AL-Manara University
Faculty of Pharmacy

جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

تقويض الأحماض الأمينية
Amino acid Catabolism

Lectures 10

Dr.Rama IBRAHIM
PhD Paris-11 university
2024-2023

الأحماض الأمينية كطلائع استقلابية
AMINO ACIDS AS METABOLIC PRECURSORS

- **يتمثل الدور الأول والأساسي للأحماض الأمينية في كونها ركازات ضرورية للاصطناع الحيوي للبروتينات.** من أجل ذلك يتم تفعيل الأحماض الأمينية عبر تحميلها تساهمياً على الرنا النواقل tRNA، حيث يتم استخدامها من أجل اصطناع السلاسل الببتيدية على مستوى الريباسات في سيتوبلاسما الخلية.
- **تعتبر بعض الأحماض الأمينية طلائع مهمة لاستحداث مركبات هامة بيولوجياً** (كالهيستامين الذي يصطنع انطلاقاً من الهيستيدين، الناقل العصبي غاما أمينو بوتيريك أسيد GABA الذي يصطنع من حمض الغلوتاميك، الأدرينالين وهرمونات الدرق الثيروكسين وثلاثي يود التيرونين التي تصطنع من التيروزين...).
- **يستخدم الميثيونين كطليعة لاصطناع التميم الأنزيمي المانح لمجموعات الميتيل S-adenosylmethionine.**

Derivatives of amino acids

γ-Aminobutyrate a derivative of glutamate

Histamine, a derivative of histidine

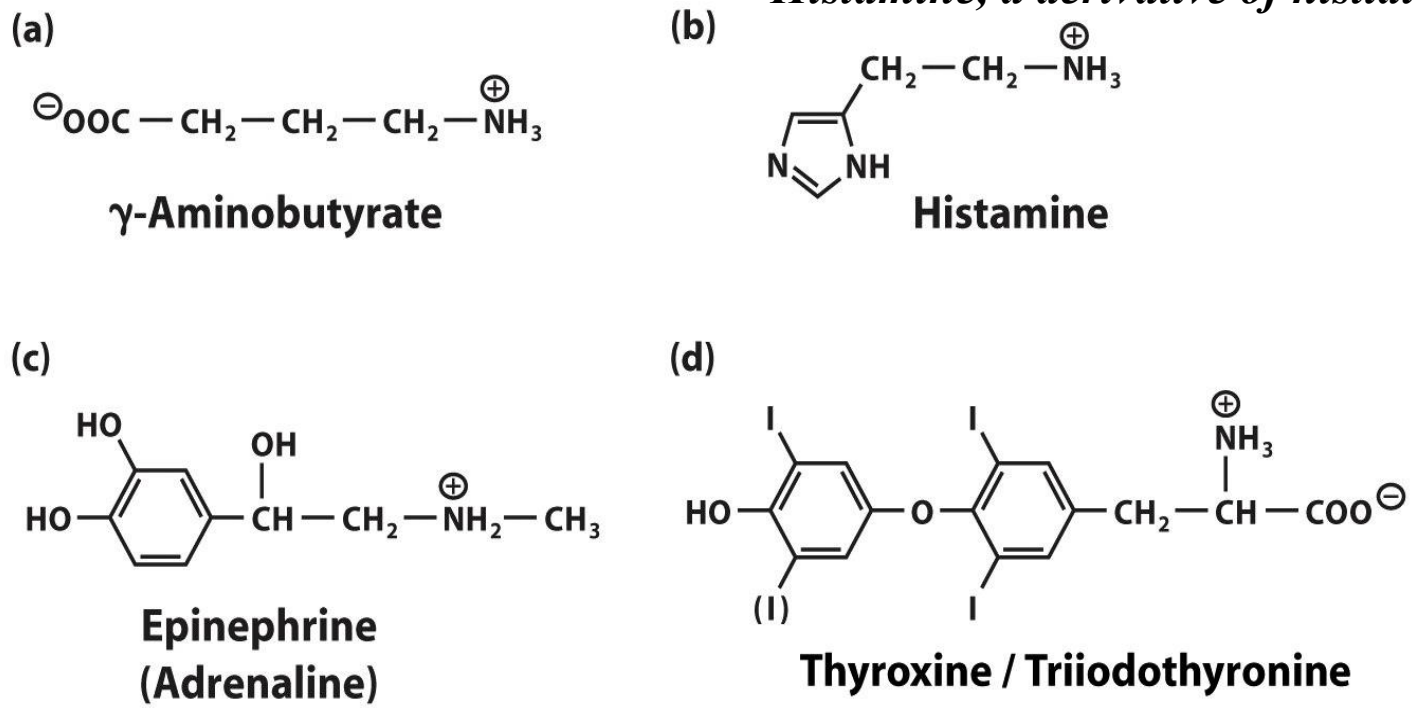


Figure 3-5 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

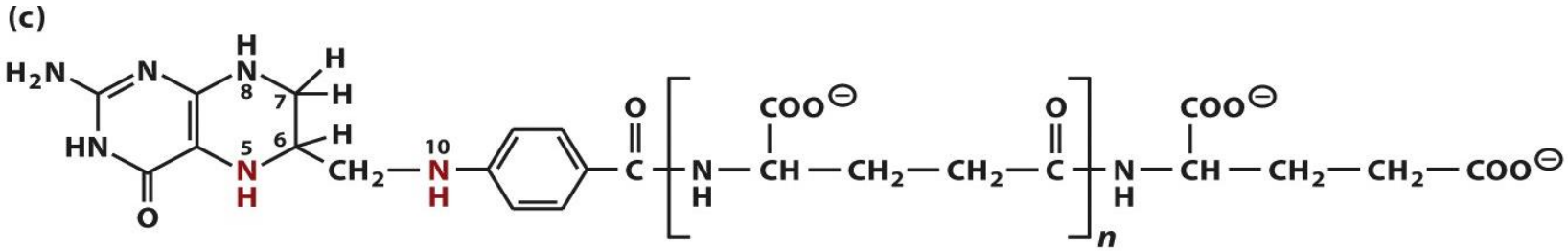
Epinephrine, a derivative of tyrosine.

(d) Thyroxine and triiodothyronine, derivatives of tyrosine.

Thyroxine contains one more atom of iodine than does triiodothyronine.

I) المركبات المشتقة من الغلوتامات، الغلوتامين والأسبرتات
Products Derived from Glutamate, Glutamine, and Aspartate

- يعتبر **الغلوتامات والغلوتامين مركبات اساسية في عمليات تمثل النتروجين**، كما شاهدنا سابقاً.
- تعد **الغلوتامات والأسبرتات مركبات هامة في تفاعلات نقل الأمين Transamination**، وتتدخل أيضاً في **حلقة اليوريا**، كما يعد **الغلوتامين والأسبرتات طلائع مهمة في عمليات الاصطناع الحيوي للأسس الآزوتية البورينية والبيريميدينة**.
- يتدخل **الغلوتامات أيضاً في الاصطناع الحيوي للتميم الأنزيمي رباعي هيدروفولات Tertahydrofolate** حيث يتم إضافة عدد من ثمالات الغلوتامات تصل إلى 6 لاصطناعه انطلاقاً من حمض الفوليك.



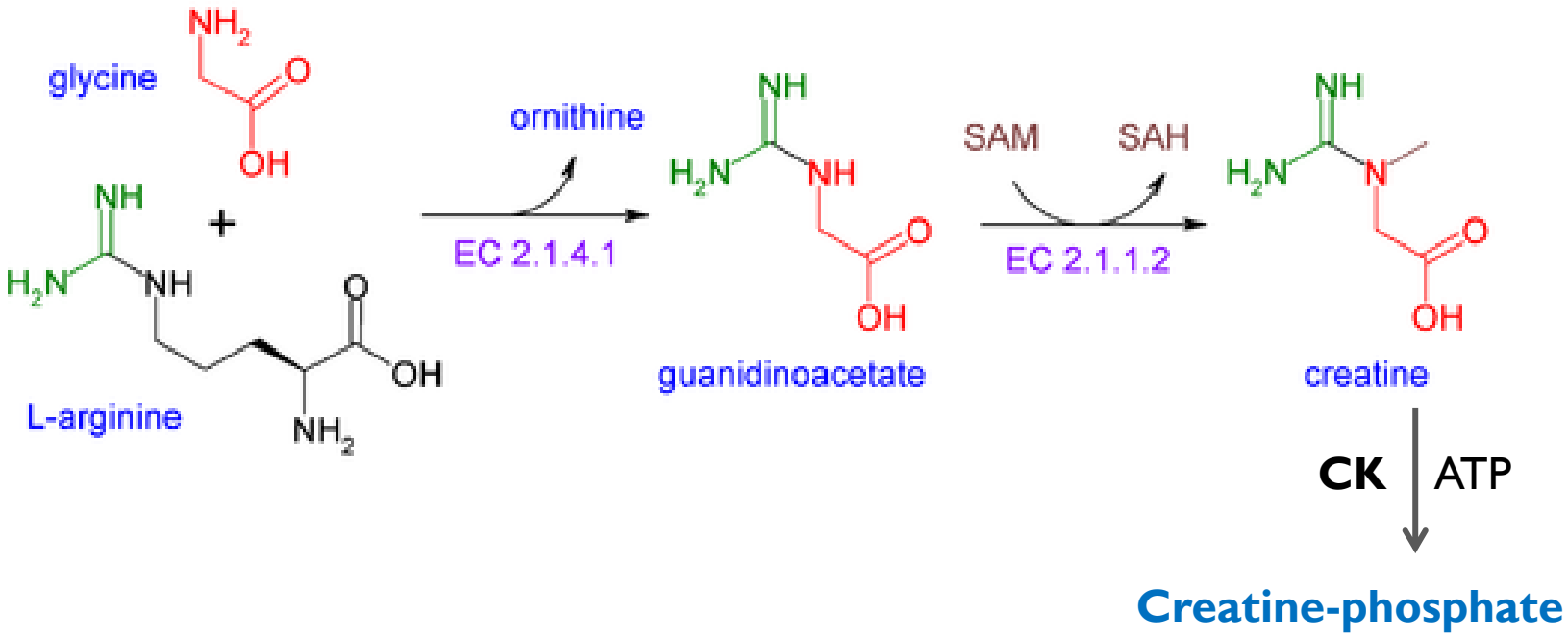
Tetrahydrofolate (Tetrahydrofolyl polyglutamate)

2) المركبات المشتقة من السيرين والغليسين Products Derived from Serine and Glycine

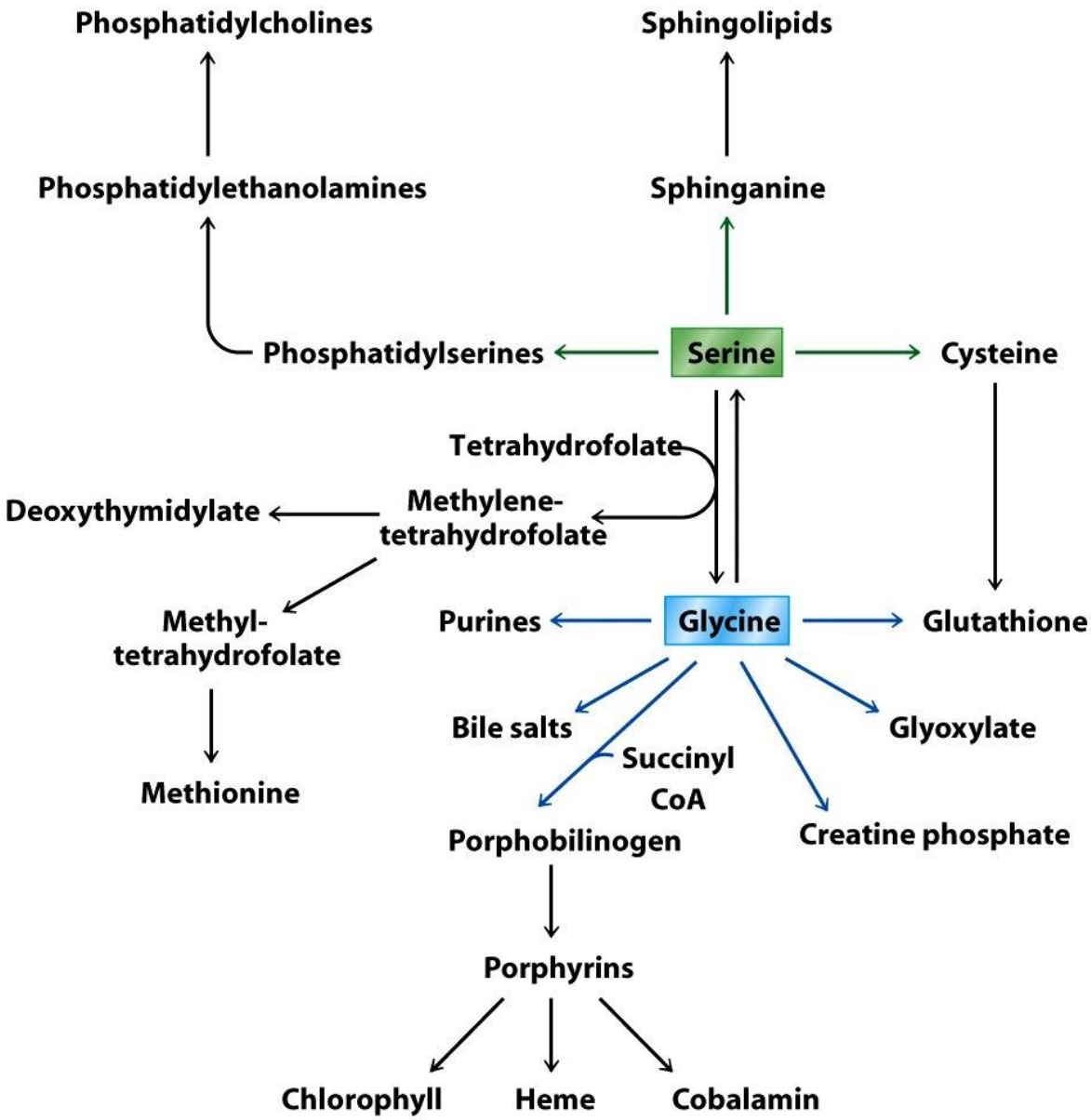
يعتبر كل من السيرين والغليسين طلائع استقلابية للعديد من المركبات الحيوية الأخرى:

1. يلعب السيرين دوراً مهما في استقلاب الدسم.
2. يعتبر **الغليسين والسوكسنيل-كوأ succinyl CoA** الطلائع الأساسية في اصطناع حلقة البورفيرين المؤدية لاصطناع الهيم والكلوروفيل.
3. يتدخل الغليسين أيضاً في اصطناع الأسس الآزوتية البورينية.
4. يتفاعل **الغليسين مع الأرجينين** في الكلية ليعطي بروتين **الكرياتين**، الذي ينتقل إلى الدماغ والعضلات حيث يتحول إلر **كرياتين فوسفات** (مركب خازن للطاقة) بواسطة أنزيم **كرياتين كيناز.**
5. يترافق تحول السيرين إلى غليسين مع اصطناع **التميم الأنزيمي ميثيلين تتراهيدروفولات Methylene tetrahydrofolate** الذي يشارك كتميم أنزيمي في العديد من تفاعلات نقل زمر أحادية الكربون، أهمها اصطناع الأساس الآزوتي ثيمين إنطلاقاً من اليوراسيل.

اصطناع الكرياتين انطلاقاً من الغليسين والأرجينين



Compounds formed from serine and glycine

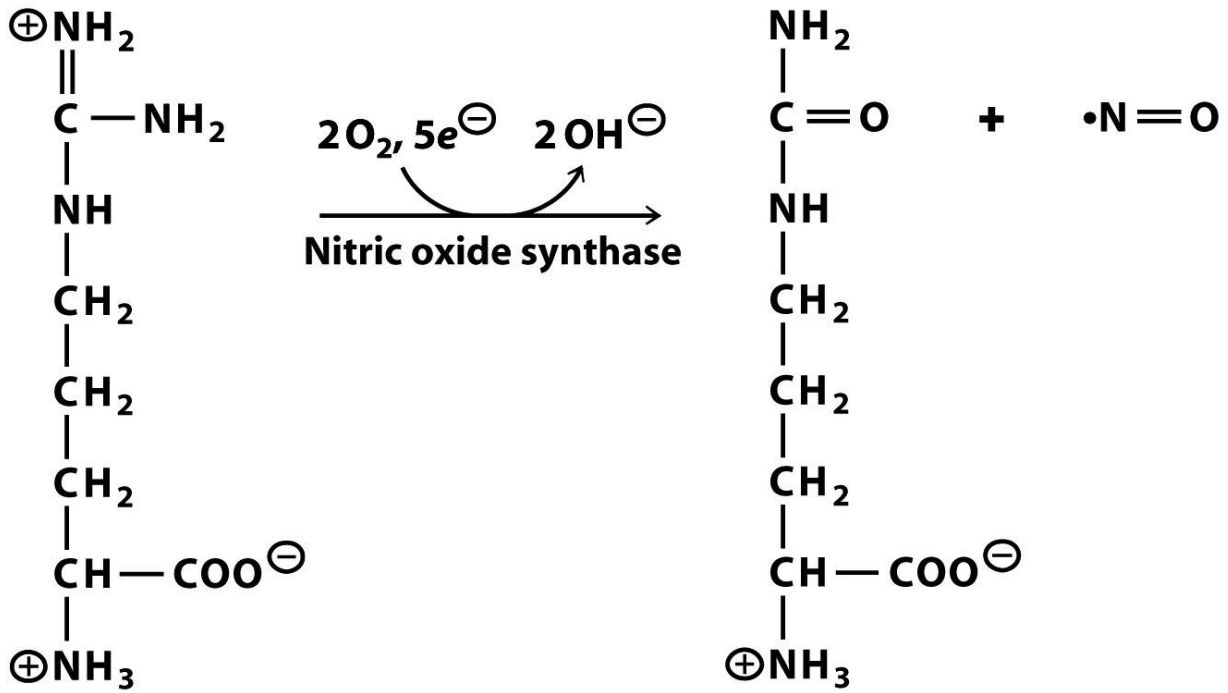


3) المركبات المشتقة من الأرجنين Products Derived from Argenine

- **يعتبر الأرجينين طليعة لاستحداث أكسيد النتريك nitric oxide.**
- تملك الثدييات أنزيماً يدعى **Nitric oxide synthase يقوم بتحويل الأرجينين إلى سيترولين وأكسيد النتريك**. يتطلب التفاعل تدخل عدة تمائم أنزيمية: NADPH, FMN, FAD, a cytochrome P450, and tetrahydrobiopterin
- بالرغم من كون أكسيد النتريك جذراً حراً فعالاً وقد يكون ساماً، إلا أنه يلعب دوراً فيزيولوجياً هاماً نظراً لكون يستطيع الدخول بسهولة وسرعة إلى الخلايا.
- مدة حياته قصيرة في الجسم لاتتجاوز عدة ثواني نظراً لكونه يتفاعل بسرعة مع الماء والأوكسجين في الوسط المائي معطياً النترات والنتريت.
- **يلعب أكسيد النتريك أدواراً بيولوجية هامة أهمها:**

1. إفرازه من قبل الخلايا البالعة Macrophages بهدف استخدامه كوسيلة لقتل البكتيريا والخلايا الورمية.

