

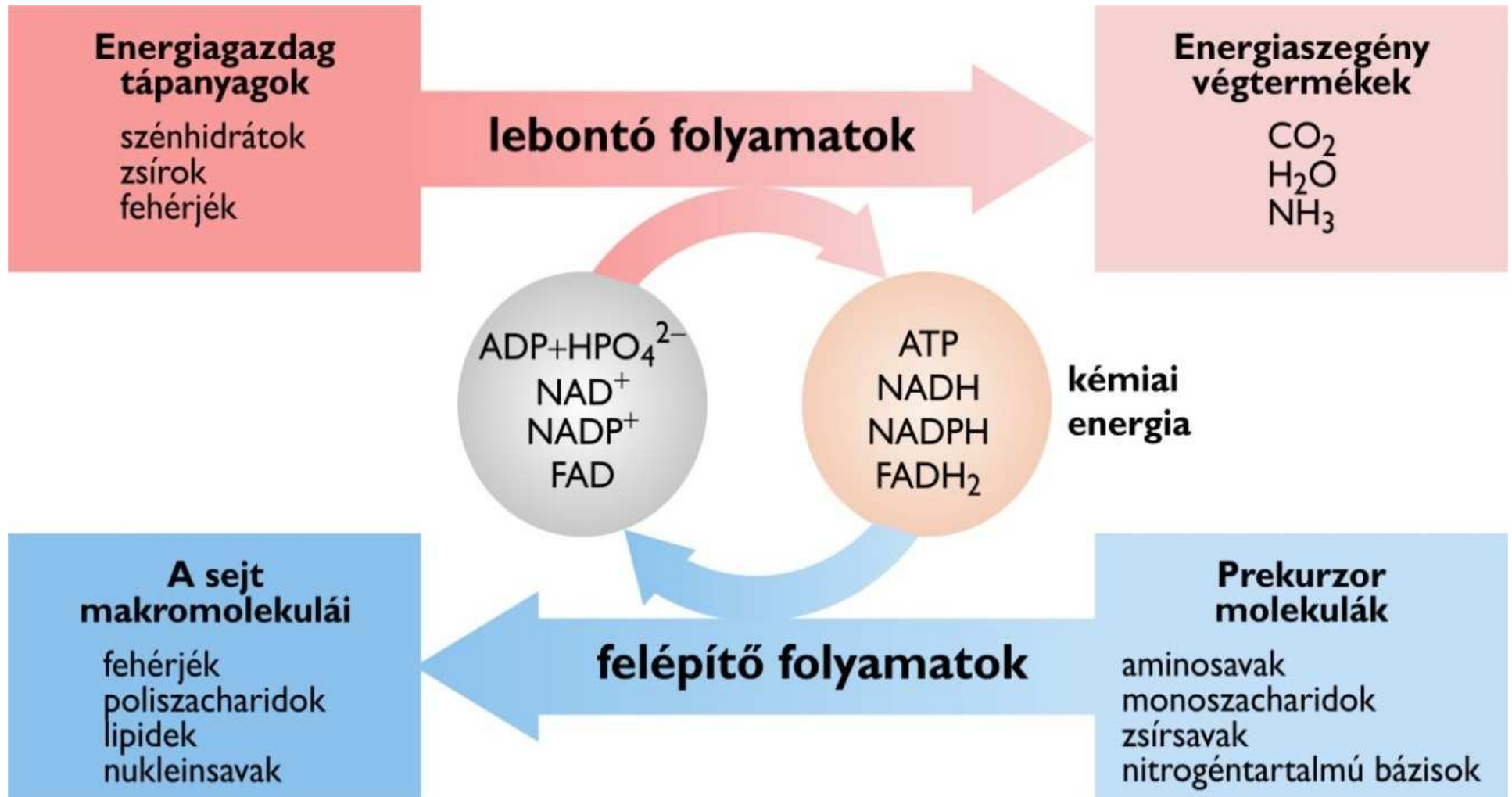
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

Aminosav anyagcsere

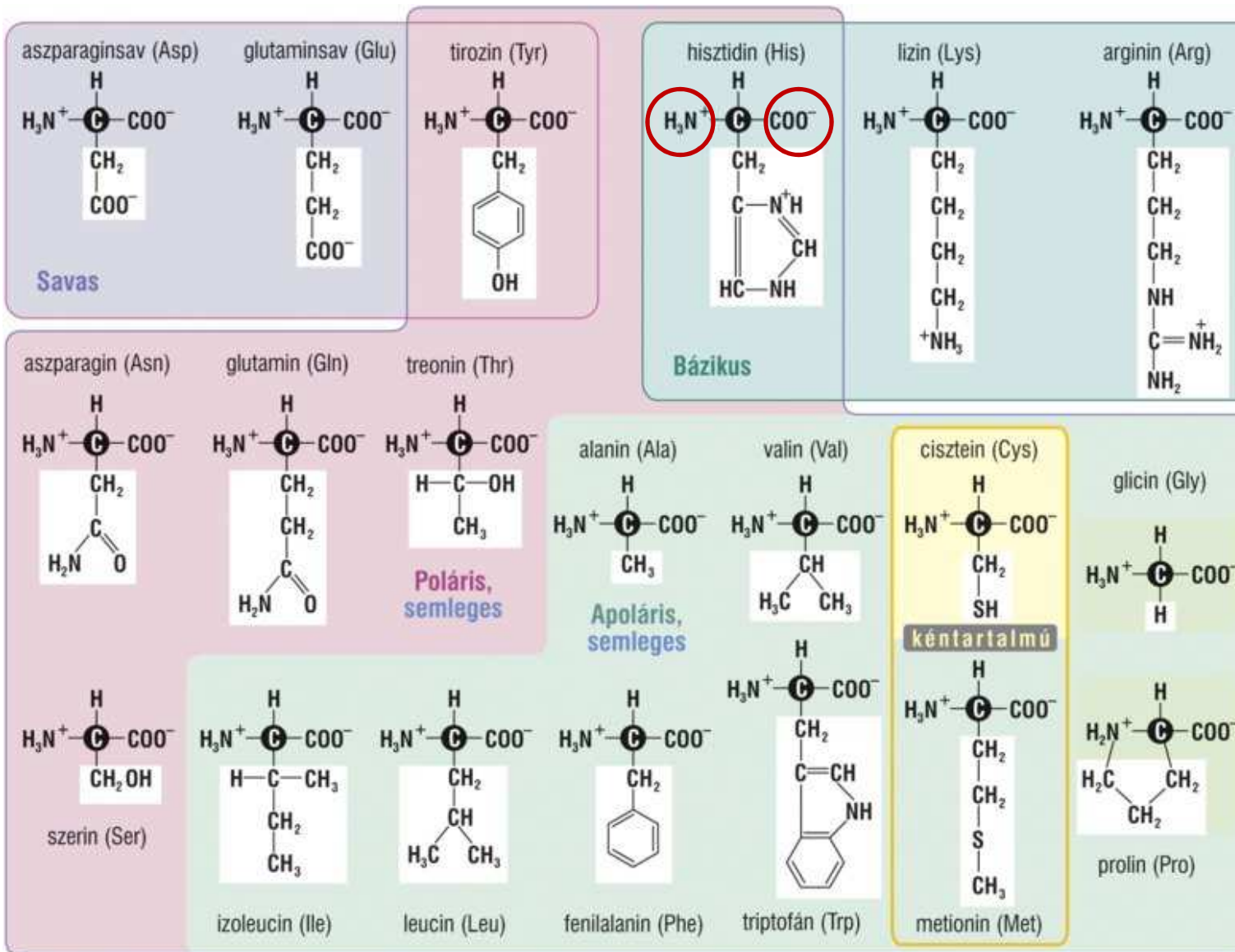


Tőzsér József, Sarang Zsolt

Anabolikus és katabolikus folyamatok a szervezetben

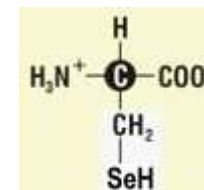


Proteinogén aminosavak



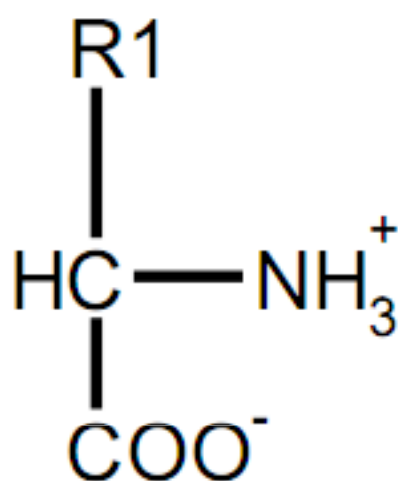
20+1 fehérjét felépítő aminosav.

