محاضرات الكيمياء الحياتية النظري / المرحلة الرابعة
صباحي ومسائي / الكورس الثاني

أيض البروتينات والاحماض الامينية
الجزء الاول

أ.م.د. شيرين فاروق شاكر

أيض البروتينات والاحماض الامينية

٤ – المقدمة

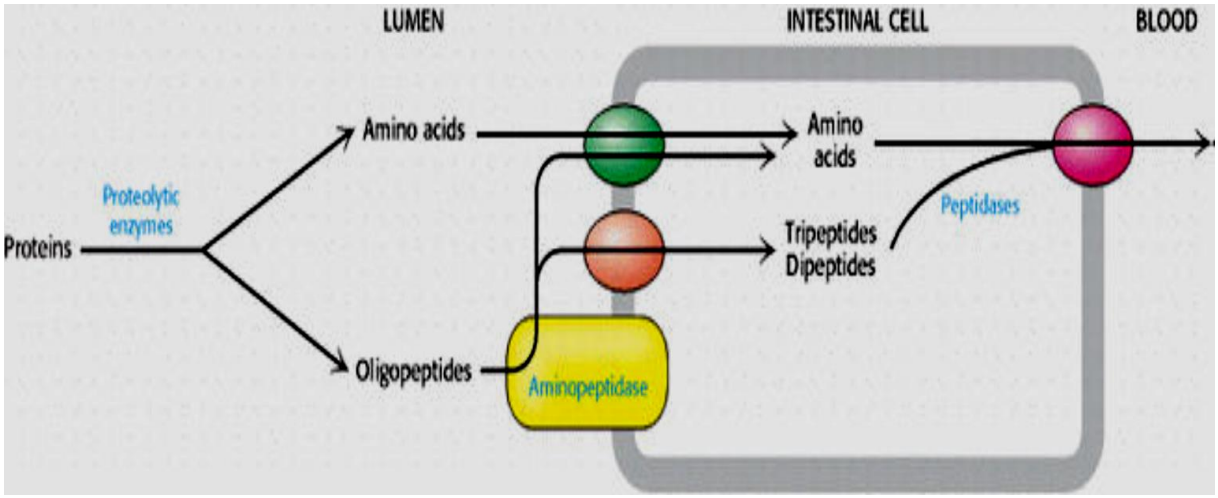
كما سبق بينا وجود ٢٠ حامض اميني والتي تتواجد في تركيب البروتينات وهذه الاحماض الامينية لا تستخدم فقط في بناء البروتينات وانما يمكن ان تكون مصدر للطاقة فعند إزالة مجموعة الالفا امين من الحامض الاميني فالهيكل الكاربوني المتبقي يمكن ان يتحول انزيميا اما الى استيل مساعد الانزيم A او الى البايروفيت، او احد المركبات الوسطية في دورة الحامض ثلاثي الكاربوكسيل مثل الاوكزالواستيت او الفاكيتوكلوتاريت او السكسنيل مساعد الانزيم A. ان هذه المركبات تشترك مع المركبات الاخرى الناتجة من الكاربوهيدرات والدهون في كونها وقود لدورة الحامض ثلاثي الكاربوكسيل لغرض انتاج الطاقة بشكل ATP وبسب تقويض الاحماض الامينية الى مركبات وسطية اخرى يمكن ان تستخدم هذه كمواد اوليه لبناء مركبات خلوية عديدة. فمثلا يستخدم الاستيل مساعد الانزيم A لبناء الاحماض الدهنية ويستخدم البايروفيت لبناء الكلوكوز . ويستخدم الانسان والحيوانات الراقية مجاميع الأمين من الاحماض الامينية مصدرا لتكوين المركبات النيتروجينية والتي تعتمد بشكل أساسي على البروتينات المتناولة عن طريق الغذاء ، غير ان النباتات والكائنات الحية الدقيقة تحصل على النيتروجين لأغراض البناء من ايون النترات بالإضافة الى الامونيا ان بروتينات الانسجة تكون دائما في حالة توازن فعال فهي تتحلل وتتجدد باستمرار كما ان الاحماض الامينية الناتجة من هذه البروتينات تكون دائما في حالة توازن مع تلك الاحماض الامينية الممتصة من الغذاء البروتيني . ان تناول الغذاء الحاوي على البروتينات وبعد عملية الهضم والامتصاص وتحولها الى احماض امينية التي تستمر لمدة 2-3 ساعات ، تؤخذ وتستخدم من قبل خلايا الانسجة المختلفة وخاصة خلايا الكبد ولذلك لا يحصل تراكم للأحماض الامينية في الدم ، اذ ان معدل التحول Turnover rate (وهو يمثل كمية البروتين الذي يتكون او يهدم خلال فترة زمنية معينة) يحدث أحيانا بشكل سريع ولاسيما بروتين الكبد والعضلات اذ ان كمية من البروتين تقدر بالغرامات يمكن ان تتحول وتنتقل من جزء الى اخر او من نسيج الى اخر بشكل احماض امينية وفي مدة ساعة فقط ، ويحصل التوازن البروتيني نتيجة العمليات الايضية المختلفة للبروتين والاحماض الامينية . ان عملية التقويض والبناء للبروتينات داخل الجسم بحالة مستمرة في جميع أنواع الخلايا اذ تحدث في الانسان كل يوم عمليات التحول للبروتين بمعدل 1-2% من مجموع البروتينات الكلية في الجسم وخاصة في بروتينات الانسجة العضلية .

