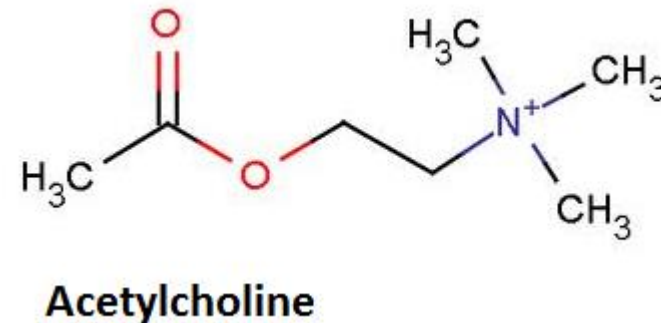
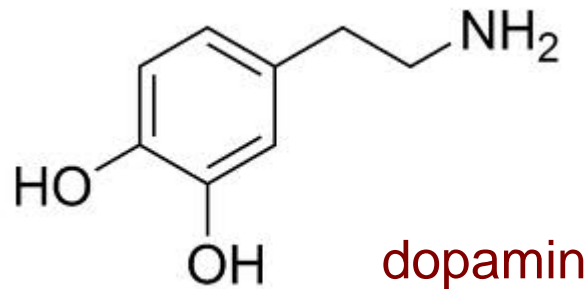


Metabolismus aminokyselin

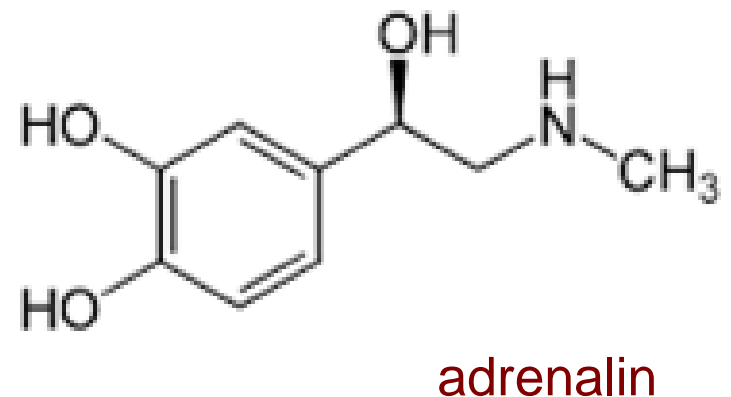
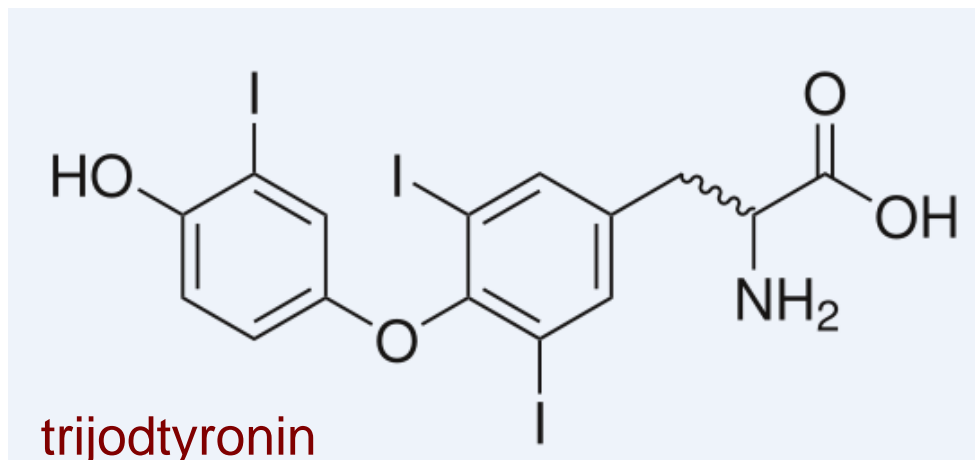


Aminokyseliny (AMK) nejsou pouze stavební jednotkou proteinů syntetizovaných v ribozomech.

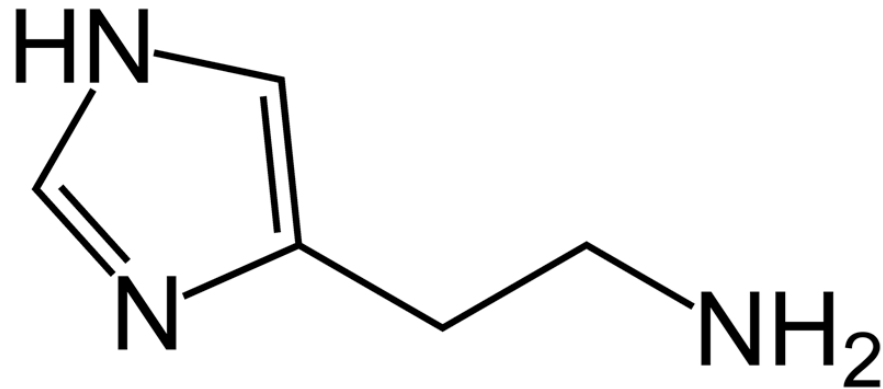
AMK jsou důležité pro syntézu přenašečů nervového vzruchu (**glutamát, aspartát, GABA, glycin, dopamin, acetylcholin**).



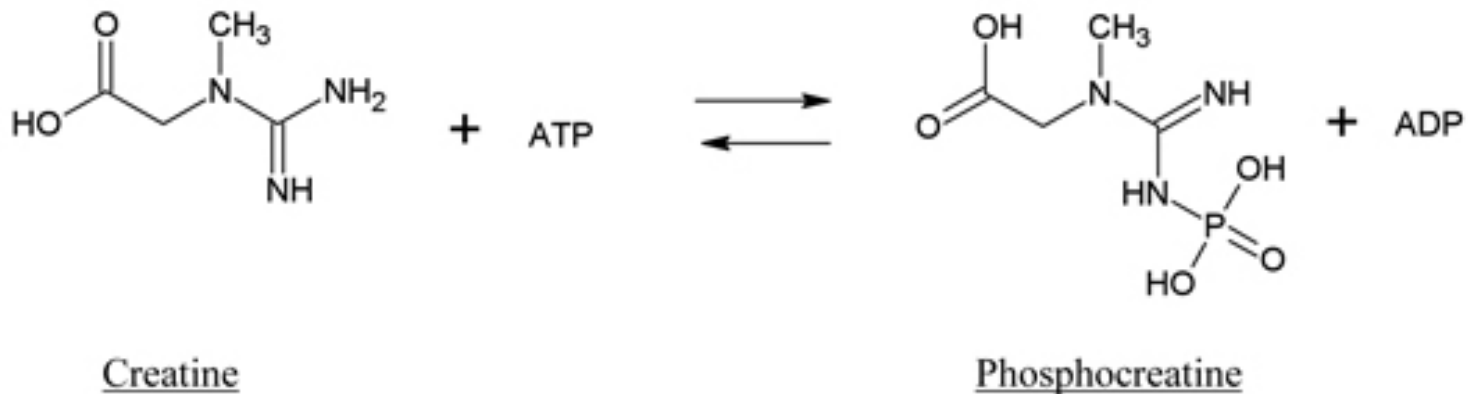
Pro syntézu hormonů (**trijodtyronin, tyroxin, růstový hormon, adrenalin**).



Syntézu látek, regulují zánětlivou odpověď (**histamin**).



kreatin-fosfát vznikající z argininu zase slouží jako zdroj rychlé energie pro svaly.



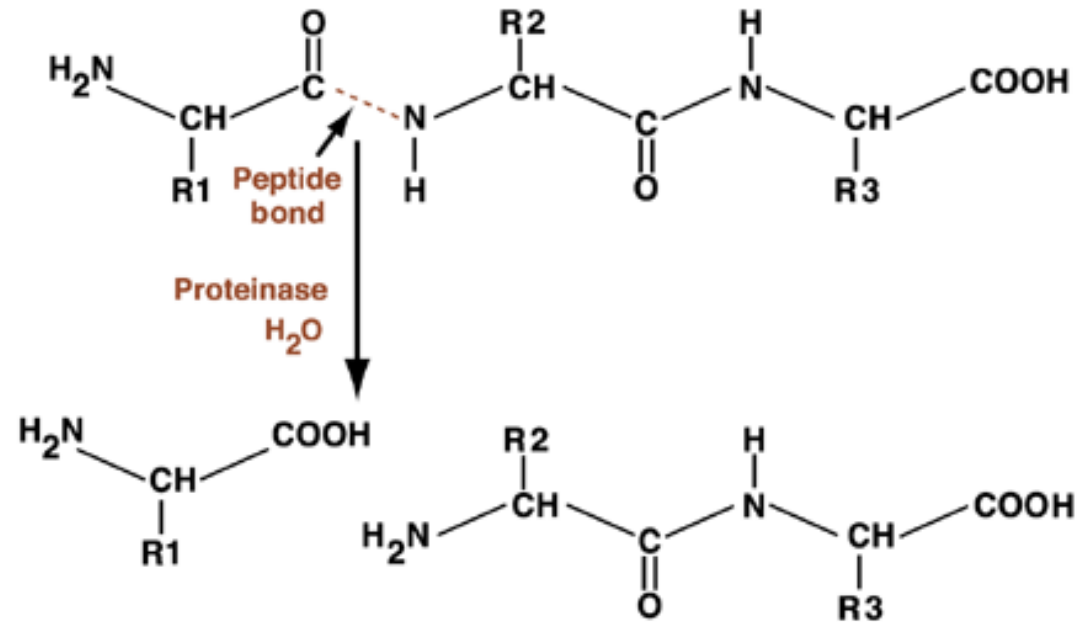
Buňky živočichů umí syntetizovat pouze některé **AMK (neesenciální)** – Alanin, Aspartát, Asparagin, Glutamát, Serin.

Jiné AMK jsou **semiesenciální**. Mohou být syntetizovány v živočišné buňce, ale vyžadují prekurzor, který si sami neumí vyrobit (často esenciální AMK), nebo jejich výroba je pro organismus nedostatečná (záleží i na věku) – např. Arginin, Cystein, Histidin, Cytosin.

Nonessential	Conditionally essential*	Essential
Alanine	Arginine	Histidine
Asparagine	Cysteine	Isoleucine
Aspartate	Glutamine	Leucine
Glutamate	Glycine	Lysine
Serine	Proline	Methionine
	Tyrosine	Phenylalanine
		Threonine
		Tryptophan
		Valine

Jediným zdrojem esenciálních AMK jsou proteiny získané z potravy. Proteiny jsou v trávicím traktu štěpeny na krátké peptidy a volné AMK.

Proteázy jsou enzymy, které katalyzují štěpení peptidické vazby. Peptidická vazba je štěpena hydrolýzou – tzn. že je k reakci nutná přítomnost molekuly vody.



Neúčastní se pouze štěpení proteinů v průběhu trávení, ale také štěpí peptidy uvnitř buněk nebo jsou využívány jako obrana vůči patogenům.

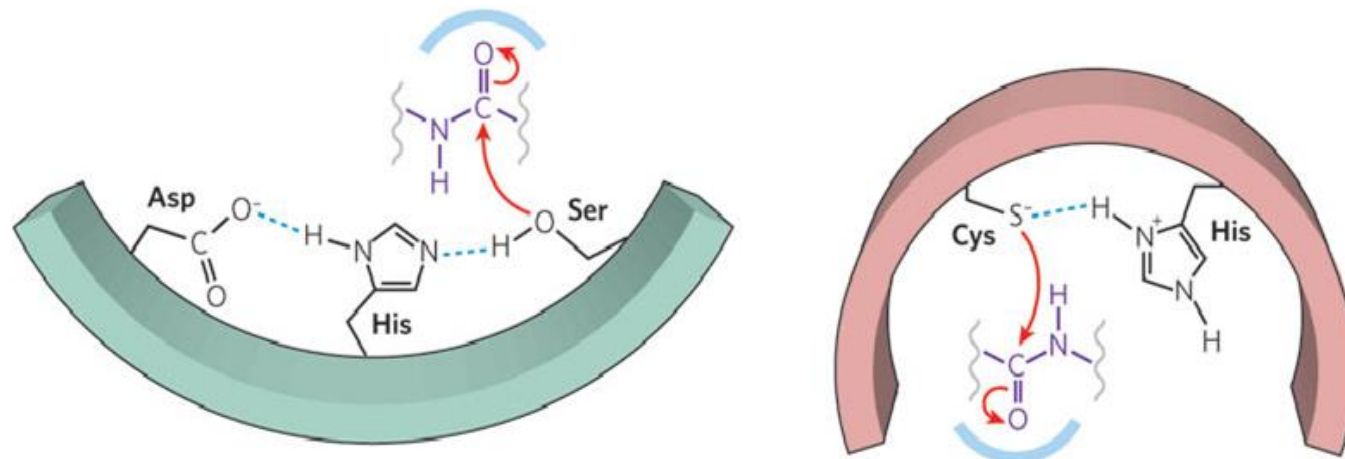
Existuje velké množství různých proteáz s rozdílnou specificitou (např. některé preferují oblasti hydrofobních AMK, některé zase preferenčně štěpí peptidickou vazbu z N nebo C konce peptidické vazby).

Proteázy jsou klasifikovány podle aminokyselinových zbytků, které se účastní štěpící reakce v katalytickém centru enzymu.

Serinové proteázy – obsahují katalytickou triádu Ser, His, Asp (Tripsin, Chymotripsin, Elastáza).

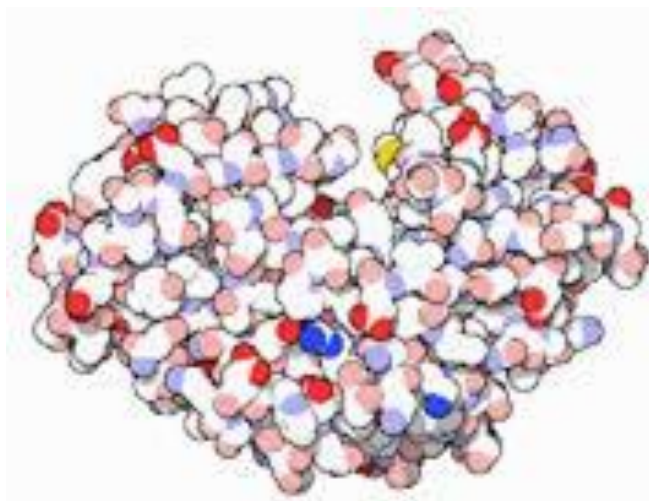
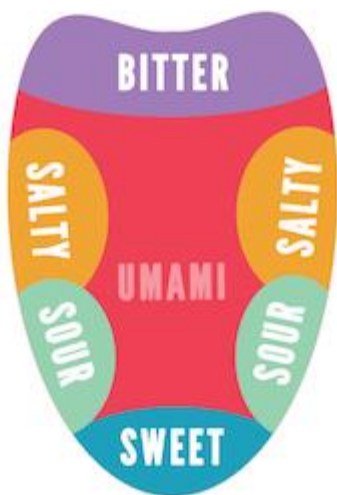
Cysteinové proteázy – obsahují katalytickou triádu Cys, His, Asp (papain – ananas, kiwi).

Aspartátové proteázy – katalytické centrum se skládá ze dvou zbytků Asp (Pepsin, Cathepsin).



Dále existují **Threoninové**, **Glutamové proteázy**. Speciální skupinou jsou **metalloproteázy**, které využívají v katalytickém centru atom kovu – Zn, Co.

Ústní dutina je první místo kde dochází ke štěpení proteinů. Proteázy pochází jak ze slin, tak jsou produkovány přítomnými bakteriemi. Volný **glutamát** (kyseliny glutamová) je detekován UMAMI chuťovými pohárky.

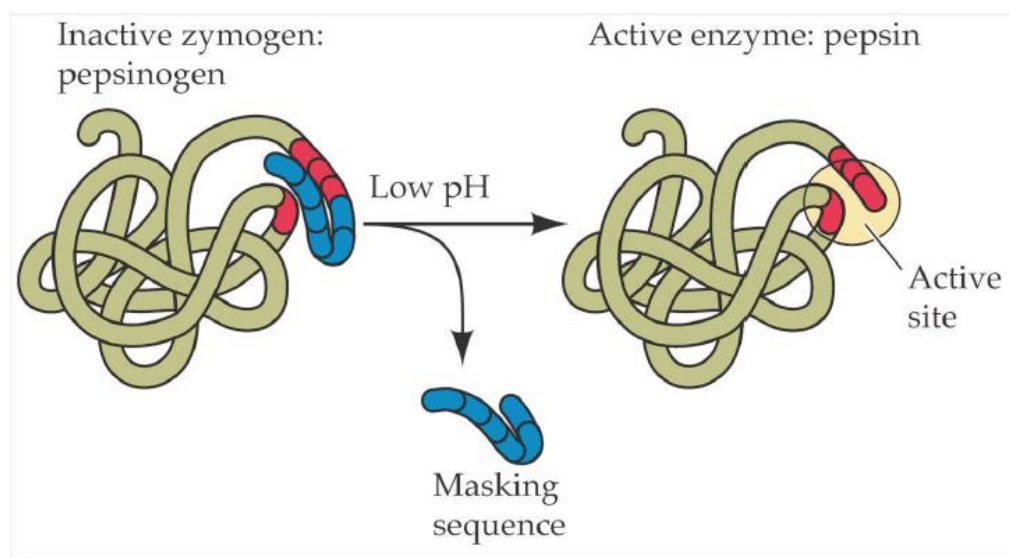


V kyselém prostředí žaludku je aktivní jedna z hlavních proteáz – **Pepsin**.

Pepsin preferenčně štěpí peptidickou vazbu mezi hydrofobními a aromatickými AMK – **Fenylalaninem (Phe), Tryptofanem (Trp) a Tyrosinem (Tyr)**.

Hlavní buňky žaludeční sliznice produkují neaktivní formu enzymu – zymogen. **Pepsinogen** je aktivován kyselinou chlorovodíkovou, která je produkována parientiálními buňkami.

Kyselé prostředí vede k rozbalení proteinové struktury pepsinu a autolytickému štěpení (**pepsin** štěpí sám sebe). Z **pepsinogenu** je odštěpen krátký (44 AMK) pepdid a enzym je aktivován. **Pepsin** má nejvyšší aktivitu při pH okolo 2 (žaludeční prostředí). Inaktivuje se při pH 6.8 (prostředí dvanáctníku), ale zůstává pořád stabilní.



To je problém při tzv. Gastroezofageální refluxu, který způsobuje zpětný tok žaludečních šťáv do jícnu. S ní se od jícnu dostává i pepsin, který je i při vyšším pH stabilní a může trávit buňky lemující stěnu jícnu.

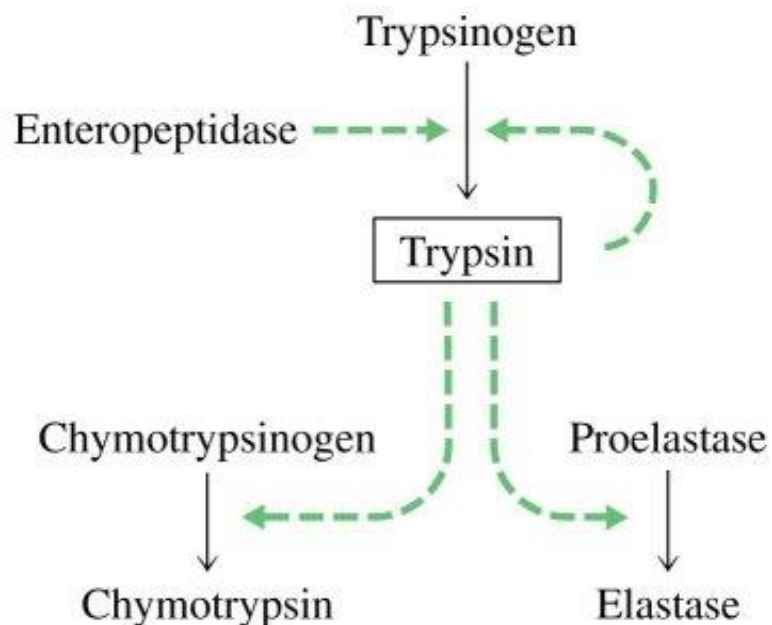
Rozmělněná a částečně natrávená potrava postupuje ze žaludku dále do dvanáctníku. Zde působí proteázy produkované slinivkou břišní s pH optimem okolo 8. Nejvýznamnější proteázou je **Trypsin**.

Trypsin štěpí preferenčně za kyselými AMK (Asp, Glu) nebo Argininem



Produkován je ve slinivce ve formě inaktivního **trypsinogenu**. Ve dvanáctníku je ale aktivován další proteázou, **enteropeptidázou**. Ta je produkována buňkami dvanáctníku.

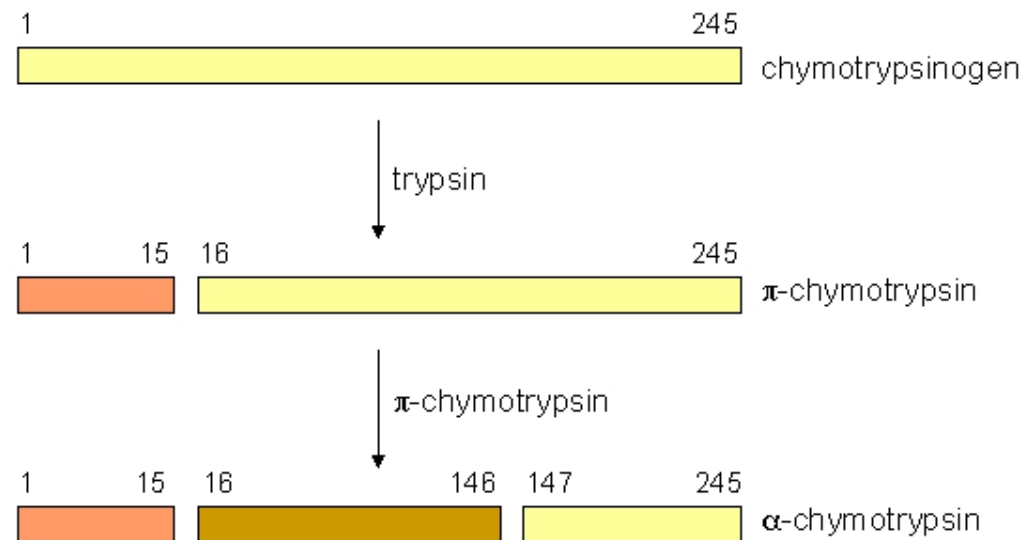
Trypsinogen brání předčasně aktivaci enzymu a možného poškození buněk slinivky nebo vlastní autodegradaci. Navíc acinární buňky, které **trypsin** produkují obsahují trypsinový inhibitor, který případné aktivaci proteázy zabrání.



Chymotrypsin

Další proteáza produkována slinivkou. Ve dvanáctníku je štěpena trypsinem na dvě podjednotky, které jsou mezi sebou spojené sirným můstkem. Následně **chymotrypsin** autolýzou odštěpí dva krátké peptidické úseky. Výsledkem je aktivní protein skládající se ze tří podjednotek spojených sirnými můstky.