2. يتواجد أيضاً أكسيد النتريك في الخلايا المبطنة للأوعية الدموية، يتم إفرازه تحت شروط معينة حيث ينفذ إلى **طبقة الخلايا العضلية الملساء مسبباً استرخاءها** ممايؤدي إلى خفض الضغط. يعطى **النتروغليسيرين** في حالات الذبحة الصدرية حيث يتحول إستقلابياً إلى أكسيد النتريك محدثاً توسعاً وعائياً للشرايين التاجية.



Arginine Citrulline

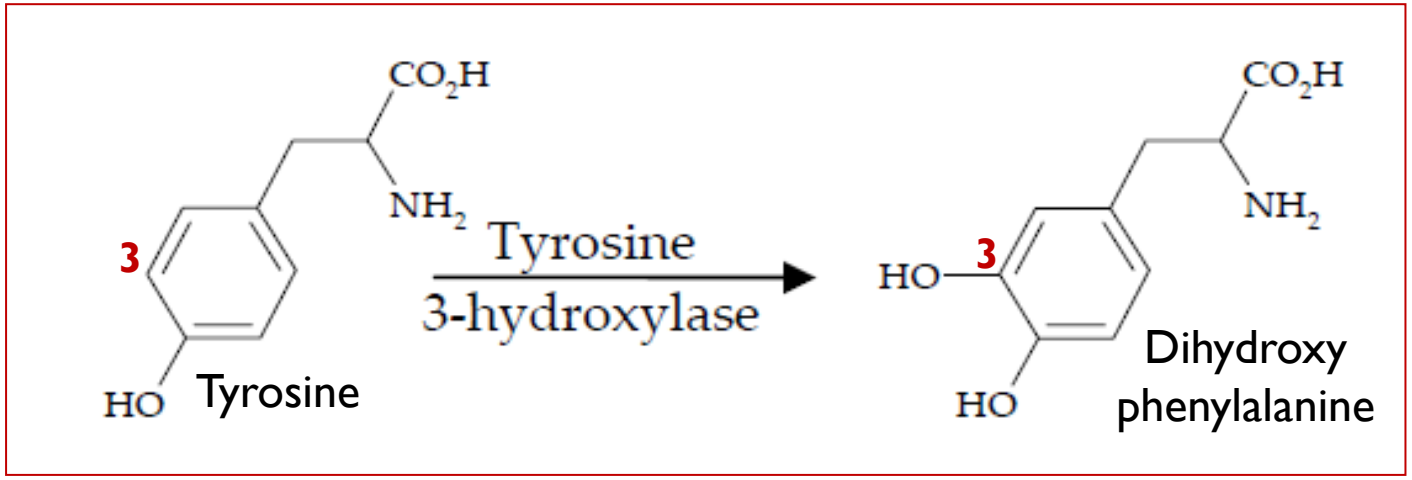
4) اصطناع الميلانين من التيروزين Melanin Is Made from Tyrosine

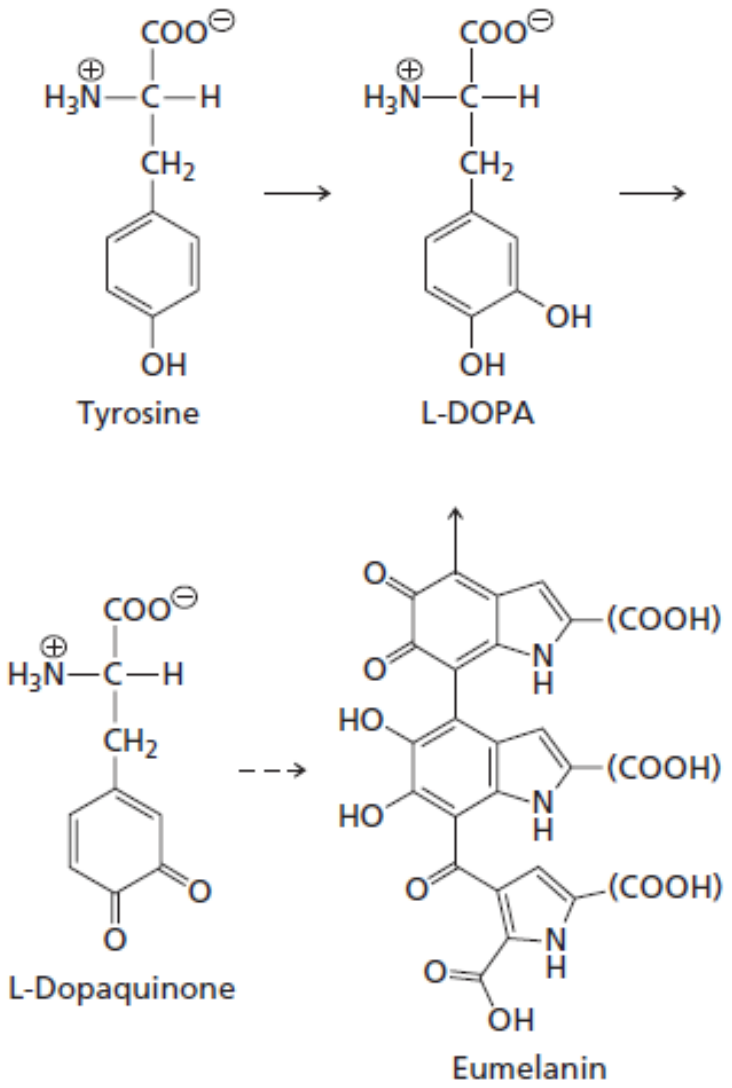
- يعتبر الميلانين صباغ غامق يتواجد لدى البكتيريا، الفطور والحيوانات، ويعتبر مسؤولاً عن لون البشرة والشعر لدى الانسان.
- يملك الميلانين بنية معقدة ويتم اصطناعه عبر سبل استقلابية مختلفة لدى الأحياء تم تحديد بعضها.

✓ تتمثل الخطوات الاولى في اصطناعه بتحول التيروزين الميسر L-tyrosine إلى مركب ثنائي هيدروكسي الفنيل ألانين Dihydroxy phenylalanine (DOPA) من خلال إضافة زمرة هيدروكسيل في الموقع 3 بواسطة أنزيم **تيروزين 3-هيدروكسيلاز Tyrosine 3-hydroxylase**.

✓ **يعتبر ال DOPA مركب وسطي للاصطناع الحيوي لبعض المركبات الهامة بيولوجياً مثل: الدوبامين, الأدرينالين والميلانين.**

اصطناع الدوبا DOPA انطلاقاً من التيروزين

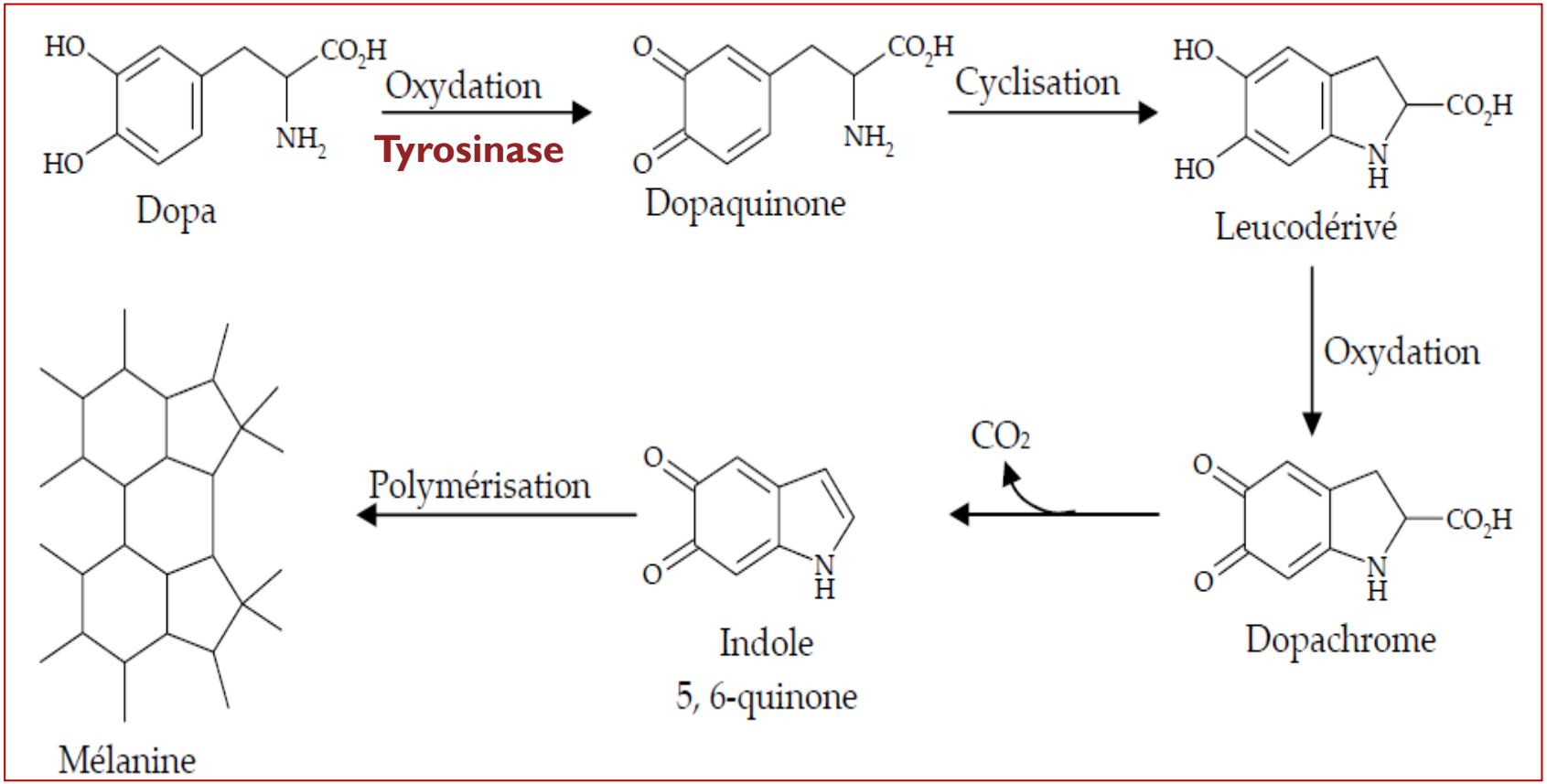




- **تتم عملية اصطناع الميلانين من الDOPA على عدة مراحل تبدأ بأكسدة** الزمر الفينولية في الDOPA إلى زمر كيتونية بواسطة أنزيم **التيروزيناز Tyrosinase** لينتج الدوباكوينون الميسر -L dopaquinone الذي يتابع على عدة مراحل متحولاً إلى ميلانين.
- تعتبر عملية اصطناع الميلانين عملية فيزيولوجية طبيعية, إلا أنها قد تصبح مرضية في بعض الحالات كما في حالة سرطان الخلايا الميلانينية **(الميلانوساركوما Melanosarcoma)**.
- كما أن العوز الواثي لأنزيم التيروزيناز يؤدي إلى **حالة البرص Albinism**.

Synthesis of eumelanin from tyrosine and L-DOPA.

آلية اصطناع الميلانين انطلاقاً من الDOPA



هدم الأحماض الأمينية AMINO ACIDS CATABOLISM

- يتم استخدام الأحماض الامينية التي تم الحصول عليها من عملية هدم البروتينات داخلية المنشأ أو القادمة عن طريق الغذاء من أجل صنع بروتينات جديدة.
- بالمقابل فإن **الأحماض الأمينية التي لاتحتاجها الخلية لعمليات اصطناع البروتين يتم تحطيمها من أجل الاستفادة من الآزوت والهيكل الكربوني لهذه الأحماض.**
- **تتمثل الخطوة الأولى في عملية هدم الأحماض الأمينية بنزع الزمرة الأمينية** في الموقع ألفا للحمض الأميني α-amino group. يتم بعدها تحطيم الهيكل الكربوني للحمض الأميني تبعاً لبنيته الكيميائية بهدف الحصول على مركبات وسطية تدخل في السبل العامة لاستقلاب الكربون.
- تتواجد السبل الاستقلابية للأحماض الأمينية لدى جميع الأحياء إلا أنها تعتبر مهمة جداً لدى الحيوانات نظراً لكون الأحماض الأمينة تشكل مصدراً مهماً لاستقلاب الطاقة لدى هذه الأحياء.

نزع الزمرة الأمينية للأحماض الأمينية AMINO ACIDS DEAMINATION

- يتم نزع الزمرة الأمينية للأحماض الامينية بعدة طرق أهمها **عمليات نقل الأمين Transamination من الحمض الأميني إلى الألفا-كيتوغلوتارات α- ketoglutarate** ليتشكل حمض ألفا كيتوني α-keto acid والغلوتامات.
- في المرحلة التالية يتم **أكسدة الغلوتامات لإعادة تشكيل الألفاكيتوغلوتارات مجدداً بالإضافة إلى الأمونيا بواسطة أنزيم موجود في الميتوكوندريا يدعى الغلوتامات ديهيدروجيناز Mitochondrial glutamate dehydrogenase.**
- **كمحصلة للتفاعلين السابقين، يتم نزع الزمرة الأمينية من الحمض الأميني ليتشكل أمونيا وحمض ألفاكيتوني بالإضافة إلى تشكل NADH.**

$$\text{Amino acid} + \alpha\text{-Ketoglutarate} \rightleftharpoons \alpha\text{-Keto acid} + \text{Glutamate}$$

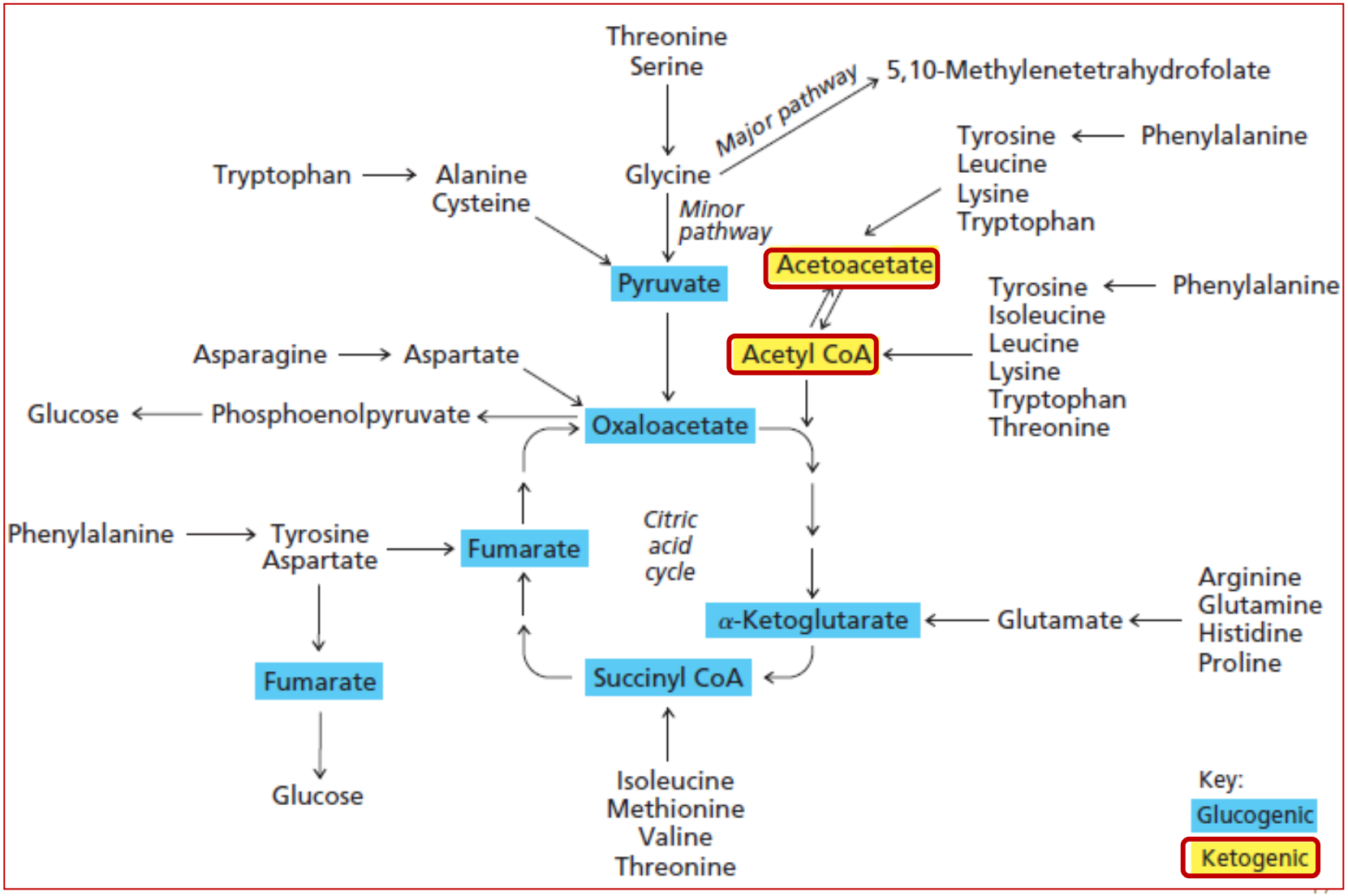
$$\text{Glutamate} + NAD^{\oplus} + H_2O \rightleftharpoons \alpha\text{-Ketoglutarate} + NADH + H^{\oplus} + NH_4^{\oplus}$$

$$\text{Sum: Amino acid} + NAD^{\oplus} + H_2O \rightleftharpoons \alpha\text{-Keto acid} + NADH + H^{\oplus} + NH_4^{\oplus} \quad (17.4)$$

- **تتشكل الأمونيا أيضاً من نزع الزمرة الأميدية من كل من الغلوتامين والأسباراجين** بواسطة أنزيمات حلمهه تدعى **الغلوتاميناز Glutaminase والأسباراجيناز Asparaginase** ليتشكل حمض الغلوتاميك وحمض الأسبارتيك على التوالي.
- **يتم استخدام الأمونيا** الناتجة من نزع الزمر الأمينية للأحماض الأمينية أو من خلال حلمهة الزمر الأميدية للغلوتامين والأسباراجين **في عمليات الاصطناع المختلفة، بينما يتم اطراح الأمونيا الفائضة إلى خارج الجسم (عن طريق البول بشكل أساسي).**
- بعد نزع الزمر الأمينية من الأحماض الامينية **يتم استقلاب الهيكل الكربوني للحموض الأمينية العشرين وفق سبل استقلابية محددة للحصول على: واحد من 4 مركبات وسطية لحلقة كريبس (أوكسالوأسيتات، ألفا-كيتوغلوتارات، سوكسينيل كوأ،فومارات)، أو على بيروفات، أو على أسيتيل كوأ أو أسيتوأسيتات Acetoacetate**. يمكن للحمض الاميني الواحد أن يستقلب إلى مركب واحد أو أكثر من المركبات السبعة السابقة.
- تدعى **الأحماض الأمينية التي ينتج عن استقلابها البيروفات أو أحد المركبات الوسطية لحلقة كريبس بالأحماض الأمينية المولدة للسكر Glucogenic**، نظراً لكونها قادرة على إعطاء الأوكسالوأسيتات الذي يستطيع توليد الغلوكوز.
- بالمقابل تدعى **الأحماض الأمينية التي تستقلب إلى Acetyl CoA أو Acetoacetate بالأحماض الأمينية المولدة للكيتون Ketogenic** نظراً لكونها قادة على إعطاء حموض دسمة أو أجسام كيتونية.
- بعض الأحماض الأمينة تستطيع توليد السكر والكيتون معاً.

