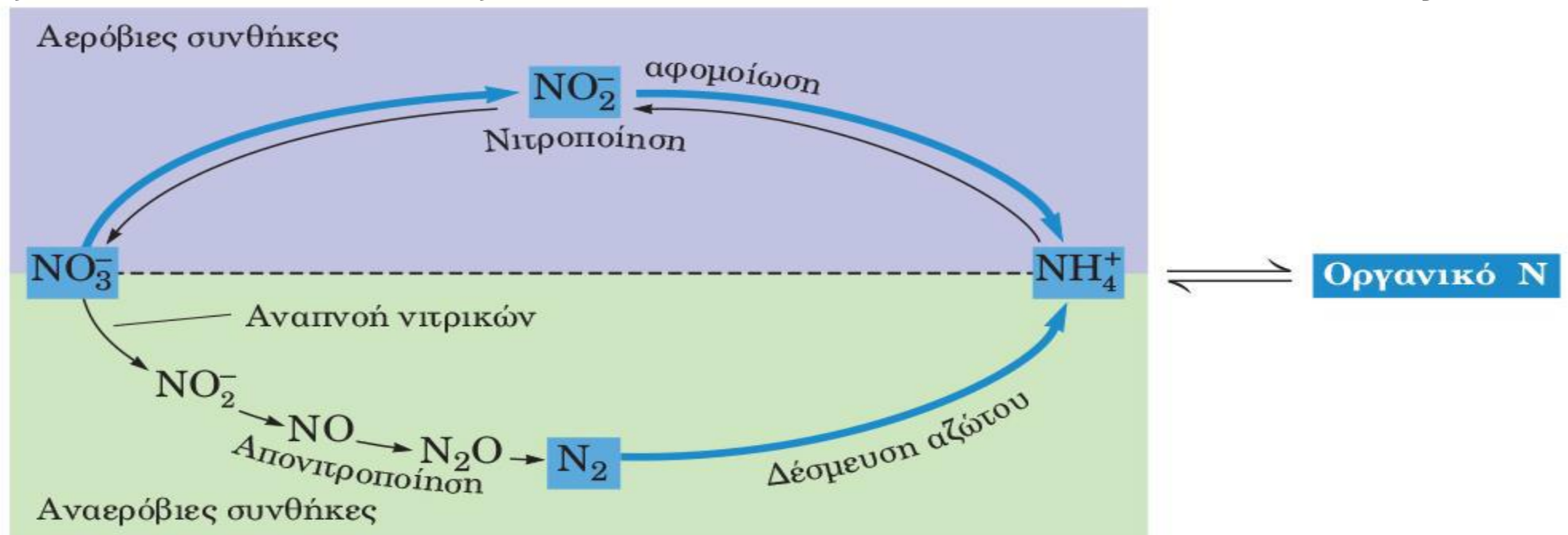


Μεταβολισμός αμινοξέων, πρωτεϊνών και ο κύκλος του αζώτου

Μάκης Ζωιδάκης
izoidakis@biol.uoa.gr

Ο Κύκλος του Αζώτου

Το άζωτο ανακυκλώνεται μεταξύ των οργανισμών και του αβιότικού περιβάλλοντος.



Η αναγωγή των νιτρικών ιόντων (NO_3^-) σε ιόντα αμμωνίου σε δύο στάδια αποτελεί την **αφομοίωση των νιτρικών** και πραγματοποιείται στα φυτά, σε διάφορους μύκητες και συγκεκριμένα βακτήρια.

Ο σχηματισμός ιόντων αμμωνίου (NH_4^+) από το αέριο άζωτο N_2 αποτελεί τη **δέσμευση του αζώτου** και είναι αποκλειστική διαδικασία ορισμένων προκαρυωτικών οργανισμών.

Τα ζώα είναι απόλυτα εξαρτημένα από τα φυτά και τους μικροοργανισμούς, επειδή δεν είναι σε θέση να δεσμεύσουν ούτε να αφομοιώσουν άζωτο για την κάλυψη των αναγκών τους για τη σύνθεση των αζωτούχων οργανικών ενώσεων.

Τα ζώα απομακρύνουν την περίσσεια αζώτου (συνήθως σε μορφή NH_4^+), που επιστρέφει πίσω στο περιβάλλον αφού οξειδωθεί σε νιτρικά από τα νιτροποιητικά βακτήρια (**νιτροποίηση**), ενώ το άζωτο των νιτρικών επιστρέφει στην ατμόσφαιρα ως N_2 λόγω της μεταβολικής δράσης των απονιτροποιητικών βακτηρίων (**απονιτροποίηση**).

Η αφομοίωση των νιτρικών αποτελεί τον βασικό τρόπο με τον οποίο τα πράσινα φυτά, τα φύκη και πολλοί μικροοργανισμοί τροφοδοτούνται με άζωτο.

Πραγματοποιείται σε δύο βήματα:

Αναγωγή του νιτρικού σε νιτρώδες με μεταφορά δυο ηλεκτρονίων που καταλύεται από την αναγωγή του νιτρικού,



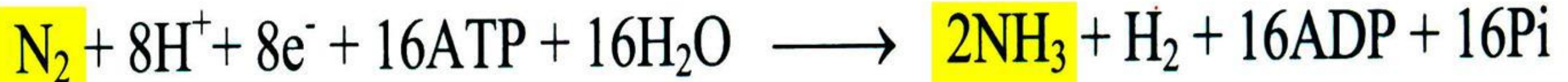
ακολουθούμενη από την αναγωγή του νιτρώδους σε αμμώνιο με μεταφορά έξι ηλεκτρονίων, αντίδραση που καταλύεται από την αναγωγή του νιτρώδους



Δέσμευση αέριου αζώτου (Δυσκολάκι)

Οι ανώτεροι οργανισμοί δεν έχουν τη δυνατότητα να δεσμεύουν άζωτο.

Η μετατροπή του ατμοσφαιρικού αζώτου σε αμμωνία διεκπεραιώνεται από μερικά συμβιωτικά βακτήρια (*Rhizodium*) τα οποία εισβάλουν στις ρίζες των ψυχανθών φυτών σχηματίζοντας ριζικά φυμάτια στα οποία δεσμεύουν το άζωτο, τροφοδοτώντας τόσο τα βακτήρια όσο και τα φυτά.

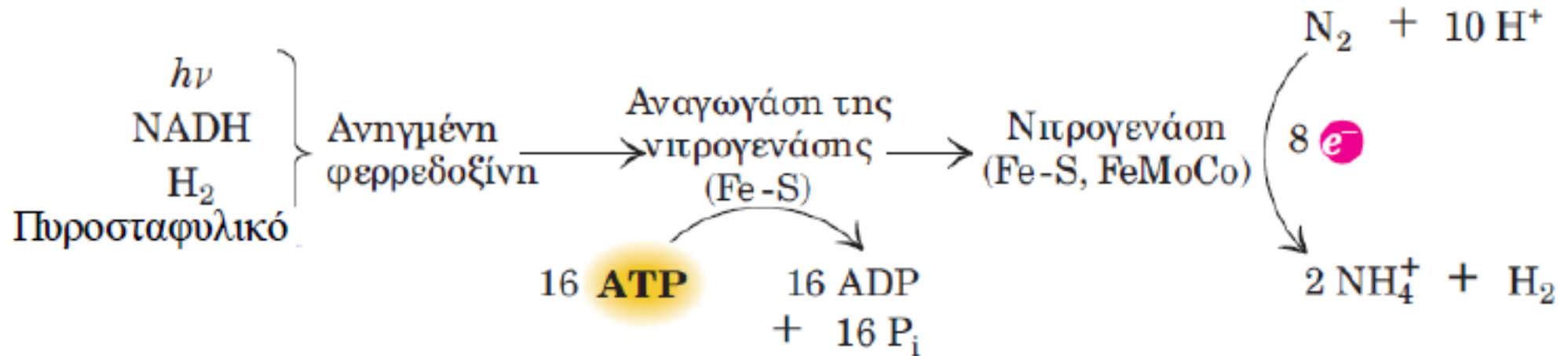


Παρότι υπάρχει ποικιλομορφία των βακτηρίων που δεσμεύουν άζωτο, τα συστήματα δέσμευσης του N_2 είναι περίπου ταυτόσημα και θα πρέπει να συντρέχουν τέσσερις βασικές προϋποθέσεις:

- (1) **το ένζυμο νιτρογενάση,**
- (2) ένα ισχυρό αναγωγικό μέσο, όπως η ανηγμένη φερρεδοξίνη,
- (3) ATP
- (4) συνθήκες απουσίας O_2