21. aminosav a szelenocisztein:



AMINOSAVAK AZ EMBERI METABOLIZMUSBAN

Fehérjealkotó (proteinogén) aminosavak jellemzői:



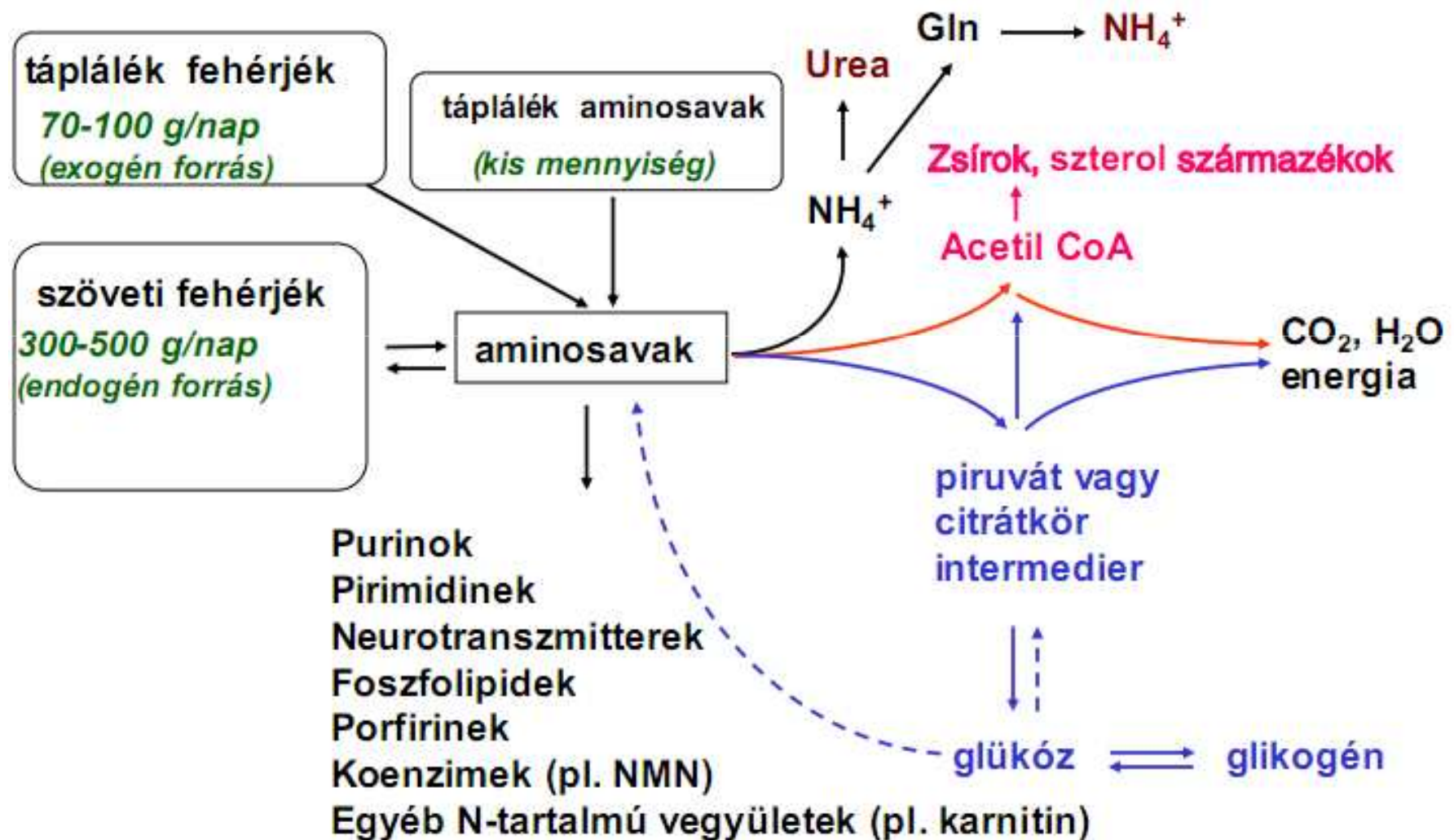
- L-konfiguráció (kivéve az akirális glicint)
- α -aminosavak (kivéve az iminosav prolint)
- genetikailag kódolva vannak

Nem fehérjealkotó aminosavak:

- D-aminosavak
- Emberi bioszintetikus útvonalak intermedierjei vagy termékei (pl. ornitin, GABA, L-DOPA, β -Ala)
- Egyesek **antimetabolit** hatásúak
- Természetes növényi anyagok, gyakran védekező molekulák
- Egyesek tRNS-el aktiválhatók és (kis frekvenciával) beépülhetnek fehérjékbe: **proteomimetikumok**

AMINOSAVAK METABOLIKUS KAPCSOLATAI

Az aminosavaknak dinamikus intracelluláris készlete (poolja) van



AMINOSAVAK ESSZENCIALITÁSA

Az esszenciális (nélkülözhetetlen) aminosavak felvétele a táplálékkal szükséges a hosszabb távú egészséges állapot megtartásához.

A nem esszenciális (nélkülözhető) aminosavakat a szervezet képes metabolikus prekursorokból szintetizálni.

A következő aminosavak esszenciálisak (feltételesen esszenciálisak) :

aromás aminosavak: Phe, (Tyr), Trp

elágazó láncú aminosavak: Leu, Val, Ile, Thr

kéntartalmú aminosavak: Met, (Cys)

bázikus aminosavak: Lys, (His), (Arg)

További feltételesen esszenciális aminosav: Gly, Gln, Pro

Besorolás albínó patkányokon és embereken végzett kísérletek alapján (Nitrogén egyensúly mérések).

Fehérje és nitrogén-egyensúly

- **Fehérje-anyagcsere:**
 - állandó lebomlás és újraképződés
 - szövetenként eltérő sebességgel
 - egyes fehérjék „féléletideje”:
 - > vérplazma fehérjék ~ 10 nap
 - > izomfehérjék ~ 100 nap
- **N - egyensúly (~ fehérje-egyensúly):**
 - a kiürített és a táplálékkal felvett N egyensúlya
- **Negatív N - mérleg**
 - tartós fehérjehiány és/vagy energiahiány
 - fokozott mértékű N-veszteség (pl. fertőzés)
- **Pozitív N - mérleg**
 - növekedő szervezet, izomfejlesztés
 - terhesség, szoptatás

Fehérjék biológiai értéke

A fehérjék **biológiai értékét** esszenciális aminosav tartalmuk határozza meg.

A fehérjék biológiai értékének fogalma:

$$BV = (N_{inc} / N_a) * 100$$

N_{inc} = a teszt alatt szervezetbe beépült N; N_a = a teszt alatt diétából felvett N

- **Komplett fehérjék:** valamennyi esszenciális aminosavat a megfelelő mennyiségben és arányban tartalmazzák, egyedüli fehérjeforrásként is számításba jöhetnek
/az állati fehérjék zöme: hús, hal, tej, tojás/
- Ezekben a nagy biológiai értékű fehérjékben az esszenciális aminosavak mennyisége és egymás közötti aránya megfelel az emberi fehérjéknek, ezért a szövetépítésre ezek a legalkalmasabbak.
- gyermekek fehérjeszükségletének 2/3-át, felnőttekének pedig 40-%-át komplett fehérjékkel javasolt fedezni.

Fehérje (és más) malnutrició

- Olyan kóros állapotnak tekinthető, amely egy vagy több lényeges tápanyag relatív vagy abszolút hiányának, esetleg iatrogén feleslegének következtében alakul ki.
 - Marasmus
 - idült kalória és fehérje hiány
 - Kwashiorkor
 - fehérje hiány
 - Kevért formák

Kwashiorkor betegség: vizenyő (ödémák), ingerlékenység, kóros étvágytalanság, fekélyes bőrgyulladás (dermatitis) és megnagyobbodott, elzsírosodott máj jellemzi.



