

## **Spojevi koji nastaju iz aminokiselina**

B. Mildner

### **Iz aminokiselina nastaju mnoge važne molekule**

Osim što su sastavnice proteina aminokiseline su preteče mnogih specifičnih molekula:

- nukleotida
- porfirina
- hormona
- neuroprijenosnika
- koenzima
- alkaloida
- polimera staničnih zidova
- antibiotika
- pigmenata

## Hem

Primjeri nekih važnih **hemoproteina** u ljudi i životinja:

<b>Protein</b>	<b>funkcija</b>
hemoglobin	prijenos kisika
mioglobin	skladištenje kisika u mišiću
citokrom c	uključenost u lancu prijenosa elektrona
citokrom P450	hidroksilacija ksenobiotika
katalaza	razgradnja vodikovog peroksida
triptofan pirolaza	oksidacija triptofana

## Hem se sintetizira iz glicina i sukcinil-CoA

Da je **glicin preteča porfirinskih prstenova** hema i klorofila prvi puta je dokazano 1945. godine s  $^{15}\text{N}$  izotopima.

Približno 85 % sinteze hema obavlja se u eritroidnim stanicama koštane srži a većina preostale sinteze u hepatocitima (iako gotovo sve stanice mogu sintetizirati hem).

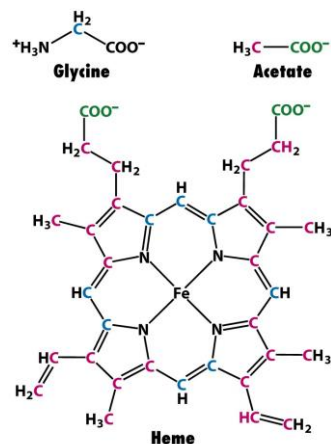
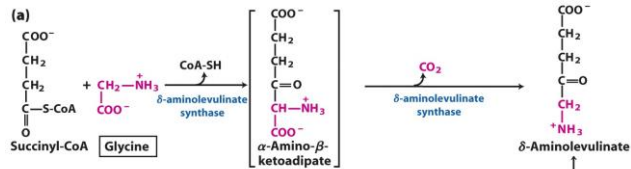


Figure 24-29  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W.H. Freeman and Company

## Biosinteza porfirinskog prstena započinje sintezom $\delta$ -aminolevulinata.

U životinjama sintezu katalizira PLP enzim,  **$\delta$ -aminolevulinat sintaza** i ova reakcija je odlučujući korak u sintezi hema

### Biosinteza u životinja



### Biosinteza u bakterijama i biljkama

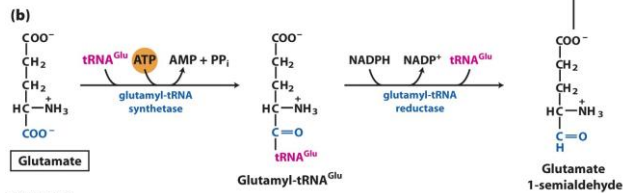


Figure 22-23  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

## Put biosinteze hema

## Preteča vitamina B<sub>12</sub> i klorofila

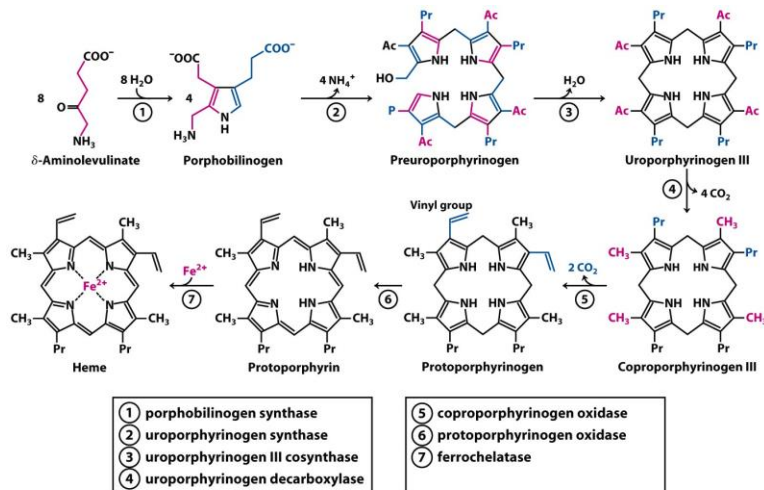
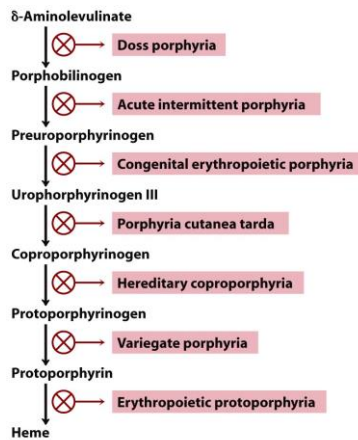


