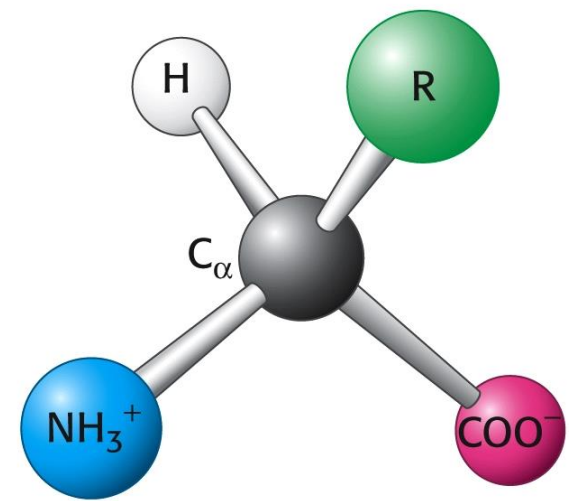


# Ρυθμός αναπλήρωσης πρωτεϊνών, καταβολισμός αμινοξέων και κύκλος της ουρίας

Απομάκρυνση αζώτου – κύκλος ουρίας,  
τύχη σκελετού ατόμων άνθρακα,  
διαταραχές μεταβολισμού αμινοξέων

# Αμινοξέα

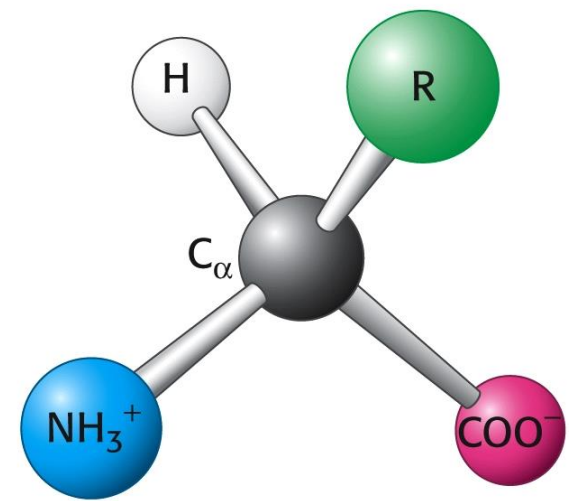


- Δομικό συστατικό πρωτεϊνών
- Πηγή αζώτου για βιοσύνθεση άλλων αμινοξέων και άλλων ενώσεων (νουκλεοτιδίων, ορμόνες, νευροδιαβιβαστές)
- Όλες οι ενώσεις που περιέχουν άζωτο συντίθενται από τα αμινοξέα (η πλειονότητα γίνεται ουρία)
- Παραγωγή ενέργειας

# Αμινοξέα

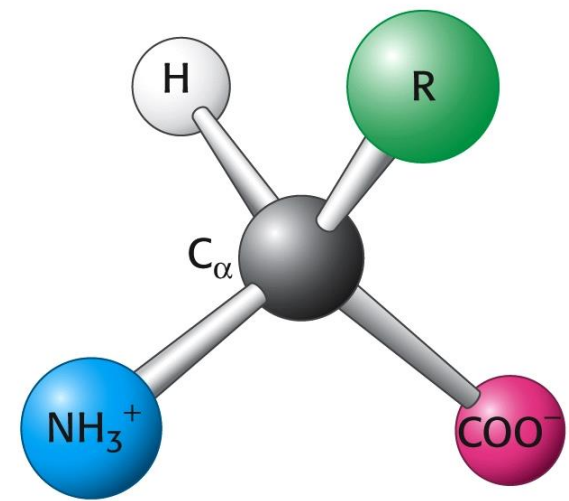
## Ενώσεις που προέρχονται από αμινοξέα:

- Κυτταρικές πρωτεΐνες
- Ορμόνες
- Νευροδιαβιβαστές
- Φωσφορική κρεατίνη
- Αίμη
- Μελανίνη
- Βάσεις πουρίνης, πυριμιδίνης

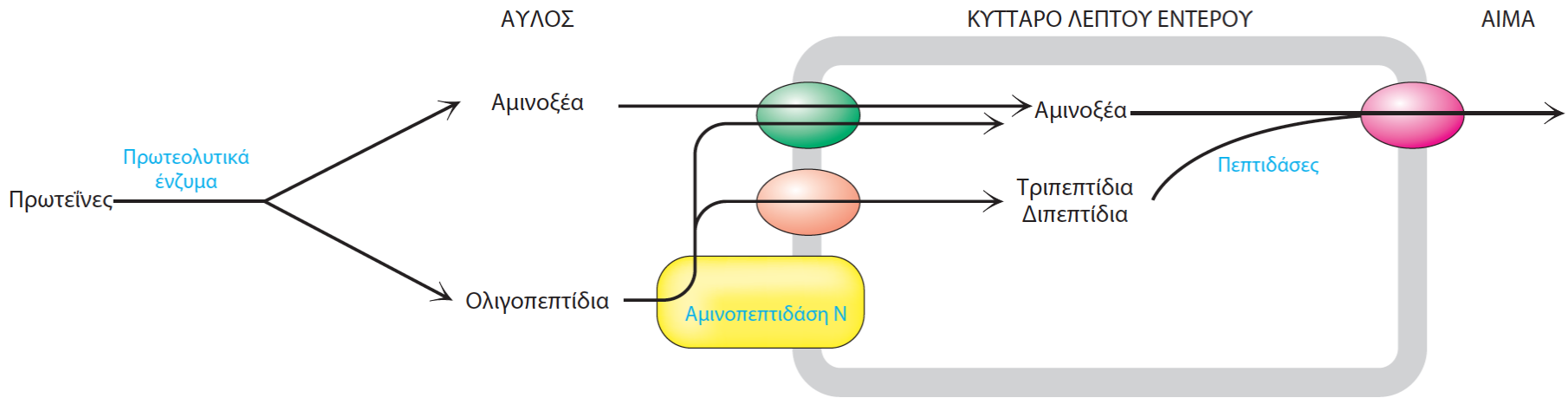


# Πηγές αμινοξέων

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



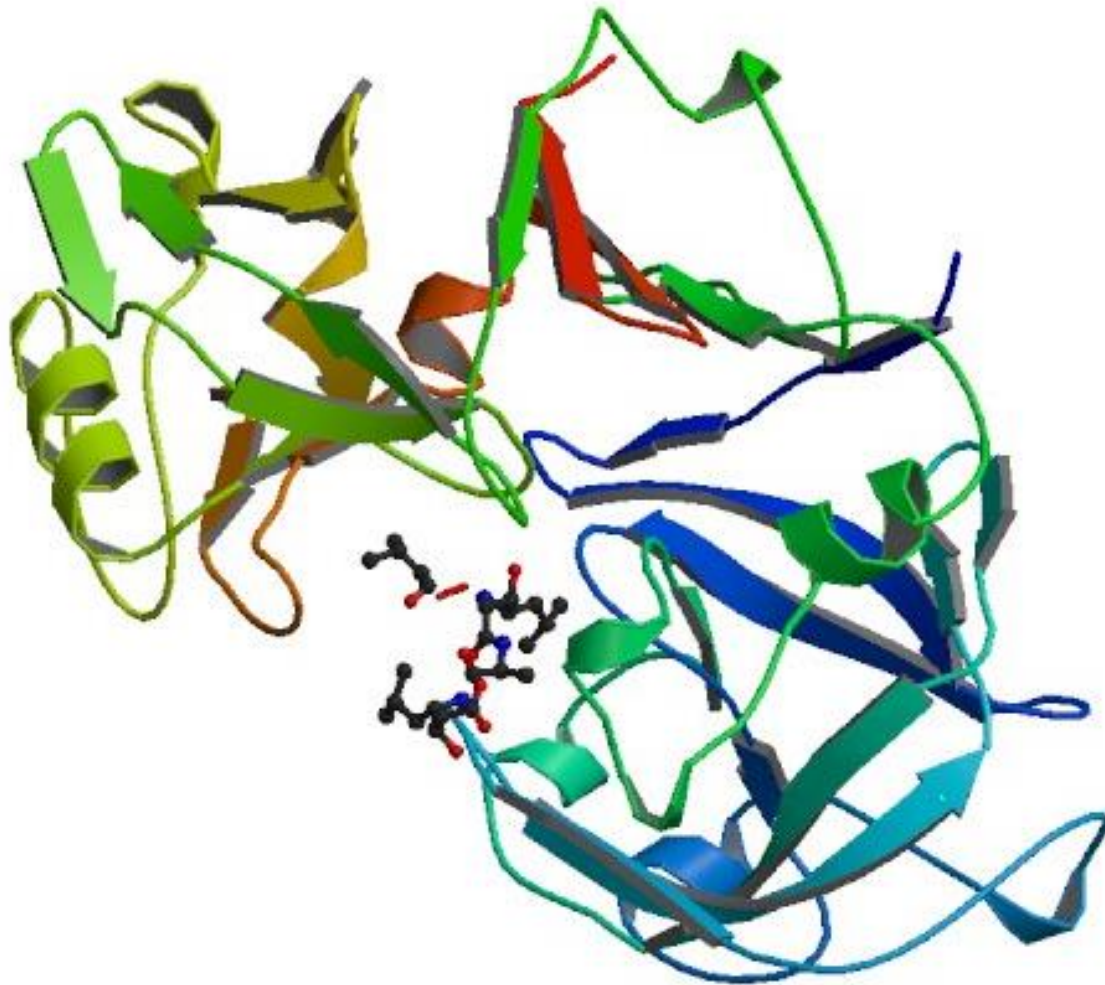
# Πέψη πρωτεϊνών τροφής



Πρωτεολυτικά ένζυμα:

- ❑ Στομάχι: **πεψίνη** (μέγιστη δραστητικότητα σε pH 2)
- ❑ Λεπτό έντερο: **παγκρεατικές πρωτεάσες (θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, ελαστάση, καρβοξυπεπτιδάσες).**

*Κανένα ένζυμο από μόνο του δεν μπορεί να πέψη μια πρωτεΐνη σε αμινοξέα*



**πεψίνη**

# Αποικοδόμηση κυτταρικών πρωτεϊνών

- Ρύθμιση μεταβολικών διαδικασιών
- Απομάκρυνση ελαττωματικών πρωτεϊνών

**Πως μπορούν να προκύψουν οι ελαττωματικές πρωτεΐνες;**

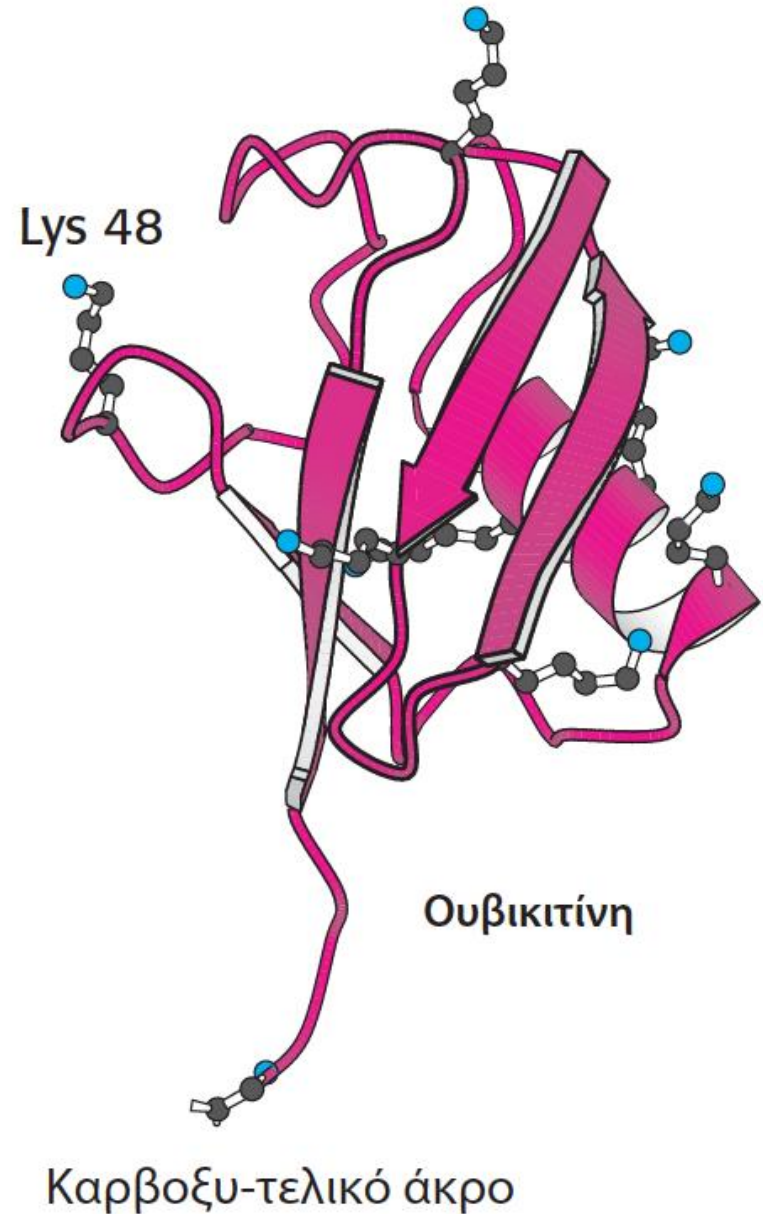
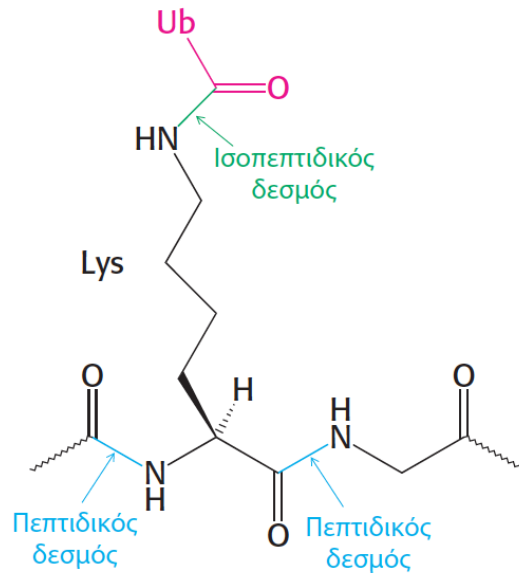
1. Σφάλματα κατά τη μετάφραση
2. Οξειδωτική βλάβη



**Με ποιο μηχανισμό το κύτταρο μπορεί να διακρίνει ποιες πρωτεΐνες προορίζονται για αποικοδόμηση;**

❖ Η ουβικτίνη είναι μια μικρού ΜΒ (8.5 kDa) πρωτεΐνη συντηρημένη σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα.

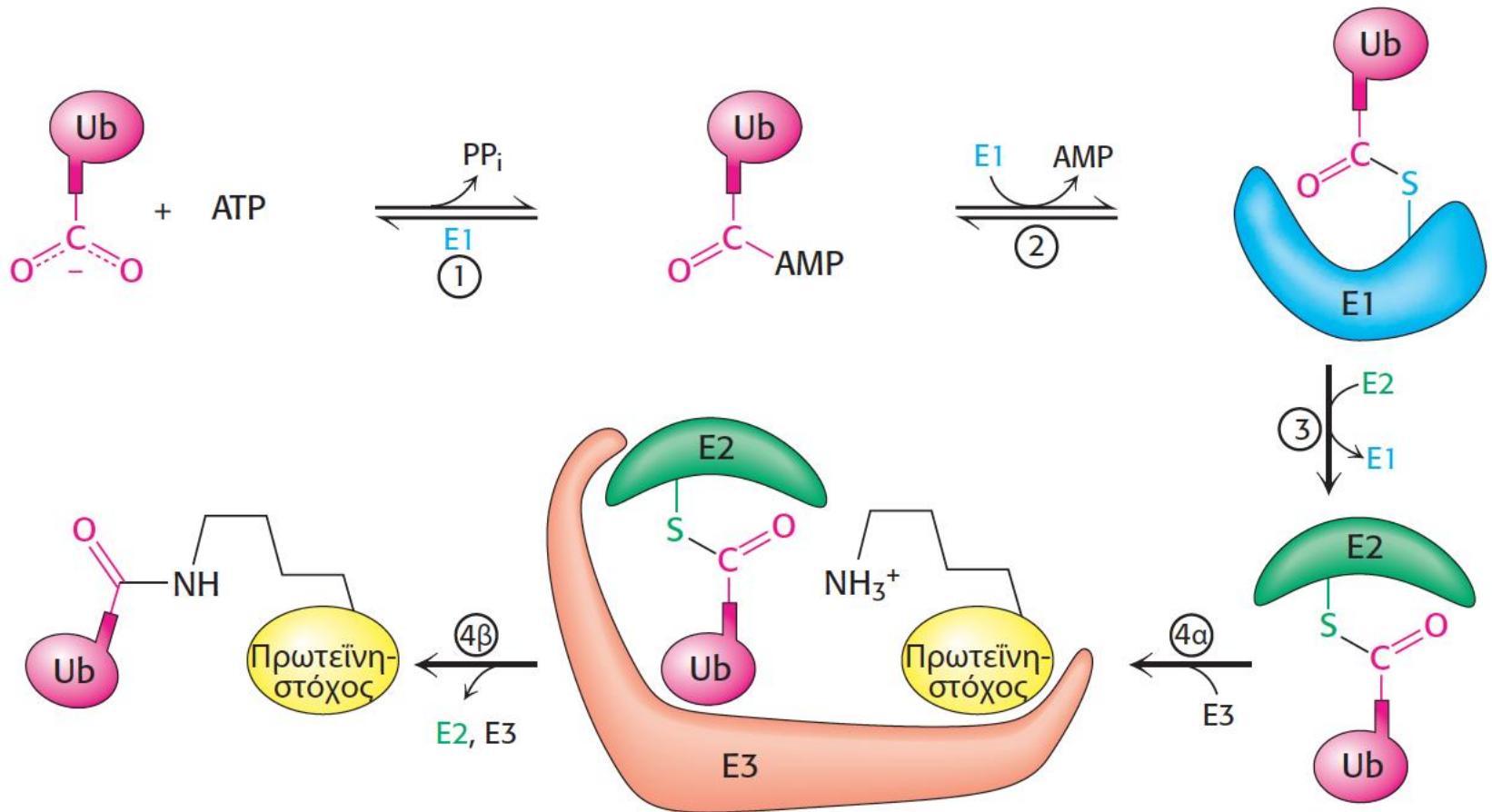
❖ Στο καρβοξυτελικό της άκρο βρίσκεται μια Gly η οποία προσδέεται ομοιοπολικά με μια ε-αμινομάδα μιας Lys της πρωτεΐνης που πρόκειται να αποικοδομηθεί.



Η ουβικιτίνη είναι πολύ συντηρημένη στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς (ζύμη και άνθρωπος διαφέρουν μόνο σε 3 από τα 76 αμινοξέα της ουβικιτίνης)

Τρία ένζυμα παίρνουν μέρος στη σύνδεση της ουβικιτίνης σε κάθε πρωτεΐνη:

1. Το ένζυμο που ενεργοποιεί την ουβικιτίνη (E1).
2. Το ένζυμο που προσδένει την ουβικιτίνη (E2).
3. Πρωτεϊνική λιγάση της ουβικιτίνης (E3)



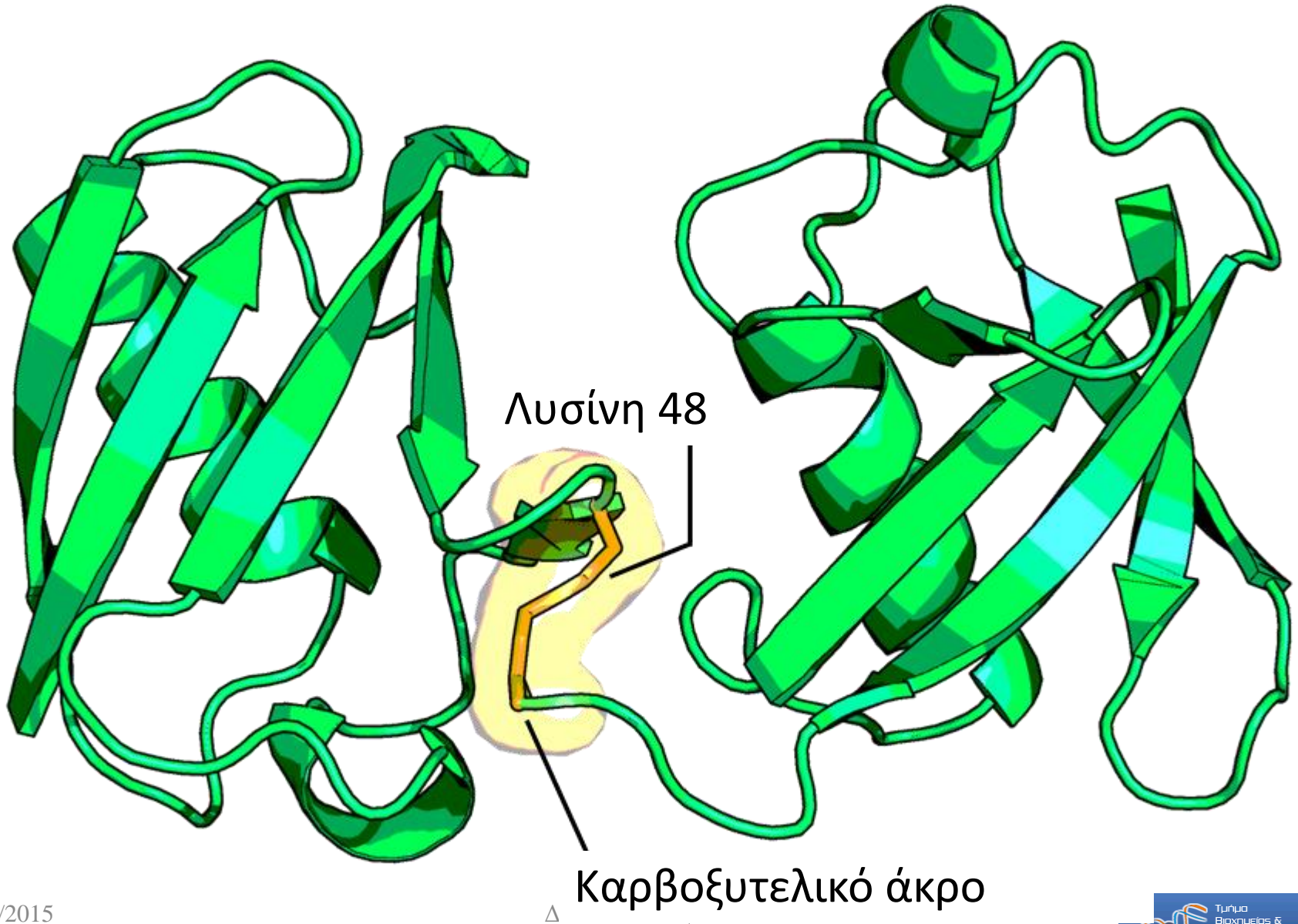
## Μηχανισμός πρόσδεσης ουβικιτίνης

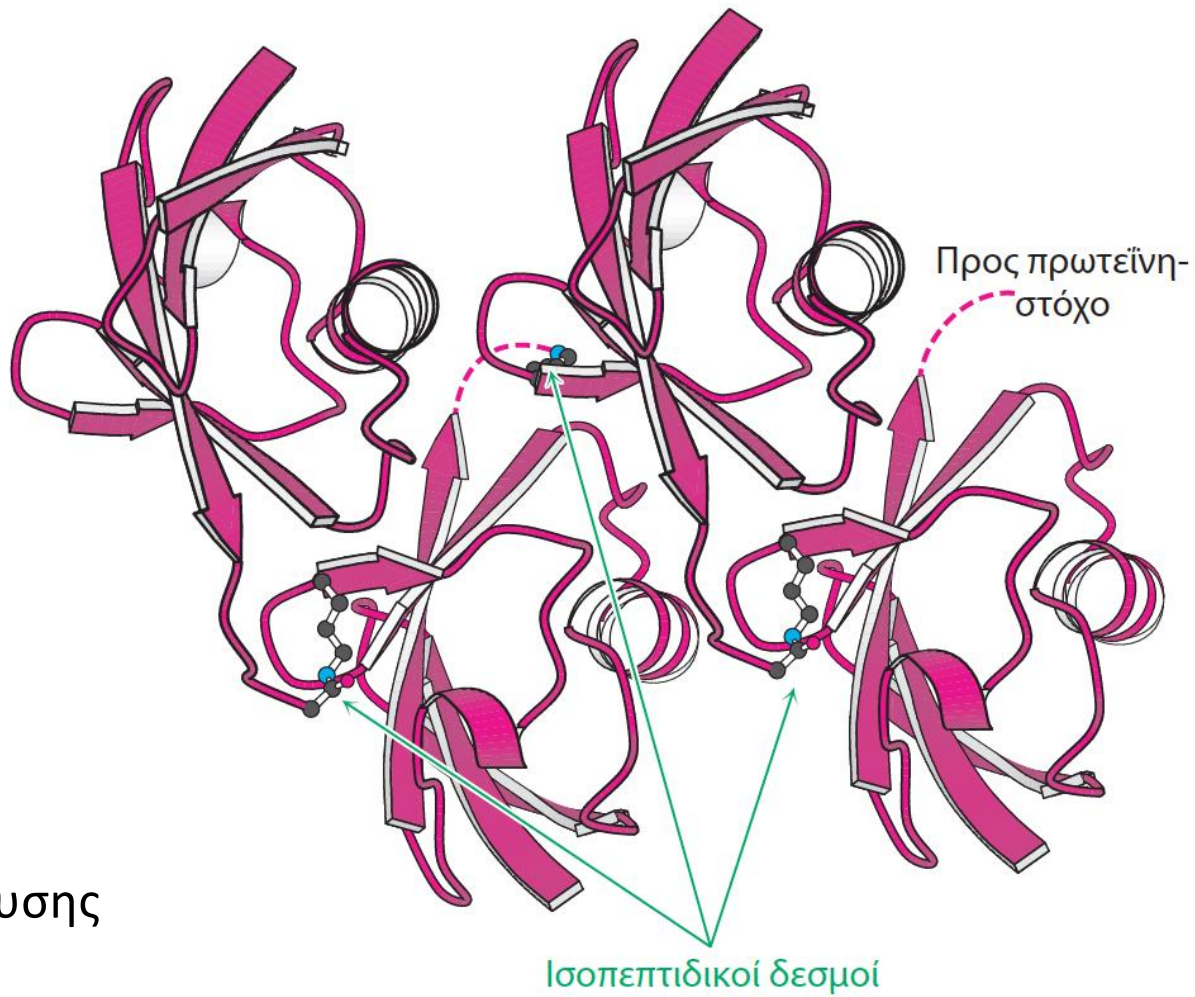
❖ Προσκόλληση ενός μόνο μορίου ουβικιτίνης είναι ασθενές σήμα για αποικοδόμηση.

❖ Διαδοχική προσκόλληση μορίων ουβικιτίνης (4 και πάνω) με τη σύνδεση της ε-αμινικής ομάδας της **Lys-48** του ενός μορίου ουβικιτίνης στην τελική καρβοξυλομάδα του άλλου και τελικά στην πρωτεΐνη στόχο αποτελεί ένα ισχυρό σήμα.

Ουβικτινή 1

Ουβικτινή 2





Επιφάνεια δέσμευσης  
διαφορετική

Απώλεια μορίων ουβικιτίνης  
χωρίς παράλληλη  
απώλεια του σήματος

3/4/2015

Δ.Δ. Λεωνίδας



❖ Τι προσδιορίζει το αν μία πρωτεΐνη του κυτοσολίου  
**ουβικτινυλιωθεί;**

❖ Το αν μια πρωτεΐνη θα **ουβικτινυλιωθεί** εξαρτάται από τη  
σύσταση του αμινοτελικού της άκρου (κανόνας του N-τελικού  
κατάλοιπου)

## Εξάρτηση του χρόνου ημιζωής των πρωτεϊνών του κυτοσολίου από τη φύση των αμινοξέων του N-τελικού τους άκρου

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

Η αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης έχει τον μικρότερο χρόνο ζωής από κάθε άλλη πρωτεΐνη (11 λεπτά)

Αιμοσφαιρίνη: χρόνος ζωής του κυττάρου

Κρυσταλλίνη (φακός): χρόνος ζωής του οργανισμού

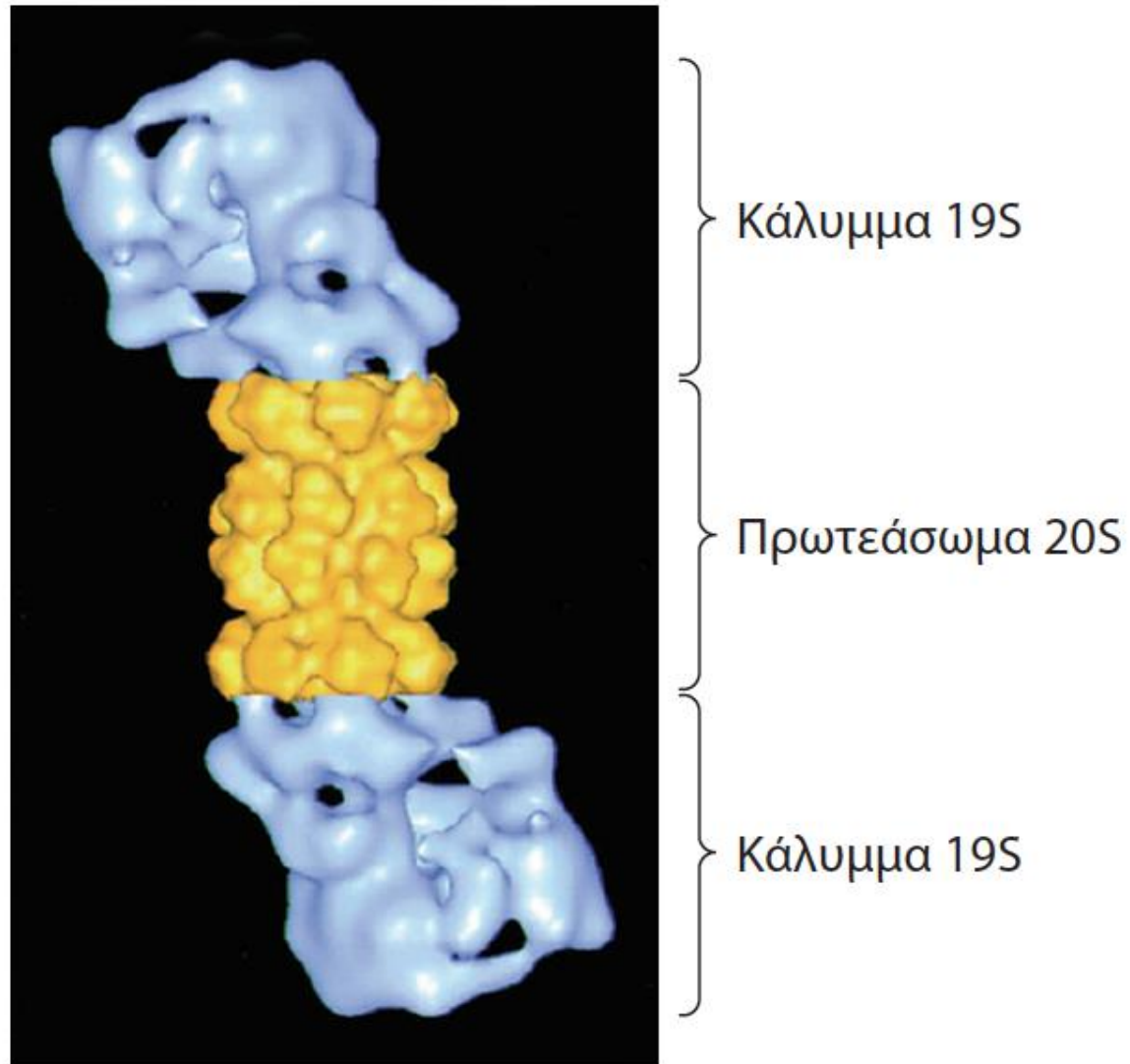
Η ουβικιτίνη είναι το **μήνυμα** για την αποικοδόμηση και το **πρωτεόσωμα 26s** είναι ο **εκτελεστής**

✓Το πρωτεόσωμα **26S** είναι σύμπλοκο:

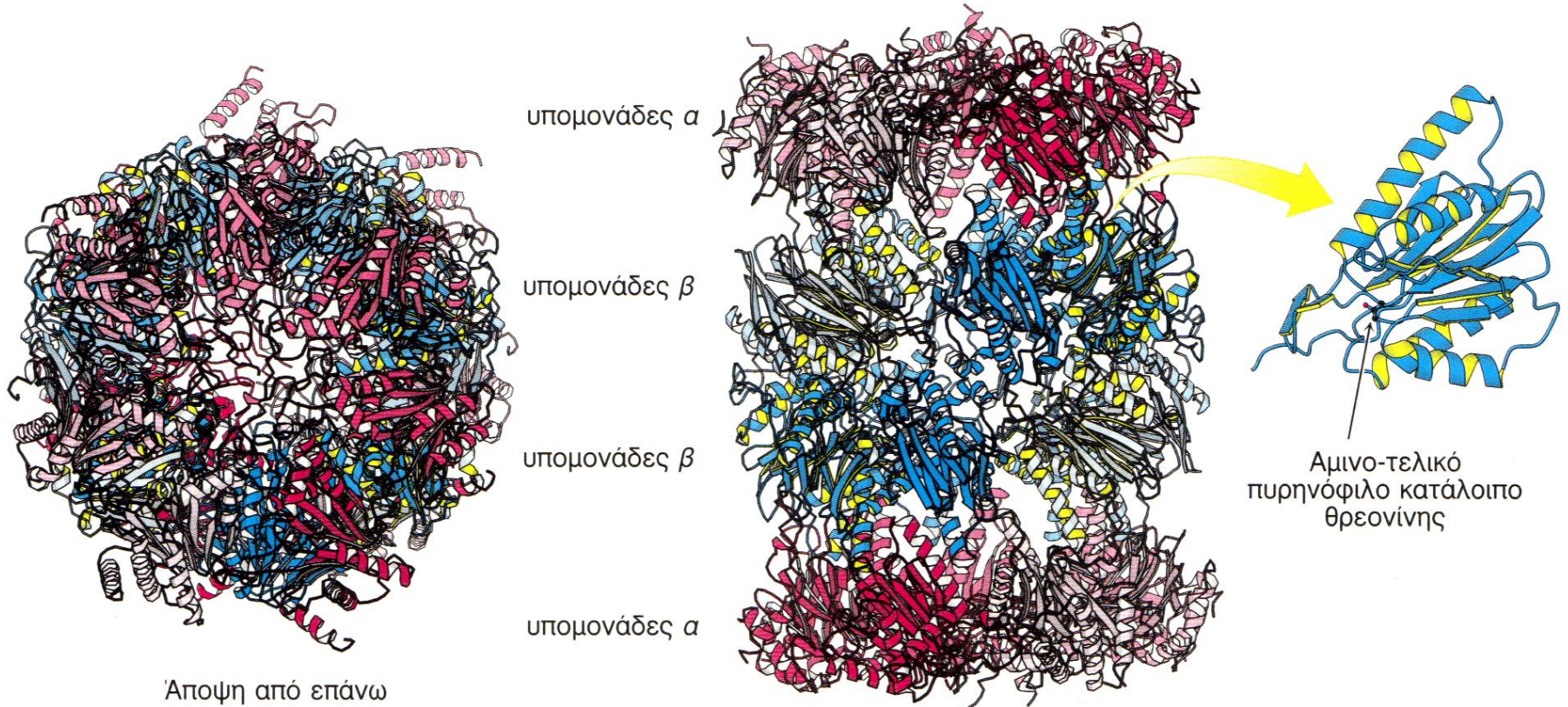
πρωτεοσώμα **20S** (καταλυτικό)

πρωτεοσώμα **19S** (ρυθμιστικό)

# Το πρωτεόσωμα 26S



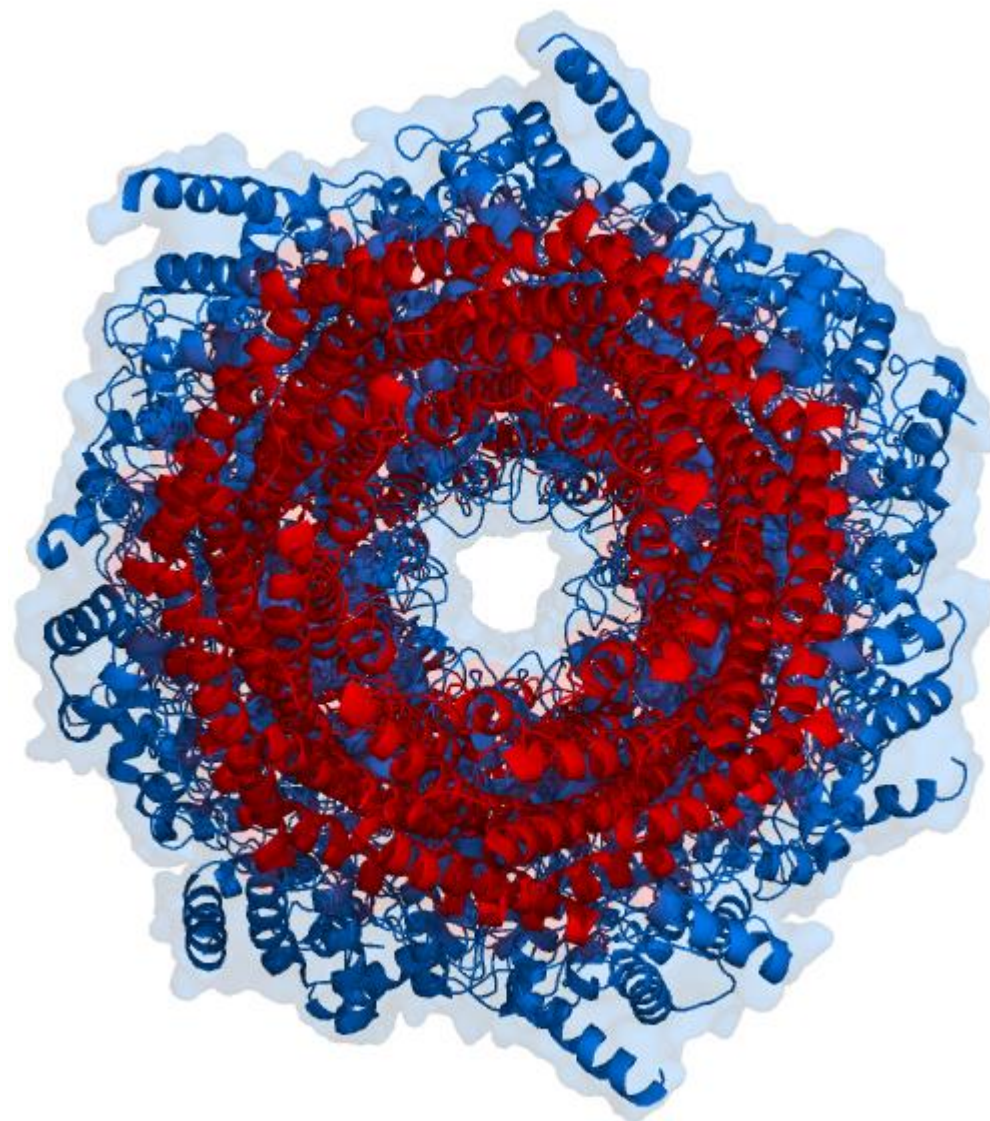
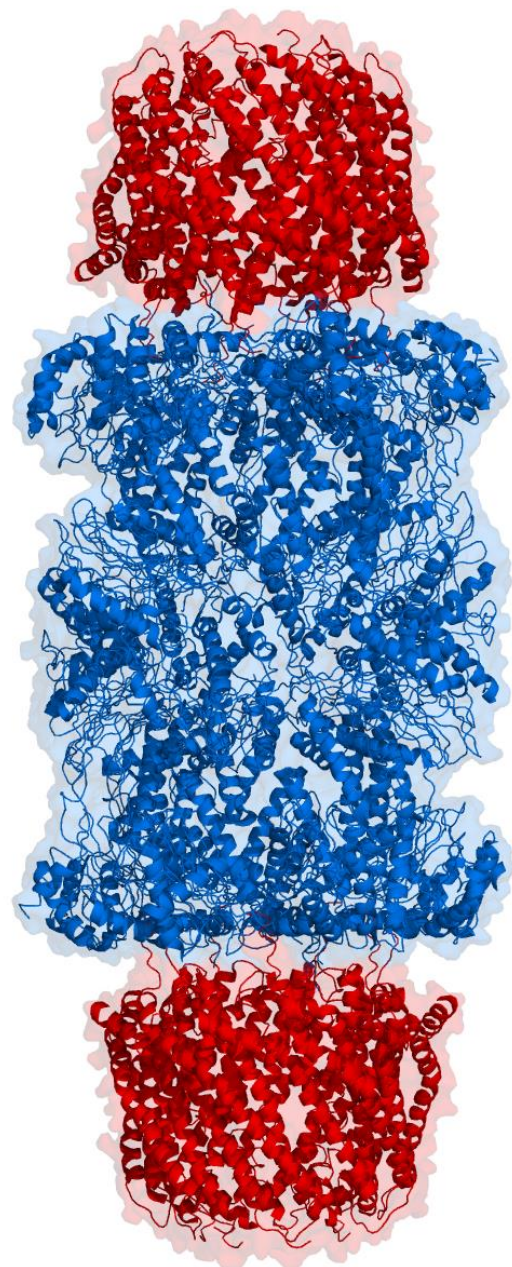
## Το πρωτεόσωμα 20s

