

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ
ΑΝΘΡΑΚΙΚΟΥ
ΣΚΕΛΕΤΟΥ
ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

Ανασκόπηση μεταβολισμού πρωτεϊνών & αμινοξέων

Ιστοί

ΤΡΟΦΗ

Αλανίνη & Γλουταμίνη

Αμινοξέα

Κυκλοφορία

Πρωτεΐνες

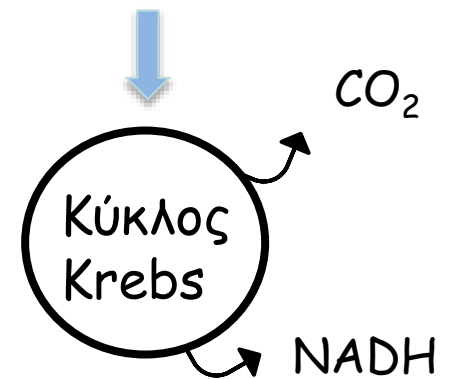
Αμινοξέα

Απο-
καρβοξυλίωση → Βιογενείς αμίνες
(νευροδιαβιβαστές, ορμόνες)

Βιοσύνθεση
(Νουκλεοτίδια κλπ)

NH_4^+ + Κετοξέα

ΗΠΑΡ



Ανασκόπηση μεταβολισμού πρωτεϊνών & αμινοξέων

Ιστοί

ΤΡΟΦΗ

Αλανίνη & Γλουταμίνη

Αμινοξέα

Κυκλοφορία

Πρωτεΐνες

Αμινοξέα

Απο-
καρβοξυλίωση

Βιογενείς αμίνες
(νευροδιαβιβαστές,
ορμόνες)

Βιοσύνθεση
(Νουκλεοτίδια κλπ)

NH_4^+

+ Κετοξέα

Ακέτυλο-CoA

ΗΠΑΡ

Κύκλος
Krebs

CO_2

NADH

ΟΞΕΙΔ. ΦΩΣΦ.

ATP

ΗΠΑΡ

Κύκλος
Ουρίας

Ουρία

ΓΛΥΚΟ-
ΝΕΟ-
ΓΕΝΕΣΗ

Γλυκόζη

Σύνοψη: Αποικοδόμηση Αμινοξέων

Καταβολισμός του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων

Γλυκογενετικά αμινοξέα

Κετογενετικά αμινοξέα

C3: Αλανίνη, σερίνη, κυστεΐνη → πυροσταφυλικό

C4: Ασπαραγινικό, ασπαραγίνη → οξαλοξικό

C5: Arg, Pro, His, Gln → Glu → α-κετογλουταρικό

Met, Ileu, Val → ηλεκτρυλο-CoA

Γενετικές ασθένειες του μεταβολισμού των αμινοξέων

Φαινυλοκετονουρία

Σύνοψη: Βιοσύνθεση Αμινοξέων

Ενσωμάτωση NH_4^+ στα αμινοξέα

Σύνθεση γλουταμινικού και γλουταμίνης

Σύνθεση ανθρακικού σκελετού αμινοξέων

Απαραίτητα (9) και μη απαραίτητα (11) αμινοξέα

Σύνθεση

Αλανίνης, Ασπαραγίνης, Ασπαραγινικού, Αργινίνης, S
Προλίνης, Γλουταμίνης, Γλουταμινικού, Σερίνης, Γλυκίνης,
Κυστεΐνης, Τυροσίνης

Μεταφορείς μονοανθρακικών ομάδων

Τετραϋδροφολικό

S-Αδενοσυλομεθειονίνη (SAM)

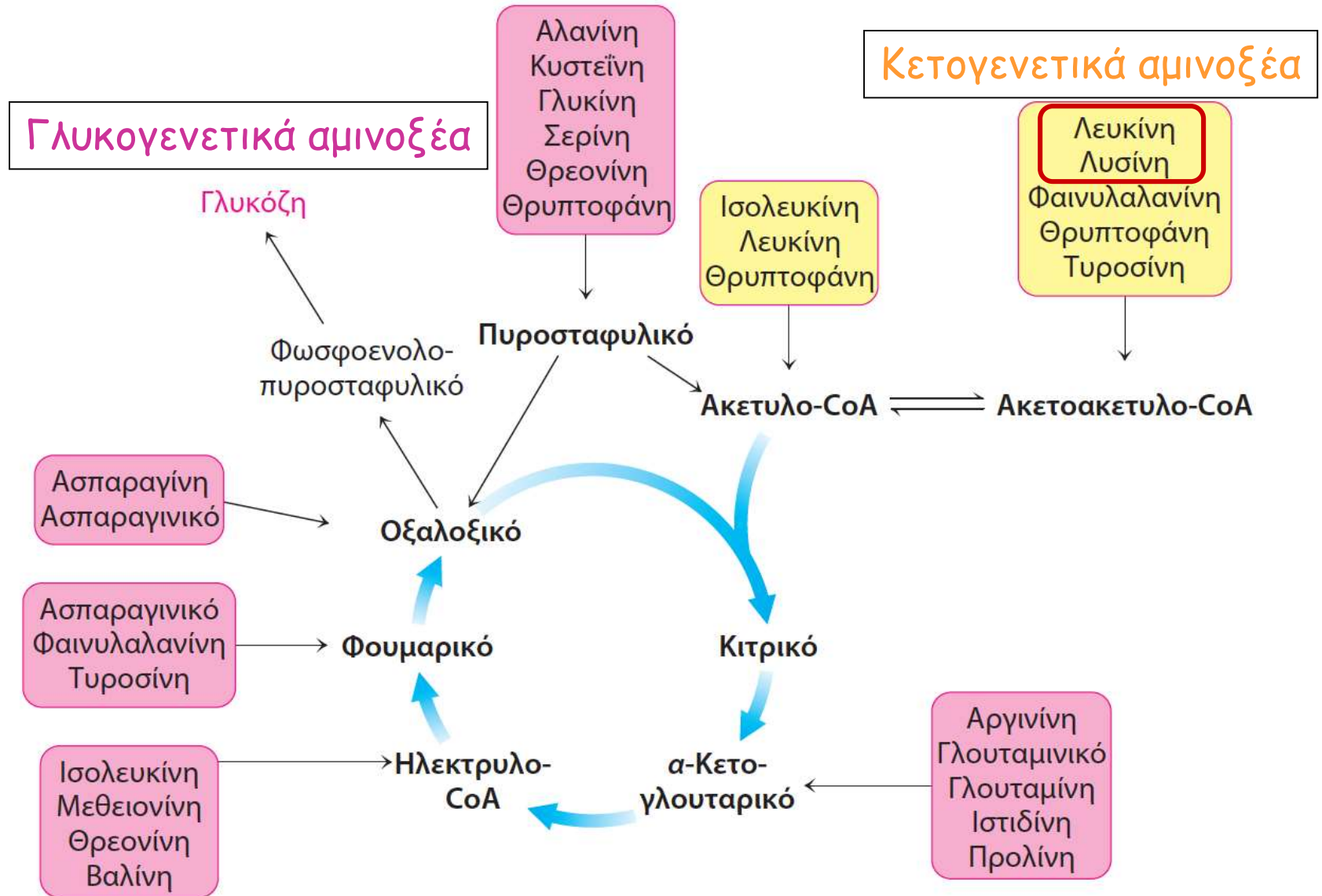
Κύκλος ενεργοποιημένου μεθυλίου

Κλινική σημασία ομοκυστεΐνης

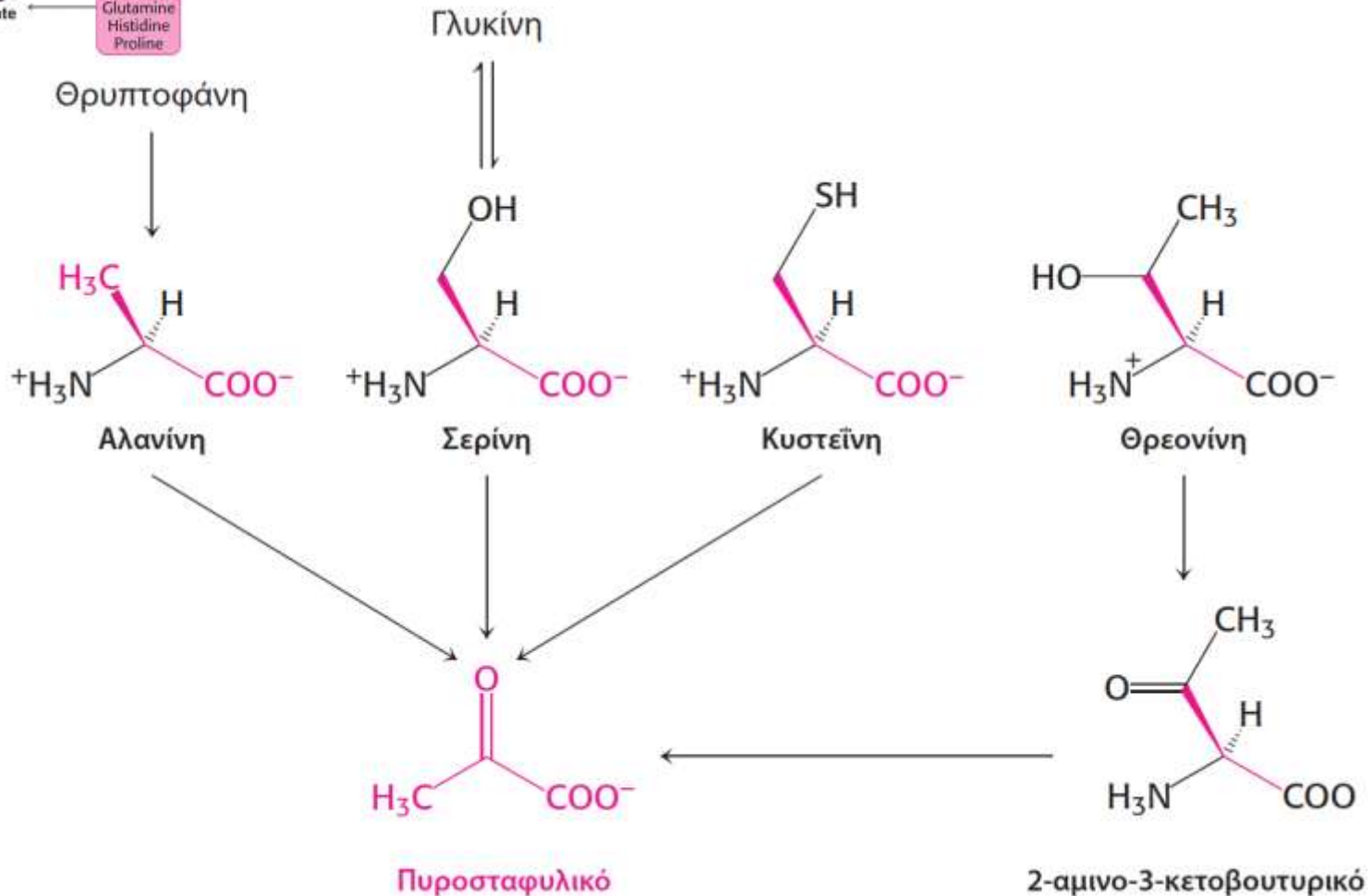
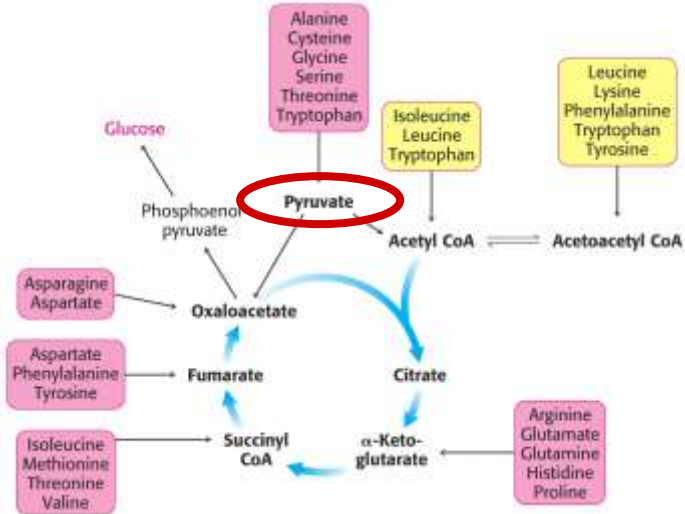
ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ
ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ
(Ανθρακικού Σκελετού)

Καταβολισμός του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων

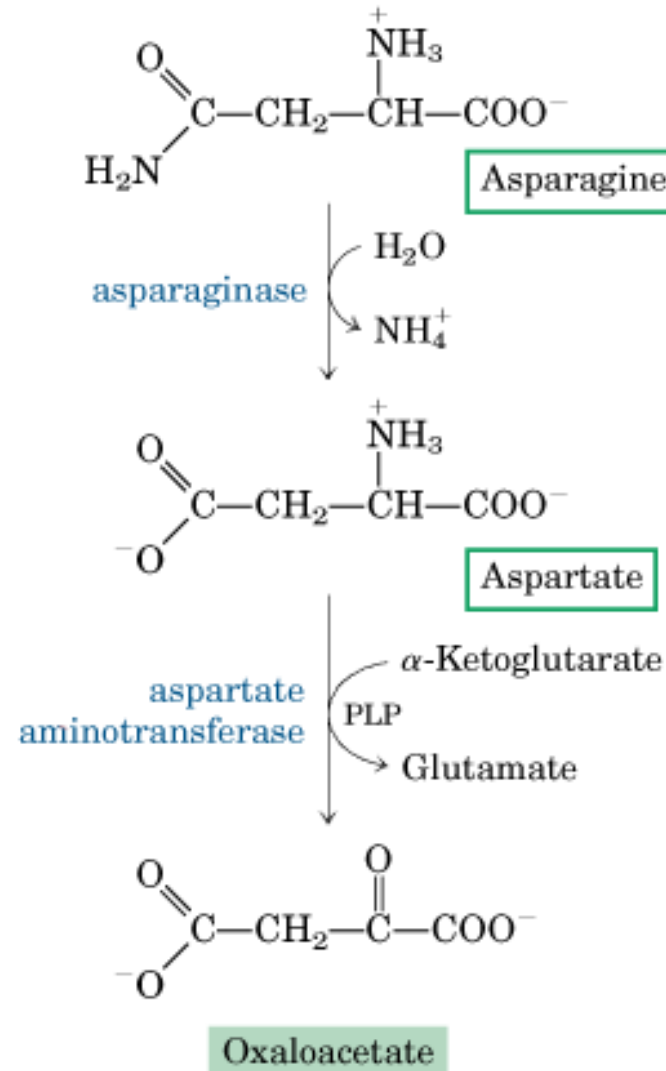
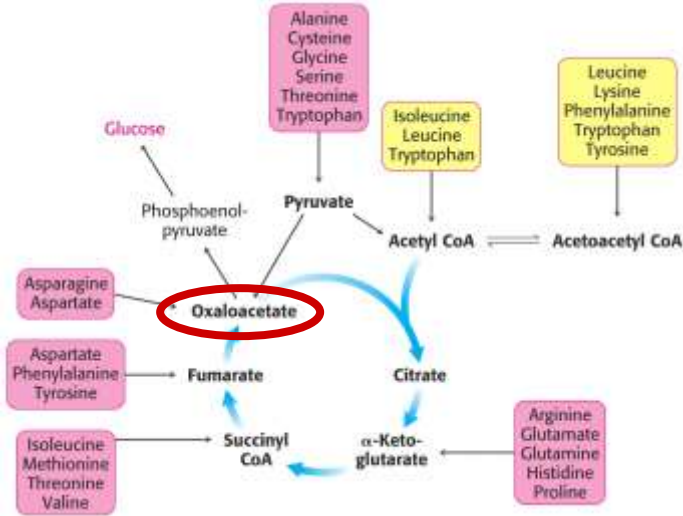
20 αμινοξέα → 7 τελικά προϊόντα που εισέρχονται στον κύκλο του Krebs