Degradation of amino acids

The carbon skeletons of amino acids are converted to pyruvate, acetoacetate, acetyl CoA, or citric acid cycle intermediates



مفهوم الحموض الأمينية المولدة للسكر Glucogenic و المولدة للأجسام الكيتونية Ketogenic

- **يقصد بالحموض الأمينية المولدة للسكر**, الحموض الامينية التي تؤدي عمليات هدمها إلى الحصول على مركبات وسطية قادرة على استحداث الغلوكوز أو الغليكوجين (مثل البيروفات أو المركبات الوسطية لحلقة كريبس).
- **يقصد بالحموض الأمينية المولدة للكيتون**, الحموض الأمينية التي تؤدي عمليات هدمها إلى الحصول على Acetyl-CoA أو على أجسام كيتوينة (مثل الأسيتون, حمض الأسيتو أسيتيك...).

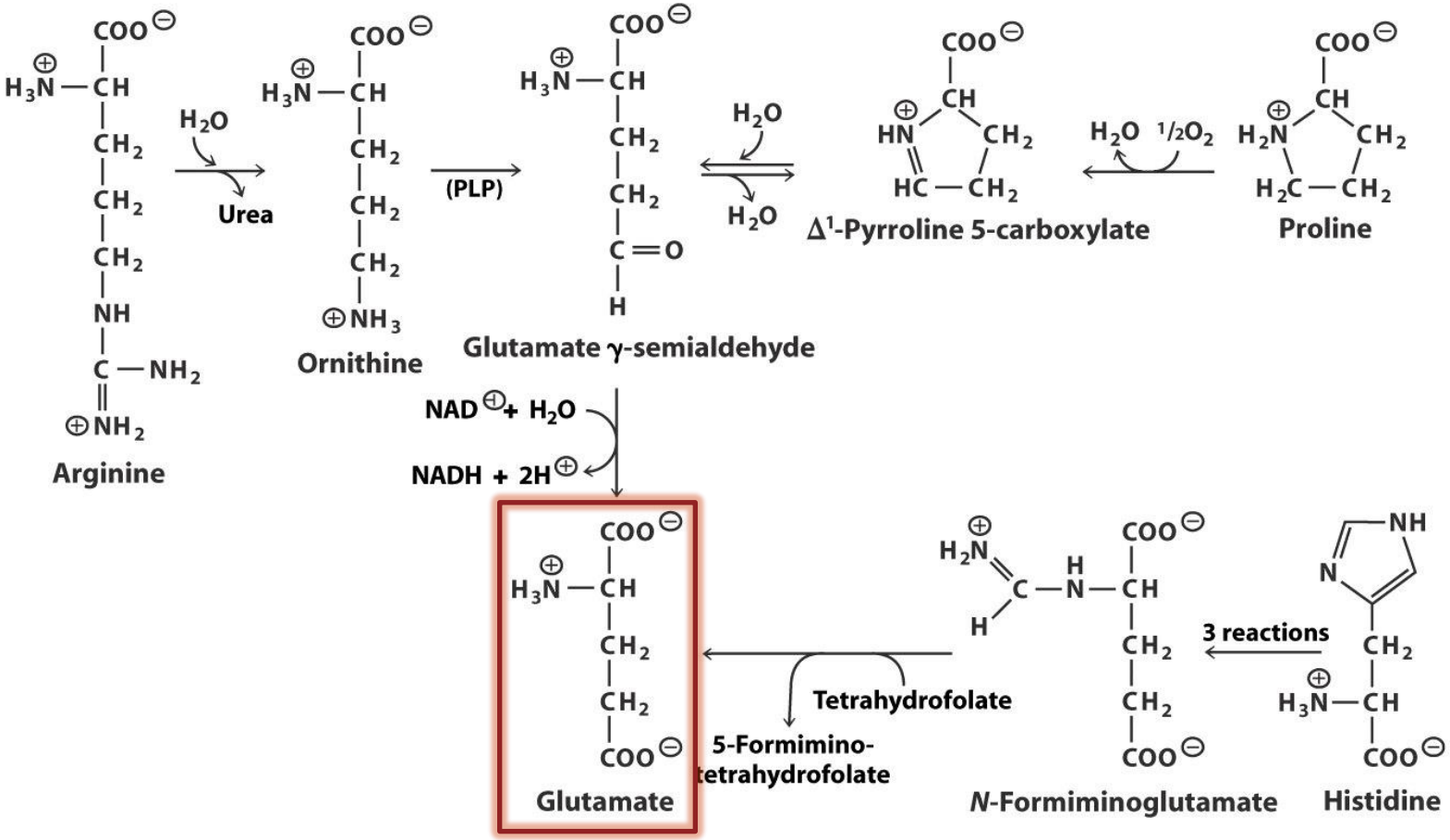
Glucogenic	*Glucogenic and Ketogenic*	*Ketogenic*
Alanine	Isoleucine	Leucine
Arginine	Phenylalanine	Lysine
Asparagine	Threonine	
Aspartate	Tryptophan	
Cysteine	Tyrosine	LL
Glutamine		
Glutamate	IPTTT	
Glycine		
Histidine		
Hydroxyproline		
Methionine		
Proline		
Serine		
Valine		

I) هدم الألانين، الأسبارتات، الأسباراجين، الغلوتامات و الغلوتامين Alanine, Asparagine, Aspartate, Glutamate, and Glutamine

- يتم اصطناع كل من الألانين والأسبرتات والغلوتامات انطلاقاً من حموض ألفاكيتونية هي البيروفات والأوكسالوأسيتات والألفاكيتوغلوتارات على التوالي بعمليات نقل أمين Transamination، ولذلك فإن نزع الزمر الأمينية من هذه الأحماض الامينية يؤدي إلى الحصول على الحموض الألفا كيتونية سابقة الذكر والتي ستعاود الدخول في تفاعلات الاصطناع بعمليات نقل الأمين.
- يعد **الألانين والأسبرتات والغلوتامات أحماض امينية مولدة للسكر** نظراً لكون الألانين يعطي بيروفات، والأسبرتات والغلوتامات تعطيان مركبات وسطية لحلقة كريبس (الأوكسالوأسيتات والألفاكيتوغلوتارات).
- يبدأ تحطم الغلوتامين والأسباراجين بعمليات حلمهه بواسطة الغلوتاميناز والأسباراجيناز كما ذكرنا، ليتحولا إلى غلوتامات وأسبارتات على التوالي، ولذلك يعتبر كل من **الغلوتامين والأسباراجين مولداً للسكر.**

2) هدم الأرجينين، الهيستيدين والبرولين Argenine, Histidine and Proline

- تتلاقى عمليات هدم كل من **الأرجينين، الهيستيدين والبرولين مع الغلوتامات، لذلك تعد هذه الحموض الأمينية مولدة للسكر.**



3) هدم السيرين والغليسين Glycine and Serine

- **هناك طريقتان لهدم السيرين في الجسم:**

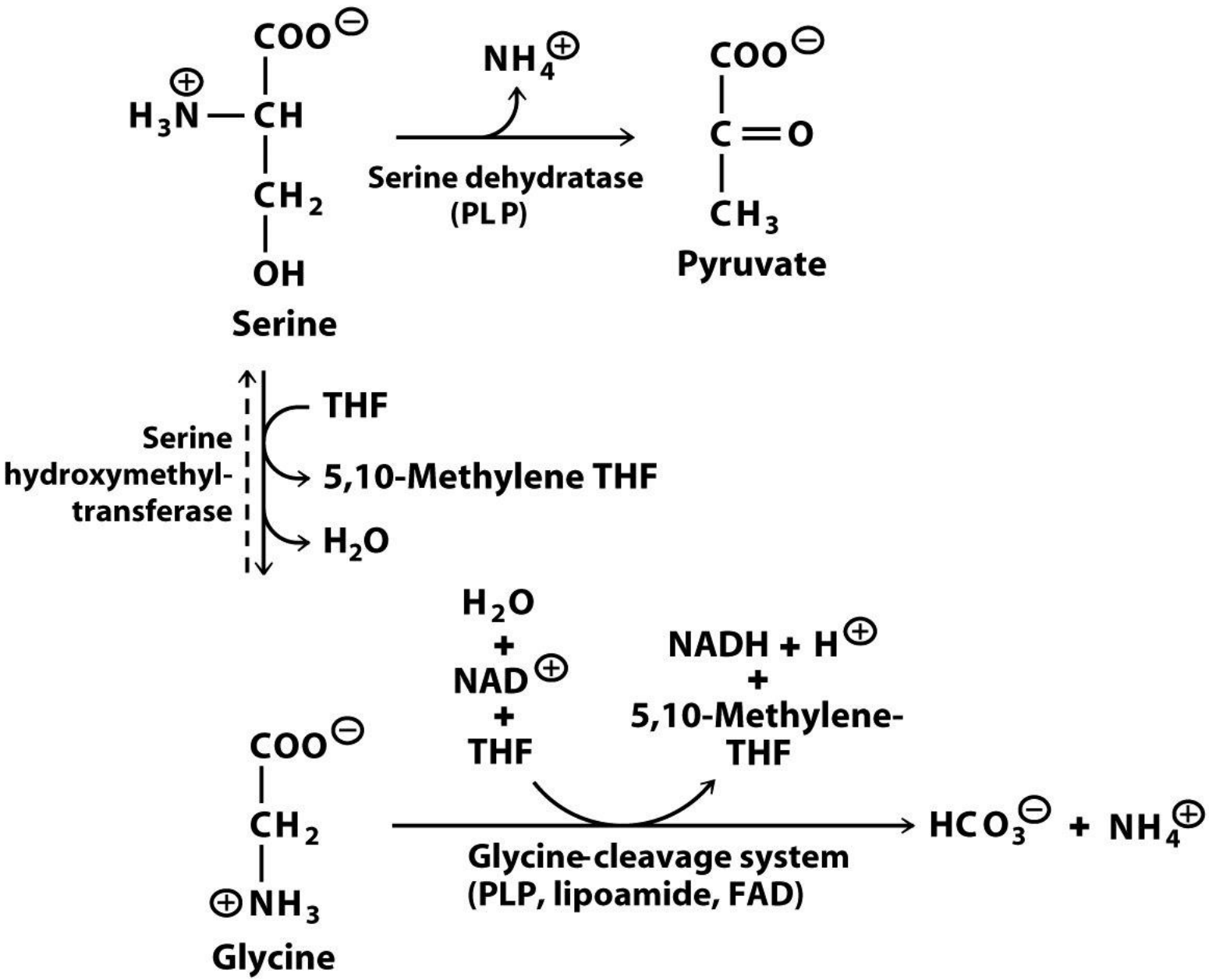
1. كمية صغيرة من السيرين تتحول مباشرة إلى بيروفات بواسطة أنزيم معتمد على التميم الأنزيمي PLP يدعى سيرين ديهيدراتاز Serine dehydratase.
2. معظم كمية السيرين تتحول إلى غليسين بواسطة أنزيم سيرين هيدروكسي ميتيل ترانسفيراز Serine hydroxymethyltransferase (تفاعل اصطناع الغليسين من السيرين).

- يعتبر تفاعل تحول السيرين إلى غليسين من التفاعلات بالغة الأهمية نظراً لكونها تولد **التميم الأنزيمي** **5,10-methylene tetrahydrofolate** (5,10-methylene THF).

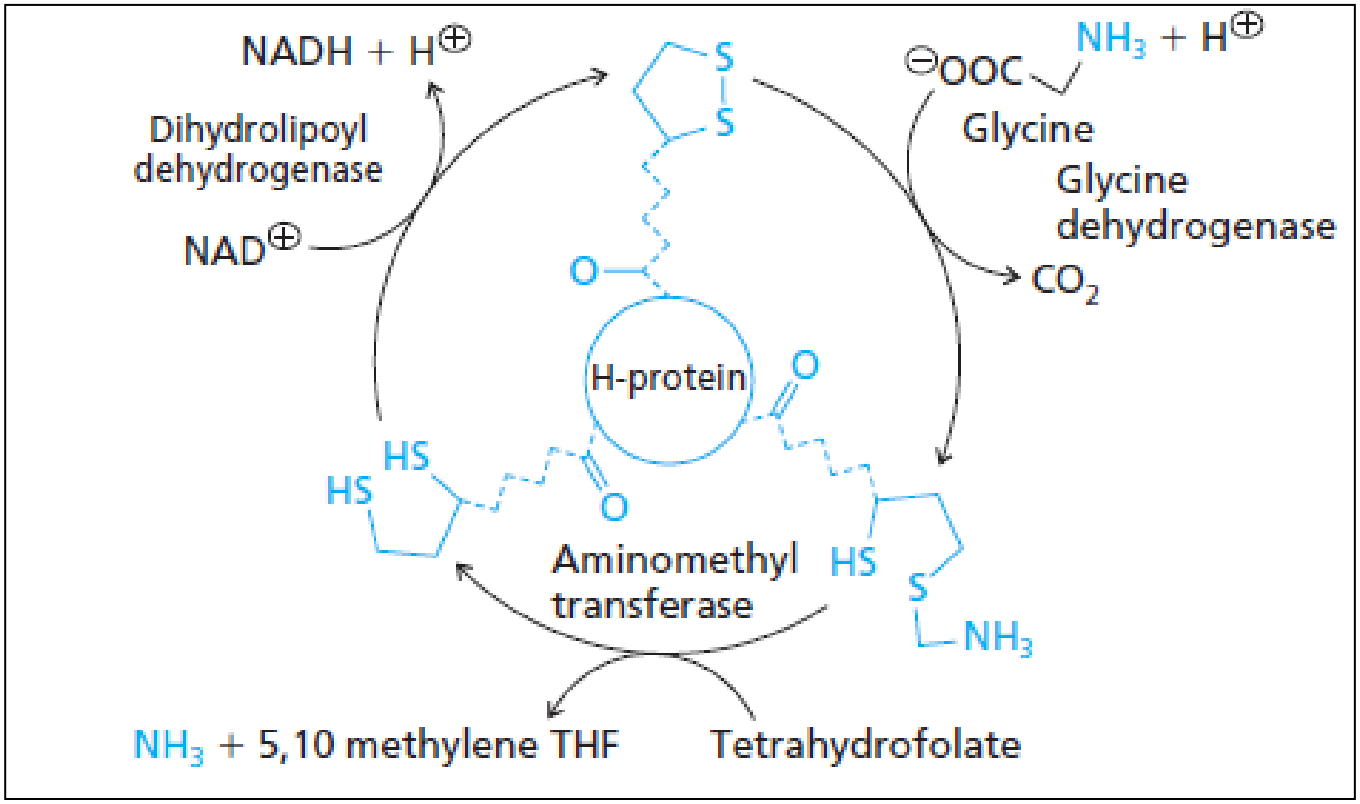
- **فيما يخص استقلاب الغليسين:**

1. يتحول جزء من الغليسين إلى سيرين بالتفاعل العكسي لأنزيم سيرين هيدروكسي ميتيل ترانسفيراز، حيث ينتهي السيرين على شكل بيروفات من خلال عملية نزع أمين Deamination، لذلك **يعتبر كل من السيرين والغليسين مولداً للسكر.**
2. التفاعل الأهم لهدم الغليسين لدى جميع الأحياء هو عملية تحوله إلى أمونيوم NH4 وبيكربونات HCO3 من خلال نظام قص الغلسين Glycine cleavage system.

- يتطلب نظام قص الغليسين تدخل معقد أنزيمي يحتاج إلى خمس تمائم أنزيمية: PLP, Lipoamide, FAD, NAD+, and THF.
- يبدأ النظام بعملية نزع كربوكسيل من الغليسين ونقل المجموعة -CH2-NH3+ إلى الليبوأميد. في المرحلة التالية تتحرر NH4+ ويتم نقل الزمرة أحادية الكربون إلى THF ليتم تشكيل 5,10-methylene THF.
- يتم أكسدة الليبوأميد المرجع بواسطة FAD، ويقوم FADH2 بإرجاع NAD+ إلى NADH.
- يعتبر نظام قص الغليسين مثال آخر عن آلية الذراع المتحرك لليبوأميد المشاعة سابقاً في معقدات نزع الكربوكسيل التأكسدي.
- يعتبر تحطم الغليسين عملية غير عكوسة في الخلايا.



