

Metabolismus aminokyselin

Náplň podkapitoly:

1. Úvod do metabolismu proteinů a aminokyselin
2. Degradace aminokyselin
3. Degradace uhlíkatých skeletů aminokyselin
4. Tvorba neesenciálních aminokyselin v lidském těle
5. Významné deriváty jednotlivých aminokyselin

Úvod do metabolismu proteinů a aminokyselin

Proteiny patří mezi nejdůležitější a současně nejvíce zastoupené biomolekuly lidského těla. Souhrn všech aminokyselin v těle nazýváme **aminokyselinový pool**.

Mušské tělo o průměrné váze 70 kg obsahuje asi 14 kg proteinů.

Tvorba a využití

Denně se u zdravého dospělého člověka degraduje asi 300–500 g proteinů na aminokyseliny. Hovoříme o tzv. **proteolýze**. Dalším zdrojem aminokyselin jsou proteiny obsažené **v potravě**, které představují přibližně 70–100 g za den. Posledním zdrojem aminokyselin je **biosyntéza neesenciálních aminokyselin**, kterou tělo získá denně 30–40 g aminokyselin.

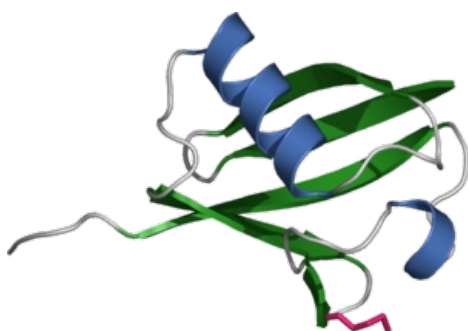
Přibližně stejné množství aminokyselin, jako uvolňuje proteolýza, se zpětně inkorporuje do proteinů. Jedná se o proces tzv. **proteosyntézy**.

Degradujeme denně kolem 120 g aminokyselin – řetězec aminokyseliny se rozdělí na aminoskupinu (a ostatní atomy dusíku) a na uhlíkový řetězec – každý z nich má zcela odlišný osud.

Aminokyseliny mohou také sloužit jako **prekurzory** významných látek – např. biogenních aminů, hemu či purinů a pyrimidinů.

Poločas života proteinů se výrazně liší protein od proteinu, a proto nelze uvést průměrnou hodnotu. Obecně se ale dá říci, že strukturní proteiny jsou trvalejší – mají delší poločas. Molekuly mnoha enzymů naopak existují jen velmi krátce – jen několik desítek minut či hodin.

Proteolýza je kompletní degradace proteinů na **volné aminokyseliny**. V průběhu proteolýzy se uplatňují enzymy proteázy a peptidázy, které nacházíme jak v trávicím traktu, tak i v každé buňce – lyzosity.



Ubikvitin

Základní dělení peptidáz rozlišuje:

- Exopeptidázy – amino- a karboxypeptidázy – štěpí proteiny / peptidy na koncích jejich řetězců;
- Endopeptidázy – trypsin, chymotrypsin či pepsin – štěpí vnitřní vazby proteinů / peptidů.

Ubikvitin-proteazomový systém

Ubikvitin je malý buněčný protein, který se vyskytuje ve všech eukaryotních buňkách. Slouží jako značka, která předurčuje protein k jeho **degradaci** v proteazomech. Tento proces nazýváme **ubikvitinace** (popřípadě polyubikvitinace – pokud je navázáno více molekul ubikvitinu).

Historická korelace:

Za objev rozkladu bílkovin iniciovaného ubikvitinem obdrželi v roce 2004 Nobelovu cenu za chemii („for the discovery of ubiquitin-mediated protein degradation”) Aaron Ciechanover, Avram Hershko a Irwin Rose.

Esenciální a postradatelné aminokyseliny

Aminokyseliny, které si naše tělo dovede samo syntetizovat nazýváme **neesenciální, postradatelné**.

Aminokyseliny, které musíme přijímat v potravě jsou **esenciální, nepostradatelné**.

Esenciální aminokyseliny

- rozvětvené: Val, Leu, Ile;
- aromatické: Phe, Trp;
- bazické: Lys;
- obsahující síru: Met;
- s hydroxylovou skupinou: Thr.

