

أيض البروتينات والاحماض الامينية

الجزء الثالث والرابع

تصنيف الاحماض الامينية

يمكن تصنيف الاحماض الامينية العشرون بالاعتماد على مصيرها التهديمي او بالاعتماد على نوعية التحولات المختلفة لها الى ثلاثة أنواع وهي كلوكوجينك و كيتوجينك و كلايكوجينك . حسب الجدول التالي :

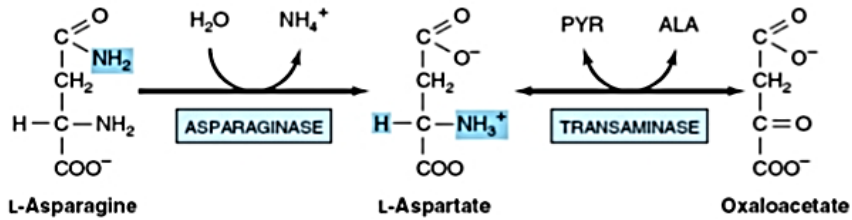
الجدول ٤-٤ : تصنيف الاحماض الامينية

كلوكوجينك فقط	كلوكوجينك & كيتوجينك	كيتوجينك فقط
ليوسين	ايزوليوسين	الانيلين
لايسين	تايروسين	ارجنين
	فينل الانيلين	حامض الاسبارتك
	ترينوفان	الاسبارجين
		السستائين
		حامض الكلوتاميك
		الكلوتامين
		الكلايسين
		الهستدين
		الميثونين
		البرولين
		السيرين
		الثريونين ، الفالين

وفيما يأتي وصف لعمليات تقويض السلسلة الكربونية للأحماض الأمينية:

ان الأحماض الأمينية المختلفة جمعت في مجاميع خاصة لغرض دراستها ومناقشتها على أساس المركبات الوسطية الأساسية المتكونة منها وكنتيجة لعملية تقويضها ودخولها في دورة حامض الستريك لإنتاج الطاقة وبعد إزالة مجموعة الأمين منها بتفاعلات نقل مجموعة الأمين في بداية العمليات التقويضية للأحماض الأمينية فيما عدا البرولين وهيدروكسي برولين والثريونين واللايسين. إن الهيكل الهيدروكربوني الناتج يمكن ان يعاني تفاعلات تقويضية تدخل معظمها كمواد أولية ووسطية Amphibolic intermediates لتعزيز دورة حامض الستريك أو الدخول في بناء الكربوهيدرات أو بناء الدهون. ويمكن تقسيم الأحماض الأمينية الناتجة من العمليات التقويضية استناداً الى نواتجها النهائية والتي توصف كالآتي (الشكل 7-4):

أ- الأحماض الأمينية المكونة للأوكز الوأسييتيت: وهما الأسبارجين والأسبارتيت . ان جميع ذرات الكربون للأسبارتيت والأسبارجين تتحول الى أوكز الوأسييتيت كما في المعادلات الآتية:

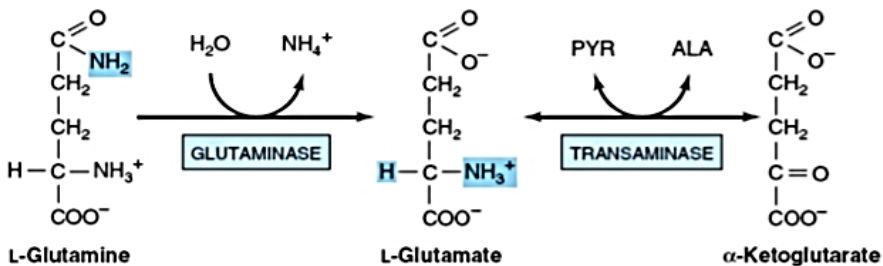


الشكل (4-8): تقويض الأسبارجين والأسبارتيت وتحولهما الى الأوكز الوأسييتيت بفعل إنزيمي أسبارجينيز Asparagenase و ترانس أمينيز Transaminase.

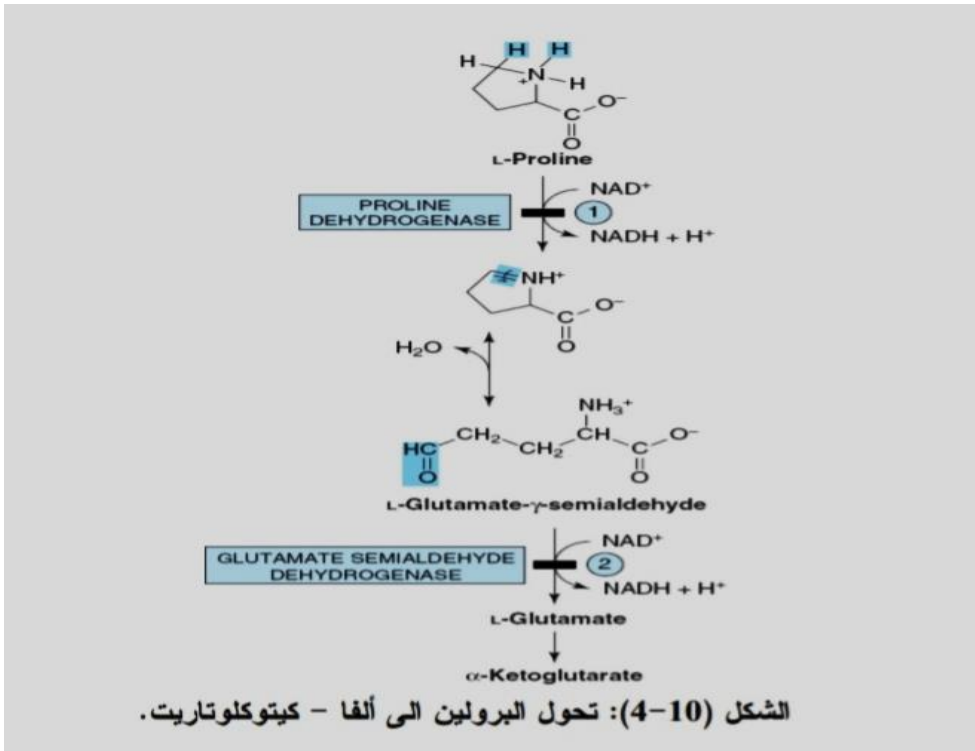
ب- الأحماض الأمينية التي تكوّن ألفا- كيتوكلوتاريت

1- الكلوتاميت والكلوتامين والبرولين:

ان جميع ذرات الكربون الخمسة للكلوتاميت والكلوتامين والبرولين تتحول الى ألفا- كيتوكلوتاريت (لاحظ الشكل 4-7 السابق) وإن عملية تقويض الكلوتاميت والكلوتامين تتم بطريقة مشابهة لعملية تحويل الأسبارجين والأسبارتيت الى أوكز الوأسييتيت، اما تقويض البرولين فيتم أكسدته الى ديهيدروبرولين وعند إضافة الماء إليه يتكون كلوتاميت سيمي ألديهيد Glutamate semialdehyde والذي يمكن أكسدته بعد ذلك الى الكلوتاميت بفعل إنزيم كلوتاميت سيمي ألديهيد ديهيدروجينيز Glutamate semialdehyde dehydrogenase ثم تحويل الكلوتاميت الى ألفا- كيتوكلوتاريت بعد نقل مجموعة الأمين منه (الشكل 4-10).

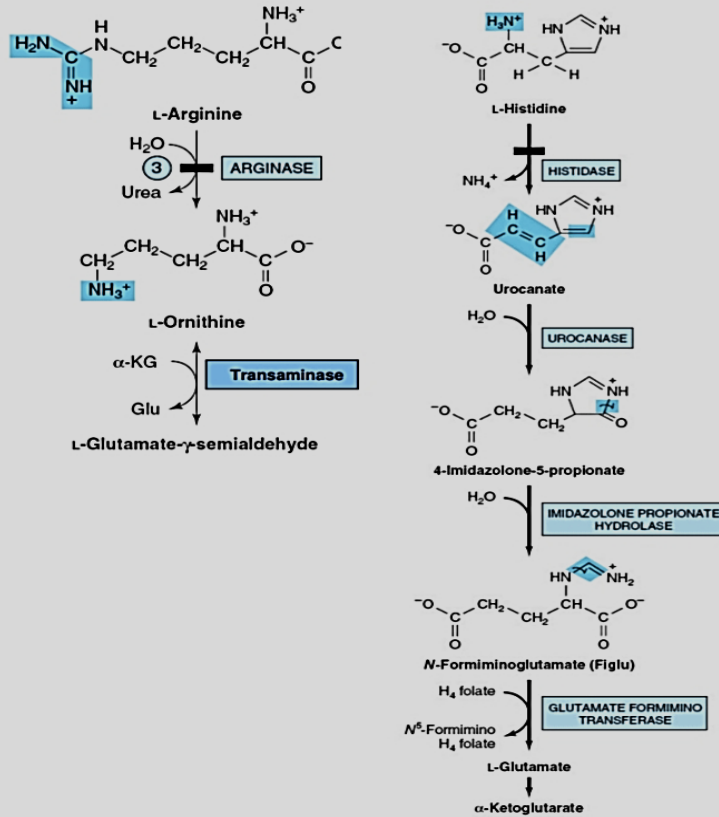


الشكل (4-9): تحول الكلوتامين والكلوتاميت الى ألفا - كيتوكلوتاريت.



2- الأرجينين والهستيدين.

يتحول الأرجينين والهستيدين الى ألفا- كيتوكلوتاريت بعد إزالة ذرة كربون وذرتي نيتروجين من هذين الحامضين الأمينيين والحاويين على ست ذرات كربون من خلال سلسلة من التفاعلات كما في الشكل (11-4):

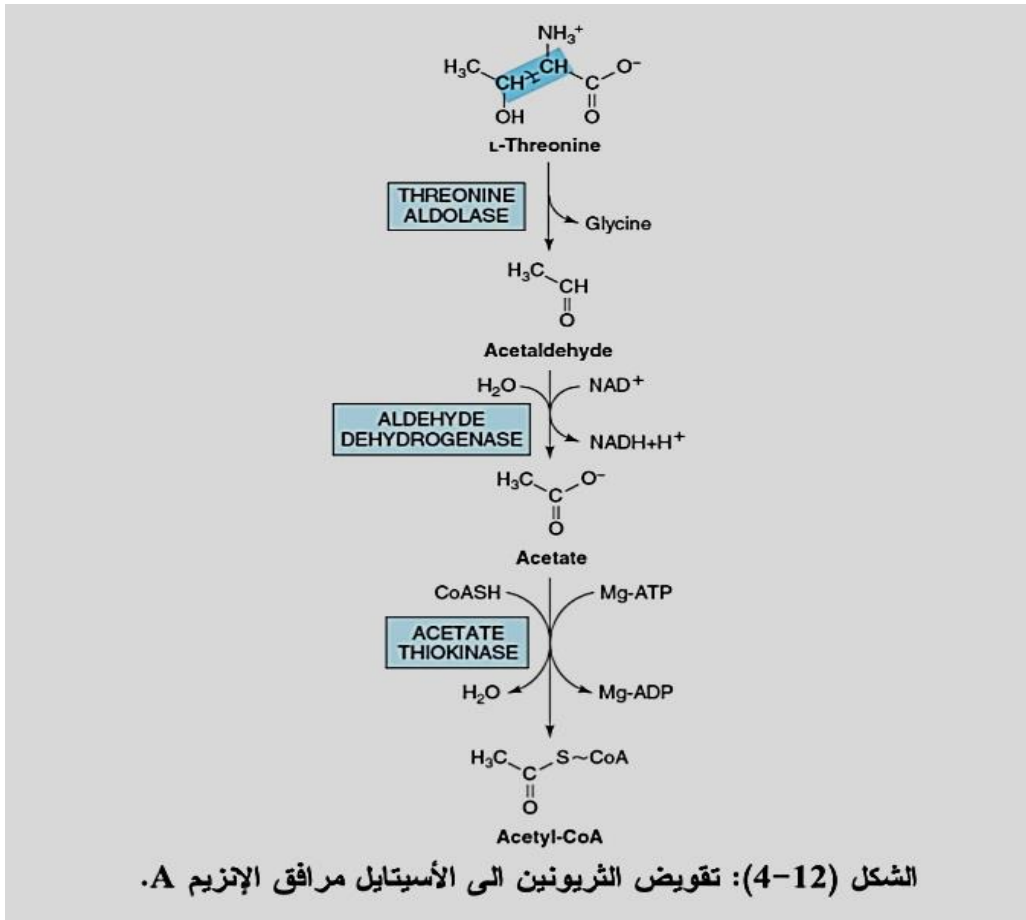


الشكل (11-4): تحول الأرجينين والهستيدين الى أنفا - كيتوكلوتاريت.

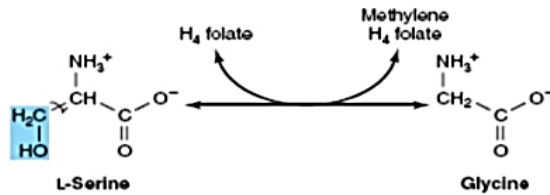
ج- الأحماض الأمينية التي تكون البايروفيت

ان عملية تحليل الهياكل الكربونية للأحماض الأمينية: الأنين والسستين والسستين والكلايسين والثريونين والسيرين الى البايروفيت موضحة في الشكل (7-4). إذ أن البايروفيت المتكون يمكن تحويله الى أسيتايل مرافق الإنزيم A الذي يدخل دورة حامض الستريك.