ان ايض الاحماض الامينية عملية معقدة لكونها تشمل عملية بناء وتهديم عشرين حامض اميني وبعض المسارات الايضية لهذه الاحماض بسيط ويشمل تفاعلات انزيمية بشكل خطوة او خطوتين وبعضها معقد قد يتكون من عشرة خطوات انزيمية متصلة .

في هذه الفصل نناقش عملية تقويض البروتينات الى أحماض أمينية وكيفية انتقالها الى مجرى الدم وكذلك عملية انتقال مجموعة الالفا امين من هذه الاحماض وعملية دخولها الى دورة اليوريا .

تقويض البروتينات

ان تقويض البروتينات هو في حقيقته تقويض الاحماض الامينية وذلك بسبب تحول المركبات البروتينية الموجودة في الوجبة الغذائية اثناء عملية التمثيل الغذائي الى احماض امينية اذ تمتص بدورها لتنتقل فيما بعد من خلال المجرى الدموي الى الكبد (الشكل 1-4) . ويقوم الكبد باستخدام جزء من الاحماض الامينية القادمة لتلبية احتياجاته ثم يطرح ما تبقى الى الدم مضيفا ما قام ببنائه من احماض امينية أخرى وتطرح الانسجة الى الدم أيضا ما قامت بتحطيمه من بروتينات على شكل احماض امينية .



الشكل (1-4): هضم وامتصاص البروتينات، إذ تهضم في البداية نتيجةً لفعالية إنزيمات تحلل البـــروتين Proteolytic enzymes وتتحول الى أحماض أمينية وببتيدات (أحماض أمينيـــة قليلـــة الوحـــدات Oligopepetides) التي عند دخولها الى خلية الأمعاء Intestine cell تتحلل الى أحماض أمينيـــة حرة بشكل كامل لتنتقل عن طريق مجرى الدم الى الأنسجة الأخرى.

إن البروتينات تتشابه مع الدهون في عدم تأثرها بالإفرازات اللعابية، اذ لا تتعرض البروتينات الى تغييرات كيميائية في الفم، فكل ما تتعرض له في هذه المرحلة هو عملية المضغ كبقية المواد الغذائية وعند وصولها الى المعدة تتعرض الى حامض الهيدروكلوريك المفروز من غدد خاصة في البطانة الداخلية للمعدة إذ أن قيمة الأس الهيدروجيني pH للمعدة تقريباً 1 ولكن ما أن يختلط الحامض بما موجود في المعدة من مواد يتعادل جزئياً لتصبح قيمة pH المعدة تقريباً 2.5 . ويشارك حامض الهيدروكلوريك في مسخ Denatured البروتين وفتح الطيات الموجودة في تركيبه من اجل تعريض السلاسل الببتيدية الى فعل الإنزيمات المتخصصة. وفضلاً عن حامض الهيدروكلوريك، تفرز الغدد الرئيسية في المعدة إنزيم الببسين الذي يتخصص في مهاجمة الأواصر الببتيدية المجاورة للحامض الأميني التايروسين أو الفينايل ألانين فيحول البروتينات الى خليط ذائب من الببتيدات تسمى الببتون Peptone أو بروتيوزيس Proteoses.

