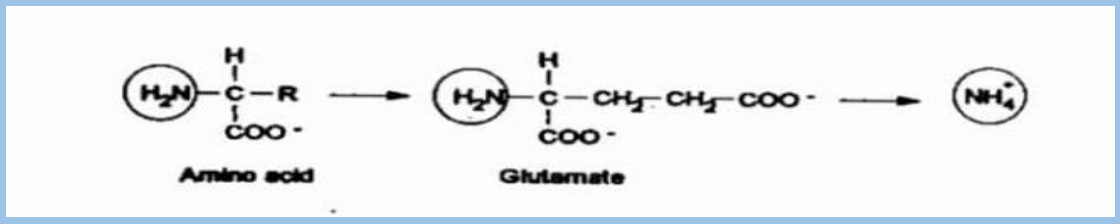
انحلال الأحماض الأمينية

Amino Acid Degradation

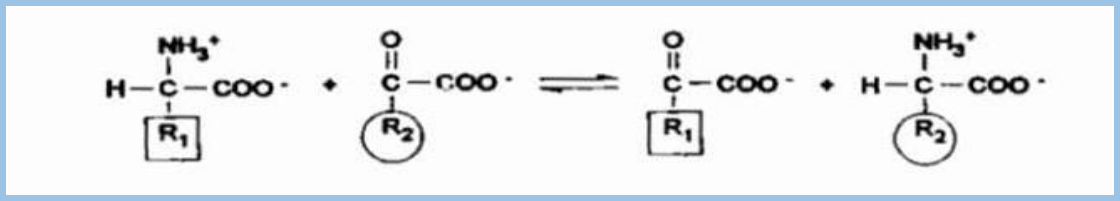
في الحيوانات الراقية تستخدم الأحماض الأمينية أساسا كوحدات بنائية للبروتين وكمواد أولية لعديد من الجزيئات البيولوجية الأخرى ، مع ذلك فإنها تستخدم كمصدر للطاقة خاصة عندما تكون الكمية المعطاة أكبر من الكمية اللازمة لإحلال البروتين في جسم الكائن ، فالأحماض الأمينية لا يمكن تخزينها بالمقارنة بالأحماض الدهنية والجلوكوز ،كما لا يمكن إفرازها . وبالرغم من إمكان إستخدام الأحماض الأمينية في توليد الطاقة خاصة في البذور المخزنة للبروتينات وأثناء فترة الشيخوخة Sensence في النباتات ، إلا أن الإتجاه النهائي لأيض الأحماض الأمينية في النباتات الراقية هو بنائها وليس أكسدتها لأن النباتات تتجه إلى النمو بصورة مستمرة. من ناحية أخرى فإن إنحلال الأحماض الأمينية هو طريق غير سائد في معظم البكتريا ، مع ذلك فإن بعض أنواع البكتريا لها القدرة على استخدام الأحماض الأمينية كمصدر للطاقة خاصة إذا شكلت الأحماض الأمينية المصدر الكربوني الوحيد للكائن . وعند إنحلال الأحماض الأمينية تزال مجموعة الأمينو ألفا التي قد يعاد استخدامها في بناء مركبات نتروجينية أخرى أو تفرز في صور مختلفة ، أما الهيكل الكربوني الناتج فيتحول إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A أو اسيتو استايل مرافق إنزيمى A أو بيروفات أو إلى أحد المركبات الوسيطة في دورة حمض الستريك .

تتحول مجموعة الأمينو ألفا في الأحماض الأمينية إلى أيون الأمونيوم بواسطة نقل مجموعة الأمينو والإزالة بالأكسدة

في هدم الأحماض الأمينية يجب أن نأخذ في الإعتبار مسارى مجموعة الأمينو والهيكل الكربوني ، وسوف نناقش أولا مسار مجموعة الأمينو ثم ننتقل بعدها إلى مسار الهيكل الكربونى . ففي عملية الهدم تنقل مجموعة الأمينو ألفا (α) لعدد كبير من الأحماض الأمينية إلى الفا كيتو جلوتارات لتعطى الجلوتامات التي يزال منها مجموعة الأمينو بالأكسدة لتعطي أيون الأمونيوم NH_4^+ .



تقوم إنزيمات نقل مجموعة الأمينو transaminases (تدعى أيضا – aminotransferase) بنقل مجموعة الأمينو من الحمض الأميني إلى أحد الأحماض الكيتونية ألفا .



يعتبر إنزيم جلوتامات ترانس أمينيز glutamate transaminase أهم إنزيمات نقل مجموعة الأمينو والذي يحفز نقل مجموعة الأمينو إلى ألفا كيتو جلوتارات

α - Amino acid + α - Ketoglutarate ⇌ α - Keto acid + glutamate

إنزيم الأنين ترانس أمينيز alanine transaminase الذي يوجد أيضا في أنسجة الثدييات يحفز نقل مجموعة الأمينو من الأحماض الأمينية إلى البيروفات

α - Amino acid + Pyruvate ⇌ α - Keto acid + Alanine

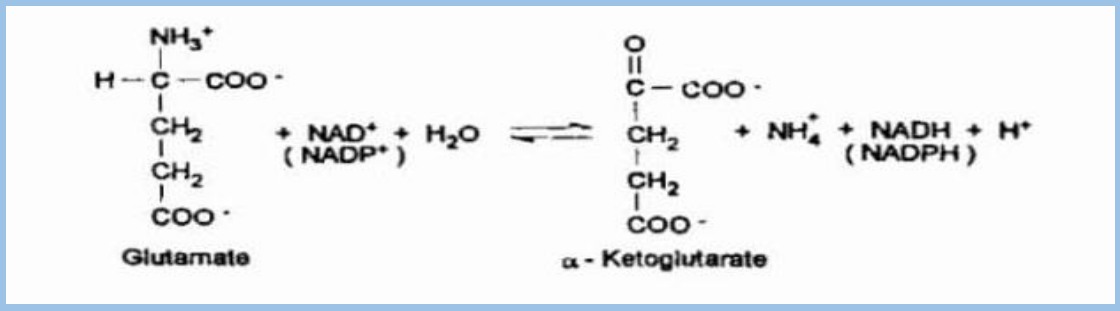
والحمض الأميني ألآنين المتكون من هذا التفاعل يمكن أن ينقل مجموعته الأمينية إلى الفاكيتوجلوتارات ويتكون الجلوتامات والبيروفات . وعلى ذلك فإن الإنزيمات جلوتامات ترانس أمينيز وألانين ترانس امينيز ينقلان مجموعات الأمينو من الأحماض الأمينية المختلفة إلى الجلوتامات كل إنزيمات نقل مجموعة الأمينو transaminases تحتوى على فوسفات البيريدوكسال كمجموعة تعويضية prothetic group ، وفوسفات البيريدوكسال وهو الصورة النشطة للبيريدوكسين أو فيتامين B_6 تعمل كحامل وسيط لمجموعة الأمينو على المركز النشط لإنزيمات نقل مجموعة الأمينو .

والجلوتامات المتكونة تمثل مخزن نتروجيني للكائن الحي حيث تستخدم مجموعة الأمينو في الجلوتامات في بناء المركبات النتروجينية المختلفة .

أما مجموعات الأمينو الزائدة في صورة جلوتامات فتتحول إلى أيون الأمونيوم . وفي كلتا الحالتين فإن إزالة مجموعة الأمينو من الجلوتامات تولد ألفا كيتوجلوتارات الذي

يمكن أن يستقبل مجموعات أمينو جديدة من الأحماض الأمينية .

تزال مجموعة الأمينو بالأكسدة من الجلوتامات لتنتج أيون الأمونيوم وألفا كيتو جلوتارات، يحفز هذا التفاعل إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز – glutamate dehydrog enase الذي يستخدم NAD^+ أو $NADP^+$ كمستقبل للإلكترونات .



يوجد إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز فقط في مادة الأساس للميتوكوندريا ، وهو الإنزيم المسئول عن تكوين معظم أيونات الأمونيوم في الأنسجة الحيوانية حيث أن الجلوتامات هي الحمض الأميني الوحيد الذي يمكن إزالة مجموعته الأمينية بمعدل كبير . يتألف إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز من ستة وحدات متشابهة ويثبط بواسطة الأدينوزين ثلاثى الفوسفات والجوانوزين ثلاثي الفوسفات بينما ينشط بواسطة الأدينوزين ثنائي الفوسفات والجوانوزين ثنائي الفوسفات .

