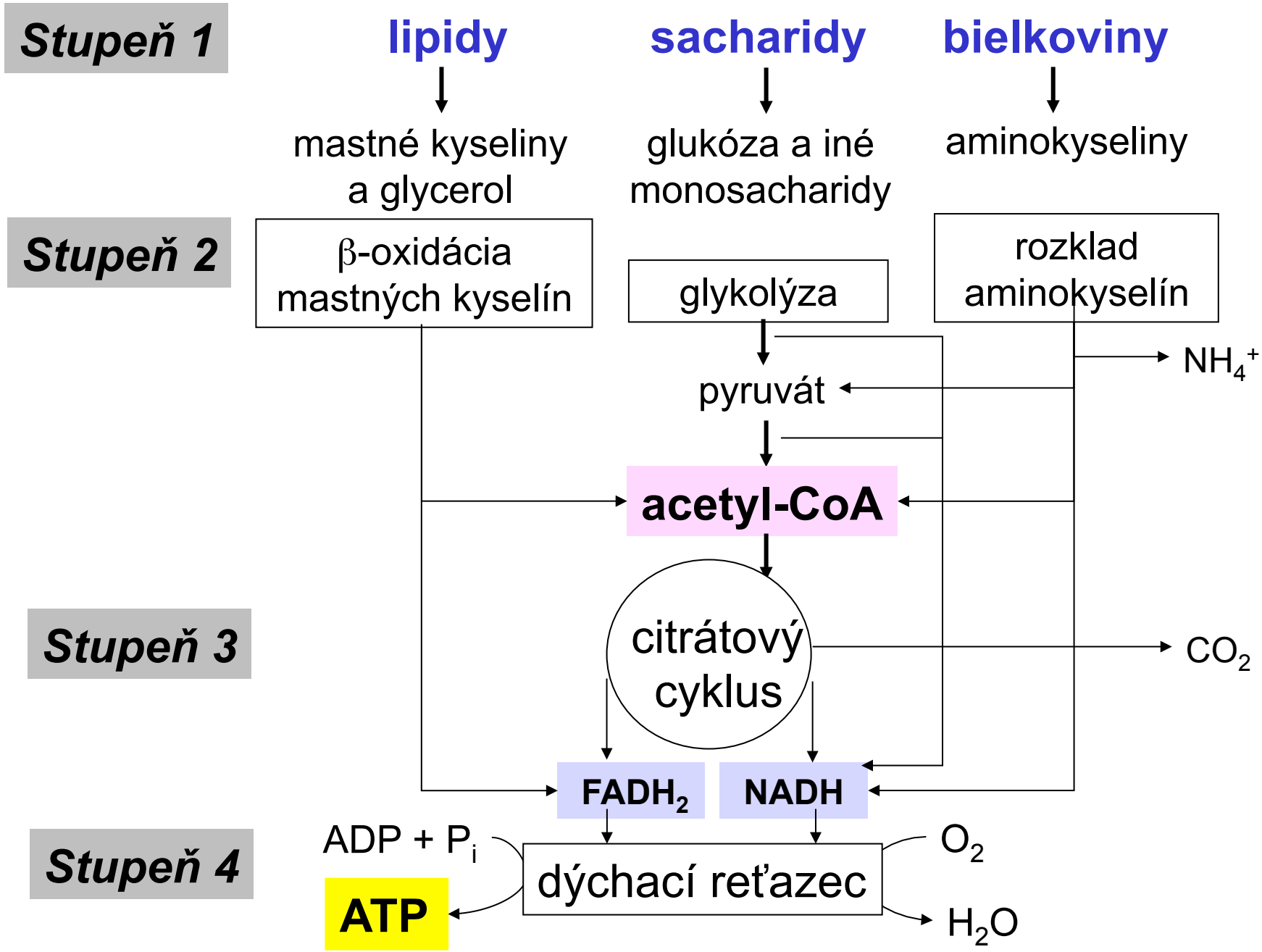
Degradácia aminokyselín. Močovinový cyklus.

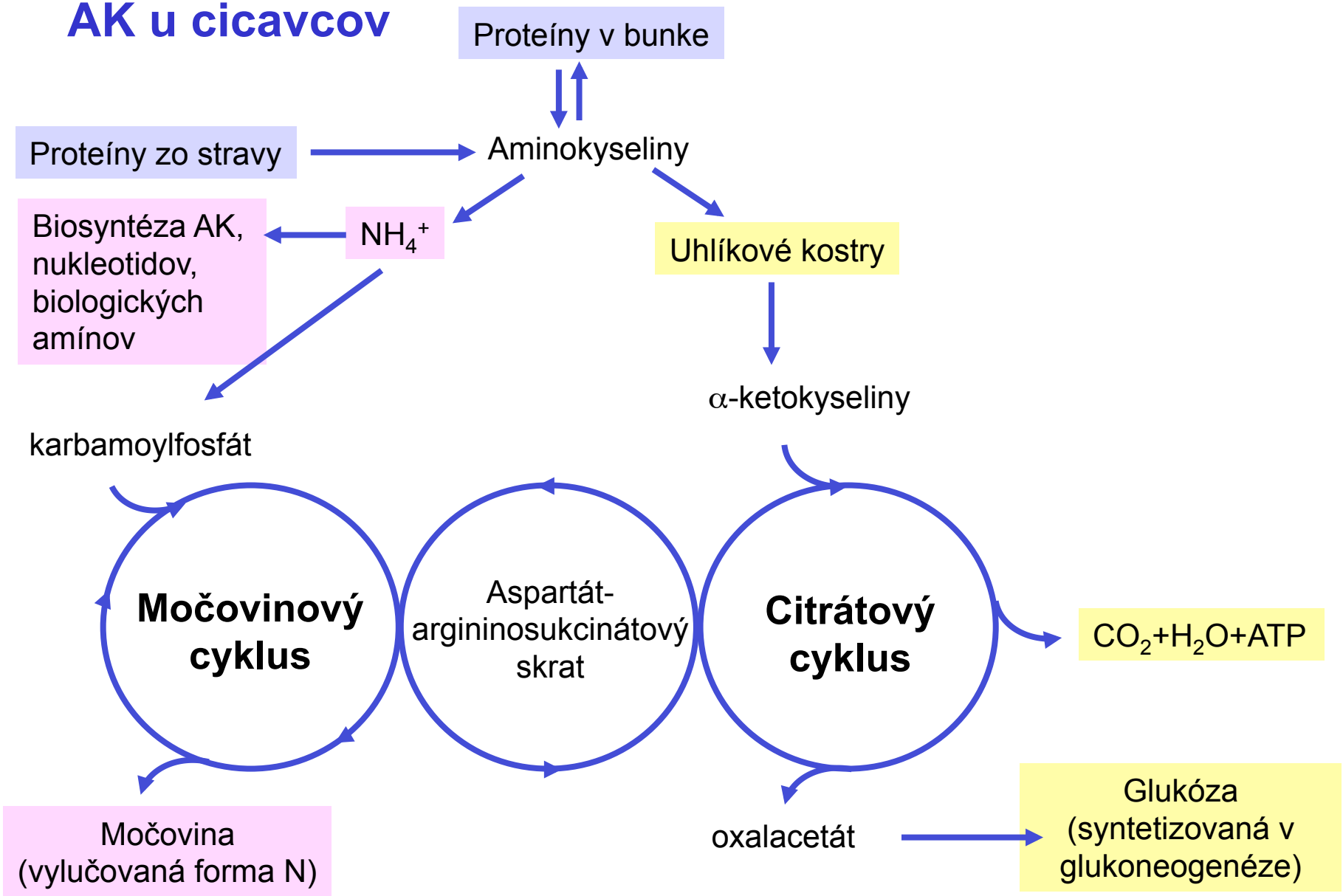
16.12.2015


Stupeň 1
lipidy
sacharidy
bielkoviny
mastné kyseliny a glycerol
glukóza a iné monosacharidy
aminokyseliny
Stupeň 2
β-oxidácia mastných kyselín
glykolýza
rozklad aminokyselín
NH4+
pyruvát
acetyl-CoA
Stupeň 3
citrátový cyklus
CO2
FADH2
NADH
Stupeň 4
ADP + Pi
ATP
dýchací reťazec
O2
H2O

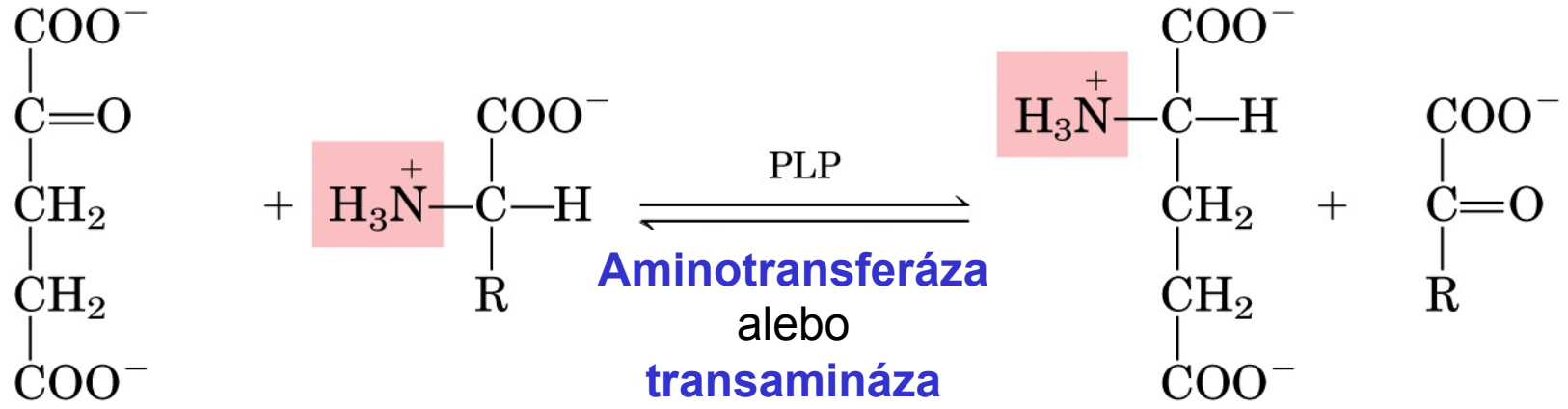
Oxidačná degradácia aminokyselín v živočíchoch prebieha:

- 1. Počas normálnej degradácie a syntézy proteínov v bunkách (AK sa neukladajú do zásoby!)
- 2. Keď je strava bohatá na proteíny a množstvo AK prevyšuje potreby organizmu
- 3.Počas hladovania alebo diabetes mellitus (sacharidy nie sú k dispozícii, ako zdroj energie sa využívajú bunkové proteíny)

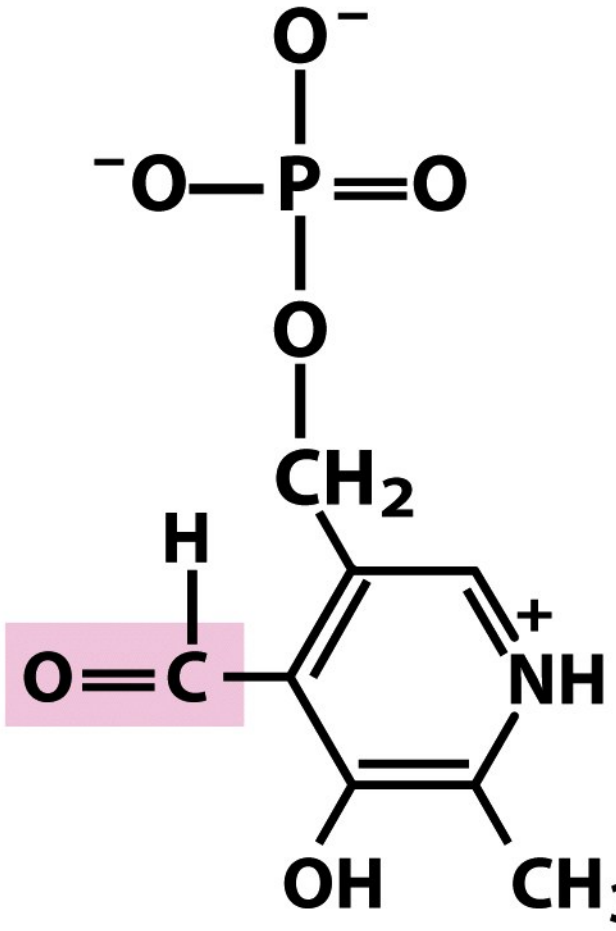
Prehľad katabolizmu AK u cicavcov



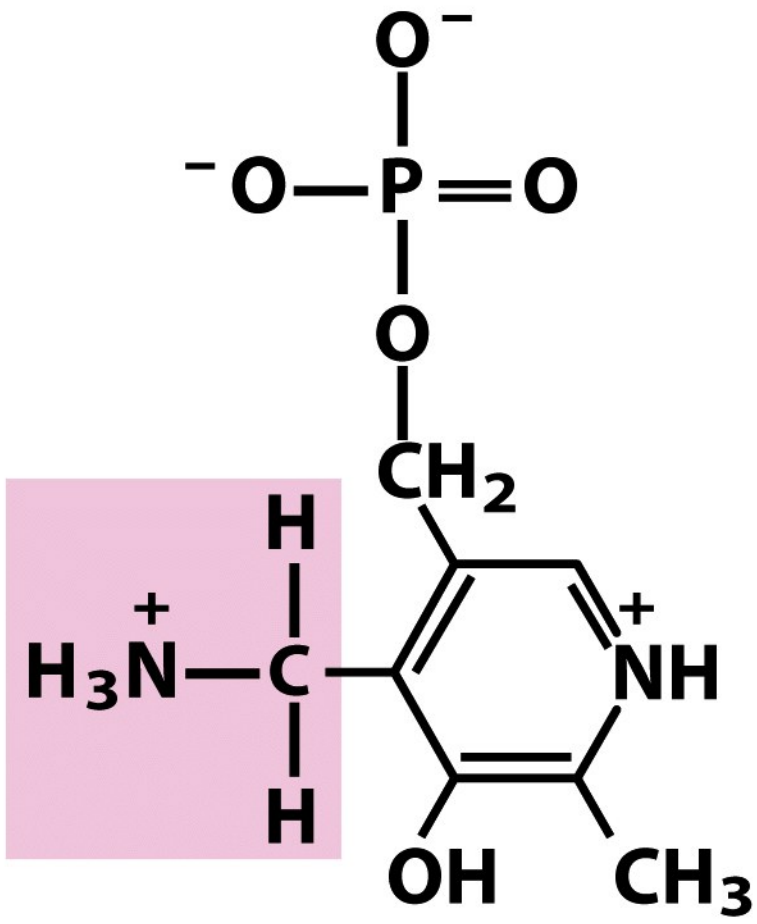
1. Prenos aminoskupiny z rôznych aminokyselín na α-ketoglutarát za vzniku L-glutamátu



α-ketoglutarát L-aminokyselina L-glutamát α-ketokyselina



Pyridoxal phosphate (PLP)



Pyridoxamine phosphate

Figure 18-5a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

α-ketoglutarát + alanín ↔ glutamát + pyruvát

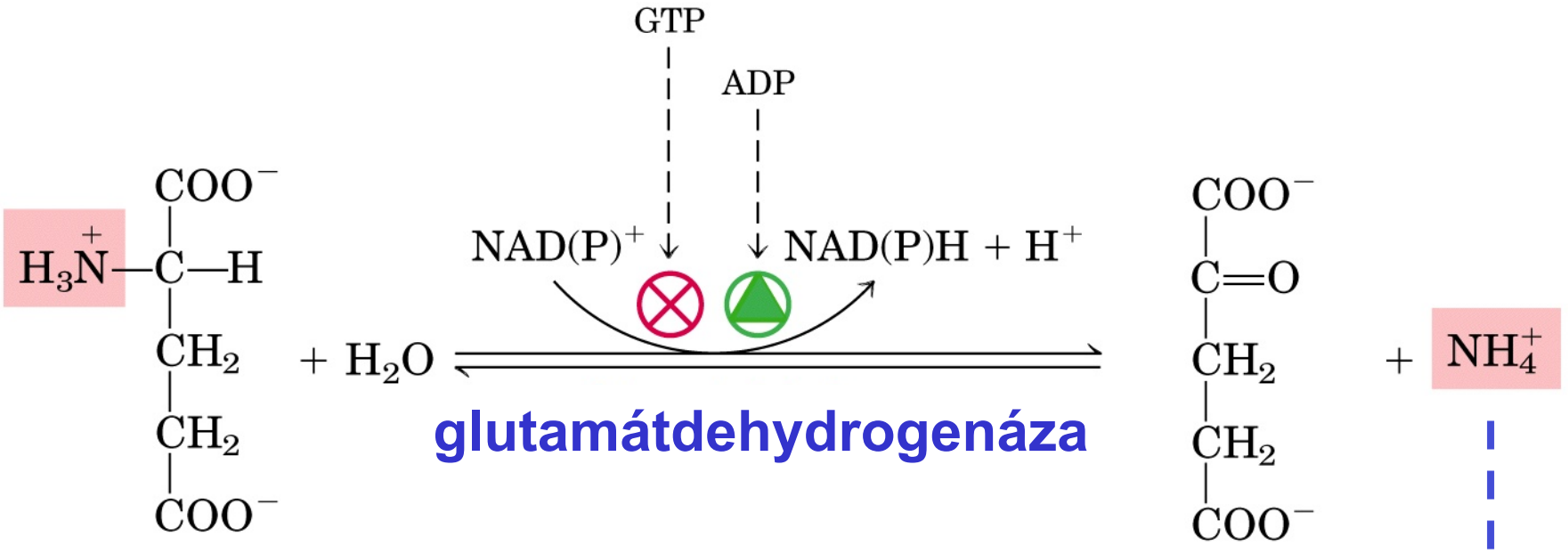
Alanínaminotransferáza (ALT) alebo
glutamát-pyruvát transamináza (GPT)

α-ketoglutarát + aspartát ↔ glutamát + oxalacetát

Aspartátaminotransferáza (AST) alebo
glutamát-oxalacetát transamináza (GOT)

Analýza enzýmových aktivít ALT a AST v krvnom sére slúži ako diagnostický nástroj pre mnohé závažné ochorenia.

