اسم التدريسي : ا.م.د. لؤي حاتم علي

المحاضرة الرابعة في الايض الخلوي

References:

Angin, Y., Beauloye, C., Horman, S. and Bertrand, L. (2016). Regulation of carbohydrate metabolism, lipid metabolism, and protein metabolism by AMPK. In AMP-activated Protein Kinase (pp. 23-43): Springer.
Burrows, D. (2019). *Chromium: metabolism and toxicity*: CRC press.
Dickens, F., Whelan, W. J. and Randle, P. (2014). *Carbohydrate Metabolism: And Its Disorders*: Elsevier.
Gunstone, F. D. and Norris, F. A. (2013). *Lipids in foods: chemistry, biochemistry and technology*: Elsevier.
Hall, J. E. (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*: Elsevier**.**
Michal, G. and Schomburg, D. (2012). *Biochemical pathways: an atlas of biochemistry and molecular biology*: John Wiley & Sons.
Nollet, L. M., Toldrá, F., Benjakul, S., Paliyath, G. and Hui, Y. (2012). *Food biochemistry and food processing*: John Wiley & Sons**.**
Wu, G. (2013). *Amino acids: biochemistry and nutrition*: CRC Press.

ثانيا: التخليق الحيوي للبروتينات The Biosynthesis of Proteins:

تتحد الاحماض الامينية بمساعدة انزيمات الخلية لتكون مواد بروتينية مماثله لبروتين الجسم وذلك لتعويض ما يستهلك من هذه المواد او لتكوين خلايا جديدة يحتاج لها للنمو.

تأخذ الخلايا من الدم احماضا امينية معينة لتكون البروتينات الخاصة بها ومنها بروتينات البلازما وبروتينات الكبد. وكما نعرف فان الاحماض الامينية ترتبط مع بعضها بواسطة روابط ببتيدية peptide bonds وتصرف الخلية كمية من الطاقة لإنجاز هذا الارتباط، ولما كان جزئ البروتين يحتوي على المئات واحيانا الاف من هذه الروابط يمكننا ان نتصور كمية الطاقة التي تصرفها الخلية لتكون جزيئا واحدا من البروتينات.

من الاسئلة التي تطرح في هذا المجال: كيف تترجم المعلومات الموجودة في تعاقب النيوكلوتيدات في الـ mRNA بحيث تؤدي الى تجمع الاحماض الامينية لتكوين سلسلة ببتيدية ذات تعاقب خاص من هذه الاحماض نفسها؟ وكيف تتم عملية تنظيم تخليق البروتين؟

قبل البدء بخطوات تخليق البروتين يجب ان نذكر ان الموقع الحقيقي لعملية تمثيل البروتين هو الـ RNA الرايبوسومي (rRNA)ويسمى احيانا بالرايبوسوم ويوجد عادة في السايتوبلازم ، ومن العوامل المساعدة المهمة في تخليق البروتين هي :

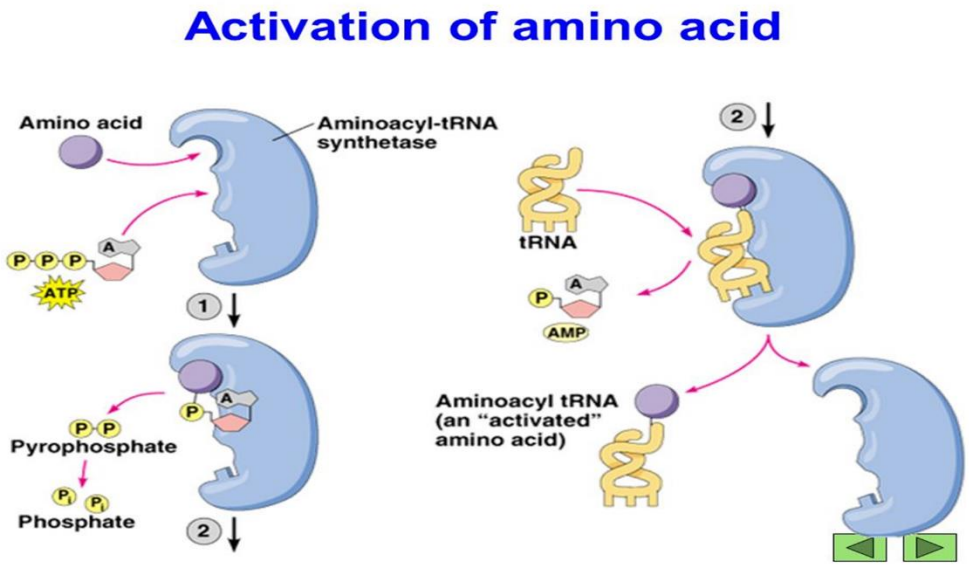
1- انزيمات ذائبة في السايتوبلازم وتسمىaminoacyl- rRNA Synthetase .
2- خليط من الـ tRNA.
3- mRNA
4- GTP
5- ايونات المغنسيوم.