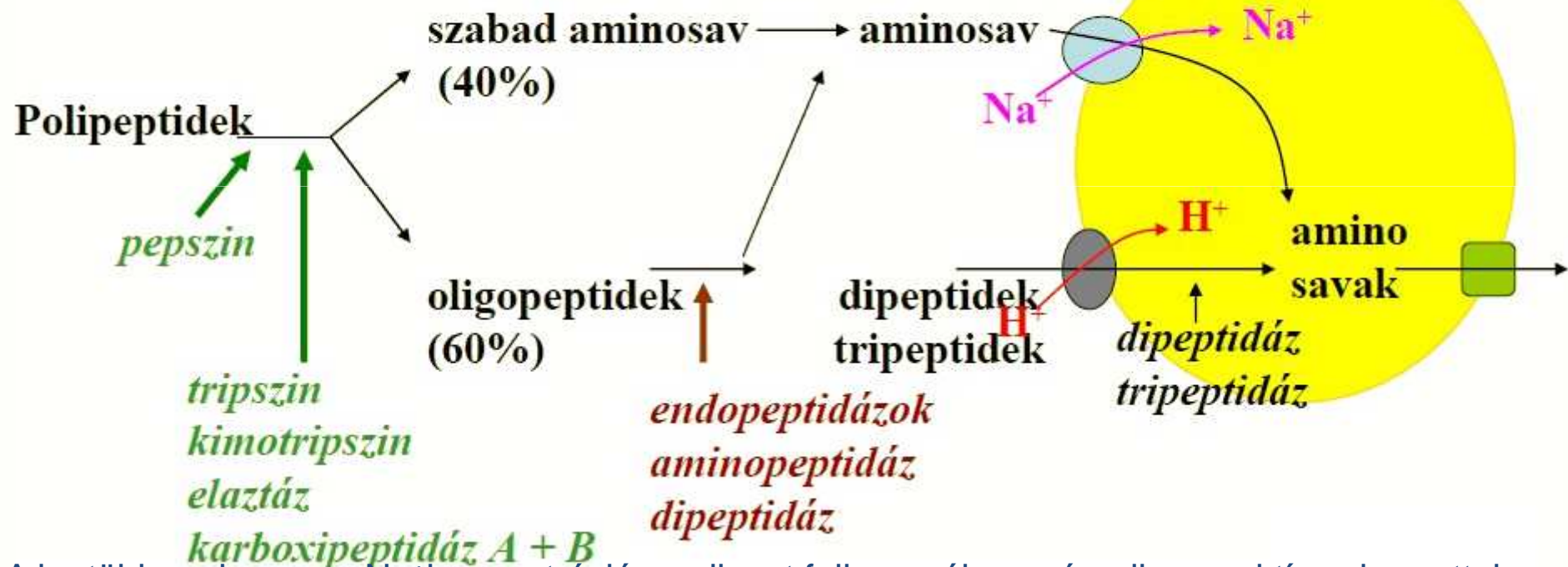
Fehérjék emésztése és felszívódása

Átlagos napi fehérjefelvétel: 70-100 g.

Megemésztett mennyiség: 170-200 g.

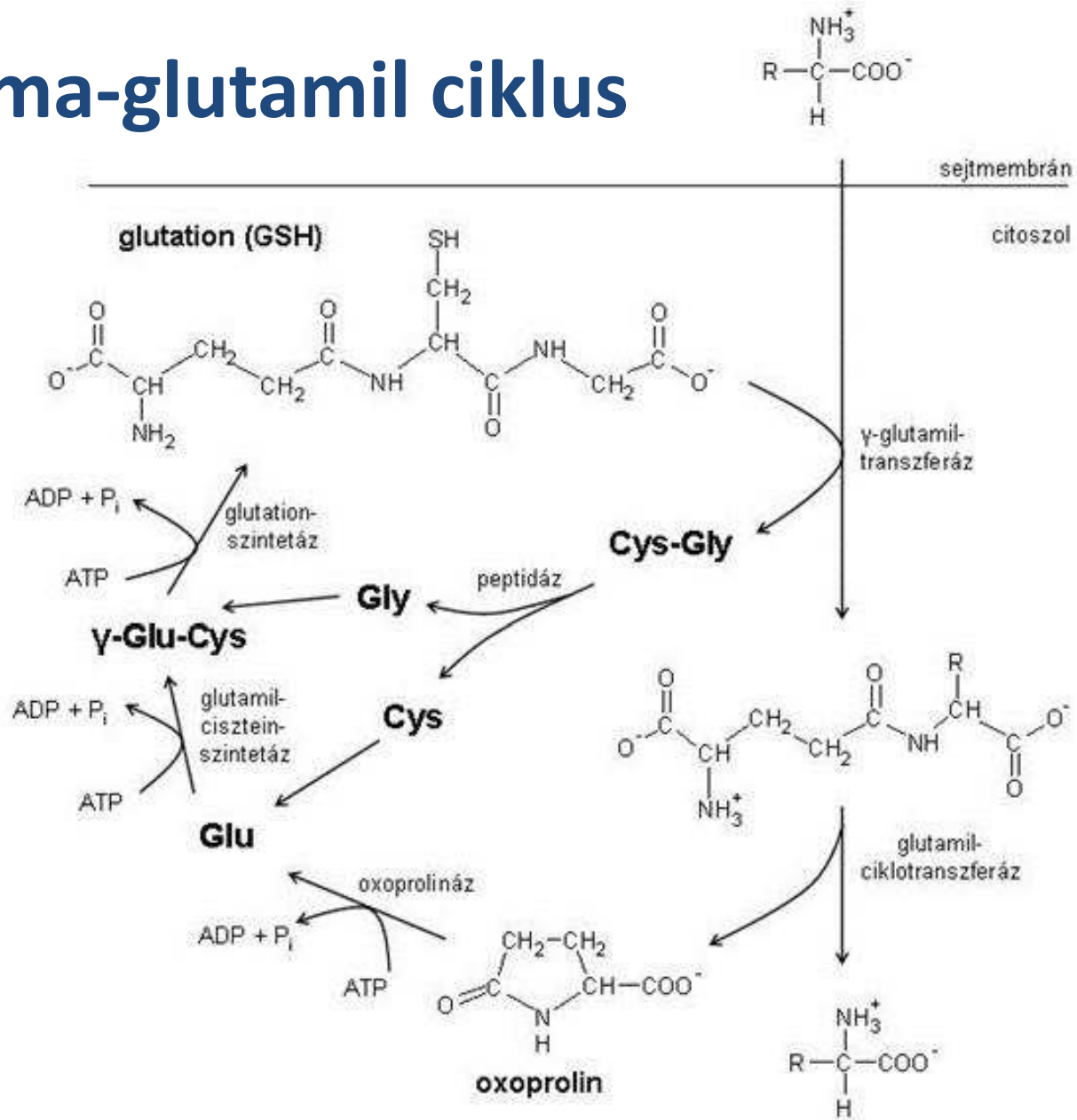
A különbség a leváló bélhámsejtek fehérjetartalmából
valamint az emésztőenzimekből adódik.

Gyomor → Bél lumen → Bélhámsejt felszíne



A legtöbb aminosav a Na^+ koncentráció gradienst felhasználva, másodlagos aktív szimporttal szívódik fel. A bél lumenben nem teljesen emésztődött di- és tripeptidek H^+ -hoz kapcsolt, szimporttal szívódnak fel. Az oligopeptidek döntő többsége az bélhámsejtekben aminosavakra emésztődik. Az aminosavak a bélhámsejtek bazális részén, passzív transzporttal kerülnek a vérbe.