ومجموع التفاعلات التي تحفز بواسطة إنزيمى ترانس أمينيز وجلوتامات ديهيدروجنيز هي :

$$\alpha\text{ - Amino acid} + NAD^+ + H_2O \rightleftharpoons \alpha\text{ - Keto acid} + NH_4^+ + NADH + H^+$$
$$(NADP^+) \qquad\qquad (NADPH)$$

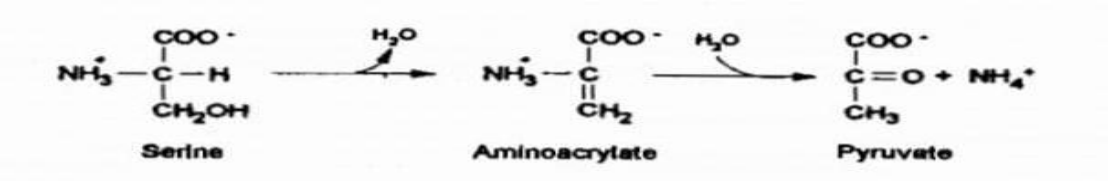
مجموعة الأمينو في السيرين والثريونين يمكن أن تزال مباشرة

يمكن أن تتحول مجموعة الأمينو في السيرين Serine والثريونين threonine مباشرة إلى NH_4^+وذلك لأن كل منهما يحتوي على مجموعة هيدروكسيل في السلسلة الجانبية . يحفز تفاعل الإزالة المباشرة لمجموعة الأمينو إنزيم سيرين ديهيدراتيز – Serihe de hydratase وثريونين ديهيدراتيز threonine dehydratas اللذان يحتويان على فوسفات البيريدوكسال Phosphategridoxal كمجموعة تعويضية .

$$\text{Serine} \longrightarrow \text{Pyruvate} + NH_4^+$$
$$\text{Threonine} \longrightarrow \alpha\text{- Ketobuterate} + NH_4^+$$

يطلق على هذين الإنزيمين ديهيدراتيز dehyratase وذلك لأنه يسبق إزالة مجموعة الأمينو ازالة جزئ ماء، فيفقد السيرين ذرة هيدروجين من ذرة الكربون ألفا ومجموعة

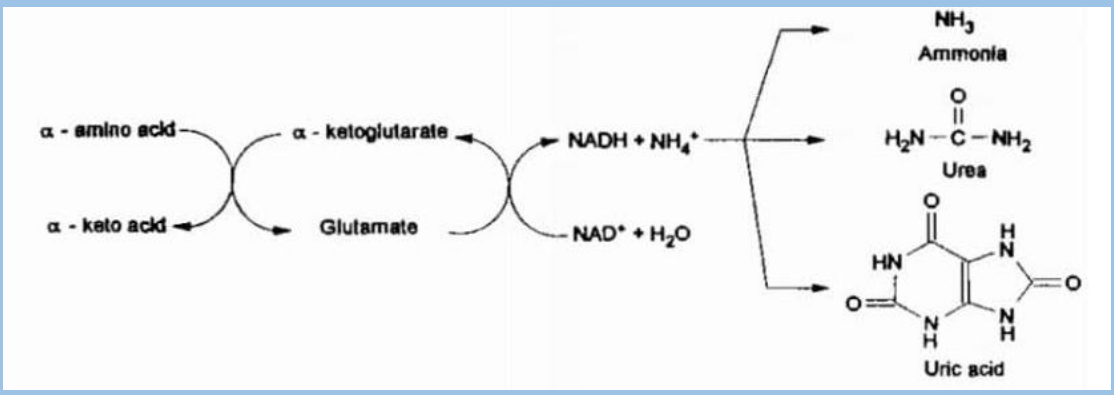
هيدروكسيل من ذرة الكربون بينا ويتكون أمينو – اكريلات aminoacrylate ، وهذا المركب غير الثابت يتفاعل مع الماء ليعطى البيروفات و NH_4^+



أيونات الأمونيوم تفرز خارج الكائن الحي في صور مختلفة

أوضحنا في الجزء السابق كيف تكون الأمونيا من الجلوتامات بواسطة إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز ، إلا أن الأمونيا الحرة تعتبر سامة لمعظم الكائنات خاصة الإنسان ، ولذلك فإنها تفرز خارج الكائن الحي في صور مختلفة . ففي معظم الفقاريات الأرضية تتحول NH_4^+ إلى يوريا Urea حيث يتم إفرازها خارج جسم الكائن الحي . وفي الطيور والزواحف الأرضية تتحول NH_4^+ إلى حمض اليوريك Uric acid حيث يتم إفرازه بينما في عدد كبير من الحيوانا المائية تفرز NH_4^+ مباشرة .

وهذه الأقسام الثلاثة من الكائنات الحية يطلق عليها على التوالي Ureotelic و Uricotelic و Ammonotelic.



الجلوتامين يحمل الأمونيا من الأنسجة المحيطة إلى الكبد حيث يتم تحويلها إلى يوريا

تكوين الأمونيا من الجلوتامات بواسطة إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز يتم تقريبا في معظم الأنسجة بينما تحويل الأمونيا إلى يوريا وهي الصورة المفرزة يتم الكبد ولو أن الكلية تعتبر نشطة أيضا في هذا التحول . كيف يمكن إذن نقل الأمونيا السامة من الأنسجة المحيطة Peripheral tissues إلى الكبد أو الكلية ؟ . في معظم الحيوانات يتم نقل الأمونيا من الأنسجة المحيطة إلى الكبد أو الكلية بإدماج الأمونيا مع الجلوتامات glutamate وتكوين الجلوتامين glutamine . يحفز هذا التفاعل إنزيم جلوتامين سنتتيز glutamine synthetse .

$$ATP + NH_4^+ + Glutamate \rightarrow ADP + P_i + Glutamine + H^+$$

الجلوتامين مركب غير سام كما أنه لا يحمل شحنة وبذلك فإنه يمر بسهولة خلال الأغشية الخلوية إلى الدم حيث ينقل إلى الكبد . وفي الكبد يحفز إنزيم جلوتامينيز – glu taminase تخول الجلوتامين إلى أمونيا وجلوتامات .

$$Glutamine + H_2O \rightarrow Glutamate + NH_4^+$$

والأمونيا المتكونة يمكن أن تتحول بواسطة الكبد إلى يوريا . ويعتبر الجلوتامين المركب الناقل الاساسي للامونيا فيوجد بتركيز مرتفع في الدم عن الاحماض الامينية الأخرى.

ألانين يحمل الأمونيا من العضلات إلى الكبد

يلعب الحمض الأميني ألآنين alanine دورا خاصا في نقل الأمونيا في صورة غير سامة من العضلات إلى الكبد . فالعضلات مثل الأنسجة الأخرى تنتج الأمونيا أثناء إنحلال الأحماض الأمينية ، بالإضافة إلى ذلك فإن الأمونيا تنتج من إزالة مجموعة الأمينو من الأدينالات (AMP) وهي من العمليات السائدة في العضلات الهيكلية النشطة . والأمونيا الناتجة من هذه العمليات تحول أولا إلى مجموعة الأمينو في الجلوتامات تحت حفز إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز gluatmate dehydrogenase .

$$NH_4^+ + \alpha\text{ - Ketoglutarate} + NADPH + H^+ \longrightarrow \text{glutamate} + NADP^+ + H_2O$$

وفي الخطوة التالية تنقل مجموعة الأمينو من الجلوتامات إلى البيروفات تحت حفز إنزيم الآنين ترانس امينيز alanine transaminase .

