

Stoffwechsel der essentiellen Aminosäuren

Andrea Schulte

aus: Löffler/Petrides, Biochemie und
Pathobiochemie, 7. Aufl., Kap. 15.3

Gliederung

- Einleitung: essentielle Aminosäuren, Biosynthese
- Abbau, Stoffwechselbedeutung und Pathobiochemie
 - Lysin, Methionin, Threonin
 - Valin, Leucin, Isoleucin
 - Phenylalanin (und das bedingt essentielle Tyrosin), Tryptophan
 - Histidin
- Energiegewinn beim Abbau der essentiellen Aminosäuren

Neun Aminosäuren sind für den Menschen essentiell.

- D.h. sie können nur in Pflanzen und Mikroorganismen aus Kohlenstoffskeletten und Ammoniak synthetisiert werden, nicht in der tierischen Zelle.
- Sie müssen daher mit der Nahrung zugeführt werden.

- absolut essentiell: Lysin, Methionin, Threonin, Isoleucin, Valin, Leucin, Phenylalanin, Tryptophan, Histidin
- bedingt essentiell: Tyrosin, Cystein
 - Tyrosin aus Phenylalanin-Abbau
 - Cystein aus Methionin-Abbau
- nicht essentiell: Aspartat, Asparagin, Glutamat, Glutamin, Glycin, Alanin, Serin, Prolin, Arginin

α -Ketosäuren können α -Aminosäuren in der Nahrung ersetzen.

- bei einigen essentiellen AS ist der 1. Abbauschritt reversibel
- der dabei entstehende Metabolit kann die α -Aminosäure in der Nahrung ersetzen

→therapeutische Anwendung, wenn die Belastung des Organismus mit stickstoffhaltigen Substanzen möglichst gering gehalten werden soll.

Biosynthese

- Die essentiellen Aminosäuren werden in Mikroorganismen und Pflanzen gruppenweise gebildet.
- Eine bestimmte Carbonsäure bildet die gemeinsame Vorstufe einer Gruppe von Aminosäuren.

Familie

Aminosäure

■ Aspartat

Lysin, Methionin,
Threonin, Isoleucin

■ Pyruvat

Leucin, Valin

■ Shikimisäure

Phenylalanin, Tyrosin,
Tryptophan

Umfangreiche Biosynthese,
bis zu 11 enzymatische Schritte

gemeinsame Wege verzweigen sich immer weiter

■ Vorteil:

weniger Enzyme
benötigt

■ Nachteil:

empfindlicher gegen
Störungen

Die Biosynthese einer gesamten Familie ist ausgefallen.

→ Bei jeder Familie ist ein früher, den Endprodukten noch gemeinsamer, Biosyntheseschritt ausgefallen.

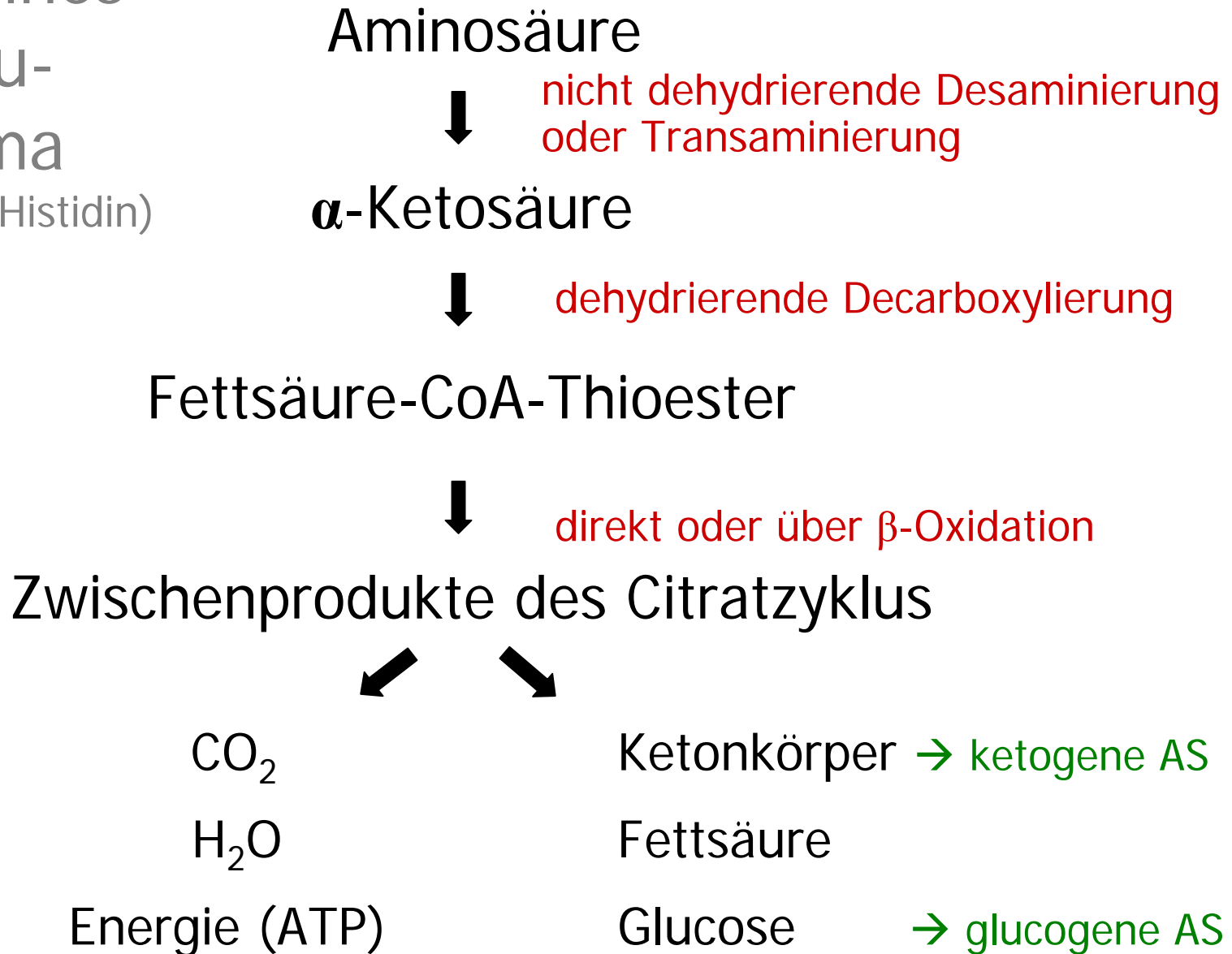
(Mutation der ersten benötigten Enzyme)

Die Synthese der essentiellen Aminosäuren wurde in der Evolution wegen ihres Enzym- und Energieaufwandes aufgegeben.

Der Abbau der essentiellen Aminosäuren

allgemeines Abbau- Schema

(gilt nicht für Histidin)



Wegen der Irreversibilität der dehydrierenden Decarboxylierung stellt der Abbau keine Umkehr der Biosynthesewege dar.

