

sapientia
tankönyvek



Csapó János
Csapóné Kiss Zsuzsanna

Biokémia agrármérnököknek

Scientia Kiadó

Csapó János
Csapóné Kiss Zsuzsanna

Biokémia **agrármérnököknek**

Csapó János
Csapóné Kiss Zsuzsanna

Biokémia agrármérnököknek

Scientia Kiadó
Kolozsvár ■ 2018

A kiadvány megjelenését támogatta:



SAPIENTIA
ALAPÍTVÁNY

Kiadja a

Sapientia Alapítvány – Kutatási Programok Intézete
3.0.12 Kolozsvár, Mátyás király (Matei Corvin) u. 4.
Tel./fax: +40-364-401454, e-mail: scientia@kpi.sapientia.ro
Website: www.scientiakiado.ro

Felelős kiadó:

Kása Zoltán

Lektor:

Prof. Dr. Kovács Béla (Debrecen)

Első magyar nyelvű kiadás: 2018

© Scientia 2018

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítás, a nyilvános előadás, a rádió- és televízióadás, valamint a fordítás jogát, az egyes fejezeteket illetően is.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

CSAPÓ, JÁNOS

Biokémia agrármérnököknek / Csapó János, Csapóné Kiss Zsuzsanna. -

Cluj-Napoca : Scientia, 2018

Conține bibliografie

ISBN 978-606-975-010-0

I. Csapóné Kiss, Zsuzsanna

577.1

Tartalomjegyzék

Bevezetés	23
1. Az élet keletkezése	25
1.1. Tudományos elméletek az élet keletkezésére	25
1.2. Keletkezik-e élet napjainkban?	28
1.3. Az élettelen és az élő természet egysége	29
1.4. Az élet keletkezése, összefoglalás	30
2. Az élő szervezet felépítése	31
2.1. Biogén elemek	31
2.2. Biomolekulák	32
2.3. A víz szerepe a biológiai rendszerekben	33
2.4. Aszimmetria, konfiguráció, konformáció	36
2.5. Az élő szervezet felépítése, összefoglalás	38
3. Az élő szervezetet felépítő anyagok	39
3.1. Aminosavak, peptidek	39
3.1.1. Az aminosavak	39
3.1.1.1. Az aminosavak tulajdonságai	42
3.1.1.2. Az aminosavak optikai sajátságai	43
3.1.1.3. Az aminosavak kémiai reakciói	43
3.1.2. Peptidek	44
3.1.2.1. A peptidek előfordulása és funkciói	46
3.1.3. Aminosavak, peptidek összefoglalása	47
3.2. Fehérjék	47
3.2.1. A fehérjék szerkezete	48
3.2.2. A fehérjék kémiai felépítése, elsődleges szerkezete	49
3.2.3. A fehérjék aminosav-sorrendje	49
3.2.4. A fehérjék másodlagos szerkezete	51
3.2.5. A fehérjék harmadlagos szerkezete	52
3.2.6. A fehérjék negyedleges szerkezete	54
3.2.7. A fehérjék molekulatömege	55
3.2.8. A fehérjék összefoglalása	56
3.3. Szénhidrátok	57
3.3.1. Monoszacharidok	57
3.3.1.1. Az egyszerű cukrok természetes származékai	59
3.3.2. Diszacharidok	61
3.3.3. Poliszacharidok	63
3.3.3.1. Tartalék szénhidrátok	63
3.3.3.2. Sejtfalalkotó poliszacharidok	64

6 ■ Tartalomjegyzék

3.3.3.3. Heteroglikánok	65
3.3.3.4. Glikoproteinek	66
3.3.4. A szénhidrátok összefoglalása	66
3.4. Lipidek	67
3.4.1. Zsírsavak és neutrális zsírok	67
3.4.2. Foszfogliceridek	70
3.4.3. Egyéb poláros lipidek	71
3.4.4. Nem hidrolizáló lipidek	71
3.4.5. Terpének és származékaik, karotinok, vitaminok	72
3.4.6. Szteroidok	74
3.4.7. Lipoproteinek	75
3.4.8. A membránok felépítése	76
3.4.9. A lipidek összefoglalása	78
3.5. Mononukleotidok, polinukleotidok	79
3.5.1. Pirimidin- és purinbázisok	79
3.5.2. Nukleozidok	80
3.5.3. Nukleotidok	81
3.5.4. Nukleotid koenzimek	82
3.5.5. Polinukleotidok	84
3.5.6. A nukleotidok és a nukleotid koenzimek összefoglalása	85
4. A biológiai folyamatok és a biokatalízis	87
4.1. A reakciósebesség és a biokatalizátorok	87
4.1.1. A reakciók kinetikája és a katalízis	87
4.1.2. Aktivált állapot	89
4.1.3. Enzimek – biokatalizátorok	90
4.1.3.1. Az enzimreakciók sebessége	92
4.1.3.2. Az enzimműködés feltételei	93
4.1.3.3. Enzimreakciók gátlása	94
4.1.3.3.1. Enzimek irreverzibilis gátlása	94
4.1.3.3.2. Enzimek reverzibilis gátlása	94
4.2. A szerkezet és a működés kapcsolata a biokatalízisben	96
4.2.1. Aktív centrum szerepe a biokatalízisben	96
4.2.2. A katalízis mechanizmusa	98
4.2.2.1. A szerin-proteinázok működése	99
4.2.2.2. A karboxipeptidáz működése	101
4.2.2.3. A lizozim működése	102
4.2.3. Enzimműködés és molekulaméret	102
4.2.4. Az enzimműködés szabályozása	104
4.2.4.1. Szabályozás kooperáció útján – allosztérikus enzimek	105
4.2.4.2. Szabályozás posztisztetikus módosítás útján, a kovalens kötések irreverzibilis megszüntetése	106
4.2.4.3. Proteináz inhibitorok	108

4.2.4.4. Szabályozás reverzibilis poszt szintetikus módosítás útján	108
4.3. A reakciósebesség és biokatalizátorok, a biokatalízis, a szerkezet és a működés kapcsolata. Összefoglalás.	109
5. Anyagcsere	111
5.1. Az élő szervezetek energiaigénye	111
5.2. Energia- és anyagforgalom	115
5.3. Anyagforgalom	116
5.4. Az anyagcsere összefoglalása.	119
6. Az energiatranszformáció és energiátárolás	121
6.1. Redoxpotenciál.	121
6.2. Terminális oxidáció (elektrontranszport). A biológiai energia felszabadítása	122
6.3. Víz keletkezése a szubsztrátok hidrogénjéből.	124
6.4. Az oxidatív foszforilálás – az oxidációs energia átalakulása kémiai kötési energiává	124
6.5. A mitokondriumok szerepe az energiaképző folyamatokban.	126
6.6. Energiakapcsolás a mitokondriumokban. Kémiai kapcsolási hipotézis.	127
6.7. Kemiozmózis-hipotézis. A mitokondriumok légzésfüggő iontranszportja.	128
6.8. Az energiatranszformáció és -tárolás összefoglalása.	129
7. Trikarbonsav ciklus (citrátkör, Szent-Györgyi–Krebs-ciklus)	131
7.1. Az aktív acetát keletkezése	131
7.2. A trikarbonsav ciklus részfolyamatai	132
7.3. A trikarbonsav ciklus központi helye az anyag- és energiaforgalomban	136
7.4. Kiegészítő vagy anaplerotikus reakciók.	137
7.5. A trikarbonsav ciklus összefoglalása.	137
8. Szénhidrátok anyagcseréje. A szénhidrátok lebontása	139
8.1. Emésztés és felszívódás	139
8.2. A glükóz anaerob átalakítása	140
8.3. A glükózlebontás lépései	141
8.3.1. A glükózlebontás első szakasza	141
8.3.2. A glükózlebontás második szakasza	144
8.4. A glükózlebontás energiamérlege	146
8.5. Erjedések.	148
8.5.1. A bendőben zajló erjedési folyamatok	149
8.5.2. A silóban zajló erjedési folyamatok	152
8.6. A szénhidrátlebontás integrációja	153
8.7. Poliszacharidok bekapcsolódása a glikolízisbe	154
8.8. Más hexózok bekapcsolódása a glikolízisbe	156
8.9. A glükózlebontás pentóz-foszfát útvonala	157

8 ■ Tartalomjegyzék

8.10. A NADH+H ⁺ sorsa az ingarendszerekben	159
8.11. A szénhidrátok lebontásának összefoglalása.	160
9. Szénhidrátok bioszintézise	163
9.1. Fotoszintézis. Elektrontranszport. Foszforilálás	163
9.2. Szénlánc kialakulása fotoszintézis útján.	167
9.3. Glükoneogenezis heterotrof szervezetekben piruvátból.	168
9.4. Glükoneogenezis egyéb forrásokból	170
9.5. Glükoneogenezis a különböző állatfajoknál	171
9.6. Hexózszármazékok keletkezése glükózból	171
9.7. A raktározott poliszacharidok bioszintézise és felhasználása	174
9.8. Szerkezeti poliszacharidok	174
9.9. A szénhidrátok bioszintézisének összefoglalása.	175
10. A zsírok lebontása	177
10.1. A zsírok felhasználása	178
10.2. A zsírsavak β -oxidációja (aktiválás és lebontás)	178
10.3. A zsírsav-oxidáció energiamérlege	182
10.4. A ketontestek keletkezése és oxidációja	183
10.5. A szteránvázas vegyületek lebontása	185
10.6. A lipidanyagcsere szabályozása.	185
10.7. A zsírok lebontásának összefoglalása	186
11. A zsírok bioszintézise	189
11.1. A telített zsírsavak bioszintézise	189
11.2. Prosztanoidok keletkezése	192
11.3. A gliceridek keletkezése.	193
11.4. A szénhidrát- és a lipidanyagcsere kapcsolata	195
11.5. Nem hidrolizáló lipidek bioszintézise.	196
11.6. Bioaktív szteránvázas vegyületek	197
11.7. Lipogenezis az embernél és a különböző állatfajoknál.	199
11.8. A zsírok bioszintézisének összefoglalása	200
12. Az aminosavak lebontása.	201
12.1. Az aminosavak szerepe az élő szervezetben	201
12.2. A fehérjék emésztése	203
12.3. Az aminosavak lebomlásának közös reakciói.	204
12.4. Az aminosavak szénláncának lebomlása a trikarbonsav ciklusban	206
12.5. A nitrogén eltávolítása a szervezetből.	212
12.5.1. Az emlősök nitrogénürítése – a karbamid szintézise.	213
12.5.2. A madarak és hüllők nitrogénürítése – a húgysav szintézise	214
12.6. Az aminosav-lebontás és nitrogénürítés sémája	215
12.7. Az aminosav-anyagcsere zavarai	215
12.8. Az aminosavak lebomlásának összefoglalása	217

13. Az aminosavak szintézise	219
13.1. A nitrogénfixálás mechanizmusa	219
13.2. A nem esszenciális aminosavak bioszintézise	221
13.2.1. A glutamát, a glutamin, a prolin és a hidroxiprolin bioszintézise.	221
13.2.2. Az aszpartát, az aszparagin és az alanin bioszintézise	222
13.2.3. A tirozin bioszintézise	223
13.2.4. A szerin, a glicin és a cisztein bioszintézise	223
13.3. Az esszenciális aminosavak bioszintézise	225
13.3.1. A metionin és a treonin bioszintézise	225
13.3.2. A lizin bioszintézise	225
13.3.3. A leucin, az izoleucin és a valin bioszintézise	226
13.3.4. Az arginin (ornitin) bioszintézise.	226
13.3.5. A hisztidin bioszintézise	226
13.3.6. A fenilalanin és a triptofán bioszintézise.	227
13.4. Az aminosavak bioszintézisének szabályozása.	228
13.5. Az aminosavak prekursor funkciói	229
13.5.1. A poláros aminosavak prekursor funkciói.	230
13.5.2. A bázikus aminosavak prekursor funkciói.	230
13.5.3. Az aromás aminosavak prekursor funkciói	231
13.6. A porfirinek anyagcseréje	234
13.7. Az aminosavak szintézisének összefoglalása	234
14. Nukleotidok, valamint a purin- és pirimidinbázisok anyagcseréje	237
14.1. Purin- és pirimidinbázisok lebontása	238
14.2. Purinnukleotidok bioszintézise	239
14.3. A pirimidinnukleotidok bioszintézise.	241
14.4. A bázisok szintézisének regulációja	243
14.5. Nukleotid koenzimek bioszintézise.	243
14.6. Nukleinsav-anyagcsere zavarai	244
14.7. A purin- és pirimidinbázisok anyagcseréjének összefoglalása.	245
15. Polinukleotidok, a DNS és az RNS szerkezete	247
15.1. A dezoxiribonukleinsav szerkezete	248
15.2. A ribonukleinsav és szerkezete	252
15.3. A nukleinsavak szerkezetvizsgálatának elvei	253
15.4. A nukleinsavak kémiai szintézisének elvei.	255
15.5. A polinukleotidok összefoglalása	256
16. A fehérjék bioszintézise	257
16.1. A peptidlánc keletkezésének szakaszai.	257
16.2. A fehérjeszintézisben részt vevő ribonukleinsav-fajták	258
16.3. A fehérjeszintézis a prokariotákban	260
16.3.1. A fehérjeszintézis lépései	261
16.3.2. A riboszómák szerkezete és szerepe a fehérjeszintézisben	262

10 ■ Tartalomjegyzék

16.3.3. A fehérjeszintézis kódjának felderítése	263
16.4. Az aminosavak összekapcsolódásának lépései	264
16.5. A fehérjelánc szintézisét meghatározó tényezők	267
16.6. A fehérjeszintézis az eukariótákban	267
16.7. A fehérjeszintézis ipari méretekben	269
16.8. A fehérjék bioszintézisének összefoglalása	270
Felhasznált irodalom	273
A könyvben előforduló rövidítések	275
Abstract	279
Rezumat	281
A könyv szerzői	283

Summary

Introduction	23
1. The generation of life	25
1.1. The scientific theories for the generation of life.	25
1.2. Is life still being created today?	28
1.3. The unity of the dead and living nature	29
1.4. The generation of life. Summary	30
2. The structure of the living organism	31
2.1. Biogenic elements	31
2.2. Biomolecules	32
2.3. The role of the water in the biological systems	33
2.4. Asymmetry, configuration, conformation	36
2.5. The structure of the living organism. Summary	38
3. Materials that make up the living organism	39
3.1. Amino acids, peptides	39
3.1.1. Amino acids	39
3.1.1.1. The properties of the amino acids	42
3.1.1.2. The optical properties of the amino acids	43
3.1.1.3. Chemical reactions of the amino acids.	43
3.1.2. Peptides	44
3.1.2.1. The occurrence and functions of peptides	46
3.1.3. Amino acids, peptides. Summary	47
3.2. Proteins.	47
3.2.1. The structure of the proteins	48
3.2.2. The chemical construction and the primary structure of proteins	49
3.2.3. The amino acid sequence of the protein	49
3.2.4. The secondary structure of the proteins	51
3.2.5. The tertiary structure of the proteins.	52
3.2.6. The quaternary structure of the proteins.	54
3.2.7. The molecular mass of the protein.	55
3.2.8. Summary of the proteins	56
3.3. Carbohydrates	57
3.3.1. Monosaccharides	57
3.3.1.1. Natural derivatives of simple sugars.	59
3.3.2. Disaccharides	61
3.3.3. Polysaccharides.	63
3.3.3.1. Reserve carbohydrates.	63
3.3.3.2. Cell wall creator polysaccharides	64

3.3.3.3. Heteroglycans	65
3.3.3.4. Glycoproteins	66
3.3.4. Summary of the carbohydrates	66
3.4. Lipids	67
3.4.1. Fatty acids and neutral fats	67
3.4.2. Phosphoglycerides	70
3.4.3. Other polar lipids	71
3.4.4. Non-hydrolysed lipids	71
3.4.5. Terpenes and derivatives, carotenes, vitamins	72
3.4.6. Steroids	74
3.4.7. Lipoproteins	75
3.4.8. The structure of membranes	76
3.4.9. Summary of the lipids	78
3.5. Mononucleotides, polynucleotides	79
3.5.1. Pyrimidine and purine bases	79
3.5.2. Nucleosides	80
3.5.3. Nucleotides	81
3.5.4. Nucleotide coenzymes	82
3.5.5. Polynucleotides	84
3.5.6. The summary of the nucleotides and nucleotide coenzymes	85
4. The biological processes and the biocatalysis	87
4.1. The reaction rate and biocatalysts	87
4.1.1. The reaction kinetics and catalysis	87
4.1.2. Activated status	89
4.1.3. Enzymes – biocatalysts	90
4.1.3.1. The rate of the enzyme reactions	92
4.1.3.2. The terms and conditions of enzymatic reactions	93
4.1.3.3. Inhibition of the enzymatic reactions	94
4.1.3.3.1. Irreversible inhibition of the enzymes	94
4.1.3.3.2. Reversible inhibition of the enzymes	94
4.2. The relationship between the structure and the operation in biocatalyst	96
4.2.1. The role of the active centre in biocatalyst	96
4.2.2. The mechanism of the catalysis	98
4.2.2.1. The mechanism of serine proteinases	99
4.2.2.2. The mechanism of carboxypeptidase	101
4.2.2.3. The mechanism of lysozyme	102
4.2.3. Enzyme kinetics and the size of the molecule	102
4.2.4. Control of the enzyme operation	104
4.2.4.1. Control by means of cooperation – allosteric enzymes	105

4.2.4.2. Control by means of postsynthetic modification, with irreversible elimination of covalent bonds	106
4.2.4.3. Proteinase inhibitors	108
4.2.4.4. Control by means of reversible postsynthetic modification	108
4.3. The reaction rate and biocatalysts, relationship between the structure and the operation. Summary	109
5. Metabolism	111
5.1. Energy needs of living organisms	111
5.2. Energy and turnover.	115
5.3. Turnover	116
5.4. Summary of the metabolism	119
6. Transformation and storage of the energy	121
6.1. Redoxpotential	121
6.2. Terminal oxidation (transport of electrons). The release of the biological energy	122
6.3. Generation of water from the hydrogen of substrates.	124
6.4. Oxidative phosphorylation. Conversion of the oxidative energy to the energy of covalent bounds.	124
6.5. The role of the mitochondria in the energy-producing processes	126
6.6. Energy coupling in the mitochondria. Chemical coupling hypothesis	127
6.7. Chemiosmotic hypothesis. Respiration-dependent ion transport in mitochondria.	128
6.8. Summary of the transformation and storage of energy.	129
7. Tricarboxylic acid cycle (Citrate cycle, Szent-Györgyi–Krebs-cycle)	131
7.1. The generation of active acetate	131
7.2. Section processes of tricarboxylic acid cycle.	132
7.3. The central role of tricarboxylic acid cycle in the metabolism and energy production	136
7.4. Additional or anaplerotic reactions.	137
7.5. Summary of the tricarboxylic acid cycle	137
8. Carbohydrate metabolism. The breakdown of carbohydrates	139
8.1. Digestion and absorption	139
8.2. The anaerobic conversion of glucose	140
8.3. The reactions of glucose breakdown	141
8.3.1. The first phase of glucose breakdown	141
8.3.2. The second phase of glucose breakdown.	144
8.4. The energy balance of glucose breakdown	146
8.5. Fermentations	148
8.5.1. Fermentation processes in the rumen	149

14 ■ Summary

8.5.2. Fermentation process in the silo	152
8.6. Integration of the carbohydrate breakdown	153
8.7. The inclusion of the polysaccharides into glycolysis	154
8.8. The inclusion of the other hexoses into glycolysis	156
8.9. Glucose breakdown in the pentose-phosphate cycle	157
8.10. The phate of $\text{NADH}+\text{H}^+$ in the shuttle systems	159
8.11. Summary of the breakdown of carbohydrates	160
9. Biosynthesis of the carbohydrates	163
9.1. Photosynthesis, transport of electrons, phosphorylation	163
9.2. Formation of carbon chain attached through photosynthesis	167
9.3. Gluconeogenesis from pyruvate in heterotroph organisms	168
9.4. Gluconeogenesis from other sources	170
9.5. Gluconeogenesis in different animals	171
9.6. Formation of hexose derivatives from glucose	171
9.7. Biosynthesis and use of stored polysaccharides	174
9.8. Structural polysaccharides	174
9.9. Summary of the biosynthesis of carbohydrate	175
10. Breakdown of fats	177
10.1. The use of fats	178
10.2. β -oxidation of fatty acids (activation and breakdown)	178
10.3. The energy balance of fatty acid oxidation	182
10.4. The formation and oxidation of ketone bodies	183
10.5. Breakdown of the sterane structure compounds	185
10.6. The regulation of the lipid metabolism	185
10.7. The summary of the breakdown of fats	186
11. Biosynthesis of the fats	189
11.1. Biosynthesis of the saturated fatty acids	189
11.2. The formation of prostanoids	192
11.3. The formation of the glycerides	193
11.4. The relationship between carbohydrate and lipid metabolism	195
11.5. Biosynthesis of not hydrolyzed lipid	196
11.6. Bioactive sterane structure compounds	197
11.7. Lipogenesis in humans and various animal species	199
11.8. Summary of fat biosynthesis	200
12. The breakdown of amino acids	201
12.1. The role of the amino acids in living organisms	201
12.2. Digestion of proteins	203
12.3. Common reactions of amino acids degradation	204
12.4. Degradation of the carbon chain of amino acids in the tricarboxilic acid cycle	206
12.5. The removal of nitrogen from the body	212

12.5.1. The nitrogen excretion of mammals – the urea synthesis	213
12.5.2. The nitrogen excretion of birds and reptiles – the uric acid synthesis	214
12.6. The breakdown of amino acids and the schema of nitrogen excretion	215
12.7. Amino acid metabolism disorders	215
12.8. A summary of the degradation and biosynthesis of the amino acids	217
13. The synthesis of amino acids	219
13.1. The mechanism of nitrogen fixation	219
13.2. Biosynthesis of non-essential amino acids	221
13.2.1. Biosynthesis of glutamic acid, glutamine, proline and hydroxiproline	221
13.2.2. Biosynthesis of aspartic acid, asparagine, and alanine	222
13.2.3. Biosynthesis of tyrosine	223
13.2.4. Biosynthesis of serine, glycine, and cysteine	223
13.3. Biosynthesis of essential amino acids	225
13.3.1. Biosynthesis of methionine and threonine	225
13.3.2. Biosynthesis of lysine	225
13.3.3. Biosynthesis of leucine, isoleucine and valine	226
13.3.4. Biosynthesis of arginine (ornithine).	226
13.3.5. Biosynthesis of histidine	226
13.3.6. Biosynthesis of phenylalanine and tryptophan.	227
13.4. Control of the biosynthesis of amino acids	228
13.5. Precursor function of the amino acids	229
13.5.1. Precursor function of the polar amino acids	230
13.5.2. Precursor function of the basic amino acids	230
13.5.3. Precursor function of the aromatic amino acids	231
13.6. Metabolism of porphyrines	234
13.7. Summary of the synthesis of amino acids	234
14. Metabolism of nucleotides as well as purine and pyrimidine bases	237
14.1. Decomposition of purine and pyrimidine bases	238
14.2. Biosynthesis of purine nucleotides	239
14.3. Biosynthesis of pyrimidine nucleotides	241
14.4. Regulation of the biosynthesis of bases.	243
14.5. Biosynthesis of nucleotide coenzymes	243
14.6. Disturbances of nucleic acid metabolism	244
14.7. Summary of the metabolism of purine and pyrimidine bases	245
15. Polynucleotides, the structure of the DNA and RNA	247
15.1. The structure of deoxyribonucleic acid	248

16 ■ Summary

15.2. The structure of ribonucleic acid	252
15.3. The principles of the structure examination of nucleic acids	253
15.4. The principles of chemical synthesis of nucleic acids	255
15.5. Summary of the polynucleotides.	256
16. Biosynthesis of the proteins	257
16.1. The sections of the occurrence of polypeptide	257
16.2. Participation of ribonucleic acids in protein synthesis	258
16.3. Protein synthesis in prokaryotes	260
16.3.1. Action of the protein synthesis	261
16.3.2. The structure of the ribosomes and its role in the protein synthesis.	262
16.3.3. The detection of the code of protein synthesis	263
16.4. Steps for connecting the amino acids	264
16.5. Factors influencing the protein synthesis	267
16.6. The protein synthesis in eukaryotes	267
16.7. The protein synthesis on industrial scale	269
16.8. Summary of the protein biosynthesis	270
17. Literature	273

Cuprins

Introducere	23
1. Originea vieții	25
1.1. Teorii științifice despre originea vieții.	25
1.2. Se poate forma viața în zilele noastre?	28
1.3. Unitatea dintre natura anorganică și organică	29
1.4. Recapitularea originii vieții	30
2. Alcătuirea organismelor vii	31
2.1. Elemente biogene	31
2.2. Biomolecule	32
2.3. Rolul apei în sisteme biologice	33
2.4. Asimetria, configurarea, conformația	36
2.5. Recapitularea structurii organismelor vii	38
3. Substanțele care alcătuiesc organismele vii	39
3.1. Aminoacizi, peptide.	39
3.1.1. Aminoacizii.	39
3.1.1.1. Proprietățile aminoacizilor	42
3.1.1.2. Proprietățile optice ale aminoacizilor	43
3.1.1.3. Reacțiile chimice ale aminoacizilor	43
3.1.2. Peptide.	44
3.1.2.1. Răspândirea și funcțiile peptidelor	46
3.1.3. Recapitulare aminoacizi și peptide	47
3.2. Proteine.	47
3.2.1. Structura proteinelor	48
3.2.2. Organizarea proteinelor, structura primară	49
3.2.3. Ordinea aminoacizilor în proteine.	49
3.2.4. Structura secundară a proteinelor	51
3.2.5. Structura terțiară a proteinelor.	52
3.2.6. Structura cuaternară a proteinelor.	54
3.2.7. Masa molară a proteinelor	55
3.2.8. Recapitulare proteine	56
3.3. Carbohidrați	57
3.3.1. Monozaharide	57
3.3.1.1. Derivați naturali ai carbohidraților simpli	59
3.3.2. Dizaharide	61
3.3.3. Polizaharide.	63
3.3.3.1. Carbohidrați de rezervă	63
3.3.3.2. Polizaharide formatoare de membrană celulară.	64
3.3.3.3. Heteroglicani	65

3.3.3.4. Glicoproteine	66
3.3.4. Recapitulare carbohidrați	66
3.4. Lipide	67
3.4.1. Acizi grași și grăsimi neutre	67
3.4.2. Fosfogliceride	70
3.4.3. Alte lipide polare	71
3.4.4. Lipide nehidrolizabile.	71
3.4.5. Terpene și derivații lor, caroteni și vitamine	72
3.4.6. Steroizi	74
3.4.7. Lipoproteine	75
3.4.8. Structura membranelor.	76
3.4.9. Recapitulare lipide	78
3.5. Mononucleotide, polinucleotide	79
3.5.1. Baze purinice și pirimidinice	79
3.5.2. Nucleozide	80
3.5.3. Nucleotide.	81
3.5.4. Coenzime nucleotidice	82
3.5.5. Polinucleotide	84
3.5.6. Recapitulare nucleotide și coenzime nucleotidice	85
4. Procese biologice și biocataliza	87
4.1. Viteza de reacție și biocataliza.	87
4.1.1. Cinetica reacțiilor și cataliza	87
4.1.2. Starea activată.	89
4.1.3. Enzime-biocatalizatori	90
4.1.3.1. Viteza reacțiilor enzimatică.	92
4.1.3.2. Condițiile funcționării enzimelor	93
4.1.3.3. Inhibarea reacțiilor enzimatică	94
4.1.3.3.1. Inhibarea ireversibilă a enzimelor	94
4.1.3.3.2. Inhibarea reversibilă a enzimelor	94
4.2. Corelația dintre structură și activitate în biocataliză	96
4.2.1. Rolul centrelor active în biocataliză.	96
4.2.2. Mecanismul catalizei	98
4.2.2.1. Funcționarea serin proteazelor	99
4.2.2.2. Funcționarea carboxipeptidazei	101
4.2.2.3. Funcționarea limozimei.	102
4.2.3. Funcționarea enzimei și dimensiunea moleculei	102
4.2.4. Reglarea activității enzimatică	104
4.2.4.1. Reglarea pe calea cooperării – enzime halosterice.	105
4.2.4.2. Reglarea prin modificări postsintetice, eliminarea ireversibilă a legăturilor covalente	106
4.2.4.3. Inhibitori de proteinază.	108
4.2.4.4. Reglarea prin modificări postsinteză reversibilă	108

4.3. Recapitularea vitezei de reacției și biocatalizatorilor, biocatalizei, corelației dintre structură și funcționare	109
5. Metabolism	111
5.1. Necesarul de energie al organismelor vii	111
5.2. Fluxul de materiale și energie	115
5.3. Fluxul de materiale	116
5.4. Recapitularea metabolismului.	119
6. Transformarea și stocarea energiei	121
6.1. Potențialul redox	121
6.2. Oxidarea biologică (transportul de electroni). Eliberarea energiei biologice	122
6.3. Formarea apei din hidrogenul substraturilor	124
6.4. Fosforilarea oxidativă – transformarea energiei oxidării în energie de legătură chimică.	124
6.5. Rolul mitocondriilor în procese exogene	126
6.6. Cuplarea energiei în mitocondrii. Teoria chimică	127
6.7. Teoria chemiosmotică. Transportul ionic al mitocondriilor în funcție de respirație.	128
6.8. Recapitularea transformării și stocării energiei	129
7. Ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul citrat, Ciclul Szent-Györgyi–Krebs)	131
7.1. Formarea acetatului activ.	131
7.2. Procesele elementare ale ciclului citrat.	132
7.3. Rolul central al ciclului citrat în fluxul energetic și de materiale	136
7.4. Reacții complementare.	137
7.5. Recapitularea ciclului citrat.	137
8. Metabolismul hidraților de carbon. Descompunerea carbohidraților.	139
8.1. Digestia și absorbția	139
8.2. Transformarea anaerobă a glucozei	140
8.3. Metabolismul glucozei.	141
8.3.1. Etapa I a metabolismului glucozei	141
8.3.2. Etapa a II-a a metabolismului glucozei	144
8.4. Balanța energetică a metabolismului glucozei	146
8.5. Fermentări	148
8.5.1. Procese fermentative în rumen.	149
8.5.2. Procese fermentative ce au loc în masa insilozată.	152
8.6. Integrarea metabolismului hidraților de carbon	153
8.7. Implicarea polizaharidelor în glicoliză	154
8.8. Implicarea altor hexoze în glicoliză.	156
8.9. Calea fosfatului de pentoză în metabolismul glucozei	157

8.10. Soarta NADH + H ⁺ în sisteme pendulare	159
8.11. Recapitularea metabolismului carbohidraților	160
9. Biosinteza carbohidraților	163
9.1. Fotosinteza. Transportul de electroni. Fosforilarea	163
9.2. Formarea lanțului de carbon în urma fotosintezei	167
9.3. Gluconeogeneza din piruvat în organisme heterotrofe.	168
9.4. Gluconeogeneza din alte surse	170
9.5. Gluconeogeneza la diferite specii de animale	171
9.6. Formarea derivaților de hexoză din glucoză	171
9.7. Biosinteza și utilizarea polizaharidelor înmagazinate	174
9.8. Polizaharide structurale	174
9.9. Recapitularea biosintezei hidraților de carbon	175
10. Metabolismul lipidelor/ grăsimilor	177
10.1. Utilizarea lipidelor/ grăsimilor	178
10.2. β-oxidarea acizilor grași (activare, metabolism)	178
10.3. Bilanțul energetic al oxidării acizilor grași	182
10.4. Formarea și oxidarea corpurilor cetonice	183
10.5. Metabolismul substanțelor cu structură sterică	185
10.6. Reglarea metabolismului lipidelor	185
10.7. Recapitularea metabolismului lipidelor	186
11. Biosinteza lipidelor	189
11.1. Biosinteza acizilor grași saturați	189
11.2. Formarea prostanoizilor	192
11.3. Formarea gliceridelor	193
11.4. Legătura între metabolismul hidraților de carbon și a lipidelor	195
11.5. Biosinteza lipidelor nehidrolizabile	196
11.6. Substanțe bioactive cu structură sterică	197
11.7. Lipogeneza la om și la diferite specii de animale	199
11.8. Recapitularea biosintezei lipidelor	200
12. Metabolismul aminoacizilor	201
12.1. Rolul aminoacizilor în organismele vii	201
12.2. Metabolismul proteinelor	203
12.3. Reacțiile comune ale metabolismului aminoacizilor	204
12.4. Metabolismul lanțului carbonic a aminoacizilor în ciclul citrat	206
12.5. Eliminarea azotului din organism	212
12.5.1. Eliminarea azotului de către mamifere – sinteza ureei	213
12.5.2. Eliminarea azotului de păsări și reptile – sinteza acidului uric	214
12.6. Schema metabolismului aminoacizilor și a eliminării azotului	215

12.7. Perturbări în metabolismul aminoacizilor	215
12.8. Recapitularea metabolismului aminoacizilor	217
13. Sinteza aminoacizilor.	219
13.1. Mecanismul fixării azotului.	219
13.2. Biosinteza aminoacizilor neesențiali.	221
13.2.1. Biosinteza glutamatului, a glutaminei, a prolinei și a hidroxiprolinei.	221
13.2.2. Biosinteza aspartatului, a asparaginului și a alaninei	222
13.2.3. Biosinteza tirozinei	223
13.2.4. Biosinteza serinei, glicinei și a cisteinei	223
13.3. Biosinteza aminoacizilor esențiali.	225
13.3.1. Biosinteza metioninei și treoninei	225
13.3.2. Biosinteza lizinei.	225
13.3.3. Biosinteza leucinei, izoleucinei și valinei	226
13.3.4. Biosinteza argininei	226
13.3.5. Biosinteza histidinei	226
13.3.6. Biosinteza fenilalaninei și a triptofanului	227
13.4. Reglarea biosintezei aminoacizilor	228
13.5. Rolul precursor al aminoacizilor	229
13.5.1. Funcția precursora a aminoacizilor polari	230
13.5.2. Funcția precursora a aminoacizilor bazici	230
13.5.3. Funcția precursora a aminoacizilor aromatici	231
13.6. Metabolismul porfirinelor	234
13.7. Recapitularea sintezei aminoacizilor.	234
14. Metabolismul nucleotidelor respectiv a bazelor purinice și pirimidinice.	237
14.1. Metabolismul bazelor purinice și pirimidinice	238
14.2. Biosinteza nucleotidelor purinice	239
14.3. Biosinteza nucleotidelor pirimidinice.	241
14.4. Reglarea sintezei bazelor	243
14.5. Biosinteza coenzimelor nucleotide	243
14.6. Perturbații ale metabolismului acizilor nucleici.	244
14.7. Recapitularea metabolismului bazelor purinice și pirimidinice	245
15. Polinucleotide, structura ADN și ARN	247
15.1. Structura acidului dezoxiribonucleic	248
15.2. Structura acidului ribonucleic	252
15.3. Principiile investigării structurii acizilor nucleici	253
15.4. Principiile sintezei chimice a acizilor nucleici.	255
15.5. Recapitularea polinucleotidelor	256
16. Biosinteza proteinelor	257
16.1. Etapele formării lanțului peptidic	257

22 ■ Cuprins

16.2. Tipuri de acizi ribonucleici participanți în sinteza proteinelor	258
16.3. Sinteza proteinelor în procariote.	260
16.3.1. Etapele sintezei proteinelor	261
16.3.2. Structura și rolul ribozomilor în sinteza proteinelor	262
16.3.3. Descoperirea codului de sinteză a proteinelor.	263
16.4. Etapele interconectării aminoacizilor	264
16.5. Factori determinanți în sinteza lanțului proteic	267
16.6. Sinteza proteinelor în eucariote	267
16.7. Biosinteza proteinelor la scară industrială	269
16.8. Recapitularea biosintezei proteinelor	270
17. Bibliografia consultată	273

Bevezetés

Tisztelt Hallgató! A *Biokémia agrármérnököknek* című könyv a Sapientia Erdélyi Magyar Tudományegyetem Kolozsvár, Marosvásárhelyi Kar, Agrármérnöki szak – Sepsiszentgyörgy hallgatói számára készült. A könyv megírásakor figyelemmel voltunk arra, hogy a tárgyalt anyag tartalmi és didaktikai szempontból is illeszkedjen a korábban tanult általános és szerves kémiához, és egészítse ki azokat olyan alapozó ismeretekkel, melyekkel az általános és szerves kémiai tanulmányaik során nem találkoztak a hallgatók, de a biokémia megértéséhez feltétlenül szükséges lenne tudni azokat. A kétszintű képzéshez kapcsolódva próbáltuk a tananyagot olyan szintre redukálni, amit egy félév alatt, heti két órában a hallgatók el tudnak sajátítani. Reményeink szerint ez a könyv tartalmazza azt az anyagot, mely a BSc képzés keretében szükséges, és amely alapját képezi az MSc képzésnek is, melynek során a megszerzett tudást a Biokémia könyvünk ismeretanyagával ki kell egészíteni. A könyv túlnyomó része a BSc alapszak hallgatói számára szükséges vizsganyag. Behúzással és kisebb betűmérettel emeltük ki azokat a részeket, amelyek nem szükségesek ugyan a sikeres vizsgához, de ajánlatos elolvasni.

A könyv első fele a szerves kémia biokémiai szempontból legfontosabb fejezeteivel foglalkozik; nevezetesen az élő szervezetet felépítő biogén elemekkel, az aminosavakkal, a peptidokkal, a fehérjékkel, azok elsődleges, másodlagos, harmadlagos és negyedleges szerkezetével, a szénhidrátokkal, ezen belül a mono- és poliszacharidokkal, különös tekintettel a sejtfalalkotó poliszacharidokra, a lipidekkel, ezen belül a foszfogliceridekkel, a lipoproteinekkal, a membránok felépítésével, valamint a nukleotidokkal, a pirimidin- és purinbázisokkal, a nukleozidokkal és a nukleotid koenzimokkal. A különböző fejezetek megírásánál próbáltunk ügyelni arra, hogy a hallgatók ne öncélúan tanulják a szerves kémiát, hanem csak annyi ismeretanyagot kapjanak, amennyi feltétlenül szükséges a biokémia, majd később az egyéb tárgyak megalapozásához. Javasoljuk a tisztelt hallgatóknak, hogy a további fejezetek tanulmányozásának csak akkor kezdjenek neki, ha a könyv első részében lévő anyaggal tökéletesen tisztában vannak, mert e nélkül nem fogják a biokémiát megérteni.

A könyv további részének legfontosabb fejezetei a biológiai folyamatok és a biokatalízis, az anyagcsere, az energiatranszformáció és energiatárolás, a trikarbonsav ciklus, a szénhidrátok anyagcseréje, a zsírok lebontása és bioszintézise, az aminosavak anyagcseréje, a nukleotidok, a purin- és pirimidinbázisok lebontása és szintézise és a polinukleotidok összetétele. Röviden foglalkozik a könyv az információs makromolekulák keletkezésével, a genetikai információs anyag tulajdonságaival, az információátvitellel és a fehérjeszintézissel. A könnyebb ta-

nulás érdekében minden fejezet egy-egy összefoglalással zárul, mely reményeink szerint a fejezet legfontosabb megállapításait tartalmazza.

Végül hálás köszönetünket szeretnénk kifejezni **Stanics Juditnak** a lelkiismeretes gépelésért és a könyvben lévő képletek szerkesztéséért, a kézirat megírása során nyújtott segítségéért.

A könyvben maradt hibák kizárólag a szerzők „érdemei”. Kérjük a hallgatókat, szíveskedjenek ezekre a figyelmet felhívni.

Sepsiszentgyörgy, 2017. december 1.

Csapóné Dr. Kiss Zsuzsanna, tudományos munkatárs
Dr. Csapó János, az MTA doktora, egyetemi tanár

1. fejezet

Az élet keletkezése

A protoplazma kémiai elemzése során elért eredmények bizonyítják, hogy az élőlények kémiai szerkezete és az élettelen világ kémiai összetétele között a szerves molekulák különbségétől eltérően semmi olyan tényező nincs, amely az élettelen természetben ne fordulna elő, vagy amely ne volna származtatható egyszerűbb szerkezetű molekulákból. **A protoplazma keletkezése mai kémiai ismereteink szerint levezethető élettelen anyagokból.** Az élet keletkezésének problémája azonban még így is rendkívül bonyolult, mert bizonyítani kell egyrészt azt, hogy az egyszerű kémiai szerkezetű molekulák abiogén úton alakultak át az élőkre jellemző óriásmolekulájú szerves molekulákká, valamint azt, hogy ezek a bonyolult szerves anyagok (fehérjék, nukleinsavak) a szervesetlen molekulákkal olyan összetett rendszert hozhatnak létre, melynek működése rendkívül jól szervezett, programozott és anyagcserére képes. **Az élő anyag véletlenszerűen nem kombinálódhat, keletkezése meghatározott feltételek között lezajló folyamat.**

Az élet keletkezésének magyarázata csak azután lehetséges, miután a természettudomány különböző ágai megfelelő bizonyítékokat szolgáltatnak a tekintetben, hogy keletkezhetett-e az élettelenből élő anyag. Ennek megértéséhez alapos kémiai, fizikai és biológiai ismeretek szükségesek, és azt is világosan kell látni, hogy **élet az anyagtól függetlenül nem létezhet.** Az élet keletkezése szorosan összefügg a Földnek mint égitestnek a kialakulásával, a Föld történetével.

1.1. Tudományos elméletek az élet keletkezésére

Jelenlegi ismereteink szerint 12 milliárd éve egy ősrobbanás történt a kozmoszban, melynek során az anyag szétszóródott a világűrben. Évmilliárdok alatt a hidrogénből és héliumból kialakultak az elemek, melynek során mintegy 4,5 milliárd évvel ezelőtt kialakult a Föld. Nagyon valószínű, hogy mintegy egymilliárd évig a Föld nem nyújthatott semmilyen lehetőséget az élet kialakulására, hisz csak kb. 4,2 milliárd éve különült el a földkéreg, alakult ki a maitól lényegesen eltérő atmoszféra, és a vízgőz lecsapódása után a tengerek. A 100 °C alatti hőmérséklet az, amelyen már elképzelhető az élet keletkezésének kezdete. **Mai fel fogásunk szerint az élet kb. 3,5 milliárd évvel ezelőtt jelent meg a Földön.** Ennek bizonyítékai a sztromatolitok Ausztráliában, melyeket a cianobaktériumok építettek. A mai élőlények igen különböző feltételek között élnek Földünkön, az életfeltételeiknek azonban rendkívül szoros határai vannak. Mai tudásunk sze-

rint **nem lehet olyan hőfokon élet, melyen a fehérjék és a nukleinsavak kicsapódnak.** A víz jelenléte abszolút feltétele a földi életnek, mert alapvető jelentőségű a kolloidrendszerek kialakulása miatt.

A Föld őslégkörében nagy valószínűség szerint nem volt oxigén, de ma is ismertek olyan élőlények, melyek nem igényelnek anyagcseréjükhez oxigént, így **az oxigénmentes őslégkör nem zárja ki az élet keletkezését.** Az ún. redukáló őslégkörben jöhettek létre abiogén úton olyan, az élet keletkezésének előfeltételét jelentő szerves molekulák, amelyek a mai oxidáló légkörben hamar elbomlanának. Földünk kialakulása során a geofizikai és geokémiai folyamatok révén az anyag „fejlődése” eljuthatott az egyszerű szerves vegyületekig, majd az óriásmolekulájú szerves anyagokig, ezt követően pedig a Föld hőmérséklete, légköre és vize az óriásmolekulákkal együtt megteremtette az élet feltételeit. **Az élet feltételeinek kialakulásával pedig a Földön szükségszerűen meg kellett az életnek jelennie.**

A különböző csillagászati megfigyelések alátámasztják a fenti gondolatmenetet, hisz a vizsgálatok szerint a kozmoszban az atomoktól az egyszerű szénvegyületekig megtalálhatók az anyag fejlődésének állomásai. Így többek között kimutattak ciánt, ammóniát, szén-monoxidot, metánt, metil-alkoholt, formaldehidet és vizet is. Közvetve bizonyítható, hogy az őslégkör nitrogént, ammóniát, metánt, kén-hidrogént, vízgőzt, ciánt, szén-monoxidot és formaldehidet is tartalmazott. **Laboratóriumi kísérletek során minden alapvető szerves molekula abiogén keletkezésének lehetőségét bizonyították.** E kísérletek leglényegesebb pontja az őslégkör modellezése és az abiogén szintézisekhez szükséges energia kérdése. Az energia biztosítására szóba jöhetnek az elektromos kisülések, a magas hőmérséklet, az ultraibolya sugárzás, de szinte biztos, hogy vannak olyan reakciók is, amelyek alacsonyabb hőfokon, katalizátorok jelenlétében gyorsan lezajlanak.

Már 1861-ben megfigyelték, hogy formaldehidből lúgos közegben, szobahőmérsékleten cukrok képződnek, melyek között megtalálható a 6 szénatomos glükóz és a nukleinsavak felépítésében rendkívül fontos öt szénatomos ribóz. 1953-ban **Stanley Miller** és **Harold Urey** kísérletei bizonyították, hogy az őslégkörnek megfelelő rendszerben elektromos kisülések hatására rendkívül sok biogén molekula jöhetett létre.

Később kiderült, hogy a biogén molekulák közül néhány aminosav polipeptiddé kapcsolódott össze, ami a fehérjék abiogén képződésének lehetőségét bizonyítja. Miller és Urey kísérleteit különböző összetételű őslégkör és más energia (hő, ultraibolya sugarak) felhasználásával megismételve további aminosavak, alapvető fontosságú kéntartalmú és gyűrűs aminosavak képződését is bizonyították. Vannak kísérleti adatok zsírok, lipidek, alkoholok, zsírsavak és hidroxisavak keletkezésére is, valamint A-vitamint is sikerült kimutatni, ha kiindulási vegyületként formaldehidet használtak.

Az 1960-as években sikerült a klorofill és a hemoglobin alkotórészei, a porfirinek abiogén szintézisét végrehajtani metán, ammónia, vízgőz és elektromos

kisülés energiája segítségével. Lényeges kérdés volt az abiogén foszforilálás, melynek során több lehetséges utat is feltártak. Bizonyították, hogy a polifoszfátok, a karbamid és a foszfát keveréke, valamint a ciánvegyületek elsődlegesen fontosak ebben a kérdésben. Nincs azonban még ma sem bizonyíték az adenozin-trifoszfát abiogén keletkezésére. Bizonyítani kell még azt is, hogy a makromolekulák, a tulajdonképpeni biomolekulák abiogén úton is létrejöhetnek. Az aminosavak összekapcsolódására, a fehérjék abiogén képződésére számos kísérleti adattal rendelkezünk. **Fox és munkatársai** aminosavak hevítésével polipeptidláncokat állítottak elő, melynek során igen nagy – 300 ezer – molekulatömegű fehérjék is képződtek. A polipeptidláncok külön energia nélkül felcsavarodnak, összetekerednek, az enzimek szerepének betöltésére alkalmas térszerkezetet nyerhetnek.

A nukleotidokból nukleotidláncokat, ún. polinukleotidokat is sikerült több módszerrel előállítani. Agyagásványok katalizáló hatására a mononukleotidok láncokká kapcsolódtak. Ismeretesek olyan kísérletek is, amelyekben kimutatták, hogy bizonyos fehérjék jelenlétében a nukleotidláncok könnyebben épülnek fel, és az is kiderült, hogy a már kész polinukleotidlánc jelenlétében a mononukleotidokból képződő új lánc képződési sebessége egy nagyságrenddel is megnőhet. Ez az ún. templáthatás, vagyis a meglévő minta szolgál az új molekula kialakulásának alapjául. Ez a hatás rendkívül lényeges az élő rendszerekben folyó önmegújítási biokémiai reakciókban, a már meglévő molekula mintájára történő ismétlődő szintézis megértéséhez. Ez a jelenség teszi érthetővé a végtelen sokféleség mellett generációk folytonos fennmaradását, és ez teszi érthetővé az átöröklés mechanizmusának biokémiáját.

Az élet keletkezésének következő lépése a biomakromolekulák, a víz és egyéb anyagok szerveződése olyan rendszerré, amely a protoplazmára jellemző funkcióval rendelkezik. **Oparin** összetett kolloidrendszerekből az ún. koacervátumokból indult ki, melyekben a fehérjék, a nukleinsavak és más óriásmolekulák kolloidális állapotban vannak, összetett koacervátumokat képezve. A koacervátumok egymástól elhatárolt rendszerek, melyek térbeli, időbeli rendezettségre képesek. Enzimatisus aktivitással rendelkező fehérjék jelenlétében a koacervátumok bontó és építő reakciókra alkalmas nyílt rendszerek, melyek anyagcserére, növekedésre, valamint szaporodásra képesek. **A koacervátumok évmilliók alatt az abiogén módon keletkezett organikus anyagokból szerveződtek, lettek egyre összetettebbek, és az összes életjelenség kifejlődése után kialakultak belőlük az első élőlények.**

Fox a koacervátum elmélethez hasonlóan **proteinoid cseppecskékből vezet le az élő anyag szerveződését.** Kísérletei során fehérjékből baktériumokra emlékeztető gömböcskék létezését észlelte, melyeket stabil hártya vett körül és osztódásra is képesek voltak. **Gánti** elmélete szerint a biológiai rendszerekben önfenntartó, katalitikus folyamatok zajlanak le, amelyekben a külső energiából származó kémiai energia folyamatosan munkát végez, miközben a körfolyamat mindig visszatér kiindulási állapotába. A munkavégző nyílt rendszer nem lehet

homogén, mivel a munkavégzés csak térben elválasztott szerkezetben lehetséges. Tehát **minden élő egység alapstruktúrája a többi egységtől elválasztó határmembrán**, mint amilyenek például a protoplazma membránrendszerei. Az önreprodukcióhoz, a belső folyamatok rendezettségéhez programozható kémiai információs rendszer szükséges. Az előzőeket megvalósító **rendszernek önfenn-tartónak, önstabilizálónak és állandóan változónak kell lennie**. Gánti a fenti kritériumok alapján megszerkesztette elvi modelljét, ami olyan „minimálrendszer, amely megfelel a sejt felépítésének, tartalmazza a protoplazmának, a genetikai állománynak és a sejthártyának megfelelő alrendszereket, működő, növekvő és szaporodóképes”.

Míndegyik elmélet szerint az abiogén módon képződött biogén molekulákkal, a kialakult struktúrák alapján, az anyag új minőségi fokot ért el: megjelentek az első élőlények. Ezt követően **a biológiai evolúció állandóan tökéletesebb élőlények kialakulásához vezetett**, bár meg kell jegyezni, hogy az élet keletkezését megelőzően is folyt **abiotikus evolúció**, amely a legmegfelelőbb formák, struktúrák és funkciók kialakításával tette lehetővé az életet közvetlenül megelőző szervezetek megjelenését.

A sok száz millió év alatt az organikus anyagok abiogén keletkezésének feltételei megszűntek, az élet megjelenése gyökeresen megváltoztatta a tengerek és a levegő összetételét. Az ősi élőlények számára a létért folyó küzdelem egyre nehezebbé vált, a szerves anyagok megfogyatkozása pedig feltételezi a közvetlen küzdelmet az élők közt, mert most már az élőtől származó szerves anyagok megszerzése került előtérbe. A kiválogatódás és az alkalmazkodás folyamatai egyre változatosabb típusokat teremtettek, és megindult a **darwini evolúció**.

1.2. Keletkezik-e élet napjainkban?

Az élet kialakulását megelőző időszakban a szerves molekuláknak abiogén úton történő keletkezéséhez különleges feltételek kellenek. Azok a hőmérséklet- és sugárzási viszonyok, amelyek 3-4 milliárd éve a Földet jellemezték, már rég megszűntek. A légkör abban az időben lényegesen több szén-dioxidot tartalmazott, és sokkal magasabb volt az átlaghőmérséklete is. A levegőből hiányzott az oxigén, ezért a fotokémiailag rendkívül aktív, de biológiailag nagyon káros hullámhosszúságú ultrabolya sugárzás a maitól lényegesen eltérő állapotot tartott fenn. A szerves anyagok bonyolult szerves molekulákká történő szintézise oxigént tartalmazó légkörben nem lehet végbe, hisz ahhoz redukáló légkör szükséges. **Ahogy az oxigén koncentrációja megnőtt, úgy a szerves molekulák abiogén szintézise is megszűnt**. Ha bárhol is keletkeznének azonban szerves anyagok, annak további evolúcióját az élet felé a már meglévő élőlények megakadályoznák. Ismeretes, hogy **az élet egyik lényeges törvényszerűsége a létért való küzdelem**, ezért bármely legkezdetlegesebb mai élőlény is sok száz millió éves evolúció alapján fölényben lenne a most kialakuló élővel

szemben, így annak csak pusztulás lehetne a sorsa. **Földünkön csak meghatározott időben volt lehetőség az élet kialakulására**, és valójában az élet megjelenése, annak elterjedése szüntette meg azokat a feltételeket, amelyek az életnek abiogén módon történő keletkezéséhez szükségesek.

Felmerül a kérdés, hogy az élet csupán Földünk kiváltsága-e, vagy a világegyetemben, ahol a feltételek megfelelők, ott az életnek is szükségszerűen ki kell alakulnia. Tudnunk kell azonban azt is, hogy az élethez szükséges feltételek egybeesésének kicsi a valószínűsége, ezért valószínű, hogy nem sok Földünkhöz hasonló égitest lehet a világegyetemben. Ha azonban figyelembe vesszük, hogy Tejútrendszerünk kb. 100 milliárd csillagból áll, akkor feltételezhetjük, hogy az életnek máshol is ki kellett alakulnia.

Biológiai, kémiai, valamint fizikai ismereteink alapján ugyancsak feltételezhető, hogy **az élő anyagnak és az életfeltételeknek más formája, összetétele is lehetséges**. A szénhez hasonló szilíciumból is képződhetnek például óriásmolekulák, és a kolloidrendszerek sem csak vizes közegben, hanem más oldószerben és a vizes kolloidrendszerektől eltérő hőmérsékleten is elképzelhetők. Az anyagi összetételben tehát **a földitől eltérő élőlények a földitől eltérő környezeti feltételek között is elképzelhetők**. Alapvető biológiai tulajdonságaikban az élőlényeknek azonban hasonlóaknak kell lenniük, mert **a biológiai törvényszerűség is az anyag általános törvényszerűségei közé tartoznak**.

1.3. Az élettelen és az élő természet egysége

Az élet lényeges jegyei azok az anyaglebontási és -felépítési folyamatok, melyeket anyagcsérének hívunk. Az anyagcsere feltételezi, hogy **az élőlények fennmaradásához környezetéből folyamatosan anyagot és energiát kell felvenni**. Ez azt jelenti, hogy **minden élőlény nyílt rendszer**, ami az egyik lényeges különbség az élő és élettelen anyag között. Az anyagcsere össze is kapcsolja az élő természetet az élettellel, hisz az anyagcsere során az élő anyag folytonosan kicserélődik, atomjai, molekulái állandóan megújulnak, az építő anyagcsere folyamán pedig újabb sejtek és szövetek képződnek. Az anyagcsere során felvett élettelen molekulák beilleszkednek egy olyan rendszerbe, amelynek kölcsönhatásai az életjelenségeknek nevezett bonyolult anyagi jelenségekben nyilvánulnak meg. **Az élő anyag fogalma** az előzőek alapján tehát nem fizikai-kémiai, hanem **funkcionális fogalom**.

Az élő protoplazmát felépítő összes atomnak megvan a maga körforgása a természetben. Számos példát lehetne említeni, amelyek közül legismertebbek a szénre, a nitrogénre és az oxigénre vonatkoznak. Az anyagnak ez a folytonos áramlása az élő és az élettelen között jelzi azok elválaszthatatlan egységét.

Az élet velejárója a halál, mivel az életet alapvetően jellemző folytonos lebomlás, felépülés nem maradhat fenn a végtelenségig változatlanul. Az anyag-

csere folyamatai során a legvalószínűbb egyensúlyi állapotok rögzülnek. Néha azonban a részfolyamatok egy-egy tényezője hibássá válik vagy nem működik, ezek a hibák folytonosan halmozódnak, végül az élő rendszer működése nem tartható tovább, amikor is bekövetkezik a halál. **Mai tudásunk szerint sem az egyedi élet, sem egy faj, sem az élővilág nem lehet örök.** A keletkezés és elmúlás minden élőnek sorsa, mint ahogy az élettelen anyag sem örök változatlan formában. Az élettelen anyagban is folytonos keletkezés és elmúlás jelzi az örök anyag állandó mozgását, átalakulásait. A dolgok lényege az, hogy **az anyag folytonos mozgása, változása más-más minőségeket hív életre, amelyek újabb minőségekben vesznek részt az örök változások sorozatában.** Tehát **az élet is örök, a folytonosan változó anyag egyik létezési módja,** mely a maga sajátos törvényszerűségei szerint létezik.

1.4. Az élet keletkezése, összefoglalás

Az élet keletkezésének problémája rendkívül bonyolult, mert tudni kell az egyszerű kémiai szerkezetű molekulák abiogén úton történő keletkezésének mechanizmusát, óriásmolekulákká történő szerveződését, és bizonyítani kell az így keletkezett élettelen anyag élővé történő átalakulását. A tudományos elméletek szerint a Föld kialakulása során volt lehetőség az élet előfeltételét jelentő szerves molekulák kialakulására, és azoknak makromolekulákká történő szerveződésére. Szervetlen anyagokból megfelelő körülmények között az élet szempontjából fontos összes biomolekula építőkövei kialakulhatnak, azonban arról, hogy a biomolekulák és más egyéb anyagok hogyan szerveződnek olyan rendszerre, ami a protoplazmára jellemző funkcióval rendelkezik, még keveset tudunk.

Élet napjainkban Földünkön már nem keletkezik, egyrészt azért, mert a Föld fejlődése során nagyrészt megszűntek azok a feltételek, melyek a szervetlen anyagok szervessé történő átalakulását segítették, másrészt az esetleg kialakuló szerves anyagokat vagy primitív élőlényeket a Földön jelen lévő életformák felfalnák, elpusztítanák. Tejútrendszerünkben azonban előfordulhatnak olyan helyek, ahol az élet kialakulhatott, ezért nagy valószínűséggel az élet nem speciálisan földi jelenség. Az élőlények azonban bárhol is alakultak ki a világmindenségben, alapvető biológiai tulajdonságaikban nagyon hasonlóaknak kell lenniük egymáshoz, mert a biológiai törvényszerűségek is az anyag általános törvényszerűségei közé tartoznak.

Az élet velejárója a halál is, mivel az életet alapvetően jellemző folytonos lebomlás és felépülés nem maradhat fenn végtelenségig változatlanul. Azonban az élet, mint a folytonosan változó anyag egyik létezési módja, örök is, mely a maga sajátos törvényszerűségei szerint létezik.

2. fejezet

Az élő szervezet felépítése

2.1. Biogén elemek

Az élő szervezetek anyagi felépítése alapvetően különbözik az élettelen világtól. A természetben előforduló közel száz elemből legfeljebb huszonkettő fordul elő az élővilágban, amelyből 16 minden élőlényben megtalálható. A szén, a hidrogén, a nitrogén és az oxigén építik fel a sejtek fő tömegét; a kénnel és a foszforral együtt az élő anyag 99%-át teszik ki. Ezek az ún. biogén elemek. A biogén elemeknek van néhány olyan sajátosága, amelynek révén alkalmasnak bizonyultak az élő szervezet felépítő biomolekulák létrehozására. Ezek közül a leglényegesebbek:

- A szén, a hidrogén, az oxigén és a nitrogén a legkisebb atomtömegű elemek közé tartoznak.
- Egymással közös elektronpárok kialakítása útján kovalens kötések képeznek. A hidrogén egy, az oxigén kettő, a nitrogén három, a szén négy elektronnal képes a külső elektronburkát kiegészíteni úgy, hogy más atommal alakít ki közös elektronpályát.
- A hidrogén kivételével a többi biogén elem egynél több közös elektronpályát is létesíthet, egymással egyes és kettes kötések alakíthat ki.
- Egy szénatom egy vagy több másik szénatommal is kapcsolódhat, így módon különböző hosszúságú egyenes vagy elágazó lánc, gyűrű, sőt több gyűrűből álló vegyület keletkezhet.

A szén a természetben – az elemi előfordulástól eltekintve – többnyire csak oxidált alakban fordul elő, ezzel szemben az élő szervezetek felépítésében a redukált származékok dominálnak. Az oxigén minden élő számára hozzáférhető a légkörből, vagy mivel az oxigén vízben jól oldódik, a vízből. Az oxigén elektronakceptor, ami lehetővé teszi, hogy **elektronátvitel** következzen be más molekulákról az oxigénre. Ez a folyamat **energiafelszabadulással jár**; az elektrontranszfer a szervezet különféle folyamataihoz jelentős mennyiségű energiát biztosít. A hidrogén a Föld felszínén fő tömegében a vízben fordul elő. A vízben az oxigén és a hidrogén közötti kötés igen erős, felbontása nagy energiát igényel. A kötés felbontására az autotrof szervezetek a Nap fényenergiáját használják fel. A biomolekulák nagymértékben redukáltak, felépítésükben több hidrogénatom vesz részt, mint szénatom. **Az aerob szervezetek az életfolyamataikhoz szükséges energiát a biomolekulák hidrogénjének vízzé való oxidálása során felszabaduló energiából fedezik.**

Az élő szervezetek számára hozzáférhető nitrogén fő tömege a légkör kb. 4/5-ét kitevő nitrogéngáz alakjában fordul elő. A nitrogén kevésbé reaktív molekula, ezért a biomolekulákba való beépítése csak különleges úton, pl. a nitrifikáló baktériumok közreműködésével történhet. A sejtekben több olyan mechanizmus működik, melyek az anyagcsere során igyekeznek a lebontott biomolekulák nitrogénjét valamilyen formában visszatartani és újra felhasználni.

A foszfor és a kén vegyületeinek keletkezéséhez vizes közegben jelentős mennyiségű energiára van szükség. A vegyületekből viszont számottevő, a szervezet számára hasznosítható energia szabadul fel (ATP, acetyl-coenzim A). Az egyatomos ionok (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^-) szerepe a sejtekben az ozmotikus egyensúly, az iongradiens fenntartása és a makromolekulák töltésének közömbösítése. A nyomelemek egy része elektronszerkezete miatt alkalmas a biológiai folyamatokban való közreműködésre, oxidációs rendszerekben az elektrontranszferben akceptorként vagy donorként vehetnek részt.

2.2. Biomolekulák

A biokémiai kutatás egyik alapvető premisszája, hogy még a rendkívül komplex biológiai jelenségek is kielégítően értelmezhetők a jelenségeket létrehozó molekulák tulajdonságainak ismeretében. **A biomolekulákra jellemző a bonyolult, nagymértékben szervezett, változatos felépítés és a rendezett szerkezet.** A szervezethez fenntartását a környezetből felvett energia biztosítja. A felépítésük speciális céloknak felel meg, információt tartalmaznak, önreprodukcióra képesek, „beépített program” szerint működnek.

Az élettelen természetben előforduló molekulák ezzel szemben egyszerű felépítésűek, a kristályos állapot kivételével szerveződés nélküli, statisztikusan rendezetlen keverékek. Speciális funkciójuk rendszerint nincs, a környezetből felvett energia általában fokozza rendezetlenségüket. Információt nem tartalmaznak, önreprodukcióra nem képesek, nem „programozottak”.

Szorosabb értelemben a biomolekulák szerves anyagok, amelyek között vannak egyszerű szerkezetűek, de olyan bonyolultak is, mint pl. a fehérjék és a nukleinsavak. A legegyszerűbb biomolekulák minden más biomolekula felépítéséhez alapanyagként, prekursoroként szolgálnak. A foto- és kemoszintézisre képes szervezetek számára ilyen a CO_2 , a H_2O és az N_2 ; a heterotrof szervezetekben a prekursorok egyszerű szerves molekulák. Ezekből a bioszintetikus folyamatokban intermedierek, bonyolultabb molekulák előállítására alkalmas közti termékek keletkeznek, amikből viszont a makromolekulák felépítésére alkalmas építőkövek jönnek létre. Az építőkövek összekapcsolódásából kialakult makromolekulák egymással szupramolekuláris rendszerekké egyesülhetnek; ezek enzimszisztemek vagy egyéb komplexek formájában önállóan is fennmaradhatnak, vagy másokkal egyesülve még nagyobb egységeket alakíthatnak ki.

Különösen fontos a biomolekulák egy csoportja, a makromolekulák vagy óriásmolekulák, melyek molekulatömege 10 ezertől sok millió Daltonig terjedhet. Kisebb molekulákból, monomerekből épülnek fel, mely építőelemek minden élőlényben szinte azonosak. A fehérjéket pl. csupán 20 különböző aminosav, a nukleinsavakat ötfajta nukleotid, a poliszacharidokat pedig néhány fajta monoszacharid alkotja.

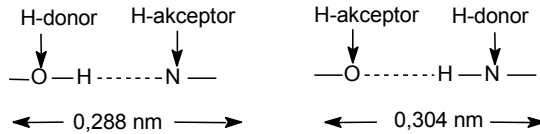
A makromolekulák felépítéséhez kevés számú, alig több mint 30 építőelem elegendő. A felépülés elvileg azonos módon vízkilépéssel, aktivátorok közreműködésével végbemenő folyamat. A monomerek közötti kötés kialakításához, a víz eltávolításához energiára van szükség, tehát a hidrolízis energetikailag előnyösebb. A makromolekulák hidrolízise azonban vizes közegben katalizátor nélkül nem következik be; a biopolimerek tehát csak kinetikailag stabilak, termodinamikailag viszont instabilak.

2.3. A víz szerepe a biológiai rendszerekben

A víz az élőlények számára legalább ugyanolyan fontos, mint az oxigén. A szervezetünkben ez a legnagyobb mennyiségben található anyag. Az élet és a víz elválaszthatatlan kapcsolata a víz különleges tulajdonságaiból adódik. A biomolekulákkal olyan kölcsönhatások kialakítására képes, amelyek lehetővé teszik a sejtek háromdimenziós szerkezetének kialakítását, és bizonyos értelemben a folyamatok irányának meghatározását.

A víznek a többi folyadékhoz képest mutatkozó sajátosságai a vízmolekula aszimmetrikus szerkezetéből adódnak. A H-O-H kötés szöge ($104,5^\circ$) eltér az elektromosan polarizálatlan elrendezéstől, ahol a kötésszög 180° . A hidrogén- és oxigénatomok elektronjainak speciális elrendeződése elektromosan polarizálttá teszi a vízmolekulát. Az elektronegatívabb oxigén vonzza a kötőelektronpárt, melynek következtében a hidrogén atommagja részlegesen fedetlen lesz. Az elektromosan semleges molekulán belül a két hidrogén viszonylag pozitívabb, míg az oxigén viszonylag negatívabb, vagyis minden molekulának két pólusa alakul ki, ahol a pozitív és a negatív töltések súlypontja nem esik egybe.

Az ellentétes töltést viselő részek elektrosztatikus kölcsönhatást létesítenek a szomszédos vízmolekulák töltést viselő részeivel (hidrogénkötés). A molekulák közötti elektrosztatikus vonzás energiát jelent, ezért minden olyan jelenség, amely összefügg e kapcsolatok megszüntetésével, energiát igényel. **A hidrogénkötés úgy alakul ki, hogy két atom osztozik egy hidrogénatomon.** Donornak hívjuk azt, amelyikhez a hidrogén eredetileg tartozott, a másik pedig az akceptor. Az akceptornak az ionizációnál kevésbé kifejezett és kisebb energiájú részleges negatív töltése van, ami vonzza a hidrogénatomot, ezért a hidrogénkötés a diszszociációtól (pH) is függ. Ennek függvényében ugyanaz az atom lehet donor is és akceptor is.



A hidrogénkötés energiája $12\text{-}30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, ami a van der Waals-kötésekénél nagyobb. Az oxigén- és a hidrogénatomok közötti elektrosztatikus vonzás következtében egy-egy vízmolekula négy másikkal léphet kapcsolatba az oxigén körüli tetraéderez elektronelrendeződés folytán. **A hidrogénkötések energiája a vízben lényegesen kisebb, mint a kovalens kötéseké, csupán $18,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.**

A hidrogénkötés más vegyületekben vagy vegyületek között is kialakulhat, melynek létrejötte a molekulák geometriájától függ. A biomolekulákban a következő esetekben alakulhat ki hidrogénkötés:

- hidroxilcsoport és a víz között,
- karbonilcsoport és a víz között,
- két peptidlánc vagy szakasz $=\text{CO}$ és $-\text{NH}-$ csoportja között,
- komplementer DNS szálak bázisai között,
- általában erősen elektronegatív atomok (O, N, F) és a pozitív töltésű hidrogén között.

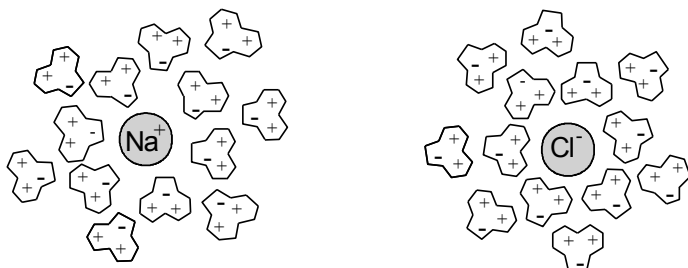
A hidrogénkötéseknek különös jelentőségük van a makromolekulák háromdimenziós szerkezetének kialakulásában és a sejt egyéb szerkezeti elemeinek rendeződésében.

A hidrogénkötések energiája nagyon kicsi, de **egy-egy makromolekulán belül nagyszámú hidrogénkötés alakul ki**, ami összességében kooperativitás folytán olyan jelentékeny energiát képvisel, hogy biztosítja a fehérjék háromdimenziós szerkezetének stabilitását, a DNS-ben kódolt biológiai információ pontos másolását.

A víz számos anyagot jobban diszpergál, mint más oldószerek. A sók egy része kitűnően oldódik vízben, míg más oldószerekben rendszerint teljesen oldhatatlanok. Kristályos sókban a kristályrács tömegpontjait képező ionokat elektrosztatikus erők tartják össze, melyek a kristályrács szilárdságát adják. Ahhoz, hogy a kristályok vízben oldódjanak, az összetartó erőket le kell győzni. A dipólusos vízmolekula ellentétes töltésű végeivel erősen vonzódik a töltést viselő részecskéhez, és azokat körülvési.

Egy-egy ionra jutó nagyszámú vízmolekula erőtere a kristályrácsot összetartó erőket megszüntetheti, az ionokat a rendezett rácsszerkezetből kiszakíthatja. Az ionokat körülvevő vízréteg (hidrátburok) megakadályozza az ellentétes töltést viselő ionok egymással történő újraegyesülését. A nem disszociáló anyagok az oldódás tekintetében két csoportra oszthatók:

- a hidrofíl (poláros) vegyületek egy vagy több olyan funkciós csoportot tartalmaznak, amelyek a vízzel hidrogénkötést alakíthatnak ki,



A víz az ionokat hidratálja

Az oldószer-tulajdonság érvényesülését a víz dipólus jellege és a H-kötések energiája biztosítja. Az ionok oldásakor a sok hidratáló vízmolekula kötési energiája legyőzi az elektrosztatikus vonzást.

- a hidrofób (apoláros) vegyületek nem tartalmaznak hidrogénkötés kialakítására alkalmas funkciós csoportot, vízben nem oldódnak. Az olyan apoláros vegyületeket, amelyek poláros csoportot is tartalmaznak, amfipatikus vegyületeknek hívjuk.

Az amfipatikus molekulák esetében vizes közegben a nem poláros részek cseppképzési hajlamával és a poláros rész hidratálódásával kell számolni. Ennek következtében sok száz, esetleg **sok ezer amfipatikus molekula a vízben olyan micellákat képez**, melyek belsejében tömörülnek az apoláros részek, a felületen viszont poláros részek helyezkednek el. A micellák méretei elérhetik a kolloid tartományt. A micelláris rendszerek membránok létrejötté útján biztosítják a sejtek és sejtorganellumok integritását és az egyes folyamatok térbeli különválását.

A biokémiai folyamatok semleges vagy semlegeshez közeli pH-n játszódnak le. A sejtek zavartalan működésének feltétele az állandó hidrogénion-koncentráció, amit a szervezetben előforduló nagyszámú különféle konjugált sav-bázis pár kiegyenlítő hatása biztosít. A sejtek optimális működéséhez a közel semleges pH-t a foszfát sav-bázis párok, mint pl. a H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} -ionok, a cukorfoszfátok, az ATP és egyéb hasonló vegyületek biztosítanak. A vérben igen hatékony szén-sav-hidrogénkarbonát puffer is működik.

A biológiai folyamatok többsége függ a pH-tól. Ha a pH néhány tizeddel megváltozik, a sejt irreverzibilisen károsodhat. A sejtek pH-jának fenntartásában nemcsak a különféle sav-bázis párok disszociációs viszonyainak van szerepe, hanem az anyagcsere is jelentős mértékben közrejátszhat.

A víznek az életfolyamatokkal kapcsolatban fizikai tulajdonságaiból adódó kiegyenlítő hatása is van. Nagy fajhője következtében ellensúlyozhatja a környezet hőmérséklet-változásait, melynek során elősegíti, hogy a sejtek relatíve állandó hőmérsékleten működjenek. Nagy párolgáshője folytán izzadás útján való hővesztéssel védi a szervezetet a felmelegedéstől.

2.4. Aszimmetria, konfiguráció, konformáció

Az aszimmetria az élő anyag felépítésének minden szintjén jelen van. A biogén elemek elektronkonfigurációja függ attól, hogy milyen más elemekkel kapcsolódnak. A szén olyan vegyületek kialakításában vehet részt, amelyeknek **azonos kémiai összetételük ellenére többféle izomer szerkezete lehet**. A szénatomhoz közvetlen kémiai kötéssel kapcsolódó atomok és atomcsoportok térbeli elrendeződése határozza meg a konfigurációt.

Az elektronkonfiguráció aszimmetriája alakítja ki valamely atomcsoport reaktivitását. A szénatom külső elektronpályáján lévő elektronok alapállapotban tetraédres elrendeződésűnek tekinthetők, de az elektronkonfiguráció aszimmetrikussá válhat, ha a kapcsolódó atomok elektronegativitása eltér a szénétől. Az egyik atom nagyobb elektronegativitása folytán magához szívja az elektronokat, teljesen deformálja az elektronpályákat, miáltal a többi atom a nagyobb elektronegativitású elemhez képest pozitívvá válik. A részleges töltéseloszlás következtében a vegyületekben lévő kovalens kötések polározottak. A polárosságot a dipólusmomentummal jellemezhetjük, melyet az atomok elektronegativitásának különbsége határoz meg. Ha a vegyületben egy vagy több kötés polározott, poláros vegyületekről beszélünk.

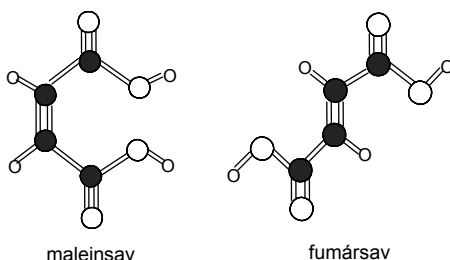
A nukleofil reagensek negatív töltésű ionok vagy magányos elektronpárt tartalmazó semleges molekulák, az elektrofil reagensek a pozitív töltésű ionok és a telítetlen elektronhéjú atomot, elektronszextettet tartalmazó elektromosan semleges molekulák.

A biomolekulák felépítésében tapasztalható izoméria az azonos kémiai összetételű atomcsoportok többfajta térbeli elrendeződését jelenti.

A **cisz-transz vagy geometriai izoméria** kettős kötéssel kapcsolódó szénatomok konfigurációjára jellemző. Mivel a kettős kötéssel kapcsolódó szénatomok a kötéstengely mentén nem fordulhatnak el, a szubsztituensek geometriailag eltérő módon kapcsolódhatnak. A **cisz** prefix azt jelenti, hogy a hasonló szubsztituensek **azonos térfélen**, a **transz** esetben viszont **ellentétes helyzetben** helyezkednek el. A cisz-transz izoméria esetén a folyamatokban általában csak egyik izomer alak vehet részt. Az azonos általános képletű maleinsav és fumársav közül a transz konfigurációjú fumársav minden aerob élőlényben az üzemanyag-lebontás közti terméke, míg a cisz konfigurációjú maleinsav az anyagcsere-folyamatokban nem vesz részt.

Ha a molekula a reaktív csoportokat transz helyzetben tartalmazza, akkor azok hatása a konfiguráció következtében ellensúlyozódik, míg cisz helyzetben a hatások egymást befolyásolhatják, erősíthetik vagy gyengíthetik. Így a fumársavban a két karboxilcsoport ellentétes irányú helyzete kiegyenlítettebb molekuláris tulajdonságokat eredményez, mint a két negatív töltést egy oldalon tartalmazó maleinsavban.

A szteránvázas vegyületek között igen sok biológiaiilag hatékony származék van, de hatásukat illetően jelentős, hogy a váz szénatomjaihoz kapcsolódó szubsztituensek milyen helyzetben vannak. Biológiai folyamatokban a molekula



A szerkezeti izoméria

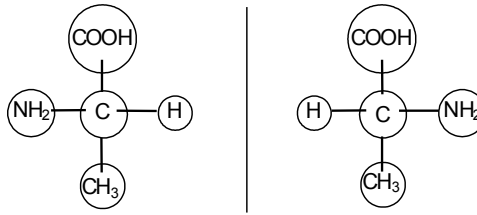
konfigurációja oly mértékben meghatározó, hogy többfajta térbeli lehetőség közül **csak egy bizonyos térszerkezetű molekula funkcióképes**, a többi módosulat nem. Az élővilágban legnagyobb tömegben keletkező cellulóz és amilóz azonos építőelemekből, D-glükóz molekulákból épülnek fel, ezért kémiai felépítésük teljesen azonos. A glükózmolekulákat összekapcsoló kötés a kétfajta polimerben egymáshoz képest 180° -kal eltér, ami nemcsak a két anyag fizikai tulajdonságait befolyásolja, hanem biológiai szerepüket is meghatározza. (Lásd bővebben a Szénhidrátok c. fejezetben.)

Ha a szénhez négy különböző atom vagy atomcsoport kapcsolódik, akkor két, tükörsík szerint szimmetrikus konfiguráció alakulhat ki, melyet **optikai izomériának** vagy **sztereoizomériának** nevezünk. A szénatomot aszimmetriásnak, a két szimmetrikus izomert pedig D-, illetve L-módosulatnak nevezzük. Az aszimmetriás szénatomot tartalmazó vegyületek közül a szénhidrátok, kevés kivételtől eltekintve D-módosulatúak, az élő természetben előforduló aminosavak nagy része pedig L-módosulatú. Az optikai izomerek száma 2^n , ahol n az aszimmetriás szénatomok száma.

Az aszimmetriás szénatomot tartalmazó vegyületek optikailag aktívak, a poláros fény síkját jobbra vagy balra forgatják el. A forgatás irányát jobbra forgatás esetén (+)-szal, balra forgatás esetén (-)-szal jelöljük. Az optikai forgatás fizikai tulajdonság, míg a konfiguráció megállapodás kérdése, ezért mind a D-, mind az L-konfigurációjú vegyületek lehetnek jobbra- vagy balra forgatók is. A konfiguráció és a forgatás iránya között semmiféle összefüggés nincs.

Kémiai szintézis során egy aszimmetriás szénatomot tartalmazó vegyület két izomere azonos mennyiségben keletkezik. Az ilyen vegyületek **optikailag inaktívak, racém keverékek**. Az elegyből az izomerek kémiai vagy biológiai úton elkülöníthetők. A biológiai szintézisekben csupán az egyik módosulat keletkezik; az enzimek működésére is jellemző, hogy csak az egyik módosulat átalakulását katalizálják.

A molekuláris aszimmetriához a komplex felépítésű makromolekulák esetében **háromdimenziós szerveződés, a szerkezeti aszimmetria** járul. A nagyszámú monomer egységekből álló molekulák egyes szakaszain vagy a lánc egész hosz-



Optikai izoméria, D- és L-alanin
(A középső vonal a tükörsíkot jelenti.)

szában másodlagos, csavarmenetszerű periodikus rendezettség, az ún. helikális szerkezet alakulhat ki. A csavarodás mindig egyirányú, a fehérjékben jobbmene-tes, a polipeptidlánc az óramutató járásával egyező irányban csavarodik. A heli-kális elrendeződés egyidejűleg újabb aszimmetria kialakulását jelenti.

A szerkezeti sajátosságok a speciális funkcióval szoros kapcsolatban alakultak ki; a kettő együtt határozza meg az élővilág kialakulását, evolúcióját.

2.5. Az élő szervezet felépítése, összefoglalás

Az élet az anyag és a mozgás sajátos megjelenési formája, amelynek elemei a természeti törvényekkel leírhatók. A biokémia az előre jellemző mozgásfor-mákkal és az ezekben részt vevő biomolekulák tulajdonságaival, szerkezetével és működésével foglalkozik. Az élő, nyílt rendszer lévén, a környezettel kiala-kított dinamikus egyensúlya révén időlegesen ellenáll az entrópia növekedési tendenciáknak, életfolyamatai segítségével (anyagcsere, mozgás, ingerlékeny-ség...) fenntartja egyediségét, és önmagához hasonló utódokat hoz létre. Az élő szervezetet felépítő 22 elem közül 16 minden élőben megtalálható. Az elemek tulajdonságai tették lehetővé, hogy az életfolyamatok igényeinek megfelelő bi-omolekulák alakuljanak ki. Ezekből a biomolekulákból a szervezetek fejlett-ségének megfelelően különböző organellumok alakultak ki. Az építőelemek és azok szerkezeti felépítése sok közös vonást mutat.

A víznek különös jelentősége van az élőlények szempontjából, hisz a víz egyrészt közege a különféle átalakulási folyamatoknak, másrészt segítője a bi-ológiai szervezetek kialakulásának. A víz rendezettségéből adódó sajátossága az a hajtóerő, amely a biomolekulák szerveződéséhez és a sejtre jellemző struktúrák kialakulásához vezet. A biológiai jelenségek nagy részére jellemző az irányított-ság, aminek molekuláris alapja a biomolekulák szimmetrikus-aszimmetrikus szerkezeti felépítése.

3. fejezet

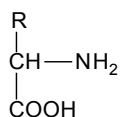
Az élő szervezetet felépítő anyagok

3.1. Aminosavak, peptidek

3.1.1. Az aminosavak

Az aminosavak szabad állapotban viszonylag kis mennyiségben fordulnak elő a természetben. Legnagyobb mennyiségük fehérjében kötött, a fehérje felépítésében vesznek részt. Különböző aktív oligopeptideket is alkothatnak, mint amilyenek például a peptidhormonok és az antibiotikumok, és bioaktív származékok prekursorai is lehetnek. Az anyagcserében energiaszolgáltató szerepük normális életfolyamatokat feltételezve nem jelentős. A fehérjéket 20-féle aminosav alkotja, a fehérjék hidrolízisekor azonban csak 19-féle aminosav szabadul fel, mivel a 6. mólós sósavas hidrolízis során a triptofán – indolcsoportjának hasadása révén – tönkremegy. Az aminosavak jellemző tulajdonságai az alábbiak:

- Minden aminosav egy azonos felépítésű és egy eltérő szerkezeti részből áll. A prolin és a hidroxiprolin kivételével az azonos felépítésű rész az α -szénatom a hozzákapcsolódó amino- és karboxilcsoporttal.

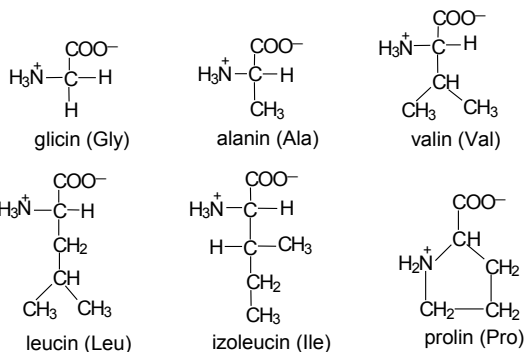


Az eltérő felépítésű aminosavak szerkezetét az alábbi összeállítás tartalmazza kémiai tulajdonságaiknak megfelelő csoportosításban, az aminosavak nevével és annak hárombetűs rövidítésével.

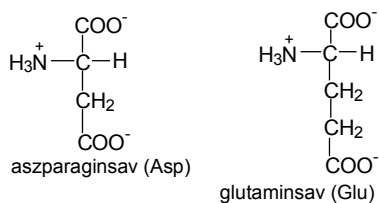
- A glicin kivételével az α -helyzetű szénatom aszimmetriás, tehát az aminosavak optikailag aktívak.
- Néhány bakteriális eredetű aminosav kivételével a természetben előforduló aminosavak L-konfigurációjúak.
- Az α -helyzetű szénatomhoz kapcsolódó R-csoport lehet apoláros, poláros, pozitív, illetve negatív töltésű.

A tárgyalt 20 fehérjealkotó aminosavon kívül több mint 150 természetes aminosav ismert, amelyek csak kis mennyiségben, sokszor csak egyes szervezetekben fordulnak elő. Ezek között található a bakteriális eredetű D-glutaminsav

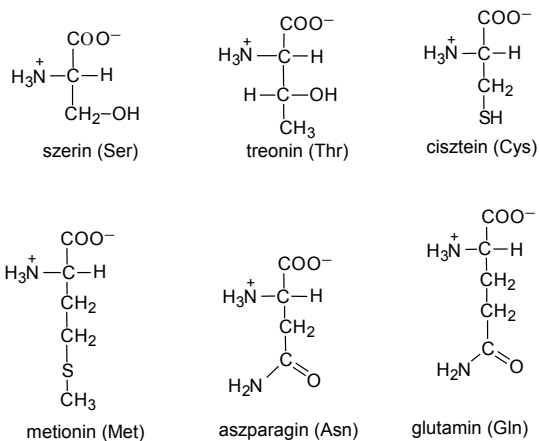
40 ■ 3. Az élő szervezetet felépítő anyagok



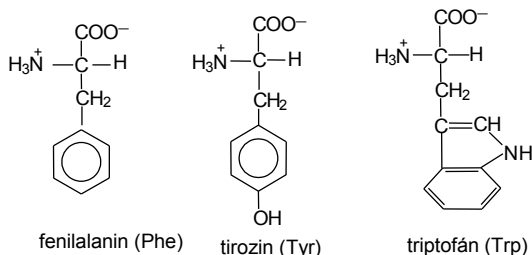
Nempoláros, alifás R-csoport (apoláros aminosavak)



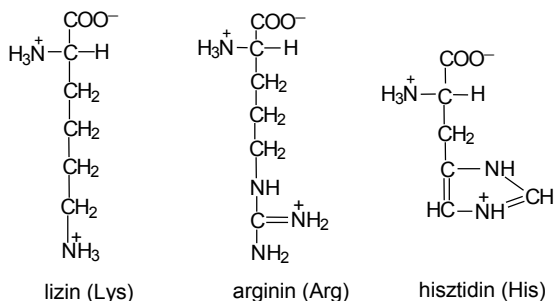
Negatív töltésű R-csoport (savas aminosavak)



Poláros, neutrális R-csoport



Aromás R-csoport



Pozitív töltésű R-csoport (bázikus aminosavak)

és a D-alanin, a kötőszöveti fehérjékben a prolin és a lizin hidroxilált származéka (hidroxi-prolin, hidroxi-lizin). Ezek az aminosavak szabad állapotban nem fordulnak elő, hidroxilálásuk a polipeptidlánc kialakulása után, posztisztetikusán történik. Az izomfehérjékben előfordul a lizin és a hisztidin ϵ -N-metil-lizin és a 3-metil-hisztidin származéka. Sokféle fehérjében található foszforilált aminosav, mint amilyen például a foszfo-szerin.

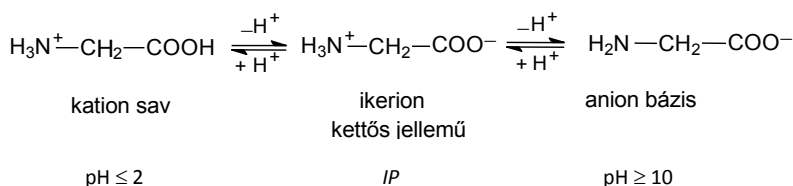
A fehérjealkotó aminosavakon kívül a N-anyagcserében részt vevő intermedierek az ornitin és a citrullin. Az aminosavak intermedier anyagcseréjének terméke a homocisztein, a homocisztin és a homoszerin. Egészséges emlősök szervezetében ez utóbbi három aminosav csak igen kis mennyiségben van jelen.

Az aminocsoport β -szénatomhoz kapcsolódik a koenzim-A felépítésében részt vevő β -alaninban, a γ -szénatomhoz az idegrendszer működését szabályozó γ -aminovajsavban és a δ -helyzetben a δ -amino-levulinsavban. Az **aminosavak néhány származéka bioaktív vegyületek prekuzora**, mint például a dijódtirozin, ami a pajzsmirigy hormon prekuzora. Antibiotikus hatással rendelkezik a cikloszerin. A glicin metilálásával keletkezik a szarkozin és a betain. A cisztein oxidációjának és

dekarboxilálásának terméke a taurin. A glutaminsav karboxilálása során keletkezik a K-vitamin-függő alvadási faktorokban található γ -karboxi-glutamát.

3.1.1.1. Az aminosavak tulajdonságai

Az aminosavak amino- és karboxilcsoportjai neutrális oldatban ionos állapotban vannak, így minden aminosavnak legalább egy negatív ($-\text{COO}^-$) és egy pozitív ($-\text{NH}_3^+$) töltése van. Ezt a szerkezetet hívjuk **ikerionos szerkezetnek**. Savas irányba eltolva a pH-t, a karboxilion disszociációja protonálódás miatt visszaszorul, lúgos irányú pH-eltolódás pedig az aminocsoport deprotonálódását okozza. Az a pH-érték, ahol az aminosav teljes mértékben ikerion formában van jelen, az **izoelektromos pont**. A glicin esetében a változások a következők szerint alakulnak:



Az aminosavak pK -értékei a disszociáló csoportokra, valamint az **izoelektromos pont**, titrálás után megállapítható. Ha az aminosav több disszociáló csoportot tartalmaz, a görbén több pK -értékre jellemző inflexiós pont észlelhető. Jó példa erre a glutaminsav és a hisztidin, ahol a disszociáció három lépésben megy végbe, és ahol meg lehet határozni az R csoport pK_R -értékét is. A glicin savas körülmények között egyszeres töltésű pozitív ion, az izoelektromos ponton semleges molekula, majd a lúgos tartományban egyszeres töltésű negatív ion. Hasonló titrálási görbét ad az összes többi, disszociációra képtelen oldalláncot tartalmazó aminosav is.

A glutaminsav savas körülmények között egyszeresen pozitív ion; a pH növelésével semleges molekulává, majd a továbbiakban egyszeresen negatív töltésű ionná (egy pozitív és két negatív töltésű csoport), majd legvégül az aminocsoport protonvesztését követően kétszeresen negatív töltésű ionná válik.

A hisztidin savas körülmények között kétszeresen pozitív töltésű ion, a karboxilcsoport deprotonálódását követően egyszeresen pozitív ionná válik, az imidazolcsoport deprotonálódását követően semleges molekulaként viselkedik, majd a pH további növelését követően egyszeresen negatív töltésű ion lesz belőle.

Az aminosavak α_{COOH} csoportjai erősebb savak a megfelelő alifás karbonsavaknál, ami az α -szénatomon lévő aminocsoport elektronszívó hatásával függ össze. Az α -aminocsoportok viszont gyengébb bázisok, mint a megfelelő alifás aminok a szomszédos karboxilcsoport elektronszívó hatása miatt.

Az aminosavak izoelektromos pontja – amennyiben az R-csoport nem tartalmaz disszociáló csoportot, tehát neutrális aminosavról van szó – pH 6 és 7 közé esik. Ha az R-csoport disszociáló csoportot tartalmaz, az **izoelektromos pont a lúgos vagy a savas tartományba eshet**. Ezen utóbbi aminosavak semleges közegben pozitív, illetve negatív töltésűek.

3.1.1.2. Az aminosavak optikai sajátságai

A glicin kivételével mindegyik aminosav rendelkezik aszimmetriás szénatommal, optikailag aktívak, a poláros fény síkját elforgatják. Az aminosavak közül kettő, a treonin és az izoleucin két aszimmetriás szénatomot tartalmaz, ennek megfelelően az optikai izomerek száma e két aminosav esetében négy. A fehérjeépítő aminosavak, eltekintve néhány speciális fehérjétől és a baktériumok sejtfalát alkotó peptidoglikánokban lévő D-aminosavaktól, L-konfigurációjúak. **A konfiguráció és a forgatás iránya közt semmiféle összefüggés nincs**, mindkét konfigurációba tartozó aminosavak forgathatják a poláros fény síkját jobbra is és balra is. A D- és az L-konfiguráció forgatásának mértéke azonos, de iránya ellentétes. A specifikus optikai forgatás mértékét befolyásolhatja a mérés hullámhossza és a hőmérséklet is. Ezért a specifikus forgatóképesség megadásakor az $[\alpha]$ mellé megadjuk a hőmérsékletet, illetve a hullámhosszt is. Az optikai forgatás mértékét a közeg pH-ja is befolyásolja, mert a pH befolyásolja az aszimmetriás szénatom szubsztituenseinek konfigurációját. Ha a specifikus optikai forgatás ismert, az optikailag aktív anyagok koncentrációja meghatározható.

