

# Aminosav anyagcsere

Dr. Vér Ágota  
Egyetemi docens  
2012

# A NITROGÉN EGYENSÚLY

## Esszenciális és nem esszenciális aminosavak

### 1. Mennyiségi szükséglet

- Fehérje bevitel: 0,8 g/ts.kg /nap  
1,0-1,1 g/ts.kg /nap : gyermekkor, terhesség, lábadozás
- Nitrogén egyensúly: a teljes nitrogén bevitel – nitrogén ürítés
- Az aminosavak nem tárolódnak (vs szénhidrát és lipid)

### 2. Minőségi szükséglet

- Esszenciális aminosavak: Ileu, Leu, Val, Thr, Met, (Cys), Phe, (Tyr)  
Trp, Lys, His, Arg
- Szemiesszenciális aminosavak:
  - arginin: az urea ciklus során keletkezhet
  - hisztidin: a vékonybél baktériumok által termelődhet

# **A NITROGÉN EGYENSÚLY**

**Nitrogén felvétel : fehérje,  
(aminosav)  
nukleotidok  
vitaminok**

**Nitrogén leadás: urea,  
ammónia,  
húgysav,  
kreatinin,  
bilirubin,  
urobilin,  
szterkobilin,  
beta alanin,  
aminosavak**

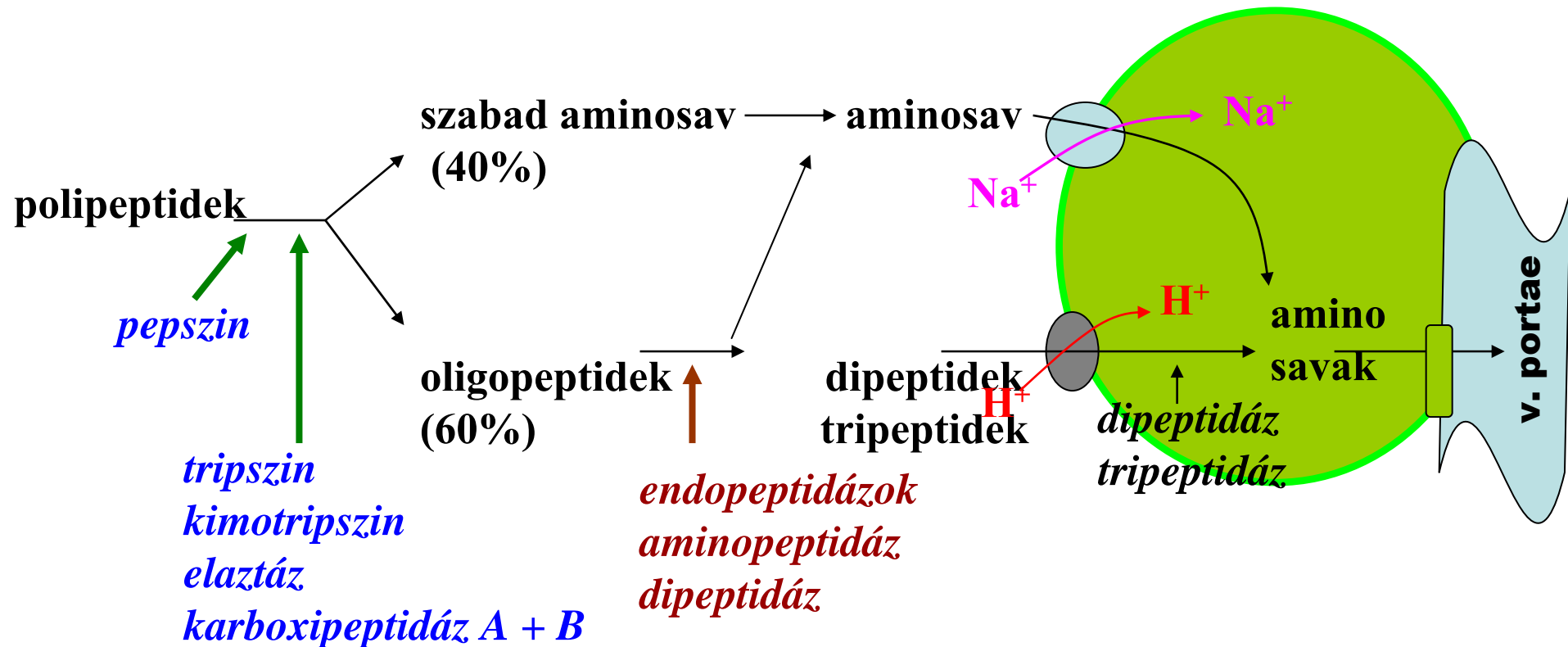
# A FEHÉRJÉK EMÉSZTÉSE A TÁPCSATORNÁBAN

Teljes napi fehérje bevitel: 70-100 g

LUMEN

LUMINÁLIS FELSZÍN

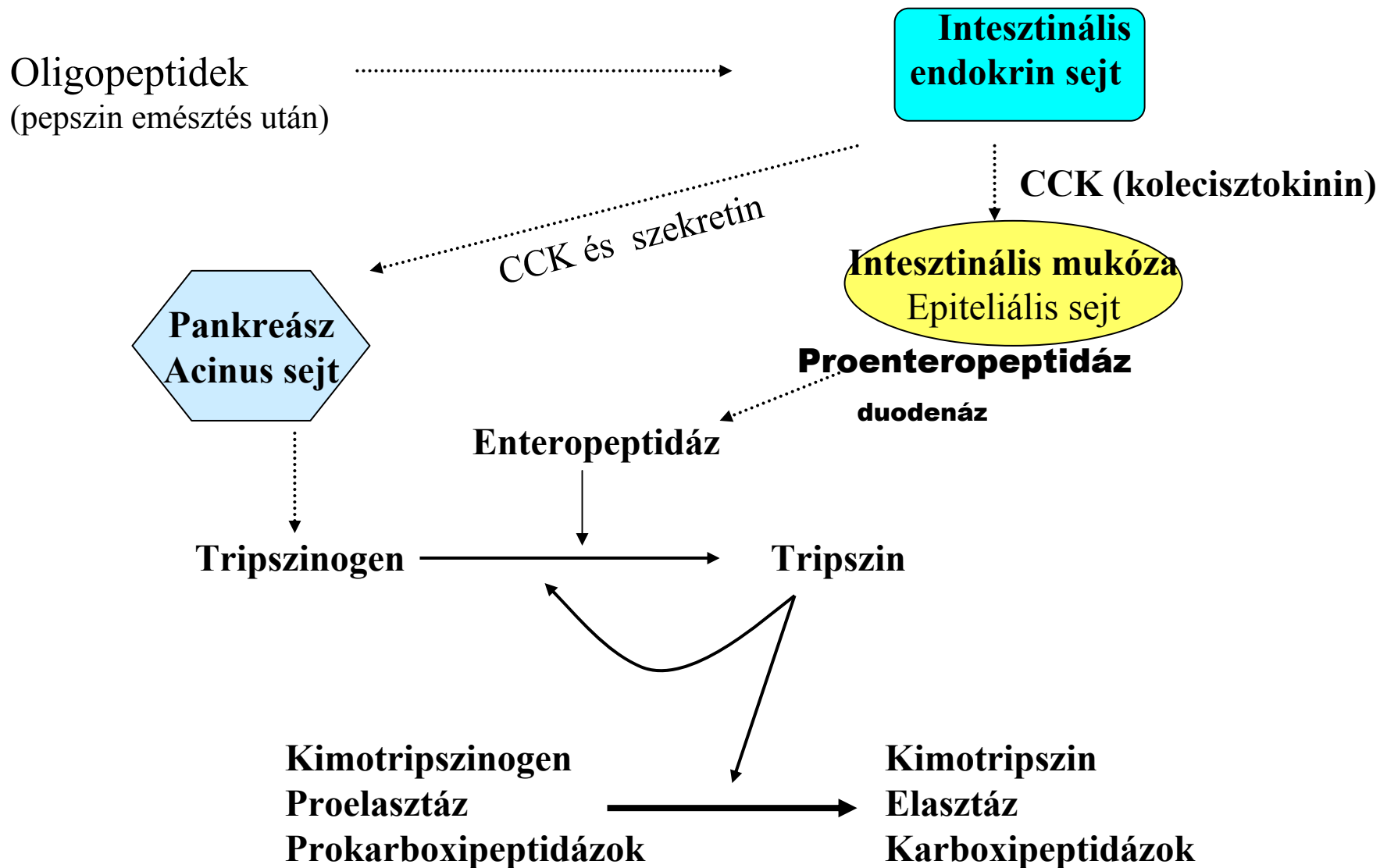
ENTEROCITA



# **A tápcsatorna fehérje emésztő enzimei zimogén formában szintetizálódnak**

<b>Gyomor , fősejtek</b>	<b>Pepszinogén</b>	<b>pepszin</b>
<b>Pankreász acinussejtek</b>	<b>Tripszinogén Kimotripszinogén Proelasztáz Prokarboxipeptidáz</b>	<b>Tripszin Kimotripszin Elasztáz Karboxipeptidáz</b>
<b>Bélnyálkahártya Liberkhün kripták</b>	<b>Proenteropeptidáz Proaminopeptidáz</b>	<b>Enteropeptidáz aminopeptidáz</b>
<b>Bélnyálkahártya kefeszegély</b>	<b>Dipeptidáz Tripeptidáz</b>	<b>Dipeptidáz Tripeptidáz</b>

# Zimogének aktivációja a tápcsatornában



# A proteázok aktivációja

## Zimogének formájában szintetizálódnak.

- ◆ Aktiváció: **pre-protein hasítása** ----gátló szegmentum eltávolítása, szerkezet változás
- ◆ Kialakult az aktív centrum, de fedett ( pepszinogén)
- ◆ Aktív centrum nincs, mert az alkotó as távol vannak (a többi)

**Gátló protein disszociációja** ( $\alpha$ 1 proteáz inhibitor)

**Kompartmentalizáció (lizoszómális proteázok)**

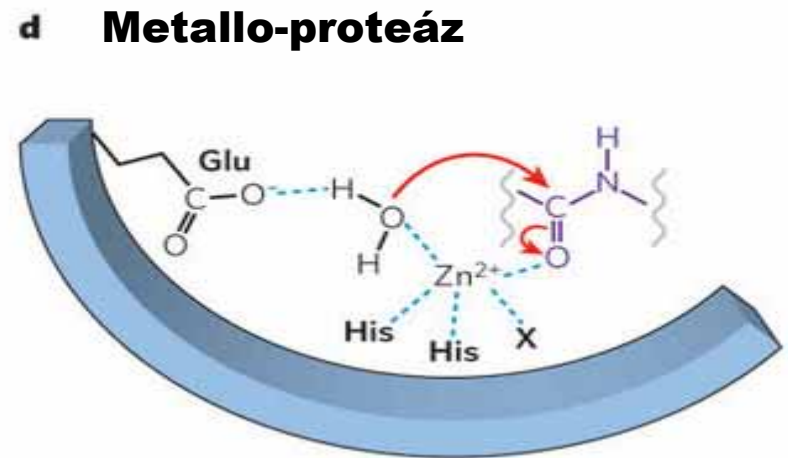
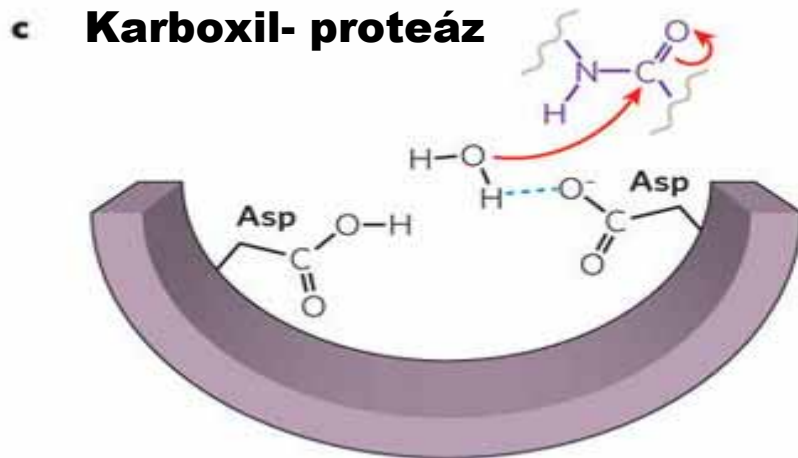
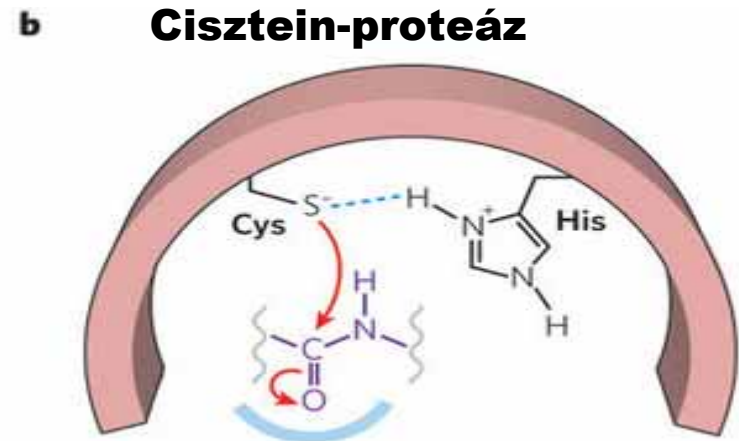
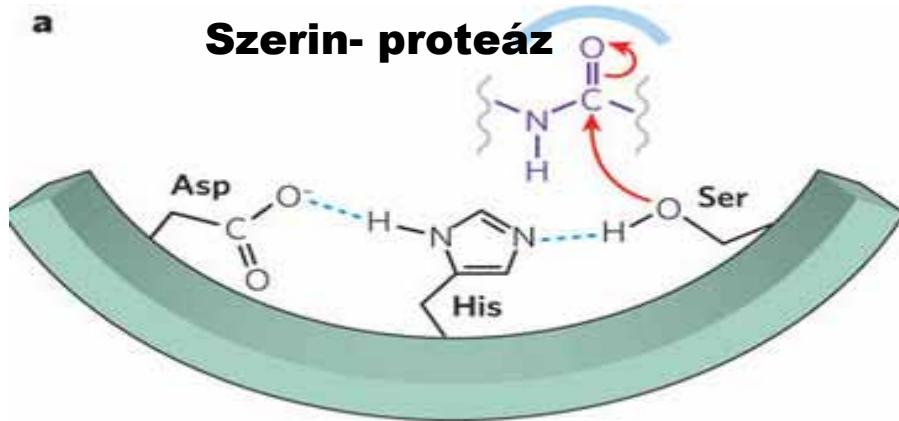
**Más fehérjékkel kapcsolódnak (kaspázok, kalpainok)**

# Proteázok katalitikus aktivitása

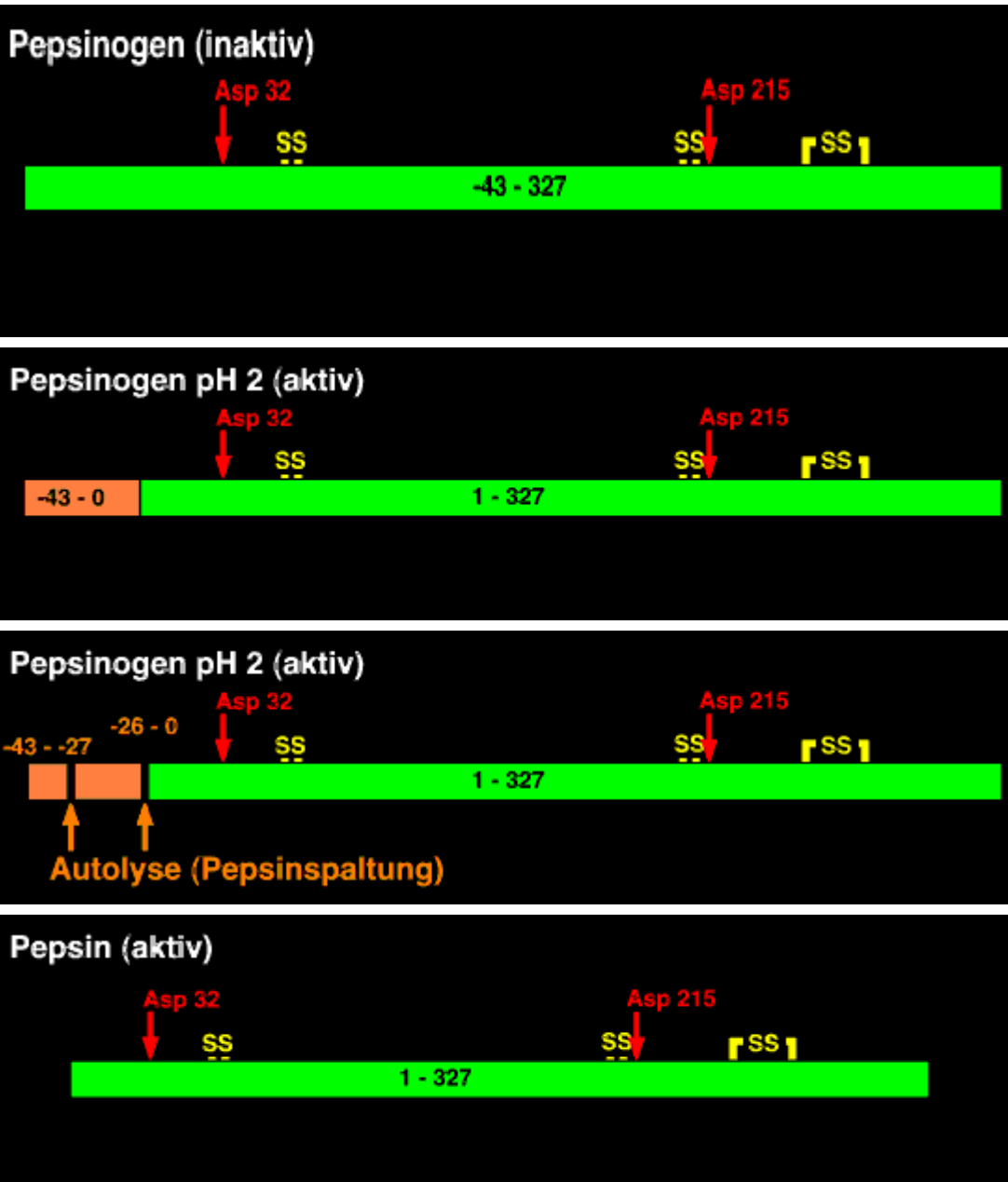
- **Hidrolázok**
- **Hasítás helye: Endo –exo**
- **Hatásmechanizmus:**
- **Nem képződik acil-enzim:**
  - Aszpartát proteázok /karboxi proteázok**  
(pepszin, renin, HIV proteáz)
  - Metalloproteázok**  
(karboxipeptidázok, Ang KE, MMP)
- **Acil-enzim képződik:**
  - Szerin proteázok (emésztés, véralvadás)**
  - Cisztein proteázok (kaszpáz, MMP)**