- Der Abbau der meisten essentiellen AS findet in der Leber statt.
Ausnahme: Die verzweigt-kettigen Aminosäuren werden vorwiegend in peripheren Geweben verstoffwechselt.
- Der Umsatz der Proteine in der Leber ist höher als der des Muskelproteins. Dennoch werden die meisten Proteine in der Muskulatur synthetisiert, da sie das größte Organ darstellt.
- Lokalisation der Abbauenzyme:
Cytosol und/oder Mitochondrium; oft Isoenzyme

Regulation des Abbaus

- Enzyme des Aminosäurestoffwechsels werden durch Hormone beeinflusst; auch tageszeitliche Aktivitätsschwankungen
- Nur ein sehr hohes Angebot einer essentiellen AS führt zur Erhöhung des Spiegels der abbauenden Enzyme.

Bei veränderten Stoffwechselbedingungen werden AS zwischen Organen ausgetauscht:

→ von der Leber
zur Muskulatur

myotrope Faktoren:

(positive Stickstoffbilanz)

- ausreichende Energiezufuhr
- Zufuhr von AS in Form von Proteinen als Proteinbausteine
- Hormone wie Insulin, Testosteron, Somatotropin

→ von der Muskulatur
zur Leber

hepatotrope Faktoren:

(negative Stickstoffbilanz)

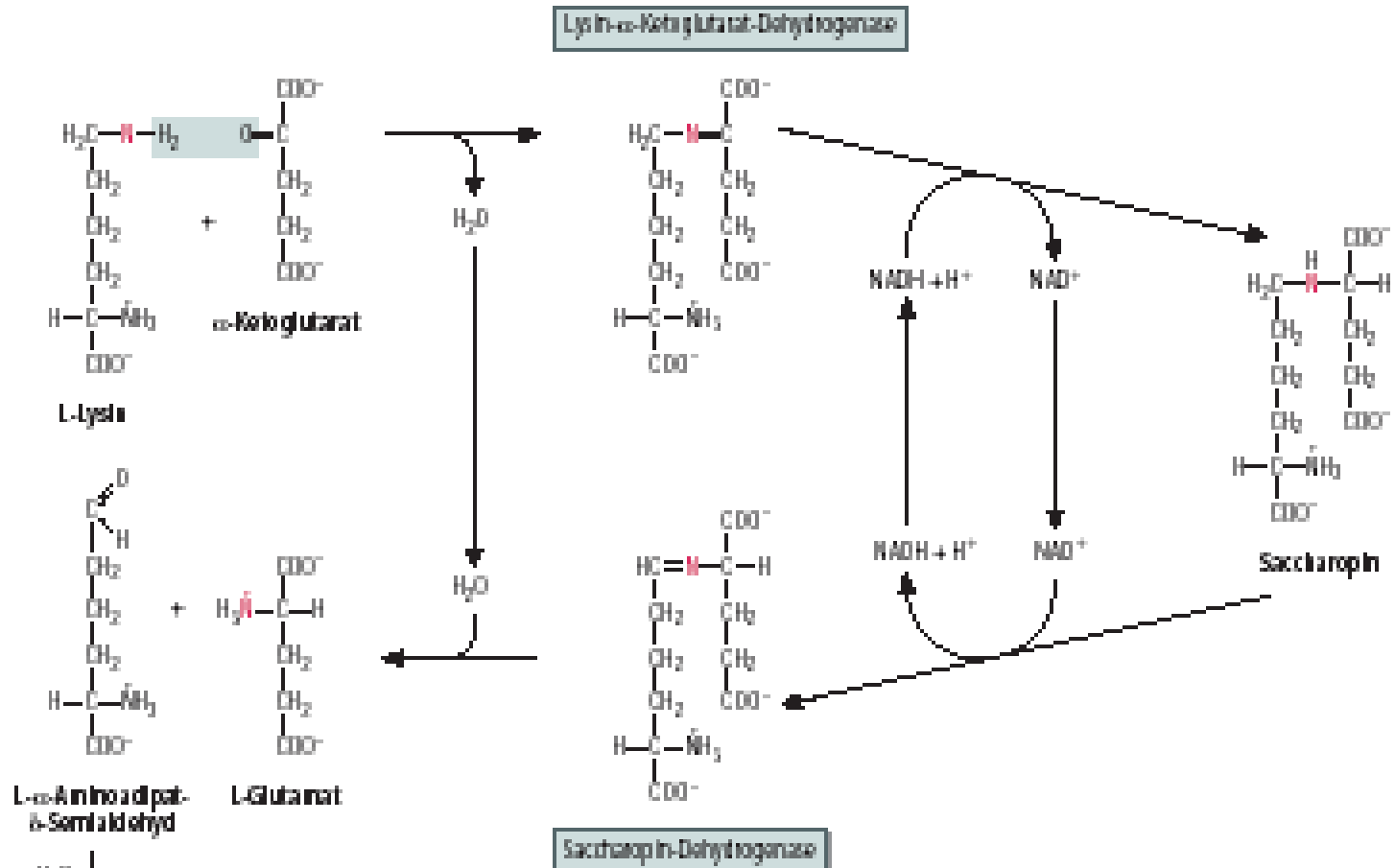
- Mangel anaboler Hormone
- Schilddrüsenüberfunktion
- vermehrte Sekretion von Glucocorticoiden in Stresssituationen
- vermehrte Freisetzung von Interleukin I aus Makrophagen

Pathobiochemie

- Angeborene Störungen des Aminosäurestoffwechsels:
selten, treten in der Kindheit auf
z.B. Phenylketonurie
- Erworbene Erkrankungen:
treten auf bei Störungen der Leberzellfunktion,
bei Vitaminmangel, Änderungen des Hormonhaushaltes

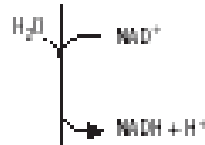
Lysin, Methionin, Threonin

Der Abbau von Lysin

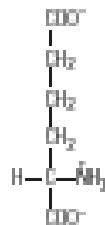


L- α -Amino acid
 β -Semi aldehyd

L-Glutamat



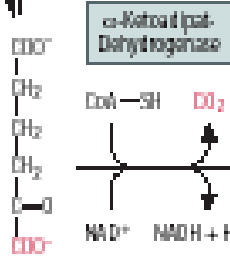
Amino acid β -semialdehyd -
Dehydrogenase