Αντίδραση της νιτρογενάσης

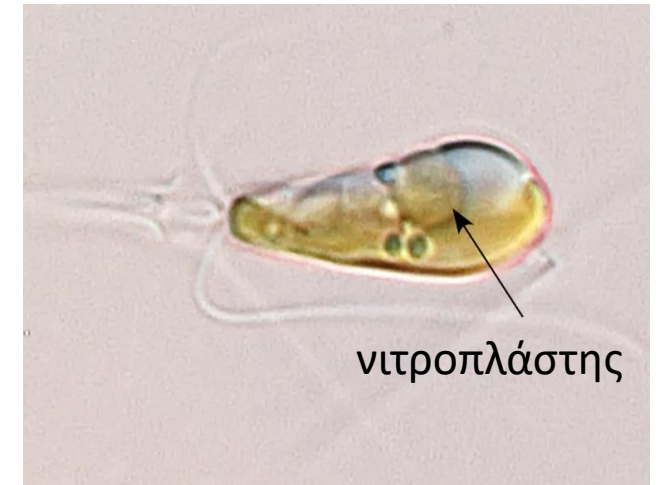
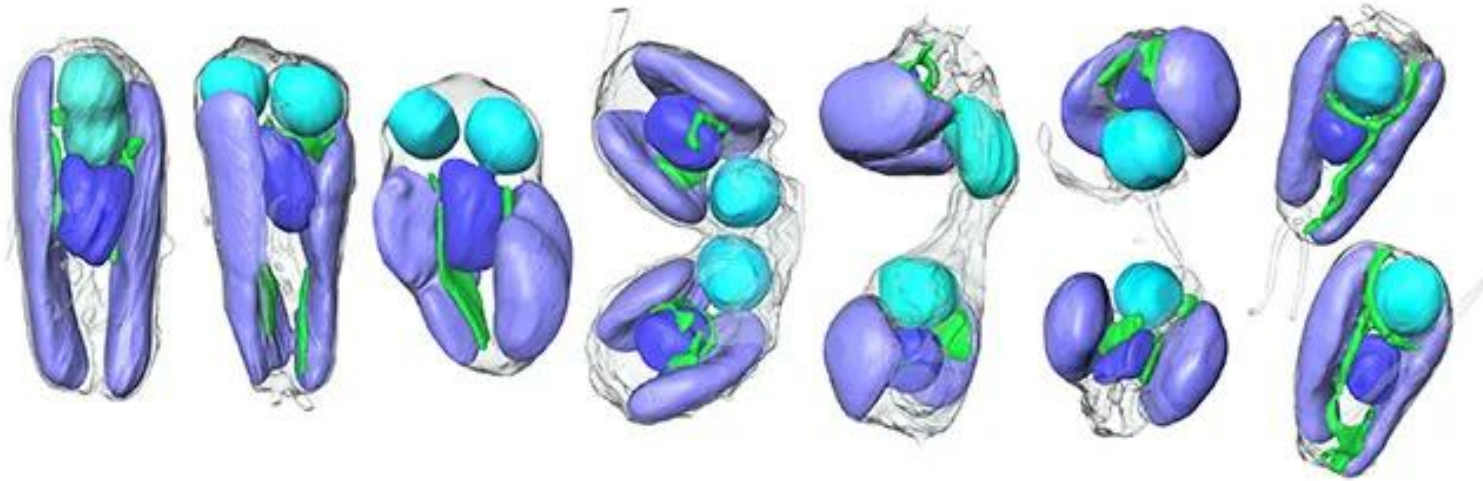


Ανάλογα με το βακτήριο, τα ηλεκτρόνια για την αναγωγή του N_2 μπορεί να προέρχονται από το φως, το NADH , το αέριο υδρογόνο ή το πυροσταφυλικό. Ο πρωταρχικός δότης ηλεκτρονίων για το σύστημα της νιτρογενάσης είναι η ανηγμένη φερρεδοξίνη.

ΕΚΠΛΗΞΗ Ο ΝΙΤΡΟΠΛΑΣΤΗΣ

Τον Απρίλιο του 2024 αποδείχθηκε ότι φύκη του γένους *Braarudosphaera* διαθέτουν ένα νέο οργανίδιο, τον νιτροπλάστη, όπου το άζωτο μετατρέπεται σε αμμωνία. Αυτή η ανακάλυψη ανοίγει το δρόμο για την δημιουργία φυτών με την ικανότητα απορρόφησης αζώτου.

Ο νιτροπλάστης προέκυψε από ενσωμάτωση του πρόγονου του κυανοβακτηρίου *Atelocyanobacterium thalassa* πριν από 100 εκατομμύρια χρόνια.



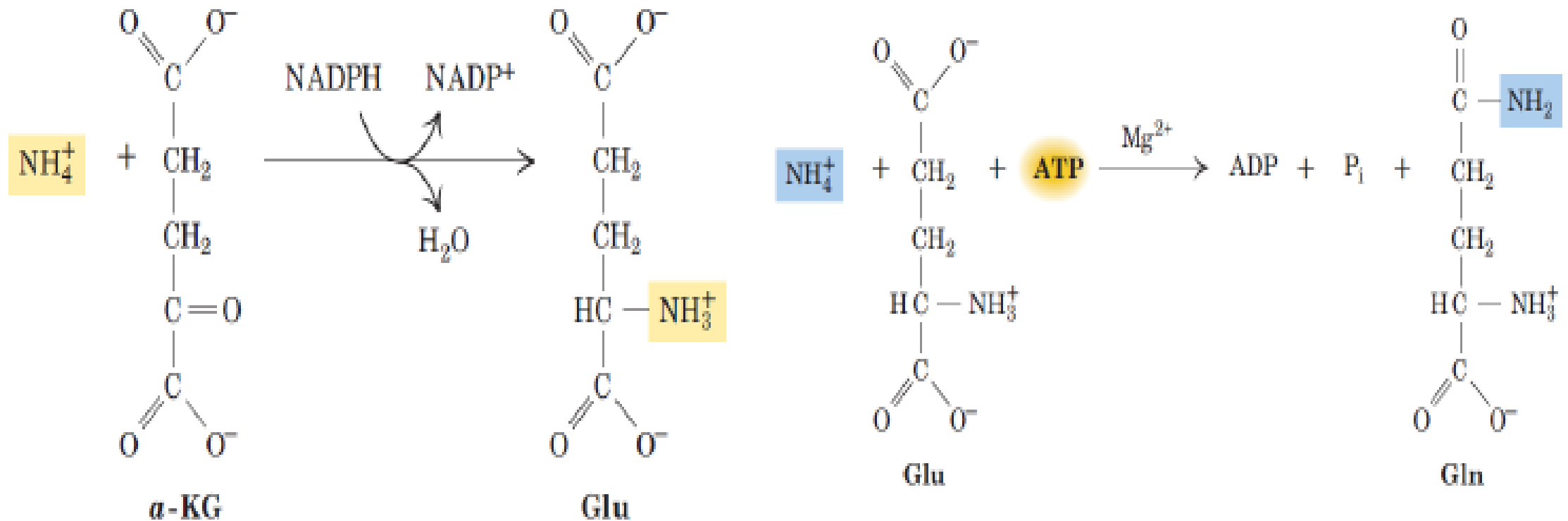
Κυτταρική διαίρεση του *Braarudosphaera*.