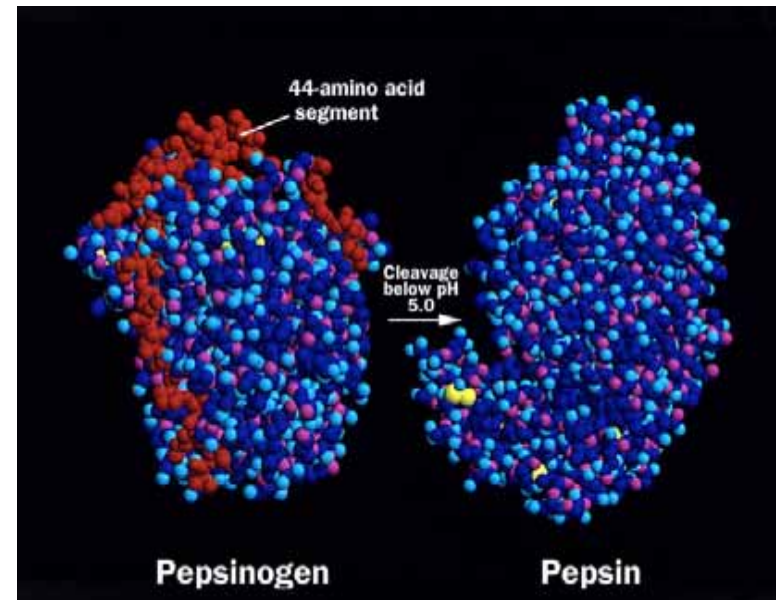
# Proteázok katalízise



# Pepszin aktiválódása



**Aktiválása: gyomor sósav  
iniciáció: autokatalízis**  
**Endopeptidáz:**  
***Phe* és *Leu* mellett hasít.**  
***Asp* hatócsoportú**



# Proteázok, ahol nem képződik acil-enzim

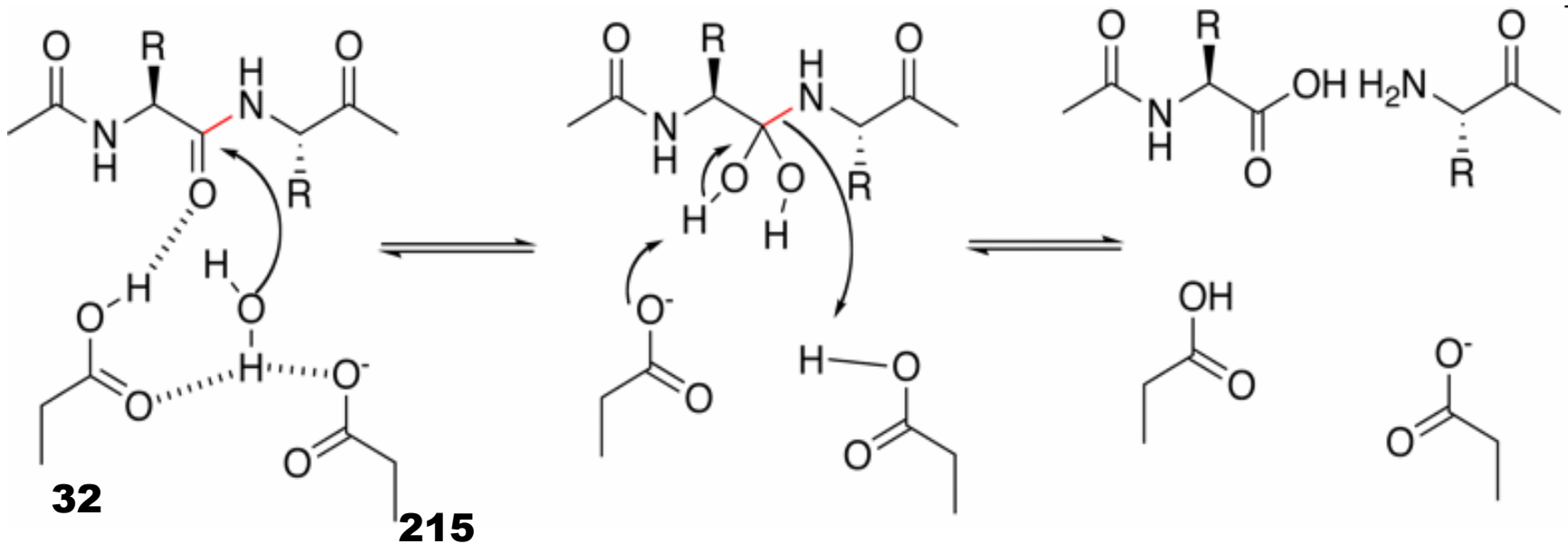
## Aszpartát proteázok

### A tápcsatornában: Pepszin (phe, leu)

#### Lizoszómális proteázok

Renin

HIV-proteáz



Sav-bázis katalízis

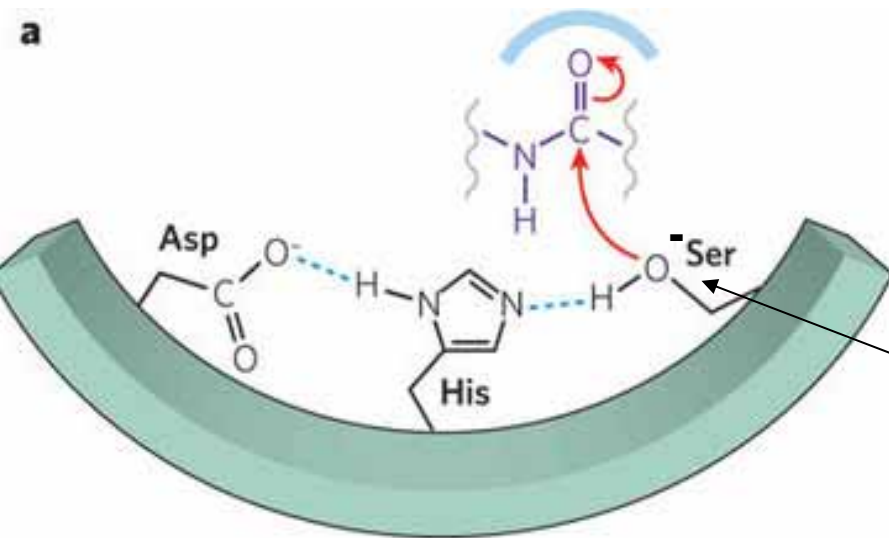
Aktív centrumban két aszpartát van.

Egyik aszpartát proton donor,

Támadás a peptid kötés karbonil szénatom.

Másik aszpartát proton akceptor

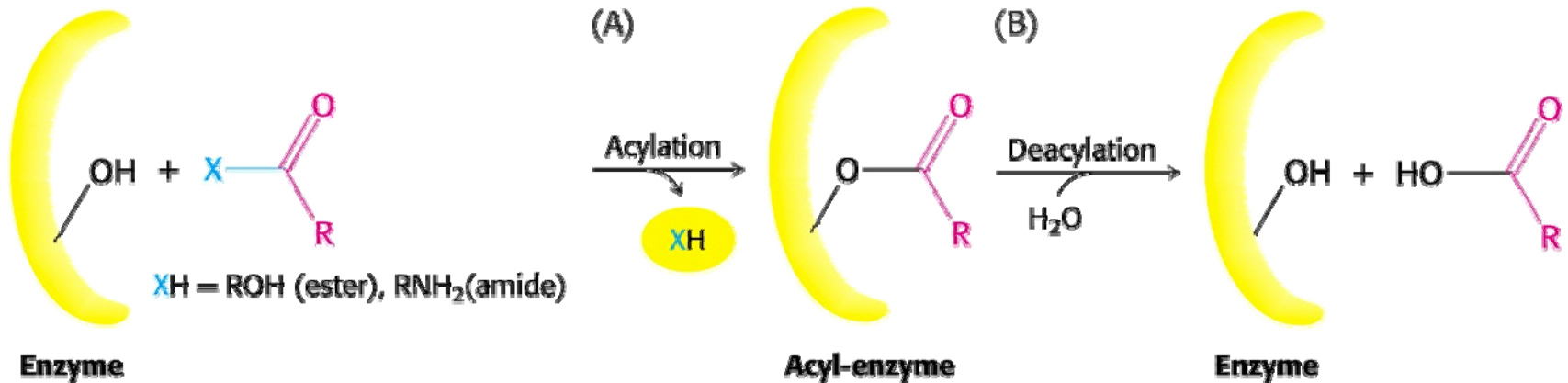
# Szerin proteázok katalízise



**Ser, His, Asp funkcionális egység.**

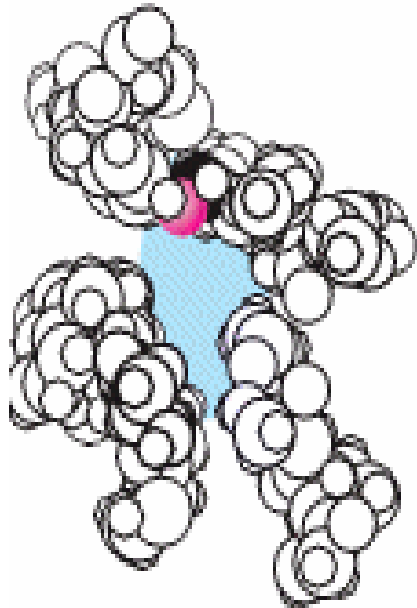
**His akceptálja a Ser-től a H-t  
(Aps tovább erősíti),  
nukleofil támadócsoport →**

**alkoxid**

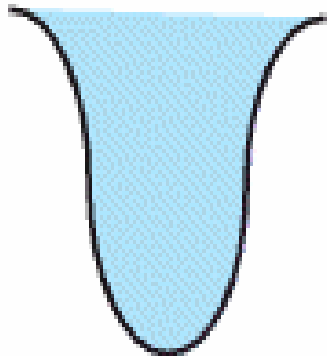


# Szerin proteázok specifitása

hidrofób



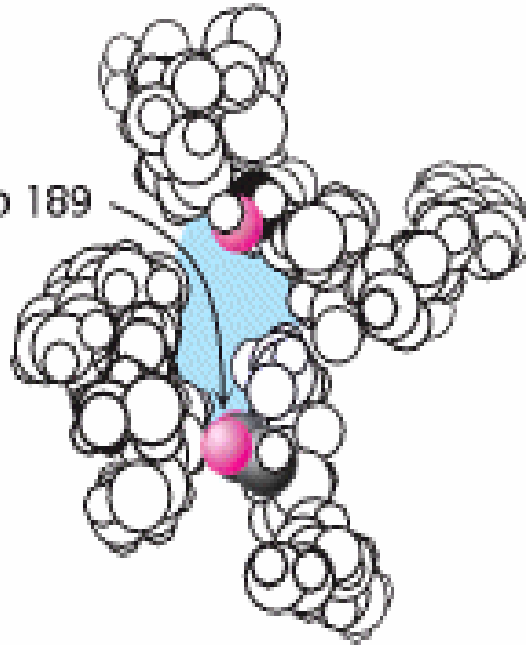
**NAGY**



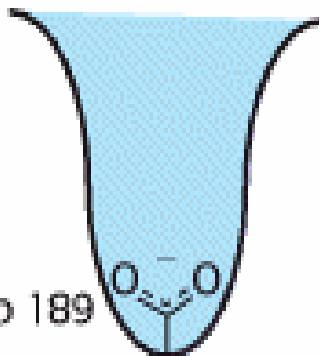
Chymotrypsin

**Aromások után**

Asp 189



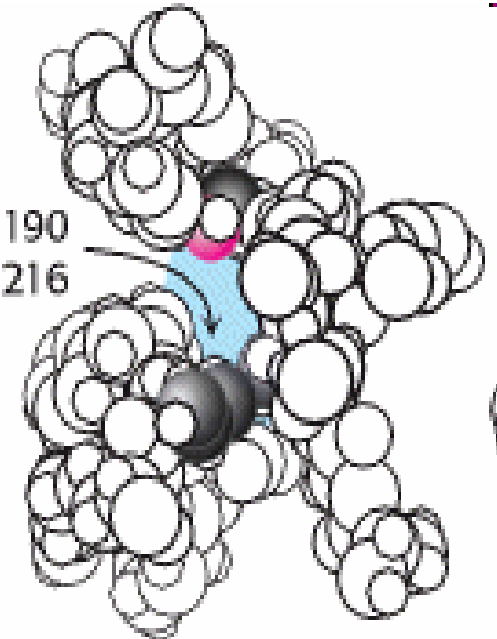
Asp 189



Trypsin

**bázikusok után**

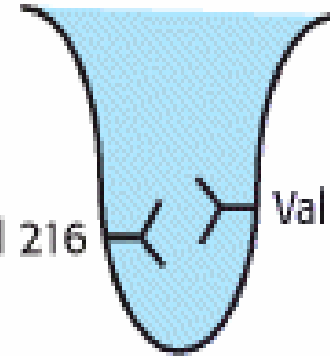
Val 190  
Val 216



Val 216

Val 190

**KICSI**



Elastase

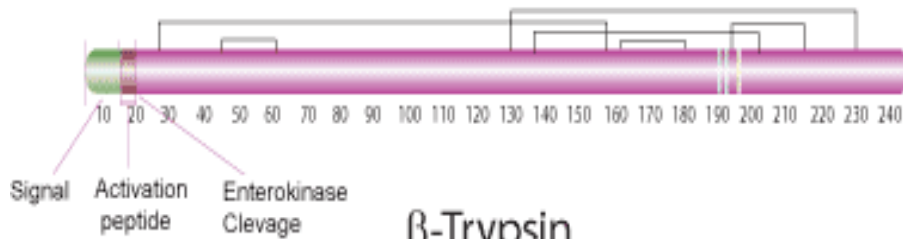
**neutrális után**

## Tripszinogen

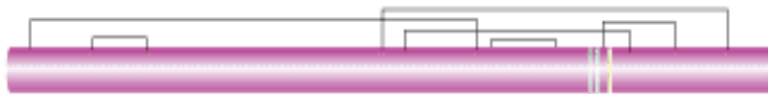
## Tripszin

### Trypsin *in vivo* Processing (Bovine Sequence)

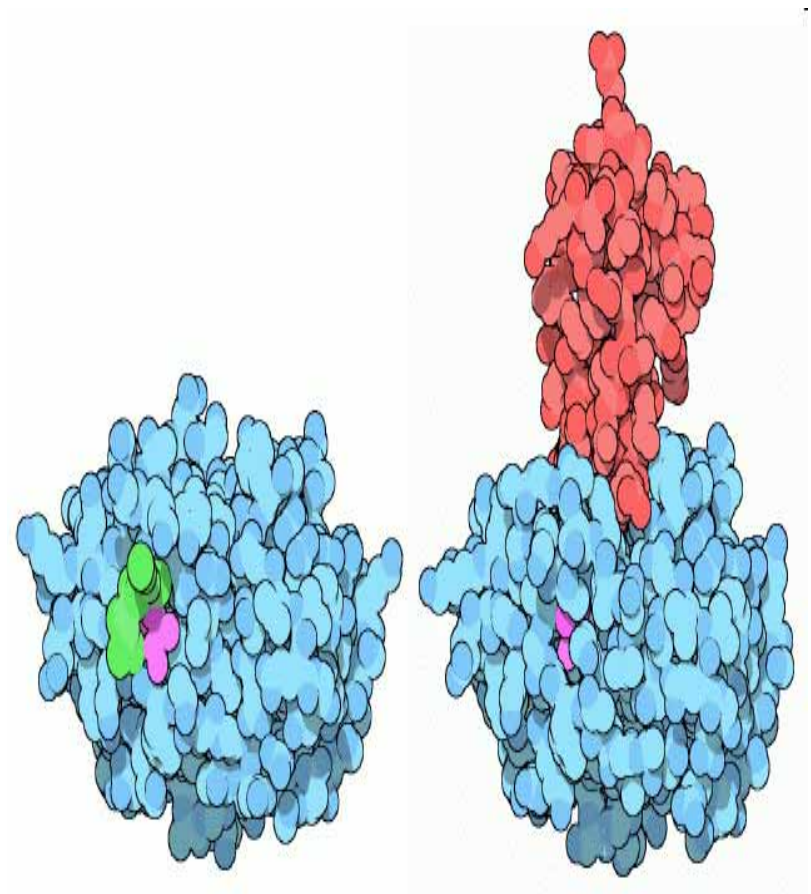
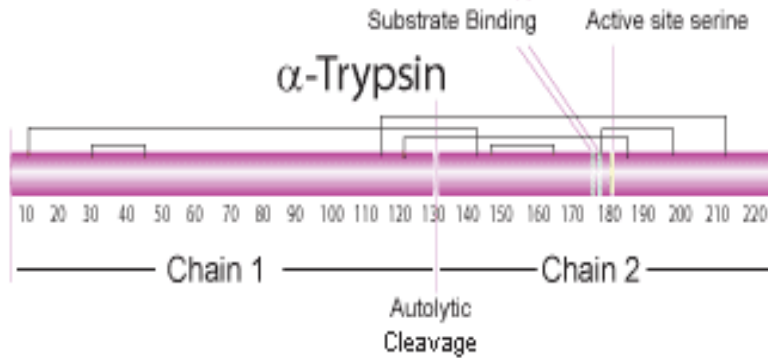
#### Trypsinogen

