Protein metabolism

Proteins

النيتروجين هو مكون مميز للبروتينات، حيث يشكل حوالي 16% من وزنها، أي أن 100 غرام من البروتين تحتوي على 16 غرامًا من النيتروجين.

- **Nitrogen** is a characteristic component of proteins forming about ***16%*** of their weight i.e. 100 g of protein contains 16 g of nitrogen.

- Proteins are not stored in body as such

لا تُخزن البروتينات في الجسم على هذا النحو

- Amino acids are degraded by deamination to ammonia and α-ketoacid

تتحلل الأحماض الأمينية عن طريق نزع الأمين إلى أمونيا وحمض كيتوني

basic

- Ammonia is used to produce urea and excreted in urine

تُستخدم الأمونيا لإنتاج اليوريا وتُفرز في البول

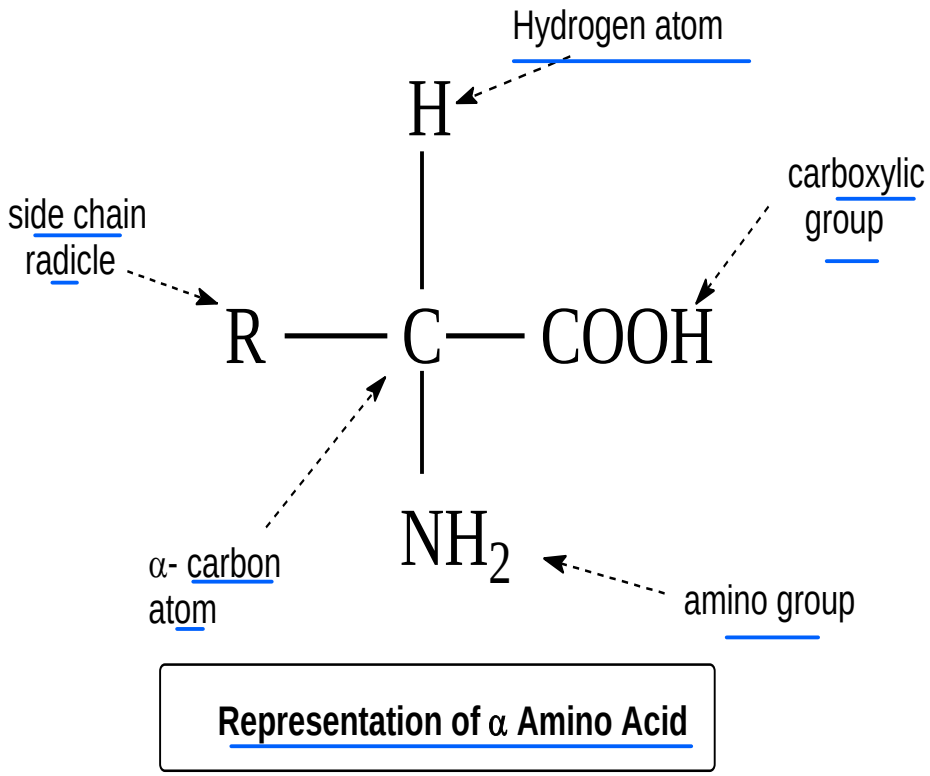
- α-ketoacid can be metabolized to CO_2 and water, glucose, fatty acid or ketone bodies

يمكن استقلاب حمض ألفا كيتوني إلى ثاني أكسيد الكربون والماء والجلوكوز والأحماض الدهنية أو الأجسام الكيتونية

الأحماض الأمينية L-α هي الوحدات البنائية للبروتينات

- L-a-Amino acids are the structural or the building units of proteins

- The common amino acids have the general structure depicted in the following figure:



Representation of α Amino Acid

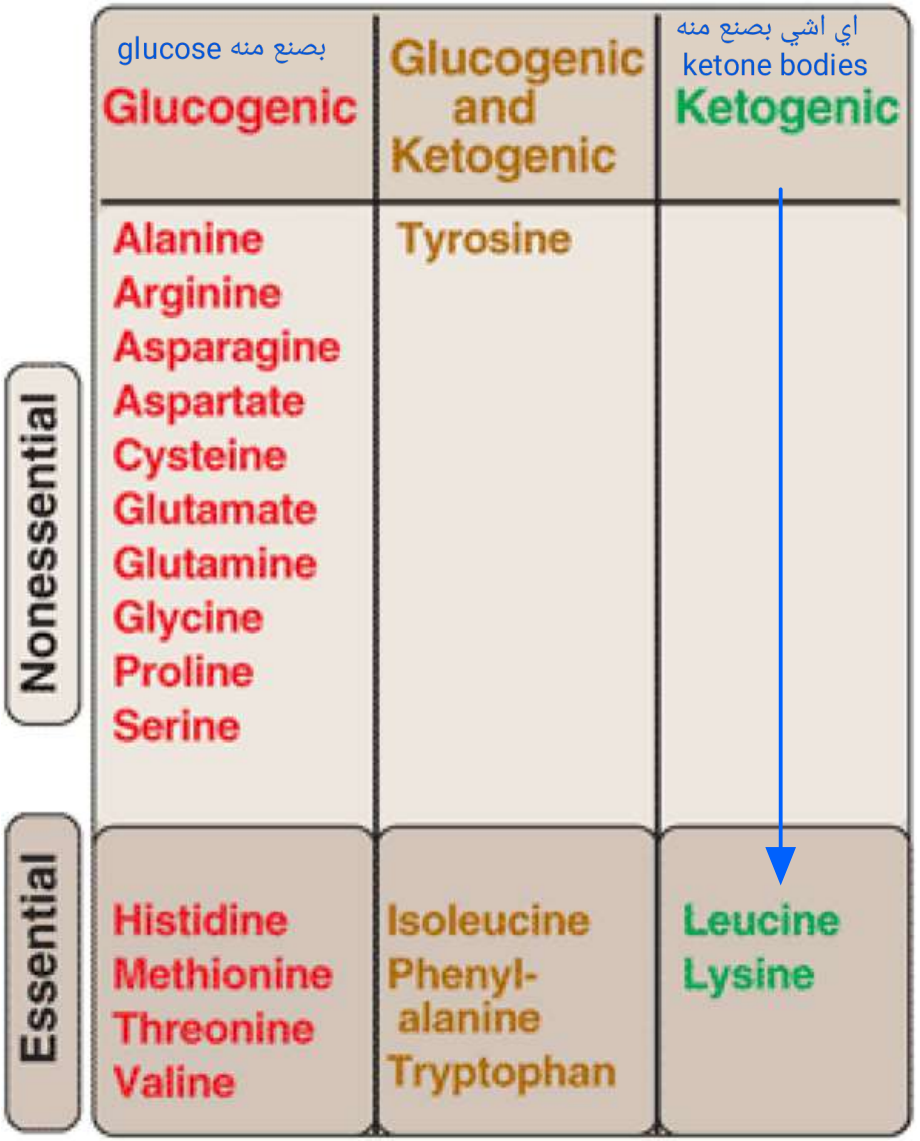
للأحماض الأمينية الشائعة البنية العامة الموضحة في الشكل التالي:

Abbreviations for the 20 Amino Acids

Amino Acid	Abbreviation		**Amino Acid**	Abbreviation	
	Three letter	One letter		Three letter	One letter
Alanine	***Ala***	**A**	Leucine	***Leu***	**L**
Arginine	***Arg***	**R**	Lysine	***Lys***	**K**
Asparagine	***Asn***	**N**	Methionine	***Met***	**M**
Aspartic acid	***Asp***	**D**	Phenylalanine	***Phe***	**F**
Cysteine	***Cys***	**C**	Proline	***Pro***	**P**
Glycine	***Gly***	**G**	Serine	***Ser***	**S**
Glutamine	***Gln***	**Q**	Threonine	***Thr***	**T**
Glutamic acid	***Glu***	**E**	Tryptophan	***Trp***	**W**
Histidine	***His***	**H**	Tyrosine	***Tyr***	**Y**
Isoleucine	***Ile***	**I**	Valine	***Val***	**V**

Metabolic Classification of Amino Acids

حفظ



Amino acid metabolism

- Amino acid pool:
  - There is about 12 kg of protein in 70 kg man
  - 75% of aa are used in synthesis of new tissue proteins
  - The remainder is used as precursor for synthesis of many substances

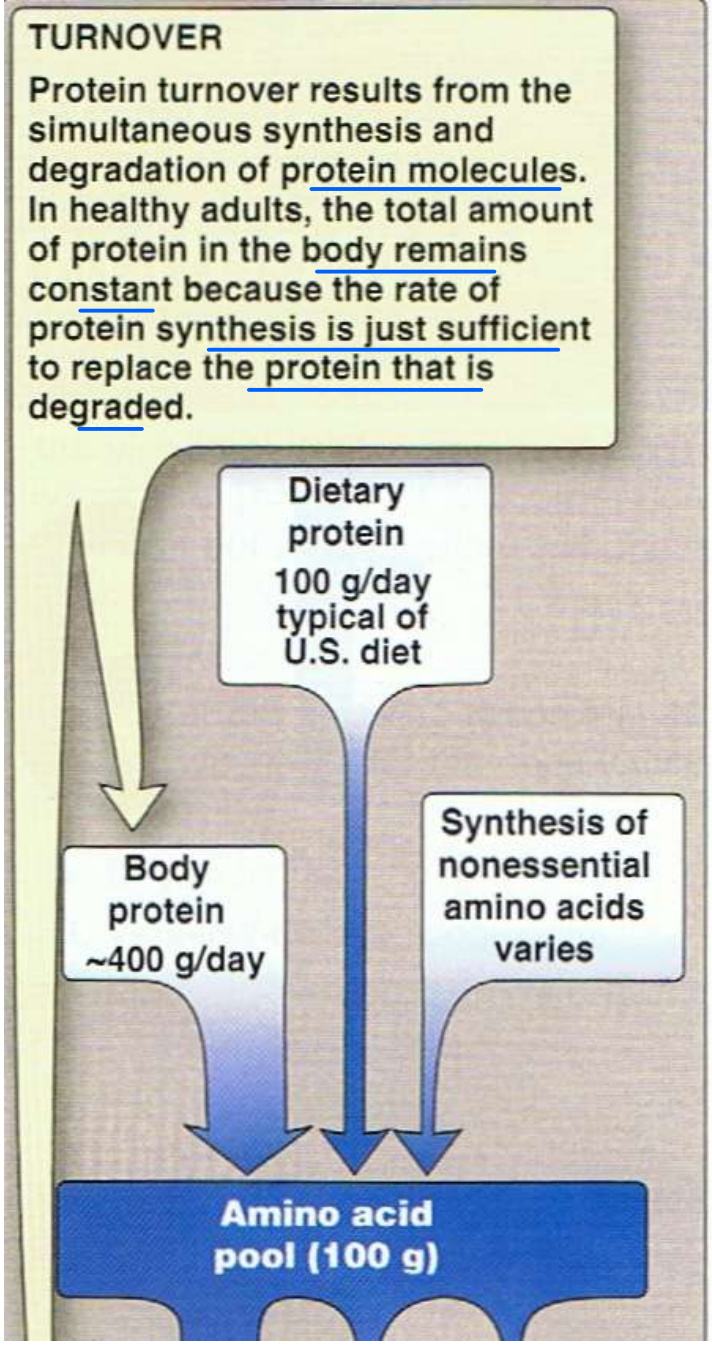
يوجد حوالي 12 كجم من البروتين في 70 كجم من الإنسان

يتم استخدام 75% من الأحماض الأمينية في تخليق بروتينات الأنسجة الجديدة

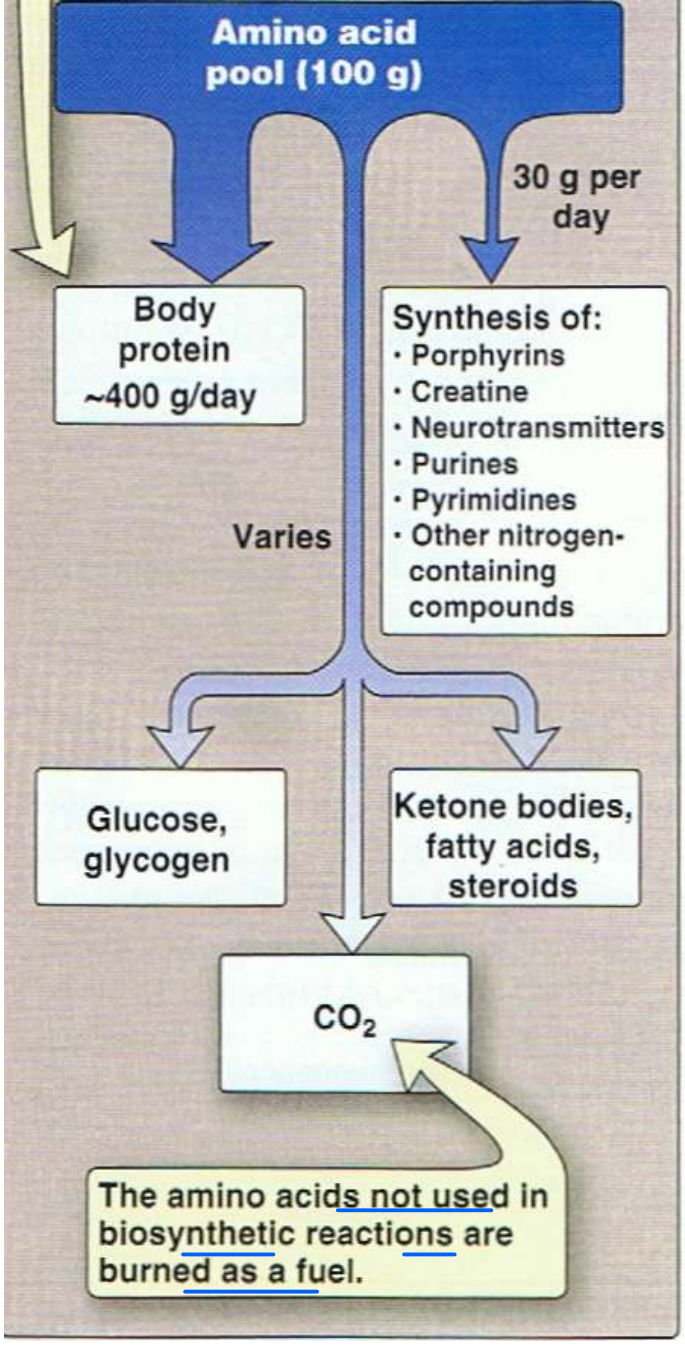
ويتم استخدام الباقي كسلائف لتخليق العديد من المواد

- Protein turnover:
  - Proteins are constantly degraded and synthesized which is regulated by the concentration of protein in the cell
  - 300-400 g of proteins are hydrolyzed and resynthesized/day
  - Protein turnover varies: short lived (regulatory and misfolded proteins), long-lived (most of tissue proteins) and structurally stable (collagen)

يتم تحلل البروتينات وتخليقها باستمرار، ويتم تنظيم ذلك عن طريق تركيز البروتين في الخلية .
يتم تحلل وإعادة تخليق 300-400 جم من البروتينات يوميًا. يختلف دوران البروتين:
قصير الأجل (البروتينات التنظيمية والبروتينات المطوية بشكل خاطئ)، طويلة الأمد (معظم بروتينات الأنسجة) ومستقرة بنيويًا (الكولاجين)



ينتج دوران البروتين عن التخليق والتحلل المتزامنين لجزيئات البروتين. في البالغين الأصحاء، تظل الكمية الإجمالية للبروتين في الجسم ثابتة لأن معدل تخليق البروتين يكفي لاستبدال البروتين الذي يتحلل.



