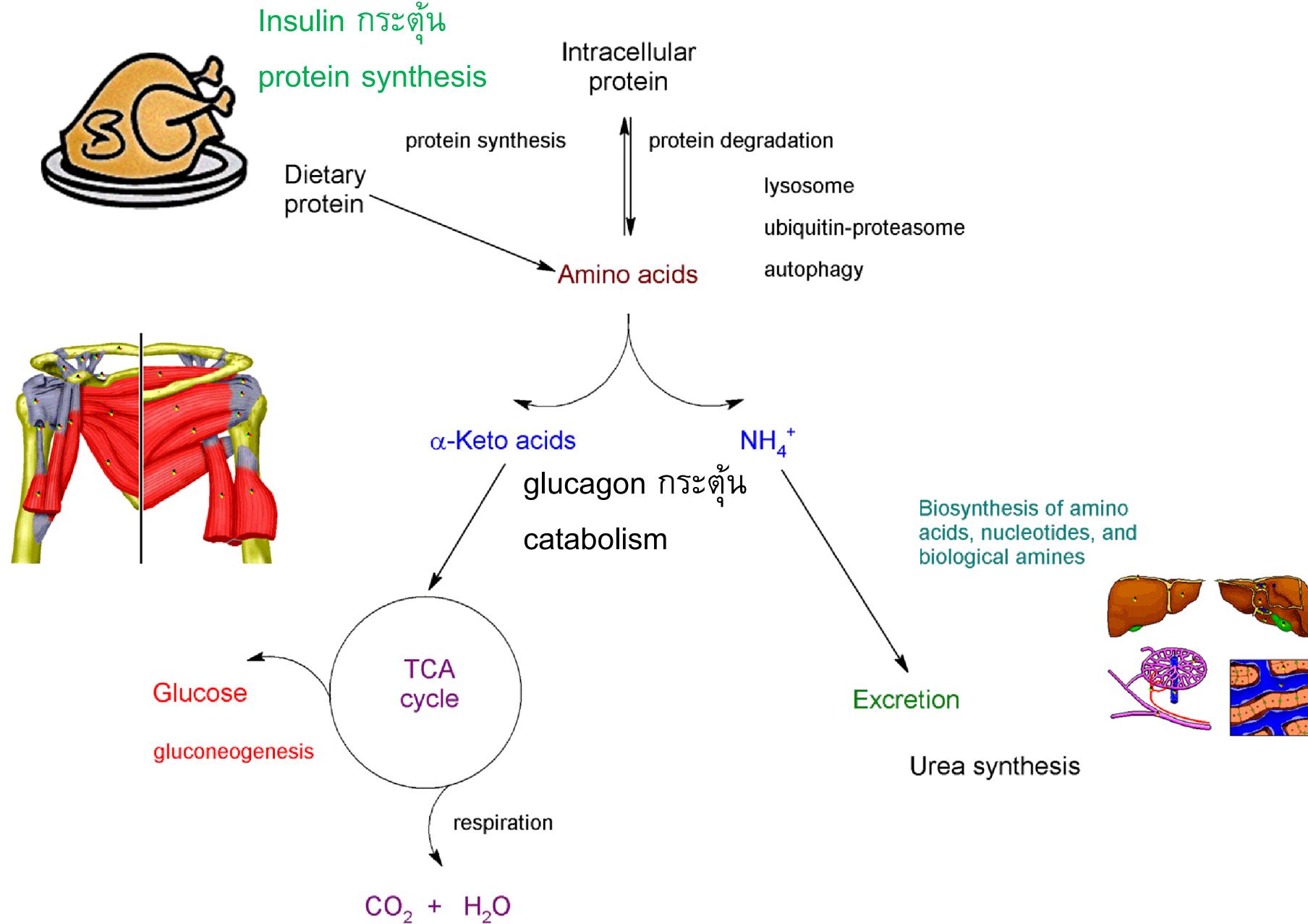


Protein and amino acid metabolism

শ্রেণি 211

Chayanon Peerapittayamongkol,

September 9th, 2014

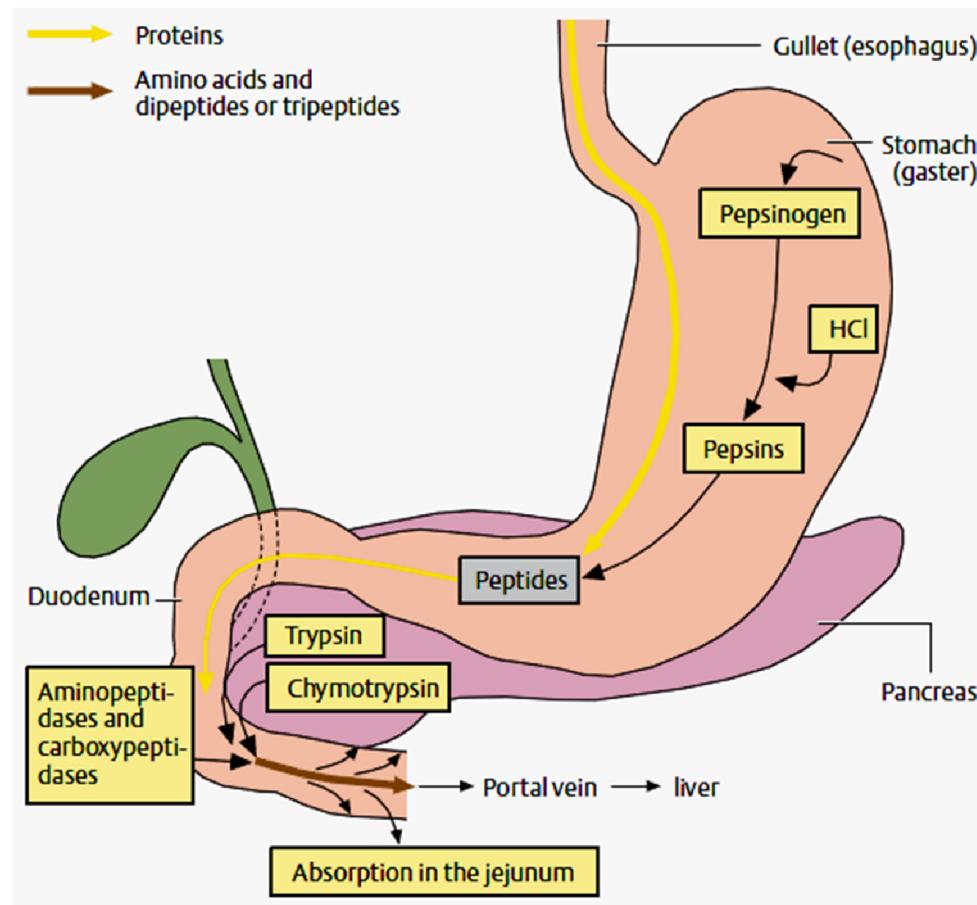


Topics

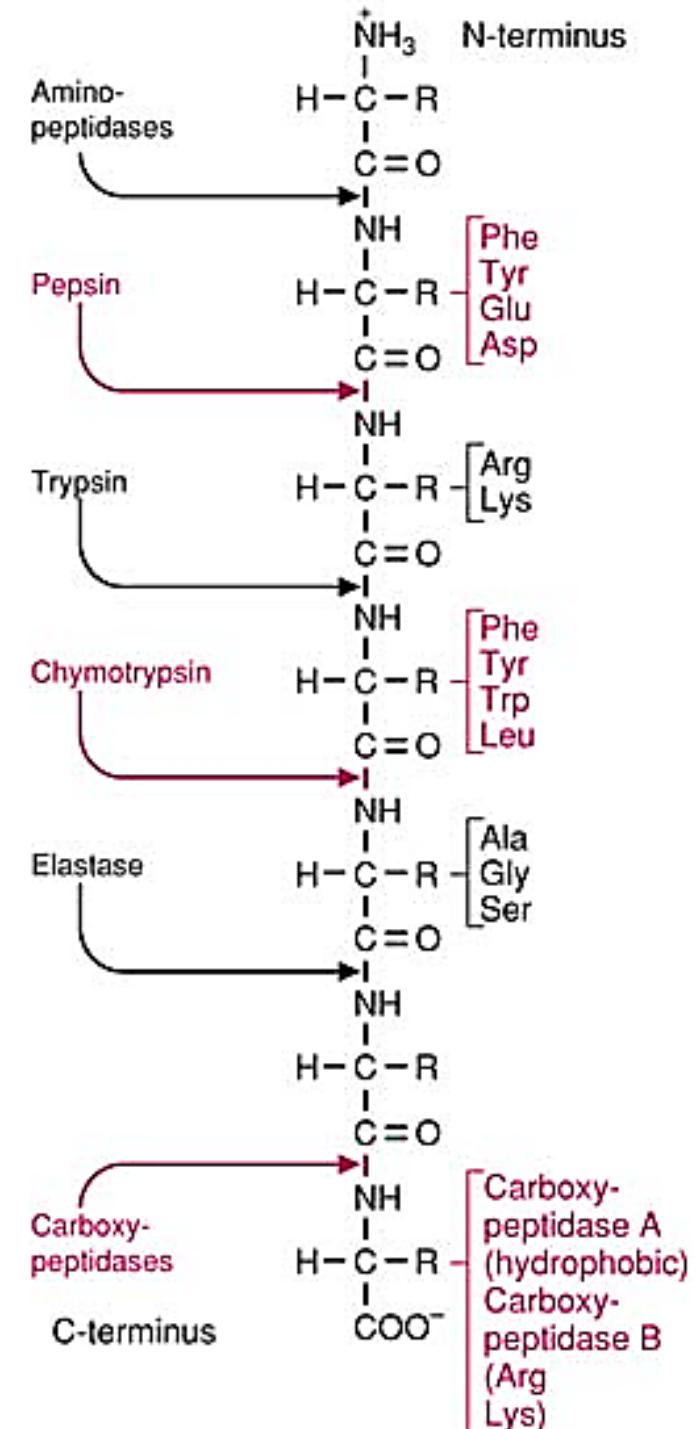
- การย่อยและการดูดซึมอาหารโปรตีน
- การสลายโปรตีนภายในเซลล์
- การสลายกรดอะมิโน
- Nitrogen metabolism
 - ดูลไนโตรเจน
- Urea cycle
- เมتابอลิสม์โครงการบอนของกรดอะมิโน
- Inherited diseases of amino acid metabolism
- การสังเคราะห์กรดอะมิโน = 11 ชนิด
- Essential nitrogen containing compounds

ขบวนการย่อย

- acid denaturation
- pepsin,
 - primary proteolytic enzyme
- pancreatic enzymes
 - trypsin
 - chymotrypsin
 - elastase



Enzyme	Target
pepsin	Carboxylic side of Phe, Tyr, Glu, Asp
trypsin	Carboxylic side of Lys, Arg
chymotrypsin	Carboxylic side of Phe, Trp, Tyr
*carboxypeptidase	cleave aa at C-terminal
*aminopeptidase	cleave aa at N-terminal



*=exopeptidase; others = endopeptidase

การดูดซึม

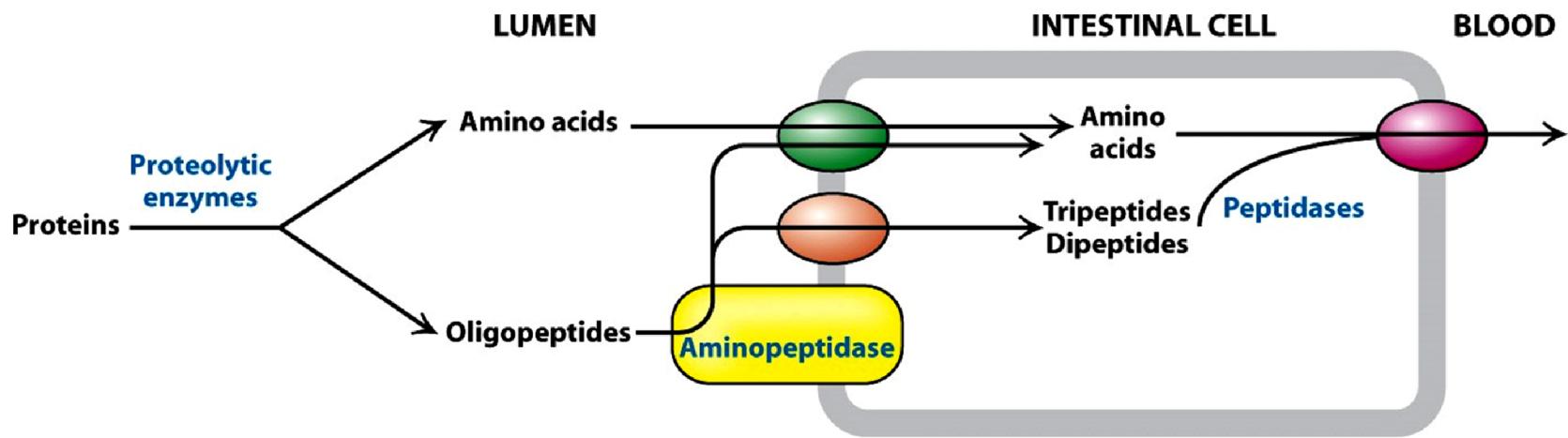


Figure 23-1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

- Oligopeptides = di-, tripeptide -- absorbable
- Co-transport of Na^+ and amino acids

Protein turnover

โปรตีนในร่างกายและภายในเซลล์

มีการสร้าง และการย่อยสลายอยู่ตลอดเวลา (~240g ต่อวัน)
ในปริมาณมากกว่า โปรตีนที่ได้จากอาหาร (~90 g ต่อวัน)

Protein turnover

Tissue	Amount (g)
Muscle	75
Liver, gut, lung	130
White blood cells	20
Red blood cells	8
Albumin	12
Other tissues	8

^aCalculated from the nitrogen in urea and ammonia which represents primarily protein metabolism (the nitrogen in nucleic acid is released as ammonia and converted to urea).

Data from Matthews (2006).