تشمل عمليات تخليق البروتين العمليات التالية:

1: تنشيط الاحماض الامينية Activation of amino acid

يتم تنشيط الاحماض الامينية العشرون لتكوين اواصر استريه مع tRNA (اي ترتبط الاحماض الامينية العشرون مع الـ tRNA) بمساعدة انزيمات aminoacyl-tRNA Synthetase اذ يوجد لكل حامض اميني اكثر من tRNAواحد لنقله.

يتم التنشيط في خطوتين الاولى تشمل اتصال الحامض الاميني مع حامض الادنيلك Adenylic acid لينتج aminoadenylic acid وهذه الخطوة تحتاج الى طاقة ATP . بينما الخطوة الثانية يرتبط الـ aminoadenylic acid مع الـ tRNAليكون aminoacyl- tRNA وتحرير حامض الادنيلك .



2: عملية البدء Initiation Step:

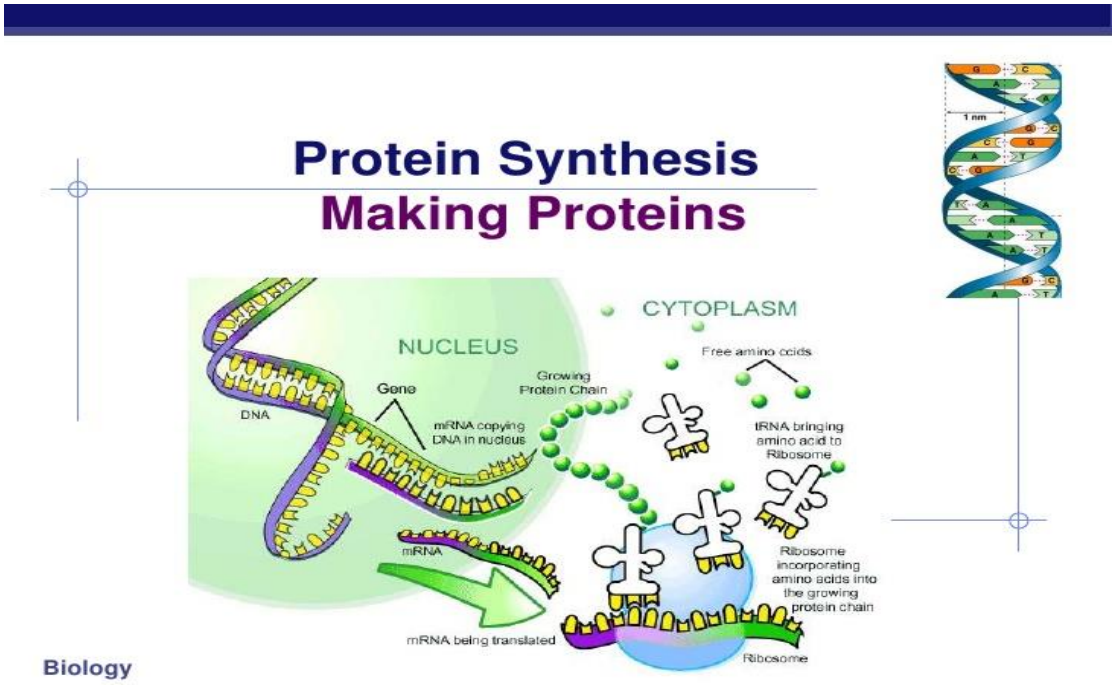
يرتبط الـ mRNAالذي يحمل شفرة سلسة متعدد الببتيد مع الوحدة الثانوية الصغرى للرايبوسوم يتبعها اتصال الحامض الاميني البادئ مع الـ tRNA (f Met –tRNA) ليكون معقد البادئ وبعدها يرتبط الـ (f Met –tRNA) مع ثلاث نيوكلوتيدات متخصصة او تسمى بالكودون الموجودة على شريط الـ mRNAالذي يعطي الاشارة للبدء بسلسلة متعدد الببتيد. تحتاج هذه العملية الى GTP .