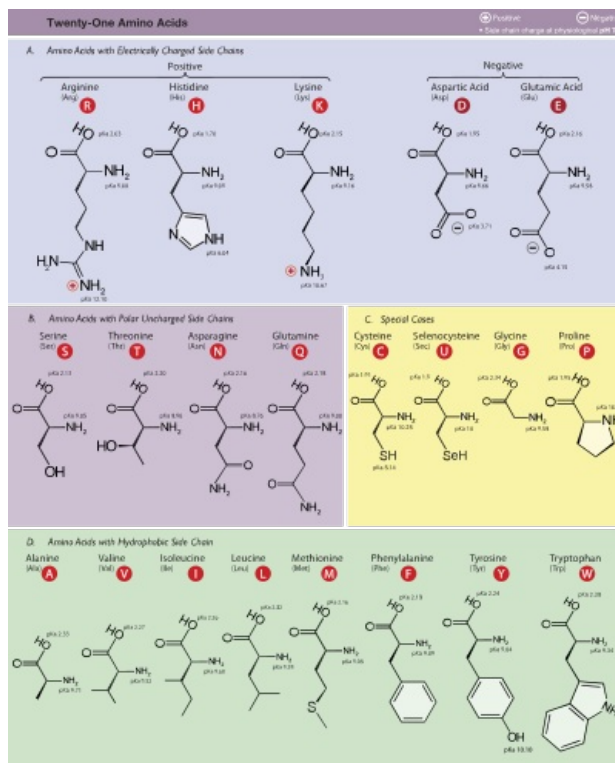
Podmíněně esenciální aminokyseliny

- Arg, His.

Postradatelné aminokyseliny

- Gly, Ala, Ser, Pro, Cys, Tyr, Asn, Gln, Asp, Glu.

Důležité reakce aminokyselin



Přehled struktur základních aminokyselin



Stránku je nutno sjednotit s jinou!

Tato stránka je tématicky totožná nebo velice podobná článku „Aminokyseliny“. Snažte se do něj její obsah včlenit, přesunuté části odmazat a nakonec na ní po úplném vyprázdnění vložením kódu #PŘESMĚRUJ [[Aminokyseliny]] vytvořit na doplněný článek přesměrování.

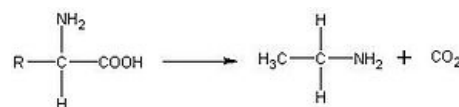
1) Dekarboxylace neboli odstranění karboxylové skupiny – vznik **biogenních aminů**;

2) Transaminace neboli výměna aminoskupiny s 2-oxokyselinou – vznik **2-oxokyselin**;

3) Oxidativní deaminace neboli oxidativní odstranění aminoskupiny – vznik **2-oxokyselin**;

4) Tvorba peptidové vazby – vznik **peptidů a proteinů**.

Základní shrnutí reakcí. Dole viz podrobný popis.



Dekarboxylace aminokyselin

Defekty metabolismu aminokyselin

U člověka existuje mnoho různých **genetických defektů** metabolismu aminokyselin.

V případě mnoha z nich se v těle **hromadí meziprodukty** zapříčiňující defektní **vývoj nervového systému**, který často vyústí v **mentální retardaci**.

Degradace aminokyselin

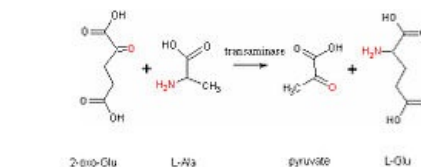
Existuje **20** (21, pokud počítáme i selenocystein) **základních proteinogenních aminokyselin**, které mohou být v procesu translace vloženy do molekul **proteinů**. Katabolismus jejich uhlíkatých skeletů pokrývá přibližně 10-15 % energetických nároků našeho těla. Aminokyseliny také mohou sloužit jako **substráty** (prekurzory) pro **biosyntézu** ostatních živin – **sacharidů** (glukoneogeneze) a **lipidů**.