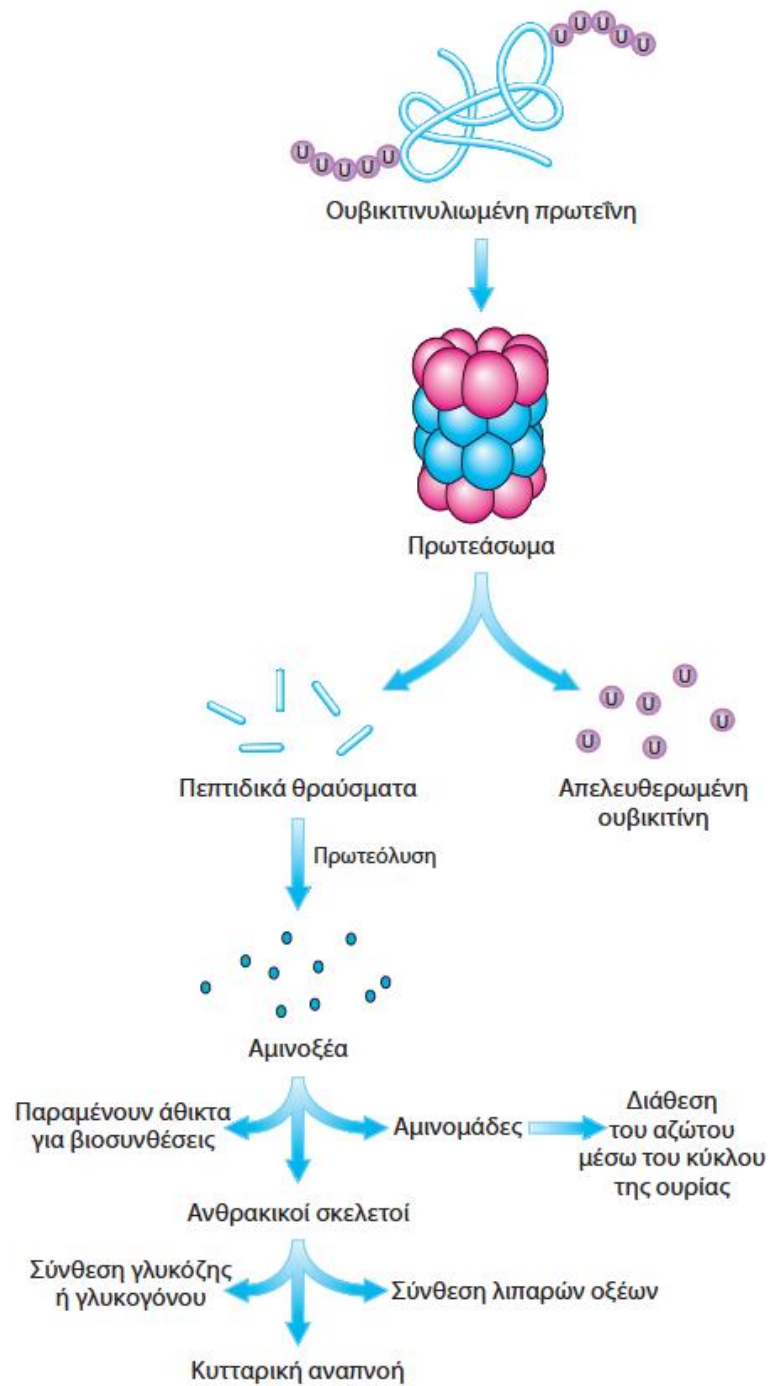


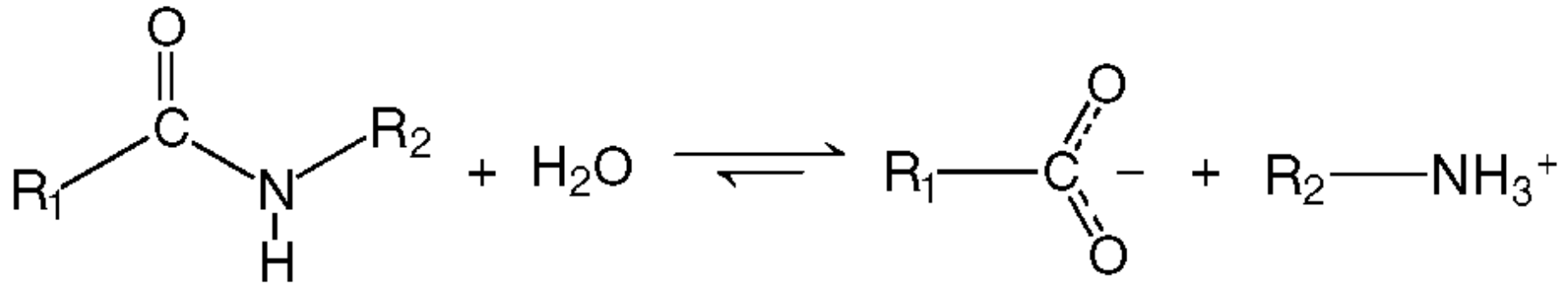
✓Το σύμπλοκο 20S δομείται από δύο αντίγραφα 14 ομόλογων υπομονάδων και έχει μάζα 700 kDa

✓Στα άκρα βρίσκονται οι υπομονάδες α και στη μέση οι υπομονάδες β

✓Το καταλυτικά κέντρα της πρωτεάσης εντοπίζονται στο εσωτερικό του κυλίνδρου στα N-τελικά άκρα υπομονάδων β







Τα ενεργά κέντρα της πρωτεΐσης εντοπίζονται προς τα αμινοτελικά άκρα συγκεκριμένων υπομονάδων β στο εσωτερικό του βαρελίου (Ser ή Trh). Οι υδροξυλικές ομάδες τους δρουν ως πυρηνόφιλα κέντρα και προσβάλλουν τις καρβονυλικές ομάδες των πεπτιδικών δεσμών και σχηματίζουν ενδιάμεσα ακυλοενζύμου.



## Το πρωτεόσωμα 19S

- ✓ 700 kDa
- ✓ 20 υπομονάδες
- ✓ Ρυθμίζει την είσοδο στο εσωτερικό του κυλίνδρου
- ✓ Τα κύρια συστατικά του είναι 6 ATPάσες
- ✓ Ισοπεπτιδάση για την απομάκρυνση της ουβικιτίνης

## **ΠΙΝΑΚΑΣ 23.2** Διεργασίες που ρυθμίζονται με αποικοδόμηση πρωτεΐνης

Μεταγραφή γονιδίου

Εξέλιξη κυτταρικού κύκλου

Σχηματισμός οργάνων

Κιρκαδικοί ρυθμοί

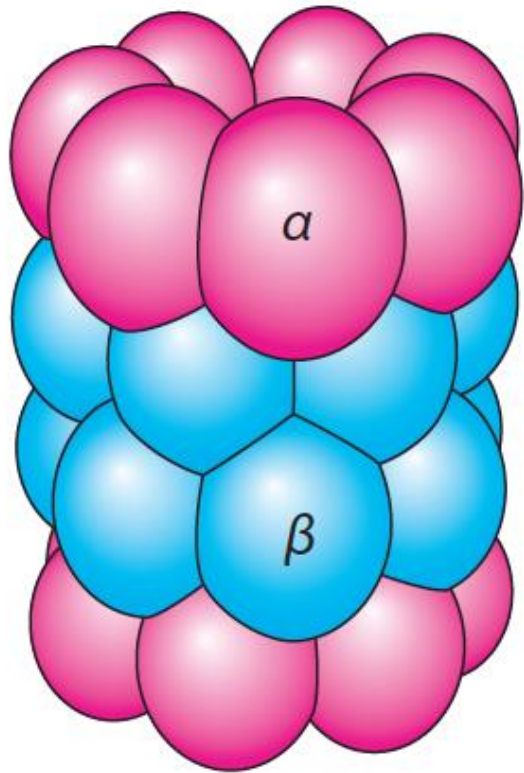
Φλεγμονώδης απόκριση

Καταστολή όγκου

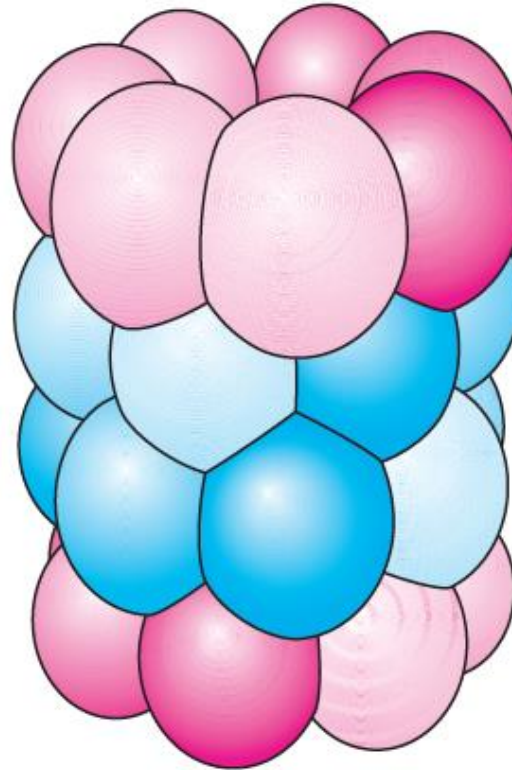
Μεταβολισμός χοληστερόλης

Επεξεργασία αντιγόνου

# Η ουβικιτίνη και το πρωτεόσωμα έχουν ισοδύναμα στους προκαρυώτες



Αρχαϊκό  
πρωτεάσωμα

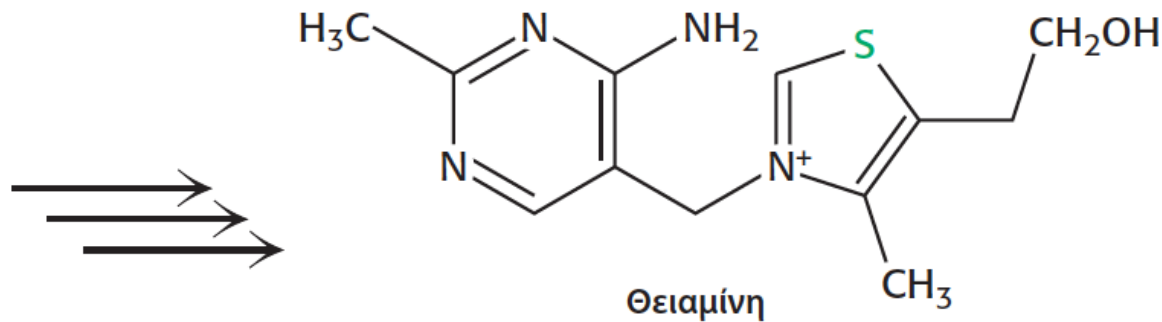
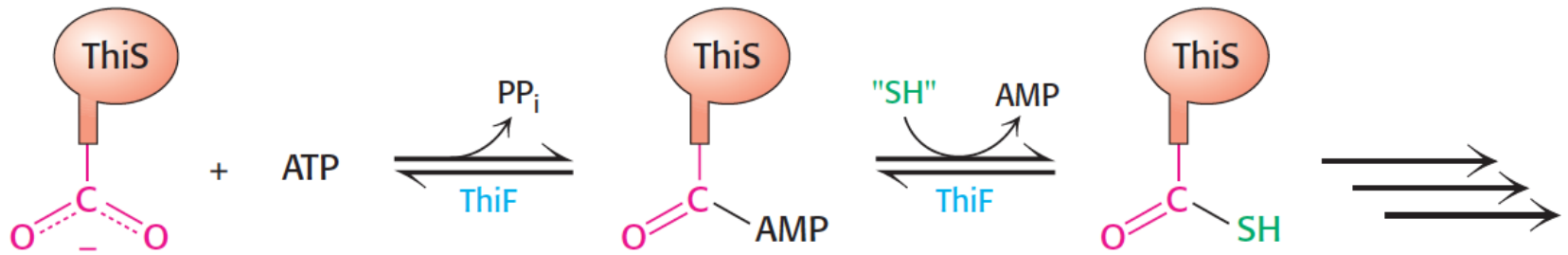


Ευκαρυωτικό  
πρωτεάσωμα

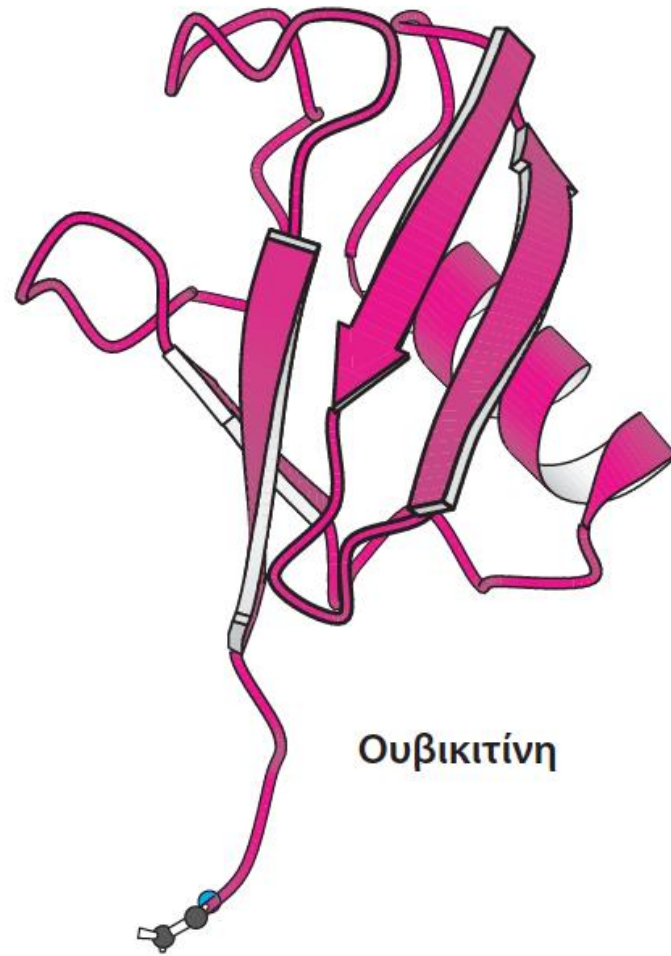
*α και β: όλες  
όμοιες μεταξύ  
τους*

*α και β: 7  
ισομορφές*

Η συνολική αρχιτεκτονική είναι συντηρημένη

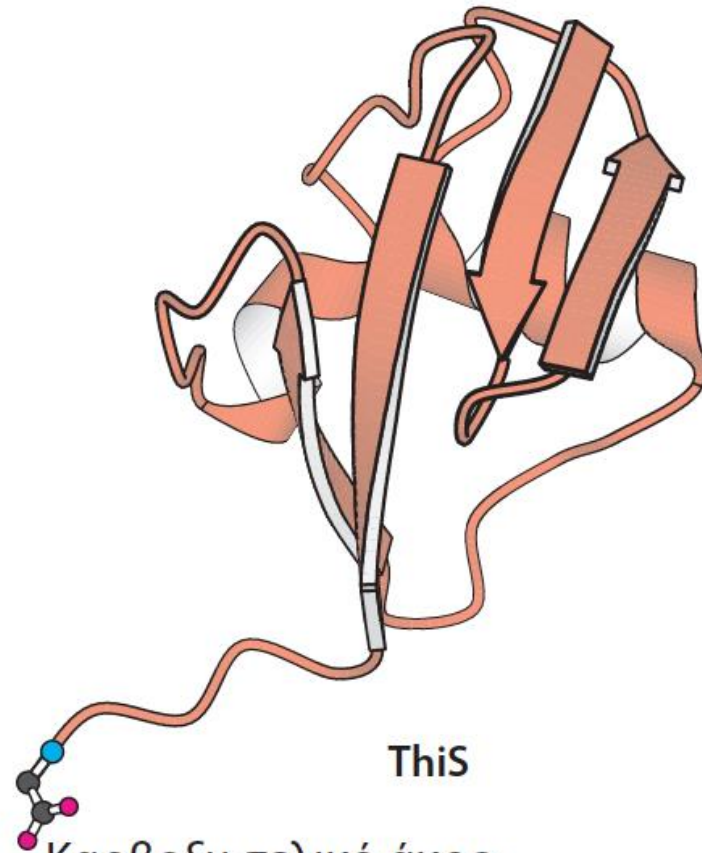


Μοριακοί πρόγονοι της ουβικιτίνης: Βιοσύνθεση της θειαμίνης σε προκαρυωτικά



Ουβικιτίνη

Καρβοξυ-τελικό άκρο

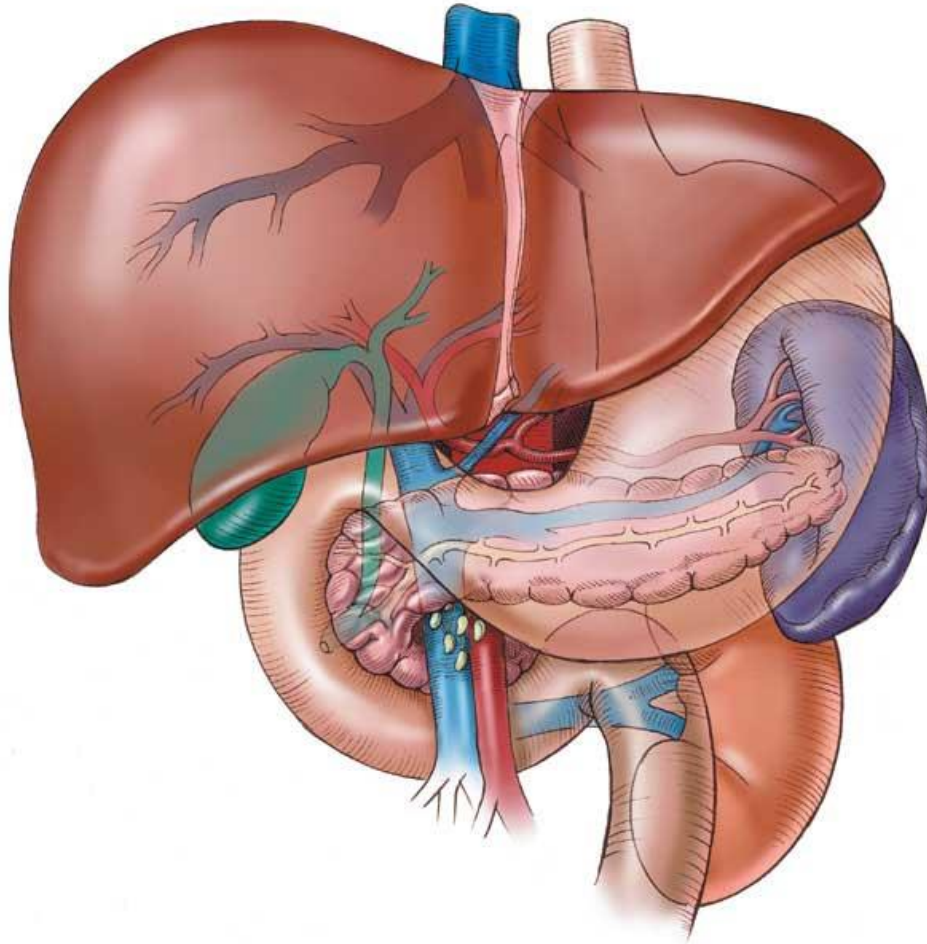


ThiS

Καρβοξυ-τελικό άκρο

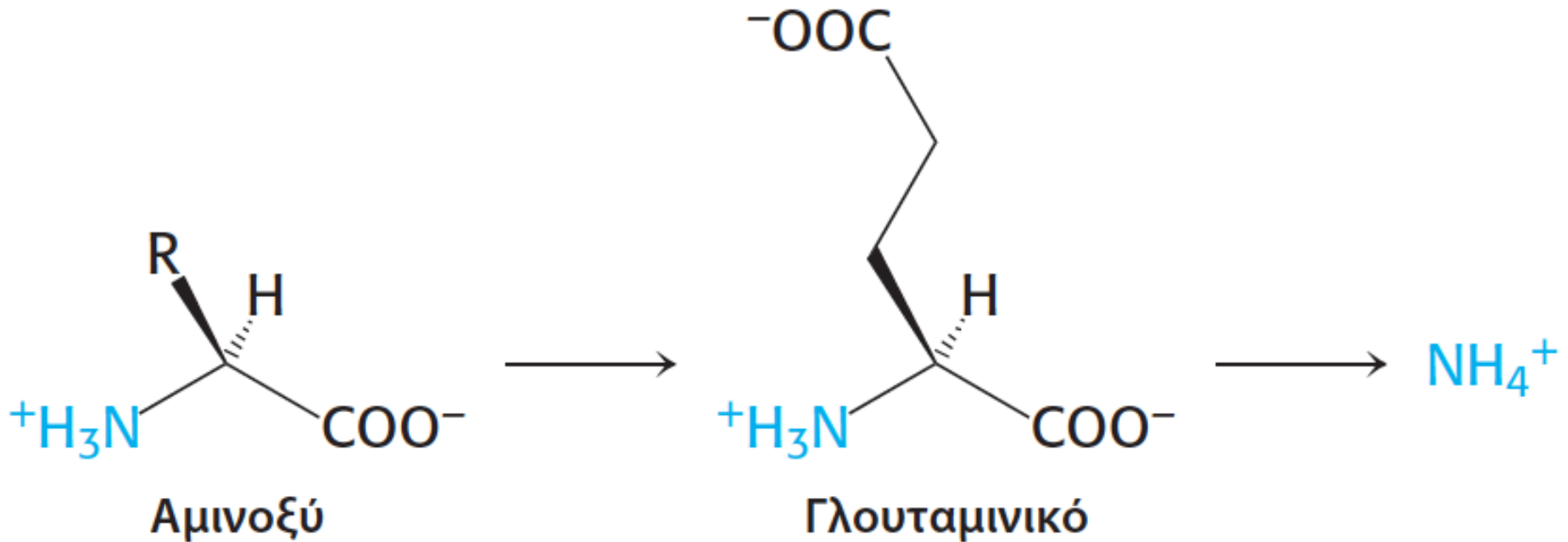
**14 % ταύτοτητα αμινοξικής αλληλουχίας**

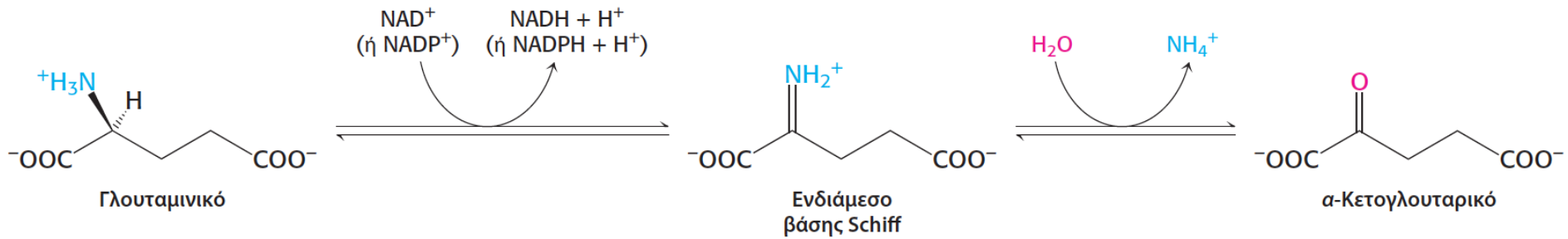
# Κύρια θέση αποικοδόμησης στα θηλαστικά είναι το ήπαρ



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

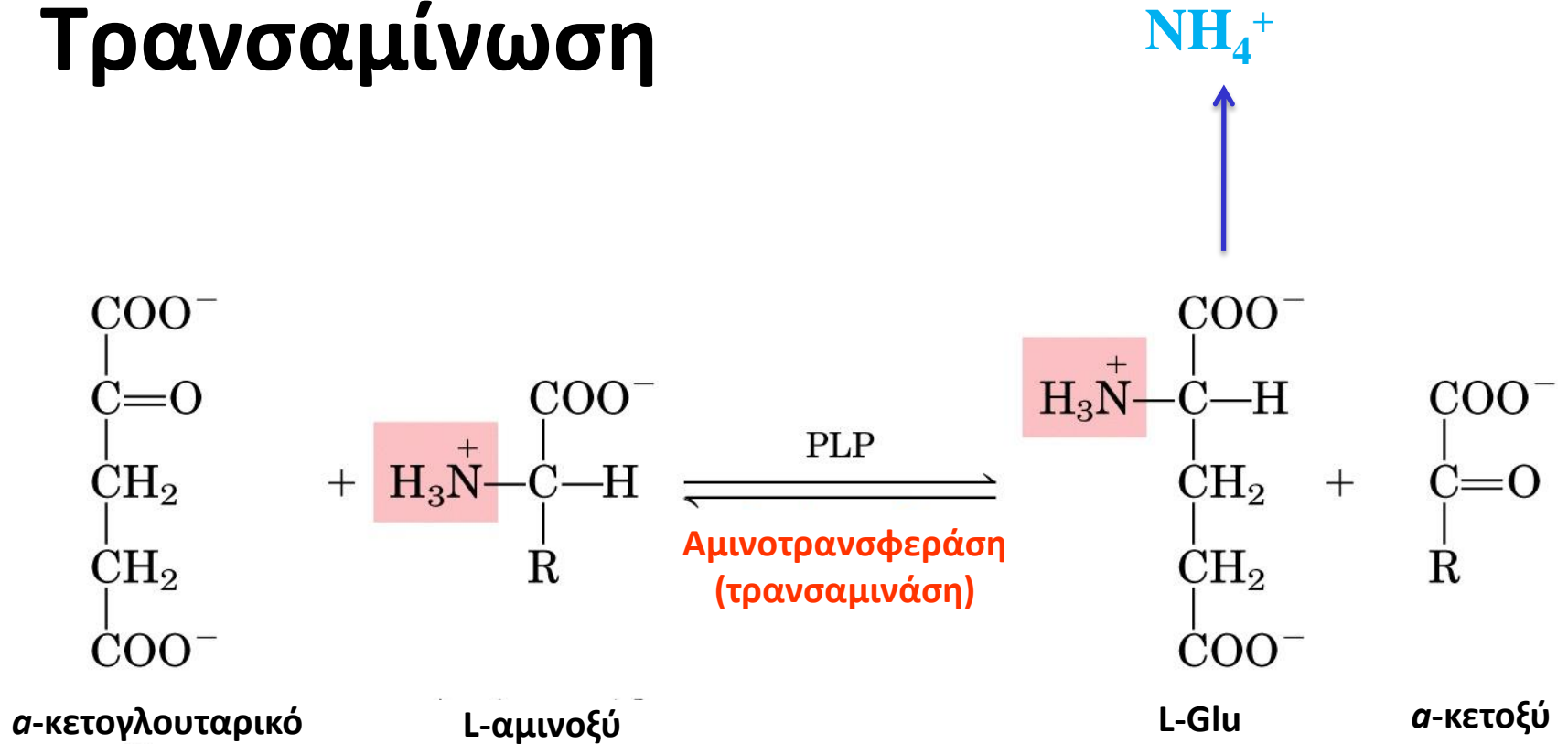
Οι α-αμινικές ομάδες μετατρέπονται σε ιόντα αμμωνίου με οξειδωτική απαμίνωση του γλουταμινικού



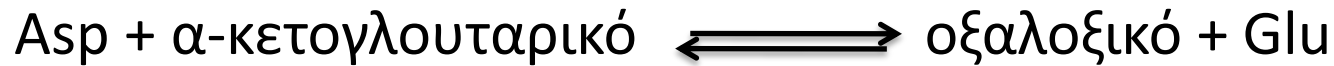




# Τρανσαμίνωση

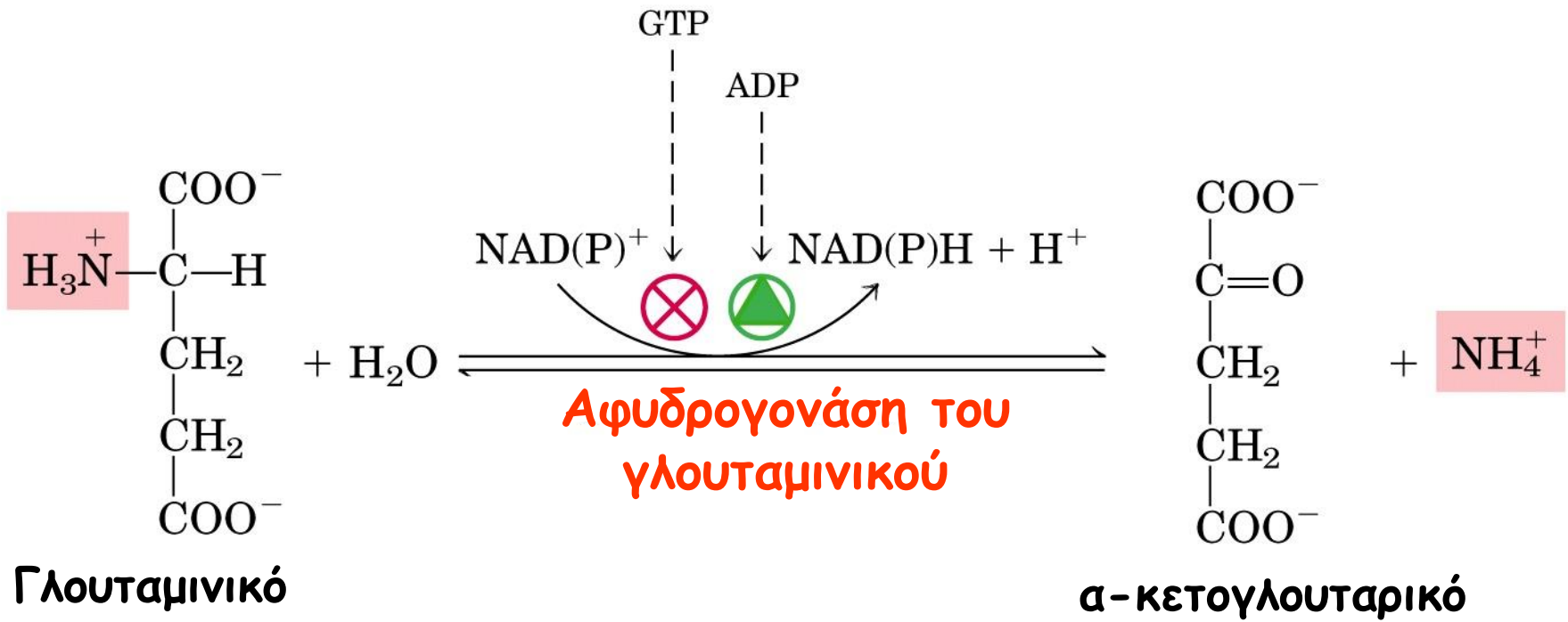


# Τρανσαμίνωση

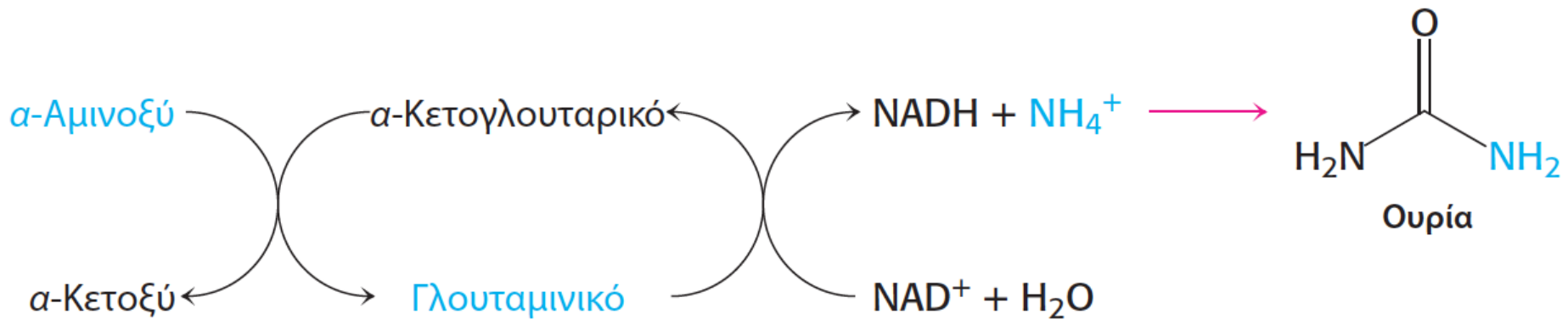


Οι αντιδράσεις τρανσαμίνωσης είναι αντιστρεπτές και μπορούν έτσι να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση αμινοξέων από α-κετοξέα.

# ΜΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ – ΚΛΕΙΔΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ



Η παραγωγή ιόντων αμμωνίου από την **αφυδρογονάση του γλουταμινικού**, στα **μιτοχόνδρια του ήπατος**, τροφοδοτεί τον κύκλο της ουρίας

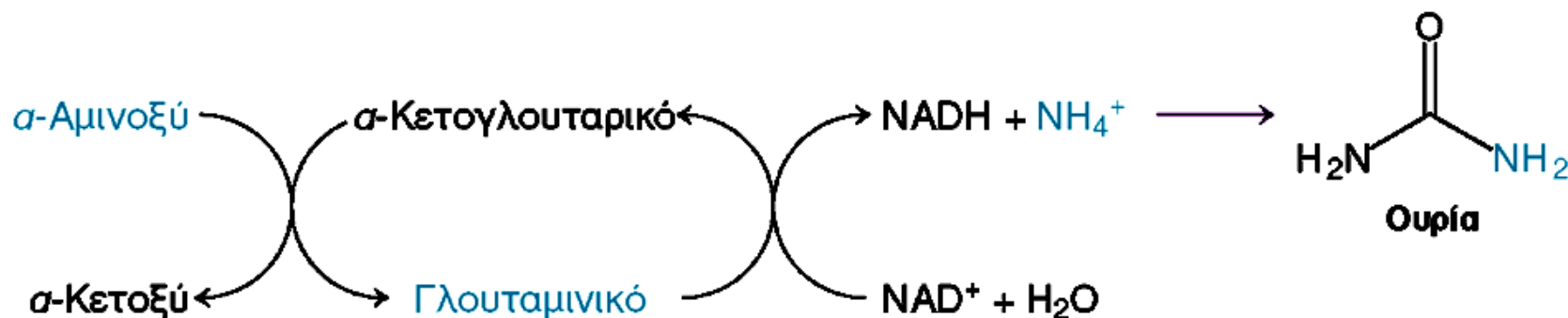


- ❑ Το άζωτο που μεταφέρθηκε στο α-κετογλουταρικό μετατρέπεται σε ελεύθερα ιόντα αμμωνίου με **οξειδωτική απαμίνωση**.
- ❑ Κατά την αντίδραση αυτή έχουμε και **αναγέννηση** του α-κετογλουταρικού.
- ❑ Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αυτή είναι η **αφυδρογονάση του γλουταμινικού** και έχει το χαρακτηριστικό ότι χρησιμοποιεί είτε NAD είτε NADP.

➤ 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.

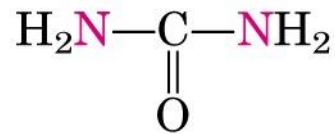
➤ Η διεργασία με την οποία παράγεται η ουρία είναι γνωστή σαν **κύκλος της ουρίας**.