การสลายโปรตีนในเซลล์

1. Lysosome
2. Ubiquitin-proteasome
3. Autophagy การทำลายโปรตีน organelle หรือ ส่วนประกอบของเซลล์ ผ่าน lysosome

■ Proteasome เป็น multisubunit protein ขนาดใหญ่ ทำหน้าที่ย่อย ubiquitin tagged proteins

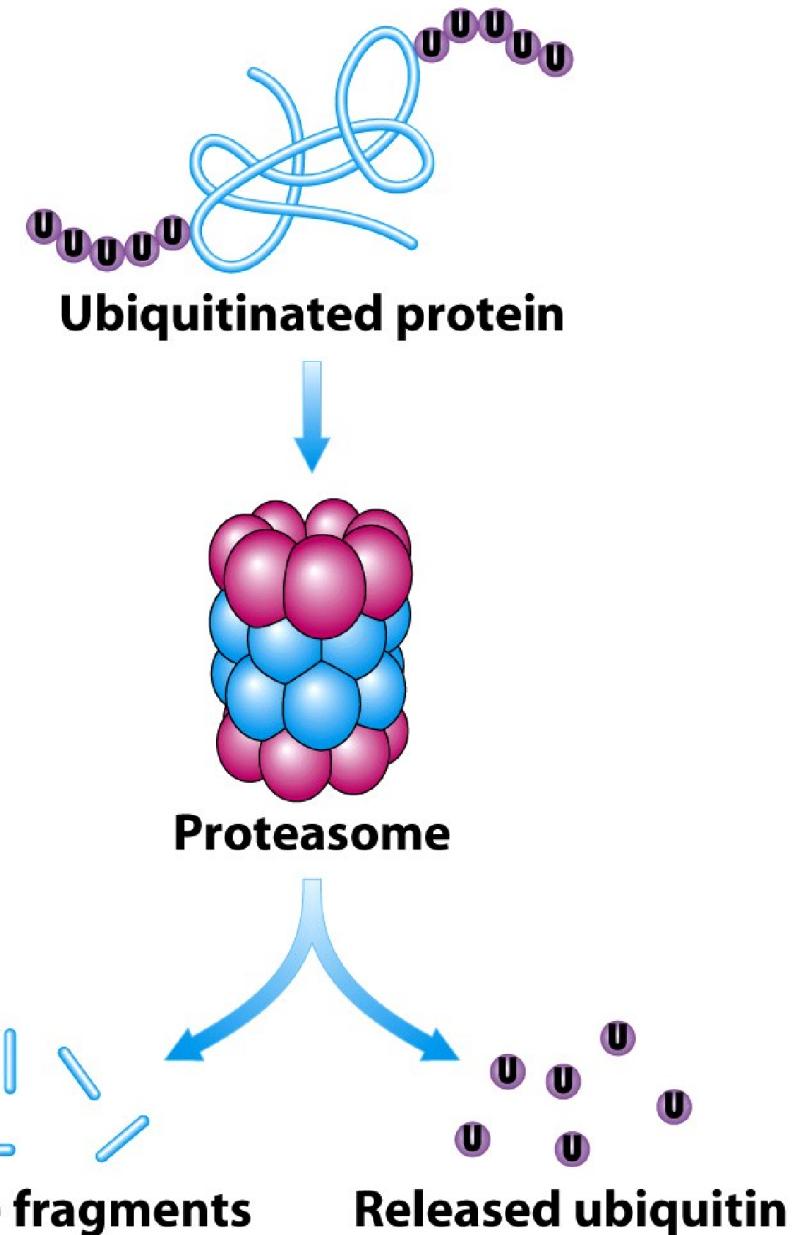
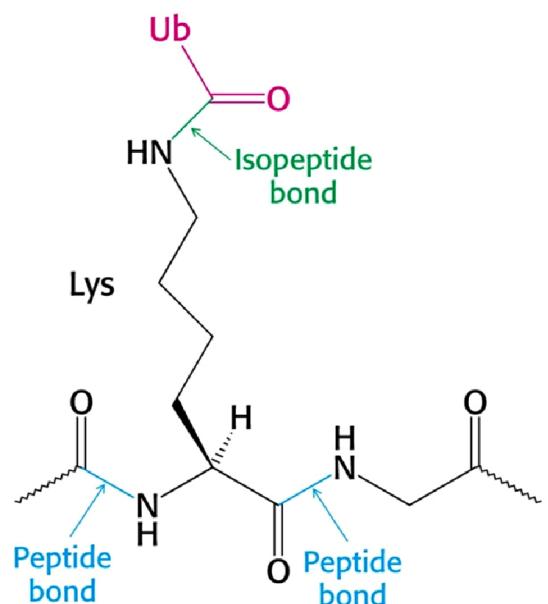
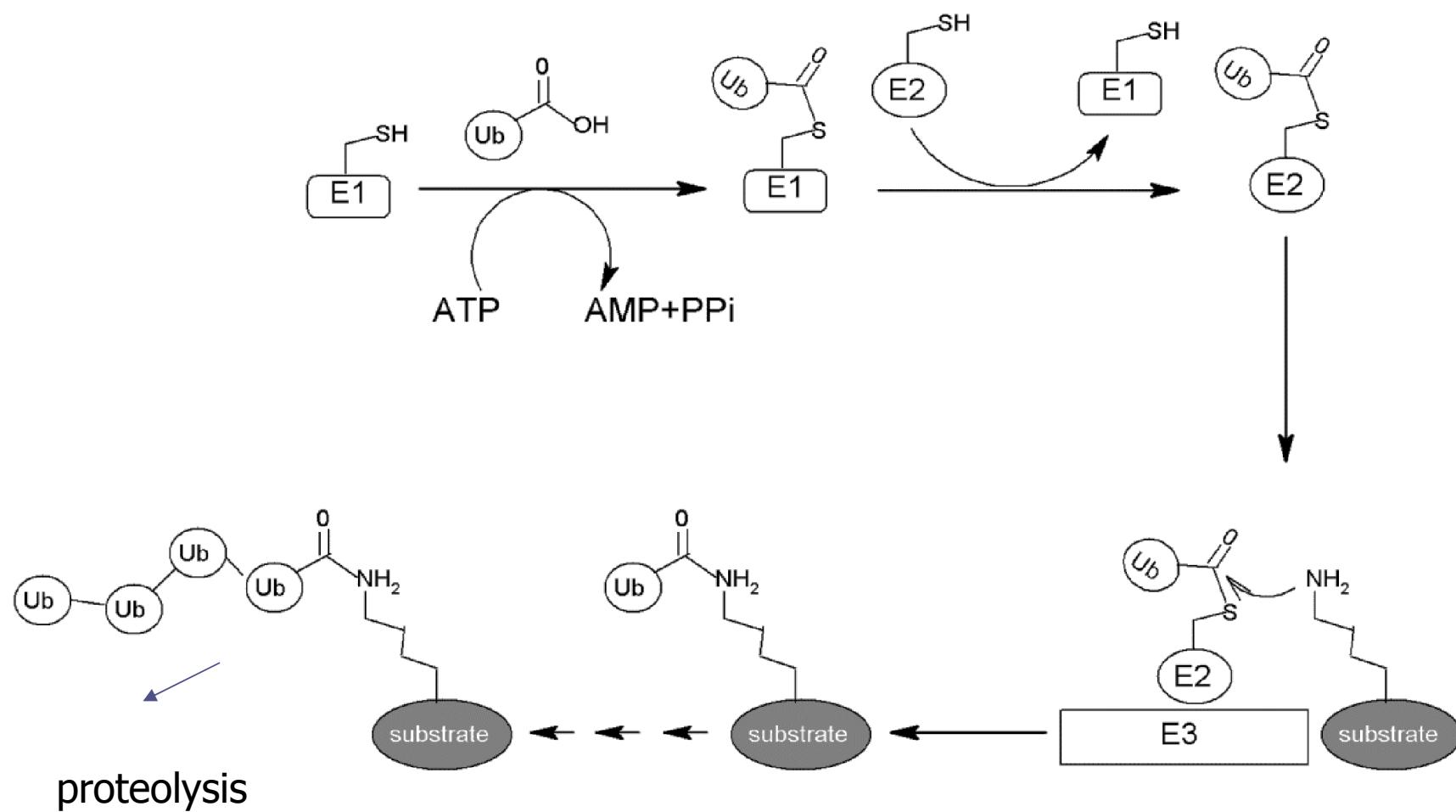


Figure 23-7 part 1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Ubiquitin tag enzymes : E1, E2, E3



Applications

- E3 each specific to substrate
- ไวรัส HPV สร้าง protein ไปกระตุ้น E3
 - E3 ubiquitinates p53 (tumor suppressor) → degraded → → มะเร็งปากมดลูก
- Defective E3

Amino acid catabolism

- 80% used for protein synthesis
- 20% used for energy production and more in case of excess intake
- Increase in starvation, DM, high protein diet
- Contain 2 steps
 - อันดับแรกย้ายหมู่ amino group จาก amino acids as (net ammonia) (ammonia ใช้สังเคราะห์ urea)
 - อันดับต่อ ๆไป carbon skeletons เปลี่ยนเป็น common intermediates และ acetyl CoA

วิธีการดึงหมู่อะมิโนออก

1. Transamination
2. Others
 1. Oxidative deamination other than glutamate DH e.g.
D-, L-amino acid oxidase ไม่ทราบความสำคัญ (D-amino acid oxidase)
 2. Non-oxidative deamination e.g. serine, threonine dehydratase, cysteine desulfhydrase
 3. Deamination of amide nitrogen of glutamine and asparagine i.e. glutaminase, asparaginase

การดักอะมิโนที่ถูกสลายให้ NH_4^+ ได้โดยตรง

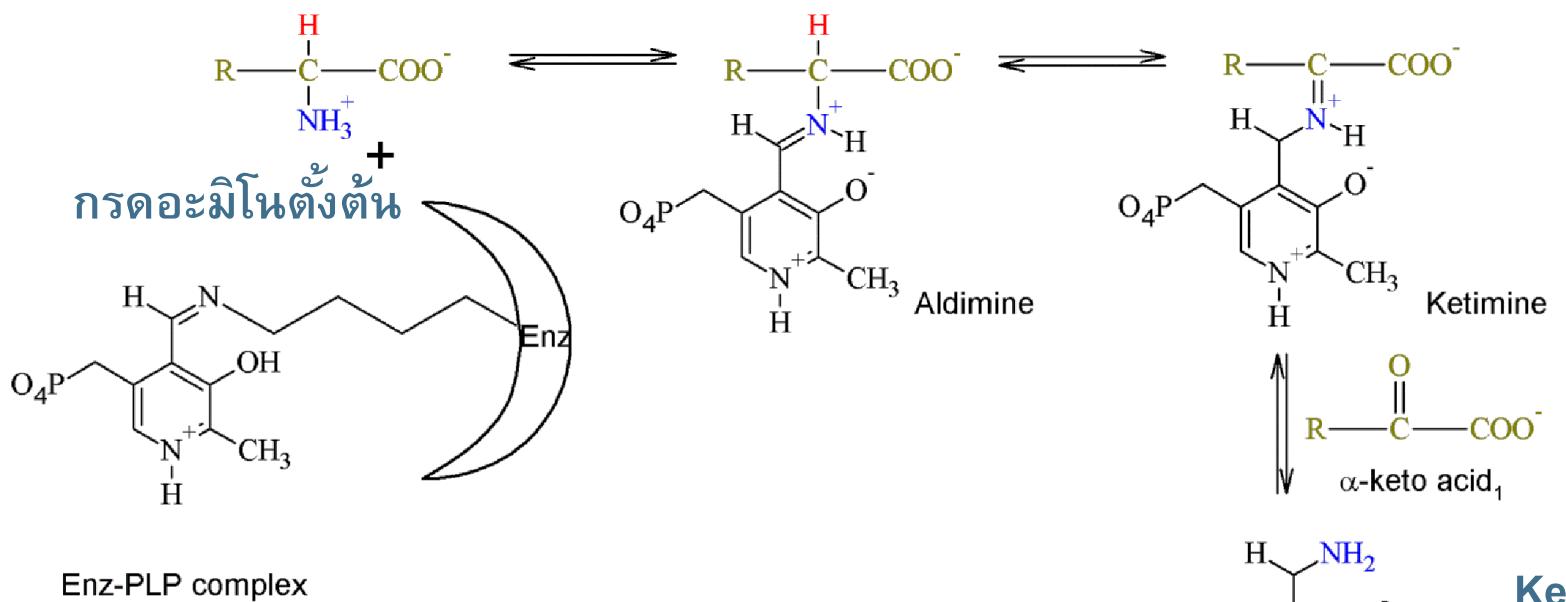
- glutamate โดย glutamate DH
- histidine โดย histidase
- serine & threonine โดย serine dehydratase อาศัย vitamin B6
- asparagine โดย asparaginase
- glutamine โดย glutaminase

Transaminase or aminotransferase

Specificity to

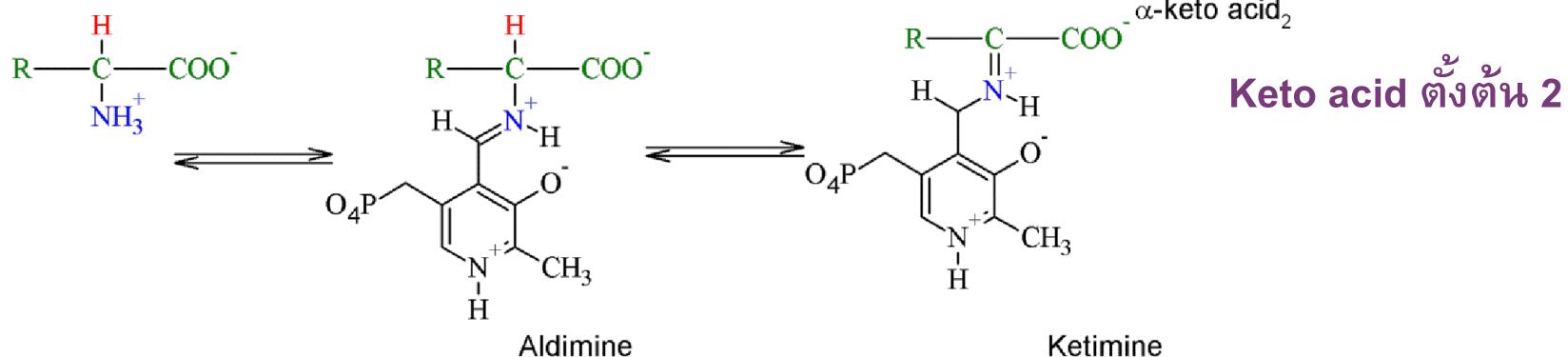
1. ชนิด aa ที่เป็นตัวให้ α -amino group
2. ชนิด α -keto acid ที่เป็นตัวรับ
amino group (α -ketoglutarate)

Coenzyme: pyridoxal 5'-phosphate (B6)



