تحلل الحوامض الامينية ودورة اليوريا

Amino Acids Degradation and the Urea Cycle

الحوامض الامينية لا تخزن بسبب الحاجة لها في بناء البروتينات ، عكس الحوامض الدهنية والكلوكوز. كذلك لا تطرح.. الحوامض الامينية الفائضة عن الحاجة تستخدم كوقود ايضي.. ومعظم المجاميع الامينية في الحوامض الامينية الفائضة عن الحاجة تحول الى يوريا ، بينما الهيكل الكربوني فيها يحول الى acetyl CoA , acetoacetyl CoA, pyruvate او احد النواتج الوسطية لدورة حامض الستريك. مع هذا فأن الحوامض الامينية والاجسام الكيتونية والكلوكوز يمكن ان تتكون من الاحماض الامينية.

تحول مجاميع الفا – امين في الحامض الاميني كلوتاميت الى ايون الامونيوم :

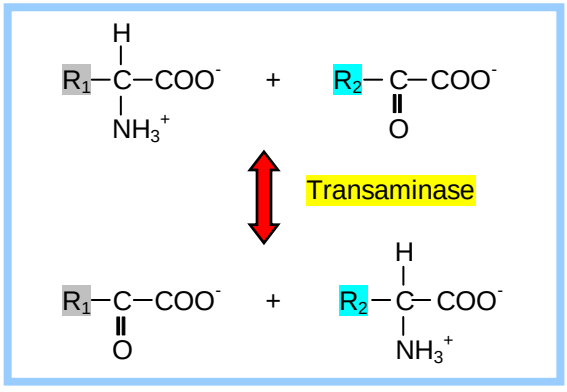
الموقع الرئيسي لهدم الحوامض الامينية في اللبائن هو الكبد . ان مجموعة الفا – امين للكثير من الحوامض الامينية تحول الى α – ketoglutarate لتكوين glutamate الذي تسحب منه مجموعة الامين بالاكسدة لتكوين ايون الامونيوم :NH_4^+ :

$$\text{Amino acid} \longrightarrow \text{glutamate} \longrightarrow NH_4^+$$

يسرع هذا التفاعل بواسطة انزيم Transaminase حيث تنقل مجموعة الفا – امين من الحامض الاميني الى الحامض الكيتوني.

ويعتبر انزيم Glutamate transaminase اهم افراد هذه المجموعة حيث يحول مجموعة الامين الى α – ketoglutarate لتكوين الكلوتاريت .

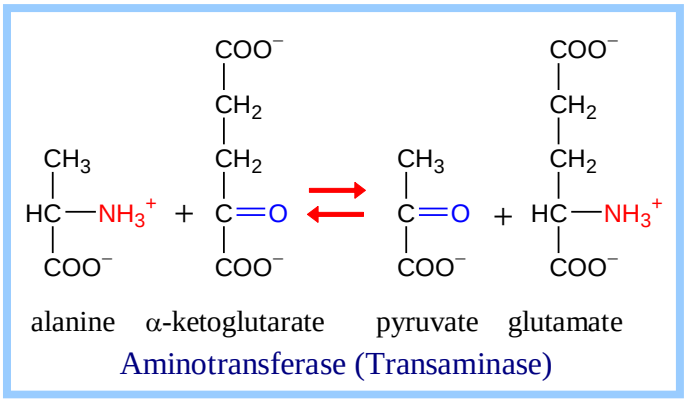
α– amino acid + α – Ketoglutarate ↔ α – keto acid + glutarate



يقوم انزيم alanine transaminase بتسريع تفاعل تحويل مجموعة الامين الى البايروفيت لتكوين الحامض الاميني الانين :

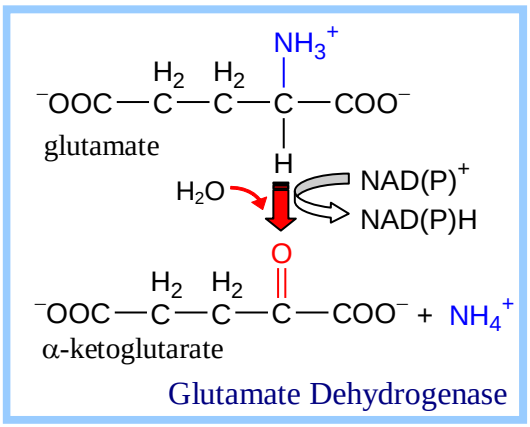
α– amino acid + pyruvate ↔ α – keto acid + alanine

ان الحامض الاميني الانين المتكون في هذه الخطوة يمكن ان يحول مجموعته الامينية الى α – keto glutarate لتكوين glutamate. هذه الانزيمات تحول مجاميع الامين من الاحماض الامينية المختلفة الى كلوتاميت لتحويلها اخيرا الى امونيا.



