

ان شاء الله فيه كل كلام الدكتور



Glucose metabolism

Metabolism

أ. يمكن تصنيف معظم المسارات إلى:

- Most pathways can be classified into:

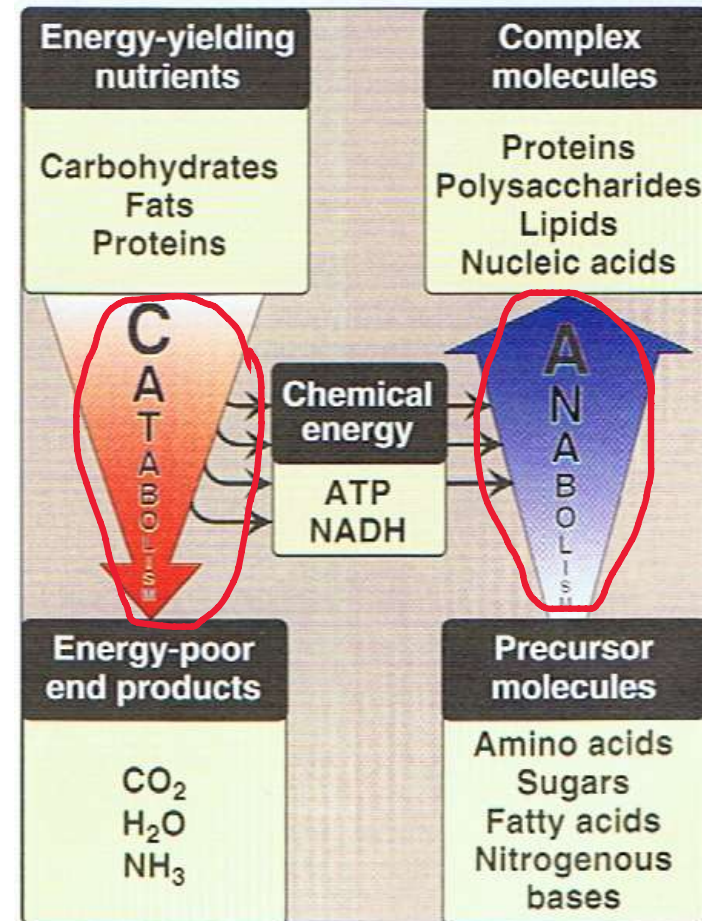
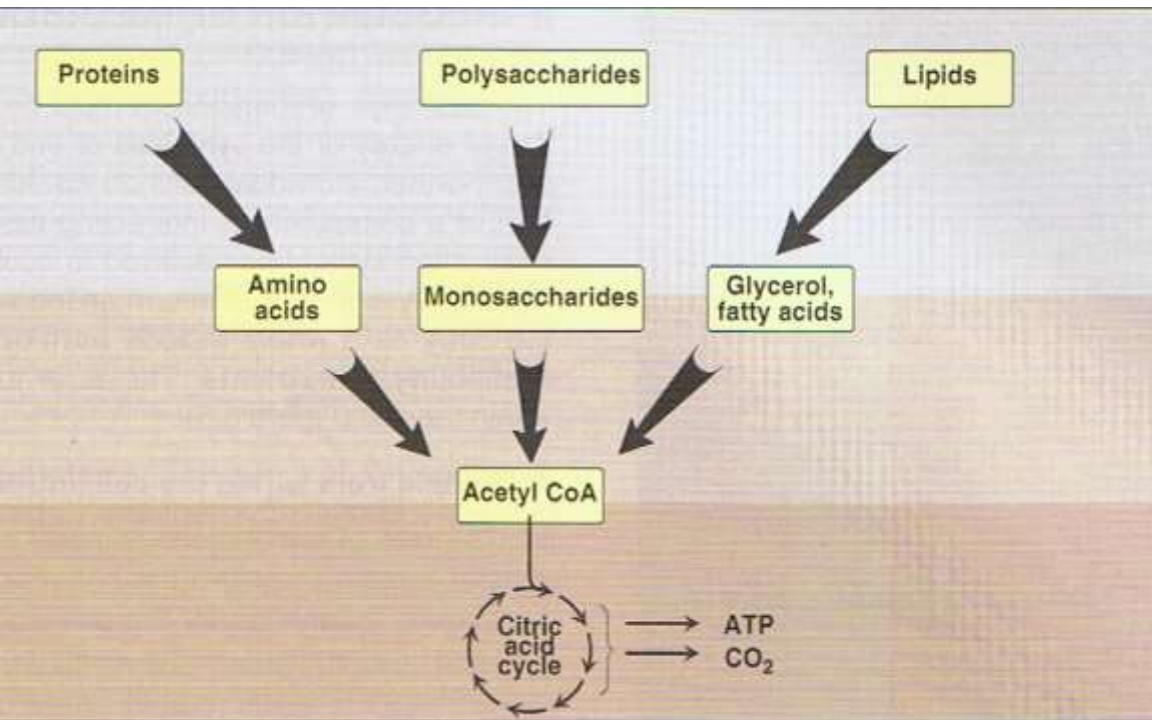
أ. الهدم: تحليل الجزيئات المعقدة (البروتينات والكربوهيدرات والدهون الثلاثية) إلى عدد قليل من المنتجات البسيطة (CO_2 , NH_3 و H_2O). النقاط الطاقة الكيميائية لتكوين ATP. يعتبر عملية متقاربة (يتم تحليل عدد كبير من المواد إلى عدد قليل من المنتجات النهائية المشتركة).

□ **Catabolism**: degrade complex molecules (proteins, carbohydrate and triglycerides) to few simple products (CO_2 , NH_3 and H_2O). Capture chemical energy to form ATP. Considered a **convergent process** (large no. of substances are degraded to few common end products).

□ البناء: تصنيع منتجات نهائية معقدة من سلائف بسيطة. يتطلب طاقة يتم توفيرها من خلال تحليل ATP. يعتبر عملية متباينة (عدد قليل من السلائف الأولية ينتج مجموعة واسعة من المواد المعقدة)

□ **Anabolism**: synthesize complex end products from simple precursors. Requires energy which is provided by the breakdown of ATP. Considered a **divergent process** (few starting precursors produce wide variety of complex substances)

Catabolism



انخفضت طاقة الخلية يعني انه ال ATP قل و ال AMP زاد يعني
ال ratio ما بين ال ATP و ال AMP

Regulation of metabolism

قد يتأثر معدل مسار الأيض بتوافر الركائز، أو تثبيط المنتج، أو التغيرات في مستويات المنشطات أو المثبطات التغيرية. التواصل بين الخلايا (بين خلوي)

إشارات من داخل الخلية (داخل خلوي)

□ Signals from within the cell (intracellular)

The rate of a metabolic pathway may be influenced by the availability of substrates, product inhibition, or alterations in the levels of allosteric activators or inhibitors.

□ Communication between cells (intercellular)

Can be mediated by surface-to-surface contact, hormones and, in some tissues, by formation of gap junctions

□ Second messenger systems

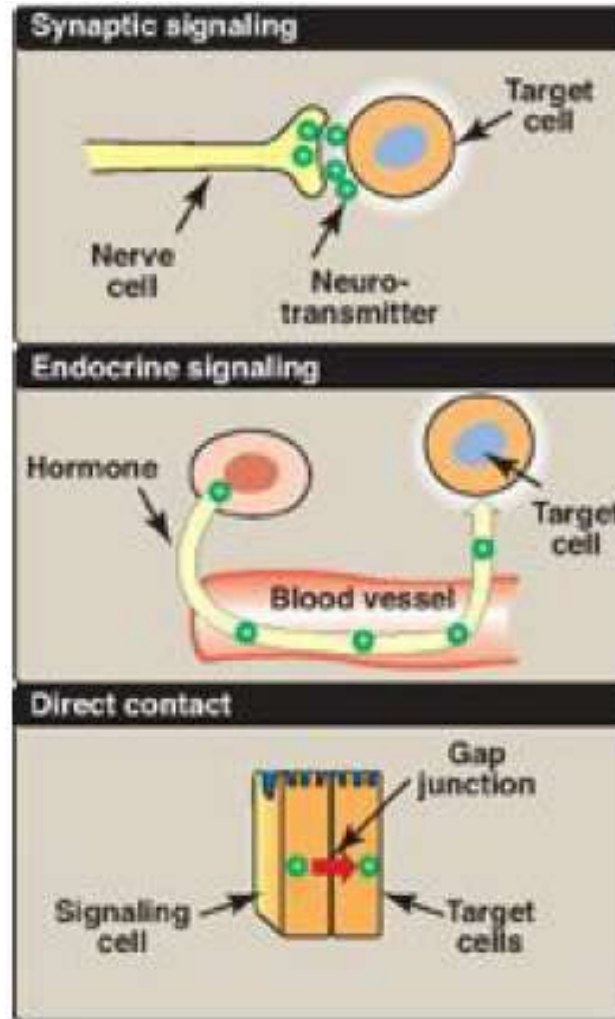
Two of the most widely recognized second messenger systems are:

- The calcium/phosphatidylinositol system. نظام الكالسيوم/فوسفاتيديل إينوزيتول.
- The adenylyl cyclase system. نظام أدينيل سيكلاز.

يمكن أن يتوسطه الاتصال من سطح إلى سطح، والهرمونات، وفي بعض الأنسجة، عن طريق تكوين وصلات فجوية. أنظمة الرسائل الثانوية

اثنان من أكثر أنظمة الرسائل الثانوية شهرة هما:

Communication between cells



انتقال ال neurotransmitters ثم ارتباطهم بال
Target cell على ال receptors

انتقال hormones عبر ال blood ثم ارتباطه بال
Target cell على ال receptor

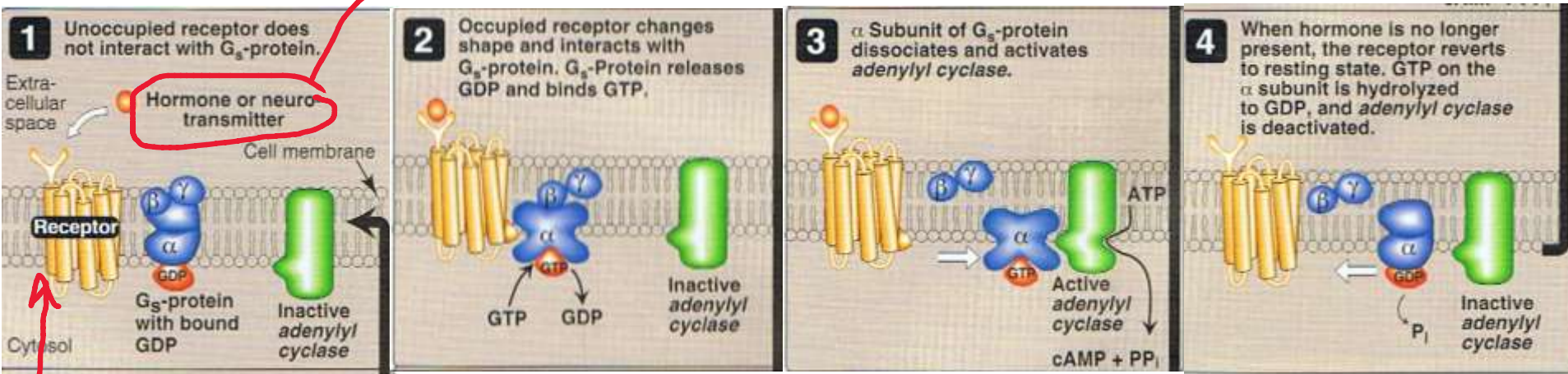
خليتين جنب بعض ، نقل مباشر لل signal عن
طريق ال gap junction

Regulation of metabolism

Adenylyl cyclase

هو عبارة عن enzyme يتربط ب ATP او GTP ويعمله cycling

glucagon hormon , adrenaline or noradrenaline is an example for neurotransmitter



البروتينات التنظيمية المعتمدة على GTP (بروتينات Gs و Gi)

1. GTP-dependent regulatory proteins (Gs and Gi-proteins)

2. Protein kinases: phosphorylates different proteins and enzymes

كينازات البروتين: تقوم بفسفرة بروتينات وإنزيمات مختلفة

3. Dephosphorylation of proteins: Phosphatases reverse the effect of kinases.

إزالة الفسفرة من البروتينات: الفوسفاتازات
تعكس تأثير الكينازات.