2. Odštiepenie aminoskupiny z L-glutamátu oxidačnou deamináciou



glutamát

α-ketoglutarát

-lokalizácia: pečeň, matrix mitochondrií

Močovinový cyklus

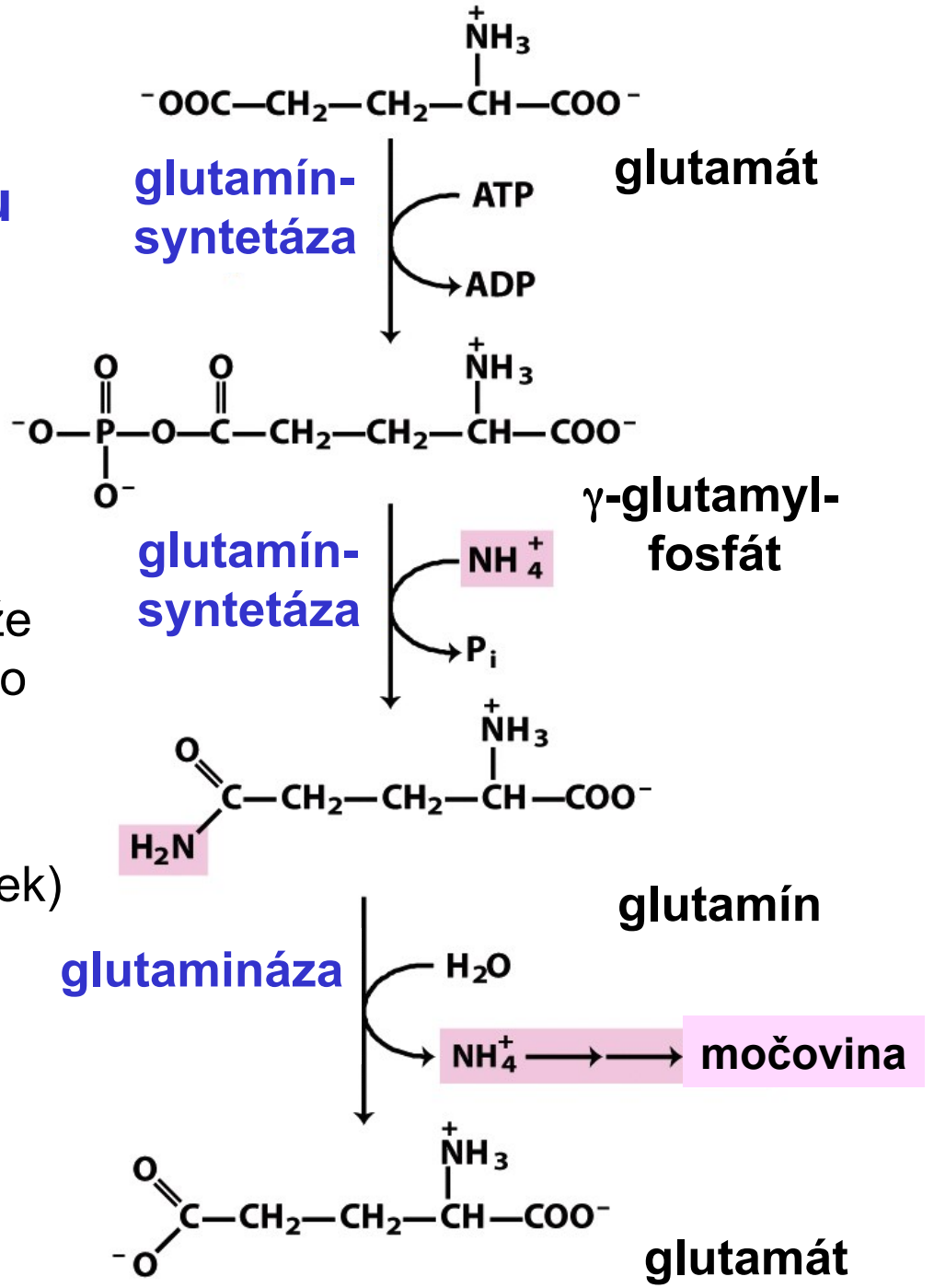
Glutamín je transportovanou formou amoniaku v krvi

-amoniak je pre živočíšne tkanivá toxický

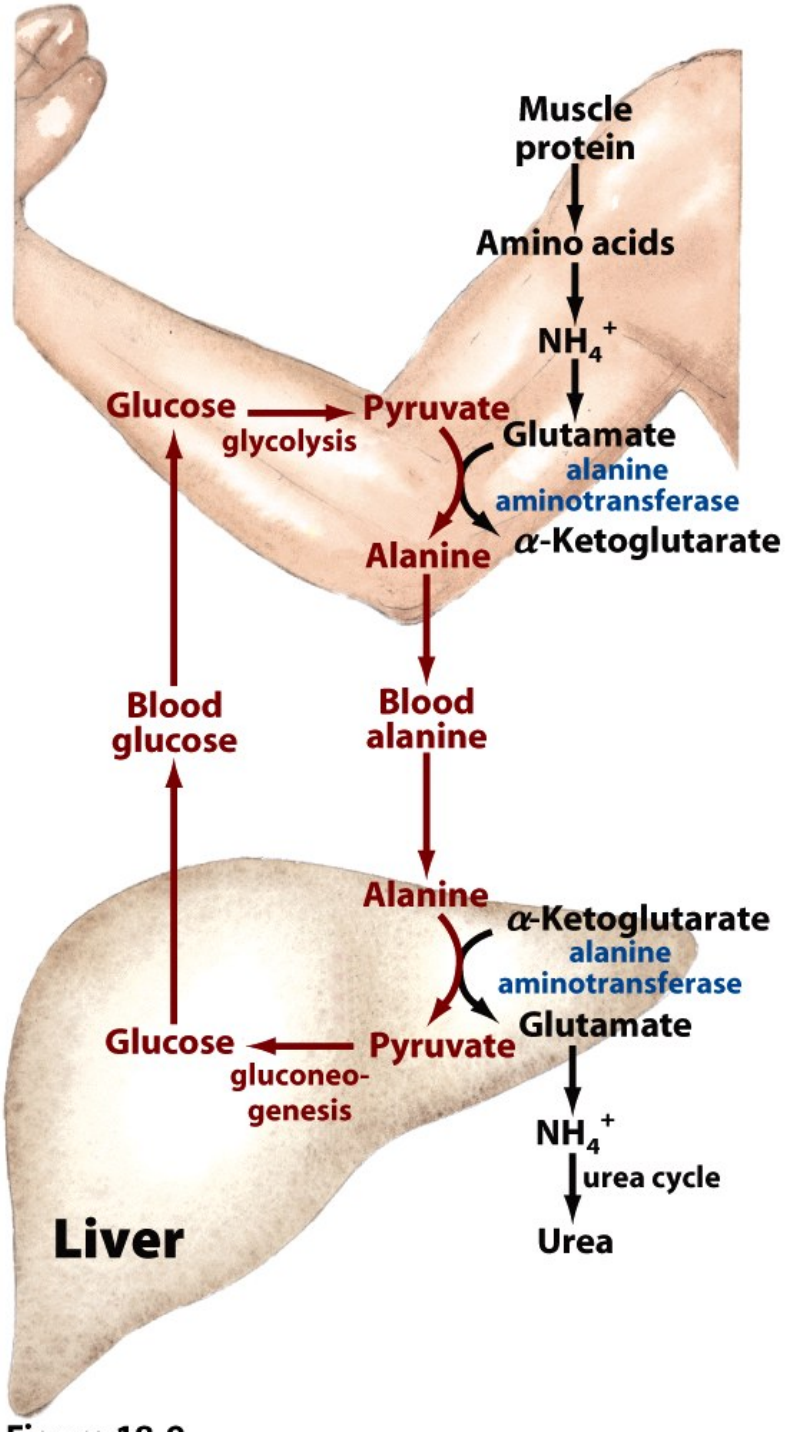
-pred vylúčením do krvi sa naviaže na glutamát za vzniku netoxického glutamínu

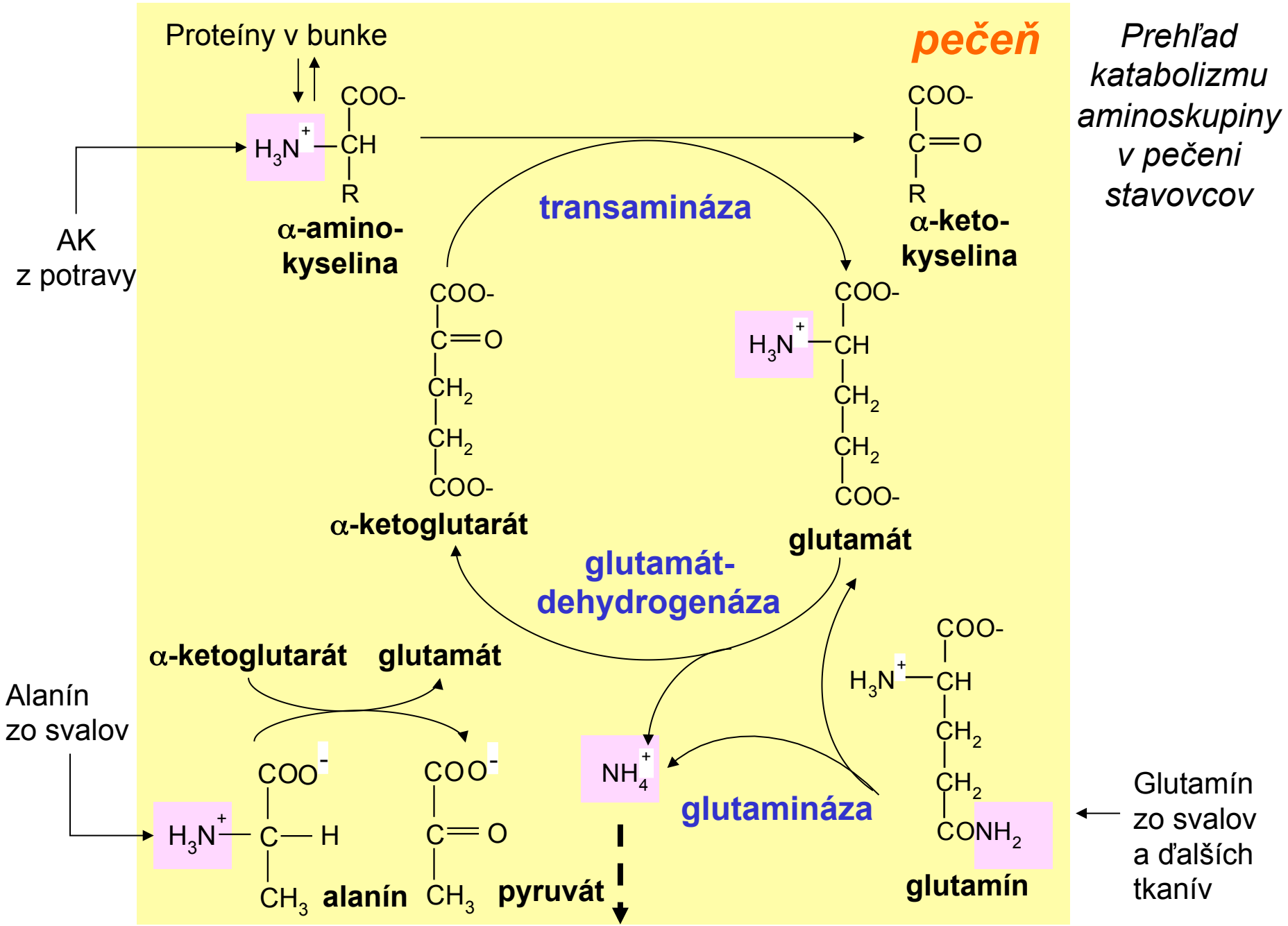
-glutamín sa transportuje do mitochondrií pečene (alebo obličiek)

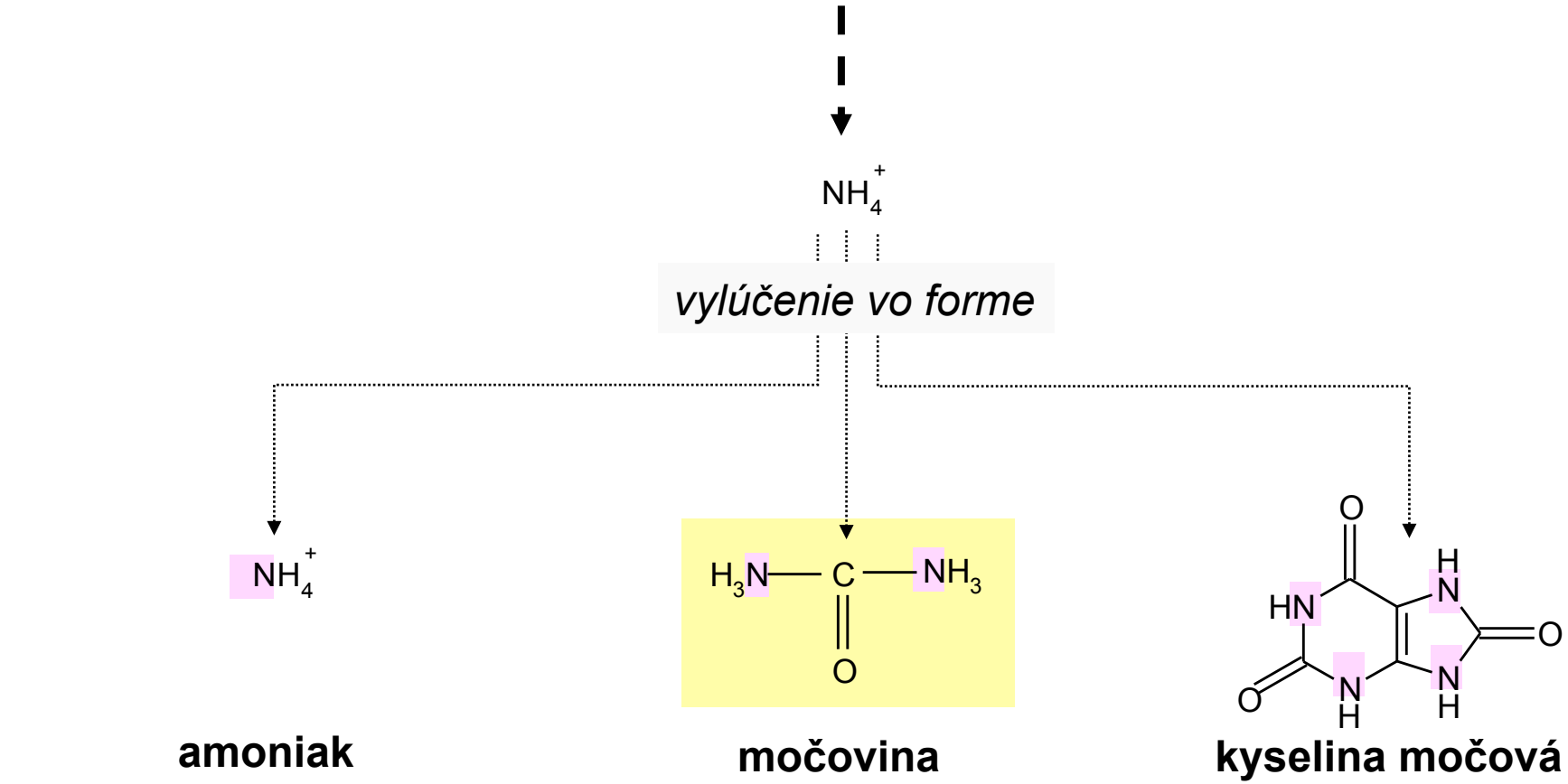
-v pečeni sa z glutamínu uvoľní amoniak, ktorý sa detoxifikuje močovinovom cykle



Alanín prenáša amoniak zo svalov do pečene



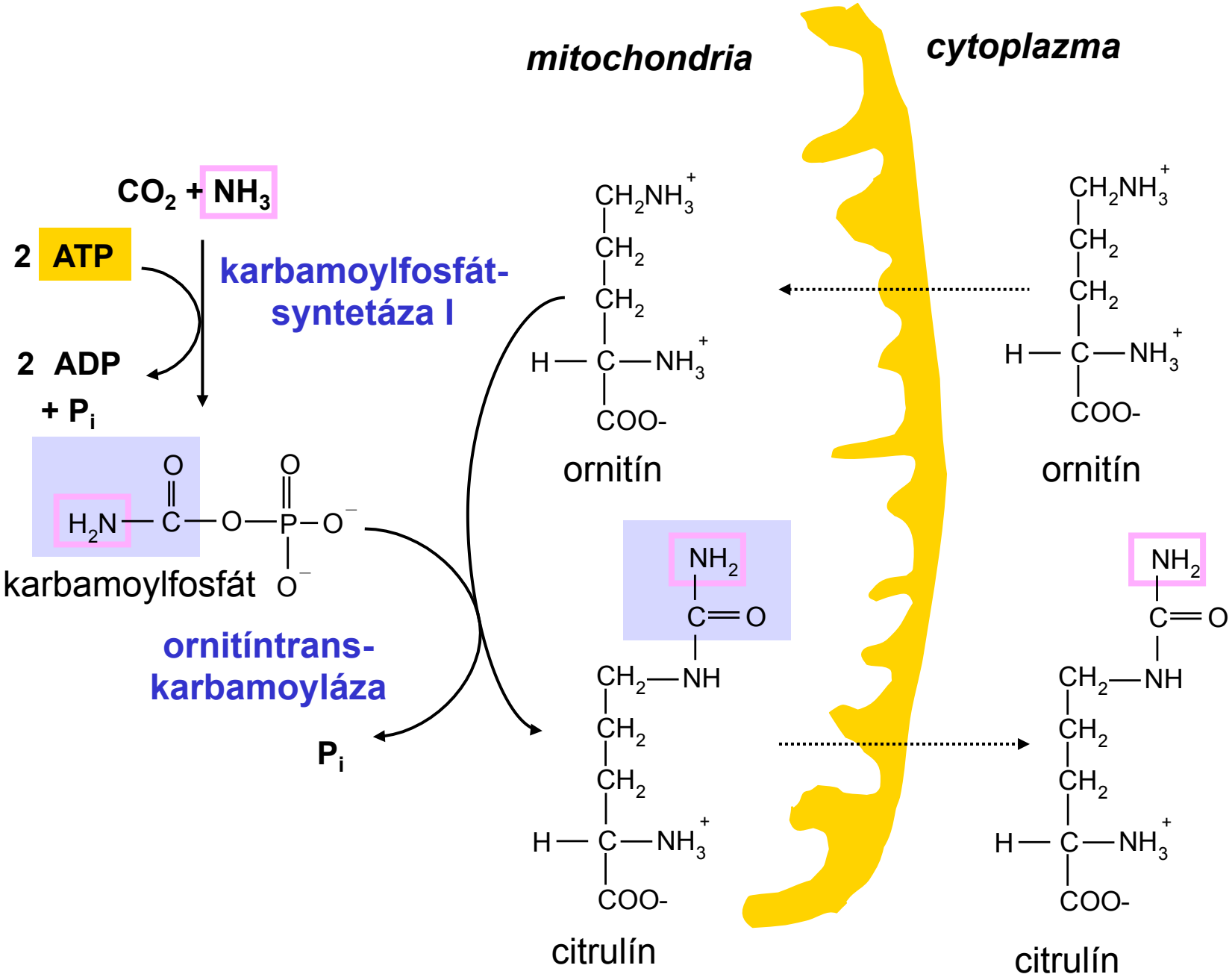

Proteíny v bunke
pečeň
Prehľad katabolizmu aminoskupiny v pečeni stavovcov
AK z potravy
α-amino-kyselina
α-keto-kyselina
transaminása
α-ketoglutarát
glutamát
glutamát-dehydrogenáza
α-ketoglutarát
glutamát
Alanín zo svalov
glutaminása
alanín
pyruvát
glutamín
Glutamín zo svalov a ďalších tkanív

