

บทที่ 10

เมตาบอลิซึมของกรดอะมิโน

วัตถุประสงค์ เมื่อนักศึกษาเรียนจบบทนี้แล้ว ควรจะมีความสามารถในการ

1. จำแนกกรดอะมิโนเป็นกรดอะมิโนจำเป็นและกรดอะมิโนไม่จำเป็น พร้อมบอกประโยชน์ของกรดอะมิโน

2. เขียนวิธีการสังเคราะห์กรดอะมิโนไม่จำเป็น

3. เขียนวิธีการสังเคราะห์กรดอะมิโนจำเป็น

4. บอกวิธีการควบคุมการสังเคราะห์กรดอะมิโน

5. เขียนปฏิกิริยาทรานซอะมิเนชันและปฏิกิริยาดีอะมิเนชันของกรดอะมิโน

6. เขียนวิธีการย่อยสลายกรดอะมิโน

7. อธิบายวิธีการกำจัดไนโตรเจนของกรดอะมิโน

8. ยกตัวอย่างโรคที่เกิดเนื่องจากความผิดปกติมาแต่กำเนิด เกี่ยวกับเพนิลอะลานีน-ไฮโรซีนเมตาบอลิซึม

บทนำ

การสังเคราะห์กรดอะมิโนซึ่งเป็นสารประกอบไนโตรเจนชนิดหนึ่ง ต้องอาศัยเชื้อจุลินทรีย์ที่มีความสามารถในการตรึงไนโตรเจน โดยรีดิวซ์ไนโตรเจนในบรรยากาศไปเป็น NH_4^+ จากนั้นพืชและสัตว์จึงนำเอา NH_4^+ ไปสังเคราะห์เป็นกรดอะมิโนกลูตาเมตและกลูตามีน กรดอะมิโนพื้นฐานในธรรมชาติมีอยู่ 20 ตัว มนุษย์สังเคราะห์ได้เองเพียงประมาณ 10 ตัวเท่านั้น กรดอะมิโนที่คนเราสังเคราะห์ได้เองเรียกว่ากรดอะมิโนไม่จำเป็น (nonessential amino acid) ส่วนกรดอะมิโนจำเป็น (essential amino acid) ร่างกายสังเคราะห์เองไม่ได้ต้องได้จากอาหารที่รับประทาน (ดูตาราง 10.1) การสังเคราะห์กรดอะมิโนจำเป็นมีขั้นตอนที่ยุ่งยากและซับซ้อนมากกว่าการสังเคราะห์กรดอะมิโนไม่จำเป็น

ตารางที่ 10-1 การแบ่งกรดอะมิโนพื้นฐาน 20 ตัวออกเป็นกรดอะมิโนไม่จำเป็นและกรดอะมิโนจำเป็น

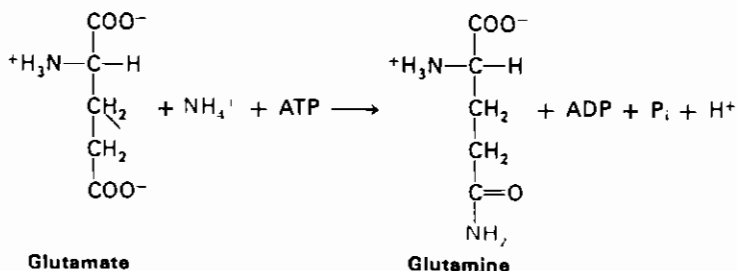
กรดอะมิโนไม่จำเป็น	กรดอะมิโนจำเป็น
อะลานีน	อาร์จินีน
แอสพาราจिन	ฮีสทีดีน
แอสพาเตท	ไอโซลูซีน
ซีสเทอีน	ลูซีน
กลูตามีน	ไลซีน
กลูตาเมต	เมไทโอนีน
ไกลซีน	เฟนิลอะลานีน
โพรลีน	ทรีโอนีน
เซอรีน	ทริปโตเฟน
ไทโรซีน	วาซีน

แบคทีเรียที่ปมรากพืชตระกูลถั่ว (leguminous plants) ที่เรียกว่าไรโซเบียม (rhizobium) เป็นจุลินทรีย์ที่สามารถเปลี่ยนไนโตรเจนไปเป็น NH_4^+ โดยใช้เอ็นไซม์ไนโตรจีเนสคอมเพล็กซ์ (nitrogenase complex) ตัวรีดิวซ์พลังสูงและ ATP NH_4^+ ที่ได้ถูกนำไปสังเคราะห์เป็นกลูตาเมตและกลูตามีน หมู่ α -อะมิโนของกรดอะมิโนส่วนใหญ่มาจากปฏิกิริยาทรานซ์อะมิเนชันของหมู่ α -อะมิโนของกลูตาเมต กลูตาเมตสังเคราะห์มาจาก NH_4^+ ทำปฏิกิริยากับ α -คีโตกลูตาเรท มี

NADPH เป็นตัวรีดิวซ์ เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ glutamate dehydrogenase



เมื่อได้กลูตาเมทแล้ว เอ็นไซม์ glutamine synthetase เร่งปฏิกิริยาเติมแอมโมเนียมไอออนเข้าไปอีก อาศัยพลังงานจากการไฮโดรไลซ์โมเลกุล ATP ก็จะได้กลูตามีน

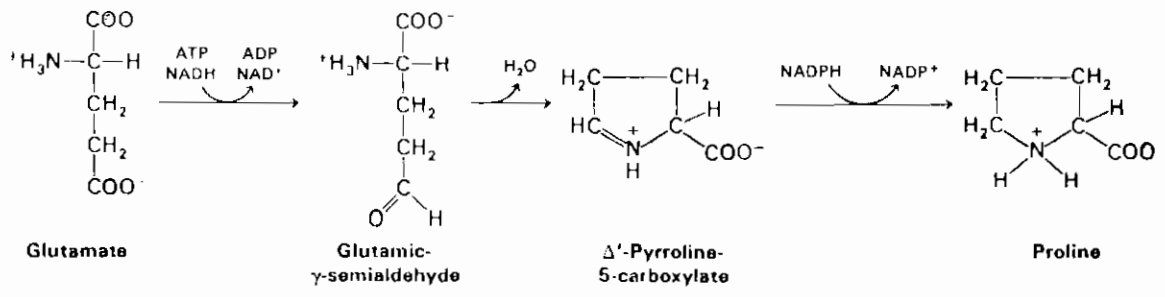


ประโยชน์ที่สำคัญของกรดอะมิโนก็คือ การนำไปสังเคราะห์เป็นโมเลกุลโปรตีน ถ้าร่างกายขาดกรดอะมิโนจำเป็นแม้แต่เพียงตัวเดียวก็อาจมีอันตรายถึงตาย เพราะร่างกายไม่สามารถสร้างโปรตีนที่ต้องการได้ นอกจากนั้นกรดอะมิโนยังเป็นสารเริ่มต้นการสังเคราะห์ชีวโมเลกุลอื่นๆ อีกมากมาย เช่น พอร์ไฟริน (porphyrins) เพียวรีน พิริมิดีน สฟิงโกซีน ฮีสตามีน ไทรอซีน อะครีนาลิน NAD⁺ เป็นต้น กรดอะมิโนที่มากเกินไปจะไม่ถูกสะสมเหมือนกรดไขมันหรือกลูโคส หมู่ α-อะมิโนจะถูกขับออกจากร่างกายในรูปของยูเรีย โครงสร้างของคาร์บอนส่วนที่เหลือของกรดอะมิโนจะถูกเปลี่ยนไปเป็นอินเตอร์มีเดียทอื่นๆ เช่น เปลี่ยนไปเป็นอะเซทิลโคเอ (acetylCoA) ไพรูเวท และอินเตอร์มีเดียทในวัฏจักรเครบส์ เป็นต้น ดังนั้นกรดอะมิโนต่างๆ จึงถูกนำไปสังเคราะห์เป็นกรดไขมันและกลูโคสได้

10.1 การสังเคราะห์กรดอะมิโนไม่จำเป็น

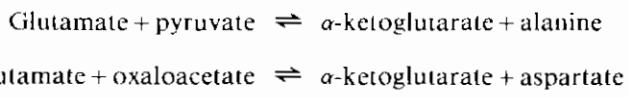
10.1.1 การสังเคราะห์กลูตาเมท กลูตามีน และโพรีน

การสังเคราะห์กลูตาเมทและกลูตามีนได้กล่าวไว้แล้วในบทนำ กลูตาเมทเป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์กลูตามีนและโพรีน ในการสังเคราะห์โพรีนนั่นขั้นตอนแรกหมู่ γ-คาร์บอกซิลของกลูตาเมทจะทำปฏิกิริยากับ ATP เป็นแอซิลฟอสเฟตก่อนแล้วถูกรีดิวซ์โดย NADH หรือ NADPH ก็ได้ไปเป็นอัลดีไฮด์ จากนั้นมีการดึงน้ำออกจากโมเลกุลของอัลดีไฮด์พร้อมกับจัดตัวเป็นวงแหวน เมื่อรีดิวซ์อีกครั้งหนึ่งโดย NADPH ก็จะได้โพรีน



10.1.2 การสังเคราะห์อะลานีน แอสพาเตท แอสพาราจีน

อะลานีนและแอสพาเตทสังเคราะห์มาจากกลูตาเมทเช่นกัน แต่อาศัยปฏิกิริยาทรานซ์อะมิเนชันระหว่างกลูตาเมทกับไพรูเวทและออกซาโลอะซิเตทตามลำดับ



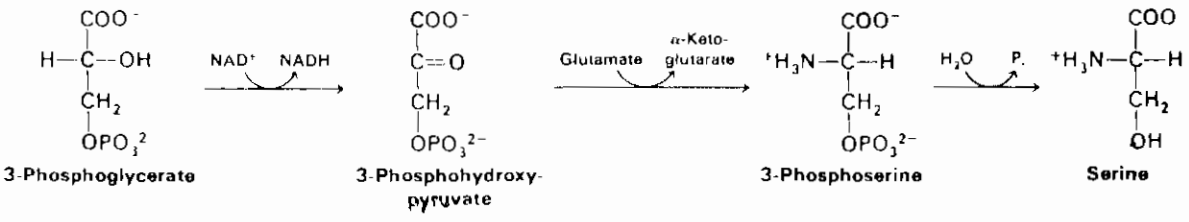
แอสพาเตทที่ได้นำไปเติมแอมโมเนียมไอออน โดยอาศัยเอนไซม์ asparagine synthetase กับ ATP ก็จะได้แอสพาราจีน เหมือนกับการเปลี่ยนกลูตาเมทไปเป็นกลูตามีนโดยเอนไซม์ glutamine synthetase

10.1.3 การสังเคราะห์ไทโรซีน

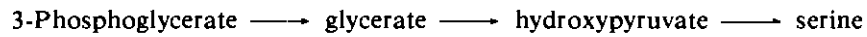
ไทโรซีนสังเคราะห์จากเฟนิลอะลานีนซึ่งเป็นกรดอะมิโนจำเป็น เร่งปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชันโดยเอนไซม์ phenylalanine hydroxylase เอนไซม์นี้ใช้ NADPH เป็นตัวรีดิวซ์และต้องการเตตระไฮโดรไบโอเทอริน (tetrahydrobiopterin) เป็นโคแฟกเตอร์ (ดูหัวข้อ 10.5.6)

10.1.4 การสังเคราะห์เซอรินและไกลซีน

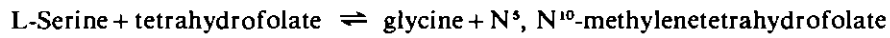
เซอรินสังเคราะห์มาจาก 3-ฟอสโฟกลีเซอเรทซึ่งเป็นอินเตอร์มีเดียทในวิถีไกลโคไลซิส เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันไปเป็น 3-ฟอสโฟไฮดรอกซีไพรูเวท มี NAD⁺ เป็นโคเอนไซม์ จากนั้นเกิดปฏิกิริยาทรานซ์อะมิเนชันไปเป็น 3-ฟอสโฟเซอริน เมื่อไฮโดรไลซ์หมู่ฟอสเฟตออกไปจะได้เซอริน



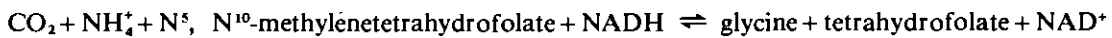
ปฏิกิริยาการสังเคราะห์เซอรีนอาจเริ่มด้วยการไฮโดรไลซ์หมู่ฟอสเฟตออกก่อนแล้วตามด้วยการออกซิไดซ์และทรานซ์อะมิเนชันตามลำดับ



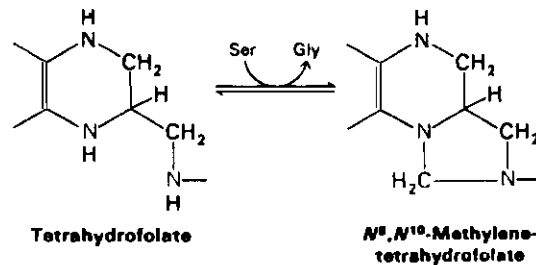
ไกลซีนสังเคราะห์จากเซอรีนโดยตรงก็ได้ มีการโยกย้าย β -คาร์บอนของเซอรีนไปให้เตตระไฮโดรโฟเลทกลายเป็น N^5, N^{10} -เมทิลีนเตตระไฮโดรโฟเลท แต่เนื่องจากเป็นปฏิกิริยาที่ผันกลับได้ ดังนั้นกระบวนการอันนี้เป็นการสังเคราะห์เซอรีนจากไกลซีนได้เช่นกัน แรงปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ serine hydroxymethyltransferase ใช้ไพริดอกซาลฟอสเฟต (pyridoxal phosphate, PLP) เป็นโคเอ็นไซม์



ไกลซีนอาจสังเคราะห์มาจากคาร์บอนไดออกไซด์กับแอมโมเนีย (หรือแอมโมเนียมไอออน) โดยเอ็นไซม์ glycine synthetase อาศัย PLP เป็นโคเอ็นไซม์ และเกี่ยวข้องกับ N^5, N^{10} -เมทิลีนเตตระไฮโดรโฟเลทอีกเช่นกัน วิธีการสังเคราะห์ไกลซีนแบบนี้เป็นวิธีการหลักที่เกิดขึ้นในตัวของสัตว์มีกระดูกสันหลัง



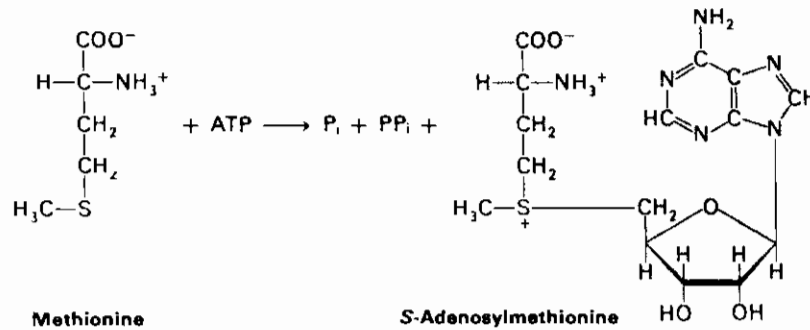
โครงสร้างเตตระไฮโดรโฟเลท และ N^5, N^{10} -เมทิลีนเตตระไฮโดรโฟเลท แสดงไว้ในรูปที่ 10-1