7 alpha helices

شرح للاسلايد السابق

1. let's say that the hormone is bending to the receptor (7 alpha helices)

2. بعدين في عنا Gs protein مكون من 3 units يلي هم الفا وبيتا وغاما ومرتبطة مع جزيء GDP

3. بسبب ارتباط الهرمون بال receptor صار له activation وبالتالي رح يتحرك باتجاه ال Gs بروتين وبسبب الاصطدام بتغير شكل ال Gs بروتين و ال

GDP بطلع وبدخل مكانه GTP وبعدها بفصل ال Gs بروتين وبضل فيه بس alpha واكتب طاقة فبتحرك باتجاه ال adenylyl cyclase يلي بكون inactive

4. بيصدم ال Gs معه ويحول له من inactive ل active وبالتالي بتحول ال ATP الى cAMP

هسا تكلمة للي قبل :

عنا (enzyme) cAMP -dependent protein kinase A

مثل مو شايفين بالصورة عنا regulatory subunits وفي عنا Catalatic subunits

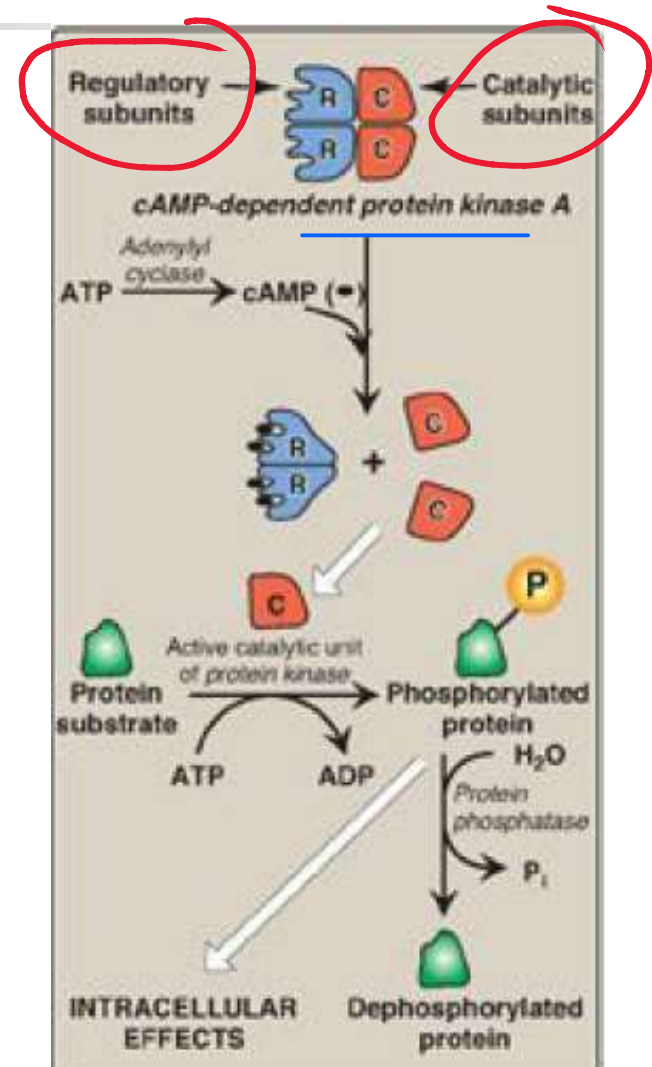
لما يرتبط بال regulatory subunits رح ينفصل ال Catalatic subunits

وبعدها بنعمل له phosphorylation

وطبعاً مو شرط اذا عملنا له phosphorylation معناته صار active لا

هذا الشيء يعتمد على ال substance فمممكن يصير active or inactive

عادة بكون ال serine



Transport of glucose to cells

- Glucose cannot diffuse directly into cells, but enters by one of two transport mechanisms:
- **Na-independent, facilitated diffusion transport system**
- In **facilitated diffusion**, glucose movement follows a **concentration gradient**
- Tissue specificity of GLUT gene expression:

لا يستطيع الجلوكوز الانتشار مباشرة إلى الخلايا، ولكنه يدخل عبر إحدى آليتي النقل: نظام النقل بالانتشار المُيسَّر غير المعتمد على الصوديوم

في الانتشار المُيسَّر، تتبع حركة الجلوكوز تدرج التركيز.
خصوصية الأنسجة لتعبير جين GLUT:

1. هو ناقل الجلوكوز GLUT-3 الأساسي في الخلايا العصبية

1. **GLUT-3 is the primary glucose transporter in neurons**

2. وفير في كريات الدم الحمراء والدماغ، ولكنه منخفض في عضلات البالغين

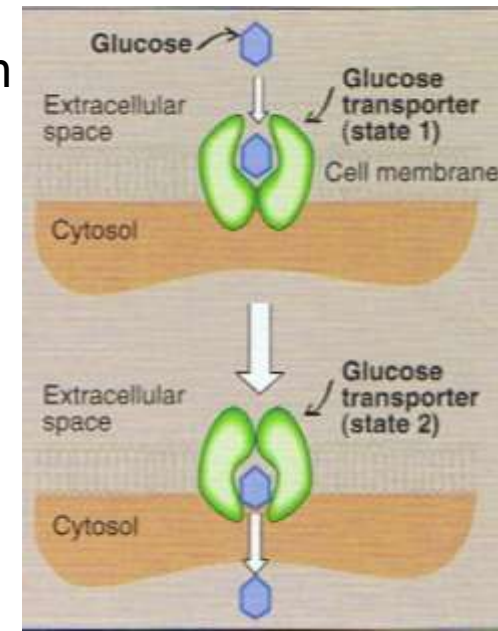
2. **GLUT-1 is abundant in erythrocytes and brain, but is low in adult muscle**

3. في الأنسجة الدهنية GLUT-4 يزداد. (والعضلات الهيكلية عددها بواسطة الأنسولين

3. **GLUT-4 (in adipose tissue and skeletal muscle). Their number is increased by insulin**

4. يمكن لبروتين GLUT-2 (في الكبد والكلى وخلايا بيتا في البنكرياس) نقل الجلوكوز إما إلى هذه الخلايا أو منها، وذلك تبعاً لمستويات الجلوكوز في الدم

4. **GLUT-2 (in the liver, kidney, and β cells of the pancreas) can either transport glucose into these cells or from it depending on blood glucose levels**



الدكتورة قالت بتجيب عليه اسئلة

Transport of glucose to cells

هو الناقل الأساسي للفركتوز في الأمعاء الدقيقة والخصيتين GLUT-5

GLUT-7 في الكبد والأنسجة) يتوسط (الأخرى المولدة للجلوكوز تدفق الجلوكوز عبر غشاء الشبكة الإندوبلازمية.

نظام النقل المشترك للصوديوم والسكريات الأحادية: هو عملية تتطلب طاقة تنقل الجلوكوز عكس تدرج التركيز

هذا النظام هو عملية بوساطة ناقل حيث ترتبط حركة الجلوكوز بتدرج تركيز الصوديوم، والذي يتم نقله إلى الخلية في نفس الوقت.

يحدث في الخلايا الظهارية للأمعاء والأنابيب الكلوية والصفيرة المشيمية.

يتوسط هذا النظام عائلة من أربعة عشر ناقلاً للجلوكوز في أغشية الخلايا (GLUT-1 إلى GLUT-14).

GLUT-5 is the primary transporter for fructose in the small intestine and the testes

GLUT-7 (in the liver and other gluconeogenic tissues) mediates glucose flux across the endoplasmic reticular membrane.

Na-monosaccharide cotransporter system: is an energy-requiring process that transports glucose against a conc. gradient

This system is a carrier-mediated process in which the movement of glucose is coupled to the conc. gradient of Na, which is transported into the cell at the same time.

It occurs in the epithelial cells of the intestine, renal tubules, and Choroid plexus.

This system is mediated by a family of fourteen glucose transporters in cell membranes (GLUT-1 to GLUT-14)

They exist in the membrane in two conformational states.

Extracellular glucose binds to the transporter, which then alters its conformation, transporting glucose across the cell membrane.

توجد هذه الناقلات في الغشاء في حالتين بنيويتين. يرتبط الجلوكوز خارج الخلية بالناقل، الذي يغير بنيته، ناقلاً الجلوكوز عبر غشاء الخلية.

Glycolysis

يحدث تحلل الجلوكوز في سيتوسول جميع الأنسجة والخلايا

- Glycolysis occurs in the **cytosol of all tissues and cells**
- Defined as **oxidation of glucose to pyruvic acid (in the presence of O₂, Aerobic)** and to lactic acid (in the absence of O₂, anaerobic)

يُعرَّف بأنه أكسدة الجلوكوز إلى حمض البيروفيك (في وجود الأكسجين، هوائي) وإلى حمض اللاكتيك (في غياب الأكسجين، لا هوائي)

- The catabolism of 1 mol of glucose (6 C) produces 2 moles of pyruvate or lactate (3 C)

ينتج عن هدم 1 مول من الجلوكوز (6 ذرات كربون) 2 مول من البيروفات أو اللاكتات (3 ذرات كربون)

anaerobic

- Lactate is produced only in:
 - RBC: as there is **no mitochondria**
 - Exercising muscles: **lack of O₂**

يتم إنتاج اللاكتات فقط في:
أ. خلايا الدم الحمراء: لعدم وجود ميتوكوندريا.
ب. عضلات التمرين: نقص الأكسجين،

انزيم

for any phosphorylation reaction I need kinase

اي اشي عليه phosphate وما كان في عنده carrier او الانزايم يلي بعده defective رح يخرب ويجمع سوائل

متفاعل

glucokinase: lower affinity for glucose than hexokinase and higher K_m

حسب كمية الغلوكوز المرتفه بالدم بناء عليه بفرز الانسولين بالكمية المناسبة

نتاج

Phosphorylation of glucose first reaction

- Phosphorylated sugar molecules do not readily penetrate cell membranes (no carriers, too polar to cross)

لا تخترق جزيئات السكر المفسفرة أغشية الخلايا بسهولة (لا توجد نواقل، شديدة القطبية بحيث لا يمكنها العبور)

all over the body

- Hexokinase has broad substrate specificity and it is inhibited by the reaction product, glucose 6-phosphate

يتميز إنزيم هيكسوكيناز بتخصص واسع للركائز، ويتم تثبيطه بواسطة ناتج التفاعل، جلوكوز 6-فوسفات

- It has a low K_m (high affinity) for glucose. And low V_{max}

يتميز بانخفاض قيمة K_m (ألفة عالية) للجلوكوز، وانخفاض قيمة V_{max}

- Glucokinase (similar broad specificity): In liver parenchymal cells and islet cells of the pancreas

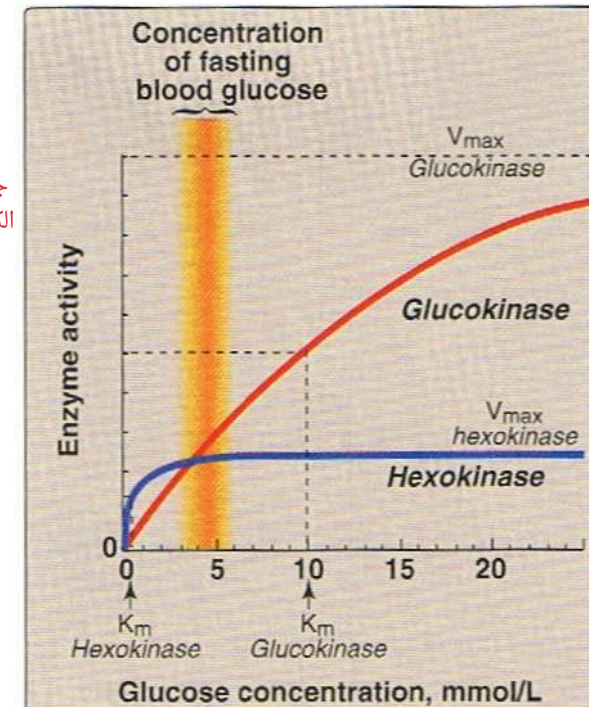
جلوكوكيناز (نطاق تخصص واسع مماثل): في خلايا الكبد الحشوية وخلايا جزر لانغرهانس في البنكرياس

- In β cells, glucokinase functions as the glucose sensor, determining the threshold for insulin secretion. In the liver, the enzyme facilitates glucose phosphorylation during hyperglycemia.

في خلايا بيتا، يعمل الجلوكوكيناز كمستشعر للجلوكوز، ويحدد عتبة إفراز الأنسولين. في الكبد، يسهل الإنزيم فسفرة الجلوكوز أثناء ارتفاع سكر الدم.

- Glucokinase functions only when the intracellular concentration of glucose in the hepatocyte is elevated, such as during the brief period following consumption of a carbohydrate- rich meal

يعمل الجلوكوكيناز فقط عندما يكون تركيز الجلوكوز داخل الخلايا الكبدية مرتفعا، كما هو الحال خلال الفترة القصيرة التي تلي تناول وجبة غنية بالكربوهيدرات



Steps of glycolysis

الخطوة 1: يتم فسفرة الجلوكوز إلى جلوكوز-6-فوسفات. التفاعل غير قابل للانعكاس ويتم تحفيزه إما بواسطة جلوكوكيناز (GK) في خلايا الكبد وهيوكسوكيناز (HK) في الأنسجة الأخرى.

Energy investing phase:

Step 1: glucose is phosphorylated to glucose-6-phosphate. The reaction is irreversible and is catalyzed by either glucokinase (GK) in liver cells and hexokinase (HK) in other tissues.