Nitrogen Balance

يعني توازن النيتروجين الإيجابي أن كمية النيتروجين المتناولة أكبر من كمية النيتروجين المطروحة:

- **Positive Nitrogen Balance means N2 intake is more than N2 output:**

- This exists when intake of N2 exceeds the output. It occurs whenever new tissues are being built up for example:

يحدث هذا عندما تتجاوز كمية النيتروجين المتناولة كمية النيتروجين المطروحة. ويحدث ذلك كلما تم بناء أنسجة جديدة، على سبيل المثال:

1- During growth (growing children).
2- Pregnancy.
3- Muscular training.
4- Convulsions from different diseases.

1- أثناء النمو (الأطفال في طور النمو).

2- الحمل.

3- التدريب العضلي.

4- التشنجات الناتجة عن أمراض مختلفة.

Nitrogen Balance

ب. توازن النيتروجين السلبي: يكون ناتج النيتروجين (N2) أكبر من مدخوله:

B. Negative Nitrogen Balance: N_2 Output is more than N2 intake:

- It occurs in cases of :

  1- انخفاض تناول البروتين: على سبيل المثال، المجاعة، وسوء التغذية، وأمراض الجهاز الهضمي.

  1- Decreased protein intake: e.g. starvation, malnutrition and G.I.T. diseases.

  2- زيادة فقدان البروتينات: على سبيل المثال، في النزيف المزمن، وبيلة الألبومين، والرضاعة على نظام غذائي غير كافٍ من البروتين.

  2- Increased Loss of proteins: e.g. in chronic hemorrhage, albuminuria and Lactation on an inadequate protein diet.

  3- Increased of protein catabolism: e.g. fever, hyperthyroidism, diabetes mellitus, Cushing syndrome, advanced cancer and post-surgical.

  3- زيادة هدم البروتين: على سبيل المثال، الحمى، وفرط نشاط الغدة الدرقية، وداء السكري، ومتلازمة كوشينغ، والسرطان المتقدم، وما بعد الجراحة.

- Prolonged periods of negative nitrogen balance are dangerous and may lead to death.

فترات طويلة من توازن النيتروجين السلبي خطيرة وقد تؤدي إلى الوفاة.

Protein metabolism

يحدث تحلل البروتين بواسطة:

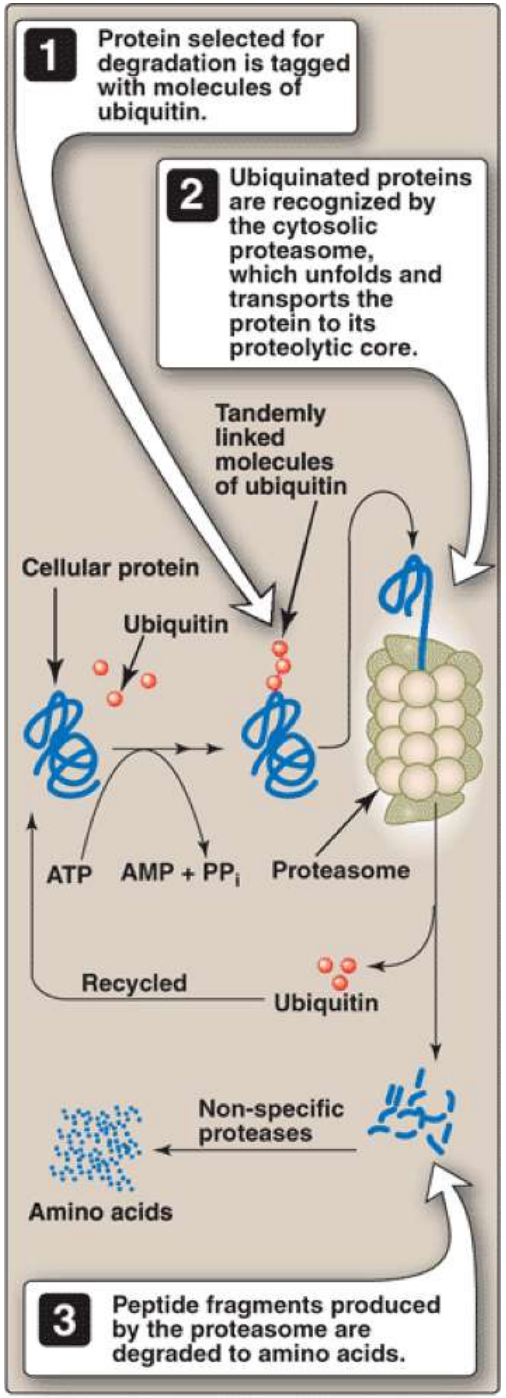
- Protein degradation occurs by: آلية اليوبيكويتين-البروتزوم المعتمدة على الطاقة (البروتينات الداخلية)
  - energy dependent ubiquitin-protesome mechanism (endogenous proteins)
  - non-energy dependent lysosomes (extracellular protein) الليزوزومات غير المعتمدة على الطاقة (البروتين خارج الخلية)
- Oxidized or ubiquitin tagged proteins are preferentially degraded يتم تحلل البروتينات المؤكسدة أو الموسومة باليوبيكويتين بشكل تفضيلي
- Certain aa sequences: تسلسلات أحماض أمينية معينة:
  - Serine (S)at N-terminal: long t1/2 (>20 hr)
  - Aspartate (D) at N-terminal: short t1/2 (3 min)
  - Proteins rich in the sequence (PEST) are rapidly degraded

amino acids اختصارات

سيرين (S) في الطرف الأميني: نصف عمر طويل (>20 ساعة)

أسبارتات (D) في الطرف الأميني: نصف عمر قصير (3 دقائق)

يتم تحلل البروتينات الغنية بالتسلسل (PEST) بسرعة



2) في الأمعاء الدقيقة: يتم تقسيم عديدات الببتيد الكبيرة إلى ببتيدات قليلة وأحماض أمينية بواسطة مجموعة من البروتيازات البنكرياسية. لكل من هذه الإنزيمات خصوصية مختلفة (يقطع التربسين فقط عند الطرف الكربوكسيلي للأرجينين أو الليسين).

Digestion of proteins

البروتين مُستضد، أي قادر على تحفيز استجابة مناعية. هضم البروتين يُدمر خاصية الاستمناع لديه. لذلك، يجب هضم البروتينات إلى أحماض أمينية:

- protein is antigenic i.e. able to stimulate an immunologic response. The digestion of protein destroys its antigenecity. So, proteins must be digested into amino acids:

1) In the stomach :

أ- حمض المعدة: يُغير طبيعة البروتين

A- gastric acid: denature the protein

ب- البيبسين: هو الإنزيم البروتيني الرئيسي في المعدة:

B- Pepsin: is the major proteolytic enzyme in the stomach :

يُنتج البيبسين ويُفرز بواسطة الخلايا الرئيسية في المعدة على شكل طليعة غير نشطة، البيبسينوجين، والذي يُنشط بواسطة حمض الهيدروكلوريك الذي تُنتجه الخلايا الجدارية في المعدة.

- Pepsin is produced and secreted by the chief cells of the stomach as the inactive zymogen, pepsinogen, which activated by HCl produced by parietal cells of stomach.
- Pepsin catalyzes the cleavage of proteins into smaller polypeptides.

يحفز البيبسين انقسام البروتينات إلى عديدات ببتيد أصغر

2) in small intestine: large polypeptides are further cleaved to oligopeptides and amino acids by a group of pancreatic proteases.

Each of these enzymes has a different specificity (trypsin cleaves only at C-terminal of arginine or lysine).

Activation of zymogens: Enteropeptidase converts the pancreatic trypsinogen to trypsin which starts a cascade of proteolytic activity, because trypsin is the activator of all the pancreatic zymogens

تنشيط الزيموجينات: يحول إنزيم إنتروبيبتيداز التربسينوجين البنكرياسي إلى تربسين، مما يبدأ سلسلة من النشاط البروتيني، لأن التربسين هو منشط جميع الزيموجينات البنكرياسية

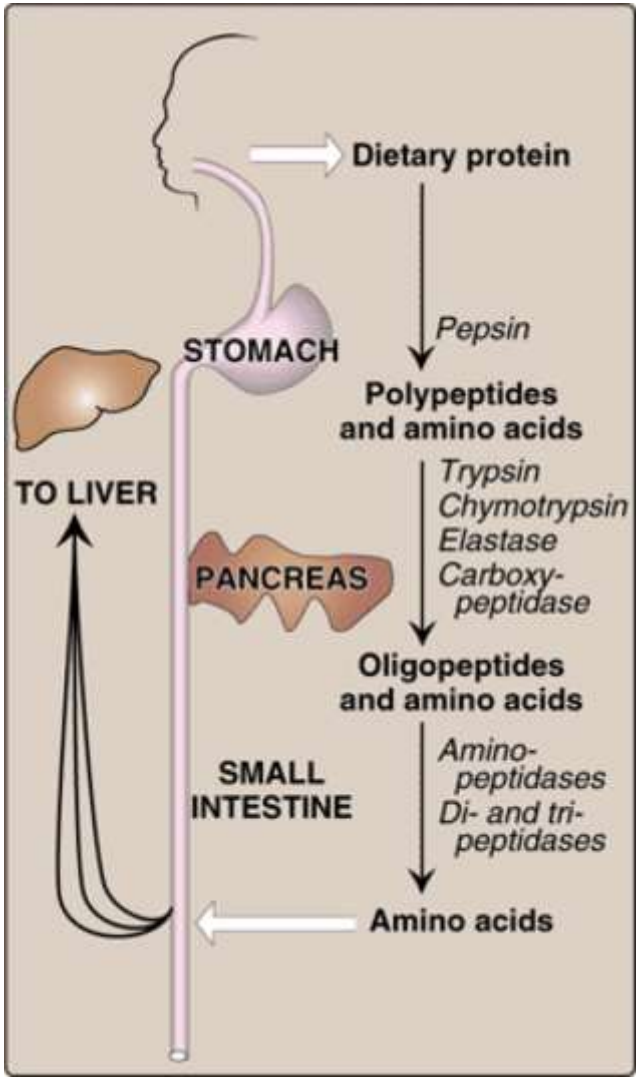
Digestion of proteins

في الأفراد الذين يعانون من نقص في إفراز البنكرياس (التهاب البنكرياس المزمن، أو التليف الكيسي، أو الاستئصال الجراحي للبنكرياس)، يكون هضم وامتصاص الدهون والبروتين غير مكتمل.

تشوهات في هضم البروتين:

Abnormalities in protein digestion:

- In individuals with a deficiency in pancreatic secretion (chronic pancreatitis, cystic fibrosis, or surgical removal of the pancreas), the digestion and absorption of fat and protein is incomplete.
- This results in the abnormal appearance of lipids (Steatorrhea) and undigested protein in the feces. ينتج عن ذلك ظهور غير طبيعي للدهون (الإسهال الدهني) والبروتين غير المهضوم في البراز.



هضم قليل البيتيدات بواسطة إنزيمات الأمعاء الدقيقة

Digestion of oligopeptides by enzymes of the small intestine

يحتوي السطح اللمعي للأمعاء على أمينوبيتيداز (إنزيم إكسوبيتيداز يقوم بشكل متكرر بفصل بقايا الطرف الأميني لقليل الببتيدات لإنتاج أحماض أمينية حرة وببتيدات أصغر.

- The luminal surface of the intestine contains **aminopeptidase** (an exopeptidase that repeatedly cleaves the N-terminal residue of oligopeptides to produce free amino acids and smaller peptides.

Absorption of amino acids and dipeptides

يتم امتصاص الأحماض الأمينية الحرة وثنائيات الببتيد بواسطة خلايا الظهارة المعوية.

- Free amino acids and dipeptides are taken up by the intestinal epithelial cells.

- the dipeptides are hydrolyzed in the cytosol to amino acids before being released into the portal system (only free amino acids are found in the portal vein)

يتم تحلل ثنائيات الببتيد في السيتوسول إلى أحماض أمينية قبل إطلاقها في الجهاز البابي (توجد الأحماض الأمينية الحرة فقط في الوريد البابي)

- The absorption of amino acid is active process that needs energy (ATP).

امتصاص الأحماض الأمينية عملية نشطة تحتاج إلى طاقة (ATP).

Transport of aa to the cells

يتم نقل الأحماض الأمينية إلى الخلايا بواسطة أنظمة النقل النشط، مدفوعة بتحلل ATP

- Amino acids are transported to the cells by active transport systems, driven by the hydrolysis of ATP

- At least seven different transport systems are known that have overlapping specificities for different amino acids.

هناك سبعة أنظمة نقل مختلفة على الأقل معروفة لها خصوصيات متداخلة لأحماض أمينية مختلفة.

- For example, one transport system is responsible for reabsorption of the amino acids cystine, ornithine, arginine, and lysine in kidney tubules.

على سبيل المثال، أحد أنظمة النقل مسؤول عن إعادة امتصاص الأحماض الأمينية السيستين والأورنيثين والأرجينين والليسين في أنابيب الكلى.

disulfate S-S يلي فيه cyctine هذا
SH وليس ال cyctiene يلي فيه بس

Cystinuria

في اضطراب Cystinuria الوراثي، يكون نظام النقل هذا معيبًا، مما يؤدي إلى ظهور جميع الأحماض الأمينية الأربعة في البول.

- In the inherited disorder **cystinuria**, this carrier system is defective, resulting in the appearance of all four amino acids in the urine.

- Cystinuria is the most common genetic error of amino acid transport.

بيلة السيستين هي أكثر الأخطاء الوراثية شيوعًا في نقل الأحماض الأمينية.