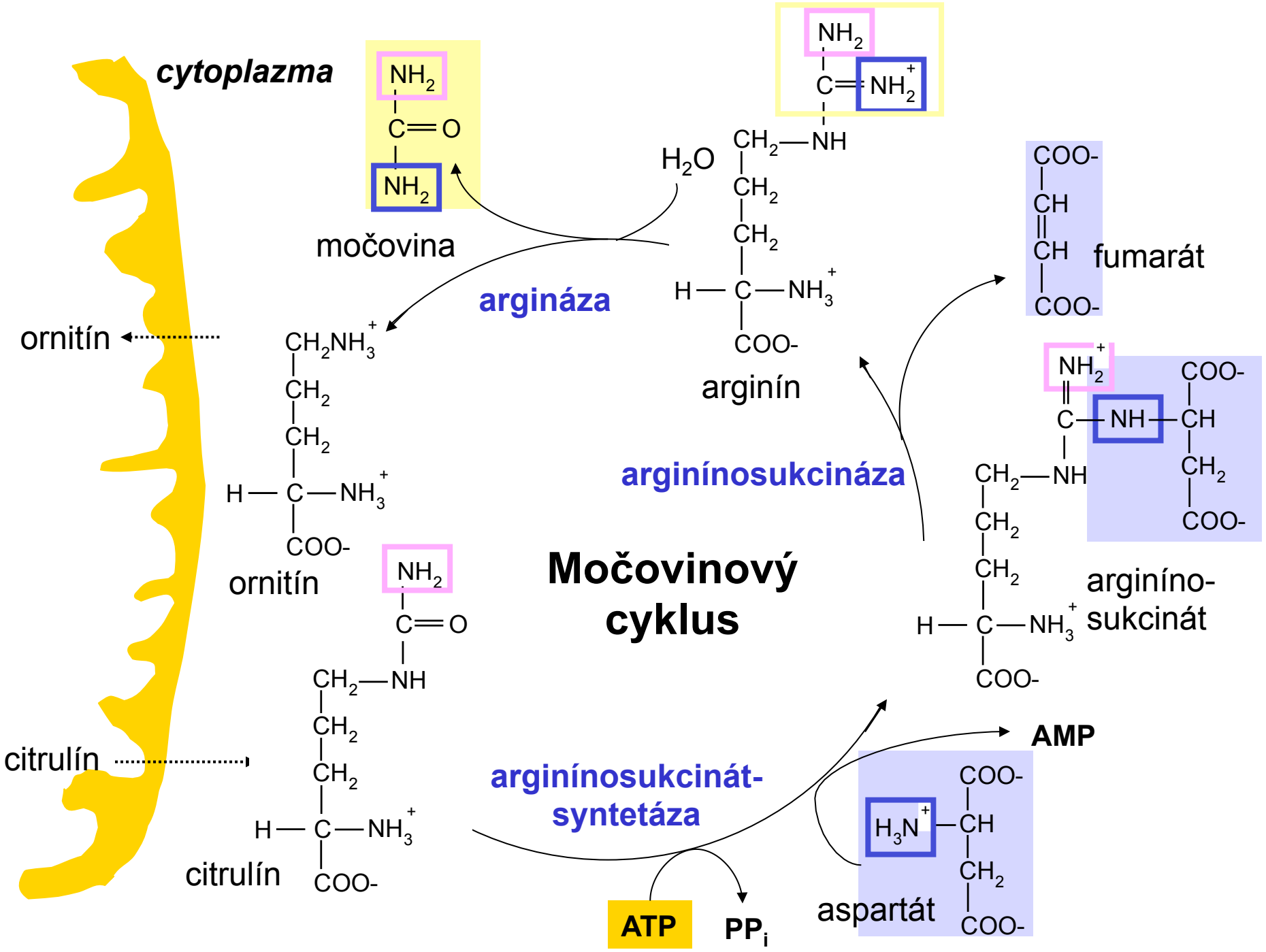


amonotelné živočíchy:
väčšina vodných stavovcov, ako napr. ryby

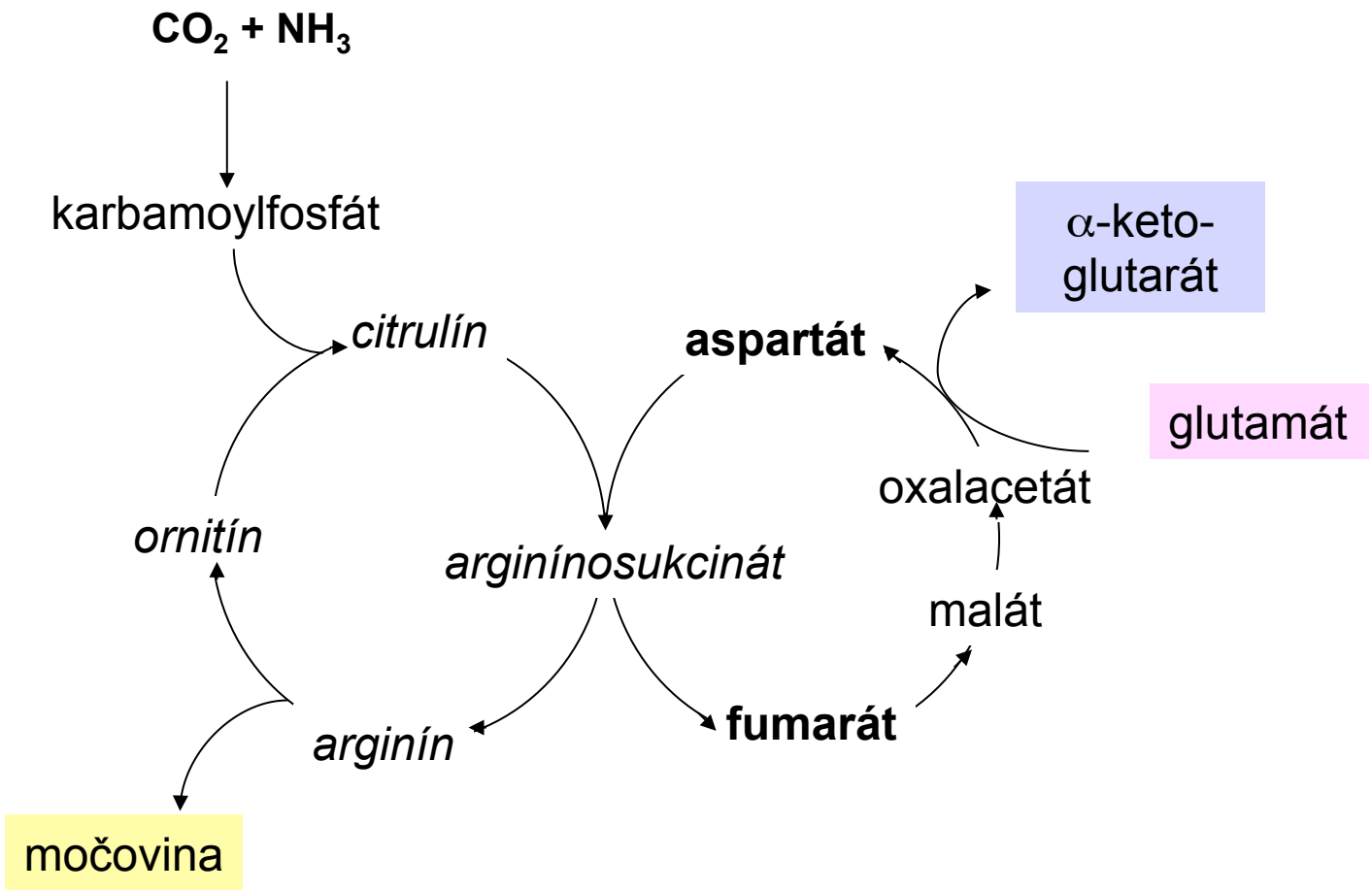
ureotelné živočíchy:
mnohé suchozemské stavovce

urikotelné živočíchy:
vtáky, plazy


mitochondria
cytoplazma
CO2 + NH3
2 ATP
2 ADP
+ Pi
karbamoylfosfát-
syntetáza I
karbamoylfosfát
ornitín
ornitín
ornitíntrans-
karbamoyláza
Pi
citrulín
citrulín


cytoplazma
močovina
H2O
arginín
argináza
ornitín
ornitín
citrulín
citrulín
Močovinový cyklus
fumarát
arginínosukcináza
arginíno-sukcinát
AMP
arginínosukcinát-syntetáza
ATP
PPi
aspartát

Prepojenie medzi močovinovým cyklom a citrátovým cyklom



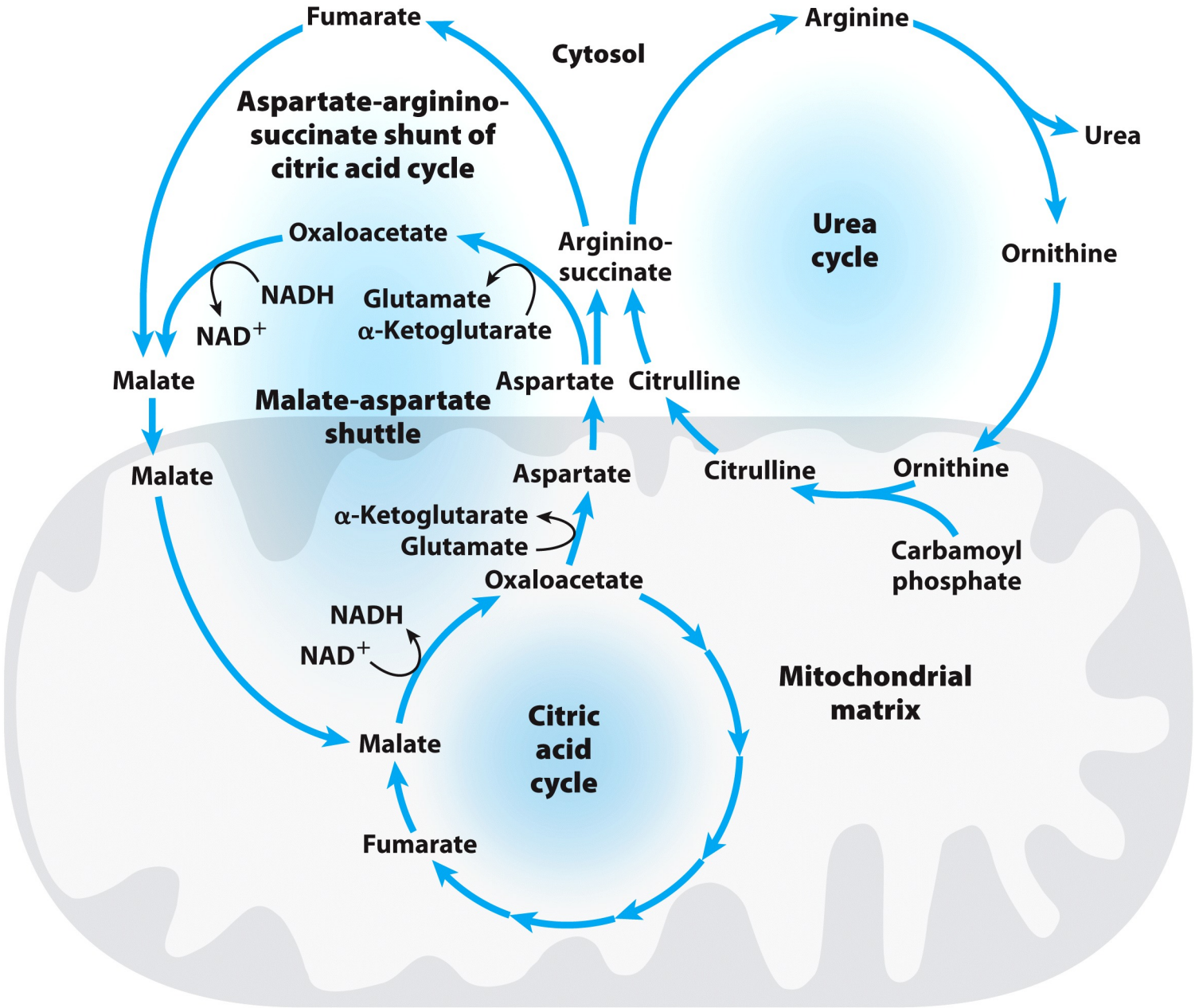
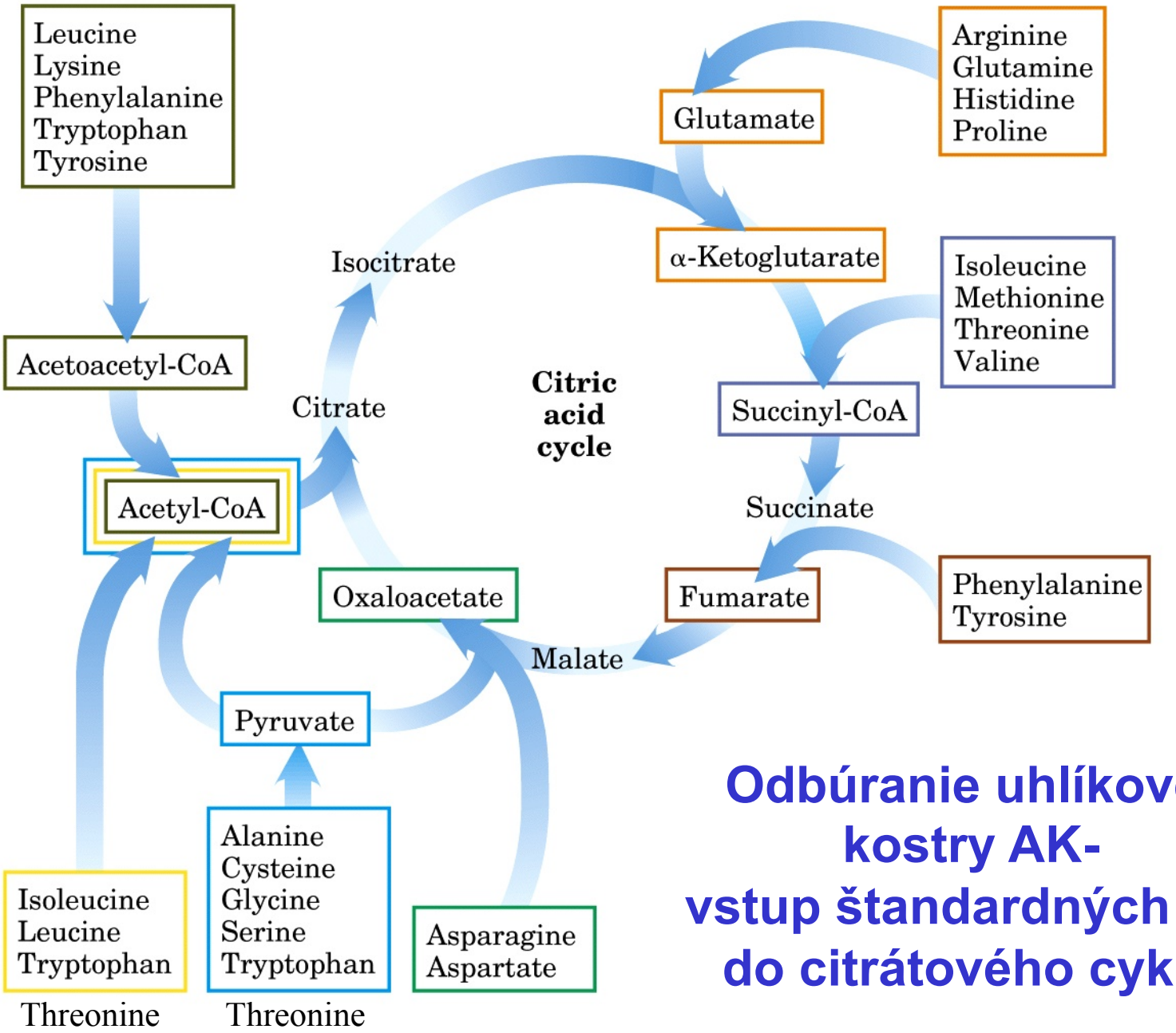