Catabolism of serine and glycine *

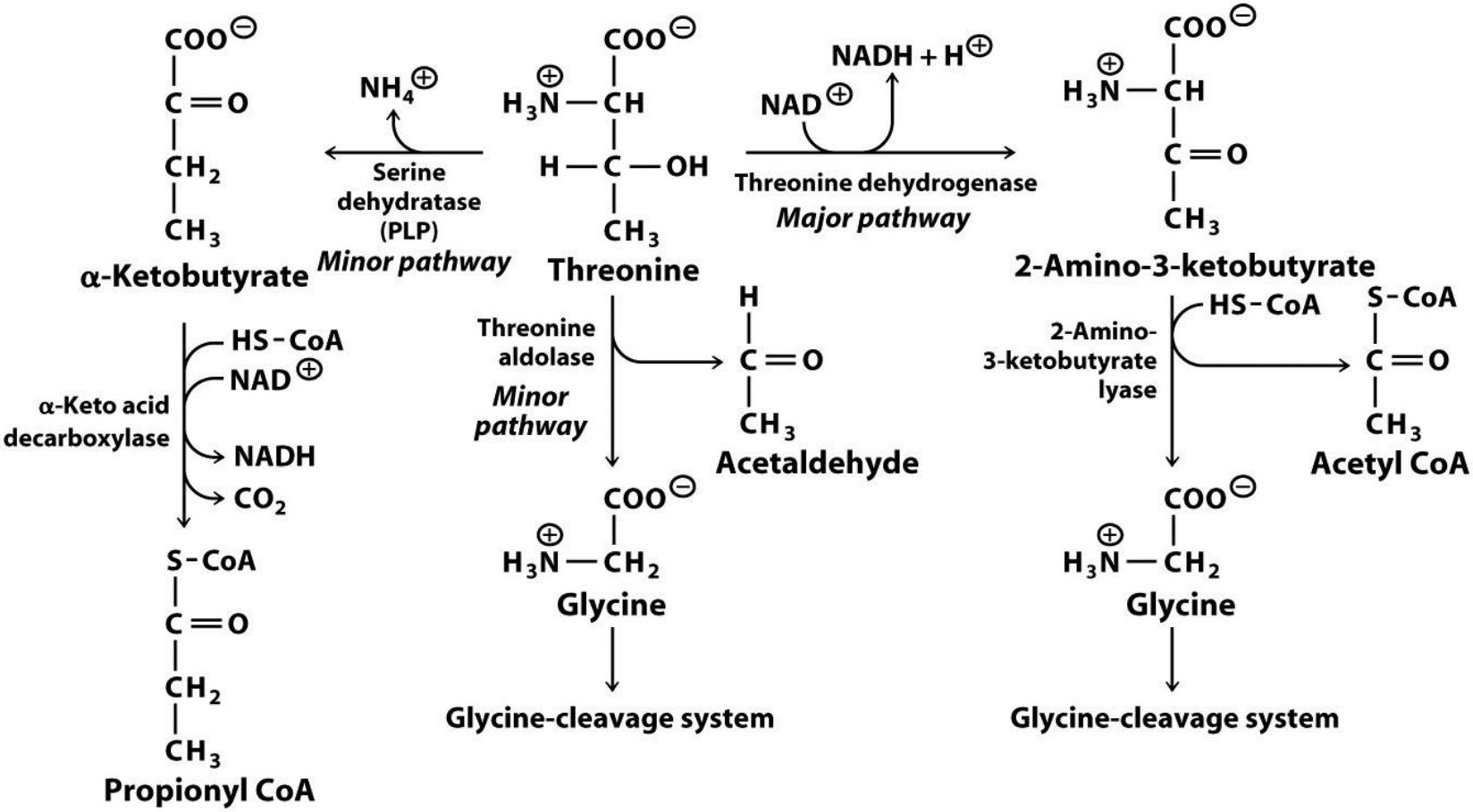


Glycine cleavage system. A lipoamide swinging arm is attached to the core structural component (H-protein). The swinging arm visits the active sites of the three enzymes of the pathway.

4) هدم الثريونين Threonine

- **هناك عدة طرق لهدم الثريونين:**
- في السبيل الأساسي لهدم الثريونين يتم أكسدته إلى 2-amino-3-ketobutyrate بواسطة أنزيم الثريونين ديهيدروجيناز threonine dehydrogenase. يتعرض 2-amino-3-ketobutyrate إلى عملية تحلل ثيولي thiolysis متحولاً إلى أسيتل-كوأ وغليسين لذلك يعتبر الثريونين مولداً لكل من السكر والكيتون.
- في سبيل آخر يمكن قص الثريونين بواسطة أنزيم الثريونين ألدولاز threonine aldolase معطياً الاسيتالدهيد Acetaldehyde والغليسين. يتم لاحقاً أكسدة الأسيتالدهيد بواسطة أنزيم الأسيتالدهيد ديهيدروجيناز إلى أسيتات Acetate الذي يتحول إلى أسيتيل كوأ بواسطة أنزيم أسيتيل كوأ سنتيتاز Acetyl-CoA synthetase.
- يوجد سبيل ثالث لهدم الثريونين لدى الثدييات، يتعرض فيه الثريونين لعملية نزع أمين معطياً ألفا-كيتوبوتيرات a-ketobutyrate. يتم هذه التفاعل بواسطة أنزيم السيرين ديهيدراتاز نفسه الذي يحول السيرين إلى بيروفات. يستخدم الألفاكيتوبوتيرات كطليعة لاصطناع الإيزولوسين، أو يتحول إلى بروبيونيل كوأ CoA propionyl الذي يعتبر طليعة لاصطناع السوكسينيل كوأ succinyl CoA (أحد المركبات الوسطية لحلقة كريبس).

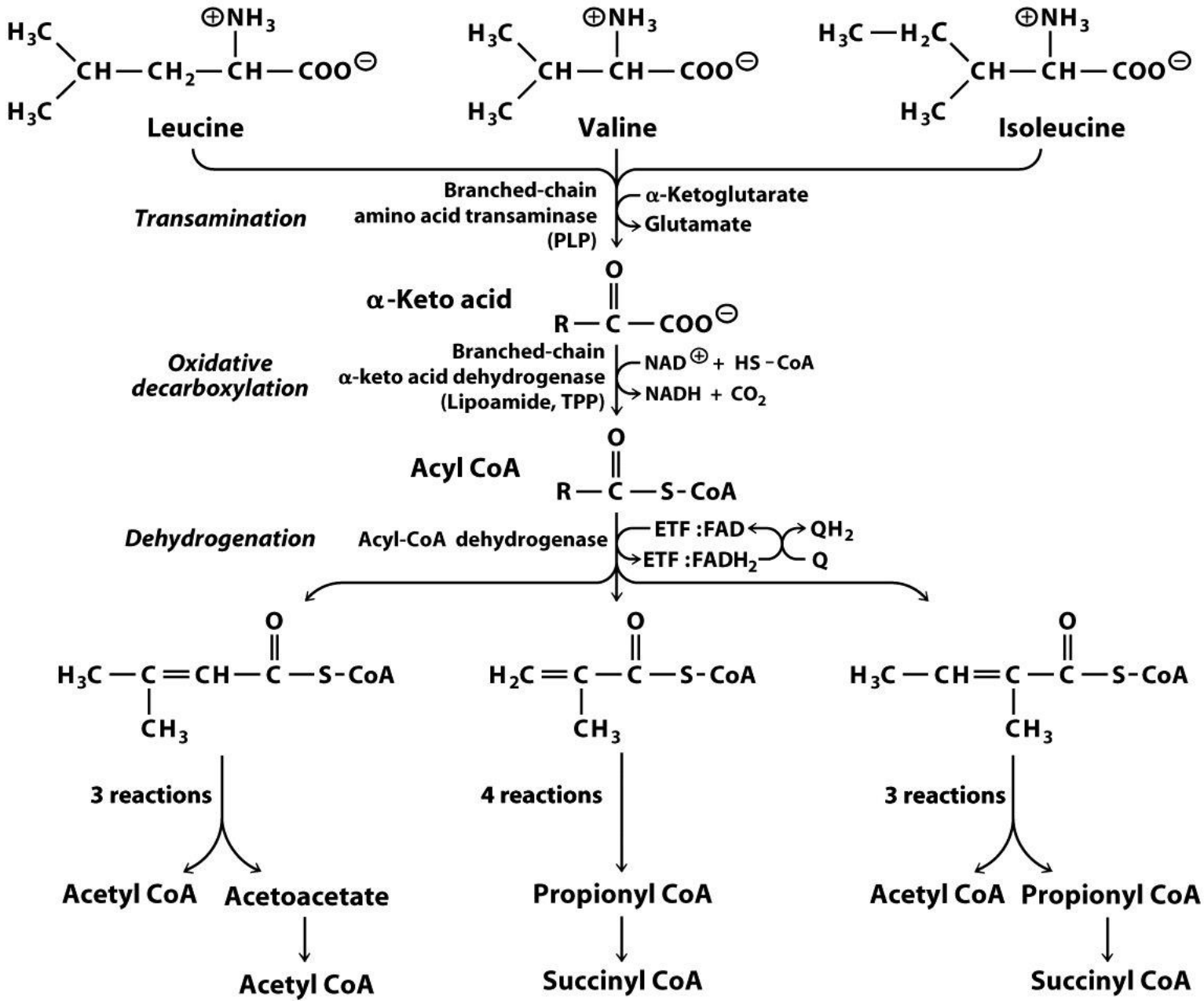
كخلاصة للسبل الاستقلابية السابقة، فإن تحطم الثريونين يعطي سوكسينيل كوأ أو غليسين + أسيتل كوأ بحسب السبيل الاستقلابي الذي حدث به التحطم.



5) هدم الأحماض الأمينية المتفرعة Branched chain amino acids

- يتم هدم الحموض الأمينية المتفرعة (الفالين، اللوسين والإيزولوسين) بسبل استقلابية متشابهه، حيث يتم إنجاز المراحل الثلاثة الأولى لسبل الهدم بواسطة نفس الأنزيمات.
- يتم إنجاز المرحلة الأولى، **تفاعل نزع أمين**، بواسطة أنزيم **Branched chain amino acid Transaminase**، ليتم الحصول على **حموض ألفاكيتونية.**
- يتم إنجاز المرحلة الثانية، **نزع كربوكسيل تأكسدي Oxidative decarboxylation** من الحموض ألفاكيتونية المتشكلة في المرحلة السابقة، بواسطة معقد أنزيمي يدعى **Branched chain α-keto acid dehydrogenase** يتواجد في الميتوكوندريا، ليتم الحصول على **مركبات أسيل كوأ acyl CoA** مختلفة بحسب الحمض الأميني المتفرع.
- يتألف **معقد Branched chain a-keto acid dehydrogenase من ثلاث أنزيمات شبيهه بأنزيمات معقد البيروفات ديهيدروجيناز ومعقد الألفا-كيتوغلوتارات ديهيدروجيناز**، ويستخدم التمائم الأنزيمية الخمسة ذاتها (Lipoamide, Thiamine pyrophosphate (TPP), NAD+, Coenzyme A and FAD)، ويتم بنفس الآلية.

- **يمتلك هذا المعقد ثلاثة أنزيمات شبيهه بمعقدات نزع الكربوكسيل التأكسدي سابقة الذكر، وذراع الليبوأميد الذي يدور على المواقع الفعالة للأنزيمات الثلاثة:**
- **E1: Branched-chain α-keto acid dehydrogenase**
- **E2: Dihydrolipoamide acyltransferase**
- **E3: Dihydrolipoamide dehydrogenase (مشترك مع معقدات نزع الكربوكسيل التأكسدي الثلاثة الموجودة في الميتوكوندريا).**
- ينتج عن تفاعلات نزع الكربوكسيل التأكسدي للحموض الأمينية المتفرعة مركبات أسيل كوأ متفرعة مختلفة بحسب الحمض الأميني المتفرع، تتعرض لعملية أكسدة بواسطة أنزيم Acyl-CoA dehydrogenase حاوي في موقعه الفعال على FAD، ويتم نقل الالكترونات التي تم نزعها أثناء عملية الأكسدة إلى إيبيكوينون ubiquinone (Q) عن طريق نظام نقل الالكترونات Electron transferring flavoprotein (ETF).
- انطلاقاً من هذه المرحلة يتم استكمال هدم كل حمض أميني متفرع بشكل مستقل لدى الحيوانات:
- يعطي **اللوسين أسيتيل كوأ Acetyl CoA فقط** لذلك يعد مولداً للكيتون فقط.
- يعطي **الفالين بروبيونيل كوأ فقط Propionyl CoA فقط الذي يتحول إلى سوكسينيل كوأ Succinyl CoA** الذي يعد أحد الموكبات الوسطية لحلقة كريبس لذلك يعد الفالين مولداً للسكر فقط.
- يعطي **الإيزولوسين كل من الأسيتيل كوأ والبروبيونيل كوأ** لذلك يعد مولداً للكيتون والسكر معاً.



Catabolism of the branched-chain amino acids. R represents the side chain of leucine, valine, or isoleucine

6) هدم الميتيونين Methionine

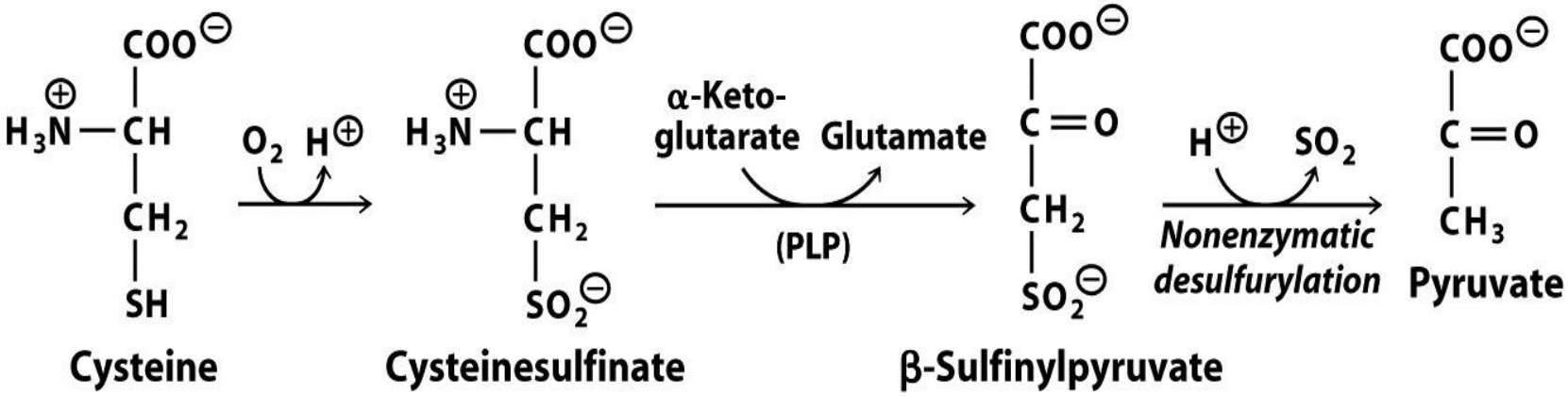
- **من الأدوار الأساسية للميتيونين في الجسم هي تشكيل التميم الأنزيمي المانح للميتيل S-أدينوزيل الميتيونين S-adenosylmethionine**
- بعد منحه لزمرة ميتيل، يتحول S-أدينوزيل الميتيونين إلى S-أدينوزيل السيستئين، الذي يتحلمه بدوره إلى هوموسيستئين Homocysteine وأدينوزين Adenosine.
- **<u>يمكن للهوموسيستئين أن يتعرض لأحد عمليتين:</u>**

1. يأخذ زمرة ميتيل من التميم الأنزيمي 5-methyltetrahydrofolate متحولاً إلى ميتيونين مرة أخرى.
2. يمكن أن يتفاعل مع السيرين مشكلاً سيستاتيونين cystathionine الذي يتم شطره إلى سيستئين وألفا-كيتوبوتيرات α-ketobutyrate، كما ذكرنا في تفاعل اصطناع السيستئين. من خلال هذا التفاعل تستطيع الثدييات اصطناع السيستئين انطلاقاً من الحمض الأميني الأساس ميتيونين.

- يتحول الألفا-كيتوبوتيرات إلى بروبيونيل كوأ، الذي يتحول إلى سوكسينيل كوأ (أحد المركبات الوسطية لحلقة كريبس) وبالتالي يعتبر الميتيونين مولداً للسكر.

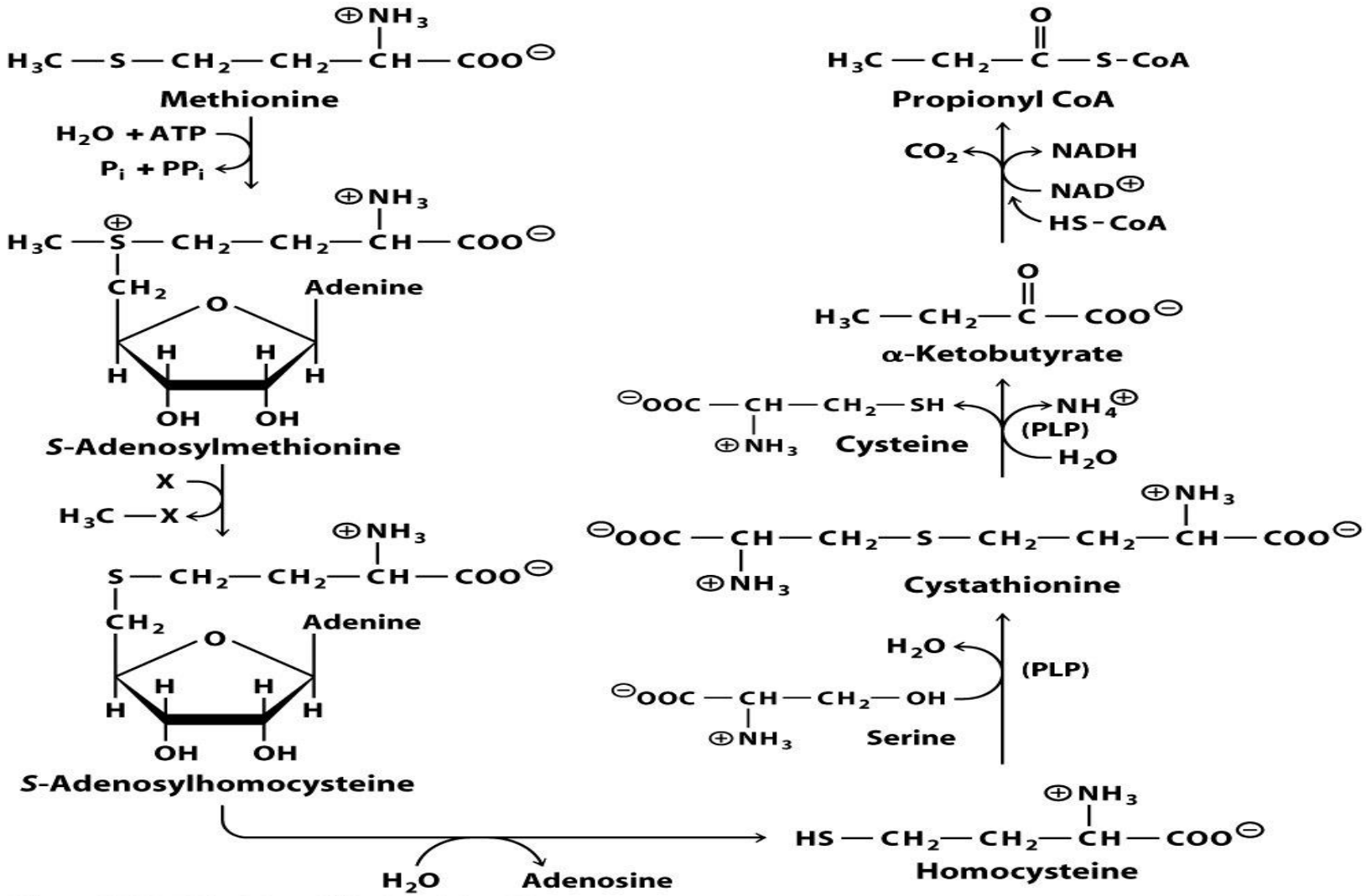
7) هدم السيستئين Cysteine

- السبيل الاستقلابي الأساسي لهدم السيستئين هو **تحوله إلى بيروفات** عبر ثلاث مراحل:
- يتم أكسدة السيستئين إلى سيستئين سولفينات Cysteinesulfinate، الذي يخسر زمرته الأمينية بعملية نقل أمين Transamination متحولاً إلى بيتا-سولفينيل بيروفات β-sulfinylpyruvate. يتعرض الأخير لعملية إزالة كبريت لاأنزيمية متحولاً إلى بيروفات.
- نظراً لكون **السيستئين يستقلب إلى بيروفات فإنه يعتبر مولداً للسكر.**



Conversion of methionine to cysteine and propionyl CoA

X in the second step represents any of a number of methyl-group acceptors.