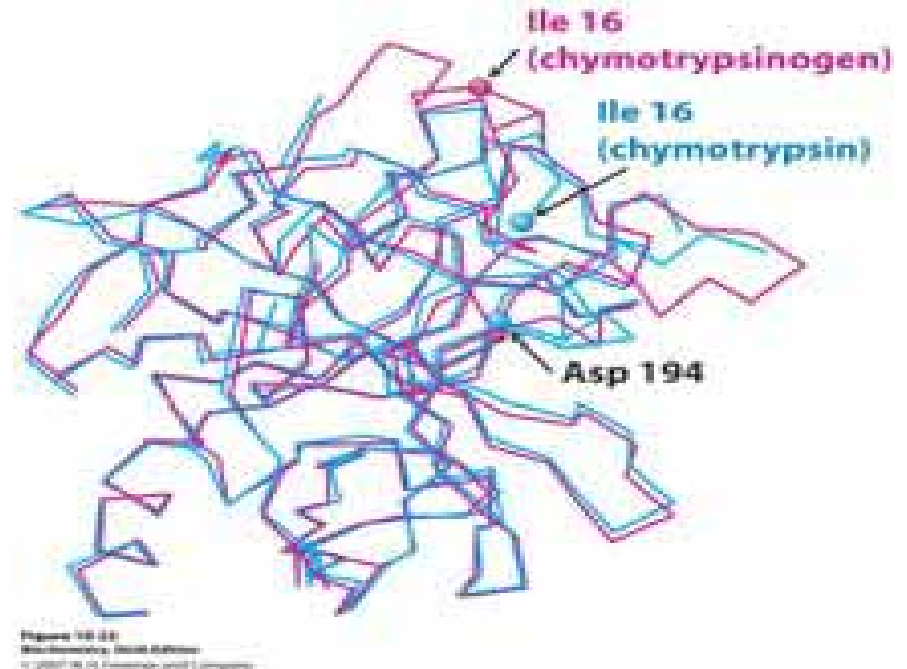
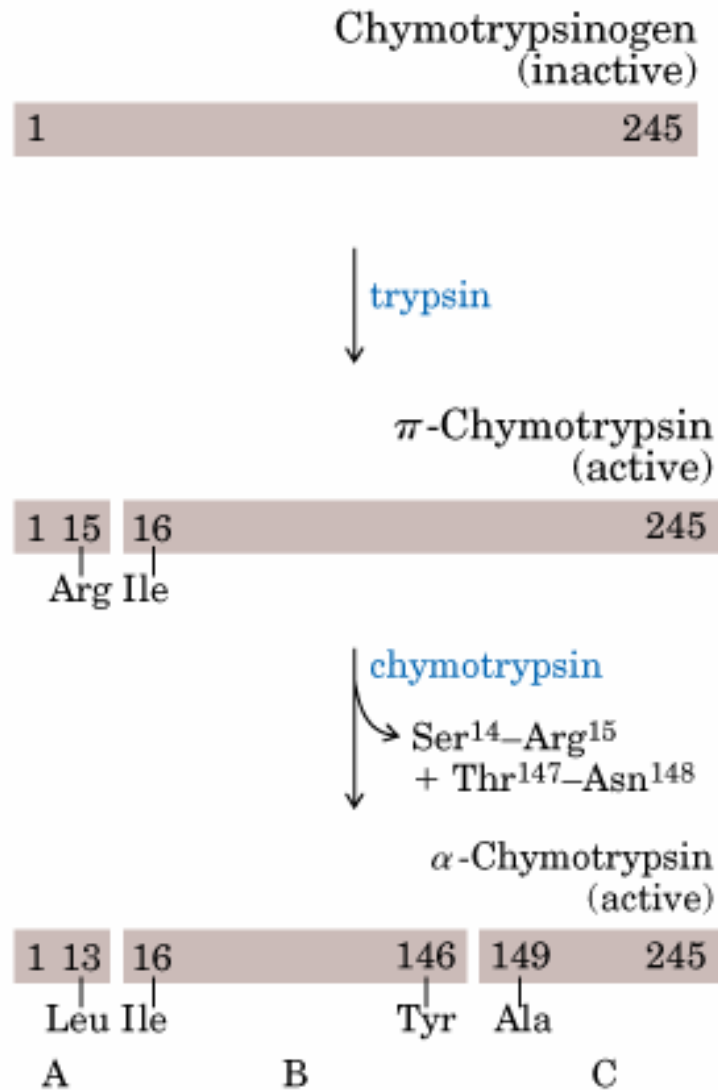


#### $\beta$ -Trypsin



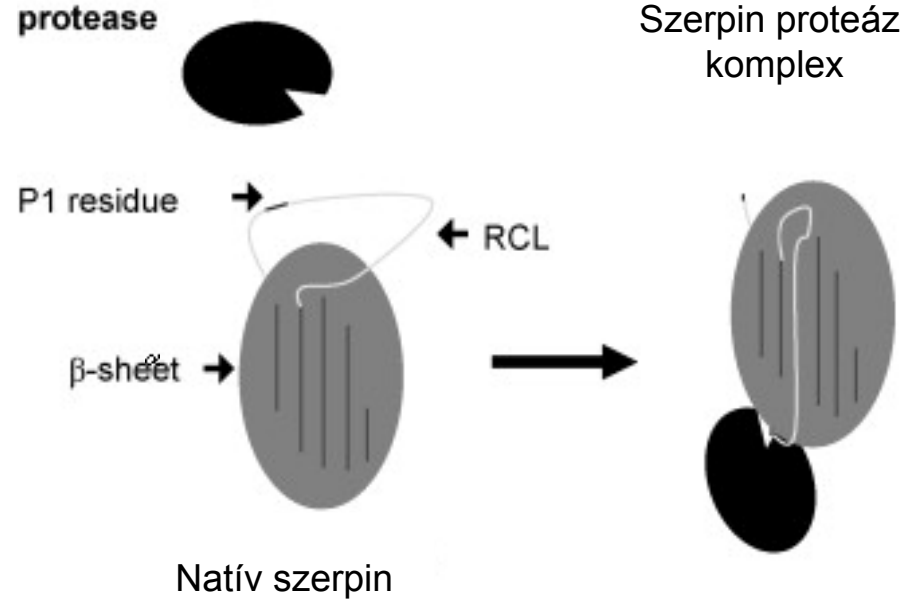
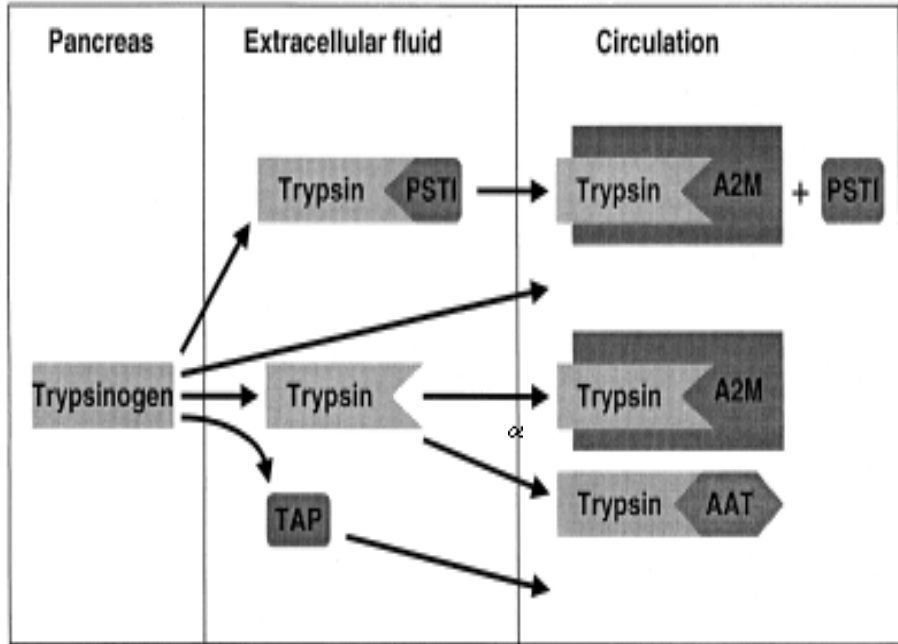
#### $\alpha$ -Trypsin





- **Kimotripszinogén:**  
torzult aktív hely  
– Ile16  $\alpha$ -amino és  
Asp124 sóhíd □  
aktiválás (kötőseb,  
oxianion lyuk)

# Proteáz inhibitor



TAP = tripszinogen-aktiváló peptid;  
 PSTI = pankreász-specifikus tripszin inhibitor;  
 A2M =  $\alpha$ -2-makroglobulin;  
 AAT =  $\alpha$ -1-antitripszin =  $\alpha$ -1 proteáz inhibitor

**Szerpin**  
**RCL= reaktív centrum hurok**



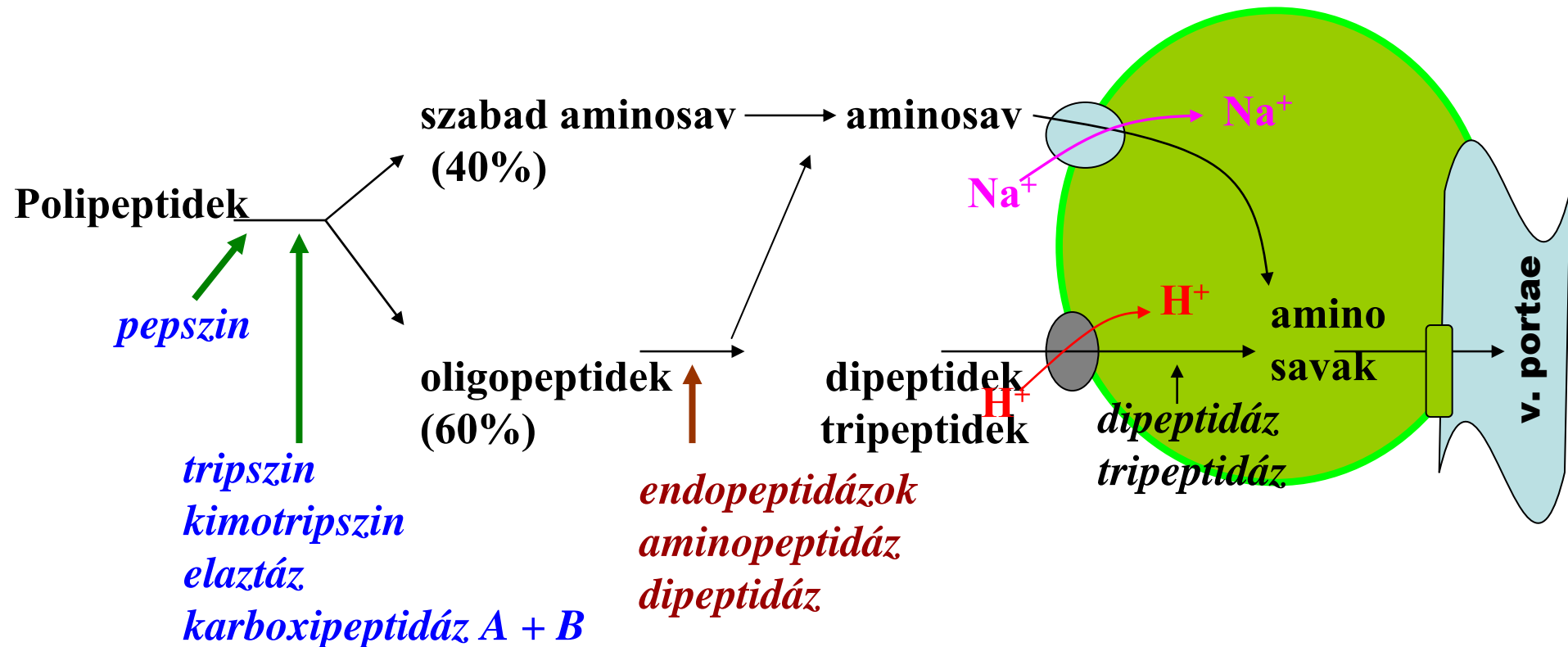
# A FEHÉRJÉK EMÉSZTÉSE A TÁPCSATORNÁBAN

Teljes napi fehérje bevitel: 70-100 g

LUMEN

LUMINÁLIS FELSZÍN

ENTEROCITA



# Aminosavak felszívódása, transzporterek

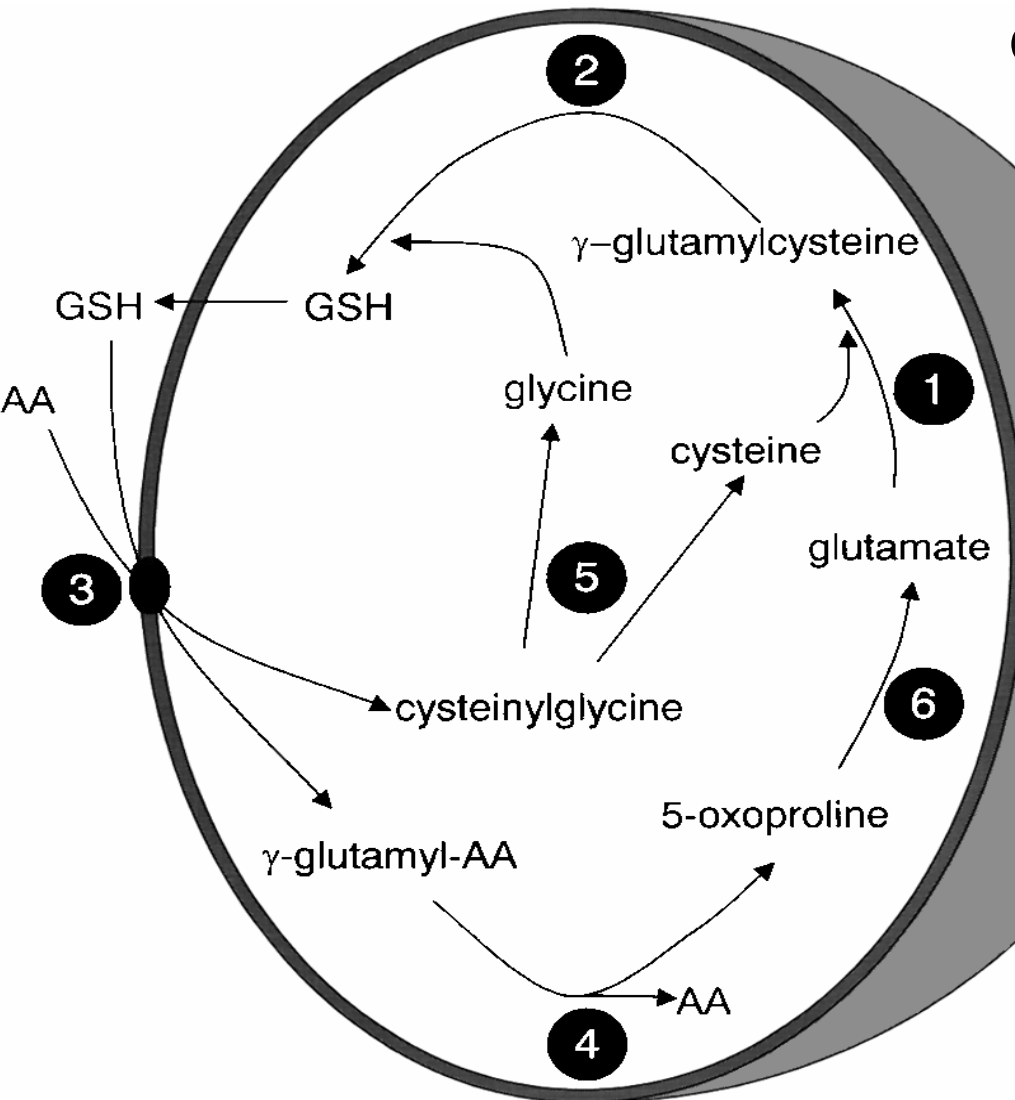
## Az aminosavak felszívódása:

- **Na<sup>+</sup> kapcsolt kotranszporterek,**
- **Na független transzporterek**
- **A lumenális membránban di- és tripeptid transzporterek**
- **Az aminosavak egyszerű vagy facilitált diffúzióval hagyják el a sejtet**

## Aminosavak felvétele

- **Neutrális aminosavak rövid vagy poláris oldallánccal (e.g. Ser, Thr, Ala) SLC1A5 Na -függő**
- **Savas aminosavak (Asp, Glu) SLC1A1 Na -függő.**
- **Neutrális aminosavak aromás vagy hidrofób oldallánccal (e.g. Phe, Tyr, Val, Met) LAT1 Na független**
- **Bázikus aminosavak és cisztin (Arg, Lys, Cys-Cys) SLC3A1 Na -függő**
- **Iminosavak (Pro, Hyp)**
- **β-aminosavak (β-Ala, taurine)**

# Gamma-glutamyl-ciklus: vese, vékonybél



**GSH=glutation**  
 **$\gamma$  glutamil-cisztenil-glicine**

- 1)  $\gamma$ -glutamylcisztein szintetáz;**
- 2) glutation szintetáz**
- 3)  $\gamma$ -glutamil transzpeptidáz;**
- 4)  $\gamma$ -glutamil ciklotranszferáz;**
- 5) dipeptidáz;**
- 6) 5-oxoprolináz**

# Endogén fehérjék bontása

**Fehérjék féléletideje: percek, órák, napok :**

**Amino terminális:** Rövid élet: Arg, Lys, His

Hosszú: Gly, Ala, Cys

**Szöveti fehérjék lebontása :**

**Extracelluláris: szöveti proteázok**

**kollagenázok, matrix metalloproteázok, katepszinek, elasztáz**  
(*makrofágok, neutrofilek termelik: zimogén formában, aktivátor: plazmin*)