Az aminosavak közül három – **a triptofán, a tirozin és a fenilalanin** – olyan **aromás kromofor csoportot tartalmaz**, amely **az ultraibolya fényt abszorbeálja**. Abszorpciós maximumuk 261-290 nm között található. A moláris abszorpciós koefficiens (1 M-os oldat, 1 cm rétegvastagságú küvetében az abszorpciós maximumon mért fényelnyelés) ismeretében bármely abszorbeáló anyag koncentrációja spektrofotométerrel a Lambert-Beer-törvény alapján meghatározható.

Mivel a fehérjék szinte mindig tartalmaznak aromás aminosavakat, koncentrációjuk 280 nm-nél spektrofotometriásan meghatározható. Az aromás aminosavak mennyisége a fehérjékben azonban különböző, ezért meg kell határozni az egyes fehérjék abszorpciós koefficiensét, melyre az 1 vagy a 0,1%-os fehérjeoldat szolgál.

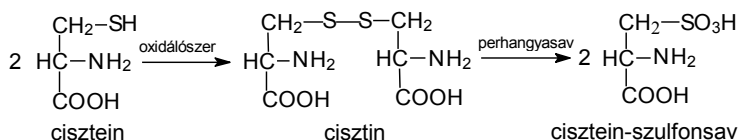
3.1.1.3. Az aminosavak kémiai reakciói

Az aminosavak minőségi és mennyiségi meghatározásakor leggyakrabban a ninhidrinreakciót alkalmazzuk, mivel az aminosavak **ninhidrin** jelenlétében melegítve, szabad NH_2 -csoportjuknak köszönhetően, lilás-ibolyás színű reakciót produkálnak. A színes vegyület abszorpciós maximuma 570 nm-en található, melynek segítségével az aminosavak mennyiségileg meghatározhatók.

44 ■ 3. Az élő szervezetet felépítő anyagok

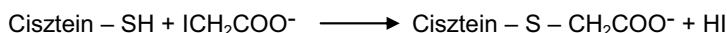
A dinitro-fluor-benzol az aminosavakkal sárga színű dinitro-fenil származékot képez, melyet **Sanger** az aminosoportok kimutatására, illetve az N-terminális aminosav meghatározására használt fel.

Az aminosavak különböző reaktív oldalláncainak kimutatására sok specifikus reakció ismert. A cisztein szulfhidrilcsoportja pl. oxidálható cisztinné, majd perhangyasavval tovább cisztein-szulfonsavvá.



A cisztein szulfhidrilcsoportja fémionokkal is jól reagál cisztein-fém-merkaptid keletkezése közben. A cisztein az Ellman-reagenssel (bisz-ditio-nitro-benzóát) sztöchiometriai mennyiségben reagál, miközben sárga színű tio-nitro-benzóát vegyület keletkezik, mely színintenzitásából a cisztein mennyisége meghatározható.

A szulfhidrilcsoport szerves halogénszármazékokkal acilálható. Monojód-acetáttal történő reakciója során karboxi-metil-cisztein keletkezik.

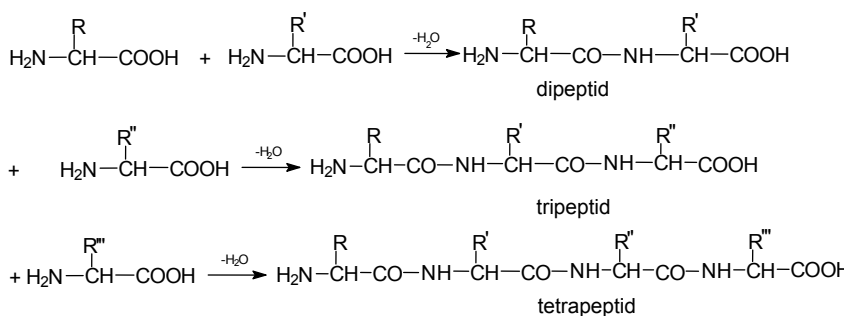


Az előzőekben felsorolt reakciók a fehérjékben levő ciszteinil-oldalláncokra is jellemzők. A ciszteinhez hasonlóan a többi poláros aminosav kimutatására is több reakció ismert, melyek során a kérdéses aminosavakkal színes vegyület keletkezik, mely alkalmas lehet az egyes aminosavak minőségi kimutatására és mennyiségi meghatározására.

3.1.2. Peptidek

Az aminosavak legfontosabb reakciója a peptidek létrehozása. Ennek során az α -amino- és az α -karboxil-csoportok egy másik aminosavhoz kapcsolódva vízkiléppel alakítják ki a peptidkötést. Két, három, négy vagy több aminosav kapcsolódása során di-, tri-, tetra- és oligopeptidek, ha az aminosavak száma meghaladja a százat, fehérjék keletkeznek. **Két aminosavból**, például **glicinből és alaninból**, attól függően, hogy az amino- vagy a karboxilcsoportjával kapcsolódik az egyik aminosav a másik aminosavhoz, **kétféle dipeptid**, glicil-alanin vagy alanil-glicin **keletkezhet**. E két dipeptid, függetlenül attól, hogy mindkettőt ugyanaz a két aminosav alkotja, fizikai és kémiai tulajdonságaikban lényegesen eltérnek egymástól. Egy peptid vagy fehérje aminosavsorrendjének leírását mindig azzal

az aminosavval kezdjük, amelynek az NH_2 -csoportja szabad (N-terminális, **amino-terminális**), és haladunk a szabad α -karboxilcsoportot tartalmazó aminosav (C-terminális, **karboxiterminális**) felé.



Ha a peptid három aminosavból épül fel, az aminosavak sorrendje hatféle lehet, négy aminosav esetén 24-féle, öt aminosav esetén 120-féle aminosavsorrend képzelhető el. A lehetséges variációk száma az n-faktoriálissal (n!) egyezik meg. Öt aminosav esetén a lehetséges változatok száma:

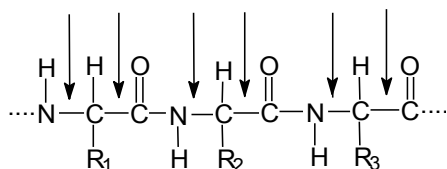
$$5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1 = 120$$

Hat aminosav esetén:

$$6 \times 5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1 = 720$$

A 100-nál több 20-féle aminosavból felépülő polipeptidlánc aminosavsorrendje elvileg rendkívül nagy lehet, bár a valóságban ennek csupán csekély része realizálódik.

A peptidkötés kialakulására felírt reakcióegyenletből látszik, hogy a -C-N- egyes, a $>\text{C}=\text{O}$ kettős kötéssel kapcsolódik egymáshoz, tehát az NH-csoport szubsztituált amidnak tekinthető. A peptidkötés mezomériája folytán azonban a -C-N-csoportok 40%-a kettős, a $>\text{C}=\text{O}$ -csoportok 40%-a egyes kötéssel kapcsolódik egymáshoz. Ebből egyrészt az következik, hogy a peptidkötésben lévő NH-csoportnak nincs ionizációs hajlama, másrészt az, hogy a -C-N- peptidkötés merev, rotációs készsége minimális, a kötés körüli elforgatás akadályozott. Az -N-C- és a -C-C-körül viszont lehetséges az elfordulás, ezért a polipeptidlánc ezeken a helyeken meghajolhat, elcsavarodhat. **Pauling** szerint a peptidkötés kialakításában részt vevő négy atom (C, O, N, H) egy síkban van.



Az elfordulás helyei a peptidláncban nyíllal jelölve

A peptidek elektrokémiai sajátosságait a két terminális szabad amino- és karboxilcsoport és az oldalláncok ionizáló csoportjai határozzák meg. Minthogy a terminális csoportok ellentétes töltésű csoportjai peptidkötésben vesznek részt, ezek elektronszívó hatása a peptidben részt vevő aminosavak számától függően egyre kevésbé érvényesül.

3.1.2.1. A peptidek előfordulása és funkciói

A természetben nagyon sok és rendkívül változatos peptid fordul elő. Az izmokban fordul elő a karnozin (β -alanil-hisztidin) dipeptid, melynek funkciójáról még nem sokat tudunk. Sokak által tanulmányozott tripeptid a glutation (γ -glutamil-ciszteinil-glicin). Két glutation szulfhidrilcsoportja enyhe oxidáció hatására diszulfidkötéssel kapcsolódhat egymáshoz. A redukált és az oxidált glutation a sejtekben redoxrendszerként működik. A tripeptid különlegessége, hogy a glutaminsav nem az α -, hanem a γ -karboxilcsoportjával kapcsolódik a ciszteinhez, melynek következtében a proteolitikus enzimek nehezebben tudják megtámadni és lebontani.

Számos hormonhatású peptid is ismert, melyek közül talán legismertebbek az oxitocin, a vazopresszin, az adrenokortikotrop hormon és az inzulin. Az oxitocin és a vazopresszin felépítésében rendkívül hasonló: egy hattagú ciklusból és egy háromtagú farokból állnak. Mindkét hormon a simaizmok működésére hat, azonban a szerkezetükben mutatkozó két aminosav különbség meghatározza specifitásukat. Az oxitocin a méhizomzat, a vazopresszin a véredények simaizomsejtjeinek összehúzóását okozza. Az ugyancsak kilenc aminosavból felépülő egyenes láncú bradikinin a vérnyomást szabályozza.

A fentiekén túl még az alábbi peptidhormonok ismertek szélesebb körben: a 14 aminosavból álló, növekedéshormon-reguláló faktor; az embernél 39 aminosavból álló adrenokortikotrop hormon; a 84 aminosavból álló parathormon; a 32 aminosavból álló kalcitonin; a 90-92 aminosavból álló lipotrop hormon és a 191 aminosavból álló prolaktin. Ezen túl nagyon fontos peptidhormonok még a luteinizáló, a folliculus stimuláló és a tiroidea stimuláló hormon, valamint a glukagon. A különböző mikroorganizmusok, mint például a *Streptomyces* törzsek, olyan szokatlan felépítésű, peptidszerű vegyületeket termelnek, melyek igen kis koncentrációban

(10^{-6} - 10^{-8} M) is gátolják a proteolitikus enzimeket. Ezekre a proteázgátlókra jellemző, hogy a fehérjealkotó aminosavaktól eltérő, más aminosavakat is tartalmaznak.

A gátlóanyagok közül a leupeptin a *plazmint*, a *tripszint*, a *papaint* és a *katepszin B-t*; az antipain a *papaint*, a *tripszint*, a *katepszin A-t* és *B-t*, az elasztin pedig az *elasztázt* gátolják.

Egy speciális polipeptid az endorfin (az endo és a morfin összevonásából), melynek a morfinhoz hasonló fájdalomcsökkentő hatása van. Az idegrendszerben ugyanazokhoz a célsejtekhez kapcsolódnak, mint a morfin. Az *adenilát ciklázon* és a ciklikus nukleotidokon keresztül fejtik ki hatásukat. A morfinszerű hatás az N-terminálison lévő pentapeptidhez, az enkefalinhoz kötött. Az enkefalinnak két alakja ismert: a Tyr-Gly-Gly-Phe-Met szekvenciájú Met-enkefalin és a Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu szerkezetű Leu-enkefalin.

3.1.3. Aminosavak, peptidek összefoglalása

Az élővilágban található sok millió különféle fehérje mindössze húszféle aminosavból épül fel. Ezek a prolin kivételével közös szerkezeti alapelemet tartalmaznak, az α -szénatomhoz kapcsolódó amino- és karboxilcsoportot, és az α -szénatomhoz kapcsolódik az a rész is, amely az aminosavakat megkülönbözteti. Ez az R-csoport lehet apoláros, poláros, savas vagy bázikus. Az aminosavak a glicin kivételével optikailag aktív vegyületek. Néhány bakteriális eredetűtől eltekintve mind L-konfigurációjúak. Az anyagcsere-folyamatokban keletkezik néhány nem fehérjealkotó aminosav is, és a különféle folyamatok során β -, γ - és δ -aminosavak is szerephez jutnak.

Semleges közegben az aminosavak kettős jelleműek, mert mind amino-, mind karboxilcsoportjuk disszociál. Az aromás aminosavak abszorbeálják az ultraibolya fényt, és így a fehérjék mennyiségét spektrofotometriásan meg lehet határozni. Több aminosav α -karboxil- és α -aminocsoportjai kondenzáció útján összekapcsolódva polipeptidláncot hoznak létre. A peptidkötés merev, a peptidláncon belül elfordulásra csak az α -szénatomok körül van lehetőség. A természetben nagyszámú változatos funkciójú oligo- és polipeptid is előfordul. Ezek néhány aminosavtól 80-100 aminosavig kapcsolódhatnak egymáshoz. Funkciójuk szerint lehetnek antibiotikumok, hormonok, gombamérgek, proteináz inhibitorok és sok más egyéb biológiai hatású vegyület.

3.2. Fehérjék

A fehérjék igen változatos felépítésű makromolekulák, melyek az állati sejtek szárazanyagának kb. 50-80%-át teszik ki. Nincs olyan biológiai jelenség, amely valamilyen módon ne lenne kapcsolatba hozható a fehérjékkel; a fehérjék kife-

jezői az élőlényekre jellemző összes sajátjának, melyet a biológiai információs rendszer tartalmaz. A fehérjék szerkezetét funkciójuk szigorúan meghatározza.

A fehérjéket feloszthatjuk aszerint, hogy hidrolízisük során csak aminosavak keletkeznek (egyszerű fehérjék, proteinek), vagy az aminosavak mellett a hidrolizátum még egyéb alkotórészt is tartalmaz (összetett vagy konjugált fehérjék). Az egyszerű fehérjék elemi összetétele átlagosan 50% C, 7% H, 23% O, 16% N és 0-3% S. Az összetett fehérjék még emellett más egyéb alkotórészeket (pl. fémek, egyéb szerves vegyületek) is tartalmaznak. Fehérjék szerkezetével a 20. század elején kezdtek foglalkozni; **Emil Fischer** kísérletei járultak hozzá leginkább a fehérjék szerkezetének megismeréséhez. A század elején, **oldékonyságuk alapján** osztályozva a fehérjéket, különböző csoportokat alakítottak ki:

Csoport	Oldékonyság
Albuminok	Desztillált vízben, híg sóoldatokban.
Globulinok	Híg sóoldatokban, deszt. vízben nem.
Hisztonok	Híg savakban.
Prolaminok	50-80%-os alkoholban; tiszta vízben vagy tiszta alkoholban nem.
Glutelinek	Híg savban vagy lúgban.
Szkleroproteinek	Semmiféle oldószerben nem oldódnak.

A prolaminok és a glutelinek növényi magvakban előforduló tartalékfehérjék. A szkleroproteinek csak tömény savval vagy lúggal főzve, bomlás közben oldódnak fel.

A fehérjék **funkció szerinti felosztása** tájékoztatást ad biológiai szerepükről. Az enzimek közé sorolt fehérjéket a későbbiek folyamán részletesen tárgyaljuk. A transzportfehérjék feladata a szervek közötti szállítás; a határfelületeken keresztül történő membrántranszport útján biztosítják a sejt és környezete közti kapcsolatot. A védőfehérjék lehetővé teszik a szervezet fertőzés vagy a sérülésekkel szembeni védekezését. A hormonok a neurohormonális szabályozásban vesznek részt, míg a struktúrfehérjék a mozgáshoz biztosítanak szilárd vázat, és a külső védelmet is szolgálják. A tartalék fehérjék az embrionális fejlődés első szakaszában fehérjeraktárként szolgálnak.

3.2.1. A fehérjék szerkezete

A fehérjék felépítése a rendkívül sokféle feladatnak megfelelően nagyon változatos. Húszféle aminosavból polipeptidlánconként több százat is tartalmazhatnak, és az aminosavak kapcsolódásának sorrendje is rendkívül változatos lehet. **Az aminosavak kapcsolódásának sorrendje jelenti a fehérjék elsődleges szerkezetét.** A peptidláncok nem maradnak meg fonal alakúnak, hanem egyes szakaszikon kisebb-nagyobb, periodikusan rendezett szakaszok (csavarmenet vagy zeg-

zugas rendeződés) alakulnak ki. **A periodikusan rendezett szakaszok alkotják a fehérje másodlagos vagy szekunder szerkezetét.** Globuláris fehérjék esetén a rendezett és rendezetlen szakaszokat tartalmazó peptidlánc összegombolyodik, és **tömör, gombolyagszerű szerkezetet** hoz létre, amelyben a poláros oldallán-cok többsége a külső felületen, míg az apoláros oldallán-cok jelentős hányada a polipeptid-gombolyag belsejében helyezkedik el. Ez **a fehérjék harmadlagos vagy terciér szerkezete.** Végül rendszerint páros számú polipeptid-gombolyag egymással nem kovalens kölcsönhatásokkal összekapcsolódik, és **két vagy négy polipeptidláncból (alegységből) álló molekulák** alakulnak ki. Ez a fehérjék **negyedleges vagy kvaterner szerkezete.**

3.2.2. A fehérjék kémiai felépítése, elsődleges szerkezete

A fehérjék aminosav-összetételének meghatározását ma már az ioncserés oszlopkromatográfia elvén működő aminosav-analizátorral, nagyhatékonyságú folyadékromatográfiával, esetleg gázkromatográfiával könnyen el lehet végezni. Ha a vizsgált fehérje molekulatömegét ismerjük, megállapíthatjuk a polipeptid-láncban lévő aminosavak számát. Általánosságban elmondható, hogy:

- A globuláris fehérjékben a poláros és apoláros aminosavrészek száma nagyjából megegyezik (kivéve a membránfehérjékben).
- Nem minden fehérjében található meg az összes fehérjeépítő aminosav; több fehérje nem tartalmaz ciszteint, és sok fehérjéből hiányzik például a triptofán (*ribonukleáz*, hisztonok).
- Az aminosavak közül a metionin, a triptofán, a cisztein és a hisztidin kisebb koncentrációban található a többiekénél.
- A funkciónak megfelelően egyes fehérjék aminosav-összetétele rendkívül sajátos. A fibrilláris fehérjékben igen sok a nem poláros aminosav; az elasztinban elérheti a 90%-ot. Néhány fibrilláris fehérje csak rendkívül kevés aminosavat tartalmaz; a selyemfibroin 45% glicin, 30% alanin és 18% szerin mellett aromás aminosavat egyáltalán nem tartalmaz. A sejtmag hisztonjai és protaminjai aránylag sok bázikus aminosavat tartalmaznak, de sok bázikus aminosav található például a *citokrom C-ben* és a *lizozimban* is. A *pepszin* bázikus aminosavat nem, viszont sok savas aminosavat tartalmaz.
- A genetikai információ állandóságát tükrözi, hogy valamely faj egy adott fehérjének aminosav-összetétele mindig állandó.

3.2.3. A fehérjék aminosavsorrendje

Az első fehérje – az inzulin – aminosav-szekvenciáját **Sanger** határozta meg 1954-ben, majd az elmúlt évtizedek során több száz fehérje aminosavsorrendjét meghatározták. Mivel az aminosavsorrend a biológiai információ „lenyomata”,

az aminosavsorrend alapján információkat kaphatunk a DNS szakaszok és a róluk másolt mRNS molekulák bázissorrendjére. Az ismert aminosav-szekvenciák alapján néhány következtetés fogalmazható meg:

- Egy fajon belül a **funkcionálisan azonos fehérjék aminosav-sorrendje meghatározott**, míg a fejlődés különböző szintjein álló fajok homológ fehérjéinek aminosavsorrendje többé-kevésbé különbözik. A szabály alól kétféle kivétel van: az egyik esetben azonos funkció ellátásához többféle polipeptidlánc szolgálhat (ilyenek pl. a hemoglobinok és az izoenzimok); ezek aminosavsorrendje eltérő, de ugyanazon fajon belül megegyezik. A másik esetben egyéni különbségek lehetnek az aminosavsorrendben, amikor mutáció következtében rendszerint csupán egy-egy aminosav eltérés tapasztalható.
- Néhány esetben, mint például a *citokrom C*-ben, megfigyelhető azonos aminosavak, mint pl. a Lys-Lys- vagy a Lys-Lys-Lys szekvenciák felhalmozódása. A **szekvenciahalmazódás nem gyakori**, és ugyancsak inkább kivételként fordulnak elő ABABAB vagy az ABCDABCD sorrendhez hasonló, periodikusan ismétlődő szekvenciák (ABCD-vel a különböző aminosavakat jelöltük). Nem gyakoriak a génszakaszok duplikációjára utaló ismétlődő szekvenciareszletek sem, mint amelyek az immunglobulinokban találhatóak.
- A polipeptidláncokban adott helyen kétfajta aminosavcsere fordulhat elő. **Konzervatív csere** az, ha **hasonló kémiai tulajdonságú** és közel azonos méretű **aminosavrészek cserélődnek** (pl. treonin helyett szerin, glutaminsav helyett aszparaginsav, alanin helyett glicin). **Radikális csere** esetén a neutrális oldallánc helyére töltést viselő kerül (valin helyett glutaminsav vagy izoleucin helyett lizin), vagy kisméretű oldallánc helyére nagyméretű kerül (glicin cserélődik triptofánra). **A konzervatív helyettesítés nem befolyásolja lényegesen a fehérje sajátságait**, ezzel szemben a radikális helyettesítés csak akkor nem okoz változást, ha az a fehérje molekulaszervezetileg vagy funkcionálisan indifferens részén történik.

Hogyan lehet a fehérjék aminosavsorrendjét meghatározni? Sanger az '50-es években a következő lépésekből álló aminosavsorrend-meghatározási módszert dolgozta ki:

- Az első lépés a polipeptidlánc izolálása homogén alakban. Ha a peptidlánc ciszteinil részeket is tartalmaz, azokat perhangyasavval cisztein-szulfonsavvá kell oxidálni. Ezt követően a minta egy részletét 6 M-os sósavval 110 °C-on 24-72 órán keresztül hidrolizáljuk, majd meghatározzuk a minta aminosav-összetételét ioncserés oszlopkromatográfiával. Ezt követően a minta másik részéből a polipeptidlánc N- és C-terminális aminosavrészeit határozzuk meg.
- A következő lépés a polipeptidlánc specifikus hasítása kisebb szakaszokra meghatározott oldalláncokat tartalmazó kötések felhasításával. A speciális

hasítást mind kémiai módszerekkel, mind enzimek segítségével elvégezhetjük. A kémiai eljárások közül a legismertebb a metionil-oldalláncok melletti peptidkötés hasítása cián-bromiddal. A cián-bromid a metionin karboxilcsoportja felől hasítja a peptidláncot, és mivel a fehérjékben kevés metionil-oldallánc fordul elő, a **brómciános oxidációval kisszámú, nagyméretű peptidfrakcióhoz jutunk**. Másik lehetőség a **polipeptidlánc szelektív fragmentálására, a proteolitikus enzimekkel való hasítás**, melyek csak meghatározott oldalláncok melletti peptidkötéseket hasítanak. Így például a *tripszin* a lizin és az arginin C-terminálisa, a *kimotripszin* a fenilalanin, a triptofán és a tirozin C-terminálisa, a *pepszin* a fenilalanin, a triptofán és a tirozin N-terminálisa, a *szubmaxillaris proteáz* az arginin C-terminálisa, a *Staphylococcus aureus* V 8 *proteáz* pedig az aszparaginsav és a glutaminsav C-terminálisa mellett hasítja a peptidláncot. A kémiai vagy enzimes hasítást követi a peptidok izolálása és tisztítása.

- Az izolálás és tisztítás után meghatározzuk az egyes frakciók aminosavösszetételét, megállapítjuk az N- és a C-terminális aminosavat, majd újabb hasítás következik olyan proteolitikus enzimekkel, melyeket az előző körben nem alkalmaztunk. A kapott újabb fragmentumoknak ismét meghatározzuk az aminosavösszetételét és az N- és C-terminális aminosavát.

Az N-terminális szekvencia meghatározása **Edmann-degradációval** is elvégezhető. Ennek a lényege az, hogy a polipeptidet fenilizotiocianáttal reagáltatjuk, majd sósavas hidrolízis után meghatározzuk a fenil-tiohidantoin aminosav-szármarékot. Ezt az eljárást többször megismételve az N-terminális felől az aminosavak sorrendje meghatározható. Ma már rendelkezésünkre állnak olyan szekvenátorok, amelyekkel 30-70 aminosavból álló polipeptidlánc aminosavsorrendje automatikusan meghatározható.

3.2.4. A fehérjék másodlagos szerkezete

A szerves molekulákban a kötések körül az atomok mozgási szabadsága viszonylag nagy, egymáshoz képest rendkívül sok térbeli elhelyezkedés alakulhat ki. A polipeptidlánc úgy tekinthető, mintha végtelen sok konformációja lenne, melyek a hőmozgás következtében szüntelenül egymásba alakulnak. Az élő sejt viszonyai között létező, az adott viszonyok között legstabilabb alakot **natív konformációnak** hívjuk. A sejtben keletkező polipeptidláncok többsége nem marad meg fonal alakúnak, hanem jól definiált háromdimenziós térszerkezetet alakít ki. A fehérjék térszerkezetének megismerését a röntgen struktúranalítika tette lehetővé 1930 táján. Ekkor megállapították, hogy a fonalas szerkezetű fehérjékben a fonal tengelye mentén 0,50-0,55 nm-enként ismétlődő egységek mutathatók ki. Ebből azt a következtetést vonták le, hogy a polipeptidlánc nem nyújtott, hanem valamilyen módon csavarodott. A hajban, a körömben, a tollban és a patában előforduló α -keratin esetében megfigyelték, hogy feszítés hatására az ismétlődő

egységek távolsága megváltozik. A '40-es évek elején **Pauling** és **Corey** bizonyította, hogy a polipeptidláncok kétfajta, periodikusan rendezett szerkezetet alakíthatnak ki.

E szerkezetek közül egyszerűbb a **β -szerkezet** (β -hajtogatott lemez, zegzugos, cikcakkos fonalak), amely két vagy több polipeptidlánc vagy polipeptidláncszakaszok közt alakul ki úgy, hogy **a karbonil- és iminocsoportok hidrogénkötéseket képeznek**. A β -szerkezetnek viszonylagos stabilitása miatt különleges jelentősége van a **nagy mechanikai igénybevételeknek** kitett szövetben, de ez a forma előfordulhat globuláris fehérjékben is. A polipeptidláncok lefutása szerint a β -szerkezetnek két típusa ismert: ha a láncok párhuzamosan futnak, parallel, ha a tükörképi szimmetriának megfelelően futnak, antiparallel szerkezetről beszélünk.

A periodikus rendezettség másik típusa az **α -hélix**, melyben a polipeptidlánc az óramutató járásával megegyező irányban, **csavarmenetszerűen rendeződik**. Egy csavarmenet 3,6 aminosavrést alkot, a csavarmenet átlagos magassága 0,54 nm. Az α -hélix szerkezet stabilitását a hidrogénkötések biztosítják, az oldalláncok a hélix által alkotott képzeletbeli hengerpalást sugarainak irányában helyezkednek el. **A hélix szerkezetet nagyszámú hidrogénkötés stabilizálja**, mely a legkisebb szabadenergiájú állapotnak megfelelően spontán alakul ki. Az α -hélix megszakad, ahol a peptidlánc prolicsoportot tartalmaz, mivel az nem képes hidrogénkötés kialakítására.

A fehérjealkotó természetes L-aminosavakból képződő α -hélix jobbmenetes, csavarodása az óramutató járásával megegyezik. Szintetikus polipeptidekben kialakulhat akár jobb-, akár balmenetes α -hélix is. A pozitív töltésű oldallánccal rendelkező polilizin és a negatív töltésű oldallánccal rendelkező poli- α -glutamát neutrális vizes oldatban nem képeznek hélixet, mert a töltések megakadályozzák a hélix kialakulását. Ha a H^+ koncentrációjának változtatásával a disszociációt megszüntetjük, mindkét esetben spontán kialakul a helikális szerkezet. Elemezve azt, hogy ismert térszerkezetű fehérjékben a különféle aminosavrések milyen gyakorisággal fordulnak elő, ki lehet mutatni a különböző aminosavrések hatását a fehérje másodlagos szerkezetére.

3.2.5. A fehérjék harmadlagos szerkezete

A natív fehérjékben a periodikusan rendezett szakaszok a nem rendezett szakaszokkal váltakoznak, de ezek a peptidláncszakaszok sem tekinthetők teljesen rendezetlennek. Csak olyan láncszakaszokat tekintünk rendezetlennek, melyek a statisztikus valószínűség alapján számos különféle konformációban létezhetnek. A periodikusan rendezett szakaszok közötti részek teszik lehetővé, hogy a periodikus szakaszok egymáshoz közel kerüljenek, hogy rendszerint nagyon tömör, háromdimenziós, gombolyagszerű térszerkezet alakuljon ki. A harmadlagos gombolyagszerű szerkezetet, különösen a globuláris fehérjék belső, hidrofób

magjának kialakulását, a nem poláros oldalláncok segítik elő. Ezek egymás közelében igyekeznek elhelyezkedni, apoláros kapcsolatokat létrehozva. A globuláris fehérje belsejében tehát apoláros oldalláncok helyezkednek el, míg a felületet inkább a poláros oldalláncok foglalják el.

A háromdimenziós szerkezetben **az egymástól távol lévő aminosav-oldalláncok a lánc összegombolyodása következtében közel kerülhetnek egymáshoz**. A hidrofób kölcsönhatásokon kívül kialakulhatnak hidrogénkötések vagy elektrosztatikus kölcsönhatások is. Létrejöhetnek továbbá a ciszteinil-oldalláncok oxidációja következtében másodlagos kovalens kötések, diszulfidhidak. A felsorolt kötéstípusok együttesen biztosítják, hogy a fehérjemolekula harmadlagos szerkezete az adott körülmények között fennmaradjon.

Az α -hélix kialakulásának feltétele egy kritikus méret, azaz minimális számú, vagy a minimálisnál több aminosavnak együtt kell működnie a rendezettség létrejöttéhez. A háromdimenziós szerkezet kialakításához a láncszakaszok közötti szoros kapcsolatok szükségesek. A kötések vagy egyfajta kötéstípus megszüntetése a polipeptidlánc szerkezetének teljes felbomlását, denaturációját okozhatja. Az α -hélix és a β -szerkezet az őket stabilizáló hidrogénkötések nélkül nem létezhetnek, mert a peptidkötések közötti hidrogénhidak energiája valamivel kisebb, mint a vízmolekulák közti hidrogénkötéseké. A víz erősebb hidrogénkötés-képző anyag lévén, a kötések megbonthatnák, hogy ez mégsem történik meg, annak az az oka, hogy:

- a molekula belsejében a nempoláros környezetben lévő hidrogénhidak viszonylag stabilak, mert ezekhez nem kerül közel a víz, másrészt
- a hidrogénhidak fenntartása szempontjából jelentékeny a többi kötés energiájának hozzájárulása is.

Funkcionális szempontból jelentős, hogy az egymás közelébe kerülő oldalláncok saját kémiai tulajdonságaikat kölcsönösen megváltoztathatják, és **olyan kémiai tulajdonságokat nyerhetnek, melyek kémiai szerkezetükből nem következnek**. Ilyen pl. az, hogy az enzimek egyes oldalláncai a szubsztrátokkal kapcsolatot létesíthetnek, vagy hogy az ellenanyag a specifikus antigénnel kombinálódjon, vagy hogy a receptor a megfelelő szignállal reagáljon.

Az oldalláncok egymással és a vízzel kialakított kölcsönhatásai lehetővé teszik, hogy a fehérjeszintézis során keletkező egydimenziós polipeptidlánc háromdimenziós térszerkezetet alakítson ki. Példa erre a 124 aminosavrészből felépülő *ribonukleáz* molekula, melyben 4 diszulfidkötés található. Ha a diszulfidkötéseket β -merkaptó-etanollal tömény karbamidoldatban redukáljuk, a kötések felhasadnak, az enzim térszerkezete karbamid hatására rendezetlenné válik és elveszíti aktivitását. Ha a karbamidot és a β -merkaptó-etanolt eltávolítjuk, a levegő oxidáló hatására **a diszulfidkötések néhány óra alatt újraképződnek**, és helyreáll az enzim háromdimenziós szerkezete és aktivitása. Ha viszont a diszulfidhidakat gyors oxidációval, pillanatszerűen alakítjuk ki erélyes oxidálószer segítségével, sem az eredeti szerkezet, sem az enzimaktivitás nem tér vissza. Ilyenkor

a ciszteinil-oldalláncok nem az eredeti sorrendnek megfelelően kapcsolódnak. Ezt a hibát úgy lehet kiküszöbölni, hogy a gyorsan oxidált enzimhez kevés redukálószer (pl. ciszteint) adunk, mely a hibás kötéseket felhasítva lehetővé teszi a diszulfidkötések felhasadását és a megfelelők újraképződését.

Így megfelelő idő után a szerkezet is és a biológiai aktivitás is teljesen helyreáll. Ehhez hasonló kísérleteket a diszulfidhíddal rendelkező más fehérjékkel is el lehet végezni. Összefoglalva tehát, **a fehérjék biológiai aktivitással bíró térszerkezetének kialakulásához nem szükséges semmiféle extra információ, mert az aminosavsorrend kellő információt tartalmaz ahhoz, hogy az adott körülmények között a termodinamikailag legstabilabb konformációnak megfelelő térszerkezet alakuljon ki.**

A molekulák azon területén, mely a fehérje funkciója szempontjából jelentős oldalláncokat és funkciós csoportokat hordoz, mélyedés, zsebszerű forma alakul ki. A globuláris fehérjét a szerkezetüket kialakító periodikus elemek jelenléte alapján öt nagyobb csoportba sorolhatjuk:

- zömében α -hélix tartalmú globinok,
- periodikus rendezettségként nagy mennyiségben csak β -szerkezetet tartalmazók,
- α - + β -szerkezetet is tartalmazók, de a két szerkezet egymástól elválasztva található,
- α/β -szerkezetűnek tekintjük azokat, ahol a kétféle periodikus szerkezet váltakozva fordul elő,
- a viszonylag sok diszulfidkötést tartalmazó fehérjékben a periodikus rendezettség kevés, vagy esetleg teljesen hiányzik.

3.2.6. A fehérjék negyedleges szerkezete

A polipeptidlánc szintézise után a fehérjéknek csak kis része marad meg egy polipeptidláncból álló monomerként, nagyobb részük több, rendszerint **páros számú polipeptidláncból** álló egységgé asszociál, azaz **dimerek, tetramerek keletkeznek**. Az asszociálódó polipeptidláncok azonos vagy eltérő kémiai felépítésűek lehetnek. A négy azonos alegységből felépülő *glicinaldehid-3-foszfát dehidrogenáz* α_4 , a két-két azonos láncból álló hemoglobin $\alpha_2\beta_2$ -szerkezetű. A negyedleges szerkezet kialakulásának több lehetősége ismeretes:

- Kémiailag és funkcionálisan is azonos polipeptidláncok asszociálódnak.
- Funkcionálisan azonos, de kémiailag különböző polipeptidláncok kapcsolódnak. Enzimek esetében nem ritka, hogy többféle kémiai felépítésű alakjuk létezik, melyeket izoenzimeknek hívunk. A *tejsav dehidrogenáz* kétféle polipeptidláncból ötfajta kombinációban kapcsolódhat: α_4 ; $\alpha_3\beta_1$; $\alpha_2\beta_2$; $\alpha_1\beta_3$ és β_4 .
- Funkcionálisan és kémiailag is különböző láncok kapcsolódnak a regulációs enzimek egyik csoportjában. Gyakori pl., hogy az egyik peptidlánc

katalitikus, a másik regulációs tulajdonságú. A kétfajta lánc kapcsolódásakor az enzim rendszerint inaktív; ha a regulációs rész disszociál, az enzim aktívvá válik.

- Többféle felépítésű és többféle funkciójú peptidláncból alakulnak ki az enzimkomplexek. A *piruvát dehidrogenáz* enzim 3-5 különböző funkciót lát el; mintegy 60 polipeptidláncból áll.

A fehérjék **negyedleges szerkezetének kialakulása** ugyancsak azok **önrendező tulajdonságaival függ össze**. Ha a polipeptidláncok közötti kapcsolatot megszüntetjük, az oligomer monomerekre disszociál, a disszociációt előidéző hatás megszüntetése után viszont az eredeti negyedleges szerkezet és funkcionális tulajdonságok helyreállhatnak. Ezt az teszi lehetővé, hogy a láncok szerkezeti tulajdonságai egymást kiegészítik, azaz a kapcsolódó felületek komplementerek. A kapcsolódó felület és töltésmintázat a másikkal kiegészül, pl. pozitív töltésű csoporttal szemben a partneren negatív csoport van; a hidrofíllal szemben hidrofíll van.

A komplementaritást biztosítja, hogy a polipeptidláncok más, eltérő polipeptidlánccal nem alkotnak stabilis oligomert, mert komplementer felületük nem teszi lehetővé az idegen felismerését.

A negyedleges szerkezetet alegységek alakítják ki. Alegységnek tekinthető egy-egy polipeptidlánc akkor is, ha néhány polipeptidláncból alakul ki a funkcionális egységet mutató molekula. Más esetben azonos vagy különböző polipeptidláncokból olyan funkcionális alegységek keletkezhetnek, melyek aggregációval milliós molekulatömegű vagy annál nagyobb egységekké rendeződhetnek. Az oligomerekben a polipeptidláncok egymással nem kovalens kölcsönhatások útján kapcsolódnak. A polipeptidláncok diszulfidkötéssel kapcsolódnak össze, a két „könnyű” és a két „nehéz” láncból felépülő γ -globulinokban, vagy a háromszor két azonos polipeptidláncból kialakult fibrinogénben. Az ilyen molekulákat monomereknek tekintjük, mert a láncok közötti kapcsolatot csak a kovalens diszulfidkötések hasítása útján szüntethetjük meg.

A **negyedleges szerkezet** a fehérje magasabb rendű szerveztségének kialakulását jelenti, és a polipeptidláncok közötti kölcsönhatások révén kialakulnak a fehérje funkcionális tulajdonságai, és lehetővé válik a **molekuláris szintű szabályozás**.

3.2.7. A fehérjék molekulatömege

Az előző fejezetek alapján világossá válik, hogy a **fehérjemolekula fogalma nehezen definiálható**. Egyszerű a probléma, ha a fehérje csak egy polipeptidláncból áll, de bonyolultabb a helyzet az oligomer felépítésű fehérjéknél. Ezen utóbbiak többsége neutrális pH-n, kis ionerősség mellett egységes molekulának mutatkozik, a körülmények megváltozása esetén azonban (alacsony vagy magas pH-n, tömény karbamid, detergens) kisebb egységekre disszociálnak. A molekulatömeg meghatározásának többféle módszere ismert:

- Felhasználhatók kémiai eljárások során akkor, ha a fehérje nemfehérje komponenst is tartalmaz (fématom, prosztetikus csoport, koenzim). Ilyenkor a nemfehérje komponens százalékos mennyiségéből számítható a fehérje molekulatömege.
- Meghatározható a molekulatömeg ultracentrifugálással, a fehérje ülepedése alapján. Analitikai ultracentrifuga segítségével a szedimentációs egyensúly, illetve az egyensúly sebességének elérése alapján következtethetünk a molekulatömegre.
- Viszonylag új módszer a molekulaszűrőkön végzett gélfiltrálással történő molekulatömeg-meghatározás.

A fehérjék molekulatömegét az M_r relatív molekulatömeg értékkel jellemezzük, mely egy viszonzyszám, ezért dimenziómentes. Azt jelenti, hogy az illető fehérje tömege hányszorosa a molekulatömeg számítás alapját képező ^{12}C tömege 1/12-ed részének. Az ismertetett módszerek csak hozzávetőleges eredményt adnak a fehérjemolekulák tömegére. Pontos értéket csak akkor kaphatunk, ha megismerjük a fehérje aminosavsorrendjét, és az aminosavak molekulatömegének segítségével kiszámoljuk a fehérje pontos M_r -értékét.

3.2.8. Fehérjék összefoglalása

A fehérjék minden biológiai folyamatban kulcsszerepet játszanak, mivel szinte nincs is olyan biológiai jelenség, amelyben enzimek ne vennének részt. A fehérjék soksejtű szervezetekben részt vesznek a sejtek közötti kommunikációban és a sejten belüli, illetve kívüli anyagok szállításában. Aktívan közreműködnek a sejtek és a szervezet sajátos morfológiai jellemzőinek kialakításában. Szabályozó tevékenységük útján biztosítják a szervezet és a környezet közötti kapcsolat fenntartását. Speciálisan kialakított fehérjemolekulák teszik lehetővé az élőlények mozgását. Védő szerepet töltenek be a szervezeteket veszélyeztető károsodásokkal szemben.

A fehérjék sokféle funkciójának ellátását szerkezeti felépítésük rendkívüli változatossága teszi lehetővé. A húszféle aminosavból rendkívül sok aminosavsorrend alakulhat ki. Tovább növeli a változatosságot, hogy a polipeptidláncok különféle anyagokkal is kapcsolódhatnak. A fehérjék megköthetnek ionokat, kisebb-nagyobb molekulákat, laza kapcsolatokat létesíthetnek lipidekkel, nukleinsavakkal, és kovalensen kötődnek a fehérjék szénhidrát részéhez. A fehérjék funkcionális sokoldalúsága egyrészt abból ered, hogy a húszféle aminosavból rendkívül változatos aminosavsorrendek (elsődleges szerkezet) alakulhatnak ki, másrészt abból, hogy a polipeptidláncon belül periodikusan rendezett másodlagos szerkezet (α -hélix, β -redő) és periodicitást nem mutató szakaszok váltakoznak. Ezek lehetővé teszik, hogy a polipeptidlánc összegombolyodjék (harmadlagos szerkezet), és globuláris fehérjék jöjjenek létre. A polipeptidlánc-gombolyagok egymással asszociálhatnak, negyedleges szerkezetet

létrehozva. A polipeptidláncok térben rendezett szerkezetét különféle nem kovalens és diszulfidkötések stabilizálják. A háromdimenziós szerkezet kialakulása következtében az oldalláncok között olyan kölcsönhatások létesülhetnek, amelyek eredményeként a tulajdonságok módosulhatnak. A térszerkezet kialakulásához a polipeptidlánc számára nincs szükség extra információra, az az aminosavsorrendből adódóan vizes közegben spontán kialakul.

3.3. Szénhidrátok

A **szénhidrátok** a bioszféra szerves anyagainak fő tömegét alkotó vegyületek. **Polihidroxi-aldehidek vagy polihidroxi-keetonok vagy származékaik**, általános képletük $(\text{CH}_2\text{O})_n$, ahol $n \geq 3$. A monoszacharidok polihidroxi-aldehidek, illetve polihidroxi-keetonok. Leggyakoribb monoszacharid a 6 szénatomos D-glükóz, valószínűleg a legősibb monoszacharid, amelyből talán az összes többi cukor keletkezett. Az oligoszacharidok 2-10 monoszacharid glikozidkötéssel való kapcsolódása útján jönnek létre. Nagyszámú cukoregység egyenes vagy elágazó láncú kapcsolódása útján keletkeznek a **poliszacharidok**, melyekre többnyire az egyfajta, néha két, igen ritkán pedig több cukoregység váltakozó kapcsolódása a jellemző. Biológiai jelentőségük az alábbiakban foglalható össze:

- a sejtek üzemanyagai,
- polimer formában tartalék energiahordozók (keményítő, glikogén),
- támasztó és vázanyagok, a növényi sejtfalak építőelemei (cellulóz), bakteriális és állati sejtthártyák alkotórészei, fehérjékkel kapcsolódva glikoproteint képeznek,
- alkotórészei a nukleotidoknak, az alkaloidoknak, a mukopoliszacharidoknak és sok más egyéb vegyületnek,
- a szénhidrátok elemei a sejtek közötti felismerésnek, a vírusok sejthez történő kapcsolódásának, védik a sejtek felületét és védenek a fehérjéket károsító anyagokkal szemben, komponensei az antibiotikumoknak, tumorellenes anyagoknak.

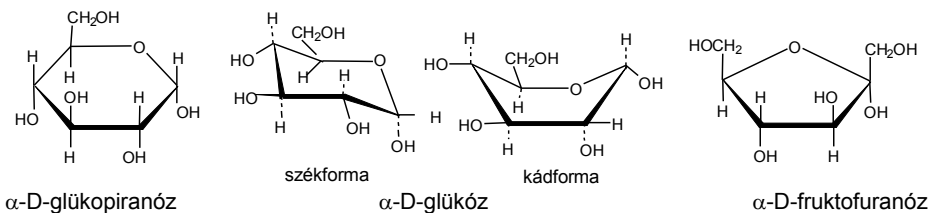
A fentiekből következően rendkívüli fontosságúak az élő szervezetek kialakulásában, annak ellenére, hogy ellentétben a fehérjékkel és polinukleotidokkal, **nem információs makromolekulák**.

3.3.1. Monoszacharidok

Általános képletük $(\text{CH}_2\text{O})_n$, ahol n értéke 3-6, ritkán 7 vagy 8. Aszerint, hogy aldehid- vagy ketocsoportot tartalmaznak, **a monoszacharidok lehetnek aldózok vagy ketózok**. A legegyszerűbb aldóz a glicerin-aldehid (aldotrióz), a legegyszerűbb ketóz pedig a dihidroxi-aceton (ketotrióz), melyekből levezethetők a tetrózok, a pentózok, a hexózok, valamint a magasabb szénatomszámú monoszacha-

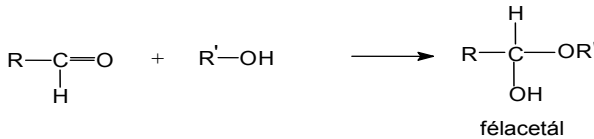
ridok is. **A természetben a hexózok a legelterjedtebb monoszacharidok**, melyek szabad állapotban is előfordulnak (glükóz). A pentózok (ribóz, dezoxiribóz) a nukleotidok és a nukleinsavak alkotórészei. A többi egyszerű cukor szabad állapotban csak ritkán található meg a természetben.

A cukrok kristályos, édes ízű anyagok, vízben jól, apoláros oldószerekben nem oldódnak. **A dihidroxi-aceton kivételével minden monoszacharid tartalmaz egy vagy több aszimmetriás szénatomot, ami sztereoisomerek létezését teszi lehetővé.** A lehetséges sztereoisomerek száma 2^n , ahol n az aszimmetriás szénatomok száma. **A természetes cukrok D-konfigurációjúak**, abszolút konfigurációjuk a D-gliceraldehidből vezethető le. **A D és az L a karbonil szénatomtól legtávolabb eső aszimmetriás szénatom konfigurációját jelöli.** Azokat a cukrokat, melyek konfigurációja csak egy szénatomban különbözik, epimereknek nevezzük. A természetben előforduló cukrok L-konfigurációjú alakjai a D-konfiguráció tükörképei. A cukrok optikailag aktívak, azaz a poláros fény síkját jobbra vagy balra forgatják el. A természetben előforduló D-glükóz jobbra forgató ($[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$), míg a D-fruktóz balra forgató ($[\alpha]_D^{20} = -92,4^\circ$). **A vizes cukoroldat optikai forgatása nem állandó, feloldás után változhat**, amiből arra lehet következtetni, hogy a számítottnál eggyel több aszimmetriacentrummal rendelkeznek, azaz a D-glükóznak α - és β -izomerjei lehetnek. Az izomériának ezt a fajtáját **anomériának** hívják.



A D-glükóz α - és β -anomerjének elemi összetétele megegyezik, de a specifikus optikai forgatásuk eltér. Az α -D-glükóz esetében a $[\alpha]_D^{20} = +112,2^\circ$, a β -D-glükóz esetében a $[\alpha]_D^{20} = +18,7^\circ$. Ha bármelyik anomert vízben oldjuk, annak optikai forgatása mindaddig változik, amíg a $+52,7^\circ$ egyensúlyi értéket el nem éri. Ezt a folyamatot **mutarotációnak** hívjuk.

Az egyensúlyi elegyben 1/3 rész α -D-glükóz és 2/3 rész β -D-glükóz van jelen. A mutarotáció jelensége arra utal, hogy **a karbonilcsoport szénatomja is aszimmetriássá vált**, ami egy zárt, gyűrűs forma kialakulásával magyarázható. A karbonil-oxigén ily módon „hidroxillá” alakul, amelyet **glikozidos hidroxilnak** hívunk. A glikozidos hidroxil az alkoholos hidroxiloknál sokkal reakcióképesebb, **reaktivitása az alkohol- és az aldehidcsoport közé esik**. Az átalakulás a hemiacetál-képzéssel analóg, ahol az alkohol aldehiddel reagál, miközben a szénatom aszimmetriássá válik.

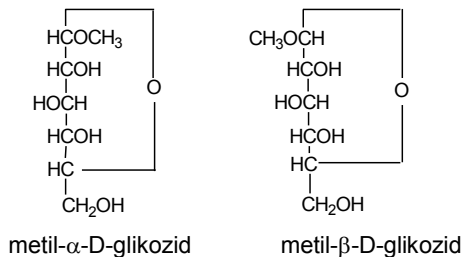


A félacetál-keletkezés következtében az aldohexózokból 6 atomos, a piránanal analóg szerkezetű zárt alak keletkezik, az ún. glükopiránóz, a ketohexózokból 5 atomos, a furánra emlékeztető zárt forma, a fruktofuranóz alakul ki. Csak az 5 vagy 5-nél több szénatomos cukrokból alakul ki gyűrűs alak. **A cukrok gyűrűs szerkezete** nem sík, hanem **szék vagy kád konfigurációjú**, melyek közül a szék alak a stabilabb. A D-gliceraldehid (aldocukor) és a dihidroxi-aceton (ketocukor) foszfát észterei a szénhidrátlebontás közti termékei. A 4 szénatomos D-eritróz foszfátésztere a pentóz-foszfát kör tagja. A D-ribóz a ribonukleotidok és a ribonukleinsavak szénhidrát komponense, míg a 2-dezoxi-D-ribóz a dezoxiribonukleinsavak alkotórésze. Az L-arabinóz és a D-xilóz különféle növényi és bakteriális poliszacharidok építőeleme.

A D-glükóz (más néven szőlőcukor vagy dextróz) polimer formában a növényi és állati poliszacharidok (glikogén, keményítő, cellulóz) építőeleme. A D-mannóz a mannánok alkotórésze. A D-galaktóz a tejcukor, a glikozidok és a galaktán alkotórésze. Az agyban és az idegsejtekben előforduló szfingolipidek cukorkomponense a D-fruktóz (más néven levulóz vagy gyümölcscukor), a szacharóz egyik komponense. Fruktózegységekből épül fel az inulin, a fészkesvirágzatúak tartaléktápanyaga. A heptózok és az októzok foszfátészterei a pentóz-foszfát körben és a fotoszintézisben vesznek részt.

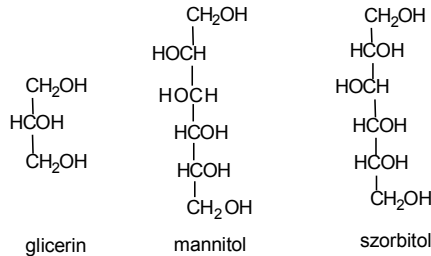
3.3.1.1. Az egyszerű cukrok természetes származékai

A glikozidok az aldohexózok glikozidos hidroxilcsoportjának alkoholokkal történő kondenzációja útján keletkeznek. A glikozidos hidroxilcsoport konfigurációjának megfelelően α -, illetve β -glikozidok keletkezhetnek. A glikozidkötés stabilis, savval főzve azonban felhasad, és a monoszacharidok és az alkoholok szabaddá válnak.

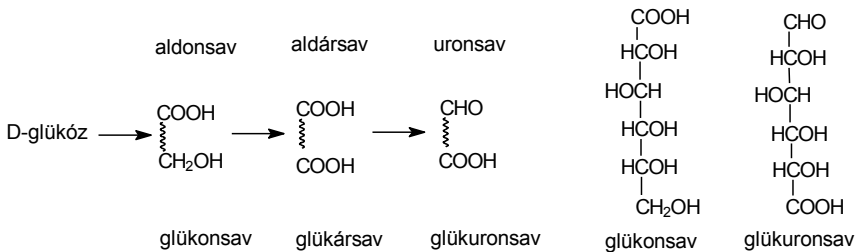


60 ■ 3. Az élő szervezetet felépítő anyagok

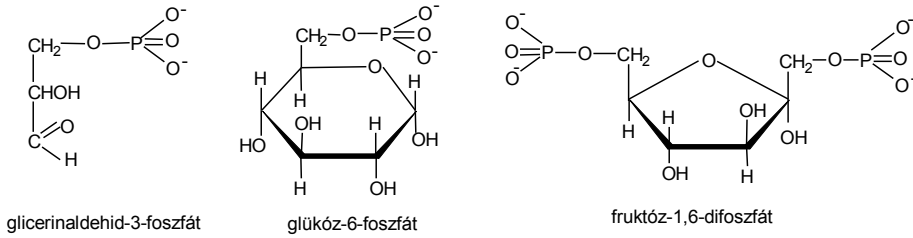
A monoszacharidok oxocsoportjának redukciójával cukoralkoholok keletkeznek; így a D-glükózból szorbitol, a D-mannózból pedig mannitol. A szorbitolt cukorbeteg is fogyaszthatja, mert nem növeli a vércukorszintet. A glicerin (más néven glicerol) a glicerin aldehid redukált formája, elsősorban a zsírok alkotórésze (a zsírok triacil-gliceridek, vagy más néven trigliceridek).



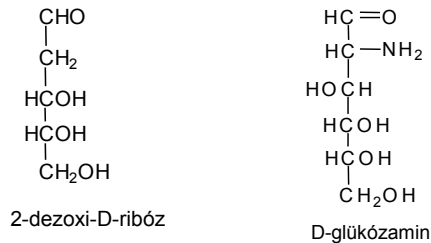
Gyűrűs hexózszármazék az inozitol, melynek foszforilált származéka a fitin-sav, kalcium- és magnéziumsója pedig a fitin. A monoszacharidok oxidációval cukorsavakká alakulnak, melyeknek az alábbi típusai ismertek: aldonsav, aldár-sav és uronsav. A D-glükóz esetében ezek a származékok a glükonsav, a glükársav és a glükuronsav.



A glükonsav foszforilált alakban a szénhidrát-anyagcsere intermediere. **A monoszacharidok foszfátészterei minden sejtben megtalálhatók, a szénhidrát-anyagcsere intermedierei.** A legismertebbek közülük a glicerin aldehid-3-foszfat, a glükóz-6-foszfat és a fruktóz-1,6-difoszfat. A cukorfoszfatok nukleotidokkal képzett vegyületei a cukrok aktív származékai, melyek a glikozidkötés bioszintézisében vesznek részt.



A dezoxicukrok a megfelelő monoszacharidoknál eggyel kevesebb oxigént tartalmaznak. Legismertebb közülük a 2-dezoxi-D-ribóz (dezoxiribóz), mely a DNS felépítésében vesz részt.

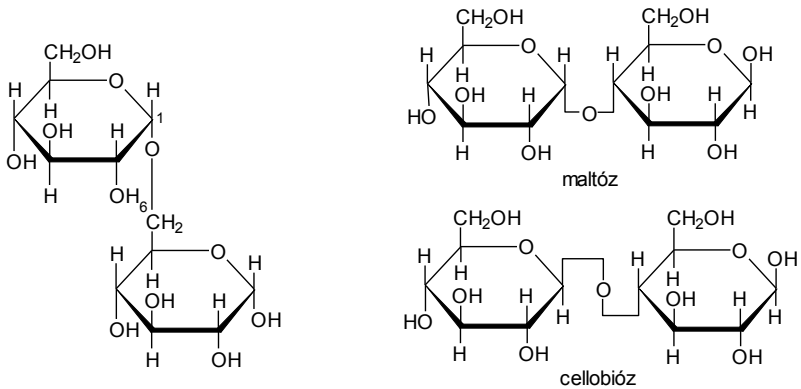


Az aminocukrokban lévő hexóz C²-atomján a hidroxilcsoport helyén aminos csoport van, mely az esetek egy részében acetilálva lehet (N-acetil-glükózamin). E vegyület **az ízeltlábúak kitinjének komponense**, az N-metil-L-glükózamin pedig a streptomycin alkotórésze. Több szintetikus aminocukor-származékról antibakteriális vagy tumorelles hatást mutattak ki. Az N-acetil-muraminsav és az N-acetil-neuraminsav a magasabbrendű szervezetek sejthártyáinak és a baktériumok sejtfalának az alkotórészei. A glükózamin, illetőleg a mannózamin az állati membránok glikoproteinjeinek és glikolipidjeinek alkotórészei. A neuraminsav N-acetil- és O-acetil-származékai a szialsavak.

3.3.2. Diszacharidok

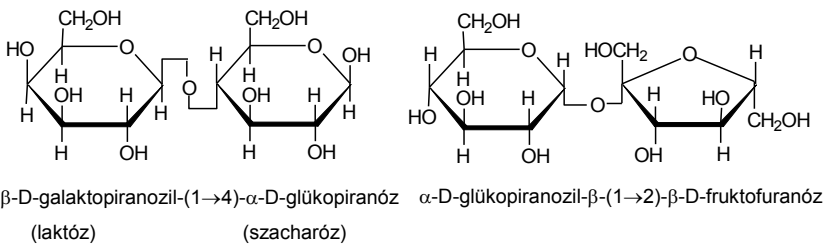
A két monoszacharidegységből felépülő diszacharidok közül a **legismertebb a szacharóz a maltóz és a laktóz**. A maltóz szabadon jelentős mennyiségben nem fordul elő, de nagy mennyiségben keletkezhet a keményítő vagy a glikogén *amiláz* enzimmel történő bontása során. Két glükózegységből áll, az egyik D-glükóz anomer szénatomjának és a másik D-glükóz negyedik szénatomjának hidroxilcsoportjai közötti kondenzáció útján alakul ki. Az anomer szénatom α -konfigurációjú, a monoszacharidegységek piranóz formát vesznek fel. Így a maltóz racionális kémiai neve: O- α -D-glükopiranozil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glükopiranoz. A glikozidos kötést az $\alpha(1\rightarrow4)$ jelöléssel szimbolizáljuk.

62 ■ 3. Az élő szervezetet felépítő anyagok



izomaltóz (O- α -glükopiranozil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glükopiranoz)

A maltóz izomere, a cellobióz ugyancsak két glükóz kapcsolódása révén kialakult diszacharid, amelyben az anomer szénatom β -konfigurációjú. A cellobióz a növényi sejtfalak fő komponensének, a cellulóznak *celluláz* enzimmal való hidrolízise útján keletkezik. A cellobiózban a glikozidkötés $\beta(1\rightarrow4)$, racionális neve O- β -D-glükopiranozil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glükopiranoz. A glükózmolekulák összekapcsolódhatnak 1 \rightarrow 6 kötésekkel is, melynek során alakul ki az izomaltóz. Azok a diszacharidok, amelyekben az egyik anomer szénatom szabad, a fémionokat lúgos oldatban redukálják; ezek a **redukáló diszacharidok**. Ezek közé tartozik a D-galaktózból és a D-glükózból felépülő laktóz vagy más néven **tejcukor**, amely az élővilágban legnagyobb mennyiségben a tejben fordul elő, és redukáló diszacharid voltának megfelelően szabad anomer szénatomja van. Nagyobb gyakorlati jelentőségű redukáló diszacharid még a maltóz és a cellobióz.



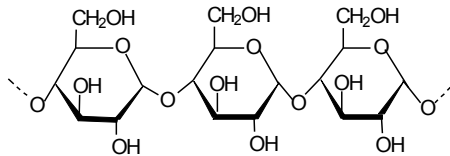
A növényvilág legelterjedtebb diszacharidja a fruktózból és a glükózból felépülő **szacharóz**, amelyet más néven répacukornak vagy nádcukornak is hívunk. A kapcsolódó cukrok anomer szénatomjai a szacharózban kötésben vannak, így azok reakcióra nem képesek, a szacharóz tehát nem redukáló diszacharid. A szacharóz specifikus optikai forgatása $[\alpha]_D^{20} = +66,5^\circ$. Savas hidrolíziskor vagy *invertáz* enzim hatására D-glükóz ($[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$) és D-fruktóz ($[\alpha]_D^{20} = -92,4^\circ$)

keletkezik, miközben a szacharóz eredetileg pozitív optikai forgatása a hidrolízis következtében negatívvá válik. Ezt a jelenséget inverzióznak, a hidrolízis során keletkezett terméket pedig **invertcukornak** hívjuk.

3.3.3. Poliszacharidok

3.3.3.1. Tartalék szénhidrátok

A poliszacharidokat funkciójuk alapján két nagyobb csoportba sorolhatjuk: az egyik részük polimer formában tárolt tartalék üzemanyag, másik részük szilárdító vázanyag vagy vázanyagok komponensei, a sejteket burkoló hártályak alkotórészei. Kémiai felépítésüket tekintve is két csoportba sorolhatók: **homoglikánoknak** hívjuk azokat a poliszacharidokat, melyek csak egyféle cukorrészből, **heteroglikánoknak** pedig azokat, amelyek két-, nagyon ritkán többféle cukoregységből épülnek fel. A tartalék szénhidrát a növényvilágban a keményítő, az állatvilágban a glikogén. A keményítő sok monomerből álló, 10-40 nm átmérőjű szemcsék alakjában található meg a sejtekben. A szemcsék a keményítőn kívül a felépítő és a bontó enzimeket is tartalmazzák. A keményítő mennyisége a sejtekben a szervezet tápláltságától függően változik; éhezés során a tartalék felhasználódik. A keményítő két eltérő szerkezetű komponensből, az amilózból és az amilopektinből áll. Mindkettő D-glükóz egységek polimerizációja során keletkezik, de míg az amilózban a glükózegységek $\alpha(1\rightarrow4)$ -kötésekkel kapcsolódnak, és hosszú, elágazásmentes, láncszerű molekulát alakítanak ki, addig az amilopektinben az $\alpha(1\rightarrow4)$ -kötések dominanciája mellett átlagban 12 glükózegységenként egy-egy $\alpha(1\rightarrow6)$ -kötés is előfordul, ezért elágazó szerkezetű. Az amilóz molekulatömege néhány ezer és félmillió között változhat, az amilopektin molekulatömege pedig az egymilliót is meghaladhatja. Az amilózban a lánc helikálisan rendeződik úgy, hogy egy menet 6 glükózegységből áll. Az amilóz a jóddal kékre, az amilopektin ibolyaszínűre színeződik. A keményítő rosszul oldódik vízben, forralásra hidratált micellákat tartalmazó kolloid oldat keletkezik. Az állati szervezetben a nyálmirigyekben és a hasnyálmirigyben termelődik az α -amiláz, ami az $\alpha(1\rightarrow4)$ -kötéseket hasítja, és az amilózból maltóz és nagyon kevés glükóz keletkezik. Az α -amiláz működése következtében keletkező közepes molekulatömegű anyagok keverékét dextrinnek nevezzük. Az α - és a β -amiláz az $\alpha(1\rightarrow6)$ -kötéseket nem képes hasítani; ezeket a kötéseket csak az $\alpha(1\rightarrow6)$ glikozidáz hasítja.



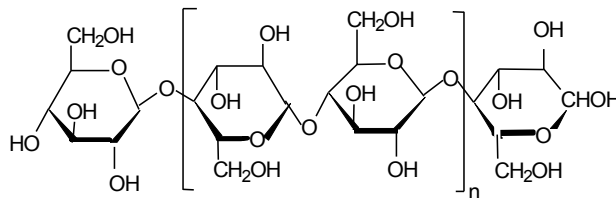
keményítő-láncrész

A glikogén felépítésében az amilopektinre emlékeztet, de annál lényegesen több elágazást tartalmaz. A glikogénben átlagosan 8-10 glükóz egységként fordul elő az $\alpha(1\rightarrow6)$ -kötés.

A növényekben található inulin $\beta(2\rightarrow1)$ -kötésekkel épül fel D-fruktózból. Ugyancsak a növényekben és a mikroorganizmusokban található a mannózból felépülő mannán, a xilózból felépülő xilán és az arabinózból keletkező arabán.

3.3.3.2. Sejtfalalkotó poliszacharidok

A növényi sejtfalak szilárdító anyaga a **cellulóz**, mely a bioszféra szerves anyagának csaknem felét teszi ki. A cellulóz talán a legegyszerűbb poliszacharid; a D-glükóz egységek $\beta(1\rightarrow4)$ -kötésekkel kapcsolódnak egymáshoz, elágazást nem tartalmaznak, részleges savas hidrolízissel vagy *cellulázzal* történő enzimatis bontással 2 glükózt tartalmazó cellobiózzá hasítható. A cellulózbontó *celluláz* csak baktériumokban, egysejtűekben, gombákban, termeszekben és csigákban termelődik, a többi élőlény a cellulózt nem képes bontani. A cellulóz tehát az emlősök számára emészthetetlen, változatlanul ürül ki a tápcsatornából. Kivételt képeznek ez alól a kérődzők, ahol az előgyomrokban élő egysejtű mikroorganizmusok a cellulóz lebontásával értékes tápanyagokat szolgáltatnak a gazdaszervezet számára.



cellulóz-fonálmolekula

A cellulóz molekulatömege 50 000 és 500 000 között változik, ami 300-3000 glükózegységnek felel meg. A cellulózmolekulák párhuzamosan futó kötegekbe rendeződnek, és az egyes fonalak között hidrogénhid keresztkötések alakulnak ki. A cellulózmolekulák ilyen rendkívüli rendezettsége szilárd, mechanikailag ellenállóvá, a vízi növények esetében pedig a víz által átjárhatatlanná teszi a sejtfalat.

A cellulózon kívül a növények sejtfala más szerkezeti poliszacharidot is tartalmaz. Ezek közül legjelentősebb a **hemicellulóz**, ami valójában D-xilózból $\beta(1\rightarrow4)$ -kötésekkel kialakult xilán. A **pektin** a metil-D-galakturonát polimere. Forró vízben gélt képez, ezért előszeretettel használják az édesiparban gyümölcs-kocsonyák készítésére. Jelentős sejtfalalkotó még a **lignin**, amely a növényi fás részekben fordul elő nagy mennyiségben. A lignin azonban nem poliszacharid, hanem kémiai összetétele alapján polihidroxi-fenolnak tekinthető.

Az ízeltlábúak kemény külső vázát és a gombák sejtfalát a **kitin** alkotja, ami N-acetil-D-glükózamin homopolimer. Felépítése és szerkezete a cellulózéra emlékeztet, Földünkön évente több százmillió tonna keletkezik belőle. Említést érdemel még a poliszacharidok között a tengeri algák sejtfalanyaga, az **agar**, amely D- és L-galaktóz részekből épül fel. A **gumiarábikum** D-galaktózt, D-glükuronsavat, arabinózt és ramnózt tartalmaz.

3.3.3.3. Heteroglikánok

A heteroglikánok vagy heteropoliszacharidok adják a sejthártyák rugalmas, ellenálló anyagát; lágy, fonalas, sejttáloományt védő tapadórteget képeznek. A savas mukopoliszacharidok közül legismertebb a D-glükuronsav és az N-acetil-D-glükózamin-diszacharidból polimerizálódott **hialuronsav**. A hialuronsav monoszacharidegységei $\beta(1\rightarrow3)$ -kötéssel, a diszacharidok $\beta(1\rightarrow4)$ -kötéssel kapcsolódnak, így a lineáris poliszacharid váltakozva tartalmazza a $\beta(1\rightarrow3)$ - és a $\beta(1\rightarrow4)$ -kötéseket, melyeket a *hialuronidáz* enzim képes hidrolizálni. Hasonló felépítésű extracelluláris kötő- és sejthártyaanyag a kondroitin, mely D-glükuronsavból és N-acetil-D-galaktózamin diszacharidból polimerizált poliszacharid.

A heparin az $\alpha(1\rightarrow4)$ -kötésekkel kapcsolódó glükuronsav-O-szulfát és a glükózamin-N-szulfát polimerének tekinthető, melynek a vérárvadásban van jelentősége.

A **baktériumok sejtfala** nagyobb részét poliszacharidokból épül fel, melynek feladata a sejtek védelme a fizikai behatások ellen, a széttörés és a duzzadás megakadályozása. Aktív szerepe van az anyagfelvételben és -leadásban, a szaporodásban és a vírusok megkötésében.

A sejtfal kovalensen kötődő szénhidrát- és peptidrészekből felépülő, viszonylagos merevséget biztosító szerkezet. A **poliszacharid-peptid komplexumot peptidoglikánnak** vagy **mureinnek** hívjuk. A peptidoglikánban a poliszacharid részek nagyjából párhuzamosan futnak egymás mellett, melyeket rövid peptidszakaszok keresztkötésekkel kapcsolnak egymáshoz. A mureint felépítő ismétlődő peptidegység a muopeptid. Szénhidrát része $\beta(1\rightarrow4)$ -kötésekkel kapcsolódó N-acetil-D-glükózaminból (NAG) és N-acetil-muraminsavból (NAM) áll.

A muraminsavban lévő laktátrész karboxilcsoportjához kapcsolódik az L-alaninból, a D-glutaminsavból, az L-lizinből (vagy helyette diamino-pimelinsavból) és D-alaninból álló tetrapeptid. A terminális D-alaninrész egy másik rövid polipeptidhez kapcsolódik, amely a legtöbb mikroorganizmus esetében a pentaglicin. A kereszttirányú poliszacharid-peptid szakaszokból kialakult hálózat teljesen folyamatos, így a sejthártya egyetlen óriásmolekulának tekinthető. A szénhidrát részeket összekötő glikozidkötéseket a *lizozim* enzim – mely a nyálban, a könnyben, a tojásfehérjében, a tejben fordul elő – felhasítja, a sejthártya folyamatosága megszakad, a védőburok kilyukad és a sejttartalom kiáramlik. Így a *lizozim* a baktériumokra bakteriosztatikus hatást fejt ki, és a

szervezetben védi az el nem szarusodó hámmal fedett területeket a bakteriális fertőzésekkel szemben.

3.3.3.4. Glikoproteinek

A glikoproteinek olyan fehérjék, amelyekben a **polipeptidlánchoz kovalens kötéssel szénhidrát kapcsolódik**. A glikoproteinekben kilencféle cukor, illetve cukorszármazék található maximum 15 cukoregységből álló oligoszacharidokká kapcsolódva. Az oligoszacharidokban leggyakrabban a galaktóz, a mannóz, a fukóz, az acetyl-glükózamin, az acetyl-galaktózamin és a szialinsav fordulnak elő. A szénhidrátok izomériája és kapcsolódási sorrendje nagymértékben megnöveli a glikoprotein specificitását; faj-, csoport-, sőt egyedi specificitást biztosítanak bizonyos sejteknek és szöveteknek.

A sejtek felszínén glikoprotein formában kapcsolódó szénhidrátoknak információs szerepük van, mellyel **segítik a sejtek közötti felismerést**. Jelentős részben hozzájárulnak a szénhidrátok a sejtek antigéntulajdonságainak meghatározásához, különféle toxinok, vírusok és egyéb biológiailag aktív molekulák sejtekhez történő kapcsolódásához, a sejtek receptor funkciójának kialakításához.

A vérplazma glikoproteinjeinek szénhidrát tartalma 10-25% között változik, kivétel a savas α -glikoprotein a maga 40% szénhidrát tartalmával. A proteínlánchoz 10-15 monoszacharidból álló komplex felépítésű oligopeptidláncok kapcsolódnak. Az elágazásokat tartalmazó cukorrész felépítésében a glükóz, a galaktóz, a mannóz, a fruktóz, az N-acetyl-hexózamin és az N-acetyl-neuraminsav vesz részt.

A vércsoport-specifikus anyagok vércsoport-specificitását a szénhidrát-oligolánc oligoszacharid végcsoportjainak különbözősége okozza.

3.3.4. A szénhidrátok összefoglalása

A természetben előforduló szerves anyagok fő tömegét alkotó szénhidrátok alapegységei a cukrok, melyek 3-8 szénatomból felépülő polihidroxialdehidek vagy polihidroxiketonek. Ezek monomer, oligomer és polimer formában fordulhatnak elő. Legnagyobb mennyiségben hexózok és pentózok, részben szabad, de nagyobb mértékben kötött alakban vannak jelen. A hexózok a sejtek üzemanyagai, polimerjeik pedig támasztóelemek vagy raktározott tápanyagok. A cukrok sokféle vegyület alkotórészei; fehérjékkel kapcsolódva például változatos funkciójú glikoproteideket hoznak létre. Az egyszerű cukrok, elsősorban a hexózok oxidált és aminoszármazékai sokféle poliszacharid, glikolipid és glikoprotein komponensei. A cukorfoszfátok az energia felszabadító folyamatok során keletkeznek.

Az egyszerű cukrok egymással glikozidkötések kialakulása útján kapcsolódhatnak, így például a glükózból és fruktózból a szacharóz (répacukor vagy

nádcukor), a glükózból és galaktózból a tejcukor képződik. Az egyszerű cukrok származékai (oxidált vagy redukált, dezoxicukrok, észterek, aminocukrok) igen változatos feladatokat töltenek be mind monomer és oligomer, mind polimer alakban. A bioszféra szerves anyagainak fő tömegét azok a polimer szénhidrátok teszik ki, amelyek vagy energiaraktárok (keményítő, glikogén), vagy vázanyagok (cellulóz, kitin). A szénhidrátszármazékok polimerjei alkotják a gerincesek támasztó szöveteiben és köztakarójában található szilárdító anyagok egy részét. Szénhidrátok és oligopeptidek kapcsolódása alkotja a baktériumok sejtfalát is. Fehérjékkel kapcsolódva glikoproteinek, illetőleg proteoglikánok keletkeznek, melyeknek a sejtek és fehérjék integritásának fenntartásában és a sejtek egymás közötti felismerésében van szerepük.

3.4. Lipidek

A lipidek közé sokfajta, igen változatos felépítésű anyag tartozik. Közös bennük az, hogy vízben nem, csak apoláros zsírolószerekben (petroléter, kloroform, éter, benzol) oldódnak. Ezekkel a különböző szövetekből extrahálhatók. A szervezetben betöltött funkcióik alapján az alábbiak szerint lehet őket csoportosítani:

- raktározott üzemanyagok,
- a fehérjékkel közösen membránok alkotórészei,
- a sejtmembrán borító védőanyaga,
- bioaktív vegyületek (amelyek kis mennyiségben is jelentékeny hatást fejtenek ki).

A klasszikus csoportosítás szerint két nagyobb csoportra oszthatjuk a lipideket:

- Lúggal főzve az **elszappanosítható lipidek** több komponensre hidrolizálnak. A hidrolízis termékeként zsírsavak és más egyéb komponensek szabadulnak fel.
- Az **el nem szappanosítható lipidek** közé tartoznak a terpének, a szteroidok és a prosztaciklinek. A lipidek egyéb anyagokkal kapcsolódva lipoproteineket, proteolipideket, foszfatidopeptideket, lipoaminosavakat, glikolipideket vagy liposzacharidokat hoznak létre.

3.4.1. Zsírsavak és neutrális zsírok

A zsírsavak szabad állapotban a sejtekben, a szövetekben csak kis mennyiségben fordulnak elő. Az elszappanosítható lipidek (neutrális zsírok, foszfogliceridek, foszfolipidek, koleszterinészterek, viaszok) fő alkotórészei. A zsírokat néhány zsírsav alkotja tömegesen annak ellenére, hogy természetes vegyületekben eddig több mint 70-féle különböző zsírsavat mutattak ki.

A telített zsírsavak általános képlete $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ vagy $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{COOH}$. Egy karboxilcsoportot tartalmaznak, amihez hosszabb-rövidebb nem elágazó

68 ■ 3. Az élő szervezetet felépítő anyagok

szénhidrogénlánc kapcsolódik. A szénhidrogénrész lehet telített, de tartalmazhat egy vagy több kettős kötést is. A leggyakrabban előforduló zsírsavak az alábbiak:

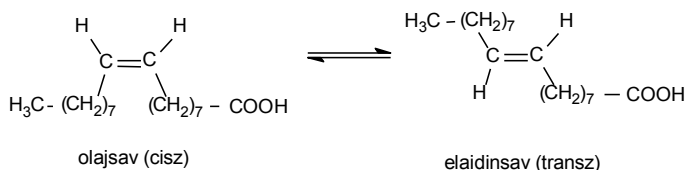
Név és képlet	C-atomszám	Olvadáspont
Telített zsírsavak		
Laurinsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	12	44
Mirisztinsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	14	54
Palmitinsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	16	63
Sztearinsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	18	70
Arachidinsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	20	77
Lignocerinsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	24	86
Telítetlen zsírsavak		
Palmitoleinsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	16 n ⁹	-0,5
Olajsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18 n ⁹	13
Linolsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18 n ^{9,12}	-5
Linolénsav $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18 n ^{9,12,15}	-11
Arachidonsav $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	20 n ^{5,8,11,14}	-49,5

A természetben előforduló zsírsavak rendszerint **páros szénatomot** tartalmaznak, ahol a szénatomszám 14-22 között változik, de az anyatejben és különösen a kérődzők tejében vannak rövidebb láncú C₄₋₁₀ zsírsavakból álló zsírok is. Ha egy kettős kötés van bennük, az a C⁹-C¹⁰ szénatomok között helyezkedik el; jelölésük n⁹. Az egynél több kettős kötést általában egy vagy néhány CH₂-csoport választja el egymástól. A **kettős kötések nem konjugáltak**. Az állati és az emberi szervezetben az n⁹ helyzetűhöz képest három szénatommal távolabb alakulhat ki kettős kötés. Növényekben is a C⁹-hez viszonyítva három szénatomonként alakulnak ki kettős kötések, melynek következtében többszörösen telítetlen zsírsavak jönnek létre. Ezek közül a linolsav és az arachidonsav az ember és az állatok számára esszenciális. A linolénsavat félig esszenciális zsírsavnak tekintjük, mert a szervezet linolsavból elő tudja állítani.

Az állati szervezetben a C₁₆ és a C₁₈ zsírsavak fordulnak elő legnagyobb mennyiségben. A **zsírok olvadáspontja** a szénlánc hosszától, valamint a telített és telítetlen zsírsavak arányától függ. Minél nagyobb a telített zsírsavak aránya, annál magasabb a zsír olvadáspontja, minél több telítetlen zsírsavat tartalmaz a zsír, annál alacsonyabb hőmérsékleten fagy meg. Az alacsony hőmérsékletre alkalmazkodott, valamint a változó testhőmérsékletű állatok zsírjában a telítetlen

zsírsavak aránya nagyobb a telítettekénél. A telítetlen zsírsavak közül magasabb rendű szervezetekben legnagyobb mennyiségben az olajsav, a linolsav, a linolénsav és az arachidonsav fordul elő.

A telítetlen kötés jelenléte a zsírsavlánc térbeli szerkezetét megváltoztatja. Míg a telített láncban a kötések mozgékonyasága folytán végtelen számú konfiguráció alakulhat ki (termodinamikai okok következtében azonban legvalószínűbb a lánc nyújtott konfigurációja, mert ennek a szabadenergiája a legkisebb), **a kettős kötés** korlátozza a két szomszédos szénatom forgását, és **helyén a lánc meghajlik**. A kettős kötés transz-konfigurációja nem befolyásolja lényegesen a lánc lefutását, **csak a cisz-konfiguráció okoz meghajlást**. A kettős kötés kialakulásával lehetőség van sztereoizomériára is. Az egy telítetlen kötetst tartalmazó C₁₈-zsírsavnak két izomerje, az olajsav és az elaidinsav létezik.



A természetes zsírsavakban a cisz-konfiguráció a labilisabb (a kettős kötésnél a lánc kb. 30°-ban meghajlik), **a stabilabb transz alak konfigurációja viszont megegyezik a telítetttel**.

A neutrális zsírok (trigliceridek, de triacil-gliceroloknak is hívjuk őket) a zsírsavak glicerinnel alkotott észterei. Az állatvilágban a raktározott lipidek fő tömegét a trigliceridek teszik ki, de a szövetekben kisebb mennyiségben di- és monogliceridek is előfordulnak.

Ha a glicerin mindhárom hidroxilcsoportját azonos zsírsav észteresíti, akkor egyszerű, ha a glicerin két- vagy háromfajta zsírsavval kapcsolódik, akkor kevert trigliceridekről beszélünk. Egyszerű zsírok például a trisztearin, a tripalmitin vagy a triolein. Az előzőekből következik, hogy a természetes zsírok többsége az egyszerű és a kevert trigliceridek elegye. Összetételük függ a táplálkozás során elfogyasztott zsírok felépítésétől.

A neutrális zsírok tulajdonságai a trigliceridek zsírsavösszetételétől függenek. A zsírok olvadáspontját a telített és telítetlen zsírsavak lánchossza és aránya szabja meg. A faggyúban több a telített zsírsav, melynek következtében 45-50 °C-on olvad, míg a növényi olajokban sok a telítetlen zsírsav, ezért ezek szobahőmérsékleten folyékonyak. A zsírok nem képeznek micellákat. Az állati zsírok összetételét a klíma is befolyásolja: melegebb éghajlaton élő állatok zsírja magasabb olvadáspontú, a hidegebb viszonyok között élőké viszont alacsonyabb hőmérsékleten sem szilárdul meg. Szénhidrátdús diéta a magasabb hőfokon olvadó, telített zsírsavakat tartalmazó zsírok szintézisének kedvez.

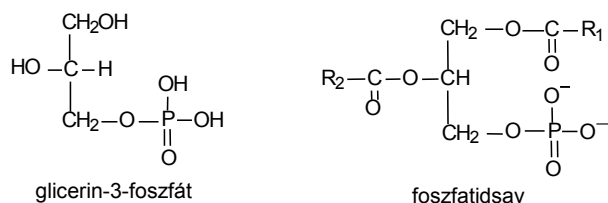
70 ■ 3. Az élő szervezetet felépítő anyagok

A zsírok gazdaságosabb energiaforrások, mint a szénhidrátok (keményítő, glikogén), mert oxidáció hatására a zsírokból átlagosan 38 kJ/g energia szabadul fel, míg glikogénből csupán a fele, kb. 17 kJ/g. A zsírok helyigénye is kisebb, mert hidrofób tulajdonságuk következtében nem hidratálódnak.

A zsírok sűrűsége a víznél kisebb. Lúggal főzve az észterkötés felhasad, glicerin és a zsírsavak alkáli sói keletkeznek. Ezt a folyamatot hívjuk **elszappanosításnak**. A *lipáz* enzim az észterkötést bontják; hatásukra glicerin, zsírsav és kisebb mennyiségben glicerin-2-acilészter keletkezik. Ez utóbbi esetben a glicerin C²-szénatomja marad acilálva.

3.4.2. Foszfogliceridek

A foszfogliceridek (glicerin-foszfátidok, vagy foszfolipidek) a membránok felépítésében vesznek részt. Szerkezetük olyan glicerin-foszfátból származtatható, aminek két hidroxilcsoportja zsírsavakkal képez észtert. Ezt a vegyületet foszfátidsavnak hívjuk.



A foszfogliceridekben a foszforsav rész hidroxilcsoportját alkohol észteresíti. A foszfogliceridek felépítésében a következő alkoholok vesznek részt:

Foszfoglicerid	Alkoholkomponens
Foszfátidil-etanol-amin	etanol-amin $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
Foszfátidil-kolin	kolin $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$
Foszfátidil-szerin	szerin $\text{HOCH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH}$
Foszfátidil-inozitol	inozitol $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$
Foszfátidil-glicerin	glicerin $\text{HOCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$

A foszfogliceridek egyik vége foszforsavrészt és alkoholt tartalmaz, melyek együttesen a poláros, míg a szénhidrogénláncot tartalmazó rész az apoláros részt alkotja; emiatt a **foszfoglicerideket amfipatikus vegyületeknek hívjuk**. A foszfogliceridek tehát poláros lipidek. Tulajdonságaik az apoláros rész méretétől, valamint a poláros rész polaritásától és töltésétől függenek. A foszfogliceridekben az apoláros szénhidrogénláncok egyike rendszerint telítetlen, a másik pedig te-

lített zsírsav. **Amfipatikus tulajdonságuk folytán micellaképzésre képesek**, ami a foszfoglicerideket membránok kialakítására teszi alkalmassá. A foszfogliceridek fehér, viaszszerű anyagok, melyek levegőn a telítetlen zsírsavrész oxidációja folytán megsötétednek. Jól oldódnak kevés vizet tartalmazó apoláros oldószerekben. Vizes közegben micellaképződés útján kolloid oldatot képeznek; neutrális oldatukban a foszfátrész negatív töltésű.

Az alkohlrészek egyik csoportjának (inozitol, glicerin) nincs töltése, az etanol-aminnak és a kolinak pozitív töltése van, melyek semleges közegben a szerinhez hasonlóan ikerionos szerkezetet vesznek fel. A foszfogliceridek legegyszerűbb képviselője a foszfatidsav. A sejtekben csak kis mennyiségben fordul elő; a triglicerid- és a foszfolipid-szintézis intermediere. Az élővilágban igen széles körben elterjedt a kefalin (foszfatidil-etanol-amin vagy más néven etanol-amin-foszfoglicerid) és a lecitin (foszfatidil-kolin vagy kolin-foszfoglicerid). A két foszfoglicerid az állati sejtek membránjának fő alkotórésze.

3.4.3. Egyéb poláros lipidek

Az állatok sejtjeinek membránjaiban, különösen a központi idegrendszerben és az idegsejtek nyúlványaiban nagy mennyiségű **szfingolipid** található. Ezek hidrolízise során a zsírsavon kívül egy hosszúlánccú, telítetlen aminoalkohol, a szfingozin, vagy ennek telített változata, a dihidro-szfingozin keletkezik. A fejrész poláros csoportokat is tartalmaz, de glicerin nem található benne. A szfingolipidek közül legelterjedtebb a szfingomielin; a két alifás lánchoz (szfingozin és zsírsavrész savamid kötéssel) poláros fejrész, foszfatidil-kolin kapcsolódik.

A glikolipidekben poláros szénhidrogén fejrész, D-glükóz, D-galaktóz, vagy galaktózamin van. A **cerebrozidok** tartalmaznak szénhidrátot és szfingozint is; elterjedtek az agy- és idegsejtek sejtmembránjaiban. A glikolipidek másik csoportja a **gangliozidok**, olyan glikoszfingolipideket tartalmaznak, melyeknek poláros oligoszacharid feje van. A membránok külső felületén fordulnak elő.

A **viaszok hosszúlánccú zsírsavak és hosszúlánccú alkoholok észterei**. Külső felületeket védenek a bőrön, a szőrzeten, a tollakon, a növények levelein és gyümölcsein, valamint az ízeltlábúak külső vázán. A méhviasz fő komponense a palmitinsav hosszúlánccú zsíralkohollal alkotott észtere. A gyapjút borító **lanolin zsírsavészterek**, a lanoszterin és az agnoszterin keverékei. A leveleket borító viaszok 24-36 szénatomos alkoholok zsírsavakkal képzett észterei.

3.4.4. Nem hidrolizáló lipidek

A lipidek másik csoportját alkotják azok, melyek lúgos hidrolízissel nem bonthatók alkotórészeikre. Ezek közé olyan bioaktív vegyületek tartoznak, mint a vitaminok, a hormonok, a koenzimek és az alkaloidok, valamint a növények szín-,

íz- és illatanyagai, ezen kívül a kaucsuk, a gyanták és több ismeretlen funkciójú vegyület.

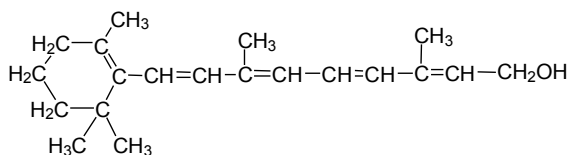
A **prosztanoidok** telítetlen zsírsavszármazékoknak tekinthetők, melyek a többszörösen telítetlen **arachidonsavból** (a 4 kettős kötést tartalmazó C_{20} -zsírsavból) **származtathatók**. A csoportba nagyszámú természetes és szintetikus vegyület sorolható a kémiai szerkezet és az élettani hatásuk alapján. Legismertebb képviselői a prosztaglandinok.

3.4.5. Terpének és származékaik, karotinok, vitaminok

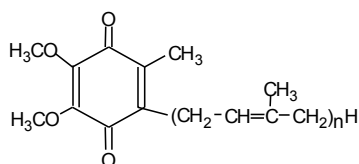
Az e csoportba tartozó vegyületek szerkezete **öt szénatomos izoprén egységekre vezethető vissza**. A monoterpén két izoprén kapcsolódásából, a szeszkviterpén három, a diterpén négy izoprén kapcsolódásából alakul ki. Lineáris vagy ciklikus vegyületek lehetnek, amelyekben a kettős kötések transz-konfigurációjúak, de az A-vitaminban és a karotinoidokban néhány kötés cisz-konfigurációjú. E vegyületcsoportba tartoznak még a növényekben jellegzetes illatú vagy ízű olajesszenciák, mint amilyen pl. a kámfor vagy a citromolaj. Biológiai jelentőségüket tekintve az ún. zsírolédkony vitaminok, az A-, E-, és K-vitamin emelkednek ki. A negyedik zsírolédkony vitaminról, a D-vitaminról a szteránvázás vegyületek ismertetésénél lesz szó. A zsírolédkony vitaminok közül az A-, D- és K-vitamin működésének molekuláris alapjai jól ismertek, míg az E-vitamin működéséről ma sem rendelkezünk kellő információval. Az A-, D- és K-vitaminból az emberi szervezet napi igénye pár száz mikrogramm, esetleg egy-két milligramm. A zsírolédkony vitaminok közül az A-, E- és K-vitamin közös tulajdonságai, hogy növényi eredetűek, és részben vagy egészben izoprén egységekből épülnek fel.

A vitaminok és származékaik túlnyomó többsége fehérjék (enzimek) kofaktorai. A táplálék nem kielégítő vitamintartalma vitamin-hiánybetegségeket okozhat, melyek elsősorban egyoldalú táplálkozás esetében fordulnak elő. A zsírolédható vitaminok közül az A-vitamin a növényekben előforduló karotinokból keletkezik. A karotin molekulák szerkezetéből következően egy molekula β -karotinból két A-vitamin molekula, míg egy molekula α - és γ -karotinból egy-egy molekula A-vitamin keletkezik.

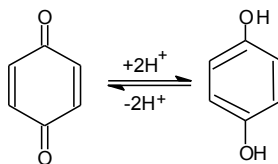
Az A-vitaminnak két alakja ismert: az A_2 -vitaminban az aliciklikus gyűrűben eggyel több kettős kötés van, mint az A_1 -vitaminban; az A_1 -vitamin kétszer olyan hatásos, mint az A_2 . Az A-vitamin hiánya az el nem szarusodó hám pikkelyesedését és szürkületi vakságot okoz, mivel a retinában a homályban működő pálcikák nem reagálnak normálisan. A retinolnak ahhoz hogy funkcióképesé váljék, a *retinol dehidrogenáz* enzim révén retinállá kell átalakulni, mivel csak ez képes a látóbíbor fehérjéjével, az opszinnal kapcsolódni.

A₁-vitamin (retinol₁)

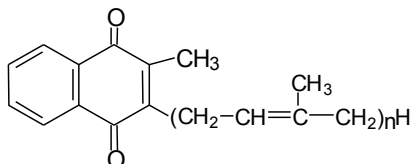
Többféle egyéb izoprén-származék sokféle, biológiailag fontos vegyület felépítésében vehet részt a szervezetben. Az aerob szervezetek mitokondriumaiban fordul elő az **ubikinon** vagy más néven **koenzim Q**, ami benzokinon gyűrűből és a hozzákapcsolódó 6-10 izoprén egységből álló láncból épül fel. A benzokinon gyűrű kinon-hidrokinon átalakulás révén reverzibilisen hidrogénfelvételle és -leadásra képes, így a terminális oxidáció során hidrogénátvivőként működik. Poliprenil-lánca segítségével a mitokondrium membránjának apoláros közegében képes lehorgonyozni.



ubikinon (koenzim-Q)

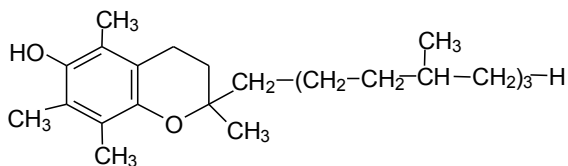
kinon \rightleftharpoons hidrokinon átalakulás

A **naftokinon poliprenil származékai a K₁- és a K₂-vitamin**. A K₂-vitaminban a gyűrűs részhez 6, 7, esetleg 9, a K₁-vitaminban 4 izoprén egységből álló lánc kapcsolódik. A K-vitaminok a növényvilágban széles körben elterjedtek, hiányuk meleg vértű állatokban a vérárvadás zavarát okozza.

K-vitaminok szerkezete (K₁-ben n=4; K₂-ben n=6, 7 vagy 9)

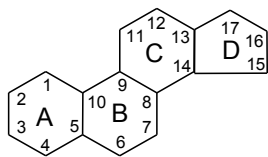
Az E-vitaminok (tokoferolok) növényi olajokban fordulnak elő. **Kondenzált kromángyűrűs részből állnak**, amelyhez három izoprén egységből álló lánc kapcsolódik. Ez az α -tokoferol, de növényi olajokban előfordul még a β - és a γ -tokoferol is. A tokoferolok védik a szövetek többszörösen telítetlen zsírsavainak

kettős kötéseit a molekuláris oxigéntől; tehát a tokoferolok antioxidáns tulajdonságúak.

