Metabolism of mono and disaccharide

ان شاء الله فيه كل كلام الدكتوره

Glut 5 is the transporter for fructose

Metabolism of fructose

- The major source of fructose is the disaccharide sucrose, which, when cleaved in the intestine, releases equimolar amounts of fructose and glucose

> المصدر الرئيسي للفركتوز هو ثنائي السكاريد السكروز، الذي عند انقسامه في الأمعاء، يُطلق كميات متساوية من الفركتوز والجلوكوز

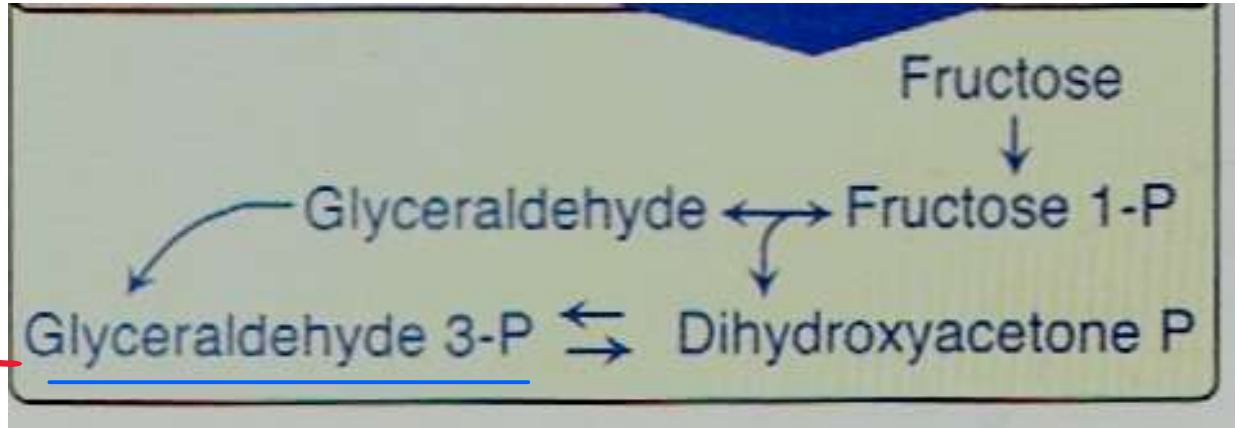
- fructose is also found as a free monosaccharide in high-fructose corn syrup (55 percent fructose/45 percent glucose, which is used to sweeten most cola drinks), in many fruits, and in honey.

> يوجد الفركتوز أيضًا كسكر أحادي حر في شراب الذرة عالي الفركتوز (55% فركتوز/45% جلوكوز، والذي يُستخدم لتحلية معظم مشروبات الكولا)، وفي العديد من الفواكه، وفي العسل.

- Entry of fructose into cells is not insulin-dependent and, in contrast to glucose, fructose does not promote the secretion of insulin.

> دخول الفركتوز إلى الخلايا لا يعتمد على الأنسولين، وعلى عكس الجلوكوز، لا يحفز الفركتوز إفراز الأنسولين.