**Intracelluláris:**

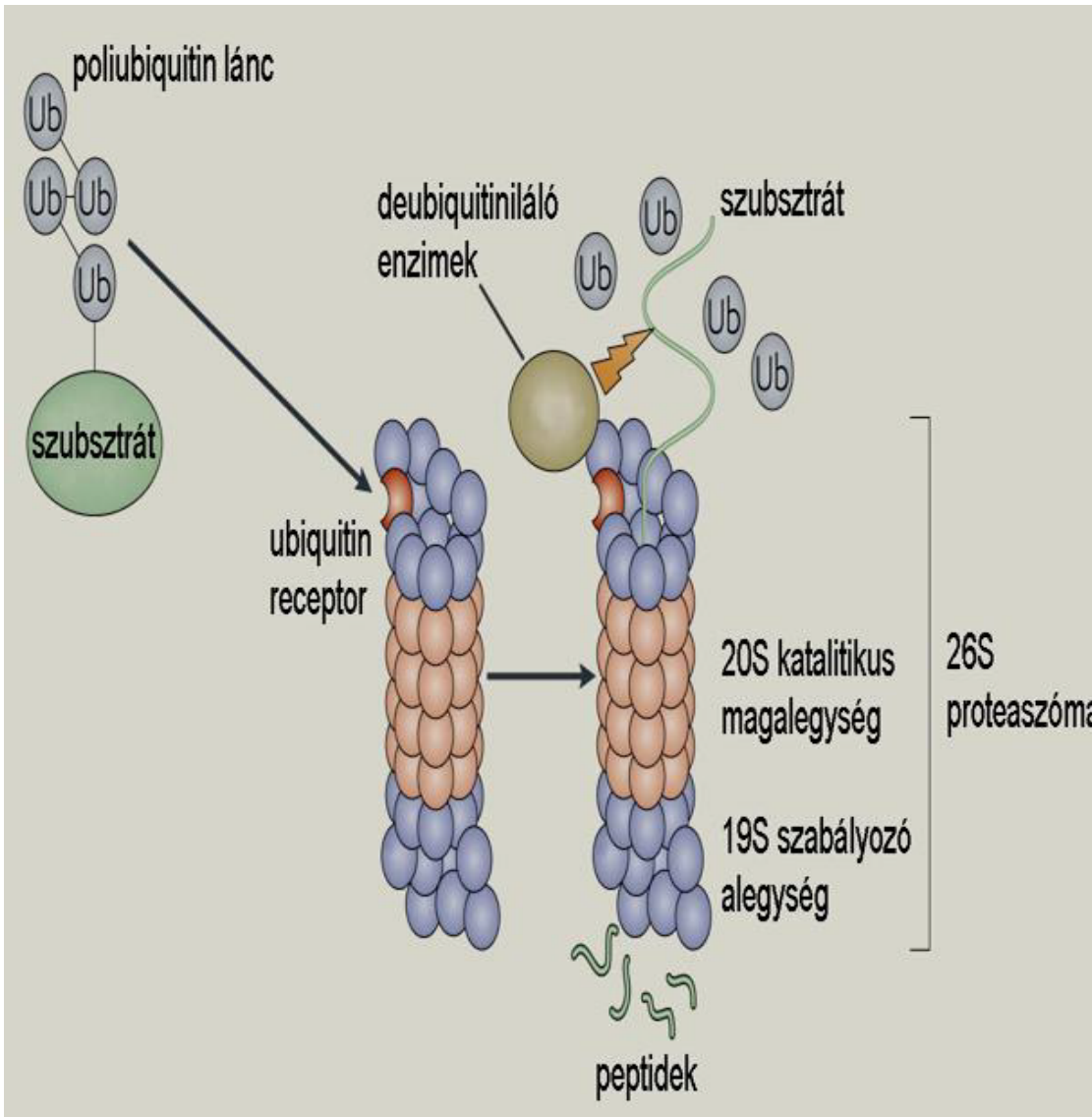
**a., lizoszómális: asziálglikoproteinek endocitózisa**

**lizoszómális proteázok :Savanyú proteázok, Katepsin B, D, H, L,S**  
**Cisztein proteázok , Katepsin C (Dipeptidyl aminopeptidase), Szerin proteázok )**

**b., proteaszómális**

**c., kalpainok , kaspázok**

# ATP- és ubiquitin-függő fehérje lebomlás proteaszómában



**Fehérjék megjelölése.**

**Ubikvitin fehérje kovalensen kapcsolódik, a kiválasztott fehérjékhez (rövid as szekvenciák felismerése)**

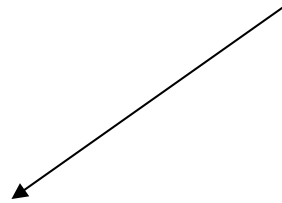
**ATP szükséges**

# AMINOSAVAK METABOLIZMUSA

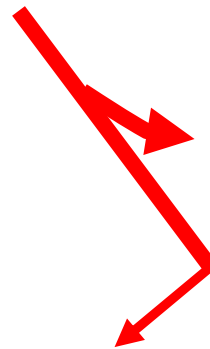
Táplálékkal bevitt fehérjékből



az endogén fehérjék ↔ **Aminosav** ← *de novo* szintetizált aminosavak



- Neurotranszmitterek
- Foszfolipidek
- Porfirin
- Purinok
- Pirimidinek
- Kreatinin
- Egyéb komponensek (karnitin)



NH<sub>3</sub> → urea

Szénhidrát  
intermedierek

↓ ↑  
glukóz

Acetil-KoA

↓ ↘  
zsírsav      CO<sub>2</sub>+  
Szteroidok    H<sub>2</sub>O

# Általános reakciók az AS anyagcserében

## 1., Nitrogén eltávolítás

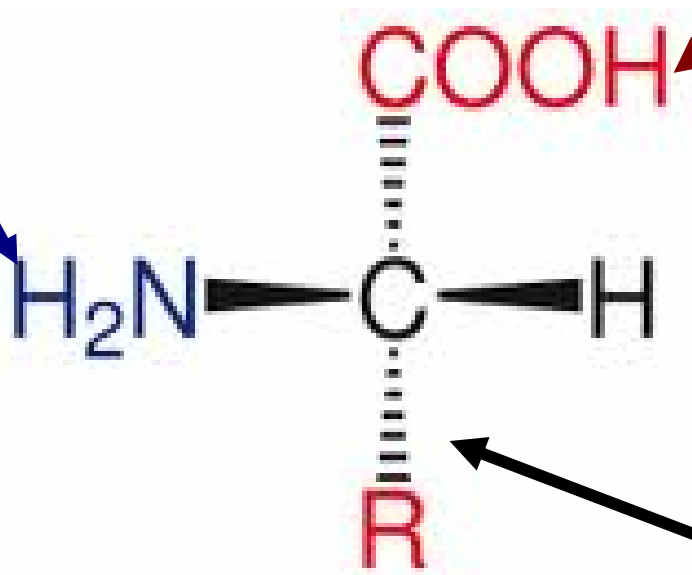
Transzaminálás

Dezaminálás oxidatív  
nem oxidatív

## 2. Dekarboxilálás

oxidatív

nem oxidatív



## 3. Oldallánc sorsa:

Karboxilálás

C1 transzfer

Monooxygenálás

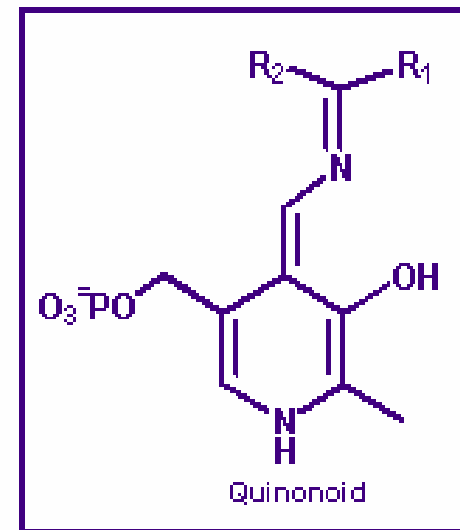
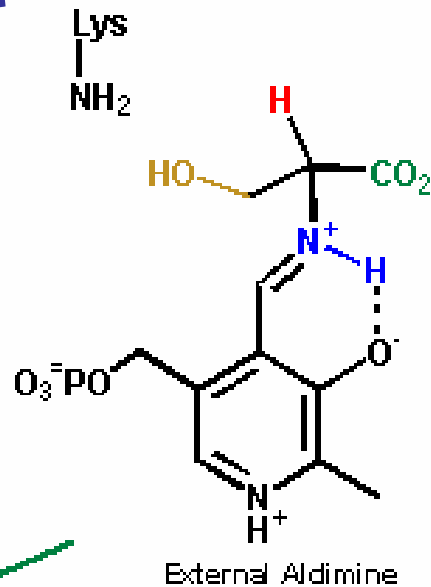
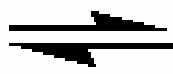
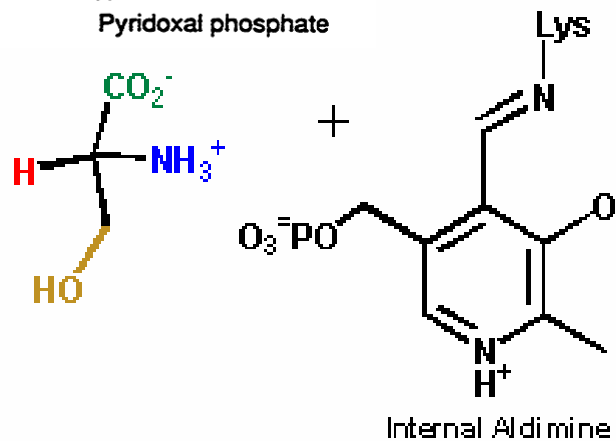
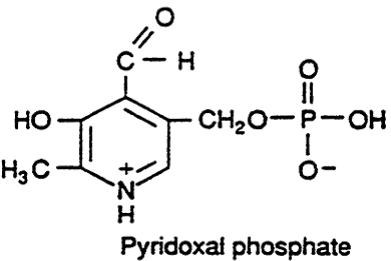
Dioxygenálás

Transzmetilálás

Mi történik a nitrogénnel ?

Mi történik a szénlánccal ?

# Piridoxál-foszfát



## Decarboxylation

Biogén aminok

## Racemization

Gly, ser, thr

## Transamination

## β Elimination

Cys

## Retro Aldol Cleavage

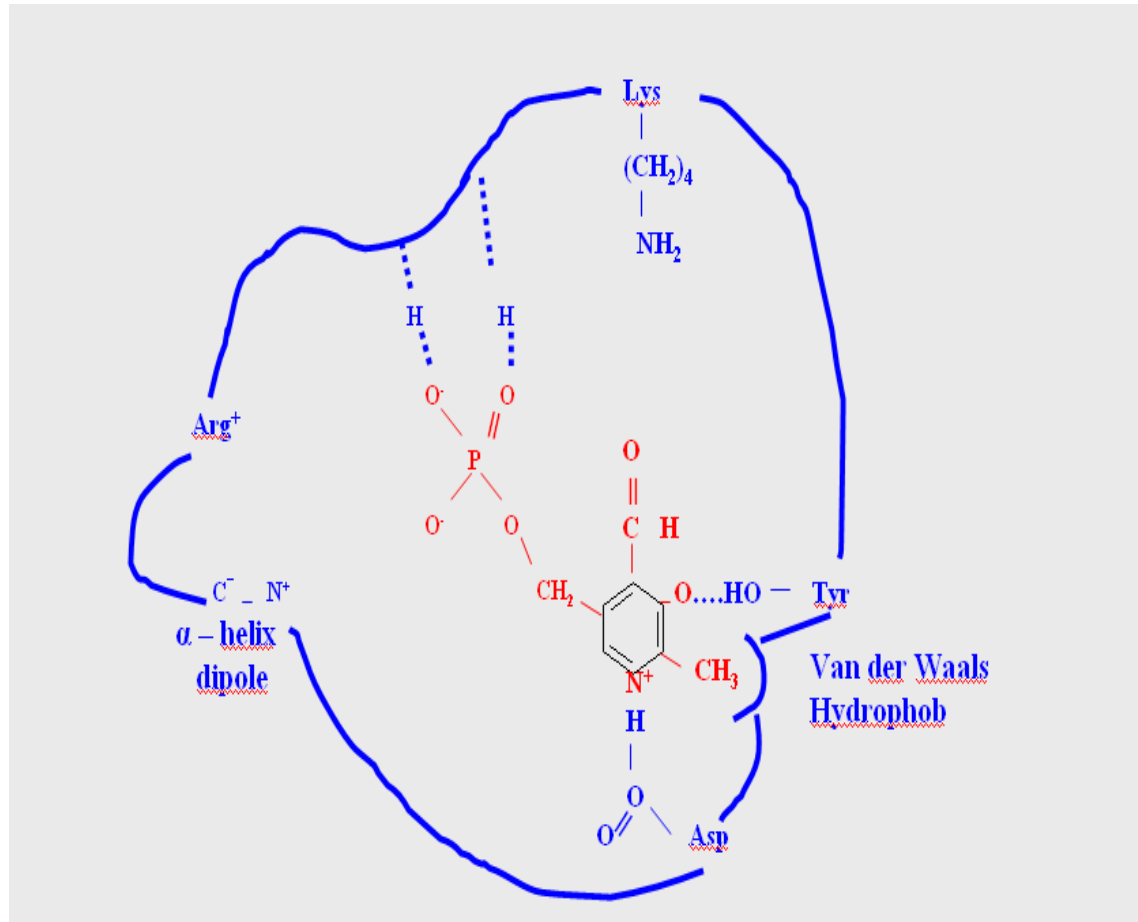
Others

ser

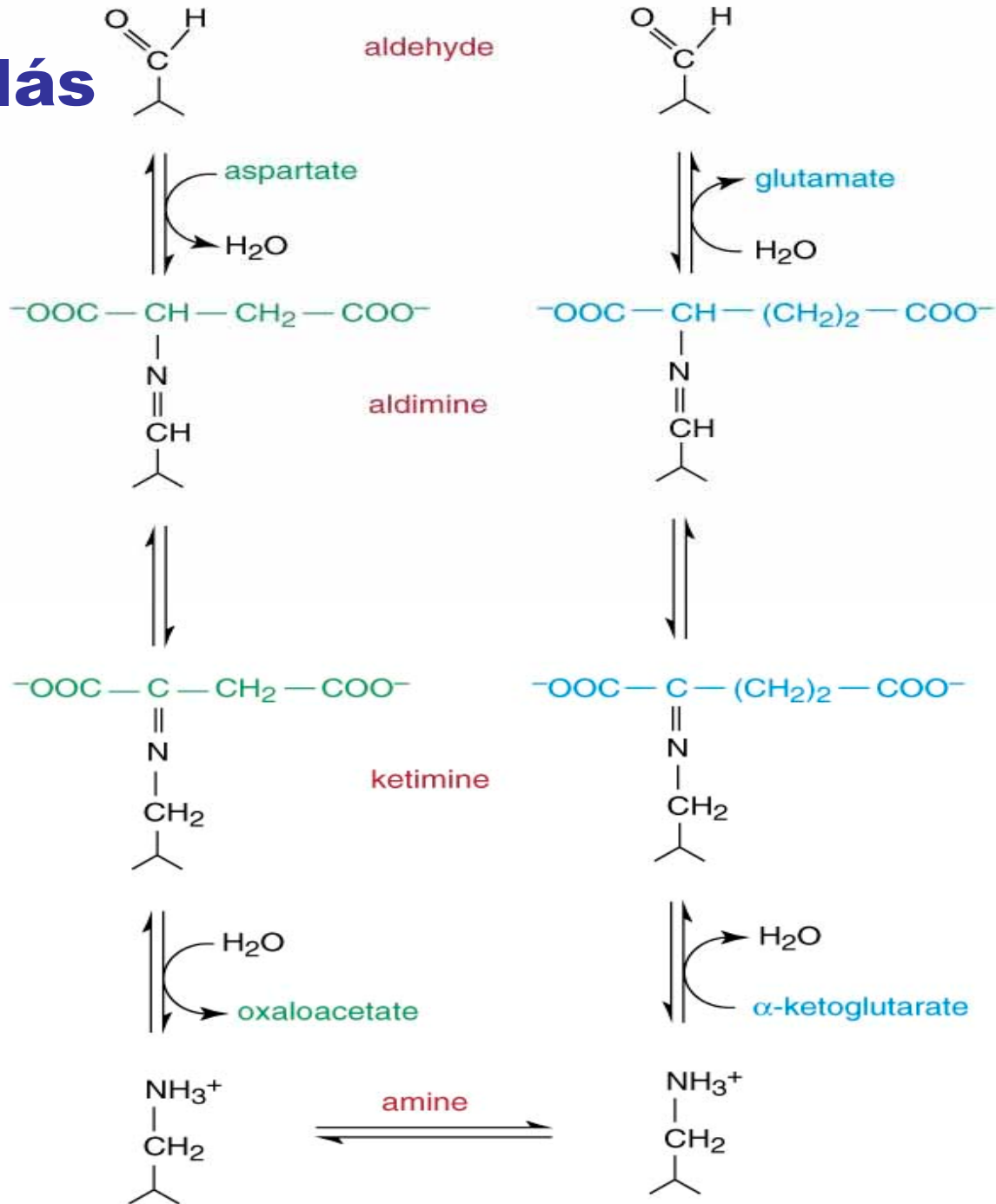


# Aminotranszferáz fehérje család

- Lys és Thr kivételével minden as transzaminálódhat
- Több mint 80 aminotranszferáz
- Izoenzimek, citosol, mit, szubsztrát partner
- ASAT, ALAT