Figure 22-24  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

Biosintezu hema kontrolira koncentracija hemoglobina. Hemoglobin je inhibitor početnih biosintetskih reakcija.

## Porfirije su genetske bolesti koje nastaju zbog defektnih enzima u biosintetskom putu porfirina.

- Kod ovih bolesti specifične porfirinske preteče nakupljaju se u eritrocitima, tjelesnim tekućinama i jetrima.
- Simptome većine porfirija danas je moguće kontrolirati prehranom ili davanjem hema ili derivata hema.



Box 22-2  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Hem je preteča žučnih boja

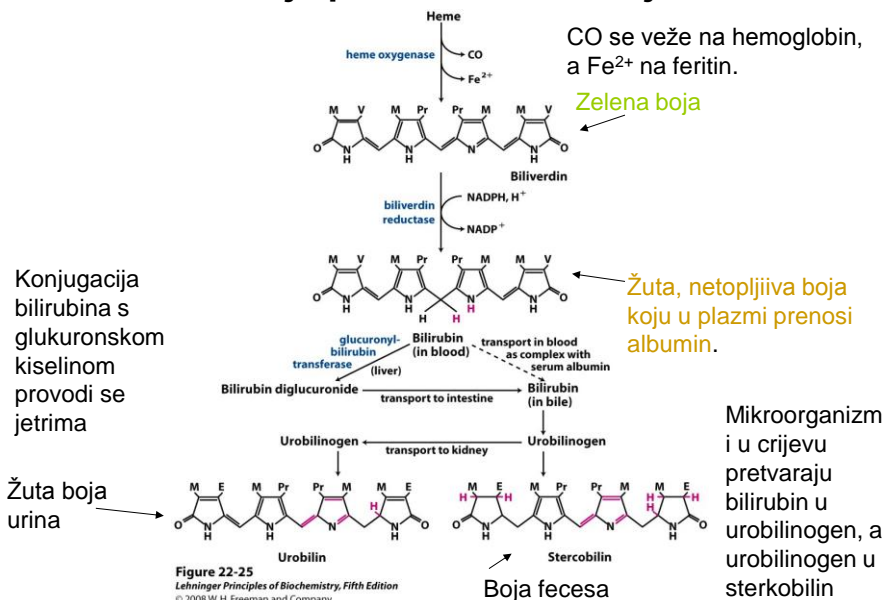


Figure 22-25  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Putovi razgradnje hema štite stanicu od oksidacija, a ujedno reguliraju i neke funkcije stanica

CO koji nastaje u malim koncentracijama tijekom razgradnje hema ima regulacijska i/ili signalne funkcije. CO djeluje kao vazodilatator, a ima ulogu kao neurotransmitor.

**Bilirubin je najrasprostranjeniji antioksidans u tkivu sisavaca i odgovoran je za veći broj antioksidanskih reakcija u serumu.**

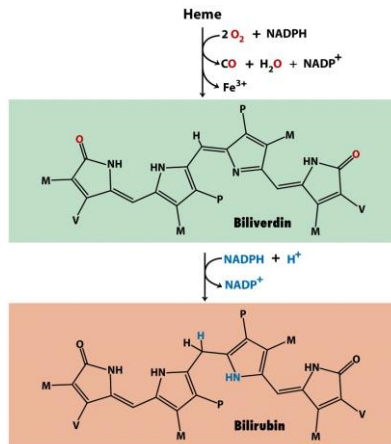


Figure 24-31  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Ljudi imaju najmanje tri izoenzima hem oksigenaze (HO). HO-1 je striktno regulirana i inducira se stresom, angiogenezom, hipoksijom, hiperoksijom, toplinskim šokom, UV zrakama,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , itd. HO-2 je uglavnom u mozgu i testesima gdje se kontinuirano eksprimira. HO-3 još nije dovoljno karakterizirana.