Odstranění aminoskupiny

Odstranění aminoskupiny vnímáme jako klíčový krok katabolismu aminokyselin. Dusík z aminoskupin se nedá využít pro produkci energie a musí být z našeho těla odstraněn. To se děje jednak jeho přeměnou na močovinu (asi z 95 %), následně vyloučenou z organismu močí, jednak jeho uvolněním v tubulárních buňkách ledvin z glutaminu jako $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ (asi z 5 %).

Transaminace aminokyselin

Transaminace jsou volně reverzibilní reakce katalyzované transaminázami (aminotransferázami). Během transaminace se vymění aminoskupina α -aminokyseliny s oxoskupinou 2-oxokyseliny – z aminokyseliny se vytváří 2-oxokyselina a z původní 2-oxokyseliny vzniká aminokyselina.



Transaminace aminokyselin

Aminoskupina je během reakce transportována ve vazbě na kofaktor pyridoxalfosfát (PLP, derivát vitaminu B6), který ji přenáší **na oxokyselinu** (tvorba Schiffovy báze).

Většina aminokyselin prochází při své degradaci **transaminací**. Jako konkrétní příklady transamináz si můžeme uvést aspartátaminotransferázu (AST) a alaninaminotransferázu (ALT), jež se běžně stanovují ke zjištění potenciálního **poškození jaterních buněk**.

Vzniklé 2-oxokyseliny (oxaloacetát a pyruvát) se zapojují do energetického metabolismu buněk.

Existují ale i výjimky, např. threonin, jež se při své degradaci vůbec přímo netransaminují.

Přeměna glutamát / glutamin

Přeměnu karboxylové skupiny glutamátu (v postranním řetězci) na amidovou skupinu glutaminu katalyzuje cytosolický enzym glutaminsyntetáza. K reakci je kromě enzymu potřeba **ATP** a NH_4^+ . Tato reakce slouží v buňkách CNS jako hlavní **detoxikační mechanismus** odstraňující toxický NH_3 z mozkové tkáně. Vznikající **glutamin** je nejvýznamnější transportní forma aminodusíku (amoniaku) v krvi – zajišťuje transport z extrahepatálních tkání krví do jater a ledvin. Má **nejvyšší plazmatickou koncentraci** ze všech aminokyselin – 0,6 mmol/l (alanin – 0,3 mmol/l). V jeho molekule „skladujeme“ dvě aminoskupiny/amoniaky. Glutamin dovede vnášet **amoniak** do různých **biosyntéz** – např. do tvorby purinových bází.

Uvolnění NH_3 z glutaminu katalyzuje mitochondriální enzym glutamináza (hydrolytická deaminace, hojně se vyskytuje v hepatocytech a buňkách tubulů ledvin). Vzniklý **amoniak** se v jaterních mitochondriích zapojuje **do močovinového cyklu**, v ledvinách je vyloučen **do moči**, kde slouží jako její pufr.

Oxidativní deaminace

Během oxidativní deaminace se za souběžného uvolnění NH_3 aminoskupina přeměňuje **na ketoskupinu**. Glutamát je jediná aminokyselina, která se v lidském těle deaminuje dostatečnou rychlostí. Přeměnu katalyzuje **glutamátdehydrogenáza** uložená v matrix mitochondrie, hlavně jaterních buněk.



Vzniklý NH_4^+ vstupuje do močovinového cyklu a α -ketoglutarát se může využít v transaminacích či v Krebsově cyklu. Uvedená reakce je plně reverzibilní – z α -KG a NH_4^+ můžeme nasyntetizovat **glutamát**.

Závěrem této části tedy můžeme konstatovat:

- že většina aminokyselin prochází při své degradaci **transaminací**;
- většina **aminodusíku** z aminokyselin se přímo či nepřímo nakonec koncentruje v molekule **glutamátu/glutaminu**.

Z nich se následně uvolňuje v glutaminázové a glutamátdehydrogenázové reakci.

Močovinový (ornitinový) cyklus

Toxicita amoniaku

Amoniak **volně prochází** tělesnými bariérami, např. i hematoencefalickou bariérou. Při **zvýšení** jeho koncentrace v těle se vychýlí rovnováhy mnoha významných reakcí.