Γαλάζιο (νιτροπλάστης), Σκούρο μπλε (πυρήνας), Πράσινο (μιτοχόνδρια),

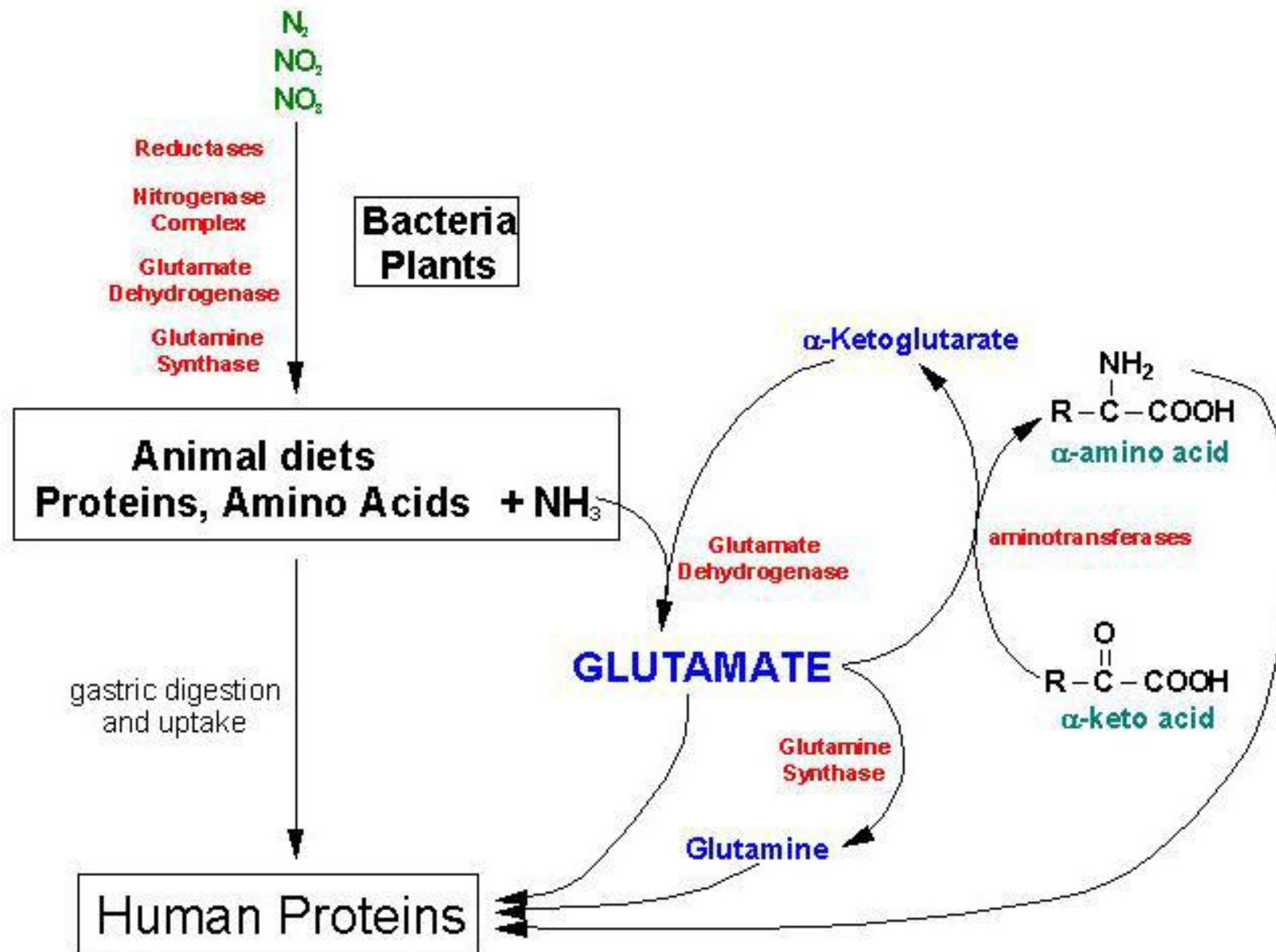
Ανοιχτό μπλε (χλωροπλάστες)

Ενσωμάτωση της αμμωνίας σε οργανικές ενώσεις

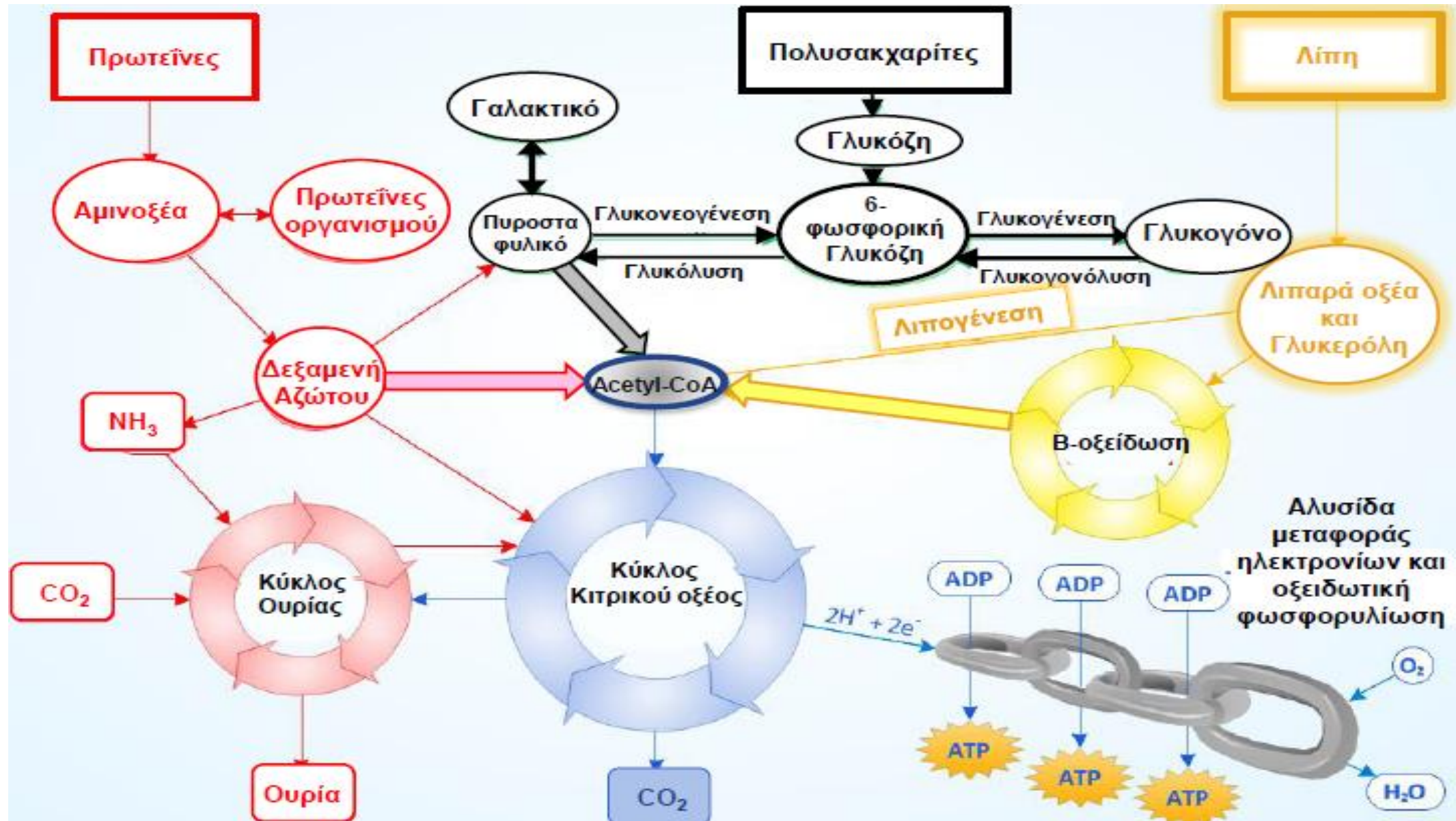
Οι αντιδράσεις που καταλύονται από τα ένζυμα *αφυδρογονάση του γλουταμικού* και *συνθετάση της γλουταμίνης* είναι υπεύθυνες για το μεγαλύτερο μέρος της αφομοίωσης του αμμωνίου σε ενώσεις άνθρακα.



