
Hoofdstuk 1

Metabolisme van aminozuren

Aminozuren

In de natuur zijn ongeveer 500 verschillende aminozuren geïdentificeerd, twintig daarvan komen voor in de eiwitten van de mens. Het zijn fundamentele aminozuren. Ze spelen een centrale rol als bouwstenen van eiwitten en als tussenproducten van diverse metabole routes. Deze 20 aminozuren die in het menselijk lichaam worden aangetroffen, zijn van belang bij een breed scala aan chemische omzettingen.

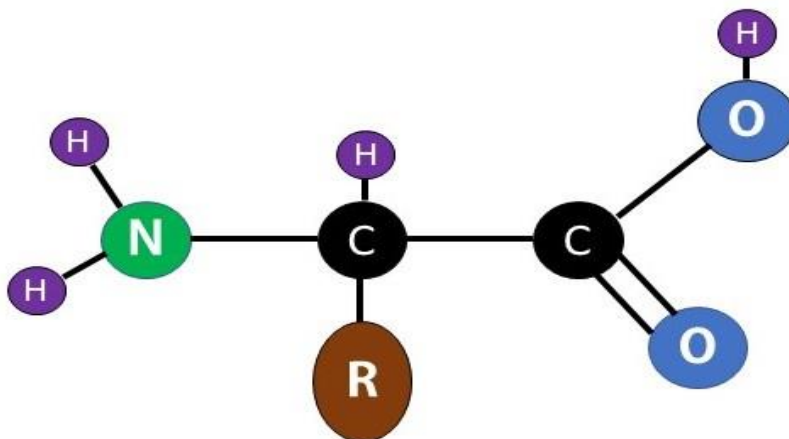
Hoeveel en in welke volgorde de aminozuren in een specifiek eiwit voorkomen, wordt bepaald door het gen dat voor dat specifiek eiwit codeert. De chemische eigenschappen van de aminozuren in het eiwit bepalen de biologische activiteit van het eiwit.

Eiwitten zijn bij verreweg de meeste reacties van levende cellen als katalysatoren betrokken. Ook controleren ze vele cellulaire processen. Bovendien bevatten eiwitten in hun aminozuursequenties de nodige informatie die bepaalt hoe dat eiwit zich opvouwt tot zijn driedimensionale structuur, en hoe stabiel deze structuur is. De belangrijkste redenen om de eigenschappen van aminozuren te begrijpen, is om inzicht te krijgen in de structuur en eigenschappen van het eiwit.

Essentiële en niet-essentiële aminozuren

De mens is in staat om zelf 10 van de 20, in de mens aanwezige aminozuren, te produceren. De andere (essentiële) aminozuren moeten uit voedsel worden verkregen. Als we er niet in slagen om zelfs maar één van deze 10 essentiële aminozuren uit de voeding te halen, resulteert dit in afbraak van de lichaamseiwitten - spieren enzovoort - om toch het aminozuur te verkrijgen dat we nodig hebben.

In tegenstelling tot vet en zetmeel slaat het menselijk lichaam geen overtollige aminozuren op voor later gebruik - de benodigde aminozuren moeten elke dag uit het voedsel worden verkregen.



α - aminozuur

Figuur 1.1.: Algemene structuurformule

De 10 niet-essentiële aminozuren die we kunnen produceren zijn **alanine, asparagine, asparaginezuur, cysteïne, glutaminezuur, glutamine, glycine, proline, serine en tyrosine**. Tyrosine wordt geproduceerd uit fenylalanine, dus als het dieet een tekort aan fenylalanine heeft, is tyrosine ook onvoldoende aanwezig. Tyrosine kan daarom worden beschouwd als een semi essentieel eiwit.

De overige 10 **essentiële** aminozuren zijn **arginine** (vereist voor jongeren, maar niet voor volwassenen), **histidine**,

Hoofdstuk 1

isoleucine, leucine, lysine, methionine, fenylalanine, threonine, tryptofaan en valine. Deze aminozuren zijn nodig in de voeding. (Tabel 1.1)

Tabel 1.1

Niet-essentiële aminozuren: alanine, asparagine, asparaginezuur, Cysteïne, glutaminezuur, Glycine, Proline, Serine en Tyrosine
Essentiële aminozuren: arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, fenylalanine, threonine, tryptofaan en, valine

Een aminozuur bestaat uit een koolstofketen met daaraan gekoppeld een carboxygroep (-COOH) en een aminogroep (-NH₂). Bij de voor de mens fundamentele aminozuren zijn de carboxygroep en aminogroep aan hetzelfde koolstofatoom gebonden, men spreekt van α -aminozuren.

Opname van aminozuren via maag en darm

De vertering van voedsel vindt voor een groot gedeelte plaats in de mond, de maag en de darm. Tijdens consumptie kunnen aminozuren als vrije aminozuren worden ingenomen - of vaker - worden ze verkregen uit verteerde eiwitten in voedsel. De eiwitten worden na inname gehydrolyseerd, door de gecoördineerde acties van *peptidasen*. Het zijn enzymen uit de maag en de pancreas.

Dieet eiwitspijsvertering begint in de maag via de acties van de *pepsinen*. In de twaalfvingerige darm en de dunne darm zijn twee belangrijkste pancreasenzymen betrokken bij eiwitvertering; *trypsine* en *chymotrypsine*. Hoewel minder, spelen verschillende extra pancreas *peptidasen* ook hier een rol in peptide spijsvertering, b.v. de *carboxypeptidasen* en de *elastasen*. De eerste enzymen die betrokken zijn bij de vertering van eiwitten, zijn dus *pepsinen*, enzymen die in de

Metabolisme van aminozuren

maag gelokaliseerd zijn.. *Pepsinen* worden gevormd uit hun voorloper; de zymogeen, *pepsinogeen*. *Pepsinogeen* komt vrij uit maaghoofdcellen. *Pepsinen* komen vrij via zuur-geïnduceerde autokatalyse van *pepsinogeen*.

Het enzym *Pepsine* hydrolyseert peptide bindingen aan de C-terminale kant van aromatische en hydrofobe aminozuren. Ongeveer 20% van de totale eiwitvertering geschiedt via *pepsinen*. *Pepsine* werkt optimaal bij de zure pH optimaal van de maag, en wordt geremd wanneer het maagsap (chyme) uit de maag overgaat naar de twaalfvingerige darm, de inhoud van de darm is namelijk alkalisch.

De rest van de eiwitvertering vindt plaats in de twaalfvingerige darm en jejunum van de dunne darm. Spijsvertering hier is voornamelijk het gevolg van reactie met *trypsines* en de *chymotrypsines*, en in mindere mate door *elastasen*, en door de *carboxypeptidasen* A1 en A2. Deze enzymen zijn afkomstig van de pancreas.

De afbraak van Aminozuren

Alle weefsels hebben enigszins de mogelijkheid om de niet-essentiële aminozuren te synthetiseren, veranderingen in ze aan te brengen of om te zetten in andere stikstof houdende verbindingen. Echter in de lever vinden de meeste omzettingen plaats.