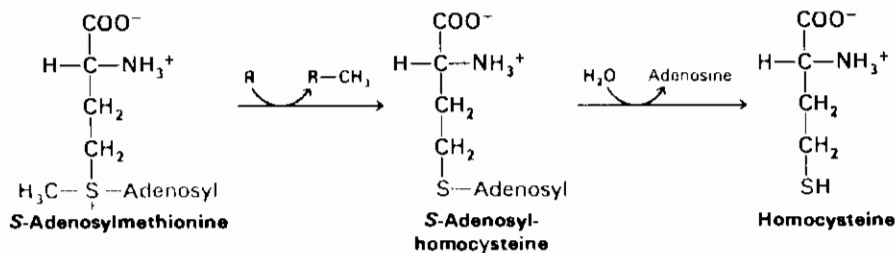
รูปที่ 10-1 เตตระไฮโดรโฟเลทและ N^5, N^{10} -เมทิลีนเตตระไฮโดรโฟเลท

10.1.5 การสังเคราะห์ซิสเตอีน

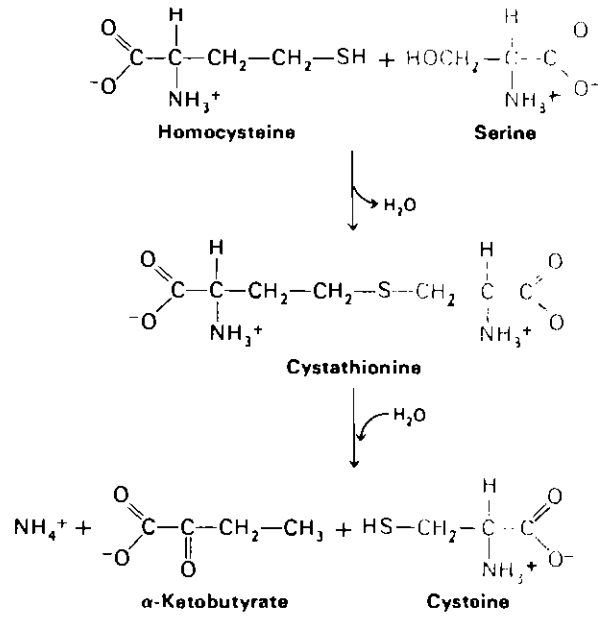
การสังเคราะห์ซิสเตอีนต้องอาศัยตัวพาหมู่เมธิลที่ประสิทธิภาพสูง คือ S-อะดีโนซิล-เมไธโอนีน (S-adenosylmethionine) ตัวพาหมู่เมธิลนี้ได้มาจากการโยกย้ายหมู่อะดีโนซิลของ ATP ไปให้กับซัลเฟอร์อะตอมของเมไธโอนีน ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ S-อะดีโนซิลเมไธโอนีนนี้ค่อนข้างแปลก เนื่องจาก ATP ถูกย่อยสลายเป็น PP_i กับ P_i และ PP_i จะถูกไฮโดรไลซ์ต่อไปเป็น $2P_i$ พันธะระหว่างฟอสฟอรัสกับออกซิเจนทุกพันธะถูกสลายหมด ประจวบกับตรงซัลเฟอร์อะตอมมีประจุบวกด้วย ทำให้เพิ่มความว่องไวให้แก่หมู่เมธิลมาก



เมื่อมีตัวรับ (acceptor) มารับหมู่เมธิล S-อะดีโนซิลเมไธโอนีนจะกลายเป็น S-อะดีโนซิลโฮโมซิสเตอีน แล้วหมู่อะดีโนซิลถูกไฮโดรไลซ์ออกไปได้เป็นโฮโมซิสเตอีน



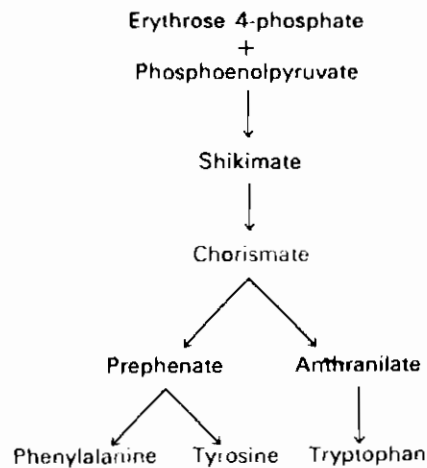
จากนั้นโฮโมซิสเตอีนรวมตัวกับเซอรินเป็นซิสตาไธโอนีน เกิดการดีอะมิเนชันต่อไปให้ผลิตภัณฑ์เป็น α -คีโตนกลูตาเรทกับซิสเตอีน ให้สังเกตด้วยว่าซัลเฟอร์อะตอมในโมเลกุลซิสเตอีนมาจากโฮโมซิสเตอีนหรือโมเลกุลเมไธโอนีนเริ่มแรกนั่นเอง



10.2 การสังเคราะห์กรดอะมิโนจำเป็น

10.2.1 การสังเคราะห์กรดอะมิโนประเภทอะโรมาติก: เฟนิลอะลานีน ไทโรซีนและทรีโตนเฟน

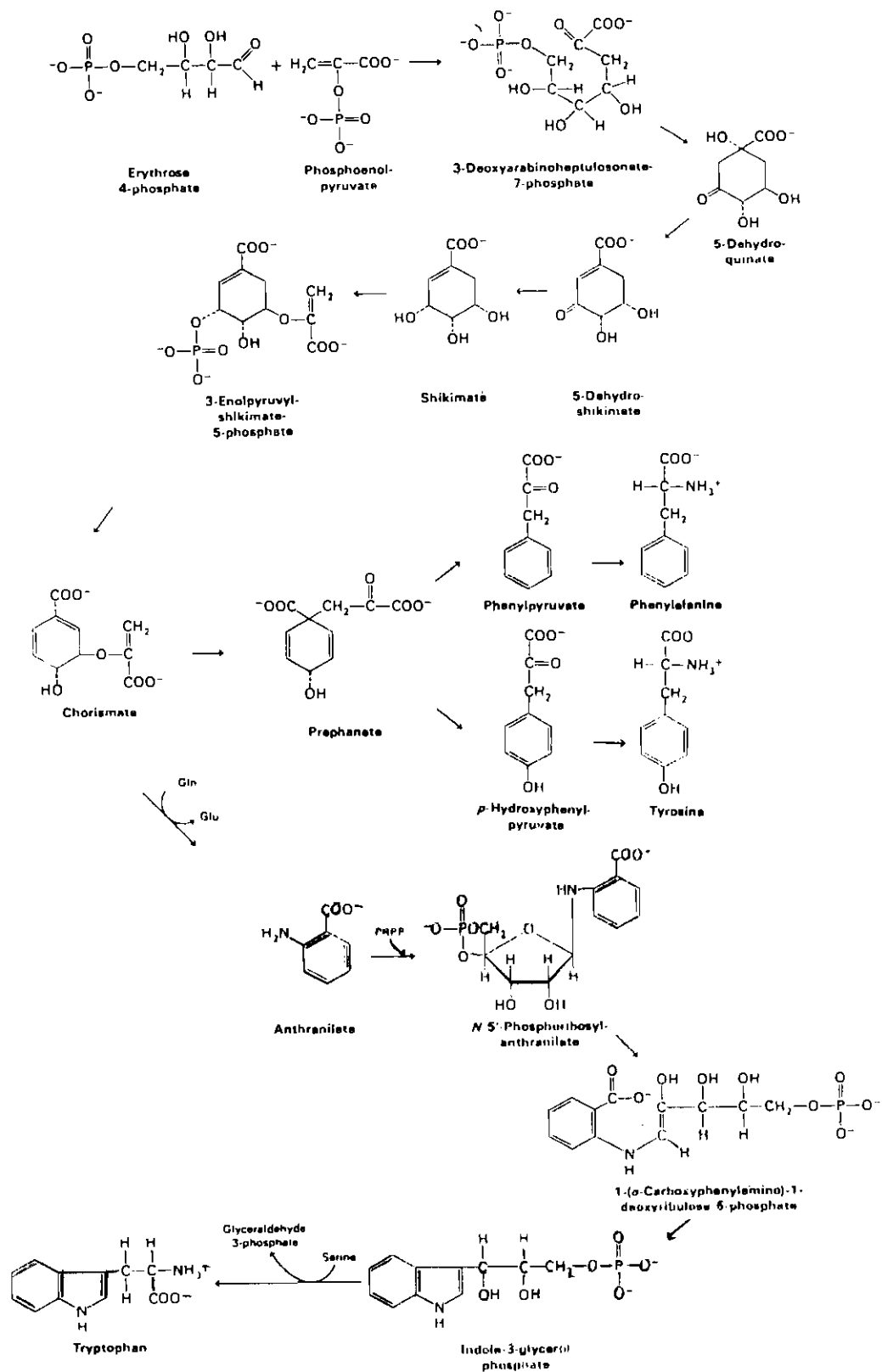
การสังเคราะห์กรดอะมิโนประเภทอะโรมาติกใน *E. Coli* (รูปที่ 10-2 และรูปที่ 10-3) เริ่มด้วยอิริโทรส-4-ฟอสเฟตซึ่งเป็นอินเตอร์มีเดียทในวิถีเพนโตสรวมตัวกับฟอสโฟอินอลไพรูเวทอินเตอร์มีเดียทในวิถีไกลโกลัยซิส ได้เป็นน้ำตาลที่มีคาร์บอนเจ็ดอะตอม ไฮโดรไลสหมู่ฟอสเฟตออกแล้วปิดโมเลกุลให้เป็นวงแหวน 5-ดีไฮโดรควิเนท ดึงน้ำออกจากโมเลกุลได้ 5-ดีไฮโดรชิคิเมท เมื่อรีดิวซ์ด้วย NADPH ก็จะได้ชิคิเมท (shikimate) มีการเติมหมู่ฟอสเฟตที่ตำแหน่งที่ 3 และรวมตัวกับฟอสโฟอินอลไพรูเวทอีกโมเลกุลหนึ่งที่ตำแหน่งที่ 5 ได้อินเตอร์มีเดียทที่เมื่อหมู่ฟอสเฟตหลุดออกจะให้คอริสเมท (chorismate)



รูปที่ 10-2 แผนผังการสังเคราะห์กรดอะมิโนประเภทอะโรมาติกใน E.Coli

จากคอริสเมทจะแยกออกไปเป็นสองทาง พรี้เฟเนท (prephenate) และแอนทรานิลเลท (anthranilate) พรี้เฟเนทนั้นถ้าถูกดึงน้ำและหมู่คาร์บอกซิลออกจากโมเลกุลจะได้ฟีนิลไพรูเวท ซึ่งเกิดปฏิกิริยาทรานซ์อะมิเนชันต่อไปให้ฟีนิลอะลานีน พรี้เฟเนทอาจเกิดปฏิกิริยาออกซิเดทีฟ-ดีคาร์บอกซิเลชันให้ p-ไฮดรอกซีฟีนิลไพรูเวท ซึ่งถ้าเกิดปฏิกิริยาทรานซ์อะมิเนชันต่อไปจะได้ไทโรซีน

จากคอริสเมทถ้าแยกไปทางแอนทรานิลเลทจะเป็นการสังเคราะห์ทริปโตแฟน กลูตามีนเป็นตัวให้หมู่อะมิโนแก่คอริสเมท และในขณะเดียวกันไพรูเวทหลุดออกไปจากโมเลกุลคอริสเมท ให้ผลิตภัณฑ์เป็นแอนทรานิลเลท แอนทรานิลเลทจะไปรวมตัวกับ PRPP (phosphoribosylpyrophosphate) เป็นฟอสโฟไรโบซิลแอนทรานิลเลท น้ำตาลไรโบสในโมเลกุลดังกล่าวจะจัดตัวใหม่โดยการเปิดวงแหวน แล้วมีการดึงน้ำและหมู่คาร์บอกซิลออกให้อินดอล-3-กลีเซอรอลฟอสเฟต ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยากับเซอรินต่อไปก็จะให้ทริปโตแฟน เร่งปฏิกิริยาโดยเอนไซม์ tryptophan synthetase



รูปที่ 10-3 ปฏิกริยาการสังเคราะห์กรดอะมิโนประเภทอะโรมาติกใน *E. Coli*

10.2.2 การสังเคราะห์ฮีสทีดีน

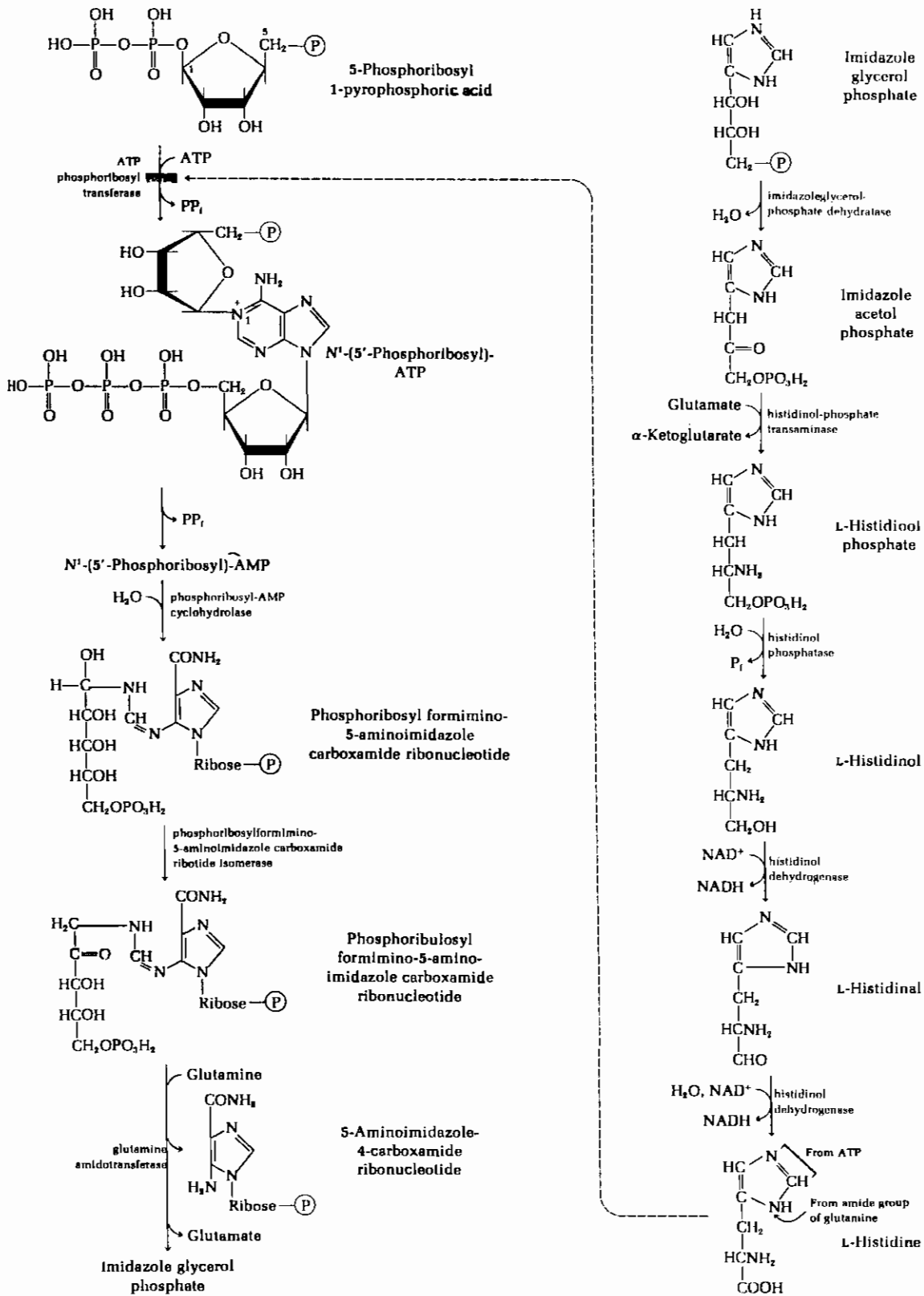
การสังเคราะห์ฮีสทีดีน (รูปที่ 10-4) เริ่มจาก ATP รวมตัวกับ PRPP โดยที่ N_1 ของวงแหวนเพียวรีนใน ATP จะสร้างพันธะกับ C_1 ของน้ำตาลไรโบสใน PRPP เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ ATP phosphoribosyl transferase ซึ่งเป็นอัลโลสเตอริกเอ็นไซม์ ถูกยับยั้งได้โดยฮีสทีดีนที่เป็นผลิตภัณฑ์ การยับยั้งแบบนี้เป็นการกดกันร่วม (coordinate repression, ในหัวข้อ 15.2.2) เมื่อมีฮีสทีดีนมากเกินไป เอ็นไซม์ทั้งหลายในกระบวนการสังเคราะห์จะถูกกดกันไว้ ถ้าเราติดตามวิธีการสังเคราะห์ไปตลอดจนถึงผลิตภัณฑ์ จะเห็นว่า $--N=CH-$ ในวงแหวนอิมิดาซอลมาจากโมเลกุล ATP ส่วนไนโตรเจนอีกอะตอมหนึ่งในวงแหวนมาจากหมู่แอมิดของกลูตามีน คาร์บอนสองอะตอมในวงแหวนและคาร์บอนอีกสามอะตอมในสายโซ่ข้างมาจาก PRPP

ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง (by-product) ที่สำคัญตัวหนึ่งคือโรโบนิวคลีโอไทด์ชื่อ 5-aminoimidazole-4-carboxamide ได้มาจากขั้นตอนก่อนการสร้างวงแหวนอิมิดาซอล เป็นอินเตอร์มีเดียทร่วมอยู่ในขั้นตอนการสังเคราะห์เพียวรีนด้วย ดังนั้นการสังเคราะห์ฮีสทีดีนและการสังเคราะห์เพียวรีนสามารถเชื่อมถึงกันได้

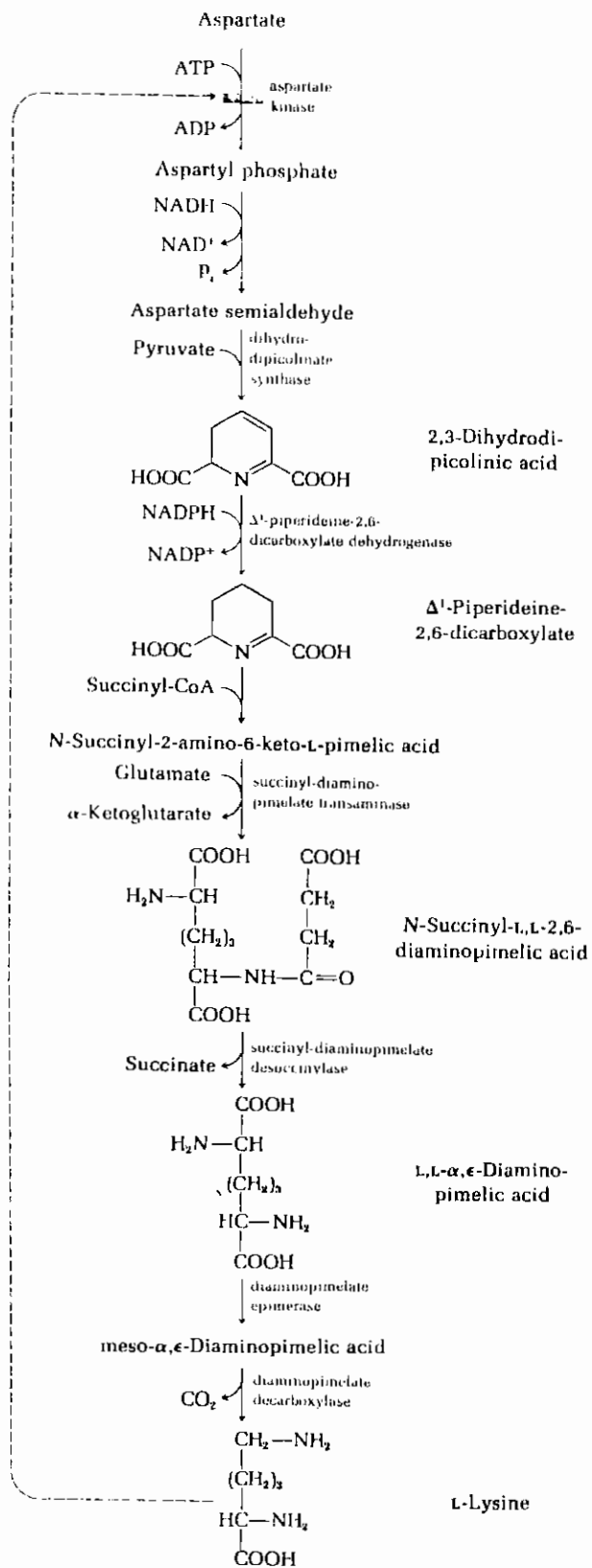
10.2.3 การสังเคราะห์ไลซีน

วิธีการสังเคราะห์ไลซีน (รูปที่ 10-5) มีสองแบบ แบบแรกเป็นการสังเคราะห์ในแบคทีเรียและพืชชั้นสูง ผ่านขั้นตอนอินเตอร์มีเดียทกรดไดอะมิโนไพเมลิก (diaminopimelic acid) ส่วนอีกแบบหนึ่งเป็นการสังเคราะห์ในพวกรา ผ่านขั้นตอนอินเตอร์มีเดียทกรดอะมิโนอะดีปิก (α -aminoadipic acid) ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะแบบแรกเท่านั้น

การสังเคราะห์ไลซีนในแบคทีเรียและพืชชั้นสูงอาจเรียกวิธีไดอะมิโนไพเมลิก (diaminopimelic pathway) เริ่มจากเอ็นไซม์ aspartate kinase เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับแอสพาเตทได้เป็นแอสพาทิลฟอสเฟตก่อนแล้วเปลี่ยนเป็นแอสพาเตทเซมิอัลดีไฮด์ จากนั้นแอสพาเตทเซมิอัลดีไฮด์จะทำปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชัน (aldol condensation) กับไพรูเวท ให้ผลผลิตเป็นวงแหวน ปฏิกิริยาดำเนินต่อไปอีกหลายขั้นตอนจนกระทั่งได้กรดไดอะมิโนไพเมลิก ซึ่งเมื่อเกิดปฏิกิริยาดีคาร์บอกซิเลชันต่อไปจึงได้ไลซีน ไลซีนสามารถยับยั้งแบบป้อนกลับไปที่เอ็นไซม์ aspartate kinase ส่วนเอ็นไซม์ทั้งหลายที่สังเคราะห์ไลซีนโดยเริ่มตั้งแต่ขั้นตอนแอสพาเตทเซมิอัลดีไฮด์ลงมา จะถูกกดกันร่วมโดยไลซีนซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของการสังเคราะห์



รูปที่ 10-4 การสังเคราะห์ฮิสทีดีนใน *E. Coli* และ ซาลโมเนลลา (*Salmonella*)



รูปที่ 10-5 การสังเคราะห์ไลซีนตามวิถีโคอะมิโนไพเมอิลิกในพืชและแบคทีเรีย

10.2.4 การสังเคราะห์ทรีโอนีนและเมไทโอนีน

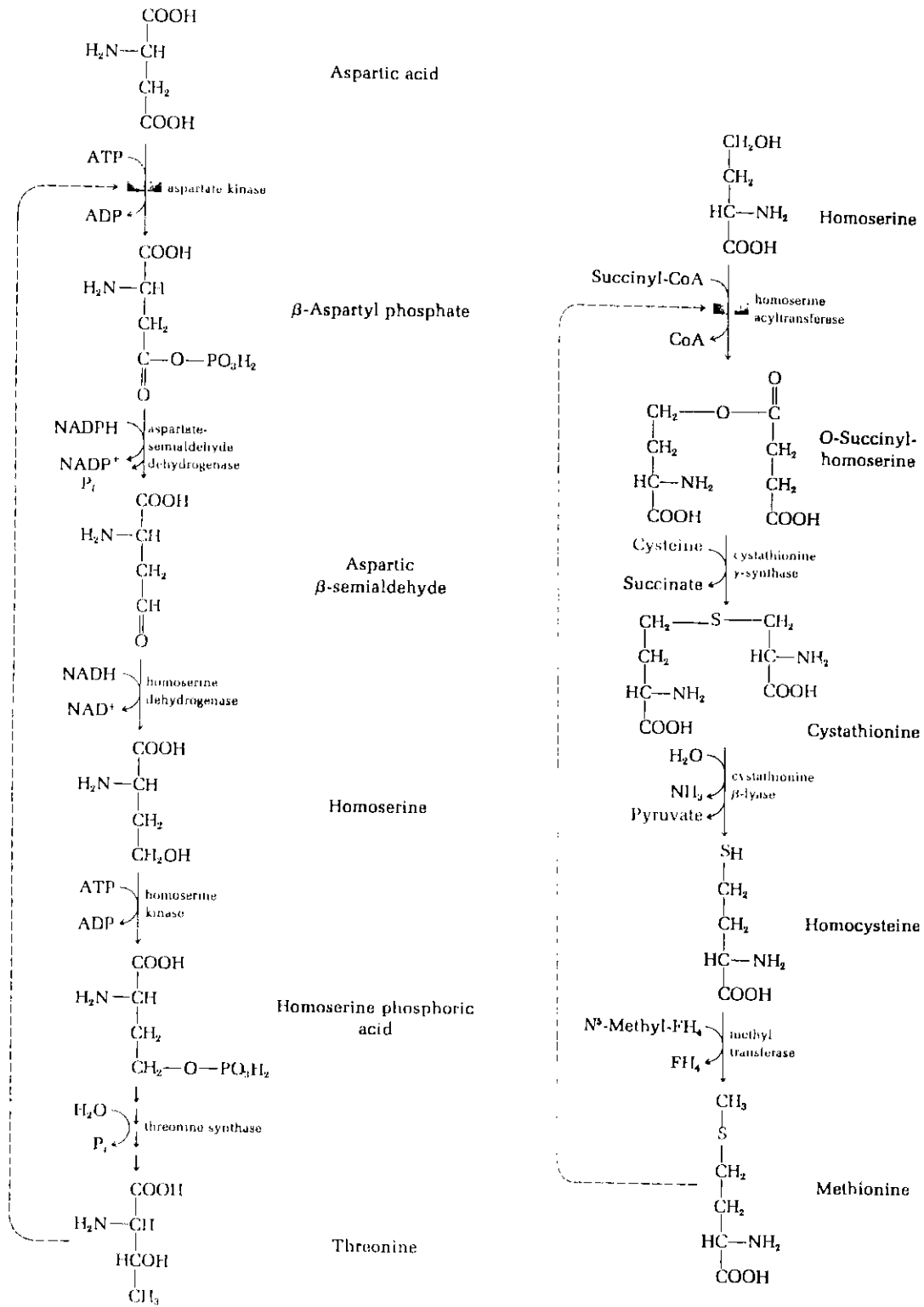
การสังเคราะห์ทรีโอนีน (รูปที่ 10-6) เริ่มจากการเติมฟอสเฟตให้แอสพาเตทเป็นแอสพาติลฟอสเฟต โดยเอ็นไซม์ aspartate kinase จากนั้นดึงหมู่ฟอสเฟตออกแล้วรีดิวซ์เป็นแอสพาเตทเซมิอัลดีไฮด์ รีดิวซ์อีกครั้งหนึ่งเปลี่ยนอัลดีไฮด์เป็นไฮโมเซอริน มีการเติมหมู่ฟอสเฟตให้ไฮโมเซอรินก่อนที่จะถูกเปลี่ยนไปเป็นทรีโอนีนโดย threonine synthase เอ็นไซม์นี้มี PLP เป็นโคเอ็นไซม์ ทรีโอนีนซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของการสังเคราะห์สามารถยับยั้งเอ็นไซม์ aspartate kinase

จากอินเตอร์มีเดียทไฮโมเซอริน สามารถนำไปสู่การสังเคราะห์เมไทโอนีน (รูปที่ 10-6) ได้ โดยไฮโมเซอรินจะทำปฏิกิริยากับหมู่ซัคซินิลของซัคซินิลโคเอ (succinyl CoA) จากนั้นซีสเตอีนจึงเข้าไปแทนที่หมู่ซัคซินิลให้ผลิตภัณฑ์เป็นซีสตาโรอิน เอ็นไซม์จะย่อยซีสตาโรอินออกเป็นไฮโมซีสเตอีน ไพรุเวท และแอมโมเนีย ไฮโมซีสเตอีนจะเกิดปฏิกิริยาเมธิเลชันกลายเป็นเมไทโอนีนได้ ส่วนในวิถีการสังเคราะห์ซีสเตอีน ซีสตาโรอินจะถูกเอ็นไซม์ย่อยสลายเป็นซีสเตอีนกับ α -คีโตนกลูตาเรท ดูเสมือนว่าซีสตาโรอินเป็นอินเตอร์มีเดียทในการเปลี่ยนซีสเตอีนไปเป็นเมไทโอนีนในพืชและแบคทีเรีย และเป็นอินเตอร์มีเดียทในการเปลี่ยนเมไทโอนีนไปเป็นซีสเตอีนในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม

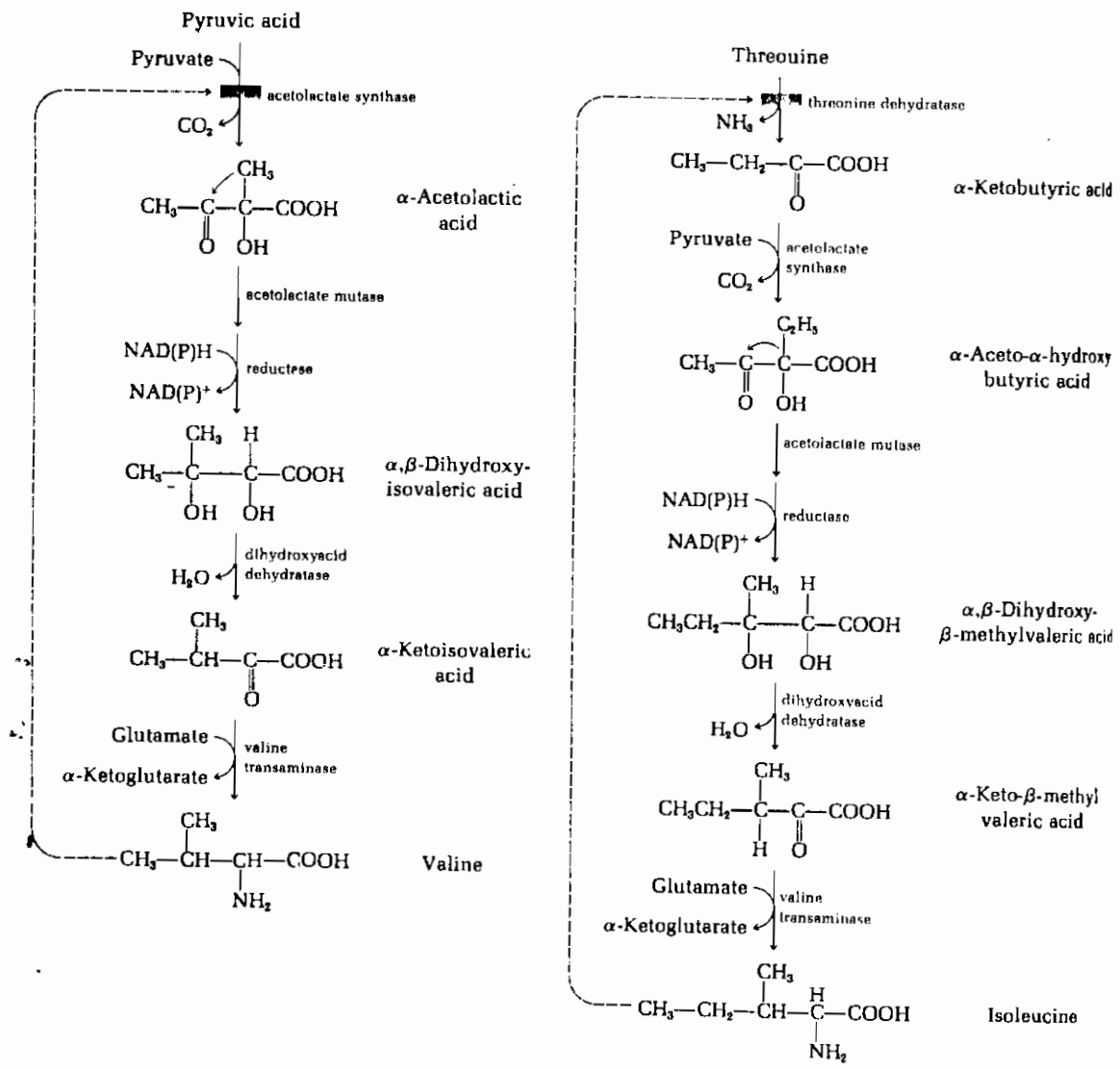
ปฏิกิริยาเมธิเลชันที่เกิดกับไฮโมซีสเตอีน มี N^5 -เมธิลเตทตระไฮโดรโฟเลทเป็นตัวให้หมู่เมธิล ในบางกรณีตัวให้หมู่เมธิลอาจเป็น methylcobalamin, betaine หรือ dimethylthetin