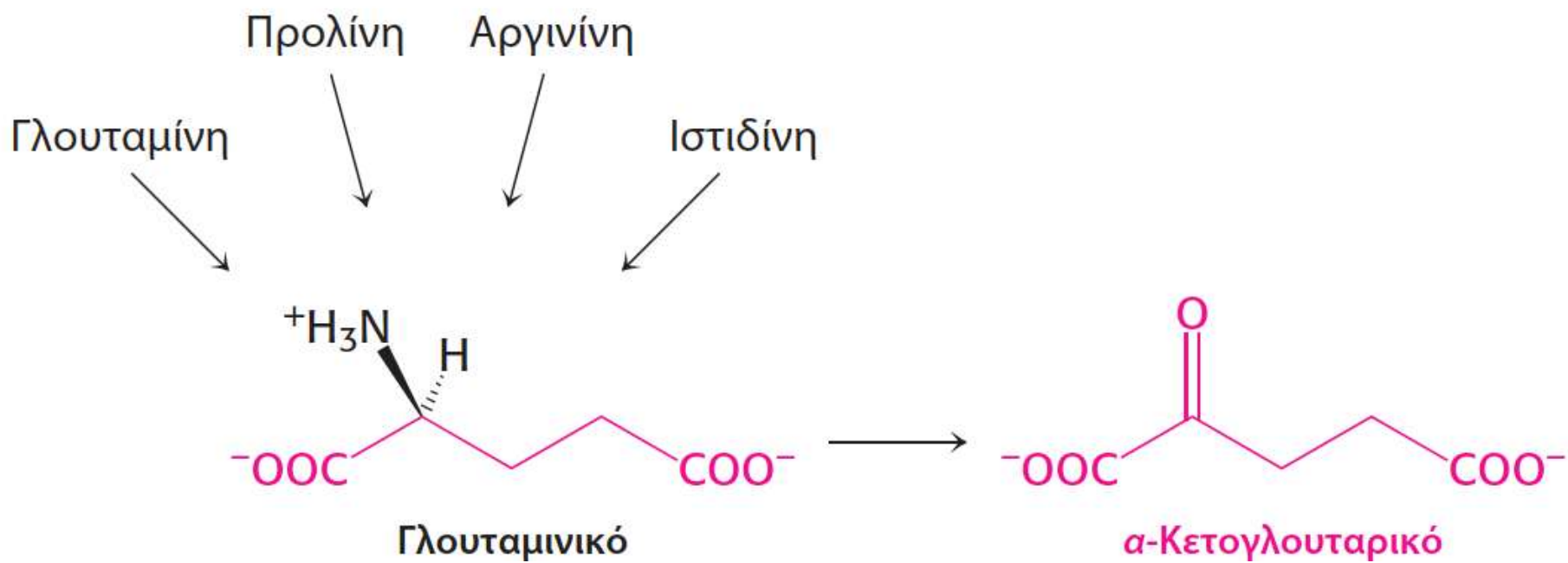
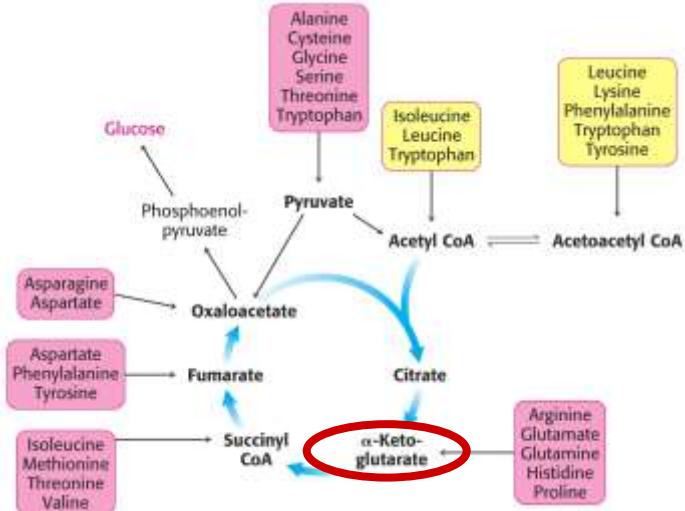
Η οικογένεια C3: Η αλανίνη, η σερίνη και η κυστεΐνη μετατρέπονται σε πυροσταφυλικό



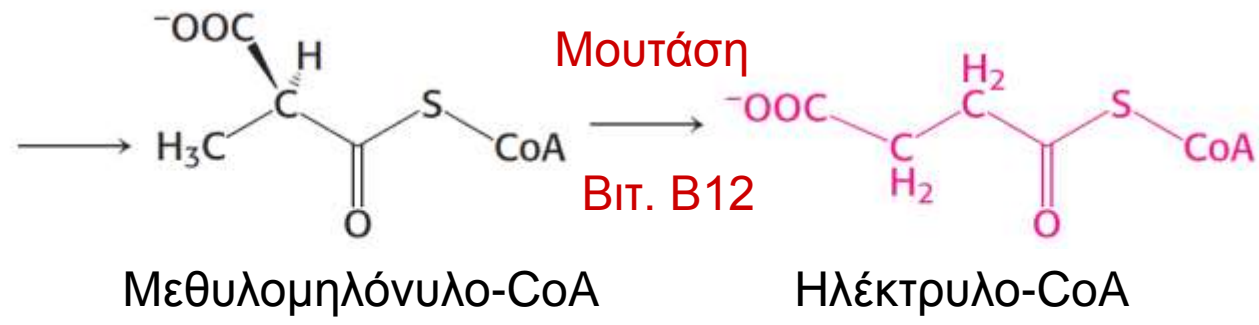
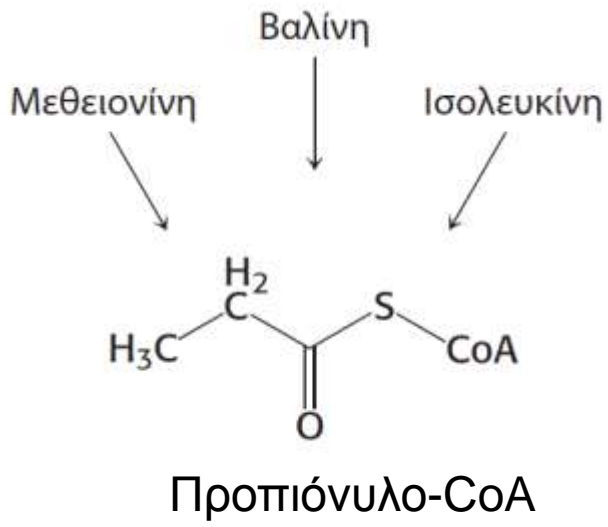
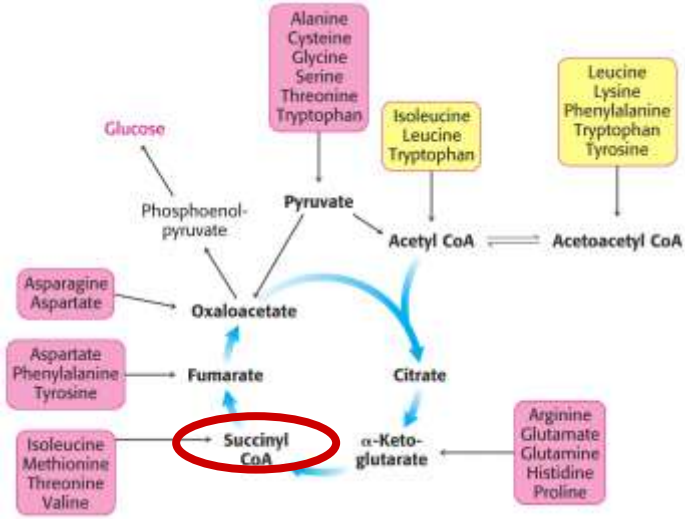
Η οικογένεια C4: Το ασπαραγινικό και η ασπαραγίνη μετατρέπονται σε οξαλοξικό



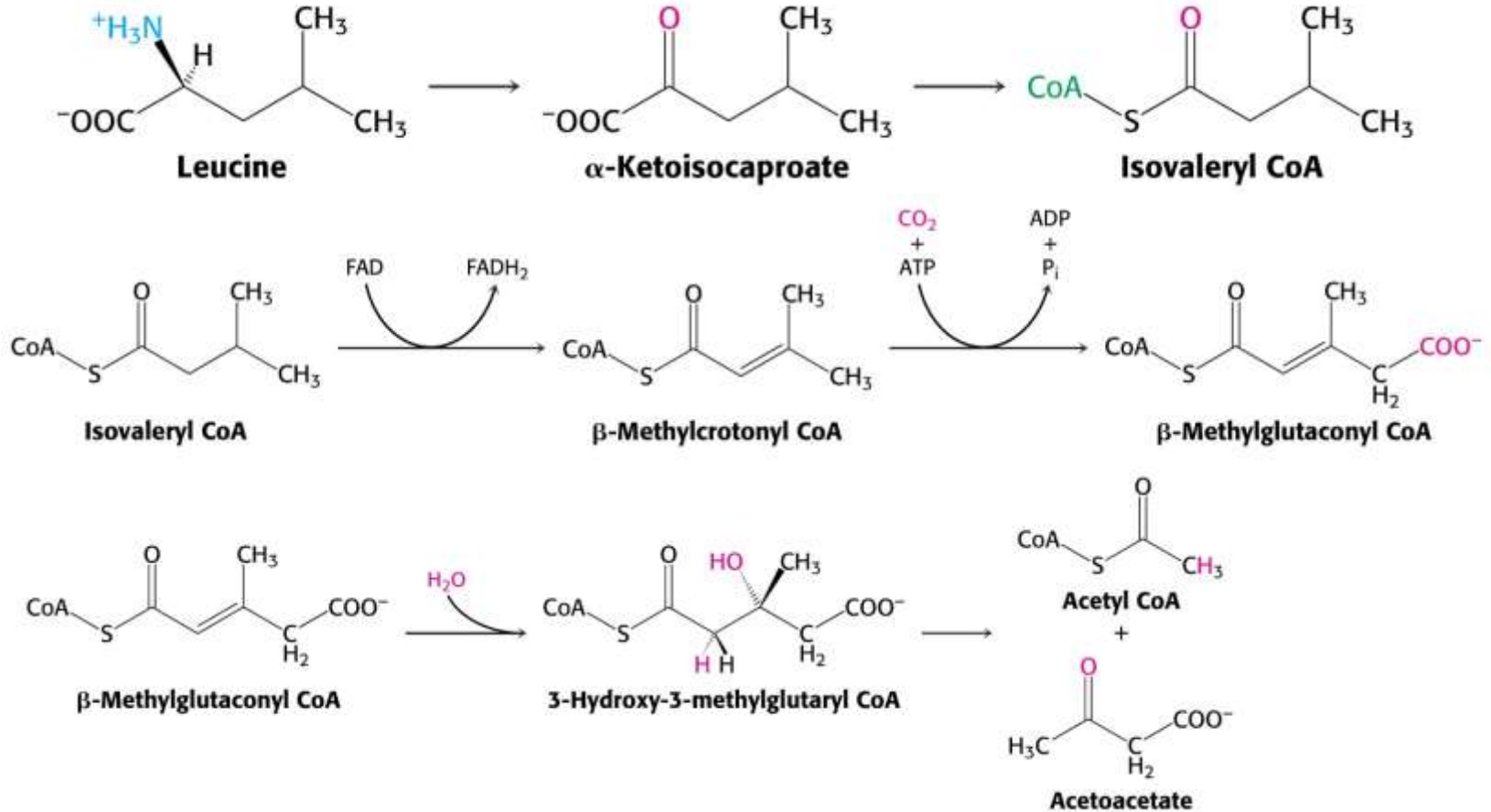
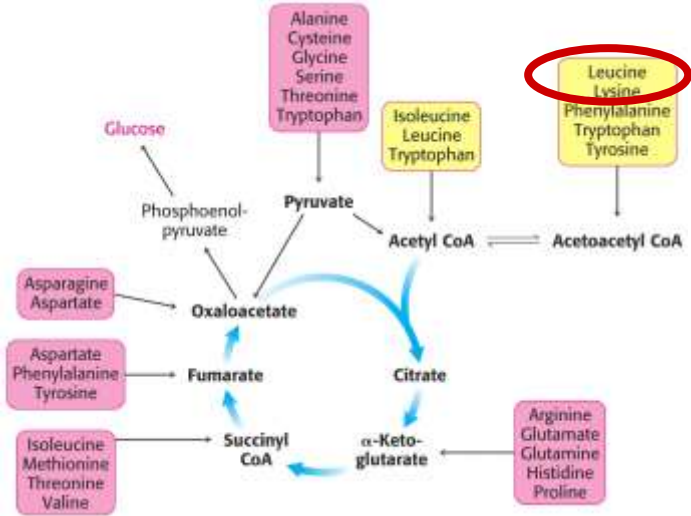
Η οικογένεια C5: Πολλά αμινοξέα μετατρέπονται σε α-κετογλουταρικό μέσω του γλουταμινικού



