

Βιοσύνθεση αμινοξέων

Καθήλωση αζώτου και ενσωμάτωση αμμωνίας
στα αμινοξέα, βιοσύνθεση απαραίτητων-μη
απαραίτητων αμινοξέων, ρύθμιση
βιοσύνθεσης, παράγωγα αμινοξέων

Απαραίτητη προϋπόθεση στη βιοσύνθεση των αμινοξέων είναι ο σχηματισμός του **σωστού ισομερούς**. Όλα τα αμινοξέα εκτός από τη γλυκίνη είναι χειρόμορφες ενώσεις (ασύμμετρο άτομο άνθρακα).

Αυτό εξασφαλίζεται με τις αντιδράσεις **τρανσαμίνωσης** κατά τις οποίες σχηματίζεται το σωστό ισομερές

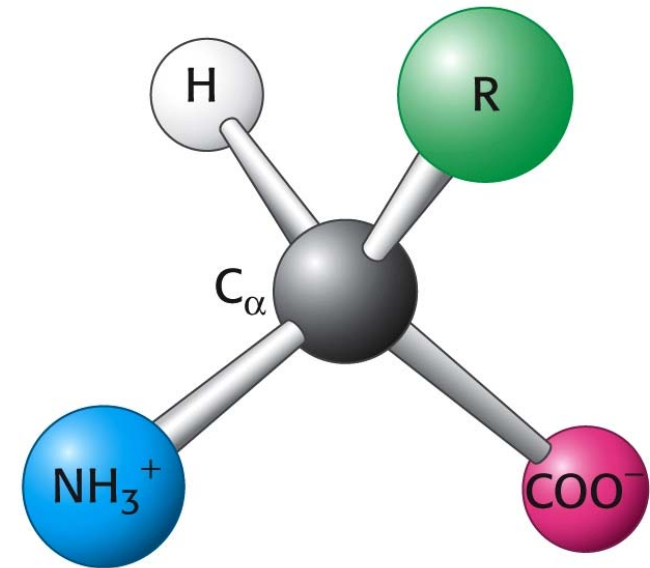
Τα βιοσυνθετικά μονοπάτια υπόκεινται σε λεπτομερή ρύθμιση γεγονός που εξασφαλίζει τα επαρκή επίπεδα των αμινοξέων για τις διάφορες βιοσυνθέσεις

Βιοσύνθεση αμινοξέων

- Το ατμοσφαιρικό άζωτο (N_2) με τη μορφή της αμμωνίας είναι η πηγή του αζώτου για όλα τα αμινοξέα

(καθήλωση αζώτου)

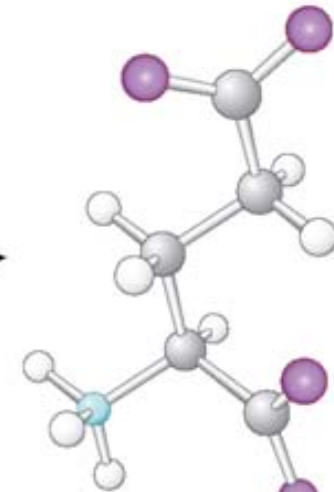
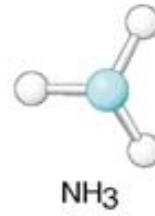
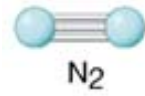
- Προέλευση ανθρακικού σκελετού:
 - Γλυκόλυση
 - Δρόμος φωσφορικών πεντοζών
 - Κύκλος του κιτρικού οξέος



❖ Το άζωτο των αμινοξέων και των νουκλεοτιδίων προέρχεται από το ατμοσφαιρικό άζωτο το οποίο μετατρέπεται σε αμμωνία με μια διαδικασία που καλείται **καθήλωση του αζώτου**.

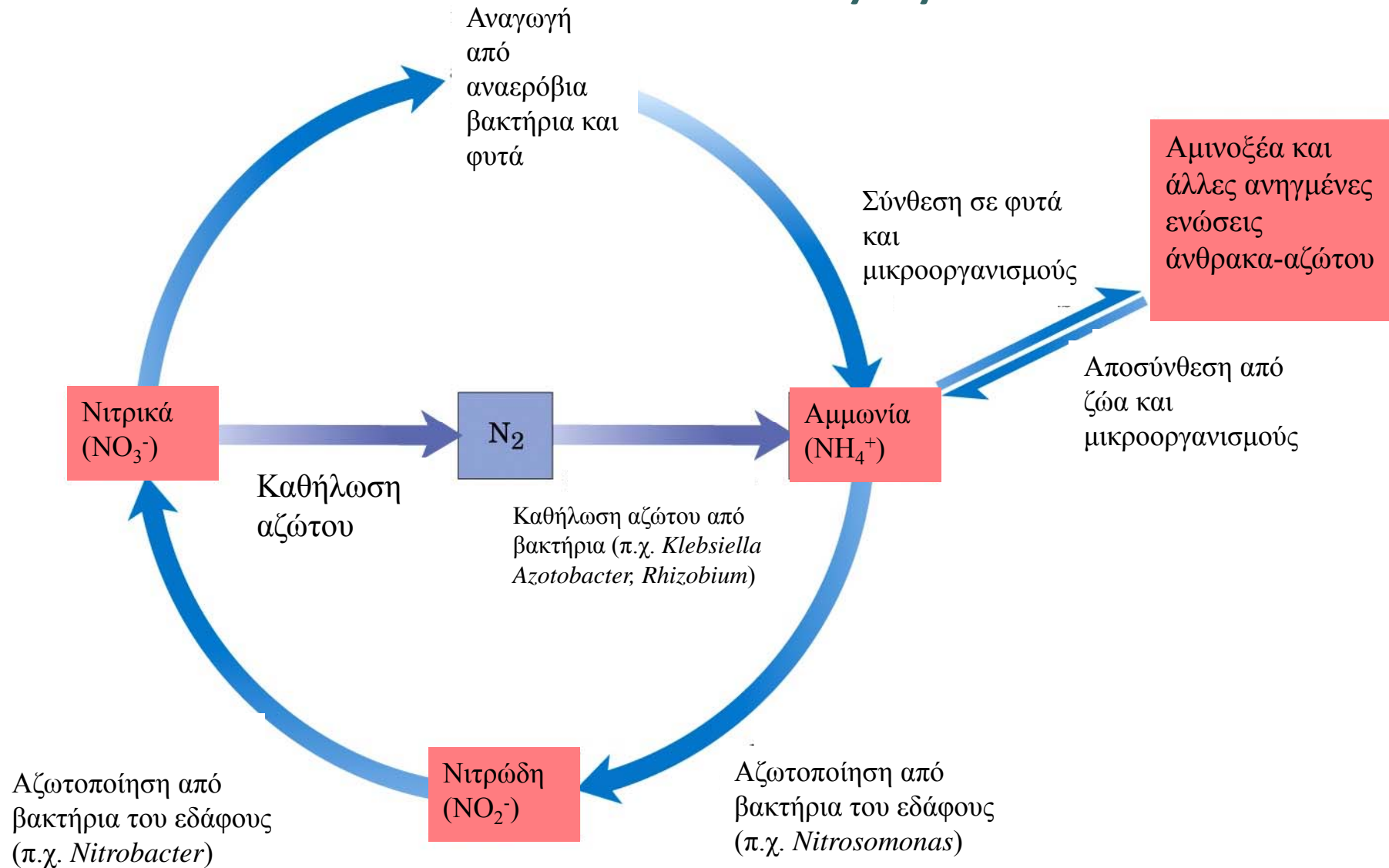
❖ Οι ανώτεροι οργανισμοί δεν είναι ικανοί να πραγματοποιήσουν τη μετατροπή αυτή η οποία πραγματοποιείται από μερικά βακτήρια, κυανοπράσινα φύκη και ορισμένα αρχαία

❖ Κανένας ζωικός οργανισμός δεν είναι ικανός είτε να διενεργήσει καθήλωση αζώτου είτε για αφομοίωση νιτρικών, έτσι εξαρτώνται απόλυτα (μαζί και εμείς) από τα φυτά και τους μικροοργανισμούς για τη σύνθεση αζωτούχων οργανικών ενώσεων, όπως τα αμινοξέα και οι πρωτεΐνες για την πρόσληψη αυτού του βασικού διατροφικού συστατικού!



Γλουταμινικό

Κύκλος αζώτου



Αναγωγή του N₂: **Καθήλωση αζώτου**



Συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί έχουν την ικανότητα αναγωγής του **αδρανούς αζώτου** σε δύο μόρια αμμωνίας

Τα συμβιωτικά βακτήρια *Rhizobium* προσβάλλουν τις ρίζες των ψυχανθών φυτών και σχηματίζουν **ρόζους** (ριζικά φυμάτια) στους οποίους λαμβάνει χώρα η καθήλωση του αζώτου

Η ποσότητα του N_2 που καθηλώνεται από διαζωτροφικούς (που καθηλώνουν άζωτο) μικροοργανισμούς έχει υπολογιστεί σε **10^{11} Kg** ετησίως, δηλαδή περίπου το **60%** του νεοκαθηλωμένου αζώτου στη γη. Οι αστραπές και οι υπεριώδης ακτινοβολία καθηλώνουν ένα άλλο 15% ενώ το υπόλοιπο 25 % καθηλώνεται με βιομηχανικές μεθόδους.

24/2/2015

Δ.Δ. Λεωνίδας





➤ Ο τριπλός δεσμός του αζώτου είναι εξαιρετικά ισχυρός (ενεργειακό περιεχόμενο 225 kcal/mol) και για να διασπαστεί στη βιομηχανία και να μετατραπεί το αέριο άζωτο σε αμμωνία απαιτείται υδρογόνο, καταλύτης σιδήρου, θερμοκρασία 500° C και πίεση 300 ατμοσφαιρών.

➤ Η αντίδραση είναι **θερμοδυναμικά ευνοϊκή** αλλά δύσκολη από κινητικής πλευράς διότι τα ενδιάμεσα που σχηματίζονται είναι ασταθή.

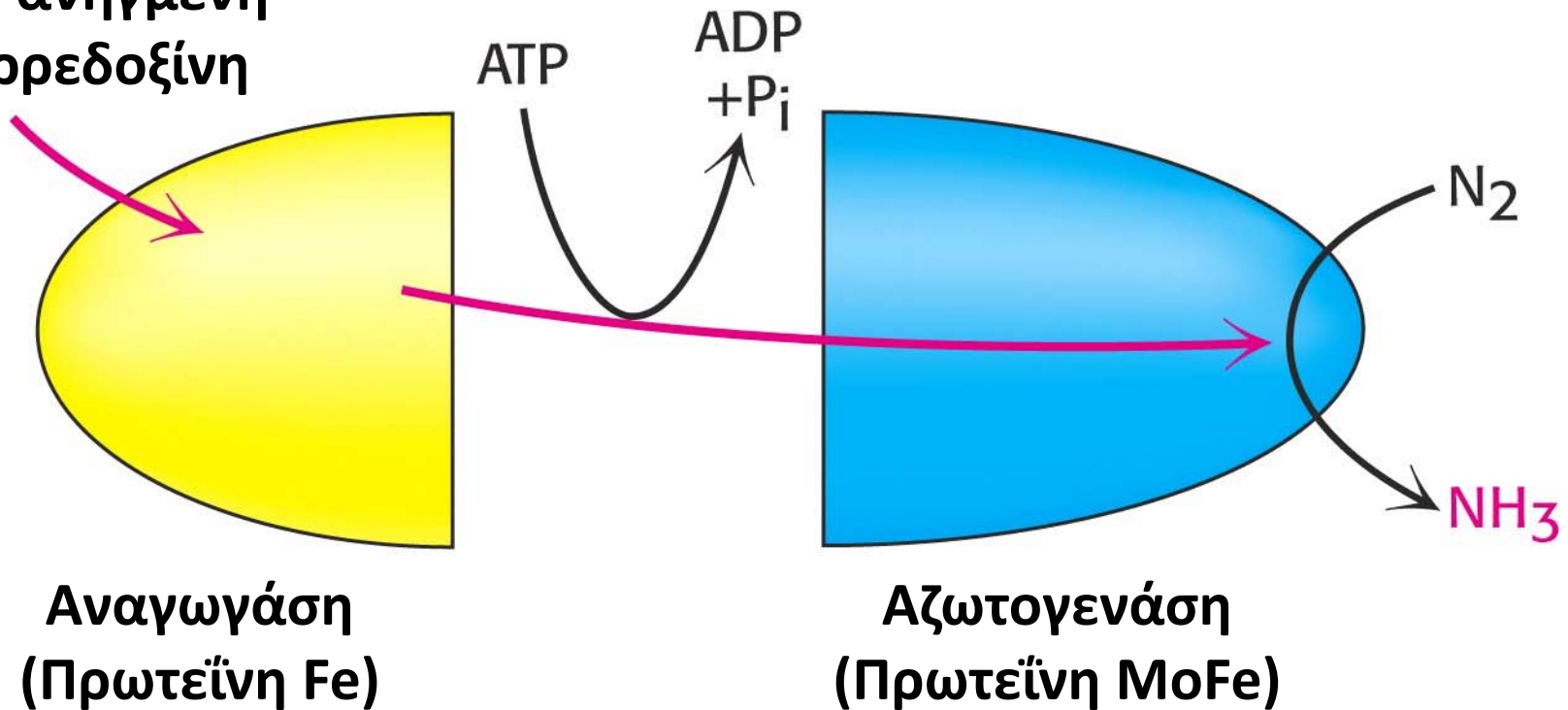
➤ Για να αντιμετωπιστεί το κινητικό πρόβλημα η βιολογική διεργασία καθήλωσης του αζώτου χρειάζεται ένα **ενζυμικό σύμπλεγμα** με πολλαπλά **οξειδοαναγωγικά** κέντρα, το σύμπλεγμα της **αζωτάσης**.

✓Το σύμπλεγμα της **αζωτάσης** αποτελείται από δύο είδη πρωτεϊνικών συστατικών, μια **αναγωγάση** και μια **αζωτογενάση** (αζωτάση).

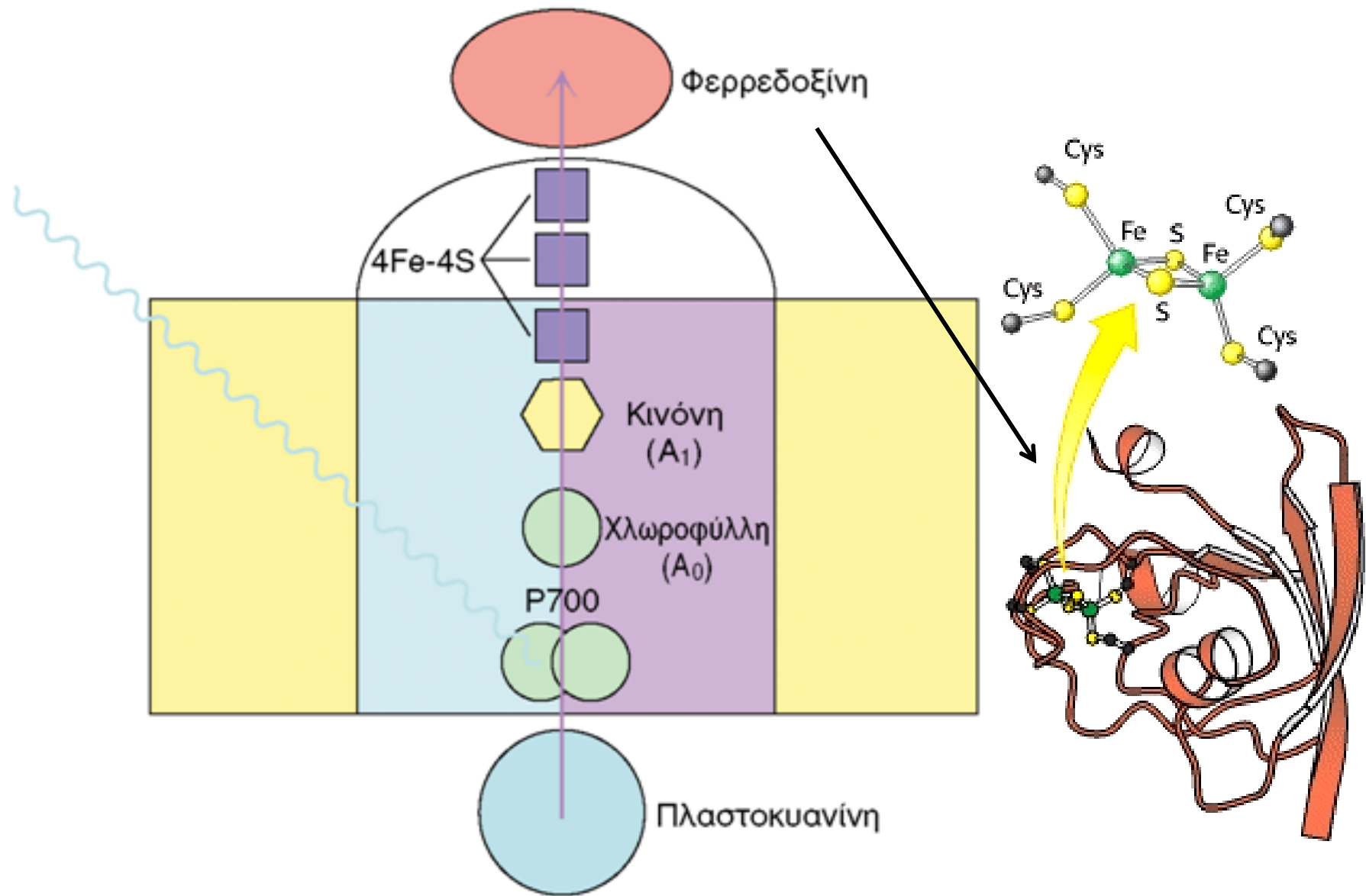
✓Η μεταφορά των ηλεκτρονίων από την αναγωγάση στην αζωτογενάση είναι συζευγμένη με υδρόλυση μορίων ATP

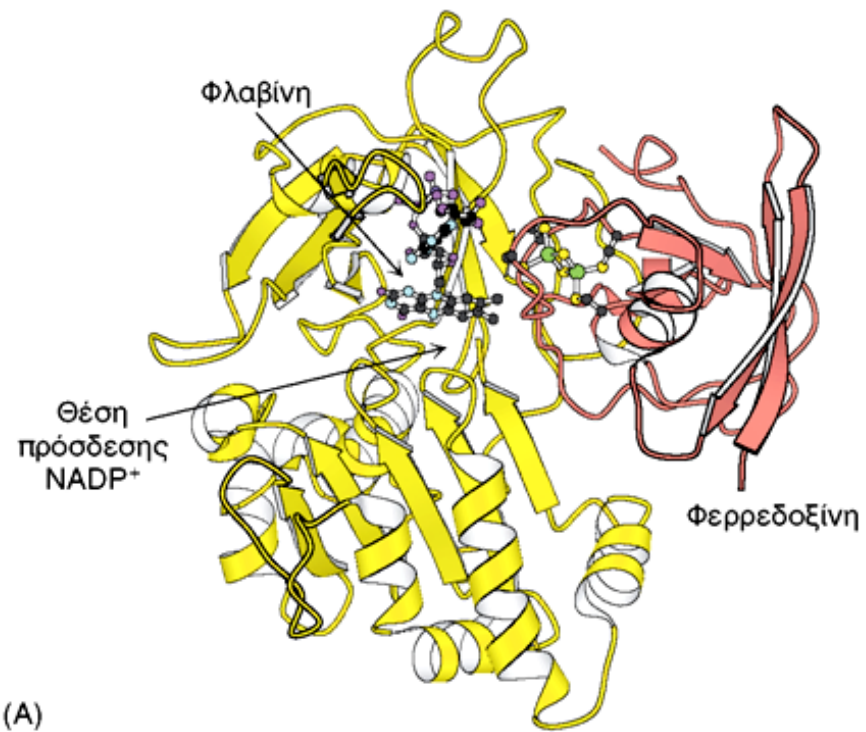
Σχηματικό διάγραμμα του συμπλέγματος της αζωτάσης

Ηλεκτρόνια
από ανηγμένη
φερρεδοξίνη

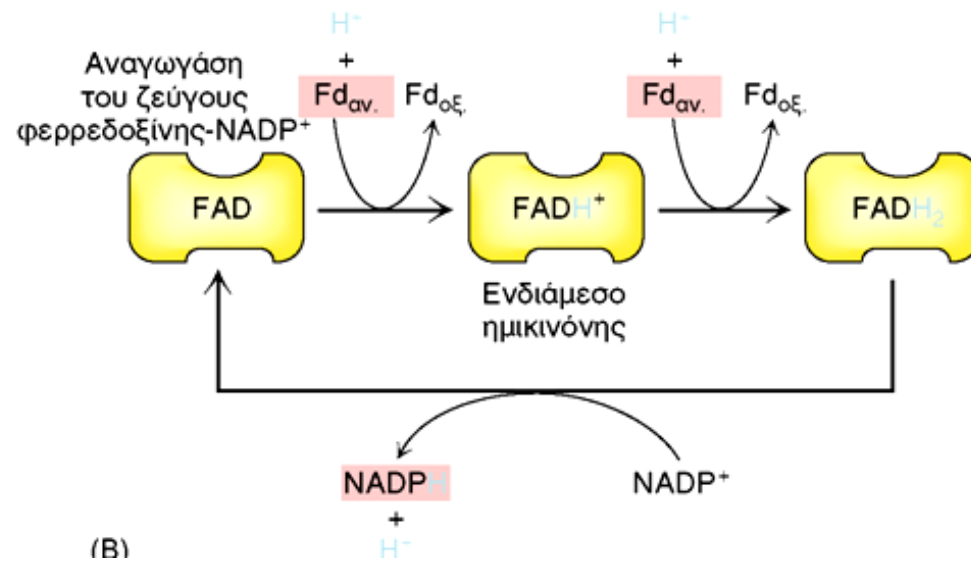


✓ Η αναγωγήση τροφοδοτεί με e^- με υψηλή αναγωγική ισχύ ενώ η αζωτογεννάση χρησιμοποιεί τα ηλεκτρόνια αυτά για να μετατρέψει το άζωτο σε αμμωνία.





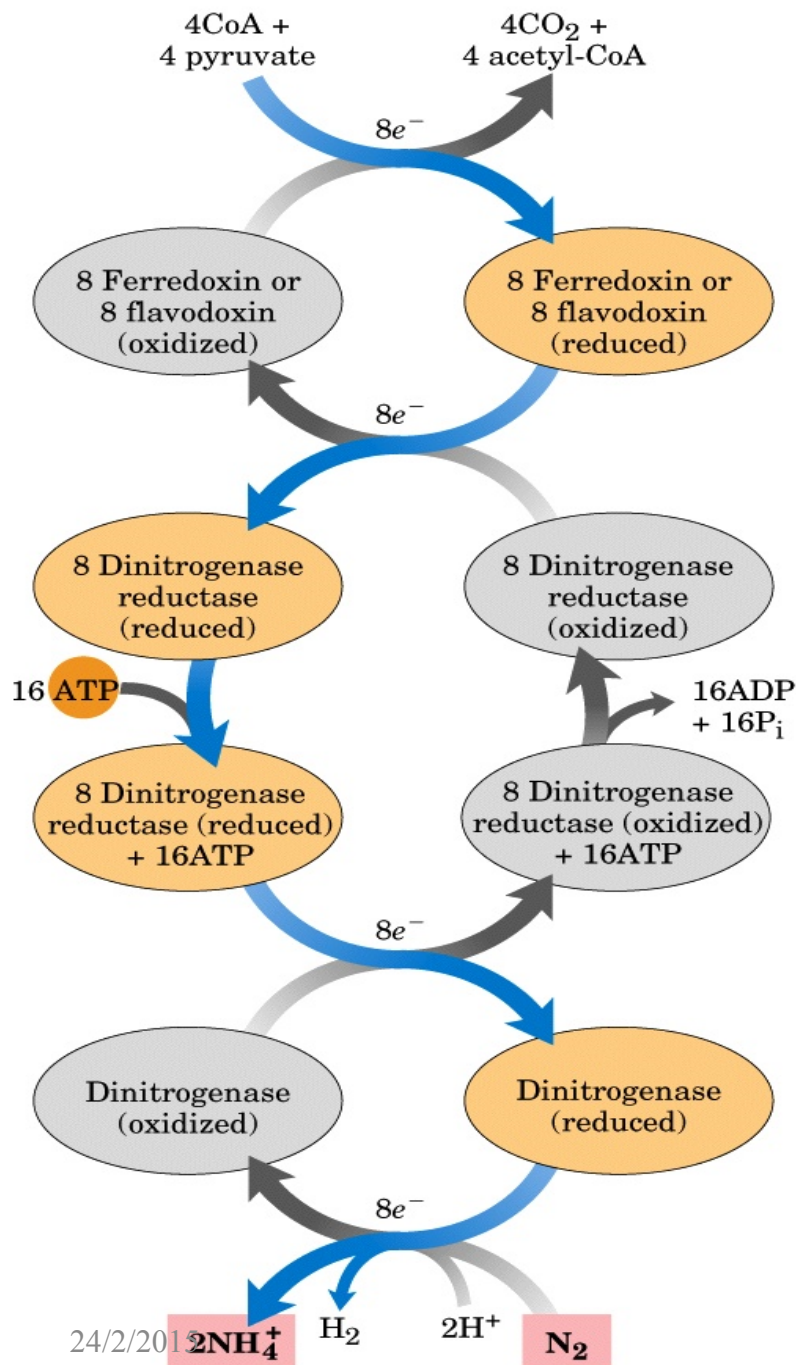
(A)



(B)

24/2/2015

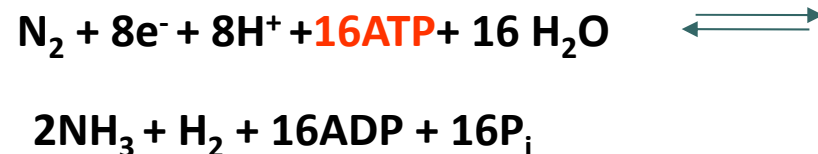
Δ.Δ. Λεωνίδας



Παραγωγή 1mol H_2 για κάθε 2mol NH_3

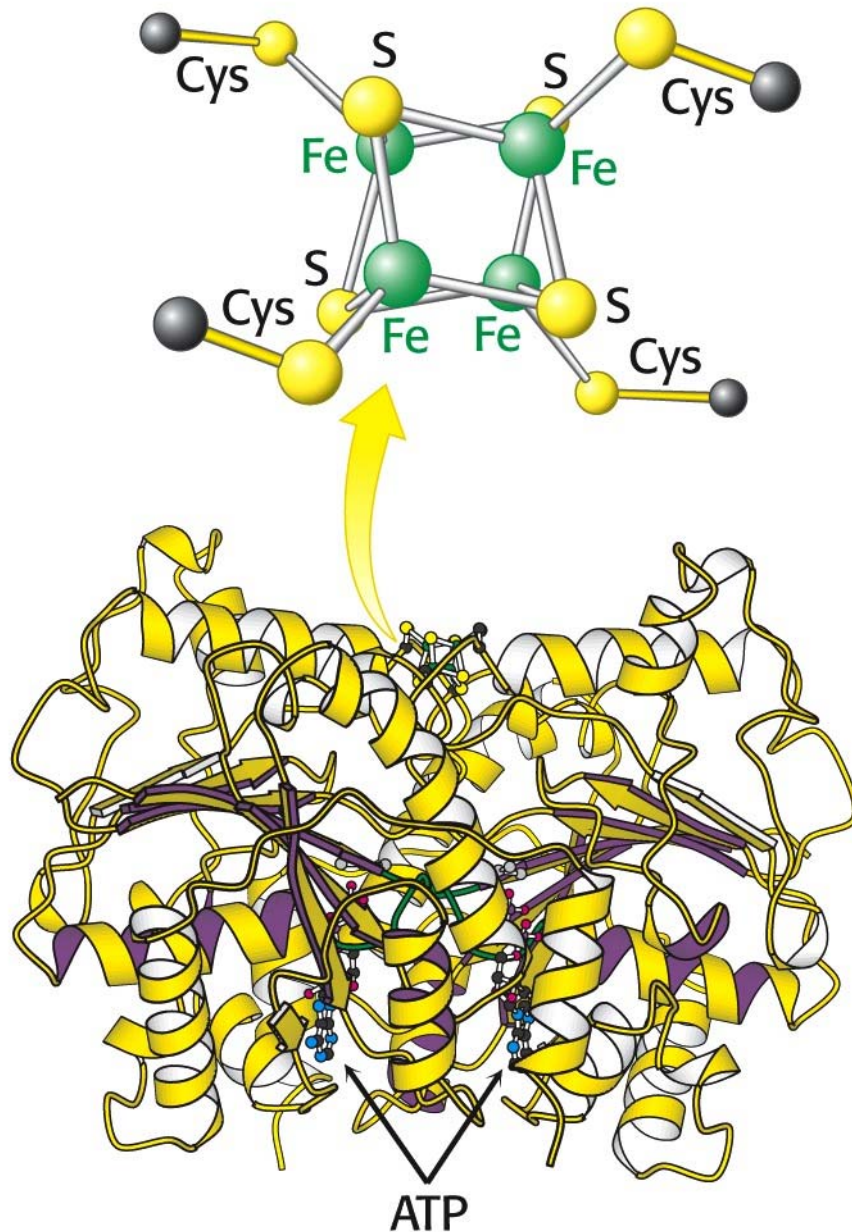


Υδρόλυση **δύο μορίων ATP** για κάθε ηλεκτρόνιο που μεταφέρεται



Τα οκτώ ηλεκτρόνια υψηλού δυναμικού προέρχονται από την ανηγμένη φερρεδοξίνη που δημιουργείται κατά τη φωτοσυνθεση ή από άλλες οξειδωτικές διεργασίες

Πρωτεΐνη Fe



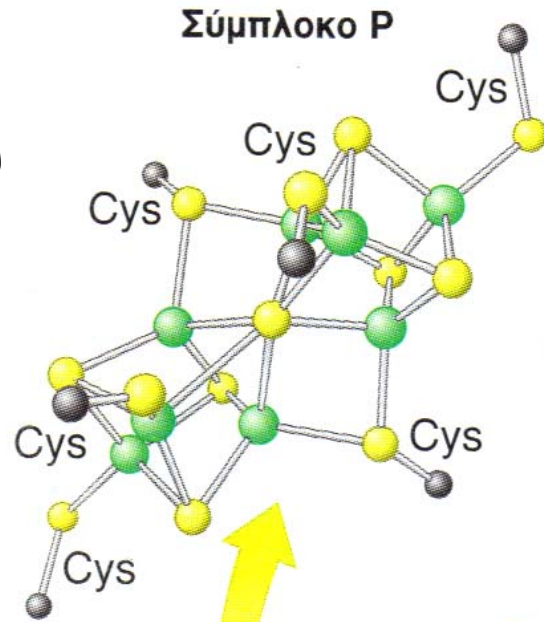
□ Τα συστατικά τόσο της αναγωγάσης όσο και της αζωτογενάσης είναι σιδηροθειοπρωτεΐνες όπου το άτομο σιδήρου προσδένεται με το άτομο θείου μίας κυστεΐνης και με ένα άτομο ανόργανου θείου

□ Η αναγωγάση ή πρωτεΐνη-Fe συγκροτείται από δύο μονομερή (30 kDa) που συνδέονται με ένα σύμπλοκο **4Fe-4S**.

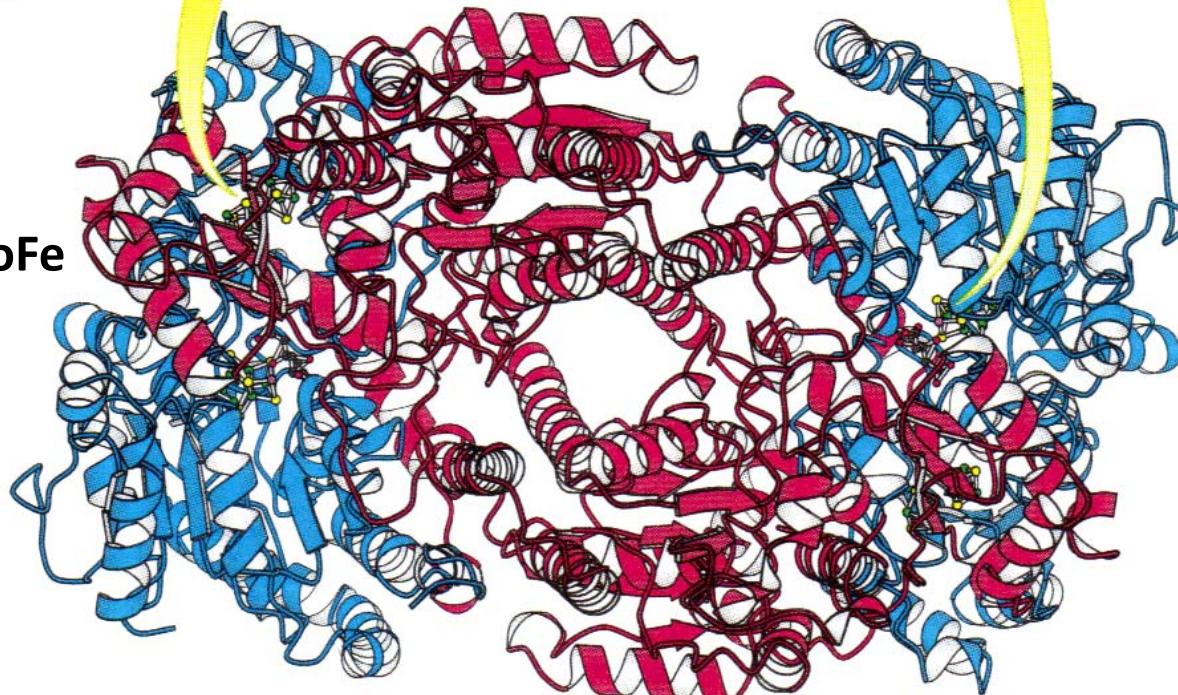
□ Κάθε μονομερές είναι μέλος της οικογένειας NTPρασών με βρόχο P και περιέχει θέση πρόσδεσης ATP

- ❖ Η συνιστώσα της αζωτάσης (240 kDa) είναι ένα τετραμερές $\alpha_2\beta_2$ όπου α και β είναι δομικά παρόμοια. Τα ηλεκτρόνια εισέρχονται στην περιοχές P που εντοπίζονται στη διεπιφάνεια των υπομονάδων α - β .
- ❖ Κάθε περιοχή αποτελείται από 8 άτομα Fe και 7 ιόντα θείου.
- ❖ Οι περιοχές αυτές συνδέονται με την πρωτεΐνη μέσω 6 αμινοξέων κυστεΐνης.
- ❖ Λόγω του ότι περιέχει μολυβδαίνιο, το σύμπλεγμα της αζωτογενάσης καλείται πρωτεΐνη Mo-Fe

8 Fe
7 ιόντα
σουλφιδίου

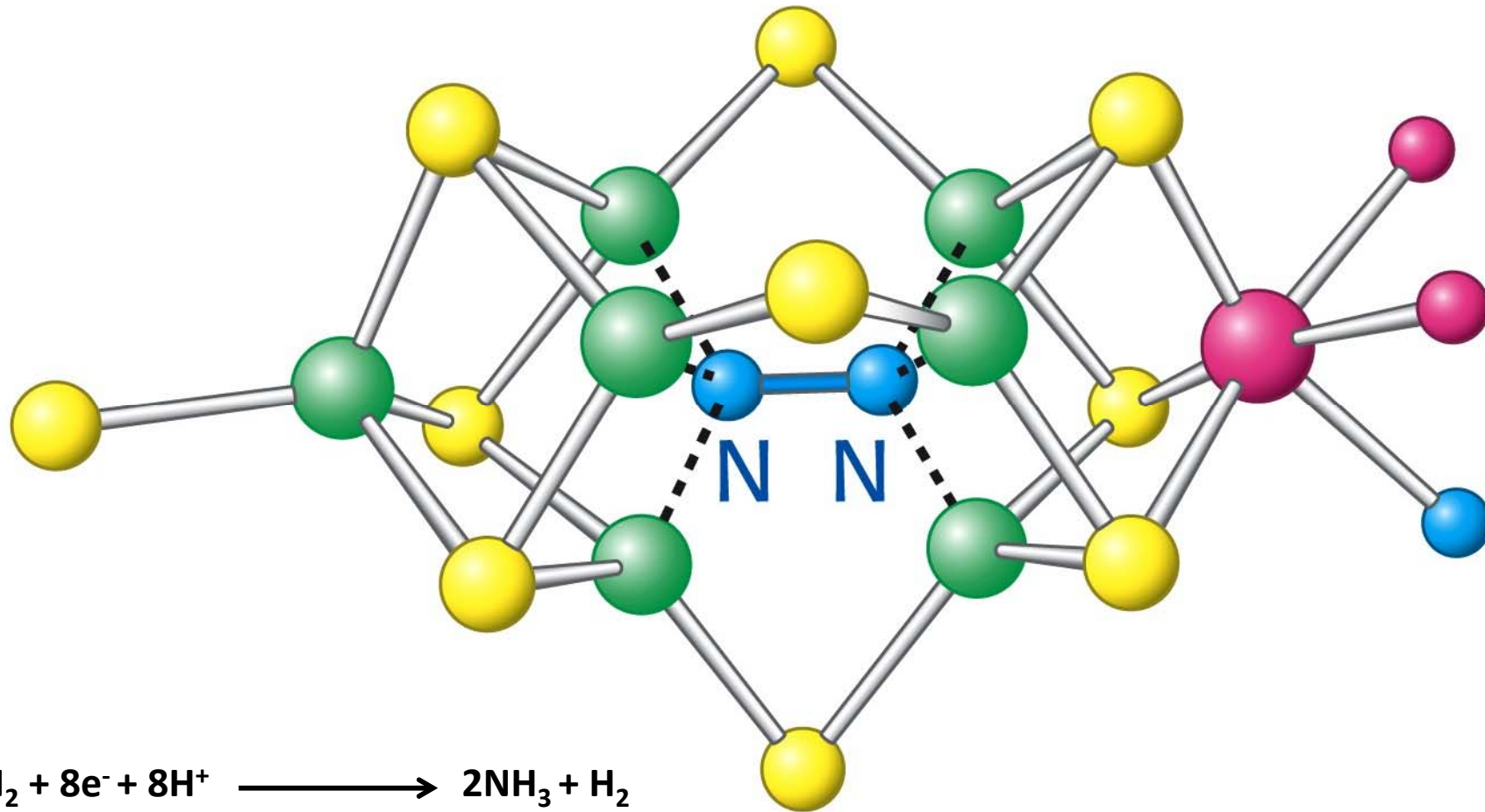


Πρωτεΐνη MoFe



$\alpha_2\beta_2$

ΘΕΣΗ ΑΝΑΓΩΓΗΣ ΑΖΩΤΟΥ : 7 Fe +1 Mo



Η δημιουργία πολλαπλών αλληλεπιδράσεων Fe-N στο σύμπλοκο οδηγεί σε εξασθένιση του τριπλού δεσμού στο άζωτο μειώνοντας με τον τρόπο αυτό το φράγμα ενεργοποίησης για την αναγωγή

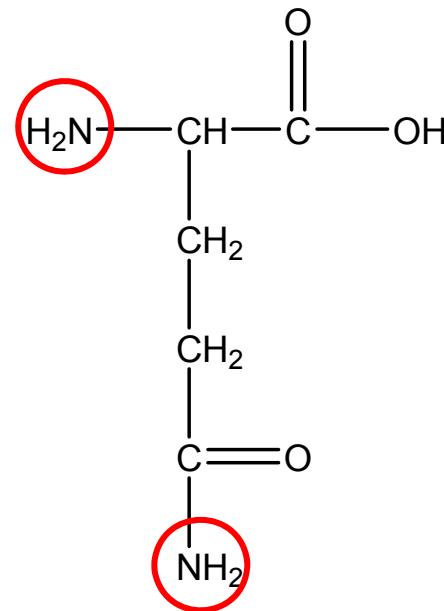
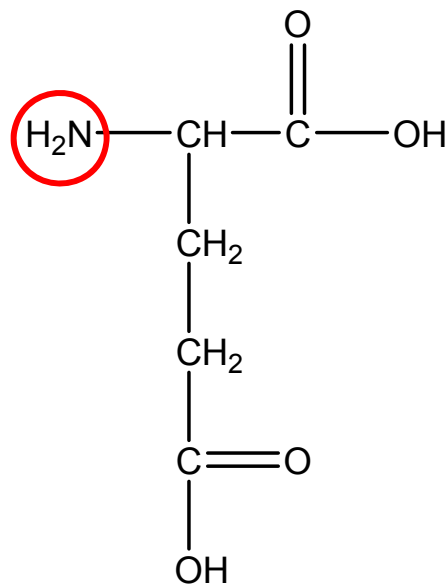
24/2/2015

Δ.Δ. Λεωνίδας

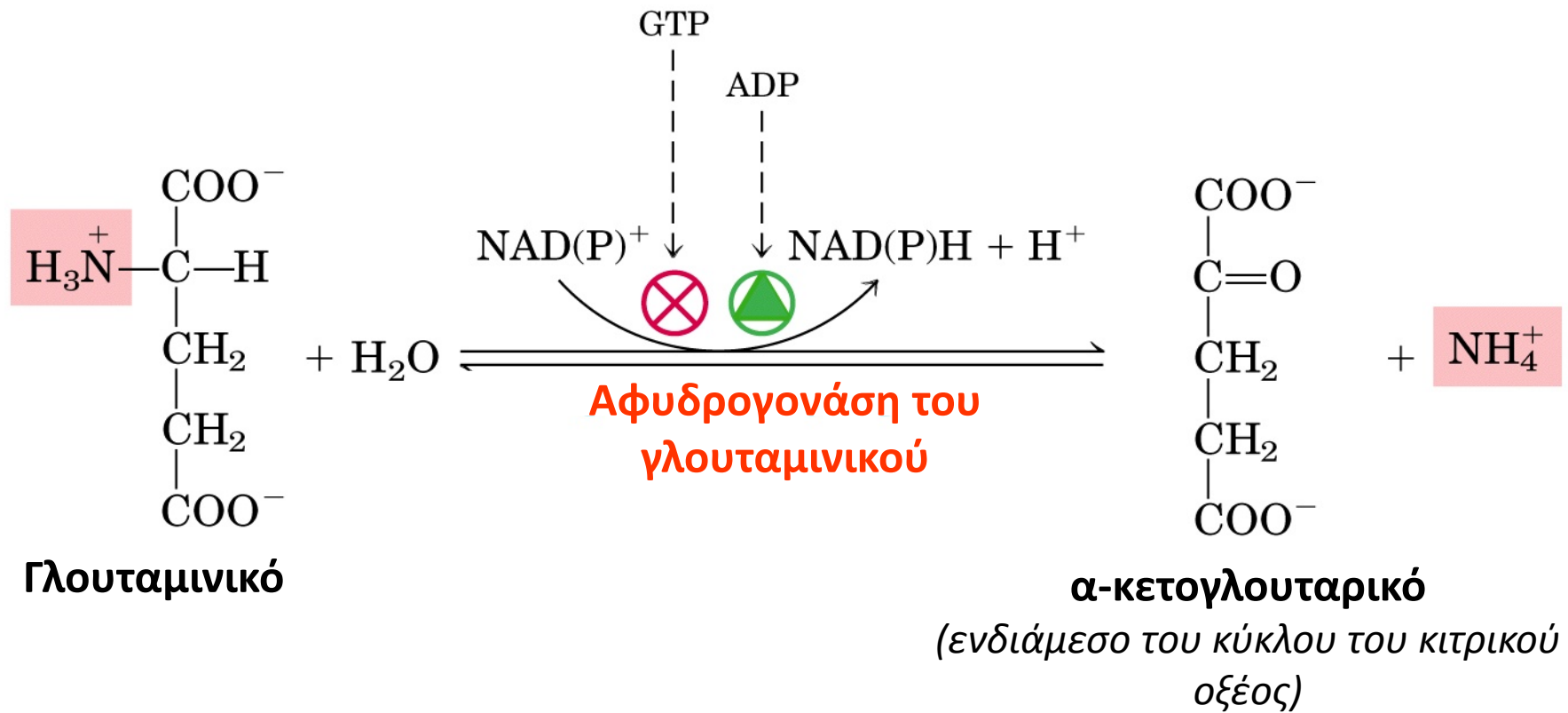
Το NH_4^+ ενσωματώνεται στα αμινοξέα δια μέσου του γλουταμινικού και της γλουταμίνης

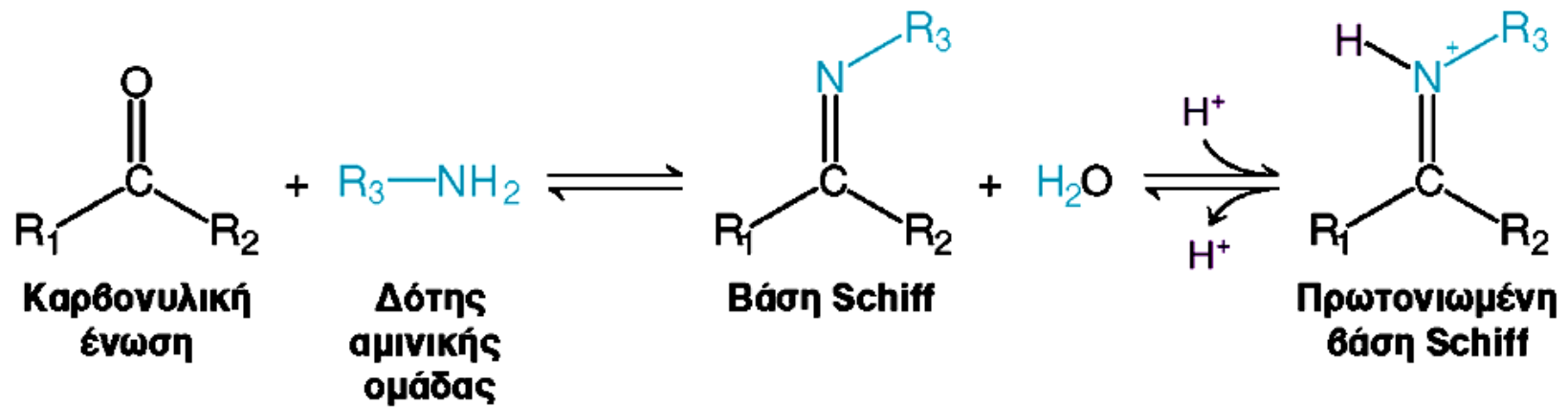
Glu → εισαγωγή α-αμινομάδας (τρανσαμίνωση)