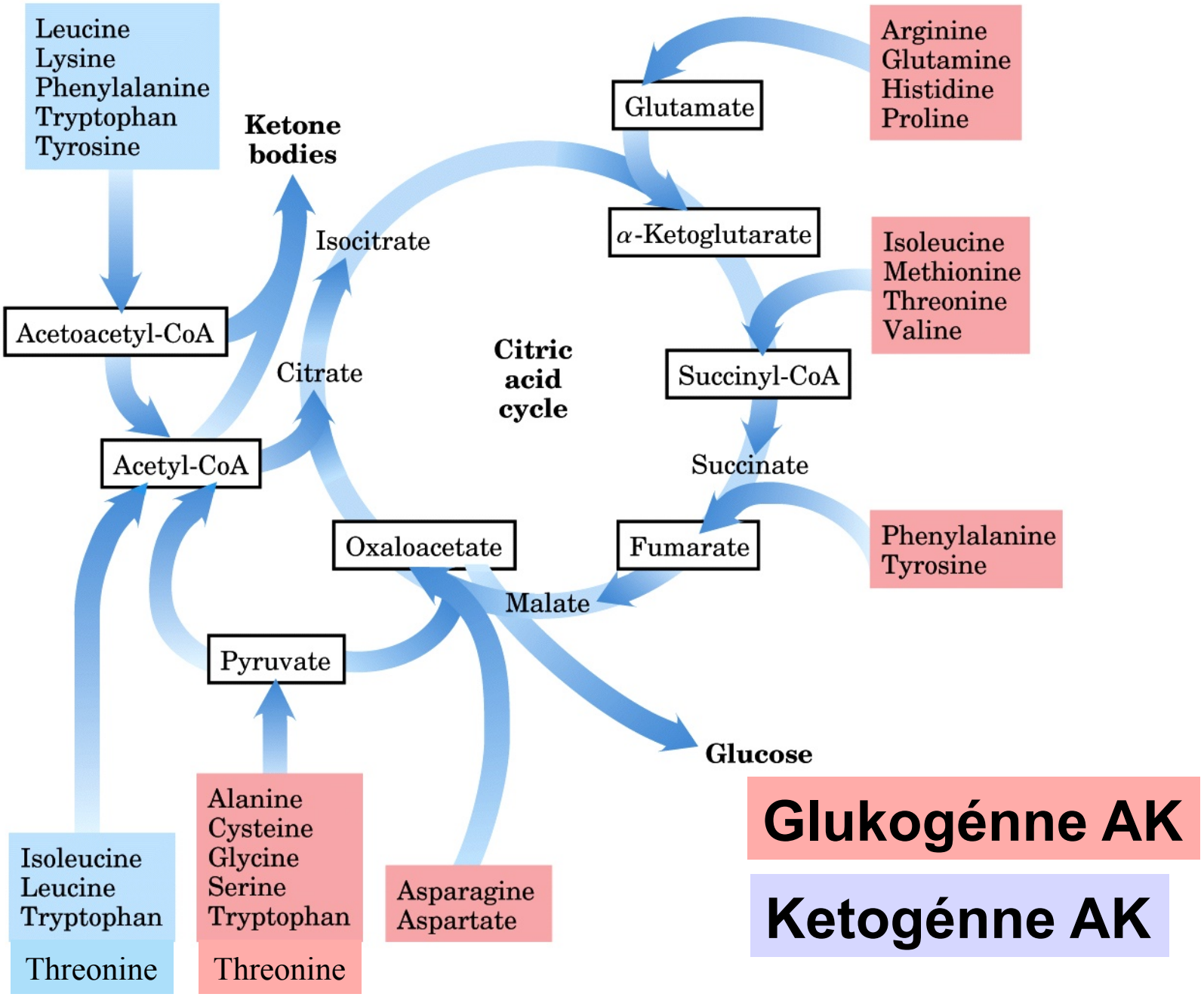
Figure 18-12
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition



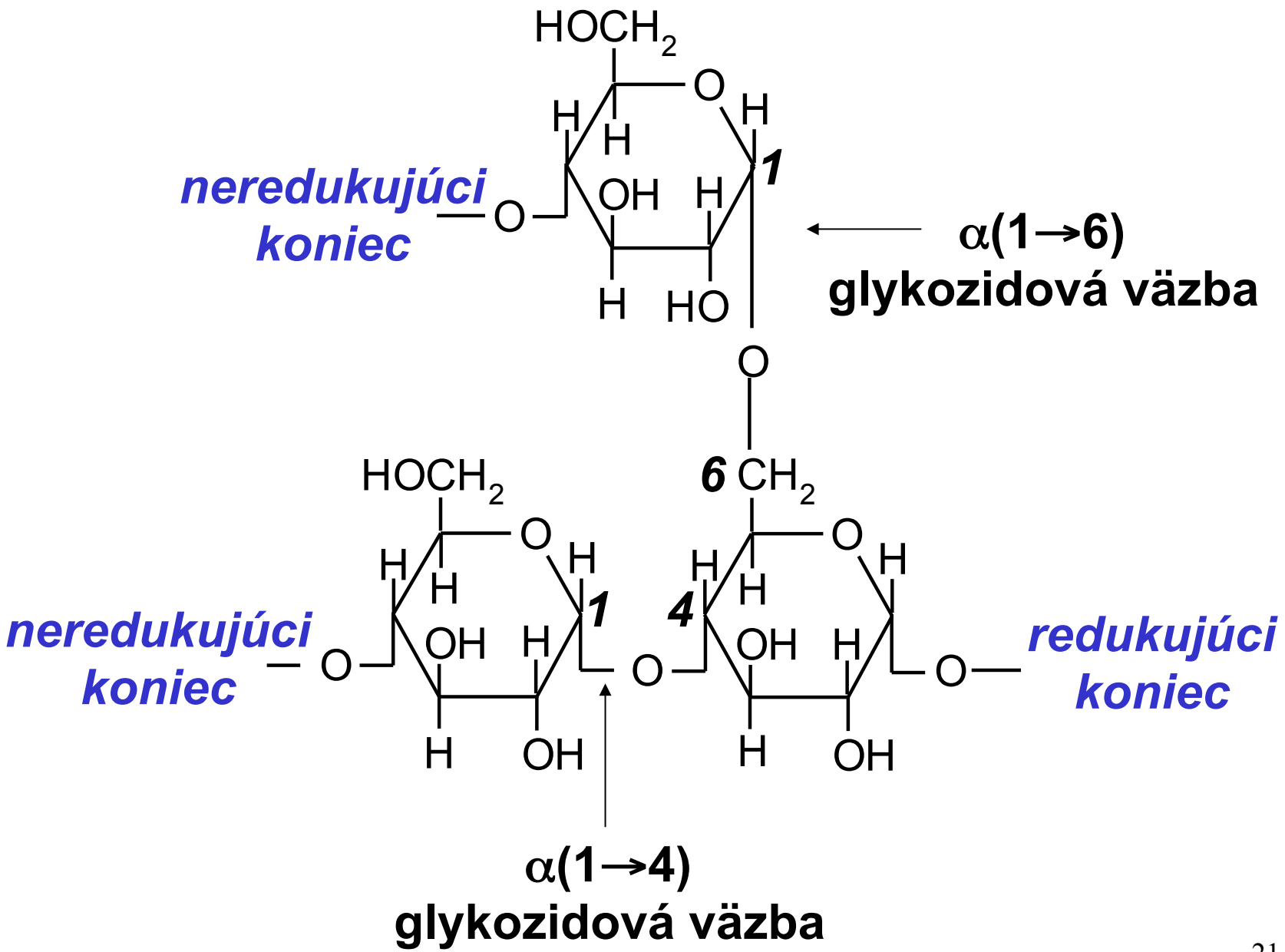
Odbúranie uhlíkovej kostry AK- vstup štandardných AK do citrátového cyklu

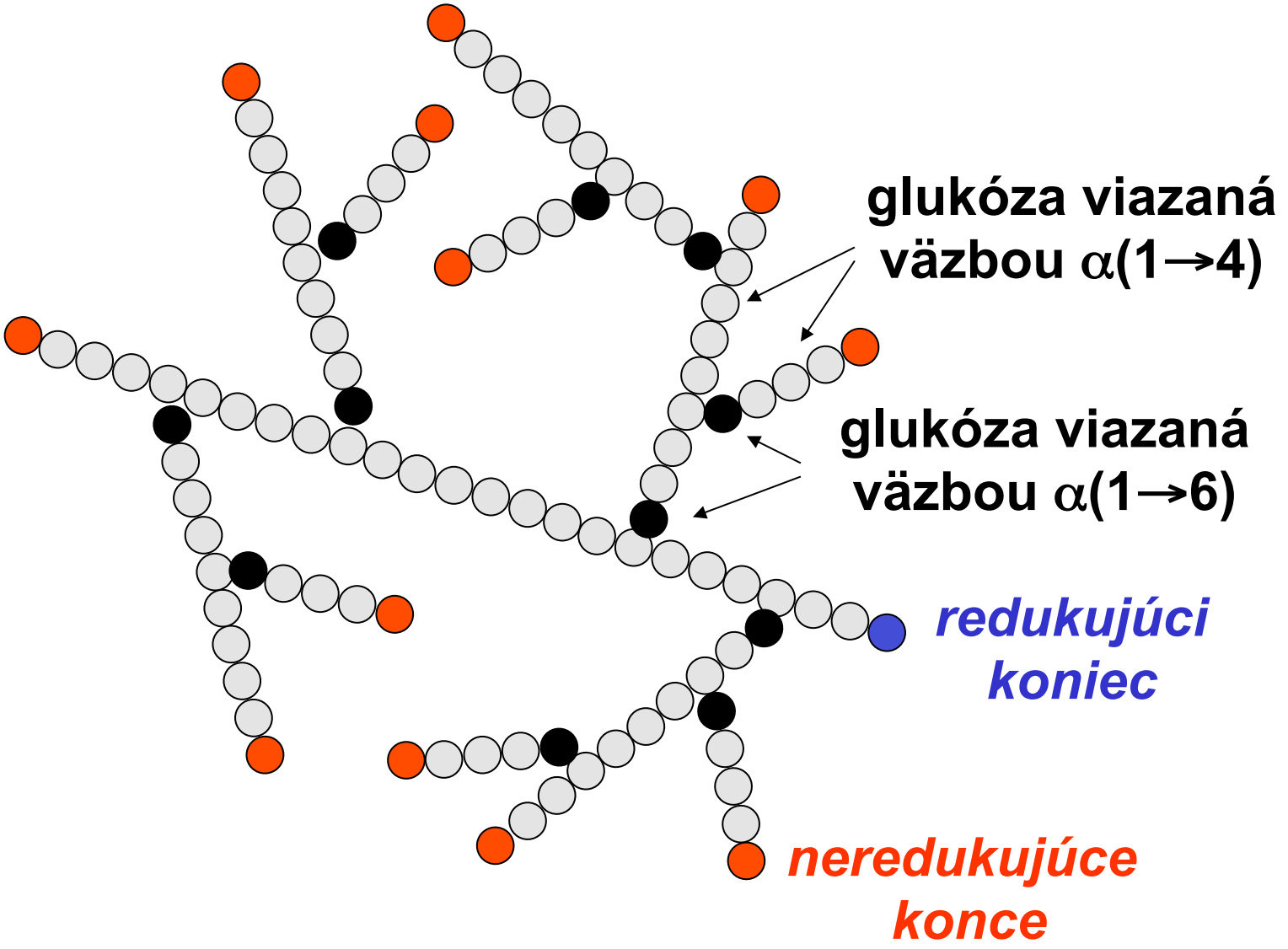
Niektoré AK sa môžu premeniť na glukózu, iné na ketolátky

- **Glukogénne AK** – odbúrané na pyruvát, α-ketoglutarát, sukcinyl-CoA, fumarát a/alebo oxalacetát
- **Ketogénne AK** – odbúrané na acetoacetyl-CoA a /alebo acetyl-CoA
- 5 AK sú glukogénne aj ketogénne (Trp, Phe, Tyr, Thr, Ile)
- 2 AK sú výhradne ketogénne (Leu, Lys)


Leucine
Lysine
Phenylalanine
Tryptophan
Tyrosine
Ketone bodies
Arginine
Glutamine
Histidine
Proline
Glutamate
Isocitrate
α-Ketoglutarate
Isoleucine
Methionine
Threonine
Valine
Acetoacetyl-CoA
Citrate
Citric acid cycle
Succinyl-CoA
Acetyl-CoA
Succinate
Oxaloacetate
Fumarate
Phenylalanine
Tyrosine
Malate
Pyruvate
Glucose
Isoleucine
Leucine
Tryptophan
Threonine
Alanine
Cysteine
Glycine
Serine
Tryptophan
Threonine
Asparagine
Aspartate
Glukogénne AK
Ketogénne AK

Metabolizmus glykogénu u živočíchov a jeho regulácia


HOCH2
O
H
H
H
1
OH
H
O
H
HO
neredukujúci koniec
α(1→6) glykozidová väzba
O
6 CH2
HOCH2
O
H
H
H
1
OH
H
O
H
OH
neredukujúci koniec
4
O
redukujúci koniec
α(1→4) glykozidová väzba


glukóza viazaná väzbou α(1→4)
glukóza viazaná väzbou α(1→6)
redukujúci koniec
neredukujúce konce

Glykogén

- 10% hmotnosti pečene
- 1-2% hmotnosti svalu
- Uložený v glykogénových granuliach
  - Základná tzv. β-častica má
    - priemer 21 nm
    - 55 000 glukózových monomérov
    - 2000 neredukujúcich koncov
  - 20-40 β-častíc sa spája do α-roziet
  - Pri cca 24 hod hladovaní sa α-rozety spotrebujú
  - Obsahujú aj enzýmy pre degradáciu a syntézu glykogénu a ich reguláciu

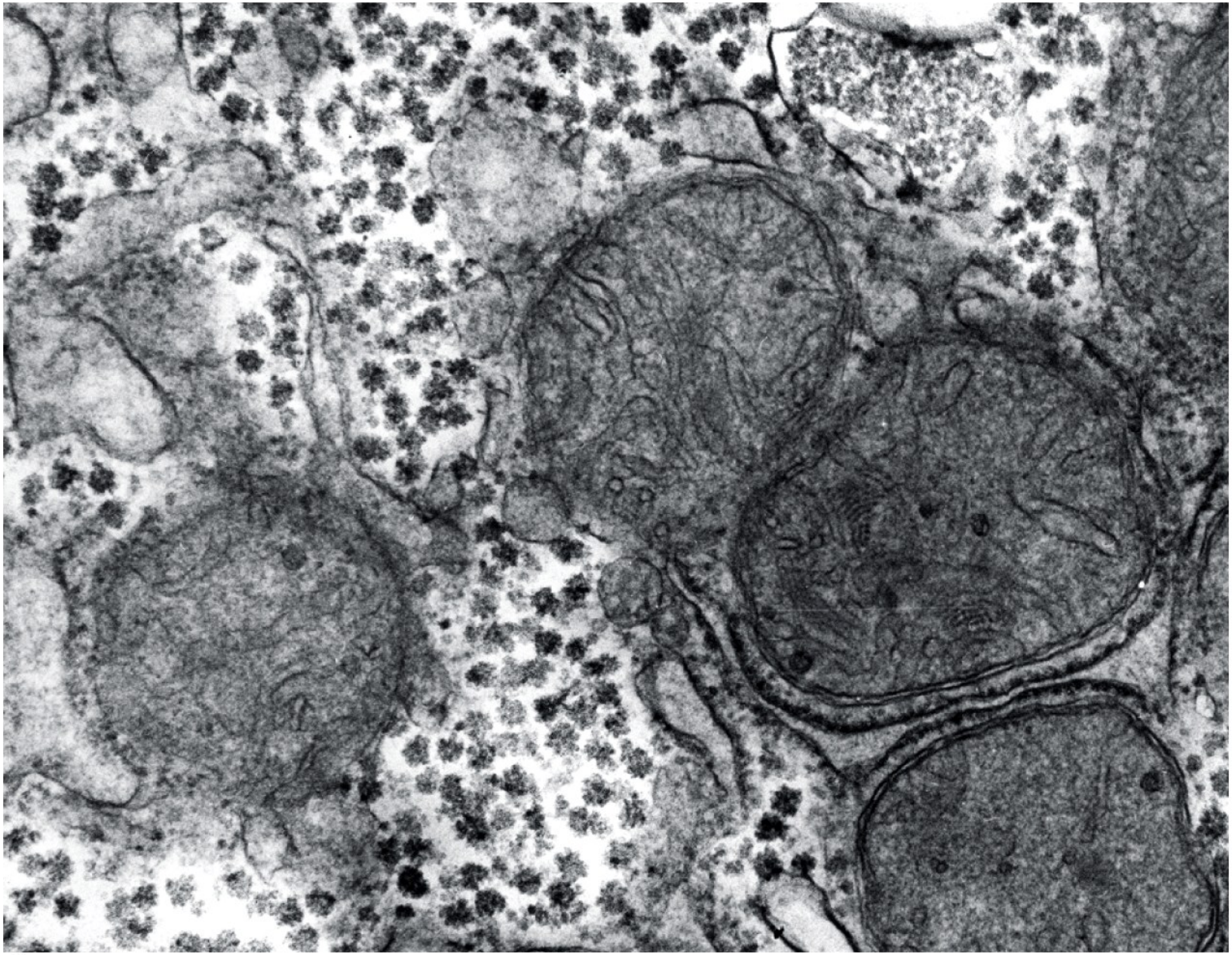


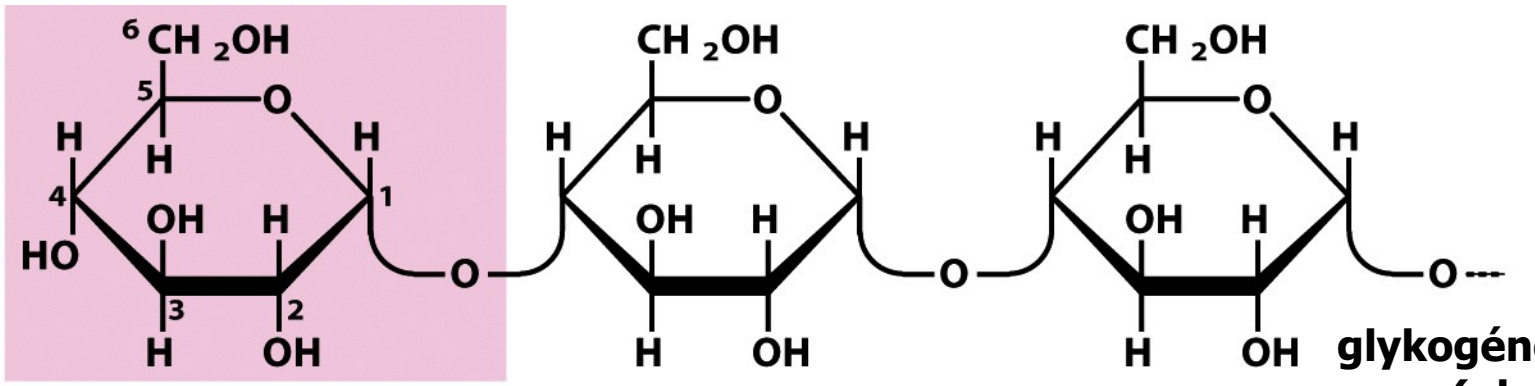
Figure 15-24
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

