



دانشگاه سمنان
Semnan University

به نام خدا

بیوشمی ۲

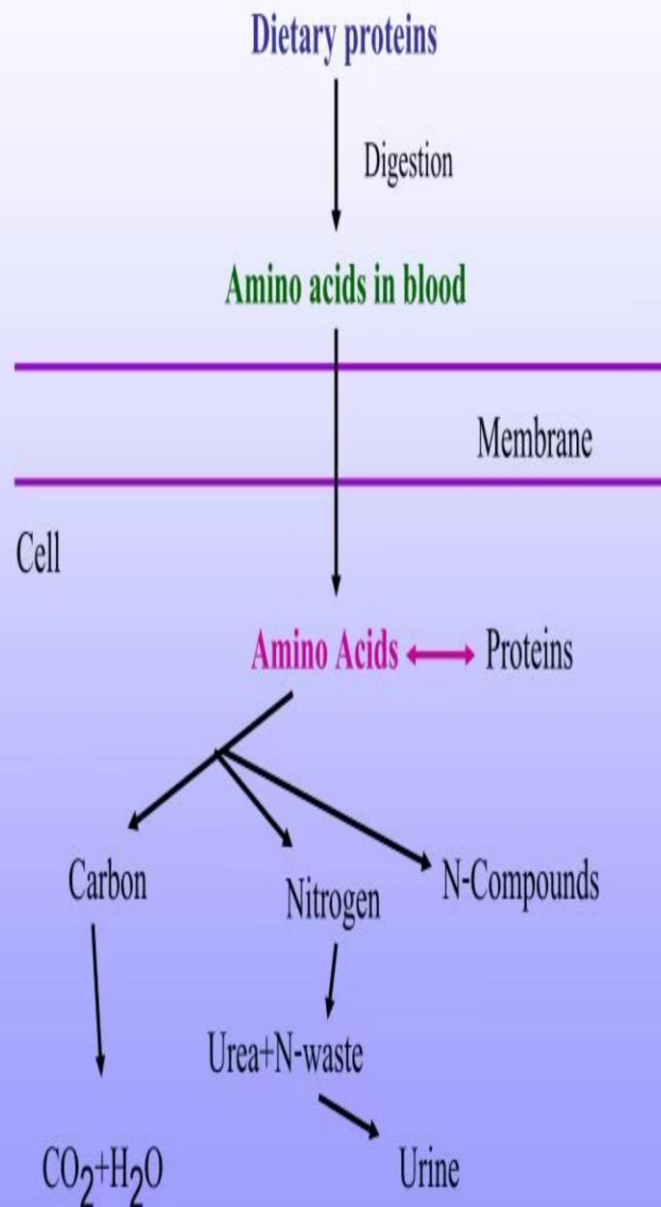
متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئین‌ها

دکتر محمد درویش خادم

D.V.M., Ph.D. of Biochemistry

دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان

I Overview of Protein and Amino Acid Metabolism



متابولیسم اسیدهای آمینه

اسیدهای آمینه به عنوان واحدهای سازنده پروتئین‌ها، نقش بسیار مهمی در متابولیسم بدن دارند. فرایندهای مربوط به آن‌ها به دو بخش اصلی تقسیم می‌شوند: تخریب (کاتابولیسم) و ساخت (بیوسنتز)

دو اندام کلیدی در این فرایندها، کبد و ماهیچه هستند.

نقش اسیدهای آمینه در تأمین انرژی

۸۵-۹۰٪

کربوهیدرات و چربی

تأمین انرژی بدن

۱۰-۱۵٪

اسیدهای آمینه

آمینواسیدها زمانی وارد مسیر تخریب می‌شوند که:

- پروتئین دریافتی بیش از نیاز باشد
- در شرایط ناشتا طولانی مدت یا بیماری‌هایی مثل دیابت

منابع تولید اسیدهای آمینه

پروتئولیز داخلی



تجزیه پروتئین‌های داخلی بدن

پروتئولیز خارجی



تجزیه پروتئین‌های غذایی در دستگاه گوارش

بیوسنتز



ساخت اسیدهای آمینه در بدن

پروتئولیز پروتئین‌های غذایی

پروتئین‌های موجود در رژیم غذایی به کمک آنزیم‌های گوارشی و شرایط محیطی مناسب (اسیدی معده و قلیایی روده) شکسته می‌شوند.

پسین در معده

پروتئاز غیرفعال (پسینوژن) از سلول‌های اصلی معده ترشح شده و در محیط اسیدی یا به روش اتوکاتالیتیک فعال می‌شود

آنزیم‌های پانکراس

تریپسینوژن، کیموتریپسینوژن، الاستاز و کربوکسی‌پپتیدازها در روده باریک فعال شده و پروتئین‌ها را تجزیه می‌کنند

جذب و انتقال

اسیدهای آمینه وارد خون شده و پس از تأمین نیازها، مقادیر اضافی به کبد فرستاده می‌شوند

تخریب پروتئین‌های داخلی

نوسازی روزانه پروتئین‌ها

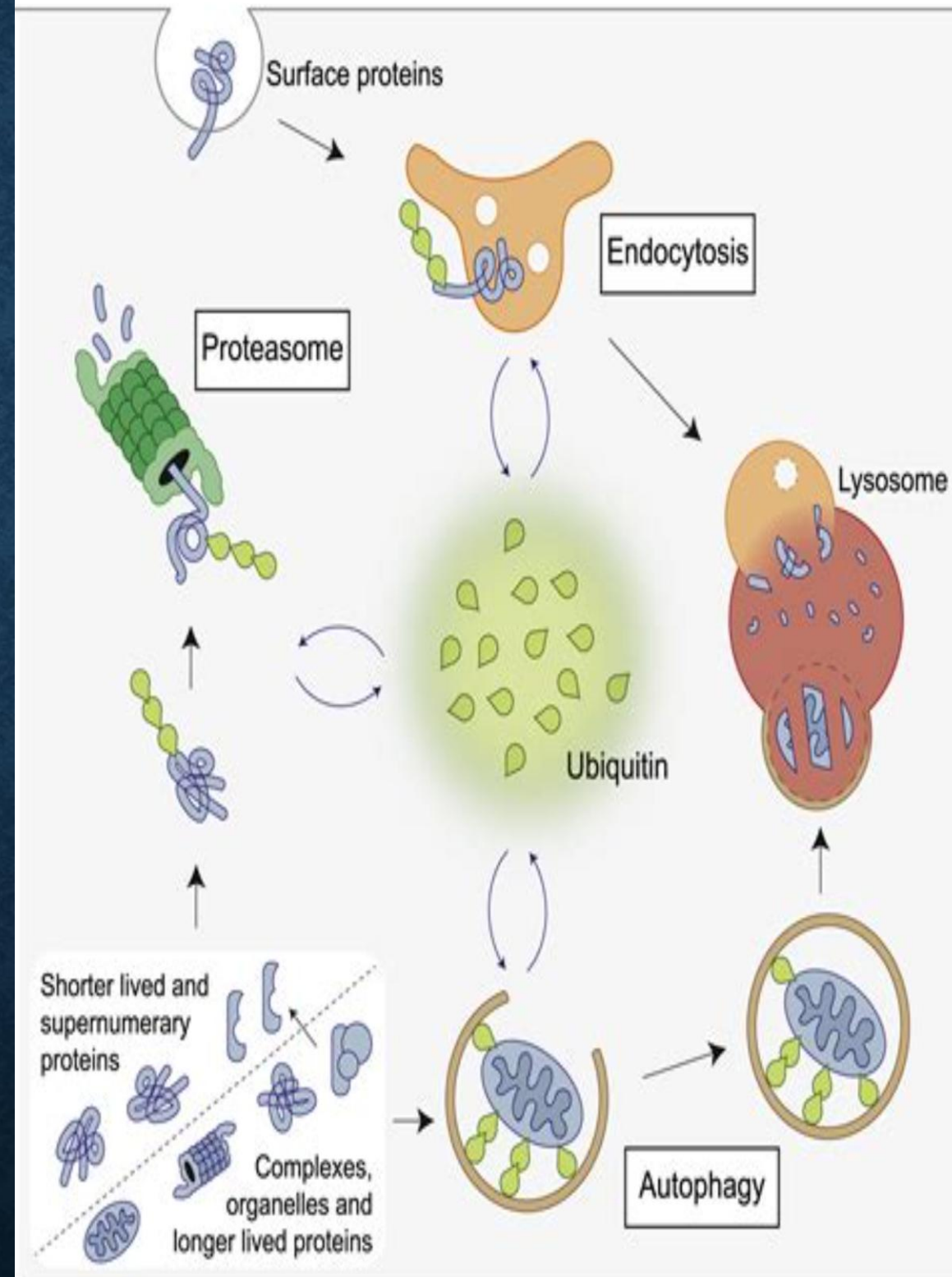
هر روز حدود ۱٪ از پروتئین‌های بدن شکسته و دوباره ساخته می‌شوند. این نوسازی پروتئینی در بافت عضله آشکارتر است.

لیزوزوم‌ها

تجزیه پروتئین‌های دارای عمر طولانی، پروتئین‌های غشایی و خارج سلولی

پروتئازوم‌ها

تخریب پروتئین‌های ناقص یا عمر کوتاه با اتصال یوبی کوئیتین



تعادل نیتروژن در بدن

پروتئین‌ها توسط آنزیم‌های **اندوپیتیداز** (حملات داخلی به زنجیره) و **اگزوپیتیداز** (حملات به دو انتهای زنجیره) به اسیدهای آمینه تبدیل می‌شوند و در طی تجزیه، **نیتروژن آزاد** می‌شود. تفاوت بین مقدار نیتروژن دریافت‌شده و دفع‌شده را **بالانس نیتروژن** می‌نامند.

بالانس منفی نیتروژن

دفع بیشتر از دریافت

- بیماران پس از جراحی
- مبتلایان به سرطان پیشرفته
- افراد مسن

بیانگر تخریب بیشتر بافت‌های پروتئینی

تعادل نیتروژن

دریافت برابر با دفع

افراد سالم بزرگسال

بالانس مثبت نیتروژن

دریافت بیشتر از دفع

- کودکان در حال رشد
 - زنان باردار
 - پس از تمرینات مقاومتی
- نشان‌دهنده سنتز بیشتر پروتئین**

کاتابولیسم اسیدهای آمینه

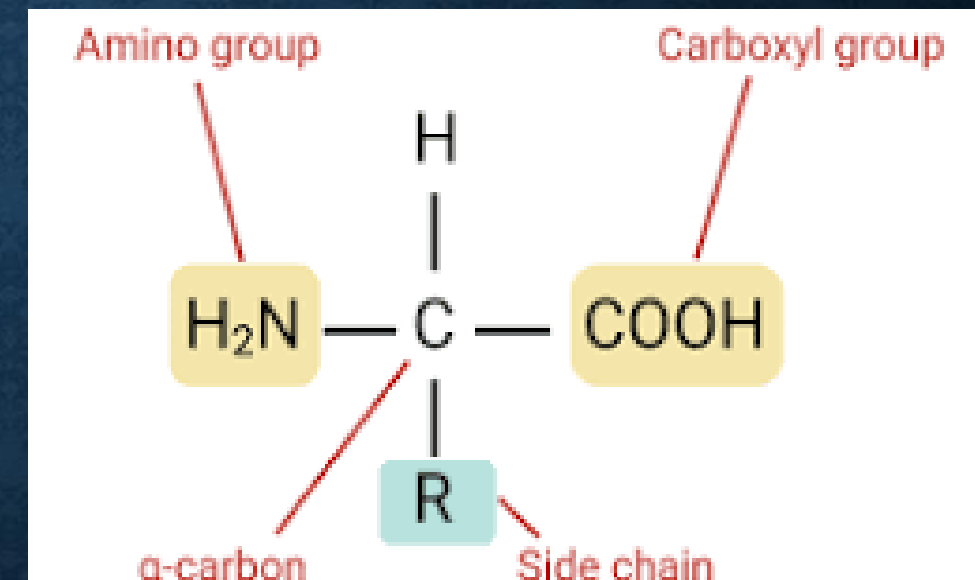
تمام اسیدهای آمینه **گروه آمین** دارند. تخریب اسیدهای آمینه معمولاً در دو مرحله صورت می‌گیرد.

