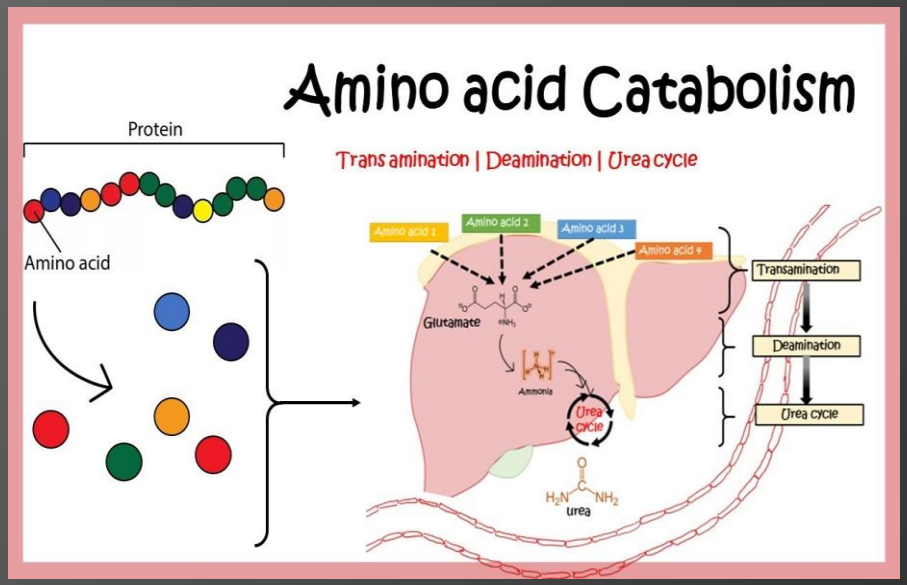
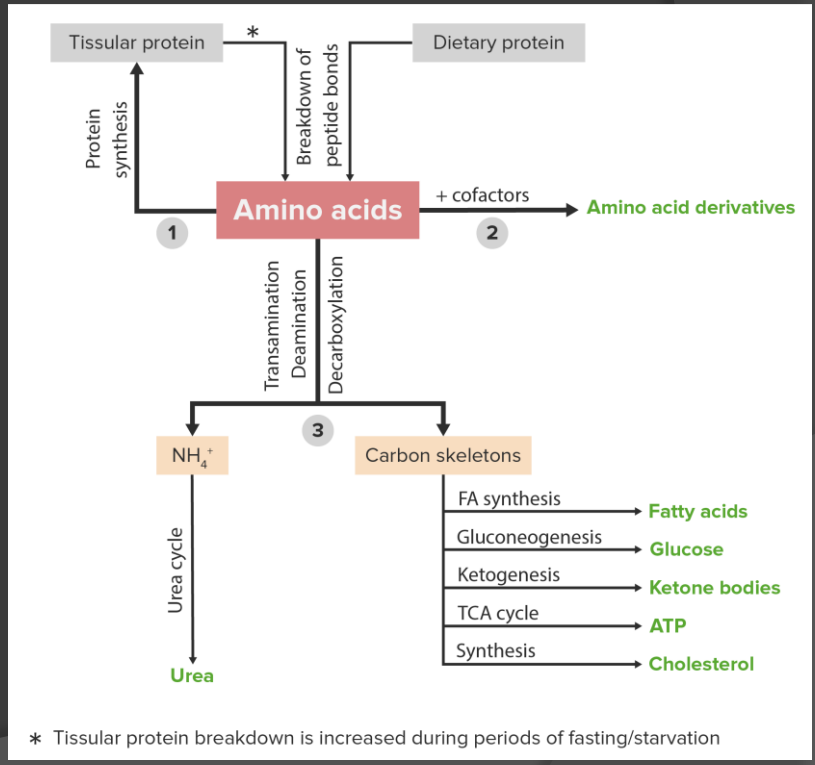
ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ



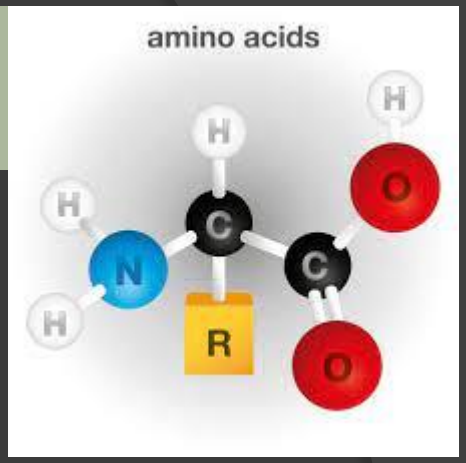
Παναγιώτης Σαράντης
Βιολόγος MSc, PhD
psarantis@med.uoa.gr

Εκπαιδευτικά αντικείμενα

- Καταβολισμός πρωτεϊνών (κυτταρικών πρωτεϊνών και πρωτεϊνών των τροφών)
- Καταβολισμός αμινοξέων
- Καταβολισμός Αμινομάδων
- Κύκλος της ουρίας
- Καταβολισμός καρβοξυλομάδων – ενεργειακή απόδοση
- Κλινικές συσχετίσεις



Αμινοξέα



- Δομικό συστατικό πρωτεϊνών
- Πηγή αζώτου για βιοσύνθεση άλλων αμινοξέων και άλλων ενώσεων (νουκλεοτιδίων, ορμονών, νευροδιαβιβαστών)
- Όλες οι ενώσεις που περιέχουν άζωτο συντίθενται από τα αμινοξέα (*η πλειονότητα γίνεται ουρία*)
- Παραγωγή ενέργειας

Πηγές αμινοξέων

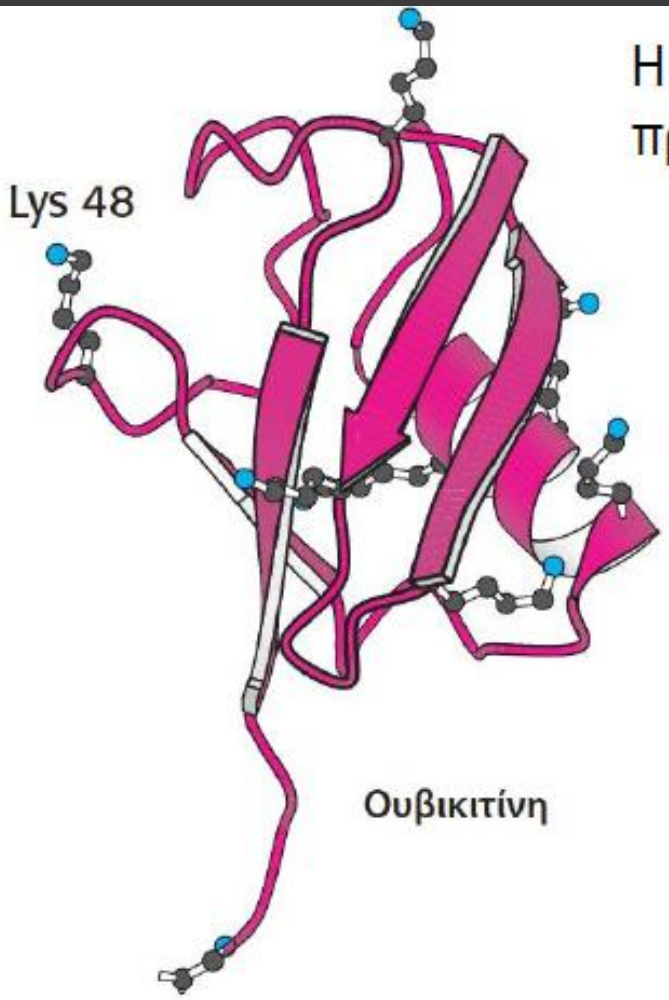
- Βιοσύνθεση
- Αποικοδόμηση πρωτεϊνών
  - Ελαττωματικές ή μη απαραίτητες πρωτεΐνες (πρωτεόσωμα)
  - Πρωτεΐνες τροφών (πέψη)
- Αδυναμία αποθήκευσης και απέκκρισης πλεοναζόντων αμινοξέων. Η περίσσεια των αμινοξέων καταβολίζεται (μεταβολικό καύσιμο)
- Η κύρια θέση οξείδωσης των αμινοξέων είναι το ήπαρ

ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ
Ι. Αποικοδόμηση κυτταρικών πρωτεϊνών

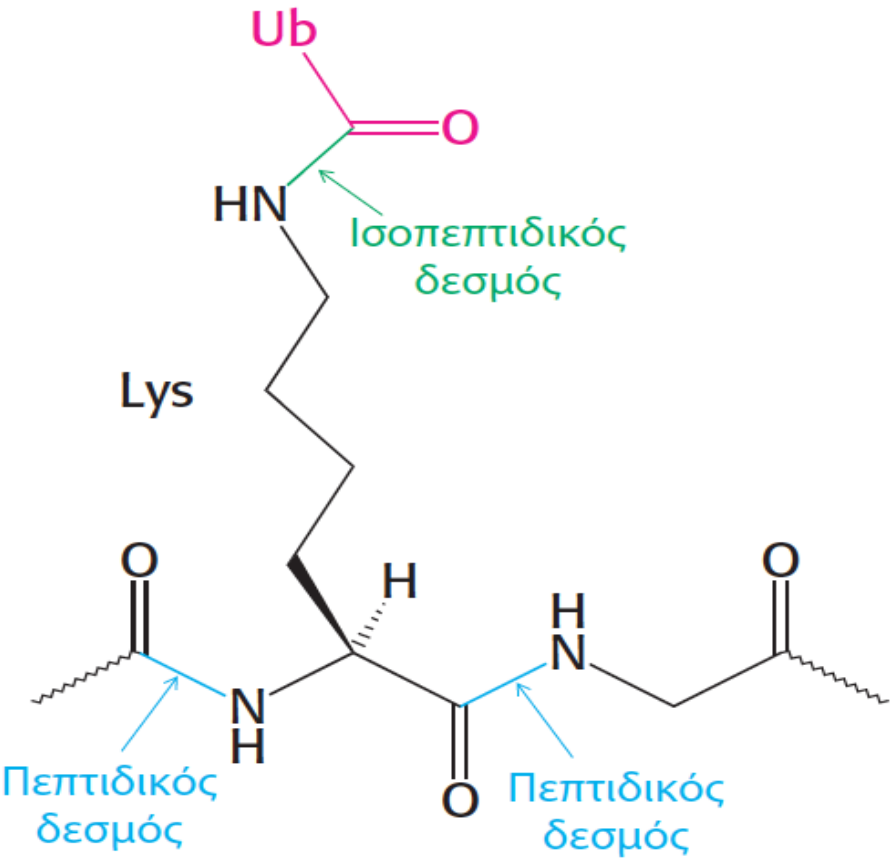
- Όλες οι πρωτεΐνες δεν αποικοδομούνται με τον ίδιο ρυθμό
- Οι πρωτεΐνες πρέπει να καταστραφούν κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου (τα αμινοξέα χρησιμοποιούνται για άλλες απαραίτητες πρωτεΐνες –Ανακύκληση
- Μερικές πρωτεΐνες χρειάζονται για συγκεκριμένο χρόνο και χρονική στιγμή στη ζωή των κυττάρων –ρύθμιση μεταβολικών διεργασιών

  π.χ. Σύνθεση πολυαμινών – ανάπτυξη και διαφοροποίηση
- Οι πρωτεΐνες μπορεί να αλλάξουν (βλάβη, οξείδωση, μετουσίωση) με την πάροδο του χρόνου – οι ελαττωματικές πρωτεΐνες πρέπει να απομακρυνθούν
- *Με ποιο μηχανισμό το κύτταρο μπορεί να διακρίνει ποιες πρωτεΐνες προορίζονται για αποικοδόμηση;*

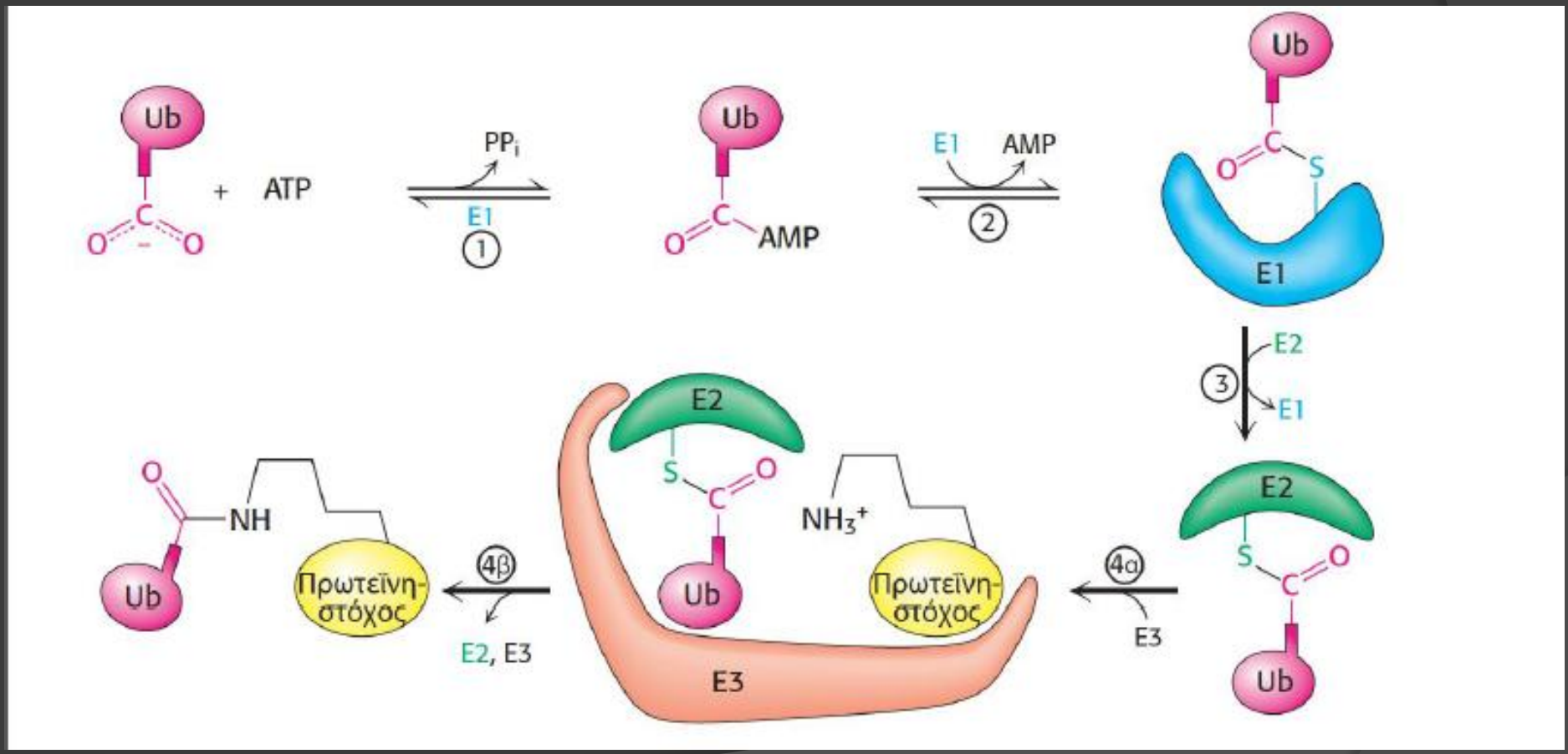
Το κύτταρο διακρίνει πρωτεΐνες για καταστροφή μέσω της Ουβικιτίνης Ub



Η **Ub** συνδέεται με την ε-αμινική ομάδα των πρωτεϊνών που προορίζονται για αποικοδόμηση