In perioden van een teveel aan voedsel, wordt de in potentie toxische aminogroep van het aminozuur geëlimineerd via transaminering en de-aminering en wordt ureum gevormd. Het koolstofskelet wordt dan opgeslagen in suikers, via de gluconeogenese, of in vetzuren via vetzuurstofwisselingsprocessen. De stappen waarlangs bovenvermelde aminozuur omzettingen vallen, zijn onder te verdelen in drie categorieën: **gluconeogenese**, **glucogenese** en **ketogenese**.

Hoofdstuk 1

Gluconeogenese is het opnieuw vormen van glucose. Bij gluconeogenese wordt glucose uit niet-koolhydraatbronnen als aminozuren en glycerol, maar vooral uit pyrodruivenzuur, gemaakt. Verder kunnen naast pyrodruivenzuur ook glycerine, di- of tricarbonzuren als uitgangsstof dienen. De glycerine (ook glycerol genaamd) is van de afbraak van vetten afkomstig en de di- en tricarbonzuren van afbraak van aminozuren uit voedsel of bij onvoldoende voedsel (honger) uit het spierweefsel

Glycogenese is het proces waarbij glycogeen wordt gevormd uit glucose en ketogenese is een proces waarbij ketonlichamen worden geproduceerd uit vetzuren.

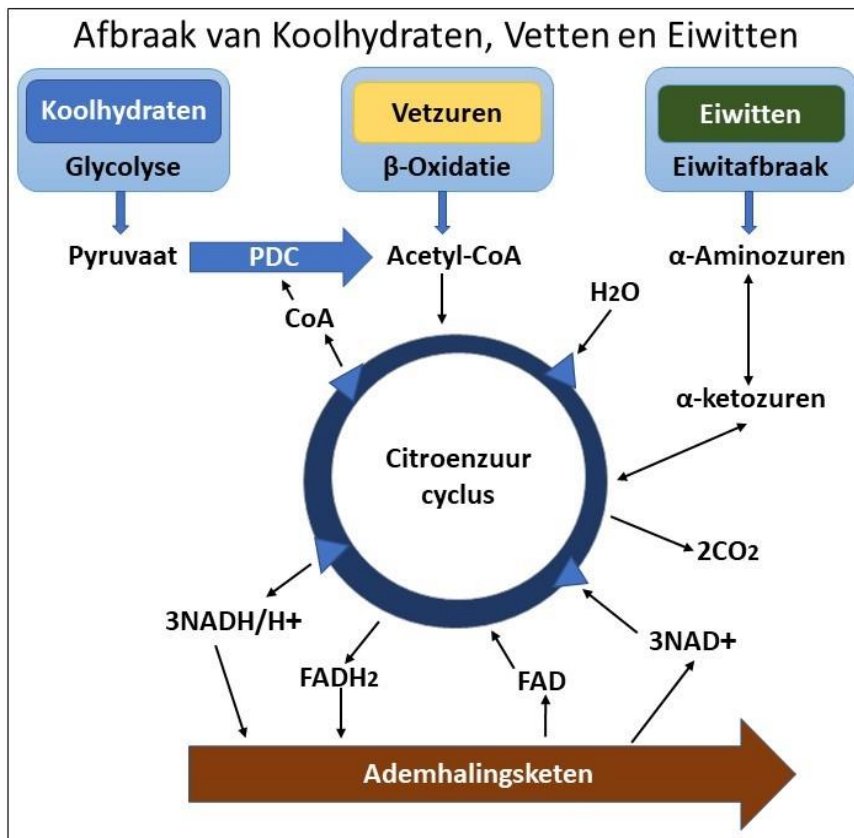
Bij glycogenese worden aminozuren omgezet in pyruvaat of in één van de intermediairs van de citroenzuurcyclus, bijvoorbeeld 2-oxoglutaraat of oxaloacetaat. Ze zijn verbindingen die voorlopers bij de uiteindelijke vorming van glycogeen. Alle aminozuren, behalve **lysine** en **leucine** kunnen op deze wijze worden omgezet. Lysine en leucine zijn de enige aminozuren die alleen via ketogenese worden omgezet, daarbij wordt acetyl-CoA of acetoacetyl-CoA, gevormd.

Een kleine groep aminozuren, waaronder **isoleucine**, **phenylalanine**, **threonine**, **tryptofaan** en **tyrosine** dienen als voorlopers van zowel glucose als vetzuren. Ze kunnen dus via glycogenese en ketogenese worden omgezet.

Tijdens voedseltekort wordt ook het koolstofskelet van de aminozuren verbruikt voor energieproductie. Het verbruik van de koolstofketen verloopt via de citroenzuurcyclus, gevolgd door afbraak via de aerobe ademhalingsketen, uiteindelijk resulterend in productie van CO₂, H₂O en de vorming van het energierijke ATP.

Niet alleen de afbraak van aminozuren en suikers (koolhydraten) verloopt via de citroenzuurcyclus en de aerobe ademhaling, maar ook die van vetzuren; waaruit de vetten zijn opgebouwd (Figuur 1.2).

Metabolisme van aminozuren



Figuur 1. 2.: Omzettingen van koolhydraten, eiwitten en vetten

Biosynthese van aminozuren

De aminozuren **arginine**, **methionine** en **fenylalanine** worden als essentiële aminozuren beschouwd, hoewel ze in het lichaam kunnen worden gesynthetiseerd, echter niet in de mate waarvoor ze nodig zijn voor de groei van ons lichaam. Bovendien wordt, tijdens synthese, het merendeel van deze aminozuren omgezet in ureum. Grote hoeveelheden methionine zijn daarnaast nodig om **cysteïne** te vormen, wanneer dit ander aminozuur te weinig via de voeding wordt aangeleverd.

Bij de biosynthese van aminozuren zijn verschillende routes betrokken, w.o. de glycolyse, de pentosefosfaatroute en de citroenzuurcyclus. Daarbij is een sterke verwevenheid tussen de aminozuur synthese, koolhydraten (suikers) en vetzuren, De verwevenheid verloopt via de

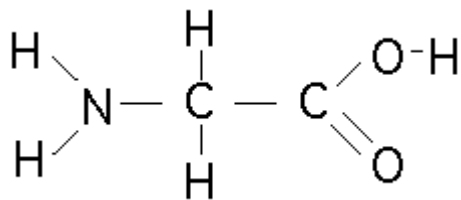
Hoofdstuk 1

citroenzuurcyclus. Ook is er een verweving met de synthese van nucleotiden. Dit verloopt via de pentosefosfaatroute. Nucleotiden zijn de bouwstenen van DNA en RNA. Al de vermelde routes geschieden onder sterk gereguleerde omstandigheden in het lichaam.

In het volgend schema wordt beknopt weergegeven hoe de biosynthese van de diverse aminozuren verloopt.

Een aantal aminozuren worden toegelicht

Glycine



Figuur 1.3: Structuurformule van glycine

Glycine is de kleinste aminozuur, maar zeker niet de minst belangrijke. De primaire functie van glycine in het lichaam is de synthese van eiwitten. Het is echter ook belangrijk voor een gezonde ontwikkeling van het skelet, de spieren en weefsels.