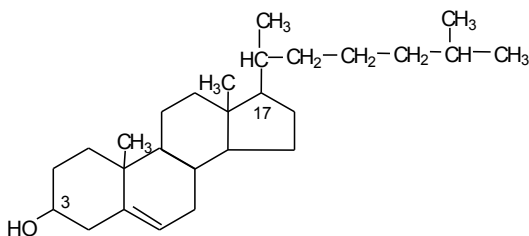
E-vitamin (α -tokoferol)

3.4.6. Szteroidok

Az idetartozó vegyületek közös jellemzője a **négy gyűrű kondenzációjából kialakuló szteránváz, a ciklopentano-perhidro-fenantren**. A gyűrűket alkotó szénatomhoz többféle szubsztituens is kapcsolódhat, amelyek helyzete cisz vagy transz lehet, ami rendkívüli szerkezeti és funkcionális változatosságot biztosít a szteroidoknak. A csak transz-konfigurációjú, kevés számú szubsztituenst tartalmazó vegyületek közé különböző vitaminok és hormonok tartoznak. Kémiai szerkezetüket tekintve szteránváz-as vegyületek és izoprén-származékok. A szteránváz gyűrűit A, B, C, D betűkkel jelöljük; a C¹⁸- és C¹⁹-szénatomok a gyűrű C¹³- és C¹⁰-atomjaihoz kapcsolódnak. E két metilcsoportot megállapodás szerint a gyűrűrendszer síkja fölött jelöljük, és minden más szubsztituens, mely a sík felett helyezkedik el, β -helyzetű, az ezzel ellentétes sík alattiak pedig α -helyzetűek.



szteránváz



koleszterin

A szterinek közül a koleszterin nyolc, az ergoszterin pedig kilenc szénatomból álló szénhidrogénláncot tartalmaz a C¹⁷-atomhoz kapcsolva; a C³-helyzetben pedig OH-csoportot tartalmaznak. A **koleszterin** szabad állapotban vagy zsírsavakkal alkotott észter formájában az állati zsírok alkotórésze, de ezenkívül előfordul még a vérben és az epében is. Sok funkciója közül az egyik legfontosabb a membránok felépítésében való részvétel. A növényekben található

szterineket gyűjtőnéven **fitoszterineknek** hívjuk, amelyek között a koleszterin nem fordul elő.

A szterinek a **D-vitaminok** előanyagai. A D_2 -vitamin (amit másképp kalci-ferolnak is hívnak) az állati szervezetben keletkezik a növényi eredetű ergoszterinből ultraibolya sugárzás hatására. A D_3 -vitamin előalakja a máj által előállított 7-dehidro-koleszterinből a bőrben napfény hatására nem enzimatis úton alakul ki. A besugárzás következtében a szteránváz D-gyűrűje a C^9 - C^{10} közötti kötésnél felhasad, és így alakul ki a provitamin. A D-vitaminok a kalcium- és foszfát-anyagcserét szabályozzák; hiányuk következtében zavar áll be a csontok és a fogak fejlődésében. Gyermekekben angolkór (rachitis), felnőttkorban csontritkulás (osteomalacia) alakulhat ki. Egy felnőtt ember napi D_3 -vitamin igénye 10 μg körül van. A túladagolással vigyázni kell, mert a hipervitaminózis csonttörékenységhöz vezethet.

Az epesavak alapvegyülete a 24 szénatomból felépülő kolánsav. Az epesavak egymástól a szubsztituens karbonilcsoportok számában és helyzetében különböznek. Az epében glicinnel vagy taurinnal alkotott sóik formájában található. Fő szerepük a táplálékban lévő zsírok emulgeálása, melynek során megkönnyítik annak emésztését.

A szteránváz vegyületek közé sok hormonhatású vegyület is tartozik; ezek a **mellékvesekéreg-hormonok** és a **nemi hormonok**. A hormonok mindkét csoportja a progeszterinből származtatható.

A mellékvesekéreg-hormonok, a gliko- és mineralokortikoidok, a kortizol, a kortizon és az aldoszteron a C^{17} -atomon nem tartalmazzak széntartalmú szubsztitu-ent. A hím nemi hormonok az androgének, a tesztoszteron és az androszteron. A női nemi hormonok az ösztrogének (C_{18} -szteroidok). Ezen utóbbiak A-gyűrűje aromás, a C^{10} -atomon pedig nincs metilcsoport. Közülük leghatásosabb az ösztradiol, míg kevésbé hatásos az ösztron és az ösztriol.

3.4.7. Lipoproteinek

Vízoldékony, lipidet tartalmazó fehérjék, amelyek többsége a lipidtranszportban vagy a membránok felépítésében vesz részt. Nagyobb mennyiségben fordulnak elő a vérplazmában, ahol a lipidek nagyobb része lipoproteinekben, az α - és β -globulin frakcióban található, kisebb részük az albuminhoz kötött, és a vérplazma kis mennyiségben szabad zsírsavat is tartalmaz. A lipoproteinekben a lipidek a fehérjével nem képeznek kovalens kapcsolatot. A bennük lévő lipid:fehérje arány függ az aktuális transzportfeladattól, a táplálékból származó, változó összetételű lipidek minőségétől és mennyiségétől. A fehérjekomponensek felépítése sem eléggé ismert, mivel az a transzport igényeinek megfelelően különböző lehet.

A lipoproteinek relatív molekulatömege 200 ezer és 10 millió közötti, lipidtartalmuk 4-95% között változhat. **A nagy mennyiségű lipidet tartalmazó li-**

poproteineket proteolipideknek is nevezik. A lipidek sűrűsége a víznél kisebb ($0,95 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$), a fehérjéké viszont nagyobb ($1,2 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$), ezért a fehérje:lipid arány alapján **különbéle sűrűségű lipoproteineket** különböztetünk meg. Az igen kis sűrűségű (VLDL) lipoproteinben a fehérje mennyisége 10% körül, míg a lipidek mennyisége 90% körül alakul. A kis sűrűségű (LDL) lipoproteinben ezek az arányok 20-80%, míg a nagy sűrűségű (HDL) lipoproteinben a fehérje és a lipid aránya 50-50%.

Az idegrendszerben található **proteolipidek kovalensen kapcsolt lipidrészt tartalmaznak.** A velőhüvely kialakításában részt vevő fehérjék szerin oldalláncaihoz acilcsoportok kapcsolódnak észterkötéssel. Ezek a fehérjék rendkívül hidrofóbok, csak apoláros oldószerben (kloroform) oldódnak, jobbra hidrofób aminosavakból épülnek fel. Feladatuk az idegsejtmembrán kettős rétegében kialakított horgony.

3.4.8. A membránok felépítése

A biológiai szerkezeti egységeket, a sejteket és sejtservecskéket membránok határolják. Feladatuk a környezettől való elhatárolás, és ezzel párhuzamosan az anyagok ki- és beáramlását biztosító szoros kapcsolat. **A membránok permeabilitása** a különféle permeabilitási gátaknak, másrészt kapuknak és aktívan működő pumpáknak köszönhetően **szelektív.** A membránokon akadály nélkül haladhatnak át a kis molekulatömegű apoláros anyagok és néhány más, egyéb vegyület (víz, karbamid, glicerin). A nagyobb méretű vegyületek és a poláros anyagok, valamint a különböző metabolitok átjuttatásához transzportfolyamatok szükségesek, az ionok pedig csak energia felhasználása útján juthatnak a membránokon keresztül.

Bizonyos anyagok átjuttatására a membránokban csatornák alakulnak ki, melyeken keresztül ezek az anyagok hordozó és energiabefektetés nélkül juthatnak át. Azokat a mechanizmusokat, amelyek bizonyos anyagokat energiaigényes csatornákon juttatnak keresztül, **pumpáknak** nevezzük. A transzportfolyamatok irányító voltából adódik az egyes membránok aszimmetrikussága. Az aszimmetrikus jelleg a membránok külső és belső felületének eltérő felépítéséből ered. A külső felületen olyan speciális receptorok helyezkednek el, amelyek meghatározott anyagokkal specifikus módon kapcsolódnak, miáltal a sejteket a többiektől eltérő funkcióra teszik alkalmassá. A sejtmembránok külső felületükön a hasonló vagy eltérő felépítésű sejtek felismerésére képesek, mely alapja a szövetek kialakulásának és az idegen sejtek elleni védekezésnek.

A membránokat zömében a lipidek és a fehérjék alkotják, ahol a fehérje:lipid arány 1:4 és 4:1 között változhat, de legtöbbször ez az arány 1:1,5; azaz **a membrán 40% lipidből és 60% fehérjéből épül fel. A mitokondrium membránok** szélsőséges összetételűnek tekinthetők, mert csak **20-25% lipidet tartalmaznak**, az idegsejteket borító membránok lipidtartalma viszont elérheti a 75%-ot is. A membránok túlnyomórészt poláros lipideket tartalmaznak, amelyekbe több-

kevesebb koleszterin is beépül. A lipidrész zsírsav- és triacil-glicerín-tartalma függ a táplálék összetételétől és a környezet hőmérsékletétől.

A lipidek membránalkotó készsége micellaképzési hajlamukkal függ össze. A fázishatárokon egy vagy két molekularéteg vastagságú **kétdimenziós hártányt képeznek**. A kettősrétegben a poláros részek a vizes közeg, az apoláros részek pedig egymás felé orientálódnak. A sejtek és a sejtservecskék határfelületén lévő lipid kettősréteg feladata az elhatárolás. Mivel a sejtekben lévő anyagok túlnyomó része hirdofil, **a lipid kettősréteg gát a poláros molekulák mozgása ellen**; ezek számára tehát a lipid kettősréteg mindkét irányban átjárhatatlan.

A membránok vastagsága 6-10 nm. A lipidréttegben hidrofób kölcsönhatásokkal beépülnek azok a fehérjealkotó komponensek, melyek a membrán aktív feladatainak ellátásáért (transzport, energiatranszformáció) felelősek. A membránok fehérje-összetétele az eltérő, speciális működés miatt változó; jellemző rájuk azonban a sok apoláros aminosav. Az egyes membránfehérjék aminosav-szekvenciájában vannak csaknem teljesen apoláros oldalláncokból álló szakaszok. A fehérje háromdimenziós szerkezete úgy alakul ki, hogy az apoláros szakaszok kívülről borítva a fehérjét, annak felületét hidrofóbbá teszik. A mitokondrium belső membránfehérjéje pl. 80% apoláros és 20% poláros aminosavat, a *citokrom oxidáz* 63% apoláros és 37% poláros aminosavat, egy átlagos fehérje pedig 53% apoláros és 47% poláros aminosavat tartalmaz. Egyes sejtmembránokban sok **glikoprotein** van, amelyek úgy helyezkednek el, hogy **a szénhidrát rész a sejt külső felületén található**, ami ugyancsak hozzájárul a sejtekre specifikus funkciók kialakításához. A különféle sejteket a membránokon kívül egyéb olyan védőrétegek is burkolhatják, mint pl. a baktériumok sejt falának peptidoglikán-rétege. Ezt ráadásul még egy lipopoliszacharid réteg is beburkolja.

Az állati sejtek plazmamembránját glikoproteinek, glikolipidek és mukopoliszacharidok határolják, míg a növényi sejtek membránja körül cellulózból, hemicellulózból és egyéb poliszacharidokból, valamint ligninből álló szilárd sejt fal van, melyet kívülről még fehérjék is boríthatnak. A membránok felépítését a **Singer- és Nicholson-féle** folyadék-mozaik modell írja le. Ez figyelembe veszi, hogy a membránlipidek testhőmérsékleten folyékonyak, ezért **a lipidrétteg a sejt tartalom körül mozog**. A membránt tehát rendezett folyadéknak kell tekinteni, amelyben a membránfehérjék is mozognak. A fehérjék kapcsolata a lipid kettősréteggel funkcióiktól függően többé vagy kevésbé szoros. Egyik részük a membrán külső vagy belső felületén kisebb-nagyobb mértékben a lipidréttegbe bemélyed; ezek az ún. **perifériás fehérjék** (pl. *citokrom C*). A fehérjék másik csoportja teljesen keresztülhatol a kettősrétegen; ezeket hívjuk **integráns fehérjéknek**, amelyek mind a sejt tartalommal, mind a sejt külső környezetével kapcsolatban állnak (ilyen pl. a *citokrom oxidáz* vagy az *ATP-áz*). A perifériás fehérjék könnyen kivonhatók a membránokból, az integráns fehérjék eltávolítása azonban egyrészt a membrán szerkezet felbomlásához, másrészt a membránfehérje biológiai aktivitásának elvesztéséhez vezet.

A Singer- és Nicholson-féle folyadék-mozaik modell szerint **a membránok orientált fehérjék és lipidek kétdimenziós oldatának tekinthetők.** A membrán foszfolipid-glikolipid kettősrétegének szerepe egyrészt az, hogy a membránfehérjék oldószerei, másrészt permeabilitási gátat alkotnak sok molekula számára. A fehérje-lipid kapcsolat a membránhoz kötött számos lipid esetében meghatározza a fehérje funkcionális tulajdonságait is, hisz ezek **az enzimek a membrántól eltávolítva legtöbbször inaktíválódnak.** A fehérje-lipid kapcsolat lehetővé teszi ugyan a fehérjék oldalirányú mozgását, de a fehérjék rotációs mozgása a membrán belső felületéről a külsőre, vagy a külső felületéről a belsőre nem lehetséges.

A membránok külső felületéhez kapcsolódó **szénhidrátok fenntartják a membrán aszimmetriáját,** mert a fehérjéhez kapcsolódó szénhidrát rész nem fordulhat be a belső felületre. Ezek a glikoproteinek és glikolipidek védelmet nyújtanak a sejt számára, ha ugyanis enzimatis úton azokat a felületről eltávolítjuk, a sejt deformálódhat. Ha a felületről eltávolítjuk a szénhidrátokat, és az ilyen sejteket visszajuttatjuk a keringésbe, a szervezet néhány óra alatt eltávolítja azokat, míg az ép szénhidrát bevonatot viselő sejtek hosszú ideig változatlanul fennmaradnak.

A membránfehérjék glikozilálása az élővilág minden szintjén megtalálható. A differenciált szervezetekben jelentős mértékben hozzájárul a sejtek szöveti specificitásának kialakulásához a membránfehérjékhez kapcsolt szénhidrát egységek száma és minősége. Számuk az oligoszacharidoktól a sok száz monomerből álló poliszacharid méretig terjedhet. A membránfehérjék szénhidrát részének alkotásában leginkább a glükóz, a mannóz, az N-acetil-glükózamin, a galaktóz és az emlősökben a szialinsav vesz részt. Eddig legrészletesebben a vörösvértetek membránját vizsgálták, mert ezt viszonylag könnyű nagy mennyiségben előállítani. Az integráns membránalkotó fehérjék között nagy mennyiségben találtak glikoproteineket, az aktinnal analóg fehérjét, és a miozinhoz hasonló, de annál nagyobb molekulatömegű fehérjét, a spektrint. A membrán belső felületéhez a glikolízis enzimrendszerének fehérjéi (*glicerinaldehid-3-foszfát dehidrogenáz, aldoláz, fruktóz-foszfát kináz...*) kapcsolódnak jelentős mennyiségben, az egyes membránfehérjékkel sztöchiometrikus arányban.

3.4.9. A lipidek összefoglalása

A lipidek a szervezet csak zsíroltó szerekben oldódó anyagai, melyek zömükben két feladatot töltenek be a sejtben:

- energetikai szempontból igen hatékony raktározott üzemanyagok,
- sejtek és organelumok membránját felépítő anyagok.

Kis mennyiségben hormonok, vitaminok stb. formájában jelentős szabályozó funkcióik is vannak.

Az állati szervezetek energiakészletének egy részét a glicerinből és zsírsavakból felépülő triacil-glicerinek, az ún. neutrális zsírok alkotják, amelyek tulajdon-

ságai a zsírsavréssz hosszától és a benne lévő telítetlen kötések számától függenek. A membránok felépítésében az amfipatikus, poláros lipidek vesznek részt, amelyek a glicerinhez kötött két zsírsavláncot, a harmadik alkoholos hidroxilhoz kapcsolódó foszforsavrésszt és az ehhez kapcsolódó egyéb alkotórészt tartalmaznak. Az idegrendszerben másféle poláros lipidek (pl. szfingolipidek) is találhatóak.

A lipidek külön csoportját képezik a terpének és a belőlük származtatható sokféle vegyület. Ezek között található vitaminhatású, kofaktorként működő; és izoprénből vezethető le az élővilágban igen változatos szerepet játszó szteránvázis vegyületek nagy csoportja is.

A lipidek fehérjékkel alkotott komplexei a lipoproteinek; felépítésük függ a szervezet tápláltságától és a transzportfeladatoktól. A membránok lényegében lipidekből és fehérjékből épülnek fel, meghatározva a sejt és környezete közötti szelektív kapcsolatokat, valamint a sejt alakját és integritását. A membránok felépítése aszimmetrikus, külső és belső felületük szerkezeti felépítése és funkciója lényegesen különbözik. A rendezett, félfolyékony lipidréssz állandó mozgásban van, míg a lipid kettősrétegbe épült fehérjék mozgása korlátozottabb. A membránok külső felületét szacharid bevonat borítja, ami a sejt védelmét, a fehérjék rögzíthetőségét biztosítja, egyidejűleg a differenciált szövetekben a sejtek identitását is meghatározza.

3.5. Mononukleotidok, polinukleotidok

A mononukleotidok a biológiai információtároló és -átadó rendszert alkotó nukleinsavak építőelemei. Alapvető biológiai folyamatok nélkülözhetetlen résztvevői:

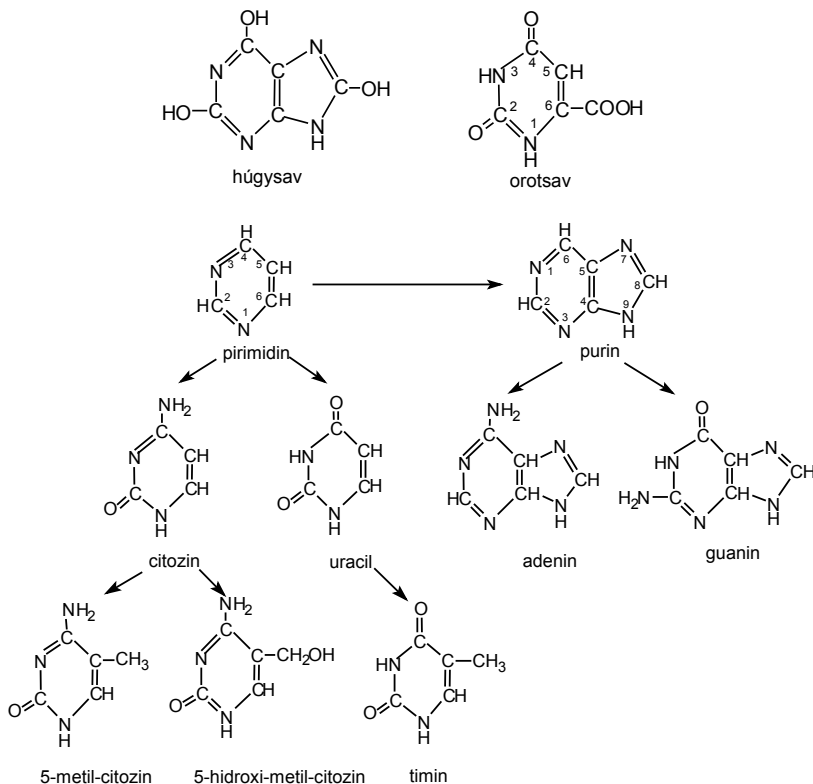
- az anyagcsere-folyamatokban az energiaátalakítás és -tárolás központi vegyületei,
- sok enzim kofaktorának alkotórészei,
- csoportátviteli reakciók (cukrok, acetát, aminok...) résztvevői.

Bár az élővilágban csupán ötfajta nukleotid fordul elő, biológiai feladataik mégis rendkívül változatosak, az életfolyamatokban nélkülözhetetlenek. Szinte biztos, hogy jelen voltak az élet kialakulásakor, mivel az élő és élettelen határán elhelyezkedő legprimitívebb szervezetek, a vírusok is nagyrészt nukleinsavakból állnak. A mononukleotidok N-tartalmú bázisból, öt szénatomos cukorból és foszfátból épülnek fel.

3.5.1. Pirimidin- és purinbázisok

A pirimidin- és purinbázisok aromás, heterociklusos vegyületek. A hattagú pirimidin 2, a belőle származtatható purin 4 nitrogénatomot tartalmaz. Pirimidinbázisok a **citozin (C)**, az **uracil (U)** és a **timin (T)**, purinbázisok az **adenin (A)** és a

guanin (G). Az öt bázison kívül a polinukleotidokban majdnem száz egyéb, ún. ritka bázis is található, ezek a polinukleotidlánc szintézise után poszt szintetikus alakulnak át. A pirimidin- és purin-anyagcserében számos olyan jól ismert származék, mint a xantin, hipoxantin, húgysav, orotsav is keletkeznek. A bázisok közül az uracil, a timin és a guanin N¹-atomjai gyenge bázisok, pK-értékük 9-10 között van. Az adenin N¹-atomja és 6-amino csoportja, a guanin N⁷- és a citozin N³-nitrogénje gyengén savas, a pK-értéke 3,0-4,5. A bázisok és származékaik kromatográfiai módszerekkel elválaszthatók és azonosíthatók, ultraibolya fénnel megvilágítva könnyen felismerhetők.



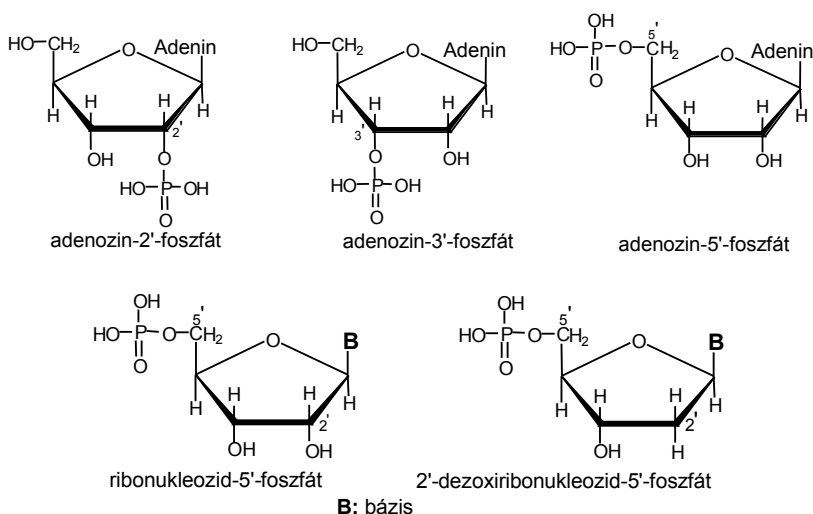
3.5.2. Nukleozidok

A pirimidinbázis N¹-, a purinbázis N⁹-atomjához 5 szénatomos cukor, a ribonukleotidokban D-ribóz, a dezoxiribonukleotidokban 2-dezoxi-D-ribóz glikozidos C¹-atomja kapcsolódik β -típusú N-glikozidokat létrehozva. A cukor mindig furanóz konfigurációjú. **A bázis és a cukor kapcsolódásából keletkezett vegyülete-**

ket nukleozidoknak hívjuk. Nevük a megfelelő bázisokról elnevezve **adenozin, guanozin, citidin, uridin és timidin**. Ha a cukorkomponens dezoxi-ribóz, akkor az elnevezés 2'-dezoxiadenozin, 2'-dezoxiguanozin stb., ahol a 2', 3', és 5'- a cukorrész megfelelő szénatomját jelöli. A cukorrész miatt a nukleozidok vízben jól oldódnak. Lúgos közegben viszonylag stabilak, savas közegben melegítve bázisra és pentózra hidrolizálnak.

3.5.3. Nukleotidok

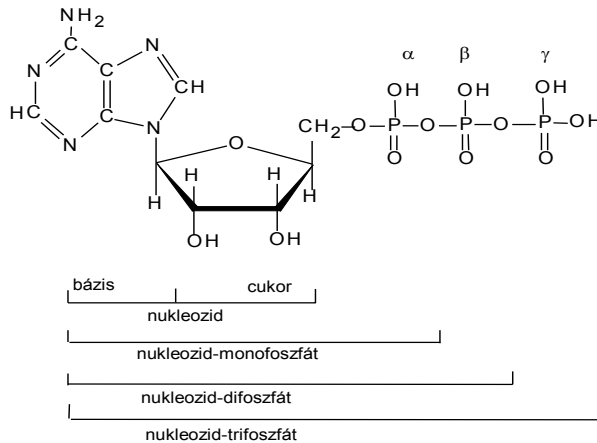
Ha a nukleozidokban a cukorrész egyik szabad hidroxilcsoportja foszfáttal észtert képez, nukleotidok jönnek létre. A sejtekben szabad állapotban nagy mennyiségben fordulnak elő, előállításuk a nukleinsavak részleges savas hidrolízisével vagy a nukleinsavak *nukleázokkal* végzett enzimatisz hidrolízisével történik. A cukorkomponenstől függően megkülönböztetünk ribonukleotidokat és dezoxiribonukleotidokat. A nukleozidokban a ribózzész hidroxilcsoportjainak többsége szabad állapotban van, így a foszfát a pentózhoz több helyen kapcsolódhat. A dezoxiribonukleotidokban csak két hidroxil, a 3' és az 5' szabad, ezért a 3' és az 5'-dezoxiribonukleotidok is megtalálhatók a természetben. A ribonukleotidokban a 3' és az 5'-hidroxilcsoporton kívül még a 2'-helyzetben is van szabad hidroxilcsoport, ezért a ribonukleotidokban mindhárom helyzetű foszfátészter megtalálható. Ezekon kívül az adenozinnak és a guanozinnak a ciklikus monofoszfátjai is ismertek, melyekben egy foszfátcsoport két hidroxillal kapcsolódik.



A **mononukleotidok** a foszforsav két disszociábilis protonjának köszönhetően **erős savak**, a két csoport pK-ja 1,0 és 6,3. A mononukleotidok di- és trifosz-

82 ■ 3. Az élő szervezetet felépítő anyagok

fát alakban is előfordulhatnak. A 2. és a 3. foszfátcsoport savanhidrid kötéssel kapcsolódik az előzőhöz. A foszfátcsoportokat a cukorrészből kiindulva α -, β -, γ -jellel jelöljük. A **nukleozid di- és trifoszfátok** (jelölésük NDP, ill. NTP) **erős savak**. Az NDP foszfátcsoportjainak pK-ja 0,9; 1,5 és 7,2; az NTP foszfátcsoportjai közül három pK-jának értéke 2-nél kisebb, a negyediké pedig 6,5. A második és harmadik foszfátot specifikus enzimek anélkül tudják lehasítani az NTP-okról, hogy egyéb kötések hasadnának. Ez a reakció **a legfontosabb a biológiai energiaforgalomban**.



A nukleotidok többféle funkciót töltenek be a sejtek anyagcseréjében. A NTP-ok, ezek közül is elsősorban **az ATP, a sejtek legfontosabb energiaraktározó vegyületei**; nagy energiájú foszfátot szállítanak az energiatermelő folyamatoktól az energiaigényes reakciókig. Foszfátcsoport lehasítása után az ATP-ből ADP vagy AMP keletkezik; az energiatermelő folyamatok útján viszont ismét foszforilálódhat ATP-vé. Az ATP-, ADP-, AMP rendszer az élővilág minden területén képes a kémiai energiát tárolni, illetőleg azt más vegyületeknek átadni. **A NTP-ok a DNS és RNS enzimatiszintézisének nagy energiájú prekursorai**. A polinukleotid szintézis során a NTP-ok pirofoszfátot veszítenek, és nukleozid monofoszfátokként épülnek be a láncba.

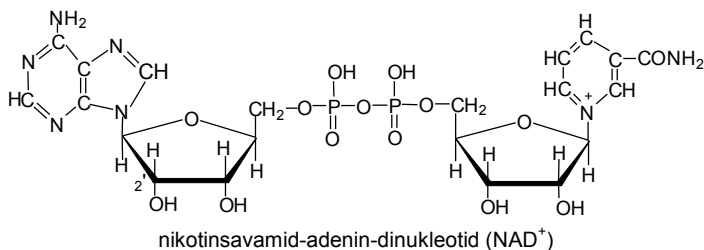
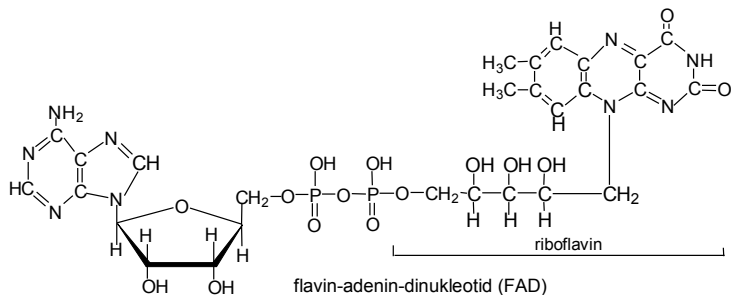
3.5.4. Nukleotid koenzimek

A nukleotidtartalmú vagy nukleotidokkal analóg felépítésű koenzimek sokféle, az anyag- és energiaforgalom szempontjából jelentős reakciókban átvivő (kofaktor) szerepet töltenek be. Az idetartozó vegyületek egy részének felépítése a nukleotidokéval analóg (bázis-cukor-foszfát). Ilyen pl. a nikotinsavamid-mononukleotid (NMN) vagy a riboflavin-foszfát (flavin-mononukleotid, FMN). A két ve-

gyület bázisként nikotinsavamidot, illetőleg 6,7-dimetil-izoalloxazint tartalmaz, melyekhez a ribóz, illetőleg ribitol N-glikozidos kötéssel kapcsolódik. A FMN dehidrogenázok kofaktora. A biokémiában rendkívül fontos reakciókban, mint pl. a trikarbonsav ciklusban, számos dehidrogenáz működik. Ezek két vitamínból, a riboflavinból vagy a nikotinsavamidból származó kofaktorokkal végzik tevékenységüket.

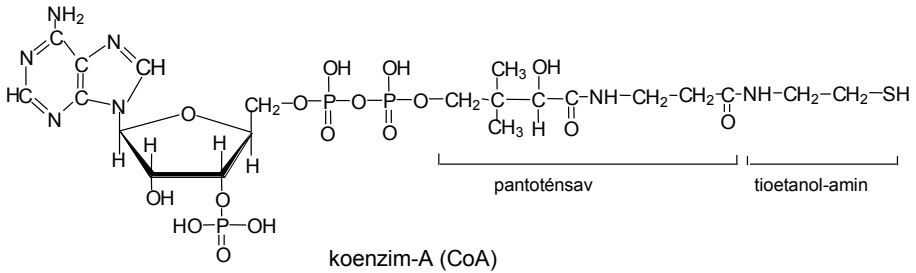
A riboflavin hiánya különböző betegségeket is okozhat. Belőle kétféle hidrogénszállító koenzim is keletkezhet. A **flavin-mononukleotid (FMN)** a vitamintól csak abban különbözik, hogy a ribitolrész csak egy foszfátcsoportot visel. Ha a riboflavin-foszfát adenilsavval pirofoszfát kötésen keresztül kapcsolódik, **flavin-adenin-dinukleotid (FAD)** keletkezik, ami a dehidrogenázok újabb kofaktora. A hidrogén megkötését az izoalloxazin-gyűrűben lévő, a szénhez kettős kötéssel kapcsolódó két nitrogén végzi.

A nikotinsavamidból 2 hidrogénátvivő kofaktor származtatható. Mindkettő szerkezete dinukleotidszerű, amiben az egyik rész bázisát a nikotinsavamid adja. A **nikotinsavamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺)** kofaktor funkcióját a tápanyaglebontással kapcsolatos energiatranszferáló folyamatokban fejeti ki. A szubsztrát hidrogénjeit a nikotinsavamid heterociklusos gyűrűje köti meg, melynek következtében kötése átrendeződnek. Foszforilált származéka, a NADP⁺ viszont különféle anyagok biotranszformációjában vesz részt; a különféle molekulákat biológiailag funkcióképesé, aktívvá alakítja. Nikotinsavamid hiányában a pellagra nevű hiánybetegség alakul ki, melynek súlyosságát fokozza a triptofánban szegény fehérjék fogyasztása.



84 ■ 3. Az élő szervezetet felépítő anyagok

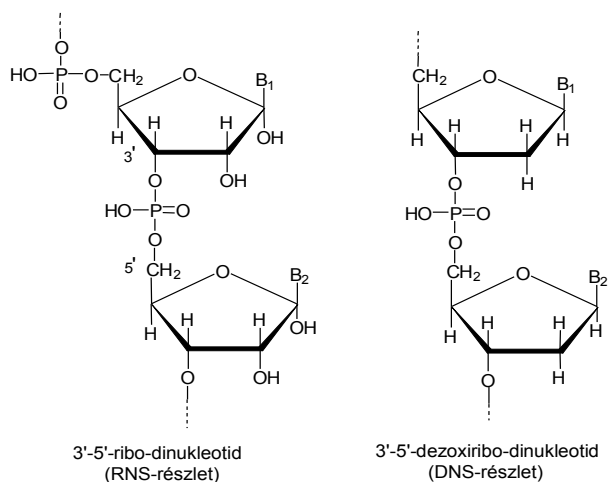
Az acilcsoportok átvitelében vesz részt a **koenzim-A (CoA)**, ami **az adenil-savnak pantoténsavhoz és β -amino-tioetanolhoz történő kapcsolódása révén jön létre**. A dinukleotid típusú koenzimek egymással anhidrid kötés (5',5'-pirofoszfát) útján kapcsolódnak. A pantoténsav a B₂-vitamin komplex tagja, emlősökben hiánybetegségről nem tudunk.



3.5.5. Polinukleotidok

A polinukleotidok nukleozid-monofoszfátokból felépülő, lineáris polimerek. A szomszédos nukleotidegységek egymással 3',5'-foszfát-diészter kötéssel kapcsolódnak. Néhány nukleotidegység kapcsolódásából oligonukleotid, több ezerből polinukleotid alakul ki. Az oligo- és polinukleotidok vázát az egymást követő foszfát-cukor-foszfát-cukor szekvencia alkotja. A bázisok ehhez a vázhoz oldalláncként kapcsolódnak. A bázisokban lévő cukorrésztől függően két nagyobb csoportjuk van: a **dezoxiribonukleinsavak (DNS)** felépítésében a dezoxiribóz, a **ribonukleinsavak (RNS)** felépítésében a ribóz vesz részt.

A DNS és RNS hasonló felépítésük miatt fizikai és kémiai tulajdonságaikban nagyon hasonlítanak. Savas közegben kevésbé oldódnak, a sejtekből neutrális sóoldattal vagy fenollal könnyen kivonhatók. A hasonló kémiai és fizikai tulajdonságok a váz elvileg azonos felépítéséből adódnak. Minden nukleotidegység 3'-szénatomján lévő foszfátcsoport a következő cukorrész 5'-szénatomjához kapcsolódik foszfodiészter híddal. Mindkét polinukleotidban 3 azonos bázis, az adenin, a guanin és a citozin fordul elő, és csak a 4. tér el, mert ez az RNS-ben uracil, a DNS-ben pedig timin. A polinukleotid szekvenciát a bázisok kezdőbetűjével (A, G, C, T, U) és a foszfátrész (P) helyzetének jelölésével szokás megadni.



3.5.6. A nukleotidok és a nukleotid koenzimek összefoglalása

A nukleotidok kétfajta bázisból, purin- (adenin vagy guanin), illetőleg pirimidinbázisból (citozin, uracil, timin), kétféle pentózból (ribóz vagy deoxiribóz) és foszfátból épülnek fel. A nukleozid foszfátoknak önálló feladata a biológiai energia kémiai alakban való tárolása (pl. ATP). Egyéb vegyületekkel kapcsolódva olyan származékokat alakítanak ki (pl. UDP-glükóz), amelyek alkalmazsak arra, hogy a bioszintézisben vagy más átalakulásokban hatékonyan részt vegyenek. Különböző vegyületekkel enzimek működéséhez nélkülözhetetlen kofaktorokat (NAD⁺, FAD, CoA stb.) hoznak létre.

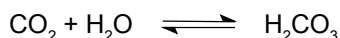
A nukleotidok polimerizációja útján keletkeznek a polinukleotidok, a DNS és RNS, a biológiai információátvitel és -átadás integráns elemei.

4. fejezet

A biológiai folyamatok és a biokatalízis

4.1. A reakciósebesség és a biokatalizátorok

A sejtekben zajló kémiai átalakulásokra jellemző, hogy nagy részük rendkívül gyors, és a folyamatok kiegyenlített közegben állandó nyomás, hőmérséklet és pH mellett mennek végbe. A hőmérséklet növelése, a pH és az egyéb tényezők változása fokozza a reakció sebességét, a sebesség azonban az élő szervezetben biokatalizátorokkal, enzimekkel növelhető. Az élő szervezetben szinte minden folyamatban enzimek vesznek részt. Még az olyan spontán lezajló folyamat is, mint a



reakciója, a *szénsav anhidratáz* enzim segítségével megy végbe, mert enélkül a CO_2 eltávolítása a vérből nem lenne elég gyors. A *szénsav anhidratáz* által katalizált reakció a legnagyobb sebességű folyamatok egyike, a vérben a katalizált folyamat 10^7 - 10^9 -szer gyorsabb, mint a nem katalizált folyamaté.

Az enzimek specifikus katalizátorok, csak adott anyag vagy meghatározott anyagcsoport átalakulását segítik, melynek következtében rendkívül sok enzim van az élő szervezetben. Az enzimek nagy részének működése szabályozott. Az enzimfehérjék szerkezete lehetővé teszi, hogy a katalizátor működése leálljon vagy meginduljon. Ez a szabályozás az enzim szerkezetének (konformációjának) változásától függ, és nem mond ellent a termodinamika törvényeinek.

A biokatalízis nélkülözhetetlen a sejt számára, de nélkülözhetetlen az energiaátalakításban is. Az enzimek a fotoszintézis során a fényenergiát magas hatásfokkal alakítják át kémiai kötési energiává. Az oxidációs folyamatokban a különböző tápanyagok energiájának nagy részét ATP-be építik be, a sejt így olyan energiátároló vegyülethez jut, amelyből minden energiagigényét kielégítheti. Ezen túl az enzimek még az optimális energiagazdálkodást is lehetővé teszik, mivel az energiátárolással és -felszabadítással kapcsolatos komplex folyamatok a nagymértékben szervezett enzimrendszerek közreműködésével zajlanak le.

4.1.1. A reakciók kinetikája és a katalízis

A különböző reakciók sebességét és mechanizmusát a reakciókinetika írja le. Az enzimek által katalizált reakciók nagyobb része összetett, több elemi lépésből

88 ■ 4. A biológiai folyamatok és a biokatalízis

áll. A kémiai átalakulásokat a reakciósebességgel jellemezhetjük, ami a kiindulási anyagok vagy a termékek időegység alatt bekövetkező koncentrációváltozását jelenti.

A legegyszerűbb esetben A molekula monomolekuláris reakcióban alakul át termékké, P-vé (product). A reakció sebessége csak A koncentrációjától függ (elsőrendű reakció). Az enzimek katalizátorok, ezért az $A \rightleftharpoons P$ kémiai átalakulás egyensúlyát nem befolyásolják, a koncentrációviszonyoknak megfelelő sebességgel katalizálják az oda (o) vagy vissza (v) irányban történő átalakulást. Ha az egyik irányban a reakció sebességi állandója $k_o = 10^{-3} \cdot s^{-1}$, a másik $k_v = 10^{-5} \cdot s^{-1}$, az egyensúly kialakulásakor K egyensúlyi állandó a következőképpen számolható:

$$A \begin{array}{c} \xrightarrow{10^{-3} \cdot s^{-1}} \\ \xleftarrow{10^{-5} \cdot s^{-1}} \end{array} P$$

$$K = \frac{[P]}{[A]} = \frac{k_o}{k_v} = \frac{10^{-3}}{10^{-5}} = 100$$

Egyensúly esetén P koncentrációja (a szögletes zárójel a mol/dm³-ben kifejezett koncentrációt jelenti) százszor nagyobb, mint A-é, ami független attól, hogy az átalakulás enzim jelenlétében vagy anélkül történik. Az **enzimek** tehát „csak” **az egyensúly elérésének sebességét növelik**.

Elvileg minden reakció megfordítható, egyensúlyra vezet. Ilyen egyensúlyra vezető reakció pl. az



folyamat. A P termék keletkezésének nettó sebessége a keletkezés és visszaalakulás sebességének különbségével egyenlő:

$$v = k_1 \cdot [A] \cdot [B] - k_2 \cdot [P].$$

Ha a reakció sebessége két anyag koncentrációjának szorzatával vagy egy anyag koncentrációjának négyzetével arányos, akkor **másodrendű reakcióról** van szó. Az



reakció sebessége:

$$v = k [A] [B],$$

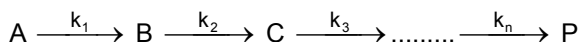
ahol k a sebességi állandó (dm³ · mol⁻¹ · s⁻¹).

Bimolekuláris reakciókban, ha az egyik kiindulási anyag koncentrációja sokkal nagyobb, mint a másiké, pl. $B \gg A$, a folyamat a nagyobb koncentrációjú anyag mennyiségétől függetlenné válik, a **reakció elsőrendűnek tekinthető**.

Sebessége:

$$v = k \cdot [A]$$

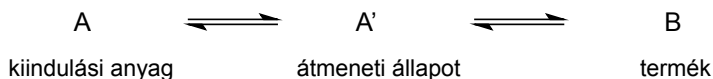
Ha a reakcióban részt vevő **valamennyi anyag koncentrációja igen nagy**, a reakció egyikétől sem függ, a sebességet leíró egyenlet nem tartalmazza az anyagok koncentrációit, a folyamat **nulladrendű** lesz. A reakciók rendűségét tehát kizárólag az határozza meg, hogy a sebességet leíró egyenletben **az anyagok koncentrációi hányadik hatványon szerepelnek**. Ha az elemi lépés egy összetett reakció része, az összetett reakció sebessége az elemi reakció sebességének kombinációjaként jelentkezik. Az összetett reakcióknak az anyagcserében gyakori esete az, ha az elemi lépések egymást követik:



Konszekutív reakciósorban az egyes lépések sebességi állandóinak megállapítása megoldható. A P végtermék keletkezésének sebességét a reakciósor leglassúbb folyamata határozza meg, melyet **sebességmeghatározó** lépésnek hívunk. Az egyidejűleg egymással **párhuzamosan** azonos vagy ellentétes irányban lezajló átalakulásokat **koncentrált** folyamatoknak hívjuk. Eredőjük szabja meg a sejt anyagcsere-állapotát.

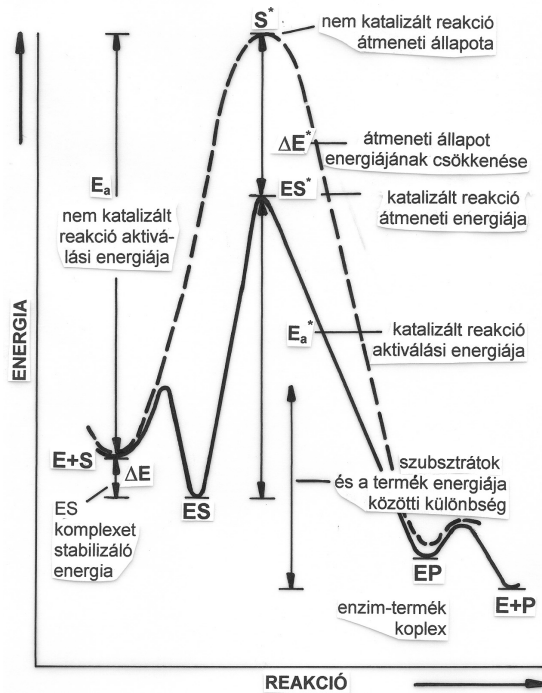
4.1.2. Aktivált állapot

A kémiai reakciók létrejöttének feltétele az egyensúlyi értéktől eltérő koncentrációviszonyok. **Egyensúly esetén a rendszerben nincs nettó változás**; kémiai reakció folyik ugyan, de mindkét irányban azonos sebességgel. A reakció feltétele továbbá olyan molekulák jelenléte, melyek energiatartalma bizonyos szintet meghalad, vagyis aktivált állapotban vannak. Ezeket hívjuk „forró” molekuláknak. Az $A \rightarrow B$ átalakulás esetén az aktivált állapot úgy alakul ki, hogy az A anyag nagyobb energiatartalmú A' átmeneti állapoton keresztül alakul át B terméké.



Egy bizonyos hőmérsékleten csupán a molekulák kis része van „forró”, reakcióképes állapotban. A reakció sebességét a hőmérséklet, valamint az átmeneti állapot és a kiindulási állapot közötti **szabadentalpia-különbség** (ΔG°) szabja meg, amit **aktiválási szabadentalpiának** nevezünk, melynek dimenziója $J \cdot \text{mol}^{-1}$.

$$\Delta G^\circ = G^\circ_{\text{átmeneti állapot}} - G^\circ_{\text{kiindulási állapot}}$$

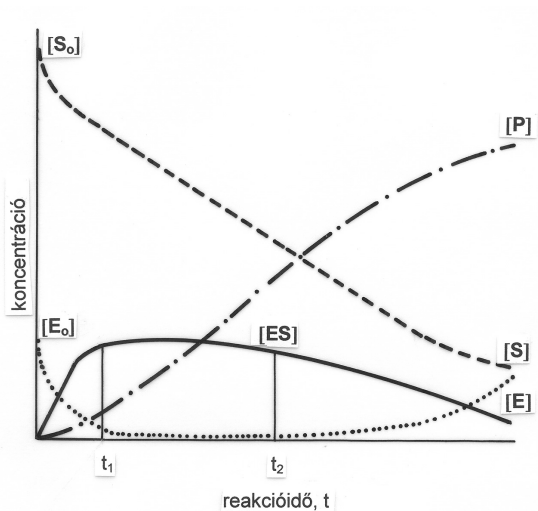


A katalizátor hatása a molekulák energiataralmának megoszlására

Az A molekulának B-vé való átalakulásához le kell küzdeni egy energiaakadályt. **Enzimek jelenlétében** csökken az átmeneti állapot szabadentalpia-szintje, így **több molekula válik „forró”-vá**, a reakció sebessége tehát megnő. Az enzimek a szubsztráttal kapcsolódva olyan **átmeneti terméket** alakítanak ki, aminek **aktiválási energiaigénye kisebb**, mint az enzim nélkül lejátszódó reakciókban. **Az enzimhez való kapcsolódás a szubsztrát szerkezetét megváltoztatja**, alkalmassá teszi azt az átalakulásra. Ez az aktiválási szabadentalpia-csökkenés részben magyarázza az enzimek rendkívüli sebességnövelő hatását, de nem ad kielégítő magyarázatot arra, hogy az enzimek hogyan tudják olykor akár sok nagyságrenddel növelni a reakció sebességét.

4.1.3. Enzimek – biokatalizátorok

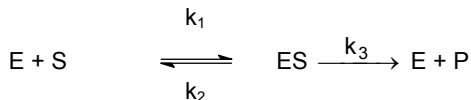
Az enzimek által katalizált reakciók sebessége nem írható le az előzőekben ismertetett módon. Az enzimreakciók nem tekinthetők sem elsőrendű, sem másodrendű reakciónak, mert **nem lehet az enzim aktív részvételétől eltekinteni**.



Az enzimreakciók résztvevőinek koncentrációváltozása.

A t_1 - t_2 időintervallumban az ES komplex koncentrációja gyakorlatilag állandó, a szubsztrát-, illetve termék koncentráció változása az idő függvényében lineáris.

A 20. század elején **Michaelis** és **Menten** feltételezték, hogy az enzimreakciók első lépésében az E enzim először az S szubsztráttal reagál, és ebből ES enzimszubsztrát komplex, átmeneti állapot keletkezik. Ezt követően a komplexben megtörténik az átalakulás, és az ES-ből EP enzim-termék komplex, illetve E+P enzim és termék keletkezik. Az E enzim a reakció végén eredeti formájában felszabadulva alkalmassá válik arra, hogy újabb S szubsztráttal reagáljon.



Az enzim által katalizált reakcióban a különféle résztvevők mennyiségének időbeli változását vizsgálva megállapítható, hogy az első pillanatban az S koncentrációja gyorsan csökken, a P koncentrációja pedig csak igen lassan nő. Ez az idő szükséges az ES komplex kialakulásához. A t_1 - t_2 időintervallumban az ES koncentrációja közelítőleg állandó, a rendszer látszólagos egyensúlyban van. Az egyensúly feltétele az, hogy a rendszerben állandóan és az idővel lineárisan csökkenjen az S, és növekedjen a P koncentrációja. A t_1 - t_2 időpont között jellemző az S és P mennyiségének állandó változása; az ES rendszer ún. stacionárius egyensúlyban van a rendszer többi komponensével. Ez az ún. steady state állapot, az élő szervezet létezésének alapfeltétele.

Az élő viszonylagos állandósága csak abban az esetben zavartalan, ha állandó anyagfelvétel és -leadás biztosítja a környezettel való kapcsolatot.

4.1.3.1. Az enzimreakciók sebessége

In vitro vizsgálatokban a steady state sebességet határozzuk meg, tehát abban az időintervallumban dolgozunk, ahol a termék koncentráció növekedése is és a szubsztrát koncentráció csökkenése is lineáris. Ilyen körülmények között az $E + S \rightleftharpoons ES$ egyensúly gyorsan beáll, ezt követően egy ideig **annyi ES komplex keletkezik, mint amennyi elbomlik**. A komplex keletkezése a szabad enzim (E) és a szubsztrát koncentrációjával, elbomlása viszont az ES komplex koncentrációjával arányos. Rendszerint olyan viszonyokat választunk, ahol a szubsztrát kezdeti koncentrációjához (S_0) képest az elbomlás mértéke elhanyagolható, ($S_0 \gg S$). Az enzim és a szubsztrát közötti reakcióegyenletnek megfelelően az ES keletkezése és elbomlása az alábbi egyenlettel írható le:

$$k_1([E]_0 - [ES])[S] = k_2[ES] + k_3[ES].$$

Az egyenletet átrendezve:

$$\frac{([E]_0 - [ES])[S]}{[ES]} = \frac{k_2 + k_3}{k_1} = K_M,$$

ahol E_0 az enzim kezdeti koncentrációja, K_M pedig a **Michaelis–Menten-állandó**. A K_M állandó jelentését illetően figyelembe kell venni, hogy az ES komplex keletkezése nem egyszerű disszociációs egyensúly útján történik. A K_M az ES komplex stabilitására jellemző állandó, melynek mértékegysége $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Minél kisebb ez az érték, annál stabilabb a komplex. Az enzim működését befolyásoló hatások (hőmérséklet, pH) a K_M értékére is hatással vannak. Az előző egyenletből számítható az [ES] komplex koncentrációja. Minthogy ez az érték a sebességmeghatározó, számítható a steady state sebessége is.

Az enzimműködésre jellemző paraméterek megállapításakor **állandó enzimkoncentráció mellett változtatjuk a szubsztrát koncentrációt**, és mérjük a reakció steady state sebességét. A szubsztrát koncentráció függvényében grafikusán ábrázolva a sebességet, olyan görbét kapunk, ahol kis szubsztrát koncentráció esetén a koncentráció növelésével a sebesség gyorsan növekszik, majd a növekedés mértéke csökken, és nagy szubsztrát koncentráció esetén az enzim telítődik, a sebesség a V_{\max} maximális értéket közelíti. A telítés esetén az enzim teljes mennyisége ES komplexszé alakul; ilyen körülmények között **a maximális sebesség csak az enzim mennyiségétől függ**:

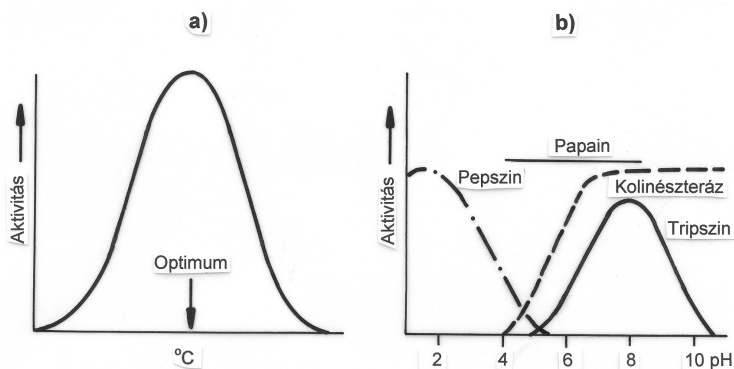
$$V_{\max} = k_3 \cdot [ES]_{\max} = k_3 \cdot [E]_0.$$

Behelyettesítve az előző egyenletbe, a telítési görbét leíró **Michaelis–Menten-egyenletet** kapjuk:

$$v = V_{\max} \frac{[S]}{K_M + [S]}$$

4.1.3.2. Az enzimműködés feltételei

Az enzimreakciók sebességét több mértékegységgel szokás jellemezni; ezek közül legismertebb a katal, ahol egy kat = $1 \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}$; 10^{-6} kat = mikrokatal, 10^{-9} kat = nanokatal, 10^{-12} kat = pikokatal. Használatos még a molekuláris aktivitás; MA = $\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mol fehérje}^{-1}$, ami **egy molekula enzim által időegység alatt átalakított szubsztrátmolekulák számát** jelenti. Néhány enzim maximális molekuláris aktivitása a következő: *szénsav anhidráz*: 600 ezer, *acetyl-kolin észteráz*: 25 ezer, *laktát dehidrogenáz*: 1000, *kimotripszin*: 100, *triptofán szintetáz*: 2, *lizozim*: 0,5. Az enzimek katalitikus aktivitása, a V_{\max} és a K_M , a pH, a hőmérséklet, az ionerősség és az ionok fajtája függvénye, de ezek mellett speciális közeghatások is hathatnak.



Az enzimreakciók sebességének hőmérséklet- (a) és pH- (b) függése

Ha az enzimreakciók sebességét a hőmérséklet függvényében ábrázoljuk, rendszerint maximumgörbét kapunk, amelynek fel- és leszálló ága két különböző jelenséget tükröz. A hőmérséklet növelésének hatására a reakciósebesség a maximális sebesség eléréséig nő; ez a **hőmérsékleti optimum**. A hőmérséklet növelése e ponton túl fokozza az enzim molekula szerkezetén belül a polipeptidlánc és az oldalláncok mozgékonyágát, ezért a szerkezetet fenntartó erőket legyőzve a molekula rendezett szerkezete részben vagy teljesen felbomlik.

A hőmérséklet okozta változás lehet reverzibilis vagy irreverzibilis. A magas hőmérséklet az enzim irreverzibilis kicsapódását, denaturációját okozhatja. Az *in vitro* meghatározott hőmérsékleti optimumok eltérhetnek az *in vivo* hőmérséklettől; rendszerint nagyobbak, mint az élőlény hőmérséklete. A termofil szervezetek enzimjeinek hőmérsékleti maximuma a 60-80 °C-ot is elérheti, ahol a közönséges hőmérsékletű élőlények homológ enzimjei már inaktiválódnak.

A reakciósebesség pH-függése a legtöbb esetben szintén maximumgörbét követ; az enzimek többségének működése egy adott pH-n optimális.

4.1.3.3. Enzimreakciók gátlása

4.1.3.3.1. Enzimek irreverzibilis gátlása

Az enzimek működése különféle anyagokkal, különböző módon gátolható. Az enzimgátlásnak fiziológiás körülmények között szerepe lehet az enzimek működésének szabályozásában. Az enzimgátlás segítségünkre lehet az enzimműködés molekuláris mechanizmusának megismerésében, mely eredmények a gyakorlati munka számos területén felhasználhatók, pl. a gyógyításban vagy a rovar- és gombakártevők elleni védekezésben.

Irreverzibilis gátlást olyan anyagok váltanak ki, melyek **az enzim oldalláncával vagy oldalláncaival kovalens kötést hoznak létre**, melynek során:

- a reagens egy vagy több azonos kémiai felépítésű oldallánccal kapcsolódva megváltoztatja az enzim konformációját, melynek során az inaktiválódik;
- a reagens katalitikus működésében részt vevő speciális oldallánccal reagál, úgy változtatva meg annak kémiai szerkezetét, hogy az enzim inaktívává válik.

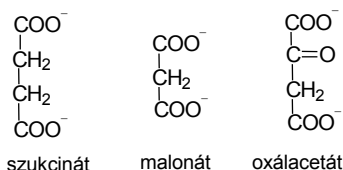
4.1.3.3.2. Enzimek reverzibilis gátlása

Az enzimek specifikus, reverzibilis gátlása *in vivo* és *in vitro* is sokféle lehet. Az I inhibitor reverzibilisen kötődik az enzimhez vagy az enzim működéséhez szükséges kofaktorhoz, pl. a fehérjéhez kötött fémionhoz. Az enzim és az inhibitor kapcsolódásakor EI komplex alakul ki, melynek stabilitása a K_i inhibitor állandóval jellemezhető:

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

Az enzim-inhibitor kapcsolat minősége szerint **a reverzibilis gátlás sokféle lehet**. A **kompetitív gátlás** akkor valósul meg, ha az enzimhez disszociábilisan kötődő I inhibitor gátló hatását a szubsztrát koncentrációjának növelésével csökkenteni lehet, azaz **az inhibitor és a szubsztrát verseng egymással** az enzimhez

való kötődésben. E versengéstől függ, hogy milyen arányban keletkezik ES vagy EI komplex. A kompetitív inhibitorok a szubsztráthoz hasonló szerkezetű vegyületek vagy annak analógjai. A *szukcinát dehidrogenázt* pl. a malonát in vitro kompetitíve gátolja. A szubsztrát is és az inhibitor is hasonló felépítésű vegyület, mindkettő ugyanabba a homológ sorba tartozó dikarbonsav. A *szukcinát dehidrogenáz* in vivo kompetitív inhibitora az oxálacetát.



A **kompetitív inhibitor** hatását úgy képzelhetjük el, hogy az **az enzimhez kapcsolódva akadályozza a szubsztrátmolekulák kötődését**, ezért csökken az enzim aktivitása a szubsztráthoz, csökken a v reakciósebesség is, de a V_{\max} nem változik. Kompetitív gátlás esetén K_M értékének változása függ a K_I inhibitor állandótól és az inhibitor koncentrációjától. A reakciósebesség csökkenése a szubsztrát és az inhibitor relatív koncentrációjától függ. Ha állandó inhibitor-koncentráció mellett **a szubsztrát mennyiségét megnöveljük, a gátlás teljesen felfüggeszthető**, az inhibitor teljesen kiszorulhat az enzimről.

Speciális esete az enzimgátlásnak, ha az enzim működését a reakció valamelyik résztvevőjének nagy koncentrációja gátolja. A szívizom *laktát dehidrogenáza* a piruvát koncentrációjának növelésével eléri a V_{\max} maximális sebességet, a szubsztrátkoncentráció további növelésére a reakciósebesség csökken, jelezve, hogy **a szubsztrát nagy feleslege a folyamatot gátolja**. A *difoszfo-glicerát mutáz* a vörösvértestekben működik, és az 1,3-difoszfo-glicerátot alakítja át 2,3-difoszfo-gliceráttá. A keletkező 2,3-difoszfo-glicerát kompetitíve gátolja az 1,3-foszfo-szarmazék kötődését, ezért ún. **termékgátlás** jön létre.

A kompetitív gátláson alapszik az etilén-glikol és a metanolmérgezés ellen alkalmazott terápia. A gépkocsikban fagyállóként alkalmazott etilén-glikol önmagában nem mérgező, de átalakulási terméke, az oxalát, rendkívül erős mérgező. Nagy mennyiségű etanol adva a reakcióhoz vagy nagy mennyiségű alkoholt itatva a mérgezett személlyel, mivel az **etanol a glikolaldehid keletkezésének kompetitív inhibitora**, a csaknem alkoholmérgezést okozó dózis megakadályozza az aldehid keletkezését, oxálsavvá alakulását, így az etilén-glikol kiürül a szervezetből. A **metanolmérgezés esetén**, mivel az elv teljesen azonos, **hasonló módon lehet eljárni**.

A **reverzibilis, nem kompetitív inhibitorok** a szubsztrát kötődését nem közvetlenül akadályozzák, hanem valamilyen más mechanizmus szerint gátolják az enzim katalitikus működését. A **szubsztrátkoncentráció növelésével hatásuk nem függeszthető fel**, az inhibitor jelenlétében mért K_M érték változatlan, vagyis a K_I inhibitor-állandótól és a koncentrációtól függően csökken a reakció V_{\max} maximális

sebessége. A reverzibilis, nem kompetitív gátlás esetén a gátlóanyag eltávolítása után az eredeti aktivitás helyreáll.

4.2. A szerkezet és a működés kapcsolata a biokatalízisben

A sejtekben folyó átalakulási folyamatok kiindulási és végtermékei rendkívül sokfélék, ezért szükséges, hogy a katalizáló enzimek is igen sokfajta feladatnak feleljenek meg, melynek következtében **az enzimek igen változatos felépítésű fehérjék**. A Nemzetközi Enzimbizottság az enzimeket a katalizált reakciók főbb típusai szerint hat csoportba sorolta, melyeket az eredetileg kapott triviális névvel szokás még ma is említeni annak ellenére, hogy a racionális név egyre inkább teret nyer.

Az enzimek közül **néhány egyszerű fehérje** (*ribonukleáz A, lizozim, proteolitikus enzimek* egy része), **sok esetben** azonban **az enzim működéséhez kofaktor szükséges**. A kofaktor az enzim szerkezetéhez szorosan kapcsolódó ion, amely közvetlenül részt vehet a katalitikus folyamatban (Zn^{2+} a *karboxipeptidáznál* vagy az *alkalikus foszfatáznál*); más esetben csupán a működőképes enzim szerkezetének kialakításához szükséges (Ca^{2+} a *proteinázoknál*, Cl^- az *amiláznál*). Az enzimek jelentékeny részének működéséhez **koenzimek (szerves kofaktorok) szükségesek**, melyek szorosan vagy lazán kapcsolódhatnak a fehérjéhez. Közvetlenül részt vesznek a katalitikus folyamatban és megszabják annak jellegét. Bizonyos esetekben **a koenzim szorosan, kovalens kötéssel kapcsolódik a fehérjéhez**; a koenzimet ekkor **prosztetikus csoportnak** hívjuk. A koenzimet tartalmazó fehérjerész az **apoenzim**, amit a koenzimmel együtt **holoenzimeknek** hívunk.

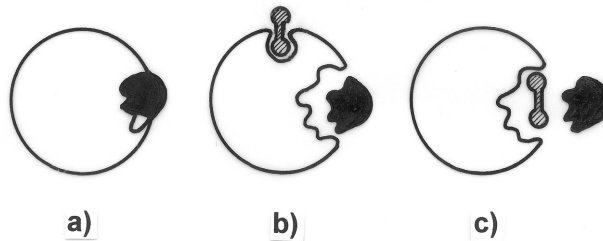
Az alábbi felsorolás olyan koenzimeket tartalmaz, amelyek valamelyik származéka a vitaminok közé tartozik. A nikotinsavamid-adenin-dinukleotid (NAD^+) és a nikotinsavamid-adenin-dinukleotid-foszfát ($NADP^+$) vitamin alakja a **nikotinsavamid**, a flavin-mononukleotid (FMN) vitamin alakja a **riboflavin**. Ezek az enzimek a hidrogénatom-átvitelben vesznek részt. Az aldehidcsoport-átvitelben részt vevő tiamin-pirofoszfát vitaminalakja a **tiamin**, az acilcsoport-átvitelben közreműködő koenzim-A vitaminalakja a **pantoténsav**, az alkilcsoport-átvitelben részt vevő kobalamin-koenzimek vitaminalakja a **kobalamin**, a C_1 -csoportok ($-CH_2OH$, $-CH_3$, $>CH_2$, $-CH=NH$) átvitelében részt vevő tetrahidrofolát-koenzim vitaminalakja a **folsav**, a hidroxilcsoport-átvitelben részt vevő aszkorbinsav vitaminalakja a **C-vitamin**, a CO_2 -csoport átvitelében részt vevő biotin, fillokinon és menakinon koenzimek vitaminalakja a **K_1 - és K_2 -vitamin**.

4.2.1. Aktív centrum szerepe a biokatalízisben

A katalitikus működésben az enzimmolekula egészének aránylag kis része, a polipeptidláncot felépítő aminosavrészek csekély százaléka vesz részt. Az enzimmolekula szerkezetében van egy, esetleg néhány, a katalitikus funkció szempontjából ki-

emelt fontosságú rész. Azt a részt, ahol a **katalitikus átalakulás lépései lejátszódnak, aktív centrumnak** hívjuk. Ha van, ide kapcsolódik a működéshez szükséges koenzim is. Az aktív centrum részei a **kötőhely**, ami **magához kapcsolja a szubsztrátokat és a kofaktor(ok)-at**, amelyek a kémiai átalakításban vesznek részt, a katalitikus hely pedig **lehetővé teszi az enzimhez kapcsolt anyagok átalakulását**. A katalitikus hely szabja meg, hogy milyen típusú reakciót katalizál az enzim, míg a kötőhely határozza meg, hogy az enzim milyen kémiai felépítésű szubsztráttal reagál. Néhány általános érvényű megállapítás az aktív centrummal kapcsolatban:

- Az **aktív centrum az enzim-molekulának csak kis részét foglalja el**, a száz, olykor több ezer aminosav-rész többsége nem létesít kapcsolatot a szubsztráttal.
- Az aktív helynek sajátos, az adott határokon belül korlátozott, **háromdimenziós szerkezete van**, mely nem statikus, merev képződmény, mivel az aktív centrumot alkotó oldalláncok is a natív molekulaszerkezet határain belül állandó mozgásban vannak. Az aktív centrum kialakulása során a peptidlánc lineáris szekvenciájában **egymástól távol helyezkedő oldalláncok** a lánc gombolyodása folytán **egymáshoz közel kerülve különféle kölcsönhatásokat alakítanak ki**. A kapcsolatok megváltoztathatják az egyes oldalláncok kémiai tulajdonságait, amelynek során ezek olyan tulajdonságokra tesznek szert, amelyek előnyösek a katalitikus reakció számára. A proteinázok aktív centrumában lévő szeril-oldallánc a kölcsönhatások következtében reakcióképesé, nukleofillé válik, holott a többi **szeril-oldallánc** kevésbé reaktív. A *lizozim* aktív centrumában lévő Glu-52 karboxilcsoportjának pK-ja a környezet hatására közel neutrálissá válik, szemben az egyéb karboxilcsoportok savas pK-jával.
- A szubsztrátok megkötésének specificitása a kötőhelyet felépítő aminosavak térbeli elhelyezkedésének következménye. **Emil Fischer** 1890-ben közli a **kulcs-zár illeszkedés hipotézisét**, amely szerint az enzim-molekula felületén van egy olyan szakasz, amibe a szubsztrát molekula úgy illik bele, mint kulcs a zárba. Elképzelése rendkívül közel áll a valósághoz annak ellenére, hogy az enzim-molekulát mozdulatlan képződménynek tartja. **Koshland** az enzim aktív helyének szerkezetével komplementer szubsztrát kapcsolódását úgy képzei el, hogy **az aktív centrum szerkezetének módosulásával stabilis enzim-szubsztrát komplex jön létre**. A szubsztrát kapcsolódása tehát indukálja az enzim megfelelő illeszkedését, melyet **induced-fit kölcsönhatásnak** hívunk. **Straub** és **Szabolcsi** szerint a fehérjemolekulák a termodinamikai viszonyok által megszabott határok között állandó mozgásban vannak, adott konformációs határok között fluktuálnak. A szubsztrát megkötésére a sokféle lehetséges konformációjú molekula közül csak egy bizonyos molekula képes; ha egy ilyen enzim-molekula a szubsztráttal találkozik, megtörténik a kapcsolódás. Az enzim-szubsztrát komplex létrejöttének alapja tehát a **fluktuáció** során kialakuló



Enzimek gátlása.

a) A kompetitív inhibitor foglalja el a szubsztrát kapcsoló helyét, b) és c) A nem kompetitív inhibitor kapcsolódhat az enzim aktív centrumához vagy az enzim más területéhez.

ló, a szubsztráttal kapcsolódásra képes konformáció állandó keletkezése, azaz a **fluktuációs illeszkedés**. A kötés hatására a szabad enzim eredeti R (relaxed=laza) konformációja T-vé (tense=feszült) válik.

- Az esetek egy részében a szubsztrátkapcsolódás az enzimhez nem nagy energiájú kötésekkel történik, ennek ellenére az enzim szerkezete „feszítetté” válhat, ami hozzájárul az átalakítás aktiválási energiájának csökkentéséhez. A különféle ES komplexek 10^{-2} - 10^{-8} M közötti disszociációs állandójából következik, hogy a kölcsönhatás energiája -12 és -50 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ közötti érték, ami a kovalens kötések energiájához képest (-200 - -450 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) csekély. Néha azonban az enzim vagy koenzim és a szubsztrát között átmenetileg kovalens kapcsolat alakul ki, ami lehetővé teszi az ES komplex izolálását, létének kísérletes bizonyítását.
- Az **aktív centrum** nem a fehérjemolekula felszínén, hanem **a felszín alatt kialakított mélyedésben**, árokban vagy zsebben **helyezkedik el**. A szubsztrátmolekulák tehát a vizes közegtől részlegesen elzárt környezetben kapcsolódnak a fehérjéhez. Az aktív centrum poláros oldalláncai közelében apoláros oldallánccok helyezkednek el, növelve a szubsztrátkötő terület hidrofób jellegét. Az aktív centrum apoláros környezete elősegíti a szubsztrát kötődését, mert csökkenti a reakcióban részt vevő molekulák hidratációját. Ezzel a kémiai átalakulás lehetősége megnő.
- Az **inhibitorok kapcsolódhatnak az aktív centrumhoz, vagy az enzim más területeihez** kötődve úgy változtatják meg annak konformációját, hogy nem lesz képes funkciója betöltésére.

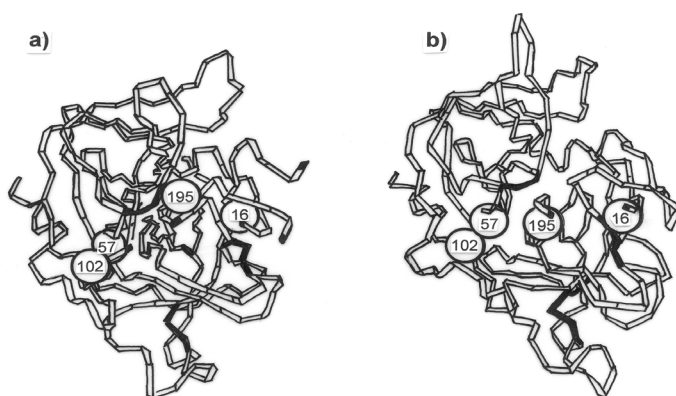
4.2.2. A katalízis mechanizmusa

Az enzimek aktív centrumát felépítő aminosav-oldallánccok kémiai természetéről, térbeli orientációjáról és a szubsztrát különféle csoportjaival való kapcsolódás háromdimenziós viszonyairól a kristályos enzimek struktúranalízise ad a va-

lóságához közel álló képet. E módszerrel egyértelműen bizonyítani lehetett, hogy a **Michaelis és Menten** által feltételezett átmeneti **kapcsolat az E és S között** – az ún. ES komplex – **valóban létezik**. Ma már nyilvánvaló, **hogy a katalízis lényege az enzimből és a szubsztrátból lejáró intramolekuláris mozgás**.

4.2.2.1. A szerin-proteinázok működése

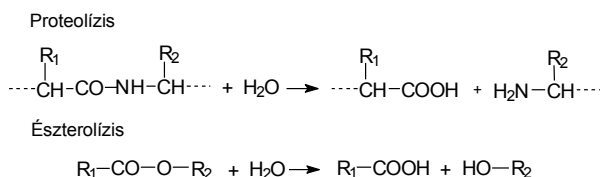
Az elmúlt években részletesen vizsgálták a peptidkötések hidrolízisét katalizáló *proteinázok* kémiai és háromdimenziós szerkezetét. A különböző *szerin-proteinázok*, melyek működéséhez szerin-oldallánc feltétlenül szükséges, szerkezetük eredetüktől és specifitásuktól függetlenül nagyon hasonló.



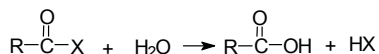
A szerin-proteinázok szerkezetének hasonlósága.

A térszerkezet tekintetében különböző szakaszokat a fekete vonalak jelzik. a) kimotripszin, b) elasztáz.

A *proteinázok* által katalizált reakciók egyensúlya erősen a hidrolízis irányában van eltolva, mivel a peptidkötések vizes közegben termodinamikailag instabilak. A *proteinázok* hidrolitikus reakciókat katalizálnak, peptid- és észterkötéseket hasítanak az alábbiak szerint:



A két reakciót általános alakban a következőképpen írhatjuk:



Ha X = -NH-R', akkor peptidkötés, ha X = -O-R'', akkor észter hidrolízise történik.

A kétfajta szubsztrátban közös, hogy >C=O csoportot tartalmaznak. Az oxigén nagyobb elektronegativitása következtében a szén elektronjait maga felé vonzza, ezáltal a szén elektronsűrűsége csökken, elektrofillé válva viszonylagos pozitív töltésre tesz szert; az oxigén ezzel szemben negatív töltésű lesz, melynek következtében a szénatom érzékenyvé válik a nukleofil támadásra.

Megállapították, hogy a *kimotripszin* 27 db szeril-oldallánca közül csupán a Ser-195 reagál diizopropil-fluoro-foszfáttal, melynek hatására a *kimotripszin* katalitikus aktivitása megszűnik. Feltételezhető tehát, hogy **a Ser-195 közvetlen kapcsolatban áll a katalitikus funkcióval**. A Ser-195 a többi szerinnél reakcióképesebb voltát a más oldalláncokkal kialakított kölcsönhatásnak köszönheti. A szelektív kémiai módosítás útján kapott adatok szerint a Ser-195 mellett **a His-57 is aktívan részt vesz az enzim katalitikus funkciójának kialakításában**. A további vizsgálatokból kiderült, hogy az aktív centrumban **hidrogénkötés-hálózat alakul ki**, amiben a Ser-195 és a His-57 oldalláncokon kívül még **az Asp-102 oldallánc is részt vesz**. Ez utóbbi negatív töltésű, pK-ja a hidrofób környezet következtében nagyobb, mint más karboxilcsoportoké. A három térközeleli oldallánc kölcsönhatása következtében **töltésvándorlás jön létre**: a negatív töltésű Asp-102, a His-57 imidazol gyűrűjének közvetítésével a Ser-195-ből protont von el, melynek következtében **a szerin hidroxil-oxigénje nukleofilé válik**.

Ezek a kölcsönhatások teszik lehetővé, hogy az egyébként kémiailag inert oldallánc alkalmassá váljék a katalitikus funkcióra, és nukleofil tulajdonsága révén hatékonyan tudja támadni a peptid- vagy észterkötések C=O-csoportját. **A töltésvándorlás hatékonyságát** a Ser-195 másik oldalán **az Asp-194 és az Ile-16 szabad NH₂-csoportja is biztosítják**. Az Ile-16 a *kimotripszinogénben* peptidkötésben van jelen, csak akkor szabadul fel, amikor a *kimotripszinogénről* egy kevés aminosavat tartalmazó peptid hasad le, melynek során a *kimotripszinogén* aktívvá válik. A peptidkötés hasítását követően az Ile-16 nagymértékben elmozdul, térközelebe kerül az Asp-194 oldallánccal, és bekapcsolódik a töltésvándorlás rendszerbe.

A különféle *szerin-proteinázok* különböznek a tekintetben, hogy milyen aminosav-oldalláncok melletti peptidkötéseket hasítanak legnagyobb sebességgel. Mivel a katalízis hatékonysága attól függ, hogy a szubsztrát képes-e megfelelő orientációban kötődni, **a szubsztrátspecifitás a katalitikus hely közelében levő oldalláncok térbeli helyzetétől és a kötőhely háromdimenziós szerkezetétől függ**. A *kimotripszin* az aromás oldalláncok karboxilcsoportja által létesített peptidkötést hasítja legnagyobb sebességgel. A *pepszin* szintén az aromás oldalláncokat részesíti előnyben, de az aminocsoport felőli kötéseket hasítja. A *tripszin* a bázikus

oldalláncok, az *elasztáz* pedig csak a kisméretű aminosav-oldalláncok karboxil-csoportja mellett hasít. A kötőhely és a szubsztrátzseb szerkezete szabja meg a proteinázok specificitását. Az *elasztáz szubsztrátzsebében* nagyméretű oldalláncok helyezkednek el, ezért ide a szubsztrátnak **csak kisméretű oldallánca fér be. A kimotripszin szubsztrátzsebe alkalmas a nagyméretű aromás szubsztrát** oldalláncainak **befogadására. A tripszin** ugyancsak képes a nagyméretű szubsztrát befogadására, de szubsztrátzsebe egy negatív töltésű aszparaginsavat is tartalmaz, ezért a tripszin **a pozitív töltésű aminosav-oldalláncok karbonilcsoportjai mellett lévő peptidkötéseket hasítja legnagyobb sebességgel.**

4.2.2.2. A karboxipeptidáz működése

A **karboxipeptidázok** az *endopeptidázokkal* szemben **a C-terminális aminosavakat hasítják**, ezért *exopeptidázoknak* hívjuk őket. A *karboxipeptidáz A* a nagyméretű aromás, a *B* a bázikus terminális aminosavak alkotta peptidkötéseket hasítja legnagyobb sebességgel.

A *karboxipeptidáz A* enzim aktív alakja 307 aminosavból épül fel. A polipeptidlánc több mint fele rendezett α -hélix vagy β -redős szerkezetű. **Aktív centrumában** a fehérjerészhez molekulánként **egy cinkatom kötődik**, ami részt vesz a katalitikus működésben. A cink a felülethez közeli mélyedésben tetraéderesen két hisztidil-, egy glutamil-oldallánccal és egy vízmolekulával van koordinációs kötésben (His-69, His-196, Glu-72). A cink közelében **nagy, zsebszerű mélyedés** van, aminek méretei **lehetővé teszik, hogy benne a polipeptid terminális része megfelelően elhelyezkedjék**, és a cinkkel kapcsolatot létesítsen.

Az ES komplex kialakulásakor az enzim és a szubsztrát kölcsönhatásának következtében mélyreható változások játszódnak le mindkét molekulában. Nem tudjuk, hogy a változásokat a szubsztrát indukálja-e, vagy az állandó mozgásban lévő enzim-molekulát az ES-komplex adott konformációban rögzíti, és azt sem, hogy indukált vagy fluktuációs illeszkedés történik-e az ES-komplex képződésekor.

A katalízisben igen lényeges szerepe van a cinknek. A hasítandó peptidkötés C=O-csoportja ugyanis úgy tekint a Zn felé, hogy ezáltal még jobban polarizálódik, **a szén még elektrofilebb lesz**, jóval **érzékenyebbé válik nukleofil támadásra**, mint általában a C=O-csoportok. A nagy dipólus keletkezésének indukcióját a szomszédos negatív töltésű Glu-270 szintén segíti. A *karboxipeptidáz A* tehát a szubsztrátmolekulában létrehozott **elektromos feszülés segítségével katalizálja a peptidkötés hidrolízisét.**

A *karboxipeptidáz A* **csak olyan peptidek hidrolízisét katalizálja, melyeknek C-terminális karboxilcsoportja szabad.** Ez szükséges ahhoz, hogy az enzim Arg-145 csoportjával a konformációs változásokat megindító elektrosztatikus kölcsönhatás kialakuljon.

4.2.2.3. A lizozim működése

A *lizozim* glikozidbontó katalitikus hatású, a baktériumok sejtfalát felépítő poliszacharidot, **a mureint hidrolizálja**, ami N-acetil-glükózamin (NAG) és N-acetil-muraminsav (NAM) β -glikozid-kötésekkel történő kapcsolódása útján jön létre. Az enzim viszonylag kicsi, 129 aminosavrészből áll, molekulatömege 14 600, a polipeptidláncban négy diszulfidhíd van. A fehérjemolekula tömör ellipszoid, aránylag kevés α -hélixet tartalmaz. Több helyen található benne hajtúszerűen meghajlott β -szerkezet, több lánchrészletből, antiparallel redős lemezt kialakítva. A molekula belseje csaknem teljesen apoláros.

A szubsztrát hidrolízisét akkor katalizálja kellő hatékonysággal, ha az több mint hat monoszacharidrészből áll. A három monoszacharidból felépülő tri-NAG vagy tri-NAM hatékony kompetitív inhibitorok; szorosan kötődnek az enzimhez anélkül, hogy hidrolizálnának.

A tri-NAG megkötésében csak hidrogénkötések és van der Waals-kapcsolatok vesznek részt. A tri-NAG az aktív centrumot képező ároknak csupán a felét tölti ki, ily módon kötődése akadályozza, hogy a szubsztráttal produktív ES-komplex kialakuljon. Hogy a mélyedést a szubsztrát teljesen kitöltse, legalább hat monoszacharid-egységből kell állnia. Megállapították, hogy a hexaszacharid úgy illeszkedik az aktív centrumárokba, hogy – a cukorrészeket ABC betűkkel jelölve – **a negyedik D cukorrész csak úgy fér el az árokban, ha szék konfigurációjú szerkezete torzul.**

A tri-NAG kompetitív gátló hatása alapján valószínű, hogy sem az A-B, sem a B-C oligoszacharidok között nem történik hasítás. Ha a cukorrészek számát növelték, a hidrolízis sebessége jelentékeny mértékben megnőtt, de hatnál több NAG kapcsolódása nem növeli a hidrolízis sebességét, mert a szubsztrátkötő árokban csak hat cukorrész fér el. Egyéb megfontolások alapján **a hidrolízis csak a D-E kötés között lehetséges.**

4.2.3. Enzimműködés és molekulaméret

Az enzimek egy része egy polipeptidláncból épül fel, nagyobb csoportjuk azonban több polipeptidláncból áll. A polipeptidlánccok kapcsolódásának többféle szerkezeti és funkcionális kombinációja ismert.

- A legegyszerűbb esetben azonos szerkezetű (azonos aminosav-szekvenciájú) és azonos funkciójú láncok kapcsolódhatnak egymással (**homooligomerek**).
- Azonos funkciójú, de eltérő szerkezetű polipeptidlánccokból épülnek fel az izoenzimek (**heterooligomerek**).

A szervezetben genetikusan determináltan többféle polipeptidlánc szintetizálódhat valamilyen funkcióra. Az eltérő molekuláris formák rendszerint külön-

féle szervekre jellemzők. Az emlősökben pl. a májban és az izomban található *foszforiláz* szerkezetében eltér egymástól.

- Enzimeknek nem fehérjével alkotott molekuláris komplexei alakulnak ki az ún. **struktúrához kötött enzimek** esetében. Ilyenek rendszerint a különféle membránokban fordulnak elő, ahol a fehérjék lipidekhez kapcsolódnak. Ezek az enzimek pl. a membrán iontranszportjában vagy a mitokondrium energiatranszformációjában részt vevő *ATP-ázok* vagy a *citokromok*.
- Az eltérő funkciójú polipeptidláncok is alkothatnak funkcionális egységet. A *protein kinázok* pl. katalitikus és regulációs alegységekből épülnek fel. Ha a kétfajta alegység asszociál, az enzim inaktív, ha a kétfajta alegység disszociál, a katalitikus alegység aktívvá válik.
- A *laktóz szintetáz* A és B fehérjerészből áll. A kettő együtt a laktóz szintézisét teszi lehetővé az alábbi egyenlet szerint:



A B-rész katalitikusan inaktív, α -laktalbuminként ismert, az A-rész a májban és a vékonybélben fordul elő a következő reakciókat katalizálva:



A reakciónak a különféle szövetekben előforduló glikoproteinek szénhidrát-részének kialakításában van szerepe. Az enzim a fehérjéhez kötött cukorrészhez az előbbi reakció segítségével kapcsol további monoszacharid-egységeket.

- Bonyolultabb rendszerek az **enzimkomplexek**, amelyekben **többféle funkciójú enzim kapcsolódik egymással** rendszerint valamilyen **folyamatsor egymást követő lépéseinek katalízisére**. Segítségükkel a sejtekben a **katalízis** nem az oldatok statisztikus törvényszerűségeinek megfelelően, hanem **térbeli szervezetség folytán eredményesebben valósul meg**. A nagyfokú molekuláris szervezetség következményeként az enzimek átadják egymásnak a szubsztrátot, amely úgy halad végig a rendszeren, mintha csatornán menne, melyben csak meghatározott irányban haladhat. Ez a jelenség a **channeling**, aminek **az anyagcsere-folyamatok szervezetségében van rendkívül fontos szerepe**. Az igen bonyolult felépítésű, kb. 4 millió molekulatömegű *piruvát dehidrogenáz* komplex, mely 24 molekula *piruvát dehidrogenázt*, 1 molekula 24 alegységből álló *dihidrolipoil transz-acetilázt* és 12 molekula *dihidrolipoil dehidrogenázt* tartalmaz, a megfelelő koenzimokkal a piruvátot alakítja át acetil-koenzim A-vá. A multienzimkomplexek a biológiai szupramolekuláris szervezetség első szintjét képezik. **Az** individuális **enzimek asszociációja multienzimkomplexekké** – a szervezetség folytán – **nagymértékben megnöveli az egyes folyamatok hatékonyságát**.

- A **multifunkcionális fehérjéknél** (enzimek) a polipeptidlánc szakaszokra történő hasítása nem károsítja számottevő mértékben az enzimaktivitást; **az elkülönült láncszakasz is funkcióképes és önálló enzimeként működik.** Multifunkcionális enzim a glikolízis szabályozásában részt vevő *fruktóz-6-foszfát kináz*, melynek polipeptidlánca tartalmazza az ellentétes irányú hatást kifejtő *fruktóz-2,6-difoszfátáz* aktivitást is.

4.2.4. Az enzimműködés szabályozása

A folyamatok szabályozottsága a biológiai rendszerek alapvető tulajdonsága. A szabályozás a szervezet fejlettségének megfelelően különböző szinteken érvényesül; legegyszerűbb típusa a molekuláris szintű szabályozás, mely a molekulák működésének befolyásolása útján valósul meg. **A molekuláris szinten történő szabályozásnak előfeltétele, hogy**

- a szabályozott fehérje szerkezete (konformációja) a szabályozó anyag hatására valamilyen módon megváltozzék,
- a szabályozó anyagok a szabályozott reakciónak nem közvetlen résztvevői, az enzimnek nem szubsztrátjai és nem koenzimjei,
- **a szabályozott enzimnek legalább két extrém konformációs alakja van,** melyek közül az egyik működésképtelen, inaktív, a másik működőképes, aktív, és a szabályozó effektus ezeknek az egyensúlyát tolja el pozitív effektor esetében az aktív, negatív effektor esetében pedig az inaktív irányba,
- a szabályozás két úton érvényesülhet: a szabályozó anyag egyrészt az enzim inaktív alakjával reagál, annak konformációját az aktív alaknak megfelelően alakítja, az enzim működését mintegy bekapcsolja, vagy a működőképes aktív enzim működését megszünteti, az enzimet kikapcsolja.

A működés be- és kikapcsolását kiváltó konformációs változás kialakulásához:

- nem szükséges a molekula eredeti kovalens szerkezetének megváltozása, **elegendő, ha a szabályozó hatású anyagok lazább kölcsönhatást létesítenek az enzimmel; ez az allosztérikus szabályozás,**
- **a molekula kémiai felépítése is megváltozik, meglévő kovalens kötés szűnik meg vagy új alakul ki,** a szabályozás a fehérjemolekula **posztszintetikus kémiai módosításán** keresztül biztosítja a megfelelő irányú konformációváltozást. A posztszintetikus módosítás lehet irreverzibilis, ha a sejtben nincs olyan rendszer, amely a módosítást megelőző állapotot visszaállítsa. Ez jellemző a profehérjék (proenzimek, prohormonok, különféle szekretorikus fehérjék) biológiailag hatékony alakjának kialakítására. **A reverzibilis posztszintetikus módosításban ellentétesen ható enzimek vesznek részt,** pl. a *protein kinázok* foszforilálnak bizonyos fehérjéket, míg a *protein foszfatázok* defoszforilálják a foszforilált fehérjét.

4.2.4.1. Szabályozás kooperáció útján – allosztérikus enzimek

Az enzimek működését olyan anyagok is fokozzák vagy csökkentik, amelyek az enzim által katalizált reakcióval nincsenek közvetlen kapcsolatban. **Az enzim működésére ható anyagok, effektorok, más helyen kapcsolódnak az enzimhez, mint a szubsztrátok, ezért a hatást allosztérikus effektusnak, magyarul más hely effektusnak** hívjuk. Ez a felfedezés két molekuláris szintű biológiai alapjelenség:

- a több polipeptidláncból felépülő fehérjemolekulák kooperatív sajátságainak és
- a konzekutív lépésekből álló anyagcsere-folyamatokban részt vevő enzimek visszacsatolás útján történő szabályozásának értelmezését tette lehetővé.

Monod és munkatársai figyeltek fel először arra, hogy bizonyos enzimreakciók nem követik a **Michaelis–Menten**-kinetikát; reakciósebességük szubsztrátfüggése nem telítési, hanem szigmoid görbével írható le. Az ilyen allosztérikus hatás érvényesülésének magyarázatára az ún. **koncentrált (összehangolt) modelt dolgozták ki**. A legegyszerűbb esetben:

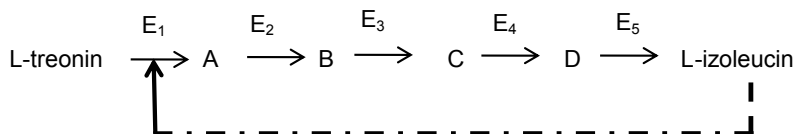
- az enzim páros számú, általában két polipeptidláncból áll, melyek egy-egy aktív centrummal rendelkeznek, így az enzim szerkezete szimmetrikus,
- az enzimnek két konformációs állapota van; **az R-alaknak (laza) nagy az affinitása a szubsztráthoz, míg a T-alaknak (feszített) csekély az affinitása,**
- mindkét alegység csak egyféle konformációban lehet jelen; **az enzim szerkezete csak szimmetrikus lehet;** a molekulák csak TT vagy RR állapotban lehetnek. Az RT és a TR szerkezetű molekula létezése nem megengedett.
- a szubsztrát (S) a T-alakhoz nem kötődhet, az R-alak viszont egy vagy két szubsztrát megkötésére is képes,
- a szubsztrát távollétében az R- és a T-alak egyensúlyban van, melyet az

$$L = \frac{[T_o]}{[R_o]}$$

allosztérikus egyensúlyi állandóval fejezünk ki. Inhibitor jelenléte gátolja a szubsztrát megkötése szempontjából fontos T→R átalakulást, míg **az aktivátor elősegíti a laza, a szubsztrát megkötésére képes konformáció kialakulását**. Az inhibitor tehát stabilizálja a rossz konformációt, melynek következtében a szubsztrát nem tud megkötődni, ezért a reakció sebessége csökken. Ezzel ellentétben aktivátor hatására a szubsztrát megkötésére kedvező konformáció alakul ki, az enzimmolekulák nagyobb számban vehetnek fel szubsztrátot, melynek következtében nagyobb lesz a reakciósebesség is.

Az allosztérikus szabályozásnak az anyagcsere számos folyamatában érvényesülő esete a feed-back (visszacsatolás) szabályozás. **A feed-back szabályozás** során a folyamatsor rendszerint első lépését olyan anyag befolyásolja, amely a lépést katalizáló enzimnek se nem szubsztrátja, se nem terméke, többnyire a fo-

lyamatsor utolsó lépésében keletkező anyag. A hatás szintén lehet pozitív, serkentő vagy negatív, gátló. Jó példa erre az L-treoninból L-izoleucin szintézisét katalizáló öt enzimből álló multienzimrendszer, melynek **első enzime a treonin dehidratáz**. Ennek **működését a folyamat végterméke, az L-izoleucin erősen gátolja**, jóllehet a *treonin dehidratáz* az izoleucin átalakítására nem képes. Az utolsó termék és az első enzim közötti regulációs kapcsolat a *treonin dehidratáz* számára információs visszacsatolást jelent.



Az izoleucinszintézis feed-back gátlása a *treonin dehidratáz* allosztérikus inaktíválása útján

A pozitív feed-back a nyugvó rendszereket mozdítja ki stabilitásukból, a negatív pedig adott állapotának stabilizálása irányába hat. Az esetek egy részében az allosztérikus enzim csak egy anyag koncentrációjának változására reagál (**monovalens reguláció**), de ismereteseek olyan allosztérikus enzimek is, melyek több anyagra pozitív, másokra negatív módon reagálnak (**polivalens reguláció**). Ebben az esetben a különféle anyagok az enzim felületén több helyen kötődhetnek meg, de némely esetben az ellentétes hatás abból származik, hogy azonos kötőhelyért két vagy több eltérő hatású anyag verseng, és egyik a másik hatását ellensúlyozza.

4.2.4.2. Szabályozás poszt szintetikus módosítás útján, a kovalens kötések irreverzibilis megszüntetése

A fehérjeszerkezet poszt szintetikus módosítására olyan esetekben van szükség, ha a szintézis során keletkező fehérje konformációja nem felel meg a funkció igényeinek. Az utóbbi évek kutatásai megállapították, hogy sok fehérje szintézisét követően a funkcióképes állapot elérését valamilyen módosításnak kell megelőznie. A szekretorikus fehérjék nem a szintézis helyén fejtik ki hatásukat, a szintetizáló szervből elválasztódnak, és a szerkezet valamilyen más helyén funkcionálnak. Ilyenek pl. az alábbi peptidhormonok: adrenokortikotrop hormon, inzulin, glükagon, paratireoid hormon, gasztrin.

A szekretorikus fehérjék inaktív előalakban, profehérje, proenzim, prohormon formában találhatók a jellemző szervben. Az aktív alaktól való megkülönböztetés érdekében a nevük előtti pro- vagy a nevük utáni -gén képzővel jelöljük őket (*proinzulin, tripszinogén*). Az **előalakok** általában **inaktívak**, mert háromdimenziós szerkezetük még nem tartalmazza azokat a feltételeket, ame-

lyek az aktivitás kifejtéséhez szükségesek. Ehhez az kell, hogy az előalakban egy vagy néhány peptidkötés felhasadjon, és a működőképes alak konformációja kialakuljon. Ebből következik, hogy:

- az előalakok aktiválását **proteolitikus enzimek végzik**,
- a proteolitikus enzimek hatása az aktiválásban csak kis számú, meghatározott kötés hasítására korlátozódik (**limitált proteolízis**). A profehérjék aktiválódásának mechanizmusa több esetben analóg, a profehérjékből leszakadó bázikus peptidszakaszok felépítése hasonló.