Gln → εισαγωγή αζώτου πλευρικής αλυσίδας

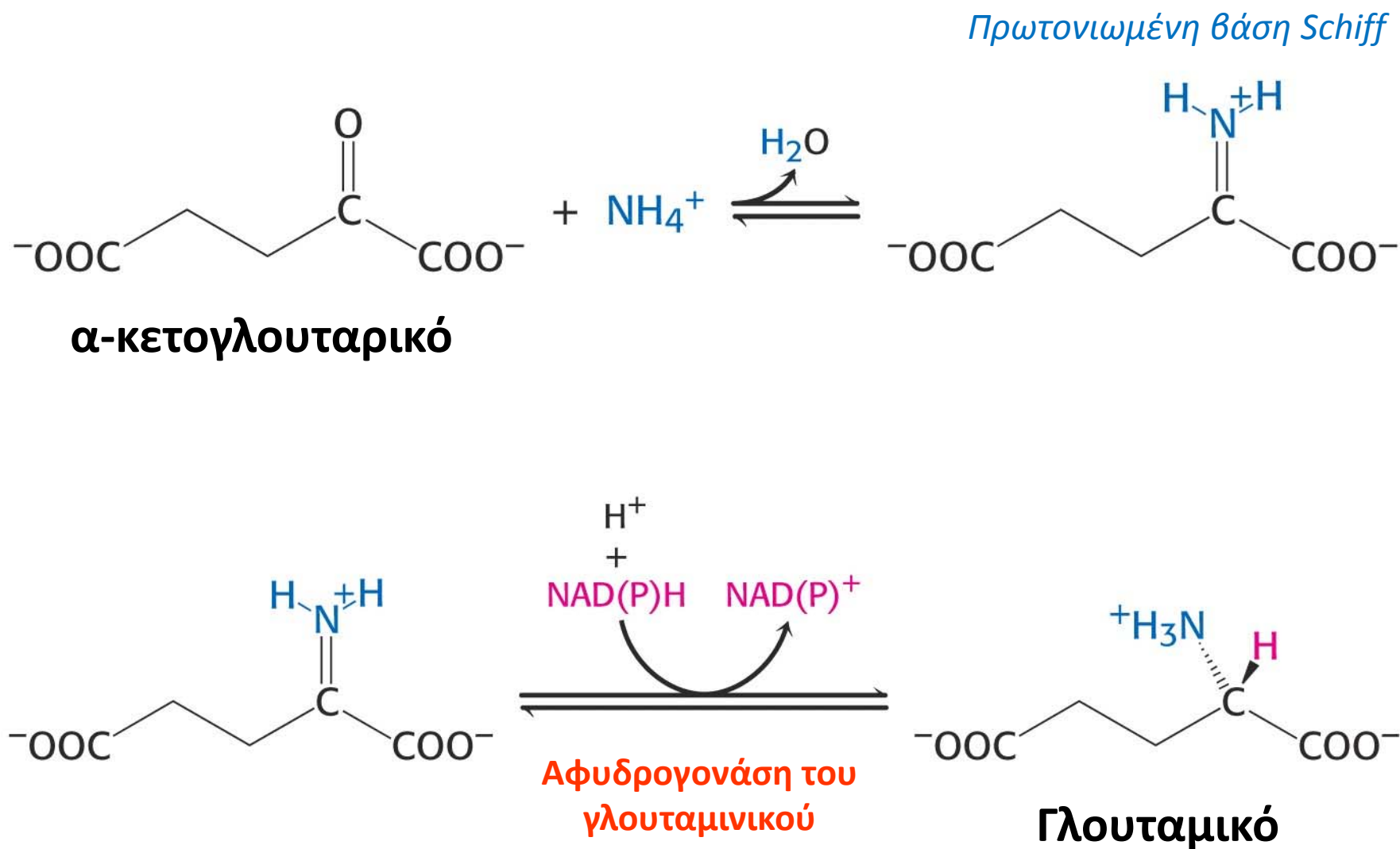


NAD⁺: οξειδωτικό στον καταβολισμό
NADPH: αναγωγικό στη βιοσύνθεση





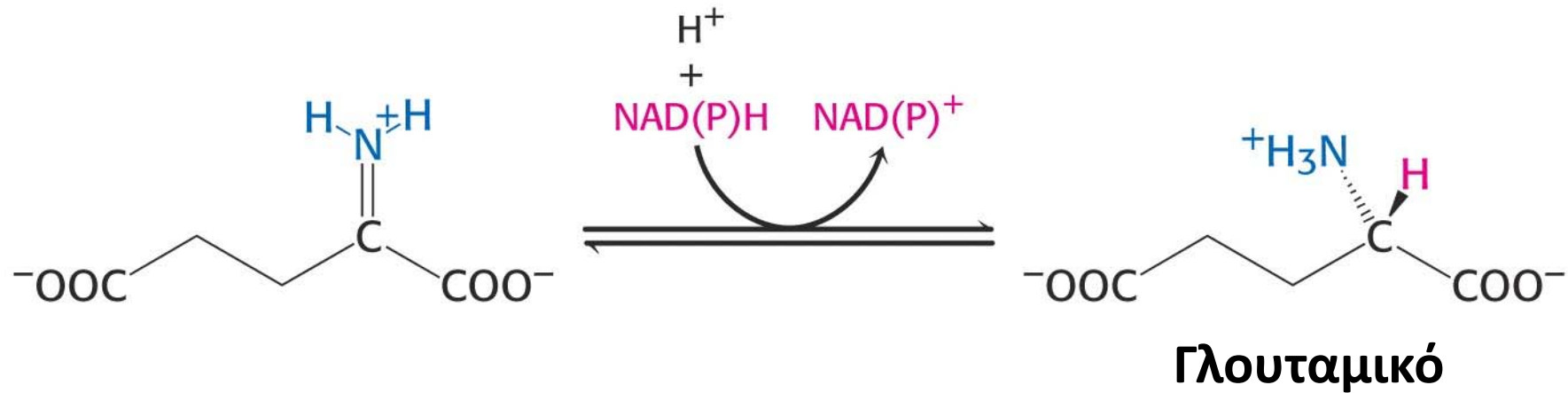
Σχηματισμός γλουταμινικού από α-κετογλουταρικό σε δύο βήματα



Το γλουταμινικό παράγεται από το α-κετογλουταρικό μέσω δημιουργίας βάσης Schiff

24/2/2015

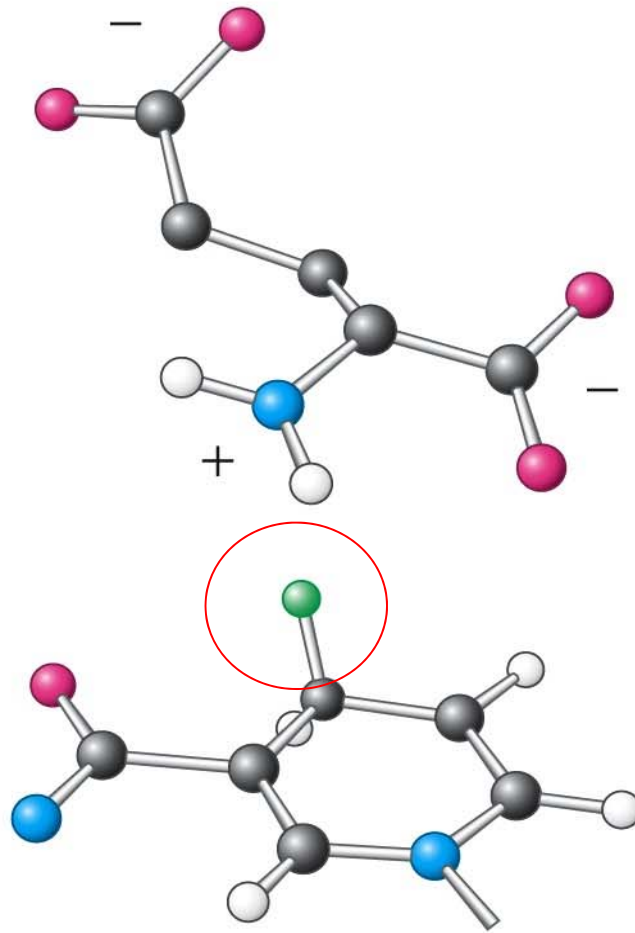
Δ.Δ. Λεωνίδας



Στο ενεργό κέντρο της γλουταμινικής αφυδρογονάσης, η μεταφορά ενός υδριδίου από το NADPH με τον **κατάλληλο προσανατολισμό** στην πρωτονιωμένη βάση Schiff έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή του σωστού **L-διαστερεοϊσομερούς**

ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΟΥ L ΙΣΟΜΕΡΟΥΣ

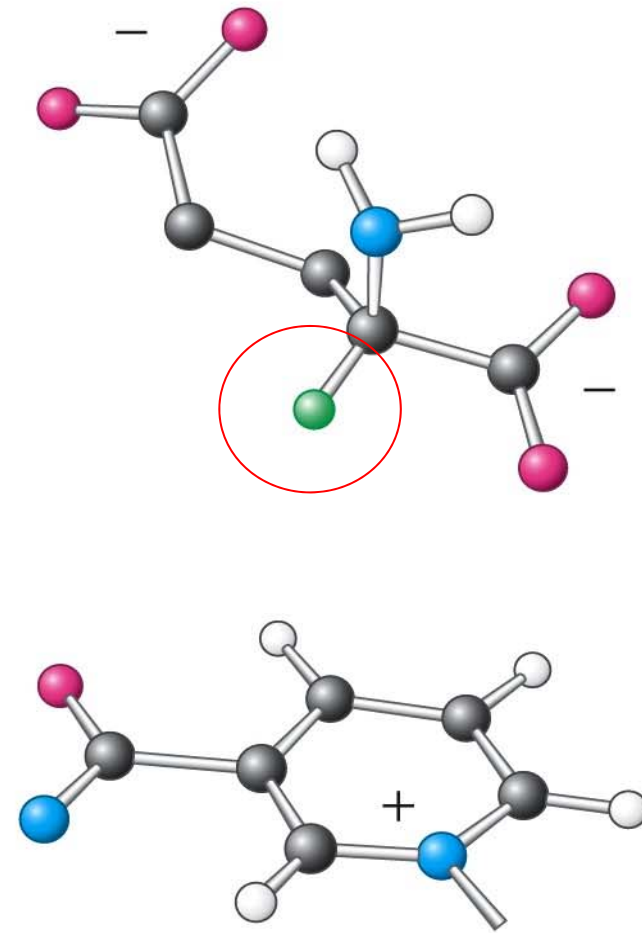
Πρωτονιωμένη βάση Schiff
α-κετογλουταρικού



NAD(P)H

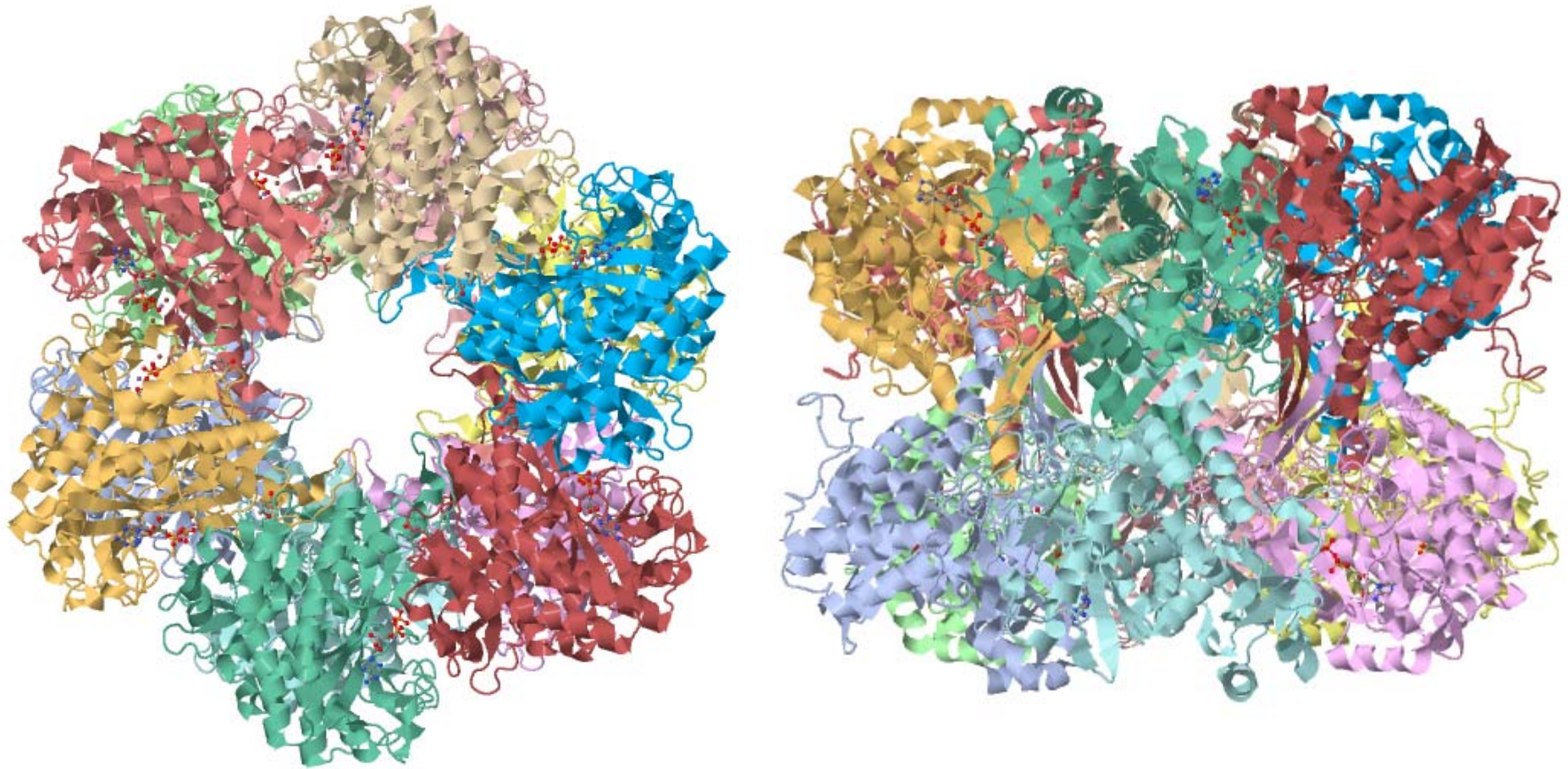


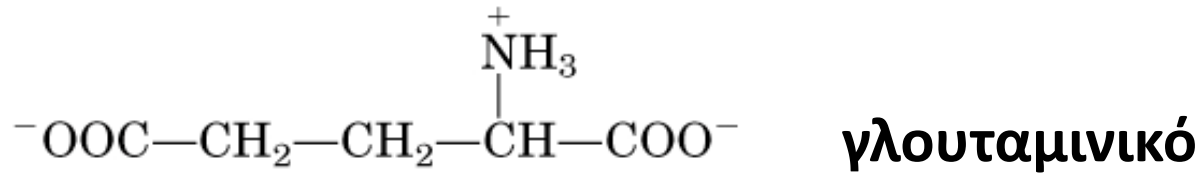
L-Γλουταμικό



NAD(P)⁺

Ένα δεύτερο ιόν αμμωνίου ενσωματώνεται στο γλουταμικό για τον σχηματισμό γλουταμίνης με τη δράση της **συνθετάσης της γλουταμίνης**

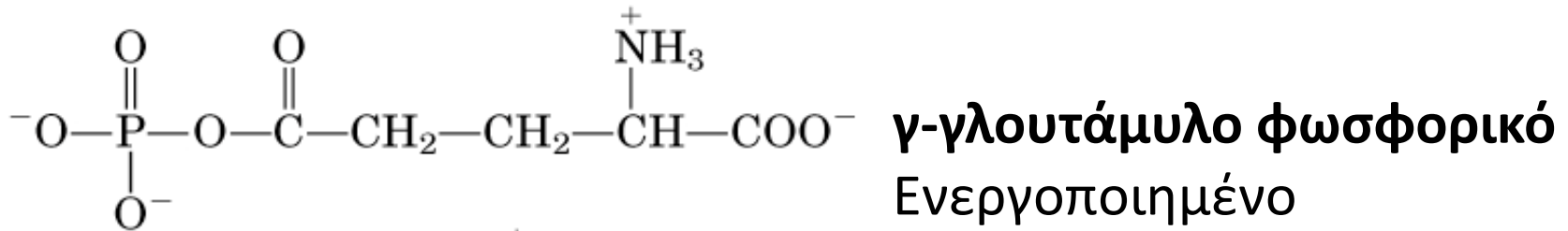




Συνθετάση της
γλουταμίνης

ATP

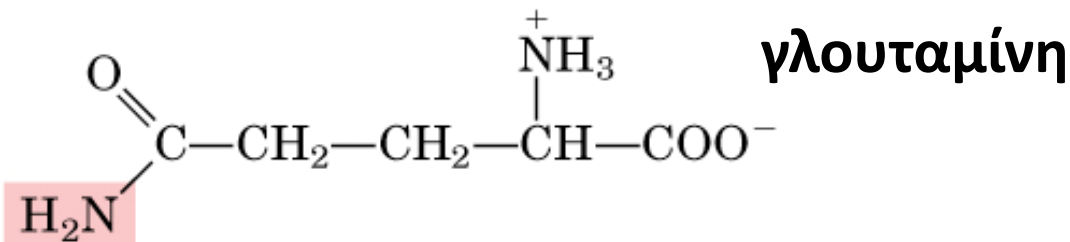
ADP



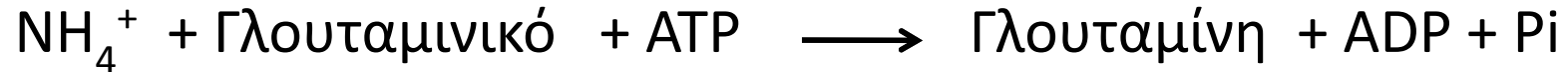
Συνθετάση της
γλουταμίνης

NH_4^{+}

P_i



Ευκαρυωτικοί οργανισμοί



Συνθετάση της Γλουταμίνης

Προκαρυωτικοί οργανισμοί

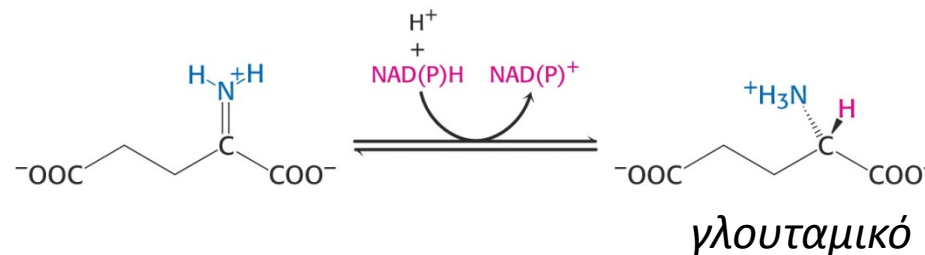
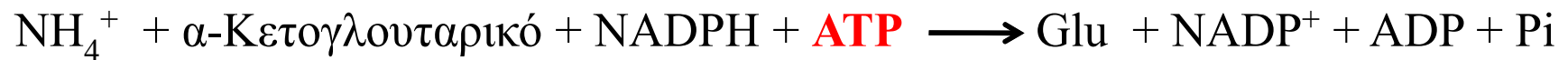


Συνθάση του γλουταμικού

Δεν έχουμε κατανάλωση ATP!!!

Όταν η ποσότητα NH_4^+ είναι περιορισμένη, στους προκαρυωτικούς οργανισμούς το μεγαλύτερο μέρος του γλουταμικού παράγεται με τη διαδοχική δράση της συνθετάσης της γλουταμίνης και της συνθάσης του γλουταμικού

Συνθετάση της Γλουταμίνης + Συνθάση του γλουταμινικού



Η K_m της αφυδρογονάσης του Glu για το NH_4^+ είναι μεγάλη ($\sim 1 \text{ mM}$) και έτσι το ένζυμο αυτό δεν είναι κορεσμένο όταν η ποσότητα του NH_4^+ είναι περιορισμένη. Αντίθετα η συνθετάση της Glu έχει πολύ μεγάλη συγγένεια για το NH_4^+ . Συνεπώς η υδρόλυση της ATP είναι απαραίτητη για τη δέσμευση της αμμωνίας όταν αυτή είναι σπάνια.

Τα αμινοξέα τα οποία πρέπει να περιλαμβάνονται στις τροφές ονομάζονται **απαραίτητα αμινοξέα** ενώ τα άλλα ονομάζονται **μη απαραίτητα**.

□ Ο χαρακτηρισμός **απαραίτητο** και **μη απαραίτητο** αμινοξύ έχει να κάνει με τις **ανάγκες του οργανισμού** κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες.

□ Για παράδειγμα στους ενήλικες ικανή ποσότητα Arg συντίθεται από τον κύκλο της ουρίας. Σε μικρή ηλικία το μονοπάτι αυτό μπορεί να μην παράγει την απαιτούμενη ποσότητα Arg και άρα στην περίπτωση αυτή το αμινοξύ είναι απαραίτητο.

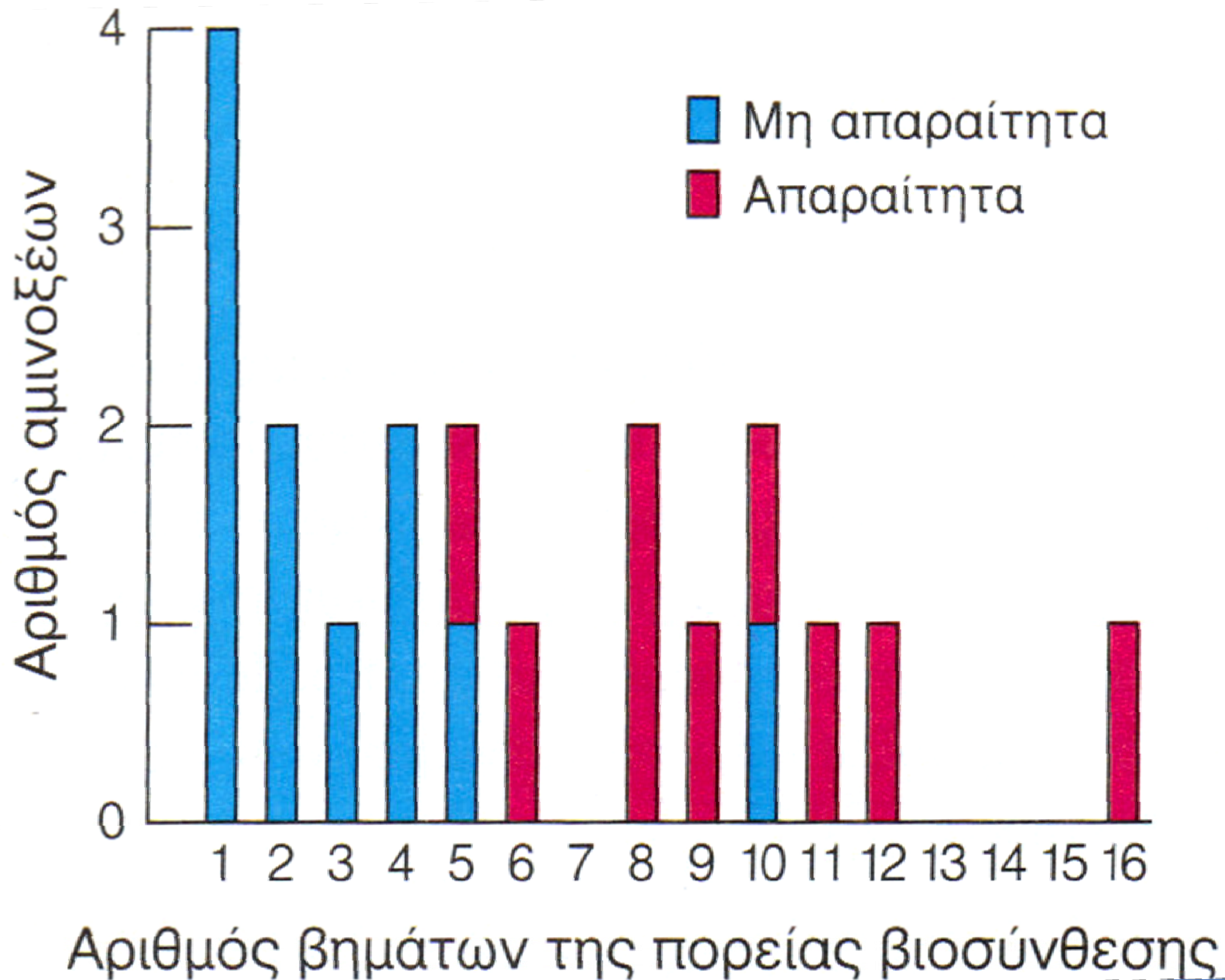
Οι περισσότεροι μικροοργανισμοί όπως η *E. coli* μπορούν να συνθέτουν το σύνολο των αμινοξέων που χρειάζονται ενώ ο άνθρωπος δεν μπορεί να συνθέσει εννέα από αυτά (**απαραίτητα**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 24.1 Βασική ομάδα των
είκοσι αμινοξέων

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

✓ Τα **μη απαραίτητα αμινοξέα** συντίθενται συνήθως με *απλές αντιδράσεις* ενώ η βιοσύνθεση των **απαραίτητων αμινοξέων** απαιτεί πιο *σύνθετα βιοσυνθετικά μονοπάτια*.

✓ Έξαιρέση αποτελεί η Arg η οποία βιοσυντίθεται **de novo σε 10 στάδια**. Στην ουσία όμως βιοσυντίθεται σε 3 στάδια από την ορνιθίνη που είναι ενδιάμεσο του κύκλου της ουρίας



Το ισοζύγιο του αζώτου εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα όλων των απαραίτητων αμινοξέων

Έλλειψη έστω και ενός αμινοξέος έχει σαν αποτέλεσμα **αρνητικό ισοζύγιο αζώτου**. Στην κατάσταση αυτή περισσότερη πρωτεΐνη αποσυντίθεται από ότι παράγεται και συνεπώς περισσότερο άζωτο **απεκρύνεται** από ότι **προσλαμβάνεται**.

ΤΑ ΑΜΙΝΟΞΕΑ ΦΤΙΑΧΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΤΟΥ ΚΙΤΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΤΟΥ ΔΡΟΜΟΥ ΤΩΝ ΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ ΠΕΝΤΟΖΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΜΗ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

24/2/2015

Δ.Δ. Λεωνίδας

Ομαδοποίηση αμινοξέων ανάλογα με το μεταβολικό πρόδρομο

α-κετογλουταρικό	Πυροσταφιλικό
Glu	Ala
Gln	Val ¹
Pro	Leu ¹
Arg ²	Φωσφοενολ-πυροσταφιλικό και 4-φωσφορική ερυθρόζη
3-φωσφογλυκερινικό	Trp ³
Ser	Phe ¹
Gly	Tyr ¹
Cys	5-φωσφορική ριβόζη
Οξαλοξικό	His ¹
Asp	
Asn	
Met ¹	
Thr ¹	
Lys ¹	
Leu	

¹ Απαραίτητα σε νεογνά

² Απαραίτητα αμινοξέα

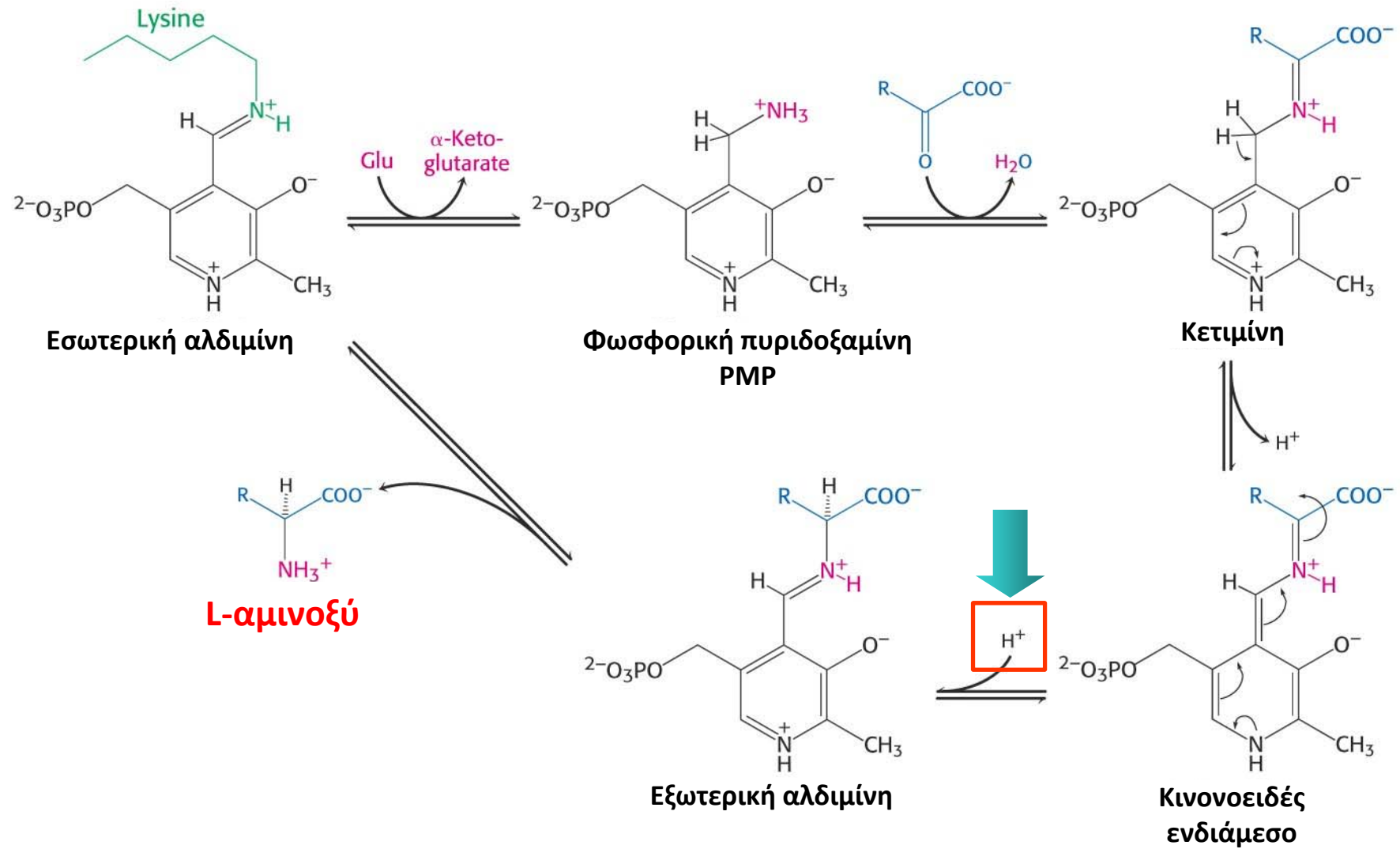
³ Παράγεται από Phe στα θηλαστικά

Τρία α-κετοξέα (α-κετογλουταρικό, οξαλοξικό, πυροσταφιλικό) μπορούν να μετατραπούν σε αμινοξέα με την προσθήκη μίας μόνο αμινικής ομάδας με τη βοήθεια τρανσαμινάσων (PLP).

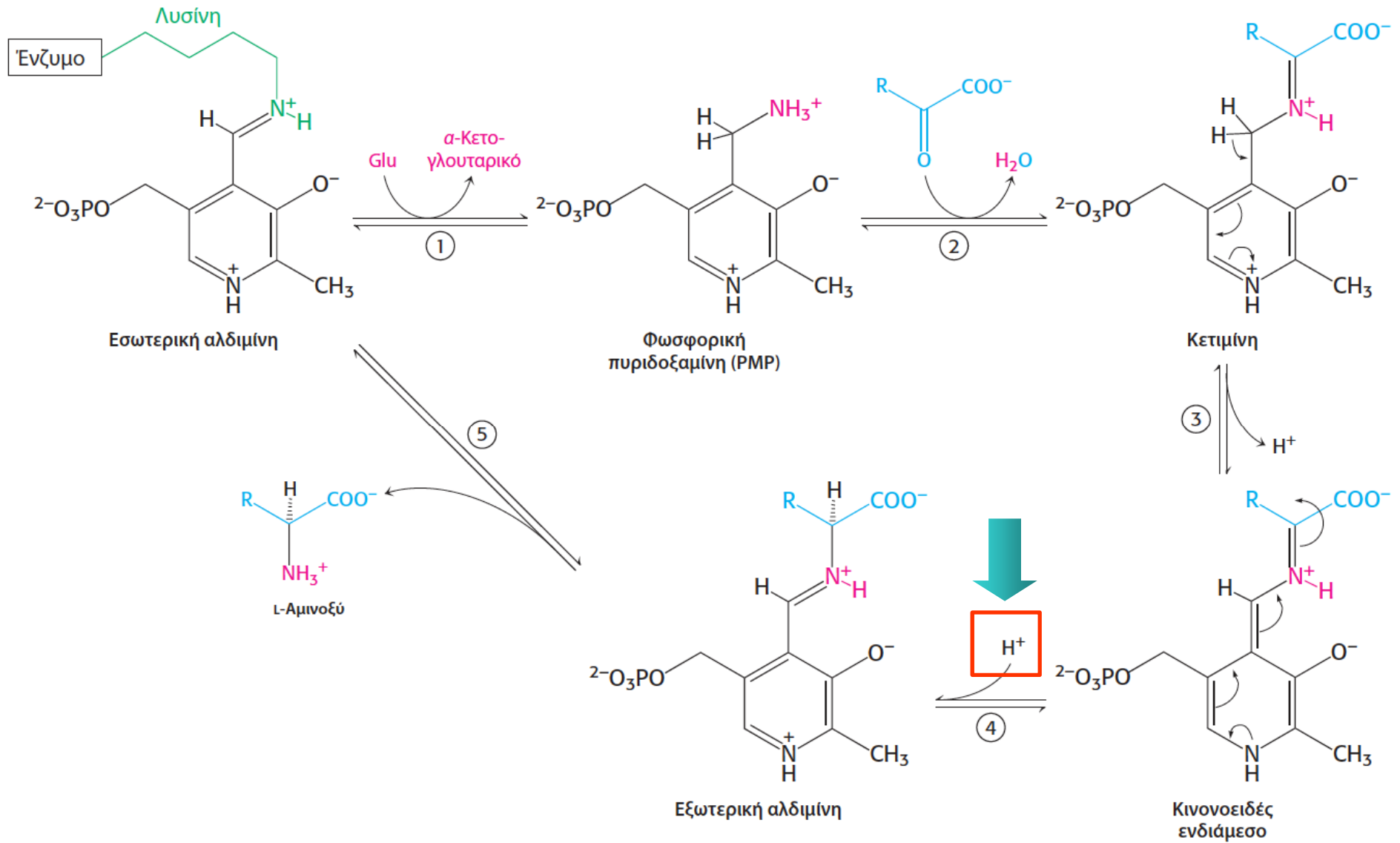
Οξαλοξικό + γλουταμικό \rightleftharpoons ασπαρτικό + α-κετογλουταρικό

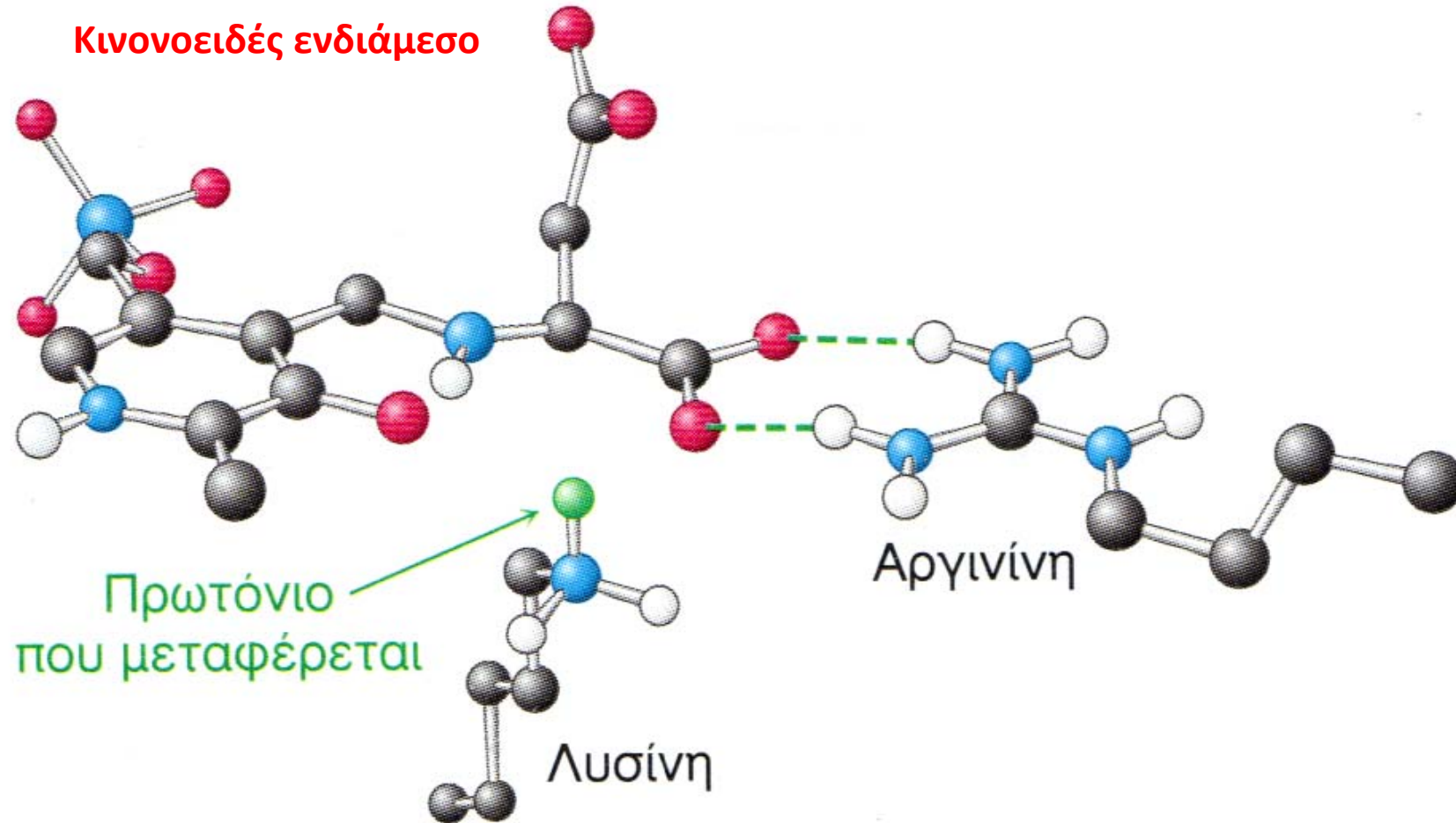
Πυροσταφιλικό + γλουταμικό \rightleftharpoons αλανίνη + α-κετογλουταρικό

Βιοσύνθεση αμινοξέος με τρανσαμίνωση (δράση της PLP)



Βιοσύνθεση αμινοξέος με τρανσαμίνωση (δράση της PLP)



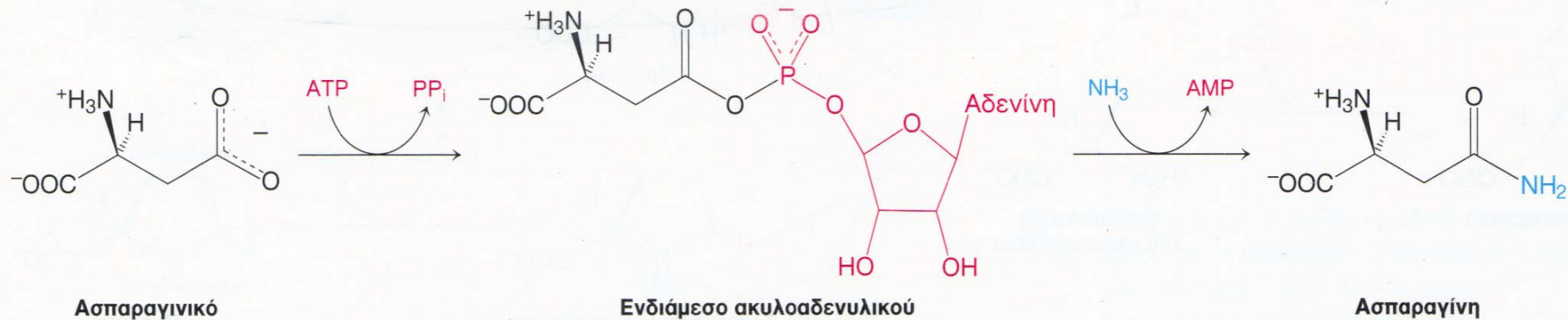
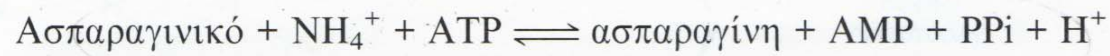


Η στεreoχημεία στην τρανσαμίνωση (L ή D αμινοξύ) καθορίζεται από τη διάταξη για τη μεταφορά του πρωτονίου στον α άνθρακα από τη λυσίνη του ενζύμου

24/2/2015

Δ.Δ. Λεωνίδας

Η χειρομορφία των αμινοξέων που σχηματίζονται καθορίζεται από την κατεύθυνση από την οποία το πρωτόνιο προστίθεται στην κινουειδή μορφή (ενδιάμεσο στην αντίδραση τρανσαμίνωσης)



Για το σχηματισμό ασπαραγίνης από ασπαρτικό χρειάζεται ένα αδενυλιωμένο ενδιάμεσο.

Στα θηλαστικά, ο δότης αζώτου για την ασπαραγίνη είναι η γλουταμίνη ενώ στα βακτήρια η αμμωνία.

Η αμμωνία παράγεται από την υδρόλυση της πλευρικής αλυσίδας της γλουταμίνης και μεταφέρεται κατευθείαν στο ενεργοποιημένο ασπαρατικό που είναι δεσμευμένο στο ενεργό κέντρο.

Τα κύτταρα δεν εκτίθενται σε NH_4^+ το οποίο σε αυξημένα επίπεδα είναι τοξικό.

Η χρήση της υδρόλυσης της γλουταμίνης ως ενός μηχανισμού παραγωγής αμμωνίας για χρήση μέσα στο ίδιο ένζυμο είναι ένα κοινό μοτίβο σε όλες τις βιοσυνθετικές πορείες.