3: مرحلة الاستطالة Elongation Step:

تبدأ سلسلة متعدد الببتيد بالاستطالة وذلك بالارتباط التساهمي التعاقبي لوحدات الاحماض الامينية حيث ينقل كل من هذه الاحماض الى الرايبوسوم ويوضع في الموقع المناسب بواسطة الـ tRNAالمرافق له وذلك بالازدواج مع الكودون المرادف له في شريط الـ mRNA.

4 : مرحلة الانتهاء Termination Step :

ويحدث فيها اعطاء اشارة الانهاء او التوقف بفعل كودون الانهاء الموجود على شريط الـ mRNAيتبعها تحرر سلسلة متعدد الببتيد من الرايبوسوم .



ونظرا لان البروتينات لا تبنى الا من احماض امينية فقط اي لا تبنى من كربوهيدرات او دهون وأنها مواد لا يمكن الاستغناء عنها لذا لا بد من توافرها في الغذاء. لا تحتاج الخلايا الى احماض امينية لتكوين بروتينات مماثلة لبروتينات الخلية فقط بل تحتاجها لتكوين العديد من الانزيمات والهرمونات.

ثالثا: تكوين مواد نيتروجينية غير بروتينية:

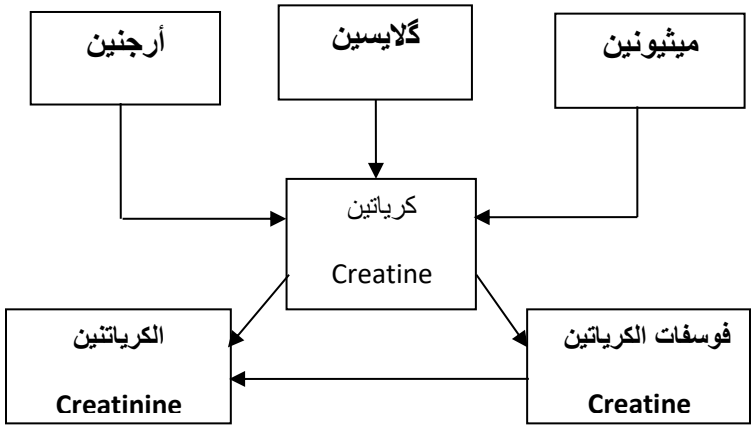
يستفاد من الاحماض الامينية ايضا لتكوين العديد من المركبات النيتروجينية غير البروتينية ومنها الكرياتين creatin والكرياتينين creatinine والبيورينات purines والبريميدينات pyrimidines.

يعد الكرياتنين الناتج النهائي لأيض الكرياتين Creatine الناتج في العضلات . حيث يتم تكوين الكرياتين داخليا في الكبد والكلى والبنكرياس من ثلاثة احماض امينية وهي الارجنين Arginine والكلايسين Glycine والميثونين Methoinine وبعد تكوين الكرياتين ينتقل الى الاوعية الدموية حيث يتوزع الى خلايا الجسم كخلايا الدماغ Brain Cells والخلايا العضلية Muscle Cells وفيها تتم عملية تحول الكرياتين إلى فوسفات الكرياتين Creatine phosphate بانسجة العضلات وينقل الى الانسجة كالعضلات ويوجد بصورة خاصة في العضلات .وعند الاحتياج يهدم الكرياتين فوسفات بإزالة حمض الفسفور، والكرياتين بإزالة الماء ، وينتج الكرياتنين

Creatinine كفضلات تطرد خارج الجسم عبر الكلى بترشيحه من كبسولة بومان ويفرز مع البول.