تتكون الامونيا من الكلوتاميت بواسطة oxidative deamination ويتم تسريع هذا التفاعل بواسطة انزيم glutamate dehydrogenase :

Glutamate + NAD^+ (or $NADP^+$) + H_2O ↔ NH_4^+ + α – ketoglutarate + NADH (or NADPH) + H^+

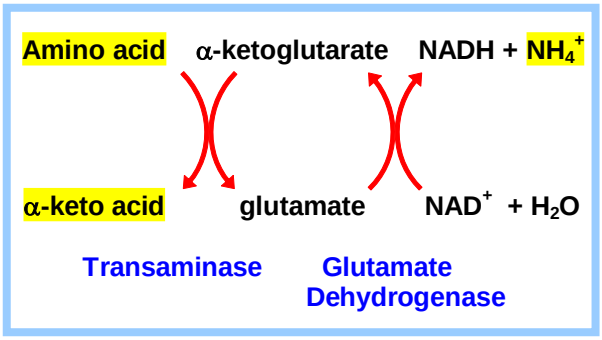


ان Guanosine triphosphate (GPT) و ATP تعتبر مثبطات للانزيم كلوتاريت ديهايدروجينيز بينما GDP و ADP تعتبر محفزات لهذا الانزيم. مع هذا فأن انخفاض طاقة الخلية يعجل اكسدة الحوامض الامينية.

ان صافي التفاعلات التي تتم بمساعدة مجموعة انزيمات transaminases وكلوتاميت ديهايدروجنيز هي:

$$A - \text{amino acid} + NAD^+ + H_2O \leftrightarrow \alpha - \text{keto acid} + NH_4^+ + NADH + H^+$$

في الفقريات البرية تتحول NH4+ الى يوريا والتي يتم طرحها مع الادرار.



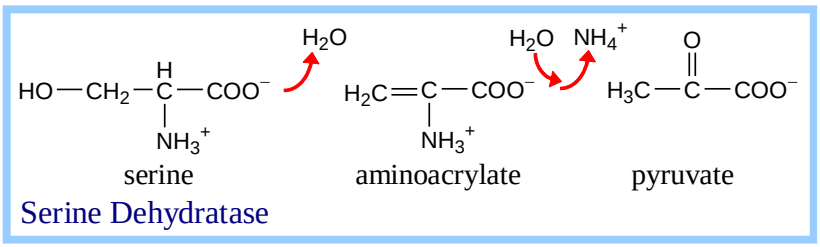
سحب مجموعة الامين من السيرين والثريونين مباشرة:

يمكن تحويل مجاميع الفا – امين في السيرين والثريونين مباشرة الى امونيا، لان هذين الحامضين الامينيين يحتويان على مجموعة هيدروكسيل في السلاسل الجانبية. هذا التفاعل يتم بمساعدة serine dehydratase و threonine dehydratase :

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

$$\text{Threonine} \longrightarrow \alpha - \text{ketobutyrate} + MH_4^+$$

هذه الانزيمات تدعى dehydratases لان عملية dehydration سحب الماء تسبق عملية سحب مجموعة الامين deamination .



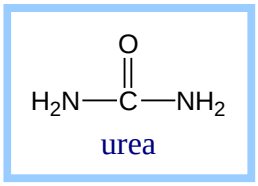
تحويل الامونيا الى يوريا ثم طرحها (دورة اليوريا) :

ان جزء من الامونيا المتكونة من تحطم الاحماض الامينية يتم استهلاكها في بناء المركبات النيتروجينية. وفي معظم الحيوانات البرية (الفقريات) فأن الكميات الفائضة من الامونيا تحول الى يوريا ثم تطرح . وفي الطيور والزواحف تحول الامونيا الى حامض يوريك ثم يطرح. بينما في معظم الحيوانات المائية تطرح الامونيا بهذا الشكل بدون ان تتحول الى شكل اخر.