-1 ATP

الخطوة 2: يحول a

6-فوسفات إلى جلوكوز-

6-فوسفات بواسطة فركتوز-

إنزيم إيزوميراز

Step 2: glucose-6-phosphate is isomerized to fructose-6-phosphate by isomerase enzyme

بشتغل باتجاهين

-1 ATP

Step 3: fructose-6-phosphate is phosphorylated to F-1,6-diphosphate. The reaction is catalyzed by phosphofructokinase (PFK).

irreversible

هذا الانزيم يحدد سرعة التفاعل rate limiting step

Step 4: F-1,6-bP is split by aldolase into two trioses (Glyceraldehyde-3-P and dehydroxyacetone phosphate)

الخطوة 3: يُفسفر

فركتوز-6-فوسفات إلى

فركتوز-1,6-ثنائي الفوسفات.

يُحفز هذا التفاعل بواسطة

فوسفوفركتوكيناز (PFK).

الخطوة 4: يُفصل فركتوز-1,6-ثنائي الفوسفات بواسطة الألدولاز إلى اثنين من ثلاثي السكريات (جليسرالدهيد-3-فوسفات وفوسفات ديهيدروكسي أسيتون)

Steps of glycolysis

الخطوة 5: يُحوّل ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات إلى جليسرالدهيد-3-فوسفات، وهو تفاعل يُحفّزه إنزيم الإيزوميراز

- Step 5: DHAP is isomerized to G-3-P which is catalyzed by isomerase

II- Energy generating phase:

- G-3-P is oxidized phosphorylated forming 1,3-biphosphoglycerate (1,3-BPG) and NADH which is catalyzed by glyceraldehyde 3-P dehydrogenase. NADH produces 2.5 ATP in ETC.

هذا التفاعل بده NAD+ عشان ننتج NADH

- Step 7: 1,3-BPG gives its high energy phosphate to ADP to form ATP converting to 3-PG. This is catalyzed by phosphoglycerate kinase.

بشغل بتجاهين مره phosphorylation ومره dephosphorylation

- Step 8: 3-PG is converted to 2-phosphoglycerate by mutase

الخطوة 8: يتم تحويل PG-3 إلى 2-فوسفوجليسيرات بواسطة ميوتيز

يتأكسد

جليسرالدهيد-3-فوسفات (G-3-P) ويُفسر مكونًا

1,3-ثنائي فوسفوجليسيرات (BPG-1,3) وNADH، والذي

يحفّزه إنزيم جليسرالدهيد-3-فوسفات ديهيدروجينيز.

ينتج 2.5 NADH جزئيًا ATP في إلخ.

الخطوة 7: يعطي

BPG-1,3 فوسفاته عالي

الطاقة إلى ADP لتكوين

ATP يتحول إلى 3-PG.

يتم تحفيز هذا بواسطة

□ كيناز فوسفوجليسيرات.

Steps of glycolysis

بصيرله inhibition بال fluoride

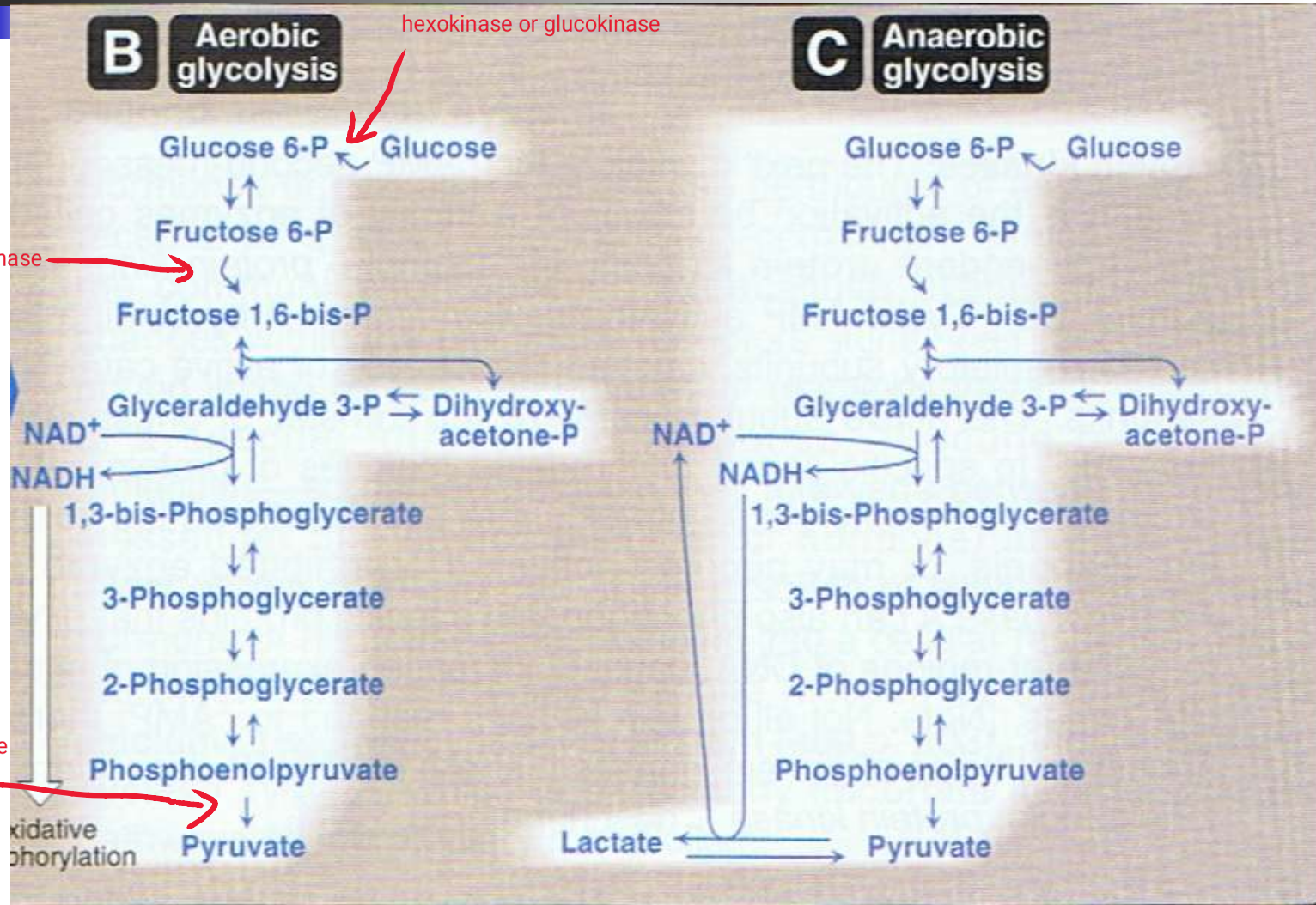
الخطوة 9: يقوم إنزيم الإينولاز بتجفيف 2-PG مكونًا 2-فوسفوإينول بيروفات (PEP)

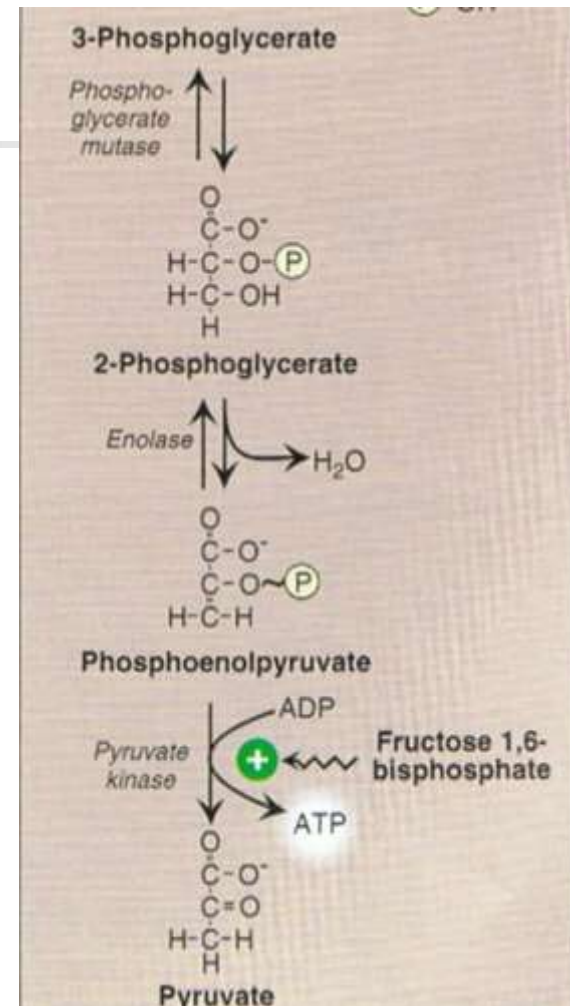
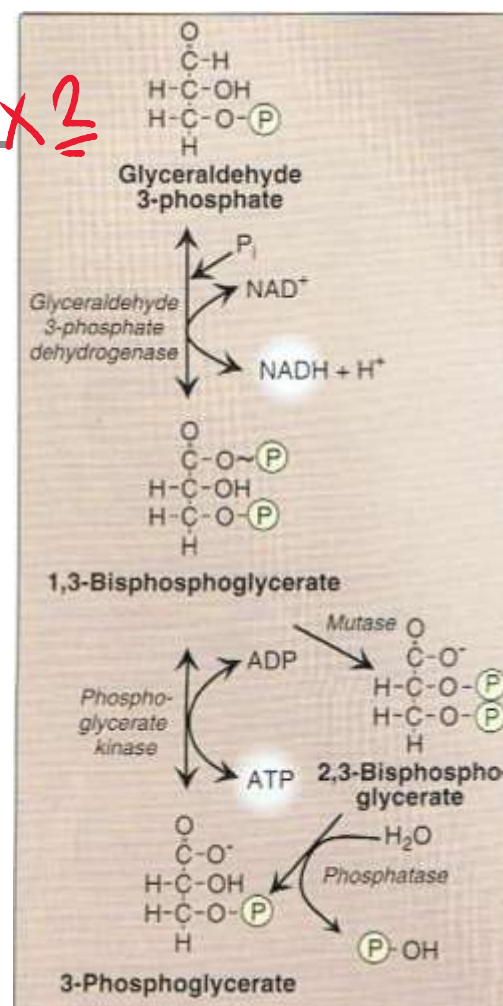
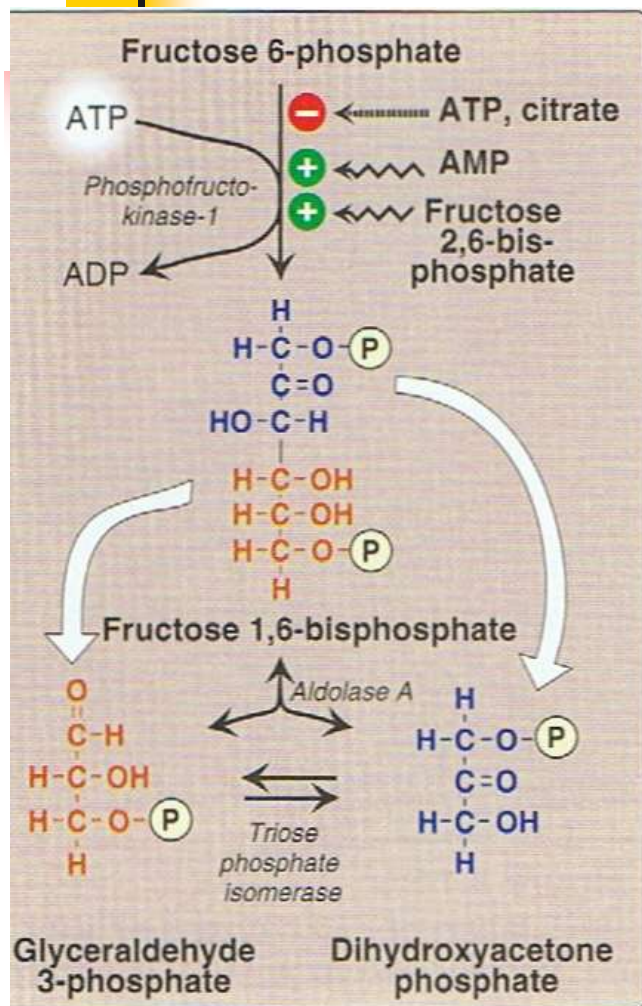
- Step 9: Enolase enzyme dehydrates 2-PG forming 2-phosphoenol pyruvate (PEP)
- Step 10: PEP is dephosphorylated giving its P to ADP to form ATP and converted to pyruvate. Rxn is irreversible and catalyzed by pyruvate kinase.
الخطوة 10: يتم إزالة الفوسفات من PEP مما يعطي P الخاص به إلى ADP لتكوين ATP ويتحول إلى بيروفات. التفاعل غير قابل للعكس ويحفزه إنزيم بيروفات كيناز.
- Step 11: in RBC's and under anaerobic conditions NADH formed in step 6 is oxidized to give hydrogen and pyruvate which converts into lactate by lactate dehydrogenase

pyruvate
(from step 10)

الخطوة 11: في خلايا الدم الحمراء وفي ظل الظروف اللاهوائية، يتأكسد NADH المتكون في الخطوة 6 ليعطي الهيدروجين والبيروفات، والذي يتحول إلى لaktات بواسطة نازعة هيدروجين الaktات

Schematic representation







Energy gain in aerobic glycolysis

Step 1	Glucokinase (GK)	- 1 ATP
Step 3	Phosphofructokinase (PFK)	- 1 ATP
Step 7	Phosphoglycerate kinase	+ 2 ATP
Step 10	Pyruvate kinase (PK)	+ 2 ATP
Step 6	2 NADH	+ 5 ATP
Net gain		+ 7 ATP



Anaerobic glycolysis

Step 1	Glucokinase (GK)	- 1 ATP
Step 3	Phosphofructokinase (PFK)	- 1 ATP
Step 7	Phosphoglycerate kinase	+ 2 ATP
Step 10	Pyruvate kinase (PK)	+ 2 ATP
Net gain		+ 2 ATP

Hormonal regulation of Glycolysis

- GK (or HK), PFK and PK are the key enzymes of glycolysis.