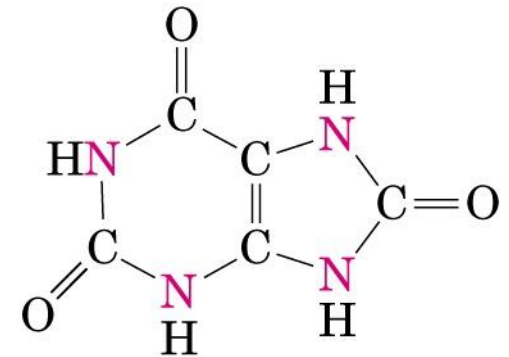
**Αμμωνία**  
(με μορφή ιόντων αμμωνίου)

**αμμωνιοτελικά**



**ουρία**

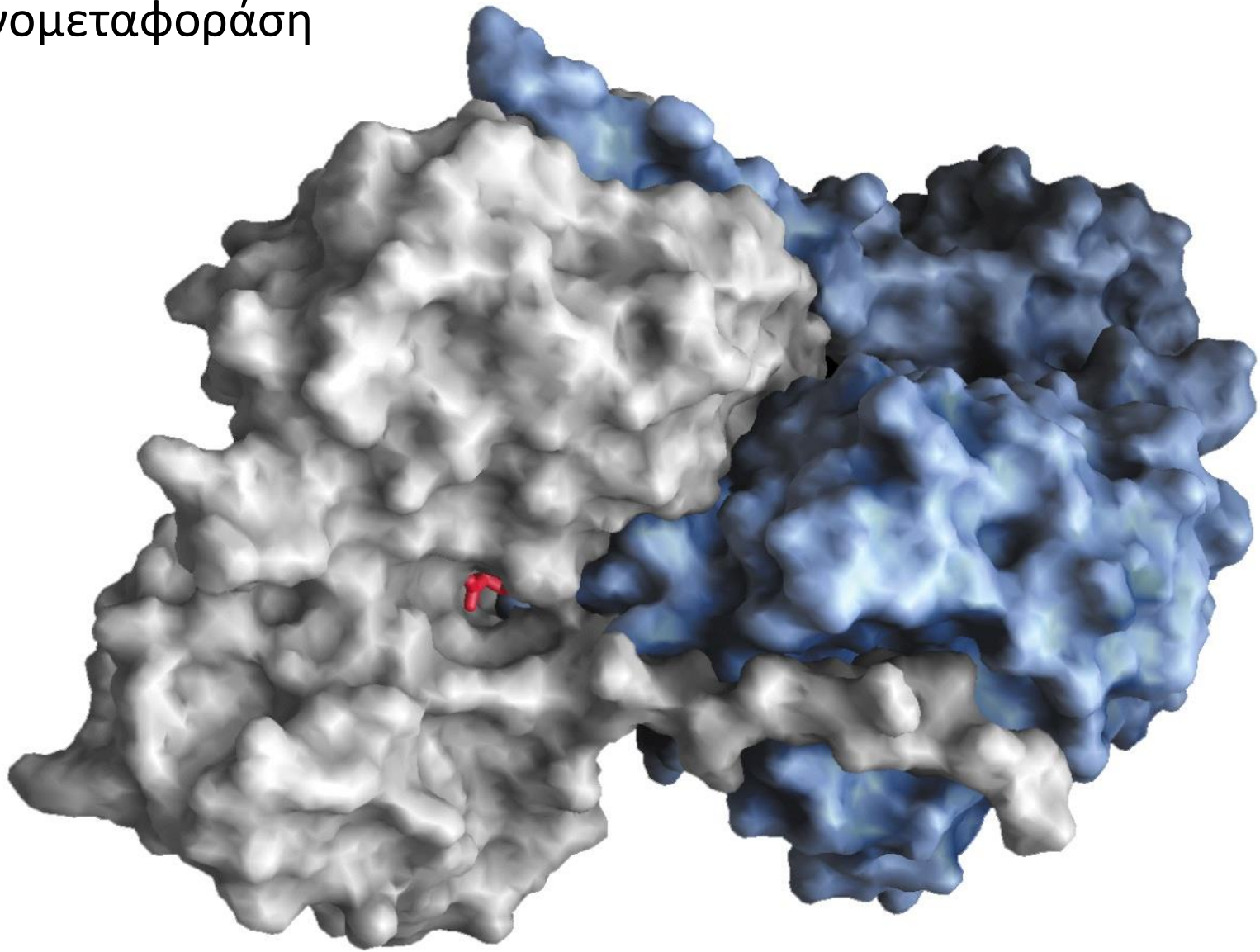
**ουριοτελικά**

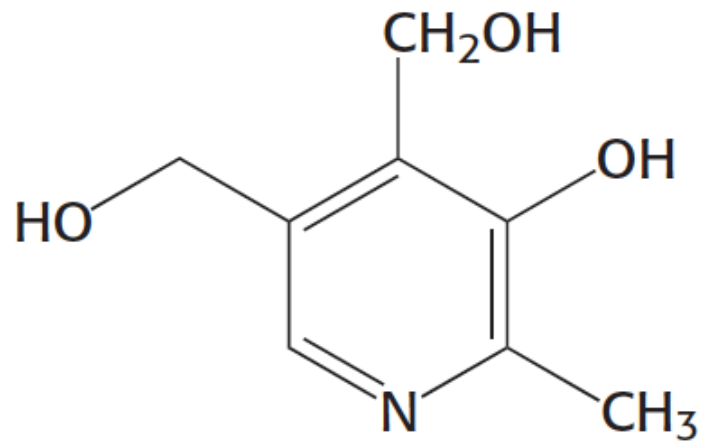


**ουρικό**

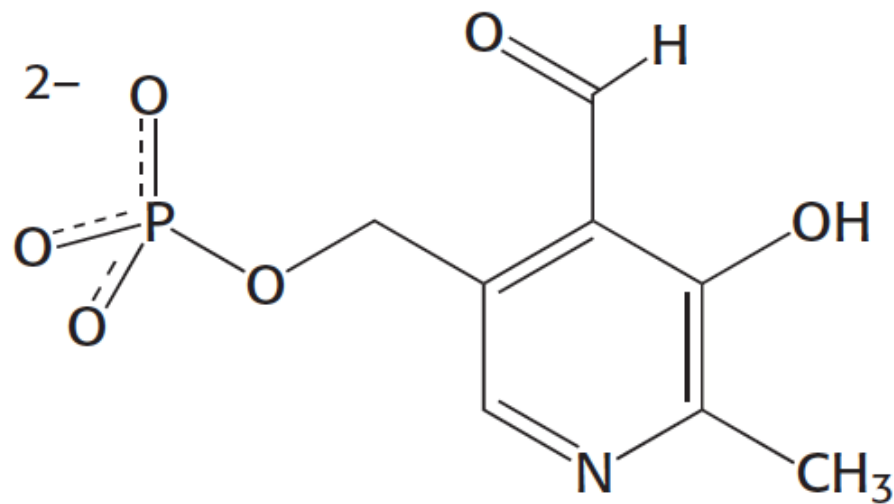
**ουρικοτελικά**

# Αμινομεταφοράση



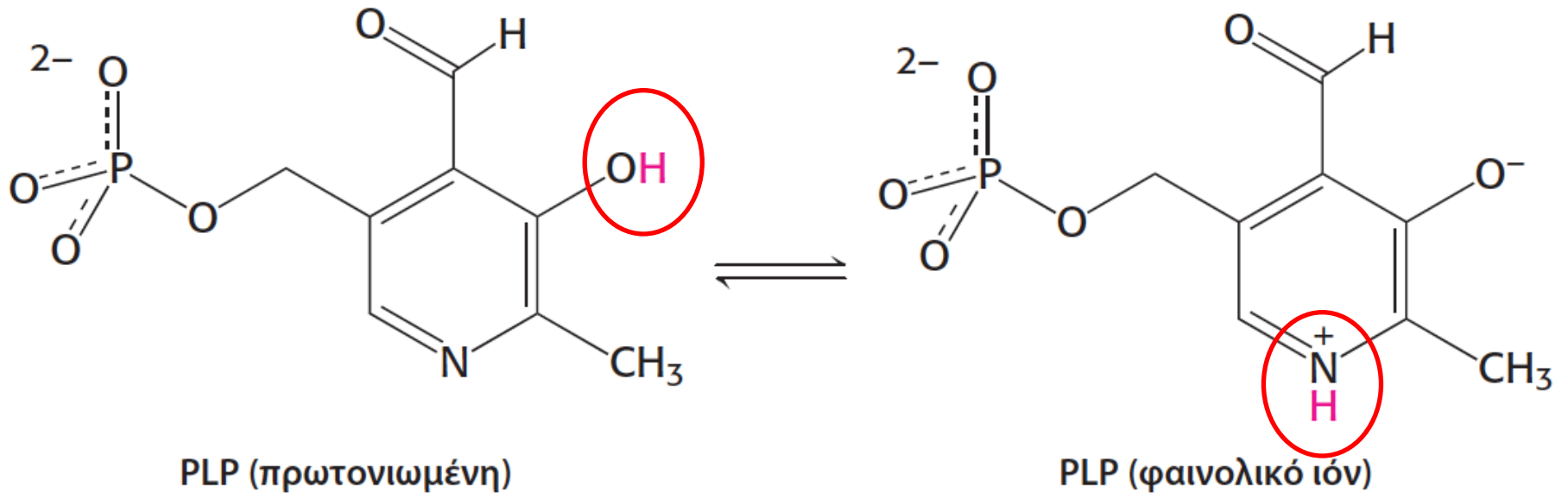


Πυριδοξίνη  
(Βιταμίνη B<sub>6</sub>)

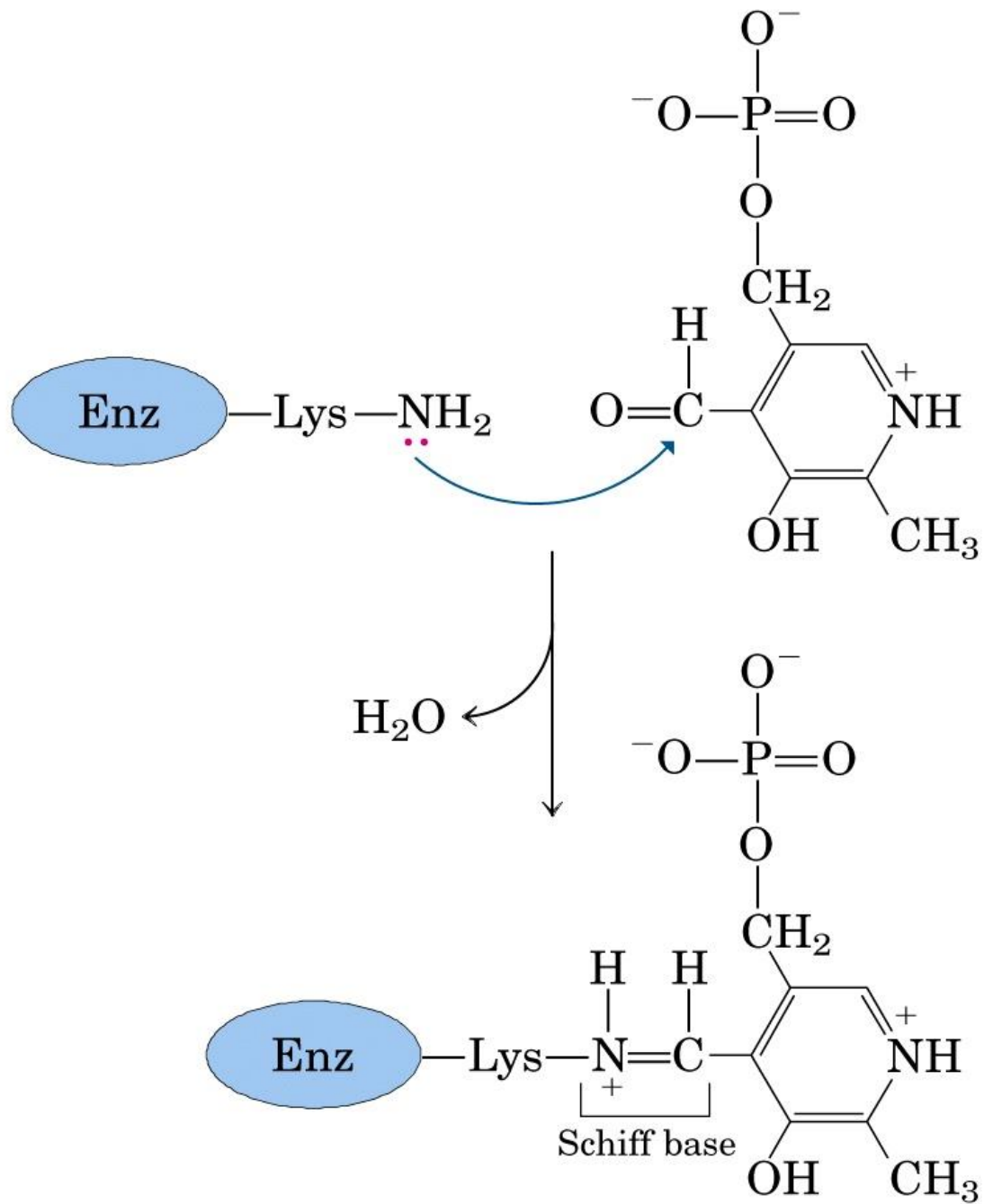


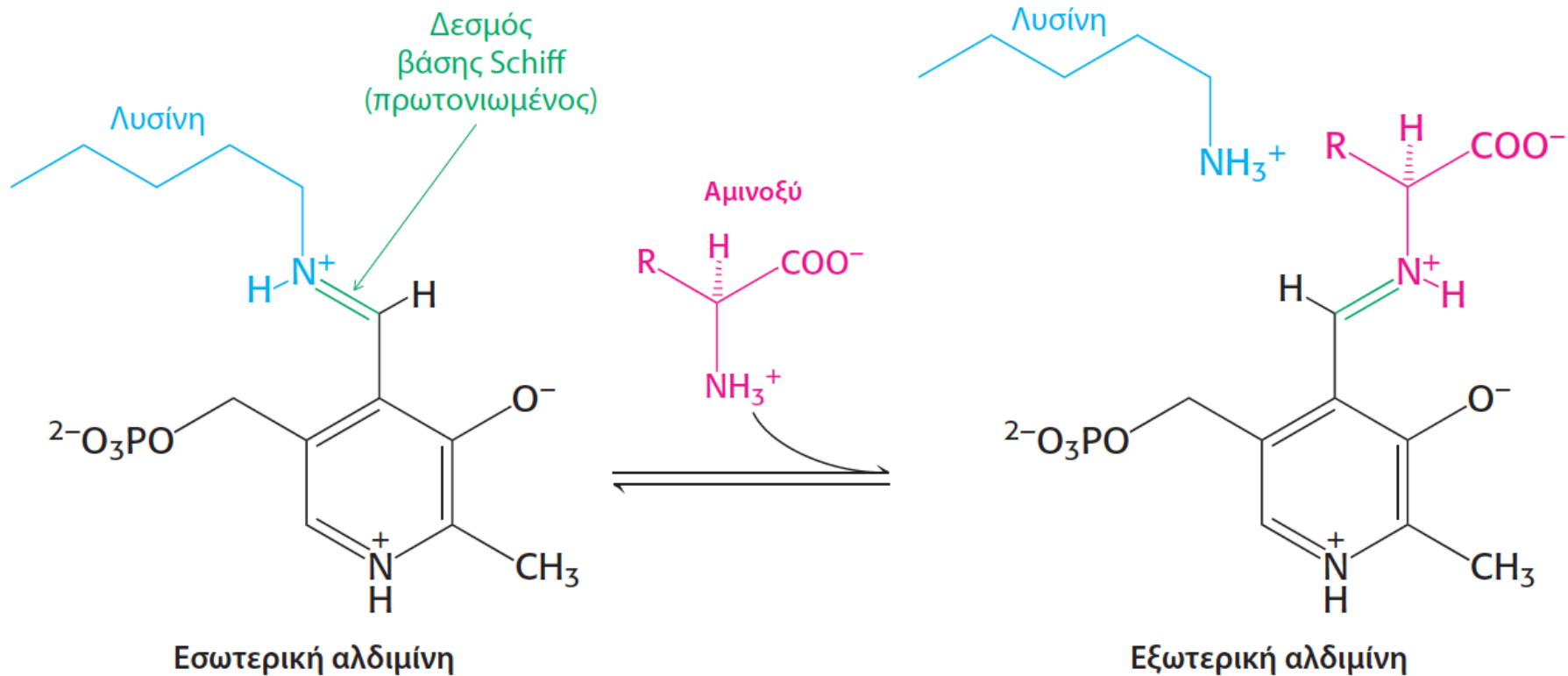
Φωσφορική πυριδοξάλη  
(PLP)



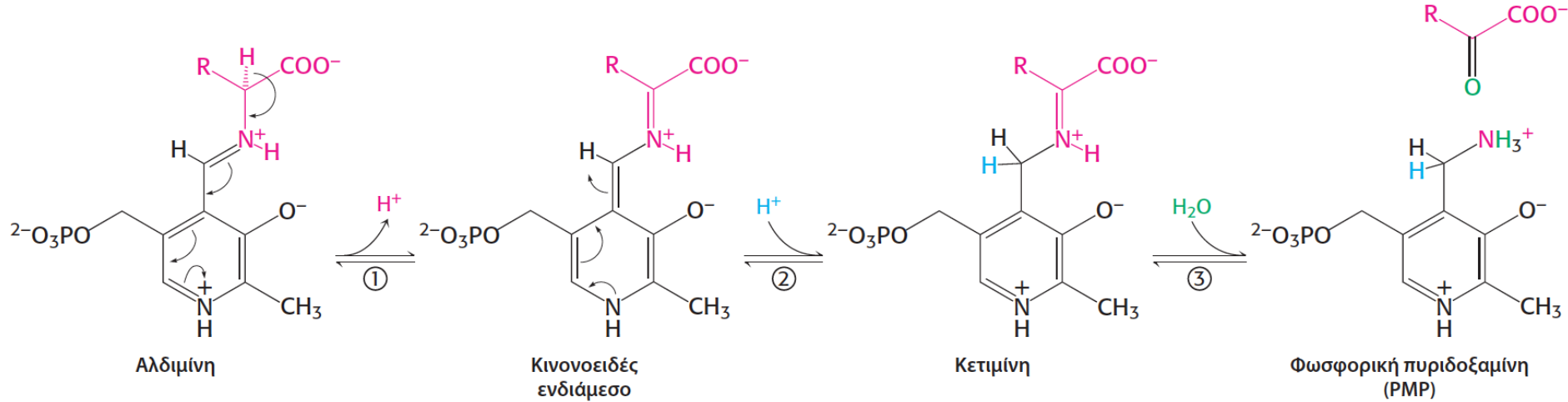


Τα παράγωγα της PLP μπορούν να σχηματίζουν σταθερές ταυτομερείς μορφές στις οποίες το άτομο αζώτου της πυριδίνης πρωτονιώνεται και έτσι φορτίζεται θετικά ενώ η υδροξυλική ομάδα αποπρωτονιώνεται σχηματίζοντας φαινολικό ιόν.

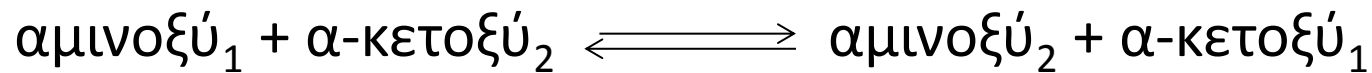
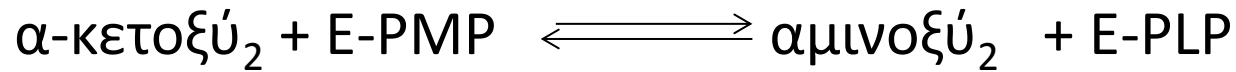
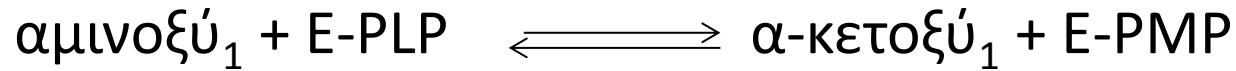


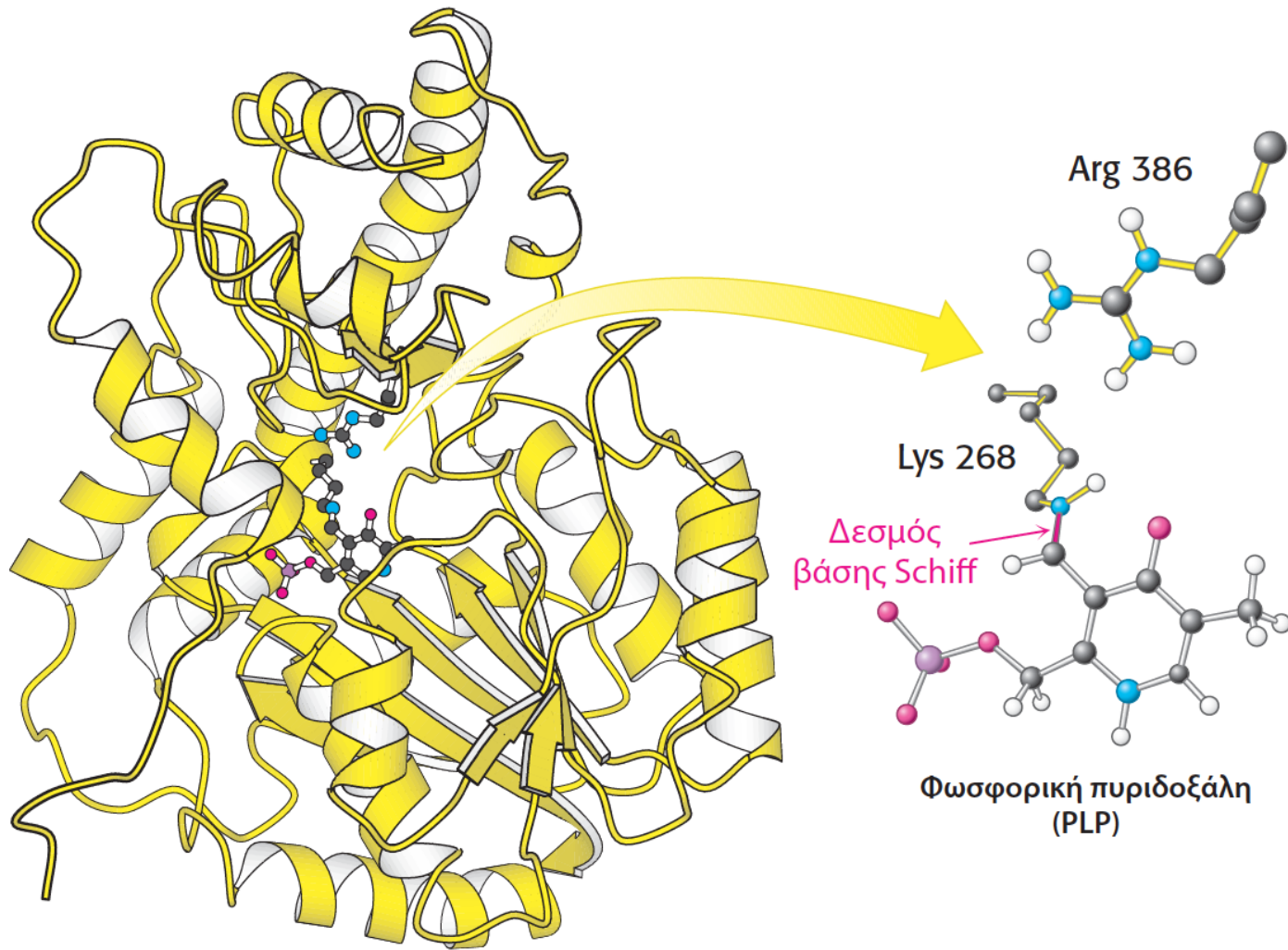


Η α-αμινική ομάδα του υποστρώματος αμινοξέος αντικαθιστά την ε-αμινική ομάδα της λυσίνης του ενεργού κέντρου. Δηλαδή μία εσωτερική αλδιμίνη γίνεται εξωτερική αλδιμίνη.

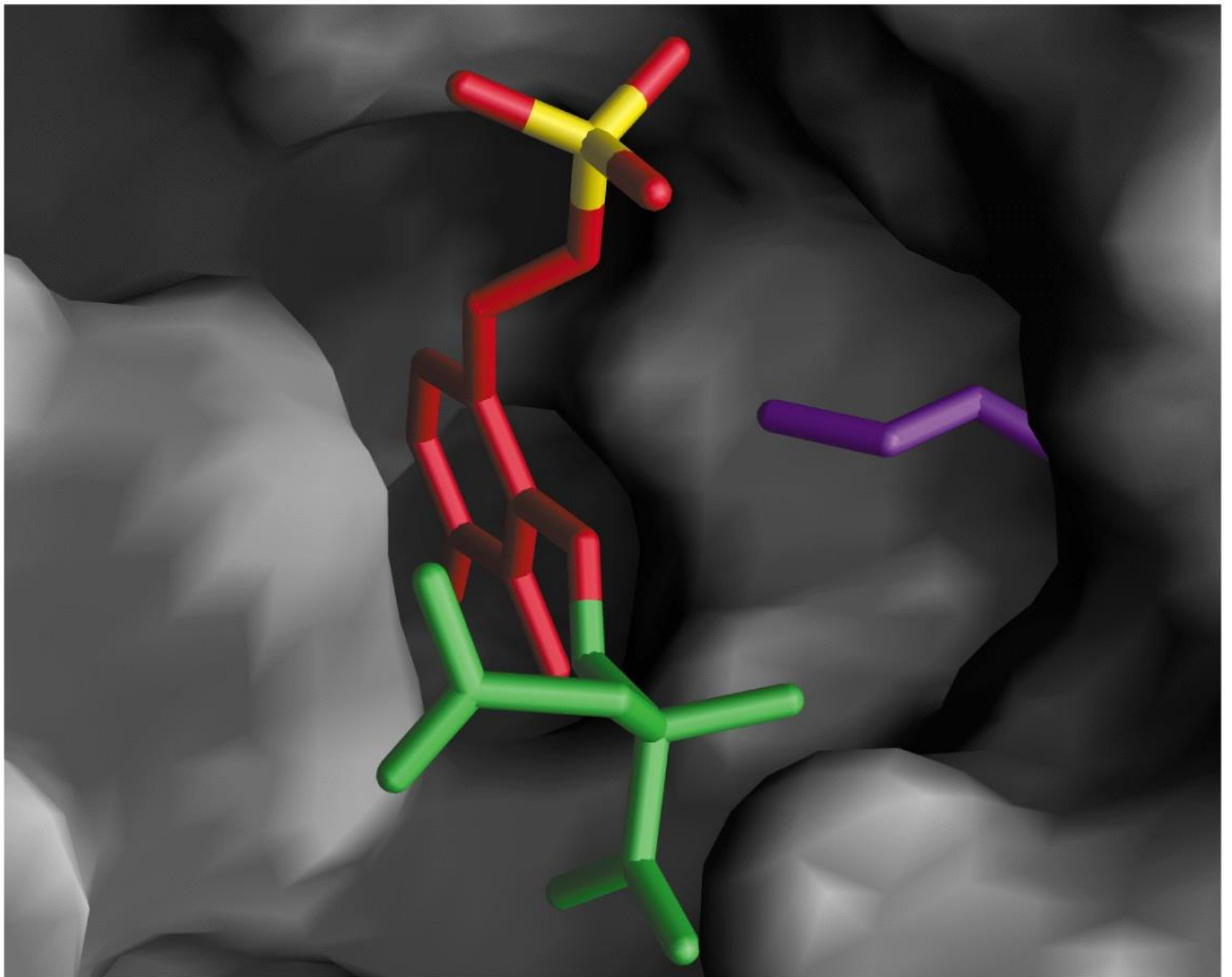


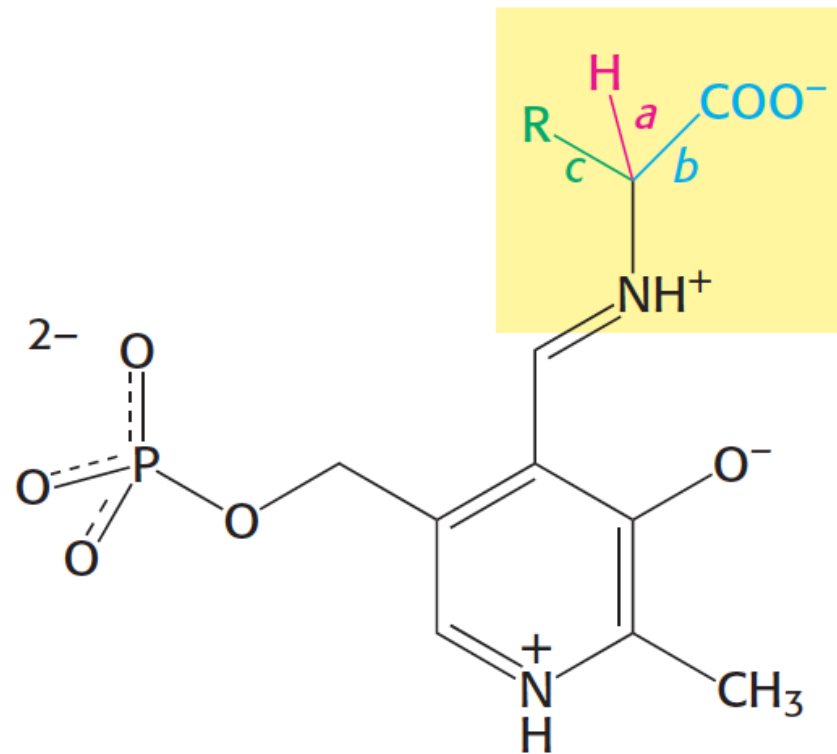
Στη συνέχεια έχουμε αντιστροφή της πορείας όπου ένα δεύτερο α-κετοξύ αντιδρά με το σύμπλοκο ενζύμου-PMP για να δώσει ένα δεύτερο αμινοξύ και να αναγεννηθεί το σύμπλοκο ενζύμου- PLP.





## Αμινομεταφοράση του ασπαρτικού





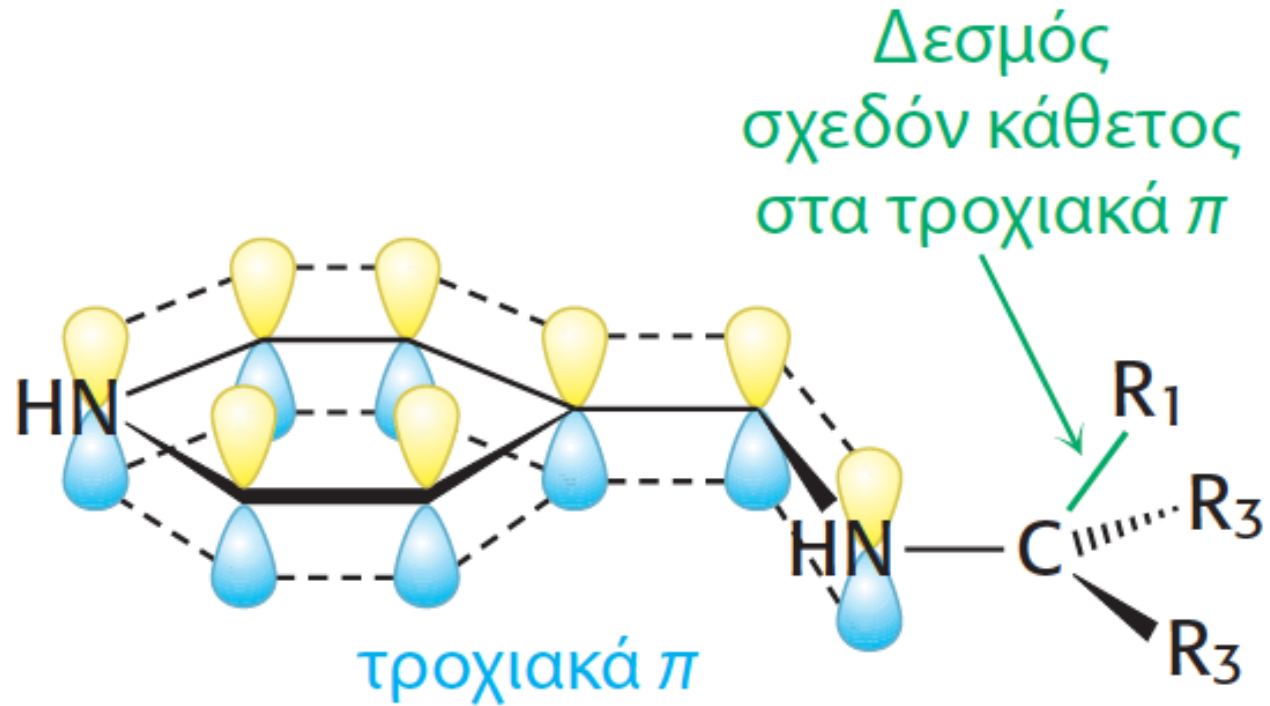
Τα ένζυμα που έχουν PLP καθιστούν ευπρόσβλητο έναν από τους τρεις δεσμούς άνθρακα στο υπόστρωμα αμινοξέος

**a: αμινοτρανφεράσες**

**b: αποκαρβοξυλάσες**

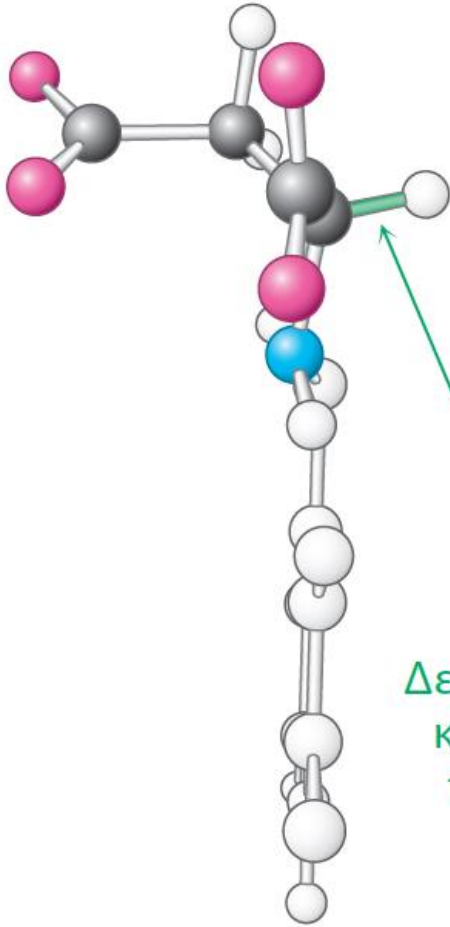
**c: αλδολάσες**



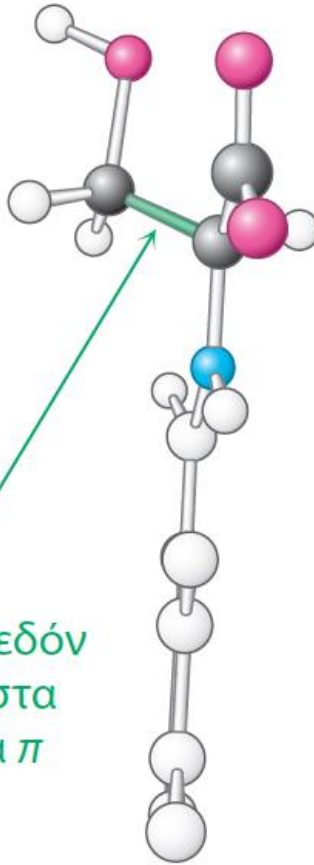


Ο δεσμός που είναι σχεδόν κάθετος στα τροχιακά π του φρεατίου ηλεκτρονίων της PLP είναι εκείνος που διασπάται ευκολότερα.

Αμινομεταφοράση  
του ασπαραγινικού

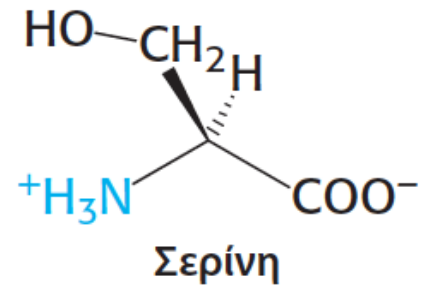


Υδροξυ-μεθυλο-  
μεταφοράση  
της σερίνης

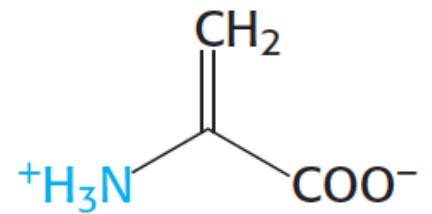
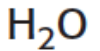


Δεσμός σχεδόν  
κάθετος στα  
τροχιακά π

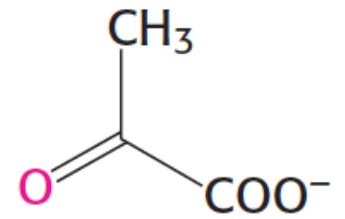
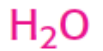
Στερεοηλεκτρονικός έλεγχος



Σερίνη



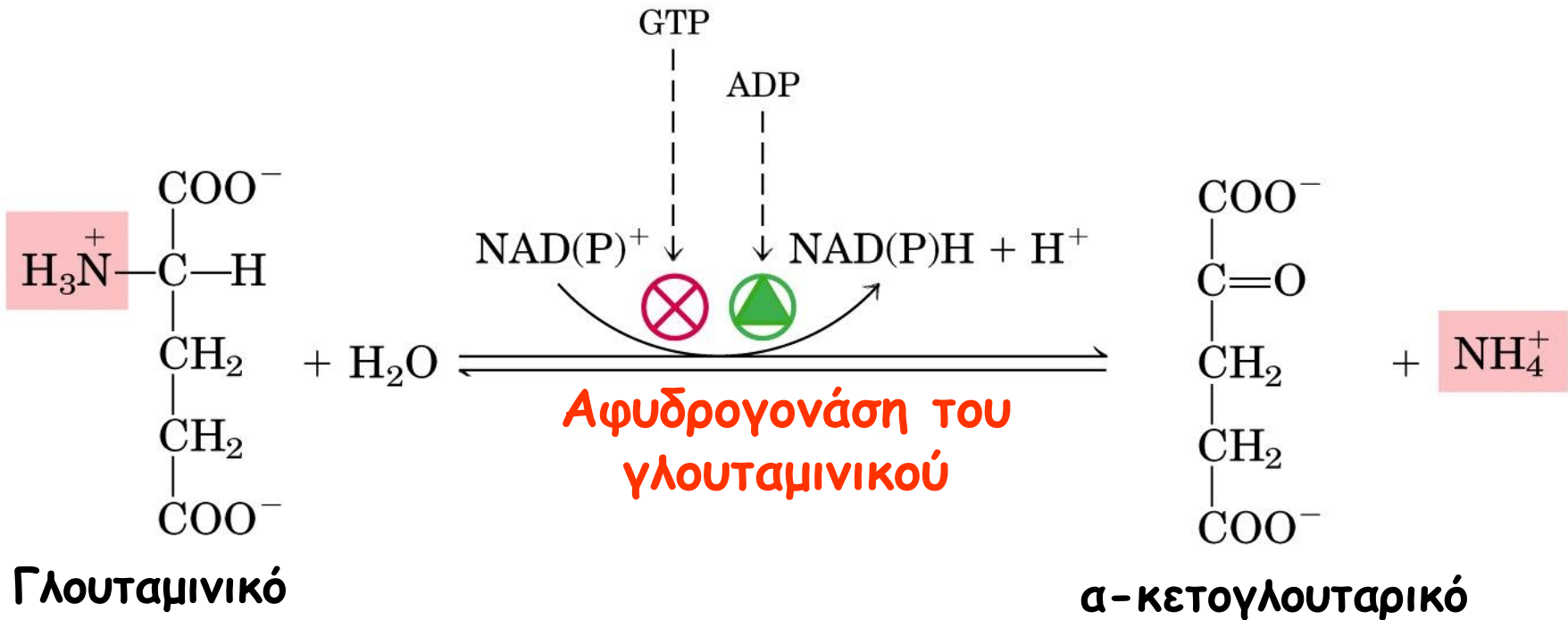
Αμινοακρυλικό



Πυροσταφυλικό

## Κοινά χαρακτηριστικά της κατάλυσης από PLP

- ❑ Μία βάση Schiff σχηματίζεται από το αμινοξικό υπόστρωμα (αμινική συνιστώσα) και την PLP (καρβονυλική συνιστώσα).
- ❑ Η πρωτονιωμένη μορφή της PLP δρα ως φρεάτιο ηλεκτρονίων για να σταθεροποιηθούν τα καταλυτικά ενδιάμεσα που είναι αρνητικά φορτισμένα. Ηλεκτρόνια από τα ενδιάμεσα αυτά μπορούν να μεταφερθούν στον δακτύλιο πυριδίνης προς εξουδετέρωση του θετικού φορτίου του αζώτου του πυριδινίου. Δηλ. η PLP είναι ηλεκτρονιόφιλος καταλύτης.
- ❑ Η βάση Schiff του προϊόντος διασπάται με τη συμπλήρωση της αντίδρασης.



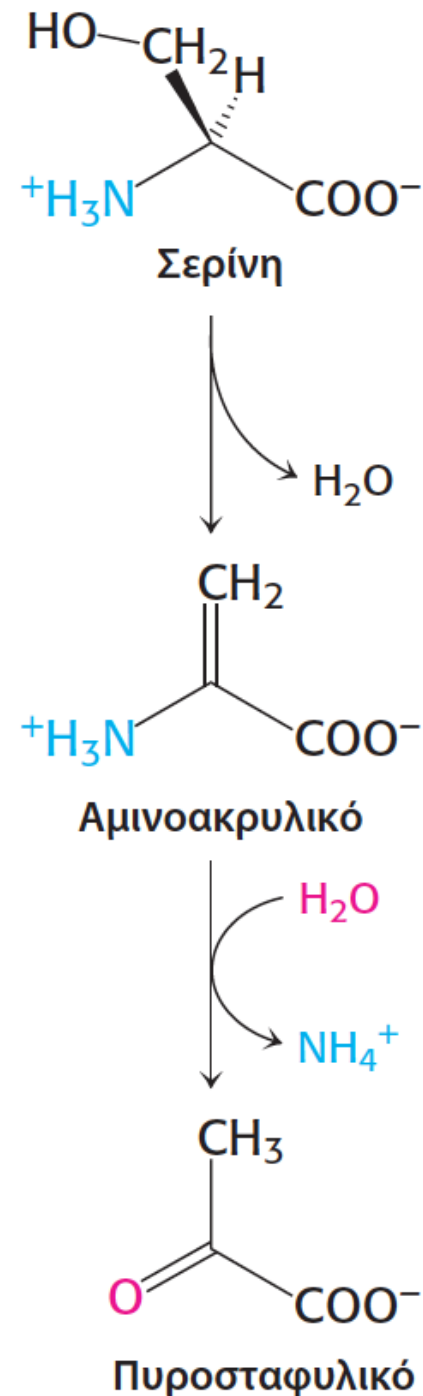
Η **αφυδρογονάση του γλουταμινικού** εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια όπως και άλλα ένζυμα του κύκλου της ουρίας. Η **διαμερισματοποίηση** αυτή απομονώνει την ελεύθερη αμμωνία η οποία είναι **τοξική**.