هاي هي النتيجه النهائيه ومن هون بكمل glycolysis



pathway ال

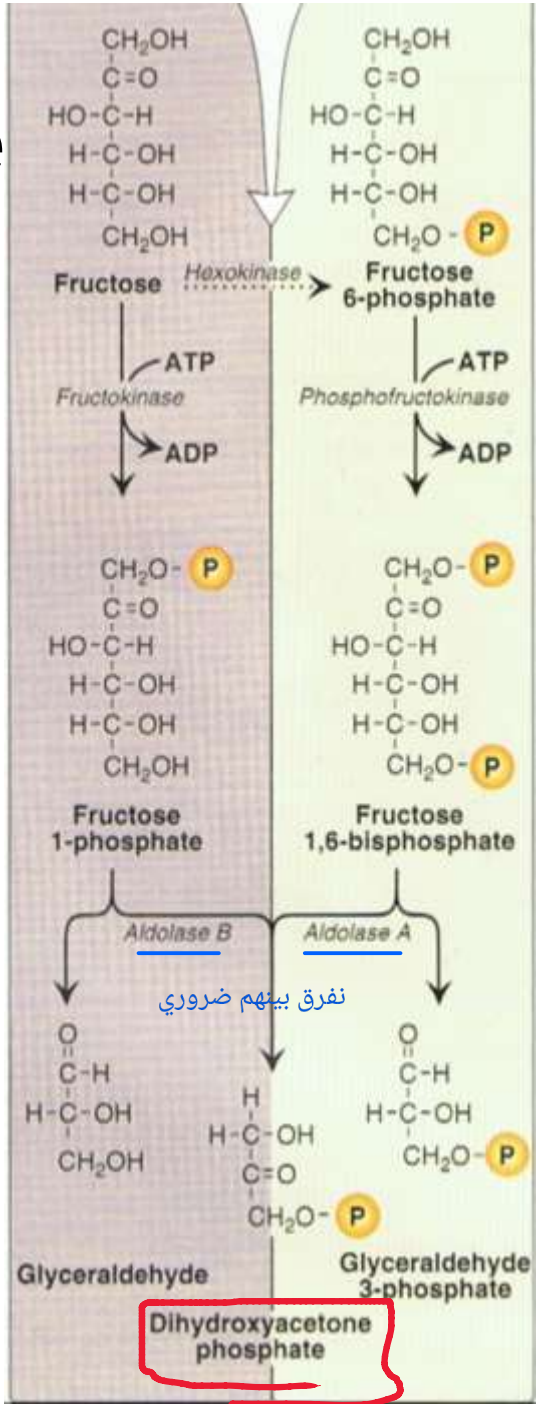
Metabolism of fructose

فسفرة الفركتوز: بواسطة هيكسوكيناز أو فركتوكيناز (موجود في الكبد والكلى والغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة). ويحول الفركتوز إلى فركتوز 1-فوسفات، باستخدام ATP كمانح للفوسفات

A. Phosphorylation of fructose: by hexokinase or fructokinase (found in the liver, kidney, and the small intestinal mucosa). and converts fructose to fructose 1-phosphate, using ATP as the phosphate donor

B. Cleavage of fructose 1-phosphate (by aldolase B) to dihydroxyacetone phosphate (DHAP) and glycerolaldehyde. DHAP can directly enter glycolysis or gluconeogenesis, whereas glyceraldehyde can be metabolized by other pathways

شق الفركتوز 1-فوسفات (بواسطة الألدولاز B) إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات (DHAP) والجليسرالدهيد. يمكن أن يدخل DHAP مباشرة في التحلل السكري أو التكوين السكري، في حين أن الجليسرالدهيد يمكن أن يتحلل في مسارات أخرى



Metabolism of fructose

معدل استقلاب الفركتوز أسرع من معدل استقلاب الجلوكوز لأن ثلاثي السكريات المتكونة من فركتوز 1-فوسفات تتجاوز فوسفوفركتوكيناز (الخطوة الرئيسية المحددة لمعدل تحلل الجلوكوز).

C. Kinetics of fructose metabolism

يؤدي التسريب الوريدي للفركتوز إلى رفع معدل تكوين الدهون الناتج عن زيادة إنتاج أسيتيل CoA.

A. The rate of fructose metabolism is more rapid than that of glucose because the trioses formed from fructose 1-phosphate bypass phosphofructokinase (the major rate-limiting step in glycolysis).

B. Intravenous infusion of fructose elevate the rate of lipogenesis caused by the enhanced production of acetyl CoA.

D. Disorders of fructose metabolism

عدم تحمل الفركتوز الوراثي (HF): اضطراب حاد في استقلاب الكبد والكلى نتيجة لنقص ألدولاز B. يتراكم فوسفات الفركتوز-1، وتنخفض مستويات الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) والفوسفات غير العضوي بشكل ملحوظ، مما يُسبب فرط حمض يوريك الدم، ونقص سكر الدم، والقيء، واليرقان، والنزيف، وتضخم الكبد.