α-κετογλουταρικό

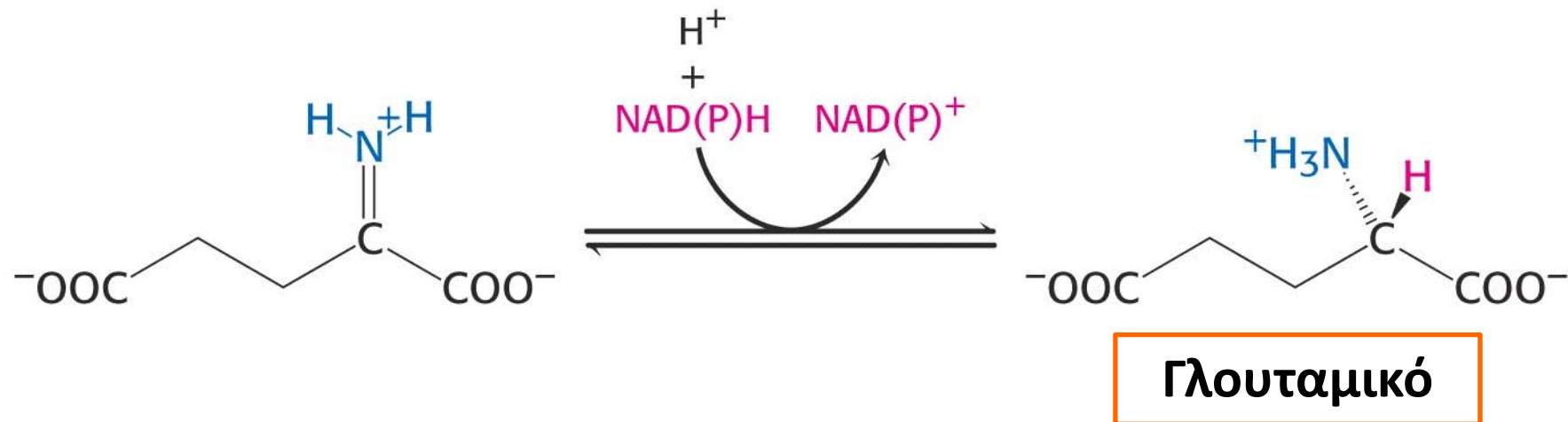
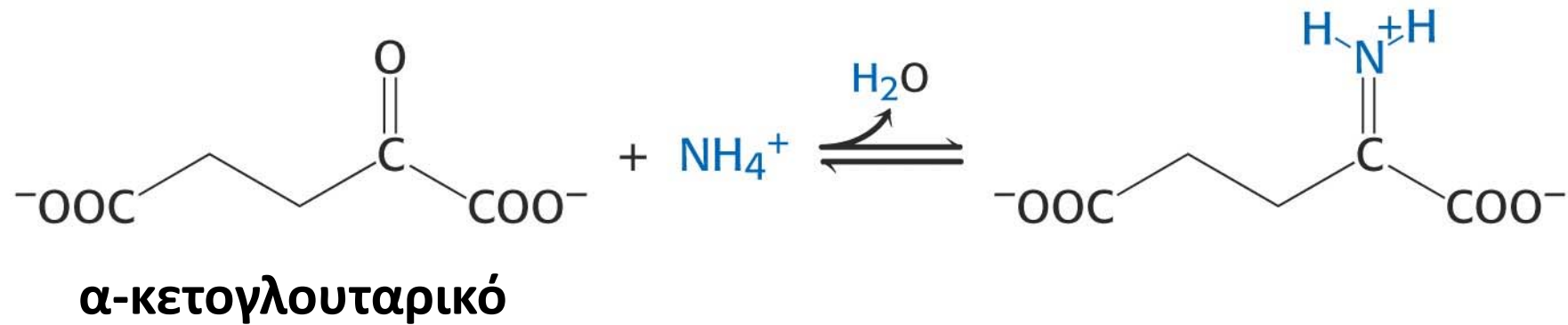


Γλουταμικό

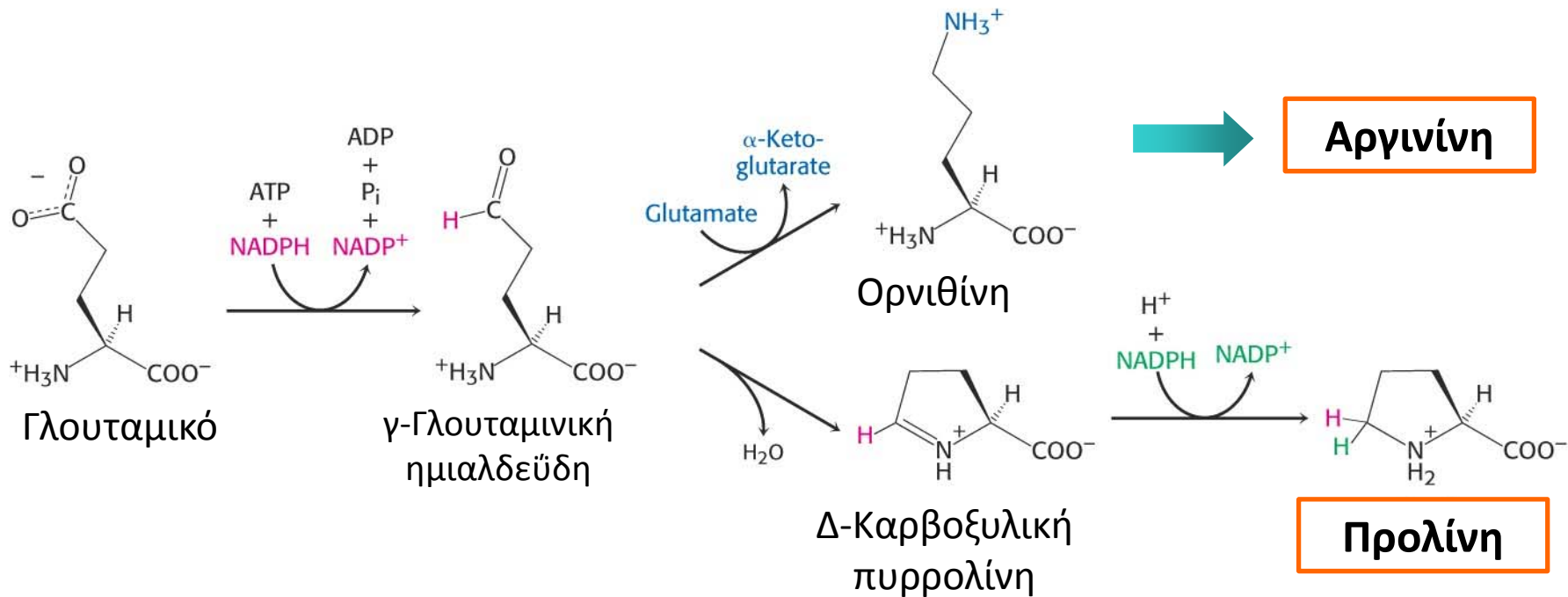


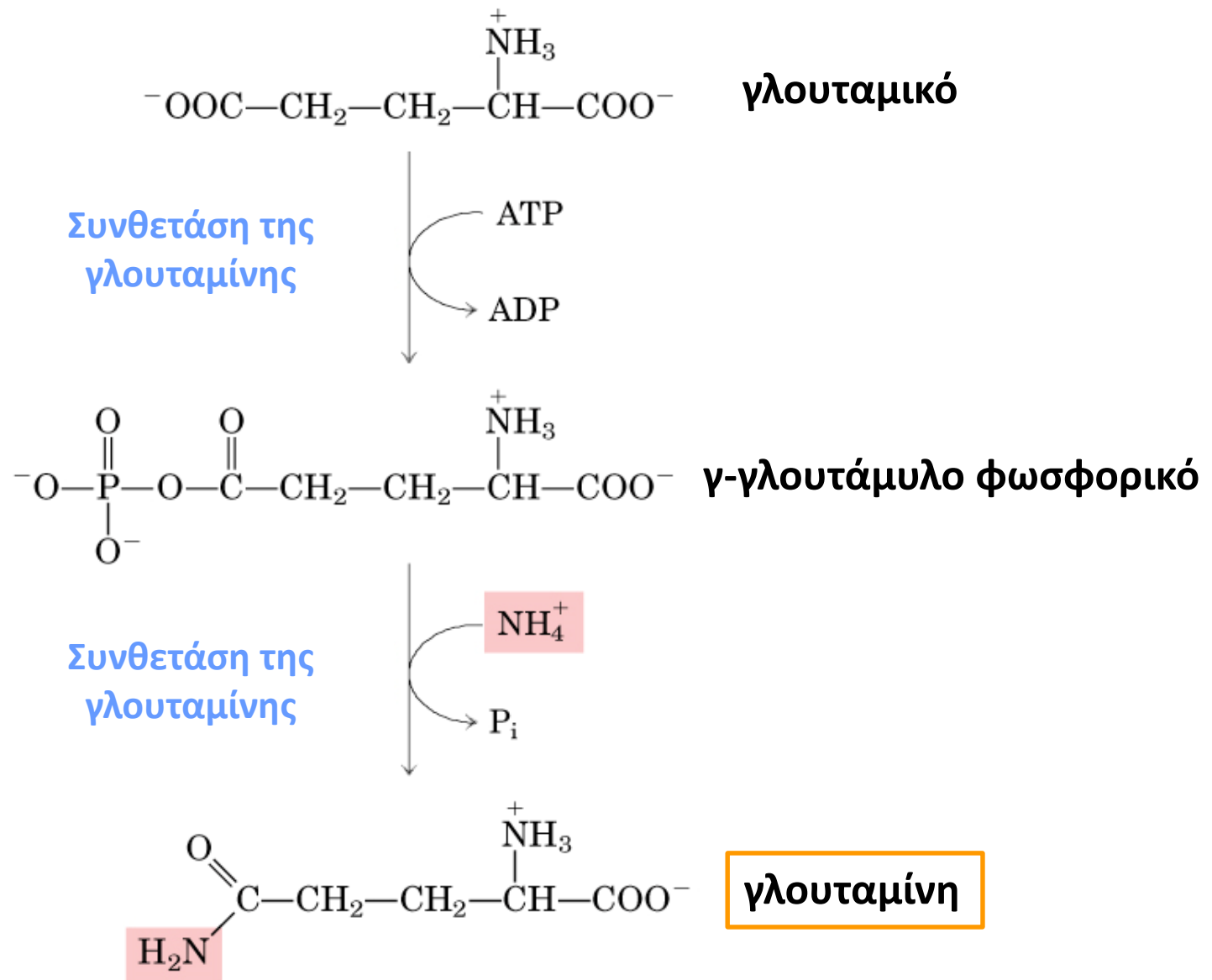
Γλουταμίνη Προλίνη Αργινίνη

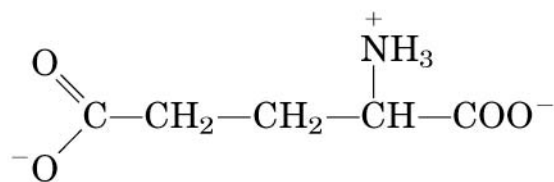
Το γλουταμικό παράγεται από το α-κετογλουταρικό μέσω δημιουργίας βάσης Schiff



Το γλουταμικό είναι το πρόδρομο της γλουταμίνης, της προλίνης και της αργινίνης





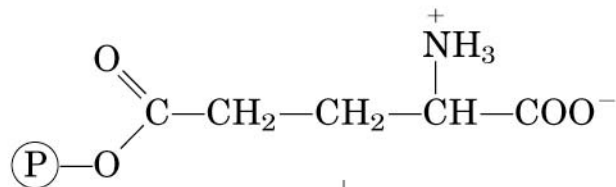


γλουταμικό

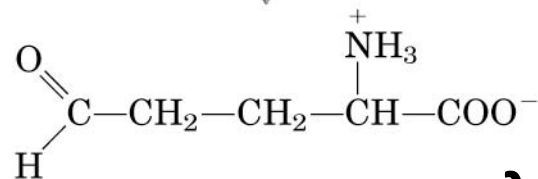
**Κινάση του
γλουταμινικού**



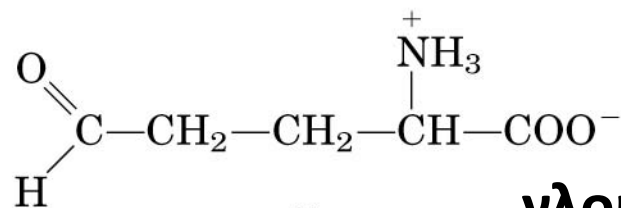
Ενδιάμεσο άκυλο-φωσφορικό
-προσβάλλεται από H⁻ (υδρίδιο)



**αφυδρογονάση της
γ-γλουταμινικής
ημιαλδεΐδης**

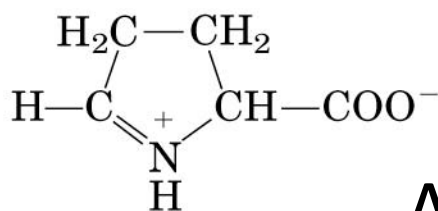


γλουταμινική ημιαλδεΐδη



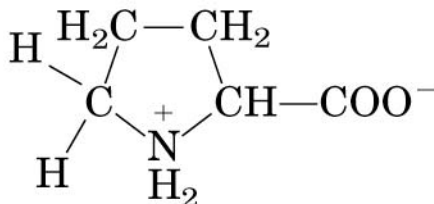
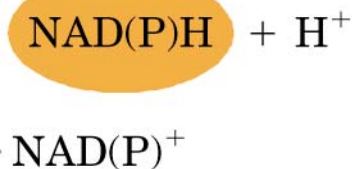
γλουταμινική ημισαλδεΐδη

μη ενζυμικά



Δ' καρβοξυλική πυρρολίνη

**Αναγωγή της
καρβοξυλικής
πυρρολίνης**



προλίνη

3-φωσφογλυκερικό



Σερίνη

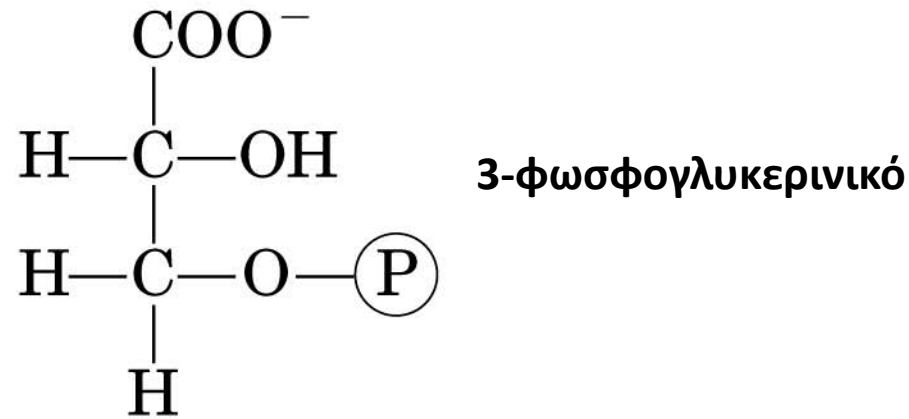


Κυστεΐνη

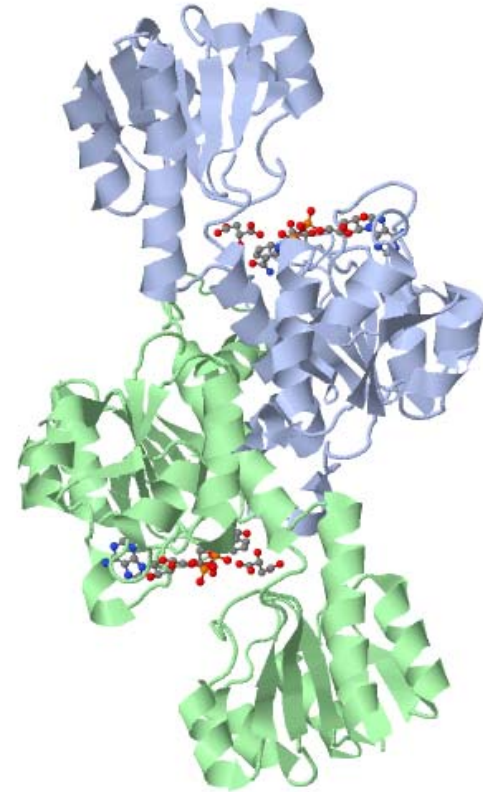
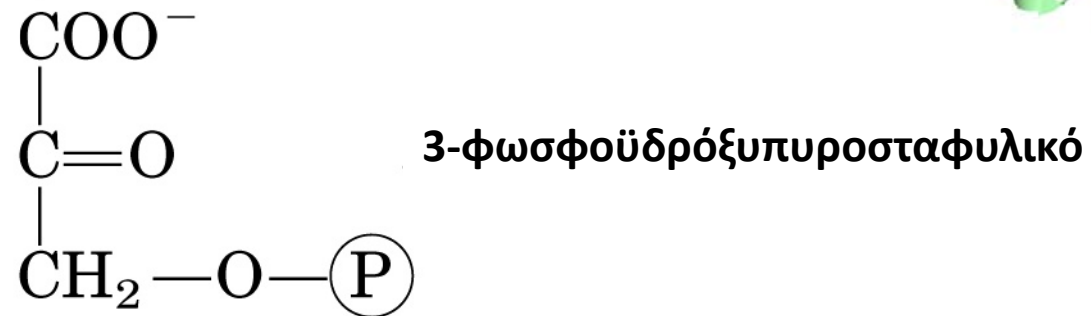
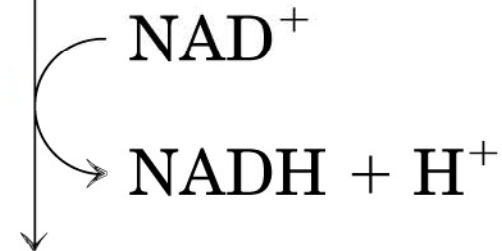
Γλυκίνη

Η σερίνη μπορεί να προέλθει από 3-
φωσφογλυκερικό και έτσι αυτή η πορεία
κάνει δυνατή την **de novo** σύνθεση
μονοανθρακικών μονάδων από
υδατάνθρακες

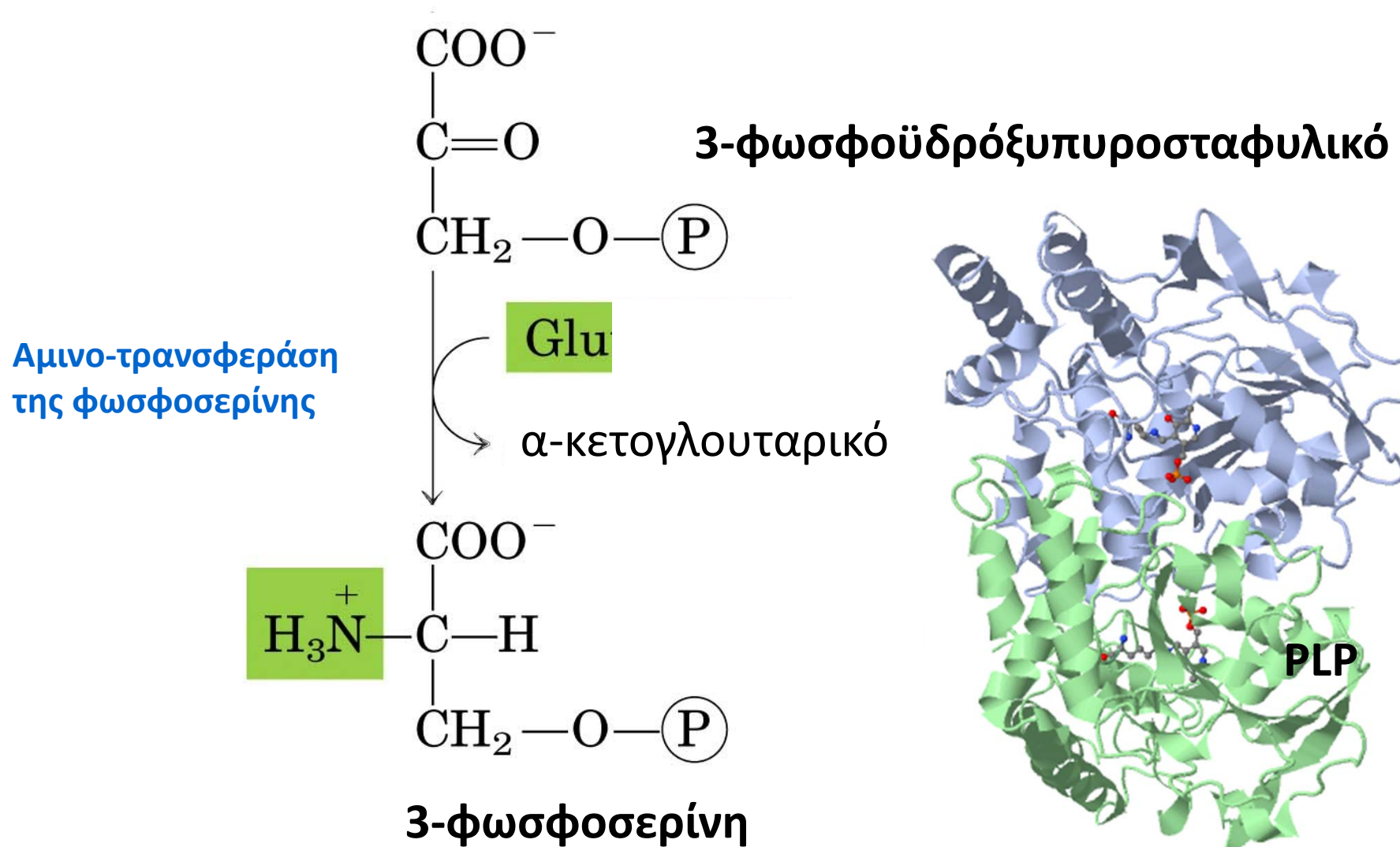
1. Οξείδωση



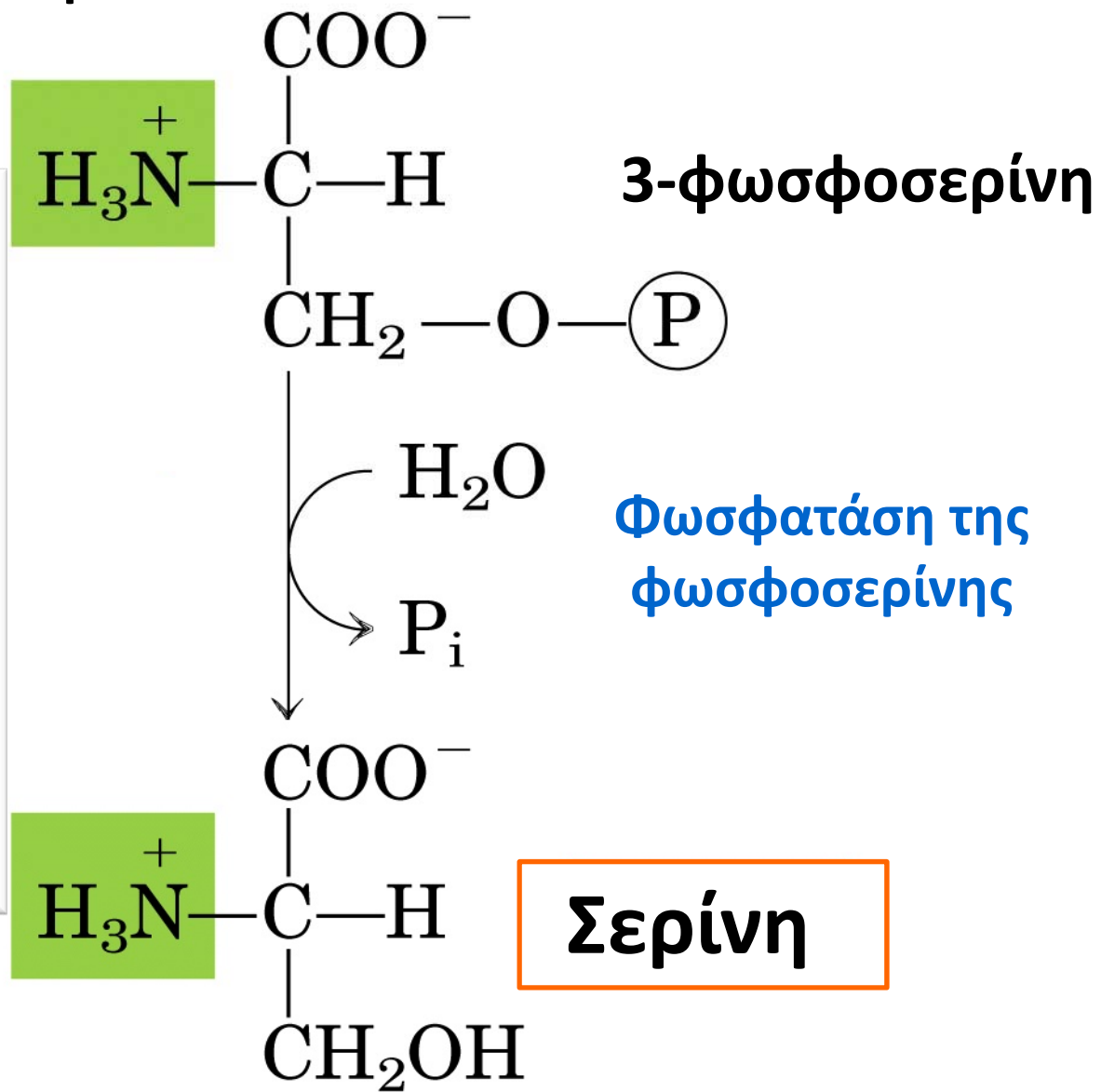
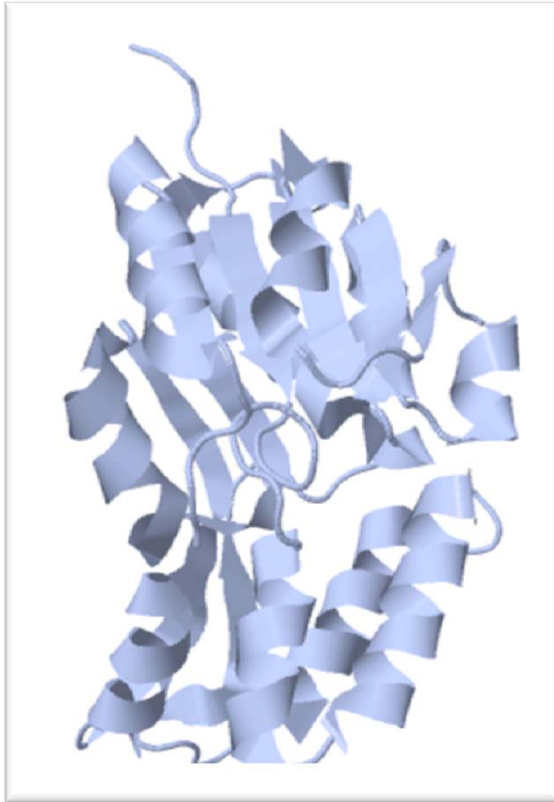
Αφυδρογονάση του
φωσφο-γλυκερινικού

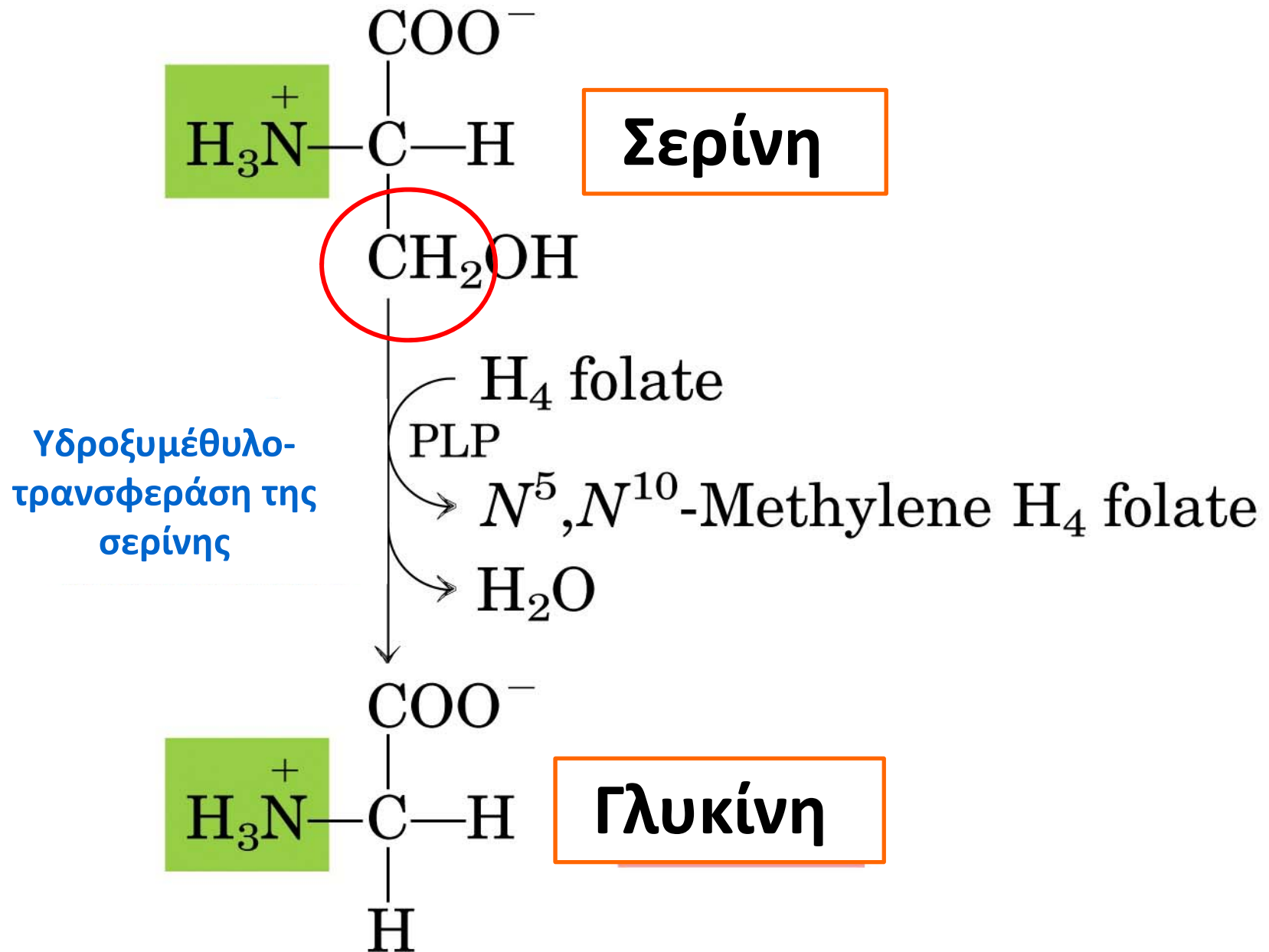


2. Τρανσαμίνωση

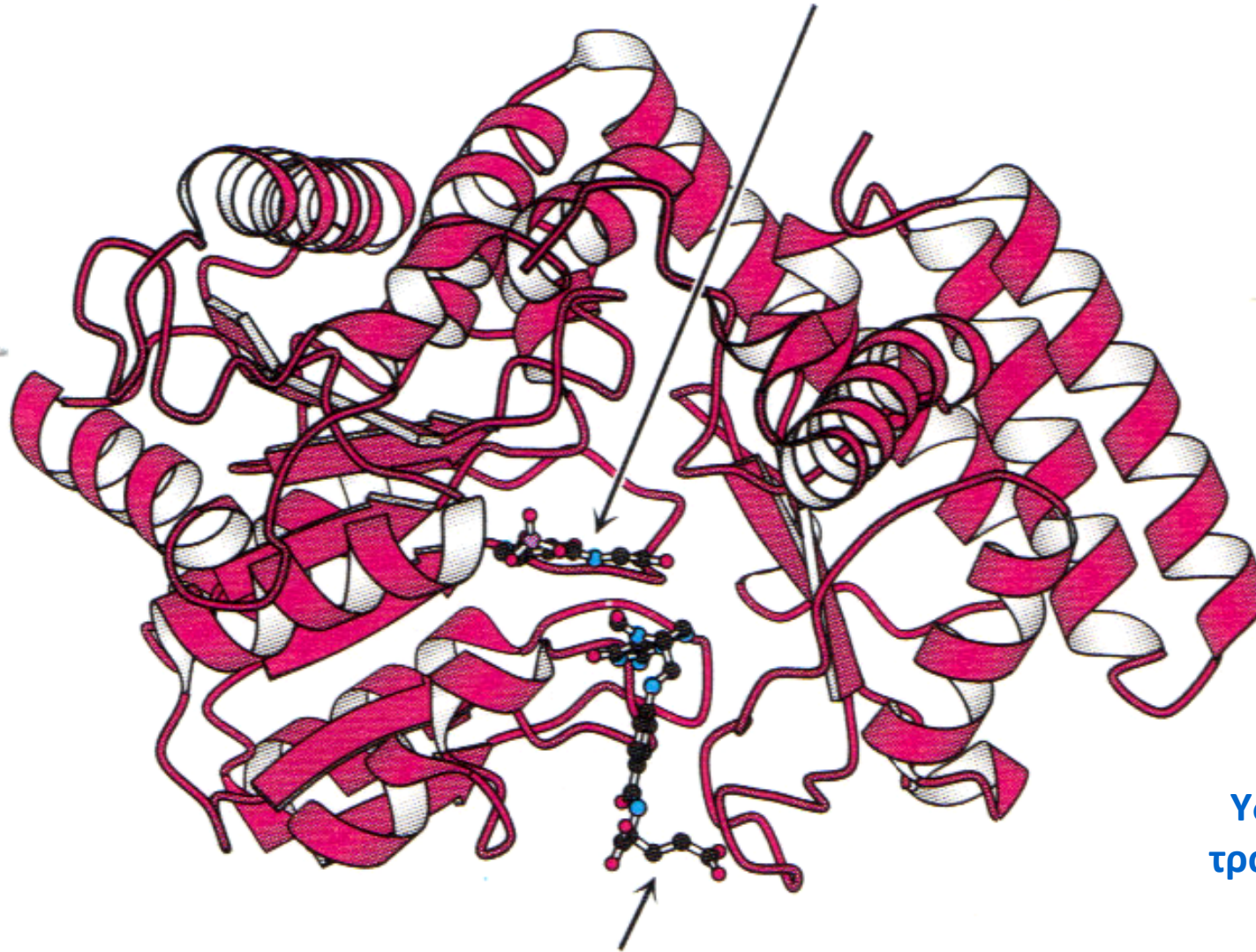


3.αποφωσφορυλίωση





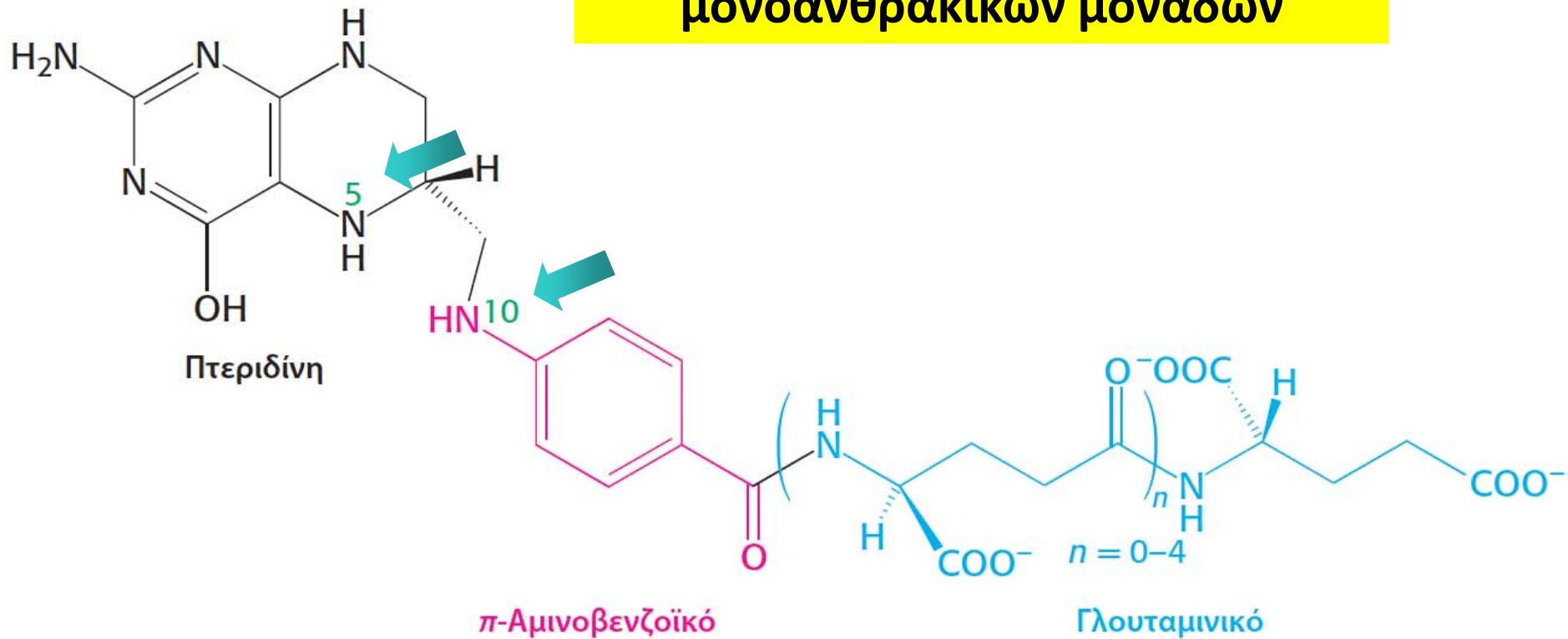
Φωσφορική πυριδοξάλη που φέρει σερίνη



Υδροξυμέθυλο-
τρανσφεράση της
σερίνης

Παράγωγο
τετραϋδροφυλλικού
Δ.Δ. Λεωνίδας

Τετραϋδροφολικό: πολυσχιδής φορέας ενεργοποιημένων μονοανθρακικών μονάδων



Τα θηλαστικά μπορούν να συνθέτουν τον δακτύλιο της πτεριδίνης αλλά δεν έχουν την ικανότητα να τον συζευγνύουν με τις δύο άλλες μονάδες.

➤ Η μονοανθρακική μονάδα μεταφέρεται από το τετραυδροφυλλικό στο N-5 ή στο N-10 άτομο αζώτου ή και στα δύο.

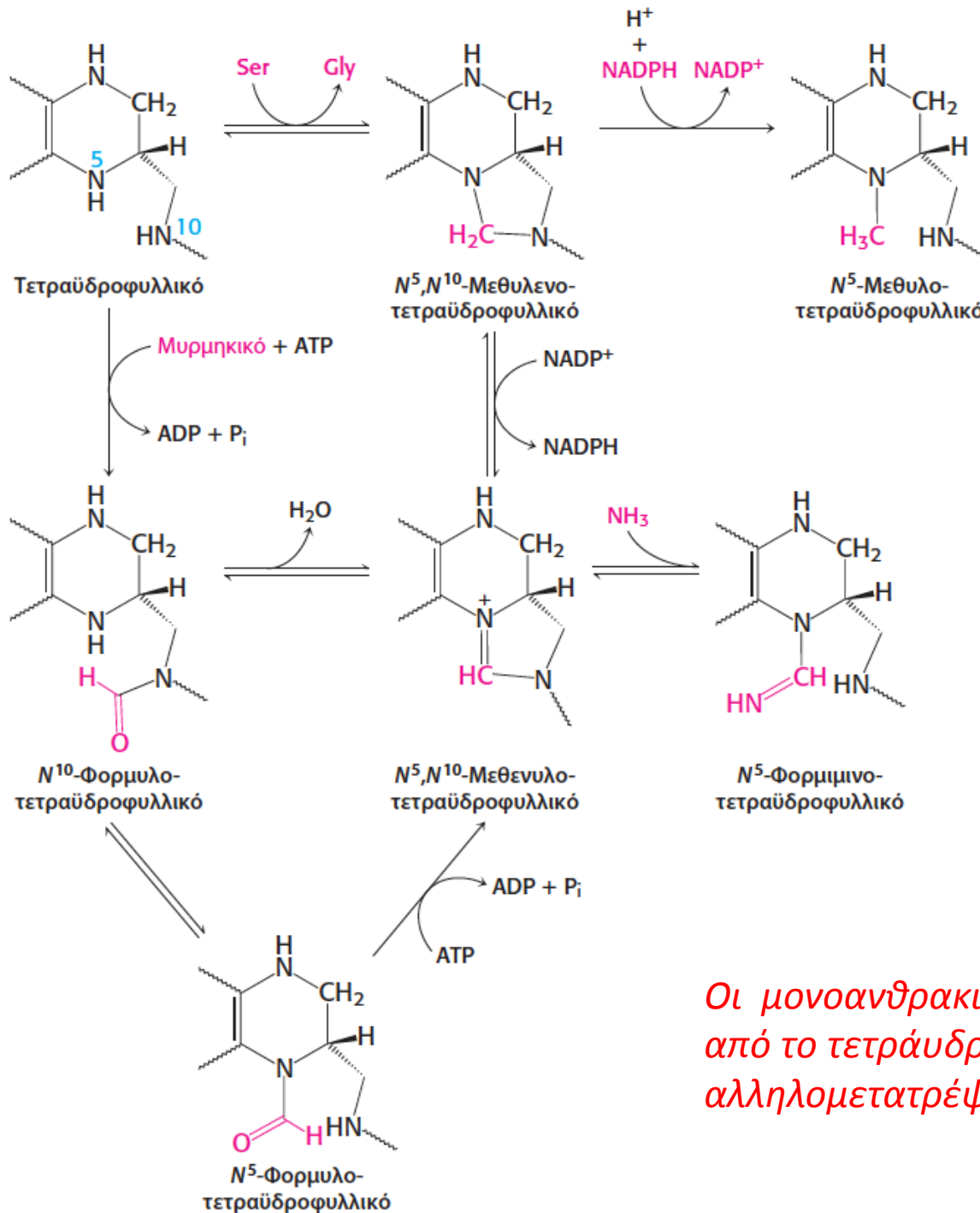
➤ Η περισσότερο ανηγμένη μορφή μεταφέρει μία μεθυλική ομάδα ενώ η ενδιάμεση μορφή μεταφέρει μία μεθυλενική ομάδα.

➤ Οι περισσότερο οξειδωμένες μορφές μεταφέρουν μια φορμυλική, φορμιμινική ή μεθυλενική ομάδα.

➤ Η τελείως οξειδωμένη μονοανθρακική μονάδα, το CO₂, μεταφέρεται από τη βιοτίνη και όχι από το τετραυδροφυλλικό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 24.2 Μονοανθρακικές μονάδες που μεταφέρονται με το τετραϋδροφυλλικό

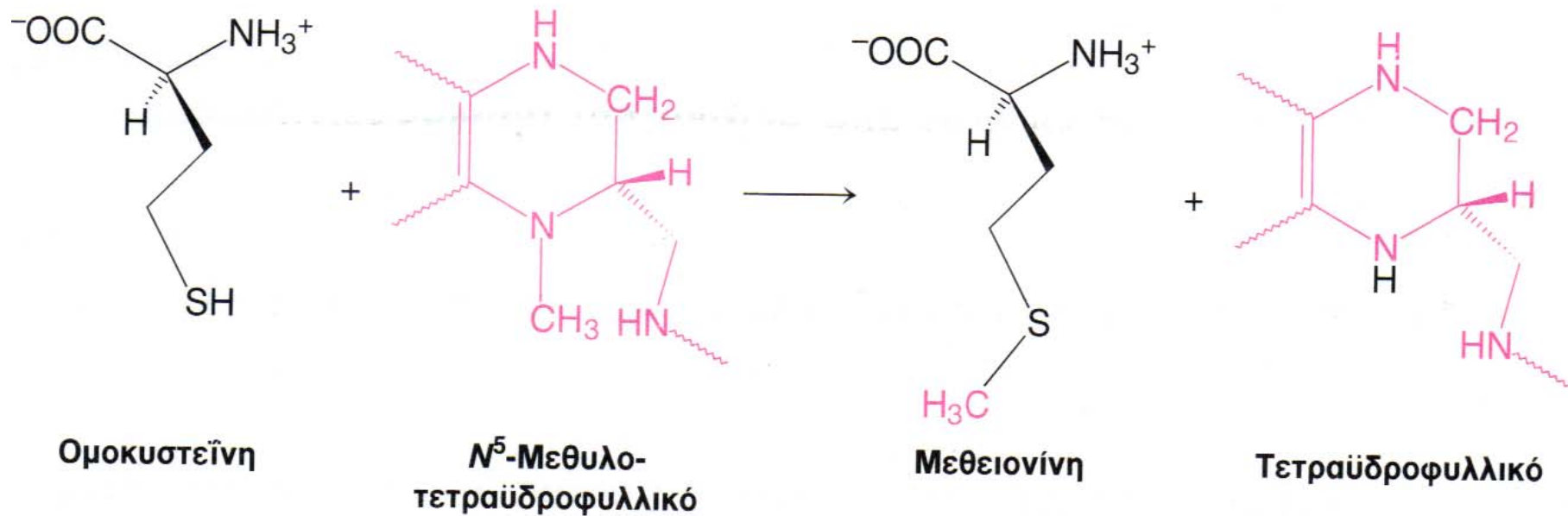
<i>Οξειδωτική κατάσταση</i>		<i>Μονάδα</i>
Η πιο ανηγμένη (= μεθανόλη)	—CH ₃	Μεθυλική
Ενδιάμεση (= φορμαλδεΰδη)	—CH ₂	Μεθυλενική
Η πιο οξειδωμένη (= μυρμηκικό οξύ)	—CHO —CHNH —CH=	Φορμυλική Φορμιμινική Μεθενυλική



Τα παράγωγα του τετραυδροφυλλικού χρησιμεύουν ως δότες μονοανθρακικών μονάδων σε μία ποικιλία βιοσυνθέσεων.

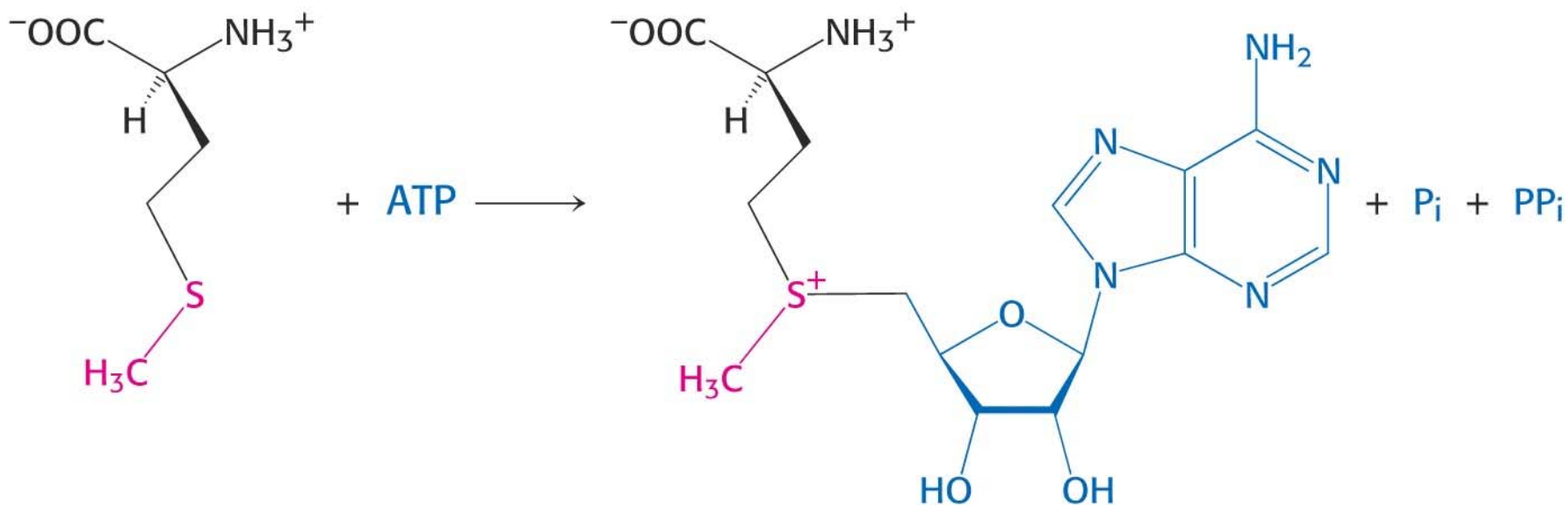
Οι μονοανθρακικές μονάδες που μεταφέρονται από το τετραυδροφυλλικό είναι αλληλομετατρέψιμες.

Η S-αδενοσυλμεθειονίνη είναι ο κύριος δότης των μεθυλομάδων



Το τετραυδροφυλλικό μπορεί να μεταφέρει μία μεθυλική ομάδα στο N-5 άτομο του αλλά το δυναμικό μεταφοράς της δεν είναι αρκούντως υψηλό για τις περισσότερες βιοσυνθετικές μεθυλιώσεις.