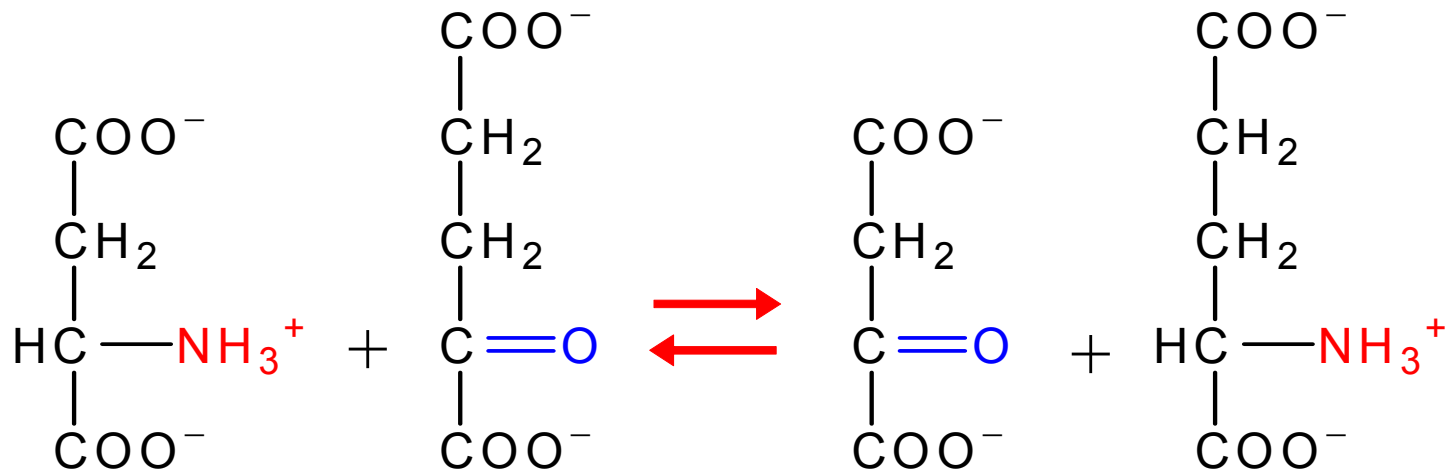


# anszaminálás



# Transzaminázok ( Aminotranszferázok)

## ASAT aszpartát aminotranszferáz



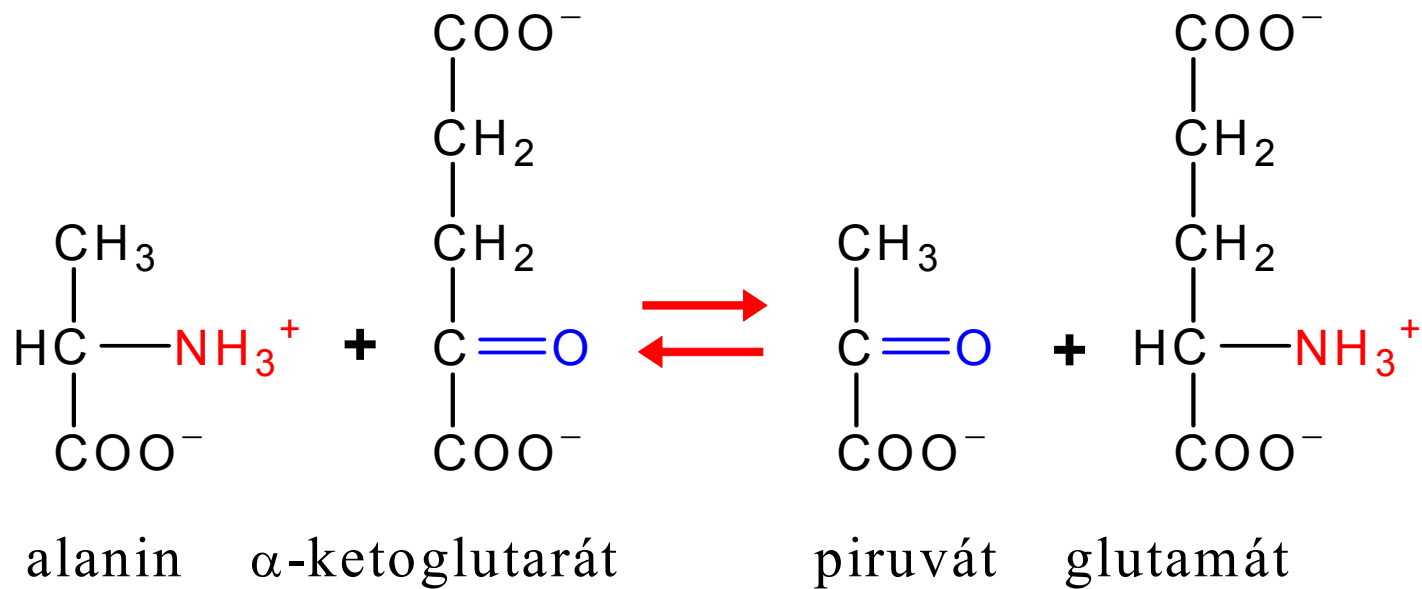
aszpartát     $\alpha$ -ketoglutarát    oxaloacetát    glutamát

Aminotranszferáz (Transzamináz)

**Szubsztrátpár**

**Prosztetikus csoport :PLP**

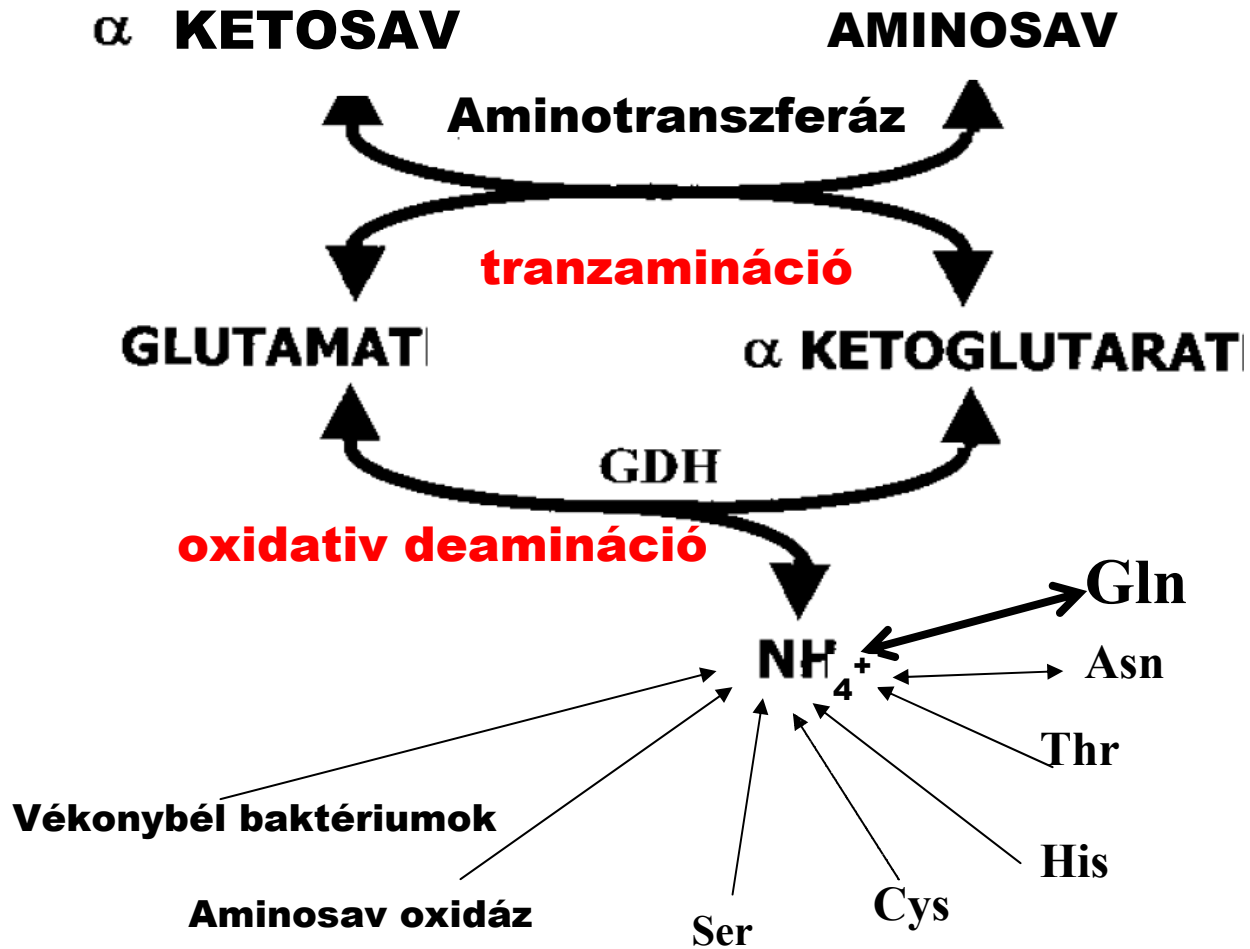
# Az alaninból transzamináz révén piruvát keletkezik



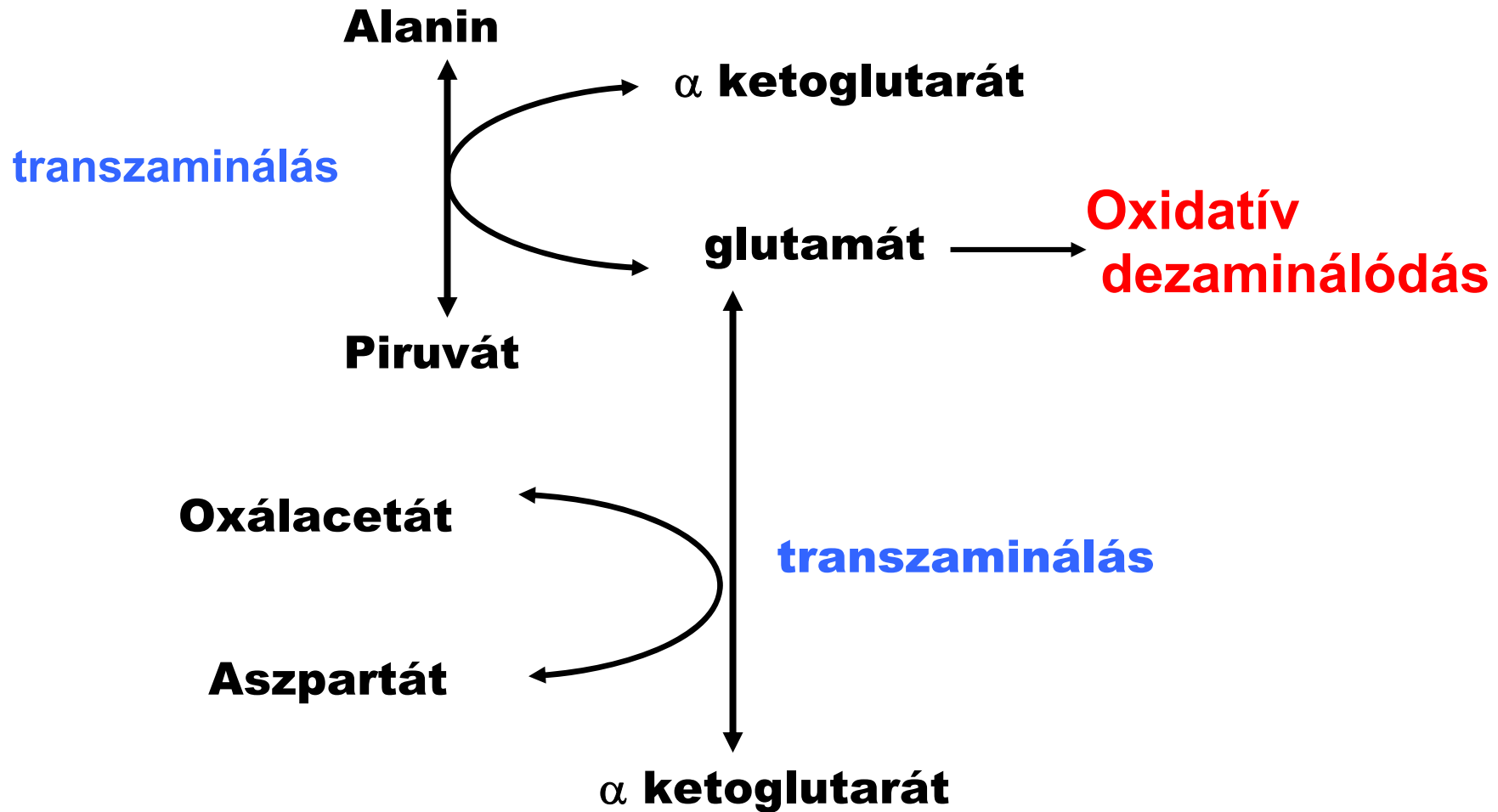
**Aminotranszferáz (Transzamináz)**

**enzim: alanin aminotranszferáz**

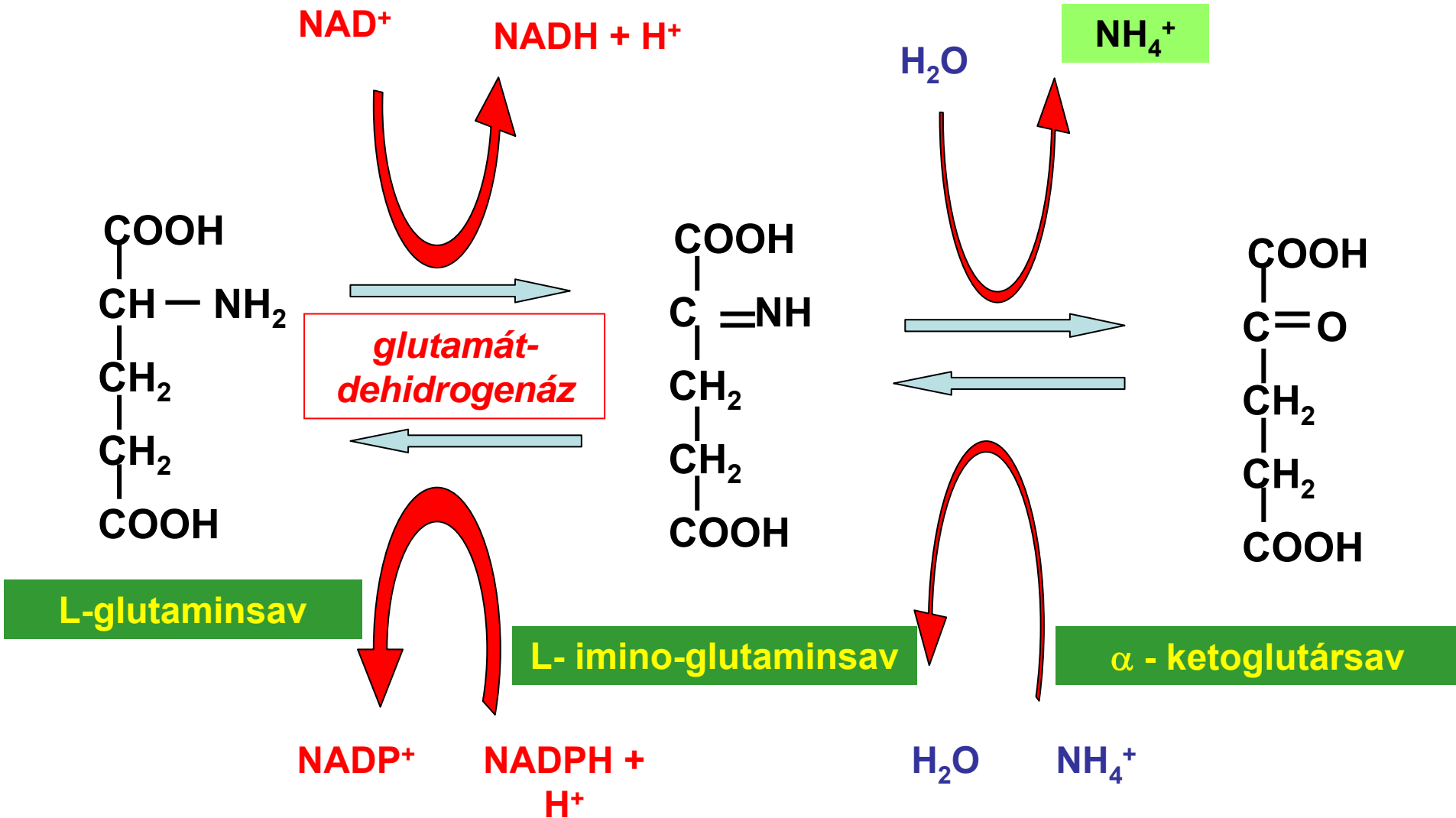
# A nitrogén sorsa



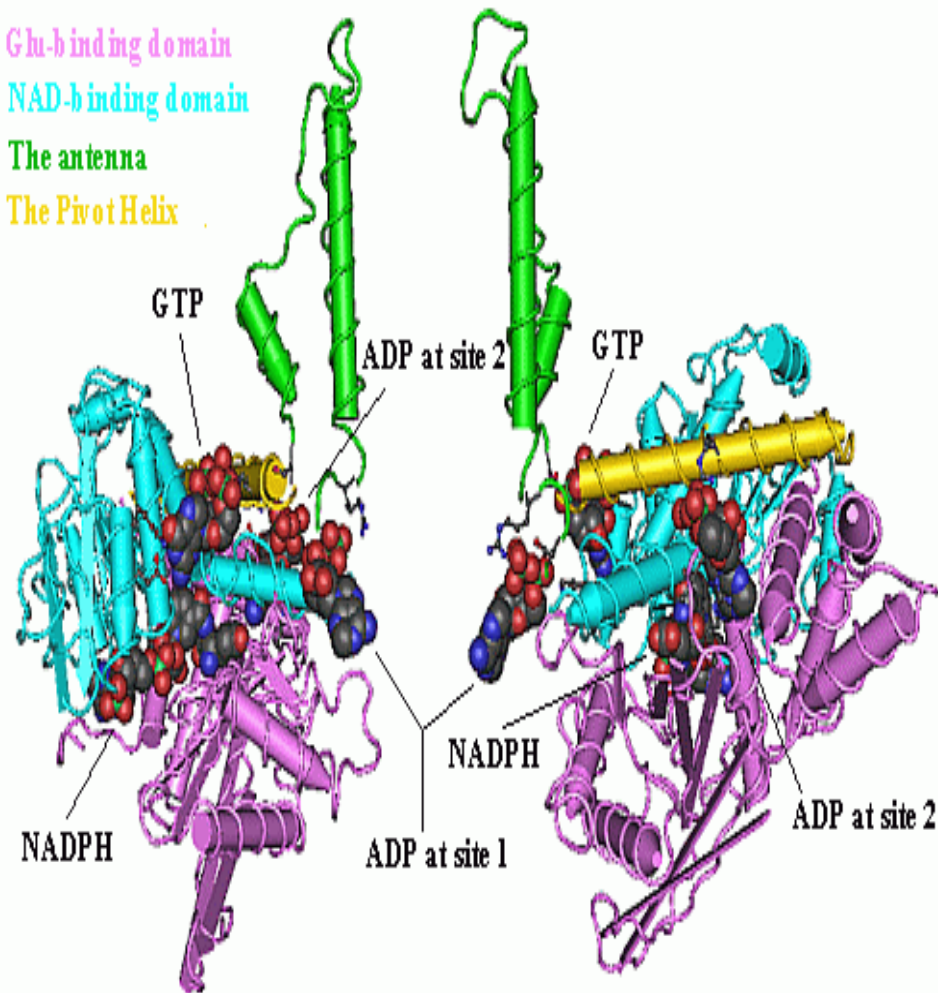
# Kapcsolt transzaminálási reakciók



# A glutamát oxidatív deaminálása glutamát dehidrogenáz



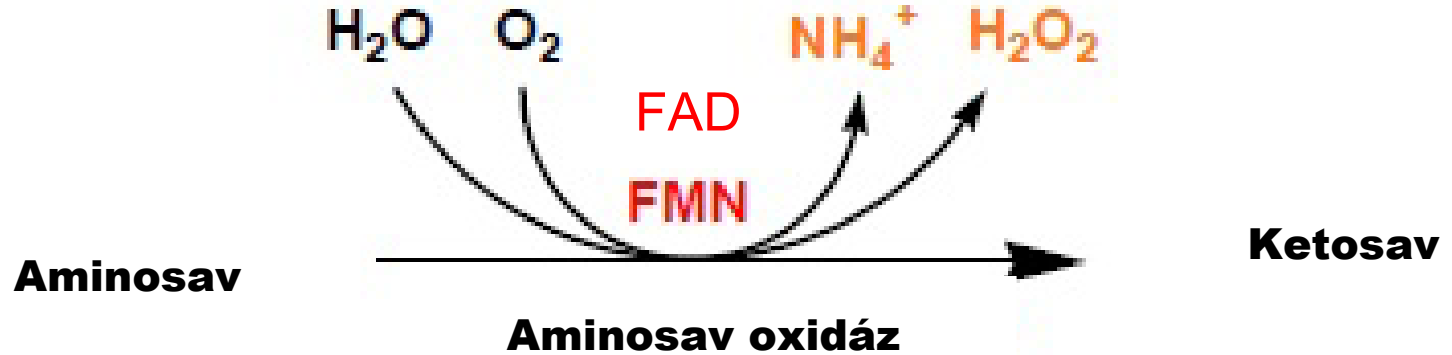
# Glutamát dehidrogenáz szabályozása (GDH/GLUD)