هذه المجاميع الثلاث من الحيوانات يطلق عليها :

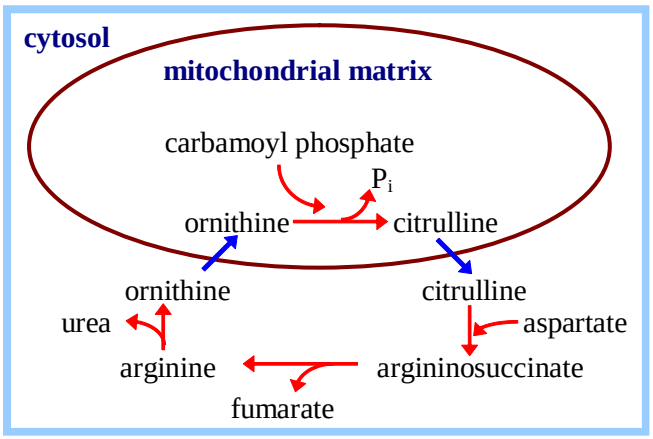
Uretelic , uricotelic , ammonotelic

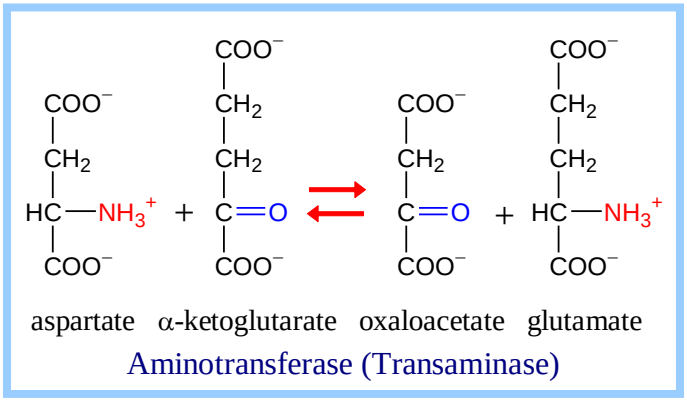
في الفقريات البرية تتكون اليوريا من خلال دورة اليوريا. هذه السلسلة من التفاعلات وضعت من قبل Krebs and Henseleit سنة 1932 قبل سنوات من افتراض دورة كربس. وهي اول دورة لمسلك ايضي يتم اكتشافها.



احدى ذرات النيتروجين في اليوريا المتكونة في هذا المسلك يأتي من الامونيا بينما بقية ذرات النيتروجين تاتي من الحامض الاميني اسبارتيت. وذرة الكربون في اليوريا تشتق من CO_2 . ويعتبر الاورنثين هو حامل لذرات الكربون والنيتروجين . والبادئ في دورة اليوريا هو الحامض الاميني ارجنين الذي يتميئ الى يوريا واورنثين بواسطة انزيم arginase :

Arginine + H_2O → urea + ornithine





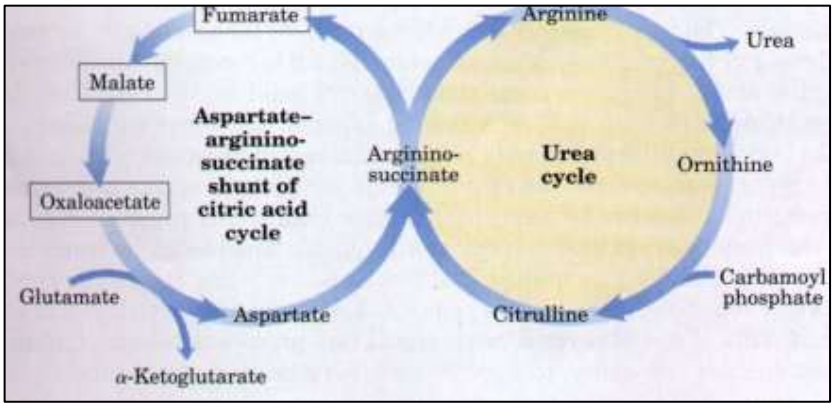
ارتباط دورة اليوريا بدورة حامض الستريك:

ان التفاعل الكامل لدورة اليوريا هو:

$CO_2 + NH_4^+ + Aspartate + 3ATP + 2H_2O \rightarrow Urea + 2ADP + 2Pi + AMP + PPi + fumarate$

ونظرا لسرعة تميؤ البايروفوسفات فأن 4 أواصر فوسفاتية عالية الطاقة ستستخدم في بناء جزيئة واحدة من اليوريا . وبناء الفيوماريت في دورة اليوريا حالة مهمة نظرا لكونه رابطا بين دورة اليوريا ودورة حامض الستريك. حيث تتميأ الفيوماريت الى الماليت والتي بالتالي تتأكسد الى اوكزال اسيتات . المركب الوسطي هذا له عدة مصائر محتملة:

قد يتحول اوكزال اسيتات الى اسبارتيت بواسطة نقل مجموعة الامين transamination . وقد يتحول الى كلوكوز بواسطة مسلك gluconeogenesis .قد يتكثف الى acetyl CoA لتكوين الستررات.