A *proalbumin* aktiválásakor lehasadó peptid az Arg-Gly-Val-Phe-Arg-Arg; a *proparatireoidnál* ez a peptid a Lys-Ser-Val-Lys-Arg, a *proinzulinnál* pedig az Arg-Arg-Glu.

Az inaktív, 249 aminosavból felépülő **tripszinogén** aktív enzimmé, **tripsziné alakulásakor** egy peptidkötés hasad fel a proenzim N-terminálisához közel, és **hattagú peptid válik szabaddá**. A hasítást a bélben keletkező *enterokináz*, de a bélben lévő aktív *tripszin* is katalizálja. Minél több *tripszin* keletkezik, annál több *tripszinogén* aktiválódására van lehetőség, a folyamat önmagát gyorsítja, **autokatalízis játszódik le**. Az *enterokináz* igen specifikus fehérje; a *tripszinogén* aktiválásán kívül egyéb funkciója nem ismert. Az aktiválódáskor lehasadó heapeptid négy aszpartil-oldalláncot tartalmaz, erősen negatív töltésű.

Hasonló mechanizmus játszódik le a **pepszinogén aktiválódásakor**. A *pepszinogén* molekulatömege 40 ezer, az aktív *pepsziné* pedig csak 32 700; az aktiválódáskor **42 aminosavrészből álló peptidszakasz hasad le, ami 16 pozitív töltésű, bázikus aminosav-oldalláncot tartalmaz**. A visszamaradó aktív *pepszinben* nem marad pozitív töltésű aminosav. A *pepszinogén* neutrális közegben stabilis, izoelektromos pontja 3,8; a *pepszin* azonban csak savas közegben állandó, mivel izoelektromos pontja kb. 1,5.

Az előbbi példák szerint az előalakok egy csoportjának aktiválódása azt jelenti, hogy **limitált proteolízis folytán elektrosztatikus akadályt kell eltávolítani** az aktív konformáció kialakulása érdekében.

A *kimotripszinogén* aktiválódása több lépésben történik, és több inaktív és aktív intermedier alak keletkezik, amíg a legstabilabb alak, az *α-kimotripszin* kialakul. Az átalakulás folyamán négy peptidkötés hasad fel, és két dipeptid szakad ki *tripszin* és *kimotripszin* hatására. A *kimotripszinogén* aktiválódása nem jelent lényeges töltéskülönbséget a proenzim és az enzim között.

A táplálékfehérjék emésztése a bélben többféle specificitású *proteináz* egyidejű közreműködésétől függ, ezért szükséges az, hogy a pankréászból a bélbe ürülő **proenzimek egy időben aktiválódjanak**. A *tripszinogén*, a *kimotripszinogén*, a *proelasztáz* és a *prokarboxipeptidáz* közös aktivátora a *tripszin*. Az *enterokináz* aktiváló működése eredményeként elegendő *tripszin* keletkezik ahhoz, hogy a többi proenzim aktiválódása kellő sebességgel meginduljon. **A folyamatot tehát tulajdonképpen így az enterokináz kapcsolja be.**

4.2.4.3. *Proteináz inhibitorok*

A *proteinázokat* termelő szövetek és sejtek rendszerint a **proteolitikus működést kikapcsoló fehérjéket**, proteináz **inhibitorokat is termelnek**. Az intracelluláris *proteinázok* a sejtekben inhibitoraikkal kapcsolt állapotban vannak feltehetően azért, hogy a sejtfehérjék szükségesnél nagyobb mérvű lebontását megakadályozzák. A **proteináz inhibitorok** 6000-850 000 közötti molekulatömegű **fehérjék**. Nagy részük nem csupán egy proteolitikus enzim működését gátolja, hanem alkalmasak többféle enzim inhibálására is. Működésük azon alapul, hogy a gátolt proteolitikus enzimet „csapdába ejtik”. A proteináz inhibitorok közül a legismertebbek a szója inhibitorai, melyek közül a Kunitz-inhibitor a *tripszin*, a *kimotripszin*, a *plazmin*, az *elasztáz*, a *trombin* stb. működését gátolja. A szója Bowman-Birk-inhibitora a *tripszin* és a *kimotripszin* működését gátolja. Megfelelően alkalmazott **hőkezeléssel mindkét inhibitor inaktíválni lehet**. Az állati eredetű proteináz inhibitorok közül jelentősek a marhapankreasz Kunitz-féle és Kazal-féle tripszin inhibitorai, a kolosztrumban és a tejben található inhibitorok, melyek a *tripszin*, a *kimotripszin* és a *plazmin* működését gátolják, valamint a tyúktojásban található ovoinhibitor, mely a *tripszin*, a *kimotripszin* és a *papain* működését gátolja. A felsoroltakon túl sok növényi és állati eredetű proteináz inhibitor is leírtak.

A **proteináz inhibitorok** sokoldalú szabályozó szereppel bírnak. Megakadályozhatják, hogy az *intracelluláris proteinázok* a szükségesnél nagyobb mértékben bontsák le a sejtek fehérjeállományát. **Védik az egyik szövetet a másikban termelt proteolitikus enzimek károsító hatásával szemben**. A fehérvérsejtek és más szövetek lizoszómái sok *proteinázt* tartalmaznak, amelyek szerepe az, hogy a kórokozókat feloldják, de bizonyos esetekben a szöveti fehérjéket is károsíthatják. A szérum egészséges egyedekben mindig tartalmaz annyi inhibitor, amennyi a *proteinázok* hatását közömbösítheti.

Amint már említésre került, táplálkozás-élettani szempontból rendkívül fontos, hogy a **pillangósokban aránylag sok proteináz inhibitor található**. A babfélék fehérje-összetétele ugyan megközelíti az állati eredetű táplálék fehérjeértékét, a proteináz inhibitorok azonban megakadályozhatják, hogy a bélben működő fehérjebontó enzimek kellő mértékben feldolgozzák a fehérjéket, így sok értékes anyag elvész a szervezet számára. Ezt a jelenséget **antinutritív hatásnak** hívjuk.

4.2.4.4. *Szabályozás reverzibilis posztisztetikus módosítás útján*

Egyes polipeptidláncok elkészülte után egy vagy több oldallánchoz kovalens kötéssel különféle csoportok kapcsolódhatnak. A posztisztetikus módosítás az esetek nagy részében kimutathatóan összefügg a fehérje funkciójával, és nem csupán enzimekre, hanem másfajta fehérjékre is jellemző. A módosítás az esetek egy részében regulációs hatást gyakorol, a fehérje működését szabályozza.

A fehérjék szerkezetét módosító reakciók közül a foszforilálás ismert, melyet *protein kinázok* katalizálnak.



A *protein kinázok* egy része többféle fehérje foszforilálását katalizálja, de vannak közöttük specifikusak is. **A foszfát a szeril-, ritkábban a treonil-oldallánc hidroxilcsoportját észteresíti.** Regulációs tulajdonságú fehérjék foszforilálása a fehérje jellegétől függően lehet be- vagy kikapcsoló hatású. Ilyen esetben az ellentétes hatást a foszfoprotein defoszforilálása okozza, amit a *protein foszfatázok* katalizálnak. **A foszforilált vagy defoszforilált enzim egészen más térszerkezetet vehet fel.** A foszforsav két hidroxilcsoportja disszociálva negatív töltéseket kölcsönöznek a molekulának, melyek egymást taszítva vagy más töltéssel rendelkező részekkel kapcsolódva más és más, aktív vagy inaktív térszerkezetet eredményeznek.

Egyes enzimek, illetőleg enzimszisztemek foszforilálódásának, ill. defoszforilálódásának szabályozó hatása van a lebontó és szintetikus folyamatok egyensúlyának kialakításában.

4.3. A reakciósebesség és biokatalizátorok, a biokatalízis, a szerkezet és a működés kapcsolata. Összefoglalás

A szervezet gyors válaszát a környezet megváltozására az igen gyorsan lejátszódó reakciók teszik lehetővé. A gyors folyamatok a sejtekben uralkodó körülmények között csak igen hatékony katalizátorok, az enzimek közreműködésével valósulhatnak meg. Ezek a folyamatok sebességük jelentős növelését az aktiválási energia csökkentésével érik el. Legegyszerűbb esetben a folyamat sebessége a részt vevő komponensek koncentrációjától, a hőmérséklettől, a közeg pH-jától, ionok jelenlététől függ, és a Michaelis–Menten-hipotézis szerint írható le.

Az enzimreakciókat különféle anyagok irreverzibilisen vagy reverzibilisen gátolhatják. Az irreverzibilisen gátló anyagok kovalens kötést alakítanak ki az enzimműködésben közvetlenül részt vevő valamelyik funkciócsoporttal, ami rendszerint egy aminosav-oldallánc. A reverzibilis gátlásnak kompetitív és nem kompetitív típusa ismert; kompetitív gátlás esetén az inhibitor a szubsztrát szerkezetéhez hasonló felépítésű anyag, az enzim aktív centrumában kötődik. Ilyenkor a gátlás mértéke a szubsztrát és az inhibitor mennyiségének arányától függ. Nagy szubsztrátkoncentráció csökkenti vagy felfüggeszti a gátlást. Nem kompetitív gátlás esetén a szubsztrátkoncentráció nincs hatással a gátlás mértékére. Néhány esetben a nagy szubsztrát- vagy termék-koncentráció is gátolhatja az enzim működését.

Az enzimek működésére nagyfokú specificitás jellemző, ami azt jelenti, hogy egy enzim csak adott típusú kémiai átalakulást katalizál (funkcionális specificitás), de ezt az átalakítást is csak egy vagy kevés számú meghatározott szerkezetű anyag részvételével végzi (szubsztrát specificitás).

Az enzimek specifikus működését és a szubsztrátjaikkal létesített szelektív reakcióját a fehérje sajátosan kialakított szerkezete határozza meg. A katalízis a nagy molekulatömegű enzimek csak aránylag kis területén, az ún. aktív centrumokban folyik, ami két funkcionális részből áll: a katalitikus centrumból, ami a kémiai átalakulás típusát határozza meg, és a kötőhelyből, ami az átalakítandó anyag kémiai szerkezetével függ össze. A katalitikus mechanizmust illetően – mivel a különféle enzim katalizálta reakciók mechanizmusa igen különböző – különféle hipotézisekre vagyunk utalva. *Szerin-proteinázok* esetén a katalitikus képességet elektrosztatikus kölcsönhatások által létrehozott töltésrelé-rendszer valósítja meg. Elektrosztatikus hatáson alapul a *karboxipeptidáz* működése is, míg a glikozidkötés *lizozim* által katalizált bontásában jelentős hatása van a szubsztrátszerkezet mechanikus torzulásának is.

Az enzimműködés hatékonyságát befolyásolja az is, hogy az azonos tulajdonságú vagy különféle funkciójú polipeptidláncok nagyobb egységekké aggregáljanak. A peptidláncok egyesülése révén kooperativitás alakulhat ki, ami működésüket pozitív vagy negatív irányban befolyásolhatja. Egymást követő lépéseket katalizáló enzimekből kialakulhatnak enzimkomplexek is, melyek a channelling-effektus révén jelentékenyen növelhetik működésük hatékonyságát.

Bizonyos enzimek működése szabályozható, mely szabályozásnak többféle típusa érvényesül a sejtekben. Az alegységek kooperativitásán alapul az allosztérikus szabályozás, ami elsősorban a többlépéses folyamatsorok működését határozza meg, és biztosítja, hogy az anyag- és energiefelhasználás a sejtekben gazdaságosan folyjék. Hatása a feed-back típusú reguláció révén gyakorlatilag minden anyagcsere-folyamatban érvényesül.

A biológiailag hatékony anyagok egy része, így bizonyos enzimek is, inaktív előalakban keletkeznek, majd a működés helyére érve néhány kovalens kötés felhasadása után működőképessé válnak. Ilyenek pl. a pankreász proteolitikus enzimek, a polipeptid hormonok és számos egyéb fehérje is. A folyamat irreverzibilis, az aktivált alakok működésének felfüggesztésére a proteináz inhibitorok szolgálnak.

Működik a sejtekben reverzibilis szabályozási rendszer is, ami különféle anyagcsere-folyamatok sebességét növeli vagy csökkenti, miáltal meghatározza az egyes anyagcsere-folyamatok intenzitását.

5. fejezet

Anyagcsere

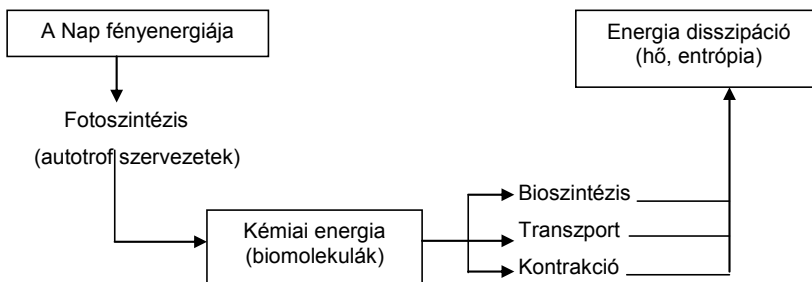
Az élő szervezetek relatív változatlanságát az biztosítja, hogy képesek a környezet energiaforrásait felhasználni. A szervezet és a környezet között állandó anyag- és energiakicserélődés, anyagcsere folyik. Az anyagcsere három, egymással szorosan összekapcsolt, egyenértékű áramlást foglal magában:

- energiaáramlást,
- anyagáramlást,
- információáramlást.

A valóságban az anyag-, az energia- és az információáramlás egymástól nem választható el; **az energiát és az információt az anyag hordozza**, illetve az anyag esetenként energiát és információt jelent, az információ pedig a másik kettő nélkül nem valósulhat meg.

5.1. Az élő szervezetek energiaigénye

Az élő szervezetek energiaigényének elsődleges forrása a Nap sugárzó energiája. A környezet energiája a sejtekben kémiai energiává alakul, és különféle vegyületekbe épül be. Az energiát a szervezetek különféle módon hasznosítják; az energia a biomolekulák szintézisére, az anyagtranszportra és a mechanikai munkavégzésre használandó fel. A bioszférában történő energiaáramlás főbb lépéseit a következő összeállítás szemlélteti:



Az energiaáramlás a bioszférában

Ma már köztudott, hogy az élő és az élettelen természetre a termodinamika törvényei egyaránt érvényesek. A termodinamika II. törvénye szerint a folyamatok iránya a rendezetlenség, az entrópia növekedése, a statisztikus állapot. **Az élő szervezet** ennek a tendenciának azért tud ellenállni, mert **képes a környezet energiaforrásait felhasználni**. Az élő szervezetek – a fényenergia kivételével – nem képesek energiát termelni vagy a környezetből energiát abszorbeálni, arra azonban képesek, hogy a fényt vagy a környezetből felvett kémiai energiát a maguk számára felhasználhatóvá alakítsák, és a fel nem használtat a környezetnek visszaadják.

Az élő szervezet termodinamikai szempontból nyílt rendszernek számít, aminek **rendezettsége csak a szüntelen anyag és energia ki- és beáramlása közepette maradhat fenn**. Az élő szervezet környezettel fennálló egyensúlya, az ún. steady state állapot, az egyensúlyt befolyásoló bármilyen hatásra rendkívül érzékeny módon reagál.

Az élő szervezetekben, a sejtekben a nyomás és a hőmérséklet állandó, ezért **nem képesek a hőenergia közvetlen hasznosítására**. Fő energiaforrásuk – a fotoszintézistől eltekintve – a kémiai energia, ami a sejtek számára szükséges egyéb energiákká alakulhat át. A szabadenergia az az energia, ami munkavégzésre fordítható. A termodinamika I. főtétele szerint a rendszer és a környezet összes energiája állandó, ez tulajdonképpen az energiamegmaradás törvénye.

Egy folyamatról megállapítható, hogy spontán végbemegy-e, vagy nem megy végbe, **a spontán reakciók** ugyanis **az energiacsökkenés irányába haladnak**. Bizonyos esetekben a reakciók akkor is lejátszódnak, ha az energiaváltozás (ΔE) pozitív érték, ebben az esetben ugyanis a rendszer a környezetéből abszorbeál energiát úgy, hogy a rendszer+környezet energiája állandó marad.

A termodinamika II. főtétele szerint minden folyamat olyan irányba tart, amelyben a rendszer+környezet entrópiája nő, amíg be nem áll az egyensúly, ahol az entrópia helyileg maximálissá válik. Ebben az állapotban a rendszer munkavégző kapacitása kimerült, külső energia befektetése nélkül nem képes visszatérni a kiindulási állapotba. **A nagy entrópiánövekedéssel járó folyamatok** nem megfordíthatók, **irreverzibilisek**, míg reverzibilis folyamatoknál nincs jelentős entrópiánövekedés. A rendszerre jellemző ΔE csak egy része alkalmas munkavégzésre, ezért a gyakorlatban a kémiai reakciók jellemzésére a ΔG szabadenergia-változást vizsgáljuk.

A **ΔG szabadenergia-változás** az egyensúly felé tartó rendszerek ΔE összes energiaváltozásának az a része, amely állandó nyomáson és hőmérsékleten munkavégzésre alkalmas, azaz az a **maximális energiamennyiség**, ami kémiai folyamatokban **kémiai munkára használható fel**.

A standard szabadentalpia-változás és a reakció egyensúlyi állandója között a következő kapcsolat áll fenn:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K.$$

A standard szabadenergia-változás a reagensek és a termékek szabadenergiája közötti különbség:

$$\Delta G^{\circ} = \sum G^{\circ}_{\text{termékek}} - \sum G^{\circ}_{\text{reagensek}},$$

ahol G° a **vegyületek elemekből történő képzésének energiáját jelenti**. Mivel a K egyensúlyi állandó könnyen mérhető, az ismertetett összefüggések alapján a ΔG° standard szabadenergia-változás kiszámítható.

Összefüggés a kémiai reakciók egyensúlyi állandója és a standard szabadenergia-változás között

Egyensúlyi állandó	Standard szabadenergia-változás $\Delta G^{\circ}, J \times mol^{-1}$
0,001	+16 720
0,01	+11 405
0,1	+5 703
1,0	0
10,0	-5 703
100,0	-11 405
1000,0	-16 720

A táblázatból következik, hogy ha

- $K = 1$, akkor $\Delta G^{\circ} = 0$,
- $K > 1$, akkor ΔG° negatív, a reakció exergonikus,
- $K < 1$, akkor ΔG° pozitív, a reakció endergonikus,

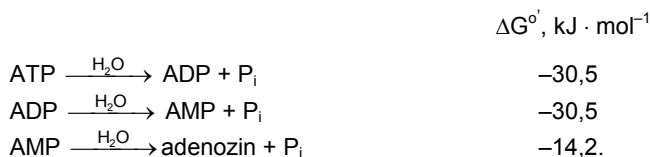
azaz az első esetben nincs nettó változás, a rendszer egyensúlyban van, a második esetben a **reakció spontán végbemegy** a felírt irányban, míg a harmadik esetben a reakció az ellentétes irányban zajlik le. Általában a folyamat csak akkor megy végbe, ha a ΔG° negatív, azaz a rendszer szabadenergiája csökken. Ha azonban a reagensek koncentrációja igen nagy, a reakció akkor is folyhat, ha a ΔG° pozitív érték.

A ΔG° arányos azzal a maximális munkával, amit a szabadenergia-csökkenéssel járó folyamat végezhet akkor, ha van megfelelő munkavégző rendszer. **A standard szabadenergia-változás additív, ezért mennyisége a kapcsolódó reakciók szabadenergia-változásának összegzése útján számítható.**

A sejtek steady state nyílt rendszerek, távol az egyensúlyi állapottól, ezért munka végzésére alkalmasak és jól kontrollálhatók. A sejtekre jellemző folyamatok nagymértékben rendezettek, működésük **az entrópiánövekedés minimális szinten tartásával történik**. A biológiai munka energiaigényeinek kielégítését az biztosítja, hogy:

- a sejtek képesek a biomolekulák átalakítása útján azok energiatartalmát felszabadítani, másrészt

- az energiát energiátároló molekulákban konzerválják, mint amilyen pl. a minden élőlényben megtalálható energiavaluta, az adenzin-trifoszfát (ATP). Az ATP két anhidrid kötéssel kapcsolódó foszfátjának hidrolízisét jelentékeny energiafelszabadulás kíséri, míg a harmadik észterkötésű foszfátcsoport energiataralma kisebb.



A nagy szabadenergia-változással járó reakciókban átalakuló vegyületeket nagy energiájúaknak nevezzük, a nagy energiájú kötést ~ jellel jelöljük. A nagy és a kis energiájú kötések megkülönböztetésénél az **ATP-t tekintjük viszonyítási alapként**: nagy energiájúak azok a vegyületek, melyek átalakulásakor a szabadenergia-változás megegyezik vagy nagyobb, mint az ATP β- és γ-helyzetű foszfátcsoportjának hidrolízisekor felszabaduló energia (A-R-P_α ~ P_β ~ P_γ, A: adenin, R: ribóz). Kis energiájú kötések átalakulásakor 30,5 kJ × mol⁻¹-nél kisebb energia szabadul fel.

Az ATP viszonyítási alapként azért indokolt, mert az ATP \rightleftharpoons ADP rendszer központi funkciója folytán az energiaátviteli reakciók többségében közreműködik. Nagy energiájú foszfátvegyületek a makromolekulák lebontásának közti termékeiként is keletkezhetnek (pl. 1,3-difoszfoglicerát, foszfo-enolpiruvát), de ilyenek pl. a foszfo-kreatin és a foszfo-arginin is.

Az ATP + ADP + AMP együttes mennyisége a sejtekben állandó, 2-15 mM, bár **az ATP mennyiség többszörösen felülmúlja a másik kettő összegét**: ATP >> ADP + AMP. Az ATP + ADP mennyisége adja a sejt rendelkezésére álló tárolt energiamennyiséget. Ez az energia a biológiai munkához szükséges, amelynek főbb típusai az alábbiak:

- **Kémiai munka** szükséges a szervezet felépítésében részt vevő specifikus biomolekulák szintézisére a makromolekulák szintézise során. Egy-egy építőelem beépüléséhez minimálisan az alábbi energiaigényekkel kell számolnunk:

	ΔG° / kötés (kJ × mol ⁻¹)
fehérjék (1 aminosav beépülése)	kb. 21,0
nukleinsavak (1 nukleotid beépülése)	kb. 21,0
poliszacharidok (1 monoszacharid beépülése)	kb. 12,6

A kémiai munkához, a biomolekulák szintéziséhez az ATP közvetlen vagy közvetett úton szolgáltatja az energiát, bár **a bioszintetikus folyamatokban más**

nukleozid-trifoszfátok is részt vehetnek, melyek nagy energiájú foszfátjai származhatnak az ATP-ből. A poliszacharidok esetében uridin-trifoszfát (UTP) és ATP, a fehérjék esetében guanozin-trifoszfát (GTP) és ATP, a lipidek esetében citidin-trifoszfát (CTP) és ATP szükséges a szintézishez. A ribonukleinsavak esetében CTP, GTP, UTP és ATP, a dezoxiribonukleinsavak esetében pedig dCTP, dGTP, dTTP (timin) és dATP használódik fel a szintézishez. A DNS szintézishez szükséges energiatároló vegyületekben a ribóz helyett dezoxiribóz van jelen, amit a vegyületek neve elé írt d betűvel jelölünk. A másik különbség, hogy a DNS szintézisében nem az uracil, hanem a timin bázis vesz részt.

- **Az ozmotikus munka** biztosítja a membránokon keresztül történő anyagáramlást. Az anyagáramlás dinamikus fenntartása az alábbi folyamatokhoz szükséges.
- Anyagok felvétele a sejtek igényeinek megfelelően, mely koncentrációgradienssel szemben történik: az anyagok a kisebb koncentrációjú helyről a nagyobb koncentrációjú intracelluláris térbe jutnak, a munka az ozmózis okozta ellenállás leküzdéséhez szükséges.
- Salakanyagok kiküszöbölése azok bekonzentrálásával, ami szintén ozmózis munkavégzést igényel.
- Az elektromos aktivitás biztosítása, mivel a potenciálgradiens kialakításához ionkoncentráció-különbség szükséges, szintén ozmózis munkát igényel.
- **Mechanikai munkavégzés** és a különféle mozgásokkal kapcsolatos energiák szükségesek a:
 - hely- és helyzetváltoztató mozgásokat biztosító szervek munkájához,
 - a sejt működésével kapcsolatos intracelluláris mozgásokhoz, mint pl. mitokondriumok összehúzódása és duzzadása.

Az élő szervezetek energiaigényük kielégítésére csak kémiai energiát képesek felhasználni; a fényenergiát hasznosító zöld növények előbb a fényt kémiai energiává alakítják, majd ezt a kémiai energiát használják fel életfolyamataikban.

5.2. Energia- és anyagforgalom

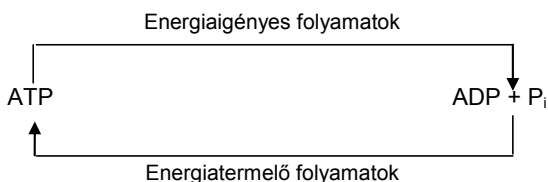
Az energia- és anyagforgalom az alábbi szakaszokat foglalja magában:

- Energianyerés a környezet energiahordozóiból (szénhidrátok, zsírok stb.). Az autotrof szervezetek elsődleges energiaforrása a Nap, a heterotrofok viszont csak a szerves anyag kémiai energiáját képesek felhasználni.
- A heterotrof szervezetekben a tápanyagok átalakulnak különböző célokra alkalmas intermedierekké, prekursorokká vagy energiaszolgáltató vegyületekké.
- A sejtek szükségleteinek megfelelő építőelemek szintézise, specifikus biomolekulák felépítése.

Az anyag- és energiaforgalom zavartalanságának érdekében a sejteknek az alábbi akadályokat kell legyőzniük:

- A biomolekulák kötéseinek nagy része semleges pH-n és testhőmérsékleten igen stabil, spontán nem bomlik, ezért csak az enzimek katalitikus működésének köszönhetően képesek ezeket átalakítani, lebontani.
- A második akadály a rendezetlenségre való törekvés leküzdése, az entrópiaellenes tendencia.

Az energiaáramlás a nagy energiájú vegyületek irányából az energiaigény kielégítése irányába folyik; ha az ATP-t tekintjük az energiaraktározó vegyületek reprezentánsának, az energiaáramlás az alábbi vázlattal szemléltethető:



Az energiatermelő és -felhasználó reakciók az élővilágban

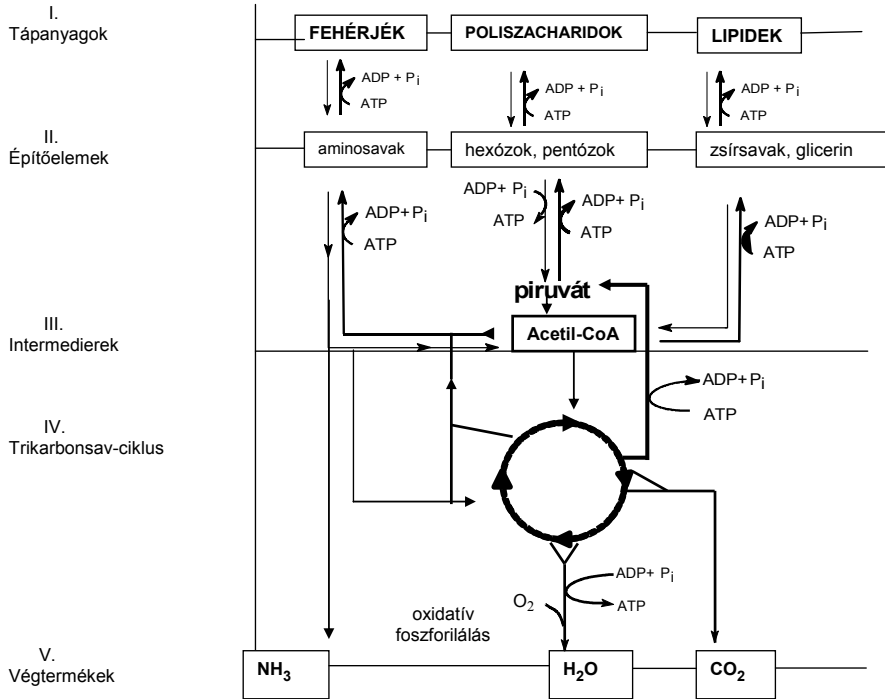
A fenti ábrából látható, hogy az energiatermelő és az energiafelhasználó reakciók az élővilágban körfolyamatot alakítanak ki, amelynek legfőbb mozgatója a közös energiavaluta, az ATP.

5.3. Anyagforgalom

A sejtek az energiaigény kielégítésére és a biomolekulák felépítéséhez szükséges vegyületek előállítására a felvett anyagok egy részét lebontják, melyet **katabolizmus** útnak hívunk. A megszerzett anyag- és energiakészlet felhasználásával általános és speciális igényeknek megfelelő biomolekulákat építenek fel, melyeket **anabolikus** útnak nevezünk. Az anabolizmus és a katabolizmus egyensúlyok és közös intermedierek útján egyensúlyban van (amfibolikus szakasz); a körülmények határozzák meg, hogy melyik jut túlsúlyba.

A biomolekulák szerkezetük rendezettsége folytán jelentékeny mennyiségű energiát tartalmaznak, melyek, ha elveszítik a szerves vegyületekre jellemző rendezettségüket, nagy mennyiségű energia válik szabadná. Enzimek segítségével a felszabaduló energia olyan energiakonzerváló vegyületekbe épül be, mint pl. az ATP. A sok hidrogént tartalmazó biomolekulák nagymértékben redukáltak; **a hidrogének a redoxfolyamatok útján kémiai energiává alakíthatók**. Heterotrof szervezeteknek nem csupán szénre és nitrogénre van szükségük, hanem sokféle egyéb, speciális vegyületre is. Az emlősöknek és a madaraknak hozzá kell

jutniuk az esszenciális aminosavakhoz, a többszörösen telítetlen esszenciális zsírsavakhoz, vitaminokhoz és egy sor más vegyülethez, melyek szükségesek a szervezet zavartalan működésének fenntartásához. A májban nagyszámú vegyi anyag szintézise történik meg, mellyel a többi szövet működését támogatja. Még az autotrof növényeknek is szükségük van a nitrogénfixáló mikroorganizmusok segítségére, hisz nitrogénszükségletük kielégítése nélkülük nem képzelhető el.



Az anyagáramlás útvonalai a biomolekulák különféle szerkezeti szintjén.

A vékony vonalak a katabolikus, a vastagok az anabolikus irányt jelölik.

Az előzőekben említett egymásrautaltság az élővilágban **komplex táplálékláncot** alakított ki. A magasabb rendű szervezetek egy részénél a teljes biomolekula-készlet szintetizáló képesség részlegesen elveszett, ezzel párhuzamosan a szervezetek új, speciális képességeket szereztek. Az **anyagáramlás főbb szintjeit és útvonalait** az előző ábra szemlélteti. A katabolikus irányban a tápanyagok először építőelemekre bomlanak, majd intermedierekké alakulnak. A biomolekulák felépítését célzó anabolikus irányban a folyamatok ellentétesen zajlanak. Közös a IV. szint, az amfibolikus szakasz, ahonnan az igényeknek megfelelően bármelyik irányban haladhatnak a

folyamatok. Az V. szint irreverzibilis, a végtermékek (pl. szén-dioxid, karbamid) már sem a biomolekulák felépítésére, sem energiaszolgáltatásra nem alkalmasak.

Az anyagok lebontása útján keletkezhet több olyan termék, amely sokféle biomolekula szintézisének prekursora lehet. Az energiaraktározásban ilyen központi vegyület az ATP, az anyagátalakulásban pedig az acetil-koenzim A, ami keletkezhet a szénhidrátok, lipidek, fehérjék lebontásából, de kiindulásul szolgálhat ezek felépítéséhez is.

Az anyagcsere jellegzetessége a készletek (poolok) keletkezése. Egy intermedier molekula sorsát – függetlenül attól, hogy honnan származik – a sejtek mindenkori igényei szabják meg, amit a steady state viszonyok döntenek el. Az amfibolikus szakaszban, ill. a III. és a IV. szinten **elvész az egyes anyagok származása, individualitása**. A sejtek kompartmentjeiben egymástól független poolok is kialakulhatnak (NAD^+ - $\text{NADH}+\text{H}^+$, koenzim-A, karbamoil-foszfát stb.), amelyek lehetővé teszik az anyagcsere szabályozottságát.

A katabolikus és anabolikus anyagcsere irányok kapcsolódó szakaszain a lebontás és a felépítés ugyanazon reakciók megfordítása útján mehet végbe, amennyiben azt a folyamatok energiaigénye megengedi. A peptidkötések hidrolízise pl. csekély energiafelf szabadulással jár, a peptidkötések kiépítése viszont összetett, több lépésből álló energiaigényes folyamat. Más-más úton történik pl. a poliszacharidok glikozidkötéseinek hidrolízise és a glikozidkötések létesítése. **Az ellentétes irányú folyamatok energetikai szempontból rendszerint különböznek**. Az energiaszolgáltató vegyületek lebontása általában könnyen lehetséges, az anabolikus folyamatokhoz viszont energiabefektetésre van szükség, melyet az előző folyamatban felszabadult energia szolgáltat. A sejtekben az energiaraktározás és a raktározott energia felhasználása is csak mintegy 40-50%-os hatásfokkal megy végbe. Még a legnagyobb hatásfokú biokémiai folyamatok is messze vannak a 100%-os hasznosítástól. A biomolekulák lebomlási folyamatainak standard szabadenergia-változását az alábbi táblázat mutatja.

A le- és felépítés egymástól független ott, ahol nagy szabadenergia-változással járó folyamatok játszódnak le, és ahol a szintézishez lényeges energiabefektetésre van szükség. Ez biztosítja azt, hogy a sejten belül egy időben a szintézis is és a lebontás is zavartalan legyen. **A lebontás és a szintézis olykor térben is különválnak**, azaz a sejt különféle részeire lokalizálódik, amit **kompartmentalizációnak hívunk**. Kompartmentnek tekinthető a sejtek minden olyan eleme, amely a többitől membránnal el van választva. Ha valamely anyag lebontása pl. a citoplazmában folyik, akkor a szintézise, legalábbis részben, valamelyik sejt-szervecskében történik. A struktúrelemek részvételével a folyamatok egy része szerkezethez kötötten, rendezetten folyik, aminek az egyes folyamatok relatíve nagy sebessége és hatásfokának növekedése tulajdonítható. A terminális oxidációban pl. a részt vevő enzimek membránhoz kötött volta a biztosíték a folyamat irányának meghatározására. Az egyes lépéseket katalizáló enzimek elrendeződése következtében a folyamatsor futószalagszerűen halad tovább.

Biomolekulák lebomlási folyamatainak standard szabadenergia-változása

Átalakulás típusa	Folyamat	ΔG° , kJ \times mol ⁻¹
Oxidáció	glükóz + 6 O ₂ → 6 CO ₂ + 6 H ₂ O	-2880
	laktát + 3 O ₂ → 3 CO ₂ + 3 H ₂ O	-1344
	palmitát + 23 O ₂ → 16 CO ₂ + 16 H ₂ O	-9820
Hidrolízis	szacharóz + H ₂ O → glükóz + fruktóz	-29,4
	glükóz-6-foszfát + H ₂ O → glükóz + P _i	-13,9
	glicil-glicin + H ₂ O → 2 glicin	-9,2
Átrendeződés	glükóz-1-foszfát → glükóz-6-foszfát	-7,1
	fruktóz-6-foszfát → glükóz-6-foszfát	-1,7
Eliminálás	malát → fumarát + H ₂ O	+3,2

Az egyszerű kémiai egyensúlyok kialakulása ellen hat, hogy az egyes enzimek működése szabályozott. Jó példa erre a szintézisfolyamatok első lépését katalizáló enzimek allosztérikus szabályozottsága, ami nagy anyag- és energiatakarékosságot tesz lehetővé. Az effektor kapcsolódása az allosztérikus kötőhelyekhez olyan helyzetet teremt, mintha az effektor koncentrációjától függően egészen más enzim lenne jelen. Ez rendkívül anyag- és energiatakarékosságot biztosít anélkül, hogy újabb enzim szintézisére lenne szükség. A sejt az új állapothoz azonnal alkalmazkodik, akár fokozott, akár csökkentett működésre van szükség.

Primer metabolitoknak hívjuk azokat az intermediereket és anyagcsere-végtermékeket, amelyek keletkezésének útja az egész élővilágban nagyjából azonos, szekunder metabolitok viszont azok, amelyek csupán néhány, olykor csak egy fajra jellemző anyagok (alkaloidok, antibiotikumok, toxinok stb.).

5.4. Az anyagcsere összefoglalása

Az élet az ételtelentől elsődlegesen az entrópiaellenes tendencia különbözteti meg; ezt a képességet a környezetből felvett és az életfolyamatok igényeinek megfelelően átalakított energia biztosítja. Az élőlények többsége számára elsődleges energiaforrás a Nap sugárzó energiája, aminek segítségével a növények képesek a szervetlen anyagokat szerves biomolekulákká átalakítani. Az élőlények a biomolekulákban tárolt kémiai energiát szabadítják fel az anyag- és energiaforgalom folyamán. A felhasználásig az energia zömét nukleotid-trifoszfátok, elsősorban ATP alakjában tárolják.

Biológiai munkavégzés csak a kémiai energiát képes hasznosítani, mert a folyamatok állandó hőmérsékleten, nyomáson és térfogaton játszódnak le.

A biológiai rendszerekre a termodinamika törvényei ugyanúgy érvényesek, mint az élettelen környezetre, ezért az átalakulási folyamatok irányát elsődlegesen a szabadenergia-változás határozza meg.

Az élő szervezetekre jellemző, hogy aránylag kisszámú anyagot használnak fel szervezetük bonyolultabb molekulái felépítésére, közös az élővilágban a folyamatok energiaigényét kielégítő energiavaluta, az ATP, de sok a hasonlóság a katabolikus és az anabolikus anyagcsere-folyamatokban is. Igen jelentős tényező az, hogy a sejtekben biokatalizátorok, enzimek segítségével zajlanak az átalakulási folyamatok; így olyan átalakulások is végbemehetnek, amelyek a sejtekben lévő viszonyok között nem, vagy rendkívül lassan játszódna le. Az enzimek egy részének működését különféle hatások szabályozhatják, ami a különféle anyag- és energiaátalakulási folyamatok és az egész szervezet rendkívül érzékeny és hatékony szabályozását teszi lehetővé.

Az anyagcsere két nagyobb anyagáramlási folyamatra osztható: a katabolikus energiatermelő és az anabolikus energiát igénylő irányokra. A sejtek szervezettsége folytán e két anyagáramlási folyamat között dinamikus egyensúly áll fenn, ami biztosítja az anyag- és energiáramlás biológiai ökonómiáját, kielégíti a mozgás és transzportfolyamatok energiaigényét, és megfelelő arányban táplálja a szervezet anyagainak felépítését szolgáló anabolikus folyamatokat.

A lebontó és felépítő folyamatok rendszerint teljesen vagy részben a sejtek különféle kompartmentjeiben folynak, hogy egymás hatékonyságát hátrányosan ne befolyásolják. Hasonló biztosítékot jelentenek egy-egy folyamatsorban a sejt körülményei között irreverzibilisen lejátszódó reakciók. Ezek az ellentétes útvonalon kerülőt kénytelenek tenni, más lépések és enzimek közreműködésével.

6. fejezet

Az energiatranszformáció és energiatárolás

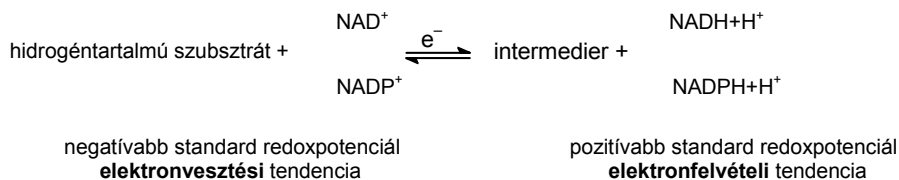
Az élő szervezetben a kémiai reakció során felszabaduló energia foszfátvegyületek formájában tárolódik. A nagy energiájú foszfátvegyületek képződésére két lehetőség van:

- fényindukált vagy fotoszintetikus foszforilálás, és
- respirációindukált foszforilálás.

A nagy energiájú foszfátvegyületek kis mennyiségben a glükóz anaerob lebontása során is keletkezhetnek. Az energiaigényes folyamatok energiatartalékát elsősorban az **ATP-ben** konzervált energia jelenti, melynek **forrása** minden esetben **a tápanyagok hidrogénjének oxidációja** vízzé. Mivel az oxidációs folyamat a molekulában lévő összes biológiailag felhasználható energiát kivonja, a folyamatot ezért **terminális oxidációnak** hívjuk (nevezik ezenkívül még elektronszállítási láncnak, oxidációs vagy légzési láncnak, sejtoxidációnak, sejtlégzésnek vagy oxidatív foszforilálásnak).

6.1. Redoxpotenciál

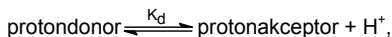
Az élővilág oxidációs reakciói soklépéses, komplex, szabályozott reakciósorok. Enzimek sokasága teszi lehetővé, hogy az energia a sejt számára a legnagyobb határfokkal hasznosuljon. **A biológiai oxidációs folyamatok hajtóereje az egymást követő lépések közötti redoxpotenciál-különbség.** Megfelelő körülmények között valamely redoxrendszerben a következő egyensúly áll fenn:



Az energiahordozó tápanyagokban lévő hidrogének két formában szállítódnak az oxigénhez: az egyidejűleg zajló hidrogén- vagy **protontranszfer** és **elektrontranszfer** formában. A folyamatokat a konjugált sav-bázis párok analógiája

alapján tárgyalhatjuk, mert a redoxreakciókban is donor-akceptor párok egyensúlya határozza meg a folyamatokat.

A sav-bázis párokra felírhatjuk az alábbi egyenletet:



a konjugált redoxpárokra pedig a következőt:



A redukáló anyagok elektronleadási tendenciáját a standard redoxpotenciál fejezi ki, amit az 1 mol redukáló és oxidáló anyag jelenlétében, 25 °C-on mért elektromotoros erő jellemez. Referenciaként a standard hidrogénelektrodot használjuk, melynek standard redoxpotenciálja 0,0 V. Biológiai körülmények között a H⁺-ionok koncentrációja közel 10⁻⁷ mol/dm³, azaz a jelenségek közel neutrális pH-n mennek végbe, ahol a H-elektrod redoxpotenciálja -0,42 V. Ilyen közegben **a biomolekulák elektronleadási képessége** relatíve **nagy**, a szubsztrátok elektronodonornak tekinthetők. A víz bomlása (H₂O \rightleftharpoons ½ O₂ + 2 H⁺ + 2 e⁻) közönséges körülmények között nem megy végbe, mivel az oxigén elektronleadási képessége igen kicsi (standard redoxpotenciálja +0,815 V). **Az oxigén** elektronaffinitása nagy, ezért **a biokémiai folyamatokban elektronakceptor**nak tekinthető. Elvileg a víz disszociációja az előző egyenlet szerint megvalósulhat, de a folyamat olyan lassú, hogy a termékek nem észlelhetők. Enzimek jelenlétében (pl. a víz fotolízise során) a reakció lezajlik az előzőek szerint, a redoxpotenciál a szabadenergia-változáshoz hasonlóan a reakció irányát meghatározza, de a folyamat lejátszásához enzimek jelenléte szükséges.

6.2. Terminális oxidáció (elektrontranszport).

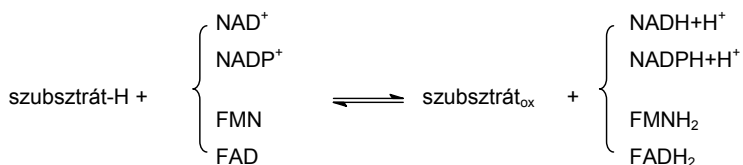
A biológiai energia felszabadítása

Az 1900-as évek elején **Thunberg** megállapította, hogy a szövetekben lévő enzimek a szubsztrátokból hidrogént vonnak el, amely dehidrogenálás a rendszerhez adott metilénkékel elszíntelenedése alapján volt mérhető. Erre alapozva **Wieland** az anyagcsere egyik alapfolyamatának tartotta a dehidrogenálást. **Warburg** 1913-ban megállapította, hogy a sejtlégzés a sejtekben levő oldhatatlan szemcsékhez kötődik (mitokondriumok). Megállapította ezen kívül azt is, hogy a cianidionok gátolják a szövetek oxigénfelvételét, amiből arra következtetett, hogy a folyamatban vastartalmú anyagok vesznek részt, és hogy a folyamat alapvető lépése az oxidáció. A két felfogás látszólagos ellentétét **Szent-Györgyi Albert** azzal a megfigyelésével oldotta fel, miszerint a dehidrogenálást és az oxidációt elektron-

hordozók kapcsolják össze. Több kutató megfigyelése alátámasztja a folyamat **reakciólánc** jellegét.

Mai tudásunk szerint **a tápanyag-molekulákról származó hidrogén először az enzimek közvetítésével zömmel a NAD^+ -ra kerül.** A mitokondriumokban **a $\text{NAD}^+ + \text{NADH} + \text{H}^+$ koncentráció állandó, a $\text{NADH} + \text{H}^+$ -ról származó hidrogént (elektront) a terminális oxidációs rendszer tagjai egymás után továbbítják a molekuláris oxigén felé.** A sor egyes lépései különféle anyagokkal gátolhatók, aminek során a gátolt szakasz előtti átalakulások redukált termékei felszaporodhatnak, az utána következő szakaszon viszont elfogynak, ezért a gátlás előtti szakasz redukáltabbá, az utána következő pedig oxidáltabbá válik.

Az energiatermelés első lépéseként a biomolekulák hidrogénjei az üzemanyag-molekula tulajdonságaitól függetlenül a hidrogénátvivő koenzimekre kerülnek, *dehidrogenáz* enzimek közreműködésével.



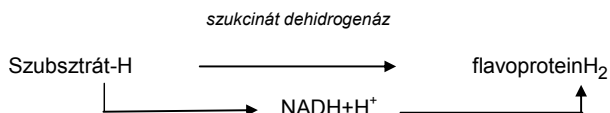
Így attól függetlenül, hogy a hidrogén milyen molekulából származott, beke-
rül a hidrogén-poolba. **A hidrogéntranszfert *dehidrogenázok* katalizálják, ame-
lyek 2H^+ átvitelét teszik lehetővé.** Az akceptorok az esetek többségében a NAD^+
vagy a NADP^+ , amelyek minden sejtben megtalálhatók (a NAD^+ koncentrációja
sokkal nagyobb, mint a NADP^+ koncentrációja). A *dehidrogenázokhoz* a kofaktor
reverzibilisen, lazán kötődik; az enzimek rendszerint szabad szulfhidrilcsoport-
okat tartalmaznak.

Az energia felszabadításának lényeges követelménye, hogy az ne egyszerre,
hanem **meghatározott kvantumokban történjék.** Az elektrontranszportlánc több
komplexből áll, amelyben **az első csomópontot a flavin enzimek képezik** ($\text{FP}_1 -$
 FP_2), ahová a *NADH dehidrogenáz* (FP_1) is tartozik. **Ezek hidrogént szállítanak a**
vastartalmú (nem-hem vas) **akceptorokhoz.** Az akceptorok 6000-12 000 moleku-
latömegű fehérjék, amelyek molekulánként 2-8 vasatomot tartalmaznak a szulf-
hidrilcsoportokhoz kapcsolva. A **második komplexet** (FP_2) a *szukcinát dehidro-
genáz* alkotja, amely **a piruvát és az α -ketoglutarát dehidrogenáz rendszerrel**
áll szoros összefüggésben, az FP_3 pedig a zsírsav-oxidáció első dehidrogenálási
lépését katalizáló enzimeket jelöli.

6.3. Víz keletkezése a szubsztrátok hidrogénjéből

A terminális oxidáció során problémát jelentett annak értelmezése, hogy a protonok, illetve elektronok vándorlása közben hogyan keletkezik a folyamat végterméke, a víz. Mai tudásunk szerint:

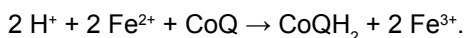
- A szubsztrátból származó hidrogén közvetve vagy közvetlenül redukálja a flavoproteint:



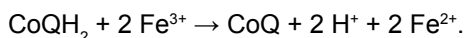
- A redukált nem-hem vas oxidálja a *flavoproteint*:



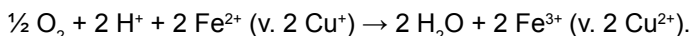
- A harmadik lépés a CoQ redukciója:



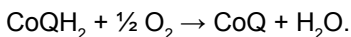
- A proton úgy jut vissza ismét a közegbe, hogy a CoQH₂-t a *citokrom b* oxidálja:



- A *citokrom oxidáz* a molekuláris oxigént redukálja, melynek során OH⁻-ionok keletkeznek, melyek az előző protonnal kapcsolódnak:



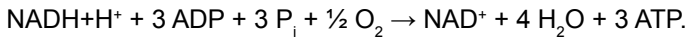
A két folyamat összege:



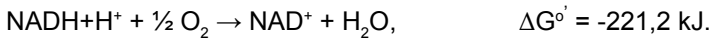
6.4. Az oxidatív foszforilálás – az oxidációs energia átalakulása kémiai kötési energiává

Az 1930-as évek elején figyelték meg, hogy az oxidációs folyamatokkal párhuzamosan az ADP foszforilálása útján ATP keletkezik. Azt tapasztalták, hogy a vese vagy máj friss homogenizátumában az inorganikus foszfát mennyisége csökken,

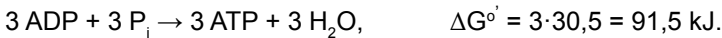
ha a rendszerhez oxidációs intermediereket adnak, amelynek során szerves foszfátvegyületek (ATP, glükóz-6-foszfát, fruktóz-6-foszfát stb.) mennyiségének növekedését észlelték. Arra következtettek, hogy a foszfátszarmazékok keletkezése aerob folyamatok következménye; **az oxidációs folyamatokkal párhuzamosan történő nagy energiájú foszfátkötések képzését oxidatív foszforilálásnak** nevezték el. Az oxidatív foszforilálás a mitokondriumokban folyik. Mitokondrium szuszpenzióban aerob körülmények között a $\text{NADH} + \text{H}^+$ szubsztrát hozzáadása nélkül NAD^+ -dá alakul, ami a következő egyenlettel foglalható össze:



A folyamatban az exergonikus komponens:



A folyamat endergonikus része:



A fenti egyenletek szerint tehát **az elektrontranszport energiájának standard viszonyok között mintegy 40%-a épül be a sejt számára felhasználható nagy energiájú foszfátkötésekbe**. A mitokondriumban minden olyan folyamat eredményeként, ahol egy-egy $\text{NADH} + \text{H}^+$ keletkezik, 3-3 ADP foszforilálódhat ATP-vé. A redukált flavinok oxidációja során azonban csak kettő nagy energiájú foszfátkötés keletkezésére van lehetőség. Az energiatranszport-láncban **három helyen történhet olyan reakció, ami az ADP foszforilálásához elegendő energiát szolgáltat**:

- a $\text{NADH} + \text{H}^+$ - *koenzim Q dehidrogenáz* reakcióban,
- a koenzim Q (citokrom b, c_1) *citokrom c reduktáz* reakcióban és
- a *citokrom oxidáz* reakcióban a molekuláris oxigén reakciója folytán.

A soklépéses reakciólánc lehetővé teszi, hogy a $\text{NADH} + \text{H}^+$ oxidációja folytán bekövetkező igen jelentős szabadenergia-csökkenés kis részletekre osztódjék szét, amiből a sejt energiaszükségletét kielégítő 30,5 kJ nagyságú „energiakvantumok” keletkeznek.

Az energiatranszport folyamatban az elektronakceptor-szabályozás érvényesül. Ha a mitokondriumban nincs elegendő ADP és P_i , az elektrontranszport elektronakceptor hiányában lelassul, amely jelenség az összes energiatermelő folyamatra érvényes. Ha az energiatöltöttség nagy ($\text{ATP} \gg \text{ADP} + \text{AMP} + \text{P}_i$), az energiatermelő folyamatok sebessége csökken, ha viszont az ATP koncentrációja csökken és az ADP + AMP mennyisége nő, pozitív visszacsatolás útján az energiatermelő folyamatok felgyorsulnak, jelezvén azt, hogy kellő mennyiségű akceptor vár arra, hogy foszforilálódjék. A sejt energiagazdálkodását segíti elő az

is, hogy a citoszolból ADP vándorolhat a mitokondriumba ATP egyidejű kiáramlása esetén facilitált diffúzió segítségével.

6.5. A mitokondriumok szerepe az energiaképző folyamatokban

A mitokondriumok az eukarióta sejtek erőművei, melyek főbb funkciói az alábbiak:

- a különféle folyamatok részleges vagy teljes kompartmentálása,
- a citoszol folyamataival való kapcsolat fenntartása, az elektrontranszportban, illetőleg az oxidatív foszforilálásban és az ezzel összefüggő iontranszportban való aktív közreműködés,
- részleges önreprodukció és bizonyos fokú fehérjeszintézis.

A mitokondriumok száma, alakja és mérete jellemző a sejt funkcióira és az anyagcsere intenzitására. Méreteik a baktériumokéhoz hasonlóak; az anyagcsere intenzitásától függően gyors alak- és méretváltoztatásra képesek. A mitokondriumokat két membrán borítja, amelyek közül **a külső membrán sima, a belső membrán redőket, nyúlványokat alkot**, felületét ezzel jelentősen megnövelve. A belső membrán felületén 8-9 nm átmérőjű, egymás mellett sorban ülő, gömbszerű elemi részecskék figyelhetők meg, amelyek vékony nyéllal kapcsolódnak a membránhoz. Ezek az elemi részecskék **a mitokondrium foszforiláló egységei**.

A mitokondrium belső membránjában foglal helyet a citokrom rendszer (b , c_1 , c , a , a_3), az oxidatív foszforilálásban részt vevő *ATP-áz*, valamint a *szukcinát-* és a *NADP dehidrogenáz*. A membránfehérjék negyedrészt az elektrontranszportban és az oxidatív foszforilálásban részt vevő enzimek teszik ki. **A belső membrán** igen fontos funkcionális tulajdonsága, hogy **protonpumpaként működik, két oldalán potenciálkülönbség alakulhat ki, tehát energiagenerátorként és -tárolóként is működhet**, membránja ugyanis:

- lipidtartalma következtében szigetelő tulajdonságú,
- a membránhoz kötött enzimek aszimmetrikusak, azaz működésük irányfüggő.

A külső membrán is számos enzimet tartalmaz, amelyek közül a *monoamino oxidáz* a membrán azonosítására is alkalmas. (A belső membrán marker enzime a *citokrom oxidáz*.) A külső membrán sok lipidet, foszfatidil-inozitol és koleszterint tartalmaz. A külső membrán eltávolítása után visszamaradó **belső membrán + mátrix a teljes mitokondrium funkcióit hordozza (trikarbonsav ciklus, elektrontranszport rendszer, foszforilálás, transzportfolyamatok)**. A mátrixban található enzimek a *fumaráz*, az *akonitáz*, a *glutamát dehidrogenáz* stb.; marker enzim a *malát dehidrogenáz*.

A mitokondriumok anyagcsere-szabályozó tevékenysége az alábbiak szerint foglalható össze: A lebontás kevesebb energiát termelő anaerob szakasza a cito-

szolban játszódik le, míg a sejtek által felhasználható energiamennyiség legnagyobb részét biztosító aerob folyamatok helye a mitokondrium. Itt az egyes lépések térben egymás után következnek be, így a folyamatok sokkal hatékonyabban és gyorsabban játszódnak le, mint oldatban.

A membrán szelektív permeabilitása folytán képes arra, hogy energiát akkumuláljon és meghatározza, hogy az energia milyen adagokban és milyen mértékben használódjék fel. **A külső membrán csaknem szemipermeábilis**, sokféle anyagot átereszt. **A belső membrán csak a víz, a kismolekulájú neutrális anyagok** (pl. karbamid, glicerin) **és a rövidláncú zsírsavak számára átjárható**. A külső membrán Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- , szacharóz, az aminosavak, a NAD^+ , $\text{NADH}+\text{H}^+$, NADP^+ , $\text{NADPH}+\text{H}^+$, a nukleotidok, CoA stb. számára átjárhatatlan, ily módon a belső és külső pool számos intermedierje, koenzimje, nukleotidja egymástól fizikailag is izolált. Az impermeábilis anyagok membránon keresztül történő transzportjában speciális hordozó vagy szállító fehérjék, az ún. *permeázok* vesznek részt. Az intramitokondriális és citoplazmatikus ATP-ADP pool ugyan egymástól el van választva, de megfelelő hordozó segítségével ezek transzportálhatók. A carrierek működése kétirányú, de a koncentrációt lényegesen nem befolyásolják. Az ADP pl. csak akkor juthat a citoszolból a mitokondriumba, ha egyidejűleg onnan ATP távozik.

Az energiakonzerválás eseményeit a transzport szempontjából a következőképpen vázolhatjuk:

- üzemanyag-molekulák, P_i , ADP, a belső kompartmentbe vándorolnak,
- a belső kompartmentben lejátszódó energiaátalakító folyamatok (trikarbonsav ciklus, zsírsav-oxidáció, terminális oxidáció és oxidatív foszforilálás),
- a keletkezett ATP a külső kompartmentbe távozik, mely kapcsolat az alapja a glikolízis (anaerob folyamat) és a légzés (aerob folyamat) kontrolljának és integrációjának.

6.6. Energiakapcsolás a mitokondriumokban. Kémiai kapcsolási hipotézis

Nem teljesen világos, hogy a redoxpotenciál-változással párhuzamosan felszabaduló energia hogyan alakul át a sejtek számára felhasználható kémiai energiává. **A nagy energiájú foszfátkötések keletkezésének magyarázatára többféle elméletet dolgoztak ki. Slater** arra a következtetésre jutott, hogy az oxidáció során felszabaduló energia egy közvetítő energiahordozó, az ún. I anyag révén jut el a foszforiláló rendszerhez. Ez a **kémiai kapcsolási hipotézis**. Eszerint az energiabeépítés folyamán az energia az üzemanyag-molekulából a következő intermedierre megy át, és az energia konzerválását, a nagy energiájú kötések létrejöttét az I hordozó teszi lehetővé. A kémiai kapcsolási hipotézissel szemben felmerülő legsúlyosabb érv az, hogy **nem sikerül a**

kapcsoló intermediert kimutatni. A másik hiányossága az elméletnek, hogy mivel az oxidatív foszforilálás csak megfelelően ép membránban mutatható ki, a membrán tényleges résztvevője a folyamatnak, amit a kémiai kapcsolási hipotézis elhanyagol.

6.7. Kemiozmózis-hipotézis.

A mitokondriumok légzésfüggő iontranszportja

A mitokondrium membránon keresztül intenzív iontranszport folyik, amely a körülményektől függően bizonyos ionokat felhalmoz. Ez az ionakkumuláció energiaigényes folyamat. A felvett ionok mennyisége és az elektrontranszport között sztöchiometrikus arány van; a patkányvese-mitokondrium pl. P_i jelenlétében Ca^{2+} -t akkumulál, melynek során egy elektronpár hat Ca^{2+} felvételét teszi lehetővé, és ezzel egy időben egy P_i felvétele is megtörténik. Az energiáttranszportból származó energia ilyenkor nem ATP szintézisére, hanem Ca^{2+} -ionok felvételére fordítódik. A kation-akkumulációval egyidejűleg hidrogénionok hagyják el a mitokondriumot. Minden elektron áthaladása a respirációs láncon energiakonzerváló helyenként 2-2 H^+ -ion, tehát az egész lánc mentén összesen hat H^+ -ion kisajtolását eredményezi. **Mitchell** a fentiekből az oxidatív foszforilálás energiakonzerváló mechanizmusának értelmezésére az **ozmózisos jelenségeket állította a kémiai kapcsolással szemben**, és javasolta a kemiozmózis-hipotézis bevezetését. Ez magyarázná azt is, hogy miért van szükség a membrán közreműködésére, enélkül ugyanis az ozmózisos jelenségek nem játszódhatnak le. **A kemiozmózis-hipotézis szerint a mitokondrium elektrontranszportlánc az ATP szintézissel proton- és elektrokémiai potenciálgradiens révén kapcsolódik az energiáttranszformáló membránban.** A kialakult potenciálkülönbség a termodinamikai mértéke annak, hogy a potenciálkülönbség milyen távol van az egyensúlytól.

A mitokondriumok a körülményeknek megfelelően változtathatják térfogatukat: P_i hatására megduzzadnak, ATP jelenlétében összehúzódnak, mely térfogatváltozás az elektrontranszporttól függ. Ennek alapján kialakult egy olyan nézet, miszerint az energiakonzerválás történhet az izom-összehúzás fordítottjának analógiájára, mechanokémiai úton is, a mitokondriumok térfogatváltozása révén. Tehát az energiakapcsolás mechanizmusára jelenleg három hipotézis van érvényben:

- kémiai kapcsolat, mely specifikus nagyenergiájú intermedierek közbejöttét feltételezi,
- kemiozmózisos kapcsolat, mely a koncentrációgradiensek útján képzelet el az energiakapcsolást,
- mechanokémiai kapcsolat, amely a mitokondriumok duzzadását és összehúzását helyezi előtérbe.

A felsorolt hipotézisek közül még egyiket sem bizonyították egyértelműen. Az elektrontranszporttal összefüggő energiakonzerváló folyamat a mitokondriumokban háromfajta munkavégzéshez szolgáltat energiát:

- az oxidatív foszforilálás kémiai munkájához,
- az ionakkumulációval kapcsolatos ozmózis munkához
- és a konformáció-(térfogat)-változás mechanikai munkájához.

6.8. Az energiateranszformáció és -tárolás összefoglalása

A sejtek energiaigényének kielégítésére alkalmas energia nagy része nagy energiájú foszfátkötés formájában az ATP-ben raktározódik a sejtekben, függetlenül az energia származásától (légzésindukált, fényindukált folyamatok vagy kemoszintézis).

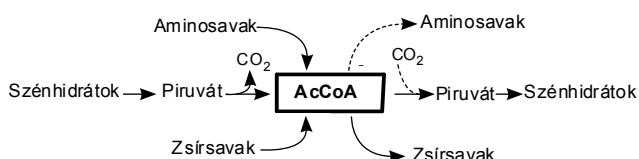
A terminális oxidáció üzemanyaga a hidrogén, amit a különféle katabolikus folyamatok a metabolitok hidrogénjének hidrogénátvivőkre (NAD, FAD, FMN) való áttevással, hidrogén pool kialakításával tesznek lehetővé. A negatívabb standard redoxpotenciálú, a nagyobb elektronvesztési tendenciával rendelkező anyagok a folyamat során pozitívabb, nagyobb elektronfelvételi tendenciájú vegyületekkel találkoznak, és a potenciálkülönbségből adódó energia az oxidáció során kémiai energiává alakul át. A standard redoxpotenciálokat figyelembe véve a hidrogénpoolból az oxigén belépéséig 1,2 V a potenciálgradiens értéke. Az oxidációból származó energia fokozatosan, több lépésben szabadul fel, és alakul át kémiai energiává, mely négy oxidációs komplex közreműködésével valósul meg. Az egymást követő lépések sorrendje szigorúan megszabott, iránya a negatívabbtól a pozitívabb redoxpotenciál felé tart. A folyamatban két szakasz különböztethető meg, a protontranszfer (dehidrogenázok, CoQ segítségével) és az elektrontranszfer (a citokromok segítségével). A terminális oxidációval párhuzamosan folyik az oxidatív foszforilálás, amelynek során a lánc három helyén történik olyan szabadenergia-változás, ami egy-egy foszfát ADP-be való beépítéséhez elegendő.

A mitokondrium belső membránjában a terminális oxidációs folyamat résztvevői sztöchiometrikus arányban, működésüknek megfelelő sorrendben helyezkednek el. Az oxidatív foszforilálás a mitokondrium belső membránjában, nagyobbreszt annak belső felületén folyik. Itt található az ATP szintézisét katalizáló komplex felépítésű *ATP-áz*. Az energiateranszformáció eredményességének feltétele a mitokondriumok ép volta. Az energiateranszformáció mechanizmusát magyarázó elméletek közül a kémiai kapcsolási hipotézis köztes hordozóanyag közreműködését feltételezi. Ismert olyan elképzelés is, mely a mitokondriumok térfogatváltozásával magyarázza az energiaátalakulást. Leginkább elfogadott a kemiozmózis-hipotézis, amely szerint a mitokondrium elektrontranszport lánc az ATP-szintézissel proton-elektron kémiai potenciál révén kapcsolódik az energiateranszformáló membránban.

7. fejezet

Trikarbonsav ciklus (citrátkör, Szent-Györgyi–Krebs-ciklus)

A biomolekulákat felépítő szénatomok a trikarbonsav ciklus útján alakulnak át szén-dioxiddá. A **trikarbonsav ciklus az aerob szervezetek katabolikus áramlásának a központi útvonala**, de nem a befejezése. Egyes reakciókban olyan nagy a szabadenergia-csökkenés, hogy ezek a folyamatok gyakorlatilag irreverzibilisnek tekinthetők. Több lépésben olyan intermedierek is keletkezhetnek, amelyek különféle biomolekulák szintézisének prekursorai. Ezért a **trikarbonsav ciklus amfibolikus jellegű**. A prekursorok közül legsokoldalúbb az acetil-koenzim A, ami sokféle biomolekula (szénhidrátok, lipidek, aminosavak stb.) prekursora.



Az **acetil-CoA** az anyagátalakulásban amfibolikus szinten helyezkedik el; **mind a tápanyagok lebontásában, mind az építőelemek felépítésében központi intermedier.** (Az $\text{AcCoA} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{piruvát}$ reakció csak a növényi sejtekben játszódik le.) A trikarbonsav ciklus az aerob szervezetek sejtjeiben mindenhol megtalálható, fő feladatai:

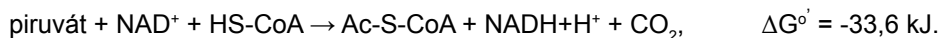
- a terminális oxidációt hidrogén üzemanyaggal látja el,
- a katabolikus folyamat termékeit energiakonzerváló folyamatokban hasznosítja,
- a katabolikus folyamatok termékeit a biomolekulák szintézisére szolgáló építőkövek előállítására használja fel,
- anyagot és energiát juttat az anyagcsere-folyamatokhoz.

7.1. Az aktív acetát keletkezése

Az átalakítandó szerves anyag acetát alakjában kapcsolódik be a trikarbonsav ciklusba, de csak aktivált alakban, acetil-koenzim A formájában képes az át-

132 ■ 7. Trikarbonsav ciklus (citrátkör, Szent-Györgyi–Krebs-ciklus)

alakulásra. Az AcCoA fő forrása a zsírsavak lebontása, a glikolízisben képződő piruvát és néhány aminosav átalakulása során keletkező AcCoA. A citrátkört megelőzi a piruvát acetáttá, illetőleg AcCoA-vá történő átalakulása, ami aztán a citrátkör első lépésében reagál az oxálacetáttal, mely reakció során a citrátkör első intermediere, a citrát keletkezik. A piruvát oxidációja AcCoA-vá a következő egyenlettel fejezhető ki (a CoA SH-csoportja acilálódás útján tioésztert képez, ezért szokás a koenzimeket olykor CoA-SH alakban rövidíteni):



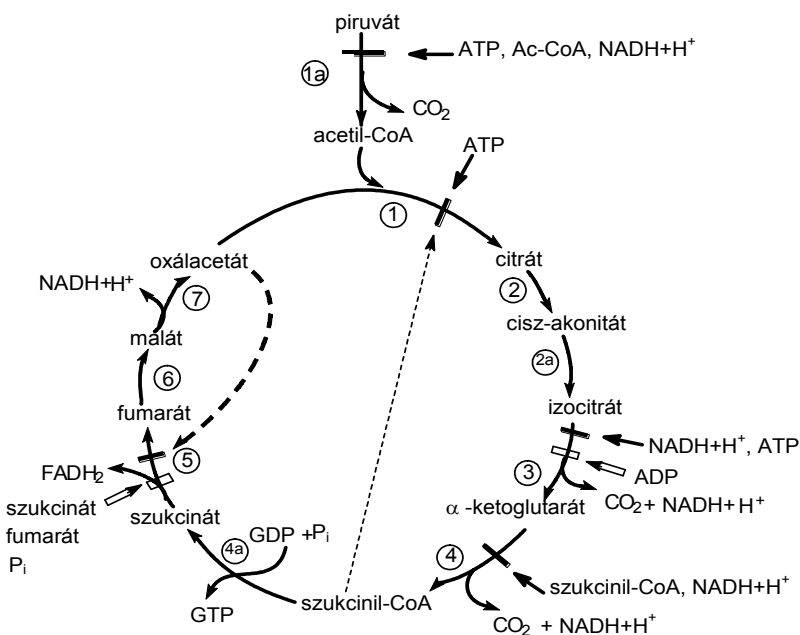
A reakció a nagy szabadenergia-csökkenés következtében gyakorlatilag irreverzibilis. Az AcCoA keletkezés feltétele, de nem része a trikarbonsav ciklusnak; piruvátból való keletkezését *piruvát dehidrogenáz* komplex katalizálja.

7.2. A trikarbonsav ciklus részfolyamatai

A soklépéses folyamat enzimeit csak a mitokondriumokban találhatók, a sejt más részeiben ilyen folyamat nem folyik. A citoplazmában is van ugyan néhány olyan enzim (*akonitáz, fumaráz, malát dehidrogenáz*), melyek a trikarbonsav ciklus enzimejéhez hasonló reakciókat katalizálnak, de az így keletkező metabolitok sorsa más, mint a mitokondriumokban. A citrátkör lépéseit az alábbi táblázat tartalmazza:

A citrátkör			
Reakció	Enzim	Kofaktor	ΔG° , kJ
1a. Piruvát + NAD ⁺ + CoA → → AcCoA + NADH + H ⁺ + CO ₂	<i>piruvát dehidrogenáz</i> <i>komplex</i>	tiamin-pirofoszfát, liponsav, FAD, NAD ⁺ , CoA	-33,6
1. Ac-CoA + oxálacetát + H ₂ O → → citrát + CoA + H ⁺	<i>citrát</i> <i>szintetáz</i>	CoA	-31,5
2. citrát ⇌ cisz-akonitát + H ₂ O	<i>akonitáz</i>	Fe ²⁺	+8,4
2a. cisz-akonitát + H ₂ O ⇌ izocitrát	<i>akonitáz</i>	Fe ²⁺	-1,7
3. izocitrát + NAD ⁺ ⇌ α-ketoglutarát + CO ₂ + NADH + H ⁺	<i>izocitrát dehidrogenáz</i>	NAD ⁺	-8,4
4. α-ketoglutarát + NAD ⁺ + CoA ⇌ szukcinil-CoA + CO ₂ + NADH + H ⁺	<i>α-KG dehidrogenáz</i> <i>komplex</i>	NAD ⁺ , CoA, TPP, FAD, liponsav	-30,2

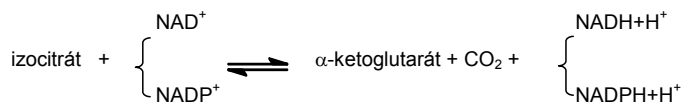
Reakció	Enzim	Kofaktor	ΔG° , kJ
4.a. szukcinil-CoA + P _i + GDP \rightleftharpoons szukcinát + GTP + CoA	szukcinil-CoA szintetáz	CoA	-3,4
5. szukcinát + FAD-E \rightleftharpoons fumarát + FADH ₂ -E	szukcinát dehidrogenáz	FAD	0
6. fumarát + H ₂ O \rightleftharpoons malát	fumaráz		-3,8
7. L-malát + NAD ⁺ \rightleftharpoons oxálacetát + NADH+H ⁺	malát dehidrogenáz	NAD ⁺	+29,8



A trikarbonsav ciklus lépései és a folyamatok sebességét szabályozó anyagok

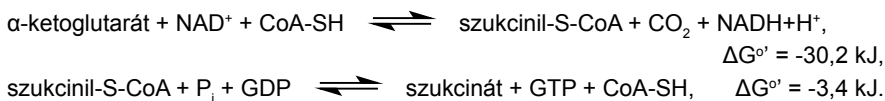
A bekarikázott számok az előző összeállításban feltüntetett folyamatoknak felelnek meg. Az üres nyilak mellé írt vegyületek a pozitív, a fekete nyilak mellé írt vegyületek a negatív effektorokat jelölik; a szaggatott nyilak a cikluson belüli feed-back szabályozást jelentik. A trikarbonsav ciklus két részből áll: a I. trikarbonsav, II. dikarbonsav szakaszból.

- A ciklus első lépése a citrát keletkezése oxálacetát és AcCoA kondenzációja útján. A reakciót a *citrát szintetáz* katalizálja; az AcCoA metilcsoportja az oxálacetát karbonil szénatomjával kapcsolódik a reakció során. A tioészterkötés megszűnésének nagy szabadenergia-csökkenése miatt (-31,5 kJ) a reakció a citrátszintézis irányába van eltolva. Intermedierként enzimhez kötött citril-CoA keletkezik, ami akkor hagyja el az enzimet, ha szabad CoA-ra és citrátra hidrolizált. A *citrát szintetáz* a körfolyamat sebességét meghatározó enzim, melynek működését az ATP erősen gátolja.
- A második lépésben a citrát cisz-akonitáton keresztül izocitráttá alakul át. A folyamat során a szimmetrikus felépítésűnek látszó citrát vízelvonás és az azt követő vízaddíció folytán aszimmetrikussá válik. A reakció során az akonitátból egyaránt keletkezhet citrát és izocitrát is attól függően, hogy a H⁺ és OH⁻ milyen helyzetben kapcsolódik hozzá. Az enzim működését a Fe²⁺ és a cisztein aktiválja.
- A citrátkör **harmadik lépésében kerül sor az első dekarboxilálásra**, mely lépést az *izocitrát dehidrogenáz* (NAD⁺) katalizálja, ami lényegében a piruvát → AcCoA lépéshez hasonló oxidatív dekarboxilálás. A reakciót kétfajta enzim katalizálja: a NAD⁺-dal működő *izocitrát dehidrogenáz* csak a mitokondriumokban, a NADP⁺-vel működő a citoplazmában és a mitokondriumban egyaránt megtalálható. Az enzimek a következő átalakulást katalizálják:



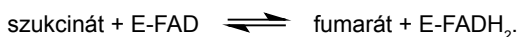
Az *izocitrát dehidrogenáz* allosztérikus szabályozottsága a sejt energiatöltöttségének megfelelően szabályozza az üzemanyag-átalakítást. Ha energiaigényes folyamatok során sok ATP használódik fel, akkor a keletkező **ADP az *izocitrát dehidrogenáz* aktiválása útján stimulálja a lebontási folyamatokat**. Ha viszont a sejtben sok az ATP, az az *izocitrát dehidrogenáz* kikapcsolása révén ideiglenesen szünetelteti a lebontást mindaddig, amíg az ATP mennyisége ismét csökken.

- A citrátkör **negyedik lépésében az α -ketoglutarát szukcináttá alakul át**, amit az *α -ketoglutarát dehidrogenáz* katalizál. A reakció két lépésben megy végbe, az első lépésben oxidatív dekarboxilálás útján szukcinil-CoA, a másodikban szukcinát keletkezik:



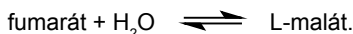
A negyedik lépés első reakciója a piruvát \rightarrow AcCoA oxidatív átalakulással analóg, a folyamatban ugyanazok a kofaktorok szerepelnek, mint a *piruvát dehidrogenáz* reakcióban (TPP, liponsav, CoA, NAD⁺, FAD), és a két enzim felépítése is nagyon hasonló. Az *α -ketoglutarát dehidrogenáz* első lépésének termékeként keletkező **szukcinil-S-CoA tioészter nagy energiájú vegyület**, melynek kötési energiája nemvész el, hanem a második reakcióban **GDP \rightarrow GTP foszforilálódás útján konzerválódik**, amit a *szukcinil tiokináz* enzim katalizál. A folyamat különbözik az elektrontranszportban kapcsolt foszforilálási reakcióktól; megkülönböztetésül ezért **szubsztrát szintű foszforilálásnak** nevezzük. Ez a trikarbonsav ciklusban az egyetlen energiát közvetlenül konzerváló lépés.

- A citrátkör ötödik lépésében a **szukcinátot flavoprotein**, a *szukcinát dehidrogenáz fumaráttá oxidálja*, melynek során az enzimhez kovalensen kötött koenzim redukálódik.



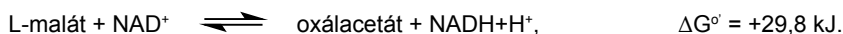
A keletkező fumársav konfigurációjából következik, hogy a *szukcinát dehidrogenáz* a transz-helyzetű hidrogéneket távolítja el a szukcinátról. Az enzim alloszterikusan szabályozott, szukcinát, fumarát és foszfát aktiválja. Az oxálacetát kis koncentrációban az enzim természetes kompetitív inhibitora; sokkal hatékonyabban inhibálja az enzimet, mint az in vitro kísérletekben alkalmazott malonát.

- A citrátkör hatodik lépésében a fumarát *fumaráz* enzim hatására **L-maláttá hidrálódik**.



A folyamat standard szabadenergia-változása csekély, így teljesen reverzibilis. A *fumaráz* sztereospecifikusan működik, a fumársav vízaddíciója következtében csak L-malát keletkezik, mivel a *fumaráz* a víz beépülését transz-helyzetben katalizálja.

- A ciklus utolsó lépésében a NAD⁺ koenzimmel működő **malát dehidrogenáz az L-malátot oxálacetáttá oxidálja**.



Annak ellenére, hogy a reakció endergonikus, a folyamat a sejtekben a felső nyíl irányában zavartalanul folyik, mivel a terméket, az oxálacetátot és a NADH+H⁺-t a különféle egyéb enzimek igen gyorsan elvonják és átalakítják. Így a folyamat hajtóereje tulajdonképpen az, hogy az egyensúlynak helyre kell állni, ezért csekély mennyiségű oxálacetát állandóan keletkezik.

A *malát dehidrogenázzal* befejeződik a citrátkör egy ciklusa. Ennek folytán 2 CO₂ keletkezik, mivel a kiindulási 6 szénatomos citrátból 4 szénatomos oxálacetát jön létre. Ez utóbbi újabb AcCoA-val reagálva újabb ciklus megindulását teszi lehetővé.

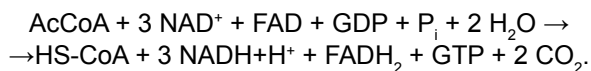
A fentiekből következik, hogy a kloroplaszthoz hasonlóan a **mitokondrium is képes „vízhasításra”**. A fumarát-malát átalakulásban a hidratációs reakció során víz lép be, melynek két hidrogénje a következő lépésben a *malát dehidrogenáz* NAD^+ kofaktorára kerül, míg az oxigén a keletkező oxálacetátban marad, vagyis a két lépés során a víz atomjai különválnak, a két hidrogén a terminális oxidációban ismét vízzé alakul, míg a vízből származó oxigén CO_2 formájában a szervezetből eltávozik.

7.3. A trikarbonsav ciklus központi helye az anyag- és energiaforgalomban

A trikarbonsav ciklust tápláló üzemanyag, az AcCoA keletkezhet az anaerob szénhidrát-lebontás végtermékéből, a piruvátból, a zsírsavak β -oxidációs lebontásából és egyes aminosavak katabolizmusából. Más aminosavak lebontásából egyéb intermedierek is keletkezhetnek: α -ketoglutarát vagy oxálacetát, transzaminálás útján glutamátból, illetve aszpartátból, míg más aminosavak és a pirimidinbázisok lebontásából szukcinil-CoA keletkezik. A heterotrof szervezetek anyagcseréjének végterméke, a szén-dioxid túlnyomó része is a trikarbonsav ciklusban keletkezik.

A folyamatsor az anyagcsere amfibolikus szintje, mert a katabolizmuson kívül az intermedierek anabolikus anyagcseréjének is kiindulása. Transzaminálás útján egyes trikarbonsav ciklus intermedierek aminosavakká alakulhatnak, míg a glükoneogenezis prekurzora, az oxálacetát más intermedier folyamatokban is részt vehet.

A trikarbonsav ciklus közvetlen energiaszolgáltató funkciója kevésbé jelentős, ha a közvetettel hasonlítjuk össze. Egy AcCoA átalakulását a következő egyenlettel foglalhatjuk össze:



A folyamat standard szabadenergia-változása: $\Delta G^{\circ} = -105 \text{ kJ}$.

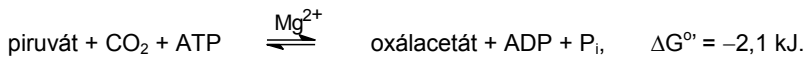
A három dehidrogenálási lépésben 3 $\text{NADH} + \text{H}^+$, egyben FADH_2 keletkezik, ami a terminális oxidáció során 11 ATP-t szolgáltat, és emellett a szubsztrát szintű foszforilálás során is keletkezik egy nagy energiájú foszfátkötés. Az utóbbi folyamatok szabadenergia-változása $\Delta G^{\circ} = -802,2 \text{ kJ}$, az előző reakcióegyenlet standard szabadenergia-változásával együttesen $-907,2 \text{ kJ}$. A keletkező nagy energiájú kötésekben összesen -368 kJ , a sejtek számára standard körülmények között hasznosítható energia koncentrálódik. Így a trikarbonsav ciklus és a vele kapcsolódó terminális oxidáció határfoka standard körülmények között:

$$(368/907,2) \cdot 100 = 40,6\%.$$

Ez az érték a sejtekre jellemző steady state viszonyok között csupán az energiafelhasználás lehetőségének alsó határát jelenti.

7.4. Kiegészítő vagy anaplerotikus reakciók

A trikarbonsav ciklus egyes intermedierjei más úton is keletkezhetnek és más reakciókban is felhasználódhatnak, ezért **a trikarbonsav ciklus egyéb folyamatokkal is dinamikus egyensúlyban van.** A zavartalan működés feltétele az, hogy az egyes anyagok koncentrációja a mitokondriumokban nagyjából állandó legyen. Ezt segítik elő a kiegészítő (feltöltő, anaplerotikus) reakciók, melyek során a ciklus intermedierjei keletkezhetnek. Legfontosabb ezek közül **a piruvát enzimatis karboxilálása oxálacetáttá**, amit a máj és a vese mitokondriumok *piruvát karboxiláza* katalizál:



A reakció kulcshelyzetet tölt be a trikarbonsav ciklusban, mert ha kevés a mitokondriumokban az oxálacetát, nincs elegendő acetilakceptor, a körfolyamat nem folyhat megfelelő intenzitással. Ilyenkor a **piruvát karboxiláz segítségével oxálacetát keletkezik**, míg ha az oxálacetát van feleslegben, az enzim dekarboxilálja piruvátra és szén-dioxidra.

7.5. A trikarbonsav ciklus összefoglalása

A tápanyagok katabolikus lebontása folyamán a vegyületek szén- és hidrogéntartalmának legnagyobb része a trikarbonsav ciklusba áramlik. Itt nagyobb részük tovább bomlik szén-dioxiddá, hidrogéntartalmuk pedig a NAD^+ és a FAD közvetítésével bekapcsolódik a terminális oxidáció energiatermelő folyamataiba, ahol vízzé alakul. A tápanyagok másik része a ciklus valamelyik intermedieréként anabolikus irányban folytatja útját, és a sejt építőelemeinek prekursoraként biomolekulák felépítésében vesz részt. E kettősség miatt nevezük a trikarbonsav ciklust az anyagcsere amfibolikus szintjének.

A ciklus folyamatos működését az AcCoA molekulák táplálják, melyek származhatnak a glikolízis végtermékeként keletkező piruvátból, de ez a terméke a zsírsavak oxidációjának, valamint egyes aminosavak, a pirimidinbázisok és más egyéb vegyületek átalakulásának is. A citrátkör kapacitását az oxálacetát határozza meg, ugyanis az AcCoA az oxálacetáttal képezi a folya-

matsor nevét adó citrátot. A citrát *akonitáz* hatására aszimmetrikus felépítésű lesz, majd ezt követően két komplex működésű *dehidrogenáz* hatására dekarboxilálódik, két szén-dioxidot veszít, miközben 2 $\text{NADH} + \text{H}^+$ -t szolgáltat a terminális oxidáció számára. Ezt követően a dikarbonsavak alakulnak át, melynek első résztvevője a szukcinil-CoA, amelynek nagy energiájú kötésében lévő energiáját a GTP átalakulás konzerválja. Ez a folyamat a szubsztrát szintű foszforilálás.

A szukcinát dehidrogénezés, hidratálás és újabb dehidrogénezés útján alakul át oxálacetáttá, ami újabb AcCoA-val kapcsolódva egy újabb ciklust indít be. A dikarbonsav szakaszban egy $\text{NADH} + \text{H}^+$ és egy FADH_2 keletkezik.

A citrátkör sokoldalúan és igen hatékonyan szabályozott, termékei a kapcsolódó folyamatsorok számára pozitív vagy negatív modulátorok. A citrátkör zavartalan működését kiegészítő folyamatok is támogatják, melyek feladata az, hogy fenntartsák a mitokondriumokban az oxálacetát szükséges koncentrációját.

8. fejezet

Szénhidrátok anyagcseréje. A szénhidrátok lebontása

8.1. Emésztés és felszívódás

A heterotrof szervezetek többsége a növények által fotoszintézis útján előállított szénhidrátoknak csupán a töredékét képes felhasználni. Szervezetük nem tartalmaz a cellulóz, a pektinek, a szilánok lebontására alkalmas enzimeket. Ezek a szervezetek a poliszacharidok közül csupán a keményítőt és a glikogént, néhány diszacharidot (maltóz, szacharóz, laktóz stb.) és monoszacharidot (glükóz, galaktóz, mannóz, ribóz stb.) hasznosítják.

Az emberben a *nyál α -amiláz* mindaddig bontja az α -glikozilkötéseket, amíg a táplálék a savas pH-jú gyomorba jut, ahol az *amiláz* működése megszűnik. A szájban a táplálék csak pillanatokra tölt, ezért nincs idő arra, hogy ott tényleges bontás végbe menjen. A bontás a gyomor kevésbé savas részében történik, ezért a **nyálamiláz valójában a gyomorban fejt ki hatását**. A kérődzők és a ló nyálában szénhidrátbontó enzim nincs, és a sertésben is csak töredéke az emberben mértnek. Ezen állatfajokban a gyomor kevésbé acidofil részében a szénhidrátbontást a növényi sejtekben lévő amilolitikus enzimek végzik. A részlegesen lebontott poliszacharidok további lebontása a neutrális pH-jú vékonybélben folytatódik, ahol a *pankreasz amiláz* folytatja a lebontást. Az enzim egy diszulfid keresztkötéseket tartalmazó polipeptidláncból áll. Az *α -amilázok* az α -1 \rightarrow 4-glikozilkötéseket hasítják statisztikus módon, így **különbféle méretű oligoszacharidok keletkeznek**, melyek végül maltózzá és kis mennyiségű glükózzá alakulnak. A növényi eredetű *β -amilázok* a keményítőről maltózegységeket hasítanak le. A kérődzők bendőjében a takarmányok szervesanyagainak fermentációját végző szervezetek között cellulóz bontó *celluláztermelő* mikroorganizmusok élnek, a kérődzők tehát a sejtanyag egy részét is hasznosítják. A kérődzőkben tevékenykedő mikroorganizmusokon kívül *cellulázt* termelnek még a csigák és a termeszek is. Más mikroorganizmusok pentozánokat és egyéb poliszacharidokat bontó enzimeket termelhetnek, melyek hatására a vastagbélben CO_2 , alkoholok és szerves savak keletkeznek.

A diszacharidok a bélhámsejtek által termelt *α -oligoszacharázok* (maltázok) hatására monoszacharidokká bomlanak. A β -kötések hasítása *galaktozidázzal* történik. A *maltázok* egy csoportja a maltózt (α -1 \rightarrow 4 kötés), a *maltázok* másik csoportja a szacharózt (glükóz és fruktóz α -1 \rightarrow 2 kötésben), másféle *maltáz* az izomaltózt (α -1 \rightarrow 6

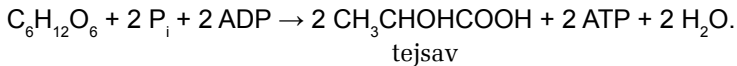
kötés) hidrolizálja. A tejben lévő laktóz hidrolízisét a *laktáz* végzi (glükóz és galaktóz β -1 \rightarrow 4 kötés). A monoszacharidok a szabad diffúzióval nagyobb sebességgel, facilitált transzporttal szívódnak fel. A monoszacharidok felszívódásának sebessége: galaktóz > glükóz > fruktóz > mannóz > xilóz > arabinóz.

8.2. A glükóz anaerob átalakítása

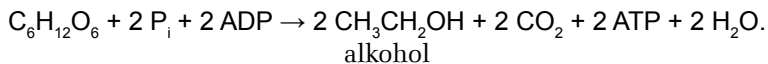
A sejtekbe jutott glükózban rejlő kémiai energia anaerob felszabadítására az alábbiak jellemzőek:

- A glükózlebontás első szakasza a **glikolízis** (szinonimái: fermentáció, anaerob szénhidrátlebontás, anaerob glikolízis, tejsavas, alkoholos erjedés), **anaerob úton megy végbe**.
- A soklépéses folyamat egyes lépései a végtermék keletkezésétől eltekintve minden sejtben azonos módon játszódhatnak le. A glikolízis az evolúció folyamán valószínűleg igen korán kialakult, amikor a légkörben oxigén még nem állt az élőlények rendelkezésére. Az ősi anyagcsere-útvonalat a szervezetek napjainkig változatlanul megőrizték. A folyamat részleteit jól ismerjük, a részt vevő enzimek többségét tisztán, kristályos állapotban előállították, tulajdonságaikat részletesen tanulmányozták.

A glikolízisnek két főbb típusa van. Állatokban és néhány mikroorganizmusban tejsav (laktát) keletkezik, melyet **tejsavas erjedésnek** hívunk; a keletkező tejsav az aerob szervezetekben tovább alakulhat:



Mikroorganizmusokban alkohol is lehet a végtermék, amely folyamatot ekkor **alkoholos erjedésnek** hívjuk:



Más mikroorganizmusokban a végtermék lehet propionsav, vajsav, aceton stb. A laktát még rendezett, több hidrogént tartalmazó molekula, tehát a glikolízis során a glükózban lévő energiának csak egy töredéke szabadul fel:



A tejsavas erjedés exergonikus részében keletkező szabadenergia alig 7%-a a glükóz szén-dioxidá és vízzé való teljes lebomlásakor keletkező 2850 kJ energiának. Az endergonikus részben keletkező 2 ATP-ben standard körülmények között

mindössze 61 kJ energia konzerválódik, ami a felszabaduló energiának alig 30%-a. Az anaerob szervezeteknek tehát azonos energia megszerzésére sokszorosán több glükózt kell felhasználniuk, mint az aeroboknak. A csaknem 200 kJ szabadenergia-változás elegendő ahhoz, hogy a folyamat gyakorlatilag irreverzibilisen haladjon a kisebb molekulatömegű termék keletkezésének irányába, így a glikolízis hajtóereje a szabadenergia-csökkenés. A glükózmolekula nem szimmetrikus, C¹ atomján glikozidos, C⁶ atomján primer alkoholos hidroxil van. A különbség azonban a végtermékekben eltűnik.