10.2.5 การสังเคราะห์วาลีน ไอโซลูซีน และลูซีน

การสังเคราะห์วาลีน ไอโซลูซีน (รูปที่ 10-7) คล้ายคลึงกันและใช้เอ็นไซม์กลุ่มเดียวกัน โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ไพรุเวทและ α -คีโตนบิวไทเรทซึ่งเป็นกรดคีโต (keto acid) เหมือนกันก่อน การสังเคราะห์ในลำดับต่อมาผ่านขั้นตอนกรดอะซีโตไฮดรอกซี (acetohydroxy acid), กรดไดไฮดรอกซี (dihydroxy acid) กรดคีโตตามลำดับ เมื่อเกิดปฏิกิริยาทรานซอะมีเนชันจะให้ผลผลิตวาลีนและไอโซลูซีน ทั้งวาลีนและไอโซลูซีนต่างก็มีผลยับยั้งแบบป้อนกลับไปที่เอ็นไซม์ตัวแรกของวิถีการสังเคราะห์

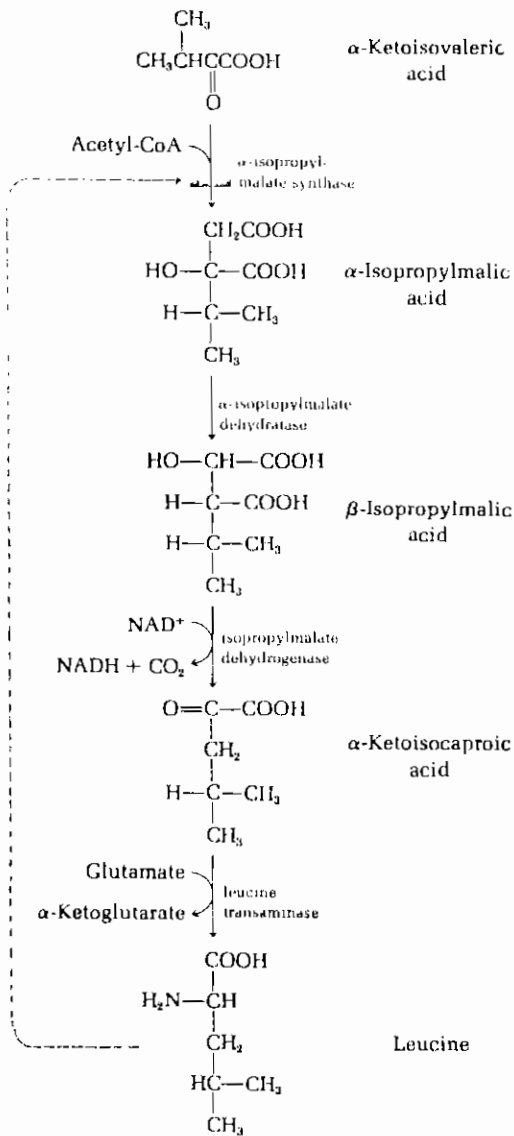


รูปที่ 10-6 การสังเคราะห์กรดอะมิโนและเมไทโอนีนในพืชและแบคทีเรีย



รูปที่ 10-7 การสังเคราะห์วาลีนและไอโซลูซีน

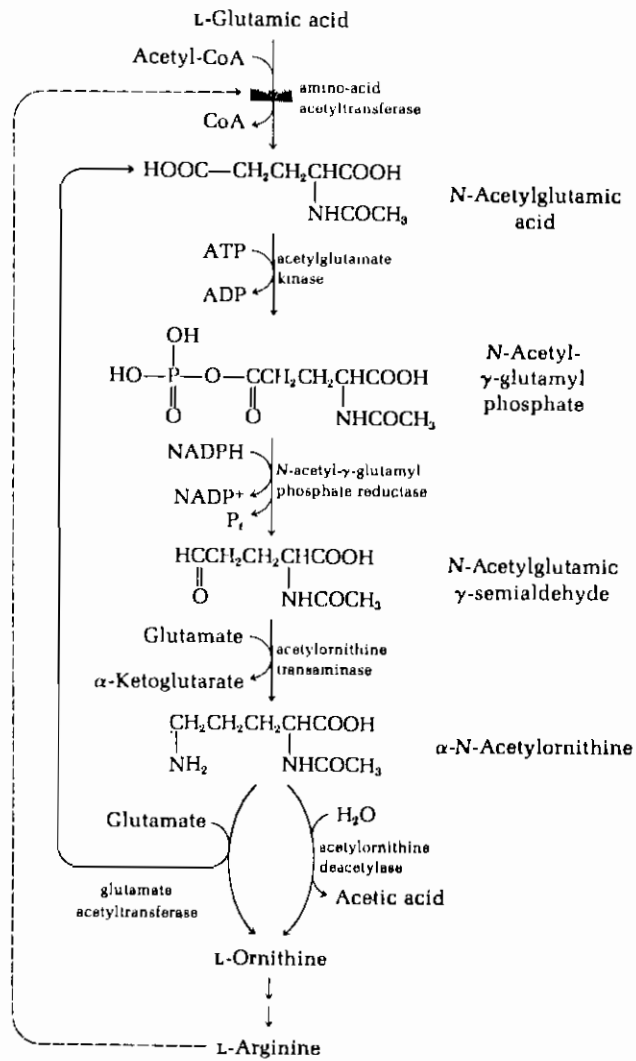
การสังเคราะห์ลูซีน (รูปที่ 10-8) เริ่มจากการรวมตัวของกรด α -คีโตไอโซวาเลอริก (α -ketoisovaleric acid) กับอะเซทิลโคเอ ให้กรด α -ไอโซโพรปิลมาลิก (α -isopropylmalic acid) จากนั้นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นต่อไปจะคล้ายกับการเปลี่ยนซิเตรทไปเป็น α -คีโตกลูตาเรทในวัฏจักรเครบส์ ปฏิกิริยาสุดท้ายเป็นการทรานซอะมิเนชันเช่นกัน ลูซีนมีผลยับยั้งแบบป้อนกลับไปที่เอ็นไซม์ตัวแรกของวิถีการสังเคราะห์



รูปที่ 10-8 การสังเคราะห์ลูซีน

10.2.6 การสังเคราะห์อาร์จินีน

สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถเปลี่ยนออร์นิทีน (ornithine) ไปเป็นอาร์จินีนได้ในวัฏจักรยูเรีย แต่อาร์จินีนที่ได้ก็จะถูกเอ็นไซม์ arginase ย่อยสลายไปโดยเร็วกลายเป็นยูเรียกับออร์นิทีน ทำให้ปริมาณอาร์จินีนไม่เพียงพอต่อการสังเคราะห์โปรตีน อาร์จินีนจึงกลายเป็นกรดอะมิโนจำเป็นสำหรับสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเพราะเหตุดังกล่าว การสังเคราะห์อาร์จินีนจากกลูตามาเทในพืชและแบคทีเรียมีสองแบบ การสังเคราะห์ที่เป็นวิธีหลักเป็นไปตามรูปที่ 10-9

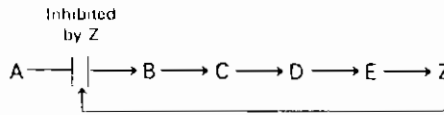


รูปที่ 10-9 การสังเคราะห์อาร์จินีน

ใน *E. Coli* อินเตอร์มีเดียท α -N-อะเซทิลออร์นิธินถูกไฮโดรไลซ์เป็นการตอะเซติกกับออร์นิธิน แต่ในจุลินทรีย์อื่น ๆ และในพืชอินเตอร์มีเดียทตัวนี้จะให้หมู่อะเซทิลแก่กลูตาเมตกลายเป็นผลิตภัณฑ์ออร์นิธินและ N-อะเซทิลกลูตาเมต อาร์จินีนมีผลยับยั้งแบบป้อนกลับไปเอ็นไซม์ตัวแรกของวิธีการสังเคราะห์

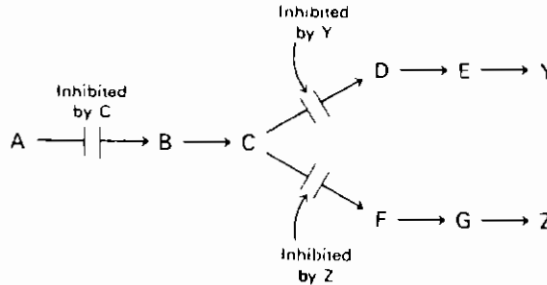
10.3 การควบคุมการสังเคราะห์กรดอะมิโน

อัตราเร็วการสังเคราะห์กรดอะมิโนขึ้นอยู่กับปริมาณและแอกติวิตีของเอ็นไซม์ในวิถีการสังเคราะห์ ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะการควบคุมแอกติวิตีของเอ็นไซม์ที่มีอยู่แล้ว วิถีการสังเคราะห์ที่ปฏิกิริยาแรกเป็นปฏิกิริยาที่ผันกลับไม่ได้ มักจะเป็นจุดควบคุมที่สำคัญ ผลผลิตสุดท้ายของวิถีการสังเคราะห์มักจะไปมีผลยับยั้งแบบป้อนกลับไปที่ปฏิกิริยาแรก การควบคุมเช่นนี้เป็นการประหยัดทั้งพลังงานและสารเริ่มต้น



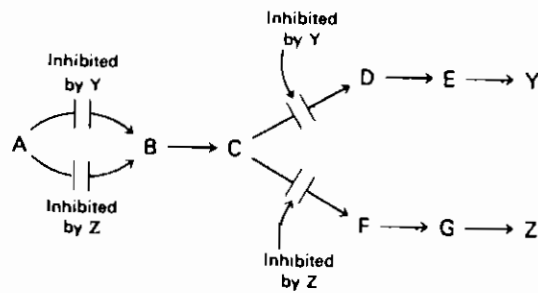
วิถีการสังเคราะห์ที่มีการแยกออกไปเป็นสองทางหรือมากกว่านั้น จะมีการควบคุมที่ต่างกันออกไป พอจะแบ่งได้เป็น 4 แบบคือ

1. Sequential feedback control



จากแผนผังข้างบน ผลผลิตสุดท้าย Y หรือ Z มีได้ไปยับยั้งขั้นตอน $A \rightarrow B$ โดยตรง หากแต่ Y ไปยับยั้ง $C \rightarrow D$ และ Z ไปยับยั้ง $C \rightarrow F$ ทำให้ C ที่มีมากขึ้นนั้นไปยับยั้งขั้นตอนแรก $A \rightarrow B$ อีกต่อหนึ่ง ผลผลิตสุดท้ายจะไปยับยั้งวิถีการสังเคราะห์ตัวมันเองตรงขั้นตอนของจุดแยก (branched point) ดังนั้นปฏิกิริยาที่ร่วมกันอยู่คือ $A \rightarrow B$ จะถูกยับยั้งถ้าหากว่าผลผลิตสุดท้าย Y และ Z มีมากเกินไป

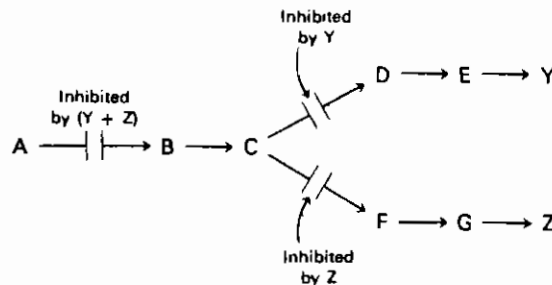
2. Enzyme multiplicity



กลไกแบบนี้ต่างจากแบบแรกตรงขั้นตอน $A \rightarrow B$ สามารถเร่งปฏิกิริยาโดยเอนไซม์สองตัวที่แตกต่างกันออกไป เอนไซม์หนึ่งถูกยับยั้งโดยผลิตภัณฑ์ Y เอนไซม์อีกตัวหนึ่งถูกยับยั้งโดยผลิตภัณฑ์ Z ดังนั้นในการยับยั้งปฏิกิริยา $A \rightarrow B$ อย่างสมบูรณ์จะต้องมีผลิตภัณฑ์ทั้งสองคือ Y และ Z อยู่ในปริมาณสูงจริง ๆ

การควบคุมตรงขั้นตอนของจุดแยกจะเหมือนแบบแรก คือ ผลิตภัณฑ์ Y ยับยั้ง $C \rightarrow D$ ผลิตภัณฑ์ Z ยับยั้ง $C \rightarrow F$

3. Concerted feedback control



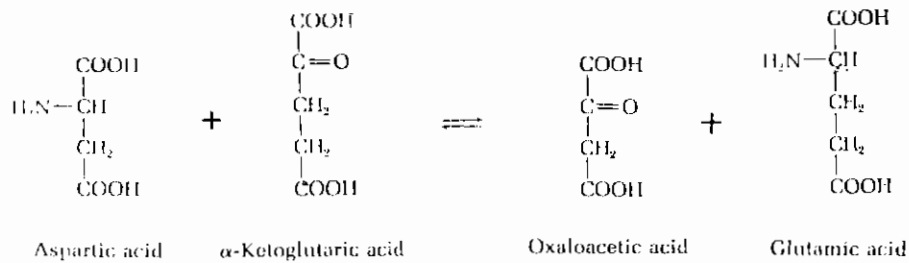
ขั้นตอน $A \rightarrow B$ จะถูกยับยั้งโดยผลิตภัณฑ์ Y และ Z ซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมาก ถ้ามีผลิตภัณฑ์ Y มากเพียงตัวเดียว หรือมีผลิตภัณฑ์ Z มากเพียงตัวเดียว จะไม่สามารถยับยั้ง $A \rightarrow B$ ได้ ผลิตภัณฑ์ Y สามารถยับยั้ง $C \rightarrow D$ ผลิตภัณฑ์ Z สามารถยับยั้ง $C \rightarrow F$ เช่นเดียวกับสองแบบแรก