Při nadbytku amoniaku se tedy pomalu **zvýšuje koncentrace glutaminu**, jehož tvorba ale současně spotřebovává α -ketoglutarát z Krebsova cyklu – postupně klesá rychlost této významné dráhy a tím i produkce

energie v buňkách. Plazmatická koncentrace amoniaku by neměla překročit hodnotu $35 \mu\text{mol/l}$. V lidském těle se většina toxického amoniaku přeměňuje reakcemi močovinového cyklu **na močovinu**.

Reakce močovinového cyklu

Urea, netoxická sloučenina, je transportována krevním řečištěm do ledvin, kde se z organismu vyloučí močí. Močovinový cyklus lokalizovaný jak v matrix mitochondrie, tak v cytosolu jaterních buněk představuje energeticky náročný proces, do něhož vstupují tři substráty:

- amoniak;
- oxid uhličitý (bikarbonát);
- aspartát (jeho aminoskupina).

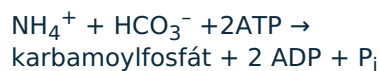
Regulačním enzymem je mitochondriální karbamoylfosfátsyntetáza I.

Ornitinový cyklus komunikuje s **Krebsovým cyklem** skrze oxalacetát a fumarát.

Tvorba močoviny probíhá během pěti reakcí:

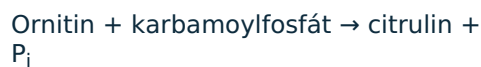
1. Tvorba karbamoylfosfátu

- katalyzovaná mitochondriální karbamoylfosfátsyntázou I;



2. Tvorba citrulinu

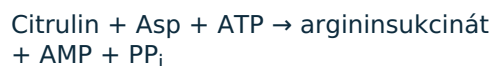
- katalyzovaná ornithintranskarmamoylázou;



Citrulin je transportován do cytosolu.

3. Tvorba argininsukcinátu

- katalyzovaná argininsukcinátsyntázou;



4. Rozpad argininsukcinátu

- katalyzovaný argininsukcinátlyázou;



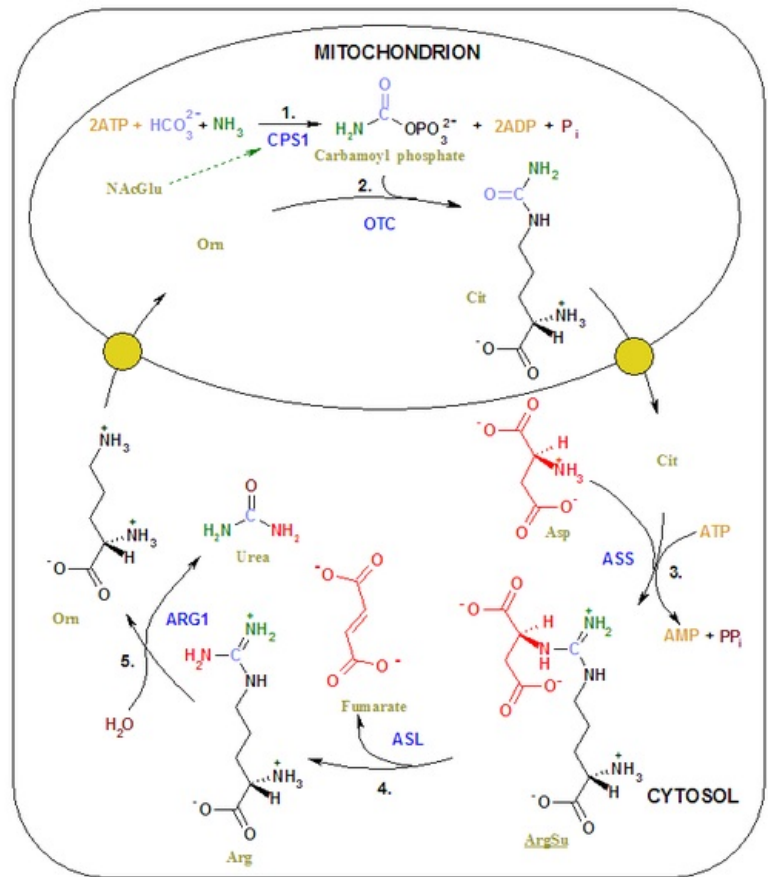
5. Hydrolýza argininu

- katalyzovaná arginázou;



Následuje přenos ornitinu do mitochondriální matrix.