إنزيم الجلوكوكيناز (أو الهيكسوكيناز)، وإنزيم فوسفوفروكتوكيناز، وإنزيم البيروفات كيناز هي الإنزيمات الرئيسية لتحلل الجلوكوز.

- PFK is the most important and considered the rate limiting enzyme.

إنزيم فوسفوفروكتوكيناز هو الأكثر أهمية ويعتبر الإنزيم المحدد لمعدل التفاعل.

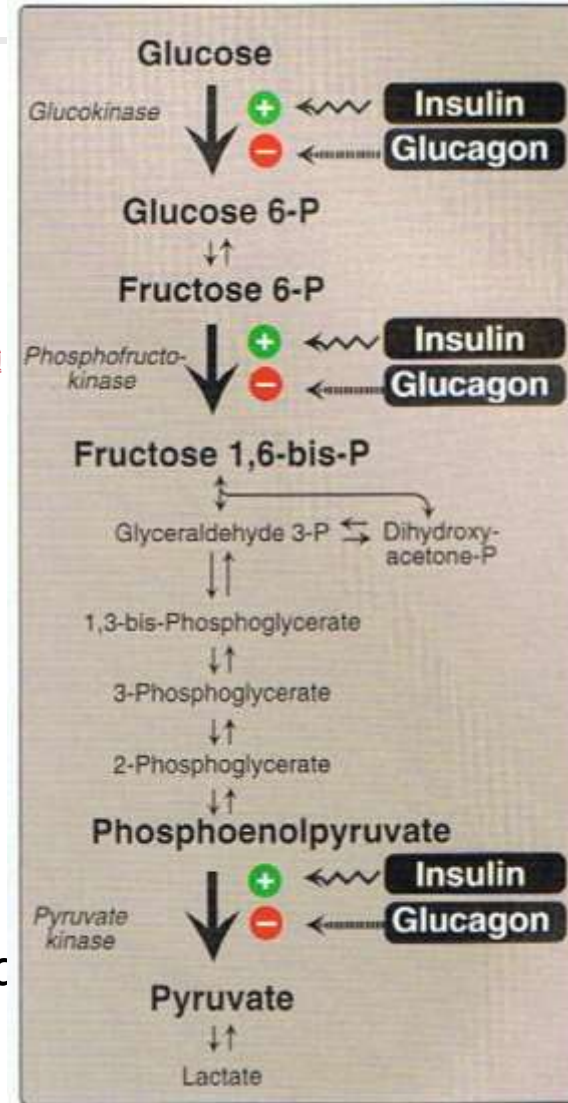
- Hormones regulate glycolysis according to blood glucose level:

After CHO feeding: blood glucose increases, this stimulates insulin secretion, insulin stimulates glycolysis by increasing the synthesis of the three key enzymes: GK, PFK and PK.

During fasting: blood glucose level decreases, which inhibits insulin secretion and stimulates glucagon, adrenaline and corticosteroid which inhibit the synthesis of and activity of GK, PFK and PK.

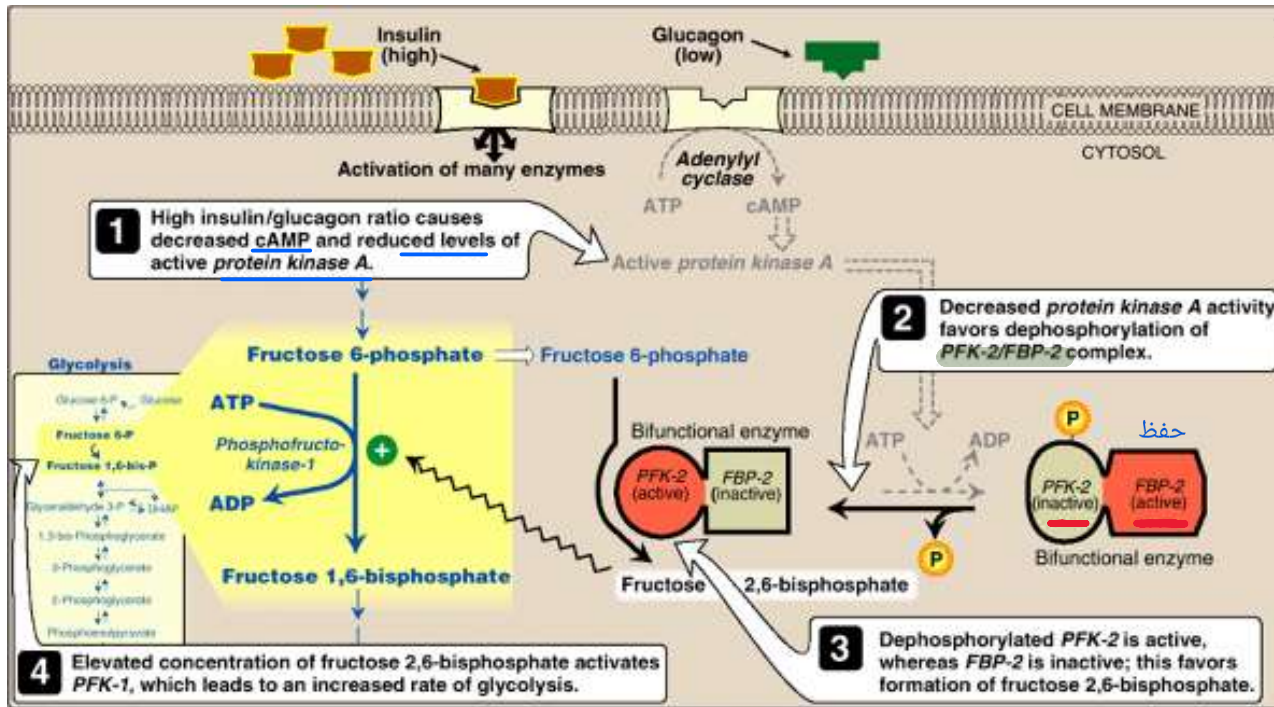
أثناء الصيام: ينخفض مستوى الجلوكوز في الدم، مما يثبط إفراز الأنسولين ويحفز الجلوكاجون والأدرينالين والكورتيكوستيرويدات التي تثبط تخليق ونشاط GK و PFK و PK.

بعد تغذية CHO: يرتفع مستوى السكر في الدم، وهذا يحفز إفراز الأنسولين، ويحفز الأنسولين تحلل السكر عن طريق زيادة تخليق الإنزيمات الرئيسية الثلاثة: GK و PFK و PK.



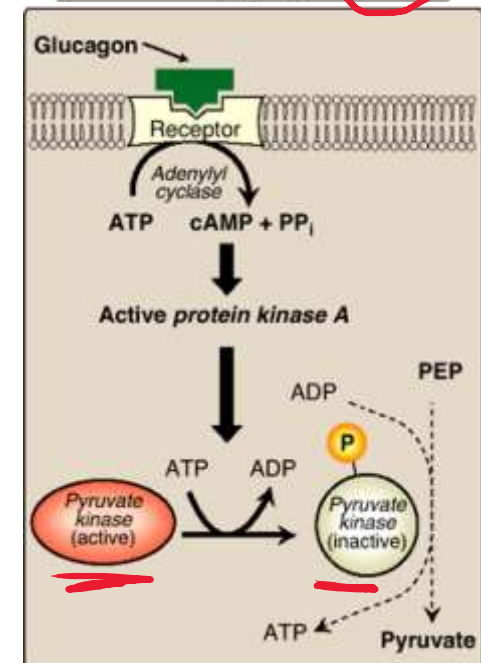
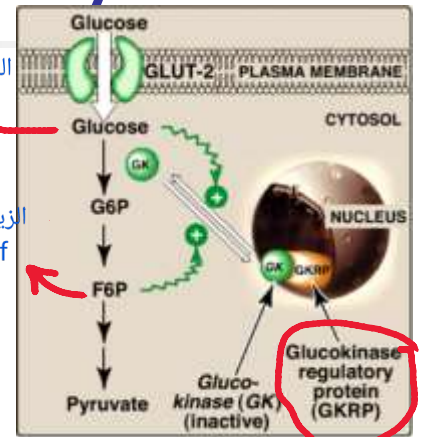
insulin → dephosphorylation → activation
 glucagon → phosphorylation → inhibition

Hormonal regulation of Glycolysis





الزيادة فيه بتعمل activation of glucagon

الزيادة فيه بتعمل inhibition of glucagon



بباعتد على هرمونين رئيسيين Glycolysis تنظيم الـ


-  Insulin (يزيد Glycolysis) الأنسولين →
-  Glucagon (يثبط Glycolysis) الغلوكاغون →

أولاً: عند ارتفاع الأنسولين (بعد الأكل) 

الفكرة:

Glycolysis الجسم بده يحرق الجلوكوز → يزيد

الخطوات:

1. ↑ Insulin / ↓ Glucagon
2. ↓ cAMP
3. ↓ Protein Kinase A (PKA)
4. للإنزيم الثنائي dephosphorylation يحصل:
 - PFK-2 (نشط)
 - FBPase-2 (غير نشط)
5. ↑ Fructose-2,6-bisphosphate
6. ↑ Glycolysis (أهم إنزيم في) PFK-1 تنشيط ↑
7. ↑ Glycolysis 

كمان: 

- Pyruvate kinase يكون نشط
- Glucokinase (يشتغل) يدخل الجلوكوز في المسار

ثانياً: عند ارتفاع الغلوكاغون (الصيام) 

الفكرة:

Glycolysis الجسم بده يوفر الجلوكوز → يقلل

الخطوات:

1. ↑ Glucagon
2. ↑ cAMP
3. ↑ Protein Kinase A (PKA)
4. للإنزيم الثنائي phosphorylation يحصل:
 - PFK-2 (غير نشط)
 - FBPase-2 (نشط)
5. ↓ Fructose-2,6-bisphosphate
6. ↓ تنشيط PFK-1
7. ↓ Glycolysis 🚫

بكمان:

- Pyruvate kinase يصبح غير نشط
- Glucokinase يتم تثبيطه (عن طريق GKR) عن طريق

أهم نقطة لازم تحفظها 📌

👉 هو المفتاح Fructose-2,6-bisphosphate

- Glycolysis إذا → ↑ يزيد

- Glycolysis إذا → ↓ يقلل

الآن المخطط السهمي (المطلوب) 📊

● Insulin Pathway (تشغيل Glycolysis)

↑ Insulin

↓

↓ cAMP

↓

↓ PKA

↓

Dephosphorylation of PFK-2/FBPase-2

↓

PFK-2 active

↓

↑ Fructose-2,6-bisphosphate

↓

↑ PFK-1 activity

↓

↑ Glycolysis

↓

↑ Pyruvate formation

● Glucagon Pathway (إيقاف Glycolysis)

↑ Glucagon

↓

↑ cAMP

↓

↑ PKA

↓

Phosphorylation of PFK-2/FBPase-2

↓

FBPase-2 active

↓

↓ Fructose-2,6-bisphosphate

↓

↓ PFK-1 activity

↓

↓ Glycolysis



In-vitro inhibition of glycolysis

- Flouride inhibits enolase enzyme (step 8)

يثبط الفلورايد إنزيم الإينولاز (الخطوة 8)

- It is used in toothpastes as it inhibits glycolysis in mouth bacterial flora.
يستخدم في معاجين الأسنان لأنه يثبط تحلل الجلوكوز في البكتيريا الفموية.
- It is also used as anticoagulant for blood samples to estimate its glucose content.

يستخدم أيضًا كمضاد للتخثر لعينات الدم لتقدير محتواها من الجلوكوز.

مصير حمض البيروفيك

Fate of pyruvic acid

□ Formation of acetyl CoA أ تكوين أسيتيل CoA

□ Formation of oxaloacetic acid

تكوين حمض الأوكسالوأسيتيك

□ Formation of lactate تكوين اللاكتات

□ Formation of ethanol (in yeast and some M.O)

تكوين الإيثانول (في الخميرة وبعض الكائنات الدقيقة)

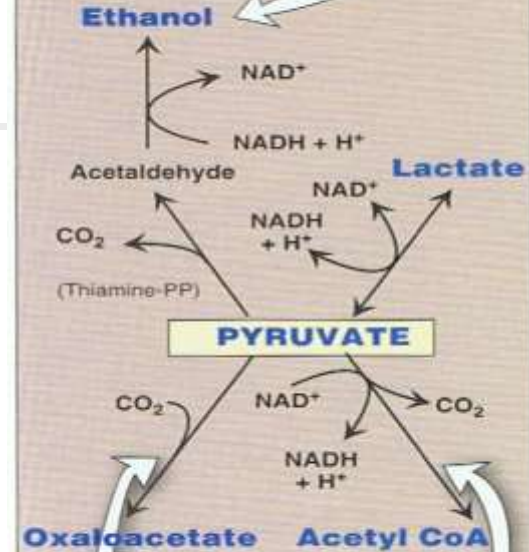
- يحدث في الخميرة وبعض البكتيريا (بما في ذلك البكتيريا المعوية).
- مسار يعتمد على بيروفوسفات الثيامين.