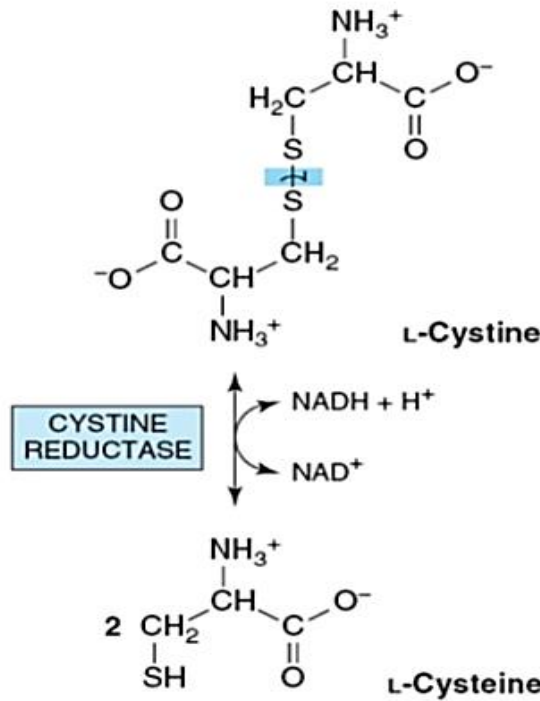
1- الثريونين والكلايسين والسيرين: ينشط الثريونين الى الأسيتالديهيد والكلايسين بفعل إنزيم ثريونين أدوليز Threonine aldolase إذ الأسيتالديهيد يتحول الى الأسيتايل مرافق الإنزيم A بعد تحوله الى الأستيت (الشكل 12-4):



اما يتحول الكلايسين الى السيرين (كما في المعادلة أدناه (الذي يكون تفاعل عكسي)) ثم يعاني السيرين تحولاً إلى البايروفيت بواسطة إنزيمي سيرين-هيدروكسي - ميثيل ترانسفيريز Serine-hydroxyl-methyl transferase وسيرين ديهيدريز Serine dehydrase.



- 2- ألانين: يتحول ألانين إلى البايروفيت بفعل إنزيم الترانس أميناز GPT.
- 3- السستين والسستين: يتحول السستين إلى جزئتين من السستين بفعل إنزيم سستين ريدكتيز Cystine reductase بوجود NADH كما في المعادلة الآتية:

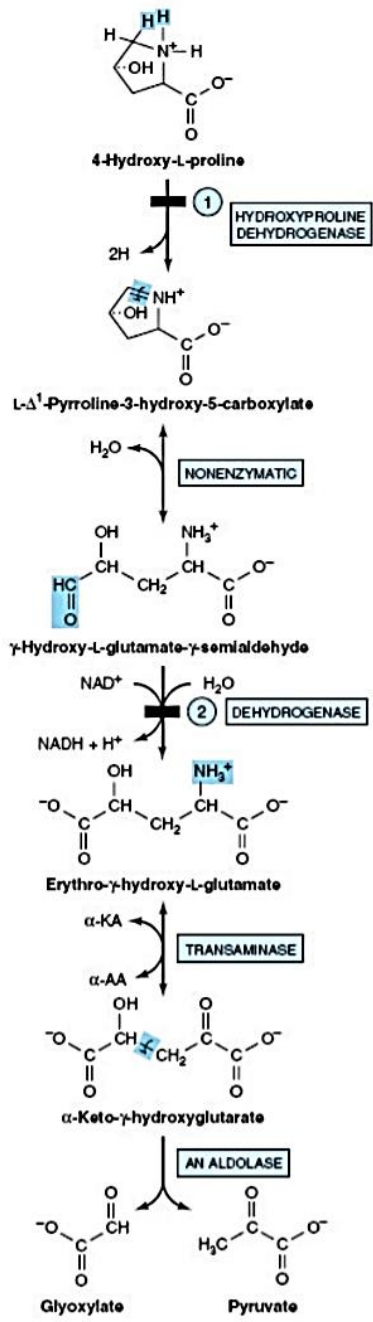


بعد ذلك يتحول السستين الى البايروفيت باستخدام عدة طرق وهي:

أ- بفعل إنزيم سستين ديسلفاهايدريز Cysteine desulfhydrase الموجود في الكبد والكلية والبنكرياس.

ب- بواسطة نقل المجموعة الأمينية مع فقدان كبريتيد الهيدروجين H_2S من السستين.

ج- بواسطة أكسدة المجموعة الكبريتية الهيدروجينية وتكوين كبريتيد السستين Cysteine sulfinate بفعل إنزيم سستين ثنائي أوكسجينز Cysteine dioxygenase وبعد نقل المجموعة الأمينية من المركب الأخير وفقدان ذرة الكبريت المؤكسدة والمتصلة في ذرة الكربون النهائية تتكون مادة البايروفيت وكذلك إمكانية تحوله أيضا الى 3- ميركبتولاكتيت 3-Mercaptolactate (الشكل 13-4).



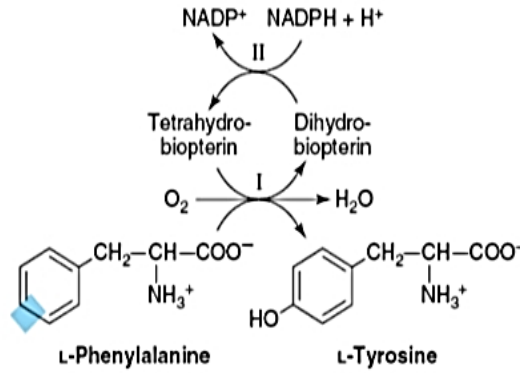
الشكل (14-4): تقويض 4-هيدروكسي بروفين 4-hydroxy proline وتحوله الى البايروفيت والكلايوكسيليت.

د- الأحماض الأمينية التي تكوّن أسيتايل مرافق الإنزيم A

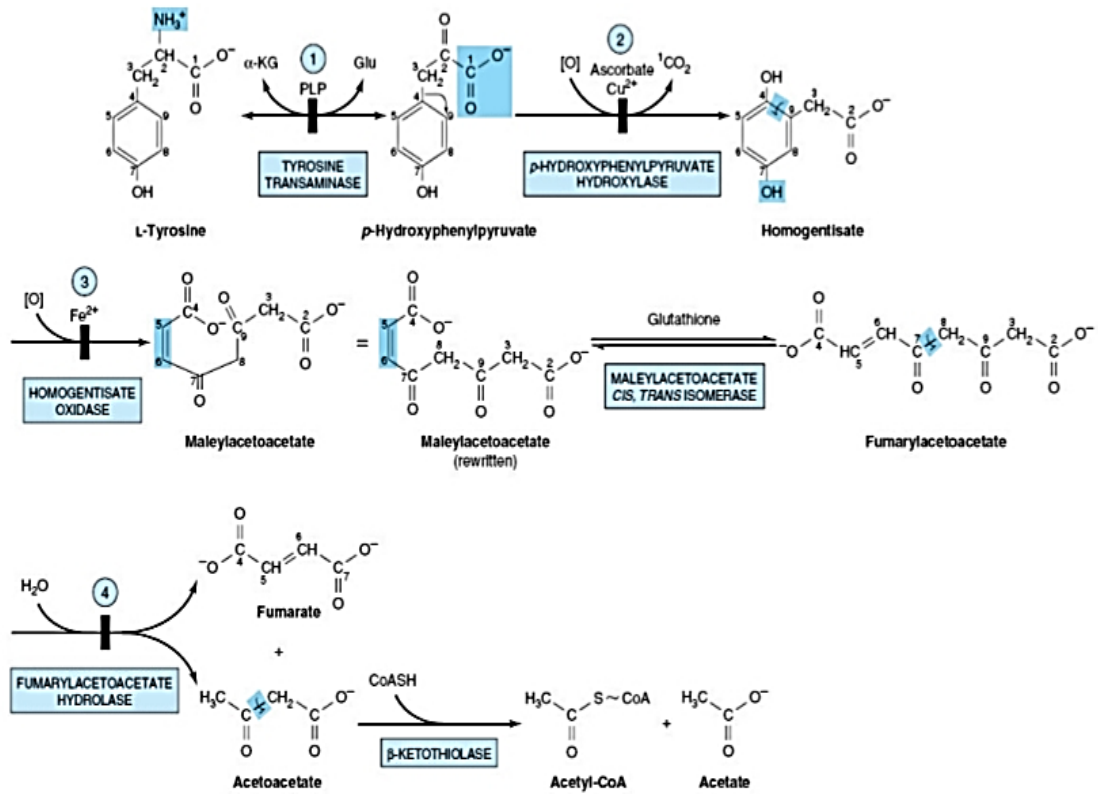
كما مبين سابقاً أن جميع الأحماض الأمينية التي تكوّن البايروفيت يمكن تحويلها الى أسيتايل مرافق الإنزيم A بفعل إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز، إضافة الى الأحماض الأمينية الآتية: ألانين والسستين والكلايسين والسيرين والثريونين والتي تكون البايروفيت فهناك خمسة أحماض أمينية أخرى تكون أسيتايل مرافق الإنزيم A مباشرةً بدون الحاجة الى تكوين البايروفيت مسبقاً وهذه الأحماض الأمينية تشمل الفينايل ألانين والتايروسين والتربتوفان واللايسين والليوسين كما مبينة في النقاط الآتية:

1- فينايل ألانين والتايروسين:

يتحول الفينايل ألانين الى التايروسين بفعل إنزيم فينايل ألانين هايدروكسليز Phenylalanine hydroxylase بوجود رباعي هيدروبايبتيرين Tetrahydrobiopterin (وتسمى أيضاً بتردين) المشابهة لحمض الفوليك لاحظ المعادلة الآتية:



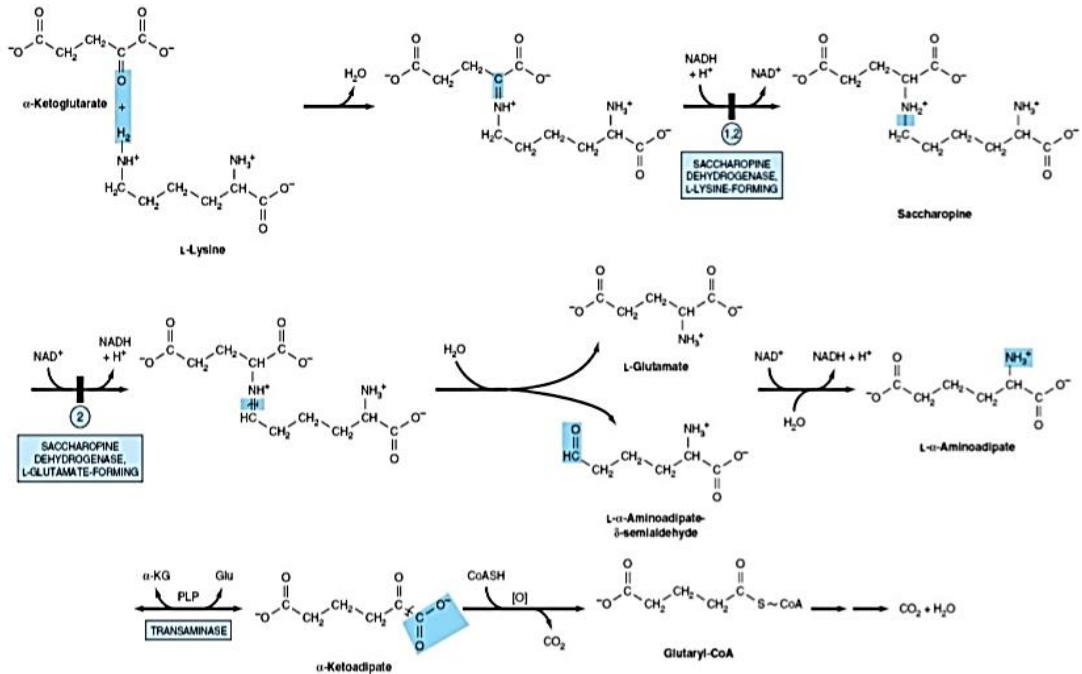
يعاني التايروسين من تفاعلات عدة تؤدي بالتالي الى تكوين الفيوماريت Fumarate أسيتوأسيتيت Acetoacetate الذي يتحلل ليعطي أسيتايل مرافق الإنزيم A وأسيتيت كما مبين في الشكل (15-4):



الشكل (15-4): مسار تقويض التايروسين.

2- اللايسين:

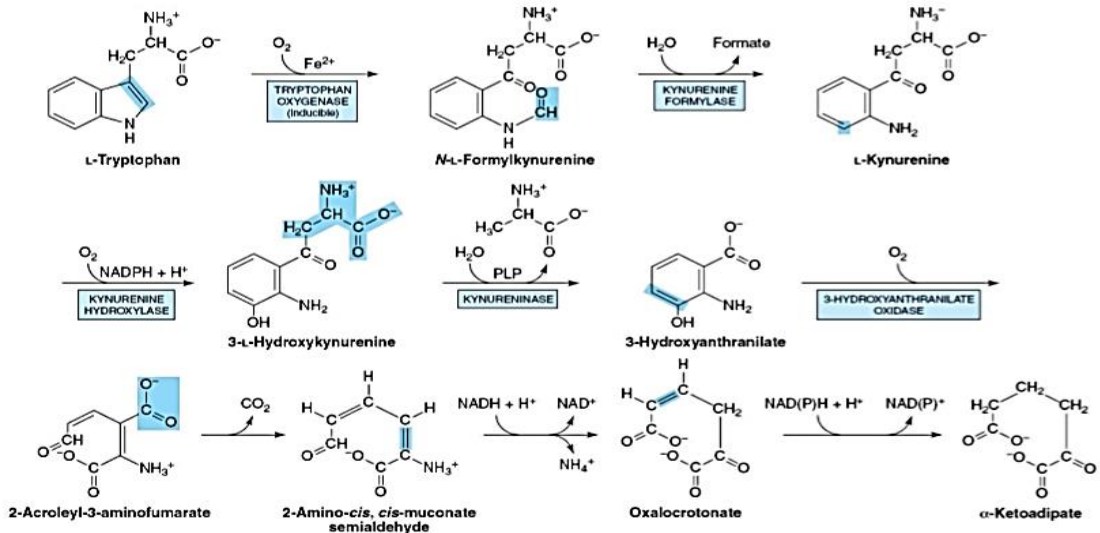
يشذ اللايسين عن القاعدة العامة إذ لا يتم إزالة مجموعة الأمين في البداية ولكنه يتحول إلى حامض أدبيك الأميني Amino adipic acid الذي يزال منه مجموعة الأمين متحولاً إلى كيتو حامض أدبيك Ketoadipic acid ثم يفقد CO₂ ليكون كلوتاريل مرافق الإنزيم A لاحظ الشكل (16-4).