Močovinový cyklus je těsně propojen s Krebsovým cyklem – ze vznikajícího fumarátu se stává aspartát. **Fumarát** se nejdříve hydratuje na malát, jehož oxidací vzniká oxalacetát. Ten je prostřednictvím enzymu aspartátaminotransferázy transaminován s **glutamátem**, čímž vzniká **aspartát** vstupující do ornitinového cyklu'. Glutamát se získává **transaminací** degradovaných aminokyselin, které předávají své aminoskupiny na molekuly α -ketoglutarátu.



Cyklus kyseliny močové

Regulace ornitinového cyklu

Karbamoylfosfátsyntáza I je hlavní regulační enzym ornitinového cyklu. Je aktivována prostřednictvím N-acetylglutamátu, který vzniká reakcí Acetyl-CoA a glutamátu katalyzovanou N-acetylglutamátsyntetázou. Její aktivitu zvyšuje aminokyselina arginin.

Transkripce enzymů močovinového cyklu se **zvyšuje** u vysokoproteinové diety či u narůstajícího proteokatabolismu (např. za hladovění), tedy ve stavech zvýšené nabídky aminokyselin. Protože močovinový cyklus patří mezi protonproduktivní reakce, nastává jeho útlum při poklesu pH – acidóze.

Poruchy močovinového cyklu

1. **Hyperamonemie typu I** – chybí enzym karbamoylsynthasa
2. **Hyperamonemie typu II** – chybí enzym ornithintranskarnamoylasy
3. **Citrullinémie** – chybí enzym argininsukcinátsynthasa
4. **Argininsukcinátrie** – chybí enzym argininsukcinátlyasa
5. **Hyperargininémie** – chybí enzym arginasy

Všechny uvedené poruchy jsou nesmírně vzácné, nicméně velmi závažné. Hyperamonemie jsou z uvedených poruch nejzávažnější vzhledem k tomu, že v ostatních poruchách již část amoniaku byla kovalentně navázána na uhlíkový řetězec. Symptomy všech uvedených nemocí odpovídají intoxikaci amoniakem.

Glukóza-alaninový cyklus

Alanin se jednak spolupodílí na **přenosu amoniaku** krví, jednak slouží skrze pyruvát jako významný **zdroj uhlíků** pro proces glukoneogeneze.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Odbourávání a syntéza glukózy.*

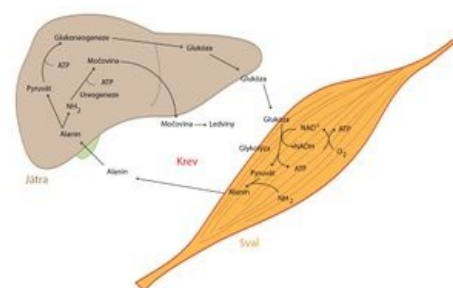
Glukóza-alaninový cyklus je meziorgánová metabolická dráha probíhající mezi **svalovými buňkami** a **játry**.

Poté, co **pyruvát** vznikne ve svalových buňkách, podléhá transaminaci za vzniku **alaninu**.

Ten se uvolní do krve, která jej transportuje do jater, kde se transaminací zpětně přeměňuje na **pyruvát**, jenž se může zapojit do procesu **glukoneogeneze**.

Vzniklá **glukóza** se krví dostává **do svalů** a celý cyklus se uzavírá.

Přenesená **aminoskupina** (amoniak) směřuje **do močovinového cyklu**.



Glukóza-alaninový cyklus

Degradace uhlíkatých skeletů aminokyselin

Do lidských bílkovin se zabudovává kolem dvaceti aminokyselin (včetně selenocysteinu a pyrrolisinu jich je 22). Aminokyseliny, které se z jakéhokoli důvodu nevyužijí v metabolismu např. poté, co byly uvolněny z bílkovin, se nevyloučí v celku, ale katabolizují se na menší štěpy. Na počátku degradace se zpravidla odštěpí aminoskupina. Pak se odbourává zbývající uhlíkatý skelet. Dráhy, kterými se tak děje, jsou různě složité. Na tomto místě ukážeme společné mechanismy a uvedeme několik příkladů.