ويتراوح مستوى الكرياتين الكلي في الجسم (الكرياتين + فسفات الكرياتين) في العضلات الهيكلية للإنسان 125 مللي مول/كجم، حيث تحتوي العضلات على 95% بينما تحتوي عضلة القلب والمخ والكلى والخصيتين على الجزء الباقي وهو 5.%

يوجد الكرياتينين Creatinine في الانسجة ايضا وانه موجود بكميات اكبر في البول ويتكون من فوسفات الكرياتين او الكرياتين وحده ويعد الناتج النهائي لأيض الكرياتين في الانسجة العضلية ويتم إفرازه عبر الكلى، لذلك يعد يعكس معدل الترشيح الكبيبي glomerular filtration (GFR) rate .



لا يعاد امتصاص الكرياتنين ، كما يحدث مع اليوريا وانما يطرد مع البول بشكل كامل تقريبا.
ما يُستنتج من النقاط السابق ذكرها ، ان الكرياتنين مؤشر جيد لأمراض الكلى افضل من اليوريا.
وان المسبب الوحيد لارتفاعه في الدم، هو عندما يحدث خلل في كثير من النيفرونات الكلوية (هذا يعني ان فحص الكرياتنين غير ذي جدوى في المراحل المبكرة من المشاكل الكلوية ، وان هناك من هو افضل منه لكشف المراحل المبكرة كالـ.GFR)

✺يرتفع الكرياتنين عندما تتهدم حوالي 50% من النيفرونات اي ان الكلية تعمل بنصف قدرتها.

وكمية الكرياتينين تقل في الامراض التي تصيب العضلات مثل شلل العضلات Paralysis, ضمور العضلات Atrophy بينما مستوى الكرياتنين يرتفع في الدم في حالة تلف الكلية Kidney damage .

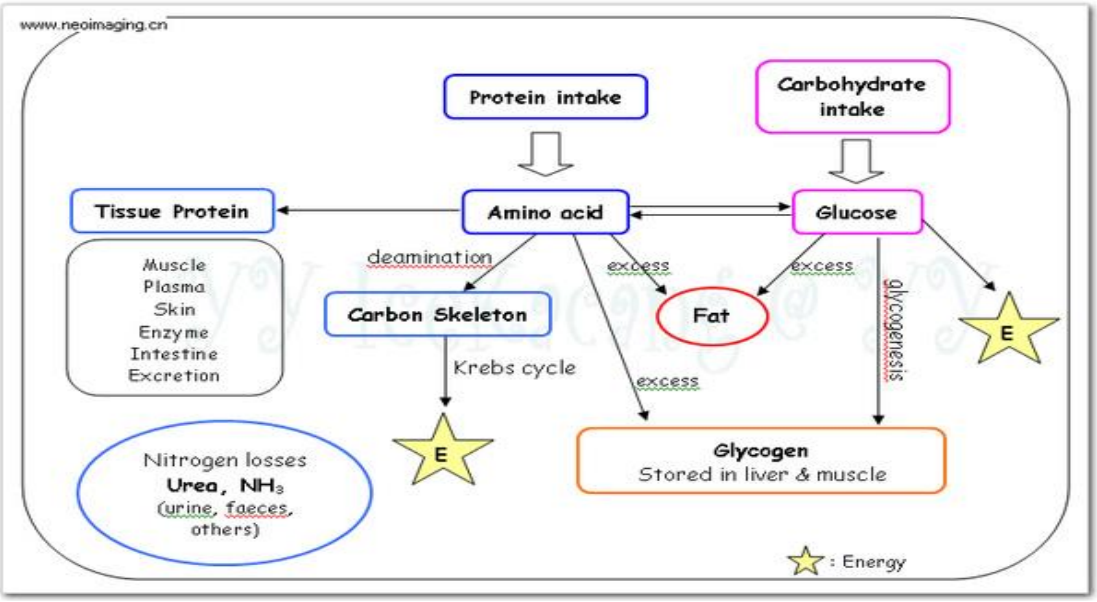
رابعا: تحول الاحماض الامينية الى كاربوهيدرات

ان 50-60% من الاحماض الامينية التي نحصل عليها من الغذاء يمكن تحويلها في الكبد الى كاربوهيدرات بعملية تسمى gluconeogenesis من خلال تحول **α-keto acid** الى كلوكوز

ويمكن القول بصورة عامة ان الاحماض الامينية التي تتحول بسهوله الى كاربوهيدرات هي التي تحتوي على عدد من ذرات الكاربون اقل من خمسه او ستة ذرات.