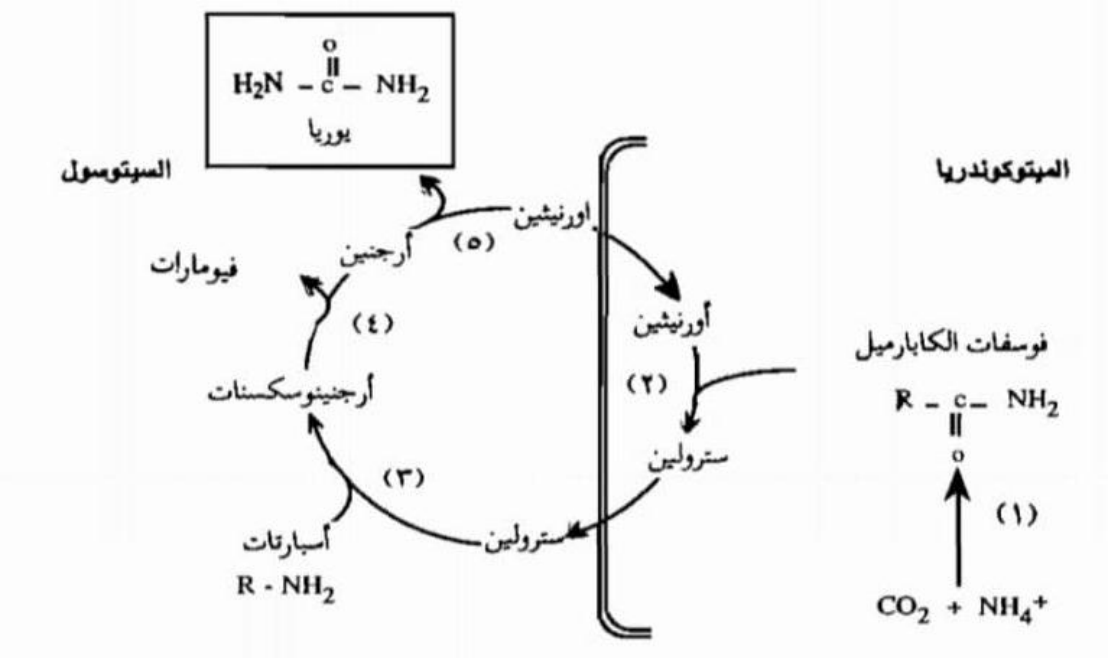
$$\text{Glutamate} + \text{Pyruvate} \rightleftharpoons \alpha\text{ - Ketoglutarate} + \text{alanine}$$

والحمض الأميني ألآنين حمض متعادل لا يحمل شحنه عند الرقم الهيدروجيني المتعادل . لذلك ينتشر بسهولة خلال أغشية خلايا العضلات إلى الدم حيث ينقل إلى الكبد ، وهناك بنقل ألانين مجموعته الأمينية إلى الفا كيتو جلوتارات الذي يتحول إلى جلوتامات . ثم تتحول الجلوتامات إلى أمونيا والفا كيتوجلوتارات تحت حفز إنزيم جلوتامات ديهيدروجنيز ، والأمونيا الناتجة تتحول بواسطة الكبد إلى يوريا

يرجع استخدام العضلات للحمض الأميني ألآنين في نقل الأمونيا إلى الكبد في أن العضلات النشطة لا تكون الأمونيا فقط ولكنها أيضا تكون البيروفات بكميات كبيرة من الإنحلال السكري ، وعلى ذلك فإن استخدام ألآنين يؤدي إلى نقل كل من الأمونيا والبيروفات . وبينما يقوم الكبد بتحول الأمونيا إلى يوريا لإفزازها فإنه يقوم أيضا بتحول البيروفات إلى جلوكوز الذي يعود إلى العضلات عن طريق الدم .

في الفقاريات الأرضية تتحول الأمونيا إلى اليوريا بواسطة دورة اليوريا

الأمونيا الناتجة من إزالة مجموعة الأمينو من الأحماض الأمينية في الفقاريات الأرضية تتحول إلى يوريا في الكبد بواسطة دورة اليوريا Urea cycle.

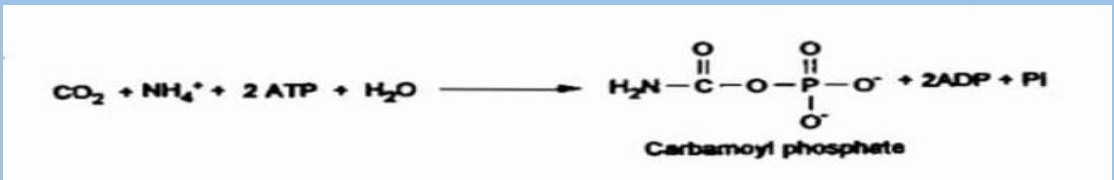


دورة اليوريا

سلسلة تفاعلات دورة اليوريا بواسطة Hans Krebs و Kurt Henseleit في عام ١٩٣٢ وذلك قبل خمس سنوات من اكتشاف دورة حمض الستريك ، وفي الحقيقة فإن

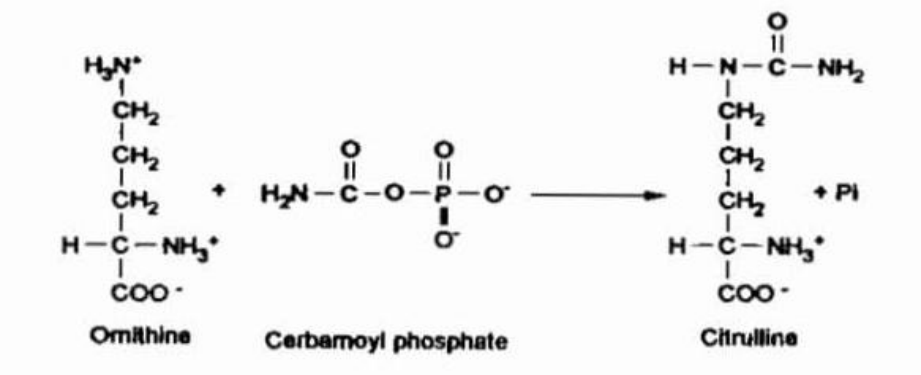
دورة اليوريا هي أول مسار أيضى حلقى تم اكتشافه في الخلايا الحية . أحد ذرات النتروجين

في اليوريا التي تبني بهذا المسار تشتق من الأمونيا بينما ذرة النتروجين الأخرى تشتق من الأسبارتات ، وتشتق ذرة الكربون في اليوريا من ثاني أكسيد الكربون ويعمل الأورنيثين ornithine كحامل لذرات النتروجين والكربون في دورة اليوريا. يستخدم أيون الأمونيوم الحر الناتج من الجلوتامات مع ثاني أكسيد الكربون الناتج من سلسلة التنفس في الميتوكوندريا في تكوين كاربامايل فوسفات carbarnoyl phosphate ، يحفز هذا التفاعل إنزيم Carbamoyi Phosphate Synthetase وهو إنزيم منظم يحتاج تنشيطه إلى N– أسيتايل جلوتامات .



واستهلاك جزيئين ATP في تفاعل بناء كاربامايل فوسفات يجعل هذا التفاعل غير

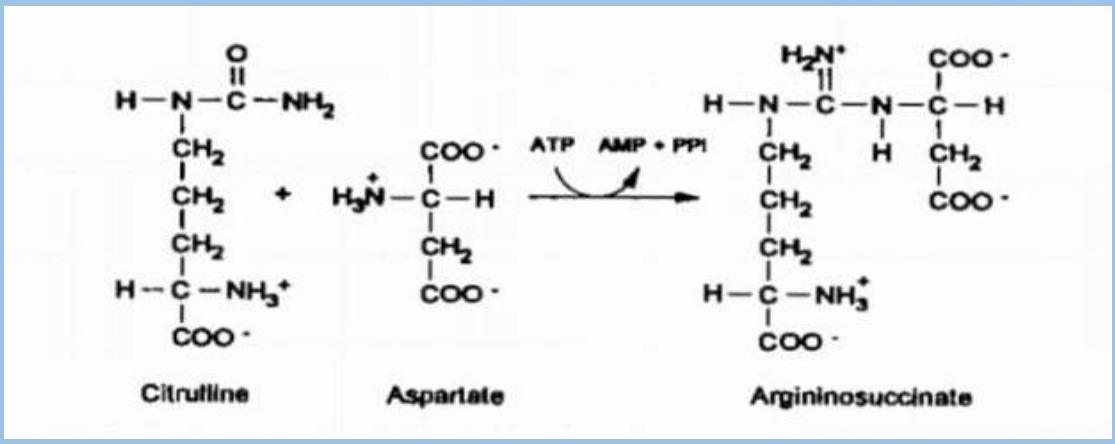
عكسيفي الخطوة التالية تنقل مجموعة الكربامايل من كاربامايل فوسفات إلى أورنيثين Omi thine– ويتكون سترولين Citrulline ، يحفز هذا التفاعل إنزيم Omithine – transcarba . moylase



