

บทที่ 1

เมตาบอลิซึมของกรดอะมิโน (Metabolism of Amino Acids)

เมตาบอลิซึมประกอบขึ้นด้วยขบวนการสองประเภทคือ ขบวนการคatabolism (catabolism) ซึ่งเป็นการย่อยสลายสารโมเลกุลใหญ่และซับซ้อนให้กลายเป็นสารที่มีโมเลกุลเล็กลง กับขบวนการanabolism (anabolism) ซึ่งเป็นการสังเคราะห์สารโมเลกุลใหญ่ขึ้นมาจากรวมสารเริ่มต้น โดยถ้าต้องการใช้พลังงาน จะใช้ในรูปของ ATP ซึ่งก็ได้มาจากขบวนการคatabolism นั้นเอง

เมตาบอลิซึมของกรดอะมิโนเป็นเรื่องที่ยุ่งยากมาก ถ้าจะกล่าวโดยสรุปก็จะได้ดังแสดงในรูปที่ 1-1 คือ ร่างกายจะได้รับกรดอะมิโนจาก 2 ทางใหญ่ๆ ได้แก่

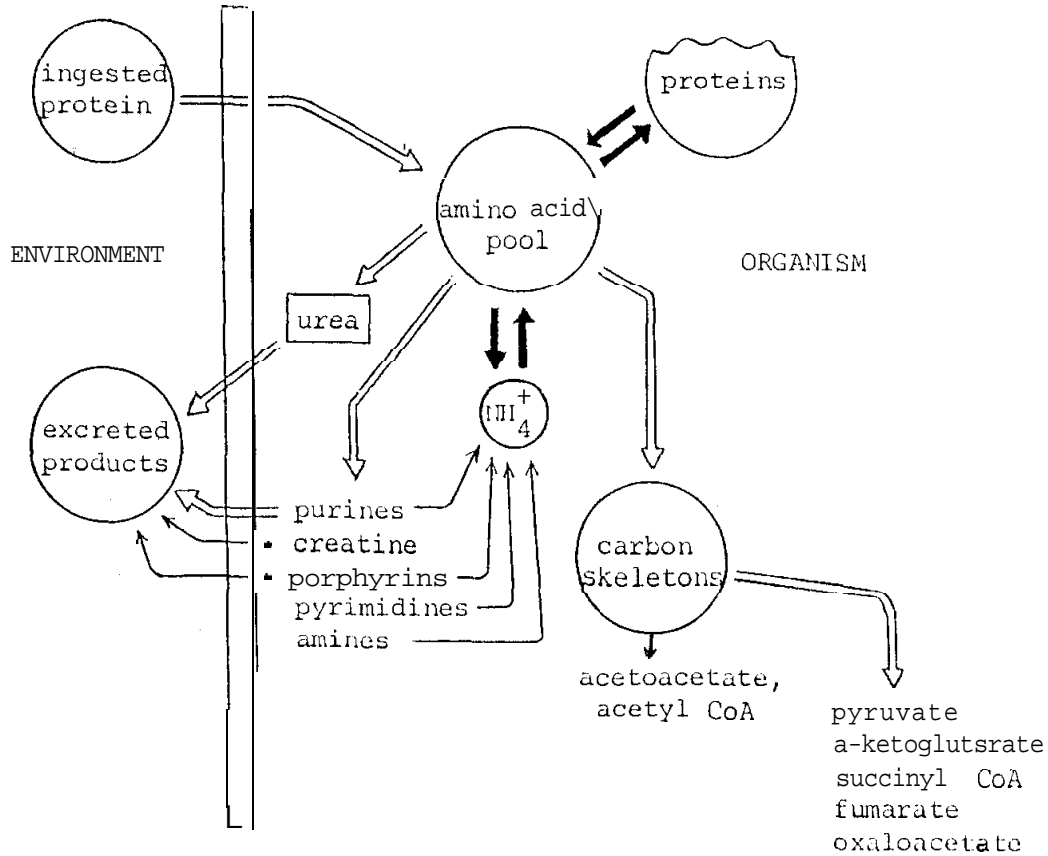
1. จากอาหารโปรตีนที่รับประทานเข้าไป แล้วโปรตีนจะถูกย่อยเป็นกรดอะมิโนที่ลำไส้
2. จากโปรตีนที่มีอยู่เดิมในร่างกาย ซึ่งจะถูกลดให้ได้กรดอะมิโนเช่นกัน

กรดอะมิโนจากทั้งสองแหล่งนี้จะมารวมกันอยู่ในรูปของพูล (amino acid pool) ซึ่งอยู่ที่บริเวณของเหลวภายนอกเซลล์ (extracellular fluid) เมื่อเนื้อเยื่อส่วนใดมีความจำเป็นต้องใช้กรดอะมิโน ก็จะมาถึงกรดอะมิโนออกไปจากพูลนี้

ส่วนหนึ่งของกรดอะมิโนในพูล จะถูกใช้ไปในการซ่อมแซมโปรตีนของเนื้อเยื่อ ซึ่งส่วนที่ถูกสร้างขึ้นใหม่จะต้องไม่มากเกินไปกว่าส่วนที่ถูกทำลาย ทั้งนี้เพราะจำนวนโปรตีนทั้งหมดในร่างกายมนุษย์จะต้องคงที่เท่ากันเสมอทุกๆ วัน ดังนั้นการสังเคราะห์และการสลายกรดอะมิโนจะต้องให้ได้สัดส่วนพอเหมาะที่จะมีปริมาณเพียงพอสำหรับไปทำให้เกิดการสังเคราะห์โปรตีนได้

กรดอะมิโนจากพูลอีกส่วนหนึ่ง จะถูกนำไปใช้ในการสร้างสารประกอบไนโตรเจนต่างๆ ทั้งที่จะถูกขับออกนอกร่างกาย เช่น ยูเรีย (urea) และทั้งที่เป็นส่วนประกอบของเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น เพียวรีน (purine), ไพริมิดีน (pyrimidine), พอร์ฟิริน (porphyrin), เอมีน (amine) และครีเอทีน (creatine) เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้จะถูกสังเคราะห์และสลายอยู่ตลอดเวลาเหมือนกับพวกโปรตีน ส่วนหนึ่งของไนโตรเจนของสารเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนเป็นแอมโมเนีย ซึ่งเป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์กรดอะมิโนหลายชนิด ในขณะที่อีกส่วนหนึ่งของไนโตรเจนจะสูญเสียออกไปนอกร่างกาย

กรดอะมิโนที่ร่างกายได้รับจนมากเกินไปนั้น จะถูกย่อยสลายโดยวิถีออกซิเดชัน (oxidative pathways) ให้ได้เป็นพลังงานขึ้น ซึ่งการนี้ก็คือกรดอะมิโนถูกใช้เป็นเชื้อเพลิงนั่นเอง ความสำคัญในการเป็นเชื้อเพลิงของกรดอะมิโนนี้จะน้อยกว่าพวกไขมันหรือคาร์โบไฮเดรต แต่อย่างไรก็ดี ในบางครั้งกรดอะมิโนก็จะเป็นเชื้อเพลิงที่สำคัญได้ ทั้งนี้ขึ้นกับส่วนประกอบของอาหารที่ร่างกายได้รับเข้าไป



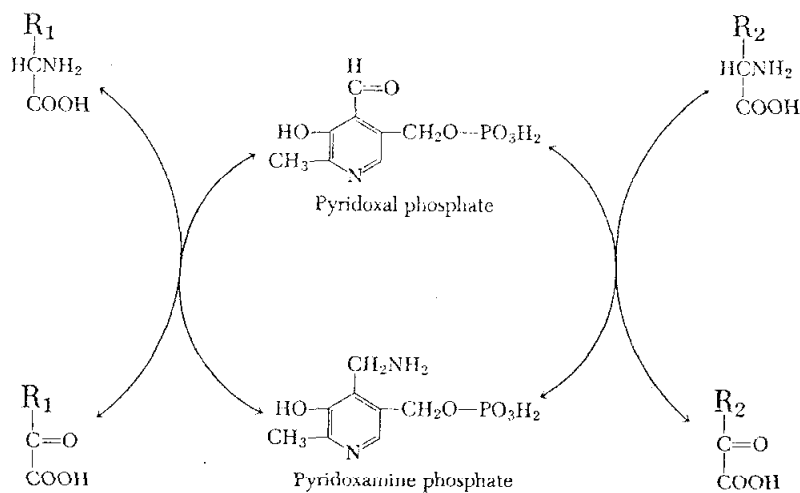
รูปที่ 1-1 แผนผังแสดงเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโน

คะตาบอลิซึมของกรดอะมิโน

เมื่อกรดอะมิโนเข้าสู่เซลล์แล้วก็จะถูกย่อยสลาย โดยหมู่อัลฟาอะมิโน (α -amino group) จะถูกตัดออกแล้วเปลี่ยนเป็นแอมโมเนีย แล้วขับออกจากร่างกาย ส่วนโครงสร้างคาร์บอนที่เหลือก็จะถูกเปลี่ยนไปเป็นน้ำตาลกลูโคส โดยขบวนการกลูโคนิโอเจเนซิส (gluconeogenesis) หรือถูกออกซิไดส์ในวัฏจักรเครบส์ไปเป็นคาร์บอนไดออกไซด์

การกำจัดหมู่อัลฟาอามิโน (หรือบางทีก็เรียกว่าการกำจัดอัลฟาอามิโนไนโตรเจนอะตอม) ออกจากกรดอามิโนนั้น ทำได้โดยใช้ขบวนการทางเอนไซม์ 2 ขบวนการด้วยกันคือ ทรานส์อามิเนชัน (transamination) และออกซิเดทีฟดีอามิเนชัน (oxidative deamination) จากนั้นบางส่วนของไนโตรเจนอะตอมก็จะถูกขับออกนอกร่างกายในรูปของยูเรีย หรือแอมโมเนีย หรือกรดยูริก (uric acid) แล้วแต่ชนิดของสัตว์มีกระดูกสันหลัง

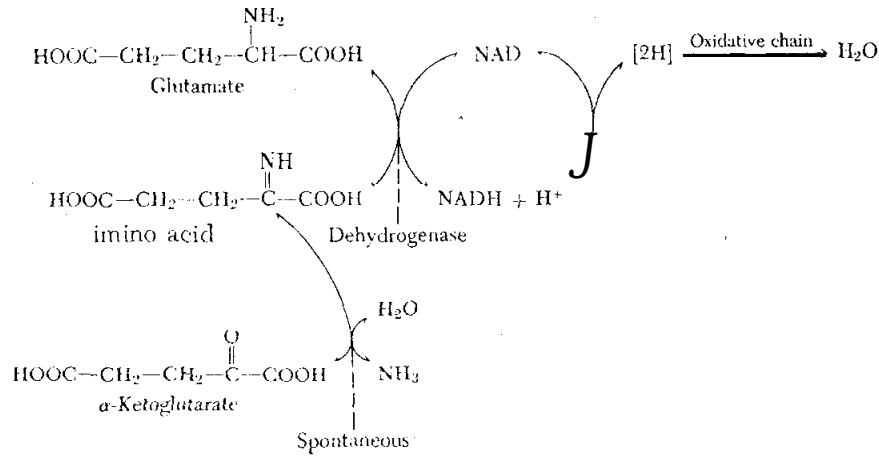
ก. ขบวนการทรานส์อามิเนชัน เป็นการย้ายหมู่อามิโนจากกรดอามิโนตัวหนึ่งไปให้แก่กรดคีโต (keto acid) ตัวหนึ่ง แล้วทำให้กรดอามิโนเดิมนั้นกลายเป็นกรดคีโตตัวใหม่ และกรดคีโตที่มารับหมู่อามิโนก็จะกลายเป็นกรดอามิโนตัวใหม่ ปฏิกริยานี้เกิดที่ตับ โดยใช้เอนไซม์ทรานส์อามิเนส (transaminase) หรืออีกชื่อว่าอามิโนทรานส์เฟอเรส (aminotransferase) ซึ่งมีไพริดอกซาลฟอสเฟต (pyridoxal phosphate) เป็นโคเอนไซม์ ปฏิกริยาต่างๆ ไปจะเป็นดังนี้คือ



กรดคีโตที่จะเป็นตัวมารับหมู่อามิโนนั้น ปกติมักจะเป็นอัลฟาคีโตกลูตาเรท (α -ketoglutarate) หรือไพรูเวท ซึ่งทั้งสองตัวนี้เป็นส่วนประกอบของวัฏจักรเครบส์ ดังนั้นจึงเป็นสารที่พบทั่วไปในเซลล์ กรดอามิโนที่จะได้จากขบวนการนี้ ก็จะเป็นกลูตาเมทและอลานีนตามลำดับ

นอกจากนี้ยังพบอีกว่าในระหว่างกรดคีโตสองตัวคืออัลฟาคีโตกลูตาเรทและไพรูเวทนั้น ตัวที่สำคัญและพบมากในทรานส์อามิเนชันก็คืออัลฟาคีโตกลูตาเรท

ข. ขบวนการออกซิเดทีฟดีอามิเนชัน กลูตาเมทที่ได้จากปฏิกริยาทรานส์อามิเนชัน จะเข้าสู่ขบวนการต่อไปอย่างรวดเร็วคือออกซิเดทีฟดีอามิเนชัน ซึ่งเกิดที่ตับเช่นกัน เอนไซม์ที่ใช้ได้แก่กลูตาเมทดีไฮโดรจีเนส (glutamate dehydrogenase) ซึ่งใช้ NAD^+ หรือ NADP^+ เป็นโคเอนไซม์ ปฏิกริยาต่างๆ ไปเป็นดังนี้



ปฏิกิริยาช่วงแรกจะได้กรดอิมิโนซึ่งไม่คงตัว จึงเกิดเปลี่ยนเป็นกรดคีโตต่อไปทันที โดยปฏิกิริยาช่วงหลังนี้เกิดขึ้นได้เอง ส่วนโคเอนไซม์ที่ถูกรีดิวส์แล้ว จะถูกออกซิไดส์กลับมาใช้ใหม่โดยใช้ฟลาโวโปรตีนหรือไซโตโครมของขบวนการออกซิเดชัน

ดังนั้นเมื่อถึงขั้นตอนนี้แล้ว หมู่อิมิโนของกรดอิมิโนทั้งหลายก็จะถูกเปลี่ยนมาอยู่ในรูปของแอมโมเนียอิสระ หรืออนุมูลแอมโมเนียม แล้วบางส่วนก็จะถูกขับออกนอกร่างกายต่อไปโดยถ้าเป็นสัตว์มีกระดูกสันหลังที่อยู่บนบก จะขับหมู่อิมิโนนี้ออกในรูปของยูเรีย ดังนั้นจึงเรียกลักษณะพวกนี้ว่าพวกยูรีโอเทลิก (ureotelic animal) ถ้าเป็นสัตว์น้ำจะขับหมู่อิมิโนออกในรูปแอมโมเนีย เรียกลักษณะพวกนี้ว่าพวกแอมโมโนเทลิก (ammonotelic animal) ถ้าเป็นพวกนกและสัตว์เลื้อยคลาน พวกนี้มีปริมาณน้ำในร่างกายน้อย ดังนั้นจะขับหมู่อิมิโนออกในรูปของกรดยูริกซึ่งมีลักษณะแข็งครึ่งแหลม เรียกลักษณะพวกนี้ว่าพวกยูริโคเทลิก (uricotelic animal) สำหรับสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ เช่น กบ ขณะที่มันเป็นลูกออดอยู่ในน้ำจะขับหมู่อิมิโนในรูปแอมโมเนีย แต่เมื่อเจริญเติบโตเต็มที่เป็นกบขึ้นมาอยู่บนบกแล้ว จะขับหมู่อิมิโนออกในรูปของยูเรีย