Odbourávání uhlíkatého skeletu všech aminokyselin končí některou z těchto sedmi látek:

1. pyruvát,
2. acetyl-CoA,
3. acetoacetyl-CoA,
4. α -ketoglutarát,
5. sukcinyl-CoA,
6. fumarát,
7. oxalacetát.

Tyto produkty pak vstupují do energetického metabolismu. Mohou být buď dále oxidovány na oxid uhličitý a vodu v Krebsově cyklu, nebo se mohou přeměnit na jiná paliva. Z některých může vzniknout **glukóza**, z jiných jen **ketolátky** a **mastné kyseliny**. Podle toho rozlišujeme tzv. **glukogenní** a **ketogenní** aminokyseliny.

Mezi **ketogenní aminokyseliny** patří ty, které vedou k tvorbě **acetyl-CoA** a **acetoacetyl-CoA** – leucin a lysin (začínají na písmeno L).

Mezi **glukogenní aminokyseliny** řadíme ty, jež vedou k tvorbě zbylých pěti produktů – **pyruvátu**, **α -ketoglutarátu**, **suc-CoA**, **fumarátu** či **oxalacetátu** – serin, cystein, methionin, aspartát, glutamát, asparagin, glutamin, glycin, alanin, valin, prolin, histidin a arginin.

Existují i aminokyseliny se **dvěma degradačními produkty** – jeden z nich je glukogenní a druhý ketogenní. Nazýváme je **keto- i glukogenní** aminokyseliny – patří mezi ně isoleucin, fenylalanin, threonin, tyrosin a tryptofan.

Následující přehled zachycuje, jaké aminokyseliny se degradují na jaké produkty:

1) Acetyl-CoA a acetoacetyl-CoA

čistě ketogenní jsou Lys a Leu, několik dalších aminokyselin poskytuje degradační produkty glukogenní i ketogenní – Phe, Tyr, Trp, Ile;

2) α -ketoglutarát

pětiuhlíkaté aminokyseliny – Glu, Gln, Pro, Arg a His;

3) Suc-CoA

nepolární aminokyseliny – Met, Ile a Val;

4) Fumarát

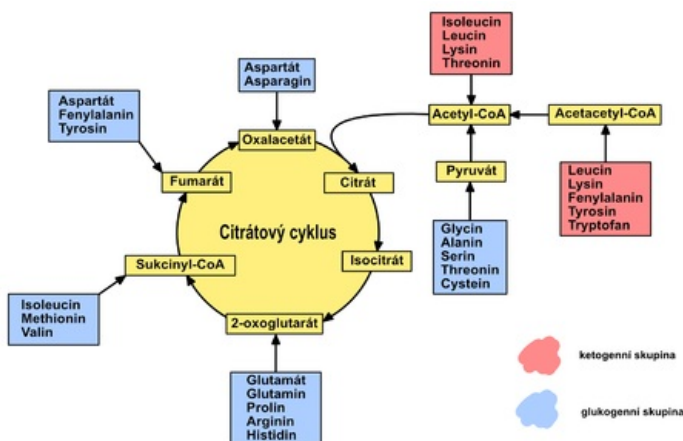
Phe, Tyr;

5) Oxalacetát

čtyřuhlíkaté aminokyseliny – Asp a Asn;

6) Pyruvát

Cys, Ala, Ser, Gly, Thr, Trp.



Katabolismus základních aminokyselin

Degradace větvených aminokyselin – Val, Leu a Ile

Pro tyto aminokyseliny je příznačné, že jsou **degradovány** nikoli v jaterních buňkách, ale převážně v **extrahepatálních tkáních** – vysoká aktivita zejména ve svalových buňkách. Ty obsahují specifickou transaminázu produkující příslušné α -ketokyseliny – tzv. **ketoanaloga větvených aminokyselin**. Tato transamináza absenteje v jaterních buňkách. Ketoanaloga se přeměňují na **deriváty acyl-CoA** působením **dehydrogenačního komplexu**, který katalyzuje oxidativní dekarboxylaci a dehydrogenaci.