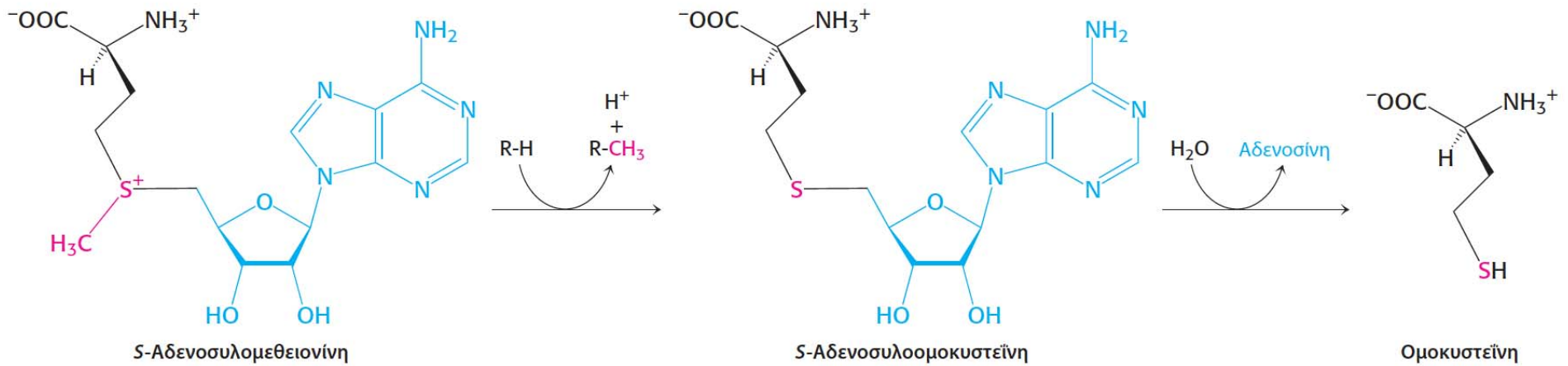
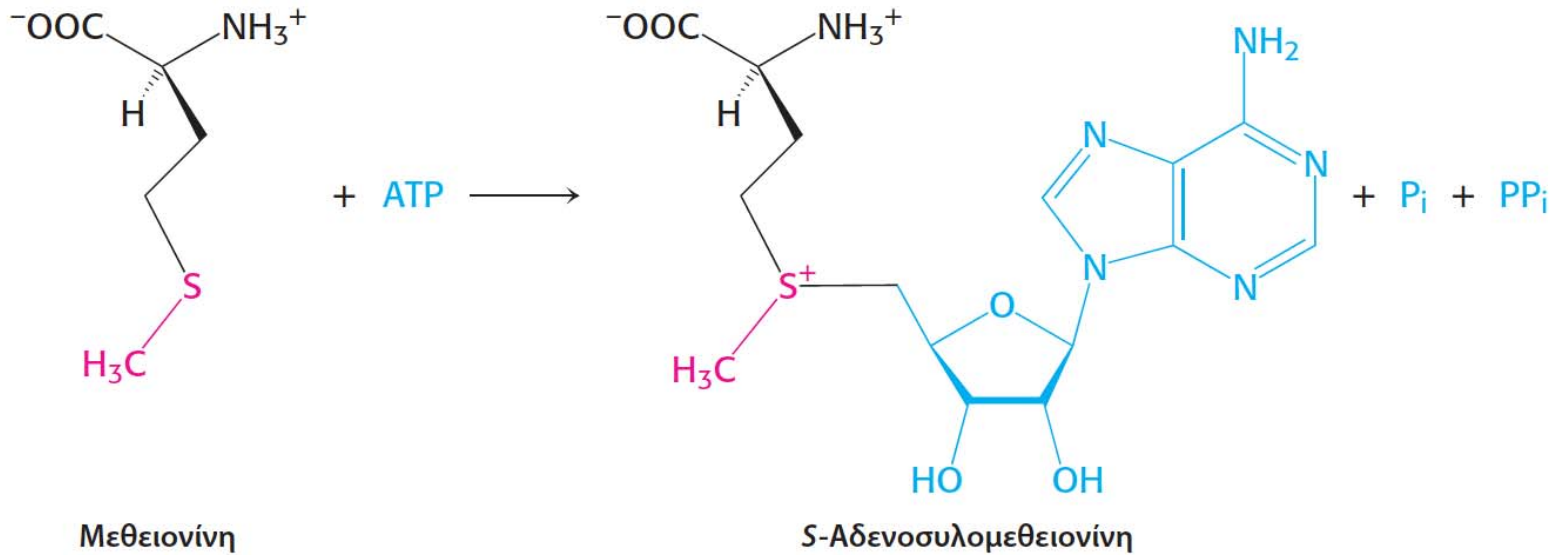
Η S-αδενοσυλμεθειονίνη είναι ο κύριος δότης των μεθυλομάδων



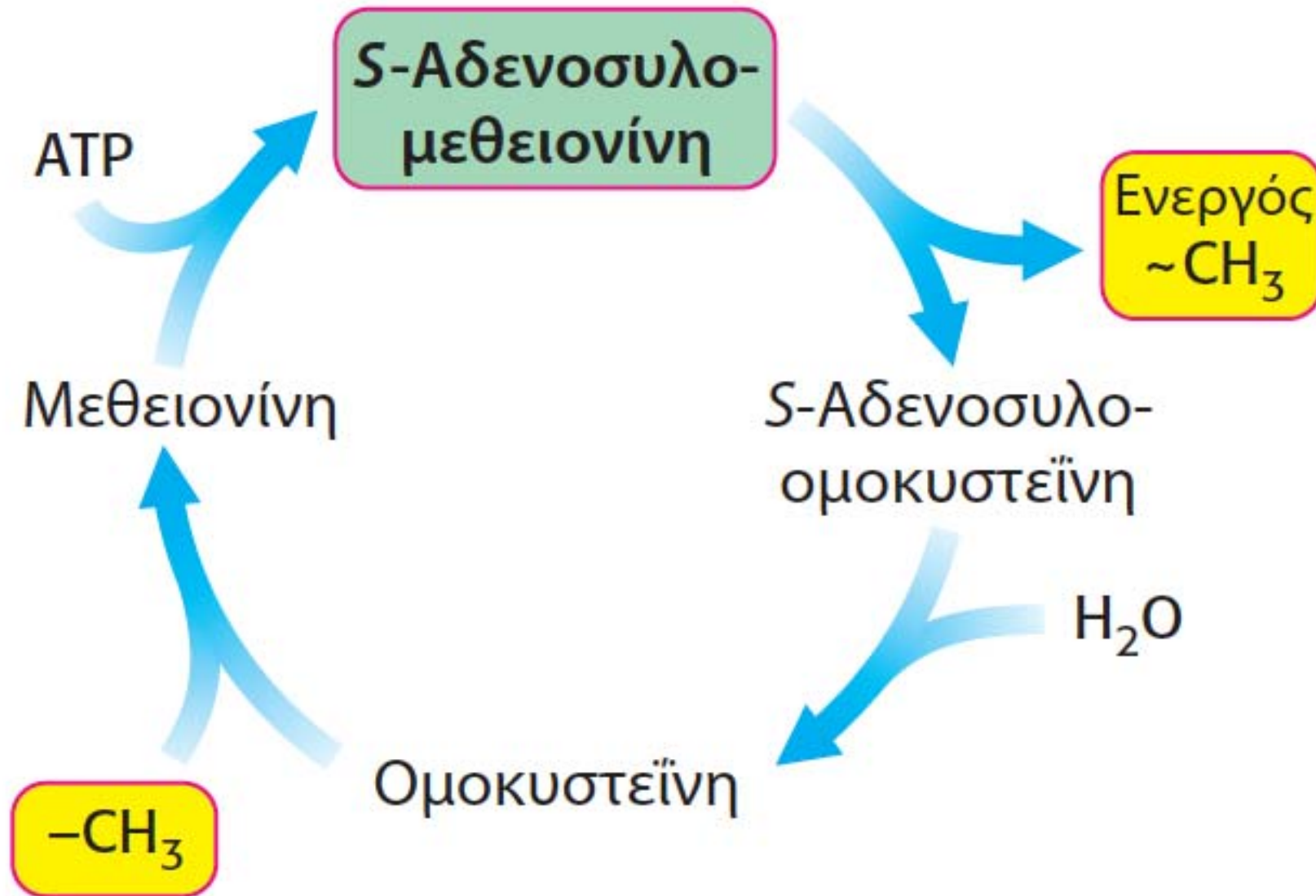
Μεθειονίνη

S-αδενοσυλμεθειονίνη (SAM)

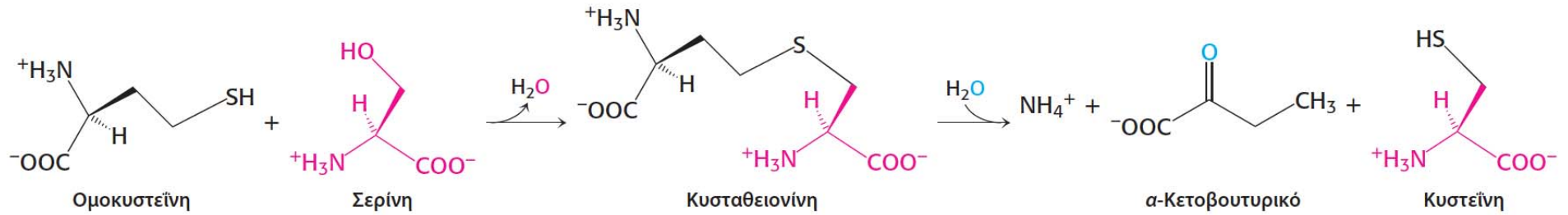
Η S-αδενοσυλμεθειονίνη είναι ο κύριος δότης των μεθυλομάδων



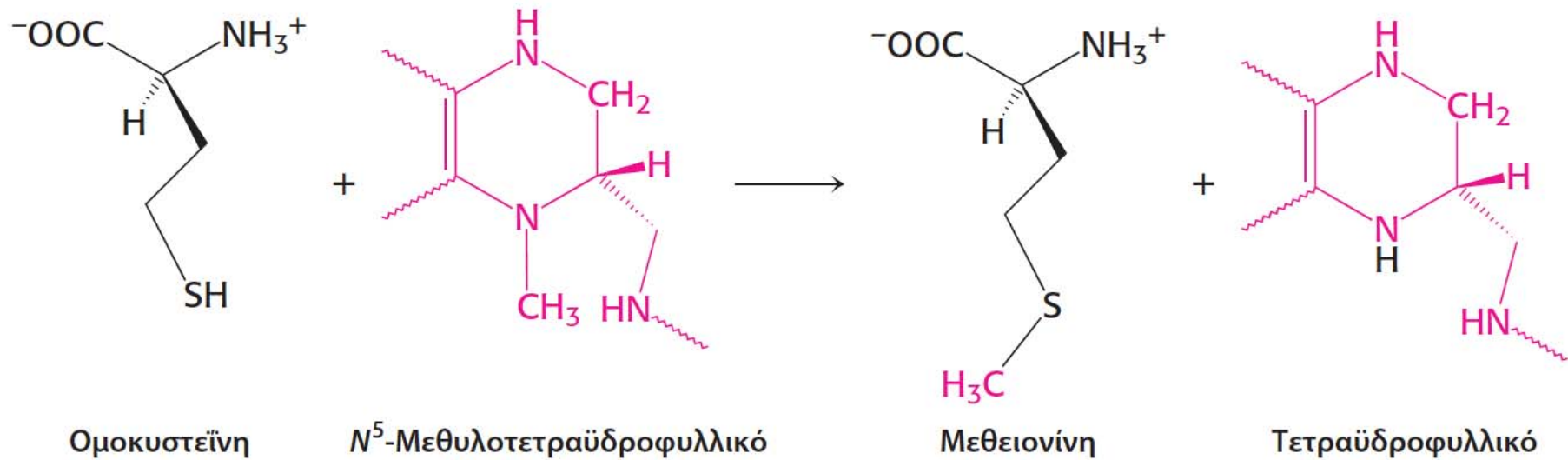
Ενεργοποιημένος κύκλος του μεθυλίου



Βιοσύνθεση Cys από Ser και ομοκυστεΐνη

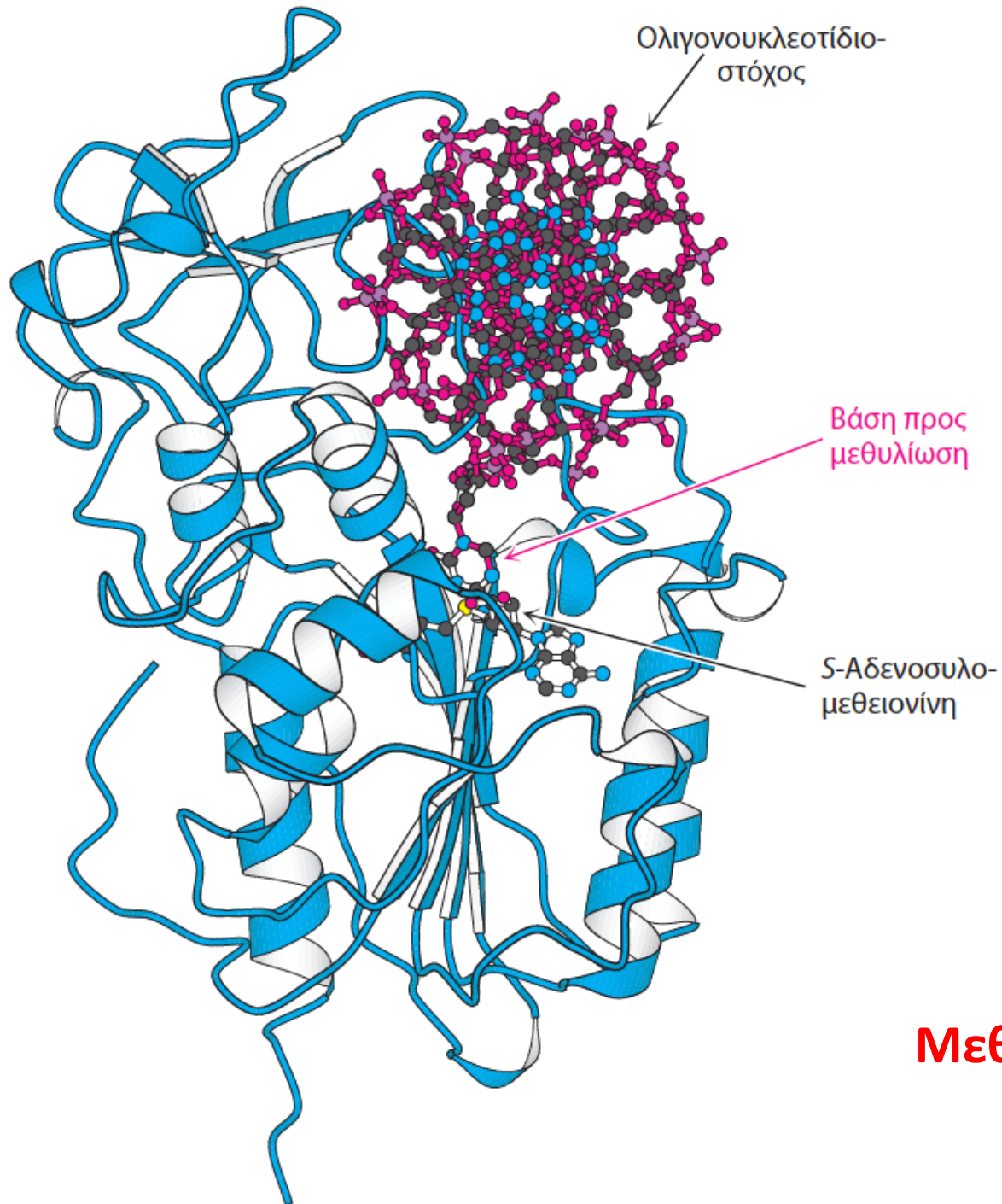


Βιοσύνθεση Met από ομοκυστεΐνη



❖ Οι αντιδράσεις αυτές αποτελούν τον **ενεργοποιημένο κύκλο του μεθυλίου**. Οι μεθυλομάδες εισέρχονται στον κύκλο μετατρέποντας την ομοκυστεΐνη σε μεθειονίνη και στη συνέχεια γίνονται πολύ ενεργές για μεταφορά με την ενεργοποίηση με προσθήκη αδενόσυλομάδας.

❖ Η ενεργοποίηση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα το άτομο του θείου να φορτιστεί θετικά και οι μεθυλομάδες να γίνουν πολύ περισσότερο ηλεκτρόφιλες με αποτέλεσμα να μπορούν εύκολα να μεταφερθούν σε μια μεγάλη ποικιλία αποδεκτών. Π.χ. μεθυλίωση βάσεων DNA που το προστατεύει από τα νουκλεολυτικά ένζυμα.



Μεθυλάση του DNA

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

24/2/2015

Δ.Δ. Λεωνίδας

ΠΙΝΑΚΑΣ 24.1 Βασική ομάδα των είκοσι αμινοξέων

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

Ένας τρόπος για να θυμόμαστε τα 9 απαραίτητα αμινοξέα είναι με το μνημονικό **VF WITH MLK (Very Full With Milk)**:

- βάλινη
- φαινυλαλανίνη
- W τρυπτοφάνη
- Ι ισολευκίνη
- T θρεονίνη
- Η ιστιδίνη
- M μεθειονίνη
- L λευκίνη
- K λυσίνη

Τα **απαραίτητα αμινοξέα** συντίθενται από τα φυτά και τους μικροοργανισμούς, ενώ εκείνα στη διατροφή του ανθρώπου προέρχονται τελικώς κυρίως από τα φυτά

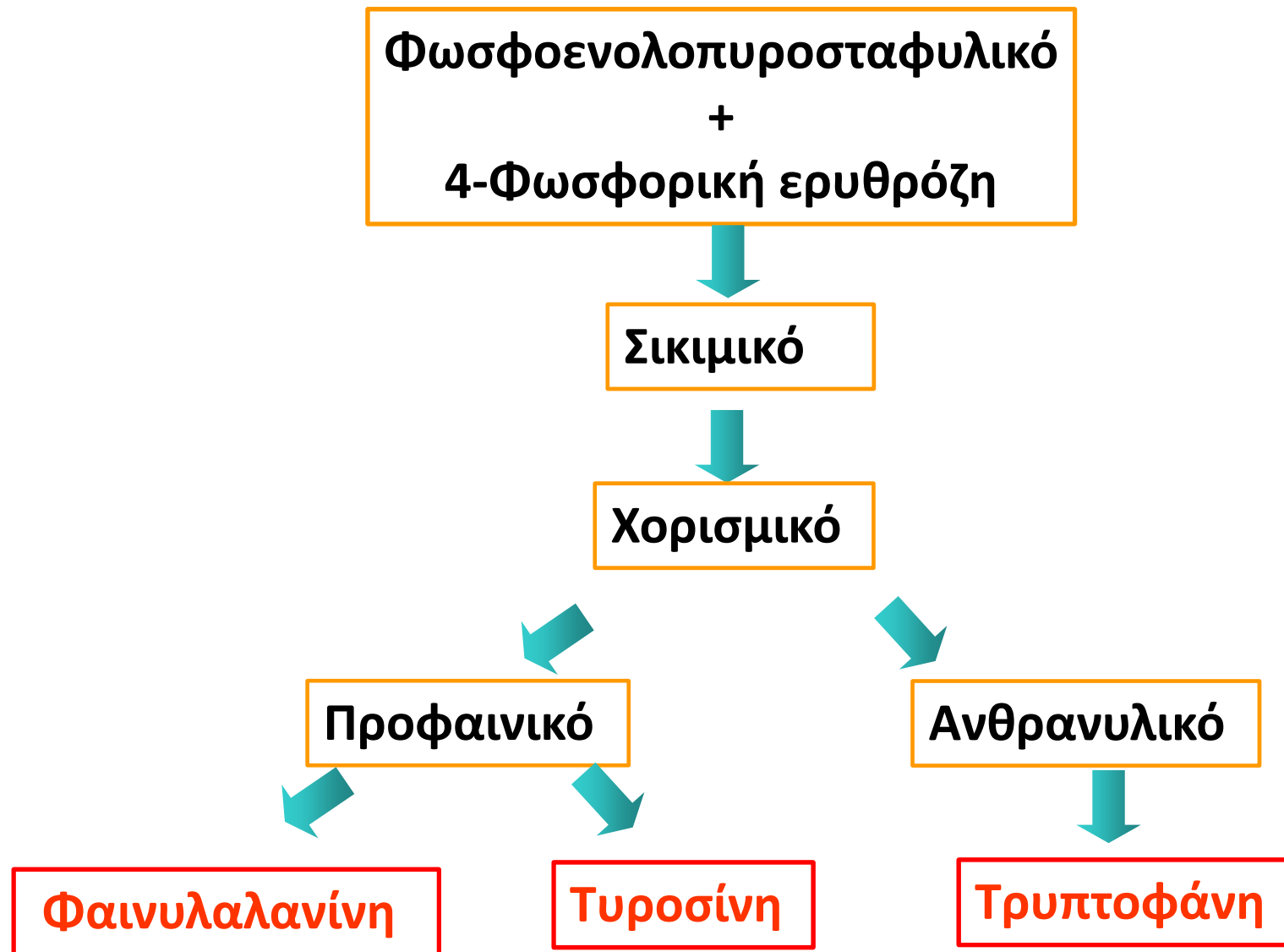
**Φωσφοενολοπυροσταφυλικό
+
4-Φωσφορική ερυθρόζη**

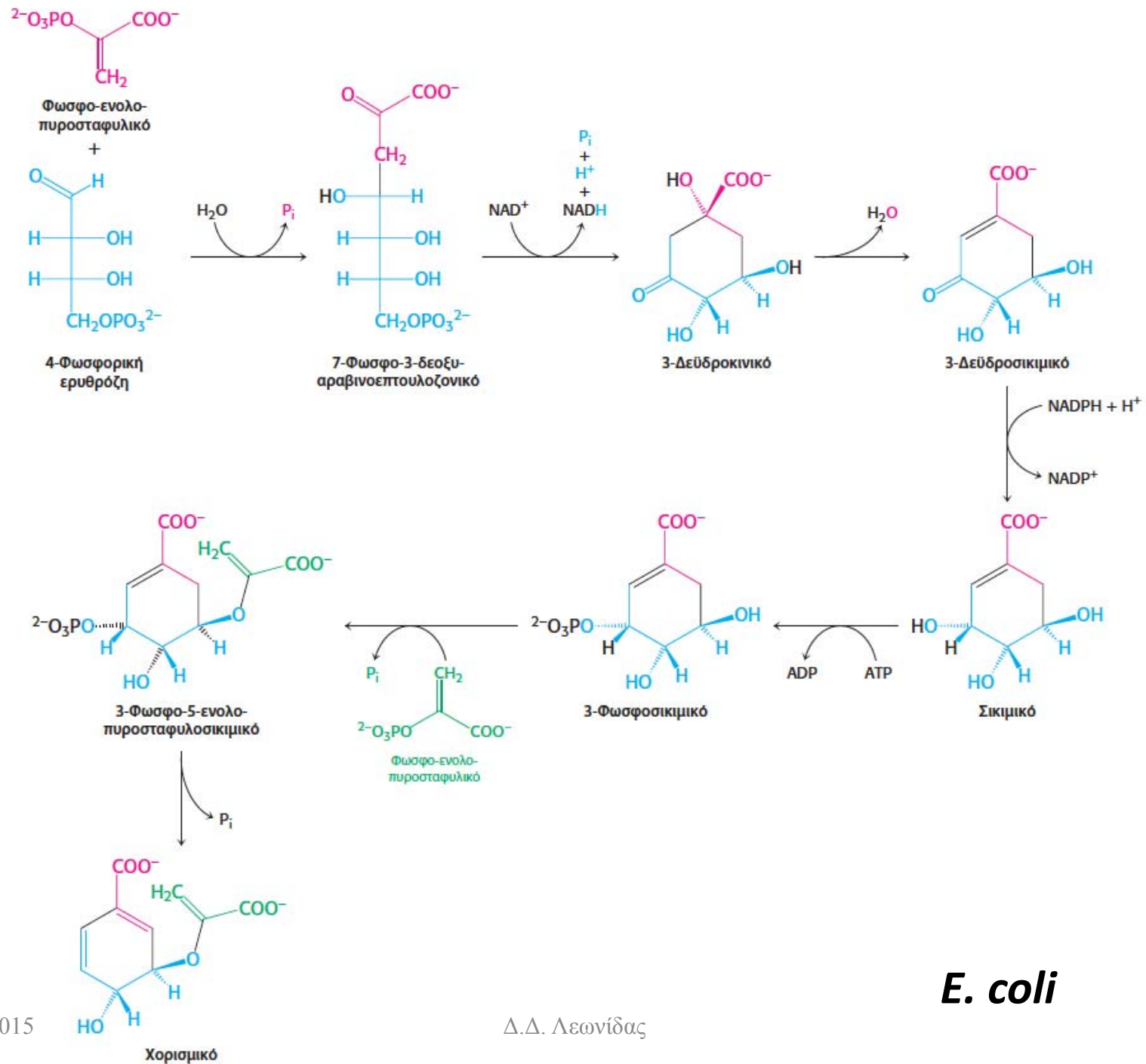
Φαινυλαλανίνη

Τυροσίνη

Τρυπτοφάνη

Τυροσίνη



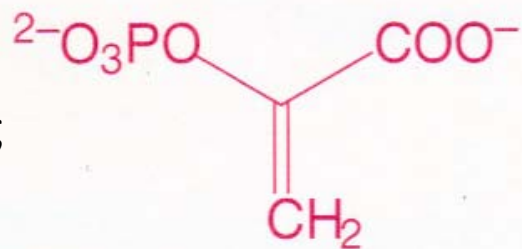


24/2/2015

Δ.Δ. Λεωνίδας

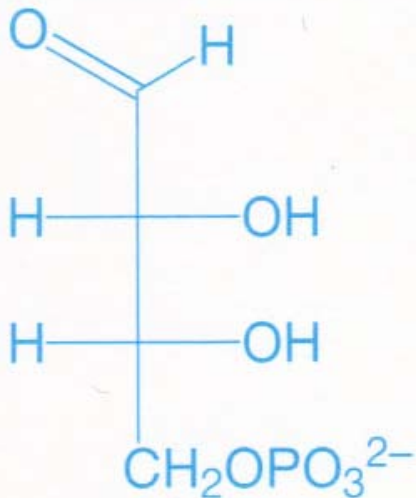
E. coli

Ενδιάμεσο της
γλυκόλυσης

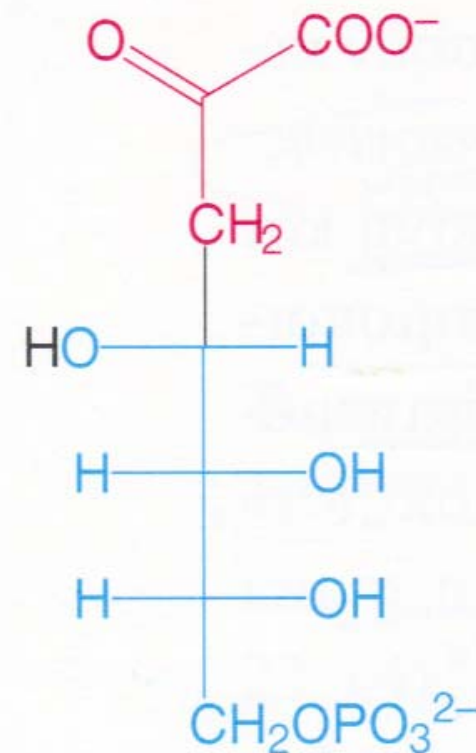
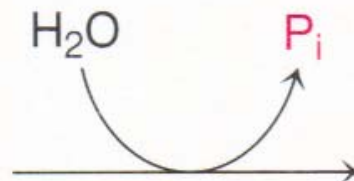


Φωσφοενολο-
πυροσταφυλικό

+

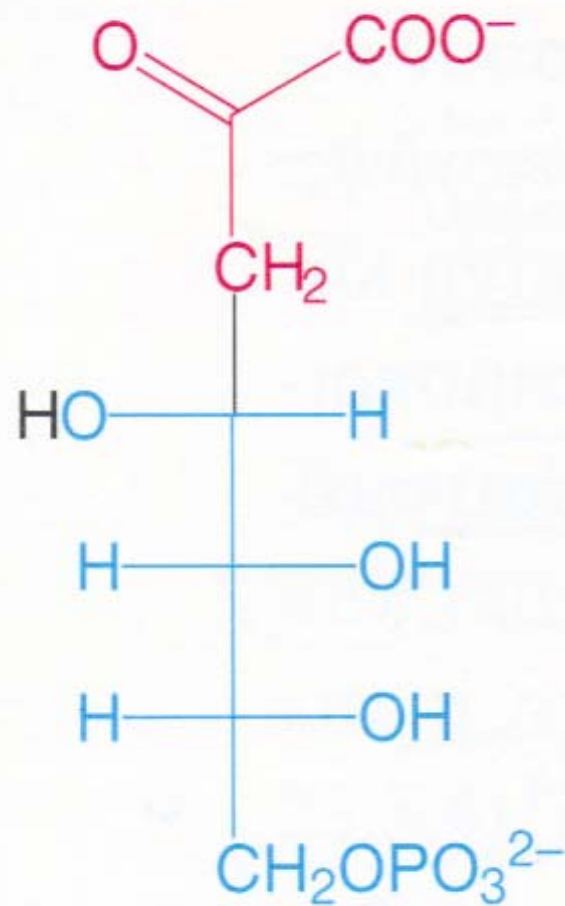


4-Φωσφορική
ερυθρόζη

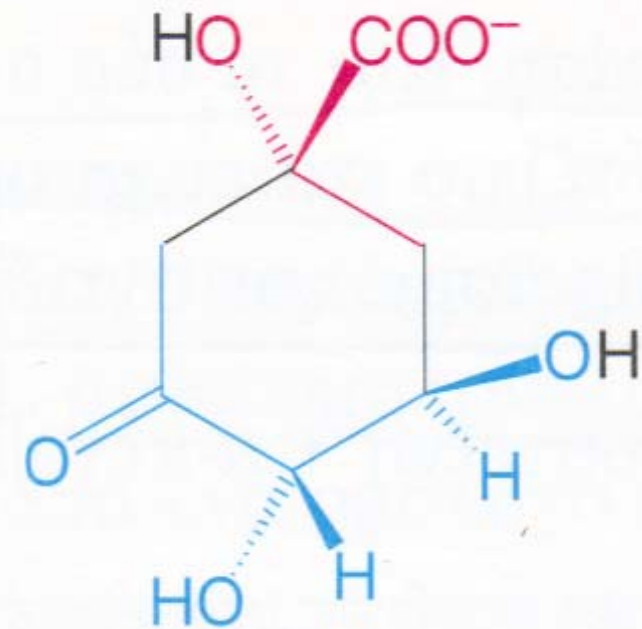
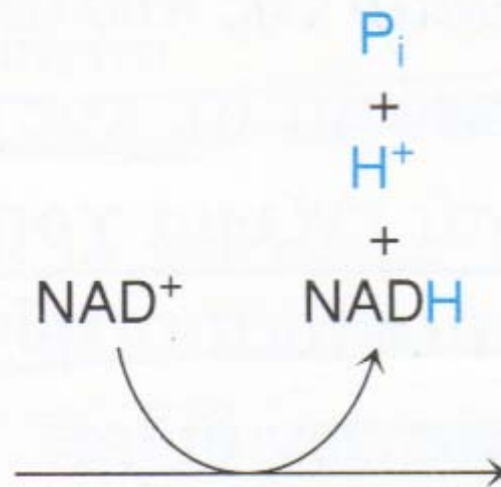


7-Φωσφο-3-δεοξυ-
αραβινοεπτουλοζονικό

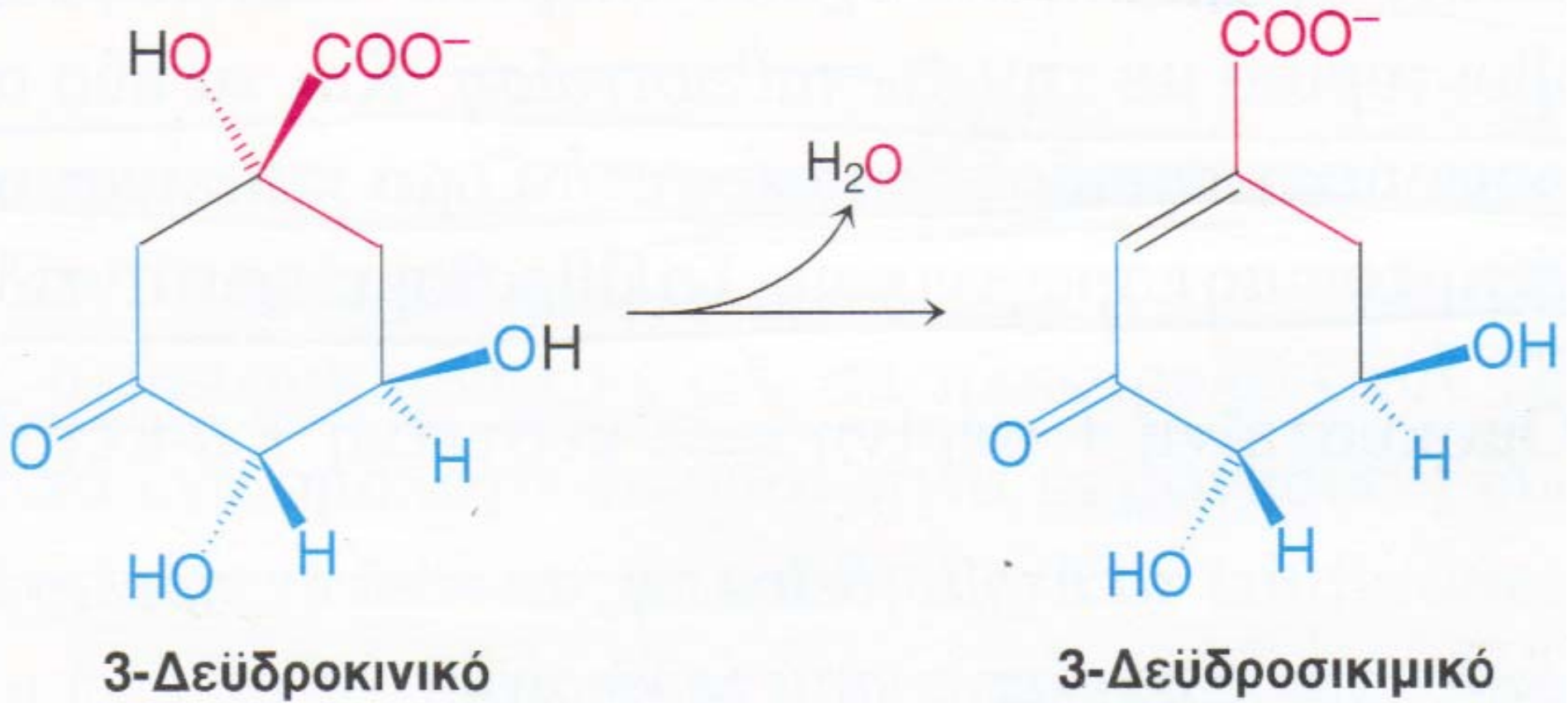
Ενδιάμεσο της
πορείας των
φωσφορικών
πεντοζών

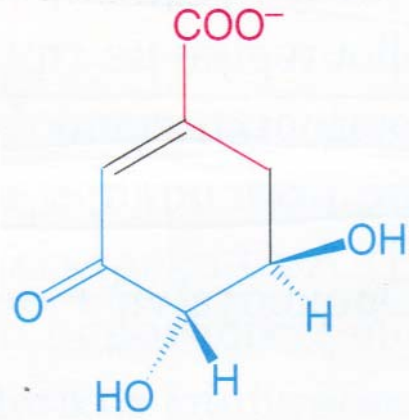


**7-Φωσφο-3-δεοξυ-
αραβινοεπτουλοζονικό**

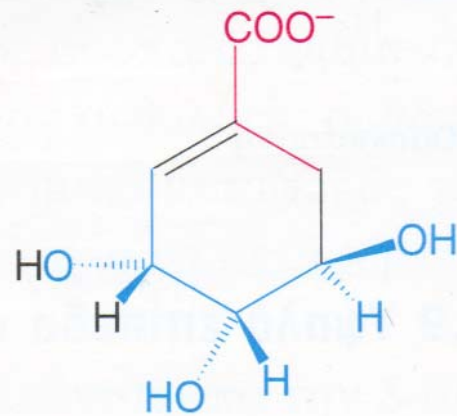
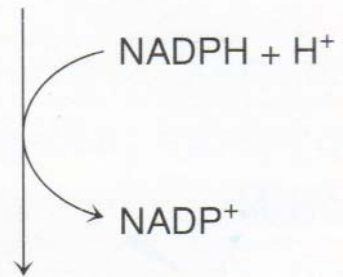


3-Δεϋδροκινικό

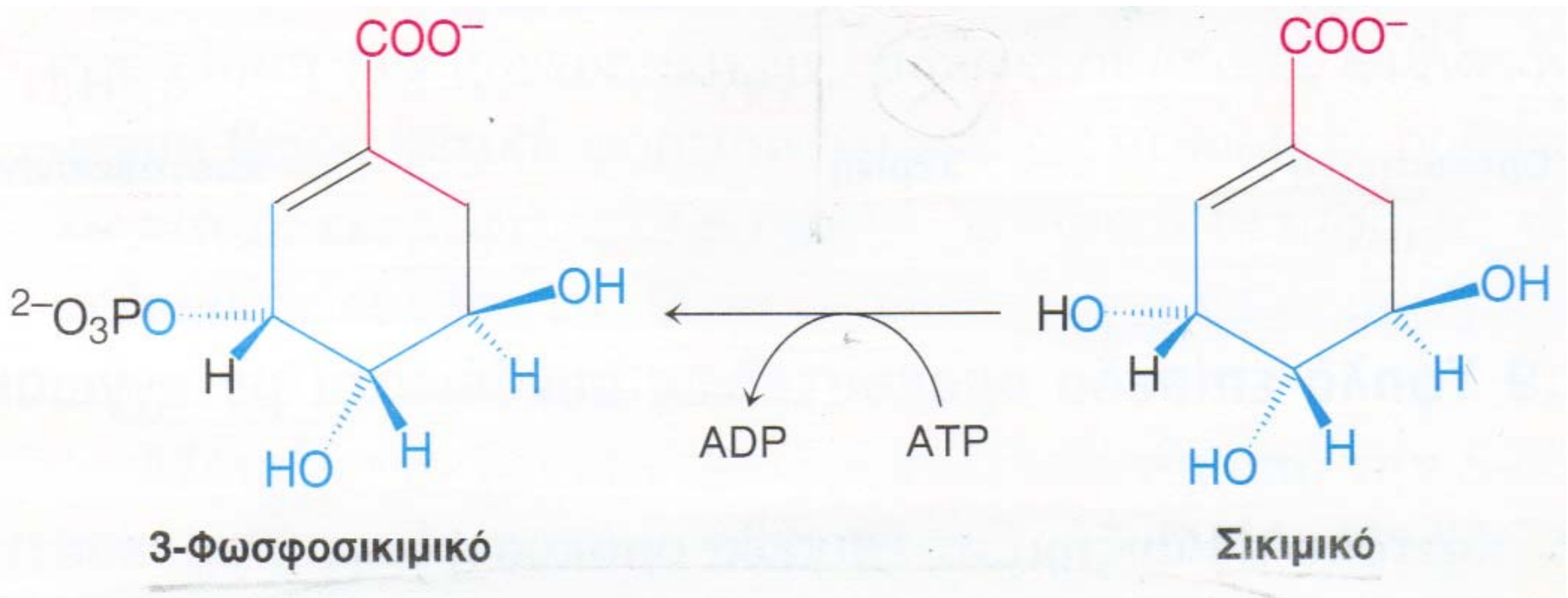


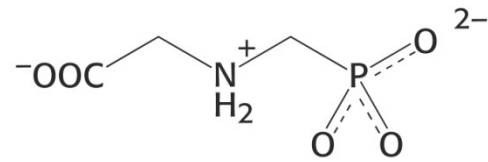


3-Δεϋδροσικινικό

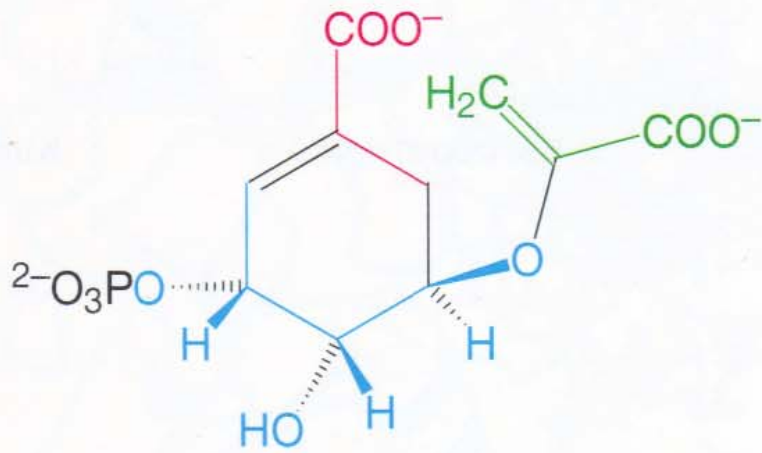


Σικινικό

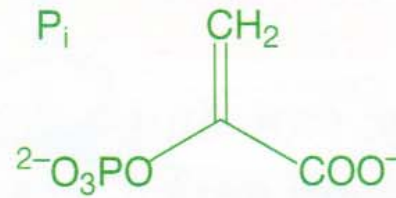




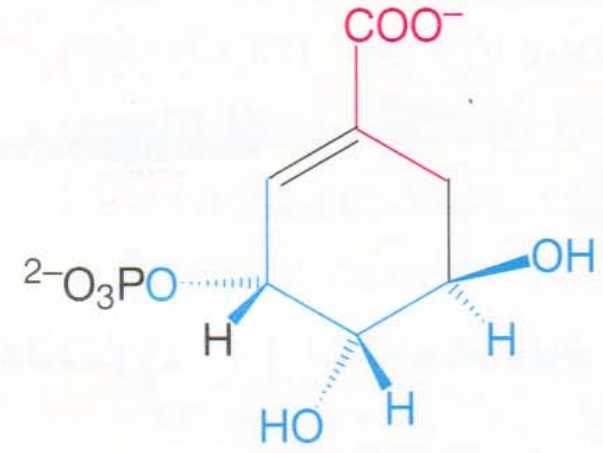
Glyphosate
(Roundup)



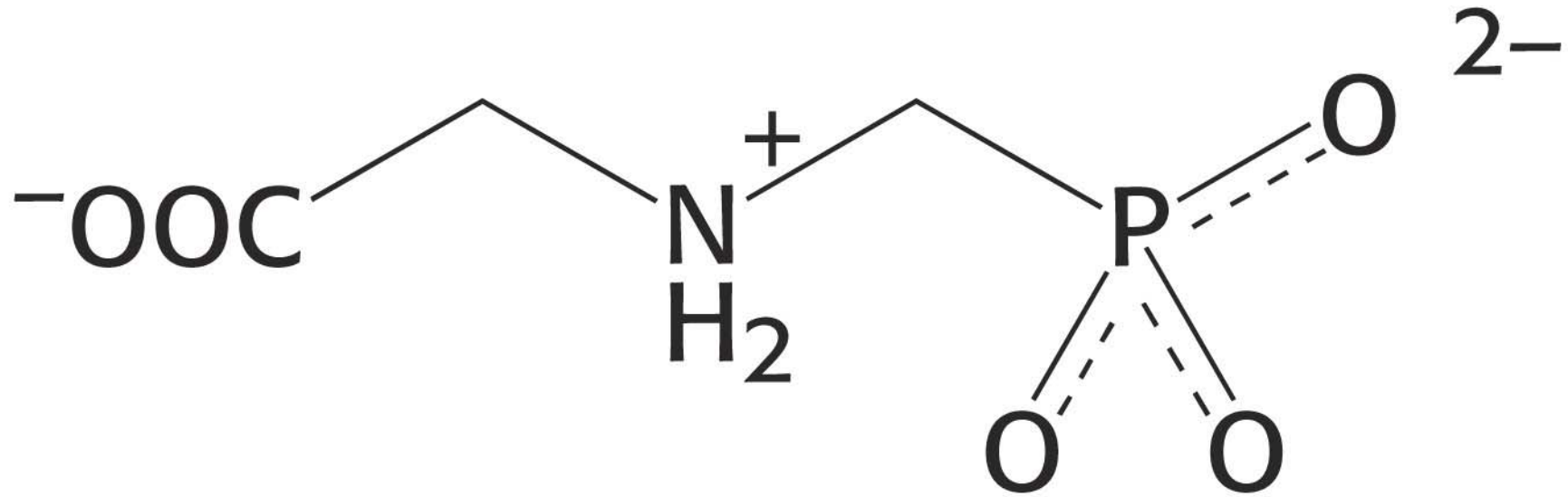
**3-Φωσφο-5-ενολο-
πυροσταφυλοσικιμικό**



**Φωσφοενολο-
πυροσταφυλικό**



3-Φωσφοσικιμικό

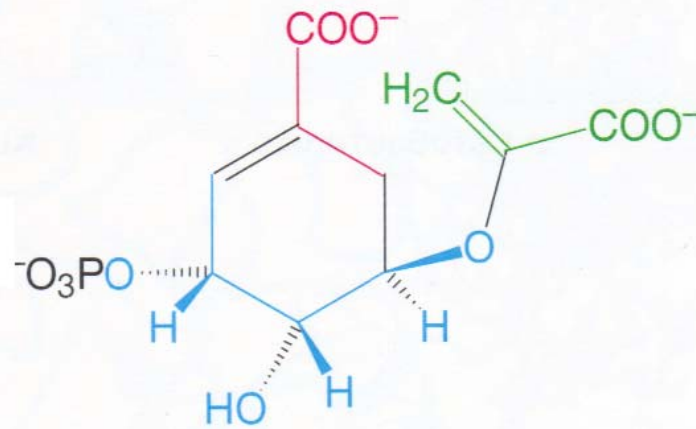


Glyphosate (Roundup)

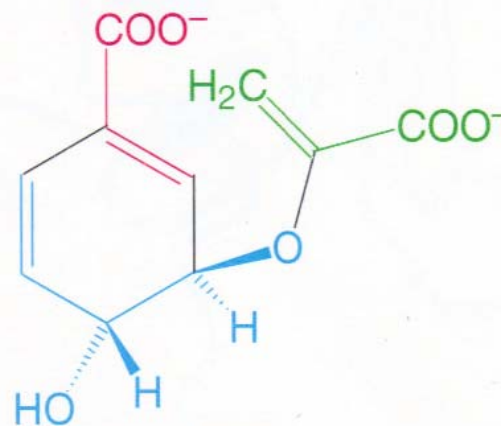
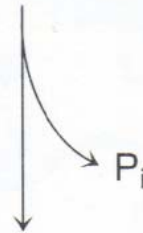
Η ένωση αυτή αναστέλλει το ένζυμο που καταλύει τη σύνθεση του 5-ένολοπυρουβύνηλοσουκισμικού και αναστέλλει τη βιοσύνθεση των αρωματικών αμινοξέων στα φυτά. Χρησιμοποιείται ευρέως σαν φυτοφάρμακο και είναι μη τοξικό γιατί τα ζώα στερούνται αυτό το ένζυμο