Το σύστημα σηματοδότησης καταστροφής πρωτεϊνών αποτελείται από E1 ενεργοποίηση Ub, E2 πρόσδεση Ub, E3 λιγάση της Ub



Η Ub προσδιορίζει ποια πρωτεΐνη θα οδηγηθεί σε καταστροφή
Ο χρόνος καταστροφής τη συγκεκριμένης πρωτεΐνης εξαρτάται από το αμινο-τελικό άκρο

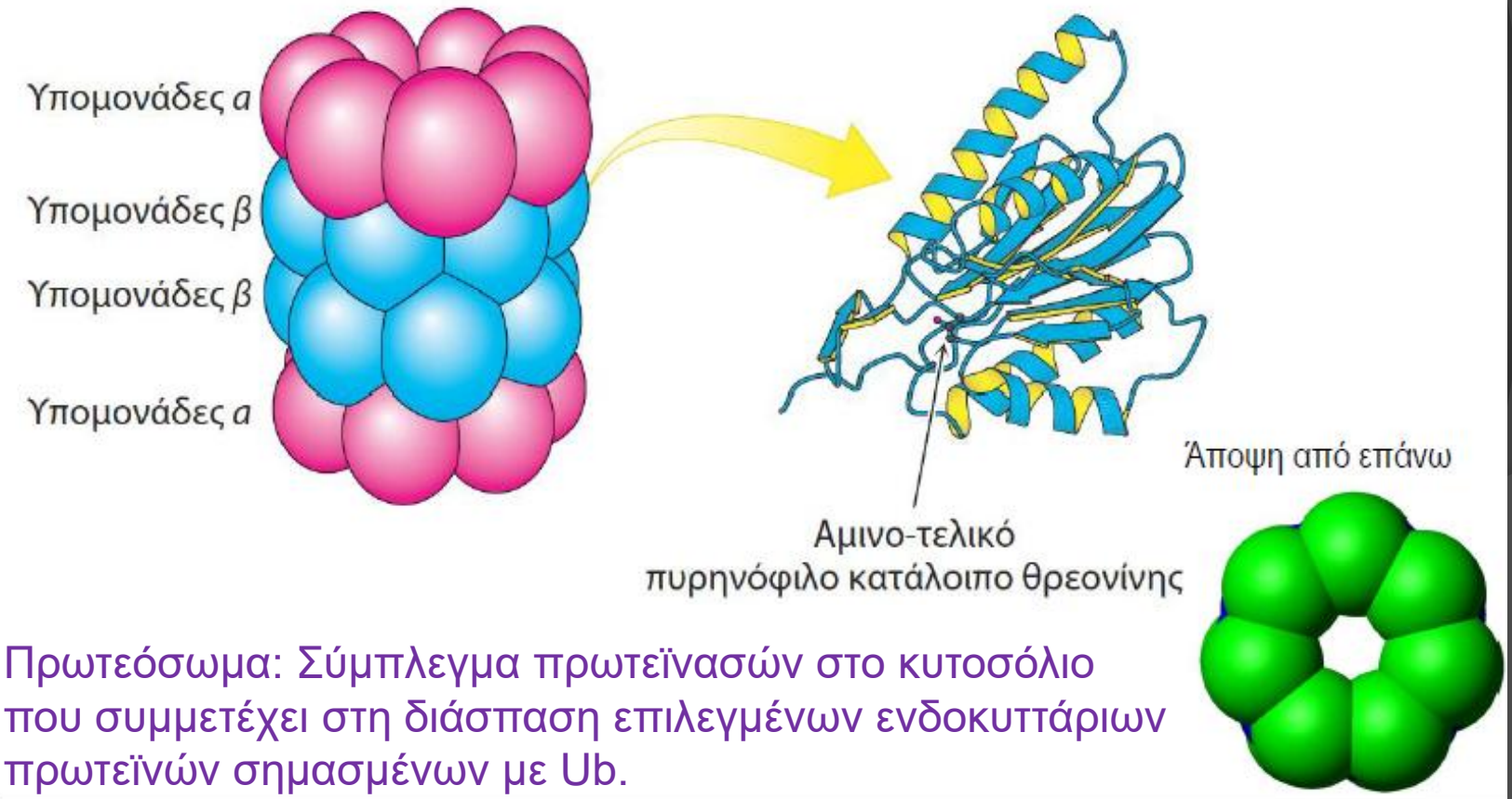
Πίνακας 23.2 Εξάρτηση του χρόνου ημιζωής των πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος ζύμης από τη φύση των αμινο-τελικών καταλοίπων τους

Κατάλοιπα υψηλής σταθεροποίησης ($t_{1/2}$ > 20 ώρες)			
Ala	Cys	Gly	Met
Pro	Ser	Thr	Val
Κατάλοιπα εγγενούς αποσταθεροποίησης ($t_{1/2}$ = 2 έως 30 λεπτά)			
Arg	His	Ile	Leu
Lys	Phe	Trp	Tyr
Κατάλοιπα σταθεροποίησης μετά από χημική τροποποίηση ($t_{1/2}$ = 3 έως 30 λεπτά)			
Asn	Asp	Gln	Glu

Πηγή: J. W. Tobias, T. E. Schrader, G. Rocap, and A. Varshavsky. *Science* 254(1991):1374–1377.

Στη συνέχεια οι σημασμένες πρωτεΐνες οδηγούνται στο πρωτεόσωμα (εκτελεστής)

Το **πρωτεόσωμα** 20S (επίπεδο ηλεκτ. μικροσκοπίου) αποτελείται: 28 ομόλογες υπομονάδες (α κόκκινο, β μπλέ) δομή σαν βαρέλι 700 kd) αποτελείται από ενεργό κέντρο στις υπομονάδες β κοντά στα κατάλοιπα θρεονίνης)

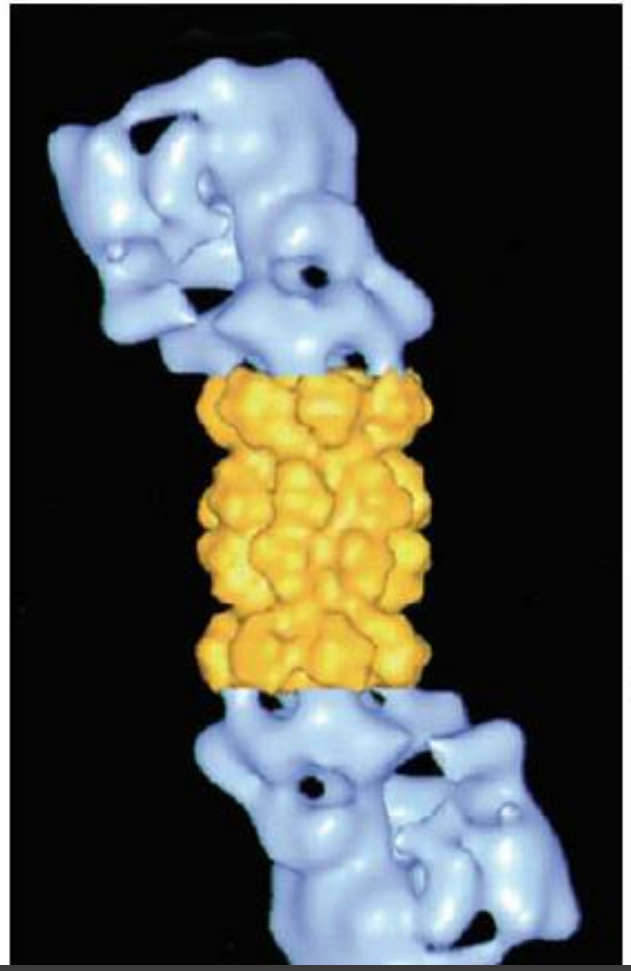


Πρωτεόσωμα: Σύμπλεγμα πρωτεϊνασών στο κυτοσόλιο που συμμετέχει στη διάσπαση επιλεγμένων ενδοκυττάριων πρωτεϊνών σημασμένων με Ub.

Ubiquitin--the kiss of death goes Nobel

2004 Nobel Prize in Chemistry

Aaron Ciechanover, Avram Herskho and Irwin Rose for the discovery of ubiquitin-mediated protein degradation

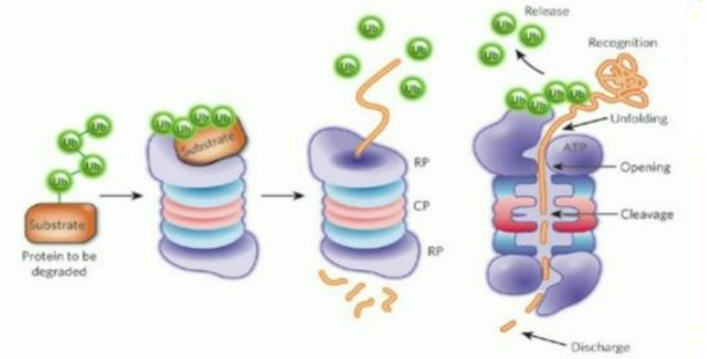


Κάλυμμα 19S

Πρωτεάσωμα 20S

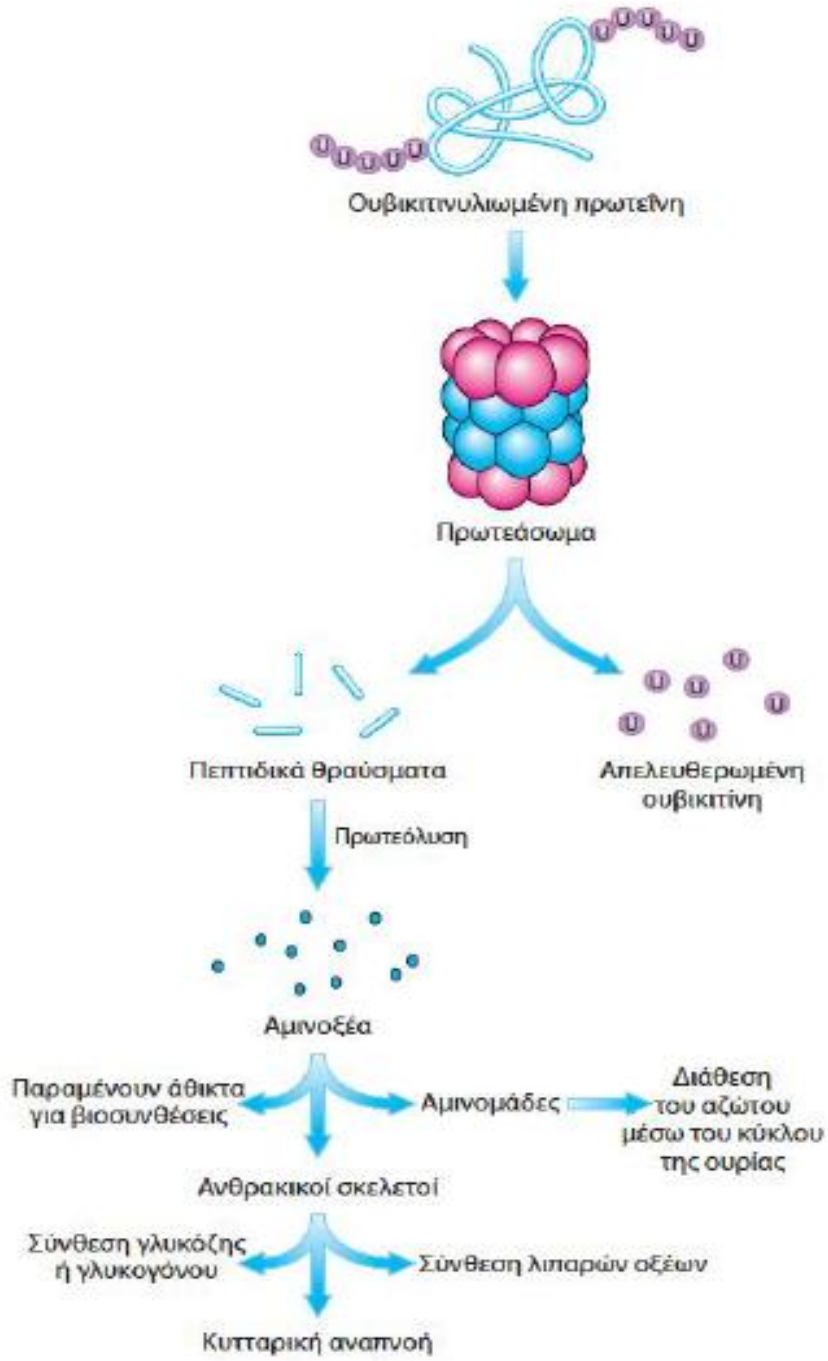
Κάλυμμα 19S

Ενεργοποιητές Πρωτεοσώματος



Ένα κάλυμμα 19S σε κάθε άκρο του πρωτεοσώματος

- Ελέγχει την είσοδο των υποστρωμάτων
- ξετυλίγει το υπόστρωμα
- απομακρύνει την ουβικιτίνη



ΠΙΝΑΚΑΣ 23.2 Διεργασίες που ρυθμίζονται με αποικοδόμηση πρωτεΐνης

Μεταγραφή γονιδίου
Εξέλιξη κυτταρικού κύκλου
Σχηματισμός οργάνων
Κιρκαδικοί ρυθμοί
Φλεγμονώδης απόκριση
Καταστολή όγκου
Μεταβολισμός χοληστερόλης
Επεξεργασία αντιγόνου

https://www.youtube.com/watch?v=vwlwtY4kuUQ

ΙΙ. Καταβολισμός πρωτεϊνών των τροφών

ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

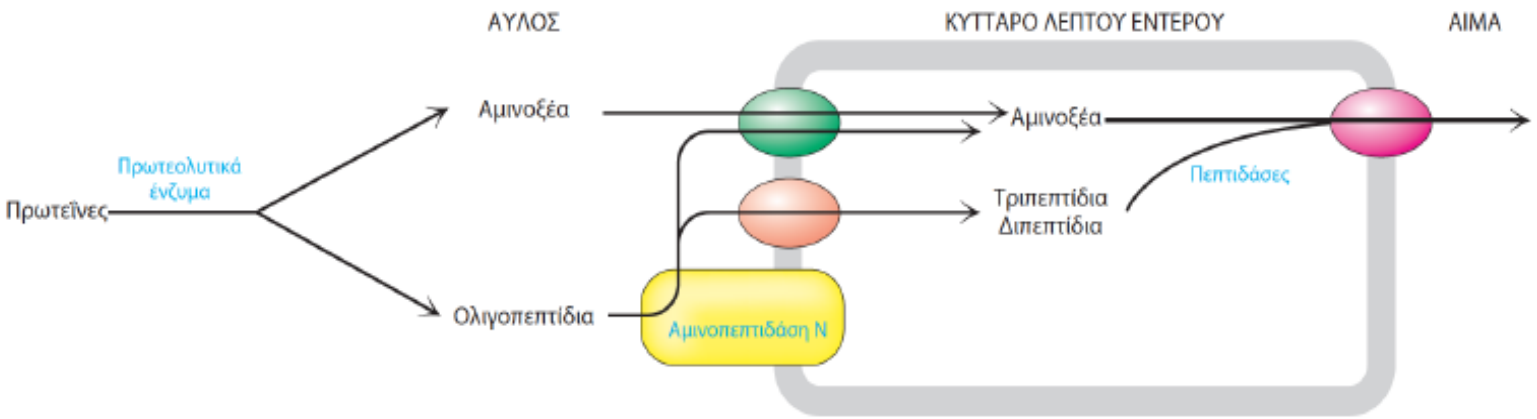
πρωτεϊνάσες ή πρωτεάσες ή πεπτιδάσες
υδρολυτικά ένζυμα