مرحله اول

جداسازی گروه آمین که اغلب نهایتاً به اوره تبدیل می‌شود

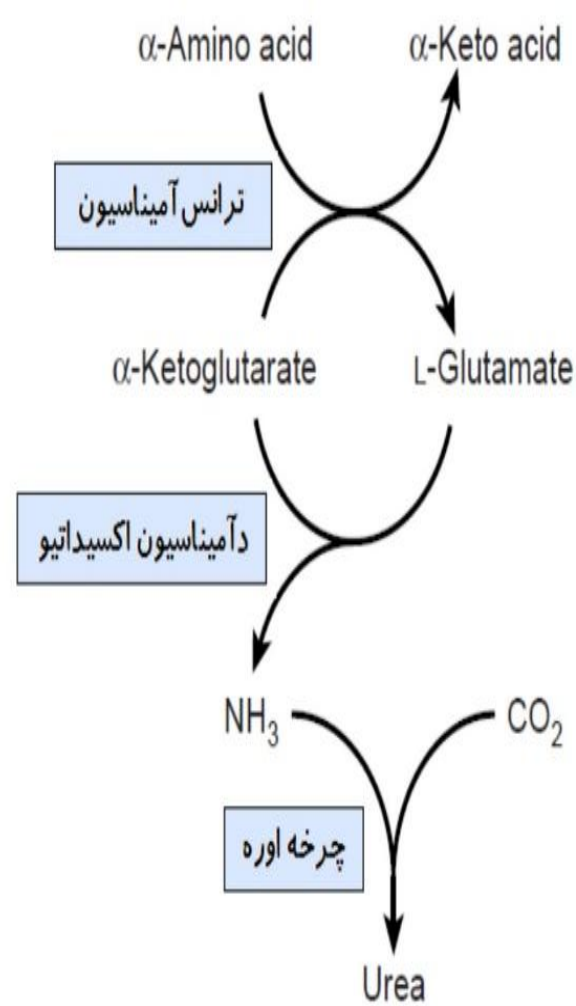
مرحله دوم

تجزیه اسکلت کربنی باقیمانده به CO_2 و H_2O برای تولید انرژی یا استفاده در ساخت کربوهیدرات و چربی



نکته مهم: در فرآیند کاتابولیسم اسیدهای آمینه، **آمونیاک** تولید می‌شود که یک ترکیب بسیار سمی است. افزایش آن در خون (هیپرآمونمی) می‌تواند به علائم شدید عصبی منجر شود.

فرآیندهای جداسازی گروه آمین



۱

ترانس آمیناسیون

انتقال گروه α -آمین از یک اسید آمینه به یک α -کتواسید
توسط آنزیم‌های آمینوترانسفراز با کوآنزیم پیریدوکسال
فسفات (ویتامین B6)

دو آنزیم مهم:

– آلانین آمینوترانسفراز (ALT) یا گلوتمات پروات ترانس آمیناز (GPT)

– آسپارات آمینوترانسفراز (AST) یا گلوتمات اگزالواستات ترانس آمیناز (GOT)



کاربرد بالینی: اندازه‌گیری سطح آنزیم‌های ALT و AST (آزمون‌های SGPT و SGOT) در تشخیص بیماری‌های
کبدی و آسیب سلول‌های کبدی یا مسمومیت دارویی کمک‌کننده است. حرف "S" بیان‌گر سرم است.

فرآیندهای جداسازی گروه آمین

۱

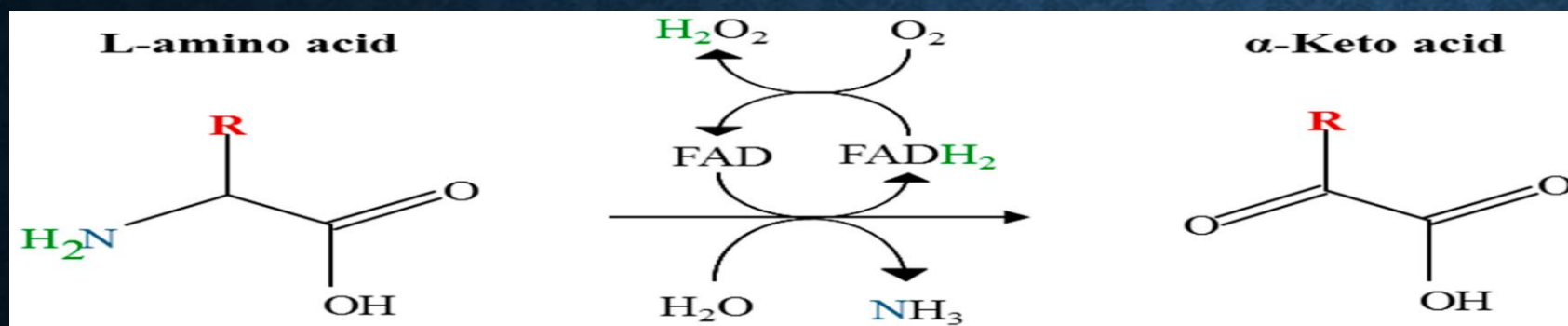
ترانس آمیناسیون

انتقال گروه α -آمین از یک اسید آمینه به یک α -کتواسید
توسط آنزیم‌های آمینوترانسفراز با کوآنزیم پیریدوکسال
فسفات (ویتامین B6)
دو آنزیم مهم ALT و AST

۲

دآمیناسیون اکسیداتیو

آزادسازی گروه آمین به شکل آمونیاک توسط آنزیم‌های
آمینواسیداکسیداز و
گلوتامات دهیدروژناز (در کبد، کلیه، مغز، قلب و عضله)



فرآیندهای جداسازی گروه آمین

۱

ترانس آمیناسیون

انتقال گروه α -آمین از یک اسید آمینه به یک α -کتواسید توسط آنزیم‌های آمینوترانسفراز با کوآنزیم پیریدوکسال فسفات (ویتامین B6)
دو آنزیم مهم ALT و AST

۳

انتقال آمونیاک

بیشتر واکنش د آمیناسیون اکسیداتیو (برداشت گروه آمین و تولید اوره) در کبد صورت می‌گیرد.
تبدیل آمونیاک سمی (در ماهیچه و مغز) به **گلوتامین** توسط گلوتامین سنتتاز برای انتقال ایمن به کبد و وارد چرخه اوره گردد.

میزان طبیعی آمونیاک خون: ۱۰ تا ۲۰ میکروگرم در دسی‌لیتر

۲

د آمیناسیون اکسیداتیو

آزادسازی گروه آمین به شکل آمونیاک توسط آنزیم‌های آمینواسیداکسیداز و گلوتامات دهیدروژناز که در کبد، کلیه، مغز، قلب و عضله وجود دارند

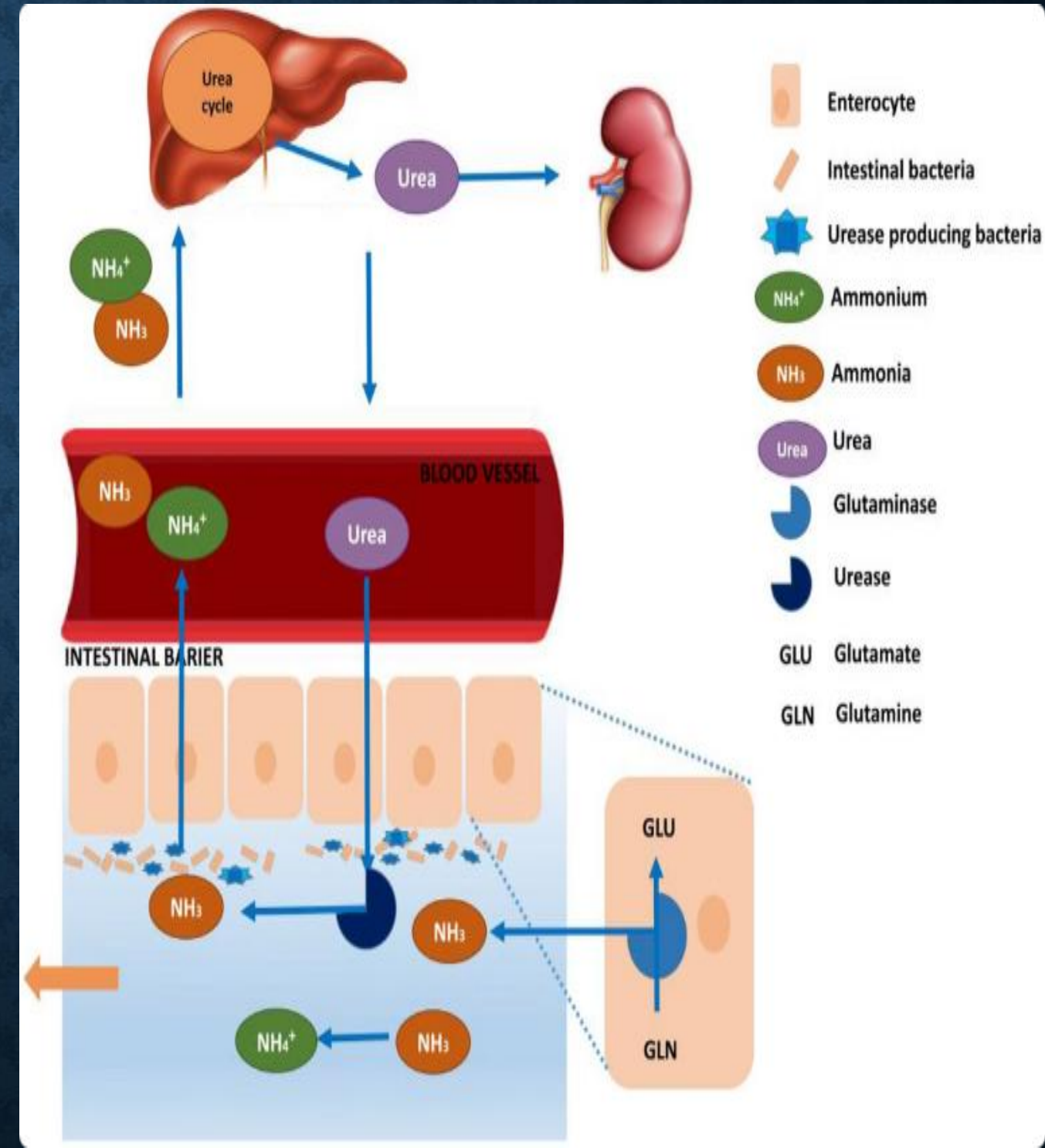
دفع آمونیاک از ماهیچه و مغز

مکانیسم حفاظتی

گرچه بیشتر واکنش دآمیناسیون اکسیداتیو در کبد صورت می‌گیرد، در ماهیچه و مغز نیز این فرآیند اتفاق می‌افتد. آمونیاک سمی نباید مستقیم وارد جریان خون شود.

در این بافت‌ها، آمونیاک با گلوتامات ترکیب و گلوتامین تولید می‌شود تا بتواند به‌طور ایمن به کبد منتقل شده و وارد چرخه اوره گردد.

به این ترتیب، ایجاد گلوتامین نقش مهمی در جلوگیری از آسیب عصبی ناشی از تجمع آمونیاک دارد.