8.3. A glükózlebontás lépései

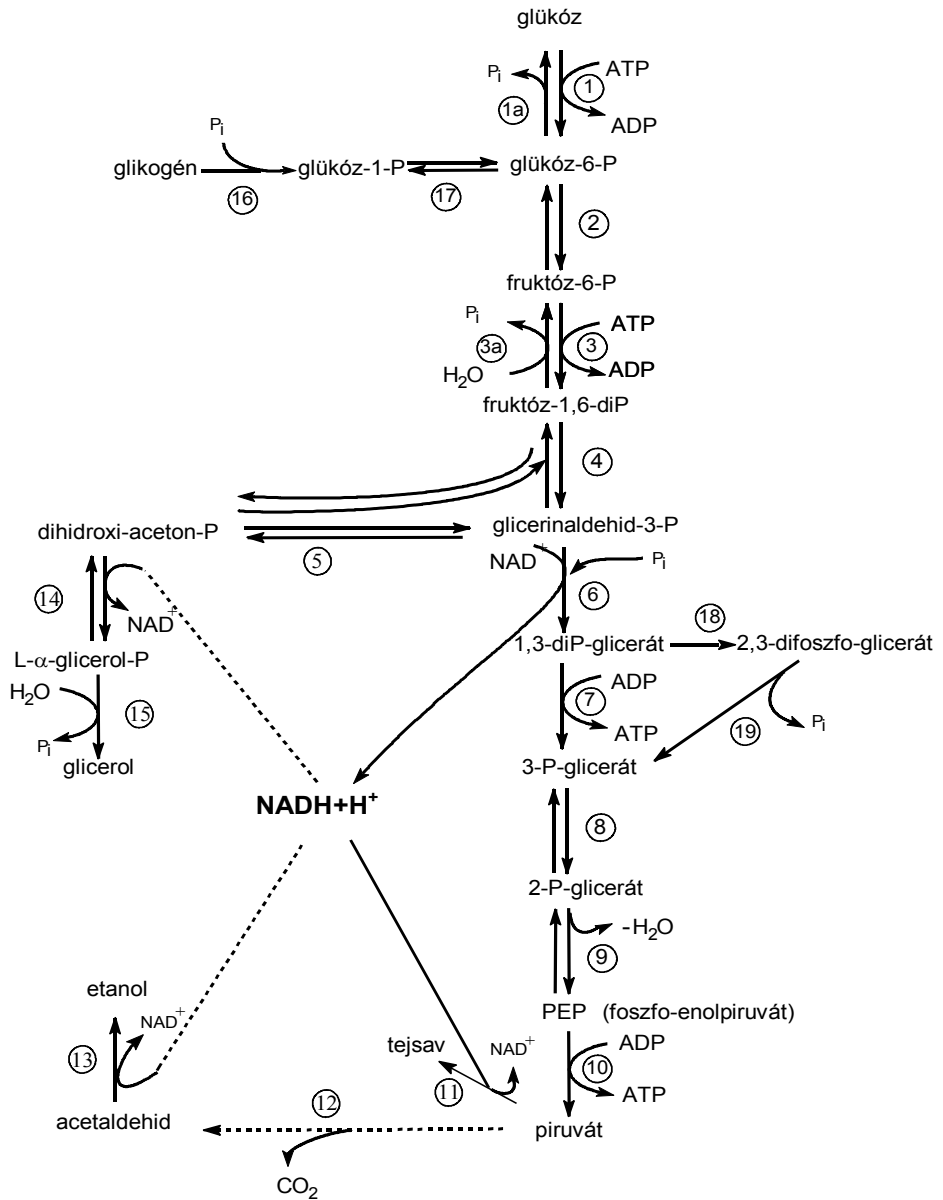
A glikolízis több mint 10 enzim egymást követő reakciója során megy végbe. **Büchner** 1897-ben kimutatta, hogy az élesztőből készült sejtmentes kivonatban a glükóz alkoholos átalakulása tovább folytatódik, tehát a reakcióhoz nem szükségesek ép élesztősejtek. Ezzel bizonyítást nyert az is, hogy **egyes életfolyamatok nem kötődnek szükségszerűen ép sejtekhez**. **Meyerhof** bizonyította, hogy az izomból készített sejtmentes kivonatban a glükóz laktáttá alakult át. 1905-ben felfedezték, hogy a glükózátalakítás folyamán fruktóz-1,6-difoszfát szaporodik fel, tehát a foszfátionok is részt vesznek a reakcióban. A '30-as évek elején rájöttek, hogy **a hexóz-difoszfát trióz-foszfátokká hasad**. **Warburg** megállapította, hogy a trióoxidáció ADP foszforilálással kapcsolt folyamat, és meghatározta a dehidrogenáz reakciókban részt vevő NAD koenzim szerkezetét is. Az 1940-es években a **Cori** házaspár mutatta ki, hogyan alakul a raktározott glikogén energetikailag hasznosítható glükózzá.

A glükózlebontás **folyamata** két szakaszból áll: az első szakaszban a glükóz foszforilálódik, triózokra hasad, a második szakaszban a triózokból laktát keletkezik, **illetve amennyiben megvannak a feltételek a piruvát oxidatív dekarboxileződésére, AcCoA keletkezhet, ami belép a trikarbonsav ciklusba**. A hexóz 2 ATP terminális foszfátjának rovására foszforilálódik hexóz-difoszfáttá, majd két triózra hasad. **A keletkező glicerin aldehid-3-foszfátból a második szakaszban oxido-redukciós folyamatok révén ADP-ből ATP keletkezik, azaz energia konzerválódik**. A glikolízis tárgyalásakor háromféle átalakulásra kell tekintettel lennünk: a szénlánc sorsára, az oxido-redukciós átalakulásokra, és a foszfát sorsára, azaz olyan reakciókra, melyekben a foszfát az ATP terminális foszfátjává válik.

8.3.1. A glükózlebontás első szakasza

Glükóz-6-foszfát keletkezése

A táplálékkal felvett **D-glükóz** az ATP terminális foszfátját felhasználva foszforilálódik, negatív töltést viselő **glükóz-6-foszfát molekulává válik**. Intracellulári-



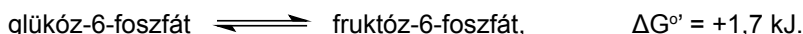
A glükóz anaerob lebontásának lépései.
(A számok az ismertetett reakciókat jelzik.)

san csak kevés szabad glükóz fordul elő, nagyobb része foszforilált alakban található. Az ATP-ről lehasadt foszfát a C⁶-atomon lévő primer alkoholos csoporttal képez észtert. A folyamatot két enzim, a *hexokináz* vagy a *glükokináz* katalizálja.



Glükóz-6-foszfát \rightleftharpoons fruktóz-6-foszfát átalakulás

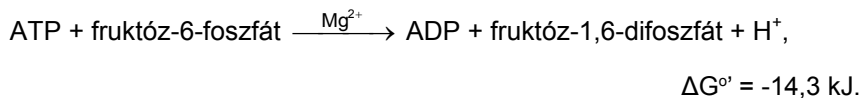
A csekély szabadenergia-változással járó reverzibilis folyamatot a *glükóz-foszfát izomeráz* katalizálja:



Az enzim specifikus a két cukorfoszfátra, egyensúlyi elegyben 70% glükóz-6-foszfát és 30% fruktóz-6-foszfát van jelen.

Fruktóz-6-foszfát foszforilálása fruktóz-difoszfáttá

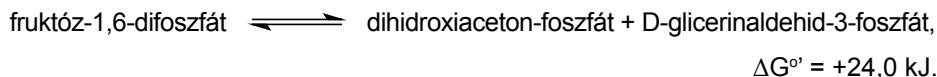
A foszforiláláshoz újabb ATP felhasználása szükséges, aminek terminális foszfátját a *fruktóz-foszfát kináz*, a glikolízis sebességmeghatározó enzime kapcsolja a fruktóz-6-foszfát C¹-atomjához:



A folyamat a nagy szabadenergia-csökkenés folytán gyakorlatilag irreverzibilis. A *fruktóz-foszfát kináz* a glikolízis szabályozásának egyik ellenőrző pontja. Működése allostérikus szabályozott, az ATP és a citrát nagy koncentrációja az enzim működését gátolja, az ADP és az AMP viszont serkenti.

Hexóz-difoszfát \rightarrow trióz-foszfát átalakulás

A **fruktóz-1,6-difoszfátot az *aldoláz*** (*D-fruktóz-1,6-difoszfát: D-glicerinaldehid-3-foszfát liáz*) két triózzra bontja. A folyamat az aldolkondenzáció megfordításának felel meg. A szabadenergia-változás pozitív előjelű, tehát in vitro standard körülmények között a reakció az alsó nyíl irányába halad:



Mivel azonban a sejtekben a fruktóz-1,6-difoszfát koncentrációja aránylag kicsi, nagy mennyiségben lebomlik, mielőtt még az egyensúlyi koncentrációt elérné.

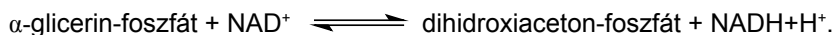
Trióz-foszfát egyensúly

A fruktóz-1,6-difoszfátból keletkezett 2 trióz-foszfátnak csak egyike, a glicerinaldehid-3-foszfát alakul tovább a glikolízis további lépéseiben, míg a **dihidroxiaceton-foszfátot a trióz-foszfát izomeráz reverzibilisen glicerinaldehid-3-foszfáttá alakítja**, így végül a hexóz mindkét fele bekapcsolódik a glikolízisbe.



Egyensúly esetén a trióz mennyiségének 90%-a dihidroxiaceton-foszfát.

A trióz-foszfát a glikolízisbe más úton is bejuthat. Foszfolipidek vagy zsírok hidrolízisekor a májban keletkező glicerinnél az ATP terminális foszfátjának *glicerin kináz* katalizálta felvételével keletkező α -glicerin-foszfátot az *α -glicerin-foszfát dehidrogenáz* dihidroxiaceton-foszfáttá dehidrogenálhatja:



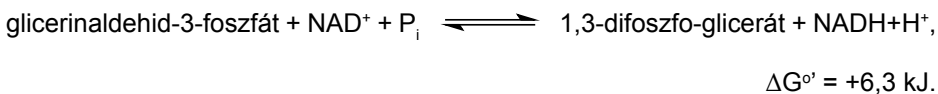
Ez a mellékútvonal hozzájárulhat a glikolízis intermedierek mennyiségének növekedéséhez.

8.3.2. A glükózlebontás második szakasza

A trióz-foszfátok keletkezését követő átalakulási folyamatokban sokkal változatosabb reakciók szerepelnek, és az ADP-foszforilálásra alkalmas termékek is keletkeznek.

A glicerinaldehid-3-foszfát átalakulása

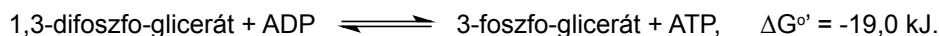
A glicerinaldehid-3-foszfát továbbalakulása az első olyan lépés, ahol ATP szintézishez vezető nagy energiájú vegyület, 1,3-difoszfó-glicerát keletkezik. A reakciót a *glicerinaldehid-3-foszfát dehidrogenáz* katalizálja:



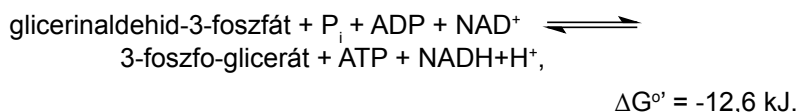
A glicerinaldehid aldehidcsoportja tehát dehidrogenálás útján savvá oxidálódik, mellyel egyidejűleg a sav foszfáttal képzett vegyes anhidridje, az 1,3-difoszfó-glicerát keletkezik, aminek hidrolízisenergiája jóval meghaladja az ATP terminális foszfátját.

Az első nagy energiájú foszfáttranszfer az ADP-re

Az 1,3-difoszfo-glicerát nagyenergiájú foszfátcsoportja a *foszfo-glicerát kináz* részvételével az ADP-nek adja át a C¹-es atomon lévő foszfátot:



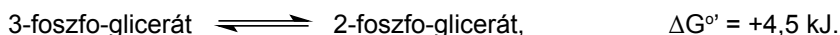
A nagy szabadenergia-változás lehetővé teszi, hogy a folyamat gyakorlatilag teljesen lejátszódjék. Ha az előző két folyamatot összevonjuk, megkapjuk, hogy miként lesz az anorganikus foszfátból oxido-redukciós energia felhasználásával nagy energiájú foszfát:



Az előzőekben tárgyalt anaerob oxidatív foszforilálás viszonylag egyszerű folyamat, melyet két enzim, egy *dehidrogenáz* és egy *kináz* katalizál.

A 2-foszfo-glicerát keletkezése

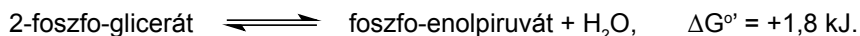
A *foszfo-glicerát mutáz* hatására a 3-foszfo-glicerát foszfátcsoportja a C²-atomra helyeződik át:



A reakcióhoz Mg²⁺-ionok szükségesek, és az enzim működéséhez szükséges a 2,3-difoszfo-glicerát intermedier jelenléte.

A 2-foszfo-glicerát dehidratálása

Enoláz hatására a 2-foszfo-glicerátból víz lép ki:



A 2-foszfo-gliceráthoz képest a foszfo-enolpiruváton belül az energiamegoszlás jelentékenyen megváltozik, a 2-foszfo-glicerát csekély energiájú foszfátcsoportja (hidrolízis szabadenergia-változása = -17,6 kJ) helyét a foszfo-enolpiruvátban nagy energiájú foszfátkötés (-62,7 kJ) foglalja el.

A második nagy energiájú foszfáttranszfer az ADP-re

A glikolízis második energiakonzerváló lépését a *piruvát kináz* katalizálja, melynek során újabb ADP foszforilálódik ATP-vé:



A *piruvát kináz* működésének feltétele kétértékű kationok (Mg^{2+} vagy Mn^{2+}) jelenléte. **Az intenzív anaerob anyagcserét folytató szövetekben a glikolízis ezzel a lépéssel befejeződik, mert a piruvát átalakulásának további útja már aerob jellegű: bekapcsolódik a trikarbonsav ciklusba és tovább alakul.** A következő lépésben csak kis mennyisége vesz részt.

Laktát keletkezése

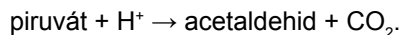
A gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenálása során NAD^+ -ra átadott hidrogének a folyamat utolsó lépésében a piruvátot laktáttá redukálják, a *laktát dehidrogenáz* katalitikus közreműködésével:



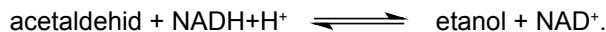
A nagy negatív szabadenergia-változás következtében az egyensúly a laktát irányába tolódik el. Anaerob viszonyok között a laktát a plazmamembránon kidiffundál. **Intenzív izommunka esetén nagy mennyiségű laktát jut a vérbe, és onnan a májba jutva ismét glükózzá alakul.** Az izmok fáradtsága és görcsös állapota részben a tejsav okozta savanyodásnak tulajdonítható.

Alkohol keletkezése

Élesztők és más mikroorganizmusok glikolízise is az előzőek szerint zajlik, a végtermék azonban alkohol és szén-dioxid, aminek keletkezéséhez két enzimre, a *piruvát dekarboxilázra* és az *alkohol dehidrogenázra* van szükség. A folyamatban az első lépés a piruvát dekarboxilálása:



A *piruvát dekarboxiláz* működéséhez Mg^{2+} -ion és tiamin-pirofoszfát szükséges. A reakció végtermékeként acetaldehid keletkezik, melyet a következő lépésben az *alkohol dehidrogenáz* redukál:

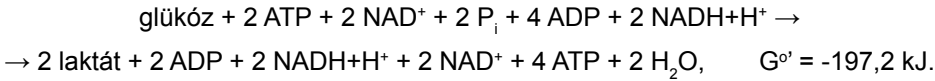


Más mikroorganizmusok glikolitikus folyamatainak eredményeként propionsav, vajsav, borostyánkősav, aceton stb. keletkezhet.

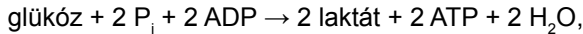
8.4. A glükózlebontás energiamérlege

Glikolízis során a 6 szénatomos kiinduló vegyület két háromszénatomos tejsavvá alakul. A gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenálása során elvont 2 – 2 hidrogén 2 piruvát redukciójára használandó fel. Az első fázis két *kináz* reakciójában 2 ATP

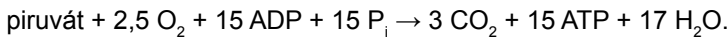
terminális foszfátja lép be a reakcióba, a második fázis két *kináz* reakciója során 2 - 2 ADP foszforilálódik. A reakciókat összefoglalva:



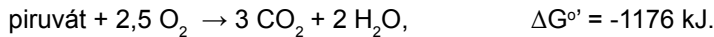
Ha az egyenletet egyszerűsítjük, akkor a következőt kapjuk:



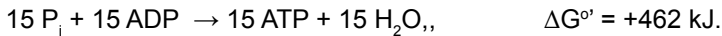
vagyis a **glikolízis energianyeresége glükóz molekulánként 2 ATP**. A végtermék oxido-redukciós szintjében nincs változás, mivel a $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ -ból két $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ keletkezik. Aerob körülmények között a glükóz lebontása több energiát szolgáltat, ha a piruvát a trikarbonsav ciklus útján oxidálódik. Minden piruvátmolekula 14 ATP keletkezését teszi lehetővé a terminális oxidáció révén, és egy GTP keletkezik szubsztrátszinten az *a-ketoglutarát dehidrogenáz* működésének eredményeként:



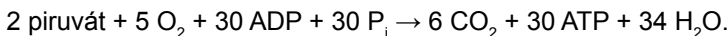
A reakció exergonikus komponense:



Reakció endergonikus komponense:



Ebből standard körülmények között **az energiahasznosítás: $(462/1176) \cdot 100 = 39\%$** energiakonzerválás piruvát molekulánként. Ha figyelembe vesszük, hogy a glükózlebontás két szakaszban, anaerob és aerob reakciókban történik, akkor a következő reakciókat írhatjuk fel:



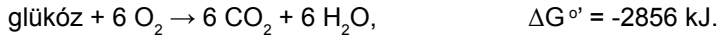
Ehhez járulhat aerob körülmények között a $\text{NADH} + \text{H}^+$ extramitokondriális oxidációja, ami hidrogénenként 2 - 2 ATP szintézisét teszi lehetővé:



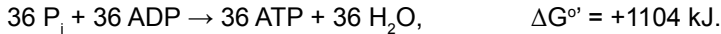
Az előző egyenleteket összevonva a következőt kapjuk:



Az egyenlet exergonikus komponense:



Az endergonikus komponens:



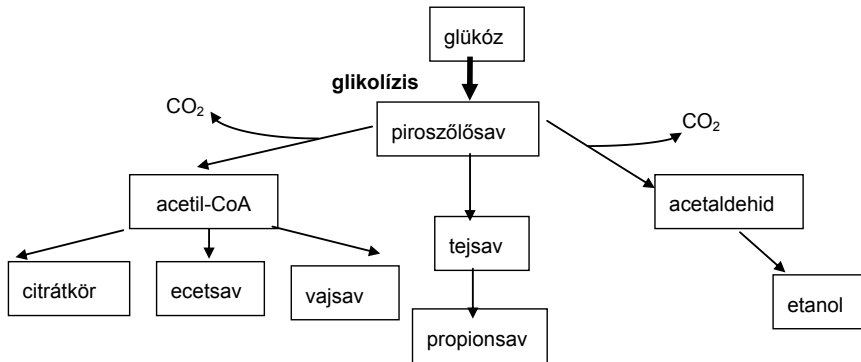
Az egyenletekből megállapítható, hogy standard viszonyok között a folyamat hatékonysága $(1104/2856) \cdot 100 = 39\%$.

8.5. Erjedések

A **fermentációnak** főként a mikroorganizmusok anyagcséréjében van kiemelkedő szerepe, melynek során a **szénhidrátok oxigénmentes környezetben a hidrogénátvivő koenzimek segítségével kisebb szerves molekulákká oxidálódnak**. A fermentáció nem igényel oxigént, végtermékeiben még jelentős mennyiségű energia tárolódik. A folyamatot **anaerob disszimilációnak is hívjuk**, melynek során a keletkezett termékek nem lépnek be a citrátkörbe, hanem további anaerob átalakulásokban vesznek részt. A glükózból keletkezett piruvát többféle úton is átalakulhat, ezért a különböző biokémiai folyamatokban keletkezett **piruvátnak központi szerepe van a további átalakulásokban**, ugyanis ez lesz a későbbi folyamatok szubsztrátja. A glükózból a glikolízis során keletkező **piroszőlősav széndioxid-vesztéssel acetil-koenzim A-vá alakulhat át, mely vagy belép a citrátkörbe, vagy ecetsav és vajsav keletkezhet belőle**. A piroszőlősav **széndioxid-vesztéssel acetaldehiddé alakulhat, melyből etil-alkohol keletkezik**, de a piroszőlősav **tejsavvá és propionsavvá is átalakulhat az erjedés során**. A glükózból piroszőlősavon keresztül történő erjedések sémáját az alábbi összeállítás tartalmazza.

A baktériumok a cellulózt, a hemicellulózt és a pektint is képesek piruváttá átalakítani, tehát a keményítón kívül ezek a poliszacharidok is alapanyagai lesznek, pl. a kérődzők bendőjében vagy a silóban lezajló erjedési folyamatoknak. A különféle szénhidrátok piruváttá történő lebontását az összeállítás mutatja. A továbbiakban a piruváttal kezdődő legfontosabb erjedési típusokat tárgyaljuk, különös tekintettel a kérődzők bendőjében és a silóban lejátszódó folyamatokra.

A különböző erjedéseket, a végtermékről elnevezve, **ecetsavas, propionsavas, tejsavas, vajsavas, hangyasavas**, illetve **vegyes savas erjedéseknek** hívjuk. A kérődzők szempontjából legfontosabb illósavak, az **ecetsav**, a **propionsav** és a **vajsav**, az erjedés során keletkeznek a bendőben, illetve a silóban. Ezek a szerves molekulák a takarmány energiataralmának még jelentős részét tartalmazzák,



Az erjedések sémája

ezért **döntő mértékben járulnak hozzá a kérődzők energia- és egyéb alapanyag-szükségletének kiegyenlítéséhez.** Legyen szó bendőről vagy silóról, mindkét esetben anaerob körülmények uralkodnak, melynek következtében a terminális oxidáció leáll. Az anyacsere-folyamatok során keletkezett redukált koenzimek ($\text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2) hidrogénjüket nem tudják elégetni, de tőlük mindenképpen szeretnének megszabadulni, hogy újabb oxidációs-redukációs folyamatban vegyenek részt, ezért szükségszerű olyan vegyületeket képezni, amelyekben a főlegben lévő hidrogéneket be lehet építeni. Ilyen vegyületek pl. a piroszőlősavból keletkező illózsírsavak, rosszabb esetben **a molekuláris hidrogén és a metán**, mely utóbbi kettő **energiatartalma elvész az állat számára.**

8.5.1. A bendőben zajló erjedési folyamatok

A bendőben élő mikroorganizmusok a szaporodásukhoz szükséges energiát elsősorban a szénhidrátok szerves savakká történő erjesztése útján nyerik, amelynek során keletkező ATP-t elsősorban a fehérje szintézisére fordítják. **Szarvasmarha** esetében **az energiaigény 65-70%-át a bendőben keletkező ecetsavból, propionsavból és vajsavból elégíti ki**, melynek összes koncentrációja a bendőben 80-120 mmol/dm³ körül alakul.

Az illózsírsavak mellett a különböző erjedési típusokban keletkezhet még metán, illetve molekuláris hidrogén is, ezért az állat számára előnyösebbek azok az erjedési folyamatok, amelyekben molekuláris hidrogén nem keletkezik, amiből a metanobaktériumok metángázt állítanak elő, ami a bendő, illetve bélgázokkal távozik a szervezetből. **A hidrogén megkötése szempontjából a propionsavas erjedés előnyösebb** az ecetsavasénál, mert a propionsav több hidrogént tartalmaz. Mindkét erjedési típus kedvezőbb azonban a tejsavas, illetve alkoholos erjedésnél, de ezek is hozzájárulnak a redukált koenzimek oxidációjához, azaz megkötik a glikolízis során keletkező $\text{NADH} + \text{H}^+$ hidrogénjeit.

oxidációja során 12 ATP keletkezik. A **propionsav** hasznosításának első lépése annak átalakítása 3 mol ATP felhasználásával szukcinil-CoA-vá, ami már be tud lépni a citrátkörbe, és a citrátkörben, majd terminális oxidációban vízzé és szén-dioxiddá tud átalakulni. Ezen az úton a **bruttó nyereség 18 ATP propionsavanként.** A propionsavból azonban nemcsak energia, hanem az oxálcetsavon keresztül glükóz is képződhet. A **vajsav** hasznosításának első lépéseként a β -hidroxi-vajsavból acetecetsav intermedieren keresztül 2 acetyl-CoA képződik, ami az ismertetett módon széndioxiddá és vízzé oxidálódik. A **nyereség 25 ATP vajsavanként.**

8.5.2. A silóban zajló erjedési folyamatok

A silóban zajló erjedési folyamatok hasonlóságuk ellenére lényeges különbségeket is mutatnak a bendőben zajló erjedésekhez képest. **A bendő nyílt rendszernek** tekinthető, hisz az állat folyamatosan eszik, folyamatos a tápanyag-felszívódás, és a bendőmozgások folyamatosan keverik a bendőtartalmat; ezzel szemben a siló zárt rendszer, hisz nincs anyagbevitel és -elvitel, valamint keveredés. A bendő hőmérséklete állandó, a siló hőmérséklete változik egyrészt a kémiai reakciók okozta hőeffektusok következtében, másrészt a környezet hőmérsékleti ingadozásának hatására. Míg a bendőben a cellulóz, a hemicellulóz és a pektin nagy része is hasznosul, addig **a silóban csak a cukrok, valamint a keményítő és a fehérjék csekély hányada bomlik le.** A bendőben a folyamatos felszívódás miatt a koncentrációviszonyok gyakorlatilag állandóak, ezért **a bendőben zajló biokémiai folyamatok folyamatosan mennek végbe, a silóban viszont a különböző anyagok koncentrációja folyamatosan változik,** különféle termékek feldúsulnak és a termékgátlás (feed-back mechanizmus) következtében a reakciók leállnak.

A takarmányok tartósításánál a silózott növény még él és lélegzik, melynek során CO_2 és H_2O keletkezik, valamint hő szabadul fel. A CO_2 , leszállva a siló aljába, biztosítja az oxigénmentes környezetet és savanyítja a rendszert. **A tartósítás során legkedvezőbb a tejsavas erjedés,** mely folyamatot a takarmány minősége, erjeszhető szénhidráttartalma, a hőmérséklet, a nedvesség és az anaerob vagy aerob viszonyok jelentős mértékben befolyásolják. A tejsavbaktériumok csak a különböző mono- és diszacharidokat képesek erjeszteni, ezért csak ezek megfelelő koncentrációja esetén tudnak elszaporodni és tudják a szilázs pH-ját a kívánatos 4,5-nél kisebbre beállítani. Az erjedés megkezdésekor a heterofermentatív folyamatok dominálnak, melynek során a tejsav mellett etil-alkohol és ecetsav is keletkezik, és **megindul a pH csökkenése. Ennek során elpusztulnak a fehérjebontó és rothasztó baktériumok,** de felszaporodhatnak a penészesek, amelyek nem érzékenyek az alacsony pH-ra, és a keletkezett tejsavat is felhasználják. A penészgombák főként a rosszul tömörített szilázsokban, ecetsavas-vajsavas vegyes fermentációval képeznek illózsírsavakat.

Alacsonyabb pH-án az élesztők is szaporodnak, amelyek a piruváttól alkoholt képeznek, emellett ecetsav is képződik. Ha a pH csökkenése lassan megy

végbe, akkor **a nagyobb mennyiségben képződő alkohol észteresíti a jelen lévő szerves savakat**, ami minőségromláshoz vezet. Amennyiben a pH 5 alá csökken, a tisztán tejsavtermelő *Streptococcusok szaporodnak el, 4,5 pH alatt pedig a Lactobacillusok válnak* a tejsavtermelés főszereplőivé. Ezek jelentős mennyiségben termelnek ecetsavat is, ami azért káros, mert a takarmány gyorsan savanyodásnak indul, és pH=4 alatt elszaporodnak **a Clostridium fajok**, amelyek főként vajsavat, de emellett butil-alkoholt, izopropil-alkoholt, etil-alkoholt és acetont is előállítanak a vegyes savas erjedés során. Káros tevékenységük még, hogy **a fehérjéket hidrolizálják, az elágazó láncú aminosavak dezaminálásával izosavakat (izovajsav, izovaleriánsav, izokaprónsav) képeznek**, amelyek rontják a takarmány minőségét. A *Clostridium* fajok hatására keletkezett illózsírsavak gyengébb savak a tejsavnál, ezért a takarmány pH-ja nőni fog, romlik annak eltarthatósága, de a tartósítás hatásfokát rontja az aminosavak dezaminálása során keletkezett ammónia is, ami szintén pH-emelkedést okoz.

A szilázsban és a bendőben lezajló erjedési folyamatok tehát olyan vegyületeket (illózsírsavak és tejsav) hoznak létre, amelyek magas fokon redukáltak, ezért jelentős energiát hordoznak, és így alkalmasak a kérődzők energiaigényének kielégítésre. Az erjedés során keletkezett ATP-t a mikroorganizmusok saját fehérjeszintézisükhöz használják fel.

8.6. A szénhidrátlebontás integrációja

A különféle anyagátalakulási folyamatok sebességét egyrészt az intermedierek koncentrációja, másrészt a sebességmeghatározó enzim aktivitása szabja meg. A szénhidrátlebontást többszintű aktív reguláló rendszer szabályozza. Magasabb rendű élőlényekben a hormonális kontroll lehetővé teszi, hogy az egész szervezet készen álljon a normálnál nagyobb energiamennyiség felszabadítására. Ennek érdekében az adrenalin extracelluláris úton mobilizálja az energiaraktárakat. Az anaerob glükózlebontás intracellulárisan is több ponton szabályozott. **A szabályozási pontokat a három irreverzibilis kináz reakció, a hexokináz, a fruktóz-foszfát kináz és a piruvát kináz jelenti**, amelyek mechanizmusa a különféle intermedierek allosztérikus hatásán alapul. A *hexokinázt* saját reakciójának végterméke, a glükóz-6-foszfát gátolja, hogy megakadályozza a szükségesnél nagyobb mennyiségű termék elszaporodását. A *fruktóz-foszfát kináz* működését az ATP- vagy citrátkoncentráció allosztérikusan gátolja, jelezvén, hogy a sejt energetikailag telített állapotban van, nincs számottevő foszforilálható ADP és a terminális oxidációnak üzemanyagot szállító citrátkör is fel van töltve, tehát célszerű a glükóz anaerob lebontását lassítani. A *piruvát kináz* a májban két irányban szabályozott. Az üzemanyagok (ATP, zsírsavak, alanin, citrát stb.) nagy koncentrációja gátló feed-back hatást gyakorol aktivitására. Ha azonban a két intermedier, a fruktóz-1,6-difoszfát és a foszfo-enolpiruvát koncentrációja megnő,

ez pozitív feed-forward (előreccsatolás) hatást fejt ki az enzimre, fokozva működését, hogy a glikolízis zavartalanul folyjék.

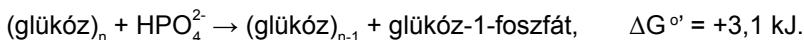
Az intermedier átalakulási szakaszban (glikolízis, trikarbonsav ciklus és terminális oxidáció) több ponton érvényesül a kölcsönös feed-back szabályozás. Legáltalánosabb hatás a sejtenergia sűrűségéből adódik, ami az ATP/(ADP+AMP) arányt jelenti. Ha a fenti arány nagy, vagyis **sok az ATP, az több enzim működését allosztérikus gátlás útján kikapcsolja**. Az ellentétes effektus, a nagy ADP-AMP koncentráció bekapcsoló hatása nem minden esetben van meg olyan enzimeknél, ahol az ATP kikapcsol. A trikarbonsav ciklus részéről a citrátkoncentráció jelent visszakapcsolást a glikolízis számára úgy, hogy a *fruktóz-6-foszfát kináz* negatív effektorként lassítja a glikolitikus intermedierek keletkezését.

Másfajta szabályozás érvényesül az ún. fakultatív aerob sejtekben. Ha ezekhez a sejtekhez oxigént juttatunk, akkor a glikolízis és a glükóz felhasználási sebessége jelentősen lecsökken az anaerob viszonyoknak megfelelő érték tört-részére. Ilyenkor laktát nem keletkezik, a glükóz lebontása szén-dioxid és víz keletkezéséig folyik. Oxigén jelenléte tehát jelentékenyen csökkenti a glükóz felhasználását és megszünteti a laktát felszaporodását. Ezt a jelenséget **Pasteur-effektusnak** hívjuk.

8.7. Poliszacharidok bekapcsolódása a glikolízisbe

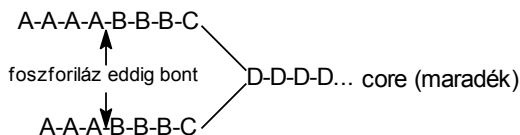
A szervezet a táplálék útján felvett glükóz egy részét poliszacharidok alakjában tárolja. Az emlősök mája és izmai glikogén formájában jelentős mennyiségű polimer szénhidrátot tárolnak. Intenzív izommunka vagy stressz hatására szükségessé válhat nagyobb mennyiségű glükóz felhasználása, a máj és az izom glikogén raktárainak mozgósítása, ami rendszerint hormonhatásra (adrenalin, glükagon) indul meg. A máj homeosztatisz tevékenysége a két hormontól függetlenül is képes a glikogénből glükózt juttatni a vérbe.

A raktározott, polimer szénhidrát mozgósítása a poliglükán (glükóz)_n terminális, nem redukáló végén lévő **α(1→4)-glikozidkötésnek foszforolitikus hasítása útján megy végbe**, melynek során egy egységgel rövidebb poliglükán (glükóz)_{n-1} és glükóz-1-foszfát keletkezik:

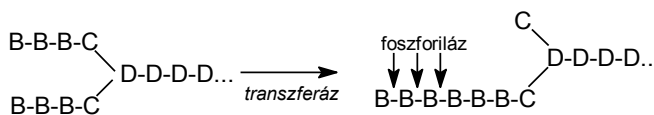


A glükózegységek foszforolitikus hasítása mindaddig zavartalanul folyik, amíg a láncban α(1→6)-kötés, elágazás nem következik. Az 1→4 kötések foszforolitikus hasítását katalizáló *foszforiláz* ugyanis az 1→6 kötések nem képes hasítani. Az 1→4 kötés felhasítása után keletkező glikogén maradékot **határdextrinnek** nevezzük. A határdextrinek 1→6 kötéseit az *α(1→6)-glikozidáz* (elágazást hasító enzim) hidrolizálja. A glikogén teljes lebontásához 3 enzim szükséges,

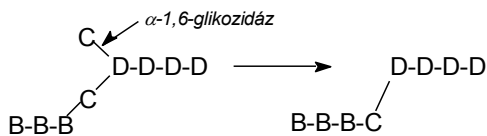
mert a *foszforiláz* a működése az elágazás előtti negyedik kötésnél megáll. Az alábbi példában az A-val jelzett glükózegységek hasadhatnak le *foszforiláz* hatására.



Ezt követőleg egy *transzferáz* az egyik B-C $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozidkötést hasítja, és 3 cukoregységet átvisz a szabad B végre:

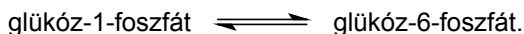


Innen *foszforiláz* hatására 3 B egység hasadhat le, míg végül az $\alpha(1\rightarrow6)$ -glikozidáz az elágazó $1\rightarrow6$ kötést szünteti meg a C-D glükózegységek között.

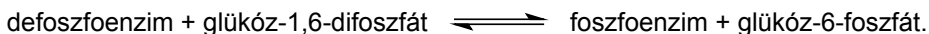


Gerincesekben a glikogén a májban és az izmokban található. **A máj** a glikogént csupán tárolja, mert **energiaigényét a zsírsavak oxidációja útján elégíti ki**. Hasonló megállapítás érvényes a nyugvó vázizomra és a szívizomra is. A máj a vércukorszint csökkenésekor, az izomterheléskor vagy stressz hatására mobilizálja a raktározott szénhidrátot. A vércukor-koncentráció állandó szinten tartása elsősorban a központi idegrendszer zavartalan működése érdekében szükséges, mivel az agy csak a glükózt és a ketontesteket képes energiaforrásként felhasználni.

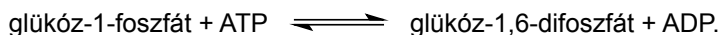
A glikogénlebontással ellentétes glikogénszintézist is hasonló, ellenkező irányba ható rendszer szabályozza. A glikogén foszforolízise útján keletkezett glükóz-1-foszfát nem szubsztrátja a glikolízis enzimrendszerének. A glikolízisbe való bekapcsolódáshoz a *glükóz-foszfát mutáz* enzim hatására glükóz-6-foszfátá alakul át:



A *glükóz-foszfát mutáz* szeril-enzim, kisebb sebességgel a mannóz-1-foszfát átalakulását is katalizálja. A *glükóz-foszfát mutáz* működéséhez Mg^{2+} és glükóz-1,6-difoszfát szükséges a foszfát C¹-atomról C⁶-atomra való átviteléhez:

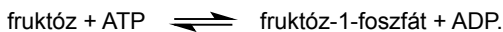


Hogy az enzim működőképes legyen, foszforilált alakban kell jelen lennie, amit a difoszfo-glükóz tesz lehetővé. Ez viszont a *glükóz-foszfát kináz* hatására az alábbi reakcióban keletkezik:

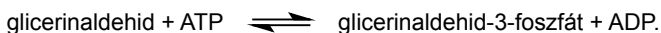


8.8. Más hexózok bekapcsolódása a glikolízisbe

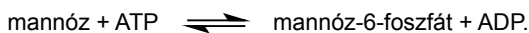
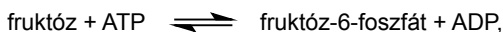
Az ember táplálékával naponta átlagosan kb. 100 g fruktózt vesz fel, részben szabad alakban, részben szacharózzal, diszacharid alakjában. A fruktóz jelentékeny része a fruktóz-1-foszfát útvonalon alakul át. Első lépésként a fruktóz a májban foszforilálódik *fruktokináz* segítségével:



A fruktóz-1-foszfátot az *aldoláz* gliceraldehidre és dihidroxiaceton-foszfátra hasítja. A keletkezett dihidroxiaceton-foszfát a trióz-foszfát egyensúly révén kapcsolódhat be a glikolízisbe. A belépéshez a gliceraldehidnek foszforilálnia kell:



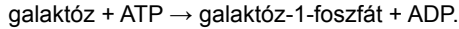
Másik lehetőség a mannóz és a fruktóz számára az, hogy *hexokináz* segítségével foszforilálódhatnak:



A fruktóz-6-foszfát a glikolízis reakciósor tagja, ott alakulhat tovább, a mannóz viszont a *mannóz-foszfát izomeráz* részvételével fruktóz-6-foszfáttá alakul:



A tejben lévő laktózból származó galaktóz ugyancsak foszforilálást követően jut be a lebontási folyamatsorba. A reakciót a *galaktokináz* katalizálja:



A keletkező galaktóz-1-foszfát a glükóz-1-foszfát epimerje. Ebben az alakban nem léphet be a glikolízisbe, epimerizálnia kell, ami UDP-glükóz és *galaktóz-1-foszfát uridil transzferáz* közreműködésével megy végbe:



A trigliceridek és foszfolipidek lebontása útján keletkező glicerín is bekapcsolódhat a szénhidrát-anyagcserébe. Ehhez a *glicerín kináz* segítségével a májban foszforilálnia kell:



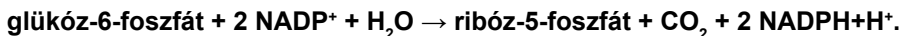
A glicerín-3-foszfát a továbbiakban *α -glicerín-3-foszfát dehidrogenáz* segítségével glikolízis intermedierré, dihidrox-aceton-foszfáttá alakul.

8.9. A glükózlebontás pentóz-foszfát útvonala

A glükózanyagcsere töredéke a pentóz-foszfát útvonalon zajlik. Ennek az átalakulásnak egy része megegyezik a glükóz primer szintézisében, a fotoszintézis sötét reakciójában lezajló lépésekkel. **A pentóz-foszfát útvonal jelentősége, hogy a speciális anyagcserét folytató szövetekben NADPH+H⁺ alakjában ez a folyamat szolgáltatja a redukáló erőt.** Ezenkívül jelentősége még, hogy ez a folyamat **biztosítja a nukleotid szintézishez szükséges ribóz-5-foszfátot.**

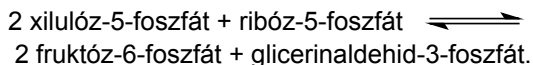
A folyamatsor két szakaszra bontható. Az elsőben oxidáció és dekarboxilálás útján glükóz-6-foszfátból ribóz-5-foszfát keletkezik. A második szakaszban különféle izomerizációs reakciók játszódnak le, majd ezt követően többszörös gyökátviteli reakciók következtében 3-8 C-atomot tartalmazó sokféle cukorfoszfát keletkezik. **A folyamat a citoplazmában zajlik.** A kiinduló lépést a *glükóz-6-foszfát dehidrogenáz* katalizálja, aminek során 6-foszfoglükonát keletkezik. A *glükóz-6-foszfát dehidrogenáz* speciális elektronakceptora a NADP koenzim. A koenzim redukált alakja a NADPH+H⁺, nem kapcsolódik a citoplazma NADH+H⁺ készletéhez, a glikolízis folyamán **a NADPH+H⁺ nem reoxidálódhat, hidrogénje gyakorlatilag csak bioszintetikus folyamatokban, hidrogenálási reakciókban használódhat fel.**

A reakció összesített egyenlete:

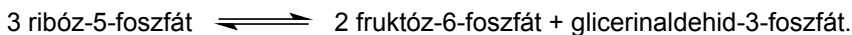


A sejtek jó részének azonban általában sokkal több NADPH+H⁺-ra, mint ribóz-5-foszfátra van szüksége, ezért az utóbbi egy része olyan reakciósorban alakulhat tovább, ahol a trióztól a heptózig mindenfajta szénatomszámú cukorszármazék keletkezhet. Az átalakulásokat a *transzketoláz* és a *transzaldoláz* enzimek katalizálják, a *transzketoláz* C₂-, a *transzaldoláz* C₃-egységek transzferét teszi lehetővé. A reakciókban a C₂-, illetve C₃-egység ketózból származik, az akceptor pedig minden esetben aldóz. A reakciósor első lépésében *transzketoláz* részvételével két pentózból gliceraldehid-3-foszfát és szedoheptulóz-7-foszfát keletkezik. A gliceraldehid-3-foszfátból és a szedoheptulóz-7-foszfátból eritróz-4-foszfát és fruktóz-6-foszfát keletkezik. Az ezt követő lépésben a xilulóz-5-foszfátból és az eritróz-4-foszfátból *transzketoláz* enzim hatására gliceraldehid-3-foszfát és fruktóz-6-foszfát glikolízis intermedierek keletkeznek.

A reakciókat összefoglalva:

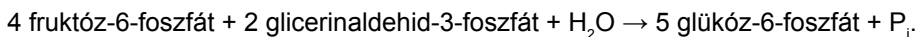
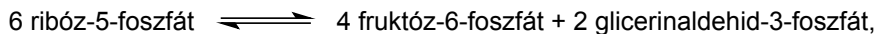
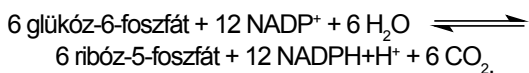


Ha a *pentóz-foszfát izomerázt* és *epimerázt* is a reakciósorhoz soroljuk, akkor a fenti egyenlet bal oldalára 3 ribóz-5-foszfátot írhatunk:

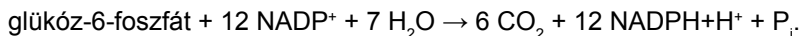


Ez annyit jelent, hogy a *transzaldoláz* és *transzketoláz* enzimek a ribóz-5-foszfát feleslegét glikolízis intermedierekké alakíthatják.

Elvileg **lehetőség van arra** is, hogy egy **glükózmolekula teljes egészében szén-dioxiddá alakuljon**, a pentóz foszfát útvonalon az alábbiak szerint:



A fenti egyenletek egyszerűsítve:

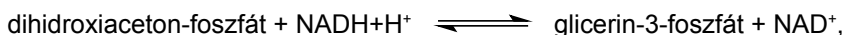


8.10. A NADH+H⁺ sorsa az ingarendszerekben

A glikolízisben és a terminális oxidációban sem közömbös az energiatermelés szempontjából a sejtekben lévő NAD-NADH+H⁺ aránya. Ha a citoszolban a gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenálása eredményeként keletkezett NADH+H⁺ a piruvátot tejsavvá redukálja, akkor a koenzim regenerálódik, és alkalmassá válik újabb dehidrogenálási reakcióban való részvételre. Bizonyos körülmények között a koenzimnek csaknem teljes mennyisége redukált alakban lehet jelen, ami lehetetlenné teszi a dehidrogenázok további működését.

Ellentétes jelenség következhet be a mitokondriumokban, ha az elektrontranszport rendszeres működése következtében a NADH+H⁺ teljes mennyisége oxidálódik, ami üzemanyag hiányában a terminális oxidáció szüneteléséhez vezethet. A mitokondrium membránján sem NAD⁺, sem NADH+H⁺ nem jut át; a redukáló ekvivalensek közvetítését a membránon keresztül ingák teszik lehetővé.

Az extramitokondriális NADH+H⁺ oxidációját a **glicerin-foszfát inga** biztosítja. A NADH+H⁺ a citoszolban dihidroxiaceton-foszfáttal reagál és glicerin-3-foszfát keletkezik, ami áthatol a mitokondrium külső membránján. Ezután a külső membrán belső felületén elhelyezkedő mitokondriális *glicerin-foszfát dehidrogenáz* dehidrogenálja. A mitokondriális *glicerin-foszfát dehidrogenáz* flavin enzim; a flavinrész által felvett redukáló ekvivalens CoQ-val reagál, és bejut az elektrontranszport rendszerbe. Az inga működése a **citoszolban** tehát az alábbi:



A **mitokondrium-membránban** az alábbi reakció játszódik le:



A dihidroxiaceton-foszfát ezután visszatér a citoszolba, és a NADH+H⁺ molekuláról újabb két proton szállítására lesz képes. Az inga útján szállított redukáló ekvivalensek 2 ATP foszforilálásához elegendő energiát képviselnek, minthogy az elektronok a terminális oxidációs láncban az I. energiakonzerváló hely után kapcsolódnak be. **A glicerin-foszfát inga egyirányú, csak a mitokondriumokba szállít redukáló ekvivalenseket.**

Kétirányú inga működhet a májban és a szívizomban, melyet **malát-aszpartát ingának** hívunk. Valamivel bonyolultabb, mint az egyirányú inga, mert citoplazmatikus és mitokondriális enzimek körfolyamatszerű együttműködését és transzportfehérjék részvételét is feltételezi. A NADH+H⁺ a citoszolban a citoplazmatikus *malát dehidrogenáz* segítségével az oxálacetátot maláttá redukálja, amit az α -ketoglutarát-malát carrier juttat a membránon keresztül a mitokondriumba. A mitokondriális *malát dehidrogenáz* a hidrogént a NAD⁺-ra viszi át,

ahonnan a terminális oxidációban 3 nagy energiájú foszfát konzerválására elegendő energia szabadul fel.

Az oxálacetát a mitokondriumban transzaminálás útján aszpartáttá alakul, és carrier segítségével így jut ki a citoszolba. A citoszolban *transzamináz* segítségével ismét oxálacetáttá alakulhat, és újabb elektron felvételére válik alkalmassá. A fentiekkel ellentétes irányban is folyhat transzport, ha szükség van arra, hogy a redukáló ekvivalensek a mitokondriumból a citoplazmába jussanak.

8.11. A szénhidrátok lebontásának összefoglalása

Az élő sejt elsődleges kémiai energiaforrása a glükóz; a benne lévő kémiai energia felszabadításának első, anaerob szakasza a glikolízis, a végső lépésként eltekintve minden sejtben azonos úton valósul meg. Végtermékként az intenzív oxidációs tevékenységet folytató sejtekben piruvát és $\text{NADH} + \text{H}^+$, oxigénnel kevésbé ellátottakban laktát keletkezik. Mikroorganizmusokban egyéb vegyület is lehet végtermék.

Az első hat szénatomos szakaszban a sejtnek két ATP terminális foszfátját kell befektetni ahhoz, hogy a második, három szénatomos származékok átalakulását jelentő szakaszban visszatérüljön a befektetett kémiai energia, és még két plusz foszfát épüljön be az ADP-ba. Anaerob átalakulás során a glükózban lévő kémiai energiának kevesebb mint 10%-a szabadul fel, ezért a keletkező végtermékek még jelentékeny mennyiségű energiát tartalmaznak.

A glikolízisben a glükóz szénláncá mindössze egy átalakulást szenved az aldoláz reakcióban történő aldol-hasítás folytán, a hidrogénben történő változás két *dehidrogenáz* reakcióban (gliceraldehid-3-foszfát és piruvát, illetőleg acetaldehid szubsztrátok esetén), illetőleg az *enoláz* reakcióban figyelhető meg. Izomerizáció az aldóz-ketóz átalakulásokban következik be. Foszfáttranszfer ATP-ről cukorra vagy cukorról ATP-re különféle *kináz* reakciókra jellemző, míg foszfátáttevődés egyik szénatomról a másikra *mutáz* enzim részvételével mind a hexózok, mind a trióz-foszfátok átalakulása során előfordul.

Az erjedés során a szénhidrátok oxigénmentes környezetben a hidrogénátvivő koenzimek segítségével kisebb szerves molekulákká alakulnak, amelyek további anaerob átalakulásokban vesznek részt. A glükózból a glikolízis során keletkező piroszőlősav szén-dioxid-vesztéssel acetyl-koenzim A-vá alakulhat át, mely vagy belép a citrátkörbe, vagy ecetsav és vajsav keletkezhet belőle. A piroszőlősav szén-dioxid-vesztéssel acetaldehiddé alakulhat, amiből etil-alkohol keletkezik, de a piroszőlősav tejsavvá és propionsavvá is átalakulhat az erjedés során. A baktériumok a cellulózt, a hemicellulózt és a pektint is képesek piruváttá átalakítani, tehát a keményítón kívül ezek a poliszacharidok is alapanyagok lesznek, pl. a kérődzők bendőjében vagy a silóban lezajló erjedési folyamatoknak. A molekuláris hidrogén, illetve metán keletkezése rendkívül

kedvezőtlen energetikai szempontból, mert a későbbiekben ezt már nem tudja hasznosítani az állat. A szilázsban és a bendőben lezajló erjedési folyamatok magas fokon redukált vegyületeket hoznak létre, amelyek jelentős energiát hordoznak, ezért alkalmasak a kérődzők energiaigényének kielégítésre.

A glikolízis sebessége három irreverzibilis *kináz* (*hexokináz*, *fruktóz-foszfát kináz* és *piruvát kináz*) működésén keresztül szabályozott. A sejt megfelelő energiaellátását jelző anyagok az anaerob szakaszt negatív (ATP, citrát), a kémiai energia befogadására alkalmas anyagok (ADP, AMP) és a fruktóz-1,6-difoszfát pozitív irányban befolyásolják. A *hexokináz* katalizálta reakciókban keletkező glükóz-6-foszfát többféle úton alakulhat át, de a hexóz második foszforilálása eléggé egyértelműen a glikolízis irányába tereli a folyamatot. A glükóz-6-foszfátnak a pentózfoszfát útvonalon történő átalakulása a sejtek redukált NADP⁺ igényének kielégítését biztosítja.

A glikogén formájában tárolt glükóz foszforolitikus hasítás útján lép be a glikolízisbe. Mannóz és galaktóz epimerizáció útján glükózzá alakulva képes lebomlani a glikolízis során.

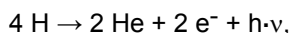
9. fejezet

Szénhidrátok bioszintézise

A földi élet forrása a növényeknek az a képessége, hogy a saját és más szervezetek anyag- és energiaigényét a Nap sugárzó energiájának felhasználásával biztosítják. A heterotrof szervezetek csak elegendő mennyiségű szerves anyag birtokában maradhatnak fenn, ami energiaigényüket és a nélkülözhetetlen építőelemeket egyszerűbb vagy bonyolultabb formában kielégíti. Energetikai szempontból a biomolekulák szintézise két úton történhet: **az élőlények egyik csoportja a külső energiaforrás sugárzó energiáját új szerves molekulák szintézisére felhasználva a biomassza tömegét növelik (autotrof szervezetek). Az élőlények másik csoportja a szerves molekulák kémiai energiáját használják fel, melynek során a biomasszát csökkentik** (heterotrof szervezetek). Olyan tápláléklánc alakul ki, amelynek elsődleges energiaforrása a Napban lezajló magfizikai folyamat. A sugárzó energia felhasználásával történik a biomolekulák szerves anyagokból (CO_2 , H_2O , N_2) történő primer bioszintézise. Az így keletkezett molekulák felhasználásával az élőlények szekunder bioszintézis útján építik fel saját szervezeteiket, és szén-dioxidot termelnek, amit viszont az autotrof szervezetek a primer szintézisben hasznosítanak.

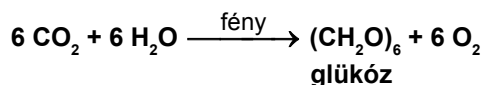
9.1. Fotoszintézis. Elektrontranszport. Foszforilálás

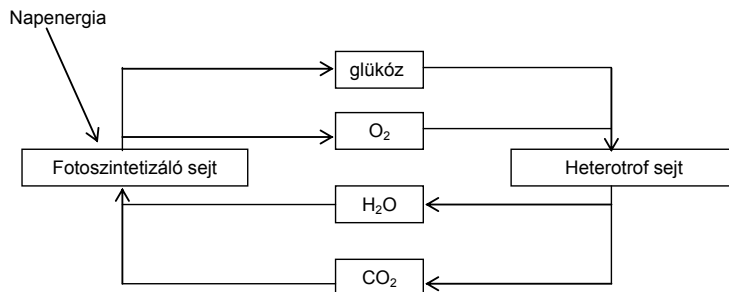
A bioszféra szén- és energia-körforgalmát az alábbi összeállítás mutatja. Az energia forrása a hidrogénfúzió:



ahol e^- az elektront, h a Planck-féle állandót, ν pedig a frekvenciát jelenti.

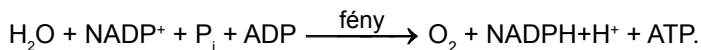
A Földre sugárzott napenergiának mindössze kb. 2%-a ($4,2 \times 10^{18}$ kJ) épül be a növények fotoszintetikus működése útján szerves vegyületekbe. Az autotrof növények által hasznosított fényenergia a fotoszintézis folyamán lényegében a következő alapreakcióra fordítódik:



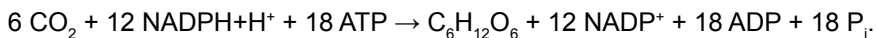


A szén és az energia körforgalma a bioszférában

A folyamat két szakaszból áll. Az elsőben a kloroplaszt absorbeálja a fényenergiát, és energiatranszformáció útján lehetővé teszi az ATP és a $\text{NADPH}+\text{H}^+$ keletkezését. A fényenergiát valójában a klorofill absorbeálja, ami lehetővé teszi, hogy a vízmolekulák hidrogénjének felhasználásával a NADP^+ redukálódjék. A reakció mellékterméke az oxigén, az aerob anyagcserét folytató élőlények létezésének előfeltétele:



A reakció a fény elnyelésétől függ, ezért **fényreakciónak** nevezzük. A második szakasz a **szén-dioxid redukciója**, amely nem fényigényes folyamat. A glükózmolekula keletkezése az alábbi reakcióegyenlet szerint megy végbe:



Ez az ún. **sötét reakció**, mert már **nem fényigényes**. Valójában a glükózsztézis sötétben nem folyik, ilyenkor csak szénhidrát-lebontási reakciók figyelhetők meg a növényekben.

A fény átalakítására kétféle fényreakció együttműködése szükséges. Az **I. fotorendszer** a $\text{NADPH}+\text{H}^+$ keletkezéséhez felhasznált **redukáló erő létrejöttét biztosítja**, a **II. fotorendszer a víz hasítását (fotolízisét) végzi**, miközben oxigén keletkezik, és szintén redukáló erőt hoz létre. A kétfajta fotorendszert egyes növényfajok más-más arányban tartalmazzák, ami különbségeket okoz a fény hasznosításában. A két fotorendszert összekötő elektrotranszfer láncon keresztül történő elektronáramlás eredményeként ATP keletkezik. Miután fény hatására az energiatranszformáló rendszer segítségével **ATP és $\text{NADPH}+\text{H}^+$ keletkezett, lehetővé válik, hogy a szén-dioxid glükózzá redukálódjon**. Fotoszintetikus baktériumok működése során, ahol a hidrogénforrás a H_2 , a H_2S vagy valamilyen egyszerű szerves anyag, ugyancsak a szén-dioxid a fő elektronakceptor, de a folyamatban nem keletkezik oxigén. Magasabb rendű növényekben a nitrátion, a nitrogén és a H^+ is lehet elektronakceptor.

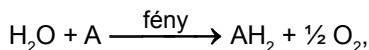
A zöld növények fotoszintézisre képes organelluma, a **kloroplaszt a mitokondriumokra emlékeztető, membránnal körülvett, DNS-t is tartalmazó, önreprodukcióra képes egység**. Magasabb rendű növényekben egy sejtben 30-40 kloroplaszt található. Rendszerint kerekded vagy korong alakú képletek, melyeket külső és párhuzamosan rendeződött lemez alakú belső membrán vesz körül. A belső membrán a mitokondrium mátrixszal analóg szerepű sztromát zárja magába. A lamellák szabályosan ismétlődő szakaszokként lapos, kiszélesedett zsákocskákat, vezikulumokat képeznek, amelyeket **tilakoidoknak** hívunk. **A tilakoidok gránulumokat alakítanak ki** párhuzamosan összetömörülve. A fotoszintetikus pigmenteken kívül itt található az elsődleges fényreakcióhoz szükséges enzimmészlet is.

A klorofilok váltakozó, egyes és kettős kötésekből álló hálózatnak tekinthetők. Fotoreceptor tulajdonságuk abból adódik, hogy **a fényt jól abszorbeálják**. A kétféle klorofill abszorpciós spektruma eltér egymástól. Míg a *klorofill a* 460 nm-nél a fényt nem abszorbeálja, a *b* esetében az elnyelés csaknem maximális. A két alak ily módon kiegészíti egymást, ezért a 400-500 nm tartományba tartozó sugarak maximálisan elnyelődnek, 500-600 nm között a klorofilok kevésbé abszorbeálnak, míg a 600-700 nm szakaszon újabb abszorpciós maximumuk van. A növények tehát **a 400-500 nm közötti kék és a 600-700 nm közötti vörös fényt hasznosítják**, míg a zöld-sárga-narancs fénytartomány gyakorlatilag hasznosíthatatlan számukra.

A fotoszintézis alapját képező energiáttranszformációs folyamatok mechanizmusát 1939-ben **Hill** derítette ki. Megfigyelte, hogy a megvilágított kloroplaszt, ha a rendszer megfelelő elektronakceptort (pl. ferri-cianidot) tartalmaz, oxigént fejleszt, miközben az akceptor redukálódik:

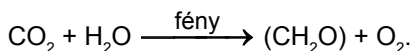


A folyamatot Hill-reakciónak **hívjuk, mely megteremtette a fotoszintézis mechanizmusának kiderítésére irányuló vizsgálatok alapját. Általános alakban felírva:**

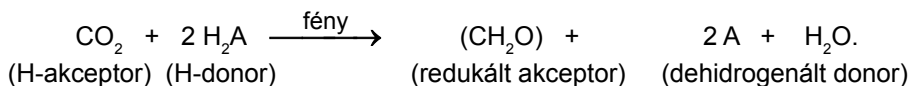


ahol A az általános elektronakceptor, míg a víz a természetes elektrondonor.

Zöld növényekben az összefüggés az alábbi módon alakul:

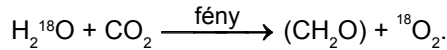


Az egyenletekben a fény a megvilágított kloroplasztokat jelenti. A fenti egyenleteket általános alakban írva:



Mínthogy a természetes hidrogéndonor a víz, a fotoszintézis alapreakciója a vízmolekula hasadása fényenergia hatására: a víz fotolízise. A fotolízis során:

- Oxigénképződés a szén-dioxid redukciójától függetlenül is végbemegy, ha jelen van olyan elektronakceptor, ami redukálódhat.
- ^{18}O -izotópot tartalmazó víz felhasználásával kimutatható, hogy az O_2 vízből származik:



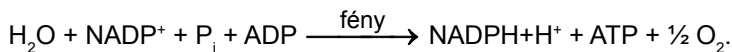
- A fotoszintézis lépései a sejtől elválasztott kloroplasztokban is végbemennek.
- A fotoszintetikus folyamatsor első lépését **a fény aktiválja**. Ez tulajdonképpen **kémiai potenciálgradienssel szemben történő elektronátvitel egyik anyagról a másikra**, azaz valójában a fényenergia transzformációja kémiai energiává.

Tehát **az elektronok a fotoszintézis során a vízből az akceptor irányába mozognak, miáltal molekuláris oxigén szabadul fel**. Ez a folyamat pontosan ellentétes a terminális oxidációval, ahol a szubsztráttól haladnak elektronok a molekuláris oxigén felé, ami vízzé redukálódik. A két folyamatban az energiaáramlás is ellentétes irányú, de hasonlóak abban, hogy mindkét folyamatban ATP keletkezik. A fényreakció kialakulásához fotorendszer szükséges. Az **I. fotorendszer** abszorpciója a 700 nm körüli hullámhossztartományban van, **erősen redukáló tulajdonságú**. Működésének eredményeként **NADPH+H⁺ keletkezik**. A **II. fotorendszer** működéséhez 680 nm-nél rövidebb hullámhosszú fény szükséges, a rendszer **oxidáló hatású**, működésének eredménye az **oxigén felszabadulása**. A két, szerkezetileg önálló rendszer együttműködése termeli a szén-dioxid redukciójához szükséges NADPH+H⁺-t és ATP-t, valamint az oxigént. Egy-mástól szétválaszthatók és külön-külön is tanulmányozhatók.

A két fotorendszer teszi lehetővé az ATP keletkezését, ami az oxidatív foszforiláláshoz hasonlóan elektronhordozók közreműködésével történik. Az elektronhordozóknak a következő funkcióik vannak:

- Az I. és II. fotorendszerben az elektronok biztosítják az I. fotorendszer reakciócentrumát képező P700 regenerálódását (redukálódását).
- Az elektrontranszporttal kapcsolt foszforilálás lehetővé teszi, hogy ADP és P_i ATP-vé alakuljon.

Az I. fotorendszer által a víz hidrogénjének felhasználása útján történő NADP⁺-redukciót a **fotoszintézis nemciklikus elektrontranszportjának**, míg a fényenergia felhasználásával történő ATP-szintézist **nemciklikus foszforilálásnak** nevezzük. A két folyamatot a következő egyenlet foglalja össze:

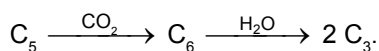


A két fotorendszert összekapcsoló elektrontranszport rendszerben b és f típusú citokromok, réztartalmú fehérje, plasztocianin és koenzim Q-hoz hasonló szerkezetű plasztokinon vesznek részt. Ma még nem teljesen világos, hogy a **0,0-0,4 V potenciálváltozás hogyan teszi lehetővé az ATP szintézisét, de nagyon valószínű, hogy** a fotofoszforilálás és az oxidatív foszforilálás mechanizmusa között sok a közös vonás.

A fényenergia hasznosításának hatékonysága megállapításához figyelembe kell venni, hogy a hexózsztintézis energiaigénye szén-dioxidból és vízből $\Delta G^\circ = +2860$ kJ, vagyis szénatomonként a szervesanyag-szintézis energiaigénye $+480$ kJ. Ennyi szükséges ahhoz, hogy egy-egy szénatom redukálódjék. A 700 nm körüli fénykvantum 172 kJ energiát képvisel 1 mol fotononként. A fenti reakcióhoz a minimális kvantumszámigény $480/172 = 2,8$. Minthogy a kvantum oszthatatlan, ezért **minimálisan három kvantum szükséges egy szénatom redukációjához**, ha a hexóz keletkezéséhez szükséges összes energia fényenergiából származik. Az intenzíven foszforiláló mitokondrium és a kloroplaszt felépítésében és működésében mutatkozó hasonló vonások alapján nyilvánvalónak látszik, hogy a kloroplasztban a foszforilálás mechanizmusa egyezik azzal, amit a mitokondriumnál tárgyaltunk. A legtöbb érv a **kemiozmózis hipotézist** vagy valamilyen módosított formáját támasztja alá, mert megvilágítás hatására a kloroplasztok a közegből hidrogénionokat abszorbeálnak, és a közeg pH-ja 4 . Ha a megvilágítás megszűnik, az abszorbeált H^+ -ionok lassan visszatérnek a közegbe. A jelenség a mitokondriális elektrontranszporttal ellentétes irányú, mert a mitokondrium H^+ -ionokat juttat a közegbe, a kloroplaszt viszont fény hatására H^+ -ionokat von el a közegből.

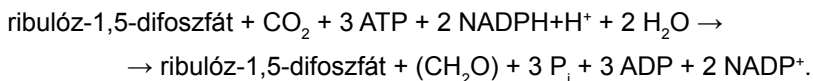
9.2. Szénlánc kialakulása fotoszintézis útján

A fotoszintézis során keletkező primer szerves molekula hosszú időn keresztül ismeretlen volt. Feltételezték, hogy ez a formaldehid, formaldehidet azonban semmilyen fotoszintézis rendszerben sem lehetett kimutatni, és ellene szólt az is, hogy kis koncentrációban is mérgezi a sejteket. 1945 -ben **Calvin** és munkatársai zöld algák szuszpenziójához jelzett $^{14}CO_2$ -t adva megállapították, hogy egy perccel a megvilágítás, illetve $^{14}CO_2$ -adás után az algakivonatban számos vegyület tartalmaz radioaktív C-atomot. Ha a beépülés idejét 5 másodpercre csökkentették, csak a **3-foszfo-glicerát mutatkozott radioaktívnak**. Először az látszott kézenfekvőnek, hogy a CO_2 akceptora valamilyen két szénatomos vegyület, amit azonban nem sikerült kimutatni. Később kiderült, hogy **a szén-dioxid-akceptor** egy öt szénatomos molekula, **a ribulóz-1,5-difoszfát**, ami CO_2 -felvétellel hat szénatomos átmeneti terméket képez, ami két három szénatomos vegyületre hasad:



A folyamat nagymértékben exergonikus, $\Delta G^{\circ} = -52,1$ kJ. A komplex reakciót a *ribulóz-difoszfát karboxiláz* katalizálja. A 3-foszfoglicerát a glükózlebontás intermedijere. A glükóz szintézisére két útvonal lehetséges: az egyik a glikolízis lépéseinek a megfordítása az irreverzibilis lépések kivételével; a másik útvonal első szakasza az előbbivel egyezik, a fruktóz-6-foszfát keletkezése után azonban a pentóz-foszfát körfolyamat útján halad tovább.

A fotoszintézis útján történő glükózsintézis során **egy-egy szénatom szerves kötésbe építése 3 ATP és 2 NADPH+H⁺ felhasználásával jár**. Egy szénatomra vetítve az alábbi egyenletet írhatjuk fel:



A hexózsintézis energiaigényét illetően a következőket lehet elmondani:

- A szén-dioxid redukciója hexózzá $\Delta G^{\circ} = 479$ kJ energiát igényel.
- Mivel a NADP⁺ redukciója két elektront igénylő folyamat, a NADPH+H⁺ keletkezéséhez szükséges, hogy az I. fotorendszer 4 elektront bocsásson rendelkezésre. Az így átadott elektronokat a II. fotorendszer megfelelő mennyiségű foton elnyelése útján pótolja. Végezetül **a NADPH+H⁺ szintéziséhez 8 foton elnyelése szükséges, és egyidejűleg 3 ATP is felhasználódik** arra, hogy a szén-dioxid hexózsintézisre alkalmassá váljon.
- A 600 nm hullámhossznál kibocsátott 1 mol foton energiája 196 kJ, a 8 fotonra számított energiabefektetés 1536 kJ, vagyis **standard körülmények között a fotoszintézis hatékonysága** $(479/1568) \times 100 = 30\%$.

9.3. Glükoneogenesis heterotrof szervezetekben piruvátból

Az autotrof és heterotrof szervezetekre egyaránt jellemző, hogy **piruvátból glükózt képeznek**. A glükóz keletkezésének egyik lehetősége a glükoneogenesis, a glükózlebontással ellentétes folyamat. **A szintézis a glikolízis útvonalát követi** ott, ahol a katabolikus reakcióban nem nagy a szabadenergia-csökkenés, azaz **ahol a reverzibilis lépések játszódnak le**, egyébként kerülőútra van szükség, hogy a szintézis termodinamikailag kedvező feltételek között haladhasson. A glükoneogenesis igénye pl. intenzív izommunka esetén merülhet fel. A tartósan intenzíven működő izom nem kielégítő oxigénellátása következtében a glükóz nagy részét piruváttá bontja le, ami elegendő mennyiségű oxigén hiányában nem képes bekapcsolódni a citrátkörbe, ezért laktáttá redukálódik. A laktát a vérárammal a májba jut, és a glükoneogenesis segítségével glükózzá alakul. Ez visszajut az izomba, ahol újabb glikolitikus átalakulás szubsztrátjaként energiaszolgáltatásban vesz részt. Így **az izom és máj között a glükóz-laktát-glükóz átalakulások során körfolyamat alakul ki**, melyet **Cori-körnek** hívunk.

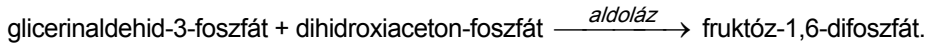
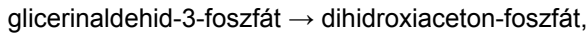
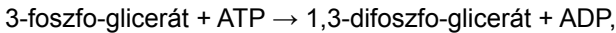
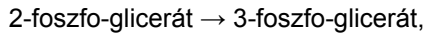
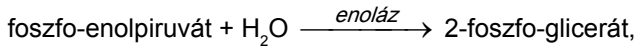
9.3. Glükoneogenezis heterotrof szervezetekben piruvátból ■ 169

A körfolyamat **első lépéseként a piruvát foszfo-enolpiruváttá alakul**, mely folyamat nem folyhat a *piruvát kináz* katalizálta, ellentétes irányú folyamat megfordításaként a nagy pozitív standard szabadenergia-változás miatt:

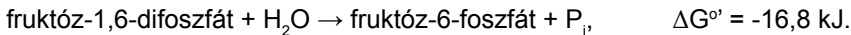


Az energiaakadályt több reakciósor kerüli meg, amiben citoplazmatikus és mitokondriális enzimek egyaránt részt vesznek.

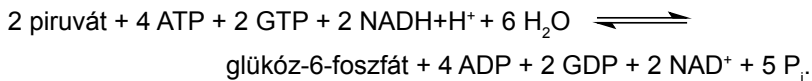
A foszfo-enolpiruvát képződését követően a glükoneogenezis a glikolízis reakcióinak megfordításaként halad.



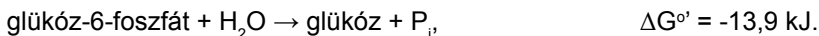
A fruktóz-1,6-difoszfát keletkezése a glikolízisben irreverzibilis folyamat, a kerülő utat a szintézis irányába működő *fruktóz-difoszfát foszfatáz* katalizálja.



A fruktóz-6-foszfát *hexóz-foszfát izomeráz* hatására glükóz-6-foszfáttá alakul, és ezzel a reakciósor befejeződik. Ezen utóbbi vegyületből többféle termék keletkezhet: a foszfát lehasítása után glükóz vagy más monoszacharidok, diszacharidok, raktározott és sejtfalalkotó poliszacharidok. A glükoneogenezist az előzőekben ismertetett reakciók alapján a következőképpen foglalhatjuk össze:



A májban, a vesében és a bélnyálkahártyában a glükóz-6-foszfátot *glükóz-6-foszfát foszfatáz* glükózzá defoszforilálhatja. A folyamat a vércukorszint fenntartása érdekében a májban folyik:



9.4. Glükoneogenesis egyéb forrásokból

A piruvát és a foszfo-enolpiruvát nem csupán a glikolízis útvonalon keletkezhet, hanem az **aminosavak szénvázának egy része is bekapcsolódhat a glükoneogenesisbe**. Növények csírázó magvaiban a **zsírsavak lebomlási termékeiből is keletkezhet szénhidrát**. A trikarbonsav ciklus intermedierei közül az oxálacetát a *foszfo-enolpiruvát karboxiláz* enzim közreműködésével közvetlenül foszfo-enolpiruváttá alakulhat, így **az oxálacetát közvetítése útján a trikarbonsav ciklus bármely intermedierjének három szénatomja szénhidrát-szintézisre használódhat fel**. Az oxálacetát négy szénatomjából az egyik karboxilcsoport és a két közbülső szénatom épül be a szénhidrátba. A trikarbonsav ciklus intermediereiből történő glükózsintézis mennyiségileg igen jelentős lehet.

Mínthogy az aminosavak szénváza részben vagy teljes egészében a trikarbonsav ciklus közreműködésével bomlik le, ebből értelemszerűen következik, hogy ezek is bekapcsolódhatnak a glükoneogenesisbe (**glükogén aminosavak**). Legegyszerűbben az alanin, az aszparaginsav és a glutaminsav léphet be a folyamatba úgy, hogy **transzaminálás révén α -ketoglutársavvá, oxálecetsavvá, ill. piroszőlősavvá alakul**. A leucin és a lizin lebomlásának végső terméke az AcCoA, melyek nem alakulhatnak piruváttá az emlősök szervezetében, belőlük ketontestek keletkeznek. Ezért a leucint és a lizint **ketogén aminosavaknak** nevezzük. Az aminosavak harmadik csoportjában a szénváz egy része a glükoneogenesisben alakul tovább, másik részéből pedig ketontestek keletkeznek (glükogén és ketogén aminosavak). Összefoglalva tehát a glükogén aminosavakhoz tartoznak: alanin, arginin, aszparaginsav, aszparagin, cisztein, glutaminsav, glutamin, glicin, hisztidin, metionin, prolin, szerin, treonin, triptofán és valin. Ketogén aminosav a leucin és a lizin, míg **glükogén és ketogén aminosavak** a fenilalanin, az izoleucin és a tirozin.

A kérődzők legfontosabb glükózprekurzora a propionsav. Az ebből kiinduló glükózképződés energetikai hatásfoka (83%) viszonylag kedvező, mert nem terheli az aminosavaknál fellépő dezaminálás és karbamidszintézis energiaszükséglete. Megfelelő tápanyagellátás esetén a szarvasmarha szervezetében képződő **glükóz 40-50%-a propionsav eredetű**. A propionsavból történő glükózképződés során a propionsavból az ATP és CoA segítségével propionil-CoA keletkezik, mely CO₂ felvételével metil-malonil-CoA-vá, egy *mutáz* enzim hatására szukcinil-CoA-vá, majd a citrátkörbe lépve oxálacetáttá alakul. Ezt követően pedig a már ismert folyamatban glükóz szintetizálódik belőle. Éhezéskor a szarvasmarha elkezd testének zsírjait lebontani, melynek során keletkező **glicerint ugyancsak glükózsintézisre használja fel**. Ennek során a glicerinből glicerin-1-foszfát, ebből pedig dihidroxi-aceton-foszfát keletkezik, amely a glikolízisben, a glükoneogenesisben vagy a glicerin-inga során használódik fel. **Az éhező szarvasmarha glükózsükségletének 60%-át aminosavakból, 20-30%-át pedig glicerinből fedezi**.

9.5. Glükoneogenezis a különböző állatfajoknál

A glükóz az agy és idegsejtek egyedüli, a méhben fejlődő magzatnak pedig legfontosabb energiaforrása, valamint a tejcukorképződésnek is az alapja. A **monogasztrikus állatok** normális takarmányozás során **bőségesen hozzájutnak a glükózhoz**, de a **kérődzők esetében** a bendőben a szénhidrátok döntő mennyiségéből illó zsírsavak képződnek, így a bendőemésztést kikerülő, **a bélből felszívódó glükóz csak töredéke a szükségletnek**. A glükoneogenezis feladata, hogy más anyagok felhasználásával fedezze a kérődzők glükózsükségletét, a monogasztrikus állatoknál pedig akkor is elégítse ki a szükségletet, amikor koplálnak, vagy a táplálékkal nem jutnak elegendő glükózhoz. A legfontosabb glükóz-prekurzorok a Cori-körben glükózzá alakuló tejsav és a glicerin, míg a propionsav és a glükoplasztikus aminosavak csak a citrátkör közvetítésével tudnak részt venni a glükóz újraképződésben. A citrátkörben a **glükoneogenezis kulcsvegyülete az oxálecetsav**, mely a citrátkörből kilépve foszfo-enol-piruváttá alakul. E folyamatnak az energiaigénye nagy, ATP felhasználásával csak biotintartalmú enzim közvetítésével megy végbe, ezért a biotinhány a glükóz képződésének leállítását eredményezi. **A propionátból kiinduló glükoneogenezis lényegesen jobb hatásokkal megy végbe**, mint az aminosavból történő, mert ezt a folyamatot nem terheli a dezaminálás és a karbamidképződés energiafelhasználása. A kopláló állat viszont a glikogén tartalékainak kimerülése után csak a testfehérjéinek elbontása során jut glükózhoz, de az aminosavak szénláncától függően nem mindből és nem egyforma mértékben tud glükózt előállítani. **Ecetsavból**, függetlenül attól, hogy szénhidrátból vagy zsírbontásból származik, **nem képződhet glükóz**, sőt a glükoneogenezis okozta viszonylagos oxálecetsav-hiány gátolja az ecetsav elégését a citrátkörben, és az aktív acetát felszaporodása ketózishoz vezethet. **A glükoneogenezis színhelye a máj**, de kismértékben a vesében is végbemehet. A glükoneogenezist a mellékvesekéreg glükokortikoid hormonja indítja meg.

9.6. Hexózsármazékok keletkezése glükózból

A glükóz felhasználására az anyagcserében több lehetőség is van. **A glükóz átalakulhat:**

- más hexózokká vagy hexózsármazékokká,
- diszacharidokká,
- tartalék poliszacharidokká (homoglükánokká, keményítő, glikogén), sejt-falanyagokká (cellulóz) polimerizálódhat,
- sejt-falalkotó poliszacharidok (heteroglükánok), külső vázak, héjak, alacsonyabb rendű állatok kültakarója (kitin) felépítésében vehet részt,
- komplex biomolekulák alkotórészévé válhat, fehérjékkel glikoproteineket, lipidekkel glikolipideket képezhet,

– sokféle cukorszármazékká (aminocukor, cukorsavak, cukoralkoholok) alakulhat át.

Az átalakulások közös feltétele, hogy a **hexózmolekula** először olyan **energetikailag alkalmas származékká alakuljon**, amely a kémiai reakciókban eredményes részvételre képes. Ez az alak a cukorfoszfátnak a nukleozid-trifoszfáttal (NTP) létrejött reakciója útján keletkező **nukleozid-difoszfát-cukor** (NDP-cukor). A cukor nagy energiájú alakjának keletkezését általánosságban a következő módon írhatjuk le:

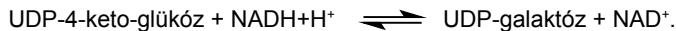


A reakcióban az NTP-tal a glikozidos szénatomon foszforilált hexóz kapcsolódik. A reakciót a *glükóz-1-foszfát nukleotidil transzferáz* katalizálja, és a NTP két terminális foszfátját lehasítja. A reakció szabadenergia-változása nem jelentős, de a pirofoszfát hidrolízise *pirofoszfátáz* révén exergonikussá teszi az átalakulást.

Ha a hexóz-NDP származék kialakult, akkor ez különféle folyamatokban, mint pl. a cukrok egymásba átalakulásában, izomerizációjában vehet részt. A glükóz-galaktóz epimerizáció UDP-vel kapcsolt alakban történik:



Az epimerizációt katalizáló *UDP-glükóz 4-epimeráz* működéséhez NAD^+ szükséges. A reakció valószínűleg a következő lépésekből áll:



Vagyis a **4-ketoszármazékból elektronfelvétellel elvileg bármelyik epimer keletkezhet**, amíg a cukor enzimhez kötött állapotban van. Az epimerizáció útján keletkezett galaktóz az állati szervezetben donor a glikoproteinek galaktóztartalmú részeinek felépítéséhez, és lehetővé teszi a laktációs periódusban a laktóz szintézisét.

Az előzővel ellentétes reakció szükséges ahhoz, hogy a galaktóz a glikolízisben lebomolhasson. A tejcukorból a bélben *laktáz* enzim hidrolitikus hatására glükóz és galaktóz keletkezik. A galaktóz *galaktokináz* részvételével foszforilálódik:

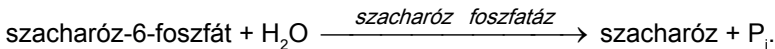
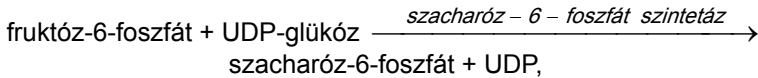
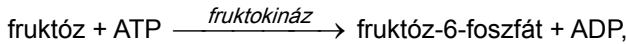
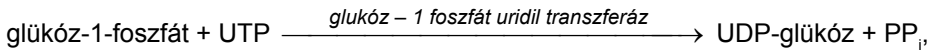
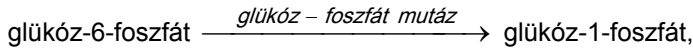
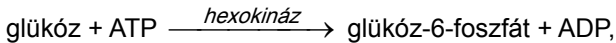


A galaktóz-1-foszfát UDP-galaktózzá alakítására két lehetőség van: kisebb része a galaktóz-1-foszfát *uridil transzferáz* részvételével keletkezik:

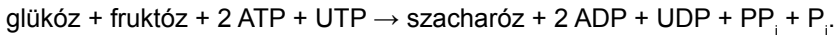


ami *epimeráz* hatására UDP-glükózzá alakulhat, és belép az anyagcserébe.

Növényekben, cukorrépában és cukornádban **szacharóz glükózból és fruktózból** az alábbi reakciósor alapján keletkezik:



A fenti reakciók összesítéseként az alábbi reakció adódik:



A fentiek értelmében tehát **három nagy energiájú foszfát szükséges ahhoz, hogy a szacharóz glikozidkötése kialakuljon**. A 29 kJ hidrolízisenergiájú glikozidkötés képzéséhez tehát több mint háromszor annyi energia használandó fel.

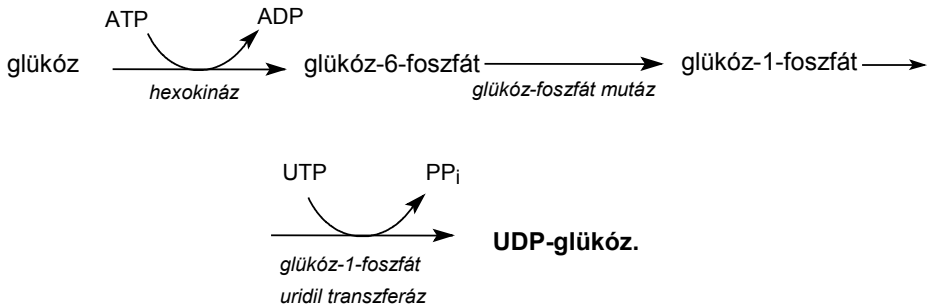
Emlős szervezetekben a laktációs periódusban glükózból és UDP-galaktózból tejcukor keletkezik, a *laktóz szintetáz* közreműködésével:



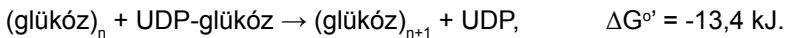
A *laktóz szintetáz* működése az emlősök nőnemű egyedeiben csak a szülés után a prolaktin hormon hatására indul meg. Az emlőben a tejelválasztás megindulásakor megkezdődik az α -laktalbumin szintézise. Ez a *galaktozil transzferáz* enzimmel kapcsolódva megváltoztatja specificitását úgy, hogy létrejön a *laktóz szintetáz*, melynek segítségével a tejmirigyben laktóz szintetizálódik.

9.7. A raktározott poliszacharidok bioszintézise és felhasználása

A glükóz-6-foszfát jelentékeny része a májban raktározott szénhidrát, a glikogén, növényekben pedig a keményítő szintézisére fordítható. A **glikogén szintézisét a glükózból** kiindulva a következő lépések előzik meg:



Az UDP-glükóz a poliszacharidlánc nemredukáló végének C⁴-atomján lévő hidroxilcsoportjához kapcsolódik a *glikogén szintetáz* enzim segítségével:

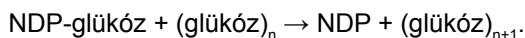


A poliszacharidlánc hosszabbítása a reakció segítségével zavartalanul folyhat, mivel a reakció exergonikus. Standard körülmények között **glükóz-1-foszfátból kiindulva egy-egy mol glükóz beépítésére**, illetve a glikozidkötés kialakítására **42 kJ, glükózból kiindulva 75 kJ energiára van szükség**. A glikogén-szintézis további feltétele, hogy a rendszerben polimer glükózlánc legyen jelen, amihez a *szintetáz* a glükózegységeket kapcsolhatja. A *glikogén szintetáz* ugyanis monoszacharidok összekapcsolásával nem képes poliszacharidot képezni.

9.8. Szerkezeti poliszacharidok

A sejtek felszínét borító hártályakat, sejtfalakat kisebb-nagyobb részben homo-, de inkább heteropoliszacharidok építik fel, amihez számos egyéb anyag is kapcsolódhat. A poliszacharidok szintézisének előfeltétele a már meglévő poliszacharidegység, amihez további monoszacharidegységek kapcsolódhatnak.

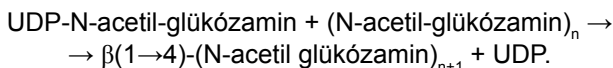
A növényi sejtek primer sejtanyagja, a **cellulóz, β(1→4) glikozidkötésekkel kapcsolódó glükózegységekből áll**, melyek egyes növényekben GDP-glükóz, másokban UDP-glükóz részekből *cellulóz szintetáz* közreműködésével kapcsolódnak:



A β -glikozidkötések útján kialakult cellulózban a kötések a legalacsonyabb energianívót képviselik. Az ilyen kötést tartalmazó poliszacharidok kitűnnek rendkívüli fizikai és kémiai ellenálló képességükkel. Kémiai úton alkotórészeikre nem hasíthatók, tömény savval főzve azonban kémiai tulajdonságaik elvesztésével roncsolhatók.

A cellulózhoz hasonló úton épülnek fel a **xilánok; UDP-xilóz prekursorokból $\beta(1\rightarrow4)$ kötésekkel** xilózegységek kapcsolódnak láncszerű molekulává. Hasonló módon történik a hemicellulóz szintézise is, valamint a pektinek kialakulása galaktóz, galakturonsav és arabinóz NDP-származékaiból.

Az ízeltlábúak felszínét borító **kitin bioszintézise** hasonló a növényi sejtfalak kialakulásához. Keletkezését a rovarokban a *kitin szintetáz* katalizálja, **UDP-N-acetil-glükózamin egységek felhasználásával:**



A komplex felépítésű sejtfalalkotó **peptidoglikán peptidekből és szénhidrátrészből épül fel.** A sejtfal kialakulásának alapegységét az N-acetil-muraminsav-pentapeptid UDP-származéka képezi. A pentapeptid rész sajátossága, hogy az aminosavak D-izomerjeit is tartalmazza, továbbá hogy a glutamil rész γ -karboxilcsoportjával is részt vesz a peptidkötésben. A peptidoglikán-egységek szintézise egy rendkívül komplex folyamatsorban valósul meg. A szintézis során zsákszerű, egyetlen óriásmolekula, a baktérium sejtfala alakul ki.

9.9. A szénhidrátok bioszintézisének összefoglalása

A növények fotoszintetikus tevékenysége a földi élet kialakulásának az alapja. Megfelelő pigmentrendszer segítségével a Nap sugárzó energiáját kémiai energiává alakítják át, amit a fotoszintézisre képtelen szervezetek fel tudnak használni. A növényi fototranszformáció a szerves anyagok szintézisére két alapvegyületet hoz létre: ATP-be épül be a transzformált fényenergia egy része, míg a $\text{NADPH} + \text{H}^+$ szolgáltatja a CO_2 redukciójához szükséges redukáló ekvivalenseket.

Az energiáttranszformáló rendszer legfontosabb pigmentanyaga a klorofill, mely igen nagy fényelnyelő képességével tűnik ki. A fotoszintézis során glükózon kívül oxigén is keletkezik, ami az aerob szervezetek létezésének alapfeltétele.

A fotoszintézis során a szén-dioxid a ribulóz-1,5-difoszfáthoz kapcsolódik, ami 2 darab 3-fosfo-gliceráttá alakul. Ebből részben a glikolízis, részben a pentóz-foszfát körfolyamat reakcióinak közbejöttével alakul ki a glükóz a glükogenezis során.

Heterotrof szervezetek csak másodlagos módon képesek a glükózsztézisre, a glükoneogenezis folyamatában. Fokozott izommunka, éhezés vagy cukorbetegség esetén laktát, illetve piruvát prekurból keletkezhet glükóz. Az irreverzibilis folyamatok kivételével a szintézis-reakciók egy része megegyezik a glikolízis lépéseinek megfordításával. Piruvátból foszfo-enolpiruvát azonban csak a mitokondriumok segítségével keletkezik. A fruktóz-1,6-difoszfát átalakítását is külön enzim, a *fruktóz-difoszfát foszfatáz* katalizálja. A glükoneogenezis prekursorai lehetnek a citrátkör egyes intermedierei is, elsősorban az oxálacetát, továbbá olyan glükogén aminosavak is, melyek katabolizmusa a citrátkör megfelelő intermediereinek keletkezése útján folyik.

A hexózok hosszabb-rövidebb láncokká, oligo-, illetőleg poliszacharidokká való átalakulása a monomer egységek nagy energiataartalmú származékainak részvételével történik. Ezek úgy keletkeznek, hogy a cukor-1-foszfát UTP-vel vagy egyéb NTP-vel reagál, és NDP-cukor jön létre. Ilyen alak szükséges egy másik cukormolekulával való kapcsolódáshoz, a glikozidkötés létesítéséhez, de a cukrok más átalakulásához, mint pl. az epimerizációhoz vagy glükuron-sav keletkezéséhez is.

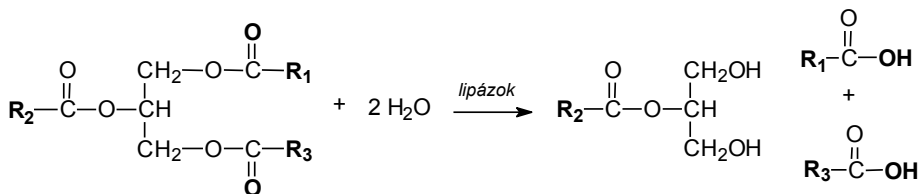
A glükóz raktározása mind a növényi, mind az állati szervezetekben elvileg hasonló módon történik. A glükózmolekulák többségében α -1,4-kötésekkel polimerizálódnak, de jóval kisebb mennyiségben 1,6-kötések is kialakulhatnak, melynek során a lánc elágazóvá válik (amilopektin, glikogén). Az állati szervezetben a raktározás és a mobilizálódás mértéke igen pontosan szabályozott.

A glükóz a prekurbora az élővilágban elterjedt különféle támasztó- és védőelemeknek, sejtfalanyagoknak. *Cellulóz szintetáz* hatására keletkezik belőle a bioszféra legtömegesebb szerves anyaga, a cellulóz. Hasonló átalakulások révén alakulnak ki az egyéb sejtfalanyagok, a hemicellulóz és a pektinek. A baktériumok sejtfalát szénhidrát-származékok (N-acetil-glükózamin és N-acetil-muraminsav) és oligopeptidek sajátos kapcsolódású óriásmolekula-rendszere alakítja ki.

A zsírok lebontása

A lipidek nagy része energiatároló feladatot tölt be. Rendkívül **sok szénből és hidrogénből épülnek fel**, ezért oxidációjukkor nagy energiamennyiség (38 kJ/g) szabadul fel, ami több mint kétszerese a glikogénből felszabadítható energiának. **Vizet nem kötnek meg**, így azonos szárazanyagra vonatkoztatva helyigényük jelentősen kisebb, mint a glikogéné. Mivel egy gramm glikogén csaknem két gramm vizet köt meg, ezért **egy gramm zsír hatszor annyi energia felszabadítására alkalmas**, mint egy gramm glikogén. Energiatárolás tekintetében legfontosabbak a neutrális zsírok, mivel lebomlásuk adja a májban, a vesében, a szívizomban, a nyugvó vázizomban és néhány más szervben az oxidációs energiának kb. felét. Éhezéskor a zsír jelenti szinte az egyetlen energiaforrást. **Az agyban az aránylag nagy lipidtartalom ellenére nincs zsírsav-oxidáció; a fő energiaforrás itt a glükóz.** A diétának esszenciális alkotói a zsírolédkony vitaminok és a többszörösen telítetlen zsírsavak.

A táplálékkal a szervezetbe jutott trigliceridek vízben oldhatatlanok, ezért cseppeket képeznek. Az epe elősegíti a zsír emulgeálását, a zsírbontó enzimek nagyobb felületen fejthetik ki hatásukat. A trigliceridek hidrolízisét a vékonybélben a pankréász termelte *lipázok* végzik, melyek inaktív alakban termelődnek, és csak a bélben válnak aktívvá. A foszfolipideket hidrolizáló *foszfolipáz A-t* is a pankréász termeli, de előfordul a bélnyálkahártyában is. A *lipázok* csak a glicerin 1 és 3 helyzetű szénatomjával kapcsolódó zsírsavat hidrolizálják, C²-n lévőhöz nem férnek hozzá.

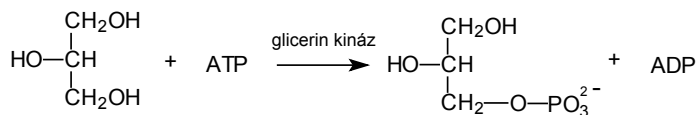


Az 1,2-, illetőleg 2,3-diacil származékok viszont enzimatis úton 1,3-diacil-glicerinné alakulhatnak, így nincs akadálya annak, hogy a *lipáz* a megfelelő helyzetben lévő zsírsavésztereket hidrolizálja.

10.1. A zsírok felhasználása

A neutrális zsírok keverék alakjában szívódnak fel, ami kb. 3-10% triglicerid, 50% mono- és diglicerid, és 45% teljesen hidrolizált zsírsav + glicerin elegye. Az abszorpció után a zsírok a bélben újrászintetizálódnak. A lebontás mértékétől függően a 2-acil-glicerin két zsírsavrész felvételével alakul trigliceriddé. Teljes szintézis esetén azonban a glicerinnel előbb foszforilálódnia kell, foszfatsav keletkezik belőle, ami a foszfátcsoport *foszfatáz* révén való lehasítása útján alakul trigliceriddé.