สัตว์พวกยูรีโอเทลิก

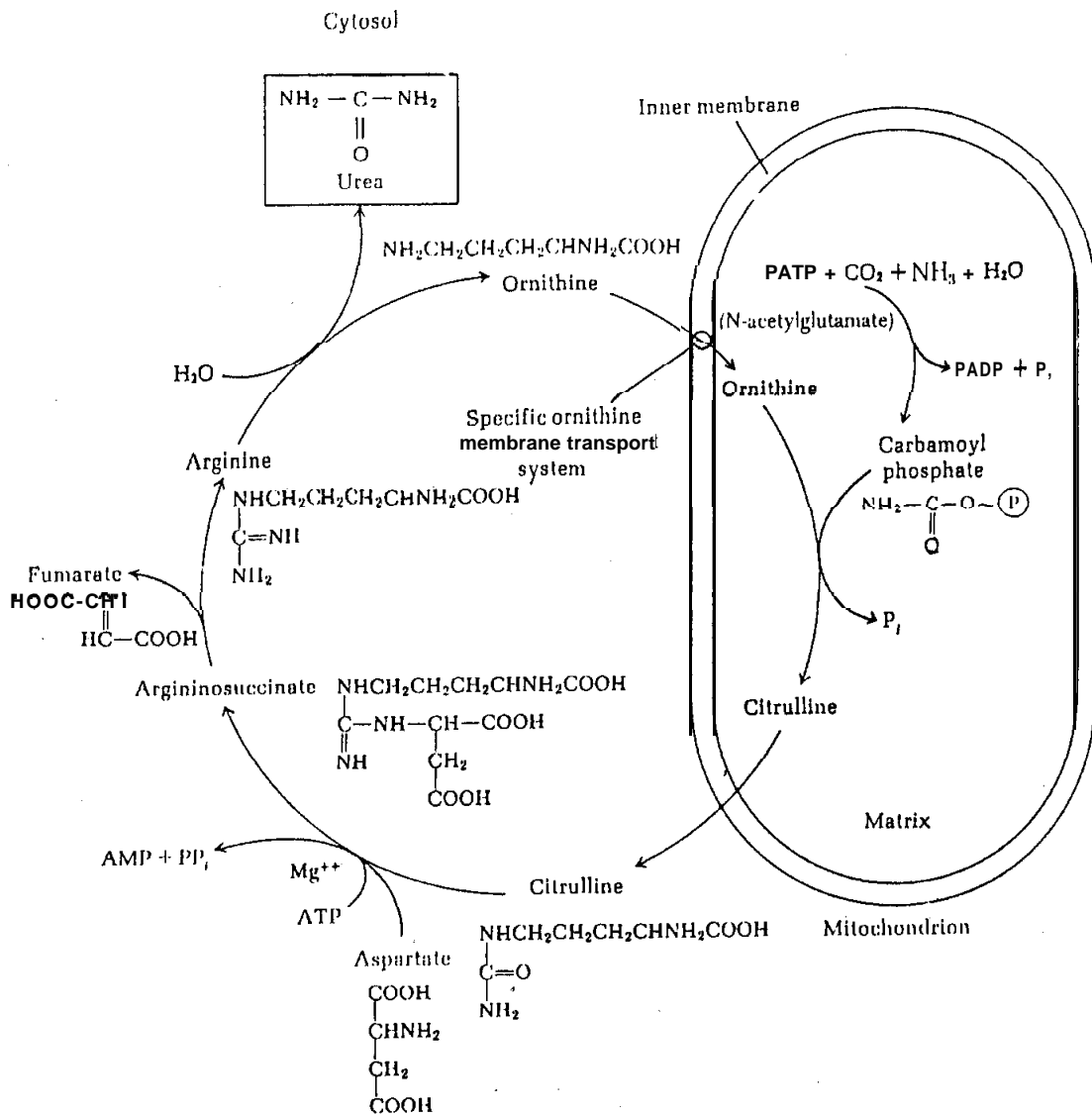
แอมโมเนียจะเป็นสารพิษ (toxic) สำหรับสัตว์พวกนี้ เพราะแอมโมเนียจะเข้าทำปฏิกิริยากับอัลฟาคีโตกลูตาเรทในไมโทคอนเดรียแล้วได้เป็นกลูตาเมท เมื่ออัลฟาคีโตกลูตาเรทสูญเสียไปมากๆ จะทำให้ขบวนการหายใจหยุดลง และจะทำให้เกิดการสร้างคีโตนบอดี้ส์ (ketone bodies) จาก acetyl CoA ขึ้นมากเกินไป ดังนั้นแอมโมเนียอิสระที่ได้จากขบวนการออกซิเดทีฟที่อิมิโนนั้น จะต้องถูกเปลี่ยนให้ไปอยู่ในรูปสารอื่นที่ไม่เป็นพิษเสียก่อน แล้วจึงส่งไปที่ไต

เพื่อขับออกกับปัสสาวะต่อไป ในสัตว์พวกนี้ แอมโมเนียจะถูกเปลี่ยนรูปเป็นยูเรียโดยใช้วัฏจักรยูเรีย (urea cycle)

วัฏจักรยูเรีย (รูปที่ 1-2) เกิดที่ไมโทคอนเดรียและไซโตซอลของเซลล์ตับ โดยแอมโมเนียจากปฏิกิริยาออกซิเดทีฟคือมีเนชั่น จะรวมตัวกับคาร์บอนไดออกไซด์ซึ่งได้มาจากดีคาร์บอกซีเลชันในวัฏจักรเครบส์ การรวมตัวกันนี้ใช้ ATP เป็นตัวช่วย ทำให้เกิดคาร์บาโมอิลฟอสเฟต (carbamoyl phosphate) ปฏิกิริยานี้ใช้เอนไซม์คาร์บาโมอิลฟอสเฟตซินเทส (carbamoyl phosphate synthase) ซึ่งต้องอาศัยโคแฟกเตอร์คือ N-acetylglutamate

จากนี้จะเกิดการเคลื่อนย้ายหมู่คาร์บาโมอิล (transcarbamoylation) คือหมู่ $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ จากคาร์บาโมอิลฟอสเฟตไปให้ออร์นิทีน (ornithine) เกิดเป็นซิทรูลีน (citrulline) โดยที่ออร์นิทีนนี้สังเคราะห์ขึ้นในไซโตซอล แต่เข้ามาในไมโทคอนเดรียได้โดยอาศัยระบบการขนส่งพิเศษที่ผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย ซิทรูลีนที่ได้ในไมโทคอนเดรียจะผ่านออกสู่ไซโตซอลเพื่อเกิดปฏิกิริยาต่อไป

ขั้นตอนต่อไป แอสพาเตท (aspartate) จะเข้าทำปฏิกิริยาให้หมู่อมิโนแก่ซิทรูลีน ซึ่งหมู่อมิโนนี้จะเป็นอมิโนหมู่ที่ 2 ของยูเรีย ปฏิกิริยานี้ใช้ ATP เช่นกัน แล้วได้อาร์จินโนซักซิเนท (argininosuccinate) ส่วน ATP ก็ถูกสลายเป็น AMP + PP_i ไพโรฟอสเฟต (PP_i) จะถูกสลายต่อทันทีโดยเอนไซม์ไพโรฟอสฟาเทส (pyrophosphatase) ได้เป็น 2P_i ดังนั้นปฏิกิริยานี้จะค่อนข้างผันกลับได้ยาก



รูปที่ 1-2 วัฏจักรยูเรีย (Urea Cycle)

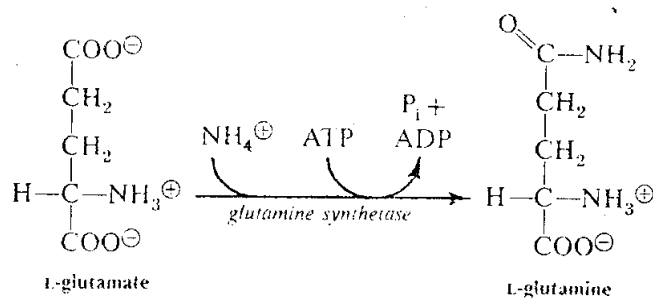
หมู่เอมิโนของแอสพาเตทอาจจะได้มาจากกลูตาเมทโดยปฏิกิริยาทรานส์เอมิเนชัน
 $\text{glutamate} + \text{oxaloacetate} \longrightarrow \alpha\text{-ketoglutarate} + \text{aspartate}$
 และกลูตาเมทก็อาจจะเกิดขึ้นจากทรานส์เอมิเนชันระหว่างอัลฟาคีโตกลูตาเรทกับกรด
 อมิโนตัวใด ๆ ก็ได้ ดังนั้นจึงหมายความว่า อมิโนหมู่ที่ 2 ของยูเรียนี้มีต้นกำเนิดมาจากกรด
 อมิโนตัวใด ๆ ก็ได้ทั้งนั้น
 อาร์จินโนซัคซิเนทต่อไปจะถูกตัดออกได้เป็นฟูมาเรท (fumarate) กับอาร์จินีน (ar-

ginine) ซึ่งขั้นตอนนี้เป็นปฏิกิริยาที่ผันกลับได้ จากนั้นอาร์จินินจะถูกไฮโดรไลซ์โดยเอนไซม์อาร์จินเนส (arginase) ได้ยูเรียเกิดขึ้น กับออร์นิธินซึ่งจะเข้าสู่วัฏจักรยูเรียต่อไป

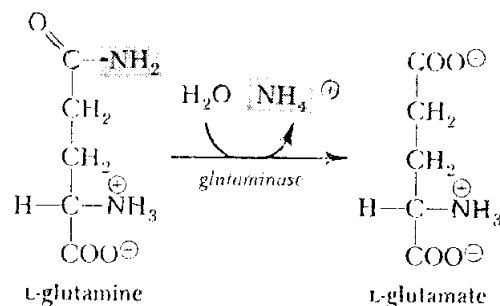
ยูเรียที่ได้จะถูกส่งจากตับไปยังไต โดยผ่านไปตามกระแสเลือด เมื่อถึงไตแล้วก็จะถูกขับออกกับปัสสาวะต่อไป

สัตว์พวกแอมโมโนเทลิก

แอมโมเนียจากออกซิเดทีฟคือมิเนชั่น จะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของกลูตามีนก่อน ดังปฏิกิริยา



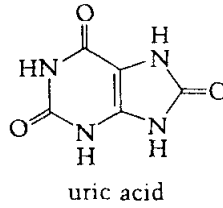
กลูตามีนจากตับจะถูกส่งตามกระแสเลือดไปยังไต เมื่อถึงไตแล้ว กลูตามีนก็จะถูกไฮโดรไลซ์โดยเอนไซม์กลูตามิเนส (glutaminase) ให้ได้แอมโมเนียตามเดิม แล้วจึงขับแอมโมเนียออกกับปัสสาวะ



สัตว์พวกยูริโคเทลิก

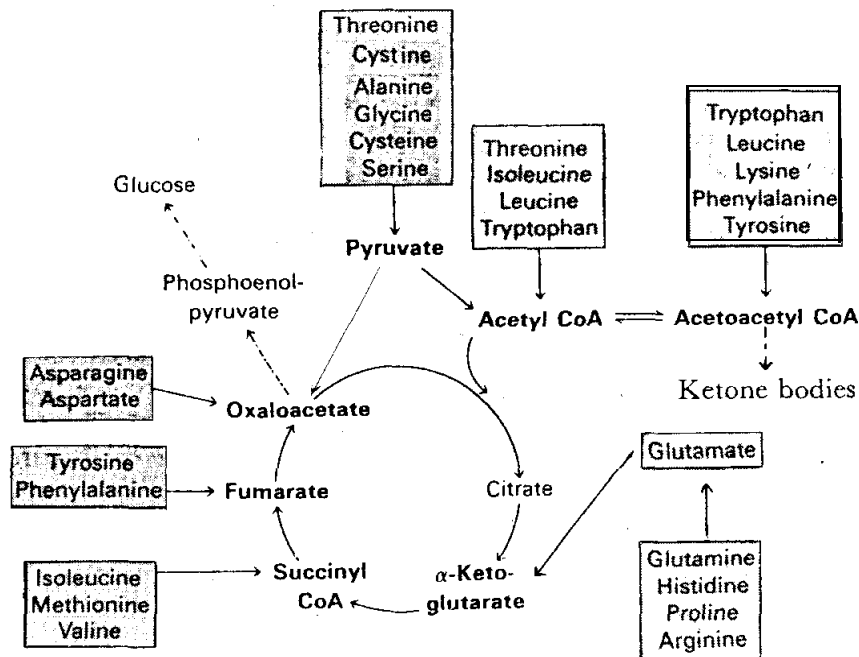
จากแอมโมเนียที่ได้ จะต้องเปลี่ยนไปเป็นกรดยูริกซึ่งเป็นอนุพันธ์หนึ่งของเพียวรีน วิธี

การสร้างกรดยูริกจากแอมโมเนียนี้ค่อนข้างยุ่งยาก เนื่องจากจะต้องมีการสร้างวงแหวนพิวรีน (purine ring) ขึ้นจากสารเริ่มต้น คือแอมโมเนีย ซึ่งมีขนาดเล็กกว่ามาก



เมื่อหมู่อัลฟาอะมิโนถูกขจัดออกแล้ว โครงสร้างคาร์บอนที่เหลือของกรดอะมิโนก็จะถูกนำไปใช้เพื่อให้พลังงานต่อไป โดยจะเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ทางตัวกลาง (intermediate) ต่างๆ คือ acetyl CoA, succinyl CoA, อัลฟาคีโตกลูตาเรท, ฟูมาเรท และออกซาโลซีเตท ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของกรดอะมิโนนั้นๆ (รูปที่ 1-3)

กรดอะมิโนที่ถูกสลายให้ acetyl CoA หรือ acetoacetyl CoA เรียกว่ากรดอะมิโนชนิดคีโตเจนิค (ketogenic amino acid) ทั้งนี้เพราะกรดอะมิโนเหล่านี้จะสามารถทำให้เกิดคีโตนบอดีส์ ส่วนกรดอะมิโนที่สลายแล้วให้ไพรูเวท, อัลฟาคีโตกลูตาเรท, ฟูมาเรท, ออกซาโลซีเตท หรือ succinyl CoA พวกนี้จะสามารถทำให้เกิดการสังเคราะห์กลูโคสได้ จึงเรียกพวกนี้ว่ากรดอะมิโนชนิดกลูโคเจนิค (glucogenic amino acid) ในจำนวนกรดอะมิโน 20 ชนิด จะมีลิวซีน (leucine) เพียงชนิดเดียวที่เป็นกรดอะมิโนพวกคีโตเจนิค ส่วนไอโซลิวซีน (isoleucine), ลิวซีน (lysine), เบนิลอลานีน (phenylalanine), ทริปโทเฟน (tryptophan) และไทโรซีน (tyrosine) จะเป็นทั้งคีโตเจนิคและกลูโคเจนิค สำหรับกรดอะมิโนที่เหลืออีก 14 ชนิดจะเป็นพวกกลูโคเจนิค