خامسا : تحول الاحماض الامينية الى دهون

يمكن كذلك للبروتينات ان تتحول الى دهون والدليل اذا تكونت وجبة طعام من بروتينات فقط وكانت كمية البروتينات تزيد عن حاجة الجسم من الطاقة نلاحظ ترسب الدهون مما يشير الى تحول الزائد الى دهون ، وتتم عملية التحول هذه بواسطة عملية نزع الامين للأحماض الامينية فيتكون حامض عضوي وامونيا ، ثم تجري لهذا الحامض العضوي عملية اكسدة جزئية يتحول بعدها الى حامض دهني وهذا الحامض الاخير سوف يتحد مع الكليسرين ليكون الدهن.



سادسا: اخراج الاحماض الامينية

ان حوالي غرام واحد من الاحماض الامينية يخرج يوميا عن طريق الكليتين في البول مباشرة بعد تناول الغذاء، فاذا انقضت ساعات على تناول الغذاء نجد ان كمية الاحماض الامينية في البول قد انخفضت واصبحت قليلة، وعلى العكس يزداد اخراج الاحماض الامينية إذا كان الغذاء غنيا بالبروتينات. لذا يبدوا هناك حدا معينا واطئا low threshold لهذه الاحماض في الدم فاذا زادت كمية هذه الاحماض في الدم عن هذا الحد سوف تطرد مع البول الى الخارج ويعمل هذا الاخراج على تجنب حدوث زيادة في كمية هذه الاحماض في الدم بحيث تبقى هذه النسبة دائما عند حد معين.

سابعا: خزن الاحماض الامينية

تتبع الاحماض الامينية بعد امتصاصها طريق الدم ويحملها الوريد البابي الكبدي الى الكبد ولهذا نجد دائما نسبة عالية من هذه الاحماض في الوريد البابي اثناء وبعد هضم البروتينات.

تجري لهذه الاحماض العديد من العمليات في الكبد لهذا نجد ان الدم الذي يترك الكبد يحتوي على نسبة اقل من الاحماض الامينية مما يدل على ان الكبد يستخلص هذه الاحماض من الدم بسرعة وبكفاءة عالية، وكما نجد ان الكبد قادر على خزن هذه الاحماض كما هي بالإضافة الى العضلات لها قدرة خزن هذه الاحماض.

اهمية انزيمات الترانس امينيز Transaminase في تشخيص بعض الامراض :

من الانزيمات المهمة في تشخيص بعض الامراض انزيم الالنين ترانس امينيز Alanine transaminase (ALT) ويسمى ايضا كلوتاميت – بايروفيت ترانس امينيز – glutamate pyruvate transaminase ويختصر(GPT) وانزيم الاسبارتيت ترانس امينيز Aspartate transaminase (AST) ويسمى ايضا كلوتاميت- اوكزالواستيت ترانس امينيز glutamate oxaloacetate transaminase ويختصر (GOT)،

ان هذه الانزيمات مركبات تتشكل في المكان حيث تقوم بوظيفتها وتتخرب فهي غالبا داخل خلوية ، وهذا ما يجعل نسبتها في البلازما ضيئلة فيترشح قسم ضئيل منها الى الدم . ويمكن معايرة مقادير الانزيمات في بلازما الدم تشخيص العديد من الامراض .

عند حدوث مرض ما فان الخلايا ستتخرب وبالتالي ينفتح غشاؤها (تنخر الخلية Necrosis) وتتحرر محتوياتها في الوسط خارج الخلوي وبلازما الدم .