กลไกการทำงาน

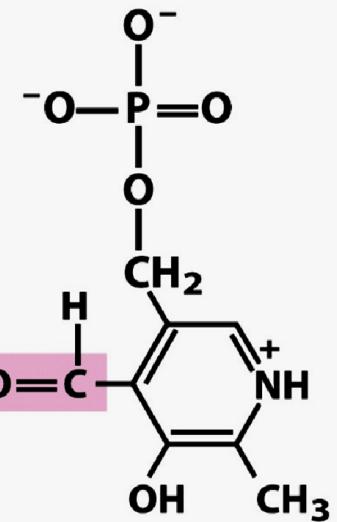
กรดอะมิโน ผลลัพธ์ 2



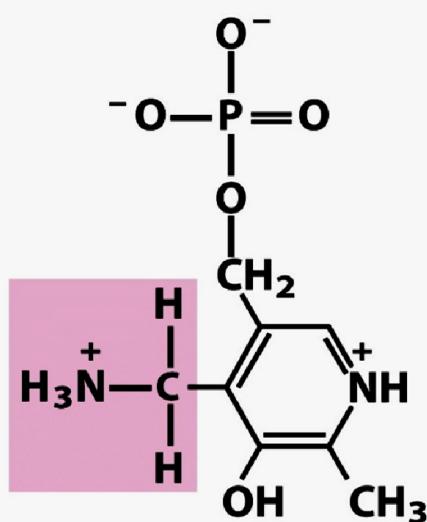
Transamination

- เอนไซม์: transaminase หรือ aminotransferase
- กลไก: ย้าย α -amino group จากกรดอะมิโนไปให้ α -ketoacid—
บ.s. **α -ketoglutarate**, oxaloacetate, pyruvate
- aspartate aminotransferase (AST, GOT):
$$\text{aspartate} + \alpha\text{-ketoglutarate} \rightleftharpoons \text{oxaloacetate} + \text{glutamate}$$
- alanine aminotransferase (ALT, GPT):
$$\text{alanine} + \alpha\text{-ketoglutarate} \rightleftharpoons \text{pyruvate} + \text{glutamate}$$

Vitamin B6



**Pyridoxal phosphate
(PLP)**



**Pyridoxamine
phosphate**

Figure 18-5a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

เป็น cofactor ของเอนไซม์

1. Transaminase

(aminotransferase)

2. Serine hydroxymethyl transferase

3. Amino acid

decarboxylase บางชนิด
โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ
การสังเคราะห์สารสื่อนำ
ประสาท

Glutamate DH

- ให้ product เป็น แอมโมเนียเสรี
- เกิดขึ้นเฉพาะในไนโตรคอนเดรีย

Allosteric inhibitors

GTP, ATP

(มีพลังงานพอดำรง)

Allosteric activators

GDP, ADP

(พลังงานไม่พอเพียง)

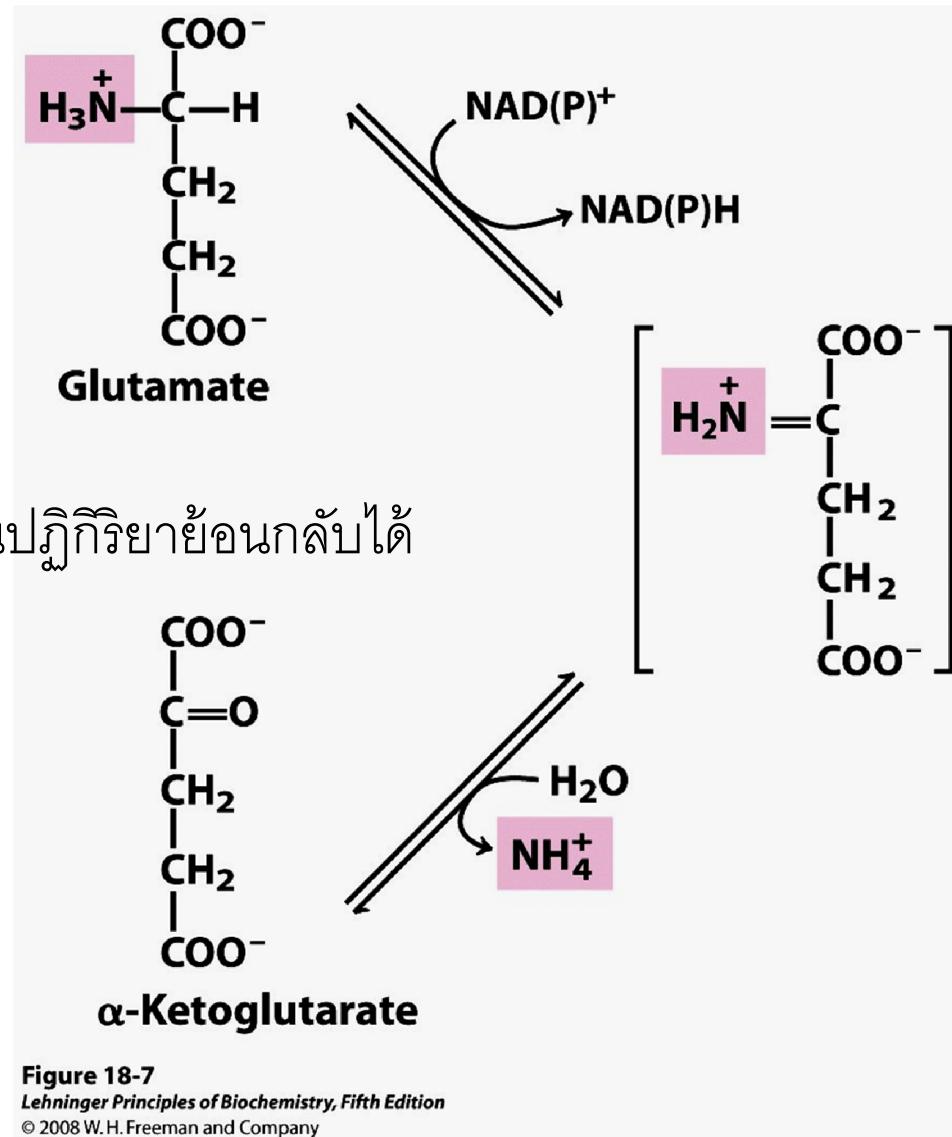
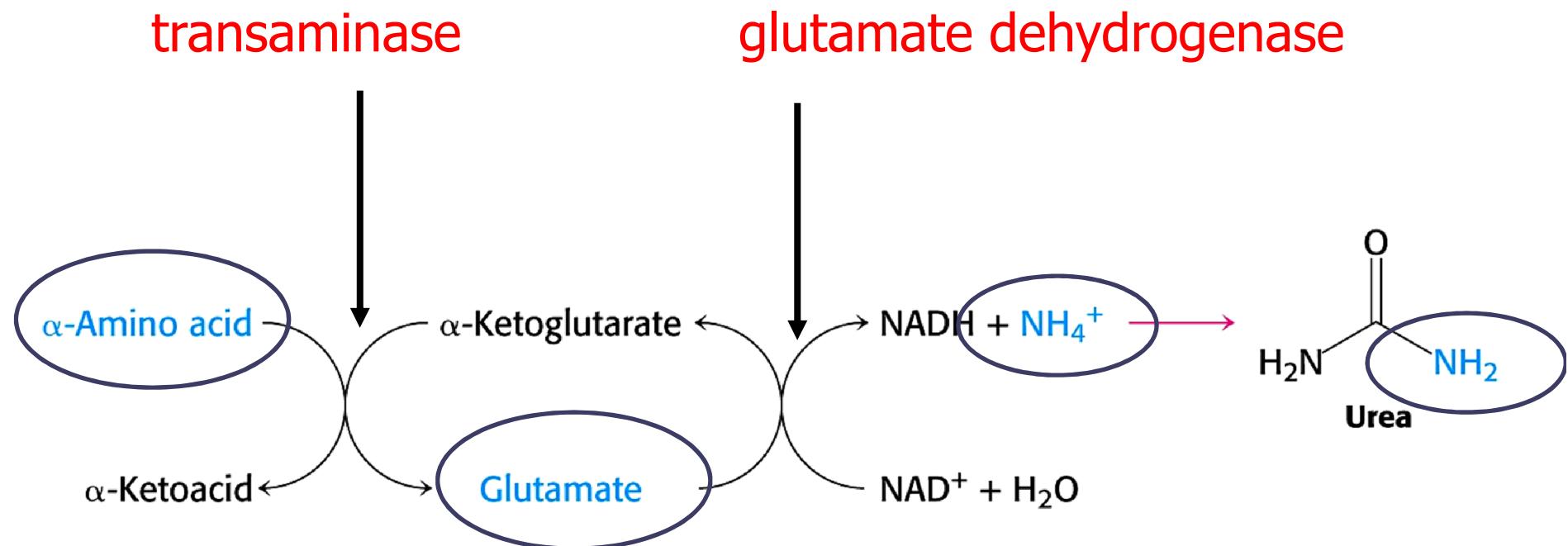


Figure 18-7
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

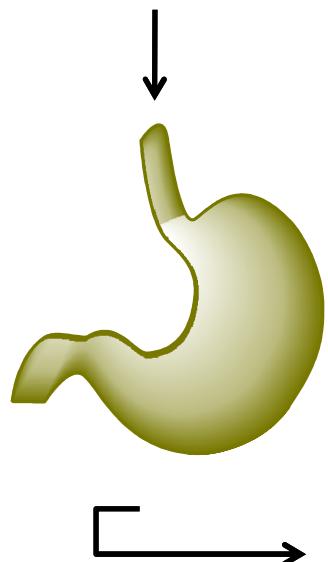
Transdeamination

transamination followed by oxidative deamination



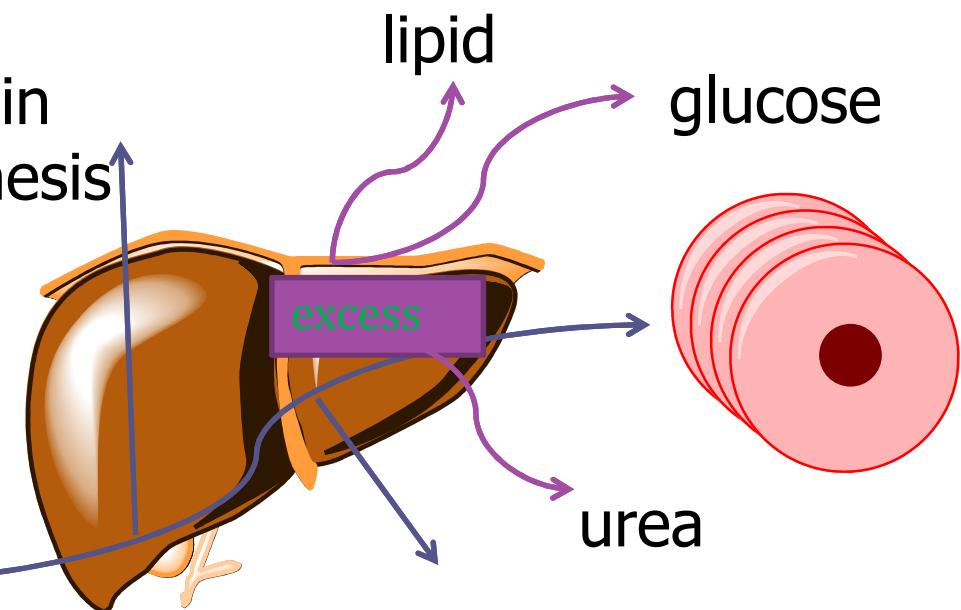
Fed state

dietary protein



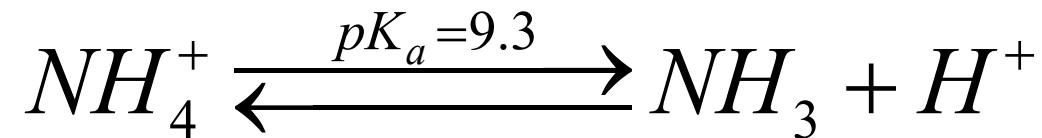
amino acids

protein
synthesis



essential
nitrogenous
compounds

Ammonia



- At physiologic pH $\frac{NH_3}{NH_4^+} = \frac{1}{100}$

NITROGEN TRANSPORT TO LIVER

Transport of ammonia

- Ammonia in blood at the level of 10-20 µg/dL (very low)
- Transport of ammonia as glutamine (10 mg/dL)
- Transport of ammonia as alanine