العوز الانزيمي الوراثي لدورة اليوريا يسبب رفع نسبة اليوريا :

ان المعدلات العالية للامونيا تعتبر سامة للانسان ، وبناء اليوريا في الكبد تعتبر الطريق الرئيسي لازالة الامونيا. ان التوقف الكلي لاي خطوة في دورة اليوريا يكون متعارض مع الحياة، نظرا لعدم وجود مسلك اخر معروف في بناء اليوريا . ان العوز الوراثي المتسبب من التوقف الجزئي لاي تفاعل في دورة اليوريا قد تم تشخيصة. ان ارتفاع نسبة الامونيا في الدم hyperammonemia والذي قد يؤدي الى حصول حالة تخلف عقلي تشمل عدد من الاعراض منها التقيؤ وكره شديد للاغذية الغنية بالبروتين. ان الغذاء الذي يحوي نسبة قليلة من البروتين يؤدي الى خفض نسبة الامونيا في الدم والى تحسن صحي.

مصير ذرات الكربون من الحوامض الامينية المتحللة:

نتحول الان الى مصير الهيكل الكربوني في الحوامض الامينية المتحللة. بعض هذه الذرات تدخل في تكوين CoA و Acetyl CoA والبيروفيت او اي من المركطبات الوسطية في دورة حامض الستريك.ان الحوامض الامينية المتحلله الى acetyl CoA و acetoacetyl CoA تسمى ketogenic لانها تعطي الاجسام الكيتونية. اما الحوامض الامينية التي تتحول الى بايروفيت او α – ketoglutarate او succinyl CoA او fumarate او oxaloacetate تسمى glucogenic . ان بناء الكلوكوز من هذه الحوامض الامينية هو حالة مهمة لان هذه المركبات الوسطية في دورة حامض الستريك والبيروفيت يمكن ان تتحول الى فوسفو اينول بيروفيت ثم الى كلوكوز.

للتذكير : فأن اللبائن تفتقر الى مسلك البناء الكامل للكلوكوز من Acetyl CoA او Acetoacetyl CoA .

ومن ضمن 20 حامض اميني ، فأن الليوسين فقط هو ketogenic تماما. اما الايزوليوسين واللايسين والفينايل الانين والتربتوفان والتايروسين هي ketogenic و glucogenic . حيث ان بعض ذرات الكربون في هيكلها قد تكون acetyl CoA او acetoacetyl CoA ، بينما البعض الاخر من ذرات الكربون فتعتبر مواد بادءة في بناء الكلوكوز.

ان 14 حامض اميني المتبقية هي glucogenic تماما.

البيروفيت هي نقطة دخول العديد من الحوامض الامينية الى glucogenesis:

ان الحوامض الامينية : الانين ، سيرين ، سستين تستطيع ان تعطي البيروفيت. حيث يتحول الالانين الى بيروفيت بواسطة نقل مجموعة الامين transamination الى حامض كيتوني:

Alanine + α – ketoglutarate $\leftrightarrow$ pyruvate + glutamate

وكما ذكر سابقا، يتم سحب مجموعة الامين من الكلوتاميت مكونة الامونيا.

صافي هذه التفاعلات:

Alanine + NAD+ $\rightarrow$ pyruvate + NH4+ + NADH + H+

تزال مجموعة الامين من السيرين مباشرة ويتحول الى بيروفيت بمساعدة انزيم serine dehydratase:

Serine $\rightarrow$ pyruvate + NH_4^+

الفا – كيتوكلوتاريت هي نقطة الدخول للكلوتاميت:

ان ازالة مجموعة الامين من الكلوتاميت يعطي الفا - كيتو كلوتاريت (كما شرح سابق). يعتبر الفا – كيتو كلوتاريت نقطة الدخول للحوامض الامينية برولين وارجنين وهستدين نظرا لان هذه الحوامض الامينية تتحول الى كلوتاميت.

Succinyl CoA هي نقطة الدخول لبعض الحوامض الامينية:

سكسنايل CoA هو نقطة الدخول لبعض ذرات الكربون في المثيونين والايزوليوسين والثريونين والفالين. وينتج المركب الوسطي methyl malonyl CoA من تحطم الحوامض الامينية الاربعة اعلاه كما يلي:

Thrionine + propionyl CoA →methylmalonyl CoA → Succinyl CoA