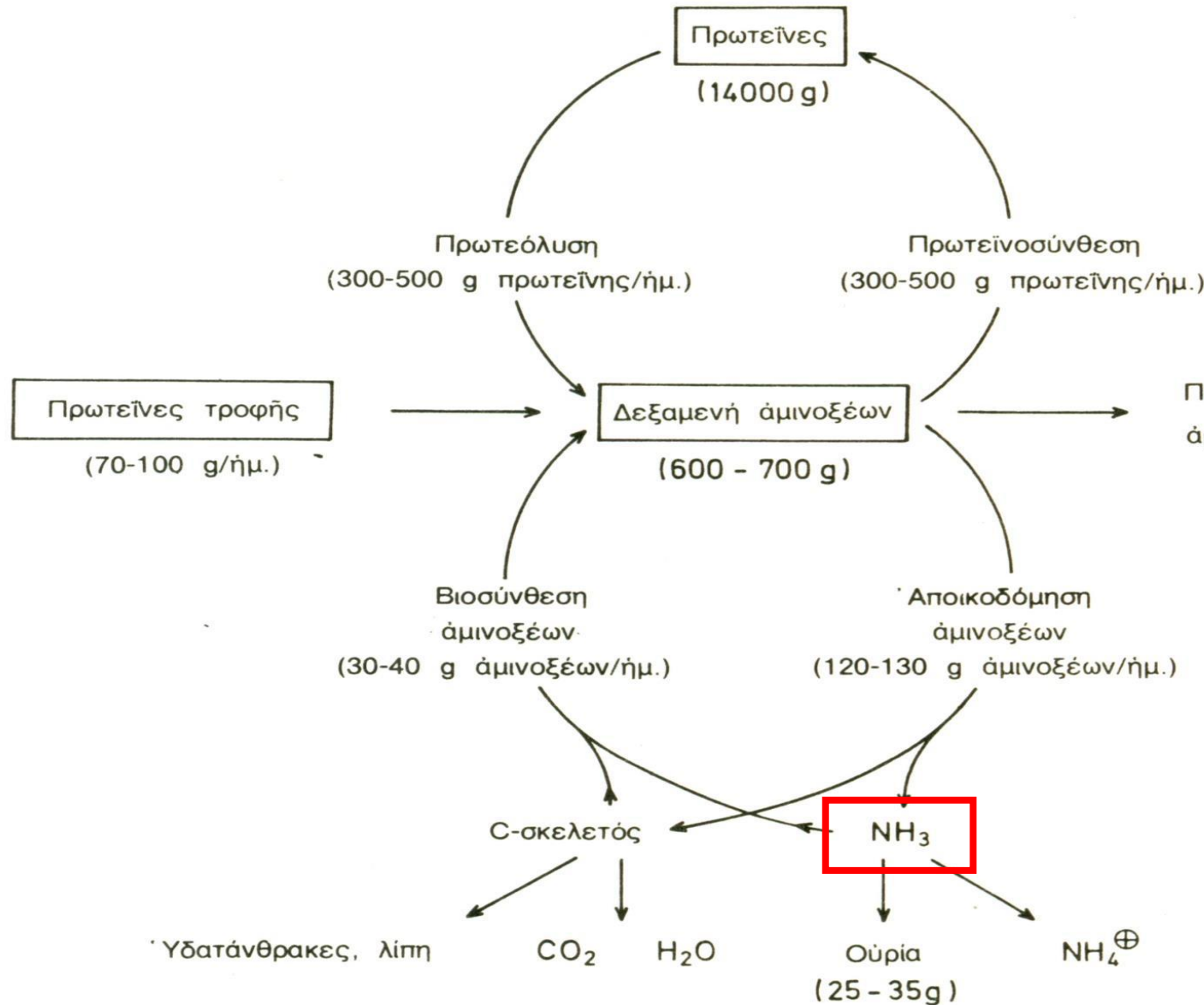
Ο Κύκλος του Αζώτου



Μεταβολισμός Πρωτεϊνών, Σακχάρων και Λιπιδίων



Μεταβολισμός Πρωτεϊνών και Αμινοξέων



Τα αμινοξέα διατίθενται κυρίως για τη σύνθεση πρωτεϊνών καθώς και για την σύνθεση σημαντικών μορίων (π.χ. βάσεις του DNA)
Καλύπτουν περίπου το 10 % των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού

Η αποικοδόμηση αμινοξέων παράγει τοξικά προϊόντα (αμμωνία και NH₄⁺) τα οποία στα θηλαστικά μετατρέπονται σε ουρία η οποία μπορεί να απεκκριθεί εύκολα από τους νεφρούς

Πέψη των Πρωτεϊνών

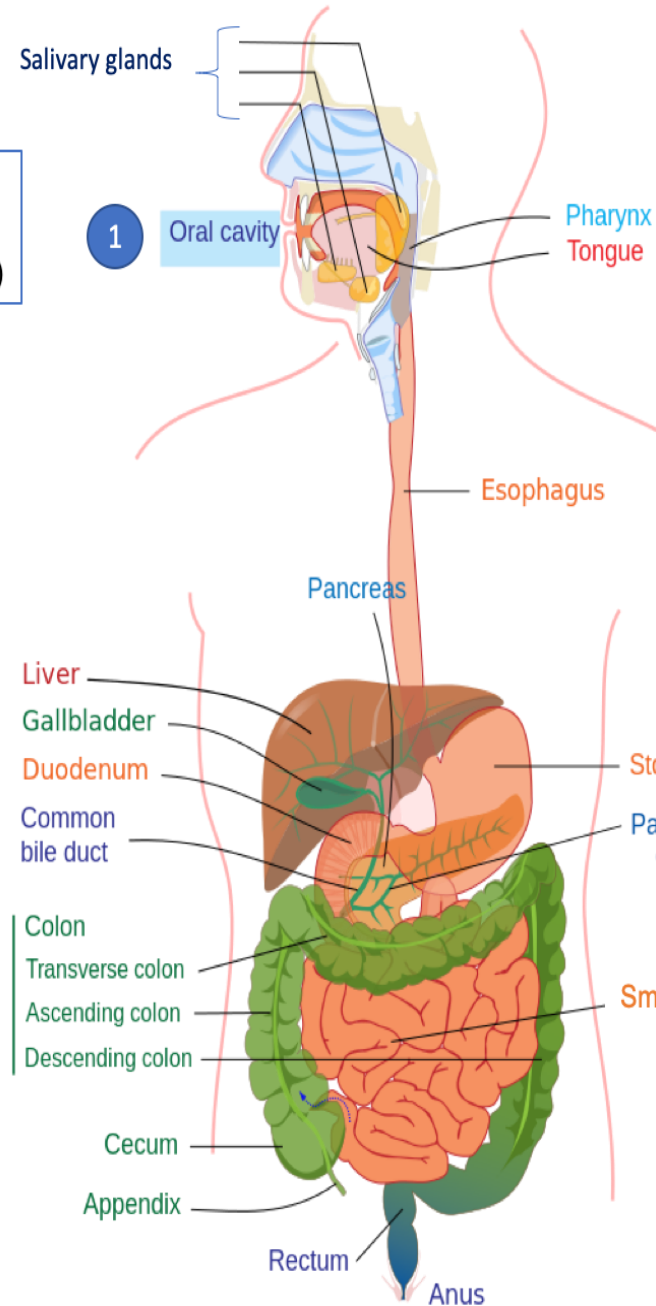
Η πέψη των πρωτεϊνών της τροφής αρχίζει στο στομάχι και συνεχίζει στο λεπτό έντρο με τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων που εκκρίνονται από το πάγκρεας.

Η πέψη ολοκληρώνεται με πρωτεάσες που εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων του λεπτού εντέρου και τα αμινοξέα που προκύπτουν απελευθερώνονται στο αίμα για να απορροφηθούν στη συνέχεια από το ήπαρ και να διοχετευθούν στους άλλους ιστούς.

Τα αμινοξέα τροποποιούνται στο ήπαρ με:
Απομάκρυνση της α-αμινικής ομάδας
Αποικοδόμηση του ανθρακικού σκελετού

1. MOUTH

- mechanical digestion (chewing)



2. STOMACH

- denaturation (HCl)
- enzymatic digestion (pepsin)

2

3

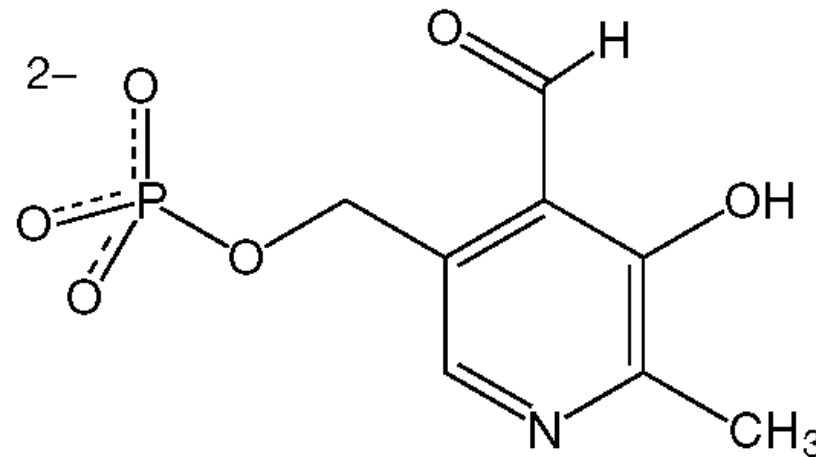
3. SMALL INTESTINE

- enzymatic digestion (chymotrypsin, trypsin, proteases)
- absorption of amino acids, di- and tripeptides

Μετατροπές Αμινοξέων

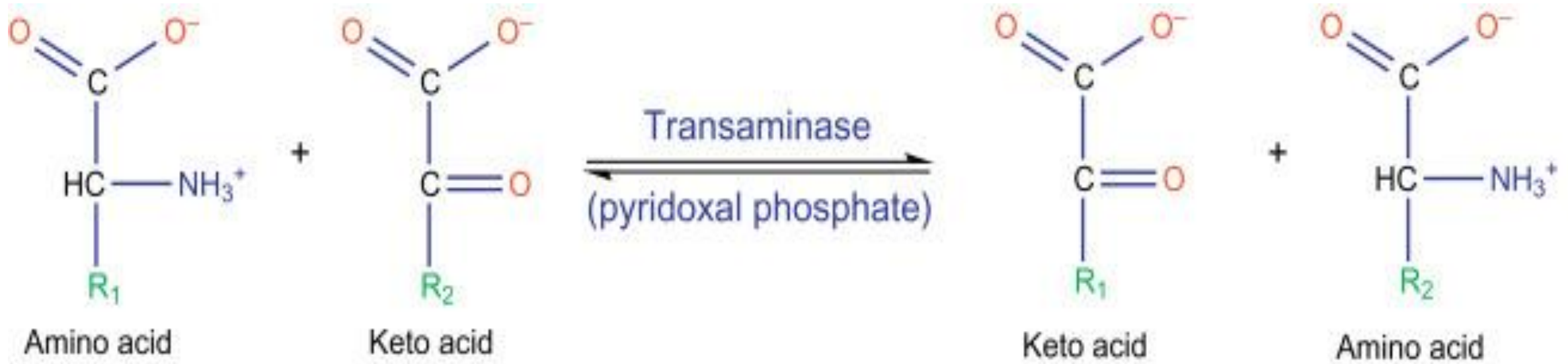
1. ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΩΣΗ (αμινοτρανσφεράσες ή τρανσαμινάσες)
2. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΑΠΑΜΙΝΩΣΗ (αφυδρογονάση του γλουταμικού)
3. ΑΠΟΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ (αποκαρβοξυλάσες)

Για τις αντιδράσεις αυτές απαραίτητος
συμπαράγοντας είναι η φωσφορική πυριδοξάλη.



