**AL-Manara University**
**Faculty of Pharmacy**

جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

# اصطناع الأحماض الأمينية

# Amino acid Synthesis

## Lectures 9

**Dr.Rama IBRAHIM**

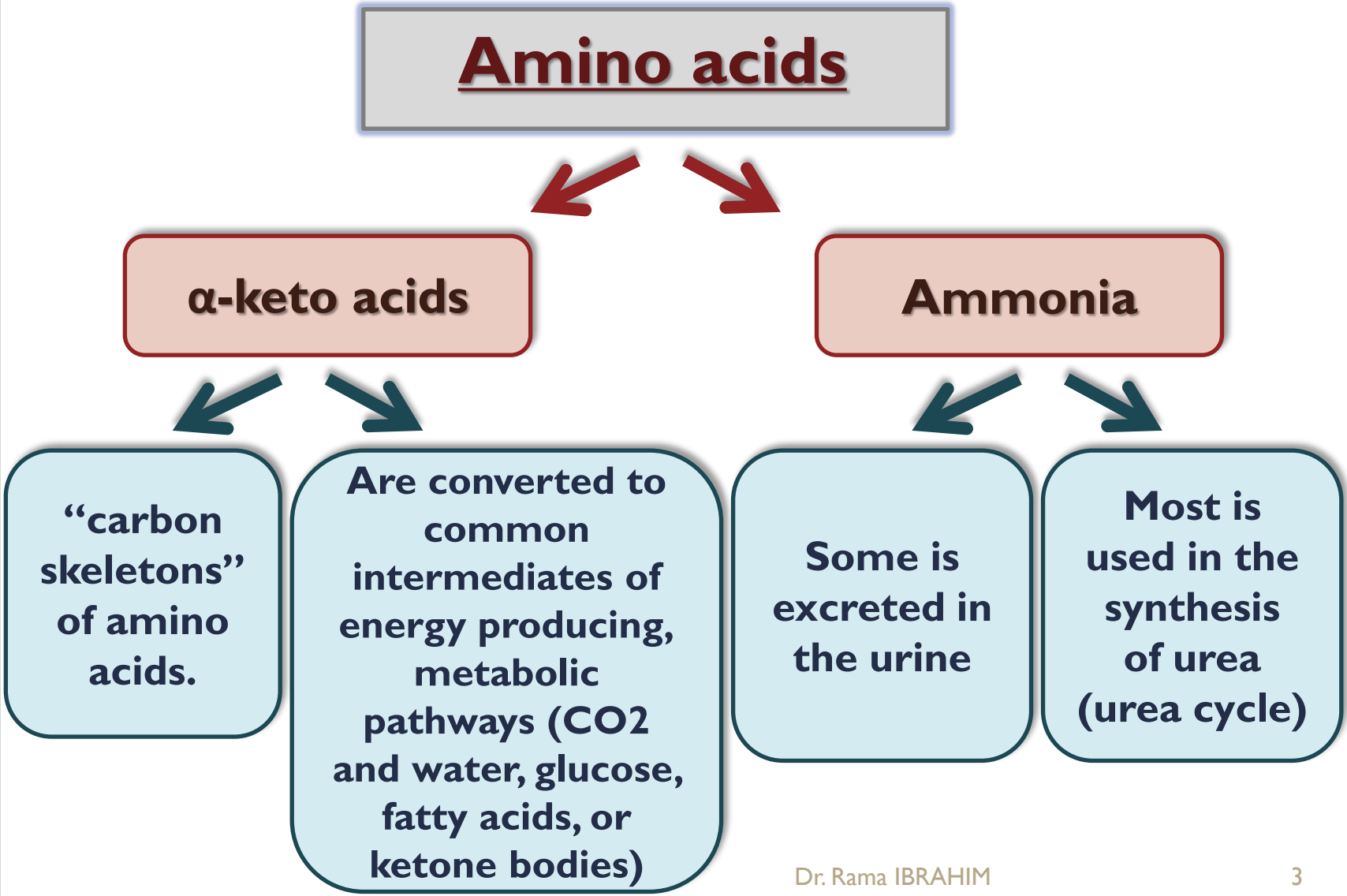
PhD Paris-11 university

2024-2023

# Overview of AA metabolism

- Unlike fats and carbohydrates, **amino acids are not stored by the body**.
- Therefore, amino acids must be obtained from the **diet, synthesized *de novo***, or produced from **normal protein degradation.**
- Any amino acids in excess of the biosynthetic needs of the cell are rapidly degraded.
- **The first phase of AA catabolism** involves the removal of the α-amino groups (usually by transamination and subsequent oxidative deamination), forming **ammonia** and the corresponding **α-keto acid**.

# Overview of AA metabolism



# Overall nitrogen metabolism

- Amino acid catabolism is part of the larger process of the **metabolism of nitrogen-containing molecules**.
- **Nitrogen enters the body** in a variety of compounds present in food, the most important being **amino acids contained in dietary protein**.
- **Nitrogen leaves the body** as **urea, ammonia, and other products** derived from amino acid metabolism.

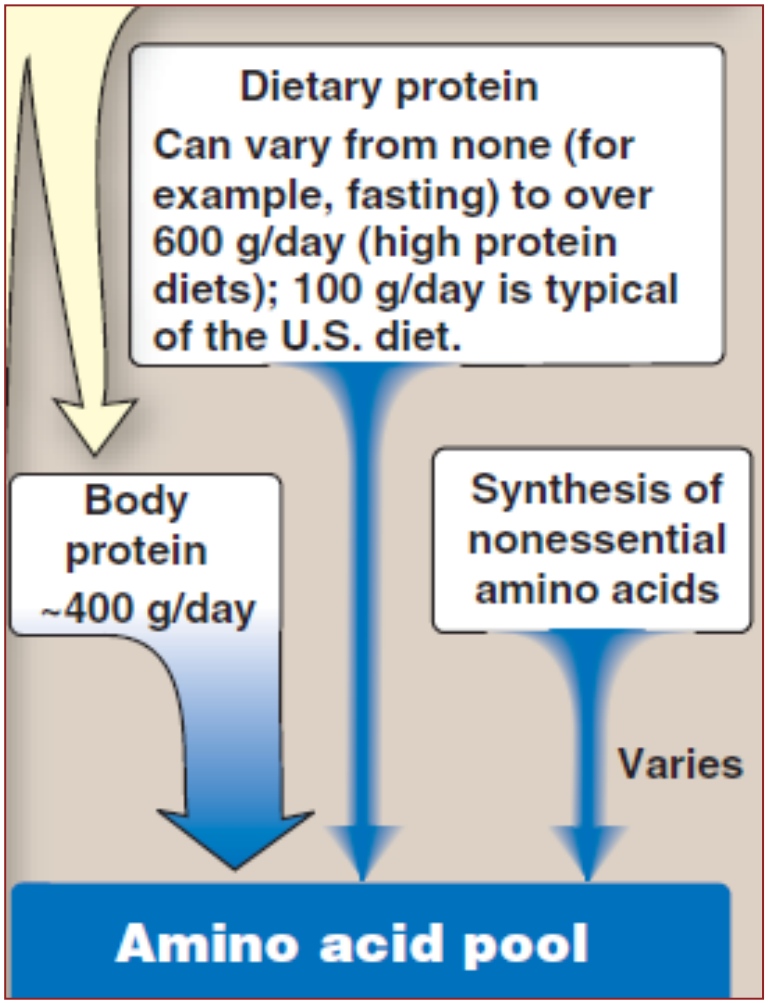
- **The role of body proteins in these transformations involves two important concepts:**

a) The amino acid pool مجمع الأحماض الأمينية.

b) The protein turnover إعادة تدوير البروتينات.

# a) The amino acid pool مجمع الأحماض الأمينية:

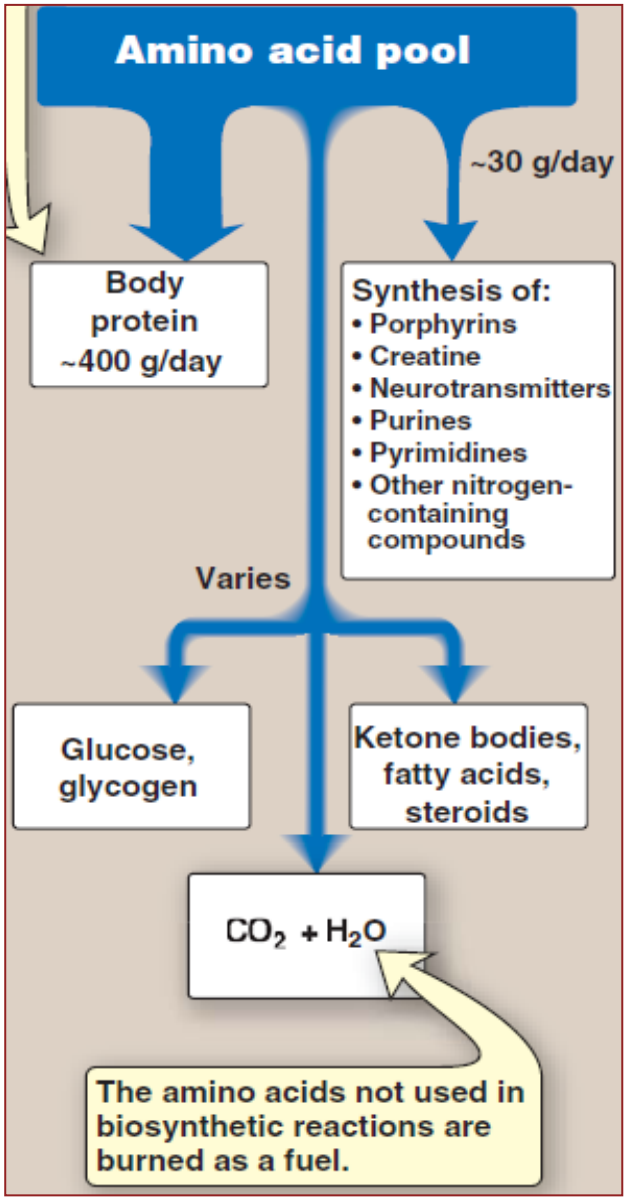
- توجد الأحماض الأمينية الحرة في جميع أنحاء الجسم (في الخلايا والدم والسوائل خارج الخلية). يمكن تصور جميع هذه الأحماض الأمينية كما لو أنها تنتمي إلى كيان واحد، يسمى مجمع الأحماض الأمينية.




- **يتم توفير هذا المجمع من ثلاثة مصادر:**

1) الأحماض الأمينية التي تنتجها عملية تقويض بروتينات الجسم.
2) الأحماض الأمينية القادمة من البروتينات الغذائية.
3) اصطناع الأحماض الأمينية غير الأساسية Nonessential AA من مركبات وسطية بسيطة Simple intermediates تشكلت أثناء العمليات الاستقلابية.

# a) The amino acid pool مجمع الأحماض الأمينية:




- **يتم استنزاف مجمع الأحماض الأمينية بثلاثة طرق:**

1) اصطناع بروتينات الجسم.
2) الأحماض الأمينية المستخدمة كطلائع لاصطناع المركبات المحتوية على النيتروجين (النواقل العصبية, الهرمونات, الأسس الأزوتية البورينية والبيريميدينية, حلقة البورفيرين...).
3) تحويل الأحماض الأمينية إلى الغلوكوز، الغليكوجين، الأحماض الدسمة، الأجسام الكيتونية أو CO2 + H2O.