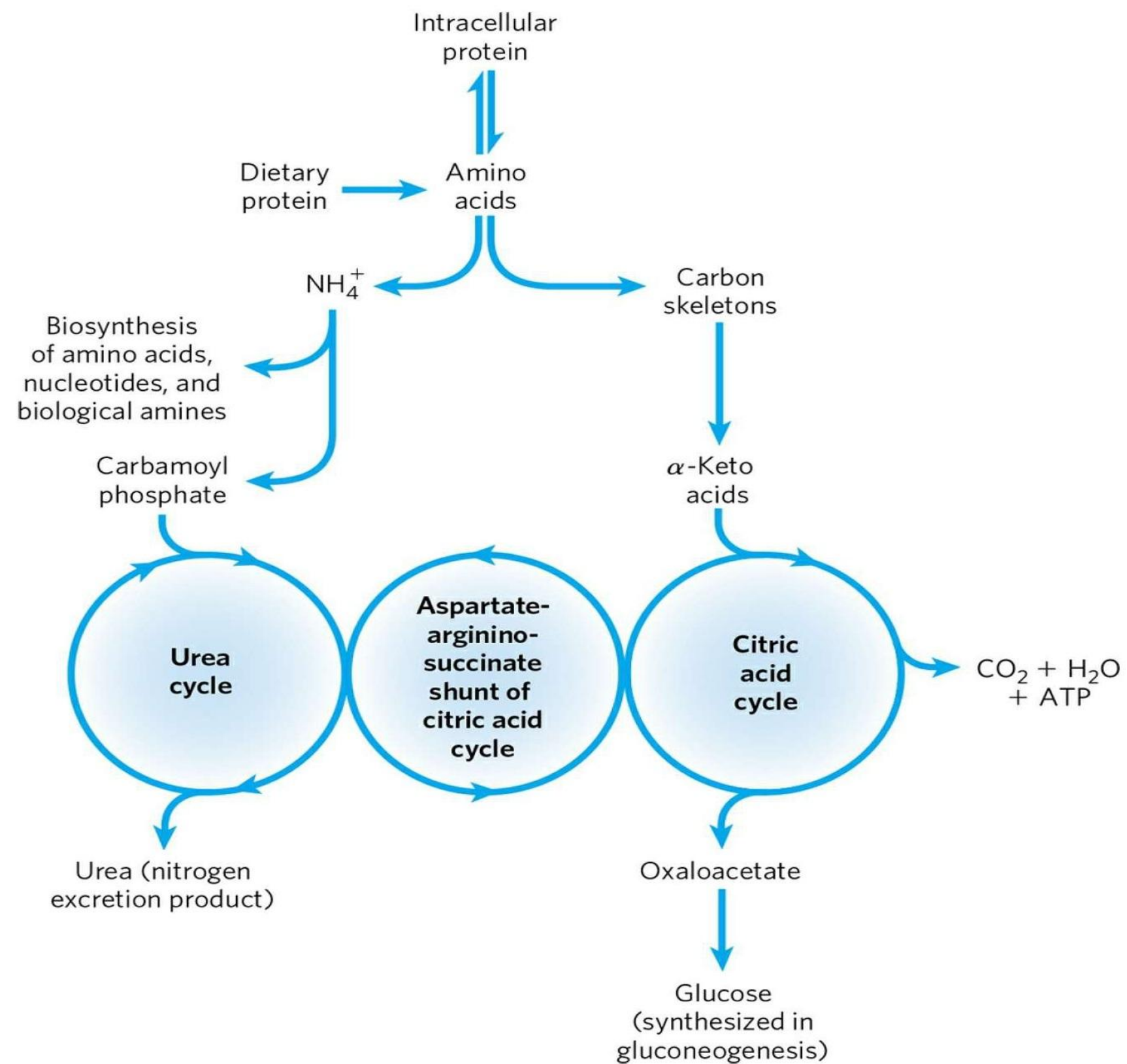


FIGURE 18-1 Overview of amino acid catabolism in mammals.

فرآیندهای جداسازی گروه آمین

۱

ترانس آمیناسیون

انتقال گروه α -آمین از یک اسید آمینه به یک α -کتواسید توسط آنزیم‌های آمینوترانسفراز با کوآنزیم پیریدوکسال فسفات (ویتامین B6)
دو آنزیم مهم ALT و AST

۳

انتقال آمونیاک

بیشتر واکنش د آمیناسیون اکسیداتیو (برداشت گروه آمین و تولید اوره) در کبد صورت می‌گیرد.
تبدیل آمونیاک سمی (در ماهیچه و مغز) به گلوتامین توسط گلوتامین سنتتاز برای انتقال ایمن به کبد و وارد چرخه اوره گردد.

میزان طبیعی آمونیاک خون: ۱۰ تا ۲۰ میکروگرم در دسی‌لیتر

۲

د آمیناسیون اکسیداتیو

آزادسازی گروه آمین به شکل آمونیاک توسط آنزیم‌های آمینواسیداکسیداز و گلوتامات دهیدروژناز که در کبد، کلیه، مغز، قلب و عضله وجود دارند

۴

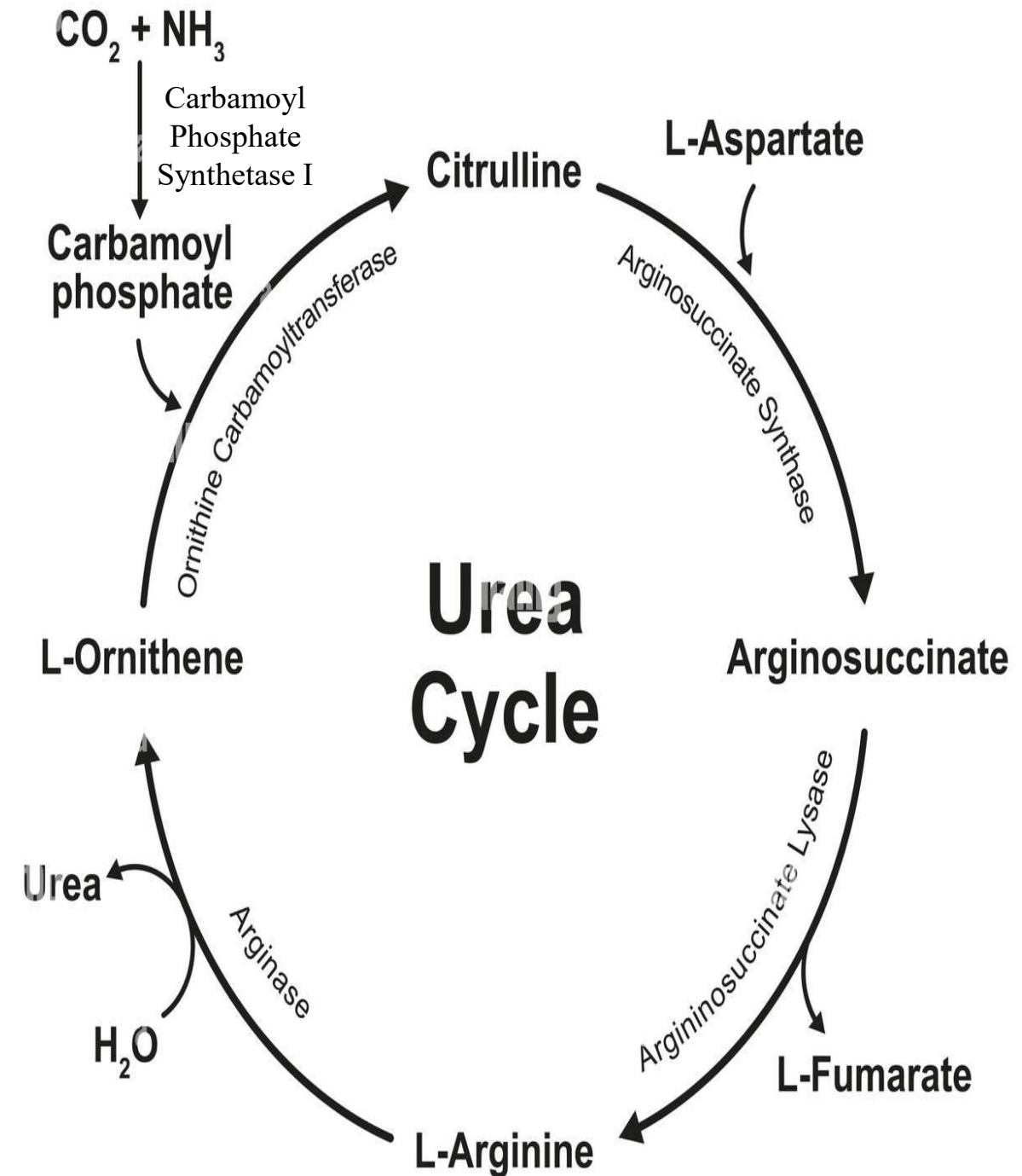
سنتز اوره

تبدیل آمونیاک به اوره در کبد برای دفع از طریق ادرار.
گلوتامین و آسپاراژین با آنزیم‌های گلوتامیناز و آسپاراژیناز آمونیاک آزاد می‌کنند.

چرخه اوره: مسیر دفع آمونیاک

چرخه اوره فرآیندی پنج مرحله‌ای است که در سلول‌های کبدی انجام می‌شود و نقش اصلی آن تبدیل آمونیاک سمی به اوره‌ای است که از طریق ادرار دفع می‌شود. **دو گام نخست** این چرخه در **میتوکندری** و **سه گام پایانی** در **سیتوزول** رخ می‌دهد.

این مسیر حیاتی برای حفظ تعادل نیتروژن در بدن و جلوگیری از تجمع آمونیاک سمی در خون ضروری است.



مراحل چرخه اوره

۱

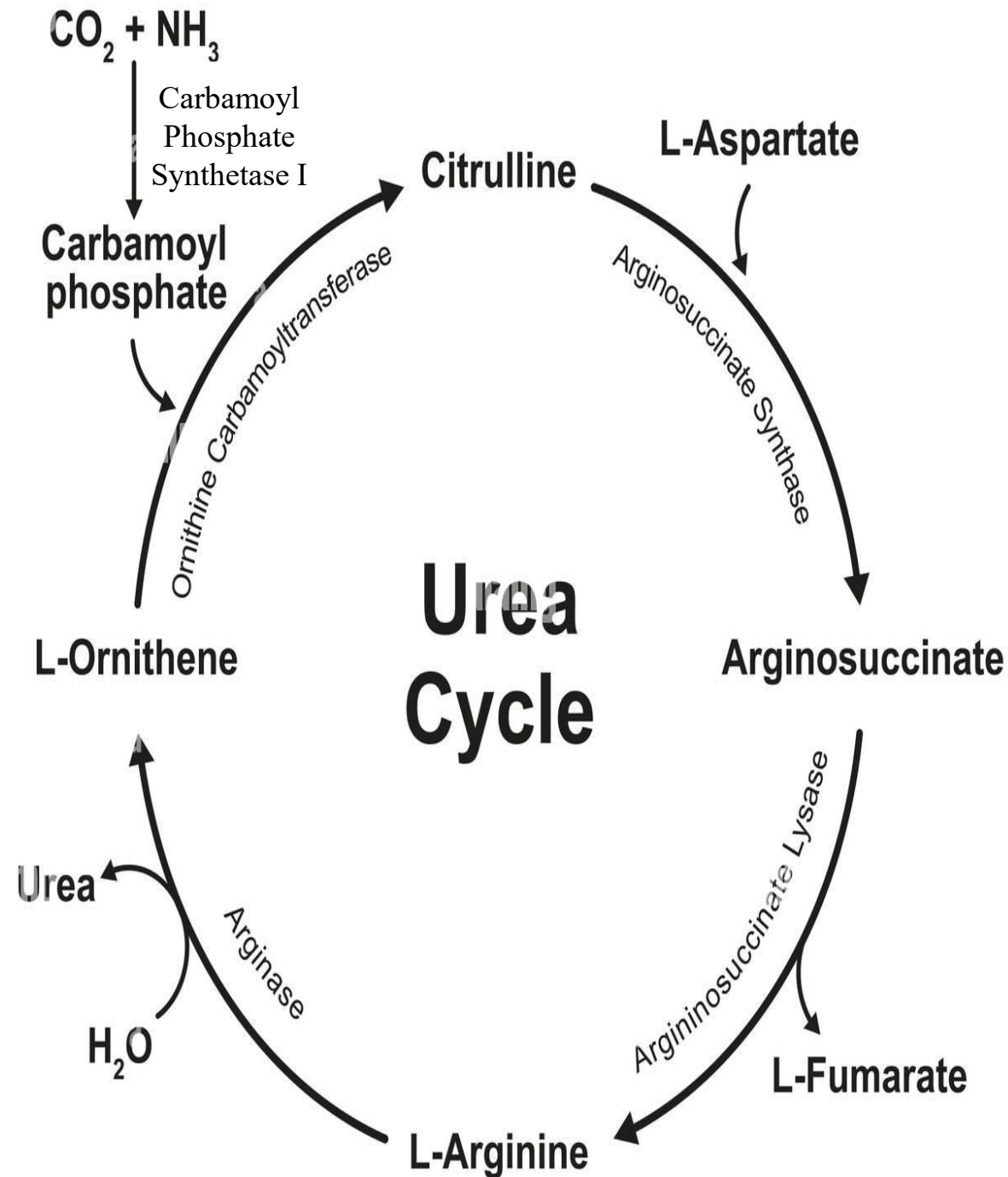
تشکیل کربامویل فسفات

یون آمونیوم (NH_4^+) با بی کربنات (CO_2) ناشی از تنفس سلولی در

میتوکندری ترکیب شده و توسط آنزیم **کاربامویل فسفات سنتتاز I**

(CPS-I)، کربامویل فسفات می سازد.