تتمثل اهمية هذه الانزيمات في تشخيص امراض القلب والكبد حيث يسبب غلق الشريان الاكليلي بترسبات دهنية وحدوث Anoxia مما يؤدي الى اضمحلال جزء معين من عضلة القلب وحدوث ما يعرف بالاحتشاء القلبي Myocardial infarction ، ان مثل هذا الضرر يؤدي الى تسرب هذه الانزيمات من خلايا القلب المتضررة الى الدم وان قياس كل من AST وALT في مصل الدم يعطي دلاله مهمة في التعرف على شدة ضرر القلب ومرحلته .

تكون هذه الانزيمات عالية بشكل خاص في حالات التنخر الخلوي الشامل مثل التهاب الكبد الفيروسي الحاد وكما يمكن ان تكون دلالات تشخيصية لامراض اخرى غير كبدية مثلا اذا كانت نسبة ALT الى AST تعادل 6 الى 1 عندها يكون لدنيا مرض كبدي ، اما اذا انقلبت النسبة هذه تدل على مرض قلبي علما ان هذه النسبة غير نوعية لامراض القلب (انزيم القلب النوعي هو LDH) .

وهناك انزيم اخر وهو الكراتين كاينيز Creatine Kinase له اهمية في هذه الحالة اذ يعد اول الانزيمات ظهورا بعد النوبة القلبية ويختفي ثم يظهر انزيم AST ثم يعقبه انزيم ALT .

تكوين اليوريا (دورة اليوريا Urea cycle) فى الانسان:

هي دورة تفاعلات كيموحيوية تحدث في الكثير من الحيوانات حيث تنتج اليوريا تقوم بتحويل الأمونيا شديدة السّميّة إلى اليوريا للتخلص منها . دورة اليوريا هي أول دورة ايضية مكتشفة، واكتشفت بواسطة كريبس وكورت هنسيلت في عام 1932

تنقسم الى مرحلتين : في الميتوكوندريا و السيتوبلازم

- تتم هذه العملية في خلايا الكبد وفيها يرتبط جزيئتان من الامونيا المنزوعة من الاحماض الأمينية مع جزيء من ثانى اكسيد الكربون (فى صورة بيكربونات) الناتج من دورة كريبس فى الميتوكوندريا مكونة مركب الكاربامیل فوسفيت Carbamyl phosphate.ويحفز هذا التفاعل بواسطة انزيم Carbamyl phosphate Synthase1.
- تنفذ اليوريا المتكونة بعد ذلك من خلايا الكبد الى تيار الدم الذى يمر في الكليتين اللتين يقومان بإفراز اليوريا في البول .

يتم تكوين اليوريا في خمس خطوات هي :-

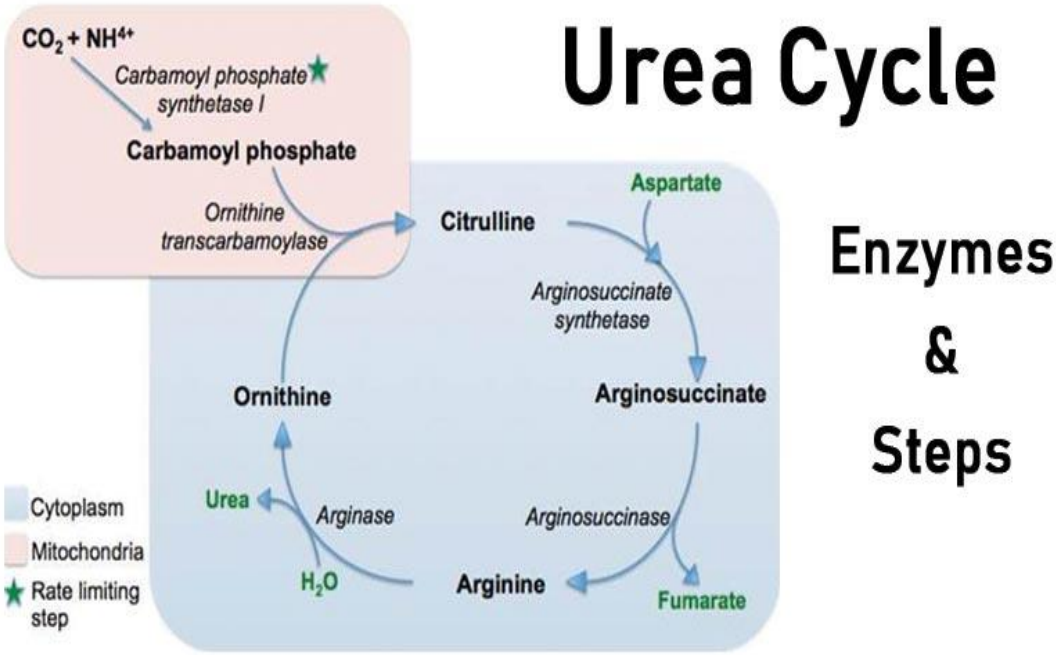
- 1-تكوين كاربامیل فوسفات .
- 2-انتقال مجموعة الكاربامیل الى الأورنيثين لتكوين السترولين.
- 3- انتقال مجموعة أمين اخرى مصدرها الإسبارتات الى السترولين
- 4- تفكيك ارجينينوسكسينات الى ارجينين وفيومارات .
- 5- تفكيك الارجينين الى يوريا واورنيثين