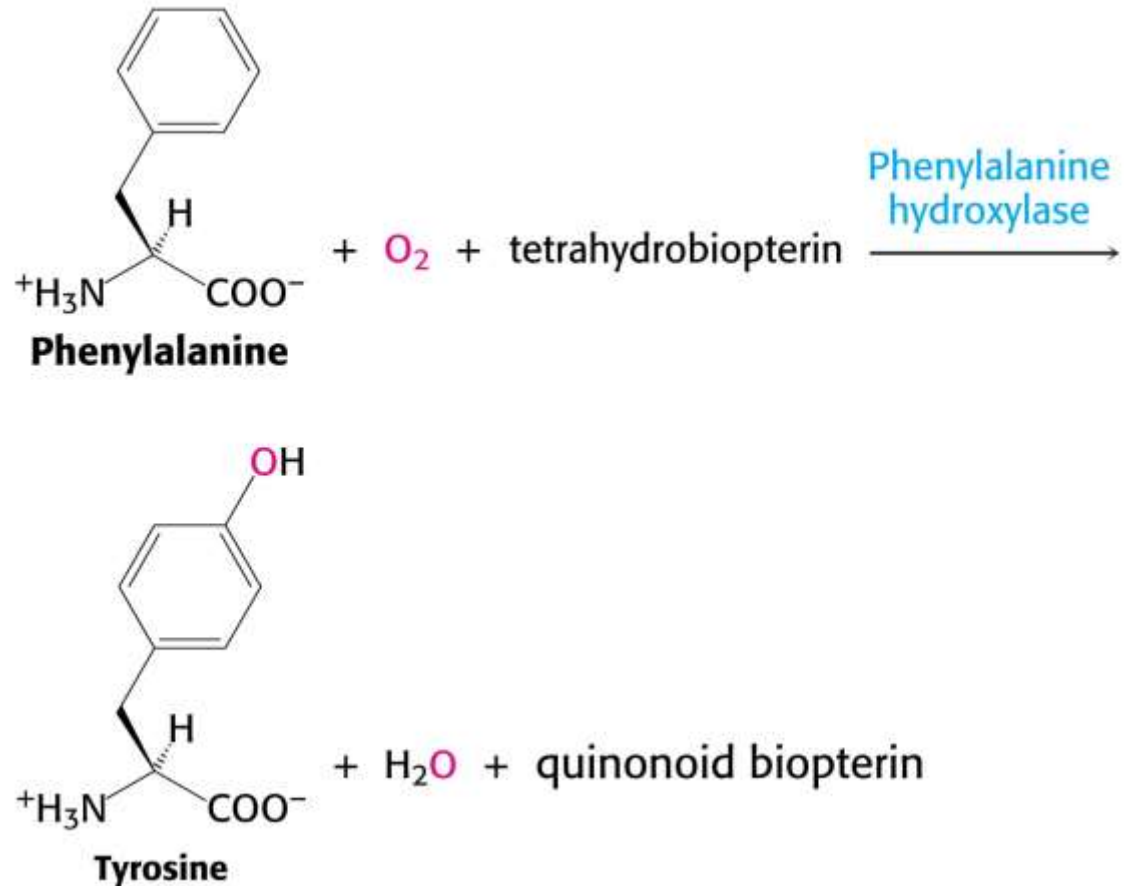
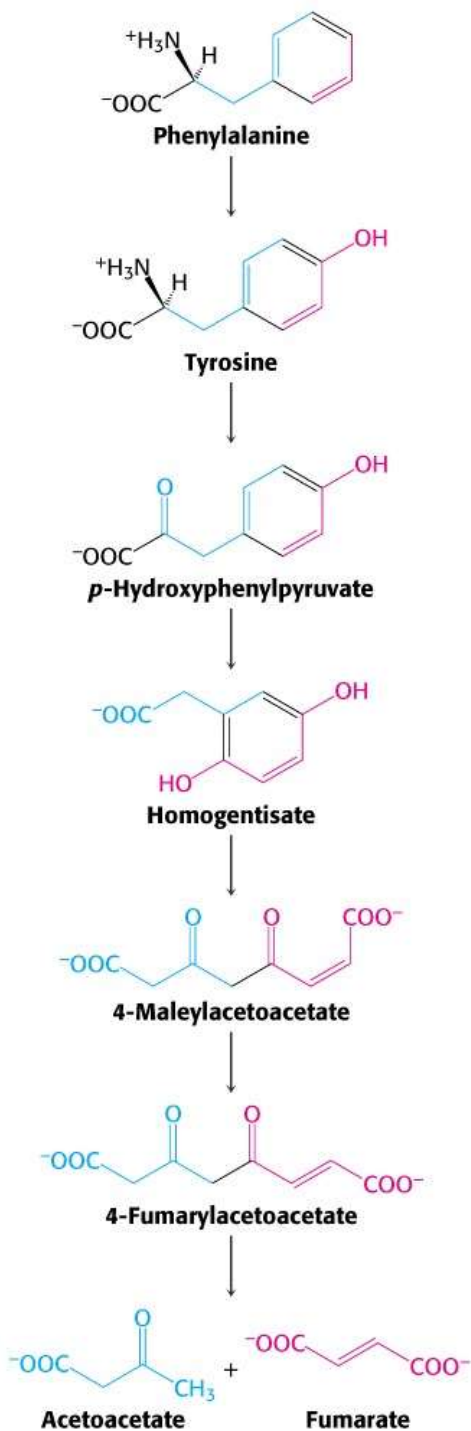
Το ηλεκτρυλο-συνένζυμο A είναι σημείο εισόδου για μερικά αμινοξέα



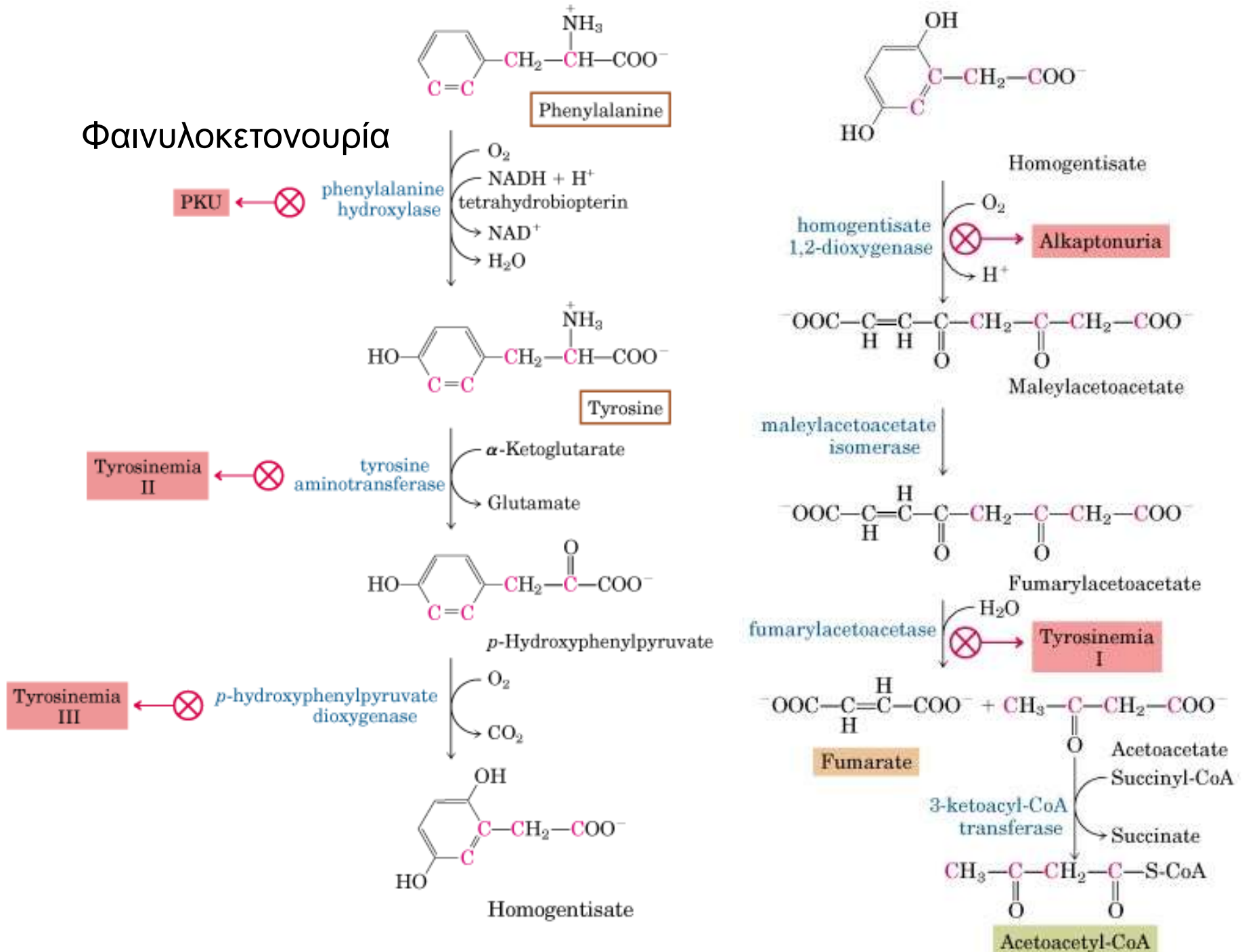
Η λευκίνη αποικοδομείται σε
 ακετυλο-συνένζυμο Α και
 ακετοακετυλο-συνένζυμο Α



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



Φαινυλοκετονουρία



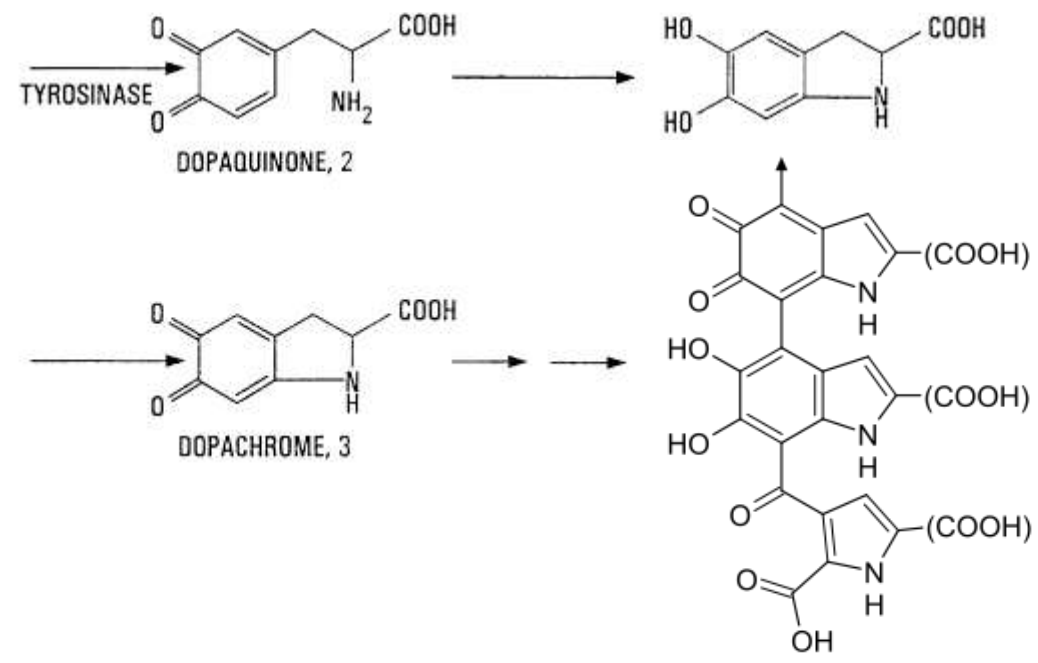
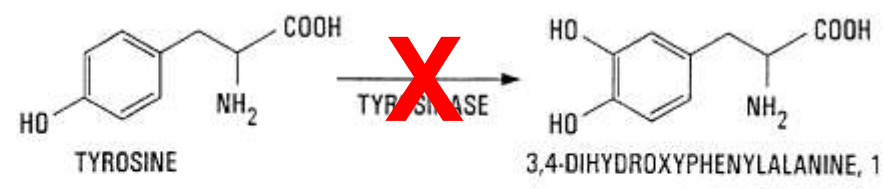
Γενετικές ασθένειες του μεταβολισμού των αμινοξέων

table 18-2

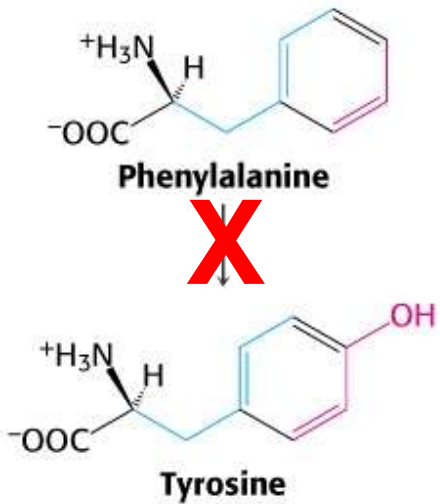
Some Human Genetic Disorders Affecting Amino Acid Catabolism

Medical condition	Approximate incidence (per 100,000 births)	Defective process	Defective enzyme	Symptoms and effects
Albinism	3	Melanin synthesis from tyrosine	Tyrosine 3-mono-oxygenase (tyrosinase)	Lack of pigmentation; white hair, pink skin
Alkaptonuria	0.4	Tyrosine degradation	Homogentisate 1,2-dioxygenase	Dark pigment in urine; late-developing arthritis
Argininemia	<0.5	Urea synthesis	Arginase	Mental retardation
Argininosuccinic acidemia	1.5	Urea synthesis	Argininosuccinate lyase	Vomiting, convulsions
Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency	>0.5	Urea synthesis	Carbamoyl phosphate synthetase I	Lethargy, convulsions, early death
Homocystinuria	0.5	Methionine degradation	Cystathionine β -synthase	Faulty bone development, mental retardation
Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria)	0.4	Isoleucine, leucine, and valine degradation	Branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex	Vomiting, convulsions, mental retardation, early death
Methylmalonic acidemia	<0.5	Conversion of propionyl-CoA to succinyl-CoA	Methylmalonyl-CoA mutase	Vomiting, convulsions, mental retardation, early death
Phenylketonuria	8	Conversion of phenylalanine to tyrosine	Phenylalanine hydroxylase	Neonatal vomiting; mental retardation

Αλβινισμός (αλφισμός): έλλειψη τυροσινάσης, απώλεια μελανίνης



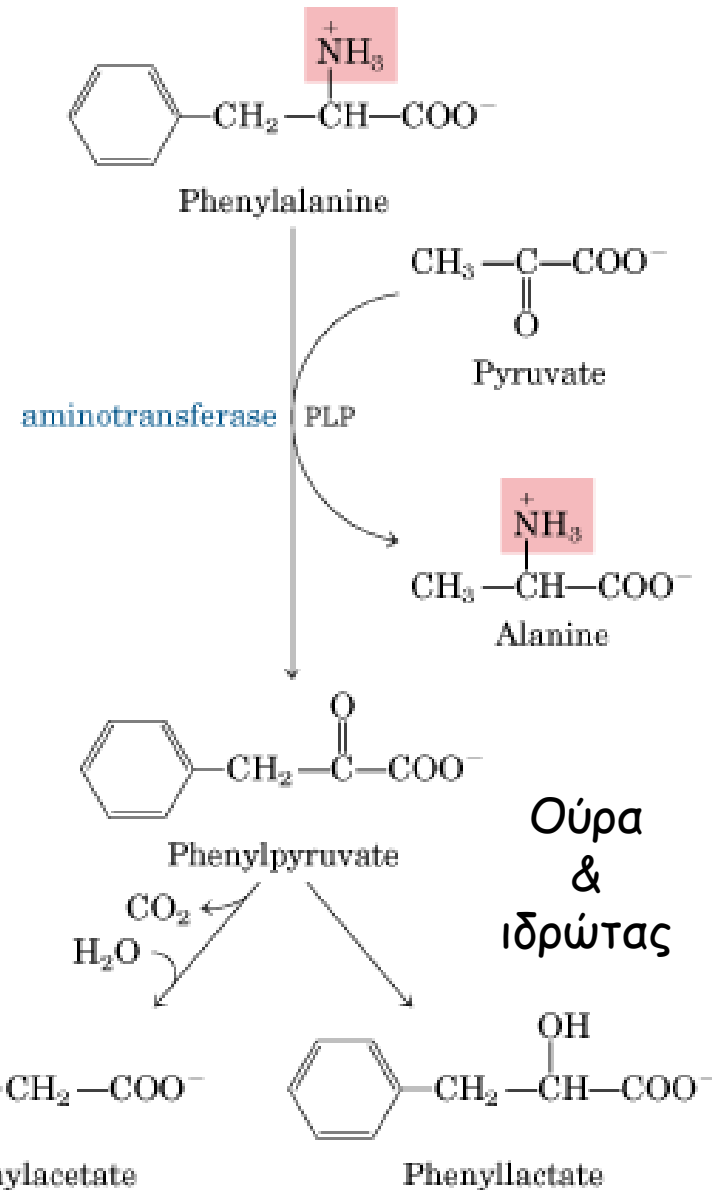
Φαινυλοκετονουρία Οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (60 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν βρεθεί) ή σε ελλειμματική σύνθεση τετραϋδροβιοπτερίνης.