Glycine voordelen voor de gezondheid van de botten

Hoewel de impact van specifieke aminozuren op de botmineraaldichtheid en het risico op botziekten zoals osteoporose niet is vastgesteld, is wel vastgesteld dat glycine betrokken bij het bevorderen van de botgezondheid.

Aangenomen wordt dat glycine (naast andere niet-essentiële aminozuren) de gezondheid van de botten bevordert door de productie van insuline en insuline-achtige groeifactor-1, samen met de synthese van collageen. Collageen is een belangrijk eiwit is voor de gezondheid van botten, van weefsels en van spieren.

Metabolisme van aminozuren

Glycine kan voorkomen dat spieren afbreken, door het creatinegehalte in het lichaam te verhogen. Creatine is een verbinding die in de spiercellen wordt aangetroffen en wordt gemaakt uit glycine en twee andere aminozuren. Door creatineproductie in de spieren te stimuleren, kunnen de spieren beter presteren tijdens korte, intense inspanningen, zoals bij gewichtheffen of bij sprinten. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat het stimuleren van creatine in het lichaam kan leiden tot meer spierkracht, en spiermassa, en het kan ook helpen bij herstel na inspanning en bij revalidatie na een opgelopen blessure. Daarom is glycine een populair supplement voor bodybuilders en mensen die spiermassa en kracht willen opbouwen. Het lichaam kan echter zelf creatine aanmaken en kan het via de voeding verkrijgen, dus glycinet supplementen om het creatinegehalte te verhogen, zijn niet altijd nodig.

Collageen is bevat hoeveelheden glycine. In feite is elk derde tot vierde aminozuur in collageen een glycine. Collageen is het meest voorkomende eiwit in uw lichaam. Het zorgt voor gezonde spieren, huid, kraakbeen, bloed, botten en ligamenten. Aangetoond is dat suppletie met collageen de gezondheid van de huid ten goede komt, gewrichtspijn verlicht en botverlies voorkomt. Daarom is het belangrijk dat men voldoende glycine via voedsel binnenkrijgt om de productie van collageen in het lichaam te ondersteunen.

Glycine als antioxidant

Glycine werkt in het lichaam ook als een antioxidant. Eén van de drie aminozuren die het lichaam gebruikt om glutathion te maken is glycine. Glutathion is een krachtige antioxidant die cellen helpt beschermen tegen oxidatieve schade, veroorzaakt door vrije radicalen. Radicalen liggen aan veel ziekten ten grondslag. Zonder voldoende glycine produceert het lichaam minder glutathion, wat een negatieve invloed kan hebben op de wijze waarop het lichaam in de loop van de tijd met oxidatieve stress omgaat.

Hoofdstuk 1

Omdat het glutathiongehalte van nature afneemt met de leeftijd is het goed om voldoende glycine binnen te krijgen naarmate men ouder wordt.

Glycine voorkomt slaapproblemen

Veel mensen hebben moeite met een goede nachtrust, hetzij omdat ze moeite hebben met in slaap vallen of het in slaap te blijven. Hoewel er verschillende manieren zijn om de slaapkwaliteit te verbeteren, zoals laat op de dag geen cafeïne-houdende dranken te drinken te gebruiken of een paar uur voor het slapengaan heldere schermen te vermijden, kan glycine ook helpen. Het blijkt dat dit aminozuur een kalmerend effect heeft op de hersenen. Zo kan glycine helpen om in slaap te vallen of voor voldoende te nachtrust.

Onderzoek bij mensen met slaapproblemen heeft aangetoond dat het innemen van 3 gram glycine voor het slapengaan de duur van het in slaapvallen vermindert, de slaapkwaliteit verbetert, slaperigheid overdag vermindert en de kennisniveau verbetert.

Glycine beschermt bij hartaandoeningen

Steeds meer onderzoek toont aan dat glycine bescherming biedt tegen hartaandoeningen. Het voorkomt de ophoping van een stof die, in grote hoeveelheden, in verband is gebracht met atherosclerose, de verharding en vernauwing van de slagaders. Glycine kan ook het vermogen van uw lichaam verbeteren om stikstofmonoxide te verbruiken, een belangrijk molecuul dat de bloedstroom verhoogt en de bloeddruk verlaagt.

Glycine en Type 2-diabetes

Type 2-diabetes kan leiden tot een verlaagde glycineconcentratie. Het is een aandoening die wordt gekenmerkt door een verminderde insulinesecretie en -werking, wat betekent dat het lichaam niet genoeg insuline

Metabolisme van aminozuren

aanmaakt of dat het niet goed reageert op de insuline die het aanmaakt.

Insuline verlaagt uw bloedsuikerspiegel door de opname ervan in cellen voor energie of om opslag te signaleren. Interessant is de bevinding dat glycinesupplementen de verminderde insulinerespons bij mensen met diabetes type 2 kan verbeteren. Het is aangetoond dat glycine de insulinerespons verhoogt bij mensen zonder diabetes. Mensen met diabetes type 2 blijken dus baat te hebben bij een supplement met glycine, hoewel onderzoek te voorlopig is om specifieke aanbevelingen te doen.

Glycine als een neurotransmitter

Glycine is betrokken bij veel meer anabole reacties dan eiwitsynthese, waaronder de synthese van purinenucleotiden en van serine. Bovendien functioneert glycine in het centrale zenuwstelsel als een remmende neurotransmitter, waar het mede signalen reguleert die motorische en sensorische informatie verwerken, die beweging, zicht en spraak mogelijk maken. Glycine wordt gelijktijdig betrokken bij het synthese van **GABA**, de primaire remmende neurotransmitter.

De werking van glycine als neurotransmitter berust op de binding aan specifieke receptor **GlyR**. Naast glycine kan GlyR ook worden geactiveerd door verschillende andere kleine aminozuren zoals alanine en taurine.

Glycine is tevens betrokken bij de modulatie van prikkelende neurotransmissie. De prikkelende transmissie geschiedt via glutamaatbinding aan glutamaatreceptoren van het type **N-methyl-D-aspartaat (NMDA)**.

Voedsel rijk aan glycine

Gelatine, pompoen, zoete aardappel, aardappel, wortel, biet, aubergine, cassave, champignons, groene erwten, bonen,