Gamma-glutamil ciklus



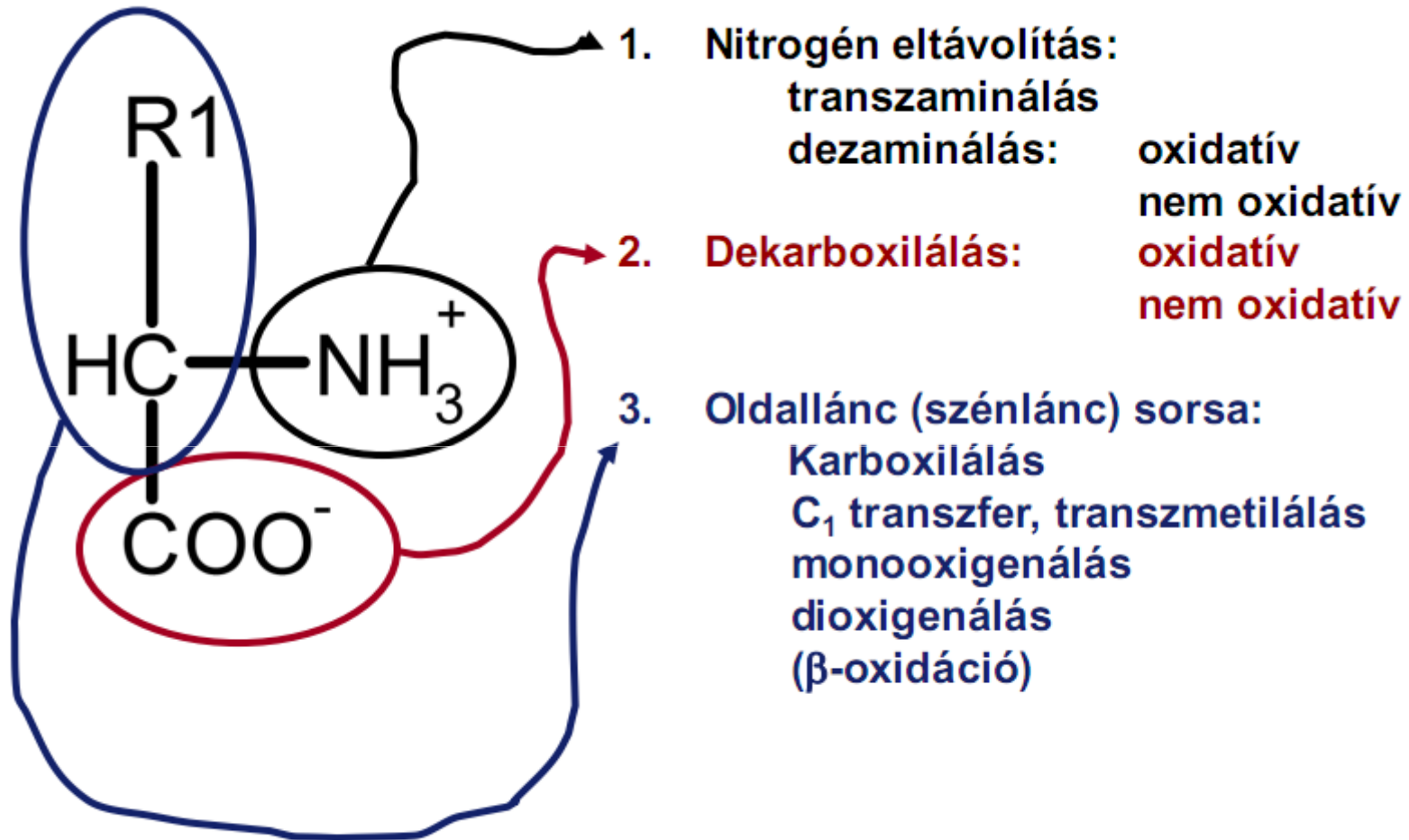
Glutationt felhasználó, nagy kapacitású aminosav transzporter májban, vesében és neuronokban főleg. GGT plazma szintje diagnosztikai marker.

Fehérje és aminosav katabolizmus hosszantartó éhezés alatt

A szervezet először a szénhidrát, majd zsírraktárak nyújtotta energiatartalékokat éli fel, s ezt követően a testet felépítő fehérjéket is energiaforrásként használja. Az izomfehérjék lebontása során aminosavak keletkeznek, amelyek előbb az amino csoportot majd a karboxil csoportot vesztik el. A maradék szénvázból a máj glükózt vagy ketontesteket állít elő, amelyek tápanyagot biztosítanak a perifériás sejteknek.

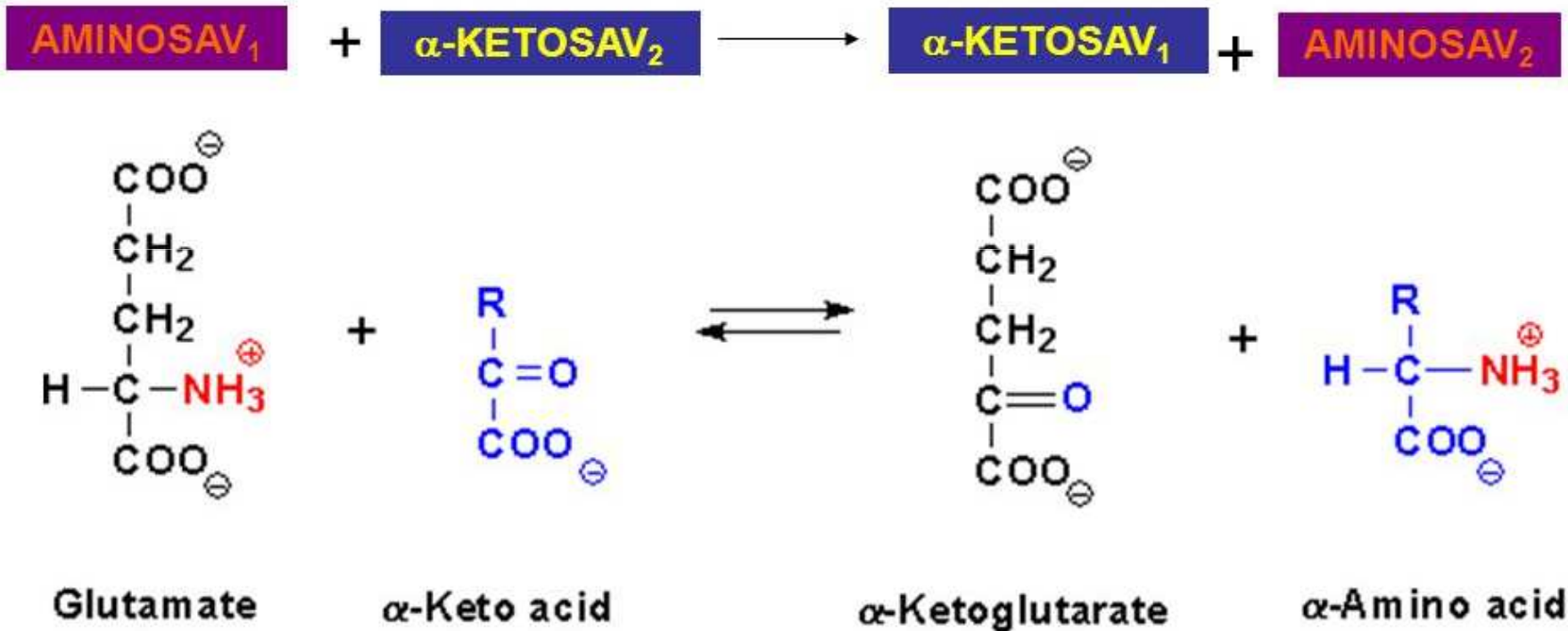
Eszerint megkülönböztetünk glükogén aminosavakat, amelyeknek szénvázából glükóz készülhet, ketogén aminosavakat, amelyekből ketontestek készülnek és kevert aminosavakat, amelyekből mind a kettő molekula készülhet. Azok az aminosavak, amelyeknek lebontása során citromsav ciklus intermedier keletkezik, glükogén vagy kevert aminosavak.

Aminosavak lebontása



Transzaminálás

Aminosav NH₂-csoportja α - ketosav (α-ketoglutársav, oxálecetsav, piroszőlősav) α- szénatomjára kerül.