ενδοπεπτιδάσες
υδρολύουν πεπτιδικούς δεσμούς στο εσωτερικό της πρωτεΐνης. Προϊόν υδρόλυσης δυο μικρότερες πρωτεΐνες

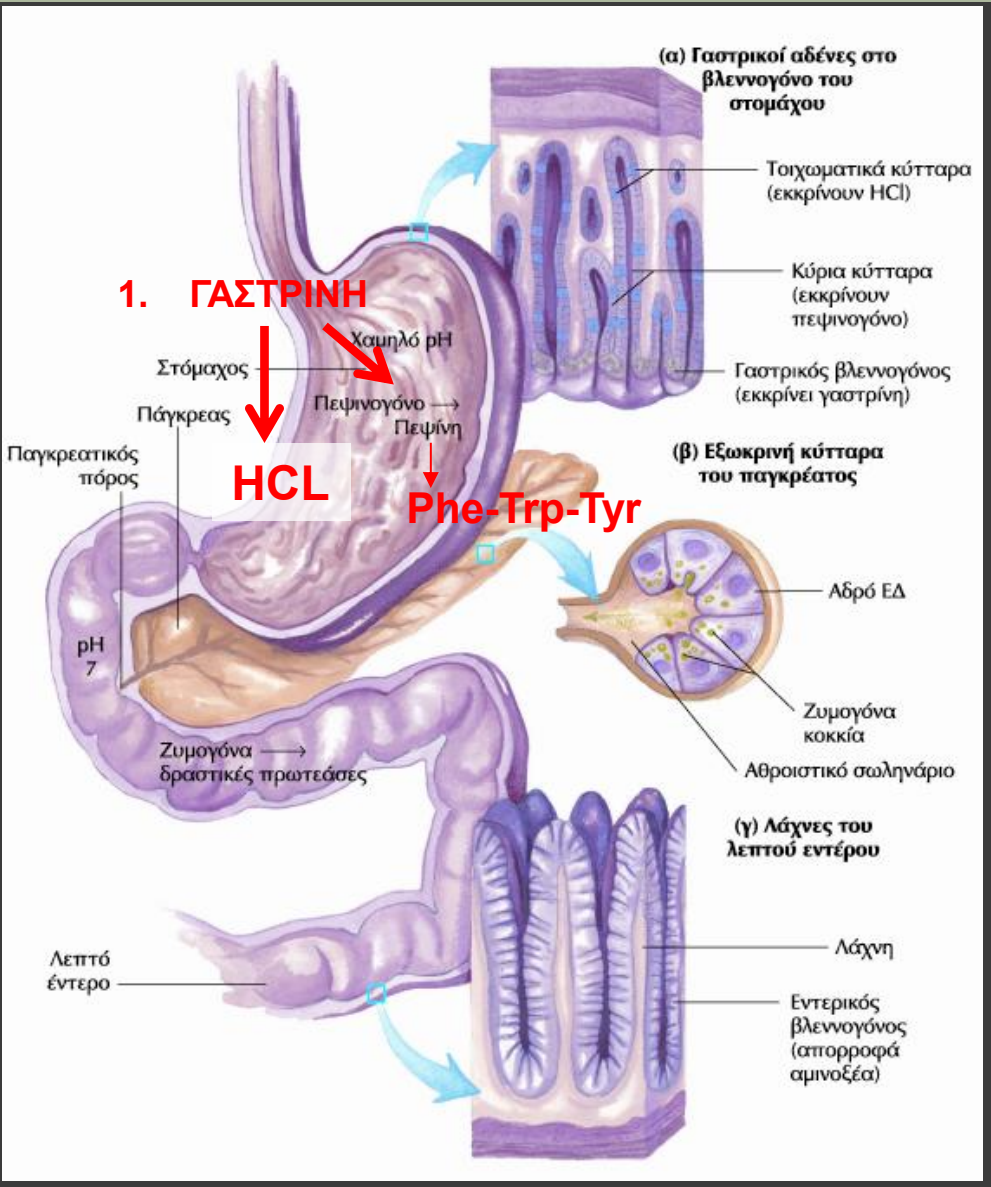
εξωπεπτιδάσες.
υδρολύουν πεπτιδικούς δεσμούς κοντά στα εξωτερικά άκρα της πρωτεΐνης. Προϊόν υδρόλυσης μια μικρότερη πρωτεΐνη και ένα ολιγοπεπτίδιο

Εξωκυτταρια η πέψη των πρωτεϊνών ξεκινάνει στο στομάχι. Ενδοκυττάρια αποικοδόμηση των πρωτεϊνών οφείλεται κυρίως σε όξινες πρωτεϊνάσες, που εντοπίζονται στα λυσοσώματα

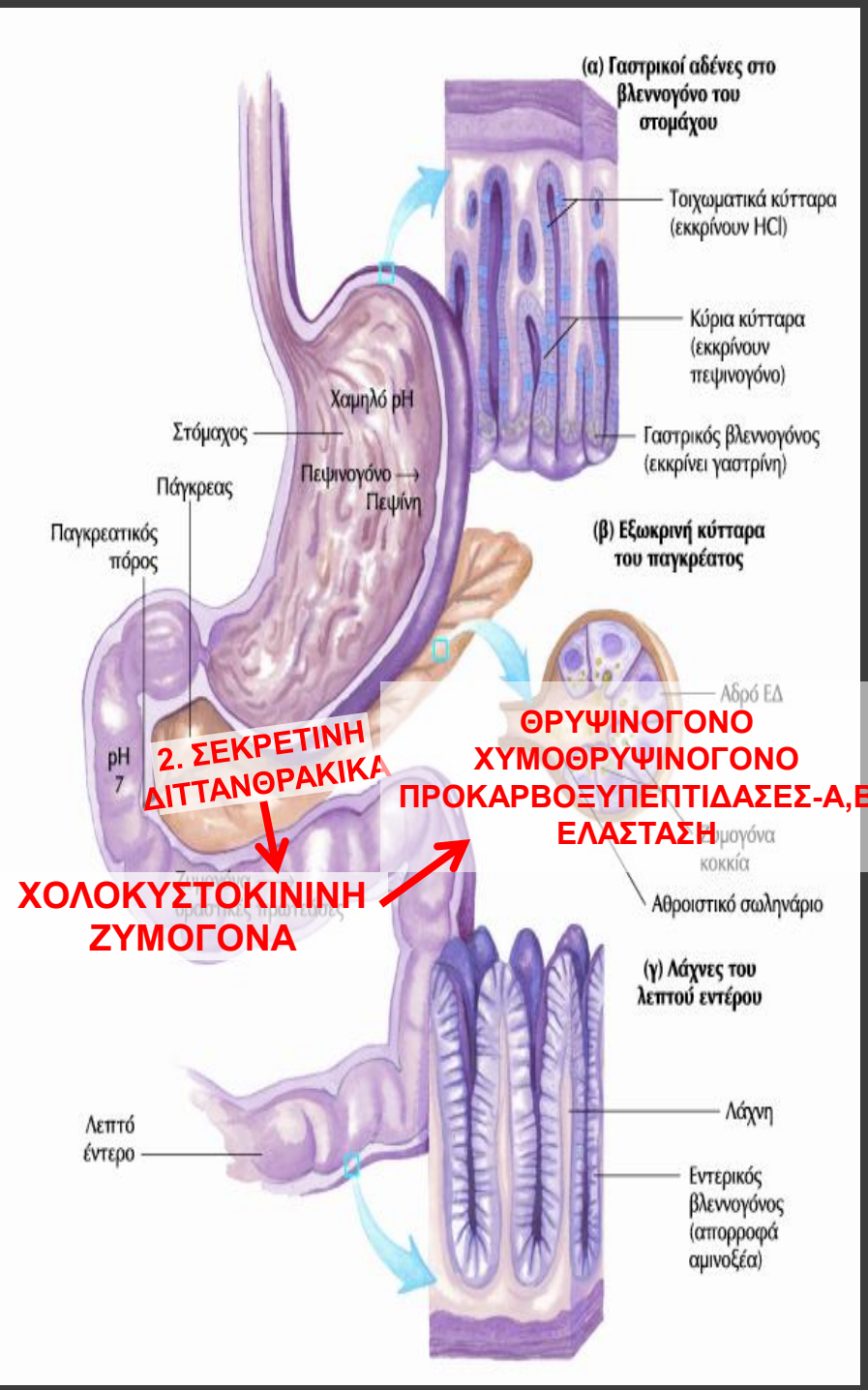
Οι πρωτεΐνες χρησιμοποιούνται άμεσα, δεν αποθηκεύονται ούτε απεκκρίνονται



Στάδια ενζυμικής αποικοδόμησης των πρωτεινών των τροφών σε αμινοξέα



- Η αποδόμηση των πρωτεϊνών των τροφών στα ξεχωριστά αμινοξέα τους πραγματοποιείται στον γαστρεντερικό σωλήνα
- Η είσοδος των πρωτεϊνών στο στομάχι διεγείρει το γαστρικό βλεννογόνο σε έκκριση γαστρίνης
- Η γαστρίνη διεγείρει την έκκριση υδροχλωρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα και πεψινογόνου από τα κύτταρα των γαστρικών αδένων
- Το πεψινογόνο μετατρέπεται σε ενεργό πεψίνη
- Η πεψίνη υδρολύει τις πρωτεΐνες διασπώντας πεπτιδικούς δεσμούς που βρίσκονται στην αμινοτελική πλευρά των αρωματικών αμινοξέων Phe, Trp, Tyr

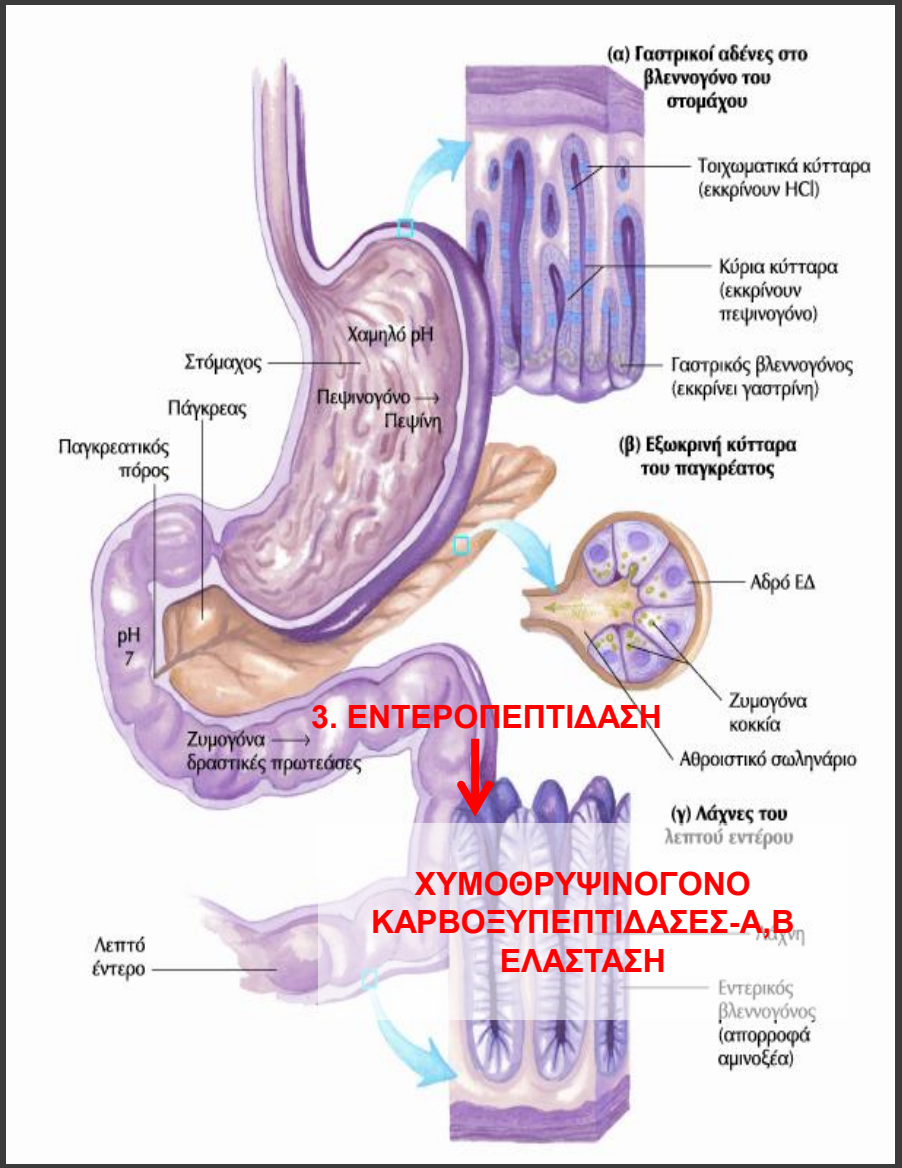


•Όταν το όξινο περιεχόμενο του στομαχιού περάσει στο λεπτό έντερο, το χαμηλό pH πυροδοτεί την έκκριση στο αίμα της ορμόνης σεκρετίνης

•Η σεκρετίνη διεγείρει το πάγκρεας σε έκκριση διττανθρακικών στο λεπτό έντερο ώστε να εξουδετερωθεί το γαστρικό HCL

•Έτσι το pH αυξάνεται στην τιμή 7.
•Η άφιξη αμινοξέων στο 12δακτυλο προκαλεί την έκκριση της ορμόνης χολοκυστοκινίνης

•Η χολοκυστοκινίνη διεγείρει την έκκριση από την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος των παγκρεατικών ενζύμων: θρυψινογόνο, χυμοθρυψινογόνο, προκαρβοξυπεπτιδάση Α και Β, τα οποία είναι ζυμογόνα των: θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, καρβοξυπεπτιδάση Α και Β



•Η εντεροπεπτιδάση που εκκρίνεται από τα εντερικά κύτταρα μετατρέπει το θρυψινογόνο στην ενεργή μορφή του: θρυψίνη που ενεργοποιεί το χυμοθρυψινογόνο και τις προκαρβοξυπεπτιδάσες

•Η θρυψίνη και η χυμοθρυψίνη υδρολύουν ακόμα περισσότερο τα πεπτίδια που έχουν παραχθεί στο στομάχι με τη δράση της πεψίνης

•Πεψίνη, θρυψίνη και χυμοθρυψίνη εμφανίζουν ειδικότητα για διαφορετικά αμινοξέα

•Τα μικρά πεπτίδια αποδομούνται από τις πεπτιδάσες (καρβοξυπεπτιδάσες και οι αμινοπεπτιδάσες αφαιρούν διαδοχικά καρβοξυτελικά και αμινοτελικά αμινοξέα αντίστοιχα)

•Τα ελεύθερα αμινοξέα μεταφέρονται στο εσωτερικό των επιθηλιακών κυττάρων του λεπτού εντέρου

•Εισέρχονται στα αιμοφόρα τριχοειδή των λαχνών και κατευθύνονται προς το ήπαρ

ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

- Τα αμινοξέα υφίστανται οξειδωτική αποδόμηση σε τρείς διαφορετικές μεταβολικές συνθήκες:

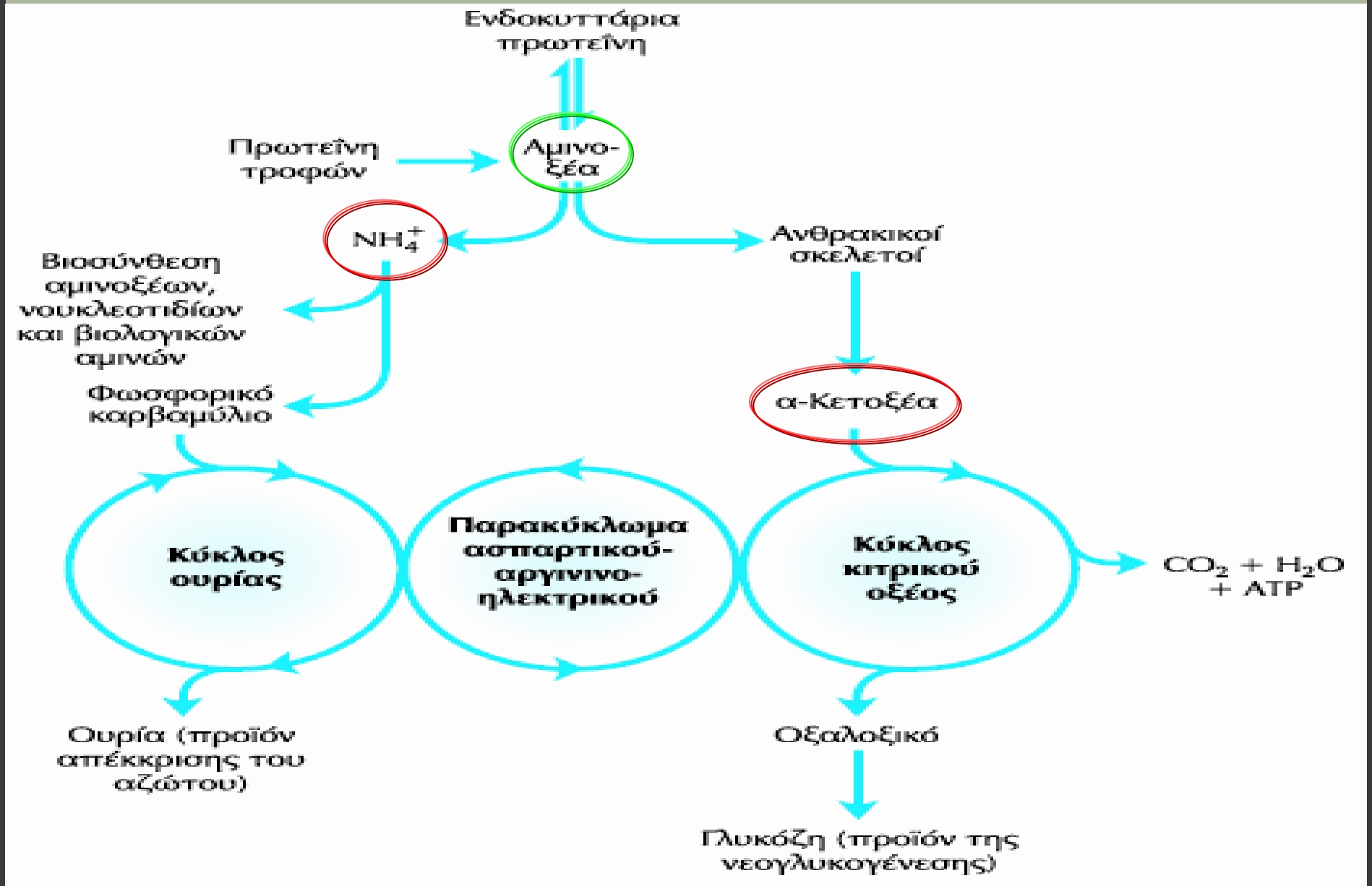
1. Κατά τη φυσιολογική σύνθεση και αποδόμηση των κυτταρικών πρωτεϊνών μερικά αμινοξέα που δεν είναι απαραίτητα για τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών, υφίστανται οξειδωτική αποδόμηση

2. Όταν η δίαιτα περιέχει άφθονες πρωτεΐνες και τα προσλαμβανόμενα αμινοξέα υπερβαίνουν τις ανάγκες του οργανισμού για πρωτεϊνοσύνθεση, τα πλεονάσματα καταβολίζονται επειδή τα αμινοξέα δεν αποθηκεύονται

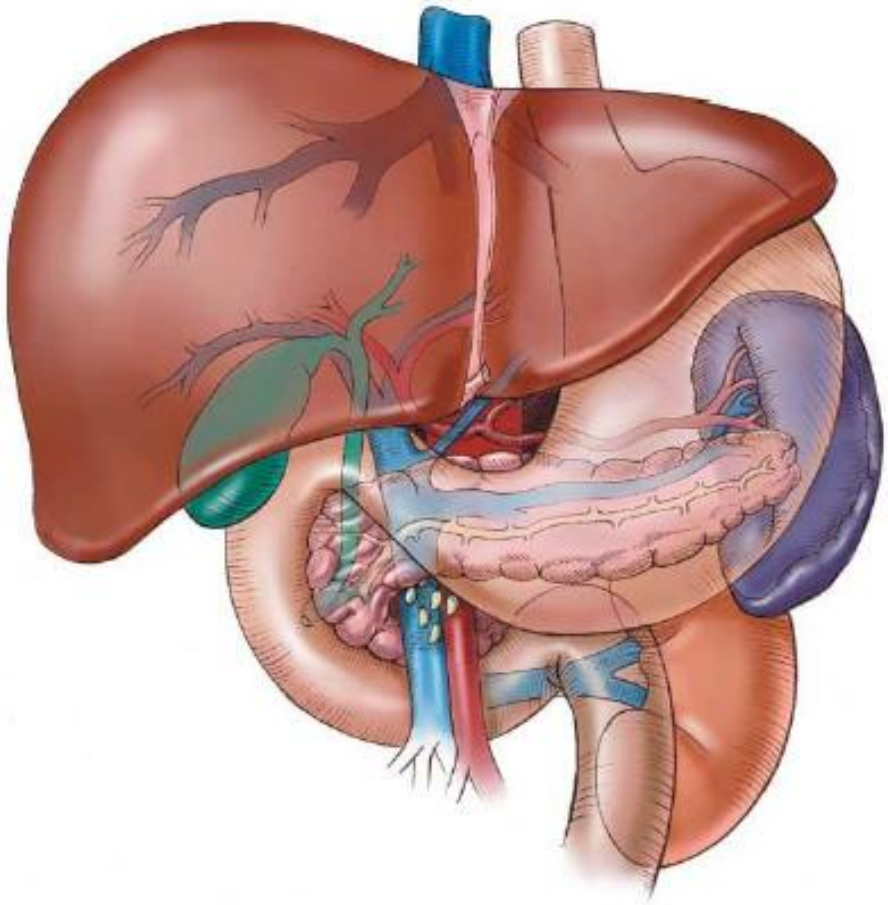
3. Κατά τη διάρκεια νηστείας ή σε ανεξέλεγκτο Σ.Δ., όταν υπάρχει στέρηση υδατανθράκων ή αδυναμία σωστής χρησιμοποίησης τους, οι κυτταρικές πρωτεΐνες χρησιμοποιούνται ως καύσιμα

   - μετατρέπονται σε α-κετοξέα υφίστανται οξείδωση σε CO_2 και H_20
   - ή παρέχουν μονάδες τριών και τεσσάρων ατόμων άνθρακα, που μπορούν να εισέρθουν στη γλυκονεογένεση για παραγωγή γλυκόζης

Γενική επισκόπηση του καταβολισμού των αμινοξέων



Κύρια θέση αποικοδόμησης αμινοξέων στα θηλαστικά είναι το ήπαρ



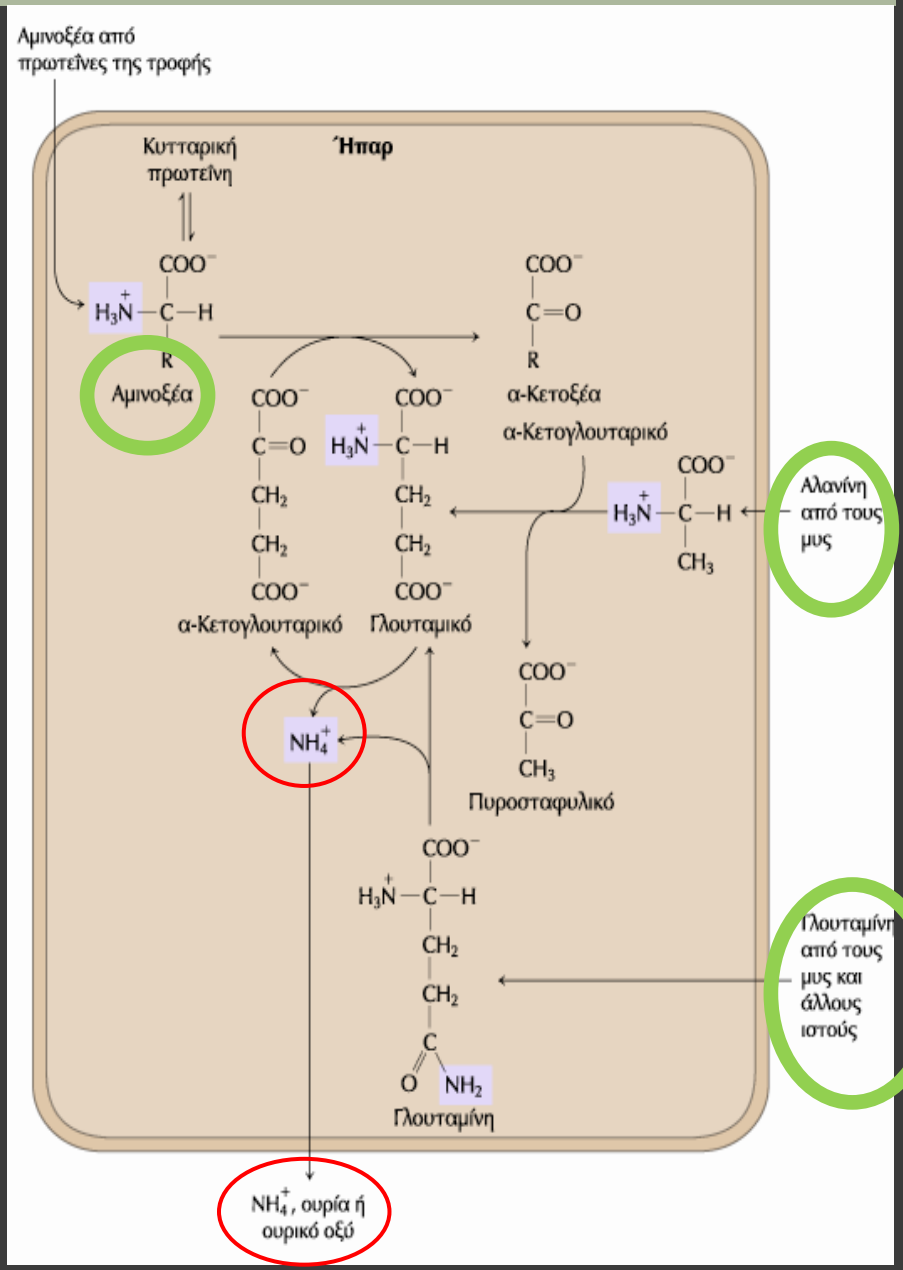
1. Απομάκρυνση της α-αμινικής ομάδας
2. Αποικοδόμηση του ανθρακικού σκελετού

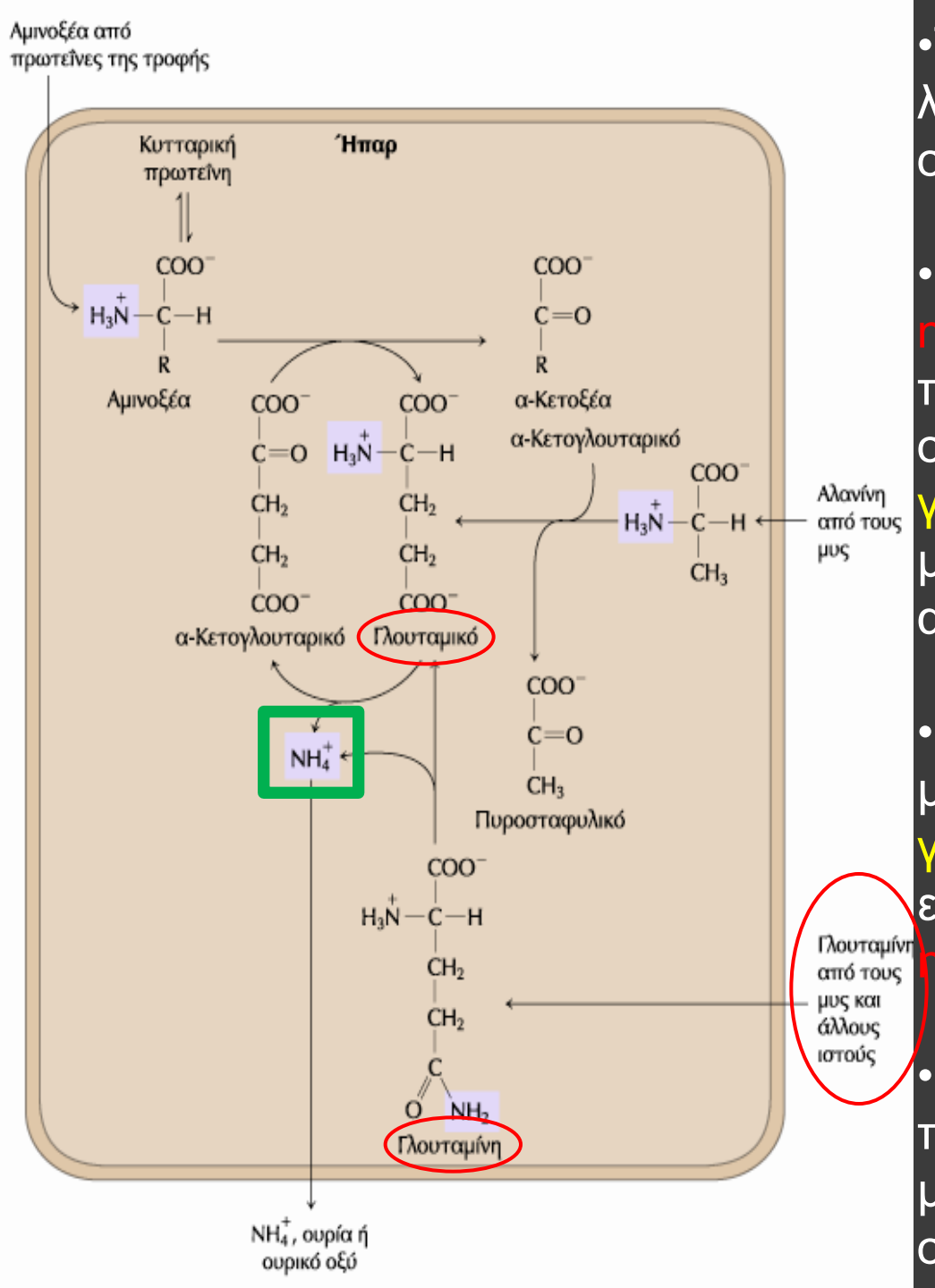
Ι. Μεταβολικά πεπρωμένα των αμινομάδων

•Αμινοξέα των πρωτεϊνών των τροφών, αλανίνη από τους μύες ή γλουταμίνη από μύες ή άλλους ιστούς μεταβολίζονται στο ήπαρ σε αμμωνία

•Ένα μέρος της αμμωνίας που παράγεται ανακυκλώνεται και χρησιμοποιείται σε ποικίλες βιοσυνθετικές διεργασίες

•Η περίσσεια αμμωνίας απεκκρίνεται άμεσα ή μετατρέπεται σε ουρία ή ουρικό οξύ προς απέκκριση





