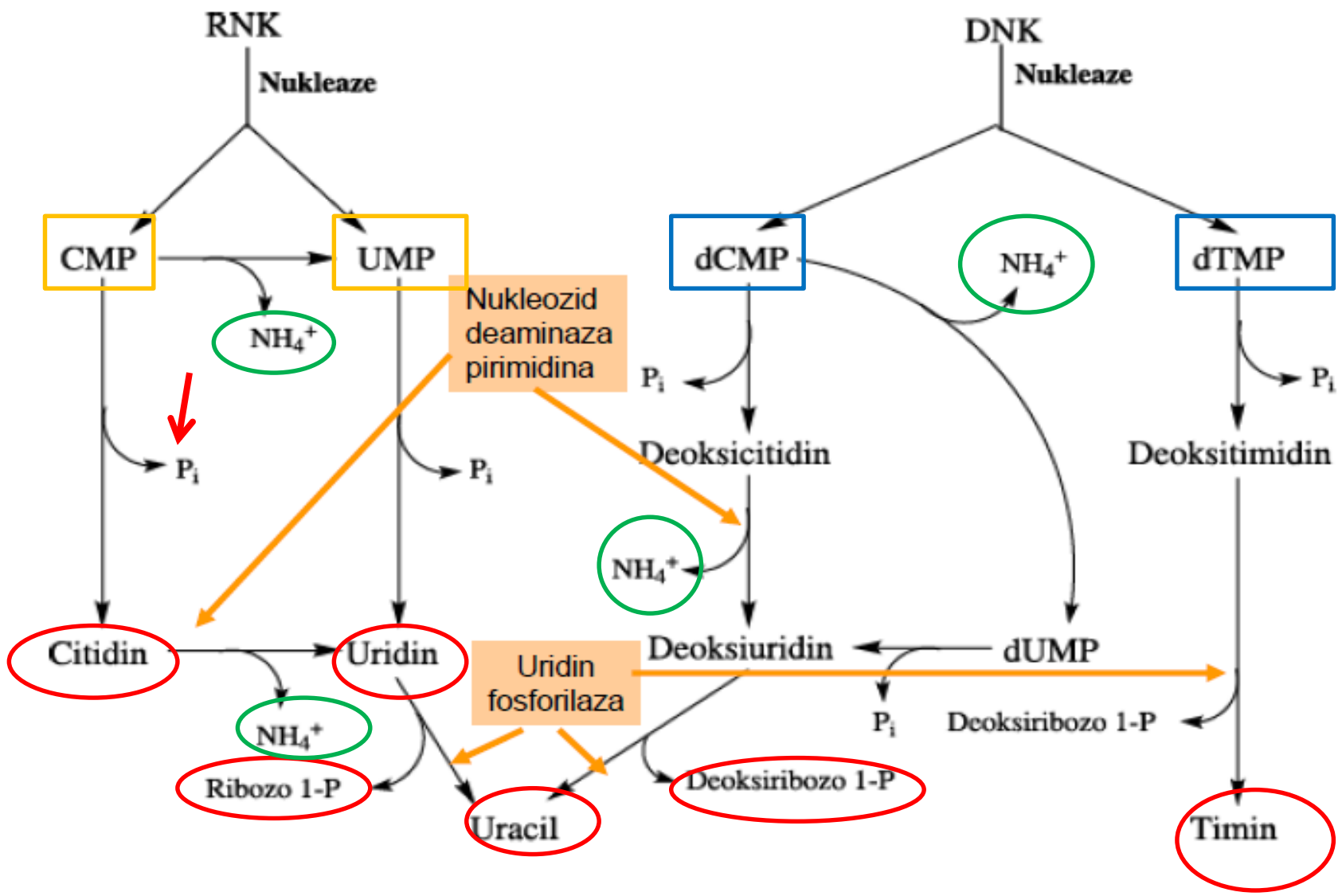
DE NOVO SINTEZA PIRIMIDINSKIH NUKLEOTIDA