Φωσφορική πυριδοξάλη
(PLP)

Τρανσαμίνωση



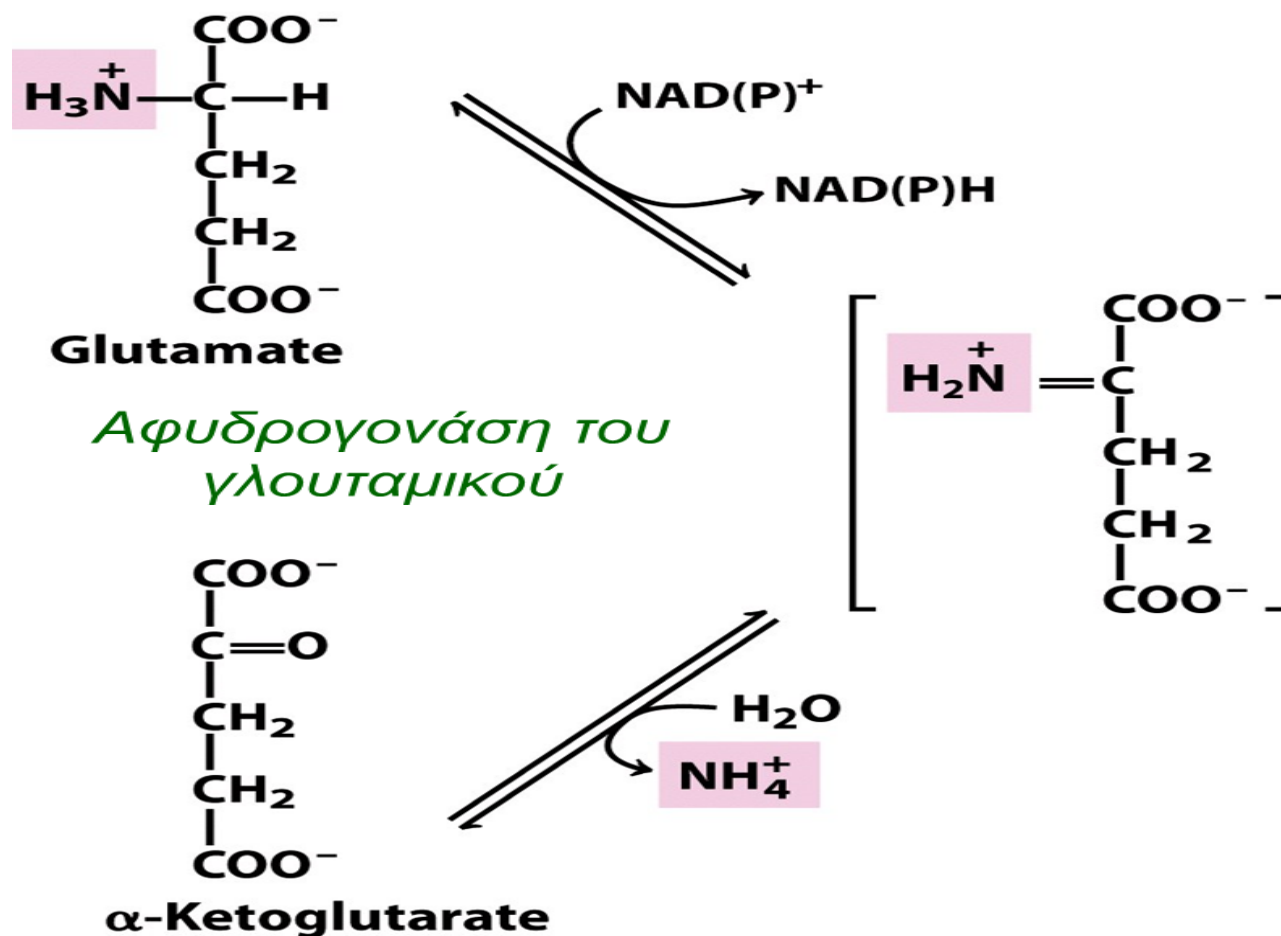
Asp + α-κετογλουταρικό $\rightleftharpoons$ οξαλοξικό + **Glu** (γλουταμικό)

Ala + α-κετογλουταρικό $\rightleftharpoons$ πυροσταφυλικό + **Glu**

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

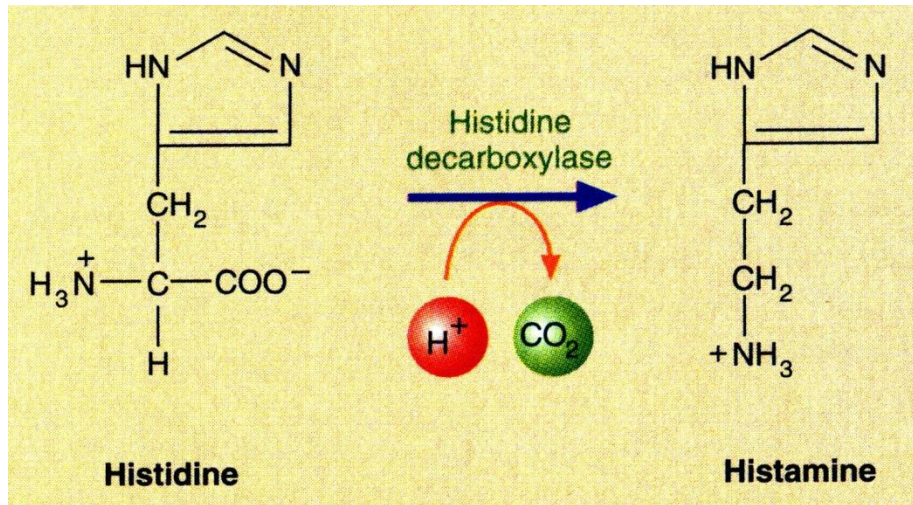
ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΑΠΑΜΙΝΩΣΗΣ

Το γλουταμικό (που σχηματίζεται από το α-κετογλουταρικό στις περισσότερες αντιδράσεις τρανσαμίνωσης) απελευθερώνει την αμινομάδα του υπό την μορφή ιόντων αμμωνίου μέσω μιας αντίδρασης που καταλύεται από την *αφυδρογονάση του γλουταμικού*.



ΑΠΟΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ

Η αποκαρβοξυλίωση των αμινοξέων οδηγεί στο σχηματισμό των *βιογενών αμινών*, ουσίες που έχουν ισχυρή φαρμακολογική δράση, ενώ άλλες παίζουν ρόλο ως πρόδρομα για το σχηματισμό ορμονών, συνενζύμων και άλλων βιολογικά σημαντικών ουσιών.



Η Ισταμίνη εμπλέκεται σε φλεγμονές και αλλεργικές αντιδράσεις.