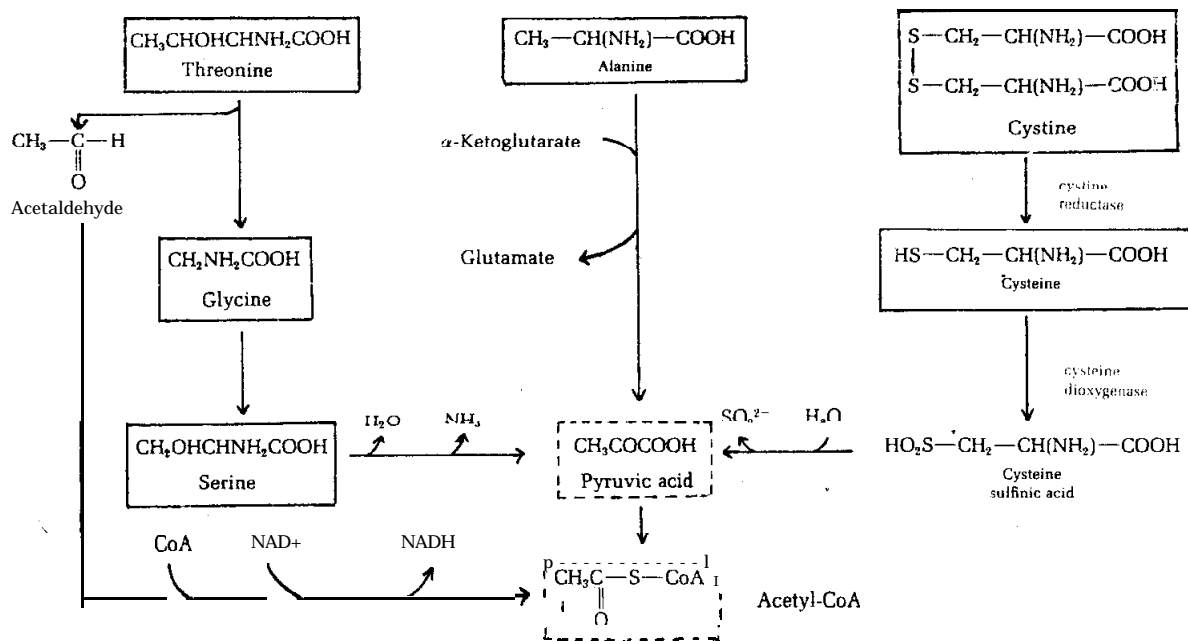


รูปที่ 1-3 การสลายโครงสร้างคาร์บอนของกรดอะมิโนเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ โดยผ่านทางตัวกลางต่างๆ

กรดอะมิโนที่สลายให้ acetyl CoA

แบ่งเป็น 2 พวกย่อยคือ พวกที่สลายให้เป็นไพรูเวทก่อน และพวกที่สลายให้เป็น acetoacetyl CoA ก่อน

ก. พวกที่สลายให้ไพรูเวท ได้แก่ ธรรีโอนีน (threonine), กลัยซีน (glycine), ซีรีน (serine), ซิสทีน (cystine), ซิสเตอีน (cysteine) และอลานีน (รูปที่ 1-4)

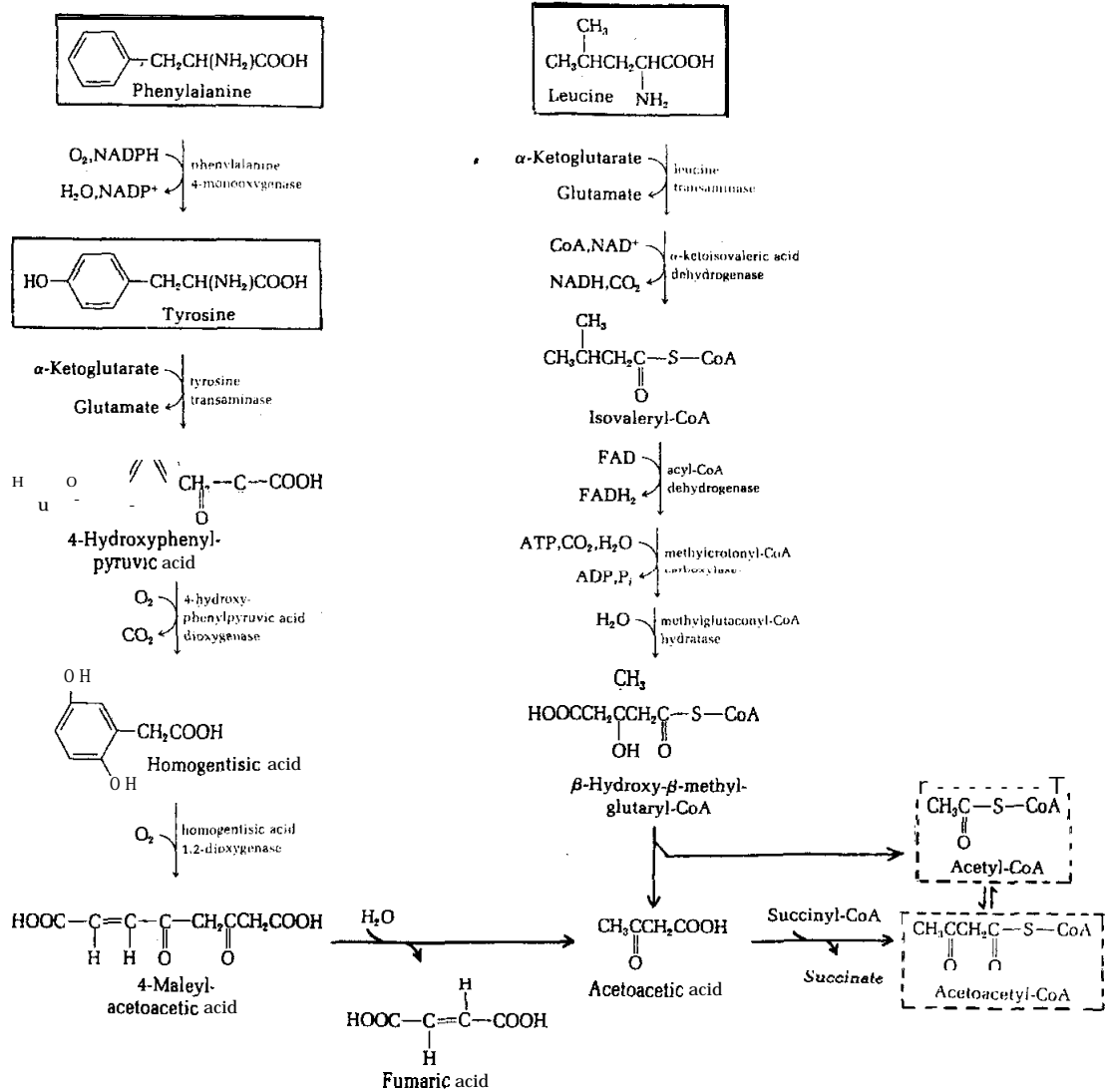


รูปที่ 1-4 กระบวนการสลายของกรดอะมิโนที่สลายให้ acetyl CoA โดยผ่านทางไพรูเวท

ธรรีโอนีนจะแตกตัวให้กลัยซีนและอะเซทาลดีไฮด์ (acetaldehyde, CH_3CHO) จากนั้นกลัยซีนจะถูกเติมหมู่ไฮดรอกซิลและเมทิลได้ซีรีน แล้วซีรีนจึงถูกสลายเป็นไพรูเวท สำหรับอะเซทาลดีไฮด์จะถูกออกซิไดส์และเติมหมู่ CoA ได้ acetyl CoA โดยตรง ดังนั้นธรรีโอนีนเมื่อเกิดการสลายจะให้ทั้งไพรูเวท และ acetyl CoA ในกรณีของซิสทีนจะถูกตัดออกได้ซิสเตอีน 2 โมเลกุล แล้วเปลี่ยนเป็นตัวกลางตัวหนึ่งคือกรดซิสเตอีนซัลฟินิก (cysteine sulfinic acid) แล้วเกิดทรานส์ซัลโฟนิลไพรูเวท ส่วนอลานีนจะเกิดทรานส์ซัลโฟนิลไพรูเวทกับอัลฟาคีโตกลูตาเรท

ได้เป็นไพรูเวทโดยตรง

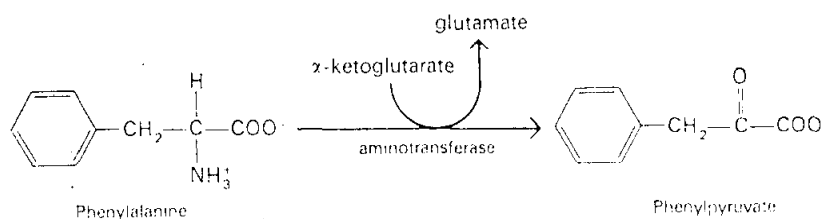
ข. พวกที่สลายให้ acetoacetyl CoA ได้แก่ เอนิลอลานีน, ไทโรซีน, ลิวซีน, ทริปโทเฟน และไลซีน รูปที่ 1-5 แสดงถึงการสลายกรดอะมิโน 3 ตัวคือ เอนิลอลานีน, ไทโรซีน และลิวซีน



รูปที่ 1-5 ค่ะตามอภิสสมของเอนิลอลานีน, ไทโรซีนและลิวซีน ซึ่งสลายให้ acetyl CoA โดยผ่านทาง acetoacetyl CoA

กรดอะมิโนทั้งสามนี้จะถูกสลายให้ได้กรดอะซิโตอะซิติก (acetoacetic acid) ก่อน แล้วจึงจะได้ acetoacetyl CoA โดยที่ฟีนิลอลานีนจะถูกเปลี่ยนเป็นไทโรซีนโดยเอนไซม์ phenylalanine-4-monooxygenase เอนไซม์พวก monooxygenase นี้ต้องการออกซิเจนโมเลกุลในการทำงาน โดยที่ออกซิเจนอะตอมหนึ่งจะถูกรีดิวส์ให้เป็น H₂O ส่วนออกซิเจนอีกอะตอมหนึ่งจะถูกเติมเข้าไปในตัวสับสเตรท (substrate) ซึ่งในกรณีนี้คือฟีนิลอลานีน ออกซิเจนอะตอมที่ถูกรีดิวส์ให้เป็น H₂O นั้น เกิดได้โดยมี NADPH เป็นรีดิวซิงเอเจนต์ (reducing agent) และมีเตตระไฮโดรไบโอเพอเทอริน (tetrahydrobiopterin) เป็นโคเอนไซม์

เอนไซม์ phenylalanine-4-monooxygenase จะไม่พบในคนทุก ๆ 1 คน จาก 10,000 คน ทั้งนี้เนื่องจากเกิดการผิดพลาดขึ้นในยีน (gene) ในคนพวกนี้จะมีเมตาบอลิซึมของฟีนิลอลานีนที่ผิดปกติไปคือ ฟีนิลอลานีนที่มีมากในกระแสเลือด จะเกิดทรานส์อะมิเนชันกับอัลฟาคีโตกลูตาเรท ได้ฟีนิลไพรูเวท (phenylpyruvate) ซึ่งเป็นสารที่ทำอันตรายต่อการพัฒนาสมองของเด็กก่อน



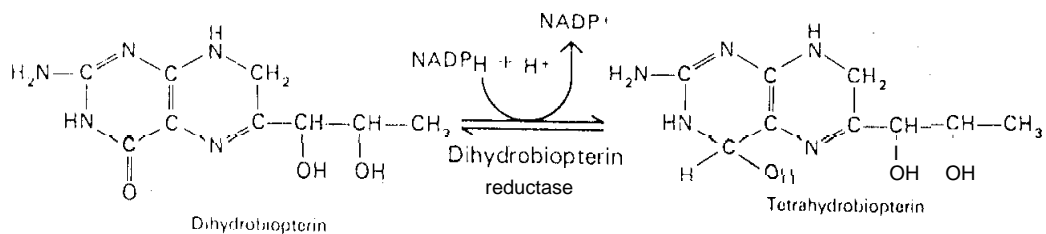
ทำให้เกิดปัญญาอ่อนอย่างรุนแรง (IQ เหลือประมาณ 20 จาก 120) เพราะสมองถูกทำลายเนื่องจากฟีนิลไพรูเวทไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase ทำให้ไพรูเวทไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น acetyl CoA ได้ โรคนี้มีชื่อว่า phenylketonuria (PKU) ได้มีการค้นพบว่าประมาณ 1% ของเด็กที่อยู่ในสถาบันการศึกษาจะเป็นโรคนี้

ลักษณะที่เห็นเด่นชัดของโรคก็คือ ผิวหนังซีดขาว (very fair skin) และผมมีสีบลอนด์จาง ๆ ด้วยเหตุนี้เอง แต่แรกจึงเข้าใจกันว่า PKU เกิดจากการที่ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ไทโรซีน อันเป็นสารตั้งต้นในการสร้างเมลานินได้ ข้อเสนอแนะนี้ได้มีผู้โต้แย้งว่า ถึงอย่างนั้นก็ตาม ร่างกายก็จะไม่ขาดไทโรซีน ทั้งนี้เพราะในอาหารโปรตีนที่รับประทานเข้าไป เช่น casein ในนมก็จะมีไทโรซีนอยู่อย่างเพียงพอ ต่อมาได้มีการศึกษาพบว่า เหตุผลแท้จริงที่ทำให้การผลิตเมลานินเกิด

ขึ้นไม่ได้ นั่นเนื่องมาจากการที่ฟีนิลอลานีนมีระดับสูง แล้วจะไปแข่งขันกับไทโรซีนในการเป็น
 สับสเตรท คือเกิด competitive inhibition ขึ้นนั่นเอง

ในปัจจุบัน เด็กแรกเกิดจะถูกทดสอบหลายวิธี เพื่อดูว่าเป็นโรค PKU หรือไม่ วิธีหนึ่งคือ
 ใช้ $FeCl_3$ ใส่ลงไปนบัสสาวะ สารตัวนี้จะทำปฏิกิริยากับสารประกอบ phenylketone ดังนั้นถ้ามี
 ฟีนิลไพรูเวทขับออกมาเยอะ บัสสาวะก็จะเปลี่ยนเป็นสีเขียว การทดสอบอีกวิธีเป็นการหา
 phenylalanine-4-monooxygenase ในเลือด เด็กที่ตรวจพบว่าเป็นโรค PKU จะต้องมีการจำกัดอาหาร
 ที่ให้ฟีนิลอลานีน จนกว่าจะมีอายุอย่างน้อย 3 ขวบ อันเป็นเวลาที่ยังมองได้ว่าการพัฒนาอย่าง
 สมบูรณ์แล้ว ด้วยวิธีนี้ทำให้สามารถป้องกันอาการปัญญาอ่อนอย่างรุนแรงได้ แต่อย่างไรก็ตาม
 ผู้ป่วยก็ยังมีความกังวลใจ และ/หรือกายภาพอื่น ๆ อีก ซึ่งส่วนมากแล้วก็ยังไม่สามารถ
 อธิบายในทางชีวเคมีได้