24/2/2015

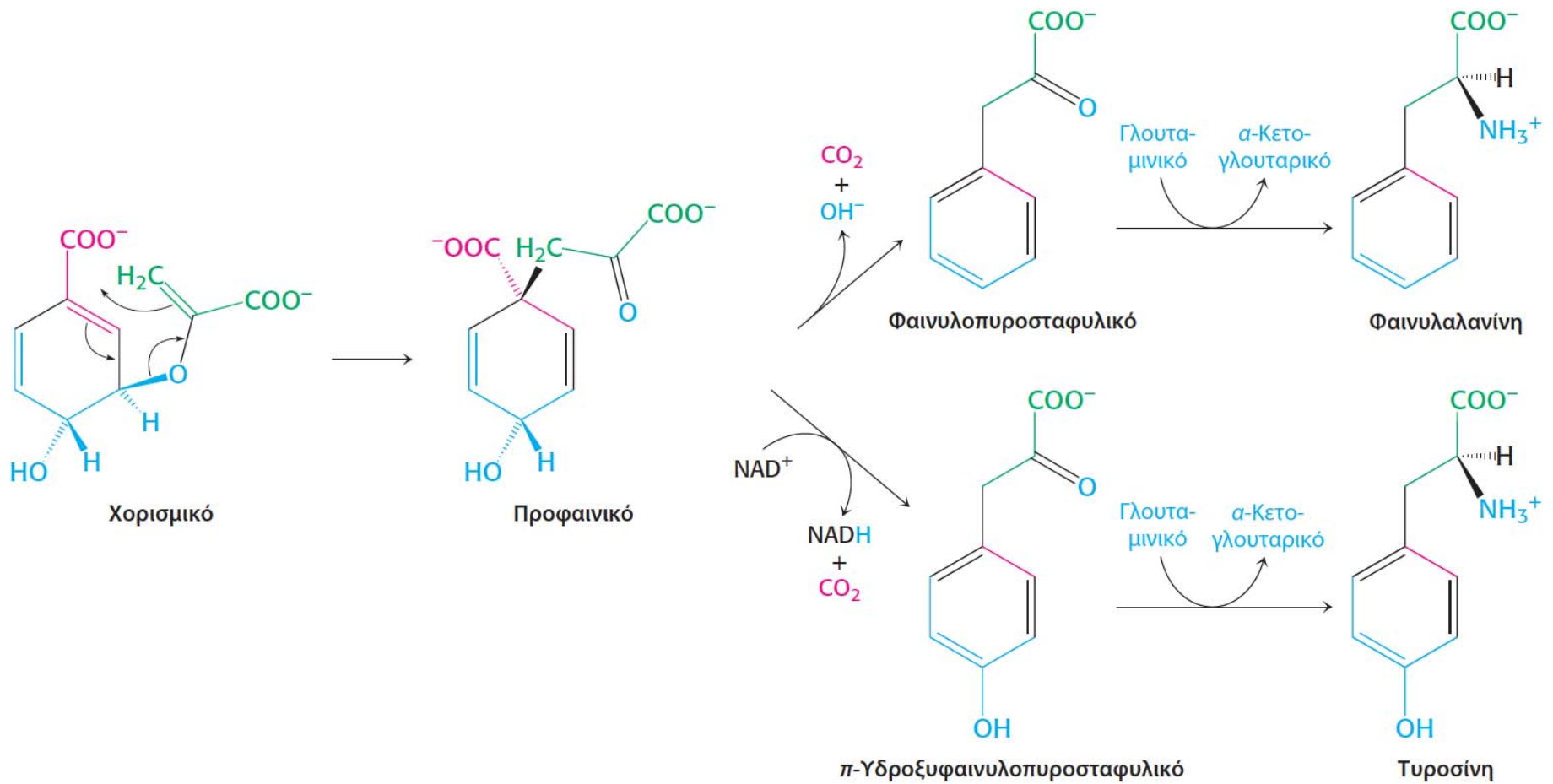
Δ.Δ. Λεωνίδα

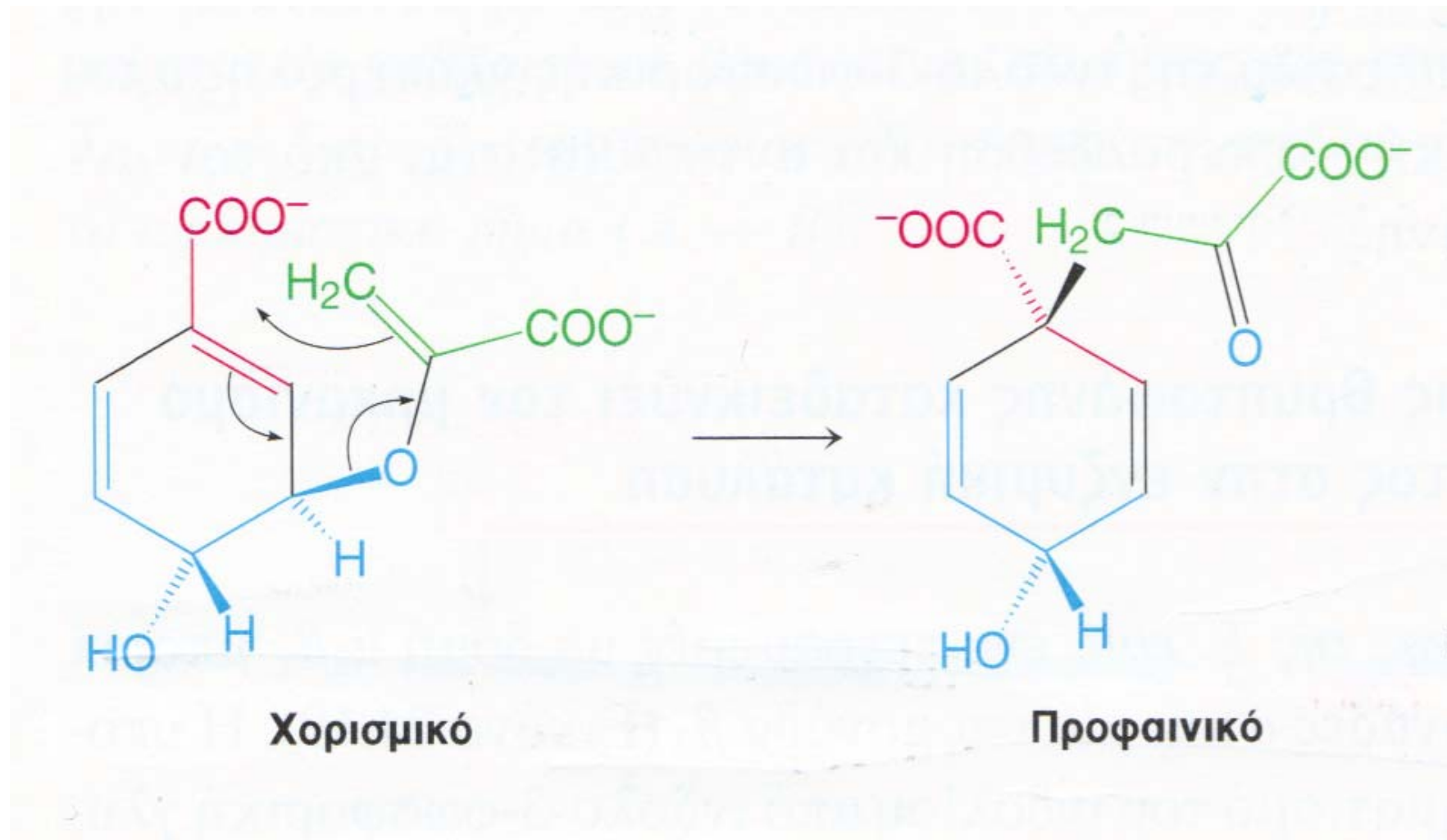


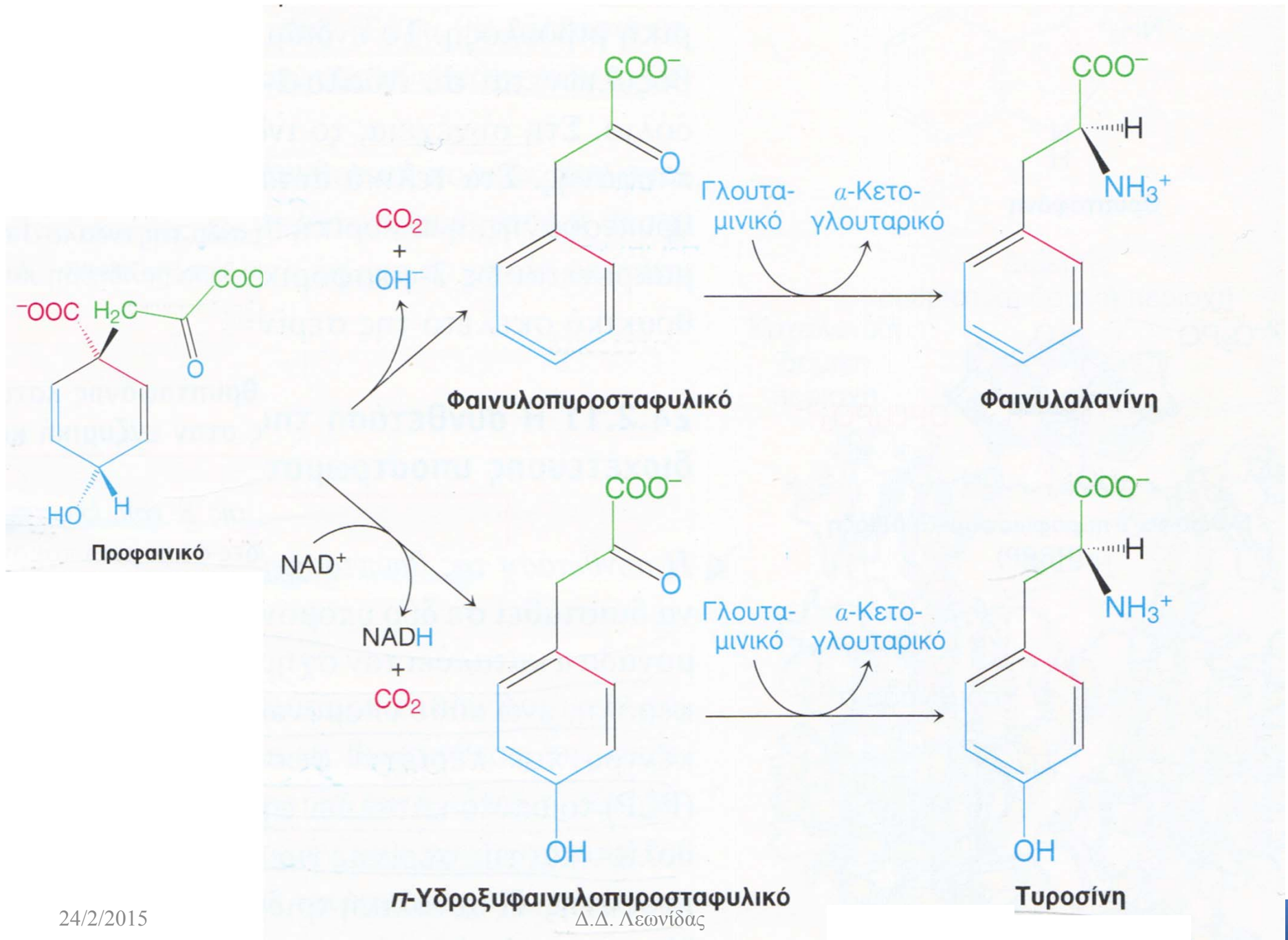
3-Φωσφο-5-ενολο-
πυροσταφυλοσικιμικό

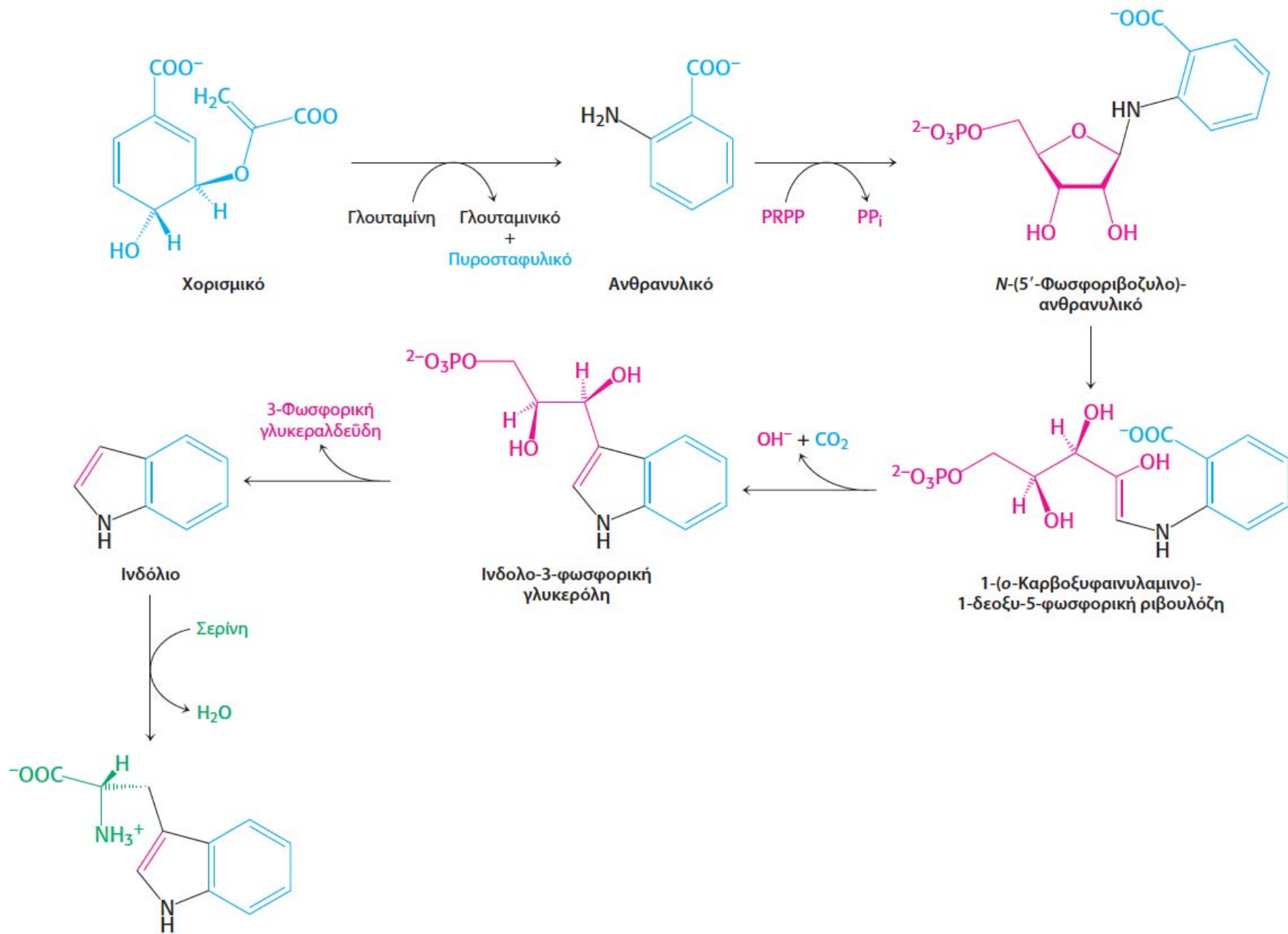


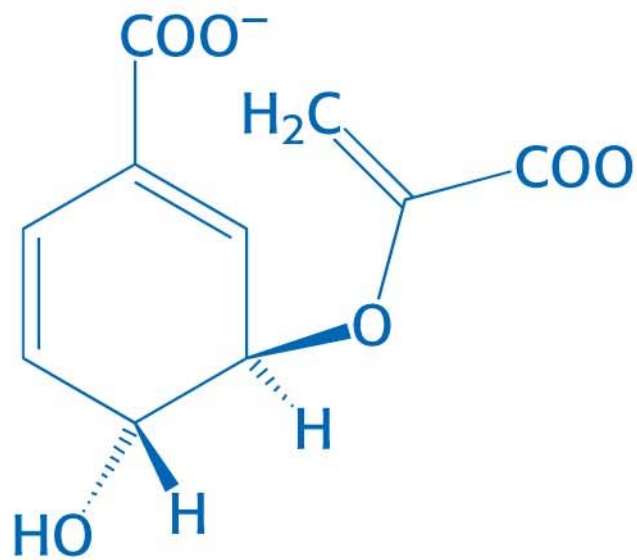
Δ. Δ. Λεωνίδας
Χορισμικό



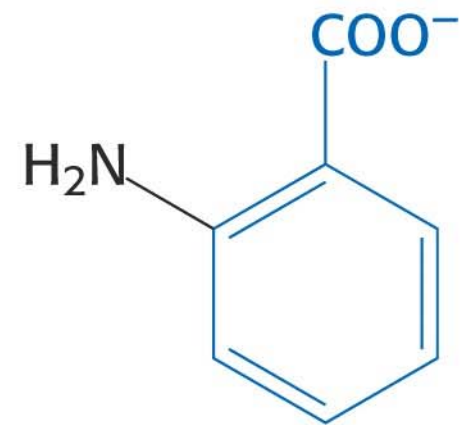
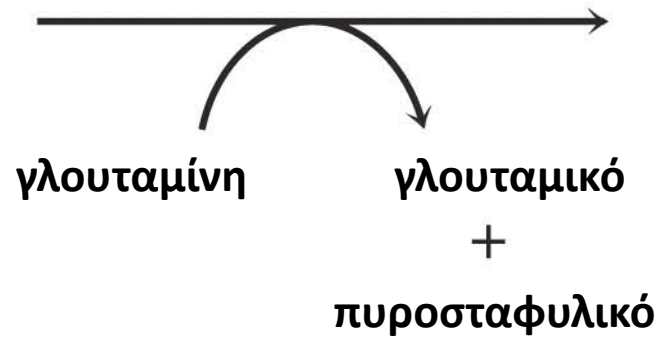




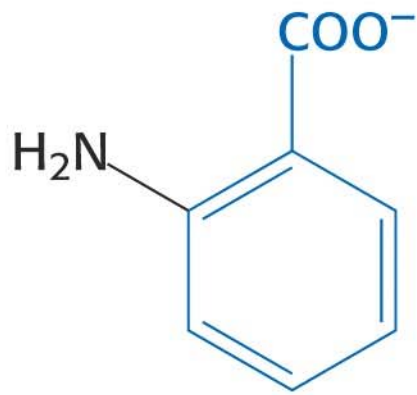




Χορισμικό

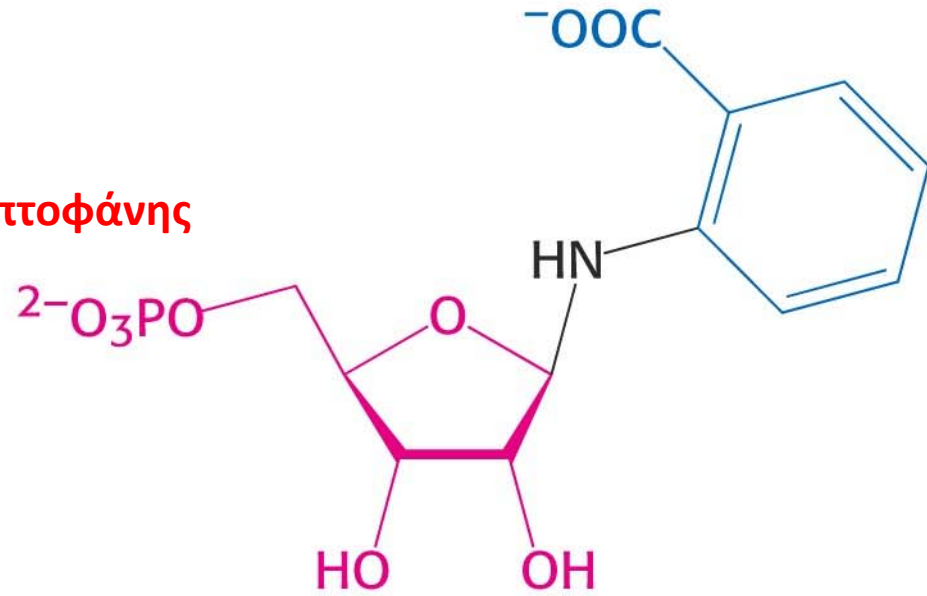
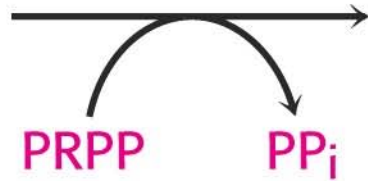


ανθρανιλικό

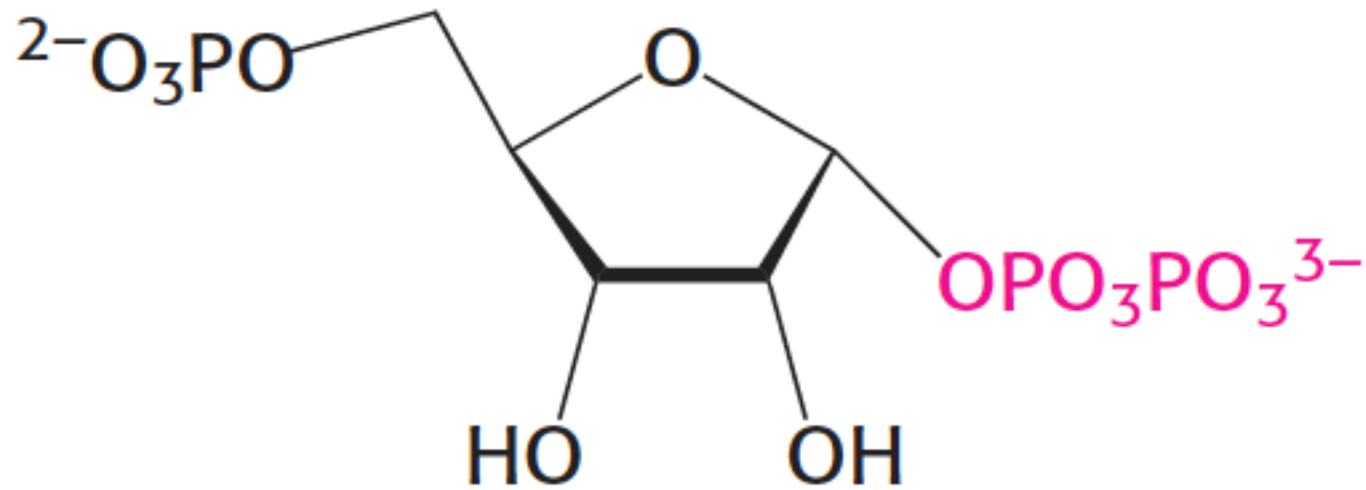


ανθρανιλικό

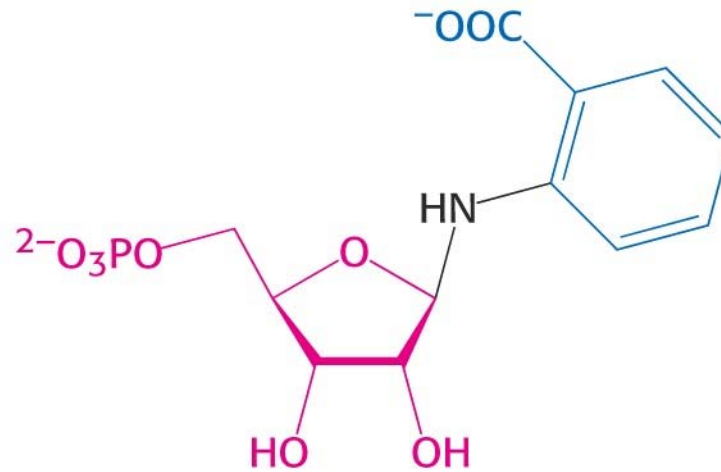
συνθετάση της τρυπτοφάνης



N-(5'-φωσφοριβοζυλο)-
ανθρανυλικό



**5-Φωσφο-1-πυροφωσφορική ριβόζη
(PRPP)**

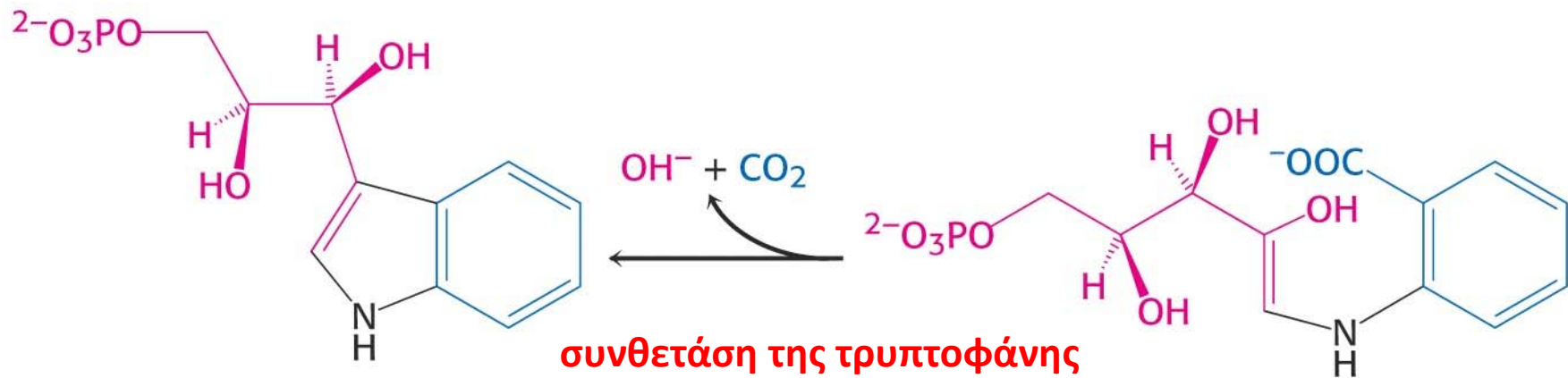


**N-(5'-φωσφοριβοζυλο)-
ανθρανυλικό**

συνθετάση της τρυπτοφάνης

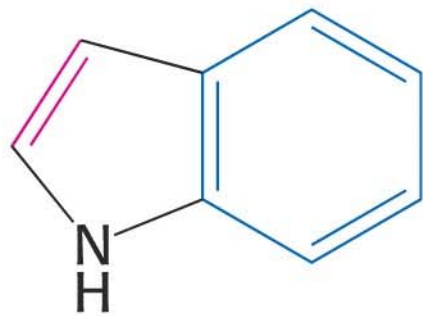


**1-(ο-καρβοξυφαινουλαμινο)-1-
δεοξυ-5-φωσφορικη ριβουλόζη**



**Ινδολο-3-φωσφορική
γλυκερόλη**

**1-(ο-καρβοξυφαινυλαμινο)-1-
δεοξυ-5-φωσφορική ριβουλόζη**

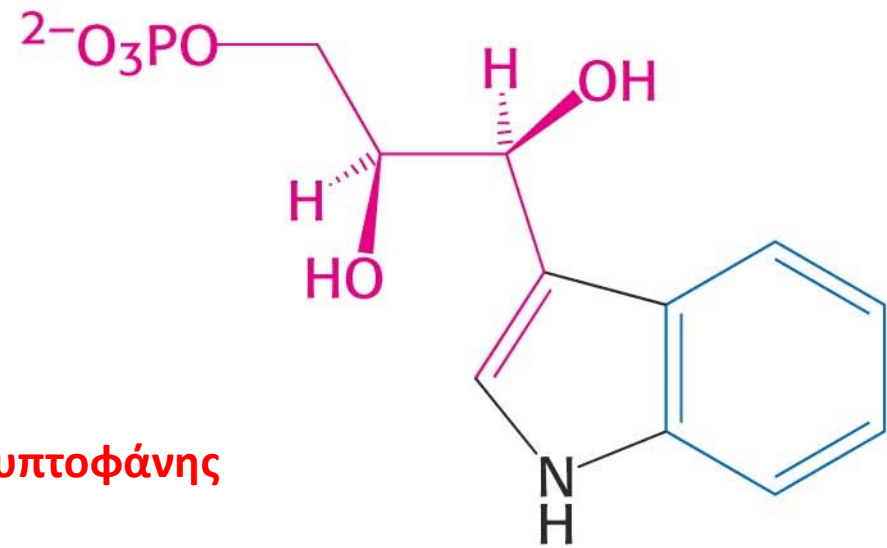


Ινδόλιο

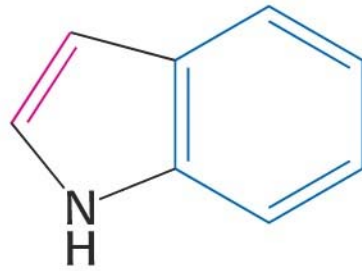
3-φωσφορική
γλυκεραλδεύδη



συνθετάση της τρυπτοφάνης



Ινδολο-3-φωσφορική
γλυκερόλη

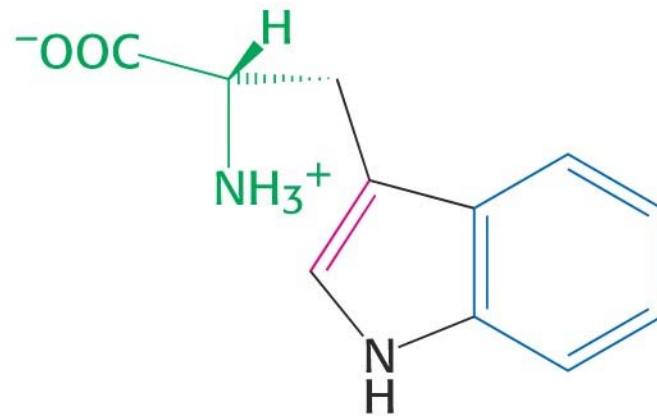


Ινδόλιο

συνθετάση της τρυπτοφάνης

Σερίνη

H₂O



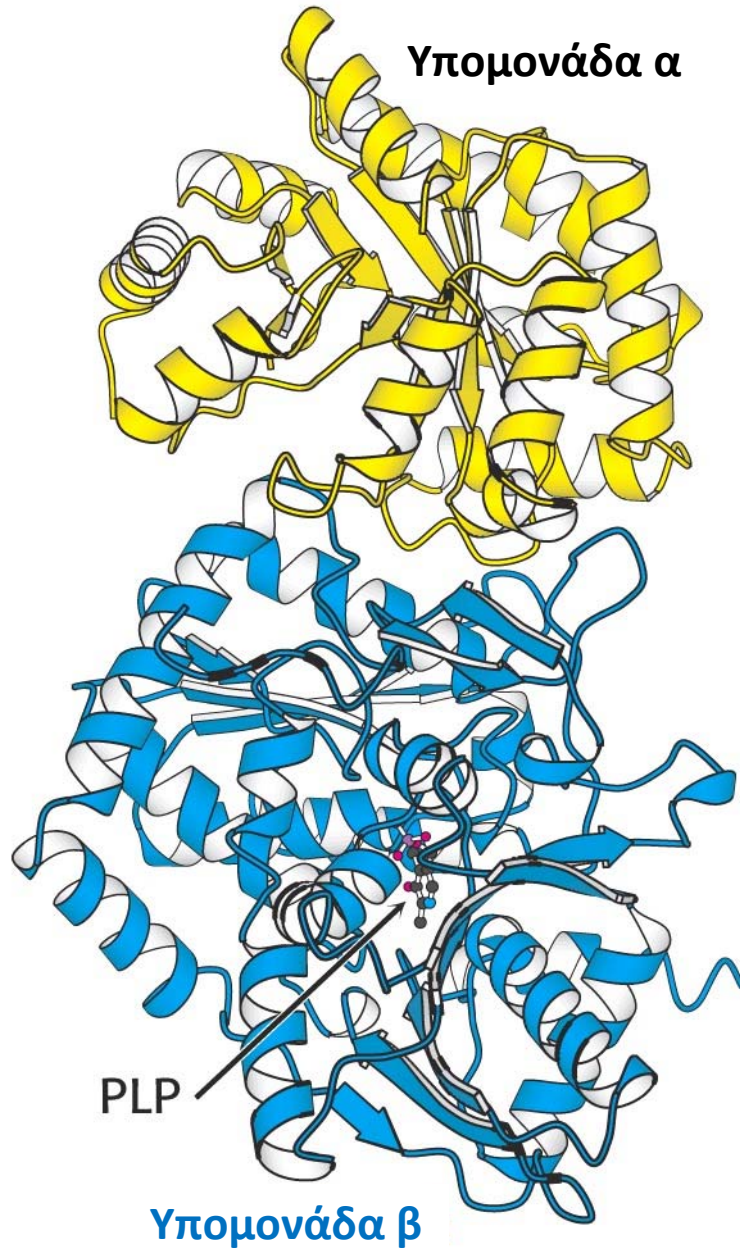
τρυπτόφανη

➤ Η **συνθετάση της τρυπτοφάνης** είναι ένα τετραμερές με δομή $\alpha_2\beta_2$

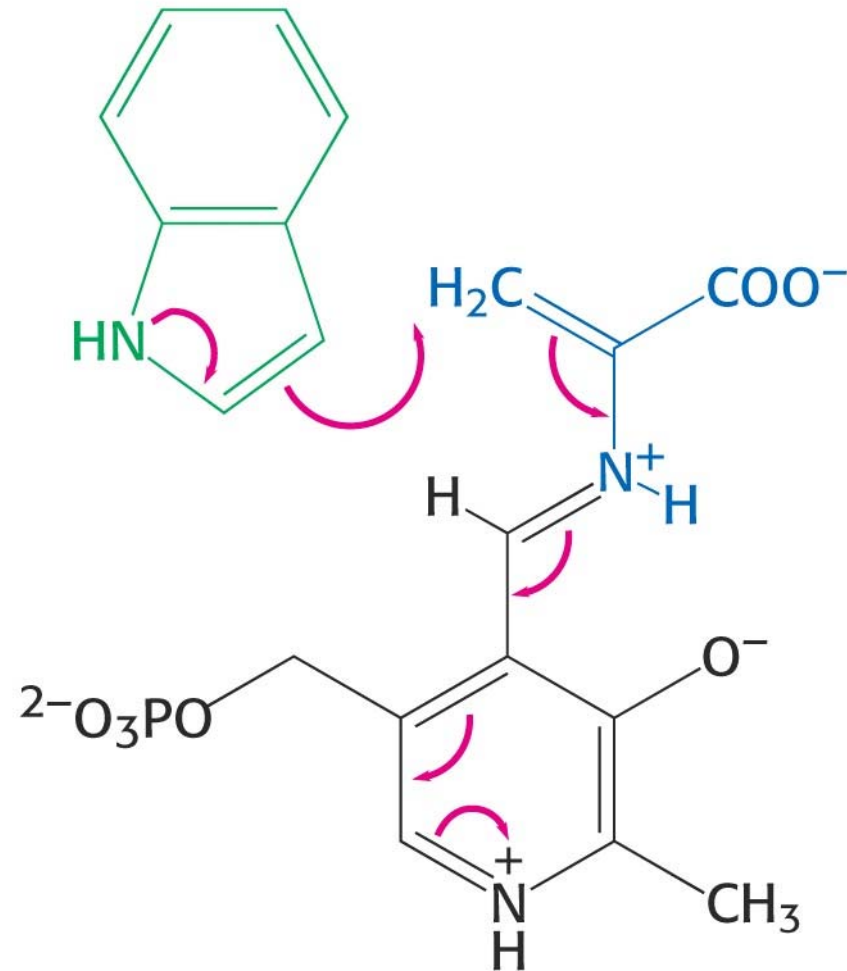
➤ Η υπομονάδα α καταλύει το σχηματισμό του ινδολίου ενώ οι β υπομονάδες περιέχουν PLP και καταλύουν την συμπύκνωση του ινδολίου και της σερίνης για το σχηματισμό τρυπτοφάνης

➤ Η σερίνη σχηματίζει βάση Schiff με την PLP η οποία αφυδατώνεται για να δώσει βάση Schiff του αμινοακρυλικού με το οποίο αντιδρά το ινδόλιο για να δώσει τρυπτοφάνη

συνθεσία της τρυπτοφάνης

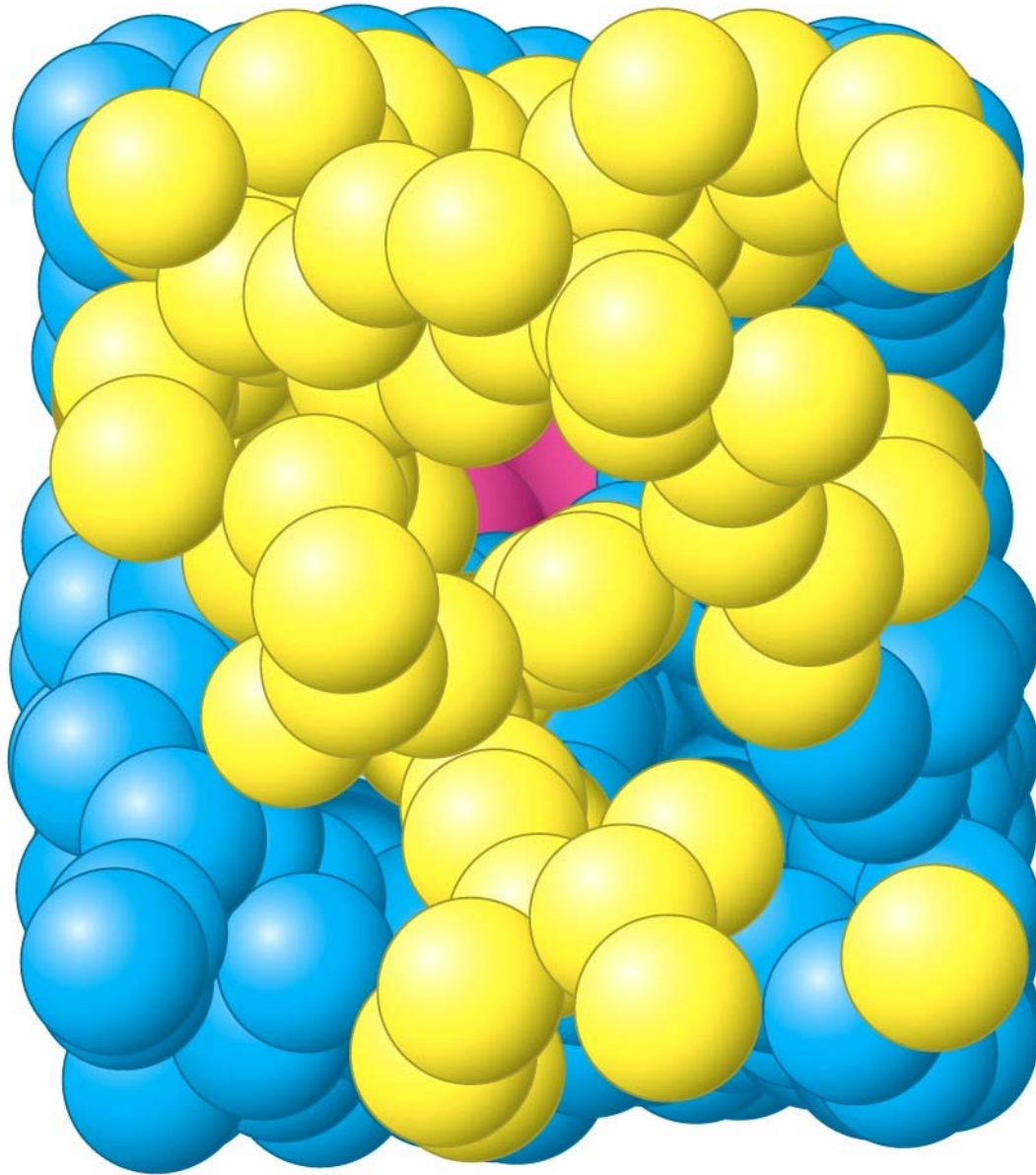


Ινδόλιο



Βάση Schiff του αμινοακρυλικού
(παράγεται από **σερίνη**)

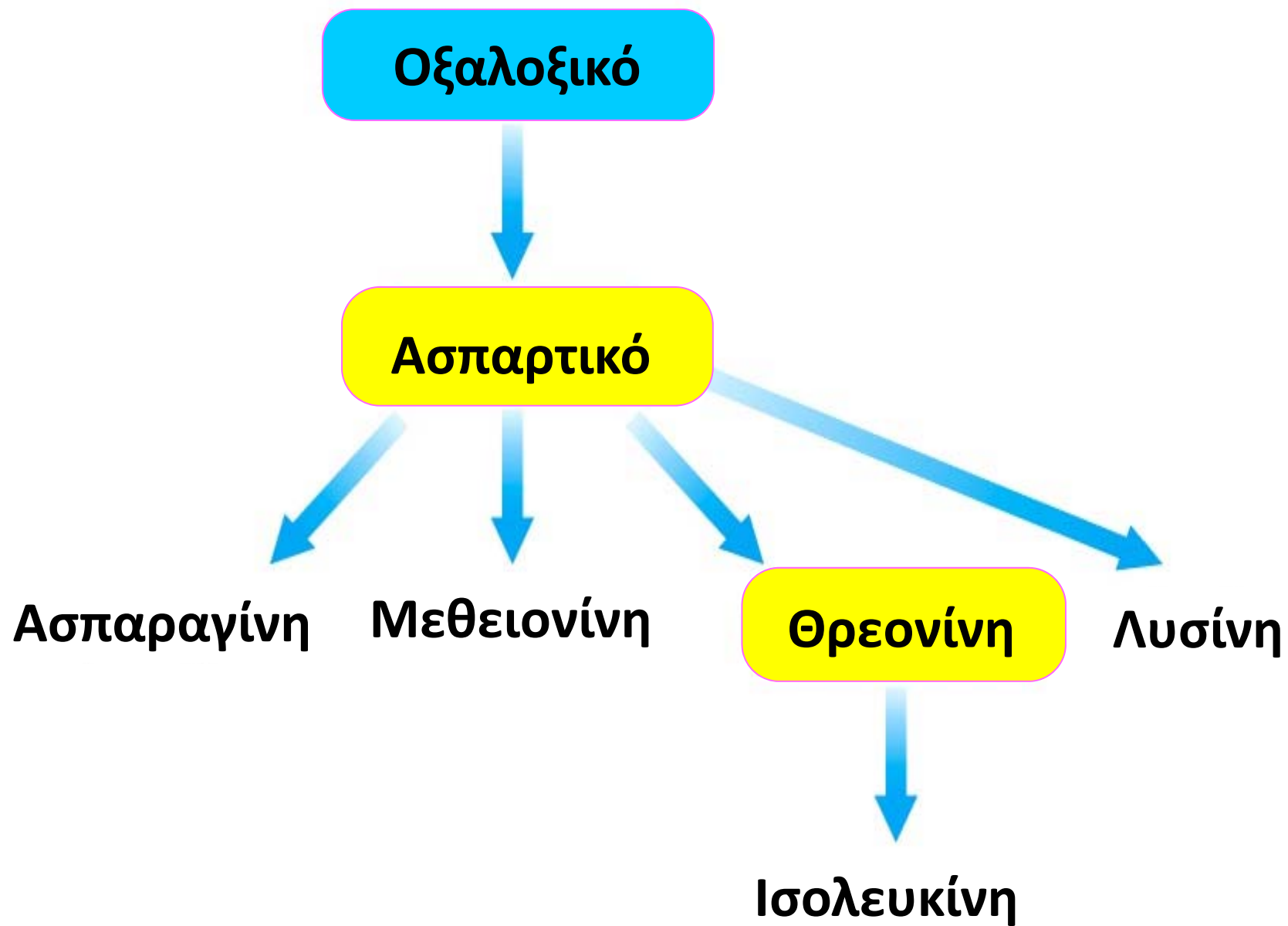
- ❑ Το ινδόλιο είναι μια υδρόφοβη ένωση η οποία κανονικά θα έπρεπε να διαχυθεί και να απομακρυνθεί από το κύτταρο μέσω της κυτταρικής μεμβράνης.
- ❑ Το πρόβλημα αυτό έχει αντιμετωπιστεί μέσω της δημιουργίας ενός μεγάλου καναλιού (25 Å) που συνδέει τις α και τις β υπομονάδες στο τετραμερές $\alpha_2\beta_2$ στο ενεργό πολυενζυμικό σύμπλεγμα της **συνθετάσης της τρυπτοφάνης**.
- ❑ Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μεταφορά του ινδολίου από το ένα ενεργό κέντρο στο άλλο χωρίς να πρέπει να απελευθερωθεί στο κυτταροδιάλυμα και να διαχυθεί.
- ❑ Επιπρόσθετα οι δύο αντιδράσεις είναι **συντονισμένες**, δηλαδή το ινδόλιο δε σχηματίζεται από την α υπομονάδα αν πριν δεν έχει προηγηθεί ο σχηματισμός του αμινοακρυλικού από την β υπομονάδα

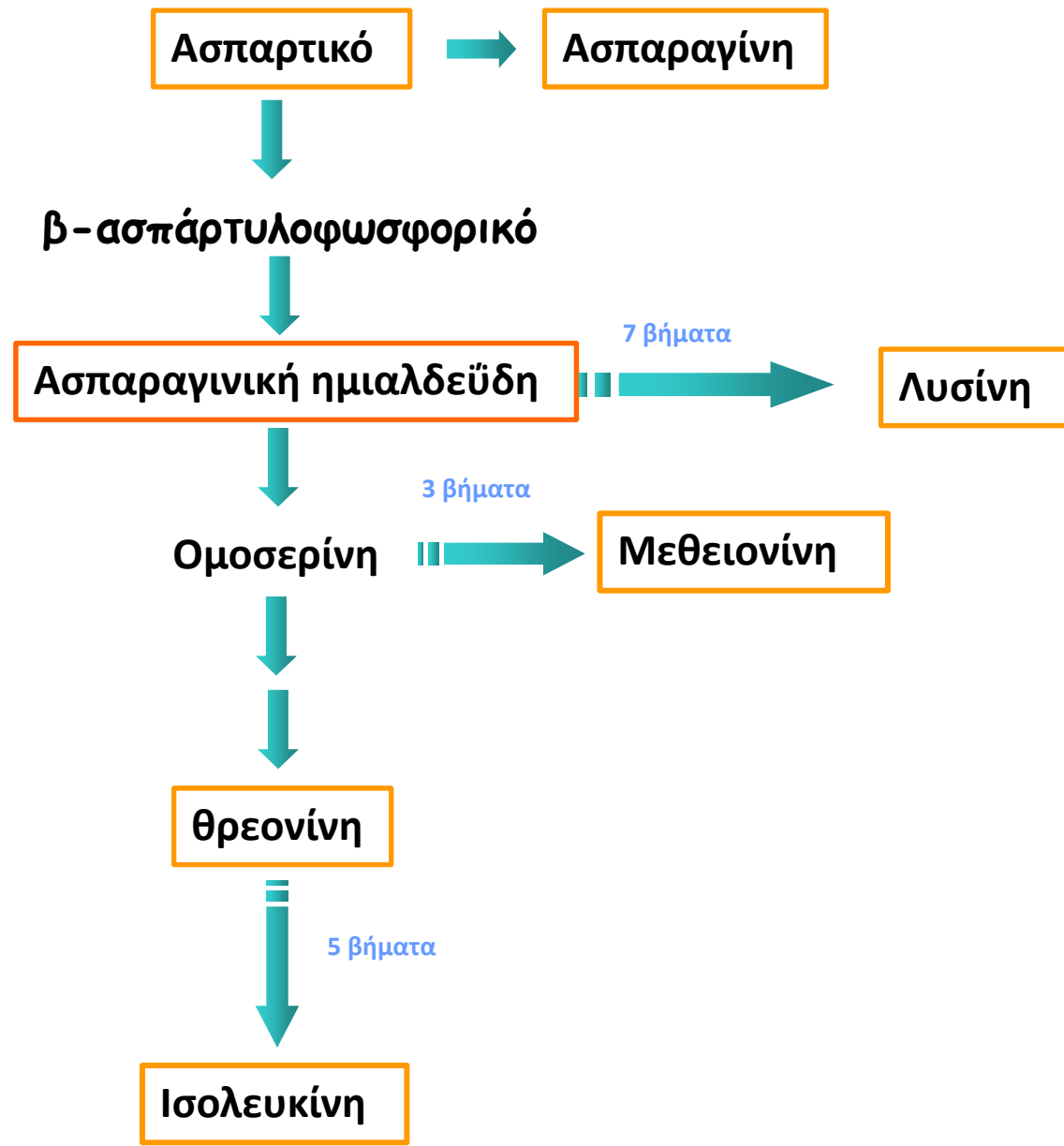


Υπομονάδα α

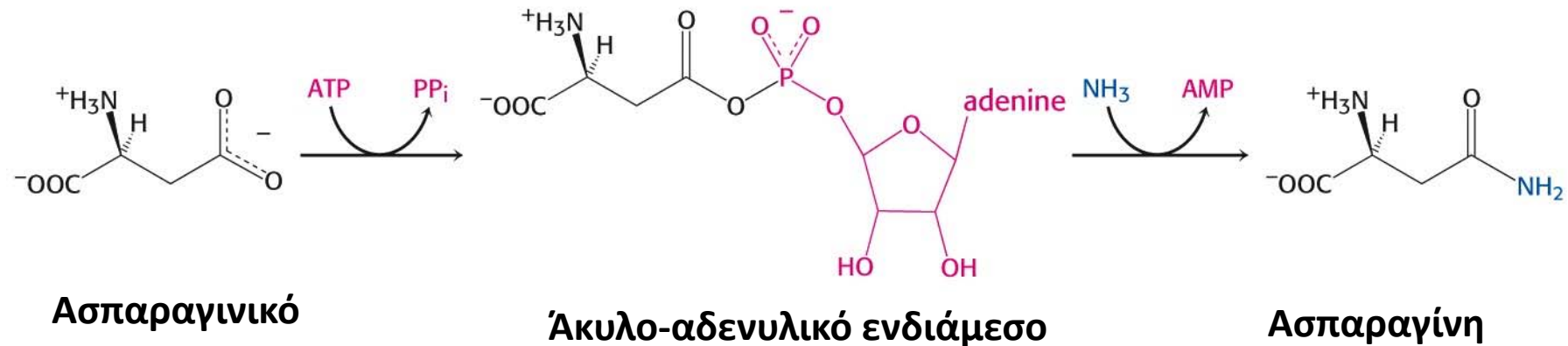
Υπομονάδα β

PLP





Βιοσύνθεση Asp από Asp



Στα θηλαστικά, δότης αμμωνίας είναι η γλουταμίνη ενώ στα βακτήρια έχουμε προσθήκη ελεύθερης αμμωνίας. Η αμμωνία υδρολύεται από την πλευρική αλυσίδα της γλουταμίνης και μεταφέρεται στο ενεργοποιημένο ασπαραγινικό. Η μεταφορά αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι το κύτταρο δεν εκτίθεται στην τοξική ελεύθερη αμμωνία