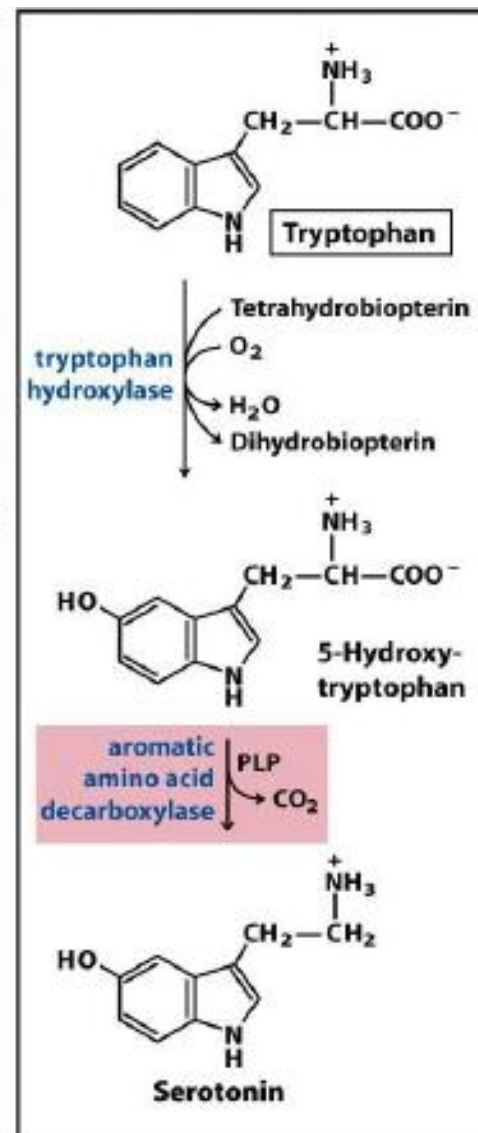
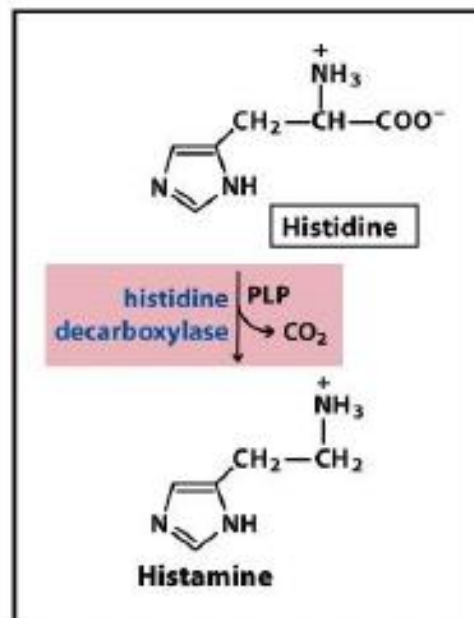
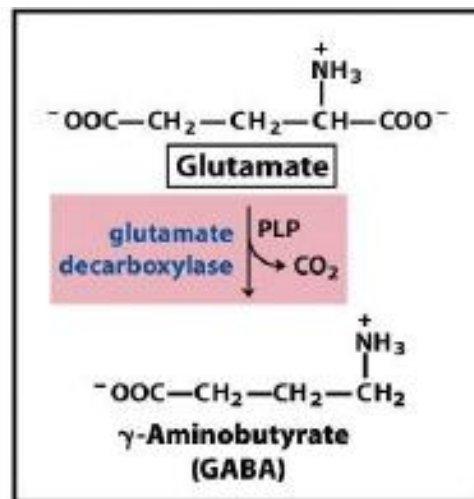
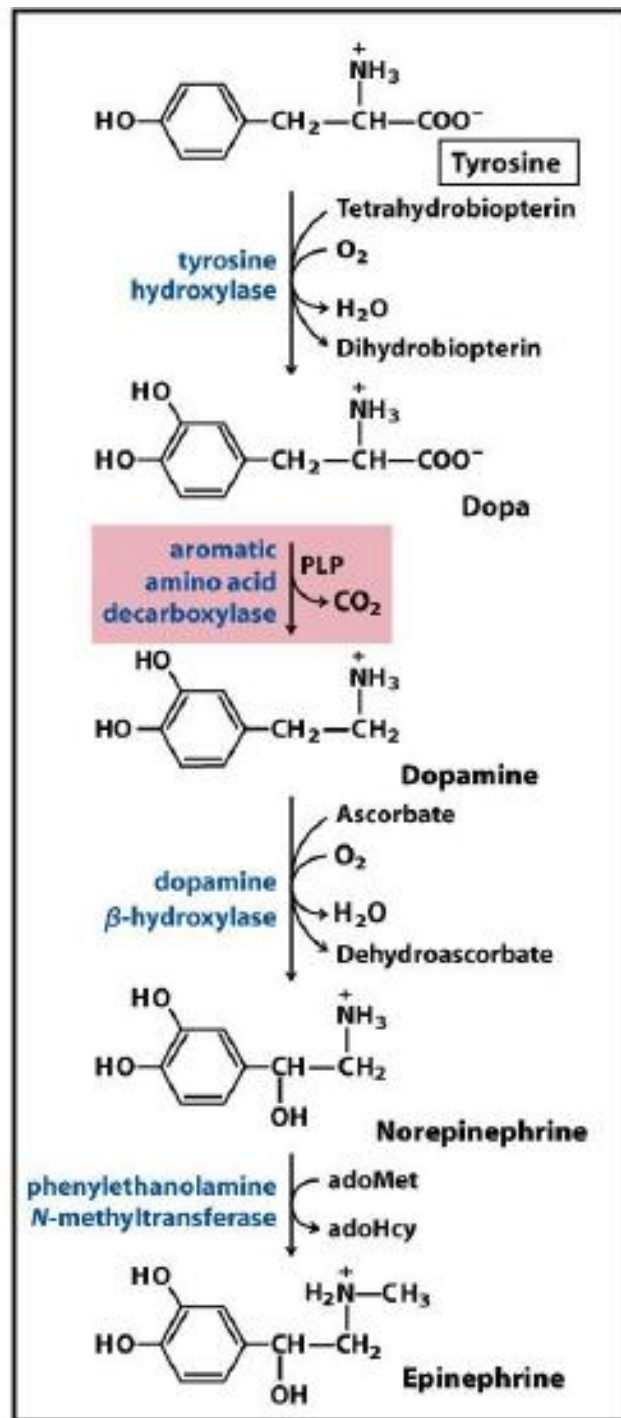
Τυροσίνη $\longrightarrow$ DOPA $\longrightarrow$ Ντοπαμίνη

Ντοπαμίνη $\longrightarrow$ Νοραδρεναλίνη $\longrightarrow$ Αδρεναλίνη

Νευροδιαβιβαστές

Κυστίνη $\longrightarrow$ Κυσταμίνη (συστατικό του HCoA)

Θρεονίνη $\longrightarrow$ Αμινοπροπανόλη (συστατικό της B12).



Αντιδράσεις
αποκαρβοξυλίωσης

Καταβολισμός των αμινοξέων

Τα αμινοξέα δεν αποθηκεύονται.

Το 75% περίπου του συνόλου των αμινοξέων χρησιμοποιείται για τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών.

Εάν υπάρχει περίσσεια αμινοξέων ή έλλειψη άλλων πηγών ενέργειας (λίπη, υδατάνθρακες), ο οργανισμός τα χρησιμοποιεί για παραγωγή ενέργειας.

Σε αντίθεση με τα λίπη και τους υδατάνθρακες, τα αμινοξέα προκειμένου να καταβολιστούν, πρέπει πρώτα να αφαιρεθεί η αμινομάδα τους, ως NH_4^+ .

Τα ιόντα NH_4^+ είναι τοξικά για τους οργανισμούς και πρέπει να αποβληθούν.

Αποβολή περίσσειας αζώτου

Οι μικροοργανισμοί και οι περισσότεροι υδρόβιοι οργανισμοί απελευθερώνουν τα τοξικά ιόντα NH_4^+ στο περιβάλλον.

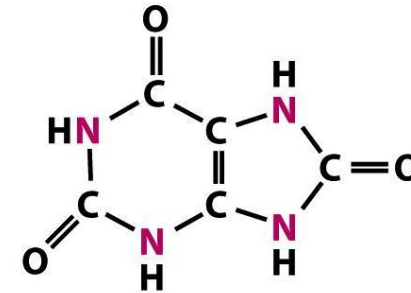
(αμμωνιοτελικοί οργανισμοί).

Τα πτηνά, χερσαία ερπετά και έντομα τα αποβάλλουν τα ιόντα NH_4^+ με τη μορφή του ουρικού οξέος.

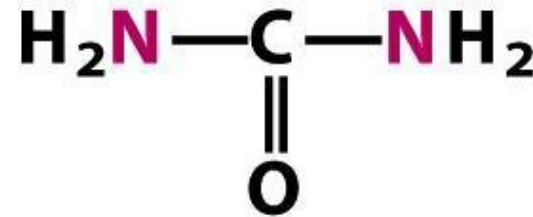
(ουρικοτελικοί οργανισμοί).

Τα θηλαστικά απαλλάσσονται από τα τοξικά ιόντα NH_4^+ με τη μορφή ουρίας.

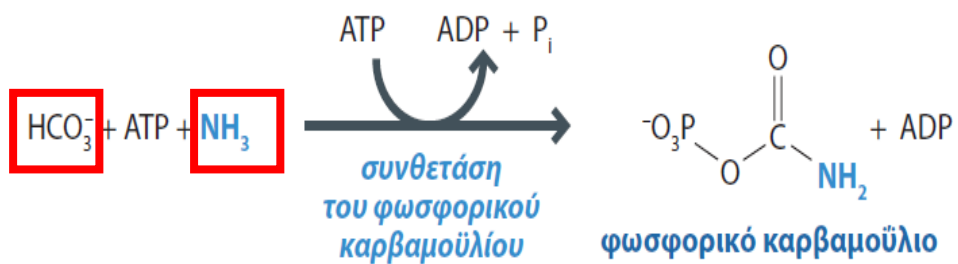
(ουριοτελικοί οργανισμοί).