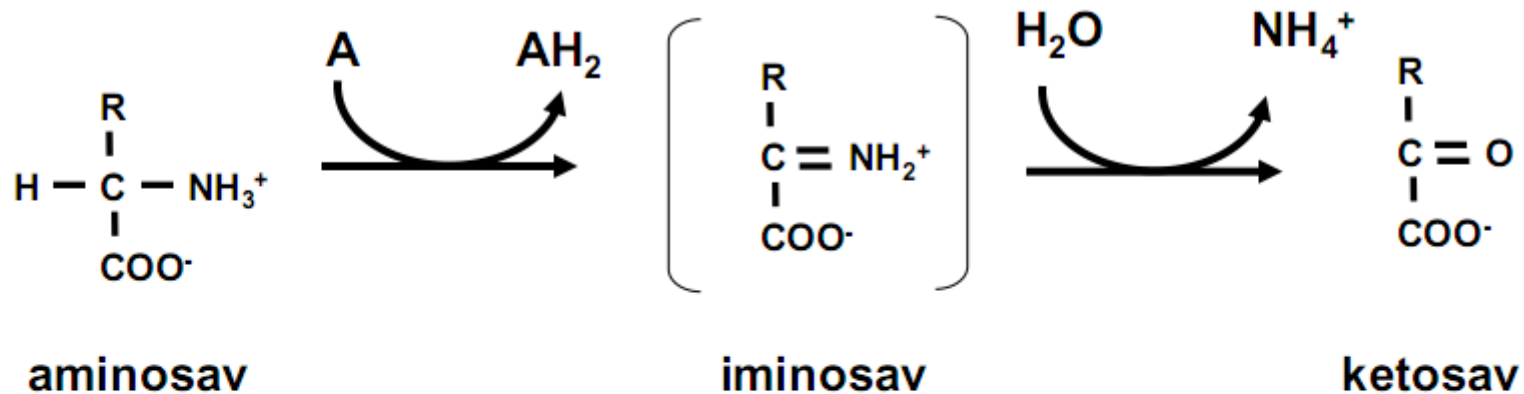


A nitrogén (NH₂ csoport) nem kerül ki a N pool-ból, hanem egy ketosavra helyeződik át, amiből így új aminosav keletkezik. PI: GOT, GPT.

Dezaminálás

Dezaminálási reakcióban a nitrogén kikerül az aminosav pool-ból. Dezaminálás történhet oxidatív folyamatban (redukáló kofaktorok felhasználásával), és nem oxidatív módon is (intramolekuláris oxidációval).

Oxidatív dezaminálás általános reakciósémája:



A: NAD(P)
FAD vagy
FMN

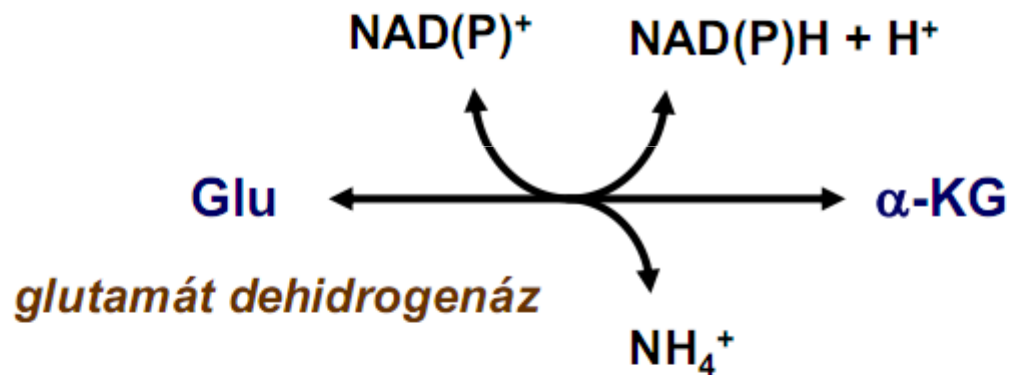
DEHIDROGENÁZOK: **GLUTAMÁT DEHIDROGENÁZ (GDH)** (kiegészítő anyag)

Két izoforma (mindkettő mitokondriális):

Háztartási gén terméke: **GLUD1: máj, agy, vese, hasnyálmirigy**

GLUD2 : retina, here, agy

GLUD2 : X-kromoszómán kódolt, intronok nélküli



Szabályozás:

ADP

Leucin

GTP

GLUD1

allosztérikus aktivátor

allosztérikus aktivátor

allosztérikus inhibitor

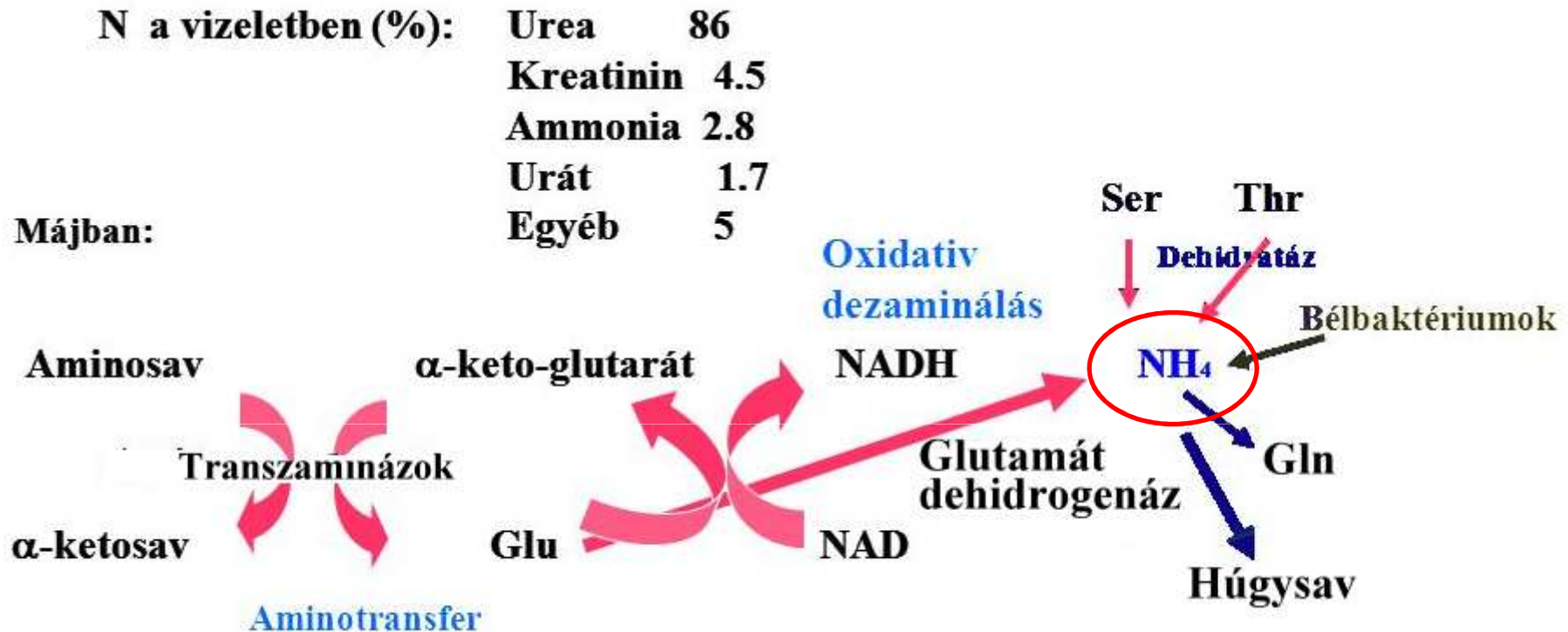
GLUD2

allosztérikus aktivátor

allosztérikus aktivátor

-

Nitrogén eliminálása szervezetben



Aminosavak lebontása során az első lépés az $-\text{NH}_2$ csoport lehasítása. A N nem feltétlenül kerül ki a N pool-ból. Transzamináz enzimek segítségével alfa-ketosavakra kerülhet és új aminosav készül így (pl: piruvát+ amino csoport \rightarrow alanin). A N pool-ból kikerült N-ből ammónia keletkezik. Ez toxikus és ezért a urea ciklusban húgysavvá alakítódik, amely a vizelettel ürül.

Ammónia toxicitás

normál mennyisége a keringésben: 30-60 μM

100 μM -nál nagyobb koncentrációban: hiperammonémiás kóma
genetikus vagy szerzett

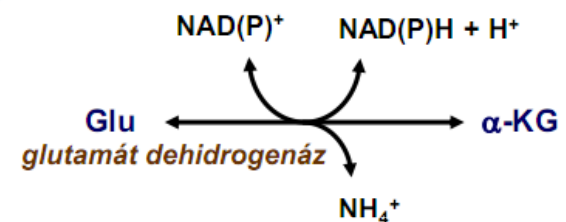
Miért mérgező az ammónia?

