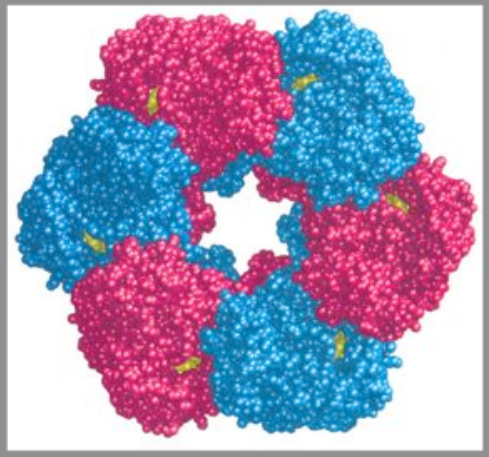
Zachodniopomorski
Uniwersytet Technologiczny

BIOCHEMIA

Kierunek: Technologia Żywności
i Żywienie Człowieka

semestr III

Wykład 11
Biosynteza elementów budulcowych - aminokwasy część II



WNoŻiR

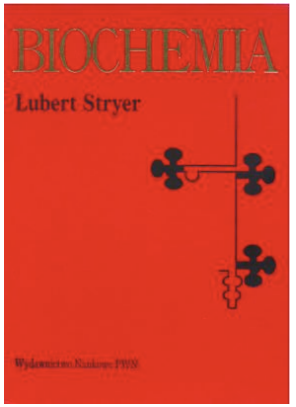
WYDZIAŁ NAUK O ŻYWNOŚCI I RYBACTWA
CENTRUM BIOIMMOBILIZACJI I INNOWACYJNYCH
MATERIAŁÓW OPAKOWANIOWYCH

CBIMO

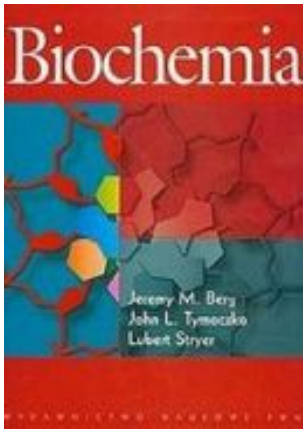
Zakres materiału BIOSYNTEZA II

BIOSYNTEZA ELEMENTÓW BUDULCOWYCH

28 Biosynteza aminokwasów i hemu



Biochemia, Autor: Lubert Stryer, PWN Warszawa 1999



Biochemia, Autor: Jeremy Berg, Lubert Stryer, John L. Tymoczko, PWN Warszawa 2005

BIOSYNTEZA ELEMENTÓW BUDULCOWYCH

28 Biosynteza aminokwasów i hemu

Biosyntezie aminokwasów
i niektórych kluczowych pochodnych, takich jak hem.

1. Przenoszenie azotu do aminokwasów jest procesem będącym jedną z najważniejszych przemian chemicznych w biosferze, rozpoczyna się przekształceniem **N_2** do **NH_3** przez mikroorganizmy wiążące azot.
2. Szybko i zręcznie wspomniana reakcje przeprowadza enzym **nitrogenaza**, zawierajaca koenzym żelazo-molibdenowy.
3. Utworzony NH_4^+ zostaje następnie wbudowany do aminokwasów począwszy od **glutaminianu** i **glutaminy**, dwóch podstawowych cząsteczek w metabolizmie azotu.
4. **Dehydrogenaza glutaminianowa** i **syntetaza glutaminowa** są głównymi enzymami kontrolującymi wejście azotu do aminokwasów.

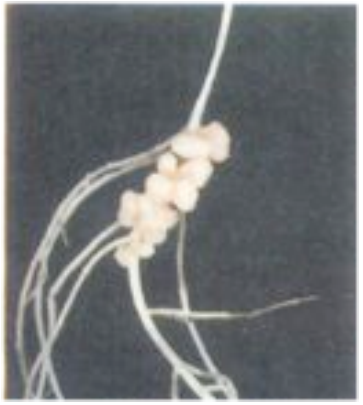
Przenoszenie azotu do aminokwasów

1. Zużywając ATP i silnie działający czynnik redukujący - zredukowaną **ferredoksynę**, , która jest wytwarzana w chloroplastach przez fotosystem I - mikroorganizmy redukują N_2 do NH_3. Reakcje <u>silnie endogenna</u>.

$$N_2 + 8\,e^- + 8\,H^+ \longrightarrow 2\,NH_3 + H_2$$

$$N_2 + 8e^- + 16\,ATP + 16\,H_2O \longrightarrow 2NH_3 + H_2 + 16\,ADP + 16\,P_i + 8\,H^+$$

2. Kompleks **nitrogenazy**, który przeprowadza tę podstawową przemianę, składa się z dwóch białek:
   - **reduktazy**, dostarczającej elektrony o dużym potencjale redukcyjnym,
   - **nitrogenazy**, wykorzystujacej te elektrony do redukcji N_2 do NH_3.



Brodawki korzeniowe soi są miejscami wiązania azotu przez bakterie *Rhizobium*.

3. Ugrupowanie żelazo-molibdenowe w nitrogenazie efektywnie katalizuje wiązanie N_2, cząsteczki bardzo obojętnej.

Przenoszenie azotu do aminokwasów

1. Organizmy wyższe wykorzystują NH_4^+ do syntezy aminokwasów, nukleotydów i innych biocząsteczek.
2. Bakterie, takie jak *Escherichia coli*, syntetyzują cały podstawowy zestaw 20 aminokwasów.
3. Człowiek może syntetyzować tylko 11 spośród podstawowego zestawu dwudziestu aminokwasów. Aminokwasy te nazwano **endogennymi** w przeciwieństwie do aminokwasów **egzogennych** (niezbędnych), które muszą być dostarczone w pożywieniu.

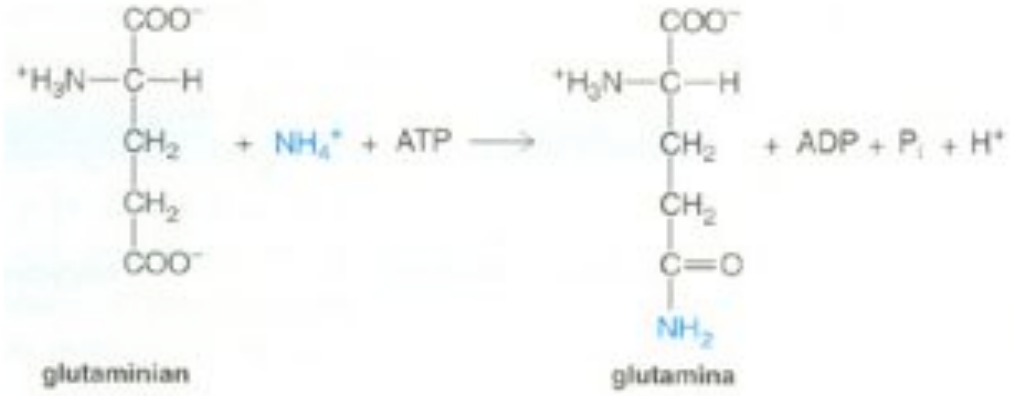
Endogenne	Egzogenne
Alanina	Fenyloalanina
Arginina	Histydyna
Asparagina	Izoleucyna
Asparaginian	Leucyna
Cysteina	Lizyna
Glicyna	Metionina
Glutamina	Treonina
Glutaminian	Tryptofan
Prolina	Walina
Seryna	
Tyrozyna	

Przenoszenie azotu do aminokwasów

1. Głównymi miejscami wejścia NH_4^+ w ogólny metabolizm są: **glutamina**, **glutaminian** i **karbamoilofosforan**.
2. **Dehydrogenaza glutaminianowa** katalizuje redukcyjną aminację α-ketoglutaranu do glutaminianu, gdzie reduktorem jest NADPH.

$$NH_4^+ + \alpha\text{-ketoglutaran} + NADPH + H^+ \rightleftharpoons \text{L-glutaminian} + NADP^+ + H_2O$$

3. Jon amonowy zostaje wprowadzony do glutaminy podczas działania **syntetazy glutaminowej** na glutaminian. Amidacja jest zależna od hydrolizy ATP.