α -Amino acid

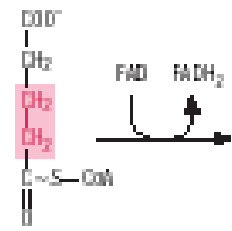


Amino acid-Transaminase

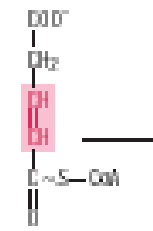


α -Ketoadipat-
Dehydrogenase

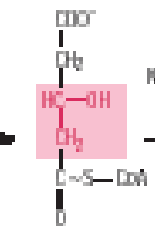
α -Ketoadipat



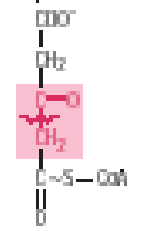
Glutaryl-CoA



Glutaconyl-CoA

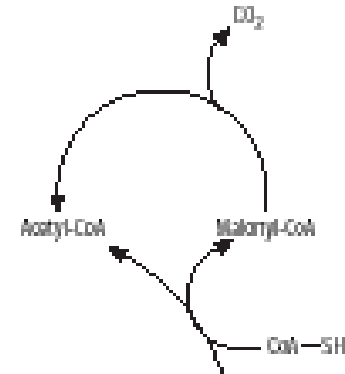


β -Hydroxyglutaryl-CoA

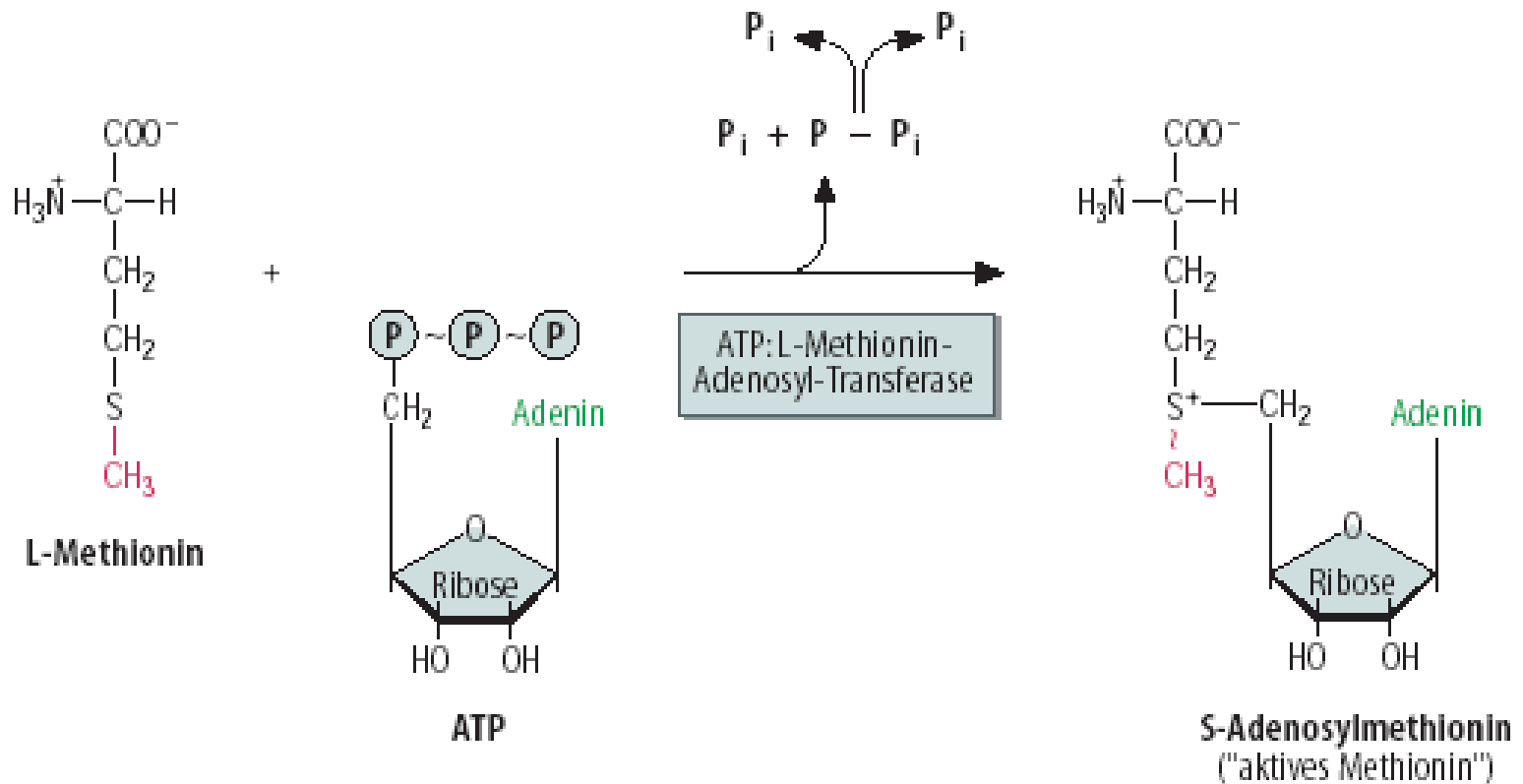


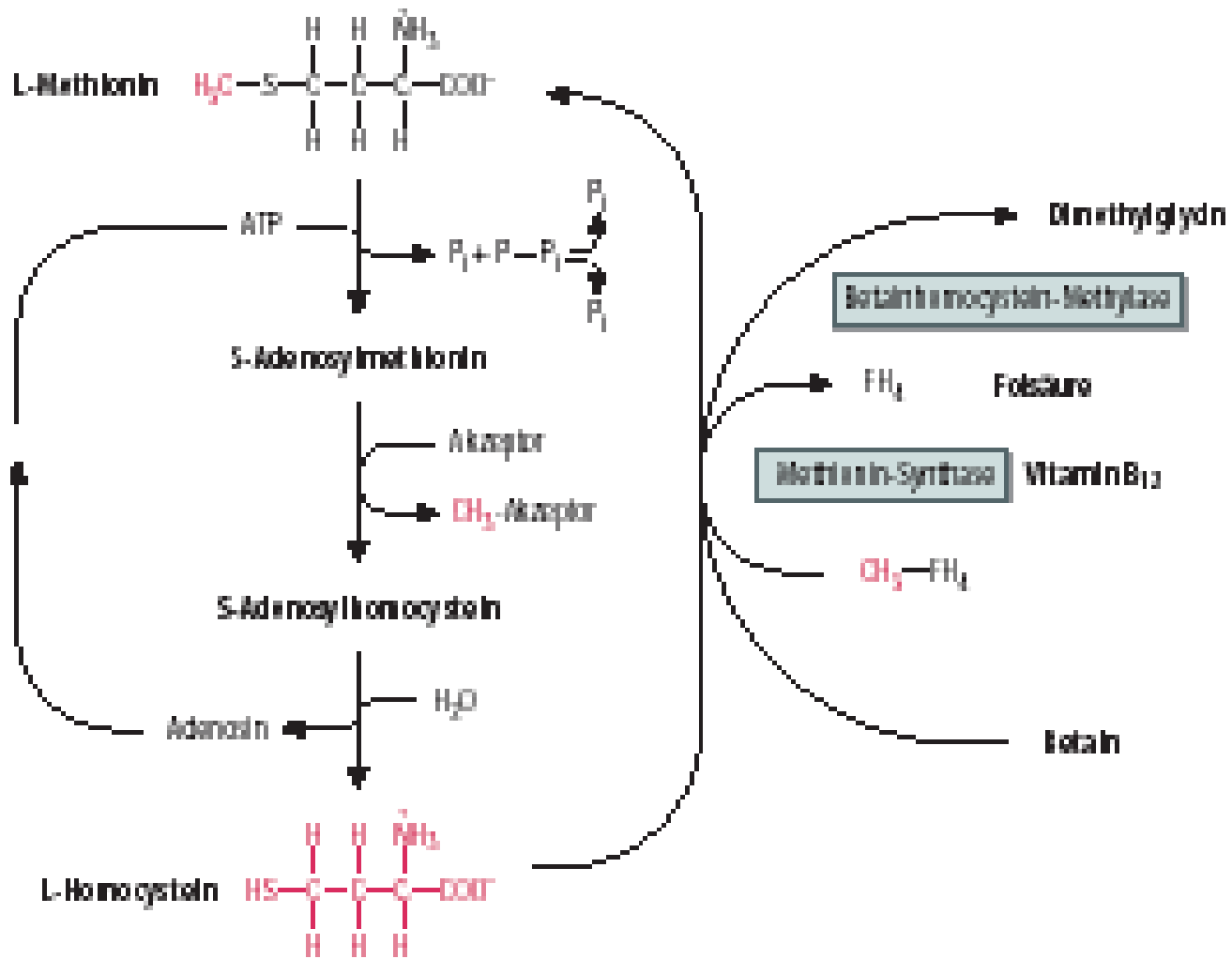