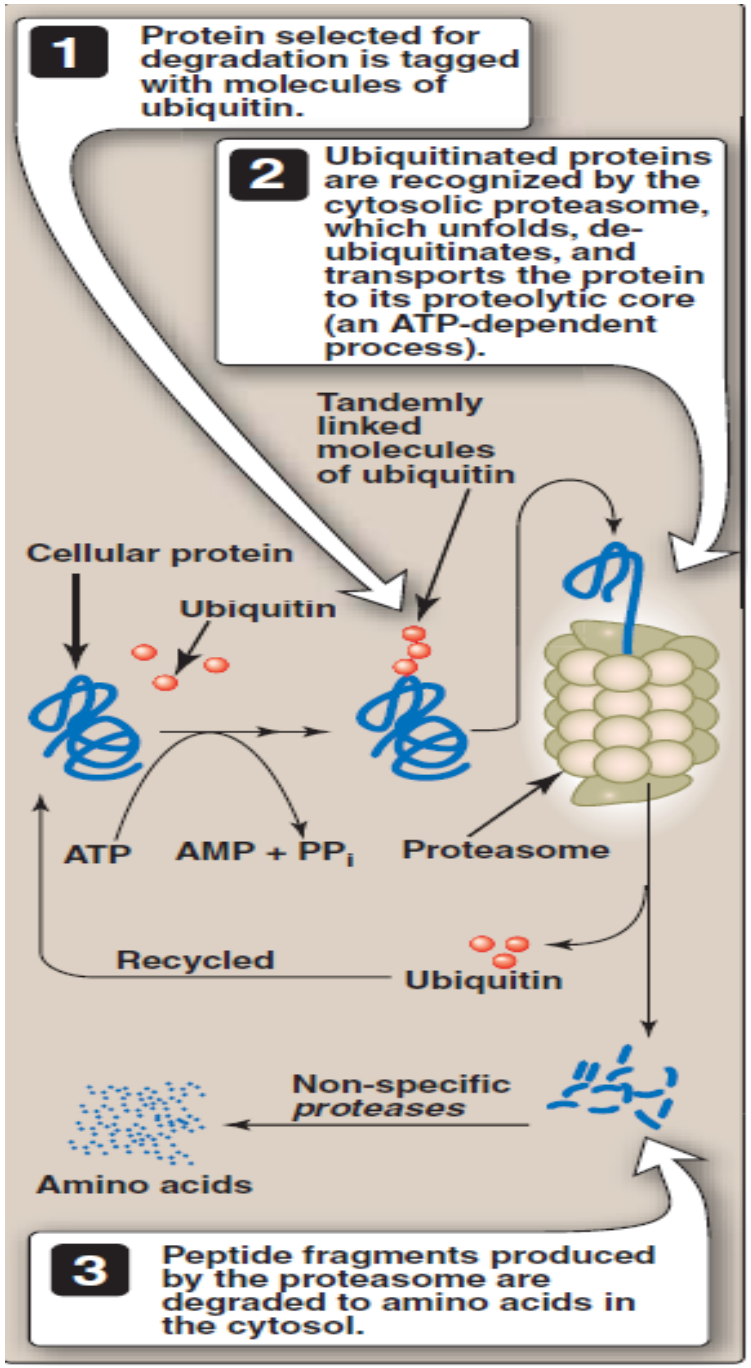
- على الرغم من أن مجمع الأحماض الأمينية يعتبر صغيرا (حوالي 90 إلى 100 غرام) بالمقارنة مع كمية البروتين في الجسم (حوالي 12 كغ في رجل يبلغ وزنه 70 كغ) ، إلا أنها تلعب دورا مركزيا في استقلاب نيتروجين الجسم.

**In healthy, well-fed individuals**, the input to the amino acid pool is balanced by the output, that is, the amount of amino acids contained in the pool is constant. The amino acid pool is said to be in a **steady state**, and the individual is said to be in **nitrogen balance**.

# b) Protein turnover إعادة تدوير البروتينات:

- يتم اصطناع وتحطيم معظم البروتينات بشكل دائم بمايسمح بإزالة البروتينات المتخربة أو التي لم يعد الجسم بحاجتها.
- لدى الأشخاص الأصحاء تبقى الكمية الاجمالية للبروتينات ثابتة في الجسم، حيث **يكون معدل الاصطناع مكافئاً لمعدل التحطم لمعظم البروتينات.**
- يتم يومياً تحطم وإعادة اصطناع مايقارب 300-400 غ من بروتينات الجسم، تدعى هذه العملية ب**إعادة تدوير البروتينات Protein turnover.**
- يتم التحكم بتركيز بعض البروتينات من خلال تنظيم عملية اصطناعها، بينما يتم التحكم بتركيز بعضها الآخر من خلال تنظيم عملية التقويض.

1. **معدل إعادة التدوير Rate of turnover: يختلف معدل إعادة التدوير بين البروتينات المختلفة.** يبلغ العمر النصفي للبروتينات قصيرة العمر Short-lived proteins (مثل البروتينات التنظيمية أو البروتينات ذات الانطواء الخاطئ misfolded proteins...) حوالي دقائق إلى ساعات حيث أنها تتحطم بسرعة. بالمقابل يبلغ العمر النصفي للبروتينات طويلة العمر Long-lived proteins حوالي أيام إلى أسابيع، وتنتمي إلى هذه الزمرة معظم بروتينات الخلية. تكون البروتينات البنيوية Structural proteins مثل الكولاجين ثابتة استقلابيا، حيث أنها تملك عمر نصفي يصل إلى أشهر أو سنوات.

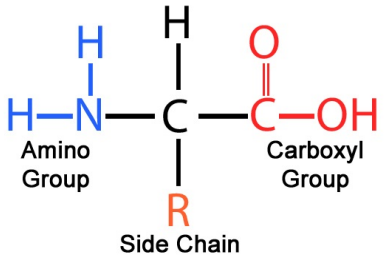



2. **تحطم البروتينات Protein degradation:** يوجد في الخلية نوعين من الأنظمة الأنزيمية المسؤولة عن تحطم البروتينات المتخربة أو غير المرغوبة:

(a) نظام البروتيازوم-يوبيكويتين المعتمد على ATP **(ATP-dependent ubiquitin-proteasome system)** الموجود في السيتوزول، ويعتبر مسؤولاً عن تحطم البروتينات المصنعة في الخلية.

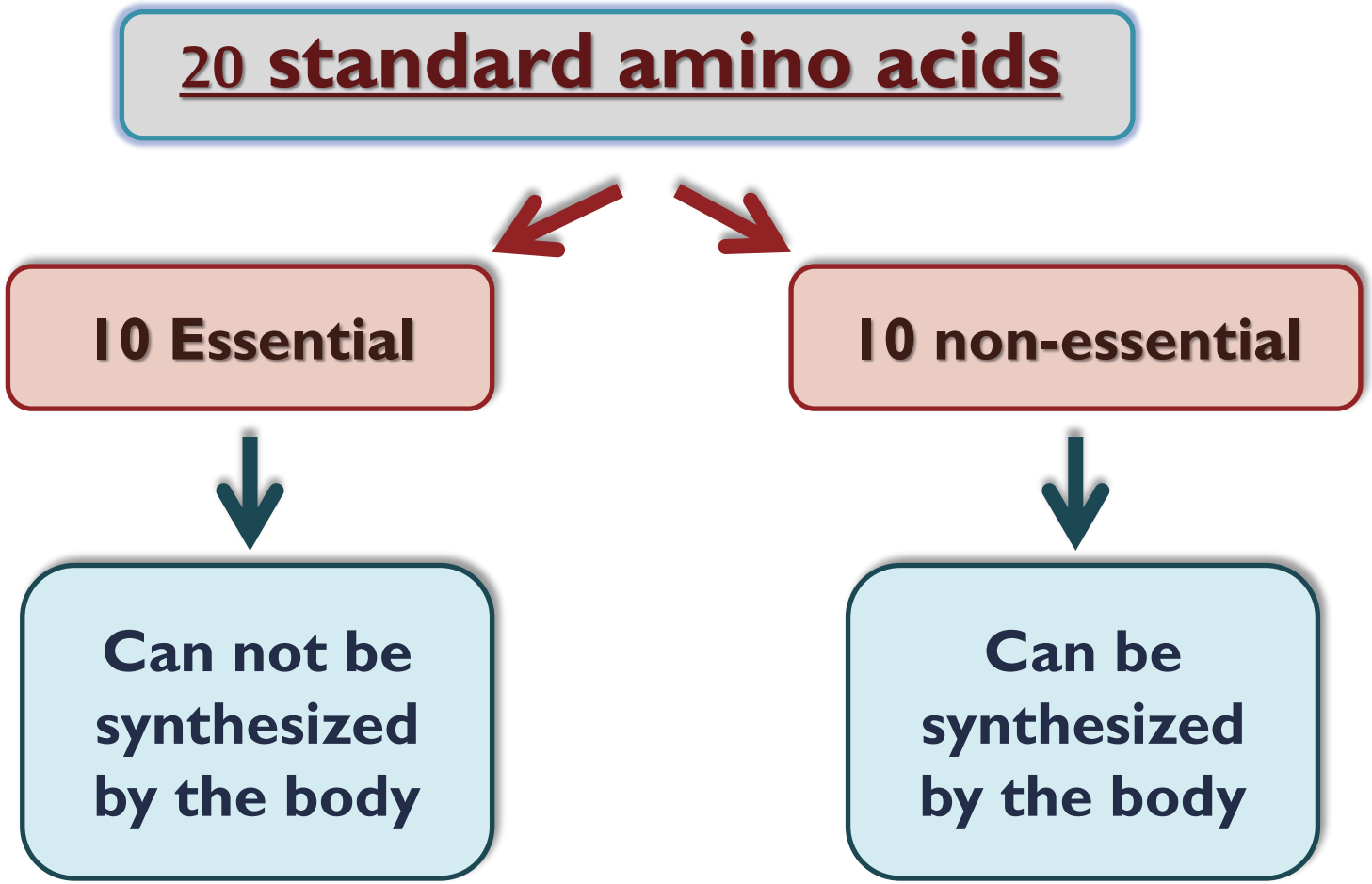
(b) نظام التحطيم الأنزيمي الليزوزومي غير المعتمد على ATP **(ATP-independent degradative enzyme system of the lysosomes)**، ويعتبر مسؤولاً عن تحطيم البروتينات خارج الخلوية التي تم إدخالها إلى الخلية بعملية الالتقام الخلوي endocytosis بالاضافة إلى المستقبلات الغشائية التي استخدمت في عملية الالتقام.

# Basic srtucture




| Amino Acid | R | Amino Acid | R |
|---|---|---|---|
| Glycine (Gly) | —H | Glutamine (Gln) | —$CH_2$—$CH_2$—C(=O)—$NH_2$ |
| Alanine (Ala) | —$CH_3$ | Serine (Ser) | —$CH_2$—OH |
| Valine (Val)[a] | —CH($CH_3$)—$CH_3$ | Threonine (Thr)[a] | —CH(OH)—$CH_3$ |
| Leucine (Leu)[a] | —$CH_2$—CH($CH_3$)—$CH_3$ | Tyrosine (Tyr) | —$CH_2$—C$_6$H$_4$—OH |
| Isoleucine (Ile)[a] | —CH($CH_3$)—$CH_2$—$CH_3$ | Lysine (Lys)[a] | —$CH_2$—$CH_2$—$CH_2$—$CH_2$—$NH_2$ |
| Cysteine (Cys) | —$CH_2$—SH | Arginine (Arg) | —$CH_2$—$CH_2$—$CH_2$—NH—C($NH_2$)=$NH_2$ |
| Methionine (Met)[a] | —$CH_2$—$CH_2$—S—$CH_3$ | Histidine (His) | —$CH_2$—C$_3$H$_2$N$_2$ |
| Tryptophan (Trp)[a] | —$CH_2$—C$_8$H$_6$N | Aspartic acid (Asp) | —$CH_2$—COOH |
| Phenylalanine (Phe)[a] | —$CH_2$—C$_6$H$_5$ | Glutamate (Glu) | —$CH_2$—$CH_2$—COOH |
| Asparagine (Asn) | —$CH_2$—C(=O)—$NH_2$ | Proline (Pro)[a,b] | C$_4$H$_7$NCOOH |

# Essential and non-essential



| Essential | Non-essential |
|---|---|
| Isoleucine | Alanine |
| Leucine | Asparagine |
| Lysine | Aspartate |
| Methionine | Cysteine |
| Phenylalanine | Glutamate |
| Threonine | Glutamine |
| Tryptophan | Glycine |
| Valine | Proline |
| Arginine | Serine |
| Histidine | Tyrosine |

Ten amino acids often described as essential.

**PVT TIM HALL** (Private Tim Hall)

# حلقة النتروجين وتثبيت النتروجين
# The nitrogen cycle and nitrogen fixation

- **يأتي النتروجين اللازم لاصطناع الحموض الأمينية من مصدرين أساسيين:**

a) غاز النتروجين **N2** الموجود في الغلاف الجوي (يشكل نسبة 80%من غازات الجو).
b) النترات **NO3-** الموجودة في التربة والماء.