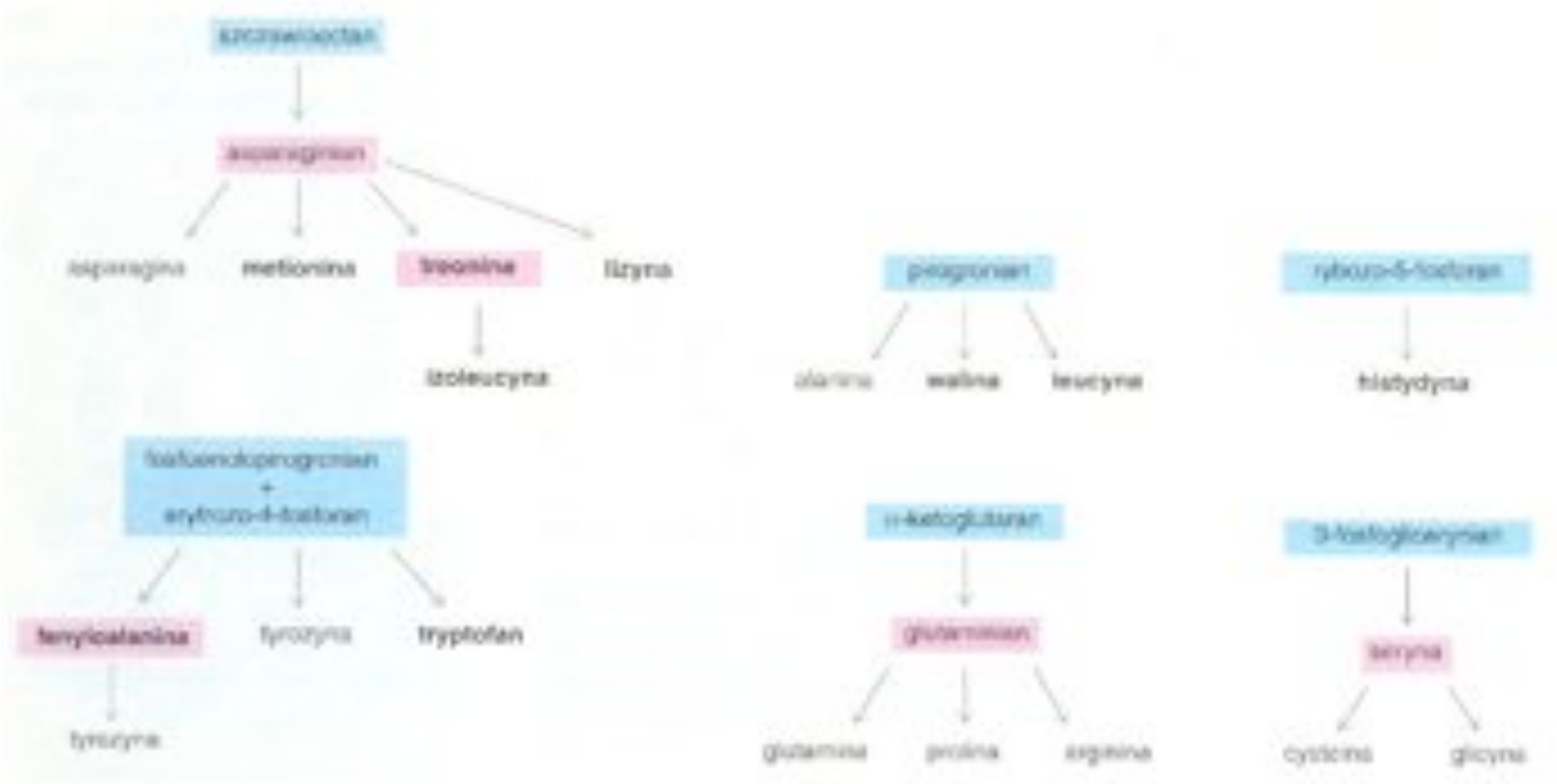


4. Wiekszość organizmów prokariotycznych zawiera również **syntazę glutaminianową**, która katalizuje redukcyjna aminację **α-ketoglutaranu**. Donorem azotu w tej reakcji jest **glutamina**, dzięki czemu powstają dwie cząsteczki glutaminianu.

$$\alpha\text{-ketoglutaran} + \text{glutamina} + NADPH + H^+ \longrightarrow 2\ \text{glutaminian} + NADP^+$$

Przenoszenie azotu do aminokwasów

1. **Drogi biosyntezy aminokwasów** są rozmaite. Mają jednakże ważną wspólną cechę: **szkielety węglowe** pochodzą ze **związków pośrednich:** glikolizy, toru pentozofosforanowego lub cyklu kwasu cytrynowego.
2. Kolejne uproszczenie dotyczy podziału aminokwasów na **6 rodzin biosyntetycznych**



Przenoszenie azotu do aminokwasów

1. **Alanina** i **asparaginian** są syntetyzowane przez transaminację odpowiednio pirogronianu i szczawiooctanu.

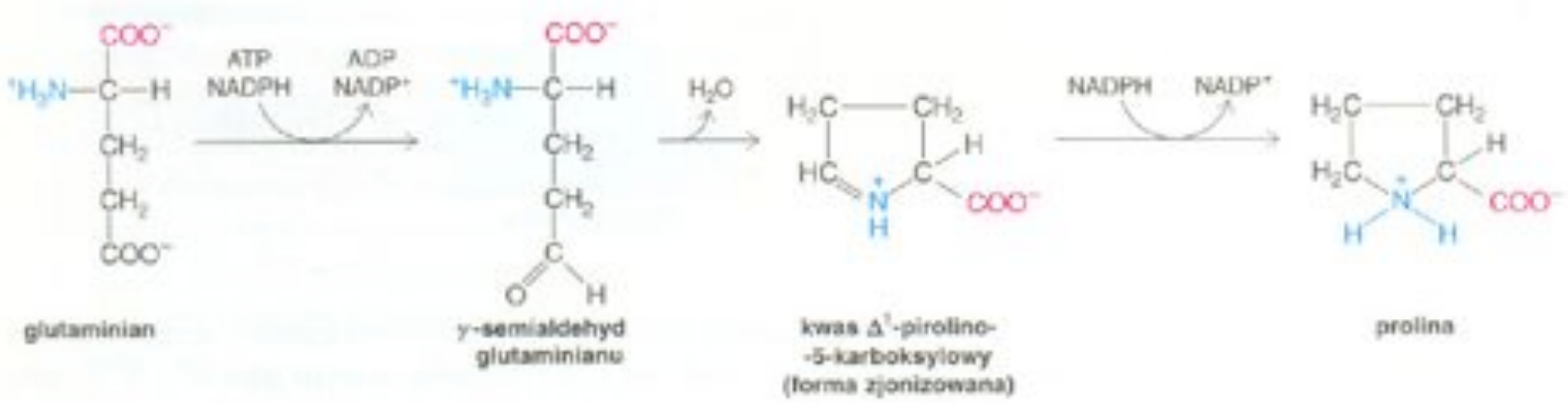
pirogronian + glutaminian ⇌ alanina + α-ketoglutaran

szczawiooctan + glutaminian ⇌ asparaginian + α-ketoglutaran

2. **Glutamina** jest syntetyzowana z NH_4^+ i glutaminianu, i analogicznie **asparagina** - z NH_4^+ i asparaginianu.

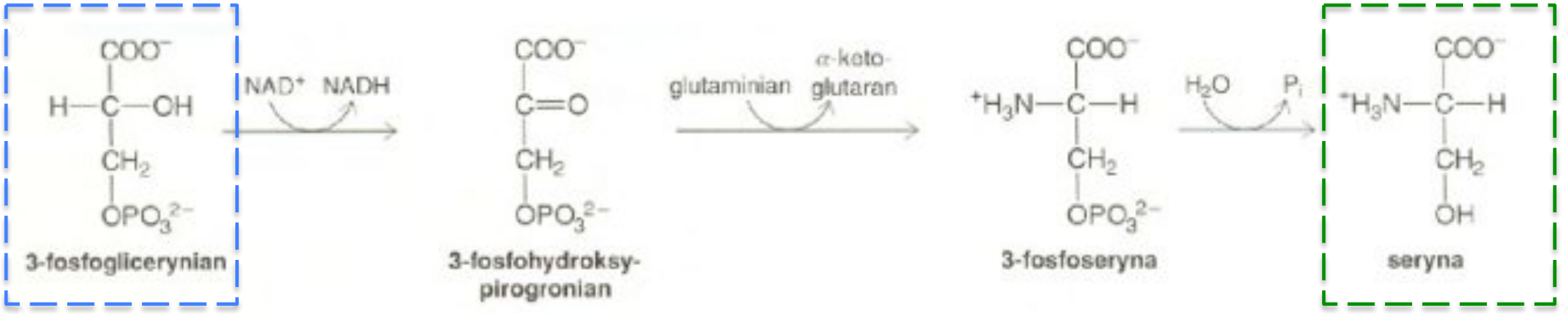
asparaginian + NH_4^+ + ATP ⟶ asparagina + AMP + PP_i + H^+

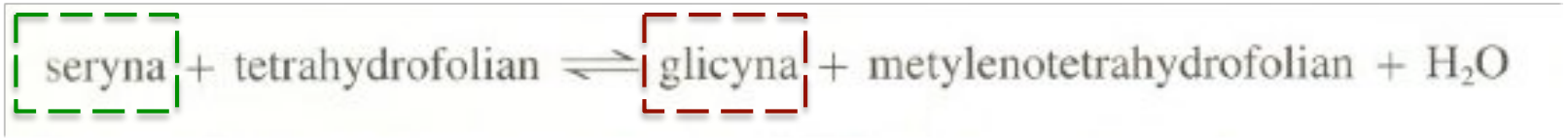
3. **Prolina** i **arginina** powstają z glutaminianu.



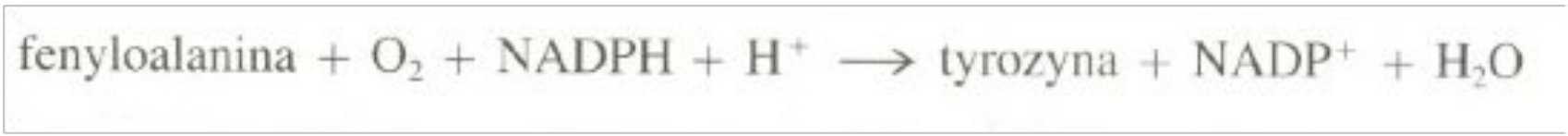
Przenoszenie azotu do aminokwasów

1. Seryna, tworzona z *3-fosfoglicerynianu*, jest prekursorem **glicyny** i **cysteiny**.





2. **Tyrozyna** jest syntetyzowana przez hydroksylację aminokwasu egzogennego, fenyloalaniny.