Η πιο συχνή γενετική βλάβη στον μεταβολισμό των αμινοξέων: 1/10.000 νεογέννητα (συχνότητα ετεροζυγωτών "φορέων": 1/50).

Αν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπισθεί έγκαιρα οδηγεί σε μόνιμες εγκεφαλικές βλάβες: σπασμοί & διανοητική καθυστέρηση.

Η έγκαιρη διάγνωση με **Προληπτικό Ανιχνευτικό Νεογνικό Έλεγχο** επιτρέπει την αποτελεσματική αντιμετώπιση: μείωση της φαινυλαλανίνης στην διατροφή.



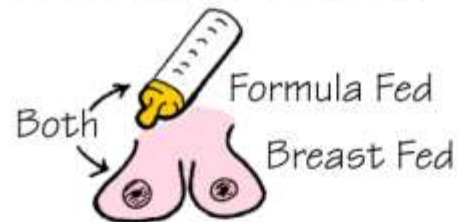
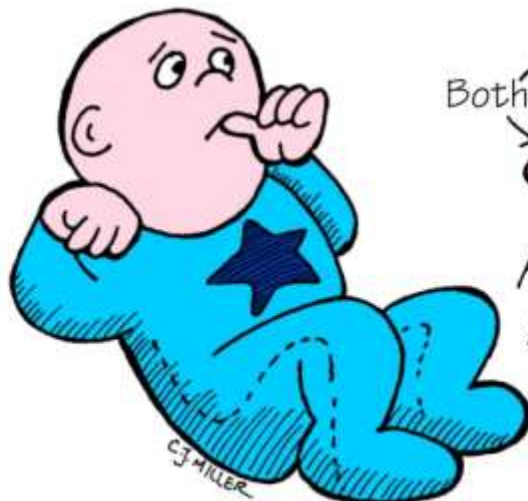
PHENYLKETONURIA (PKU) - Inherited Error In Metabolism

[Toxic levels of Phenylalanine (common protein amino acid) due to inability of body to convert]

Can Cause...

- Mental Retardation
- Convulsions
- Behavior Problems
- Skin Rash
- Musty Body Odor

Babies Are Tested...



A minimum of 24 hrs after beginning milk.

Retest in 7-10 days to catch earlier false negatives.

NO

- Meat 
- Dairy Products 
- Dry Beans 
- Nuts 
- Eggs 

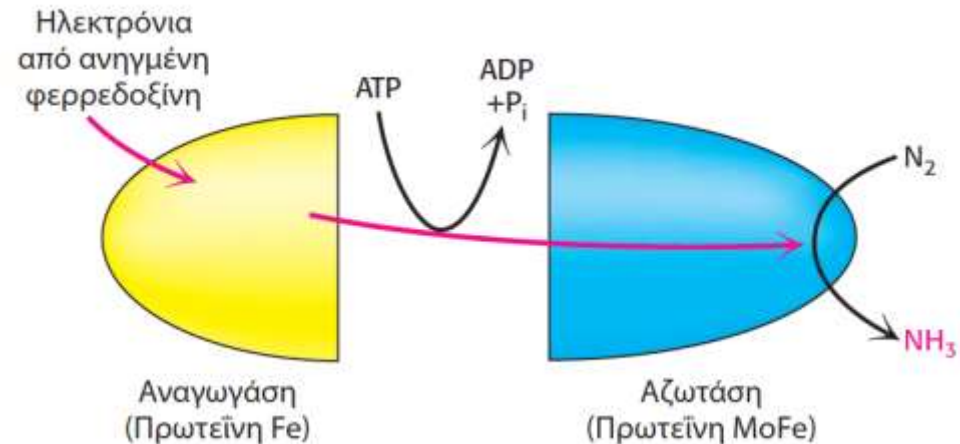
* Cereals, Fruits & Vegetables in Moderation *

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ
ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΜΜΩΝΙΑΣ (Καθήλωση αζώτου)

Οι μικροοργανισμοί χρησιμοποιούν ATP και ένα ισχυρό αναγωγικό για να μετατρέψουν το N_2 σε NH_4^+

Η αναγωγή (καθήλωση) του N_2 γίνεται από βακτήρια και φύκη. Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα συμβιωτικά βακτήρια *Rhizobium* που προσβάλλουν τα ψυχανθή



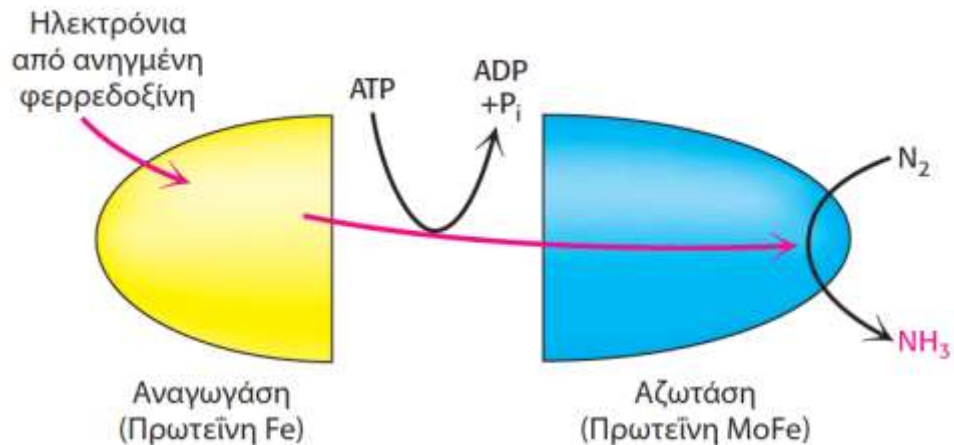
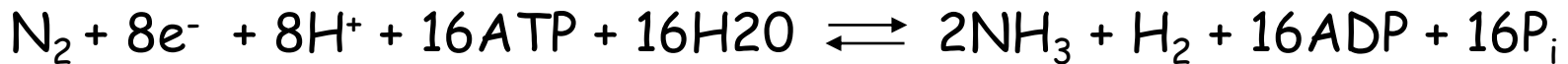
ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΜΜΩΝΙΑΣ (Καθήλωση αζώτου)

Οι μικροοργανισμοί χρησιμοποιούν ATP και ένα ισχυρό αναγωγικό για να μετατρέψουν το N_2 σε NH_4^+

Η αναγωγή (καθήλωση) του N_2 γίνεται από βακτήρια και φύκη. Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα συμβιωτικά βακτήρια *Rhizobium* που προσβάλλουν τα ψυχανθή

Χημική σύνθεση αμμωνίας: $N_2 + 3H_2 \longrightarrow 2NH_3$ (Fe + 500°C + 300 atm)

Ενζυμική σύνθεση αμμωνίας από το σύμπλεγμα της αζωτογονάσης



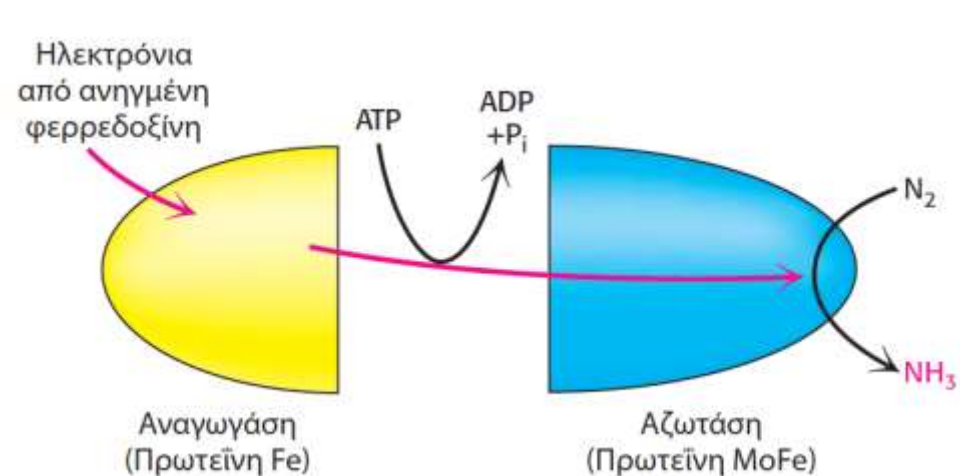
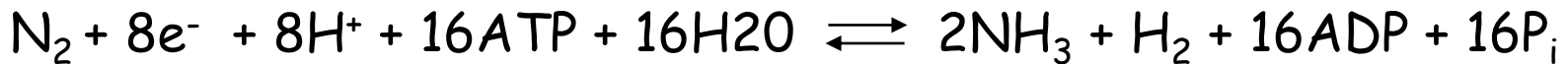
ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΜΜΩΝΙΑΣ (Καθήλωση αζώτου)

Οι μικροοργανισμοί χρησιμοποιούν ATP και ένα ισχυρό αναγωγικό για να μετατρέψουν το N_2 σε NH_4^+

Η αναγωγή (καθήλωση) του N_2 γίνεται από βακτήρια και φύκη. Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα συμβιωτικά βακτήρια *Rhizobium* που προσβάλλουν τα ψυχανθή

Χημική σύνθεση αμμωνίας: $N_2 + 3H_2 \longrightarrow 2NH_3$ (Fe + 500°C + 300 atm)

Ενζυμική σύνθεση αμμωνίας από το σύμπλεγμα της αζωτογονάσης

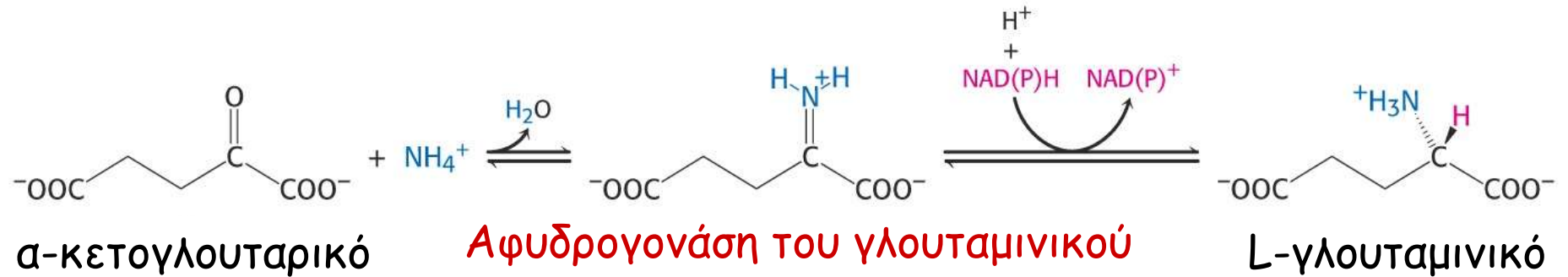


Η αζωτογονάση είναι εξαιρετικά ευαίσθητη σε O_2

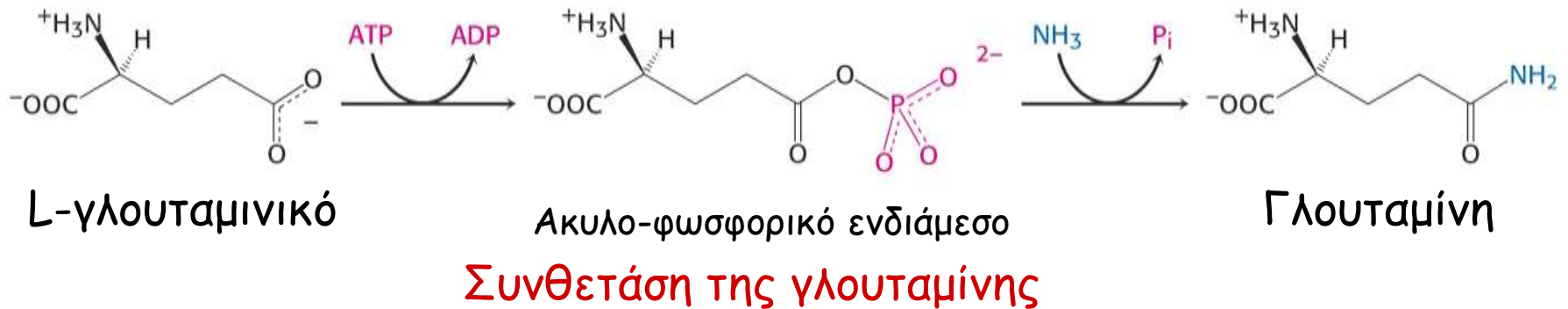
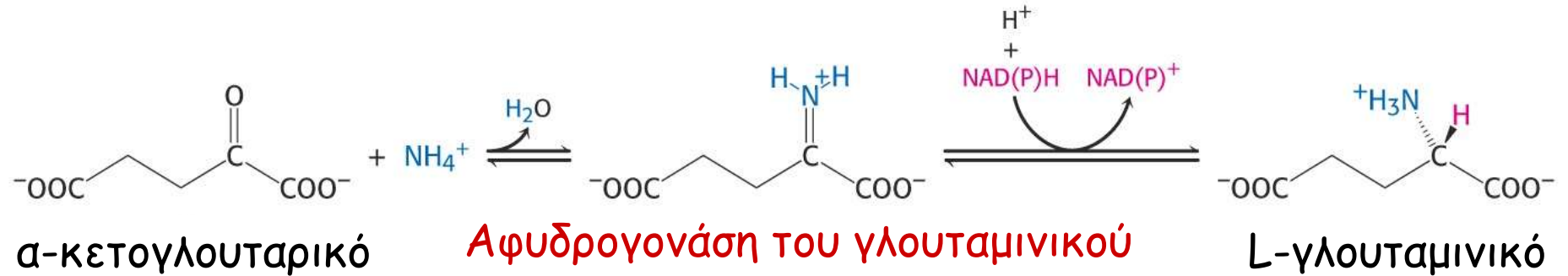
1. Αναερόβια βακτήρια
2. Αποσύζευξη της μεταφοράς e^- από την σύνθεση του ATP και καύση του O_2
3. Αιμοσφαιρίνη των ψυχανθών (leghemoglobin)

Το NH_4^+ ενσωματώνεται στα αμινοξέα δια μέσου του γλουταμινικού και της γλουταμίνης