Chymotrypsin preferenčně štěpí peptidickou vazbu hydrofobních AMK.

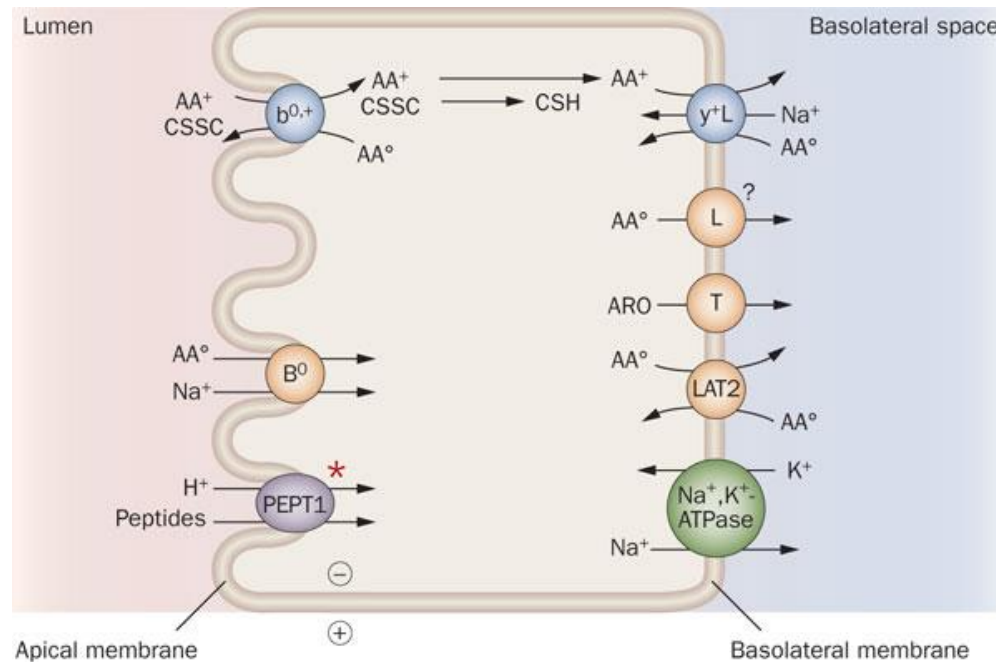


Společně s dalšími proteázami (**elastáza**, **karboxypeptidázy**) jsou peptidy štěpeny na stále menší kousky.

Na povrchu enterocytů se nachází **transportéry pro krátké peptidy** (2-6 AMK) a volné AMK. Transportéry se strukturně liší od dané AMK i peptidů. Některé jsou specializované na kyselé, jiné na bazické nebo neutrální AMK.

Jedním z mnoha mechanismů transportu AMK je **kotransportér s Na⁺ nebo H⁺ ionty**. Po navázání obou molekul – AMK a Na⁺ dochází ke změně konformace proteinu, který se otevře směrem do buňky.

V enterocytech jsou krátké peptidy dále štěpeny dalšími **peptidázami** na volné AMK a transportovány do krve. Hladina Na⁺/H⁺ je regulována antiportery, které ionty transportují ven do krve vůči **iontům draslíku**. Antiportér vyžaduje pro změnu své strukturní konformace hydrolýzu ATP.



Degradace proteinů probíhá ve všech typech buněk. Díky tomu může buňka regulovat doby, ve které je protein aktivní a tím se přizpůsobovat okolnímu prostředí. Degradace proteinů také umožňuje efektivní odstranění poškozených a defektních proteinů.

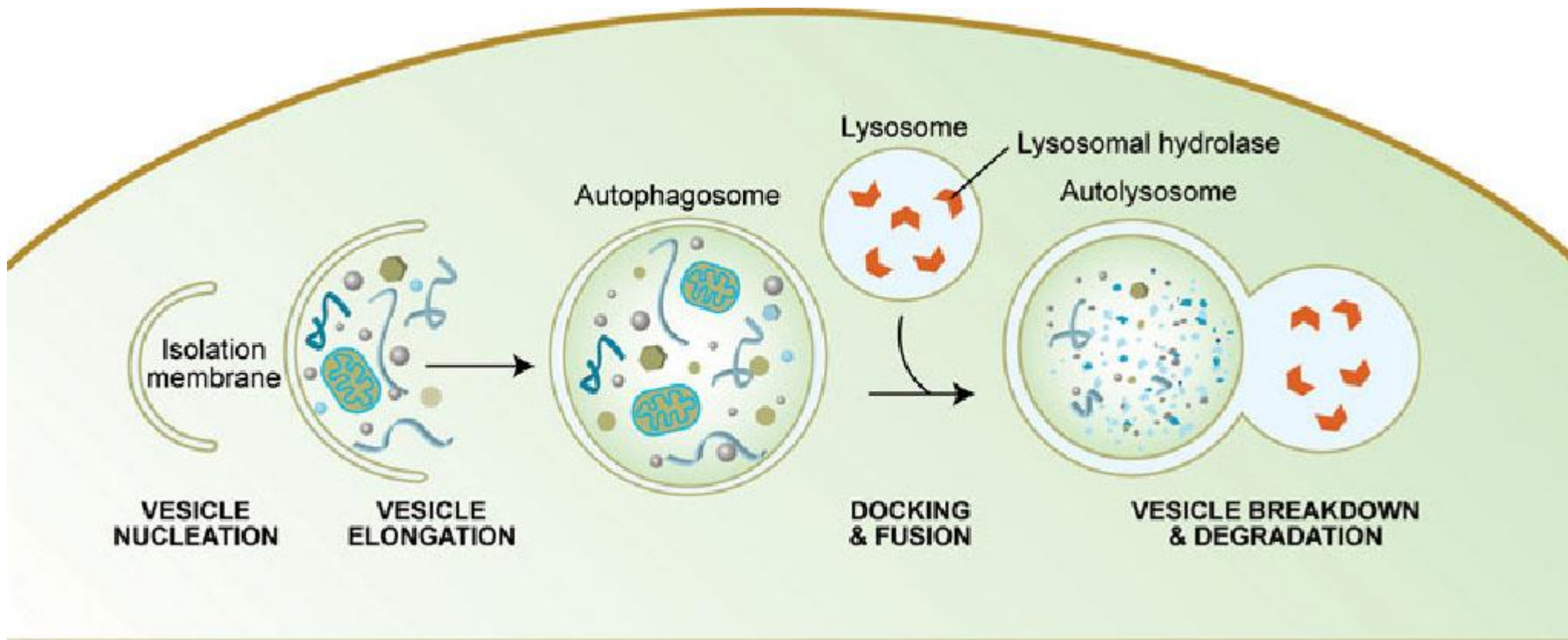
Dvě rozdílné dráhy regulují štěpení proteinů uvnitř buněk – **lysozomální a cytozolická.**

Lysozom je membránou obalená organela obsahující velké množství proteáz. Je využíván pro degradaci extracelulárních proteinů (které se do buňky dostávají endocytózou).

Také regulují množství proteinů v dalších membránových organelách.



K tomu aby byli proteiny přijaty **lysozomem**, musí být přítomny nebo obaleny membránou. Splynutí membrán obsahující degradovatelné proteiny a lysozomu brání uniku proteáz do cytozolu.



Membrána lysozomu obsahuje komplex **ATP-ázy**. Ten funguje obráceně k ATP syntáze a využívá hydrolýzy ATP k tomu, aby pumovala protony dovnitř lysozomu. Kyselé prostředí (pH – 4,8) je důležité k aktivaci lysozomálních proteáz (**katepsiny, endopeptidázy, kolagenázy**).

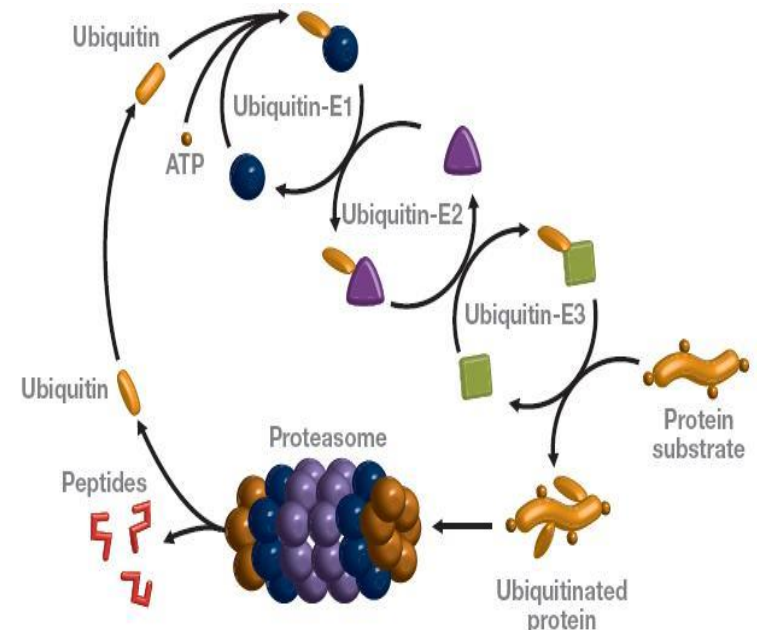
V cytosolu jsou degradovány rozpustné intracelulární a defektní proteiny. Oproti lysozomální proteolýzy je **cytozolická** závislá na energii z hydrolýzy ATP.

Proteiny, které mají být degradovány jsou nejdříve označeny malými peptidy (76 AMK), **ubiquitiny (Ub)**.

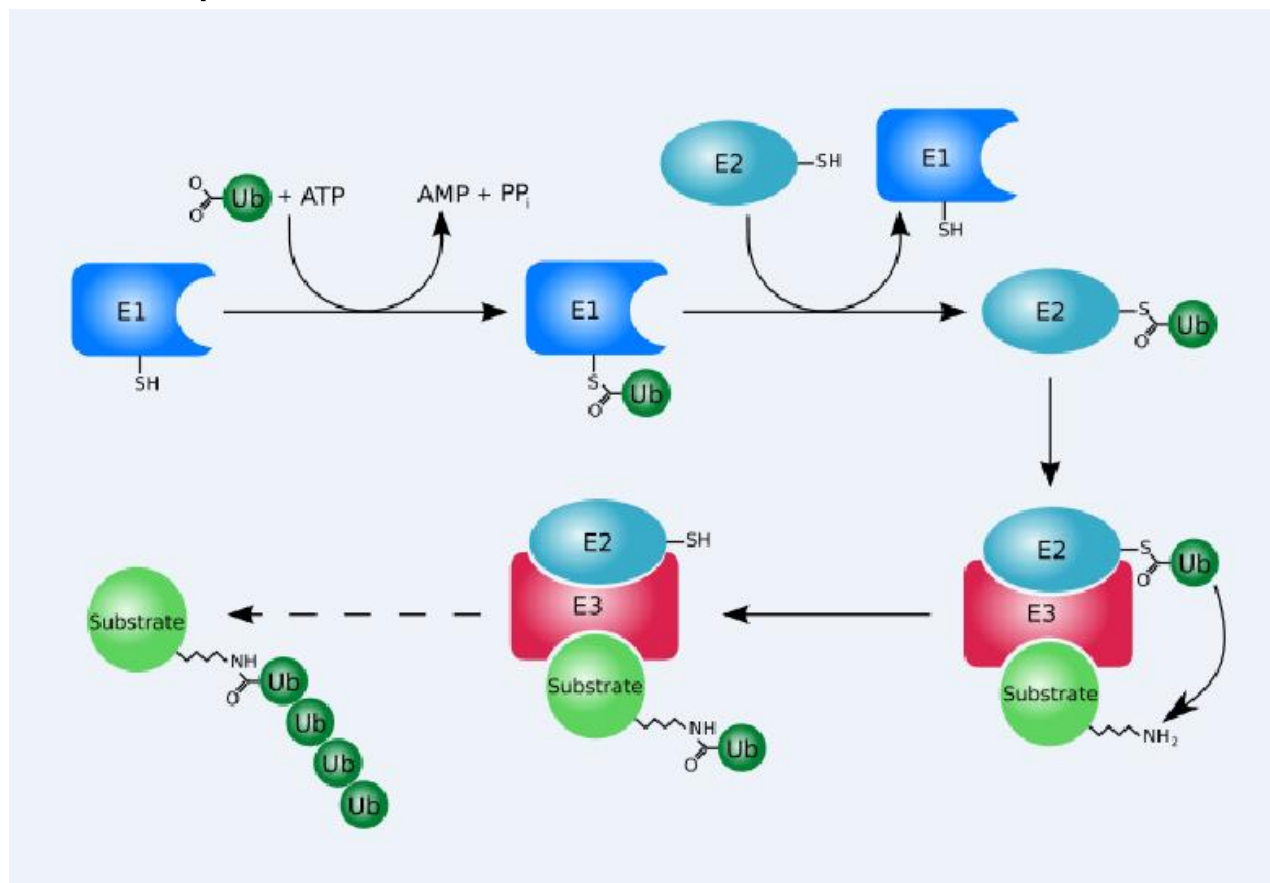
Vazbu **Ub** na protein zajišťuje **E1 ubiquitin aktivující enzym**. Reakce vyžaduje ATP.

V prvním kroku dochází k štěpení ATP na AMP a PPI. AMP se naváže na Ub.

Teprve poté je aktivovaný Ub navázán na cysteinový zbytek enzymu **E1** a AMP je z reakčního centra uvolněn.



E2 Ubiquitin konjugující enzym katalyzuje přenos Ub z **E1** do aktivního místa **E2**. **E3 ubiquitin ligáza** v posledním kroku reakce zprostředkuje peptidickou vazbu mezi C-terminálním glycinem peptidu **Ub** a lysinem cílového proteinu.



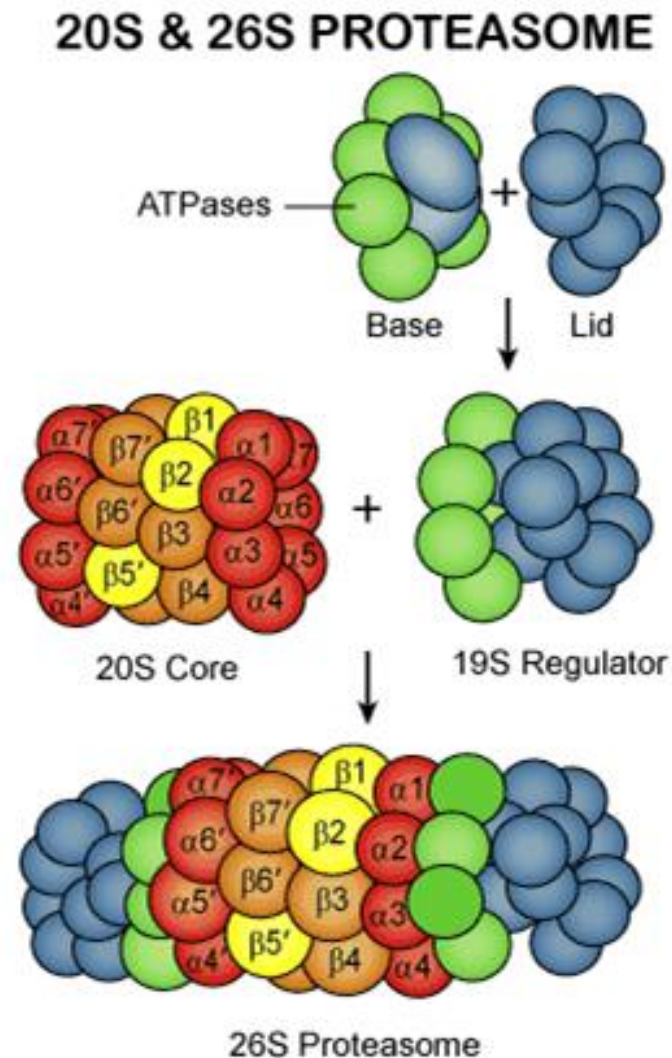
Takto naznačený protein je cílem pro další vazbu Ub. Polyubiquitinový řetězec je značkou, že protein může být transportován do **Proteazomu**.

Proteazom je proteinový komplex, který má tvar soudku. Nachází se v cytoplazmě a jádře buněk.

Jeho úkolem je štěpit proteiny na peptidy o délce 2-20 AMK. Ty jsou pak štěpeny dalšími **peptidázami** na volné AMK.

Proteazomu je válcovitý komplex obsahující jádro čtyř naskládaných kruhů tvořící centrální pór. Právě vnitřní kruhy vykazují proteázovou aktivitu.

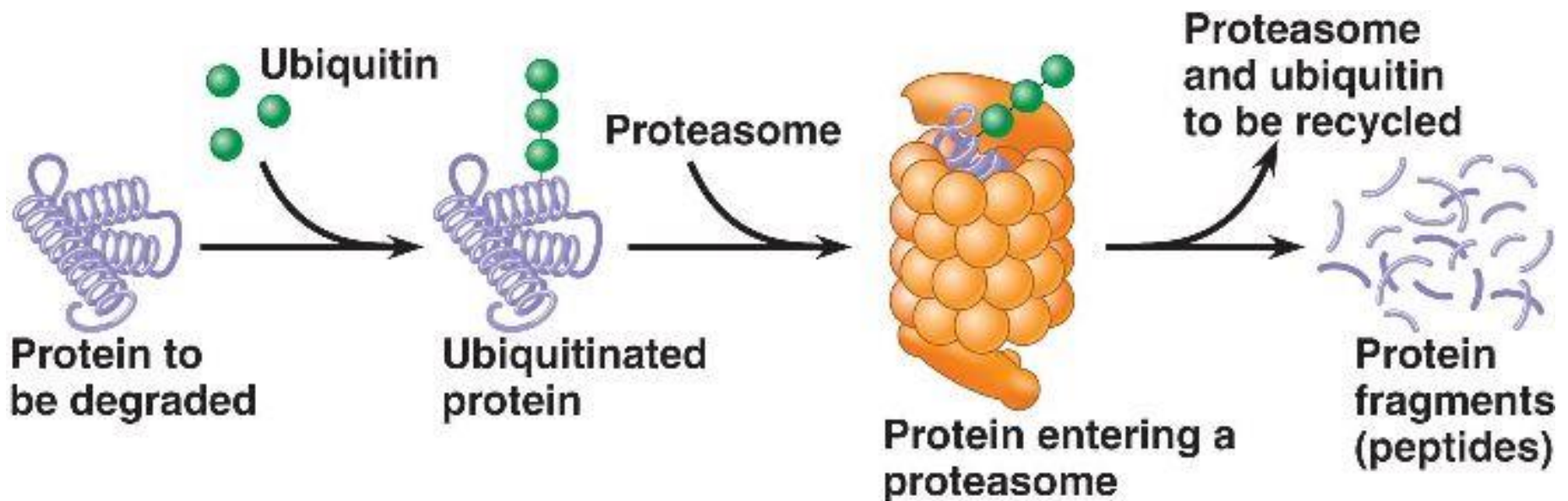
Dva vnější prstence, vytváří bránu, kterou se proteiny dostávají do proteazomu.



Podjednotky **Proteazomu** jsou kontrolovány navázanými "čepicovými" strukturami. Ty obsahují domény, které rozpoznávají **Ub** (ty jsou umístěné na C konci degradovaného proteinu) a doménu, rozpoznávající proteinový N-konec. **Proteazom** poté cílový protein vsune do centrálního póru.

Zde je využita hydrolýza ATP k částečnému rozbalení proteinu. Hydrofobní části proteinu jsou stabilizovány interakcí s hydrofobními AMK lemující vnitřní pór **Proteazomu**. Rozbalený protein se dostává do kontaktu s proteolytickými centry – kde je štěpen.

Disulfidické můstky brání rozbalení proteinu a znesnadňují degradaci proteinu v proteazomu.

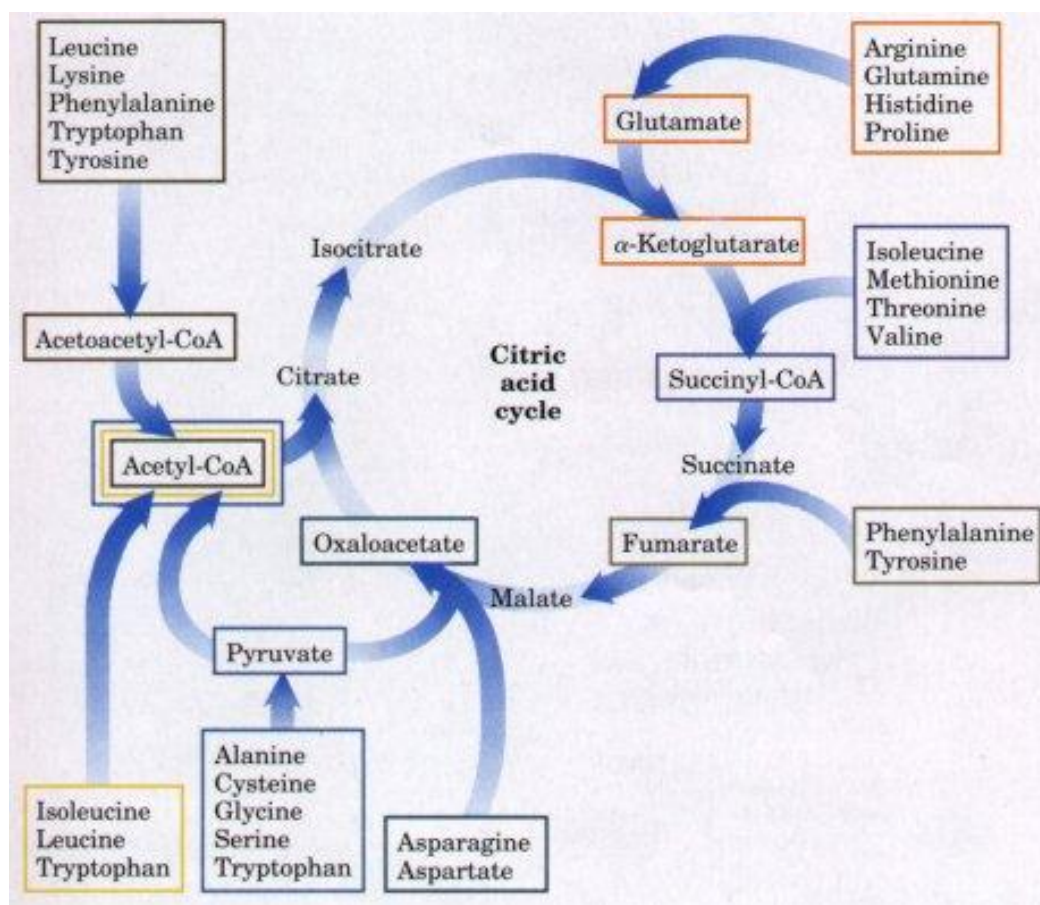


Metabolismus AMK

AMK jsou pro buňku významným zdrojem energie, hlavně v případě kdy dojde k vyčerpání primárního zdroje energie - glukózy. Degradací AMK mohou vznikat látky, které jsou součástí glykolýzy nebo citrátového cyklu.