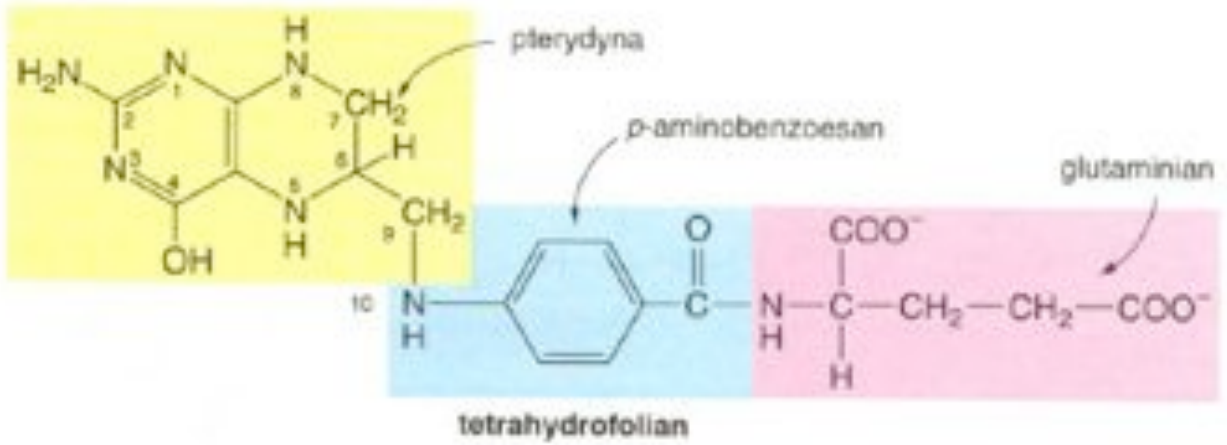
Przenoszenie aktywowanych fragmentów jednowęglowych

1. **Tetrahydrofolian**, nośnik aktywowanych fragmentów jednowęglowych, odgrywa ważna role w metabolizmie **aminokwasów** i **nukleotydów**.
2. Ssaki pobierają **tetrahydrofolian** z pożywienia lub z mikroorganizmów żyjących w przewodzie pokarmowym.
3. Koenzym ten przenosi fragmenty jednowęglowe o trzech wzajemnie zamiennych stanach utlenienia:

   - najbardziej zredukowanym - grupę metylową;

   - w stanie pośrednim - grupę metylenowę;

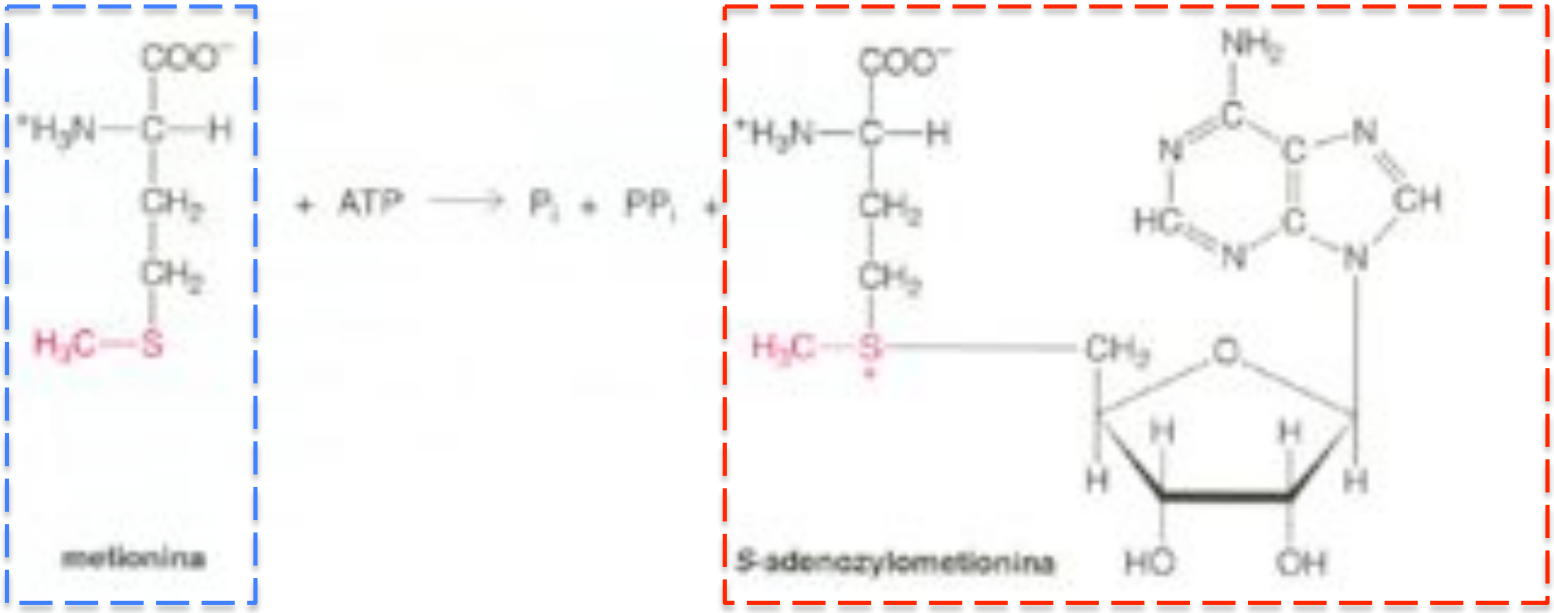
   - bardziej utlenionym - grupe formylową, formiminową i metenylową.



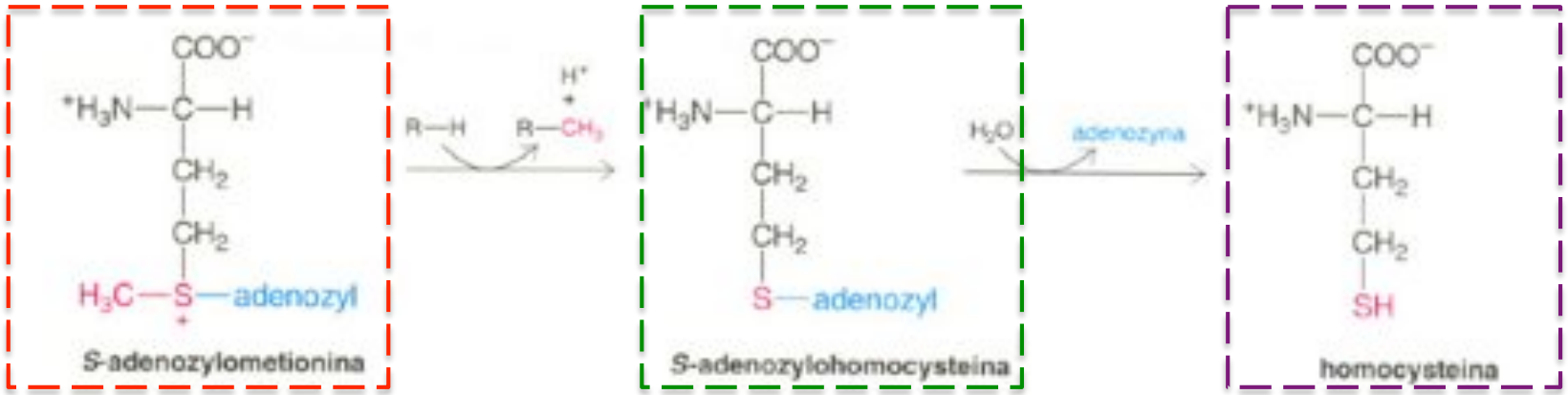
Grupa	
$-CH_3$	metylowa
$-CH_2-$	metylenowa
$-CHO$	formylowa
$-CHNH$	formiminowa
$-CH=$	metenylowa

Przenoszenie aktywowanych fragmentów jednowęglowych

1. Głównym donorem aktywowanych grup metylowych jest S-adenozylometionina, syntetyzowana przez przeniesienie grupy adenozylowej z ATP na atom siarki metioniny.

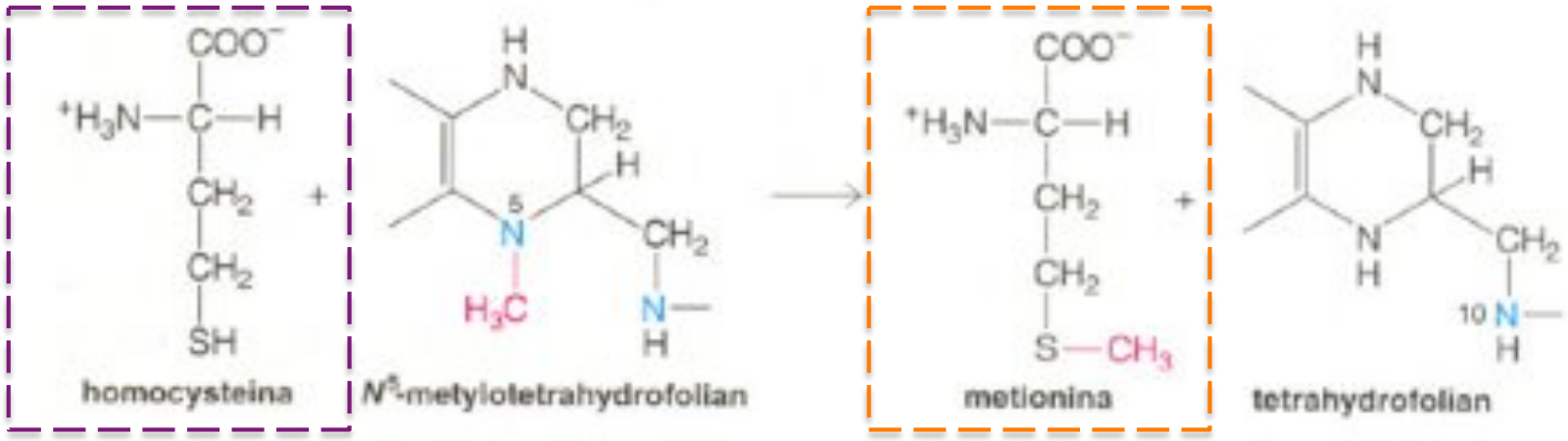


2. Po przeniesieniu zaktywowanej grupy metylowej na akceptor, S-adenozylometionina przechodzi w S-adenozylohomocysteinę. Ulega ona hydrolizie do adenozyny homocysteiny