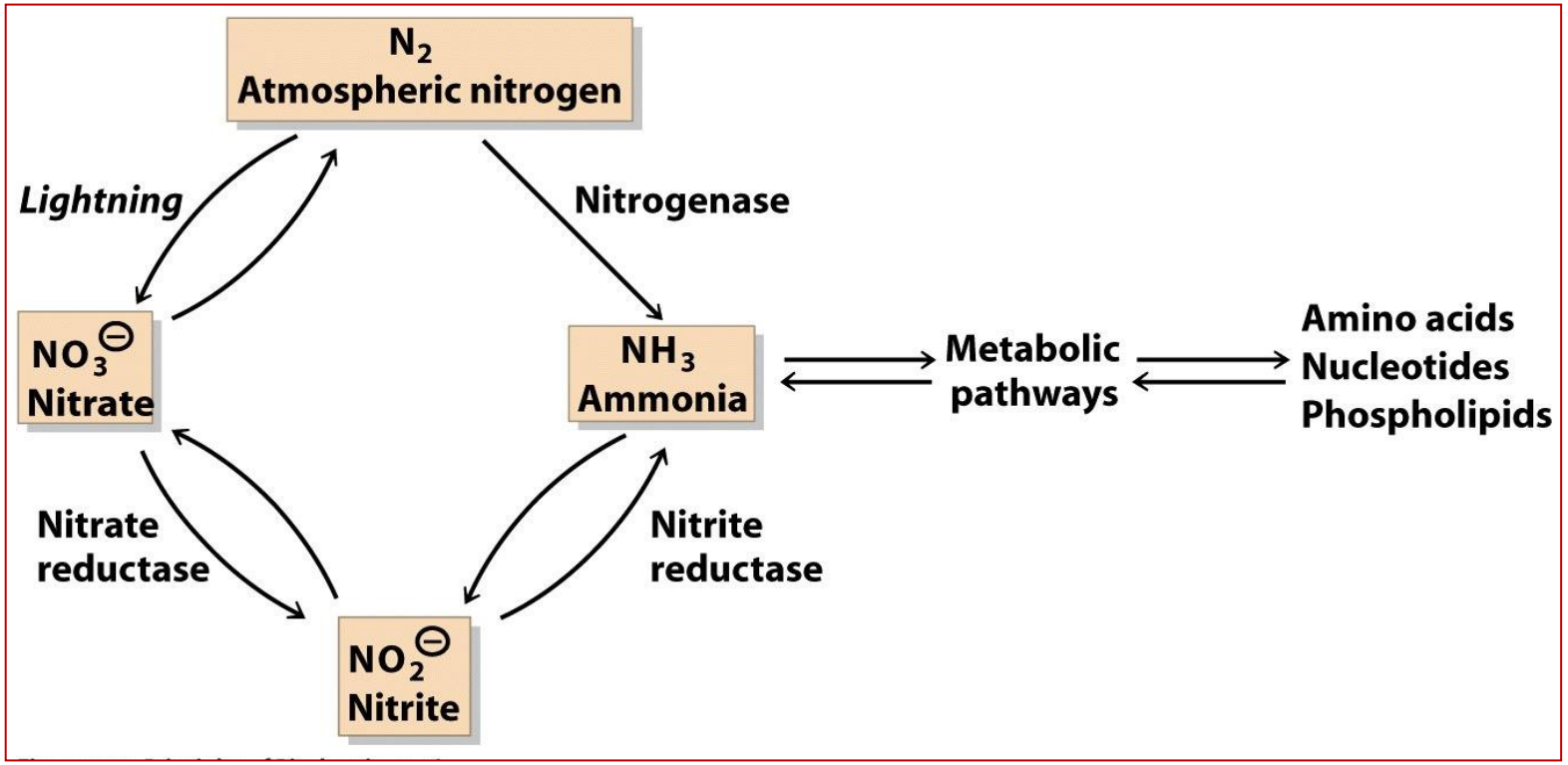
- يجب إرجاع N2 و-NO3 إلى **أمونيا** حتى يتم استخدامها في العمليات الاستقلابية.
- يتم إدخال الأمونيا ضمن الحموض الامينية عن **طريق الغلوتامات Glutamate** والغلوتامين **Glutamine** وفوسفات الكاربامويل **Carbamoyl phosphate**.
- يعد N2 غير فعال كيميائيا بسبب قوة الرابطة التشاركية الثالثية N N, إلا أن **البكتريا** الموجودة في الماء أو التربة تملك أنزيم نوعي جدا يدعى **نتروجيناز Nitrogenase** قادر على إرجاع النتروجين إلى أمونيا. تدعى هذه العملية **تثبيت النتروجين Nitrogen fixation**.

**Ammonia is essential for life and bacteria are the only organisms capable of producing it from atmospheric nitrogen.**

- يتم معاملة النتروجين الجوي وتثبيته بيولوجيا بطريقة أخرى, حيث أن تصريفات الشحنة عالة الجهد high-voltage discharges التي تحدث أثناء العواصف البرقية تؤدي إلى أكسدة النتروجين إلى نترات -NO3 أو نتريت -NO2.
- تدعى عمليات التحويل بين المركبات الحاوية على نيتروجين **بدورة النيتروجين Nitrogen cycle**، وتتضمن تدفق النيتروجين من غاز النيتروجين N2 إلى أكاسيد النيتروجين, الأمونيا, والجزيئات الحيوية النيتروجينية, ثم العودة إلى غاز النيتروجين N2.

- **في دورة النيتروجين يتأرجح معظم النيتروجين بين الأمونيا والنترات.**
- **تدعى عملية تشكل النترات ب Nitrification**، سواء من أكسدة نتروجين الغلاف الجوي أو من خلال أكسدة الأمونيا في الكائنات المتحللة إلى نترات من قبل البكتريا الموجودة في التربة.
- تدعى عملية إرجاع النترات أو النتريت إلى غاز نتروجين **Denitrification**، وتحدث من قبل بعض البكتريا اللاهوائية.

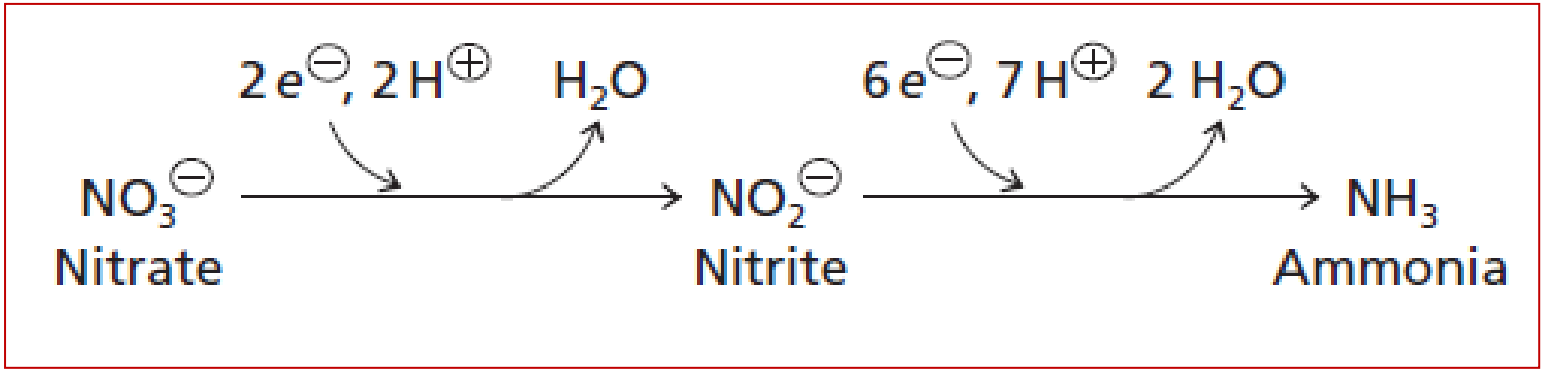
# The nitrogen cycle




**A few free-living or symbiotic microorganisms can convert N2 directly to ammonia. Ammonia is incorporated into biomolecules such as amino acids and proteins that subsequently are degraded, re-forming ammonia. Many soil bacteria and plants can carry out the reduction of nitrate to ammonia via nitrite. Several bacteria convert ammonia to nitrite. Others oxidize nitrite to nitrate and some can reduce nitrate to N2.**

- يتم تثبيت معظم النيتروجين الجوي بواسطة البكتيريا التي تقوم بتصنيع إنزيم النيتروجيناز Nitrogenase حيث يقوم بتحويل كل جزيء من $N_2$ إلى جزيئين من $NH_3$. **يتواجد هذا الأنزيم في البكتيريا المتعايشة في العقيدات الجذرية للعديد من النباتات البقولية، وغيرها من بكتيريا التربة وبكتيريا المحيطات.**

- **تملك معظم النباتات الخضراء وبعض الكائنات الحية الدقيقة أنزيم مرجع للنترات Nitrate reductase و أنزيم مرجع للنتريت Nitrite reductase**, وهي إنزيمات تعمل معًا على ارجاع أكاسيد النيتروجين إلى الأمونيا.




- **يتم استهلاك الأمونيا من قبل النباتات من أجل اصطناع الأحماض الأمينية التي ستنتقل عن طريق الغذاء إلى الحيوانات.**
- **تحصل الفقاريات على النيتروجين المثبت من خلال تناول الأغذية النباتية والحيوانية.**

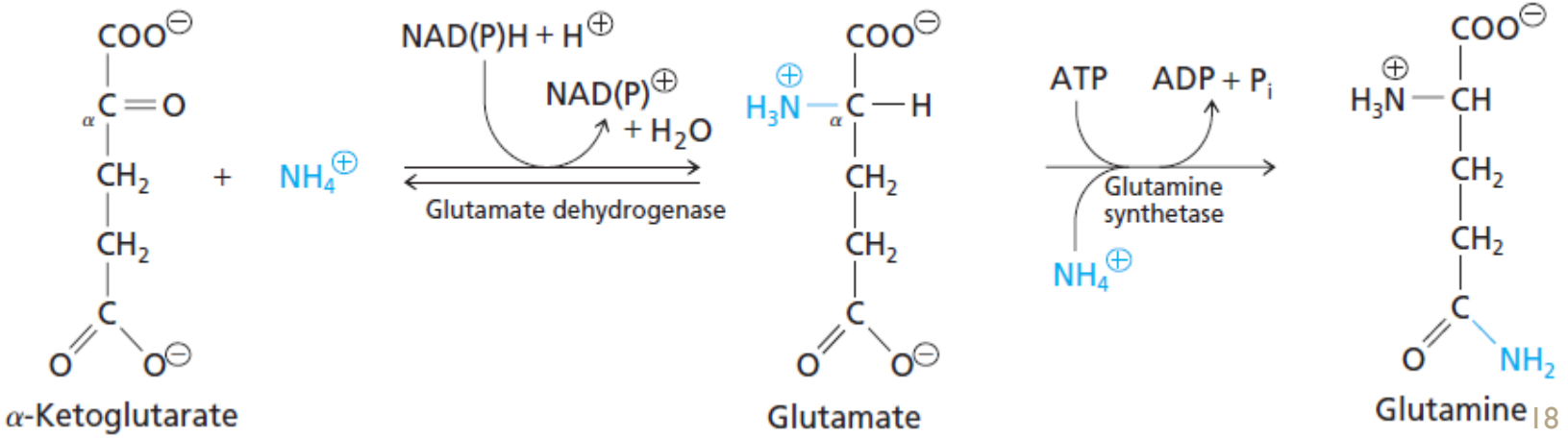
# ASSIMILATION OF NITROGEN تمثل النتروجين

- يتم إدخال الأمونيا وتمثلها في عدد كبير من المركبات ذات الوزن الجزيئي المنخفض، وغالبًا ما يكون ذلك عبر دمجها أولا في **الأحماض الأمينية من نوع غلوتامات وغلوتامين.**

- في درجة الحموضة الفيزيولوجية، يكون الشكل الأيوني الرئيسي للأمونيا هو أيون الأمونيوم $NH4+$، ومع ذلك، فإن الشكل غير المبرتن ($NH3$) هو الشكل الفعال المستخدم من قبل العديد من الإنزيمات.

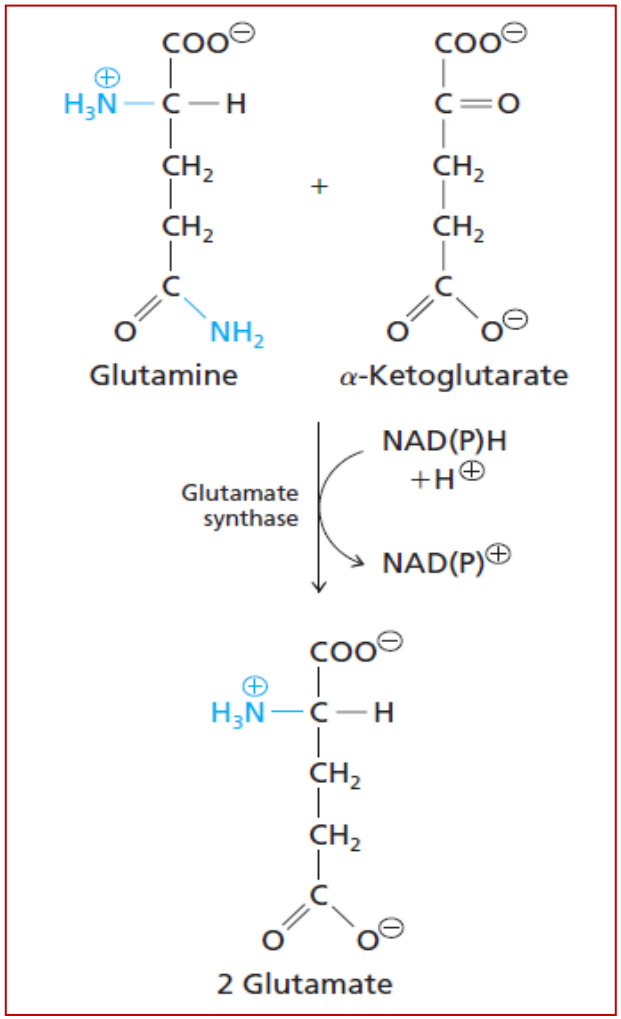
# 1) دمج الأمونيا في الغلوتامات والغلوتامين Ammonia Incorporation into Glutamate and Glutamine:

- The **reductive amination** of α-ketoglutarate to glutamate by **glutamate dehydrogenase** is one highly efficient route for the incorporation of ammonia into the central pathways of amino acid metabolism.
- Glutamine can be also formed from ammonia and glutamate by **glutamine synthetase**.