الشكل (4-16): مسار تقويض اللايسين.

3- الترتوفان:

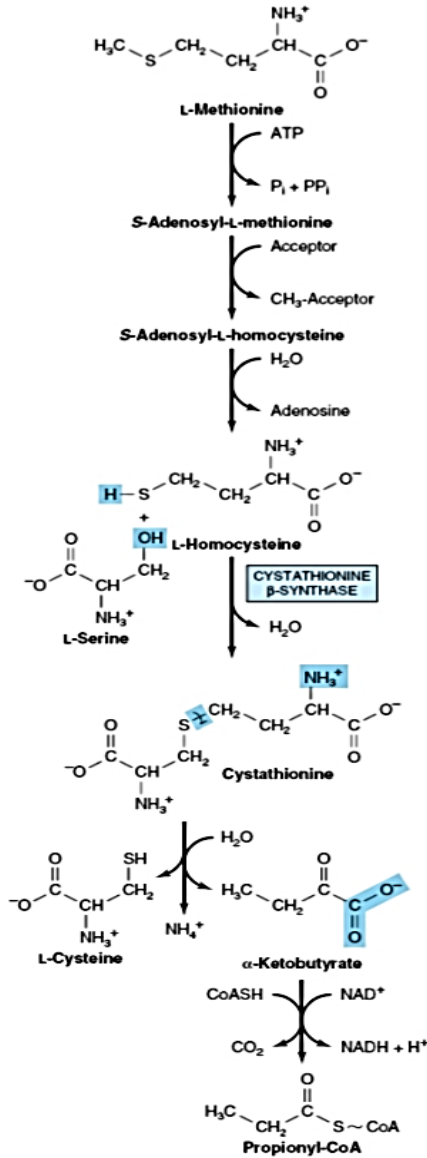
ان الذرات الكربونية للترتوفان في السلسلة الجانبية وفي حلقتة الأروماتية يمكن تقويضها وتحويلها الى مركبات وسطية (أستواسيتايل CoA) بمسار الكينورنين - الأنترانيليك - Kynurenine - anthranelic pathway وكما في الشكل (4-17).



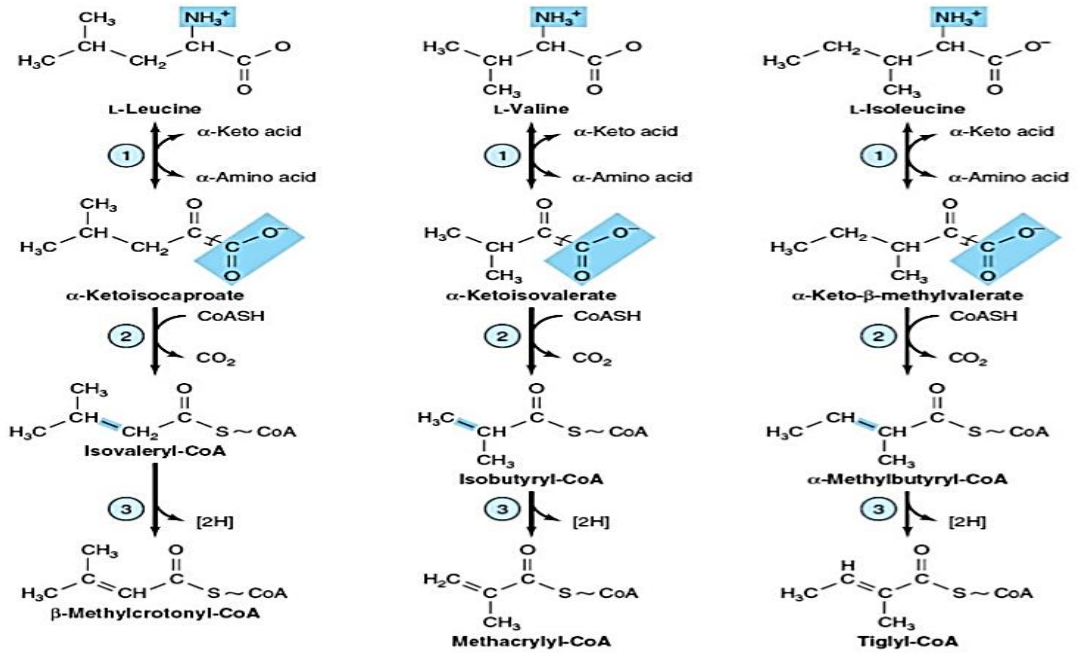
الشكل (4-17): مسار تقويض الترتوفان.

هـ- الأحماض الأمينية التي تكوّن سكسنايل CoA:

تتحول الأحماض الأمينية كالميثيونين والأيزوليوسين والفالين الى سكسنايل CoA، إذ يعاني الميثيونين تفاعلا قاعدياً متحولاً الى ألفا- كيتوبيوتاريت ثم الى بروبيونيل CoA والأخير يتحول الى مثيل مالونيل CoA الذي يتكون منه سكسنايل CoA الشكل (18-4). أما الأيزوليوسين فيتحول مباشرة الى تاكيليل CoA (Tiglyl CoA) ، والفالين يتحول الى ميثاأكريليل CoA (Methacrylyl CoA) كما موضحة في الشكل (19-4) أما الليوسين فيتحول الى بيتا- مثيل كروتونيل CoA (β -Methylcrotonyl CoA).



الشكل (18-4): تحول الميثيونين الى البروبيونول CoA .



الشكل (19-4): مسار تقويض الليوسين والأيزوليوسين والفالين.

دورة اليوريا Urea cycle

1- تعريف الدورة:

تعرف دورة اليوريا بأنها عبارة عن سلسلة من التفاعلات التي تتحول فيها مجاميع الأمين (الأمونيا) السامة المتحررة من تفاعلات عدة إلى اليوريا المركب الأقل سمية داخل الجسم والذي يطرح عن طريق البول.

2- موقع الدورة في الجسم:

تقع تفاعلات الدورة بصورة رئيسة في الكبد والكلية، وهناك أنسجة أخرى تنتج اليوريا بكميات قليلة جداً كالعضلات والجلد وخلايا الدماغ.

3- موقع الدورة في الخلية:

يتم جزء من الدورة في المايتركوندريا والجزء الآخر في السايوبلازم.

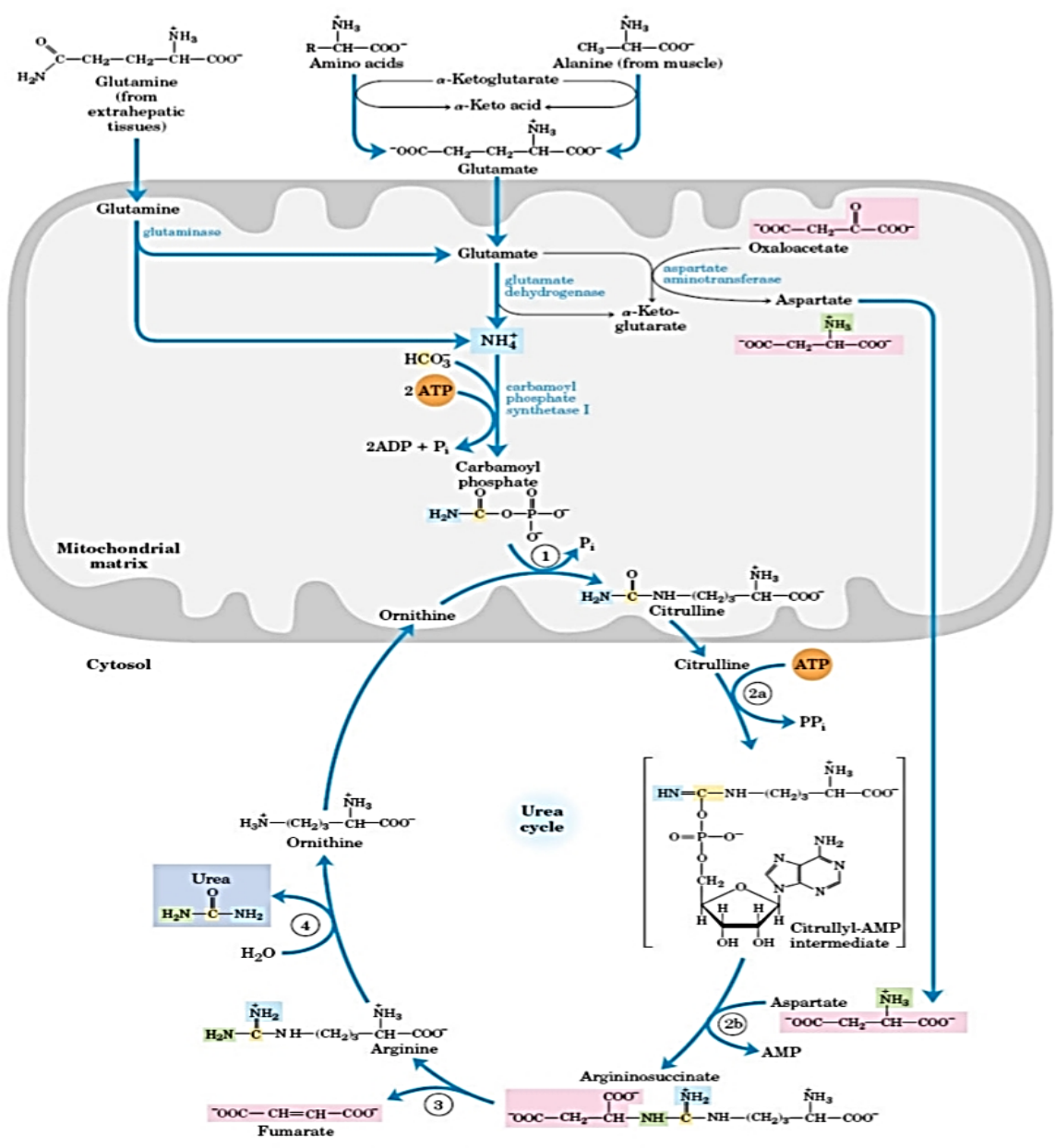
4- المعادلة العامة للدورة:



5- الغاية من الدورة:

إزالة الأمونيا الناتجة من عمليات التقويض للأحماض الأمينية وتحويله إلى اليوريا الأقل سمية.

6- مخطط الدورة بشكل عام:



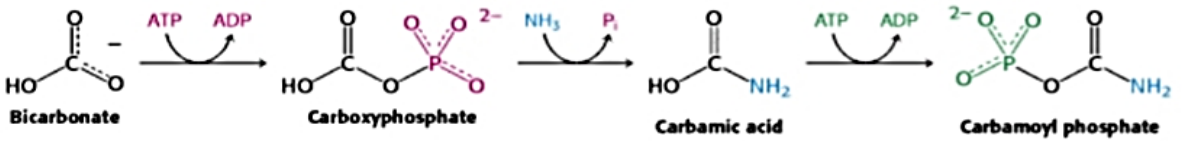
الشكل (20-4): دورة اليوريا.

7- الخطوات التفصيلية للدورة:

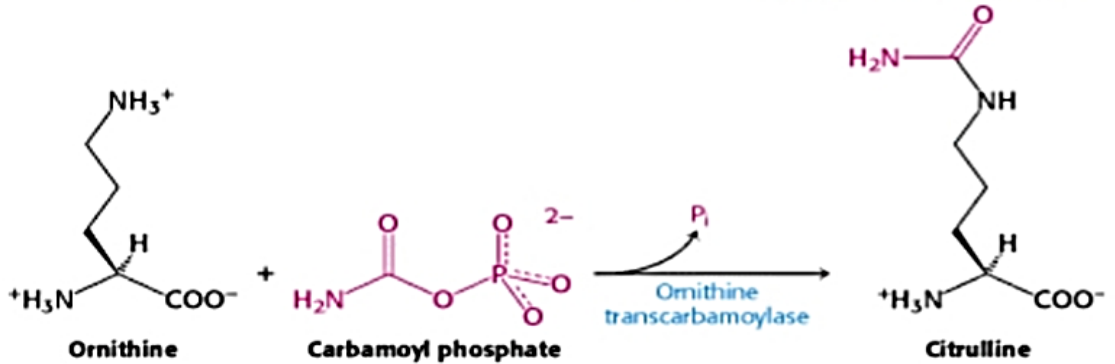
ان تفاعلات تكوين اليوريا تمر بشكل اساس بأربع مراحل وهي: مرحلة نقل مجموعة الأمين ومرحلة الأكسدة وإزالة مجموعة الأمين من الكلوتاميت ومرحلة نقل الأمونيوم وأخيرا التفاعلات التي تحدث في دورة اليوريا (الشكل 6-4) وفي ما يأتي وصف لتفاعلات دورة يوريا:

أ- تبدأ الدورة بإتحاد الأمونيا مع CO_2 بفعل إنزيم كربامويل فوسفات سنثتيز - I Carbamoyl phosphate synthetase I (CPS-I) بوجود جزيئين من ATP و N-أسيتيل كلوتاميت N-acetylglutamate كمنشط ألوستيري للإنزيم ليتكون كربامويل فوسفات في داخل المايكوكوندريا (لاحظ الشكل 20-4). ان عملية التحول هذه تتم بالخطوات الآتية:

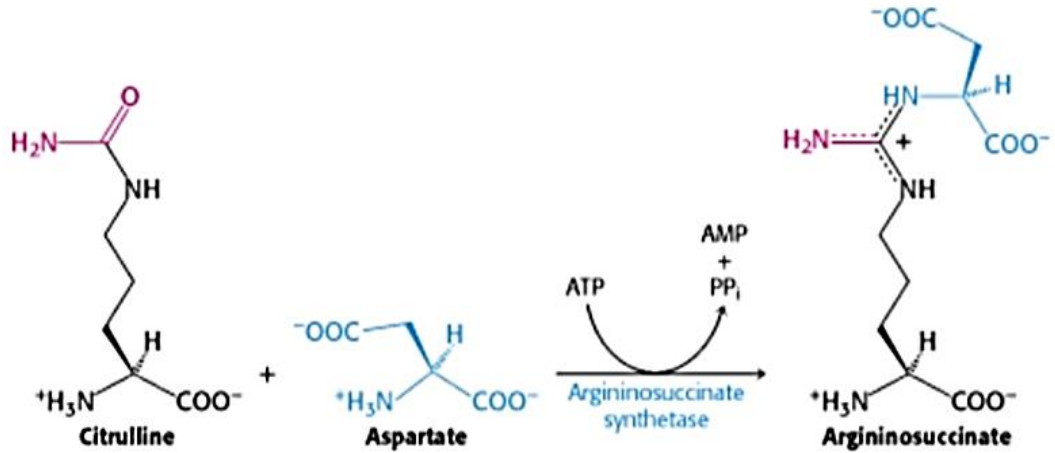
- 1- تتفاعل البيكاربونات مع جزيئة ATP ليتكون كربوكسي فوسفات Carboxyphosphate.
- 2- تتحول كربوكسي فوسفات الى حامض الكرباميك Carbamic acid بإتحادها مع جزيئة الأمونيا وتحرر مجموعة الفوسفات (P_i).
- 3- ترتبط مجموعة الفوسفات من جزيئة ATP مع حامض الكرباميك ليتكون كربامويل فوسفات Carbamoyl phosphate كما في المعادلات أدناه:



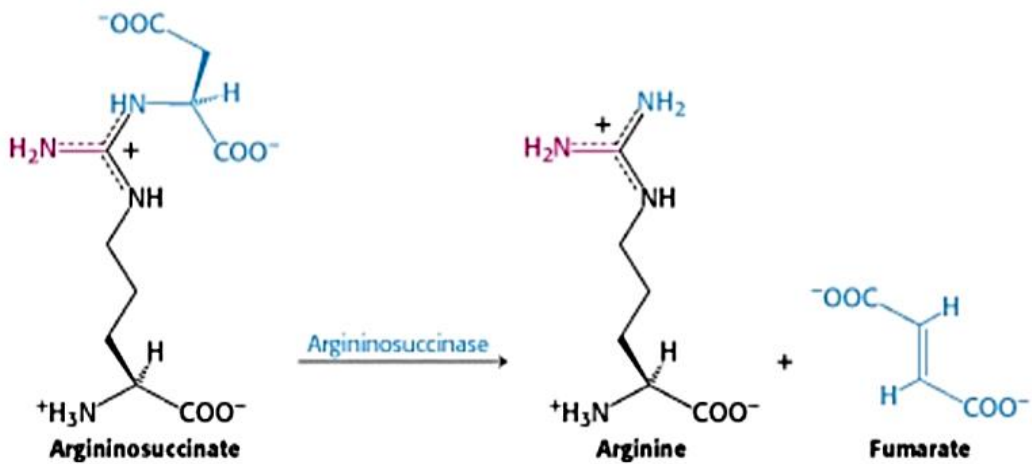
ب- يرتبط كربامويل فوسفات مع L- الأورنثين بفعل إنزيم أورنثين ترانسكارباموليز Ornithine transcarbamoylase في داخل المايكوكوندريا ليتكون سترولين Citrulline الذي ينتقل الى السايئوبلازم عن طريق نواقل خاصة.



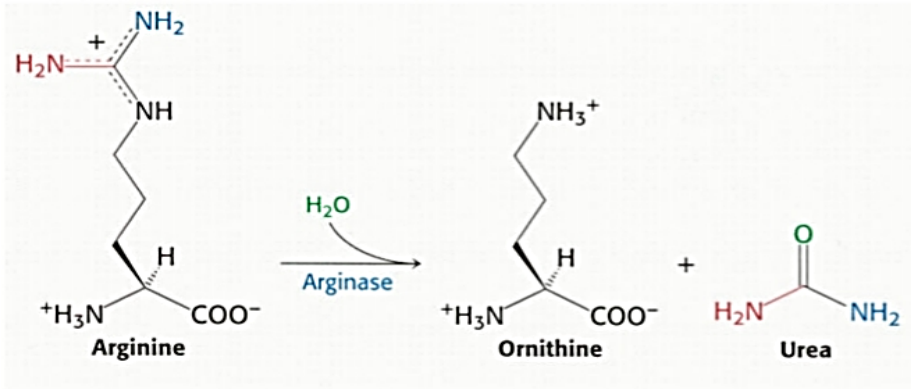
ج- يتكاتف السترولين مع الأسبارتيت في السايئوبلازم لتكوين أرجينينو سكسينيت Argininosuccinate بفعل إنزيم أرجينينو سكسينيت سنثتيز Argininosuccinate synthetase وبوجود جزيئة ATP المتحولة الى AMP (كما في المعادلة أدناه)، وبالتالي يتم إضافة نيتروجين ثانية (على شكل مجموعة أمين) خلال هذا التفاعل التي تشارك في تكوين اليوريا.



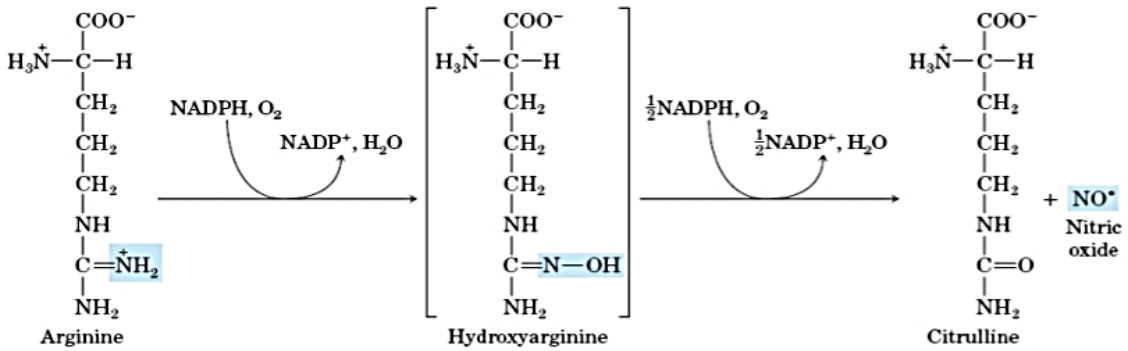
د- تعاني أرجينينو سكسينيت الى انشطار متحولة الى الفيوماريت Fumarate والأرجينين Arginine بفعل إنزيم أرجينينو سكسينيز Argininosuccinase. إن الفيوماريت المتكون يمكن ان يتحول الى المايليت بأضافة جزيئة ماء والتي يمكن ان تعاني أكسدة لتتحول الى أوكز الوأسييتيت والتي يمكن ان تدخل دورة كربس (إن الفيوماريت هو المركب الذي يكون أداة ربط بين دورة اليوريا ودورة كربس).



هـ- تتحلل جزيئة الأرجينين مائياً وبفعل إنزيم أرجينيز Arginase متحولاً الى اليوريا والأورنثين Ornithine كما في المعادلة الآتية:



والذي يستخدم في الدورة مرة أخرى بدخوله الى المايتوكوندريا عن طريق نواقل خاصة ليعاد إستمراريتها. إن الأورنثين واللايسين يعدان من العوامل المثبطة لإنزيم الأرجينيز عند زيادة تركيزهما بكميات كبيرة، ويجدر الإشارة هنا ان الأرجينين يمكن ان يدخل بوصفه أحد المركبات المهمة في زيادة استرخاء العضلات عن طريق تحويلها الى السترولين وإنتاج جذر أوكسيد النتريك (NO[•]) بفعل إنزيم نيتريك أوكسيد سنثيز Nitric oxide synthase (الشكل 21-4) والذي يتنشط بزيادة تركيز الكالسيوم (Ca⁺⁺) (راجع الفصل الثاني عشر من الجزء الأول).



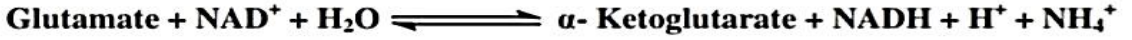
الشكل (21-4): تكوين جذر أوكسيد النتريك من الأرجينين بفعل إنزيم أوكسيد النتريك سنثيز.

8- الوسائل التنظيمية للدورة.

يتم تنظيم الدورة باستخدام إنزيمين منظمين (من الإنزيمات الألوستيرية Allosteric) وهما:

أ- إنزيم كلوتاميت ديهيدروجينيز

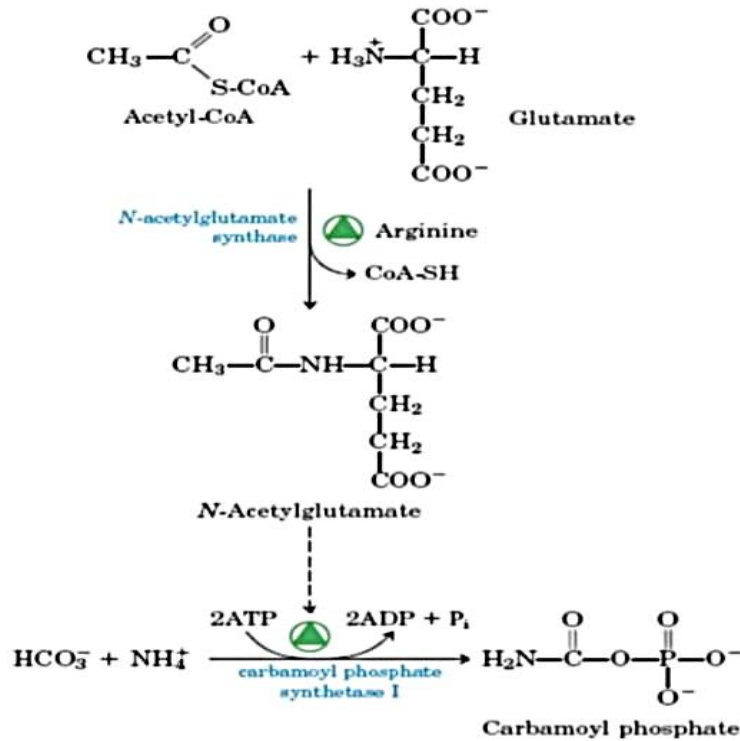
الإنزيم الذي يعمل على تحويل الكلوتاميت الى ألفا - كيتوكلوتاريت بوجود NAD⁺ (أو NADP⁺) ومحرراً الأمونيا والذي يعد التفاعل الرئيس لتزويد الدورة بالأمونيا لغرض تحويلها الى اليوريا، كما في المعادلة الآتية:



يتنشط التفاعل أو يتنشط استناداً الى حاجة الخلية للطاقة إذ يتنشط عند زيادة ADP و GDP ويتنشط عند زيادة تراكيز ATP و GTP.

ب- إنزيم كاربامويل فوسفات سنثيز-I

يتنشط هذا الإنزيم عند زيادة N-أسيتل كلوتاميت N-acetylglutamate الذي يتكون من اتحاد الكلوتاميت مع الأسيتايل مرافق الإنزيم A عند زيادة الأحماض الأمينية وخاصةً في الكبد (الشكل 4-22).

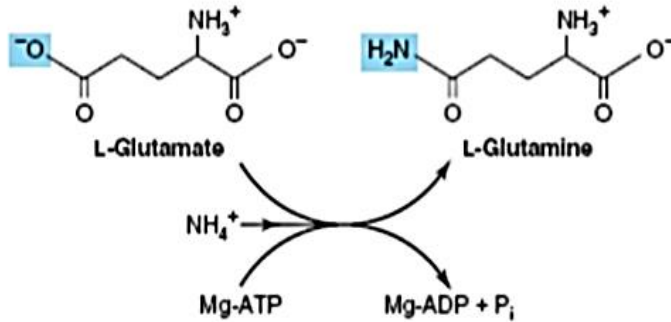


الشكل (4-22): بناء N-أسيتل كلوتاميت الذي يعمل على تنشيط إنزيم كاربامويل فوسفات سنثيز-I (Carbamoyl phosphate synthetase I).