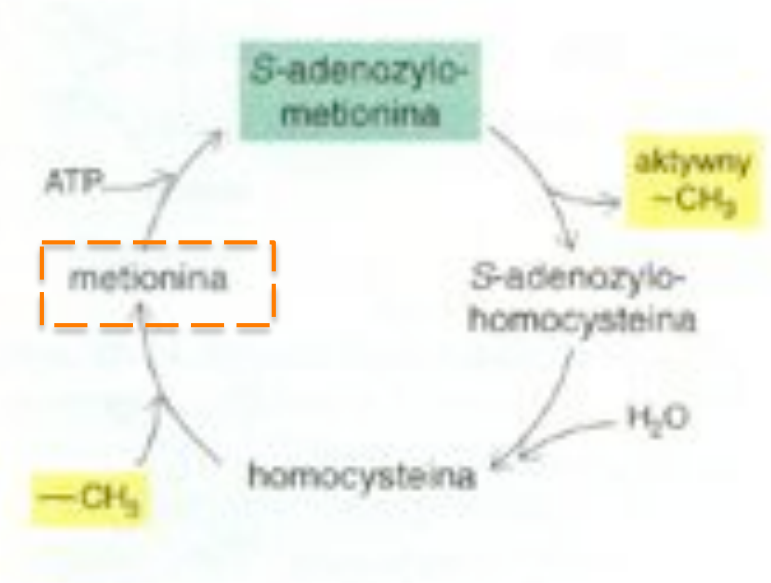
Przenoszenie aktywowanych fragmentów jednowęglowych

1. **Homocysteina** jest metylowana do **metioniny**; w ten sposób cykl aktywowanego metylu zostaje zamknięty.



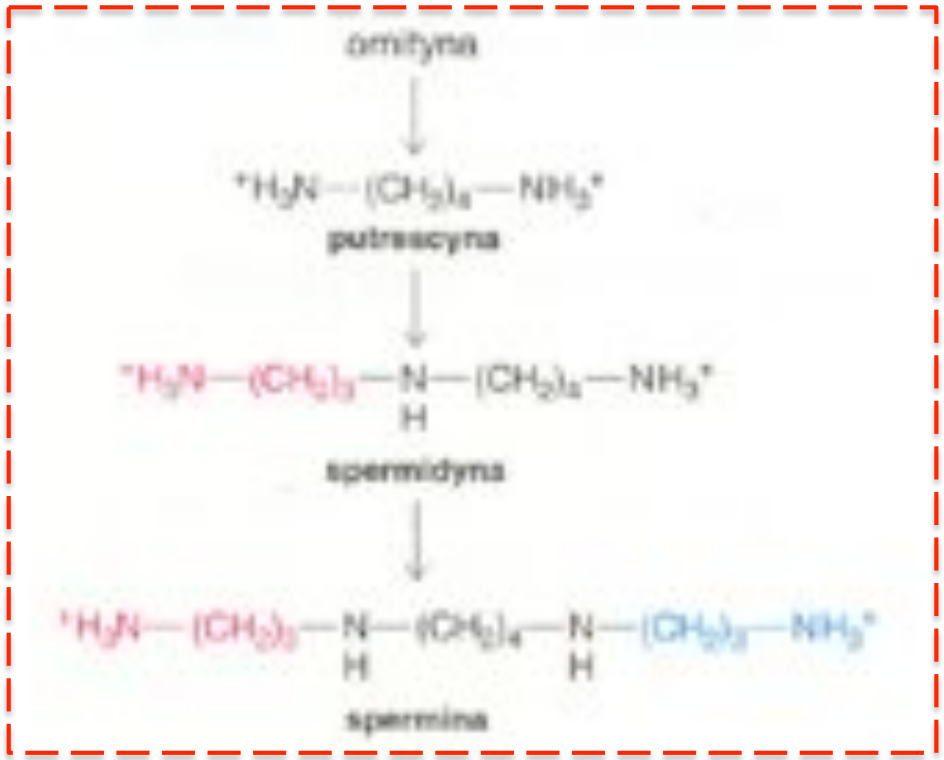
2. Reakcje te tworzą cykl **aktywowanego metylu**. Człowiek musi korzystać z **metioniny** zawartej w pożywieniu

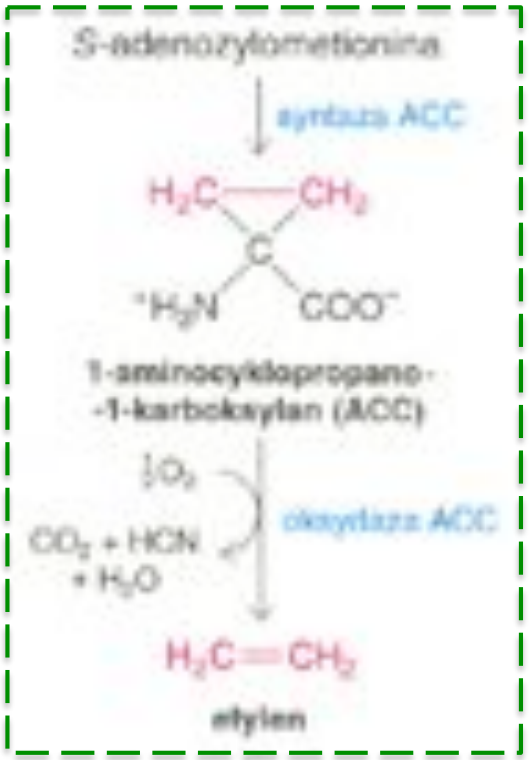
3. Duży potencjał przenoszenia grupy S-metylowej umożliwia jej przenoszenie na dużo rozmaitych **akceptorów**, takich jak grupa aminowa noradrenaliny (prekursor adrenaliny).



Przenoszenie aktywowanych fragmentów jednowęglowych

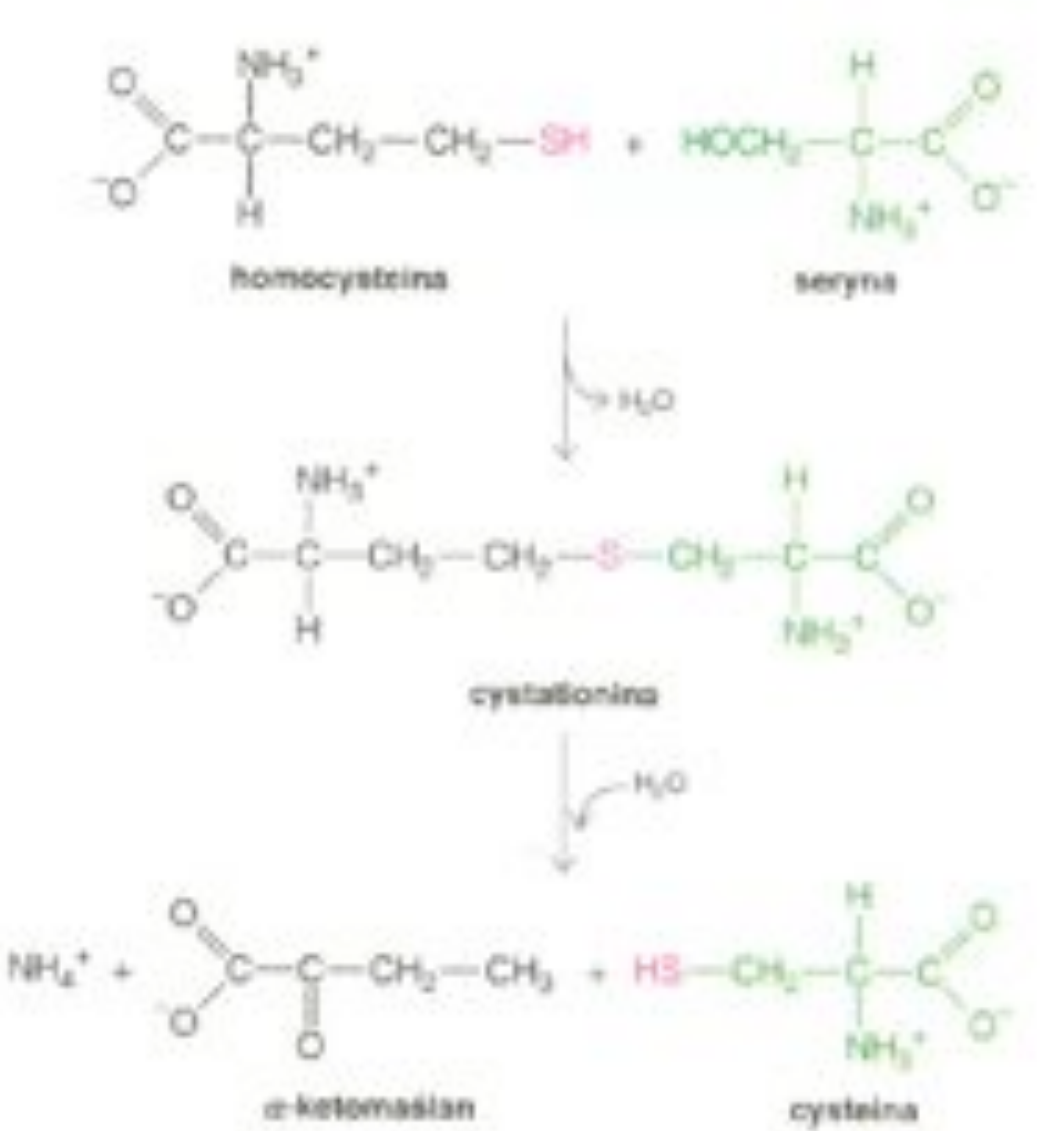
1. **S-Adenozylometionina** jest również donorem propyloaminy w syntezie **poliamin** oraz prekursorem **etylenu**, roślinnego hormonu indukującego dojrzewanie.