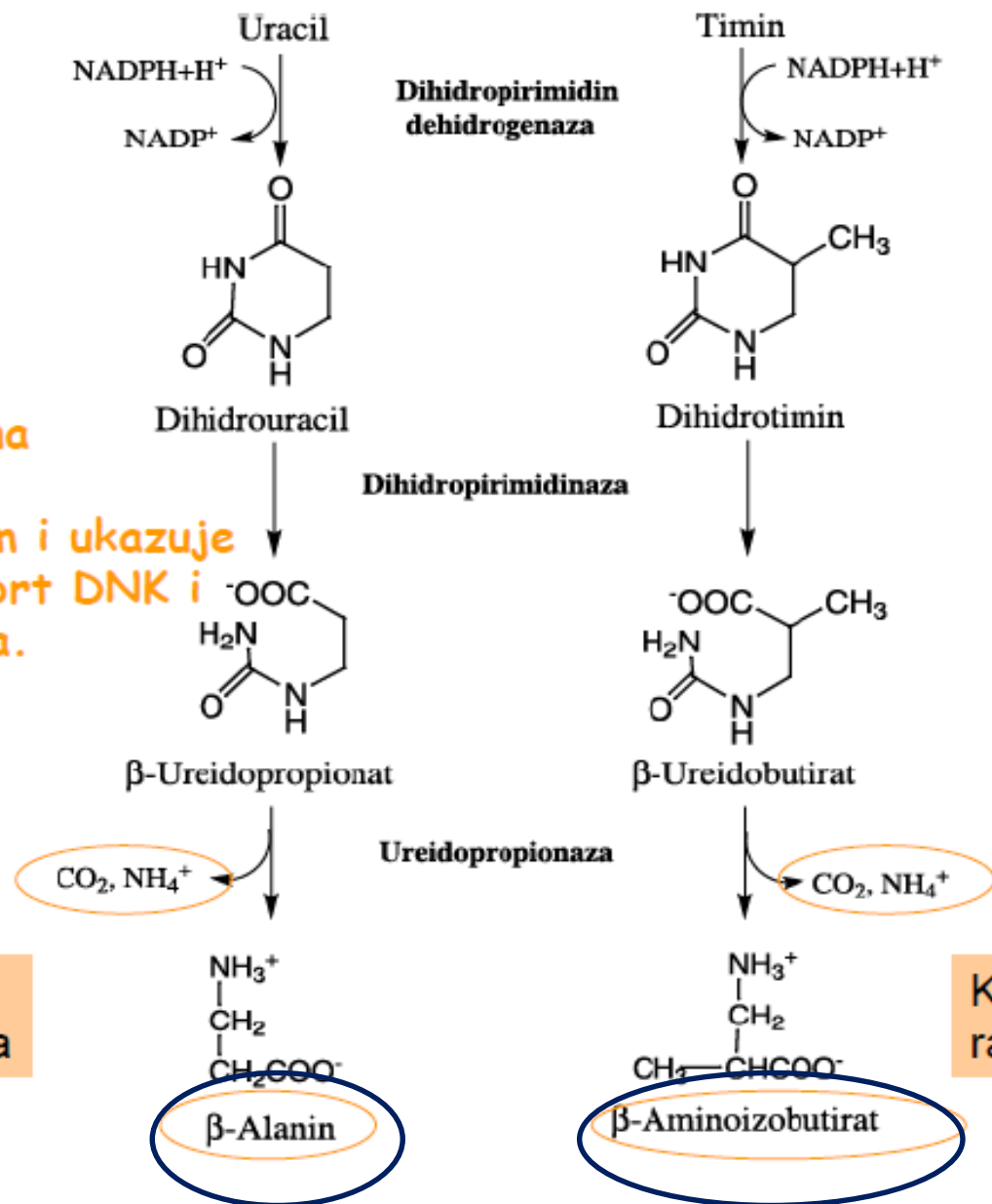


Razgradnja pirimidinskih nukleotida

NK → NT (purinski i pirimidinski) → NZ



β -aminoizobuterna kiselina se izlučuje urinom i ukazuje na metabolički obrt DNK i timidin nukleotida.

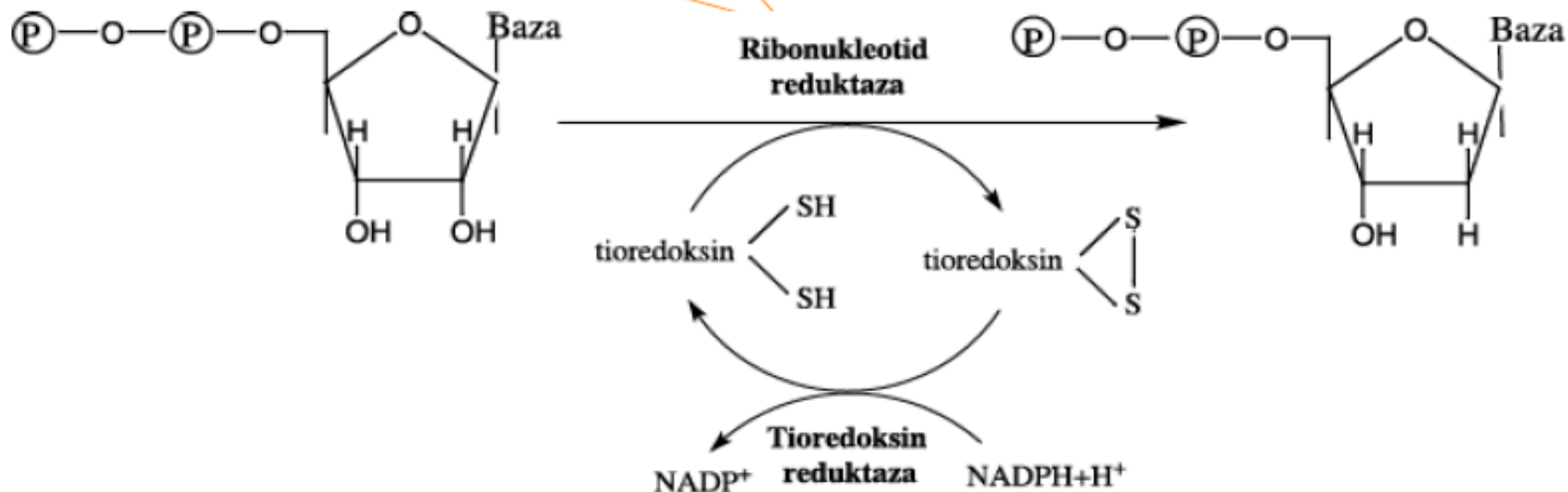


Krajnji proizvodi razgradnje uracila

Krajnji proizvodi razgradnje timina

Deoksiribonukleotidi se sintetišu od ribonukleotida pomoću enzimskog sistema koji uključuje tioredoksin ili glutaredoksin

Reakcija katalisana ribonukleotid reduktzom je regulisana količinom enzima koja je prisutna u ćeliji ali i alosterno. Naime, redukcija određenog supstrata zahteva prisustvo specifičnog 5'-trifosfata kao pozitivnog efektora. Redukcija CDP/UDP zahteva ATP kao pozitivni efektor.



Koncentracije deoksiribonukleotida su izuzetno male u ćelijama koje ne proliferišu!!!