9- ملاحظات عامة عن دورة اليوريا:

أ- إن أهم طريقة للتخلص من الأمونيا في أنسجة الدماغ هي تكوين مادة الكلوتامين Glutamine من الكلوتاميت بفعل إنزيم كلوتامين سنثيز Glutamine synthetase (لاحظ معادلة التفاعل الآتية) في حين

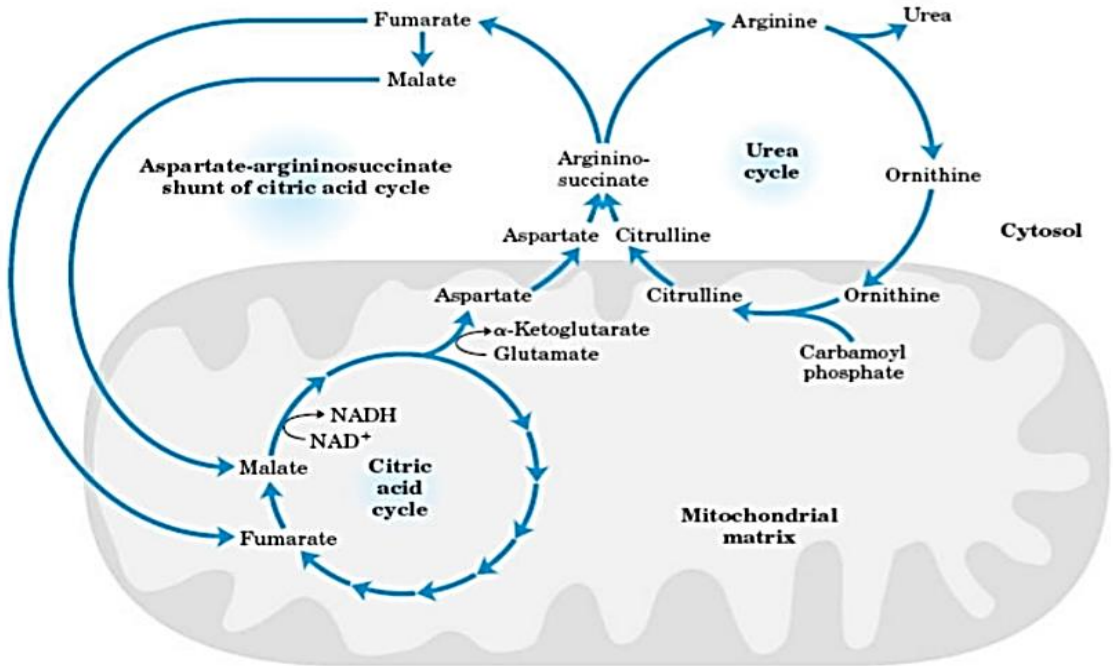
تكون الطريقة للتخلص من الأمونيا في أنسجة الكبد هي تكوين مادة اليوريا. ورغم ان نسيج الدماغ له قابلية لتكوين مادة اليوريا ولكن هذه القابلية لا تلعب دوراً مهماً في التخلص من الأمونيا فيه.



ب- ان تركيز الأمونيا في الدم يكون بكميات ضئيلة (10-20 مايكروغرام / 100مل) وذلك لأن حال تكوينها خلال العمليات الأيضية يتم التخلص منها بصورة سريعة من الدورة الدموية بواسطة أنسجة الكبد اذ تتحول الى الكلوتاميت أو الى اليوريا. وإذا زاد تركيز الأمونيا في داخل الجسم عن المستوى الطبيعي يعد ساماً للإنسان، وعلى الرغم من أنها تطرح على شكل يوريا الى خارج الجسم، فإن التخلص منها بشكل دوري يرتبط عادةً باستمرار سريان تفاعلات دورة اليوريا بشكل عام. إن أي عملية خلل في أحد خطوات دورة اليوريا قد تعني نهاية الحياة، وذلك بسبب عدم وجود طريق آخر لتصنيع اليوريا. ومن أهم الاضطرابات الناتجة في حالة التوقف الجزئي لأي تفاعل من تفاعلات الدورة قد يؤدي الى زيادة تركيز الامونيوم في الدم ومن ثم الى التخلف العقلي.

ج- تنتمي اليوريا إلى صنف المركبات النيتروجينية غير البروتينية والتي تضم إضافة إلى اليوريا كل من الكرياتين والكرياتينين وحامض اليوريك والأمونيا والسترولين والأورنثين.

د- ان الفيوماريت المتكون في دورة اليوريا له أهمية قصوى لربط دورة اليوريا بدورة حامض الستريك (لاحظ الشكل 23-4) وكما هو معلوم فإن الفيوماريت يتحول الى الماليت الذي يتأكسد بدوره الى الأوكز الوأسييتيت الذي يعد المفتاح لعدد من التفاعلات المهمة فقد يتحول بعملية نقل مجموعة الأمين الى الأسباريتيت الذي يمكن ان يدخل دورة اليوريا لتستمر الدورة بإزالة الأمونيا.



الشكل (23-4): العلاقة بين دورة يوريا Urea cycle ودورة حامض الستريك Citric acid cycle.

دورة الكلوكوز - ألانين Glucose- alanine cycle

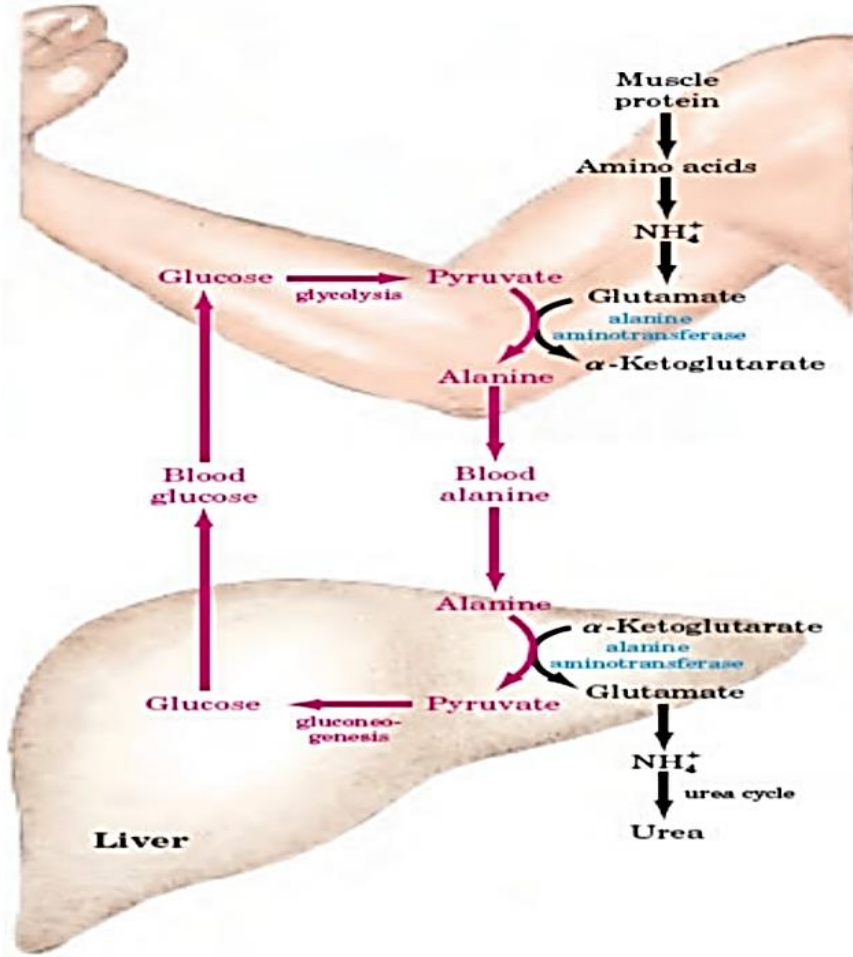
تعرف دورة الكلوكوز- ألانين بأنها تلك الدورة التي يتم من خلالها تزويد الخلايا العضلية بالكلوكوز من الحامض الأميني ألانين القادم من العمليات التقيضية للبروتينات في العضلات إذ تحدث الدورة في ظروف عدة منها:

- 1- عند تناول غذاء غني بالبروتين.
- 2- حالة التمارين الرياضية العنيفة.
- 3- عند الجوع لفترة طويلة أو حصول المجاعة.
- 4- حالة داء السكر.

الغاية من الدورة:

- 1- التخلص من الأمونيا الناتجة من تقويض الأحماض الأمينية في العضلات وطرحها بشكل يوريا عن طريق الكبد.
- 2- تقوم الدورة بالمحافظة على نسبة $NADH / NAD^+$ وبالتالي منع ارتفاع تركيز اللاكتيت في العضلات واستمرار مسار الكلايكوليسيس.

المخطط التفصيلي للدورة (الشكل 24-4):



الشكل (24-4): دورة الكلوكوز - ألانين.

وفيما يأتي خطوات الدورة:

- 1- يتحول الكلوكوز الى البايروفيت بمسار الكلايكلوليس لإنتاج الطاقة.
- 2- ترتبط مجموعة الأمونيا القادمة من الأحماض الأمينية مع البايروفيت ليتكون ألانين في العضلات بتفاعلات نقل مجاميع الأمين .
- 3- ينتقل ألانين من العضلات بواسطة الدم الى الكبد ليتم تحويلها الى البايروفيت ومجموعة أمين القادمة من العضلات والتي تتحول إما الى الأمونيا أو الى الأسبارتيت لتكوين اليوريا (الوظيفة الرئيسة للدورة هو نقل النيتروجين من العضلات الى الكبد).
- 4- ان البايروفيت المتكون في الكبد يتحول بمسار الكلوكونيوجنزيس الى الكلوكوز الذي ينتقل بواسطة الدم من الكبد الى العضلات لتعاد الدورة مرة أخرى وهكذا.

الامراض الوراثية الناتجة في تهديم الاحماض الامينية الاروماتية

ان الفنيل كيتون يوريا phenylketoneurea، والكابتون يوريا alkaptonurea هما من الامراض الوراثية الناجمة عن عملية تهديم الاحماض الامينية الاروماتية غير الطبيعي، ففي حالة الفنيل كيتون يوريا هنالك نقص وراثي في انزيم 4-phenylalanine monooxygenase ويعرف ايضا بأنزيم phenylalanine hydroxylase وكننتيجة لهذا النقص لا يتحول الفنيل الانيلين الى التايروسين بل يغلق المسار الطبيعي له ويتخذ مسار ثانوي مؤدياً الى تجمع الفنيل الانيلين وبعض مركباته الايضية في الانسجة والدم . ان ارتفاع نسبة هذه المركبات يؤخر النمو الطبيعي لخلايا الدماغ ويسبب تخلفاً عقلياً. ان نسبة ٥٠ % من المصابين بهذا المرض يموتون دون سن العشرين و ٧٥% يموتون في سنه الثلاثين كما تظهر اصابة واحدة لحاله (pku) في كل ٢٠,٠٠٠ ولادة. ان سبب التلف الذي يحدثه هذا المرض غير معروفه ولكن يمكن تشخيصه بسهولة عن طريق تحليل الادرار او الدم للمريض للكشف عن وجود الفنيل الانيلين او مركبات الأيضية وبصورة عامة يمكن اجراء التحليل للطفل المولود الحديث بعد ١٤-٦ يوم من ولادته حيث تتراوح النسبة الطبيعية لتركيز الفنيل الانيين بين ١,٢ - ٣,٤ ملغرام لكل ١٠٠مليتر في الدم .

ويستخدم الان تحليل حساس جدا للفنيل الانيلين في المختبرات باستخدام الدايبير (Diaper) حيث يضاف محلول كلوريد الحديدك FeCl₃ الى الدايبير المحتوي على الادرار urine-soaked، وفي حالة ظهور اللون الاخضر او الاخضر المائل للزرقة فذلك يعني وجود تراكيز عالية في الفنيل حامض البايروفيك وهو احد نواتج تهديم الفنيل الانيلين عن طريق المسار غير الطبيعي، وهناك اختبار اخر يدعى Guthrie test يعتمد على الفحص المايكروبي Microbial assay لتشخيص حالة pku وهو ادق من اختبار الدايبير في تعين الحالة. ويمكن معالجة هذا المرض بتحديد كمية الفنيل الانيلين في الغذاء بالنسبة للأطفال المولودين حديثاً ابتداء من الاسبوع الثاني الى الاسبوع الثالث بعد الولادة ولكن يجب توفر كمية من الفنيل الانيلين في الغذاء لأنه من الاحماض الامينية الاساسية الضرورية لبناء مختلف البروتينات. ويمكن التقليل من هذا التقييد الغذائي بعد سن السادسة باعتبارها السنة التقريبية لاكتمال

نمو خلايا الدماغ بالإضافة الى ان تأثرها بسمية الفينيل الانيلين او احدى مركباته الايضية يكون اقل.

واخيراً من الضروري التأكيد على كون الفينيل الانيلين والتايروسين من الجزيئات المولدة لعدد من المركبات المهمة مثل الابنفرين والتايروكسين وهو هرمون يسيطر على تنظيم الفعاليات الحيوية كذلك الميلانين (صبغة الجلد) وجميعها مشتقة من التايروسين. واي نقص في تلون الشعر او الجلد يمكن اعتبارها ظاهرة سريرية مشخصة لحالة pku بالإضافة الى ان التراكيز العالية للفينيل الانيلين تثبط انتاج الميلانين في الجلد.

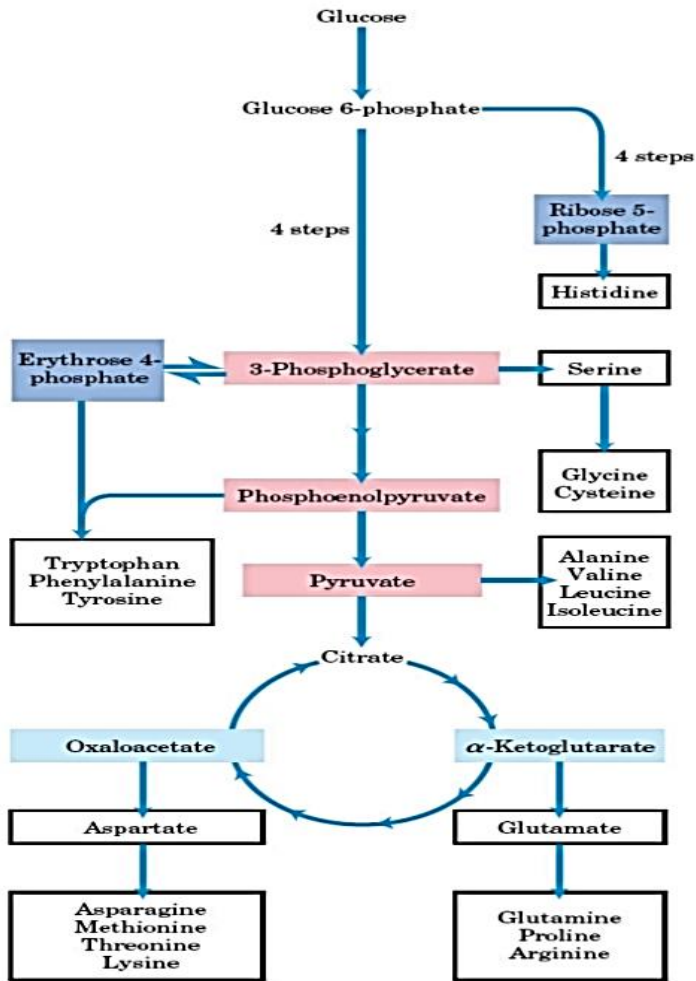
الكابتون يوريا alkaptonurea حالة مرضية بسبب قصور جيني ناتجة عن نقص انزيم اوكسيديز حامض الهوموجنتسك homogentisic acid oxidase في ادرار الشخص المصاب الذي يتحول بعد مدة الى اللون الاسود، اذ يتبلر حامض الهوموجنتسك بعد تعرضه للهواء.