Biosynteza aminokwasów endogennych

1. **Cysteina** jest syntetyzowana z **seryny** i homocysteiny.
2. **Atom siarki** cysteiny pochodzi z **homocysteiny**, natomiast szkielet węglowy z **seryny**.

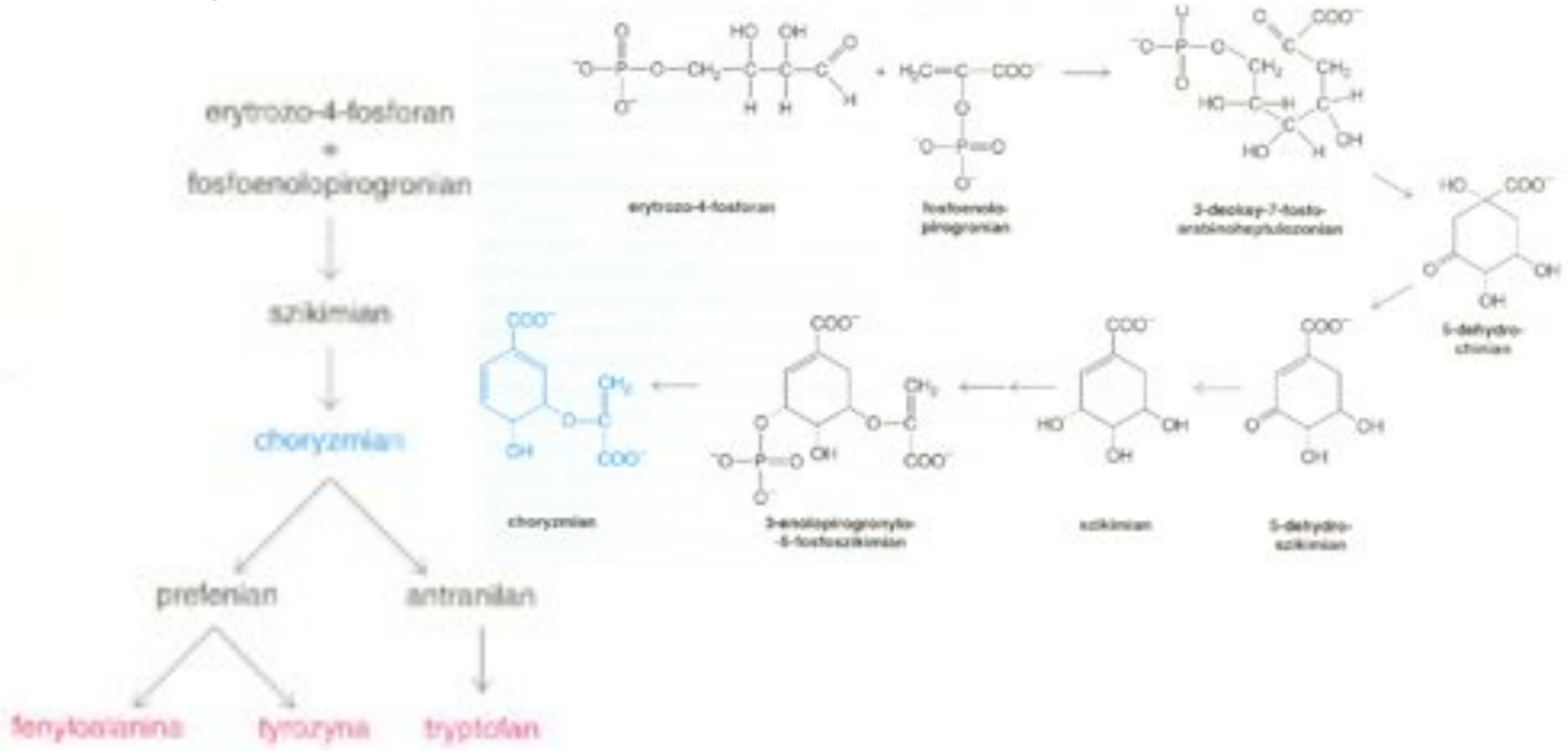


Biosynteza aminokwasów egzogennych

1. Drogi biosyntezy aminokwasów egzogennych, w odróżnieniu od endogennych, są znacznie bardziej skomplikowane. Większość tych syntez jest regulowana przez **inhibicję na zasadzie sprzężenia zwrotnego**, przy czym kluczowy etap biosyntezy podlega inhibicji allosterycznej przez produkt końcowy.
2. **Sekwencyjna regulacja** w drodze sprzężenia zwrotnego, różnorodność enzymów, jednoprzejściowa regulacja przez sprzężenie zwrotne i skumulowana regulacja na zasadzie sprzężenia zwrotnego są szeroko stosowanymi mechanizmami kontroli przemiany materii.
3. **Regulacja syntetazy glutaminowej** u *Escherichia coli* jest typowym przykładem **skumulowanej inhibicji** w drodze sprzężenia zwrotnego oraz regulacji przez kaskadę odwracalnych, kowalencyjnych modyfikacji.

Biosynteza aminokwasów egzogennych - aromatycznych

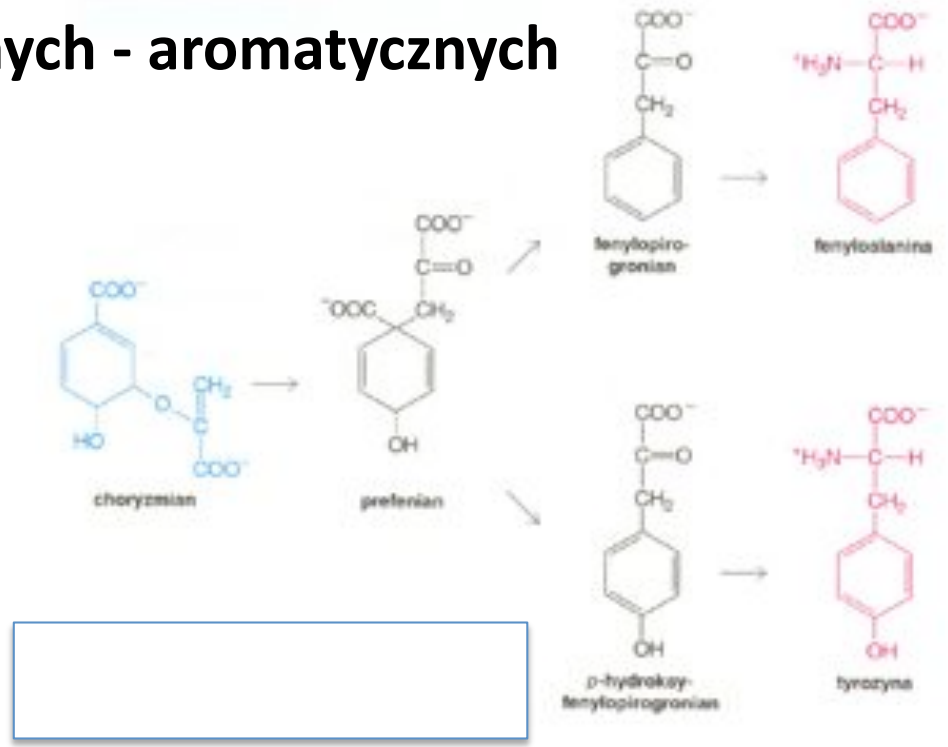
1. Związkami pośrednimi w biosyntezie **aminokwasów aromat**ycznych są **szikimian** i **choryzmian**.