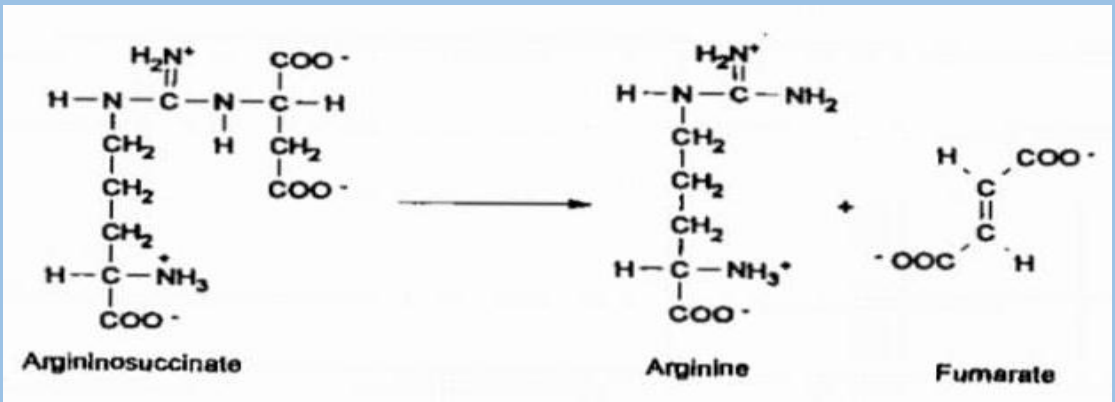
يترك الستروليين المتكون الميتوكوندريا وينتقل إلى ستوسول خلايا الكبد .

تدخل مجموعة الأمينو الثانية دورة اليوريا في صورة أسبارتات aspartate التي بدورها تتكون بنقل مجموعة الأمينو من الجلوتامات glutamate إلى اوكسالو أسيتات – Oxa toacetate تحت حفز إنزيم aspartate transminase .

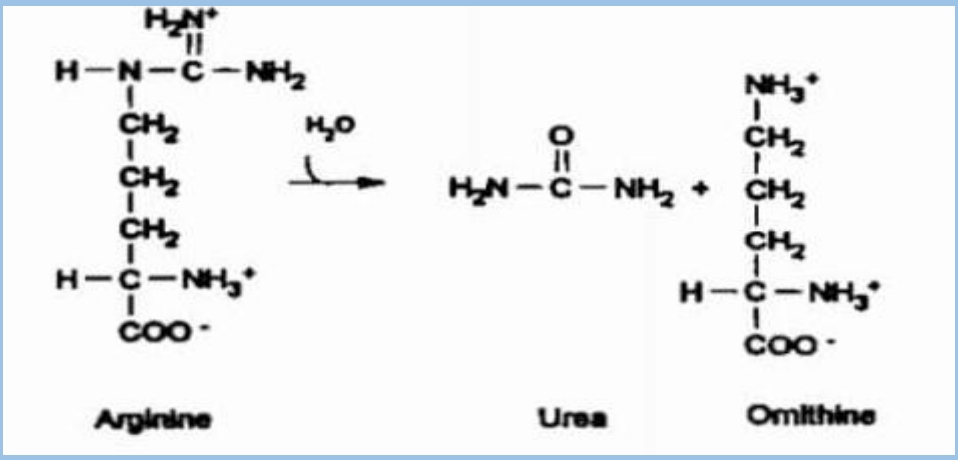
والجلوتامات بالطبع تتحصل على مجموعة الأمينو من معظم الأحماض الأمينية الشائعة بواسطة نقل مجموعة الأمينوإلى ألفا كيتوجلوتارات . يتم نقل مجموعة الأمينو الثانية إلى ستروليين بتفاعل تكثيف بين ستروليين والأسبارتات في وجود ATP ويتكون أرجينينو سكسنات argininosuccinate، يحفز هذا التفاعل إنزيم argininosuccinate synthetase .



في الخطوة التالية يقوم إنزيم argininosuccinase بتفكك أرجينينو – سكسنات إلى أرجينين arginine وفيومارات fumerate . لاحظ أن الهيكل الكربوني للأسبارتات يحفظ في هذا التفاعل في صورة فيومارات حيث تنقل مجموعته الأمينية لتكوين الأرجنين .



في التفاعل الأخير في دورة اليوريا يقوم إنزيم arginase في الكبد بتفكك الأرجنين إلى يوريا وأرنيثين .



وبذلك فإنه يعاد تكوين الأورنيثين الذي يدخل إلى الميتوكوندريا ليبدأ دورة جديدة .

ويمكن كتابة المعادلة الكلية لدورة اليوريا بالصورة التالية :

$$2\ NH_4^+ + CO_2 + 3\ ATP + H_2O \rightarrow$$
$$Urea + 2\ ADP + 2\ P_i + AMP + PP_i + H^+$$

دورة اليوريا بذلك تربط جزيئين من الأمونيا التي تشتق من مجموعات الأمينو في الأحماض الأمينية مع جزي ثانى أكسيد الكربون (في صورة بيكربونات HCO^-_3)

لتكون اليوريا التي تنفذ من خلايا الكبد إلى تيار الدم حيث تفرز في البول بواسطة الكلية . فدورة اليوريا في الفقاريات الأرضية تقوم بتحول الأمونيا السامة إلى اليوريا غير الضارة .

الطاقة المستهلكة في بناء اليوريا

من المعادلة السابقة يتضح لنا أن بناء جزى اليوريا يحتاج إلى أربع روابط فوسفات غنية في الطاقة ، فيستخدم جزيئين ATP في تكوين كارباميل فوسفات بينما يستخدم جزى ATP في تكوين أرجينينو سكسنات . وفي التفاعل الأخير يتفكك جزئ ATP إلى AMP والبيروفوسفات التي تتفكك بدورها إلى ارثوفوسفات ، وبذلك يستهلك التفاعل رابطتين فوسفات غنية بالطاقه .

ولقد قدر أن الحيوانات التي تفرز النتروجين في صورة يوريا بدلا من الأمونيا تفقد طاقة الأحماض الأمينية التي تشتق منها اليوريا ، إلا أن هذا الفقد يستعرض في بعض الحيوانات المجترة . ففي الأبقار مثلا تفرز كمية كبيرة من اليوريا إلى عند المعدة الأولى ، وهذه اليوريا تستخدم كمصدر للنتروجين في بناء الأحماض الأمينية بواسطة الكائنات الدقيقة التي تعيش في المعدة الأولى ، وجزء من هذه الأحماض الأمينية يمتص ويستخدم بواسطة الأبقار . إفراز اليوريا في القناة المعدية وإعادة استخدامها بنفس الطريقة تفادى الجمال فقد الماء المرتبط بالإفراز البولي لليوريا . وهذا العامل يعتبر أحد وسائل الأقلمة البيوكيميائية والفسيولوجية التي تجعل الجمل يظل فترة كبيرة

على كمية صغيرة من الماء . وليس للحيوانات المجتره وغير المجتره المقدرة على استخدام اليوريا كمصدر للنتروجين الأميني بدون مساعدة الكائنات الدقيقة ، فهذه الحيوانات تفتقد إلى الانزيمات الضرورية لانحلال أو إستخدام اليوريا .

الخلل الوراثي في إنزيمات دورة اليوريا يحدث زيادة في مستوى الأمونيا

بناء اليوريا في الكبد هو المسار الرئيسي لإزالة أيون الأمونيوم الذي يعتبر ساما عند التركيزات المرتفعة . والإعاقة الكاملة لأي من خطوات دورة اليوريا يؤدي إلى إرتفاع مستوى الأمونيا التي تحدث الموت وذلك لأنه لا يوجد مسار بديل لتحويل الأمونيا إلىيوريا . ولقد أمكن الكشف عن بعض الأمراض الوراثية التي تتضمن إعاقة جزئية لأحد تفاعلات دورة اليوريا ، والتأثير العام في هذه الحالة هو إرتفاع مستوى NH_4^+ في الدم وهي الحالة التي يطلق عليها إرتفاع مستوى الأمونيا في الدم hyperammonemia .

والنقص الكامل لأحد إنزيمات دورة اليوريا يؤدي إلى غيبوبة وموت بعد الولادة مباشرة ، أما الخلل الجزئي لأحد انزيمات دورة اليوريا يؤدي إلى تخلف عقلى وكسل وقئ عارض . وإستخدام غذاء منخفض في محتواه البروتيني في هذه الحاله يؤدي إلى خفض مستوى الأمونيا في الدم وتحسن – هؤلاء المرضى .