A triglicerid hidrolízise következtében felszabaduló glicerint a májban *glicerint kináz* hatására ATP felhasználásával foszforilálódhat.



A keletkezett L-glicerint-3-foszfát részt vehet a trigliceridek vagy foszfogliceridek bioszintézisében, de bekapcsolódhat a glicerint-foszfát inga működésébe is. Dehidrogenálódhat *glicerint-foszfát dehidrogenáz* révén dihidroxiaceton-foszfáttá, mely a glikolízis útján alakulhat tovább.

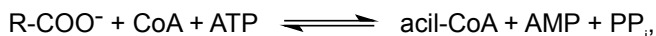
10.2. A zsírsavak β -oxidációja (aktiválás és lebontás)

Régóta ismert az a tény, hogy éhezés vagy cukorbetegség esetén a vérben és a vizeletben különféle 4 szénatomos termékek (aceto-acetát, β -hidroxi-butirát) szaporodnak fel. **Knoop** 1904-ben páros és páratlan szénatomszámú zsírsavak ω -szénatomjához fenilcsoportot kapcsolt, és a zsírsavak lebomlásának végtermékeit tanulmányozta kutyákon. A zsírsav lánchosszától függően kétfajta végterméket kapott: ha a zsírsavlánc páros szénatomból állt, a vizeletben a fenil-acetát jelent meg, ha páratlanból, akkor a benzoát. **Knoop** ebből arra következtetett, hogy **a zsírsavlánc oxidációjának mechanizmusa a β -szénatomoknál történő oxidáció**, vagyis a lánc lebomlása C_2 -egységenként történik. Az 1940-es évek végén kimutatták azt is, hogy:

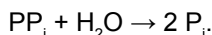
- a zsírsavlebomlás megindulásához energia (ATP) szükséges, a zsírsavnak aktiválódnia kell,
- az oxidáció folyamán keletkező C_2 -termékek a trikarbonsav ciklusban alakulnak tovább,
- a zsírsav-oxidáció kizárólag a mitokondriumokban folyik.

1950 körül megállapították, hogy a zsírsavak aktiválásán kívül CoA-ra is szükség van a zsírsavak lebontásához. Az ATP-igény azzal függ össze, hogy se-

gítségével alakulnak a zsírsavak CoA-származékká, ami az oxidatív lebontásnak előfeltétele. Mielőtt a zsírsav oxidációs ciklusa megkezdődik, a hosszú szénláncú zsírsavaknak enzimatikusan aktiválódniuk kell ahhoz, hogy keresztüljussanak a mitokondriummembránon az oxidáció helyére. A zsírsavaktiválás a citoszolban, a mitokondrium külső membrán felületén történik. Az aktiválási reakciók öszszege:

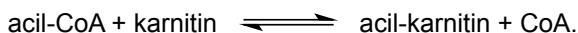


vagyis egy nagy energiájú kötés hasad le (az AMP és a PP_i között) és egy másik képződik (az acil-CoA tioészter kötése); a keletkezett termék is nagy energiájú, a reakció így reverzibilis. Egyirányúvá teszi az a körülmény is, hogy valójában **két nagy energiájú kötés használódik el**, mert a pirofoszfát *pirofoszfátáz* hatására hidrolizál:



A reakció két lépésben megy végbe. Először **a zsírsav ATP-vel reagál, és acil-adenilát keletkezik**, melyben **a zsírsav az AMP foszfátcsoportjával alkot vegyes anhidridet**. Ezt követően **a CoA szulfhidrilcsoportja támadja az enzimehez kötött acil-adenilátot**, és így **acil-CoA és AMP keletkezik**.

Az oxidáció következő lépése **az aktivált zsírsav áthatolása a mitokondrium membránon**. A hosszúláncú acil-CoA-származékok permeabilitása korlátozott, az áthatolás nem egyszerű diffúzió útján következik be, hanem megfelelő transzportmechanizmusra van szükség. Régóta ismert, hogy a karnitin elősegíti a zsírsavak lebomlását. Az *acil-karnitin transzferáz* kötést létesít az acil-CoA acilcsoportjával; az észterkötés az acil-CoA és a karnitin OH-csoportja között jön létre, melynek következtében **acil-karnitin keletkezik**:

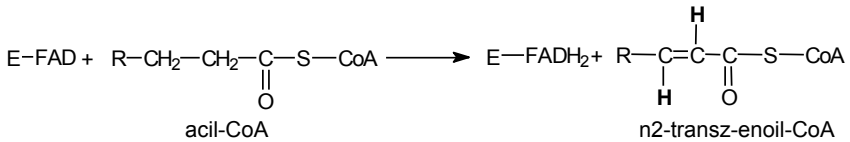


Az aciltranszport utolsó lépéseként a csoport az acil-karnitinról az intramitokondriális térbe jut, ahol egy *karnitin acil transzferáz* segítségével **mitokondriális CoA-val kapcsolódik**:



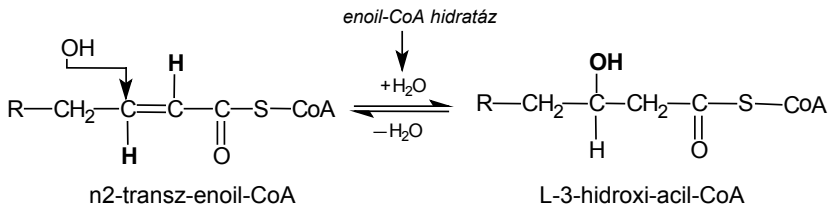
Az **intramitokondriális acil-CoA** válik a mitokondrium **zsírsav-oxidációs ciklusának szubsztrátjává**. Azért van szükség erre a mechanizmusra, mert a mitokondrium membrán a mitokondriumon belüli és kívüli CoA-poolt egymástól elválasztja.

A **β -oxidációs lebomlási folyamatban** egy-egy C_2 -egység lehasítása a zsírsavlánchról **négy lépésből áll**, amelyhez megfelelő enzimek, valamint NAD^+ , FAD és CoA is szükséges. A β -oxidációs ciklus lépései a mitokondriumban folynak. **Először** az acil-CoA C^2 - és C^3 -szénatomja között az *acil-CoA dehidrogenáz* hatására **kettős kötés alakul ki**.

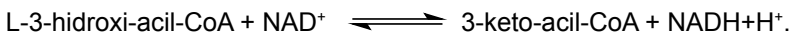


Az *acil-CoA dehidrogenáz* részvételével kialakult kettős kötés transz-konfigurációjú, a természetes, telítetlen zsírsavak kettős kötésesei viszont cisz-konfigurációjúak. Az enzimhez szorosan kötött redukált FAD az elektrontranszport révén regenerálódhat.

A következő lépésben a **kettős kötés enoil-CoA hidratáz** segítségével **vízet vesz fel**; az enzim a kettős kötés hidratálása során megőrzi az eredeti konfigurációt. A zsírsav-oxidációban az **L-3-hidroxi-izomer keletkezik**.

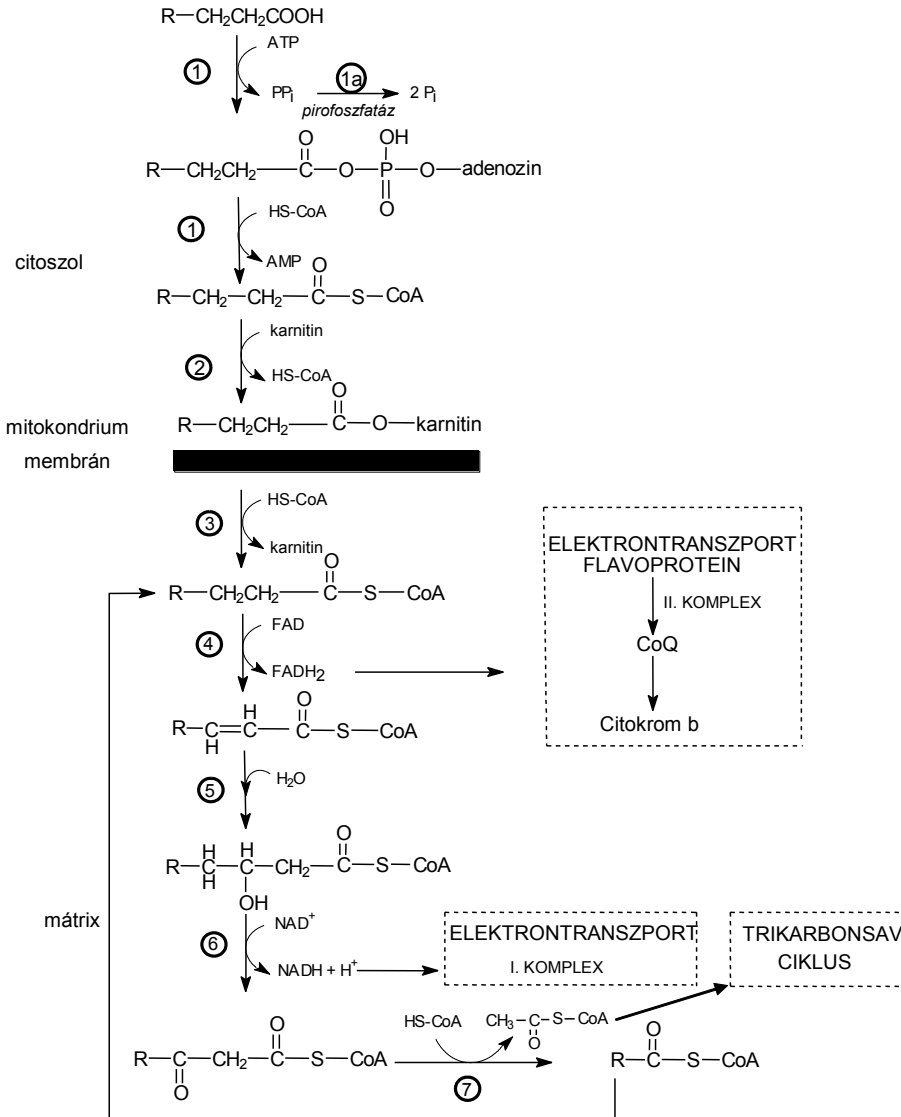


Az L-3-hidroxi-acil-CoA kialakulását **újabb dehidrogenálási lépés** követi, amit a *3-hidroxi-acil-CoA dehidrogenáz* katalizál, és a β -szénatomon ketocsoport alakul ki:



A NAD^+ koenzimmel működő *dehidrogenáz* csak az L-izomer átalakulását teszi lehetővé. A dehidrogenálás következtében keletkezett $NADH + H^+$ az elektrontranszport-rendszer útján regenerálódhat, kettő hidrogént juttatva a respirációs láncba.

A ciklus utolsó lépését a *tioláz*, az *acetyl-CoA acil transzferáz* katalizálja. A reakcióhoz szabad CoA szükséges, mely úgy reagál a keto-acil-termékkel, hogy a zsírsavlánc végéről acetyl-CoA szakad le, és **a szabad CoA a ketocsoporttal**

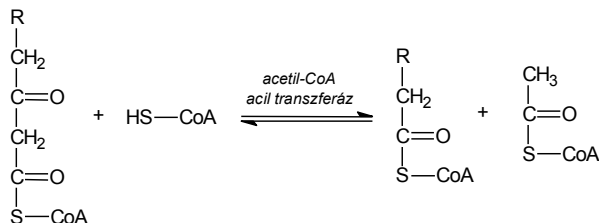


A zsírsavak transzportja és oxidációja a mitokondriumban

Enzimek: 1 – acil-CoA szintetáz (zsírsav tiokináz, zsírsav: AcCoA ligáz); 2–3 – acil-CoA: karnitin transzferáz (citoszol, illetve mitokondrium);

4 – acil-CoA dehidrogenáz; 5 – enoil-CoA hidratáz (krotonáz, 3-hidroxi-acil-CoA hidroláz); 6 – L-3-hidroxi-acil-CoA dehidrogenáz; 7 – β -keto-tioláz (tioláz).

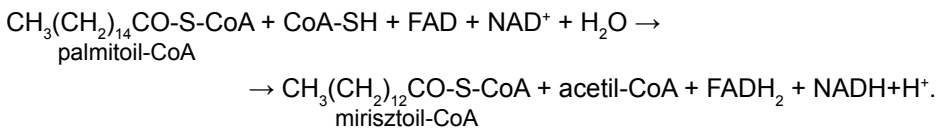
újabb tioészter kötést alakít ki. Ezt a folyamatot **tiolízisnek** hívjuk. A két szén-atommal rövidült acil-CoA-származék újabb négylépéses ciklusok útján további 2-2 szénatommal rövidül mindaddig, amíg a szénlánc teljesen leépi.



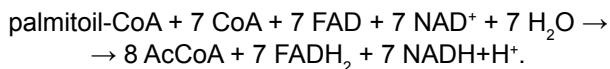
A **telítetlen zsírsavak oxidációja** lényegében az előzőek szerint folyik mindaddig, míg a láncrövidülés a telítetlen kötést eléri, ahol két akadály merül fel. **Az egyik akadály** az, hogy a **telítetlen kötés cisz-konfigurációjú**, az oxidációt katalizáló enzim viszont a transz izomerre specifikus. További probléma, hogy a legtöbb telítetlen zsírsav β -oxidációs lebontása következtében **az eredeti kötés n3 helyzetben van**, a C³ és C⁴ atomok között, a β -oxidációhoz viszont n2 helyzetű kettős kötés szükséges. A nem megfelelő helyzetű és konfigurációjú kettős kötés problémáját a sejt **két segédenzim** igénybevételével oldja meg. Az *enoi-CoA izomeráz* lehetővé teszi a kettős kötés reverzibilis áttevődését az n3-cisz-konfigurációból az n2-transz-konfigurációba. A kettős kötés így már megfelel a következő lépést katalizáló enoi-CoA-hidratáznak; az oxidáció a keletkező L-3-hidroxi-acil-CoA segítségével úgy folyik tovább, mint a telített zsírsavak esetében.

10.3. A zsírsav-oxidáció energiamérlege

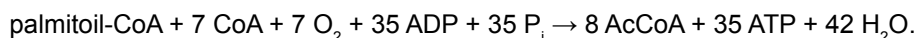
A zsírsav-oxidáció mechanizmusának megismerése után kiszámítható, hogy egy-egy oxidációs ciklus vagy a zsírsavmolekula teljes oxidációja standard körülmények között mennyi energiát szolgáltat a sejtnek. Egy C₂-egység oxidációját tekintve a következő reakcióegyenletet írhatjuk fel:



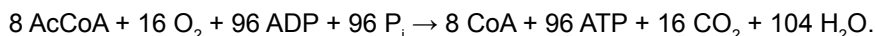
A **palmitinsav teljes lebontásához hét ciklus szükséges**, melynek egyenlete az alábbi:



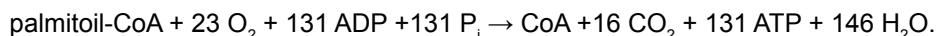
A NADH+H⁺ a terminális oxidáció útján oxidálódik, molekulánként 3 ATP-t termelve. A FADH₂, mivel a CoQ közvetítésével kapcsolódik be a terminális oxidációba, csak 2 ATP szintéziséhez szükséges energiát biztosít. Egy oxidációs ciklus révén tehát összesen öt nagy energiájú foszfátkötés létesítésére van lehetőség. Ezt figyelembe véve az előző egyenletet a következőképpen is írhatjuk:



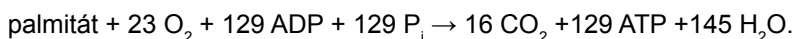
A zsírsav-oxidáció termékeként keletkező AcCoA még jelentékeny mennyiségű energiát tartalmaz, amely a trikarbonsav ciklus útján válik kémiai energiává. Ezt is figyelembe véve a palmitinsav teljes lebomlása során a terminális oxidációban felszabaduló energia az alábbiak szerint alakul át kémiai energiává:



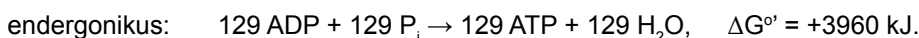
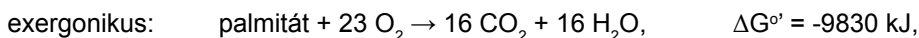
Az előző két egyenlet összevonásával az alábbiakat kapjuk:



Mivel a zsírsav aktiválásában a palmitoil-CoA keletkezéséhez **két nagy energiájú foszfátkötés használódik fel**, a nettó konzervált energia ennyivel kevesebb. Ezt is figyelembe véve a bruttó reakcióegyenlet az alábbiak szerint alakul:



Az energiakonzerválás hatásfokának megállapítására az egyenleteket exergonikus és endergonikus részre bontva az alábbiakat kapjuk:



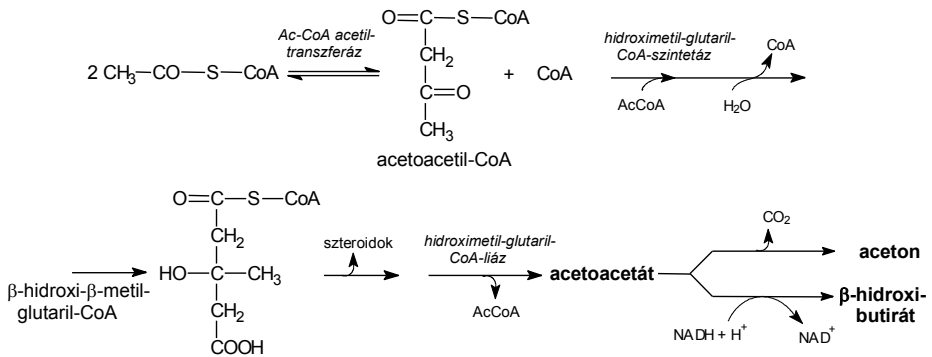
Tehát a **folyamat hatásfoka**: $(3960/9830) \cdot 100 = 40\%$.

10.4. A ketontestek keletkezése és oxidációja

A zsírsav-oxidáció terméke, az AcCoA szállította acetylcsoport nagyrészt a trikarbonsav ciklus útján alakul át szén-dioxiddá. Ennek azonban előfeltétele, hogy elegendő oxalacetát álljon rendelkezésre az acetylcsoport fogadására. Az AcCoA a szénhidrátlebontás aerob szakaszában és egyes aminosavak katabolizmusa során is keletkezhet. Ha éhezés vagy cukorbetegség következtében a szer-

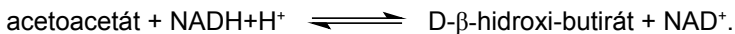
vezet glükózellátottsága nem megfelelő, az oxálcetát egy része a glükóz szintézisére használódik fel, ezért kevesebb marad a különféle forrásokból származó AcCoA fogadására. Ilyenkor az **AcCoA-ból acetoacetát**, ebből pedig **3-hidroxi-butirát keletkezhet**. Ezeket a vegyületeket a máj szintetizálja, amelyek a keringés útján a periférikus szövetekbe kerülnek, ahol oxidálódnak.

A **hidroxi-butirátot**, az **acetoacetátot** és a belőle keletkező **acetont** együttesen **ketontesteknek** hívjuk. Cukorbetegség esetén koncentrációjuk többszörösére nő annak, mint amit a szövetek feldolgozhatnak, és kialakul az ún. ketózis. Ilyenkor a ketontestek a vizelettel ürülnek, és a cukorbeteg leheletén is érezhető az acetonnal emlékeztető szag. Ketontestek keletkezését a következő reakciók szemléltetik:



A ketontestek keletkezése

A β-hidroxi-β-metil-glutaril-CoA a **szteránváz szintézisének** is **prekurzora**. Az acetoacetát átalakulásának is több lehetősége van: kis mennyiségben dekarboxilálás következtében acetonná alakulhat, vagy *D*-β-hidroxi-butirát *dehidrogenáz* hatására β-hidroxi-vajsavvá redukálódik:



A perifériás szövetekben a ketontestek bekapcsolódhatnak a katabolizmusba. A β-hidroxi-butirát acetoacetáttá oxidálódik, ami a mitokondriumokban a szukcinil-CoA-ról történő CoA-transzfer révén aktiválódik.

A szukcinát a trikarbonsav ciklus útján alakul tovább. Az **acetoacetyl-CoA** szintén bekapcsolódhat a trikarbonsav ciklusba úgy, hogy a **CoA felhasználásával kettő AcCoA-vá alakul**, és citrátszintézisre használódik fel.

A ketontestek az anyagcserének normális intermedierjei mindaddig, amíg mennyiségük a perifériás szövetek feldolgozó kapacitását meg nem haladja. **Az agy nagy mennyiségű ketontest feldolgozására képes** az energiaellátás érdekében, ha éhezés esetén a glükózellátás nem megfelelő.

10.5. A szteránvázas vegyületek lebontása

A szteránvázas vegyületek közül a koleszterinnek van a legnagyobb jelentősége. A **koleszterin** fő tömege az epében választódik ki, megfelelő átalakulás után epesavak sóiként kerül oldatba, és a lipidek reszorpciójában működik közre. Az epesavak nagy része a bélből felszívódik, és ismét részt vesz újabb lipidmennyiség emulgeálásában. A koleszterin katabolizmusának főbb útvonala a májban a C¹⁷-atomot szubsztituáló lánc három szénatomos tagjának lehasadása, az epesavvá történő átalakulás. **A szájon át felvett koleszterinnek közel 90%-a alakul át epesavvá**, melynek egy részét a baktériumok koprosztanollá redukálják, ami a székllettel kiürül. A bőr faggyúmirigyei útján az ember naponta 100-300 mg koleszterint választ ki.

A bőrben a koleszterin részben enzimatis, részben fotokémiai reakciók útján **kalciferollá** (D-vitamin) **alakul**. Belső elválasztású szervek a koleszterint először hormon prekuzorrá, pregnenolonná alakítják. A pregnenolon önmagában is hormonhatású progeszteronná alakul, ami elsődleges prekuzora a mellékvesehormonoknak. A mellékvesekéregben a pregnenolon és a progeszteron is ösztrogénekké, illetve androgénekké, ún. szexhormonokká alakulnak.

10.6. A lipidanyagcsere szabályozása

A zsírok anyagcséréje szoros kapcsolatban áll a glükózmetabolizmussal, és nagymértékben függ a szervezet szénhidrát-ellátottságától. A zsírok jelentik azt az egyedüli tápanyagcsoportot, melyek elkerülhetik a máj szabályozó működését, mert egy részük a nyirokkeringés útján közvetlenül juthat a zsírszövetbe, és elkerülik a májat, ahol a depózsr mennyisége mindössze 1%.

A tárolt zsír mobilizálása a zsírszövetekből hormonális kontroll alatt áll. Adrenalin, glükagon vagy ACTH kapcsolódása a zsírsejtek membránjához az *adenilát cikláz*-cAMP rendszer közbejöttével aktiválhatják az **intracelluláris lipázt**, aminek hatására **megindul a zsírszövetben tárolt trigliceridek hidrolízise**, a sejtekből való kijuttatása és a keringés útján a felhasználásra képes szövetekbe való eljuttatása. A keringésben **a zsírsavakat a szérumalbumin szállítja**. A *hormonszenzitív lipáz* egy acilcsoportot hasít le a zsírról, majd ezt követően a *diacil-glicerín lipáz* hasítja tovább a vegyületet. A zsírsavak lebomlása a citrátkörben és a terminális oxidációban működő respirációs kontrollal függ össze. Nagy ATP/ADP arány esetén, ha hiányzik a foszfátakceptor, **a nagy ATP-koncentráció allosztérikusan gátolja a citrát szintetáz**, az *izocitrát dehidrogenáz* és az *α-ketoglutarát dehidrogenáz* működését, és a citrátkör működése lelassul. Ha jöltápláltság esetén a sejtekbe jutó glükóz koncentrációja nagy, és ebből a piruváton keresztül sok AcCoA keletkezik, az kimerítheti, sőt túlhaladhatja a citrátkör felvevőkapacitását. Ez a *piruvát dehidrogenáz* működését is lassítja, **az AcCoA egy része citrát alakjában a mitokondriumból a citoplazmába távozik**.

A zsírsavszintézishez két prekursor, AcCoA és NADPH+H⁺ szükséges. A NADPH+H⁺-t a *malát enzim*, a *citoplazmatikus izocitrát dehidrogenáz* és a *glükóz-6-foszfát dehidrogenáz* katalizálta reakciók termelik. A zsírsavszintézis elhatároló lépése az AcCoA *karboxiláz* által katalizált malonil-CoA keletkezése, továbbá az *acil-ACP szintetáz*, melynek működése allosztérikusan szabályozott. A citrát és izocitrát mindkét enzim pozitív effektora, míg a különféle acil-CoA-származékok gátolják működésüket.

10.7. A zsírok lebontásának összefoglalása

A szervezet fajlagosan leghatékonyabb energiatároló anyagai a neutrális zsírok. A bennük tárolt energia felszabadítása a zsírsavak szénhidrogén-láncának C₂-egységenként való lehasítása útján történik. A folyamat a mitokondriumokban zajlik, ahova a hosszúláncú zsírsavak nem hatolhatnak be akadálytalanul. A transzport a zsírsav aktiválásával kezdődik és ATP-felhasználás útján acil-adenilát keletkezik, ami a HS-CoA-val acil-CoA-vá alakul. Az extramitokondriális termékről karnitin veszi át az acilcsoportot, és juttatja át a mitokondriummembránon, majd a mitokondriumban a szállított acilcsoport egyesül az intramitokondriális CoA-val.

A C₂-egységek lehasítása, a zsírsavak β-oxidációja négy lépésből áll. Először a β- és a γ-szénatom között dehidrogenálás következtében kettős kötés alakul ki, majd a kettős kötésbe víz lép be és L-3-hidroxi intermedier keletkezik. A reakció sztereospecificitása előfeltétele az ezt követő újabb dehidrogenálási lépésnek, melynek során 3-keto-acil termék keletkezik. Végül HS-CoA felhasználásával a β-szénatom melletti kötés tiolízis útján lehasad, AcCoA és két szénatommal rövidebb acil-CoA keletkezik, ami hasonló ciklus útján további 2-2 szénatommal rövidül.

A telítetlen zsírsavakban a kettős kötések a lebontó lépések közelébe jutva térbeli okokból akadályozhatják az oxidációs rendszer működését, mely akadályt a kisegítő enzimek háríthatják el. Megfelelő *izomeráz* az n3-cisz helyzetű telítetlen kötetést n2-transz kötéssé alakíthatja, így a lebontás akadálytalanul folyhat. Ha *enoiil hidratáz* reakcióban az OH-csoport a kedvezőtlen L-helyzetbe kerül, megfelelő *epimeráz* juttatja a további lépések zavartalan lefolyásához szükséges D-helyzetbe. A zsírsav-oxidációban C₂-egységenként öt, egy-egy AcCoA-nak a trikarbonsav ciklusban történő továbbalakulása révén 12 nagy energiájú foszfát beépítésére van lehetőség, eltekintve a zsírsavaktiválás érdekében felhasznált ATP-foszfáttól.

A zavartalan β-oxidáció feltétele, hogy a trikarbonsav ciklus akadálytalanul fogadhassa a keletkező AcCoA-t. Ezt az aktuális oxálacetát mennyisége határozza meg; ha a mennyisége valamilyen oknál fogva nem kielégítő, ketontestek keletkeznek. A ketontesteket normális körülmények között a szövetek

feldolgozzák, de kóros viszonyok közt a ketontestek mennyisége meghaladhatja a szövetek kapacitását. A fel nem használt ketontestek ilyenkor a vizelet és a légzés útján kiürülnek a szervezetből.

A koleszterin lebomlásának mennyiségileg jelentős termékei az epesavak, a táplálék lipidtartalmának emulgeátorai. Mennyiségileg nem, de funkcionálisan igen jelentős termékei a szteránvázis vegyületek átalakulásának a különféle hormonok és a D-vitamin.

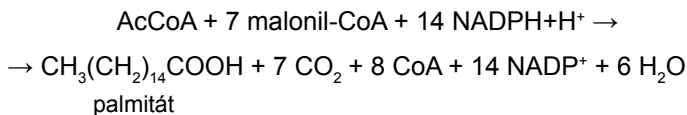
11. fejezet

A zsírok bioszintézise

A zsírok szintézise igen fontos a szervezet energiagazdálkodása tekintetében. Az üzemanyag-tároláson túl részt vesznek a membránok felépítésében (foszfolipidek, szfingolipidek), lehetővé téve a sejtek és a sejten belüli egységek integritását. A membránlipidek is állandó bontásban és felépülésben vannak.

11.1. A telített zsírsavak bioszintézise

A zsírsavak szintézise a zsírsav-oxidációtól szigorúan elválasztva, **a sejten belül a citoszolban történik**. Az eredményes szintézis feltétele, hogy citrát és széndioxid legyen jelen a szintézis helyén, bár egyikük sem épül be a keletkező zsírsavba. **A szintézis egészen más enzimbiztosítással történik, mint az oxidáció**. A zsírsavak szintézise C_2 -egységenként történik meg, mely reakciósor lépéseit katalizáló hat enzim és egy hordozó fehérje a magasabb rendű szervezetekben a multifunkcionális *zsírsav szintetáz* komplexben található. A szintézis megindulásához AcCoA, másrészt annyi malonil-CoA szükséges, ahány C_2 -egység beépítése történik. A palmitátszintézishez szükséges hét C_2 -egység beépítését a következő egyenlet mutatja:



Az acetyl-CoA-ból származó C_2 lesz a zsírsav terminális (a palmitátban C^{15} - C^{16}) része. Az AcCoA az anyagcserében többféle forrásból keletkezhet: zsírsavak β -oxidációjából, egyes aminosavak lebontásából, és jelentékeny része származhat a glükózlebontás végtermékéből, a piruváttól. Ezek a folyamatok nagyrészt a mitokondriumban zajlanak, és onnan az AcCoA nem juthat ki a citoszolba. Ha a mitokondriumban a sejt igényeit meghaladó mennyiségben keletkezik **AcCoA**, akkor ebből és az **oxálacetáttól citrát keletkezik**. A membrán trikarbonsav-transzport rendszerének segítségével **a citrát kijuthat a citoszolba**, ahol az *ATP-citrát liáz* enzim segítségével a citrátszintézissel ellentétes folyamat játszódik le:



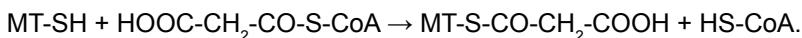
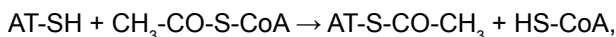
A szintézisben a további C₂-egységek **malonil-CoA-ból** származnak, ami **szintén AcCoA-ból keletkezik**, az *acetyl-CoA karboxiláz* részvételével.

A hidrogén-karbonátból származó C₁-egység, a malonil-CoA szabad karboxilja szénatomjává válik, és a zsírsavs szintézis során eltávozik. A szén-dioxid, (HCO₃) bekapcsolásában az *acetyl-CoA karboxiláz* biotin prosztetikus csoportja karboxi-biotin intermedier képzése útján vesz részt.

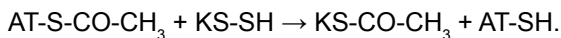
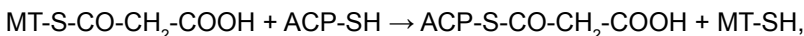
Magasabb rendű állati szervezetekben **a zsírsavak szintézisét multifunkcionális enzimfehérjék végzik**. Ezek összesen hét funkciónak megfelelő területet tartalmaznak. Egy elkülönített terület feladata a keletkező és hosszabbodó zsírsavlánc lehorgonyzása a szintetázhoz mindaddig, amíg a szintézis teljesen befejeződik. Ez rendszerint 16 szénatomból álló egységet jelent. A zsírsavlánc meghosszabbítása a mitokondriumokban folyik tovább. A horgony, az acilhordozó fehérje (acyl-carrier-protein, ACP) a komplexnek egy kb. 10 kD-nak megfelelő szakaszára terjed ki. A szekvencia 36. helyén egy szeril-oldallánc található, amelyhez egy foszfo-pantetein kapcsolódik, aminek felépítése a CoA-ra emlékeztet. Szabad szulfhidrilcsoportjához tioészter-kötéssel kapcsolódik a szintézis egyik prekuzora, a malonát, majd a növekvő zsírsavlánc.

A további hat szakasz a szintézis egy-egy átalakulási lépésének megfelelő katalitikus aktivitást hordozza. Magasabb rendű gerincesekben mind a hét szakasz egy láncban lokalizálódik, és 2-2 egymással fej-farok illeszkedési pozícióban elhelyezkedő polipeptidlánc (dimer) alakít ki funkcionális egységet, bár külön-külön is tartalmazza a szintézis összes lépéséhez szükséges feltételeket.

A szintézis azzal indul, hogy a két prekuzor, az AcCoA és a malonil-CoA **kapcsolódik az acetyl transzferázhoz (AT)**, illetve a **malonil transzferázhoz (MT)**:

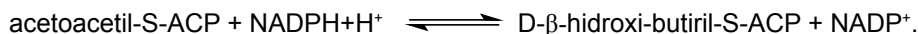


Ezután a malonilcsoportot a *transzacyláz* az ACP-re viszi át, az acetyl csoport pedig láncon belüli *β-keto-acil szintetáz* (KS) ciszteinil oldalláncához kapcsolódik:



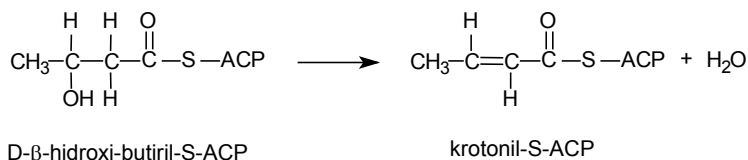
A két acilcsoport kondenzációja energiaigényes. A szabadenergia-csökkenést, egyúttal a reakció irreverzibilis voltát az biztosítja, hogy a malonil- és az acetyl csoport egyesülésekor szén-dioxid lép ki, ami megfelel annak, ami az *acetyl-CoA karboxiláz* reakció során beépült, hogy az acetyl-CoA-ból malonil-CoA keletkezzék.

Végeredményben tehát **acetoacetyl-S-ACP keletkezik**. A következő lépések sok tekintetben emlékeztetnek a zsírsav-oxidációra. A szintézis első lépését a β -*keto-acil-ACP redukáz* hatására a **keto-acil-származék β -hidroxi-butiril-származékká alakulása** követi:

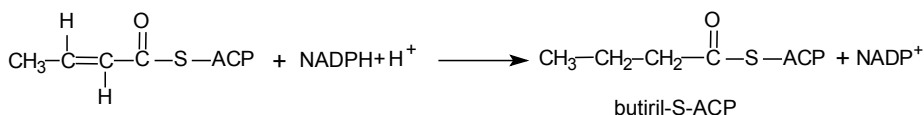


A szintézis redukciós reakciójában hidrogéndonorként a $\text{NADPH} + \text{H}^+$ vesz részt. A **keletkező hidroxiszármazék D-izomer**, míg az oxidáció analóg lépésében L-izomer keletkezik. A zsírsavs szintézisben felhasznált $\text{NADPH} + \text{H}^+$ nagyobb része a citoplazmatikus *izocitrát dehidrogenáz*, más része a *malát* enzim működése révén keletkezik. Az intenzív zsírsavs szintézist folytató szövetekben (zsírszövet, máj, tejmirigy) a foszfoglükonát útvonalon keletkező $\text{NADPH} + \text{H}^+$ is hozzájárulhat a $\text{NADPH} + \text{H}^+$ -pool feltöltéséhez.

Az első redukciós lépést a dehidratáció követi:



A víz kilépését az *enoi-ACP hidratáz* katalizálja. A **telítetlen kötés redukcióját** ismét $\text{NADPH} + \text{H}^+$ felhasználásával az *enoi-ACP redukáz* biztosítja, és végeredményben butiril-S-ACP keletkezik.



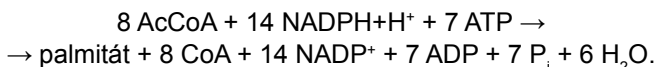
Ezzel befejeződik az első C_2 -beépítési ciklus. A redukciós lépés különbözik az oxidációs folyamat analóg lépésétől, ahol a hidrogénátvitel a redukált flavoproteinről történik. A $\text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+$ redoxpár standard redoxpotenciálja negatívabb, mint a flavoprotein rendszeré. Részvétele tehát előnyösebb, inkább kedvez a kettős kötés telítésének.

A butiril-S-ACP keletkezését újabb malonil-S-CoA kapcsolódás követi a *zsírsav szintetáz* komplexhez, majd az elmondottakhoz hasonlóan **redukciós, dehidratációs és újabb redukciós lépések** után újabb C_2 -egység épül a keletkező zsírsavlánchoz. Palmitinsav kialakulásához 7 ciklus szükséges, melynek eredményeként palmitoil-S-ACP keletkezik, amit vagy a *tioészteráz* enzim hasít le,

és palmitinsav keletkezik, vagy az ACP-ről a CoA-ra tevődik át, vagy közvetlenül bekapcsolódhat a foszfatidsavak szintézisébe trigliceridek és foszfolipidek szintézisének prekursoraként.

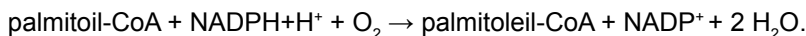
A szervezetek többségében a multifunkcionális *zsírsav szintetáz* működése **a palmitinsav keletkezésével befejeződik**, és már a sztearinsav sem ennek a mechanizmusnak az útján keletkezik. Úgy tűnik, hogy a multifunkcionális enzim csak bizonyos zsírsavlánchosszúságig létesíthet a szubsztráttal kapcsolatot, és valószínű, hogy a palmitoil-CoA az enzimkomplex feed-back inhibitora.

A palmitinsav szintézisét az alábbi egyenlet foglalja össze:



A palmitinsav a hosszabb szénláncú és a telítetlen zsírsavak prekursora is. **A láncosszabbítás a mitokondriumokban a zsírsavoxidációval analóg módon történik**; a lánc a karboxil végén növekszik tovább C₂-egységeként egy-egy acetyl-CoA felhasználásával.

Az egy telítetlen kötést tartalmazó zsírsavak (olajsavak) közül a természetben a palmitinsav és a sztearinsav származékai, a palmitoleinsav és az oleinsav fordul elő legnagyobb mennyiségben. Mindkettőben n9-helyzetű cisz-konfigurációjú kettős kötés van. Keletkezését specifikus *monooxigenáz* teszi lehetővé úgy, hogy a molekuláris oxigén két elektrópárral reagál, melyek közül az egyik a zsírsavról, a másik a NADPH+H⁺-ról származik. **A telítetlen kötés keletkezése** az alábbi reakcióval foglalható össze:



Többszörösen telítetlen zsírsavak (linolsav, linolénsav, arachidonsav) **előállítására az emlősök nem képesek**, ezeket a táplálék útján kell megszerezniük.

11.2. Prosztanoidok keletkezése

Fiatal állatok zavartalan fejlődéséhez többszörösen telítetlen zsírsavakra, elsősorban linolsavra és arachidonsavra van szükség. A poliénsavak közül elsősorban az arachidonsav az állati szervezetek szöveteiben előforduló háromféle anyagcsoport, a prosztaglandinok, a prosztaciklinek és a tromboxánok prekursora. A tromboxánok igen hatékonyak, nmol koncentrációban is aggregálják a trombocitákat. Működésük hatékonyabb, mint a prosztaglandinoké. A prosztaciklinek hatása ezekkel ellentétes; gátolják a vérlemezkék aggregációját, a tromboxánokhoz hasonlóan azonban rendkívül labilis vegyületek.

11.3. A gliceridek keletkezése

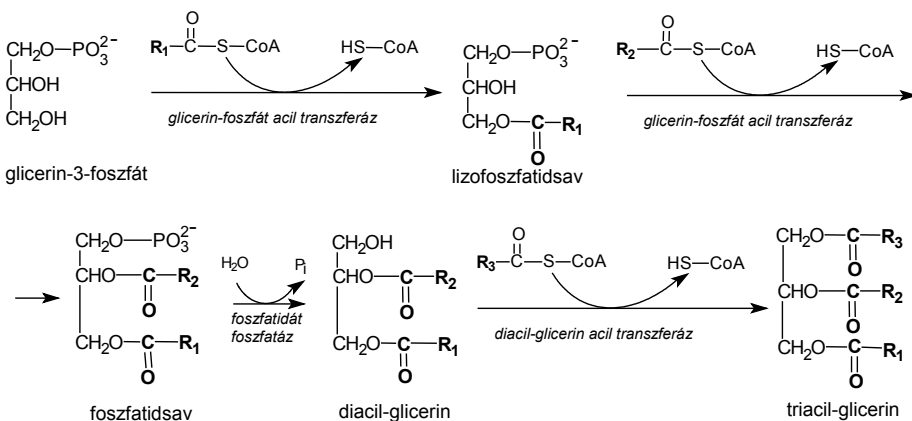
Az acil-glicerin keletkezéséhez szükséges mindkét prekursor, **a zsírsav is és a glicerín-foszfát is a piruvát prekursorra vezethető vissza**. Ebből következik, hogy a szervezet gyarapodása, elhízása végeredményben a túlzott szénhidrátfogyasztás következménye. A piruvát elsődlegesen a szénhidrátok anaerob lebontásából keletkezik. A glikolízis végeredményeként termelődő piruvát AcCoA-vá alakul, citrátként a citoszolba jutva belép a zsírsavsintézisbe. A glikolízisből származik emellett az acil-glicerin szintézis másik prekursora, a glicerín-foszfát is.

A zsírsavaknak csak elenyésző mennyisége marad meg szabad állapotban; nagy többségük kétfajta glicerinszármazékká alakul: zsírraktárakat képező trigliceridekké, vagy a membránok felépítésében részt vevő foszfo-gliceridekké.

A trigliceridek (neutrális zsírok) nagyobb mennyiségben a májban és a zsírszövetekben keletkeznek. Jelentékeny mennyiségű zsír-reszintézis folyik a bél hámsejtjeiben a reszorpció folyamán. **A zsírszintézishez** magasabb rendű szervezetekben kétféle prekursor, **a glicerín-3-foszfát és a zsírsavak CoA-származékai szükségesek**.

A zsírok keletkezéséhez először a glicerín-3-foszfát két szabad hidroxilcsoportja zsírsav-CoA-val acilálódik. Egy hidroxilcsoport acilálódása következtében **lizofoszfátidsavak**, kettő reakciója után **foszfatidsavak** keletkeznek, melyek egyaránt prekursorai a triglicerideknek és a foszfo-glicerideknek. A reakció leginkább a C₁₆ és C₁₈ telített vagy telítetlen származékokkal játszódik le.

A foszfatidsavak szabad állapotban csak igen csekély mennyiségben fordulnak elő, ugyanis *foszfatidát foszfatáz* hatására a C³-atomon lévő foszfátcsoport hidrolizál, és a szabaddá váló hidroxilcsoport *diacil-glicerín acil transzferáz* révén reagál a harmadik zsírsav-CoA-val.

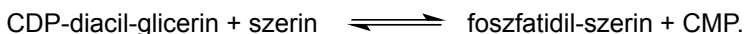


Hasonló folyamatok játszódnak le a bélben is a zsírok felszívódásakor. A trigliceridek hidrolízise következtében a bélben 2-monogliceridek keletkeznek, melyek a palmitoil-CoA felhasználásával *acil-glicerin palmitoil transzferáz* hatására közvetlenül digliceriddé, majd trigliceriddé alakulhatnak. A neutrális zsírok többségében a glicerinhoz többféle zsírsavréssz kapcsolódik, melynek során kevert trigliceridek keletkeznek. Nem ismert, hogy a különféle zsírsavak kapcsolódásának rendjét milyen tényezők szabják meg.

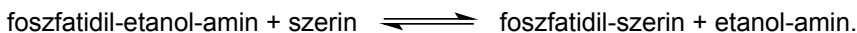
A membránok és a transzport-lipoproteinek lipidkomponensének nagy részét kitevő **foszfogliceridek** ugyancsak **foszfatidsavakból keletkeznek**. Szintézisük során a foszfátcsoport az alkohol természetű (poláros) fejrész kapcsolódásában citidin-nukleotid alakban vesz részt. A diglicerid nagy energiájú alakja a nukleozid-trifoszfáttal való kapcsolódás során az alábbi módon keletkezik:



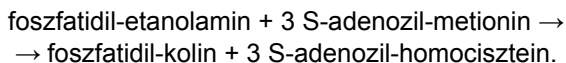
A CDP-diacil-glicerin szerinnel reagálva **foszfatidil-szerinné** alakul:



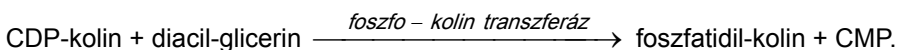
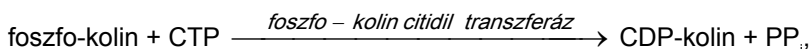
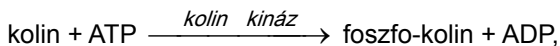
Az állatokban a foszfatidil-szerin keletkezése a **foszfatidil-etanol-amin** poláros fejrészének kicserélése útján történik:



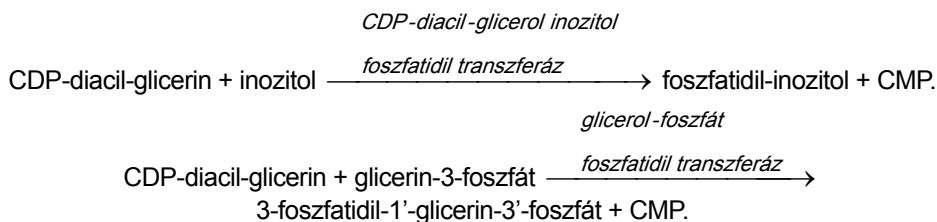
A **foszfatidil-kolin** keletkezése két úton történhet: az egyik lehetőség, hogy az etanolamin rész közvetlenül metilálódik három S-adenozil-metionin egy-egy metilcsoportjának felhasználásával, három egymást követő lépésben, *foszfatidil-etanolamin metil transzferáz* részvételével:



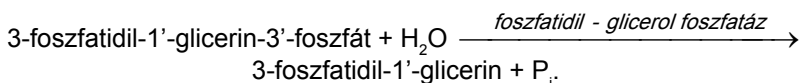
A másik esetben kolinból indul el a folyamat, mely reakciósor lehetővé teszi, hogy a táplálék útján szervezetbe jutott vagy a foszfatidil-kolin lebomlása útján keletkezett kolint a szervezet újra felhasználja az alábbi folyamatok szerint:



Az állati szervezetben a CDP-diacil-glicerin további foszfogliceridek prekursora lehet. Inozitollal reagálva foszfatidil-inozitol, glicerin-3-foszfáttal pedig foszfatidil-glicerin keletkezhet az alábbi reakciók szerint:



Ezt követően a keletkezett intermedierről *foszfatáz* hatására foszfátcsoport hidrolizál:



Hosszú alifás láncból álló aminok, szfingozint tartalmaznak a szfingomielin és az egyéb szfingolipidek, és cukorrészt is tartalmaznak a glikolipidek.

11.4. A szénhidrát- és a lipidanyagcsere kapcsolata

A táplálékkal felvett anyagok lebontása, a szervezet energiaigényének kielégítése és a sejtek, szövetek szerkezeti elemeinek felépítése egymással számos ponton kapcsolódik, akár a közös prekursorok révén, akár a közös ellenőrzési pontokban érvényesülő szabályozás útján. Ezek teszik lehetővé, hogy a metabolit-poolok mindig a pillanatnyi aktuális igényeket elégítsék ki, és így a szervezet számára a lehetőségek szerint optimális feltételeket biztosítsanak. **A szénhidrát- és lipidanyagcsere közötti elsődleges kapcsolatot a citrát létesíti.** Ennek forrása a több ponton ellenőrzött glikolízis végtermékeként keletkező piruvát, ami AcCoA-vá alakulva oxálacetáttal való kondenzáció útján biztosítja a citrát keletkezését.

Mérsékelt táplálkozás esetén a keletkezett citrát lebomlása a terminális oxidációval együttműködve a sejt energiaigényének kielégítését biztosítja. Emellett a glikolízisben a piruvát, a citrátkörben az oxálacetát, az α -keto-glutarát, a szukcinát és a fumarát a folyamatokat az aminosav-anyagcseréjével kapcsolja össze.

Igen bőséges táplálkozás esetén egészséges szervezetben a keletkező citrát mennyisége meghaladhatja a citrátkör feldolgozási kapacitását, és a felesleg kijut a citoplazmába. **A citoplazmába jutott citrát AcCoA-vá alakulva a zsírsavszintézis prekursora lehet,** de bekapcsolódhat a ketontestek képzésébe is. A keletkező ketontestek jó része egészséges szervezetben a keringéssel a perifériákra

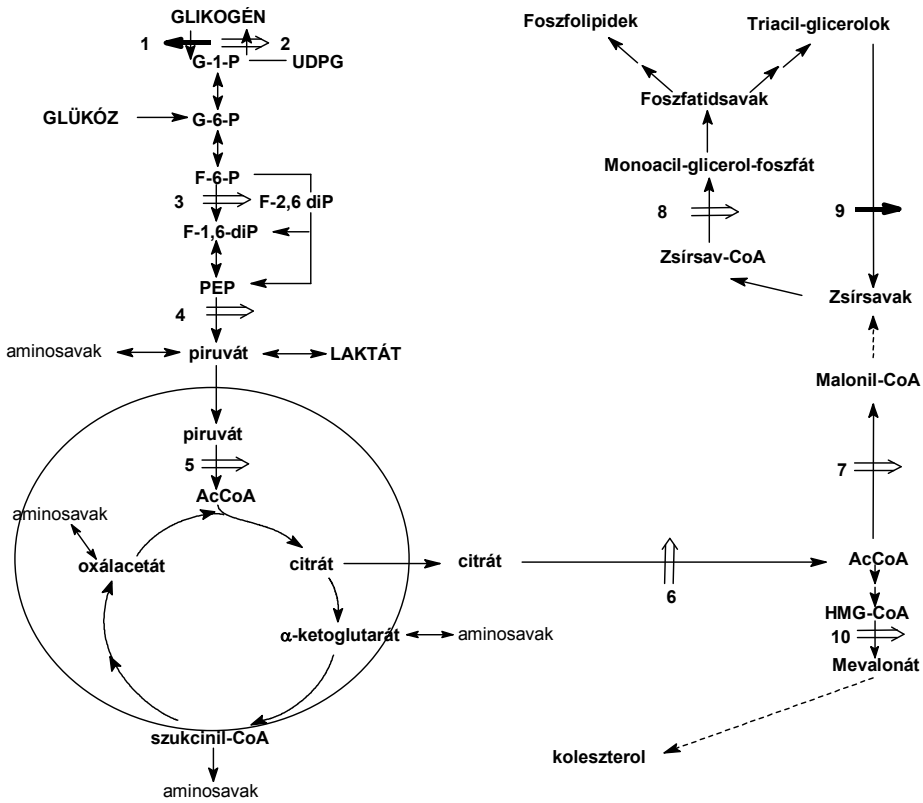
jutva oxidálódik, és az energiatermelés üzemanyagaként használdik fel. Egy részük viszont a szteránvázas vegyületek szintéziséhez szolgáltat prekuzort. Ha ketontest-túltermelés folyik, a fel nem használt termékek egyrészt a vizelettel, másrészt a tüdőn át kilélegezve távoznak.

11.5. Nem hidrolizáló lipidek bioszintézise

Az élővilágban igen nagyszámú és változatos felépítésű lipid van, amely nem hidrolizálható több összetevőre. Egyik csoportjuk közös vonása, hogy szteránvázat tartalmaz. A szteránvázas vegyületek tipikus képviselője a **koleszterin**. Az 1940-es évek elején megállapították, hogy a koleszterin **minden szénatomja acetátból származik**, amely megállapítás a koleszterinszintézis felderítésének első lépése volt. Ezt követően megállapították azt is, hogy a koleszterin keletkezésének egyik intermediere egy nyílt láncú izoprénszármazék, egy triterpén, azaz a szkvalén. A szkvalénben hat izoprenilegység kapcsolódik egymáshoz. (Az izoprenegységek keletkezésének az élővilágban sok másféle biológiai szempontból alapvető anyag (karotinoidok, CoQ) keletkezésében van szerepe, melyek az alapfolyamat során létrejövő prekuzorokból keletkeznek.) A koleszterin-bioszintézis utolsó szakasza rendkívül bonyolult: itt történik meg a gyűrűzáródás, a hidridvándorlás, a metilvándorlás és a telítetlen kötések telítődése.

Magasabb rendű szervezetekben a koleszterin nagyobb része, a C³-atomon lévő hidroxilcsoport részvételével, hosszúláncú zsírsavakkal észterifikált alakban fordul elő. A májban a koleszterin szintézisét a táplálékkal felvett koleszterin és az éhezés egyaránt csökkenti, mivel visszaszorul a *β-hidroxi-β-metil-glutaril-CoA reduktáz* szintézise. A szintézis inhibitora nem ismert, bár feltételezik, hogy az epesavak, a koleszterin tartalmú lipoproteinek vagy egyéb specifikus fehérjék gátolják az enzim szintézisét.

Viszonylag sok koleszterin keletkezik a májban, sok található az agyban és az idegrendszerben is. Koncentrációja a vérben 1,7 g/dm³, melynek 2/3-a jobbra telítetlen zsírsavakkal van észteresítve. A vérben lévő koleszterin mennyisége függ a diétától, de a kor előrehaladtával is nő. Szállítása a kis sűrűségű (LDL) lipidfrakcióhoz kötődik, ahonnan a sejtekbe endocitózis útján jut be, és a *savas lipáz* bontja koleszterinre és savrészre. Ha a sejtek felületén hiányzik a megfelelő LDL receptor, a vérből a koleszterinészter felvétele nem történik meg, **hiperkoleszterinémia** alakulhat ki, ami az artériák keményedését okozhatja, és elősegítheti az arterioszklerózis kifejlődését. A koleszterinnek a táplálékkal felvett zsírok emulgeálásában detergensként részt vevő származékai, az epesavak a májban keletkeznek, az epehólyagban tárolódnak és a vékonybélbe ürítődnek. A zsírok emésztése után csaknem 90%-uk reabszorbeálódik az enterohepatikus cirkuláció útján.



A szénhidrátlebontás, a zsírsav- és koleszterin-anyagcsere közös szabályozási pontjai.

Szabályozott enzimek a két folyamatsorban: 1. foszforiláz; 2. glikogén szintetáz;

3. fruktóz-6-foszfát-1-kináz; 4. piruvát kináz; 5. piruvát dehidrogenáz;

6. ATP-citrát liáz; 7. AcCoA karboxiláz; 8. glicerol-foszfát acil transzferáz;

9. hormonszenzitív lipáz; 10. hidroxi-metil-glutaril-CoA reduktáz.

A ⇒ jel aktivitást, a → jel gátlást jelent. A lipogenezis

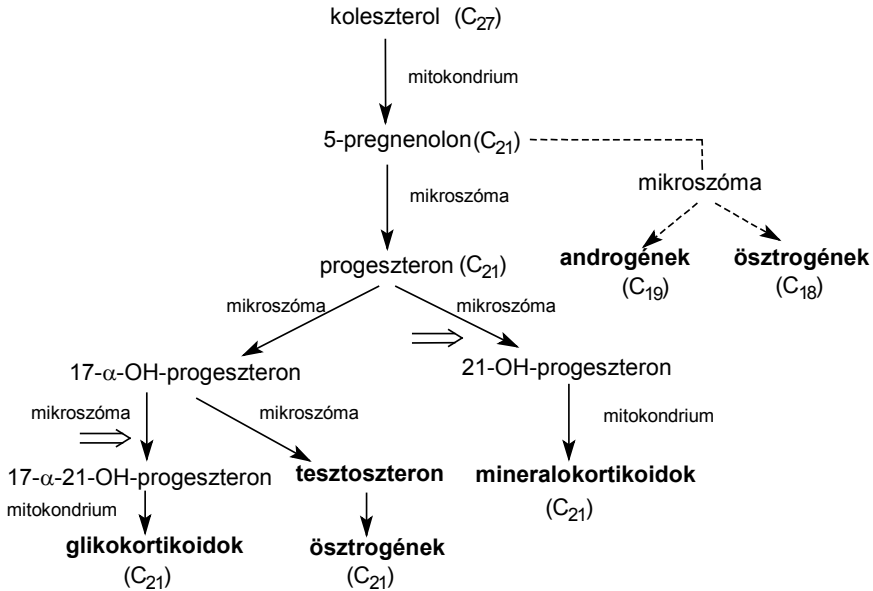
fő prekurzorait nagybetűkkel írtuk.

11.6. Bioaktív szteránvázis vegyületek

A magasabb rendű állati szervezetekben a szteránvázis vegyületek képezik a hormonok két nagyobb csoportjának, a kortikoidoknak és a szexhormonoknak, valamint a D-vitaminnak az alapvegyületeit. A 7-dehidrokoleszterin a bőrben ultrabolya fény hatására kolekalciferollá alakul, ami előfeltétele a biológiailag hatékony vegyület kialakulásának, de e termék még nem hatásos, aktívvá tételéhez két hidroxilálási lépés szükséges. Az első hidroxilálás a májban történik

a 25-ös szénatomra, míg a második hidroxilálás az 1. helyzetben következik be, mely folyamatok eredményeképpen létrejön az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol, a biológiailag hatásos alak.

Az emlős szervezetek különféle folyamatainak szabályozásában más szteroid hormonok hatása is rendkívül fontos. Funkciójuk tekintetében öt nagyobb csoportba sorolhatók: progesztagének, glikokortikoidok, mineralokortikoidok, androgének és ösztrogének.



A szteránvázis hormonok keletkezése közötti kapcsolatok.

A szaggatott vonal különféle androgének keletkezéséhez vezető mellékutat jelöl.

A 21-OH bevitele a kortikoid hatás kialakulásának feltétele, az átalakulást katalizáló enzim hiánya virilizmust (elférfiasodást) okoz (ekkor a \rightleftharpoons nyíllal jelölt reakciók hiányzanak).

A **progesteron**, a **progesztagének** egyike készíti elő az uteruszt a pete megtapadására, és a terhesség fenntartásában is jelentős szerepe van. Az **androgének** a másodlagos hím nemi jelleg kialakulását váltják ki, míg az **ösztrogének** a női másodlagos nemi jelleg kialakulását befolyásolják, és hatással vannak a peteérési ciklusra is. A **kortizol**, a **glikokortikoidok** képviselője, a glükoneogenezist és a glikogén képzést fokozza, egyidejűleg növeli a zsír és a fehérje lebontását. Az **aldoszteron**, a mineralokortikoidok egyike, a vese Na⁺, Cl⁻ és HCO₃⁻-reszorpciójának fokozása útján növeli a vértérfogatot és a vérnyomást. A progesztagének a

sárgatestben, az ösztrogének a méhben, az androgének a herében, a glikokortikoidok és a mineralokortikoidok pedig a mellékvesekéregben keletkeznek. **A szteroidhormonok prekursora, a koleszterin** 27 szénatomból álló vegyület, a hormonok viszont 21 vagy ennél kevesebb szénatomot tartalmaznak. Keletkezésükkor tehát legalább egy C_6 -egységet kell a koleszterinből eltávolítani, hogy a megfelelő alapvegyület, a pregnenolon keletkezhessek.

11.7. Lipogenezis az embernél és a különböző állatfajoknál

Az állati szervezetben a zsírképződés és a zsírraktározás történhet a takarmányból felvett zsírok átalakulás nélküli lerakódásából és a tápanyagok transzformációjából, mely folyamatra a de novo lipogenezis vagy a de novo szintézis kifejezést használjuk. **A zsírszintézis a szervezetben három helyen, a májban, a zsírszövet sejtjeiben és a tejmirigyekben folyik**, de emellett az agyban, a vesében és a tüdőben is van kismértékű zsírképződés. A zsírképződés az említett helyeken a különböző állatfajokban eltérő arányban valósul meg. A baromfifajokra (és az emberre) az jellemző, hogy a zsírsavak túlnyomó többsége a májban képződik, és a véráram útján jut a tároló szövetekbe. Az emlősállatoknál a máj csupán 3-4% zsírt tartalmaz, és tevékenysége jobbra csak az életfontosságú lipoidok előállítására korlátozódik. **A szervezet zsírtartalékai a zsírsejtekben képződnek**, az itt tárolt zsírok azonban a májban, a tejmirigyben és az izmokban használnódnak fel, ahova szabad zsírsavak formájában szállítódnak.

A **lipogenezis alapanyaga a monogasztrikus állatok** esetében a főlegben bevitt **szénhidrát**, a **kérődzőknél** viszont a zsírképződés alapanyaga, az **ecetsav**. A monogasztrikus állatok inzulintermelését a szénhidrátok bősége serkenti, ami megindítja a lipogenetikus folyamatokat. A zsírsejtek glükózbontásában a pentóz-foszfát ciklus a domináns, amely biztosítja a zsírsavképződéshez szükséges hidrogént, a redukáló erőt. Ez a folyamat a citoszolban megy végbe ott, ahol a zsír is tárolódik. A monogasztrikus állatok májában és tejmirigyében a glükóz a glikolízis, majd a citrátkör útján hasznosul. A mitokondriumban képződött acetyl-CoA csak oxálecetsavval citromsavvá alakulva tud kijutni a citoszolba, ahol a **citrát liáz** enzim hatására acetyl-CoA-vá alakul, lehetővé téve a zsírképződést. Ennek a **lipogenetikusnak** is nevezett enzimnek a képződését a glükóz hiánya gátolja, ugyanis glükóz hiányában a **piruvát kináz** termelése növekszik, ami serkenti a glükoneogenezist. Az aktivált ecetsavból történő zsírsavszintézis a korábban leírtaknak megfelelő mechanizmus szerint megy végbe. **A kérődzők zsírsavképződéséhez a bendőfermentáció szolgáltatja az aktivált ecetsavat**, de a redukcióhoz szükséges hidrogén itt is a pentóz-foszfát ciklusban képződik. A kérődzők glükózszegénysége miatt tehát a zsírképződést még a glükoneogenezis energiafelhasználása is terheli. Propionsavbőség esetében a hízómarha zsírtermelésének energetikai hatásfoka jobb, mint a tejelő teheneknél, hisz az utóbbiaknál a glü-

koneogenezisben nő a glükoplasztikus aminosavak felhasználásának aránya, ami rontja a zsír (tejzsír) képződésének hatásfokát.

11.8. A zsírok bioszintézisének összefoglalása

A telített zsírsavak bioszintézise lényegét tekintve sokban emlékeztet a lebontásra, minthogy a zsírsavlánc hosszabbítása C_2 -egységenként történik. A folyamat nem a mitokondriumban, hanem a citoszolban folyik, a zsírsavlánc teljes elkészültéig a szintetáz komplexben lévő ACP-hez kötve. A C_2 -egység beépülését malonil-CoA, C_3 -prekurzor keletkezése előzi meg. A redukciós lépésekben a $NADPH+H^+$ a hidrogéndonor. A folyamat a *zsírsav szintetáz* közreműködésével C_{16} -zsírsav (palmitát) keletkezéséig halad, a további hosszabbítás a mitokondriumokban más módon történik. A telítetlen zsírsavak a telítettekől $NADPH+H^+$ igényes *monoxygenázok* működése révén alakulnak ki. Az emlős szervezetek legfeljebb egy telítetlen kötést tartalmazó származékok kialakítására képesek. A többszörösen telítetlen zsírsavak az emlősök táplálékában esszenciális anyagok.

A telítetlen zsírsavak közül az élővilágban széles körben elterjedtek a prosztanoidok, melyek többsége az arachidonsav rendkívül változatos szerkezetű és hatású származéka. Az emlősök szervezetében különféle prosztanoidok: proszttaglandinok, prosztaciklinek és tromboxánok találhatóak, melyek sokféle folyamatra fejtenek ki szabályozó hatást.

Szabad zsírsavak az emlős szervezetben csak jelentéktelen mennyiségben találhatóak, inkább trigliceridek, illetőleg poláros lipidek formájában fordulnak elő. A neutrális zsírok és foszfolipidek keletkezésének közös prekurzora a glicerín-foszfát, amiből két acilcsoport felvételével foszfátidsav keletkezik. Ebből egyaránt keletkezhetnek foszfolipidek, vagy a foszfátcsoport lehasadása után neutrális zsírok. Foszfolipidek szintézisét nagy energiájú származék (CDP-diacil-glicerín, CDP-kolin) előzi meg, mely alak alkalmas arra, hogy kapcsolódjék az alkoholkomponenssel.

A nem hidrolizáló lipidek jelentékeny része terpénszármazék, prekurzoruk a β -hidroxi- β -metil-glutaril CoA-ból keletkező mevalonsav. A szteránvázis vegyületek – melyek négy kondenzált gyűrűt, hosszabb-rövidebb szénláncot és egyéb szubsztituenseket tartalmaznak – alapvegyülete a koleszterin. Ebből alakulnak ki bonyolult reakciók során a különféle biológiailag hatékony származékok: az epesavak, a mineralo- és a glükokortikoidok, az androgének, az ösztrogének és a D-vitamin aktív formája, az 1,25-dihidro-kolekalciferol. A lipidek anyagcseréje sokoldalúan kontrollált; a lipidmobilizációt a tároló sejtekből a *hormonszenzitív lipáz* indítja meg, a lipidtárolást viszont a táplálékkal felvett szénhidrátok mennyisége növelheti.

12. fejezet

Az aminosavak lebontása

12.1. Az aminosavak szerepe az élő szervezetben

Az aminosavak a szervezetben három lényeges feladatot töltenek be:

- a szervezet fehérjéinek építőkövei,
- energiaforrások, a glükoneogenesis útján glükózzá alakulhatnak, vagy Ac-CoA alakjában beléphetnek a citrátkörbe,
- változatos funkciójú anyagok, hormonok, porfirinek, purinok, pirimidinek, koenzimek, alkaloidok prekursorai.

Heterotrof szervezetek elsődleges aminosavforrása a táplálékkal felvett fehérjék lebontásából származik. A különféle szervezetek aminosavigénye nagyon különböző. Az élőlényeknek a fehérjéket felépítő aminosavaknak csak egy részét kell külső forrásból megszerezniük (esszenciális aminosavak), a többi aminosav a szervezetükben szintetizálódik (nem esszenciális aminosavak). A következő összeállítás az aminosavak csoportosítását az ember táplálkozási igényeinek megfelelően tartalmazza:

Az aminosavak csoportosítása az ember táplálkozási igényeinek megfelelően

Esszenciális		Szemiesszenciális	Nem esszenciális
Lizin	(0,8, 6,0)*	Arginin**	Glutaminsav
Triptofán***	(0,3, 1,2)	Tirozin***	Aszparaginsav
Fenilalanin	(1,1, 4,2)	Cisztein***	Alanin
Metionin	(1,1, 3,6)	Glicin**	Prolin
Treonin	(0,5, 3,6)	Szerin****	
Leucin	(1,1, 5,4)	Hisztidin	
Izoleucin	(0,7, 3,0)		
Valin	(0,8, 4,2)		

Az ember minimális és optimális igénye, g/nap.*

Tyúknak, pulykának esszenciális.**

A tirozin csökkenti, de nem elégíti ki a fenilalaninigényt; a cisztein csökkenti, de nem elégíti ki a metioninigényt; a nikotinsav csökkenti, de nem pótolja a triptofánigényt.***

A szerin csökkenti vagy kielégíti a glicinigényt.****

Esszenciálisnak tekinthetők azok az aminosavak, amelyek hiánya fiatal állatok vagy a gyermek növekedésében zavart okozhatnak. Táplálkozás-élettani szempontból azokat az aminosavakat soroljuk ide, amelyeket **a szervezetnek külső forrásból, a táplálék útján kell megszerezni**. Biokémiai tekintetben azokat az aminosavakat tekintjük esszenciálisnak, amelyek **szintéziséhez a szervezetben nincs meg a szükséges enzimkészlet**. A két fogalom nem azonos, amit a hisztidin és az arginin esetén lehet bemutatni. Hisztidint az emberi szervezet nem képes ugyan szintetizálni, de a baktériumok tevékenysége folytán a szervezet csaknem teljes igénye kielégül. Az argininszintézis viszont kellő intenzitással folyik a májban, de a többi szövet számára hozzáférhetetlen, mert azonnal ornitin és karbamid keletkezik belőle, mely utóbbi a vizelettel kiürül.

A tápanyagok az aminosavigény kielégítése szempontjából különböző értékűek. Az aminosavigény kielégítése függ a benne lévő fehérjék minőségétől és a tápanyagokban lévő egyéb, a szervezet energiaigényét is kielégítő anyagok minőségétől és mennyiségétől. Általában az állati eredetű fehérjék (hús, tej, tojás stb.) kellő mennyiségben és megfelelő arányban tartalmaznak esszenciális aminosavakat (komplett fehérjék), míg a növényi eredetűek egy része egyes aminosavakat a szükségesnél kisebb mennyiségben tartalmaz.

Egy 70 kg tömegű ember napi fehérjekörforgása (turnover) normális táplálkozás esetén kb. 400 g. Ennek kb. 1/4-e az aminosavak oxidatív lebontására használdik, a fennmaradó 3/4 rész pedig az aminosavak endogén reciklizációjára (más aminosavak és fehérjék bioszintézisére) fordítódik. Fehérjeéhezés esetén az ember napi nitrogénürítése kb. öt gramm, ami mintegy 30 g szöveti fehérje lebomlásából és oxidatív átalakításából származik.

A fehérjehiányos táplálkozáskor legsúlyosabb az az eset, ha a fehérjehiány az energiaigények hiányával is párosul. Energetikailag kielégítő, csupán fehérjetartalmát tekintve hiányos táplálék következménye a kwashiorkór-betegség, ami sok tekintetben emlékeztet a metioninhiányos táplálkozás tüneteire. Rendszerint a hosszú ideig anyatejen nevelt gyermek elválasztása után következik be. Az elsősorban vitaminhiánynak tekintett pellagra kialakulását fokozza a nem teljes értékű, csekély triptofántartalmú fehérjékkel való táplálkozás (nikotinsavamid keletkezésének gátlótsága triptofánból).

A különféle szervezetek aminosavigényét különböző feltételek határozzák meg:

- az aminosav-lebontás örökletesen kialakult útvonalai,
- a környezetből megszerzett aminosavkészlet felhasználhatósága, a komplett és inkomplett fehérjék aránya,
- a táplálkozási függőség mértéke (esszenciális aminosavigény),
- az aminosavak felhasználásával összefüggő energiaigény,
- a fehérjeszintézis aminosavigénye,
- az egyéb biomolekulák szintéziséhez felhasznált aminosavak mennyisége.

A növények minden szükséges aminosavat szintetizálnak, és aminosavakat gyakorlatilag nem ürítenek. A baktériumok némelyike szervesen anyagból szintetizálnak.

tetizál aminosavat, míg mások szén- és nitrogénforrásként egyes aminosavakat vagy aminosavak elegyét igénylik. A különféle tápanyagok fehérjetartalmát és biológiai értékét a következő összeállítás tartalmazza.

Tápanyagok fehérjetartalma és biológiai értéke

	Fehérje %	Biológiai érték %*
Tojás	13,0	94
Tehéntej	3,5	85
Marhahús	20,6	74
Halhús	16,0	76
Szója	41,5	73
Burgonya	2,5	67
Borsó	22,5	64
Búzaliszt	14,0	52

*FAO adatai alapján számított, elvileg „teljes értékű” fehérjére vonatkoztatva.

Az élelmiszer- és takarmányfehérjék minősítésére, a fehérje biológiai értékének meghatározására többféle módszert is alkalmaznak. A minősítésre kidolgoztak kémiai, enzimes, mikrobiológiai és biológiai módszereket.

12.2. A fehérjék emésztése

A szabad aminosavak a táplálékban csak csekély mennyiségben fordulnak elő, többségük a szervezet számára felhasználható fehérjékben, peptidkötéssel összekapcsolva található. Az aminosavak képesek felszívódni a tápcsatorna hámsajtjein keresztül, a fehérjéknek azonban a felszívódást megelőzően aminosavakra kell hidrolizálniuk. A táplálékfehérjék emésztése extracelluláris folyamat. A mikroorganizmusok, a szaprofita és ragadozó növények, valamint a gombák változatos összetételű *proteináz* elegyet bocsátanak a környezetükbe; táplálékfehérjéiket hidrolizálják, és a keletkezett termékeket a sejtek abszorbeálják.

A proteolitikus enzimek attól függően, hogy a polipeptidláncot hol hasítják, két csoportba sorolhatók: a **peptidázok** (exopeptidázok) egy-egy aminosav lehasítását végzik a láncvégen, míg a **proteinázok** (endopeptidázok) specificitásuknak megfelelően a láncon belüli kötéseket hasítják. **Fehérjebontó enzimek** minden sejtben előfordulnak. Rendkívül sokrétű **feladataik** az alábbiak:

- szabályozzák a sejtek fehérjeállományának összetételét, a szükségtelenekeket lebontják, hogy a keletkező aminosavakból a sejt az igényeinek megfelelő fehérjét felépíthesse,

- a szignálpeptid lehasításával lehetővé teszik, hogy a szekretorikus fehérjék a sejtből kijussanak,
- aktiválják az inaktív zimogéneket, és inaktiválják a funkciójukat betöltött, biológiailag aktív fehérjéket,
- kiküszöbölik a defektív fehérjéket,
- éhezés esetén lebontják a fehérjéket a szervezet energiaigényének a kielégítésére.

A gerincesek fehérjeemésztése a tápcsatornában folyik. Az emésztés a gyomorban kezdődik, ahol a gyomornyálkahártya sósavtermeléssel igen savas közeget létesít ($\text{pH}=1-2$), ami egyrészt a táplálékfehérjék denaturációját segíti elő, másrészt a *pepszin* működéséhez szükséges savas környezetet biztosítja. A gyomrot elhagyva a részben emésztett fehérjék a vékonybélbe jutnak, ahol a pH közel neutrális. A fehérjék emésztését itt a pankreászban zimogén alakban termelődő *kimotripszinogén*, *tripszinogén*, a *prokarboxipeptidáz A és B* és a *proelasztáz* aktivált alakja folytatja. A vékonybélben az endo- és exopeptidázok egybe hidrolizálja a részlegesen bontott fehérjéket aminosavakig. Az aminosavakat a vékonybél hámja szívja fel energiaigényes, aktív transzport útján. A felszívódást követően az aminosavak a véráram közvetítésével a szövetekbe jutnak, ahol bekapcsolódnak az anyagcserébe. A sejtek anyagcserepoolja a szöveti fehérjék lebomlásából származó aminosavakkal is kiegészül. Az intracelluláris fehérjelebontást a *katepszinek* gyűjtőnéven ismert *proteinázok* végzik.

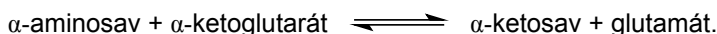
A *proeinázok* a működésükhöz szükséges optimális feltételeket tekintve savasak, neutrálisak és bázikusak. A funkciócsoportokat tekintve egy részük ún. *szerin-proteináz*, másokban szulfhidrilcsoport vesz részt az acil-enzim kialakításában, vagy fématom szükséges a katalitikus centrumhoz, és végül bizonyos *proteinázokban* aszpartil- vagy glutamil-oldallánc karboxilcsoportja adja a funkcionális csoportot.

A növényi táplálékok egy részében polipeptid- vagy fehérjetermészetű proteináz inhibitorok is vannak, melyek a *tripszin* és a *kimotripszin* működését gátolva csökkentik a táplálék fehérjéinek felhasználhatóságát. Az inhibitorok főzésel vagy másfajta hőkezeléssel inaktiválhatók.

12.3. Az aminosavak lebomlásának közös reakciói

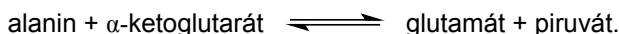
Az aminosavak katabolikus átalakulását multienzimrendszerek teszik lehetővé. Az α -szénatom szubsztituenseinek lehasítása közös kémiai mechanizmussal történik. **Az aminosavak szénláncának katabolizmusa a citrátkör útján valósul meg**, amihez előbb az NH_2 -csoportot el kell távolítani. Az aminocsoport eltávolítása az emlős szervezetekben a **májban** és a **vesében** történik **transzaminálás** vagy **oxidatív dezaminálás** segítségével. A lehasított NH_2 -csoportot a gerincesek karbamid, húgysav vagy NH_4^+ alakban ürítik. Az aminosavak lebontásakor az

NH₂-csoport nem minden esetben ürül ki a szervezetből. Az aminosavak egy ketosavval másik aminosavat képezhetnek, miközben maguk ketosavvá alakulnak:

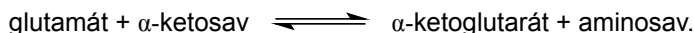


A folyamatot transzaminálásnak, a részt vevő enzimeket pedig *transzaminázoknak* nevezzük. A transzaminálási reakciók egyensúlyi állandója közel 1, így a folyamatok teljesen reverzibilisek. Lehetővé teszik, hogy a szervezet a nitrogénnel takarékoskodjon, és az energiaigény kielégítése érdekében az aminosavak szénláncá nitrogénvesztés nélkül felhasználódjék.

A transzaminálási reakcióban aminoakceptorként három ketosav, a piruvát, az oxálacetát és az α -ketoglutarát jön elsősorban számításba, míg donor az aminosavak többsége lehet. A *transzaminázokat* az aminodonor szerint nevezzük el: az *alanin transzamináz* az alaninból szállítja az aminocsoportot:



A nitrogén-anyagcserében központi helyet elfoglaló *glutamát transzamináz* a következő reakciót katalizálja:

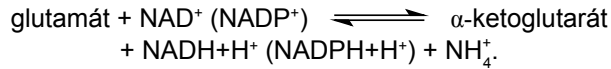


A reakció az ellentétes irányba is lejátszódik, és az *alanin transzaminázzal* együtt lehetővé teszi, hogy az aminonitrogén a glutamátban tárolódjon. A glutamát (α -ketoglutarát) az NH₂ terminális akceptora, mivel ez vesz részt a karbamid szintézisében is. A *leucin*, a *tirozin* és az egyéb *aminosav transzaminázok* szerepe kevésbé általános.

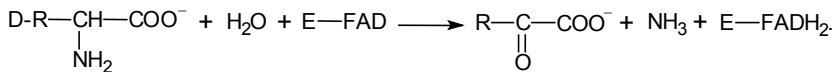
A *transzaminázok* koenzimje a piridoxál-foszfát (B₆-vitamin alakja a piridoxin), nem kovalensen kapcsolódik az enzim fehérjéjéhez. A katalízis folyamán az aldehidcsoport reverzibilisen aminná alakul. A B₆-vitamin koenzim alakjai lehetnek a piridoxin, a piridoxál-foszfát és a piridoxamin-foszfát.

A transzaminálás feladata kettős: visszatartja és más aminosavba építi be az aminosav aminonitrogénjét, és olyan vegyületté alakítja át az aminosav szénláncát, hogy az a trikarbonsav ciklus átalakulási folyamatába beléphessen.

Az aminocsoportok eltávolítása oxidatív dezaminálás során is bekövetkezhet. Egyes baktériumokban a glutamát gyorsan dezaminálódik a *glutamát dehidrogenáz* enzim közreműködésével, ami NAD⁺ vagy NADP⁺ koenzim segítségével egyidejűleg dehidrogenálja és dezaminálja a glutamátot:



A glutamát az egyetlen olyan aminosav, aminek *dehidrogenáza* fiziológiai körülmények között kellő intenzitással működik. A glutamátnak központi szerepe van a transzaminálás révén az aminonitrogén gyűjtésében, a *glutamát dehidrogenáz* pedig központi jelentőségű a nitrogénegyensúly kialakításában. Az enzim a máj endoplazmatikus retikulumában található, ahol főként a lizin dezaminálását végzi. Szintén májsejtekben fordul elő a *D-aminosav oxidáz*, melynek funkciója a D-aminosavak oxidációja, amelyek a táplálékkal vagy a bakteriális tevékenység révén kerülnek a szervezetbe. Koenzimje a flavin-adenin-dinukleotid, amely a következő reakció katalízisében vesz részt:



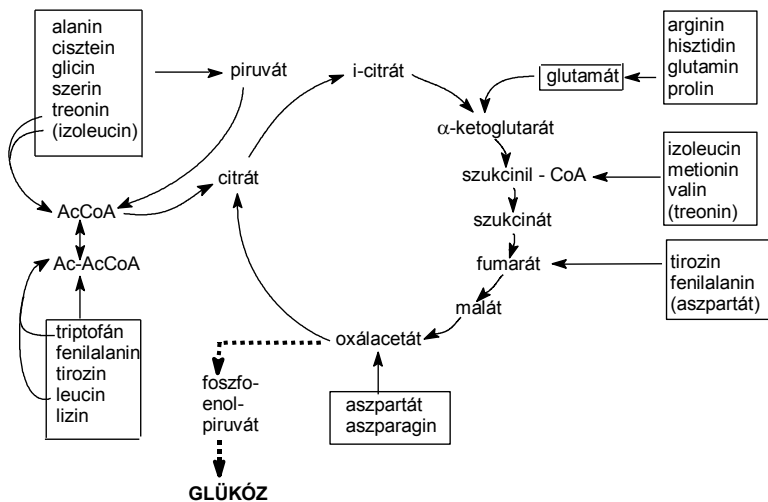
A *D-aminosav oxidáz* katalizálja a májban a glicin oxidációját glioxiláttá.

Az aminosavak lebontásának egy másik útja a **dekarboxilálás**. Az α -COOH eltávolításával biogén aminok keletkeznek, melyek prekursorai számos speciális biológiai funkciót betöltő vegyületnek.

12.4. Az aminosavak szénláncának lebomlása a trikarbonsav ciklusban

A **szervezet fehérjét** csak aminosavakból képes felépíteni, ezért az aminosavakat **fehérjészintézisre tartalékolja**, és **energiaforrásként csak akkor** hasznosítja, ha az aminosavak egy része felesleges a fehérjészintézisben, illetve **ha az állat más úton nem jut elegendő energiához**. Az aminosavakban tárolt energia hasznosítását megelőzően azokat transzaminálással vagy oxidatív dezaminálással dezaminálni kell, a keletkezett ammóniát pedig karbamid formában vagy húgysav formában detoxikálni szükséges. A dezaminálás után visszamaradó szénlánc a citrátkörben hasznosul; az oda történő belépés helye az aminosav szénláncától függ.

Az aminosavak szénláncá szinte teljes egészében a trikarbonsav ciklus útján alakul át végtermékké, szén-dioxiddá és vízzé. A 20 fehérjealkotó aminosav egyedi, egyszerűbb-bonyolultabb úton válik a ciklus intermedierévé. Az aminosavak katabolizmusának kapcsolatát a trikarbonsav ciklussal az alábbi összeállítás mutatja:

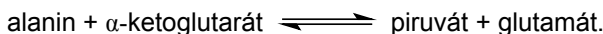


Aminosavak katabolizmusának kapcsolata a trikarbonsav ciklussal.
A vastag szaggatott nyíl a glükoneogenezishez vezető útvonalat jelöli.

A különböző aminosavak különböző helyeken lépnek be a citrátkörbe.

- **Az acetyl-CoA útvonal:** 11 aminosav acetyl-CoA-vá bomlik le, és így kapcsolódik be a citrát szintézisébe. Ezen belül két lehetőség van az aminosavak átalakítására: az alanin, a glicin, a szerin, a cisztein, az izoleucin és a treonin piruváttá alakul, és a *piruvát dehidrogenáz* komplex segítségével alakul AcCoA-vá, a leucin, a lizin, a triptofán, a fenilalanin és a tirozin egy része acetoacetyl-CoA-vá alakul, amelyből AcCoA keletkezik.
- **A piruváttá alakuló aminosavak:** az idetartozó aminosavak katabolizmusuk két irányba mehet. A keletkező piruvát részt vehet a glükoneogenezisben, vagy oxidálódhat a trikarbonsav ciklus révén. A trikarbonsav ciklusba a piruváton keresztül az alábbi aminosavak kapcsolódnak be: cisztein, cisztein, treonin, glicin, szerin, alanin.

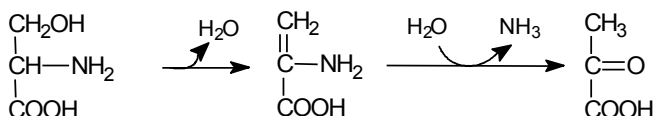
Az egyes aminosavak átalakulása a következőképpen megy végbe: Az **alanin** *transzamináz* segítségével α -ketoglutarát jelenlétében közvetlenül alakul piruváttá:



A **cisztein** piruváttá alakulására háromféle lehetőség van, mely átalakulásokba a cisztein ciszteinné való redukció után kapcsolódhat be. A *cisztation- γ -liáz* az NH_3 -at és a H_2S -t távolítja el a ciszteinből. A merkaptó-piruvát keletkezésében, transzamináz reakcióban az α -ketoglutarát az aminoakceptor. A harmadik útvonalon keletkező cisztein-szulfinsav dekarboxilálás útján hipotaurinná, majd

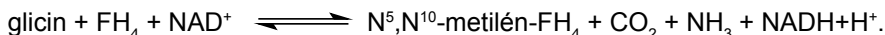
további oxidáció hatására taurinná alakul. Ez piruváttal transzaminálás útján alanint képezhet, és végül szulfát keletkezik. A ciszteinből H_2S alakban kihatadt kén először szulfittá, majd a májban a *szulfít oxidáz* hatására szulfáttá oxidálódik. A szulfát egy része a vizelettel kiürül, fennmaradó része pedig 3-adenozin-5-foszfoszulfáttá, ún. aktív szulfáttá alakul. Ez különféle alkoholokkal, fenolokkal, szteroidokkal vagy poliszacharidokkal észterkötést létesíthet, így oldékony-ságukat megnövelvén elősegíti egyrészt a szervezeten belüli transzportjukat, másrészt kiürülésüket a szervezetből.

A **szertint** piruváttá a *szerin dehidratáz* alakítja át:

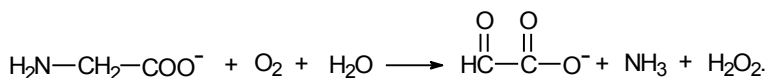


A *szerin* és a *treonin dehidratáz* működése legalább két részreakcióból áll. Először a β -szénatomon vízvesztés történik, és az ezáltal keletkező instabilis vegyület víz felvételével stabilizálódik.

A **glicin átalakulása** során a *glicin szintetáz* részvételével reverzibilis oxidatív lebomlás útján CO_2 , NH_3 és tetrahydrofolát koenzim (FH_4) $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metilén-származéka keletkezik:



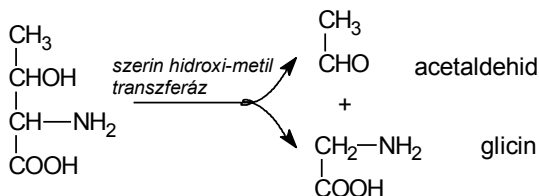
A glicin lebomlásának másik lehetősége a *glicin oxidáz* útján történő átalakulás glioxiláttá:



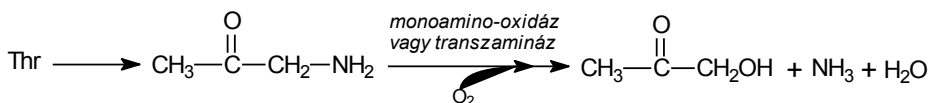
A glioxilát oxidációja révén az állati szervezetben oxalát keletkezik. Egészséges emberekben a glioxilát α -ketoglutaráttal kapcsolódva α -hidroxi- β -keto-adipátot képez, és ilyen formában ürül ki a szervezetből. A glicin átalakulásának harmadik lehetősége a szerinhez kapcsolódik, ugyanis glicinből *szerin hidroximetil transzferáz* és $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metilén-tetrahydrofolát részvételével szerin keletkezik. A keletkezett szerin továbbalakulása piruváttá az előzőeknek megfelelően történik.

A **treonin** katabolikus lebontásának három útja ismert: a *szerin hidroximetil transzferáz* a treonint glicinre és acetaldehidre bontja. A szerin lebontásától eltérően egy C_2 -termék és acetaldehid keletkezik, ami nagyobb annál, hogy a THF-hez kötődhessen, és további transzfer reakciókban vegyen részt.

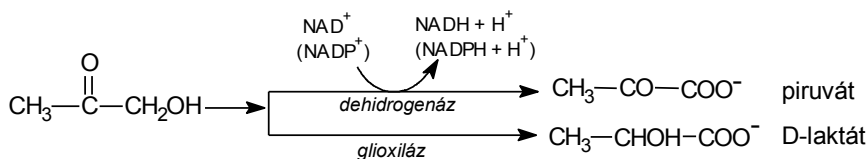
12.4. Az aminosavak szénláncának lebomlása a trikarbonsav ciklusban ■ 209



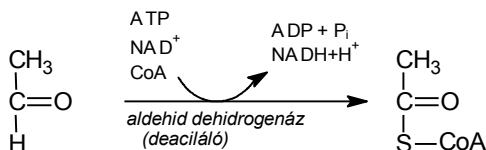
Az aminoaceton keletkezésének első lépése a treonin dekarboxilálása. Az így keletkezett vegyületből az aminocsoportot *monoamino-oxidáz* vagy *transzamináz* távolítja el:



Ezt követően a vegyület *dehidrogenáz* hatására piruváttá, vagy *glioxiláz* közbejöttével D-laktáttá alakul.



A *szerin hidroxi-metil transzferáz* reakció során keletkezett glicint ugyanez az enzim szerinné alakíthatja, így a treoninból adott körülmények között szerin keletkezhet, ami piruváttá alakulhat, és így részt vehet az AcCoA keletkezésében is. A reakció során a glicin mellett keletkezett acetaldehid az alábbiak szerint alakul át AcCoA-vá:



- Az **acetoacetyl-CoA-vá alakuló aminosavak** közé tartozik a leucin, a lizin, a triptofán, valamint a fenilalanin és a tirozin szénláncának egy része. Mint-hogy a lebomlás intermediereként acetoacetyl-CoA (acetoacetát) keletkezik, az idetartozó aminosavak ketogének. Az acetoacetyl-CoA és a szukcinil-CoA útvonalon átalakuló aminosavakat nevezhetjük „zsírszerűen” metabolizálóknak is, mert lebomlásuk egyes lépései hasonlóak a zsírsavak átalakulásához. Az ebbe a csoportba tartozó aminosavak mind esszenciálisak.

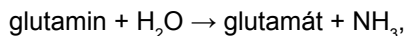
A fenilalanin és a tirozin lebomlása. A fenilalanin lebomlásának első lépése, hogy a *fenilalanin-4-monooxygenáz* részvételével tirozinná alakul. A tirozin *tirozin transzamináz* segítségével hidroxifenil-piruváttá alakul, amit a *hidroxifenil-piruvát oxigenáz* homogentizinsavvá alakít. Ezt követően a *homogentizinsav oxigenáz* a gyűrűt felhasítja, és maleilo-acetoacetát keletkezik. A keletkezett maleilo-acetoacetát *izomeráz* hatására alakul fumarilo-acetoacetáttá, amit a *fumarilo-acetoacetáz* két négy szénatomos termékre, fumarátra és acetoacetátra hasít. Az előbbi a trikarbonsav ciklus intermediere, és oda akadálytalanul bekapcsolódhat. Az acetoacetát szukcinil-CoA-val reagál, és acetoacetyl-CoA-ként folytatja anyagcseréjét. Az összes többi aminosavnál hasonló bonyolultságú folyamatok során történik a lebomlás és az anyagcserébe történő belépés.

A **leucin** lebomlása során négy szénatomból keletkezik acetoacetyl-CoA (ketogén aminosav), két szénatom pedig AcCoA-vá alakul. Az első lépésben transzaminálás útján az aminocsoport α -ketoglutaráttal reagál, és a leucinból α -ketozokapronsav keletkezik. Több lépés útján β -hidroxib- β -metil-glutaril-CoA, a ketontestek és a szteroidszintézis prekursora keletkezik, mely az utolsó lépésben acetyl-CoA-vá és acetoacetáttá hidrolizál.

A **lizin** lebomlása igen komplex, mivel hat szénatomjából négy acetoacetyl-CoA képzésében vesz részt (ketogén aminosav), míg kettő dekarboxilálás következtében szén-dioxidná alakul. A többi aminosavhoz viszonyítva különös problémát okoz az ϵ -aminocsoport eltávolítása, mert erre nincs megfelelő enzim. Az ϵ -aminocsoport eltávolítására két útvonal ismeretes: az egyikben gyűrűs közti termékek (piperidin karbonsavak, pipekolát) keletkeznek, a másik útvonalon a májban az ϵ -aminocsoport az α -ketoglutaráttal szacharopinná kondenzál. A lizin a két útvonal közös csomópontján amino-adipát-szemialdehidé, végül acetoacetyl-CoA-vá alakul.

A **triptofán** a legnagyobb méretű aminosav, 11 szénatomot tartalmaz, amiből négy acetoacetyl-CoA-vá, kettő acetyl-CoA-vá, négy CO_2 -á, egy pedig formiáttá alakul.

– **Az α -ketoglutaráttá alakuló aminosavak:** Az α -ketoglutarát útján öt aminosav, a glutamát, a glutamin, a prolin, a hisztidin és az arginin kapcsolódik be a trikarbonsav ciklusba. A **glutamát** egyszerű transzaminálás útján lép be, a **glutamin** esetében viszont problémát jelent a savamid csoport, amit vagy a vesében előforduló *glutamináz* hidrolizál, vagy α -ketoglutarát jelenlétében a *glutamát szintetáz* alakít glutamáttá:



Végül a glutamin transzaminálásban is részt vehet, így α -ketoglutaramid keletkezik, ami hidrolizálhat α -ketoglutaráttá és ammóniává.