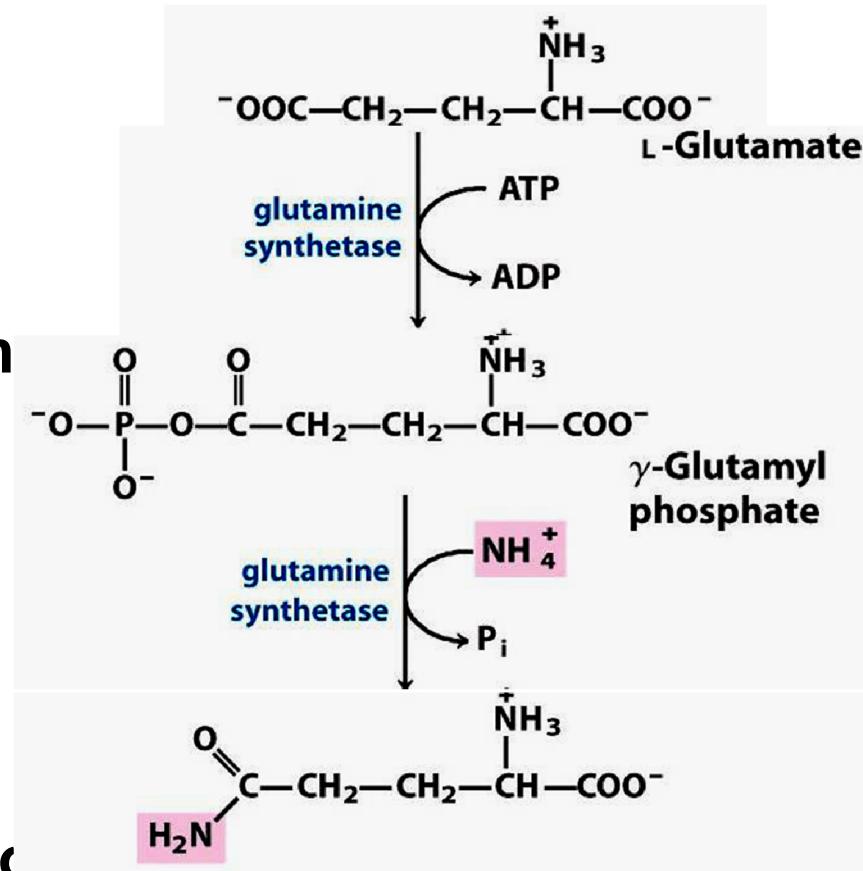
Glutamine

- Formation of glutamine from glutamate, ATP, ammonium

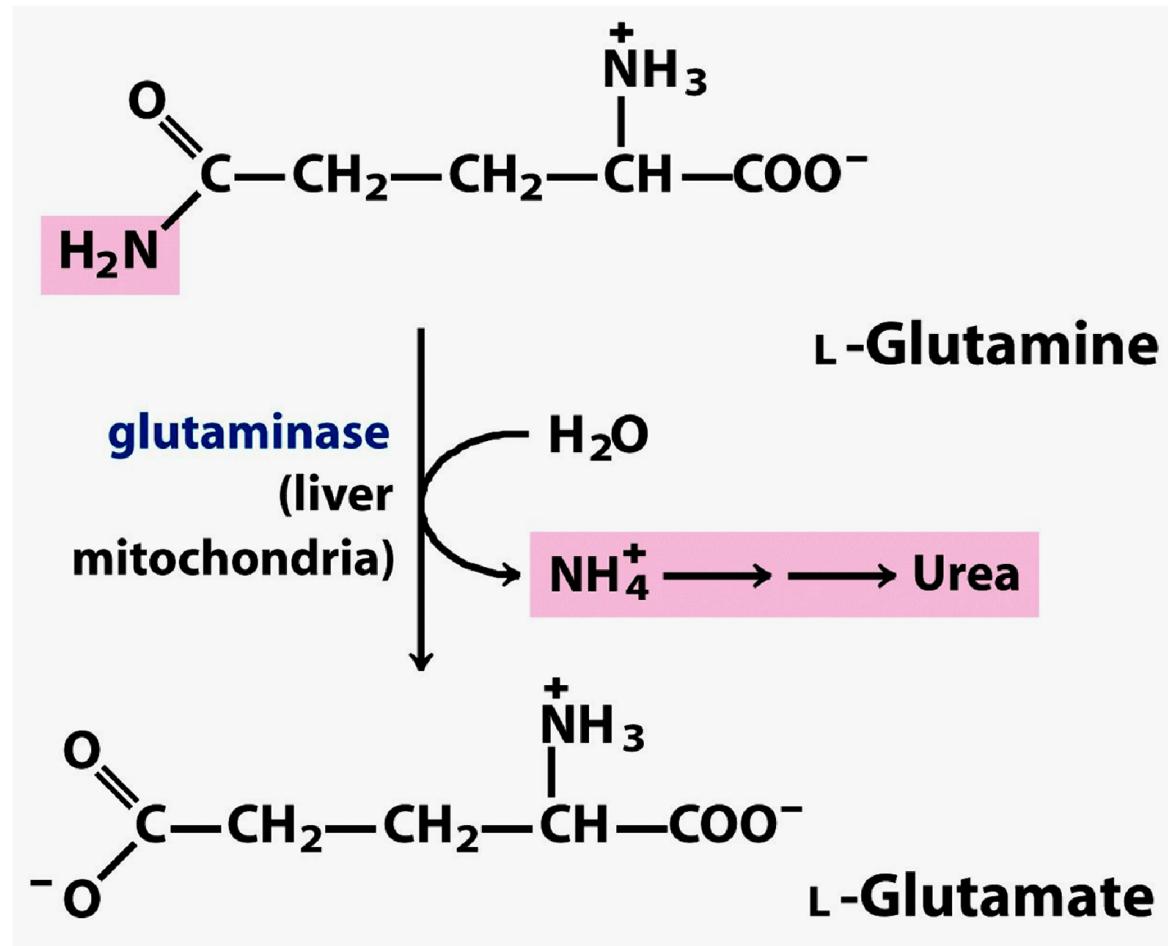
- เกิดขึ้นในอวัยวะอื่นนอกจาก liver

- Glutamine carries nitrogen to liver

- เป็นปฏิกิริยาไม่ย้อนกลับ



Action of glutaminase



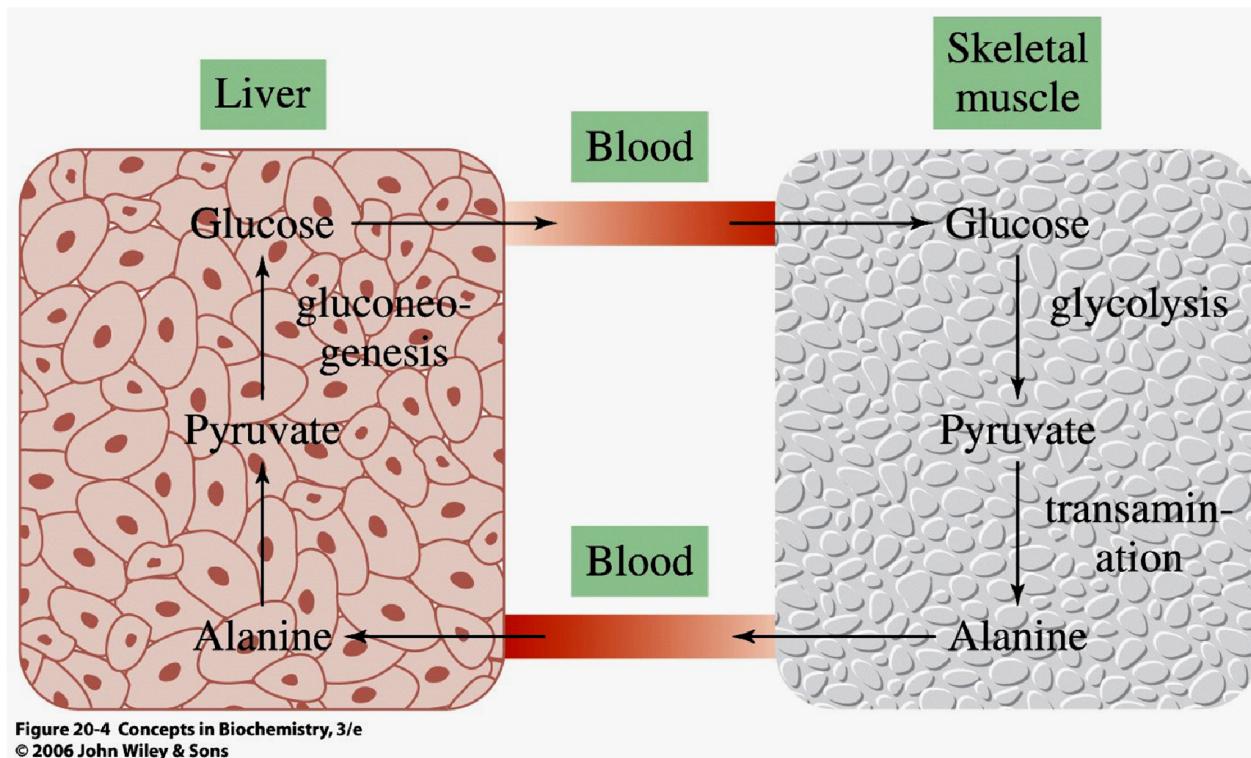
ปฏิกิริยาไม่ย้อนกลับ

ตัว: ใช้สำหรับ
สังเคราะห์ยูเรีย

ไต: สำหรับสมดุล
กรดด่าง

Glucose-alanine cycle (Cori cycle)

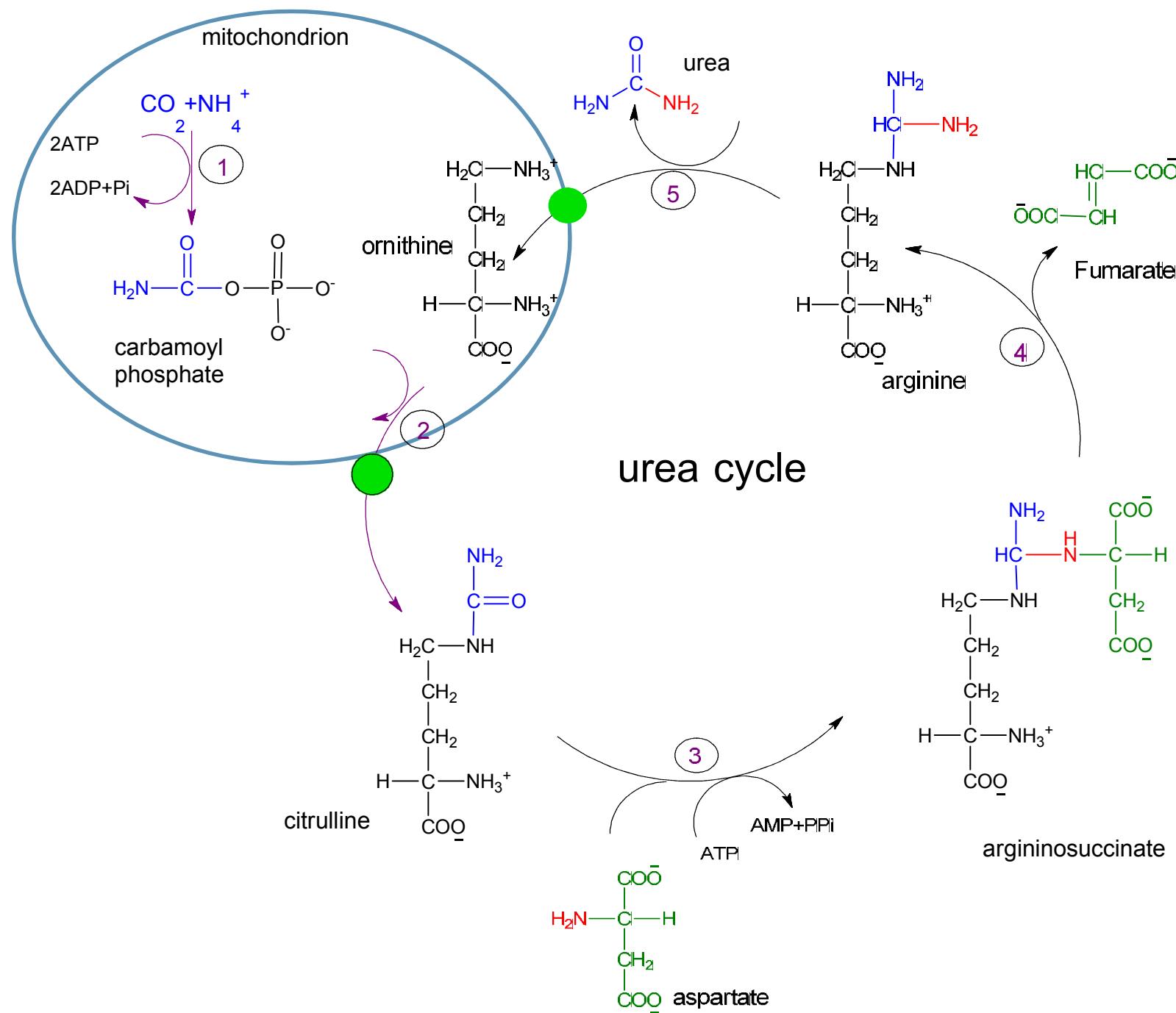
- กล้ามเนื้อ ใช้ aa (esp. branched chain aa) เป็นแหล่งพลังงานในช่วง prolong exercise and fasting
- กล้ามเนื้อ ขับส่ง nitrogen มาในรูปของ alanine (via glucose-alanine cycle)



THE UREA CYCLE

Urea cycle

Enzyme	Action
1. carbamoyl phosphate synthetase I	แอมโมเนียรวมกับ bicarbonate
2. ornithine transcarbamoylase	ornithine รวมกับ carbamoyl phosphate ได้เป็น citrulline
3. argininosuccinate synthetase	การรวมตัวของ citrulline และ aspartate
4. argininosuccinase	การสลาย argininosuccinate เป็น arginine และ fumarate
5. arginase	arginine ถูก hydrolyzed เป็น urea และ ornithine



Connection:urea cycle and Krebs cycle

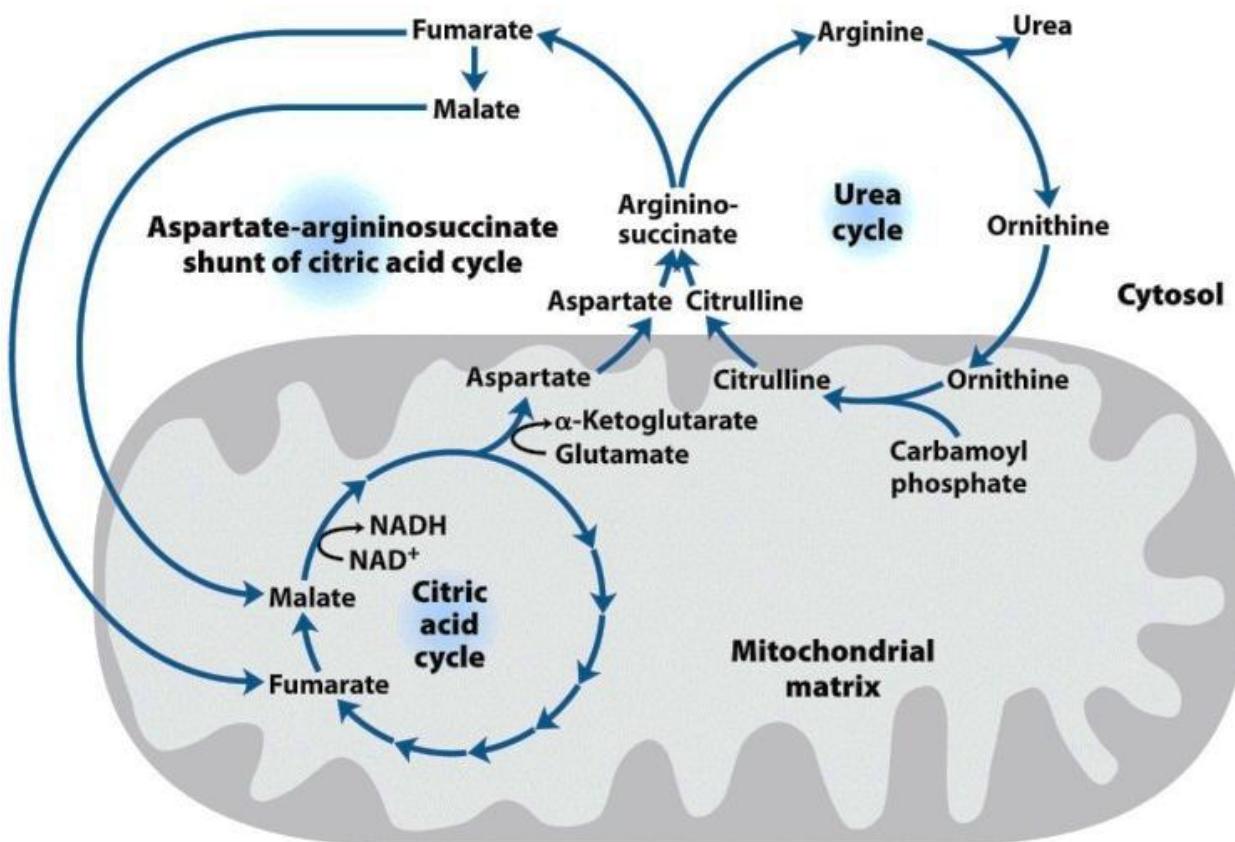


Figure 18-12
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Regulation of urea cycle

Availability of substrate

Activity of carbamoyl phosphate synthetase I

Allosteric activator : N-acetylglutamate (protein rich diet ทำให้มีการสังเคราะห์มากขึ้น)

Defect:

Citrullinemia

Argininosuccinic aciduria

Hyperargininemia

N-acetylglutamate synthetase deficiency

Regulation of urea cycle

CPSI

allosteric activator

N-acetylglutamate

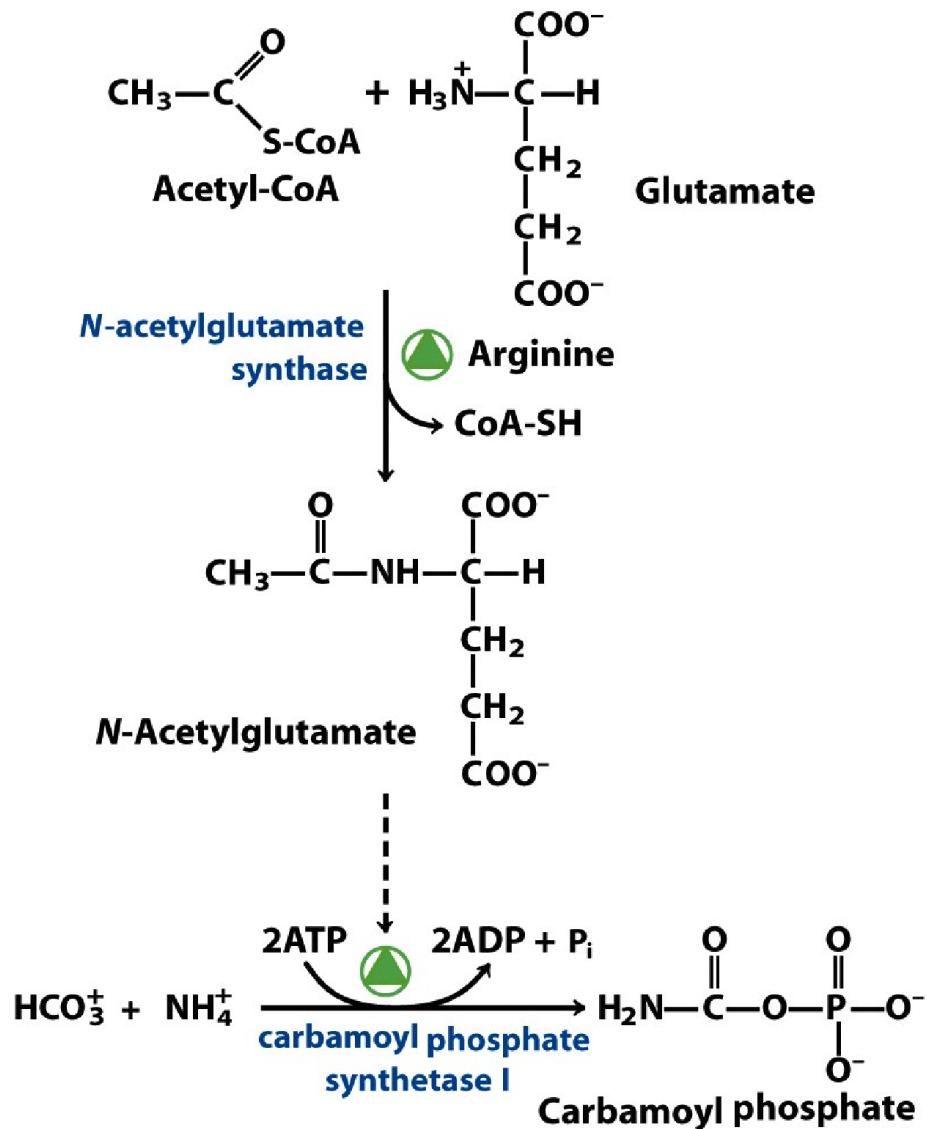


Figure 18-13
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Ammonia is toxic (อาการ)

- Hyperammonemia ($>60 \mu\text{M}$) ปกติ $< 30 \mu\text{M}$
- Symptoms: lethargy, tremor, slurred speech, blurred vision, protein-induced vomiting, coma, death
- Common cause: cirrhosis
- Inherited form: urea cycle defect

Ammonia(າລີກ)

■ Ammonia is toxic

- Brain swelling (increase in the brain's water content)

- Increase in intracranial pressure

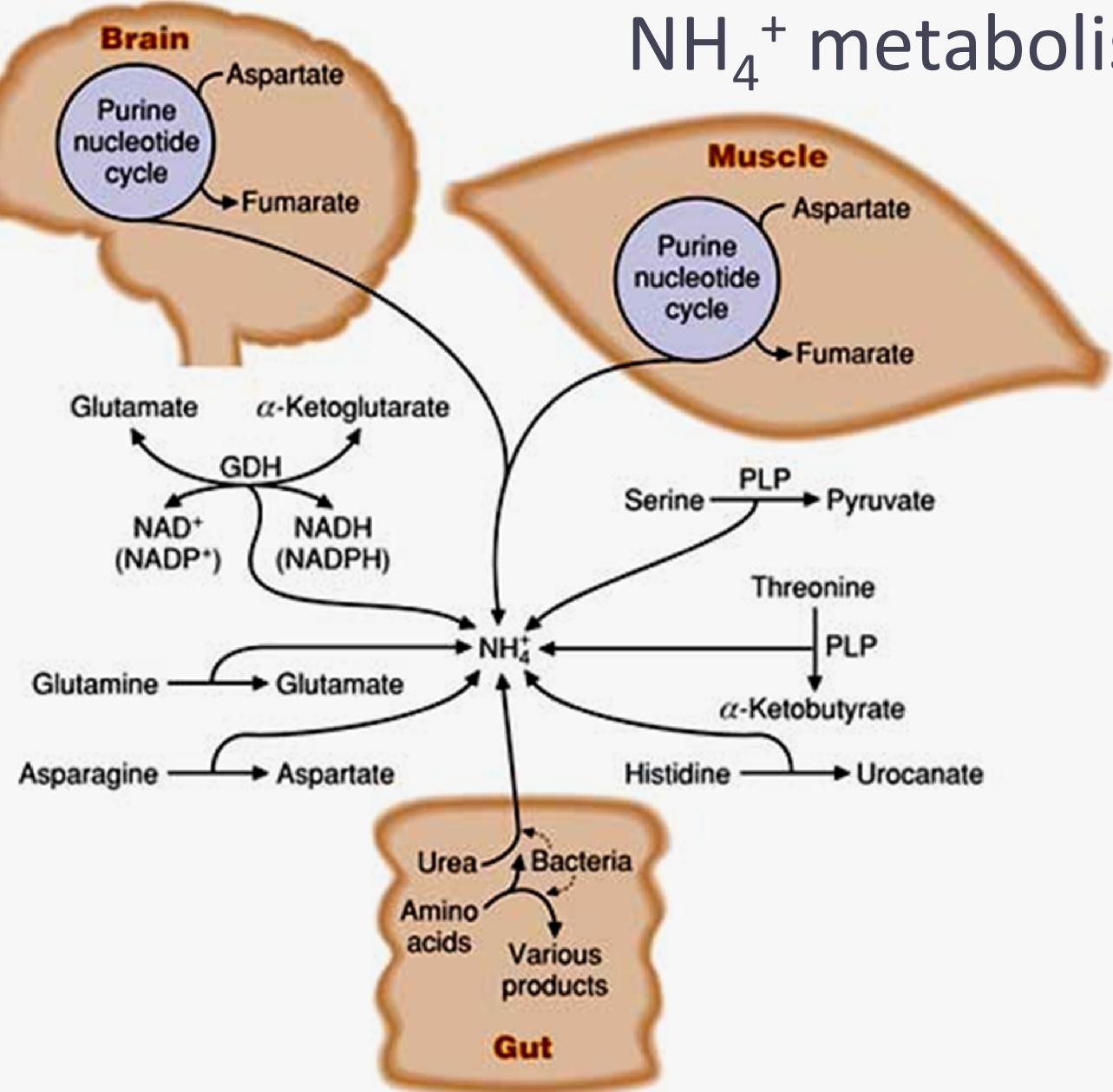
- Potential depletion of ATP

■ \uparrow ammonia \rightarrow

$(\alpha\text{-ketoglutarate} \downarrow \rightarrow \text{glutamate} \uparrow) \rightarrow \text{glutamine} \uparrow$

$\uparrow\uparrow$ osmolyte in brain astrocyte

NH_4^+ metabolism



Sources of ammonia generation

- Glutamate DH ✓✓
- L-amino acid oxidase နှုတ်မာက ၅
- Serine and threonine dehydratases
- Bacterial urease (major source of ammonia in liver) ✓✓✓✓

CARBON SKELETAL BREAKDOWN

Catabolism

- accounted for 20% of human energy production
- 20 pathways converge to 6 major products
 - 6 aa are broken down to acetyl-CoA
 - leucine, phenylalanine, tyrosine, lysine, tryptophan, isoleucine
 - 5 aa to pyruvate
 - alanine, glycine, serine, cysteine, tryptophan
 - 5 aa to α -ketoglutarate
 - arginine, histidine, proline, glutamine, glutamate
 - 4 to succinyl-CoA
 - valine, isoleucine, methionine, threonine
 - 2 to fumarate
 - phenylalanine, tyrosine
 - 2 to oxaloacetate
 - Asparagine, aspartate