Genetický defekt tohoto dehydrogenačního komplexu vyvolává onemocnění nazývané **maple syrup urine disease** neboli **nemoc javorového sirupu**. Při tomto relativně vzácném onemocnění dochází k hromadění příslušných α -ketokyselin v tkáních a tělesných tekutinách (podmiňují charakteristický zápach moči po javorovém sirupu – páleném cukru). Defekt vyvolává abnormální vývoj mozku, mentální retardaci a může vyústit až v úmrtí jedince.

Tvorba neesenciálních aminokyselin v lidském těle

V lidském těle nemůžeme syntetizovat **esenciální aminokyseliny** – Phe, Trp, Val, Leu, Ile, Met, Thr a Lys. Dvě aminokyseliny jsou esenciální v období růstu organismu (období jejich zvýšené spotřeby), kdy rychlost jejich syntézy nestačí k pokrytí tělesných nároků – tzv. **podmíněně esenciální aminokyseliny** – Arg, His. Ostatní aminokyseliny řadíme mezi **neesenciální aminokyseliny**.

Prekurzory aminokyselin:

- 1) **Oxalacetát** → Asp, Asn;
- 2) **α -ketoglutarát** → Glu, Gln, Pro, (Arg a His);
- 3) **Pyruvát** → Ala;
- 4) **3-fosfoglycerát** → Ser, Cys a Gly;
- 5) **Phe** → Tyr.

Fenylketonurie (PKU)

Fenylketonurie je **autozomálně recesivní** onemocnění (výskyt 8–10 případů / 100 000 jedinců) podmíněné **absencí** či **sníženou aktivitou fenylalaninhydroxylázy**. Ta fyziologicky katalyzuje **hydroxylaci** Phe na Tyr. Při defektu enzymu dochází k alternativnímu odbourávání Phe – vzniká fenylpyruvát (transaminace), fenyllaktát, fenylacetát či fenylethylamin. Tyto látky se **hromadí v tkáních** a tělesných tekutinách a vyvolávají typický **zápach moči po myšince**. Některé z nich způsobují závažné **poškození mozku**.

Fenylketonurie byla prvním objeveným lidským genetickým defektem metabolismu aminokyselin a v současné době je jedním z onemocnění, u kterého se provádí **screening** u všech novorozenců. Pokud ji totiž dokážeme rozpoznat ještě v tomto věku, můžeme **zabránit poškození mozku** přísnou dietou s omezením Phe.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Fenylketonurie.*

Významné deriváty jednotlivých aminokyselin

Dekarboxylace - tvorba biogenních aminů

Dekarboxylace je odstraňování karboxylové skupiny. Tomuto ději podléhají jen některé aminokyseliny.

Výsledkem je vznik tzv. biogenních aminů (monoaminů), které v lidském těle vykazují **široké spektrum funkcí**.

Základní přehled biogenních aminů:

1) **Tyr** → katecholaminy (DOPA → dopamin → noradrenalin → adrenalin)

2) **Trp** → serotonin (5-hydroxytryptamin)

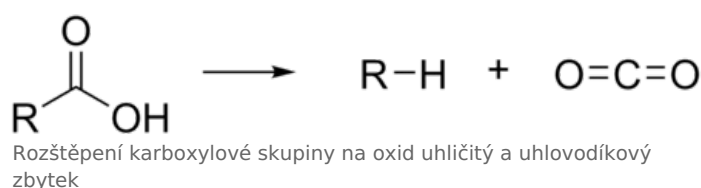
3) **Glu** → γ-aminobutyrate (GABA)

4) **His** → histamin

5) **Ser** → etanolamin → cholin → acetylcholin

6) **Cys** → cysteamin

7) **Asp** → β-alanin





Oxid dusnatý (NO)

Oxid dusnatý je **vazodilatační látka** produkovaná endotelovými buňkami.