## Aminokiseline su preteče još mnogih drugih spojeva

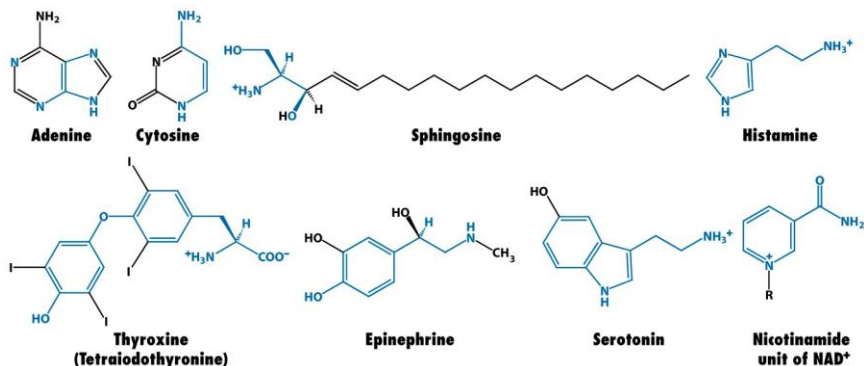
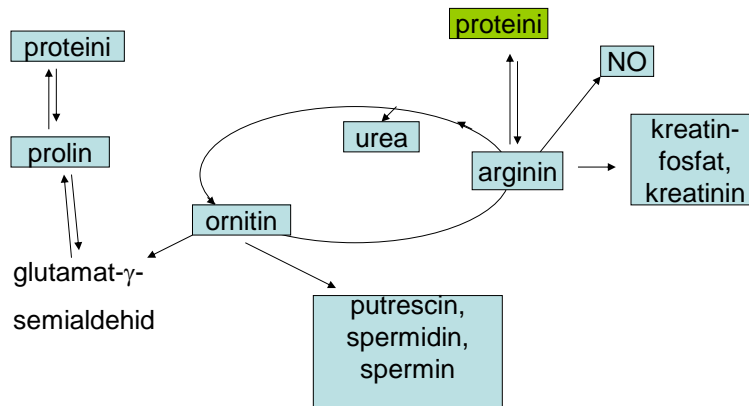


Figure 24-24  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Metabolizam arginina, ornitina i prolina u tkivima sisavaca



## Aminokiseline su preteče kreatina i fosfokreatina

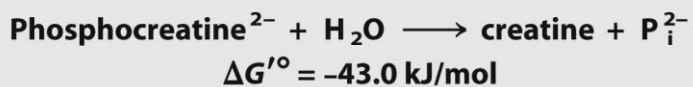
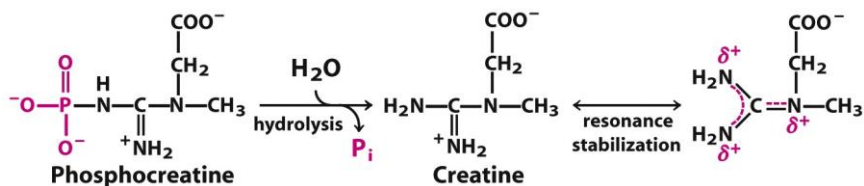
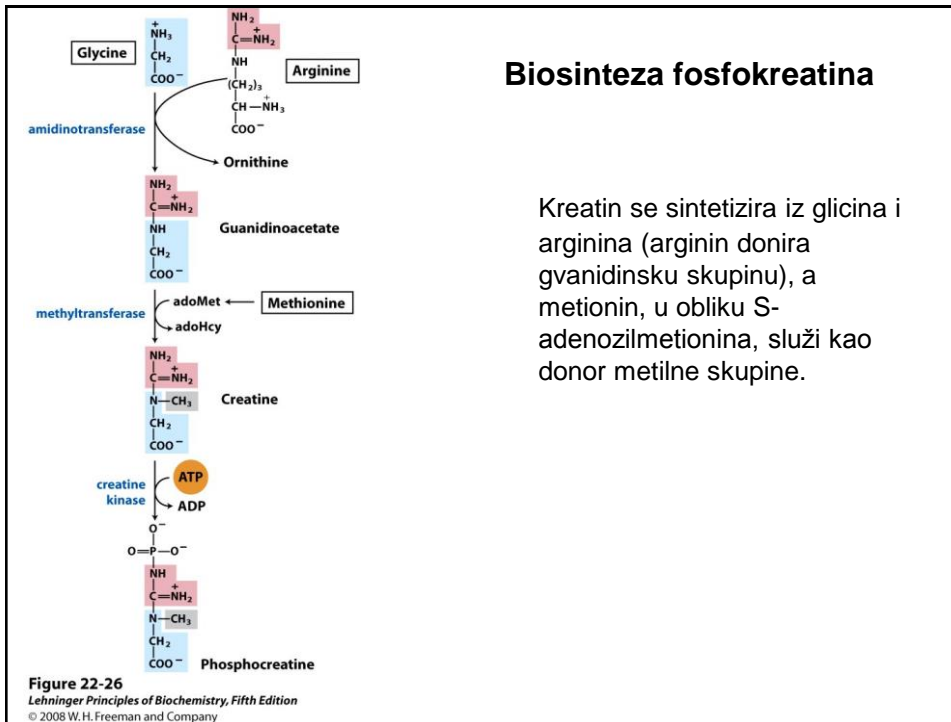