البناء الحياتي للأحماض الأمينية غير الأساسية

ان الأحماض الأمينية كما ذكر سابقاً يمكن تصنيفها استناداً على قابلية الجسم لبناء الهيكل الكربوني لها الى :

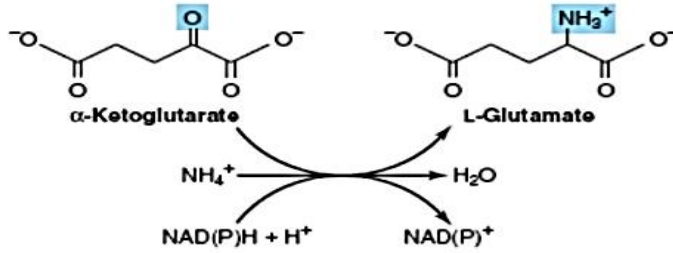
- 1- أحماض أمينية أساسية لا يمكن بناؤها داخل الجسم وعددها عشرة.
- 2- أحماض أمينية غير أساسية يمكن بناؤها داخل الجسم وعددها ثمانية.
- 3- أحماض أمينية شبه أساسية يمكن بناؤها داخل الجسم عددها اثنان والتي يمكن بناؤها عند توفر الأحماض الأمينية الأساسية.

وفيما يأتي (الشكل 25-4) يوضح تكوين الهيكل الكربوني للأحماض الأمينية عن طريق مسار الكلايوليسيس ومسار الفوسفوكلوكونيت ودورة حامض الستريك:

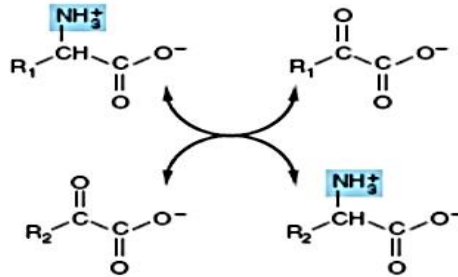


الشكل (25-4): المخطط العام لبناء الأحماض الأمينية.

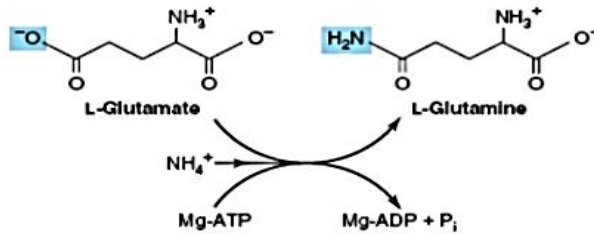
إن بناء الأحماض الأمينية غير الأساسية يحتاج إلى إنزيمات مهمة منها كلوتاميت ديهيدروجينيز وكلوتامين سنثيز وأمينوترانسفيريز كما سيلاحظ في عمليات البناء. وتحصل معظم الأحماض الأمينية على مجموعتها الأمينية من **الكلوتاميت** التي تبنى بدورها من اتحاد الأمونيوم مع ألفا- كيتوكلوتاريت بفعل إنزيم كلوتاميت ديهيدروجينيز كما في المعادلة أدناه:



فالحامض الأميني **ألانين وحامض الأسبارتيك** يصنعان بفعل إنزيمات ترانس أمينيز (أمينوترانسفيريز) نتيجة اتحاد الأحماض الكيتونية المناظرة لهما مع الكلوتاميت التي تمنحهما مجموعتها الأمينية بعملية التبادل الأميني في تفاعلات نقل المجاميع الأمينية، كما في المعادلة الآتية:

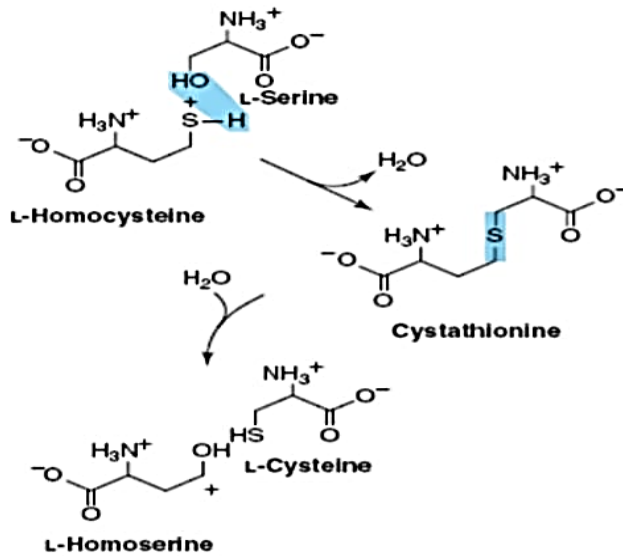


الكلوتامين يصنع أيضاً من الكلوتاميت في تفاعل يتم بفعل إنزيم كلوتامين سنثيز **Glutamine synthetase** وبوجود الأمونيوم، ويتميز هذا التفاعل ونظيره المستخدم لبناء **الأسباراجين** باستهلاكه أصرة فوسفاتية عالية الطاقة من جزيئة ATP كما في المعادلات الآتية:



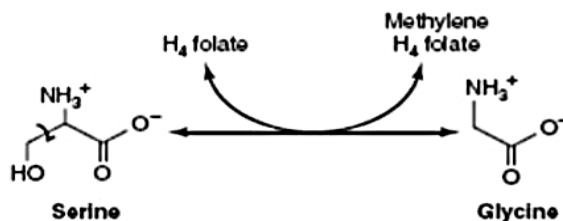
وهناك طريق آخر لبناء السيرين يتمثل في تحلل المجموعة الفوسفاتية أولاً تعقبه عمليتا الأكسدة والتبادل الأميوني.

السيستين يحضر من الميثونين عن طريق نقل المجموعة الميثيلية التي يحويها ذلك المركب في تفاعل ينتهي بتحضير هوموسستين Homocysteine الذي يتحد بدوره مع السيرين لإنتاج السيستين. ومن الملاحظ هنا ان ذرة الكبريت التي يحويها السيستين يحصل عليها من الهوموسستين (القادم من الميثونين) بينما يحصل على الهيكل الكربوني من السيرين (الشكل 28-4).

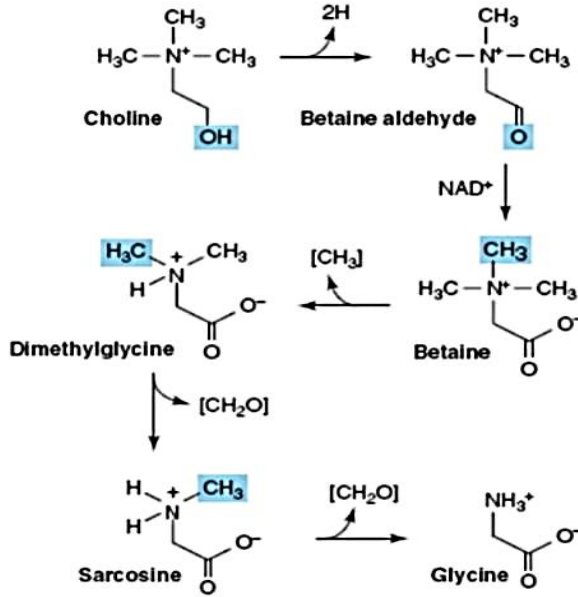


الشكل (28-4): تحول الهوموسستين والسيرين الى هوموسيرين والسيرين.

الكلايسين يحضر من السيرين وذلك بإزالة ذرة كربون واحدة من السيرين الموجودة في الموقع بيتا بمساعدة رباعي هيدروفوليت FH₄ بفعل إنزيم سيرين هيدروكسي ميثيل ترانسفيراز Serine hydroxymethyl transferase والذي يعد من التفاعلات العكسية (والذي ذكر سابقاً) كما في المعادلة أدناه:

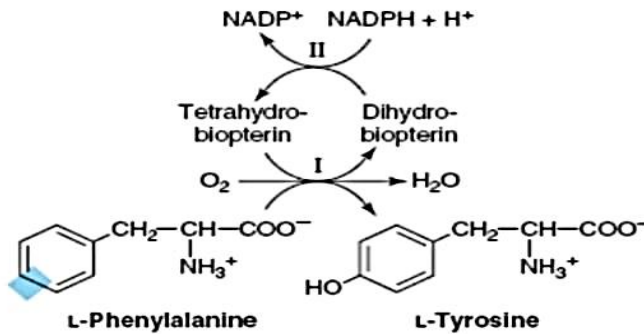


وكذلك يمكن ان يتكون الكلايسين من الكولين وحسب التفاعلات الآتية (الشكل 29-4):



الشكل (4-29): تكوين الكلايسين من الكولين.

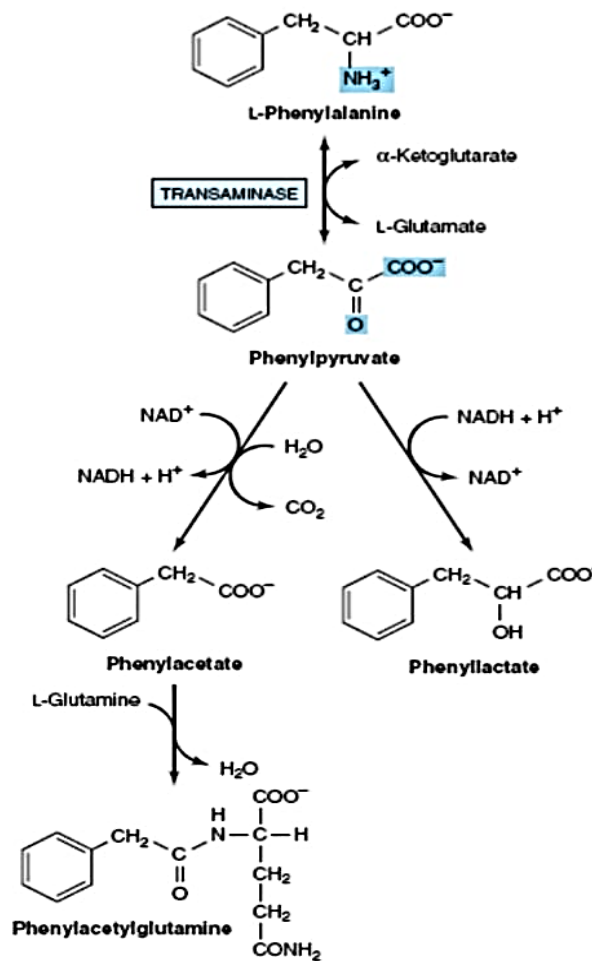
التايروسين يتكون من الفيناييل ألانين وذلك بإضافة مجموعة الهيدروكسيل بمساعدة إنزيم فيناييل ألانين هيدروكسليز Phenylalanine hydroxylase بوجود رباعي هيدروبايوبترين Tetrahydrobiopterin و NADPH (الشكل 4-30).



الشكل (4-30): تكوين التايروسين من الفيناييل ألانين.

إن الفيناييل ألانين حامض أميني أساسي وعليه يكون التايروسين غير أساسي وذلك عندما يكون الغذاء حاوياً على كميات كافية من الفيناييل ألانين والتي يمكن أن تكون التايروسين في الجسم. ان النقص في إنزيم فيناييل ألانين هيدروكسليز يسبب مرض فيناييل كيتون يوريا Phenylketonuria (PKU) نسبة الى المركب الكيتوني فيناييل بايروفيت وأعراض المرض التأخير في

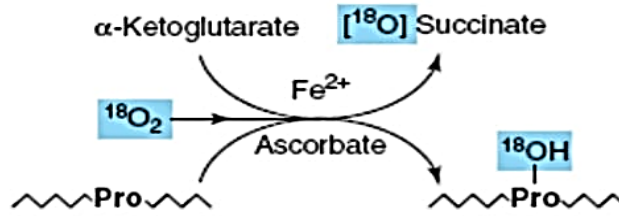
النمو الطبيعي في الدماغ وبالتالي تخلف عقلي شديد. ويمكن توضيح المركبات الأيضية الضارة الناتجة من مرض PKU والتي تتجمع وتطرح مع البول بالمسار الآتي:



الشكل (31-4): تكوين مركبات ضارة من الفينيل ألانين نتيجة تجمعه بكميات كبيرة في الدم ومن هذه المركبات الضارة فينيل بايروفيت Phenylpyruvate فينيل لاكتيت Phenyllactate وفينيل استيت Phenylacetate وفينيل أسيتايل كلوتامين Phenylacetylglutamine.

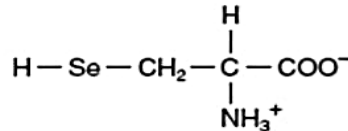
هيدروكسي بروفيلين Hydroxyproline و **هيدروكسي لايسين Hydroxylysine** واللذان يتواجدان في الكولاجين بصفة خاصة وتتم عملية تكوينهما بعد توفر البرولين واللايسين في السلسلة الببتيدية اذ يتم ادخال مجموعة الهيدروكسيل في كل منهما وبفعل إنزيمات بروفيل هايدروكسيلييز Prolyl hydroxylase (الشكل 32-4) ولايسيل هايدروكسيلييز Lysyl hydroxylase بوجود الأوكسجين والأسكوبيت Ascorbate

(فيتامين C) والحديدوز Fe^{2+} وألفا- كيتوكلوتاريت إذ تحدث هذه التفاعلات في أنسجة مختلفة مثل الجلد والأنسجة العظمية وفي عملية التئام الجروح، فعند فقدان فيتامين C الذي يحتاجه التفاعل يحدث تشقق في الجلد مسبباً داء الاسقربوط Scurvy.