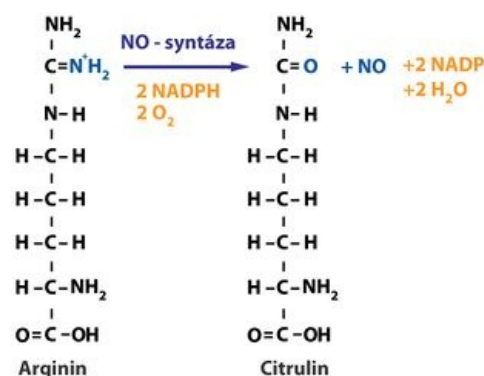
Tvoří se **z L-argininu** reakcí katalyzovanou NO-syntázou.

NO-syntáza se vyskytuje nejen v **endotelových buňkách**, ale i v některých buňkách **imunitního systému** a v některých neuronech. Je jednou z cytotoxických látek.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce [[Kapitola 5 (<http://fblt.cz/skripta/v-krev-a-organy-imunitniho-systemu/>)]].*

 *Podrobnější informace naleznete na stránce [[Kapitola 10 (<http://fblt.cz/skripta/x-srdce-a-obeh-krve/>)]].*

 *Podrobnější informace naleznete na stránce NO-syntáza.*



Další významné deriváty aminokyselin

Trp → melatonin

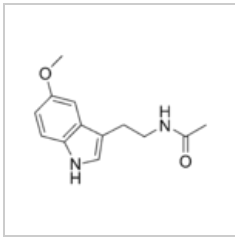
Phe a Tyr → hormony štítné žlázy, melanin

Gly → hem, *puriny*, kreatin, konjugace se žlučovými kyselinami

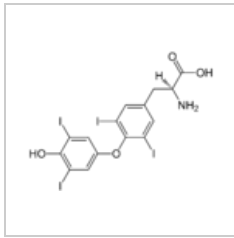
Arg a Ornitin → kreatin, polyaminy (*spermidin*, *spermin*)

Gly, Glu, Asp → *puriny* a pyrimidiny

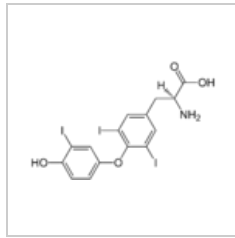
Cys → taurin



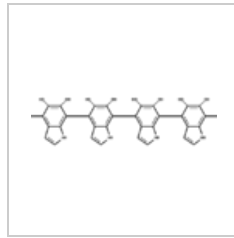
Melatonin



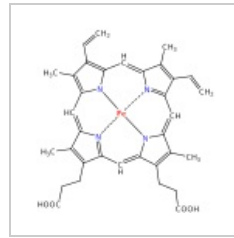
Tyrosin



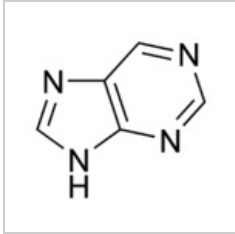
Trijodtyronin



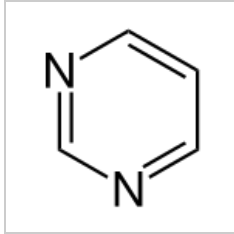
Část struktury
polymeru melaninu



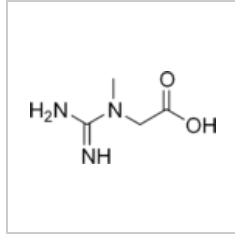
Hem



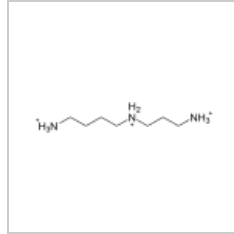
Purin



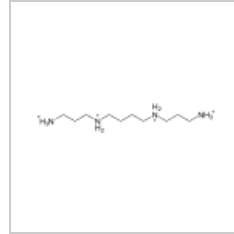
Pyrimidin



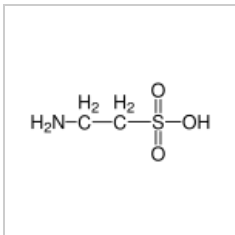
Kreatin



Spermidin



Spermin



Taurin