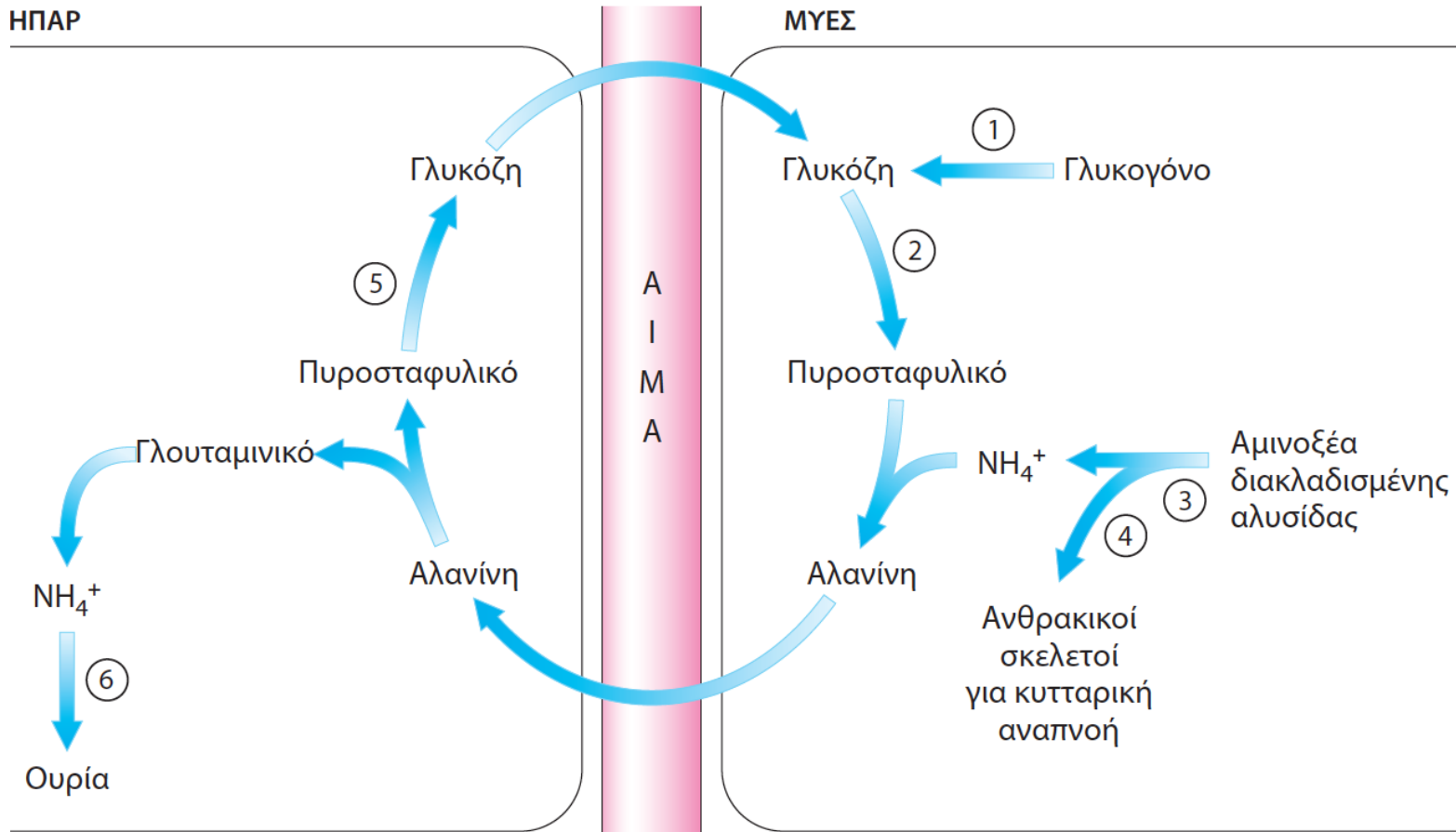
Η δραστηριότητα της αφυδρογονάσης του γλουταμινικού υπόκειται σε αλλοστερική ρυθμιση. GTP, ATP είναι **αλλοστερικοί αναστολείς** GDP, ADP είναι **αλλοστερικοί ενεργοποιητές**. Δηλαδή ελάττωση του ενεργειακού φορτίου έχει σαν αποτέλεσμα ενεργοποίηση της οξείδωσης των αμινοξέων.

## Η σερίνη και η θρεονίνη μπορούν να απαμινωθούν απ' ευθείας

αφυδατάση της σερίνης και  
αφυδατάση της θρεονίνης  
(συνένζυμο PLP)

Η παρουσία της υδροξυλομάδας στο β-C επιτρέπει την απευθείας απαμίνωσή τους. Τα ένζυμα που καταλύουν τις αντιδράσεις αυτές είναι η αφυδατάση της Ser, Thr. Ονομάζονται αφυδατάσες γιατί η αφυδάτωση προηγείται της απαμίνωσης





Διάφοροι ιστοί όπως οι μύες χρησιμοποιούν την αποικοδόμηση των αμινοξέων ως πηγή καύσιμων μορίων κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης και ασιτίας.

# Μεταφορά αζώτου από τους εξωηπατικούς ιστούς στο ήπαρ μέσω της **γλουταμίνης**

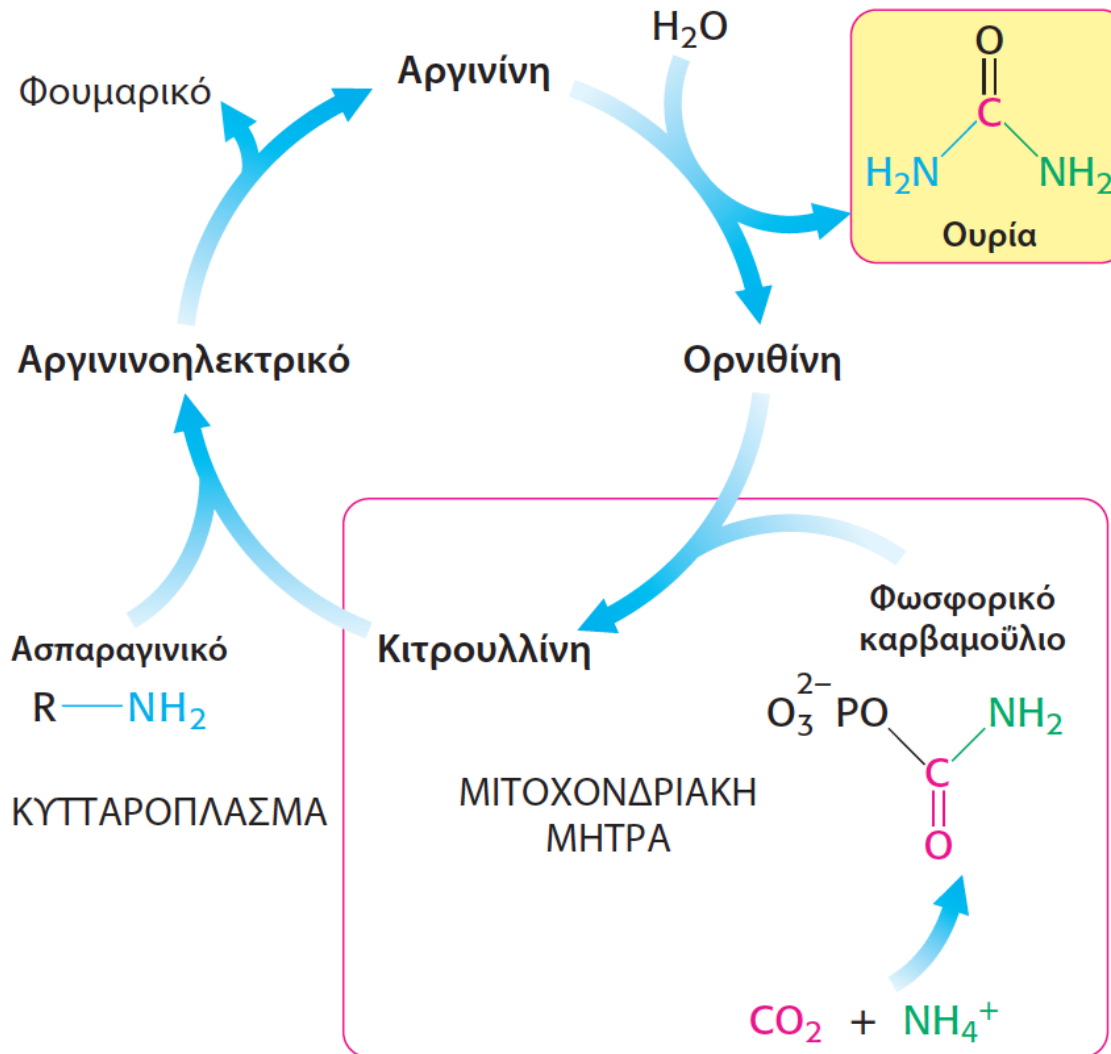
➤ Οι μύες και οι υπόλοιποι ιστοί στερούνται των ενζύμων του κύκλου της ουρίας. Έτσι η αμμωνία θα πρέπει να μεταφερθεί από τους **εξωηπατικούς** ιστούς στους οποίους πραγματοποιείται κυρίως η απαμίνωση των αμινοξέων στο ήπαρ.

➤ **Ο κύκλος της ουρίας πραγματοποιείται στο ήπαρ.**

➤ Η μεταφορά γίνεται κυρίως με τη μορφή **γλουταμίνης** η οποία συντίθεται με τη συνθάση της γλουταμίνης.

➤ Η γλουταμίνη μεταφέρει **δύο κατάλοιπα αμμωνίας ανά μόριο.**

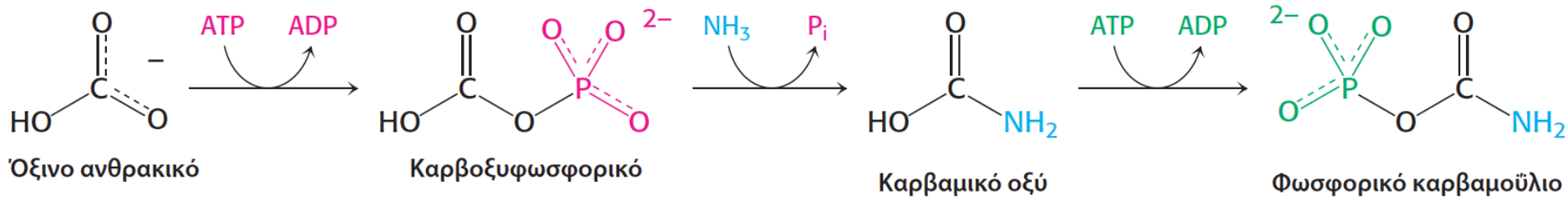
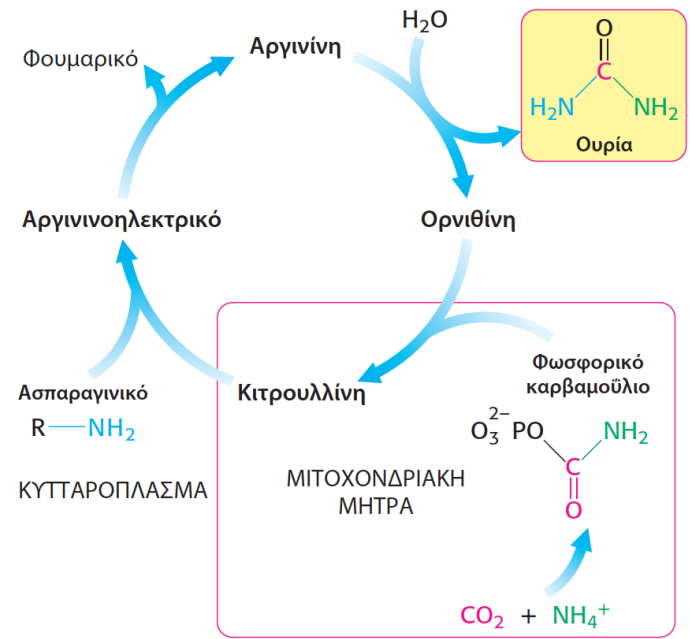
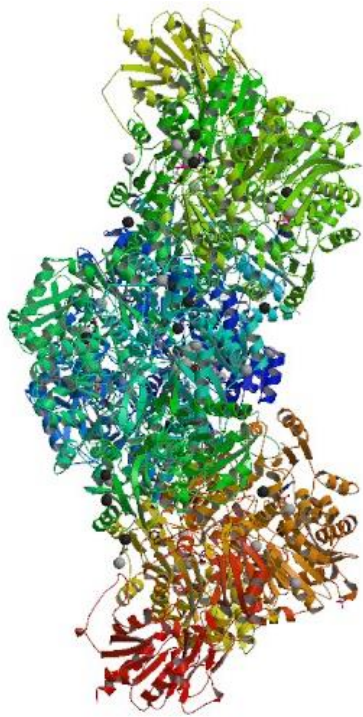




**ΤΕΛΟΣ**

**ΑΡΧΗ**

*Το CO<sub>2</sub> είναι με τη μορφή διττανθρακικών ιόντων που προέρχονται από τη δράση της καρβονικής ανυδράσης*



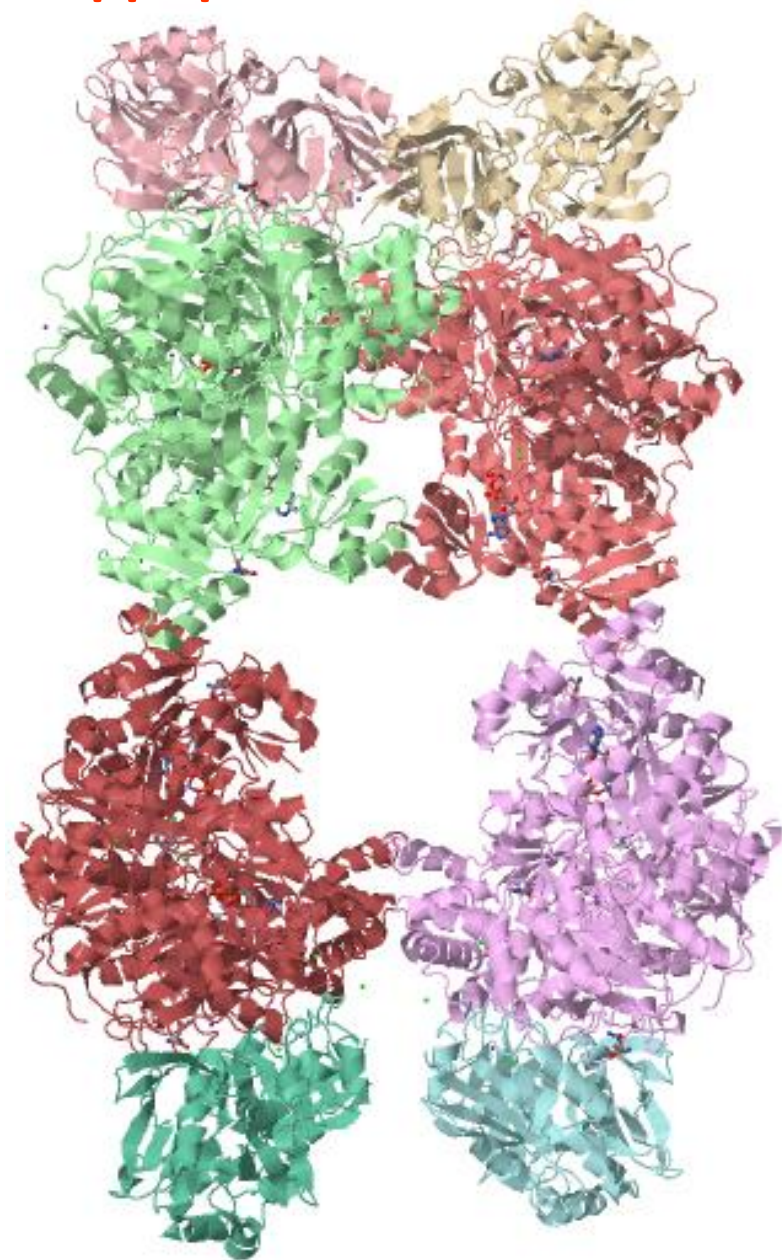
Όλα τα στάδια καταλύονται από τη **συνθετάση φωσφορικού καρβαμυλίου**

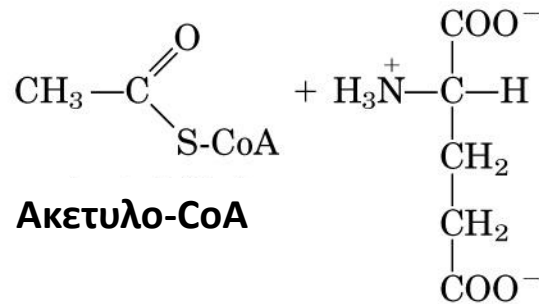
Η κατανάλωση δύο μορίων ATP κάνει την αντίδραση αυτή μη αντιστρεπτή

# Συνθετάση φωσφορικού καρβαμοϋλίου

□ Στα θηλαστικά υπάρχουν δύο μορφές ισοενζύμων το μιτοχονδριακό το οποίο χρησιμοποιεί  $\text{NH}_4^+$  ως πηγή αζώτου στον κύκλο της ουρίας και ένα άλλο ισοένζυμο που χρησιμοποιείται για τη βιοσύνθεση των πυριμιδινών, χρησιμοποιώντας **γλουταμίνη** ως πηγή αζώτου και είναι τμήμα ενός μεγάλου πολυπεπτιδίου που ονομάζεται CAD.

□ Το CAD απαρτίζεται από τη συνθετάση του φωσφορικού καρβαμοϋλίου, την ασπαραγινική τρανσκαρβομοϋλάση και τη διυδροορατάση τα οποία καταλύουν βήματα στη βιοσύνθεση των πυριμιδινών



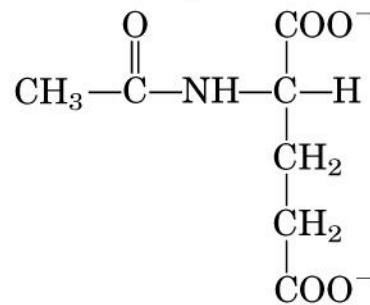


**Ακετυλο-CoA**

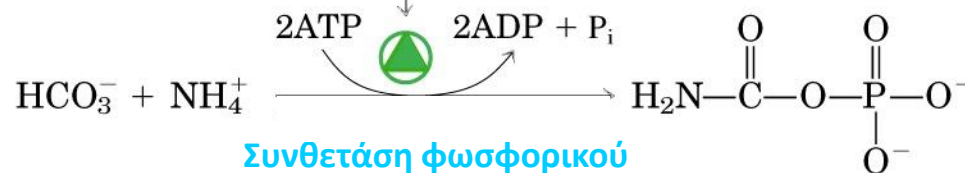
**Γλουταμινικό**

**N-ακέτυλογλουταμινική  
συνθάση**

CoA-SH

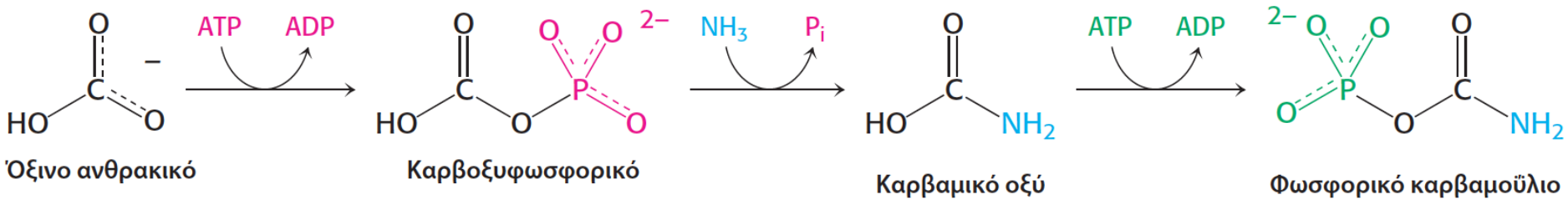


**N-ακέτυλογλουταμινικό**

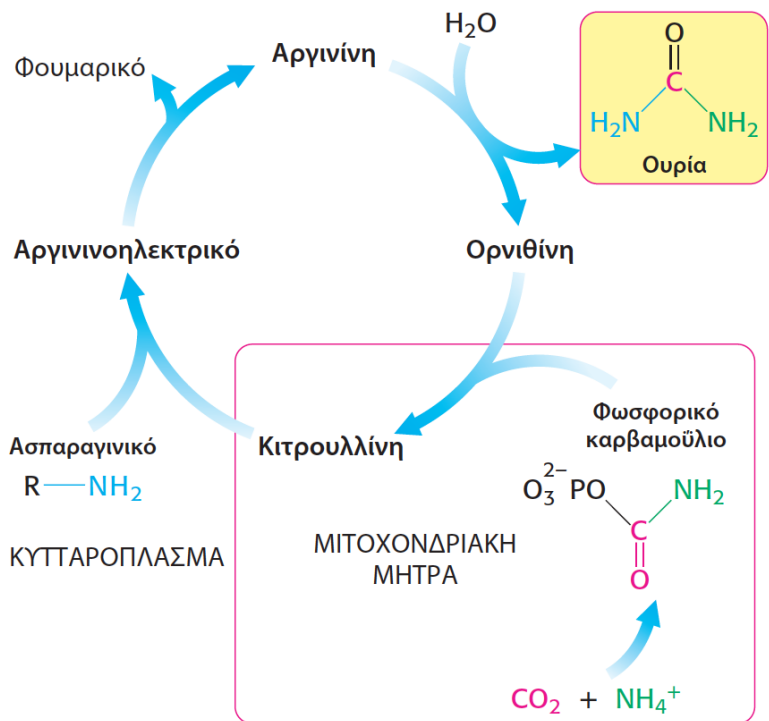


**Συνθετάση φωσφορικού  
καρβαμοϋλίου I**

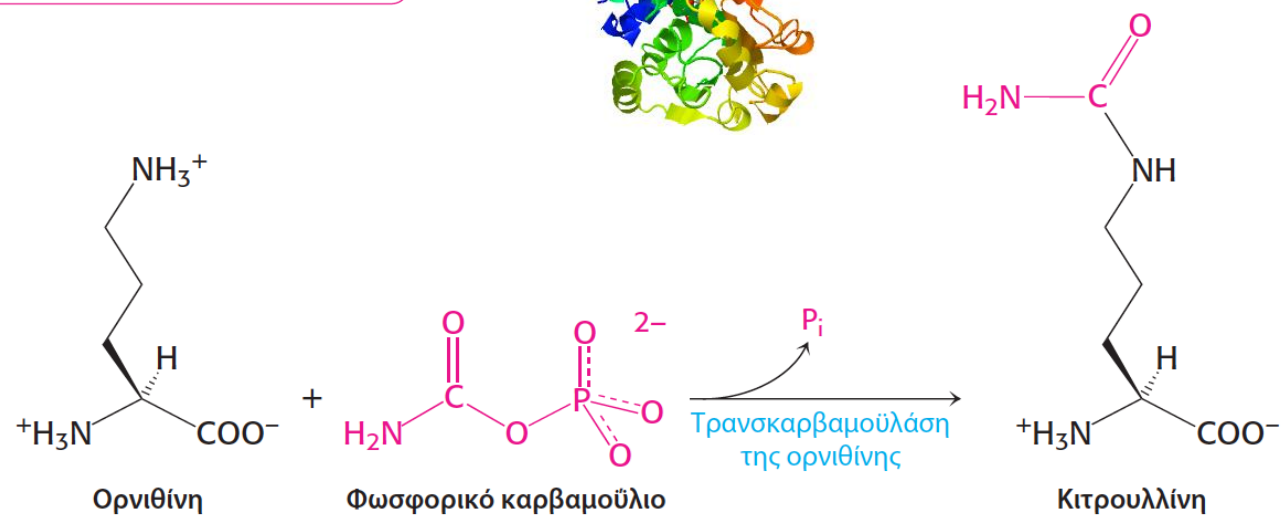
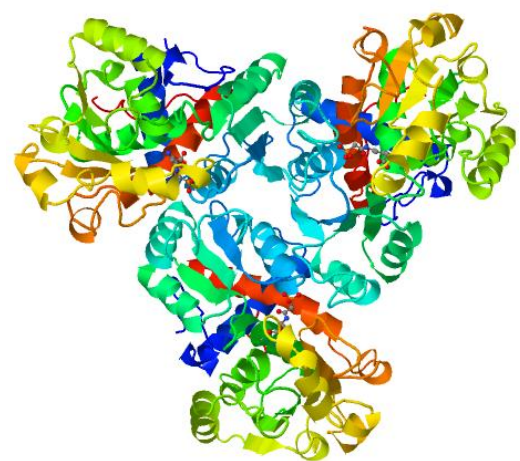
**Φωσφορικό καρβαμοϋλίο**

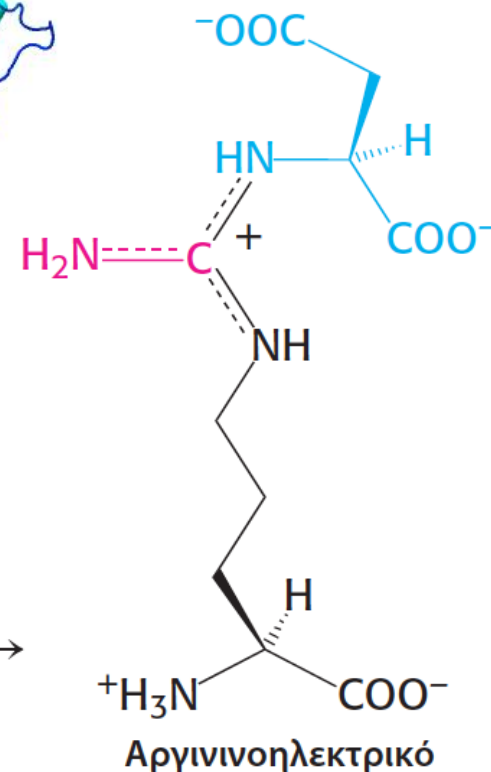
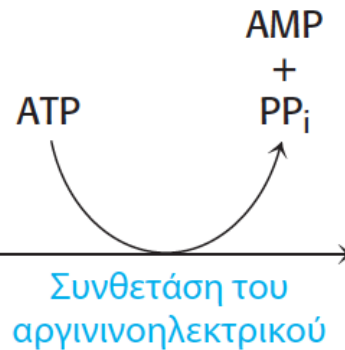
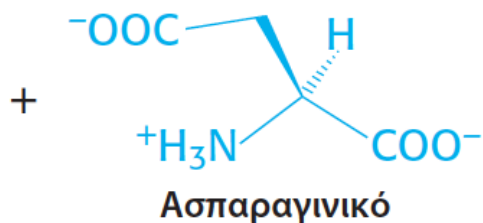
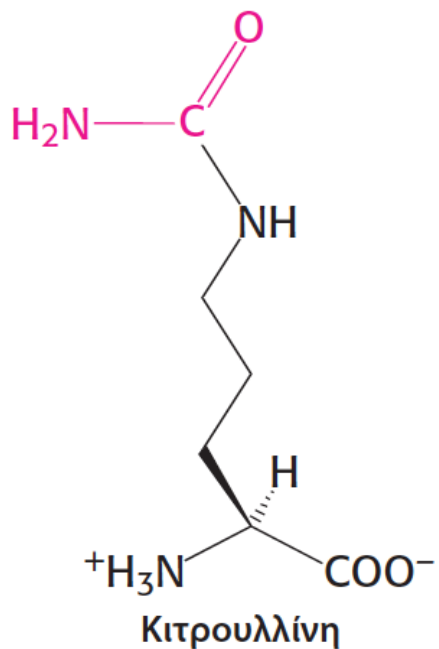
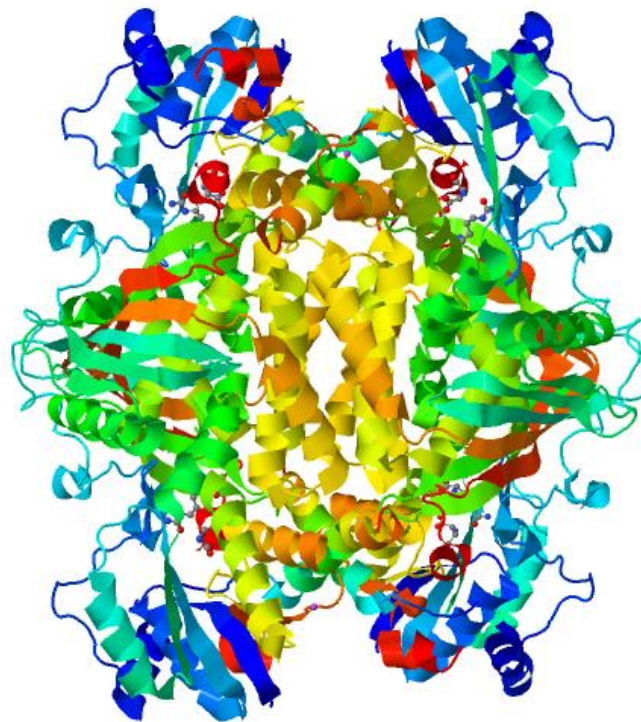
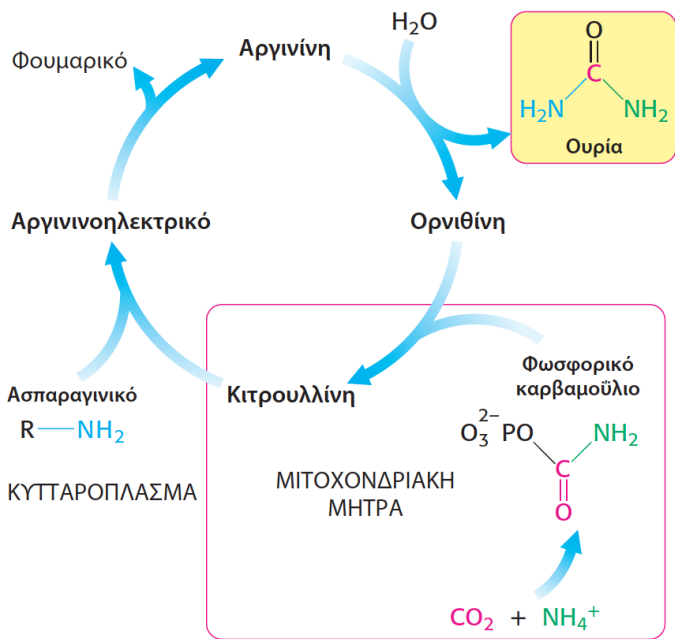


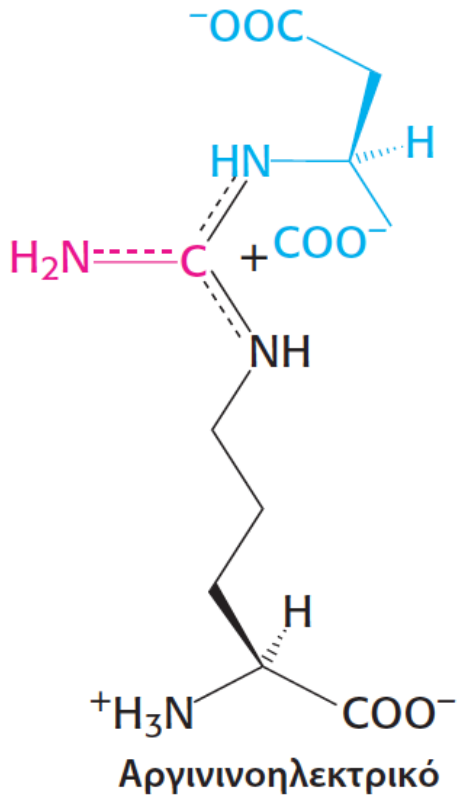
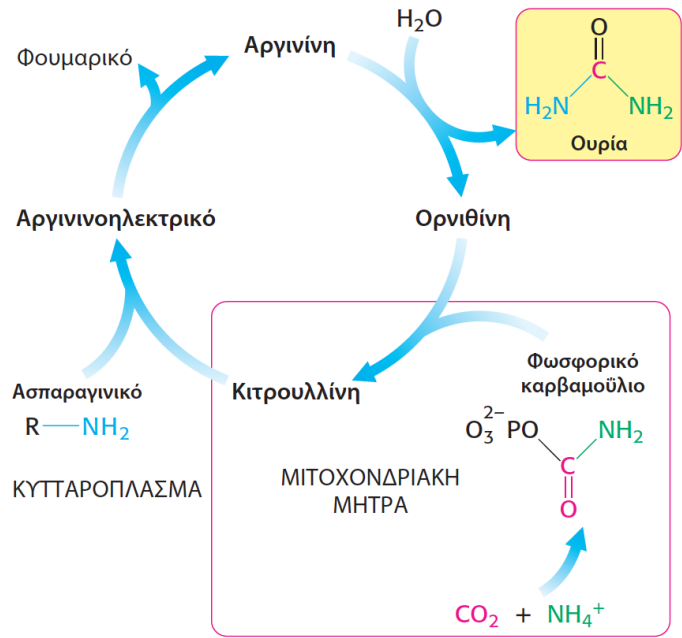
- ❑ Η συνθετάση του φωσφορικού καρβαμοΰλιου των μιτοχονδρίων απαιτεί N-ακετυλογλουταμινικό (NAG) για δραστικότητα.
- ❑ Η θέση στην οποία συμβαίνει η υδρόλυση της γλουταμίνης κατά τη βιοσύνθεση πυριμιδινών είναι συντηρημένη στο μιτοχονδριακό ένζυμο αλλά καταλυτικά ανενεργή και συνδέει N-ακετυλογλουταμινικό.
- ❑ Το N-ακετυλογλουταμινικό (NAG) δρα σαν **αλλοστερικός τροποποιητής** του ενζύμου. Μεγάλες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη αυτού σημαίνει αφθονία αμινοξέων που δίνει και το έναυσμα για την ενεργοποίηση του κύκλου της ουρίας.
- ❑ Το NAG βιοσυντίθεται μόνο όταν υπάρχουν ελεύθερα αμινοξέα, μία ένδειξη ότι η αμμωνία που δημιουργείται πρέπει να καταστραφεί.
- ❑ Μια καταλυτική θέση ενός ενζύμου χρησιμοποιείται σαν αλλοστερική θέση για ένα άλλο ένζυμο



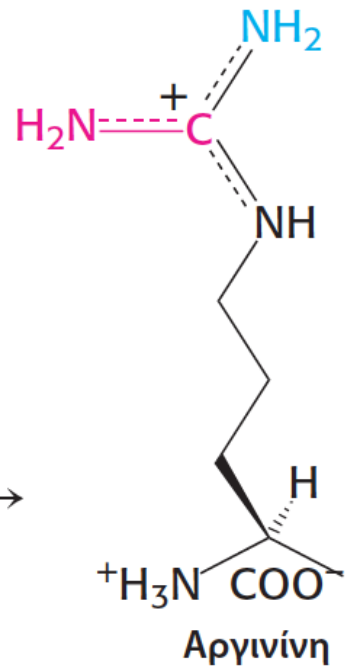
*Η ορνιθίνη και η κιτρουλλίνη είναι αμινοξέα που δεν χρησιμοποιούνται για τη βιοσύνθεση πρωτεϊνών*



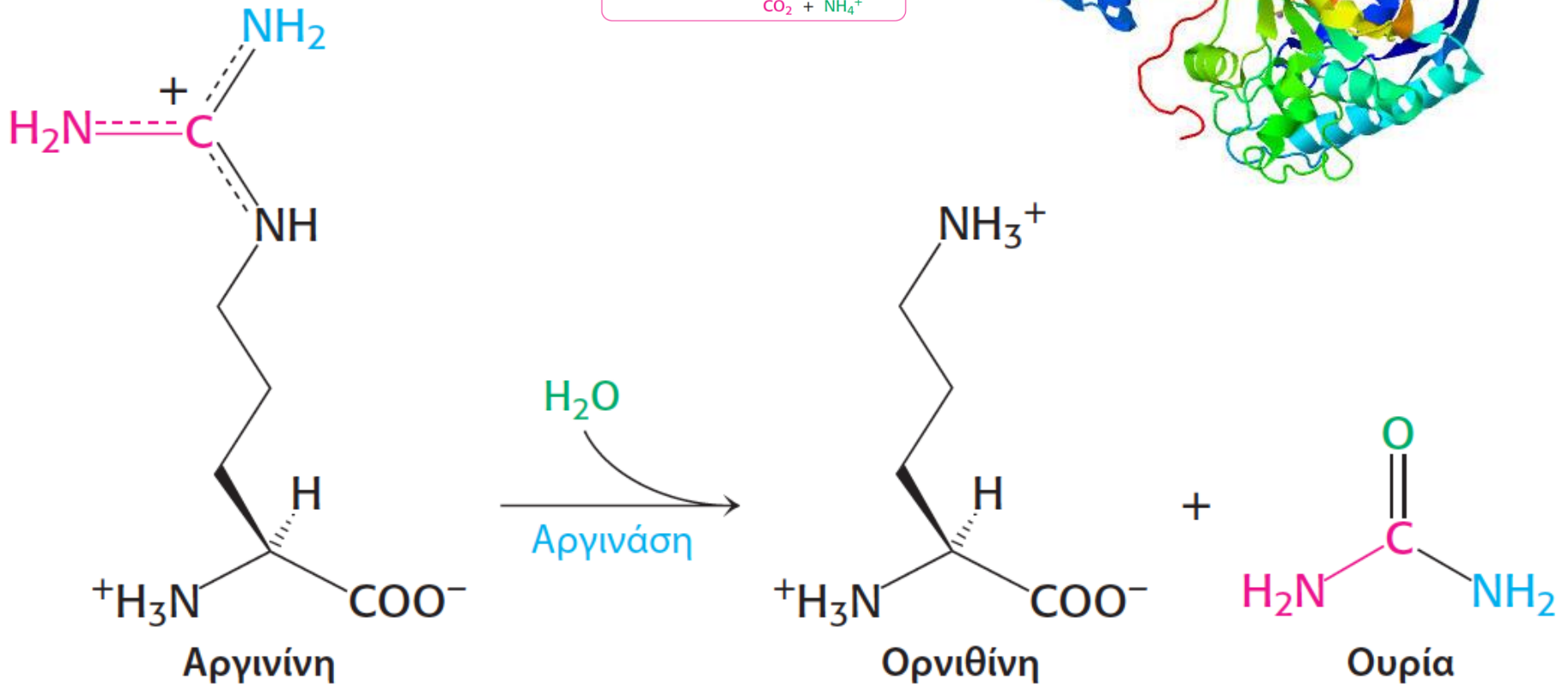
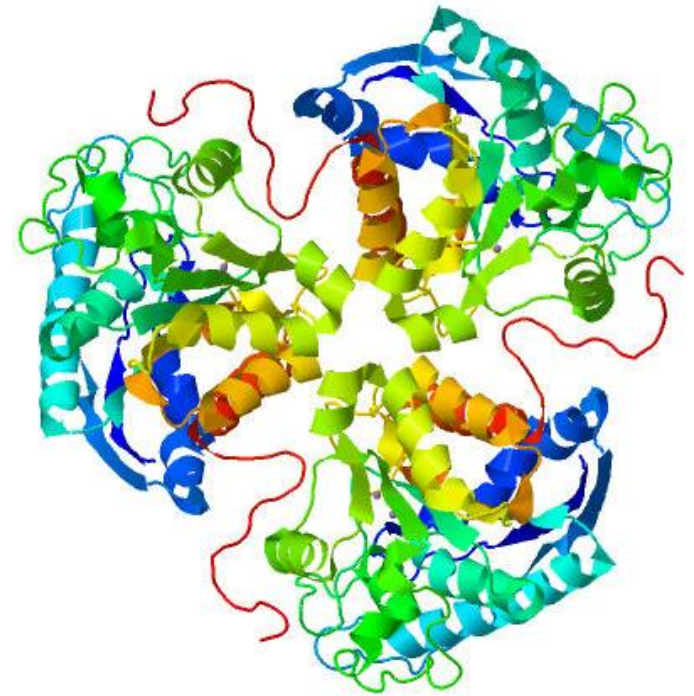
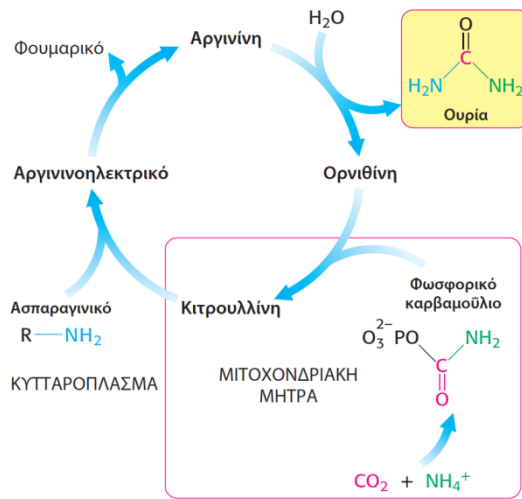