β -Ketoglutaryl-CoA

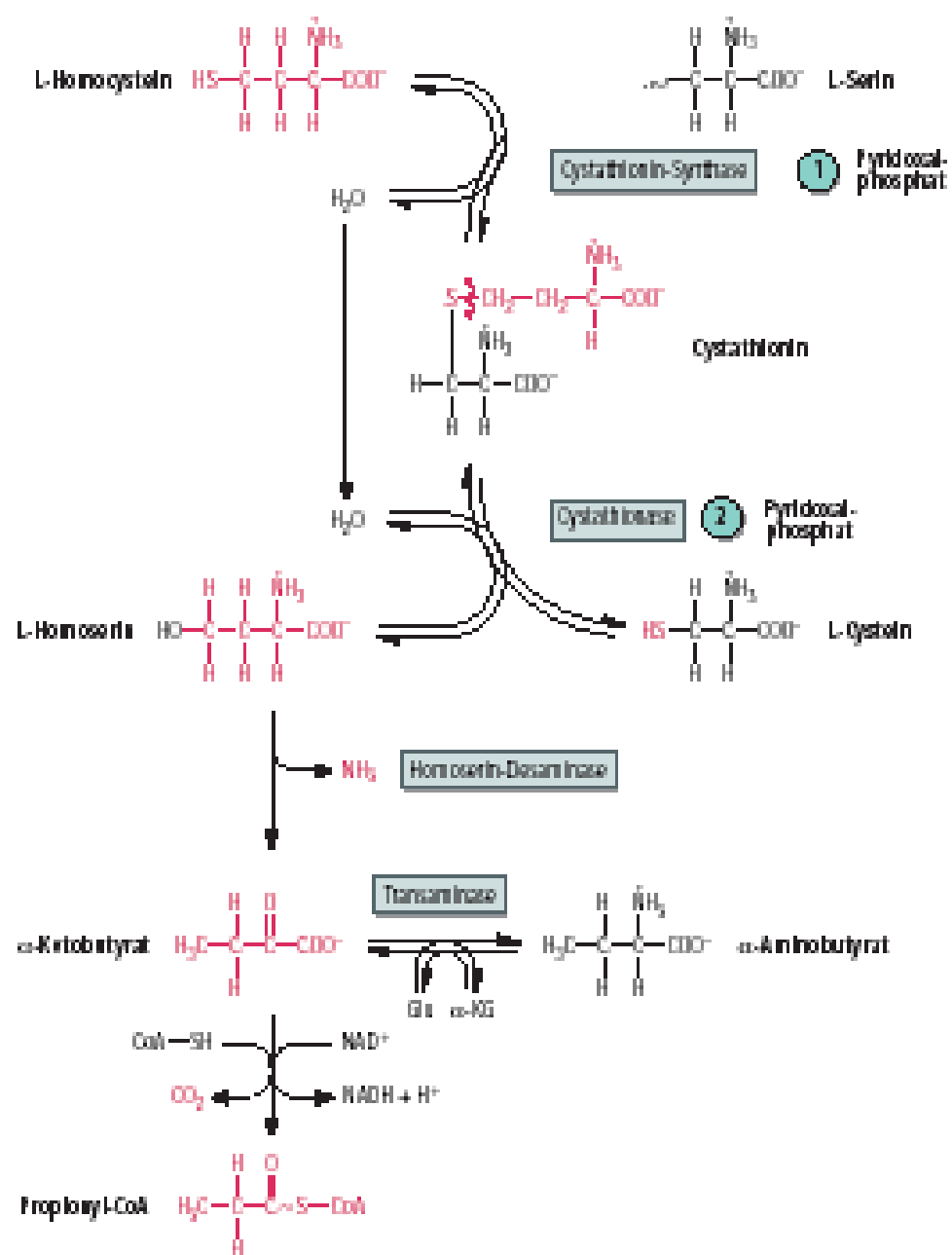
β -Oxidation



Der Abbau von Methionin





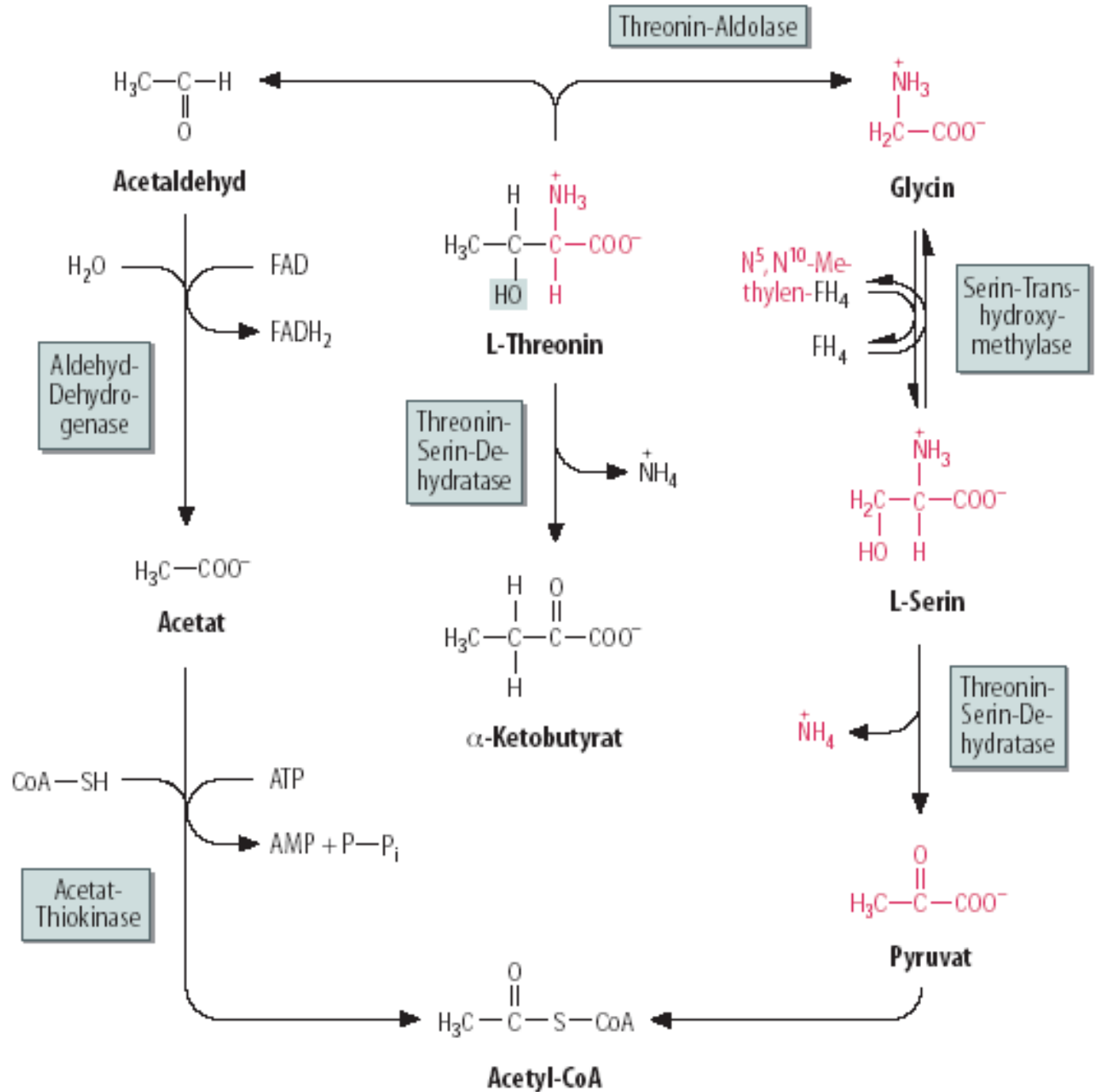


Aktiviertes Methionin wirkt als Methylgruppenspendor bei einer Vielzahl von Reaktionen.

Beim Abbau von Methionin entsteht Cystein als Zwischenprodukt.

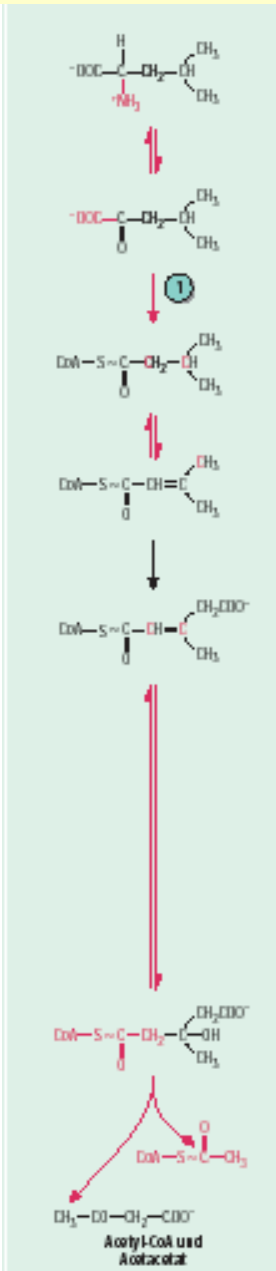
Homocystein, ein weiteres Zwischenprodukt, wirkt in höheren Konzentrationen endothelschädigend.