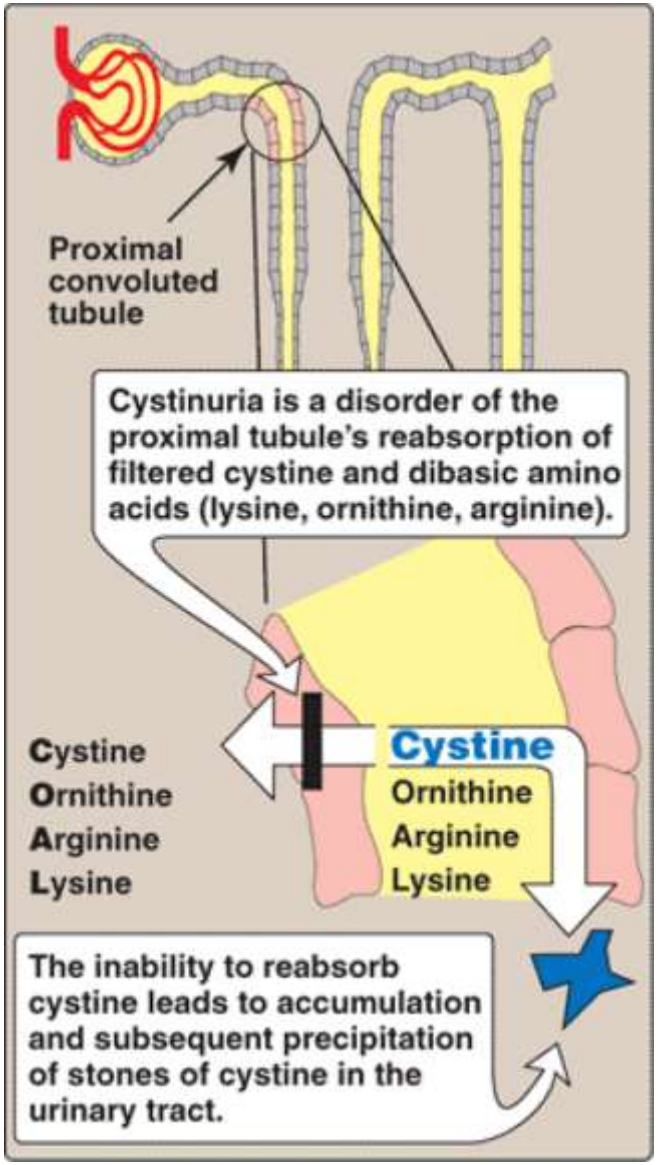
- The disease expresses itself clinically by the precipitation of cystine to form kidney stones (calculi) that may block the urinary tract.

يتجلى المرض سريريًا بترسب السيستين لتكوين حصى الكلى (حصيات) التي قد تسد المسالك البولية.

- Oral hydration is important in treatment for this disorder

يُعد الترطيب عن طريق الفم مهمًا في علاج هذا الاضطراب

يعني يشرب مي وسوائل كثير



Removal of nitrogen from aa

- Removing the α-amino group is essential for producing energy from any amino acid

إزالة مجموعة ألفا-أمينو ضرورية لإنتاج الطاقة من أي حمض أميني

- transamination and oxidative deamination reactions which provide ammonia and aspartate, the two sources of urea nitrogen

تفاعلات نقل الأمين ونزع الأمين التأكسدي التي توفر الأمونيا والأسبارتات، وهما مصدران لنيتروجين اليوريا

transamination

- The first step is transfer their α-amino group to α-ketoglutarate to produce an α-ketoacid and glutamate.

الخطوة الأولى هي نقل مجموعة ألفا-أمينو إلى ألفا-كيتوغلوتارات لإنتاج حمض ألفا-كيتو وغلوتامات.

- Glutamate produced by transamination can be oxidatively deaminated or used as an amino group donor in the synthesis of nonessential amino acids.

يمكن نزع الأمين التأكسدي من الغلوتامات الناتجة عن نقل الأمين أو استخدامها كمانح لمجموعة أمينية في تخليق الأحماض الأمينية غير الأساسية.

نقل الأمين

Transamination

- The transfer of amino groups from one carbon skeleton to another is catalyzed by a family of enzymes called **aminotransferases**.

يتم تحفيز نقل مجموعات الأمين من هيكل كربوني إلى آخر بواسطة عائلة من الإنزيمات تسمى ناقلات الأمين.

- These enzymes are found in the cytosol of cells throughout the body (especially the liver, kidney, intestine, and muscle).

توجد هذه الإنزيمات في سيتوبلازم الخلايا في جميع أنحاء الجسم (وخاصة الكبد والكلى والأمعاء والعضلات).

- All amino acids (except lysine and threonine) participate in transamination at some point in their catabolism.

تشارك جميع الأحماض الأمينية (باستثناء الليسين والثريونين) في نقل الأمين في مرحلة ما من هدمها.

- Lysine and threonine lose their α-amino groups by deamination

يفقد الليسين والثريونين مجموعات ألفا-أمينو الخاصة بهما عن طريق نزع الأمين

ناقلات الأمين

Aminotransferases

- Each aminotransferase is specific for one or, at most, a few amino group donors and named after that enzyme

كل ناقل أمين متخصص في مانح واحد أو، على الأكثر، عدد قليل من مانحي مجموعة الأمين، ويُسمى باسم ذلك الإنزيم

- Alanine aminotransferase (ALT): enzyme catalyzes (reversibly) the transfer of the amino group of alanine to α-ketoglutarate, resulting in the formation of pyruvate and glutamate.

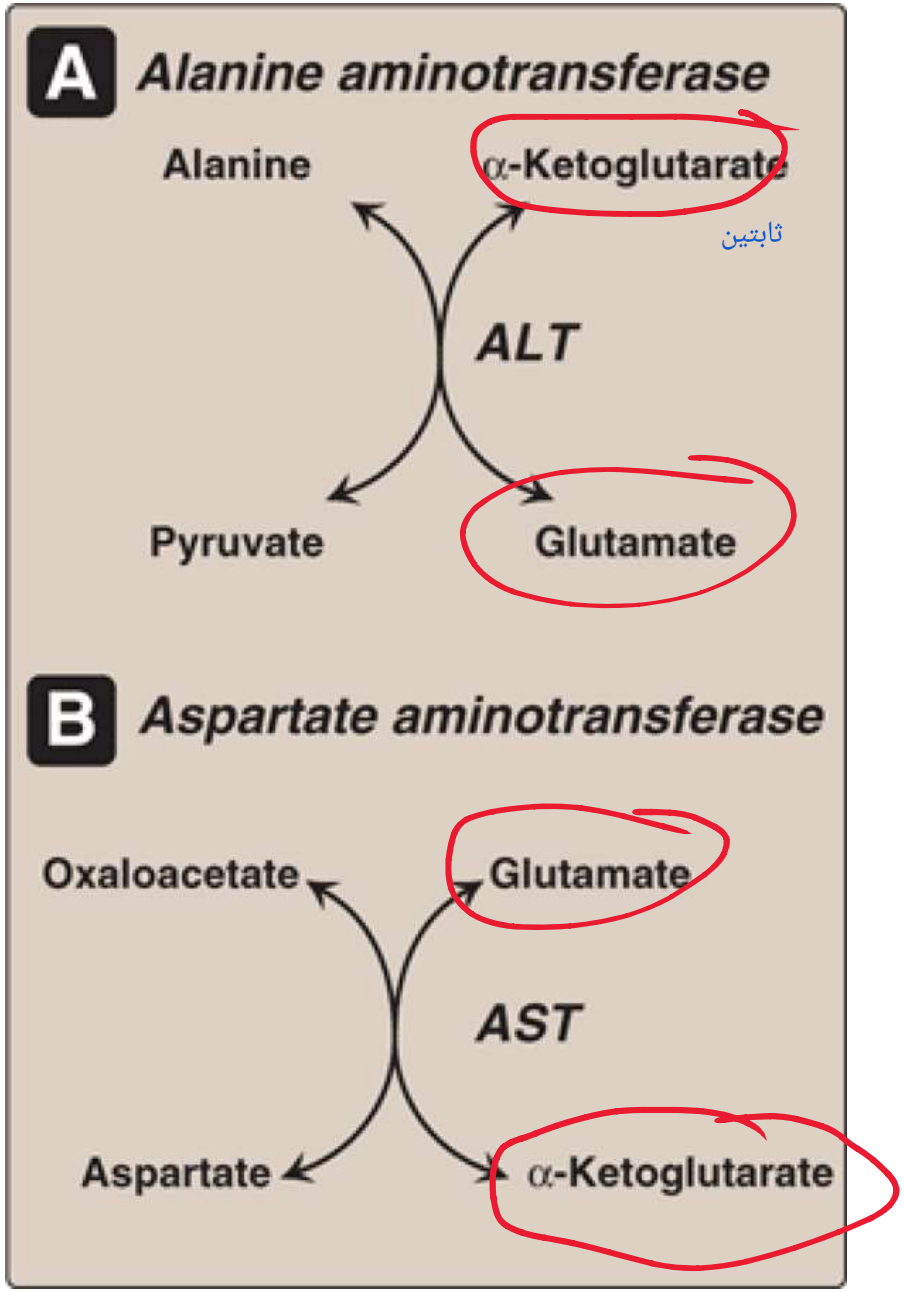
ناقل أمين الألانين (ALT): يحفز هذا الإنزيم (بشكل عكسي) نقل مجموعة الأمين من الألانين إلى ألفا-كيتوغلوتارات، مما يؤدي إلى تكوين البيروفات والغلوتامات.

- Aspartate aminotransferase (AST) is During amino acid catabolism, AST transfers amino groups from glutamate to oxaloacetate, forming aspartate, which is used as a source of nitrogen in the urea cycle

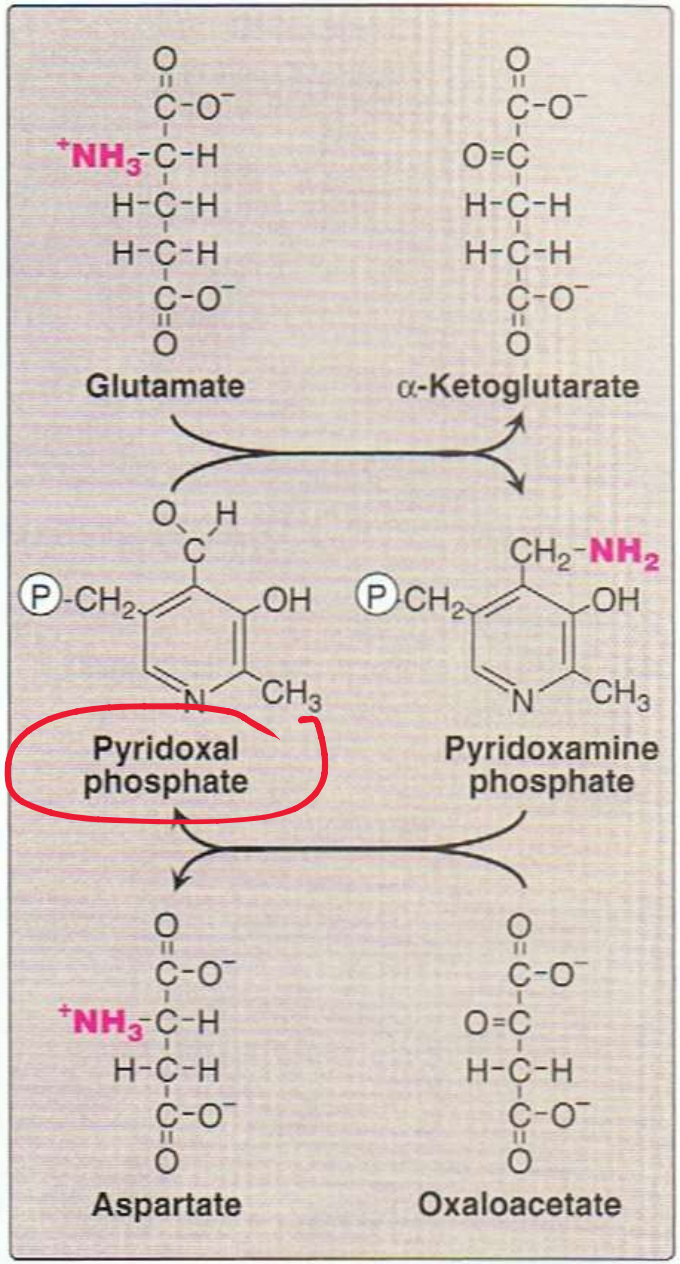
ناقل أمين الأسبارتات (AST): أثناء هدم الأحماض الأمينية، ينقل AST مجموعات الأمين من الغلوتامات إلى الأوكسالوأسيتات، مكونًا الأسبارتات، الذي يُستخدم كمصدر للنيتروجين في دورة اليوريا

- All aminotransferases require the coenzyme pyridoxal phosphate

جميع ناقلات الأمين تتطلب الإنزيم المساعد بيريدوكسال فوسفات


A
Alanine aminotransferase
Alanine
α-Ketoglutarate
ALT
Pyruvate
Glutamate
B
Aspartate aminotransferase
Oxaloacetate
Glutamate
AST
Aspartate
α-Ketoglutarate

ثابتين


Glutamate
α-Ketoglutarate
Pyridoxal phosphate
Pyridoxamine phosphate
Aspartate
Oxaloacetate

ال ALT مختص بال liver
فارتفاعه بيعطيني انه في
مشكله بال liver

Diagnostic value of plasma aminotransferases

أمينوترانسفيرازات هي إنزيمات داخل خلوية في العادة (مستويات منخفضة في البلازما)

- Aminotransferases are normally intracellular enzymes, (low levels in the plasma)

- The presence of elevated plasma levels of aminotransferases indicates damage to cells rich in these enzymes. Two aminotransferases (AST and ALT) are of particular diagnostic value when they are found in the plasma.

يشير وجود مستويات مرتفعة من إنزيمات ناقلة الأمين في البلازما إلى تلف الخلايا الغنية بهذه الإنزيمات. إن اثنين من إنزيمات ناقلة الأمين (AST وALT) لهما قيمة تشخيصية خاصة عند وجودهما في البلازما.

a. hepatic disease: Plasma AST and ALT are elevated in nearly all liver diseases, specially in extensive cell necrosis (severe viral hepatitis, toxic injury, and prolonged circulatory collapse).

أ. أمراض الكبد: ترتفع مستويات AST وALT في البلازما في جميع أمراض الكبد تقريبًا، وخاصة في حالات نخر الخلايا الواسع (التهاب الكبد الفيروسي الحاد، والإصابة السمية، وانهيار الدورة الدموية المطول).

Elevated serum bilirubin results from hepatocellular damage that decreases the hepatic conjugation and excretion of bilirubin

ينتج ارتفاع مستوى البيليروبين في الدم عن تلف خلايا الكبد الذي يقلل من اقتران البيليروبين وإفرازه في الكبد

b. Nonhepatic disease: Aminotransferases may be elevated in nonhepatic disease (myocardial infarction and muscle disorders) but those can be clinically distinguished.

ب. الأمراض غير الكبدية: قد ترتفع مستويات ناقلات الأمين في الأمراض غير الكبدية (مثل احتشاء عضلة القلب واضطرابات العضلات)، ولكن يمكن التمييز بينها سريريًا.