- Allosztérikus effektorok  
GLUD1:máj, agy, vese
- Pozitív :+ADP,
- leucin
- Negatív:
- GTP,
- GLUD2: retina, here, agy
- Pozitív :+ADP,
- leucin



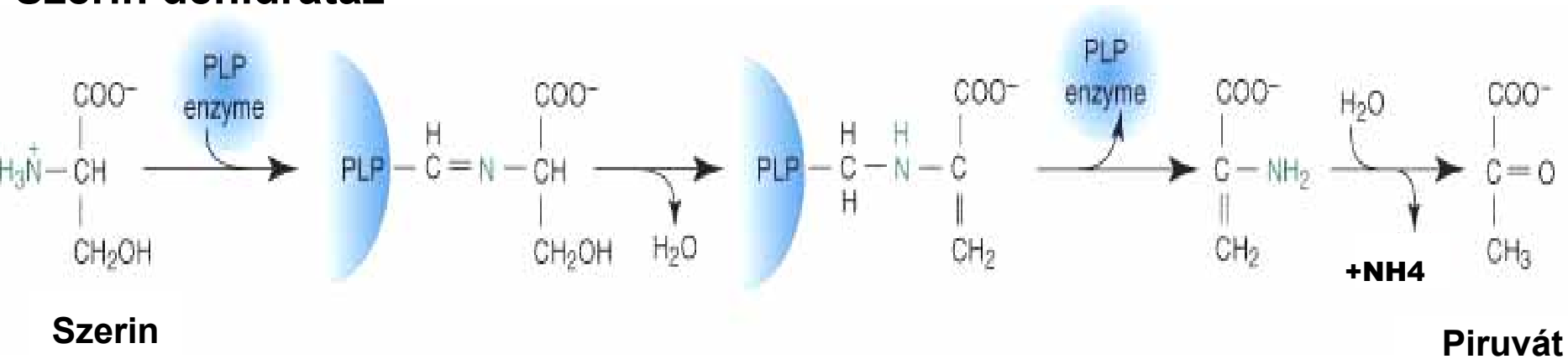
# Aminosav oxidázok



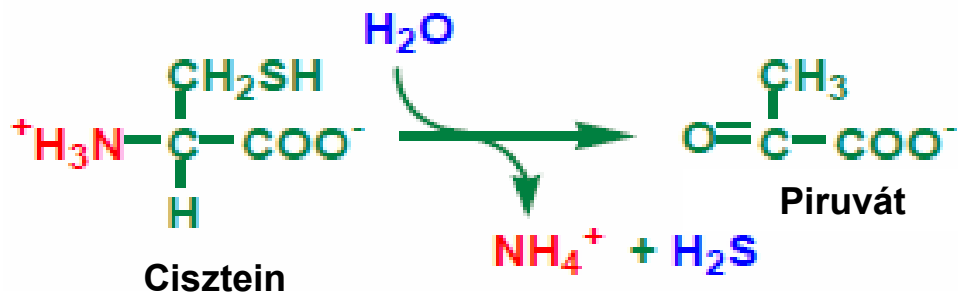
# Egyéb aminosavak deaminációja

**Nem oxidatív: Szerin és treonin dehidratáz,  
cisztein deszulfhidratáz, hisztidináz**

## Szerin dehidratáz



## Cisztein deszulfhidratáz



# Az ammónia keletkezése, szállítása

## Ammónia eredete a különböző szövetekben:

### 1. aminosavak lebontása

transzdeamináció (glutamát dehidrogenáz)

kisebb útvonalak (szerin, treonin dehidratáz, glicin bontó enzim ( $\text{NH}_4^+$ ))

cisztein deszulfhidratáz, hisztidin, metionin lebontás)

### 2. egyéb összetevők deaminációja

nukleotid oldalláncok ( $\text{AMP} \rightarrow \text{IMP}$ )

neurotransmitterek lebontása ( $\text{NH}_4^+$ )

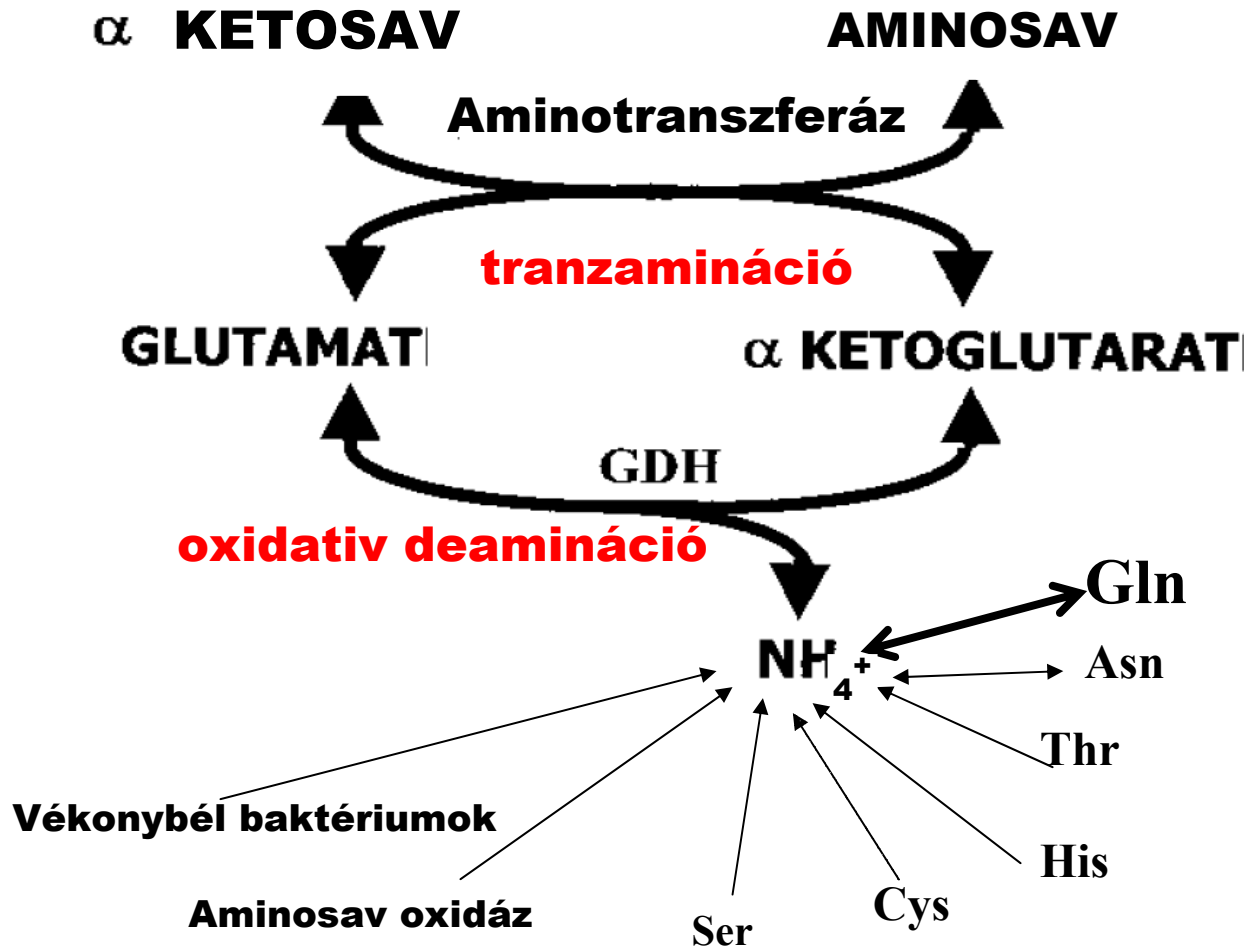
### 3. bélbaktériumok ammónia termelése – vena portae, ammónia közvetlen szállítása ( $\text{NH}_3$ )

**Szállítás:** glutamin és alanin

Glutamin: nem-mérgező szállító 0,5-0,8 mM az arteriális plazmában,  
20-25% keringő szabad aminosavaknak

Az ammónia koncentráció a vérben nagyon alacsony (25-50  $\mu\text{mol/L}$ ),  
az agyra toxikus.

# A nitrogén sorsa



# AMMÓNIA

- **Ammónia keletkezése és eltávolítása normál mennyisége a keringésben: 30-60  $\mu\text{M}$**
- **100  $\mu\text{M}$ -nál nagyobb koncentrációban: hiperammonémiás kóma**
- **Miért mérgező az ammónia?**
- **Átjut a vér-agy gáton, glutamát dehidrogenáz reakcióban csökkenti az  $\alpha$ -ketoglutarát mennyiségét és így a citrátkör kapacitását.**
- **Ammónia bejut az asztrociták mitokondriumába és ott szabad gyökök termelését indukálja, melyek a mitokondriumot károsítják.**
- **Glutamát exitotoxikus hatású AS**

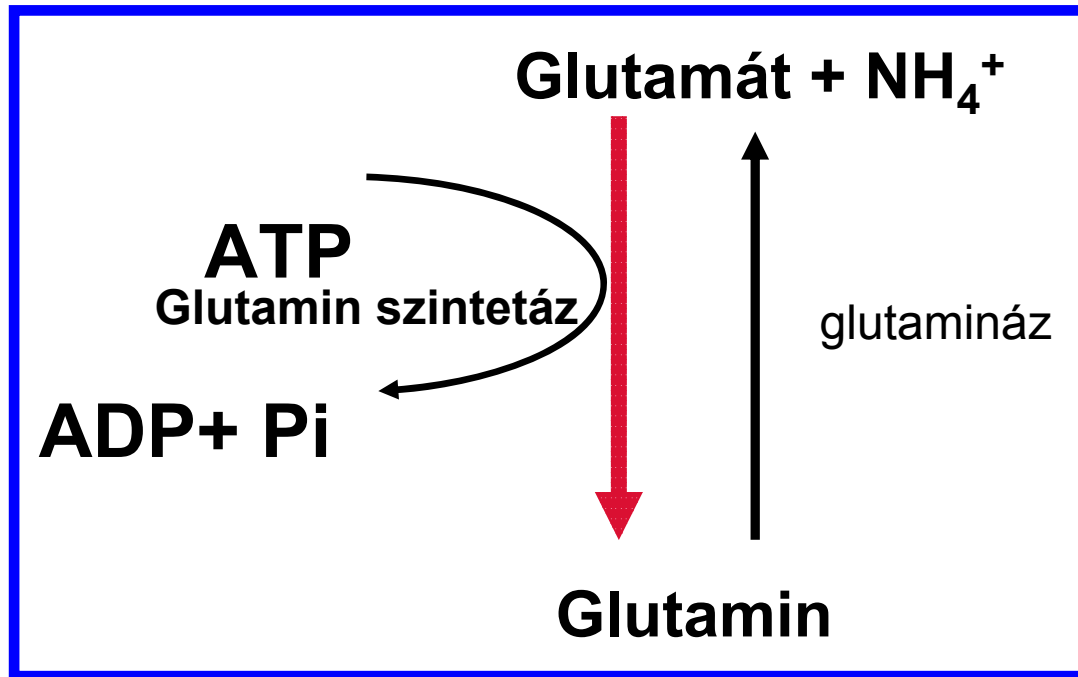
**Az ammónia toxikus,  
ha a koncentrációja a vérben > 50  $\mu\text{mol/L}$  súlyos tüneteket okoz.**

## **Az ammónia eliminációja**

- **Glutamát dehidrogenáz ( glutamát szintézis irányába )**
- **Glutamin szintézis**
- **Urea szintézis (86%)**
- **Közvetve :**
- **Aszparagin szintézis glutaminból**
- **Vese aminosav és ammónia kiválasztás**
- **Egyéb N tartalmú vegyületek kiválasztása: kreatinin, húgysav, aminosavak**