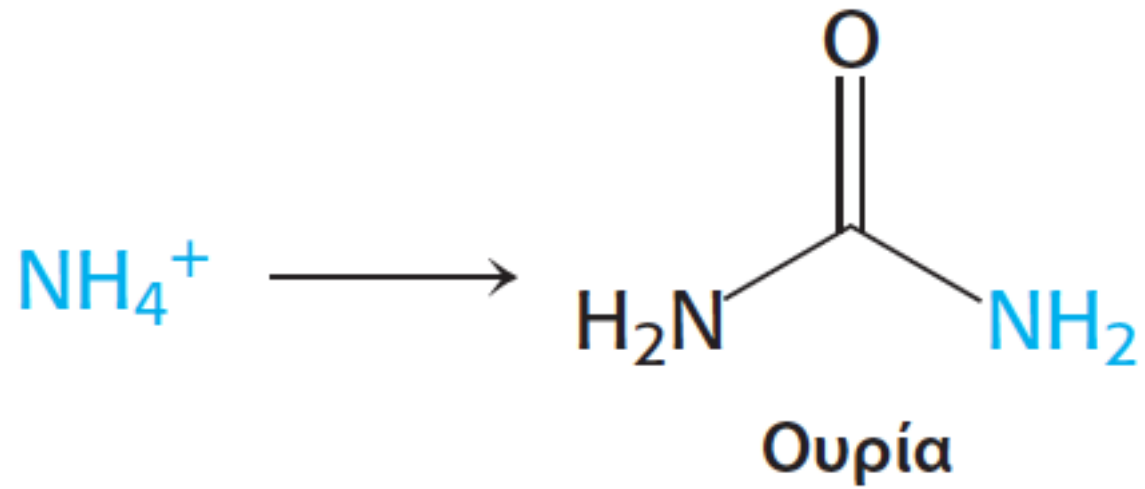


Λύση του αργινοηλεκτρικού

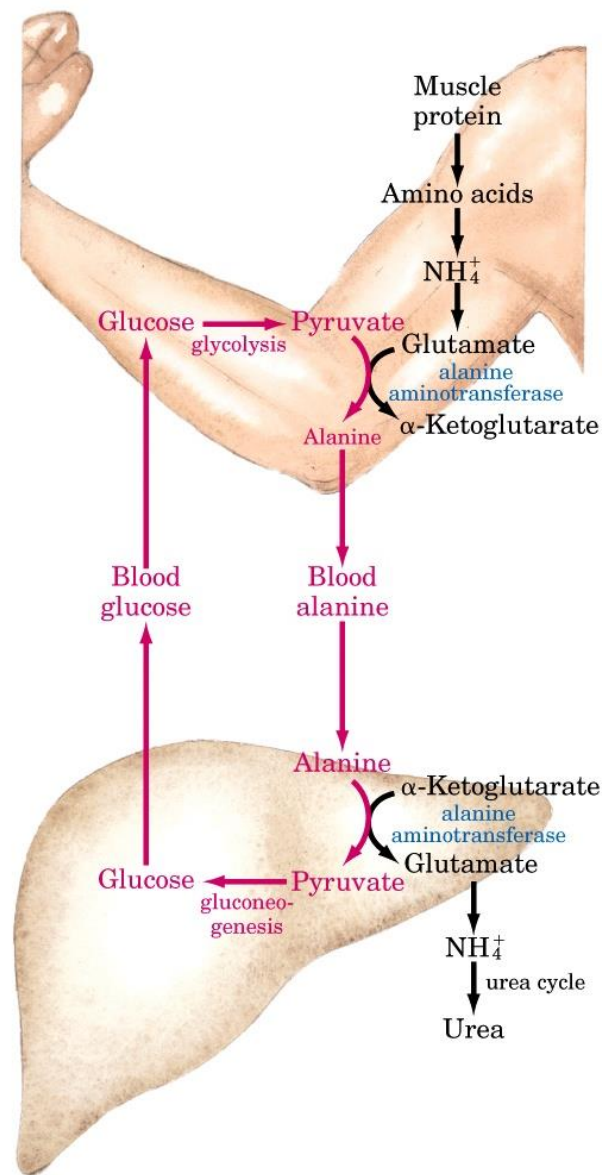
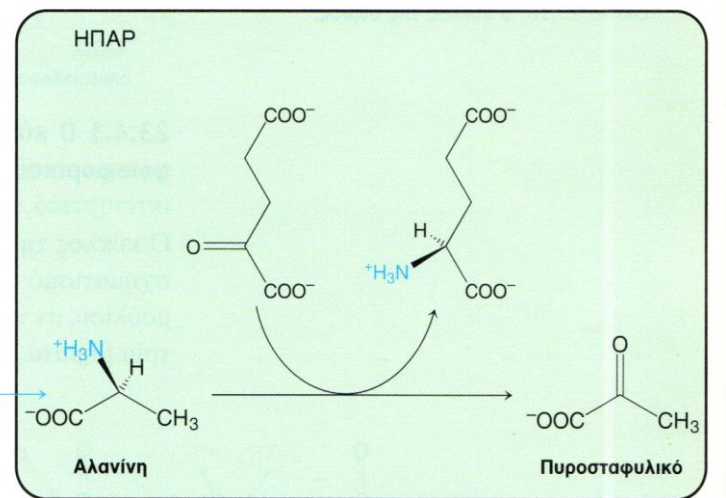
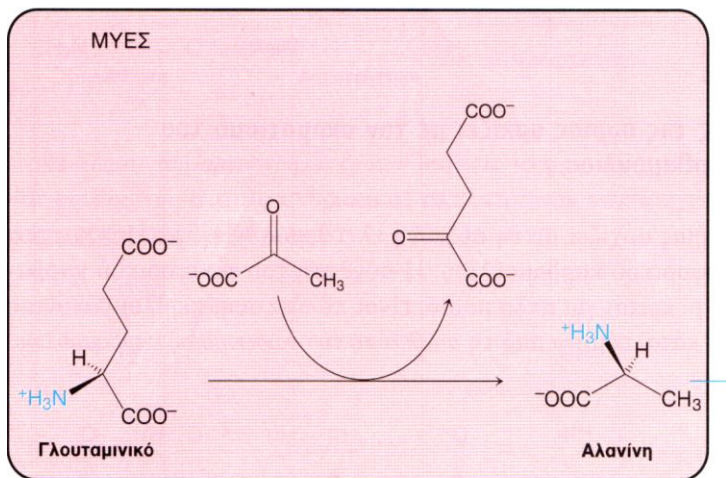






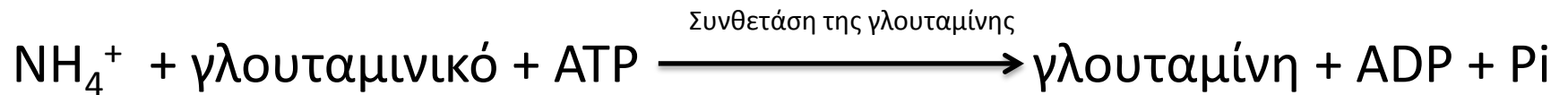


# Η μεταφορά γίνεται με τη μορφή της Ala σε μια πορεία που αναφέρεται σαν **κύκλος της Ala**.

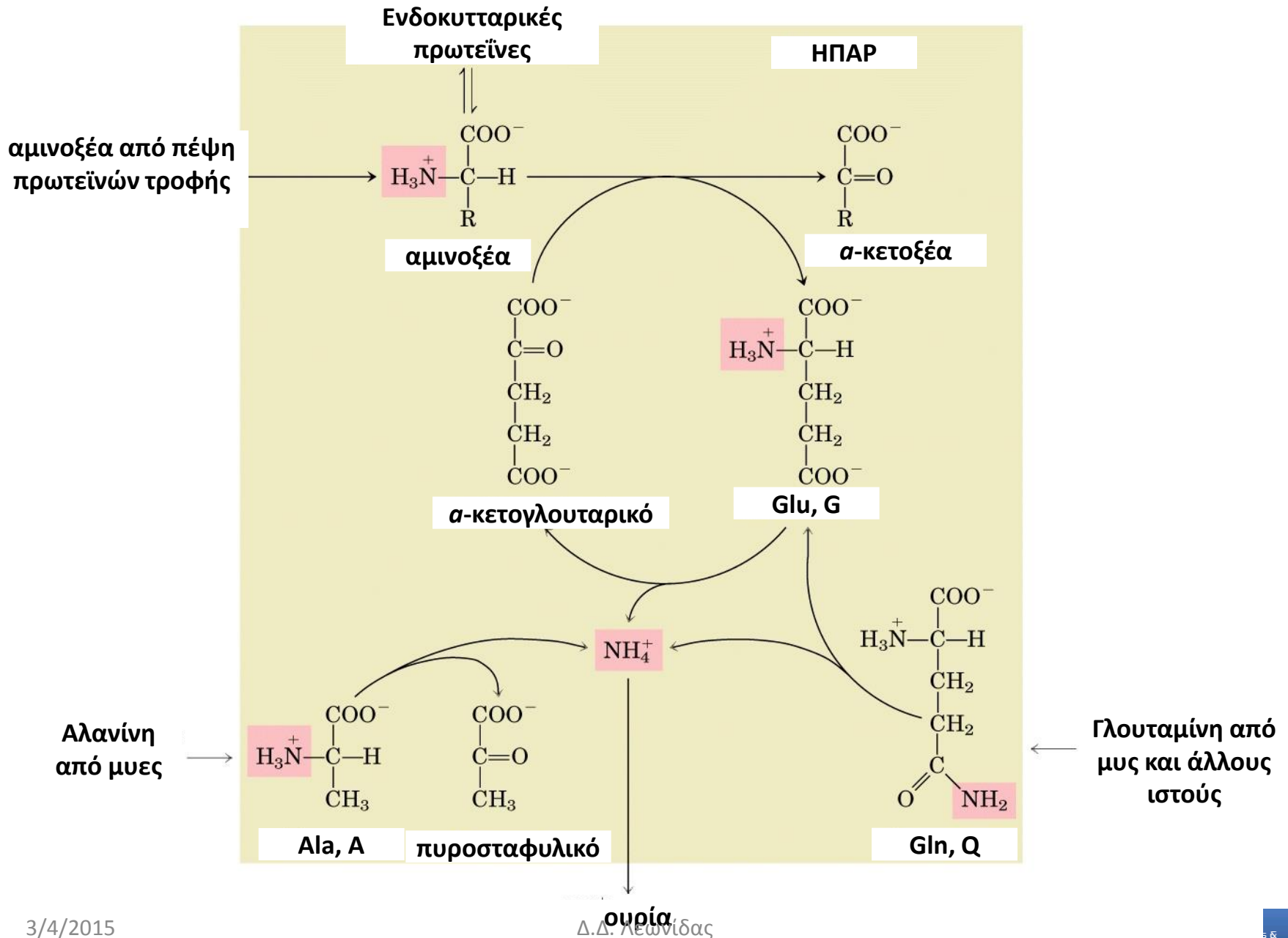


- ❖ Στους μύες η **αμμωνία** μεταφέρεται με τη μορφή της **αλανίνης**.
- ❖ Η αλανίνη παράγεται με **τρανσαμίνωση** του **πυροσταφυλικού** το οποίο βρίσκεται σε αφθονία στους μύες σαν προϊόν της **γλυκόλυσης**.
- ❖ Στους μύες, σε περιόδους παρατεταμένης νηστείας ή παρατεταμένης άσκησης τα αμινοξέα χρησιμοποιούνται σαν καύσιμα μόρια για παραγωγή ενέργειας.
- ❖ Η ενέργεια παράγεται από το μεταβολισμό του ανθρακοσκελετού των αμινοξέων. Αντίθετα οι μύες δεν διαθέτουν τα ένζυμα για την μετατροπή της αμμωνίας σε ουρία. Για το λόγο αυτό η αμμωνία μεταφέρεται στο ήπαρ όπου θα μετατραπεί σε ουρία στον **κύκλο της ουρίας**.
- ❖ Η μεταφορά γίνεται με τη μορφή της Ala σε μια πορεία που αναφέρεται σαν **κύκλος της Ala**.

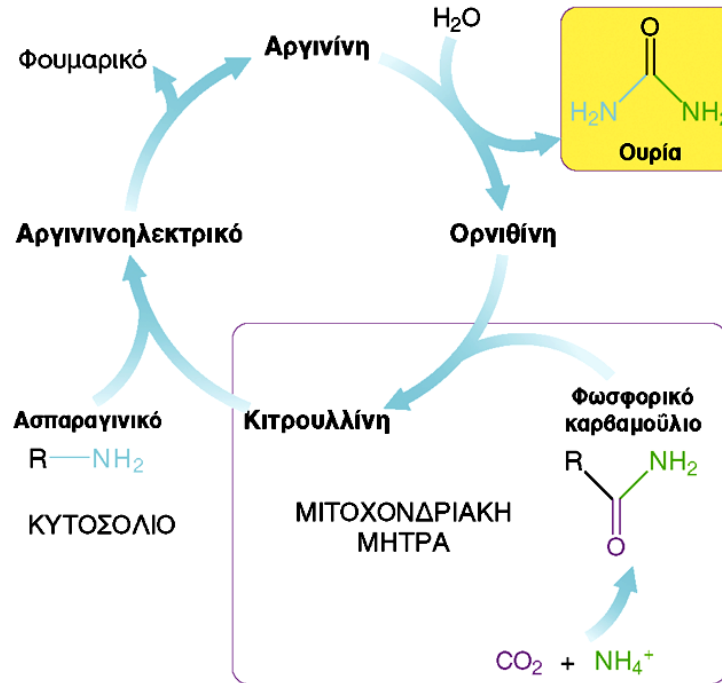
❖ Ένας άλλος τρόπος για τη μεταφορά του αζώτου είναι μέσω της γλουταμίνης



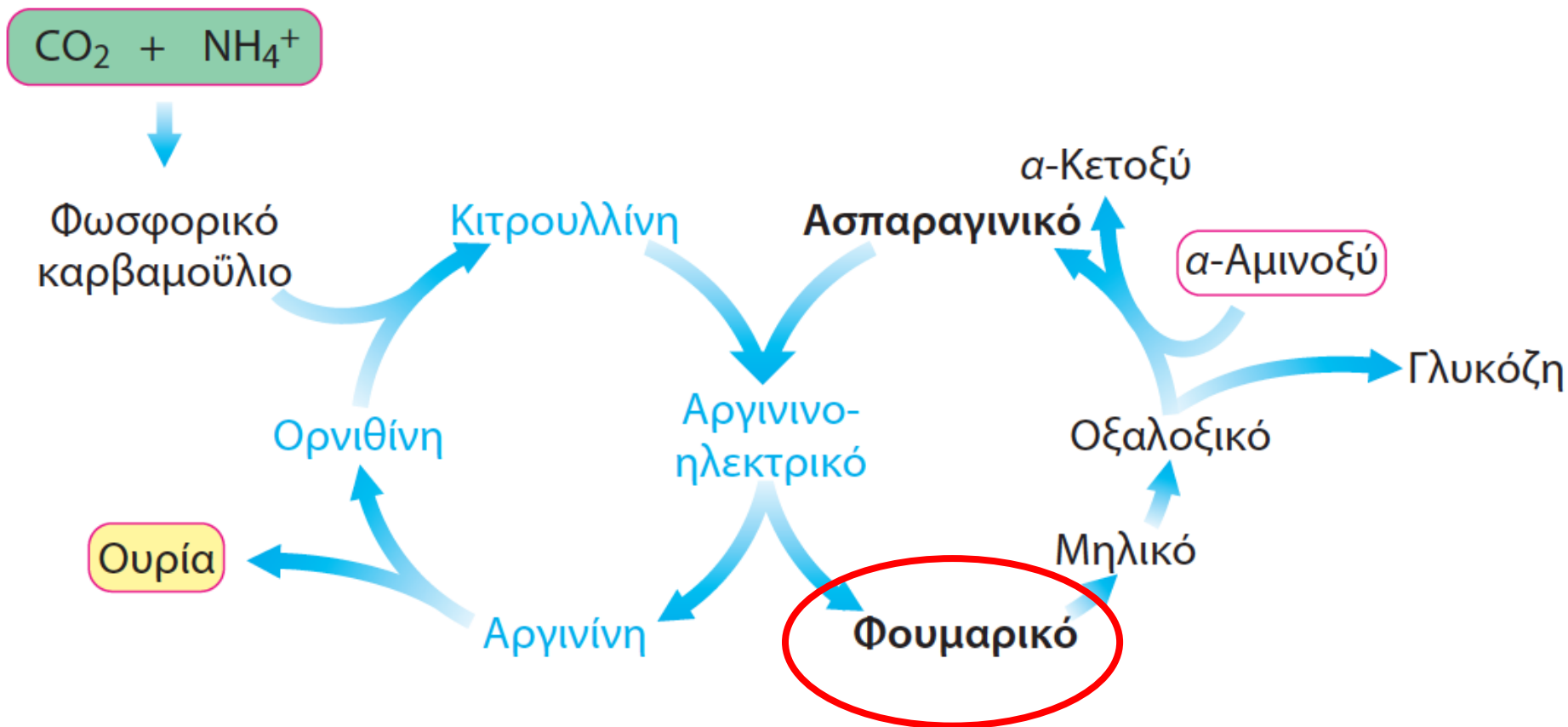
# ΟΙ ΔΡΟΜΟΙ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ



# Στοιχειομετρία κύκλου ουρίας



# Ο κύκλος της ουρίας συνδέεται με τον κύκλο του κιτρικού οξέος



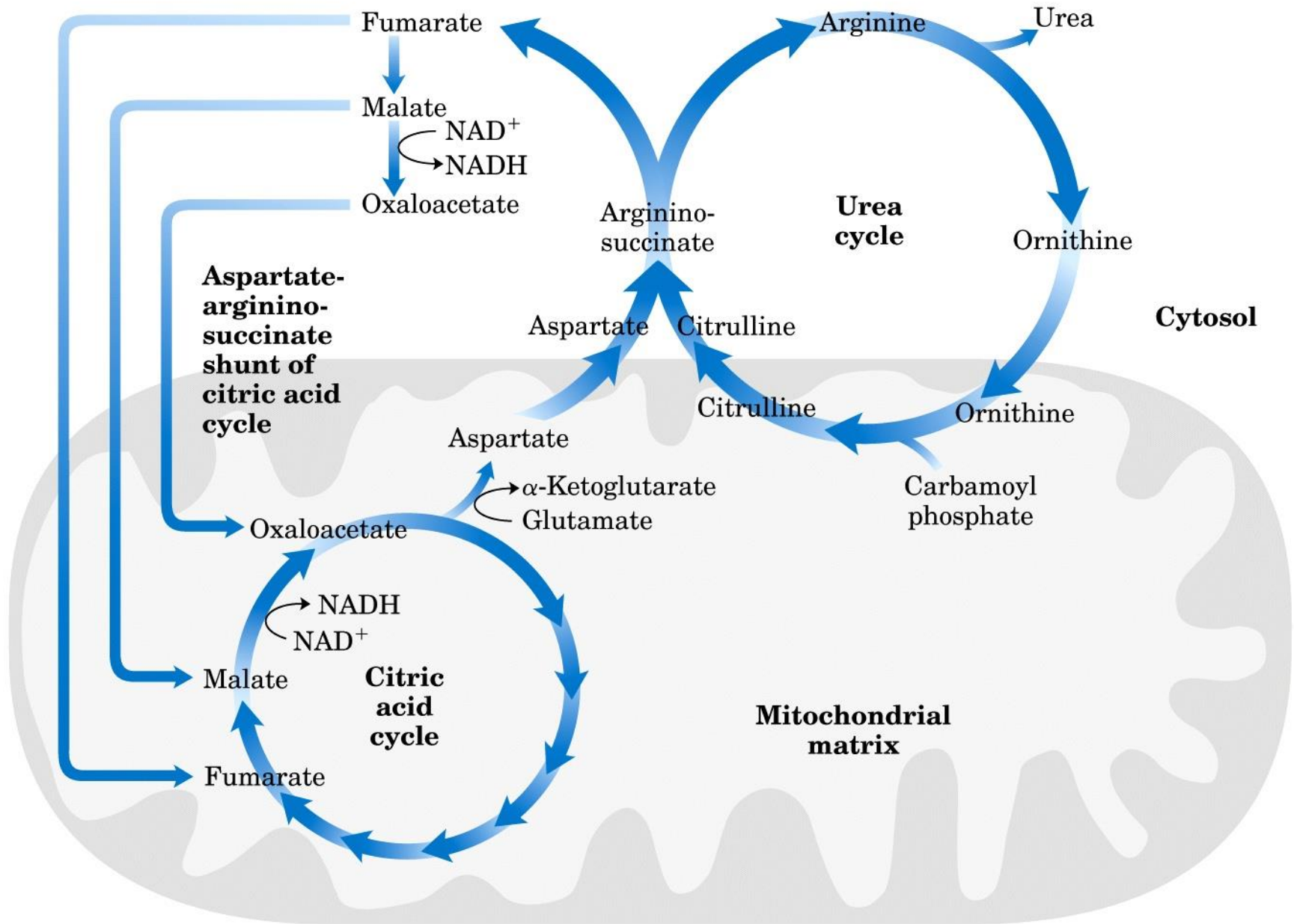


Η σύνθεση του φουμαρικού στον κύκλο της ουρίας είναι σημαντική γιατί συνδέει τον κύκλο της ουρίας με τον κύκλο του κιτρικού οξέος.

➤ Το φουμαρικό ενυδατώνεται σε μηλικό το οποίο οξειδώνεται σε οξαλοξικό.

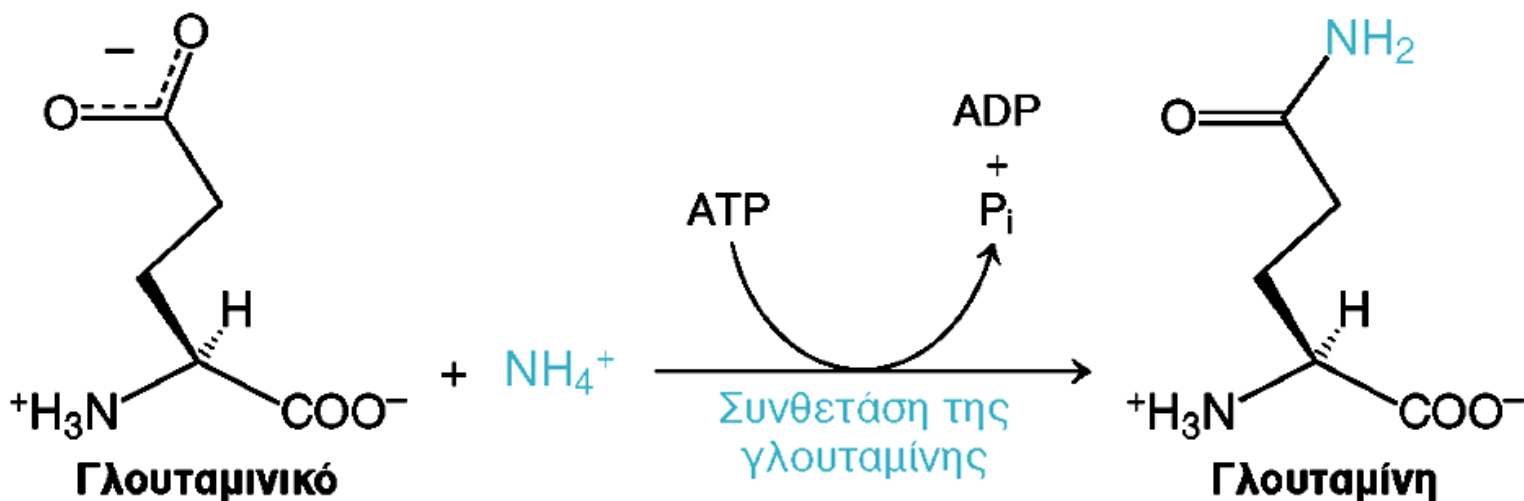
➤ Το οξαλοξικό μπορεί να μετατραπεί:

- i. τρανσαμίνωση σε ασπαρτικό
- ii. μετατροπή σε γλυκόζη μέσω της γλυκονεογέννεσης
- iii. συμπύκνωση με ακέτυλο-CoA για σχηματισμό κιτρικού
- iv. μετατροπή σε πυροσταφυλικό

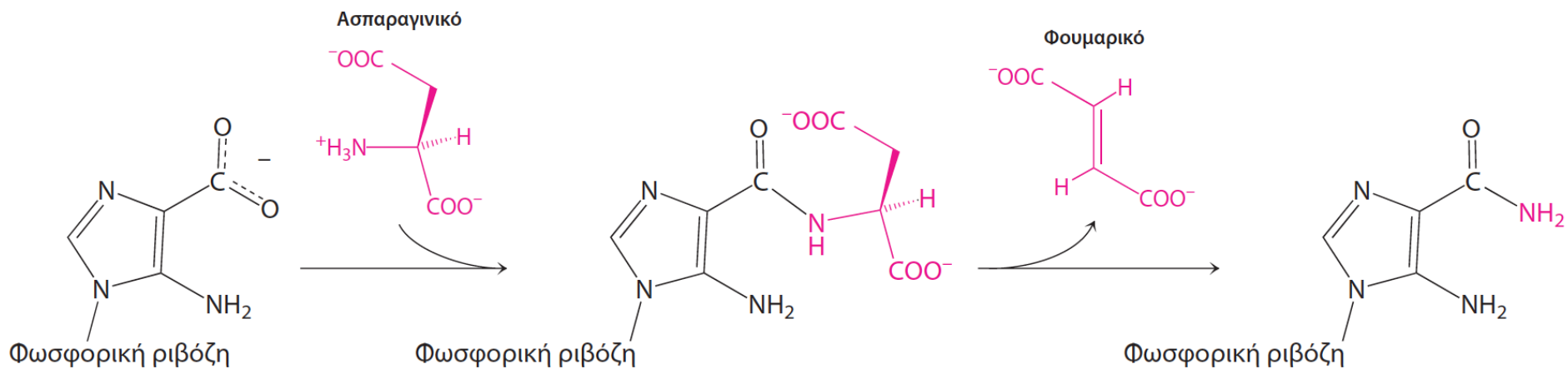


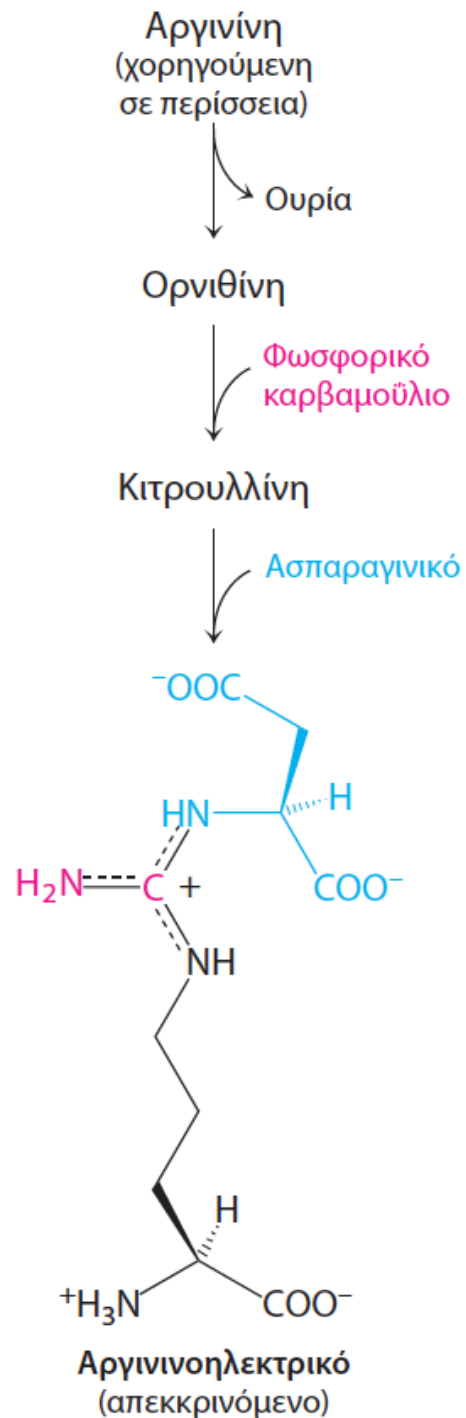
# Η σωστή λειτουργία του κύκλου της ουρίας είναι θεμελιώδης

- ❖ Βλάβη σε οποιοδήποτε στάδιο του κύκλου της ουρίας έχει ως αποτέλεσμα **υπεραμμωναιμία**
- ❖ Υψηλά επίπεδα  $\text{NH}_4^+$  στο αίμα είναι τοξικά.
- ❖ Αυξημένα ποσά γλουταμίνης και γλουταμινικού προκαλούν εγκεφαλικές βλάβες



# Η σωστή λειτουργία του κύκλου της ουρίας είναι θεμελιώδης





**Η σωστή λειτουργία του  
κύκλου της ουρίας είναι  
θεμελιώδης**

# Άλλοι οδοί απέκκρισης αζώτου

- ❑ Ουρικό οξύ (αποικοδόμηση πουρινών)
- ❑ Κρεατίνη (προέρχεται από φωσφοκρεατίνη)
- ❑ Αμμωνία (ρύθμιση pH ούρων)

# ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΙΚΟΥ ΣΚΕΛΕΤΟΥ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

***Η στρατηγική της αποικοδόμησης των αμινοξέων  
είναι ο μετασχηματισμός των ανθρακικών σκελετών  
σε κύρια μεταβολικά ενδιάμεσα που μπορούν να  
μετατραπούν σε γλυκόζη ή να οξειδωθούν με τον  
κύκλο του κιτρικού οξέος***



Οι σκελετοί των 20 αμινοξέων μεταβολίζονται τελικά σε 8 μόρια



**ΚΕΤΟΓΕΝΕΤΙΚά** αμινοξέα (αποικοδομούνται σε κετονοσώματα ή πρόδρομά τους)

- ακετυλο-CoA
- ακετοακετυλο-CoA

**γλυκογενετικά αμινοξέα** (αποικοδομούνται σε ενώσεις που παράγουν γλυκόζη στο ήπαρ:

- πυροσταφυλικό
  - α-κετογλουταρικό
  - ηλεκτρυλο-CoA
  - φουμαρικό
  - οξαλοξικό
- } Ενδιάμεσα  
κύκλου κιτρικού  
οξέος

**Λευκίνη και λυσίνη:** ΚΕΤΟΓΕΝΕΤΙΚΑ αμινοξέα

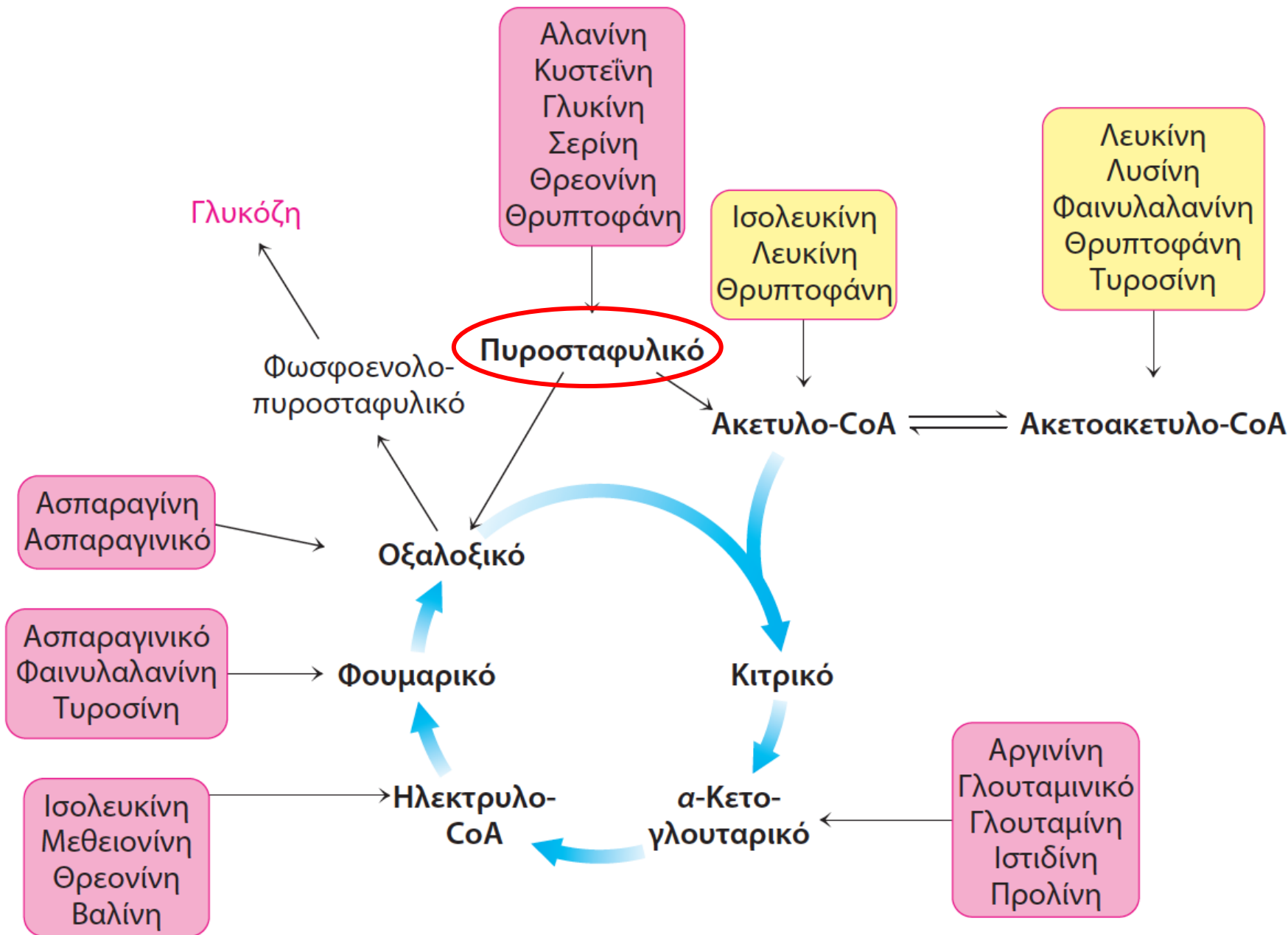
**Ισολευκίνη, τρυπτοφάνη, φαινυλαλανίνη, τυροσίνη:**  
ΚΕΤΟΓΕΝΕΤΙΚΑ και γλυκογενετικά αμινοξέα

Τα υπόλοιπα 14 είναι γλυκογενετικά αμινοξέα

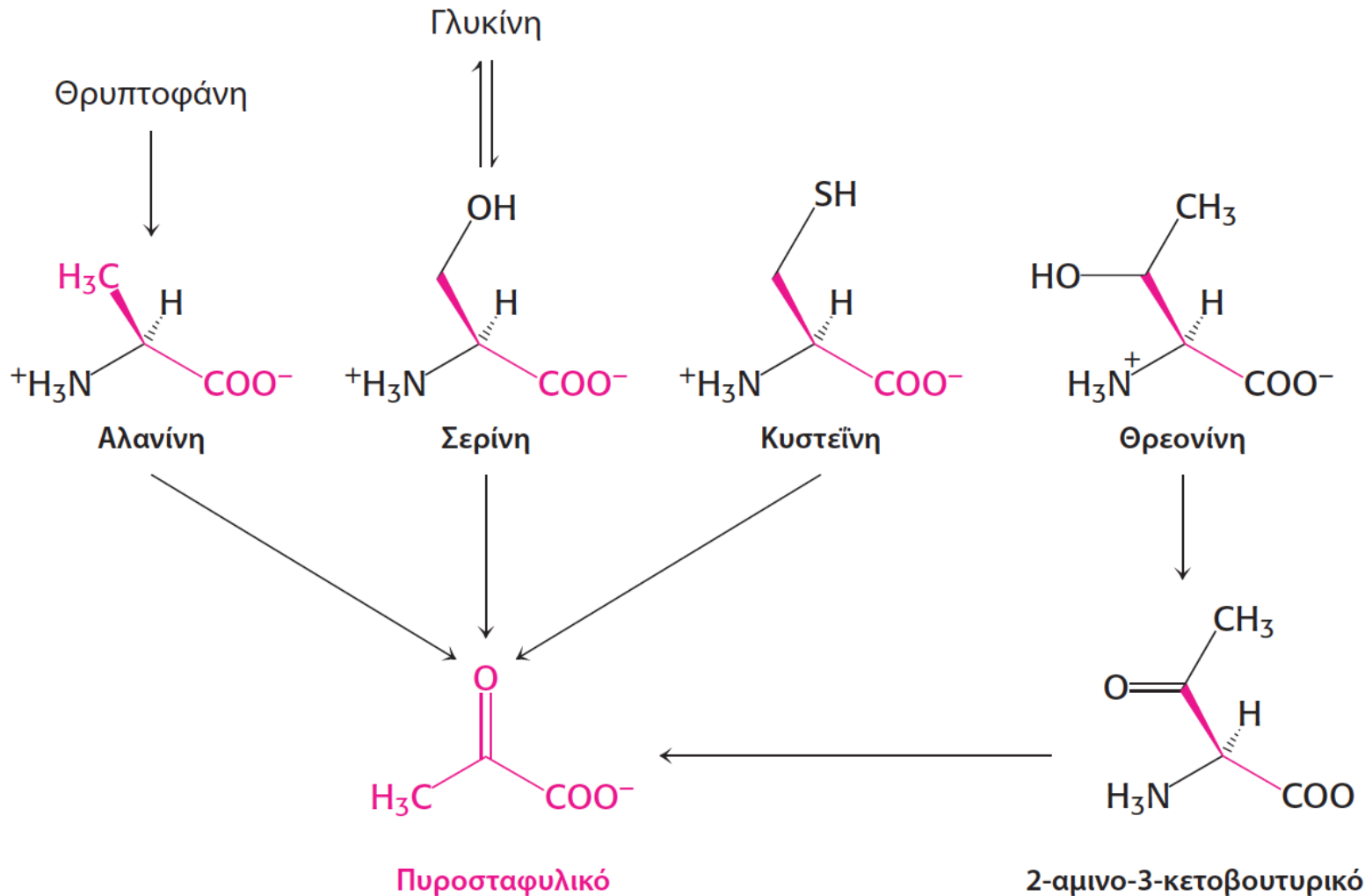
Η τύχη των ανθράκων των αμινοξέων εξαρτάται από τη φυσιολογική κατάσταση των ατόμων και τον ιστό όπου λαμβάνει χώρα η αποικοδόμηση.

Πχ στο ήπαρ κατά τη διάρκεια της νηστείας, οι ανθρακικοί σκελετοί παράγουν γλυκόζη, κετονοσώματα και  $\text{CO}_2$ .

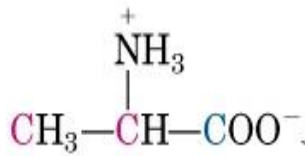
Σε διατροφική κατάσταση το ήπαρ μπορεί να μετατρέψει ενδιάμεσα του μεταβολισμού των αμινοξέων σε γλυκογόνο και τριάκυλογλυκερόλες.