Glykogénové granuly v hepatocytoch

Degradácia glykogénu

- 3 enzýmy
  - Glykogénfosforyláza
  - Enzým odstraňujúci vetvenie [má 2 aktivity
    - transferázovú a $\alpha(1\rightarrow6)$glukozidázovú]
  - fosfoglukomutáza

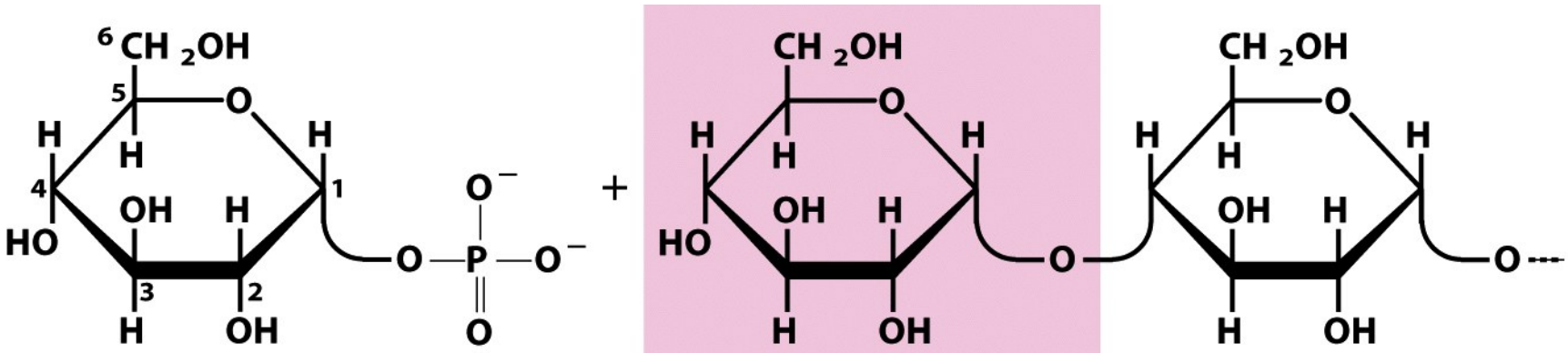
neredukujúci koniec



glykogénový reťazec
$(glukóza)_n$

P_i **glykogénfosforyláza**

neredukujúci koniec

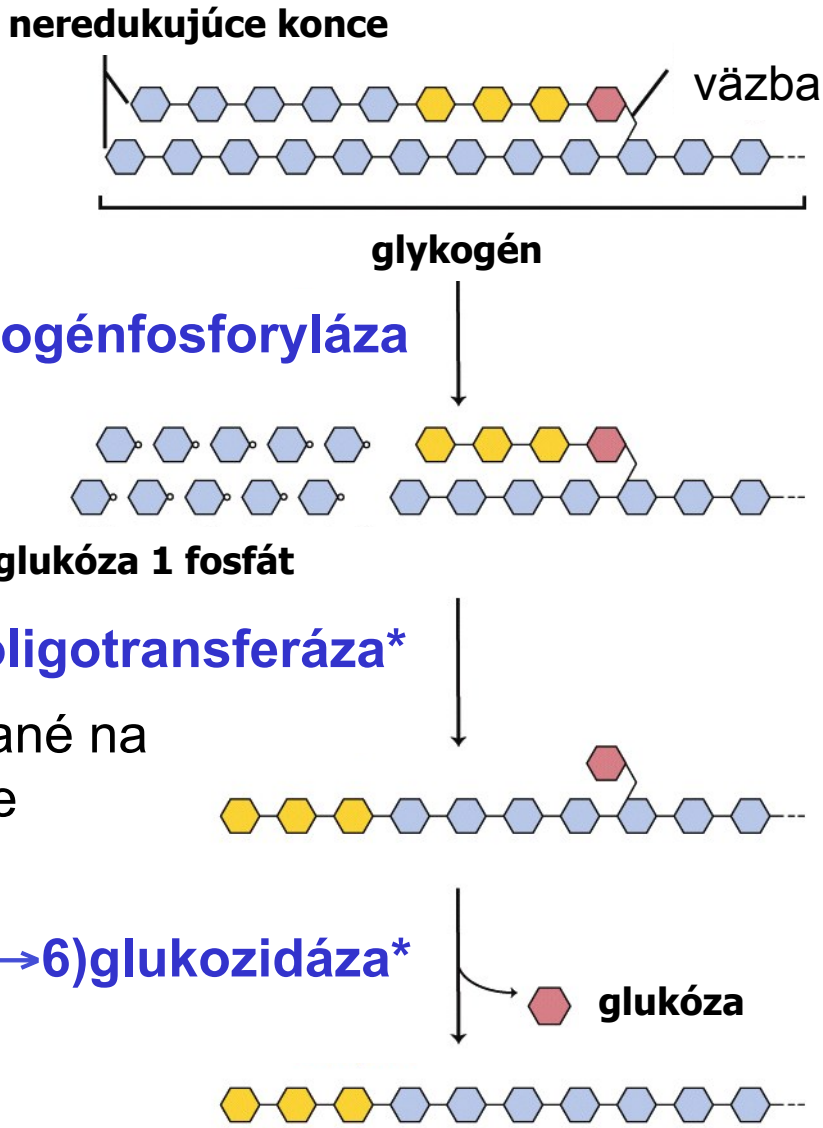


glukóza 1 fosfát

glykogén skrátený o jeden zvyšok $(glukóza)_{n-1}$

Figure 15-25
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

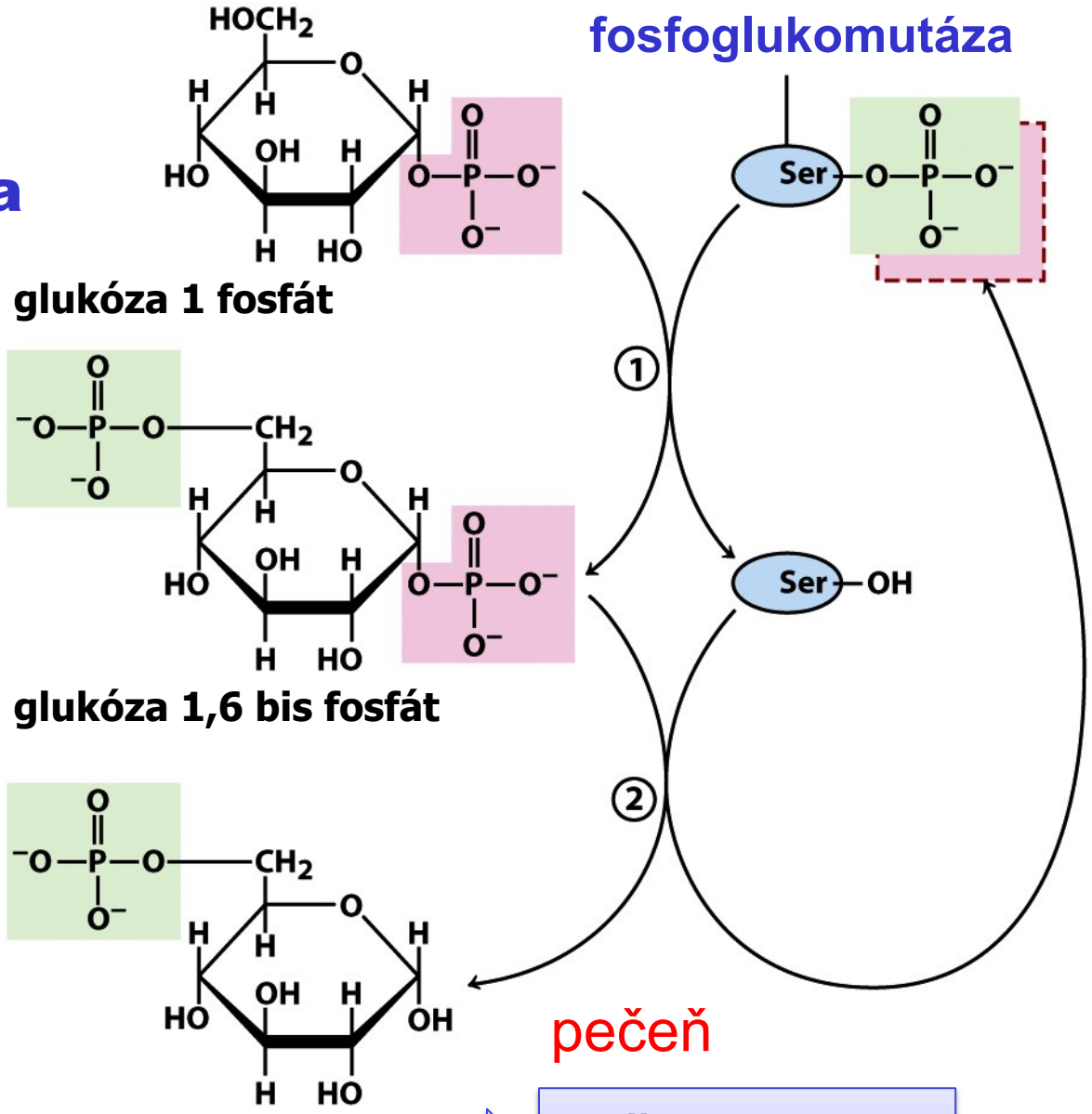
FOSFOROLYTICKÉ ŠTIEPENIE



*aktivity sú lokalizované na jednom enzýme

Figure 15-26
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

Premena Glc-1-P na Glc-6-P → fosfoglukomutáza



sval

glykolýza

pečeň

odštiepenie P, uvoľnenie Glc

Figure 15-27
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

Hydrolýza Glc-6-P v ER v pečeni

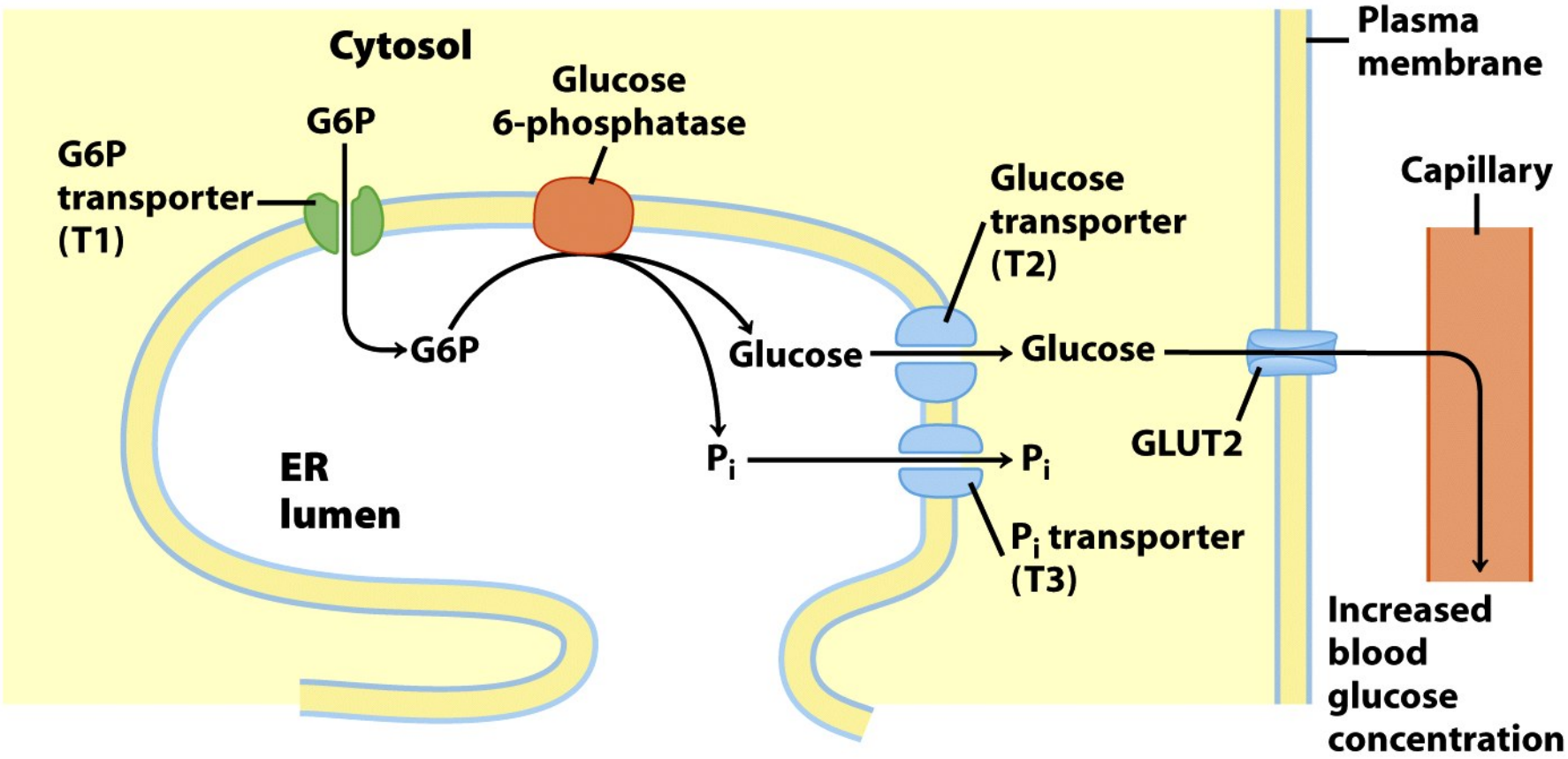
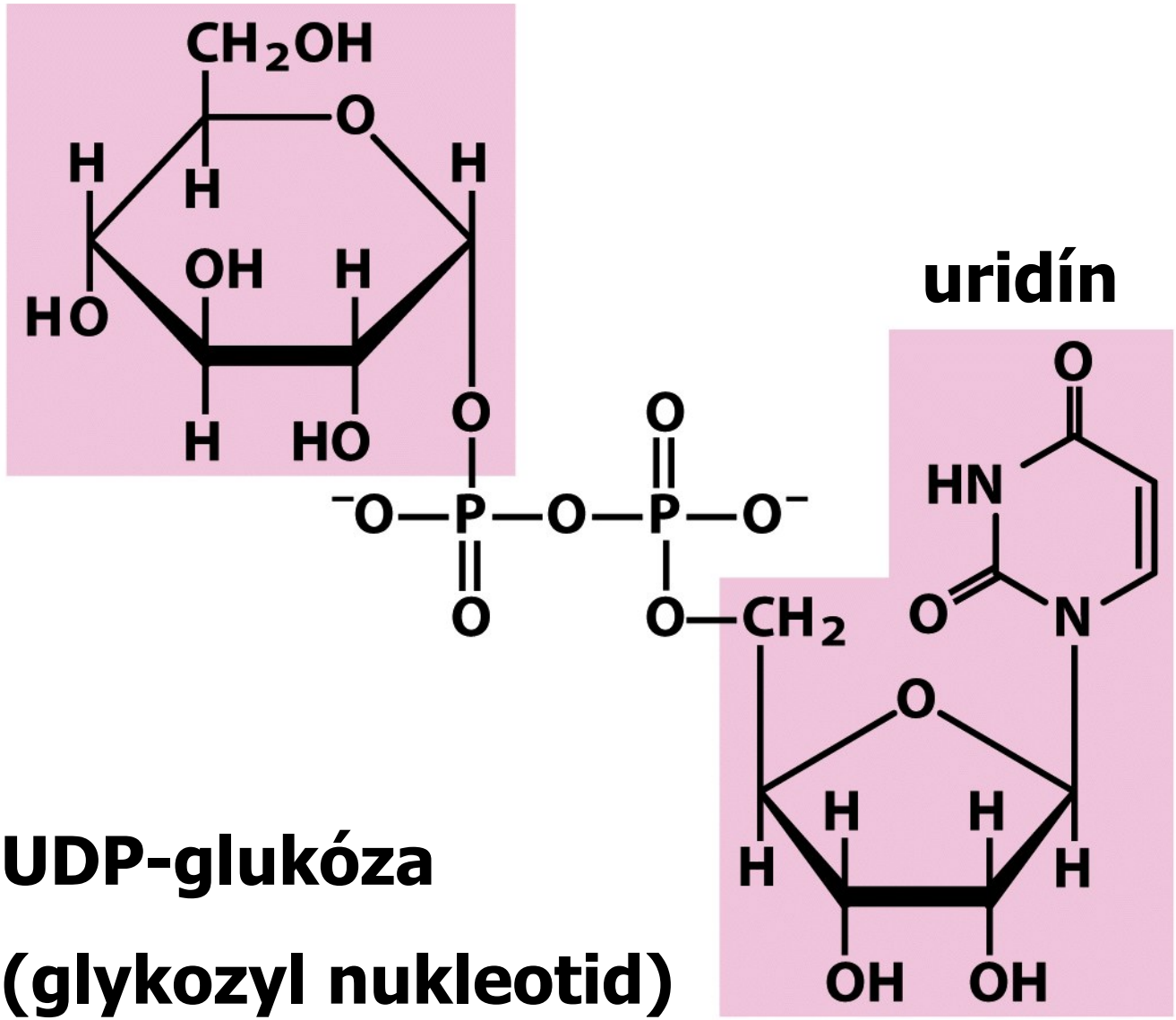


Figure 15-28
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

Syntéza glykogénu

- 3 kroky
  - Syntéza aktivovaného prekurzora – UDP-glukózy
  - Syntéza lineárneho reťazca
  - Vetvenie

D-glukozylová skupina



UDP-glukóza

(glykozyl nukleotid)