Der Abbau von Threonin

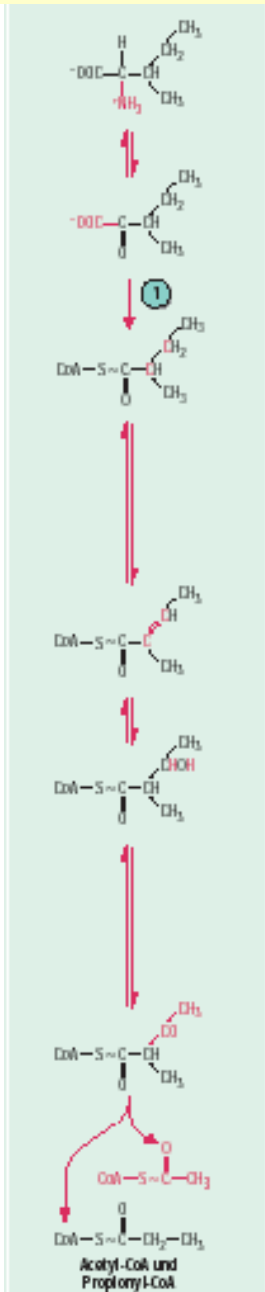


Valin, Leucin, Isoleucin

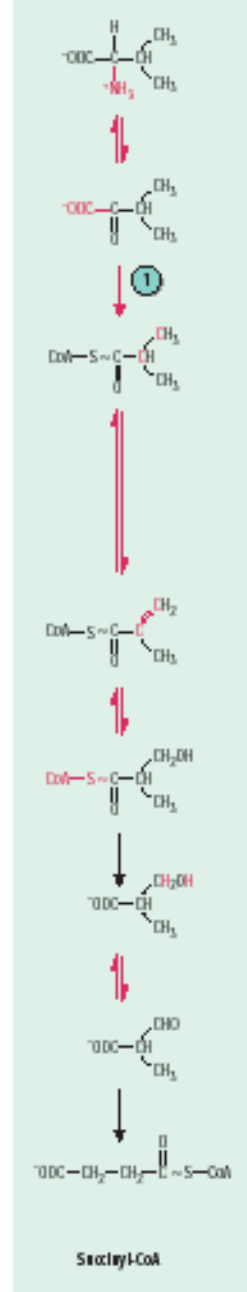
Leucin



Isoleucin



Valin



Transaminierung

Dehydrierende
Decarboxylierung

Dehydrierung

Carboxylierung

Hydratisierung

Deacylierung

Dehydrierung

C-C -Spaltung

Die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin werden nach Transaminierung durch dehydrierende Decarboxylierung abgebaut.