8) هدم الحموض الأمينية العطرية Phenylalanine, Tryptophan, and Tyrosine

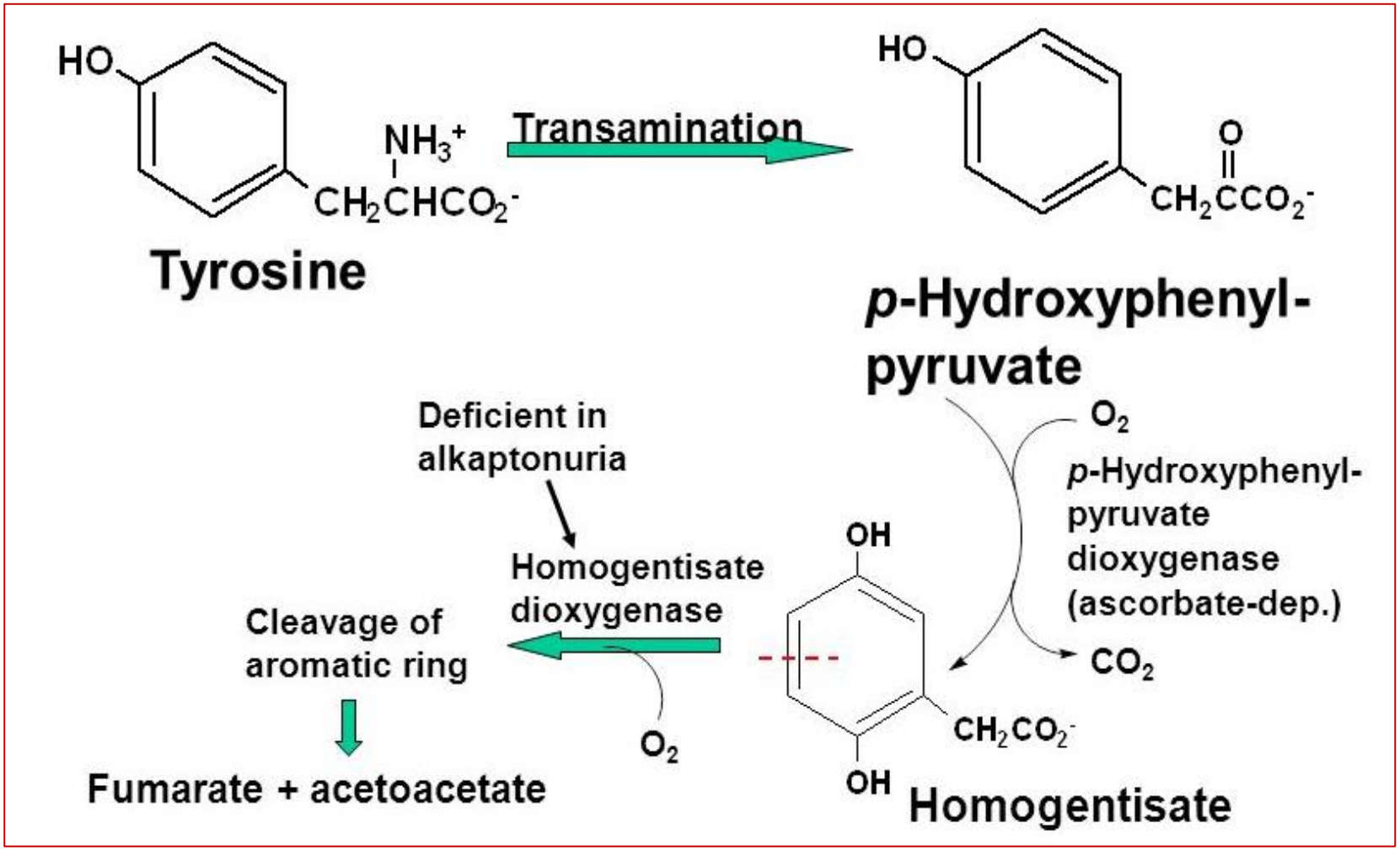
- **تشترك الحموض الأمينية العطرية (الفينيل ألانين، التيروزين والتربتوفان) بمراحل عمليات الهدم:**

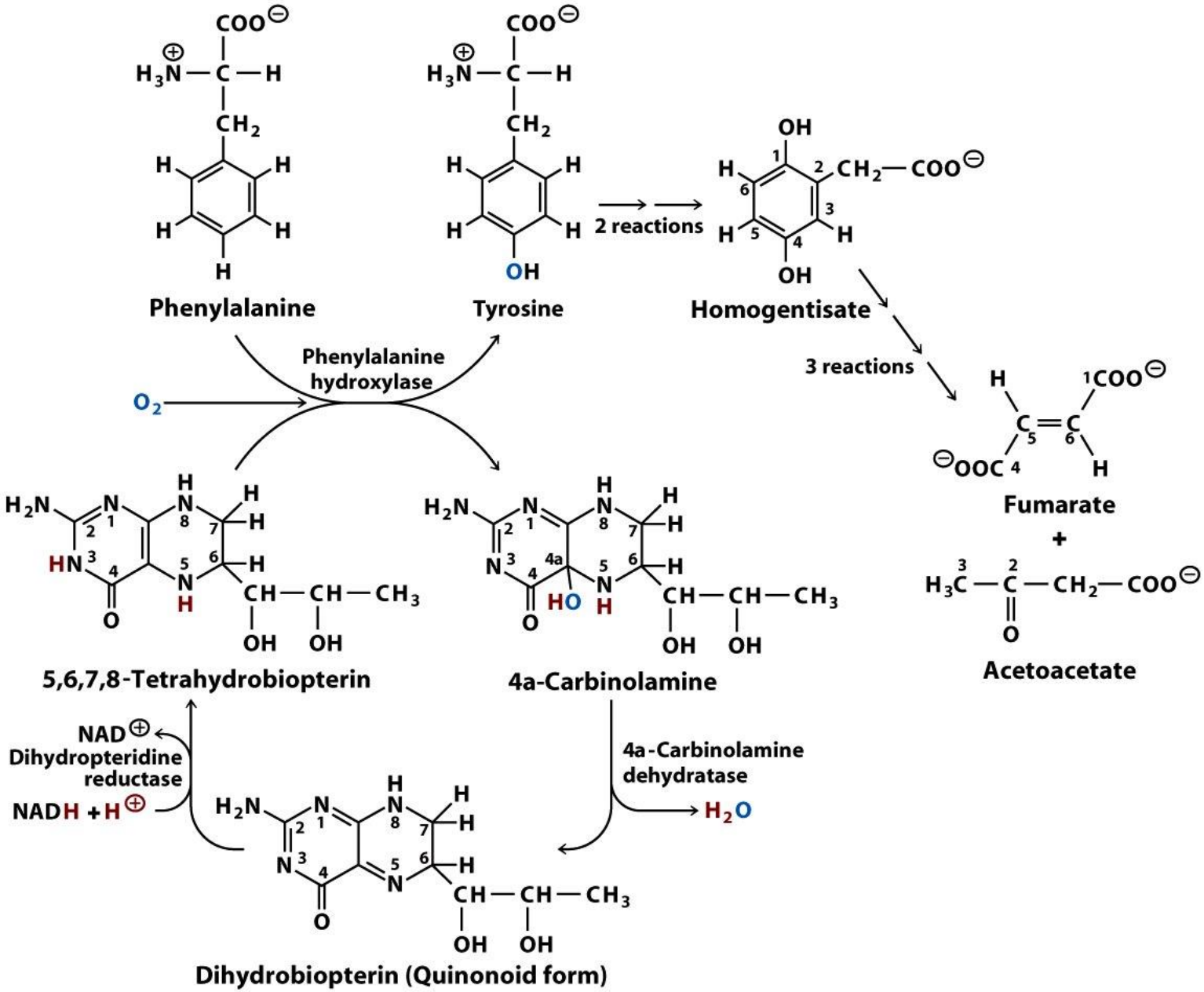
1. عملية أكسدة.
2. إزالة النتروجين من خلال نقل أمين أو حلمهه.
3. عملية فتح للحلقة العطرية مقرونة مع أكسدة.

- من عمليات الهدم المهمة للفينيل ألانين هي عملية تحوله إلى تيروزين بواسطة أنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز. يعتبر هذه التفاعل مصدراً مهما للتيروزين لدى الحيوانات نظراً لكونها تفتقر لسبيل الشوريسمات لاصطناع التيروزين.
- يتطلب أنزيم الفينيل ألانين هيدروكسيلاز جزيء أوكسجين (تستخدم ذرة أوكسجين لإنجاز التفاعل والثانية لتشكيل جزيء ماء) وعامل مرجع هو التيتراهيدروبيوبتيرين Tetrahydrobiopterin الذي يعمل كتميم أنزيمي للأنزيمي.
- يستخدم التيتراهيدروبيوبتيرين أيضاً كعامل مرجع أثناء الاصطناع الحيوي لأكسيد النتريك انطلاقاً من الأرجينين.

- **<u>هدم التيروزين:</u>** يبدأ هدم التيروزين بعملية نقل أمين لزمرته الأمينية حمض بارا-هيدروكسي-فنيل بيروفيك p-hydroxy-phenyl pyruvic acid، يليها عملية أكسدة وعدد من العمليات الأخرى ليتشكل حمض الهوموجنتيسيك. يتفكك حمض الهوموجنتيسيك بواسطة **أنزيم الهوموجنتيسيك أوكسيداز Homogentisic oxidase** الذي يتواجد في الكبد والكلية, حيث يتم فتح الحلقة وتشكل مركبين: الفومارات Fumarate والأسيتوأسيتات Acetoacetate. يتحول الفومارات في السيتوبلاسما إلى غلوكوز، بينما يعتبر الأسيتوأسيتات جسماً كيتونياً، لذلك يعتبر التيروزين مولداً للسكر والكيتون.
- يؤدي العوز الوراثي لأنزيم الهوموجنتيسيك أوكسيداز إلى تراكم حمض الهوموجنتيسيك وإطراحه عن طريق البول, حيث تؤدي عملية القلونة المحرضة أو العفوية للبول إلى تحوله للون الأسمر. ونظراً لأن الهوموجنتيسيك يدعى أيضاً بالألكابتون Alcapton, فإن هذا المرض الوراثي (الذي لايعد خطيراً) يدعى بيلة الألكابتون Alcaptonuria.

تحول التيروزين إلى حمض الهوموجنتيسيك واستقلاب الأخير إلى حمض الفوماريك وحمض الأسيتوأسيتيك





Conversion of phenylalanine and tyrosine to fumarate and acetoacetate

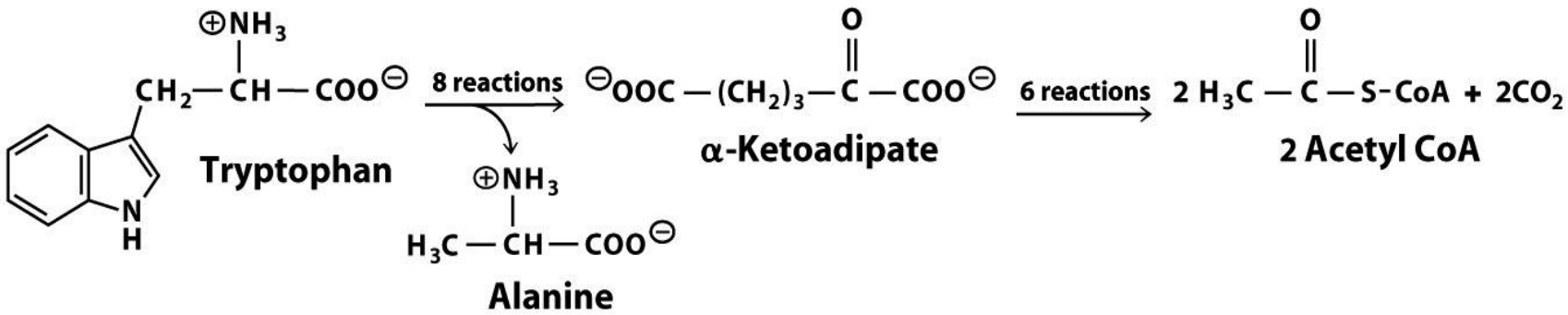
- ✓ **<u>هدم التربتوفان:</u>** يعتبر هدم التربتوفان أكثر تعقيداً من التيروزين حيث يتطلب تفاعلات لفتح حلقيتن بدلاً من حلقة واحدة.

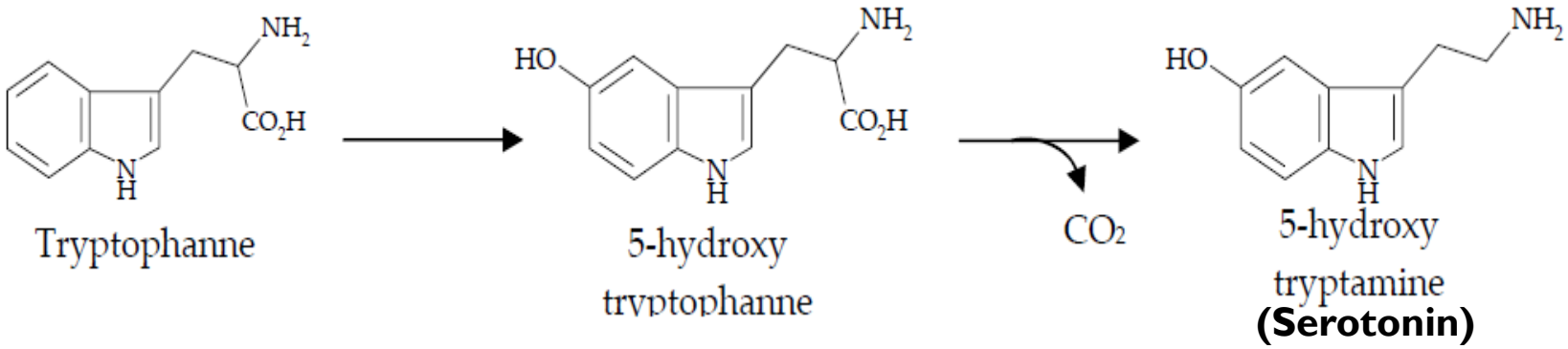
يتمثل السبيل الأساسي لهدم التربتوفان في الكبد والعديد من البكتيريا بتحوله إلى α-ketoadipate ومن بعدها للأسيتل كوأ Acetyl CoA. كما يتم إنتاج الألانين أثناء عملية الهدم والذي يتحول بعملية نقل أمين إلى بيروفات. وبذلك يعتبر التربتوفان مولداً للسكر والكيتون.

- ✓ يمكن للتربتوفان أن يتحول إلى السيروتونين Serotonin (5-هيدروكسي تريبتامين 5-hydroxy tryptamin) على مرحلتين:

a) إضافة هيدروكسيل في الموقع 5 بواسطة **أنزيم تريبتوفان 5-هيدروكسيلاز** Tryptophan 5-hydroxylase, والحصول على 5-هيدروكسي تريبتوفان, الذي يستخدم الفوليك أسيد كتميم أنزيمي.

b) نزع كربوكسيل من 5-هيدروكسي تربتوفان بواسطة أنزيم **5-هيدروكسي تريبتوفان ديكاربوكسيلاز**, مؤدياٍ إلى الحصول على السيروتونين.