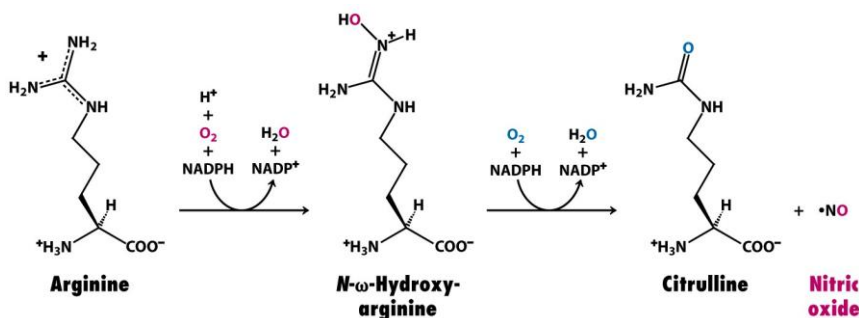
Figure 13-15  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

Fosfokreatin je važan energetska "pufer" u mišićima.



## Arginin je prekursor NO

Dušikov monoksid, NO, je važan glasnik u procesu prijenosa signala kralježnjaka. NO sintezu provodi NADPH ovisna NO sintaza (NOS). NO provodi različite signale, a između ostalog stimulira biogenezu mitohondrija. NO djeluje tako da se veže na solubilnu gvanilil ciklazu. Gvanilil ciklaza je ekvivalent adenil ciklazi ali ima domenu s hemom koji veže NO.



**Figure 24-28**  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Enzimi koji sadrže PLP provode modifikacije aminokiselina

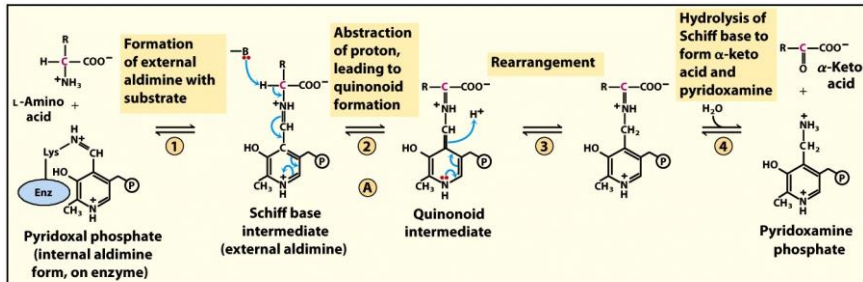
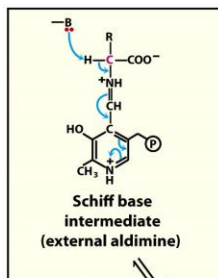