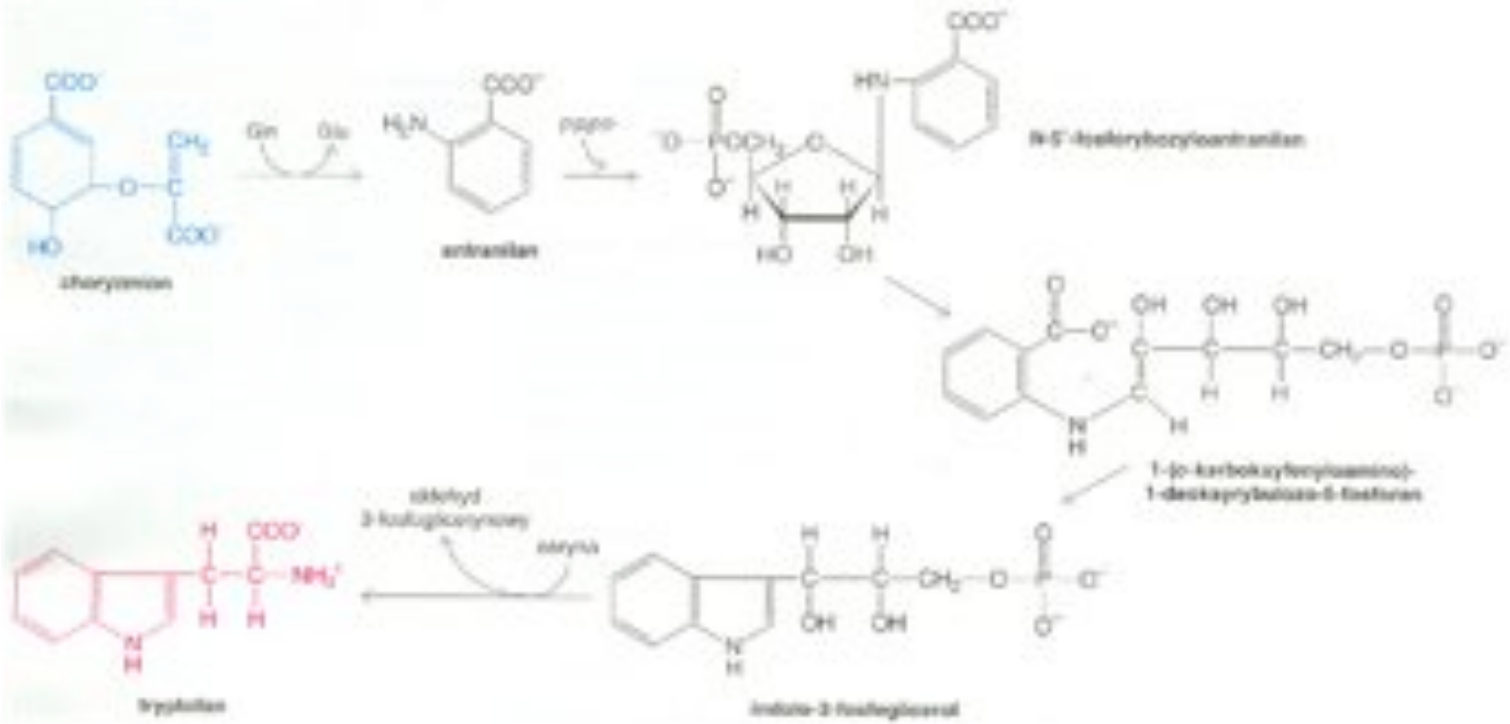


Biosynteza aminokwasów egzogennych - aromatycznych

Mutaza przekształca **choryzmian** w **prefenian**, pośredni prekursor pierścienia aromatycznego **fenyloalaniny** i **tyrozyny**. Odszczepienie cząsteczki wody i dekarboksylacja prowadza do powstania **fenylopirogronianu**. Z drugiej strony prefenian może być oksydacyjnie dekarboksylowany do **p-hydroksyfenylo pirogronianu**.

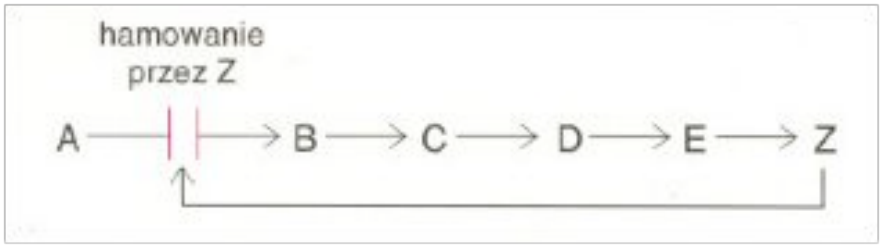
Te **α-ketokwasy** ulegają następnie transaminacji dając **fenyloalaninę** i **tyrozynę**.



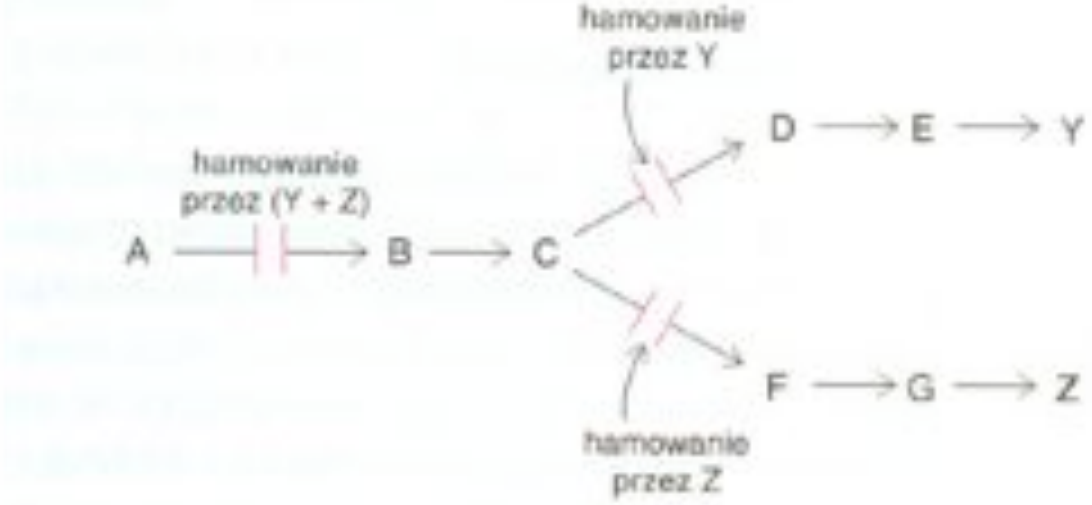


Regulacja aktywności enzymów w syntezie aminokwasów

1. **Biosynteza aminokwasów** jest regulowana na zasadzie hamowania przez sprzężenie zwrotne.
2. Pierwsza nieodwracalna reakcja w łańcuchu syntez, zwana **etapem kluczowym** (decydującym), stanowi zwykle ważne miejsce regulacji, gdzie **końcowy produkt syntezy** (Z) często jest inhibitorem enzymu, który katalizuje ten etap .

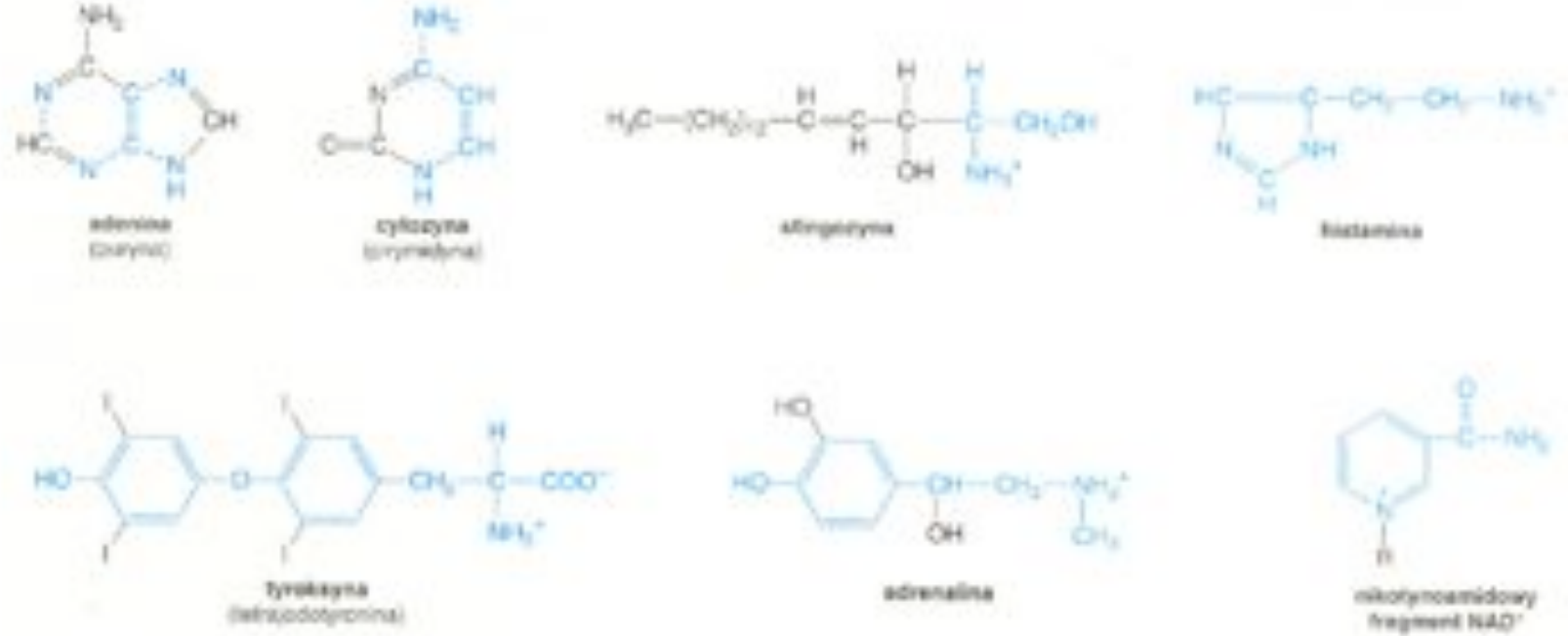


3. **Jednoprzejściowa regulacja** na zasadzie **sprzężenia zwrotnego**. Pierwszy wspólny etap (A B) podlega inhibicji tylko wtedy, gdy stężenie zarówno **Y**, jak i **Z**, jest **duże**.



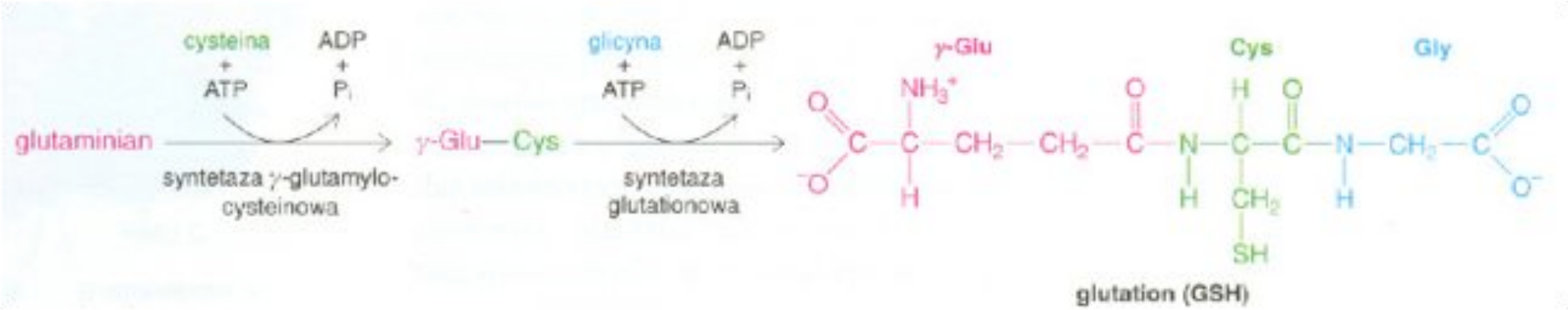
Aminokwasy są prekursorami różnych biocząsteczek.