که این واکنش با N-استیل گلوتامات فعال می شود.

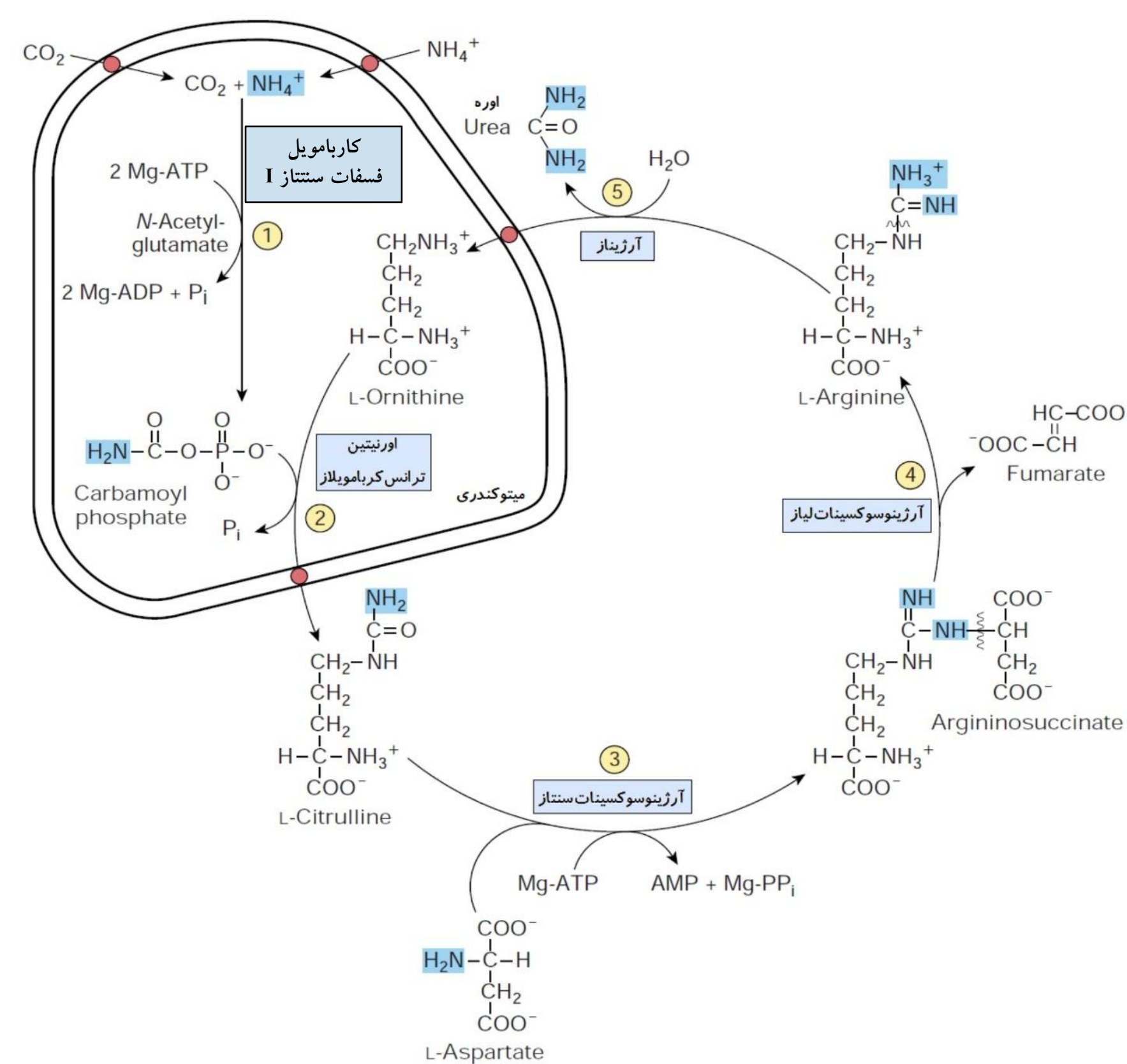


مراحل چرخه اوره

۲

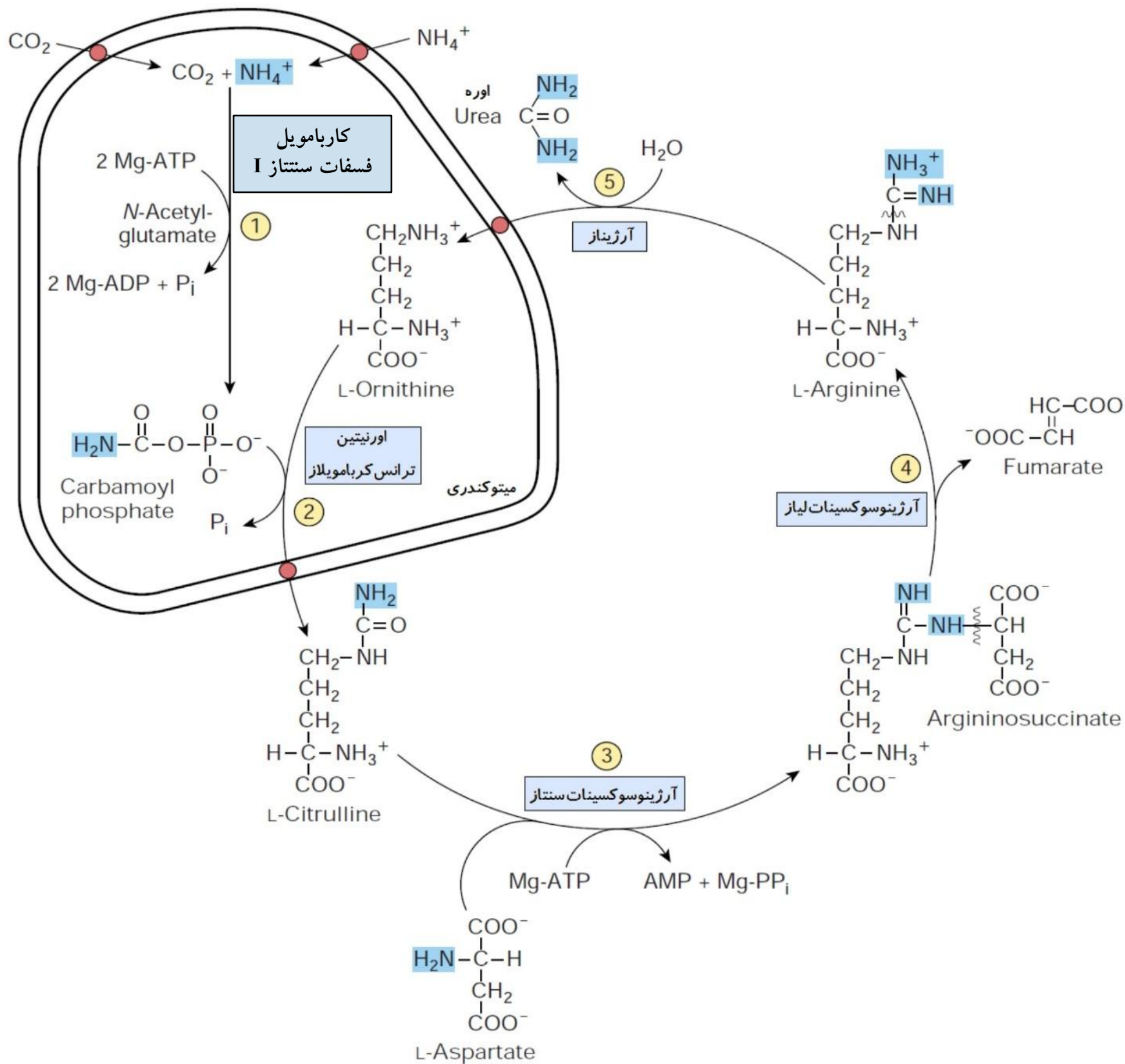
تشکیل سیترولین

کاربامویل فسفات گروه کربامویل خود را به اورنیتین می‌دهد و سیترولین تولید می‌شود که به سیتوزول منتقل می‌گردد.
توسط آنزیم اورنیتین ترانس کوربامویلاز



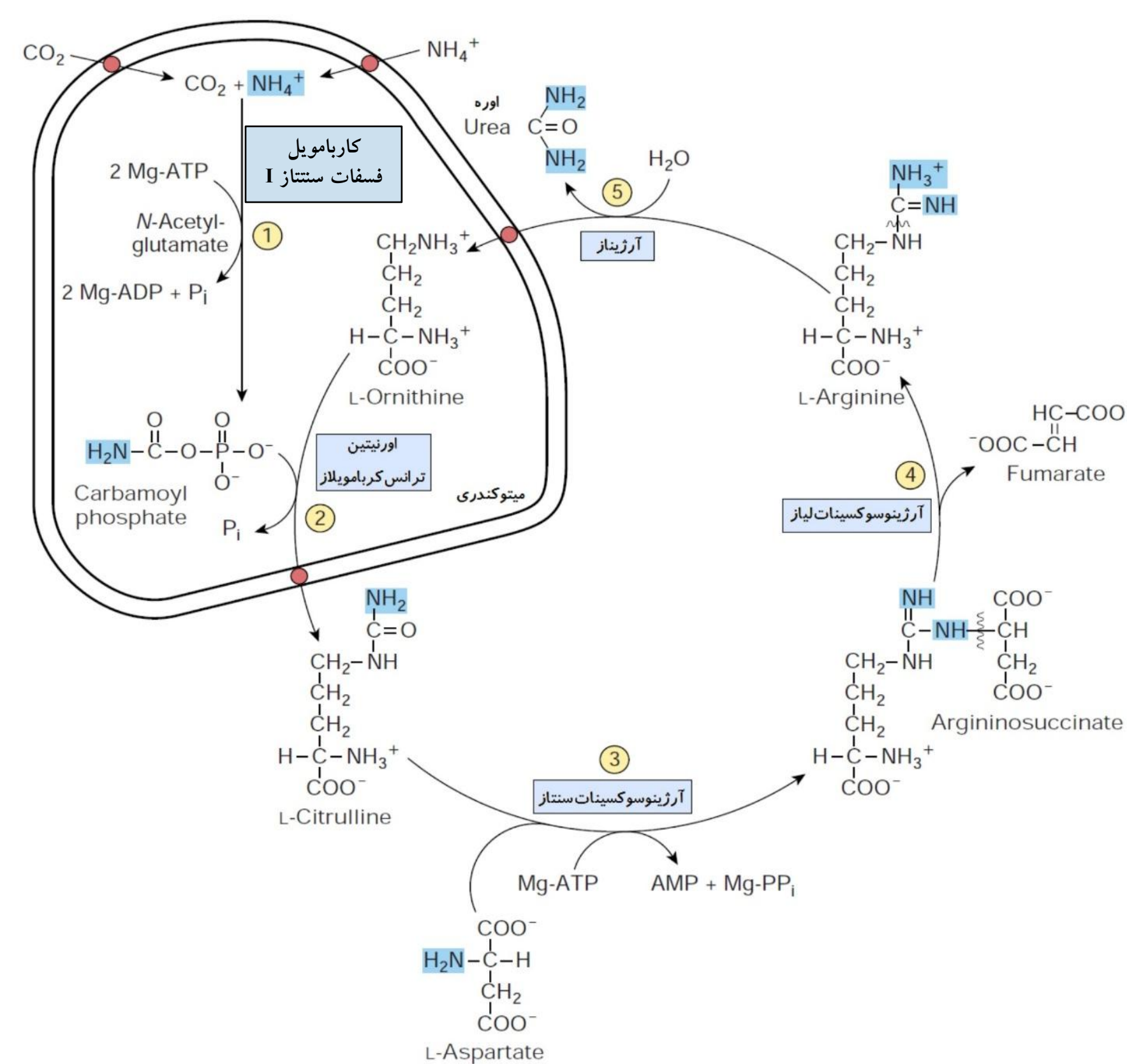
تشکیل آرژینینوسوکسینات

دومین گروه آمین مورد نیاز چرخه از اسپاراتات می آید (اسپاراتات حاصل از ترانس آمیناسیون گلوتامات) با سیترولین در واکنش وابسته به ATP ترکیب شده و آرژینینوسوکسینات تولید می کند. توسط آنزیم آرژینینوسوکسینات سنتاز



تولید آرژینین و فومارات

آنزیم آرژینینوسوکسیناز این ترکیب را به آرژینین و فومارات تجزیه می‌کند. فومارات می‌تواند به چرخه کربس برگردد.