- يتواجد **أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز في الميتوكوندريا** عند الثديات والنباتات, ويستطيع الأنزيم إنجاز التفاعل الكيميائي الحيوي بالاتجاهين (إضافة أمين إرجاعي Reductive amination أو نزع أمين تأكسدي Oxidative deamination). إلا أن اتجاه التفاعل المحبذ طاقيا يكون باتجاه تحطيم الغلوتامات وتحرير الأمونيوم (نزع الأمين التأكسدي) لدى الثدييات (نظرا لأن الثديات لاتحتاج لتمثل النتروجين عن طريق الأمونيا بشكل كبير من أجل الحصول على حاجتها من النتروجين، حيث أنها تستمد حاجتها الأساسية من النتروجين من خلال الحموض الأمينية والنكليوتيدات الموجودة في الغذاء المتناول).
- يستخدم الغلوتامات ديهيدروجيناز إما NADH أو NADPH كتمائم أنزيمية وذلك بحسب نوع الكائن أو نوع النسيج.
- **يلعب الغلوتامين دور مانح للنتروجين في العديد من تفاعلات الاصطناع الحيوي (مثل اصطناع الأسس الأزوتية البورينية والبيريميدينية الموجودة في النكليوتيدات).**
- تأتي أهمية **الغلوتامين** كحامل للنتروجين لدى الثديات من كونه **يسمح بتجنب التراكيز المرتفعة من الامونيوم $NH_4^+$ ضمن الجسم.**

- The amide nitrogen of glutamine can be transferred to α-ketoglutarate to produce two molecules of glutamate in a **reductive amination** reaction catalyzed by **glutamate synthase**.



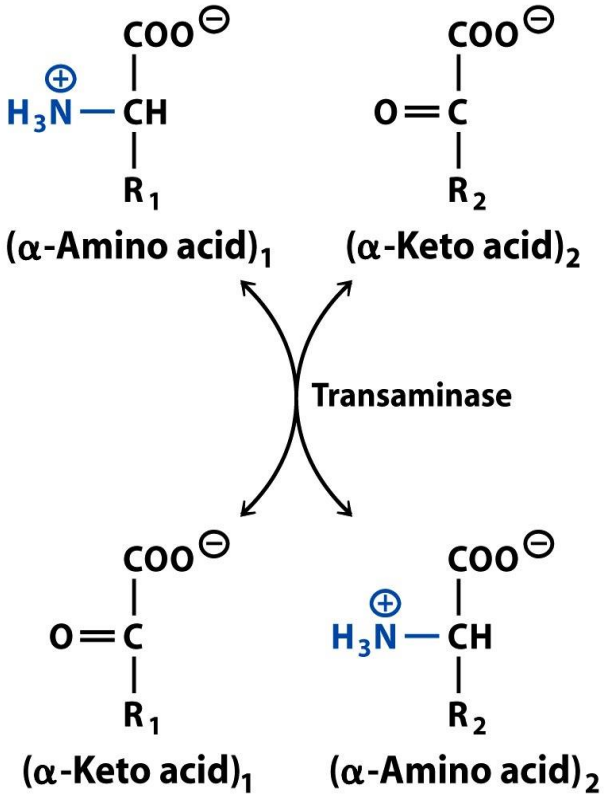

✓ بشكل مشابه للغلوتامات ديهيدروجيناز، يحتاج الغلوتامات سنتاز إلى تمائم أنزيمية مانحة للهيدروجين من نوع NADH وNADPH .

✓ على عكس الغلوتامات ديهيدروجيناز الذي يستخدم الأمونيوم كمانح للنتروجين، فإن الغلوتامات سينتاز يستخدم الغلوتامين.

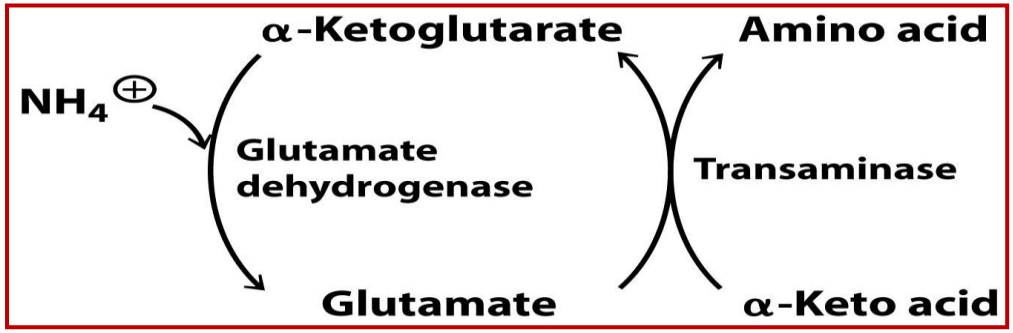
✓ **لايوجد الغلوتامات سينتازلدى الحيوانات.**

# 2) تفاعلات نقل الأمين Transamination reactions

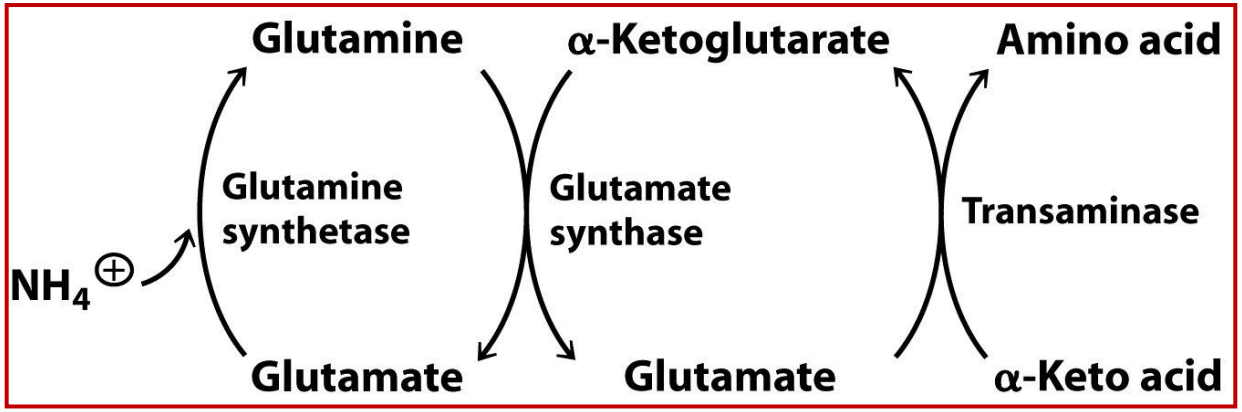
- The amino group of glutamate can be transferred to many α-keto acids in reactions catalyzed by enzymes known as **transaminases or aminotransferases**.



- أثناء اصطناع الحموض الامينية، يتم نقل الزمرة الأمينية من الغلوتامات إلى عدد من الحموض ألفا كيتونية α-keto acids للحصول على الحموض الأمينية الموافقة.
- يتم اصطناع معظم الحموض الأمينية من خلال عمليات نقل الأمين.
- أثناء هدم الحموض الأمينية، يحدث التفاعل بالاتجاه العكسي، أي يتم نقل الزمرة الأمينية من الحمض الاميني إلى ألفا كيتو غلوتارات α-ketoglutarate أو الأوكسالوأسيتات للحصول على الغلوتامات أو الأسبرتات على التوالي.
- تتم هذه التفاعلات بواسطة أنزيمات ناقلة للأمين Transaminases أو Aminotransferases، والتي تستخدم جميعها التميم الأنزيمي **بيريدوكسال فوسفات Pyridoxal phosphate (PLP)**.
- تعتبر تفاعلات نقل الأمين تفاعلات عكوسة قد تحدث بكلا الاتجاهين تبعاً لحاجات الخلية (الحاجة لاصطناع الأحماض الأمينية أو تحطيمها).
- يعتبر سبيل الغلوتامات ديهيدروجيناز السبيل الأساسي لإدخال الأمونيا ضمن الأحماض الأمينية لدى معظم الأحياء بمافيها الثدييات.



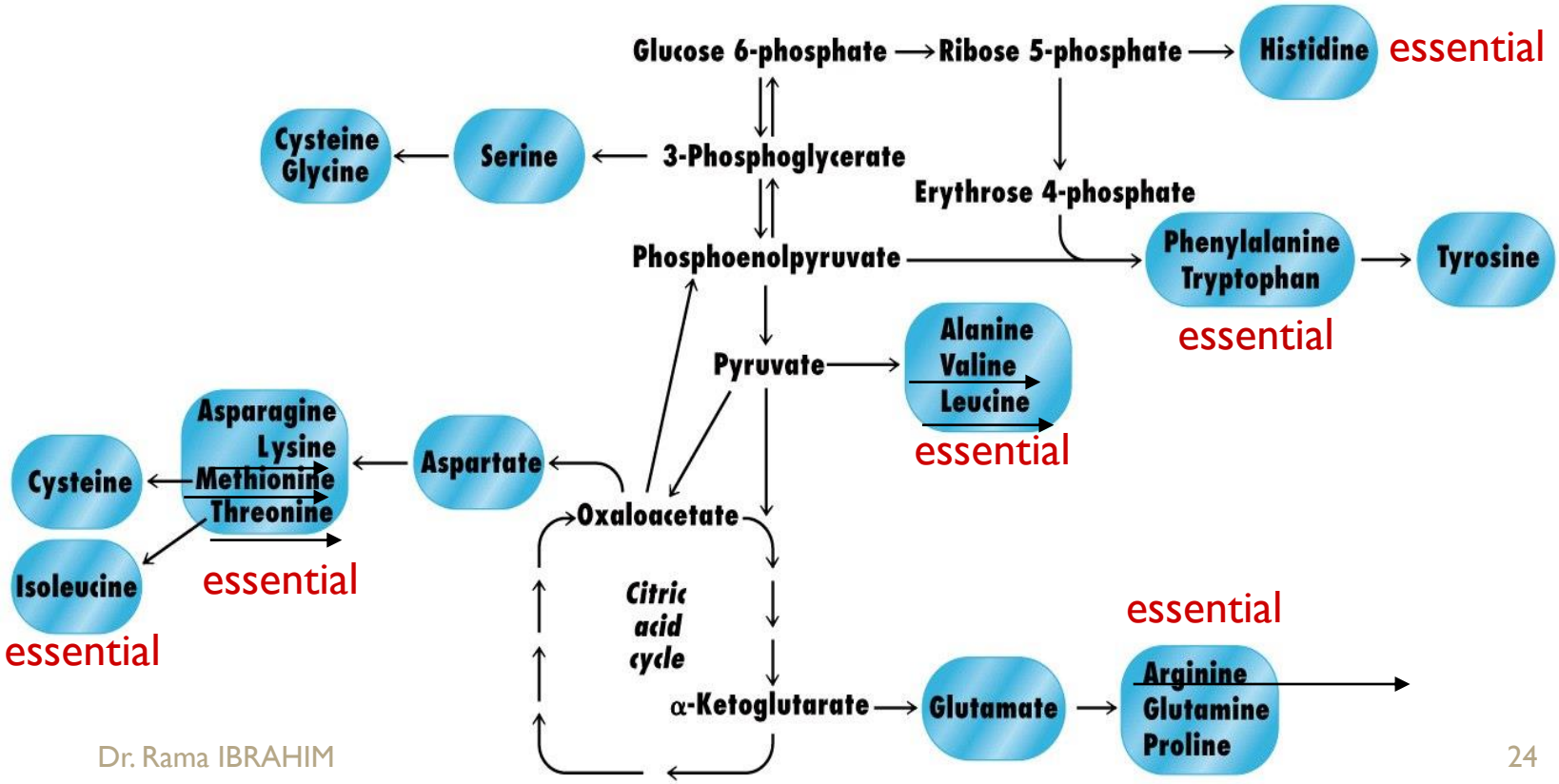
- لدى البكتيريا، يوجد سبيل بديل لإدخال الأمونيا ضمن الأحماض الأمينية حيث يتم استخدام تفاعل مزدوج لكلا الأنزيمين غلوتامين سنتيتاز glutamine synthetase و غلوتامات سنتاز glutamate synthase وخاصة عندما يكون تركيز الأمونيا منخفضاً.
- يتم في التفاعل الأول إدخال الأمونيا إلى الغلوتامين بواسطة أنزيم الغلوتامين سنتيتاز، ثم يتم نقل الأمين من الغلوتامين إلى ألفا-كيتو غلوتارات بواسطة الغلوتامات سنتاز لتشكيل الغلوتامات.
- بعد تشكل الغلوتامات يتم نقل زمرتها الأمينية إلى أنواع مختلفة من الحموض الألفا-كيتونية بواسطة أنزيمات ناقلة للأمين للحصول على الحموض الأمينية الموافقة.