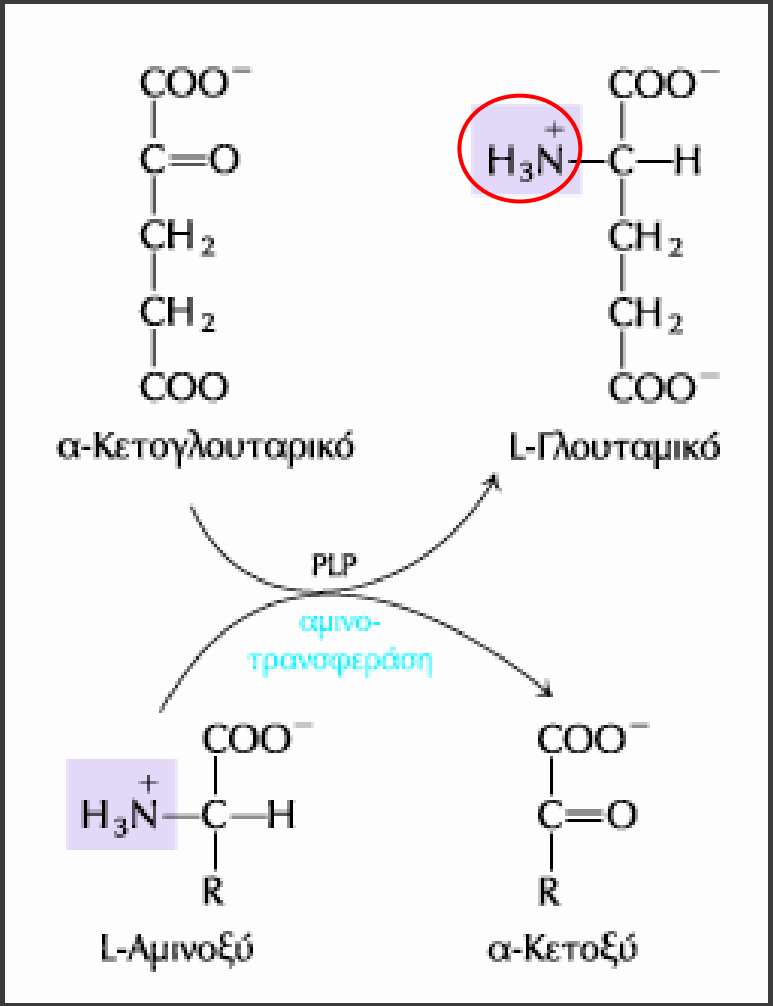
•Το γλουταμικό και η γλουταμίνη λειτουργούν ως ένα είδος γενικού σημείου συλλογής των αμινομάδων

•Στο κυτταροδιάλυμα των ηπατοκυττάρων αμινομάδες από τα περισσότερα αμινοξέα μεταφέρονται στο α-κετογλουταρικό για σχηματισμό γλουταμικού, το οποίο εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και αποδίδει την αμινομάδα του παράγοντας **αμμωνία**

•Η πλεονάζουσα αμμωνία που μετατρέπεται στο αμιδικό άζωτο της γλουταμίνης, περνά στο ήπαρ όπου εισέρχεται στα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων

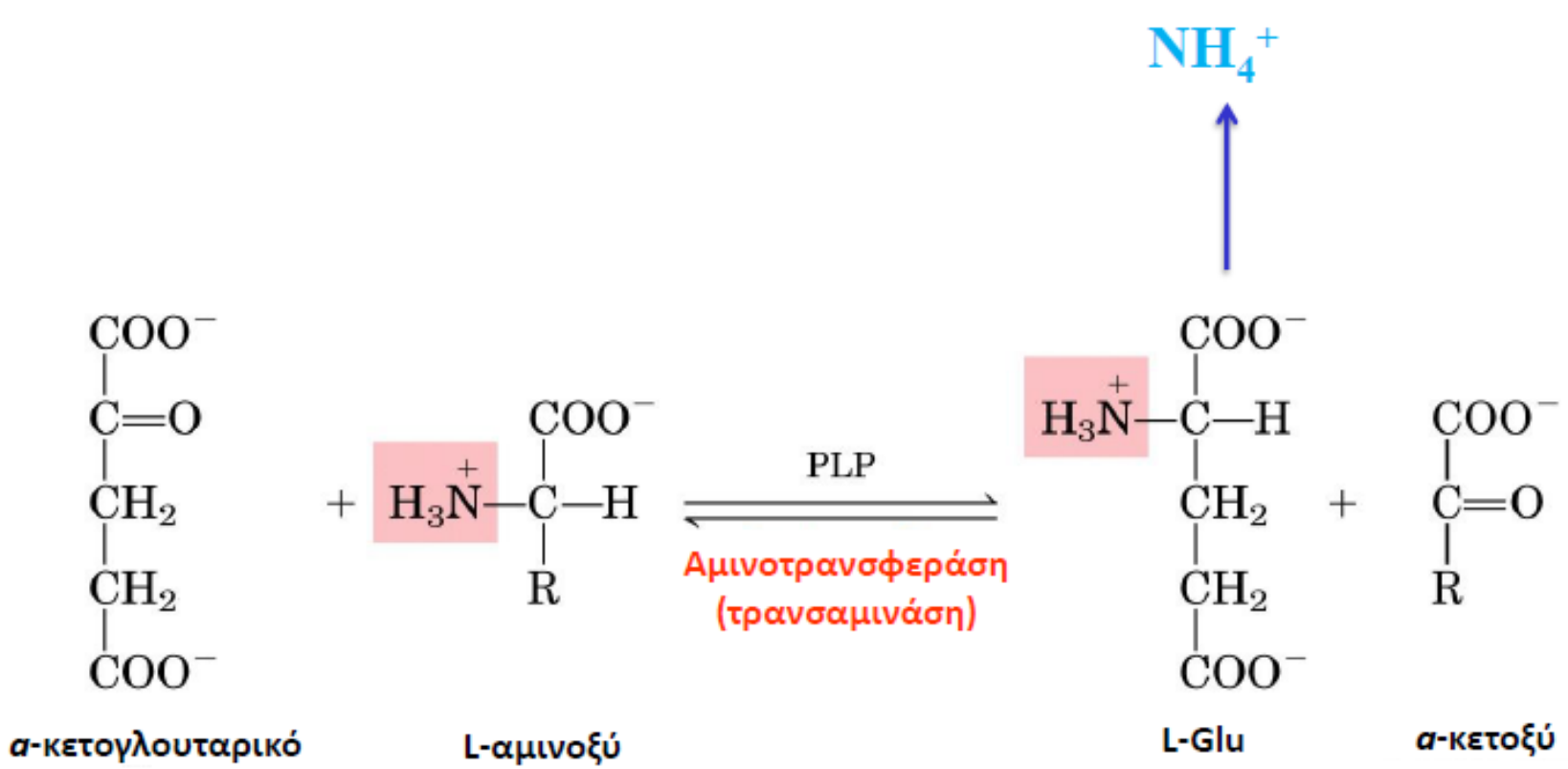
•Στους γραμμωτούς μυς, οι πλεονάζουσες αμινομάδες γενικά μεταφέρονται στο πυροσταφυλικό για σχηματισμό αλανίνης

Καταβολισμός αμινοξέων στο ήπαρ



- Το πρώτο βήμα είναι η αφαίρεση των α-αμινομάδων
- Η α-αμινομάδα μεταφέρεται στο α-άτομο άνθρακα του α-κετογλουταρικού σχηματίζοντας το L-γλουταμικό
- Τα ένζυμα που καταλύουν την αφαίρεση των αμινομάδων ονομάζονται αμινοτρανσφεράσες ή τρανσαμινάσες
- Τα κύτταρα εμφανίζουν διαφορετικούς τύπους τρανσαμινασών
- Οι τρανσαμινάσες εμφανίζουν ειδικότητα ως προς το α-κετογλουταρικό ως δέκτη και διαφέρουν ως προς την ειδικότητα τους για το L-αμινοξύ ως δότη των αμινομάδων
- Η φωσφορική πυριδοξάλη λειτουργεί ως ενδιάμεσος φορέας αμινομάδων στο ενεργό κέντρο των αμινοτρανσφερασών

Αντίδραση τρανσαμίνωσης



Τρανσαμινάσες –Βιοδείκτες ηπατικής λειτουργίας

- Ο προσδιορισμός των επιπέδων της αμινοτρασφεράσης της αλανίνης (ALT – GPT) και της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού (AST – GOT) έχει ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση των βλαβών της καρδιάς και του ήπατος

- Τα ένζυμα SGOT, SGPT είναι οι σημαντικότεροι δείκτες ηπατικής δυσλειτουργίας και αυξάνονται κατά την καταστροφή των ηπατοκυττάρων
- SGOT: Serum glutamic oxaloacetic transaminase
- SGPT: Serum glutamic pyruvic transaminase

- AST ή SGOT (Aspartate aminotransferase) φ.τ. : 5-40 U/L
- ALT ή SGPT (Alanine transaminase) φ.τ. : 0-40 U/L

Ισοένζυμα ήπατος, καρδιάς, σκελετικού μυός, νεφρού κ.α.

Παραγωγή αμμωνίας

- Οι αμινομάδες πολλών αμινοξέων συλλέγονται στο ήπαρ υπό μορφή L-γλουταμικού
- Αυτές οι αμινομάδες πρέπει να αφαιρεθούν και να προετοιμαστούν για απέκκριση
- Στα ηπατοκύτταρα, το γλουταμικό μεταφέρεται από το κυτταροδιάλυμα στα μιτοχόνδρια όπου υφίσταται οξειδωτική απαμίνωση με τη δράση της αφυδρογονάσης του L-γλουταμικού





- Η παραγωγή ιόντων αμμωνίου από την αφυδρογονάση του γλουταμινικού στα μιτοχόνδρια του ήπατος τροφοδοτεί τον κύκλο της ουρίας
- Το α-κετογλουταρικό που σχηματίζεται από την απαμίνωση του γλουταμικού μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο κύκλο του κιτρικού οξέος ή στη σύνθεση της γλυκόζης

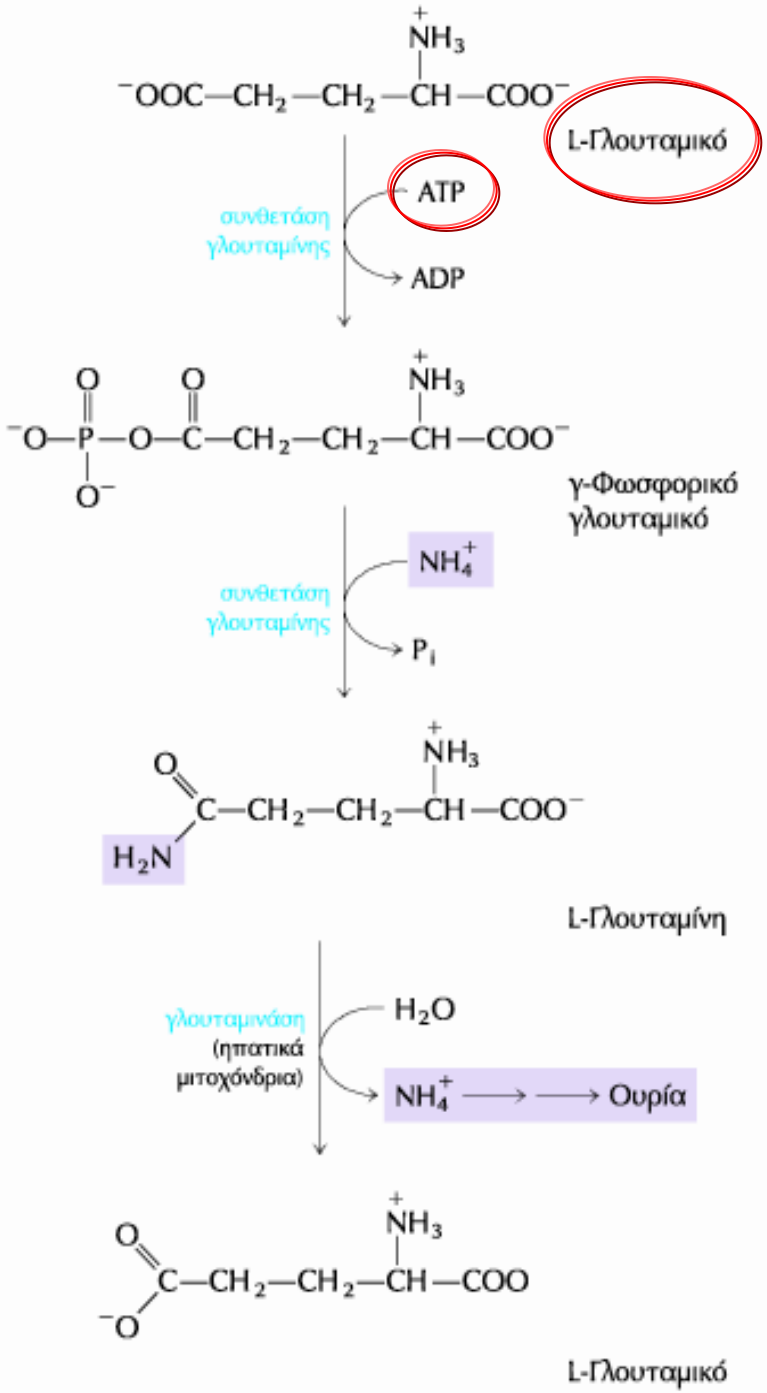
Μεταφορά αζώτου από τους εξωηπατικούς ιστούς στο ήπαρ μέσω της γλουταμίνης

- Οι μύες και οι υπόλοιποι ιστοί στερούνται των ενζύμων του κύκλου της ουρίας.
- Έτσι, η αμμωνία θα πρέπει να μεταφερθεί από τους εξωηπατικούς ιστούς στους οποίους πραγματοποιείται κυρίως η απαμίνωση των αμινοξέων, στο ήπαρ.

- Ο κύκλος της ουρίας πραγματοποιείται στο ήπαρ.

- Η μεταφορά γίνεται κυρίως με τη μορφή της γλουταμίνης, η οποία συντίθεται με τη συνθάση της γλουταμίνης

- Η γλουταμίνη μεταφέρει 2 κατάλοιπα αμμωνίας ανά μόριο.