จากการศึกษาทางการแพทย์ ทำให้ทราบถึงความซับซ้อนของโรคนี้ กล่าวคือ ในผู้ป่วย
 PKU รายหนึ่งพบว่ามีความผิดปกติของระดับของฟีนิลอลานีนในเลือด และสารประกอบ
 ฟีนิลคิโตนในบัสสาวะก็สูงนั้น กลับมี phenylalanine-4-monooxygenase อยู่ในระดับปกติ ต่อมา
 จึงได้ทราบว่า ผู้ป่วยรายนี้มีความบกพร่องของเอนไซม์ dihydrobiopterin reductase ซึ่งใช้ใน
 ปฏิกิริยา



เมื่อไม่มี tetrahydrobiopterin ฟีนิลอลานีนก็เปลี่ยนไปเป็นไทโรซีนไม่ได้เพราะขาดโคเอนไซม์
 จึงทำให้พบฟีนิลอลานีนมากในเลือด และนำไปสู่โรค PKU ในที่สุด

ต่อมาเมื่อได้ศึกษาผู้ป่วยมากขึ้น ก็พบว่า การที่มีฟีนิลอลานีนในเลือดสูง (10-20
 mg %) นั้น ไม่จำเป็นว่าจะต้องเกี่ยวข้องกับ PKU เสมอไป โดยพวกนี้จะเรียกว่า phenylalanine-
 mics คือมีระดับฟีนิลอลานีนสูงเนื่องจากสาเหตุที่ไม่ทราบแน่ชัด มีเด็กทารกจำนวนหนึ่งที่

แต่แรกถูกวินิจฉัยว่าเป็น PKU เนื่องจากมีฟีนิลอลานีนในเลือดสูง แต่เมื่อเวลาผ่านไปหลาย ๆ เดือน แล้วตรวจשובดูใหม่ จะพบว่าระดับของกรดอมิโนในเลือดกลับเป็นปกติ (คือ ประมาณ 1 mg%) แม้ว่าจะให้เด็กเหล่านี้รับประทานอาหารธรรมดาที่ตาม ปราชญ์กรรมเช่นนี้เรียกว่า transitory phenylalaninemia ซึ่งเข้าใจว่า เกิดขึ้นเนื่องจากการที่ทารกมีพัฒนาการของเอนไซม์ ช้ากว่าปกติ

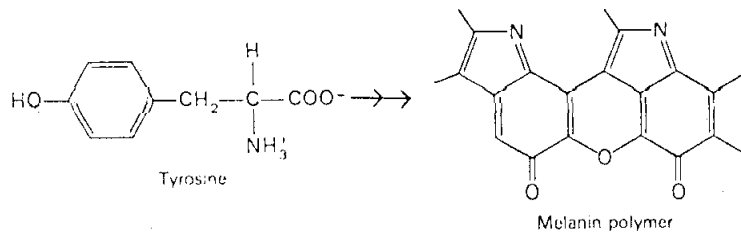
ปัจจุบันทราบว่า อาการปัญญาอ่อนจาก PKU นั้น บางครั้งจะถูกบดบัง ถ้าเด็กป่วยเกิดมี ส่วนประกอบของยีนที่พิเศษออกไป ตัวอย่างเช่น ในครอบครัวหนึ่งมีทารกชายที่เป็น PKU 2 คน (ใช้วิธีตรวจสอบเลือดและปัสสาวะ) ปรากฏว่าคนหนึ่งมีอาการปัญญาอ่อนอย่าง รุนแรง ในขณะที่อีกคนหนึ่งมีความเฉลียวฉลาดเป็นปกติ ส่วนในบางกรณีที่อาการปัญญาอ่อนไม่ แสดงออกมาก็เพราะ ผู้ป่วยเกิดความผิดปกติซ้อนความผิดปกติ กล่าวคือ ผู้ป่วยประเภทนี้ นอกจากจะมีเอนไซม์ phenylalanine-4-monooxygenase ที่ผิดปกติแล้ว ยังมีเอนไซม์อีกตัวหนึ่งคือ ทรานส์อมิเนส (หรืออมิโนทรานส์เฟอเรส) ผิดปกติไปด้วย เอนไซม์ตัวหลังทำหน้าที่ผลิตฟีนิล- ไพรูเวทจากฟีนิลอลานีน ความผิดปกติของอมิโนทรานส์เฟอเรสในที่นี้คือ เอนไซม์จะมี K_M สำหรับฟีนิลอลานีนสูงกว่าเดิม ดังนั้นแม้ว่าระดับของฟีนิลอลานีนในเลือดจะสูงขึ้น แต่ก็จะไม่ สูงพอที่จะทำให้เกิดฟีนิลไพรูเวท ในระดับที่จะทำอันตรายต่อสมองได้ ความผิดปกติประเภทที่ mutation ชนิดหนึ่ง ไปกุดการแสดงออกของ mutation อีกชนิดหนึ่งเช่นนี้ เรียกว่า suppressor mutation จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย PKU ที่ยังคงมีความเฉลียวฉลาดอยู่ในระดับปกติหรือเกือบ เท่าปกตินั้นมีถึง 20 เปอร์เซ็นต์

อย่างไรก็ดี ได้มีปัญหาร้ายแรงตามมาใน PKU ชนิดที่กล่าวถึงข้างบนนี้คือ พบว่าเด็ก ที่เกิดจากมารดาที่เป็น PKU แบบไม่แสดงอาการทางสมองนั้น มักปัญญาอ่อนและมีความผิดปกติ อย่างอื่น ๆ ร่วมอีกด้วยตั้งแต่แรกเกิด ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลมาจากการที่ระดับของฟีนิลอลานีนและ สารประกอบฟีนิลคีโตนในเลือดมารดา มีระดับสูงอยู่ตลอดเวลา

ขั้นตอนต่อไป หมู่อมิโนของไทโรซีนจะถูกส่งไปให้อัลฟาคีโตกลูตาเรท เกิดเป็นกลูตาเมท กับไฮดรอกซีฟีนิลไพรูเวท ซึ่งจะถูกรอกออกไซด์ต่อไปได้เป็นกรดโฮโมเจนทิสิก (homogentisic acid) ในขั้นตอนนี้โครงสร้างคาร์บอน 1 อะตอมของฟีนิลอลานีนและไทโรซีน (ซึ่งมีคาร์บอน ทั้งหมด 9 ตัว) จะถูกเปลี่ยนให้เป็นคาร์บอนไดออกไซด์ ดังนั้นกรดโฮโมเจนทิสิกจะมีคาร์บอน เพียง 8 ตัว

กรดโฮโมเจนทิสิกจะถูกออกซิไดส์ต่อไปโดยเอนไซม์ homogentisic acid-1, 2-dioxygenase ในคนที่ขาดเอนไซม์ตัวนี้ ปัสสาวะจะมีกรดโฮโมเจนทิสิกอยู่มาก ซึ่งถ้าทำให้เป็นด่างแล้วให้ถูกกับอากาศ จะเกิดออกซิเดชันได้รงควัตถุเมลานิน (melanin pigment) สีดำ ซึ่งอาการนี้เรียกว่า Alkaptonuria ผู้เป็นโรคนี้สามารถที่จะมีชีวิตยืนยาวได้โดยไม่มีอาการอะไรนอกจากอาการปัสสาวะเป็นสีดำ แต่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเมื่อมีอายุ 40-50 ปีมักจะ เป็นโรคปวดข้อ (arthritis) ซึ่งมีสาเหตุจากการที่กรดโฮโมเจนทิสิกถูกออกซิไดส์ต่อไปอีก โดยเฉพาะที่บริเวณกระดูกอ่อน ทำให้รงควัตถุเหล่านี้ไปสะสมอยู่ที่เนื้อเยื่อบริเวณข้อต่อ จึงทำให้เกิดอาการปวดเมื่อยขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าเนื้อเยื่อบริเวณข้อต่อจะมีการสลายตัวด้วย จากขั้นตอนนี้ ปฏิกิริยาก็คงเกิดต่อไปจนถึงขั้นที่ได้ฟูมาเรท และ acetoacetyl CoA ออกมา

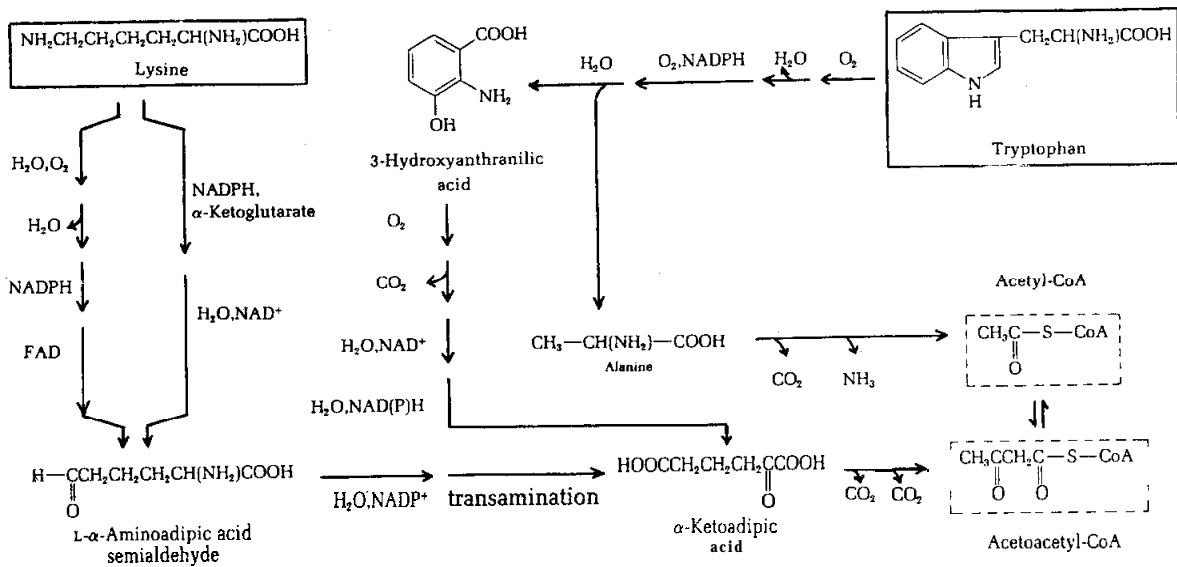
ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบในแมวอาบลิสมของเฟนิลอลานีนและไทโรซีนอีกโรคหนึ่งคือ albinism โรคนี้เกิดจากความบกพร่องในการผลิตเมลานิน (อันเป็นรงควัตถุที่ทำให้ผมและผิวหนังมีสี) จากไทโรซีน



albinism มีหลายชนิด ตัวอย่างเช่น ชนิดหนึ่งเกิดจากการขาด tyrosinase (tyrosine-3-monooxygenase) อันเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์เมลานิน อีกชนิดหนึ่งพบในแมวไทย (siamese cat) ซึ่งมีรูปแบบของสีที่เป็นเอกลักษณ์ของตัวเอง สัตว์พวกนี้จะมี tyrosinase ชนิดที่ไว (sensitive) กับอุณหภูมิ กล่าวคือ ที่อุณหภูมิปกติของร่างกาย เอนไซม์นี้จะค่อนข้างเฉื่อย ทำให้เกิดการสร้างสีน้อย แต่ในบางส่วนของร่างกายที่มีอุณหภูมิต่ำ และ/หรือสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมมากกว่าบริเวณอื่น เช่น ที่อุ้งเท้า หู หาง tyrosinase ในบริเวณนี้จะว่องไว ทำให้เกิดการสร้างสีมากขึ้น จึงเห็นเป็นสีเข้ม

สำหรับลิวซีน ขั้นแรกก็จะเกิดทรานส์อิมเนชัน และมีการเติมหมู่ CoA เข้าไป จากนั้นปฏิกิริยาจะดำเนินไปจนถึงขั้นหนึ่งที่ตัวกลางคือ β -hydroxy- β -methylglutaryl CoA แตกตัวเป็นสองส่วน ได้เป็น acetyl CoA และกรดอะซิโตออดิพิก จากนั้นกรดอะซิโตออดิพิกก็จะถูกเติมหมู่ CoA ได้เป็น acetoacetyl CoA ต่อไป

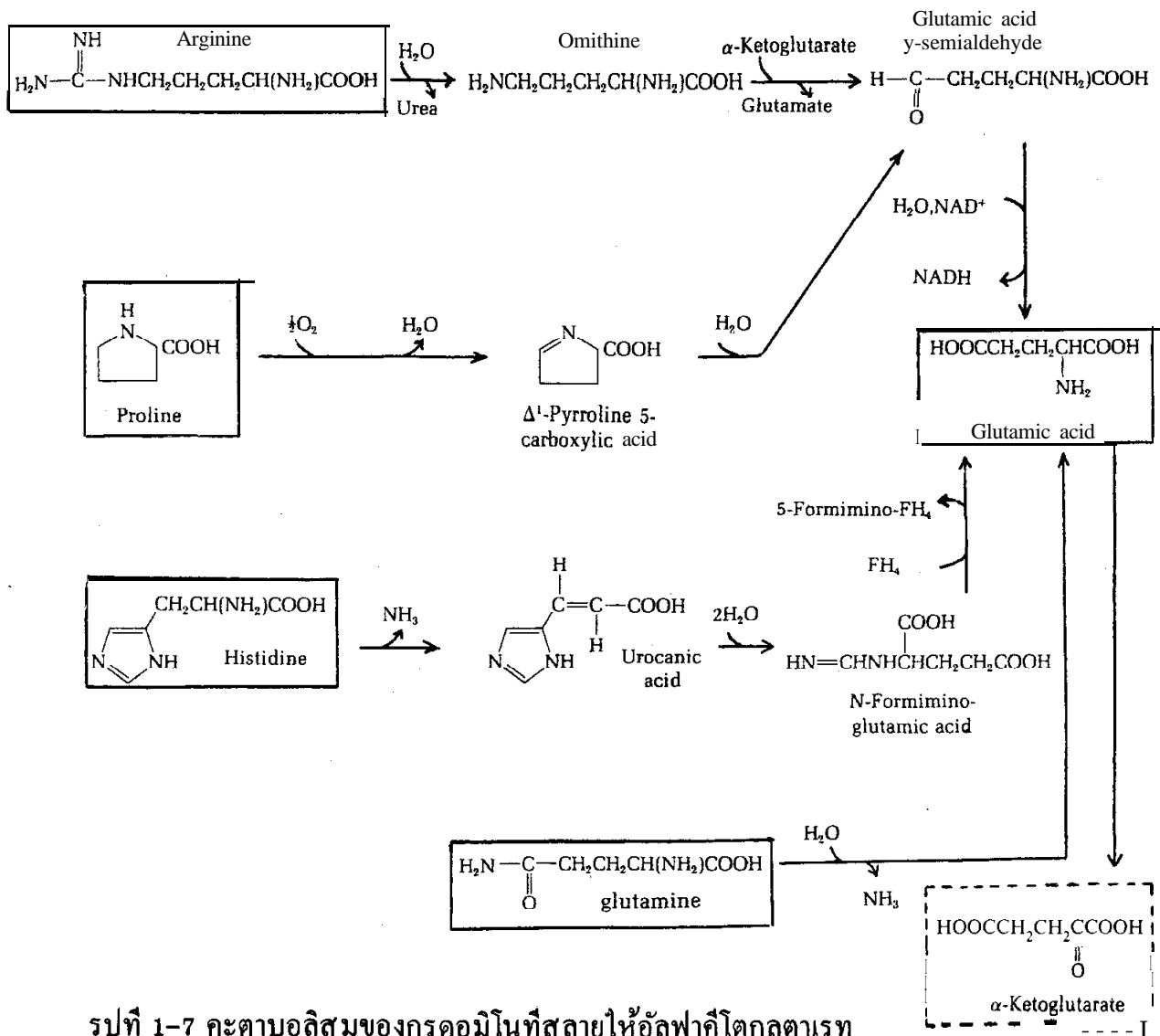
กรดอะมิโนอีกสองตัวคือทริปโทเฟนและไลซีน จะมีการสลายตามรูปที่ 1-6 โดยที่กรดอะมิโนทั้งสองนี้จะถูกสลายด้วยวิธีต่างกัน จนกระทั่งมาได้ตัวกลางร่วมกันตัวหนึ่งคือ กรดอัลฟา คีโตออดิพิก (α -ketoacid) จากนั้นก็จะใช้วิธีเดียวกันไปจนได้ acetoacetyl CoA ในที่สุด สำหรับทริปโทเฟนนอกจากจะสลายให้ acetoacetyl CoA แล้ว ยังสลายให้ acetyl CoA โดยตรงด้วย