# SYNTHESIS OF AMINO ACIDS اصطناع الأحماض الامينية

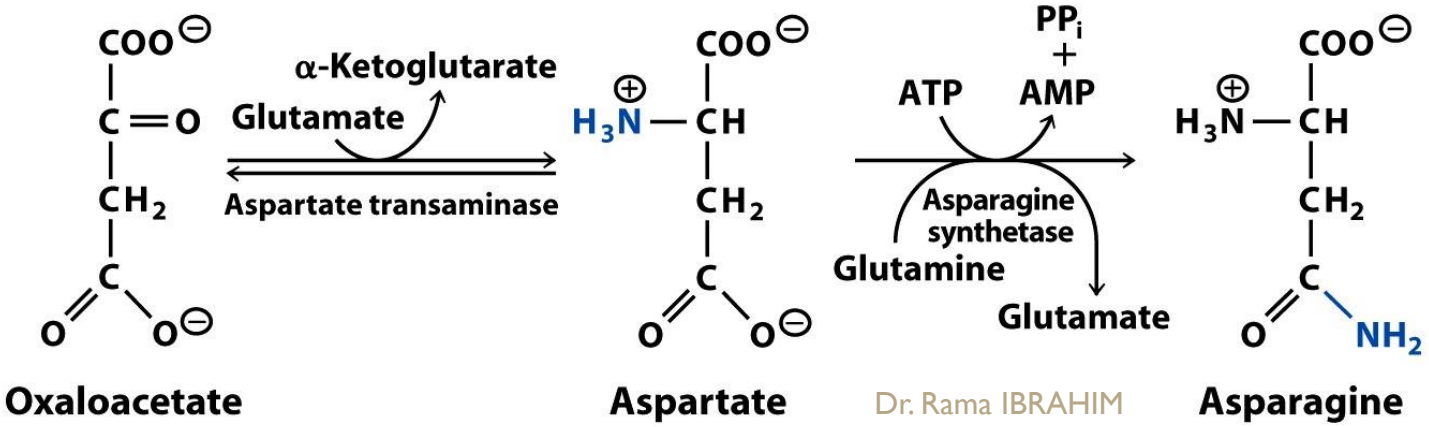
- 11 of the 20 common amino acids are synthesized from intermediates in the citric acid cycle. The others require other simple precursors.

- In mammals: 10 Essential AA: PVT TIM HALL (phenylalanine, valine, tryptophan threonine, isoleucine, methionine, histidine, arginine, leucine, and lysine)



# I) اصطناع الأسبرتات والأسباراجين Aspartate and Asparagine Synthesis

- **اصطناع الأسبرتات:** يستقبل **الأوكسالوأسيتات** مجموعة أمين بعملية نقل أمين من أجل الحصول على الأسبرتات. يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم **يدعى الأسبرتات ترانس أميناز** **Aspartate transaminase (AST)** (L-aspartate:2-oxoglutarate aminotransferase).
- **اصطناع الأسباراجين:** من خلال تفاعل أنزيمي معتمد على الطاقة يتم فيه **نقل الأمين من الغلوتامين إلى الأسبرتات** بواسطة أنزيم **الأسباراجين سنتيتاز** **Asparagine synthetase.**



# 2) اصطناع الليزين والميتيونين والثريونين, Lysine, Methionine, and Threonine Synthesis

- **لدى جميع الكائنات باستثناء الحيوانات**، يتم اصطناع كل من الليزين والميتيونين والثريونين انطلاقاً من **الأسبرتات**.
- **يتم بدايةً تحويل الأسبرتات إلى الأسبرتات β-سيمي ألدهيد على مرحلتين:** في المرحلة الأولى يتم فسفرة الأسبارتات بواسطة أنزيم **أسبارتات كيناز Aspartate kinase**، وفي المرحلة الثانية يتم إرجاع الأسبارتيل فوسفات الناتج إلى أسبرتات β-سيمي ألدهيد Aspartate β-semialdehyde بواسطة **أنزيم أسبارتات سيمي ألدهيد ديهيدروجيناز Aspartate semialdehyde dehydrogenase**.

**يتواجد هذين الأنزيمين لدى جميع الأحياء باستثناء الحيوانات لذلك تعتبر الحيوانات غير قادرة على اصطناع الليزين، الميتيونين والثريونين.**

I. **اصطناع الليزين:** يتم اصطناع الليزين انطلاقاً من الأسبرتات β-سيمي ألدهيد عبر 8 مراحل، حيث يستخدم البيروفات كمصدر للكربون والغلوتامات كمصدر للزمرة الأمينية في الموقع أبسيلوم ε-amino group.

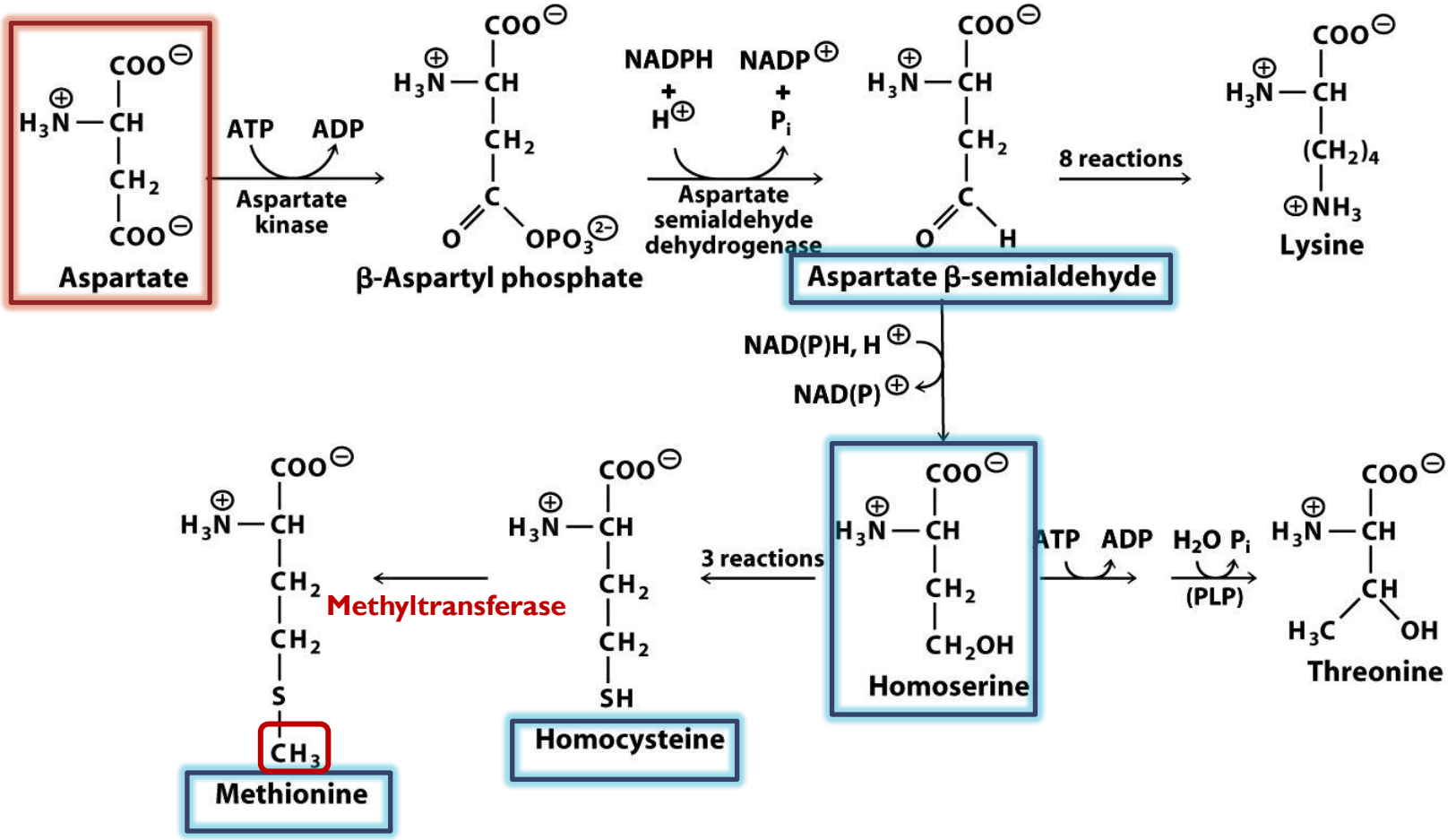
- **من أجل اصطناع كل من الميتيونين والثريونين، يتم بداية اصطناع مايسمى بالهوموسيرين Homoserine انطلاقاً من الأسبرتات β-سيمي ألدهيد:**

2. **اصطناع التريونين:** يتم اصطناع الثريونين انطلاقاً من الهوموسيرين من خلال مرحلتين تتطلب إحداهما التميم الانزيمي PLP.

3. **اصطناع الميتيونين:** يتم **بداية تحويل الهوموسيرين إلى هوموسيستئين** Homocysteine، ثم يتلقى الهوموسيستئين زمرة ميتيل من التميم الانزيمي 5-ميتيل تتراهيدروفولات 5-methyltetrahydrofolate بواسطة أنزيم **هوموسيستئين ميتيل تر انسفيراز Homocysteine methyltransferase** الذي يستخدم أيضاً الكوبالامين Cobalamine كتميم أنزيمي.

- بالرغم من تواجد أنزيم الهوموسيستئين ميتيل ترانسفيراز لدى الثدييات إلا أن تراكيزه قليلة والتزود من الهوموسيستئين كطليعة للتفاعل يعتبر أيضاً محدوداً، ولذلك تعتبر الميتيونين حمض أميني ضروري لدى الثدييات لغياب الأنزيمين الأوليين في السبيل بشكل أساسي.

# Biosynthesis of lysine, threonine, and methionine from aspartate.



# 3) اصطناع الألانين، الفالين، اللوسين والايزولوسين Alanine, Valine, Leucine, and Isoleucine Synthesis

- **يعتبر البيروفات طليعة لاصطناع الألانين من خلال عملية نقل أمين بواسطة أنزيم الألانين ترانس أميناز Alanine transaminase (ALT).**
- **يعتبر البيروفات أيضاً طليعة لاصطناع الحموض الأمينية المتفرعة الفالين واللوسين والايزولوسين عبر المراحل التالية:**

✓ تتشكل ألفا-كيتوبوتيرات α-ketobutyrate من الثريونين.

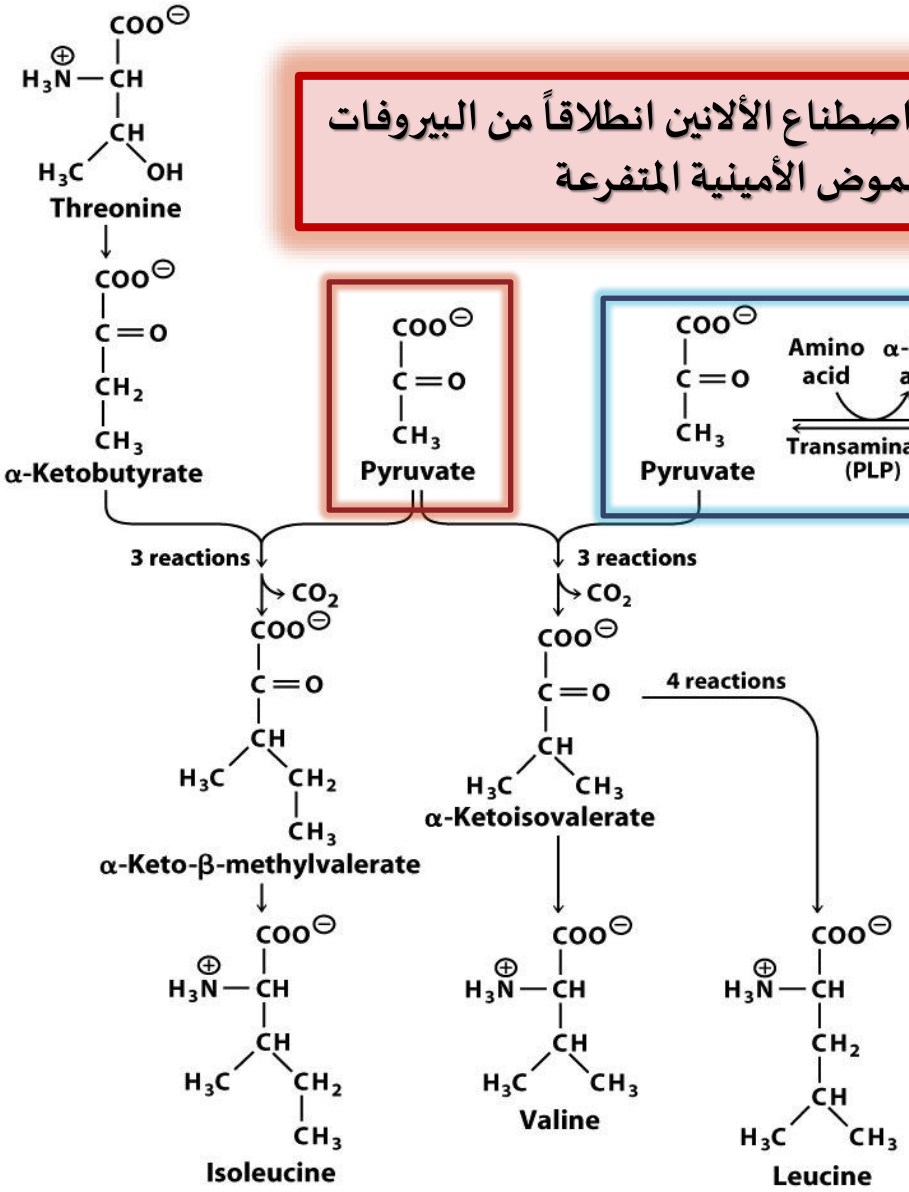
✓ تندمج البيروفات مع الألفا-كيتوبوتيرات في سلسلة من 3 تفاعلات للحصول على مركبات وسطية مثل ألفا-كيتو-بيتاميتيل فاليرات α-keto-β-methylvalerate الذي يتحول إلى إيزولوسين من خلال تفاعل نقل أمين.