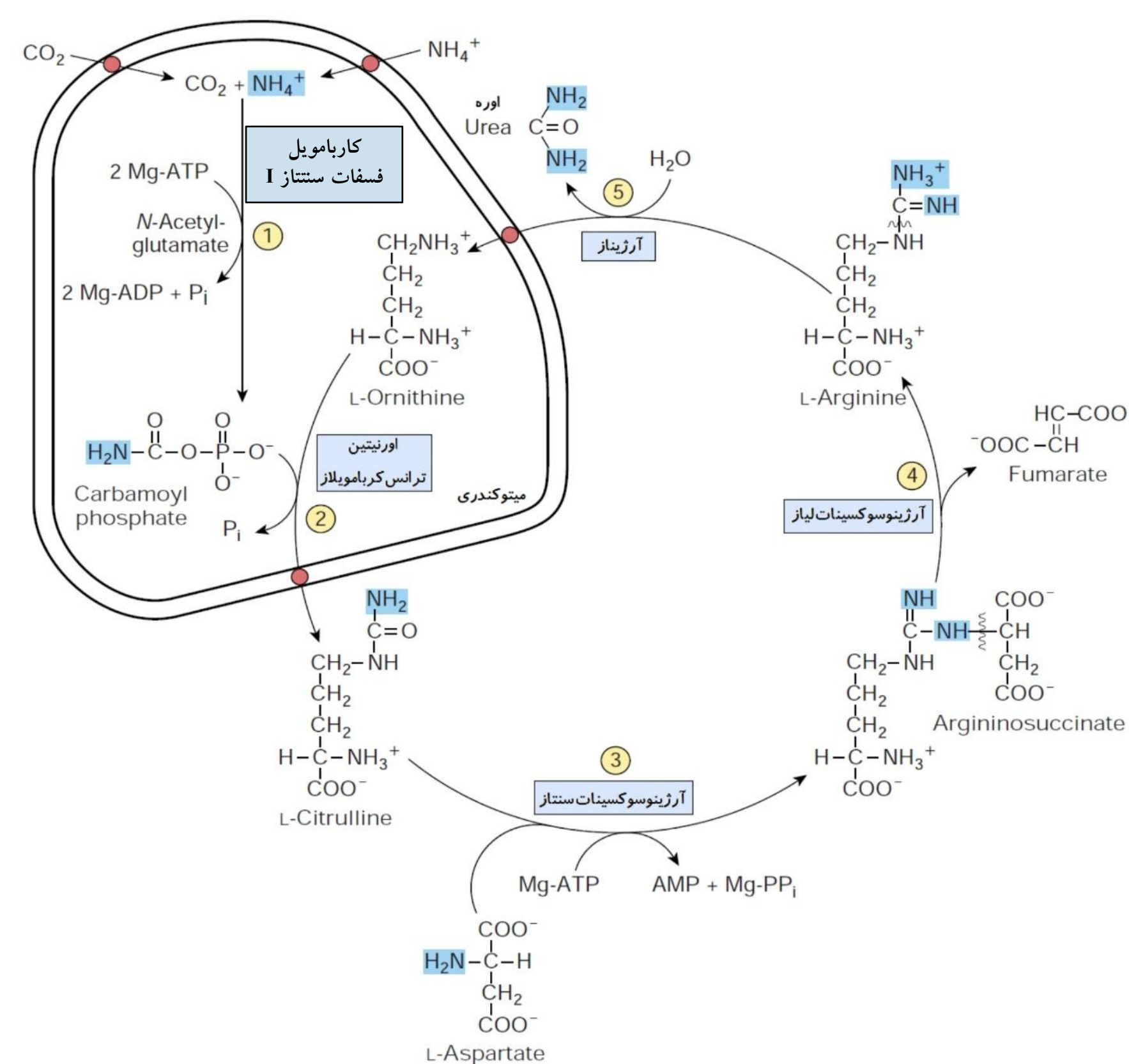


مراحل چرخه اوره

۵

تشکیل اوره و بازیافت اورنیتین

آنزیم آرژیناز، آرژینین را با مصرف آب به اوره و اورنیتین تجزیه می‌کند.
اورنیتین مجدداً وارد میتوکندری می‌شود.



اختلالات چرخه اوره

هیپر آمونمی

هرگونه نقص آنزیمی در چرخه اوره باعث تجمع آمونیاک در خون و کاهش سطح اوره می شود که می تواند ارثی یا اکتسابی باشد.

• نوع I: نقص در آنزیم کاربامویل فسفات سنتتاز I

• نوع II: نقص در آنزیم اورنیتین ترانس کاربامویلاز که با دفع زیاد اسید اوروتیک در ادرار همراه است

افزایش اوره خون (اورمی)

اورمی می تواند به سه شکل بروز کند:

۱. پیش کلیوی

۲. کلیوی

۳. پس کلیوی

تشخیص و درمان به موقع این اختلالات برای جلوگیری از آسیب های جدی سیستم عصبی ضروری است.

کاتابولیسم اسکلت کربنی اسیدهای آمینه

بعد از جدا شدن گروه آمین، تجزیه بخش کربنی اسیدهای آمینه انجام می‌شود. محصول نهایی این فرایند، ترکیبات حدواسط متابولیسم مرکزی مانند پیرووات، استیل‌کوآنزیم A، سوکسینیل‌کوآ، آلفاکتوگلوکوتارات، فومارات و اگزالواستات است که همگی در چرخه کربس مصرف می‌شوند.

گلوکوژنیک

چهارده اسید آمینه که اسکلت کربنی آن‌ها می‌تواند در مسیر گلوکوژئوژنز به گلوکز تبدیل شود.

کتوژنیک

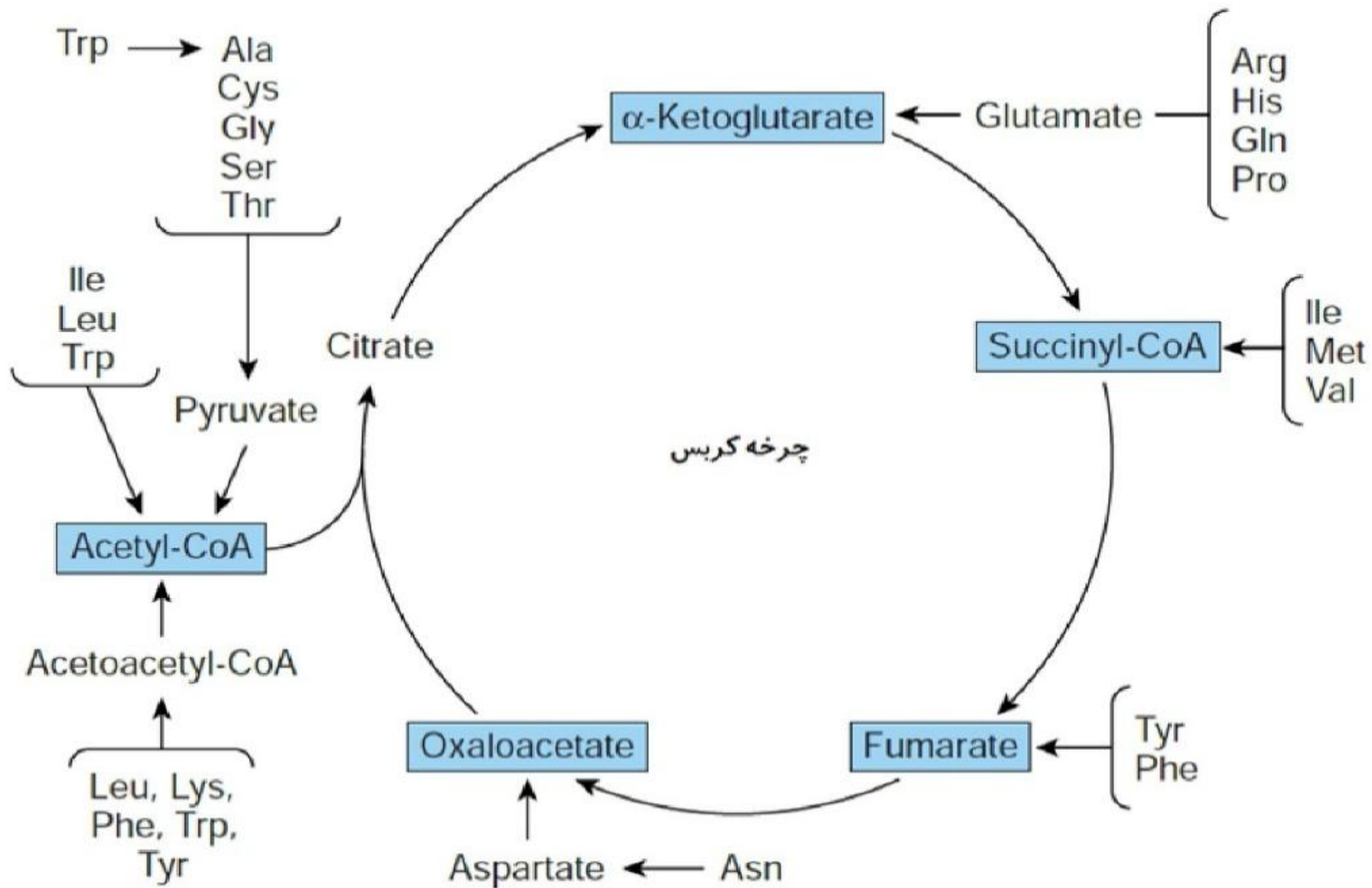
دو اسید آمینه که به اجسام کتونی یا چربی تبدیل می‌شوند.

گلوکوکتوژنیک

چهار اسید آمینه که قابلیت ورود به هر دو مسیر سنتز گلوکز و کتون‌بادی‌ها را دارند.

به‌طور طبیعی، سهم مسیرهای کاتابولیک اسیدهای آمینه در تولید انرژی کل متابولیک بدن حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد است.