4. Cumulative feedback control

ขั้นตอน $A \rightarrow B$ ถูกยับยั้งโดยผลิตภัณฑ์ Y บางส่วนและถูกยับยั้งโดยผลิตภัณฑ์ Z บางส่วน ซึ่งต่างก็ไม่เกี่ยวข้องซึ่งกันและกัน ตัวอย่างเช่น เมื่อมีผลิตภัณฑ์ Y มากจะลดอัตราเร็วของ $A \rightarrow B$ จาก 100 วินาที⁻¹ ไปเป็น 60 วินาที⁻¹ และเมื่อมีผลิตภัณฑ์ Z มากเพียงตัวเดียวจะลดอัตราเร็ว $A \rightarrow B$ จาก 100 วินาที⁻¹ ไปเป็น 40 วินาที⁻¹ ดังนั้นถ้ามีทั้ง Y และ Z มากอัตราเร็ว $A \rightarrow B$ จะเป็น 24 วินาที⁻¹ ($0.6 \times 0.4 \times 100$ วินาที⁻¹)

10.4 ปฏิกริยาที่สำคัญของกรดอะมิโน

1. ปฏิกริยาทรานซอะมิเนชัน มีการโยกย้ายหมู่ α -อะมิโนของกรดอะมิโนไปยัง α -คาร์บอนอะตอมของกรดคีโต มีผลให้โครงสร้างเดิมของกรดอะมิโนกลายเป็นกรดคีโต และโครงสร้างเดิมของกรดคีโตกลายเป็นกรดอะมิโน ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถผันกลับได้ เร่งปฏิกริยาโดยเอ็นไซม์ aminotransferase หรือ transaminase ที่จำเพาะ โดยมากกรดคีโตที่เป็นตัวรับหมู่อะมิโน คือ α -คีโตกลูตาเรท เมื่อเกิดการทรานซอะมิเนชันแล้วจะกลายเป็นผลิตภัณฑ์คือกลูตาเมท ดังนั้นหมู่อะมิโนของกรดอะมิโนทั้งหลายมักจะถูกเปลี่ยนไปเป็นหมู่อะมิโนในโมเลกุลของกลูตาเมท

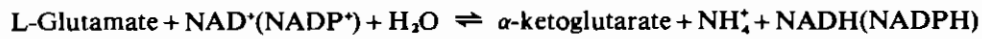


นอกจากเอ็นไซม์ aspartate transaminase ก็ยังมีเอ็นไซม์ alanine transaminase, leucine transaminase, tyrosine transaminase และอื่นๆ อีก เอ็นไซม์ transaminase ทุกตัวมีไพริดอกซาลฟอสเฟต (PLP) เป็นโคเอ็นไซม์ (ดูรายละเอียดหัวข้อ 1.4.2.6) ในขณะที่ยังไม่มีซัสเตรท โคเอ็นไซม์ PLP จะจับกับเอ็นไซม์ transaminase เป็น Schiff base ที่เรียกว่าอัลดีมีน (aldimine) เมื่อมีซัสเตรทซึ่งก็คือกรดอะมิโน โคเอ็นไซม์ PLP จะกลับไปสร้าง Schiff base กับกรดอะมิโนแทน จากนั้นจึงเกิดปฏิกริยาเปลี่ยนซัสเตรทไปเป็นผลิตภัณฑ์ ปฏิกริยาอื่นของกรดอะมิโน อาทิเช่น ปฏิกริยาคาร์บอกซิเลชัน, ปฏิกริยาราซิไมเซชัน (racemization), ปฏิกริยาการดึงน้ำ

ออกจากเซอริน ปฏิกริยาการเอาซัลเฟอร์อะตอมออกจากซิสเตอีน ต่างก็อาศัยโคเอ็นไซม์ PLP ทั้งสิ้น

2. ปฏิกริยาออกซิเดทีฟดีอะมิเนชัน (oxidative deamination)

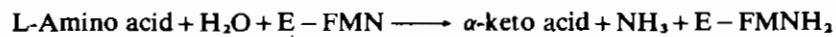
กลูตาเมทที่ได้จากปฏิกริยาทรานซ์อะมิเนชัน จะเกิดปฏิกริยาออกซิเดทีฟดีอะมิเนชันต่อไปอย่างรวดเร็ว เป็นการดึงเอาหมู่อะมิโนที่กลูตาเมทรับมาจากกรดอะมิโนอื่น ๆ ออกไปในรูปแอมโมเนียมไอออน เร่งปฏิกริยาโดยเอ็นไซม์ glutamate dehydrogenase ใช้ NAD^+ หรือ NADP^+ เป็นโคเอ็นไซม์



เอ็นไซม์นี้มีบทบาทสำคัญในการดึงหมู่อะมิโนออกจากกรดอะมิโนมาก เพราะในจุลินทรีย์ส่วนใหญ่เอ็นไซม์ glutamate dehydrogenase จะเป็นเอ็นไซม์ที่ว่องไวและมีคุณสมบัติเป็นอัลโลสแตอริกเอ็นไซม์ด้วย

จุลินทรีย์บางชนิดจะมีเอ็นไซม์ amino acid oxidase เป็นตัวเร่งปฏิกริยาออกซิเดทีฟดีอะมิเนชัน ใช้ฟลาวินนิวคลีโอไทด์ (flavine nucleotide) เป็นโคเอ็นไซม์

ปฏิกริยาออกซิเดทีฟดีอะมิเนชันโดยเอ็นไซม์ L-amino acid oxidase



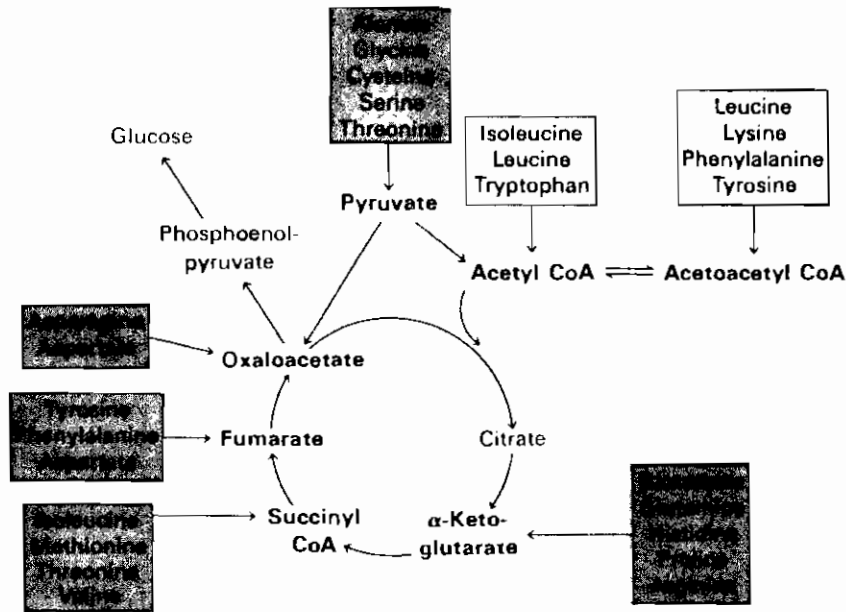
ปฏิกริยาออกซิเดทีฟดีอะมิเนชันโดยเอ็นไซม์ D-amino acid oxidase



10.5 การย่อยสลายกรดอะมิโน

หมู่อะมิโนของกรดอะมิโนจะถูกเปลี่ยนไปเป็นยูเรีย (ดูหัวข้อ 10.6.1) ส่วนโครงสร้างของคาร์บอนในกรดอะมิโนจะถูกเปลี่ยนไปเป็นโมเลกุลต่าง ๆ เจ็ดโมเลกุล คือ ไพรูเวท, อะเซทิลโคเอ, อะซีโตอะเซทิลโคเอ, α -คีโตกลูตาเรท, ซัคซินิลโคเอ, ฟิวมาเรท และออกซาโลอะซิเตท (รูปที่ 10-10) กรดอะมิโนใดที่ถูกเปลี่ยนไปเป็นอะเซทิลโคเอ หรืออะซีโตอะเซทิลโคเอ จัดเป็นกรดอะมิโนประเภทคีโตเจนิค (ketogenic amino acids) เพราะนำไปสังเคราะห์เป็นคีโตนบอดี้ (ketone bodies) ได้ กรดอะมิโนที่ถูกเปลี่ยนไปเป็นไพรูเวท, α -คีโตกลูตาเรท, ซัคซินิลโคเอ, ฟิวมาเรท หรือออกซาโลอะซิเตท จัดเป็นกรดอะมิโนประเภทกลูโคเจนิค (glucogenic amino

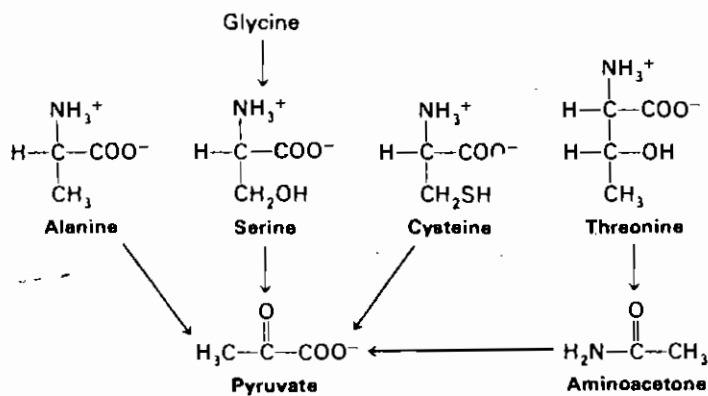
acids) เพราะสามารถนำไปสังเคราะห์กลูโคสได้ สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมไม่มีวิธีการสังเคราะห์ กลูโคสจากอะเซทิลโคเอหรืออะซีโตอะเซทิลโคเอ



รูปที่ 10-10 กรดอะมิโนประเภทกลูโคเจนิคและคีโตเจนิค

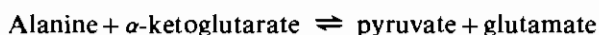
กรดอะมิโน 20 ตัวนั้นเป็นประเภทกลูโคเจนิค 14 ตัว เป็นประเภทคีโตเจนิค 1 ตัว คือ ลูซีน เป็นทั้งประเภทกลูโคเจนิคและคีโตเจนิค 5 ตัว คือ ไอโซลูซีน ไลซีน เอนิลอะลานีน ทริปโตเฟน และไทโรซีน (ดูหัวข้อ 8.1.3 ตารางที่ 8.1)

10.5.1 กรดอะมิโนที่มีจำนวนคาร์บอน 3 อะตอมจะเปลี่ยนไปเป็นไพรูเวท

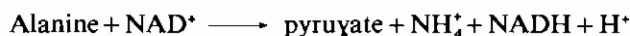


รูปที่ 10-11 อะลานีน เซอริน ซีสเตอีน ไกลซีน และธรีโอนีน (C₄) จะถูกเปลี่ยนเป็นไพรูเวท

อะลานีน เกิดปฏิกิริยาทรานซ์อะมีเนชันให้ไพรูเวทและกลูตาเมท



กลูตาเมทเกิดปฏิกิริยาออกซิเดทีฟอะมีเนชันต่อให้แอมโมเนียมไอออนและ α -คีโตกลูตาเรท กลับคืนมา ทำให้สมการสุทธิกลายเป็น



เซอริน ถูกดึงหมู่อะมิโนออกโดยเอนไซม์ serine dehydratase ให้ไพรูเวทและแอมโมเนียมไอออน

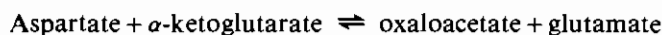
ซีสเทอีน มีวิธีการเปลี่ยนไปเป็นไพรูเวทหลายทางด้วยกัน

ไกลซีน เปลี่ยนเป็นเซอรินก่อนโดยการเติมหมู่ไฮดรอกซีเมทิล (hydroxymethyl group) จากนั้นจึงเปลี่ยนเป็นไพรูเวท

ทรีโอนีน เปลี่ยนเป็นอะมิโนอะซิโตน (aminoacetone) ก่อนที่จะเป็นไพรูเวท

10.5.2 กรดอะมิโนที่มีจำนวนคาร์บอน 4 อะตอมเปลี่ยนเป็นออกซาโลอะซิเตท

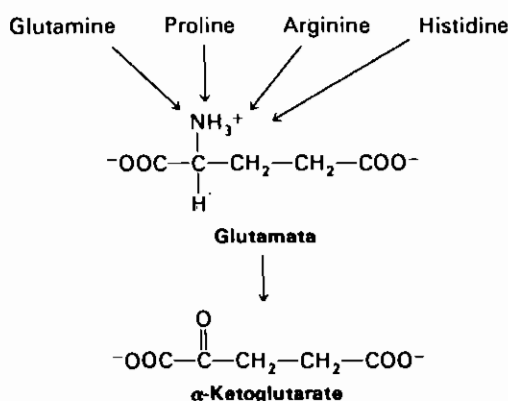
แอสพาเตท เกิดปฏิกิริยาทรานซ์อะมีเนชันให้ออกซาโลอะซิเตทและกลูตาเมท



แอสพาราจีน ถูกไฮโดรไลซ์โดยเอนไซม์ asparaginase เป็นแอมโมเนียมไอออนกับแอสพาเตท แล้วเกิดการทรานซ์อะมีเนชันอีกต่อหนึ่ง

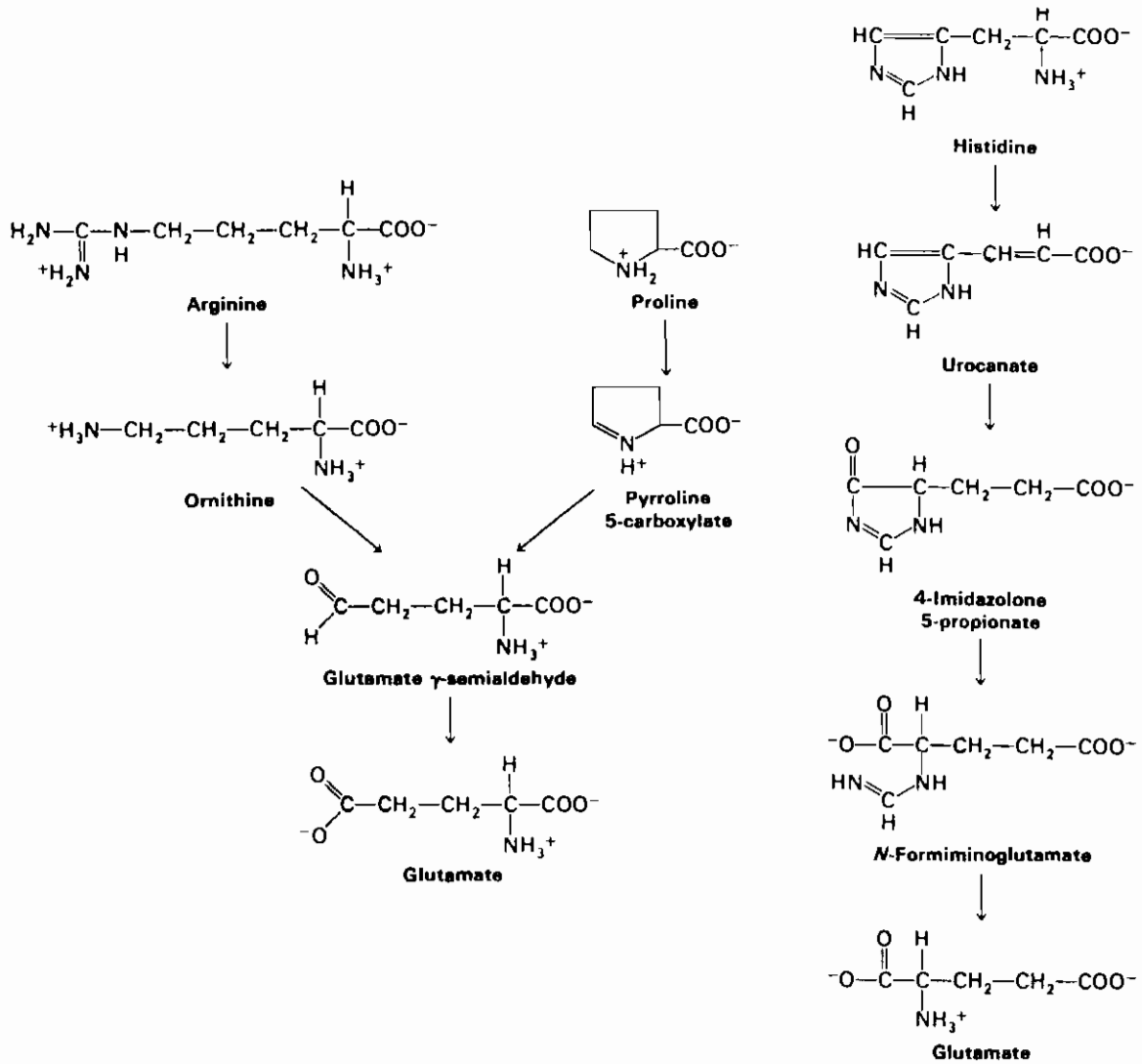
สำหรับแอสพาเตทอาจเปลี่ยนเป็นฟิวมาเรทได้ตั้งในวัฏจักรยูเรีย (หัวข้อ 10.6.1)