Figure 18-6 part 1  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

### Mehanizam transaminacije

## Enzimi koji sadrže PLP provode modifikacije aminokiselina



### Mehanizam pretvorbe L-aminokiselina u D-aminokiseline

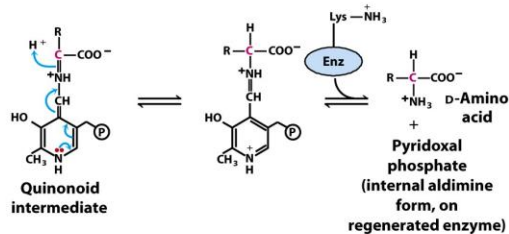
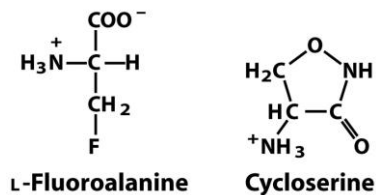


Figure 18-6 part 2  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company



## Aminokiseline su prekursori mnogim spojevima D-aminokiseline

D-aminokiseline se uglavnom ne pojavljuju u proteinima, ali imaju specijalne funkcije u bakterijama. One su dio bakterijskih stjenki i peptidni su antibiotici. Bakterijski peptidoglikani sadrže i D-alanin i D-glutamat. D-aminokiseline nastaju iz L-aminokiselina a reakciju kataliziraju racemaze aminokiselina koje imaju kao kofaktor PLP. Racemizacija aminokiselina je važna u metabolizmu bakterija i zbog toga je to meta za antibiotike. Alanin racemaza bila je jedna je od glavnih meta za razvijanje novih antibiotika. Prikazan je L-fluoralanin koji se počeo testirati kao antibakteriostatik. Drugi lijek, cikloserin, koristi se protiv uzročnika tuberkuloze. Kako ovi lijekovi djeluju i na ljudske PLP enzime, ovi lijekovi imaju neželjene nuspojave.



Unnumbered 22.ppt  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Enzimi koji sadrže PLP provode modifikacije aminokiselina

Mehanizam dekarboksilacije  
aminokiselina.

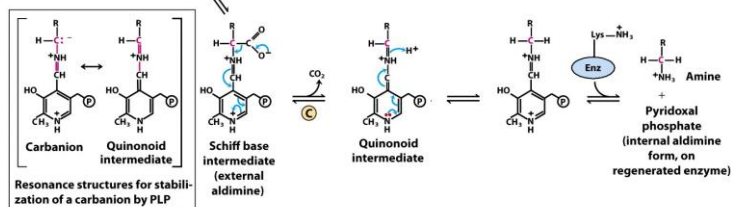
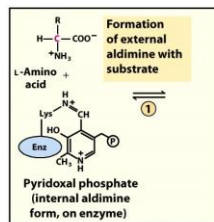
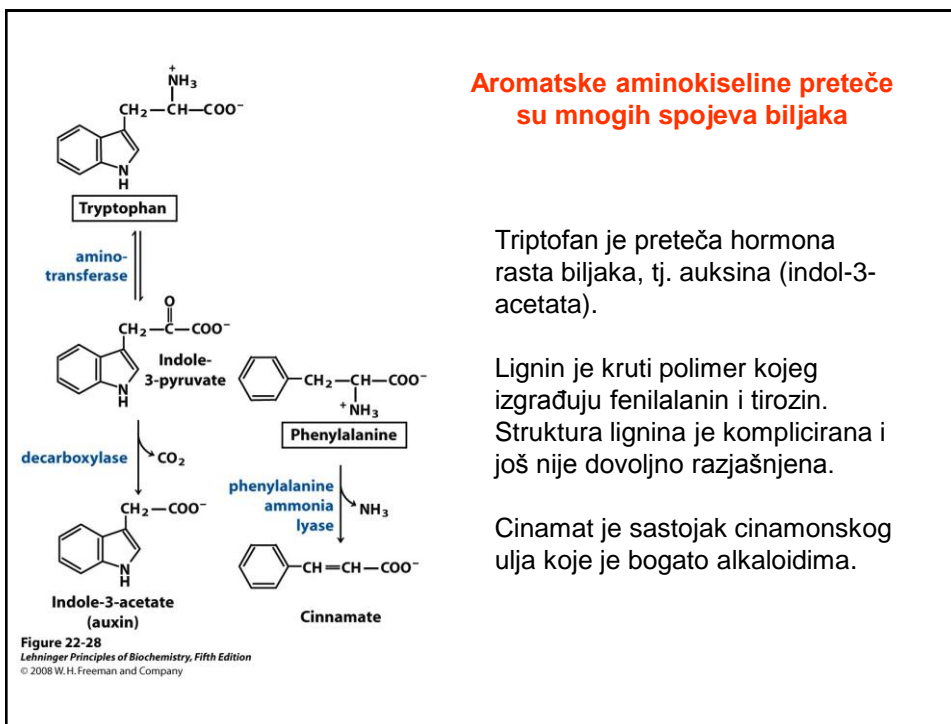