Unnumbered 15 p597b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

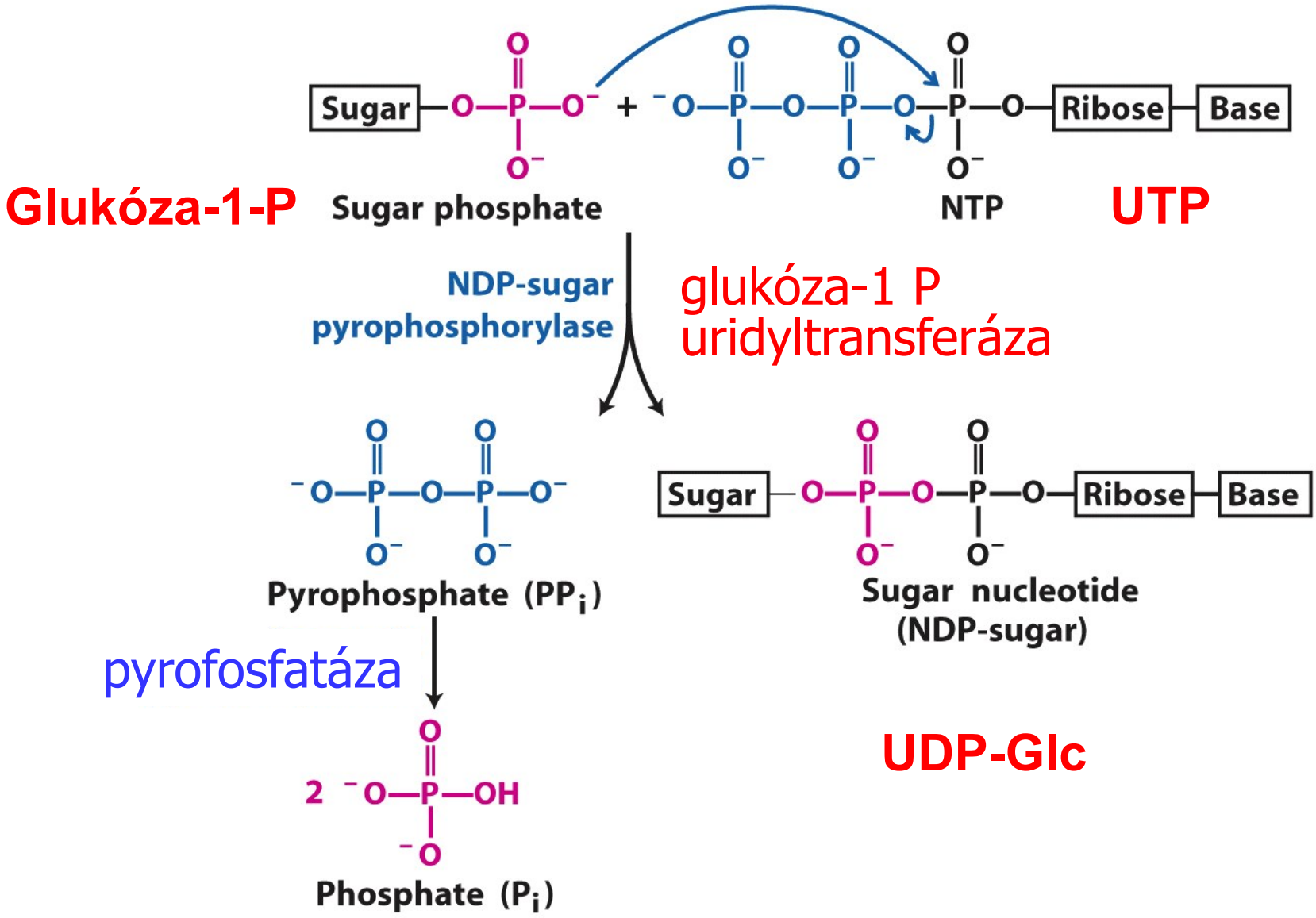


Figure 15-29
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

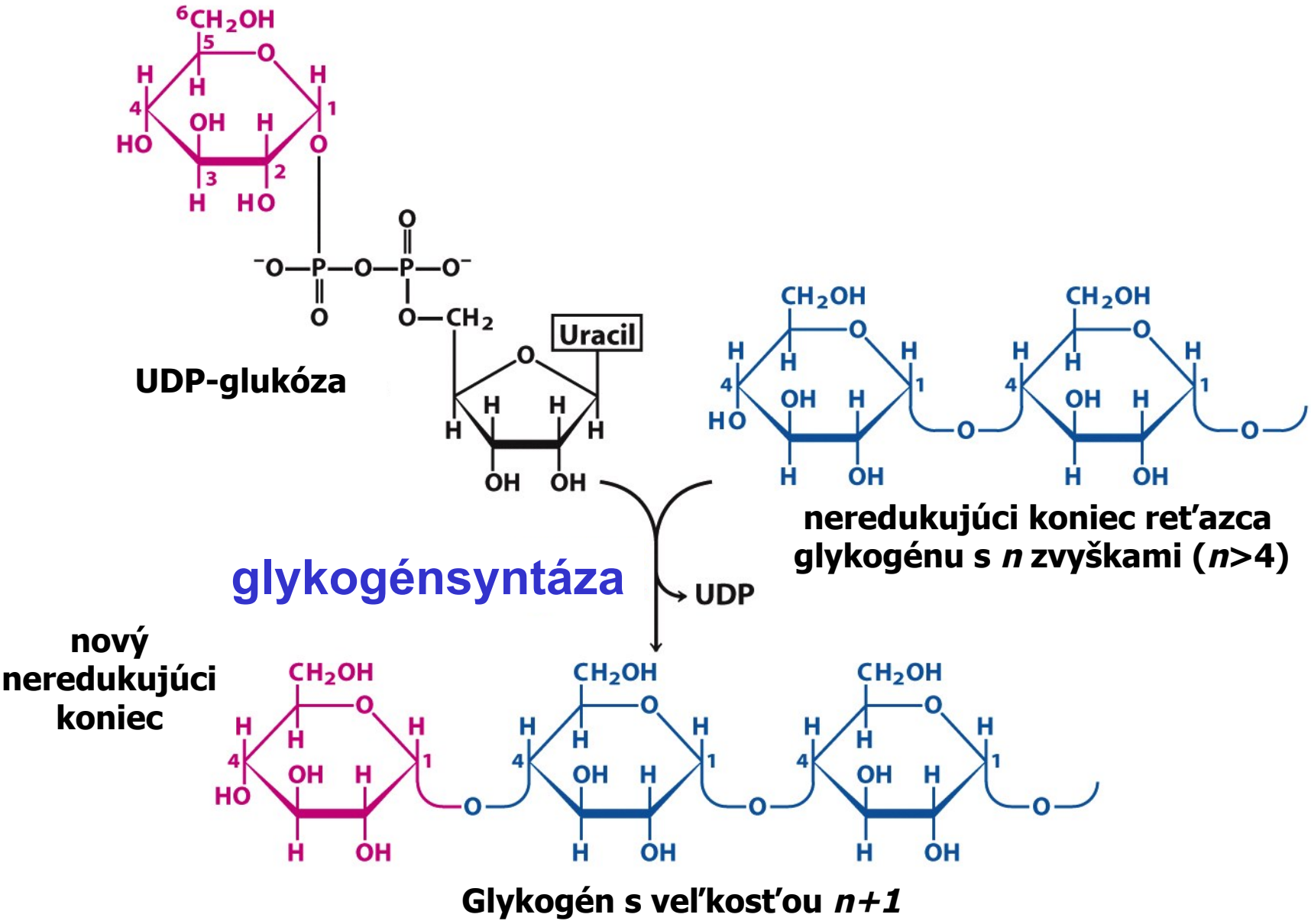


Figure 15-30
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

Glykogenín – iniciátor syntézy glykogénu

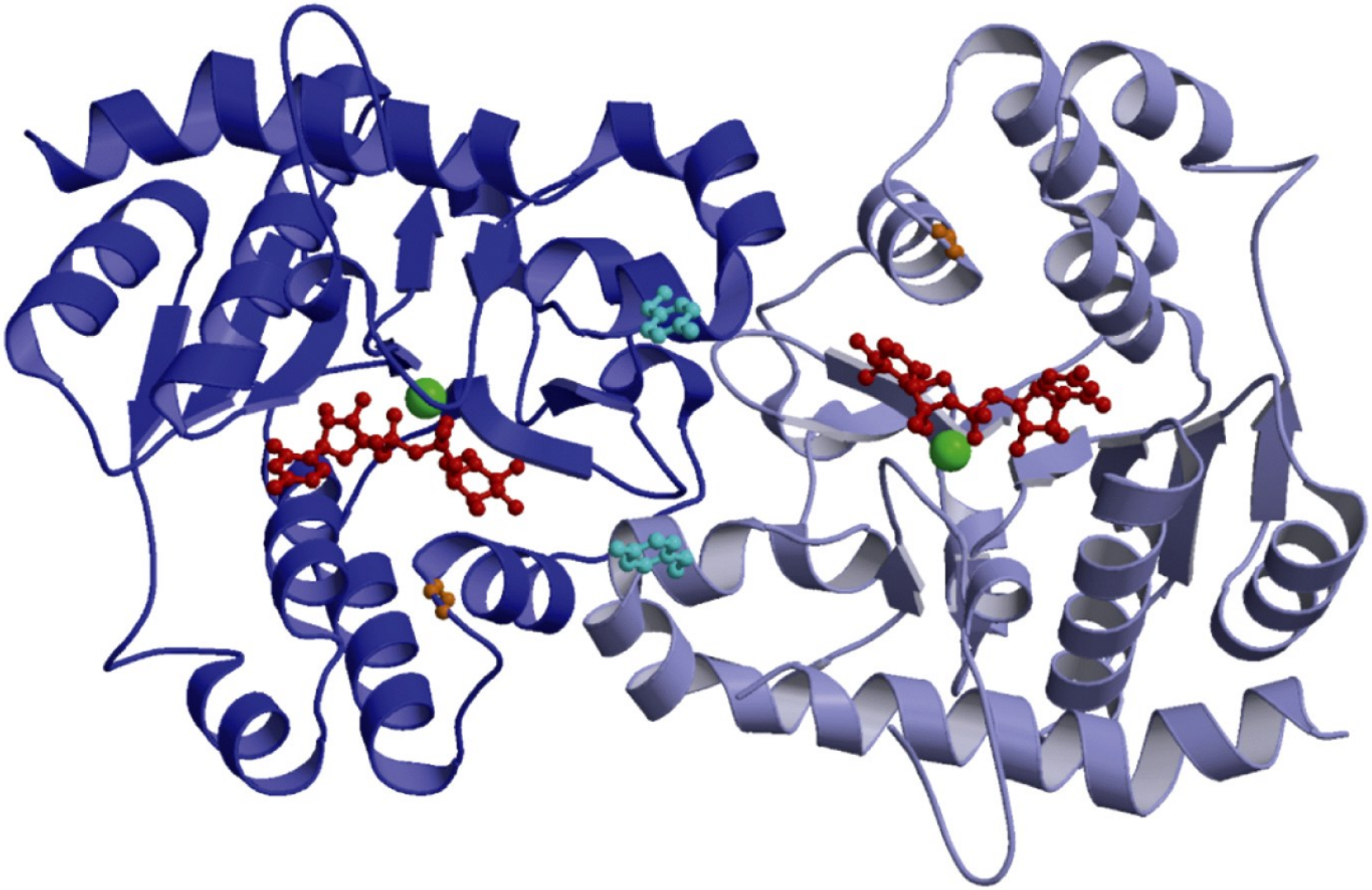
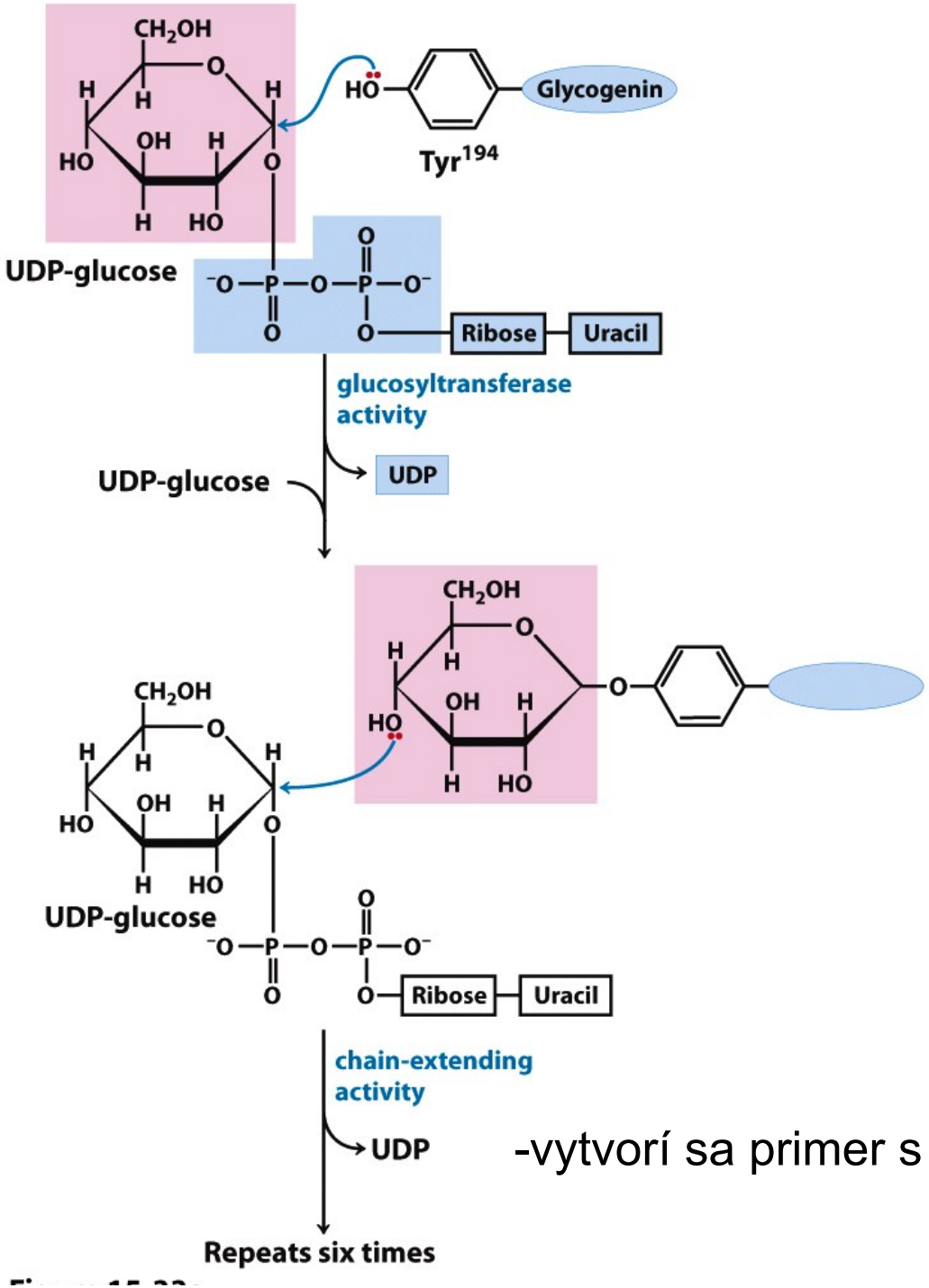