Glutamate dehydrogenase
(the oxidative deamination of amino acids)

- It is the transfer amino groups from glutamate, oxidative deamination, by glutamate dehydrogenase results in the liberation of the amino group as free ammonia.

هو نقل مجموعات الأمين من الغلوتامات، نزع الأمين التأكسدي، بواسطة نازعة هيدروجين الغلوتامات مما يؤدي إلى تحرير مجموعة الأمين على شكل أمونيا حرة.

- occur primarily in the liver and kidney.

تحدث بشكل أساسي في الكبد والكلى.

- Glutamate is unique in that it is the only amino acid that undergoes rapid oxidative deamination

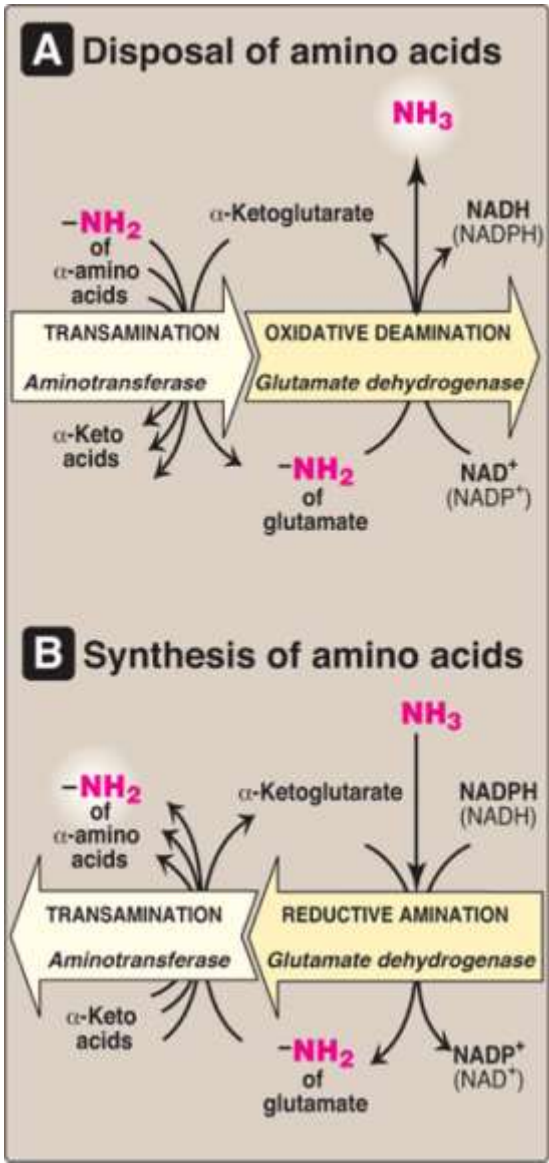
يتميز الجلوتامات بكونه الحمض الأميني الوحيد الذي يخضع لإزالة الأمين التأكسدية السريعة

- Glutamate dehydrogenase can use either NAD or NADP as a coenzyme. NAD is used primarily in oxidative deamination and NADPH is used in reductive amination

يمكن لإنزيم نازع هيدروجين الغلوتامات استخدام NAD أو NADP كإنزيم مساعد. يُستخدم NAD بشكل أساسي في نزع الأمين التأكسدي، بينما يُستخدم NADPH في الأمينة الاختزالية.

بدي اصنع aa

بدي اكسر aa



reversible

Glutamate dehydrogenase

- The direction of the reaction depends on the relative concentrations of glutamate, α-ketoglutarate. and ammonia, and the ratio of oxidized to reduced coenzymes.

يعتمد اتجاه التفاعل على التركيزات النسبية للغلوتامات، وألفا-كيتوغلوتارات، والأمونيا، ونسبة الإنزيمات المساعدة المؤكسدة إلى المختزلة.

- After ingestion of a meal containing protein, glutamate levels in the liver are elevated and enhance amino acid degradation and the formation of ammonia

بعد تناول وجبة تحتوي على البروتين، ترتفع مستويات الغلوتامات في الكبد، مما يعزز تحلل الأحماض الأمينية وتكوين الأمونيا

- The reaction can also be used to synthesize amino acids from the corresponding α-ketoacids

يمكن أيضًا استخدام التفاعل لتخليق الأحماض الأمينية من أحماض ألفا-كيتو المقابلة

- ATP and GTP are allosteric inhibitors of glutamate dehydrogenase, whereas ADP and GDP are activators of the enzyme.

يُعد كل من ATP وGTP مثبطات ألوستيرية لإنزيم نازع هيدروجين الغلوتامات، بينما يُعد كل من ADP وGDP منشطات لهذا الإنزيم.

D-Amino acid oxidase

- D-Amino acids are present in the diet, and are efficiently metabolized by the liver using D-Amino acid oxidase (FAD-dependent enzyme) that catalyzes the oxidative deamination of these amino acid isomers.

توجد الأحماض الأمينية D في النظام الغذائي، ويتم استقلابها بكفاءة بواسطة الكبد باستخدام إنزيم D-Amino acid oxidase (إنزيم يعتمد على FAD) الذي يحفز نزع الأمين التأكسدي لهذه المتصاوغات من الأحماض الأمينية.

- The resulting α-ketoacids can enter the general pathways of amino acid metabolism, and be reaminated to L-isomers, or catabalized for energy.

يمكن للأحماض الكيتونية الناتجة أن تدخل المسارات العامة لاستقلاب الأحماض الأمينية، وأن تُعاد أمينتها إلى متصاوغات L، أو تُهدم للحصول على الطاقة.

Transport of ammonia from tissues to the liver

There are two mechanisms:

1

- found in most tissues, uses glutamine synthetase to combine ammonia with glutamate to form glutamine (a nontoxic transport form of ammonia)

توجد الأمونيا في معظم الأنسجة، وتستخدم إنزيم سينثيتاز الغلوتامين لدمج الأمونيا مع الغلوتامات لتكوين الغلوتامين (شكل غير سام من الأمونيا يُستخدم في النقل)

The glutamine is transported in the blood to the liver where is cleaved by glutaminase to produce glutamate and free ammonia

يتم نقل الغلوتامين في الدم إلى الكبد حيث يتم شطره بواسطة إنزيم الغلوتاميناز لإنتاج الغلوتامات والأمونيا الحرة

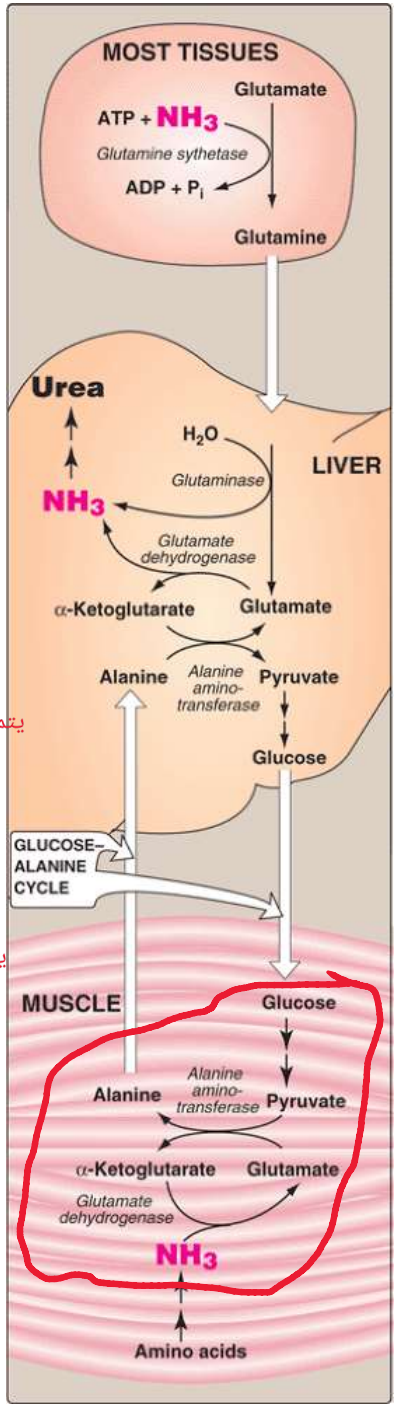
2

- used primarily by muscle, involves transamination of pyruvate (the end-product of aerobic glycolysis) to form alanine

يستخدم بشكل أساسي بواسطة العضلات، ويتضمن نقل أمين البيروفات (المنتج النهائي لتحلل الجلوكوز الهوائي) لتكوين الألانين

Alanine is transported by the blood to the liver, where it is converted to pyruvate, again by transamination (pyruvate is used in gluconeogenesis). This pathway called the **glucose-alanine cycle**.

يتم نقل الألانين بواسطة الدم إلى الكبد، حيث يتم تحويله إلى بيروفات، مرة أخرى عن طريق نقل الأمين (يتم استخدام البيروفات في استحداث الجلوكوز). يُطلق على هذا المسار اسم دورة الجلوكوز-ألانين.



UREA CYCLE

اليوريا هي الشكل الرئيسي للتخلص من مجموعات الأمين المشتقة من الأحماض الأمينية (90% من مكونات البول المحتوية على النيتروجين).

- Urea is the major disposal form of amino groups derived from amino acids (90% of the nitrogen-containing components of urine).

- One nitrogen of the urea molecule is supplied by free NH3, and the other nitrogen by aspartate, the carbon and oxygen of urea are derived from CO2.

يتم توفير أحد نيتروجينات جزيء اليوريا من NH3 الحر، والنيتروجين الآخر من الأسبارتات، ويتم اشتقاق الكربون والأكسجين في اليوريا من CO2.

- Urea is produced by the liver, and then is transported in the blood to the kidneys for excretion in the urine.

يتم إنتاج اليوريا بواسطة الكبد، ثم يتم نقلها في الدم إلى الكليتين لإفرازها في البول.

- Reactions of the cycle: عملتلكم جدول بلخصهم كلهم

1. Formation of carbamoyl phosphate by carbamoyl phosphate synthetase I which requires 2 ATP. N-acetylglutamate is required as allosteric activator.

1. تكوين فوسفات الكاربامويل بواسطة سينثاز فوسفات الكاربامويل 1 والذي يتطلب 2 ATP. مطلوب N-أسيتيل جلوتامات كمنشط ألوستيري.

UREA CYCLE

2. تكوين السيترولين: الإرنيثين والسيترولين أحماض أمينية قاعدية تشارك في دورة اليوريا (ولكن ليس في البروتينات الخلوية، لا توجد كودونات). يتم نقل السيترولين إلى السيتوسول.

2. Formation of citrulline: Ornithine and citrulline are basic amino acids that participate in the urea cycle (But not into cellular proteins, no codons). citrulline is transported to the cytosol.

3. Citrulline condenses with aspartate to form argininosuccinate. The α-amino group of aspartate provides the second nitrogen that is ultimately incorporated into urea, which is driven by the cleavage of ATP to AMP and pyrophosphate (PPi).

3. يتكثف السيترولين مع الأسبارتات لتكوين أرجينينوساكسينات. توفر مجموعة ألفا-أمينو للأسبارتات النيتروجين الثاني الذي يُدمج في النهاية في اليوريا، التي تُحفزها عملية تحلل الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) إلى أحادي فوسفات الأدينوسين (AMP) وبيروفوسفات (PPi).

4. Argininosuccinate is cleaved to yield arginine and fumarate. The arginine formed by this reaction serves as the immediate precursor of urea. Fumarate can reenter the TCA cycle

4. يتحلل الأرجينينوسكسينات لإنتاج الأرجينين والفومارات. يعمل الأرجينين الناتج عن هذا التفاعل كسلف مباشر لليوريا. يمكن للفومارات أن يعود إلى دورة حمض الستريك (TCA).

5. Cleavage of arginine to ornithine and urea by **arginase**

occurs almost exclusively in the liver, whereas other tissues (kidney), can synthesize arginine by these reactions

5. يحدث انشطار الأرجينين إلى أورنيثين ويوريا بواسطة الأرجينيز بشكل حصري تقريبًا في الكبد، بينما يمكن للأنسجة الأخرى (الكلى) تصنيع الأرجينين من خلال هذه التفاعلات

UREA CYCLE

6. مصير اليوريا: تنتشر اليوريا من الكبد، وتُنقل في الدم إلى الكليتين، حيث تُصفى وتُطرح في البول.

6. Fate of urea: Urea diffuses from the liver, and is transported in the blood to the kidneys, where it is filtered and excreted in the urine.

A portion of the urea diffuses from the blood into the intestine, and is cleaved to CO2 and NH3 by bacterial urease. This ammonia is partly lost in the feces and is partly reabsorbed into the blood.

ينتشر جزء من اليوريا من الدم إلى الأمعاء، ويُحلل إلى ثاني أكسيد الكربون والأمونيا بواسطة إنزيم اليورياز البكتيري. يُفقد جزء من هذه الأمونيا في البراز ويُعاد امتصاص جزء آخر في الدم.

In patients with kidney failure, plasma urea levels are elevated (hyperammonemia), promoting a greater transfer of urea from blood into the gut.

في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي، ترتفع مستويات اليوريا في البلازما (فرط أمونيا الدم)، مما يعزز انتقال اليوريا من الدم إلى الأمعاء.

Oral administration of neomycin reduces the number of intestinal bacteria responsible for this NH_3 production.

يُقلل تناول النيوميسين عن طريق الفم من عدد البكتيريا المعوية. مسؤول عن إنتاج الأمونيا.

Overall stoichiometry of the urea cycle

$$\text{Aspartate} + NH_3 + CO_2 + 3ATP \longrightarrow \text{Urea} + \text{fumarate} + 2ADP + AMP + 2\ Pi + PPi + 3\ H_2O$$

- the synthesis of urea is irreversible, with a large, negative ΔG.

تخليق اليوريا غير قابل للعكس، مع ΔG كبير وسالب.

Regulation of the urea cycle

- N-Acetylglutamate is an essential activator for carbamoyl phosphate synthetase I (the rate-limiting step in the urea cycle) (synthesized from acetyl CoA and glutamate using arginine as an activator).