Figure 18-6 part 3  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company



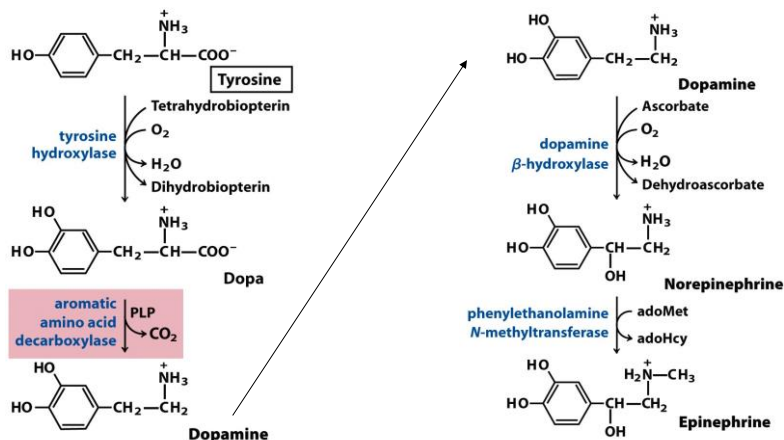
Triptofan je preteča hormona rasta biljaka, tj. auksina (indol-3-acetata).

Lignin je kruti polimer kojeg izgrađuju fenilalanin i tirozin. Struktura lignina je komplicirana i još nije dovoljno razjašnjena.

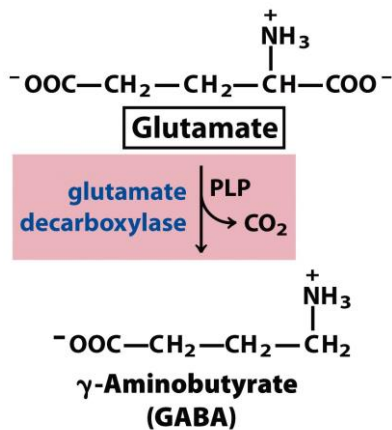
Cinamat je sastojak cinamonskog ulja koje je bogato alkaloidima.

### Biološki amini produkti su dekarboksilacija aminokiselina

Kateholamini, dopamin, noradrenalin i adrenalin potječu od tirozina. Razine kateholamina u krvi, povezane su s krvnim tlakom.



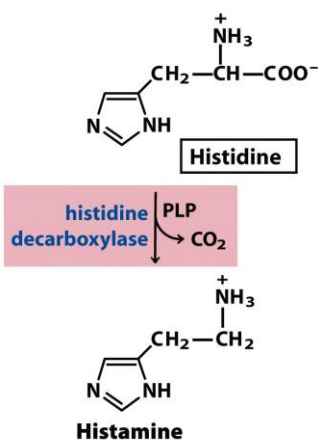
## Bioški amini produkti su dekarboksilacija aminokiselina



GABA je inhibirajući neurotransmiter. Smanjene koncentracije GABA dovode do epileptičkih napadaja.

Figure 22-29 part 3  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Bioški amini produkti su dekarboksilacija aminokiselina



Histamin je vazodilator. Njegova koncentracija je visoka kod alergija. Histamin stimulira i lučenje HCl u želucu.

Figure 22-29 part 4  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Biološki amini produkti su dekarboksilacija aminokiselina

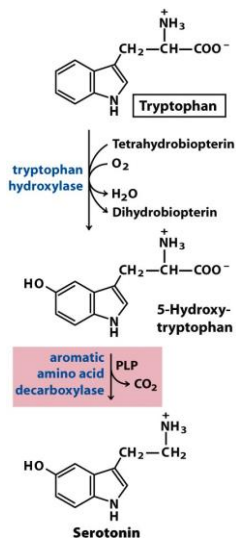


Figure 22-29 part 5  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

Serotonin (5-hidroksitriptamin) snažan je vazokonstriktor i stimulator glatkog mišićja. U epifizi, N-acetilacijom serotonina te idućom O-metilacijom nastaje melatonin.