รูปที่ 1-6 กระบวนการสลายของทริปโทเฟนและไลซีน ซึ่งสลายให้ acetyl CoA โดยผ่านทาง acetoacetyl CoA

กรดอมิโนที่สลายให้อัลฟาคีโตกลูตาเรท

ได้แก่อาร์จินีน, โพรลีน (proline), ฮิสทีดีน (histidine), กลูตามีน และกลูตาเมท (รูปที่ 1-7)



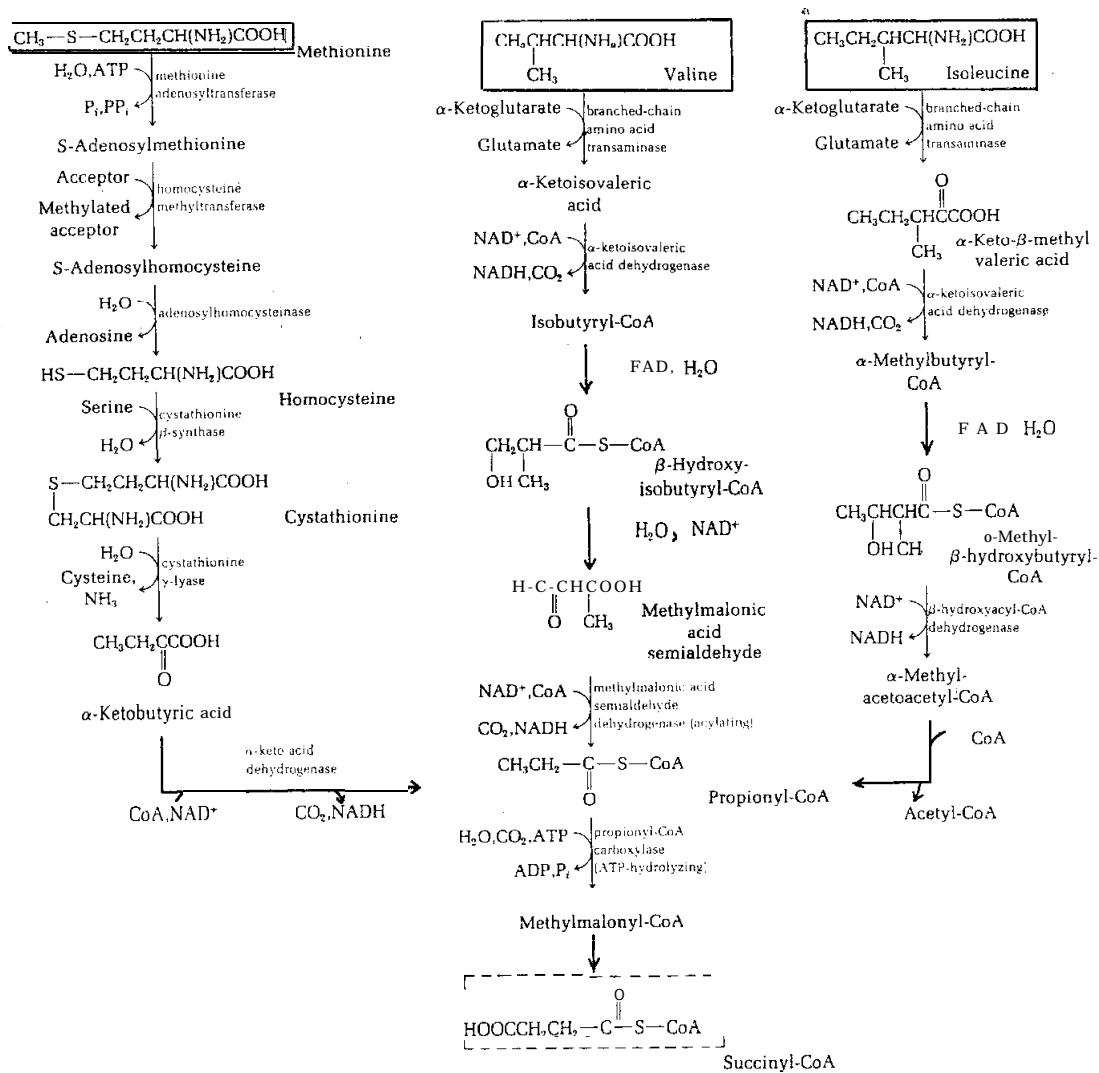
รูปที่ 1-7 กระบวนการสลายของกรดอมิโนที่สลายให้อัลฟาคีโตกลูตาเรท

กรดอมิโนในกลุ่มนี้จะถูกเปลี่ยนให้มาอยู่ในรูปของกลูตาเมทก่อน จากนั้นจึงเกิดออกซิเดทีฟดีอามิเนชันได้อัลฟาคีโตกลูตาเรท โดยอาร์จินีนจะถูกไฮโดรไลซ์เอาส่วนยูเรียออกเหลือเป็นออร์นิธิน แล้วจึงเกิดทรานส์อิมิเนชันได้เซมิอัลดีไฮด์ (semialdehyde) ของกลูตาเมท

ซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็นกรดตามาเมตต่อไป สำหรับโปรตีนจะถูกออกซิไดส์ให้ได้ตัวกลางที่ยังคงมีลักษณะของวงแหวนอยู่ ต่อจากนั้นจึงจะถูกไฮโดรไลซ์ได้กรดตามาเมตเช่นมีอัลดีไฮด์และกรดตามาเมต ซึ่งเป็นโมเลกุลเส้นตรง ฮิสทีดีนจะถูกดึงเอาหมู่อามโมเนียออก แล้วมีการเติมโมเลกุลของน้ำเข้าไปจนได้อนุพันธ์ของกรดตามาเมต แล้วจะมีตัวมารับหมู่ที่เป็นอนุพันธ์นั้นไปได้กรดตามาเมตเกิดขึ้น ส่วนกรดตามาเมตจะเปลี่ยนเป็นกรดตามาเมตได้โดยไฮโดรไลซ์เอาหมู่อมิโนออก

กรดอมิโนที่สลายให้ succinyl CoA

ได้แก่เมไทโอนีน (methionine), ไอโซลิวซีน และแวลีน (valine) ซึ่งจะมีการสลายดังรูปที่ 1-8



รูปที่ 1-8 กระบวนการสลายของกรดอมิโนที่สลายให้ succinyl CoA

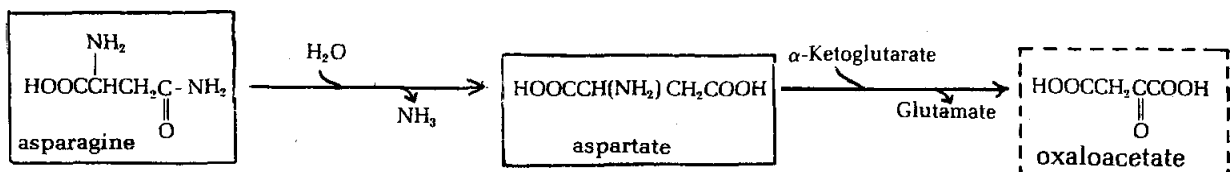
กรดอมิโนหมู่นี้ทุกตัวจะสลายจนได้ตัวกลางตัวหนึ่งคือ propionyl CoA ก่อน แล้วจึงจะถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น succinyl CoA โดยเมไทโอนีนจะรวมตัวกับส่วนเบสและน้ำตาลของ ATP ได้อดีโนซิลเมไทโอนีน (S-Adenosylmethionine หรือ SAM) แล้วจะมีสารมารับหมู่เมทิลไป ทำให้ SAM กลายเป็นอดีโนซิลโฮโมซิสเตอีน (S-Adenosylhomocysteine) ซึ่งจะถูกไฮโดรไลซ์เอาส่วนเบสและน้ำตาลออกได้เป็นโฮโมซิสเตอีน แล้วจึงรวมตัวกับซีรีน เกิดเป็นซิสตาไธโอนีน (cystathionine) ขึ้น จากนั้นจะมีการไฮโดรไลซ์เอาหมู่แอมโมเนียและซิสเตอีนออกได้ตัวกลางตัวหนึ่ง ซึ่งเมื่อรับ CoA เข้ามาแล้วก็จะเกิดเป็น propionyl CoA สำหรับแวลีนและไอโซลิวซีนจะมีวิธีการสลายที่คล้ายคลึงกัน คือเริ่มต้นจะเกิดทรานส์อิมิเนชันกับอัลฟาคีโตกลูตาเรทก่อนแล้วจึงมีการเติมหมู่ CoA แล้วถูกออกซิไดส์โดย FAD ตัดไปจะมีการเติมโมเลกุลของน้ำ ถูกออกซิไดส์โดย NAD^+ อีกครั้งหนึ่ง และเติมหมู่ CoA อีกครั้ง ก็จะได้ propionyl CoA

กรดอมิโนที่สลายให้ฟูมาเรท

ได้แก่เฟนิลอลานีนและไทโรซีน กรดอมิโนทั้งสองนี้เมื่อสลาย จะได้ผลิตภัณฑ์ที่เข้าสู่วัฏจักรเครบส์ 2 ตัวด้วยกันคือ acetyl CoA และฟูมาเรท วิธีการสลายของกรดอมิโนทั้งสองนี้ได้แสดงไว้แล้วตามรูปที่ 1-5

กรดอมิโนที่สลายให้ออกซาโลอะซีเตท

ได้แก่แอสพาเตท และแอสพาราจีน (asparagine) โดยที่แอสพาราจีนจะถูกไฮโดรไลซ์ได้แอสพาเตท จากนั้นจะเกิดทรานส์อิมิเนชันได้ออกซาโลอะซีเตท (รูปที่ 1-9)



รูปที่ 1-9 กระบวนการสลายของกรดอมิโนที่สลายให้ออกซาโลอะซีเตท

การสังเคราะห์กรดอมิโน

สิ่งมีชีวิตต่างชนิดกันจะมีความสามารถในการสร้างกรดอมิโนได้ต่างกัน และใช้ในไตรเจนได้ในรูปที่ต่างกันด้วย เช่น มนุษย์จะสามารถสร้างกรดอมิโนได้เพียง 10 ชนิด คือพวกที่เป็นกรดอมิโนไม่จำเป็น (nonessential amino acid) เท่านั้น ส่วนอีก 10 ชนิดที่เป็นกรดอมิโนจำเป็น (essential amino acid) จะได้จากพืชหรือแบคทีเรีย (รูปที่ 1-10)

กรดอมิโนไม่จำเป็น (nonessential amino acid)	กรดอมิโนจำเป็น (essential amino acid)
Alanine	Arginine*
Asparagine	Histidine'
Aspartate	Isoleucine
Cysteine	Leucine
Glutamate	Lysine
Glutamine	Methionine
Glycine	Phenylalanine
Proline	Threonine
Serine	Tryptophan
Tyrosine	Valine
	(*จำเป็นเฉพาะในวัยทารก)

รูปที่ 1-10 การแบ่งกรดอมิโน 20 ชนิดออกเป็นกรดอมิโนจำเป็นและกรดอมิโนไม่จำเป็น

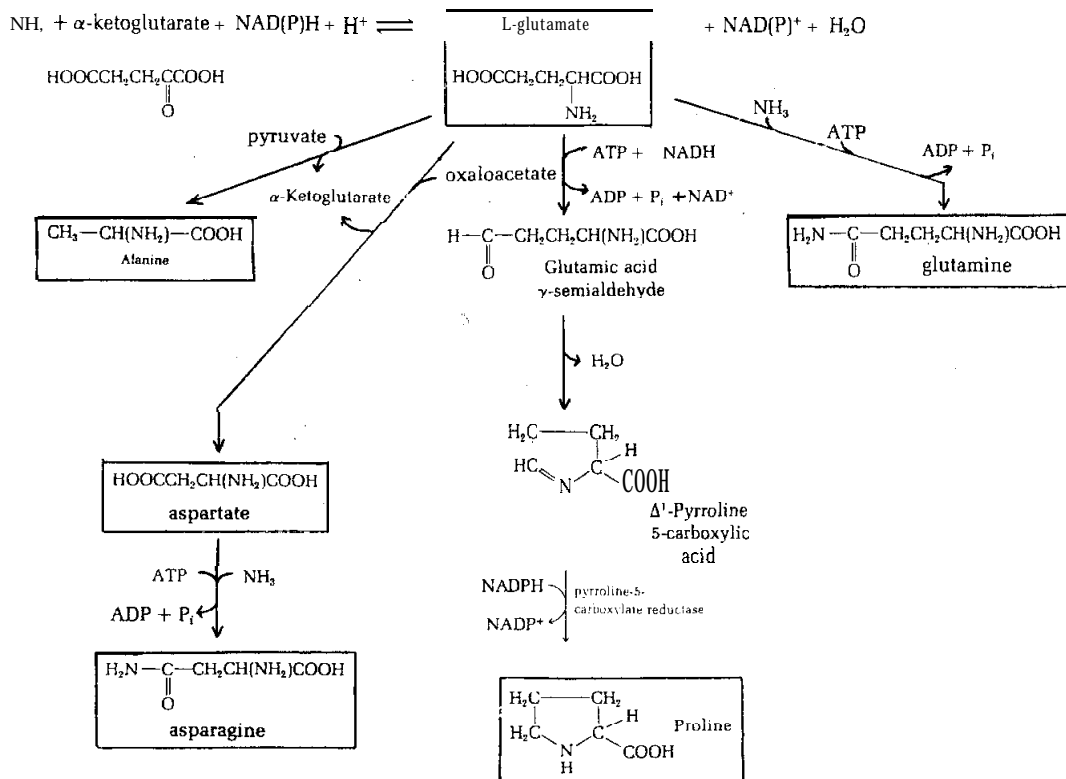
สำหรับแหล่งไนโตรเจน ในสัตว์ชั้นสูงซึ่งสังเคราะห์ได้เฉพาะกรดอมิโนไม่จำเป็นนั้น จะใช้ในไตรเจนในรูปของอนุมูลแอมโมเนียม ส่วนในพืชซึ่งสังเคราะห์กรดอมิโนได้ทุกชนิดนั้น จะใช้ในไตรเจนในรูปของแอมโมเนีย, ไนเตรท (nitrate) และไนไตรท์ (nitrite)