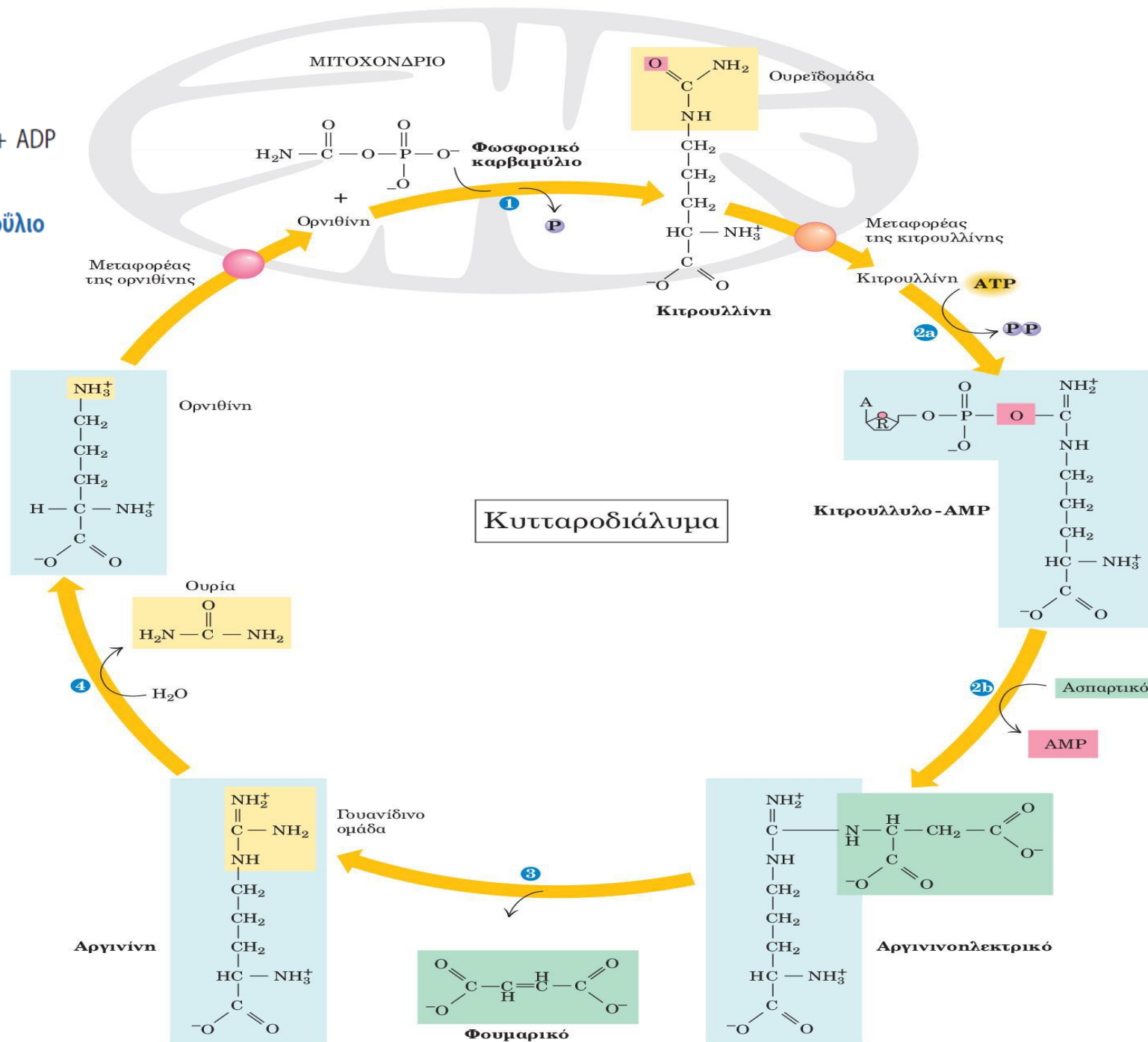
Uric acid



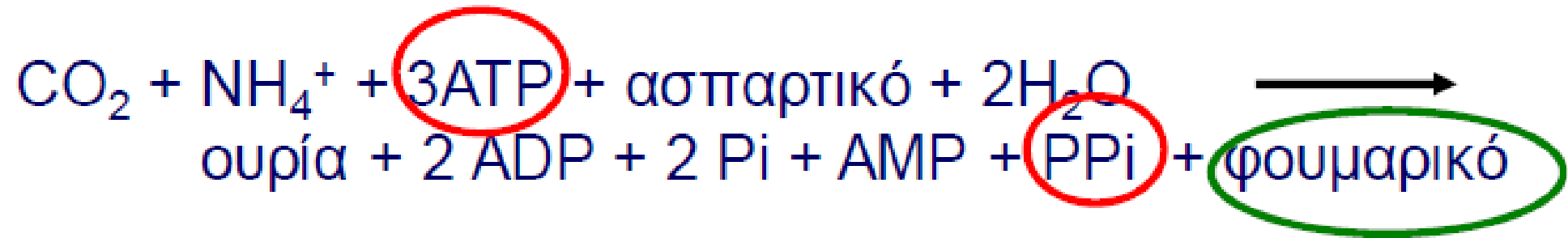
Urea



Ο κύκλος της ουρίας



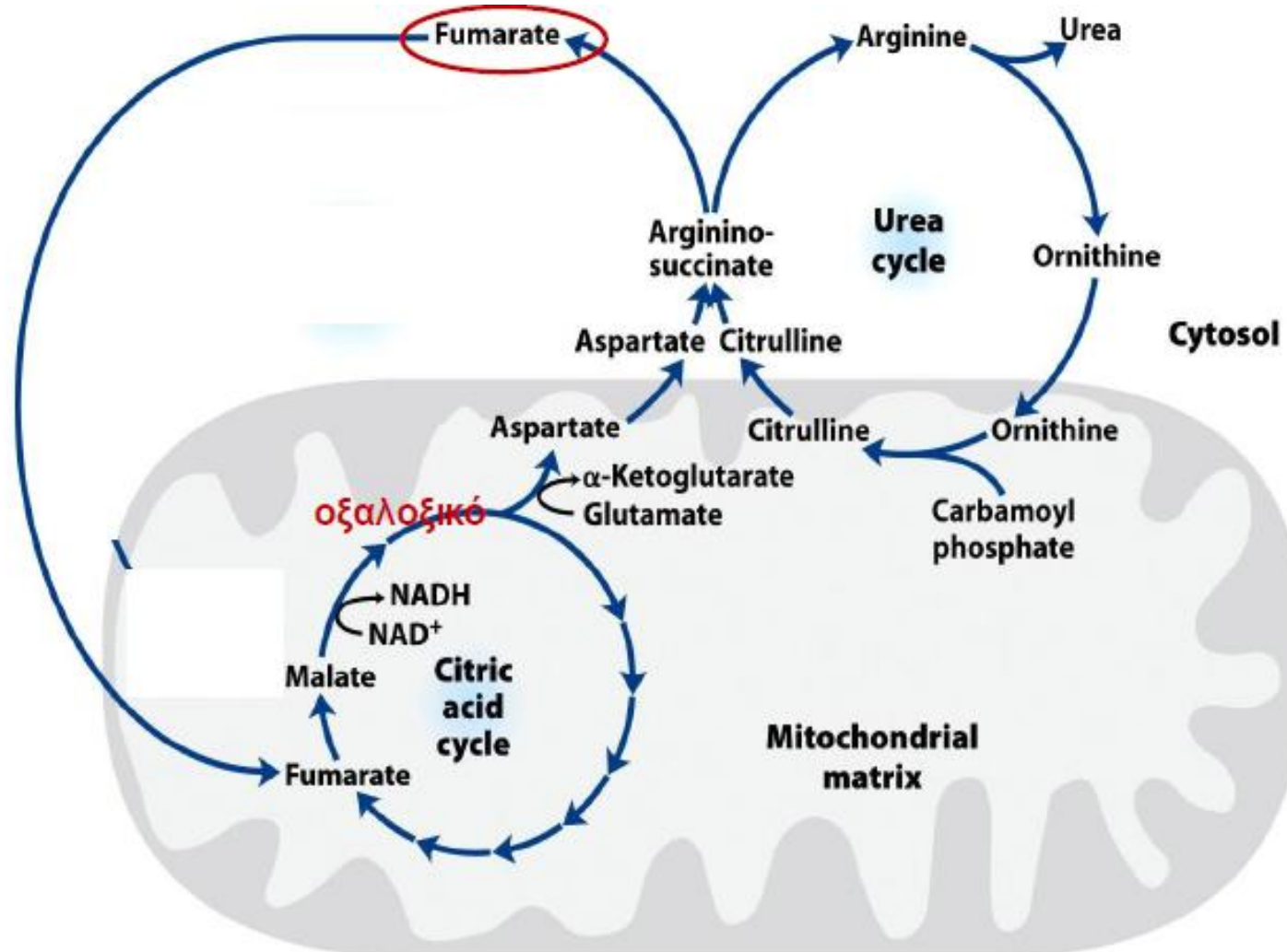
Η στοιχειομετρία της σύνθεσης της ουρίας είναι:



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

Το φουμαρικό εισέρχεται στο μιτοχόνδριο και μετατρέπεται σε οξαλοξικό, μέσω των αντιδράσεων του κύκλου του κιτρικού οξέος.