10.5.3 กรดอะมิโนที่มีจำนวนคาร์บอน 5 อะตอมเปลี่ยนเป็น α -คีโตกลูตาเรท



รูปที่ 10-12 กลูตามีน โพรลีน อาร์จินีน ฮิสทีดีนเปลี่ยนเป็นกลูตาเมท ก่อนที่จะเป็น α -คีโตกลูตาเรท

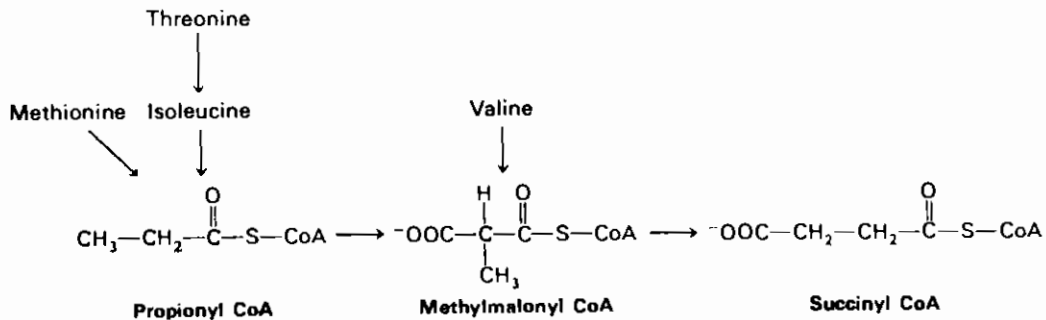
กลูตามีน ถูกไฮโดรไลซ์โดยเอนไซม์ glutaminase เป็นกลูตามะกับแอมโมเนียมไอออน
โพรลีนและอาร์จินีน เปลี่ยนเป็นกลูตามะเซมิอัลดีไฮด์ก่อนเป็นกลูตามะ (รูปที่ 10-13)
ฮีสทีดีน เปลี่ยนเป็น 4-imidazolone-5-propionate (รูปที่ 10-13) ก่อน แล้วพันธะ
 แอมิดในวงแหวนถูกไฮโดรไลซ์แตกออกเป็น N-formiminoglutamate ให้หมู่ formimino (-CHNH)
 แก่เตตระไฮโดรโฟเลตจึงกลายเป็นกลูตามะ



รูปที่ 10-13 การเปลี่ยนโพรลีน อาร์จินีน และฮีสทีดีนเป็นกลูตามะ

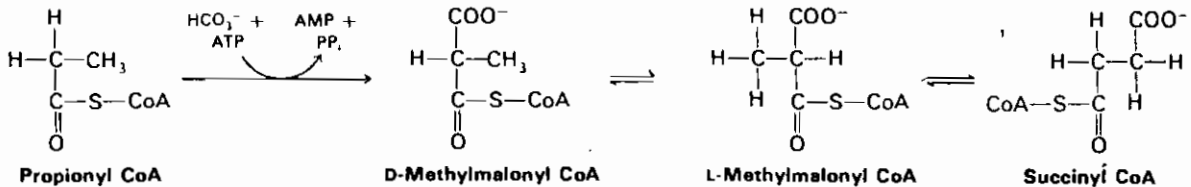
10.5.4 กรดอะมิโนบางตัวเปลี่ยนเป็นซัคซินิลโคเอ: เมไทโอนีน, ไอโซลูซีน, ทรีโอนีน, และ วาลีน

ขั้นตอนการเปลี่ยนโปรปิโอนิลโคเอไปเป็น D-เมธิลมาโลนิลโคเอเป็นปฏิกิริยาคาร์บอกซิเลชัน โดยเอ็นไซม์ propionyl CoA carboxylase มีไบโอตินเป็นโคเอ็นไซม์ D-เมธิลมาโลนิลโคเอเกิดราซิไมเซชันไปเป็น L-เมธิลมาโลนิลโคเอ ซึ่งจะเป็นซับสเตรทของเอ็นไซม์ methylmalonyl CoA mutase มีอนุพันธ์ของวิตามินบี₁₂ เป็นโคเอ็นไซม์ เร่งปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ภายใน



รูปที่ 10-14 การเปลี่ยนเมไทโอนีน, ไอโซลูซีน, ทรีโอนีน และวาลีนไปเป็นซัคซินิลโคเอ

โมเลกุล ย้ายหมู่ -C(=O)-S-CoA จาก C₂ ไปยัง C₃ แลกเปลี่ยนกับไฮโดรเจนอะตอม กลายเป็นผลิตภัณฑ์ซัคซินิลโคเอ

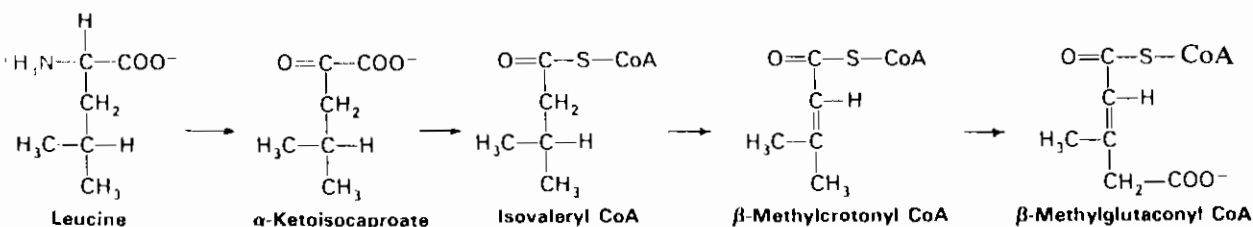


วิธีการเปลี่ยนโปรปิโอนิลโคเอไปเป็นซัคซินิลโคเอนี้ จะพบในการออกซิไดซ์กรดไขมันที่มีจำนวนคาร์บอนเป็นเลขคี่ด้วย เพราะวัฏจักรเบต้าออกซิเดชันรอบสุดท้ายของกรดไขมันที่มีจำนวนคาร์บอนอะตอมเป็นเลขคี่จะได้อะเซทิลโคเอกับโปรปิโอนิลโคเอ อะเซทิลโคเอเข้าวัฏจักรเคร็บส์ได้เลย ส่วนโปรปิโอนิลโคเอจะถูกเปลี่ยนเป็นซัคซินิลโคเอก่อน

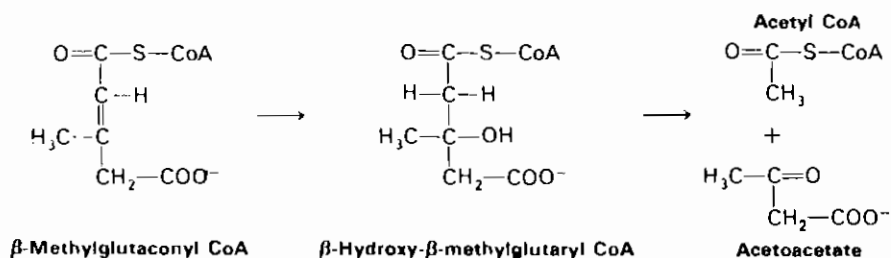
10.5.5 ลูซีนเปลี่ยนเป็นอะเซทิลโคเอและอะซิโตะซิติค

ลูซีนเป็นกรดอะมิโนประเภทคีโตเจนิคที่แท้จริงเพียงตัวเดียวเท่านั้น เกิดการทรานส์-

อะมิเนชันไปเป็นกรดคีโตคือ α -ketoisocaproate แล้วตามด้วยปฏิกิริยาออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชัน ได้ผลิตภัณฑ์ isovalerylCoA (ขั้นตอนนี้เหมือนตอนเปลี่ยนไพรูเวท \rightarrow อะเซทิลโคเอ และเหมือนกับการเปลี่ยน α -คีโตกลูตาเรท \rightarrow ซัคซินิลโคเอ) isovalerylCoA เกิดปฏิกิริยาดีไฮโดรจีเนชันต่อไปให้ β -methylcrotonyl CoA ใช้ FAD เป็นโคเอ็นไซม์ จากนั้นเป็นปฏิกิริยาคาร์บอกซิเลชันเติมคาร์บอนเข้าไปหนึ่งอะตอมโดยอาศัย ATP ให้ผลิตภัณฑ์ β -methylglutaconyl CoA มีไบโอตินเป็นโคเอ็นไซม์



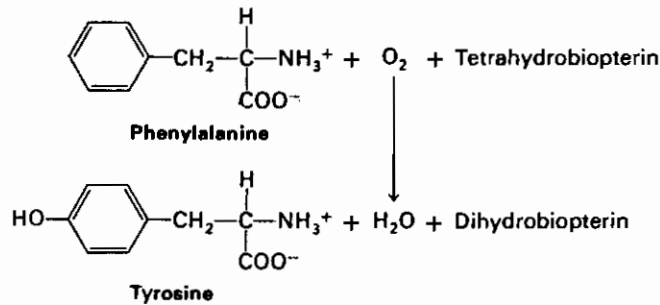
β -methylglutaconyl CoA เกิดปฏิกิริยาไฮเดรชันเข้าที่พันธะคู่เป็น β -hydroxy- β -methylglutaryl CoA (HMGCoA) ซึ่งจะแตกตัวให้อะเซทิลโคเอกับอะซิโอะซีเตท



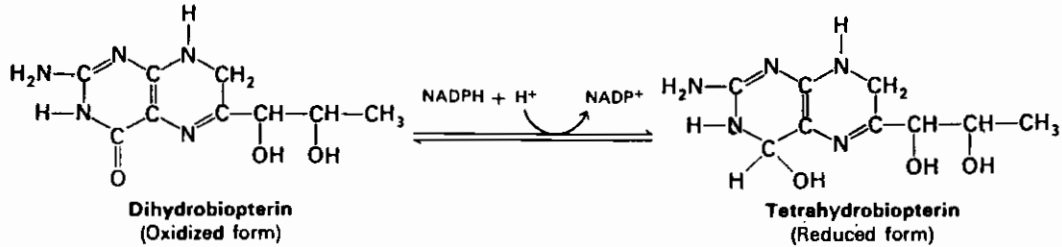
ขั้นตอนการเปลี่ยนลูซีนไปเป็นอะเซทิลโคเอและอะซิโอะซีเตทนี้อาศัยโคเอ็นไซม์หลายตัว ได้แก่ PLP สำหรับการทรานส์อะมิเนชัน; TPP ไลโปเอท FAD NAD⁺ สำหรับขั้นตอนออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชัน; FAD ในขั้นตอนดีไฮโดรจีเนชัน; ไบโอตินสำหรับปฏิกิริยาคาร์บอกซิเลชัน และโคเอ็นไซม์ A เป็นตัวพาหมู่อะซิลในปฏิกิริยาต่าง ๆ เหล่านี้

10.5.6 เอนไซม์ฟีนอลอะซิเลสและไทโรซีนเปลี่ยนเป็นอะซีโตอะซิเตทกับฟีวมาเรท

เอนไซม์ฟีนอลอะซิเลสเกิดปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชันไปเป็นไทโรซีน อาศัยเอนไซม์ phenylalanine hydroxylase อาจเรียกว่าเอนไซม์ monooxygenase หรือ mixed-function oxygenase เพราะโมเลกุลออกซิเจนเริ่มแรกกลายเป็นออกซิเจนอะตอมอยู่ในโมเลกุลไทโรซีนและในโมเลกุลของน้ำ

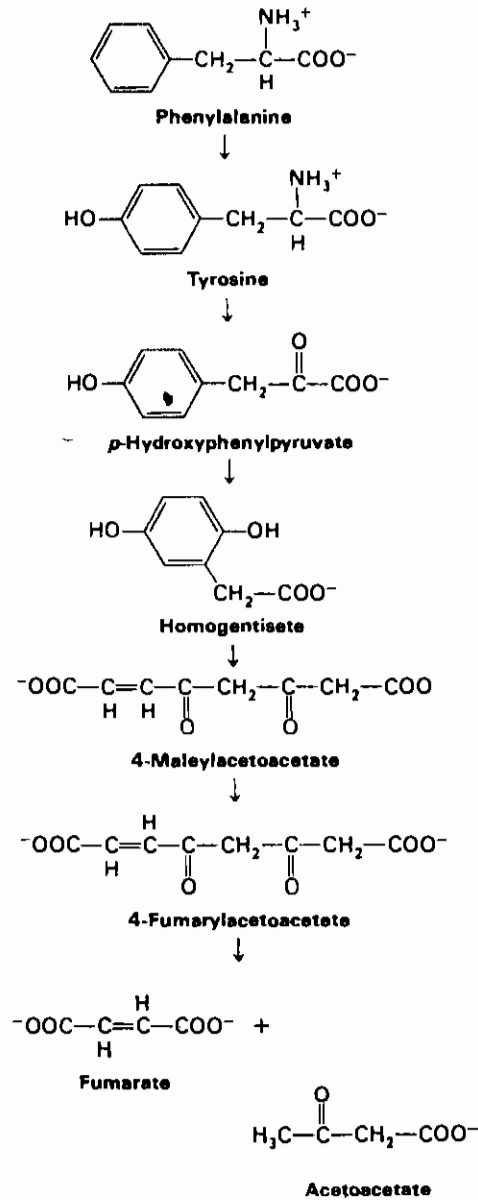


ขั้นตอนนี้อาศัยเตตระไฮโดรไบโอเพอเทอรินเป็นตัวรีดิวซ์ ซึ่งจะถูกรีดิวซ์ไปเป็นไดไฮโดรไบโอเพอเทอริน ไดไฮโดรไบโอเพอเทอรินสามารถกลับไปเป็นเตตระไฮโดรไบโอเพอเทอรินได้ใหม่ โดยการรีดิวซ์ของเอนไซม์ dihydrobiopterin reductase