وبعد الفعل المؤثر للببسين في المعدة، تعبر المواد الغذائية الى الأمعاء الدقيقة والتي تتعرض الى فعل عددٍ من الإنزيمات المؤثرة. **وفيما يأتي وصف للإنزيمات المشاركة في عملية تقويض البروتينات:**

1- إنزيمات الإندوببتايديز Endopeptidases

إنزيمات الإندوببتايديز من الإنزيمات التي تهاجم الأواصر الببتيدية الداخلية فضلاً عن الأواصر الببتيدية الطرفية في سلسلة متعدد الببتيد **ومن أمثلتها:**

أ- الببسين Pepsin : يفرز من المعدة إذ له خصوصية عالية لتحلل الأواصر الببتيدية.

ب- تربسين Trypsin : يفرز من البنكرياس إذ له خصوصية للنهاية الكاربونية للأرجينين واللايسين.

جـ- كيموتربسين Chemotrypsin : يفرز من البنكرياس له خصوصية للنهاية الكاربونية للأحماض الأمينية الأروماتية.

د- إيلاستيز Elastase : يفرز من البنكرياس له خصوصية للنهاية الكاربونية للأحماض الأمينية المتعادلة.

وهناك بعض الإنزيمات تفرزها النباتات مثل البابين Papain والفيسين Fisin التي تفرزها عصارة شجرة التين.

2- إنزيمات الإكسوببتايديز Exopeptidases

إنزيمات الإكسوببتايديز وهي الإنزيمات التي تهاجم الأواصر الببتيدية الطرفية فقط لسلاسل الببتيد باذ تنزع الأحماض الأمينية بالتتابع **ومن أمثلتها:**

أ- كاربوكسي ببتايديز A و B (Carboxypeptidase A and B) : تفرز من البنكرياس لهما خصوصية تحرر الحامض الأميني من النهاية الكاربوكسيلية للبروتين.

$$NH_2 - Gly \downarrow - Ala - Glu - COOH \longrightarrow NH_2 - Gly - Ala - COOH + Glu$$

إن إنزيمات كاربوكسي ببتايديز توجد بشكلين وهما A, B يتخصص كل منهما في نوع محدد من أواصر الببتيد، فنوعية A تتخصص في أواصر الببتيد المجاورة للأحماض **الأمينية الأروماتية (الفينايل ألانين أو التايروسين أو التربتوفان) بينما الإنزيم الأخر (B) يفضل الأواصر المجاورة للأرجينين واللايسين.**

ب- أمينوببتايديز Aminopeptidase: يفرز في الأمعاء ويعمل على تحرير الحامض الأميني من النهاية الأمينية للبروتين.

$$NH_2 - Gly \downarrow - Ala - Glu - COOH \longrightarrow NH_2\ Ala - Gly - COOH + Gly$$

جـ- ثنائي الببتايديز Dipeptidase : يفرز في الأمعاء ويعمل على كسر الأصرة الببتيدية الواقعة بين حامضين أمينيين في ببتيد ثنائي.

$$NH_2 - Gly \downarrow - Ala - COOH \longrightarrow Gly + Ala$$

فضلاً عن الإنزيمات الواردة ذكرها أعلاه فهناك إنزيمات أخرى من نوع ببتايديز الثلاثي تتخصص في مهاجمة أواصر الببتيد في الببتيداتِ الثلاثية، وهي بالتعاون مع الإنزيمات الأخرى تقوم بتحويل السلاسل البروتينية الى أحماض أمينية منفردة يسهل امتصاصها عن طريق الأمعاء لتنقل فيما بعد الى أجزاء الجسم المختلفة عن طريق المجرى الدموي.