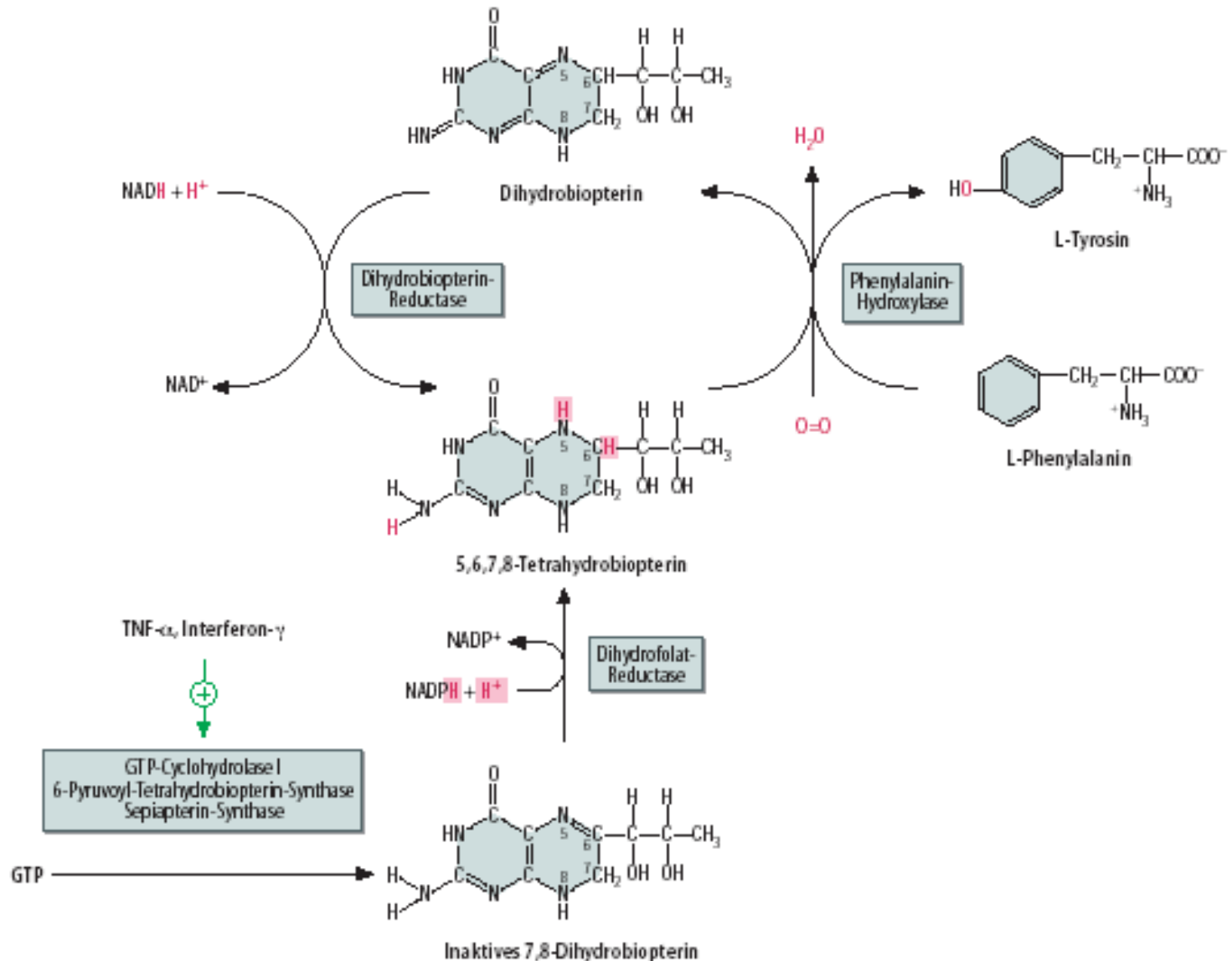
Ihr Abbau findet vorwiegend in peripheren Organen statt.

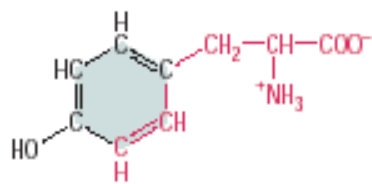
Phenylalanin

(und das bedingt essentielle Tyrosin),

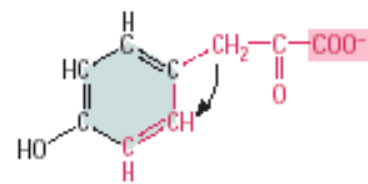
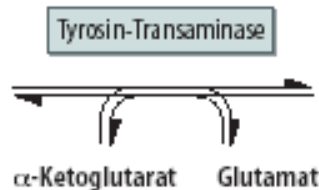
Tryptophan

Der Abbau von Phenylalanin

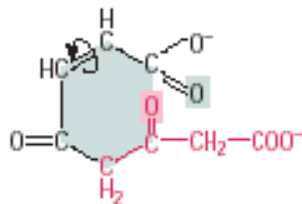
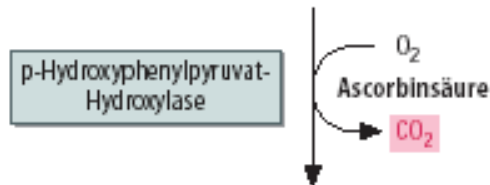




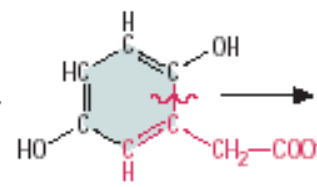
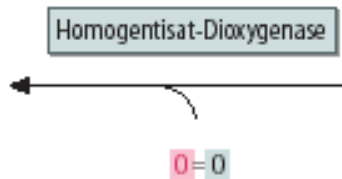
L-Tyrosin
(p-Hydroxyphenylalanin)



p-Hydroxyphenylpyruvat

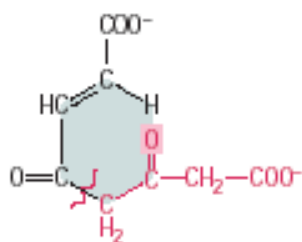


Maleylacetacetat

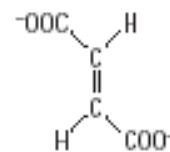


Homogentisat

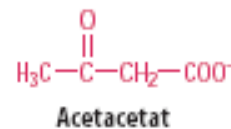
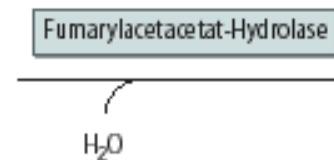
Tocopherol-Hydrochinon