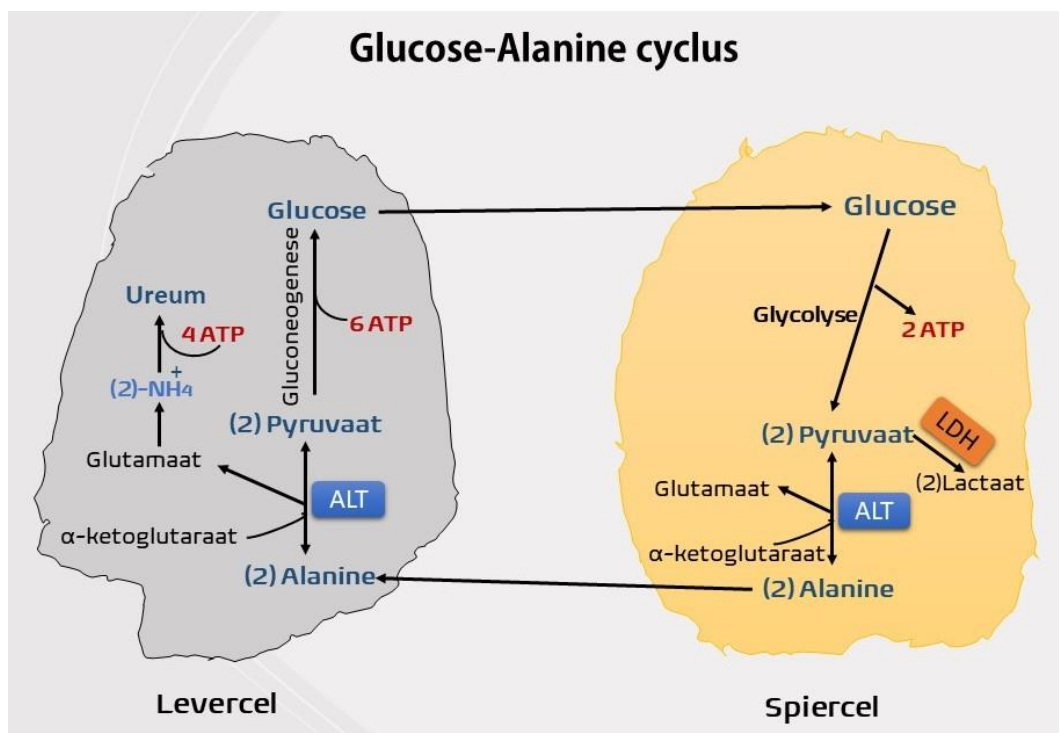
Hoofdstuk 1

gerst, rogge, melk en zuivelproducten, hazelnoten, walnoten, cashewnoten, paardennoten, amandelen, pinda's.

Alanine en de glucose-alaninecyclus

Alanine vervult een unieke rol bij de overdracht van stikstof van perifere weefsels naar de lever. Het komt via veel weefsels in de bloedsomloop terecht, maar voornamelijk door spieren.

In de spieren wordt alanine uit pyruvaat gevormd, met een snelheid die evenredig is met de intracellulaire pyruvaat concentraties. De lever hoopt vervolgens het plasma-alanine op. Het alanine wordt in de lever omgezet in pyruvaat en vervolgens wordt het pyruvaat via gluconeogenese omgezet in glucose.



Figuur 1.4: De glucose-alanine cyclus

De koppeling van de overdracht van alanine uit de spier naar lever met transport van glucose vanuit lever, terug naar de spier, staat bekend als de **glucose-alaninecyclus**. Het belangrijkste kenmerk van deze cyclus is dat alanine uit perifere weefsels, als netto effect, pyruvaat en ammoniak produceert in de lever, terwijl het koolstofskelet wordt

Metabolisme van aminozuren

herwonnen en de meeste stikstof in de lever wordt geëlimineerd.

Er zijn twee hoofdroutes voor de productie van spieralanine: één verloopt via directe eiwitafbraak en de ander via transaminering van pyruvaat door het enzym *alaninetransaminase* (ALT ook wel historisch aangeduid als serum glutamaat-pyruvaat-transaminase, SGPT).

Functies van Alanine

Alanine helpt het lichaam om de enkelvoudige suiker, glucose om te zetten in energie die nodig is voor het lichaam, terwijl het overtollige gifstoffen uit je lever worden verwijderd. Aminozuren zijn de bouwstenen van eiwitten en daardoor een sleutel voor de opbouw van spieren, alanine is er één van en helpt cellen te beschermen tegen beschadiging tijdens intensieve lichamelijke activiteit. Vervolgens, bevat vloeistof in de prostaatkluis dit aminozuur, en er zijn aanwijzingen dat alanine kan helpen bij de behandeling van goedaardige prostaathyperplasie, een aandoening waarbij de prostaat groter wordt.

In proeven waarbij het effect van combinaties van verschillende aminozuren op hoge cholesterolwaarden worden beoordeeld, blijkt alanine een cholesterolverlagend effect te hebben in het serum van proefdieren (ratten), dit in combinatie met arginine en glycine.

Cholesterolconcentraties worden met 20% verlaagd, wanneer arginine en alanine alleen worden toegediend.

In een gezond lichaam kan alanine voor eigen behoeften worden geproduceerd. Het kan echter als extra voedingssupplement nodig zijn, als het lichaam het om de een of andere reden niet kan aanmaken. Om tekort te voorkomen, moeten personen met eiwitarme diëten of eetstoornissen, evenals degenen die aan een leveraandoening of diabetes lijden, mogelijk supplementen van dit aminozuur innemen. Een gezond lichaam heeft alanine nodig voor de productie van vitamine B.

Voedsel rijk aan alanine

Alanine komt voor in vlees, gevogelte, eieren, zuivelproducten en vis. Vegetariërs wordt aangeraden om eiwitrijk plantaardig voedsel te eten, bijvoorbeeld avocado, dat veel alanine bevat.

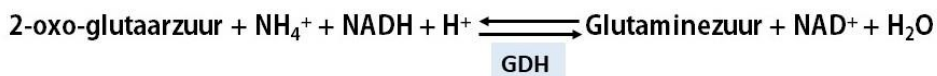
Een andere belangrijke vorm van alanine, is β -alanine. Dit is het enige natuurlijk voorkomende β -aminozuur. Het komt in vrije staat in de hersenen voor. Het is een bestanddeel van carnosine, anserine en van pantotheenzuur (vitamine B5), dat zelf een bestanddeel is van co-enzym A.

β -Alanine wordt gemetaboliseerd tot azijnzuur en in planten en micro-organismen wordt het gevormd uit asparaginezuur.

Glutaminezuur en Glutamine synthese

Glutamine

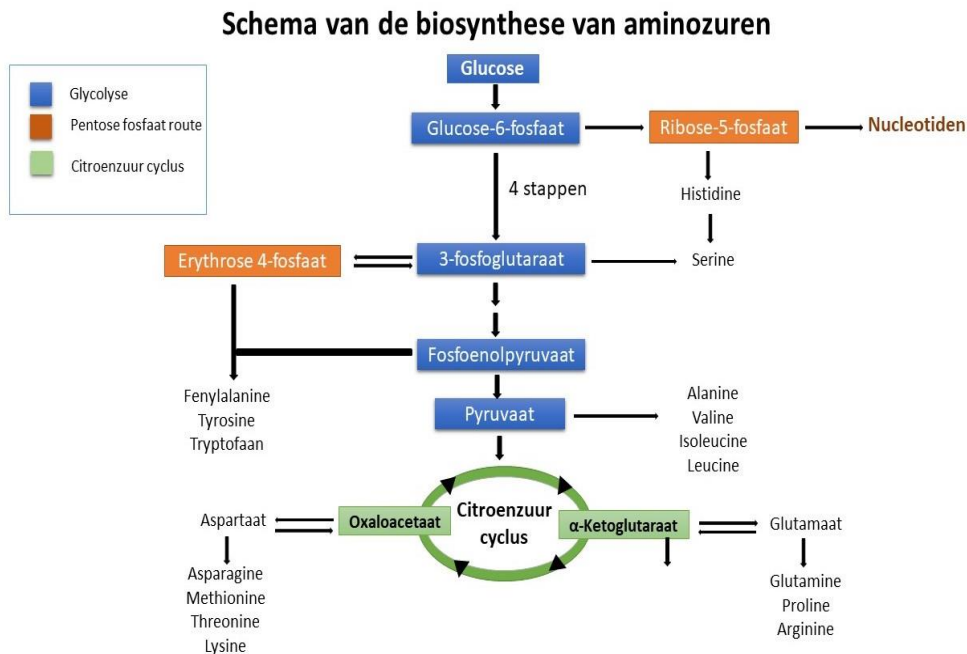
Glutaminezuur (Glutamaat) kan worden gesynthetiseerd via twee verschillende routes. De ene route verloopt via gereduceerde aminering van 2-oxo-glutaarzuur (α -ketoglutamaat), met als katalysator het enzym *glutaminezuurdehydrogenase* (afgekort GDH).