Tryptophan
8 reactions
Alanine
α-Ketoadipate
6 reactions
2 Acetyl CoA

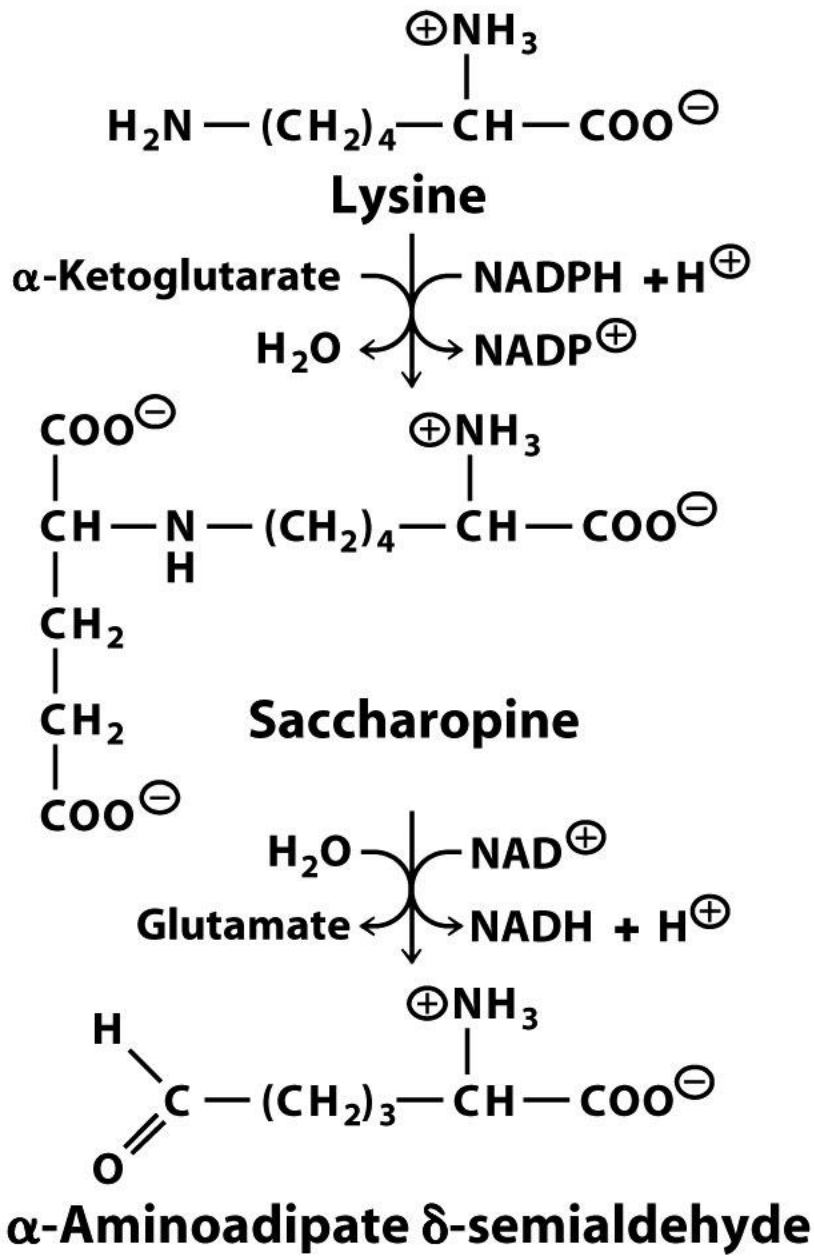

Tryptophanne
5-hydroxy tryptophanne
CO2
5-hydroxy tryptamine
(Serotonin)

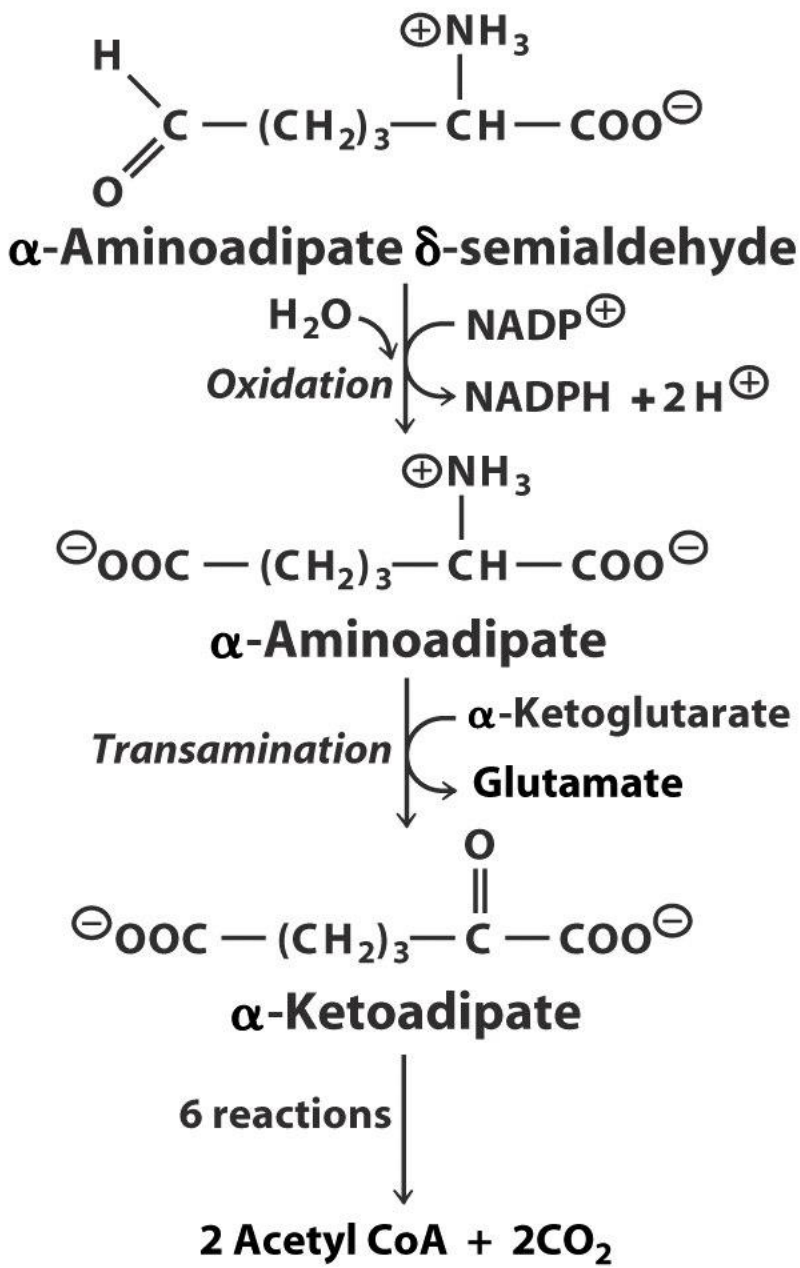
9) هدم الليزين Lysine

- السبيل الرئيسي لهدم الليزين ينتج مركباً وسطياً يدعى ساكاروبين Saccharopine، وهو مركب ناتج عن عن تكاثف الألفا-كيتوغلوتارات مع الليزين.
- Sequential oxidation reactions produce a-aminoadipate that loses its amino group by transamination with a-ketoglutarate to become a-ketoadipate.
- a-Ketoadipate is subsequently converted to acetyl CoA by the same steps that occur in the degradation of tryptophan.

- ينتهي استقلاب الليزين بالحصول على الأسيتيل كوأ، لذلك يعتبر الليزين مولداً للكيتون.
- يعتبر اللوسين والليزين الحمضين الأمينين الوحيدين اللذين لايولدان السكر، وإنما يولدان فقط أجساماً كيتونية.

Conversion of lysine to acetyl CoA




α-Aminoadipate δ-semialdehyde
H2O
NADP⊕
Oxidation
NADPH +2 H⊕
α-Aminoadipate
Transamination
α-Ketoglutarate
Glutamate
α-Ketoadipate
6 reactions
2 Acetyl CoA + 2CO2

THE UREA CYCLE حلقة اليوريا

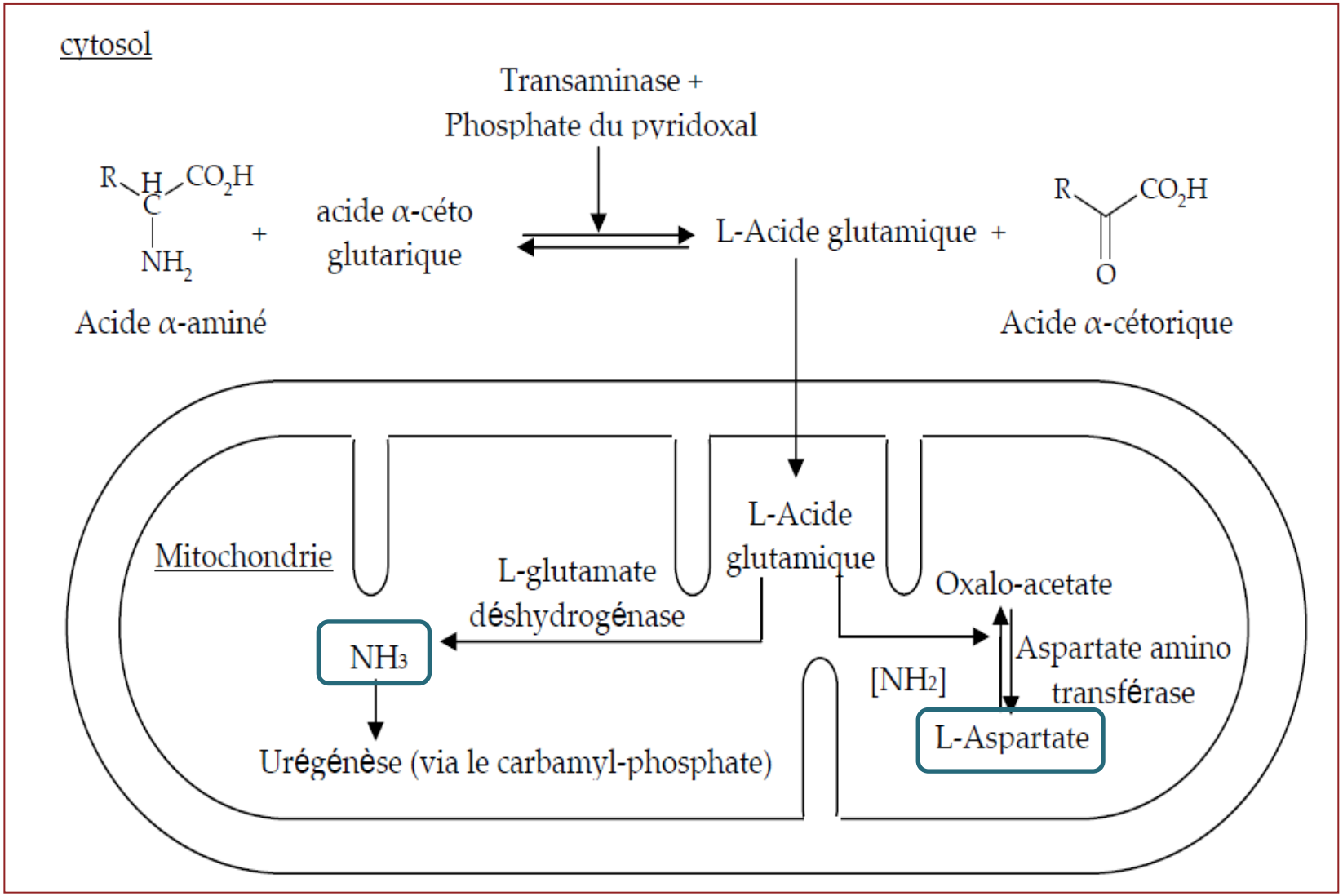
- تعتبر حلقة اليوريا من السبل الاستقلابية الهامة جدا التي **تتم في الكبد**, وتتضمن عملية اصطناع اليوريا (البولة) انطلاقا من الزمرة الأمينية للحموض الأمينية.
- تم وصف حلقة اليوريا عام 1932 من قبل العالمين كريبس و هنسيليت

(H.A. KREBS & K. HENSELEIT)

- تعتبر الأمونيا (النشادر) الناتجة من نزع الزمرة الأمينية للحموض الأمينية سامة للخلايا بتراكيزها العالية, ولهذا فقد طورت الكائنات الحية طرقاً مختلفة للتخلص منها.
- في الفقاريات يتم تحويل الأمونيا إلى يوريا التي تعتبر أقل سمية منها. ونظرا لكون اليوريا مركب غير مشحون, حلول جداً بالماء, يتم نقله من مكان تصنيعه في الكبد إلى الكلية حيث يتم إطراحه عن طريق البول.

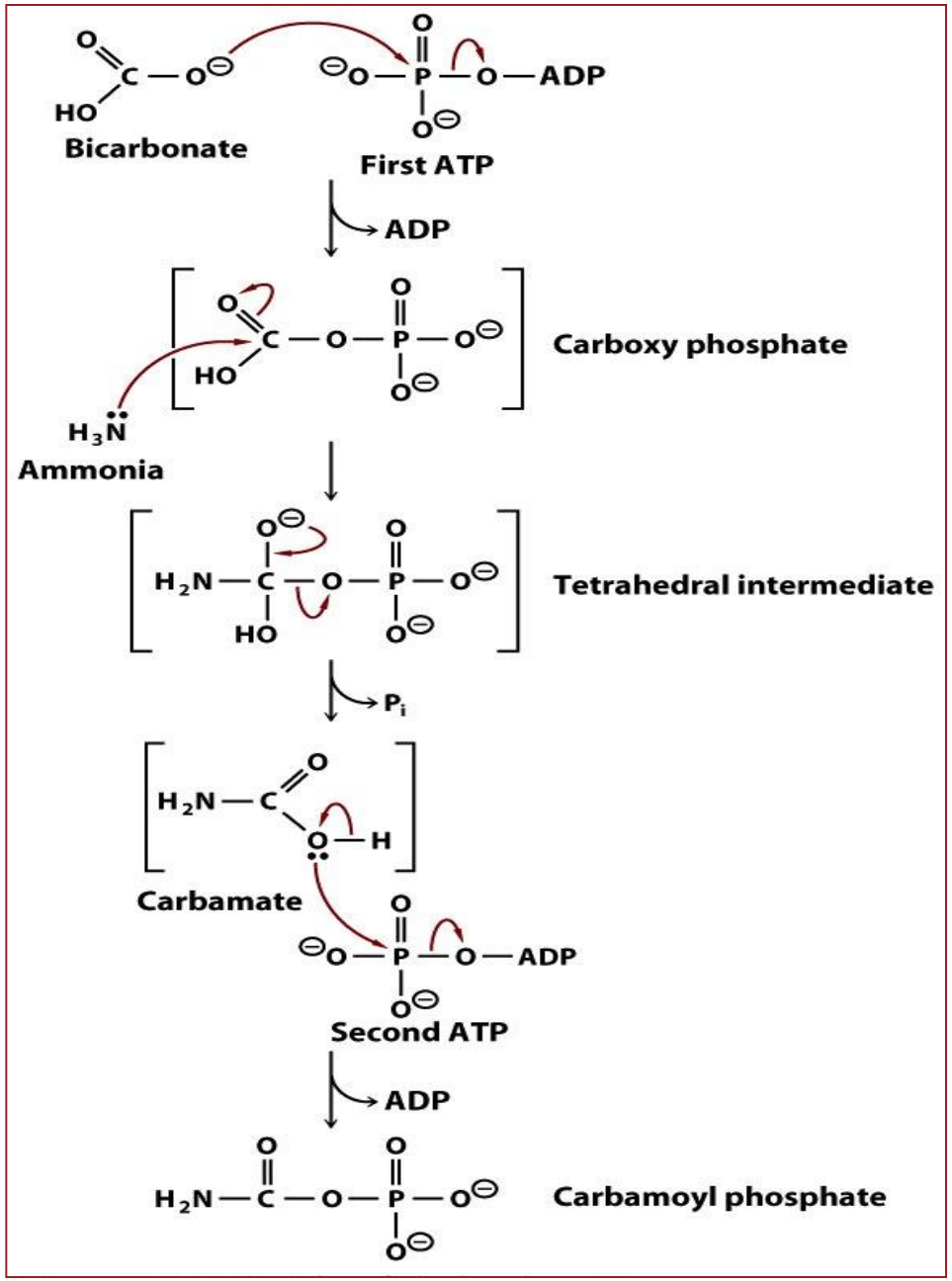
A. اصطناع الكاربامويل فوسفات Synthesis of Carbamoyl Phosphate:

- ✓ رأينا سابقاً أن نزع الزمرة الأمينية من الحموض الأمينية يتم بشكل أساسي من خلال عمليات نقل الامين من الحمض الأميني إلى α-كيتوغلوتارات الذي سيتحول إلى غلوتامات.
- ✓ تنتقل الغلوتامات إلى الميتوكوندريا (بهدف إعادة تحويلها إلى α-كيتوغلوتارات), حيث تتعرض إما **لعملية نقل أمين إلى الأوكسالوأسيتات التي ستتحول إلى أسبرتات, أو لعملية نزع أمين تأكسدي بواسطة أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز مؤدية إلى تحرر الأمونيا** من التفاعل (تدخل كل من الاسبرتات والأمونيا المتشكلتين في اصطناع اليوريا).
- ✓ تتفاعل الأمونيا **ضمن الميتوكوندريا** مع البيكربونات بواسطة أنزيم **الكاربامويل فوسفات سنتيتاز Carbamoyl Phosphate synthetase**, الذي يؤدي إلى تشكل الكاربامويل فوسفات Carbamoyl Phosphate. يتطلب التفاعل وجود **جزيئتي ATP**.


cytosol
Transaminase +
Phosphate du pyridoxal
R H CO2H
C
NH2
+
acide α-céto
glutarique
L-Acide glutamique +
R CO2H
O
Acide α-aminé
Acide α-cétorique
Mitochondrie
L-Acide
glutamique
L-glutamate
déshydrogénase
Oxalo-acetate
NH3
Aspartate amino
transférase
[NH2]
L-Aspartate
Urégénèse (via le carbamyl-phosphate)

- ✓ يؤدي غياب أنزيم الكارباموويل-فوسفات سنتيتاز إلى حدوث ارتفاع في أمونيا الدم من النمط الاول (Hyperammonimia Type I), وهي متلازمة تؤدي إلى حدوث تغيرات استقلابية مترافقة مع حدوث تجفاف وإقياء وفقدان في الوعي.
- ✓ تجدر الإشارة إلى أنه يوجد في السيتوبلاسما **مماكب سيتوزولي** لأنزيم الكارباموويل-فوسفات سنتيتاز الميتوكوندري, وهو لايتدخل إلا في اصطناع نواة البيريميدين (كما ذكرنا في استقلاب حمض الأسبارتيك).
- ✓ في المرحلة التالية لتشكل الكارباموويل فوسفات, تنتقل ذرة النتروجين منه لتدخل في تركيب اليوريا عبر مايسمى بحلقة اليوريا.

Synthesis of carbamoyl phosphate catalyzed by carbamoyl phosphate synthetase



B. تفاعلات حلقة اليوريا Urea cycle reactions:

تتضمن حلقة اليوريا أربع تفاعلات, يتم التفاعل الأول في الميتوكوندريا, بينما تتم التفاعلات الثلاثة الباقية في الستوبلاسما.

1) تبدأ حلقة اليوريا من خلال تفاعل الكارباموبل فوسفات مع الأورنيتين بواسطة أنزيم الأورنيتين ترانس كاربامويلاز Ornithine trans-carbamoylase في الميتوكوندريا مؤدياً إلى تشكل السيترولين citrulline. يؤدي العوز الوراثي لهذا الأنزيم إلى حدوث ارتفاع في أمونيا الدم من النمط الثاني Congenital hyperammonimia Type II.

✓ تسمح هذه الخطوة بنقل ذرة النتروجين القادمة من الأمونيا إلى السيترولين, لتنتقل في المراحل التالية إلى اليوريا. يخرج السيترولين إلى السيتوزول بواسطة بروتين ناقل مغروس في غشاء الميتوكوندريا يدعى مبادل السيترولين والأورنيتين citrulline–ornithine exchanger.