Hlavním místem degradace AMK jsou játra!

Jeden z kroků degradace AMK je pro všechny AMK stejný. Je nutné, aby z jejich struktury byla odstraněna amino skupina ($-NH_2$). Finálním produktem degradace je α -ketokyselina – která je využívána v energetickém metabolismu.

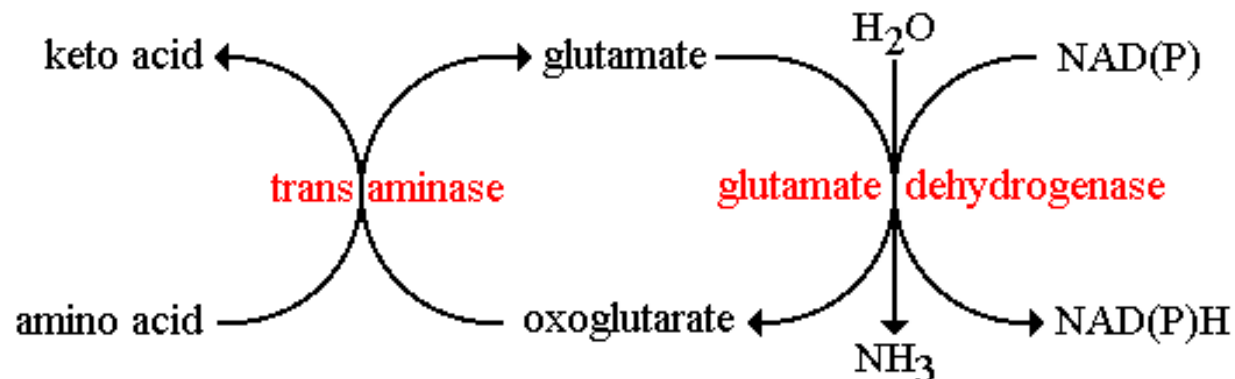


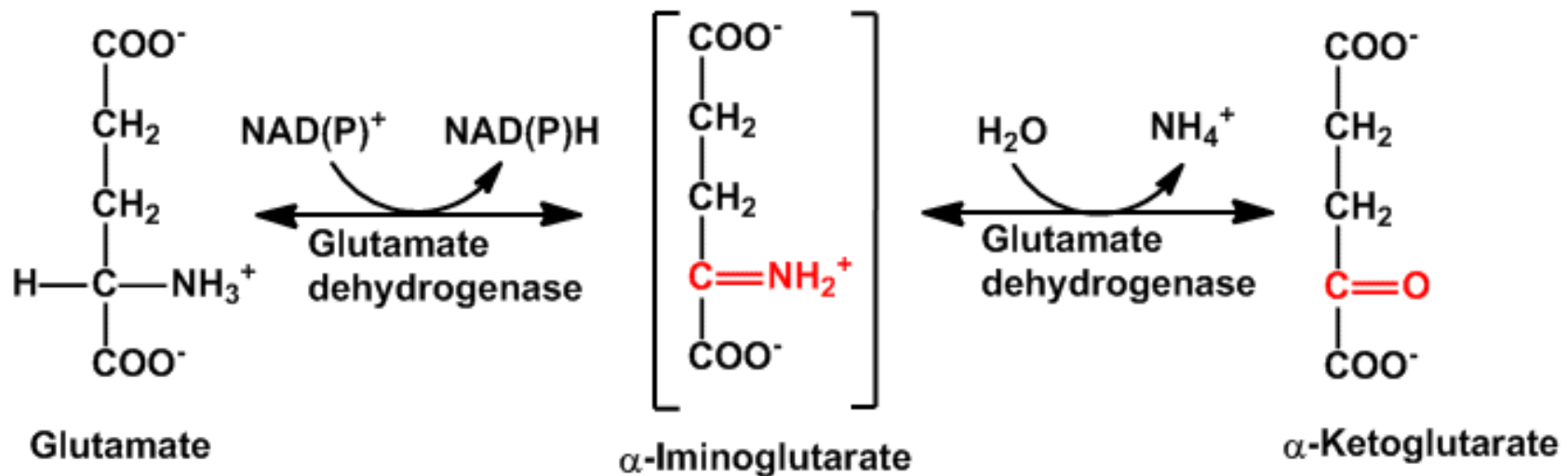
α -aminoskupina je většinou přenášena enzymem **aminotransferázou** (**transamináza**) na **α -ketoglutarát**. V reakci pak vzniká specifická α -ketokyselina a **glutámát**.

Kofaktor pevně vázaný k proteinu (prostetická skupina) nutný pro přenos aminoskupiny je **pyridoxal-fosfát** (PLP, vit. B6).

Transaminace je následována regenerací glutamátu na α -ketoglutarátu z glutamátu. Reakce je katalyzována **glutamát dehydrogenázou**. – probíhá u většiny AMK

Enzym přenáší v reakci na molekuly glutamátu protony a elektrony z kofaktoru. **Glutamát dehydrogenáza** umí využít jak **NADH** tak i **NADPH**.





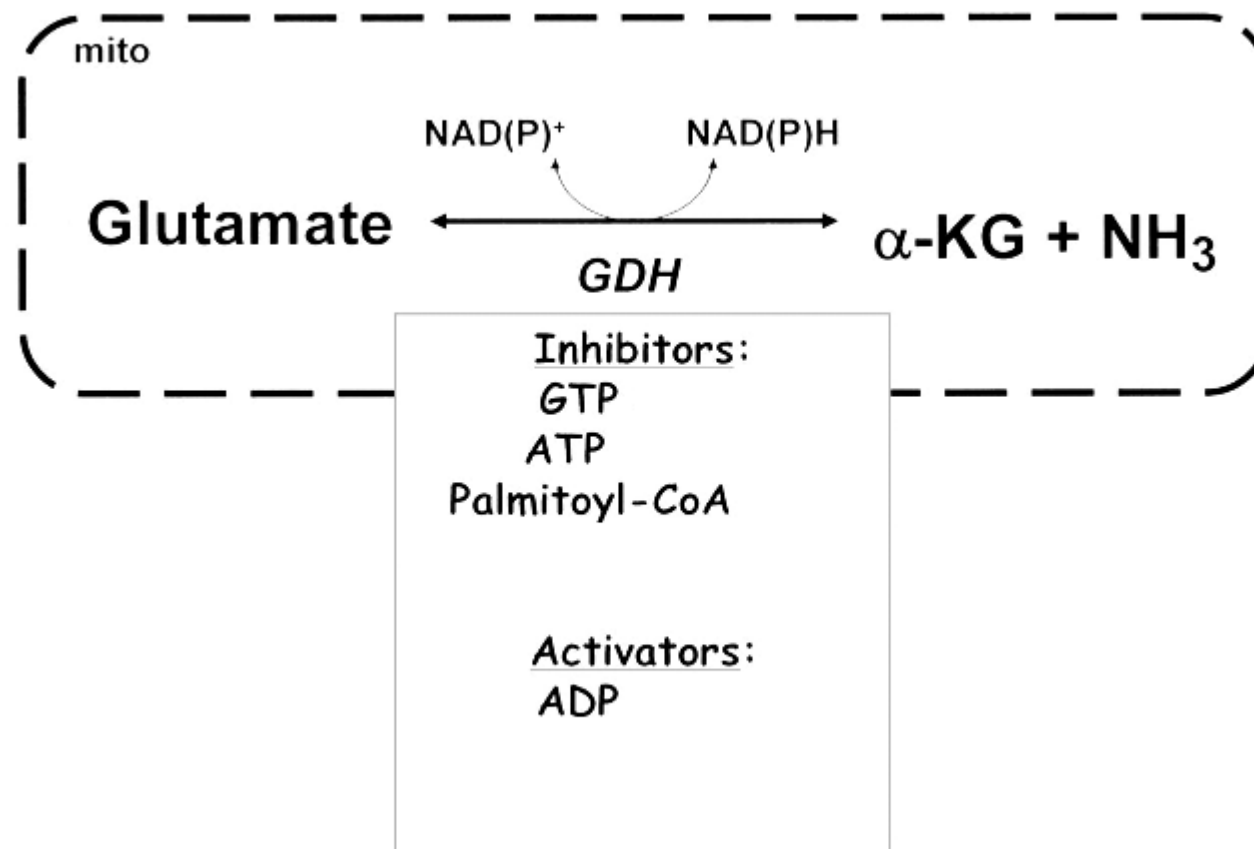
Deaminace probíhá ve dvou krocích. V prvním je glutamát redukována vazba mezi C-N elektrony kofaktorem **NADH (NADPH)**. Vzniká tzv. Schiffova báze. Dvojná vazba je napadena molekulou vody a výsledkem je uvolnění **amoniaku** z molekuly.

Reakce je za standardních podmínek **posunuta více k substrátům**. Aby proběhla, buňky musí odčerpávat jeden z jejich produktů – **amoniak (NH₃)**. Ten je v játrech vyvážen do molekuly **močoviny**, v ostatních buňkách navázána na nosič a transportována do jater.

Glutamát dehydrogenáza se nachází v mitochondriích všech buněk.

Její aktivita je allostericky regulována – inhibována **ATP** a **GTP**, naopak aktivována **ADP** a **GDP**.

Pokud je buňka málo energeticky aktivní a produkuje málo **ATP**, spouští se a urychluje dráha degradace AMK a její využití pro energetický metabolismus. Naopak při vysoké koncentraci **ATP** je degradace AMK zpomalena.

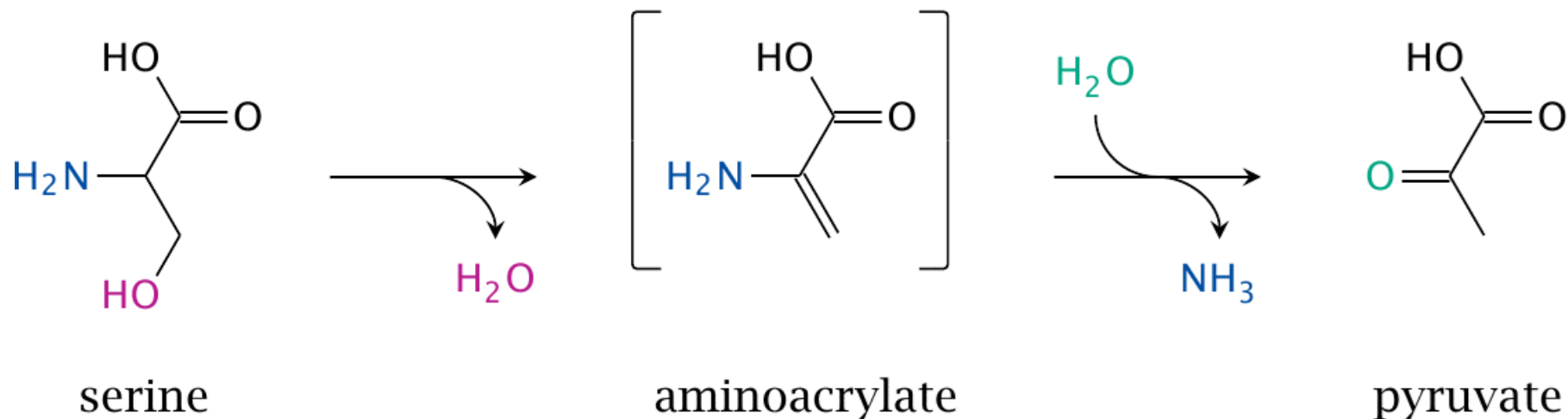


Glutamát patří mezi AMK, které nejsou transaminovány enzymem **aminotransferázou**. Další výjimkou jsou např. hydroxylované AMK – **Serin a Threonin**.

Enzym **serin/threonin dehydratáza** katalyzuje přímé odštěpení **amoniaku** z jejich molekuly. Podobně jako u transamináz obsahují prostetickou skupinu **Pyridoxyl-fosfát**.

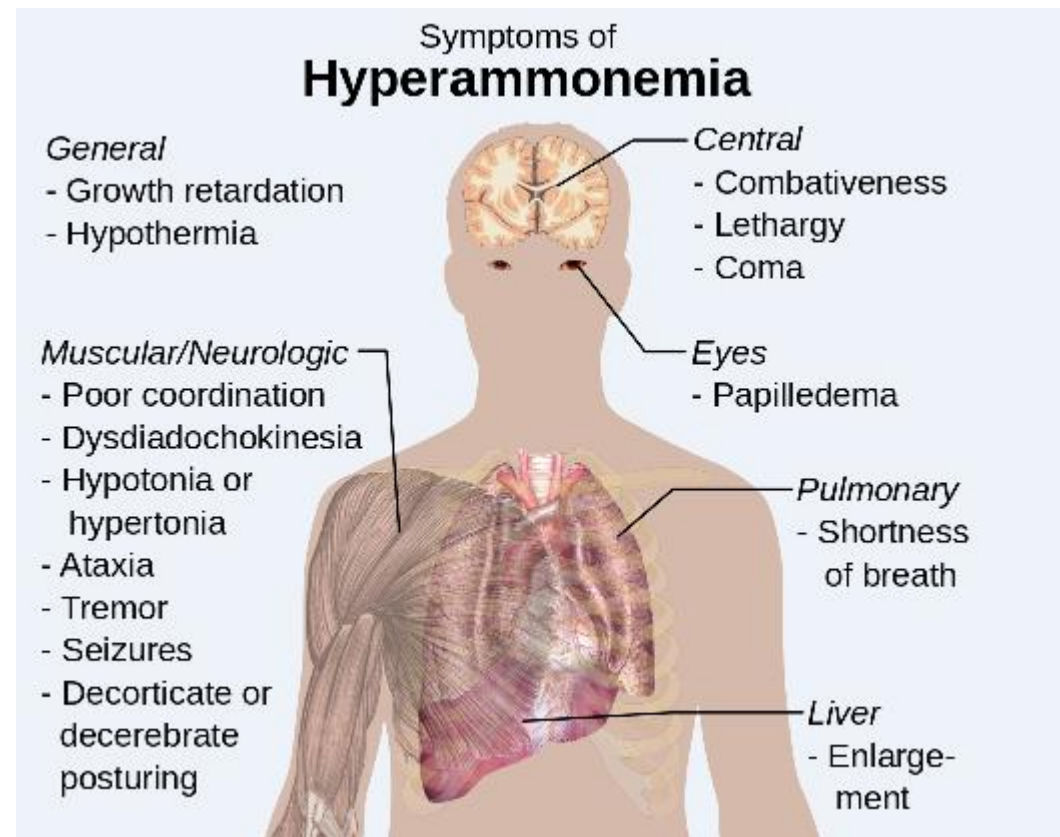
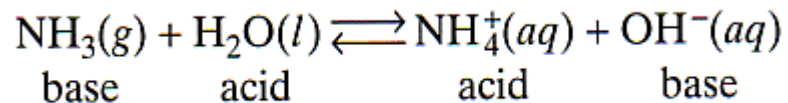
V prvním kroku reakce dochází k dehydrataci (odštěpení molekuly vody). V molekule se vytváří dvojná vazba (ze **serinu** vzniká **aminoakrylát**).

Nestabilní produkt je atakován další molekulou vody – dochází k uvolnění amoniaku a dalšího produktu, pyruvátu.



Amoniak nevzniká pouze deaminací AMK, ale také deaminací dusíkatých bazí během jejich degradace. Částečně je **amoniak** využíván pro syntézu nových AMK a dusíkatých bazí. Zbytek se ale snaží z těla vyloučit.

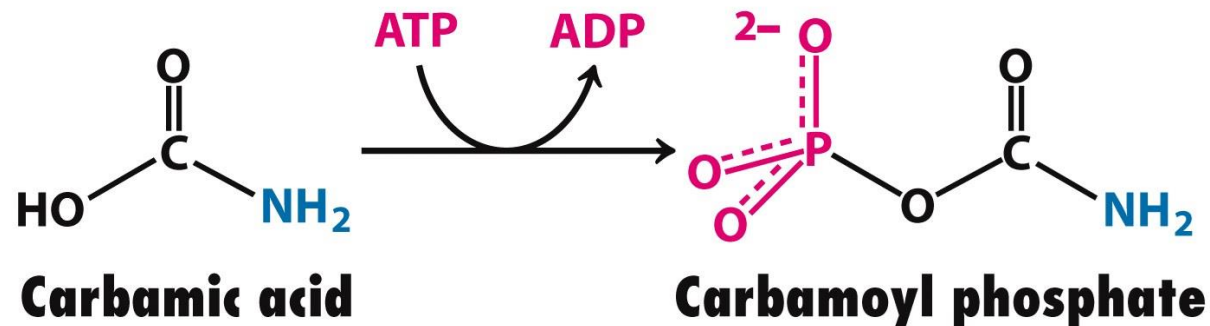
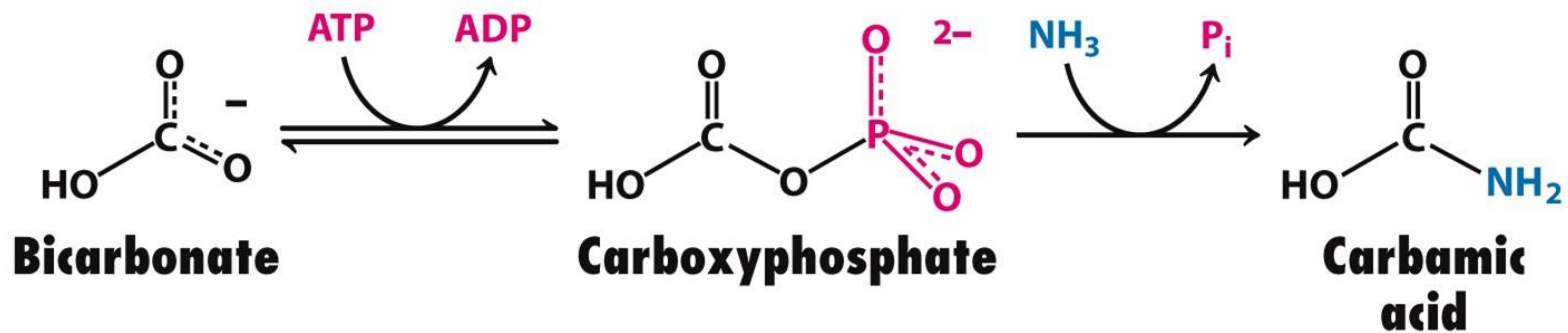
Amoniak je v roztoku cytozolu přítomen ve formě iontu NH_4^+ . Ale při zvýšené koncentraci dochází k jeho disociaci na amoniak, který je pro buňky toxický.



Hlavním mechanismem utilizace amoniaku je jeho vazba do molekuly **močoviny**. **Močovina** je syntetizována v močovinovém cyklu. Ten probíhá částečně v mitochondriích a v cytosolu.

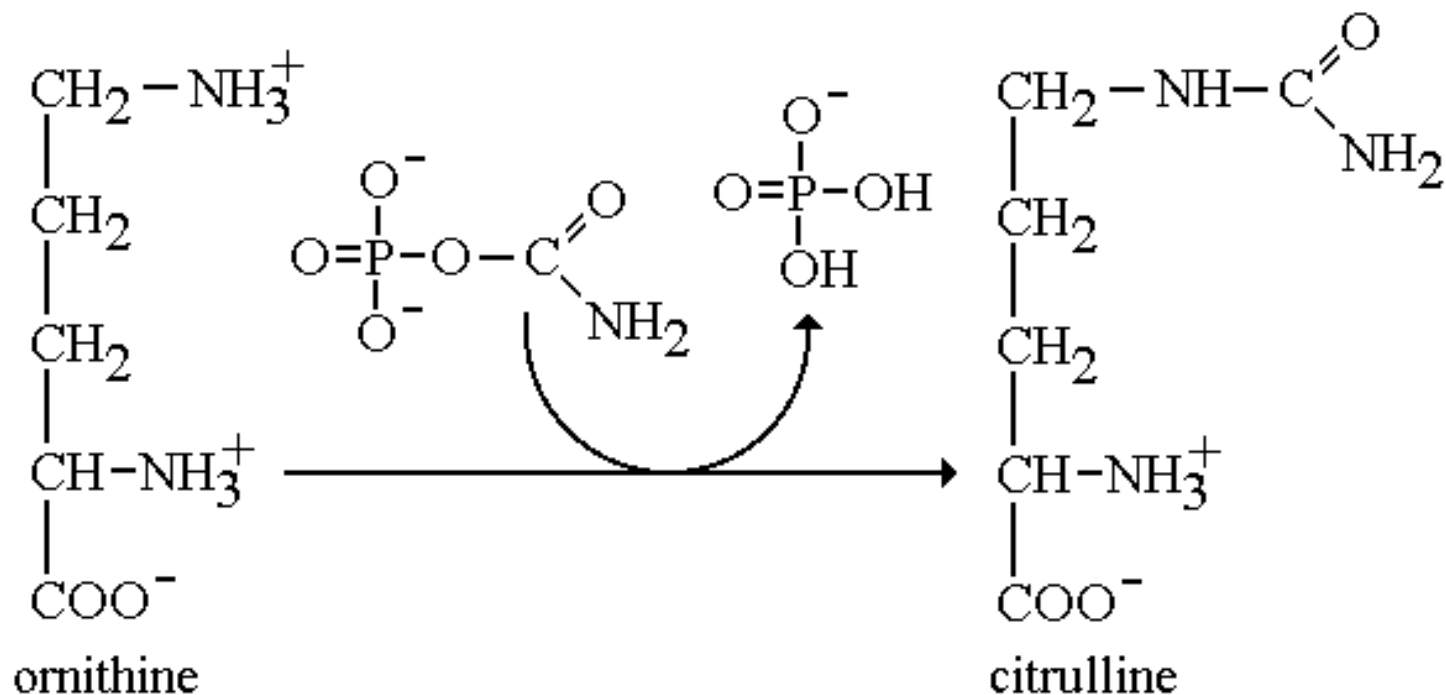
Produkce močoviny je energeticky náročné (na 1 molekuly močoviny jsou využity 4 molekuly ATP).

Cyklus začíná vazbou NH_4^+ a CO_2 s **fosfátem** do **karbamoylfosfátu** pomocí **Karbamoylfosfosyntázy I**. Pro reakci jsou využity 2 molekuly ATP.