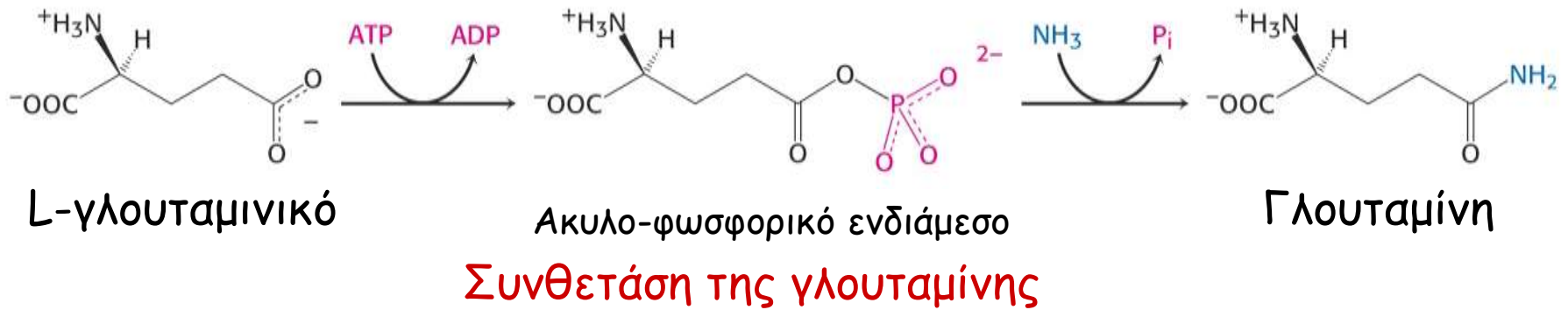
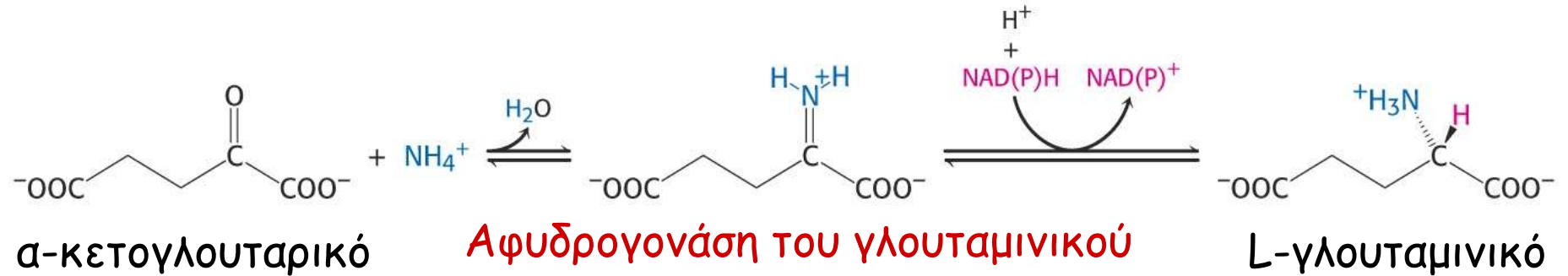
Το NH_4^+ ενσωματώνεται στα αμινοξέα δια μέσου του γλουταμινικού και της γλουταμίνης



Το NH_4^+ ενσωματώνεται στα αμινοξέα δια μέσου του γλουταμινικού και της γλουταμίνης



Το NH_4^+ ενσωματώνεται στα αμινοξέα δια μέσου του γλουταμινικού και της γλουταμίνης



Σε βακτήρια και φυτά:



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

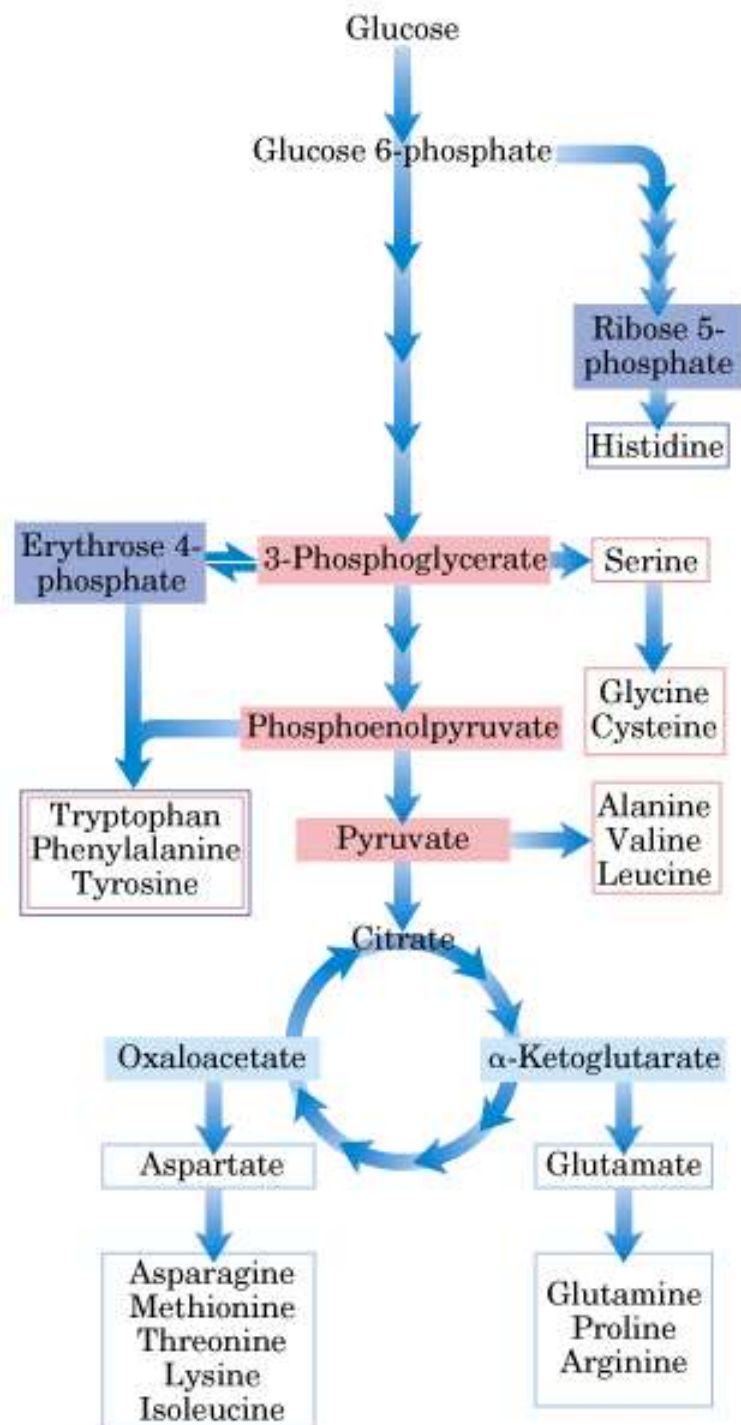
Ο ανθρακικός σκελετός των αμινοξέων προέρχεται από ενδιάμεσα της **γλυκόλυσης**, του **κύκλου του κιτρικού οξέος**, της πορείας των φωσφορικών πεντοζών

Βακτήρια και φυτά συνθέτουν και τα 20 αμινοξέα ενώ ο άνθρωπος μόνο 11 (**μη απαραίτητα**). Τα υπόλοιπα 9 πρέπει να ληφθούν από την τροφή (**απαραίτητα**)

Πίνακας 24.1 Βασική ομάδα των είκοσι αμινοξέων

Μη απαραίτητα	Απαραίτητα
Αλανίνη	Βαλίνη
Αργινίνη	Θρεονίνη
Ασπαραγίνη	Θρυπτοφάνη
Ασπαραγινικό	Ισολευκίνη
Γλουταμίνη	Ιστιδίνη
Γλουταμινικό	Λευκίνη
Γλυκίνη	Λυσίνη
Κυστεΐνη	Μεθειονίνη
Προλίνη	Φαινυλαλανίνη
Σερίνη	
Τυροσίνη	

PVT TIM HaLL



ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

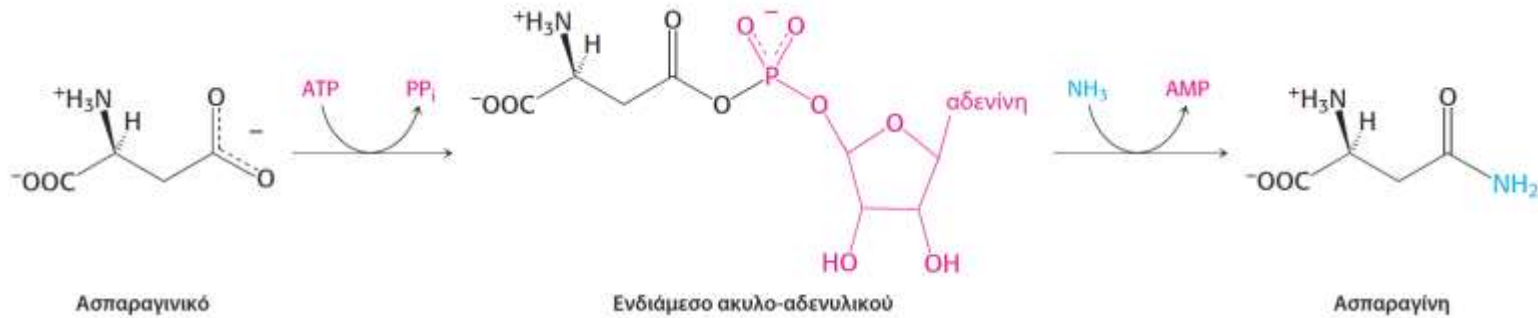
1. Πυροσταφυλικό → Αλανίνη (Τρανσαμίνωση)

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

1. Πυροσταφυλικό → Αλανίνη (Τρανσαμίνωση)
2. Οξαλοξικό → Ασπαραγινικό (Τρανσαμίνωση)

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

1. Πυροσταφυλικό → Αλανίνη (Τρανσαμίνωση)
2. Οξαλοξικό → Ασπαραγινικό (Τρανσαμίνωση)
3. Ασπαραγινικό → Ασπαραγίνη

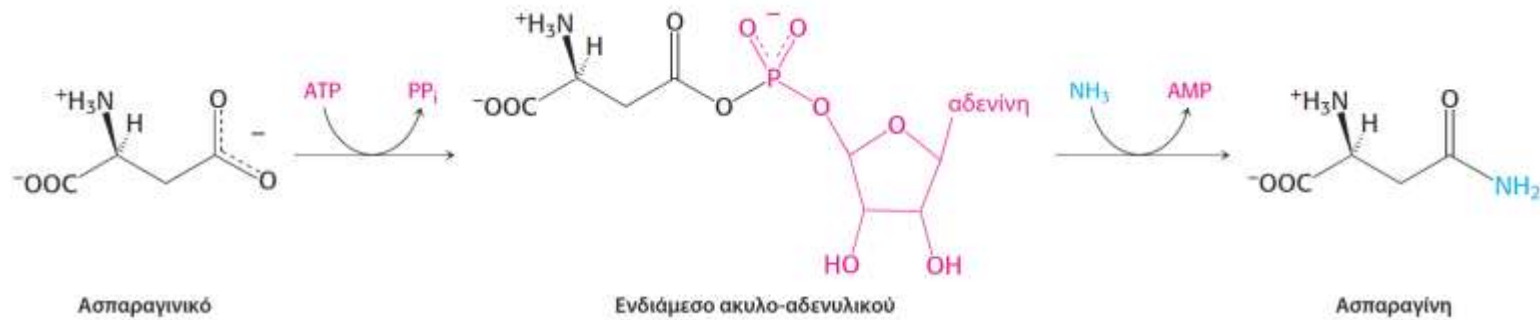


ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

1. Πυροσταφυλικό → Αλανίνη (Τρανσαμίνωση)

2. Οξαλοξικό → Ασπαραγινικό (Τρανσαμίνωση)

3. Ασπαραγινικό → Ασπαραγίνη



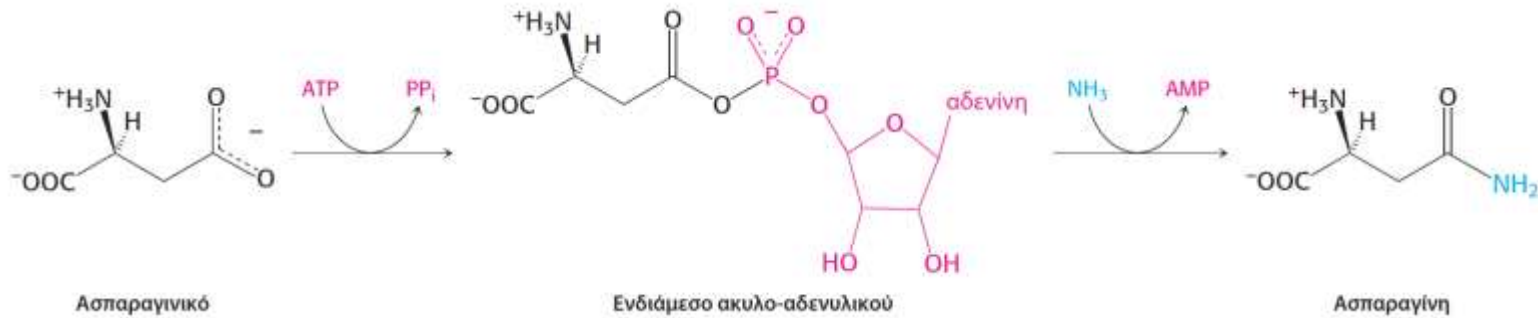
4. Κύκλος ουρίας → Αργινίνη

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

1. Πυροσταφυλικό → Αλανίνη (Τρανσαμίνωση)

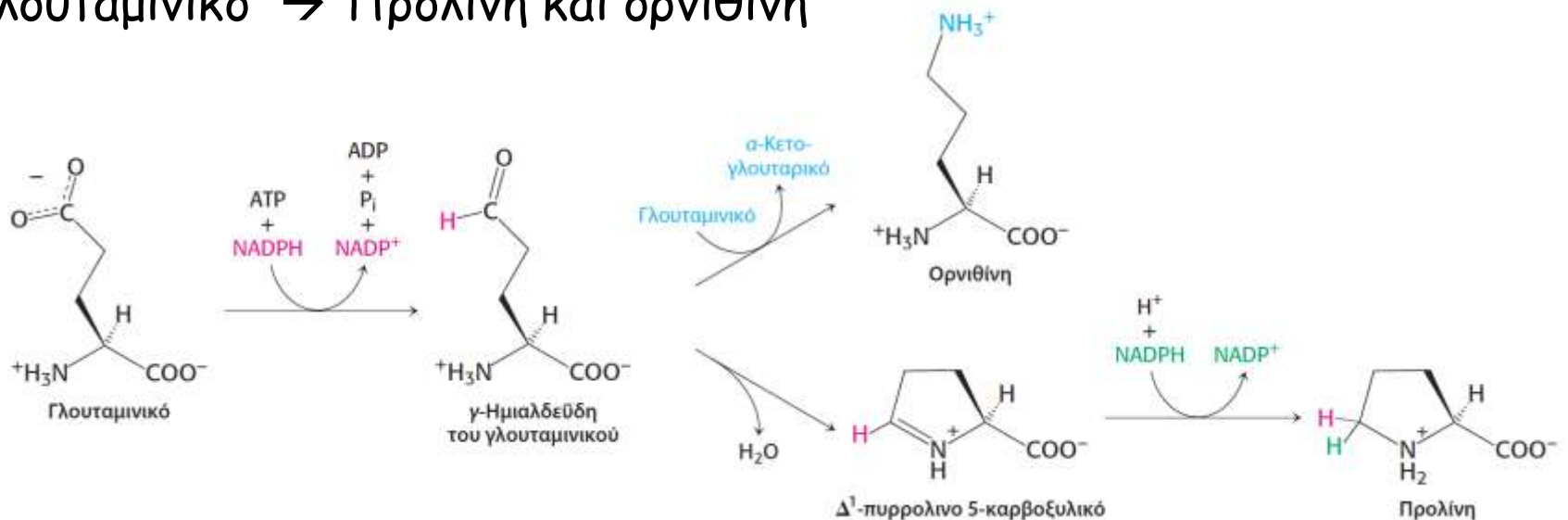
2. Οξαλοξικό → Ασπαραγινικό (Τρανσαμίνωση)