Catabolism

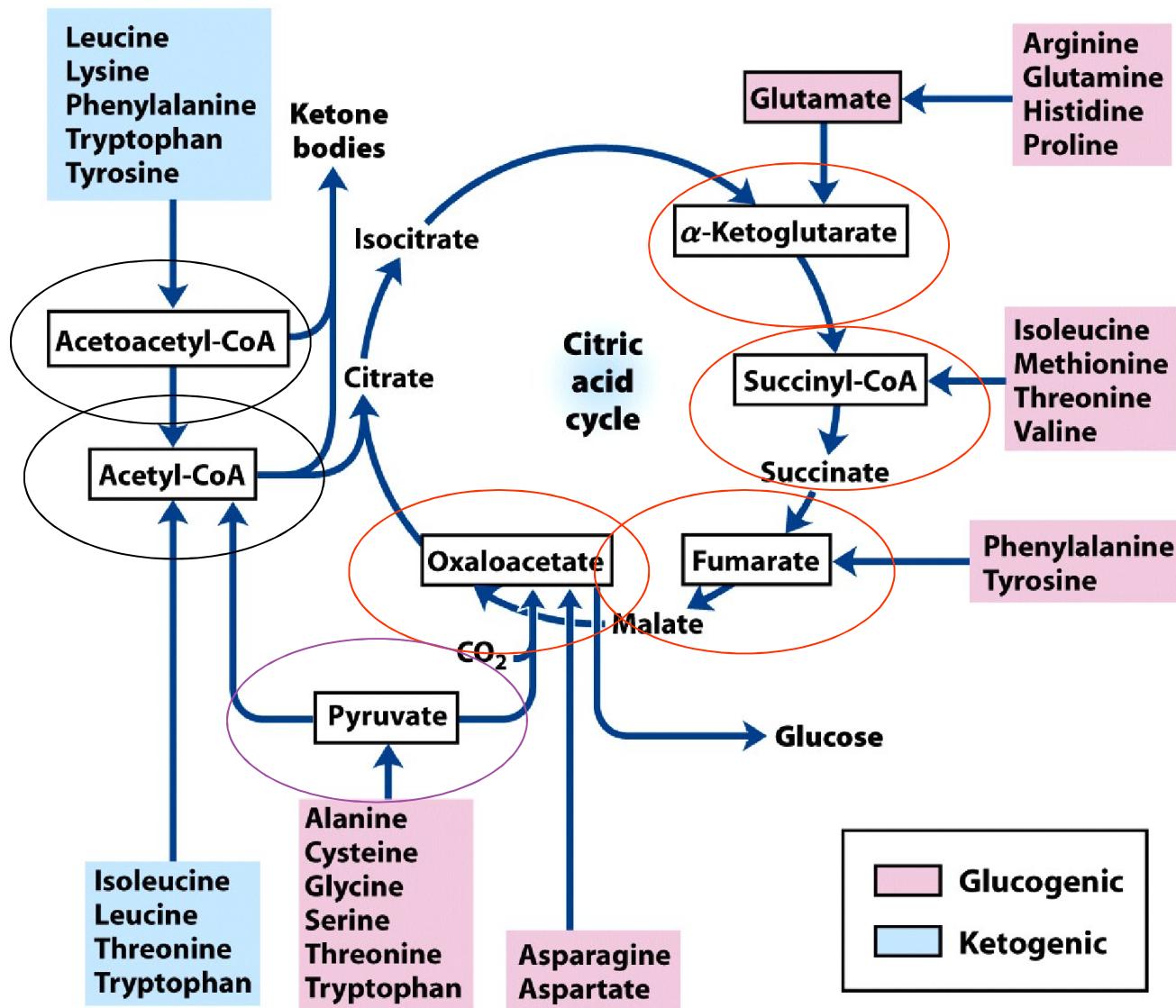


Figure 18-15

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

Metabolism of methionine

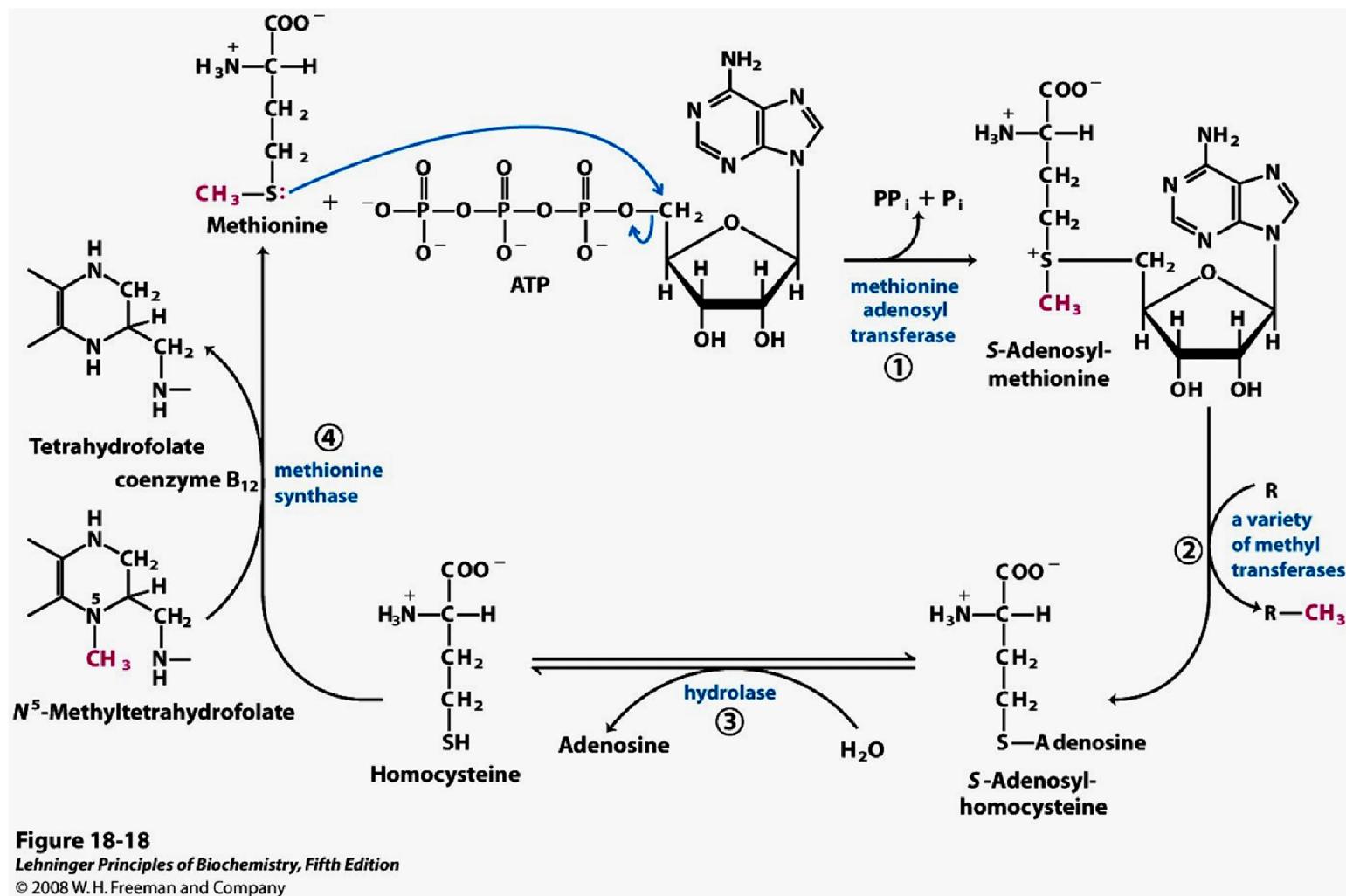
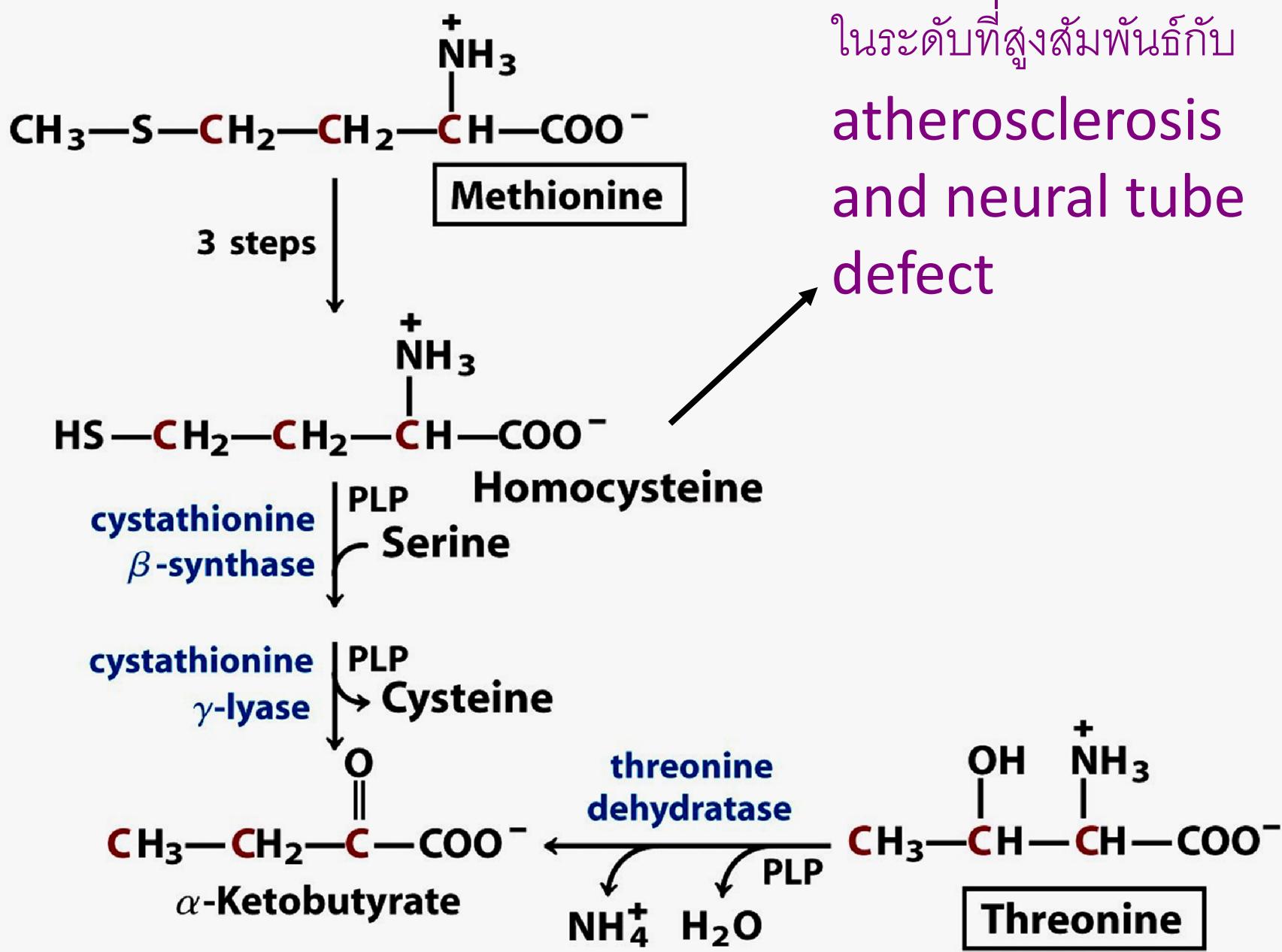
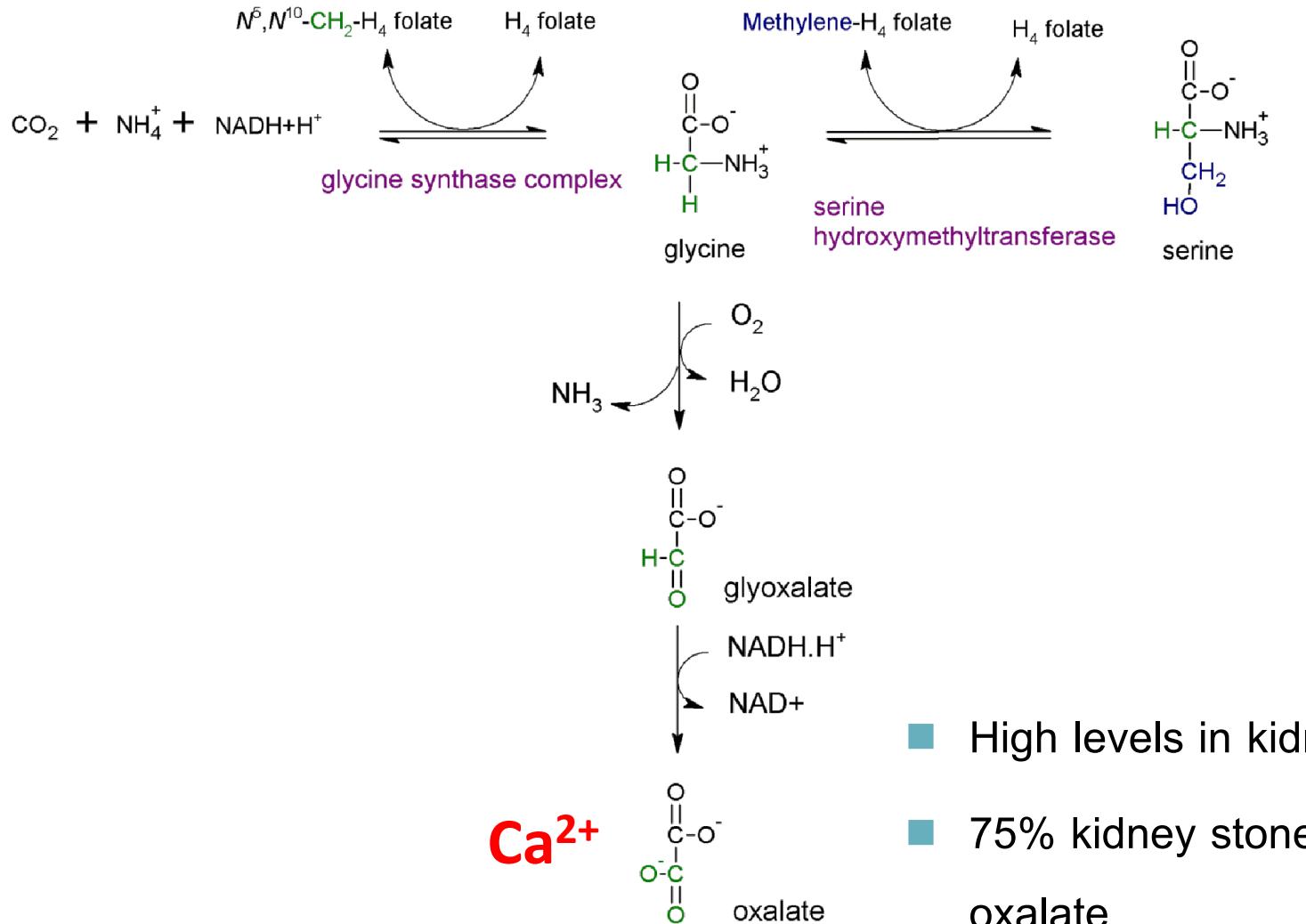