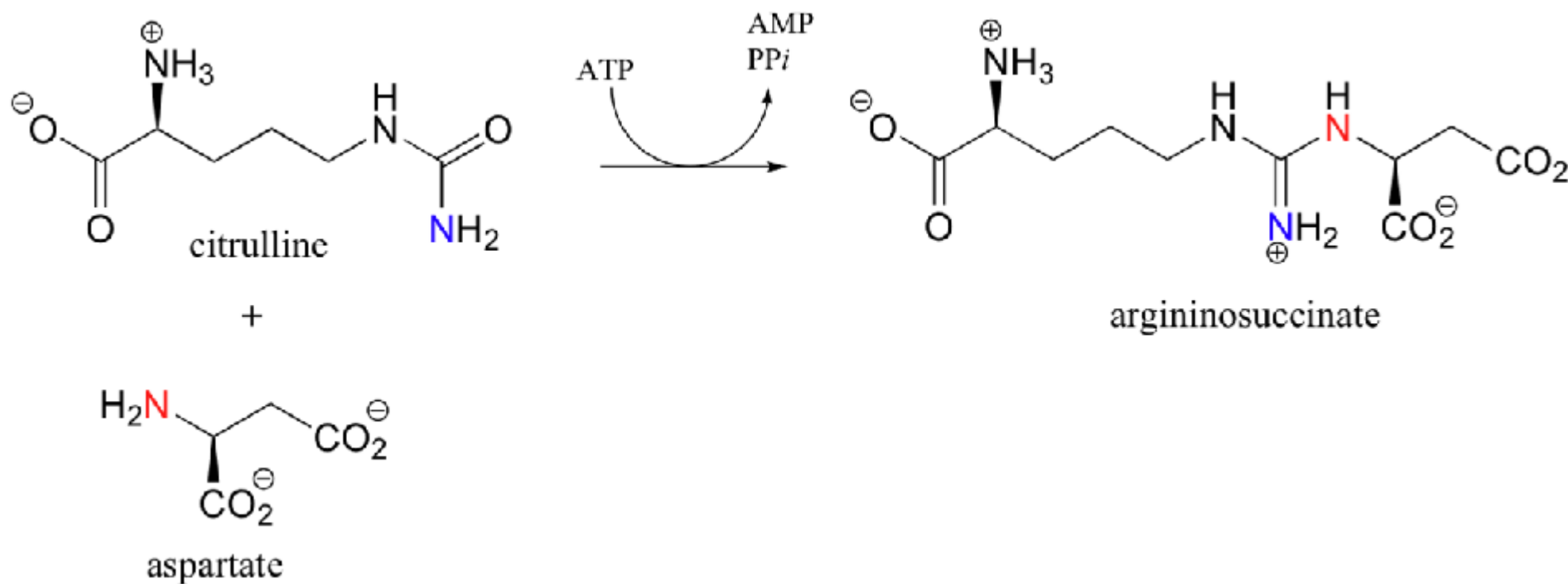
V dalším kroku cyklu je **karbamoylfosfát** navázán na AMK **ornitin** enzymem **Ornitin transkarbamoylázou**. Produktem reakce je **citrulín** a volný **fosfát**.

Citrulín je pak transportován ven z mitochondrií do katalytických center cytozolických enzymů.



V cytozolu se **citrulín** váže na další AMK, **aspartát**. Enzym **argininsukcynát syntáza** pro reakci vyžaduje hydrolyzu **ATP** na **AMP**.

AMP se během reakce váže na **citrulín**. Teprve potom dochází k vazbě k aspartátu. V reakci vzniká **argininsukcynát**.

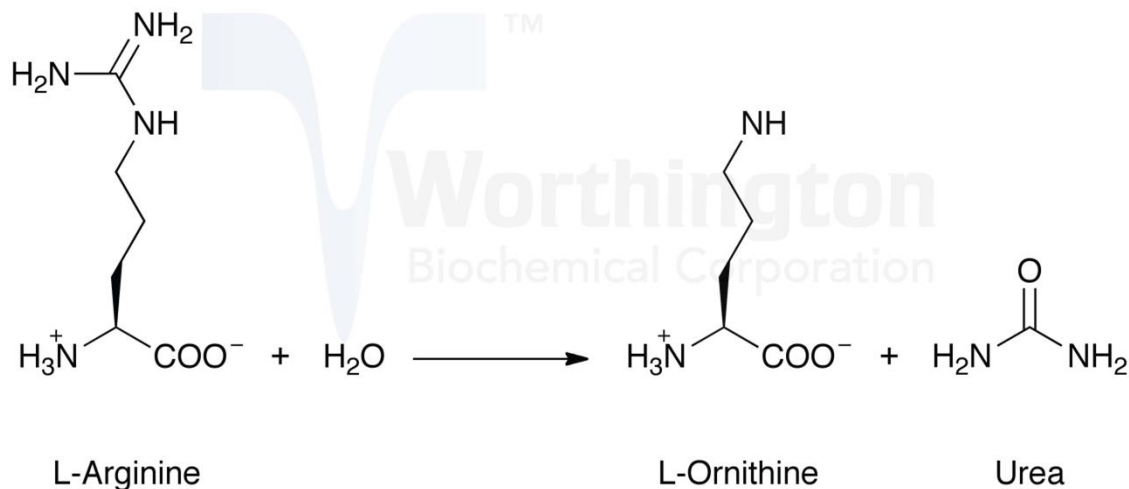
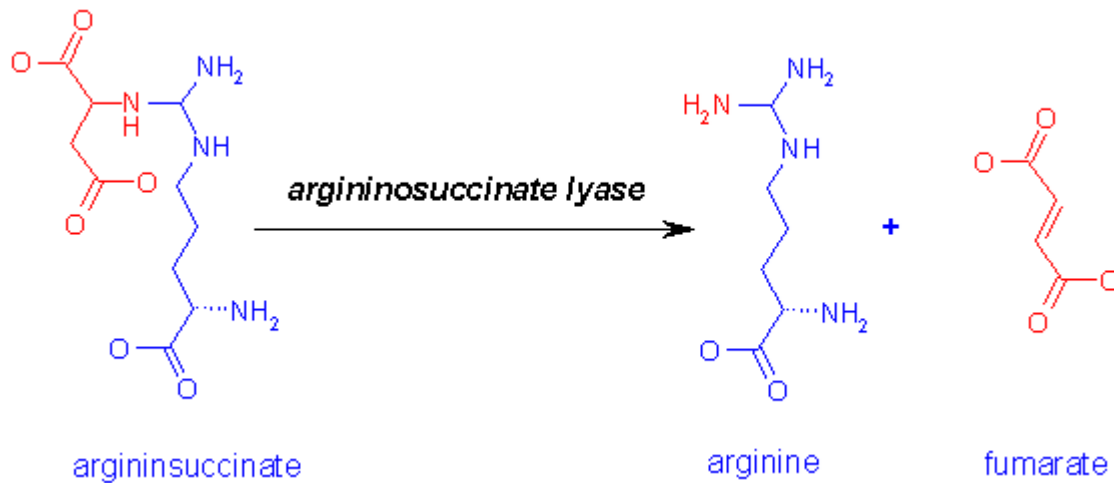


Močovinový cyklus touto reakcí spotřebovává třetí molekulu ATP. Poslední, čtvrtá molekula je využita pro regeneraci AMP na ADP.

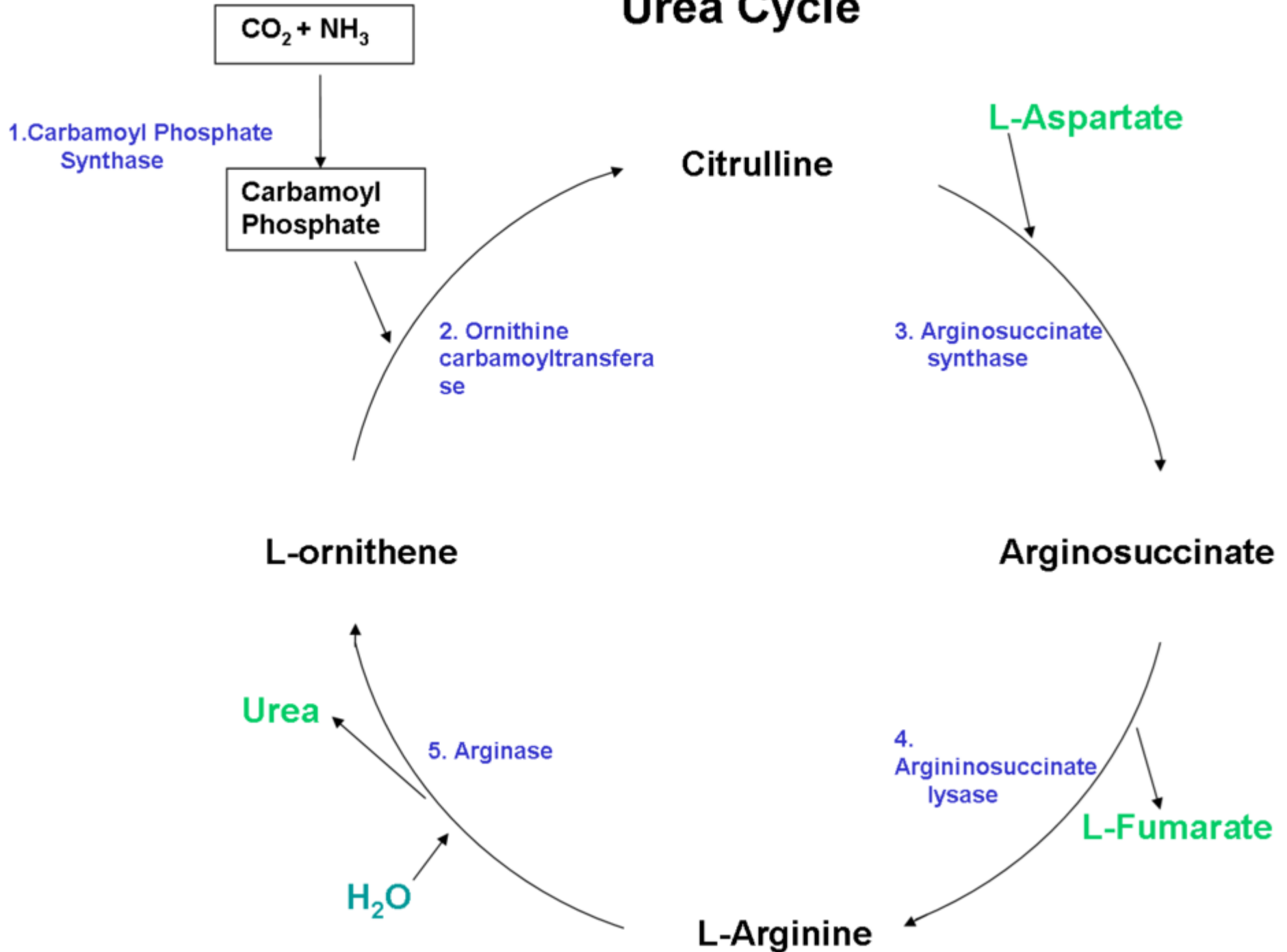
Argininsukcynát je v další fázi štěpen **Argininsukcynát lyázou** na 2 molekuly – **fumarát** a **Arginin**.

Arginin je využíván **Arginázou**, která dalším štěpením vyprodukuje molekulu **močoviny** a **ornitinu**.

Ornitin je pak transportován do mitochondrií, kde vstupuje do další obrátky močovinového cyklu.

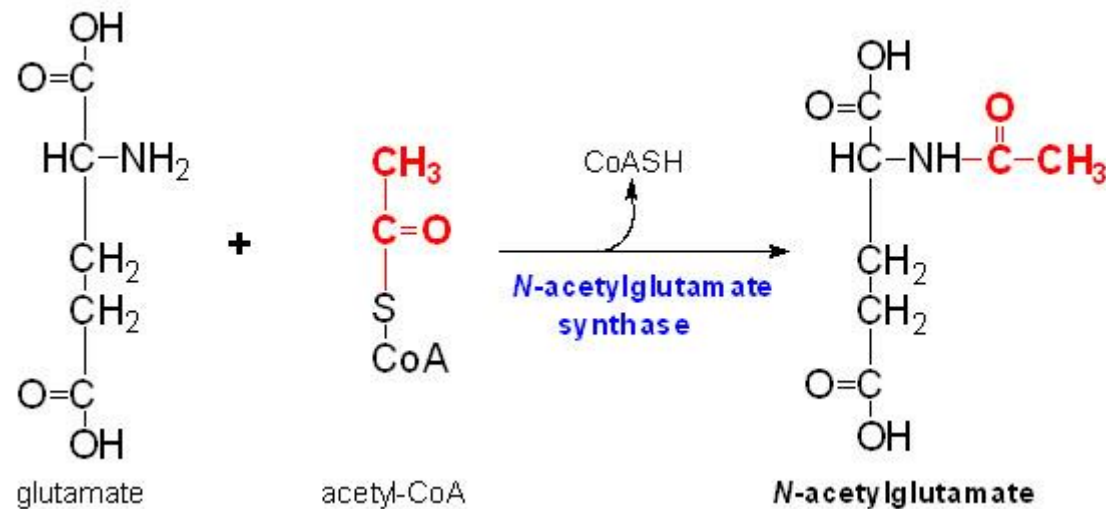


Urea Cycle



Důležitým regulačním krokem močovinového cyklu je první reakce katalyzována **Karbamoylfosfosyntázou I.**

Enzym je allostericky aktivován **N-acetylglutamátem**. Ten vzniká z **glutamátu** a **Acetyl-CoA**. Enzym **N-acetylglutamat syntáza** je navíc aktivována AMK **argininem** a **glutaminem**.



Degradace proteinů, doprovázená zvýšenou přítomností volných AMK vede ke zvýšené produkci **N-acetylglutamátu** a zvýšené aktivitě močovinového cyklu.

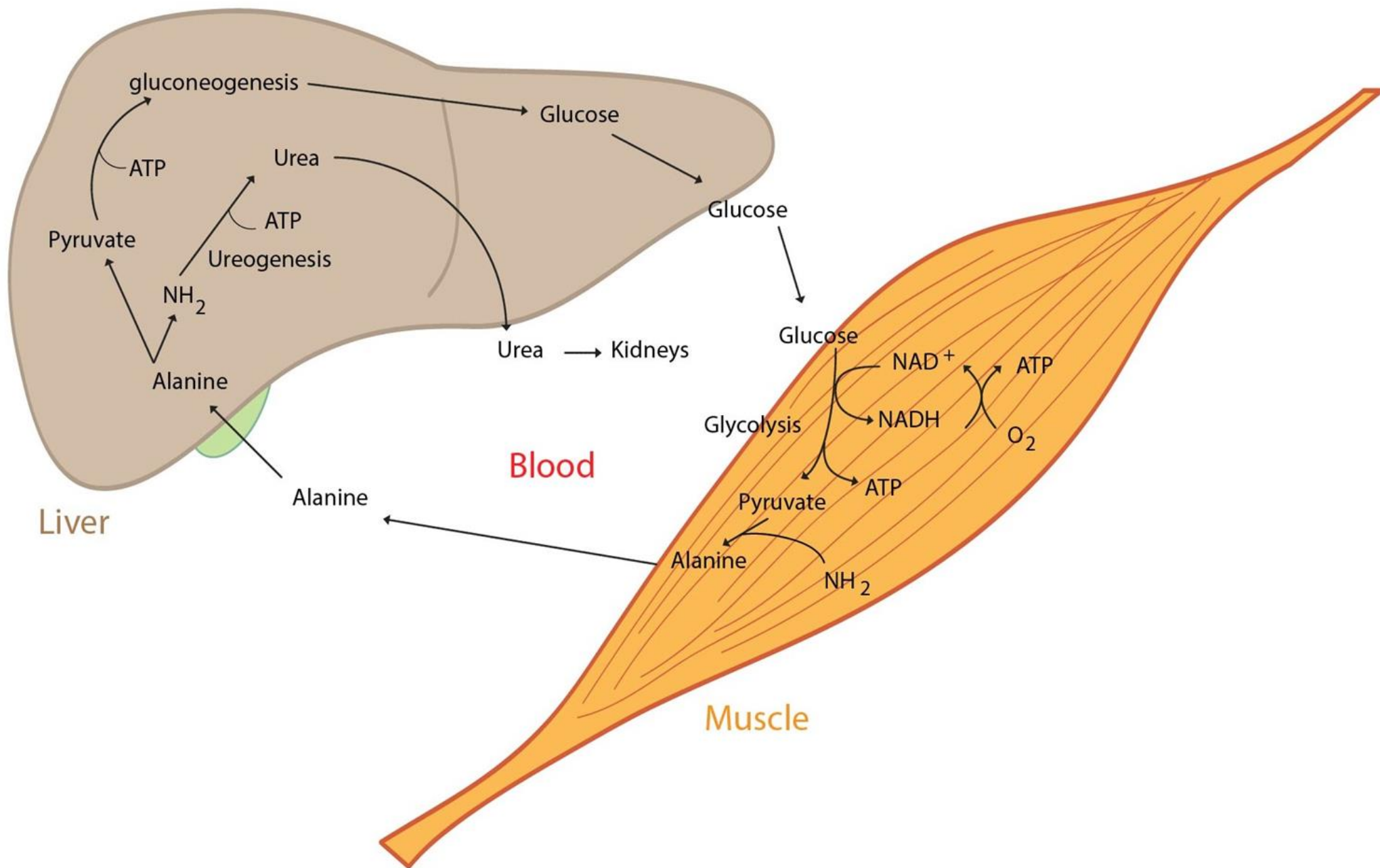
Močovinový cyklus je lokalizovaný v jaterních buňkách. Ale i ostatní buňky lidského těla produkují amoniak. Například svaly využívají AMK jako zdroj energie při dlouhodobém cvičení.

Ve svalech je amoniak vázán na pyruvát enzymem Alanin aminotransferázou (ALT).

Vzniklý alanin je vypuštěn do krve a vychytáván játry. V játrech ALT katalyzuje zpětnou reakci a uvolněný amoniak je přenášen na α -ketoglutarát.

Glutamát vzniklý aminací α -ketoglutarátu je transportován do mitochondrií.

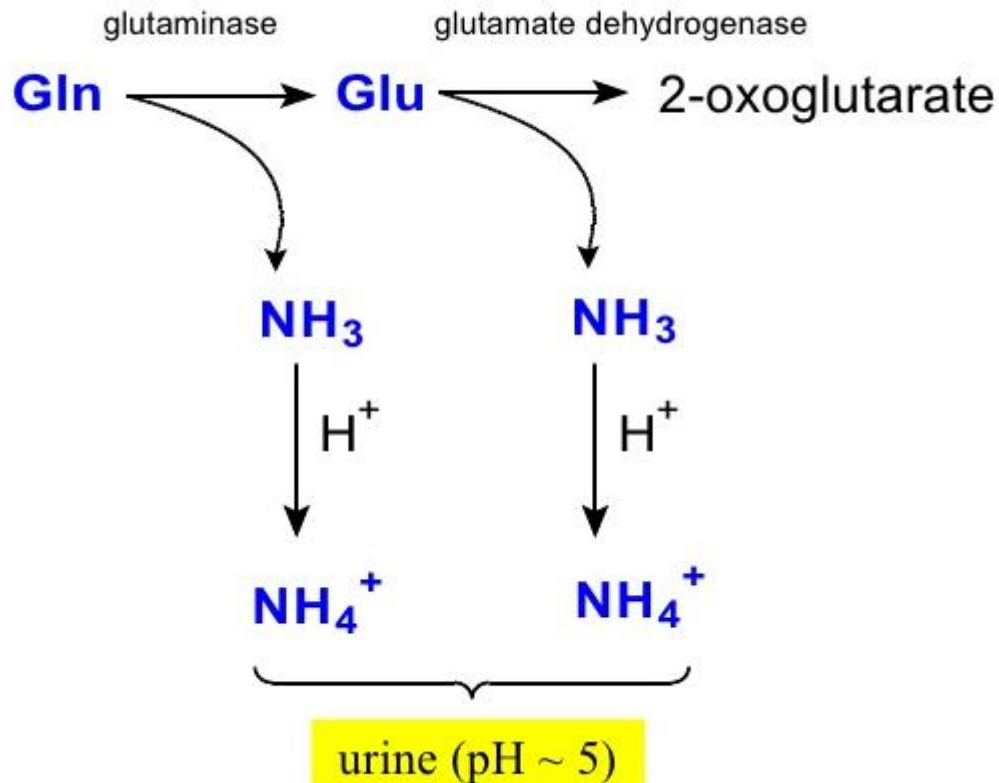
Pyruvát pak může být využit v glukoneogenezi a glukóza vrácena zpět do krevního oběhu.



Další mechanismem detoxifikace amoniaku je jeho vazba na **glutamát**.

Glutamin je podobně jako alanin transportován krví do ledvin, kde je **Glutaminázou** štěpen na **glutamát** a **amoniak**. Další amoniak se uvolní transaminací glutamátu.

Ledviny NH_4^+ neodstraňují močovinovým cyklem, ale rovnou jej vylučují do moči (cca 5% amoniaku vzniklého v těle, močovinovým cyklem je utilizováno zbylých 95%).

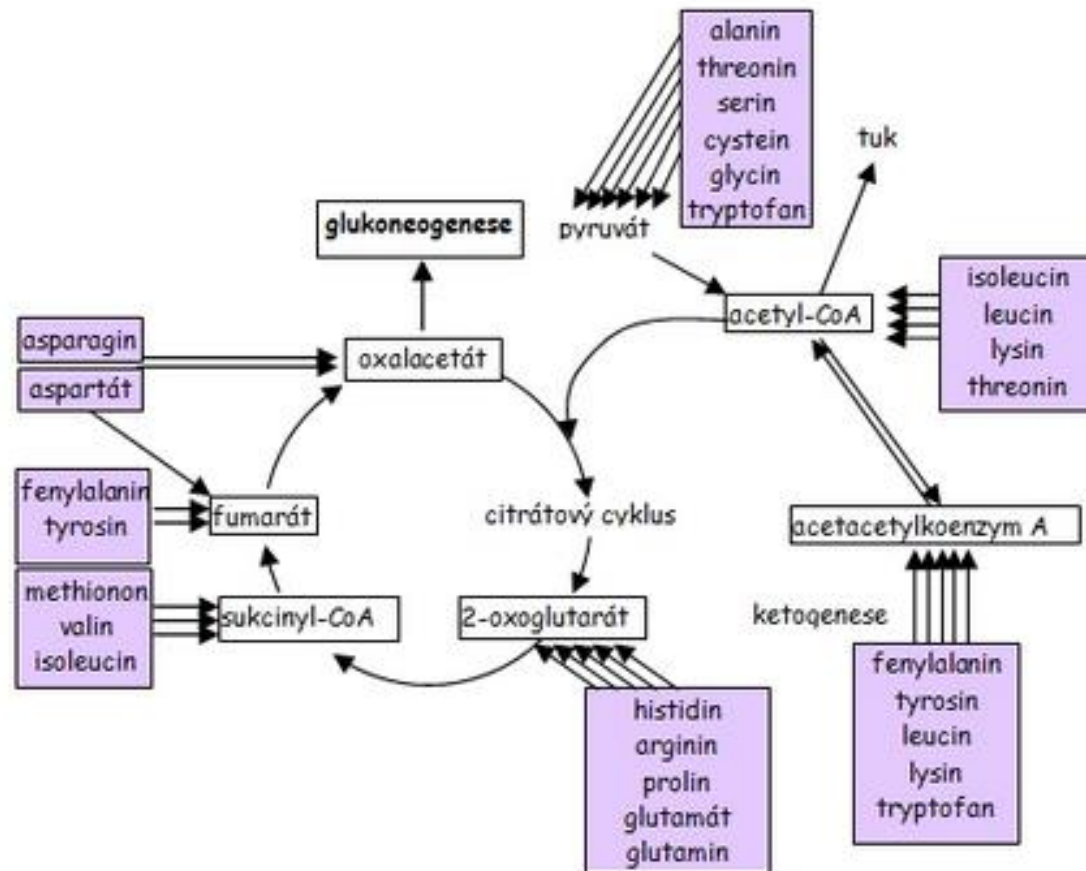


Degradační procesy AMK lze rozdělit podle toho, jaký je její výsledný produkt.