Πυροσταφυλικό

Αλανίνη

Βαλίνη

Λευκίνη

5-Φωσφορική ριβόζη



ιστιδίνη

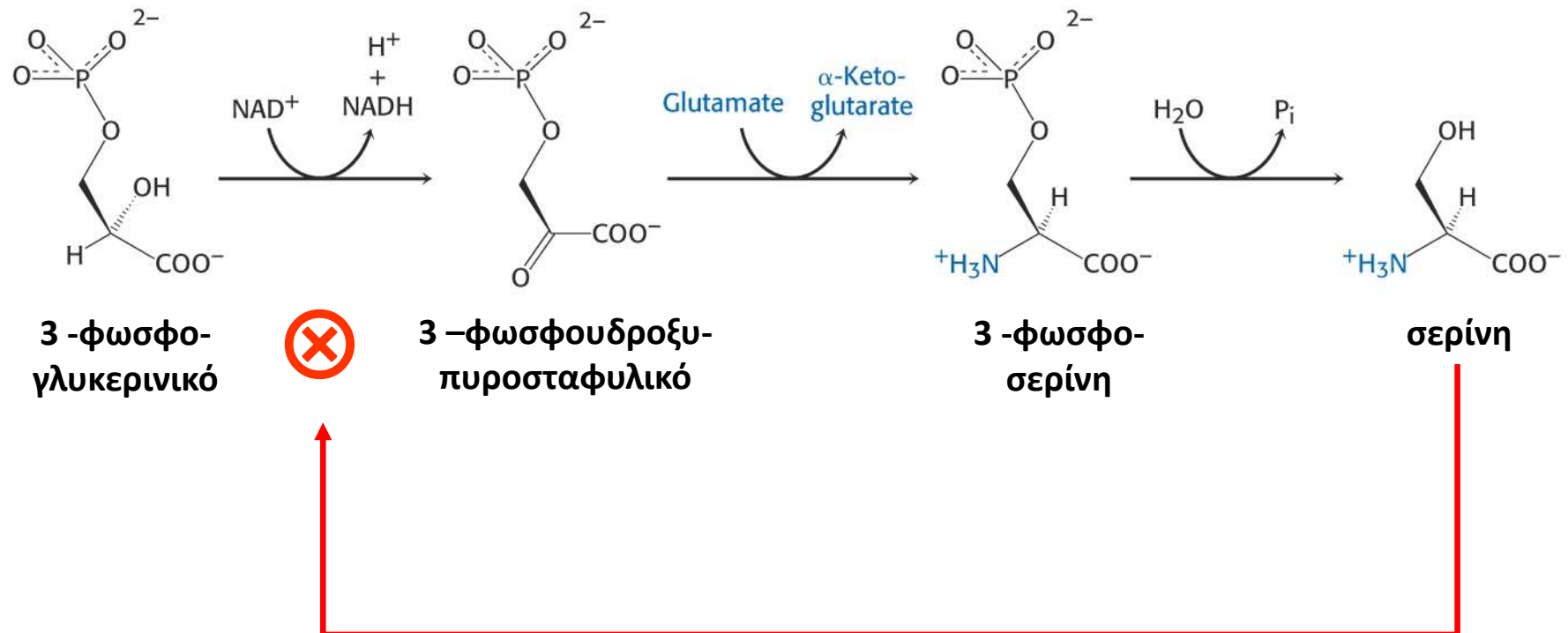
Η ιστιδίνη διαφέρει από τα υπόλοιπα αμινοξέα σε δύο κυρίως σημεία. Πρώτον αποτελεί μια βιοσυνθετική οικογένεια από μόνη της. Δεύτερον τόσο η δομή της όσο και η βιοσύνθεσή της σχετίζονται άμεσα με τα αντίστοιχα των πουρινών

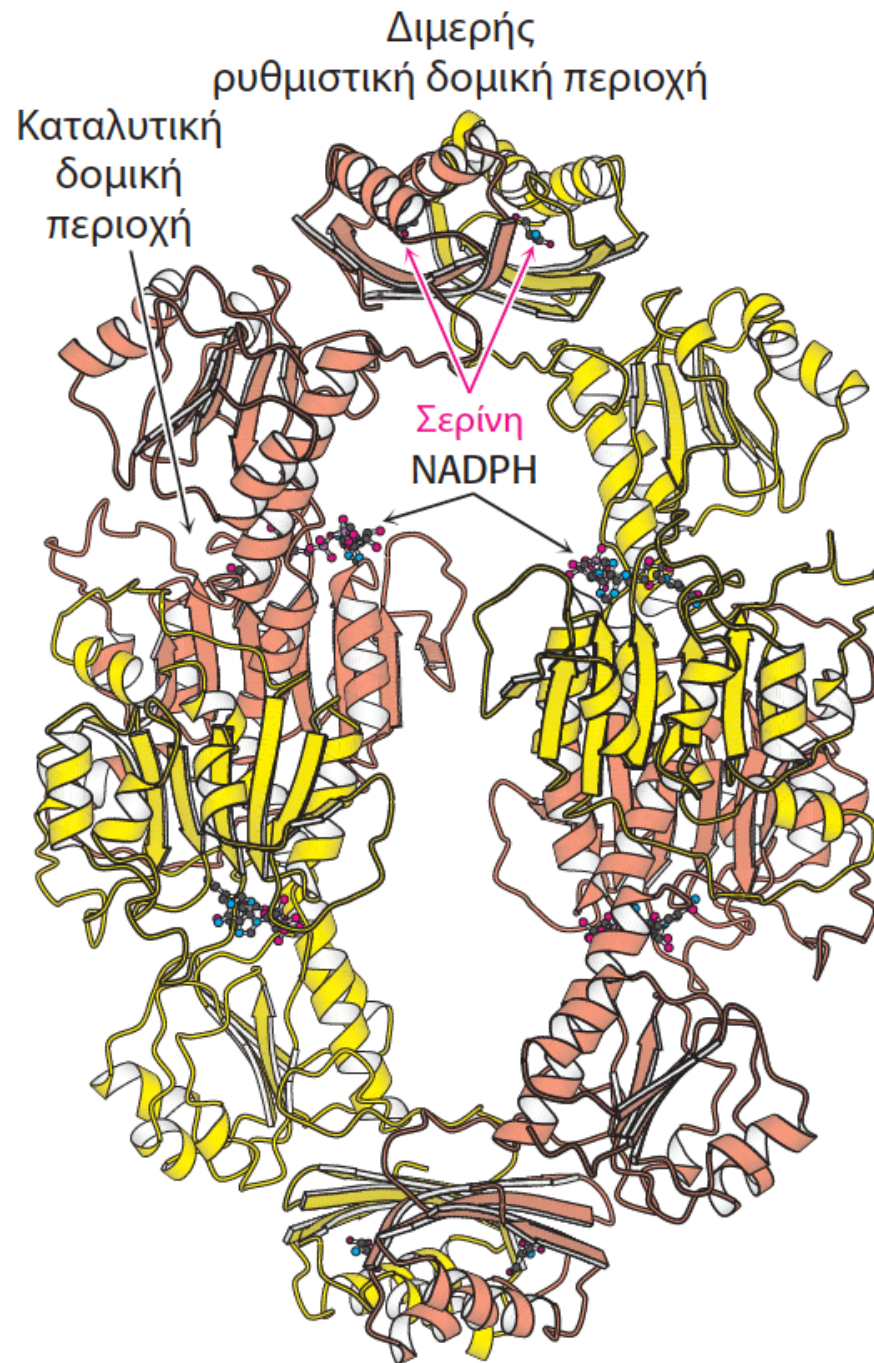
Η βιοσύνθεση των αμινοξέων ρυθμίζεται με επανατροφοδότηση

- Σε μια βιοσυνθετική πορεία αποτελούμενη από πολλά βήματα, η πρώτη μη αντιστρεπτή αντίδραση καλούμενη και **καθοριστικό βήμα**, είναι συνήθως μια σημαντική ρυθμιστική θέση.
- Το τελικό προϊόν της πορείας συχνά αναστέλλει το ένζυμο που καταλύει το καθοριστικό βήμα



Αφυδρογονάση του 3-φωσφογλυκερικού





Η αφυδρογονάση του
3-φωσφογλυκερινικού

➤ Η αφυδρογονάση του 3-φωσφογλυκερινικού είναι ένα τετραμερές αποτελούμενο από τέσσερις όμοιες υπομονάδες.

➤ Κάθε υπομονάδα έχει δύο διακριτές θέσεις δέσμευσης: μια καταλυτική θέση όπου προσδένεται το υπόστρωμα και μια ρυθμιστική θέση.

➤ Οι ρυθμιστικές θέσεις δύο γειτονικών υπομονάδων αλληλεπιδρούν και σχηματίζουν μια διμερή ρυθμιστική περιοχή που είναι ρυθμιστική θέση δέσμευσης της σερίνης.

➤ Κάθε τέτοια ρυθμιστική περιοχή είναι ικανή για δέσμευση δύο μορίων σερίνης.

➤ Πρόσδεση της σερίνης πάνω στο ένζυμο έχει σαν αποτέλεσμα **απενεργοποίησή** του

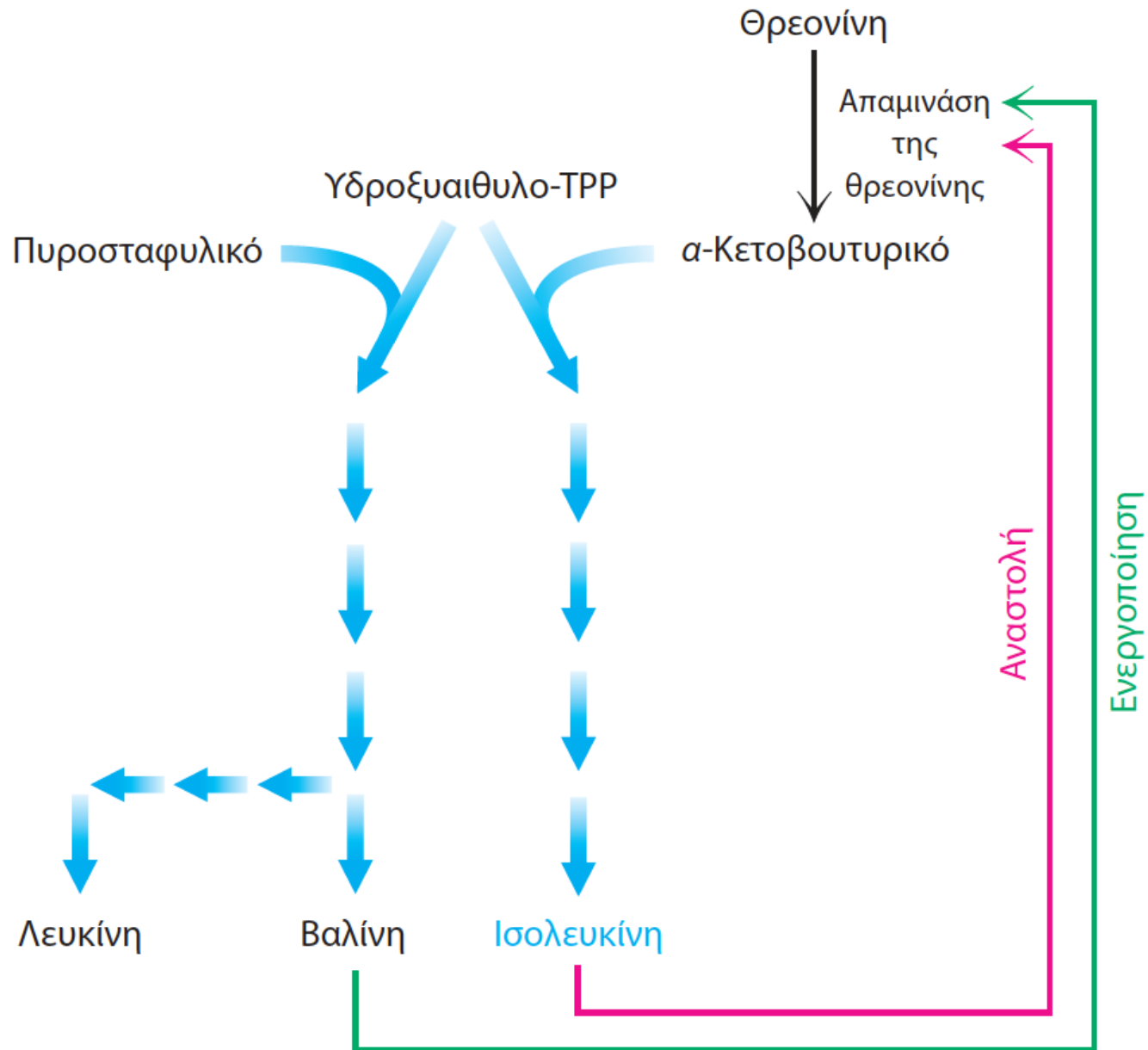
□ Η ρύθμιση διακλαδιζόμενων μονοπατιών είναι πιο σύνθετη γιατί θα πρέπει να ρυθμιστεί η βιοσύνθεση δύο ενώσεων.

□ Στη βιοσύνθεση της λευκίνης, της βαλίνης και της ισολευκίνης έχουμε ένα κοινό ενδιάμεσο, την πυροφωσφορική υδροξυμέθυλο θειαμίνη (υδοξυμέθυλο TPP).

□ Η υδοξυμέθυλο TPP αντιδρά με α κετοβουτυρικό για σύνθεση ισολευκίνης και με πυροσταφυλικό για σύνθεση βαλίνης και λευκίνης.

□ Οι σχετικές συγκεντρώσεις του α-κετοβουτυρικού και του πυροσταφυλικού καθορίζουν το ποσό της ισολευκίνης που συντίθεται σε σχέση με αυτό της λευκίνης και της βαλίνης.

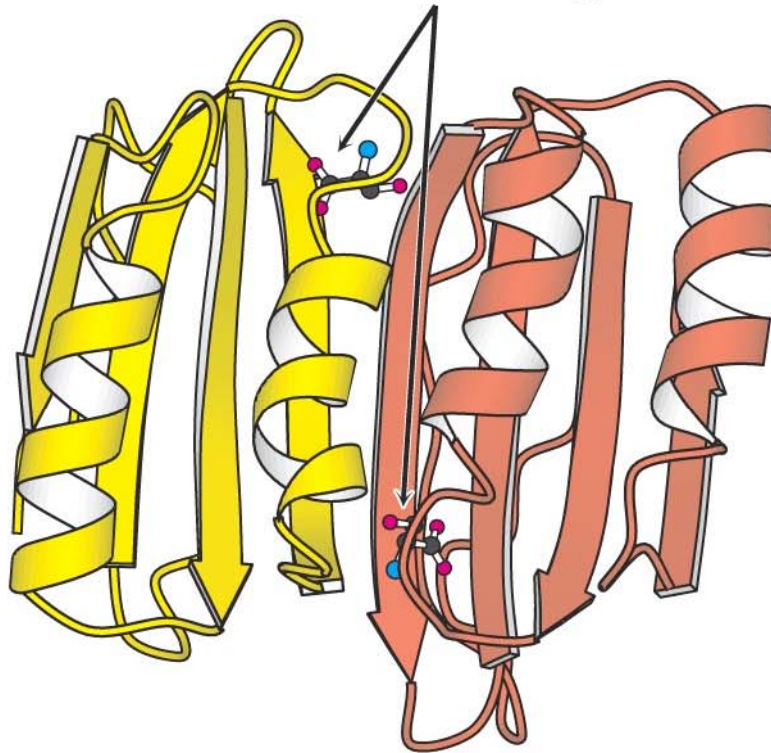
Ρύθμιση διακλαδιζόμενου μονοπατιού



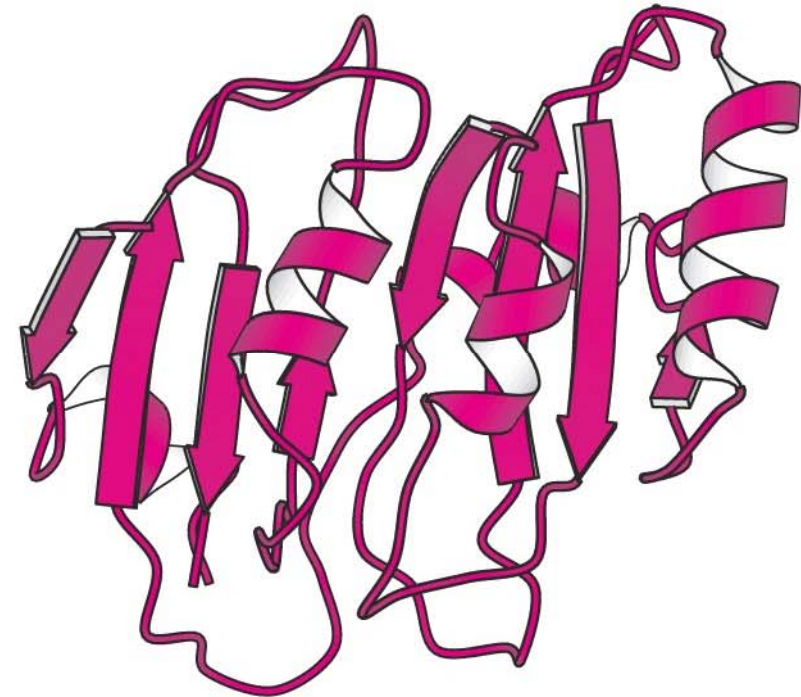
❖ Η απαμινάση της θρεονίνης αναστέλλεται αλλοστερικά από την ισολευκίνη και ενεργοποιείται από τη βαλίνη.

❖ Έτσι το ένζυμο αναστέλλεται από το προϊόν του μονοπατιού που καταλύει και ενεργοποιείται από το προϊόν ενός ανταγωνιστικού μονοπατιού

Θέσεις δέσμευσης αμινοξέος



Αφυδρογονάση του φωσφογλυκερικού
(διμερής ρυθμιστική δομική περιοχή)



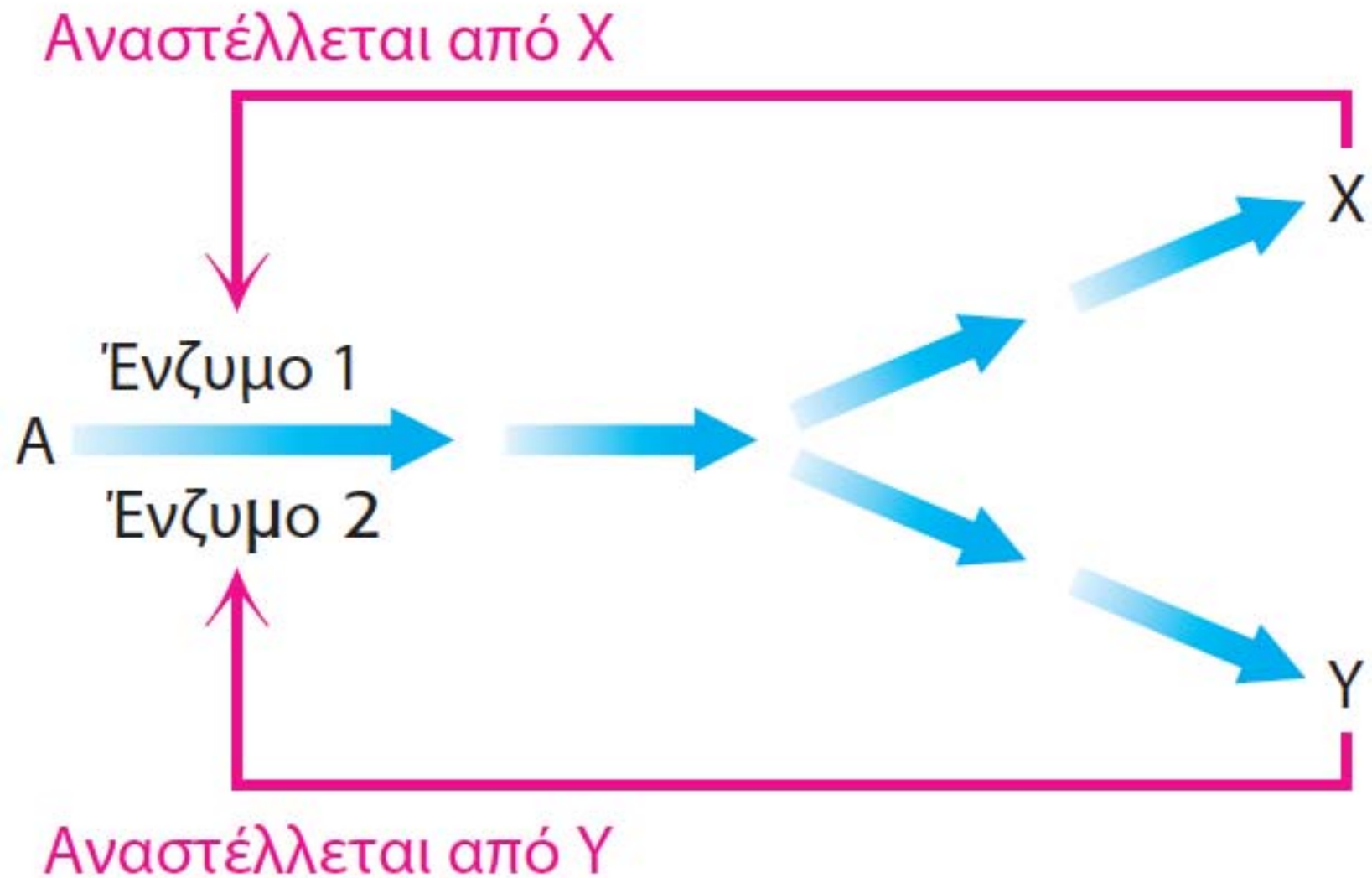
Απαμινάση της θρεονίνης
(ρυθμιστική δομική περιοχή μονής αλυσίδας)

Η ρυθμιστική περιοχή που σχηματίζεται από τις δύο υπομονάδες της αφυδρογονάσης του φωσφογλυκερικού σχετίζεται δομικά με τη ρυθμιστική περιοχή της απαμινάσης της θρεονίνης. Η ρυθμιστική αυτή περιοχή έχει βρεθεί και σε άλλα ένζυμα

24/2/2015

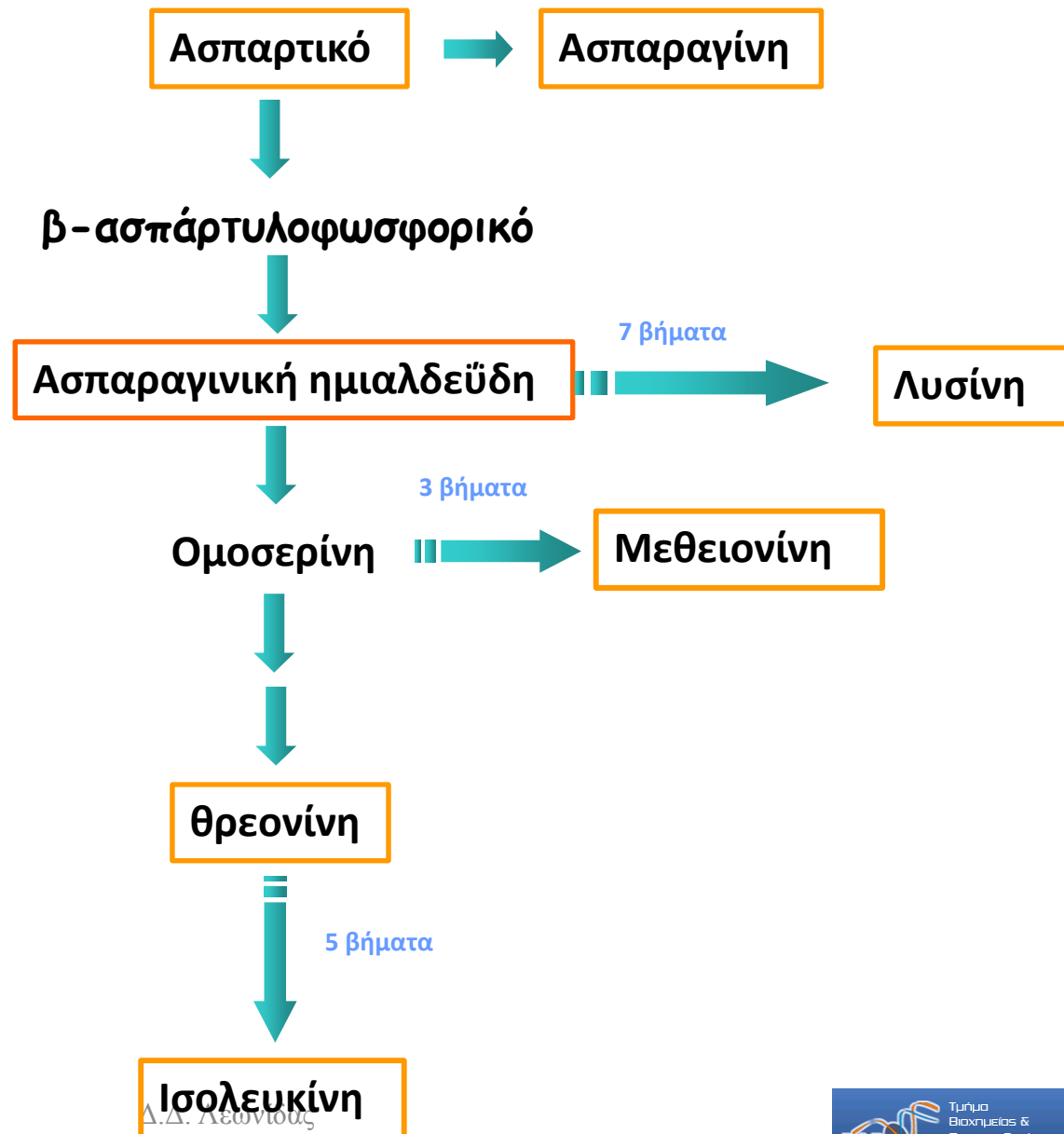
Δ.Δ. Λεωνίδας

Οι ομοιότητες υποδηλώνουν ότι οι διεργασίες **επανατροφοδοτικής αναστολής** μπορεί να έχουν εξελιχθεί από τη σύνδεση των ειδικών ρυθμιστικών δομικών περιοχών με τις καταλυτικές περιοχές των βιοσυνθετικών ενζύμων

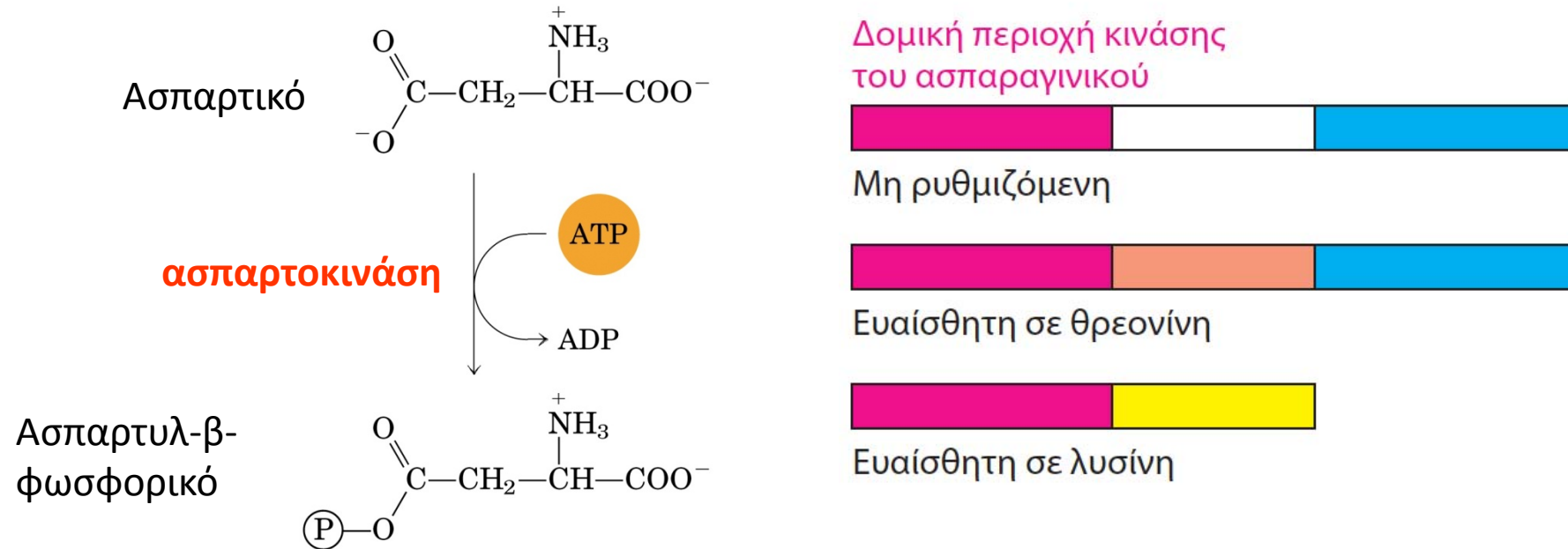


Ενζυμική πολλαπλότητα

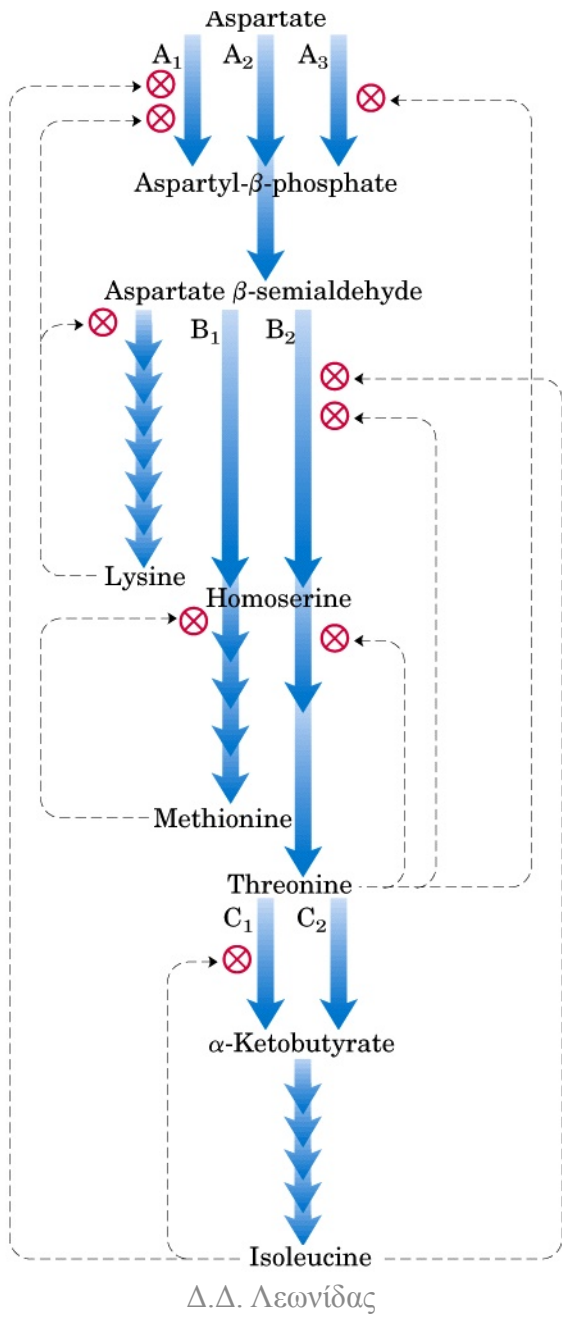
Το καθοριστικό βήμα για τη βιοσύνθεση της λυσίνης, θρεονίνης και μεθειονίνης είναι η φωσφορυλίωση του ασπαρτικού από την ασπαρτοκινάση



Ενζυμική πολλαπλότητα



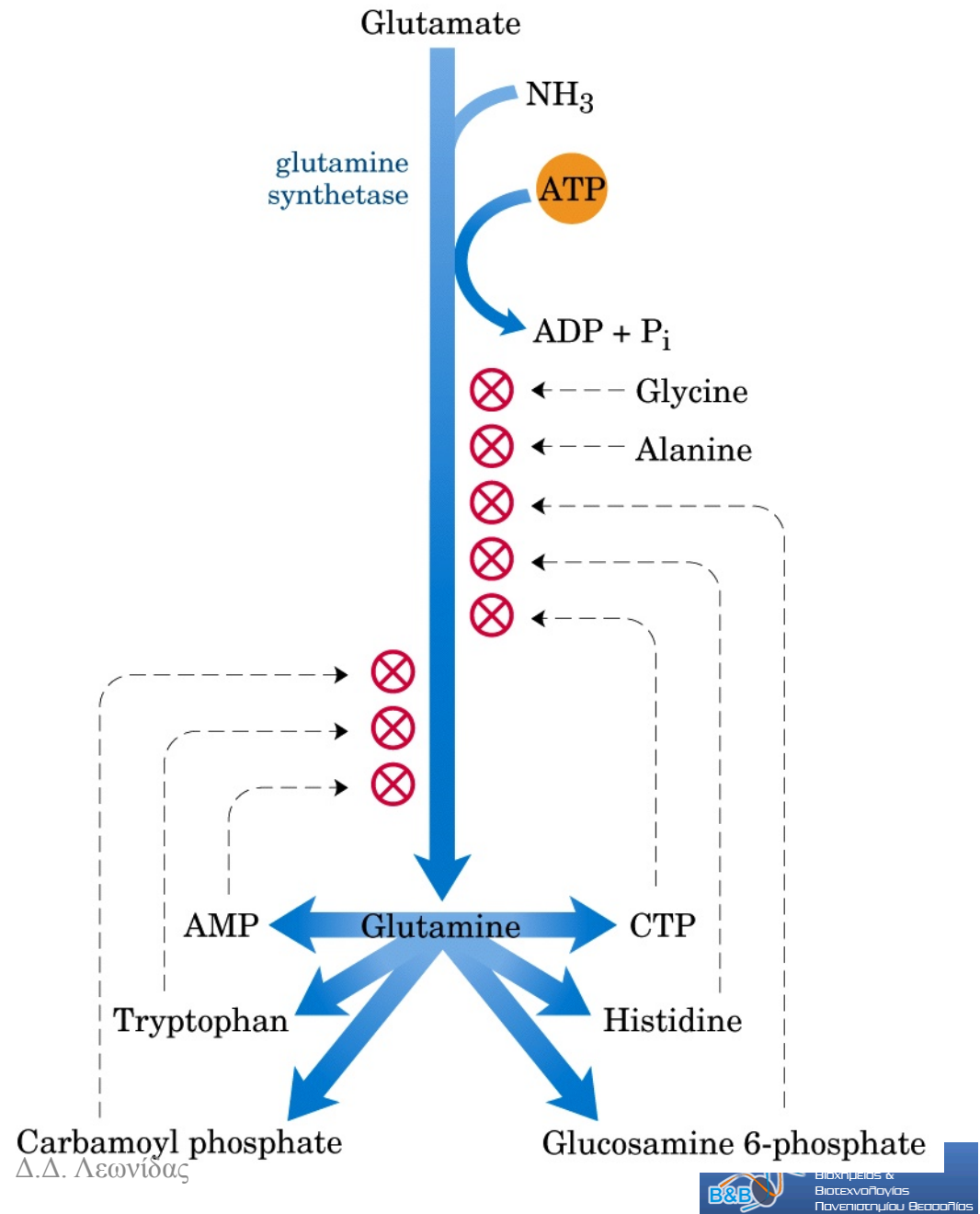
Υπάρχουν τρεις διαφορετικές **ασπαρτοκινάσες**, ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα ενζυμικής πολλαπλότητας. Παρά το γεγονός ότι ο μηχανισμός είναι πανομοιότυπος και στα τρία ένζυμα, η ενεργότητά τους ρυθμίζεται με διαφορετικό τρόπο: το ένα ένζυμο δεν υπόκειται σε αναστολή με επανατροφοδότηση, το άλλο αναστέλλεται από τη θρεονίνη και το τρίτο από τη λυσίνη



24/2/2015

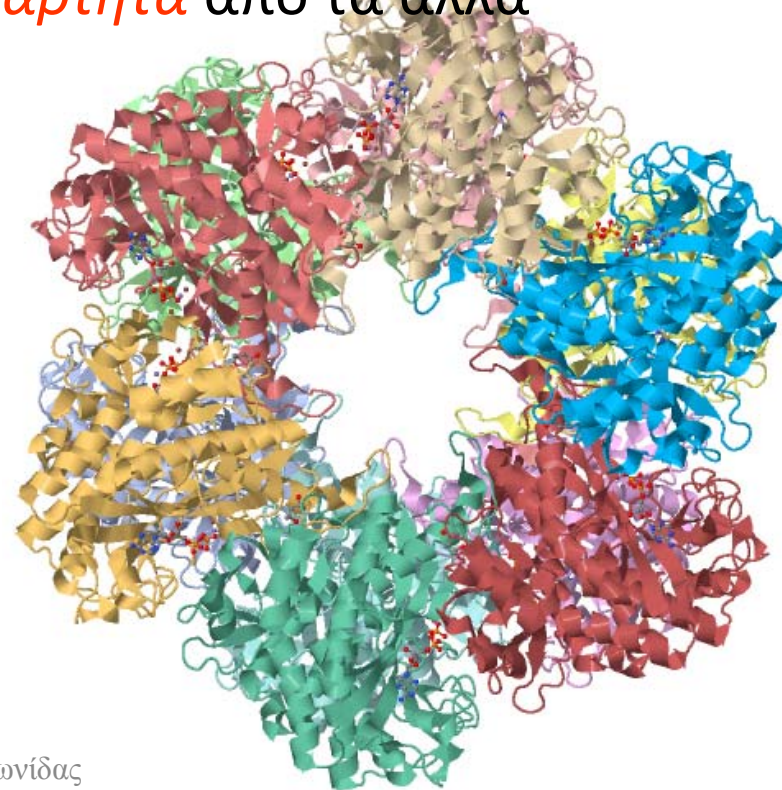
Δ.Δ. Λεωνίδας

Στην αθροιστική αναστολή, κάθε αναστολέας μειώνει τη δραστηριότητα του ενζύμου ακόμη όταν και οι άλλοι αναστολείς είναι δεσμευμένοι σε επίπεδα κορεσμού.

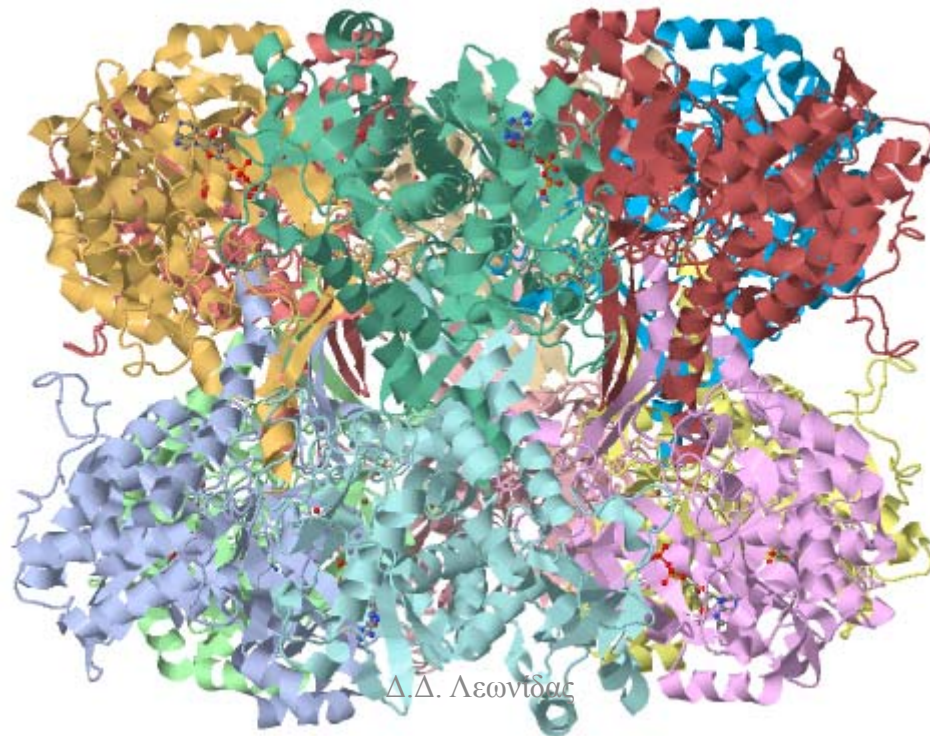


Αθροιστική επανατροφοδοτική αναστολή

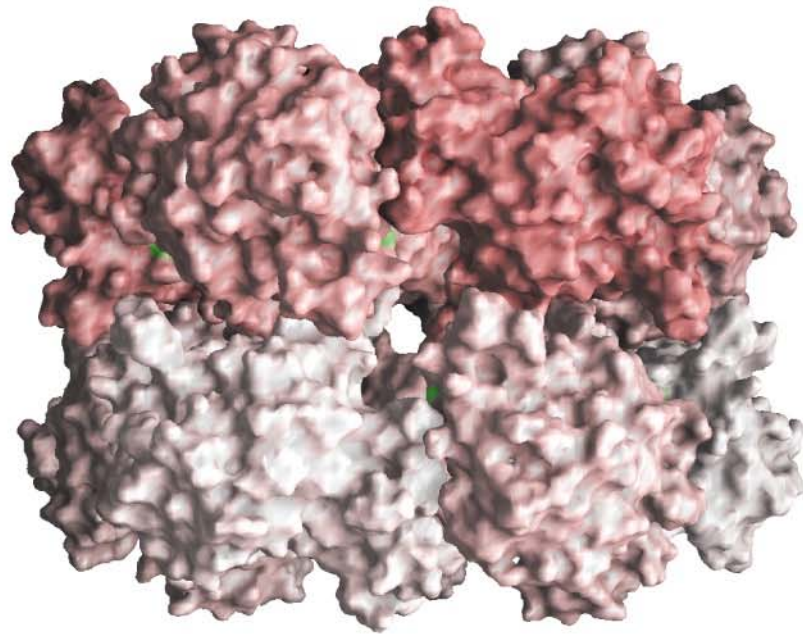
- Το πρώτο κοινό βήμα μιας διακλαδιζόμενης βιοσυνθετικής πορείας αναστέλλεται *μερικώς* από κάθε ένα από τα τελικά προϊόντα
- Κάθε τελικό προϊόν δρα *ανεξάρτητα* από τα άλλα
- *Συνθετάση γλουταμίνης*



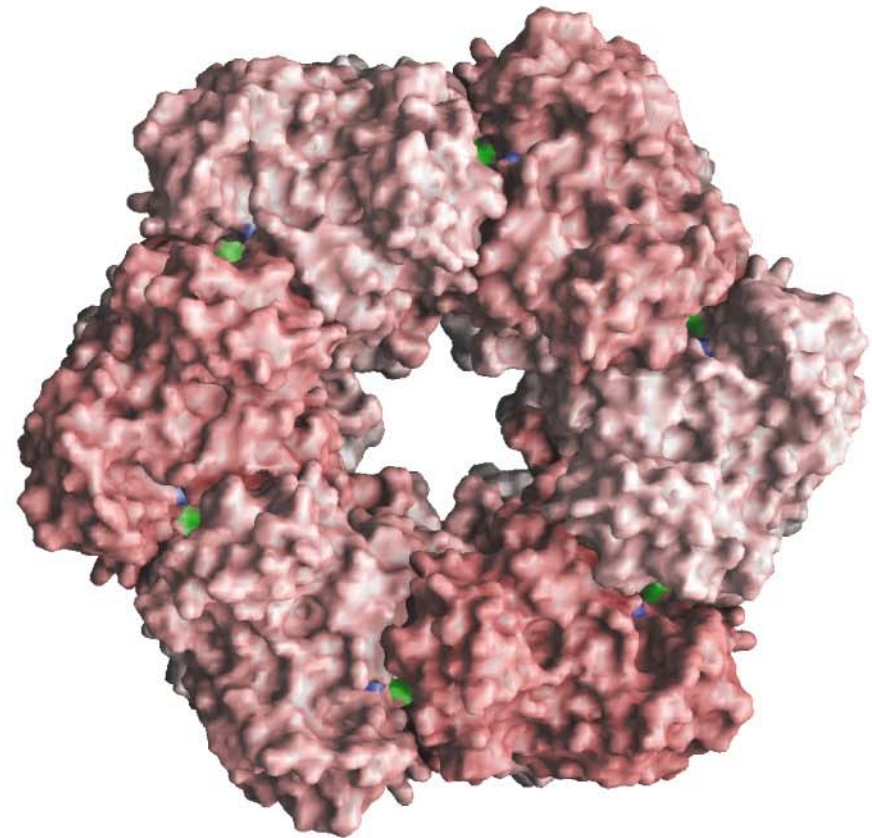
- Η συνθετάση της γλουταμίνης καταλύει τη σύνθεση της γλουταμίνης από γλουταμικό, αμμωνία και ATP.
- Η αμιδική ομάδα της γλουταμίνης είναι πηγή αζώτου για ένα μεγάλο αριθμό ενώσεων και συνεπώς το ένζυμο αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στη ροή του αζώτου.



Αποτελείται από 12 πανομοιότυπες υπομονάδες που σχηματίζουν δυο εξαγωνικούς δακτυλίους.