กรดอมิโนทั้ง 20 ชนิดนี้จะมีวิธีการสร้างที่ต่างกัน และสารตัวกลางที่ได้จากขบวนการคะตาบอลิสมก็จะถูกนำกลับมาใช้ในการสังเคราะห์นี้ อีก การสังเคราะห์กรดอมิโนส่วนใหญ่จะถูกควบคุมโดยวิธีการที่เรียกว่า feedback control คือถ้าผลิตภัณฑ์สุดท้ายของวิถีมีมากเกินไปแล้ว ผลิตภัณฑ์ตัวนั้นจะสามารถไปกดดันไม่ให้ปฏิกิริยาในวิถีเกิดขึ้นได้อีก

การสังเคราะห์กรดอมิโนไม่จำเป็น

การสังเคราะห์กลูตามัท, กลูตามีน, แอสพาเตท, แอสพาราจีน, อลานีน และโพรลีน

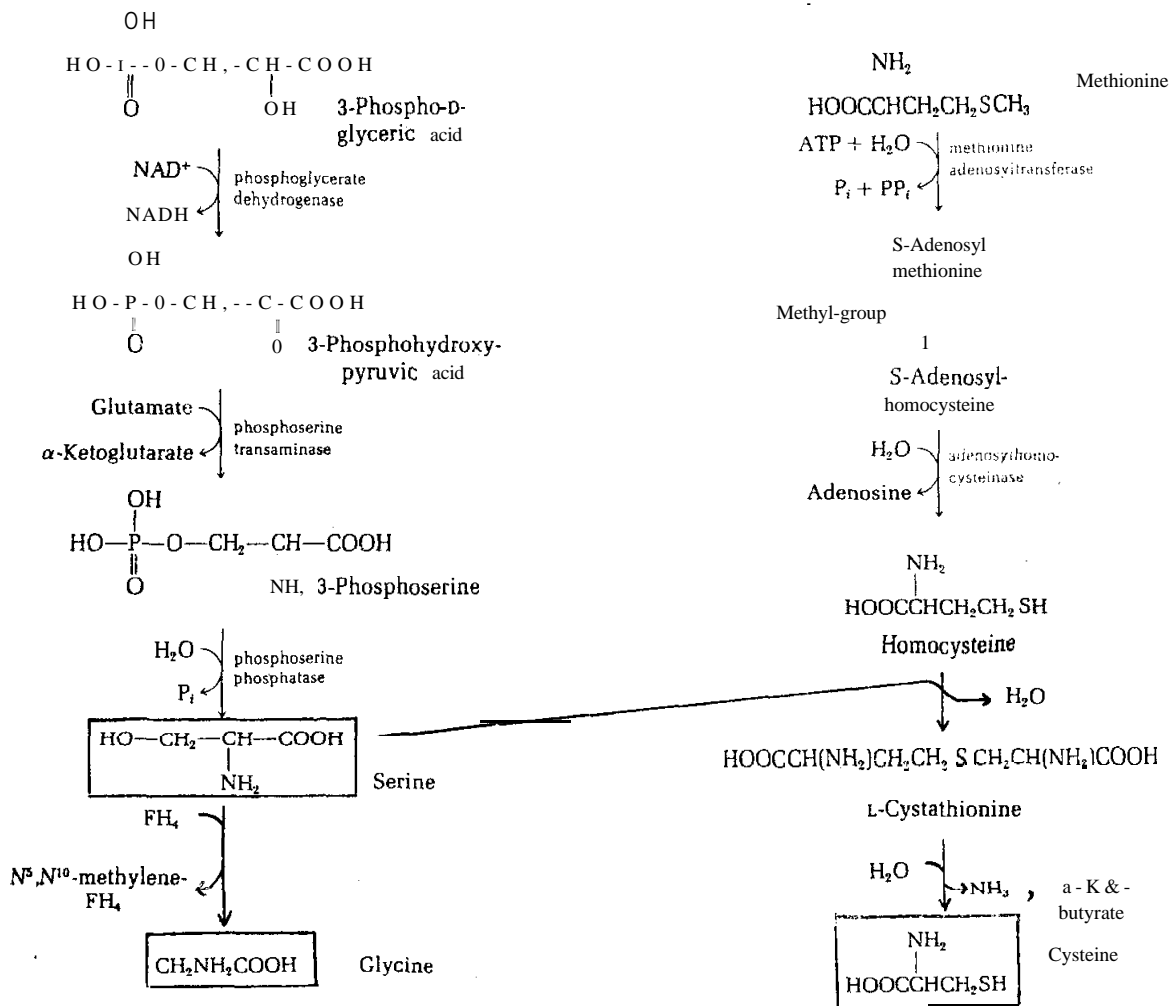
กรดอมิโนทั้งหมดนี้ ตัวที่จะถูกสังเคราะห์ขึ้นก่อนคือกลูตามัท (รูปที่ 1-11) ซึ่งเกิดโดยการเติมหมู่อมิโนให้กับอัลฟาคีโตกลูตาเรท จากนั้นกลูตามัทจะถูกเติมหมู่อมิโนได้กลูตามีน กลูตามัทสามารถเกิดทรานส์อิมเนชันกับไพรูเวทให้อลานีน หรือเกิดทรานส์อิมเนชันกับออกซาโลซีเตทให้อาสพาเตทได้ด้วย แอสพาเตทเมื่อถูกเติมหมู่อมิโนก็จะได้อาสพาราจีน นอกจากนี้กลูตามัทยังทำให้เกิดโพรลีนได้ด้วย โดยมีการเปลี่ยนเป็นกลูตามัทเซมิอัลดีไฮด์ก่อน แล้วตั้งโมเลกุลของน้ำออก ได้อนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกแล้วจึงเปลี่ยนเป็นโพรลีน



รูปที่ 1-11 การสังเคราะห์กลูตามัท, กลูตามีน, แอสพาเตท, แอสพาราจีน, อลานีน และโพรลีนจากอัลฟาคีโตกลูตาเรท

การสังเคราะห์ซิสเตอีน, ซีรีน และกลัยซีน

เกิดจากสารตั้งต้นคือกรดฟอสโฟกลีเซอริก (3-phospho-D-glyceric acid) ซึ่งเป็นสารตัวกลางที่พบในวิถีกลัยโคไลซิส (glycolysis pathway) ฟอสโฟกลีเซอริกจะถูกออกซิไดส์ (รูปที่ 1-12) แล้วเกิดทรานส์อิมิเนชันและไฮโดรไลซิสได้ซีรีน จากนั้นซีรีนจะถูกดึงหมู่เมทิลีน (methylene) ออกได้กลัยซีน สำหรับการสังเคราะห์ซิสเตอีนนั้น จะใช้กรดอะมิโนจำเป็นตัวหนึ่งมาเกี่ยวข้องคือเมไทโอนีน โดยเมไทโอนีนจะรวมตัวกับหมู่ดีโนซินของ ATP ได้ SAM แล้ว SAM จะสูญเสียหมู่เมทิลและหมู่ดีโนซินไปเกิดเป็นโฮโมซิสเตอีน (homocysteine) ซึ่งจะรวมตัวกับซีรีนได้ซิสตาโรอีน (cystathionine) แล้วซิสตาโรอีนจะถูกไฮโดรไลซ์ได้ซิสเตอีน



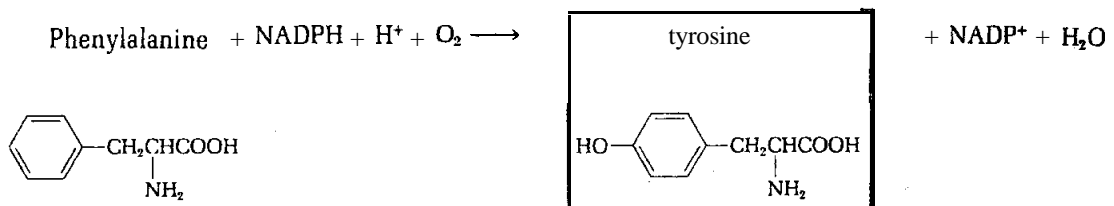
รูปที่ 1-12 การสังเคราะห์ซีรีน, กลัยซีนและซิสเตอีนจากกรดฟอสโฟกลีเซอริก

ในวิถีการเกิดซิสเตอีน ถ้าจะดูถึงการเคลื่อนที่ของซัลเฟอร์อะตอมแล้ว จะพบว่า ซัลเฟอร์อะตอมของเมไทโอนีนจะถูกเคลื่อนย้ายเพื่อไปแทนที่ออกซิเจนอะตอมในหมู่ไฮดรอกซิลของซีรีน แล้วจึงมีการเปลี่ยนซีรีนให้ไปเกิดเป็นซิสเตอีนในที่สุด ซึ่งขบวนการนี้มักจะเรียกว่า trans-sulfuration

โรคทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับขบวนการสังเคราะห์ซิสเตอีน ได้แก่ homocystinuria และ cystathionuria ทั้งสองโรคนี้ทำให้สมองเสื่อม โดยที่ homocystinuria เกิดจากความบกพร่องในการสังเคราะห์ซิสตาไธโอนีน ทำให้ระดับของโฮโมซิสเตอีนสูงขึ้น และถูกขับออกกับปัสสาวะในรูปของโฮโมซิสติน ส่วนในกรณีของ cystathionuria นั้น สมดุลย์ระหว่างการสังเคราะห์และการสลายซิสตาไธโอนีนจะเสียไป กล่าวคือ อาจมีการสังเคราะห์เพิ่มขึ้น หรือมีการสลายน้อยลง สภาพการณ์เช่นนี้จะทำให้ซิสตาไธโอนีนถูกขับออกกับปัสสาวะมากขึ้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงระดับของสารตัวนี้ คิดว่าจะมีผลกับการทำหน้าที่และการพัฒนาของสมอง ทั้งนี้เนื่องจากได้มีการค้นพบว่า ความเข้มข้นปกติของซิสตาไธโอนีนในสมองค่อนข้างสูงเป็นพิเศษ คือประมาณ 300 ไมโครกรัมต่อเนื้อเยื่อสมอง 1 กรัม ส่วนที่อวัยวะอื่น ๆ ความเข้มข้นจะเป็นเพียงประมาณ 7 ไมโครกรัมต่อเนื้อเยื่อ 1 กรัม จากข้อมูลนี้ จึงทำให้คาดคิดว่า ซิสตาไธโอนีนจะต้องมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับสรีระวิทยาของระบบประสาทด้วย แม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่ทราบแน่ชัดก็ตาม

การสังเคราะห์ไทโรซีน

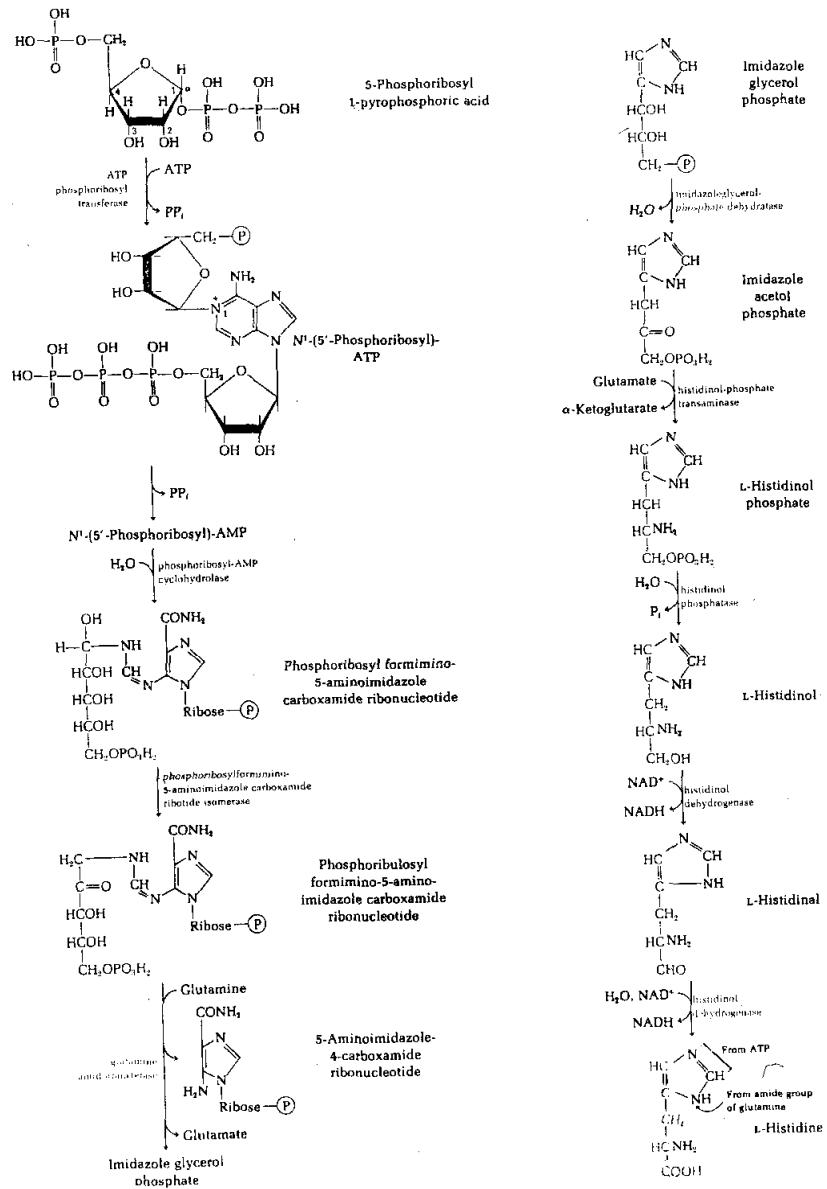
ไทโรซีนถูกสังเคราะห์ขึ้นจากเฟนิลอลานีนซึ่งเป็นกรดอะมิโนจำเป็น โดยการเติมหมู่ไฮดรอกซิลให้กับเฟนิลอลานีน ดังปฏิกิริยา



การสังเคราะห์กรดอะมิโนจำเป็น

การสังเคราะห์ฮิสทีดีน

วิธีการสังเคราะห์ฮิสทีดีน (รูปที่ 1-13) ก่อนข้างซับซ้อนและมีปฏิกิริยาแปลกๆ เกิดขึ้น เช่น ในขั้นตอนแรก 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) จะทำปฏิกิริยากับ