Figure 18-18
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

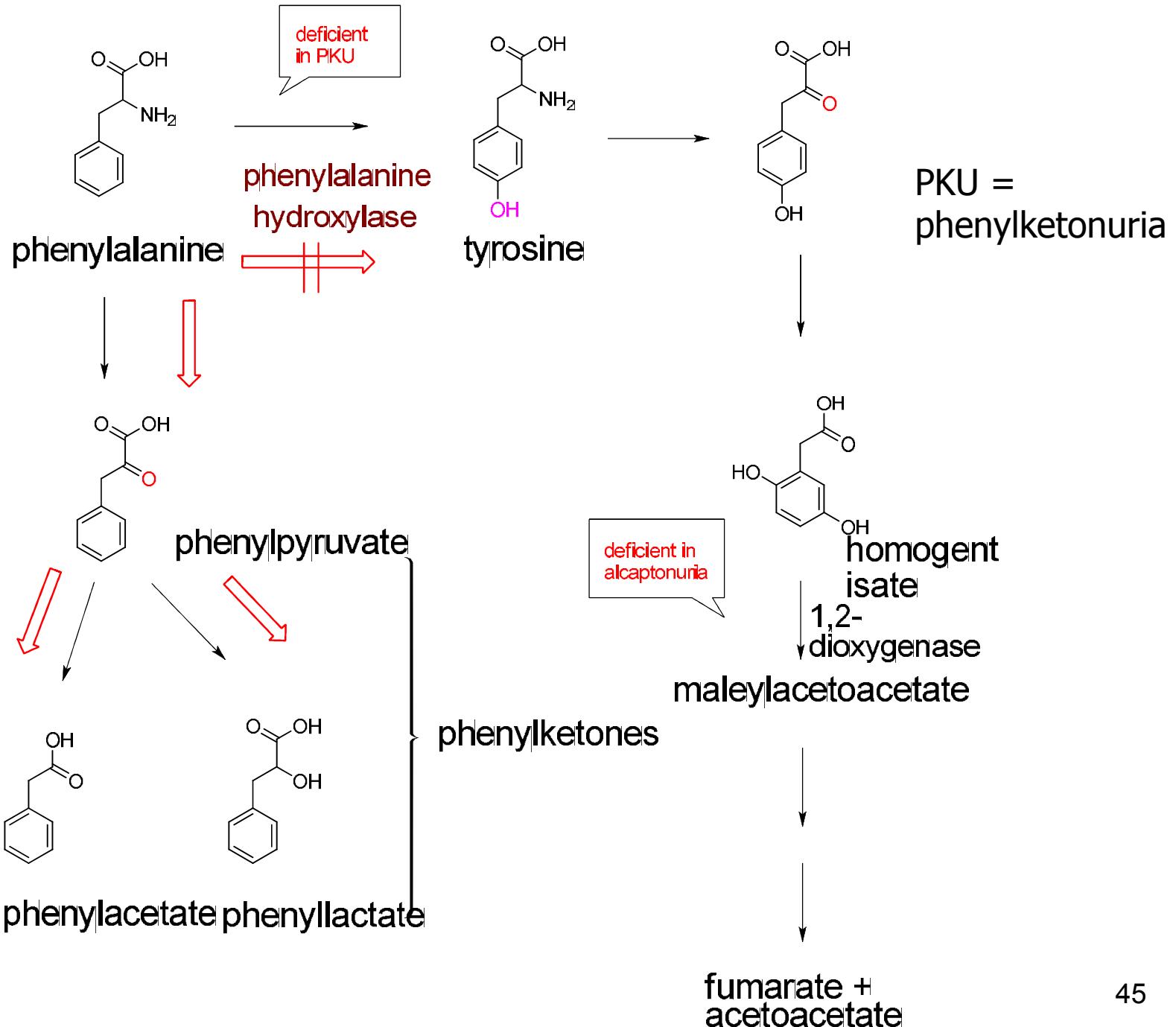


Glycine metabolism



Disorder of aa catabolism

- Alcaptonuria
- Albinism
- Phenylketonuria
- Maple syrup urine disease



Phenylalanine hydroxylase

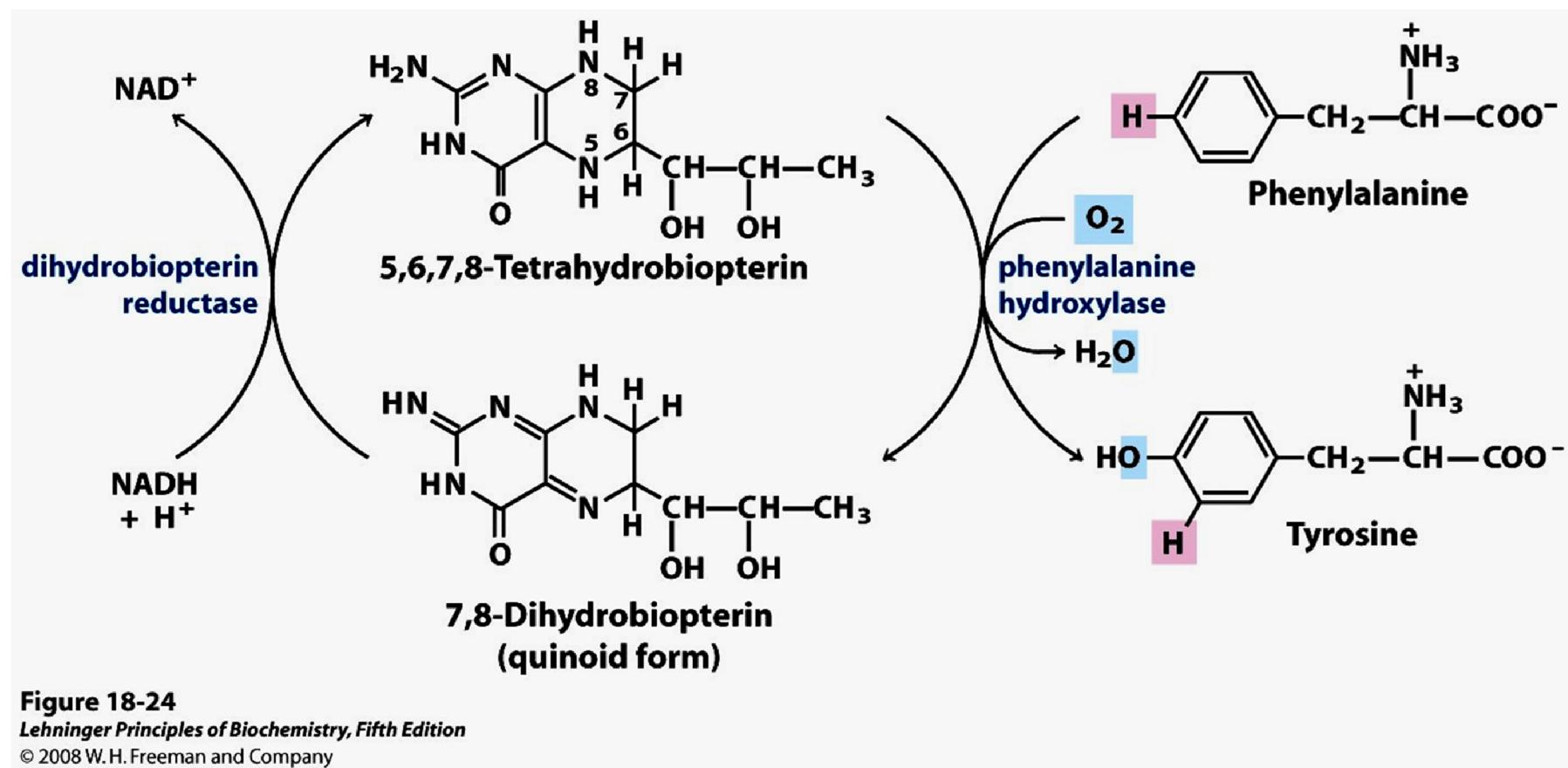
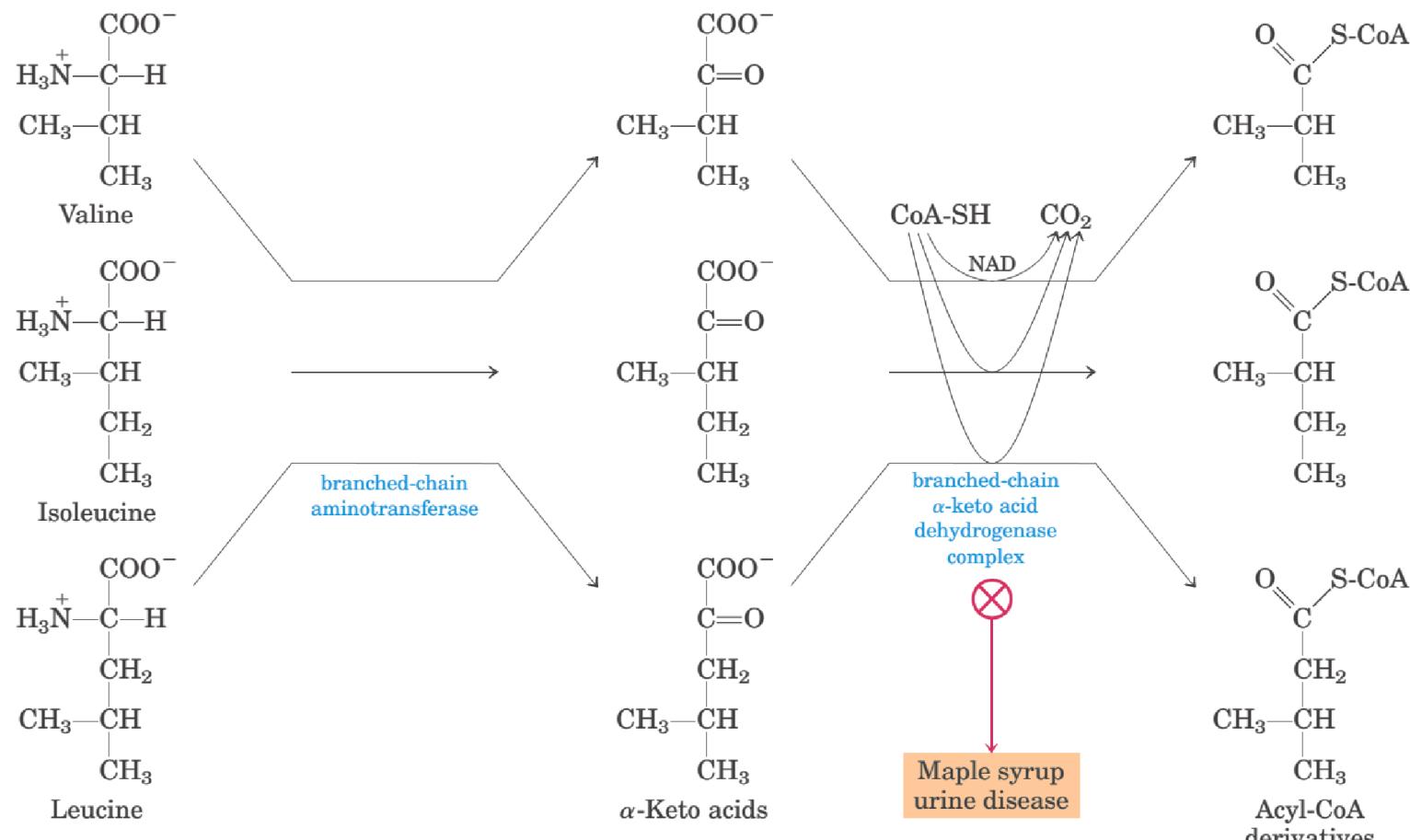


Figure 18-24

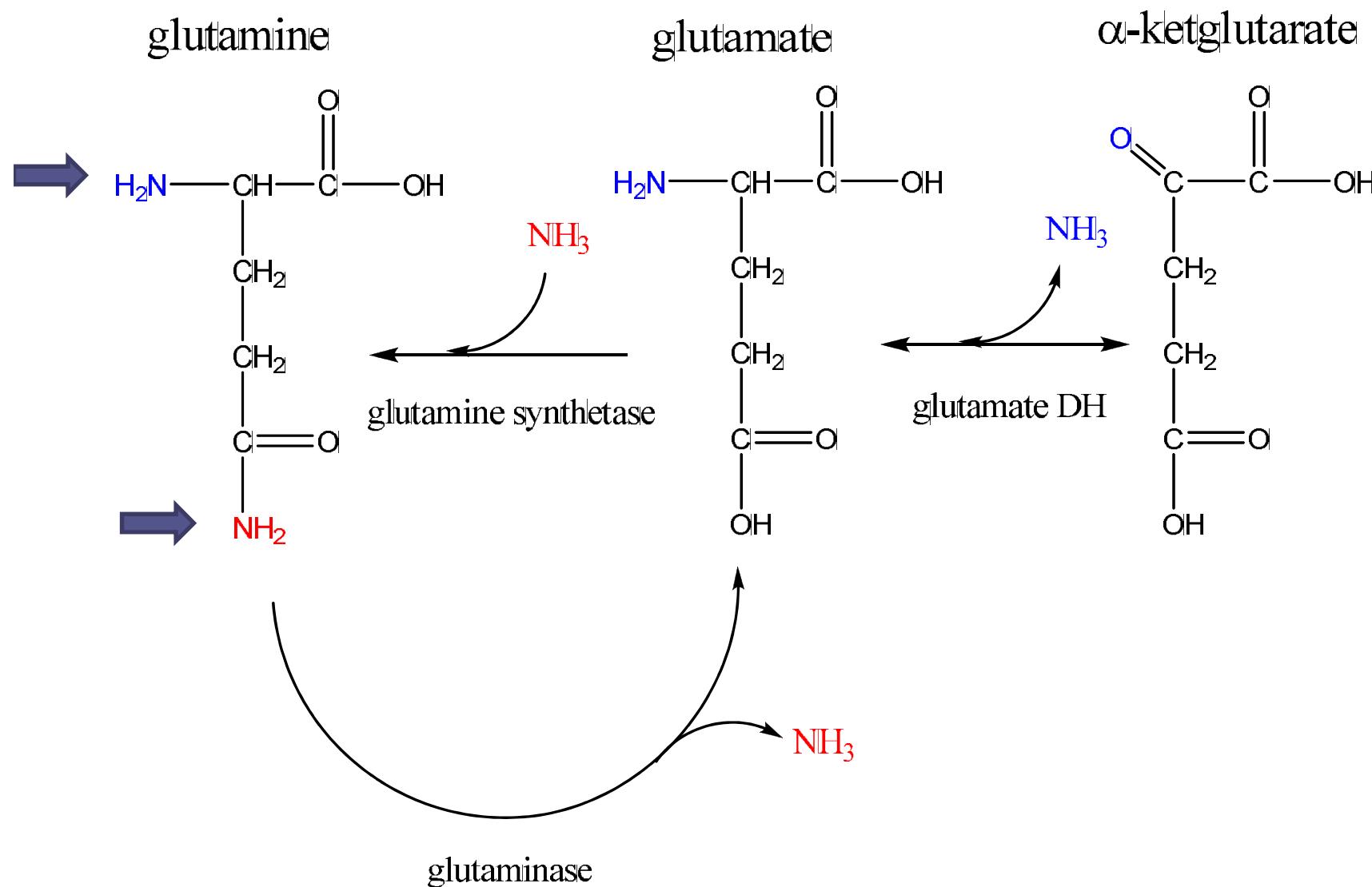
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

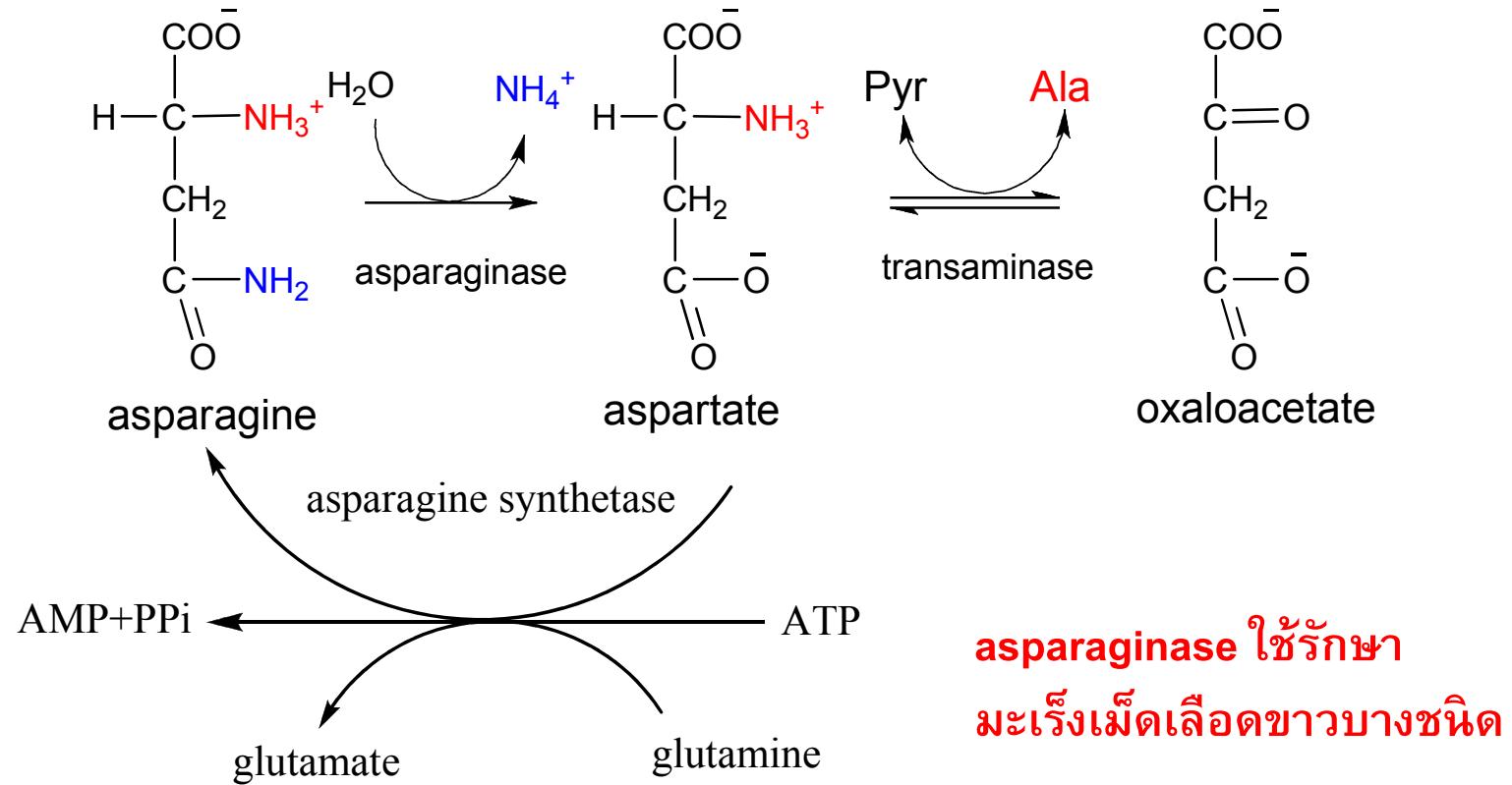
Branched-chain amino acids



in tissues other
than liver



Asn, Asp



asparaginase ใช้รักษา
มะเร็งเม็ดเลือดขาวบางชนิด

AMINO ACID BIOSYNTHESIS

การสังเคราะห์ amino acids

	Nonessential	Essential
■ Nonessential amino acids	Alanine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine Tyrosine	Arginine Histidine Isoleucine Leucine Lysine Methionine Phenylalanine Threonine Tryptophan Valine
■ 11 aa can be synthesized		
■ Essential amino acids		