✓ يتم اصطناع الفالين من الألفاكيتوبوتيرات بطريقة مشابهه من خلال اندماج جزيئتي بيروفات معه بدلاً من جزيئة واحدة مما يؤدي لتشكل ألفا-كيتوإيزوفاليرات α-ketoisovalerate. يتحول الألفا-كيتوإيزوفاليرات مباشرة إلى فالين من خلال عملية نقل أمين بواسطة أنزيم فالين ترانس أميناز Valine Transaminase.

✓ يعتبرأنزيم الفالين ترانس أميناز الأنزيم ذاته الذين يقوم باصطناع الإيزولوسين انطلاقاً من الألفا-كيتو-بيتا-ميتيل فاليرات.

- يتم اصطناع اللوسين من خلال سبيل استقلابي متفرع من الفالين، حيث يتم إطالة الهيكل الكربوني للألفا-كيتو أيزوفاليرات بمقدار مجموعة ميتلين واحدة Methylene group على أربع مراحل.

**تملك الثدييات أنزيم ALT لذلك تستطيع اصطناع الألانين انطلاقاً من البيروفات بينما لاتستطيع اصطناع الحموض الأمينية المتفرعة**



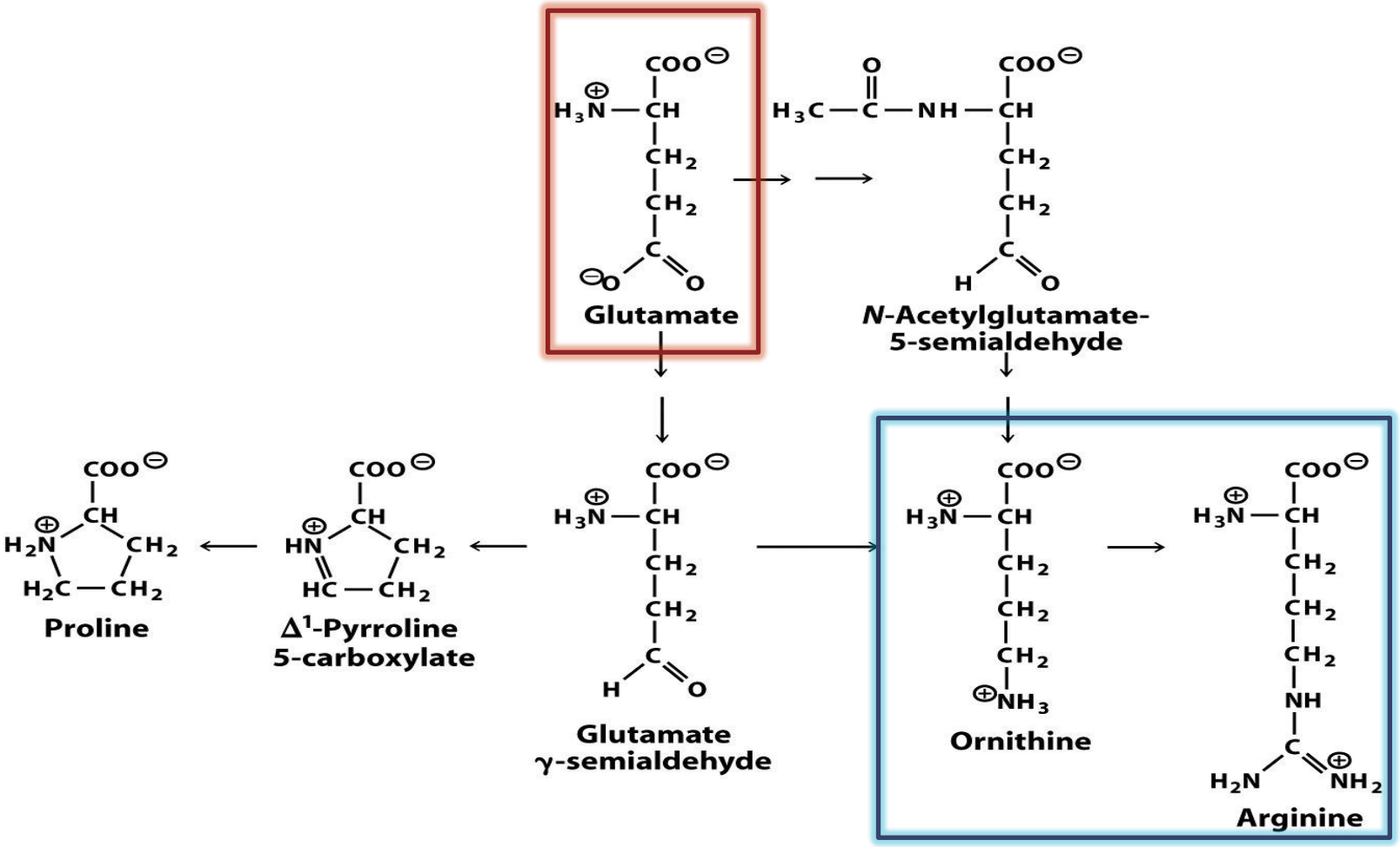

**Biosynthesis of alanine, isoleucine, valine, and leucine from pyruvate**

# 4) اصطناع الغلوتامات، الغلوتامين، الأرجنين والبرولين

# Glutamate, Glutamine, Arginine, and Proline Synthesis

- كما رأينا سابقاً، يمكن اصطناع الغلوتامات ومن ثم الغلوتامين بعمليات نقل أمين انطلاقاً من ألفا-كيتو غلوتارات **α-ketoglutarate** الذي يعتبر أحد المركبات الوسطية لحلقة كريبس.
- **يعتبر ألفا-كيتو غلوتارات أيضاً طليعة لاصطناع الأرجنين والبرولين وذلك عبر الغلوتامات.**
- يتم اصطناع البرولين من الغلوتامات عبر أربع مراحل، بينما يمر **اصطناع الأرجنين انطلاقا من الغلوتامات بعملية تشكل الأورنيتين** الذي يتحول في حلقة اليوريا إلى أرجنين.

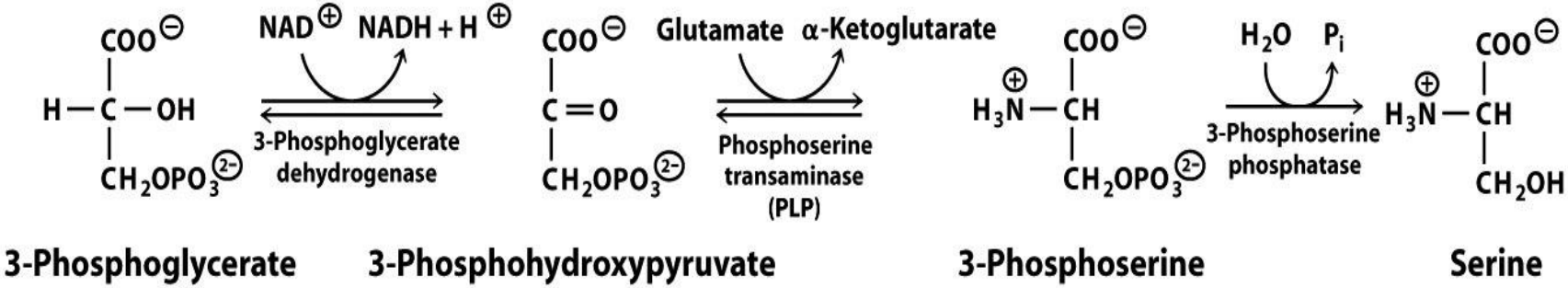
# تحول الغلوتامات إلى أرجنين وبرولين



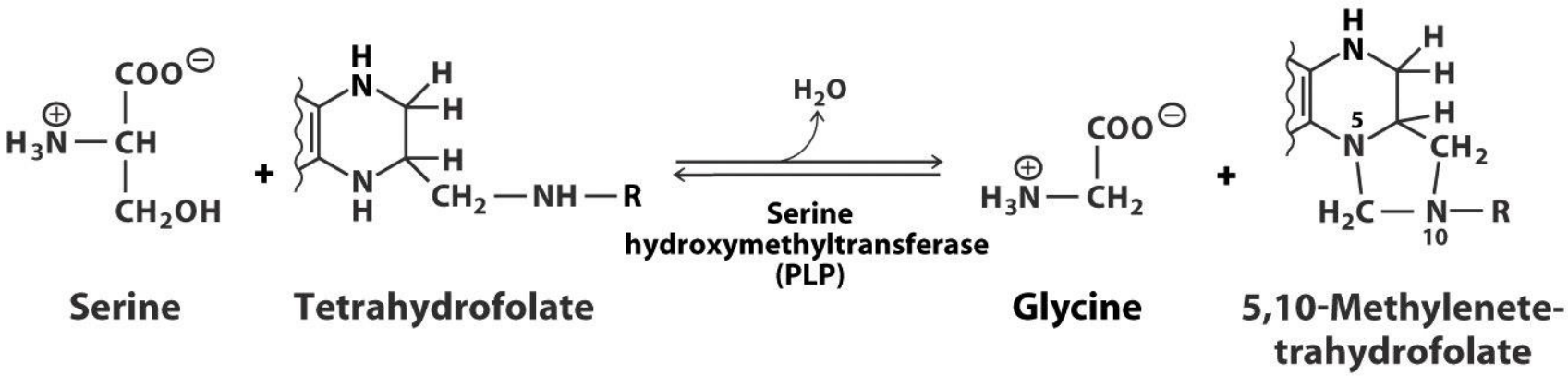
# 5) اصطناع السيرين، الغليسين والسيستئين Serine, Glycine, and Cysteine Synthesis

- يتم اصطناع الأحماض الأمينية السيرين، الغليسين والسيستئين انطلاقاً من المركب الوسطي في عملية تحلل السكر 3-فوسفوغليسرات.
- **يتم اصطناع السيرين انطلاقاً من 3-فوسفوغليسرات** عبر 3 مراحل.
- يتم **اصطناع الغليسين انطلاقاً من السيرين** بواسطة **أنزيم السيرين هيدروكسي ميتيل ترانسفيراز serine hydroxymethyltransferase**. يتطلب هذا الأنزيم نوعين من التمائم الأنزيمية: **PLP** كمجموعة Prosthetic و **تتراهيدروفولات tetrahydrofolate** الذي يعد تميم أنزيمي من نمط Cosubstrate.
- **في النباتات والبكتيريا، يتم اصطناع السيستئين أيضاً من السيرين** عبر مرحلتين: أولاً، يتم نقل زمرة أسيتيل من الأسيتيل كوأ إلى نظير السيرين بيتا-هيدروكسي سيرين مشكلاً O-أسيتيل السيرين، ثم يتم استبدال زمرة الأسيتات بذرة كبريت ليتشكل السيستئين.