تتكون اليوريا بصورة اساسية في جسم الانسان بواسطة الكبد لذا في حالة غياب او مرض الكبد سوف تتجمع اليوريا في الدم مسببة تسمم داخلي خصوصا للدماغ ومما يؤدي الى حالة Hepatic Coma .

ان عملية تصنيع اليوريا تبدا بالحامض الاميني الـ Ornithine الذي يرتبط من خلال سلسلة من التفاعلات مع مركب الكاربامیل فوسفيت Carbamyl phosphate لتكوين مادة ثانوية تسمى الـ Citruline وهذه تباعا سوف ترتبط مع الحامض الاسبارتيت لتكوين ارجينوسكسنيت عن طريق انزيم Argininosuccinate synthase وهذا يتحول الى اما الى الفيوماريت او الى الارجنين Arginine الذي يتحلل الى بواسطة الارجنيز Arginase الى الارثونين Ornithine والـ urea

والاخيرة سوف تنتشر من خلايا الكبد الى سوائل الجسم وتفرز بواسطة الكلية الى الخارج بينما الارثونين يعاد استعماله في الدورة مرة بعد اخرى وهكذا تستمر الدورة

ملاحظة : لا يوجد انزيم الارجنيز Arginase الا في الكبد أي الكبد العضو الوحيد القادر تكوين اليوريا والتي تنتقل بعد تصنيعها بالكبد الى الكلية عن طريق الدم للتخلص منها بواسطة تكوين البول .



تكوين وطرح الفضلات النيتروجينية :

تستطيع معظم الكائنات الحية من استرجاع بعض المجاميع الامينية الناتجة من العمليات الهدمية الاحماض الامينية ثم تستخدمها في صناعة احماض امينية جديدة اما الفائض منها فتطرحه معظم الحيوانات الفقرية واللافقرية في احدى الصور الثلاث التالية :

يوريا urea او امونيا ammonia او حامض اليورك uric acid.

تطرح معظم الحيوانات الفقرية البرية الفضلات النيتروجينية من الاحماض الامينية بصورة يوريا وتسمى هذه الكائنات بـ Ureotelic ، اما معظم الحيوانات المائية كما في الاسماك البحرية فتطرح مجاميعها الامينية بصورة امونيا وتسمى بـ Ammonotelic ، اما الطيور والزواحف شبه البرمائية والتي تحتاج الى الماء بصورة محدودة فتطرح النيتروجين الاميني بصورة نصف صلبة كعالق حامض اليورك الصلب وتدعى بـ Uricotelic .