ไทโรซีนเกิดปฏิกิริยาทรานส์อะมิเนชันต่อไป (รูปที่ 10-15) เป็น p-hydroxyphenylpyruvate การดัดแปลงนี้จะทำปฏิกิริยากับออกซิเจน ให้ผลิตภัณฑ์ homogentisate อาศัยเอนไซม์ p-hydroxyphenylpyruvate hydroxylase ซึ่งอาจเรียกว่า dioxygenase ทั้งนี้เพราะออกซิเจนทั้งสองอะตอมของโมเลกุลออกซิเจนเข้าไปอยู่ในโมเลกุลของผลิตภัณฑ์ homogentisate จากนั้นเอนไซม์ homogentisate oxidase ซึ่งเป็น dioxygenase อีกเช่นกัน จะทำการออกซิไดซ์พร้อมกับเปิดวงแหวนอะโรมาติกออกเป็น 4-maleylacetoacetate ไอโซมเมอร์เป็น 4-fumarylacetoacetate

ก่อนที่จะถูกไฮโดรไลซ์ไปเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้าย คือ อะซิโตอะซิเตทกับพิวมาเรท



รูปที่ 10-15 วิธีที่ย่อยสลายฟีนิลอะลานีนและไทโรซีน

10.5.7 ไลซีนเปลี่ยนเป็นอะซิโตอะเซทิลโคเอ

ไลซีนเป็นกรดอะมิโนประเภทคีโตเจนิคมีคาร์บอนหกอะตอมในโมเลกุล คาร์บอนสองอะตอมสลายกลายเป็น CO_2 ส่วนอีกสี่คาร์บอนอะตอมเปลี่ยนเป็นอะซิโตอะเซทิลโคเอ

วิธีการย่อยสลายไลซีนค่อนข้างซับซ้อน ไลซีนจะถูกเปลี่ยนไปหลายขั้นตอนเป็นอินเตอร์มีเดียทตัวสำคัญคือ amino adipic acid semialdehyde ก่อนแล้วจึงย่อยสลายต่อไป CO₂ โมเลกุลแรกที่หลุดออกไปจะให้ผลิตภัณฑ์ glutaryl CoA CO₂ โมเลกุลที่สองหลุดไปจะได้ผลิตภัณฑ์ crotonyl CoA มีคาร์บอนสี่อะตอมและพันธะคู่หนึ่งแห่ง โมเลกุลน้ำเข้าไปทำปฏิกิริยาที่พันธะคู่ให้ β-hydroxybutyryl CoA แล้วออกซิไดซ์หมู่ไฮดรอกซิลเป็นหมู่คีโตก็จะได้ผลิตภัณฑ์อะซิโตะเซทิลโคเอ

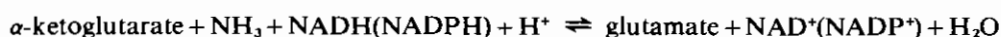
10.5.8 ทริปโตแฟนเปลี่ยนเป็นอะเซทิลโคเอและอะซิโตะเซทิลโคเอ

ทริปโตแฟนเป็นกรดอะมิโนประเภทคีโตเจนิค ประกอบด้วยคาร์บอนจำนวนสิบเอ็ดอะตอม คาร์บอนสี่อะตอมกลายเป็นอะซิโตะเซทิลโคเอ คาร์บอนสองอะตอมกลายเป็นอะเซทิลโคเอ คาร์บอนอีกสี่อะตอมสลายกลายเป็น CO₂ และที่เหลืออีกหนึ่งคาร์บอนอะตอมอยู่ในโมเลกุลของฟอร์มเมท (formate)

ทริปโตแฟนเกิดปฏิกิริยาหลายขั้นตอนจึงให้อะลานีนกับ 3-hydroxyanthranilic acid อะลานีนเป็นตัวที่เปลี่ยนไปเป็นอะเซทิลโคเอ ส่วน 3-hydroxyanthranilic acid ก็มีวิธีการเปลี่ยนเป็นอะซิโตะเซทิลโคเอ

10.6 การกำจัดไนโตรเจน (Nitrogen excretion)

สัตว์ชั้นสูงส่วนใหญ่พยายามที่จะเก็บแอมโมเนียที่ได้จากการย่อยสลายกรดอะมิโนเพื่อนำกลับมาใช้ประโยชน์อีกโดยใช้ปฏิกิริยาผันกลับของเอ็นไซม์ glutamate dehydrogenase

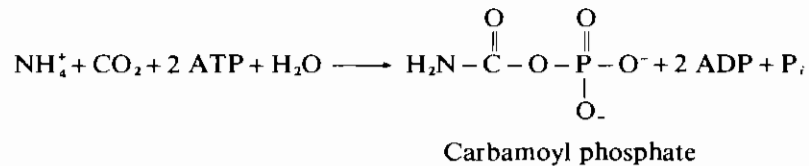


อย่างไรก็ตามแอมโมเนียส่วนหนึ่งก็จะถูกกำจัดออกจากร่างกายของสัตว์มีกระดูกสันหลัง อาจจะเป็นรูปแอมโมเนียโดยตรง หรืออาจจะกำจัดออกในรูปยูเรีย (urea) หรือกรดยูริก (uric acid) แบบใดแบบหนึ่ง สัตว์มีกระดูกสันหลังที่กำจัดไนโตรเจนในรูปยูเรีย เรียกว่าพวกยูรีโอเทลิก (ureotelic) สัตว์น้ำเช่นปลาจะกำจัดไนโตรเจนในรูปแอมโมเนียซึ่งเป็นพิษออกสู่สภาวะแวดล้อม เรียกว่าพวกแอมโมโนเทลิก (ammonotelic) นกและสัตว์เลื้อยคลานมีปริมาณน้ำในร่างกายจำนวนจำกัด จึงกำจัดไนโตรเจนในรูปกรดยูริกซึ่งเป็นของแข็งกึ่งของเหลว (semisolid) เรียกว่าพวกยูรีโคเทลิก (uricotelic) สัตว์สะเทินน้ำสะเทินบกเช่นลูกกบ เมื่ออยู่ในน้ำจะกำจัดไนโตรเจนในรูปแอมโมเนีย เมื่อเจริญเติบโตเต็มที่มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไป ตัวยูรีโคเทลิกที่จำเป็นอย่างยิ่ง ทำให้สามารถกำจัดไนโตรเจนในรูปของยูเรียได้

10.8.1 วัฏจักรยูเรีย (Urea cycle)

ในปี ค.ศ. 1932 H.A. Krebs และ K. Henseleit เป็นผู้ตั้งสมมติฐานวัฏจักรยูเรียขึ้นมา วัฏจักรนี้เกิดขึ้นภายในบริเวณไซโตซอลและไมโทคอนเดรียของเซลล์ตับของพวกยูรีโอเทลิค ยูเรียที่เกิดขึ้นจะถูกส่งเข้าสู่กระแสเลือดเพื่อไปยังไตและในที่สุดก็จะถูกขับออกไปในปัสสาวะ พวกยูรีโอเทลิคมีความไวต่อพิษของแอมโมเนียเป็นอย่างมาก แอมโมเนียจะไปมีผลต่อเมตาบอลิซึมของสมองอย่างรวดเร็วทำให้เกิดการชักกระตุก ดังนั้นวัฏจักรยูเรียจึงช่วยขจัดแอมโมเนียอย่างต่อเนื่อง ทำให้ไม่มีการสะสมสารพิษไว้ในร่างกาย

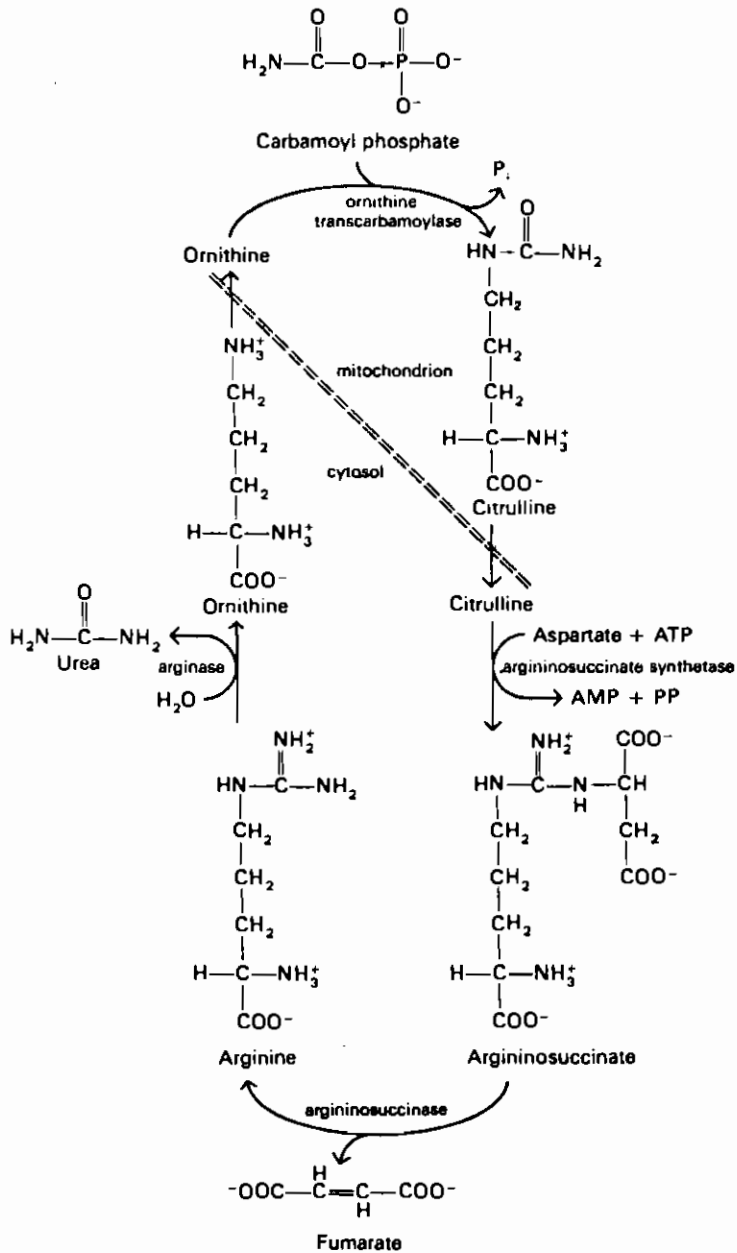
ภายในไมโทคอนเดรียจะมีการสังเคราะห์ carbamoyl phosphate จากแอมโมเนีย (แอมโมเนียมาออกอน), CO_2 , 2 ATP และ H_2O เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ carbamoyl phosphate synthetase (แอมโมเนีย) มี N-อะเซทิลกลูตาเมตเป็นโคซับสเตรตที่ฟอสโฟโมดูเลเตอร์ ที่ต้องมีวงเล็บคำว่า "แอมโมเนีย" ก็เพราะเอ็นไซม์ดังกล่าวใช้แอมโมเนียเป็นซับสเตรต ถ้าเอ็นไซม์ชื่อเดียวกันนี้แต่อยู่ในไซโตซอลจะใช้ "กลูตามีน" เป็นซับสเตรต



วัฏจักรยูเรีย (รูปที่ 10-16) เริ่มจาก carbamoyl phosphate รวมตัวกับออร์นิธิน เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ ornithine transcarbamoylase ไปเป็นซิทรูลิน (citrullin) ซิทรูลินจะออกจากไมโทคอนเดรียเข้าสู่ไซโตซอล ทำปฏิกิริยากับแอสพาเตทเร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ argininosuccinate synthetase ให้ผลิตภัณฑ์ argininosuccinate อาศัยพลังงานจากการไฮโดรไลซ์ ATP (ติดตามมาด้วยการไฮโดรไลซ์ PP_i) ในที่นี้แอสพาเตทเป็นตัวให้หมู่อะมิโนแก่ซิทรูลิน จากนั้น argininosuccinate จะถูกย่อยสลายโดยเอ็นไซม์ argininosuccinase ไปเป็นอาร์จินินกับพิวมาเรท พิวมาเรทสามารถเชื่อมต่อกับวัฏจักรเคร็บส์ได้ ในพวกยูรีโอเทลิคมีเอ็นไซม์ arginase เป็นจำนวนมากจึงสามารถไฮโดรไลซ์อาร์จินินไปเป็นยูเรียกับออร์นิธิน ออร์นิธินในไซโตซอลสามารถผ่านเข้าไปในไมโทคอนเดรียด้วยระบบการขนส่งจำเพาะ ทำให้วัฏจักรยูเรียครบวงจร

ในการสังเคราะห์ยูเรียหนึ่งโมเลกุล จะต้องมีการสลายพันธะฟอสเฟตพลังงานสูงถึงสี่พันธะ สามพันธะจาก ATP 3 โมเลกุลและอีกหนึ่งพันธะจาก PP_i หมู่อะมิโนเริ่มแรกในโมเลกุลยูเรียมาจากในไมโทคอนเดรีย หมู่อะมิโนหมู่ที่สองในโมเลกุลยูเรียมาจากแอสพาเตทในไซโตซอล

หมู่อะมิโนในแอสพาเตนนั้นมาจากการทรานส์อะมิเนชันระหว่างกลูตาเมทกับออกซาโลอะซิเตท ดังได้กล่าวแล้วในตอนต้นว่าหมู่อะมิโนของกรดอะมิโนทั้งหลายจะถูกเปลี่ยนไปเป็นหมู่อะมิโนของกลูตาเมท (หัวข้อ 10.4) นั่นก็หมายความว่าหมู่อะมิโนทั้งหลายสามารถเข้าสู่วัฏจักรยูเรีย โดยการผ่านเข้าไปเป็นหมู่อะมิโนในกลูตาเมทและแอสพาเตทตามลำดับ



รูปที่ 10-18 วัฏจักรยูเรีย

10.6.2 การกำจัดไนโตรเจนในรูปแอมโมเนีย

ในสัตว์พวกแอมโมโนเทลิก หมู่อะมิโนจากกรดอะมิโนต่าง ๆ จะถูกเปลี่ยนเป็นหมู่อะมิโนของกลูตาเมท แล้วกลูตาเมทเกิดปฏิกิริยาออกซิเดทีฟที่อะมิโนเอ็นได้โดย glutamate dehydrogenase ให้แอมโมเนีย (แอมโมเนียมีไอออน) ออกมาซึ่งจะกลายเป็นหมู่อะมิโนในพันธะแอมิตของกลูตามีนอีกต่อหนึ่ง โดยปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ glutamine synthetase

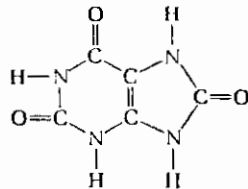


กลูตามีนนี้ถูกไฮโดรไลซ์โดยเอ็นไซม์ glutaminase ให้แอมโมเนียอิสระ ซึ่งแอมโมเนียนี้จะถูกขับออกไปในปัสสาวะโดยตรง

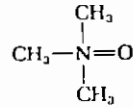


10.6.3 การกำจัดไนโตรเจนในรูปกรดยูริก

วิธีการสังเคราะห์กรดยูริกค่อนข้างซับซ้อน จะได้กล่าวโดยละเอียดในเรื่องเมตาบอลิซึมของเพียวรีนนิวคลีโอไทด์ (หัวข้อ 11.8) นกและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจัดเป็นสัตว์พวกยูริโคเทลิก กำจัดไนโตรเจนในรูปกรดยูริก เมื่อดูโครงสร้างของกรดยูริก ให้สังเกตว่าไนโตรเจนทั้งสี่อะตอมในวงแหวนเพียวรีนนั้น มาจากหมู่ α -อะมิโนของกรดอะมิโนทั้งหลาย



Uric acid (keto form)



Trimethylamine oxide.