نقص الفركتوكيناز: حالة حميدة بسيطة

A. fructokinase deficiency: benign condition

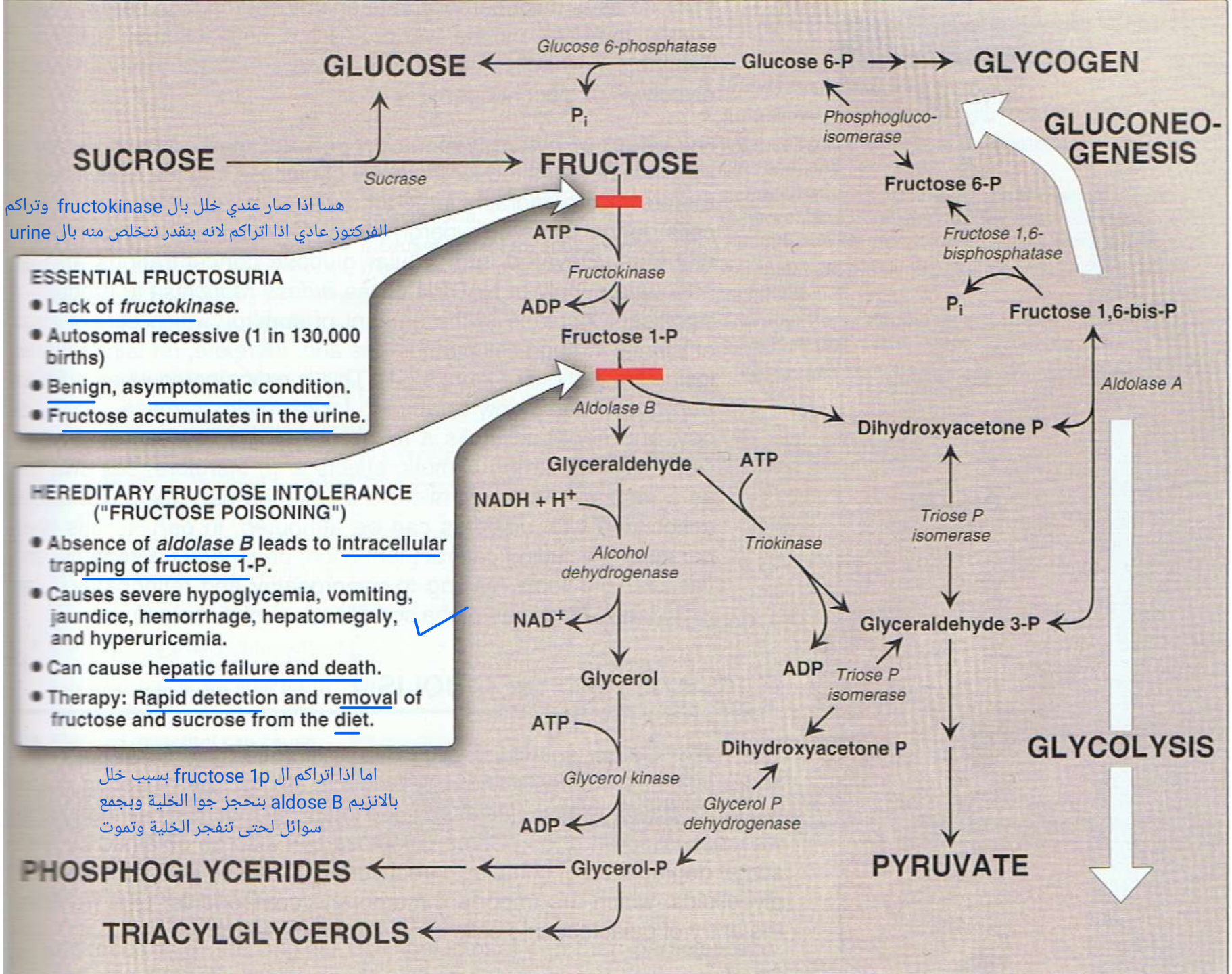
B. Hereditary fructose intolerance (HFI): a severe disturbance of liver and kidney metabolism as a result of aldolase B deficiency. Fructose 1-phosphate accumulates, and ATP and inorganic phosphate levels fall significantly, causing hyperuricemia, hypoglycemia, vomiting, jaundice, hemorrhage and hepatomegaly.

If fructose was not removed from the diet, liver failure and death can occur.

إذا لم يتم إزالة الفركتوز من النظام الغذائي، فقد يحدث فشل كبدي ووفاة.