1. **Puryny i pirymidyny** (prekursory DNA, RNA i licznych koenzymów) są częściowo pochodnymi **aminokwasów**. Sześć z dziewięciu atomów pierścienia purynowego i cztery z sześciu atomów pierścienia pirymidynowego pochodzą z **aminokwasów**.
2. Reaktywny koniec lańcucha **sfingozyny**, związku pośredniego w syntezie sfingolipidów, pochodzi z **seryny**.
3. **Histamina**, skutecznie rozszerzająca naczynia, jest pochodna **histydyny**, powstala przez dekarboksylację.
4. **Tyrozyna** jest prekursorem hormonów - **tyroksyny** (tetrajodotyroniny) i **adrenaliny** oraz **melaniny** - polimerycznego barwnika.
5. **Neurotransmiter 5-hydroksytryptamina** (serotonina) i **pierscien nikotynoamidowy NAD⁺** są syntetyzowane z **tryptofanu**.
6. **Glutamina** uczestniczy w dostarczaniu grupy amidowej reszcie **nikotynoamidu**.



Aminokwasy są prekursorami różnych biocząsteczek.

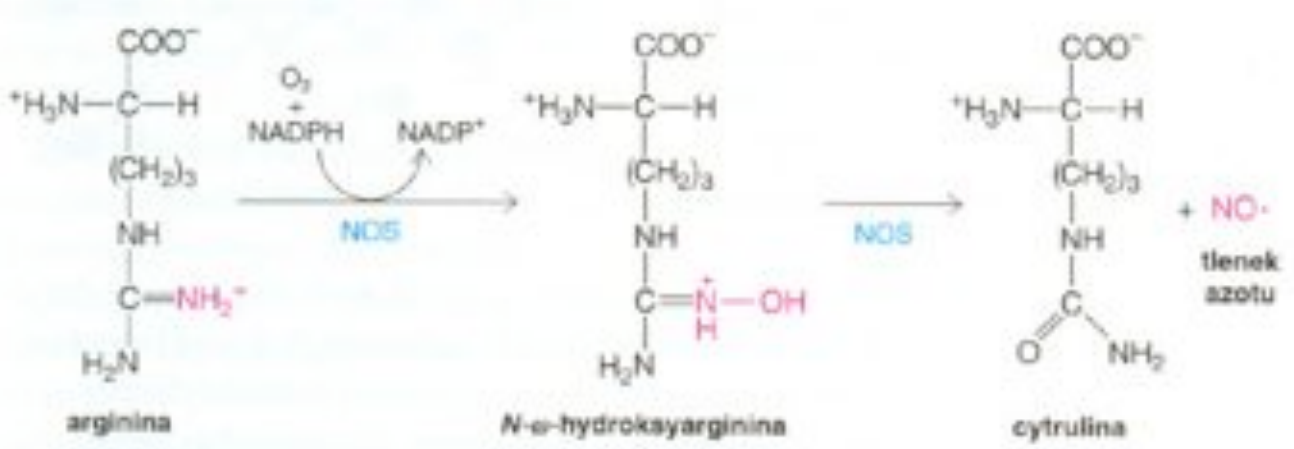
1. **Glutation** (γ-Glu-Cys-Gly) służy jako bufor hydrosulfidowy i czynnik odtruwający.



2. Redukcje nadtlenku wodoru i **organicznych nadtlenków** przez **glutation** katalizuje **selenoenzym** - peroksydaza glutationowa.

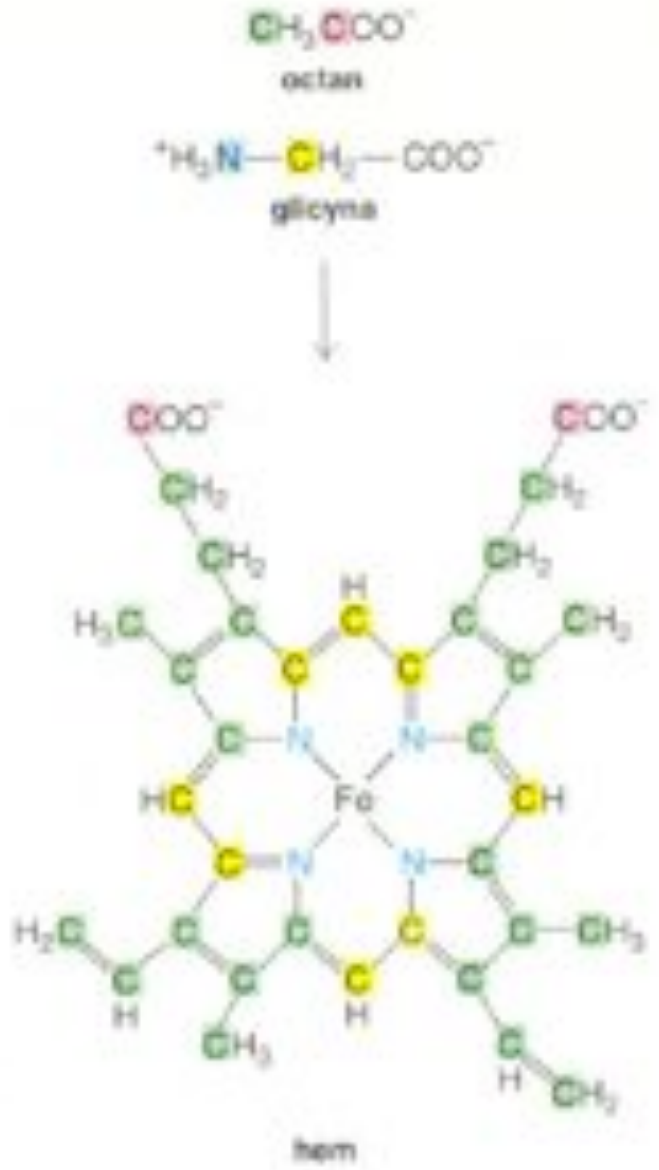
$$2\ GSH + R{-}O{-}OH \longrightarrow GSSG + H_2O + ROH$$

3. **Tlenek azotu** (NO), krótkotrwały przekaźnik w przekazywaniu sygnałó∑, powstaje z **argininy**.



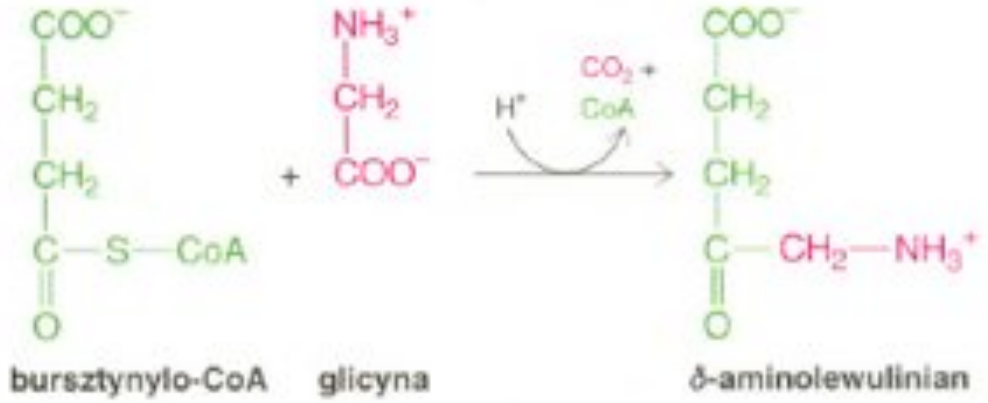
Synteza hemu

1. Włączenie **aminokwasu** w biosyntezę <u>pierścieni porfirynowych</u> w **hemach** i **chlorofilach** zostalo po raz pierwszy wykazane przez Davida Shemina i współlpracowników w 1945 roku, w doświadczeniach z użyciem znakowanych izotopów N.

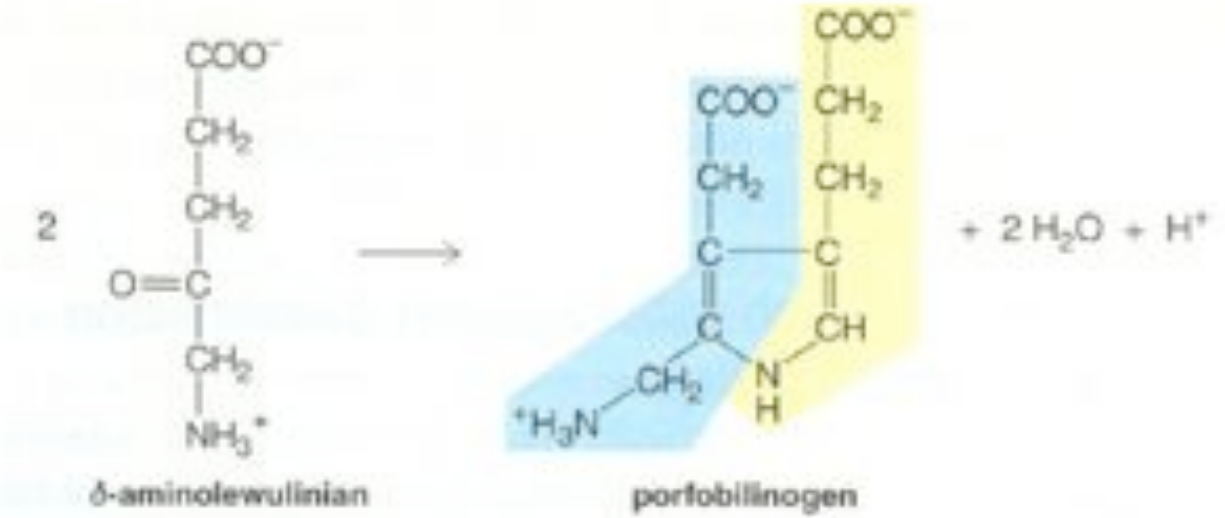


Synteza hemu

1. **Porfiryny** są syntetyzowane z glicyny i bursztynylo-CoA, które kondensują do **o-aminolewulinianu**.