مركب هيدروجيناز البيروفات • يتم تثبيطه بواسطة أسيتيل CoA • مصدر أسيتيل CoA لتكوين TCA والأحماض الدهنية. رد فعل لا رجعة فيه.

• يتم تنشيطه بواسطة أسيتيل CoA. • يُجدد المواد الوسيطة لدورة حمض الستريك. • يُوفر الركائز اللازمة لتفاعل الفوكونوجيس، وهو تفاعل غير قابل للانعكاس.

ETHANOL SYNTHESIS

- Occurs in **yeast** and some **bacteria** (including **intestinal flora**).
- **Thiamine pyrophosphate**-dependent pathway.



PYRUVATE DEHYDROGENASE COMPLEX

- **Inhibited** by **acetyl CoA**.
- **Source of acetyl CoA** for **TCA** and **fatty acid synthesis**.
- An **irreversible** reaction.

PYRUVATE CARBOXYLASE

- **Activated** by **acetyl CoA**.
- **Replenishes** intermediates of the **TCA cycle**.
- **Provides** substrates for **gluconeogenesis**.
- An **irreversible** reaction.

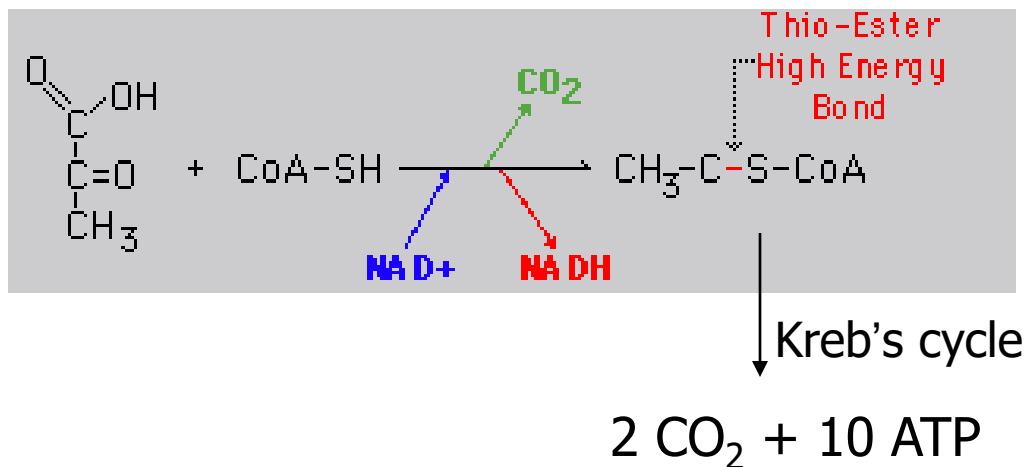
Aerobic phase of glucose oxidation

يدخل حمض البيروفيك الناتج عن تحلل الجلوكوز إلى الميتوكوندريا حيث:

- **Pyruvic acid** formed by **glycolysis** enters the mitochondria where:
 - it will be metabolized to acetyl-CoA by oxidative decarboxylation and
 - then Acetyl-CoA is oxidized in Kreb's cycle

سيتم استقلابه إلى أسيتيل-CoA عن طريق إزالة الكربوكسيل التأكسدية،

ثم يتأكسد أسيتيل-CoA في دورة كريبس

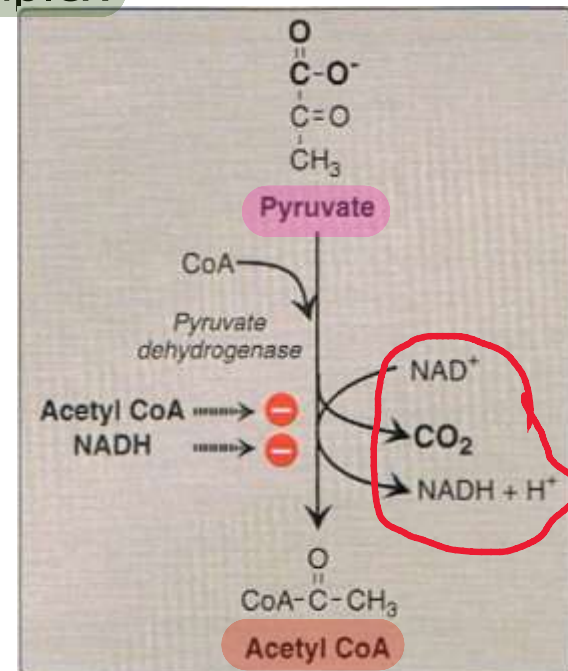


32 in total ATP

A-Oxidative decarboxylation of pyruvic acid

- Occurs in mitochondria
- Irreversible
- Needs pyruvate dehydrogenase (PDH) complex
- Requires 5 coenzymes
 - Thiamine pyrophosphate ✓
 - 2-lipoic acid ✓
 - CoA-SH ✓
 - FAD ✓
 - NAD⁺ ✓

يحتاج إلى مركب نازعة هيدروجين البيروفات (PDH)



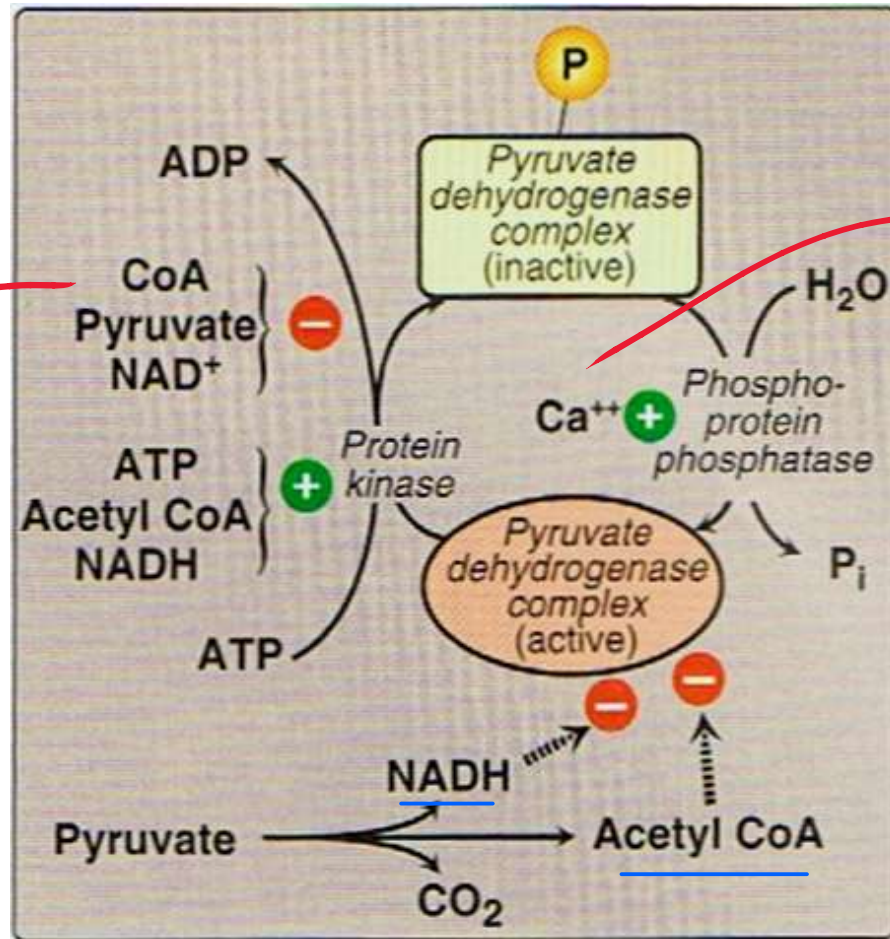
لو سألني ، شو يلي بعمل activation لل pyruvate dehydrogenase enzyme وكيف ؟

1. protein kinase

2. phospho-protein phosphatase

عن طريق نزع مجموعة الفوسفات

Regulation of pyruvate dehydrogenase



لتوضيح يلي هون هذول بحكو عن ال protein kinase يلي بضيف مجموعة ال p (phosphorylation) وليس عن ال pyruvate dehydrogenase

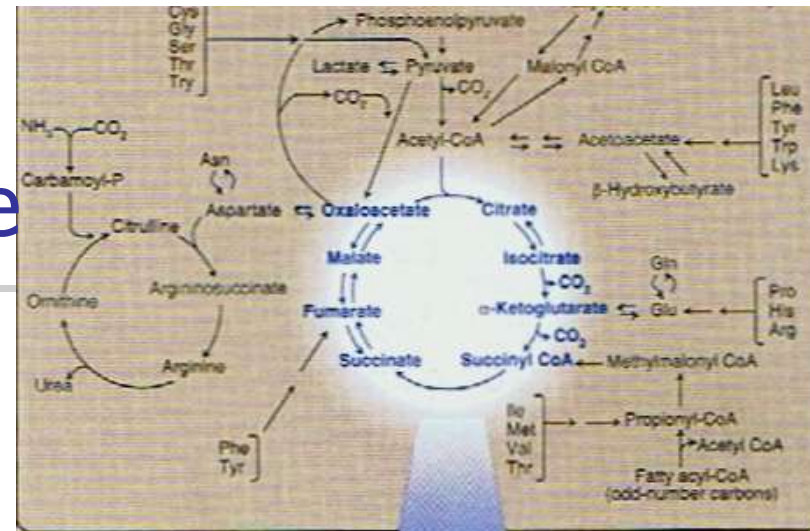
يعني اذا صار inhibition for protein kinase يصير activation for pyruvate dehydrogenase

contraction for muscle وهون كمان بحكي عن ال phospho-protein phosphatase يلي بعمل dephosphorylation

Tricarboxylic acid cycle

- Occurs in the mitochondria of each cell تحدث في ميتوكوندريا كل خلية
- Does not occur in RBCs (no mitochondria) لا يحدث في خلايا الدم الحمراء (لا توجد ميتوكوندريا)
- Considered the final common pathway for the complete oxidation of acetyl-CoA obtained from partial oxidation of CHO, lipids and proteins.

يعتبر المسار المشترك النهائي للاكسدة الكاملة
لأسيتيل-CoA الناتج عن الأكسدة الجزئية
للكربوهيدرات والدهون والبروتينات.



Steps of TCA

irreversible

- Step 1: condensation of acetyl-CoA and oxaloacetic acid to form citric acid. Catalyzed by citrate synthase.

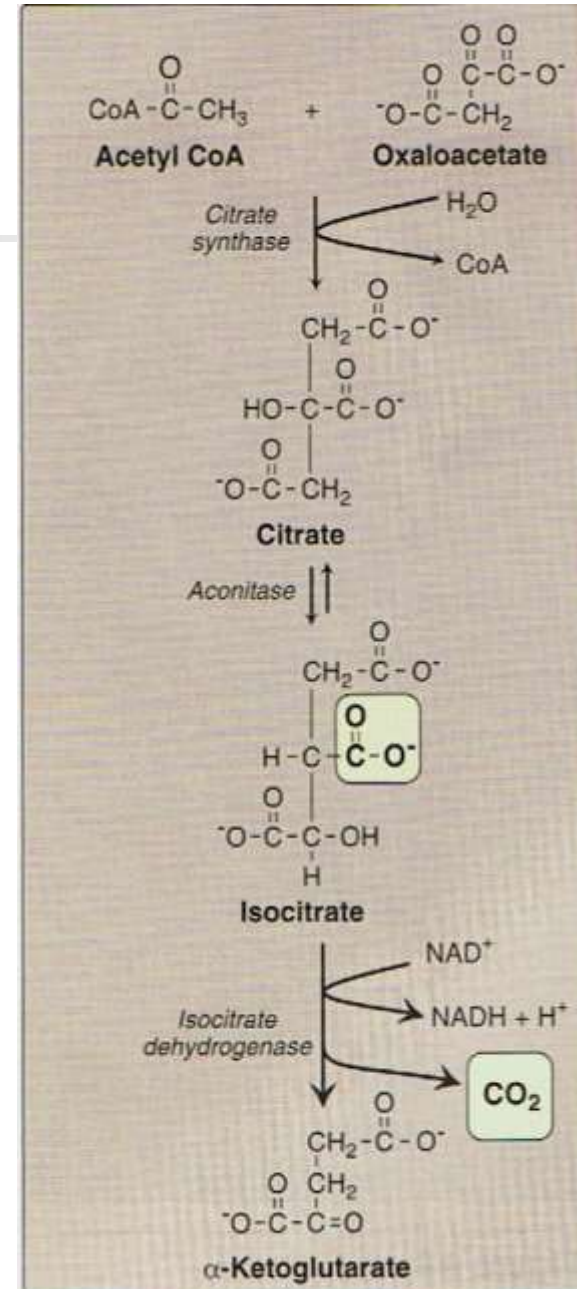
الخطوة 1: تكتيف أسيتيل-CoA وحمض الأوكسالوأسيستيك لتكوين حمض الستريك. يحفزه سينتاز السترات.