รูปที่ 1-13 วิธีการสังเคราะห์ฮิสทีดีน

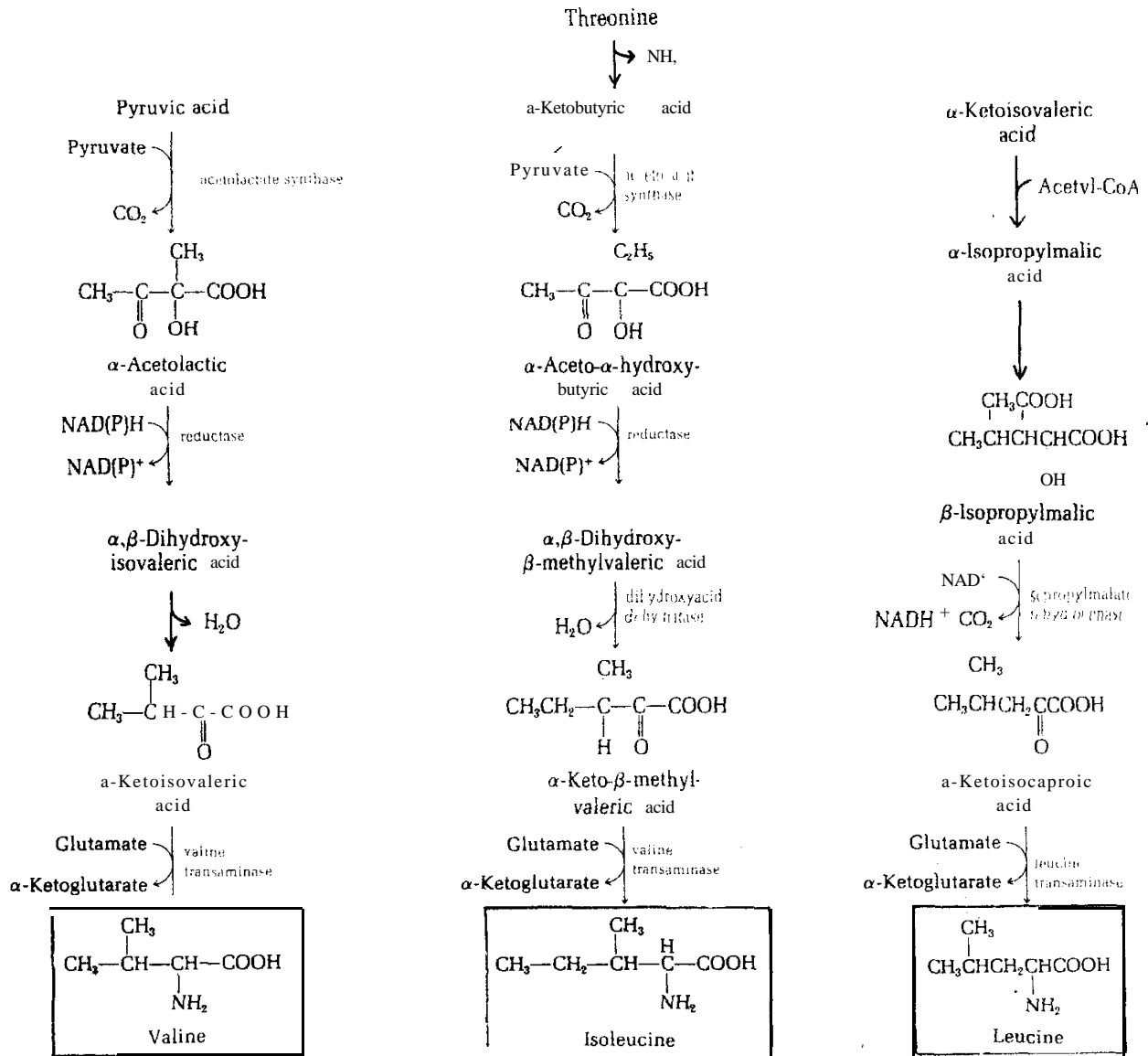
ATP แล้วส่วน 5-phosphoribosyl ของ PRPP จะมาเชื่อมต่อกับไนโตรเจนอะตอมที่ตำแหน่งที่ 1 ของส่วนเพียวรีนของ ATP จากนั้นถ้าดูผ่านไปจนตลอดวิถี จะเห็นว่าฮิสทีดีนจะมีส่วนต่างๆ มาดังนี้คือ ใต้คาร์บอน 2 อะตอมในวงแหวนและคาร์บอนอีก 3 อะตอมนอกวงแหวนมาจากส่วน 5-phosphoribosyl ของ PRPP ส่วน -N=CH- ในวงแหวนจะได้มาจากอดีนีนของ ATP และไนโตรเจนอีกอะตอมหนึ่งในวงแหวนจะได้มาจากกลูตามีน ซึ่งเข้าสู่วิถีที่ขั้นตอนที่ 5 ข้อที่น่าสนใจอีกประการก็คือ หมู่คาร์บอกซิลของฮิสทีดีนจะมีได้มีที่มาจากหมู่คาร์บอกซิลของกรดอัลฟาคีโตเหมือนในกรณีการสังเคราะห์กรดอะมิโนตัวอื่นๆ แต่จะถูกสร้างขึ้นจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของอะมิโนอัลกอฮอล์ได้เป็นอะมิโนอัลดีไฮด์ แล้วจึงได้เป็นหมู่คาร์บอกซิล นอกจากนี้ในการสังเคราะห์ฮิสทีดีนนี้ จะไม่มีการสูญเสียผลิตภัณฑ์ข้างเคียง (by-product) ใดๆ ไปเลย โดยส่วนใหญ่จะถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์สารพวกเพียวรีน

ขั้นตอนแรกของวิถีนี้อาศัยการทำงานของเอนไซม์ ATP phosphoribosyl transferase ซึ่งจะถูกขัดขวางได้ด้วยผลิตภัณฑ์สุดท้ายของวิถีคือฮิสทีดีน เอนไซม์ทั้งวิถีนี้จะถูกควบคุมโดยวิธีการที่เรียกว่า coordinate repression การควบคุมแบบนี้คือถ้ามีฮิสทีดีนมากเกินไปแล้วการสังเคราะห์เอนไซม์ที่ใช้ในวิถีนี้ทั้งหมดจะถูกกด (suppress)

การสังเคราะห์แวลีน, ลิวซีน และไอโซลิวซีน

สารตั้งต้นในการสังเคราะห์แวลีนคือกรดไพรูวิก ซึ่งจะถูกเติมหมู่เซทาเลดีไฮด์ได้เป็นกรดพวก α -aceto- α -hydroxy (รูปที่ 1-14) จากนั้นจะมีการเคลื่อนที่ของหมู่เมทิลให้อยู่ในรูปคีตอล (ketol) แล้วเกิดการดึงน้ำออก 1 โมเลกุลจะได้สาร ที่เป็นอัลฟาคีโตอนาลอก (α -keto analog) ของแวลีน ซึ่งจะถูกรวมหมู่อะมิโนโดยเอนไซม์ทรานส์อะมิเนสได้เป็นแวลีน ส่วนการสังเคราะห์ไอโซลิวซีนจะเริ่มต้นโดยกรดอะมิโนตัวหนึ่งคือธรีโอนีน ซึ่งจะถูกรวมหมู่เอมโมเนียวออกได้กรดอัลฟาคีโต จากนั้นขั้นตอนต่อไปของวิถีจะใช้เอนไซม์ชุดเดียวกับการสังเคราะห์แวลีนทั้งหมด และปฏิกิริยาในขั้นตอนต่างๆ นั้นก็คล้ายคลึงกับในกรณีของแวลีนมาก

สำหรับการสังเคราะห์ลิวซีน เริ่มจากการรวมตัวกันระหว่าง acetyl CoA กับกรดคีโตตัวหนึ่งคือ α -ketoisovaleric acid จากนั้นจะมีการสูญเสียน้ำ, คาร์บอนและไฮโดรเจนออกไป แล้วในขั้นตอนสุดท้ายจะเกิดทรานส์อะมิเนชันได้ลิวซีน

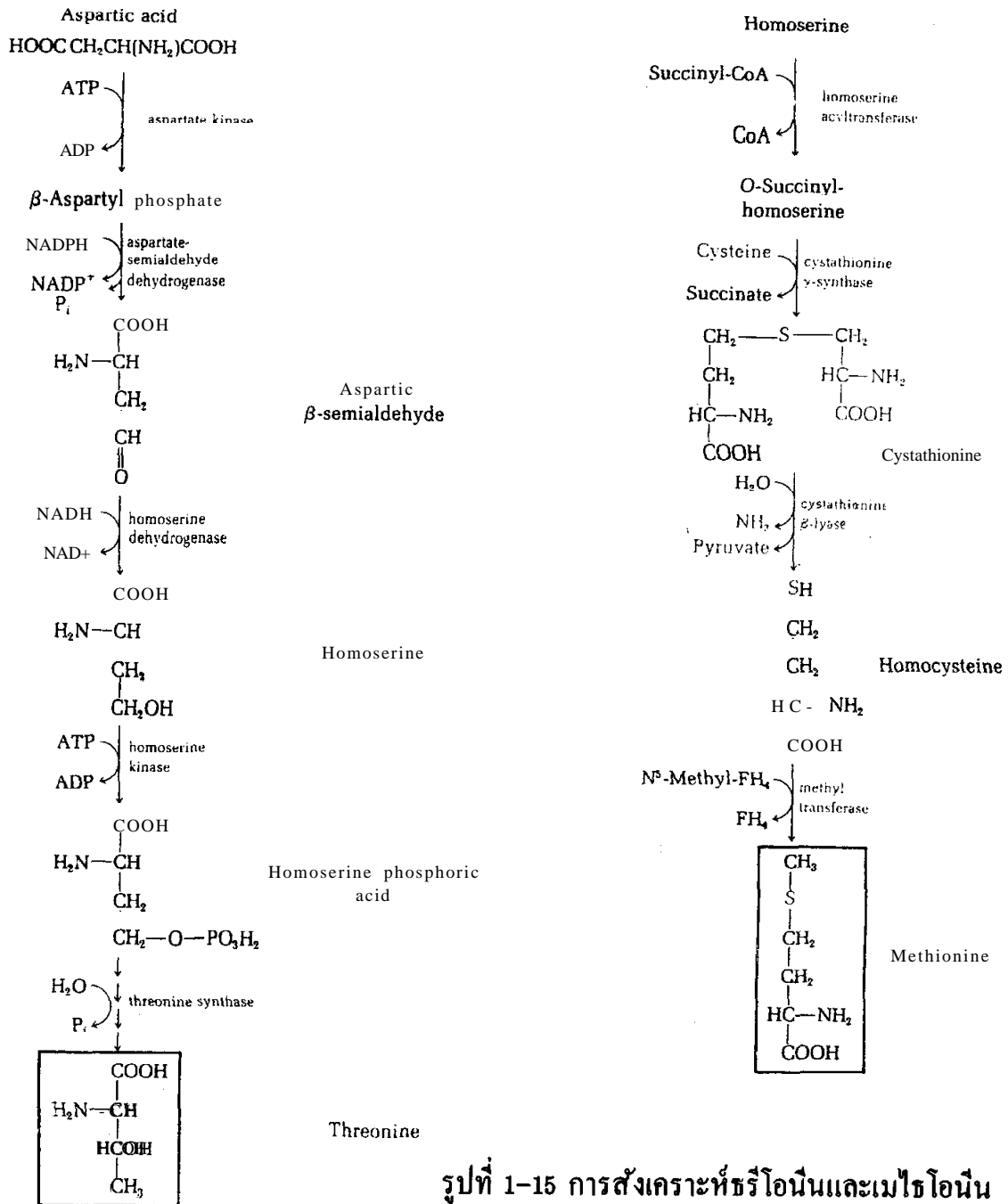


รูปที่ 1-14 การสังเคราะห์แวลีน, ไอโซลิวซีนและลิวซีน

การสังเคราะห์ธีโรนีนและเมไทโอนีน

สิ่งที่คล้ายคลึงกันของการสังเคราะห์กรดอะมิโนจำเป็นทั้งสองนี้ก็คือ โครงสร้างคาร์บอนจำนวน 4 อะตอมจะได้มาจากโฮโมซีรีน ซึ่งโฮโมซีรีนก็ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาจากกรดแอสพาทิดโดยใช้ขั้นตอนของปฏิกิริยาที่ไม่เกิดขึ้นในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (รูปที่ 1-15) กล่าวคือ หมู่เบต้า

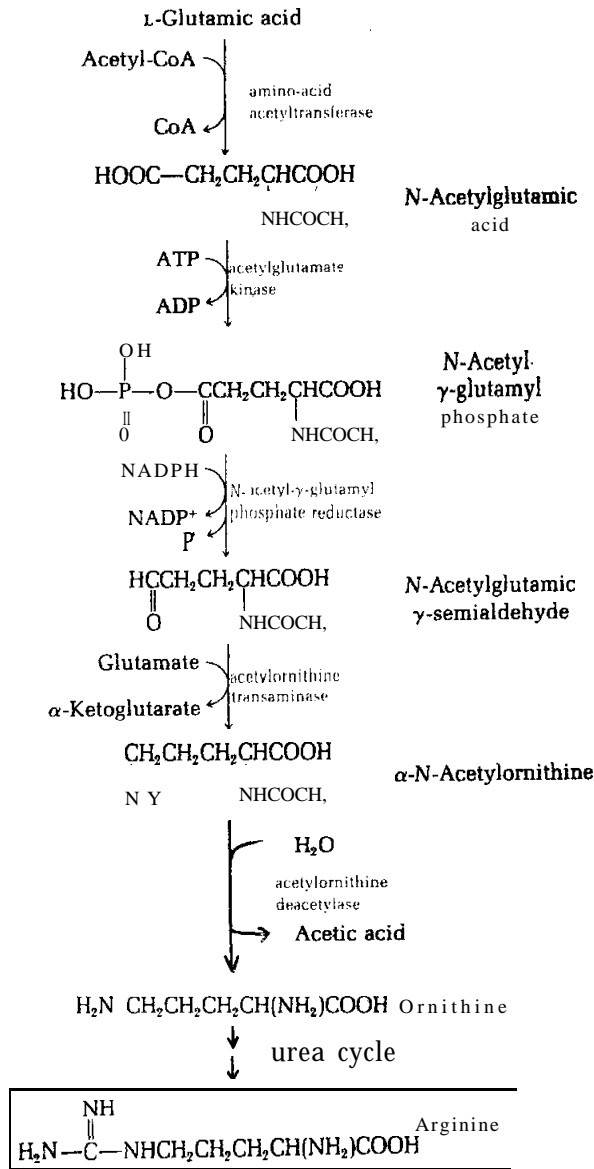
คาร์บอกซิลของแอสพาเตทจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของเซมิอัลดีไฮด์ โดยเกิดเป็นตัวกลางคือ หมู่เอซิลฟอสเฟต (acyl phosphate) ก่อน จากนั้นเซมิอัลดีไฮด์จะถูกรีดิวส์ให้กลายเป็นหมู่ อัลกอฮอล์ของโฮโมซีรีน เมื่อได้โฮโมซีรีนแล้วก็จะมีการเปลี่ยนแปลงต่อไปจนเกิดเป็นธรีโอนีน และเมไทโอนีน โดยในกรณีของเมไทโอนีนนั้น จะได้โครงสร้างคาร์บอนและซัลเฟอร์อีกอย่าง ละ 1 อะตอมจากซิสเตอีน



รูปที่ 1-15 การสังเคราะห์ธรีโอนีนและเมไทโอนีน

การสังเคราะห์อาร์จินีน

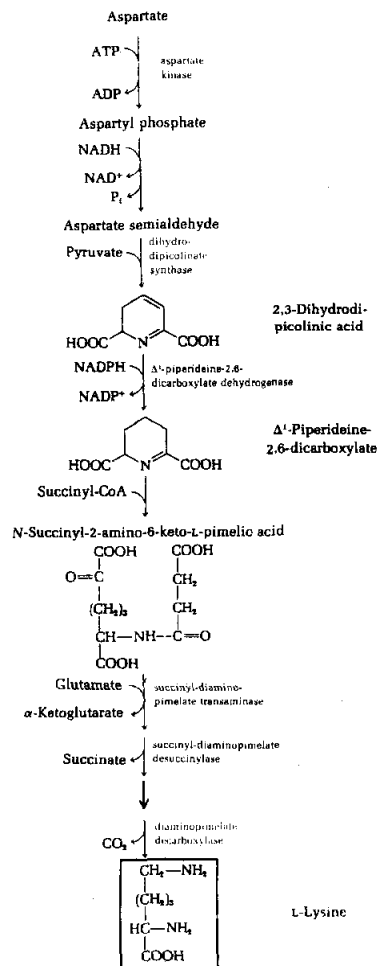
เริ่มต้นโดยการเติมหมู่เอซิทิล ($-\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$) และฟอสเฟตให้กับกลูตามเมท (รูปที่ 1-16) จากนั้น N-acetyl- γ -glutamyl phosphate จะถูกรีดิวส์ให้อยู่ในรูปของเซมิอัลดีไฮด์ แล้วเกิดทรานส์อิมิเนชันและไฮโดรไลเซชันได้ออร์นิทีน ซึ่งจะเข้าสู่วัฏจักรยูเรียแล้วได้อาร์จินีนเกิดขึ้น