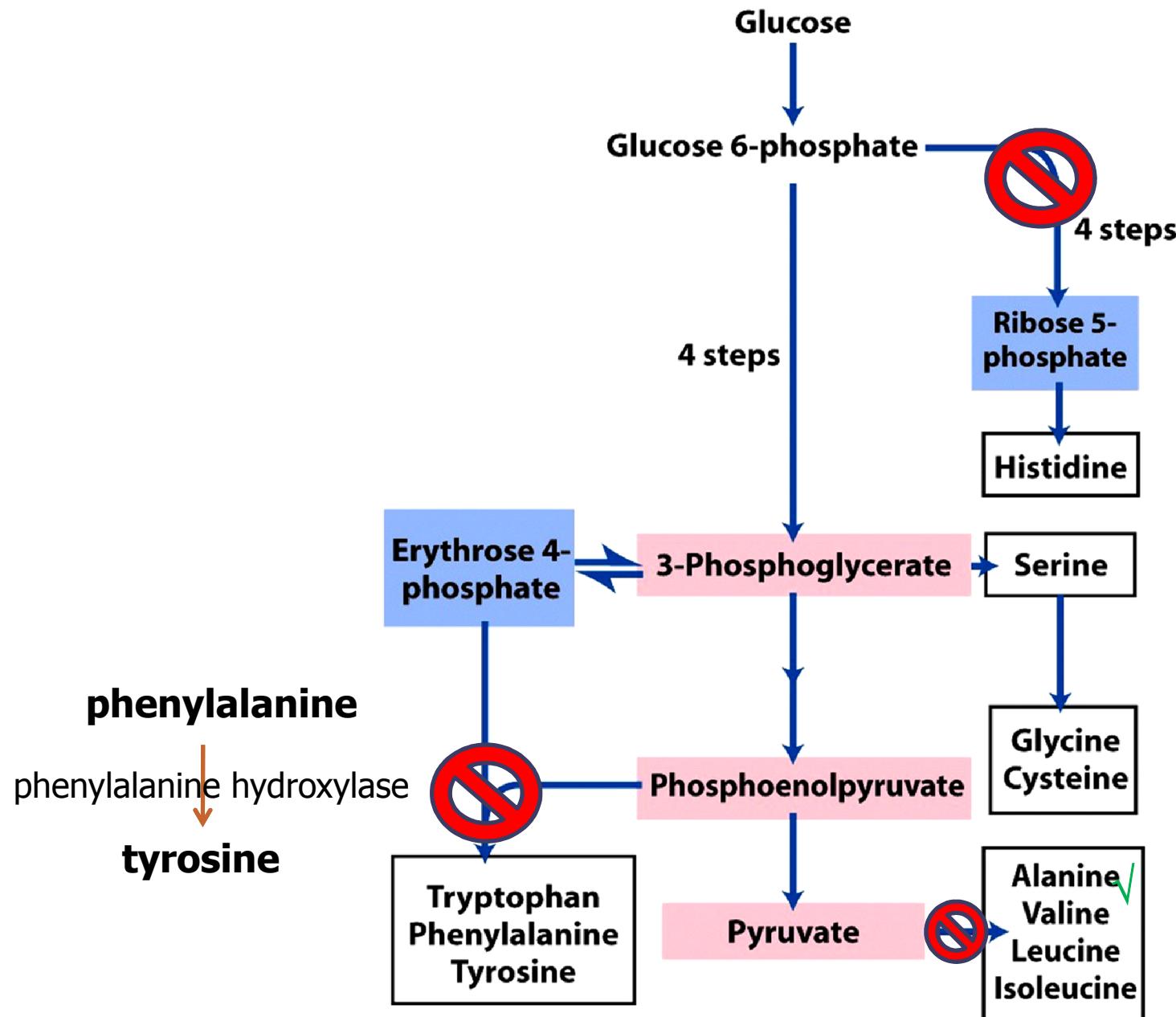


Figure 22-9 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

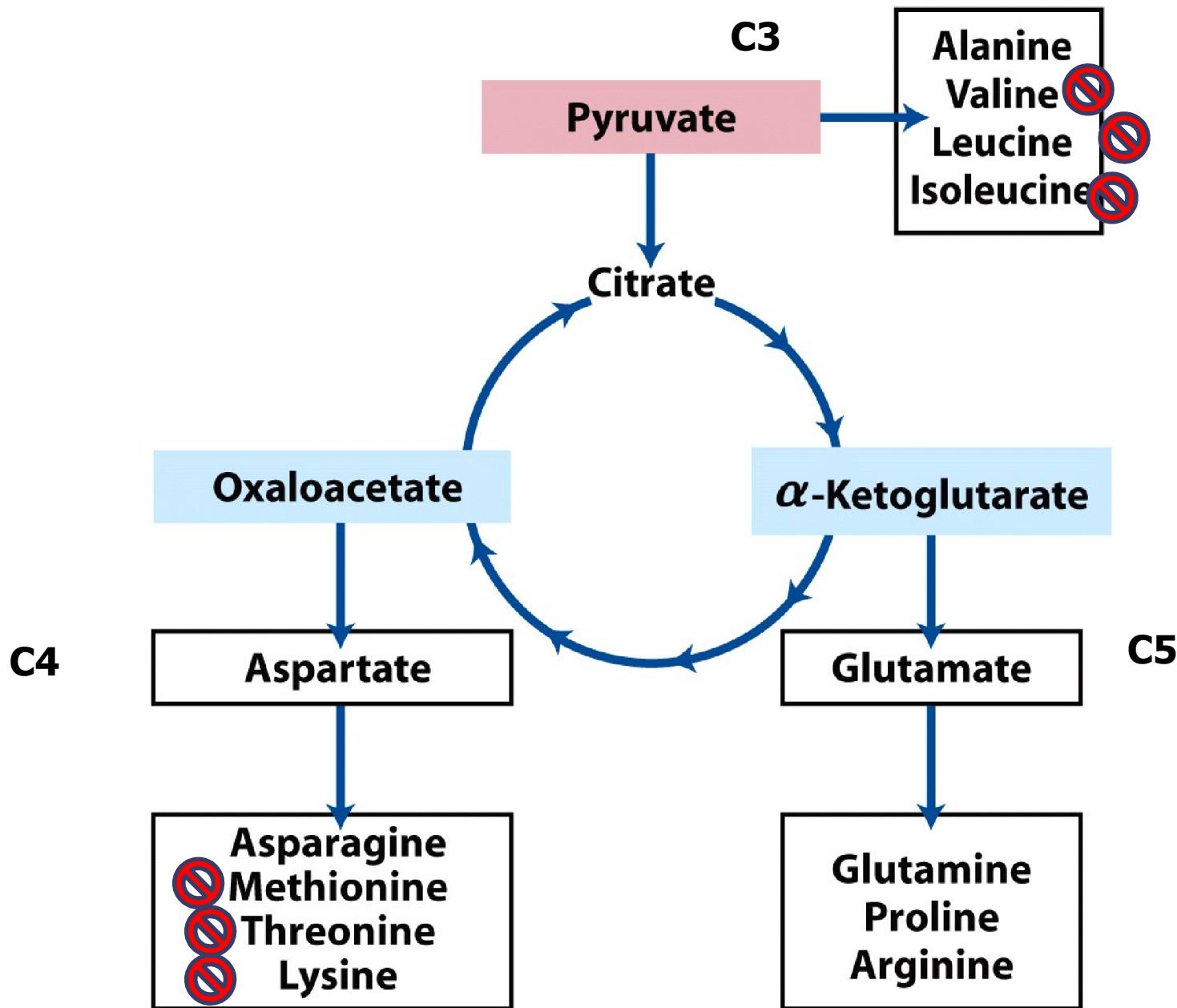
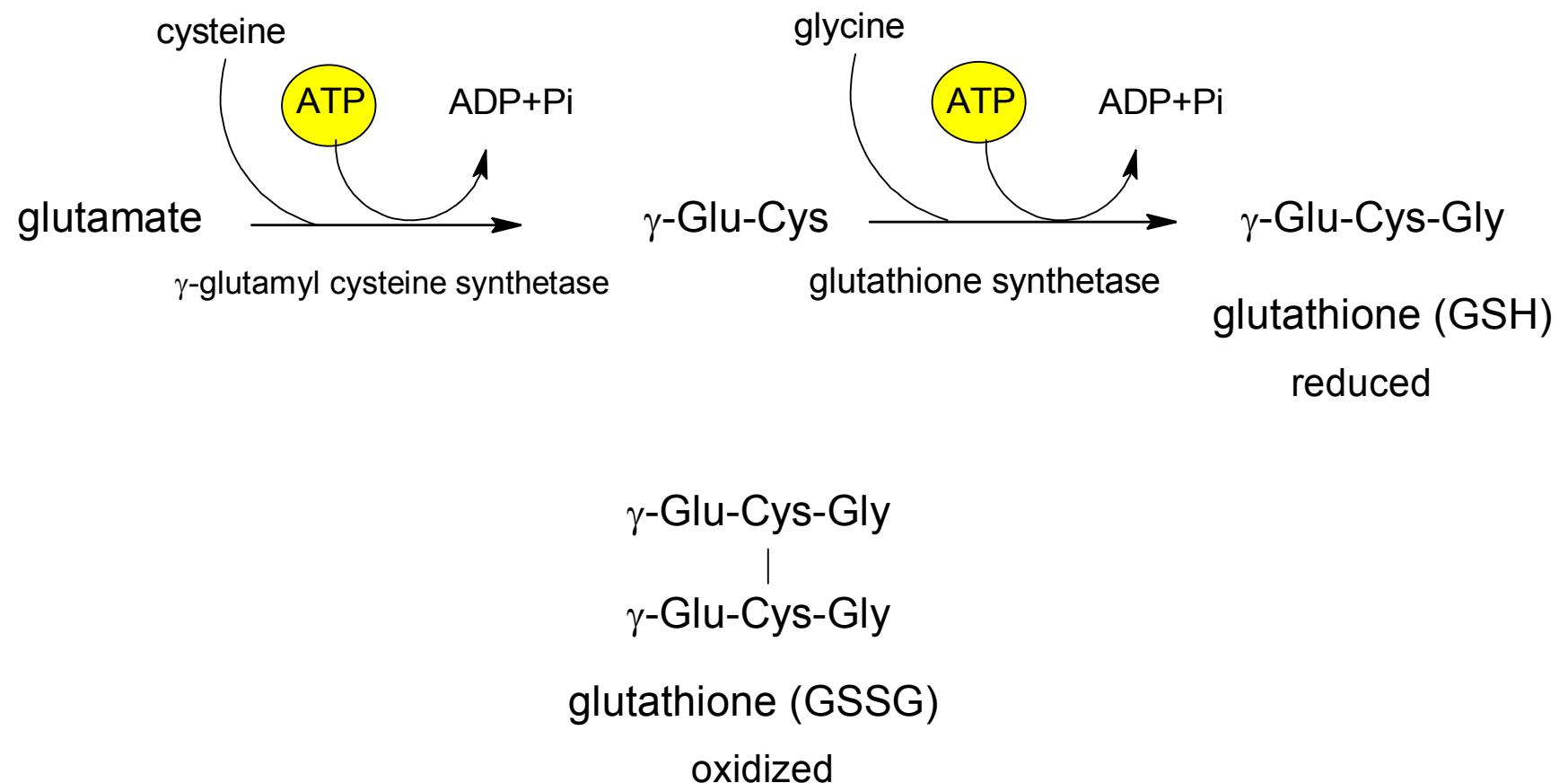
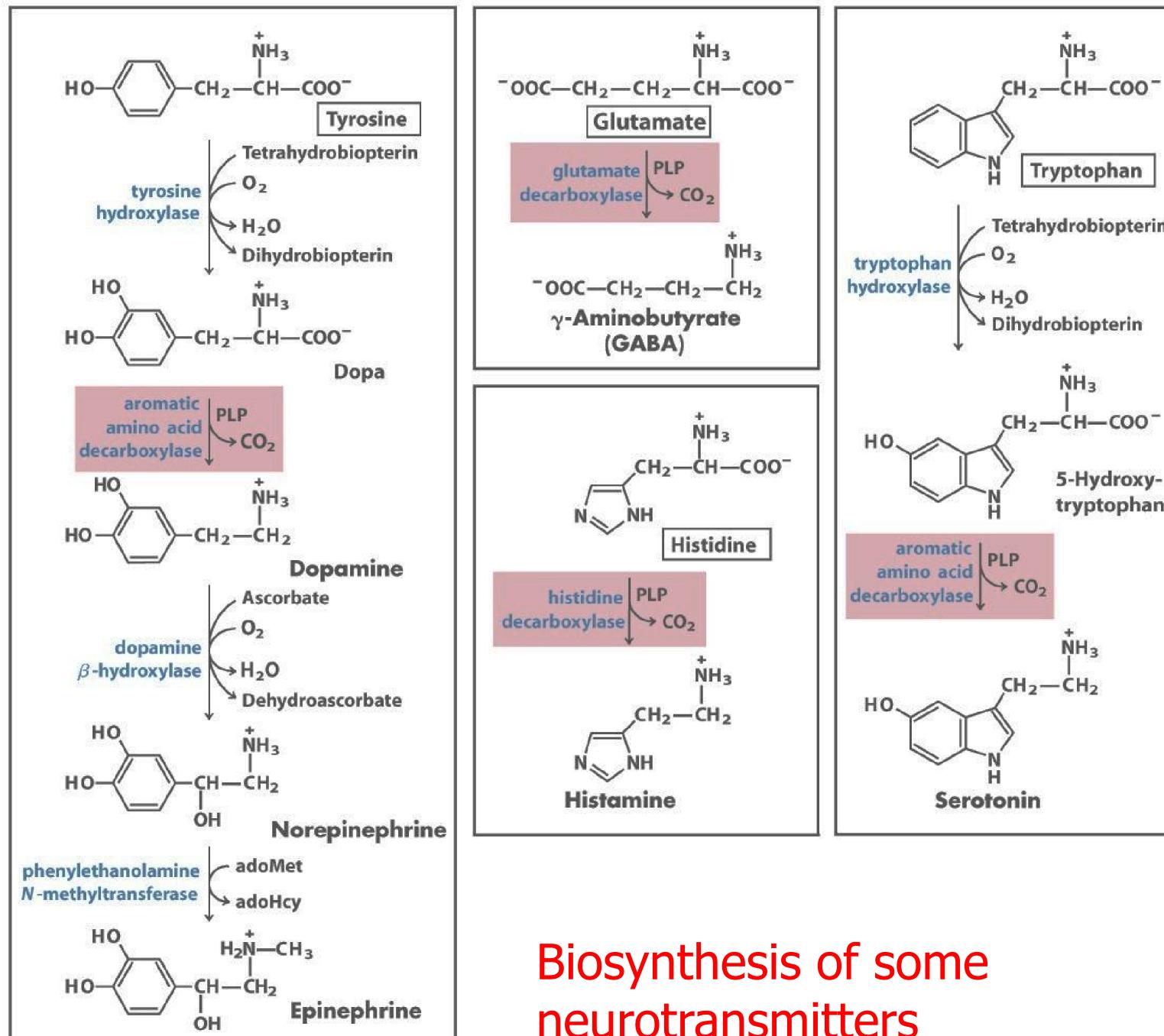


Figure 22-9 part 2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

BIOSYNTHESIS OF BIOLOGICAL ACTIVE AMINES

glutathione





Biosynthesis of some neurotransmitters