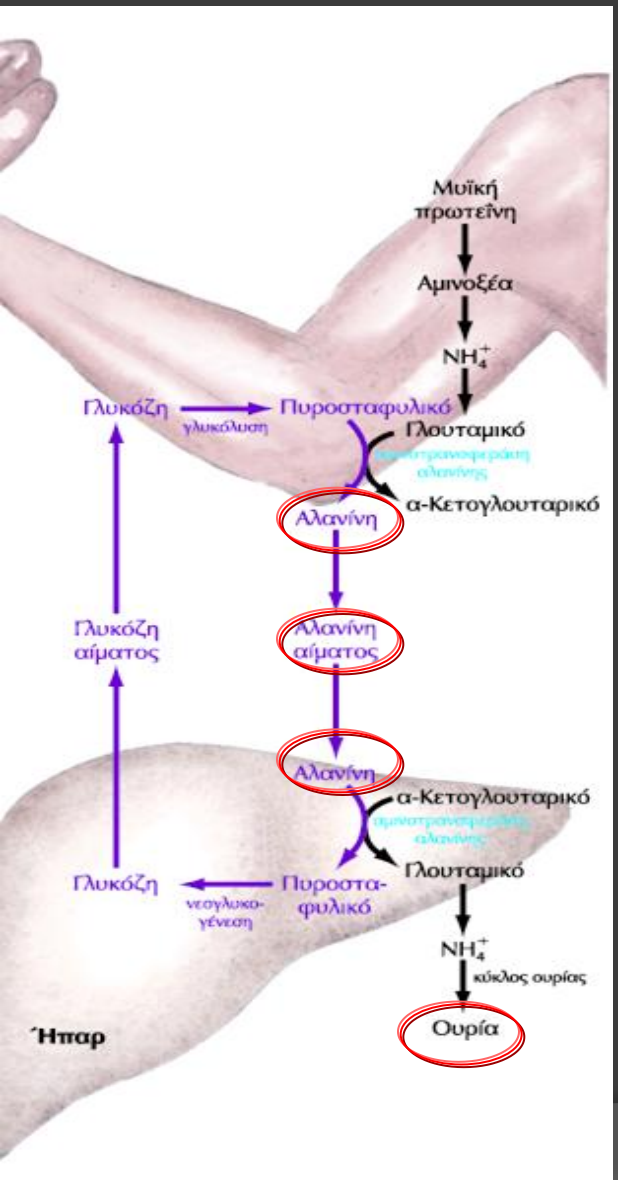


- Η αμμωνία που συνδυάζεται με γλουταμικό αποδίδει γλουταμίνη με τη δράση της συνθετάσης της γλουταμίνης σε δύο βήματα
- Πρώτα το γλουταμικό αντιδρά με ATP σχηματίζοντας γ-φωσφογλουταμικό και ADP
- Στη συνέχεια το ενδιάμεσο αυτό προϊόν αντιδρά με την αμμωνία παράγοντας γλουταμίνη και ανόργανο φωσφορικό

Μεταφορά της αμμωνίας

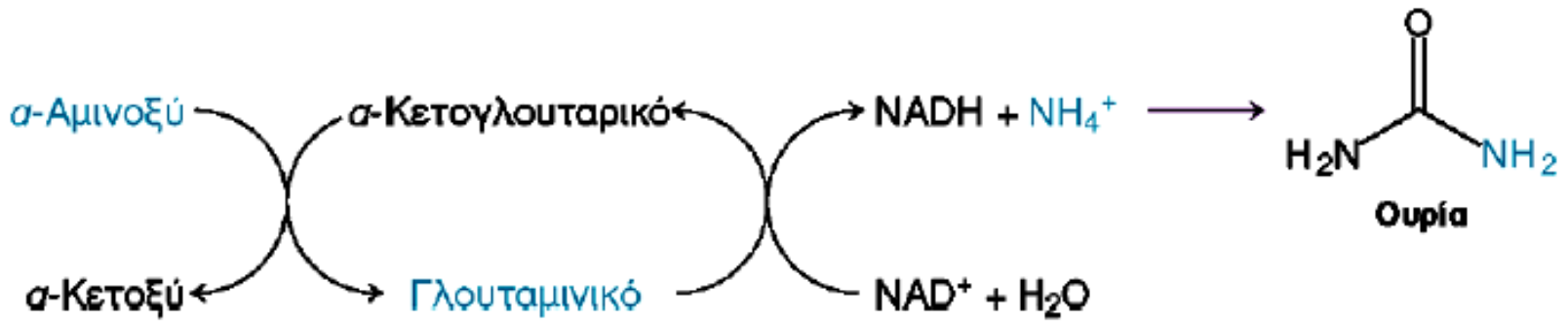
- Η γλουταμίνη είναι μη τοξική μεταφορική μορφή της αμμωνίας
- Η συγκέντρωση γλουταμίνης στο αίμα είναι πολύ υψηλότερη άλλων αμινοξέων
- Η περίσσεια της γλουταμίνης μεταφέρεται με το αίμα στο έντερο, το ήπαρ και τους νεφρούς
- Στο ήπαρ, στο έντερο και τους νεφρούς το αμιδικό άτομο αζώτου εκλύεται ως ιόν αμμωνίου στα μιτοχόνδρια με τη δράση του ενζύμου γλουταμινάση
- Το ιόν αμμωνίου μεταφέρεται με το αίμα από τους νεφρούς και το έντερο στο ήπαρ
- Στο ήπαρ, η αμμωνία από κάθε προέλευση αδρανοποιείται μέσω σύνθεσης ουρίας

Μεταφορά αμμωνίας από τους γραμμωτούς μυς στο ήπαρ - κύκλος γλυκόζης-αλανίνης



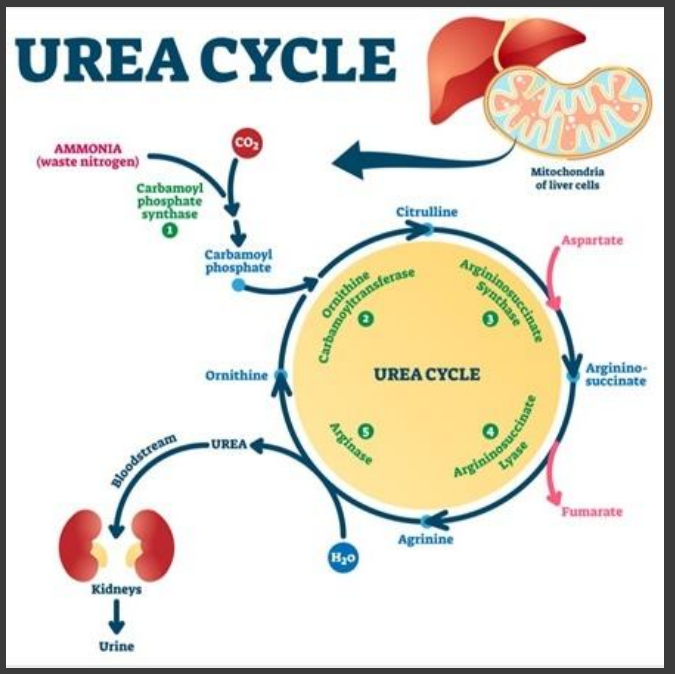
- Οι μύες χρησιμοποιούν τα αμινοξέα ως καύσιμα κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης πρέπει όμως να αφαιρεθεί η αμινομάδα
- Το γλουταμικό μεταφέρει την αμινομάδα του στο πυροσταφυλικό των μυών με τη δράση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης
- Η αλανίνη μεταφέρει της αμινομάδες σε μη τοξική μορφή από τους μυς προς το ήπαρ
- Η αλανίνη καταλήγει στο ήπαρ
- Στο ήπαρ η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης μεταφέρει την αμινομάδα από την αλανίνη στο α-κετογλουταρικό παράγοντας πυροσταφυλικό και γλουταμικό
- Το γλουταμικό μπορεί να εισέλθει στα μιτοχόνδρια όπου με την αντίδραση της δευδρογονάσης του γλουταμικού απελευθερώνει ιόν αμμωνίου

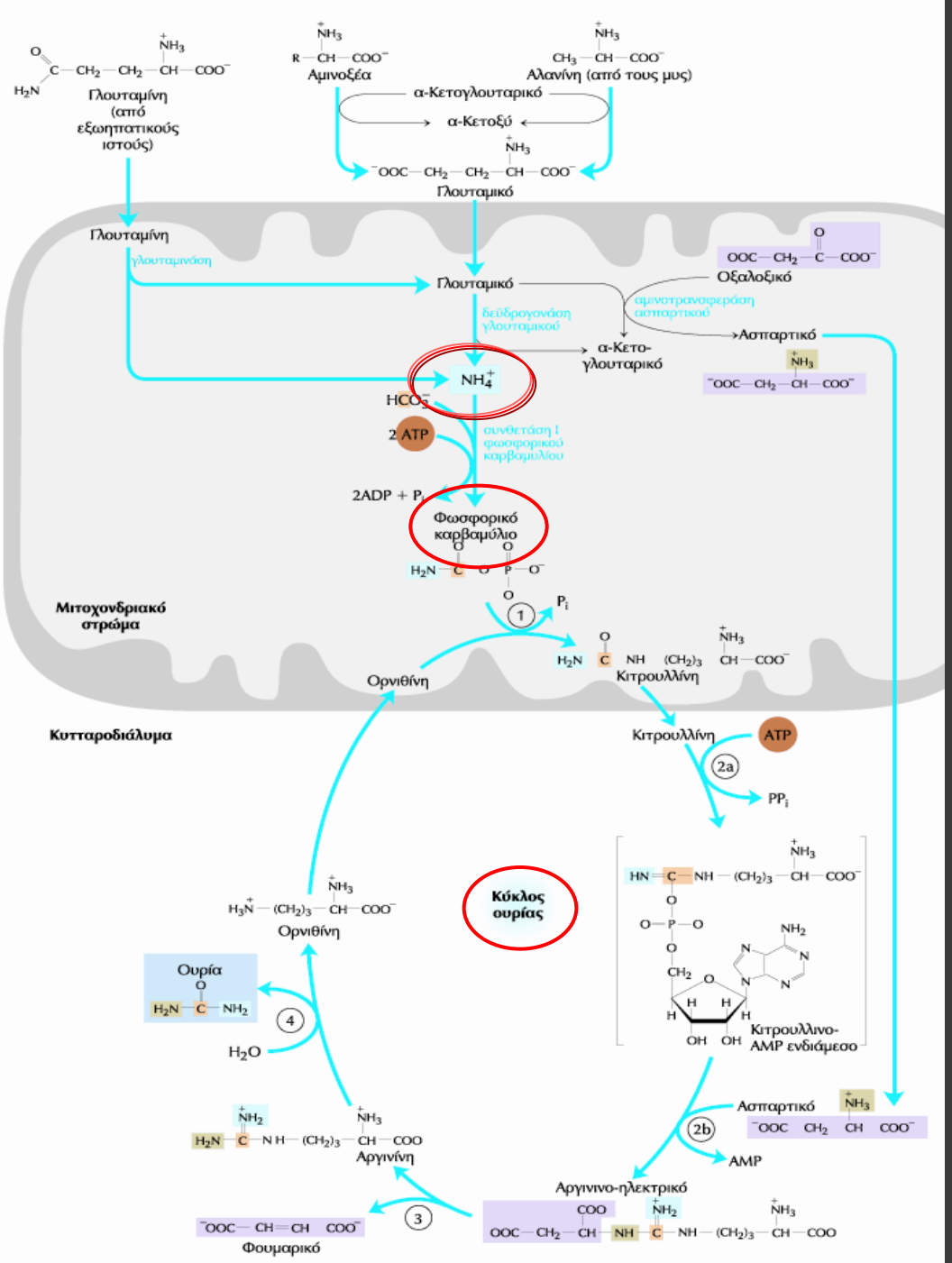
- Η αμμωνία που παράγεται από την απαμίνωση των αμινοξέων θα πρέπει να απεκκριθεί γιατί είναι τοξική.
- Η απέκκριση γίνεται με τη μετατροπή της τοξικής αμμωνίας σε ουρία η οποία είναι μη τοξική, υδατοδιαλυτή και εύκολα απεκκρίνεται στα ούρα.
- Η διεργασία με την οποία παράγεται η ουρία είναι γνωστή σαν **κύκλος της ουρίας**.



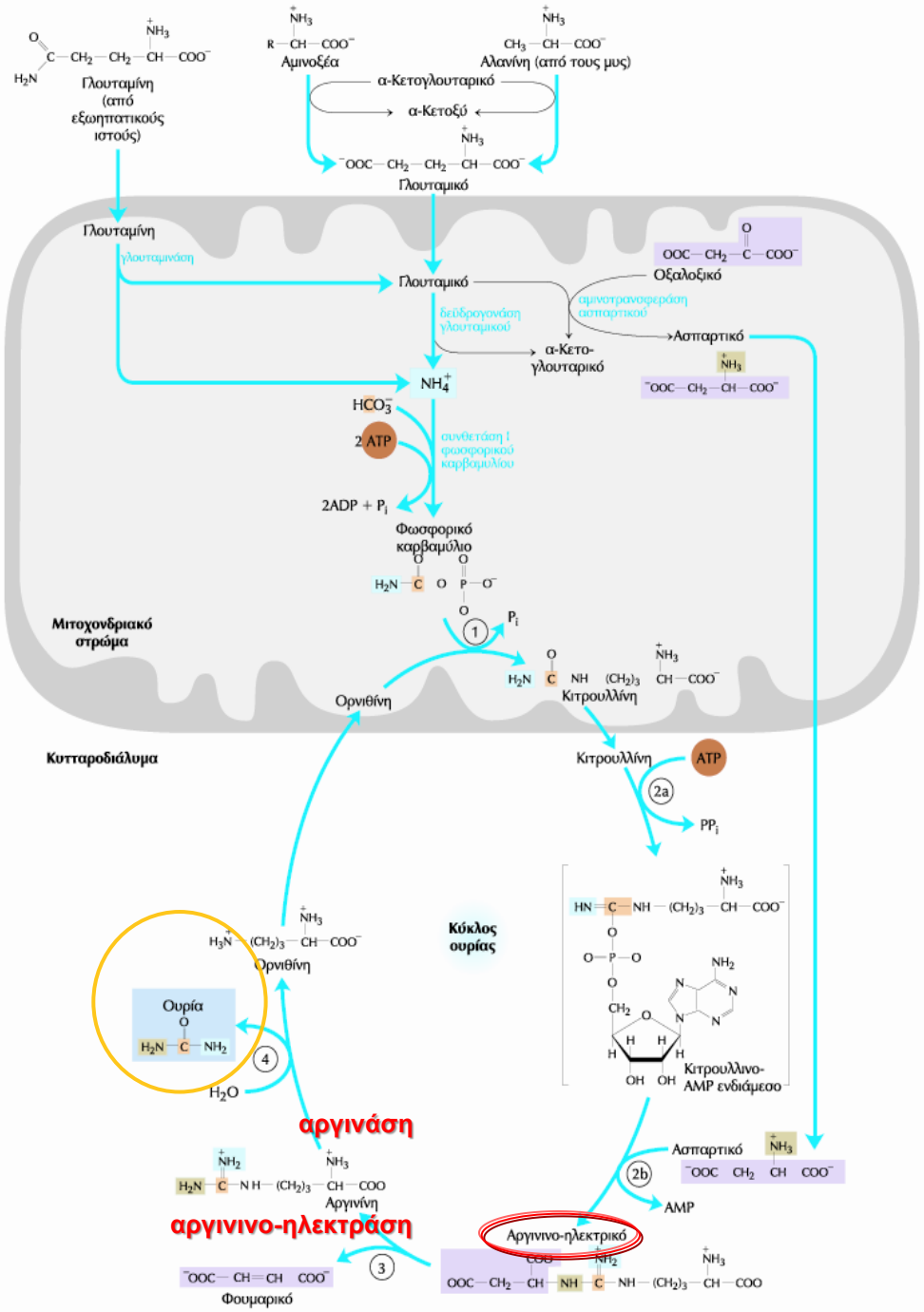
Κύκλος της ουρίας

- Η παραγωγή της ουρίας συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ και είναι το πεπρωμένο του μεγαλύτερου μέρους της αμμωνίας που καταλήγει στο ήπαρ
- Η ουρία που παράγεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μεταφέρεται στους νεφρούς από όπου απεκκρίνεται με τα ούρα
- Ο κύκλος της ουρίας πραγματοποιείται σε δύο κυτταρικά διαμερίσματα. Αρχίζει στα ηπατικά μιτοχόνδρια και τα τρία επόμενα βήματα συμβαίνουν στο κυτταροδιάλυμα