Átjut a vér-agy gáton

Glutamát dehidrogenáz reakción csökkenti az α -ketoglutarát mennyiségét és így a citrátkör kapacitását.

Glutamát exitotoxikus hatása

Ammónia bejut az asztrociták mitokondriumába és ott szabad gyökök termelését indukálja, melyek a mitokondriumot károsítják



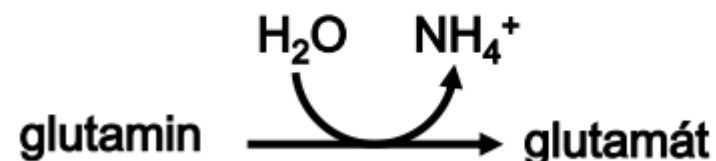
Ammóniaforrások:

Glutamát dehidrogenáz: reverzibilis enzim.

Periportális hepatocitában ammóniát szabadít fel, mely a karbamoil foszfát szintetáz szubsztrátja (urea szintézis).

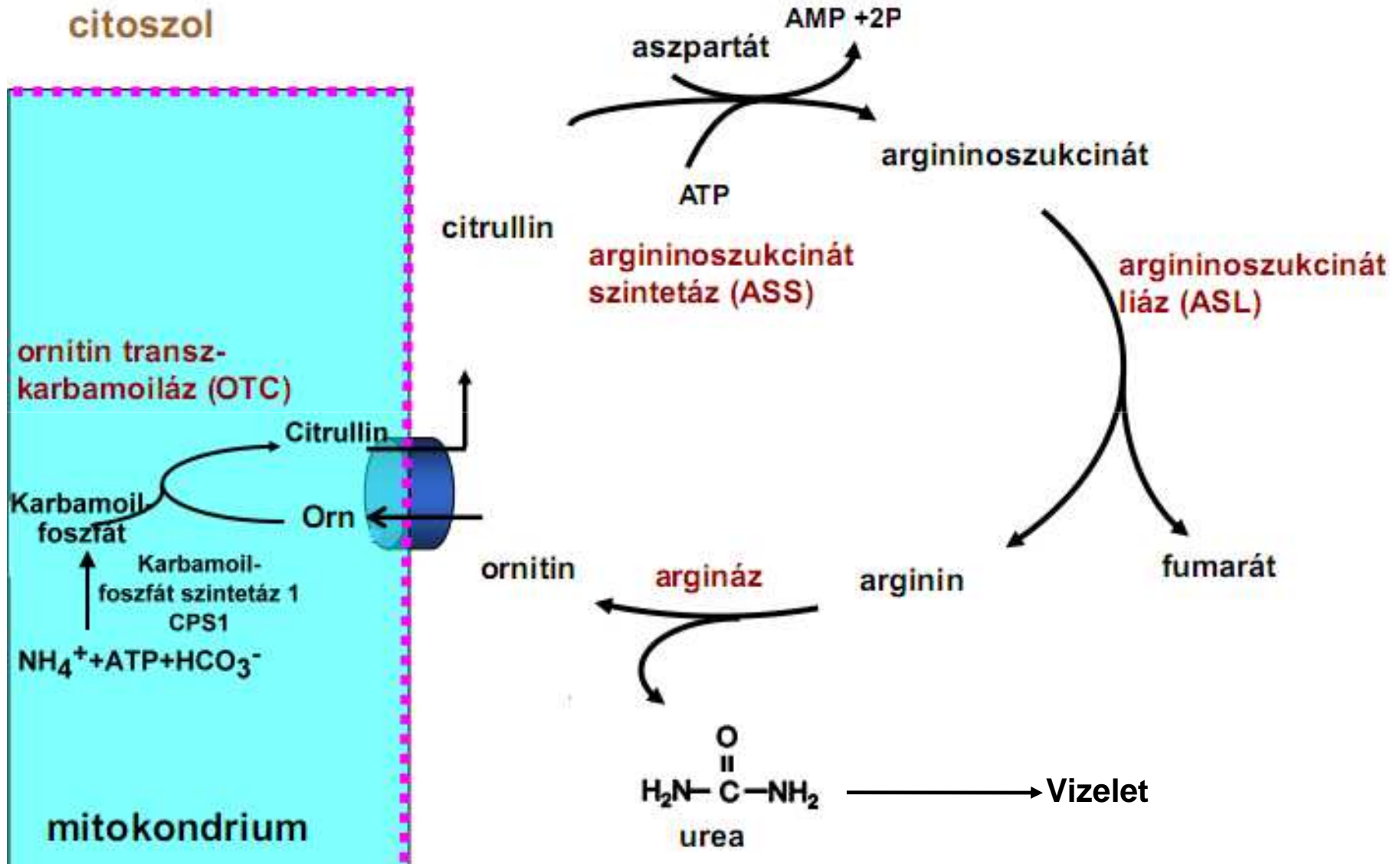
Specifikus dezaminálási reakciók: β -elimináció
(szerin dehidratáz, deszulfhidráz).

Hisztidin ammónia liáz.



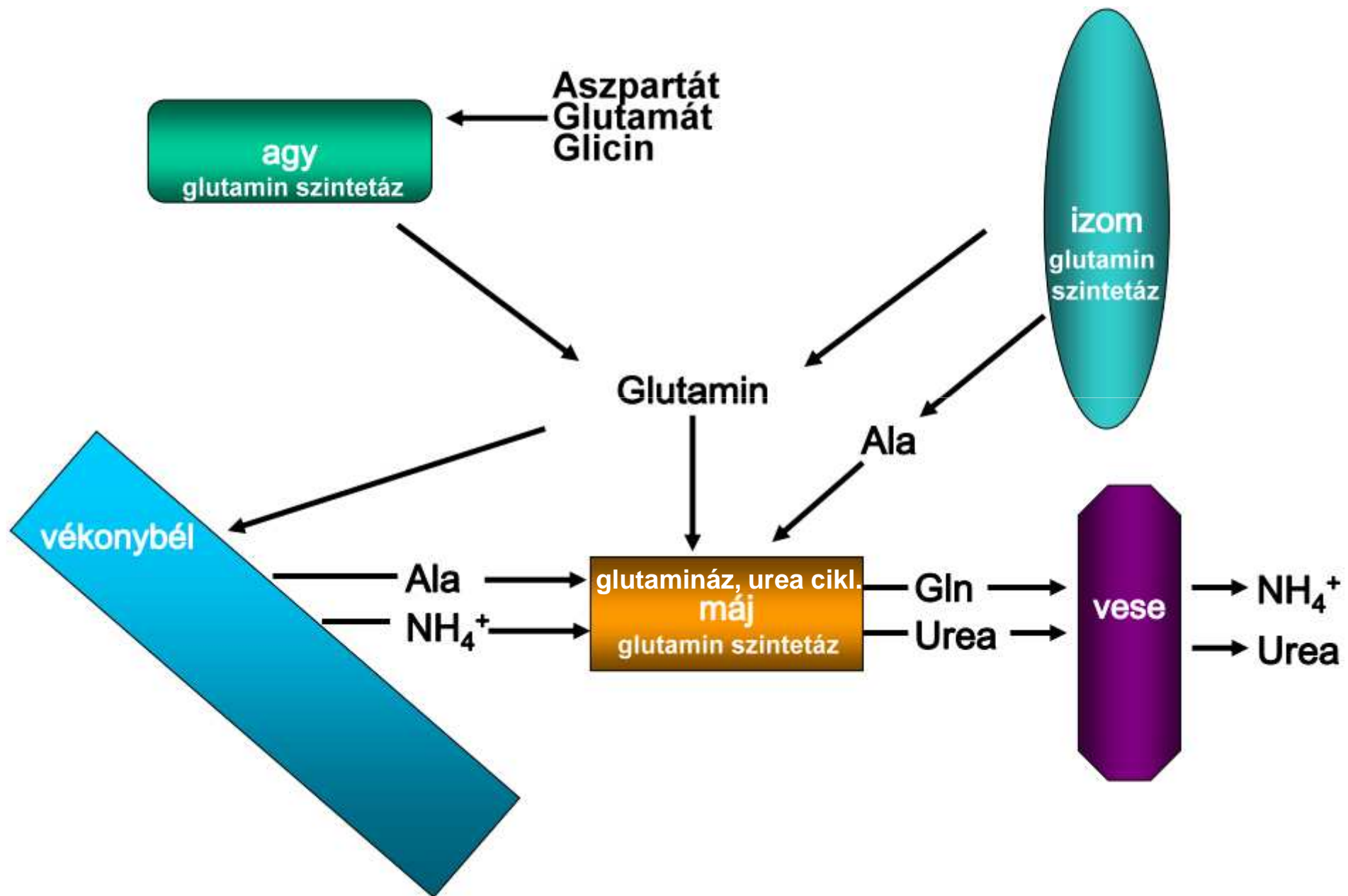
Glutamináz, aszparagináz reakciók

Urea/karbamid ciklus



Májsejtekben zajlik és soha nem áll le.