GDH is een belangrijke "toegangspoort", omdat dit enzym de omzettingen in beide richtingen mogelijk maakt. Omgekeerd, wanneer de energieniveaus worden vermindert, kan glutaminezuur worden gedeamineerd. Wanneer energie- en koolstofniveaus hoog zijn, kan glutaminezuur stikstof (NH_4^+) opnemen van 2-oxoglutaraat. De reactie verloopt dan in tegenovergestelde richting en daardoor α -ketoglutamaat kan via de citroenzuurcyclus worden verbruikt voor de productie van energie. Afhankelijk

Metabolisme van aminozuren

van de behoefte van cellulaire energie en van metabole noodzaak is de omzetting dus reversibel.



Figuur 1.5: Biosynthese van aminozuren

Tijdens de andere route wordt glutaminezuur gevormd uit 2-oxoglutaarzuur met behulp van het enzym **aminotransferase**, waarbij de aminogroep wordt aangeleverd door andere aminozuren. Ook deze route is reversibel.



Functies van glutaminezuur

Glutaminezuur is een algemene verzamelaar van aminogroepen en daarom een belangrijke verbinding voor de stikstof homeostase.

Hoofdstuk 1

Glutaminezuur is ook belangrijk als neurotransmitter in de hersenen en het ruggenmerg. In het centraal zenuwstelsel prikkelt het de neuronen tot activiteit. Glutaminezuur passeert als één van de weinige voedingsstoffen de bloed-hersenbarrière. Wanneer het de hersenen bereikt, wordt het omgezet in glutamine of γ -aminoboterzuur en wordt de hersenfunctie geactiveerd. Van glutaminezuur is aangetoond dat het de intelligentie helpt verbeteren. Het bevordert het helder denken en verbetert de stemming.

Glutaminezuur, wordt door zijn activiteit in de hersenen, gebruikt bij de behandeling van Parkinson, vermoeidheid, mentale retardatie, schizofrenie, spierdystrofie en alcoholisme.

Glutamine

Glutamine wordt gesynthetiseerd uit glutamaat. Het enzym dat bij deze omzetting katalyseert is *glutamine synthetase*.



In de mitochondria en ook in het cytoplasma kan glutamine, via transaminering worden omgezet in α -ketoglutaraat, dat via de citroenzuurcyclus verder kan worden omgezet.

Functies van glutamine

Glutamine is bij veel stofwisselingsprocessen betrokken. Glutamine wordt bijvoorbeeld omgezet in glucose op momenten dat het lichaam meer glucose als energiebron nodig heeft. Bovendien draagt het ook bij aan het handhaven van een normale bloedglucoseconcentratie en aan een daaraan gekoppelde pH-bereik. Glutamine is het meest voorkomende vrije aminozuur dat in de menselijke spieren en in plasma wordt aangetroffen. Het komt het

Metabolisme van aminozuren

meest voorkomt in bloed, met waarden van rond de 500 μ M. Een waarde dat 20% uitmaakt van de totale hoeveelheid aan vrije aminozuren in bloed en zo een belangrijke bijdrage aan energy voor de cel. Een menselijk lichaam gebruikt dit aminozuur in hoge mate voor snel delende cellen, zoals leukocyten, om ze van energie te voorzien. Het creëert tevens de beste omstandigheden voor de nucleotide biosynthese en het wordt als essentieel beschouwd voor een goede immunofunctie.

Ammoniak uit glutamine, is ook binnen de nier, van belang voor het onderhouden van de zuur-base homeostase. In snel delende cellen, zoals lymfocyten, en vooral kankercellen, wordt glutamine snel verbruikt.

Het grootste gedeelte van glutamine wordt opgeslagen in de spieren en in de longen. Het is daar zeer belangrijk bij het verwijderen van overtollige ammoniak, een normaal afvalproduct in het menselijk lichaam.

Glutamine is belangrijk voor transport van ammonia transport in niet-toxische vormen en het is een koolstofbron voor de synthese van glucose via de glycogenese in de lever en de darm. Andere belangrijke functies van glutamine zijn die voor de spijsvertering en voor een normale hersenfunctie. Glutamine helpt de bekleding van het maagdarmkanaal te beschermen en helpt atleten om fit te blijven.

Soms kan bij een extreme stress, zoals bij een zeer intensieve training of bij ziekte, een tekort aan glutamine ontstaan, omdat het lichaam dan meer aminozuren nodig heeft dan het kan aanmaken.

Mensen zijn van nature in staat om voldoende glutamine binnen te krijgen zonder een supplement te nemen, aangezien het menselijk lichaam het aanmaakt. Bovendien kunt u ook meer glutamine via voedsel verkrijgen. Daarnaast kunnen sommige medische aandoeningen zoals verwondingen, operaties en stress de hoeveelheid van dit

Hoofdstuk 1

aminozuur verlagen. Als uw lichaam onder dergelijke omstandigheden gestrest is, geeft het in feite het hormoon cortisol af in uw bloedbaan. Het zijn hoge concentraties van dit hormoon die de glutaminevoorraad in het menselijk lichaam verlagen, in dat geval moet men mogelijk een glutaminesupplement moet nemen om uw lichaam te helpen herstellen. Mensen die net een operatie hebben ondergaan, blijken sneller te herstellen als men genoeg glutamine binnen krijgt. Het mooie van glutamine is dat het geen bijwerkingen heeft als het voor korte duur ingenomen. Mensen die op de intensive care liggen kunnen baat hebben bij extra glutamine-inname, zo blijkt uit onderzoek. Voor zieke mensen die gewoon eten geldt echter een ander regime; het is nog niet goed onderzocht of bij hen glutamine helpt.