2) في حين أن ذرة النتروجين الاولى التي تدخل في تركيب اليوريا تأتي من الأمونيا, فإن ذرة النتروجين الثانية تأتي من الأسبرتات وذلك من خلال تفاعل الأسبرتات مع السيترولين ليتشكل مركب الارجينينوسوكسينات.

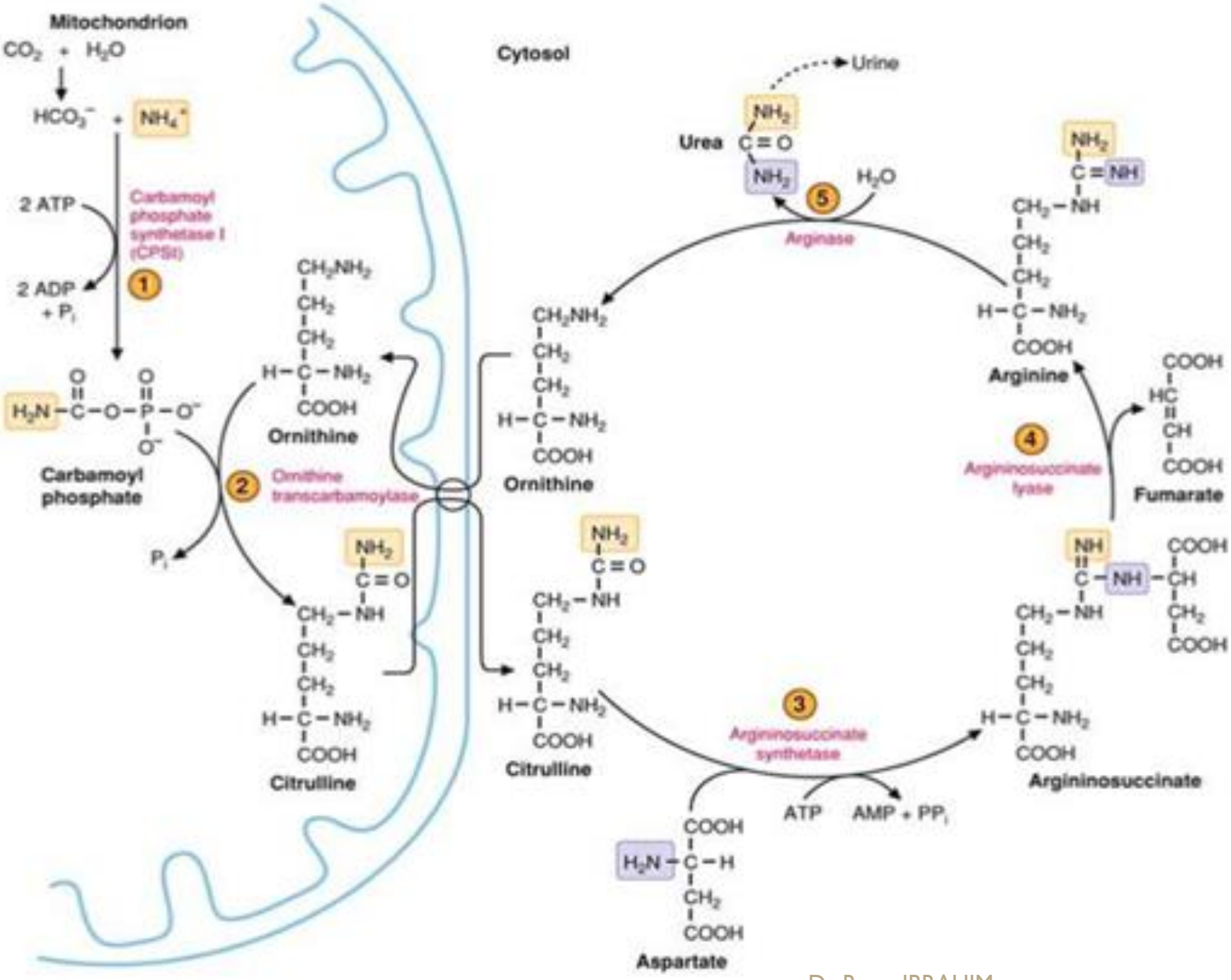
- ✓ يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم الأرجينينوسوكسينات سنتيتاز argininosuccinate synthetase الذي يحتاج إلى جزيئة ATP, تتحلمه متحولة إلى AMP ممايسمح بالحصول على طاقة مكافئة لحلمهة جزيئتي ATP.

3) في هذه المرحلة يتم قص الأرجينينوسوكسينات بواسطة أنزيم الأرجينينوسوكسينات لياز Argininosuccinate lyase مما يؤدي إلى الحصول على الأرجينين والفومارات.

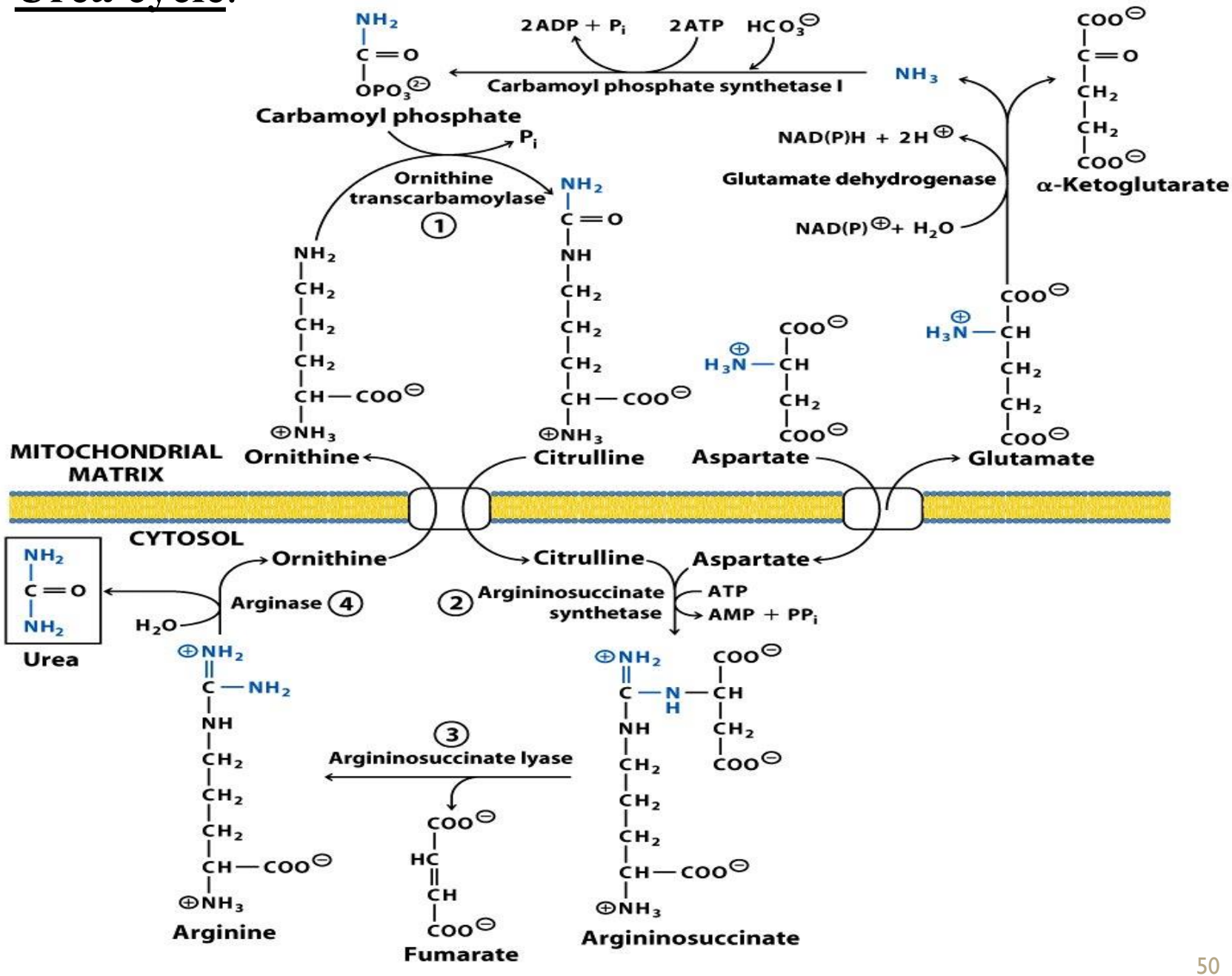
4) في المرحلة الأخيرة يتم قص مجموعة الغوانيدين Guanidinium في الأرجينين بعملية حلمهة بواسطة أنزيم الأرجيناز Arginase, مما يؤدي إلى الحصول على اليوريا والأورنيتين.

- ✓ يتم دخول الأورنيتين المتشكل في هذه المرحلة من السيتوزول إلى الميتوكوندريا بعملية مبادلة مع السيترولين بواسطة مبادل الأورنيتين والسيترولين (كما ذكرنا), ليرتبط مجدداً بالكارباموبل فوسفات مما يسمح بالبدء بحلقة يوريا جديدة.

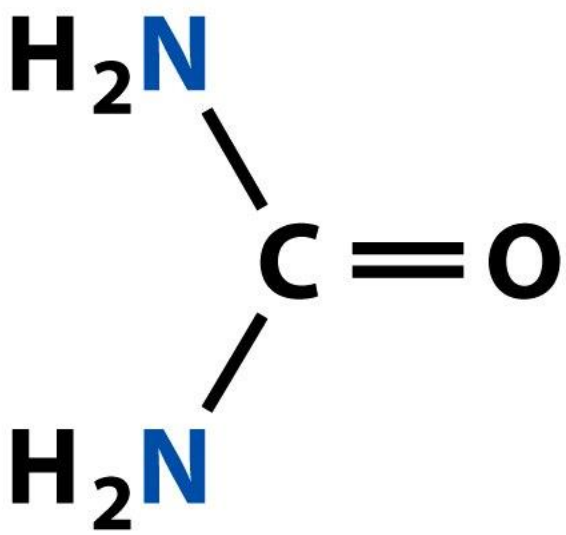
- ✓ إن **اصطناع جزيئة يوريا واحدة يستهلك طاقة 4 مكافئات ATP** (جزيئتي ATP في تفاعل تشكل الكارباموبل فوسفات, ومكافئي ATP في التفاعل 2 من حلقة اليوريا).


Mitochondrion
CO_2 + H_2O
HCO_3^- + NH_4^+
2 ATP
2 ADP + P_i
Carbamoyl phosphate synthetase I (CPSI)
1
Carbamoyl phosphate
2
Ornithine transcarbamoylase
P_i
Ornithine
Citrulline
Cytosol
Urine
Urea
H_2O
5
Arginase
Ornithine
Citrulline
3
Argininosuccinate synthetase
ATP
AMP + PP_i
Aspartate
Argininosuccinate
4
Argininosuccinate lyase
Fumarate
Arginine

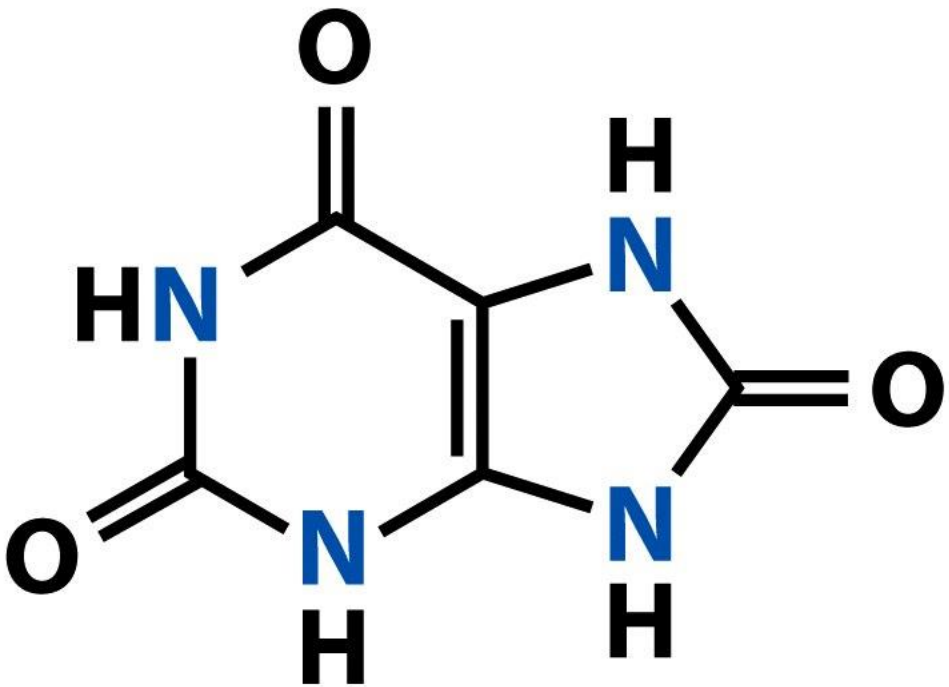
Urea cycle.


2ADP + Pi
2ATP
HCO3⊖
Carbamoyl phosphate synthetase I
Carbamoyl phosphate
Pi
Ornithine transcarbamoylase
1
NH3
NAD(P)H + 2H⊕
Glutamate dehydrogenase
NAD(P)⊕+ H2O
α-Ketoglutarate
Ornithine
Citrulline
Aspartate
Glutamate
MITOCHONDRIAL MATRIX
CYTOSOL
Ornithine
Citrulline
Aspartate
Arginase 4
H2O
Urea
2
Argininosuccinate synthetase
ATP
AMP + PPi
3
Argininosuccinate lyase
Arginine
Fumarate
Argininosuccinate

Urea and uric acid.



Urea



Uric acid

Figure 17-36 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Synthesis of carbamoyl phosphate catalyzed by carbamoyl phosphate synthetase I.

The reaction involves two phosphoryl-group transfers. In the first, nucleophilic attack by bicarbonate on ATP produces carboxy phosphate and ADP.

Next, ammonia reacts with carboxy phosphate, forming a tetrahedral intermediate.

Elimination of a phosphate group produces carbamate.

A second phosphoryl-group transfer from another ATP forms carbamoyl phosphate and ADP.

Structures in brackets remain enzyme bound during the reaction.

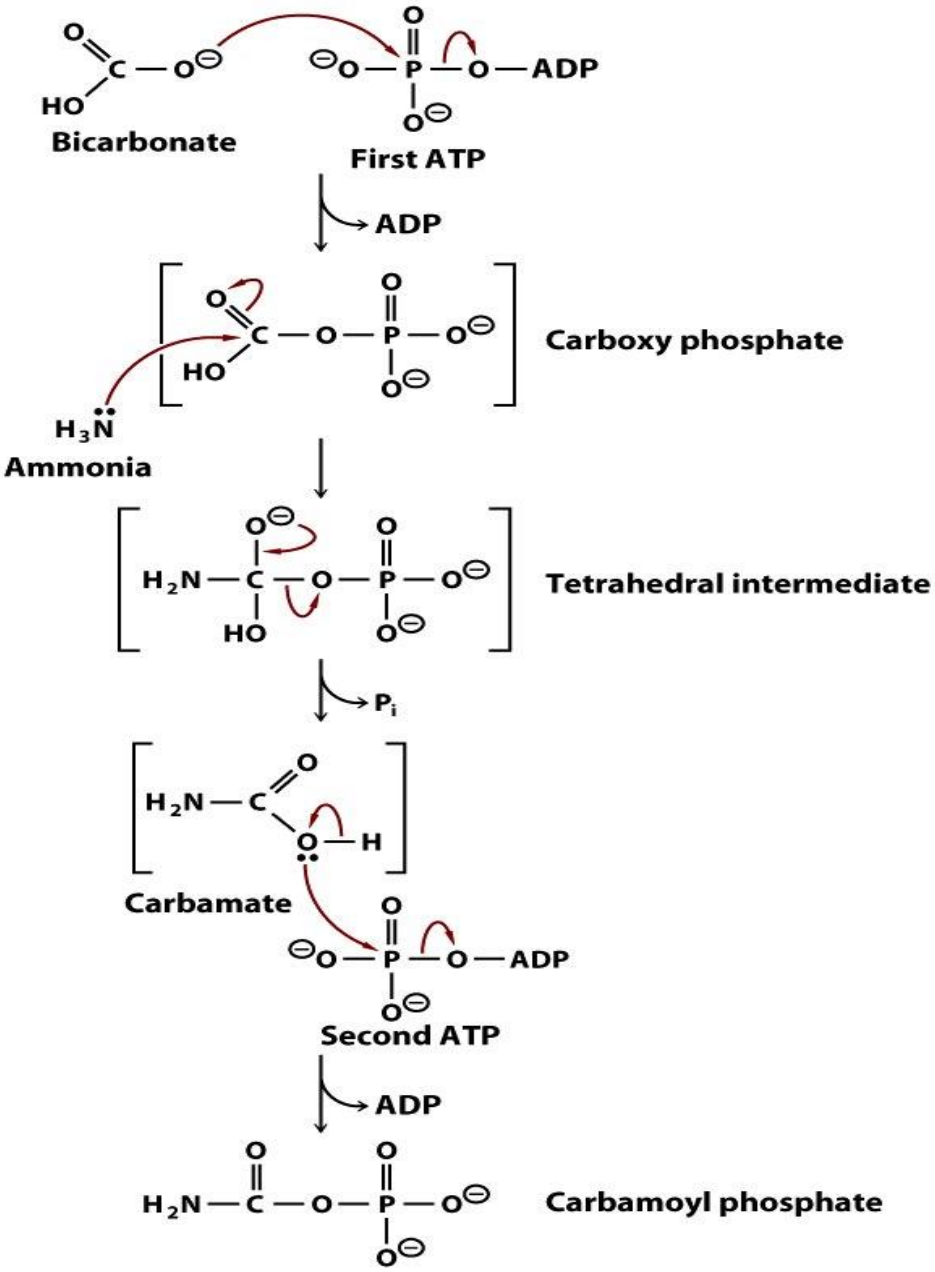


Figure 17-37 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

The urea cycle. The blue rectangular box represents ornithine.