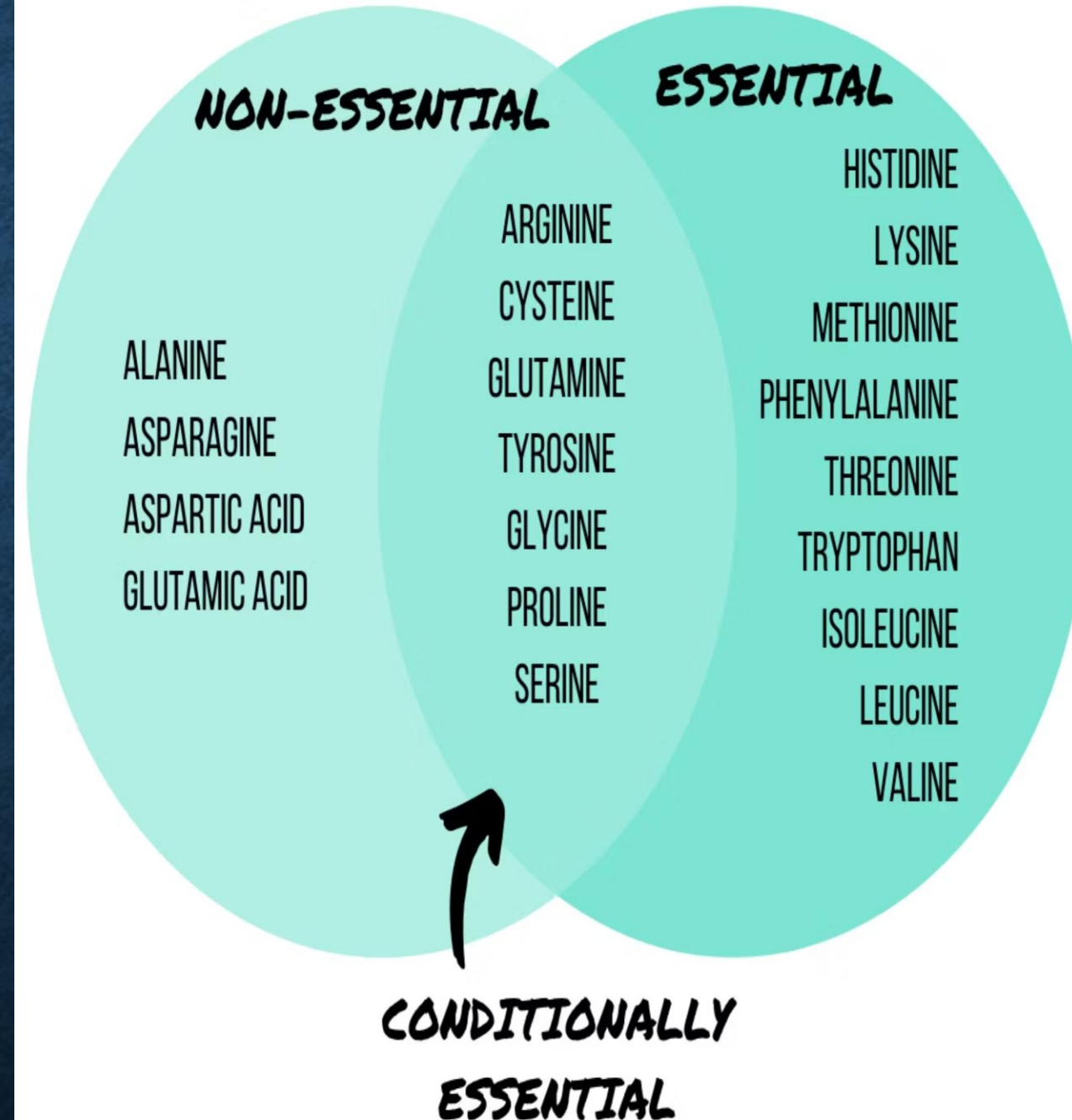
قندساز و چربی‌ساز (گلوکوژنیک و کتوژنیک)		چربی‌ساز (کتوژنیک)	قندساز (گلوکوژنیک)	
Ile		Leu	Gly	Ala
Phe		Lys	His	Arg
Trp			Met	Asn
Tyr			Pro	Asp
			Ser	Cys
			Thr	Gln
			Val	Glu



AMINO ACIDS

طبقه‌بندی تغذیه‌ای اسیدهای آمینه

1	ضروری بدن توانایی سنتز کافی آن‌ها را ندارد، بنابراین باید از طریق رژیم غذایی تأمین شوند.
2	غیر ضروری بدن می‌تواند این اسیدهای آمینه را به مقدار کافی سنتز کند و نیازی به دریافت از رژیم غذایی ندارد.
3	نیمه ضروری در برخی شرایط یا مراحل زندگی مانند کودکی ضروری هستند و در شرایط دیگر مانند بزرگسالی غیر ضروری محسوب می‌شوند.



غیر ضروری	ضروری
آلانین	آرژنین ^۱
آسپاراژین	هیستیدین ^۱
آسپارتات	ایزولوسین
سیستئین	لوسین
گلایسین	لیزین
گلوتامات	متیونین
پرولین	فنیل آلانین
سرین	تره‌اونین
تیروزین	تریپتوفان
گلوتامین	والین
۱- نیمه ضروری برای انسان بالغ (ضروری در حیوانات جوان در حال رشد): آرژنین و هیستیدین در شیرخوارگی ضروری هستند.	

بیوسنتز اسیدهای آمینه غیر ضروری

از دوازده اسید آمینه غیر ضروری، ده اسید آمینه مستقیماً از ترکیبات حد واسط مسیرهای متابولیکی ساخته می‌شوند. دو اسید آمینه دیگر، یعنی سیستئین و تیروزین، از اسیدهای آمینه ضروری دیگر سنتز می‌شوند.

گلوتامات

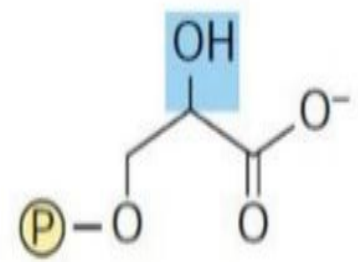
از آلفاکتوگلوটারات توسط آنزیم **گلوتامات دهیدروژناز** ساخته می‌شود و یکی از مسیرهای اصلی تأمین گلوتامات در سلول‌هاست.



بیوسنتز اسیدهای آمینه غیر ضروری

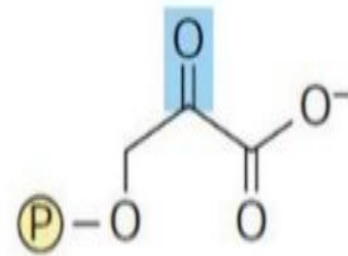
سرین

از ۳-فسفوگلیسرات که یکی از حد واسطه‌های مسیر گلیکولیز است، طی سه مرحله اکسیداسیون، ترانس آمیناسیون و دفسفریلاسیون ساخته می‌شود.



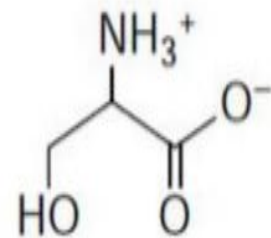
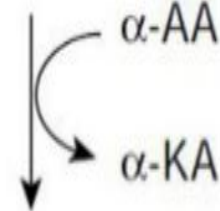
D-3-Phosphoglycerate

۳ - فسفوگلیسرات



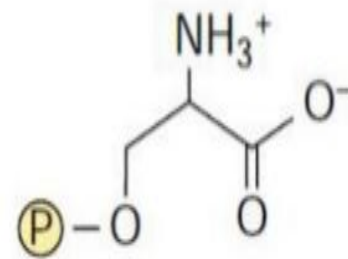
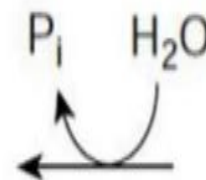
Phosphohydroxypyruvate

فسفو هیدروکسی پیروات



L-Serine

سرین



Phospho-L-serine

فسفوسرین

شکل ۶-۱۳ - بیوسنتز سرین از ۳- فسفوگلیسرات

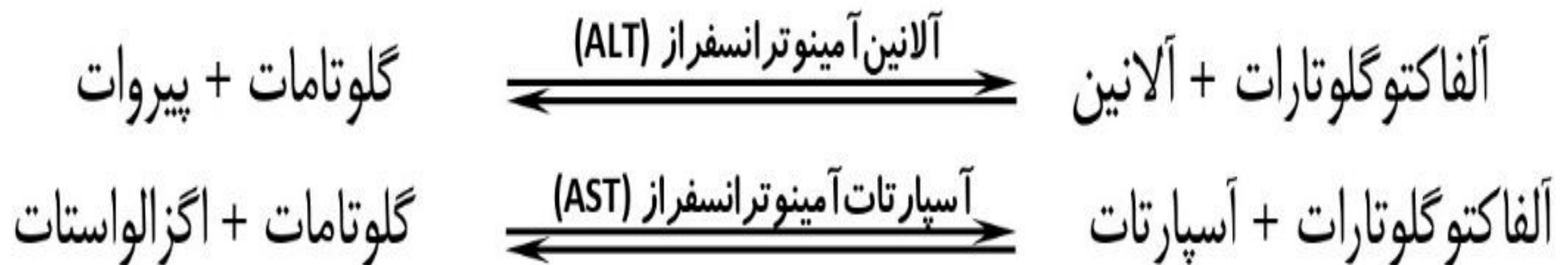
بیوسنتز اسیدهای آمینه غیر ضروری

بیوسنتز آلانین و آسپاراتات

آلانین از پیروات

آسپاراتات از اگزالواستات

این واکنش‌ها معمولاً از طریق ترانس آمیناسیون انجام می‌شوند.



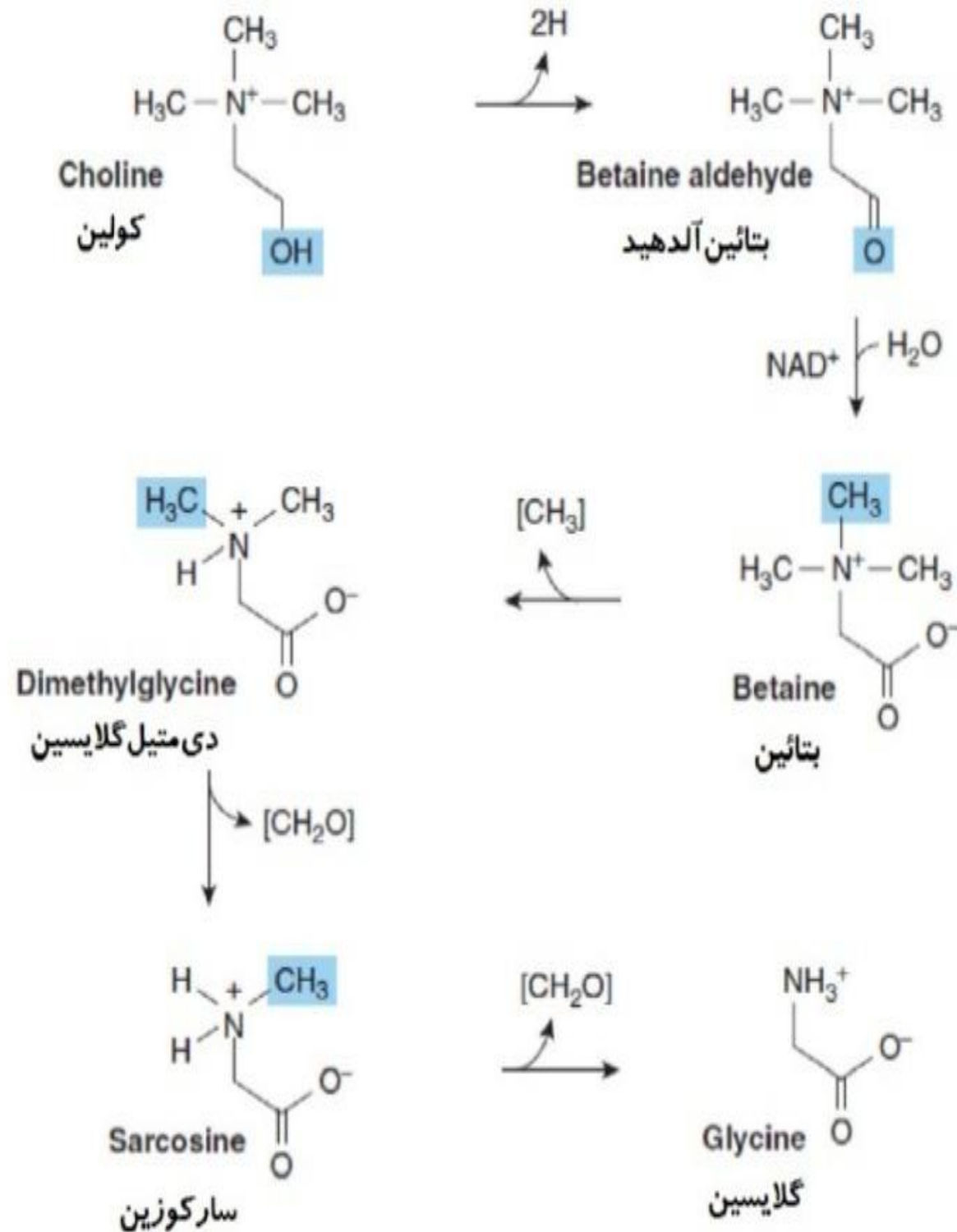
مسیرهای بیوسنتز گلايسين

گلايسين ساده‌ترین اسيد آمينه پروتئيوژنيک است و در بدن از چند مسير ساخته يا به مسيرهای ديگر سوخت‌وساز وارد می‌شود.