لماذا يعتبر المستوى المرتفع من أيون الأمونيوم ساما ؟. التفسير المناسب لذلك هو أن التركيز المرتفع لأيون الأمونيوم يغير من اتزان التفاعل الذي يحفز بإنزيم glutamate de hydrogemase في إتجاه تكوين الجلوتامات ، وهذا يؤدي إلى استنفاذ الفاكيتوجلوتارات .

$$\text{Glutamate} + NAD^+ + H_2O \rightleftharpoons NH_4^+ + \text{a - Ketoglularate} + NADH + H^+$$

وسوف يدفع هذا التفاعل أكثر بالاندماج الإضافي لأيون الأمونيوم في الجلوتامات مع

تكوين الجلوتامين. واستنفاذ الفاكيتوجلوتارات وهو أحد المركبات الوسيطة في دورة حمض الستريك يؤدي إلى إنخفاض معدل تكوين ATP ، ومن المعروف أن المخ حساس جدا لانخفاض مستوى ATP .

مسار الهيكل الكربوني للأحماض الأمينية المتفككة

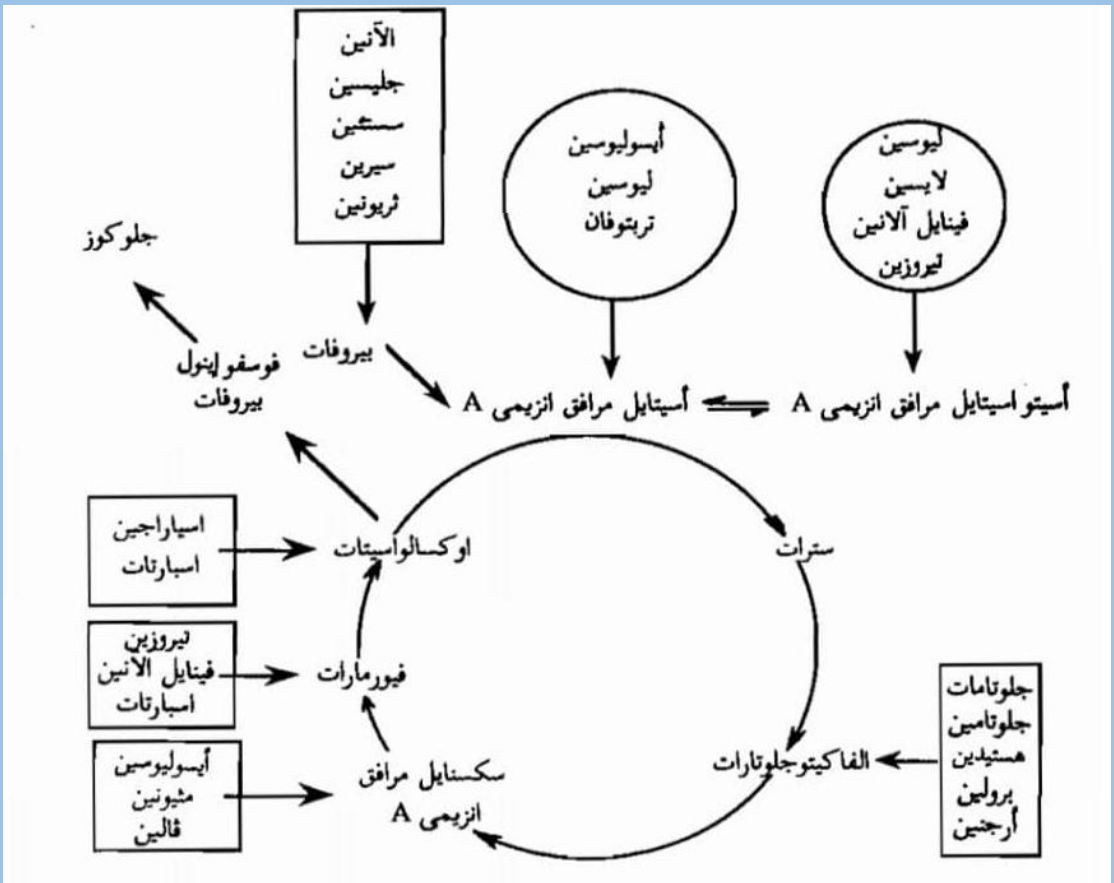
أوضحنا حتى الآن سلسلة التفاعلات التي تقوم بازالة مجموعة الأمينو من الأحماض الأمينية وتحولها إلى يوريا . ننتقل الآن إلى الهيكل الكربوني الناتج بعد إزالة مجموعة الأمينو . الاستراتيجية العامة في انحلال الأحماض الأمينية هو تكوين مركبات أيض وسيطة التي تتأكسد في دورة حمض الستريك أو تتحول إلى جلوكوز . ومن ا الثابت أن الهيكل الكربوني للأحماض الأمينية العشرين تنصب في سبعة مركبات فقط هي : بيروفات وأسيتايل مرافق إنزيمى A وأسيتو أسيتايل مرافق انزيمى A والفاكيتوجلوتارات وسكسنايل مرافق انزيمى A وفيومارات واكسالوأسيتات (شكل ١٦ – ٣) . الأحماض الأمينية التي تتفكك إلى أستيابل مرافق إنزيمى A أو أسيتو – أسيتايل مرافق إنزيمى A تدعى بالأحماض الأمينية الكيتوجينية ketogenic amino acid لأنها تؤدى إلى تكوين الأجسام الكيتونية ketone bodies بالمقارنة فإن الأحماض الأمينية التي تتحلل إلى بيروفات أو ألفاكيتوجلوتارات أو سكسنايل مرافق إنزيمى A أو فيومارات أو أكسالوأسيتات تدعى بالأحماض الأمينية الجلوكوجينية glucogenic amino acids،

فهذه الأحماض الأمينية يمكن أن تتحول إلى الجلوكوز ، وذلك لأن البيروفات والمركبات الوسيطة في دورة حمض الستريك يمكن أن تتحول إلى فوسفواينول بيروفات

ثم إلى الجلوكوز . في حين تفتقد الثدييات إلى مسار بناء الجلوكوز من أسيتايل مرافق إنزيمى A أو من أسيتواستايل مرافق إنزيمى A.

من بين الأحماض الأمينية البروتينية العشرين يعتبر ليوسين هو الحمض الكيتوجيني الوحيد على نحو مطلق ، أما أيسوليوسين ولايسين وفينايل الآنين وتربتوفان وتيروزين تعتبر أحماض كيتوجينية وجلوكوجينة في نفس الوقت ، فبعض ذرات الكربون فيها تتحول إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A وأسيتواستيايل مرافق إنزيمى A ، بينما الذرات الباقية تظهر في .

المواد الأولية التي تؤدي إلى بناء الجلوكوز ، والأحماض الأمينية الأربعة عشر الأخرى هي أحماض أمينية جلوكوجينية على نحو مطلق .



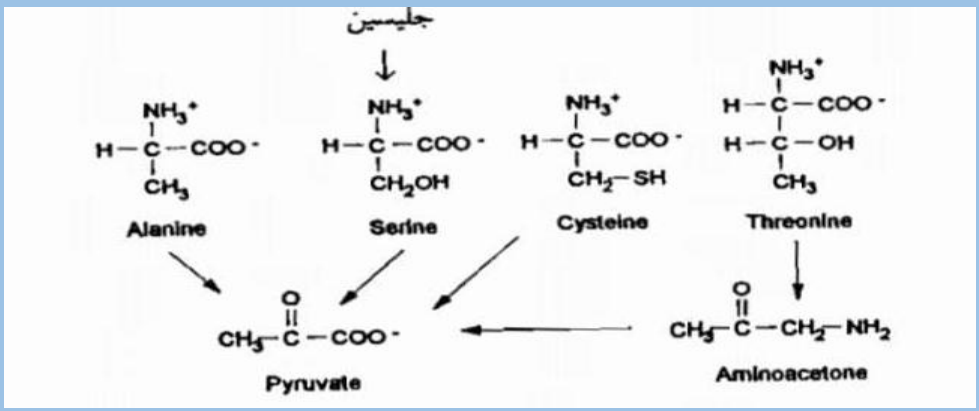
شكل ١٦ -٣

مسار الهيكل الكربوني للأحماض الأمينية . الأحماض الأمينية الجلوكوجينية هي تلك الموجودة داخل المستطيلات ، بينما الأحماض الأمينية الكينوجينية هي الموجودة داخل الدوائر .