Figure 15-32
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition



-vytvorí sa primer s dĺžkou 8 Glc

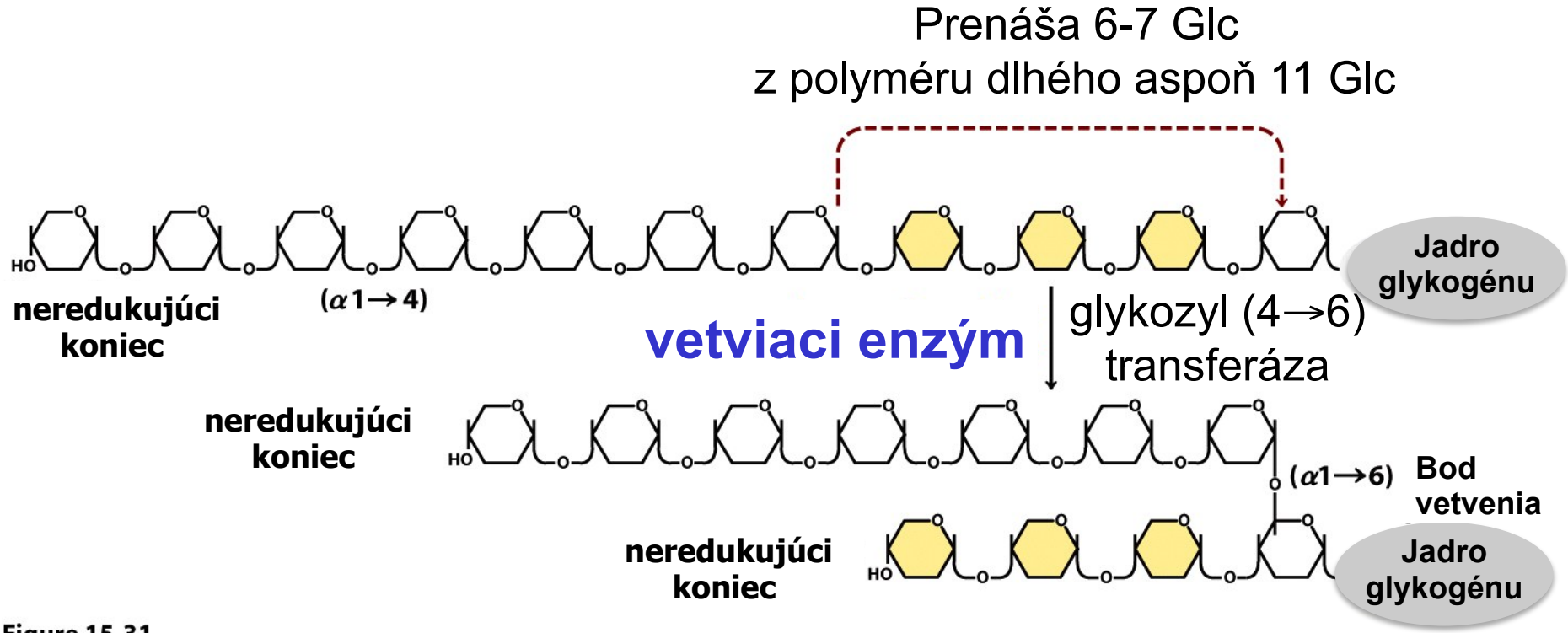
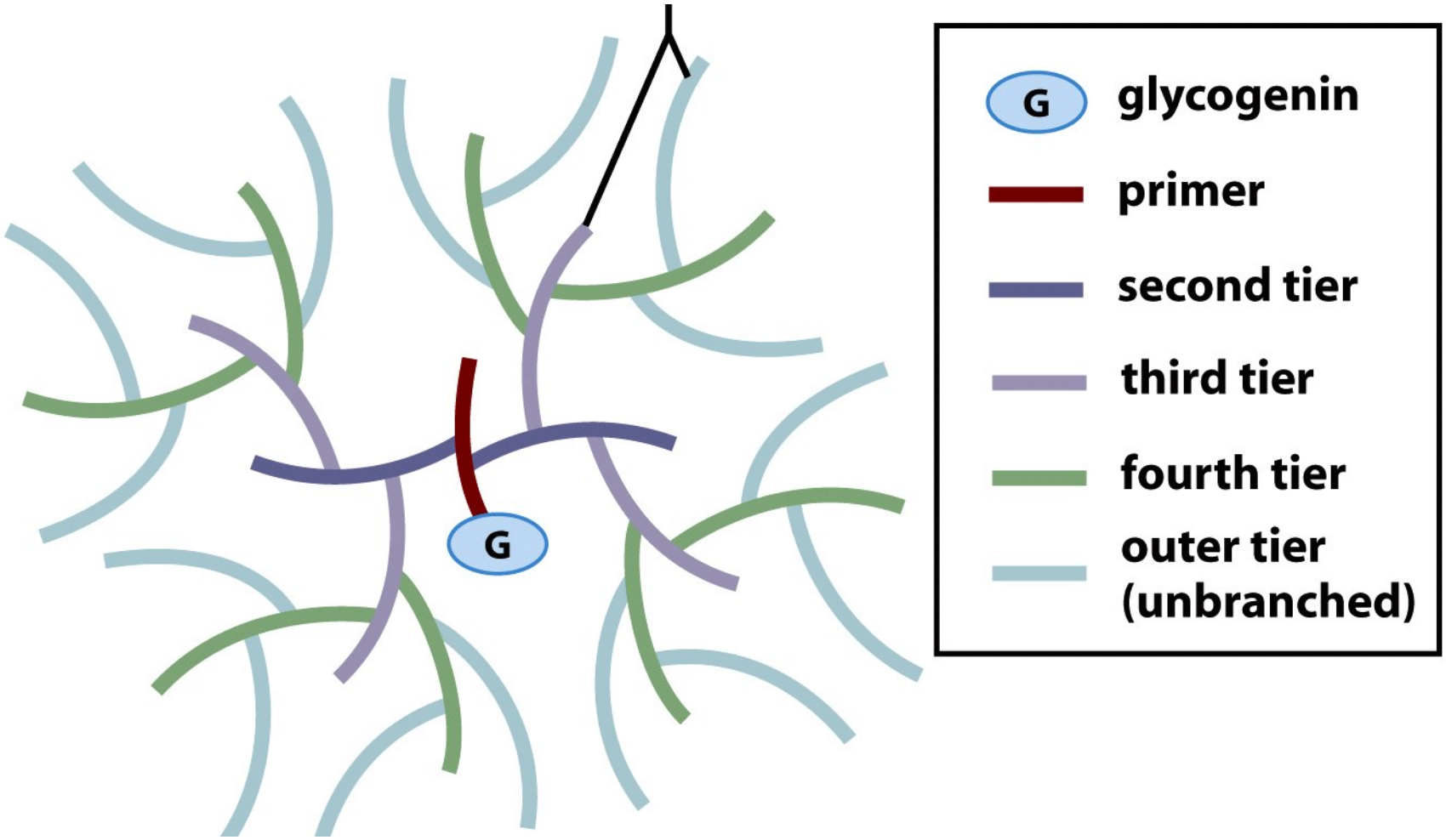


Figure 15-31
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

Každý reťazec má 12 až 14 zvyškov glukózy



V zrelej častici glykogénu je 12 vrstiev;
je to cca 55 000 Glc zvyškov, $M_r \sim 1 \times 10^7$

Regulácia degradácie a syntézy glykogénu

- Hormonálna – inzulín, glukagón, adrenalín
- Kovalentná modifikácia – fosforylácia, defosforylácia
- Alosterická modifikácia – efektory Glc, Glc6P, AMP, ATP

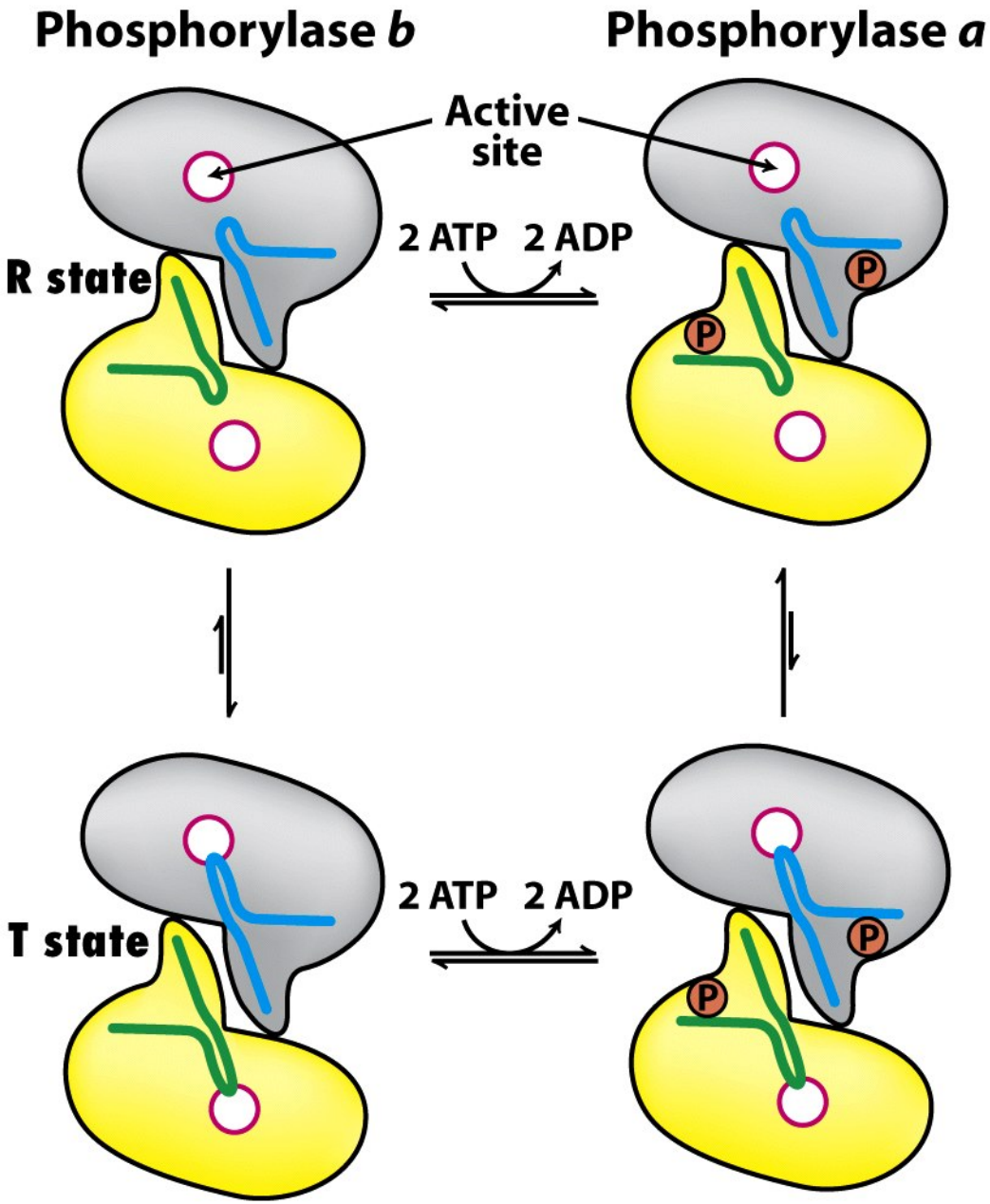


Figure 21-10
Biochemistry, Sixth Edition

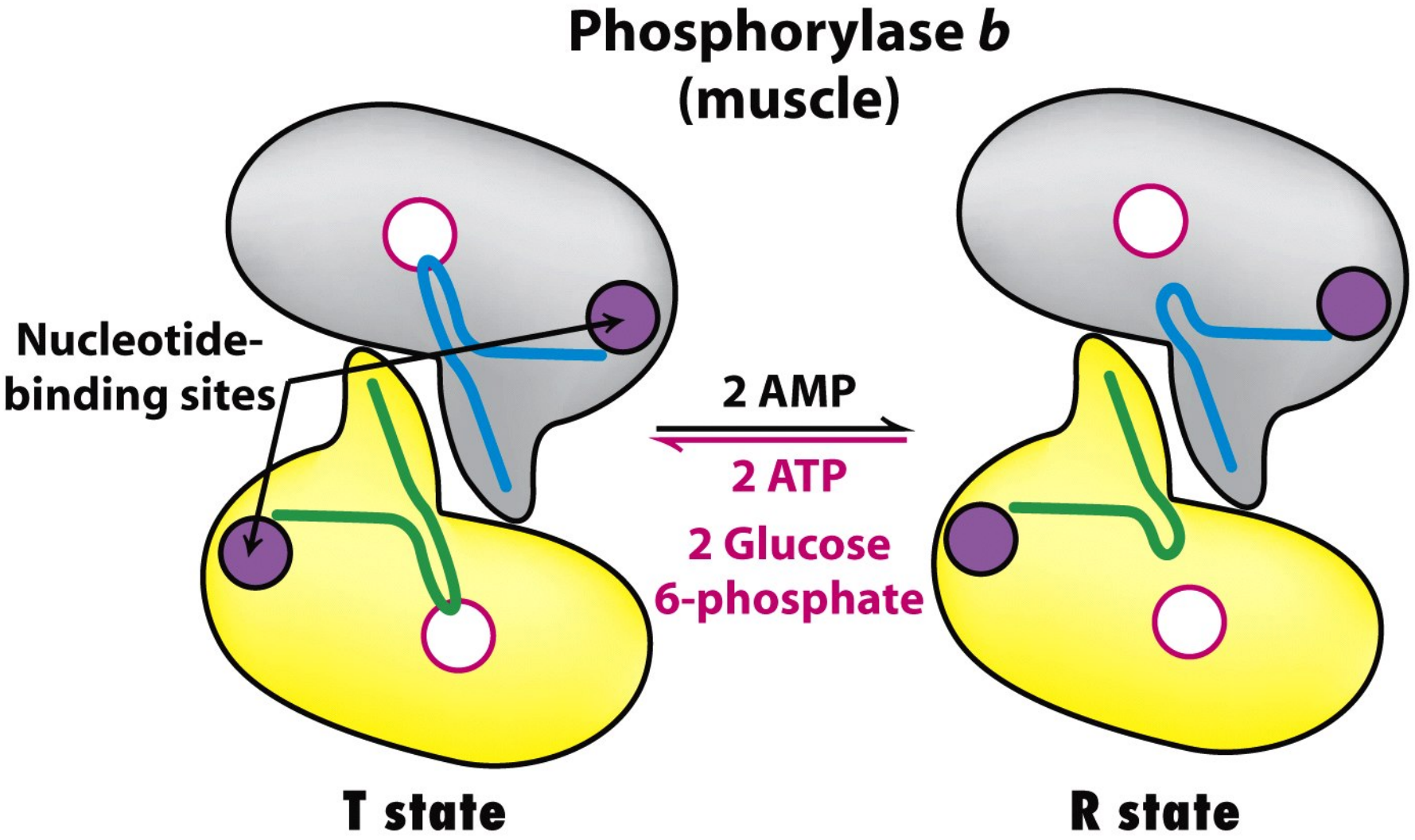


Figure 21-11
Biochemistry, Sixth Edition

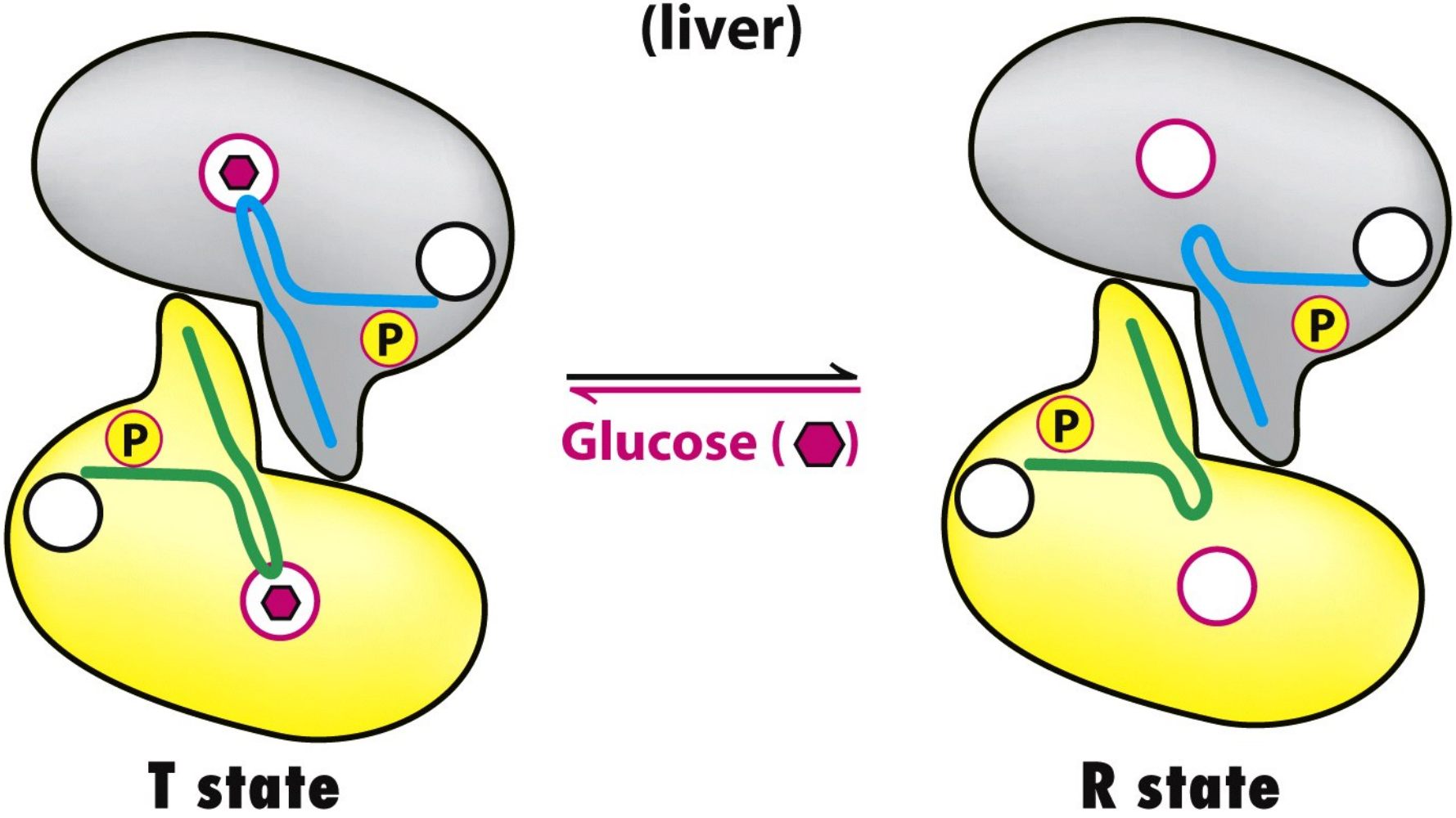
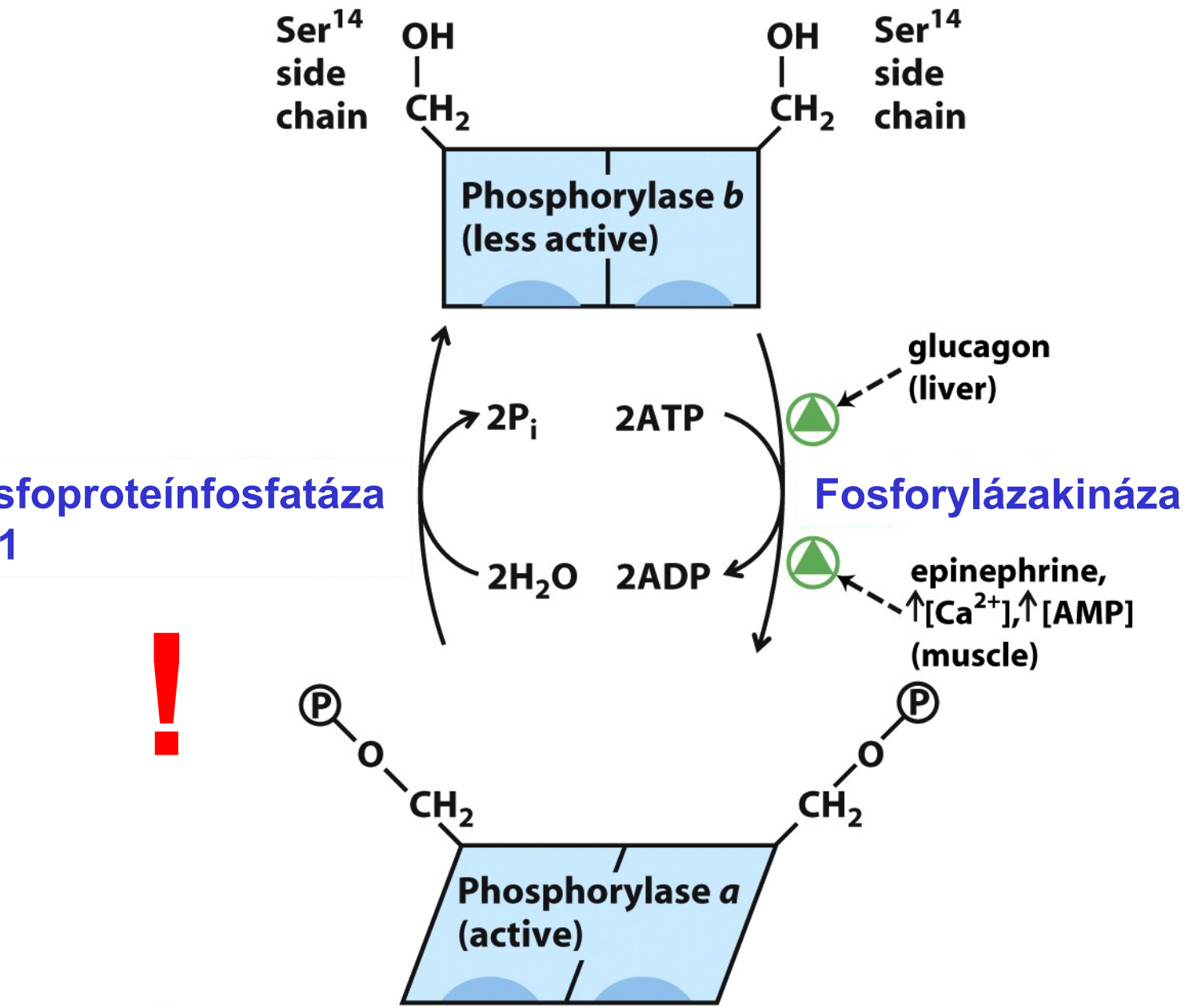