3. Ασπαραγινικό → Ασπαραγίνη



4. Κύκλος ουρίας → Αργινίνη

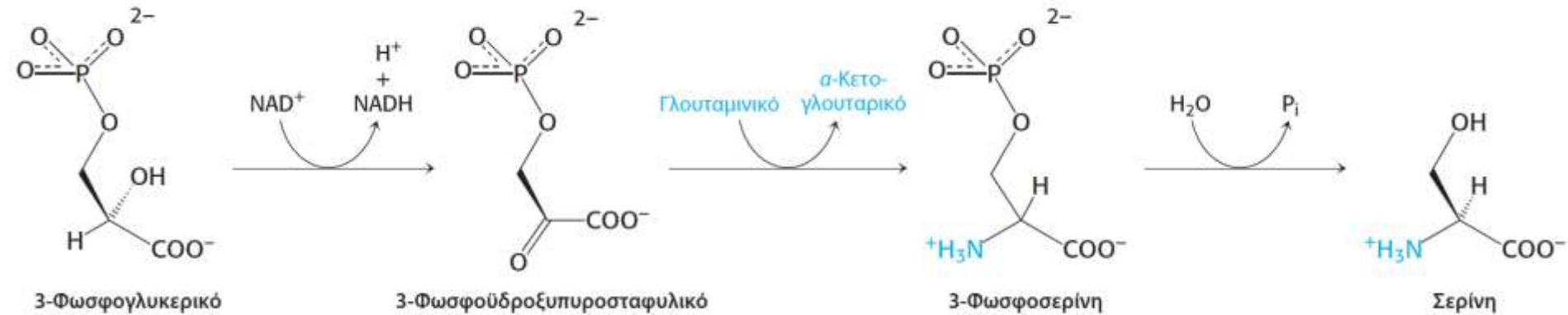
5. Γλουταμινικό → Προλίνη και ορνιθίνη



ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

6. Αντιδράσεις ενσωμάτωσης NH_4^+ \rightarrow Γλουταμινικό και γλουταμίνη

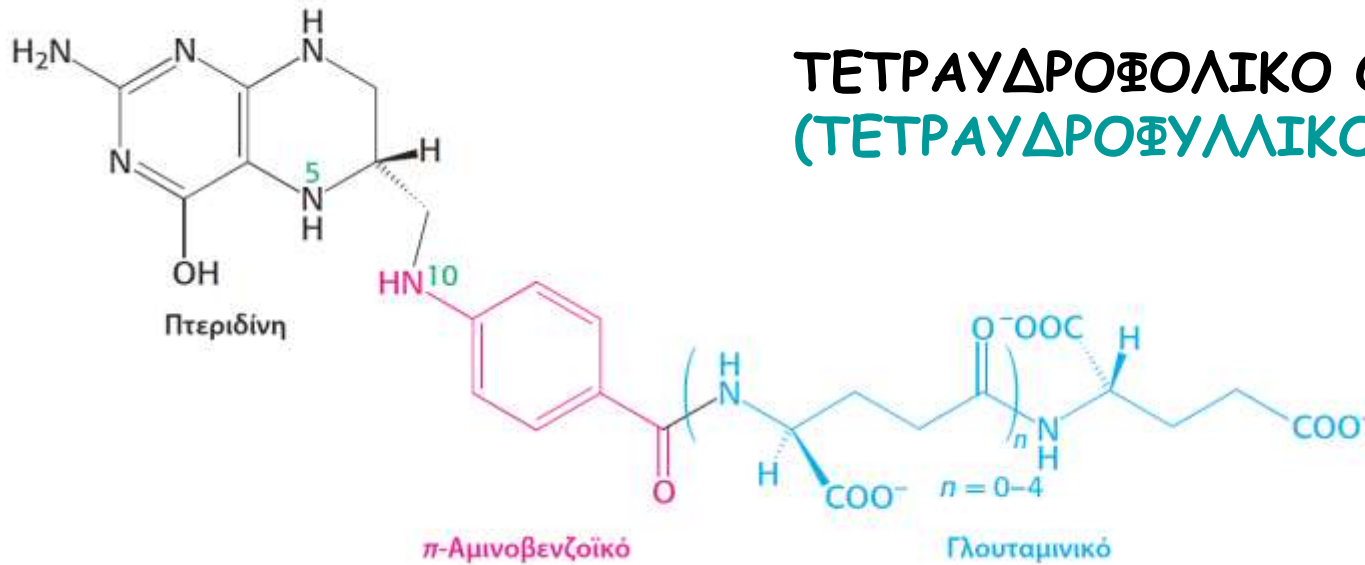
7. 3-Φωσφογλυκερικό \rightarrow Σερίνη



8. Φαινυλαλανίνη \rightarrow Τυροσίνη

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

9. Σερίνη + Τετραϋδροφολικό → Γλυκίνη + μεθυλενο-τετραϋδροφολικό + H₂O
Τρανσουδροξυμεθύλαση της σερίνης (PLP)

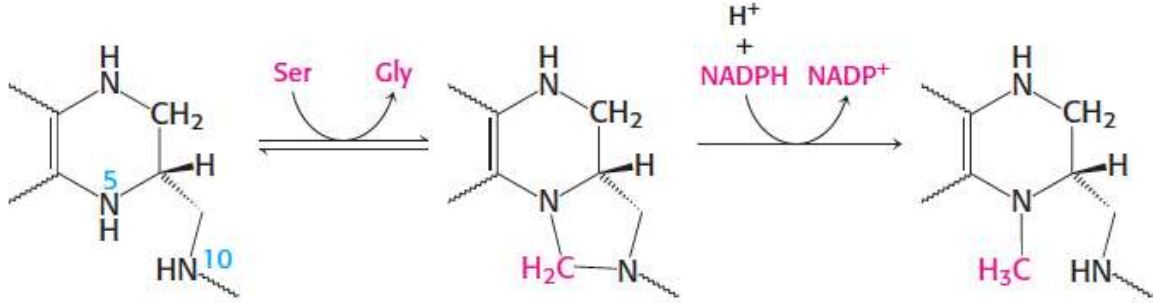


ΤΕΤΡΑΥΔΡΟΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ (ΤΗΦ) (ΤΕΤΡΑΥΔΡΟΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ)

Πρόδρομη ένωση η βιταμίνη φολικό οξύ (B9) που συντίθεται σε βακτήρια, μικροοργανισμούς και φυτά (διαιτητική απαίτηση 100-200 mg την ημέρα)
Έλλειψη φολικού προκαλεί **μεγαλοβλαστική αναιμία**, διανοητικά και νευρικά προβλήματα.
Λειτουργία: σημαντικό συνένζυμο στις αντιδράσεις **μεταφοράς μονοανθρακικών ομάδων**

TABLE 24.2 One-carbon groups carried by tetrahydrofolate

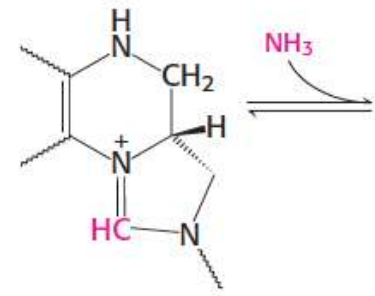
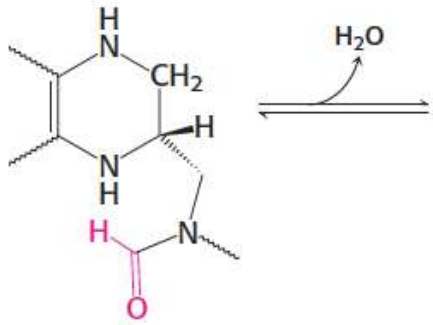
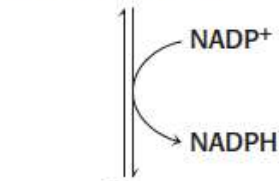
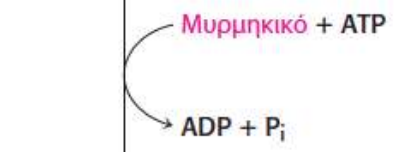
Oxidation state	Group	
Most reduced (= methanol)	-CH ₃	Methyl
Intermediate (= formaldehyde)	-CH ₂ -	Methylene
Most oxidized (= formic acid)	-CHO -CHNH -CH=	Formyl Formimino Methenyl