مسير مشتق از کولين

کولين طی اکسيداسيون و انتقال متيل به بتاين (تری متيل گلايسين) و سپس دی متيل گلايسين و بعد به سارکوزين (متيل گلايسين) تبديل می‌شود.

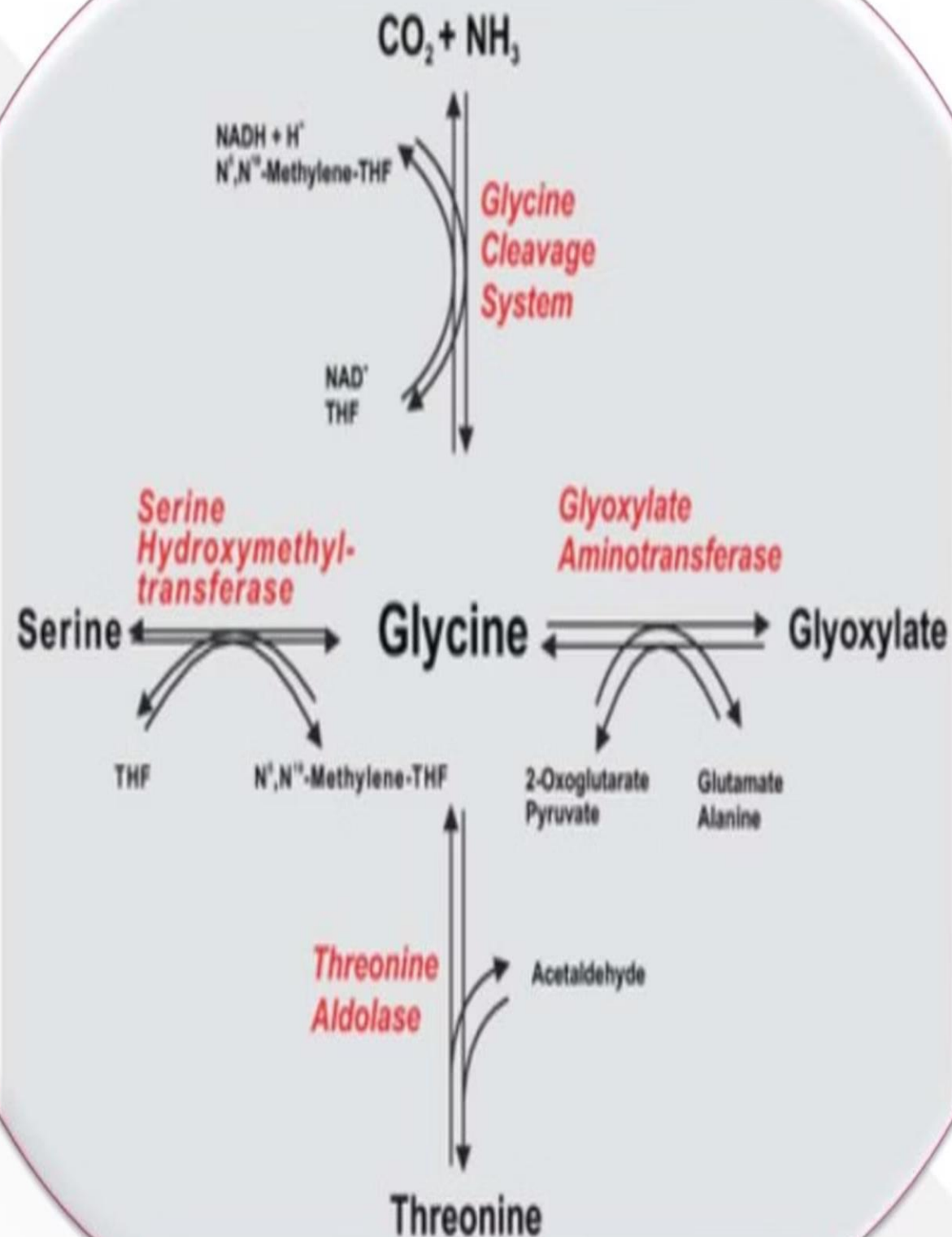
در گام نهايي، سارکوزين دمتيله شده و گلايسين حاصل می‌گردد.



مسیرهای بیوسنتز گلايسين

مسیر مشتق از سرين

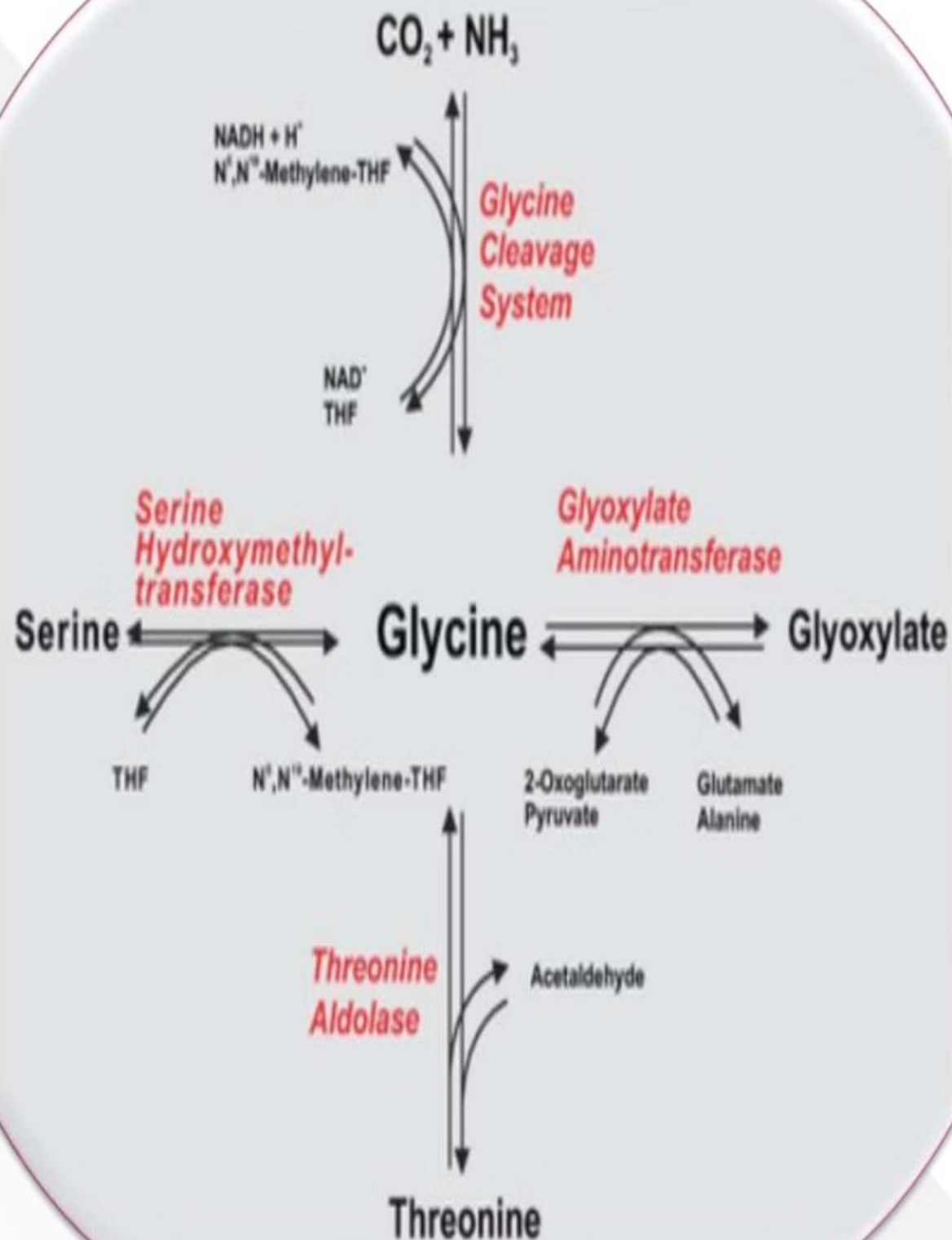
آنزيم **سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز** با کوآنزیم پیریدوکسال فسفات، گروه هیدروکسی متیل سرین را به تتراهیدروفولات منتقل کرده و گلايسين توليد می شود.



مسیرهای بیوسنتز گلايسين

تجزیه برگشت پذیر

گلايسين می تواند به طور برگشت پذیر به CO_2 ، NH_3 و متیلن ترا هیدرو فولات تجزیه شود که نقشی مهم در چرخه واحدهای تک کربنی دارد.



تبدیل سرین به پیرووات

مستقیماً توسط آنزیم سرین دهیدراتاز (وابسته به پیریدوکسال فسفات) د آمین و دهیدراته شود تا پیرووات و آمونیاک تشکیل شود. این واکنش، پلی بین متابولیسم اسیدهای آمینه و مسیر گلیکولیز-گلوکونئوزنز ایجاد می کند.

بیوسنتز سایر اسیدهای آمینه

بیوسنتز گلوتامین

یون آمونیوم توسط آنزیم گلوتامین سنتتاز به گلوتامات اضافه می‌شود و گلوتامین تولید می‌گردد.
نقش مهمی در انتقال آمونیاک سمی در بدن دارد.



بیوسنتز سایر اسیدهای آمینه

بیوسنتز آسپاراژین

از آسپارات ساخته می‌شود و آمین خود را از گلوتامین می‌گیرد. توسط آنزیم **آسپاراژین سنتتاز** انجام می‌شود.

نکته: برخلاف گلوتامین نقش مهمی در انتقال آمونیاک ندارد.



بیوسنتز سایر اسیدهای آمینه

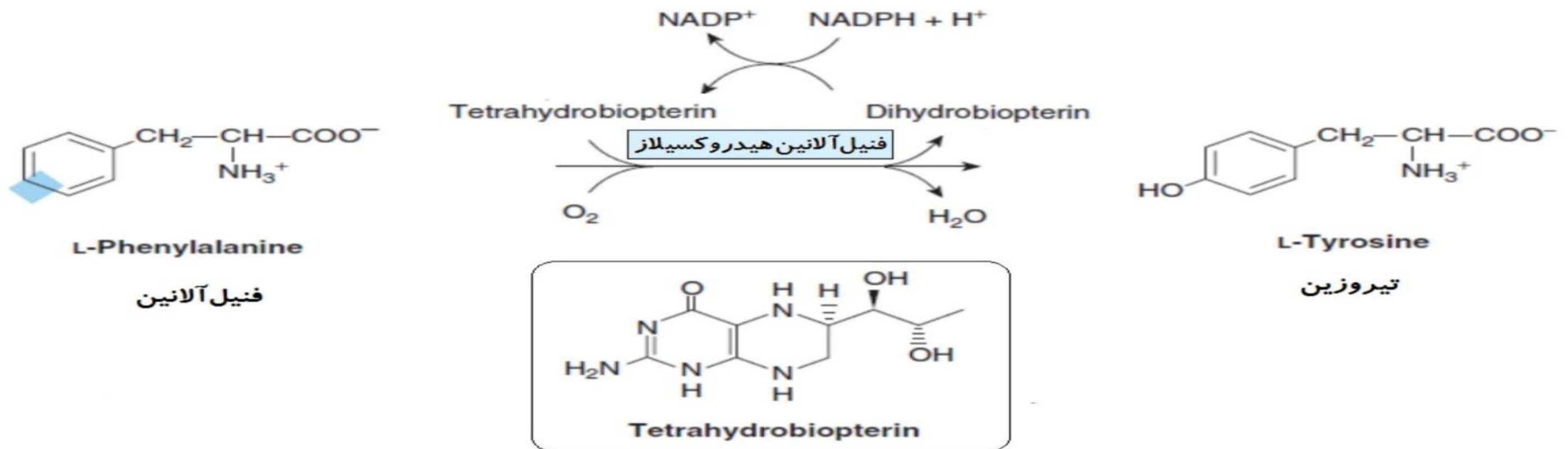
بیوسنتز پرولین

طی سه مرحله از گلوتامات ساخته می‌شود و در این مسیر دو مولکول NADPH مصرف می‌شود.