الاحماض الامينية مصادر اولية لمختلف الجزيئات الحيوية :

بالإضافة الى دور الاحماض الامينية كلبنات بنائية للبروتينات والببتيدات فأنها ايضا تعد مصادر اولية للعديد من الجزيئات الحيوية المتخصصة ، ومن ضمنها الهرمونات والفيتامينات والانزيمات المساعدة ومكونات جدار الخلية والمضادات الحيوية ومواد الانتقال العصبي ولجميع هذه الجزيئات دور حيوي مهم ، فالهستامين histamine الذي هو مادة موسعة للشرايين يشتق من الحامض الاميني الهستدين ، وكما يعد التايروسين مصدر اولي مهم لهرمون الثايروكسين والابنفرين ، وكذلك السيروتونين serotonine وهي مادة ناقلة في النهايات العصبية ، كذلك مادة الكرياتين المهمة في انتاج الطاقة في العضلات والاعصاب والتي تكون بشكل فوسفوكرياتين فأنها تصنع من ثلاث احماض امينية وهي الكلايسين والارجنين والميثونين ، وكما يعد الكلايسين المصدر المباشر للبورفيرينات ذات الاهمية المتميزة في وظيفة الهيموغلوبين والسايتوكرومات .

التنظيم الهرموني لأيض البروتينات Hormonal Regulation of proteins:

اولا : هرمون النمو Growth Hormone :

يزيد هذا الهرمون من معدل تصنيع البروتينات الخلوية مسببا زيادة بروتينات النسيج .

ان الالية التي يعمل بها هرمون النمو في تخليق البروتين غير واضحة لكن يعتقد انه يعمل على ضمان انتقال الاحماض الامينية خلال غشاء الخلية او تعجيل عمليات RNA و DNA لتخليق البروتين . يحفز هذا الهرمون الجسم وخاصة العظام والعضلات وذلك بالإسراع ببناء البروتين حتى دور البلوغ

ثانيا : هرمون الانسولين .Insuline Hor :

يعجل من نقل الاحماض الامينية الى الخلايا ويحفز تصنيع البروتين وكما يزيد من توفر الكلوكوز الى الخلايا مما يؤدي الى اختزال الطاقة التي تستخدم للأحماض الامينية .

ثالثا : الهرمونات القشرية السكرية .Glucocorticoid hor :

تفرز من الغدة الكظرية اذ تعمل على خفض البروتين في اغلب الانسجة بينما يزداد تركيز الاحماض الامينية في بلازما الدم وكما تزيد من بروتينات الكبد ، وكما يعتقد انها تعمل على زيادة تحطيم البروتينات خارج كبدية مما يجعل كميات كبيرة من الاحماض الامينية متوفرة في سوائل الجسم وهذا يسمح للكبد بصنع كميات زائدة من البروتينات الخلوية الكبدية وبروتينات البلازما .

رابعا : التستوستيرون Testosterone :

الهرمون الجنسي الذكري يزيد من خزن البروتين في الانسجة وخصوصا بروتينات الانقباض للعضلات

خامسا : الثايروكسين .Thyroxin hor :

يسبب تحطم سريع للبروتين ، وتنشيط التمثيل الغذائي للسكريات والدهنيات واصطناع البروتينات وزيادة السرعة الأساسية للأيض الخلوي .

ما هو المصير الأيضي للأحماض الامينية :

ان البروتينات (والاحماض الامينية) عادة لا تهدم لغرض الحصول على الطاقة عند توفر الكاربوهيدرات او الدهون لدى الكائن الحي ، بل تستخدم الاحماض الامينية بدلا من ذلك لغرض تكوين الببتيدات والبروتينات وكمصدر لذرات النيتروجين لتكوين احماض امينة اخرى وكذلك في تكوين مركبات نيتروجينية وغير نيتروجينية اخرى . وان الاحماض الامينية التي تزيد عن الكميات اللازمة لهذه الفعاليات الرئيسية الثلاث سوف تهدم بعملية حذف مجموعة الامين وبذلك تنتج هياكل كربونية تدخل مسارات حياتية لغرض اكمال عملية الهدم ، وان الزيادة التي تحدث في الامونيا تطرح فيما بعد الى الخارج .

ان جميع الاحماض الامينية عند الهدم تعطي نواتج وسطية لدورة كريبس ، او تعطي مركبات تؤدي الى تكوين الاستايل كو . ان الاحماض الامينية التي تعطي عند الهدم مركبات وسطية لدورة كريبس يمكن بدورها ان تتحول الى كلوكوز ، اما الاحماض الامينية التي تنتج عند الهدم الاستايل كو أي فانها تكون اجسام كيتونية في جسم الانسان .