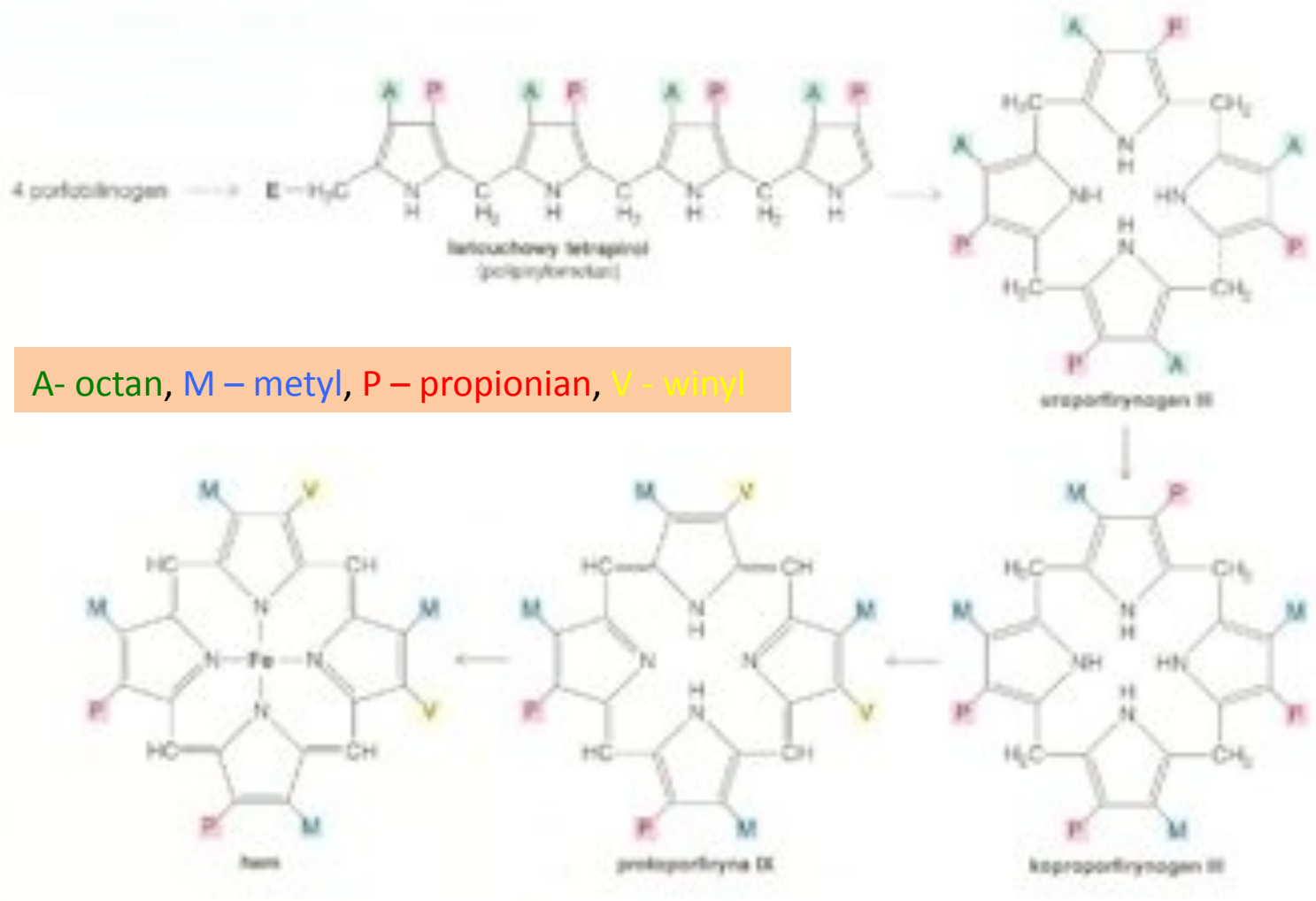


2. Dwie cząsteczki tego pośredniego związku kondensują, dając **porfobilinogen**.



Synteza hemu

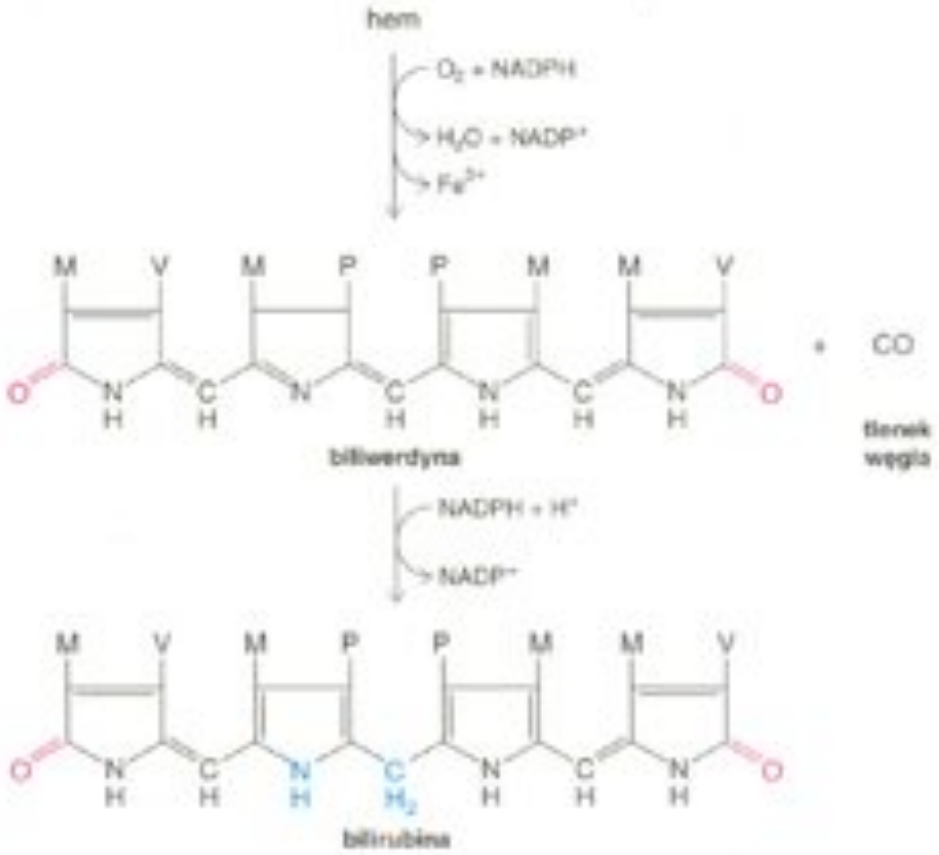
1. Cztery **porfobilinogeny** łączą się w łańcuchowy **tetrapirol**, który cyklizuje i tworzy się **uroporfirynogen III**.
2. Utlenienie i modyfikacje bocznego łańcucha prowadza do syntezy **protoporfiryny IX**, która przyłącza atom **żelaza**, tworząc **hem.**



A- octan, M – metyl, P – propionian, V - winyl

Synteza hemu

1. Enzymem katalizującym decydujący krok na tym szlaku syntezy jest **syntaza o-aminolewulinianowa**. Translacja mRNA tego białka jest hamowana przez **hem** (hamowania przez sprzężenie zwrotne).
2. Ta grupa prostetyczna ulega degradacji przez monooksygenazę, która przekształca **hem** w **biliwerdynę**, liniowy tetrapirol. Redukcja biliwerdyny przez NADPH prowadzi do powstania **bilirubiny**, ważnego związku usuwającego nadtlenki.
3. Bilirubina tworząc **diglukuronidową pochodną** staje się rozpuszczalna i może być wydalana.

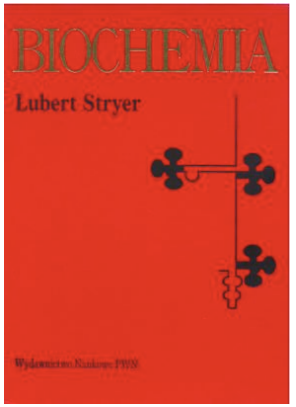


Zakres materiału BIOSYNTEZA III

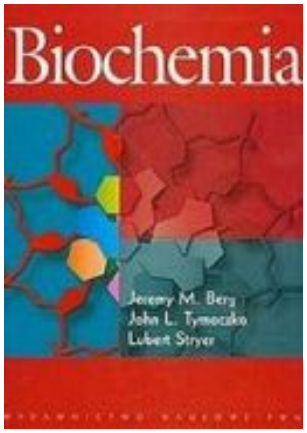
BIOSYNTEZA ELEMENTÓW BUDULCOWYCH

29. Biosynteza nukleotydów

30. Integracja metabolizmu



Biochemia, Autor: Lubert Stryer, PWN Warszawa 1999



Biochemia, Autor: Jeremy Berg, Lubert Stryer, John L. Tymoczko, PWN Warszawa 2005

BIOSYNTEZA ELEMENTÓW BUDULCOWYCH

29. Biosynteza nukleotydów

30. Integracja metabolizmu