تحتوي إفرازات البنكرياس كذلك على إنزيمات مؤثرة على البروتينات بهيئة إنزيمات أولية غير فعالة. فالتربسينوجين يتحول الى التربسين الفعّال بإزالة ببتيد سداسي من النهاية الأمينية بفعل إنزيم إنتيروكاينيز Enterokinase وحالما يتكون التربسين فإنه يقوم بالإضافة الى فعله المؤثر على البروتينات على تحويل الإنزيم الأولي كيموتربسينوجين غير الفعّال الى كيموتربسين الفعّال والإنزيم الأولي بروكاربوكسي ببتايديز Procarboxypeptidase الى كاربوكسي ببتايديز **كما في المعادلات الآتية:**

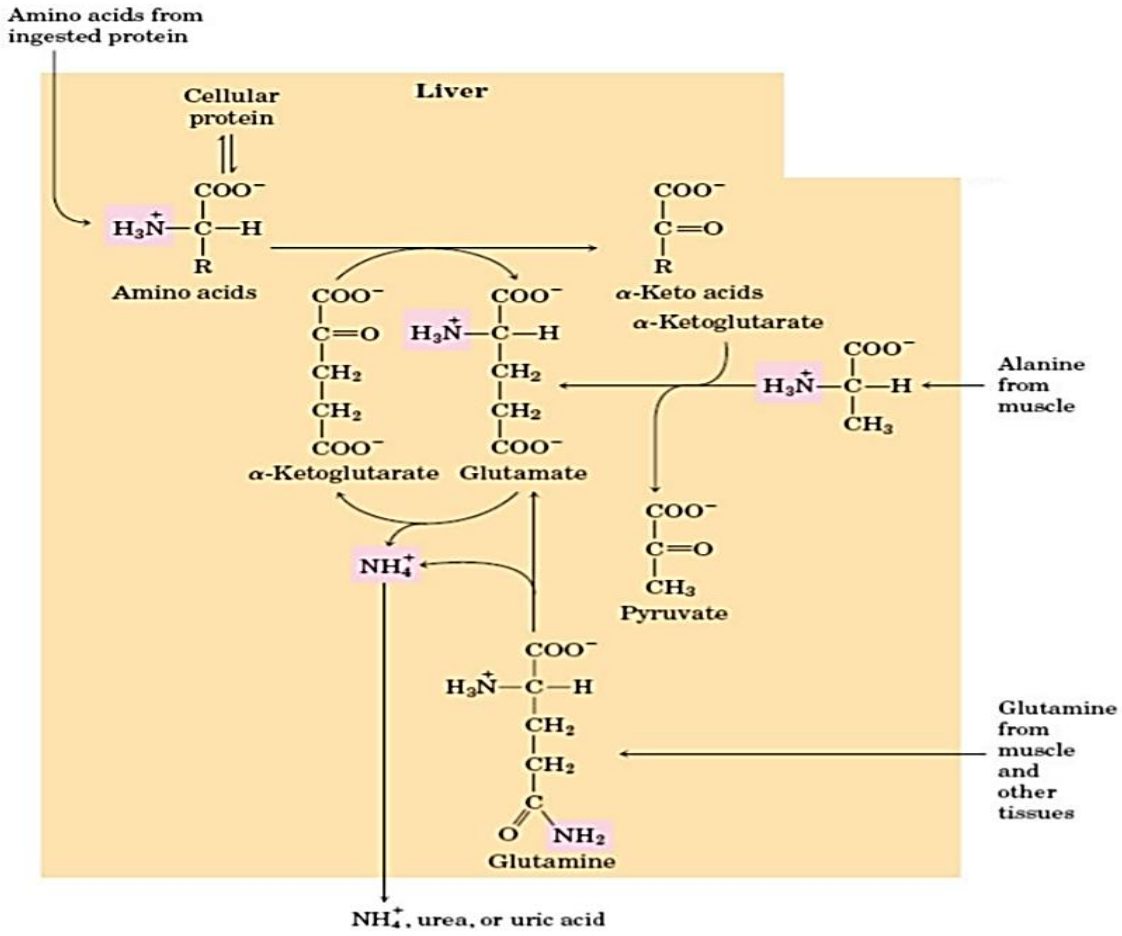
$$\text{Trypsinogen} \xrightarrow{\text{Enterokinase}} \text{Trypsin} + \text{Hexapeptide}$$

$$\text{Chymotrypsinogen} \xrightarrow{\text{Trypsin}} \text{Chymotrypsin}$$

$$\text{Procarboxypeptidase} \xrightarrow{\text{Trypsin}} \text{Carboxypeptidase}$$

إذ بعد دخول البروتينات عن طريق الغذاء الى الجسم وتقويضها، فأن جزءاً منها غير قابل للهضم ناتج من عملية تحلل البروتين والتي تخرج مع البراز، أما الأحماض الأمينية فتمتص عن طريق الأمعاء والتي قد تنتقل الى الوريد البابي الكبدي ليضخها الى الأنسجة المختلفة واستخدامها أو هناك قسم منها يخزن أو تتحول بمسارات خاصة لتصنيع مركبات مهمة تحتوي على النيتروجين.