بیوسنتز سایر اسیدهای آمینه

بیوسنتز تیروزین

تیروزین از فنیل آلانین توسط آنزیم **فنیل آلانین هیدروکسیلاز** ساخته می‌شود. این واکنش به اکسیژن مولکولی نیاز دارد و کوآنزیم آن **تتراهیدروبیوپترین** است. فقدان این آنزیم باعث بیماری مادرزادی **فنیل کتونوری** (PKU) می‌شود.



بیوسنتز سیستئین از متیونین

متیونین یکی از اسیدهای آمینه ضروری است که نقش مهمی در **انتقال گروه متیل** دارد.

فرم فعال آن، **S-آدنوزیل متیونین (SAM)**، یک دهنده متیل بسیار واکنش پذیر است.

انتقال گروه متیل

1 متیل از SAM به یک پذیرنده و تشکیل **S-آدنوزیل هموسیستئین** و سپس با از دست دادن آدنوزین به **هموسیستئین** تبدیل

ترکیب با سرین

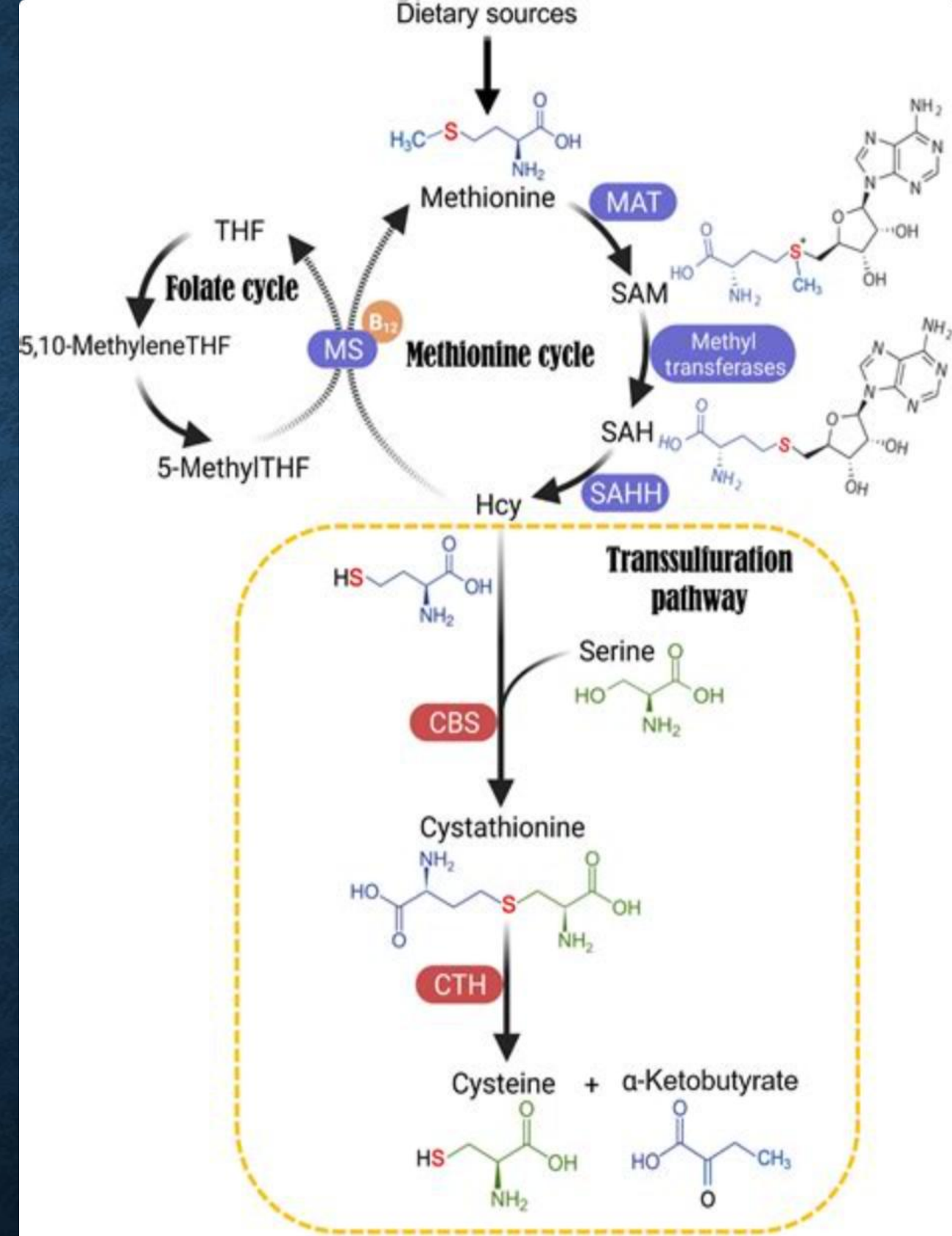
2 هموسیستئین با **سرین ترکیب** شده و **سیستاتیونین** می سازد

تولید سیستئین

3 **تجزیه سیستاتیونین** (توسط سیستاتیونین لیاز) به **سیستئین** و هوموسرین

کوآنزیم واکنش احیای هموسیستئین به متیونین، متیل کوبالامین (فرم فعال ویتامین B12) است.

اسکلت کربنی سیستئین از سرین و اتم گوگرد آن از متیونین حاصل می شود.



بیماری فنیل کتونوری (PKU)

نکته بالینی: بیماری‌های متابولیک ارثی

خطاهای مادرزادی متابولیسم، گروه بزرگی از بیماری‌های ژنتیکی هستند که به دلیل نقص در ژن‌های کدکننده آنزیم‌های متابولیک ایجاد می‌شوند.

بیماری PKU ناشی از کمبود فنیل آلانین هیدروکسیلاز (نوع کلاسیک) یا نقص در سنتز تتراهیدروبیوپترین است. در این بیماران، **فنیل آلانین در خون افزایش یافته** و مقدار کمی از آن به متابولیت‌هایی مانند فنیل پیرووات، فنیل لاکتات و فنیل استات تبدیل می‌شود که از طریق ادرار دفع می‌شوند.

۳

علائم تشخیصی

ادرار این بیماران **بوی خاص** (شبیه موش) دارد و **با افزودن کلرید فریک به ادرار، رنگ سبز** مشخص ایجاد می‌شود.

۲

درمان تغذیه‌ای

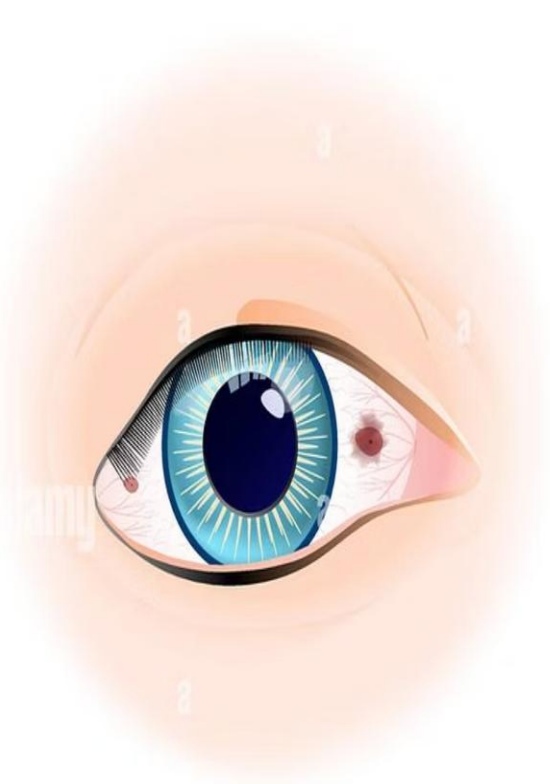
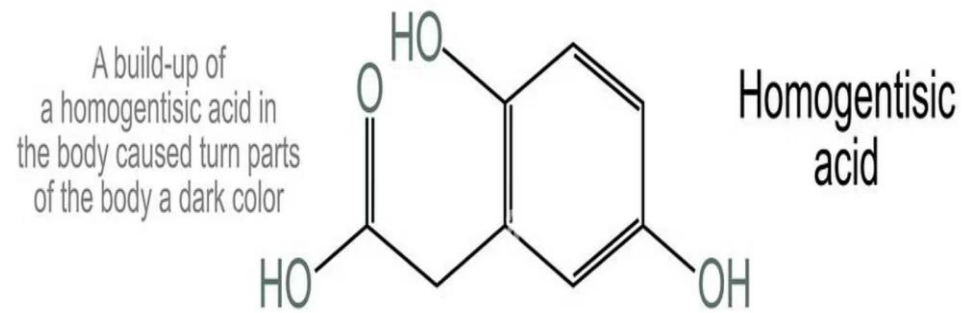
با رژیم غذایی کم فنیل آلانین و غنی از تیروزین می‌توان از بروز عقب‌ماندگی ذهنی جلوگیری کرد.

۱

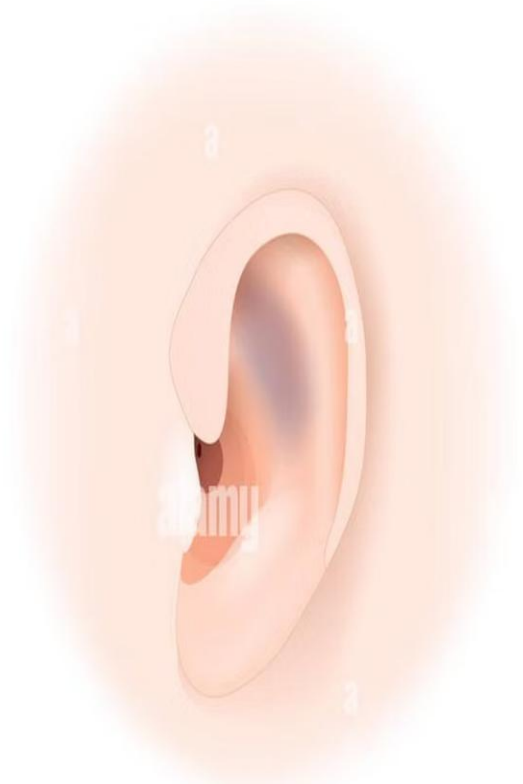
تشخیص زودهنگام

اندازه‌گیری میزان فنیل آلانین خون نوزاد توسط روش **HPLC** در بدو تولد انجام می‌شود.

ALKAPTONURIA



Dark spots in the whites of the eyes



The ear cartilage looks blue-black

مطالعه بیشتر

بیماری آلکاپتونوریا

در مسیر متابولیسم تیروزین، فقدان آنزیم هموژنتیازات اکسیداز منجر به بیماری آلکاپتونوریا می‌شود. در این بیماری، اسید هموژنتیازیک (آلکاپتون) در ادرار افزایش یافته و ادرار در مجاورت هوا تیره می‌شود.

رسوب این ترکیب در بافت پیوندی باعث لکه‌های تیره روی پوست و سایر بافت‌ها می‌شود. این بیماری نادر است اما تأثیرات قابل مشاهده‌ای بر پوست و بافت‌های پیوندی دارد.

نقص در کاتابولیسم اسیدهای آمینه دارای زنجیره جانبی شاخه‌دار

والین

اسید آمینه ضروری با زنجیره جانبی شاخه‌دار

لوسین

نقش کلیدی در سنتز پروتئین عضلانی

ایزولوسین

تنظیم انرژی و متابولیسم

این سه اسید آمینه توسط آنزیم آلفا-کتواسید دکربوکسیلاز به متابولیت‌هایی تبدیل می‌شوند که در نهایت به استیل کوآ تبدیل می‌شوند. نقص این آنزیم باعث بیماری ادرار شیره افرا (MSUD) می‌شود که با بویی شبیه شیره افرا در ادرار، استفراغ، آسیب مغزی و اغلب مرگ زودرس همراه است.