خمسة أحماض أمينيه : الآنين ، سيرين ، سستلين ، ثريونين وجليسين

تتحول إلى بيروفات

تمثل البيروفات نقطة دخول الأحماض الأمينية ثلاثية الكربون : ألانين alanine وسيرين serine وسستئين cysteine.



البيروفات هي نقطة دخول الأحماض الأمينية الأنين وسيرين وسستئين وجليسين وثريونين .

فنقل مجموعة الأمينو من الآنين تنتج مباشره البيروفات .

Alanine + α - ketoglutarate ⇌ pyruvate + glutamate

وقد أوضحنا سابقا أن الجلوتامات يزال منها مجموعة الأمينو بالأكسدة لتنتج NH_4^+ مع توليد ألفاكيتوجلوتارات ثانية ، وبذلك يكون مجموع هذان التفاعلان هو :

$$\text{Alanine} + NAD^+ \longrightarrow \text{Pyruvate} + NH_4^+ + NADH + H^+$$

التفاعل البسيط الآخر في إنحلال الأحماض الأمينية هو إزالة مجموعة الأمينو من السيرين وتحوله إلى بيروفات بواسطة انزيم Serine dehydratase

$$\text{Serine} \longrightarrow \text{Pyruvate} + NH_4^+$$

يمكن أن يتحول سستئين إلى بيروفات بعدة مسارات مع تحول ذرة الكبريت إلى H_2S أو so^{2-}_3 أو SCN^- .ذرات الكربون في اثنين من الأحماض الأمينية الأخرى يمكن أن تتحول إلى بيروفات . فالجليسين glycine يمكن أن يتحول إلى سيرين بالإضافة الإنزيميه لمجموعة هيدروكسى ميثايل hydroxy methyl . وثريونين Threonine يمكن أن يتحول أيضا إلى البيروفات عن طريق أمينو أسيتات aminoacetate

الأحماض الأمينية رباعية الكربون : أسبارتات وأسباراجين تتحول إلى أكسالوأسيتات

الاسبارتات aspartate وهي حمض أميني رباعي الكربون تتحول بتفاعل نقل مجموعة الأمينو إلى أوكسالوأسيتات oxaloacetate وهو أحد المركبات الوسيطة في دورة حمض الستريك

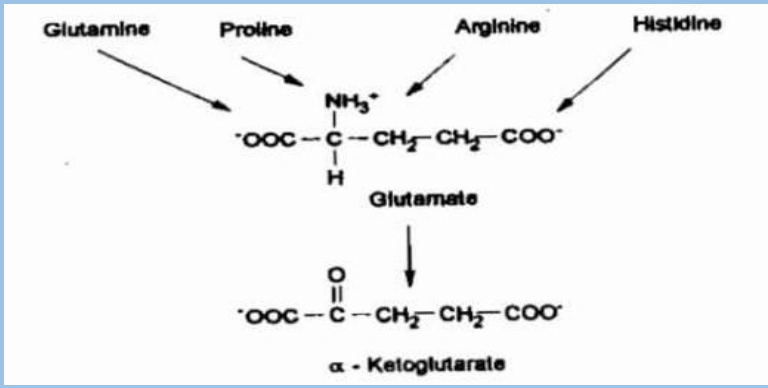
$$\text{Aspartate} + \alpha\text{-ketoglutarate} \rightleftharpoons \text{oxaloacetate} + \text{glutamate}$$

يتفكك الأسباراجين asparagine بواسطة انزيم asparaginase إلى NH_4^+

واسبارتات التي تتحول بدورها إلى أكسالوأسيتات بنقل مجموعتها الأمينية إلى ألفا – كيتوجلوتارات α– ketoglutarate . ويمكن أن تتحول الأسبارتات أيضا إلى نيومارات Fu merate– بواسطة دورة اليوريا .

أربعة أحماض أمينية : جلوتامين وهستيدين وبرولين وأرجنين تتحول إلى الفاكيتوجلوتارات خلال الجلوتامات

يدخل الهيكل الكربونى لبعض الأحماض الأمينية دورة حمض الستريك في صورة ألفا كيتوجلوتارات ، وهذه الأحماض الأمينية تتحول أولا إلى الجلوتامات glutamate التي يزال منها مجموعة الأمينو بالأكسدة وتتحول إلى الفا ـ كيتوجلوتارات .

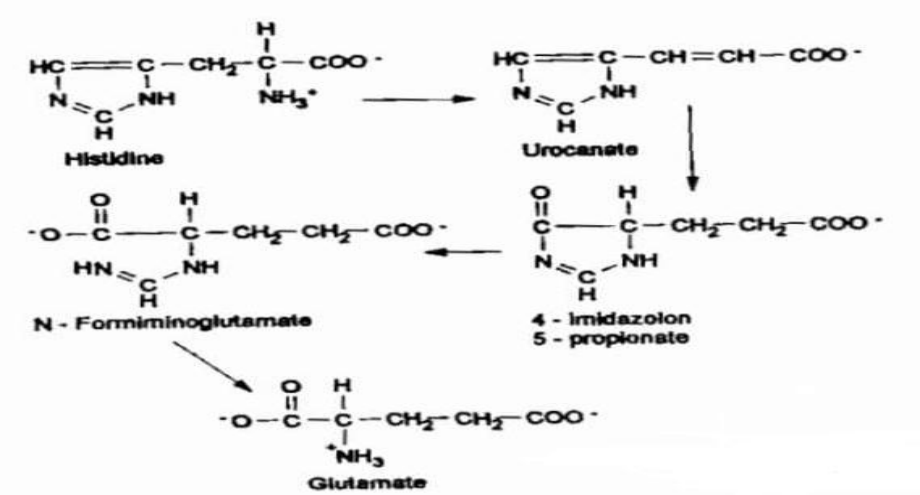


ألفا كيتوجلوتارات هو نقطة دخول بعض الأحماض الأمينية خماسية الكربون والتي تتحول أولا إلى الجلوتامات

يتحول الهستيدين إلى٤– إيميدازولون ٥ – بروبيونات – 4– imidozolon –Propi

5

onate ، ثم تتفكك رابطة الأميد في هذا المركب الوسيط ويتكون مشتق N – فيورميمينو جلوتامات formiminoglutamate – N الذي يتحول إلى جلوتامات بنقل مجموعة الفورميمينو إلى رباعى هيدروفولات tetrahydrofolate



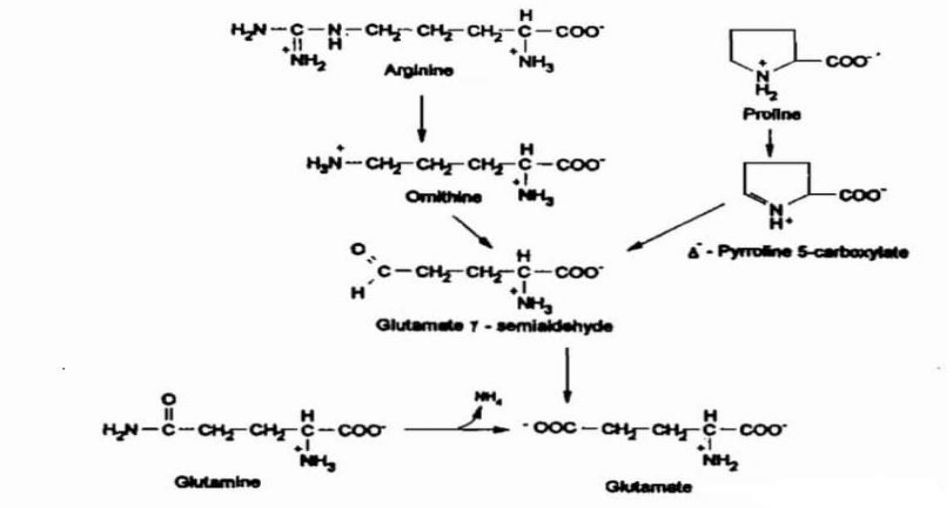
تحول الهستدين إلى جلوتامات

يتفكك الجلوتامين إلى جلوتامات و NH_4^+ بواسطة إنزيم glutaminase ، ويتحول البرولين والأرجنين إلى جلوتامات جاما سيمى آلدهيد glutamate ɣ – semialdehyde الذي يتأكسد إلى الجلوتامات.