Szövetek közötti nitrogén transzport



Szövetek között nitrogén transzport

Bélhámsejtek: Glu, Gln, Asn, Asp felhasználás
 NH_4^+ , Ala, citrullin kijuttatás

Izom: Ala (glükóz-alanin ciklus), Gln kijuttatás
(purin nukleotid ciklusban felszabaduló ammónia megkötése)
elágazó láncú aminosavak transzaminálása

Agy: Glu, Asp, Gly: neurotranszmitterek
amin oxidáz reakciók
 NH_4^+ eltávolítása Gln formájában

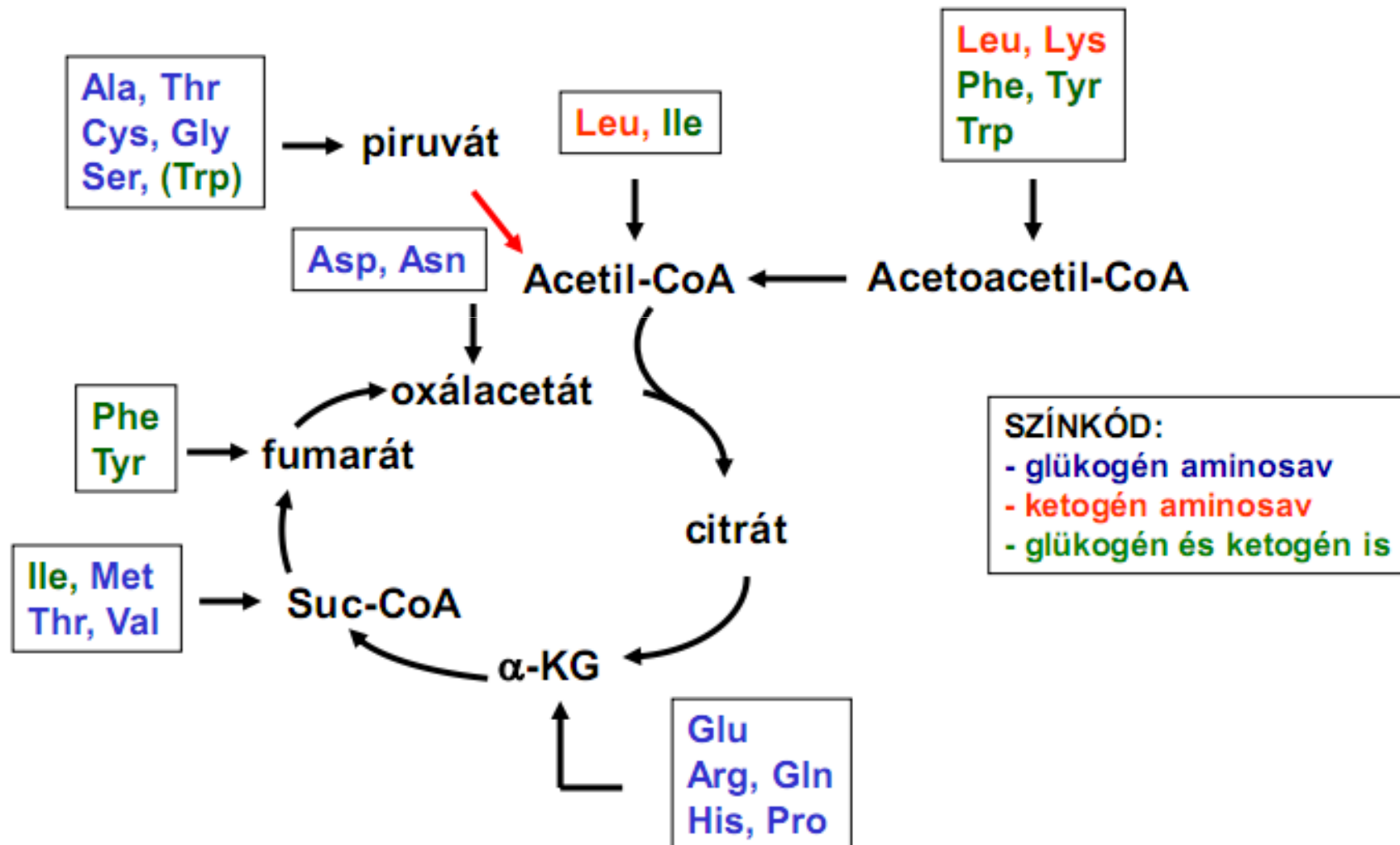
Máj: az aminosav anyagcsere központja.
periportális sejtek: glutamináz, glutamát dehidrogenáz, urea ciklus
perivenózus sejtek: glutamin szintetáz

Vese: glutamináz aktivitás, NH_4^+ és urea szekréció

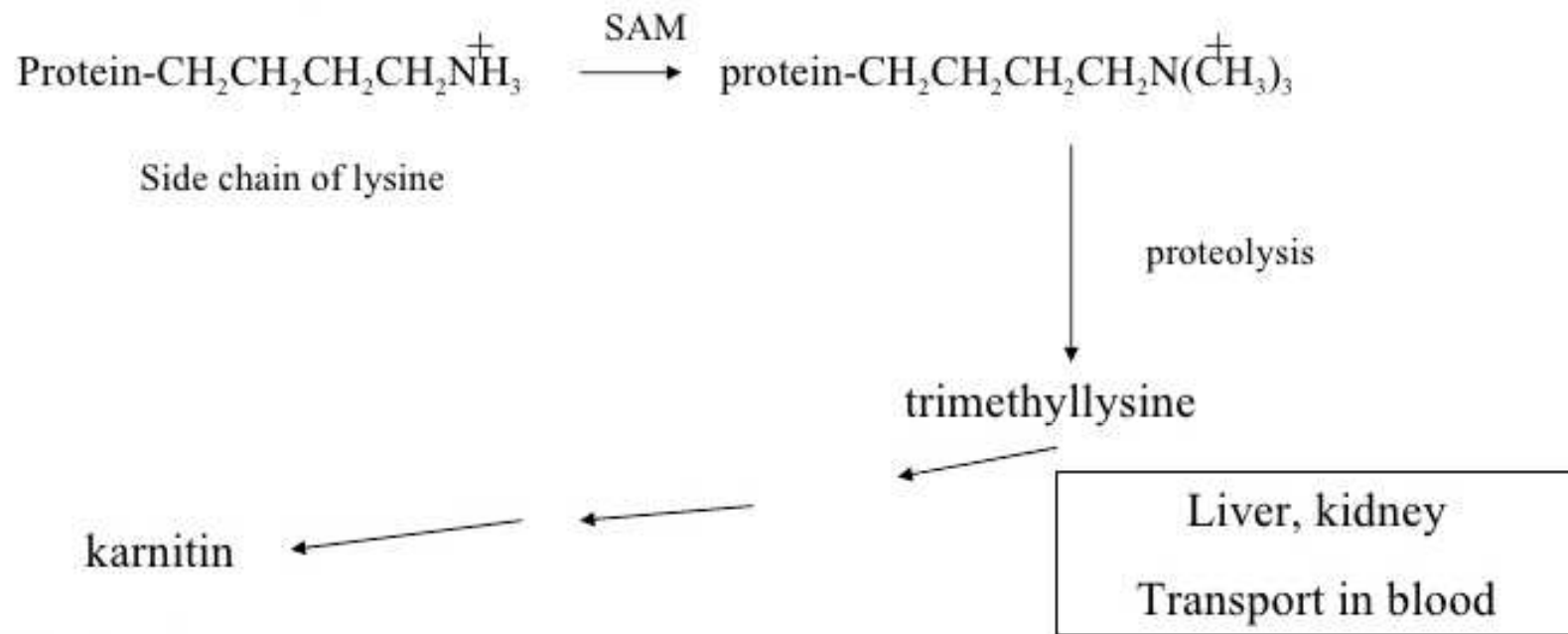
Gyorsan osztódó sejtek: Gln felhasználás, α -KG termelés (anaplerózis)
Gln a nukleotid szintézis prekursora is.