Το σχηματιζόμενο οξαλοξικό αποτελεί τον αποδέκτη της αμινομάδας των αμινοξέων και μέσω αντίδρασης τρανσαμίνωσης μετατρέπεται σε ασπαρτικό, το οποίο με τη σειρά του τροφοδοτεί τον κύκλο της ουρίας με το δεύτερο άτομο αζώτου που απαιτείται για τον σχηματισμό της ουρίας.



Ρύθμιση του κύκλου της ουρίας

Ο κύκλος της ουρίας λειτουργεί με σκοπό την αποβολή της περίσσειας του αζώτου. Σε δίαιτες πλούσιες σε πρωτεΐνες, ο ανθρακικός σκελετός των αμινοξέων οξειδώνεται για την παραγωγή ενέργειας ή αποθηκεύεται στη μορφή του γλυκογόνου και του λίπους, αλλά το άζωτο της αμινομάδας πρέπει να αποβληθεί. Για τη διευκόλυνση της διαδικασίας αυτής, τα ένζυμα που καταλύουν τις αντιδράσεις του κύκλου της ουρίας ελέγχονται σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης.

Όταν καταναλώνουμε τροφές που περιέχουν μεγάλες ποσότητες πρωτεϊνών, επάγεται η αύξηση της συγκέντρωσης των ενζύμων του κύκλου έως και 20 φορές. Όταν επιστρέφουμε σε πιο ισορροπημένη διατροφή, η συγκέντρωση των ενζύμων αυτών επανέρχεται στα κανονικά επίπεδα.

Κάτω από συνθήκες λιμού, τα ενζυμικά επίπεδα αυξάνονται καθώς διασπώνται οι πρωτεΐνες προκειμένου οι ανθρακικοί σκελετοί των αμινοξέων να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση γλυκόζης και την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού.

Τύχη του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων.

Επειδή τα 20 κοινά αμινοξέα των πρωτεϊνών είναι διακριτά από την άποψη του ανθρακικού σκελετού τους, κάθε αμινοξύ απαιτεί το δικό του μοναδικό μονοπάτι αποικοδόμησης. Παρόλα αυτά, η αποικοδόμηση του ανθρακικού σκελετού όλων των αμινοξέων συγκλίνει σε μόλις 7 μεταβολικά ενδιάμεσα:
ακέτυλο CoA, ακετοξικό, ηλέκτρυλο CoA,, πυροσταφυλικό , α κετογλουταρικό , φουμαρικό , οξαλοξικό

Πίνακας 25.2		Ταξινόμηση των αμινοξέων σύμφωνα με το προϊόν της διάσπασης*					
Οικογένεια	C-3	C-4	C-5	Ηλέκτρυλο-CoA	Φουμαρικό	Ακέτυλο-CoA	Ακετοξικό
Προϊόν διάσπασης	Πυροσταφυλικό		Οξαλοξικό	α-Κετογλουταρικό	Ηλέκτρυλο-CoA	Φουμαρικό	Ακέτυλο-CoA
Αμινοξέα	Αλανίνη	Ασπαρτικό	Γλουταμικό	Βαλίνη	Φαινυλαλανίνη	Λευκίνη	Λευκίνη
	Σερίνη	Ασπαραγίνη	Γλουταμίνη	Ισολευκίνη	Τυροσίνη	Ισολευκίνη	Λυσίνη
	Κυστεΐνη		Προλίνη	Μεθειονίνη	Ασπαρτικό**	Θρεονίνη	Φαινυλαλανίνη
	Γλυκίνη		Αργινίνη				Τυροσίνη
	Θρεονίνη		Ιστιδίνη				Τρυπτοφάνη
	Τρυπτοφάνη						

Τύχη του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων.

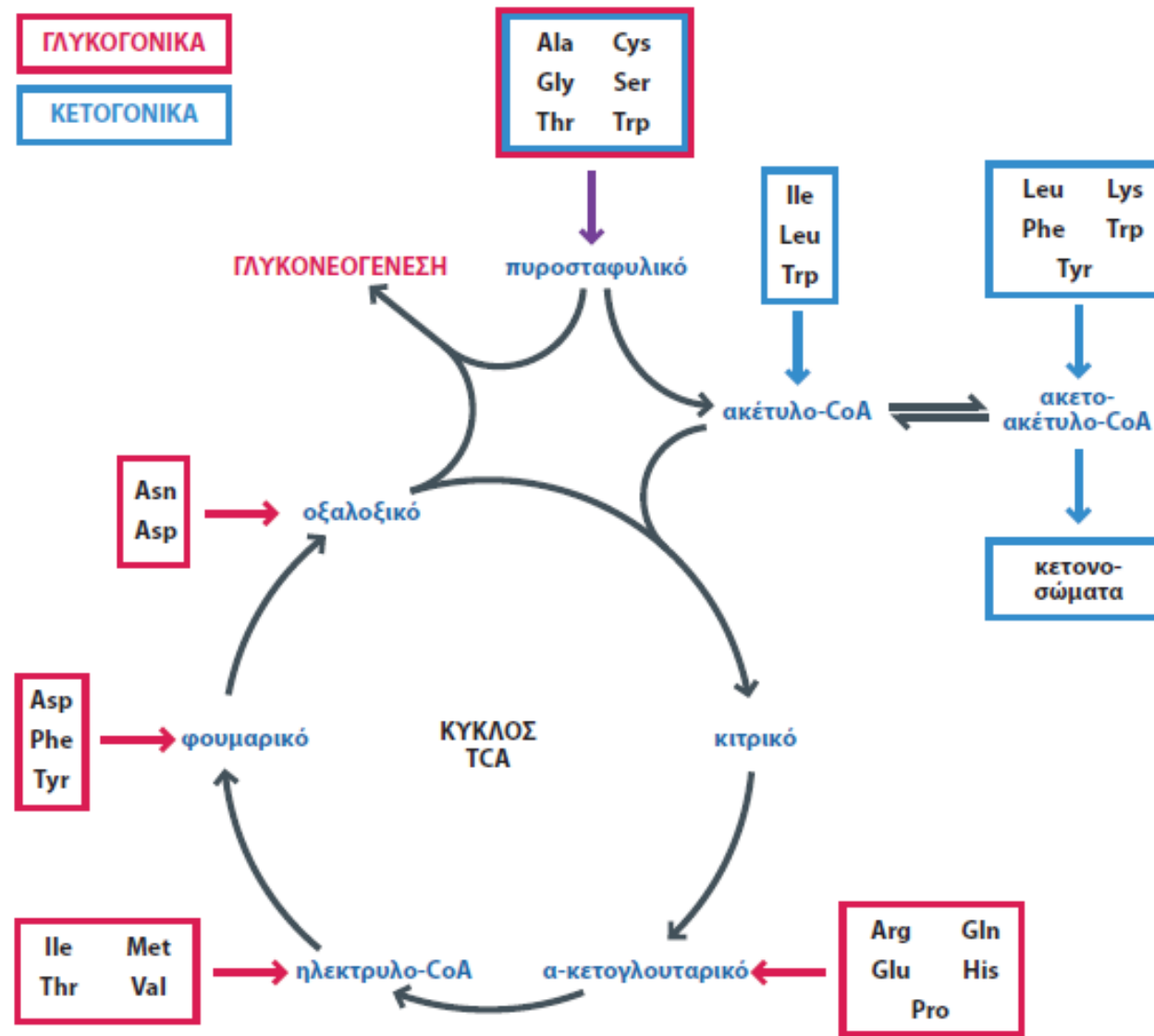
Τα προϊόντα της διάσπασης των αμινοξέων μπορούν να εισέλθουν στον κύκλο TCA και να συμβάλλουν άμεσα στην παραγωγή ενέργειας.

Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση των αποθεμάτων ενέργειας του σώματος. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με δύο τρόπους, ανάλογα με την ταυτότητα του τελικού προϊόντος.

Το πυροσταφυλικό, το οξαλοξικό, το α-κετογλουταρικό, το ηλεκτρυλο-CoA και το φουμαρικό μπορούν να οδηγηθούν, το καθένα, στο μονοπάτι της γλυκονεογένεσης και ως εκ τούτου τελικά να μετατραπούν σε γλυκόζη. Τα αμινοξέα που οδηγούν σε αυτά τα τελικά προϊόντα ονομάζονται επομένως γλυκογονικά ή γλυκογενετικά (glucogenic).

Τα αμινοξέα που οδηγούν σε ακέτυλο-CoA και ακετοξικό μπορούν επίσης να συνεισφέρουν στη σύνθεση κετονοσωμάτων (ketonebodies) και επομένως ονομάζονται κετογονικά ή κετογενετικά (ketogenic).

Η είσοδος των προϊόντων διάσπασης των αμινοξέων στον κύκλο TCA.



Ο άνθρωπος μπορεί να συνθέσει ορισμένα αμινοξέα, αλλά πρέπει να λαμβάνει τα υπόλοιπα από τις τροφές.

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

Διαταραχές του μεταβολισμού των αμινοξέων

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