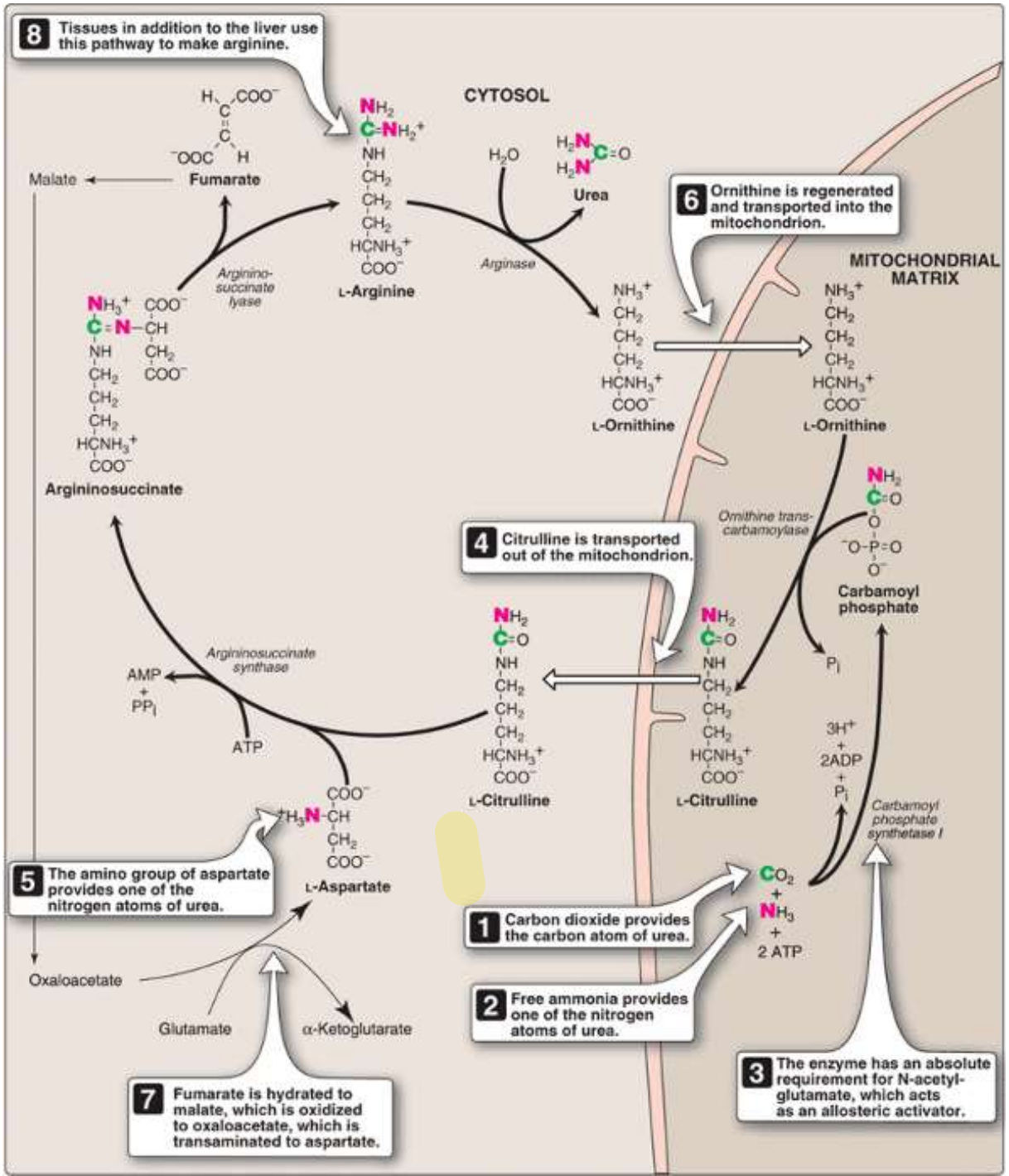
N-أسيتيل جلوتامات هو منشط أساسي لإنزيم كاربامويل فوسفات سينثيتاز I (الخطوة المحددة لمعدل دورة اليوريا) يتم تصنيعه من أسيتيل CoA كمنشط (والجلوتامات باستخدام الأرجينين كمنشط).

- the intrahepatic concentration of N-acetylglutamate increases after ingestion of a protein-rich meal, which provides both the substrate (glutamate) and the regulator of N-acetylglutamate synthesis.

يزداد تركيز N-أسيتيل جلوتامات داخل الكبد بعد تناول وجبة غنية بالبروتين، توفر كلاً من الركيزة (الجلوتامات) ومنظم تخليق N-أسيتيل جلوتامات.

- This leads to an increased rate of urea synthesis.

يؤدي هذا إلى زيادة معدل تخليق اليوريا.


8 Tissues in addition to the liver use this pathway to make arginine.
CYTOSOL
MITOCHONDRIAL MATRIX
Fumarate
Malate
Argininosuccinate lyase
L-Arginine
Arginase
Urea
6 Ornithine is regenerated and transported into the mitochondrion.
L-Ornithine
L-Ornithine
Argininosuccinate
4 Citrulline is transported out of the mitochondrion.
Ornithine transcarbamoylase
Carbamoyl phosphate
Argininosuccinate synthase
AMP + PPi
ATP
L-Citrulline
L-Citrulline
Pi
3H+ + 2ADP + Pi
Carbamoyl phosphate synthetase I
L-Aspartate
5 The amino group of aspartate provides one of the nitrogen atoms of urea.
1 Carbon dioxide provides the carbon atom of urea.
CO2 + NH3 + 2 ATP
Oxaloacetate
2 Free ammonia provides one of the nitrogen atoms of urea.
Glutamate
α-Ketoglutarate
3 The enzyme has an absolute requirement for N-acetylglutamate, which acts as an allosteric activator.
7 Fumarate is hydrated to malate, which is oxidized to oxaloacetate, which is transaminated to aspartate.

UREA CYCLE – STEP BY STEP

Step	Location	Reaction (Enzyme)	Reactants	Energy / Cofactors	Products	Key Notes
1	Mitochondrial matrix	**Formation of carbamoyl phosphate** (Carbamoyl phosphate synthetase I)	• NH_3 (free ammonia) • CO_2 (as HCO_3^-) • 2 ATP • H_2O	Consumes 2 ATP (→ 2 ADP + Pi)	Carbamoyl phosphate	• First committed step • Requires N-acetylglutamate as an allosteric activator • Provides the first nitrogen of urea
2	Mitochondrial matrix	**Formation of citrulline** (Ornithine transcarbamylase)	• Carbamoyl phosphate • Ornithine	None	Citrulline + Pi	• Citrulline is a basic amino acid • Ornithine and citrulline are not used in protein synthesis (no codons)
3	Transport to cytosol	**Transport of citrulline** (—)	• Citrulline	None (uses ornithine–citrulline antiporter)	Citrulline in cytosol	• Citrulline leaves mitochondria to continue the cycle in the cytosol
4	Cytosol	**Formation of argininosuccinate** (Argininosuccinate synthetase)	• Citrulline • Aspartate • ATP	Consumes 1 ATP (→ AMP + PPi)	Argininosuccinate + AMP + PPi	• Aspartate provides the second nitrogen of urea • Cleavage of ATP to AMP + PPi makes the reaction favorable
5	Cytosol	**Cleavage of argininosuccinate** (Argininosuccinate lyase)	• Argininosuccinate • H_2O	None	Arginine + Fumarate	• Fumarate enters the TCA cycle • Arginine is the immediate precursor of urea
6	Cytosol	**Cleavage of arginine** (Arginase)	• Arginine • H_2O	None	Urea + Ornithine	• Urea is released • Ornithine is regenerated to continue the cycle (returns to mitochondria)
7	Back to mitochondrial matrix	**Transport of ornithine** (—)	• Ornithine	None (uses ornithine–citrulline antiporter)	Ornithine in mitochondrial matrix	• Completes the cycle by returning ornithine to the mitochondria
8 (Fate of urea)	Liver → Blood → Kidneys / Intestine	**Disposal of urea** (—)	• Urea (from liver)	None	Excreted in urine (or partially to intestine)	• Most urea → blood → kidneys → urine • Some urea → intestine → bacteria convert to NH_3 and CO_2; NH_3 partly reabsorbed • Neomycin can reduce intestinal NH_3 production
Overall Stoichiometry		Aspartate + NH_3 + CO_2 + 3 ATP + H_2O → Urea + Fumarate + 2 ADP + AMP + 2 Pi + PPi + 3 H_2O				The synthesis of urea is irreversible (large negative ΔG).

Regulation: N-acetylglutamate (made from acetyl-CoA + glutamate, activated by arginine) is an essential activator of carbamoyl phosphate synthetase I (rate-limiting step).
Its level increases after a protein-rich meal → increases urea cycle rate.

Metabolism of ammonia

زيادة طفيفة في تركيز اليوريا في الدم تؤدي إلى فرط أمونيا الدم وهو سام للجهاز العصبي المركزي

- Slight increase in the concentration of urea in blood leads to hyperammonemia which is toxic to the CNS

- Sources of ammonia:
  - From amino acids: mainly in liver by the aminotransferase and glutamate dehydrogenase reactions

من الأحماض الأمينية: بشكل رئيسي في الكبد عن طريق تفاعلات ناقلة الأمين ونازعة هيدروجين الغلوتامات

  - From glutamine: The kidneys form ammonia from glutamine by the action of renal glutaminase. Ammonia is also obtained from the hydrolysis of glutamine by intestinal glutaminase.

من الغلوتامين: تُشكل الكلى الأمونيا من الغلوتامين بفعل إنزيم الغلوتاميناز الكلوي. كما يتم الحصول على الأمونيا من تحلل الغلوتامين بواسطة إنزيم الغلوتاميناز المعوي.

  - From bacterial action in the intestine: Ammonia is formed from urea by the action of bacterial urease in the lumen of the intestine.

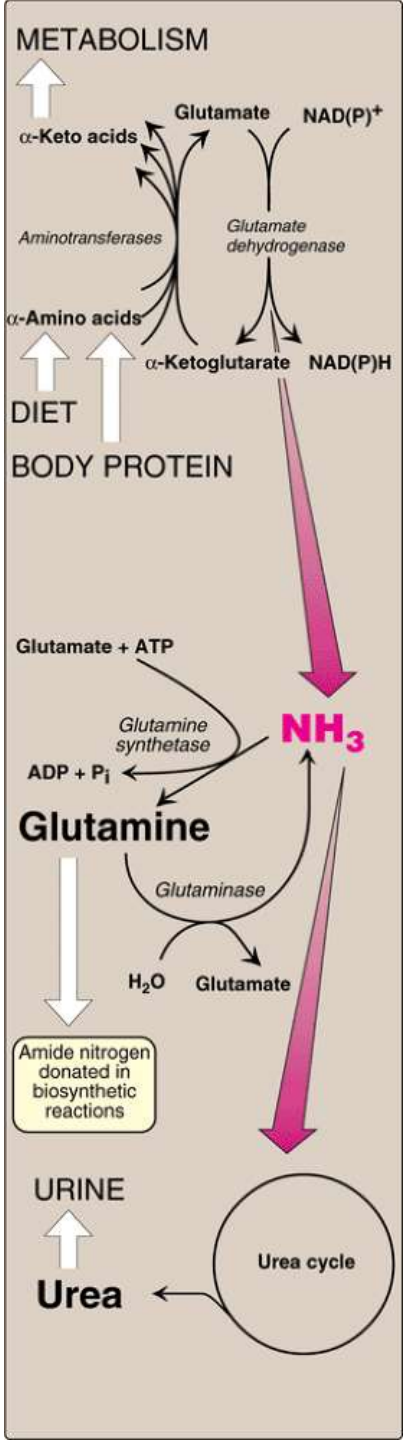
من عمل البكتيريا في الأمعاء: تتكون الأمونيا من اليوريا بفعل إنزيم اليورياز البكتيري في تجويف الأمعاء.

  - From amines: Amines obtained from the diet, and monoamines that serve as hormones or neurotransmitters

من الأمينات: الأمينات التي يتم الحصول عليها من النظام الغذائي، والأمينات الأحادية التي تعمل كهرمونات أو ناقلات عصبية

  - From the catabolism of purines and pyrimidines

من هدم البيورينات والبيريميدينات



Transport of ammonia in circulation

كيوريا: الشكل الأكثر التخلص منه للأمونيا والذي ينتقل من الكبد إلى الكلى

- As **urea**: the most disposal form of ammonia which moves from liver to the kidney

- As **Glutamine**:

يحدث بشكل أساسي في العضلات والكبد والجهاز العصبي.
تتم إزالة الجلوتامين المتداول عن طريق الكلى ويتم نزع الأمين منه بواسطة إنزيم الجلوتاميناز.

  - Occurs primarily in the muscle and liver and nervous system.
  - Circulating glutamine is removed by the kidneys and deaminated by glutaminase.

Hyperammonemia

عندما تتأثر وظائف الكبد، إما بسبب عيوب وراثية في دورة اليوريا، أو أمراض الكبد، يمكن أن ترتفع مستويات الدم فوق 1000 ميكرومول/لتر.

  - when the liver function is compromised, due either to genetic defects of the urea cycle, or liver disease, blood levels can rise above 1000 µmol/L.
  - hyperammonemia is a medical emergency, because ammonia has a direct neurotoxic effect on the CNS (tremors, slurring of speech, somnolence, vomiting, cerebral edema, and blurring of vision).

فرط أمونيا الدم حالة طبية طارئة، لأن الأمونيا لها تأثير سام مباشر على الجهاز العصبي المركزي (رعشة، وتلعثم في الكلام، ونعاس، وقيء، وسكتة دماغية). الوذمة، وتشوش الرؤية).

  - At high concentrations, ammonia can cause coma and death.

عند التركيزات العالية، يمكن أن تسبب الأمونيا الغيبوبة والوفاة.

Hyperammonemia

- فرط أمونيا الدم المكتسب: قد يكون بسبب التهاب الكبد الفيروسي أو نقص التروية أو السموم الكبدية. يؤدي تليف الكبد الناتج عن إدمان الكحول أو التهاب الكبد أو انسداد القنوات الصفراوية إلى تكوين الدورة الدموية الجانبية حول الكبد.

- **Acquired hyperammonemia**: It may be due to viral hepatitis, ischemia, or hepatotoxins. Cirrhosis of the liver caused by alcoholism, hepatitis, or biliary obstruction may result in formation of collateral circulation around the liver.

فرط أمونيا الدم الوراثي: يُقدر الانتشار الإجمالي للعيوب الجينية لكل من الإنزيمات الخمسة لدورة اليوريا بواحد لكل 30000 ولادة حية.