Glukogenní AMK jsou prekurzory molekul, které lze využít pro syntézu **glukózy** (pyruvát a meziprodukty citrátového cyklu – **oxalacetát, fumarát, 2-oxoglutarát a sukcinyl-CoA**).

Ketogenní AMK jsou prekurzory pro molekuly využitelné pro syntézu MK a ketolátek – **Acetyl-CoA a acetoacetát**.

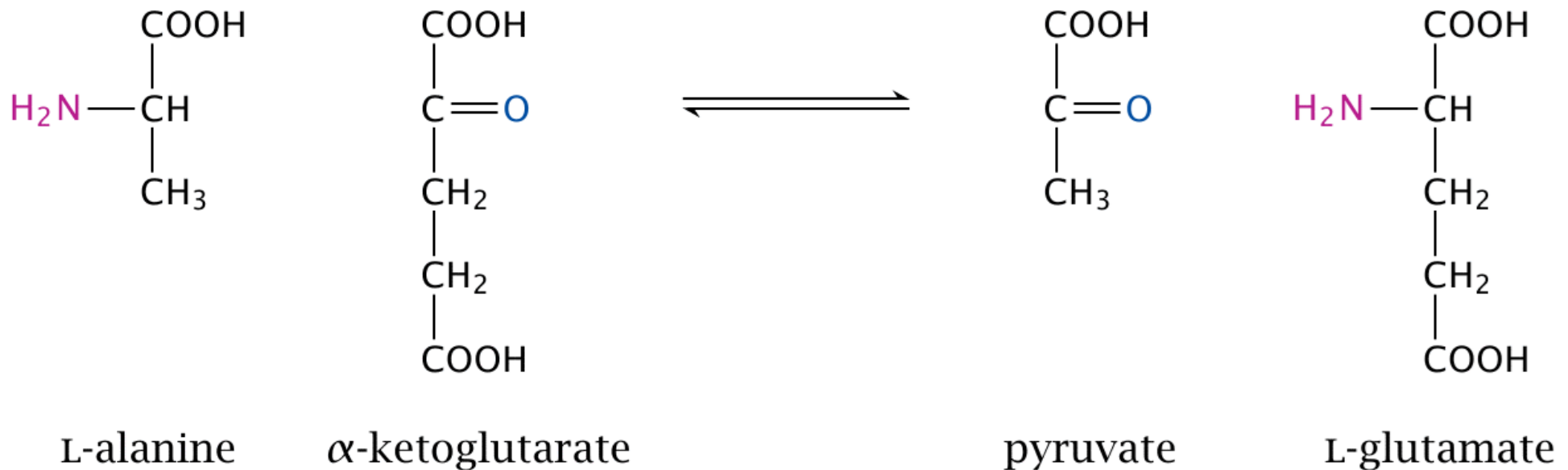
Třetí skupinou jsou **smíšené AMK** – jejich degradací vznikají 2 produkty: glukogenní a ketogenní.



AMK degradované na pyruvát.

Alanin

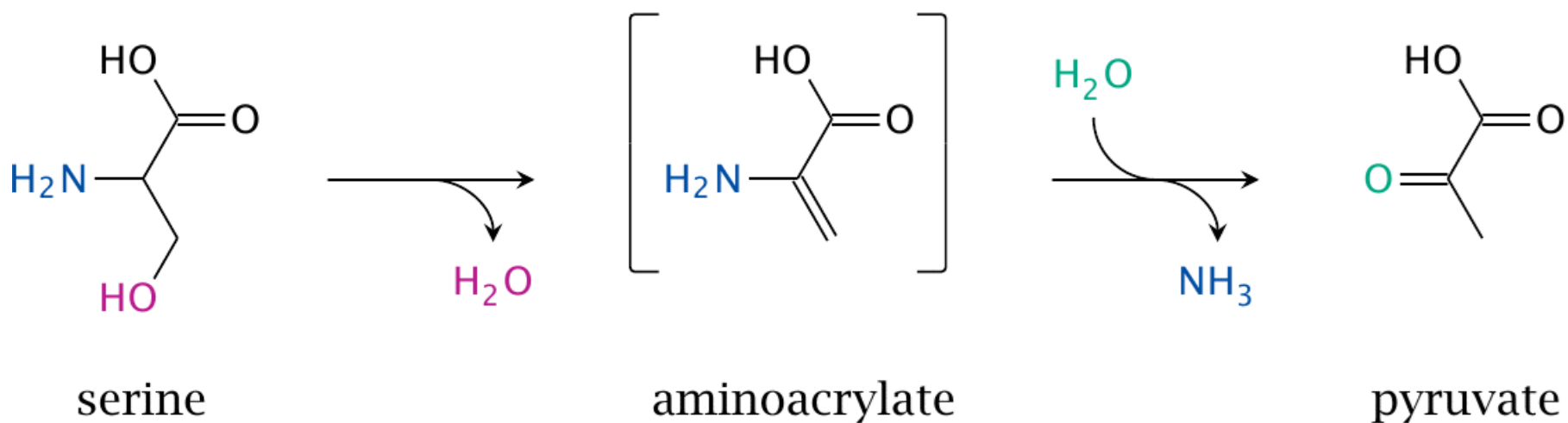
Transaminace **alaninu** vede přímo ke vzniku **pyruvátu**. Reakci katalyzuje **Alanin aminotransferáza**.



Obrácený mechanismus je navíc využíván pro jeho syntézu.

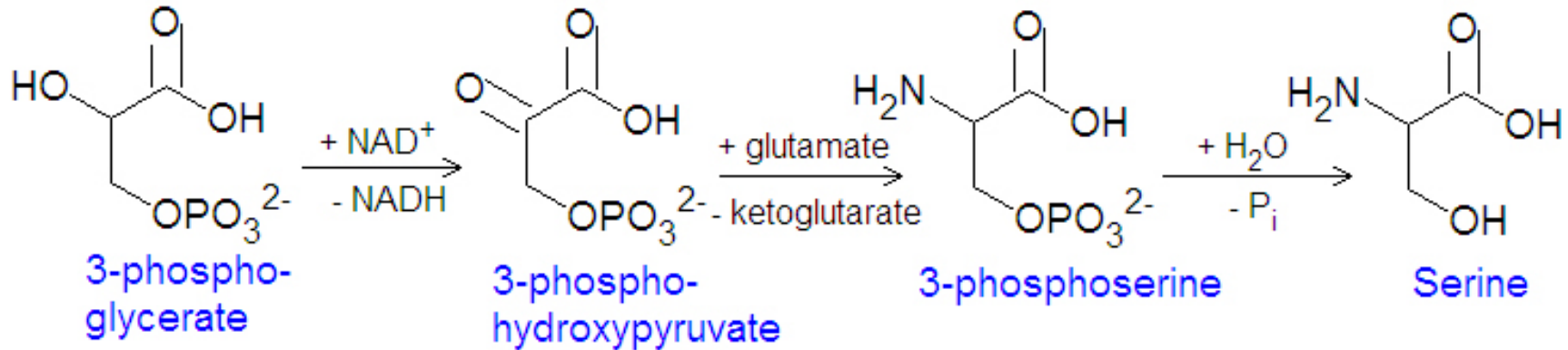
Serin

Také je přímo enzymem **Serin dehydratázou** přeměněn na **pyruvát**.



Oproti Alaninu, mechanismus jeho biosyntézy je odlišný vůči degradaci. Vstupní molekulou pro syntézu Serinu je **3-fosfoglycerát** (která je také základem pro syntézu TAG). **Fosfoglycerát dehydrogenáza** katalyzuje oxidaci 3-fosfoglycerát na **fosfohydroxyl pyruvát**. V reakci je redukován kofaktor NAD^+ na NADH/H^+ .

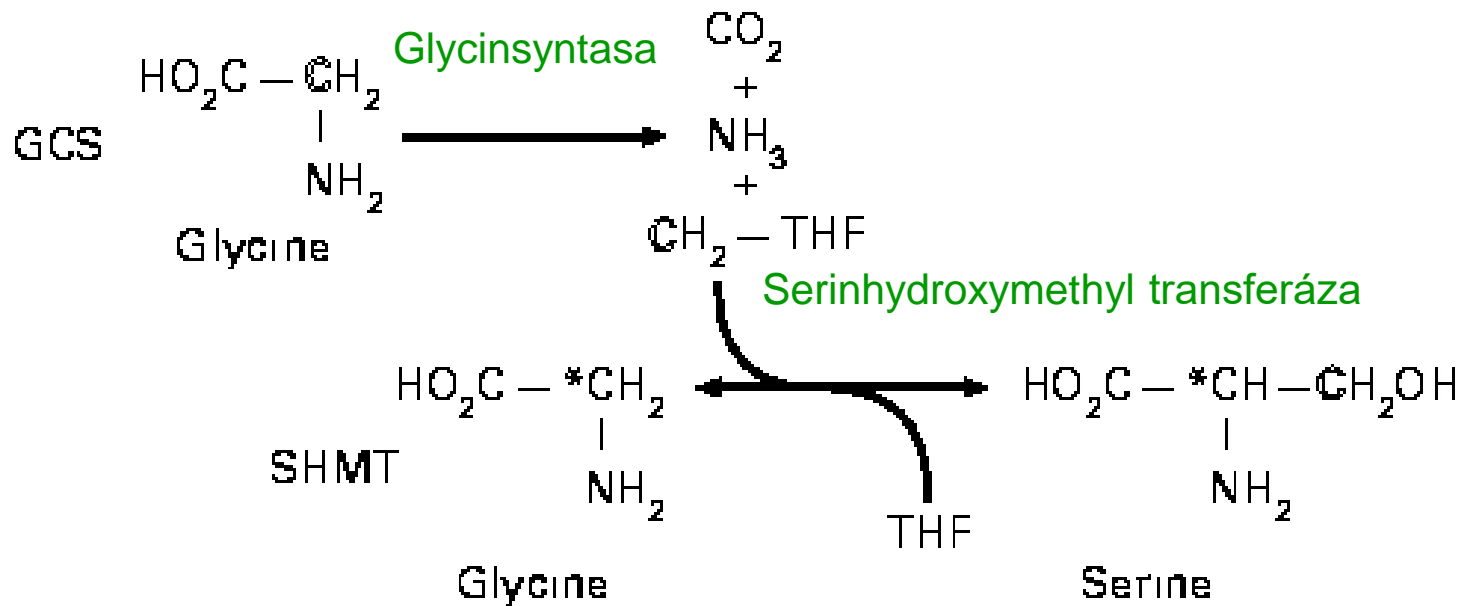
Teprve v druhém kroku syntézy dochází k vazbě aminoskupiny (zdrojem je glutamát). Poté je z molekuly odštěpen fosfát enzymem **Fosfoserin fosfatázou**. Vzniká molekula **serinu**.



Glycin

Glycin je v dekadační dráze přeměněn na **serin**. Reakce je katalyzována enzymem **Serinhydroxymethyl transferázou**. Kofaktorem a přenašečem methylenové skupiny je **tetrahydrofolát** (THF).

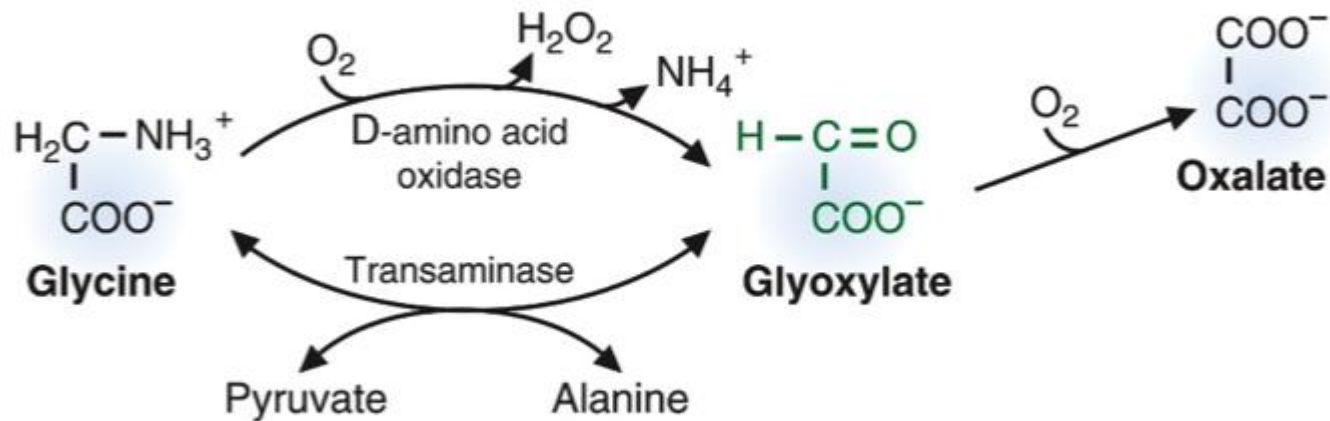
Methylenová skupina pochází ze souběžné dráhy degradace glycinu. Ta je zprostředkována mitochondriálním komplexem **Glycinsyntasy**, která štěpí molekulu na **NH₃**, **CO₂** a **methylen-THF**.



Biosyntéza **Glycinu** probíhá obráceným mechanismem.

Existuje i třetí katabolická (degradační) dráha ve které je **glycin** oxidován na **glyoxalát**. Mozek využívá tuto dráhu pro regulaci hladiny neurotransmiteru – **glutamátu**.

Glyoxalát je transportován krví do jater, kde je oxidován **Laktát dehydrogenázou** na **oxalát**. Oxaláty tvoří soli s atomy kovů (např. Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}) a jsou vylučovány ven močí (krystaly oxalátu jsou primární příčina vzniku ledvinových kamenů).

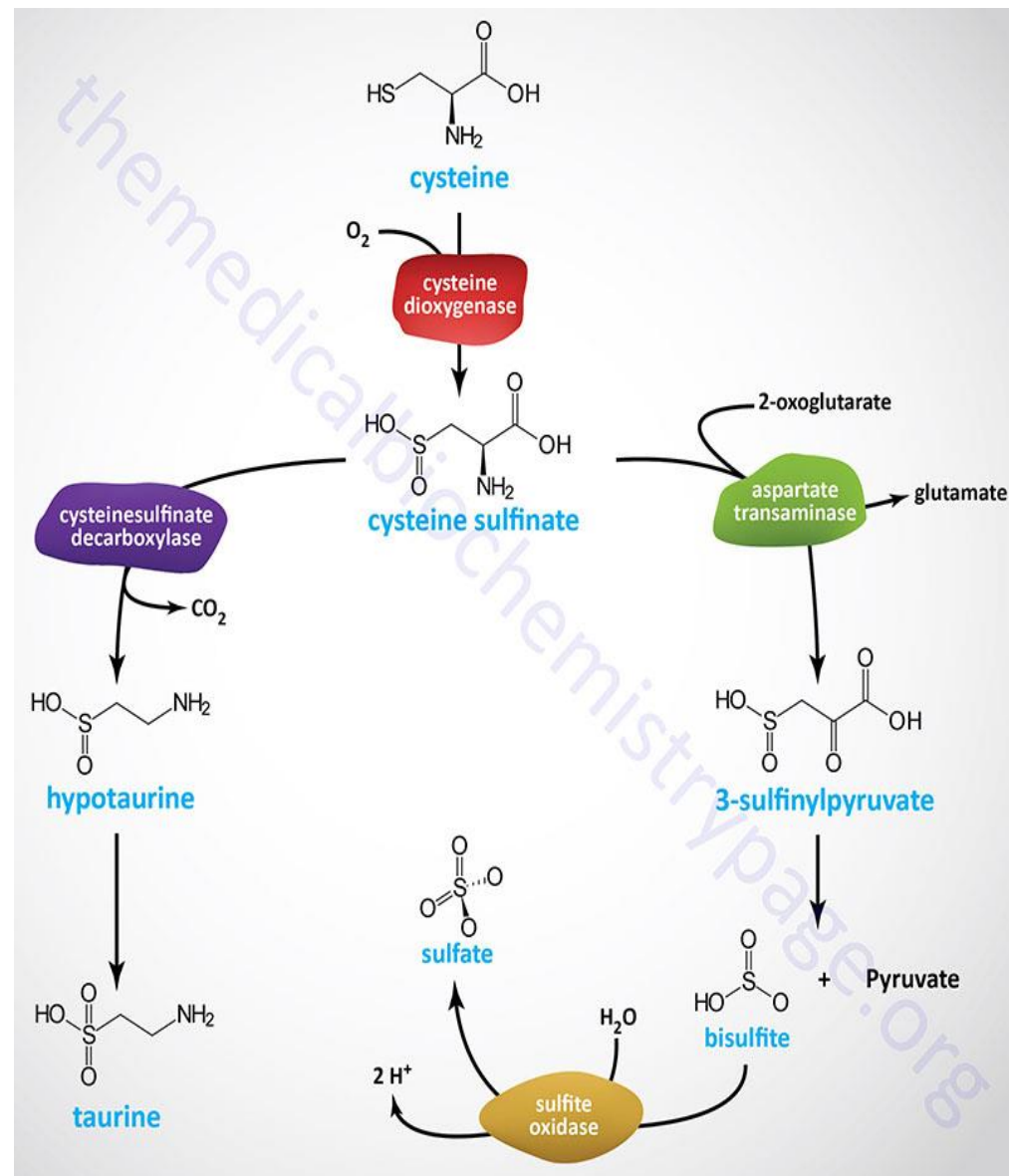


Cystein

SH skupina **cysteinu** je v prvních krocích oxidována enzymem **cysteindioxygenázou** až na **cysteinsulfát**. Teprve pak je odstraněna z molekuly aminoskupina transaminací. Vzniklý **sulfopyruvát** je velmi nestabilní a štěpí se na **pyruvát** a **sulfit**.

Sulfit může být vyloučen močí nebo být aktivován vazbou ATP – vzniká **adenosyl-5-fosfosulfát (APS)**. **APS** je kofaktor enzymů přenášející sulfátovou skupinu na sacharidy, lipidy a proteiny.

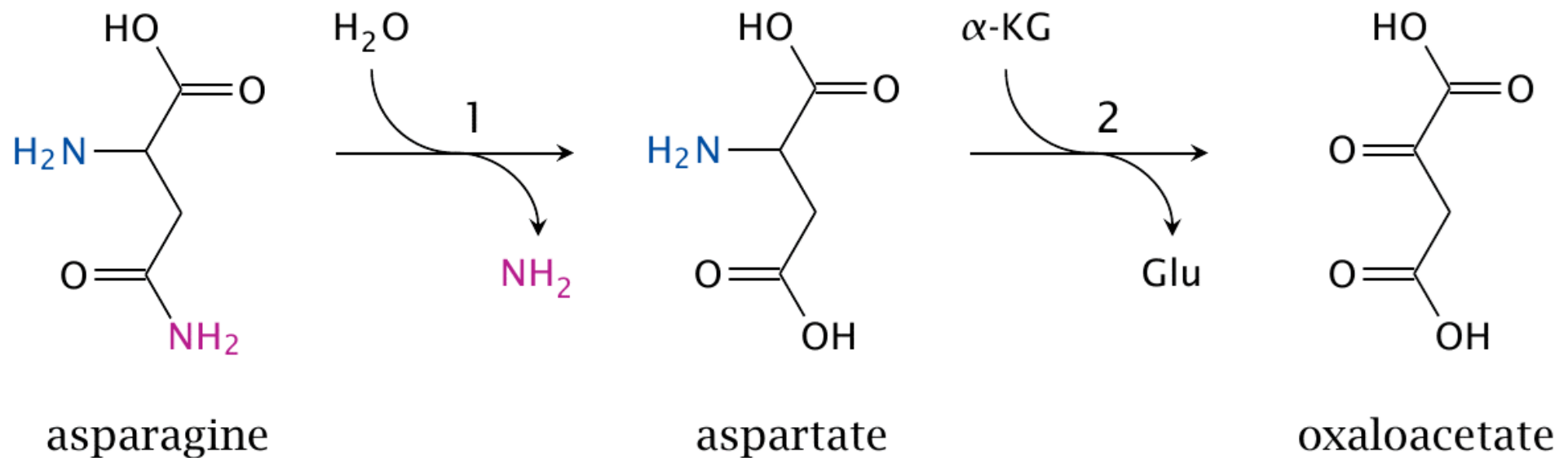
Cystein je syntetizován degradační dráhou další sirné AMK, **methioninu**.



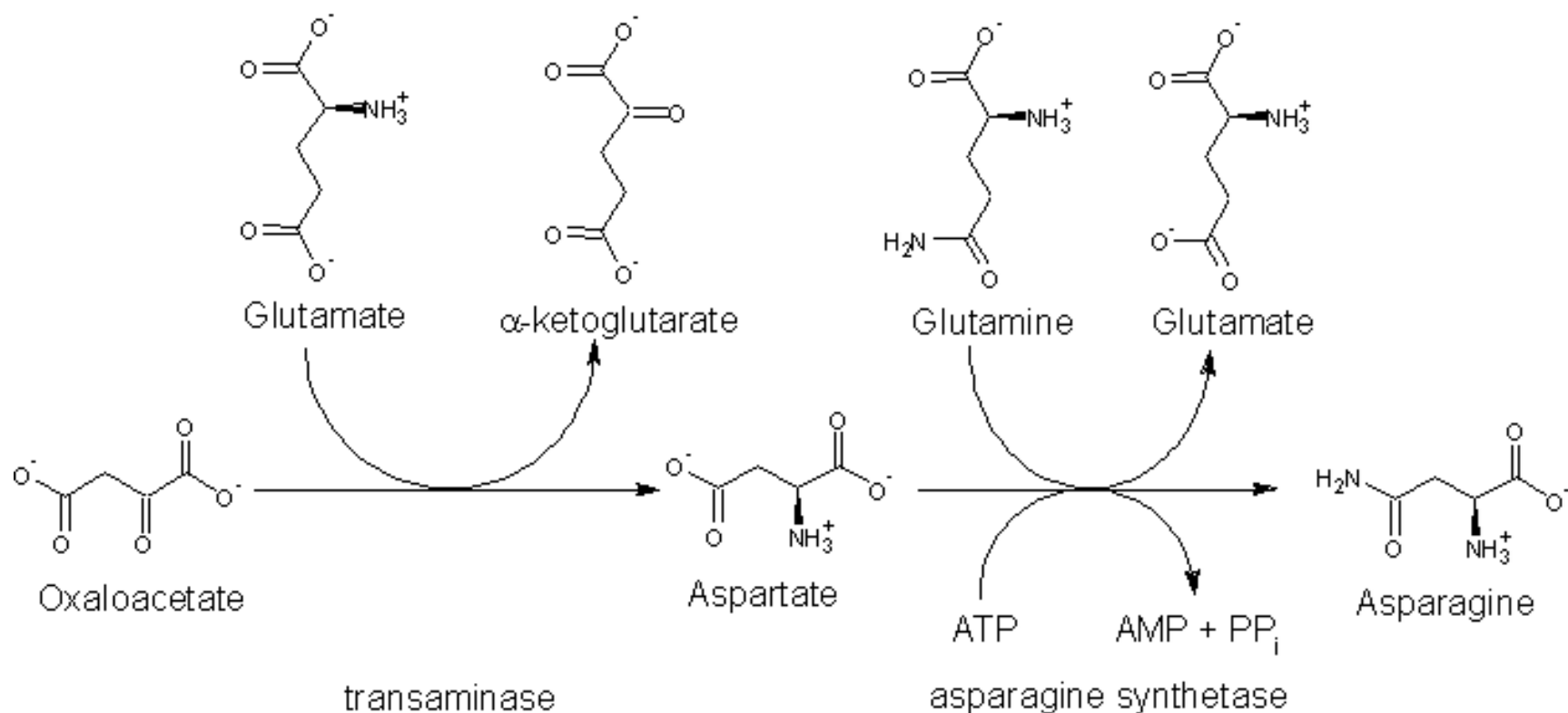
AMK degradované na oxalacetát.