فضلاً عن ذلك يمكن أن تعاني الأحماض الأمينية من عملية إزالة مجموعة الأمين لغرض استخدامها في بناء الأحماض الكيتونية α-Keto acids لتتحول الى أحماض كيتوجنيك أو كلوكوجنيك والتي تستخدم لدورة كربس أو لبناء أحماض دهنية. وقسماً من الأحماض الكيتونية تستقبل مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية بعملية نقل المجموعة الأمينية (بفعل إنزيمات أمينو ترانسفريز Aminotransferase **الشكل 2-4)** ومن ثم بناء الأحماض الأمينية غير الأساسية والتي تخرج مع الدم لبناء البروتين، أو قد تعاني من عملية إزالة مجموعة الأمين في الكلية عند تقويضها لتتحول الى الأمونيا وتتطرح عن طريق البول. وهناك بعض الأحماض الأمينية قد تستخدم في بناء البيورينات والتي عند تقويضها تتحول الى حامض اليوريك **(الشكل 2-4).**



الشكل (2–4): تقويض الأحماض الأمينية الناتجة من البروتينات المهضومة Ingested protein وتحولها الى نواتج مختلفة من أمونيا او يوريا او حامض اليوريك او تزويد الجسم ببعض الأحماض الأمينية غير الأساسية.

هناك عدة انزيمات بنكرياسية تفرز بشكل زايموجين ثم تنشط بتأثر انزيم التربسين هذه الانزيمات المحللة (Prote inases) تحفز تحلل الاواصر الببتيدية في نقاط معينه ضمن البروتين وهذه تحطم الجزيئات البروتينية الكبيرة الى ببتيدات صغيره واحماض أمينية حرة. وبعض الانزيمات المحللة وتخصصهم ملخص ضمن الجدول التالي :

الانزيم	الاصرة التي يهاجمها
التربسين	R1= ارجنين او لايسين R2= اي متبقي residue لحامض اميني
كيموتربسين	R1=الاحماض الامينية الاروماتية (phe,Tyr,Trp) R2= اي متبقي residue لحامض اميني
كاربوكسي ببتايديز	R1= اي متبقي residue لحامض اميني R2= اي نهاية كاربوكسيلية لمتبقي حامض اميني عدا (Arg,Lys,Pro)
ايلاستيز	R1=لمتبقي الاحماض الامينية المتعادلة (الغير مشحونة) R2= اي متبقي residue لحامض اميني
امينوببتايديز	R1= اغلب النهايات الامينية لسلاسل متعدد الببتيد R2= اي متبقي residue لحامض اميني عدا pro
ببسين	R1= Trp.Phe,Tyr,Met,Leu R2= اي متبقي residue لحامض اميني

الجدول ٤-١: تخصص الانزيمات المحللة للبروتينات في قناه المعدية المعوية

من الملاحظ ان القناة المعدية المعوية (gastrointestinal) من الناحية الفسيولوجية تقع تحت سيطرة هرمونية. فعندما يتحلل البروتين الى احماض امينية تنتقل من التجويف المعوي الى الخلايا المعوية المخاطية واخيرا الى المجرى الدموية لنقلها الى باقي اعضاء الجسم . ان انتقال العشرين حامض اميني خلال الغشاء المخاطي لخلايا الامعاء يتم بواسطه انظمه نقل خاصة (carrier systems) . خمسة انظمة مشخصة لنقل احماض امينية معينة. وكل نظام يقوم بنقل احماض أمينية متماثلة في التركيب وفي الشحنة الكهربائية .

- النظام الاول : احماض أمينية متعادلة صغيره .
- النظام الثاني : احماض أمينية متعادلة كبيره .
- النظام الثالث : احماض أمينية موجبة الشحنة .
- النظام الرابع : احماض أمينية سالبه الشحنة .
- النظام الخامس : الحامض الاميني البرولين .