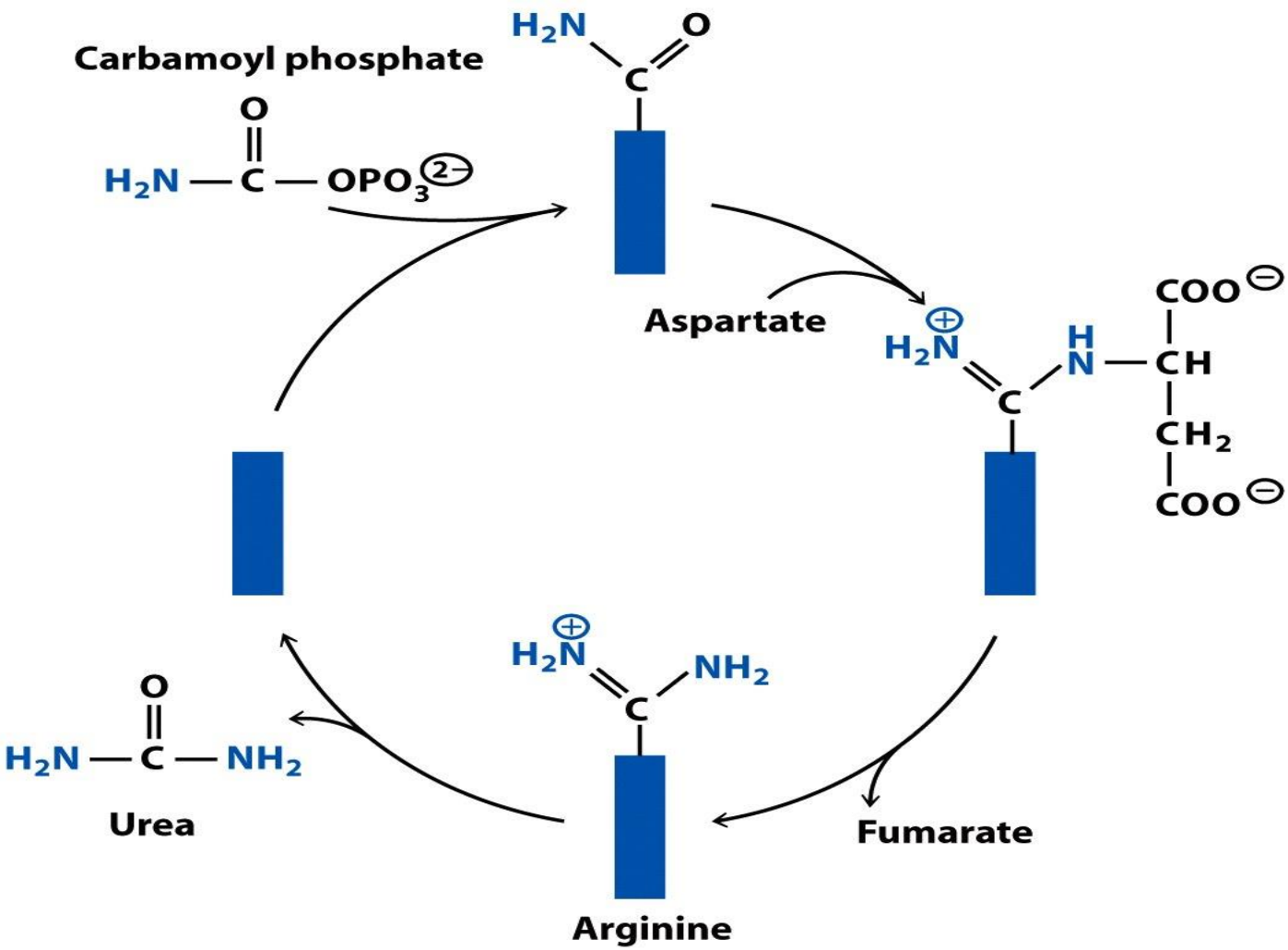


Figure 17-38 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Urea cycle.

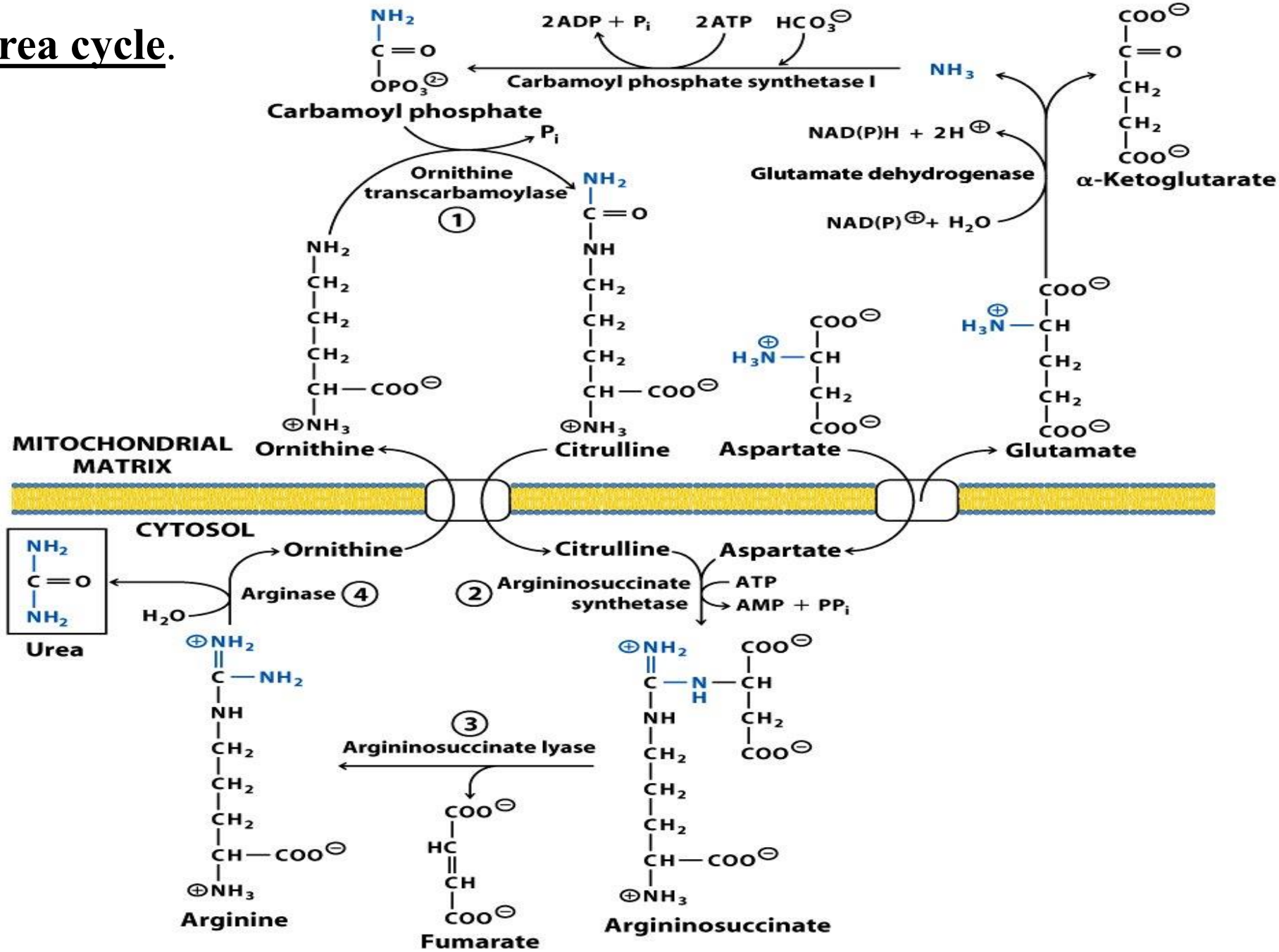


Figure 17-39 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

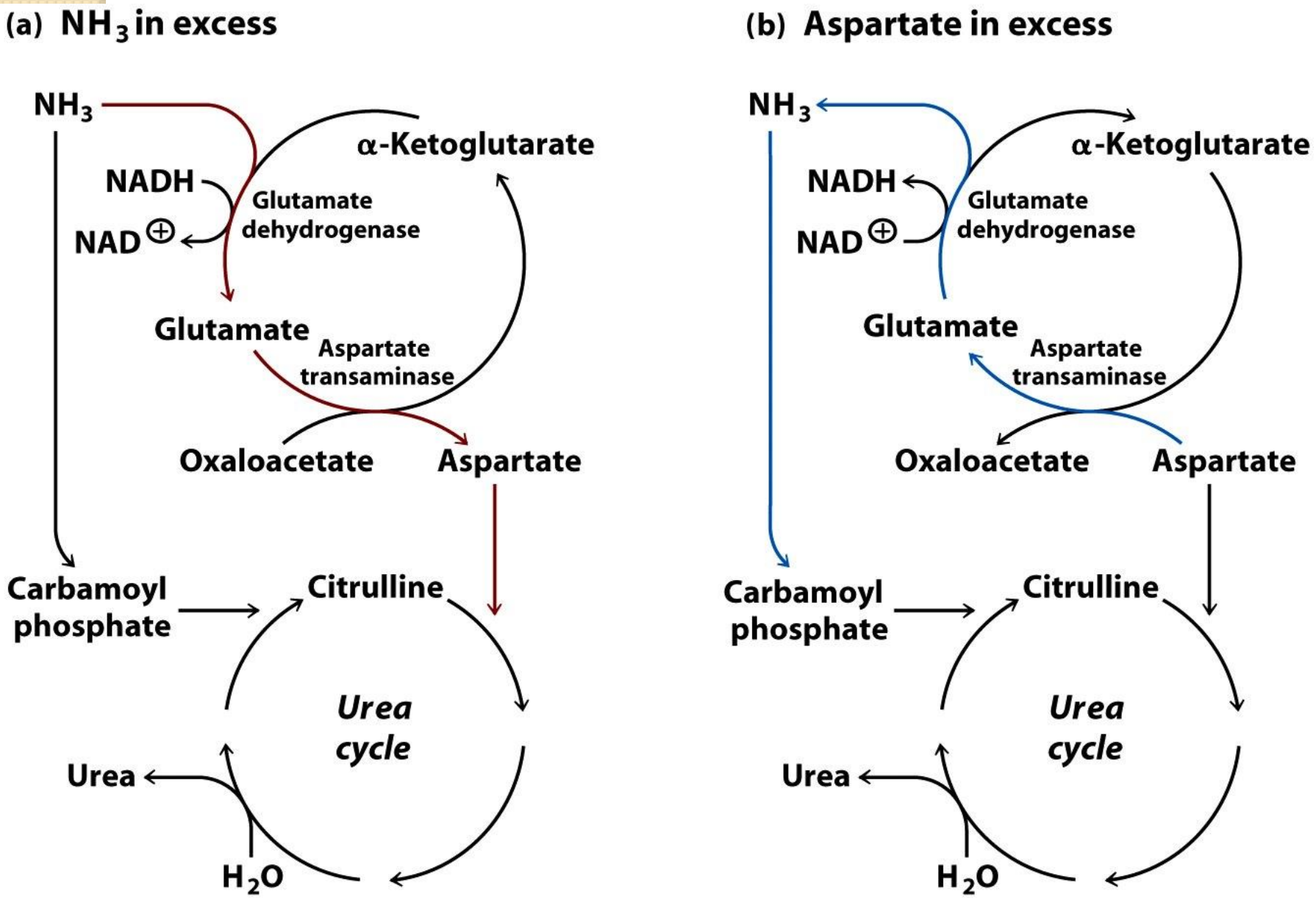


Figure 17-40 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

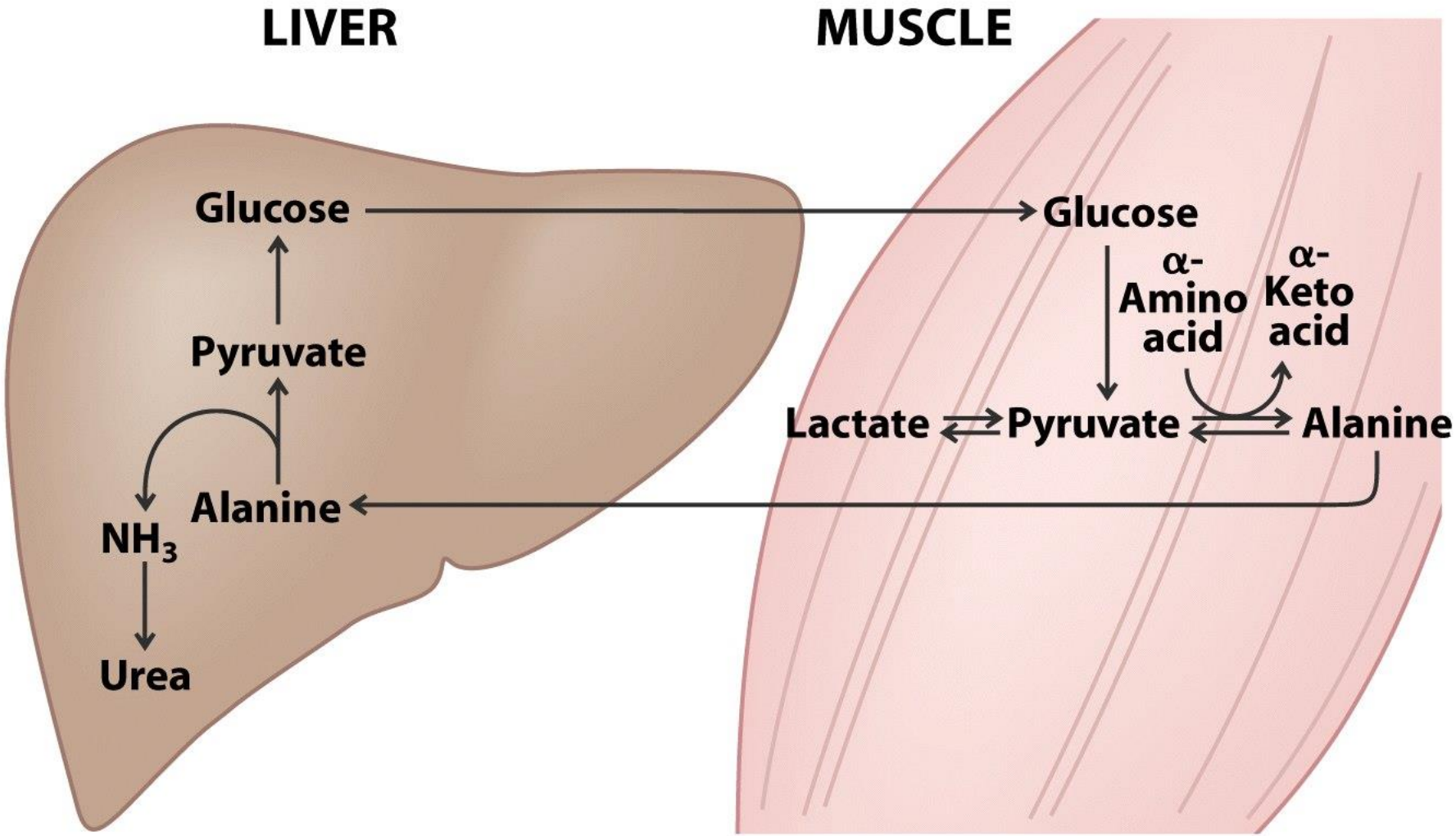


Figure 17-41 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

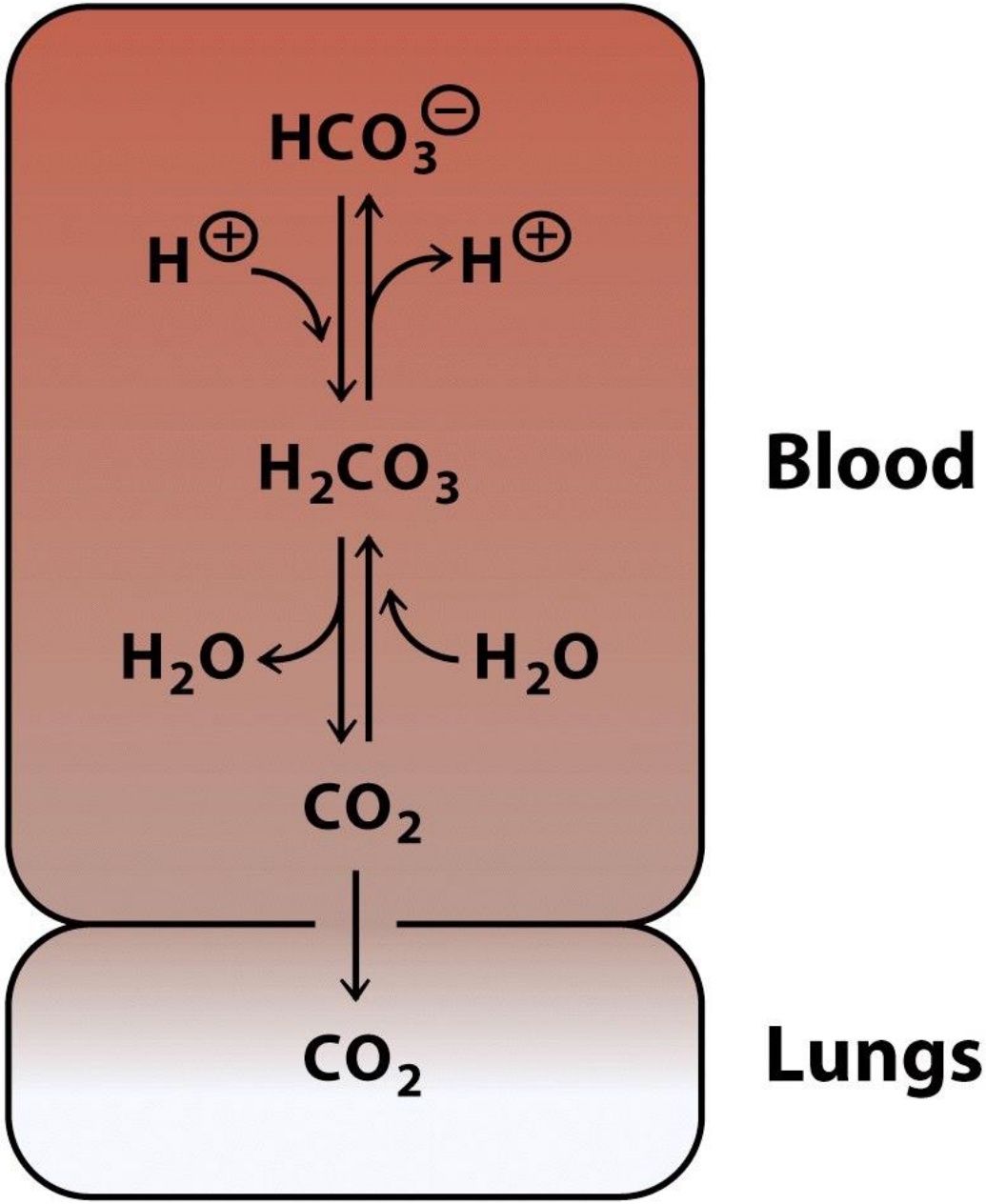


Figure 17-42 Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.