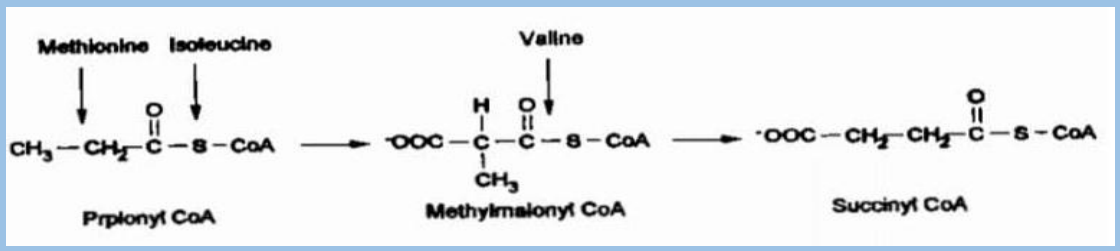
سكسنايل مرافق إنزيمي A هو نقطة دخول ثلاثة من الأحماض الأمينية

يتفكك الهيكل الكربوني للمثيونين وأيسوليوسين والفالين بمسار يؤدي إلى تكوين سكسنايل مرافق إنزيمى A. ويمثل ميثايل مالونايل مرافق انزيمى methylmalonyl A (CoA) المركب الوسيط في تفكك هذه الأحماض الأمينية

يتحول أيسوليوسين ومثيونين إلى بروبيونايل مرافق إنزيمي (Propiony CoA) بعدة خطوات ، وتحول هذا المركب إلى ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A يتم بتفاعل كربكسلة

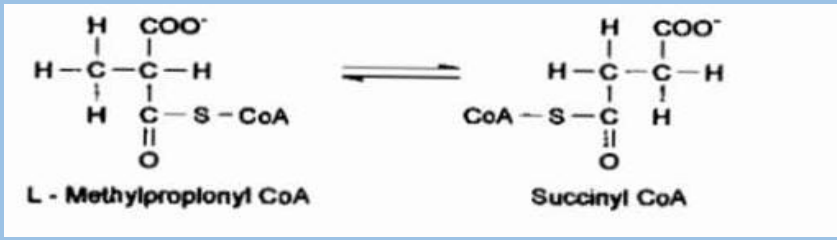


تحول البرولين والأرجنين والجلوتامين إلى الجلوتامات .



تحول الفالين وأيسوليوسين وميثونين إلى سكسنايل مرافق انزيمى (succiny CoA) A. Carboxylation الذي يحفز بإنزيم Propionyl Co A Carboxylation في وجودATP والبيوتين ، وهذا التفاعل يشبه تفاعل كربكسلة أسيتايل مرافق إنزيمى A والبيروفات . يتكون سكسانيل مرافق إنزيم A من ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى

A بتحوير داخلي في الجزئ ، ويحفز هذا التفاعل إنزيم methyl malony CoA mutase الذي يحتاج إلى مشتق فيتامين ب ١٢ كمرافق إنزيمي . وفي هذا التفاعل تنتقل مجموعة – S– CO CoA من ذرة الكربون الثانية إلى ذرة الكربون الثالثة بتبادلها مع ذرة هيدروجين .



وهذا المسار من بروبيونايل مرافق إنزيمى A إلى سكسنايل مرافق إنزيمى A يشترك أيضا في أكسدة الأحماض الدهنية التي تحتوي على عدد فردى من ذرات الكربون .

بعض الأخطاء الوراثية في أيض ميثايل مالونايل مرافق إنزيمي A أمكن الكشف عنها

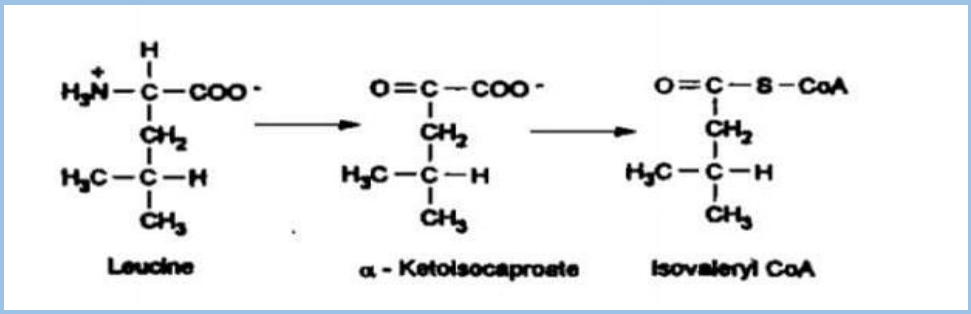
لقد تم الكشف عن بعض الأخطاء الوراثية في أيض ميثايل مالونايل مرافق إنزيمي A خاصة في الأطفال الصغار . ويرجع ذلك إلى الخلل الوراثي في إنزيم methylmalonoyl CoA mutase الذي يحفز تحول ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A إلى سكسنايل مرافق إنزيمى A. هذا الخلل الوائى يؤدى إلى تراكم ميثايل مالونات في الأنسجة وظهوره بكميات كبيرة في الدم والبول مع انخفاض كبير في الرقم الهيدروجيني للدم وهذ الحالة تدعى methylmalonic acidemia . وأحيانا يمكن معالجة هذه الحالة بحقن المريض بكميات كبيرة من فيتامين ب ١٢ عندما يكون الخلل الوراثى محصورة في إنخفاض معدل تحويل فيتامين ب ١٢ إلى المرافق الإنزيمي المقابل ، وفي بعض الحالات الأخرى يكون الخلل الوراثي في الجزء البروتيني لإنزيم

mutase وتحت هذه الظروف لا يمكن معالجته بالحقن بالفيتامين ويكون المرض مميتا .

الليوسين يتفكك الى أسيتابل مرافق انزيمى A وأسيتواسيتايل مرافق آنزيمى A

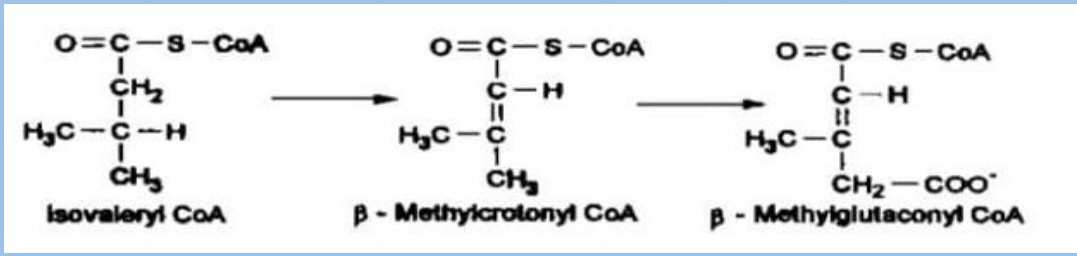
اليوسين هو الحمض الأميني الوحيد من بين الأحماض الأمينية العشرين الذي يعتبر حمض كيتوجينى بصورة مطلقة ، حيث يتفكك إلى أسيتوأسيتات وأسيتايل مرافق إنزيمى

A. التفاعل الأول في مسار التفكك يشمل نقل مجموعة الأمينو من الليوسين إلى ألفا كينوجلوتارات مع تكوين الحمض الكيتوني المقابل ألفاكيتوايسوكابروات a – Ketoi – socaproate الذى تزال منه مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة ويتحول لي أيسوفاليرايل مرافق إنزيمى A (isovaleryl CoA)

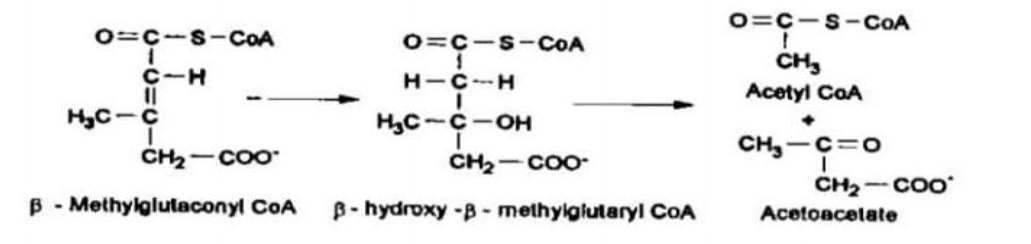


تزال ذرتين هيدروجين من أيسوفاليرايل مرافق إنزيمى A ليعطي بيتاميثايل كروتونايل مرافق انزيمى A (ß – methylcrotonyl CoA) ، يحفز هذا التفاعل إنزيم isovaleryl CoA dehydrogenase الذي يستخدم FAD كمستقبل للهيدروجين . وإدخال مجموعة كربوكسيل إلى بيتاميثايل كروتونايل مرافق إنزيمى A بتفاعل كربكسلة في وجود ATP ينتج بيتاميثايل جلوتاكونايل مرافق إنزيمى A (ß–methylglutacomyl CoA)

ويشبه هذا التفاعل تفاعل كربكسلة البيروفات واسيتايل مرافق إنزيمى A



إضافة جزئ ماء إلى بيتاميثايل جلوتاكونايل مرافق إنزيمى A يؤدي إلى تكوين بيتا – هيدروكسى – بيتاميثايل جلوتارايل مرافق إنزيمى A الذي يتفكك إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A وأسيتو أسيتات .