Aspartát a Asparagin

Aspartátu je **Aspartázou** odstraněna aminoskupina za vzniku **aspartátu**. Reakcí je přímo uvolněna molekula **amoniaku**. Druhá deaminace na α -uhlíku je přenesena na α -ketoglutarát transaminací. Výsledným produktem reakce je **oxalacetát**.



Aspartát je z **oxalacetátu** syntetizován transaminací. Syntéza **asparaginu** je katalyzována **Asparagin syntetázou**, která přenáší aminoskupinu z **glutamátu**. Reakce vyžaduje hydrolyzu **ATP**.



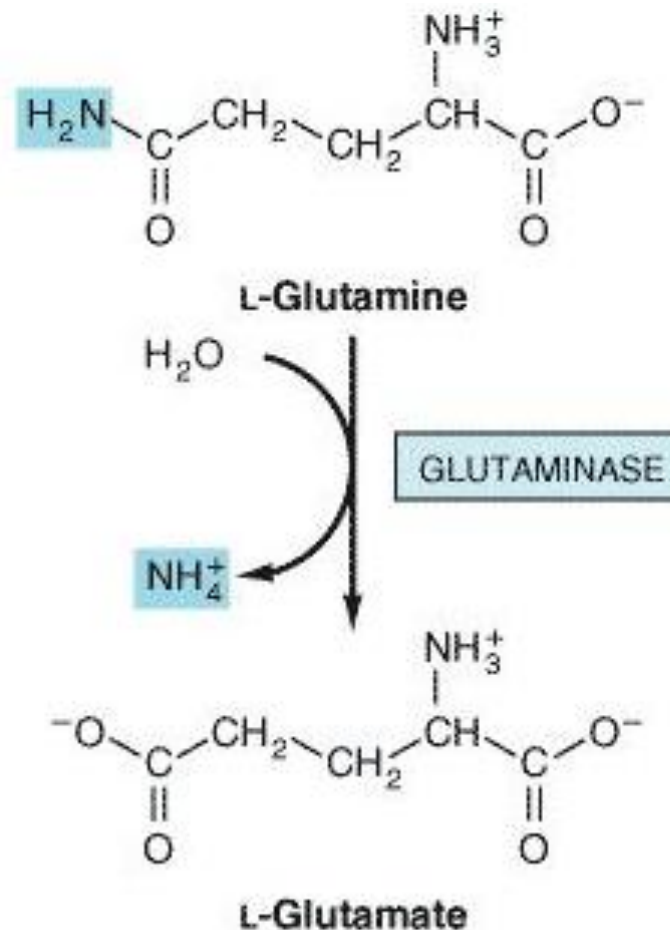
AMK degradované na 2-oxoglutarát.

Glutamát, Glutamin

Glutamát je důležitým substrátem transaminace nebo oxidativní deaminace.

Glutamin je podobně jako **asparagin** nejprve deaminován **Glutaminázou** na **glutamát** a volný NH_3 .

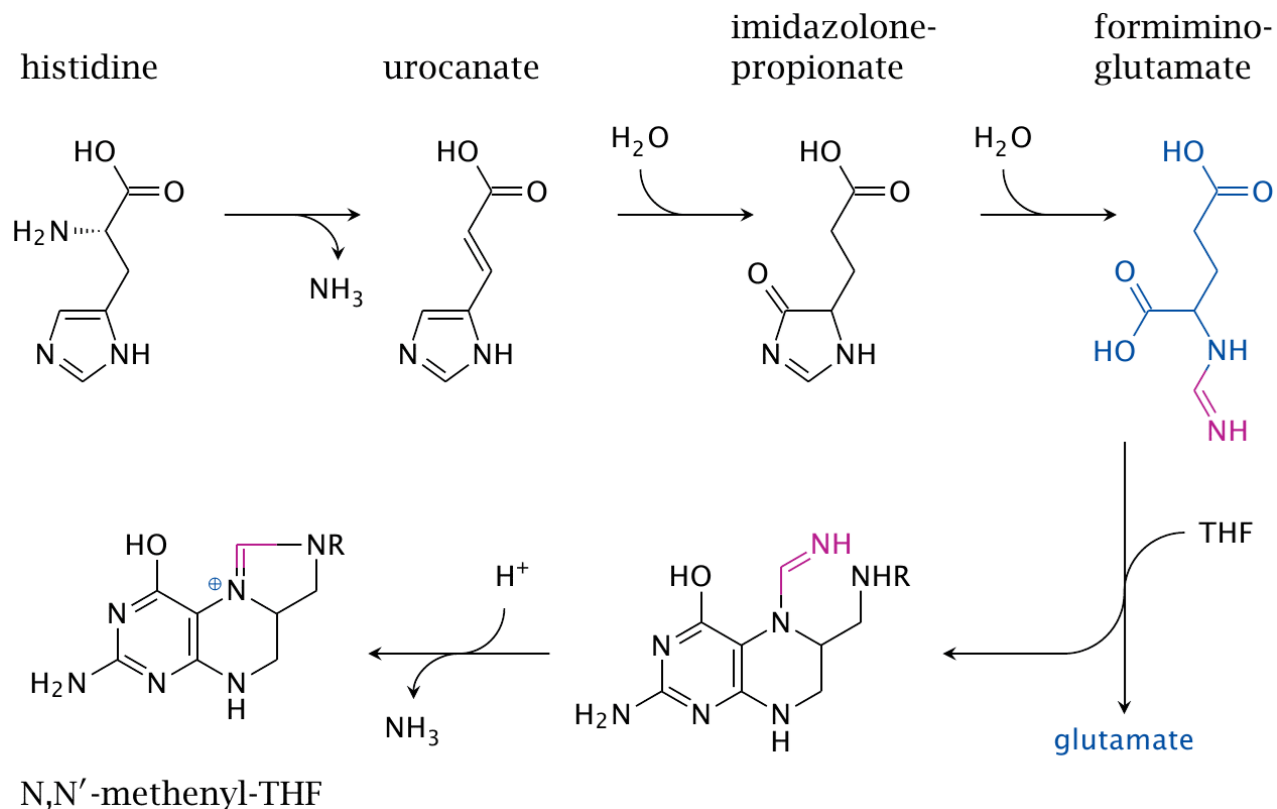
Biosyntéza **glutaminu** a **glutamátu** je obdobná degradačním reakcím. Na rozdíl od **asparaginu** není substrátem **Glutaminsyntetázy** **glutamát**, ale přímo amonné ionty.



Histidin

Degradace esenciální AMK **histidinu** začíná deaminací α -uhlíku s následnou hydratací imidazolového kruhu. **Imidazol propionáza** hydrolyzou imidazolového kruhu štěpí za vzniku **N-formiminglutamátu**. Formimino skupina je pak odebrána kofaktorem **THF**.

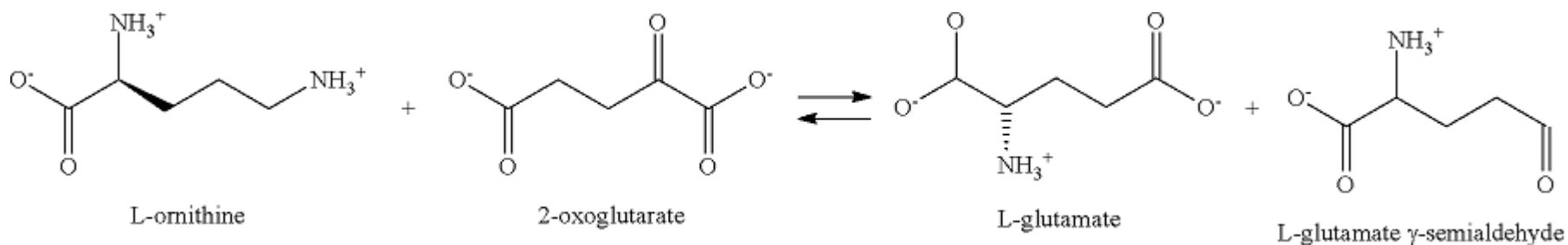
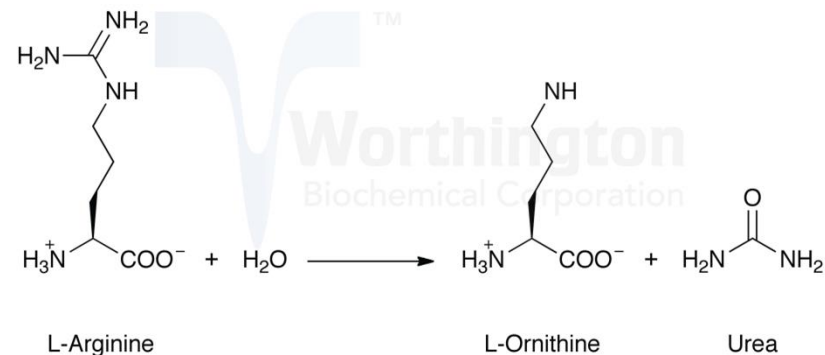
V reakci zůstává **glutamát**.



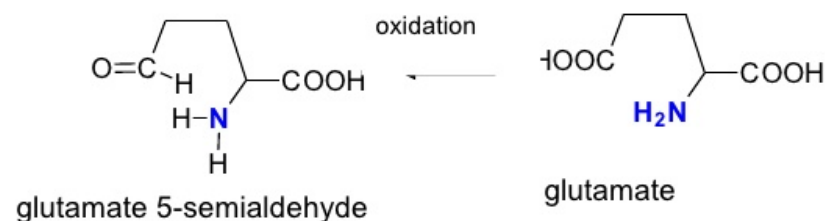
Arginin

Esenciální AMK **Arginin** je součást močovinového cyklu – kde je **Arginázou** štěpen na **močovinu** a **ornitin**.

Ornitin podléhá transaminaci na delta-uhlíku a vzniká ketomolekula **glutamát-5-semialdehyd**.



Semialdehyd je v přítomnosti molekuly vody enzymem **glutamát-5-semialdehyd dehydrogenázou** oxidován na karboxylovou kyselinu – **glutamát**. Kofaktorem reakce je NAD⁺ který je redukován na NADH/H⁺.

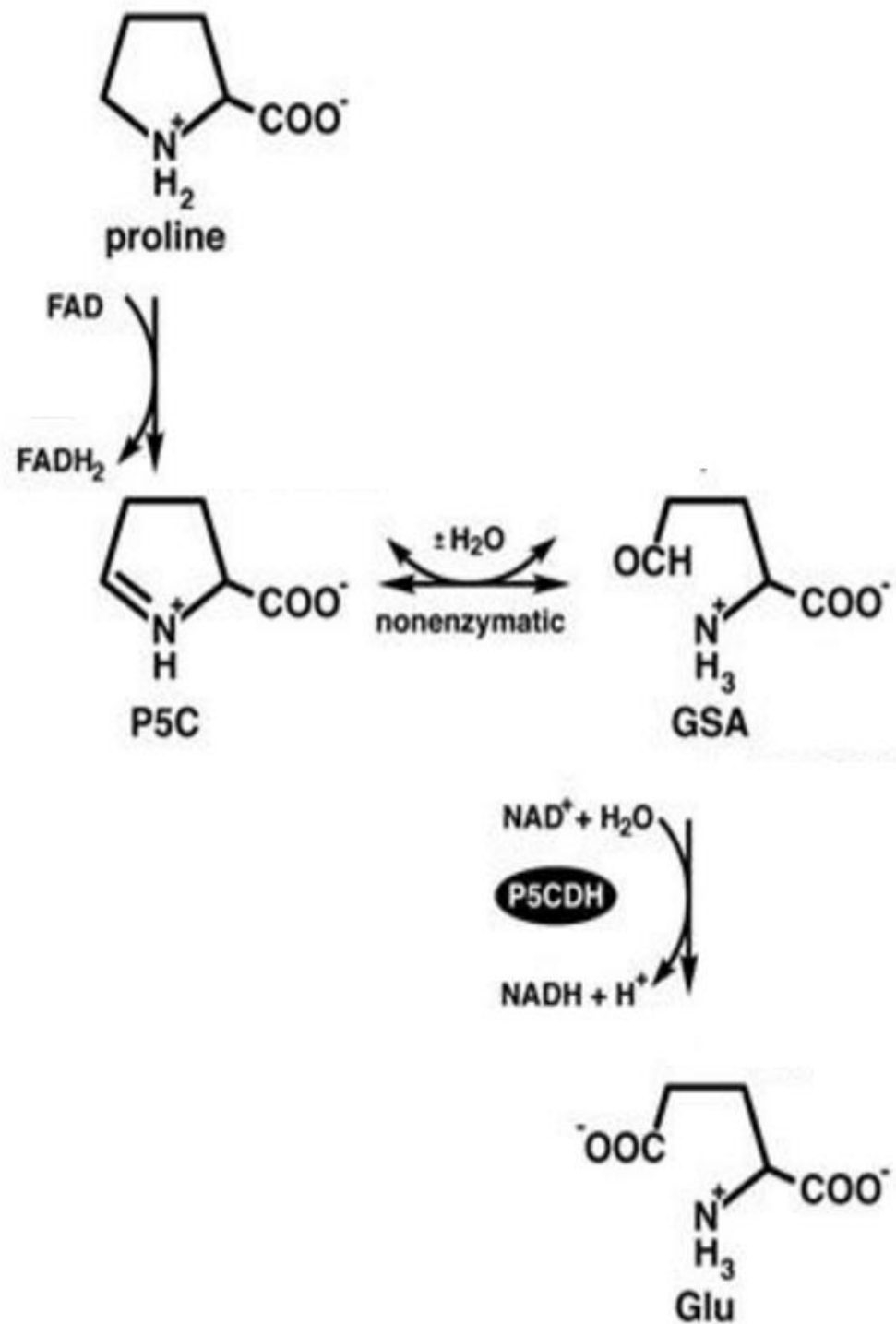


Prolin

V prvním kroku degradace dochází k oxidaci pomocí O_2 v katalytickém centru **Prolinoxidázy**.

Oxidací v prolinovém heterocyklu vzniká dvojná vazba, která je napadena molekulou vody a hydrolyzována.

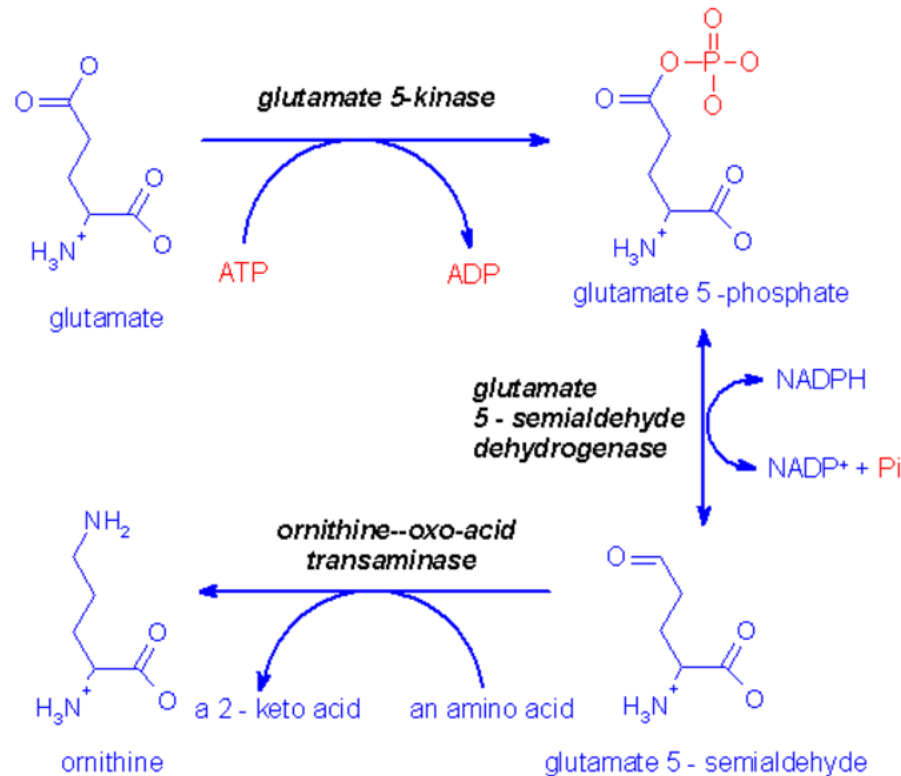
Heterocyklus se rozbíjí a vzniká **glutamát-5-semialdehyd**.



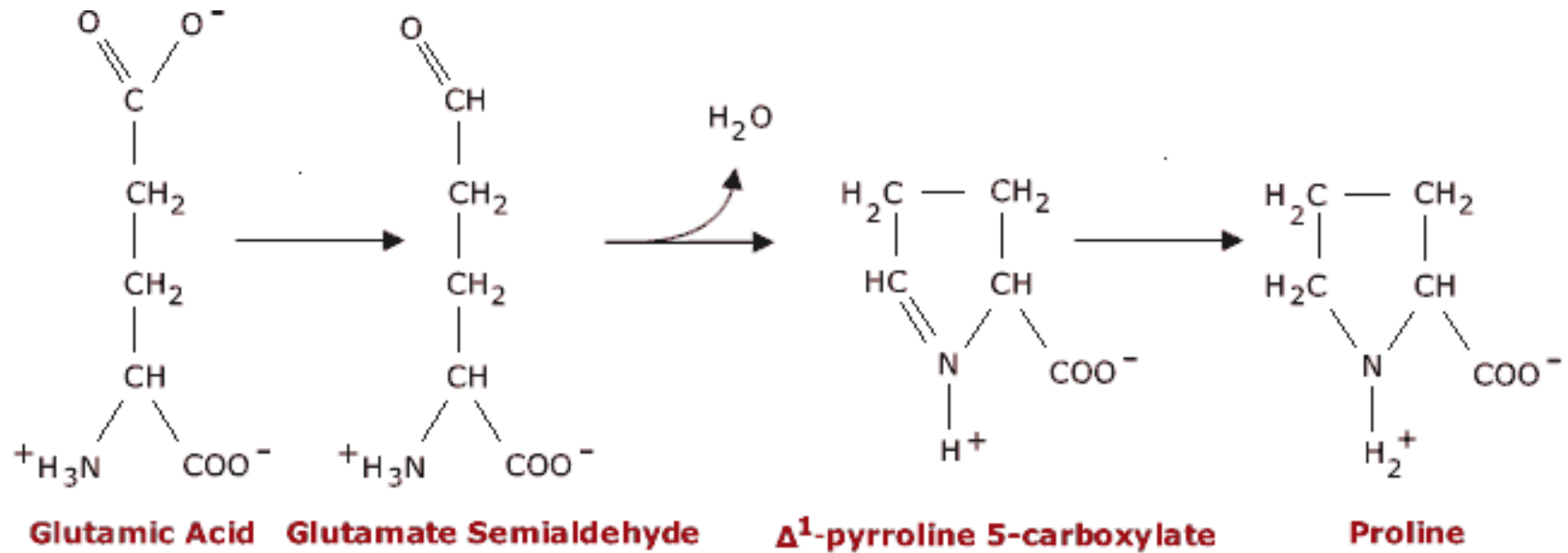
Biosyntéza **prolinu** a **argininu** je další z mechanismů, který je velmi podobný obrácené degradaci. Rozdílem je, že na startu je **glutamát** aktivován molekulou ATP. **γ -Glutamyl kináza** přenáší na glutamát fosfát za vzniku **glutamát-5-fosfátu**.

Semialdehyd dehydrogenáza z **glutamát-5-fosfátu** odštěpí fosfát a současně molekulu redukuje NADH na NAD⁺.

Glutamát-5-semialdehyd je transaminován na **ornitin** a vstupuje do močovinového cyklu, kde se z něj v několika krocích stává **arginin**.



Nebo může být dehydratován za vzniku **prolinového** cyklu.

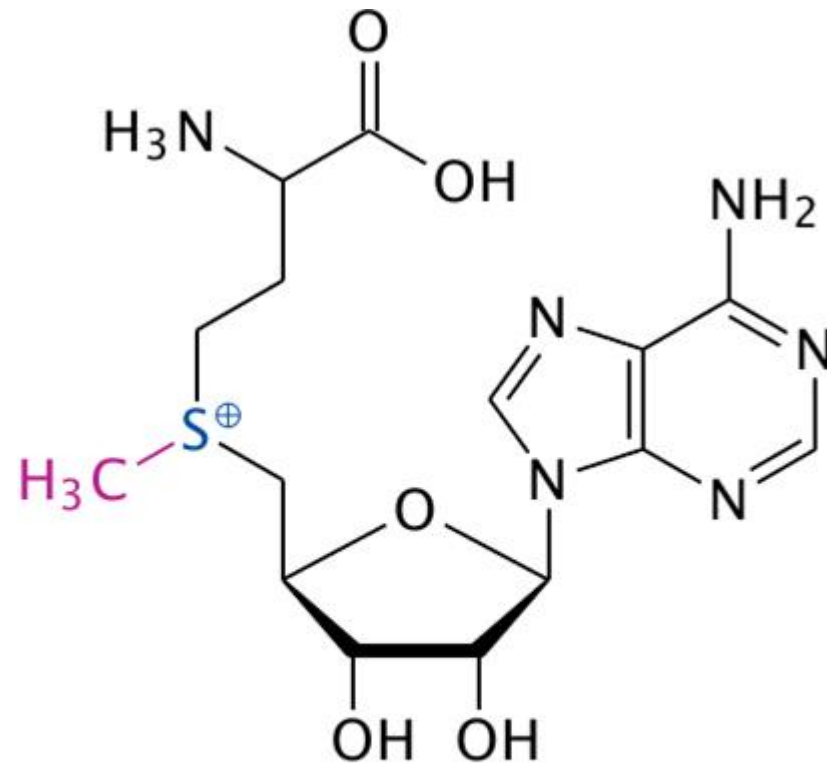


AMK degradované na Sukcynyl-CoA

Methionin

Sírná AMK **methionin** je v degradaci v prvním kroku aktivována vazbou adenosylu na atom síry. **Adenosyl** pochází z postupné hydrolýzy ATP, ve které je prvně odštěpen P_i, a poté fosfát. Reakci katalyzuje **Methionin adenosyl transferáza**.