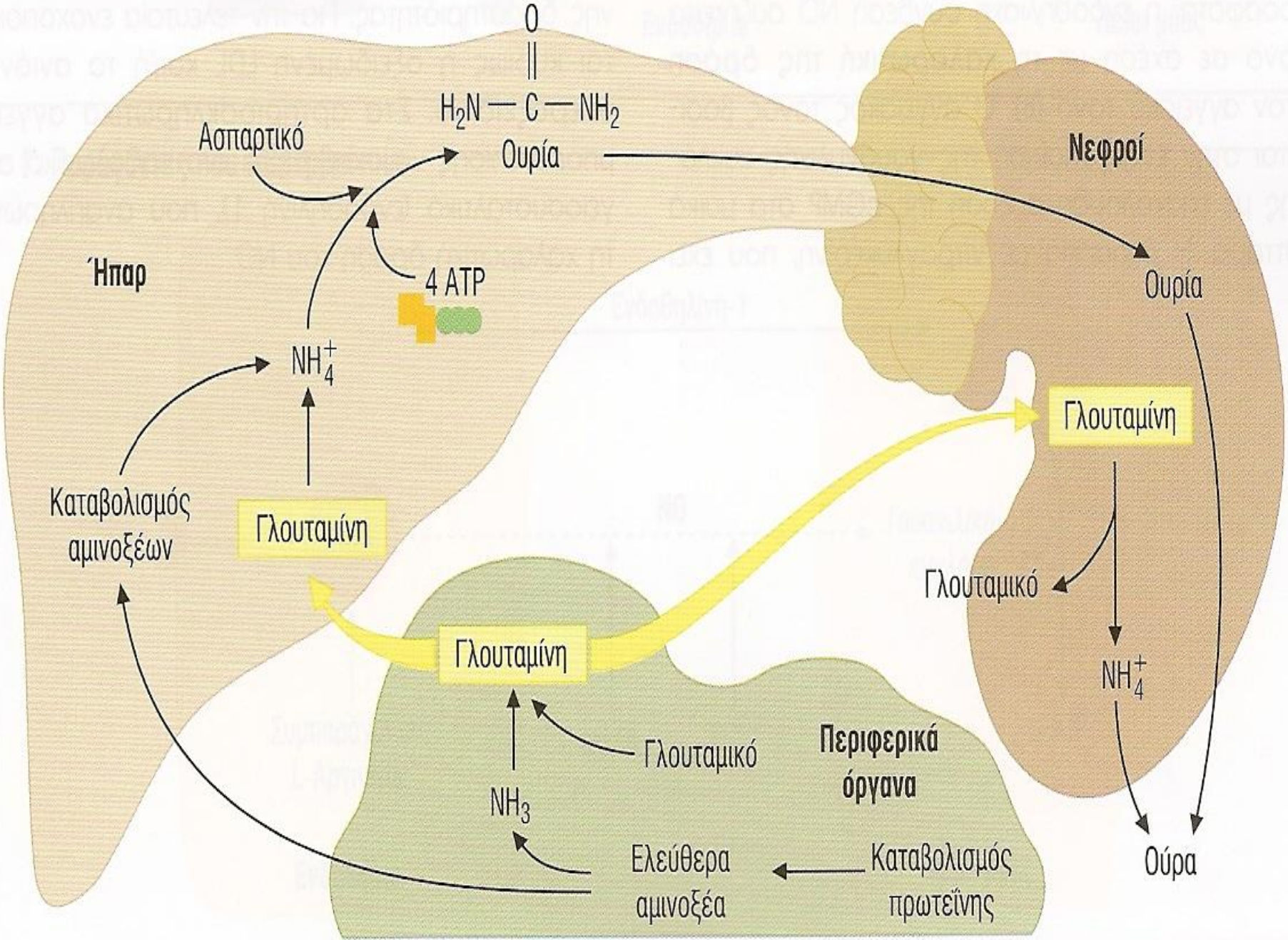


- Ανεξάρτητα από την προέλευση τους τα ιόντα αμμωνίου χρησιμοποιούνται αμέσως με διττανθρακικά για το σχηματισμό του φωσφορικού καρβαμυλίου
- Η αντίδραση αυτή εξαρτάται από ATP και καταλύεται από τη συνθετάση I του φωσφορικού καρβαμυλίου
- Το φωσφορικό καρβαμύλιο εισέρχεται στον κύκλο της ουρίας



- Το αργινο-ηλεκτρικό διασπάται από την αργινινο-ηλεκτράση σε αργινίνη και φουμαρικό
- Το φουμαρικό εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και προστίθεται στη δεξαμενή των ενδιάμεσων του κύκλου του κιτρικού οξέος
- Η αργινάση διασπά την αργινίνη παράγοντας ουρία και ορνιθίνη
- Η ορνιθίνη μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια για να ξεκινήσει ένα νέο κύκλο ουρίας

Β. Ηπατική Εξουδετέρωση Ν



Κλινικές διαταραχές κύκλου της ουρίας

- Η σωστή λειτουργία του κύκλου της ουρίας είναι θεμελιώδης.
- Πολλές κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού σχετίζονται με τα ένζυμα του κύκλου της ουρίας
- Οι πιο γνωστές διαταραχές είναι οι υπεραμμωνιαιμίες τύπου Ι (ανεπάρκεια στη συνθετάση του φωσφο-καρβαμιδικού) και τύπου ΙΙ
- Πλήρης έλλειψη ενός ενζύμου δεν είναι συμβατή με τη ζωή
- Στην περίπτωση ελαττωμένης δραστικότητας ενός ενζύμου, παρουσιάζονται διαταραχές λόγω αυξημένων επιπέδων αμμωνίας στο αίμα (τοξικά).
- Υψηλά επίπεδα γλουταμικού ή γλουταμίνης προκαλούν εγκεφαλικές βλάβες
- Μπορούν να αντιμετωπιστούν με διατροφή φτωχή σε πρωτεΐνες

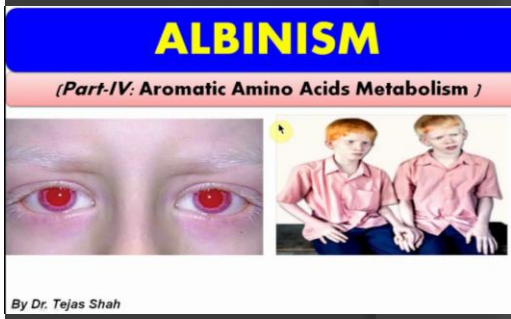
Εκ γενετής σφάλματα του μεταβολισμού των αμινοξέων

Πίνακας 23.4 Εκ γενετής σφάλματα του μεταβολισμού των αμινοξέων

Νόσος	Ανεπάρκεια ενζύμου	Συμπτώματα
Κιτρουλλιναιμία	Λυάση του αργινινοηλεκτρικού	Λήθαργος, παροξυσμοί, μειωμένη μυϊκή σύσπαση
Τυροσιναιμία	Διάφορα ένζυμα αποικοδόμησης της τυροσίνης	Αδυναμία, αυτοακρωτηριασμός, καταστροφή του ήπατος, νοητική καθυστέρηση
Αλφισμός	Τυροσινάση	Απουσία χρωστικής στο δέρμα
Ομοκυστινουρία	Συνθάση β της κυσταθειονίνης	Σκολίωση, αδυναμία μυών, νοητική καθυστέρηση, λεπτές ξανθές τρίχες
Υπερλυσιναιμία	Αφυδρογονάση της ημιαλδεΰδης του α-αμινοαδιπικού	Παροξυσμοί, νοητική καθυστέρηση, μυϊκή ατονία, αταξία



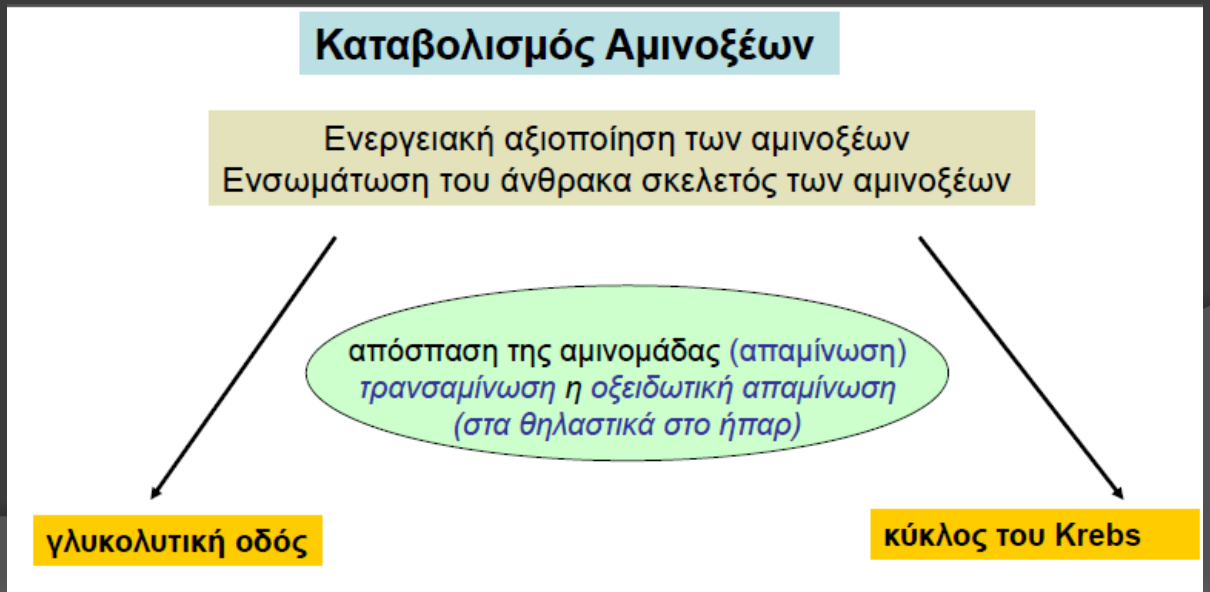




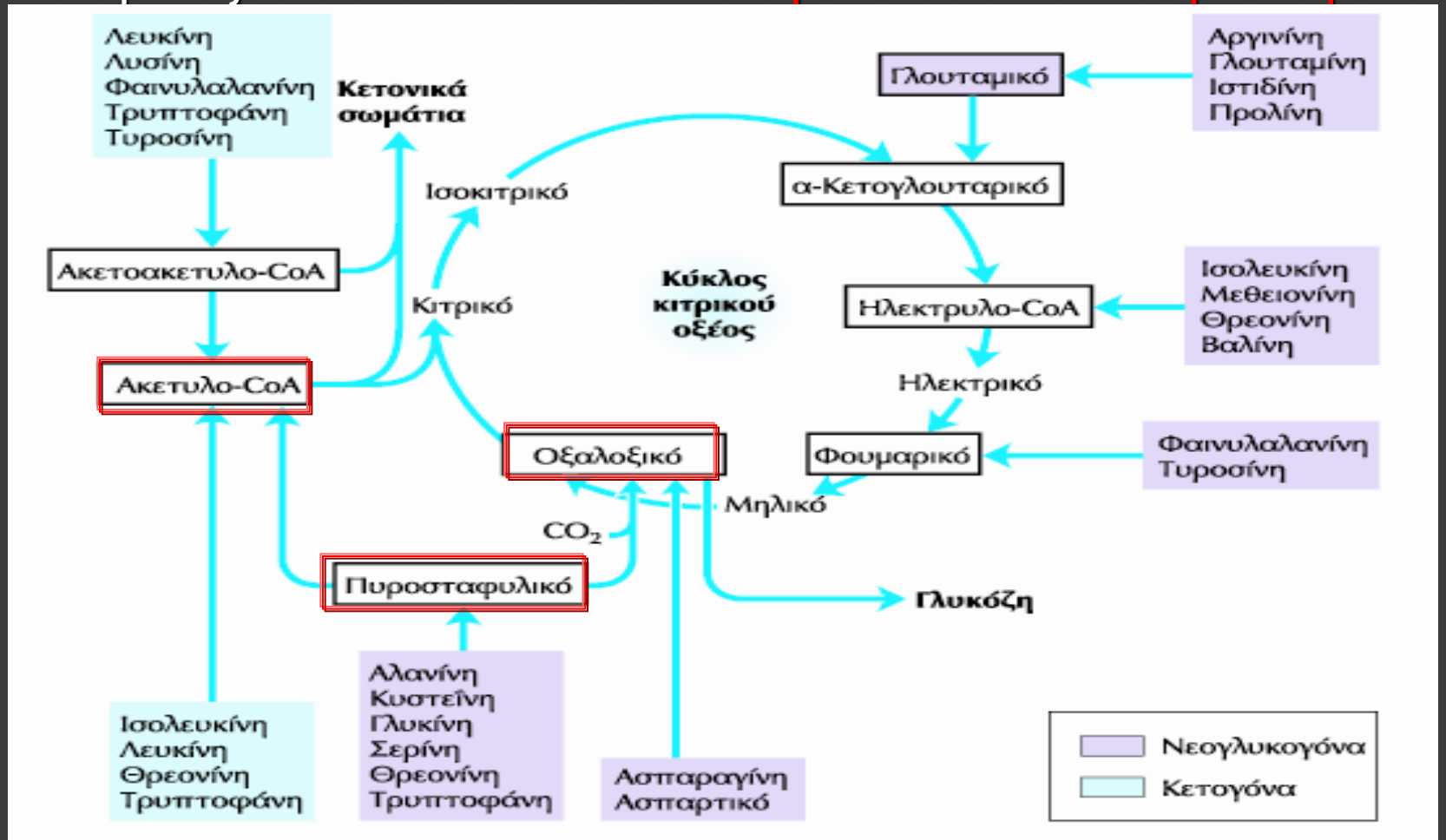


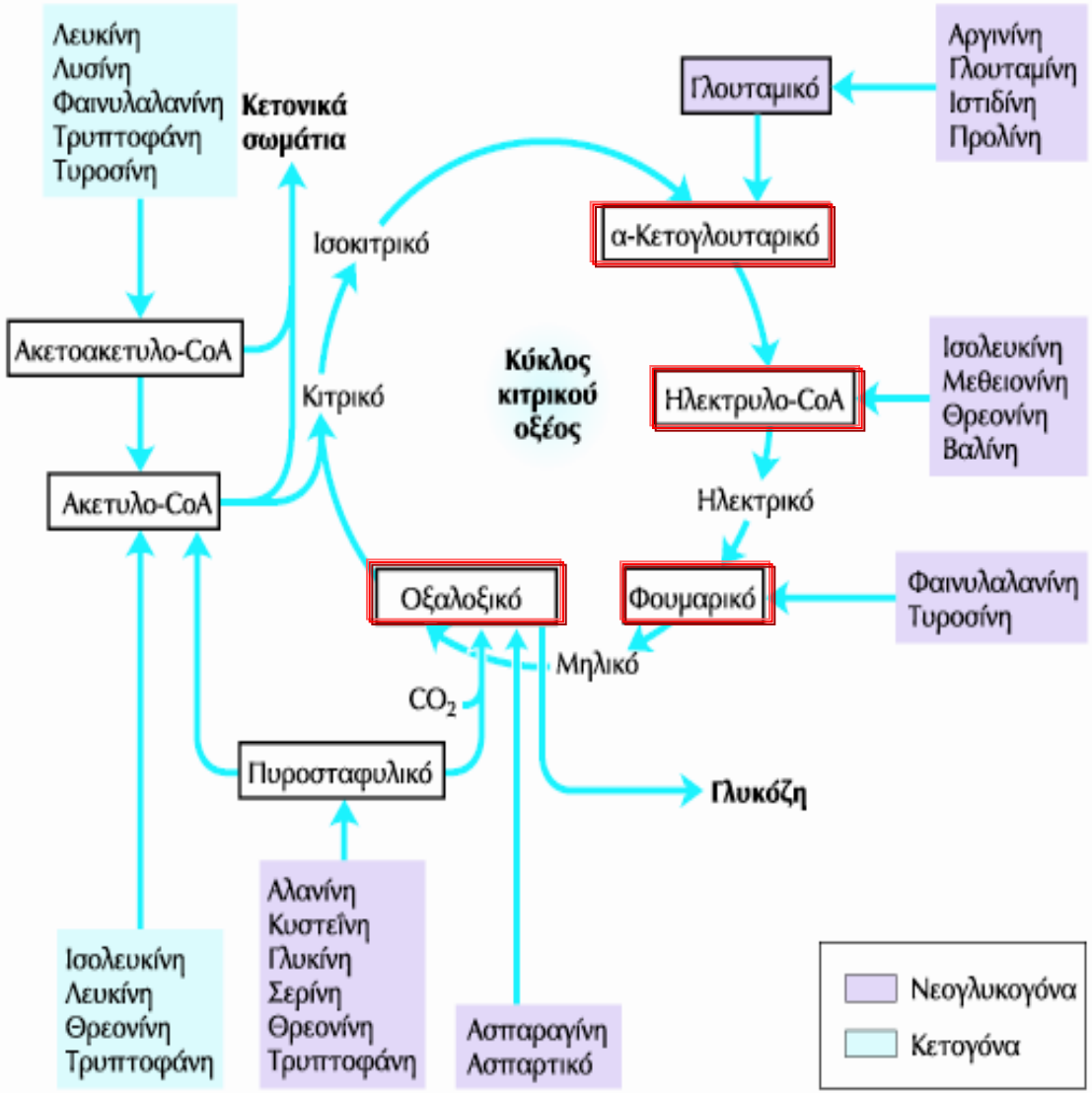
ΙΙ. Αποδόμηση ανθρακικών σκελετών των αμινοξέων – παραγωγή ενέργειας