Figure 21-12
Biochemistry, Sixth Edition

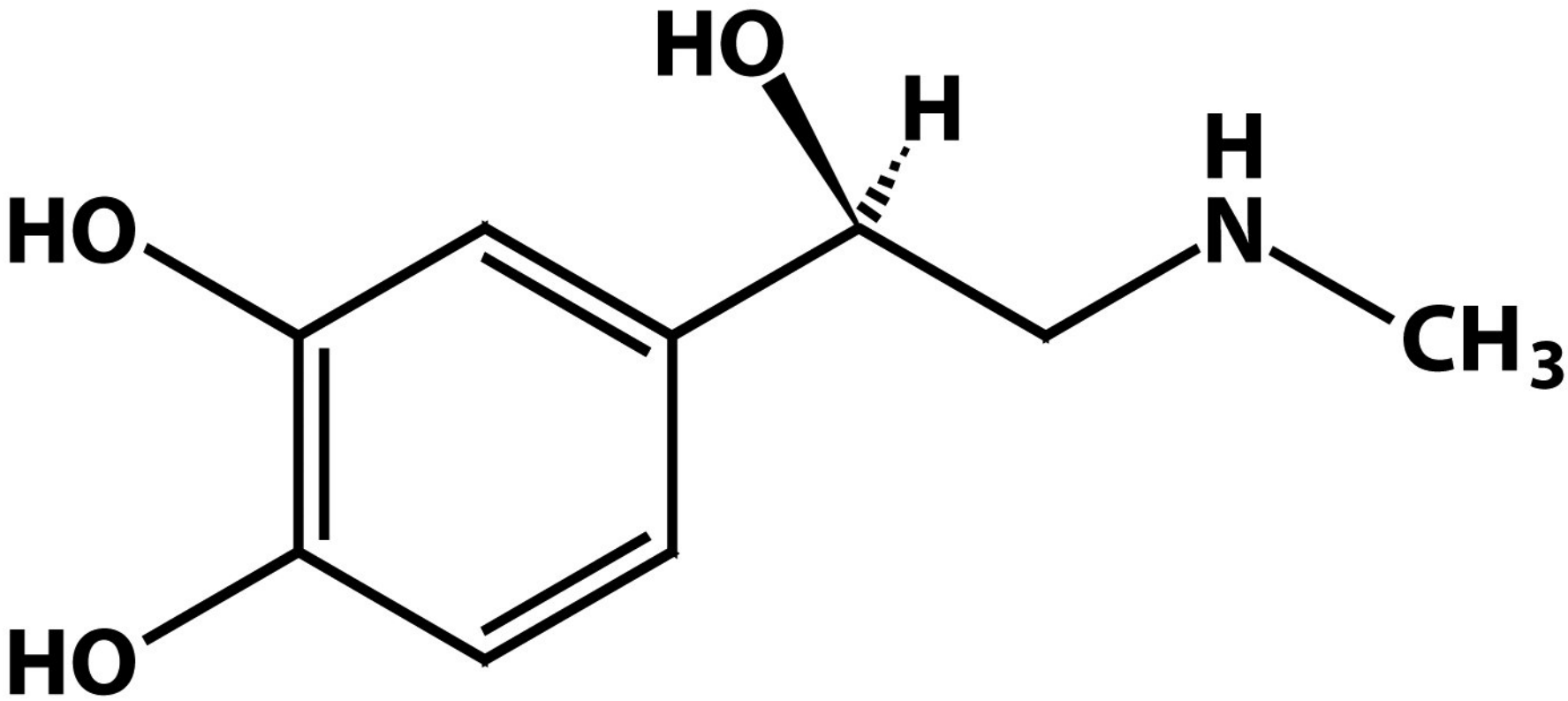


Fosfoproteínfosfatáza PP1

Fosforylázakináza

!

Figure 15-34
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition



Adrenalín

Unnumbered figure pg 603a
Biochemistry, Sixth Edition

Glucagon

Unnumbered figure pg 603b
Biochemistry, Sixth Edition

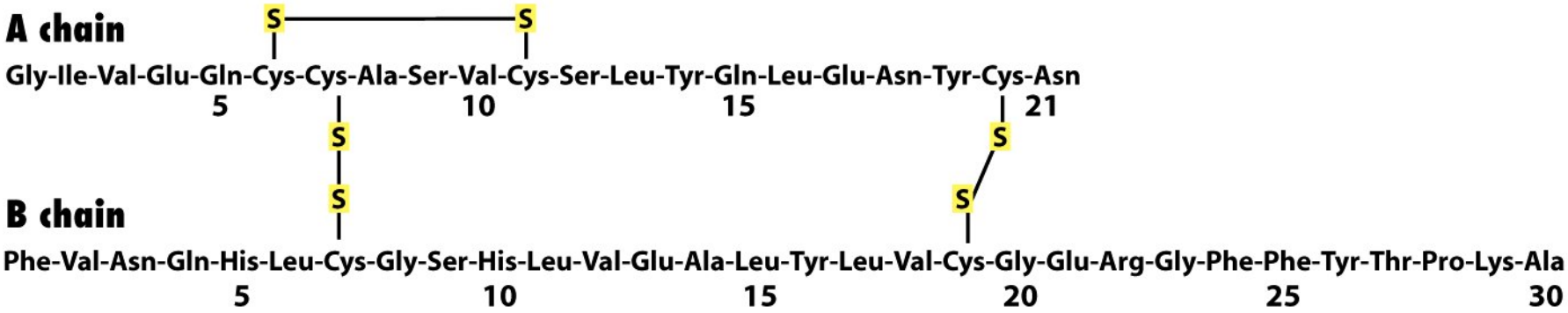


Figure 2-22
Biochemistry, Sixth Edition

inzulín

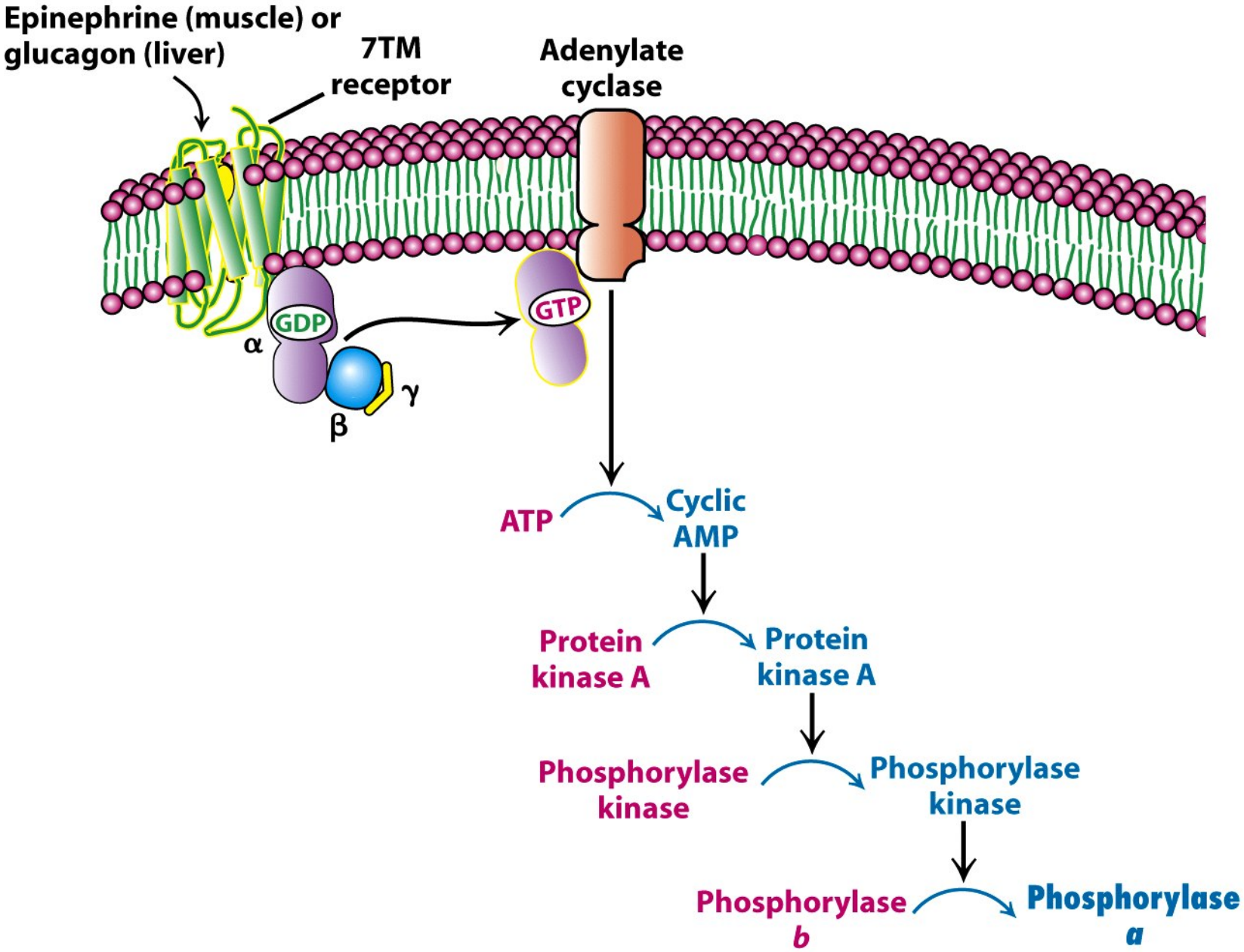


Figure 21-15
Biochemistry, Sixth Edition

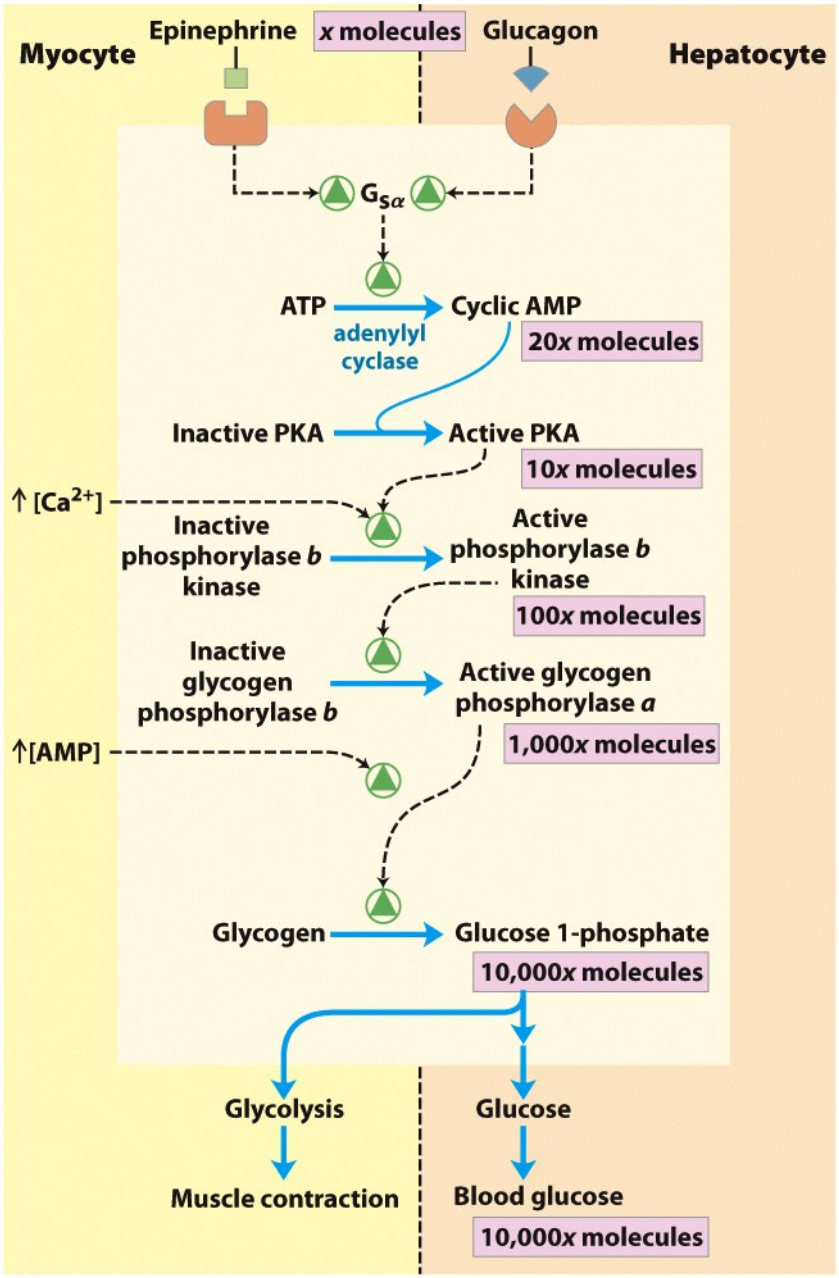


Figure 15-35
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

Stimulačný G-proteín

cAMP závislá proteínkináza - PKA

Amplifikácia počiatočného signálu !

Reciproká regulácia degradácie a syntézy glykogénu

Je to celé zložitejšie !

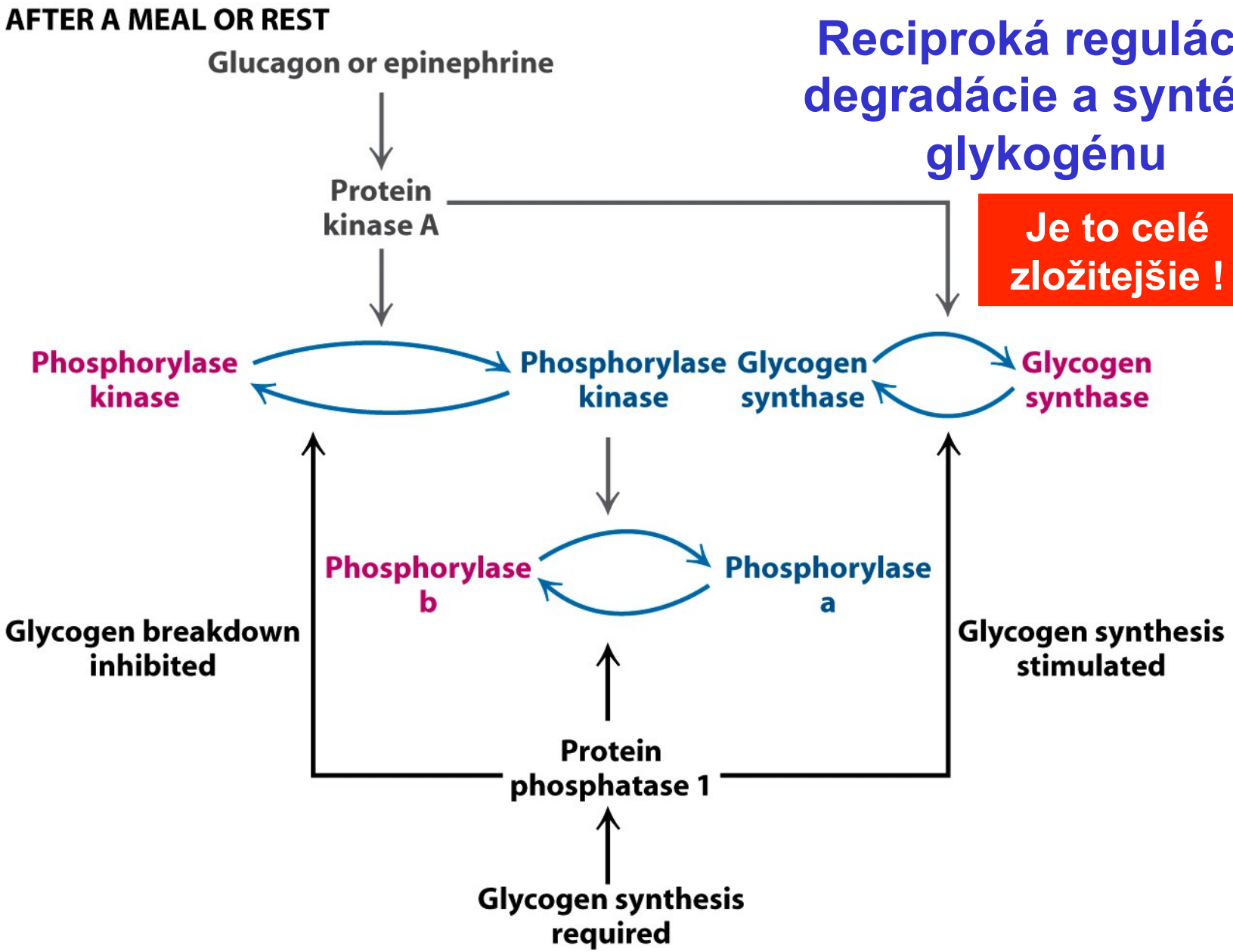


Figure 21-18
Biochemistry, Sixth Edition