Diagnosis of HFI can be made on the basis of fructose in the urine

يمكن تشخيص نقص الفركتوز الوراثي بناءً على وجود الفركتوز في البول


GLUCOSE
Glucose 6-phosphatase
Glucose 6-P
GLYCOGEN
P_i
Phosphogluco-isomerase
GLUCONEO-GENESIS
SUCROSE
Sucrase
FRUCTOSE
Fructose 6-P
هسا اذا صار عندي خلل بال fructokinase وتراكم الفركتوز عادي اذا اتراكم لانه بنقدر نتخلص منه بال urine
ATP
Fructokinase
Fructose 1,6-bisphosphatase
ADP
P_i
Fructose 1,6-bis-P
ESSENTIAL FRUCTOSURIA
Lack of fructokinase.
Autosomal recessive (1 in 130,000 births)
Benign, asymptomatic condition.
Fructose accumulates in the urine.
Fructose 1-P
Aldolase A
Aldolase B
Dihydroxyacetone P
Glyceraldehyde
ATP
NADH + H^+
Triose P isomerase
HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE ("FRUCTOSE POISONING")
Absence of aldolase B leads to intracellular trapping of fructose 1-P.
Causes severe hypoglycemia, vomiting, jaundice, hemorrhage, hepatomegaly, and hyperuricemia.
Can cause hepatic failure and death.
Therapy: Rapid detection and removal of fructose and sucrose from the diet.
Alcohol dehydrogenase
Triokinase
NAD^+
Glyceraldehyde 3-P
ADP
Triose P isomerase
Glycerol
ATP
Dihydroxyacetone P
GLYCOLYSIS
اما اذا اتراكم ال fructose 1p بسبب خلل بالانزيم aldose B بنحجز جوا الخلية وبجمع سوائل لحتى تنفجر الخلية وتموت
Glycerol kinase
Glycerol P dehydrogenase
ADP
PHOSPHOGLYCERIDES
Glycerol-P
PYRUVATE
TRIACYLGLYCEROLS

في الحويصلات المنوية، يتحول الجلوكوز إلى سوربيتول بواسطة إنزيم ألديهيد ريدوكتاز، يليه أكسدة السوربيتول بواسطة إنزيم سوربيتول ديهيدروجينيز لإنتاج الفركتوز. هذا ضروري في الحويصلات المنوية لأن الفركتوز مصدر رئيسي للطاقة من الكربوهيدرات. ب. في حالة ارتفاع سكر الدم، كما هو الحال في داء السكري غير المُسيطر عليه، يدخل الجلوكوز إلى هذه الخلايا (الشبكية، العدسة، الكلى، الخلايا العصبية) ويتحول إلى سوربيتول الذي يُحتبس داخل الخلية، مما يؤدي إلى احتباس الماء بسبب الخاصية الأسموزية، وتكوّن الساد، واعتلال الأعصاب المحيطية، ومشاكل الأوعية الدموية التي تؤدي إلى اعتلال الكلى واعتلال الشبكية.

Metabolism of fructose

E. Conversion of mannose to fructose 6-phosphate

Hexokinase phosphorylates mannose, producing mannose 6-phosphate, which is (reversibly) isomerized to fructose 6-phosphate by phosphomannose isomerase.

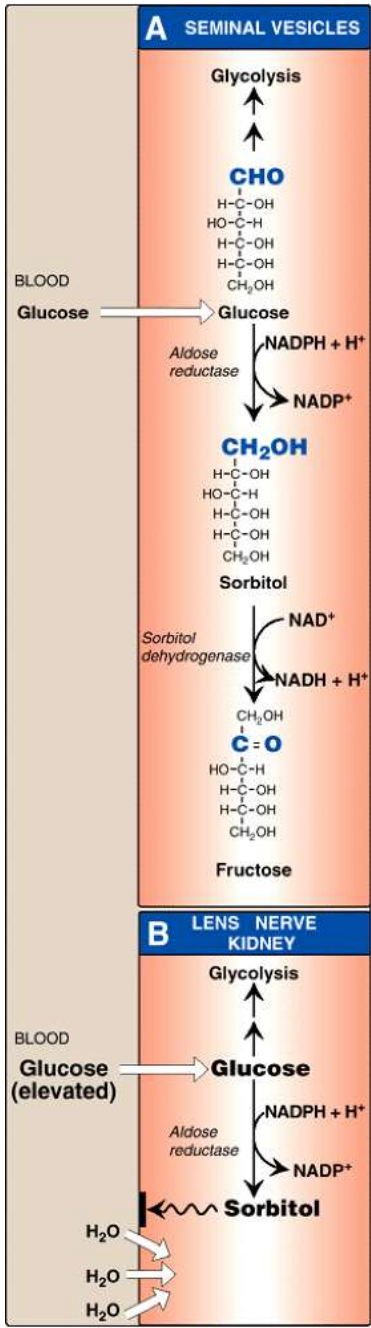
تحويل المانوز إلى فركتوز 6-فوسفات. يقوم إنزيم هيكسوكيناز بفسفرة المانوز، منتجًا مانوز 6-فوسفات، والذي يتحول (بشكل عكسي) إلى فركتوز 6-فوسفات بواسطة إنزيم فوسفومانوز إيزوميراز.