Fumarylacetacetat



Fumarat



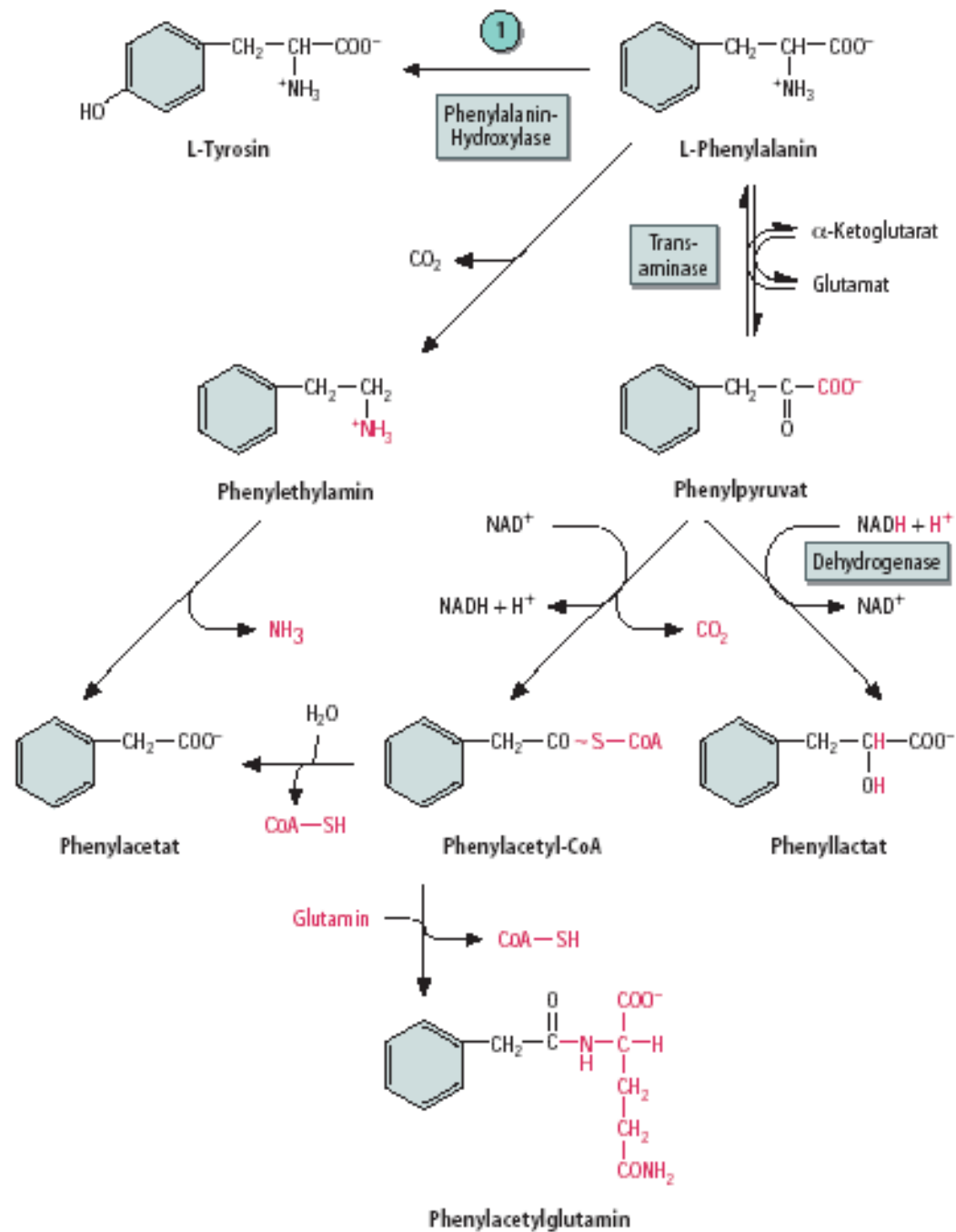
Acetacetat

Phenylalanin und Tyrosin werden als Vorstufen von Hormonen, Pigmenten und Neurotransmittern verwendet.

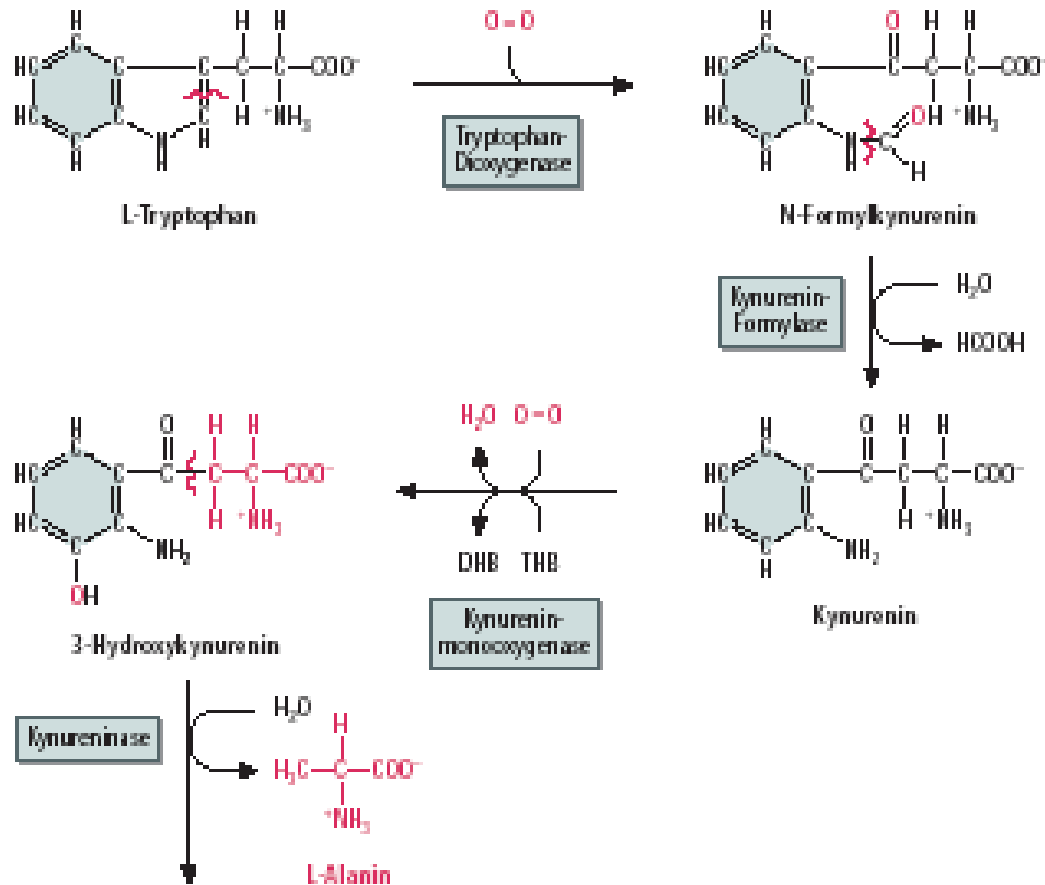
Phenylalanin wird über Tyrosin zu Acetacetat und Fumarat abgebaut.

Im Phenylalaninhydroxylase-Gen können über 400 Mutationen auftreten, was die Phenylketonurie (PKU) verursacht.

- häufigste genetische Störung des AS-Stoffwechsels
- alle Neugeborenen werden darauf untersucht
- eine geeignete Diät kann das Auftreten von cerebralen Funktionsstörungen verhindern



Abbau von Tryptophan

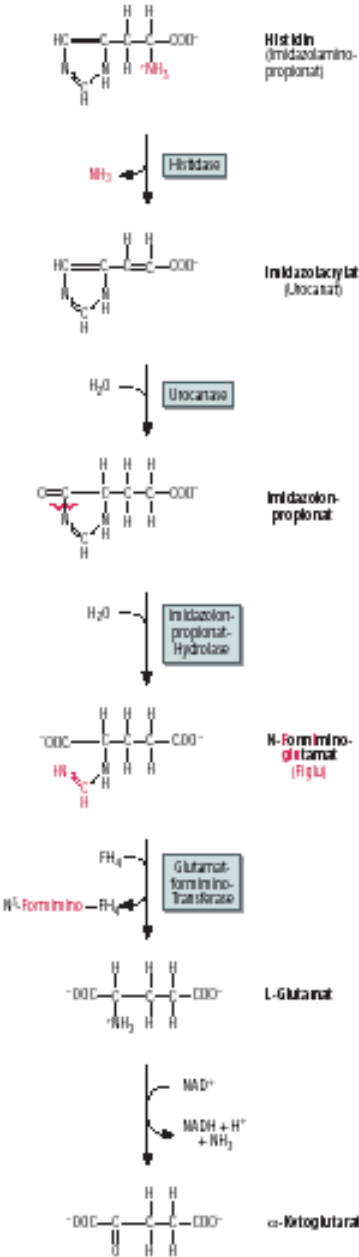


Tryptophan spielt eine wesentliche Rolle im Leberstoffwechsel (allein oder in einem AS-Gemisch verstärkt es die Proteinbiosynthese).