- Step 2: Citric acid is converted by isocitrate by aconitase.

الخطوة 2: يتم تحويل حمض الستريك بواسطة الأكونيتاز إلى إيزوسيترات.

- Step 3: Isocitrate is oxidized to α -ketoglutarate by isocitrate dehydrogenase. NADH is produced and CO₂ is released.

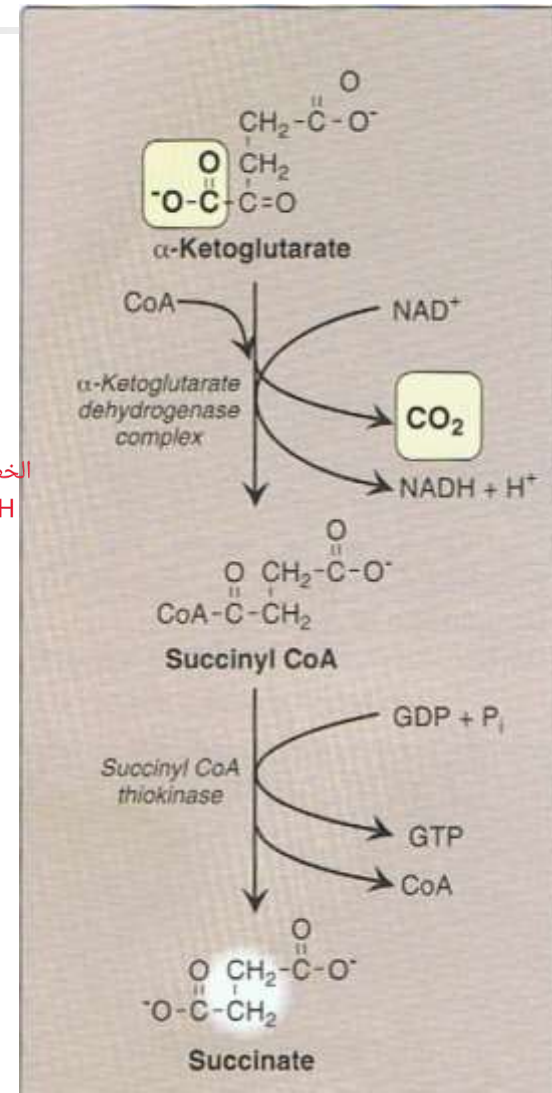
الخطوة 3: يتم أكسدة الإيزوسيترات إلى كيتوجلوتارات بواسطة نازعة هيدروجين الإيزوسيترات. يتم إنتاج NADH ويتم إطلاق CO₂.



Steps of TCA

- Step 4: **α -ketoglutarate** is converted to **succinyl CoA**. **CO_2** is released and **NADH** is produced. The reaction is catalyzed by **α -ketoglutarate dehydrogenase complex**. It also requires 5 coenzymes (**thiamine pyrophosphate, lipoic acids, CoA-SH, FAD and NAD**)
- Step 5: the **high-energy, thioester bond of succinyl-CoA** is cleaved providing energy for the **synthesis of GTP fro GDP and P_i** . **Succinate** is formed and the reaction is catalyzed **succinate thiokinase**.

الخطوة 5: يتم كسر الرابطة التيواستيرية عالية الطاقة لسكسينيل مرافق الإنزيم أ، مما يوفر الطاقة لتخليق GTP من GDP و P_i . يتكون السكسينات ويتم تحفيز التفاعل بواسطة سكسينات ثيوكيناز.



Steps of TCA

- Step 6: succinate is oxidized to fumarate by succinate dehydrogenase. FAD is reduced to FADH₂. 1.5 ATP

الخطوة 6: يتأكسد السكسينات إلى فومارات بواسطة نازعة هيدروجين السكسينات. يتم اختزال FAD إلى FADH₂.

- Step 7: fumarate is hydrated to form malate by fumarase.

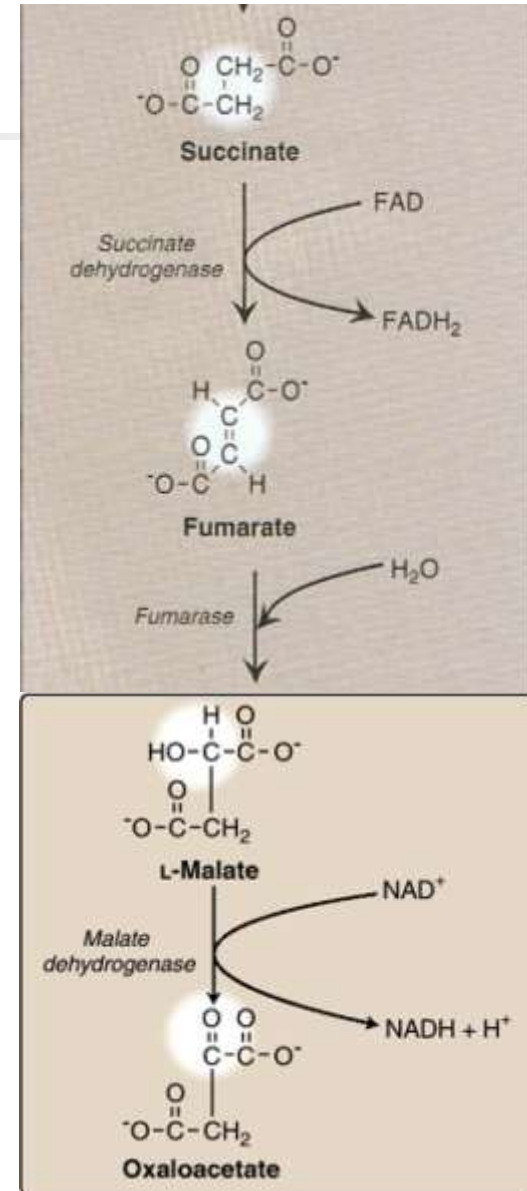
الخطوة 7: يتم ترطيب الفومارات لتكوين مالات بواسطة الفومراز.

- Malate is oxidized to oxaloacetate by malate dehydrogenase. NAD is reduced to NADH.

يتأكسد المالات إلى أوكسالوأسيئات بواسطة نازعة هيدروجين المالات. يتم اختزال NAD إلى NADH.

- Oxaloacetate will reinitiate the cycle again.

سيعيد الأوكسالوأسيئات بدء الدورة مرة أخرى.



one glucose is going to need two citric acid cycle

Energy gain in Kreb's cycle

Isocitrate DH	1 NADH	2.5 ATP
α -ketoglutarate	1 NADH	2.5 ATP
Succinate thiokinase	1 GTP	1 ATP
Succinate DH	1 FADH ₂	1.5 ATP
Malate DH	1 NADH	2.5 ATP
Net gain		10 ATP



The overall energy gain of glucose oxidation

- Glycolysis ----- 7 ATP + 2 pyruvate
- 2 pyruvate ----- 2 acetyl-coA + 2 NADH ----- 5 ATP
- 2 acetyl CoA ----- 20 ATP
- The net ATP produced by the oxidation of 1 mol of glucose = 32 ATP



Defects in Glycolysis

- **Pyruvate dehydrogenase deficiency:** leads to congenital lactic acidosis.

نقص نازعة هيدروجين البيروفات: يؤدي إلى الحمض اللبني الخلقي.

- This enzyme deficiency results in an inability to convert pyruvate to acetyl CoA, causing pyruvate to be shunted to lactic acid via lactate dehydrogenase.

ينتج عن هذا النقص الإنزيمي عدم القدرة على تحويل البيروفات إلى أسيتيل مرافق الإنزيم أ، مما يتسبب في تحويل البيروفات إلى حمض اللاكتيك عبر نازعة هيدروجين اللاكتات.

- This causes particular problems for the brain, which relies on the TCA cycle for most of its energy, and is particularly sensitive to acidosis.

يسبب هذا مشاكل خاصة للدماغ، الذي يعتمد على دورة حمض الستريك للحصول على معظم طاقته، وهو حساس بشكل خاص للحمض.

RBCs and brain cannot use fats as source of energy so they must always use glucose

الجلوكوز بالعاده في الدم بين 70-110

Gluconeogenesis

When and where does it occur

(استحداث الجلوكوز)

التعريف



Gluconeogenesis هو عملية تصنيع الجلوكوز من مواد غير كربوهيدراتية. يعني الجسم " يصنع سكر جديد" بدل ما يكسره للحصول على الطاقة. بهذه العملية، يحافظ الجسم على مستوى الجلوكوز في الدم أثناء فترات الصيام أو الجوع.

متى تحدث؟

تحدث عملية استحداث الجلوكوز في الحالات التالية:
• أثناء الصيام (بعد عدة ساعات من عدم تناول الطعام)
• أثناء الجوع أو نقص الغذاء لفترة طويلة
• عندما يكون مستوى الأنسولين منخفضاً
• وعندما يكون مستوى الجلوكاجون مرتفعاً



ببساطة، عندما يحتاج الجسم إلى جلوكوز ولا يتوفر من الغذاء، يقوم بتحويل مواد أخرى مثل اللاكتات والأحماض الأمينية والجليسرول (من الدهون) إلى جلوكوز ليستخدمه الجسم أو تطلقه في الدم للحفاظ على مستوى السكر الطبيعي.

- During prolonged fast and depletion of hepatic glycogen أثناء الصيام المطول ونضوب جليكوجين الكبد

- During overnight fast, liver is responsible for the majority of gluconeogenesis (90%) and the rest in the kidney 10%

أثناء الصيام الليلي، يكون الكبد مسؤولاً عن غالبية استحداث الجلوكوز (90%) والباقي في الكلى

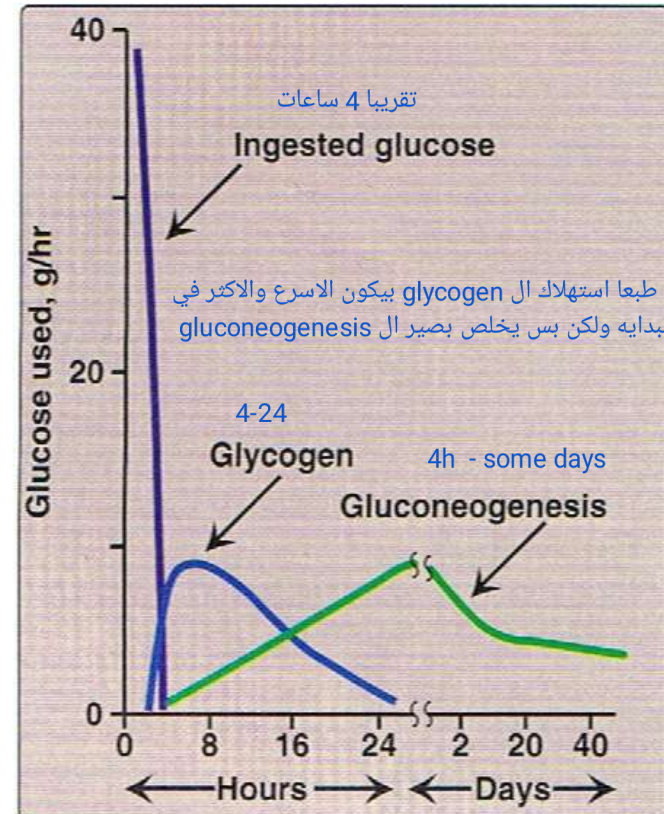
- During prolonged fast, kidney produces about 40% of glucose production.

أثناء الصيام المطول، تنتج الكلى حوالي 40% من إنتاج الجلوكوز.

- Glucose is formed from precursors as lactate, pyruvate, glycerol and ketoacids

يتكون الجلوكوز من سلائف مثل اللاكتات والبيروفات والجليسرول والأحماض الكيتونية

I can't store proteins but there is something called amino acids pool which has amino acids that I use for protein synthesis



Substrates for gluconeogenesis

تشمل هذه جميع وسائط تحلل الجلوكوز ودورة حمض الستريك.

- Those include all the intermediates of glycolysis and the citric acid cycle.

1. Glycerol: released during the hydrolysis of triglycerols in adipose tissue and delivered to the liver. Glycerol is phosphorylated by glycerol kinase to glycerol 3-phosphate, which is oxidized by glycerol 3-phosphate dehydrogenase to dihydroxyacetone phosphate which is an intermediate of glycolysis.

الجلسرين: يُطلق أثناء تحلل الدهون الثلاثية في الأنسجة الدهنية ويُنقل إلى الكبد. يُفسفر الجلسرين بواسطة كيناز الجلسرين إلى 3-فوسفات الجلسرين، والذي يتأكسد بواسطة نازعة هيدروجين 3-فوسفات الجلسرين إلى فوسفات ثنائي هيدروكسي أسيتون وهو وسيط في تحلل الجلوكوز.