- **Hereditary hyperammonemia**: Genetic deficiencies of each of the five enzymes of the urea cycle had an overall prevalence estimated to be 1 in 30,000 live births.
  - Ornithine transcarbamoylase deficiency, which is X-linked, is the most common of these disorders, affecting males predominantly

يُعد نقص إنزيم أورنيثين ترانسكاربامويلاز، المرتبط بالكروموسوم X، أكثر هذه الاضطرابات شيوعًا، ويصيب الذكور بشكل رئيسي

  - All of the other urea cycle disorders follow an autosomal recessive inheritance pattern. The failure to synthesize urea leads to hyperammonemia during the first weeks following birth leading to mental retardation

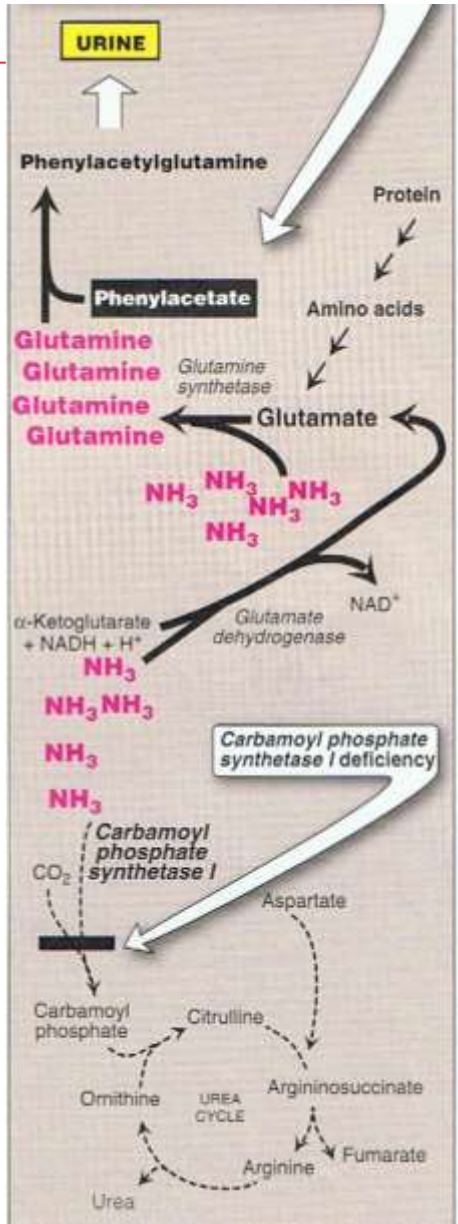
نمط وراثي متنحي جسمي. يؤدي الفشل في تصنيع اليوريا إلى فرط أمونيا الدم خلال الأسابيع الأولى بعد الولادة، مما يؤدي إلى التخلف العقلي.

  - Treatment includes:

يشمل العلاج ما يلي: تقليل البروتين في النظام الغذائي

    - limiting protein in the diet
    - administering compounds that bind covalently to amino acids, producing nitrogen-containing molecules that are excreted in the urine (phenylbutyrate given orally is converted to phenylacetate)

إعطاء مركبات ترتبط تساهميًا بالأحماض الأمينية، مما ينتج جزيئات تحتوي على النيتروجين تُفرز في البول (يتحول فينيل بوتيرات المعطى عن طريق الفم إلى فينيل أسيتات)



Catabolism of the carbon skeleton
Amino acids that form oxaloacetate

- Asparagine is hydrolyzed by asparaginase, liberating ammonia and aspartate

يتم تحلل الأسباراجين بواسطة إنزيم الأسباراجيناز، مما يُحرر الأمونيا والأسبارتات

- Aspartate loses its amino group by transamination to form oxaloacetate

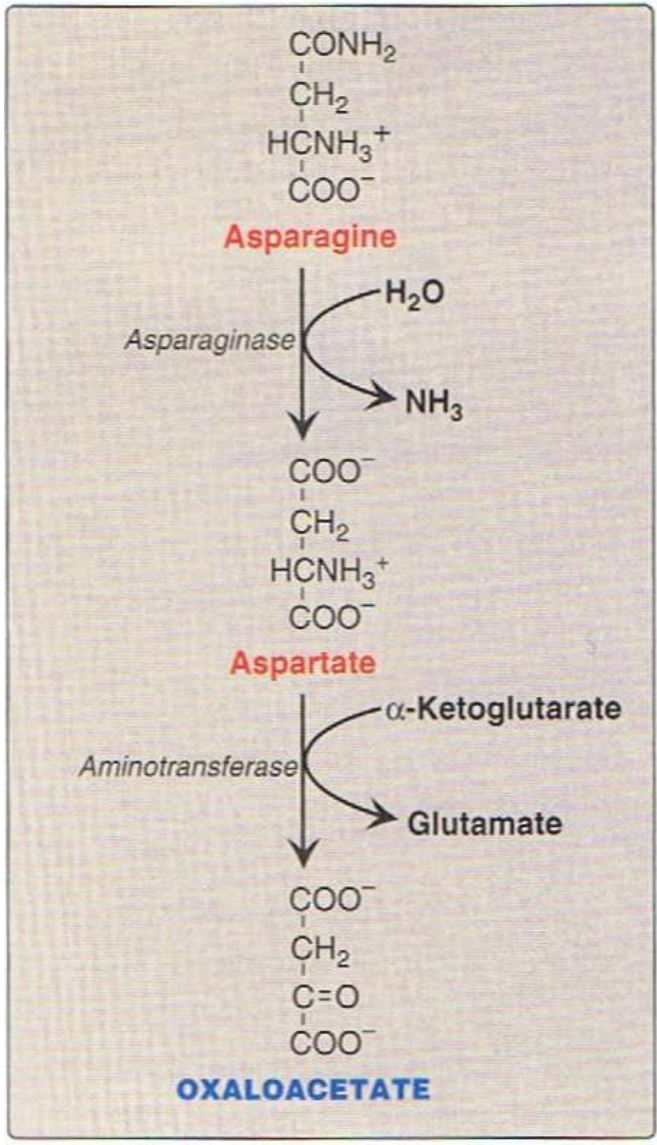
يفقد الأسبارتات مجموعته الأمينية عن طريق نقل الأمين لتكوين أوكسالوأسيتات

- Some rapidly dividing leukemic cells are unable to synthesize sufficient asparagine to support their growth. This makes asparagine an essential amino acid for these cells.

بعض خلايا اللوكيميا سريعة الانقسام غير قادرة على تصنيع كمية كافية من الأسباراجين لدعم نموها. هذا يجعل الأسباراجين حمضًا أمينيًا أساسيًا لهذه الخلايا.

- Asparaginase can be administered systemically to treat leukemic patients.

يمكن إعطاء إنزيم الأسباراجيناز بشكل جهازي لعلاج مرضى سرطان الدم.



Amino acids that form α-ketoglutarate

1. **Glutamine** is converted to glutamate and ammonia by the enzyme glutaminase. Glutamate is converted to α-ketoglutarate by transamination, or through oxidative deamination by glutamate dehydrogenase.

1. يُحوّل إنزيم الغلوتاميناز الغلوتامين إلى غلوتامات وأمونيا. يُحوّل الغلوتامات إلى ألفا-كيتوغلوتارات عن طريق نقل الأمين، أو من خلال نزع الأمين التأكسدي بواسطة نازعة هيدروجين الغلوتامات.

2. **Proline** is oxidized to glutamate. Glutamate is transaminated or oxidatively deaminated to form α-ketoglutarate.

2. يتأكسد البرولين إلى غلوتامات. يُنقل الأمين إلى الغلوتامات أو يُنزع الأمين منها تأكسديًا لتكوين ألفا-كيتوغلوتارات.

3. **Arginine** is cleaved by arginase to produce ornithine (occurs primarily in the liver). Ornithine is subsequently converted to α-ketoglutarate.

3. يُشطر الأرجينين بواسطة الأرجينيز لإنتاج الأورنيثين (يحدث بشكل أساسي في الكبد). يتحول الأورنيثين لاحقًا إلى أكيتوجلوتارات.

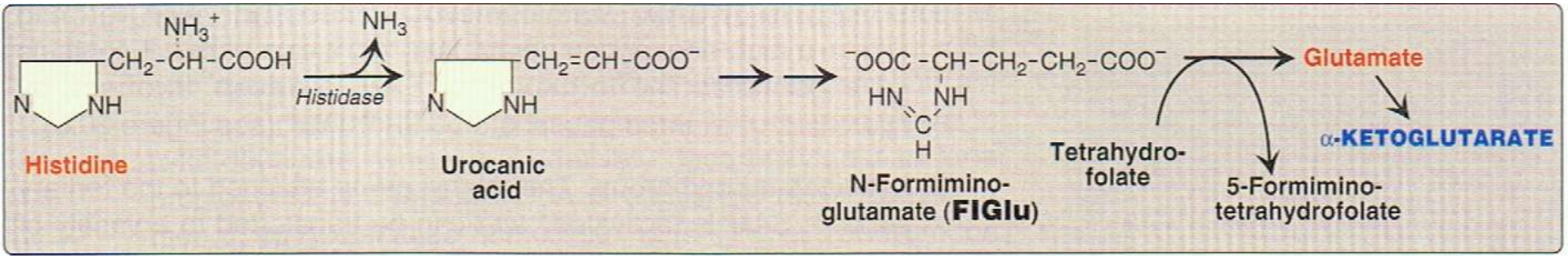
Amino acids that form α-ketoglutarate

4. **Histidine** is oxidatively deaminated by histidase to urocanic acid. which subsequently forms N-formiminoglutamate (FlGIu). FlGlu donates its formimino group to tetrahydrofolate, leaving glutamate.

يُزال الأمين من الهيستيدين تأكسديًا بواسطة إنزيم الهيستيداز إلى حمض اليوروكانيك، الذي يُكوّن بدوره N-فورميمينوغلوتامات (FIGlu). يتبرع FIG lu بمجموعة الفورمينو الخاصة به إلى رباعي هيدروفولات، تاركًا الغلوتامات.

- Individuals deficient in folic acid excrete increased amounts of FIGlu in the urine (after ingestion of a large dose of histidine). The FlGIu excretion test has been used in diagnosing a deficiency of folic acid.

يُفرز الأفراد الذين يعانون من نقص حمض الفوليك كميات متزايدة من FIGlu في البول (بعد تناول جرعة كبيرة من الهيستيدين). وقد استُخدم اختبار إفراز FIGlu في تشخيص نقص حمض الفوليك.



AMINO ACIDS THAT FORM α-KETOGLUTARATE

Amino Acid	Pathway to α-Ketoglutarate	Key Enzymes	Main Intermediates	Products (that lead to α-ketoglutarate)	Notes
1. Glutamine	• Glutamine ⟶ Glutamate + NH_3 • Glutamate ⟶ α-Ketoglutarate – by transamination – or by oxidative deamination	• **Glutaminase** (*first step*) • **Aminotransferases** (*transamination*) • **Glutamate dehydrogenase** (*oxidative deamination*)	• Glutamate (*major intermediate*) • α-Ketoglutarate	**α-Ketoglutarate + NH_3** (ammonia released in the first step)	• Provides both α-ketoglutarate and free ammonia. • Important source of NH_3 for the urea cycle.
2. Proline	• Proline ⟶ Glutamate (*oxidation*) • Glutamate ⟶ α-Ketoglutarate – by transamination – or by oxidative deamination	• **Proline dehydrogenase/ proline oxidase** (*first step*) • **Aminotransferases** or • **Glutamate dehydrogenase**	• Glutamate (*major intermediate*)	**α-Ketoglutarate**	• Proline is first oxidized to glutamate. • Then follows the same pathway as glutamate.
3. Arginine	• Arginine ⟶ Ornithine + Urea • Ornithine ⟶ Glutamate • Glutamate ⟶ α-Ketoglutarate – by transamination – or by oxidative deamination	• **Arginase** (*first step*) • **Ornithine aminotransferase** • **Aminotransferases** or • **Glutamate dehydrogenase**	• Ornithine • Glutamate (*major intermediate*)	**α-Ketoglutarate + Urea**	• Arginase step occurs primarily in the liver. • Ornithine is converted to glutamate, then to α-ketoglutarate.
4. Histidine	• Histidine ⟶ Urocanic acid (*oxidative deamination*) • Urocanic acid ⟶ N-formiminoglutamate (FIGlu) • FIGlu ⟶ transfers formimino group to tetrahydrofolate • Products: Glutamate + 5-formimino-tetrahydrofolate • Glutamate ⟶ α-Ketoglutarate – by transamination – or by oxidative deamination	• **Histidase** (*oxidative deamination*) • **FIGlu–THF formiminotransferase** (*transfers formimino group to THF*) • **Aminotransferases** or • **Glutamate dehydrogenase**	• Urocanic acid • N-formiminoglutamate (FIGlu) • Glutamate (*final intermediate*)	**α-Ketoglutarate + 5-Formimino-tetrahydrofolate (> THF)**	• FIGlu donates its formimino group to tetrahydrofolate. • In folate deficiency, FIGlu accumulates and is excreted in urine after a large histidine load (FIGlu excretion test for folate deficiency).

Key Point:

- All four amino acids ultimately form α-ketoglutarate.
- Glutamate is a central intermediate in the pathways of glutamine, proline, arginine, and histidine.

Amino acids that form pyruvate

1 يفقد الألانين مجموعته الأمينية عن طريق نقل الأمين لتكوين البيروفات

1. **Alanine** loses its amino group by transamination to form pyruvate

2. **Serine** can be converted to glycine and N5,N10-methylenetetra-hydrofolate. Serine can also be converted to pyruvate by serine dehydratase.

2. يمكن تحويل السيرين إلى جليسين وN5,N10-ميثيلين تتراهيدروفولات. يمكن أيضًا تحويل السيرين إلى بيروفات بواسطة سيرين ديهيدراتاز.

3. **Glycine** can either be converted to serine by addition of a methylene group from N5,N10-methylenetetrahydrofolic acid, or oxidized to CO_2 and NH_4^+

3. يمكن تحويل الجليسين إما إلى سيرين عن طريق إضافة مجموعة ميثيلين من حمض N5,N10-ميثيلين تتراهيدروفوليك، أو أكسدته إلى CO وNH،

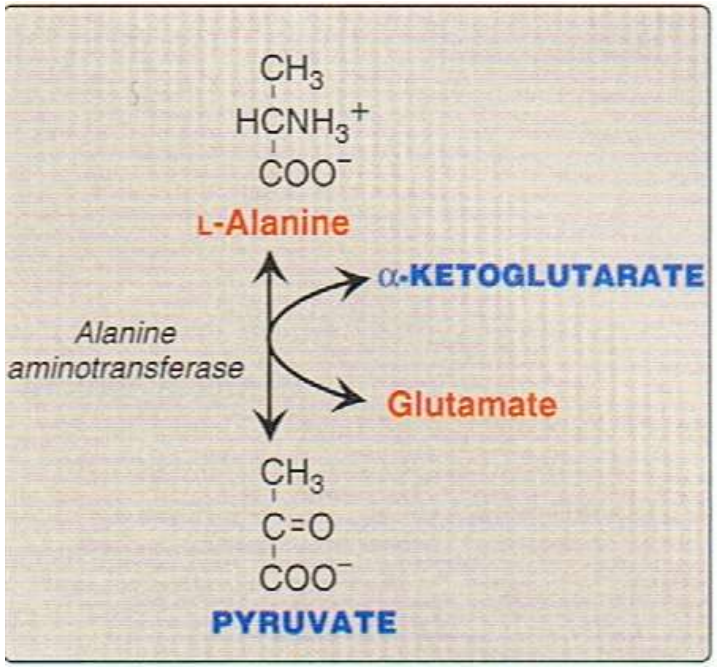
4. **Cystine** is reduced to cysteine, using NADH + H as a reductant. Cysteine undergoes desulfuration to yield pyruvate.