- Οι οδοί του καταβολισμού των αμινοξέων κανονικά ευθύνονται για το 10-15% της παραγωγής ενέργειας
- Δεν είναι τόσο δραστικές όσο η γλυκόλυση και η οξείδωση των λιπαρών οξέων
- Οι 20 καταβολικές οδοί συγκλίνουν για το σχηματισμό μόνο έξι κύριων προϊόντων τα οποία εισέρχονται στον κύκλο του κιτρικού οξέος
- Από εκεί οι ανθρακικοί σκελετοί διοχετεύονται για νεογλυκογένεση ή κετογένεση ή οξειδώνονται πλήρως σε CO_2 και H_2O.



- Οι ανθρακικοί σκελετοί έξι αμινοξέων μετατρέπονται σε πυροσταφυλικό
- Το πυροσταφυλικό μπορεί να μετατραπεί σε ακετυλο-CoA (πρόδρομη ένωση των κετονικών σωματίων) είτε σε οξαλοξικό (πρόδρομη ένωση για νεογλυκογένεση).
- Τα αμινοξέα αυτά είναι τόσο κετογόνα όσο και νεογλυκογόνα





Οι ανθρακικοί σκελετοί πέντε αμινοξέων εισέρχονται στον κύκλο του κιτρικού οξέος υπό μορφή α-κετογλουταρικού

Οι ανθρακικοί σκελετοί της μεθειονίνης, της θρεονίνης, της ισολευκίνης και της βαλίνης αποδομούνται σε οδούς που αποδίδουν ηλεκτρυλο-CoA, ένα ενδιάμεσο του κύκλου του κιτρικού οξέος

Οι ανθρακικοί σκελετοί της ασπαραγίνης και του ασπαρτικού τελικά εισέρχονται στο κύκλο του κιτρικού οξέος υπό μορφή οξαλοξικού

Αν και μεγάλο μέρος του καταβολισμού των αμινοξέων συμβαίνει στο ήπαρ, τα τρία αμινοξέα με διακλαδισμένες πλευρικές αλυσίδες (λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη) οξειδώνονται ως καύσιμα κυρίως στους μυς, το λιπωδη ιστό, τους νεφρούς και τον εγκέφαλο

ΣΥΝΟΨΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

- ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΑΜΙΝΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ($-NH_2$)

  Η ΑΜΙΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΤΑΤΡΕΠΕΤΑΙ ΣΕ NH_4^+ ΜΕΣΩ:

  α) τρανσαμίνωσης: η αμινική ομάδα μεταφέρεται στο α-κετογλουταρικό και σχηματίζεται γλουταμινικό

  β) Το γλουταμινικό απαμινώνεται για να δώσει ιόν αμμωνίου NH_4^+

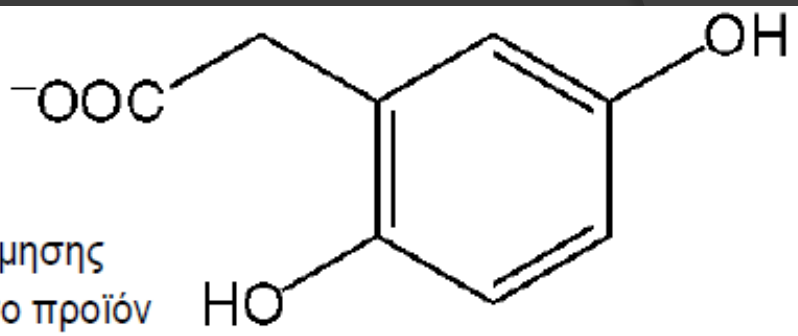
  γ) Το NH_4^+ μετατρέπεται σε ουρία (κύκλος της ουρίας)

- ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΑΝΘΡΑΚΙΚΟΥ ΣΚΕΛΕΤΟΥ

  ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΑΝΘΡΑΚΑ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΜΕΤΑΤΡΕΠΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΥΡΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΣΟΥΝ ΓΛΥΚΟΖΗ ΄Η ΝΑ ΟΞΕΙΔΩΘΟΥΝ ΜΕ ΤΟΝ ΚΥΚΛΟ ΤΟΥ ΚΙΤΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Εκ γενετής σφάλματα του μεταβολισμού μπορούν να δημιουργήσουν προβλήματα στην αποικοδόμηση των αμινοξέων

Οι πρώτες συσχετίσεις μεταξύ βιοχημικών ανεπαρκειών και παθολογικών καταστάσεων προήλθαν από σφάλματα του μεταβολισμού των αμινοξέων

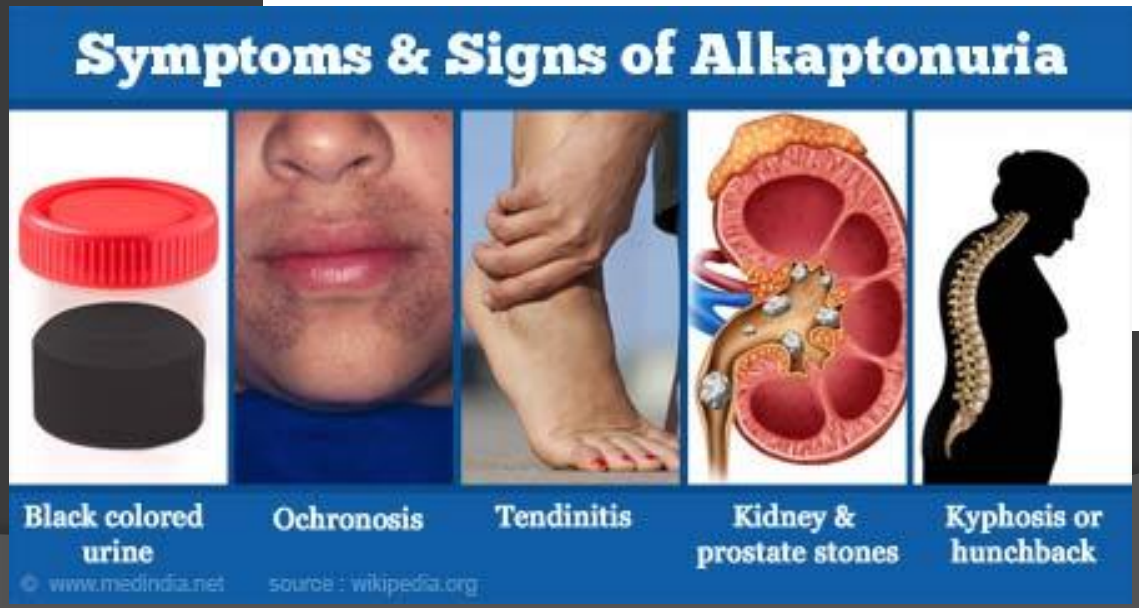


Αλκαπτονουρία έλλειψη ενζύμου αποικοδόμησης βενζολικού δακτυλίου φαιναλανίνης, ενδιάμεσο προϊόν αποικοδόμησης της φαινυλαλανίνης και τυροσίνης (υπολειπόμενο μεντελικό χαρακτηριστικό)

Ομογεντισικό

Αέρας

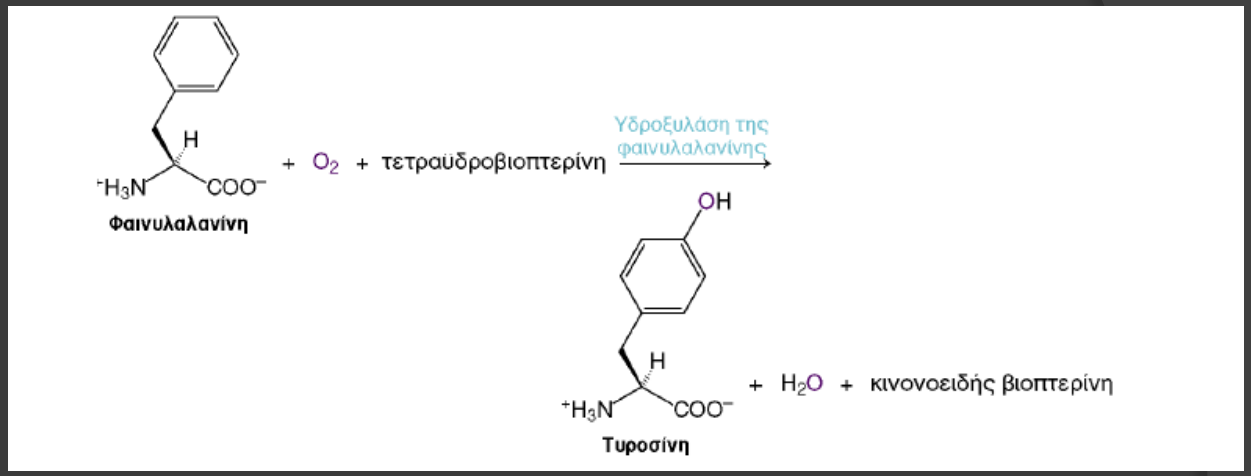
Πολύ έγχρωμο πολυμερές





Φαινυλοκετονουρία

- Ανεπάρκεια ή έλλειψη της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης ή του παράγοντα τετραϋδροπτερίνης



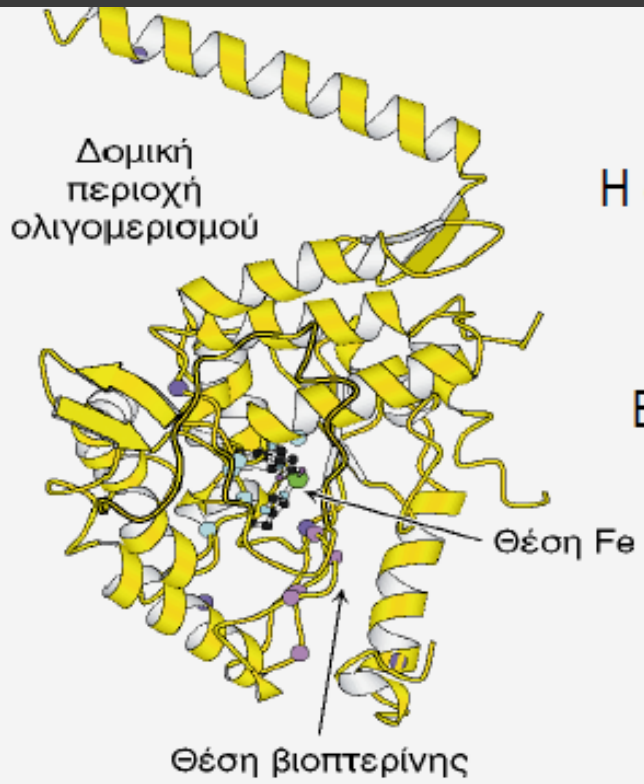
- Η φαινυλαλανίνη συσσωρεύεται στα υγρά του σώματος διότι δεν μπορεί να μετατραπεί σε τυροσίνη.
- Φυσιολογικά ¾ μετατρέπονται σε τυροσίνη και ¼ σε πρωτεΐνες



<u>Συμπτώματα:</u>

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με φαινυλοκετονουρία που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία παρουσιάζουν νοητική στέρηση

Φαινυλοκετονουρία



Εικόνα 23.31 Δομή μιας υπομονάδας της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης. Μεταλλάξ
στα γονίδια που κωδικεύουν το ένζυμο αυτό
προκαλούν φαινυλοκετονουρία. Περισσότερες
200 σημειακές μεταλλάξεις έχουν αναγνωριστεί
στα γονίδια αυτά. Οι θέσεις πέντε μεταλλάξεων
που επηρεάζουν το ενεργό κέντρο (μπλε), τη
θέση δέσμευσης της βιοπτερίνης (κόκκινο), κα
άλλες θέσεις της πρωτεΐνης (πορφυρό), δείχνο
νται ως έγχρωμες σφαίρες.

Διάγνωση

Η ανίχνευση φαινυλαλανίνης στο αίμα δεν επαρκεί
(οι φυσιολογικές μέσες τιμές στον πληθυσμό αλληλεπικαλύπτονται με αυτές των φορέων)

Ενδοφλέβια χορήγηση φαινυλαλανίνης και μέτρηση της κινητικής του ενζύμου

Οι μεταλλάξεις που είναι σημαντικές έχουν ταυτοποιηθεί και σημειωθεί με ακρίβεια στην πρωτεΐνη. Οι μεταλλάξεις μπορεί να επηρεάζουν το ενεργό κέντρο, αποικοδόμηση (πρωτεόσωμα) κ.τ.λ.

Προγεννητική διάγνωση καθώς οι μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί

Οι περισσότερες γενετικές ανωμαλίες αντιμετωπίζονται με μείωση πρόσληψης του αμινοξέος που δε μεταβολίζεται

Εκπαιδευτικοί στόχοι

- Ποιοι είναι οι κύριοι μηχανισμοί καταβολισμού πρωτεϊνών (κυτταρικών, τροφών)
- Αποδόμηση πρωτεϊνών των τροφών, ένζυμα
- Καταβολισμός των αμινοξέων - 3 μεταβολικές συνθήκες
- Τρόπος αποικοδόμησης αμινομάδας
- Τρανσαμινάσες- ονομασία, κλινική σημασία
- Διάσπαση αμμωνίας
- Περιγραφή κύκλου γλυκόζης-αλανίνης,
- Περιγραφή κύκλου ουρίας (βασικές αρχές)
- Αποδόμηση ανθρακικών σκελετών των αμινοξέων - μηχανισμός
- Οδοί αποδόμησης των αμινοξέων- σημεία/ενώσεις εισόδου στο κύκλο του κιτρικού

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

- **Lehninger,**
  Κεφ. 18.1 – 18.3
- **Devlin,**
  Κεφ. 19