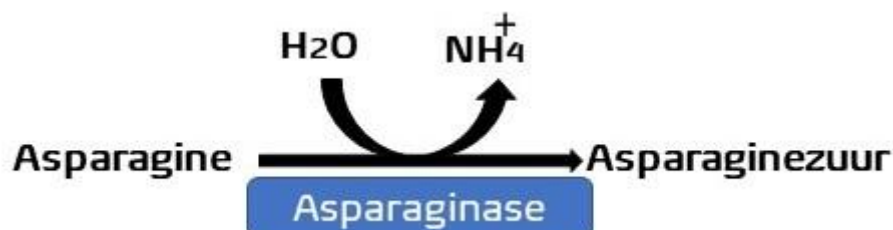
Aspartaat en Asparagine

Aspartaat kan worden gevormd via transaminering of via deaminering van asparagine. De transamineringsreactie wordt gekatalyseerd door *aspartaat transaminase* (AST). In deze reactie is oxaloacetaat de amino acceptor en glutamaat de primaire amino groep donor.

Bij de mens komen twee AST enzymen tot expressie, één is gelokaliseerd in het cytosol en de ander de mitochondria.



De vorming van aspartaat door deaminering van asparagine wordt gekatalyseerd door het enzym *asparaginase*.



Functies van aspartaat in het lichaam

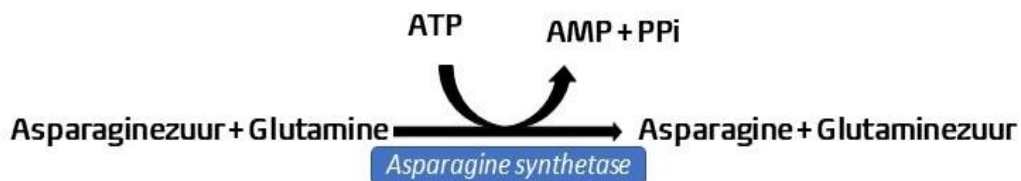
Asparaginezuur komt wijd verspreid in eiwitten voor, hoewel is bewezen dat het een belangrijke rol speelt in de energicyclus van ons lichaam. Het neemt ook deel aan de ornithinecyclus, net als glutaminezuur is het van belang voor transaminering. Verder is het betrokken bij de vorming van pyrimidines, purines, carnosine en anserine.

Asparaginezuur is nodig bij uithoudingsvermogen, hersenfunctie en neurale gezondheid. Enige tijd geleden bleek asparaginezuur erg belangrijk te zijn voor het functioneren van RNA en DNA, evenals voor de productie van immunoglobuline en de synthese van antilichamen. Van aspartaat wordt aangenomen dat het ons lichaam helpt een robuust metabolisme te bevorderen. Van tijd tot tijd wordt het gebruikt om depressie en vermoeidheid te behandelen. Asparaginezuur speelt tevens een sleutelrol in de citroenzuurcyclus, waarbinnen een aantal andere aminozuren en andere metabolieten worden gevormd. In feite kreeg asparaginezuur de reputatie een behandelingsmiddel te zijn voor chronische vermoeidheid en vanwege de vitale rol die het speelt bij het genereren van cellulaire energie. Bovendien bevordert dit aminozuur het transport van mineralen naar de cellen, die essentieel zijn voor de vorming van gezond RNA en DNA, terwijl het immuunsysteem wordt versterkt door een verhoogde productie van immunoglobulinen en antilichamen te stimuleren. Om een scherpe geest te houden, is asparaginezuur belangrijk, omdat het ervoor zorgt dat je geest in die toestand blijft door de concentraties NADH in de hersenen te verhogen. Aspartaat stimuleert daardoor de productie van verbindingen die nodig zijn voor een goed mentaal functioneren. Tot slot wordt dit aminozuur erkend als een belangrijke metaboliet om overtollige gifstoffen uit de cellen te verwijderen, vooral ammoniak, dat de menselijke lever, de hersenen en het zenuwstelsel anders kan beschadigen.

Hoofdstuk 1

Een gezond lichaam kan een eigen voorraad aspartaat produceren. Daarnaast zijn er voedselbronnen van asparaginezuur, w.o. zuivelproducten, rundvlees, gevogelte, suikerriet en melasse. Personen met een eiwitarm dieet of met eetstoornissen of ondervoeding kunnen last hebben van de gevolgen van een tekort aan asparaginezuur, zoals extreme vermoeidheid of depressie.

Asparagine wordt in het lichaam gesynthetiseerd uit aspartaat via een amidotransferase reactie dat wordt gekatalyseerd door het enzym *asparagine synthetase*.



Functies van asparagine

Asparagine speelt een sleutelrol in de biosynthese van glucoproteïnen, dit zijn eiwitten met suikergroepen aan gekoppeld. Dit aminozuur is ook essentieel voor de synthese van andere eiwitten.

Het menselijk zenuwstelsel heeft asparagine nodig om in evenwicht te blijven. Daarnaast verhoogt asparagine de weerstand tegen vermoeidheid en verbetert het de soepele werking van de lever. Het is een belangrijk aminozuur voor het atletische uithoudingsvermogen. Het is ookeen essentieel onderdeel van eiwitten die betrokken zijn bij signalering, neurale ontwikkeling en transmissie van zenuwuiteinden.

Mensen die een tekort hebben van asparagine kunnen last hebben van een slechte stofwisseling en onvermogen om ureum te produceren en het uit te scheiden. Ureum is een afvalproduct van overtollige voedingseiwitten. Mensen met een asparaginetekort vertonen symptomen van depressie, verwarring en hoofdpijn.

Metabolisme van aminozuren

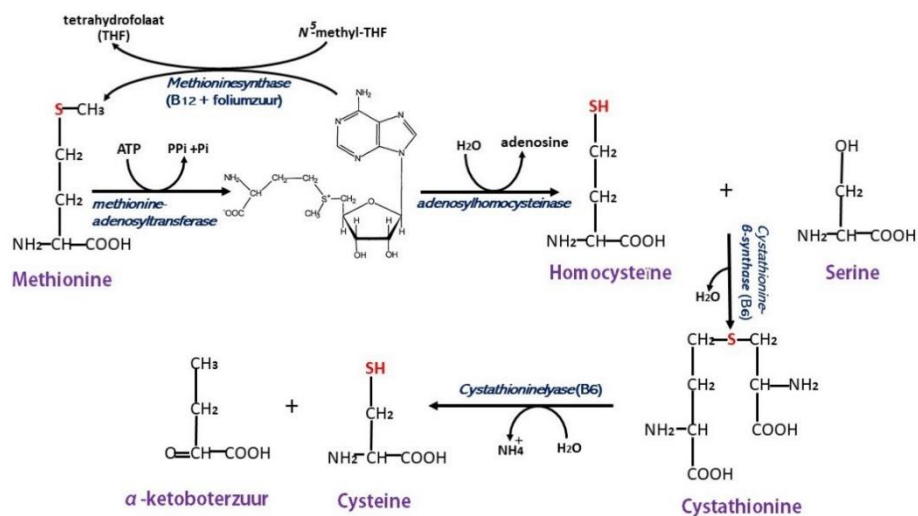
Voedingsbronnen van asparagine zijn o.a. rundvlees, kip, eieren, zuivelproducten en zeevruchten. Vegetariërs kunnen het halen uit asperges, soja en volle granen.