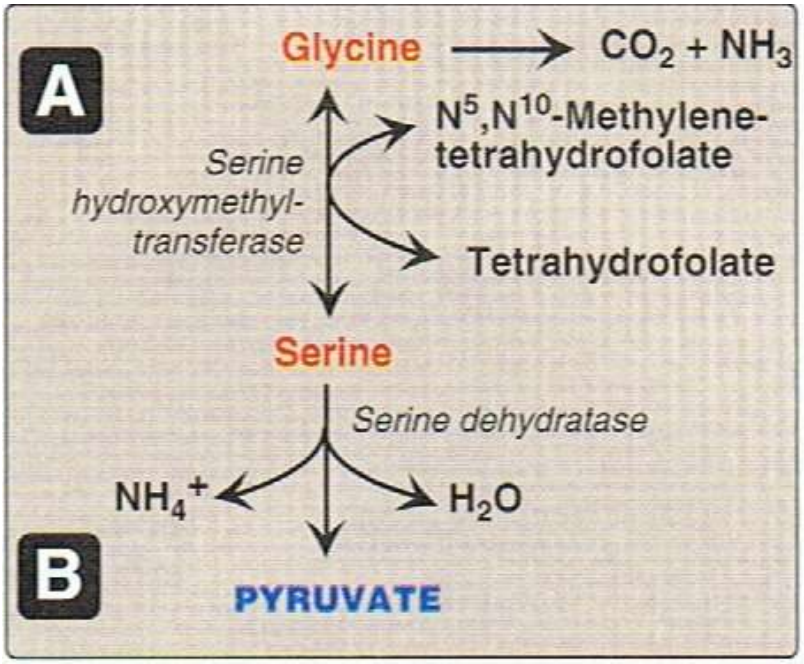
4. يُختزل السيستين إلى سيستين، باستخدام NADH + H كعامل مختزل. يخضع السيستين لإزالة الكبريت لإنتاج البيروفات.

5. **Threonine** is converted to pyruvate or to α-ketobutyrate, which forms succinyl CoA.

5. يتحول الثريونين إلى بيروفات أو إلى ألفا-كيتوبوتيرات، الذي يشكل سكسينيل COA.

Amino acids that form pyruvate





AMINO ACIDS THAT FORM PYRUVATE

Amino Acid	Pathway to Pyruvate	Key Enzymes	Main Intermediates	Products (that lead to pyruvate)	Notes
1. Alanine	Alanine loses its amino group by **transamination** to form pyruvate.	• **Alanine aminotransferase** (ALT)	• α-Ketoglutarate • Glutamate (*formed*)	**Pyruvate** + Glutamate	• Simple transamination reaction. • Alanine is a major source of pyruvate in muscle → liver (glucose–alanine cycle).
2. Serine	• Serine can be converted to glycine and N^5,N^{10}-methylenetetrahydrofolate. • Serine can also be converted to pyruvate by **serine dehydratase**.	• **Serine hydroxymethyltransferase** (PLP dependent) • **Serine dehydratase**	• Glycine • N^5,N^{10}-methylenetetrahydrofolate • Tetrahydrofolate	**Pyruvate** + NH_4^+ + H_2O	• Serine is connected to one-carbon metabolism via folate. • Dehydration step releases NH_4^+ and forms pyruvate.
3. Glycine	• Glycine can be converted to serine by addition of a methylene group from N^5,N^{10}-methylenetetrahydrofolic acid. • Glycine can also be oxidized to CO_2 and NH_4^+.	• **Serine hydroxymethyltransferase** (PLP dependent) • **Glycine decarboxylase** (PLP dependent)	• Serine • CO_2 (in oxidative pathway)	**Pyruvate** (via serine) CO_2 + NH_4^+ (oxidative pathway)	• Interconversion with serine via one-carbon metabolism. • Oxidative pathway produces CO_2 and NH_4^+.
4. Cysteine	• Cysteine is reduced to cysteine using NADH + H^+ as a reductant. • Cysteine undergoes **desulfuration** to yield pyruvate.	• **Reductases** (use NADH + H^+) • **Cysteine desulfhydrase**	• Cysteine (reduced) • H_2S (released)	**Pyruvate** + H_2S + NH_4^+	• Involves removal of sulfur as H_2S (desulfuration). • Requires NADH for reduction step.
5. Threonine	Threonine is converted to pyruvate or to **α-ketobutyrate**, which forms **succinyl CoA**.	• **Threonine dehydratase** (to α-ketobutyrate) • **α-Ketobutyrate dehydrogenase complex**	• α-Ketobutyrate	**Pyruvate** or α-Ketobutyrate → **Succinyl CoA**	• Threonine is both glucogenic (pyruvate) and ketogenic (succinyl CoA). • Depends on the pathway used.

Key Points

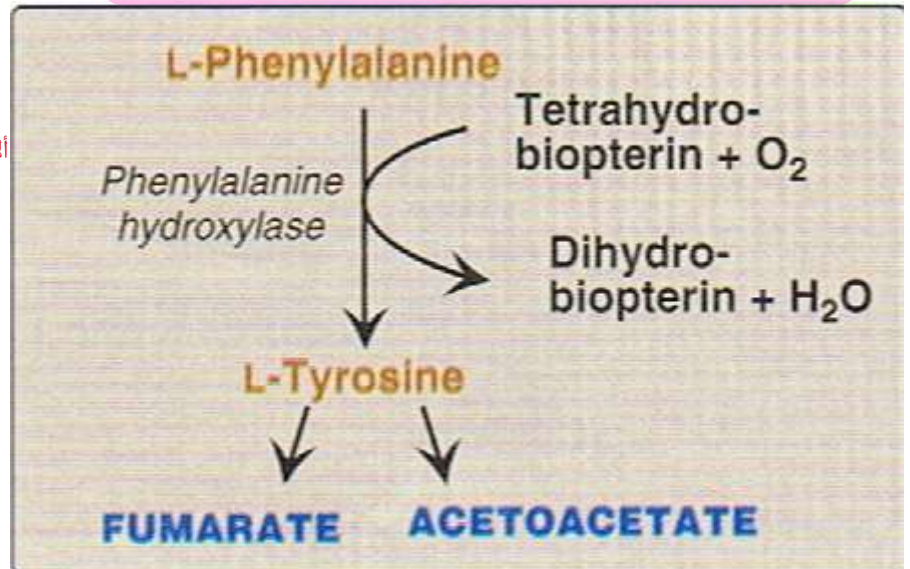
- These five amino acids are glucogenic and ultimately yield pyruvate (directly or via intermediates).
- Alanine → pyruvate by transamination.
- Serine ↔ glycine via one-carbon metabolism; serine → pyruvate by dehydration.
- Glycine → serine (one-carbon pathway) or → CO_2 + NH_4^+ (oxidative pathway).
- Cysteine → pyruvate via reduction + desulfuration (releases H_2S).
- Threonine → pyruvate or → α-ketobutyrate → succinyl CoA.

Amino acids that form fumarate

1. فينيل ألانين وتيروسين: يؤدي هيدروكسلة الفينيل ألانين إلى تكوين التيروسين، والذي يحفزه إنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز. وبالتالي، يندمج استقلاب الفينيل ألانين والتيروسين، مما يؤدي في النهاية إلى تكوين الفومارات والأسيتوأسيتات. لذلك، يُعد كل من الفينيل ألانين والتيروسين مُولِّدًا للجلوكوز والكيتونات.

1. **Phenylalanine and tyrosine:** Hydroxylation of phenylalanine leads to the formation of tyrosine, which is catalyzed by phenylalanine hydroxylase. Thus, the metabolism of phenylalanine and tyrosine merge, leading ultimately to the formation of fumarate and acetoacetate. Phenylalanine and tyrosine are, therefore, both glucogenic and ketogenic.
2. Inherited deficiencies in the enzymes of phenylalanine and tyrosine metabolism lead to the diseases phenylketonuria and alkaptonuria, and the condition of albinism.

2. تؤدي العيوب الوراثية في إنزيمات استقلاب الفينيل ألانين والتيروسين إلى أمراض بيلة الفينيل كيتون و بيلة الألكابتون، وحالة المهق.



AMINO ACIDS THAT FORM FUMARATE

Amino Acids	Pathway to Fumarate	Key Enzymes / Cofactors	Main Intermediates	Products (that lead to fumarate)	Notes / Clinical Relevance
1. Phenylalanine	• Hydroxylation of phenylalanine forms tyrosine. • Tyrosine is broken down through a series of reactions that lead to fumarate and acetoacetate. • Therefore, phenylalanine is both glucogenic (→ fumarate) and ketogenic (→ acetoacetate).	• **Phenylalanine hydroxylase** (cofactor: Tetrahydrobiopterin + O_2) • **Multiple enzymes in tyrosine catabolism** (e.g., tyrosine aminotransferase, homogentisate dioxygenase, fumarylacetoacetate hydrolase)	• Tyrosine • p-Hydroxyphenylpyruvate • Homogentisate • Maleylacetoacetate • Fumarylacetoacetate	**Fumarate** (glucogenic) + **Acetoacetate** (ketogenic)	• Phenylalanine and tyrosine are both glucogenic and ketogenic. • Hydroxylation requires tetrahydrobiopterin (BH_4) and O_2.
2. Tyrosine	• Tyrosine is transaminated to p-hydroxyphenylpyruvate. • Through several steps, it is converted to fumarate and acetoacetate. • Therefore, tyrosine is both glucogenic (→ fumarate) and ketogenic (→ acetoacetate).	• **Tyrosine aminotransferase** • **4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase** • **Homogentisate dioxygenase** • **Maleylacetoacetate isomerase** • **Fumarylacetoacetate hydrolase**	• p-Hydroxyphenylpyruvate • Homogentisate • Maleylacetoacetate • Fumarylacetoacetate	**Fumarate** (glucogenic) + **Acetoacetate** (ketogenic)	• Shares the same pathway after conversion to p-hydroxyphenylpyruvate. • Final products: fumarate (enters TCA cycle) and acetoacetate (ketone body precursor).
3. Clinical Relevance	Inherited deficiencies in enzymes of phenylalanine and tyrosine metabolism lead to: • **Phenylketonuria** (PKU) • **Alkaptonuria** • **Albinism** (related to tyrosine pathway defects)	**Key defects:** • **Phenylalanine hydroxylase deficiency** → PKU • **Homogentisate oxidase deficiency** → Alkaptonuria • **Tyrosinase** deficiency → Albinism	Accumulation of upstream metabolites due to enzyme defects.	↓ Fumarate and acetoacetate production from these amino acids due to block in pathway.	• PKU: ↑ phenylalanine and phenylketones in blood and urine. • Alkaptonuria: dark urine due to homogentisic acid. • Albinism: due to ↓ melanin synthesis (tyrosine pathway).

Key Points

- Phenylalanine → Tyrosine (via phenylalanine hydroxylase, requires tetrahydrobiopterin and O_2).
- Both phenylalanine and tyrosine catabolism yield fumarate (glucogenic) and acetoacetate (ketogenic).
- Tyrosine pathway intermediates include p-hydroxyphenylpyruvate, homogentisate, maleylacetoacetate, fumarylacetoacetate.
- Deficiencies in these pathways cause phenylketonuria (PKU), alkaptonuria, and albinism.