(a)

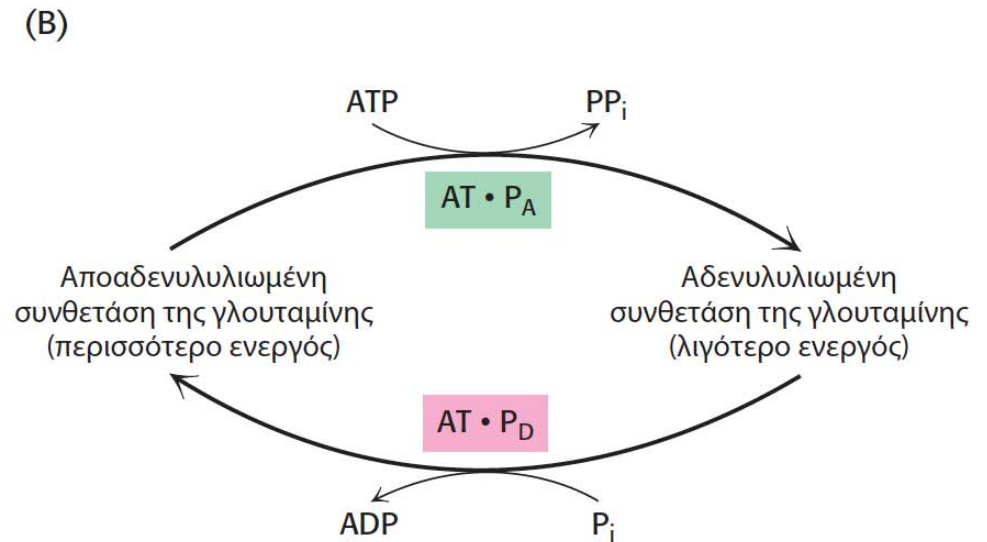
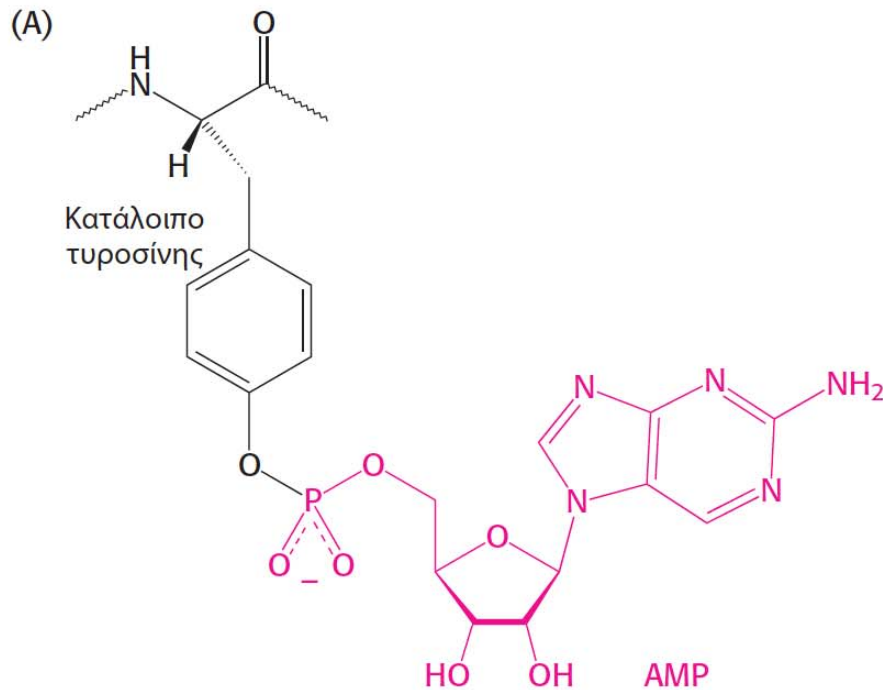


(b)

Το ένζυμο αναστέλλεται μερικώς από κάθε ένα ξεχωριστά από τα προϊόντα του μεταβολισμού της γλουταμίνης.

Το ένζυμο αναστέλλεται πλήρως όταν όλα τα τελικά προϊόντα προσδένονται στο ένζυμο

Η δραστικότητα της συνθέσεως της γλουταμίνης τροποποιείται από έναν ενζυμικό καταρράκτη



➤ Η δραστηριότητα της συνθετάσης της γλουταμίνης ελέγχεται επίσης με **αντιστρεπτή ομοιοπολική τροποποίηση.**

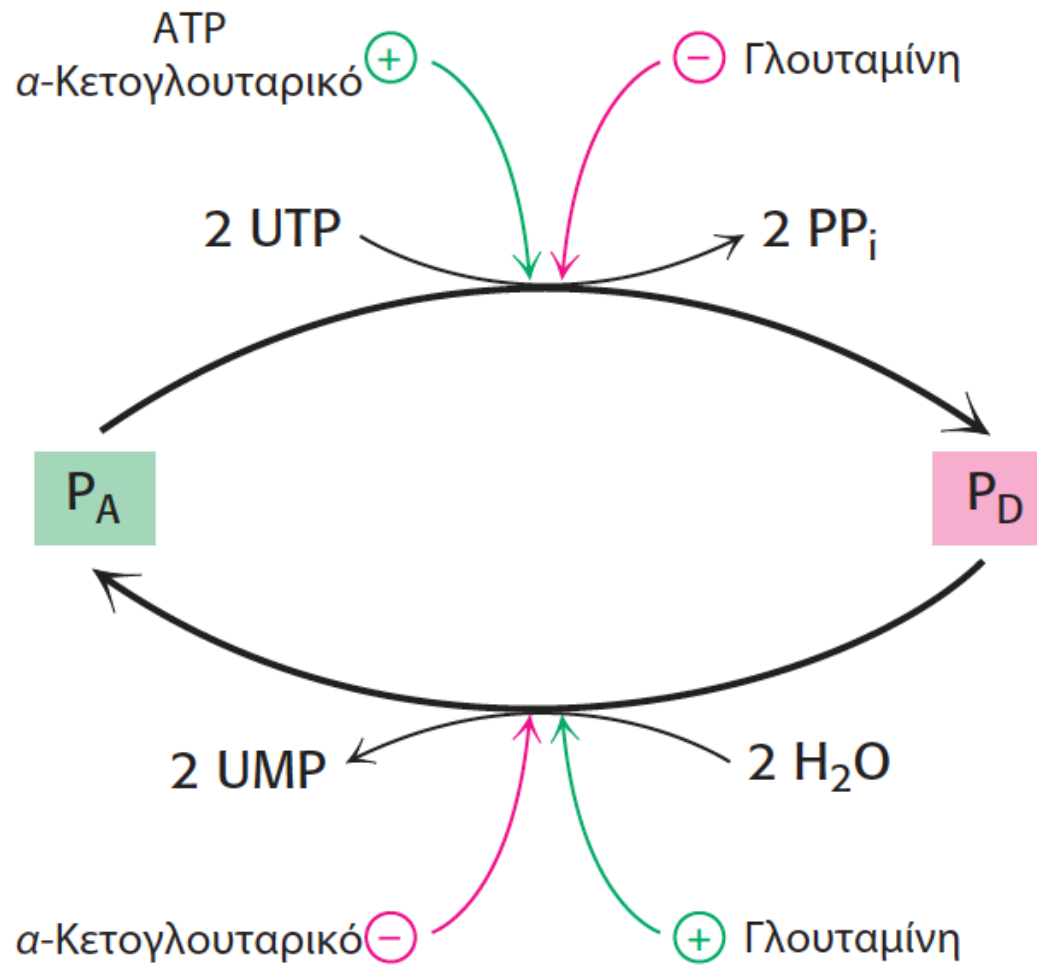
➤ Σύνδεση μιας ομάδας AMP με φωσφοδιεστερικό δεσμό στην υδροξυλομάδα ενός καταλοίπου τυροσίνης σε κάθε υπομονάδα κάνει το ένζυμο περισσότερο ευαίσθητο στην **αθροιστική επανατροφοδοτική αναστολή** σε σχέση με το μη αδενυλιωμένο ένζυμο.

➤ Η ομάδα AMP απομακρύνεται με φωσφορυλίωση. Η πρόσδεση του AMP είναι το τελικό βήμα ενός ενζυμικού καταρράκτη που ξεκίνησε αρκετά βήματα πριν από αντιδρώντα και ενδιάμεσα προϊόντα της βιοσύνθεσης του γλουταμινικού.

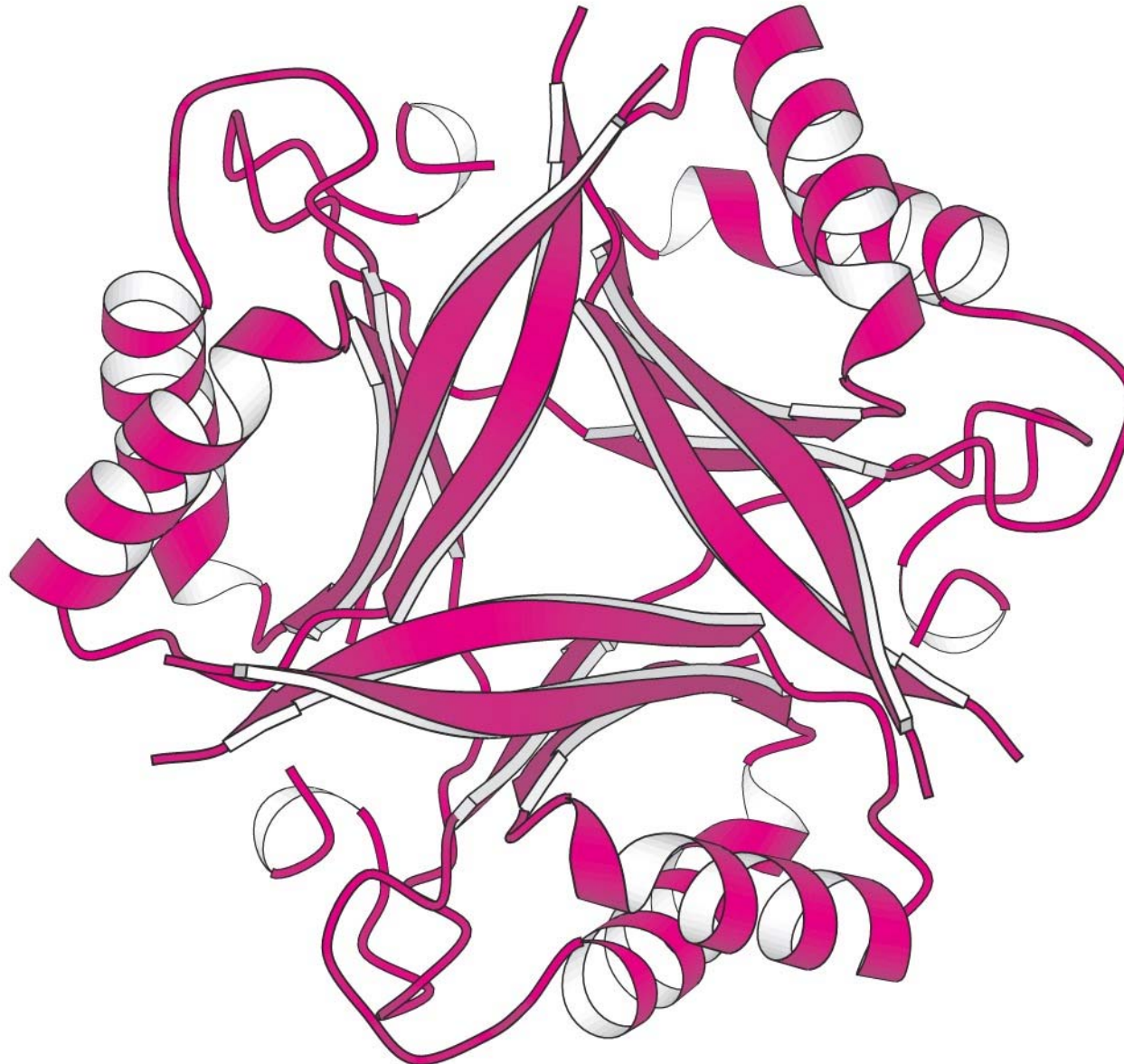
□ Τόσο η προσθήκη όσο και η αφαίρεση του AMP καταλύονται από το ίδιο ένζυμο, την **αδενυλομεταφοράση**.

□ Η εξειδίκευση της αδενυλομεταφοράσης ελέγχεται από μια ρυθμιστική πρωτεΐνη καλούμενη **πρωτεΐνη P**, η οποία υπάρχει σε δύο μορφές P_A και P_D .

□ Το σύμπλοκο P_A και της αδενυλομεταφοράσης καταλύει την πρόσδεση του AMP στη συνθάση της γλουταμίνης και άρα αναστέλλει το ένζυμο ενώ το σύμπλοκο P_D και της αδενυλομεταφοράσης καταλύει την απομάκρυνση του AMP από το αδενυλιωμένο ένζυμο και άρα αύξηση της δραστητικότητάς του



Δομή της τριμερούς ρυθμιστικής πρωτεΐνης P η οποία ελέγχει την αδενυλίωση της γλουταμινικής συνθετάσης



24/2/2015

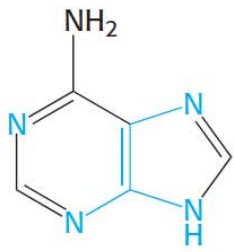
Δ.Δ. Λεωνίδας

➤ Η P_A μετατρέπεται σε P_D με τη σύνδεση **UMP** η οποία καταλύεται από το ένζυμο **ουριδύλομεταφοράση** και διεγείρεται από το ATP και το α-κετογλουταρικό ενώ αναστέλλεται από τη γλουταμίνη.

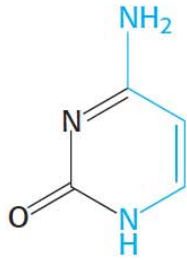
➤ Η μετατροπή της P_D σε P_A γίνεται με απομάκρυνση των δύο μορίων UTP που πραγματοποιείται με υδρόλυση, μια αντίδραση που προάγεται από το γλουταμινικό και αναστέλλεται από το α-κετογλουταρικό.

➤ Η ύπαρξη αυτού του ενζυμικού καταρράκτη για τη ρύθμιση της συνθάσης της γλουταμίνης προμηθεύει πολύ περισσότερες θέσεις ρύθμισης με αποτέλεσμα τον καλύτερο συντονισμό της ροής του αζώτου μέσα στο κύτταρο

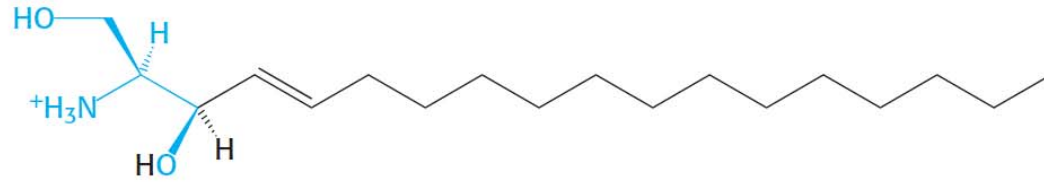
Τα αμινοξέα είναι πρόδρομα μιας ποικιλίας βιομορίων



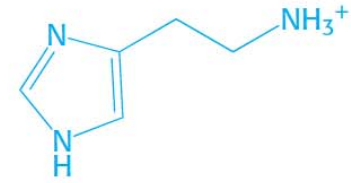
Αδενίνη



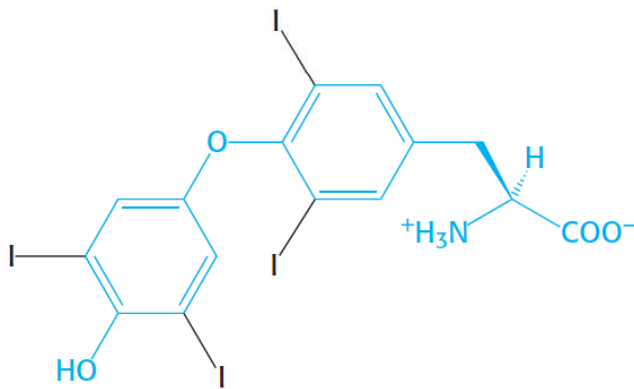
Κυτοσίνη



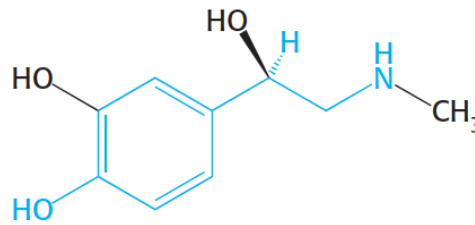
Σφιγγοσίνη



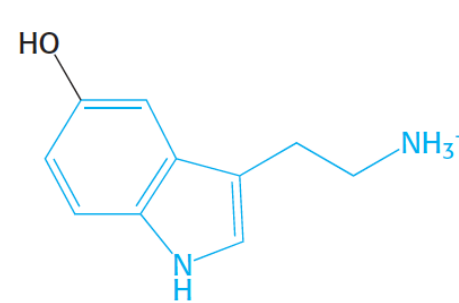
Ισταμίνη



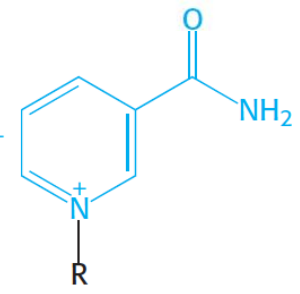
Θυροξίνη
(τετραϊώδοθυρονίνη)



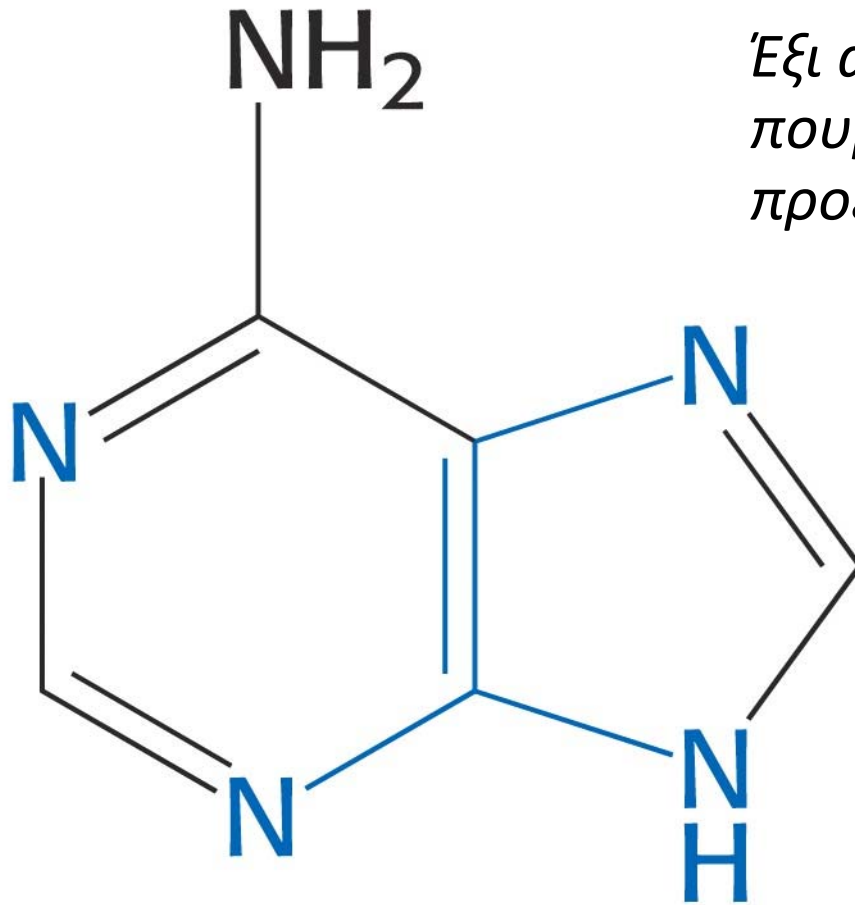
Επινεφρίνη



Σεροτονίνη



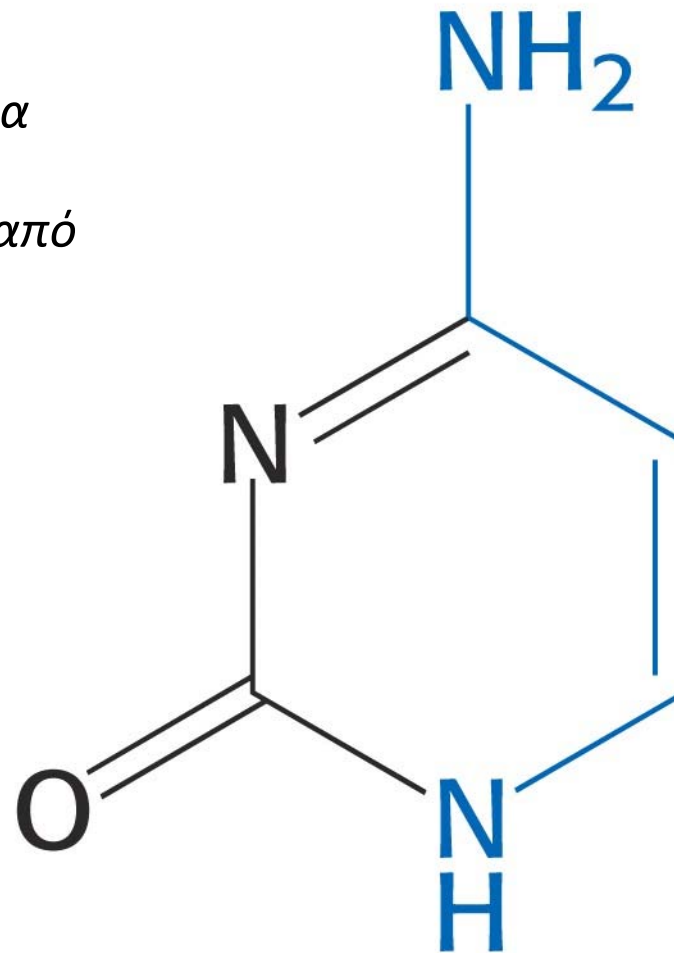
Μονάδα νικοτιναμιδίου
του NAD⁺



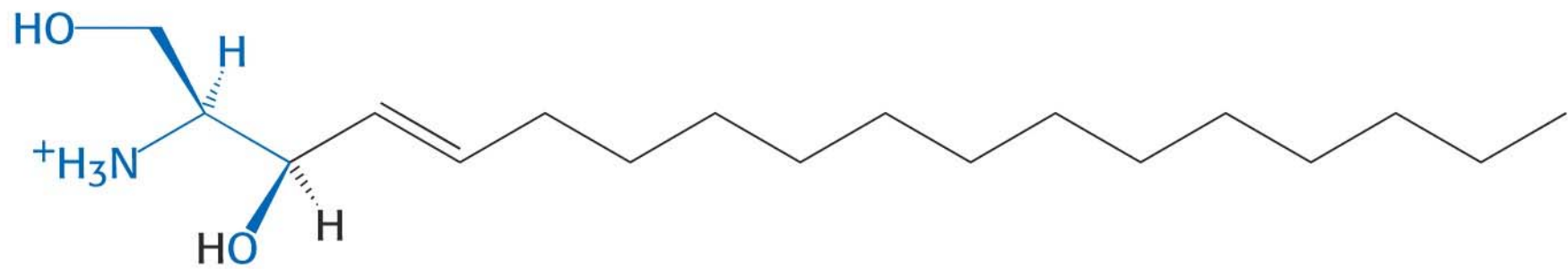
*Έξι από τα εννέα άτομα των
πουρινικών δακτυλίων
προέρχονται από αμινοξέα*

Αδενίνη

*Τέσσερα από τα έξι άτομα
των πυριμιδινικών
δακτυλίων προέρχονται από
αμινοξέα*

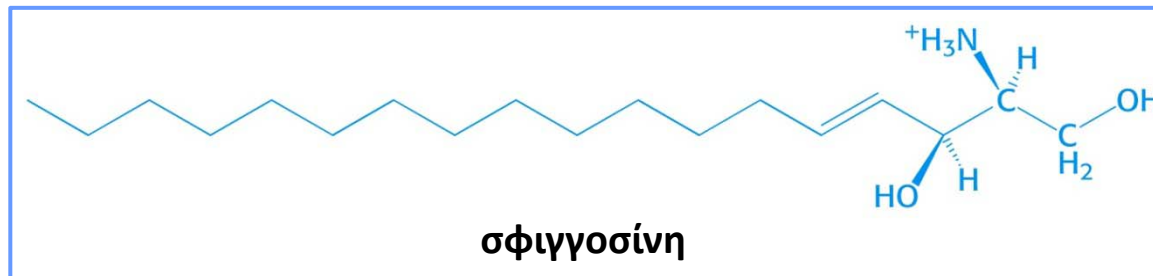
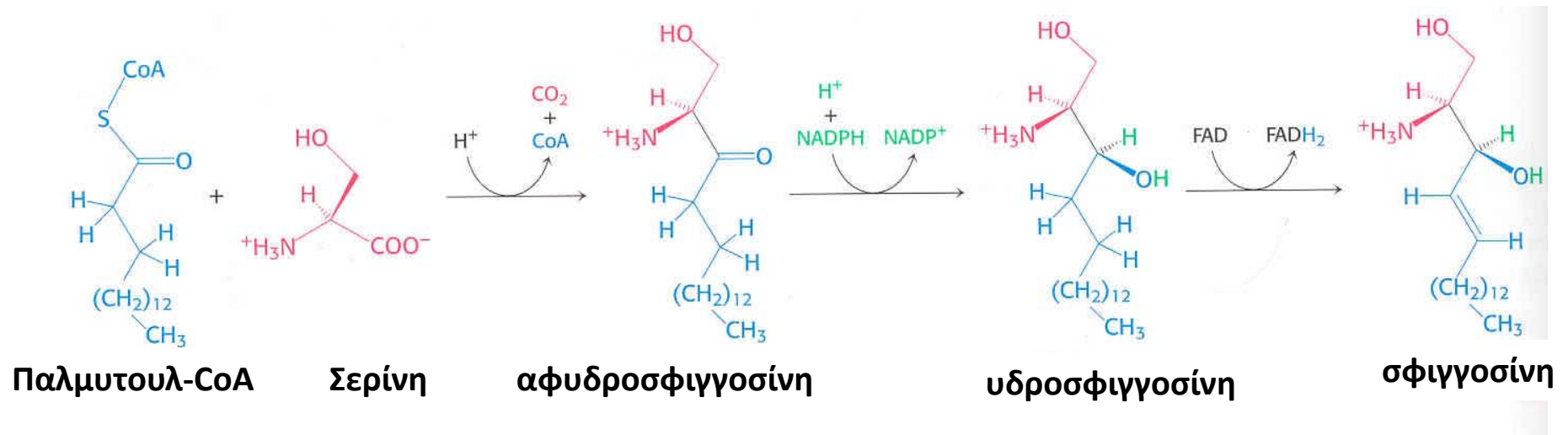


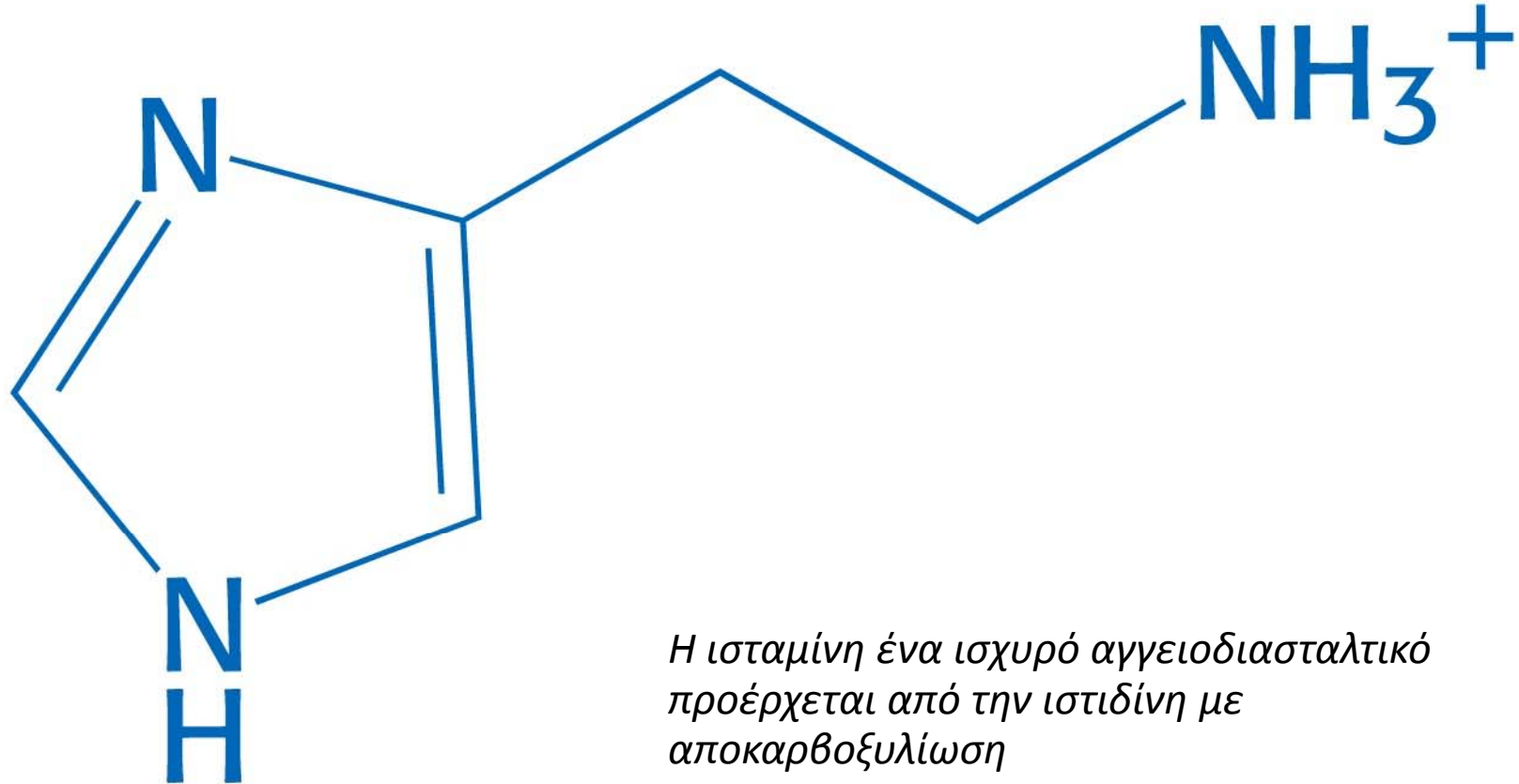
ΚΥΤΟΣΙΝΗ



σφιγγοσίνη

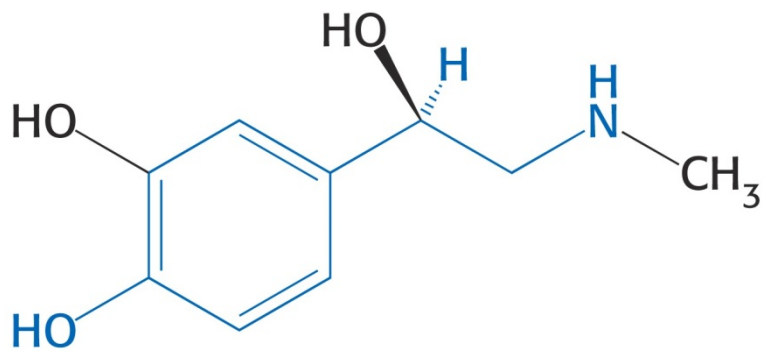
Η σφιγγοσίνη παράγεται από το παλμιτόυλο-CoA και σερίνη



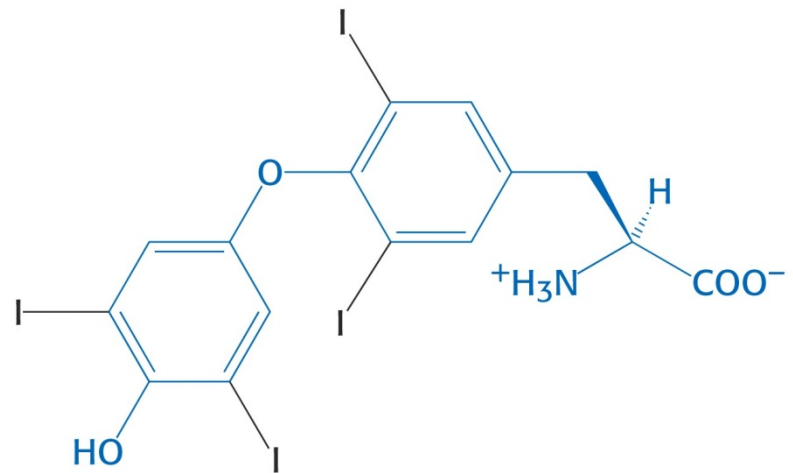


*Η ισταμίνη ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό
προέρχεται από την ιστιδίνη με
αποκαρβοξυλίωση*

ισταμίνη



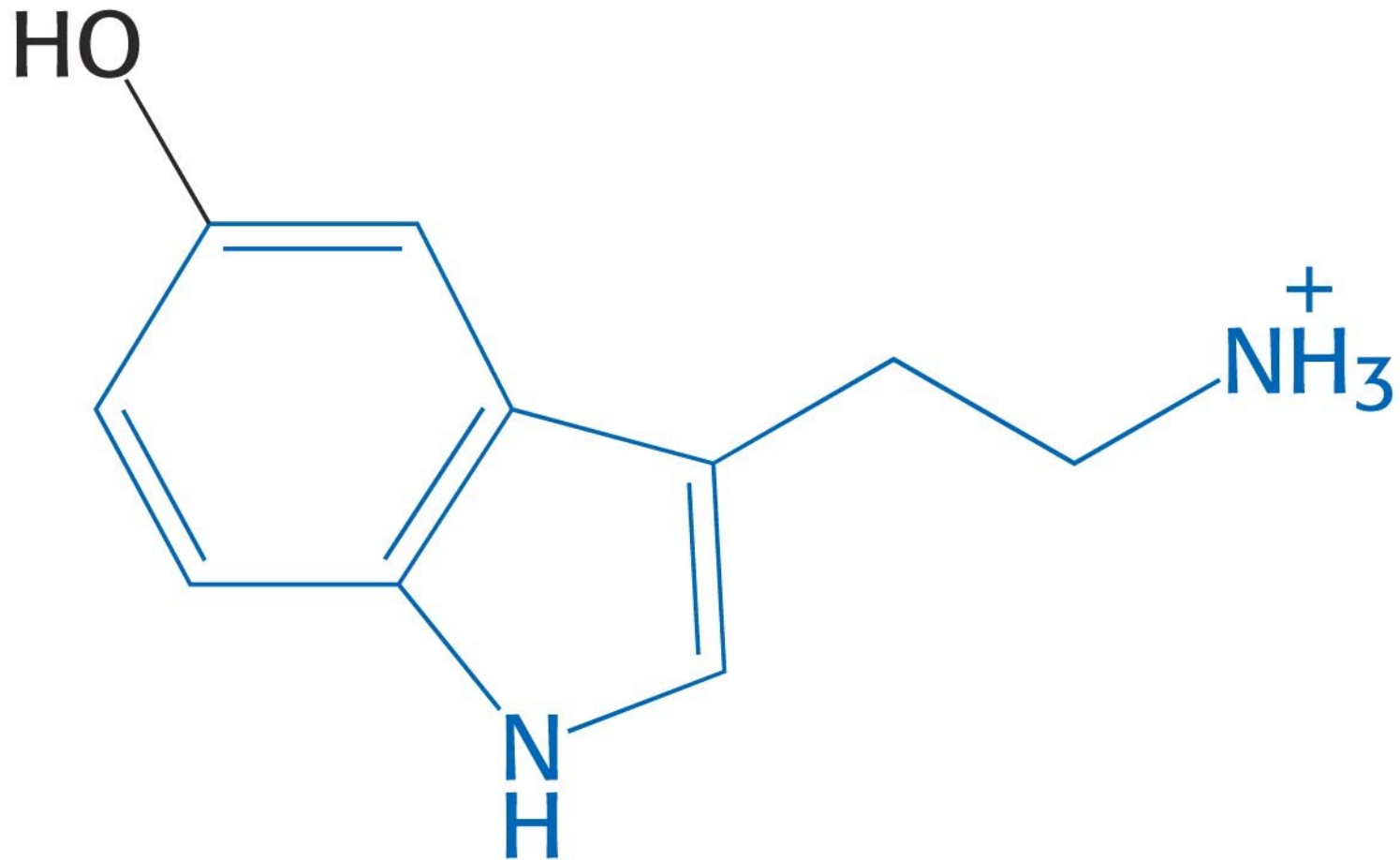
επινεφρίνη



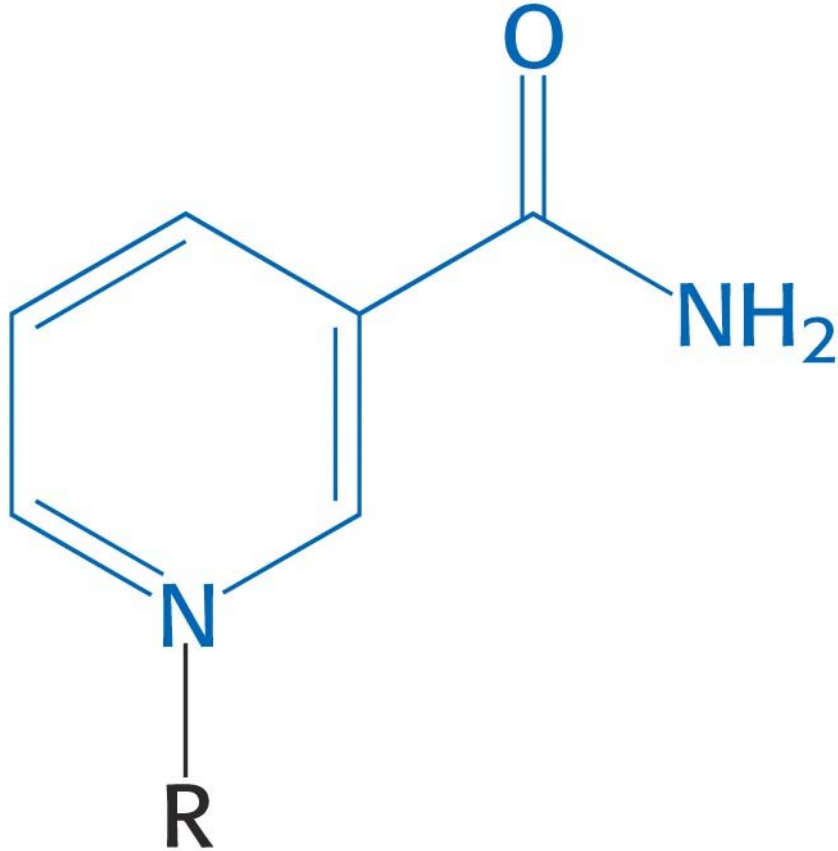
θυροξίνη
(τετραιοδοθυρονίνη)

Προέρχεται από τυροσίνη

Νευροδιαβιβαστής προέρχεται από τρυπτοφάνη



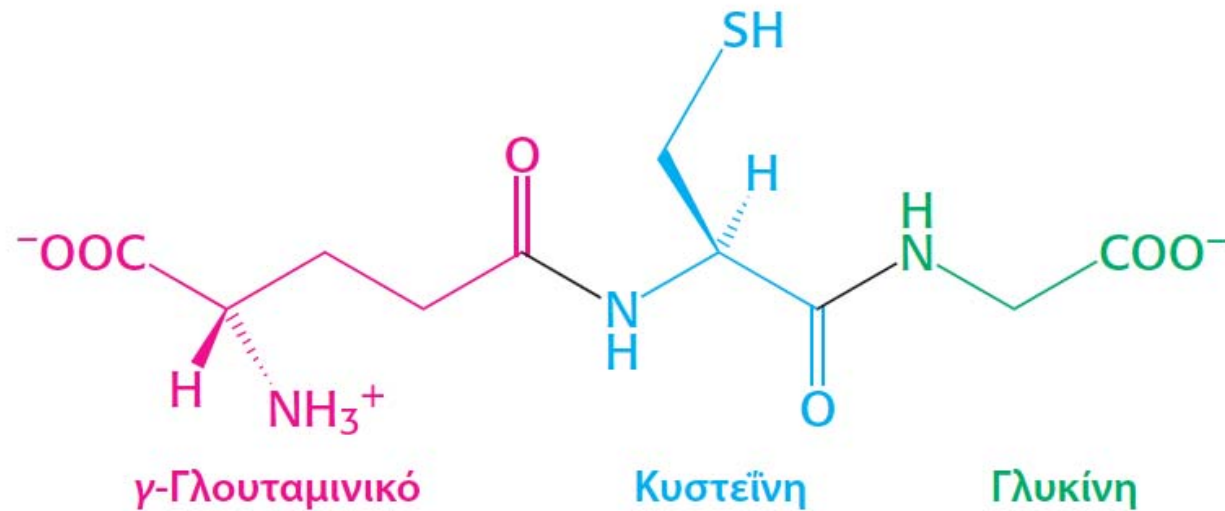
Σεροτονίνη



*Ο νικοτιναμιδικός δακτύλιος από
τρυπτοφάνη και η αμιδική
ομάδα από γλουταμίνη*

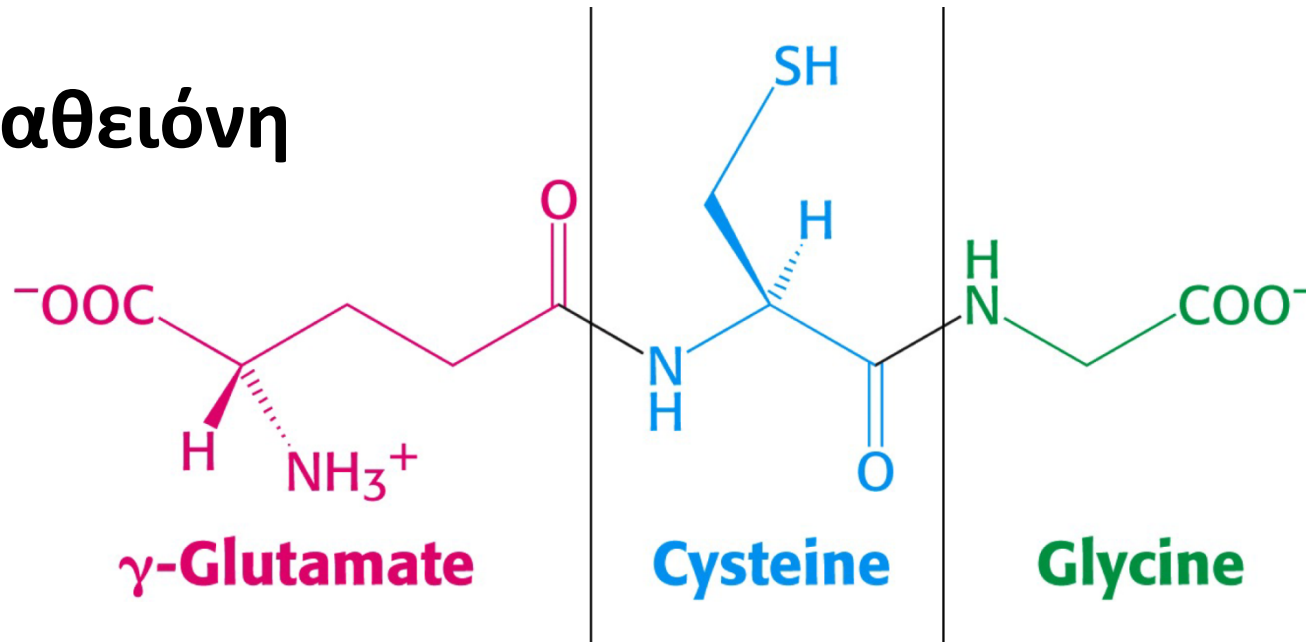
**Μονάδα
νικοτιναμιδίου του
NAD⁺**

Γλουταθειόνη



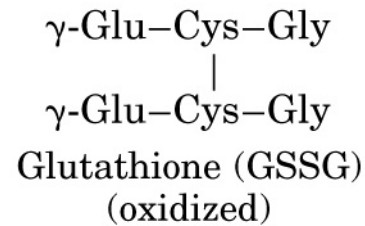
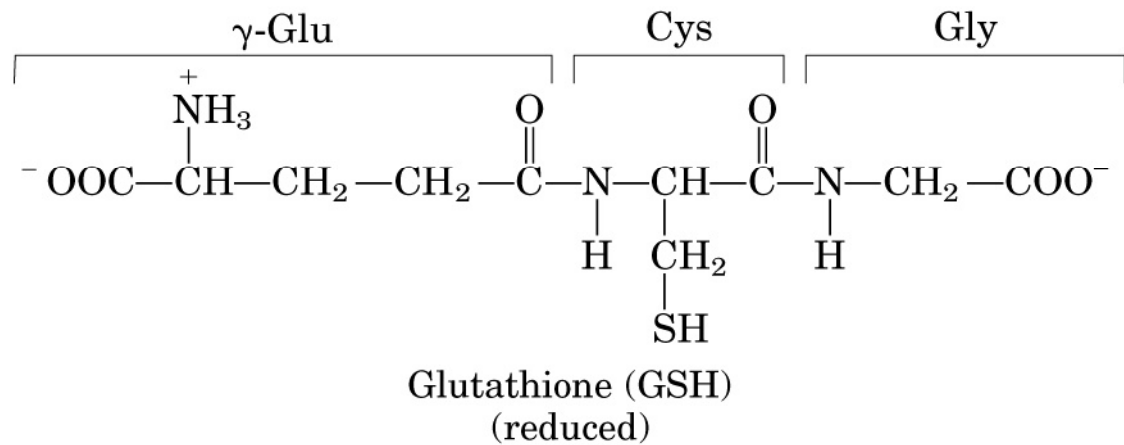
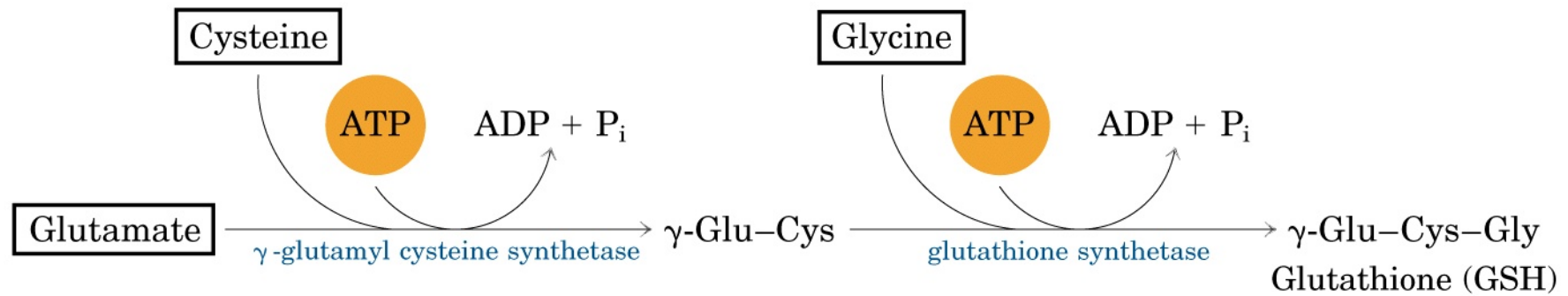
- ❖ Τριπεπτίδιο: γ -Glu-Cys-Gly
- ❖ Ρυθμιστικό σουλφυδρυλομάδων
- ❖ Αντιοξειδωτικό
- ❖ Μεταφορέας αμινοξέων

Γλουταθειόνη



Το γλουταθειό είναι ένα γ -γλουταμυλοπεπτιδίο, με τρεις δομικές ομάδες/αμινοξέα. Αποτελείται από ένα κατάλοιπο κυστεΐνης το οποίο συνδέεται στο ένα άκρο με ένα κατάλοιπο γλυκίνης και στο άλλο άκρο με ένα κατάλοιπο γλουταμινικού (το οποίο ενώνεται στην κυστεΐνη με έναν ισοπεπτιδικό δεσμό μεταξύ της πλευρικής καρβοξυλικής ομάδας του γλουταμινικού και της αμινικής ομάδας της κυστεΐνης Εναλλάσσεται μεταξύ μιας ανηγμένης θειολο-μορφής (**GSH**) και μιας οξειδωμένης μορφής (**GSSG**).

Ποικιλία ρόλων: (α) Στα ζωϊκά κύτταρα προστατεύει τα ερυθροκύτταρα από οξειδωτική βλάβη χρησιμεύοντας ως ρυθμιστικό σουλφυδρυλικών ομάδων, (β) στην αποτοξίκωση, μέσω της αντίδρασής του με το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και τα οργανικά υπεροξειδία (βλαβερά παραπροϊόντα της αερόβιας ζωής).