# Το πυροσταφυλικό ως σημείο εισόδου στο μεταβολισμό αλανίνης, σερίνης, κυστεΐνης (C<sub>3</sub>)



**Αλανίνη**

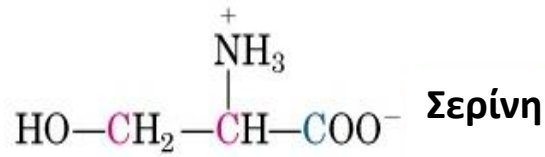


α-κετογλουταρικό

alanine amino-transferase

PLP

γλουταρικό



serine dehydratase

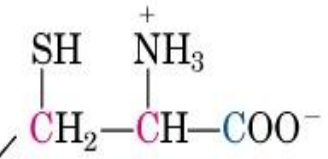
PLP

H<sub>2</sub>O

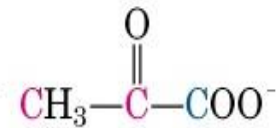
H<sub>2</sub>O

NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

2 steps



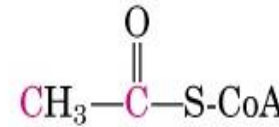
Πυροσταφυλικό



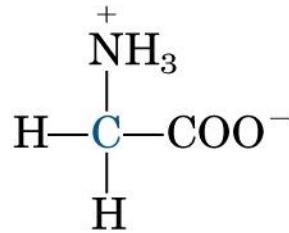
pyruvate dehydrogenase

CO<sub>2</sub>

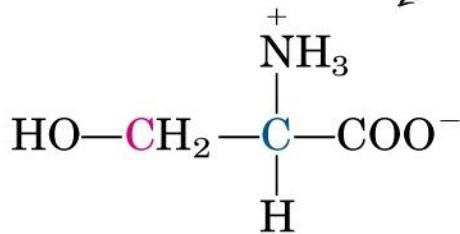
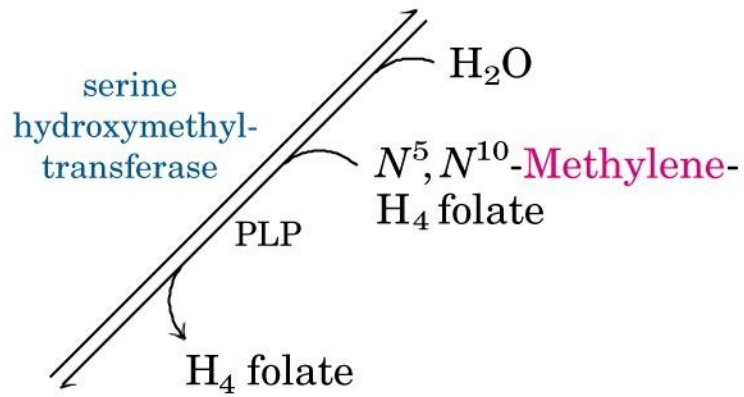
CoA-SH



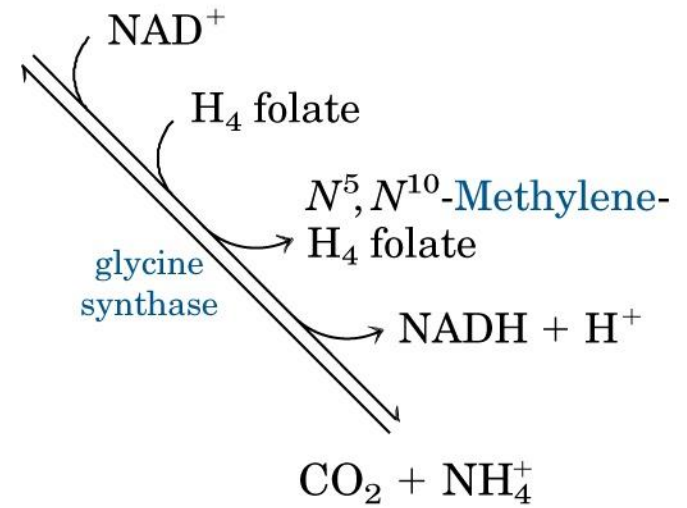
**ακέτυλο CoA**

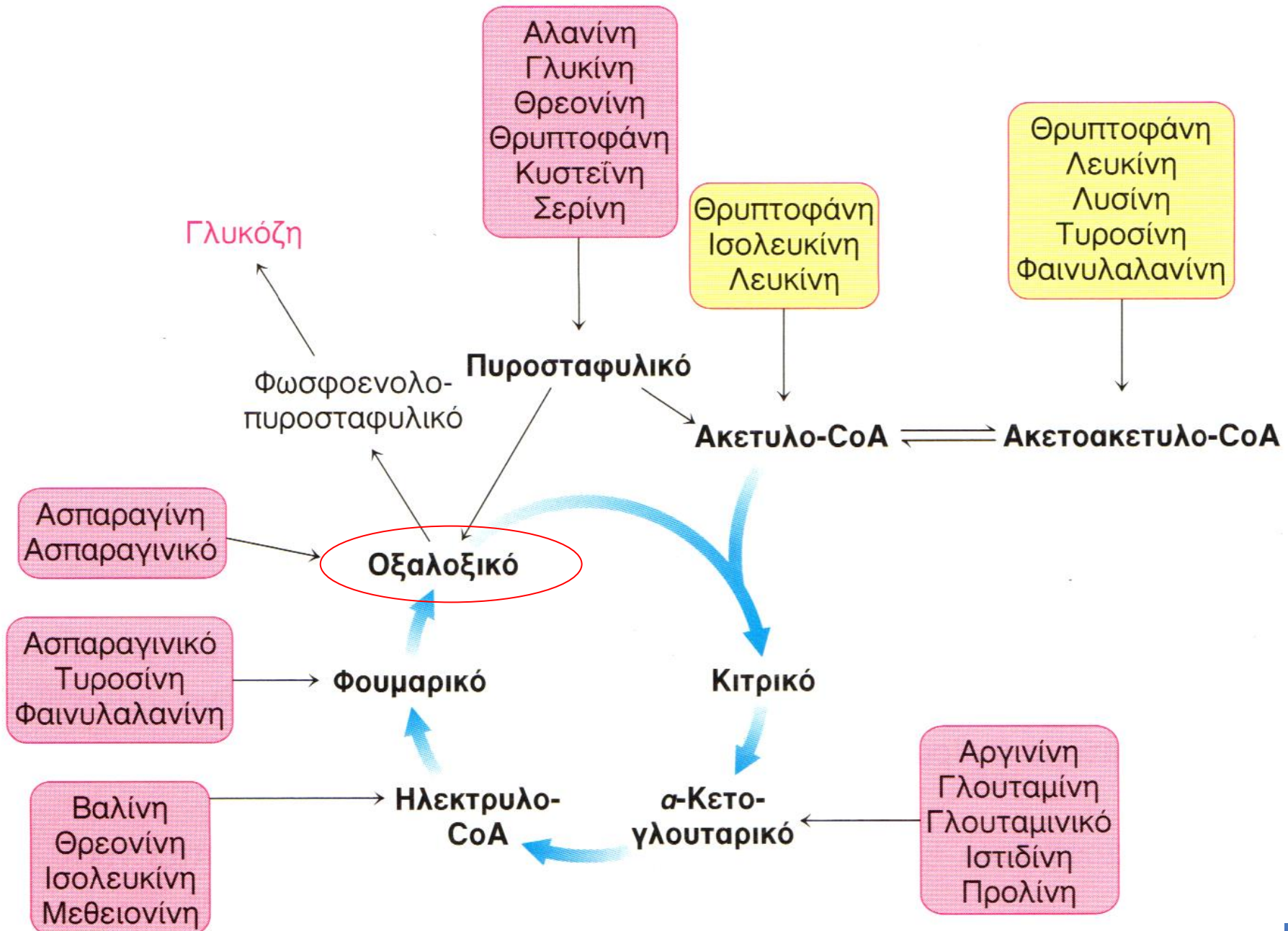


Γλυκίνη



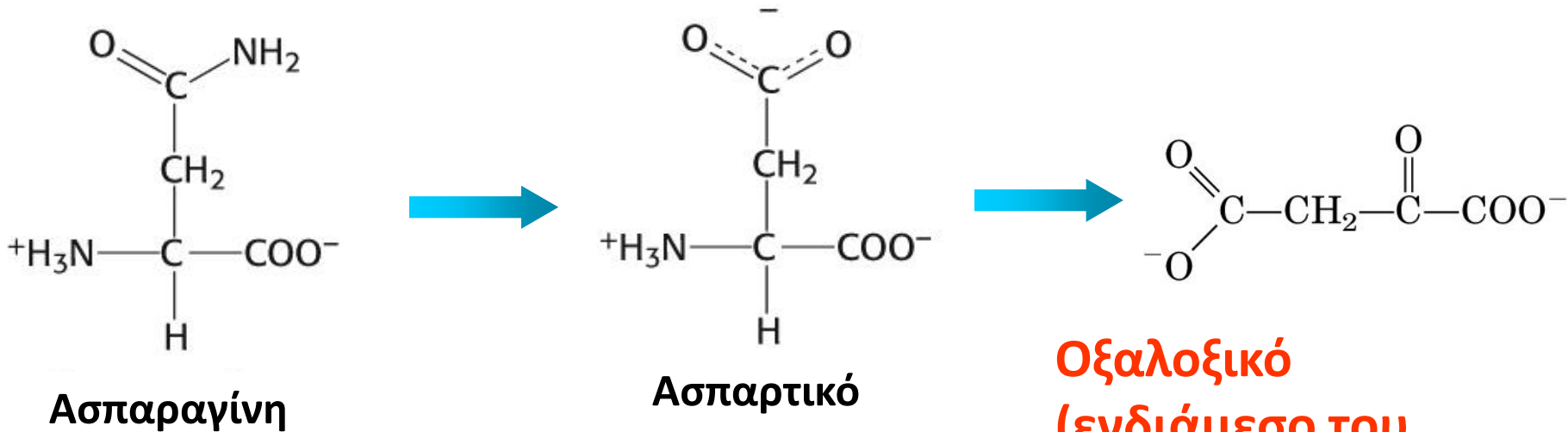
Σερίνη

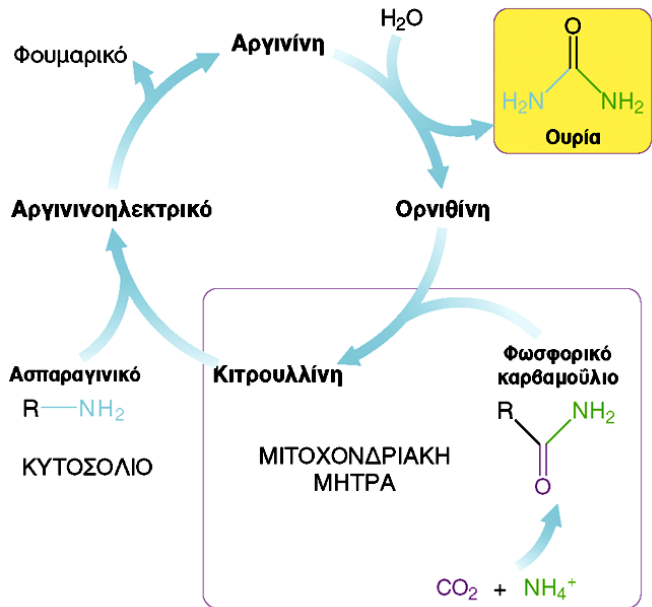






# Το **οξαλοξικό** ως σημείο εισόδου στο μεταβολισμό Ασπαρτικό, ασπαραγίνη (C<sub>4</sub>)

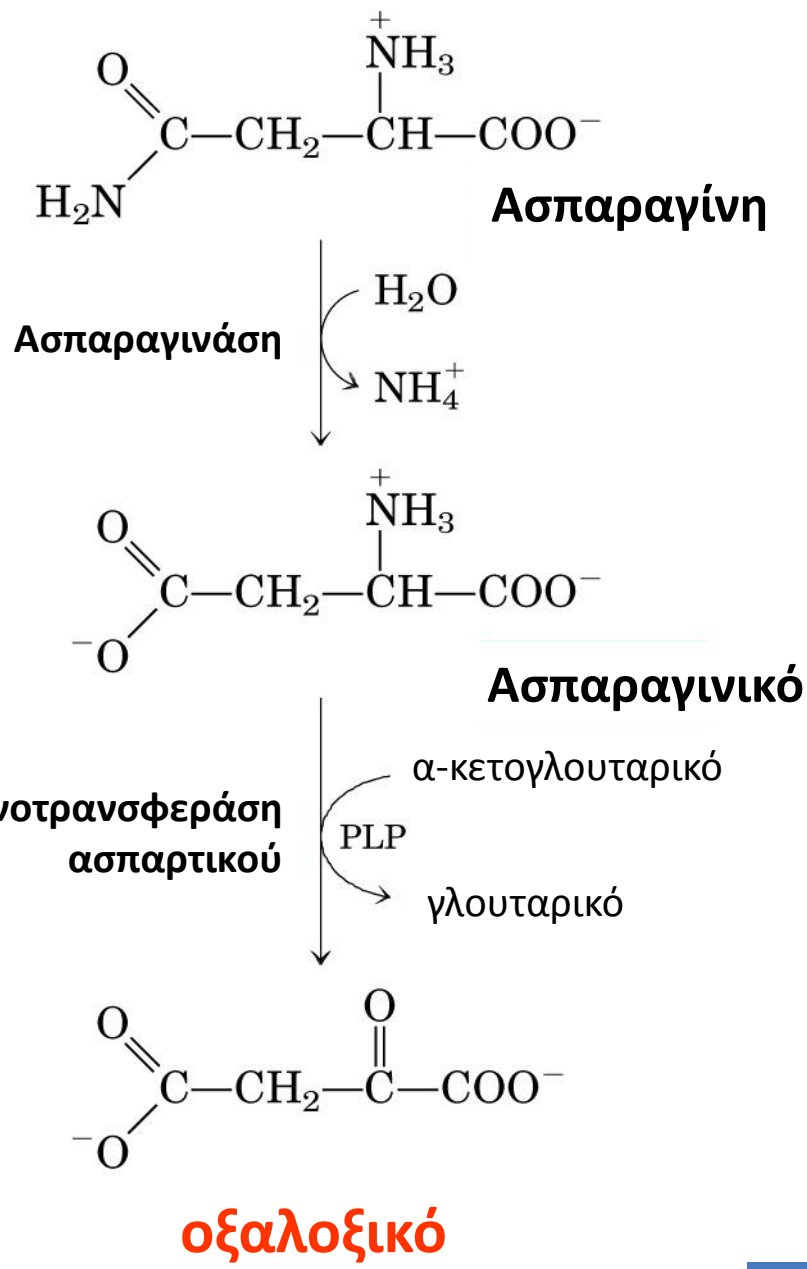


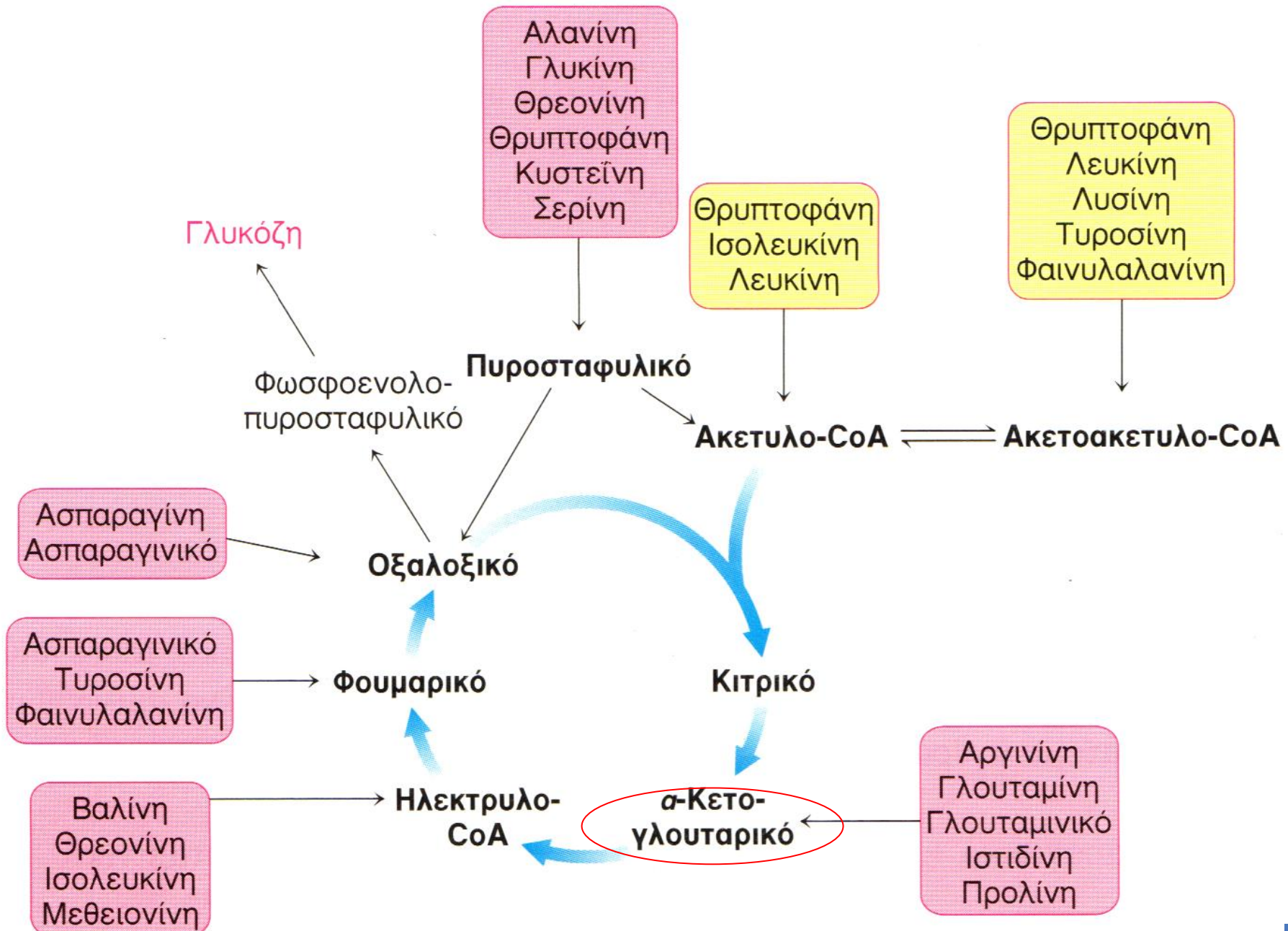


**Κύκλος ουρίας**

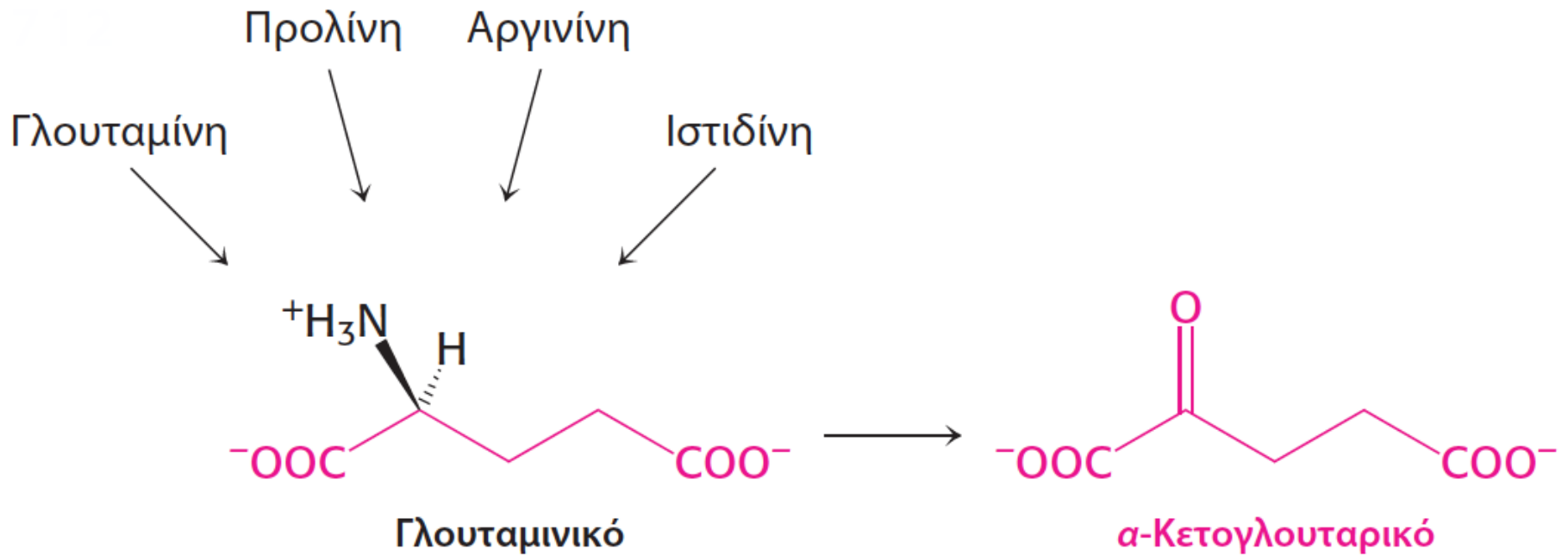
**φουμαρικό**

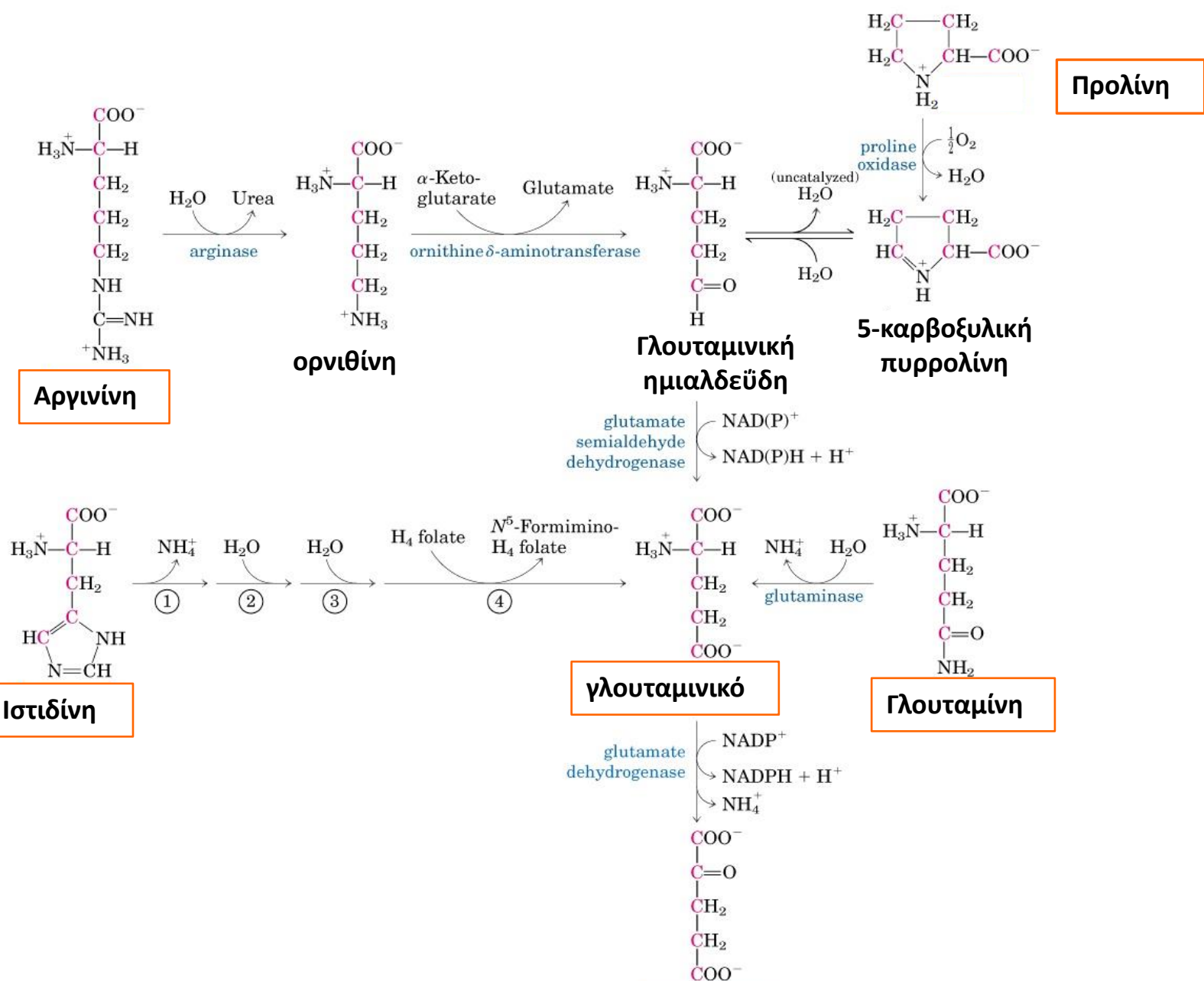
**Αμινοτρανσφεράση ασπαρτικού**

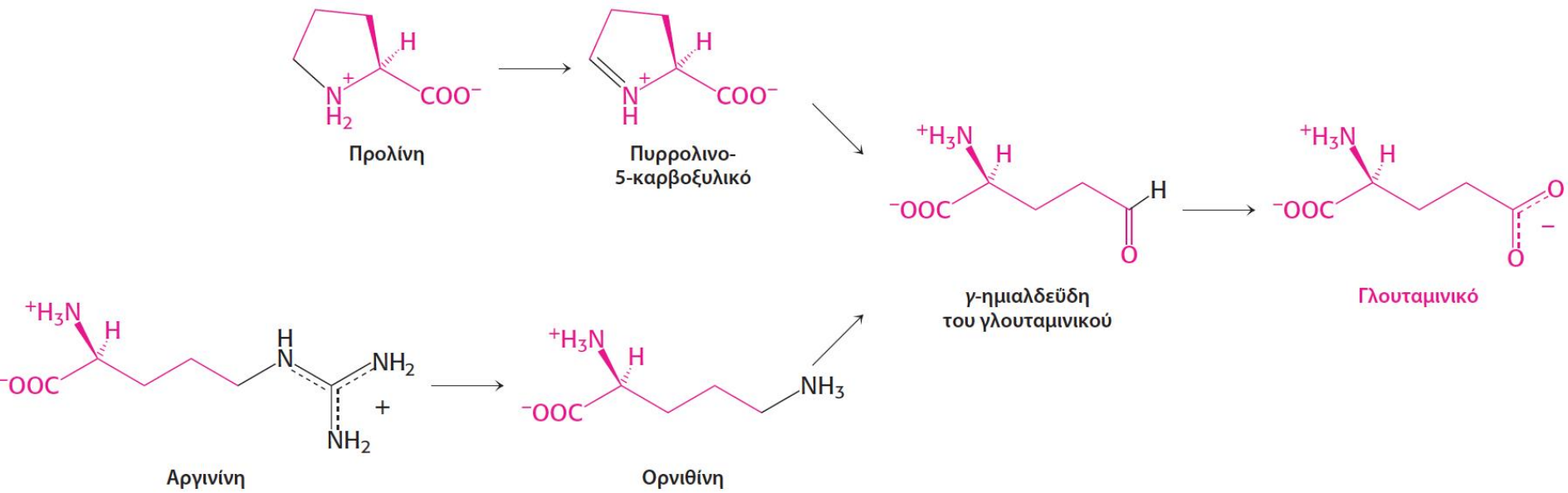
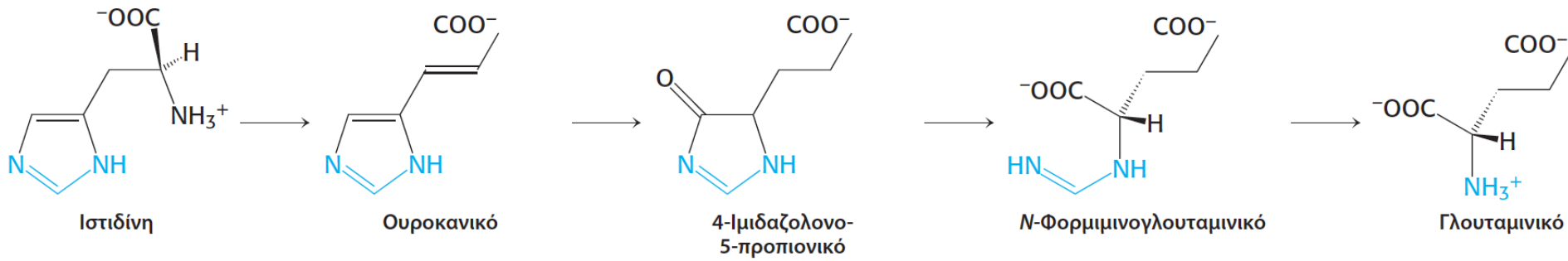


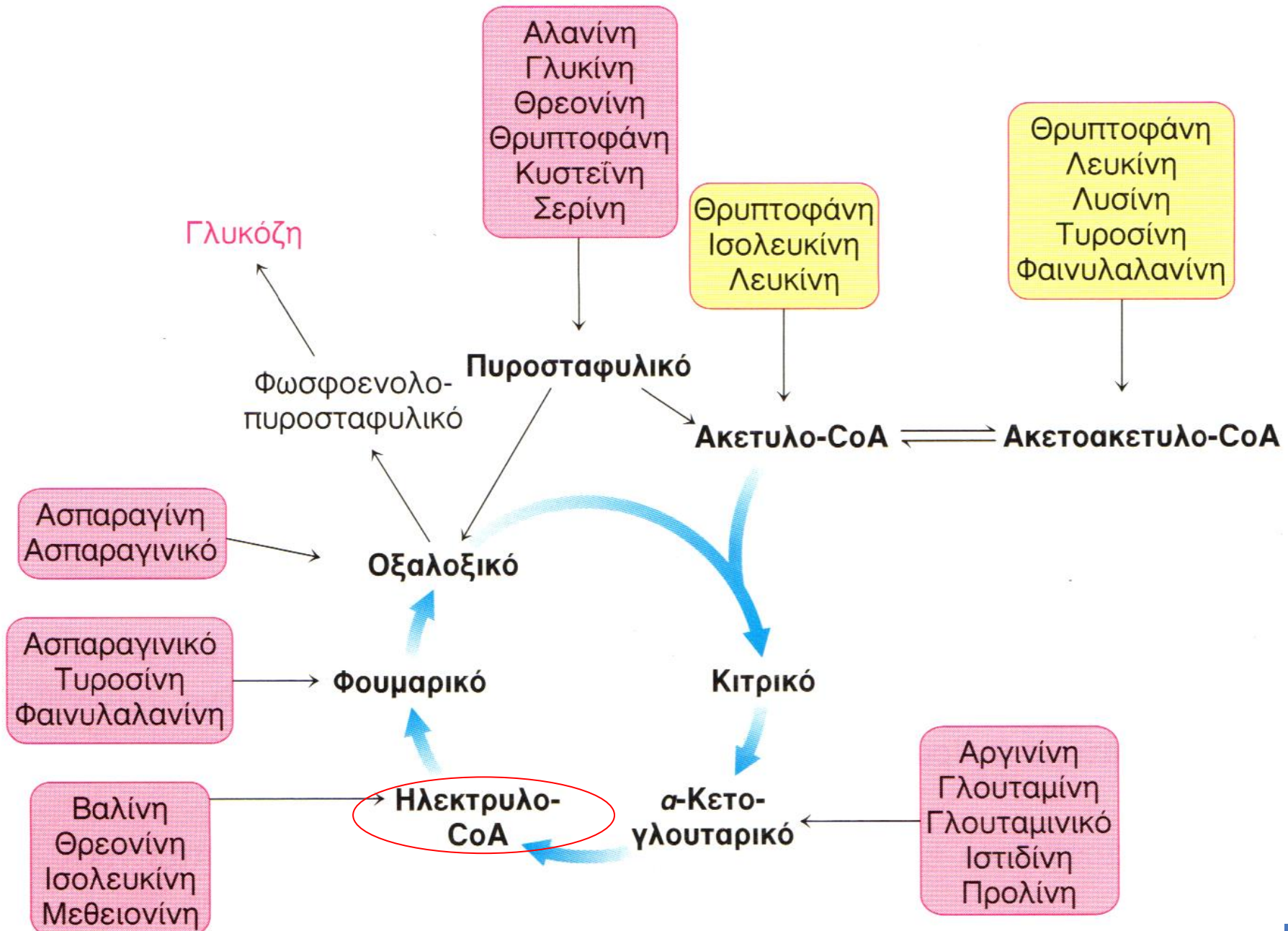


# Το α-κετογλουταρικό σαν σημείο εισόδου στο μεταβολισμό (C<sub>5</sub>)

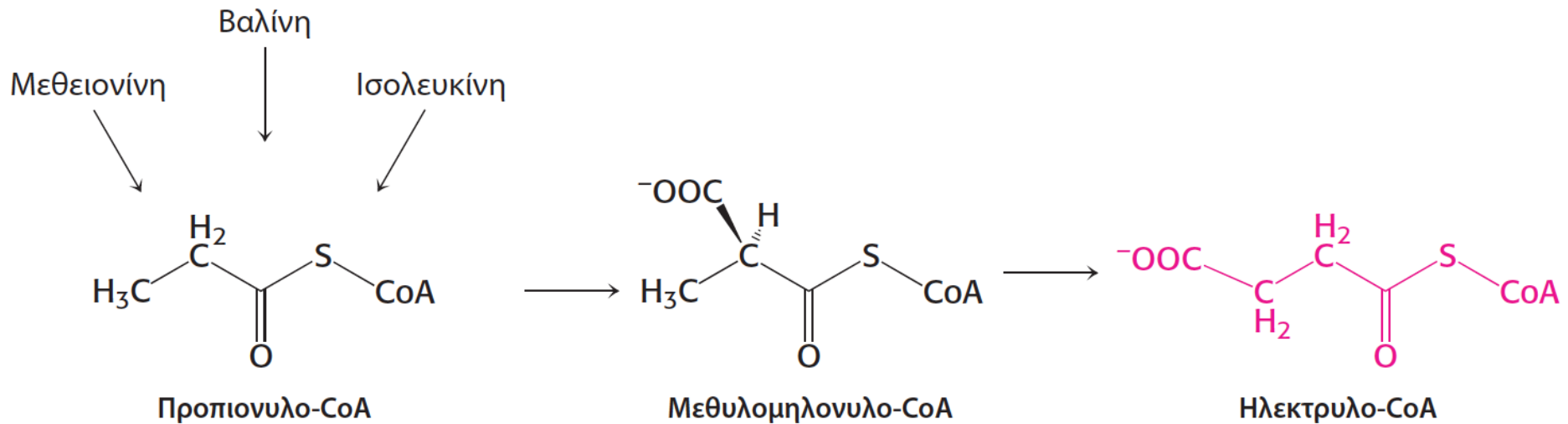






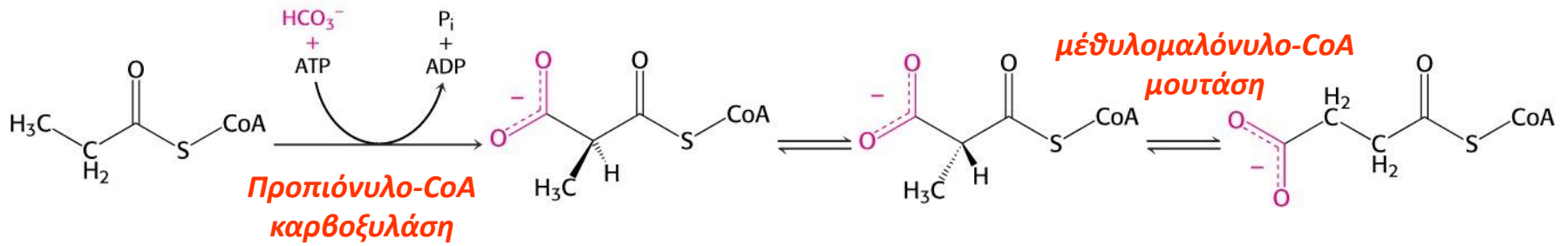


# Το ηλεκτυλο-CoA ως σημείο εισόδου στο μεταβολισμό



*Το προπιόνυλο -CoA είναι και το τελικό προϊόν καταβολισμού των λιπαρών οξέων με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα*