รูปที่ 1-16 การสังเคราะห์อาร์จินีน

การสังเคราะห์ไลซีน

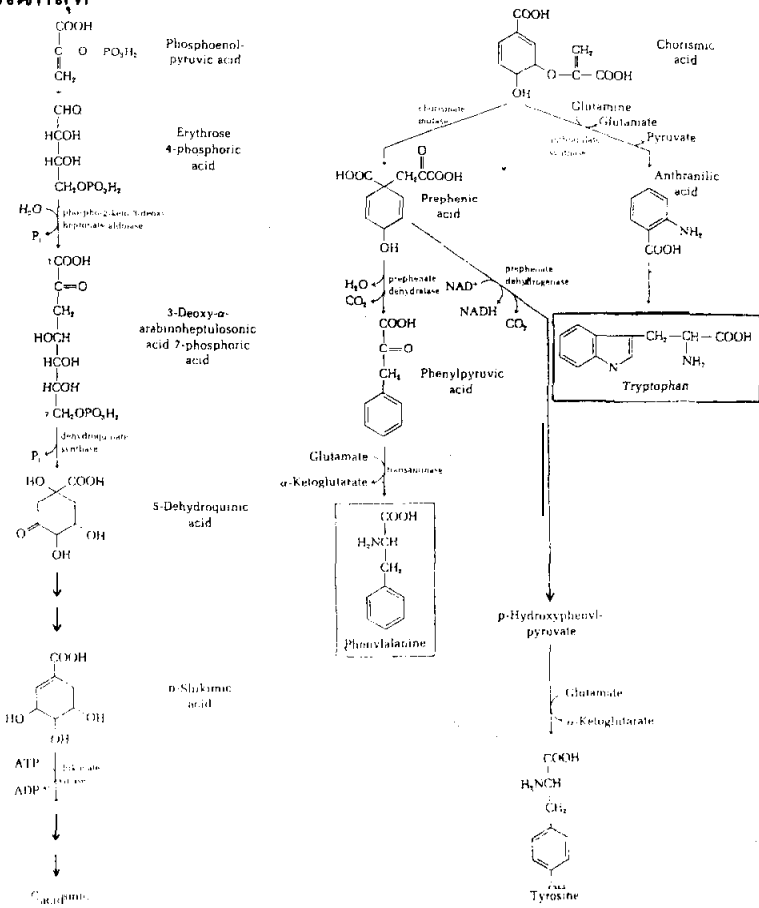
การสังเคราะห์ไลซีนมีด้วยกัน 2 วิธี วิธีหนึ่งเกิดในแบคทีเรีย ส่วนอีกวิธีเกิดในพวกราส่วนใหญ่ สำหรับในที่นี้จะกล่าวเพียงวิธีเดียวคือวิธีที่เกิดในแบคทีเรีย ซึ่งเริ่มต้นจากแอสพาทจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของเซมิอัลดีไฮด์ (รูปที่ 1-17) แล้วทำปฏิกิริยากับไพรูเวท โดยเกิดการรวมตัวกันแบบอัลดอล (aldol condensation) และสูญเสียโมเลกุลของน้ำออกไปทำให้เกิดสารตัวกลางที่มีลักษณะของวงแหวนปิด ซึ่งจะถูกรีดิวส์ต่อไปอีกขั้นตอนหนึ่ง แล้ววงแหวนจะถูกทำให้แตกออกได้สารที่เป็นเส้นตรง จากนั้นเกิดทรานส์อิมิเนชันนำเอาหมู่เอมิโนมาเติมเข้าไปในโมเลกุลของสารตัวกลาง N-succinyl-2-amino-6-keto-L-pimelic acid ที่เป็นเส้นตรงนี้ ซึ่งต่อไปจะมีการสูญเสียส่วนซัคซิเนท (succinate) ออกแล้วเปลี่ยนไปเป็นฟอร์มของ meso แล้วจึงถึงขั้นสุดท้ายคือสูญเสียคาร์บอนไดออกไซด์ออกไป ทำให้ได้ไลซีนเกิดขึ้น



รูปที่ 1-17 การสังเคราะห์ไลซีน

การสังเคราะห์ฟีนิลอลานีนและทริปโทเฟน

กรดอมิโนทั้งสองนี้เป็นชนิดอโรมาติก (aromatic amino acid) คือมีวงแหวนปิดเป็นส่วนประกอบในโครงสร้าง ข้อที่น่าสังเกตคือสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์กรดอมิโนทั้งสองนี้จะเป็นโมเลกุลเส้นตรง ซึ่งได้แก่ฟอสโฟอินอลไพรูเวท (phosphoenolpyruvate) และอีริทโรไซรอสฟอสเฟท (erythrose-4-phosphate) สารทั้งสองนี้จะรวมตัวกัน (รูปที่ 1-18) ได้สารที่มีคาร์บอน 7 ตัว และยังเป็นเส้นตรงอยู่ ถัดจากนี้จะได้สารตัวกลางที่เป็นอโรมาติกตัวแรกของวิถีคือ 5-dehydroquinic acid ซึ่งในวงแหวนปิดประกอบด้วยคาร์บอน 6 ตัว ต่อไป 5-dehydroquinic acid ก็จะถูกเปลี่ยนจนได้ shikimic acid ซึ่งสารตัวนี้จะมีความสำคัญในการใช้สังเคราะห์สารอโรมาติกในพืชอีกหลายชนิด เช่น ลิกนิน (lignin) และพลาสโตควิโนน (plastoquinone) หลังจากได้ shikimic acid แล้วก็จะมีปฏิกิริยาเกิดขึ้นต่อไปจนได้ chorismic acid ซึ่งจุดนี้จะเป็นจุดแยก (branch point) ที่สำคัญ กล่าวคือวิถีแยกทางหนึ่งก็จะให้ anthranilic acid และในที่สุดได้ทริปโทเฟน ในขณะที่วิถีแยกอีกทางหนึ่งจะให้ prephenic acid แล้วได้ฟีนิลอลานีนในที่สุด



รูปที่ 1-18 การสังเคราะห์ฟีนิลอลานีนและทริปโทเฟน

การควบคุมการสังเคราะห์กรดอะมิโน

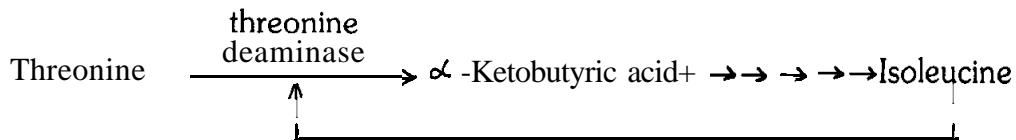
การควบคุมอัตราเร็วของการสังเคราะห์กรดอะมิโนจะทำได้ 2 ประเภท คือ

1. ควบคุมจำนวนของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยา
2. ควบคุมความว่องไวของเอนไซม์ในปฏิกิริยา

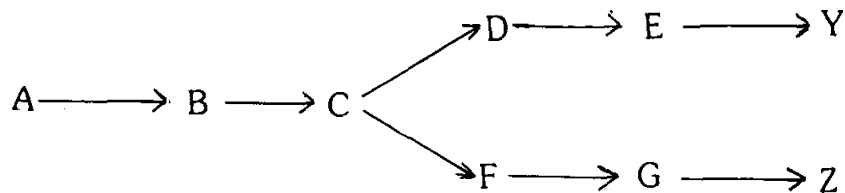
สำหรับในที่นี้จะกล่าวเฉพาะการควบคุมประเภทที่สองเพียงประเภทเดียว คือถ้ามีปฏิกิริยา



ปฏิกิริยาแรกของวิธีคือจาก $A \longrightarrow B$ เรียกว่า committed step ซึ่งโดยทั่วๆ ไปจะเป็นปฏิกิริยาที่ผันกลับไม่ได้ (irreversible reaction) และจะเป็นที่ที่เกิดการควบคุมปฏิกิริยาทั้งหมด โดยผลิตภัณฑ์สุดท้ายของวิธี (คือ Z) จะมายับยั้งการทำงานของเอนไซม์ใน committed step นี้ ซึ่งการควบคุมแบบนี้เป็นการประหยัดพลังงานและสารที่ใช้ในปฏิกิริยาขั้นตอนต่างๆ การควบคุมชนิดนี้เรียกว่า feedback inhibition ตัวอย่างเช่นการควบคุมการสังเคราะห์ไอโซลิวซีนในแบคทีเรีย Escherichia coli

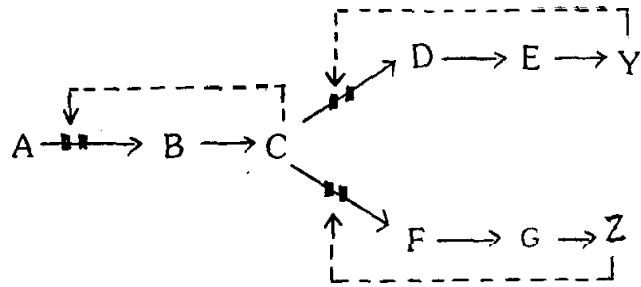


ถ้าวิถีการสังเคราะห์กรดอะมิโนเป็นวิถีแยกที่ได้ผลิตภัณฑ์สุดท้าย 2 ตัว เช่น



การควบคุมจะมีได้หลายแบบย่อย คือ

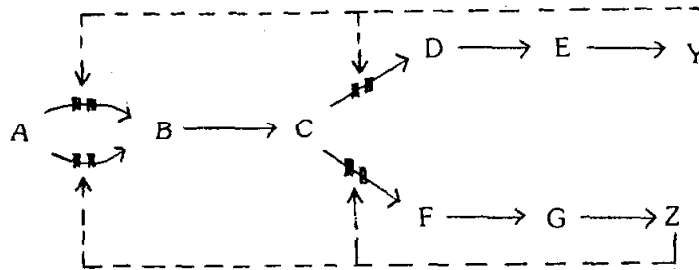
1. Sequential feedback control



ผลิตภัณฑ์สุดท้ายจะยับยั้งที่ปฏิกิริยาแรกที่แยกจากจุดแยก (branching point) ซึ่งในที่นี้จุดแยกคือที่ C โดย Y จะยับยั้ง $C \rightarrow D$ และ Z จะยับยั้ง $C \rightarrow F$ ทำให้ C มีระดับสูงขึ้นและจะไปยับยั้ง $A \rightarrow B$ นั่นก็คือขั้นตอน $A \rightarrow B$ จะถูกขัดขวางก็ต่อเมื่อทั้ง Y และ Z มีปริมาณมากเกินไป

การควบคุมประเภทนี้พบในการสังเคราะห์กรดอะมิโนพวกอโรมาติกของ Bacillus subtilis

2. Enzyme multiplicity

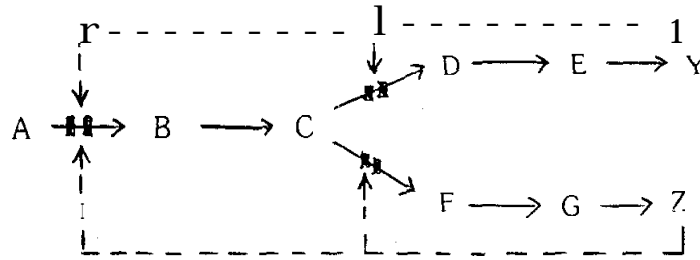


การควบคุมชนิดนี้ ขั้นตอนแรกคือ committed step $A \rightarrow B$ จะต้องถูกคะตะไลซ์ (catalyze) ด้วยเอนไซม์ 2 ตัวที่ต่างกัน โดยที่ตัวหนึ่งจะถูกยับยั้งโดย Y และอีกตัวหนึ่งถูกยับยั้งโดย Z ส่วนการควบคุมที่วิธียกจะเหมือนในประเภทแรกคือ Y ยับยั้ง $C \rightarrow D$ และ Z ยับยั้ง $C \rightarrow F$

ตัวอย่างการควบคุมแบบนี้พบในการสังเคราะห์เฟนิลอลานีน, ทริปโทเฟน และไทโรซีนใน E. coli โดยที่ปฏิกิริยาแรกคือการรวมตัวระหว่างฟอสโฟอินอลไพรูเวต และอีริทโรลฟอสเฟตนั้นถูกคะตะไลซ์ด้วยเอนไซม์ 3 ตัว ซึ่งตัวหนึ่งจะถูกยับยั้งโดยเฟนิลอลานีน อีกตัวถูกยับยั้งด้วยไทโรซีน และตัวที่สามจะถูกยับยั้งโดยทริปโทเฟน นอกจากนี้ในปฏิกิริยาการเปลี่ยน chorismic acid \rightarrow prephenic acid นั้นก็ถูกคะตะไลซ์ด้วยเอนไซม์ mutase 2 ตัว ซึ่ง

ตัวหนึ่งจะถูกยับยั้งโดยเฟนิลอลานีน และอีกตัวหนึ่งถูกยับยั้งโดยไทโรซีน

3. Concerted feedback control



การควบคุมชนิดนี้ ขั้นตอน $A \rightarrow B$ จะถูกยับยั้งได้ก็ต่อเมื่อมีทั้ง Y และ Z เป็นจำนวนมากอยู่ในเวลาเดียวกัน ถ้ามีแต่ Y หรือ Z เพียงตัวเดียว แม้จะมีปริมาณสูงก็ไม่สามารถยับยั้ง $A \rightarrow B$ ได้ ส่วนการควบคุมที่วิธียกก็เหมือนเดิม

4. Cumulative feedback control

ขั้นตอน $A \rightarrow B$ จะถูกยับยั้งได้เป็นบางส่วนโดยผลิตภัณฑ์สุดท้ายแต่ละตัว โดยที่ทั้ง Y และ Z นั้นจะทำงานเป็นอิสระไม่ขึ้นแก่กัน ตัวอย่างเช่น ถ้ามี Y อยู่เป็นจำนวนมาก Y จะลดอัตราเร็วของปฏิกิริยา $A \rightarrow B$ จาก 100 sec^{-1} เหลือเพียง 60 sec^{-1} แต่ถ้ามี Z อยู่ตัวเดียว จะลดอัตราเร็วของ $A \rightarrow B$ จาก 100 sec^{-1} เหลือ 40 sec^{-1} ถ้ามี Y และ Z เป็นจำนวนมากอยู่พร้อมๆ กัน อัตราเร็วของ $A \rightarrow B$ จะเป็น $0.6 \times 0.4 \times 100 \text{ sec}^{-1}$ คือเท่ากับ 24 sec^{-1}