Cysteïne, Methionine en S-Adenosylmethionine

Het essentiële aminozuur **methionine** is voor veel processen in het lichaam van cruciaal belang. De meeste van deze processen staan los van de functie van methionine bij de synthese van eiwitten. In de context van de rol, die methionine heeft bij de eiwitsynthese, dient ook vermeld dat het de voorloper is voor de synthese van het aminozuur **cysteïne**. Naast zijn rol bij de synthese van cysteïne, is methionine van cruciaal belang bij de synthese van **S-adenosylmethionine** (afgekort **SAM** of **AdoMet**). **SAM** is de algemene methyl-donor van vele cellulaire processen. De synthese van **SAM** is een reactie waarbij methionine en adenosine uit **ATP** aan elkaar worden gekoppeld met behulp van het enzym, *methionine-adenosyltransferase* (**MAT**).

De synthese van cysteïne uit methionine

De zwavelgroep van methionine is nodig voor de synthese van cysteïne. Synthese van cysteïne is een uiterst belangrijke en klinisch relevante biochemische route.



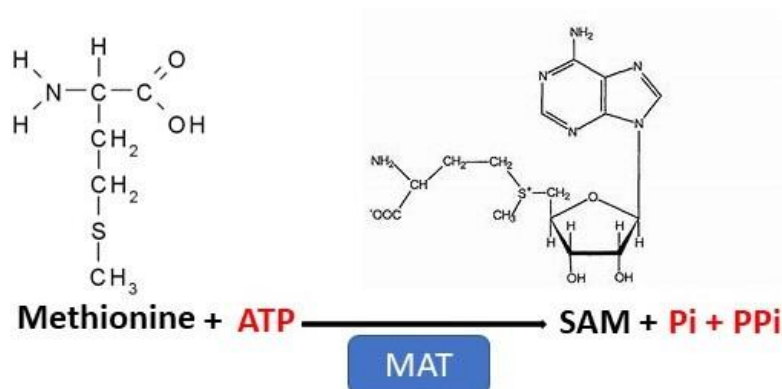
Figuur 1.6: Synthese van Cysteïne uit Methionine

Hoofdstuk 1

Er zijn verschillende vitamines nodig om deze metabole route tot stand te brengen en heeft een nutritionele impact. Foliumzuur, pyridoxine-fosfaat (PLP, vitamine B6) en vitamine B12 zijn allemaal nodig voor cysteïnesynthese. Het enzym *methioninesynthase* vereist zowel foliumzuur als B12 voor haar activiteit. Een tekort aan een van deze vitamines veroorzaakt een homocysteïnemie / homocystinurie en ook de ontwikkeling megaloblastaire anemie.

Cystathionine β -synthase is een PLP afhankelijk enzym dat waarbij een B6-deficiëntie ids geassocieerd met de ontwikkeling van homocysteïnemie / homocystinurie. SAM: S-adenosylmethionine.

De synthese van SAM



Figuur 1.7.: Synthese van SAM uit methionine

Bij de synthese van S-adenosylmethionine (SAM) reageren methionine en uit ATP met elkaar en worden adenosine en methionine aan elkaar gekoppeld. Deze reactie wordt gekatalyseerd door MAT. Bij de productie van SAM komen alle fosfaten van een ATP vrij: één als fosfaat (Pi) en de tweede als pyrofosfaat (PPi). PPi wordt vervolgens omgezet in twee mol Pi, door middel van het enzym *pyrofosfatase*.

Zoals vermeld dient SAM als methyl donor voor tal van verschillende methyl overdrachtsreacties waarbij een aantal van de meest significante reacties zijn: de methylering van DNA (van belang bij o.a. bij epigenen en oncogenen) en de

Metabolisme van aminozuren

omzetting van folaten. Bij de methyloverdracht wordt SAM omgezet in S-adenosylhomocysteïne (SAH). Transmethyleringsreacties waarbij SAM wordt gebruikt, zijn buitengewoon belangrijk.

Er zijn drie MAT-genen bij mensen geïdentificeerd als MAT1A, MAT2A en MAT2B. De MAT-enzymen die worden gecodeerd door het MAT1A-gen functioneren als een homotetrameer geïdentificeerd als MAT I (de alfavorm genoemd), of als een homodimeer geïdentificeerd als MAT III (de bètavorm genoemd). De MAT I en MAT III isovormen komen alleen voor in de lever. Het MAT-enzym dat wordt gecodeerd door het MAT2A-gen, wordt geïdentificeerd als MAT II (de gammavorm genoemd). Het MAT II-enzym komt tot expressie in verschillende niet-leverweefsels. Het MAT1A-gen bevindt zich op chromosoom 10q22.3. Het MAT2A-gen bevindt zich op chromosoom 2p11.2. Het MAT2B-gen bevindt zich op chromosoom 5q34.

Mutaties in het MAT1A-gen zijn geassocieerd met de aandoening die wordt aangeduid als een methionine-adenosyltransferase I / III-deficiëntie. Deze aandoening kan worden overgeërfd als een autosomaal recessieve ziekte of als een autosomaal dominante ziekte. Bij de meeste individuen wordt de aandoening geassocieerd met een goedaardig fenotype, waarbij pathologie alleen wordt waargenomen bij patiënten met plasmamethionineconcentraties van meer dan 800 μM . Symptomen bij deze patiënten zijn het gevolg van demyelinisatie in het centraal zenuwstelsel.

Functies van S-adenosylmethionine

SAM is in een breed scala aan methyloverdracht-reacties betrokken waarbij nucleïnezuren, lipiden, eiwitten, neurotransmitters en kleine moleculen betrokken zijn. Tijdens de overdracht van de methylgroep van SAM naar een geschikte acceptor, wordt S-adenosylhomocysteïne (afgekort SAH) gevormd. Het gevormde SAH wordt

Hoofdstuk 1

vervolgens gekataboliseerd tot adenosine en homocysteïne door middel van het enzym adenosylhomocysteinase (ook wel S-adenosylhomocysteïnehydrolase genoemd). Dit enzym wordt gecodeerd door het AHCY-gen. Het AHCY-gen bevindt zich op chromosoom 20q11.22. Mutaties in het AHCY-gen zijn één van de erfelijke oorzaken van hypermethioninaemie.

De rol van SAM bij de methylering van nucleotiden en eiwitten draagt bij aan diverse epigenetische processen. In dit geval methionine - bij de controle van genexpressie. De DNA-methyltransferasen, die worden gecodeerd door de DNMT1- en DNMT3-genen, katalyseren de methylering van cytidineresiduen met behulp van SAM. Deze cytosineresiduen komen voor in de CpG-dinucleotiden van DNA. Het RNA-methyltransferase, dat wordt gecodeerd door het RNMT-gen, gebruikt ook SAM als een substraat voor de N7-methylering van guanineresiduen die aanwezig zijn in de mRNA 5'-cap-structuur. RNA-methyltransferasen, die worden gecodeerd door de METTL3- en METTL4-genen, nemen methylgroepen op in adenine- en cytidineresiduen in mRNA-moleculen die SAM als methyl donor gebruiken. Deze laatste mRNA-methyleringen zijn belangrijke posttranscriptionele mechanismen voor de regulatie van genexpressie.