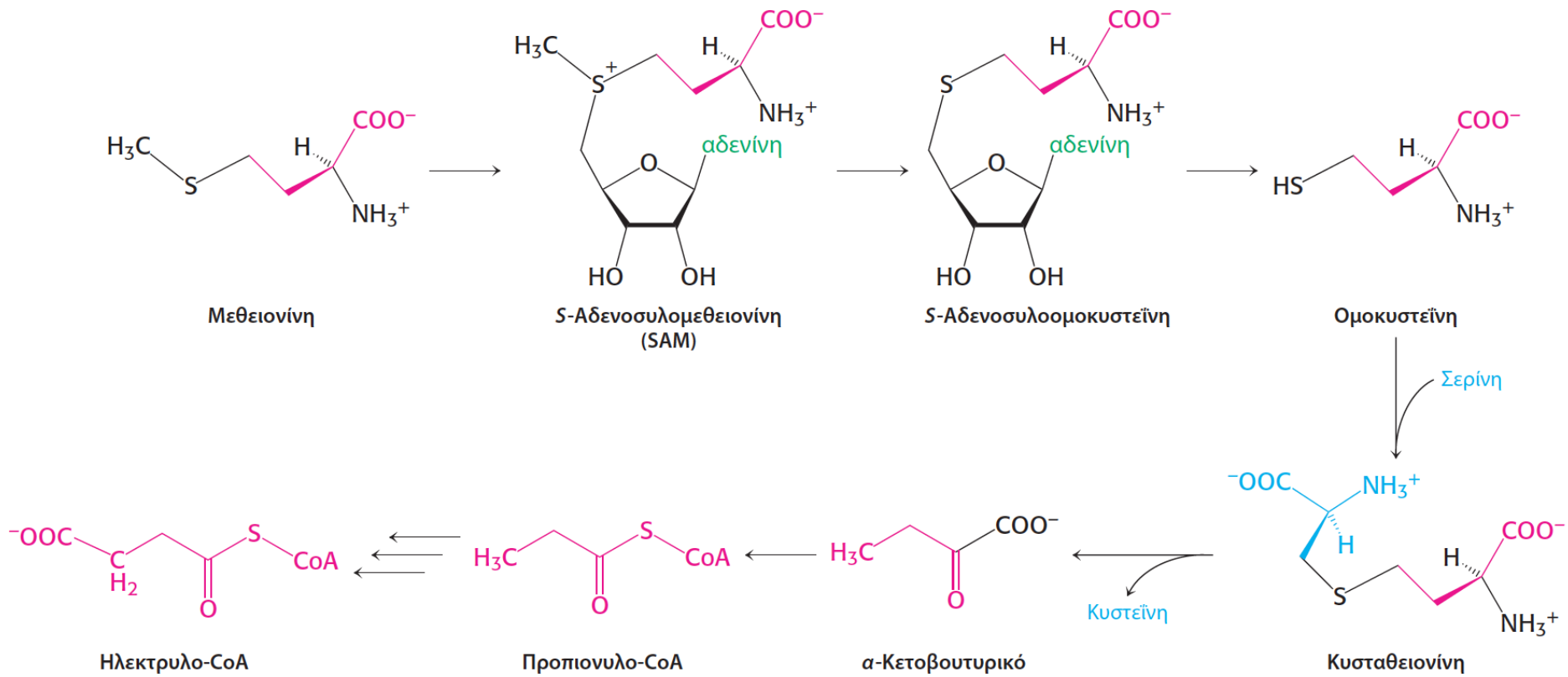


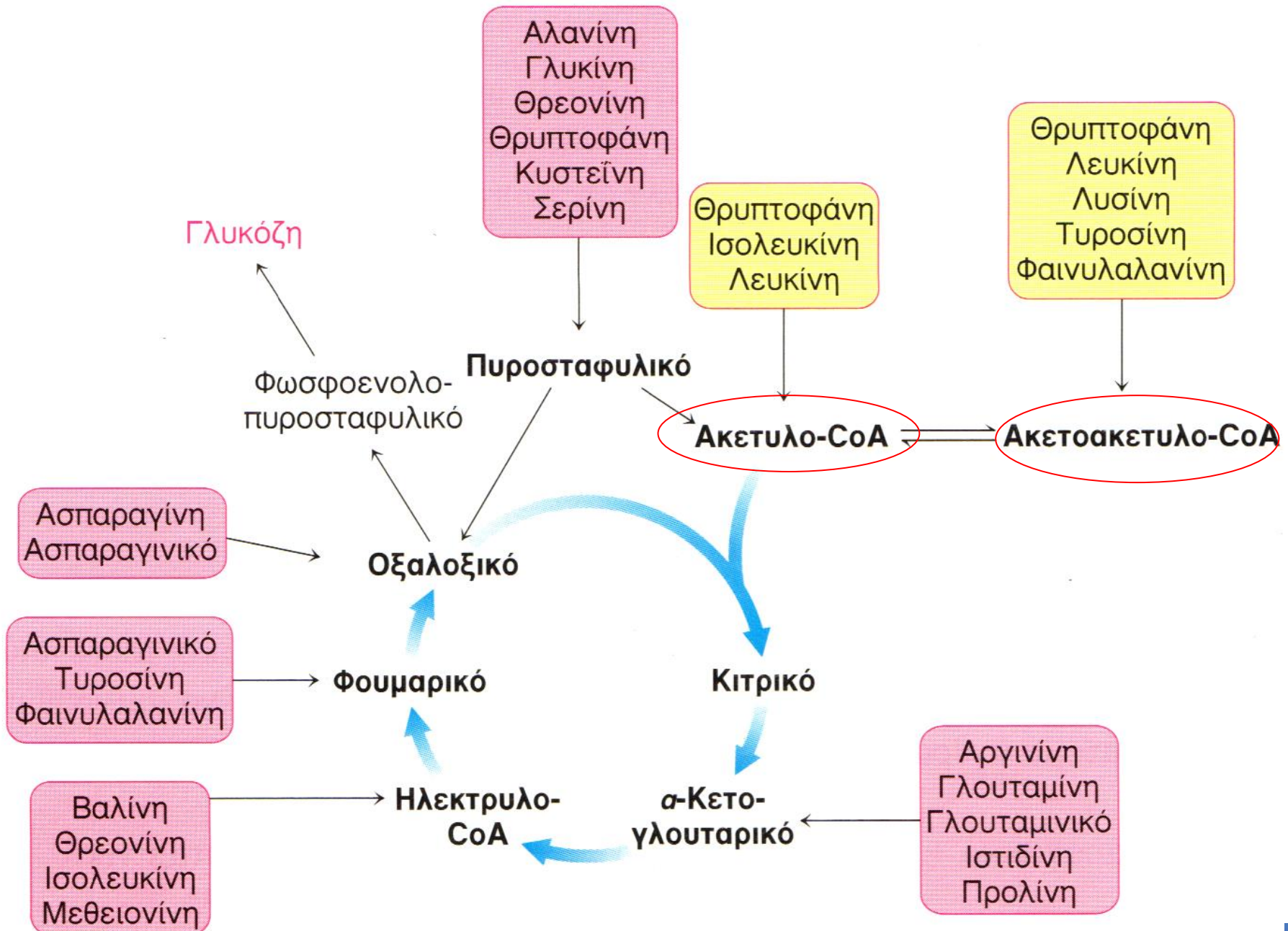


Προπιόνυλο CoA

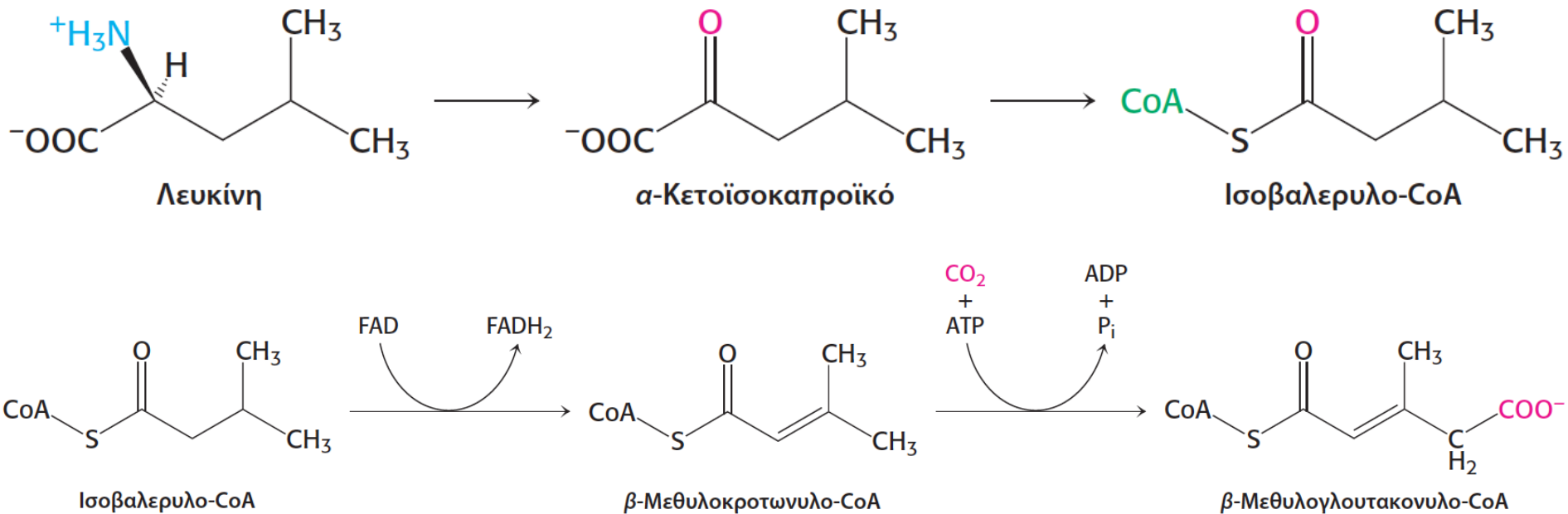
Μέθυλομηλόνυλο CoA

Ηλέκτρυλο CoA

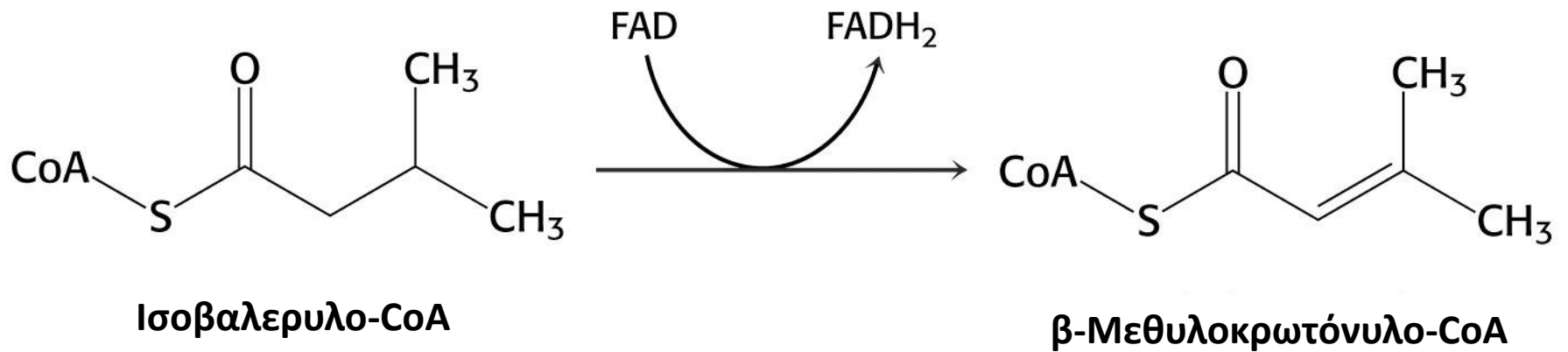




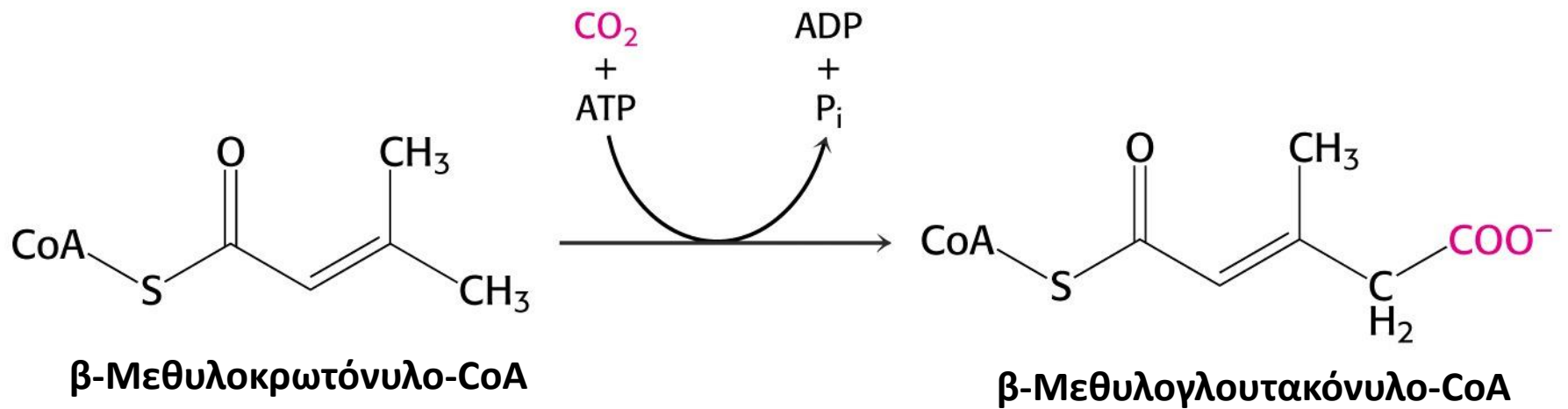
# Αμινοξέα με διακλαδιζόμενη αλυσίδα καταλήγουν σε ακέτυλο CoA, προπιόνυλο CoA και ακετοξικό



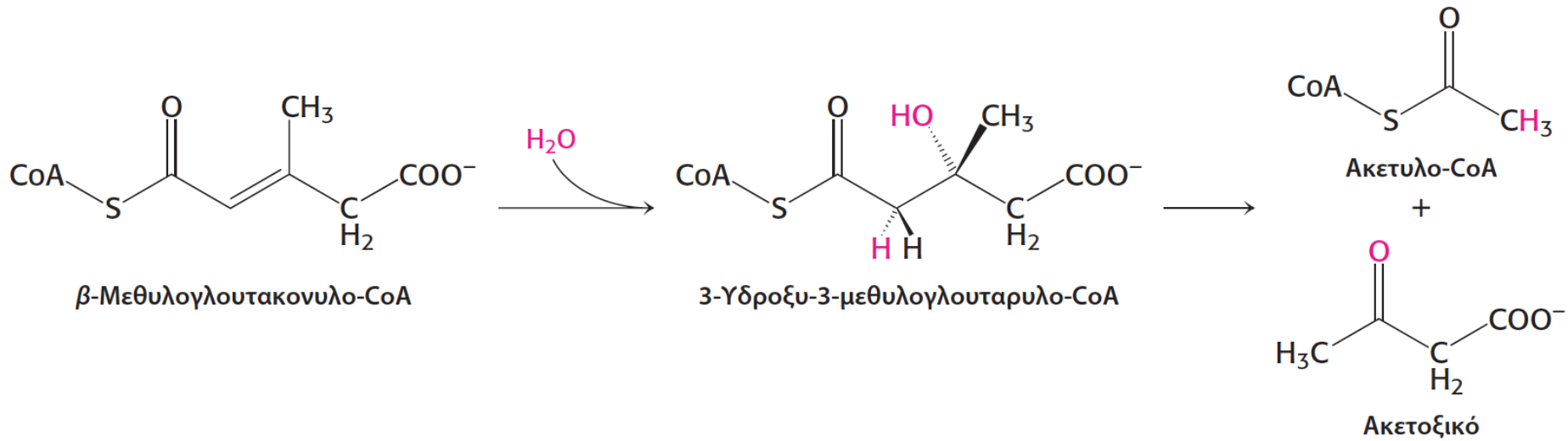
Το α-κετοϊσοκαπροϊκό με οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση μετατρέπεται σε ισοβαλέρυλο CoA από το σύμπλεγμα της **αφυδρογονάσης** των αμινοξέων με διακλαδιζόμενη αλυσίδα – ανάλογη με την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού σε ακέτυλο CoA και του α-κετογλουταρικού σε ηλεκτρύλο CoA από τα ένζυμα **πυροσταφυλική αφυδρογονάση** και **α-κετογλουταρική αφυδρογονάση**



*Η αντίδραση είναι ανάλογη με την αφυδρογόνωση του άκυλο CoA κατά την οξείδωση των λιπαρών οξέων*



Παρόμοια με την καρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού και του ακέτυλο CoA



Η αποικοδόμηση των αμινοξέων με διακλαδιζόμενη αλυσίδα περιλαμβάνει μια σειρά αντιδράσεων που μοιάζει με τις αντιδράσεις που συναντάμε στον κύκλο του κιτρικού οξέος και στην οξείδωση των λιπαρών οξέων.



Η αποικοδόμηση της βαλίνης και της ισολευκίνης μοιάζει με αυτή της λευκίνης. Το κοινό χαρακτηριστικό των αμινοξέων αυτών είναι ότι έχουν διακλαδιζόμενη ανθρακική αλυσίδα.

Τρανσαμίνωση και παραγωγή των αντίστοιχων α-κετοξέων είναι το πρώτο βήμα.

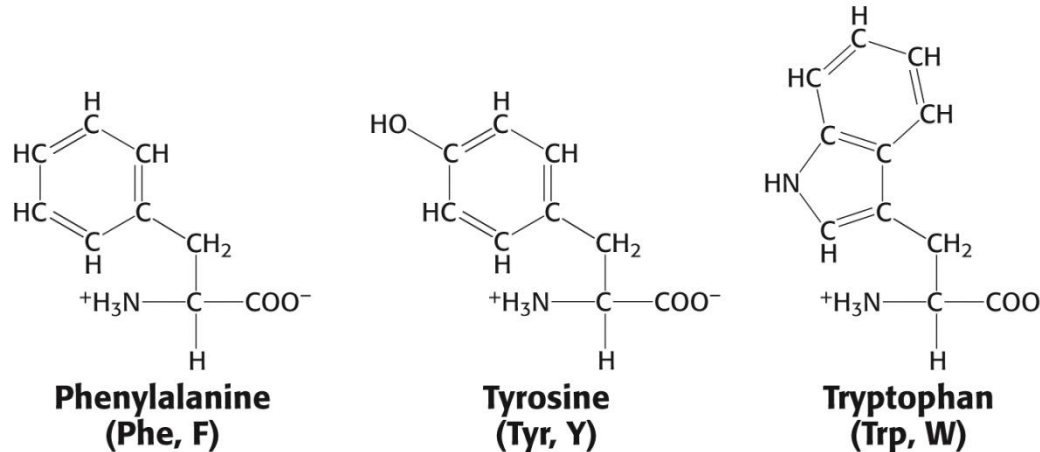
Ακολουθεί οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση και τα επόμενα βήματα μοιάζουν με την οξείδωση των λιπαρών οξέων.

Η ισολευκίνη θα δώσει ακέτυλο CoA και προπιόνυλο CoA ενώ η βαλίνη θα δώσει CO<sub>2</sub> και προπιόνυλο CoA.

*Ο αριθμός των μεταβολικών αντιδράσεων είναι πολύ μεγάλος αλλά τα είδη των αντιδράσεων είναι περιορισμένα.*

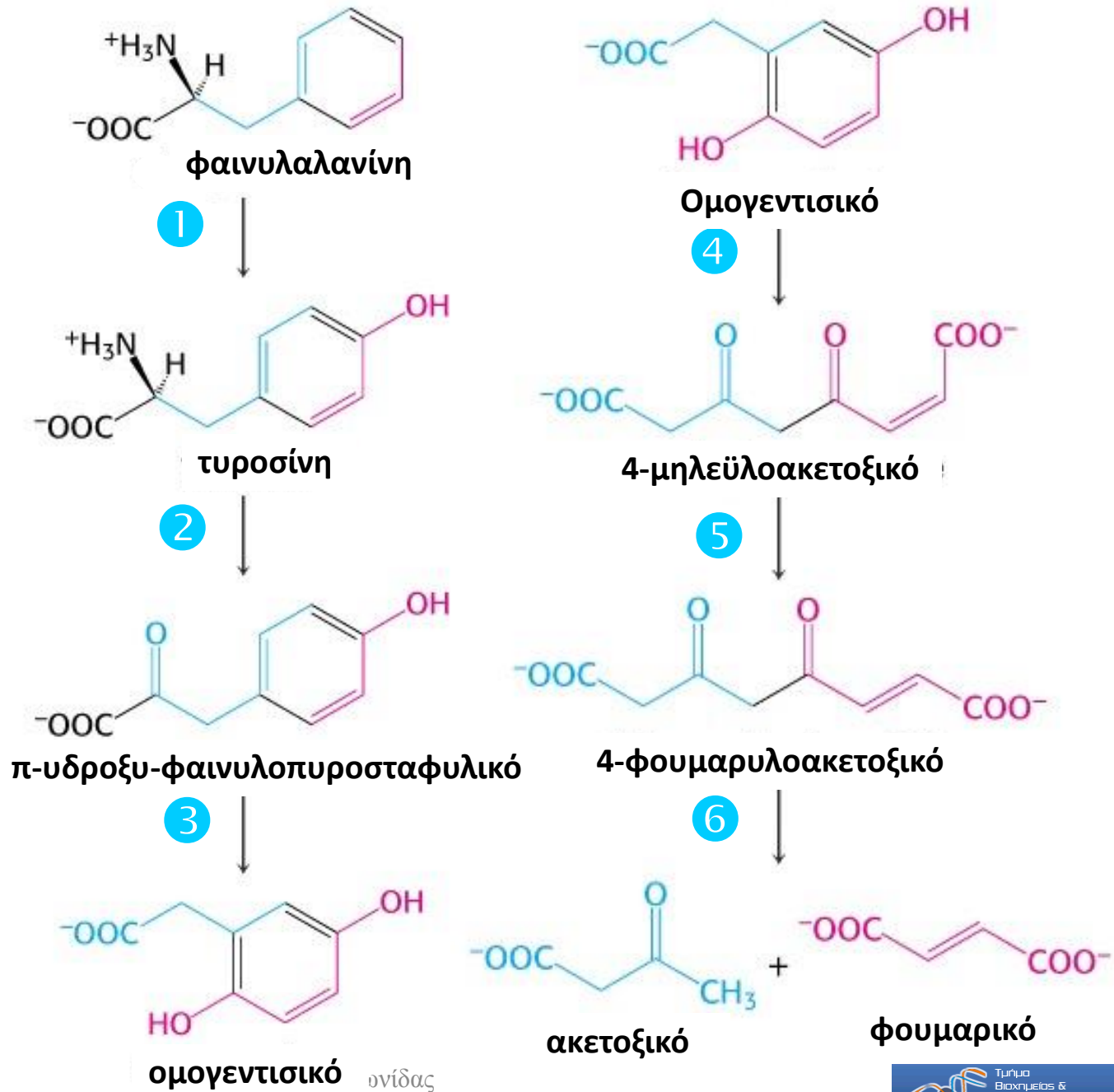
# Αποικοδόμηση αρωματικών αμινοξέων

φαινυλαλανίνη, τυροσίνη, τρυπτοφάνη

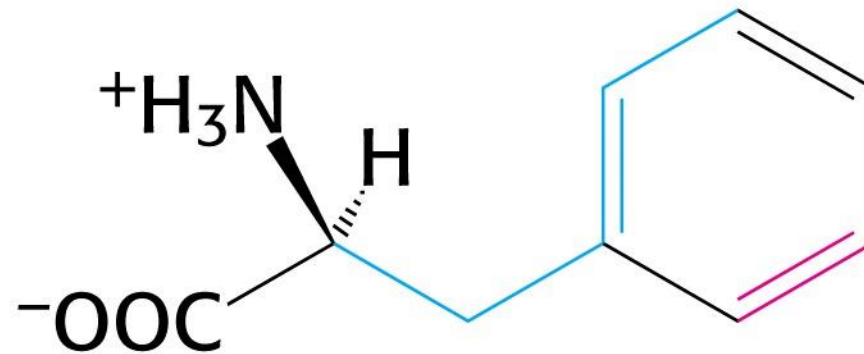


- Σχετικά πολύπλοκη διαδικασία αποικοδόμησης
- Τελικά προϊόντα είναι το **ακετοξικό**, το **φουμαρικό** και το **πυροσταφυλικό**
- Απαιτείται **μοριακό οξυγόνο** για διάσπαση αρωματικού δακτυλίου

Η φαινυλαλανίνη  
 και η τυροσίνη  
 αποικοδομούνται  
 από  
 οξυγονάσες σε  
 ακετοξικό και  
 φουμαρικό



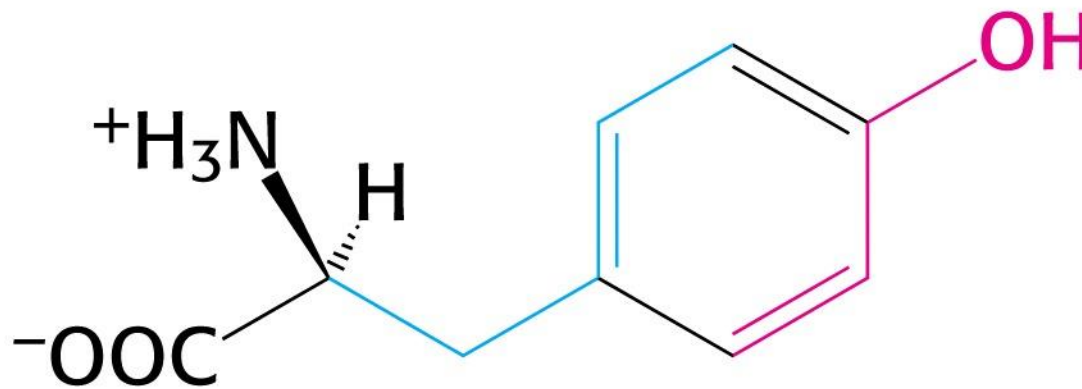
# 1. Υδροξυλίωση



Φαινυλαλανίνη

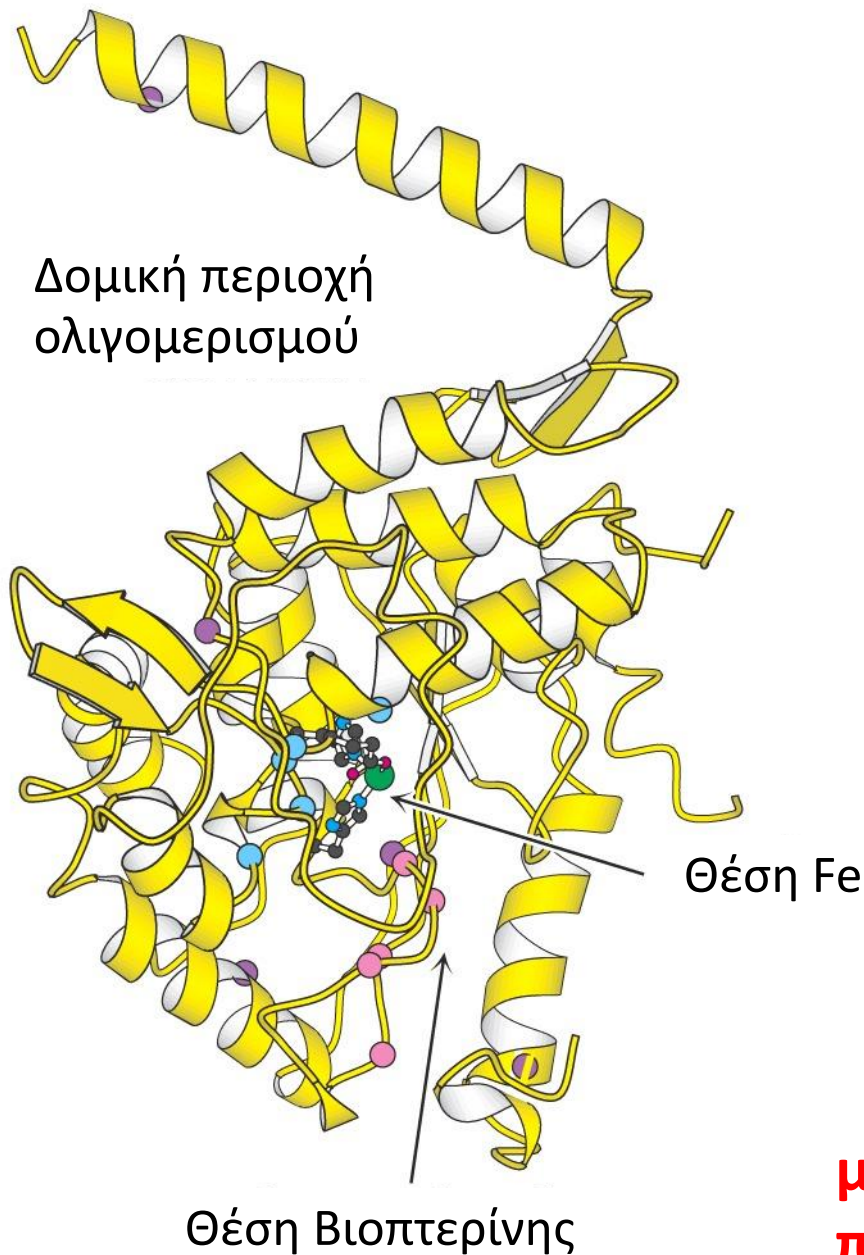
Υδροξυλάση της  
φαινυλαλανίνης

Σφάλμα στη  
φαινυλκετονουρία



Τυροσίνη

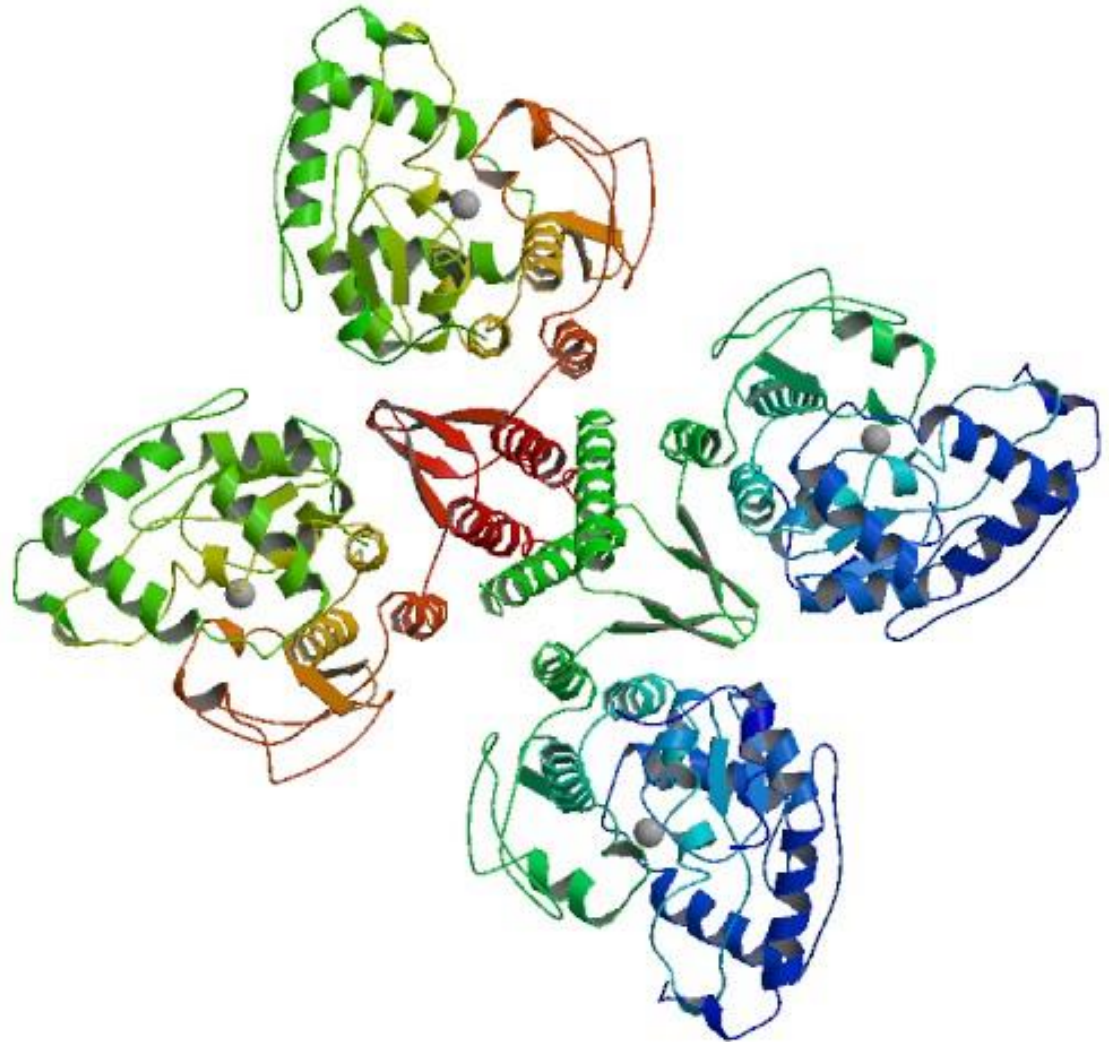
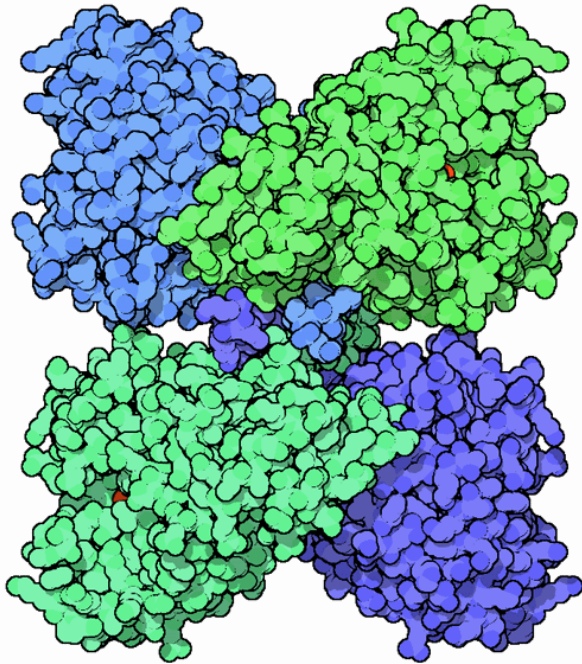
Δ.Δ. Λεωνίδας



Σχεδόν όλες οι διασπάσεις αρωματικών δακτυλίων στα βιολογικά συστήματα πραγματοποιούνται από **διοξυγονάσες**. Τα ένζυμα αυτά περιέχουν σίδηρο στο ενεργό τους κέντρο που δεν είναι τμήμα της αίμης

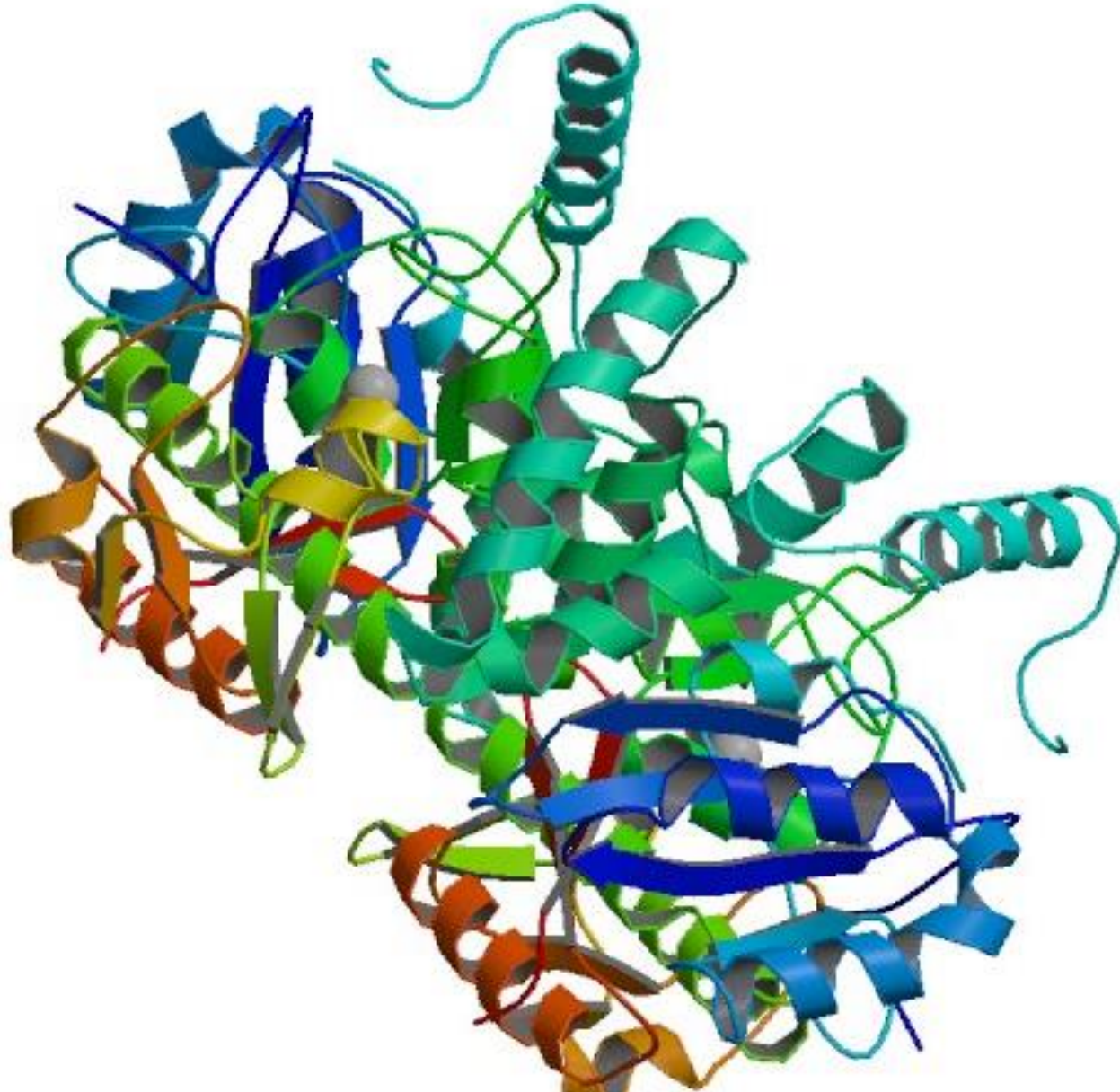
**μεταλλάξεις στο ένζυμο αυτό προκαλούν φαινυλκετονουρία**

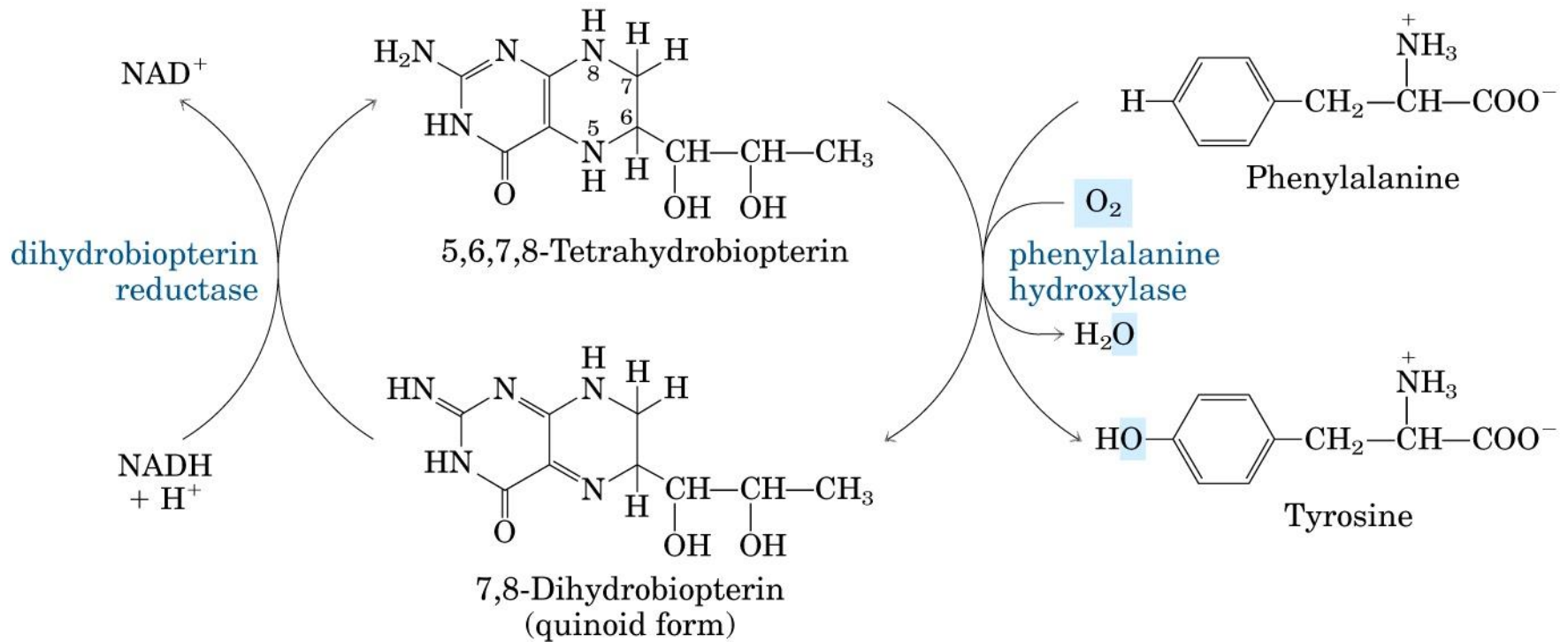
# υδροξυλάση της φαινυλαανίνης (καταλυτική υπομονάδα)



Η υδροξυλάση της φαινυλαανίνης είναι μια **οξυγονάση** μικτής λειτουργίας γιατί χρησιμοποιεί μοριακό οξυγόνο το ένα άτομο του οποίου εμφανίζεται στο νερό

# υδροξυλάση της φαινυλαανίνης (ρυθμιστική υπομονάδα)





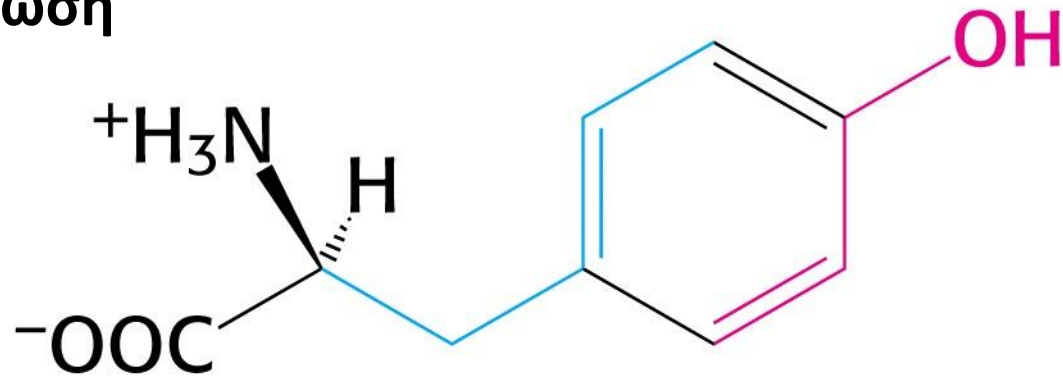
Το αναγωγικό στην υδροξυλίωση είναι η τετραϋδροβιοπτερίνη. Είναι ένας μεταφορέας e<sup>-</sup> και προέρχεται από τη βιοπτερίνη που είναι προσθετικός παράγοντας.

Η βιοπτερίνη μπορεί να συντεθεί και άρα δεν θεωρείται βιταμίνη.