بالإضافة الى كون الاوليكوببتيدات الصغيرة تنتقل بهذه الأنظمة فان عملية النقل تعتمد على توفر الطاقة من عملية تفكك ATP. وهناك نظام اخر غير موجود ضمن الخلايا المخاطية يعرف بدورة كاما كلوتاميل (γ_ glutamyl cycle) وهذه تنقل الاحماض الامينية من الدم الى مختلف اعضاء الجسم .

وبالرغم من اننا وجهنا اهتمامنا فقط الى البروتين الذي مصدره الغذاء ولكن يستطيع الجسم ان يعيد استخدام الاحماض الامينية الموجودة في بروتينات الأنسجة وفي الحقيقة فان هذه البروتينات في حاله تجديد مستمر مع البروتينات المتكونة من احماض أمينية جديده بواسطة الكبد .

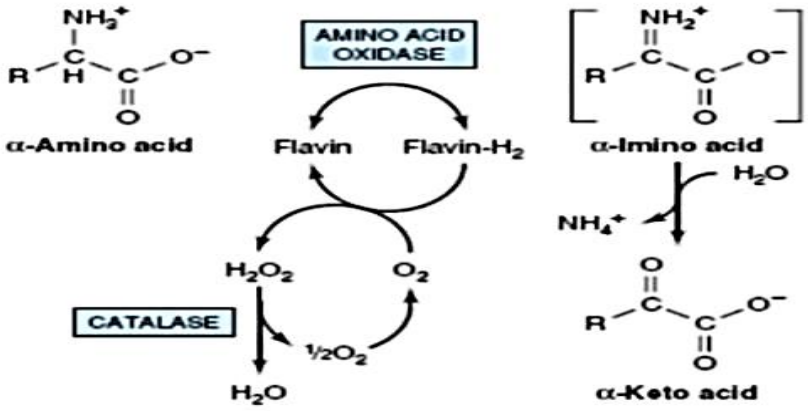
تقويض الأحماض الأمينية

عند استخدام البروتينات مصدراً للطاقة أو عند تناول كميات كبيرة جداً من البروتينات فأنها تتحول داخل الجسم بوساطة الإنزيمات المحللة الى مكوناتها الأولية وهي الأحماض الأمينية التي يتم تقويضها داخل الجسم ومتحولة الى طاقة على شكل ATP بعد دخولها دورة كربس. أما المجاميع الأمينية فتـدخل دورة اليوريـا لإنتاج اليوريا ومركبات نيتروجينية غير بروتينية، **وفيما يأتي وصف لعملية تقويض الأحماض الأمينية:**

1- إزالة مجموعة الأمين Deamination

تتم إزالة مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية باستخدام إنزيمات موجودة في الكبد والكليتين ومن هذه الإنزيمات أمينو أسيد أوكسديز Amino acid oxidase التي تعمل على إزالة مجموعة الأمين وتكوين الأحماض الكيتونية بوجود FAD **وتتم العملية بخطوتين (الشكل 3-4):**

الخطوة الأولى إزالة الهيدروجين ليتكون ألفا- حامض الإيمنيك α-Imino acid بفعل إنزيم أمينو أسيد أوكسيديز وفي **الخطوة الثانية** تحلل مائي لحامض الإيمنيك α-Imino acid مكوناً حامضاً كيتونياً α-Keto acid ومجموعة أمونيا حرة.



(الشكل 3-4): أكسدة وإزالة مجموعة الأمين.

يلاحظ من **(الشكل 3-4)** تكون بيروكسيد الهيدروجين بفعل إنزيم أمينو أسيد أوكسيديز والذي يعد أحد مصادر تكون بيروكسيد الهيدروجين الذي يمكن أن يزال بفعل إنزيم الكتاليز Catalase.