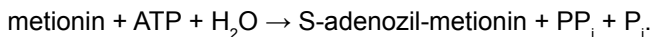
Az **arginin** az emlősök májában *argináz* hatására ornitinné alakul át, amely lépés lehetővé teszi emlősökben a karbamid keletkezését. Az **ornitin** δ -aminocsoportja oxidatív dezaminálás útján lehasad, és glutamát-szemialdehid keletkezik. Az ornitin *ornitin-ketosav transzamináz* részvételével is átadhatja a δ -NH₂-csoportját. A keletkező γ -glutamil-szemialdehid spontán n¹-pirrolin-5-karbonsavvá ciklizál, és a prolin lebomlásának megfelelő útvonalon alakul tovább.

A **prolinból** oxidáció után n¹-pirrolin-5-karbonsav keletkezik, ami a NADH+H⁺-val működő specifikus *dehidrogenáz* hatására glutamáttá alakul, de kis mennyiségben glutamát-szemialdehid is keletkezik belőle. A hidroxiprolinból γ -hidroxiglutamát keletkezik, ami alaninra és glicinre hasad, és így alakul tovább.

A **hisztidin** glutamáttá alakulása azért figyelemre méltó, mert a gyűrű felhasadása következtében N-formimino-glutamát keletkezik. A formimino-csoportot tetrahidrofolát koenzimet tartalmazó enzim távolítja el. A reakció alkalmas a szervezet folsavellátottságának ellenőrzésére úgy, hogy hisztidinterhelés után mérik a vizeletben megjelenő N-formimino-glutamát mennyiségét.

– **Szukcinil-CoA útvonal:** A propionil-CoA, illetőleg a metil-malonil-CoA intermediereken keresztül négy aminosav lebontása vezet szukcinil-CoA-hoz: a **valiné**, a **leuciné**, a kéntartalmú **metioniné**, valamint a **treonin** egy része is ezen az útvonalon alakul át. Mind a négy aminosav lebontása soklépéses reakció útján valósul meg. Az átalakulási folyamatokra jellemző, hogy az NH₂-csoport eltávolítása után keletkező ketosav dekarboxilálódik, majd CoA kapcsolódása után páratlan szénatomszámú zsírsavszármazék alakul ki, ami a β -oxidáció lépéseinek megfelelően addig rövidül, amíg C₃-méretű propionil-CoA keletkezik. Ez szén-dioxid felvételével szukcinil-CoA-vá alakul, és a megfelelő helyen belép a trikarbonsav ciklusba.

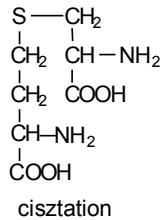
A **metionin** katabolikus anyagcseréjével kapcsolatban két körülmény érdemel figyelmet. A kén az anyagcsere takarékosan bánik, ezért a metionin kénje lebomlásakor a ciszteinbe épül be. Figyelemre méltó az is, hogy ATP felhasználásával S-adenozil-metionin keletkezik, ami többféle metilálási folyamatban metildonor:



Megfelelő akceptor jelenlétében a metilcsoport a *homocisztein metil transferáz* segítségével az akceptorra kerül, az adenzinrész lehasad, és a keletkezett homocisztein szerinrel kapcsolódva a kéntartalmú aminosavak anyagcseréjének központi intermedierjévé, cisztationná alakul.

A cisztationból cisztein és α -keto-butirát keletkezik. Az α -keto-butirát dekarboxilálódik, és CoA-val kapcsolódva propionil-CoA-vá alakul. A propionil-CoA páratlan szénatomszámú acil-CoA származék, mely *propionil-CoA karboxiláz* segítségével és az ATP terminális foszfátja energiájának felhasználásával szén-dioxid beépítése útján metil-malonil-CoA-vá alakul. A keletkezett metil-malonil-CoA *ra-*

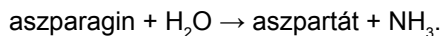
cemáz vagy *epimeráz* útján L-alakká epimerizál, majd a *metil-malonil-CoA* mutáz segítségével szukcinil-CoA-vá alakul. Ez utóbbi a *szukcinil-CoA szintetáz* katalizálta reakcióban CoA-vá és szukcináttá alakul, amely bekapcsolódik a citrátkörbe.



Az **izoleucin** és a **valin** katabolikus anyagcseréje rendkívül hasonló a metioninéhoz. A szénlánc elágazása miatt sok lépés szükséges a trikarbonsav ciklusba történő bekapcsolódásra alkalmas intermedier kialakulásához. Transzaminálás és dekarboxilálás után β -oxidációs lépés következik, és végül az izoleucinból propionil-CoA, a valinból pedig metil-malonil-CoA keletkezik. Kis mennyiségben az aszpartát is átalakulhat ezen az úton.

A **treonin** lebomlásának másik lehetősége az oxidatív dezaminálás a *treonin dehidratáz* segítségével, melynek eredményeként α -ketobutirát keletkezik. Ez oxidatív dekarboxilálás útján CoA felhasználásával propionil-CoA-vá alakulhat, ami szukcinil-CoA alakban kapcsolódik a citrátkör folyamataihoz.

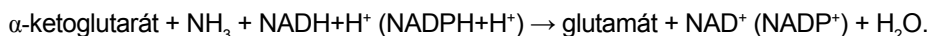
- **Fumarát útvonal:** fumarát útvonalon kapcsolódik be a citrátkörbe a **fenilalanin** és a **triozin**, és lehetőség van ezen túl az **aszpartátból** keletkező fumarát bekapcsolódására is.
- **Oxálcetát útvonal:** az oxálcetát útvonalon az **aszpartát** és az **aszparagin** szénláncra bomlik le. Az aszparagin amidcsoportját az *aszparagináz* hidrolizálja:



Az aszpartát transzaminálás útján alakul oxálcetáttá, így a szénlánc teljes egészében bekapcsolódhat a trikarbonsav ciklusba, vagy részt vehet a glükóz szintézisében.

12.5. A nitrogén eltávolítása a szervezetből

A magasabb rendű szervezetek normális tápláltság esetén a fehérjenitrogénnek csak egy részét ürítik, a nagyobb részét újra felhasználják *transzaminázok* és a *glutamát dehidrogenáz* útján:



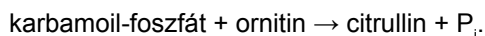
Az aminosavakból és az egyéb nitrogéntartalmú vegyületekből származó nitrogén a szervezet életmódjától és fejlettségétől függően kerül kiürítésre. Az emlősök karbamid formában, a madarak és a hüllők húgysav alakban, a halak pedig ammónia vagy trimetil-amin-oxid formájában ürítenek.

12.5.1. Az emlősök nitrogénürítése – a karbamid szintézise

Az emlősök nitrogénürítésének részleteit **Krebs** és **Henseleit** vizsgálták. Megállapították, hogy a májban két aminosavból származó egy-egy nitrogén és egy szén-dioxid kapcsolódik ATP felhasználásával karbamiddá. A két aminocsoport közül az első szabad ammónia formájában reagál, amikor a mitokondriumokban glutamátból *glutamát dehidrogenáz* közreműködésével keletkezik. Az így keletkezett ammónia szén-dioxiddal kapcsolódik, és két ATP foszfát felhasználásával a mitokondriummatrixban lévő *karbamoil-foszfát szintetáz* segítségével karbamoil foszfáttá alakul:



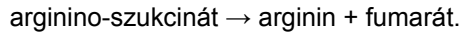
A reakció két nagy energiájú foszfát felhasználása következtében gyakorlatilag irreverzibilis. Az enzim Mg^{2+} -ionokat és allosztérikus aktivátorként N-acetil-glutamátot igényel. A karbamoil-foszfát szintetáznak mitokondriális alakján kívül ismeretes citoplazmatikus alakja is, ami a pirimidin-bioszintézisben szerepel. A karbamoil-foszfátot a mitokondriummatrixban lévő *ornitin karbamoil transzferáz* enzim a mitokondriumba speciális carrier révén bejutott ornitinhez kapcsolja és citrullin keletkezik:



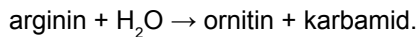
Az ornitin és a citrullin nem fehérjealkotó aminosavak. Emlősök szervezetében csak kis mennyiségben fordulnak elő szabadon a karbamidciklus intermediereként. **A karbamidciklus mitokondriális szakasza a citrullin szintézisével befejeződik, és a citrullin a citoszolba kerül.** A karbamid második aminocsoportja az aszpartátból származik, ugyanis az *argino-szukcinát szintetáz* közbejöttével az aszpartát a citrullin karbonil szénatomjával kondenzál, és ATP felhasználásával arginino-szukcinát keletkezik:



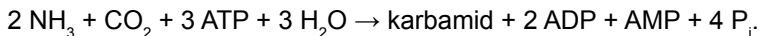
A pirofoszfát *pirofoszfatáz* hatására hidrolizál, ami a reakciót az arginino-szukcinát keletkezés irányába tolja el. Ezt követően az *arginino-szukcinát liáz* részvételével arginin és fumarát keletkezik:



A fumarát carrier útján visszakerül a mitokondriumba. Ez a reakciósor minden argininszintézisre képes szervezetre jellemző. Az emlősök májában viszont jelentős mennyiségű *argináz* enzim van jelen, ami az arginint nagy sebességgel bontja ornitinra és karbamidra:

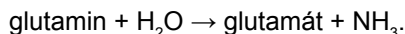
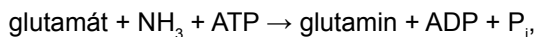


Az *argináz* enzim 4 alegységből áll, melyek szorosan kötnek egy-egy Mn^{2+} -iont. Működésüknek tudható be, hogy **az emlősök szervezetében nincs nettó argininszintézis**, így ez az aminosav esszenciálisnak-szemiesszenciálisnak tekinthető. Az *argináz* működése folytán keletkezett karbamid a vérárammal a vesébe jut, és a vízzel ürül. Az ornitin megfelelő transzportrendszer révén visszajut a mitokondriumba, és ismét citrullinná alakul. Egy-egy ciklus során egy mol karbamid keletkezik, amihez 3 ATP foszfátkötés hidrolízise szolgáltatja a szükséges energiát:



A karbamidürítés rendkívül drága a szervezetnek, mivel egy nitrogén ürítése 1,5 ATP felhasználását igényli. Ezt az energiát azonban mégis be kell fektetni, mivel a szervezetnek a mérgező ammóniát el kell távolítani. A karbamidciklus és a citrátkör kapcsolatát az oxálacetátból képződő aszpartát és az argino-szukcinátból lehasadó fumarát jelenti.

Az emlősök ammóniumion formában (NH_4^+) is üríthetnek ammóniát. A glutamát *glutamát szintetáz* hatására a májban ammóniát vesz fel, amit a keletkezett glutamin a *glutamináz* hatására a vesében lead:

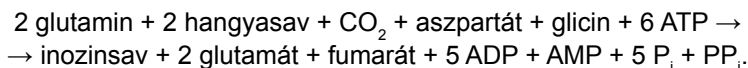


12.5.2. A madarak és a hüllők nitrogénürítése – a húgysav szintézise

A madarak és a hüllők májából hiányzik az *argináz* enzim, ezért nem képesek karbamidot előállítani, aminek következtében ezek a szervezetek húgysav formájában ürítik ki a nitrogént. A dezaminálással felszabaduló ammónia a glutaminsav \rightarrow glutamin átalakulásban kötődik meg, a vérárammal jut a májba, ahol

a húgysav purinvázának egyik prekursora lesz. A purinváz szintézise rendkívül bonyolult és összetett folyamatok során történik.

A húgysav szintézis bruttó egyenlete:



Az aszpartát, a glicin és a két glutamátból származó négy nitrogénatom beépítésére hat ATP használódik fel, tehát egy nitrogénatom kiválasztására a madarak 1,5 ATP-t használnak fel, ezért **a nitrogénürítés ugyanannyi energiát kíván, mint a karbamidciklus esetében**. A reakció során keletkező inozinsav purinváz-azas vegyület. A purinváz szintézise mind az emlősök, mind a madarak szervezetében igen aktívan zajlik, hiszen a NAD⁺ és a NADP⁺ szintéziséhez rendkívül sok purinvázot kell szintetizálni. A purinváz szintézise miatt a szervezet nem feltétlenül szabadul meg a nitrogéntől, hanem azt folyamatosan felhasználja.

Hasonló jelenség figyelhető meg a pirimidinbázisok szintézisének is, amely szintézis prekursora a karbamoil-foszfát, melynek kialakulásához a glutamin szállította amid szükséges.

12.6. Az aminosav-lebontás és nitrogénürítés sémája

A fehérjéket a fehérjebontó enzimek hidrolizálják aminosavakká, melyek lebontásakor az első lépés az aminocsoport eltávolítása transzaminálással vagy dezaminálással. Az aminocsoport vagy közvetlenül más aminosavak képzésében vesz részt *transzaminázok* segítségével, vagy a *dezaminázok* ammóniává alakítják. Az ammóniát a glutamát veszi fel, és a nitrogén benne tárolódik mindaddig, amíg a szervezet fel nem használja, vagy amíg a májban karbamiddá nem alakul és el nem hagyja a szervezetet. Bőséges fehérjetáplálkozás esetén a vizelet összes nitrogéntartalmának 75-80%-a karbamid, amely arány kb. 55-60%-ra csökken a fehérjeszegény táplálkozás során. **Éhezéskor újra megemelkedik a karbamid-N a szervezetben**, mert a szervezet saját fehérjéit hasznosítja energiatermelésre, illetve szénhidrátképzésre.

12.7. Az aminosav-anyagcsere zavarai

Az aminosavak anyagcsereje a többi anyagcsere-folyamatokhoz hasonlóan szigorúan szabályozott. Ha ilyen rendszerben bármely lépés zavart szenved, pl. valamelyik enzim szintézisének örökletes hiánya miatt, az különböző súlyosságú következményekkel járhat. Az aminosav-anyagcsere legtöbb örökletes zavar esetén **az egyén szellemileg visszamaradott lehet**, a kellő időben való felismerés azonban megfelelő diéta alkalmazásával megelőzheti a szellemi visszamaradott-

ságot. Az aminosav-anyagcserében ma mintegy 80 fajta öröklődő anomális esetet ismerünk, melyek közül a legfontosabbakat az alábbi összeállítás tartalmazza:

Az aminosav-anyagcsere néhány örökletes zavara

Hiányzó enzim vagy anomális folyamat	Következmény (betegség)
Fenilalanin-tirozin <i>fenilalanin hidroxiláz</i> <i>tirozin hidroxiláz</i> <i>homogentizinsav oxigenáz</i>	fenilketonuria albinizmus alkaptonuria
Ciszttein cisztin tárolása és/vagy kiszabadítása liposzomákból cisztin és néhány (bázikus) aminosav vese- és béltranszportja <i>cisztation szintetáz</i>	cisztinózis cisztinuria, homocisztinuria
Monoamino-monokarbonsavak neutrális aminosavak vesetranszportja izovaleril-CoA dehidrogenálás <i>elágazó α-ketosav dehidrogenázok</i> <i>valin transzamináz</i>	Hartnup-betegség izovalerát acidémia jávorszirup (maple syrup) betegség hipervalinémia
Egyéb aminosavak <i>triptofán pirroláz</i> <i>argino-szukcinát liáz</i>	N-formil-kinurenin ürítés argino-szukcinát acidémia

Tízezer közül egy újszülött hiányos *fenilalanin-4-monooxigenáz* működéssel jön világra, mely a fenilalanin lebontását teszi lehetetlenné. Az enzimhiány következményeként **a fenilalanin nem alakul át tirozinná**, így nincs lehetőség az idegrendszer fejlődéséhez nélkülözhetetlen catechol-aminok keletkezésére. A beteg szöveteiben a fenilalanin koncentrációja a normálisnak a sokszorososa, melynek csak egy része alakul át, más része fenil-piruváttá, fenil-laktáttá és fenil-acetáttá alakul. A keletkezett anomális termékek nagy mennyiségben találhatók meg a vizeletben.

A *fenilalanin hidroxiláz* működéséhez tetrahidrobiopterin szükséges, így nélkülözhetetlen a *dihidrobiopterin reduktáz* zavartalan működése is. Ennek hiánya is megakadályozza a normális fenilalanin → tirozin átalakulást, és ugyancsak fenilketonuria kialakulását okozza. A következmények igen súlyosak: az agy tömege a normálisnál lényegesen kisebb, a betegek többsége kezelés nélkül 20. életéve előtt meghal. Ha az enzimhiányt a születést követő napokban megállapítják, a mentális retardáció fenilalanin-mentes diétával kivédhető.

A *tirozin hidroxiláz* hiánya miatt nem alakulhatnak ki pigmentanyagok, melynek következménye az albinizmus: a haj és a bőr igen világos színű, egyéb életfunkciókban azonban nincsen számottevő zavar.

A *cisztation* a kéntartalmú aminosavak anyagcseréjének közös intermediere; az agyban különösen nagy koncentrációban található. Olyan egyének, akikben a *cisztation szintetáz* genetikusan hiányzik, mentálisan retardáltak.

12.8. Az aminosavak lebomlásának összefoglalása

A fehérjéket felépítő aminosavak egy része a heterotrof szervezetek táplálkozásának nélkülözhetetlen (esszenciális) komponensei. Ezeket a nem esszenciális aminosavakkal szemben a szervezet nem képes szintetizálni. Ha az esszenciális aminosavak a táplálékban nem kellő mennyiségben fordulnak elő, súlyos károsodást okozhatnak.

A táplálékkal felvett fehérjék az emésztőrendszerben aminosavakká bomlanak le, és a transzportrendszerek közreműködésével felszívódnak. Az aminosav katabolizmus első megoldandó feladata az aminocsoport eltávolítása. A nitrogénháztartás gazdaságossága érdekében az aminocsoport transzaminálás útján más aminosavak felépítésében is részt vehet, míg kisebb mennyisége dezaminálás útján távolítódik el a szervezetből. Az újrafelhasználás érdekében az aminocsoport nagy része glutamát formájában tárolódik. Az ürítésre szánt nitrogén a karbamidciklusban keletkezik, és karbamid alakjában hagyja el az emlősök szervezetét. A madarak és a hüllők húgysav alakjában választják ki a felesleges nitrogént.

Az aminosavak katabolizmusában, a transzaminálásban továbbá a β -eliminációs lépésekben közreműködő enzimek kofaktora a piridoxál-foszfát. A nitrogén, illetőleg kéntartalmát veszített aminosavak szénláncája a lebontási termékeknek megfelelően a citrátkör intermedierei lesznek, és bekapcsolódnak az általános anyaglebontó forgalomba. Az anyaglebontó forgalomban sorukat tekintve átalakulhatnak zsírszerű és nem zsírszerű útvonalon. A nem esszenciális aminosavak lebomlása egy vagy csekély számú, az esszenciálisoké lényegesen több lépésben jut el a citrátkörig.

Az aminosav katabolizmus, amennyiben a szervezet igényei megkövetelik, lényegében két úton járulhat hozzá az energiaszükséglet kielégítéséhez. AcCoA-val táplálhatja a citrátkör folyamatait, vagy a glükoneogenezis számára szolgáltat prekursorokat, és a keletkező glükózban rejlő energia felszabadításának lehetőségeit biztosítja különféle szövetek számára.

A sejtek normális működése és szaporodása tekintetében különös jelentősége van az aminosav-anyagcserében működő C_1 -transzfer kofaktoroknak, a tetrahidrofolátnak, a B_{12} -vitaminnak és az S-adenozil-metioninnak, mert hozzájárulnak a szaporodó sejtek anyagigényének kielégítéséhez.

Az aminosav katabolizmus zavartalanságának jelentőségét támasztja alá az a tény, hogy az egyes útvonalakon előforduló örökletes enzimhiány súlyos károsodást okozhat az élő szervezetben. Ennek kellő időben történő felismerése és az ezt követő intézkedések csökkenthetik az örökletes enzimhiány súlyos következményeit.

13. fejezet

Az aminosavak szintézise

A szénnél kisebb mennyiségű, de ugyanolyan jelentőségű a biomolekulák felépítésében a nitrogén. Nagyobb része az aminosavakban és fehérjékben, kisebb, de jelentékeny mennyisége nukleinsavakban található. Az aminosavak szintézisének tanulmányozása során elsősorban az érdekel bennünket, hogy:

- hogyan épül be a nitrogén a biomolekulákba, melyek a nitrogénfixálás alapvető lépései,
- hogyan keletkeznek aminosavak a különféle fejlettségű szervezetekben, mivel az élőlények nem egyformán rendelkeznek a szintézis képességével,
- az aminosavakból milyen egyéb, az élő szervezet működéséhez nélkülözhetetlen vegyületek keletkeznek.

Nitrogénigényüket tekintve még a legegyszerűbb mikroorganizmusok is különböznek. Egyesek pl. ammóniát képesek felhasználni a különféle biomolekulák felépítésére, mások viszont csak akkor fejlődnek, ha aminosavakat vagy más, szerves formában kötött nitrogént adunk a táptalajhoz. A növények jó része nitritet vagy nitrátot használ fel a nitrogénvegyületek előállítására, míg a hüvelyesek a gyökérgumóikban szimbiózisban élő mikroorganizmusokkal együttműködve a légköri nitrogén felhasználására is képesek.

A magasabb rendű állatok csupán az ammóniumiont képesek a nem esszenciális aminosavak szintézisére felhasználni, de azt is csak korlátozott mennyiségben. Az individuális aminosavak szintézise a lebontáshoz hasonlóan egyedi útvonalakon történik. **A nem esszenciális aminosavak általában egyszerűbb útvonalon keletkeznek,** míg **az esszenciális aminosavak** némelyikének **keletkezése bonyolult,** több mint 10 résztvevőből álló multienzimrendszer közreműködésére van szükség. A biológiai célokra felhasználható nitrogén mennyisége korlátozott; a korlátozást azok a biokémiai folyamatok jelentik, amelyekben keresztül a légköri nitrogén bejuthat a bioszférába.

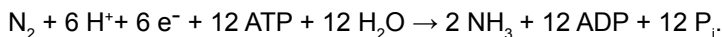
13.1. A nitrogénfixálás mechanizmusa

A légköri nitrogén megkötésében csaknem 10 ezer fajta hüvelyes és 250 másfajta növény, a gyökereik gumóiban élő mikroorganizmusokkal együttműködve vesz részt. Ez a folyamat a **szimbiotikus nitrogénfixálás**. A nitrogénmolekula rendkívül stabilis, laboratóriumi körülmények között nehezen redukálható, a folyamat még katalizátor jelenlétében is igen sok energiát igényel. Nehéz megérteni, hogy a kémiai

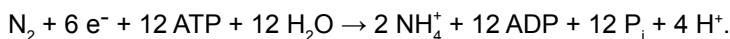
inert nitrogénmolekula hogyan képez olyan kapcsolatot az enzimekkel, hogy a két nitrogénatom közötti kötés felhasad, és más elemekkel létesít kötést. Nehéz hüvelyek gumóiból olyan egyszerű rendszert, pl. sejtmentes kivonatot előállítani, amiben a nitrogénfixálás részletei tanulmányozhatók, mert **sem a gazdanövény, sem a szimbióta mikroorganizmus egyedül nem képes a nitrogénmegkötésre.**

A **fixálómechanizmus a mikroorganizmusokban van, de működéséhez néhány anyagot a gazdanövényből igényelnek.** A primitív kékeszöld algák, az egyes talajbaktériumok, a fotoszintetikus baktériumok és mások, a gazdanövény segítségével nélkül, önmagukban is képesek a légköri nitrogén megkötésére. A fixáló rendszerekben közöséges légköri nyomáson a rendszer nitrogénnel telítve van. A fixálást különféle gázok – N_2O , H_2 , CO és különösen a hármas kötést tartalmazó vegyületek (acetilén, HCN és azidok) – kompetitíve gátolják. A hatvanas évek elején **Mortenson** Clostridium pasteurianumból olyan sejtmentes kivonatot állított elő, amely megfelelő **elektron donor és ATP jelenlétében nitrogént fixált.** Hidrogénakceptorként acetilént alkalmaztak, és a keletkezett etilént gázkromatográfiás eljárással mutatták ki. A *nitrogenáz* működése során a keletkező ammónia mérhető, az első stabilis, fixált termék. A vizsgálatokat csak teljesen oxigénmentes közegben lehet végezni, mert a *nitrogenáz* rendszer is és a nitrogénfixáló baktériumok is nagyon érzékenyek az oxigénre.

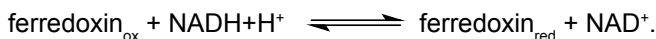
Egy-egy elektron transzformációja 2 ATP-t igényel, vagyis $H_2 \rightarrow 2 H^+ + 2 e^-$ reakcióhoz 4 ATP szükséges, tehát a N_2 redukciója a következő alakban írható fel:



Amennyiben nem vesszük figyelembe az ADP hidrolíziséhez szükséges víz-igényt, a nitrogén redukcióját az alábbi alakban is írhatjuk:



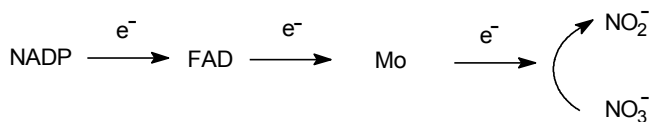
Az ATP részvételének mechanizmusa még nem tisztázott. Feltételezések szerint a Fe-fehérje konformációját úgy szabályozza, hogy az a Mo-Fe-fehérje oxidált alakjával kapcsolódhasson, és lehetővé tegye a Mo-Fe-fehérjéhez kötött molekuláris nitrogén felé az elektron átvitelét. Az oxidált ferredoxint vagy a *piruvat dehidrogenáz* rendszer redukálja, vagy a *NADH-ferredoxin reduktáz* segítségével regenerálódik:



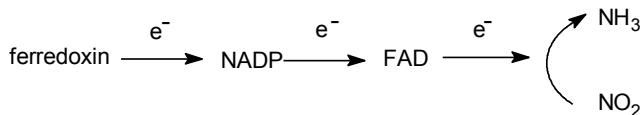
Az ammónia formájában megkötött nitrogén alkalmas lenne az aminosavak aminocsoportjának képzésére. A talajban élő nitrifikáló baktériumok energiaigényük fedezése érdekében az ammóniát csaknem teljes mennyiségben nitrítetté, majd nitráttá oxidálják. Ezt a folyamatot **nitrifikálásnak** hívjuk. Az ammónia oxidációja két szakaszban történik: a Nitrosomonas pl. az ammónia hidrogén-

jét üzemanyagként hasznosítja, és az ammóniát nitráttá alakítja. Sejtjeiben az elektrontranszportláncához hasonló felépítésű rendszer a hidrogént az *ammónia dehidrogenáz* rendszertől citokromokon keresztül a molekuláris oxigénhez szállítja. A folyamat foszforilálással kapcsolódik és ATP keletkezik. A *Nitrobacter* folytatja az oxidációt, és a nitrátból nitrát keletkezik. Vannak olyan mikroorganizmusok is, amelyek a nitrát egy részét ismét molekuláris nitrogénné alakítják, tehát csökkentik a magasabb rendű szervezetek számára a talajból felvehető nitrogénvegyületek mennyiségét. Ezt a folyamatot **denitrifikálásnak** hívjuk.

A növények a nitrogént nitrát alakjában veszik fel a talajból. A nitrát felhasználását az előbbiekkal ellentétes folyamat teszi lehetővé, amikor a nitrát nitrit keletkezése közben ammóniává redukálódik. Az első lépést a növényvilágban elterjedt *nitrát reduktáz* katalizálja:



A FAD-tartalmú enzimben a molibdén szerepe az, hogy ciklikus vegyérték-változás ($\text{Mo}^{5+} \rightleftharpoons \text{Mo}^{6+}$) útján segítse a nitrát redukcióját. A nitrit további redukciójához ferredoxin szükséges, ami a fotoszintézis során fény hatására redukálódik. A nitrit redukcióját a következő egyenlet szemlélteti:



A reakció során keletkezett ammónia ketosavakkal, pl. α -ketoglutaráttal reagál. A keletkező glutamát a növények aminosav-szintézisének első prekursora, ami transzaminálás útján lehetővé teszi a többi aminosav szintézisét.

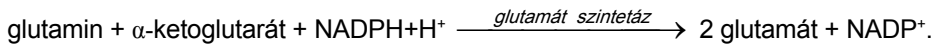
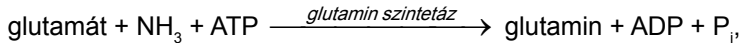
13.2. A nem esszenciális aminosavak bioszintézise

13.2.1. A glutamát, a glutamin, a prolin és a hidroxiprolin bioszintézise

A nem esszenciális aminosavak szintézise általában egyszerű, kevés lépésből álló reakciósor. A glutamát, a glutamin és a prolin keletkezése szoros kapcsolatban áll egymással. Glutamát keletkezik transzaminálás útján α -ketoglutarátból és valamilyen más aminosavból. Keletkezésének másik útja az α -ketoglutarát ami-

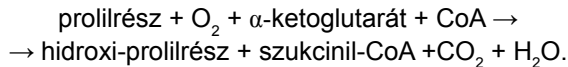
222 ■ 13. Az aminosavak szintézise

nálása *glutamát dehidrogenáz* segítségével. Az utóbbi reakció különösen azért jelentős, mert az élőlények nagy részében ez a reakció teszi lehetővé, hogy az ammónia közvetlenül bekapcsolódhasson az aminosav-anyagcserébe. Glutamin *glutamin szintetáz* segítségével és ATP felhasználásával keletkezhet egy komplex reakcióban, melynek közti terméke a γ -glutamil-foszfát. A *glutamil szintetáz* a *glutamát szintetázzal* együttműködve biztosítja, hogy a szabad ammónia a glutamát sokféle célra felhasználható α -aminocsoportjává váljék:



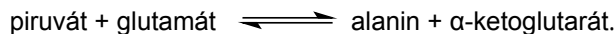
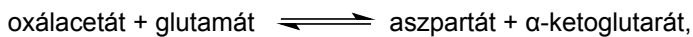
A prolin szintézise glutamátból indul ki, melynek során a glutamát γ -COOH-csoportjának aldehiddé kell alakulnia. Az átalakulásnak a prolin allosztérikus inhibitora; a szintézis intermedierei egyébként egyeznek a lebontásával. Ez egyike azon ritka folyamatoknak, ahol a lebontás és a szintézis ugyanazon folyamatok megfordításaként zajlik, a reakciókat azonban más enzimek katalizálják. A redukció valószínűleg úgy történik, hogy a karboxilcsoport először ATP foszfátjának felhasználásával foszforilálódik, és a nagy energiájú csoport reagál $\text{NADH} + \text{H}^+$ -val vagy $\text{NADPH} + \text{H}^+$ -val.

A kötőszöveti fehérjékben található hidroxiprolin szintézise poszt-szintetikusan, a polipeptidláncba beépülő prolilrészek *prolin hidroxiláz* útján történő módosítása következtében az alábbiak szerint megy végbe:

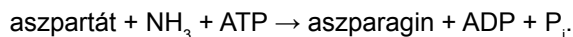


13.2.2. Az aszpartát, az aszparagin és az alanin bioszintézise

Az aszpartát és az alanin egyaránt keletkezhet transzaminálás útján glutamátból és oxálacetátból, valamint piruvátból:



Aszparagin aszpartátból két úton keletkezhet, amit kétféle *aszparagin szintetáz* katalizál. Az egyik reakció a *glutamin szintetázzal* analóg módon zajlik le az *aszparagin szintetáz* segítségével mikroorganizmusokban:

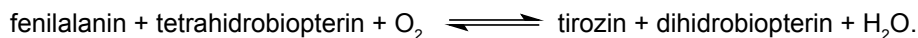


A másik útvonalon is kell ATP, de itt ammónia helyett a glutamin az aminodonor:



13.2.3. A tirozin bioszintézise

A tirozin szemiesszenciális aminosav, mivel keletkezéséhez az esszenciális fenilalanin jelenlétére van szükség, ami a *fenilalanin hidroxiláz* (*fenilalanin-4-monooxigenáz*) hatására tirozinná alakulhat. A *fenilalanin monooxigenáz* működéséhez NADPH+H⁺ és tetrahydrobiopterin szükséges. A folyamat két lépésben az alábbiak szerint játszódik le:

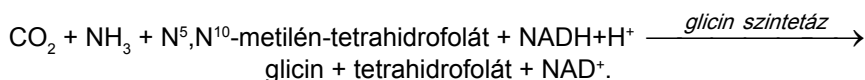


A folyamatban a folsavval rokon tetrahydrobiopterin a redukált származék, a hidrogéndonor.

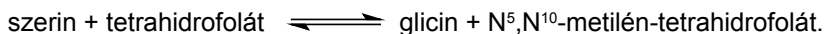
13.2.4. A szerin, a glicin és a cisztein bioszintézise

Szoros kapcsolat áll fenn a szerin, a glicin és a cisztein szintézise között. Közös prekursoruk a glikolízis során nagy mennyiségben keletkező 3-foszfogllicerát, amiből *foszfogllicerát dehidrogenáz* hatására foszfo-hidroxi-piruvát keletkezik. Ez glutamáttal történő transzaminálás segítségével 3-foszfo-szerinné alakul, majd *foszfo-szerin foszfatáz* révén defoszforilálódik szerinné. A szerin keletkezésének másik lehetősége az, hogy a glicerátból keletkezett hidroxi-piruvát glicin vagy alanin felhasználásával transzaminálódik:

Glicin keletkezhet még CO₂-ből és NH₃-ből piridoxál-foszfát-tartalmú enzim, a *glicin szintetáz* segítségével, a következők szerint:

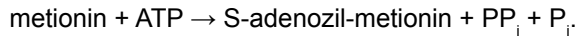


Gerincesek májában a glicin szintézisének ez a fő útvonala. Emellett a *szerin hidroximetil transzferáz* segítségével is keletkezhet glicin az alábbiak szerint:



Mivel a reakció reverzibilis, szerin keletkezése is lehetséges ezen az útvonalon. A folyamatot a *piridoxál-foszfát enzim* katalizálja.

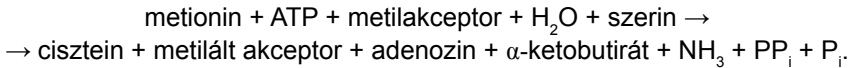
A cisztein tartalmazza a szervezetben lévő kén egy részét, ami az emlősökben transzszulfurálás útján az esszenciális metioninból származik. A kén akceptora a szerin, amiben a β -helyzetű hidroxilcsoport helyébe kerül a szulfhidrilcsoport. A folyamathoz szükséges a homocisztein keletkezése metioninból, melynek első lépése az S-adenozil-metionin szintézise:



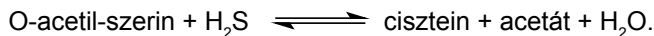
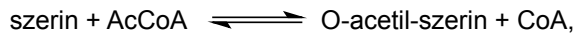
A metilálási reakciókban aktívan közreműködő S-adenozil-metionin megfelelő akceptor jelenlétében a metilcsoport átadása után S-adenozil-homociszteinné alakul, majd a hidrolízis után felszabaduló homocisztein *cisztationin* β -szintetáz segítségével szerinnel kapcsolódik és cisztation keletkezik.



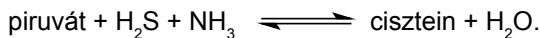
A cisztation hasadását ciszteinre és α -ketobutirátra a piridoxál-foszfát koenzimmel működő *cisztationin* γ -liáz katalizálja, melynek allosztérikus inhibitora a cisztein. A cisztein keletkezése az alábbi egyenlettel foglalható össze:



A kénforrások tekintetében az élővilág még a nitrogénnél is nagyobb takarékoszágra kényszerül. Anorganikus forrás lehet a SO_4^{2-} , a $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ és a H_2S , de egyes baktériumok az elemi ként is képesek szulfáttá oxidálni. A növények és egyes mikroorganizmusok képesek arra, hogy a szulfátot vagy a tioszulfátot kén-hidrogénné redukálják, ami a cisztein tiolcsoportjává válhat:



A reakciókat a *szerin acetil transferáz*, ill. a *cisztein szintetáz* katalizálja. A kén-hidrogén felhasználására ismeretes olyan reakció is, mint pl. amit a piridoxál-foszfát tartalmú *cisztation* γ -liáz katalizál:



Az enzim mind a cisztein, mind a cisztation keletkezését katalizálhatja.

13.3. Az esszenciális aminosavak bioszintézise

Az ember és az emlősök számára a nélkülözhetetlen vagy esszenciális aminosavak bioszintézise magasabb rendű növényekben és sokféle baktériumfajban hasonló vagy azonos úton történik, de sokkal bonyolultabban, mint a nem esszenciális aminosavaké.

13.3.1. A metionin és a treonin bioszintézise

A metionin és a treonin keletkezésének közös intermediere a homoszerin. Emlősökben hiányzik az a reakciólánc-szakasz, ami lehetővé teszi, hogy aszpartátból homoszerin keletkezzék, ehhez ugyanis az aszpartát β -karboxilcsoportjának acil-foszfát intermedieren keresztül redukálnia kell aldehiddé. Ezt követően a keletkezett homoszerin ATP foszfát hatására homoszerin foszfáttá alakul, és piridoxál-foszfátot tartalmazó *treonin szintetáz* révén alakul treoninná.

A reakció több lépésből áll, melynek során a homoszerin-foszfát α -amino-csoportja Schiff-bázist képez a reakció alatt a piridoxál-foszfát-koenzim aldehid-csoportjával. A treonin allosztérikus modulátora a reakciósor első lépését katalizáló *aszpartát kináznak*.

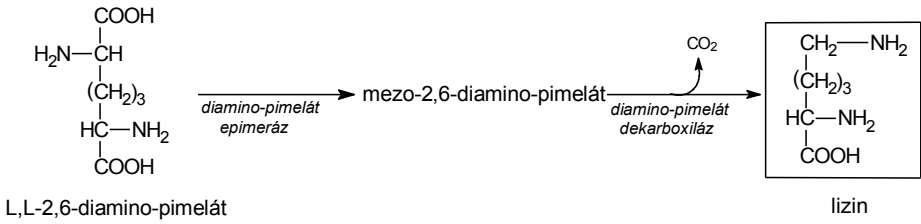
A metioninszintézisnek első lépése szukcinil-CoA felhasználásával az O-szukcinil-homoszerin keletkezése, melyet a *homoszerin acil transzferáz* katalizál. A trikarbonsav cikluson kívül ez a reakció használja el a szukcinil-CoA egy részét. A következő lépésben cisztein kapcsolódik a reakcióba, és cisztation keletkezik, ami a *cisztation β -liáz* hatására homociszteinre, piruvátra és ammóniára hasad.

A cisztation a cisztein és a metionin keletkezésének egyaránt prekursora, de a cisztein csak emlősökben, metionin a növényekben, míg mikroorganizmusokban mindkettő keletkezhet.

Ahhoz, hogy homociszteinből metionin keletkezzék, előbb metilálnia kell, ami az N⁵-metil-tetrahidrofolát metildonor révén következik be. Más esetekben a B₁₂-vitamin származéka, a metil-kobalamin vesz részt a metilcsoport-transzferben. Metildonorként szolgálhat még a glicin trimetilszármazéka, a betain is.

13.3.2. A lizin bioszintézise

A lizin lebontásának és szintézisének két útvonala ismert: baktériumokban és növényekben diamino-pimelinsavon, gombákban α -amino-adipinsavon keresztül halad a lizinszintézis. A treonin keletkezéséhez hasonlóan a diamino-pimelinsav keletkezéséhez is aszpartát szemialdehidre, továbbá piruvátra van szükség. E kettő aldolkondenzáció útján heterociklusos intermedierré, 2,3-dihidro-pikolinsavvá alakul. Ebből több lépés útján diamino-pimelinsav keletkezik, ami dekarboxilálás révén alakul lizinné.



A lizin bioszintézise a diamino-pimelát útvonalon (utolsó lépések)

13.3.3. A leucin, az izoleucin és a valin bioszintézise

Az elágazó láncú aminosavak, a leucin, az izoleucin és a valin bioszintézisében sok közös vonás van. A valin és az izoleucin keletkezése ketosavakból, piruvátból, ill. α -ketobutirátból indul úgy, hogy aktív acetaldehiddel kapcsolódnak, így aceto-hidroxisavak, illetőleg aceto-hidroxi-butirát keletkezik. A kapcsolódásban a transzfert a tiamin-pirofoszfát-tartalmú enzim teszi lehetővé, hidroxi-etil-tiamin-rész intermedier keletkezésével. Redukció, metil-, ill. etilcsoport-vándorlás útján átrendeződnek, dehidratáció következik be, és a két aminosavnak megfelelő ketoanalóg alakul ki, amiből transzaminálás segítségével lesz aminosav.

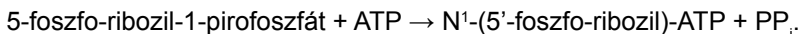
A leucin keletkezésének első lépése kevésbé különbözik az előzőektől. Ketoizovalerát és acetyl-CoA kapcsolódásából α -izopropil-malát alakul ki, ami a citrát \rightarrow α -ketoglutarát átalakuláshoz hasonlóan alakul tovább, és a megfelelő ketoanalóg transzaminálás során lesz aminosavvá. Baktériumokban mindhárom aminosav bioszintézise feed-back kontroll alatt áll.

13.3.4. Az arginin (ornitin) bioszintézise

Az arginin emlősök májában számottevő mennyiségben keletkezik, a keletkezett arginin azonban *argináz* hatására azonnal bomlik, ezért a máj argininszintetizáló képessége ellenére sem lehet a szervezet argininforrása. Mikroorganizmusokban nincs *argináz*, ezért a bennük keletkezett arginin nem bomlik el. Az arginin keletkezésének prekursora az ornitin, ami növényekben és mikroorganizmusokban glutamátból keletkezik.

13.3.5. A hisztidin bioszintézise

A hisztidin keletkezése szokatlan lépéssel kezdődik: foszfo-ribozil-pirofoszfát ATP-vel reagál úgy, hogy az 5-foszfo-ribozil-rész glikozidkötést képez az ATP adenin részének egyes helyzetű nitrogénatomjával, mellyel egyidejűleg pirofoszfát lép ki:



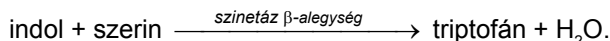
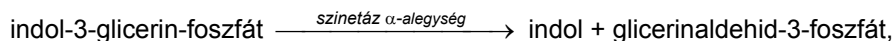
A foszfo-ribozil-pirofoszfát két szénatomja az imidazolgyűrű, három pedig a hozzákapcsolódó alaninrész szénvázává válik. Az imidazolgyűrű egyik $-N=C-$ része az ATP adeninyűrűjéből származik, míg a második N glutaminból adódik. Az ATP puringyűrűjének fel nem használt része mentési akció révén visszajut a purin bioszintézisbe, így a hisztidin keletkezése nem jár anyagvesztéssel. Ez kapcsolja össze egymással az imidazolgyűrű és a puringyűrű bioszintézisét.

13.3.6. A fenilalanin és a triptofán bioszintézise

A fenilalanin és a triptofán keletkezésének alapfeltétele a hattagú aromás gyűrű kialakulása, ami ugyancsak alifás prekursorokból történik. Megállapították, hogy az aromás aminosavakat igénylő auxotrof mutánsok növekedésében az aminosavakat (fenilalanin, tirozin, triptofán) egy hidroaromás vegyület, a **sikiminsav** helyettesítheti. Ez a vegyület a növényvilágban **az aromás gyűrű bioszintézisének központi intermediere**, prekuzora a fás növények sejtfalanyagának jelentékeny részét kitevő lignin szintézisének. Sikiminsavból keletkeznek az elektrontranszportban központi helyet elfoglaló ubikinon és a plasztokinonok is.

A sikiminsav szintézisének prekuzora a foszfo-enolpiruvát és az eritróz-4-foszfát, amiből kétatomos foszforilált termék keletkezik. Ezt gyűrűzáródás követi, majd vízelvonás és redukció következik. Az így létrejött sikiminsav foszforilálódás után az aromás aminosav-anyagcsere elágazódását képező korizminsavvá alakul. Prefénsav keletkezésével a reakció a fenilalanin, antranilsav keletkezésével a triptofán szintézise irányába halad tovább. A prefénsav a reakciósorban az utolsó, nem aromás vegyület, mely aromássá két úton válhat: vagy fenil-piruváttá alakul, egyidejű dehidralás és dekarboxilálás során, vagy p-hidroxi-fenil-piruváttá, a tirozin közvetlen prekuzorává alakul dehidrogenálás és dekarboxilálás következtében.

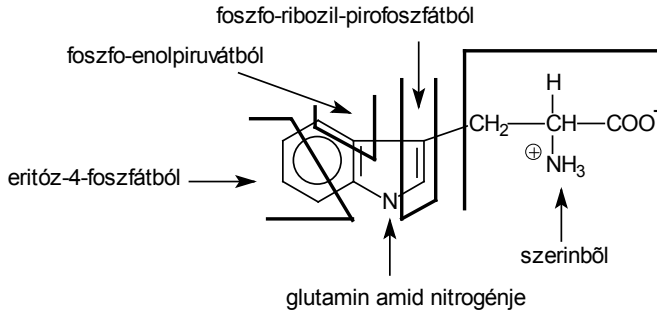
A triptofán keletkezéséhez foszfo-ribozil-pirofoszfát szükséges, ami antranilsavval kapcsolódik. Ez teszi lehetővé, hogy az indolgyűrű kialakulásához szükséges öttagú rész létrejöjjön. A folyamat utolsó lépését, az indol-3-glicerol-foszfát átalakítását triptofánná a *triptofán szintetáz* katalizálja. A *triptofán szintetáz* aktív alegységeinek tanulmányozása szolgált bizonyítékul a molekuláris genetika egyik alaptételének, a DNS szekvencia kolinearitásának, a DNS-triplet-sorrend és az aminosavsorrend közötti egyezés bizonyításának. A *triptofán szintetáz* piridoxál-foszfátot tartalmaz; az enzim által katalizált reakció az alábbi lépésekben játszódik le:



A két reakció összege:



A triptofán molekula keletkezését különböző prekursorokból az alábbi öszszeállítás mutatja:



A triptofán keletkezése

13.4. Az aminosavak bioszintézisének szabályozása

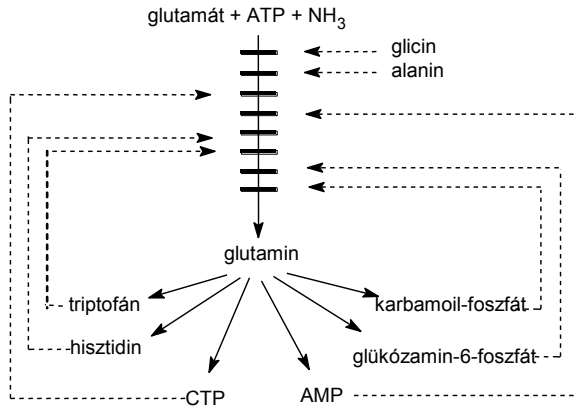
Az aminosavak bioszintézisének szabályozása két szinten érvényesül:

- az enzimek működésének szintjén a **feed-back**, illetve az **allosztérikus szabályozás révén**, és
- celluláris szinten, az enzimfehérjék szintézisének eredményeként.

Az első igen gyors, rendkívül érzékeny regulációt tesz lehetővé, és biztosítja, hogy a szervezet megfelelően gazdálkodjon a korlátozott nitrogénforrásokkal. Ez a szabályozás túlnyomórészt az esszenciális aminosavak bioszintézisében érvényesül, így az emlősök aminosav-anyagcseréjére nincs hatással. Kölcsönös kontroll tapasztalható az aminosav- és fehérje-anyagcsere között mikroorganizmusokban represszió-derepresszió útján, amikor a szintézishez szükséges **enzimkészletet tartalmazó DNS-szakasz transzkripciója a szabályozás alapja**. Ez a szabályozás lassúbb, mint a feed-back kontroll, azonban annál tartósabb, hosszabban érvényesül. A kétfajta mechanizmus, továbbá az a körülmény, hogy a fehérjék szintéziséhez nélkülözhetetlen aminosavak keletkezését a kérdéses aminosav sejten belüli koncentrációja is befolyásolja, az aminosav-anyagcsere rendkívül érzékeny szabályozását biztosítja.

A szabályozás komplexebbé válik akkor, **ha a szintézisfolyamatokban elágazás van**, vagyis az intermedier többféle végtermékké alakulhat. Ilyenkor **a két végtermék együtt gátolja a reakciósor első enzimjét**, míg a termékek külön-külön hatástalanok. Más esetben a termékek hatása additív lehet, amelyet **kumulált gátlásnak** nevezünk.

A szabályozás lehetőségei még tovább finomodnak akkor, ha a szabályozott enzim egyes alakjainak (izoenzimjeinek) a szabályozó anyagra vonatkozó



A glutaminszintézis multivalens feed-back szabályozása

affinitása eltérő. Az *E. coliban* a *glutamin szintetáz* működése is sokoldalúan szabályozott. Ez azért rendkívül fontos, mert a glutamin amidcsoportja sokféle anyagcsere termék prekursora. A 12 alegységből álló *glutamin szintetáz* működését külön-külön legalább nyolc termék gátolhatja. Az enzim szabad, aktív és kovalensen módosított, inaktív alakban fordul elő. Az aktív alakot a triptofán és az AMP is gátolja. Minden alegységnek egy-egy külön kötőhelye van az ATP, a szubsztrát és a különböző feed-back inhibitorok számára. ATP felhasználásával az enzim kovalensen módosítható, enzimatikusan adenilálható, melynek során mind a 12 alegység egy-egy tirozil-oldallánca adenilsav-5'-foszfát csoportjával kapcsolódik, melynek következtében az enzim gyakorlatilag elveszíti aktivitását. Megfelelő enzim segítségével az adenilcsoportok eltávolíthatók, és az enzimaktivitás helyreáll.

Glicin és alanin ugyan nem keletkezik közvetlenül glutaminból, mégis nagyon hatékony inhibitorok, valószínűleg azért, mert steady-state koncentrációjuk meghatározóan összefügg a glutaminszintézissel és -anyagcserével.

Az emlősökben lévő *glutamin szintetáz* kevésbé komplex, nem befolyásolja az allostérikus szabályozás. Az agyban lévő enzim egyáltalán nem szabályozott, és a májban található aktivitását is csupán néhány effektor befolyásolja.

13.5. Az aminosavak prekursor funkciói

Az aminosavak a fehérjék bioszintéziséen és az energiaigények kielégítésén kívül egyéb célokat is szolgálnak: hormonok, neurotranszmitterek, alkaloidok, szöveti hormonok és más funkciót betöltő egyéb anyagok is keletkezhetnek aminosavakból. A bioaktív vegyületek egy részének keletkezésében közös az, hogy a prekursor

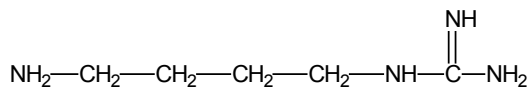
zor aminosav dekarboxilálódik biogén amin keletkezése közben, ami már ebben az alakban is hatékony (hisztamin), vagy a dekarboxilált termék hidroxilálódik (szerotonin), esetleg egyéb reakciók útján alakul hatásos formává (epinefrin).

13.5.1. A poláros aminosavak prekursor funkciói

Glutamátból dekarboxilálással **származtatható a γ -aminobutirát**, ami a kis-agyban gátolja az ingerületátvitelt, miáltal szabályozza a neurotranszmissziót. Viszonylag nagy mennyiségben található az idegrendszerben és a szérumban a cisztein oxidációs és dekarboxilációs terméke, a taurin is. Azon felül, hogy az epesavak képzésében részt vesz, egyéb funkciói még nem ismertek. **Szerinből származtatható a** neurotranszmisszióban (acetil-kolin) és egyes foszfolipidek felépítésében (lecitin, kefalin) részt vevő **kolin**. A kolin jól helyettesíti az anyagcsere elsődleges CH_3 -forrását, a metionint.

13.5.2. A bázikus aminosavak prekursor funkciói

Dekarboxilálás útján, a fehérjék bakteriális lebontása eredményeként **bázisos aminosavakból diaminok keletkeznek**, mint amilyen pl. a lizinből keletkező kadaverin, az ornitinből keletkező putreszcin vagy az argininből keletkező agmatin. Putreszcin keletkezhet agmatinból is, ha a guanidincsoport lehasad.



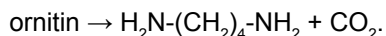
agmatin

Lizinből származtatható a karnitin, mely a zsírsavak membrántranszportjának kofaktora. Keletkezésének első lépése a lizin ϵ -aminocsoportjának trimetilálódása S-adenozil-metionin közbejöttével. Az így keletkezett ϵ -N-trimetil-lizin γ -butirotetainná alakul, majd hidroxilálódik. Ehhez α -ketoglutarát, aszkorbinsav és Fe^{2+} szükséges.

A lizinbioszintézis intermedieréből, a 2,3-dihidro-pikolinsavból vezethető le a 2-propil-piperidin, a foltos bürök koniini alkaloidja. Lizinszármazéknak tekinthető az anabazin vagy neonikotin, mely inszekticid hatással rendelkezik.

Arginin és glicin a prekursora az izomban jelentékeny mennyiségben tárolt **kreatin-foszfátnak**. A kreatin az arginin guanidino-részének *transzamidináz* révén glicinhez való kapcsolódása útján keletkezik. A feleslegben termelt vagy mesterségesen adott kreatin a máj elzsírosodását és növekedési zavarokat okozhat. Az izomzatban a foszfo kreatin defoszforilálás után magától irreverzibilisen kreatinné alakul, ami a vizelettel kiürül.

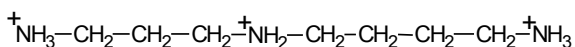
Emlősökben **ornitinből** az *ornitin dekarboxiláz* hatására keletkezhet **putreszcin** az alábbi reakció szerint:



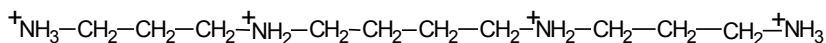
Az arginin dekarboxilálása az emlősök szöveteiben is folyik, melynek során a keletkezett aminok mennyisége jelentékeny lehet.

A poliamid-szintézisben az S-adenozil-metionin dekarboxilált származéka, az S-adenozil-propilamin a másik prekursor. Ha ebből egy propilaminrész putreszcinnel egyesül, spermidin, ha kettő egyesül, spermin keletkezik.

A poliaminok egyes mikroorganizmusok számára növekedési faktorok. Kimutatták, hogy a poliamin-bioszintézis kulcsenzime, az *ornitin dekarboxiláz* aktivitása és a DNS- és az RNS-szintézis, illetőleg a sejtszaporodás intenzitása között szoros a korreláció.



spermidin



spermin

Ornitinből származtathatók a növényvilágban elterjedt, erősen mérgező hatású **tropánvázás alkaloidok** (mint amilyen pl. a hioszciamin). A fenilalaninból és tropánvázból származtatható az atropin (nadragulya), amit mint a hioszciamin sztereoizomerjét, gyógyszerként hasznosítanak.

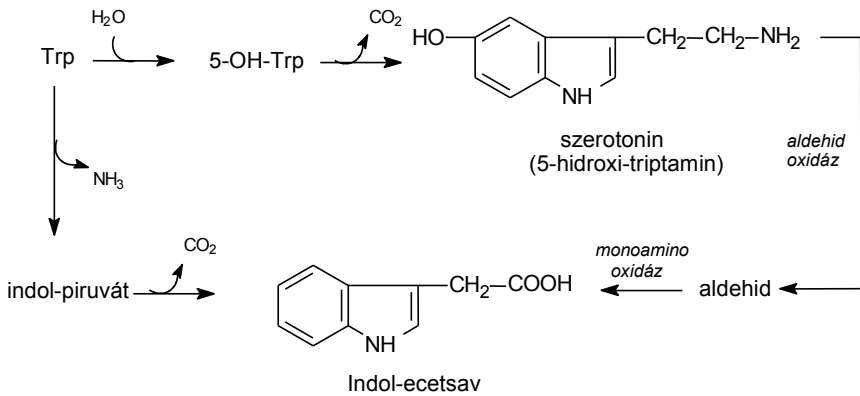
A hisztidin dekarboxilálása útján keletkezik a **hisztamin** a zsírsejtekben, a tüdőben, a májban és a gyomornyálkahártyában. **Hatására a véredények kitérülnek**, a gyomorban pedig **fokozza a pepszin és a sósav elválasztását**. Hisztidinszármazékok az ergot-alkaloidok, amelyek egyik legjelesebb képviselője az ergotonein (2-tiol-hisztidin-betain), amik különösen hatékonyak a méh izomzatára, ezért nőknél vérzések és terhesség esetén alkalmazzák különféle származékaikat.

13.5.3. Az aromás aminosavak prekursor funkciói

Az állat- és növényvilágban a triptofánnak többféle, biológiailag hatékony származéka ismert. Hidroxilálás következtében 5-hidroxi-triptofánná, majd dekarboxilálás után 5-hidroxi-triptaminná, szerotoninná alakul. A szerotonin gerincesekben hatékony véredény-összehúzó és neurotranszmitter, ezen kívül megtalálható a bélben és a trombocitákban is. A szerotonin prekursora a biológiai ritmust sza-

bályozó melatoninnak is. A triptofán dezaminálása és dekarboxilálása következtében **indol-ecetsav** keletkezik, mely a növények növekedését serkentő hormon (heteroauxin). Magasabb rendű növények osztódó szöveteiben a tenyészcsúcsban található nagyobb koncentrációban. A triptofánszármazékok hatástalanított terméke az **5-hidroxi-indol-ecetsav**, melyből egészséges emberek vizeletével naponta kb. 7 mg, míg rosszindulatú daganatos esetekben 400 mg-nál is több ürül.

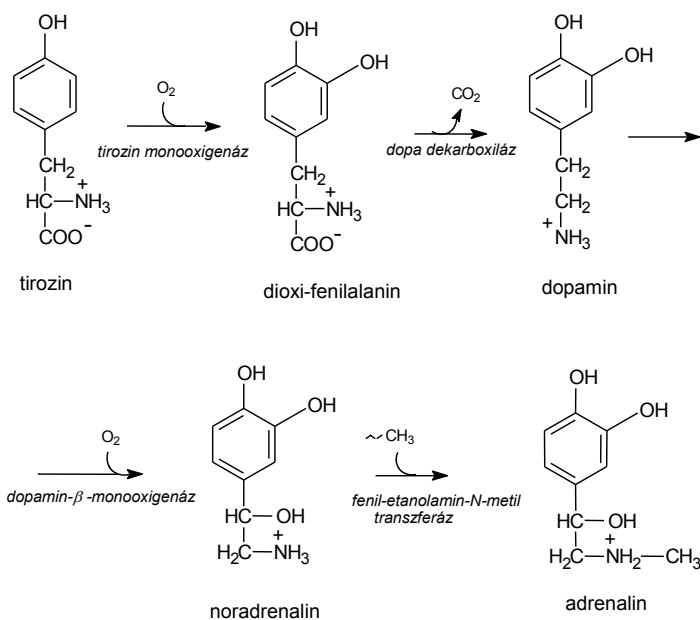
A triptofán lebontási terméke, a **hidroxi-antranilsav prekurzora a nikotinsav keletkezésének**, ami viszont a nikotinsavamid-adenin-dinukleotidok (NAD^+ , NADP^+) prekurzora. Ha a táplálékban kevés a triptofán és a niacin, az egyoldalú táplálkozás következtében pellagra alakul ki.



Szerotonin és indol-ecetsav keletkezése triptofánból

Tirozinból többféle termék is keletkezhet. Oxidáció útján keletkeznek a katecholamin-származékok, az adrenalin és noradrenalin, de oxidáció eredménye a pigmentanyagok (melanin) keletkezése is. A tirozin szubsztitúciós terméke a trijód-tironin és a tiroxin. Adrenalin és noradrenalin tirozinból a mellékvesében és az idegrendszer meghatározott helyein keletkezik. A *fenilalanin hidroxilázhoz* hasonló tulajdonságú sebességhatározó enzim, a *tirozin hidroxiláz* orto-helyzetben hidroxilcsoportot visz be a tirozinra, amelynek során **dioxi-fenilalanin** (dopa) keletkezik. Az *aromás aminosav dekarboxiláz* a dopát **dopaminná** alakítja, majd a következő lépésben egy újabb hidroxilálási folyamat következik, amit a *dopamin β -monoxygenáz* katalizál. E reakció terméke az adrenerg-idegek ingerületátvitelében közreműködő neurotranszmitter, a **noradrenalin**.

Az adrenalin keletkezéséhez még egy metilálási lépés szükséges, amit a *fenil-etanol-amin N-metil transferáz* katalizál, melynek során a metildonor az S-adenozil-metionin. Az enzim a mellékvesében fordul elő, melynek működését a normális adrenalin-koncentráció gátolja.



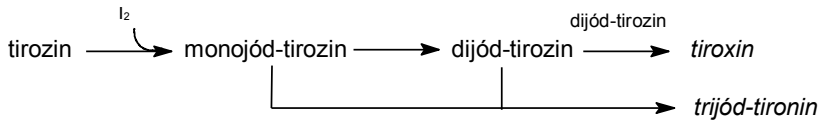
Az adrenalin keletkezése tirozinnál

Tirozinszármazék az erősen hallucinogén **meszkalin**, az egyik legrégebben használt kábítószer, melynek szerkezete a noradrenalinéhoz hasonló. Ugyancsak **tirozinnál származtathatók** az olyan egyéb, idegrendszerre ható anyagok, mint a **morfin**, a **kodein** és a **papaverin**. A tirozin oxidációs termékei a melaninok, amelyeknek a köztakaró, a bőr és a szőrzet kialakításában van szerepük, ami függ a koncentrációjuktól és oxidációs állapotuktól.

A tirozinnak a pajzsmirigyben keletkező szubsztitúciós származékai a **trijód-tironin** és a **tiroxin**. Jelentőségük hormonhatásukon túl az, hogy bennük akkumulálódik a szervezet jódtartalmának zöme. A jód megtalálható a szervezetben a nyálban, a gyomornedvben és a tejben is, de tárolására csak a pajzsmirigy képes. A trijód-tironin és a tiroxin keletkezésével kapcsolatban a következő szakaszok különböztethetők meg:

- a jód belépése a pajzsmirigy sejtjeibe aktív transzport útján,
- a jód szubsztitúciós reakciója a pajzsmirigy-fehérje (tiroglobulin) tirozil-oldalláncaival,
- a hormon elválasztása limitált proteolízis útján.

A jód megkötése a kb. 5000 aminosavrészből álló tiroglobulinnal történik. Minden fehérjemolekulából 2-5 tiroxin vagy trijód-tironin keletkezhet. A fehérje flexibilis szerkezete modulálhatja a mono- és dijód-alakok megoszlását. A szubsztitúciós reakciót a két dijód-tirozin reakciója követi:



A tireoglobulinhoz kötött származék nem hormonhatású, a hormonhatás kialakulásához a tireotropin hormon regulációja alatt álló proteolízisnek kell érvényesülni.

Mínthogy a jódforrás korlátozott, a hormonfunkció betöltése után a szervezet a jódot visszamenti és újra felhasználja. A NADP⁺-vel működő *dehalogenáz* a jódot a tiroxinról lehasítja, és újabb hormon szintéziséhez visszatartja. A *dehalogenáz* enzim örökletes hiányának következménye a földrajzilag lokalizálhatóan előforduló betegség, a **golyva**. A *dehalogenáz*-hiányos egyének nem képesek a jód újrafelhasználására, ezért a normálhoz képest nagy mennyiségű jódot ürítenek.

A metionin metilálási funkciója segítségével az S-adenozil-metioninról metilcsoport átadása útján keletkeznek olyan vegyületek, mint pl. a kreatin, a kolin és a foszfadil-kolin, a metilált B₁₂-vitamin, a szarkozin és mások.

13.6. A porfirinek anyagcseréje

A porfirinek az élővilág szinte minden fejlődési szintjén megtalálható, változatos funkciójú nitrogéntartalmú anyagok. Legismertebb képviselőjük a Mg²⁺-tartalmú klorofillok a növényvilágban és az Fe²⁺-tartalmú hem a gerincesekben. A négy pirrolgyűrűt tartalmazó vegyület prekursora a glicin és a szukcinil-CoA.

13.7. Az aminosavak szintézisének összefoglalása

A nitrogén a Föld atmoszférájában korlátlanul áll az élővilág rendelkezésére, felhasználhatósága mégis korlátozott, mert mindössze néhány száz fajta élőlény képes a kémiai inert nitrogén fixálására, mely igen energiaigényes folyamat. Néhány mikroorganizmus önmagában is képes a fixálásra, de többségük csak magasabb rendű növényekkel szimbiózisban kötik meg a nitrogént. A nitrogénfixálás eredményességét különböző felépítésű enzimrendszerek biztosítják, amelyeknek viszonylag nagy negatív redoxpotenciált képviselő kofaktorai vannak. A nitrogénfixálást az oxigén gátolja.

A nem esszenciális aminosavak szintézise viszonylag egyszerű, egy vagy néhány enzim közreműködése elegendő keletkezésükhöz. Nitrogénforrásként a heterotrof szervezetekben a folyamatokhoz elsődlegesen glutamát, illetőleg glutamin szolgál. Az alanin, az aszpartát és a glutamát reverzibilis transzaminálási reakciók útján keletkeznek. A prolin lényegében a lebontásban szereplő

reakciók megfordítása útján jön létre. Kapcsolat van a cisztein keletkezése és a metionin lebontása között, míg a glicinszintézis a szerin és a treonin lebontásával van kapcsolatban. A szerin glikolitikus intermedierből, a 3-foszfoglicerátból keletkezik többlépéses reakcióban, míg a tirozin az esszenciális fenilalanin hidroxilálása útján jön létre.

Az esszenciális aminosavak keletkezése egyrészt jóval bonyolultabb, 3-10 lépésből áll, és ugyanennyi enzim részvételétől függ, másrészt keletkezésük első lépésére egy vagy több termék kifejtette negatív feed-back szabályozás érvényesül. A treonin keletkezésének prekursora az aszpartát. A metionin bioszintézis homoszerinből és ciszteinből indul ki. A lizin szintézise a diaminopimelát útvonalon aszpartátból, az amino-adipát útvonalon α -ketoglutarátból indul. Sok közös vonás van az elágazó láncú aminosavak keletkezésében; prekursoraik minden esetben ketosavak. A valin prekursora a piruvát, az izoleucin prekursora a treoninból keletkező α -ketobutirát, a leucin prekursora pedig az α -ketoizovalerát. A glutamát a prekursora az ornitin és az ebből keletkező arginin szintézisének.

A hisztidin keletkezésének útja eléggé egyedi, több vegyület részletei járulnak hozzá az imidazolgyűrű kialakulásához. Közös prekursora van az aromás aminosavak bioszintézisének. A gyűrű kialakulása két nyílt szénláncú vegyület, a foszfo-enolpiruvát és az eritróz-4-foszfát kapcsolódásával indul, majd több lépésen keresztül korizmát keletkezik. Ha ebből prefénsav irányába benzolgyűrű szintetizálódik, akkor fenilalanin és tirozin keletkezik belőle. Ha antranilsavvá alakul, akkor az indolgyűrűs triptofán szintetizálódik.

A szervezet által szintetizált nem esszenciális, illetőleg a táplálkozás útján megszerzett esszenciális aminosavak létesítette aminosavpool jelentékeny része a szöveti fehérjék felépítésére szolgál. Az aminosavak kisebb-nagyobb része bekapcsolódik az energiatermelésbe, így ezek nitrogénje a szervezetből kiürül. Egy részük más, nem esszenciális aminosav keletkezéséhez szolgáltat alapanyagot. Mennyiségileg jelentékeny részük különféle, a szervezet folyamatait szabályozó anyagokká alakul. Ezek a vegyületek hatékonyak az idegrendszeri funkció betöltésében, a neurohormonális szabályozásban, és egyéb, a szervezetek tulajdonságait befolyásoló hatások érvényesülésében. Az aminosavakból kialakult különféle vegyületek sokoldalúan szabályozzák a magasabb rendű szervezetek működését.

A glicin egyik prekursora a minden élőben megtalálható porfirin bioszintézisnek. A növényvilágban magnéziummal egyesülve klorofillt képez, mely a Nap fényenergiájának kémiai energiává történő átalakítását segíti elő. Ezzel teszi lehetővé mind az autotrof, mind a heterotrof szervezetek létezését. A vassal egyesült porfirin sokféle feladatot tölt be, hemoglobin és mioglobin formában szállítja az aerob szervezetek fennmaradásához szükséges oxigént, a sokféle citokromban elősegíti a redoxfolyamatok hatékony végbemenetelét, enzimekben való közreműködése útján pedig védi a sejt anyagait a károsító hatásoktól.

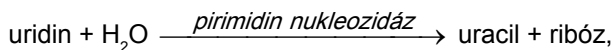
14. fejezet

Nukleotidok, valamint a purin- és pirimidinbázisok anyagcseréje

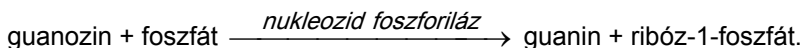
A purin- és pirimidinbázisok a nukleotidok és a nukleinsavak alkotórészei. A tápláléknak nem esszenciális elemei, mert **az emberi és állati szervezet szintetizálni képes őket**. Néhány mikroorganizmus azonban növekedéséhez a táptalajban purin- és pirimidinbázisok jelenlétét igényli, sőt némelyek számára nukleozidok is szükségesek az optimális növekedéshez.

A nukleinsavak jobbára nukleoproteinek formájában találhatók a táplálékban. **A gyomorban** kezdődik meg a fehérje emésztése, de **a nukleinsavrész** itt még **érintetlen marad**. Lebontása a duodénumban kezdődik, ahol a hasnyálmirigy által termelt *nukleázok* is tevékenykednek. A *ribonukleáz* specifikusan ribonukleinsavakat hidrolizál úgy, hogy pirimidinnukleotidok és a terminálison pirimidinnukleozid-3'-foszfátot tartalmazó oligonukleotidok szabadulnak fel. A DNS-t a *dezoxiribonukleáz* oligonukleotidokká hidrolizálja. A bél nyálkahártyája szintén elválaszt *nukleázokat* és *diészterázokat*, amik tovább bontják az oligonukleotidokat. A *nukleázoknak* nem ismertek előalakjaik.

A nukleinsavak hidrolízise folytán keletkezett nukleotidokat *foszfatázok* (*nukleotidázok*) foszfátra és nukleozidra hidrolizálják. A nukleozidok nem bomlanak tovább a bélben, hanem ilyen alakban szívódnak fel. Májból, lépből és veséből izolálhatók olyan enzimek, amelyek a nukleozidok N-glikozid kötését hasítják. Ezeket az enzimeket *nukleozidázoknak* hívjuk. Ismerünk hidrolitikus és foszforolitikus típusú nukleozidbontó enzimet is. A *hidrolitikus nukleozidáz* a következő reakciót katalizálja:

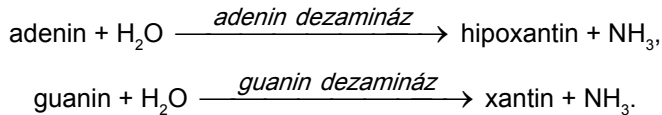


a foszforolitikus *nukleozidáz* feladata:

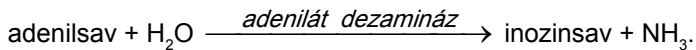


14.1. Purin- és pirimidinbázisok lebontása

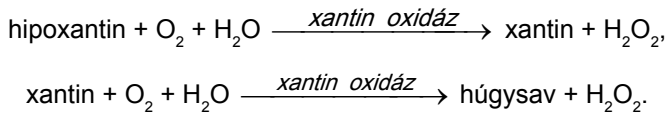
Emlősökben a purinbázisok nitrogénjének túlnyomó része húgysav vagy allantoin formában ürül. A purinváz tehát nem bomlik le teljesen, a nitrogénnek csak egy kis része jelenik meg karbamid formájában. A purinvázon szubsztituensként elhelyezkedő NH₂-csoportokat *dezaminázok* hidrolitikusan hasítják le az alábbiak szerint:



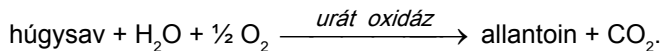
Az izomban és az egyéb szövetekben nagy mennyiségben előforduló *adenilát dezamináz* adenilsavat dezaminál:



Állati szövetekben a *guanozin* és az *adenozin dezamináz* aktivitás is kimutatható. A dezaminálás eredményeként keletkező xantin és hipoxantin továbbalakulását a *xantin oxidáz* katalizálja:



Az emlősök többségének mája Cu²⁺-tartalmú *urát oxidázt* tartalmaz, ami a húgysavat allantoinná alakítja tovább:

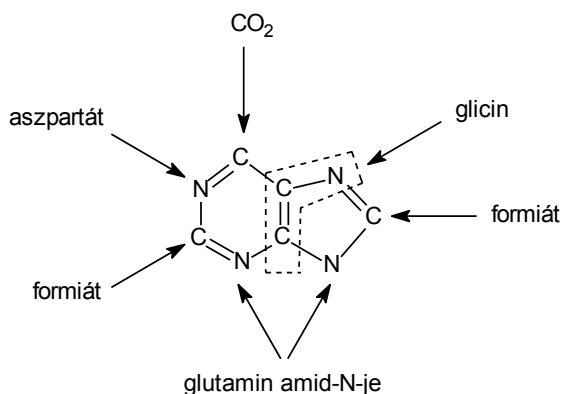


A főemlősök, a madarak és a hüllők egy részének a májában az *urát oxidáz* enzim hiányzik, így purinanyagcseréjük végterméke húgysav. Az ember a táplálék purinbázis-tartalmától függően naponta 100-250 mg húgysavat ürít, a szervezet napi purintermelése pedig 3-5 g.

A pirimidinyűrű lebontásakor ammónia, szén-dioxid és β-aminosavak keletkeznek. Az uracil és a timin lebontását redukció előzi meg, így a megfelelő dihidroszarmazék, dihidrouracil, illetőleg dihidrotimin keletkezik. A β-alanin a karnozin, az anserin (β-alanil-N-metilhisztidin) és a CoA alkotórésze, kis mennyiségben szabad állapotban is jelen lehet a szövetekben. A pirimidinbázisok egy része nem bomlik le, hanem visszakérül az anabolikus reakció útvonalra.

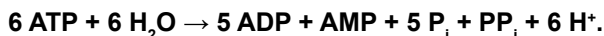
14.2. Purinnukleotidok bioszintézise

A nukleotidok bioszintézisét pontosan szabályozott mechanizmusnak kell regulálni, mert felhasználásuk nem csupán egy-egy nukleotid mennyiségétől, hanem inkább a nukleotidok egymáshoz viszonyított arányától függ. DNS-be vagy RNS-be a bázisok ugyanis csak meghatározott arányban épülnek be. Energiatermelő folyamatokban alig használódnak fel. A gazdaságosságot biztosítja a sejtekben érvényesülő mentési reakció, ami a hidrolitikus folyamatok után a bázis ismételt felhasználását teszi lehetővé.



A purinváz atomjainak eredete

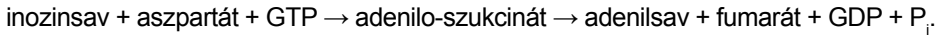
A purinváz bioszintézisének felderítése során megállapították, hogy a gyűrű egyes atomjai sokféle prekurból származnak. A 3- és 9-helyzetű nitrogén a glutamin amidcsoportjából, az 1-helyzetű aszpartátból, míg a 7-helyzetű nitrogén és a 4-5-helyzetű szén glicinből ered, vagyis a glicinmolekula teljes egészében beépül a gyűrűbe. A 2- és 8-helyzen lévő szénatom a tetrahydrofolát szállított formiátból, míg a 6-helyzetű szén-dioxidból ered. A purinváz természetesen nem áll össze a felsorolt elemekből, hanem sok lépésből álló, komplex folyamat-sorban válnak az elemek a purinváz alkotóelemeivé. A purinváz szintézisét a következő egyenletekkel foglalhatjuk össze:



Az inozinsav az AMP és a GMP prekurbora. Ahhoz, hogy inozinsavból adenilnsav keletkezzék, a 6-helyzetben lévő hidroxilcsoportnak kell aminocsoportra

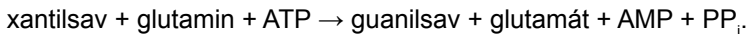
240 ■ 14. Nukleotidok, valamint a purin- és pirimidinbázisok anyagcseréje

cserélődnie. Az aminocsoport ugyancsak az aszpartátból származik úgy, hogy közttermékként adenilo-szukcinát keletkezik, ami adenilsavra és fumarátra hasad. A reakcióhoz szükséges energiát a GTP hidrolízise biztosítja:



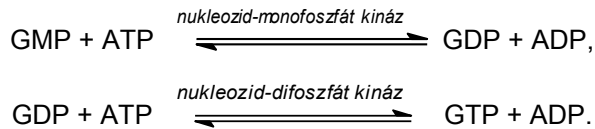
Adenilsav keletkezéséhez egy további ATP, tehát összesen hét foszfátkötés használódik fel.

Inozinsavból guanilsav keletkezéséhez először xantilsavvá való redukció szükséges, amikor is az intermedierben a bázisrész a xantin. Ez ATP-foszfát energiájának felhasználásával a glutamin aminodonorból jut aminocsoporthoz:

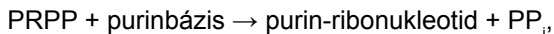


Az ATP-ből pirofoszfát hasad le, ezért a guanilsav kialakulásához összesen nyolc nagy energiájú foszfátkötés használódik fel.

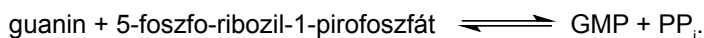
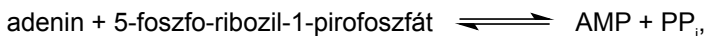
Nukleozid-monofoszfátok trifoszfáttá alakulása a *nukleozid-monofoszfát kináz* és a *nukleozid-difoszfát kináz* katalizálta reakcióban történik:



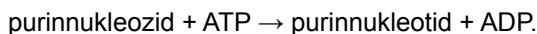
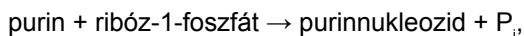
A purinnukleotidok bioszintézisének van kevésbé energiaigényes útja is. A **mentési reakció** során a nukleinsavak és nukleotidok hidrolitikus bontásából származó purinbázisokat a gerincesek képesek felhasználni, így **nincs szükség a purinváz újraszintézisére**. A mentési reakció lényege az, hogy a purinbázis az 5-foszfo-ribozil-1-pirofoszfát (PRPP) ribóz-5-foszfat részével reagál, és *adenin foszfo-ribozil transzferáz*, illetve *guanin (hipoxantin) foszfo-ribozil transzferáz* közbejöttével a megfelelő nukleotid keletkezik. Általánosan írva, a folyamat a következő:



speciális esetekre:



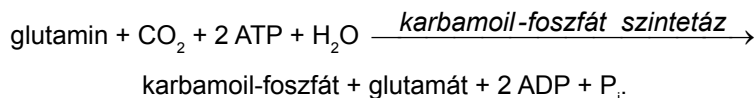
A szabad purinbázisok így módon nukleozid-5'-foszfátokká, majd az említett reakciók segítségével trifoszfáttá alakulnak. Másik lehetőség a *purinnukleozid foszforiláz* és a *nukleozid kináz* működése révén valósul meg az alábbi reakcióisorban:



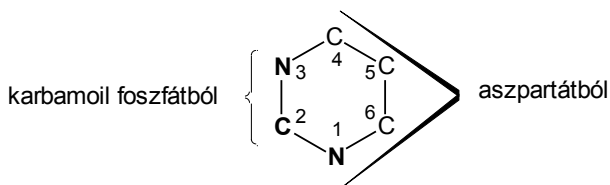
Emberi szervezetben a **purinbázisok** csaknem **90%-a mentési reakcióban újra felhasználódik**.

14.3. A pirimidinnukleotidok bioszintézise

A folyamatsor egyszerűbb, mint a purinbázisok szintézise. Lényeges különbség, hogy a PRPP ribóz-5-foszfát része a pirimidinyűrű kialakulása után kapcsolódik a bázishoz. A mechanizmus felderítése során megállapították, hogy a szintézis orotsav intermedier keletkezése útján megy végbe. **A pirimidinváz prekurzora a karbamoil-foszfát és az aszpartát.** A karbamoil-foszfát a karbamidszintézisnek is prekurzora, de ekkor a mitokondriumban keletkezik, míg a pirimidinyűrű felépítéséhez szükséges keletkezésének helye a citoszol. A pirimidinszintézis NH_2 -donora a glutamin, a karbamidé viszont az NH_4^+ . A pirimidinszintézis első lépése:

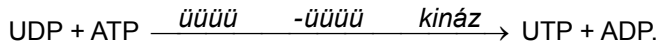
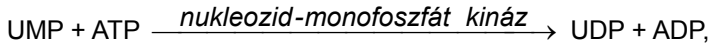


Ezt N-karbamoil-aszpartát keletkezése követi karbamoil-foszfátból és aszpartátból az *aszpartát karbamoil transzferáz* közreműködésével. A következő lépésben az N-karbamoil-aszpartát vizet veszítve ciklizálódik, és a gyűrűzáródás következtében *dihidroorotáz* segítségével dihidroorotát keletkezik. Ebből az *orotát reduktáz* flavoprotein révén orotát keletkezik.



A pirimidinyűrű atomjainak eredete

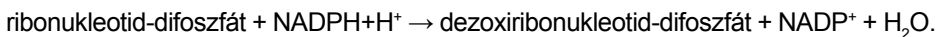
A kialakult gyűrű az *orotát foszfo-ribozil transzferáz* segítségével a PRPP ribóz-5-foszfát részéhez kapcsolódik, és orotidin-5'-foszfát vagy más néven orotidilsav keletkezik, ami dekarboxilálás után uridilsavvá (UMP) alakul. Ebből a purinnukleozid-trifoszfátok keletkezésével egyező módon, két egymást követő foszforilálási lépés révén uridinsav keletkezik:



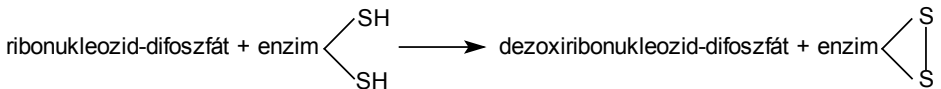
A CTP UTP-ből úgy alakul ki, hogy a négyes helyzetben aminálódik, amely reakcióban az NH₂-donor a glutamin. Állati szövetkivonatokban az adenin, a guanin, a timin, a citozin és a metilcitozin dezoxinukleozidok 5'-mono-, di- és trifoszfátjai is kimutathatók. Keletkezésük a következő kérdéseket veti fel:

- Hogyan keletkezik dezoxiribóz?
- Mi a metilált pirimidinbázisok (timin, metilcitozin) keletkezésének mechanizmusa?
- Milyen úton alakulnak ki az 5'-polifoszfátok?

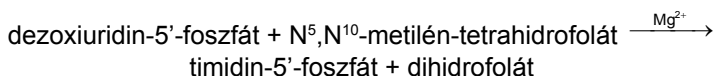
A dezoxiribonukleotidok keletkezésében difoszfát alakok a szubsztrátok. A DNS pirimidin dezoxiribonukleotidjai a ribonukleotidok közvetlen átalakulásából származnak. A ribóz dezoxiribózzá történő átalakulása nukleotid szinten történik. A ribonukleotidok dezoxiribonukleotidokká alakulása négy enzimet tartalmazó multienzimrendszer közreműködésével megy végbe. A dezoxiribózzá való redukcióhoz szükséges kettő hidrogénatom a NADPH+H⁺-ből származik. A folyamat összege:



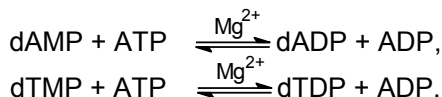
A folyamat ennél azért lényegesen bonyolultabb, mert a *ribonukleozid-difoszfát reduktáz* több SH-csoportjának közbejöttével lényegében a következő egyenletnek megfelelően játszódik le:



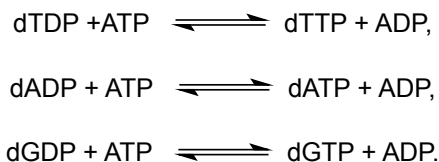
A DNS-ben timin (5-metil-uracil) van az RNS-ben lévő uracil helyett. Keletkezése a *timidilát szintetáz* katalízisével történik, ami dezoxiuridilsavból metilálás útján képez dezoxitimidilsavat. A folyamatban N⁵,N¹⁰-metilén-tetrahidrofolát a metildonor:



A dezoxiribonukleozid di- és trifoszfátok keletkezése független lépések útján valósul meg. A májból izolálható enzimek a difoszfátok keletkezéséhez vezető alábbi transzfoszforilálási reakciókat katalizálják:



A nukleozid difoszfokinázok viszont ribo- és dezoxiribonukleozid-difoszfátok trifoszfáttá való reverzibilis átalakulását katalizálják Mg^{2+} jelenlétében:



14.4. A bázisok szintézisének regulációja

A purin- és pirimidinnukleotidok, valamint dezoxiribonukleotidok keletkezését külön szabályozórendszer kontrollálja. A különféle RNS-ek szintéziséhez a ribonukleotidoknak, illetőleg a DNS-szintézishez szükséges dezoxiribonukleotidoknak a nukleinsav szintézis érdekében meghatározott molekuláris arányban kell jelen lenni. A folyamatok közvetlen energiaforrása az ATP, ezért a bázisok keletkezése függ az energiatermelő és -felhasználó folyamatoktól, egyidejűleg a bázisok mennyisége ezeket a folyamatokat szabályozza is, de **az ATP mégis meghatározó szerepet tölt be a nukleozid-foszfátok keletkezésében**. A sejten belül rendkívül szorosan ellenőrzött, sokoldalúan kontrollált egymásra utaltság érvényesül a nukleotidok keletkezése és a többi anyagcsere-folyamatok között.

14.5. Nukleotid koenzimek bioszintézise

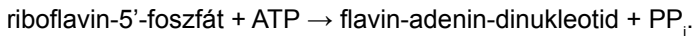
Nukleotidszármazékok egyes koenzimek is, melyekben a nukleinsavakban egyébként nem található részek (nikotinsavamid, pantoténsav, riboflavin) fordulnak elő. Szintézisük rendszerint ATP részvételével vagy beépülésével történik. Kivétel ezek

244 ■ 14. Nukleotidok, valamint a purin- és pirimidinbázisok anyagcseréje

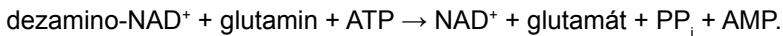
közül a flavin-mononukleotid (FMN), a riboflavin-foszfát, mely valójában nukleotidszerű vegyület. Keletkezése riboflavinból (B₂-vitamin) a *riboflavin kináz* részvételével, Mg²⁺-ionok jelenlétében, az ATP terminális foszfátja átvételével történik:



A flavin-adenin-dinukleotid (FAD) az *FMN adenil transzferáz* hatására keletkezik az alábbi módon:



A NAD egy része, a nikotinsavamid, az emlősök számára szintén vitamin, mely a baktériumokban az alábbi reakciósor útján keletkezik:



A koenzim-A szintéziséhez szükséges **pantoténsav** (pantoil-β-alanin) az **emlősök táplálékában nélkülözhetetlen**, a baktériumok viszont képesek α-keto-izovalerátról és β-alaninból szintetizálni. A természetben a pantoténsav β-merkaptó-etilaminnal kapcsolódva panteteinként is előfordul, ami számos mikroorganizmus számára nélkülözhetetlen tápanyag. A pantetein foszforilált alakja emlősök májában a CoA-szintézis intermediere. A szintézis utolsó lépésében a defoszfo-CoA 3'-hidroxilcsoportja foszforilálódik az adozinrészben azért, hogy a CoA-molekula kialakulhasson.

14.6. Nukleinsav-anyagcsere zavarai

A nukleinsav-anyagcsere zavarai lényegében a bázisok ürítésének vagy átalakulásainak zavaraiából adódnak. Ürítési zavarnak tekinthető a köszvény és a vesében kialakuló urátkő. A húgysav vízben rendkívül rosszul oldódik, fokozott termelés következtében lerakódhat az ízületekben, azokat deformálhatja, miközben fájdalmat okozhat. A **köszvény** valószínűleg **veleszületett anyagcserezavar**, ami annak következtében alakul ki, hogy a betegben nem megfelelően működik a purinbázisok újrafelhasználását biztosító mentési reakció.

Nagymértékű húgysavtermelés következménye a szellemi csökkentértékűség és a nagymértékű agresszivitás. Veseműködési zavarok alakulnak ki, vesekő-

vek keletkeznek és a vizeletben lévő húgysavürítés a normálisnak 4-5-szöröse. A tünetek egy része a mentési reakció hiányának következménye.

A pirimidin bioszintézis genetikus zavara **orotát aciduriát** okoz, melynek során a vérben felszaporodik az orotsav, mely a vizelettel fokozott mértékben ürül. A beteg gyermek növekedése elmarad, és nem normális a vörösvértetek képzése sem.

14.7. A purin- és pirimidinbázisok anyagcseréjének összefoglalása

A szervezetbe a táplálék útján bejutott nukleinsavakat *nukleázok* és *foszfodiészterázok* hasítják monomer egységekké, amiről *nukleotidázok* foszfátot hasítanak le, és a *nukleozidázok* vagy *nukleozid foszforilázok* tehetik szabaddá a purin- és pirimidinbázisokat.

Emlősök szervezetében a purinbázisok húgysavvá alakulnak és húgysav formában ürülnek. Pirimidinbázisok lebontásakor ammónia, szén-dioxid és β -aminosavak keletkeznek. Mentési reakció segítségével a bázisok nem bomlanak le, hanem ismét nukleoziddá, nukleotiddá alakulnak.

A nukleotidok és a nukleinsavak felépítésében részt vevő purin- és pirimidinbázisok nem esszenciális alkotórészei a tápláléknak, hisz a szervezetek többsége szintetizálni tudja őket. A kétfajta bázis szintézisére jellemző, hogy gyűrűs szerkezetük többféle vegyületből, szén-dioxidból, glutaminból, glicinből, aszpartátból, N^5, N^{10} -metil-tetrahidrofolátból, N^{10} -formil-tetrahidrofolátból származó atomcsoportok közreműködésével alakul ki. A purinnukleotidok keletkezésének elhatároló lépése a glutaminból és a foszfo-ribozil-pirofoszfátból 5-foszfo-ribozil-amin kialakulása. A ribóz-foszfát-rész a gyűrű kialakulása során végig a termékekhez kapcsolva marad. A purinváz öttagú részének keletkezését, a gyűrűzárást, a glicin kapcsolódása, formilálás és aminálás készíti elő. Ezt követően szén-dioxid, aszpartát és glutamin nitrogén, majd formilcsoport kapcsolódása adja a hattagú gyűrű alkotóelemeit.

Mivel a szervezet a purinbázisok nagyobb részét csak részlegesen bontja le, a mentési reakcióban ezek közvetlenül kapcsolódhatnak a foszfo-ribozil-pirofoszfáttal és nukleotiddá alakulnak.

A pirimidinyűrű keletkezése karbamoil-foszfát és aszpartát kapcsolódásával indul, amit az *aszpartát transzkarbamoiláz* katalizál. Dehidratációt és gyűrűzárást, valamint oxidációt követően orotát keletkezik. A pirimidinszármarék kapcsolódik a foszfo-ribozil-pirofoszfáttal és orotidilát alakul ki, aminek dekarboxilált terméke az UMP. A CTP az UTP aminálása útján keletkezik.

A DNS építőelemei, a dezoxiribonukleotidok ribonukleozid-difoszfátok redukciója révén jönnek létre, megfelelő *reduktáz* katalizálta reakcióban,

amely folyamatokhoz $\text{NADPH} + \text{H}^+$ szükséges. Az elektronátadásban a *tioredoxin* vagy *glutaredoxin* SH-csoportjai működnek közre. A DNS-re jellemző pirimidinbázis a dUMP metilálása útján dTMP alakban keletkezik $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metilén-tetrahidrofolát metil- és elektrondonor felhasználásával.

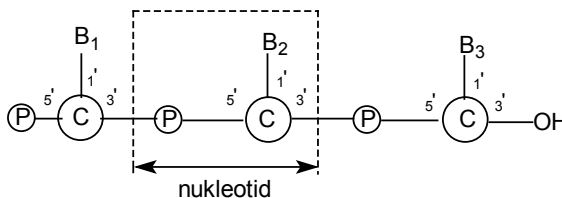
A sejt számára az energiatároló funkción kívül szükséges, hogy a nukleotidok a DNS- és RNS-szintézishez megfelelő arányban keletkezzenek, szintézisük ezért sokoldalúan szabályozott.

A purinanyagcsere végtermékének, a húgysavnak a felszaporodása köszvény és urát-vesekő kialakulását okozhatja.