Η αντίδραση αυτή χρησιμοποιείται και για τη βιοσύνθεση της τυροσίνης

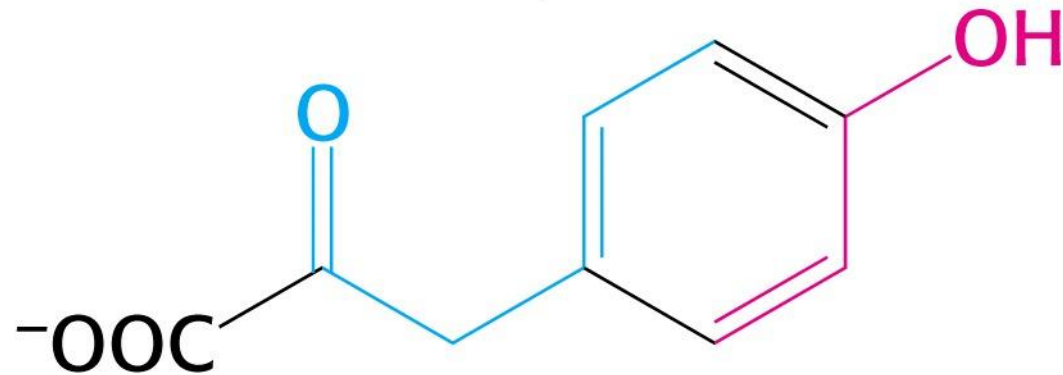


## 2. Τρανσαμίνωση



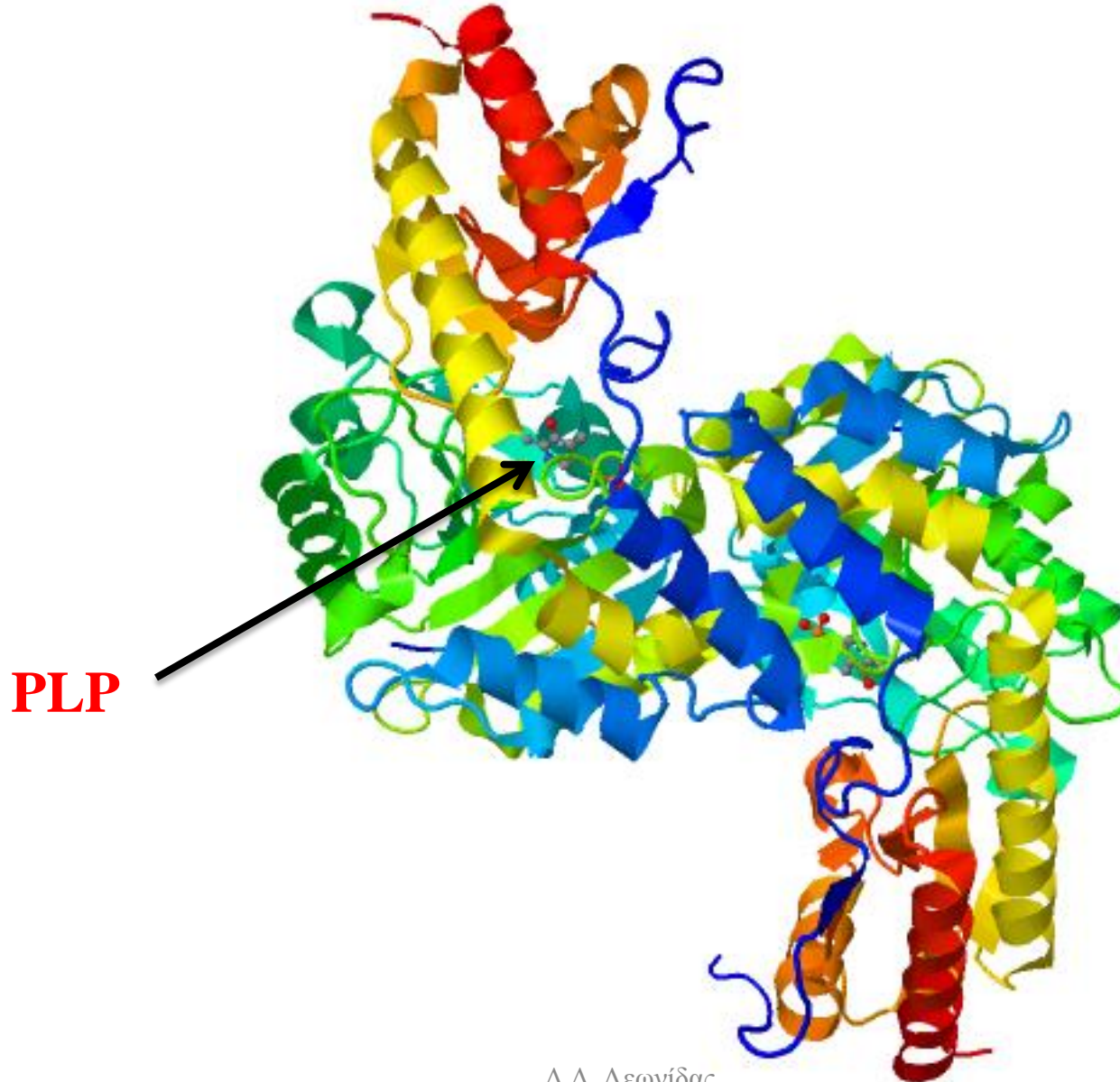
Τυροσίνη

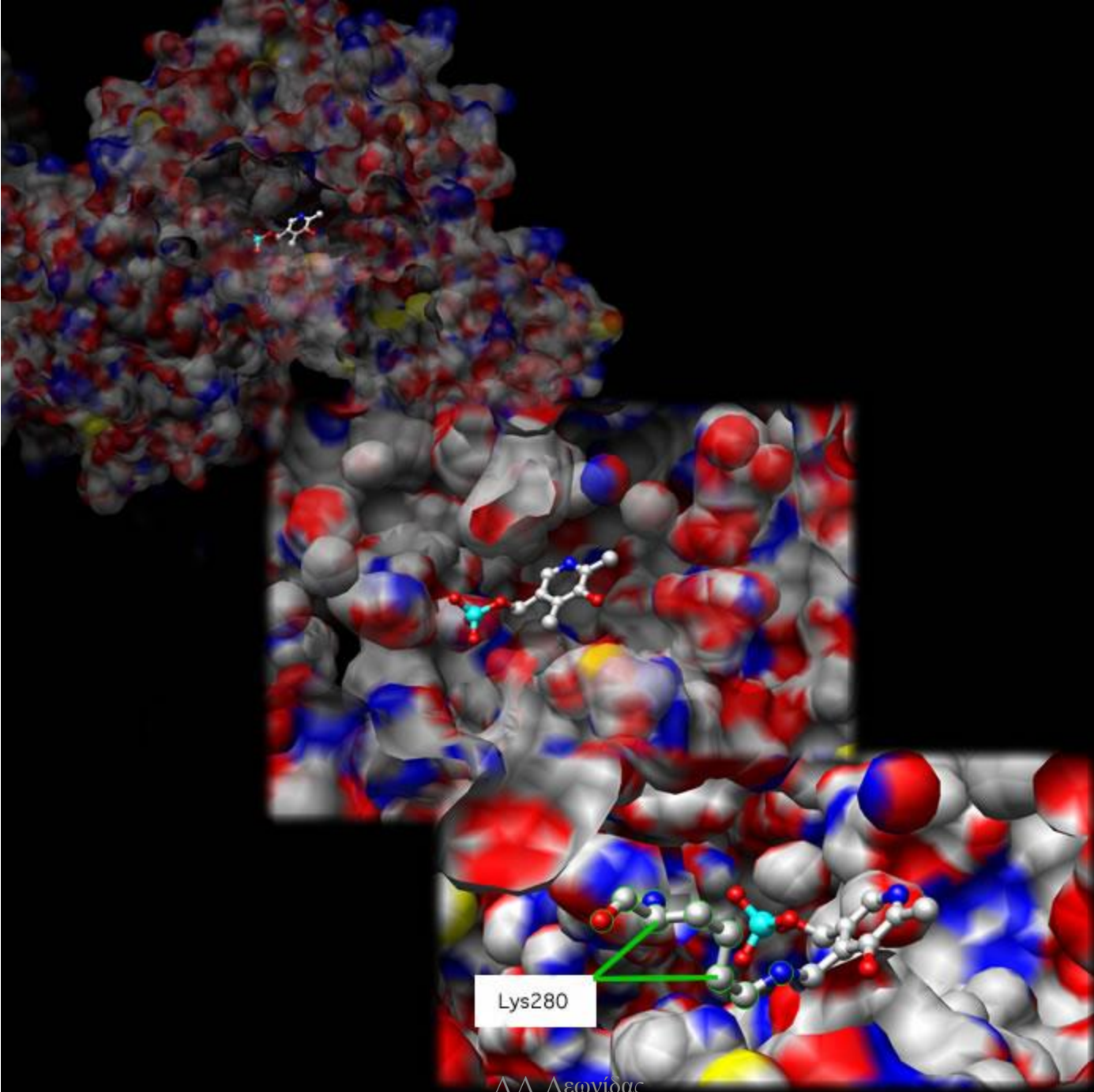
Αμινοτρανσφεράση  
της τυροσίνης

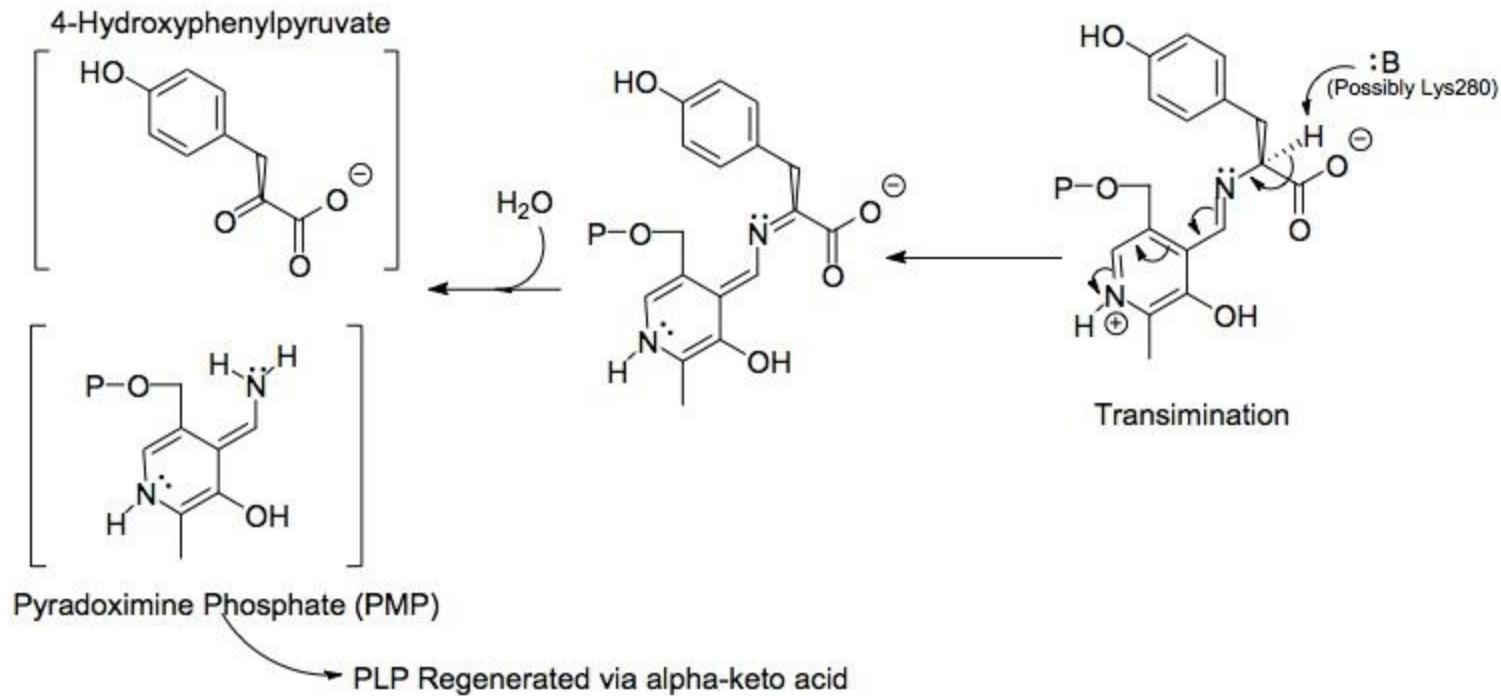
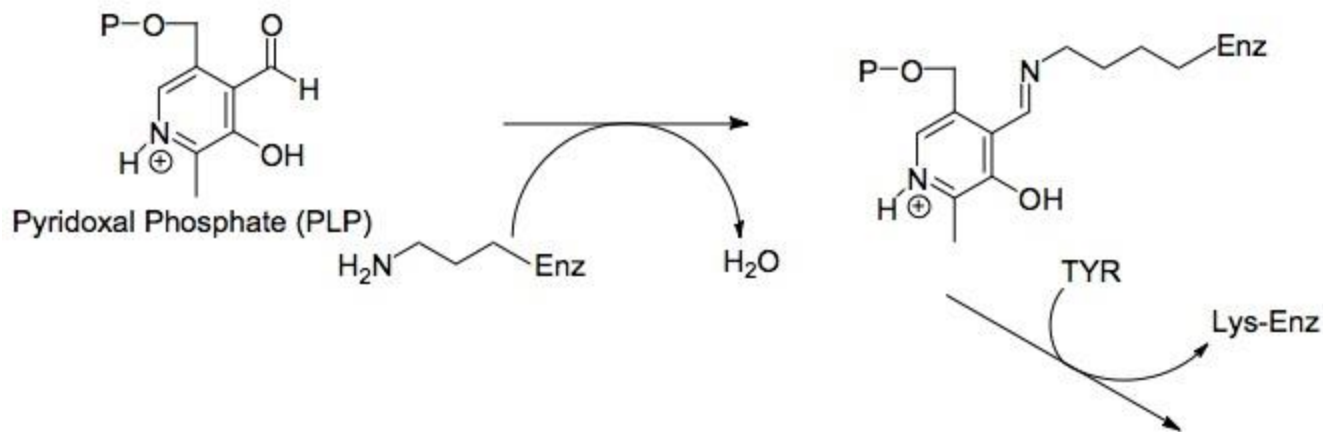


π-υδροξυφαινυλοπυροσταφυλικό

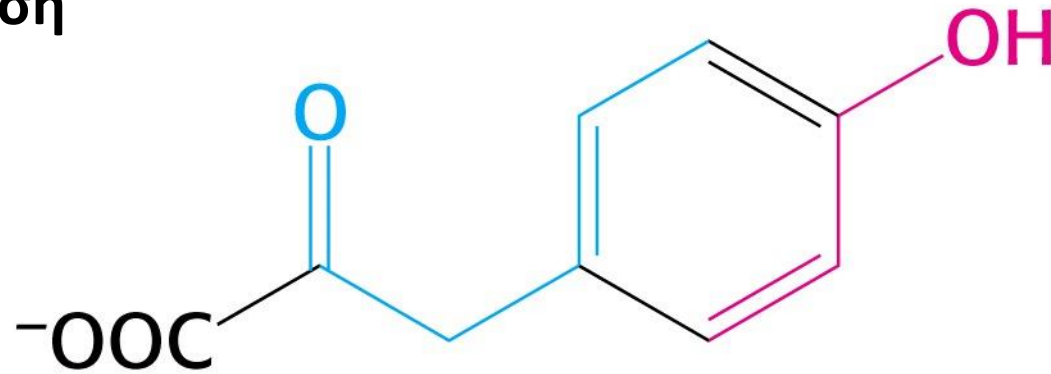
# Αμινοτρανσφέρση της τυροσίνης





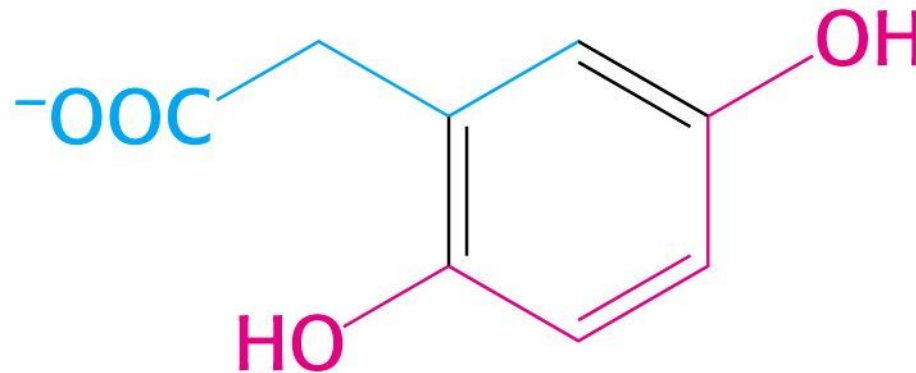


### 3. Υδροξυλίωση



π-υδρόξυφαίνυλοπυροσταφυλικό

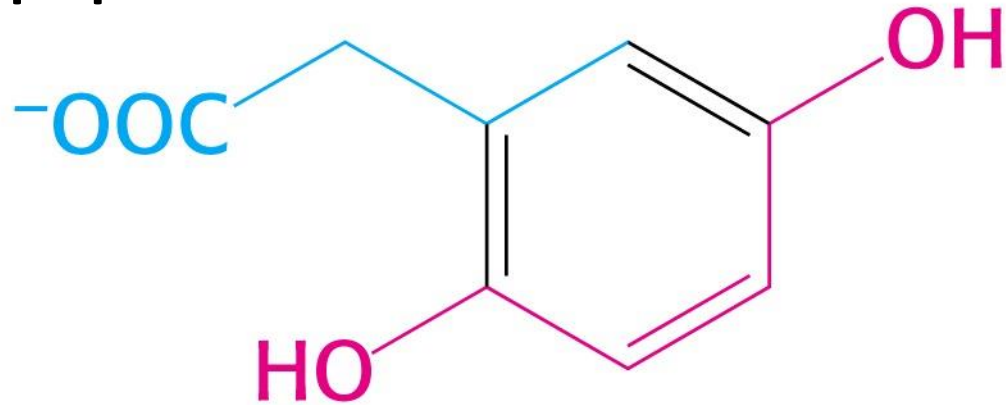
Υδροξυλάση του  
π-υδρόξυφαίνυλο  
πυροσταφυλικού



ομογεντισικό

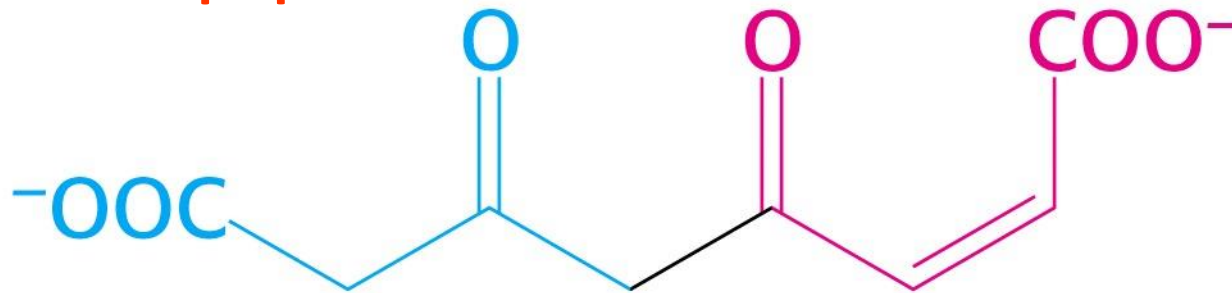
Το υδοξυφαίνυλο-πυροσταφυλικό αντιδρά με **μοριακό οξυγόνο** για σχηματισμό **ομογεντισικού**. Η αντίδραση καταλύεται από το σύμπλεγμα της **π-υδροξυφαίνυλο-πυροσταφυλικής υδρολάσης**. Είναι **διοξυγονάση** γιατί και τα δύο άτομα του μοριακού οξυγόνου προστίθενται στο προϊόν, το ένα στο δακτύλιο και το άλλο στην καρβοξυλομάδα

## 4. Διάσπαση αρωματικού δακτυλίου



ομογεντισικό

Οξειδάση  
του  
ομογεντισικού



4-μηλεϋλοακετοξικό

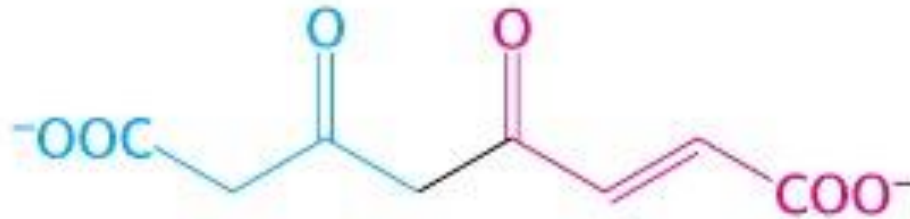
Δ.Δ. Λεωνίδας

## 5. Ισομερίωση

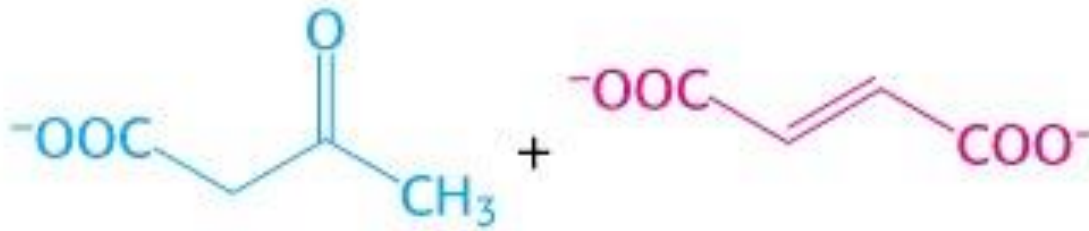
## 6. Διάσπαση



4-μηλεϋλοακετοξικό



4-φουμαρυλοακετοξικό

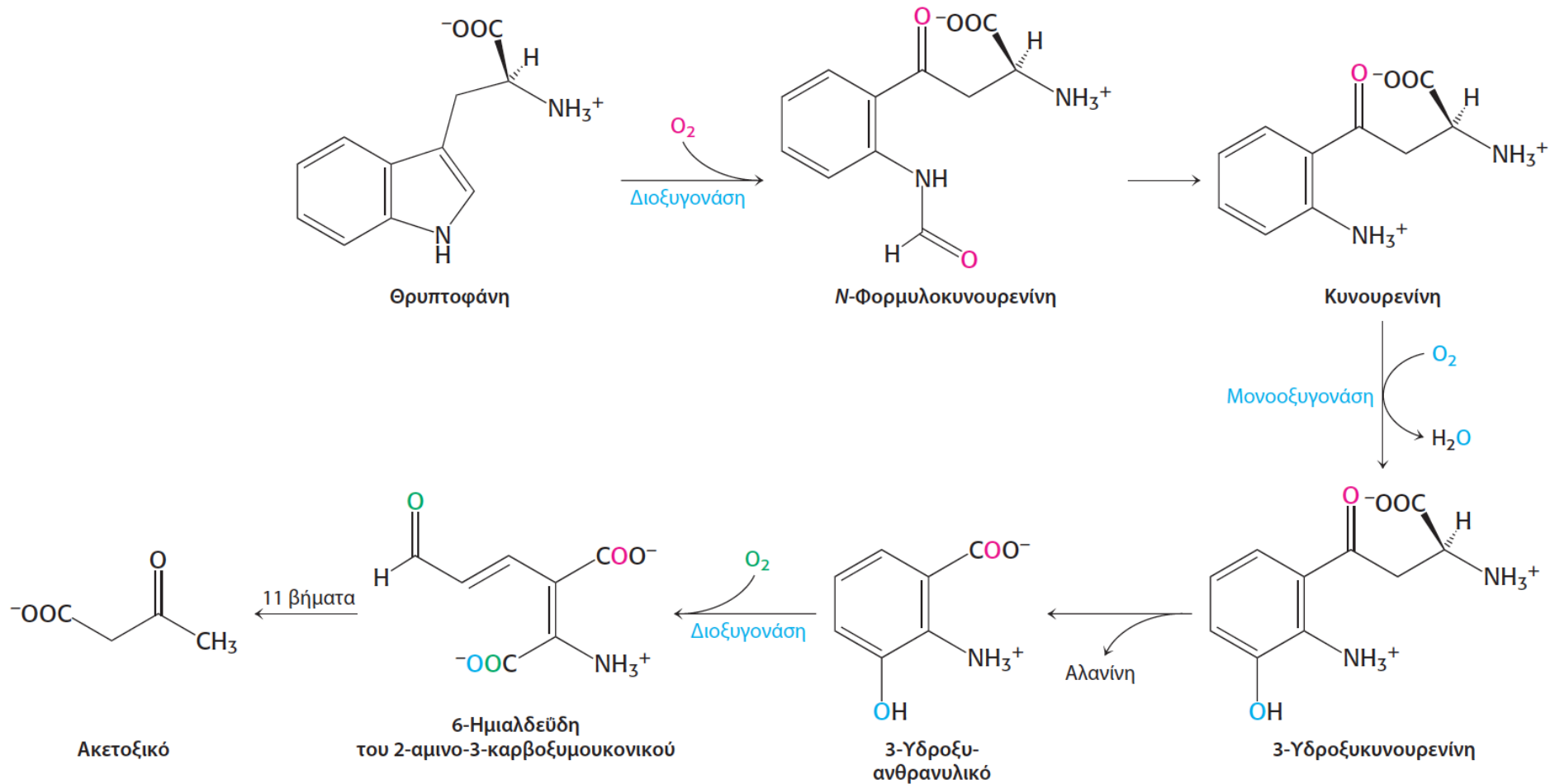


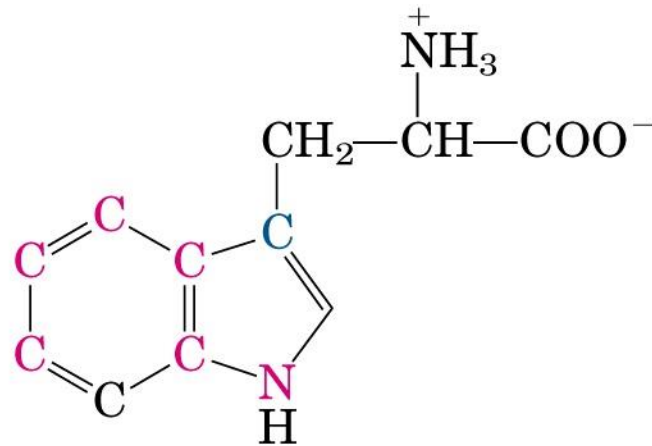
ακετοξικό

φουμαρικό

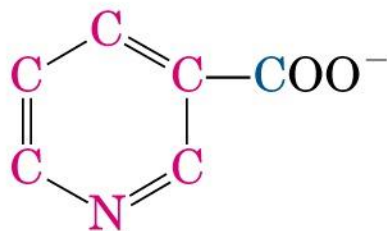


# Η αποικοδόμηση της **τρυπτοφάνης** περιλαμβάνει πολλά στάδια και πολλές **οξυγονάσεις**

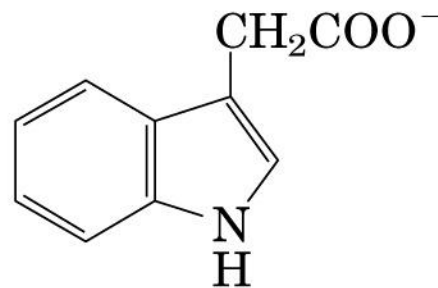




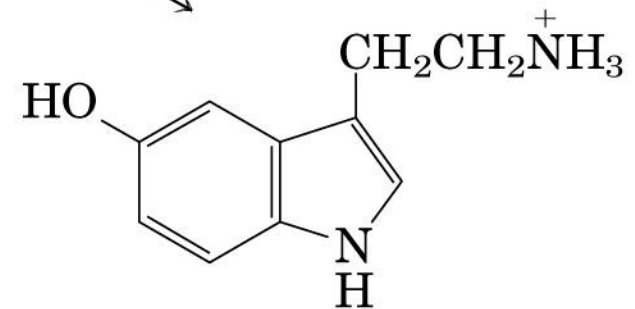
Tryptophan



Nicotinate  
(niacin),  
a precursor of  
NAD and NADP



Indoleacetate,  
a plant growth  
factor



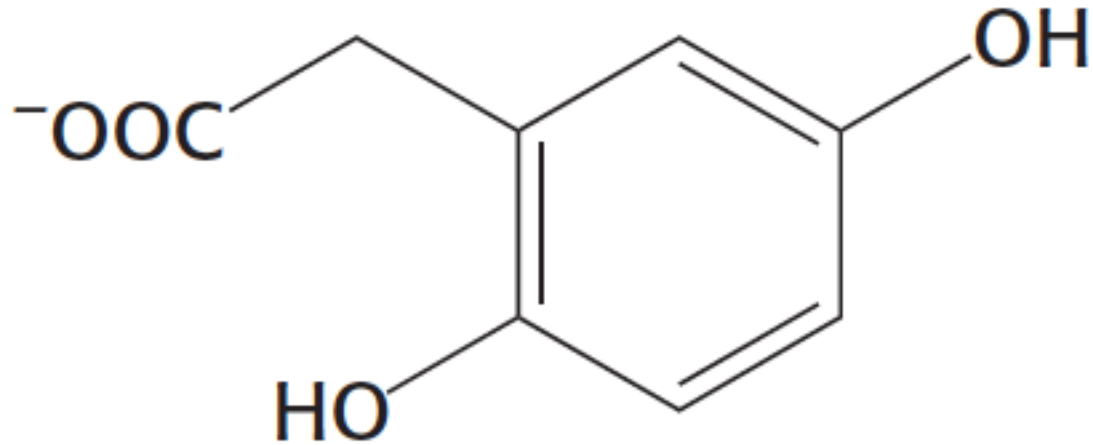
Serotonin,  
a neurotransmitter

# Εκ γενετής σφάλματα του μεταβολισμού των αμινοξέων

**Πίνακας 23.4** Εκ γενετής σφάλματα του μεταβολισμού των αμινοξέων

Νόσος	Ανεπάρκεια ενζύμου	Συμπτώματα
Κιτρουλλιναιμία	Λυάση του αργινοηλεκτρικού	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

# Αλκαπτονουρία



Ομογεντισικό

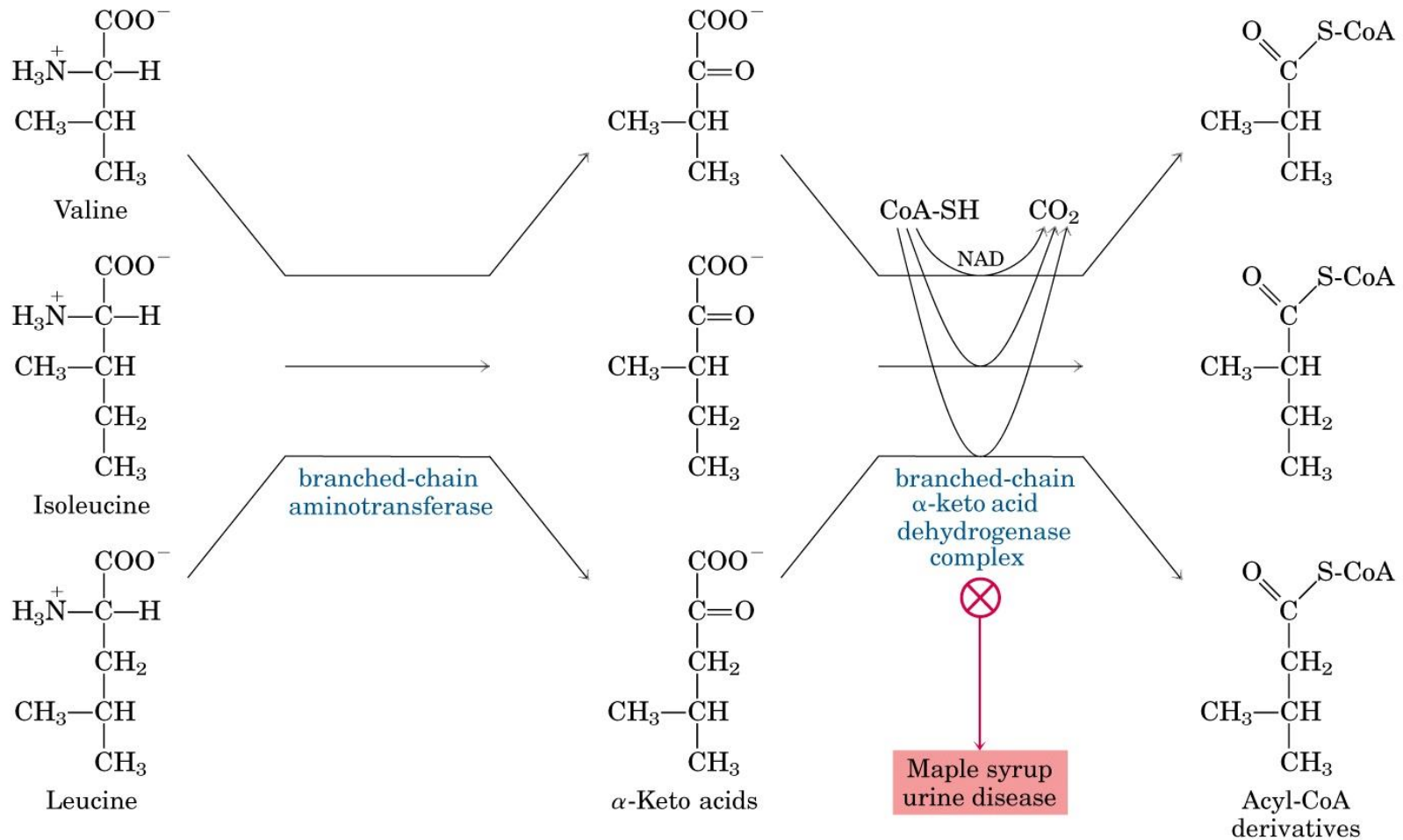


Αέρας

Πολύ έγχρωμο  
πολυμερές

Στην **αλκαπτονουρία** έχουμε έλλειψη του ενζύμου που διασπά το ομογεντισικό (**ομογεντισική οξειδάση**).  
Συσώρευση ομογεντισικού στα ούρα (αλκαπτονουρία) τα οποία χρωματίζονται σκουρόχρωμα λόγω του πολυμερισμού του ομογεντισικού στον αέρα σε ένα παράγωγο της μελανίνης

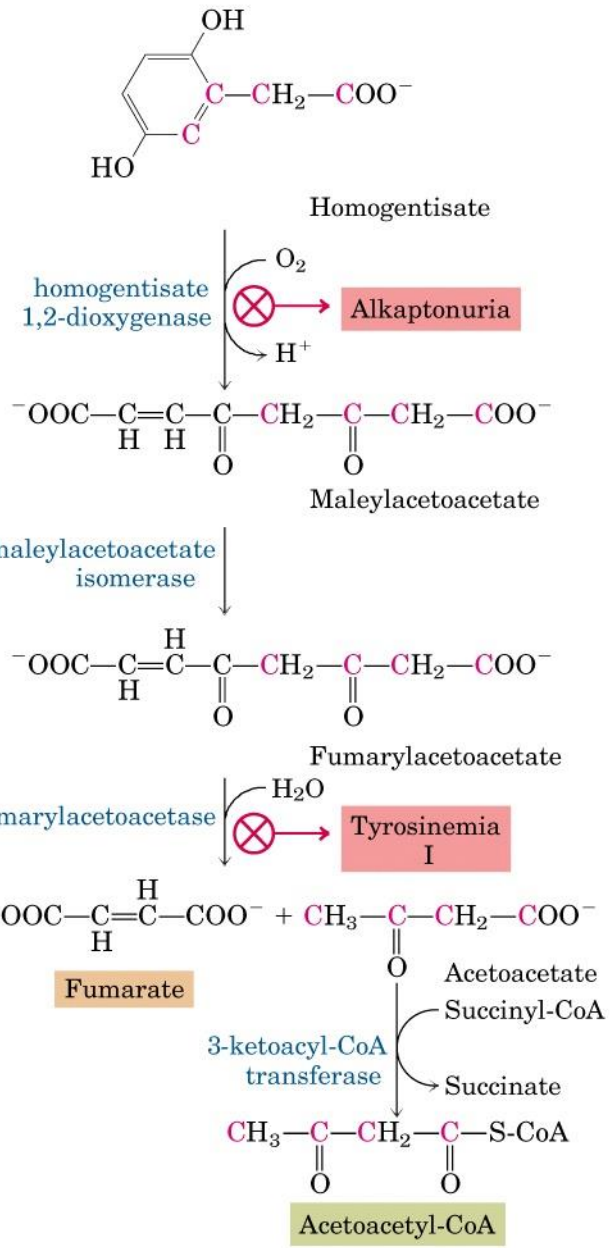
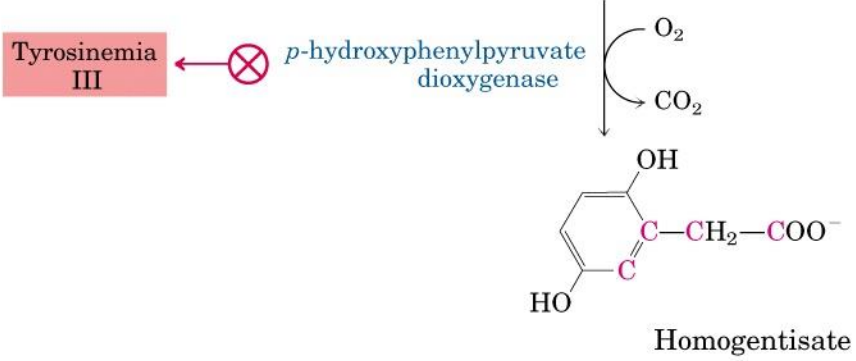
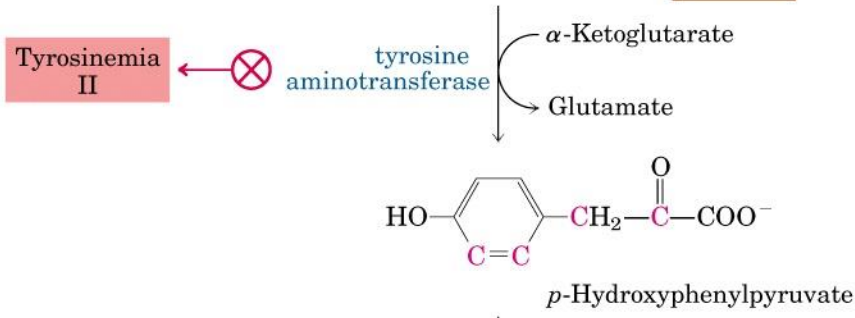
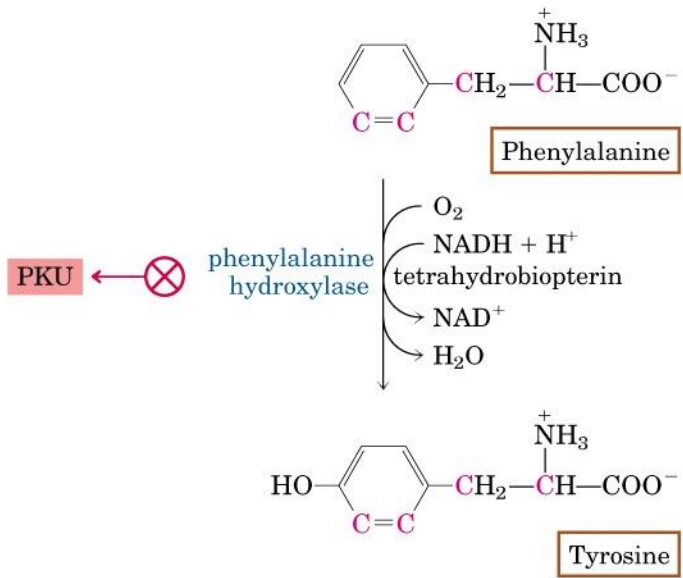
# Νόσος με ούρα σαν σιρόπι σφενδάμου



Η **νόσος με ούρα σαν σιρόπι σφενδάμου** οδηγεί συνήθως σε νοητική και φυσική καθυστέρηση εκτός αν ο ασθενής τεθεί σε διαιτολόγιο χαμηλό σε βαλίνη, ισολευκίνη και λευκίνη νωρίς στη ζωή του.

Η ασθένεια μπορεί εύκολα να διαγνωστεί σε νεογέννητα με δοκιμασία δειγμάτων ούρων σε 2,4-δινιτροφαινυλο-υδραζίνη η οποία αντιδρά με α-κετοξέα προς σχηματισμό παραγώγων της 2,4 δινιτροφαινυλο-υδραζόνης.

Τελική διάγνωση γίνεται με φασματομετρία μάζας.





Η **φαινυλοκετονουρία** προκαλείται από την ανεπάρκεια ή έλλειψη της **υδροξυλάσης της φανυλαλανίνης** ή σπανιότερα από την έλλειψη του συμπαραγόντα της τετραϋδροβιοπτερίνης.

Φαινυλαλανίνη συσσωρεύεται σε όλα τα υγρά του σώματος διότι δεν μπορεί να μετατραπεί σε τυροσίνη.

Φυσιολογικά τα  $\frac{3}{4}$  της φαινυλαλανίνης μετατρέπονται σε τυροσίνη και το  $\frac{1}{4}$  ενσωματώνεται στις πρωτεΐνες.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με **φαινυλοκετονουρία** που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία είναι διανοητικά καθυστερημένοι.

Το 1% των ασθενών σε ιδρύματα για διανοητικά καθυστερημένα άτομα πάσχουν από **φαινυλοκετονουρία**.

Το προσδόκιμο ζωής για αυτά τα άτομα είναι δραστικά περιορισμένο και σχεδόν οι μισοί πάσχοντες πεθαίνουν στην ηλικία των είκοσι και τα  $\frac{3}{4}$  στην ηλικία των τριάντα.

Η βιοχημική βάση της νοητικής τους καθυστέρησης είναι ακόμα ένα αίνιγμα!!

Οι πάσχοντες από **φαινυλοκετονουρία** φαίνονται φυσιολογικοί κατά τη γέννηση τους αλλά εμφανίζουν σοβαρά προβλήματα στην ηλικία του ενός έτους.

Η θεραπεία συνιστάται σε *διαιτολόγιο χαμηλής περιεκτικότητας σε φαινυλαλανίνη* (καζεΐνη του γάλακτος)

Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι απαραίτητη

1 έτος < IQ: 93

> 1 έτος IQ: 55

Η διάγνωση γίνεται ανιχνεύοντας φωτομετρικά τη συγκέντρωση της φαινυλαλανίνης στο αίμα.

Προγεννητικά γίνεται με ανιχνευτές DNA διότι το γονίδιο της ανθρώπινης υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης έχει κλωνοποιηθεί και έχουν ταυτοποιηθεί οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε ελαττωματικό ένζυμο.

Μερικές μεταλλάξεις επηρεάζουν τη δραστικότητα και άλλες οδηγούν στην ελάττωση της συγκέντρωσης του ενζύμου διότι αποτελούν σήμα για ουβικιτιλίωση

1 στα 20.000 νεογνά

Η νόσος κληρονομείται και οι ετεροζυγώτες αποτελούν το 1.5 % του πληθυσμού