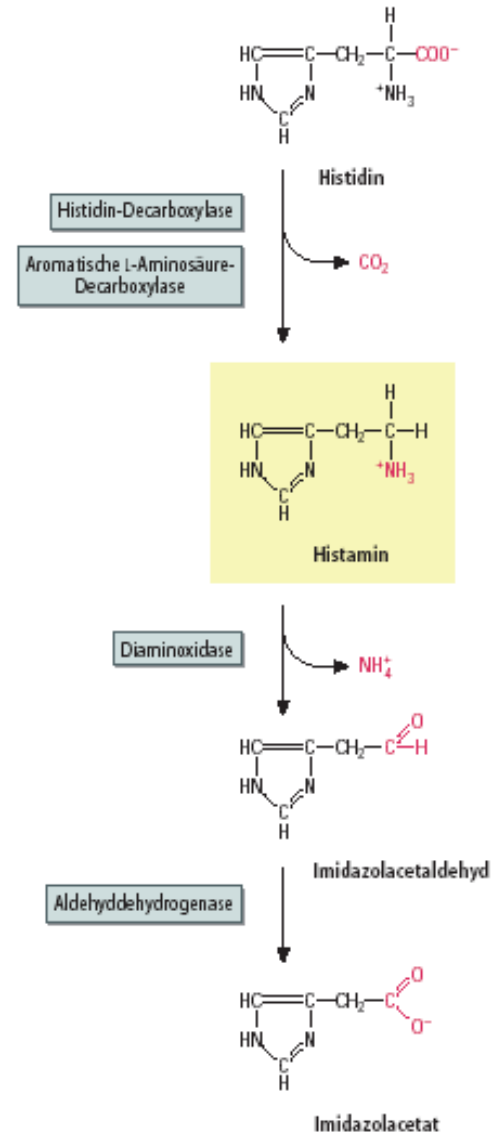
Tryptophan ist Provitamin für die Nicotinsäuresynthese.

Tryptophan ist Vorstufe biogener Amine (Serotonin, Melatonin, Tryptamin).

Der Abbau von Histidin



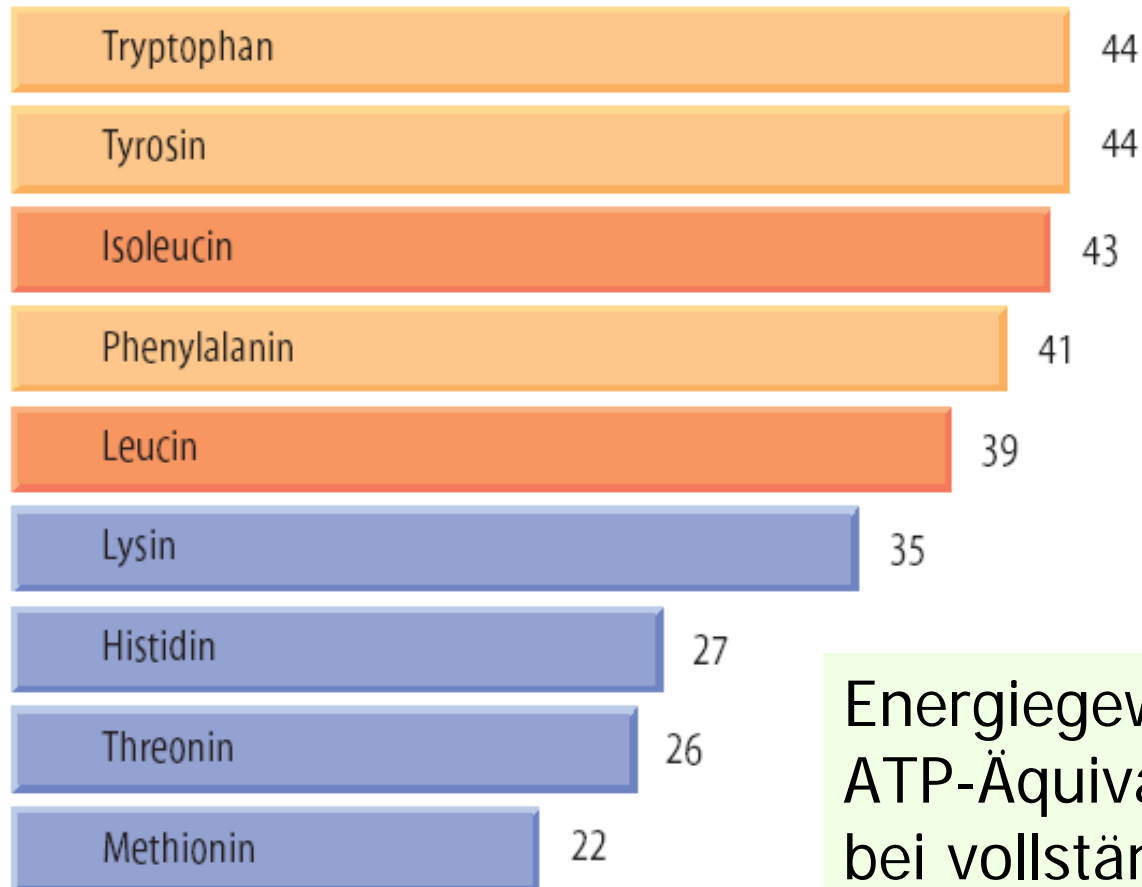
Biosynthese und Abbau von Histamin



Histamin führt über...

- H₁-Rezeptoren zur Kontraktion glatter Muskulatur im Respirations- und Gastrointestinaltrakt und zur Freisetzung von NO durch Gefäßmuskelzellen.
 - H₂-Rezeptoren zu vermehrter Freisetzung von Magensäure.
- H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten sind wichtig für die Behandlung allergischer Reaktionen und der Ulcuskrankheit.

Energiegewinn beim Abbau der essentiellen Aminosäuren



Energiegewinn in ATP-Äquivalenten bei vollständiger Oxidation

Die vollständige Oxidation der essentiellen Aminosäuren würde mehr ATP produzieren als die Leber verbrauchen kann.

Daher werden die AS nur zu einem Teil oxidiert und zum anderen in Glucose überführt.

So stehen sie auch in anderen Organen indirekt als Energieträger zur Verfügung.