Τετραϋδροφυλλικό

N^5,N^{10} -Μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικό

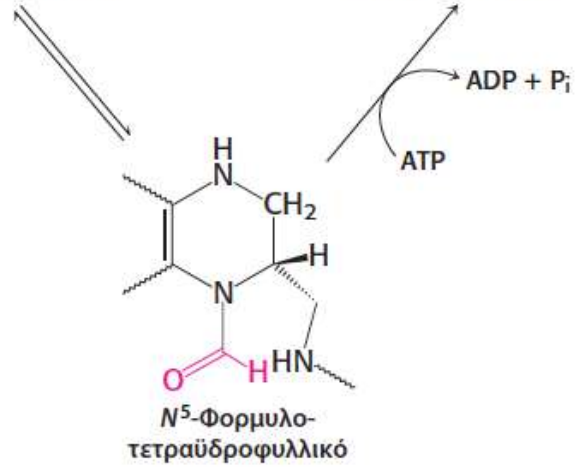
N^5 -Μεθυλο-τετραϋδροφυλλικό



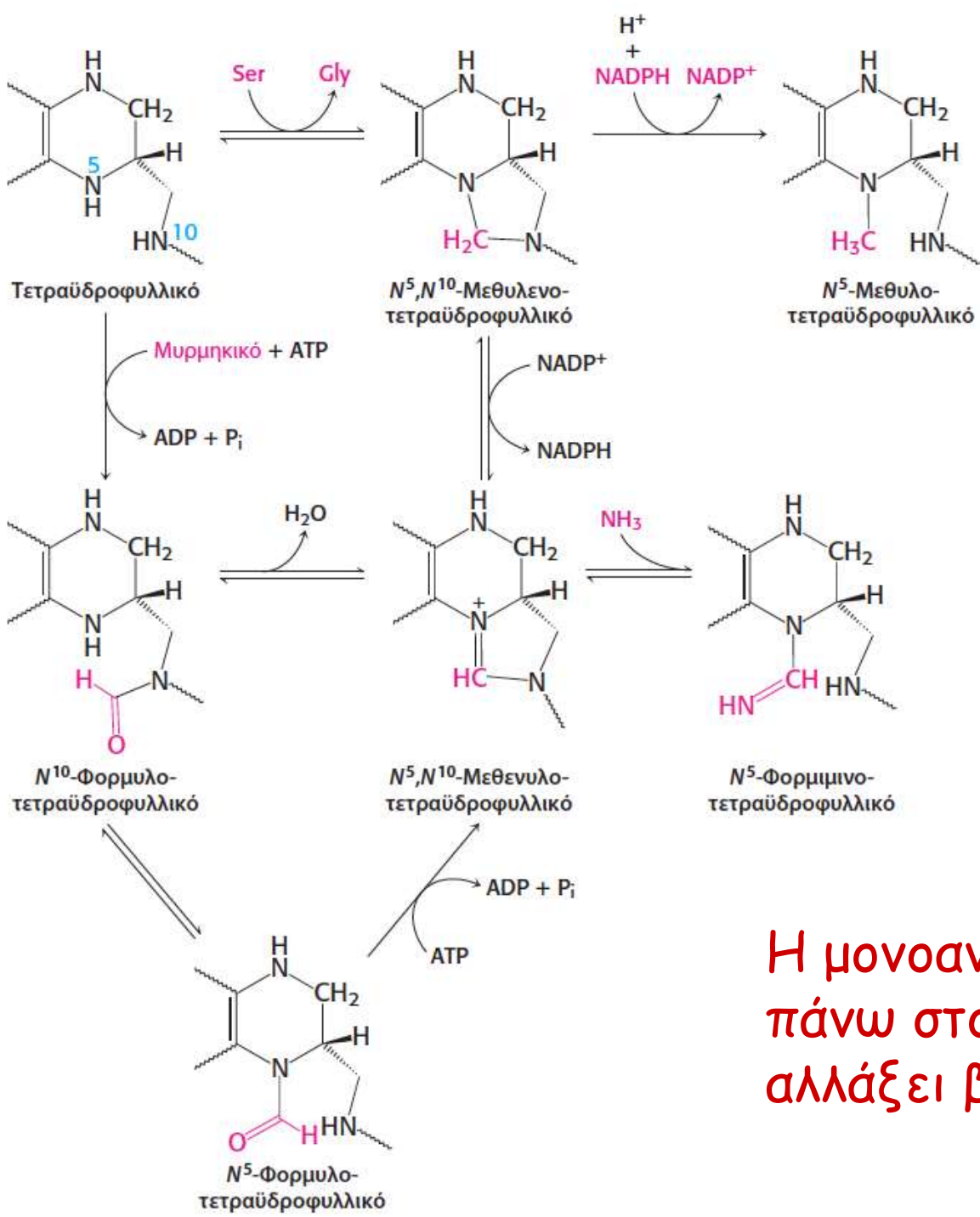
N^{10} -Φορμυλο-τετραϋδροφυλλικό

N^5,N^{10} -Μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικό

N^5 -Φορμιμινο-τετραϋδροφυλλικό



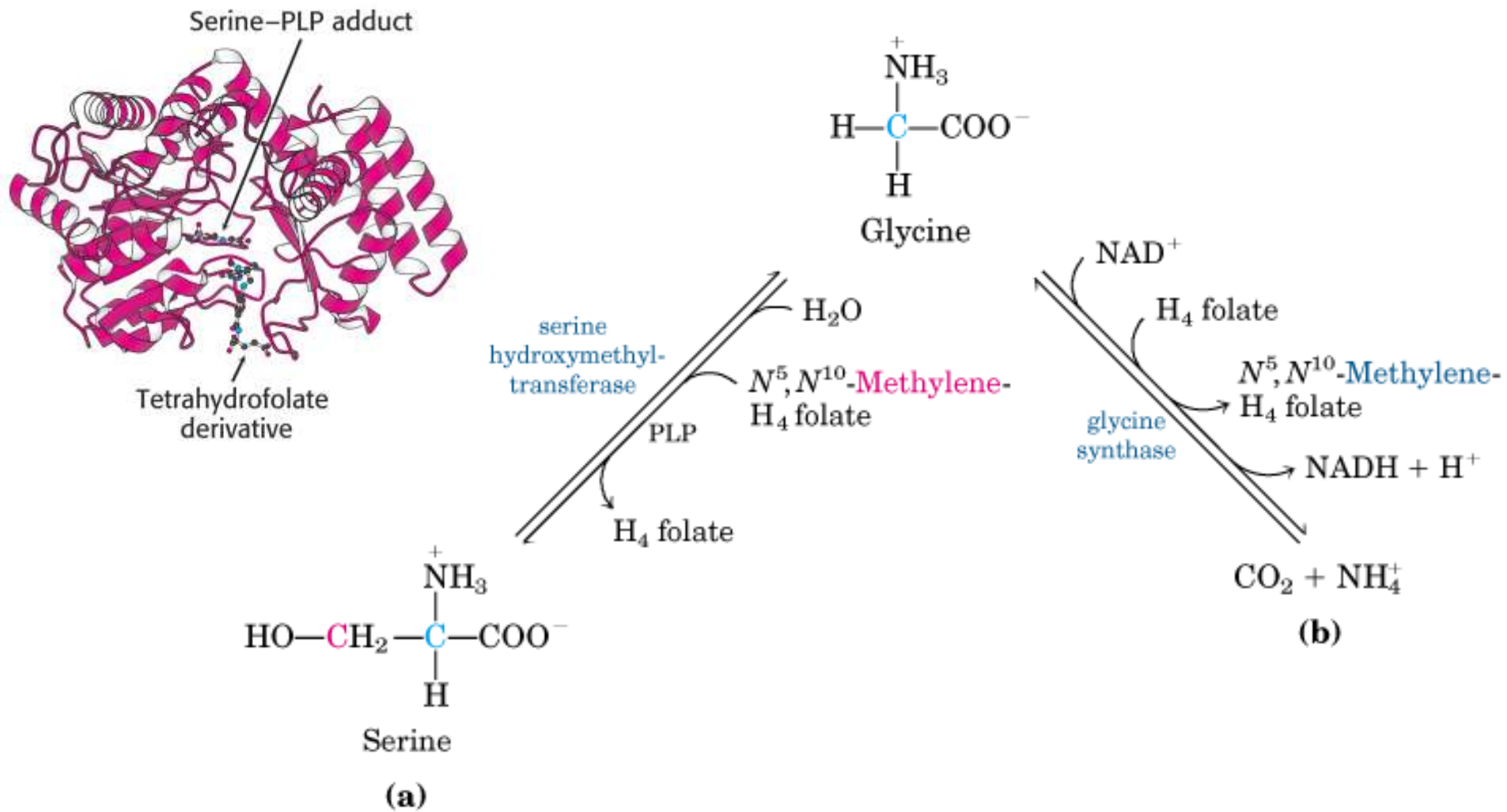
N^5 -Φορμυλο-τετραϋδροφυλλικό



Η μονοανθρακική ομάδα
 πάνω στο THF μπορεί να
 αλλάξει βαθμό οξείδωσης

Χαρακτηριστικές αντιδράσεις του THF

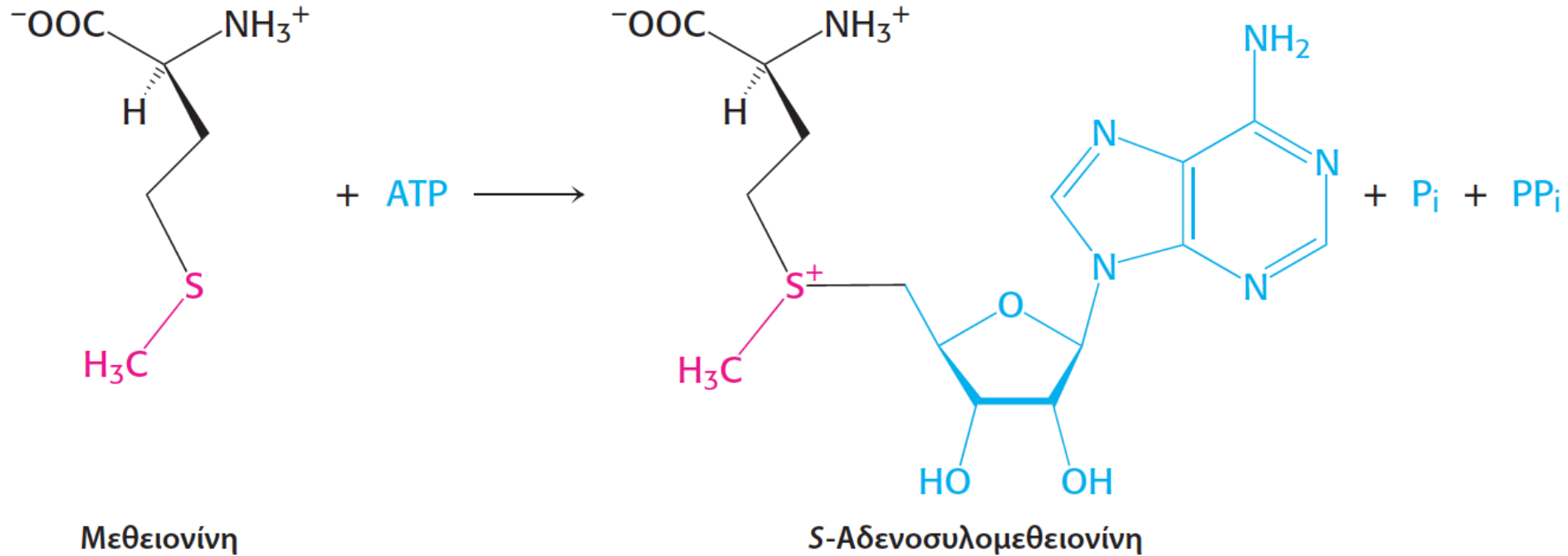
Σύνθεση και αποικοδόμηση της γλυκίνης



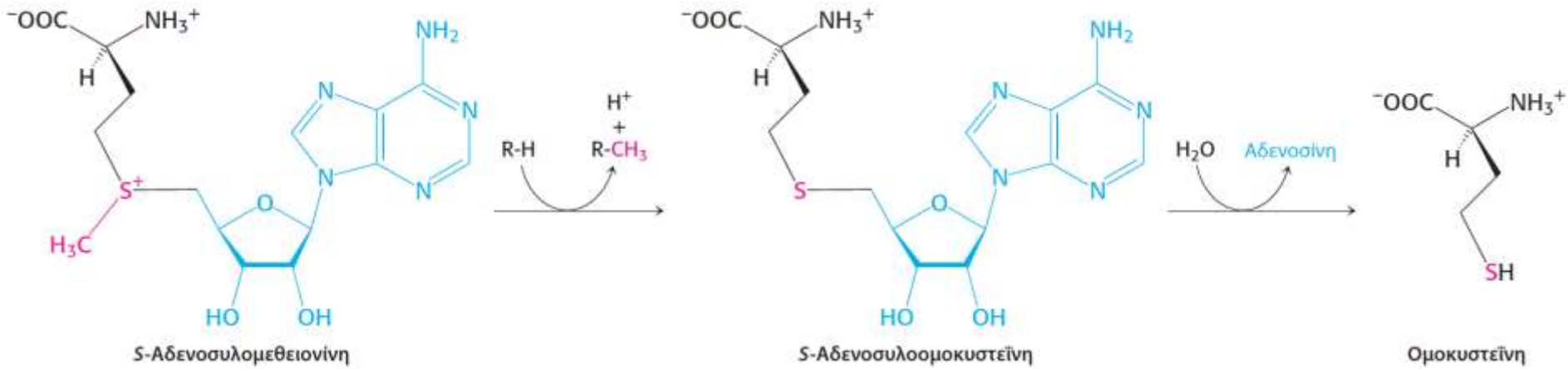
Σύνθεση πουρινών και dTMP

Ανάλογα του THF → αντικαρκινικά φάρμακα

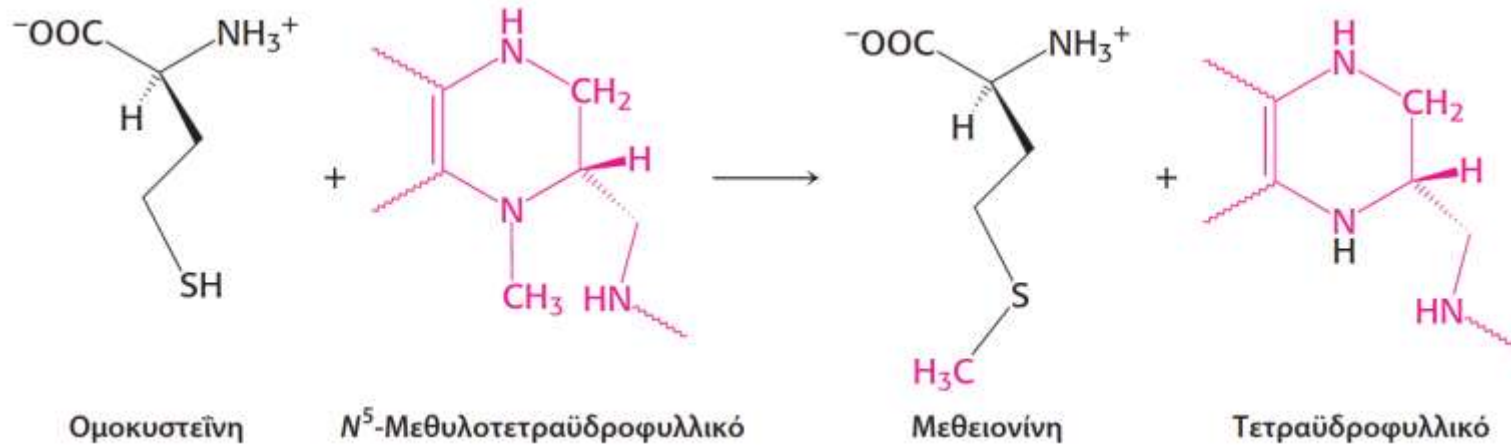
Η S-Αδενοσυλομεθειονίνη (SAM) είναι ο κύριος δότης μεθυλομάδων



Απόδοση της μεθυλομάδας:

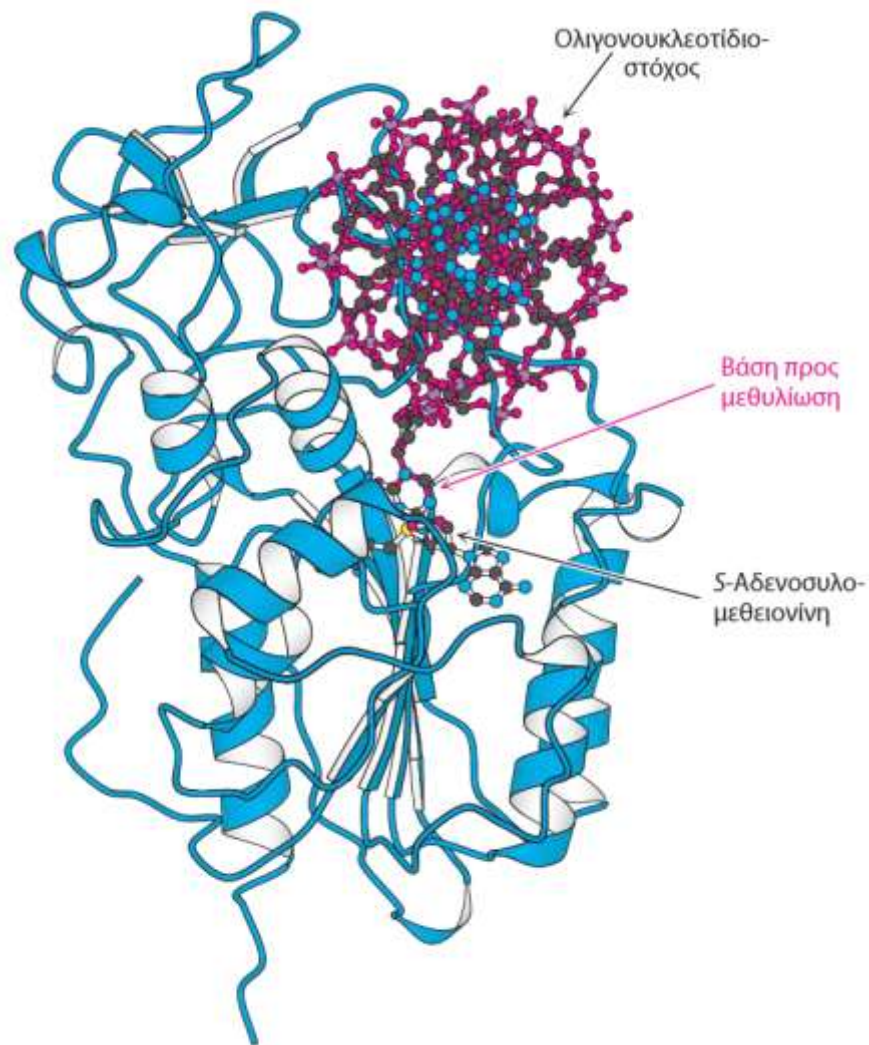
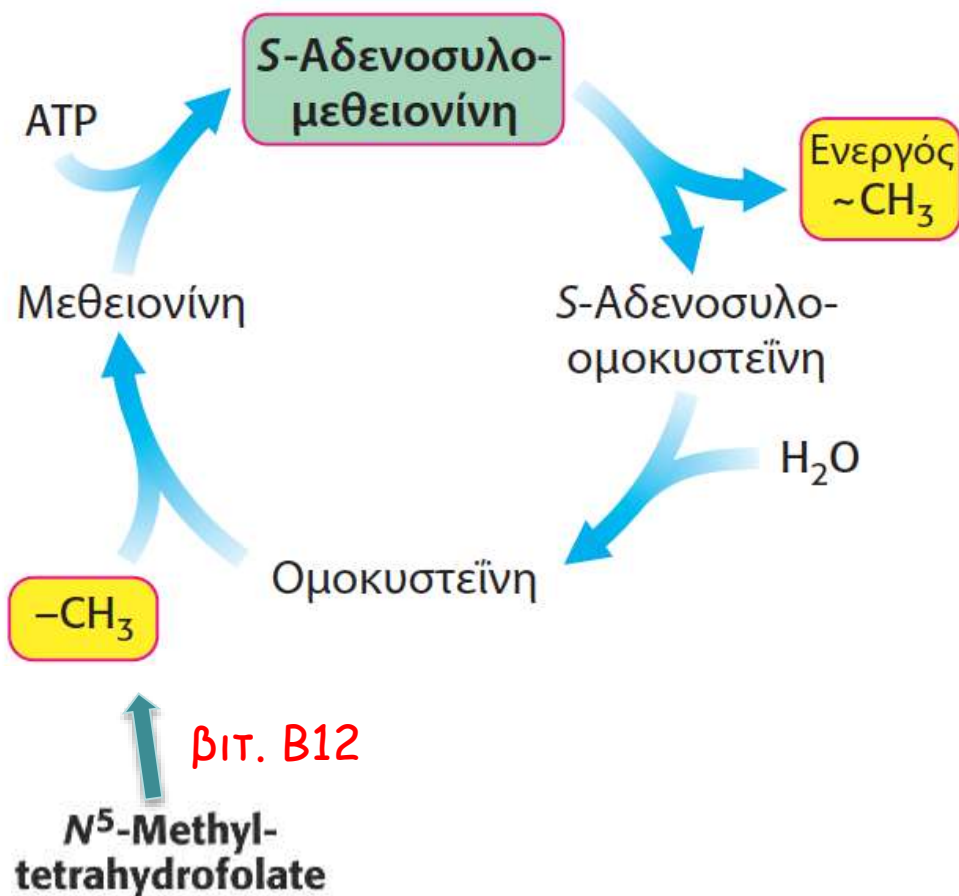