## Aminokiseline su prekursori mnogim spojevima Glutation

Nalazi se u biljkama, životinjama i bakterijama i to u visokim koncentracijama. Može se smatrati da je redoks puffer. Glutation pomaže da proteini imaju reducirane sulfhidrilne skupine, da željezo u hemoglobinu bude u  $Fe^{2+}$  stanju, te da uklanja toksične perokside koji nastaju tijekom rasta i metabolizma u aerobnim uvjetima.

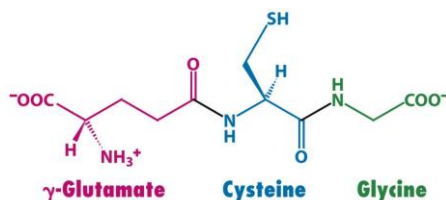


Figure 24-25  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Sinteza glutationa

**Figure 22-27a**  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

**Uloga glutationa kao antioksidansa:**  
Oksidaciju glutationa katalizira glutation peroksidaza:  
 $2\text{GSH} + \text{RO-OH} \leftrightarrow \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O} + \text{ROH}$   
Redukciju GSSG u GSH, katalizira glutation reduktaza. Omjer [GSH]/[GSSG] > 500 u većini tkiva. Ključna uloga glutationa je da reagira s peroksidima i na taj način detoksificira stanicu.

Oksidirani oblik glutationa (GSSG) koji nastaje u redoks reakciji povezuje dvije molekule glutationa disulfidnim mostovima.

$\gamma\text{-Glu} - \text{Cys} - \text{Gly}$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\quad \quad \quad \text{S}$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\quad \quad \quad \text{S}$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\gamma\text{-Glu} - \text{Cys} - \text{Gly}$   
**Glutathione (GSSG) (oxidized)**

**Figure 22-27b**  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

## Glutation peroksidaza

**Figure 24-26**  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

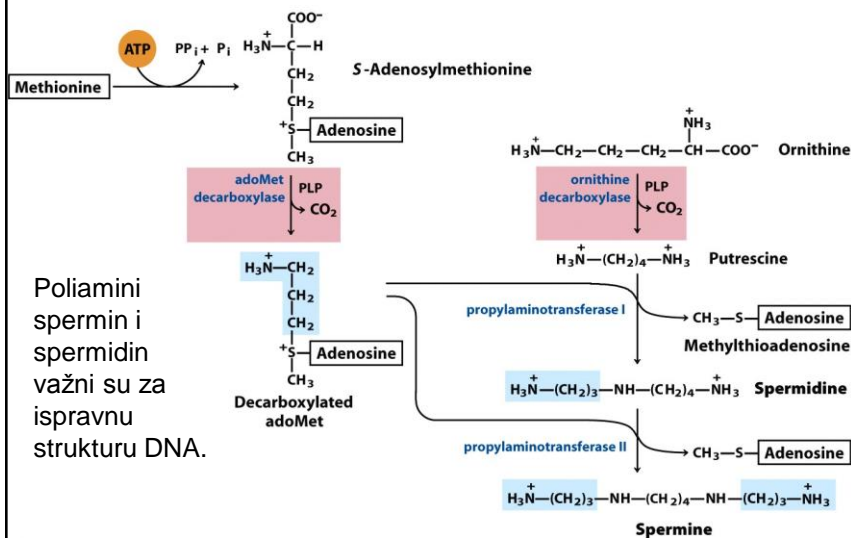
**Figure 24-27**  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Struktura glutation peroksidaze. U aktivnom središtu enzima je selenocistein.

Katalitički ciklus glutation peroksidaze.

## Biosinteza poliamina – putrescina, spermidina i spermina

PLP ovisne dekarboksilaze i ovdje imaju važnu ulogu.



Poliaini spermin i spermidin važni su za ispravnu strukturu DNA.

Figure 22-30  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company