AMINOSAVAK SZÉNLÁNCÁNAK SORSA

A fehérjealkotó aminosavak lebontása emberben kb. az összes temelt energia 10-15%-át adja. A fehérjealkotó 20 aminosav szénláncá hétéféle molekulává alakulhat: piruvát, Ac-CoA, AcAc-CoA, α -KG, Suc-CoA, fumarát és oxálacetát



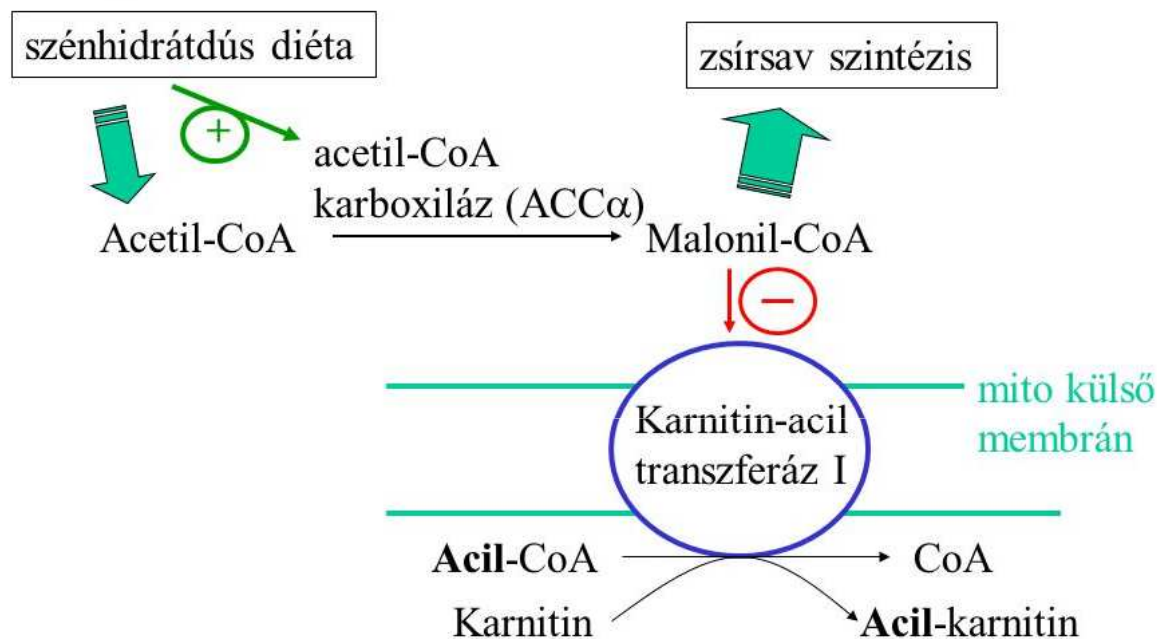
Karnitin szintézise



Fehérjék lizin oldallánca metilálódhat ($-\text{CH}_3$ csoport) a transzmetiláció során. Miután a fehérje lebomlott, a felszabaduló trimetil-lizin több lépésben, a vesében és májban, C-vitamin és Fe^{2+} felhasználásával karnitinné alakul.

Karnitin szerepe

MÁJ, ZSÍRSZÖVET

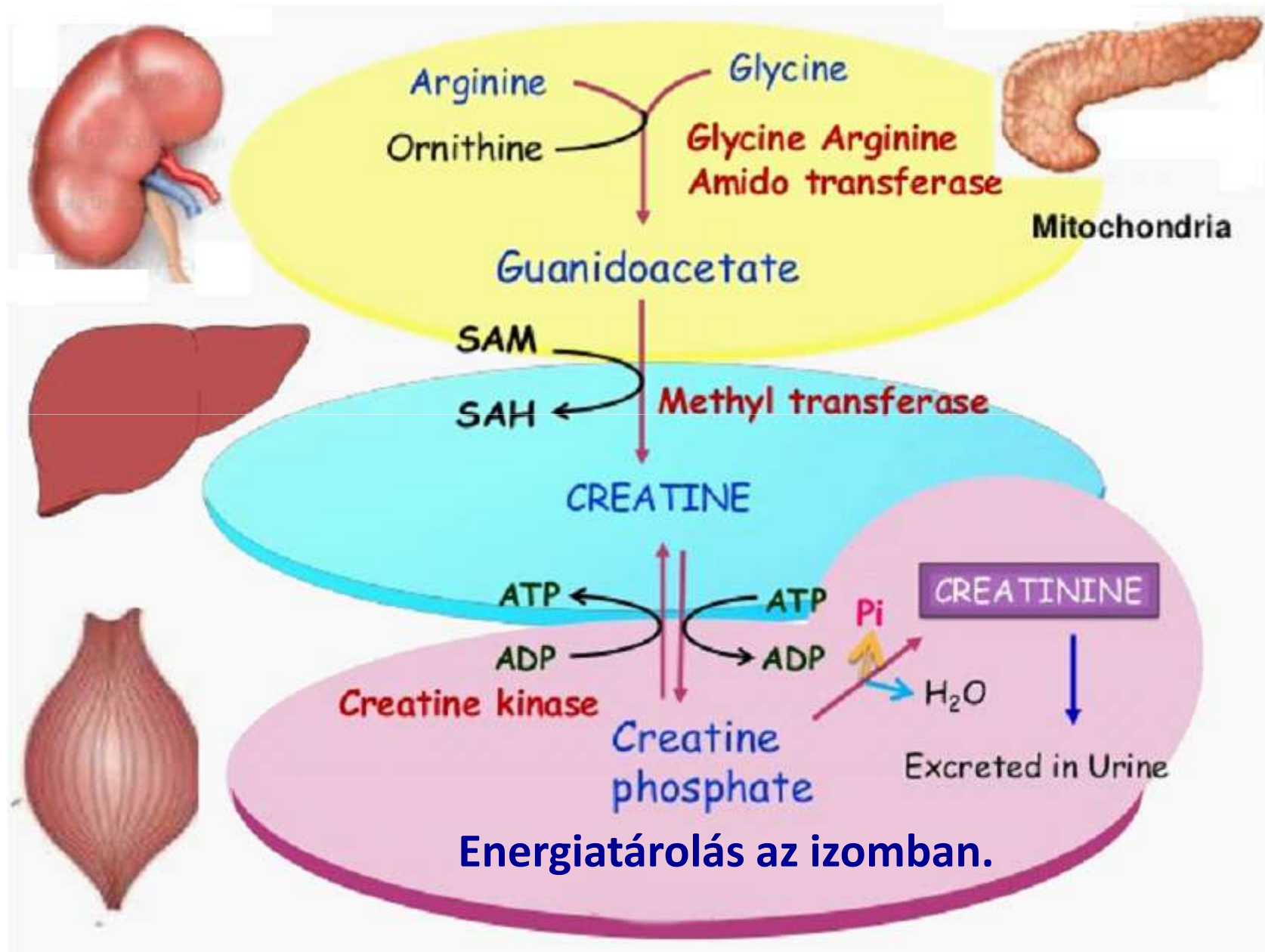


Karnitin hiány:

csökken a β -oxidáció, ezért:

- mindig mindenhol glukóz- és aminosavégetés van, a cukor hamar elfogy, életveszélyes hypoglycaemia, ATP-hiány az agyban, coma
- májban, izomban stb. a PDHC nem gátlódik a FA oxidációban keletkező AcCoA-val, NADH-val, nincs glukóz-spórolás

Kreatin szintézis



ÖSSZEFOGLALÁS

Aminosavak csoportosítása szerkezet és élettani sajátosságaik alapján.

Fehérje- és nitrogén egyensúly, fehérjék biológiai értéke, malnutriciók

Szövetek közötti nitrogén transzport

Nitrogén sorsa a szervezetben

Karnitin, kreatin szintézis