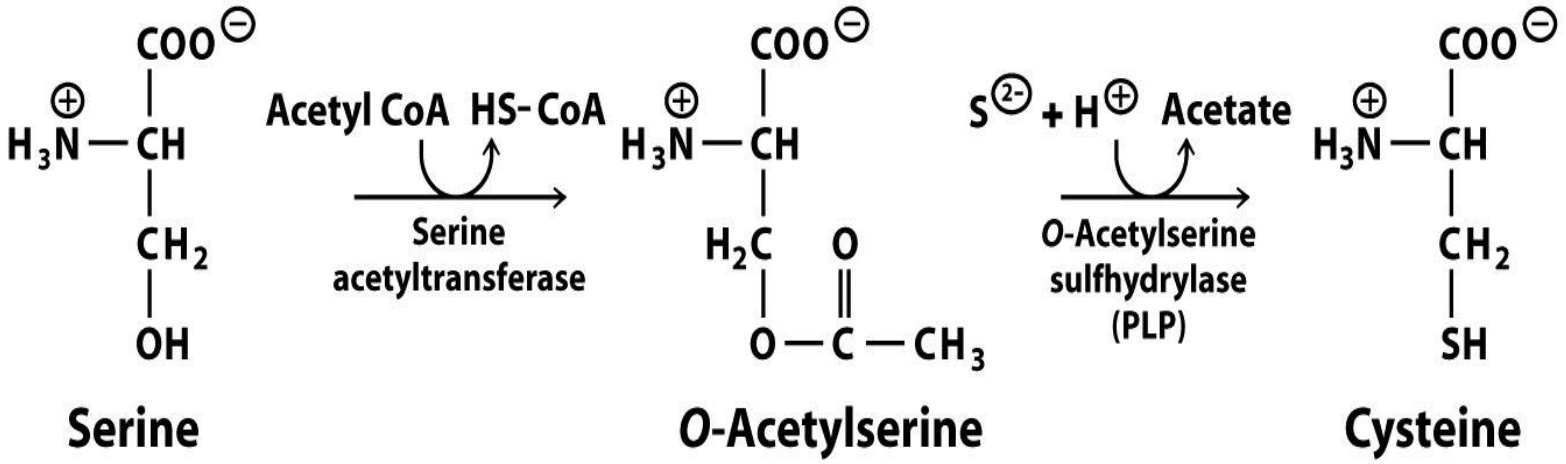
# Biosynthesis of serine




# Biosynthesis of glycine



# Biosynthesis of cysteine from serine in many bacteria and plants.

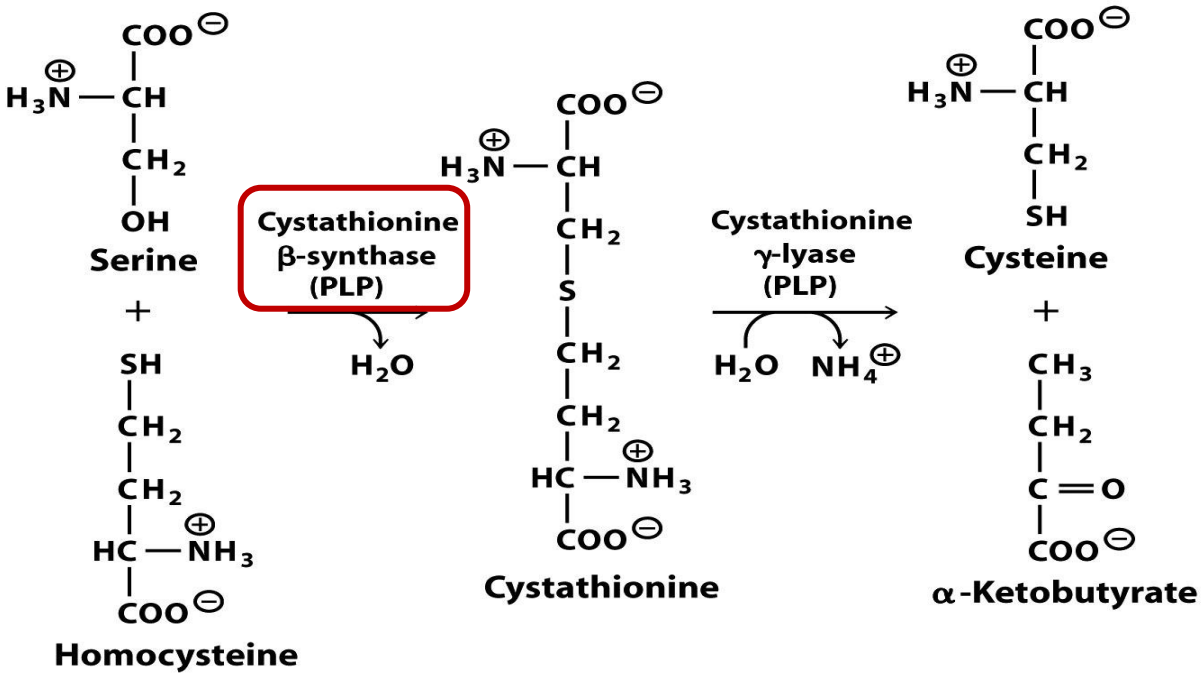


- **في الحيوانات**، يتم **اصطناع السيستئين أثناء عملية هدم الميتيونين** حيث يعتبر مركب وسطي By-Product في هذا السبيل:

✓ بداية يتشكل الهوموسيستئين Homocysteine أثناء هدم الميتيونين، والذي سيتفاعل مع السيرين مشلاً مركباً وسطياً يدعى **السيستاتيونين crystathionine** بواسطة أنزيم **سيستاتيونين سنتاز Cystathionine synthase**.

✓ يتم بعدها قص السيستاتيونين إلى ألفا-كيتو بوتيرات وسيستئين بواسطة أنزيم **سيستاتيونين لياز Cystathionine Lyase**.

✓ ينتج عن **طفرات أنزيم السيستاتيونين سنتاز** تراكم الهوموسيستئين وارتفاعه في الدم والبول، يعرف ذلك **ببيلة الهوموسيستئين Homocystinuria**



**1- Biosynthesis of lysine, threonine, and methionine from aspartate**

**2- Biosynthesis of alanine, from pyruvate**

**3- Isoleucine, valine, and leucine (essential) branch chain amino acids from pyruvate and α- ketobutyrate**

**4- glutamate Converted to proline and arginine**

**5- Biosynthesis of serine From 3-phosphoglycerate**

**6- Biosynthesis of glycine from serine and tetrahydrofolate.**

**7- Biosynthesis of cysteine from serine in many bacteria and plants.**

**8- Biosynthesis of cysteine in mammals.**

**serine + homocysteine (cystathionine β-synthase) ⟶ cystathionine**

**Cystathionine (cystathionine γ-lyase) ⟶ cysteine + α-ketobutyrate**

# 6) اصطناع الفينيل ألانين، التيروزين والتربتوفان
# Phenylalanine, Tyrosine, and Tryptophan Synthesis

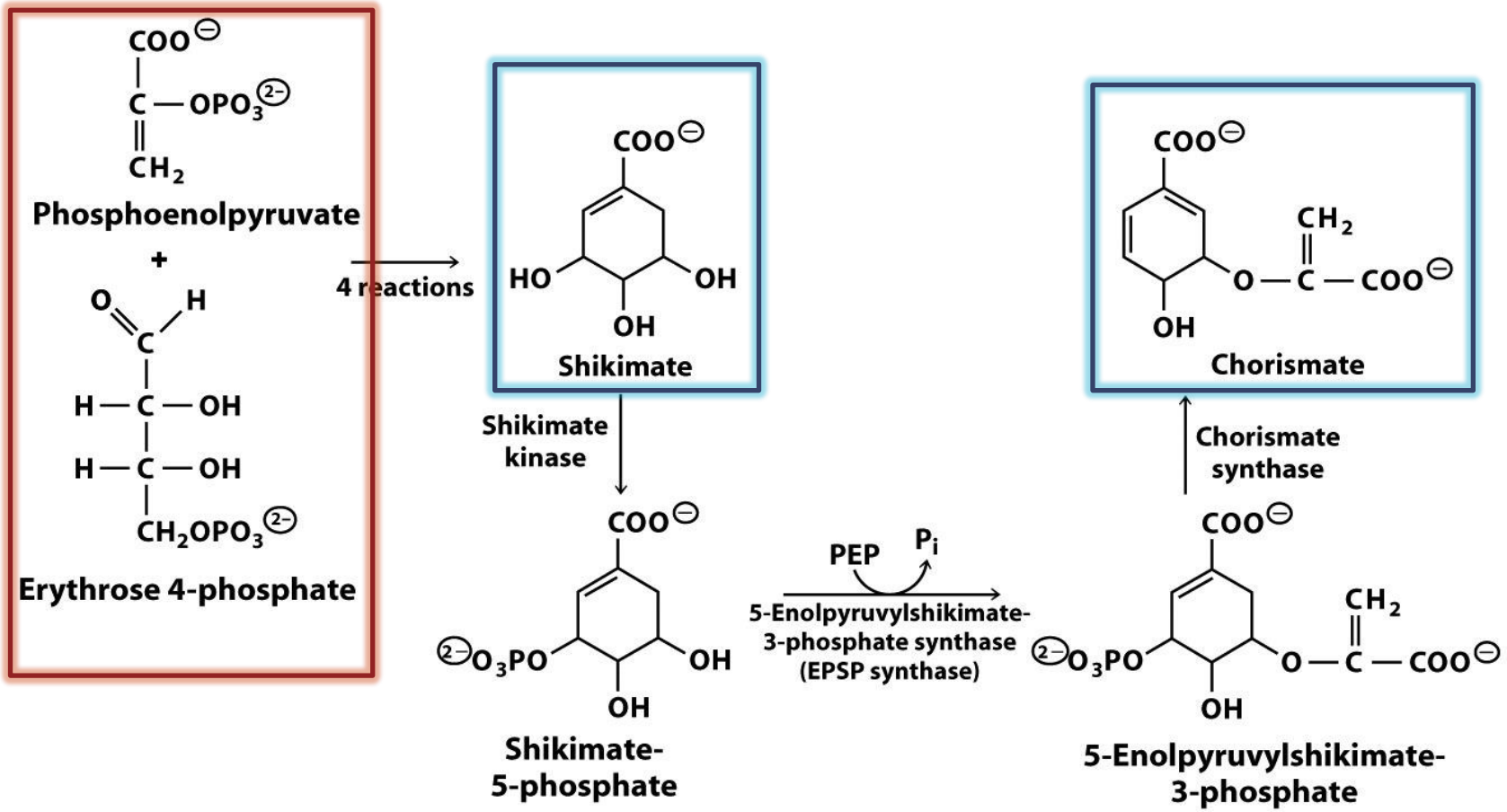
- **Shikimic acid**, more commonly known as its anionic form **shikimate**, is an important biochemical intermediate in plants and microorganisms. [Its name comes from the Japanese flower *shikimi* (シキミ, *Illicium anisatum*), from which it was first isolated.]

- يعتبر **الشيكيمات Shikimate** مركباً وسطياً للاصطناع الحيوي للحموض الأمينية العطرية (الفنيل ألانين، التيروزين، التربتوفان) وبعض المركبات العطرية *p*-hydroxybenzoate and *p*-aminobenzoate، **في البكتيريا والنباتات.**
- يتحول الشيكيمات إلى **الشوريسمات Chorismate** الذي يعتبر نقطة تفرع وسطية لاصطناع الحموض الأمينية العطرية.

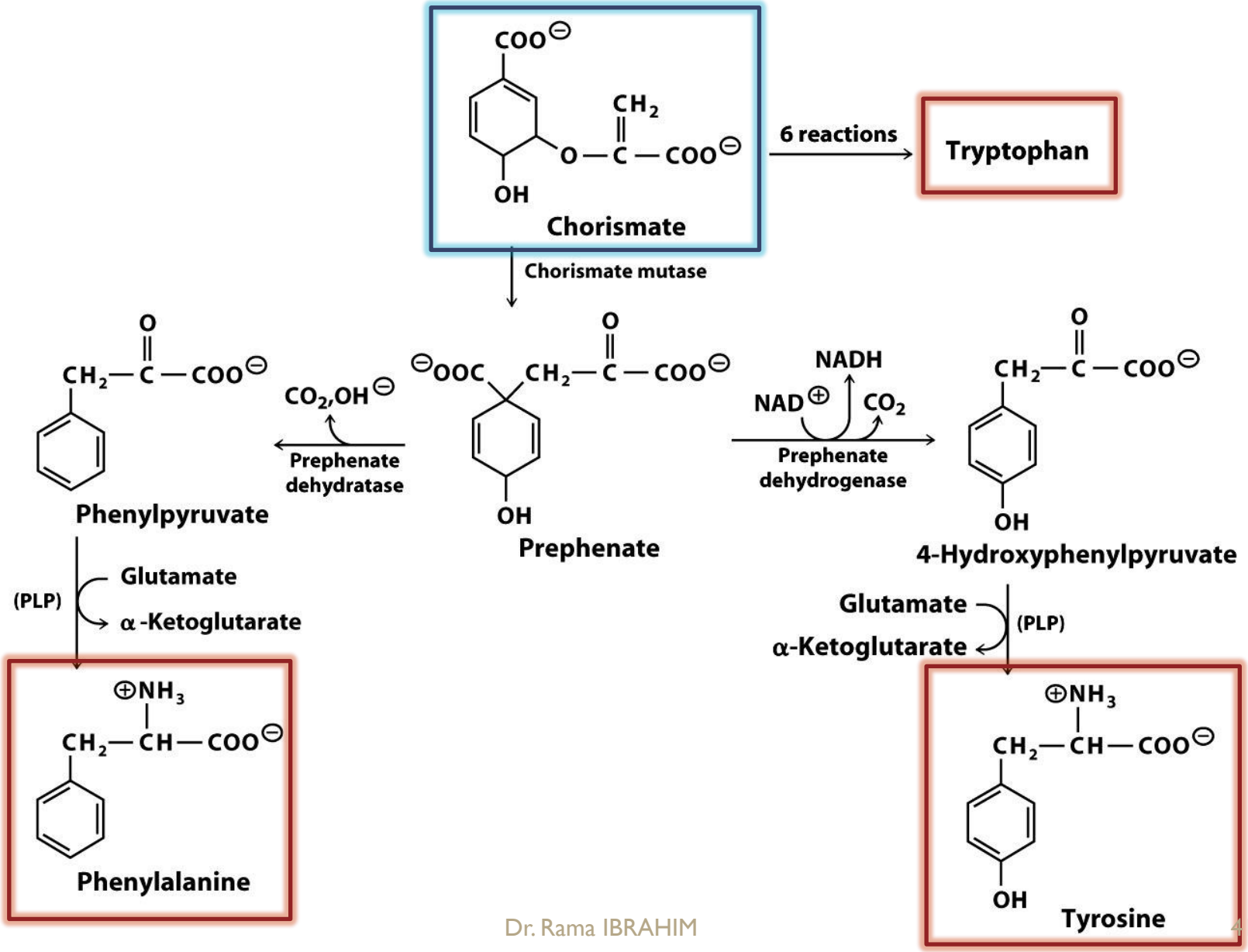
- تبدأ عملية اصطناع كل من الشيكيمات والشوريسمات بتكاثف كل من **الفوسفو إينول البيروفات phosphoenolpyruvate** والإريثروز4-فوسفات **Eyrthrose 4-phosphate** لتشكيل مشتق سكري Sugar derivative حاوي على سبع ذرات كربون ومجموعة فوسفات، يتحول هذا المشتق إلى شيكيمات عبر عدة مراحل.
- **يتحول الشيكيمات إلى شوريسمات عبر عدة مراحل** تتضمن عملية فسفرة للشيكيمات، إضافة مجموعة من 3 ذرات كربون مأخوذة من فوسفوإينول البيروفات، ثم نزع فوسفات.
- **يتم اصطناع الفينيل ألانين والتيروزين والتربتوفان انطلاقاً من الشوريسمات عبر عدة تفاعلات أنزيمية.**