Polinukleotidok, a DNS és az RNS szerkezete

A sejtmagból izolált makromolekulák kvalitatív analízise azt mutatta, hogy **a nukleinsav csak négyféle bázist tartalmaz**. Később kiderült az is, hogy rendkívüli jelentősége van a bázisok sorrendjének. A sejtmag eredetű nukleinsav felfedezése után egy másik nukleinsav-makromolekulát is felfedeztek, melynek tulajdonságai eltértek a sejtmag eredetűétől. Ennek az eltérésnek az az oka, hogy a sejtmagból eredő nukleinsav cukorrészként dezoxiribózt, az élesztőből és a növényekből izolált nukleinsav pedig ribózt tartalmaz. Eltérés mutatkozott ezen kívül a molekulát felépítő bázisokban is. Mindezek ellenére a DNS és az RNS felépítésének sok közös jellegzetessége van. Mindkét esetben:

- Az elemi építőelem a nukleotid.
- A nukleotidegységek foszfát-diészter kötéssel kapcsolódnak egymáshoz, azaz **egy foszforsav két nukleozid OH-csoportját észteresíti**. Az egyik nukleozid cukorrészének az 5'-helyzetű OH-csoportját a másik nukleozid egység 3'-helyzetű OH-csoportjával kapcsolva a két nukleozid között kapcsolat alakul ki.
- A polimermolekula nem tartalmaz elágazást.
- A lánc **első nukleotidjának** azt tekintjük, amelynek az **5'-OH-csoportja már nem kapcsolódik tovább**, és amely **hidroxilcsoport mindig foszforilált** állapotban van. A lánc másik végén elhelyezkedő nukleotidnak a 3'-OH-csoportja szabad, nincs észteresített formában, ez az úgynevezett szabad vég.



A polinukleotidrészlet vázlatja.

A C cukorrész 1' szénatomjához kapcsolódik a B₁, B₂, B₃ bázis, a cukorrész 3' és 5' szénatomjához kapcsolódó OH-csoport foszforsavval észteresített, a P foszforsavnak két OH-csoportja van észterkötésben (foszfodiészterkötés), a nukleotidlánc 5'-vége foszforsavval észteresített, 3' vége pedig szabad, a lánc az 5'-véggel kezdődik és a 3'-véggel fejeződik be.

A DNS és az RNS közötti alapvető különbségek az alábbiak:

- A bázisok közül az adenin (A), a guanin (G) és a citozin (C) mind a DNS-nek, mind az RNS-nek alkotórésze, míg a timin (T) csak a DNS-ben, az uracil (U) pedig csak az RNS-ben fordul elő.
- A DNS cukorkomponense a dezoxiribóz, az RNS-é pedig a ribóz.
- Amíg a DNS szerkezetének teljes egészére a rendezettség jellemző, addig az RNS esetében, annak ellenére, hogy szerkezetének bizonyos elemein rendezettség ismerhető fel, a teljes makromolekulára a szabálytalan elrendeződés a jellemző.

15.1. A dezoxiribonukleinsav szerkezete

Az 1950-es évekig csak igen kevés adat állt rendelkezésre a nukleinsavak szerkezetéről, azért, mert a nukleinsavakat felépítő bázisok rendkívül hasonlóak egymáshoz, és emiatt a klasszikus elválasztástechnikai módszerekkel nehéz volt ezeket analizálni. A kvantitatív és a kvalitatív összetételre vonatkozó kezdeti adatok nagyon meglepőek voltak, mert kiderült, hogy **a DNS bázisösszetétele egy fajon belül állandó**, függetlenül attól, hogy a DNS-t milyen szervből vagy sejtből különítették el. A DNS-t felépítő 4 bázis mennyiségi arányát vizsgálva megállapították, hogy a molekulán belül az **A** mennyisége a **T** mennyiségével, a **G** mennyisége a **C** mennyiségével egyenlő, azaz ezek a komponensek **egymáshoz viszonyítva azonos moláris arányban fordulnak elő**. Nehézséget okozott a DNS-molekula méretének és molekulatömegének meghatározása is, mivel óriásmolekuláról volt szó, amely molekulák a preparálási eljárásoknál eleinte darabokra szakadtak.

A különböző sejtek DNS-tartalma eltérő. A mag nélküli *E. coli* sejt egyetlen köralakú óriás DNS-t tartalmaz, de a baktériumsejtben ennél kisebb méretű, ugyancsak cirkuláris szerkezetű DNS-molekulák is előfordulnak (plazmidok). **A DNS mérete az élővilágban a szervezet fejlettségi fokától függ.** A molekula méretét a bázisok, illetve a bázispárok számában adják meg (egység a kilobázis – Kb – ami 1000 bázisnak vagy bázispárnak felel meg).

A DNS-molekula mérete ellentmond annak a ténynek, hogy a molekulát befogadó sejt a DNS-nél jóval kisebb. Az *E. coli* óriásmolekulájának hossza 1,36 mm, a DNS-t befogadó sejt hossza pedig csak 2 μm , tehát a DNS hosszának csak ezredrésze. Az ellentmondás feloldása abban rejlik, hogy **a DNS rendkívül szoros csomagolásban, úgynevezett szuperhelikális formában van jelen a sejtben.**

A DNS szerkezetének meghatározásakor először a molekula térszerkezetét írták le, és csak később került sor a nukleotidsorrend felderítésére.

A DNS szerkezetvizsgálata a röntgen-szerkezetvizsgálati módszerekkel kezdődött, miután ismertté vált a DNS-t felépítő nukleotidok jellege és azok aránya. A röntgen-szerkezetvizsgálathoz ugyan kristályos DNS-t nem tudtak előállítani, de az erősen viszkózus DNS-készítményből krisztallográfiai célokra alkalmas

szálat tudtak húzni. Ezen vizsgálatok során fölfigyeltek arra, hogy **a molekulában 0,34 nm-enként ismétlődő periodicitás van.** Ezen szabályszerűségeket **Crick és Watson** értelmezte, figyelembe véve az addigi eredményeket és a DNS-t felépítő bázisok közti kölcsönhatásokat. A DNS kettős spirálra vonatkozó elképzeléseik, illetve a kettős spirál főbb jellegzetességei az alábbiak:

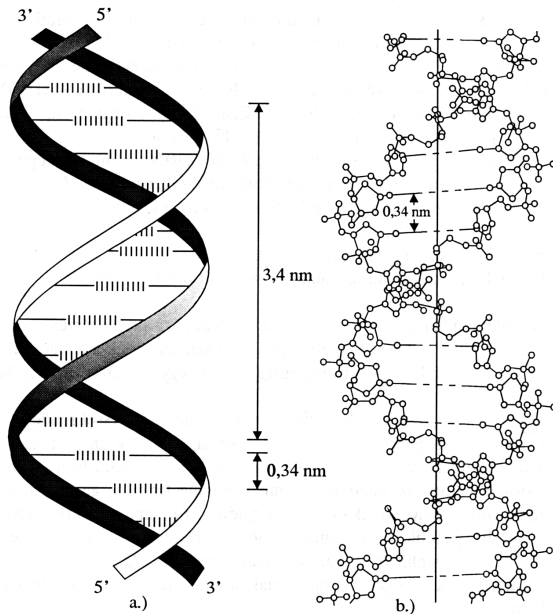
- A kettős szál jobbmenetes csavart képez.
- A két szál antiparalel lefutású; az 5'→3' irányú szál mellé 3'→5' irányú szál illeszkedik.
- A hengerpalástra csavarodó kettős szál bázisalkotó részei a henger belseje felé néznek, a bázisok gyűrűje által meghatározott sík pedig a henger tengelyére merőlegesen áll. Egy menet magassága 3,4 nm, melyen belül 10 bázispár helyezkedik el.
- A DNS-t felépítő nukleotidok poláros cukor-, illetve foszfátcsoportjai a hengerpaláston a külső környezet felé mutatnak.
- A párhuzamosan futó láncban az egymással szemben elhelyezkedő bázisok minősége szigorúan meghatározott; az adeninnel szemben mindig timin, a guaninnal szemben mindig citozin helyezkedik el. Ez az úgynevezett **komplementaritás elve**. A komplementer bázispárok hidrogénhidakkal kapcsolódnak egymáshoz; a komplementaritást a lehetséges hidrogénhidak száma, illetve a bázisok térszerkezete szabja meg.

A kettősspirál-szerkezettel bíró DNS-molekulák mellett ismeretesek egyszálú DNS-molekulák is, a szaporodási szakaszban azonban a DNS mindig kettős szál formájában található. Ismeretesek nyitott DNS-molekulák, de többségükre a gyűrűs szerkezet a jellemző, és vannak olyanok is, melyek mind nyitott, mind gyűrűs formában létezhetnek.

Az adenin és a timin között két hidrogénhidkötés, a guanin és a citozin között három hidrogénhidkötés kialakulására van lehetőség. Az adenin a citozinnal nem tud párt képezni, mert a hidrogénhid kapcsolat létesítésére képes molekularészek kedvezőtlen pozícióban vannak. A timin- és a guaninkötés kialakítására sincs ugyanilyen indokok alapján lehetőség.

A **Watson–Crick-féle** kettős szerkezetet B-szerkezetnek hívjuk. Ez a szerkezet nem az egyetlen lehetséges változat a DNS-lánc felépítését illetően; a B-szerkezet jobbmenetes, vizes közegben ez a domináló szerkezet. Ha azonban a DNS-t dehidratálják, szerkezete ugyan megmarad jobbmenetesnek, de a kettős spirálrendszer kissé megvastagszik és egyúttal meg is rövidül. Ezt a rövidebb formátumot nevezzük A-DNS-nek.

A DNS szerkezetének tanulmányozása egy harmadik típusú, az ún. Z-DNS szerkezetének felfedezéséhez vezetett. Ebben az esetben a kettős spirál nem jobb-, hanem balmenetes. Míg az A-, illetve B-alakban nukleotid egységenként változik a spirál periodicitása, a Z-DNS-ben dinukleotid egységenként ismétlődnek a szerkezet periodikus szakaszai. A Z-szerkezet megjelenését a DNS-fehérje közötti kölcsönhatás szabályozásával hozzák kapcsolatba.



A dezoxiribonukleinsav kettős spiráljának modellje

A DNS kettős szálon belül az antiparalel lefutású lánc tartalmaz olyan darabokat, melyekben a bázisok sorrendje egy szimmetriapont előtt és után tükörképként ismétlődik. Ezeket a szekvenciákat **palindrom szekvenciáknak** hívjuk. Ha mindkét szálát az 5' vég felől kezdjük el olvasni, egy rövid szakaszon ugyanazt a bázissortrendet találjuk.

Palindrom szekvenciák

5'...G-A-A-T-T-C...3'

3'...C-T-T-A-A-G...5'

Ezeknek a szekvenciaelemeknek az a jelentősége, hogy egyrészt az ún. **restriktív endonukleázok** a kettős szálú DNS-t ilyen szekvenciák mellett specifikusan hasítják, másrészt ezek a szakaszok kiemelkedő szerepet játszanak a DNS-fehérje kölcsönhatásokban.

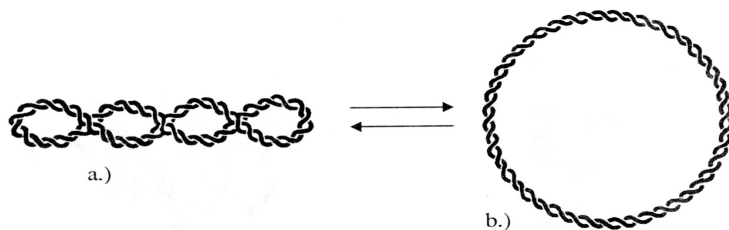
A szerkezet stabilizálásában a hidrogénhidakon kívül a bázisok közötti apoláros kölcsönhatások is fontos szerepet játszanak. A kettős spirált összetartó kötések vagy a környezet pH-jának változásával (hidrogénhíd), vagy az apoláros

kölcsönhatások befolyásolásával (szerves oldószerek) megbonthatók. Az ilyen elsődleges szerkezetet nem érintő változtatásokkal elérhető a kettős spirál szétcsavarodása és a két szál egymástól történő elválása.

A szerkezet felbontása hő hatására is megtörténhet, melynek során a spirál belsejében lévő apoláros környezetű aromás oldalláncok poláros környezetbe kerülnek. Mivel ilyenkor megváltoznak a fényabszorpciós tulajdonságok, a fényelnyelés mértékéből a két lánc szétválására, illetve a szétválás mértékére következtethetünk.

A rekombinálódás képessége a géntechnológiai, génmanipulációs eljárásoknál bír kiemelt jelentőséggel. Ennek segítségével meg lehet keresni a több millió bázispárból álló DNS-szálon azt a néhány száz nukleotidból felépülő szakaszt, amely felelős egy bizonyos fehérje szintéziséért vagy valamilyen tulajdonság kialakulásáért.

A **Southern-blot** technika segítségével a vizsgálandó kétszálú DNS-t kisebb fragmentumokra szakítják, majd a fragmentumokat egymástól elektroforézissel elválasztják. A keményítőrétegen végzett elektroforézis után a DNS-t a gél lúgos kezelésével egyszálúvá alakítják. Az egyszálú **fragmentumokat** nitrocellulóz hordozón olyan **DNS-próbával kezelik**, mely radioaktív foszforral jelölt, és **bázissorendje a keresett DNS-fragmentum egy rövid szakaszának komplementere**. A radioaktívan jelzett próba a nitrocellulóz lemezen fixált vizsgálandó DNS-töredékek közül csak azon fog megkötődni, melyen a próbának megfelelő bázissorend található. A hely a radioaktivitás alapján azonosítható és az eredeti DNS-ben visszakereshető.



A DNS szupercsavart szerkezete.

a) szupercsavar; b) egyszeresen csavart alak.

A **DNS-molekula** a sejtben kompakt formában van jelen, **eukarióta szervezetekben** egy erősen bázikus jellegű fehérjéhez, a **hisztonhoz kötődik**. A hisztonok egyrészt biztosítják a kompakt formát, másrészt fontos szerepük van a regulációs folyamatokban. A DNS elektroforetikus és ultracentrifugális vizsgálata szerint a molekula bizonyos körülmények között mind az elektromos erőter, mind a gravitációs tér hatására gyorsabban mozog a várhatónál. Ez a jelenség ahhoz a felismeréshez vezetett, hogy a molekula a helikális szerkezetnél kompaktabb

formában, ún. szuperhelikális alakban van jelen. Ez a **szuperhelikális forma a helikális szerkezetű DNS többszöri megcsavarodásával jön létre**. A szuperhelikális szerkezet kigombolyítása in vivo körülmények között enzimatis hatásra energiaigényes folyamatban megy végbe.

15.2. A ribonukleinsav és szerkezete

A ribonukleinsavakat először élesztőből, majd a későbbiekben növényekből izolálták. Az RNS és a DNS szerkezetében található különbség a cukorrésze vezethető vissza; **a ribóz 2'-hidroxil csoportja miatt az RNS nem tud olyan rendezett szerkezetet felvenni, mint a DNS**, tehát a két nukleinsav rendezettségi foka különböző. Az RNS felépítésében ezen túl több olyan ritka bázis is részt vesz, mint pl. az inozin, a metil-inozin, a pszeudouridin és a dihidrouridin. A sejten belül sokféle RNS található részben szabad, de főként fehérjéhez kapcsolt formában. Az *E. coli* **rRNS-e a riboszómában található**, melyek méretük alapján a 30S és az 50S csoportba sorolhatók, ahol S az ultracentrifugában mérhető ülepedési sebesség tömeggel arányos mérőszáma. Mindkét típusú RNS tovább tud bomlani; a 30S típus megfelelő körülmények között egy 16S ribonukleinsavra és 21 különböző fehérjére esik szét. Az 50S riboszóma 2 RNS molekulából és 34 különböző fehérjemolekulából épül fel. A legkisebb rRNS molekulatömege 40 ezer, a legnagyobbé 1 millió 500 ezer. A 30S és az 50S riboszóma a fehérjeszintézis során játszik fontos szerepet.

A **transzfer-RNS (tRNS) 70-80 nukleotidegységből épül fel**, melynek következtében molekulatömege 23 és 25 ezer között van. A tRNS a fehérjeszintézis során **az aminosavakat szállítja a szintézis helyére**. A sejten kb. 60-féle tRNS található. Minden aminosav szállítására más tRNS szolgál, **a tRNS-ek tehát aminosav-specifikusak**. A tRNS-ek szerkezete 4 kiemelkedő jelentőségű funkcionális részletet tartalmaz, melyeknek a fehérjeszintézisben van jelentőségük. Szerkezetük részlegesen rendezett; található bennük olyan néhány nukleotidegységre terjedő szakaszok, amelyek a komplementaritás elvének megfelelően egymáshoz hidrogénhidakkal kapcsolódni tudnak, megteremtve ezzel a funkció szempontjából jelentős szerkezeti részletek molekulán belüli stabilitását.

A harmadik ribonukleinsav, a **hírvivő vagy messenger-RNS (mRNS)**, az összes RNS-tartalomnak mintegy 2%-át teszi ki. Az mRNS-ben a nukleotidok száma 75-3000 között van, ezért molekulatömege is 25 ezer és 1 millió között változik. Felépítésében csak az adenin, az uracil, a guanin és a citozin vesz részt. Az mRNS a sejten rendkívül rövid életű, ezért kimutatása és létezésének igazolása nagyon nehéz volt.

Az **RNS legjelentősebb biológiai funkciója** az, hogy **közreműködik a fehérjeszintézis folyamataiban**. Az eukariótákban az mRNS egy érési folyamat eredményeképpen jön létre, melynek során prekürzora az 1500-30 000 nukleotidból felépített heteronukleáris RNS. Az eukarióta sejtekben több olyan, vi-

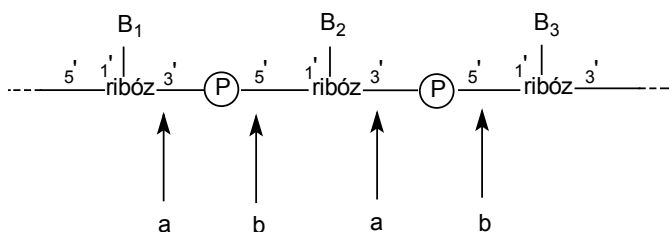
szonylag kisméretű RNS-t is kimutattak, amelyeknek az RNS érési folyamataiban van szerepük. 300-nál kevesebb nukleotidot tartalmaz az ún. small nuclear RNS (snRNS), amely **az RNS érési folyamatában a hasítási-kapcsolási funkciókat** végző rendszer részeként működik. A hasítás-kapcsolás – melynek során katalitikus hatásra a nagyméretű RNS molekula elhasad, a molekulából egyes részek kiesnek, majd a foszfodiészter-kötések ismét helyreállnak – nem fehérjéhez kötött katalitikus folyamat, melyben **a katalizátor maga az RNS**.

A DNS-hez hasonlóan az RNS is hajlamos bázispároképződésen alapuló kapcsolódásra, így a szerkezetének megfelelő DNS-résszel hibridizálni képes, mely tulajdonságot a géntechnológiában használják fel.

15.3. A nukleinsavak szerkezetvizsgálatának elvei

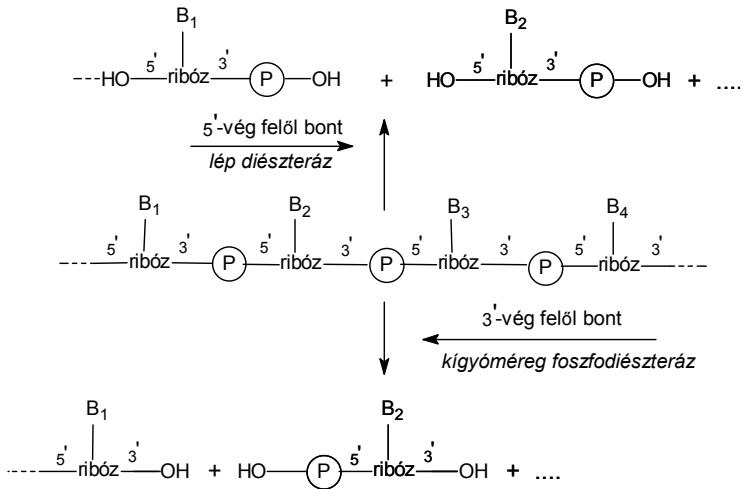
A nukleinsavak szerkezetmeghatározásánál a következő lépések szerint haladnak. A bázisösszetétel meghatározását követően **a molekulát** vagy kémiai módszerekkel, vagy specifikusan hasító enzimekkel **kisebb fragmentekre bontják**. Az enzimatis, illetve kémiai úton nyert fragmenteket ioncserés kromatográfiával, illetve elektroforézissel **egymástól elkülönítik**, majd a lehasított fragmentumok **bázisrendjét meghatározzák**. Ezzel az eljárással a fragmentumok szerkezete a bázisok lépésenkénti lehasításával megállapítható.

A nukleinsavakat bontó enzimek a **nukleázok**. A **ribonukleázok** az RNS-re, a **deoxiribonukleázok** pedig a DNS-re specifikusak. A **nukleázok** a cukorrészeket összekötő foszfát-diészter kötést hidrolizálják, amely hidrolízis kétféleképpen mehet végbe.



Az a típusú nukleázok a cukorrész 3'-OH-csoportját teszik szabaddá, a b típusúak pedig az 5'-OH-csoportot szabadítják fel az észterkötésből. Az exonukleázok az RNS, illetve a DNS terminális helyzetű nukleotidjaitól indulva **nukleotidonként bontják le a molekulát**, ezért működésükhöz 3'-, illetve 5'-OH-csoport szükséges. Az **a** típusú **exonukleáz** a kettős szálú DNS 3'-vég felőli bontására képes, és a bontás során nukleozid-5'-foszfátok keletkeznek. A **kígyóméreg foszfodiészteráz** mind az RNS-t, mind a DNS-t a 3'-vég felől kezdi nukleotidokra bontani, míg a lépből izolált **foszfodiészteráz** az 5'-vég felől kezd bontani.

A nukleinsavaknak a végtől távolabb eső kötéseit az **endonukleázok** hasítják. Ilyen RNS-bontó endonukleáz pl. az RNáz-N1, mely b típusú hasítást végez, specifikusan a guanin mentén. Az endonukleázok rendkívül specifikusan működő, csak a kettős szálú DNS hasítására képes fajtái a **restriktációs endonukleázok**, amelyek nevüket onnan kapták, hogy az enzim **hasítási tevékenysége nem terjed ki korlátlanul minden foszfátészter kötésre**. Ezek a nukleázok a baktériumok védekező rendszeréhez tartoznak, mivel a baktériumba jutó idegen DNS megtámadásával és elhasításával azt inaktíválják. A **restriktációs endonukleázok** két fő csoportba sorolhatók. Az **I. típusú endonukleázok** nukleinsavat hasító **nukleáz-aktivitással és metilező képességgel rendelkeznek**. Az idegen és a saját DNS-t úgy különböztetik meg, hogy a saját DNS-t a felismerési helynél metilcsoport bevitelével megjelölik. Így tehát ha a DNS-nek az endonukleázzal kapcsolatba lépő felismerési helyén metilcsoport van, akkor azt a baktérium endonukleáza sajátjaként kezeli, ha viszont ilyen jelzést nem talál, a DNS-t idegennek tekinti és elhasítja.



A **II. típusú restriktációs endonukleázok** a DNS-t csak ott hasítják, ahol egy meghatározott **palindrom szerkezetű szekvenciárészletet** találnak. A nukleinsavak analitikájában főként ezeket a **nukleázokat** használják, mivel specifitásuk következtében **a DNS-t csak néhány helyen tudják elhasítani**.

A hasítási termékek további tisztítására a vékonyréteg ioncserés kromatográfiát, az agarózgélen vagy a poliakril-amid gélen végzett elválasztást alkalmazzák. Az agarózgélen a nukleinsavakat, illetve azok nagyobb fragmentumait, a poli-

akril-amid gélen pedig a kisebb oligonukleotidokat lehet szétválasztani. Megfelelő keresztkötésű géleket választva elérhető, hogy a fragmentumok vándorlása kizárólag a nukleotidmérettől függjön, így a gélelektroforetikus eljárásokkal a nukleotidok méret szerint csoportosíthatók. A szerkezetvizsgáló eljárás következő lépése a **fragmentumok nukleotid sorrendjének meghatározása**. A kémiai szekvencia meghatározása az oligonukleotidlánc specifikus kémiai hasításán alapszik. Az oligonukleotidot az 5' végén ^{32}P izotóppal jelölik, majd a négyféle nukleotidnak megfelelően négyféle specifikus hasítást végeznek. A négyféle hasítás után a hasítási elegyet egymás mellett poliakril-amid gélen elektroforézissel szétválasztják, és az elektroforetogramokról radioaktív nyomjelzéses technikával autoradiogramot készítenek. Így csak azoknak a fragmentumoknak a helyét keresik meg, amelyek a kiindulási oligonukleotid 5'-OH-csoportján foszforral jelöltek. A mozgékonyaságból egyértelműen megállapítható a radioaktív fragmentet felépítő nukleotidok száma. E módszer segítségével az oligonukleotidon belül valamennyi nukleotid helye megkereshető. A nukleotidsorrend meghatározására az előzőekben ismertetett módszer mellett még több és esetenként rendkívül bonyolult eljárást is kidolgoztak.

15.4. A nukleinsavak kémiai szintézisének elvei

Napjainkig a kémiai módszerek fejlődésével **lehetőség nyílt a genetikai anyagba való beavatkozásra**. Kémiai módszereket használva sikerült elsőként a tirozin-tRNS szintézisét irányító 77 bázispárból álló DNS-szakaszt előállítani. A DNS kémiai szintézisének elve több tekintetben azonos a fehérjeszintézisével:

- A nem kívánatos mellékreakciók kiküszöbölésére védeni kell a reaktív oldalláncokat, az aminocsoportokat, a 3'-, illetve 5'-OH-csoportokat. A védőcsoportot a szintézis végén le kell hasítani anélkül, hogy a foszfo-diészter kötések megbomlanának.
- A dinukleotidok szintézisekor az egyik reakciópartnernek a foszforsavészter vagy a foszforsav diésztere a kiinduló anyag.
- A reakció végén a védőcsoportokat le kell hasítani, hogy újabb nukleotidokat lehessen a termékhez hozzákapcsolni.

A hosszabb nukleotid-szekvenciákat oligonukleotidok összekapcsolásával állítják elő. A mesterségesen előállított kettős szálak szomszédos bázisának foszfo-diészter kötése a *ligáz* enzimmel kapcsolhatók össze. A nukleinsavak kémiai szintézisének eredményeként sikerült a szomatostatint (14 aminosavból álló peptidhormon) kódoló DNS-szekvenciát kémiaileg előállítani, és a baktérium fehérjeszintetizáló rendszerével elfogadtatni. Napjainkban a DNS szintézisét már teljesen automatizált berendezések végzik, melynek következtében a génmanipuláció, illetve a géntechnológia jövőbeli lehetőségei szinte határtalanok.

15.5. A polinukleotidok összefoglalása

A DNS és az RNS felépítésében alapvető különbség az, hogy egyrészt a bázisok közül az uracil csak az RNS-ben, a timin csak a DNS-ben fordul elő, másrészt a DNS dezoxiribózt, az RNS pedig ribózt tartalmaz. A DNS egészére a rendezettség, az RNS-re pedig inkább a szabálytalan elrendeződés a jellemző. A DNS-ben a bázispárok ($A+G=C+T$) aránya állandó, ami a DNS-szálak komplementaritásának és szemikonzervatív replikációjának az alapja. A DNS zöme 10-10 bázispárt tartalmazó fordulatokból alakult kettős hélix alakban található a sejtekben; néhány vírustól eltekintve cirkuláris duplexeket alkotva. A kettős hélixen hajtűszerű kitüremkedések fordulnak elő, ami a DNS szuperhelikális gombolyodásának kialakulására ad lehetőséget. A DNS-szálak szintézisét a DNS polimerázok katalizálják, 5'→3' irányban másolva a szülő DNS-szálat. A lineárisan keletkező DNS-t a ligázok kapcsolják cirkulárisrá.

A DNS szintézise rendkívül komplex feladat; sok tényező együttműködése szükséges ahhoz, hogy az egymást követő nemzedékekben azonos összetételű DNS keletkezzék. A ribonukleinsavak közül a riboszomális-RNS a fehérjeszintézisben játszik szerepet. A transzfer-RNS a fehérjeszintézis során az aminosavakat szállítja a szintézis helyére, míg a messenger-RNS feladata a kódba foglalt információ pontos továbbítása (hírvivés). Az mRNS a sejtmagban képződik adott DNS szakasz átírása útján.

A nukleinsavak bázissorrendjének megállapítása, illetve a nukleinsavak szintézise napjainkban már megoldott. A szintézis a reaktív oldalláncok védelével kezdődik, a nukleotidok szintézisével folytatódik, majd a védőcsoportok lehasításával fejeződik be. A hosszabb nukleotid-szekvenciákat az oligonukleotidok összekapcsolásával állítják elő.

A fehérjék bioszintézise

A fehérjék bioszintézisének tárgyalásakor **a legfontosabb tisztázandó kérdés az, hogy a DNS-ben tárolt információ a különböző RNS-molekulák segítségével hogyan határozza meg a fehérjemolekulák keletkezését**, és ezt a folyamatot milyen tényezők szabályozzák. Tisztázni kell azt, hogy miként alakul ki a fehérjék háromdimenziós szerkezete, hogyan szerveződnek a fehérjék tovább a sejtet felépítő rendezett szerkezetű egységekké. A fehérjeszintézis mai tudásunk szerint a következő elvi alapokon nyugszik:

- Mint minden folyamatban, a fehérjeszintézis során is, az aminosavaknak aktiválódniuk kell az ATP energiájának segítségével.
- Az aktivált aminosavak a tRNS-kal kapcsolódva amino-acil-tRNS formában érkeznek a szintézis helyére és kapcsolódnak megfelelő sorrendben a peptidlánchoz.
- Az amino-acil-tRNS-ak szintézisét az *amino-acil-tRNS szintetázok* katalizálják.
- Minden aminosav szállítására legalább egyfajta tRNS szolgál, melynek kialakításában egy-egy speciális aktiváló enzim vesz részt.
- A polipeptidlánc szintézise a riboszómákon az amino-terminálistól a karboxi-terminális irányába halad.
- A fehérje, elkészülte után, leszakad a szintetizáló rendszertől.

16.1. A peptidlánc keletkezésének szakaszai

A polipeptidlánc keletkezésének három fő szakasza van:

- Az **iniciáció** (a fehérjeszintézis megindulása) során az mRNS indítószakaszához kapcsolódik a megfelelő amino-acil-tRNS. Az iniciátor tRNS a riboszóma két kötőhelye közül a P-ét foglalja el.
- Az **elongáció** (a fehérjelánc meghosszabbítása) akkor indul, amikor az A tRNS kötőhelyhez egy második amino-acil-tRNS kapcsolódik és létrejön a peptidkötés. A dipeptidil tRNS ezután az A-ról a P-re kerül, a szabad tRNS pedig távozik a riboszómáról. (A „P”-helyhez az fMet-tRNS, az „A”-helyhez pedig a peptidlánc második aminosavát hordozó tRNS kapcsolódik. Az fMet a formil-metionin rövidítése.) Az újabb peptidkötés kialakítására egy harmadik amino-acil-tRNS érkezik az A-helyre, a peptidkötés létrejötte után a tripeptid továbbmozdul, és folytatódik a további peptidkö-

tések kialakítása. A növekvő peptidlánc újabb aminosav-kapcsolódáskor továbbmozdul, az amino-acil-tRNS kapcsolódását a riboszómához, a peptidil tRNS mozgását az A-ról a P-helyre és az mRNS újabb kodonjához (három nukleotidból álló RNS-darabka, amely az aminosavat szállító tRNS kötődését irányítja) való együttes mozgás **energiáját a GTP biztosítja**.

- Ha a mRNS stop jelhez érkezik, amit a **protein release faktor** olvas le, a **peptidlánc-szintézis terminációja** (a fehérjeszintézis befejezése) következik be, és a kész polipeptidlánc elhagyja a riboszómát.

A fehérjeszintézis részletesebb tárgyalása előtt ismerjük meg azokat az RNS-fajtákat, amelyek részt vesznek a fehérjék szintézisében.

16.2. A fehérjeszintézisben részt vevő ribonukleinsav-fajták

A hírvivő (vezérlő) RNS (mRNS)

A DNS szerkezetének felderítését követően hamarosan rájöttek arra, hogy **a DNS közvetlenül nem vesz részt a fehérjeszintézis irányításában**, hanem a DNS a génekben lévő szerkezetének utasítását, parancsát az **mRNS** (hírnök, küldönc, vezérlő) **viszi a fehérjeszintézis centrumaiba**. Az mRNS primer szerkezetének tanulmányozásakor kiderült, hogy **a nukleotidok hármass csoportjai irányítanak egy-egy aminosavat az épülő fehérjemolekulába**. Mivel minden fehérje aminosavsorrendje különböző, ezért az egyes fehérjékhez tartozó mRNS-ek nukleotid-sorrendjének is különbözőnek kell lenni. A molekula nagysága a benne található nukleotidok számától függ, az pedig attól, hogy milyen hosszú peptidláncból, vagyis hány aminosavból épül fel a fehérje. Megállapították, hogy **egy mRNS-ben egyszerre több peptidlánc szintéziséhez szükséges információ is megtalálható**, ezért a sejtekben található mRNS-ek száma kisebb, mint a fehérjéké. A sejtek összes RNS-tartalmának mindössze 5%-a az **mRNS**, amely **állandó bomlás és újraképződés állapotában van**. Térbeli szerkezetét tekintve az mRNS-molekulában található olyan részek, amelyek bizonyos szakaszon egymás komplementerei. E szakaszokban a bázisok hidrogénhíd kötésekkel összetapadva hajtúszerkezetet alakítanak ki, mely spirálalakban tekeredett kettős RNS-láncot alkot.

A DNS-ről a genetikai információ átadása úgy történik, hogy annak kettős spirálja egyik szála mentén – a komplementaritás szabályainak megfelelően – enzimek közreműködésével szintetizálódik a megfelelő mRNS, mely egy ideig kapcsolódik a DNS-hez. Ezért egy-egy peptidlánc szintézisét irányító **DNS egyik szálának bá-zissorrendje pontosan komplementere az mRNS nukleotidsorrendjének**.

Riboszomális RNS (rRNS)

A riboszómák 15-20 nm átmérőjű fehérjékből és RNS-ből álló sejtszervecskék, amelyek a fehérjeszintézis központjai. A riboszómák két alegységből épülnek fel, amelyekben két különböző molekulatömegű RNS található. Az állati sejtekből

tRNS-ban azonos (HO-A-C-C-). Minden tRNS-ban három hurok található, amelyek közül **az első hurok az aminosav-felismerő hely**, azaz az aminosavakat a tRNS-hoz kötő enzim kapcsolódási helye. Nukleotidszáma változó, dihidro-uracilon kívül főleg purinbázisokat tartalmaz.

A **második hurok tartalmazza az antikodont**, ami valójában a **mRNS három nukleotidjának kiegészítő párja**, amely a tRNS-hoz kapcsolódó aminosavakat szállítja a fehérjeláncba. Az antikodon hurka hét nukleotidból, a spirálrész öt nukleotidpárból áll. A tRNS antikodon része illeszkedik a mRNS hármaskötő nukleotid csoportjába. A tRNS **harmadik hurka a riboszómához való kapcsolódást biztosítja**. A riboszóma-felismerő hely minden tRNS-ban azonos, jellemző rá a timidin-, pszeudouracil-, citozin sorrend.

16.3. A fehérjeszintézis a prokariotákban

A különböző élő szervezetek tulajdonságai visszavezethetők kémiai reakciókra vagy azok bonyolult sorozatára, tehát azt mondhatjuk, hogy **az élőlény tulajdonságait biokémiai folyamatok szabják meg**. Mivel minden reakciót egy speciális enzimfehérje katalizál, amelyet a sejt állít elő, ezért **a kémiai reakciók egy-egy fehérjemolekulára vezethetők vissza**. Végső soron **a szülők és utódok hasonlósága is azzal magyarázható, hogy mindkettőben ugyanolyan kémiai reakciók játszódnak le**, ennek megfelelően **ugyanaz az enzimmérvény is**. Mivel az egyes fehérjék szintézisének képességéért a nukleinsavak, vagyis a kromoszómák DNS-a a felelős, ezért nyilvánvaló, hogy **a nukleinsavaknak kell irányítaniuk a fehérjék szintézisét is**. Bebizonyosodott, hogy **a fehérjeszintézis csak nukleinsavak esetében folyik**, és az is, hogy **a fehérjeszintézisben nem közvetlenül a DNS, hanem az RNS vesz részt**.

A legfontosabb kérdés e tekintetben az, hogy a nukleinsavak milyen módon irányítják a fehérje aminosavsorrendjének kialakítását, hogyan vezérlik az egyes aminosavakat a fehérjemolekulába. Feltételezték, hogy **kapcsolatnak kell lenni a két lineáris molekula a DNS (RNS) és a fehérjeszerkezetek között**. Mivel a DNS elsődleges szerkezetét négyféle nukleotid sorrendje adja, a fehérje elsődleges szerkezetét pedig a 20-féle aminosav sorrendje szabja meg, ezért **kapcsolatnak kell lenni a négyféle (DNS) és a 20-féle (fehérje) jellel dolgozó információ rendszerek között**.

Ez a kapcsolat a **genetikai kód**, amellyel a **DNS négyféle jellel kódolt információtartalma megadható a fehérjék 20 aminosavával**, illetve aminosavsorrendjével. Bebizonyosodott, hogy **a DNS nukleotidsorrendje és a fehérjék aminosavsorrendje között az összefüggés közvetett; a közvetítő anyag az mRNS**. A DNS nukleotidjainak sorrendje először az mRNS nukleotidsorrendjére kerül át, mely folyamatot **transzkripciónak** vagy átírásnak hívunk, melynek során **a genetikai kód átkerül a stabil öröklési anyagról a bomlékony, de a fehérje-**

szintézist közvetlenül irányító mRNS-re. A **transzláció** vagy átfordítás során a mRNS irányító **hatására a fehérjeszintetizáló rendszer felépíti a fehérjeláncot.** Minden fehérjébe kerülő aminosavat az mRNS-ban a nukleotidok egy meghatározott hármas csoportja, egy **nukleotid tripllett** határoz meg.

A négyféle nukleotidból $4^3=64$ féle tripllett állítható elő, melynek jelentését, a **kódszótár**at megfejtették. Ezen tények ismeretében most már kiegészíthetjük az információátadás mechanizmusát, miszerint **az élőlény tulajdonságait a kémiai reakciók, a kémiai reakciókat az enzimfehérjék, az enzimfehérjék szintézisét az mRNS irányítja. Az egyes tulajdonságok végső meghatározói pedig a gének, vagyis a DNS-molekula azon részletei, amelyek nukleotidsorrendjükkel egy speciális fehérje szintézisét irányítják az mRNS-en keresztül.**

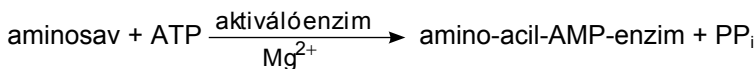
16.3.1. A fehérjeszintézis lépései

A fehérjeszintézis ugyanazon lépéseket tartalmazza, ami a többi óriásmolekulák szintéziséénél is általános: az aminosavak aktiválását, az aktivált egységek összekapcsolását és a késztermék eltávolítását. Ezeket a folyamatokat a DNS-molekula irányításával háromféle RNS vezérli:

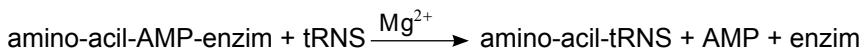
- A **mRNS**, amely a **fehérjeszintézis indítója**, aminek **nukleotidsorrendje megszabja a fehérjék aminosav-sorrendjét.**
- A **rRNS**-ak, amelyek **részt vesznek** a fehérjeszintézis centrumainak, a **riboszómáknak a kialakításában.**
- A **tRNS**-ak, amelyek **az aktivált aminosavakat a szintézis helyére szállítják.**

Az aminosavak aktiválása

Az aminosavak aktiválása során az első lépésben az aminosavak ATP-vel reagálnak egy aminosav-aktiváló enzim közreműködésével a következő reakciósor szerint:



A reakció során **az AMP az aminosavhoz a karboxilcsoporton keresztül kapcsolódik** egy savanhidrid típusú kötéssel, amelynek hidrolízise nagy szabadenergia-csökkenéssel jár. Az enzim-amino-acil-AMP komplex stabil, amely az aktiválás második lépésében reakcióba lép az aminosav-specifikus tRNS-val az alábbi reakció szerint:



Az aminosavakat aktiváló enzimek rendkívül nagy mértékben specifikusak, kizárólag az adott tRNS-nak megfelelő aminosavat viszik át a tRNS molekulára. **A specificitás jelentősége igen nagy**, hisz a fehérjeszintézis későbbi szakaszaiban az aminosav már nem befolyásolja a specificitást, az aminosav fehérjeláncba történő beépülését kizárólag a tRNS irányítja. Ha véletlenül a nem megfelelő aminosav kerül egy tRNS-ra, akkor ez a **„hibás” aminosav a tRNS-nak megfelelő helyre fog beépülni**. Ha pl. ciszteinil-tRNS-hoz kötött ciszteint erőyes redukcióval alaninná alakítják, az így kapott hibridmolekula, az alanil-tRNS, kizárólag a cisztein helyére építi be az alanint, azaz ha **az aminosavak** már tRNS-hoz kötődtek, akkor azok **helyét a fehérjeláncban kizárólag a tRNS szerkezete szabja meg**, vagyis az aminosavaknak a specificitásban további szerepük nincs.

Az aminosavak aktiválási reakcióiban a hasonló szerkezetű aminosavak esetében **az aktiváló enzim is téveszthet**, így pl. az izoleucint aktiváló enzim kialakíthatja az aktív komplexet a valinnal is, de az így keletkezett hibás komplex gyorsan elbomlik. Valószínű, hogy mind az aminosav, mind a tRNS kötődése befolyásolja az aktiváló enzim szerkezetét, azaz az egyik kötődése alkalmassá teszi az enzimet a másik kötésére, és alkalmatlanná egy nem megfelelő aminosavval vagy tRNS-val való reakcióra.

16.3.2. A riboszómák szerkezete és szerepe a fehérjeszintézisben

A riboszómák kb. 20 nm átmérőjű, fehérjékből és nukleinsavakból felépülő gömböcskék, **a fehérjeszintézis központjai**. Az állati sejtekben a sejt belső membránjához, az endoplazmatikus retikulumhoz kötve fordulnak elő. A riboszómákat a sejtfalak kéméletes elroncsolása után a kiömlő citoplazmából centrifugálással ülepítik ki. A riboszómák egy kisebb (30 S) ülepedési állandóval jellemezhető és egy nagyobb (50 S) egységből épülnek fel, melyeket magnéziumionok kapcsolnak össze.

Az élő sejtekben szabad riboszóma, valamint riboszóma-alegység nagyon kevés található, viszont nagyobb számban vannak **riboszóma-konglomerátumok**, amelyek **néhány tucatnyi riboszómát és az ezeket összekötő nukleinsavszál tartalmazznak**. Ezt a konglomerátumot poliriboszómának hívjuk, az egyes riboszómákat összekötő nukleinsavszál pedig a fehérjeszintézist irányító mRNS. A riboszóma kisebbik alegysége kapcsolódik mRNS-val és az előző aminosavat hordozó tRNS-val, az így kialakult komplexhez kötődik azután a nagyobb alegység. Ekkor kezdődhet a **mRNS kódjának leolvasása és az egyes aminosavak összekapcsolása**.

A riboszómák a fehérjemolekula szintézise után a mRNS-ről leválnak, és újabb kapcsolódás után újabb fehérjeszintézishez fognak. **A riboszómák életideje** meglehetősen **hosszú**, több sejtgeneráción keresztül fennmaradnak (a mRNS életideje ezzel szemben rövid, csupán csak néhány perc).

16.3.3. A fehérjeszintézis kódjának felderítése

Kutatásokat végeztek a mRNS-ban szereplő nukleotidcsoportok, a kodonok összetételének és bázissorrendjének feltérképezésére, amelyek egy-egy meghatározott aminosavat irányítanak a fehérjeláncba. A fehérjeszintézis kódjának felderítése során rájöttek arra, hogy **a fehérjeszintézis in vitro körülmények között, sejten kívül is végbemehet akkor, ha jelen vannak ép riboszómák, tRNS, mRNS, aminosavak, aktiváló enzimek és ATP.** Ha a *ribonukleázzal* az mRNS-t elbonították, a fehérjeszintézis leállt. A kód felderítése során próbálkoztak mesterségesen előállított mRNS-val azt vizsgálva, hogy a különféle nukleotid triplettek milyen aminosavat építenek a fehérjeláncba. Ennek segítségével megállapították pl., hogy a fenilalanin kódja UUU, tehát poliuridilsav-tartalmú mRNS kizárólag a polifenilalanin szintézisét segítette elő.

Ismeretlen nukleotidsorrendű, mesterséges RNS-kal a polipeptidek szintézisét követően statisztikai módszerekkel következtettek az egyes aminosavak kódjának összetételére. Végeztek kísérleteket **ismert nukleotidsorrendű,** mesterséges nukleinsavakkal, amelynek során 8-10 nukleotidtartalmú DNS-láncot szintetizáltak, ezt követően *DNS-polimeráz* enzim segítségével óriásmolekulákat képeztek a mesterséges DNS-ről. *RNS polimerázzal* szintetizálták a mRNS-at, majd **radioaktívan jelölt aminosavak segítségével szintetizálták a fehérjét,** és végül sikerült a kód megfejtése. Ehhez hozzájárult még a kodonok mesterséges szintézise is, amelynek során különböző enzimek segítségével ismert sorrendű nukleotid triplettet (3 nukleotidból álló RNS-darabkát, azaz kodont) állítottak elő. Egy-egy kodonhoz ezután riboszómákat, radioaktív aminosavakkal kapcsolt tRNS-kat és a fehérjeszintézishez szükséges egyéb anyagokat keverték. Megállapították a radioaktív riboszómák minőségét, vagyis azt, hogy a kodon milyen radioaktív tRNS kötődését segítette elő a riboszómához. Ezekből a klasszikus kísérletekből megállapították, hogy:

- Egy aminosavnak több kodonja is lehetséges, amelyeket **szinonim kodonnak** neveztek el.
 - Megállapították, hogy a kémiailag **hasonló aminosavak kodonjai is hasonlóak.**
 - **A kodon első két nukleotidja szigorúbban megszabott,** mint a harmadik (a prolin négy kodonjának első két betűje CC, a harmadik pedig U,C,A,G. A leucin hat kodonjánál kettőben az első betűk is különböznek, így a két különböző betűvel kezdődő kodont két különböző leucint szállító tRNS olvassa le).
 - **A kód egyértelmű;** egy nukleotid triplett csak egy aminosavat kódol.
 - Az UAA, az UAG és az UGA kodonok nem kódolnak aminosavakat, ezek **a fehérjelánc befejezésére szolgálnak.**
 - Végezetül megállapították, hogy **a kód nem átfedő,** hanem **univerzális.**
- A megfejtett genetikai **kódszótárt** az alábbi összeállítás mutatja.

Első betű	Második betű								Harmadik betű	
	U		C		A		G			
U	Phe	UUU	Ser	UCU	Tyr	UAU	Cys	UGU	U	
		UUC		UGC		UAC		UGC	C	
	Leu	UUA	UCA	Lánc vége	UAA	Lánc vége	UGA	A		
		UUG			UAG		Tyr	UGG	G	
C	Leu	CUU	Pro	CCU	His	CAU	Arg	CGU	U	
		CUC		CCC		CAC		CGC	C	
		CUA		CCA		Gln		CAA	CGA	A
		CUG		CCG		CAG		CGG	G	
A	Ile	AUU	Thr	ACU	Asn	AAU	Ser	AGU	U	
		AUC		ACC		AAC		AGC	C	
	Met	AUA	ACA	Lys	AAA	Arg	AGA	A		
		Lánc eleje					AUG*	ACG	AAG	AGG
G	Val	GUU	Ala	GCU	Asp	GAU	Gly	GGU	U	
		GUC		GCC		GAC		GGC	C	
	Lánc eleje	GUA*	GCA	Glu	GAA	GGA	GGG	A		
		GUG					GCG	GAG	GGG	G

* A lánc kezdő végén a formil-metionint kódolják.

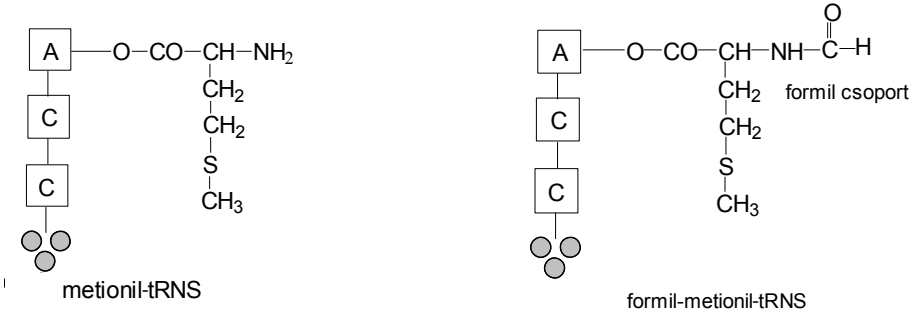
16.4. Az aminosavak összekapcsolódásának lépései

Fáziskezddés és fázisigazítás

Rendkívül fontos, hogy a mRNS leolvasása a riboszómákon a **megfelelő fázisban** kezdődjék, mert ha a leolvasás csak egy nukleotidnyira is megváltozik, akkor az összes kodon megváltozik, és valamennyi aminosav másik helyre kerül. Mi az a mechanizmus, amely biztosítja, hogy a mRNS-ban kódolt információ leolvasásakor ne fordulhasson elő hiba?

Megállapították, hogy **a fehérjelánc szintézise a lánc N-terminális végén kezdődik**, azaz ott, ahol az α -helyzetű aminocsoport szabadon van. Megállapítás szerint a fehérjelánc N-terminális vége a molekula eleje, a C-terminális szabad karboxilcsoportja pedig a molekula végén található. Meghatározva a kolibaktériumban lévő összes fehérje N-terminális aminosavát azt tapasztalták, hogy az 45%-ban metionin, holott a metionin csak 2,5%-át teszi ki az összes aminosavnak. Levonták ebből azt a következtetést, hogy **a metioninnak** valamilyen **köze lehet a fehérjeszintézis megindulásához**. Megállapították többek között azt is, hogy a kétfajta metionint szállító tRNS közül az egyikhez metionin kapcsolódik, a másik esetében pedig a metionin aminocsoportjához egy formilcsoport kötődik. Kiderült, hogy a metionint szállító tRNS-hoz kötött metionin 70%-ban formilálva van, és rájöttek arra is, hogy van egy enzim, amely **a metionint a tRNS-hoz való**

kötődés után formilálja. A formilált metionin nagyon hasonlít egy peptidre, va-lójában egy olyan „peptid”, amely a fehérjeszintézis előtt keletkezett, és amelyet csak folytatni kell. A metionil- és a formil-metionil-tRNS szerkezetét az alábbi összeállítás mutatja.



A metionil- és a formil-metionil-tRNS

Iniciáló faktorok

A mRNS és a formil-metionil-tRNS önmagában nem elegendő a fehérjeszintézis elindulásához, ahhoz még három, fehérjeszintézist iniciáló faktor is szükséges. Az **F₃-faktor** (molekulatömeg 30 ezer) ahhoz szükséges, hogy **a kisebbik riboszómaegység a mRNS-hoz tudjon kapcsolódni**. A 8 ezres molekulatömegű F₁-faktor először a formil-metionil-tRNS-hez kapcsolódik, és segíti ennek a mRNS-30S-riboszómakomplexhez való kötődését. Az **F₁-faktor** felszabadulása után az 50S riboszóma komponens is hozzákapcsolódik az előző komplexhez. A 75 ezer molekulatömegű **F₂ iniciáló faktor a fehérjeszintézis energiaforrásként szolgáló GTP-molekulával kapcsolódik**, majd komplexet képez az F₁-faktorialló formil-metionil-tRNS-val, és így kapcsolódnak a mRNS-30S-riboszóma komplexhez. A kapcsolódás során a GTP GDP-re és foszforsavra bomlik, és az F₂ iniciáló faktor is felszabadul.

Az előzőeknek megfelelően az iniciáló komplex a két riboszómaegységből álló 70S riboszóma, a hozzákapcsolódó formil-metionil-tRNS és a mRNS, melynek kialakulásához magnéziumionok is szükségesek. Az iniciáló komplexben a mRNS 5'-végével vesz részt, és **a riboszóma az 5' végtől a 3' vég felé haladva olvassa le az egyes kodonokat**. Az iniciáló komplexben lévő 70S riboszómának két aktív centruma van, az „A” és a „P”-hely, amelyek az aminosavat tartalmazó tRNS megkötésére képesek. A „P”-helyhez az fMet-tRNS, az „A”-helyhez pedig a peptidlánc második aminosavát hordozó tRNS kapcsolódik. A mRNS az, amely nukleotid triplettjeivel megszabja, hogy a sokféle aminosavat hordozó tRNS közül melyik kötődik a riboszóma-mRNS komplexhez. **A peptidkötés kialakulása a „P” helyen történik akkor, amikor a második tRNS is az iniciáló komplexhez kötődött, és ekkor megindul a peptidlánc folyamatos szintézise, a lánc elongációja.**

A peptidkötések kialakítása

Az egyes aminosavakat szállító tRNS-ak kötődése energiaigényes folyamat, melyhez az energiát a GTP szolgáltatja, és egy transzfer faktor – egy fehérje – is szükséges a kötődéshez. A „P”- és az „A”-helyen kötődött tRNS-akhoz kapcsolódott aminosavak között a peptidkötést a *peptidil transzferáz* alakítja ki, amely enzim az 50S riboszóma fehérjei között található. Az enzim állandó alkotórésze a riboszómának, és minden egyes 50S egységben egy molekula található belőle. **A peptidil transzferáz hatására a „P” helyen lévő tRNS aminosavának karboxil-csoportja az „A” helyen kötött tRNS aminosavának aminocsoportjával reagál, és így kialakul a peptidkötés.**

A következő lépés a **transzlokáció**, amikor az A-helyen lévő, a **növekvő peptidláncot tartalmazó tRNS átkerül a „P” helyre**. A transzlokációhoz egy transzfer faktor, a TF-II szükséges, az energiát pedig a GTP biztosítja. Kialakul a **TF-II-GTP-riboszómakomplex**, megindul a transzlokáció, a peptidlánc a tRNS-val helyet változtat, a GTP elbomlik GDP-re és foszforsavra, és felszabadul a TF-II is. Ezzel párhuzamosan **a riboszómakomplex három nukleotid távolságnyra továbbgördül a mRNS-on**, az új kodon irányítása mellett belép a következő aminosavat szállító tRNS az A-helyre, és a peptidszintézis folyik tovább. A tRNS-ak kötődése, **a kodon-antikodon párosodás, antiparalel módon történik**, ezért ha a mRNS egyik kodonja 5'-végtől számítva UUC, akkor a tRNS antikodonja az 5'-végtől számítva GAA.

Amint az első riboszóma továbbcsúszik, egy következő kapcsolódhat a mRNS-hoz, és megindulhat egy másik peptidlánc szintézise. Kialakul a **poliriboszóma** szerkezet, ami **lehetővé teszi, hogy egyszerre több riboszóma olvassa a mRNS-at**, azaz **több fehérjemolekula szintetizálódjék**.

Láncvégződés

Három kodon, az UAA, az UAG és az UGA nem kódol semmilyen aminosavat, ezek a **kodonok a peptidlánc végét jelzik**. Ha a mRNS egy bizonyos pontján a fenti kodon valamelyikét tartalmazza, akkor ott a további peptidszintézis megszakad, és **az elkészült lánc leválik a riboszómáról**. A fehérje leválasztásához szükséges még egy fehérje, az úgynevezett **felszabadító faktor**, mely a riboszómához kötődve az utolsó aminosav beépülése után **a kész peptidláncot leválasztja az utolsó aminosavat hordozó tRNS-ről**. A fehérjeszintézis végén történik meg a formilcsoport vagy az egész formil-metionil-csoport eltávolítása a fehérjelánc végéről. A funkcióképes fehérjék bonyolult térszerkezete menet közben a riboszómákon alakul ki mindenféle extra információ nélkül, mert a térszerkezet kialakulását az aminosavsorrend egyértelműen megszabja. A fehérjelánc másodlagos és harmadlagos szerkezete tehát a szintézis közben alakul ki, és a szintézis befejezésekor készen válik le a riboszómák felületéről. E mechanizmus során, ha a terminációs kodonhoz release faktor kapcsolódik, a *peptidil transzferáz* a „P” helyen lévő, utolsó tRNS és az aminosav közötti anhidridkötést hidrolizálja. A naszcensz polipeptidlánc és a szabad tRNS eltávozik a riboszómáról, megszű-

nik a riboszóma és a mRNS közötti kapcsolat, a riboszóma alegységeire disszociál, és készen áll újabb fehérjék szintézisére.

16.5. A fehérjelánc szintézisét meghatározó tényezők

Fehérjeszintézis csak akkor történhet, ha **a sejt energetikailag megfelelően feltöltött állapotban van**, hisz **a peptidkötések szintézise rendkívül energiaigényes folyamat**. Az ATP két foszfátkötése használódik el az aminosav aktiválására és az amino-acil-tRNS keletkezése során, GTP foszfátja szükséges akkor, amikor az amino-acil-tRNS a riboszóma A helyére kötődik, és újabb GTP foszfát szükséges ahhoz, hogy a mRNS-on haladó riboszómának a transzlokációja megtörténjen. Összesen tehát **négy nagy energiájú foszfátkötés felhasználása szükséges egy peptidkötés keletkezéséhez**. Ez a 122 kJ energia (standard körülmények között) rendkívül nagy érték, mivel a peptidkötés hidrolízisekor a befektetett energiarmennyiség alig egyhatoda (21 kJ) szabadul fel, ezért határozottan állítható, hogy **a sejtben a legenergiaigényesebb feladat a fehérjék szintézise**. Egyes mikroorganizmusok a különféle szintézisekre fordított összes energia majd 90%-át a fehérjék szintézisére használják fel.

A fehérjeszintézis során már a szintézis alatt megindul a térszerkezet kialakulása, amelynek során vezető szerephez jutnak a hidrofób aminosavrészeket tartalmazó láncszakaszok. Olyan szerkezeti egységeket hoznak létre, amit a reaktív oldalláncok másodlagos kötésekkel stabilizálnak. **A natív szerkezet nem jelenti a legalacsonyabb energianívót**, ami termodinamikai szempontból a térszerkezet legnagyobb stabilitásának felelne meg. Valószínű, hogy az egy szakaszon kialakult minimális energiaszintek a teljes lánc elkészülte után együttesen nem a legalacsonyabb nívót jelentik. **A térszerkezet kialakulásához nincs külön információra szükség**, hisz a primer szerkezet ezt is tartalmazza.

A polipeptidlánc létrejötte után **a fehérjemolekula poszttranszlációs módosításon, érési folyamatokon megy keresztül**. Prokariótákban az N-terminális formil-metioninról a *deformiláz* eltávolítja a formilcsoportot, a *metionin-amino peptidáz* a terminális metionint is lehasítja, a fehérjék egy részében pedig az N-terminális aminosav szabad aminocsoportja acetilálódik. A ciszteintartalmú fehérjék egy részében **az -SH-csoportok szinte teljesen diszulfidá oxidálódnak**, és végbemehet még a fehérje **hidroxilálása, metilálása és foszforilálása** is.

16.6. A fehérjeszintézis az eukariótákban

Az eukariótákban a citoplazmán kívül a mitokondriumokban és a kloroplasztokban is folyik fehérjeszintézis. A citoplazmatikus 80S riboszómák a prokarióták 70S riboszómáihoz hasonlóan működnek, csupán a szintézisfolyamatok részle-

teiben van eltérés. **Az indító aminosav** nem a formil-metionin, hanem **a metionin**, amit az AUG kodonnak megfelelő tRNS szállít. Az iniciáció a 40S alegységen indul iniciációs faktorok és GTP jelenlétében, az elongációhoz pedig két elongációs faktor és GTP szükséges az amino-acil-tRNS kötődése és a transzlokáció érdekében.

Eukariótákban a riboszómák vagy szabadon, vagy a durva felületű endoplazmatikus retikulumhoz kötődve fordulnak elő. A **szabad riboszómák** poliszómákat alkotva **a sejt saját citoplazmatikus fehérjéit szintetizálják**, a **felülethez kötött riboszómák** pedig olyan **fehérjéket készítenek**, amelyek **a membrán felépítésében vesznek részt**, vagy amelyeket **a sejt elválaszt és kijuttat a sejtből**. Így pl. azok az exokrin szervek, melyek fő feladata a fehérjék termelése és elválasztása (máj, hasnyálmirigy), sok durva felületű endoplazmatikus retikulumot tartalmaznak.

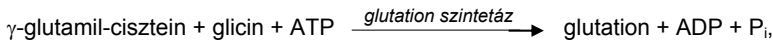
A riboszómáknak a membránhoz csatornával való kötődése teszi lehetővé, hogy a fehérjék a szintézis helyéről kijussanak. A pre-pro-fehérjéről az endoplazmatikus retikulumból való kijutáskor szakad le a szignálpeptid. A szekretorikus fehérjék szintézisekor a transláció iniciációja szabad riboszómán is megindulhat, sőt esetenként iniciációs faktorra sincs szükség. Az elongáció 10-40 aminosav kapcsolódásáig a szabad riboszómán folyik, majd a riboszóma a szignálpeptid útján kötődik az endoplazmatikus retikulum membránjához. A fehérje elkészülte után a szignálpeptid csatornát képez, amelyen keresztül a fehérje kijut az endoplazmatikus retikulum lumenébe, és innen exocitózissal távozik a sejtől, amelynek során a pre-szakasz (polipeptid-lánc) proteolitikus hasítás révén leszakad a fehérjéről.

A fehérjeszintézis a mitokondriumokban is folyik, bár itt a mRNS, a tRNS, a riboszóma és az *amino-acil-tRNS szintetáz* különbözik a citoplazmában találhatóktól. **A riboszómák a prokarióta riboszómákra emlékeztetően 50-60 S méretűek**. A mitokondriumokban a polipeptidlánc iniciációja a prokariótákhoz hasonlóan formil-metioninnal indul, ezért feltételezik, hogy **a mitokondriumok parazita aerob baktériumokként jutottak be az eukarióta sejtekbe**, és ott integrálódtak. A mitokondrium tartalmaz DNS-t, *DNS függő RNS polimerázt*, de a mitokondrium fehérjékészletének csak kisebb része keletkezik a sejtszervecskében, azok nagyobbik részét a citoplazmában lévő riboszómák szintetizálják. A mitokondriumban keletkezik a mitokondriális rRNS, a tRNS és néhány olyan hidrofób mitokondriális fehérje, mint az *ATP-áz* egyik alegysége, valamint a *citokrom a₃* és *b* alegységei.

Peptidek szintézise riboszómák nélkül

A magasabbrendű élőlények szervezetében előforduló nagyszámú peptid többsége a fehérjék lebontása során keletkezik. Ezek egy része a fehérjék részleges lebontásának eredményeként kerül az anyagcserébe és ürülnek főleg a vizeletben,

más részük limitált proteolízis során keletkezik. Ezen túl **néhány peptid fehérjétől függetlenül is szintetizálódhat a sejtekben.** Ilyen pl. a glutation, mely tagja a sejt redoxrendszerének, néhány enzim aktivátora, része az aminosav transzportrendszernek, valamint védi a telítetlen lipideket és a vörösvértest fehérjéit az autooxidációtól. Glutaminsavból, ciszteiből és glicinből keletkezik két lépésben, lépésenként egy-egy ATP foszfátjának felhasználásával az alábbi reakcióegyenlet szerint:



16.7. A fehérjeszintézis ipari méretekben

Annak ellenére, hogy az utóbbi évtizedekben a fehérjeszintézis soha nem látott mértékben fejlődött, napjainkban sem nélkülözhetjük a fehérjetermelés érdekében az élő szervezetek hatékony, fehérjeszintetizáló mechanizmusát. A baktériumok rendkívül alkalmasak a fehérjetermelésre, hiszen rendkívül gyorsan, félóránként-óránként kettőződnek, mialatt a sejt felépítéséhez szükséges összes fehérjét szintetizálják. A fehérjeszintézishez szükséges információkészlet természetes körülmények között is változik, de mesterségesen is változtatható, így **a baktérium információkészletét megfelelően módosítva**, extra információk bevitelével, **az igényeknek megfelelő fehérjeszintézisre készíthetjük.** A biotechnológia egyik ágaként lehetőség van az ipari méretű alkalmazásra, amelynek során a termelni kívánt fehérjének megfelelő génszakaszt izoláljuk, a gazdasejtbe juttatjuk és elszaporítjuk, majd arra kényszerítjük, hogy a saját fehérjéinek termelésével egyidejűleg a számunkra kívánatos idegen fehérjét is termelje.

Az ipari méretekben végzett fehérjeszintézis főbb lépései:

- A rekombináns DNS létesítése érdekében **a DNS-szakaszt izolálni kell**, amely ezután **kapcsolható kovalens kötéssel a hordozó vektorszakaszhoz.** A DNS-szakaszok egymással összekapcsolhatók, elszaporításuk rendszerint *E. coli* sejtekben történik, hordozóként pedig plazmid vagy l-fág alkalmazható.
- A rekombináns DNS bejuttatása a gazdasejtbe igen lassú és csekély hatékonyságú folyamat. Hatékonyabb az eljárás akkor, ha **a rekombináns DNS-t virionokba juttatva a célsejteket fertőzzük;** a vírus genom így olyan génszakaszt tartalmaz, ami nem szükséges a szaporodáshoz, mégis replikálódik.
- A **rekombináns DNS-szakaszt tartalmazó sejtek kiválasztása** igen munkaigényes folyamat. Egyszerűbb a helyzet akkor, ha a rekombináns DNS anti-

biotikum-rezisztencia gént tartalmazó szakasszal rekombinálódik, mert így a tenyésztést antibiotikum jelenlétében végezve, csak a rezisztens szakaszok szaporodnak el.

A gének baktériumba juttatása útján megoldható elszaporításuk, és emellett megoldották a fehérjék ipari méretekben történő termelésének elvi problémáit is. Kisméretű polipeptidek előállítására alkalmazzák a kémiai úton szintetizált DNS-szakaszokat, nagyobb méretű molekulák esetében azonban célszerűbb a megfelelő mRNS-t izolálni, és a komplementer DNS-t biokémiai módszerekkel előállítani.

16.8. A fehérjék bioszintézisének összefoglalása

A DNS-ben tárolt információk megvalósítása komplex, bonyolult, de a megfejtést illetően nagy biztonsággal működő rendszer. A mRNS-re átírt információk lefordítása és megvalósítása érdekében egy rendkívül bonyolult folyamatban riboszómák, tRNS-ak, különféle faktorok, energiaszolgáltató molekulák és más egyéb anyagok vesznek részt. A fehérje építőelemei, az aminosavak, aktivált alakban, amino-acil-tRNS formában kapcsolódnak a folyamatba. Hogy a sokféle amino-acil-tRNS közül melyik milyen sorrendbe lépjen be a szintézisbe, azt a mRNS szabja meg, amelynek utasítását a tRNS antikodon triplette „fogja fel”. A mRNS-en jel szolgál a szintézis indítására és többféle jel annak befejezésére. A fehérjeszintézis a riboszómák segítségével megy végbe, amelyek egy kisebb és egy nagyobb alegységből épülnek fel, rRNS-at és sokféle fehérjét tartalmaznak. Olyan komplex rendszerek, amelyek bonyolult kémiai működésükkel sokrétű konformációs változások útján kapcsolják egymáshoz az aminosavat.

A polipeptidszintézis három fő szakaszból áll: a szintézist indító iniciáló szakaszból, a láncnövekedést megvalósító elongációból és a folyamatot befejező terminációból, amit a fehérje szabaddá válása tesz teljessé. A különféle szakaszok eredményes lebonyolítását többféle faktor segíti elő. A fehérjeszintézis során a riboszóma két alegysége közrefogja a mRNS-at, a megfelelő kötőhelyeihez kapcsolódik a készülő peptidlánc, illetőleg a bekapcsolandó aminosavat szállító amino-acil-tRNS. Az egyes aminosavak bekapcsolódása után a lánc továbbmozdul, helyet adva a következő aminosavat szállító tRNS-nek mindaddig, amíg a mRNS-ban a szintézis befejezését jelző utasítás nem következik. A mRNS-hoz a keletkezéséhez szükséges transzkripció alatt is kapcsolódhatnak riboszómák, sőt egy mRNS-hoz egymást követően több riboszóma is kapcsolódhat poliszómát létrehozva, a fehérjeszintézis hatékonyságának növelésére. Egy-egy peptidkötés keletkezéséhez nagy mennyiségű energia, négy nagy energiatartalmú foszfátkötés használandó fel, mely biztosítja, hogy a folyamat egyértelmű és irreverzibilis legyen.

A mRNS-ban lévő információ alapján készült polipeptidlánc több esetben még nem teljes értékű fehérje. A biológiai aktivitáshoz érési folyamaton megy keresztül, amelynek során poszttranszlációs kémiai módosítás következtében egyes oldalláncain metilálás, hidroxilálás, diszulfidhidak kialakulása... útján nyeri el biológiailag aktív alakját. Azon fehérjéknek, amelyek keletkezési helyüktől eltérő helyen működnek, kétféle átalakuláson kell keresztülmenniük. Ezek pre-pro-fehérje alakban keletkeznek a sejtben, ahonnan történő kijutásuk során a pre-szakasz (szignálpeptid) leszakad, és inaktív pro-fehérje formájában érik el működési helyüket, ahol a pro-peptid lehasadása után lesznek aktívak.

Fehérjeszintézis történhet még a mitokondriumokban és a kloroplasztokban is. Ezen sejtszervecskék fehérjéiknek egy részét maguk termelik, de fehérjéik többsége a citoplazmában keletkezik, és onnan jut be a sejtszervecskébe. Magasabb rendű szervezetekben nagyszámú oligopeptid fordul elő, mely pár kivételtől eltekintve fehérjéből keletkezik limitált proteolízis során. Alacsonyabb rendű szervezetekben riboszómák és mRNS nélkül működő peptidszintetizáló rendszer is működik, amely maximálisan 20 aminosav összekapcsolására képes.

Különböző élő szervezetekből izolált vagy mesterségesen előállított gének baktériumsejtekbe plazmidvektorok vagy fágok felhasználásával bejuttathatók és elszaporíthatók. Így a baktérium arra kényszeríthető, hogy a bejuttatott génnek megfelelő fehérjét termeljen, holott arra semmi szüksége nincs. Ez az eljárás módot ad arra, hogy különféle kívánatos fehérjéket baktériumok szaporítása útján termeljünk.

FELHASZNÁLT IRODALOM

- BOROSS L.–SAJGÓ M.
1993 *A biokémia alapjai*. Budapest, Mezőgazda Kiadó
- BREUER, H.
1995 *SH atlasz – Kémia*. Budapest, Springer-Hungarica Kiadó
- CHESWORTH, J. M.–STUCHBURY, T.–SCAIFE, J. R.
1998 *Agricultural biochemistry*. London, Chapman & Hall
- CSÁNYI V.
1976 *Sejtbiológia*. Budapest, Gondolat Kiadó
- CSAPÓ J.–CSAPÓNÉ Kiss Zs.
2003 *Élelmiszer-kémia*. Budapest, Mezőgazda Kiadó.
- CSAPÓ J. (szerk.)
2006 *Élelmiszer- és takarmányfehérjék minősítése*. Budapest, Mezőgazda Kiadó.
- EBBING, D. D.
1996 *General chemistry*. Ed.: Mark S. Wrighton. Boston, Houghton Mifflin Co.
- ELŐDI P.
1989 *Biokémia*. Budapest, Akadémiai Kiadó
- ERDEY L.
1966 *Bevezetés a kémiai analízisbe. Mennyiségi kémiai analízis*. Budapest, Tankönyvkiadó
- ERDEY L.
1966 *Bevezetés a kémiai analízisbe. Minőségi kémiai analízis*. Budapest, Tankönyvkiadó
- FOX, M. A.–WHITESELL, J. K.
1997 *Organic chemistry*. Sudbury, Jones and Bartlett Publishers, Inc.
- HETTIARACHCHY, N. S.–SATO, K.–MARSCHALL, M. R.–KANNAN, A.
2012 *Bioactive food proteins and peptides. Application in human health*. CRC Press, Taylor and Francis Group.
- HOLME, D. J.–PECK, H.
1998 *Analytical biochemistry*. New York, Addison Wesley Longman Limited
- KAKUK T.–SCHMIDT J.
1988 *Takarmányozástan*. Budapest, Mezőgazdasági Kiadó
- KERESE I. (szerk.)
1975 *Fehérjevizsgálati módszerek*. Budapest, Műszaki Könyvkiadó
- LEHNINGER, A. L.–NELSON, D. L.–COX, M. M.
1993 *Principles of biochemistry*. New York, Worth Publishers, Inc.

MICHAL, G.–SCHOMBURG, D.

2012 *Biochemocal pathways: An atlas of biochemistry and molecular biology*. New York, John Wiley & Sons

MICHAL, G.

2000 *Biochemical pathways: An atlas of biochemistry and molecular biology*. Medicine & Health Science. Amazon. USA

MINE, Y.–LI-CHAN, E.–JIANG, B.

2010 *Bioactive proteins and peptides as functional foods and nutraceuticals*. Wiley and Blackwell

NOSTICZIUS Á.

1993 *Bio kémia*. Egyetemi jegyzet, PATE.

PENKE B.–TÖRÖK A. (ed.)

1988 *Peptides*. Berlin, Walter de Gruyter & Co.

STEWART, K. K.–WHITAKER, J. R. (ed.)

1984 *Modern methods of food analysis*. Wesport, AVI Publishing Inc.

STRYER, L.

1975 *Biochemistry*. San Francisco, W. H. Freeman and Co.

SZENT-GYÖRGYI A.

1988 *Válogatott tanulmányok*. Budapest, Gondolat Kiadó

TÖRŐ I. (szerk.)

1989 *Az élet alapjai*. Budapest, Gondolat Könyvkiadó

WOLFE, D. H.

1984 *Introduction, to college chemistry*. USA, McGraw-Hill Book Co.

A KÖNYVBEN ELŐFORDULÓ RÖVIDÍTÉSEK

A			
A	adenin	DG	diglicerid
Ac-	acetyl	DEAE	dietil-aminoetil
AcCoA	acetyl-koenzim A	DHAP	dihydroxiaceton-foszfát
ACP	acyl-hordozó fehérje (acyl carrier protein)	DHF	dihydrofolát
ACTH	adrenokortikotrop hormon	DMS	dimetil-szulfát
ADH	<i>alkohol dehidrogenáz</i>	DNFB	1-fluor-2,4-dinitrobenzol
adoHcy	S-adenozil-homocisztein	DNS	dezoxiribonukleinsav
adoMet	S-adenozil-metionin	DNP	dinitro-fenil- (dinitro-fenol)
ADP	adenozin-difoszfát	DOPA	dihidroxi-fenilalanin
Ala	alanin	DPG	2,3-difoszfo-glicerát
AMP	adenozin-monofoszfát		
Arg	arginin	E	
Asn	aszparagin	EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
Asp	aszpartát		
Asx	aszparagin vagy aszpartát	F	
ATP	adenozin-trifoszfát	FAD, FADH ₂	flavin-adenin-dinukleotid oxidált, illetve redukált alakja
ATPáz	<i>adenozin-trifoszfátáz</i>	FBPáz-1	<i>fruktóz-1,6-difoszfátáz</i>
		FBPáz-2	<i>fruktóz-2,6-difoszfátáz</i>
		FH ₄	tetrahydrofolát
		fMet	N-formil-metionin
		FMN, FMNH ₂	flavin-mononukleotid oxidált, illetve redukált alakja
B ₁₂	B ₁₂ -koenzim, kobalamin	FP	flavoprotein
1,3-BPG	1,3 difoszfo-glicerát	F1P	fruktóz-1-foszfát
		F6P	fruktóz-6-foszfát
		Fru	D-fruktóz
		G	
		G	guanin
		GABA	γ-amino-vajsav
		Gal	D-galaktóz
		GalN	D-galaktózamin
		GalNAc	N-acetil-D-galaktózamin
		GAP	glicerinaldehid-3-foszfát
		GDH	<i>glutamát dehidrogenáz</i>
		GDP	guanozin-difoszfát
B			
B ₁₂	B ₁₂ -koenzim, kobalamin		
1,3-BPG	1,3 difoszfo-glicerát		
C			
C	citozin		
cAMP	ciklikus AMP (adenozin-3',5'-ciklikus monofoszfát)		
cDNS	komplementer DNS		
CDP	citidin-difoszfát		
CoA	koenzim A		
CoQ	koenzim Q (ubikinon)		
CMP	citidin-monofoszfát		
CTP	citidin-trifoszfát		
Cys	cisztein		
D			
d	2'-dezoxiribo-		

276 ■ A könyvben előforduló rövidítések

GH	növekedési hormon		K
GLC	gáz-folyadékromatográfia	α -KG	α -ketoglutarát
Glc	D-glükóz		
GlcN	D-glükózamin		L
GlcNAc	N-acetil-D-glükózamin	LDH	<i>laktát dehidrogenáz</i>
GlcUA	D-glükuronsav	LDL	alacsony sűrűségű lipoprotein
Gln	glutamin		
Glu	glutamát	Leu	leucin
Gly	glicin	LH	luteinizáló hormon
Glx	glutamin vagy glutamát	Lys	lizin
GMP	guanozin-monofoszfát		
cGMP	ciklikus GMP		M
GOT	<i>glutaminsav-oxá-lacetát transzamináz</i>	Man	D-mannóz
		Mb	mioglobín
GPT	<i>glutaminsav-piroszólósav transzamináz</i>	MbO ₂	oximioglobín
		Met	metionin
GSH, GSSG	glutation és oxidált formája	MSH	melanocita stimuláló hormon
GTP	guanozin-trifoszfát		
G1P	glükóz-1-foszfát	mtDNS	mitochondriális DNS
G3P	glicerinaldehid-3-foszfát	Mur	muraminsav
G6P	glükóz-6-foszfát		N
	H	NAD ⁺ ,	
Hb	hemoglobin (deoxi-hemoglobin)	NADH+H ⁺	nikotinsavamid-adenin-dinukleotid oxidált, illetve redukált alakja
HbO ₂	oxihemoglobin		
HDL	magas sűrűségű lipoprotein	NADP ⁺ ,	
His	hisztidin	NADPH+H ⁺	nikotinsavamid-adenin-dinukleotid-foszfát oxidált, illetve redukált alakja
HMG-CoA	hidroxi-metil-glutaril-CoA		
HPLC	nagyhatékonyságú folyadékromatográfia	NAG	N-acetil-glükózamin
		NAM	N-acetil-muraminsav
Hyp, Hy-Pro	hidroxi-prolin	NeuNAc	N-acetil-neuraminsav
	I	NMN ⁺ ,	
I	inozin	NMNH+H ⁺	nikotinsavamid-mononukleotid oxidált, illetve redukált formája
IDP	inozin-difoszfát		
Ig	immunglobulin		
IgG	immunglobulin G	NMP, NDP,	
Ile	izoleucin	NTP	nukleozid-mono-, di- és trifoszfát
IMP	inozin-monofoszfát		
ITP	inozin-trifoszfát		

	O		S
OAA	oxálcetát	SAM	S-adenozil-metionin
		SDS	nátrium-dodecil-szulfát
	P	Ser	szerin
PAB, PABA	p-amino-benzoésav	SRNS	oldható RNS
PAGE	poliakrilamid-gél- elektroforézis	SnRNS	kis molekulájú RNS
PC	plasztocianin vagy foszfatidil-kolin		T
PE	foszfatidil-etanolamin	T	timin
PEP	foszfo-enolpiruvát	THF	tetrahidrofolsav
PFK	<i>foszfo-fruktokináz</i>	Thr	treonin
PG	prostaglandin	TIM	<i>trióz-foszfát izomeráz</i>
2PG	2-foszfo-glicerát	TMP, TDP,	
3PG	3-foszfo-glicerát	TTP	timidin-5'-mono-, di-, trifoszfát
Phe	fenilalanin	TPP	tiamin-pirofoszfát
PI	foszfatidil-inozitol	Trp	triptofán
PIP ₂	foszfo-inozitol-difoszfát	Tyr	tirozin
P _i	inorganikus foszfát		U
PP _i	inorganikus pirofoszfát	U	uracil
PK	<i>protein kináz</i> vagy <i>piruvát kináz</i>	UDP	uridin-difoszfát
PLP	piridoxál-5-foszfát	UDP-Gal	uridin-difoszfát-galaktóz
Pn	foszfo-pantetein	UDP-Glc	uridin-difoszfát-glükóz
Pol	<i>polimeráz</i>	UMP	uridin-monofoszfát
PQ	plasztokinon	UQ	koenzim Q, ubikinon
Pro	prolin	UTP	uridin-trifoszfát
PRPP	foszfo-ribozil-pirofoszfát	UV	ultraibolya
	R		V
Rib	D-ribóz	Val	valin
RNáz	<i>ribonukleáz</i>	VLDL	nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein
RNS	ribonukleinsav		
mRNS	messenger ribonukleinsav		
rRNS	riboszomális ribonukleinsav		
tRNS	transzfer ribonukleinsav		

Abstract

“Biochemistry for Agricultural Engineers” was written to the university students of Sapientia Hungarian University of Transylvania, Faculty of Târgu Mureș, Department of Agricultural Engineering, Sfântu Gheorghe. During the writing of the book, we took into consideration that the content of the book should fit the previously learned general and organic chemistry both concerning content and didactic points of view, and give such a knowledge to the students they did not meet during their earlier studies but is strictly necessary for the understanding of biochemistry.

Connected to two-tier training, we tried to reduce the course content to a level that the student can learn during a semester two hours per week. We hope that this book contains the material which is necessary within the framework of the BSc and which forms the basis for the MSc training, during which the acquired knowledge should be added the knowledge of “Biochemistry for Agricultural Engineers”. The majority of the book is made up of material necessary for BSc students. We have indented and reduced the font size of those parts that are not necessary for the successful test, but it is advisable to read them.

The first part of the book deals with the most important chapters of organic and biochemistry, in particular with the biogenic elements that make up the living organisms, with amino acids, peptides, proteins, the primary, secondary, tertiary, and quaternary structure of proteins, the carbohydrates, within which mono/ and polysaccharides, particularly with regard to cell wall polysaccharides, lipids, and within it phosphoglycerides and lipoproteins, the structure of the membranes, as well as nucleotides, pyrimidine and purine bases, nucleosides and nucleotide coenzymes. During the writing of the book, we tried to take care of that the students should not learn organic chemistry for their own sake but to receive as much material as it is definitely needed to establish biochemistry and later on the other subjects. We suggest to the students to study the following parts of the book if they are perfectly aware of the content of the first part of the book because without it they would not understand biochemistry.

The most important further chapters of the book deal with biological processes and biocatalysis, the metabolisms, transformation and storage of the energy, the tricarboxylic acid cycle, the metabolisms of the saccharides, the breakdown and the biosynthesis of the fats, the metabolisms of amino acids, breakdown and synthesis of nucleotides, purine and pyrimidine bases, and the composition of the polynucleotides. The book deals very shortly with the genesis of information macromolecules, the characteristics of the genetic information molecules, the transmission of the information, and the protein synthesis. For easier learning, each chapter concludes with a summary, which we hope contains the most important findings of the chapter.

Rezumat

Biochimie pentru ingineri agronomi este elaborată pentru studenții Universității Sapienția, specializarea Agronomie (Sf. Gheorghe) care funcționează în cadrul Facultății de Științe Tehnice și Umaniste din Tg. Mureș. La elaborarea cărții am avut în vedere ca materia prezentată să corespundă, atât din punct de vedere didactic cât și a metodologiei didactice, cu elementele dobândite la disciplina Chimie generală și organică, însușită anterior, să o completeze cu informații fundamentale nepredate la disciplina menționată, cunoștințe absolut necesare înțelegerii biochimiei. Ținând cont de pregătirea pe două nivele ne-am străduit să reducem conținutul cărții astfel încât să fie posibilă însușirea de către studenți a materialului predat în cele două ore de curs pe săptămână a semestrului. Sperăm că această carte conține cunoștințele necesare nivelului BSc, care constituie fundamentul pregătirii la nivel MSc, nivel la care cunoștințele dobândite din această carte vor trebui completate cu cele din cartea noastră de *Biochimie*. În redactarea cărții părțile care nu sunt necesare pentru promovarea cu succes a examenului, dar pe care le recomandăm a fi parcurse, s-au redactat cu caractere mai mici.

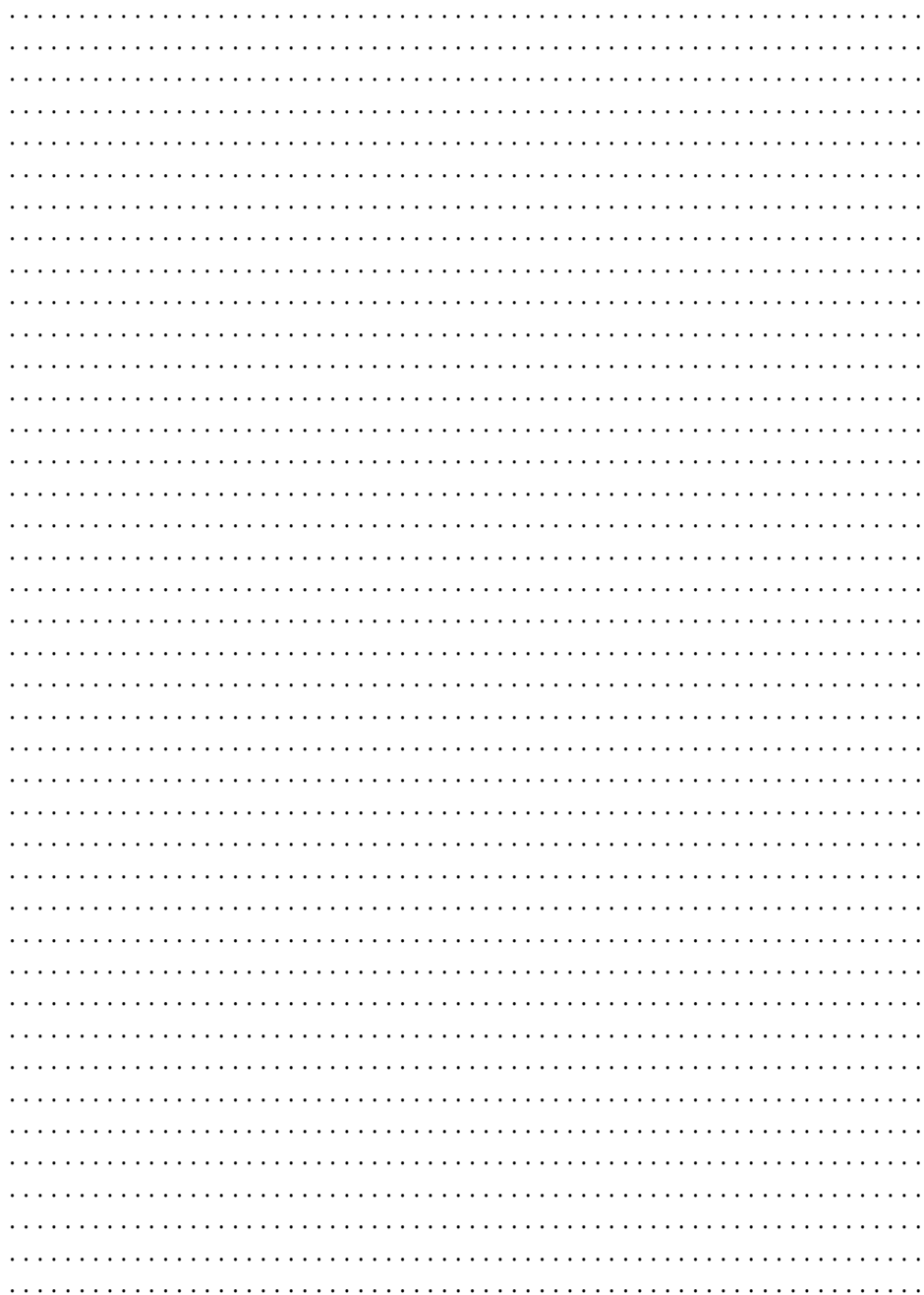
Prima parte a cărții este consacrată capitolelor de chimie organică importante din punct de vedere a biochimiei, în speță prezentării elementelor biogene constitutive ale organismelor vii, a aminoacizilor, a peptidelor, a proteinelor, a structurii primare, secundare, terțiare și cuaternare a acestora, a hidraților de carbon, mono- și polizaharidelor, accentuând polizaharidele formatoare de membrane celulare, a lipidelor, din care sunt prezentate în special fosfogliceridele, lipoproteinele, a structurii membranelor, respectiv a nucleotidelor, a bazelor pirimidinice și purinice, a nucleozidelor și a coenzimelor nucleotidice. La redactarea capitolelor cărții am avut în vedere să oferim studenților informații strict necesare înțelegerii biochimiei și fundamentării celorlalte discipline, eliminând astfel necesitatea învățării disciplinei în sine. Recomandăm studenților ca studiul capitolelor următoare să fie făcut numai dacă au însușit și înțeles materialul din prima parte a cărții, deoarece fără acesta nu vor înțelege biochimia.

Cele mai importante capitole ale cărții sunt consacrate proceselor biologice și biocatalizei, metabolismului, transformării energiei și stocării energiei, ciclului acidului tricarbolic, metabolismului carbohidraților, metabolismului și biosintezei grăsimilor, metabolismului aminoacizilor, metabolismului și sintezei bazelor purinice și pirimidinice și compoziției polinucleotidelor. Cartea prezintă pe scurt formarea de macromolecule responsabile de transmiterea informației, proprietățile materialelor ce transmit informația genetică, transmiterea informațiilor și sinteza proteinelor. Pentru a înlesni învățarea, fiecare capitol se încheie cu un rezumat, care sperăm să includă cele mai importante aspecte ale capitolului.

A KÖNYV SZERZŐI

Dr. Csapó János az MTA doktora, egyetemi tanár, okleveles vegyész, több mint 44 éve foglalkozik élelmiszerek fehérjetartalmának, aminosav-összetételének, újabban D-aminosav-összetételének meghatározásával, a fehérje biológiai értékének mérésével. A vezetésével kidolgozott új analitikai-kémiai módszereket több élelmiszer- és takarmányanalitikai laboratóriumban alkalmazzák. Tudományos munkáját is nagyrészt ezen a területen fejtette ki. A graduális és posztgraduális, valamint a doktori képzésben magyarul és angolul oktatja a Biokémia, az Élelmiszer-kémia, a Mezőgazdasági kémia, a Tej és tejtermékek a táplálkozásban, az Élelmiszer- és takarmányfehérjék minősítése, a Funkcionális élelmiszerek és az Élelmiszerhamisítás, a PhD-hallgatóknak pedig az Állattermék-előállítás biokémiája, az Élelmiszerkémia, a Modern módszerek az élelmiszeranalitikában és az Élelmiszer- és takarmányanalitika című tárgyakat.

Csapóné Dr. Kiss Zsuzsanna okleveles vegyész, tudományos munkatárs, jelenleg nyugdíjas, négy évtizeden át foglalkozott élelmiszerek és takarmányok összetételének meghatározásával, elsősorban makro- és mikroelemeinek elemzésével. Doktori disszertációjában eltérő genotípusú szarvasmarhák kolosztrum- és tejösszetételét vizsgálta, és tudományos munkáját is – az analitikai kémia mellett – nagyrészt ezen a területen fejtette ki. A graduális és posztgraduális képzésben oktatta a Kémia, a Biokémia és az Élelmiszer-kémia című tárgyakat.



SAPIENTIA TANKÖNYVEK SOROZAT KÖTETEI

Megjelent:

Varga Attila

Alkotmányjogi és államszervezési alapismeretek. 2003.

Roth Endre

Szociológia és társadalom. 2004.

Albert-Lőrincz Enikő

A csoportokkal való munka módszertani kérdései. 2004.

Albert-Lőrincz Enikő

Önpusztító lázadás. A drogfogyasztás mint kóros viselkedésminta. 2004.

Bakacsi Gyula

Szervezeti magatartás és vezetés. 2004.

Antal-Mokos Zoltán–Balaton Károly–Drótos György–Tari Ernő

Stratégia és szervezés. 2005.

Bakacsi Gyula–Bokor Attila–Császár Csaba–Gelei András–

Kováts Klaudia–Takács Sándor

Stratégiai emberi erőforrás menedzsment. 2005.

Dobák Miklós és munkatársai

Szervezeti formák és vezetés. 2005.

Márton László Ferenc

Jelek és rendszerek. 2006.

Puskás Attila

Idült vénás betegségek. Patológia, diagnózis, terápia. 2007.

Dósa Zoltán

Tanulás, emlékezés, képzelet. 2007.

Ambrus Zoltán

Szociálpszichológia. Alapismeretek, feladatok, gyakorlatok. 2008.

Hollanda Dénes

A forgácsolás alapjai. 2008.

Márton Lőrinc

Irányítástechnika. 2009.

Nótári Tamás

Római köz- és magánjog. 2011.

Csapó János (szerk.)–Fenyvessy József–Csanádi József–Csapóné Kiss Zsuzsanna

Tejipari technológia. Tej és tejtermékek a táplálkozásban. 2014.

Csapó János–Albert Csilla–Csapóné Kiss Zsuzsanna

Élelmiszer-hamisítás és kimutatása. 2016.

Csapó János–Albert Csilla–Csapóné Kiss Zsuzsanna

Funkcionális élelmiszerek. 2017.

Scientia Kiadó

400112 Kolozsvár (Cluj-Napoca)
Mátyás király (Matei Corvin) u. 4. sz.
Tel./fax: +40-364-401454
E-mail: scientia@kpi.sapientia.ro
www.scientiakiado.ro

Korrektúra:

Szenkovics Enikő

Borító:

Tipotéka Kft.

Műszaki szerkesztés:

Metaforma Kft.

Tipográfia:

Könczey Elemér

Készült az Idea nyomdában

100 példányban
Igazgató: Nagy Péter