مسار تفكك الفالين والأيسوليوسين تشابه تلك الخاصة باللليوسين . فيتفكك الأيسوليوسين إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A وبروبيونايل مرافق إنزيمى A ، بينما ينتج الفالين مىثايل مالونايل مرافق إنزيمى A. توجد بعض أخطاء الأيض الوراثية التي تسبب إعاقة في تفكك الفالين وأيسوليوسين واللليوسين .

ففي مرض شراب القيقب البولى –mople syrup urine disease لا تتم خطوة إزالة مجموعة الكربوكسيل من هذه الأحماض الأمينية الثلاثة ، وفي هذه الحالة يرتفع مستوى هذه الأحماض الثلاثة في الدم والبول والذي يؤدي إلى إرتفاع مستوى الأحماض ألفا كيتونية المشتقة من هذه الأحماض الأمينية . ويلاحظ أن بول مرضى هذا القصور الوراثي يكون له رائحه شراب القيقب ومنه اشتق اسم المرض . ومرض شراب القيقب

البولي يكون مميت إلا اذا اعطى المريض غذاء منخفض في الفالين وأيسوليوسين والليوسين في مراحل حياتهم الأولى .

فينايل ألانين وتيروزين تتفكك بواسطة إنزيمات الأكسجينز إلى أسيتواسيتات وفيومارات

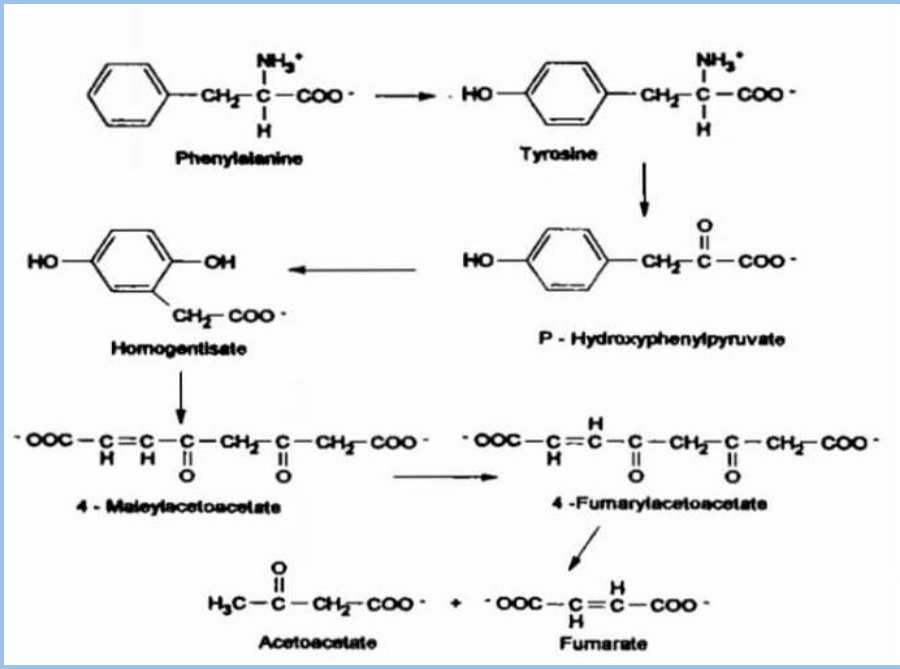
يتفكك فينائل الآنين وناتج أكسدته تيروزين إلى أسيترأسيتات وفيورمارات بواسطة إنزيمات oxygenase والأكسجين الجزيئي . والتفاعل الأول في مسار التفكك يشمل إدخال مجموعة هيدروكسيل في فينايل ألانين وتحوله إلى تيروزين ، يحفز هذا التفاعل إنزيم Phenylalanine hydroxylase، وهو أحد إنزيمات monooxyenase (يدعى ايضاmixed function oxygenase) ، وذلك لأن أحد ذرات الأكسجين تظهر في ناتج التفاعل والأخرى في صورةH_2O

$$\text{Phenylalanine} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \longrightarrow \text{tyrosine} + \text{NADP}^+ + H_2O$$

التفاعل التالى يقوم بنقل مجموعة الأمينو من تيروزين ليتحول إلى بارا هيدروكسى فينايل بيروفات P– hydroxyphenylpyravate ، وهذا الحمض الكيتوني ألفا يتفاعل مع O_2. ليكون حمض هوموجنتستيك (هوموجنتيسات Homogen tisate–) ، والإنزيم الذي يحفز هذا التفاعل وهو P– hydroxyphenylpynvate hy– droxylase يتبع مجموعة إنزيمات dioxygenase وذلك لأن ذرتي الأكسجين في O_2

تدخل في نواتج التفاعل . تنشطر الحلقة العطرية بعد ذلك بواسطةO_2 لتعطى ٤ – مالايل أسيتو أسيتات maleyl –4 – acetoacetate ، ويحفز هذا التفاعل إنزيم homogentista oxidase وهو أيضا أحد إنزيمات dioxygenase . ومن

الثابت أن إنشطار الحلقات العطرية في الأنظمة الحية يتم تقريبا بواسطة إنزيمات dioxygenase . يتحول ٤ – مالايل أسيتواسيتات إلى المشابه المقابل ٤ – فيورمارايل أسيتواسيتات 4–Fumaryl acetoacetate الذي ينفك في الخطوة الأخيرة ليعطي فومارات وأسيتو أسيتات .



مسار تفكك فينايل الأنين وتيروزين

الأخطاء الوراثية في أيض الفينايل ألانين تؤدي إلى تخلف عقلي

أمكن التعرف على عدد مختلف من الأخطاء الوراثية في أيض الحمضي الأمينى فينايل الآنين في الإنسان ، وأهم هذه الأخطاء الوراثية هو المرض الوراثى Phenylketonuria الذي يحدث نتيجة لنقص إنزيم Phenylalanine hydroxylase . وفي هذه الحالة لا يتم تحول فينيل ألانين إلى تيروزين وبذلك فإنه يتراكم في سوائل الجسم . وبعض مسارات فينايل آلانين التي لا تتم بمعدل محسوس في الأشخاص العاديين تصبح سائدة في مرضى phyenlketonuria ، وأكثر هذه

المسارات شيوعا هو نقل مجموعة الأمينو من فينايل الآنين وتحوله إلى فينال بيروفات . ولقد اشتق اسم المرض من ارتفاع مستوى الكيتونات الفينولية في بول المرضى. فينايل لاكتات وفينايل أسيتات ، وأرثو هيدروكسى فينايل أسيتات تشتق أيضا من فينايل بيروفات

ويزداد تركيزها أيضا في سوائل الجسم . ويصاحب مرض phenylketonuria تخلف عقلي مع انخفاض وزن المخ وحدوث تلف لنخاعين الجهاز العصبي مع زيادة في حساسية الفعل اللا إرادي ، كما يظهر الشعر والجلد بلون أبيض وذلك لأن إدخال مجموعة الهيدروكسيل في ثنايل الآنين هو التفاعل الأول في بناء صبغة ميلانين . يظهر مرض phenylketonuria طبيعيا عند الولادة ولكن يصبح المرض خطيرة بزيادة العمر ، ويتم علاج هؤلاء الأشخاص باعطائهم غذاء يحتوي على كمية منخفضة من فينايل آلانين تكفي فقط للنمو والإحلال ، ويجب أن يبدأ العلاج مباشرة بعد الولادة حتى لا ينتج عن المرض تأثير غير رجعي للتخلف العقلي.