Talrijke SAM-afhankelijke methyltransferasen zijn betrokken bij de methylering van histoneiwitten. Deze methyltransferasen gebruiken allemaal SAM als methyl donor en nemen de methylgroep op in lysineresiduen, arginineresiduen en histidineresiduen van eiwitten. De omzettingen zijn belangrijk bij de epigenetische regulatie van genexpressie. Er zijn verschillende histon-lysine en histon-arginine N-methyltransferasen geïdentificeerd, waaronder alle HMT (histon-lysine-methyltransferase) gen-familie enzymen en de PRMT (proteïne arginine methyltransferase) gen-familie enzymen.

Mensen brengen 34 genen tot expressie die coderen voor proteïne-lysine-methyltransferasen en negen genen die

Metabolisme van aminozuren

coderen voor proteïne-arginine-methyltransferasen. Veel van de eiwitten die doelwitten zijn voor enzymen van de PRMT-familie zijn betrokken bij de processen van signaaltransductie of regulatie van transcriptie. Naast leden van de histoneiwitten-familie en de transcriptiefactorfamilie, zijn tal van andere eiwitten betrokken bij ofwel lysine- of arginine-methylering.

Talrijke reacties waarbij synthese van kleine moleculen plaatsvindt, evenals bij synthese en katabolisme van neurotransmitters, bevatten enzymen die SAM-afhankelijke methyltransferasen zijn. Deze methyltransferasen worden geclassificeerd als ofwel N-methyltransferasen of O-methyltransferasen, afhankelijk van of de acceptor van de methylgroep respectievelijk stikstof of zuurstof is. Bij de synthese van adrenaline uit norepinefrine is het SAM-afhankelijke enzym fenylethanol-amine-N-methyltransferase betrokken. Dit enzym wordt gecodeerd door het PNMT-gen. Bij de omzetting van serotonine in melatonine is het enzym acetylserotonine-O-methyltransferase actief. Dit enzym wordt gecodeerd door het ASMT-gen.

Creatinesynthese vereist ook een SAM-afhankelijke methylering in een reactie die wordt gekatalyseerd door guanidinoacetaat N-methyltransferase. Het enzym wordt gecodeerd door het GAMT-gen. Katabolisme van de catecholamines, epinefrine, norepinefrine en dopamine, omvat het SAM-afhankelijke enzym catechol O-methyltransferase, gecodeerd door het COMT-gen.

Katabolisme van histamine kan plaatsvinden door zowel oxidatie als door methylering. De methyleringsroute wordt gekatalyseerd door het SAM-afhankelijke enzym histamine-N-methyltransferase dat wordt gecodeerd door het HNMT-gen.

Lipidenmetabolisme is een ander belangrijk proces waarbij SAM-afhankelijke methylering betrokken is. De omzetting

Hoofdstuk 1

van fosfatidylethanolamine (PE) in fosfatidylcholine (PC) word gekatalyseerd door het enzym fosfatidylethanolamine N-methyltransferase, gecodeerd door het PEMT-gen. Deze reactie is een uiterst belangrijke reactie voor de membraan-lipidehomeostase.

Lipidesynthese en hermodellering is belangrijk in alle celmembranen. In het bijzonder is het van cruciaal belang bij de homeostase van de myeline-omhulling die neuronen in het zenuwstelsel beschermt. Een verminderd vermogen om de methioninesynthase reactie, als gevolg van een door voeding of door ziekte, veroorzaakt tekort aan vitamine B12. Dit resulteert in een verminderde SAM-productie. Verlaagde SAM-concentraties in de hersenen dragen vervolgens bij aan de neurale degeneratie (w.o. depressie, perifere neuropathie), die wordt waargenomen bij chronische B12-deficiëntie.

Het is ook bekend dat het metabolisme en de detoxificatie van talrijke xenobiotische verbindingen, SAM-afhankelijke methyl-transferase-familie-enzymen vereisen. Antikanker thiopurine medicijnen, w.o. 6-mercaptopurine en 6-thioguanine, worden gemetaboliseerd door het enzym thiopurine S-methyltransferase dat wordt gecodeerd door het TPMT-gen.

Ornithine en Proline

Glutamaat is de voorloper voor de endogene synthese van zowel proline als ornithine, waarbij Δ^1 -pyrroline-5-carboxylaat dient als een tussenproduct. Dit leidt tot een van deze twee producten. Hoewel ornithine niet één van de 20 aminozuren is die bij de eiwitsynthese worden gebruikt, speelt het een belangrijke rol als acceptor van carbamoylfosfaat in de ureumcyclus. Via de ureumcyclus kan ook ornithine worden gevormd uit arginine. Ornithine vervult een bijkomende belangrijke rol als tussenproduct voor de synthese van de polyaminen.

De productie van ornithine uit glutamaat is belangrijk wanneer arginine beperkt is. Arginine is namelijk de andere

Metabolisme van aminozuren

belangrijke bron van ornithine, De synthese van ornithine uit glutamaat vindt alleen plaats in de darmen. De omzetting van glutamaat in Δ^1 -pyrroline-5-carboxylaat wordt gekatalyseerd door een bi-functioneel enzym van de aldehyde-dehydrogenase-familie. Dit enzym is, aldehydedehydrogenase en wordt gecodeerd door het ALDH18A1-gen. Het ALDH18A1-gen bevindt zich op chromosoom 10q24.1.

Ornithine-aminotransferase gebruikt glutamaat als de aminodonor, waarbij α -ketoglutaraat vrijkomt. Mutaties in het ALDH18A1-gen resulteert in een aandoening die wordt gekenmerkt door de diverse symptomen zoals hyperammonemie, hypo-ornithinemie, hypocitrullinemie, hypo-argininemie en hypoprolinemie. Deze aandoening wordt ook in verband gebracht met degeneratie van het centraal zenuwstelsel, verstoring van het bindweefsel en de vorming van cataract.

Referenties

1. Blanco A., Blanco G., 2017, *Medical Biochemistry*, Elsevier Inc..
2. Bender D.A., 2012, 3th edition, *Amino Acid Metabolism*, John Wiley & Sons, Ltd
3. Rose W.C. The amino acid requirements of adult man. *Nutr. Abstr. Rev.* 1957;27:631–647.
4. Rose W.C., II The sequence of events leading to the establishment of the amino acid needs of man. *Am. J. Public Health Nation's Health.* 1968;58:2020–2027.
5. Cahill G.F., Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu. Rev. Nutr.* 2006;26:1–22.
6. Rutherford-Markwick K.J. Food proteins as a source of bioactive peptides with diverse functions. *Br. J. Nutr.* 2012;108(Suppl. 2):S149–S157.
7. Carroll B., Korolchuk V.I., Sarkar S. Amino acids and autophagy: Cross-talk and co-operation to control cellular homeostasis. *Amino Acids.* 2015;47:2065–2088.
8. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids.* 2009 May;37(1):1–17.
9. Hou Y, Wu G. Nutritionally Essential Amino Acids. *Adv Nutr.* 2018 Nov 01;9(6):849–851
10. Hou Y, Yin Y, Wu G. Dietary essentiality of "nutritionally non-essential amino acids" for animals and humans. *Exp Biol Med (May Wood).* 2015 Aug;240(8):997–1007.