2- نقل مجموعة الأمين Transamination

تنتقل المجاميع الأمينية للأحماض الأمينية العشرين من نوع ألفا الى مركب الفا-كيتو كلوتاريت أو البايروفيت بسلسلة من التفاعلات يطلق عليها انتقال المجاميع الأمينية والتي تتم بمساعدة إنزيمات تدعى ترانس أمينيز أو إنزيمات أمينوترانسفريز بوجود المرافق الإنزيمي بيريدوكسال فوسفات الذي يتحول بدوره عند استقبال مجموعة الأمين الى بيريدوكسامين فوسفات الذي يمثل احد مشتقات فيتامين B_6 ومن هذه الإنزيمات المستخدمة هي:

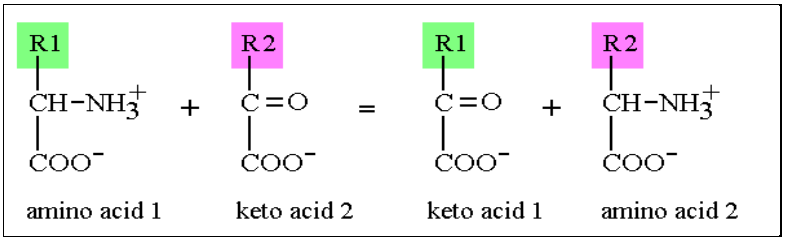
أ- كلوتاميت بايروفيت ترانس أمنيز Glutamate Pyruvate Transaminase (GPT) الذي يسمى أيضاً ألانين ترانسفريز Alanine aminotransferase (ALT) والذي يساعد على تحول التفاعل الأتي:

Alanine + α - Ketoglutarate ⇌ Pyruvate + Glutamate

ب-كلوتاميت أوكزالوأسـيتيت تـرانس أمنيـز Glutamate Oxaloacetate Transaminase (GOT) والذي يسمى أيضاً أسبارتيت أمينوترانسفريز Aspartate aminotransferase (AST) والذي يساعد على تحول التفاعل الأتي:

Aspartate + α - Ketoglutarate ⇌ Oxaloacetate + Glutamate

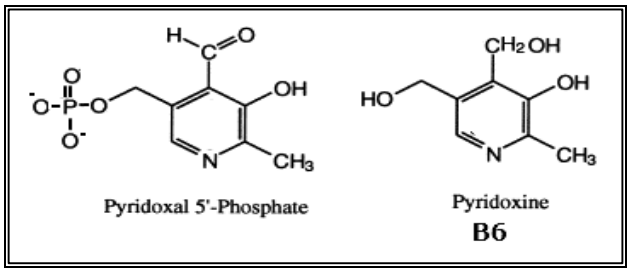
من اهم التفاعلات التي تشمل انتقال المجاميع الامينية تحفز بنوع معين من الانزيمات المسماة بـ transaminases حيث تنتقل المجاميع الامينية من نوع الفا الى مركب الفا-كيتوكلوتاريت وينتج عن هذا التفاعل حامض اميني جديد. هذا النوع من التفاعلات عكسي ويشمل تحول الحامض الكيتوني الى حامض اميني مرة ثانية بعملية reanimation كما في التفاعل التالي :



توجد عدة انزيمات من نـــوع transamination موجودة في مختلف الانسجة منها اسبارتيت امينو ترانسفريز(aspartate aminotransferase (AST ويعرف كذلك بالكلوتاميت اوكزالواستيت ترانس اميني(GOT) glutamate-oxaloacetate transferase وانزيم اللانين امينو ترانسفريز (ALT) alanine aminotransferase. ويعرف أيضا بكلوتاميت – بايروفيت ترانسفيريز Glutamic pyruvic transaminase (GPT)

ان انزيم (AST) يحفز انتقال مجموعة امين الفا في حامض الاسبارتك الى حامض الفاكيتوكلوتاريك وهو حامض كيتوني في دورة الحامض ثلاثي الكاربوكسيل . وبذلك يتكون حامض الكلوتاميل كحامض اميني جديد

ان جميع انزيمات الترانس امينيز تحتاج الى مساعده الانزيم البايرودوكسال فوسفيت pyridoxal phosphate (PLP) وهو مشتق من فيتامين البايروكسين Pyridoxine وهو فيتامين B6، والموضح صيغهم في ادناه:



حيث يتصل مساعد الانزيم بالموقع الفعال لأنزيم الترانس امينيز ويربط مجموعة الفا–امين للحامض الاميني المتفاعل مكوناً قاعدة شيف (Schiff base) (قاعدة شيف هي الرابطة بين –HC=N–)