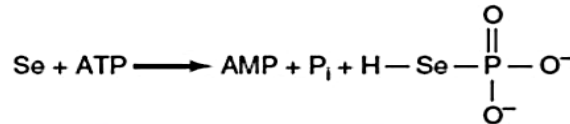
الشكل (4-32): إدخال مجموعة الهيدروكسيل الى البرولين في الكولاجين.

أن سليينوسستين Selenocysteine (الشكل 4-33) ليس من الأحماض الأمينية الذي يتواجد بصورة أساسية في البروتينات ولكنه يتواجد بصورة أساسية في المواقع الفعالة لعدد من الإنزيمات مثل ثايروكسين رديكتيز Thioredoxin reductase وكلوتاثايون بيروكسيديز Glutathione peroxidase ودي أيودنيز Deiodinase الذي يعمل على تحويل الثايروكسين الى ثلاثي أيودو ثايرونين.



الشكل (4-33): سليينوسستين.

ان عملية بناء سليينوسستين تحتاج الى الحامض الأميني السيرين الذي يزال منه مجموعة الهيدروكسيل ويتم إضافة السلينيوم المنشط بمجموعة الفوسفات كما في المعادلة أدناه وبفعل إنزيم سليينوفوسفات سنثتيز Selenophosphate synthetase ليتكون سليينوفوسفات.



ان سليينوفوسفات المتكون يتم إضافته الى الأوكسجين في الحامض الأميني السيرين ليتكون سليينوسستين وطرح مجموعة الفوسفات. والملاحظ ان هذه التفاعلات تحدث في RNA الناقل (tRNA) الحاوي على السيرين قبل عملية ارتباطه مع السلسلة الببتيدية لتكوين البروتين بعكس عملية إضافة مجموعة الهيدروكسيل الى الأحماض الأمينية البرولين واللايسين الذين يشترط تكوينهما، وجودهما على السلسلة الببتيدية ثم تكوين هيدروكسي برولين وهيدروكسي لايسين (كما ذكر سابقاً).

تحويل الأحماض الأمينية الى نواتج خاصة

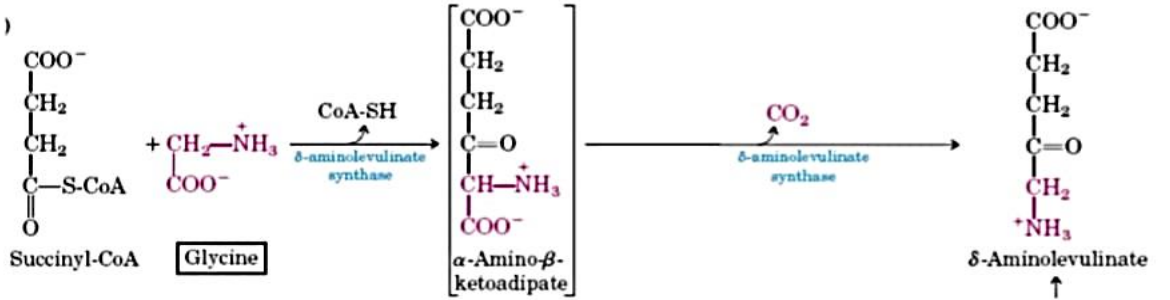
تعاني بعض الأحماض الأمينية من عملية تحويل الهيكل الكربوني الى مركبات كيميائية حيوية ذات أهمية خاصة فقد تتحول لتكوين مركبات مثل الهيم أو البيورينات أو البريميدينات أو الهرمونات أو نواقل عصبية Neurotransmitters أو مركبات ببتيديّة ذات فعالية بايولوجية عالية، وبعض البروتينات قد تحتوي على أحماض أمينية عانت من تحولات لأداء وظائف خاصة مثل بروتينات الارتباط بالكالسيوم أو التي تدخل في زيادة استقرار البروتين وغير ذلك. وفيما يأتي وصف لبعض تلك التحولات للأحماض الأمينية:

1- بناء مادة الهيم Heme

يدخل الكلايسين جزءاً أساسياً في عملية بناء الهيم. والهيم هي المجموعة الرابطة (الترقيعية) Prosthetic للهيموكلوبين والتي تتألف من ذرة الحديدوز المرتبطة مع جزيئة البورفين المتكون من أربع حلقات من البايرول مرتبطة مع بعضها بواسطة جسر المثلين، وكما هو معلوم فإن البورفين لا يوجد فقط في الهيموكلوبين وإنما موجود أيضاً في السايتركرومات Cytochromes والكلوروفيل Chlorophyll وفيتامين B₁₂ وكذلك إنزيمات الكتاليز والبيروكسيديز.

إن الأنسجة الرئيسة المكونة للهيم هي الكبد ونخاع العظم في مواقع المايتركونديريا وسايبتوبلازم الخلية ويمكن توضيح مسار بناء الهيم بالخطوات الآتية:

أ- تتفاعل جزيئة الكلايسين مع جزيئة من سكسنايل مرافق الإنزيم A في المايتركونديريا تفاعلاً تكثيفياً بفعل إنزيم دلتا-أمينوليفولينيت سنثيز δ -aminolivulinate synthase وبوجود المرافق الإنزيمي بيريدوكسال فوسفات (احد أشكال فيتامين B₆ الفعالة) لتكوين حامض ألفا-أمينو-بيتا-كيتو أدييك α -Amino- β -keto adipic والذي يزال منه CO₂ ليتكون دلتا-أمينوليفولينيت δ -Aminolivulinate بفعل إنزيم دلتا-أمينوليفولينيت سنثيز δ -Aminolivulinate synthase وينتقل هذا المركب الى السايبتوبلازم اذ تتكاثف جزيئتان منه لتكوين بورفوبلينوجين Porphobilinogen بواسطة إنزيم ديهيدريز Dehydrase.

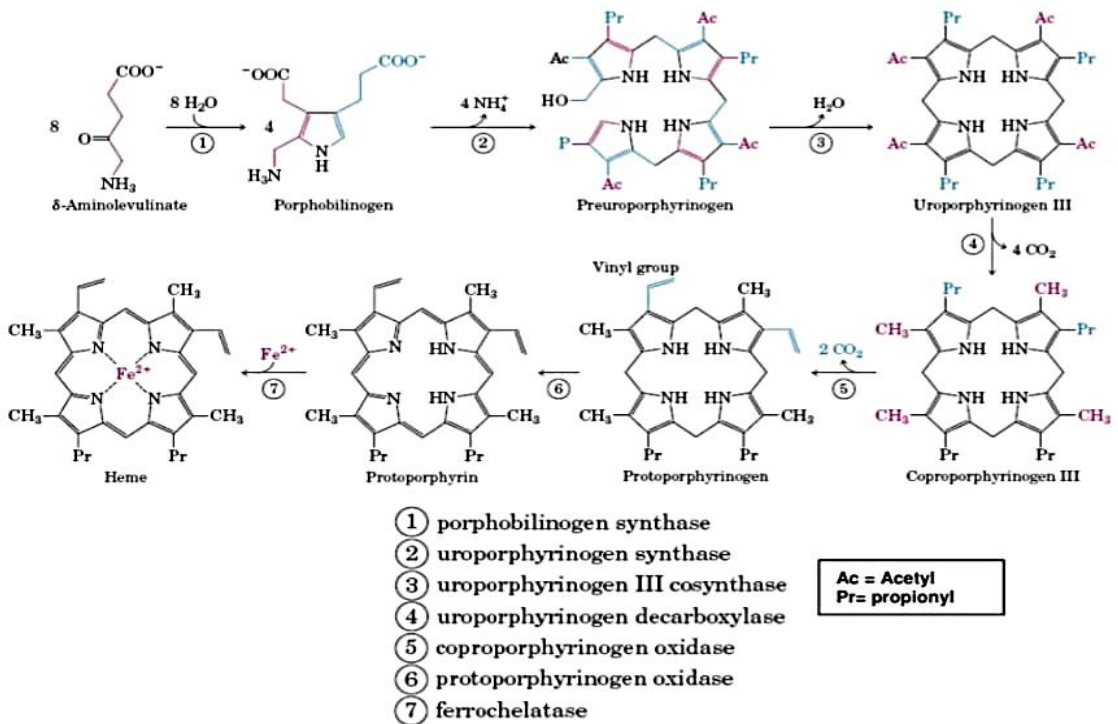


ان إنزيم دلتا-أمينوليفولينيت سنثيز يعد الإنزيم المنظم والذي يسيطر على سرعة تكوين الهيم (بروتوبورفيرين Fe⁺⁺) ويتثبط بالنواتج النهائي للهيم أو الهيمين (بروتوبورفاين Fe³⁺).

ب- تتكاتف أربع جزيئات من البورفوبلينوجين في السايٲوبلازم ليكون مركباً مفتوحاً من رباعي البايروول ثم يتحول بعد ذلك الى الشكل الحلقي المسمى يوروبورفينوجين III (Uroporphyrin III) بفعل إنزيمي أوروجين I سينٲثيز Urogen I Synthetase والإنزيم أوروجين III كوسنٲثيز Urogen III Cosynthetase (الشكل 34-4).

ج- تحدث عملية حذف الكربوكسيل لسلاسل الأسيتايل من الحلقات I و II و III و IV بفعل إنزيم ديكاربوكسليز لتكوين مجموعات المثل للكوبوروبورفايرينوجين III (Coproporphyrin III) ثم يحصل للمركب الأخير أكسدة وإزالة CO₂ لتكوين برٲوتوبورفايرين Protoporphyrin الحاوي على الأواصر المزدوجة المتبادلة.

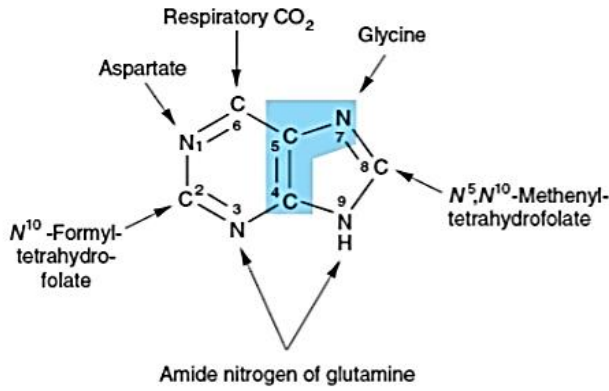
د- يدخل أيون الحديدوز الى الحلقة رباعية البايروول بفعل إنزيم فيروكيلاتيز Ferrochelatase في المايتوكونديريا ليتكون الهيم.



الشكل (34-4): مسار تكوين جزيئة الهيم من تكاتف دلتا- أمينوليفولينيت.

2- صنع البيورينات والبريميديئات

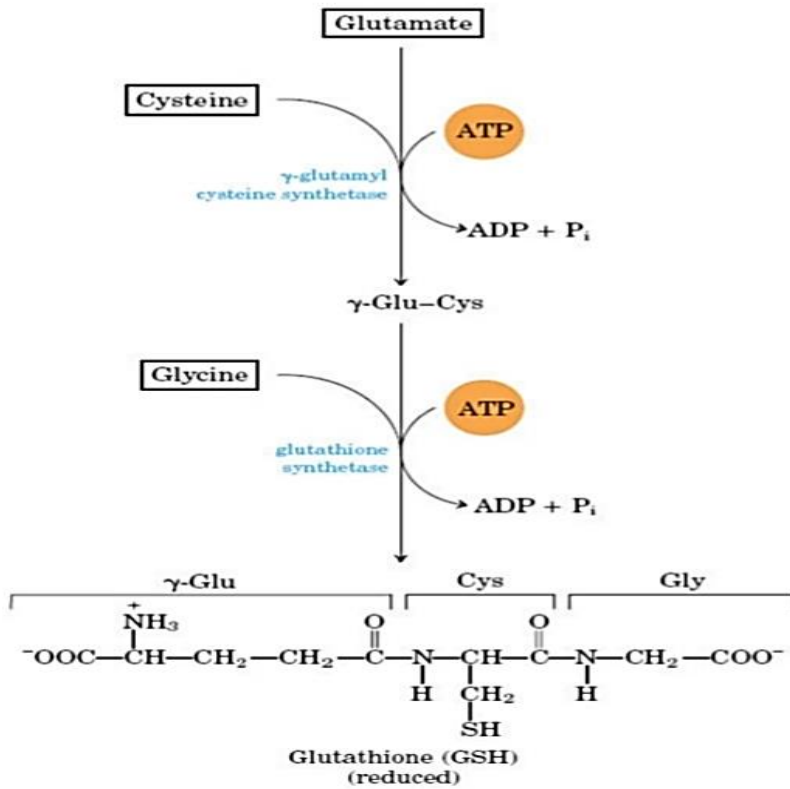
ان جزيئة الكلايسين تستخدم لصنع ذرات هيكل البيورين في الموقع 4، 5، 7 (والتي سوف يتم ذكرها في الفصل الخامس) وكذلك يدخل مع الكلايسين الأحماض الأمينية الأسبارتيت في الموقع رقم 1 والكلوتامين في نيتروجين الموقع رقم 3 و 9 (الشكل 35-4). وتشارك كلاً من الأسبارتيت والكلوتامين في بناء البريميديئات.



الشكل (4-35): مصادر ذرات النيتروجين والكربون لحلقة البيورين .