นอกจากการกำจัดไนโตรเจนในรูปยูเรีย แอมโมเนีย และกรดยูริกแล้ว ยังมีแปลกออกไปอีก กล่าวคือแมงมุมกำจัดไนโตรเจนออกเป็น trimethylene oxide

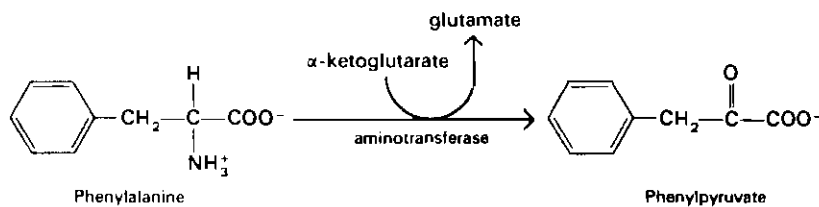
10.7 ความผิดปกติแต่กำเนิดเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของเฟนิลอะลานีนและไทโรซีน

Alkaptonuria หรือ Alcaptonuria เป็นความผิดปกติของเฟนิลอะลานีน-ไทโรซีนเมตาบอลิซึมที่เป็นกรรมพันธุ์ เนื่องจากขาดเอ็นไซม์ homogentisate oxidase ทำให้ homogentisate คั่งค้างเปลี่ยนเป็น 4-maleylacetoacetate ไม่ได้ (รูปที่ 10-15) ในที่สุดก็ถูกขับออกมาในปัสสาวะ

ปัสสาวะที่มี homogentisate นี้เมื่อตั้งทิ้งไว้จะเปลี่ยนเป็นสีดำ เนื่องจากเกิดโพลีเมอร์เซชันไปเป็นสารที่คล้ายคลึงกับรงควัตถุเมลานิน

ในปี ค.ศ. 1902 Archibald Garrod กุมารแพทย์ชาวอังกฤษ ได้ตั้งสมมุติฐานว่าความผิดปกตินี้สามารถถ่ายทอดไปสู่ลูกหลานได้โดยยีนที่ควบคุมลักษณะด้อย (recessive trait) ซึ่งเป็นที่น่าสนใจว่าขณะนั้นยังไม่มีคำว่ายีนจนกระทั่งปี ค.ศ. 1911 และในปี ค.ศ. 1926 จึงมีการดกลีกันเอ็นไซม์ตัวแรกได้สำเร็จ นับว่า Garrod เป็นนักวิทยาศาสตร์ที่ก้าวล้ำหน้าคนอื่น ๆ ในยุคสมัยของเขาเป็นอันมาก

Phenylketonuria (PKU) เป็นความผิดปกติของฟีนิลอะลานีน-ไทโรซีนเมตาบอลิซึมที่เป็นกรรมพันธุ์เช่นกัน แต่รุนแรงกว่า Alkaptonuria มาก ถ้าไม่ได้รับการปฏิบัติที่ถูกวิธีอาจถึงขั้นปัญญาอ่อนหรือตายได้ เกิดเนื่องจากขาดเอ็นไซม์ phenylalanine hydroxylase หรือขาดโคแฟกเตอร์เตทราไฮโดรไบออบเทอริน ฟีนิลอะลานีนเปลี่ยนเป็นไทโรซีนไม่ได้ เกิดการสะสมคั่งค้างอยู่ที่ทั่วร่างกาย ฟีนิลอะลานีนจะเกิดการทรานซ์อะมิเนชันต่อไปเป็นฟีนิลไพรูเวท ซึ่งเป็นฟีนิลคีโตนตัวหนึ่ง เมื่อมีมากก็ถูกขับออกมาในปัสสาวะ จึงเป็นที่มาของชื่อโรคว่า phenylketonuria คนที่เป็นโรคนี้อาจมีสีผิวและสีผมค่อนข้างจาง เนื่องจากการสังเคราะห์รงควัตถุเมลานินซึ่งมีสีดำจากไทโรซีนนั้น ถูกยับยั้งแบบแข่งขันโดยฟีนิลอะลานีนซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมาก



ปัจจุบันมีวิธีการตรวจสอบเด็กแรกเกิดว่าเป็น phenylketonuria หรือไม่หลายวิธี การตรวจปัสสาวะเด็กทารกโดยใช้ FeCl_3 ถ้ามีสารฟีนิลคีโตนจะให้สีเขียวมะกอก อาจตรวจหาปริมาณฟีนิลอะลานีนหรือแอกติวิตีของเอ็นไซม์ phenylalanine hydroxylase ในเลือด เด็กที่เป็นโรคนี้อาจต้องรับประทานอาหารที่มีปริมาณฟีนิลอะลานีนต่ำ เพื่อป้องกันมิให้เนื้อเยื่อสมองของทารกถูกทำลาย จนกระทั่งอายุสามขวบซึ่งเป็นเวลาที่เนื้อเยื่อสมองเจริญเติบโตเต็มที่แล้ว อย่างไรก็ตามเด็กเหล่านี้ยังคงมีปัญหาทางด้านกายภาพและด้านอารมณ์หลงเหลืออยู่

บทสรุป

จุลินทรีย์จะเปลี่ยนไนโตรเจนจากบรรยากาศไปเป็น NH_4^+ ฟิชและสัตว์จึงสามารถนำเอา NH_4^+ นี้ไปสังเคราะห์เป็นกลูตาเมต กลูตาเมตเป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์กลูตามีน โพรลีน อะลานีน แอสพาเตทและแอสพาราจिन ไทโรซีนสังเคราะห์มาจากเฟนิลอะลานีน ส่วนเซอรินสังเคราะห์มาจาก 3-ฟอสโฟกลีเซอเรท ไกลซีนสังเคราะห์มาจากเซอรินโดยตรงหรืออาจสังเคราะห์มาจาก CO_2 กับ NH_4^+ ก็ได้ การสังเคราะห์ซิสเตอีนต้องอาศัย S-อะเดโนซิลเมไธโอนีนเป็นตัวพาหุเมธิลและต้องการเซอรินด้วย

วิธีการสังเคราะห์กรดอะมิโนจำเป็นมีขั้นตอนยาวกว่าและกระบวนการยุ่งยากกว่าการสังเคราะห์กรดอะมิโนไม่จำเป็น กรดอะมิโนประเภทอะโรมาติกสังเคราะห์มาจากอิริโทรส-4-ฟอสเฟตทำปฏิกิริยากับฟอสโฟอินอลไพรุเวท ให้อินเตอร์มีเดียทที่สำคัญคือคอริสเมท จากคอริสเมทแยกออกเป็นสองทาง ทางหนึ่งเป็นพรีเฟเนทนำไปสู่การสังเคราะห์เฟนิลอะลานีนและไทโรซีน อีกทางหนึ่งเป็นแอนธรานิลเลทซึ่งจะนำไปสู่การสังเคราะห์ทริปโตแฟน การสังเคราะห์ฮีสทีดีนเริ่มจาก ATP ทำปฏิกิริยากับ PRPP การสังเคราะห์ฮีสทีดีนเชื่อมต่อการสังเคราะห์เพียวรีนได้ การสังเคราะห์ไลซีนในแบคทีเรียและพืชชั้นสูงใช้วิถีโดอะมิโนไพเมลิคธรีโอนีนสังเคราะห์มาจากแอสพาเตทโดยผ่านขั้นตอนโฮโมเซอริน จากอินเตอร์มีเดียทโฮโมเซอรินนี้สามารถนำไปสังเคราะห์เมไธโอนีนได้ วาลีนและไอโซลูซีนมีวิธีการสังเคราะห์คล้ายกัน ใช้เอ็นไซม์กลุ่มเดียวกัน มีกรดคีโตเป็นสารเริ่มต้นเหมือนกัน ส่วนลูซีนสังเคราะห์มาจากกรด α -คีโตไอโซวาเลริกกับอะเซทิลโคเอ อาร์จินีนสังเคราะห์มาจากกลูตาเมต การควบคุมการสังเคราะห์กรดอะมิโนมักจะอยู่ที่ปฏิกิริยาแรกๆ ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ผันกลับไม่ได้ แต่ถ้าวิธีการสังเคราะห์มีการแยกออกไปหลายทาง การควบคุมอาจเป็นแบบ sequential feedback control, enzyme multiplicity, concerted feedback control หรือแบบ cumulative feedback control ปฏิกิริยาที่สำคัญของกรดอะมิโนคือการทรานซ์อะมิเนชันและดีอะมิเนชัน

กรดอะมิโนโดยย่อยสลายไปเป็นอะเซทิลโคเอหรืออะซิโตอะเซทิลโคเอได้จัดเป็นกรดอะมิโนประเภทคีโตเจนิค สามารถนำไปสังเคราะห์เป็นคีโตนบอดีมีลูซีนเพียงตัวเดียว กรดอะมิโนโดยย่อยสลายไปเป็นไพรุเวท, α -คีโตกลูตาเรท, ซัคซินิลโคเอ ฟิวมาเรท หรือออกซาโลอะซิเตทได้ จัดเป็นกรดอะมิโนประเภทกลูโคเจนิค สามารถนำไปสังเคราะห์เป็นกลูโคสได้ มีอยู่ทั้งหมด 14 ตัว กรดอะมิโนที่จัดเป็นทั้งประเภทคีโตเจนิคและกลูโคเจนิคมีอยู่ด้วยกัน 5 ตัว คือ ไอโซลูซีน ไลซีน เฟนิลอะลานีน ไทโรซีน และทริปโตแฟน กรดอะมิโนที่มีจำนวนคาร์บอน 3 อะตอม

จะเปลี่ยนเป็นไพรูเวท ได้แก่ อะลานีน เซอริน ซีสเตอีน ไกลซีน และทรีโอนีน (C) กรดอะมิโนที่มีจำนวนคาร์บอน 4 อะตอมจะเปลี่ยนเป็นออกซาโลอะซิเตท คือแอสพาทและแอสพาราจีน กรดอะมิโนที่มีจำนวนคาร์บอน 5 อะตอมจะเปลี่ยนเป็น α -คีโตกลูตาเรท ได้แก่ กลูตามีน โพรลีน อาร์จินีน และฮิสทีดีน ส่วนเมไทโอนีน ไอโซลิวซีน ทรีโอนีน และวาซีนจะเปลี่ยนเป็นซัคซินิลโคเอลูซีนและทริปโตแฟนเปลี่ยนเป็นอะเซทิลโคเอกับอะซิโตอะเซทิลโคเอ เชนิลอะลานีนและไทโรซีนเปลี่ยนเป็นอะซิโตอะเซทิลโคเอกับฟิวมาเรท ส่วนไลซีนเปลี่ยนเป็นอะซิโตอะเซทิลโคเอ

สัตว์มีกระดูกสันหลังกำจัดไนโตรเจนในรูปของยูเรียเรียกว่าพวกยูริโอเทลิก สัตว์น้ำเช่นปลากำจัดไนโตรเจนในรูปแอมโมเนียเรียกว่าพวกแอมโมโนเทลิก นกและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมกำจัดไนโตรเจนในรูปกรดยูริกเรียกว่าพวกยูริโคเทลิก วัฏจักรยูเรียเกิดขึ้นภายในบริเวณไซโตซอลและไมโทคอนเดรียของเซลล์ตับของพวกยูริโอเทลิก การสังเคราะห์ยูเรียหนึ่งโมเลกุลต้องสลายพันธะฟอสเฟตพลังสูงถึงสี่พันธะ

Alkaptonuria เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเฟนิลอะลานีน-ไทโรซีนเมตาบอลิซึมที่เป็นกรรมพันธุ์ เนื่องจากขาดเอนไซม์ homogentisate oxidase ทำให้มีการสะสม homogentisate ไว้มากและถูกขับออกมาในปัสสาวะ Phenylketonuria เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเฟนิลอะลานีน-ไทโรซีนเมตาบอลิซึมที่เป็นกรรมพันธุ์เช่นกัน แต่รุนแรงกว่าโรค Alkaptonuria มาก เกิดเนื่องจากขาดเอนไซม์ phenylalanine hydroxylase หรือขาดโคแฟกเตอร์เตทตระไฮโดรไบโอออบเทอริน มีการสะสมเฟนิลอะลานีนไว้มากและเกิดการทรานซ์อะมิเนชันต่อไปเป็นเฟนิลไพรูเวท สารนี้จัดเป็นเฟนิลคีโตนซึ่งสามารถทำลายเนื้อเยื่อสมองของทารกแรกเกิดได้ ถ้าไม่ได้รับการปฏิบัติที่ถูกต้อง

คำถามท้ายบท

1. กลูตาเมทสังเคราะห์มาจากสารใด
2. กลูตาเมทเป็นสารเริ่มต้นการสังเคราะห์กรดอะมิโนใดบ้าง
3. การสังเคราะห์ไทโรซีนจากเฟนิลอะลานีน ต้องการโคแฟกเตอร์ใด
4. ตัวพาหุเมธิลที่มีประสิทธิภาพสูงในการสังเคราะห์ซีสเทอีนคือตัวพาหุชนิดใด
5. การสังเคราะห์กรดอะมิโนประเภทอะโรมาติกใน E.Coli ขึ้นตอนต่อจากคอริสเมทแยกเป็นสองทางไปเป็นสารตัวใดบ้าง และจากสารทั้งสองนี้ไปสู่การสังเคราะห์กรดอะมิโนใด
6. การสังเคราะห์กรดอะมิโนใดที่เชื่อมถึงการสังเคราะห์เพียวรีน
7. วิธีการสังเคราะห์ไลซีนในพืชและแบคทีเรียเรียกว่าอะไร
8. อินเตอร์มีเดียทตัวใดในการสังเคราะห์รีโอนีน นำไปสู่การสังเคราะห์เมไทโอนีน
9. ทำไมอาร์จินีนจึงจัดเป็นกรดอะมิโนจำเป็น ทั้ง ๆ ที่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถสังเคราะห์อาร์จินีนได้
10. อธิบายวิธีการควบคุมการสังเคราะห์กรดอะมิโนทั้งสี่แบบ
11. บอกปฏิกิริยาที่สำคัญของกรดอะมิโน
12. การแบ่งกรดอะมิโนออกเป็นประเภทคีโตเจนิคและกลูโคเจนิค อาศัยหลักการอะไร
13. โครงสร้างของคาร์บอนในโมเลกุลกรดอะมิโน เปลี่ยนเป็นสารใดได้บ้าง
14. กรดอะมิโนใดบ้างที่ถูกเปลี่ยนเป็นซัคซินิลโคเอ
15. กรดอะมิโนประเภทคีโตเจนิคที่แท้จริงเพียงตัวเดียวคือกรดอะมิโนใด
16. เอ็นไซม์ Monooxygenase และเอ็นไซม์ dioxygenase ในเรื่องเฟนิลอะลานีน-ไทโรซีนเมตาบอลิซึม ทำหน้าที่ต่างกันอย่างไร
17. บอกรูปแบบต่าง ๆ ของการกำจัดไนโตรเจนในโมเลกุลกรดอะมิโน
18. เขียนวัฏจักรยูเรีย พร้อมบอกแหล่งที่เกิดภายในเซลล์
19. ในการสังเคราะห์ยูเรียหนึ่งโมเลกุล ต้องสลายพันธะฟอสเฟตพลังงานสูงกี่พันธะ
20. อธิบายถึงความผิดปกติของเฟนิลอะลานีน-ไทโรซีนเมตาบอลิซึม ที่ทำให้เกิดโรค alkaptonuria และโรค phenylketonuria (PKU)