

# Močovinový cyklus (FBLT)

## Toxicita amoniaku

Amoniak **volně prochází** tělesnými bariérami, např. i hematoencefalickou bariérou. Při **zvýšení** jeho koncentrace v těle se vychýlí rovnováhy mnoha významných reakcí.



Při nadbytku amoniaku se tedy pomalu **zvýšuje koncentrace glutaminu**, jehož tvorba ale současně spotřebovává  $\alpha$ -ketoglutarát z Krebsova cyklu - postupně klesá rychlost této významné dráhy a tím i produkce energie v buňkách. Plazmatická koncentrace amoniaku by neměla překročit hodnotu  $35 \mu\text{mol/l}$ . V lidském těle se většina toxického amoniaku přeměňuje reakcemi močovinového cyklu **na močovinu**.

## Reakce močovinového cyklu

**Urea**, netoxická sloučenina, je transportována krevním řečištěm do ledvin, kde se z organismu vyloučí močí. Močovinový cyklus lokalizovaný jak v matrix mitochondrie, tak v cytosolu jaterních buněk představuje energeticky náročný proces, do něhož vstupují tři substráty:

- amoniak;
- oxid uhličitý (bikarbonát);
- aspartát (jeho aminoskupina).

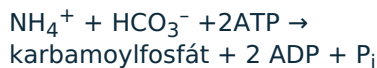
Regulačním enzymem je mitochondriální karbamoylfosfátsyntetáza I.

**Ornitinový cyklus** komunikuje s **Krebsovým cyklem** skrze oxalacetát a fumarát.

Tvorba močoviny probíhá během pěti reakcí:

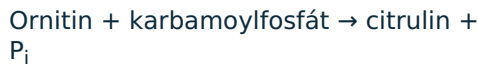
### 1. Tvorba karbamoylfosfátu

- katalyzovaná mitochondriální karbamoylfosfátsyntázou I;



### 2. Tvorba citrulinu

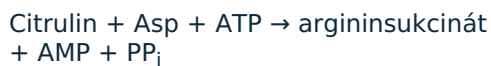
- katalyzovaná ornithintranskarmamoylázou;



Citrulin je transportován do cytosolu.

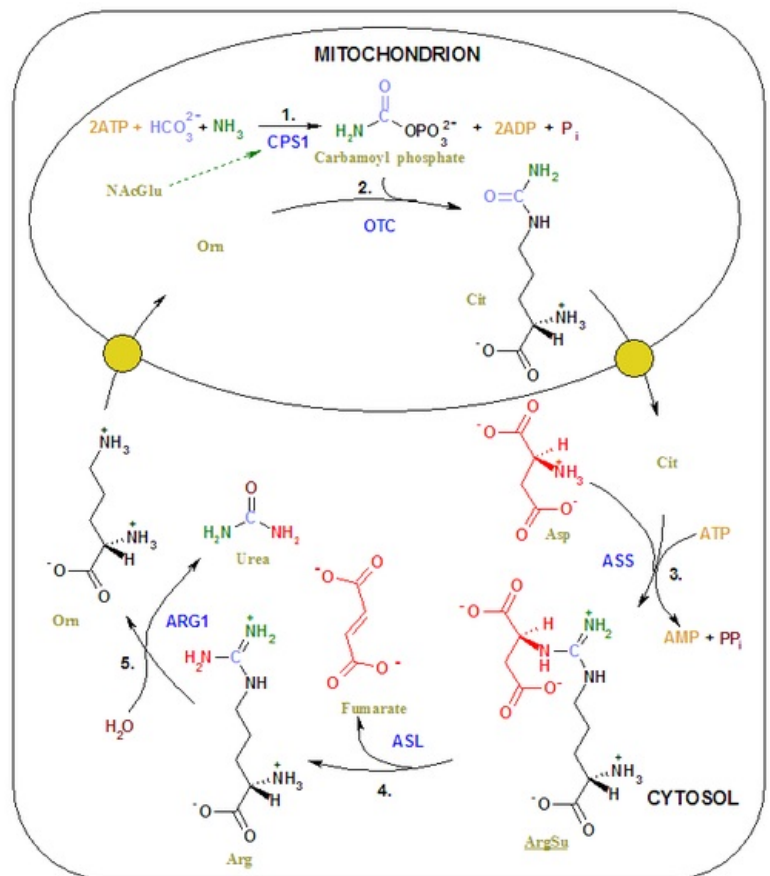
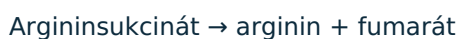
### 3. Tvorba argininsukcinátu

- katalyzovaná argininsukcinátsyntetázou;



### 4. Rozpad argininsukcinátu

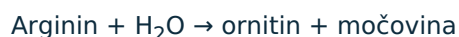
- katalyzovaný argininsukcinátlyázou;



Cyklus kyseliny močové

## 5. Hydrolyza argininu

- katalyzovaná arginázou;



Následuje přenos ornitinu do mitochondriální matrix.

**Močovinový cyklus** je těsně propojen s Krebsovým cyklem – ze vznikajícího fumarátu se stává aspartát. **Fumarát** se nejdříve hydratuje na malát, jehož oxidací vzniká oxalacetát. Ten je prostřednictvím enzymu aspartátaminotransferázy transaminován s **glutamátem**, čímž vzniká **aspartát** vstupující do ornitinového cyklu'. Glutamát se získává **transaminací** degradovaných aminokyselin, které předávají své aminoskupiny na molekuly  $\alpha$ -ketoglutarátu.

### Regulace ornitinového cyklu

Karbamoylfosfátsyntáza I je hlavní regulační enzym ornitinového cyklu. Je aktivována prostřednictvím N-acetylglutamátu, který vzniká reakcí Acetyl-CoA a glutamátu katalyzovanou N-acetylglutamátsyntetázou. Její aktivitu zvyšuje aminokyselina arginin.

Transkripce enzymů močovinového cyklu se **zvyšuje** u vysokoproteinové diety či u narůstajícího proteokatabolismu (např. za hladovění), tedy ve stavech zvýšené nabídky aminokyselin. Protože močovinový cyklus patří mezi protonproduktivní reakce, nastává jeho útlum při poklesu pH – acidóze.

### Poruchy močovinového cyklu

1. **Hyperamonemie typu I** – chybí enzym karbamoylsynthasa
2. **Hyperamonemie typu II** – chybí enzym ornithintranskarnbamoylasy
3. **Citrullinemie** – chybí enzym argininsukcinátsynthasa
4. **Argininsukcinátrie** – chybí enzym argininsukcinátlyasa
5. **Hyperargininemie** – chybí enzym arginasa

Všechny uvedené poruchy jsou nesmírně vzácné, nicméně velmi závažné. Hyperamonemie jsou z uvedených poruch nejvažnější vzhledem k tomu, že v ostatních poruchách již část amoniaku byla kovalentně navázána na uhlíkový řetězec. Symptomy všech uvedených nemocí odpovídají intoxikaci amoniakem.