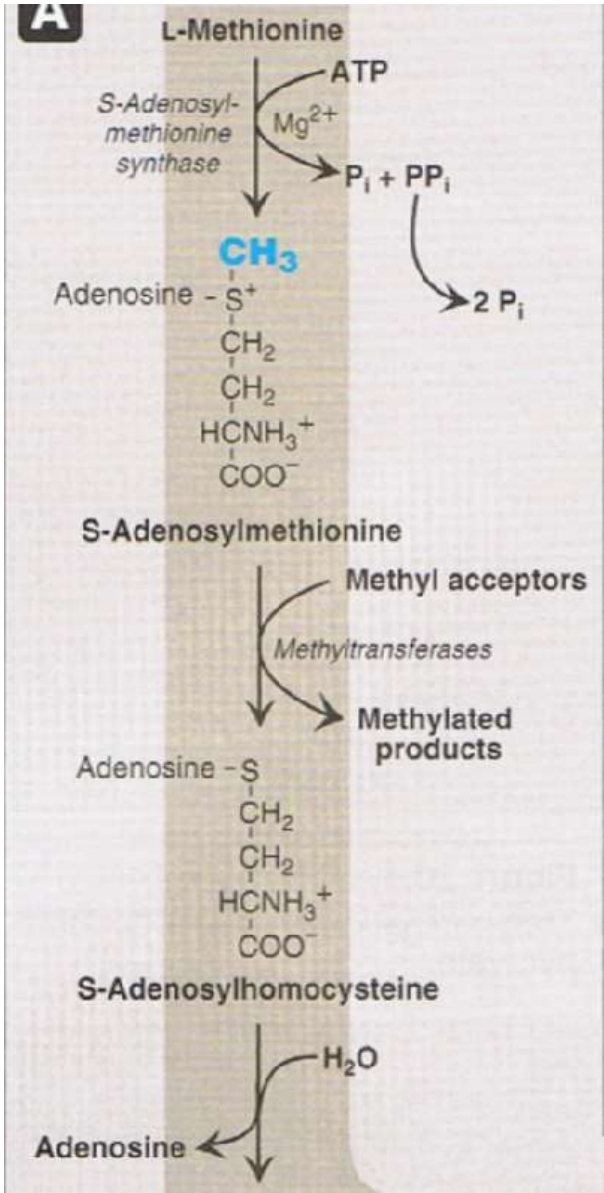
Amino acids that form succinyl CoA

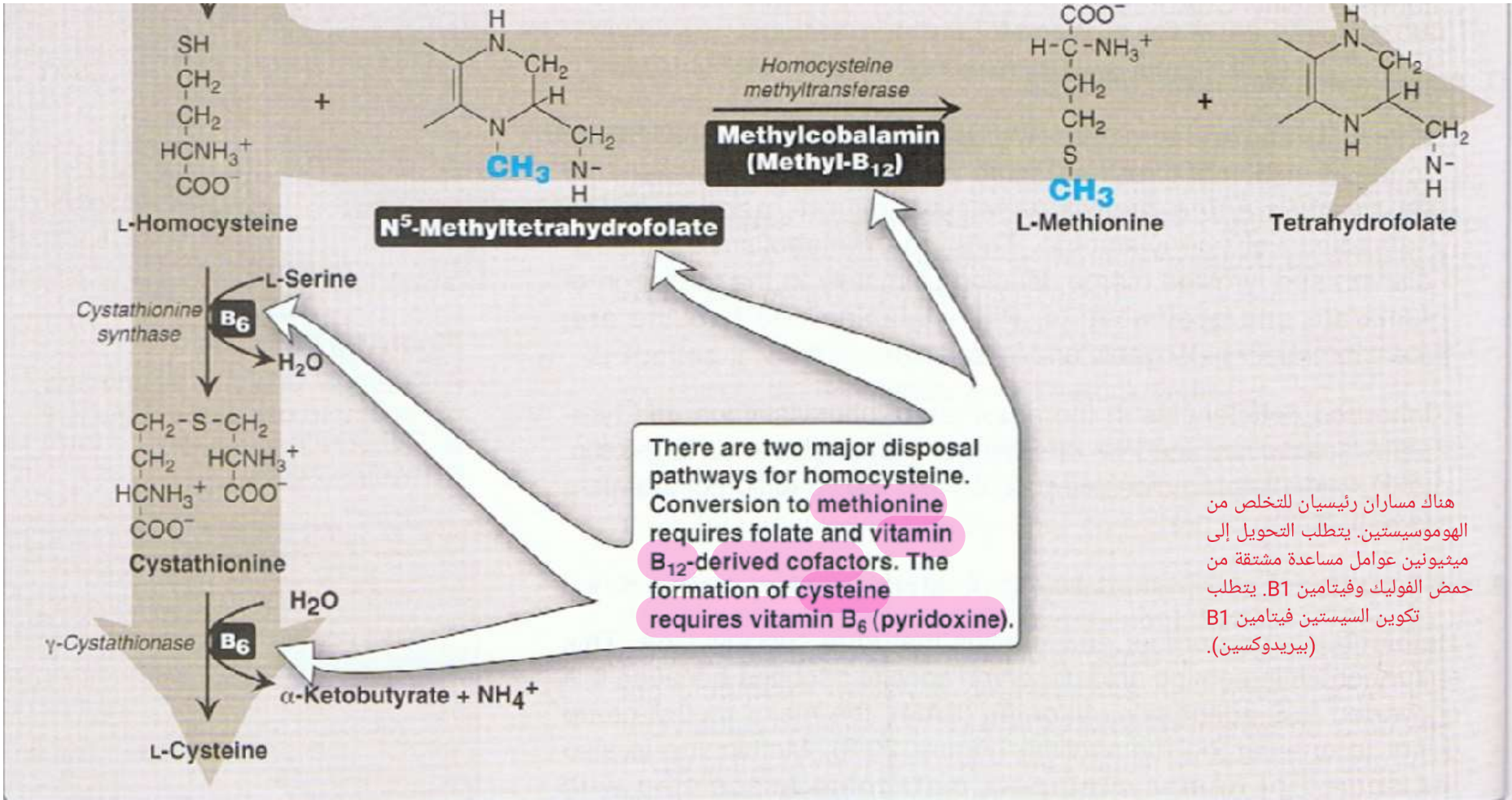
Methionine: Methionine يستحق هذا الحمض الأميني المحتوي على CoA. هو أحد الأحماض الأمينية الأربعة التي تُكوّن سكسينيل
وهو المانح الرئيسي لمجموعة الميثيل في استقلاب الكربون الأحادي، (SAM) أدينوسيل ميثيونين-S الكبريت اهتمامًا خاصًا لأنه يتحول إلى

- **Methionine:** Methionine is one of four amino acids that form succinyl CoA. This sulfur-containing amino acid deserves special attention because it is converted to S-adenosylmethionine (SAM), the major methyl-group donor in one-carbon metabolism

- Methionine is also the source of homocysteine, a metabolite associated with atherosclerotic vascular disease.

الميثيونين هو أيضًا مصدر الهوموسيستين، وهو
مستقلب مرتبط بأمراض الأوعية الدموية التصلبية.





هناك مساران رئيسيان للتخلص من الهوموسيستين. يتطلب التحويل إلى ميثيونين عوامل مساعدة مشتقة من حمض الفوليك وفيتامين B1. يتطلب تكوين السيستين فيتامين B1 (بيريدوكسين).

Amino acids that form succinyl CoA

يؤدي تحلل الفالين والإيزولوسين والثريونين أيضًا إلى إنتاج سكسينيل CoA - وهو وسيط في دورة حمض الستريك ومركب مُولِّد للجلوكوز.

Degradation of valine, isoleucine, and threonine also results in the production of succinyl CoA- a TCA cycle intermediate and glucogenic compound.

1. Valine and isoleucine are branched-chain amino acids that yield succinyl CoA.

الفالين والإيزولوسين أحماض أمينية متفرعة السلسلة تنتج سكسينيل CoA.

2. Threonine is dehydrated to a-ketobutyrate, which is converted to propionyl CoA, the precursor of succinyl CoA

2. يتم نزع الماء من الثريونين إلى ألفا-كيتوبوتيرات، والذي يتم تحويله إلى بروبيونيل CoA، وهو طليعة سكسينيل CoA

3. Threonine can also be converted to pyruvate.

3. يمكن أيضًا تحويل الثريونين إلى بيروفات.

AMINO ACIDS THAT FORM SUCCINYL CoA

Amino Acid(s)	Pathway to Succinyl CoA	Key Enzymes / Cofactors	Main Intermediates	Products (that lead to succinyl CoA)	Notes / Clinical Relevance
1. Methionine	• Methionine is activated and converted to S-adenosylmethionine (SAM). • After donating its methyl group, SAM is converted to S-adenosylhomocysteine (SAH). • SAH is hydrolyzed to homocysteine. • Homocysteine can enter the transsulfuration pathway to form cysteine, which is then converted to succinyl CoA (via α-ketobutyrate).	• **Methionine adenosyltransferase** (activates methionine → SAM) • **Methyltransferases** (use SAM) • **S-adenosylhomocysteine hydrolase** • **Transsulfuration enzymes:** – Cystathionine β-synthase (requires vitamin B_6) – Cystathionase (γ-lyase) (requires vitamin B_6)	• S-Adenosylmethionine (SAM) • S-Adenosylhomocysteine (SAH) • Homocysteine • Cystathionine • Cysteine • α-Ketobutyrate	**Succinyl CoA** (via α-Ketobutyrate)	• Methionine is one of four amino acids that give rise to succinyl CoA. • Important methyl-group donor in one-carbon metabolism. • Elevated homocysteine is associated with atherosclerotic cardiovascular disease. • Conversion of homocysteine to methionine requires folate and vitamin B_{12} (see below figure).
2. Pathway Connection	Homocysteine can also be remethylated to methionine (alternative disposal pathway).	• **Methionine synthase** (requires vitamin B_{12} and N5-methyltetrahydrofolate)	• N^5-Methyltetrahydrofolate	**Regenerates Methionine**	• There are two major disposal pathways for homocysteine: remethylation to methionine or transsulfuration to cysteine.
Key Points	• Methionine → SAM → SAH → Homocysteine. • Homocysteine → Cystathionine → Cysteine → α-Ketobutyrate → Succinyl CoA. • Transsulfuration requires vitamin B_6 (pyridoxine). Remethylation requires folate and vitamin B_{12}. • Elevated homocysteine levels are a risk factor for atherosclerosis.				

AMINO ACIDS THAT FORM SUCCINYL CoA (CONTINUED)

Amino Acid(s)	Pathway to Succinyl CoA	Key Enzymes	Main Intermediates	Products (that lead to succinyl CoA)	Notes
1. Valine	Valine (a branched-chain amino acid) is catabolized to succinyl CoA through several steps.	• **Branched-chain aminotransferase** • **Branched-chain α-keto acid** dehydrogenase complex • **Methylmalonyl-CoA mutase** (requires vitamin B_{12})	• α-Ketoisovalerate • Propionyl CoA • Methylmalonyl CoA	**Succinyl CoA**	• Valine is both glucogenic and ketogenic (via succinyl CoA and acetyl CoA).
2. Isoleucine	Isoleucine (branched-chain amino acid) is degraded to succinyl CoA.	• **Branched-chain aminotransferase** • **Branched-chain α-keto acid** dehydrogenase complex • **Methylmalonyl-CoA mutase** (requires vitamin B_{12})	• α-Keto-β-methylvalerate • Propionyl CoA • Methylmalonyl CoA	**Succinyl CoA**	• Isoleucine is both glucogenic and ketogenic.
3. Threonine	• Threonine is dehydrated to α-ketobutyrate. • α-Ketobutyrate is converted to propionyl CoA → succinyl CoA. • Threonine can also be converted directly to pyruvate.	• **Threonine dehydratase** (to α-ketobutyrate) • **α-Ketobutyrate dehydrogenase** complex • **Propionyl-CoA carboxylase** • **Methylmalonyl-CoA mutase** (requires vitamin B_{12}) • **Threonine aldolase** (alt. pathway)	• α-Ketobutyrate • Propionyl CoA • Methylmalonyl CoA	**Succinyl CoA** (or) **Pyruvate**	• Threonine is both glucogenic and ketogenic. • Gives succinyl CoA via α-ketobutyrate.
Key Points	• Valine, isoleucine, and threonine are catabolized to succinyl CoA (TCA intermediate) → glucogenic. • Valine & isoleucine → propionyl CoA → methylmalonyl CoA → succinyl CoA (requires vitamin B_{12}). • Threonine → α-ketobutyrate → propionyl CoA → methylmalonyl CoA → succinyl CoA (or → pyruvate).				

Amino acids that form acetyl CoA or acetoacetyl CoA

- Leucine, isoleucine, lysine, and Tryptophan form acetyl CoA or acetoacetyl CoA directly, without pyruvate serving as an intermediate (through the pyruvate dehydrogenase reaction.
- there are a total of six ketogenic amino acids.

يُكوّن كلٌّ من الليوسين، والإيزوليوسين، والليسين، والتريبتوفان أسيتيل CoA أو أسيتوأسيتيل CoA مباشرةً، دون أن يعمل البيروفات كوسيط (من خلال تفاعل نازعة هيدروجين البيروفات).

يوجد إجمالي ستة أحماض أمينية كيتوجينية.

1. **Leucine** is exclusively ketogenic in its catabolism, forming acetyl CoA and acetoacetate. Like other branched-chain amino acids, isoleucine and valine.

1. الليوسين كيتوجيني حصريًا في هدمه، حيث يشكل أسيتيل CoA وأسيتوأسيتات. مثل الأحماض الأمينية الأخرى ذات السلسلة المتفرعة، الإيزوليوسين والفالين.

2. **Isoleucine:** is both ketogenic and glucogenic, because its metabolism yields acetyl CoA and propionyl CoA. The first three steps in the metabolism of isoleucine are virtually identical to the initial steps in the degradation of the other branched-chain amino acids. valine and leucine.

2. الإيزولوسين: يُعدّ مُولِّدًا للكيتونات ومُولِّدًا للجلوكوز، لأن استقلابه يُنتج أسيتيل مرافق الإنزيم أ وبروبيونيل مرافق الإنزيم أ. الخطوات الثلاث الأولى في استقلاب الإيزولوسين مُطابقة تقريبًا للخطوات الأولية في تحلل الأحماض الأمينية الأخرى ذات السلسلة المتفرعة. الفالين والليوسين.

Amino acids that form acetyl CoA or acetoacetyl CoA

3. Lysine, an exclusively ketogenic amino acid, is unusual in that neither of its amino groups undergoes transamination as the first step in catabolism. Lysine is ultimately converted to acetoacetyl CoA.

4. **Tryptophan** is both glucogenic and ketogenic because its metabolism yields alanine and acetoacetyl CoA.

3. الليسين، وهو حمض أميني كيتوجيني حصري، غير عادي حيث لا تخضع أي من مجموعتي الأمين فيه لعملية نقل الأمين كخطوة أولى في الهدم. يتحول الليسين في النهاية إلى أسيتوأسيتيل COA.

4. التربتوفان مولد للجلوكوز والكيتونات لأن استقلابه ينتج عنه ألانين وأسيتوأسيتيل CoA.

AMINO ACIDS THAT FORM ACETYL CoA OR ACETOACETYL CoA

Amino Acid(s)	Pathway to Acetyl CoA / Acetoacetyl CoA	Key Enzymes / Cofactors	Main Intermediate(s)	Products (that lead to)	Notes
1. Leucine	• Transamination of leucine. • Oxidative decarboxylation and further reactions. • Final cleavage yields acetyl CoA and acetoacetate.	• Branched-chain aminotransferase • Branched-chain α-keto acid dehydrogenase complex • 3-Methylcrotonyl CoA carboxylase • 3-Methylglutaconyl CoA hydratase • 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase	• α-Ketoisocaproate • Isovaleryl CoA • 3-Methylcrotonyl CoA • 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA	**Acetyl CoA** + **Acetoacetate** (Ketogenic only)	• Leucine is exclusively ketogenic.
2. Isoleucine	• Transamination of isoleucine. • Oxidative decarboxylation and further reactions. • Final cleavage yields acetyl CoA and propionyl CoA.	• Branched-chain aminotransferase • Branched-chain α-keto acid dehydrogenase complex • Enoyl CoA hydratase • 3-Hydroxyacyl CoA dehydrogenase • 3-Ketoacyl CoA thiolase	• α-Keto-β-methylvalerate • 2-Methylbutyryl CoA • 2-Methyl-3-hydroxybutyryl CoA • 2-Methylacetoacetyl CoA	**Acetyl CoA** + **Propionyl CoA** (Both ketogenic and glucogenic)	• Isoleucine is both ketogenic and glucogenic.
3. Lysine	• Lysine undergoes several steps without transamination of its amino groups. • Final products are acetoacetyl CoA and acetyl CoA.	• Lysine ketoacid reductase/ saccharopine dehydrogenase • Saccharopine dehydratase • α-Aminoadipate semialdehyde dehydrogenase • Δ1-Piperideine-6-carboxylate dehydrogenase • Acetoacetyl CoA thiolase	• Saccharopine • α-Aminoadipate semialdehyde • Δ1-Piperideine-6-carboxylate	**Acetoacetyl CoA** + **Acetyl CoA** (Ketogenic only)	• Lysine is unusual because neither of its amino groups undergoes transamination as the first step. • Lysine is exclusively ketogenic.
4. Tryptophan	• Tryptophan is degraded through the kynurenine pathway. • Final products include alanine and acetoacetyl CoA.	• Tryptophan 2,3-dioxygenase • Kynureninase • Kynurenine aminotransferase • 3-Hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase • Other pathway enzymes	• Kynurenine • 3-Hydroxyanthranilate • Quinolinic acid • 2-Aminomuconate semialdehyde	**Acetoacetyl CoA** + **Alanine** (Both ketogenic and glucogenic)	• Tryptophan is both ketogenic and glucogenic. • Alanine can enter gluconeogenesis.

Key Points

- Six amino acids are ketogenic: Leucine, Isoleucine, Lysine, Tryptophan, Phenylalanine, and Tyrosine.
- Four of them (Leucine, Lysine, Phenylalanine, Tyrosine) yield acetyl CoA or acetoacetyl CoA directly.
- Isoleucine and Tryptophan are both ketogenic and glucogenic.
- Ketogenic amino acids are important sources of acetyl CoA for ketone body synthesis.