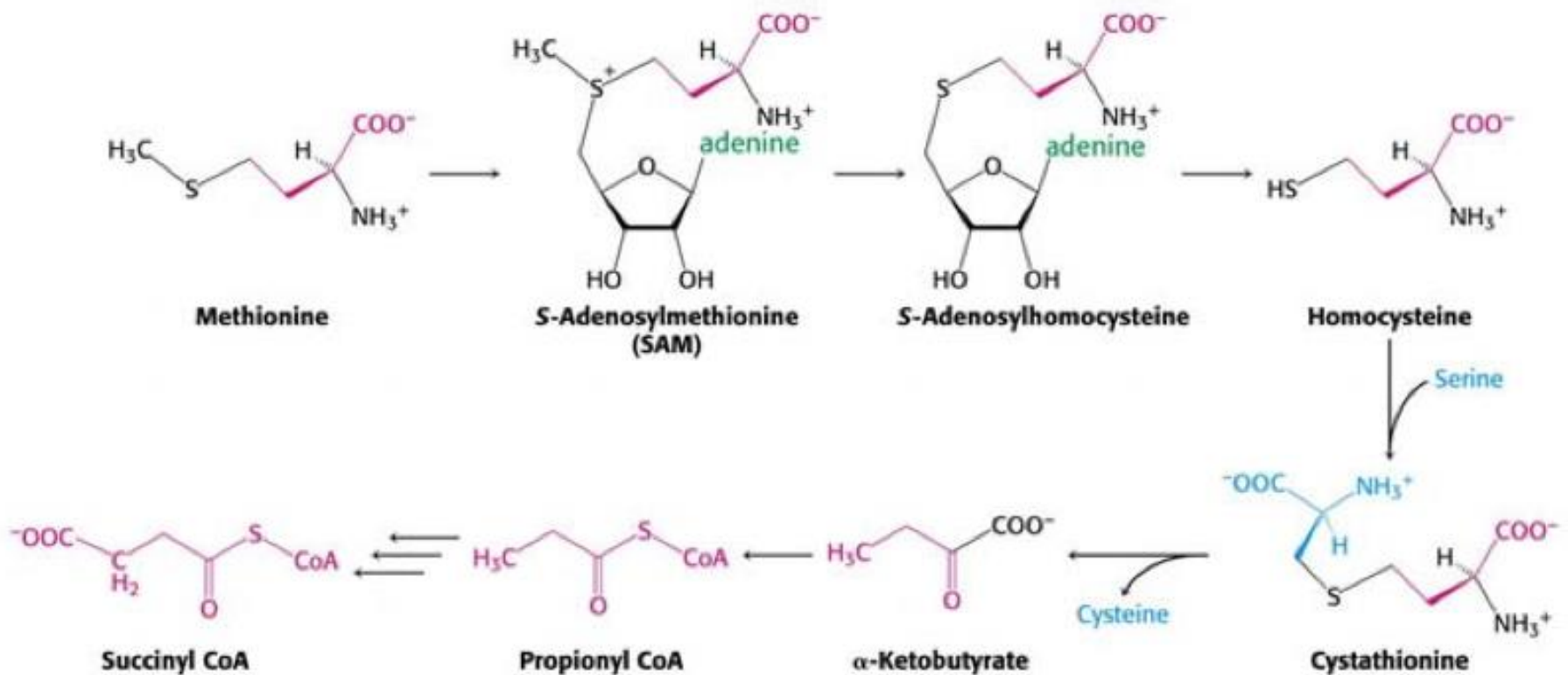
Vzniklá molekula, **S-adenosylmethionin (SAM)** má unikátní vlastnost. Methylová skupina vázaná na kationt síry se velmi snadno z molekuly odštěpuje. Proto je využívána k přenosu methylové skupiny na jiné molekuly (thymin, proteiny, lipidy) katalyzované **Methyltransferázami**.



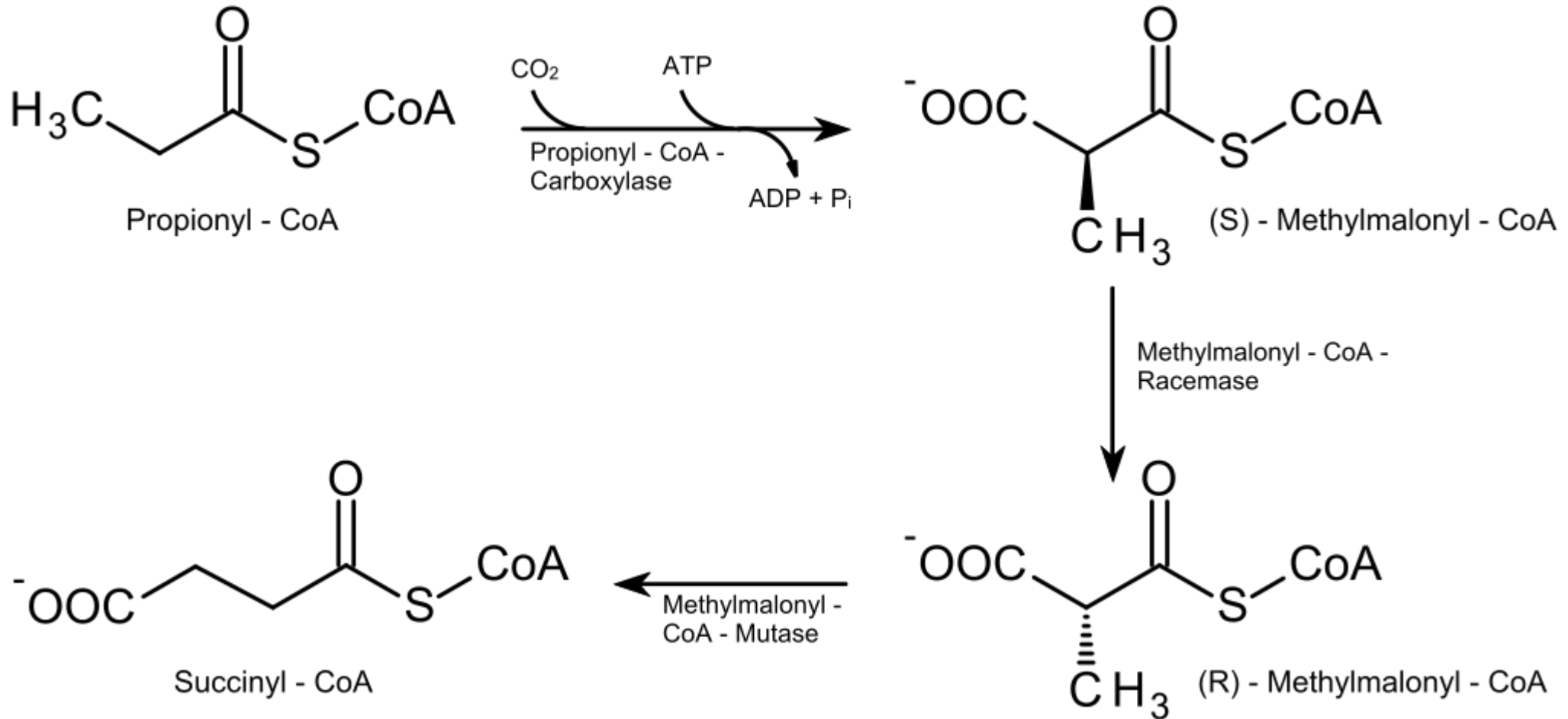
SAM

Odštěpením methylu z **SAM** vzniká **S-adenosylhomocystein**. V dalším kroku je hydrolýzou odstraněna adenylová skupina – vytváří se **adonosin** a **homocystein**.

V další fázi se **homocystein** váže na další AMK – **serin** pomocí enzymu **Cystathionsyntázy**. Následně je z **cystathionu** hydrolýzou odštěpen **cystein** (**syntéza cysteinu**) a **α-ketobutyrát**. Ten je **oxidativní dekarboxylací** navázán na CoA za vzniku **propionyl-CoA**.



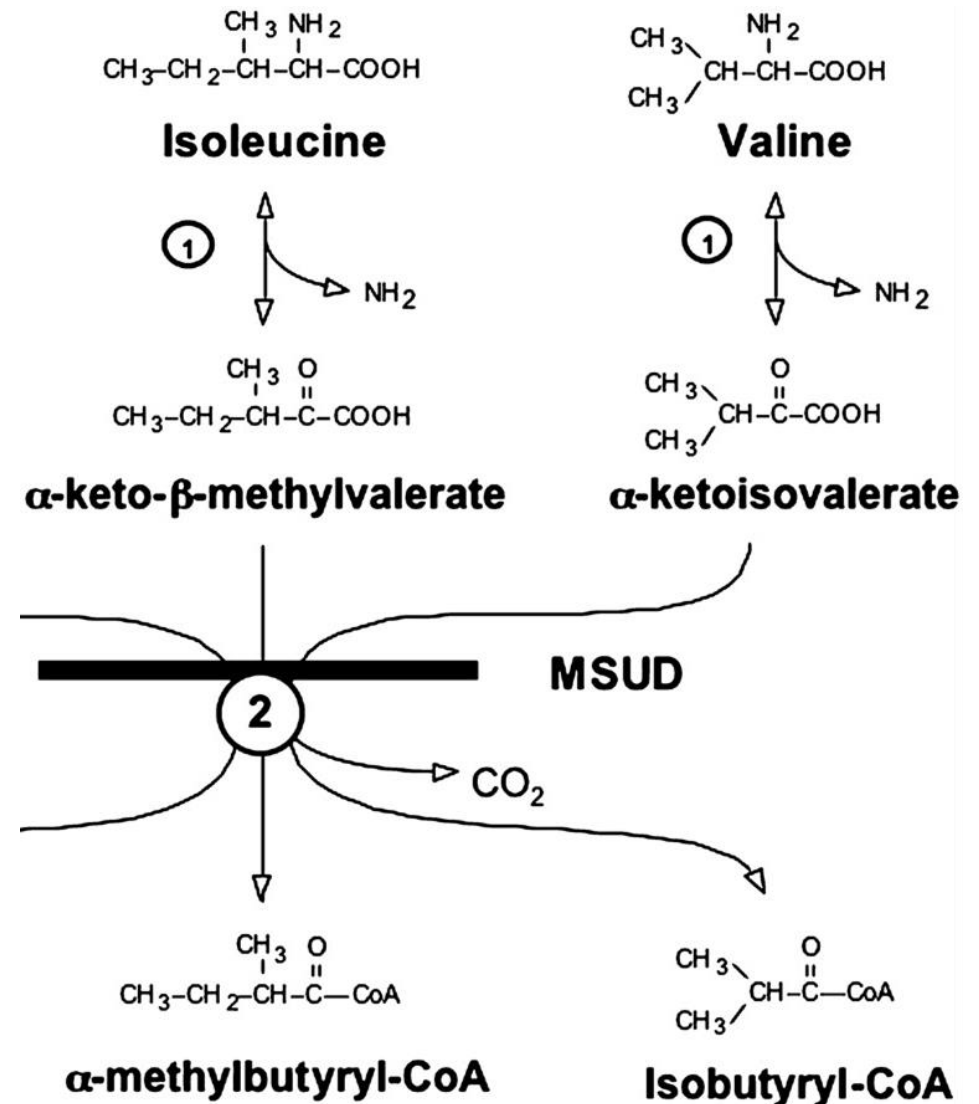
Propionyl-CoA podléhá degradaci podobně jakou u mastných kyselin s lichým počtem C. Produktem reakcí je **sukcynyl-CoA**.



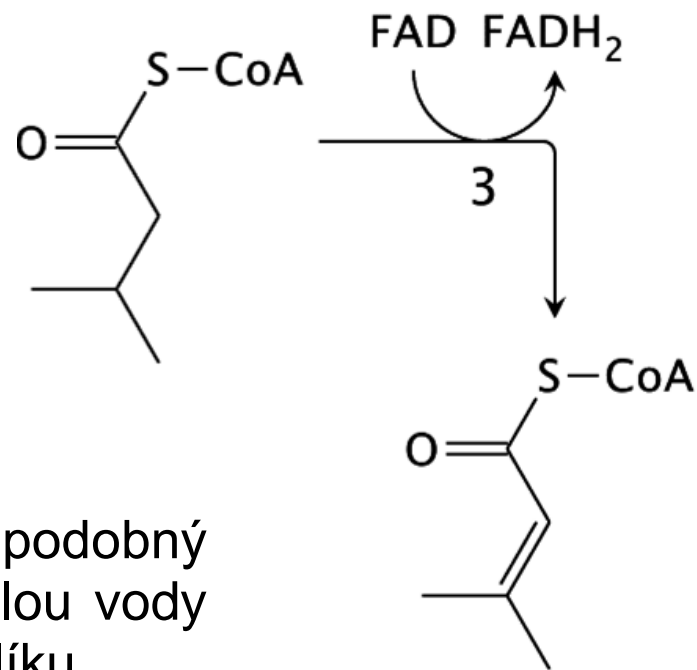
Valin a Isoleucin

Esenciální rozvětvené AMK jsou prvně transaminovány (Transamináza rozvětvených AMK).

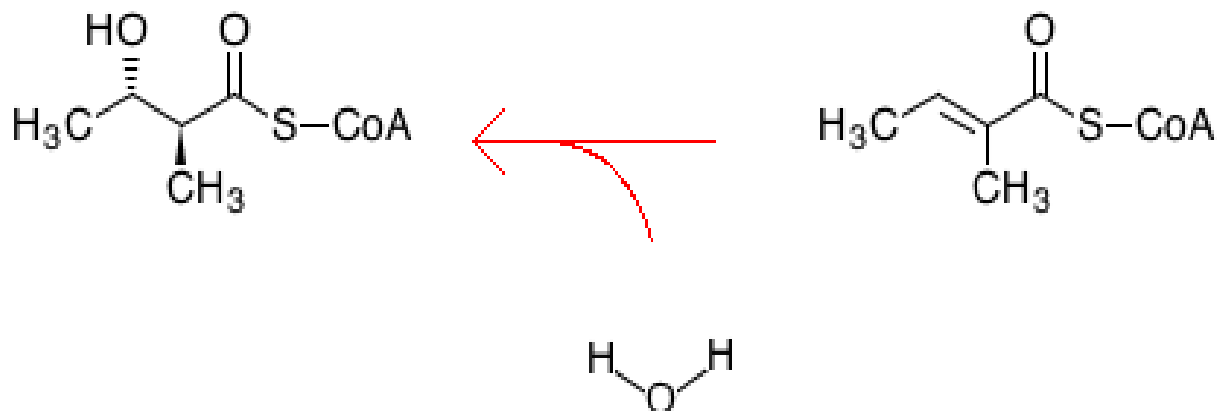
Vzniklá oxo-kyselina je oxidačně dekarboxylována za současné vazby na CoA. Enzym katalyzující reakci - dehydrogenázový komplex α -ketokyselin s větveným řetězcem. Komplex je umístěný na vnitřní mitochondriální membráně a obsahuje 5 kofaktorů (Thyamin pyrofosfát, FAD, NAD, lipoát a CoA).



Poté jsou **Dehydrogenázou** (obsahující FAD kofaktor) ubrány 2 elektrony a protony za současného vzniku dvojné vazby mezi β a γ uhlíkem. β uhlík je chirálním centrem **valinu** a **isoleucinu** – je místem větvení molekuly.

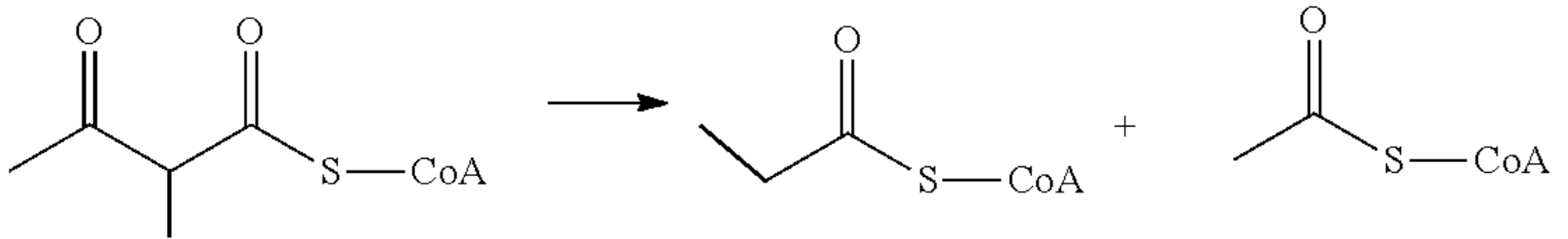


Další mechanismus je velmi podobný β -oxidaci MK. Dvojná vazba je napadena molekulou vody (**hydratáza**) za vzniku hydroxylové skupiny na γ -uhlíku.



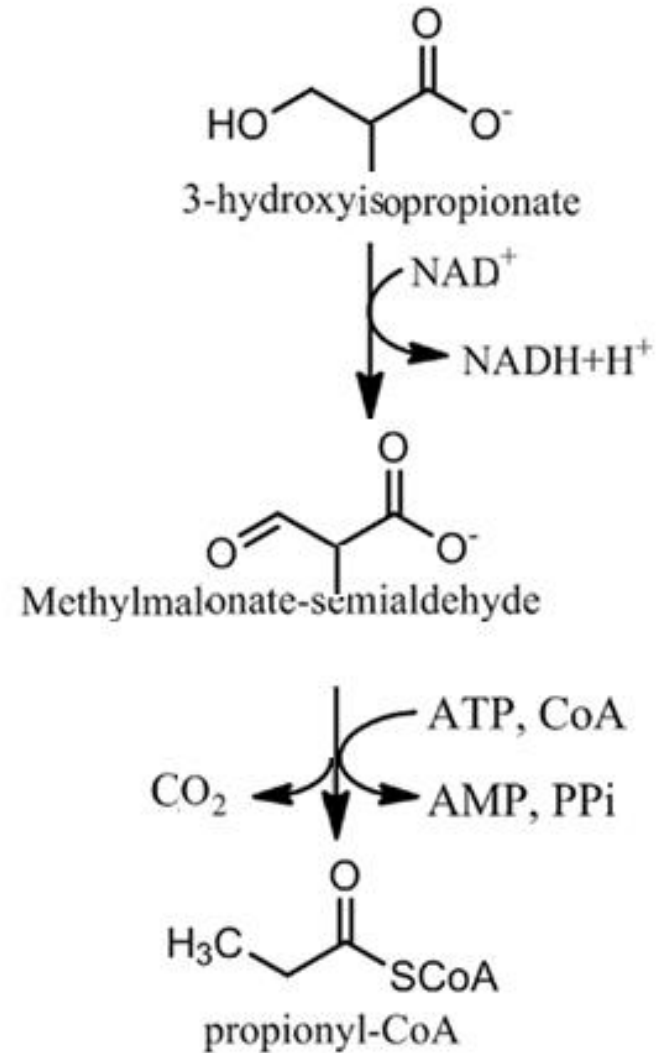
Poté je hydroxylová skupina oxidována další **dehydrogenázou** (tentokrát s kofaktorem NAD^+) za vzniku druhé ketoskupiny.

2-methylacetoacetyl-CoA vznikající z Isoleucinu je štěpen β -thiolázou na acetyl-CoA a propionyl-CoA (který je β -oxidací přeměněn na sukcylnyl-CoA). Isoleucin je smíšená AMK.



Valin má kratší řetězec – a je po hydroxylaci odštěpen z CoA.

Volný hydroxyisobutyrát je dehydrogenázou oxidován na methylmalonát semialdehyd a další oxidační dekarboxylací navázán na CoA ve formě propionyl-CoA.



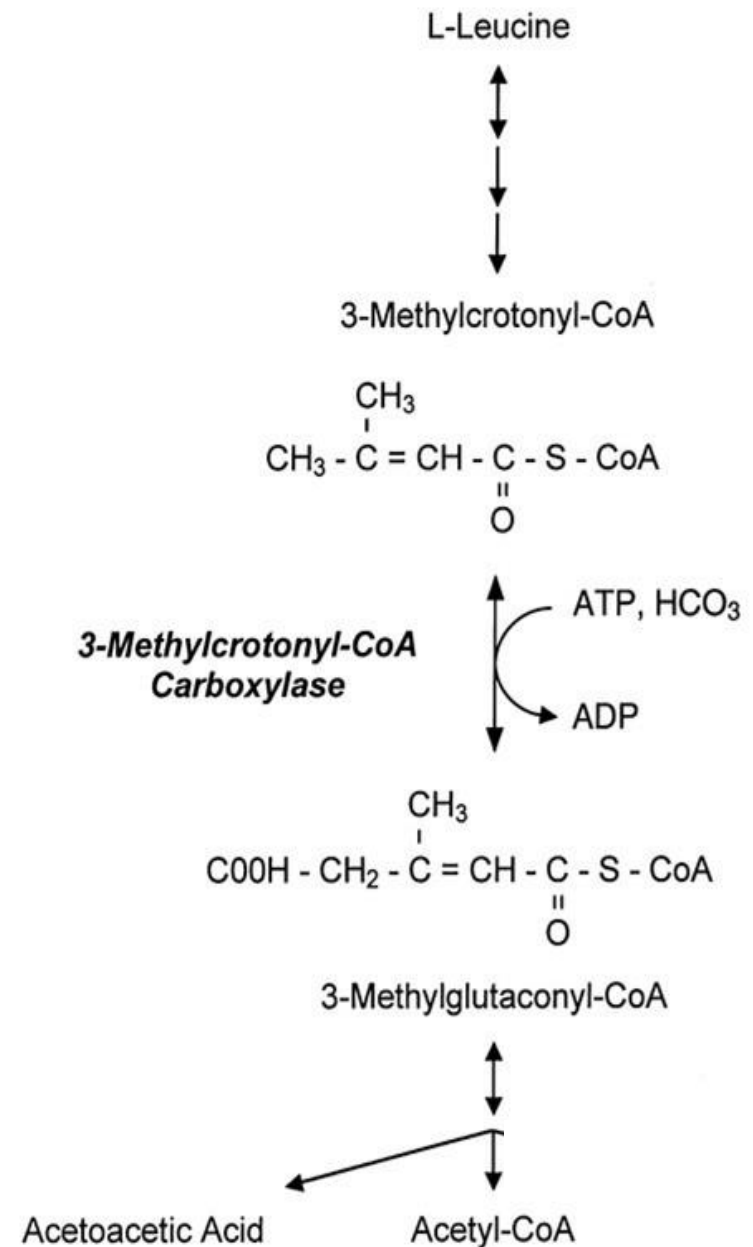
AMK – na acetoacetát a Acetyl-CoA

Leucin

Mechanismus reakce je podobný degradaci předešlým rozvětveným AMK. **Leucin** je prvně deaminován a navázán na **CoA dehydrogenázovým komplexem** a dehydrogenován za vzniku dvojné vazby.