3- صنع الكلوتاثايون (GSH) Glutathione

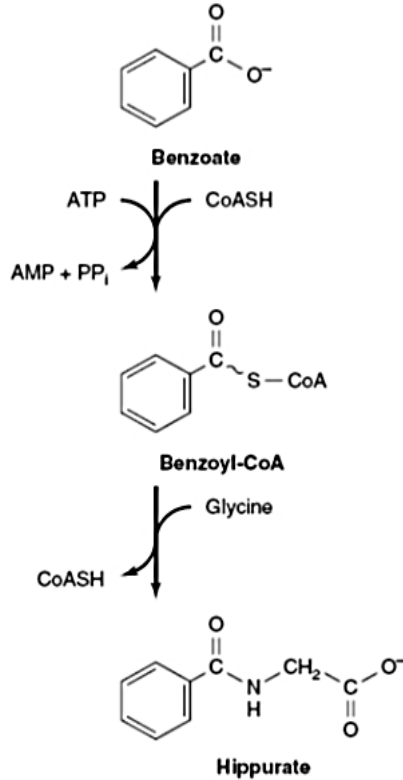
يدخل الكلايسين جزءاً من الكلوتاثايون (الببتيد الثلاثي) مع الأحماض الأمينية الستين وحامض الكلوتاميك (الشكل 4-36)، إذ يلعب هذا المركب دوراً مهماً في تفاعلات عدة وخاصةً مضاداً للأكسدة



الشكل (4-36): مسار بناء الكلوتاثايون.

4- الارتباط مع الكلايسين

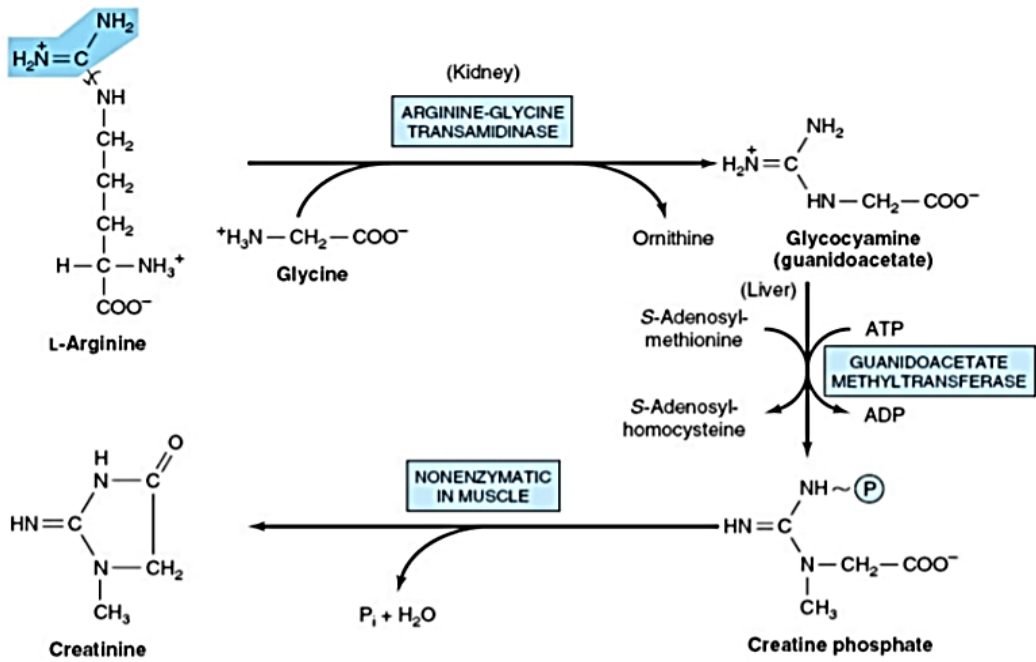
ان الكلايسين قد يتحد مع حامض الكوليك مكوناً حامض الصفراء المسمى بحامض الكلايكوكوليك
Glycocholic acid (راجع الفصل الثالث)، ويتحد الكلايسين مع البنزوات Benzoate بعد تحوله الى
بنزويل CoA (Benzoyl CoA) مكوناً الهيبورات Hippurate وان هذا التفاعل الأخير (الشكل 4-37)
يستعمل كفحص عن وظيفة الكبد.



الشكل (4-37): بناء الهيبورات Hippurate.

5- بناء الكرياتين والكرياتينين Biosynthesis of creatine and creatinine

تدخل الأحماض الأمينية الكلايسين والأرجينين والميثيونين في بناء الكرياتين والكرياتينين (الشكل 4-38)
والذين يعدون من المركبات النيتروجينية غير البروتينية إذ يلعب فوسفوكرياتين Phosphocreatine (الناتج
من ارتباط مجموعة الفوسفات بالكرياتين) دوراً رئيساً بوصفه مستودعاً للطاقة في الأنسجة العضلية والذي
يتحول الى الكرياتين فيما بعد.

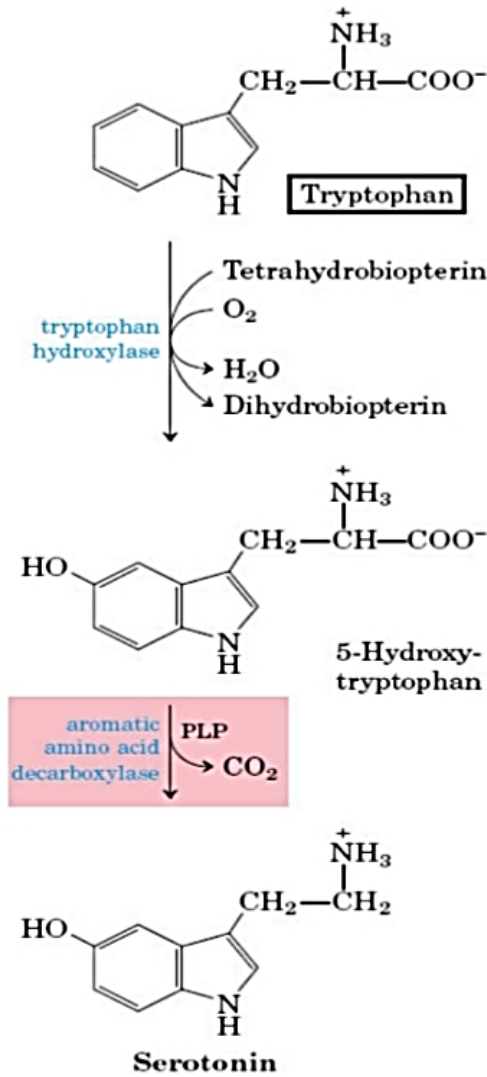


الشكل (38-4): بناء الكرياتين Creatine والكرياتينين Creatinine.

إذ ينتج الكرياتينين من عملية إزالة جزيئة ماء من الكرياتين في تفاعل غير عكسي والكرياتينين يطرح عادةً مع البول ولا يعاد امتصاصه من قبل الكلية ويكون تركيزه بالدم (0.2 - 1.4 ملغم / 100مل) بعكس اليوريا إذ يعاد امتصاصها جزئياً من خلال الأنابيب الكلوية مما يؤدي إلى عدم الاعتماد كلياً على فحص اليوريا في تقييم وظيفة الترشيح الكلوي واللجوء إلى فحص الكرياتين الذي يترشح كلياً بدون أن يمتص ثانية من قبل الأنابيب الكلوية. أما المواد المفيدة (الكلوكوز والأحماض الأمينية والفوسفات، والإلكتروليتات (مثل البيكاربونات وأيونات H^+ و Ca^{+2} و Mg^{+2} و Na^+ و K^+ و Cl^- والماء) فهي تترشح ويعاد امتصاصها كلياً من قبل الأنابيب الكلوية لتعود مرة أخرى إلى الدورة الدموية للاستفادة منها.

6- بناء هورموني السيروتونين Serotonin وميلاتونين Melatonin

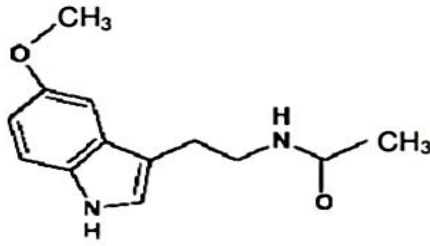
يدخل التربتوفان في عملية بناء كل من هورموني السيروتونين والميلاتونين، إذ أن عملية أكسدة التربتوفان إلى مركباته الهيدروكسيلية تشابه عملية تحويل الفينيل ألانين إلى التايروسين (الشكل 39-4)، وبعد إزالة CO_2 من هيدروكسيل التربتوفان ينتج عنه مادة 5- هيدروكسي التربتامين ويعرف هذا المركب أيضاً بـ السيروتونين أو إنترامين Enteramine أو ثرمبوسايتين Thrombocytin.



الشكل (39-4): بناء السيروتونين Serotonin.

ان السيروتونين يعمل على تقلص عضلات الأوعية الدموية وكذلك يحفز تقلص العضلات الملساء بالجسم أما بالنسبة لتأثيره العام فله تأثير مهم ومشابه لتأثيرات الإبينفرين والنورإبينفرين والهستامين، اذ تكون واحدة من الأمينات المنظمة في الجسم التي تصنع في الأنسجة والتي تتواجد فيها (ولا تنتج في عضو معين خاص وتنتقل بالدم بعد ذلك للأعضاء الأخرى).

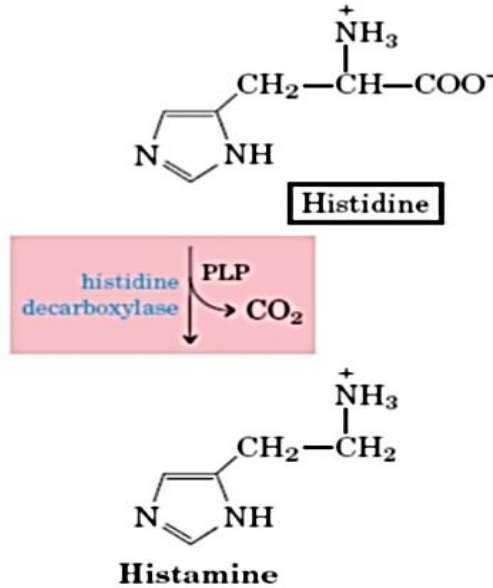
ان هورمون الميلاتونين المشتق من التربتوفان عبارة عن N- أسيتيل - 5- ميثوكسي - سيروتونين (الشكل 40-4)، وله وظائف عدة ويفرز من الغدة الصنوبرية



الشكل (4-40): هورمون الميلاتونين.

7- بناء الهستامين Histamine:

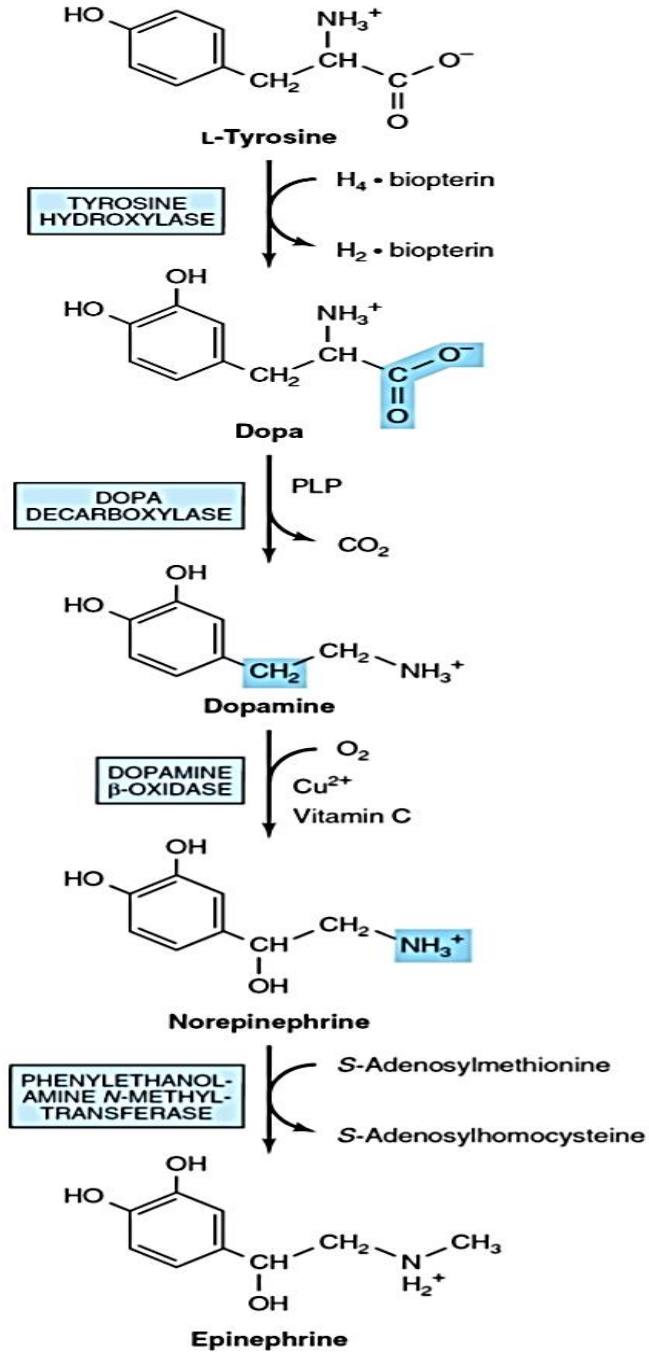
يبنى الهستامين من الهستيدين وذلك بعملية إزالة مجموعة CO_2 بفعل إنزيم هستيدين ديكاربوكسيليز Histidine decarboxylase كما في المعادلة أدناه:



الشكل (4-41): بناء الهستامين.

8- بناء هورمونات الكاتيكول أمين :

يتحول التايروسين بتفاعلات عدة إلى الدوبامين Dopamine والنورإينفرين Norepinephrine والإينفرين Epinephrine (الشكل 4-42) وهذه الهورمونات تسمى أيضا هورمونات الخوف والفرع، كما يدخل التايروسين بوصفه أحد المواد الأولية لبناء هورموني التايروكسين Thyroxin وثلاثي أيودوثايرونين Triiodithyronine.



الشكل (4-42): بناء هورمونات الكاتيكول أمين.