2. Lactate: released by exercising muscles and RBC's. This is transferred to the liver and reconverted to glucose.

اللاكتات: يُطلق بواسطة العضلات أثناء التمرين وخلايا الدم الحمراء. يُنقل هذا إلى الكبد ويُعاد تحويله إلى جلوكوز.

3. Amino acids: hydrolysis of tissue proteins are the major source of glucose. α -ketoacids (oxaloacetate and α -ketoglutarate) are derived from the metabolism of glucogenic aa which can enter the TCA

الأحماض الأمينية: تحلل بروتينات الأنسجة هو المصدر الرئيسي للجلوكوز. تُشتق الأحماض الكيتونية ألفا (أوكسالوأسيتات وألفا كيتوغلوتارات) من استقلاب الأحماض الأمينية المولدة للجلوكوز والتي يمكن أن تدخل دورة حمض الستريك

Reactions unique to gluconeogenesis

سبعة من تفاعلات تحلل الجلوكوز قابلة للعكس وتستخدم في استحداث الجلوكوز، بينما ثلاثة منها غير قابلة للعكس (كيناز البيروفات، كيناز الفوسفوفركتوز، وكيناز الهيكسوكيناز)

- Seven of the glycolysis reactions are reversible and are used for gluconeogenesis while three of them are irreversible (Pyruvate kinase, phosphofructokinase and hexokinase)

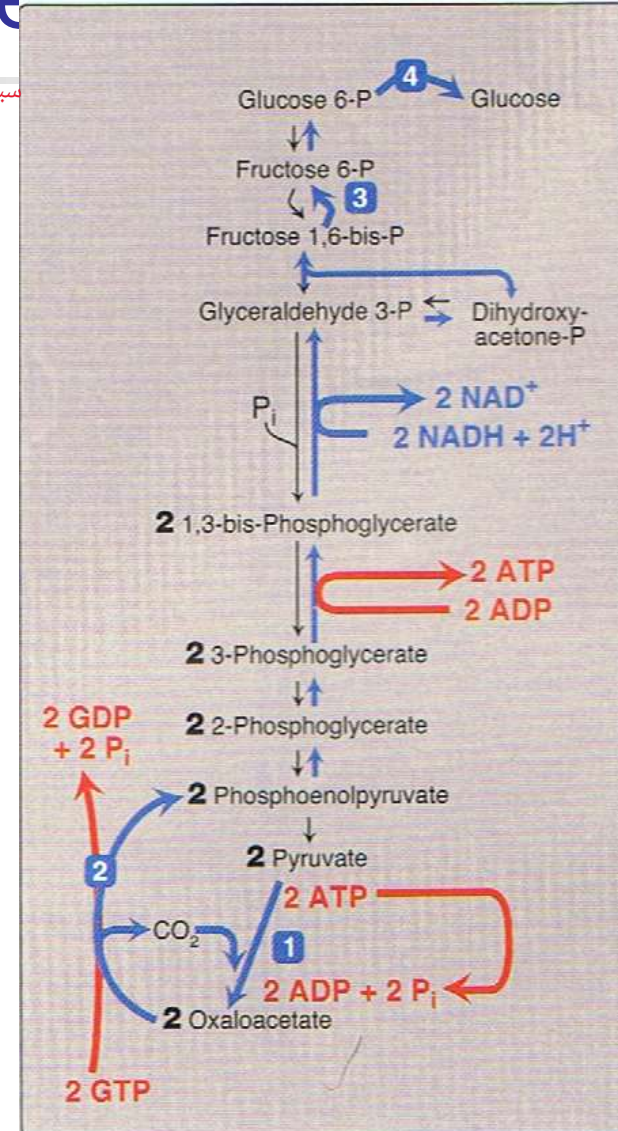
1. بيروفات كربوكسيلاز: يُحوّل البيروفات إلى فوسفينول بيروفات (PEP) بواسطة بيروفات كربوكسيلاز و PEP كربوكسييناز

1. **Pyruvate carboxylase:** Pyruvate is converted to phosphoenolpyruvate (PEP) by pyruvate carboxylase and PEP carboxykinase

Biotin: covalently bound to the N of lysine in the pyruvate carboxylase, requires CO_2 and ATP for the conversion of pyruvate to oxaloacetate. It occurs in mitochondria of liver and kidney. Muscles contain also pyruvate carboxylase for the use of OAA in TCA.

Allosteric regulation: it is allosterically activated by Acetyl coA.

. التنظيم التآزري: يتم تنشيطه تآزريًا بواسطة أسيتيل مرافق الإنزيم أ.



. البيوتين: يرتبط

تساهمياً بذرة النيتروجين في الليسين في بيروفات كربوكسيلاز، ويتطلب CO_2 و ATP لتحويل البيروفات إلى أوكسالوأسيتات. يوجد في ميتوكوندريا الكبد والكلية. تحتوي العضلات أيضاً على بيروفات كربوكسيلاز لاستخدام OAA في دورة حمض الستريك.

Reactions unique to gluconeogenesis

2. Transport of oxaloacetate to the cytosol: oxaloacetate can't cross the mitochondrial membrane so it is reduced to malate by malate dehydrogenase that can cross. In cytosol malate is reoxidized to oxaloacetate by cytosolic malate dehydrogenase.

2. نقل الأوكسالوأسيتات إلى السيتوسول: لا يستطيع الأوكسالوأسيتات عبور غشاء الميتوكوندريا، لذلك يتم اختزاله إلى مالات بواسطة نازعة هيدروجين المالات القادرة على العبور. في السيتوسول، يُعاد أكسدة المالات إلى أوكسالوأسيتات بواسطة نازعة هيدروجين المالات السيتوسولية.

3. Oxaloacetate is decarboxylated and phosphorylated in the cytosol by PEP carboxykinase which utilize 1 GTP. PEP will continue in the reverse of glycolysis until reach fructose 1,6- biphosphate.

3. يُزال الكربوكسيل من الأوكسالوأسيتات ويُفسفر في السيتوسول بواسطة كربوكسي كيناز PEP الذي يستخدم جزيء GTP واحد. يستمر PEP في عكس مسار تحلل الجلوكوز حتى يصل إلى فركتوز 1,6-ثنائي الفوسفات.

4. Dephosphorylation of fructose 1,6- biphosphate by fructose 1,6- biphosphatase to produce fructose 6-phosphate will bypass the irreversible PFK reaction.

4. إزالة الفسفرة من فركتوز 1,6-ثنائي الفوسفات بواسطة إنزيم فركتوز 1,6-ثنائي الفوسفاتاز لإنتاج فركتوز 6-فوسفات ستتجاوز تفاعل PFK غير العكوس.

The enzyme is inhibited by high levels of AMP and fructose 2,6- biphosphate, while high level of ATP and low AMP stimulate gluconeogenesis

يُعَبِّط الإنزيم بمستويات عالية من AMP وفركتوز 2,6-ثنائي الفوسفات، بينما يحفز ارتفاع مستوى ATP وانخفاض مستوى AMP عملية استحداث الجلوكوز

على ال cytosol بطلعه ب Glut 7

اما برا الخلايا تبعت ال liver and kidney بطلعه ب Glut 2

Reactions unique to gluconeogenesis

5. Dephosphorylation of glucose 6-phosphate: occurs by glucose 6-phosphatase. This occurs only in liver and kidney. Two enzymes are required (glucose 6-phosphate translocase to transfer glucose 6-phosphate to ER and glucose 6-phosphatase)

5. إزالة الفوسفات من جلوكوز 6-فوسفات: يحدث بواسطة جلوكوز 6-فوسفاتاز. يحدث هذا فقط في الكبد والكلية. مطلوب إنزيمان (ناقل جلوكوز 6-فوسفات لنقل جلوكوز 6-فوسفات إلى الشبكة الإندوبلازمية وجلوكوز 6-فوسفاتاز)

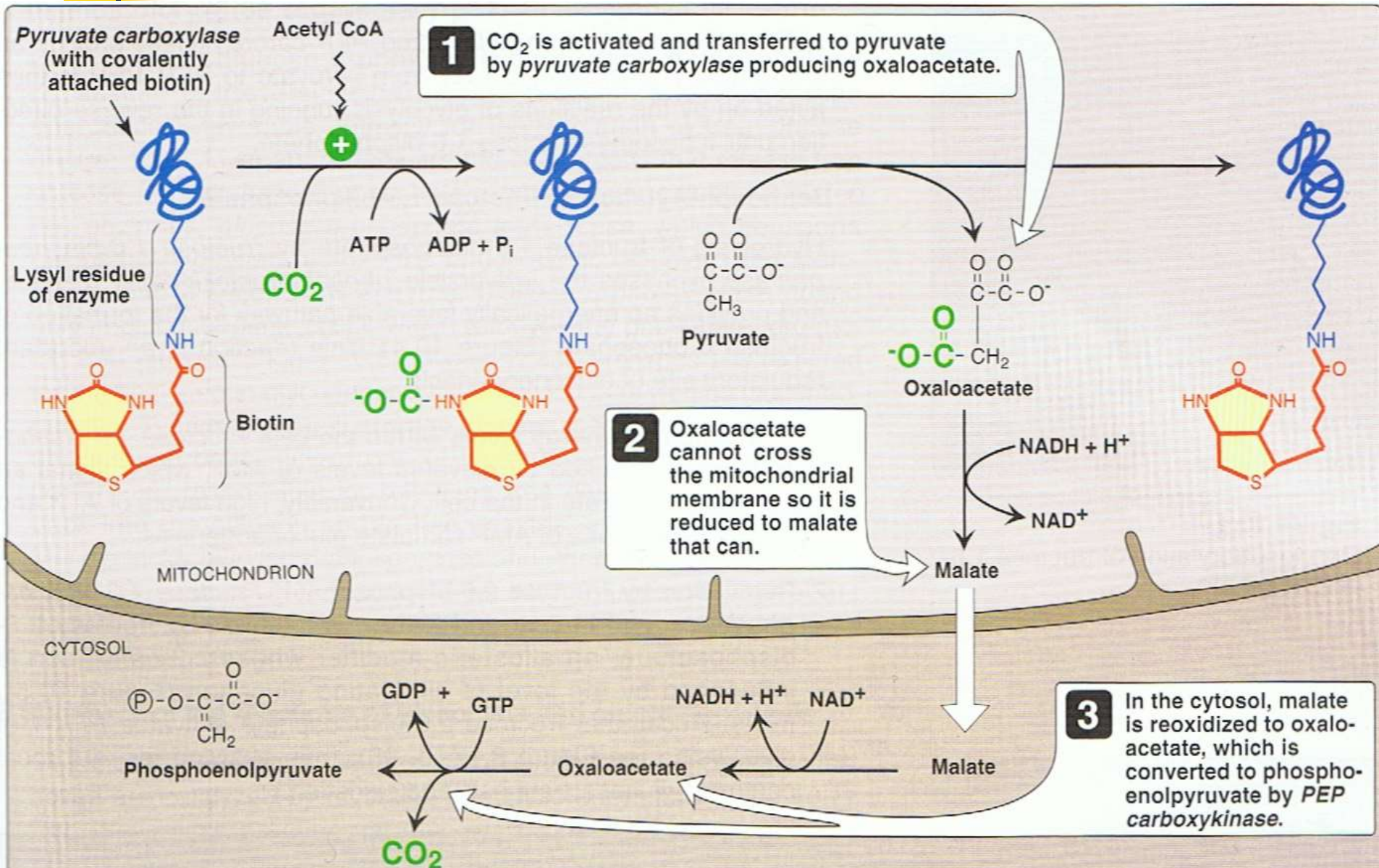
Type 1a glycogen storage disease results from inherited deficiency of one of them which has the following symptoms:

- Hypoglycemia ✓
- Hepatomegaly and liver problems ✓
- Lactic acidosis ✓
- Growth failure ✓

ينتج مرض تخزين الجليكوجين من النوع 1أ عن خلل وراثي في أحدها، والذي له الأعراض التالية:

نقص سكر الدم
تضخم الكبد ومشاكل الكبد
الحماض اللبني
فشل النمو

Pyruvate carboxylase



الفكرة العامة

- استحداث الجلوكوز هو عملية تصنيع الجلوكوز من مواد غير كربوهيدراتية مثل: اللاكتات، الأحماض الأمينية، الجليسرول.
- في هذه الخطوة يتم تحويل البيروفات (3C) إلى فوسفونول بيروفات (4C).

أولاً: داخل الميتوكوندريا

1 تكوين الأوكسالوأسيتات (Oxaloacetate)

Pyruvate carboxylase



يتم تثبيت CO_2 على البيروفات لإضافة كربون جديد وتكوين مركب رباعي الكربون (أوكسالوأسيتات).

- الإنزيم يحتاج إلى البيوتين (Biotin) لعامل مساعد لنقل CO_2 .
- ينشط الإنزيم بواسطة Acetyl-CoA إشارة إلى توافر الطاقة من أكسدة الدهون).

2 تحويل الأوكسالوأسيتات إلى ملات (Malate)

• الأوكسالوأسيتات لا يستطيع عبور الغشاء الداخلي للميتوكوندريا. لذلك يتحول إلى ملات باستخدام اختزال NADH:



• الملات يمكنه عبور الغشاء والانتقال إلى السيتوسول.