# Az ammónia eliminációja

## Glutamin szintetáz



**Ammónia szállítás:** glutamin, alanin

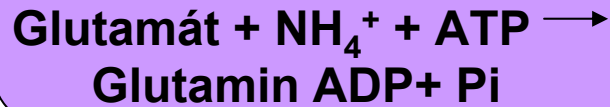
Glutamin: nem mérgező

az arteriás plazma koncentráció: 0,5-0,8 mM

20-25% keringő szabad aminosavaknak

**izom**

Glutamin szintetáz



**tüdő/adipocita**

Glutamin szintetáz



**Plazma glutamin**

**bélhámsejtek**

prolin, ornitin, citrullin,  
alanin

**NH<sub>3</sub>**

**máj**



**vese**

Savbázis egyensúly

**NH<sub>3</sub>**

vizelet

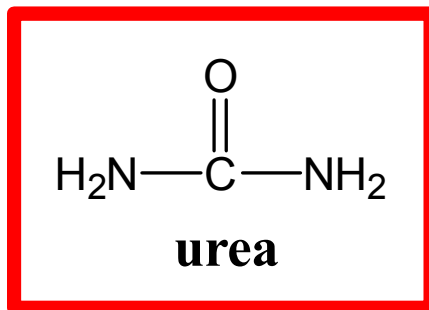


glutamináz



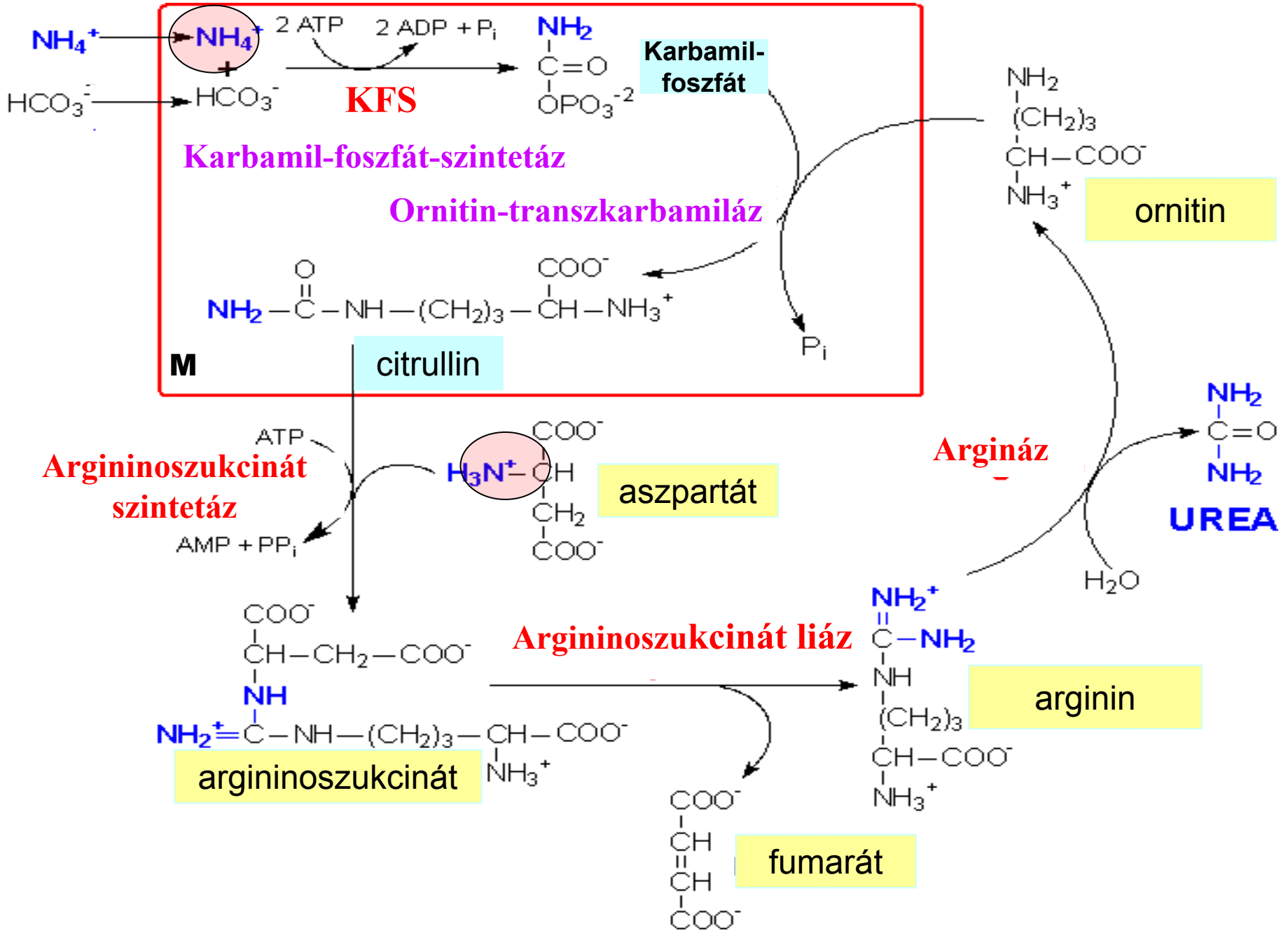


# Urea szintézis (ornitin ciklus)



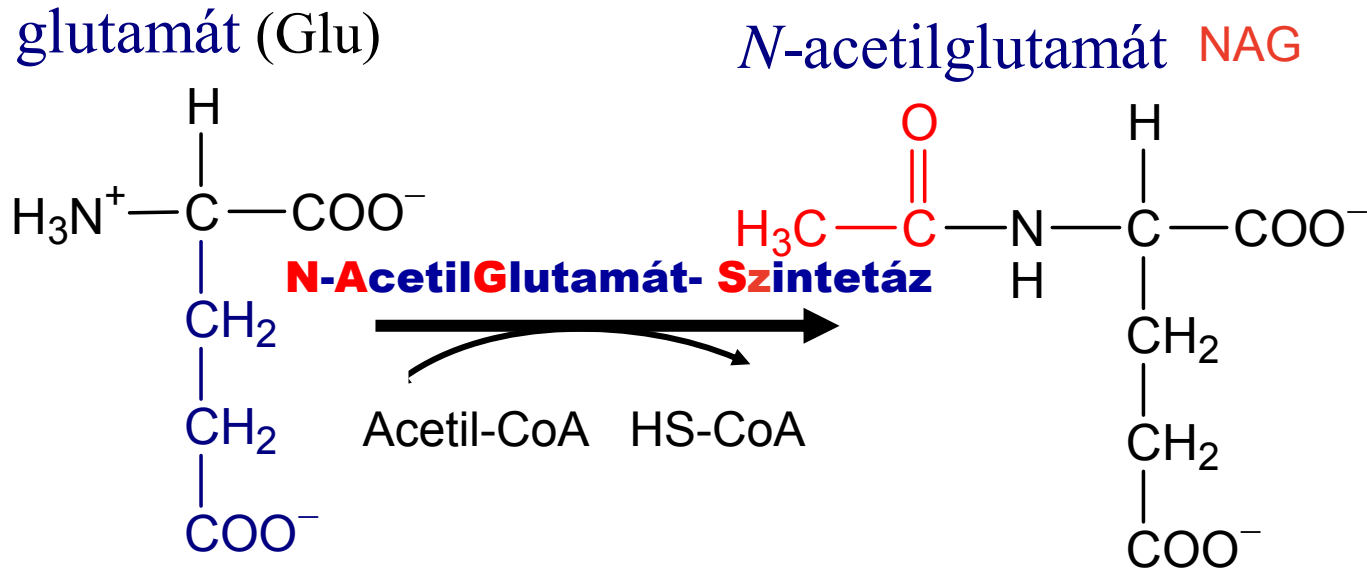
- Az urea szintézis biokémiai folyamatok összessége, amelyben a nitrogén eliminációja valósul meg, közben az ornitin reszintetizálódik.
- Az urea képződése szabad ammónia beépülésével jár.
- Ammónia eredete: hepatikus, extrahepatikus.
- Az urea szintézis teljes enzim rendszere **csak a májban** működik.
- Az ureát a vese választja ki, a vizelettel ürül.

# Urea szintézis a periportális hepatocitákban





# Az urea szintézis szabályozása

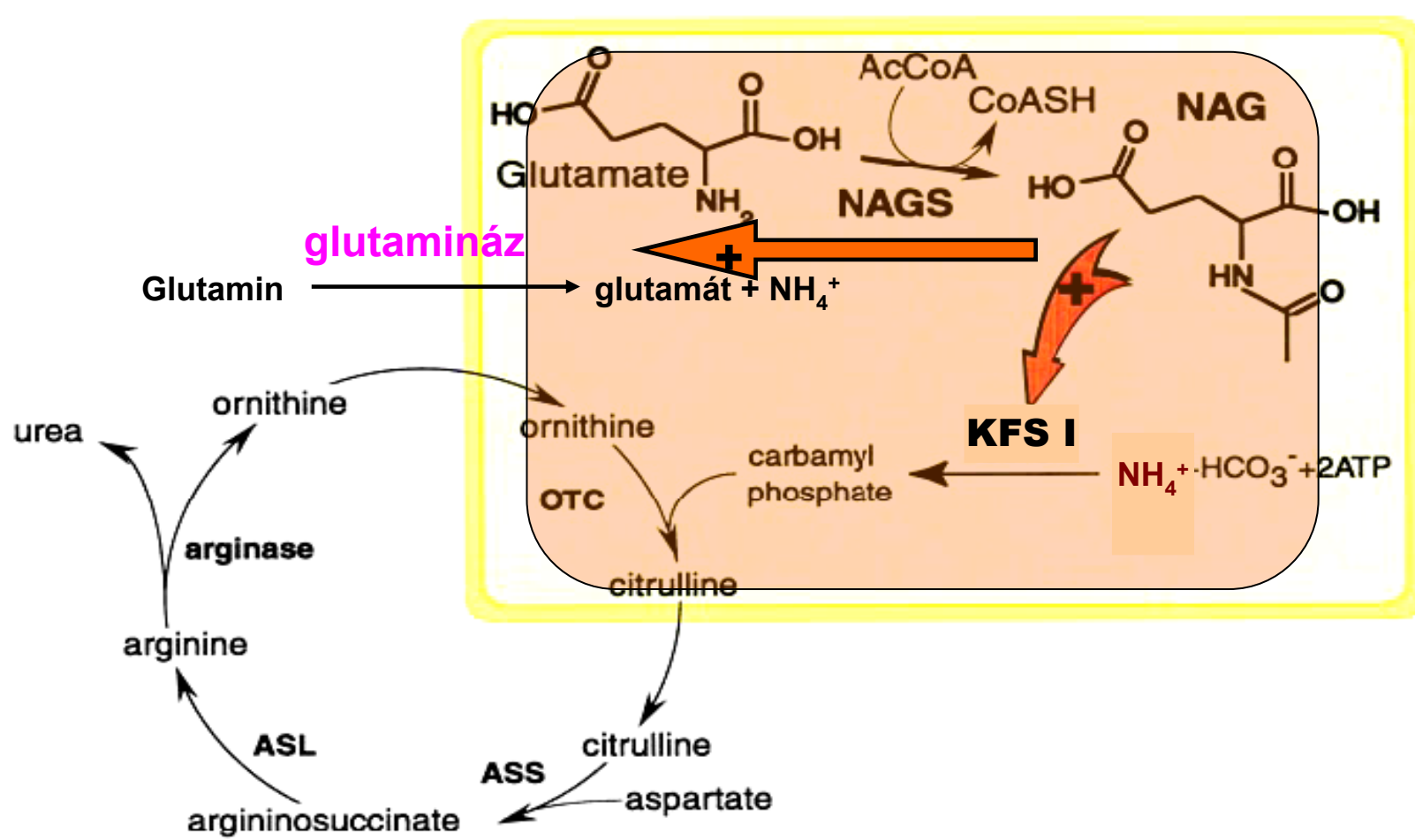


**N-acetylglutamát** a Karbamil- Foszfát- Szintetáz allosztérikus aktivátora.

Szintézise a mitokondrális, ha a glutamát, az acetyl-CoA és az arginin szint magas.

Karbamil-foszfát- szintetáz II, citoplazma, pirimidin szintézis

# N acetilglutamát (NAG) alloszterikus regulatora a karbomailfoszfát-szintáz I (KFSI) és a glutamináz enzimeknek



# Urea szintézis energia mérlege

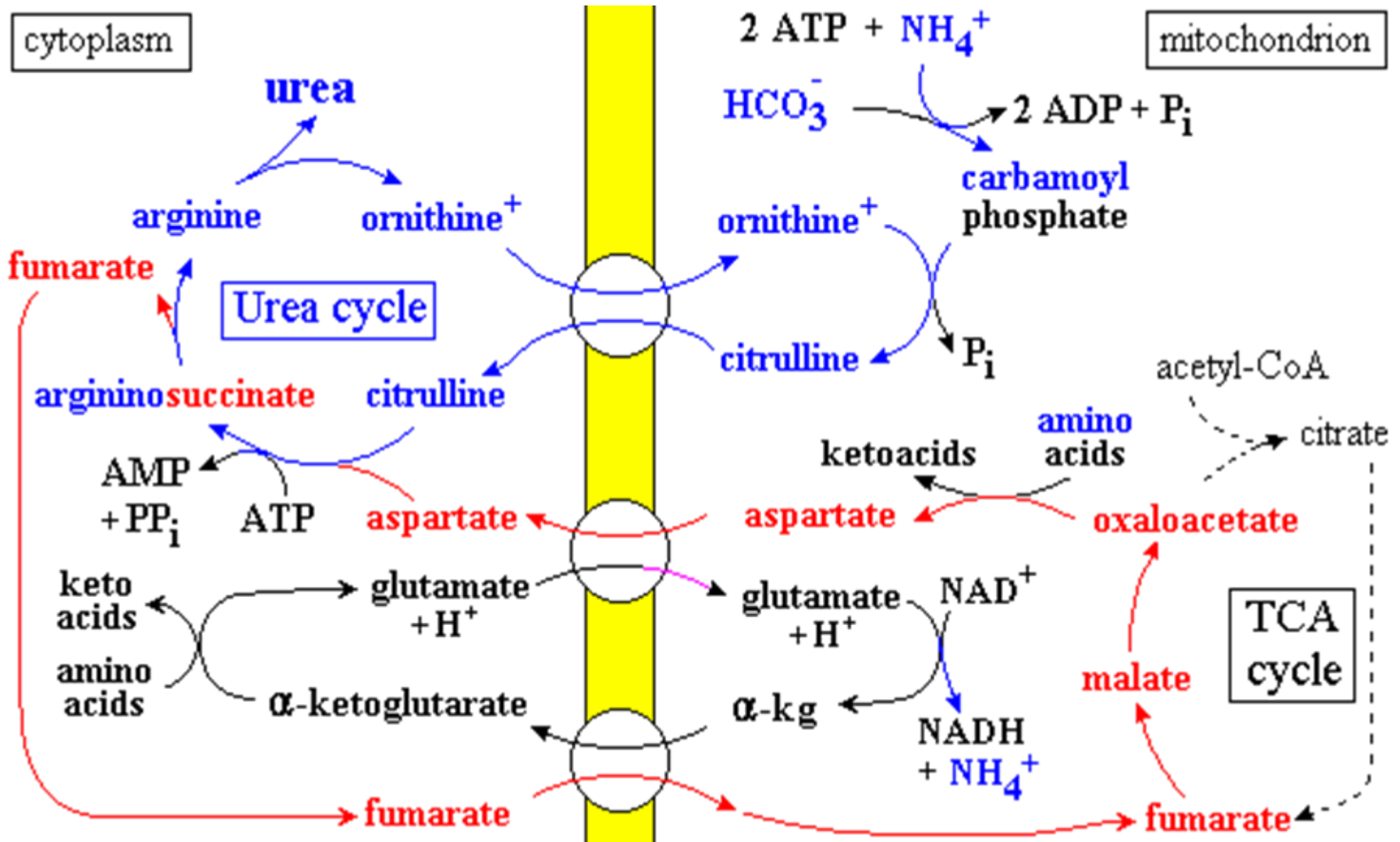
$\text{NH}_4^+ + \text{HCO}_3^- + 3\text{ATP} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{Asp}$

$\text{Urea} + 2\text{ADP} + 2\text{P}_i + \text{AMP} + \text{PP}_i + \text{fumarát}$

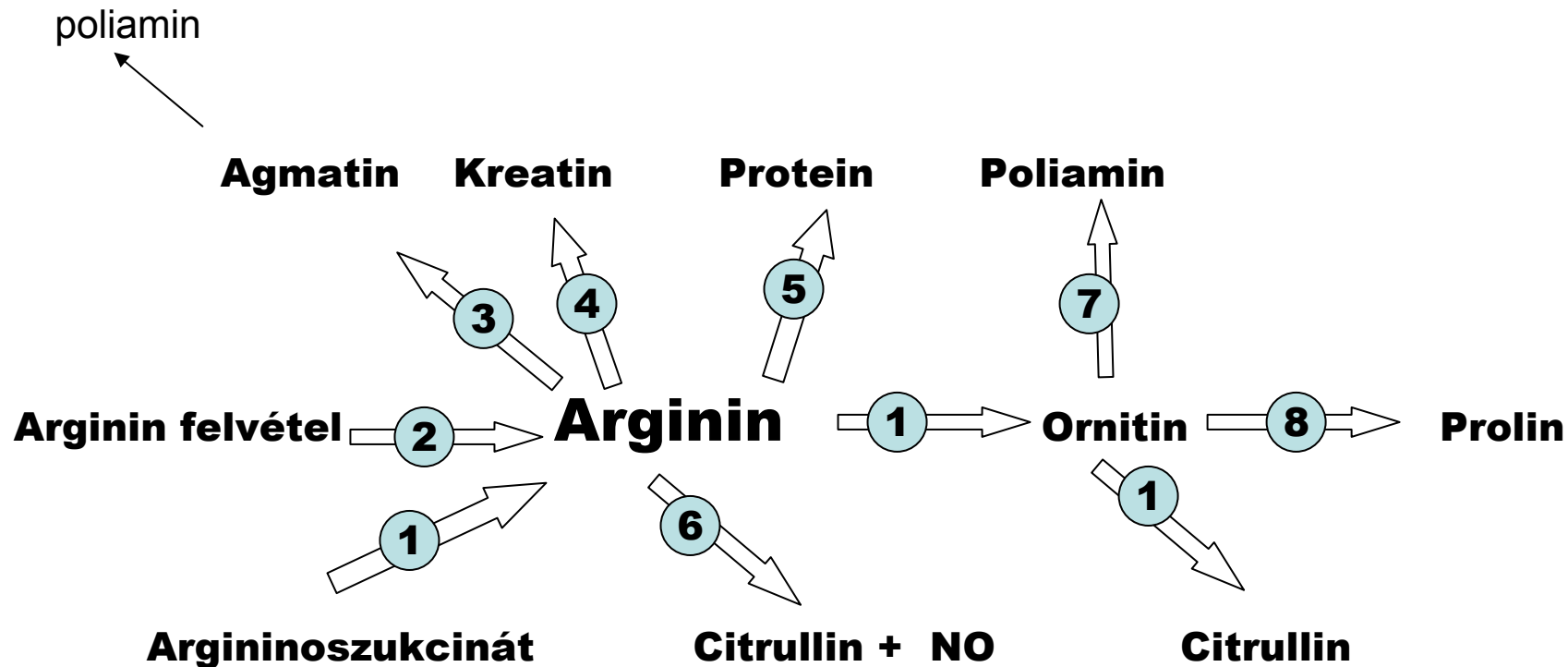


Az energia mérleget javítja, a fumarát citrátkörbe lépése, a glutamát dehidrogenáz működése (NADH)

# Az urea ciklus és a citrát ciklus kapcsolata



# Arginin

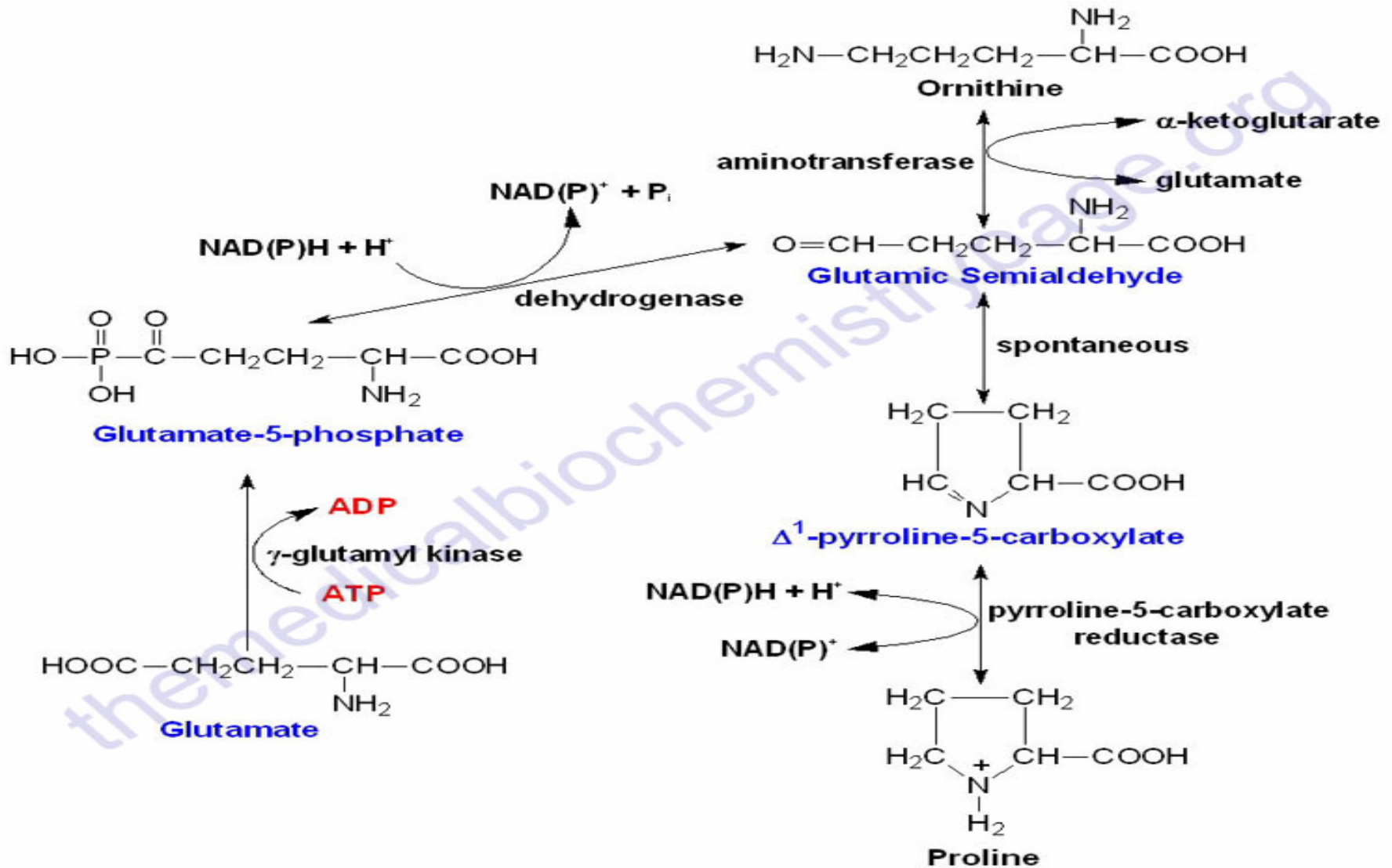


1. **Ornitinciklus**
2. Arginin felvétel
3. dekarboxiláció
4. Kreatin szintézis
5. Fehérje szintézis