Methylkrotonyl-CoA je v dalším kroku karboxylován na **methylglutakonyl-CoA**. Dvojná vazba je teprve teď atakována vodou (**hydratáza**) za vzniku **hydroxymethylglutaryl-CoA** (HMG-CoA – stavební jednotka syntézy cholesterolu).

HMG-CoA je následně **lyázou** štěpena na dva produkty – **Acetyl-CoA** a **acetoacetát**. **Acetocetát** patří mezi tzv. Ketolátky.

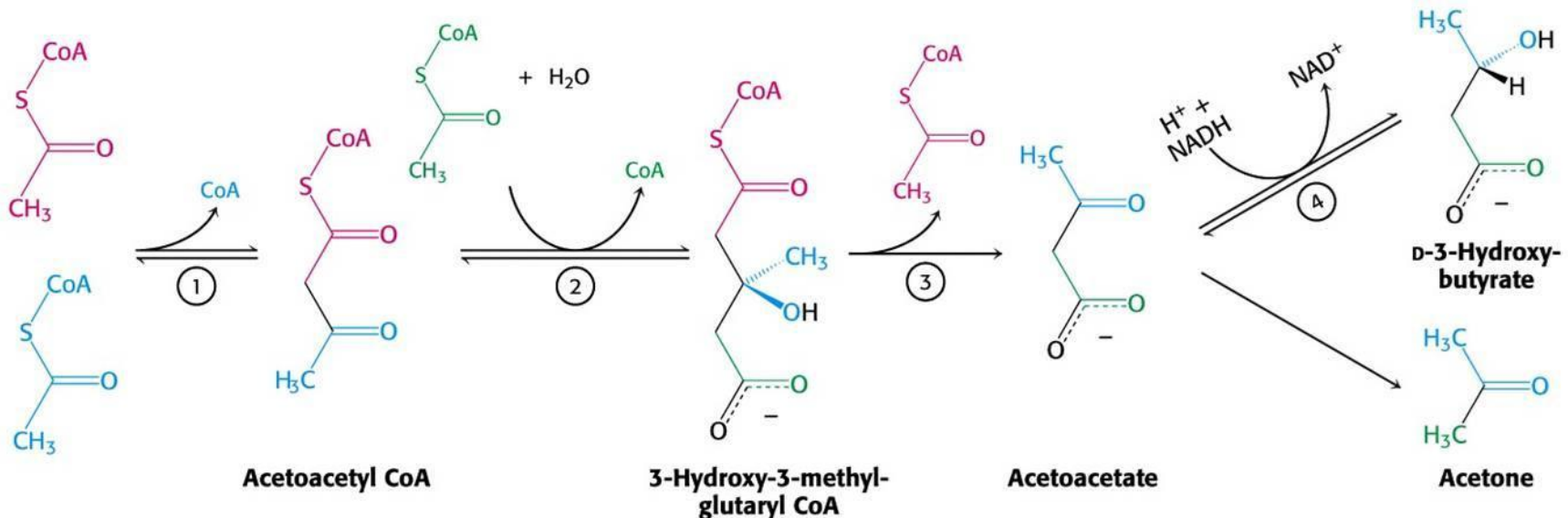


Ketolátky

Ketolátky slouží jako alternativní zdroj energie při hladovění organismu (nebo patologických stavech jako diabetes). Přebytek **Acetyl-CoA** je přeměňován na molekuly ketolátek (**acetoacetát, 3-hydroxybutyrát** nebo **aceton**).

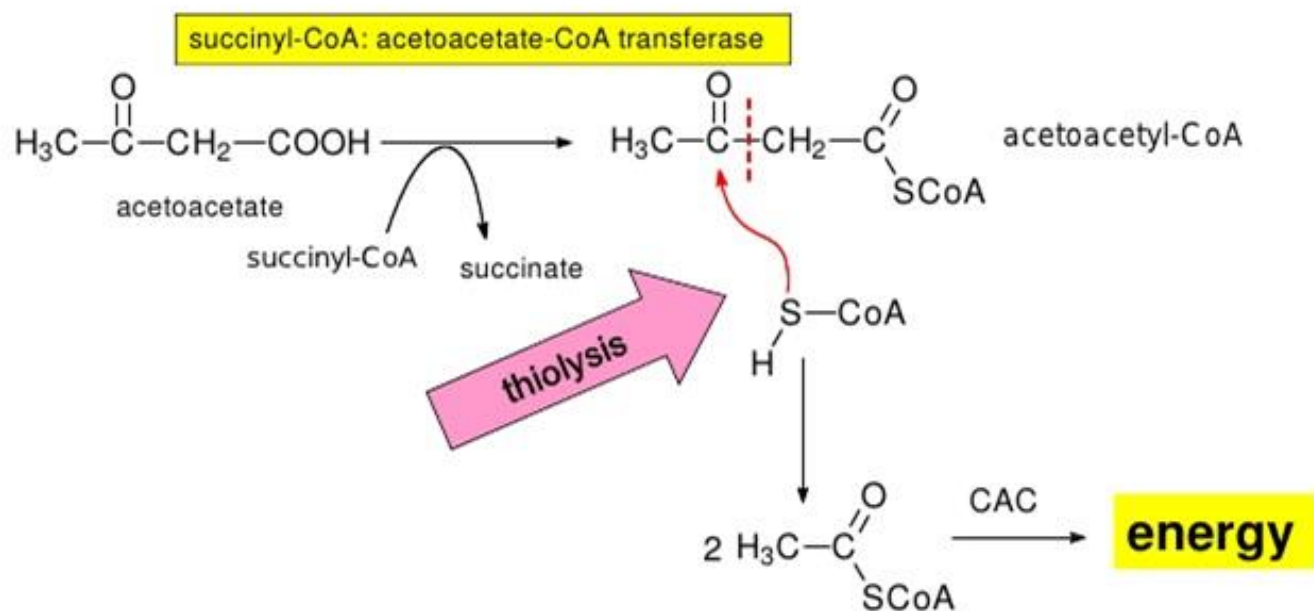
Ketolátky jsou produkovány játry, které je místo glukózy vypouštějí do krve jako náhražku za glukózu. Meziproduktem vzniku ketolátek je **HMG-CoA** (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A), který vzniká syntézou tří molekul **Acetyl-CoA**.

HMG-CoA může být dále štěpena lyázou na **acetyl-CoA** a **acetoacetát**. Ten je v játrech případně redukován **dehydrogenázou** na **3-oxobutyrate** nebo spontánně dekarboxylován na **aceton**.



Ketolátky jsou přeneseny krví k místu potřeby (mozek, orgány). V buňce pak dochází k jejich vazbě na CoA. Zdrojem CoA je molekula citrátového cyklu – **Sukcynyl CoA**.

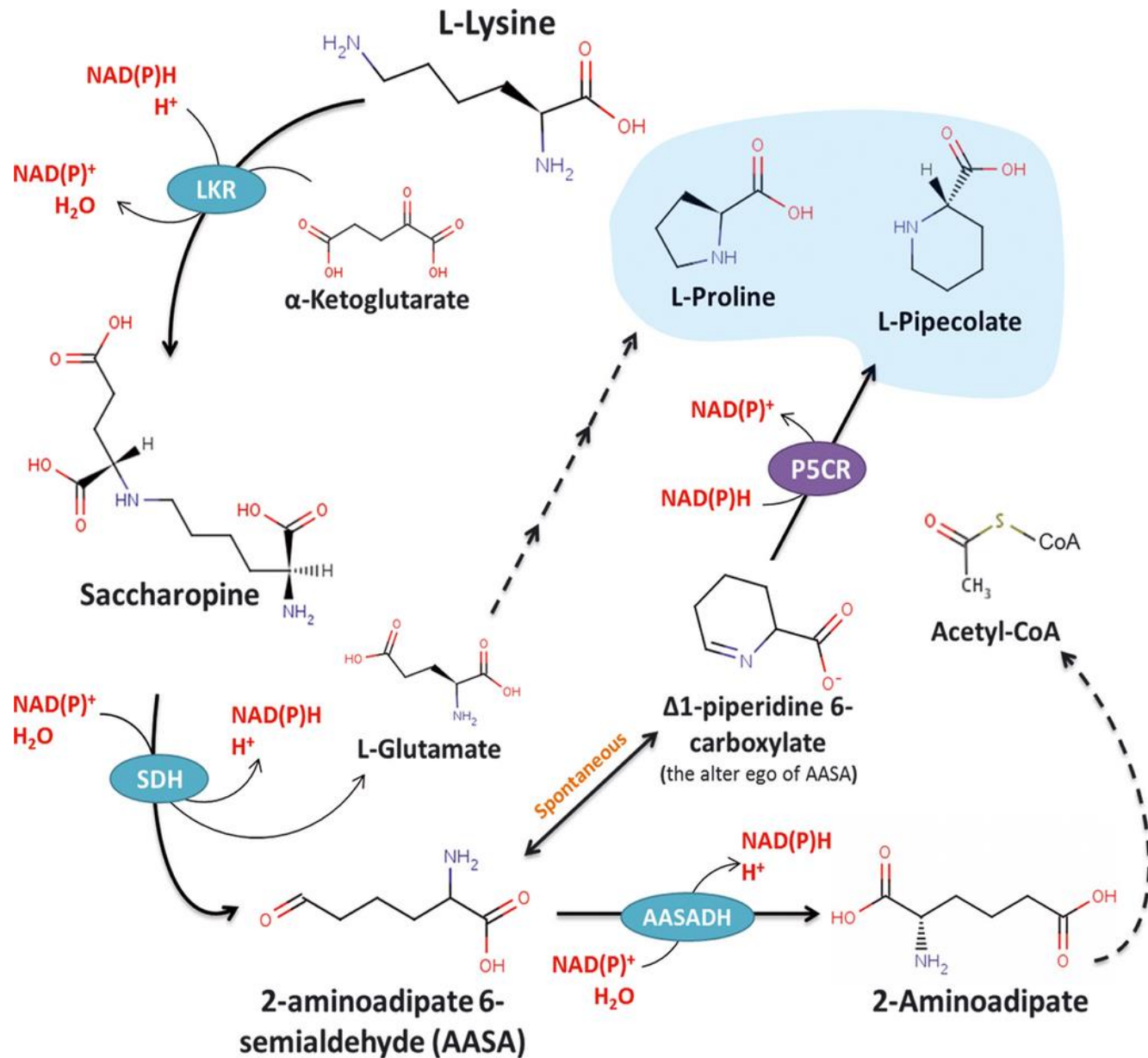
Acetoacetát-CoA je poté lyázou štěpen na dvě molekuly **acetyl-CoA**.



Lysin

Degradace lysinu začíná sloučením AMK s 2-oxoglutarátem. Vzniká dlouhý sacharopin, který se rozpadá na glutamát a 2-aminoadipát. Aminoadipát je postupně přeměňován a štěpen na molekulu acetoacetátu a acetyl-CoA.

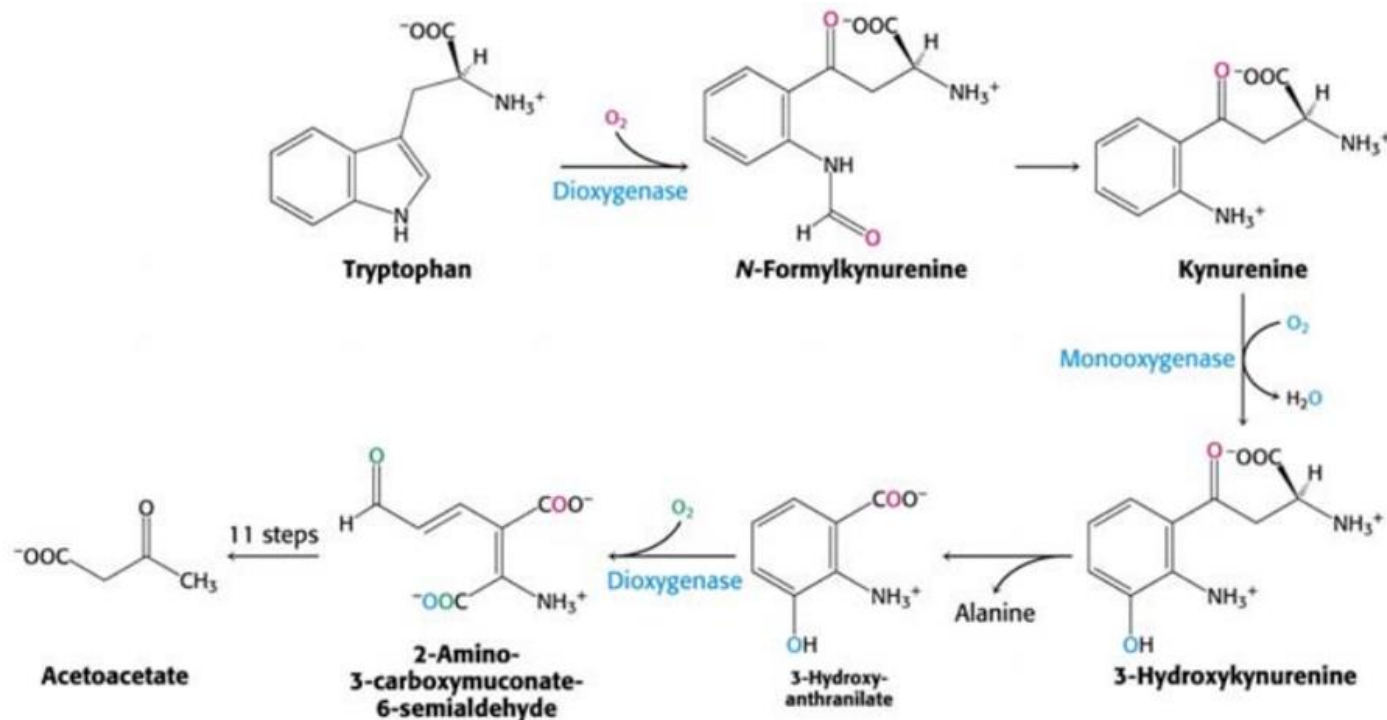
Lysin je smíšená AMK – protože produkuje navíc 2-oxoglutarát z glutaminu.



Tryptofan

Degradace **tryptofanu** je vícekrokový proces. Navíc může být degradován různými cestami. V jedné z nich je první fázi je štěpen pětičlenný cyklus doprovázený uvolněním formylové (CH=O) skupiny na přenašeč - kofaktor **THF**.

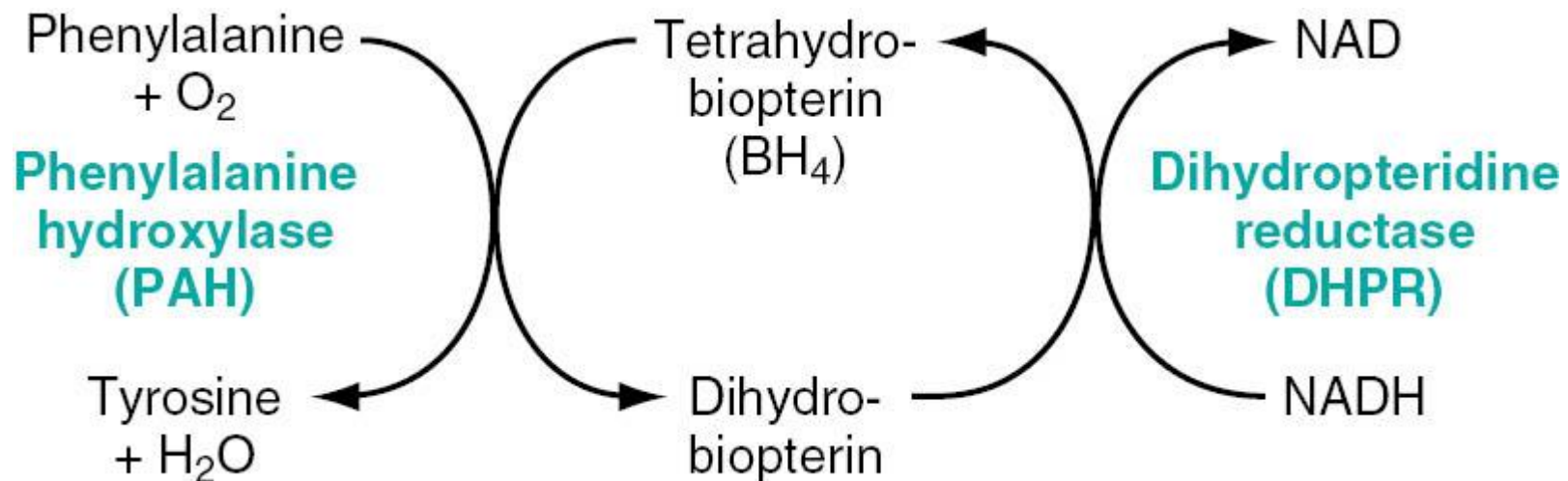
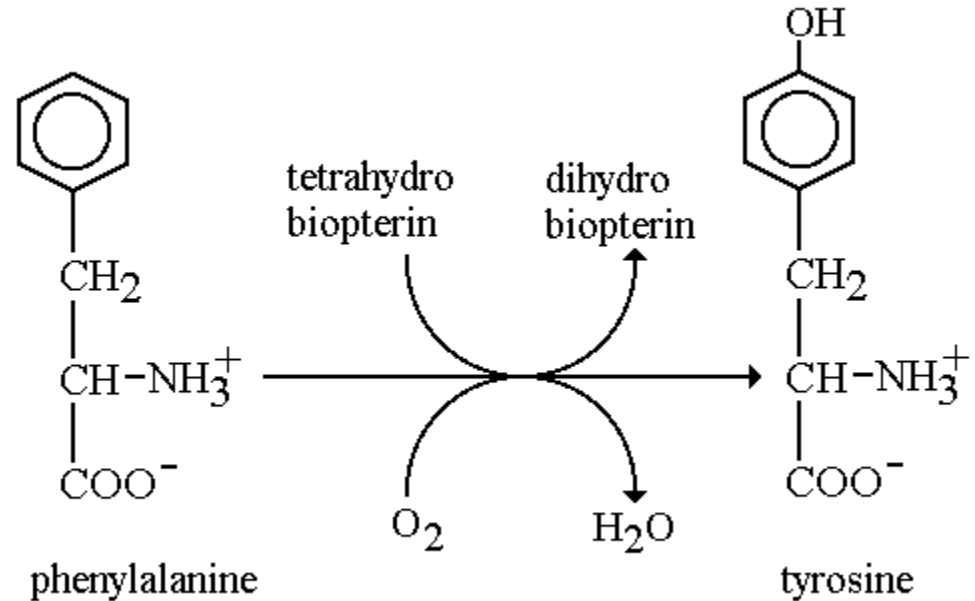
V další fázi je nově vzniklá molekula, **kynuretin** hydroxylován a štěpen na **alanin** a **3-hydroxyantritát**. Alanin je štěpen na **pyruvát**. **Hydroxyantritát** na pak štěpen na **acetoacetát** a **acetyl-CoA**.



AMK – na acetoacetát a fumarát

Fenylalanin, Tyrosin

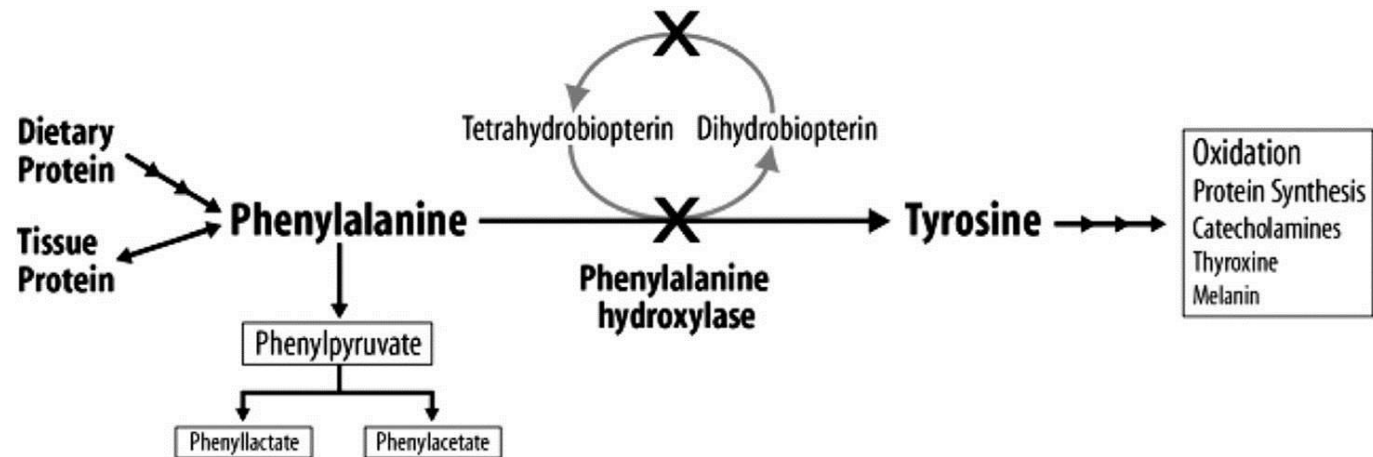
Fenylalanin je v prvním kroku hydroxylován **Fenylalanin hydroxylázou** na **Tyrosin**. Enzym využívá molekulární O_2 – jeden atom kyslíku bude pak součástí hydroxylové skupiny, druhý je redukován na molekulu vody. Dárcem protonů pro reakci je kofaktor **tetrahydrobiopterin**.



Mutace v **Fenylalanin hydroxyláze** nebo chyba v **biosyntéze kofaktoru tetrahydrobiopterinu** vede ke vzniku onemocnění **Fenylketonurie**. V těle se díky inaktivitě enzymu hromadí **fenylalanin**, naopak je nedostatek **tyrosinu**.

Přebytek AMK vede k mentální retardaci během vývoje mozku u dětí. Léčbou je dieta obsahující potraviny chudé na fenylalanin – tzn. s menším obsahem bílkovin).

Phenylketonuria (PKU)



Tyrosin

Tyrosin je v prvním kroku deaminován za vzniku **hydroxyfenylpyruvátu**. Následně dochází k přesmyku postranního řetězce (reakce je katalyzovaná v přítomnosti O_2 a kyseliny askorbové). Další oxygenací dochází k rozštěpení cyklu na **4-maleylacetoacetát**.

Izomeráza změní složení molekuly na **fumarlyacetoacetát**, který se štěpí na **fumarát** a **acetoacetát**.