ثانياً: في السيتوسول

3 تحويل الملات إلى أوكسالوأسيتات

في السيتوسول، يعاد أكسدة الملات إلى أوكسالوأسيتات مع إنتاج NADH:



4 تحويل الأوكسالوأسيتات إلى PEP

PEP carboxykinase (PEPCK)

التفاعل:



يتم نزع مجموعة الكربوكسيل (CO_2) وتكوين فوسفونول بيروفات (PEP) باستخدام طاقة من GTP. ال-PEP هو مركب ثلاثي الكربون يدخل في الخطوات التالية لاستحداث الجلوكوز.

التنظيم

Pyruvate carboxylase ينشط Acetyl-CoA.

يتم تنشيط هذه الخطوة عند توفر الجلوكوز بكثرة (ارتفاع الإنسولين).

يتم تثبيطها أثناء الصيام (ارتفاع الجلوكاجون).

المكان



داخل الميتوكوندريا 1 - 2

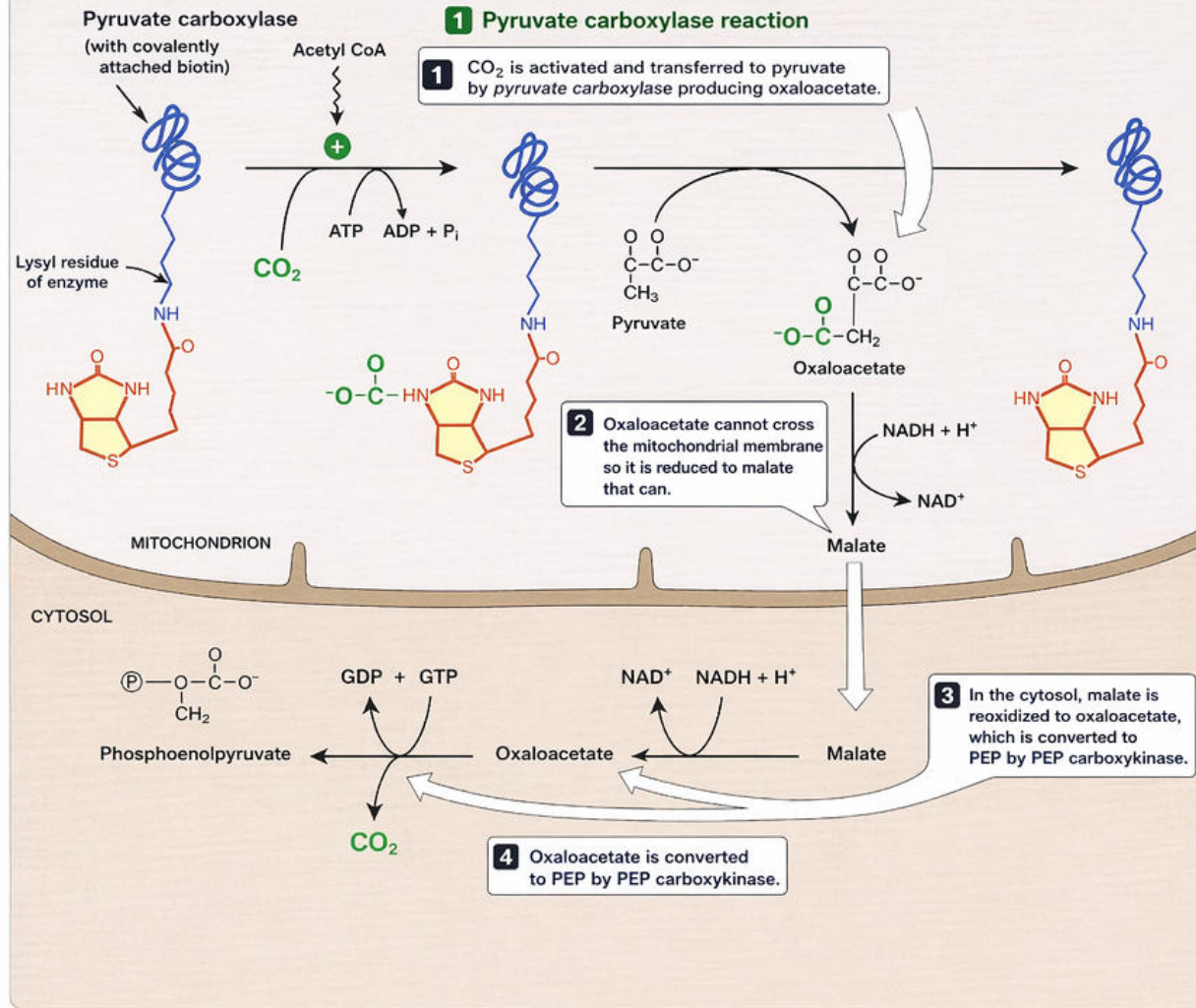


في السيتوسول 3 - 4

Pyruvate Carboxylase Step in Gluconeogenesis

خطوة البيروفات كربوكسيلاز في استحداث الجلوكوز

هذه هي أول خطوة في استحداث الجلوكوز حيث يتحول البيروفات إلى فوسفونول بيروفات (PEP) عبر عدة مراحل لعدم قدرة الأوكسالوأسيتات على عبور الغشاء الميتوكوندري.



ملخص الخطوات

داخل الميتوكوندريا:

- 1 $\text{Pyruvate} + \text{CO}_2 + \text{ATP} \rightarrow \text{Oxaloacetate}$ (Pyruvate carboxylase)
 - 2 $\text{Oxaloacetate} \rightarrow \text{Malate}$ (Malate dehydrogenase) (يستطيع الملات عبور الغشاء)
- في السيتوسول:
- 3 $\text{Malate} \rightarrow \text{Oxaloacetate}$ (Malate dehydrogenase)
 - 4 $\text{Oxaloacetate} + \text{GTP} \rightarrow \text{PEP} + \text{CO}_2 + \text{GDP}$ (PEP carboxykinase)

أهم الإنزيمات

- 1 Pyruvate carboxylase (ميتوكوندريا)
 - يحتاج Biotin
 - يستخدم ATP
 - ينشط بواسطة Acetyl-CoA
- 2 Malate dehydrogenase
 - يوجد في الميتوكوندريا والسيتوسول
 - يستخدم NADH/NAD^+
- 3 PEP carboxykinase (PEPCK)
 - موجود في السيتوسول
 - يستخدم GTP
 - CO_2

أهم النقاط

- لا يمكن للأوكسالوأسيتات عبور الغشاء الداخلي للميتوكوندريا. يتم نقل الكربون على شكل ملات.
- هذه الخطوات تستهلك طاقة (ATP و ΔTP).
- البيروفات يأتي من اللاكتات أو الأحماض الأمينية أو الجليسرول.
- هذه الخطوة هي نقطة الالتفاف الأولى في استحداث الجلوكوز (لتجاوز الخطوة غير العكوسة في تحلل الجلوكوز المحفز بالبيروفات كيناز).

النتج النهائي

- الهدف النهائي من هذه الخطوة هو إنتاج PEP الذي يدخل في الخطوات التالية لإنتاج الجلوكوز في الكبد (وأيضاً الكلية).
- الجلوكوز الناتج يمكنه طرحه إلى الدم للمحافظة على سكر الدم.



Regulation of gluconeogenesis

الجلوكاجون: يحفز استحداث الجلوكوز بفلات آليات:

1. Glucagon: stimulates gluconeogenesis in three mechanisms:

1. Change in allosteric effectors: it lowers level of fructose 2,6-biphosphate leading to activation of fructose 1,6-biphosphatase and inhibition of phosphofructokinase.

1. تغيير في المؤثرات التآثرية: يخفض مستوى فركتوز 2,6 ثنائي الفوسفات مما يؤدي إلى تنشيط فركتوز 1,6-ثنائي الفوسفاتاز وتثبيط فوسفوفركتوكيناز.

2. Covalent modification of enzyme activity: it elevate cAMP leading to activation of cAMP-dependent protein kinase activity which will phosphorylate pyruvate kinase to its inactive form.

2. التعديل التساهمي لنشاط الإنزيم: يؤدي إلى رفع مستوى cAMP، مما ينشط بروتين كيناز المعتمد على cAMP، والذي بدوره يفسفر بيروفات كيناز إلى شكله غير النشط

3. Induction of enzyme synthesis: it increases the transcription of PEP carboxykinase gene.

3. تحفيز تخليق الإنزيم: يزيد من نسخ جين PEP كاربوكسي كيناز

2. Substrate availability: like glucogenic amino acids

2. توافر الركيزة: مثل الأحماض الأمينية المولدة للجلوكوز

3. Allosteric activation of pyruvate carboxylase by acetyl coA.

3. التنشيط التآثري لبيروفات كاربوكسيلاز بواسطة أسيتيل

4. Allosteric inhibition of fructose 1,6-bisphosphatase by AMP

4. التثبيط التآثري لمرفق الإنزيم أ

Note: ATP and NADH are produced in large quantities during fasts from fatty acid oxidation is required for gluconeogenesis.

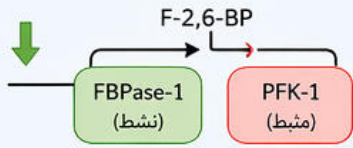
4. التثبيط التآثري لمرفق الإنزيم أ بواسطة AMP

. ملاحظة: يتم إنتاج ATP وNADH بكميات كبيرة أثناء الصيام من أكسدة الأحماض الدهنية اللازمة لتكوين الجلوكوز.

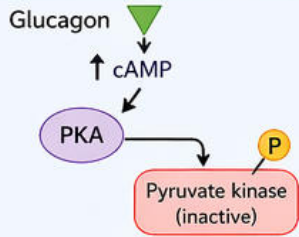
Regulation of Gluconeogenesis

تنظيم استحداث الجلوكوز

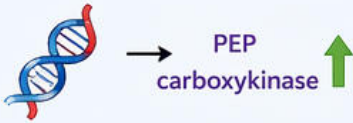
1 Glucagon: stimulates gluconeogenesis in three mechanisms (الجلوكاجون يحفز استحداث الجلوكوز بثلاث آليات)



1 Change in allosteric effectors: it lowers level of fructose 2,6-bisphosphate leading to activation of fructose 1,6-bisphosphatase and inhibition of phosphofructokinase.
تغيير في المؤثرات الألوستيرية: يقلل مستوى فركتوز-2,6-بيسفسفات مما يؤدي إلى تنشيط إنزيم فركتوز-1,6-بيسفسفاتاز وتثبيط إنزيم فوسفوفركتوكيناز.



2 Covalent modification of enzyme activity: it elevate cAMP leading to activation of cAMP-dependent protein kinase activity which will phosphorylate pyruvate kinase to its inactive form.
التعديل التساهمي لنشاط الإنزيم: يرفع مستوى cAMP مما ينشط إنزيم بروتين كيناز المعتمد على cAMP والذي فسفرة بيروفات كيناز إلى شكله غير النشط.



3 Induction of enzyme synthesis: it increases the transcription of PEP carboxykinase gene.
تحفيز تصنيع الإنزيمات: يزيد من نسخ (التعبير الجيني) لجين إنزيم PEP carboxykinase.

2 Substrate availability: like glucogenic amino acids توفر الركائز: مثل الأحماض الأمينية الجلوكوجينية.



3 Allosteric activation of pyruvate carboxylase by acetyl CoA. تنشيط ألوستيري لإنزيم بيروفات كربوكسيلاز بواسطة أسيتيل CoA



4 Allosteric inhibition of fructose 1,6-bisphosphatase by AMP. تثبيط ألوستيري لإنزيم فركتوز-1,6-بيسفسفاتاز بواسطة AMP



الفكرة العامة

الجسم ينظم استحداث الجلوكوز حسب حاجته للطاقة. أثناء الصيام أو نقص سكر الدم يتم تحفيز استحداث الجلوكوز، وأثناء الشبع يتم تثبيطه.



ملخص سريع

- الجلوكاجون هو أهم هرمون يحفز استحداث الجلوكوز.
- يعمل عبر ثلاث آليات رئيسية: (تغييرات ألوستيرية - تعديل تساهمي - تحفيز تصنيع الإنزيمات).
- توفر الركائز ووفرة الطاقة (ATP و NADH) ضروريان لنجاح العملية.
- أسيتيل CoA ينشط أول خطوة في استحداث الجلوكوز.
- AMP يثبط خطوة مهمة في المسار.

الهدف النهائي

زيادة إنتاج الجلوكوز في الكبد (وأبدا الكلية) وإطلاقه إلى الدم للمحافظة على مستوى السكر الطبيعي أثناء الصيام أو الجهد.



ملاحظات مهمة

- أثناء الصيام: ↑ جلوكاجون ، ↓ إنسولين = ↑ استحداث الجلوكوز.
- الطاقة اللازمة للعملية تأتي من أكسدة الأحماض الدهنية.
- تراكم ATP و NADH في الصيام يدعم استحداث الجلوكوز.



الخلاصة الذهبية

الجلوكاجون + توفر الركائز + وفرة الطاقة + تنشيط بيروفات كربوكسيلاز + تثبيط FBPase-1 = استحداث جلوكوز فعال لحفظ سكر الدم.