Και αναγέννηση της μεθειονίνης με την μεσολάβηση του THF και της **βιτ. B12**:

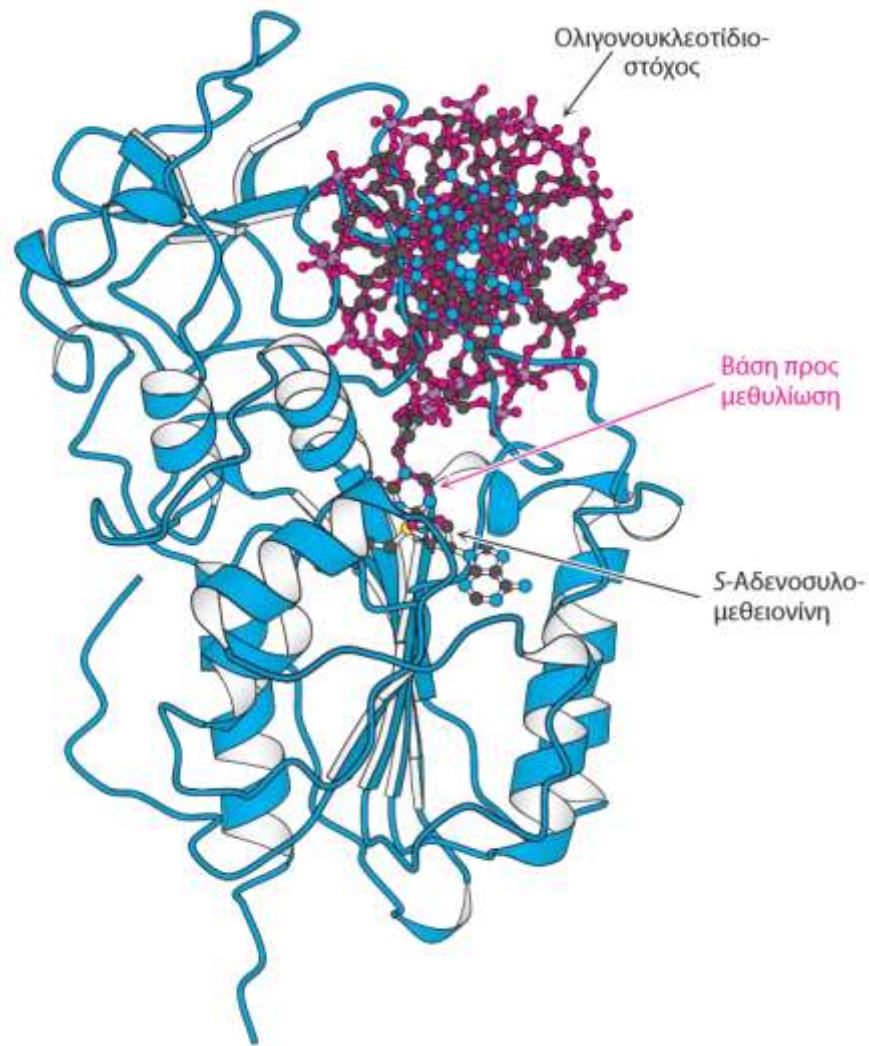
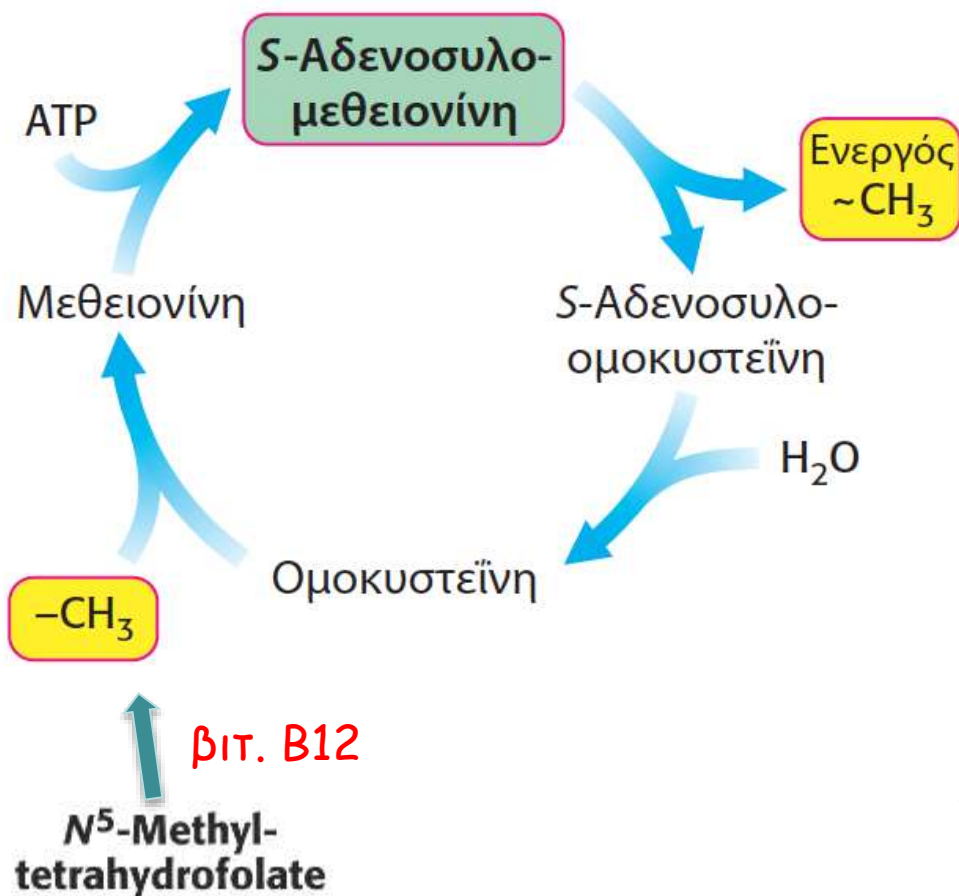


Σε περίπτωση ανεπάρκειας της βιτ. B12, το THF εξαντλείται → Μεγαλοβλαστική αναιμία

Ο κύκλος του ενεργοποιημένου μεθυλίου



Ο κύκλος του ενεργοποιημένου μεθυλίου



Η δομή της μεθυλάσης του DNA

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

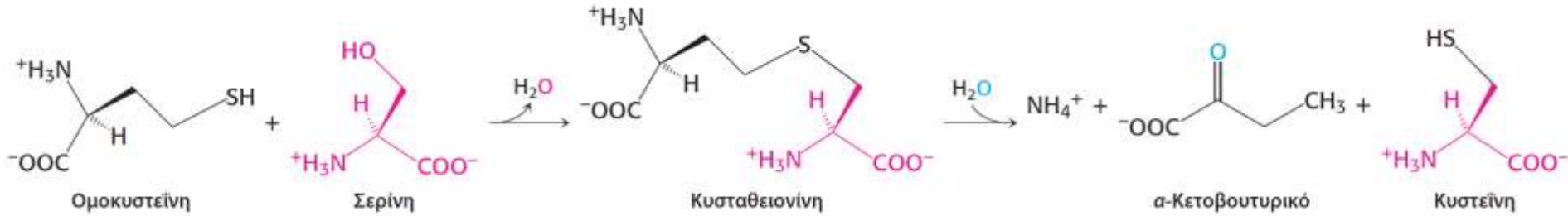
10. Σερίνη + Ομοκυστεΐνη \rightarrow α -κετοβουτυρικό + Κυστεΐνη



Συνθάση κυσταθειονίνης (PLP) Κυσταθειονινάση (PLP)

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΗ-ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

10. Σερίνη + Ομοκυστεΐνη \rightarrow α -κετοβουτυρικό + Κυστεΐνη



Συνθάση κυσταθειονίνης (PLP) Κυσταθειονινάση (PLP)

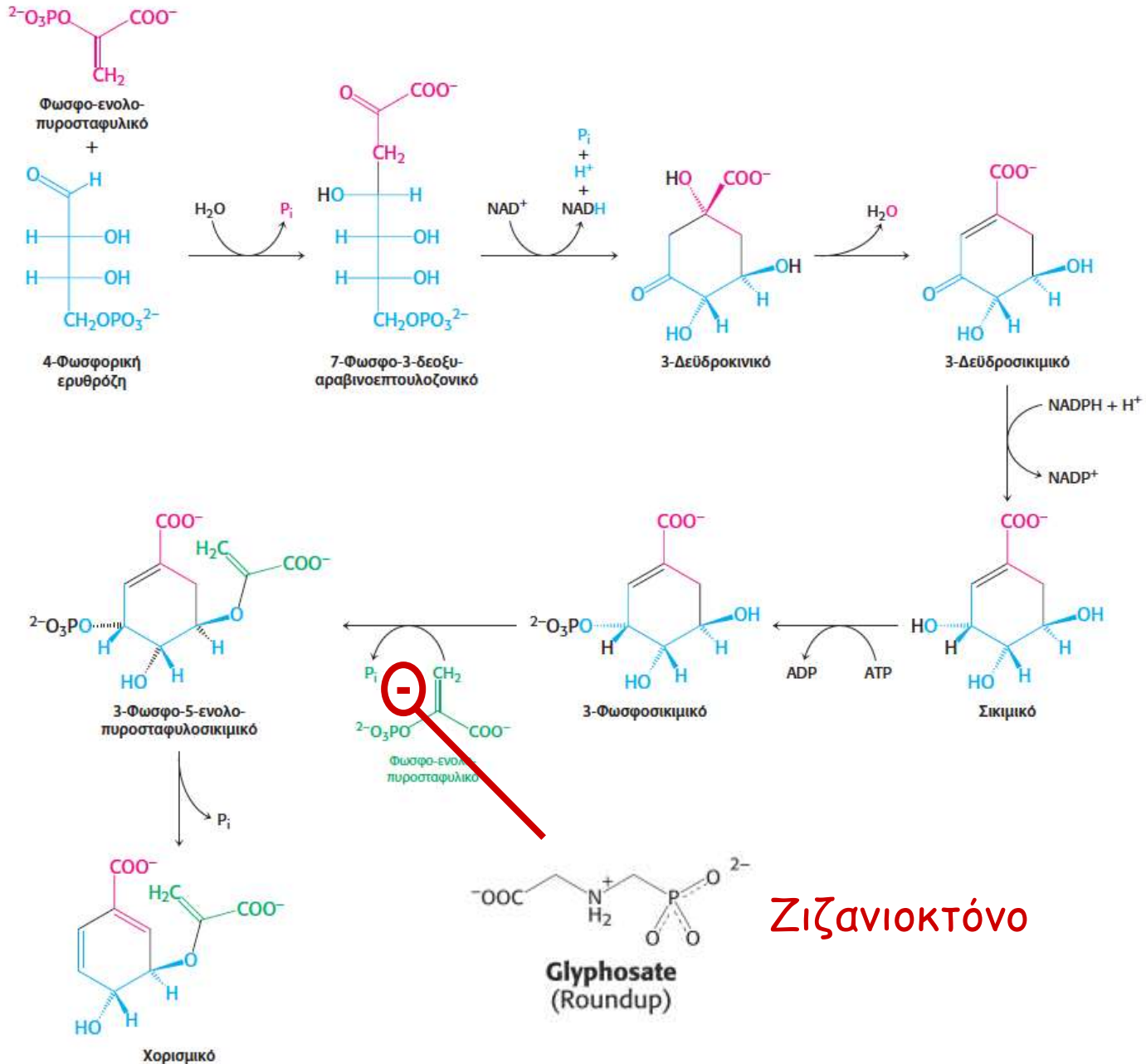
Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης συνδέονται με ασθένειες του καρδιαγγειακού

Άτομα με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στον ορό έχουν μεγάλο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και αρτηριοσκλήρωσης. Συνηθέστερη αιτία της ομοκυστεΐναιμίας είναι μεταλλάξεις στην συνθάση κυσταθειονίνης. Αντιμετωπίζεται μερικά με την παροχή βιταμινών.

Ομοκυστεΐνη $\xrightarrow{B_6 \text{ (PLP)}}$ Κυσταθειονίνη

Ομοκυστεΐνη $\xrightarrow{THF/B_{12}}$ Μεθειονίνη

Σύνθεση απαραίτητων αμινοξέων: Αρωματικά αμινοξέα



Σύνοψη: Αποικοδόμηση Αμινοξέων

Καταβολισμός του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων

Γλυκογενετικά αμινοξέα

Κετογενετικά αμινοξέα

C3: Αλανίνη, σερίνη, κυστεΐνη → πυροσταφυλικό

C4: Ασπαραγινικό, ασπαραγίνη → οξαλοξικό

C5: Arg, Pro, His, Gln → Glu → α-κετογλουταρικό

Met, Ileu, Val → ηλεκτρυλο-CoA

Γενετικές ασθένειες του μεταβολισμού των αμινοξέων

Φαινυλοκετονουρία

Σύνοψη: Βιοσύνθεση Αμινοξέων

Ενσωμάτωση NH_4^+ στα αμινοξέα

Σύνθεση γλουταμινικού και γλουταμίνης

Σύνθεση ανθρακικού σκελετού αμινοξέων

Απαραίτητα (9) και μη απαραίτητα (11) αμινοξέα

Σύνθεση

Αλανίνης, Ασπαραγίνης, Ασπαραγινικού, Αργινίνης, Προλίνης,
Γλουταμίνης, Γλουταμινικού, Σερίνης, Γλυκίνης, Κυστεΐνης, Τυροσίνης

Μεταφορείς μονοανθρακικών ομάδων

Τετραϋδροφολικό

S-Αδενοσυλομεθειονίνη (SAM)

Κύκλος ενεργοποιημένου μεθυλίου

Κλινική σημασία ομοκυστεΐνης

Το παρακάτω αμινοξύ είναι απαραίτητο

A. Λευκίνη,

B. Γλουταμινικό,

Γ. Αλανίνη,

Δ. Προλίνη,

Ε. Ασπαραγίνη

Το παρακάτω αμινοξύ είναι απαραίτητο

- A. Λευκίνη,
- B. Γλουταμινικό,
- Γ. Αλανίνη,
- Δ. Προλίνη,
- Ε. Ασπαραγίνη

Το παρακάτω αμινοξύ είναι απαραίτητο

- A. Λευκίνη,
- B. Γλουταμινικό,
- Γ. Αλανίνη,
- Δ. Προλίνη,
- Ε. Ασπαραγίνη

Η ομοκυστεΐνη

- A. Μετατρέπεται σε σερίνη
- B. Είναι δότης μεθυλίου
- Γ. Είναι καλός διαγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακές νόσους
- Δ. Εμποδίζει τον κύκλο του ενεργοποιημένου μεθυλίου
- Ε. Μετατρέπεται σε μεθειονίνη

Το παρακάτω αμινοξύ είναι απαραίτητο

- A. Λευκίνη,
- B. Γλουταμινικό,
- Γ. Αλανίνη,
- Δ. Προλίνη,
- Ε. Ασπαραγίνη

Η ομοκυστεΐνη

- A. Μετατρέπεται σε σερίνη
- B. Είναι δότης μεθυλίου
- Γ. Είναι καλός διαγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακές νόσους
- Δ. Εμποδίζει τον κύκλο του ενεργοποιημένου μεθυλίου
- E. Μετατρέπεται σε μεθειονίνη