- ✓ لاتملك الحيوانات الأنزيمات اللازمة لاصطناع الشوريسمات، وبالتالي لايمكنها اصطناع الحموض الأمينية العطرية انطلاقاً من طلائع أولية.
- ✓ تملك الحيوانات أنزيم يدعى **الفينيل ألانين هيدروكسيلاز Phenylalanine hydroxylase** الذي يستطيع اصطناع التيروزين انطلاقاً من الفينيل ألانين لذلك يعتبر التيروزين حمض أميني غير ضروري

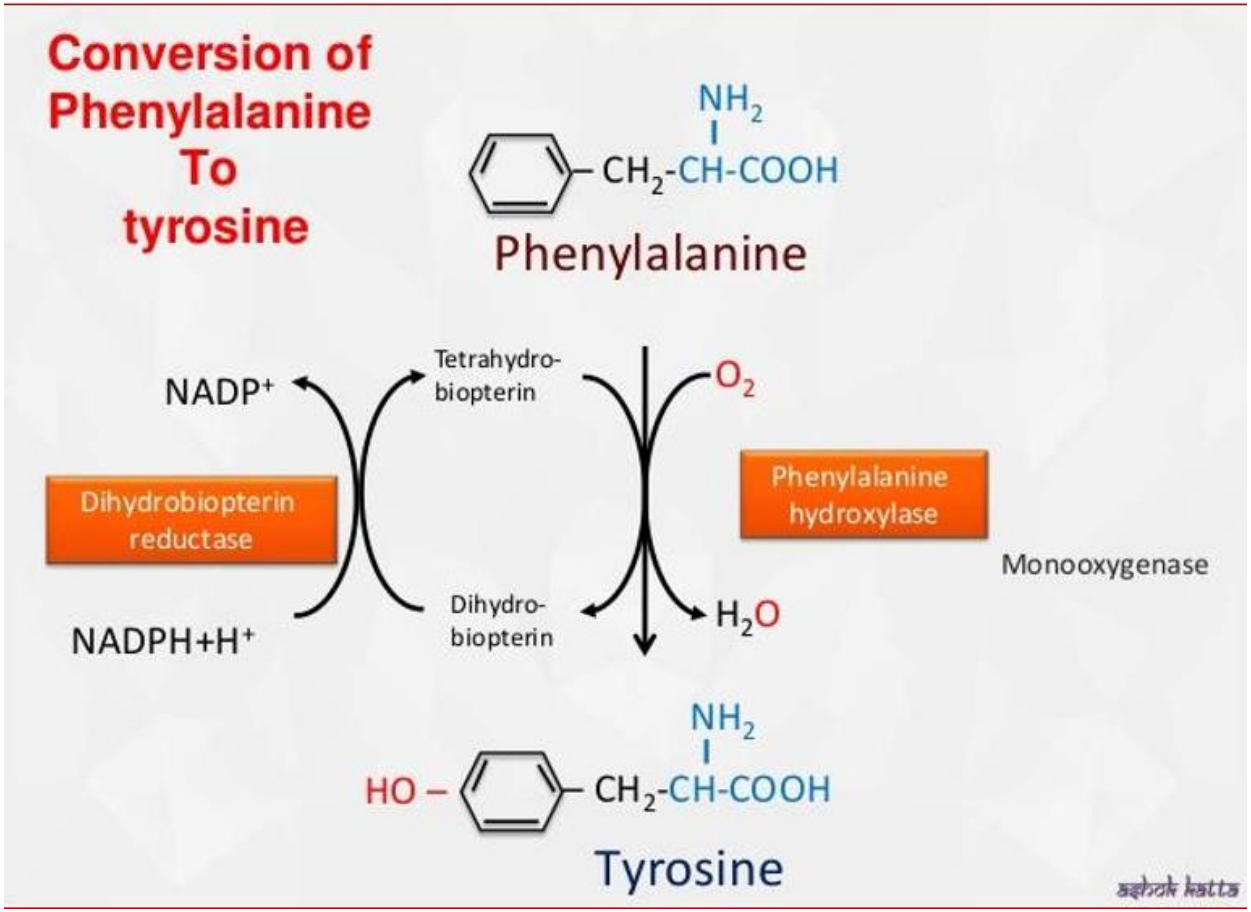
# اصطناع الشيكيمات والشوريسمات كطليعة لاصطناع الحموض الأمينية العطرية



# Biosynthesis of phenylalanine, tyrosine and tryptophan from chorismate.



## اصطناع التيروزين انطلاقاً من الفنيل ألانين بواسطة أنزيم الفينيل ألانين هيدروكسيلاز



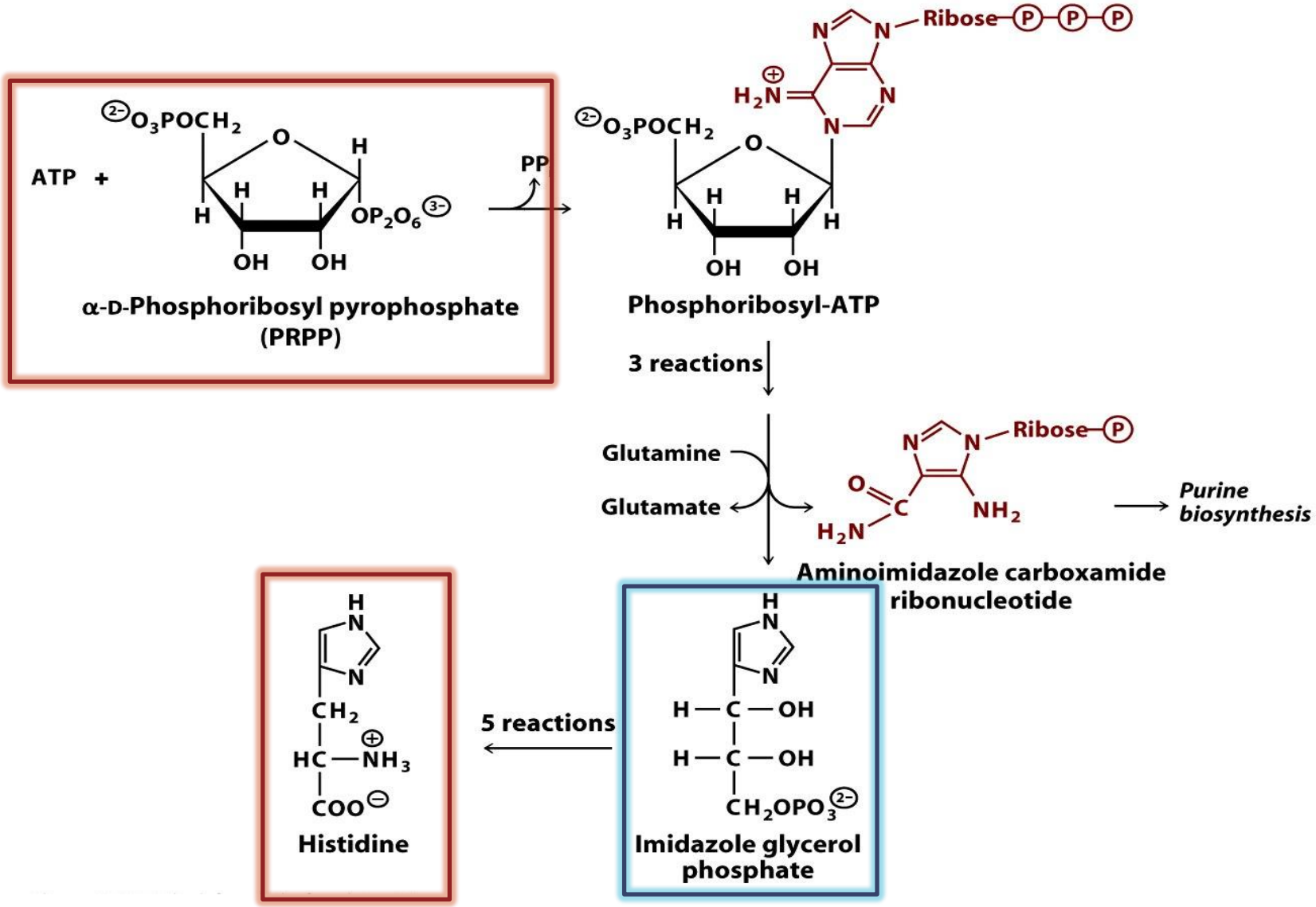

تؤدي الطفرات الحادثة في أنزيم الفينيل ألانين هيدروكسيلاز أو التي تؤثر على تميمه الأنزيمي إلى تراكم الفينيل ألانين، وهذا مايسمى ببيلة الفنيل كيتون

**Phenylketonuria (PKU)**

# 7) اصطناع الهيستيدين Histidine Synthesis

- يتم اصطناع الهيستيدين في البكتيريا من خلال تكاثف الحلقة السداسية من **الأساس الأزوتي في جزيء ATP** مع أحد مشتقات الريبوز الذي يدعى **فوسفوريبوزيل بيروفوسفات** Phosphoribosyl pyrophosphate **(PRPP)**.
- يتم **منح ذرة نتروجين من قبل الغلوتامين** Glutamine ليتم تشكل مركب وسطي في سبيل اصطناع الهيستيدين وهو **إيميدازول الغليسرول فوسفات Imidazole glycerol phosphate**.
- يتحول إيميدازول الغليسرول فوسفات إلى هيستيدين عبر 5 مراحل.

# اصطناع الهيستيدين




**Histidine is derived from PRPP (5 C atoms), the purine ring of ATP (1 N and 1 C), glutamine (1 N), and glutamate (1 N).**

# الأحماض الأمينية الضرورية والغير ضرورية لدى الحيوانات

**Energy requirements for biosynthesis of amino acids.**

| *Amino acid* | *Moles of ATP required per mole of amino acid produced*[a] | |
|---|---|---|
| | **Nonessential** | **Essential** |
| **Aspartate** | **21** | |
| **Asparagine** | **22–24** | |
| ***Lysine*** | | **50 or 51** |
| ***Methionine*** | | **44** |
| ***Threonine*** | | **31** |
| **Alanine** | **20** | |
| ***Valine*** | | **39** |
| ***Leucine*** | | **47** |
| ***Isoleucine*** | | **55** |
| **Glutamate** | **30** | |
| **Glutamine** | **31** | |
| **Arginine** | **44**[b] | |
| **Proline** | **39** | |
| **Serine** | **18** | |
| **Glycine** | **12** | |
| **Cysteine** | **19**[c] | |
| ***Phenylalanine*** | | **65** |
| **Tyrosine** | **62**[d] | |
| ***Tryptophan*** | | **78** |
| ***Histidine*** | | **42** |

- لا يمتلك البشر والحيوانات الأخرى الإنزيمات اللازمة لاصطناع جميع الأحماض الأمينية، ولذلك فإن الأحماض الأمينية التي لا يمكن تصنيعها تعد مكونات أساسية في النظام الغذائي البشري.

- كقاعدة عامة، المسارات التي تم فقدها هي تلك **التي تحتوي على أكبر عدد من الخطوات**. المقياس الأولي لتعقيد المسار هو **عدد مولات ATP** (أو ما يعادله) المطلوبة في المسار.