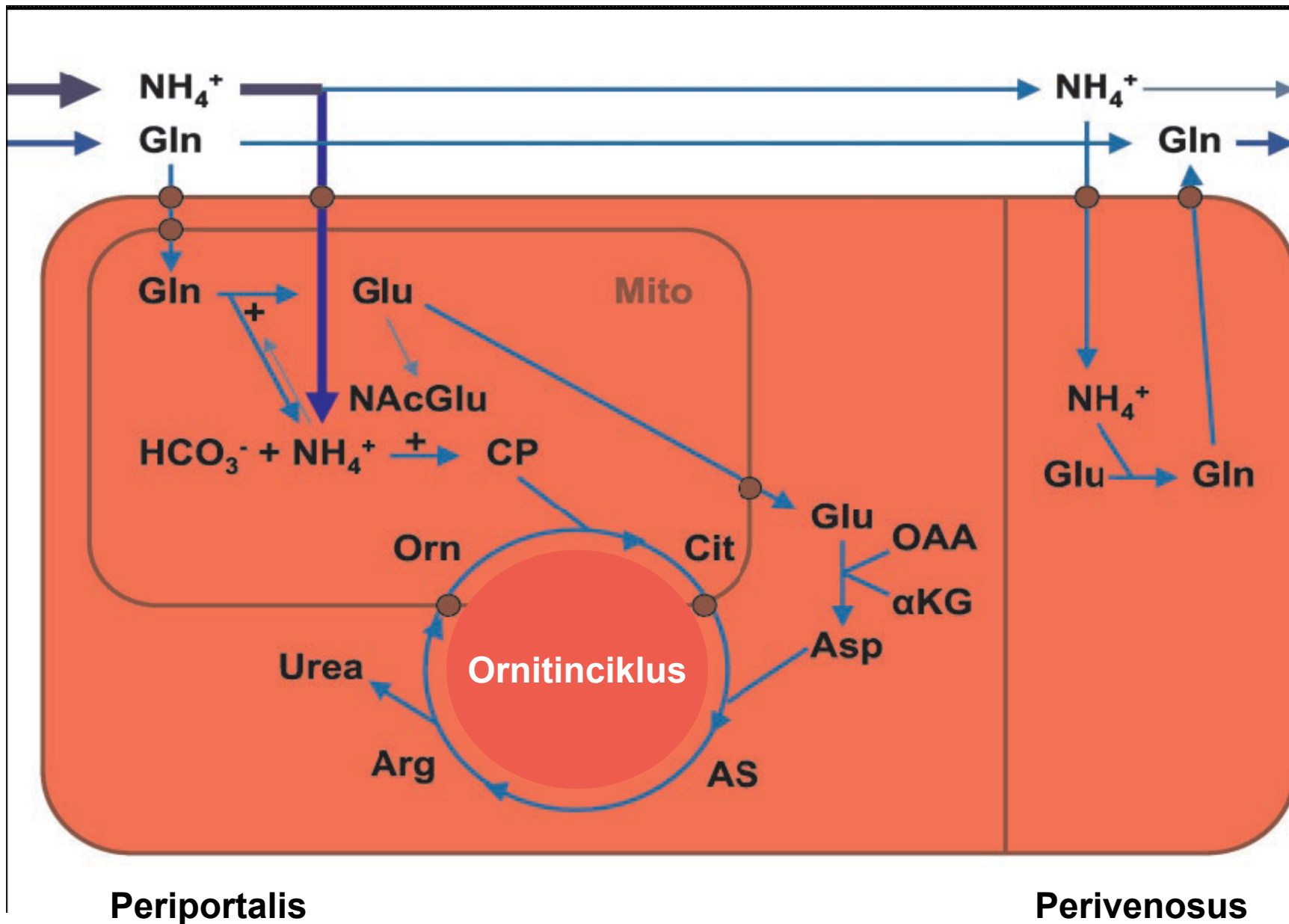
6. NO szintáz: NO +citrullin
7. Poliamin szintézis
8. Prolin

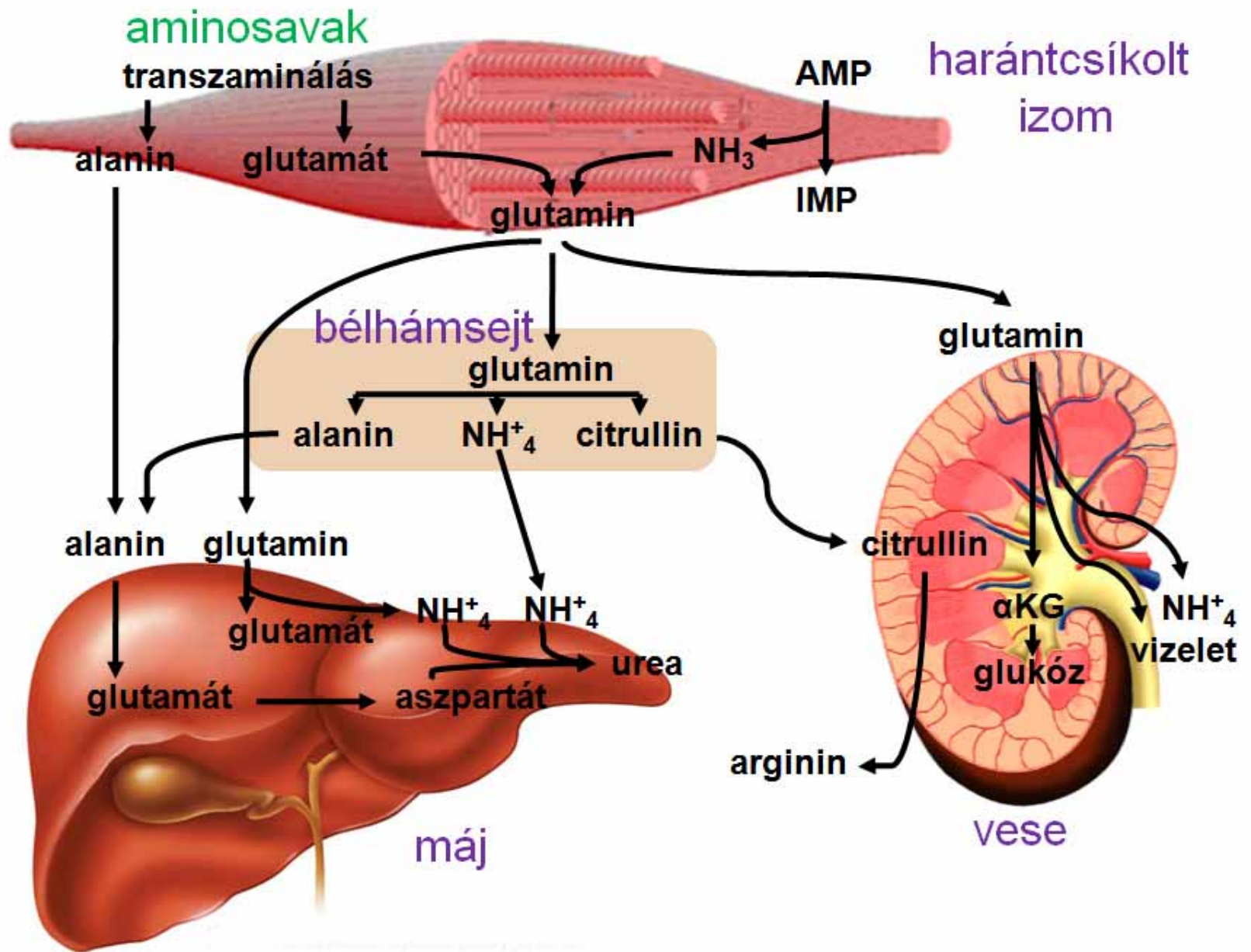


# Ornitin szintézis

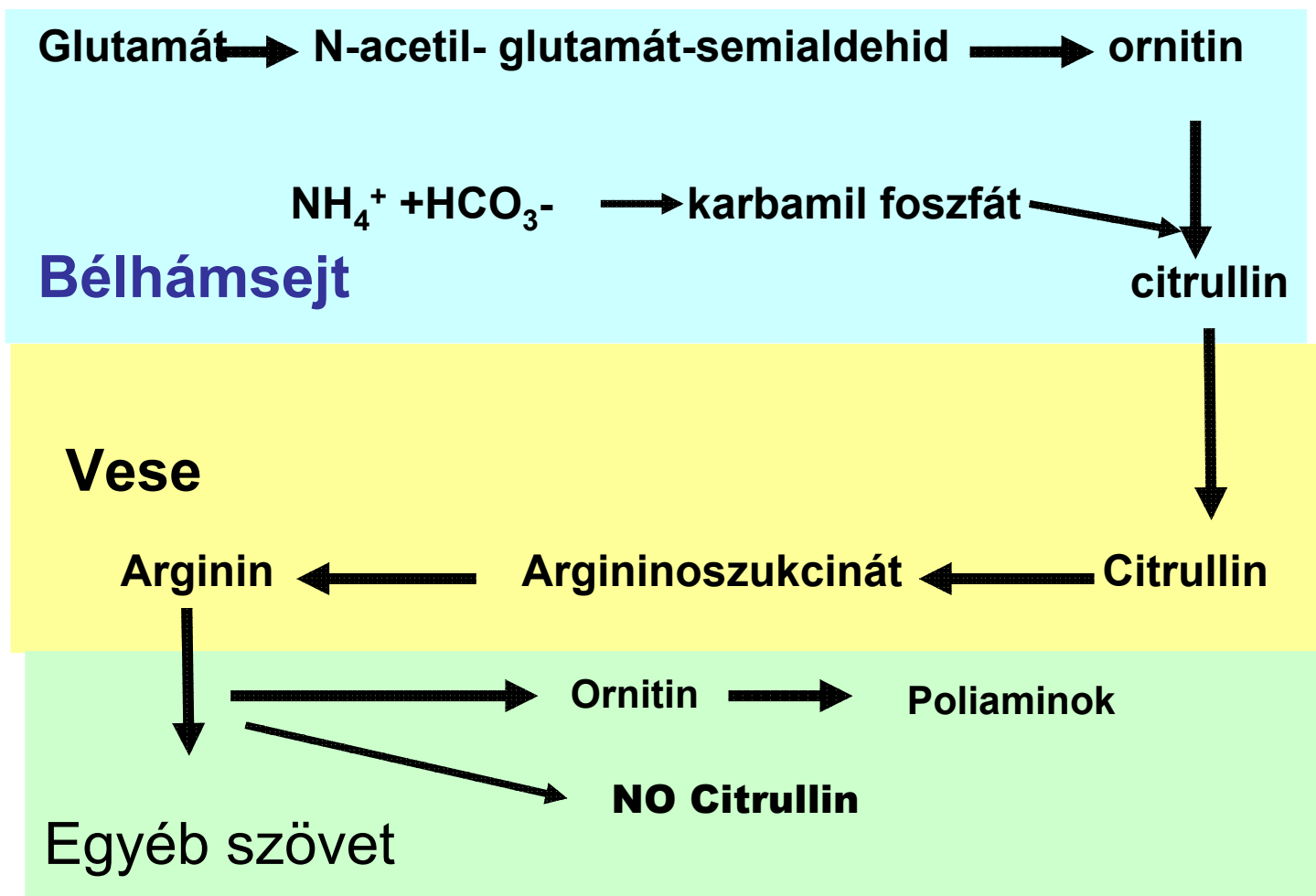


# Metabolizmus a májban

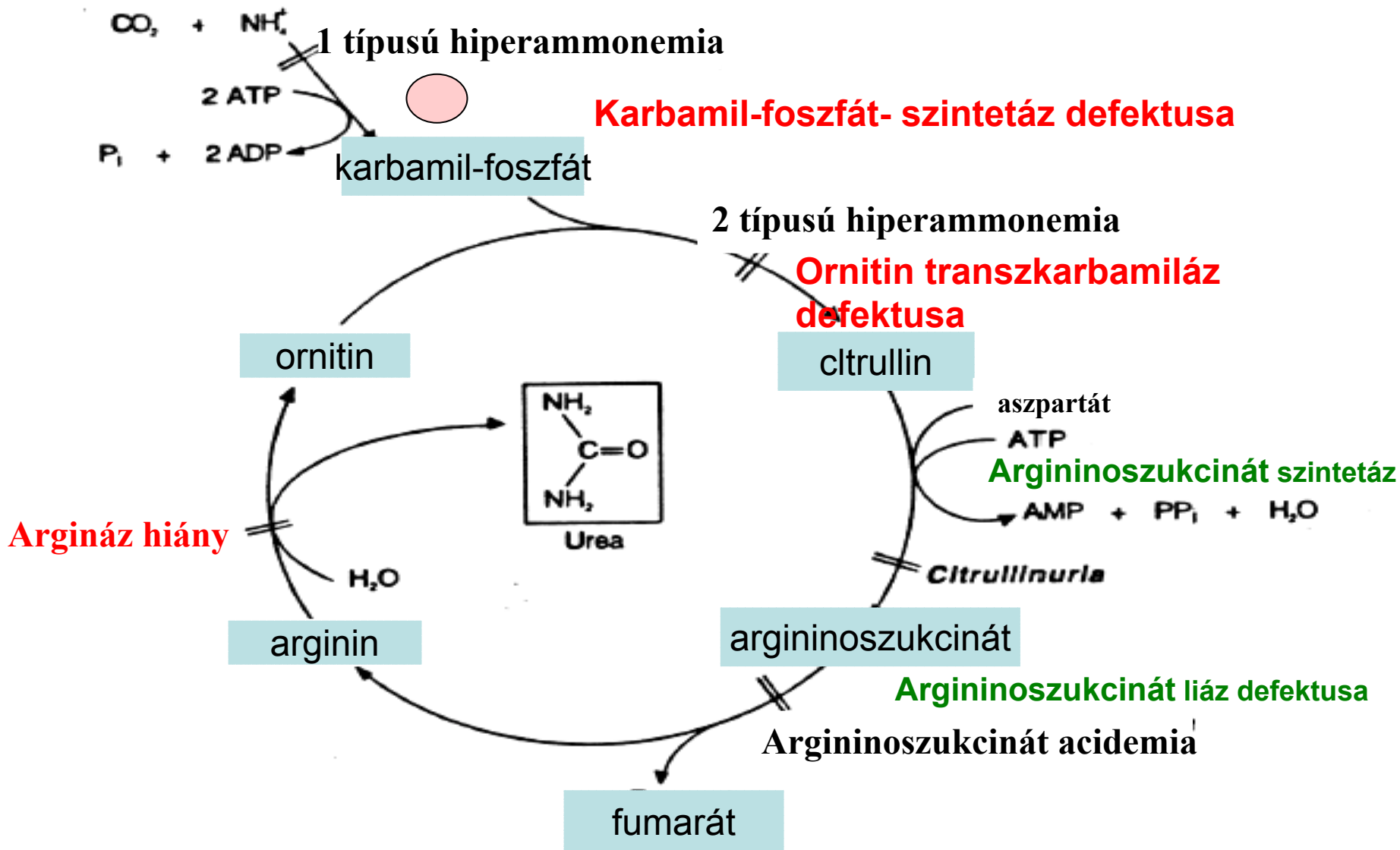




# Szövetek közötti kapcsolat



# Hiperammonémia



Tünetek : hányás, görcsök, letargia , mentális retardáció

# Hiperammonémia

- Az urea ciklus enzim defektusai

◆ N acetylglutamát szintetáz ↓ → [ N acetylglutamát ] ↓ [karbamil-P] ↓

◆ karbamilfoszfát-szintetáz ↓ → [karbamil-P] ↓

◆ ornitin transzkarbamiláz ↓ → [karbamil-P] mit ↑ → [karbamil-P]citosol  
↑ → pirimidin szintézis ↑

◆ arginoszuccinát szintetáz ↓ → [citrullin] ↑

• metilmalonil-CoA mutáz ↓, B12 ↓ → [metilmalonil-CoA] ↑ → glutamát-  
transzacetiláz ↓ → **NAG** ↓ → **karbamil-P-szintetáz** ↓

• citromsav ciklus ↓ ( piruvát karboxiláz ↓ ) → [Asp] ↓ → [Glu] ↓ →  
ureaciklus ↓

• máj cirrózis: a colonban képződő NH<sub>3</sub> a szisztemás keringésbe kerül

# Hiperammonémia következményei

- metabolikus alkalózis:  $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$
- agy: **asztrociták**:  $[\text{Gln}] \uparrow$  ozmótikus duzzadás  $\rightarrow$  kapilláris kompresszió  $\rightarrow$  intracranial ödema  
**neuronok**:  $[\text{Glu}] \downarrow$   $[\alpha\text{KG}] \downarrow$  citromsav ciklus  $\downarrow$   $[\text{ATP}] \downarrow$

## A hyperammonémia terápiája

- arginin: stimulálja a N acetylglutamát-szintetázt
- alacsony-protein diéta, elágazó ketosavak:  $\text{NH}_3$  kötés
- konjugáció: benzoat (+ Gly  $\rightarrow$  hippurat vizelet),  
fenilacetát (+ Gln  $\rightarrow$  phenilacetil-Gln vizelet)