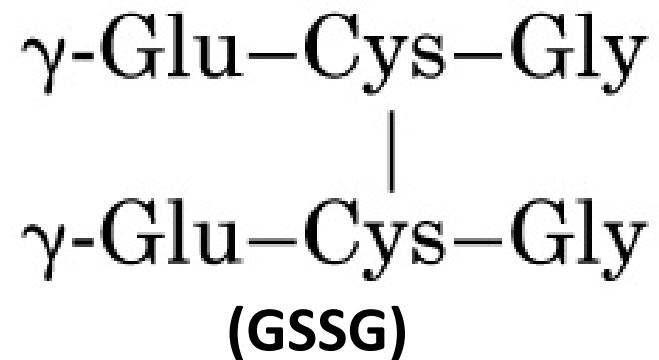
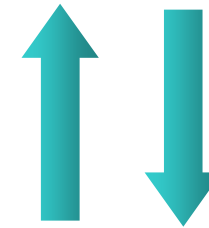
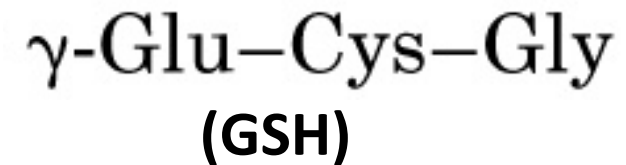


Σύνθεση γλουταθείου: συνθάση γ-γλουτάμυλοκυστεΐνης (Glu + Cys)
 συνθάση γλουταθείου (Glu-Cys + Gly)
 κατανάλωση δύο μορίων ATP

Γλουταθειόνη

Ρυθμιστικό σουλφυδρυλομάδων

- Κυκλική μετάπτωση από μια ανηγμένη θειόλο-μορφή (**GSH**) σε μια οξειδωμένη μορφή (**GSSG**) στην οποία δυο δισουλφίδια ενώνονται με έναν δισουλφιδικό δεσμό.
- Η αντίδραση καταλύεται από την **αναγωγή του γλουταθείου**
- Ο **λόγος GSH/GSSG** στα περισσότερα κύτταρα είναι μεγαλύτερος από 500



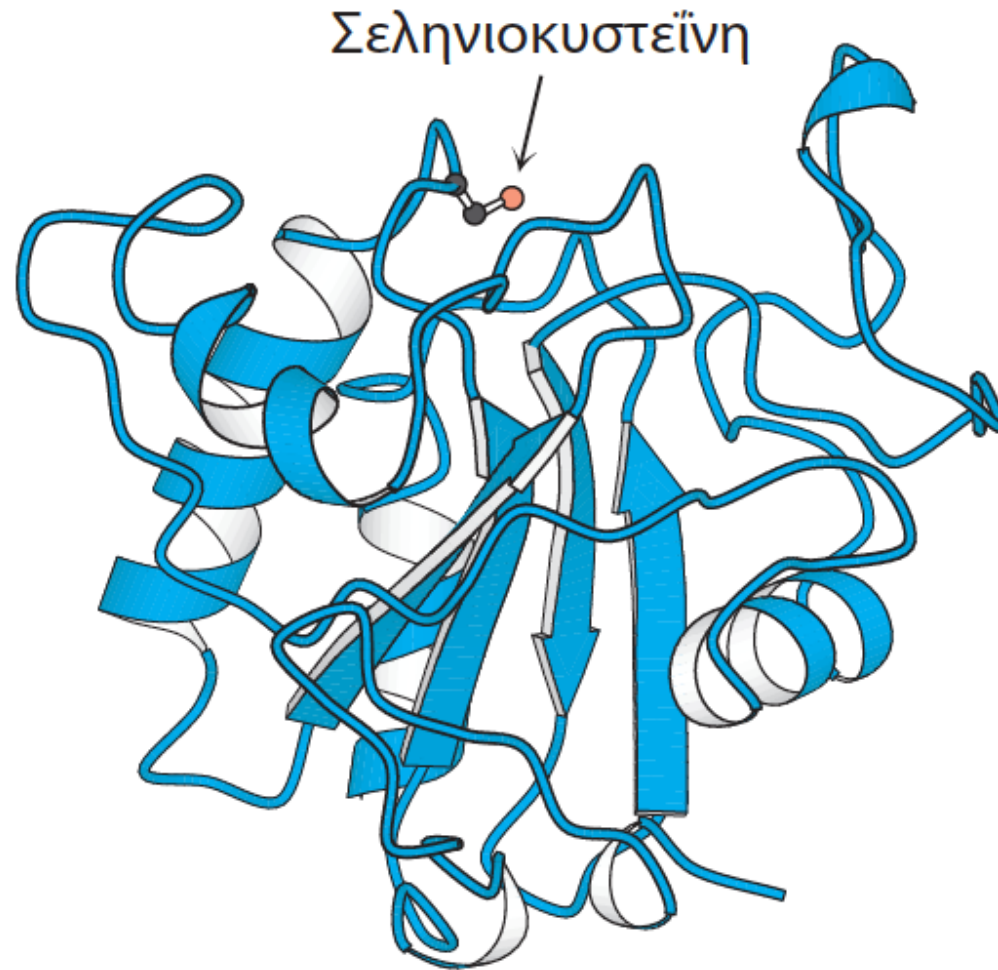
Γλουταθειόνη

Αποτοξίνωση από υπεροξειδία

- ✓ Αντίδραση GSH με υπεροξειδίο και οργανικά υπεροξειδία που είναι τα βλαβερά υποπροϊόντα της αερόβιας ζωής:

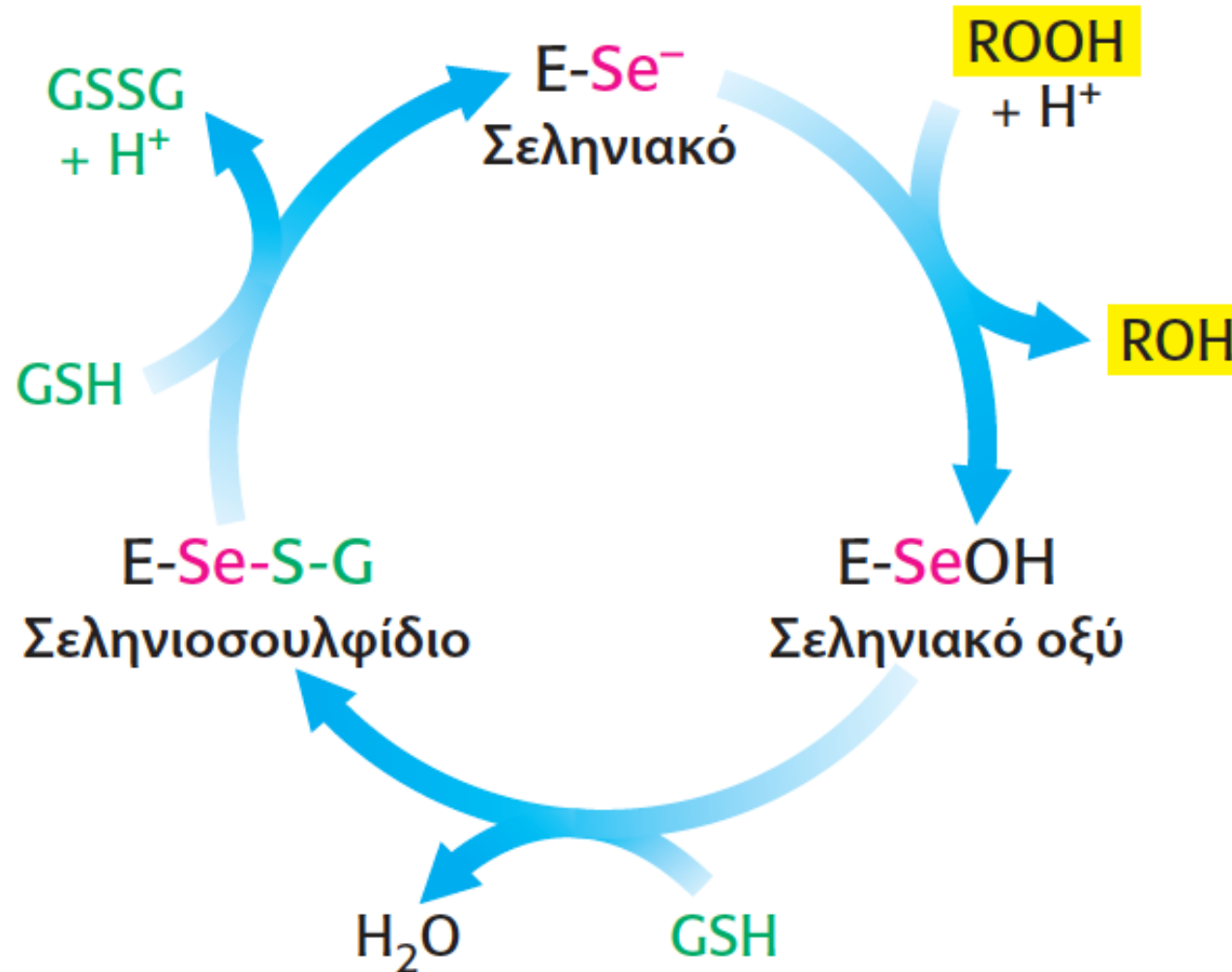
Υπεροξειδάση του γλουταθείου



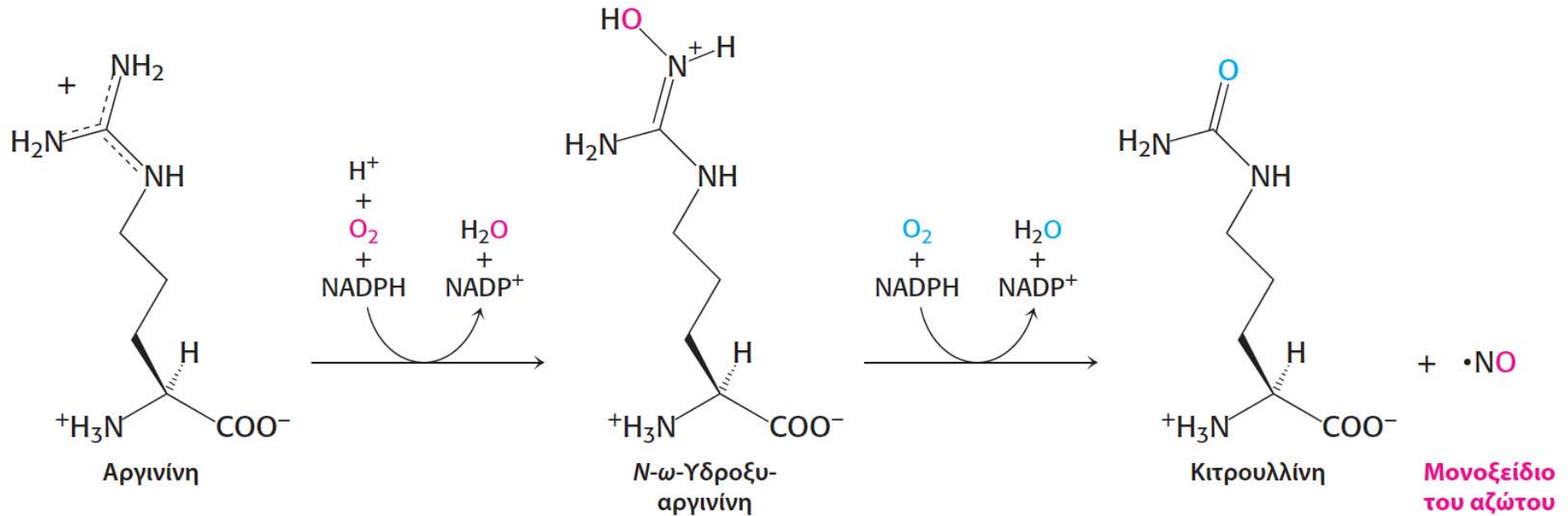


Η **υπεροξειδάση του γλουταθείου** φέρει συνδεδεμένο ομοιοπολικά Se. Στο ενεργό κέντρο φέρει ανάλογο της κυστεΐνης στο οποίο το θείο έχει αντικατασταθεί από σελήνιο

Καταλυτικός κύκλος της υπεροξειδάσης του γλουταθείου



NO βιοσυντίθεται από Arg



Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένας σημαντικός αγγελιαφόρος σε πολλές πορείες μεταγωγής σήματος στα σπονδυλωτά. Πρόκειται για μια ελεύθερη ρίζα σε αέρια μορφή και παράγεται ενδογενώς από την *αργινίνη*, σε μια πολύπλοκη αντίδραση η οποία καταλύεται από τη *συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου*.

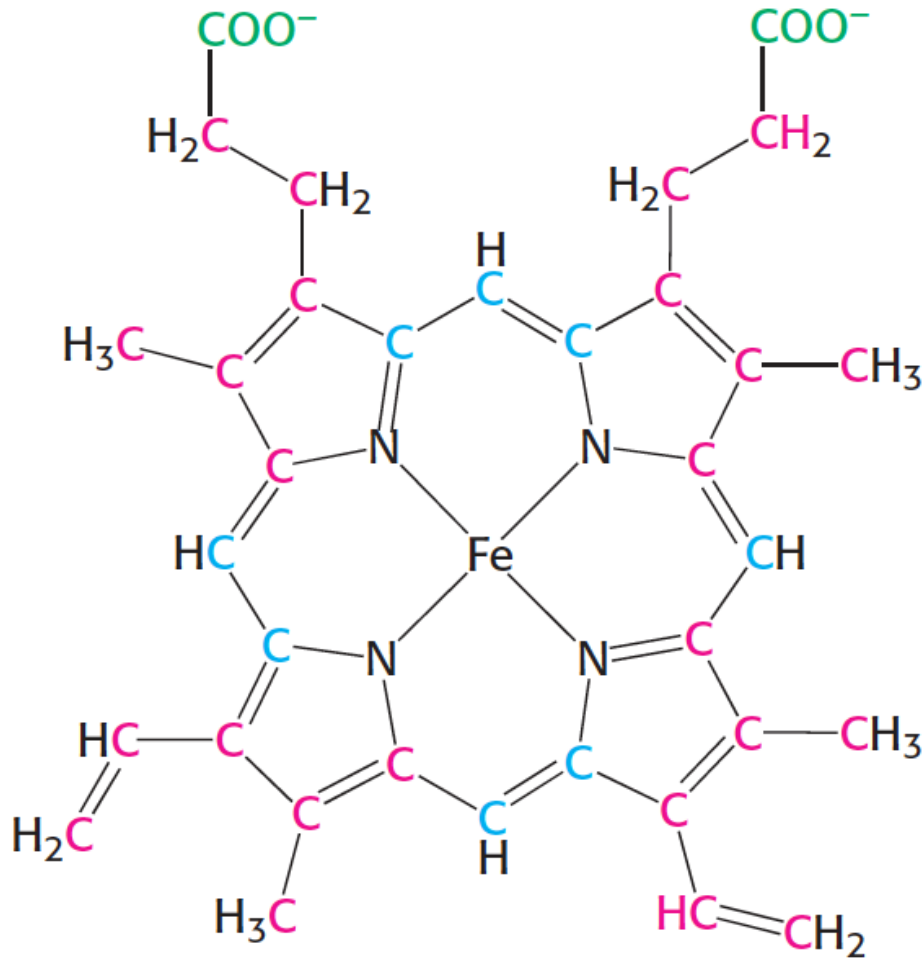
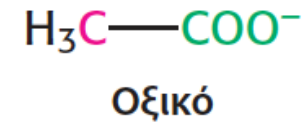
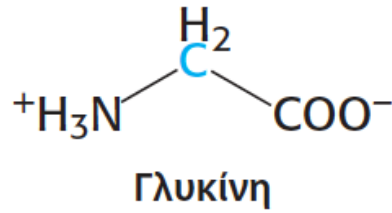
Για την σύνθεσή του απαιτούνται NADPH και O_2 . Δρα δεσμευόμενο και ενεργοποιώντας μια διαλυτή *γουανυλική κυκλάση*, ένα σημαντικό ένζυμο στην μεταγωγή σήματος το οποίο είναι ομόλογο με την *αδενυλική κυκλάση* αλλά περιλαμβάνει μια δομική περιοχή η οποία περιέχει μία προσθετική ομάδα, την *αίμη*. Η *αίμη* δεσμεύει το NO.

- ❖ Το NO είναι σημαντικό μήνυμα στη μεταγωγή σήματος στα θηλαστικά.
- ❖ Το αέριο αυτό παράγεται ενδογενώς από την αργινίνη σε μια σύνθετη αντίδραση που καταλύεται από τη **συνθάση του NO**.
- ❖ Το NO δρα συνδεδεμένο και ενεργοποιώντας την **γουανυλική κυκλάση**, ένα ένζυμο απαραίτητο στη μεταγωγή σήματος.
- ❖ Το ένζυμο αυτό είναι ανάλογο με την αδενυλική κυκλάση αλλά έχει μια περιοχή που περιέχει αίμη μέσω της οποίας προσδένεται το NO πάνω στο ένζυμο

Βιοσύνθεση πορφυρινών

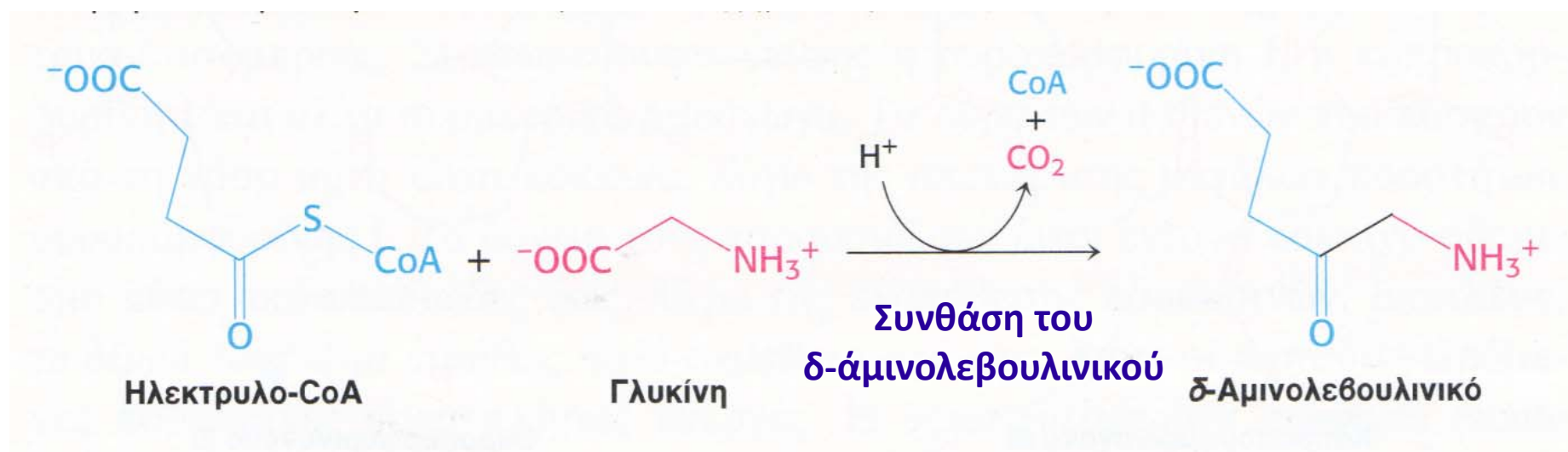
Με πειράματα ισοτοπικής επισήμανσης βρέθηκε ότι τα 8 άτομα της αίμης προέρχονται από τον α-άνθρακα της γλυκίνης και τα υπόλοιπα 26 προέρχονται από το οξικό.

Βιοσύνθεση πορφυρινών



Αίμη

Βιοσύνθεση πορφυρινών



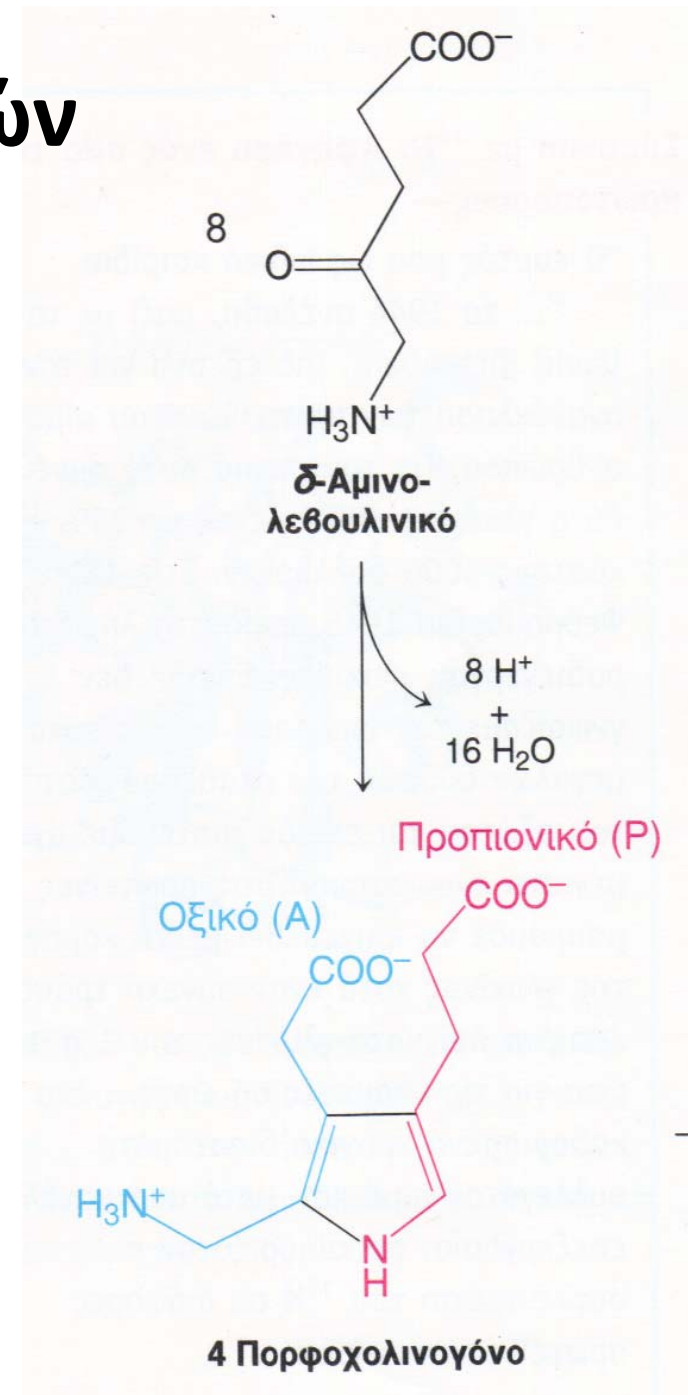
Το πρώτο βήμα στη βιοσύνθεση της αίμης είναι η συμπύκνωση της γλυκίνης με ενεργοποιημένο ηλεκτρικό για σχηματισμό δ-άμινολεβουλινικού.

24/2/2015

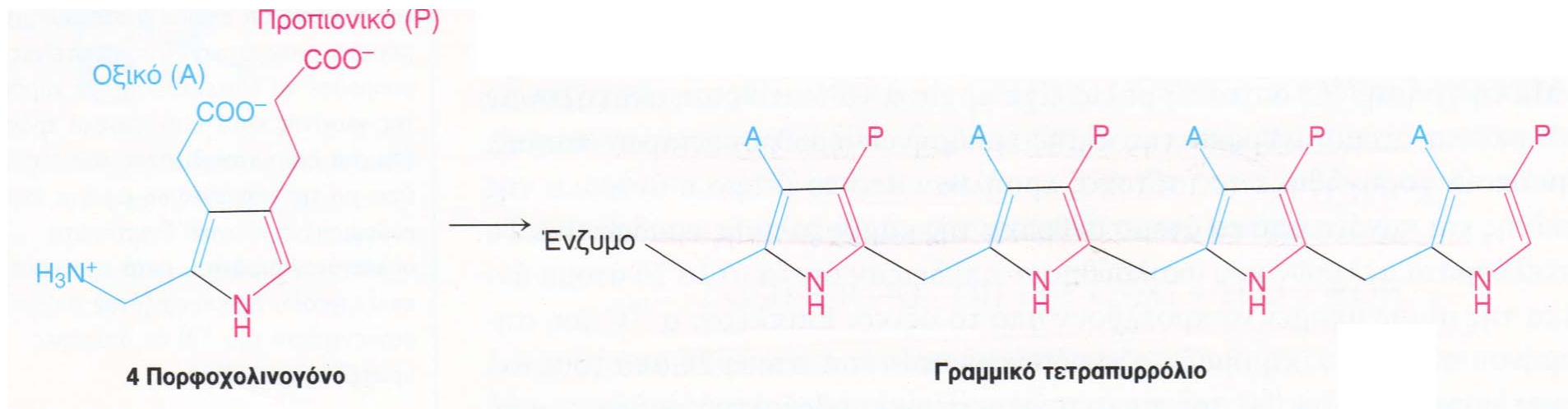
Δ.Δ. Λεωνίδας

Βιοσύνθεση πορφυρινών

Συμπύκνωση δύο ατόμων δ-άμινολεβουλινικού για σχηματισμό πορφιλινογόνου



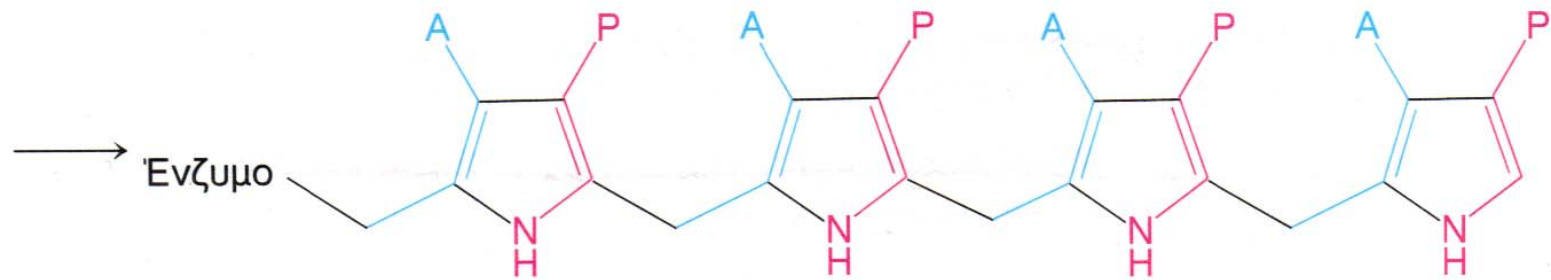
4 μόρια πορφολινογόνου συμπυκνώνονται για σχηματισμό γραμμικού τετραπυρρόλιου το οποίο είναι δεσμευμένο πάνω στο ένζυμο **απαμινάση του πορφιλινογόνου**.



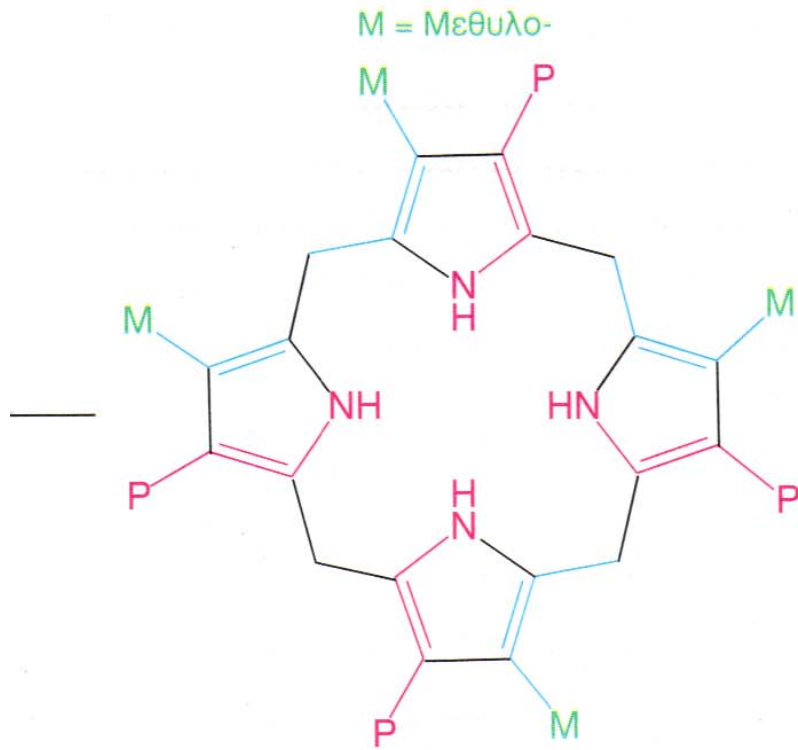
□ Το γραμμικό τετραπυρόλιο κυκλοποιείται προς σχηματισμό ουροπορφυλινογόνου III το οποίο έχει τις πλευρικές αλυσίδες διατεταγμένες **ασύμετρα**. Έτσι σχηματίζεται ο δακτύλιος της πορφυρίνης.

□ Η αντίδραση αυτή απαιτεί την παρουσία και μιας **συν-συνθάσης**. Παρουσία μόνο της συνθάσης έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό του ουροπορφυλινογόνου I το οποίο είναι μη φυσιολογικό ισομερές.

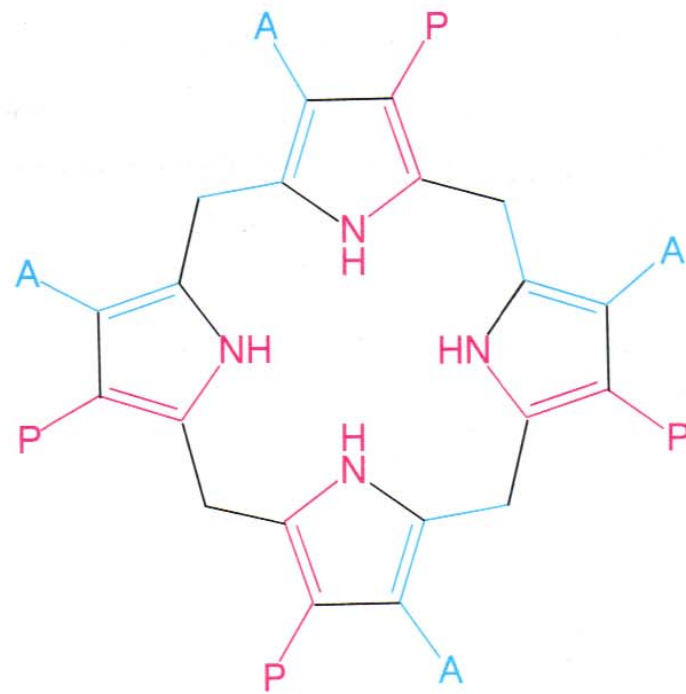
□ Το ουροπορφυρινογόνο III είναι πρόδρομη ένωση κατά τη βιοσύνθεση της βιαμίνης B_{12} από τα βακτήρια και της χλωροφύλης από τα φυτά και τα βακτήρια.



Γραμμικό τετραπυρρόλιο



Κοπροπορφυρινόνο III



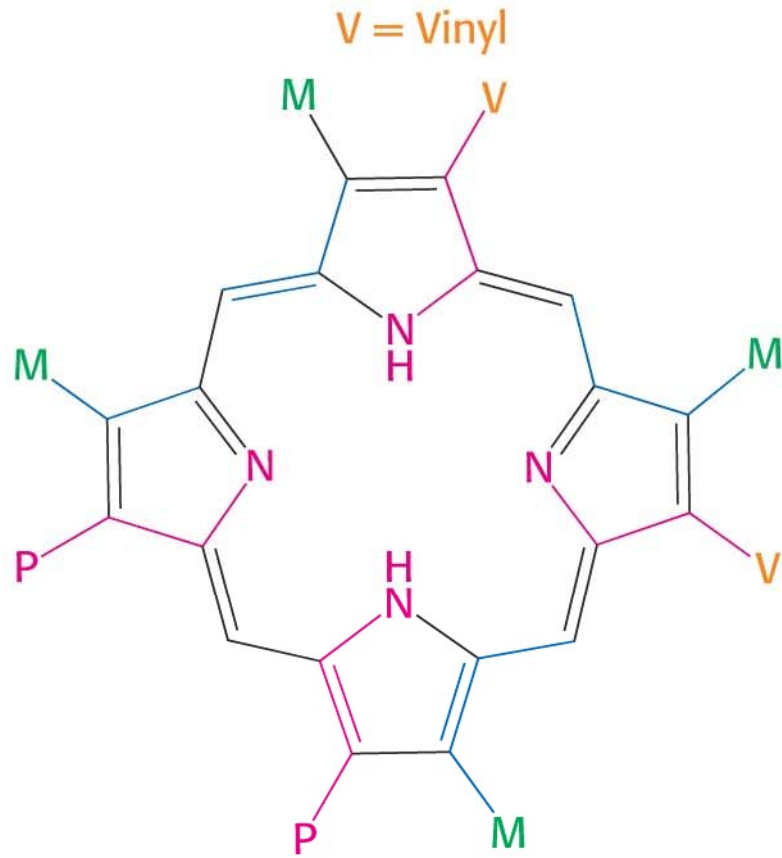
Ουροπορφυρινογόνο III

✓Έχει σχηματιστεί ο δακτύλιος της πορφυρίνης. Οι επόμενες αντιδράσεις έχουν να κάνουν με τροποποιήσεις στις πλευρικές αλυσίδες και με αλλαγή του βαθμού κορεσμού του δακτυλίου της πορφυρίνης **(αποκαρβοξυλιώσεις και οξειδώσεις)**

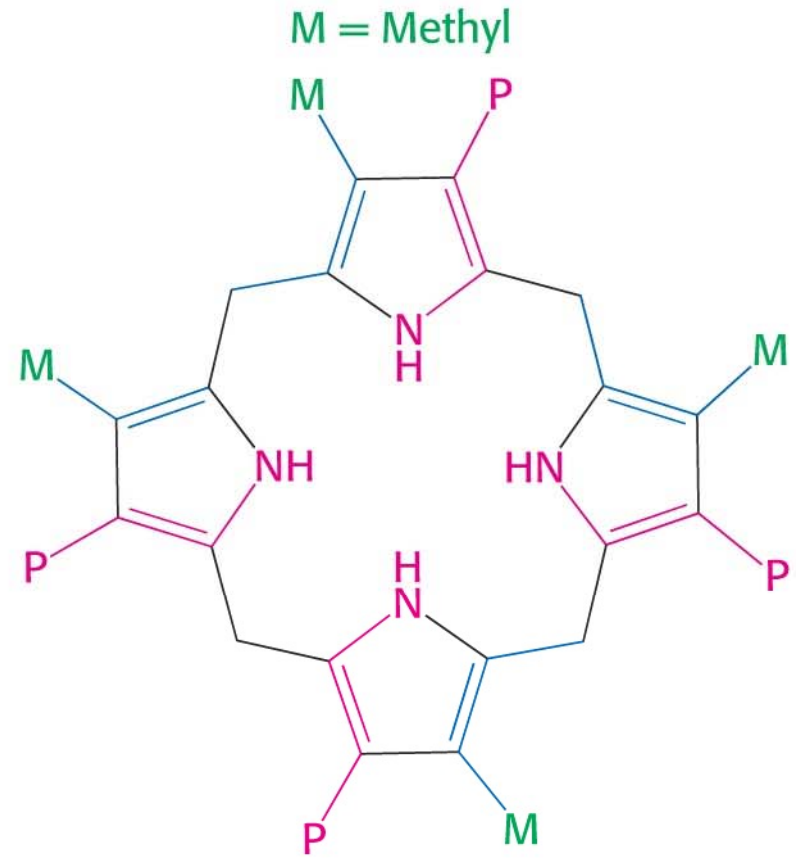
✓Το κοπροπορφυρινογόνο III σχηματίζεται με αποκαρβοξυλίωση των πλευρικών οξικών ομάδων

□ Ακολουθεί οξειδωση στον πορφυρινικό δακτύλιο του κοπροπορφυρινογόνου III καθώς και μετατροπή των δύο προπιονικών πλευρικών ομάδων σε βίνυλομάδες με αποτέλεσμα την παραγωγή της πρωτοπορφυρίνης IX. Τέλος, η χηλική συμπλοκοποίηση με το σίδηρο οδηγεί τελικά στην αίμη.

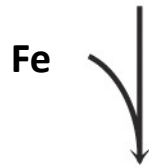
□ Η εισαγωγή του σιδήρου ως δισθενούς ιόντος καταλύεται από τη σιδηροχηλάση. Ο σίδηρος μεταφέρεται στο πλάσμα με την τρανσφερίνη και αποθηκεύεται στους ιστούς με τη φερριτίνη (-4500 μόρια Fe/φερριτίνη)



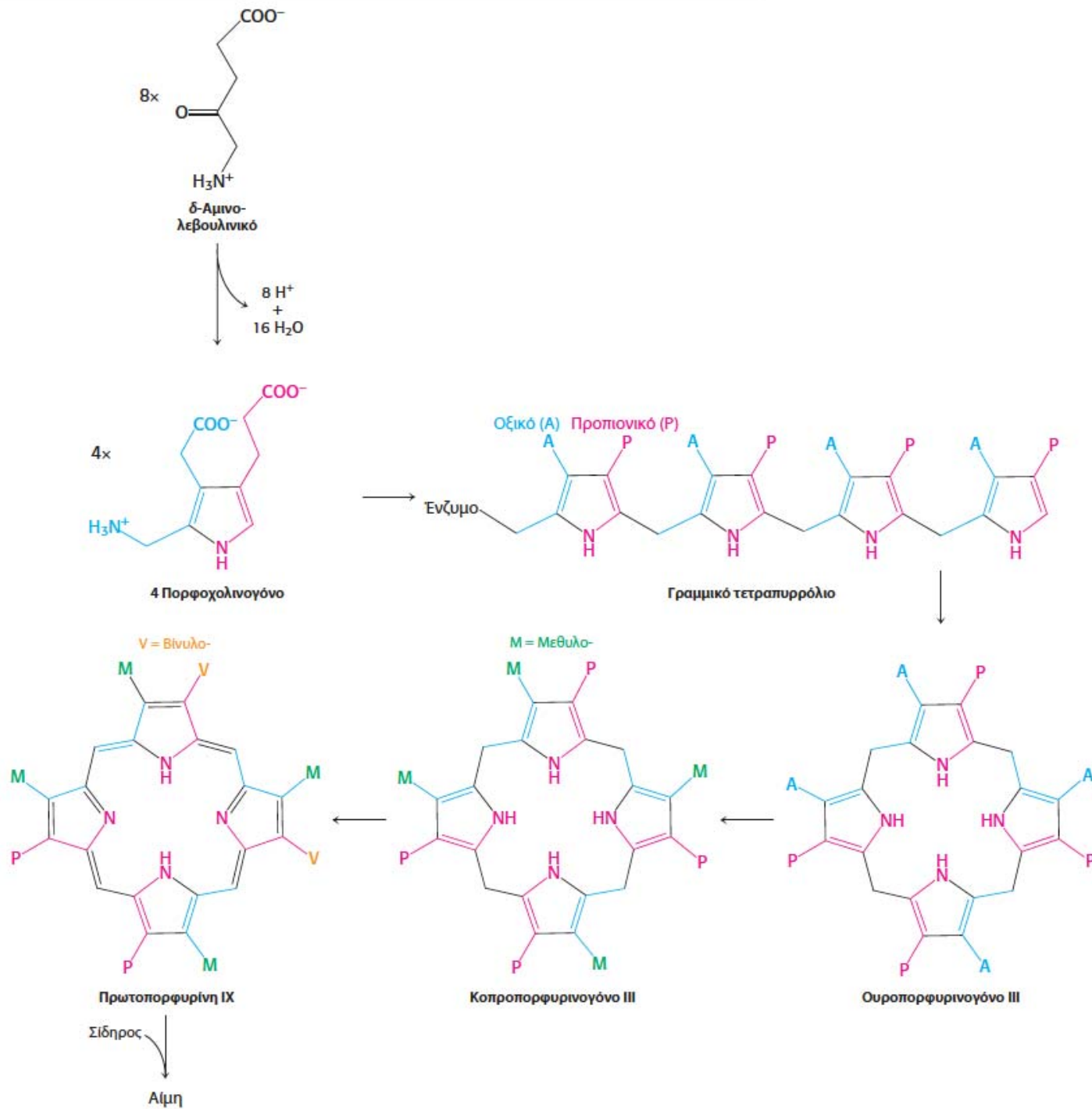
Πρωτοπορφυρίνη IX



Κοπροπορφυρινογόνο III



Αίμη



24/2/201.

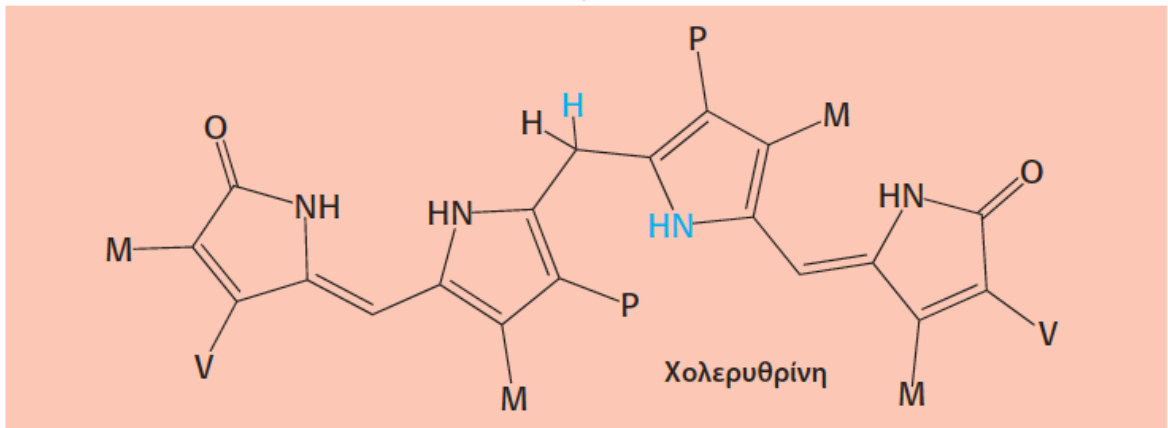
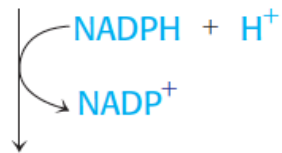
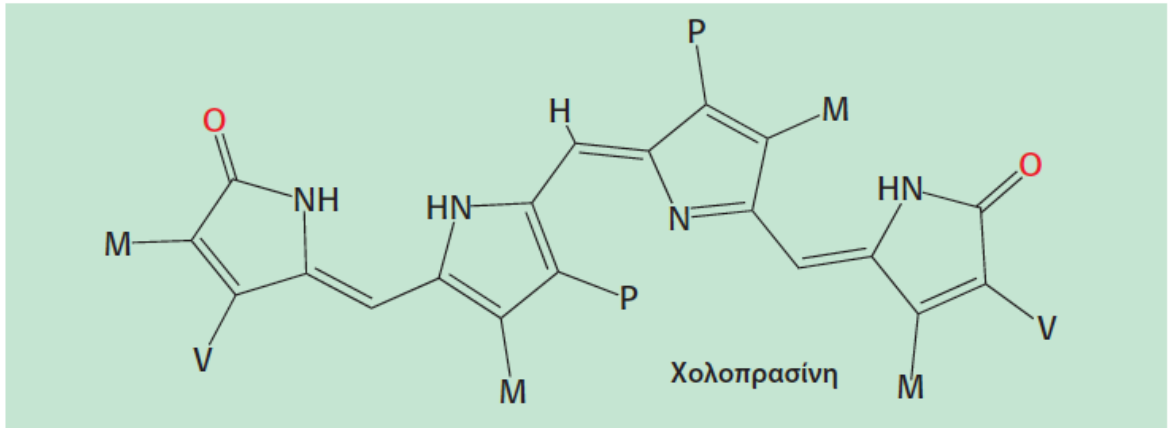
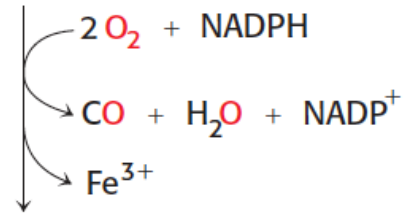
**$N_2 \rightarrow NH_4^+ \rightarrow$ γλουταμικό \rightarrow σερίνη \rightarrow γλυκίνη \rightarrow δ-αμινοβουλινικό \rightarrow
πορφοβιλινογόνο \rightarrow αίμη**

➤ Τα δύο κύρια προϊόντα του καταβολισμού της αίμης είναι η χολοπρασίνη και η χολερυθρίνη.

➤ Η χολοπρασίνη είναι μια πράσινη χρωστική και με αναγωγή προκύπτει η χολερυθρίνη που είναι κόκκινη.

➤ Η αλλαγή του χρώματος στους μύλωπες είναι ενδεικτική αυτών των αντιδράσεων

Αίμη



❶ **Καθήλωση αζώτου:** Μικροοργανισμοί χρησιμοποιούν ATP και ένα ισχυρό αναγωγικό για να ανάγουν το ατμοσφαιρικό άζωτο σε αμμωνία. Οι μικροοργανισμοί χρησιμοποιούν ATP και ανηγμένη φερρεδοξίνη (Αναγωγάση/Πρωτεΐνη Fe), ένα ισχυρό αναγωγικό, για να αναγάγουν το N₂ σε NH₄⁺ και μια πρωτεΐνη Fe-Mo (αζωτάση). Οι ανώτεροι οργανισμοί καταναλώνουν το καθηλωμένο άζωτο για να συνθέσουν αμινοξέα, νουκλεοτίδια και άλλα βιομόρια τα οποία περιέχουν άζωτο.

❷ Τα αμινοξέα παράγονται από ενδιάμεσα του κύκλου του κιτρικού οξέος και άλλων κύριων πορειών. Ο ανθρωπινος οργανισμός μπορεί να συνθέτει τα 11 από την κύρια ομάδα των 20 αμινοξέων (απαραίτητα) ενώ πρέπει να λαμβάνει τα υπόλοιπα (μη-απαραίτητα) από τις τροφές. Κάποια α-κετοξέα, όπως το α-κετογλουταρικό, το οξαλοξικό και το πυροσταφυλικό, αποτελούν τις «πρώτες ύλες» για σημαντικό αριθμό αμινοξέων.

❸ Η βιοσύνθεση των αμινοξέων ρυθμίζεται με επανατροφοδοτική αναστολή. Οι περισσότερες από τις πορείες βιοσύνθεσης των αμινοξέων ρυθμίζονται με επανατροφοδοτική αναστολή, κατά την οποία το καθοριστικό βήμα αναστέλλεται αλλοστερικά από το τελικό προϊόν.

❹ Τα αμινοξέα είναι πρόδρομοι πολλών βιομορίων: το γλουταθείο (ρυθμιστικό μέσο σουλφυδρυλικών ομάδων και αποτοξίκωσης), το μονοξειδίο του αζώτου (αγγελιαφόρο μόριο, παράγεται από αργινίνη), πορφυρίνες (προσθετικές ομάδες σε ένζυμα, κυτοχρώματα κ.λ.π.).