F. Conversion of glucose to fructose via sorbitol

A. In seminal vesicles, glucose converts to sorbitol by aldehyde reductase followed by oxidation of sorbitol by sorbitol dehydrogenase to produce fructose. This is necessary in seminal vesicles as fructose is a major carbohydrate energy source.

sweetness and very polar

B. In hyperglycemia as in uncontrolled diabetes glucose enter these cells (retina, lens, kidney, nerve cells) convert to sorbitol which will be trapped inside the cell, leading to water retention due to osmosis. cataract formation, peripheral neuropathy, and vascular problems leading to nephropathy and retinopathy.



Galactose metabolism

- The major dietery source is lactose (in milk)

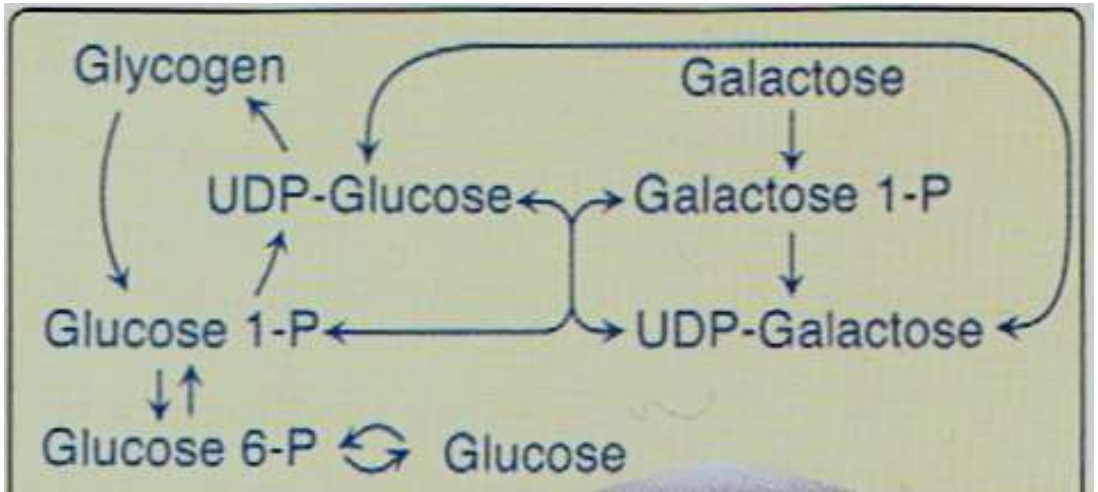
المصدر الغذائي الرئيسي هو اللاكتوز (في الحليب)

- Phosphorylation of galactose by **galactokinase** to galactose 1P using ATP as phosphate donor

فسفرة الجالاكتوز بواسطة جالاكتوكيناز إلى جالاكتوز 1-فوسفات باستخدام ATP كمانح للفوسفات

- Formation of UDP-galactose by exchange with UDP-glucose. The enzyme that catalyzes this reaction is **galactose 1-phosphate uridyl-transferase**.

تكوين UDP-جالاكتوز عن طريق التبادل مع UDP-جلوكوز. الإنزيم الذي يحفز هذا التفاعل هو جالاكتوز 1-فوسفات يوريديل ترانسفيراز.



Galactose metabolism

استخدام UDP-جالاكتوز كمصدر للكربون في عملية تحلل الجلوكوز أو استحداث الجلوكوز. ثم يتم تحويل UDP-جالاكتوز إلى UDP-جلوكوز بواسطة UDP-هكسوز 4-إيبيميراز.

C. Use of UDP-galactose as a carbon source for glycolysis or gluconeogenesis. UDP-galactose is then converted to UDP-glucose by **UDP-hexose 4-epimerase**.

D. Role of UDP-galactose in biosynthetic reactions: can be utilized in many metabolic pathways as in biosynthesis of lactose, glycoproteins, glycolipids, and glycosaminoglycans.

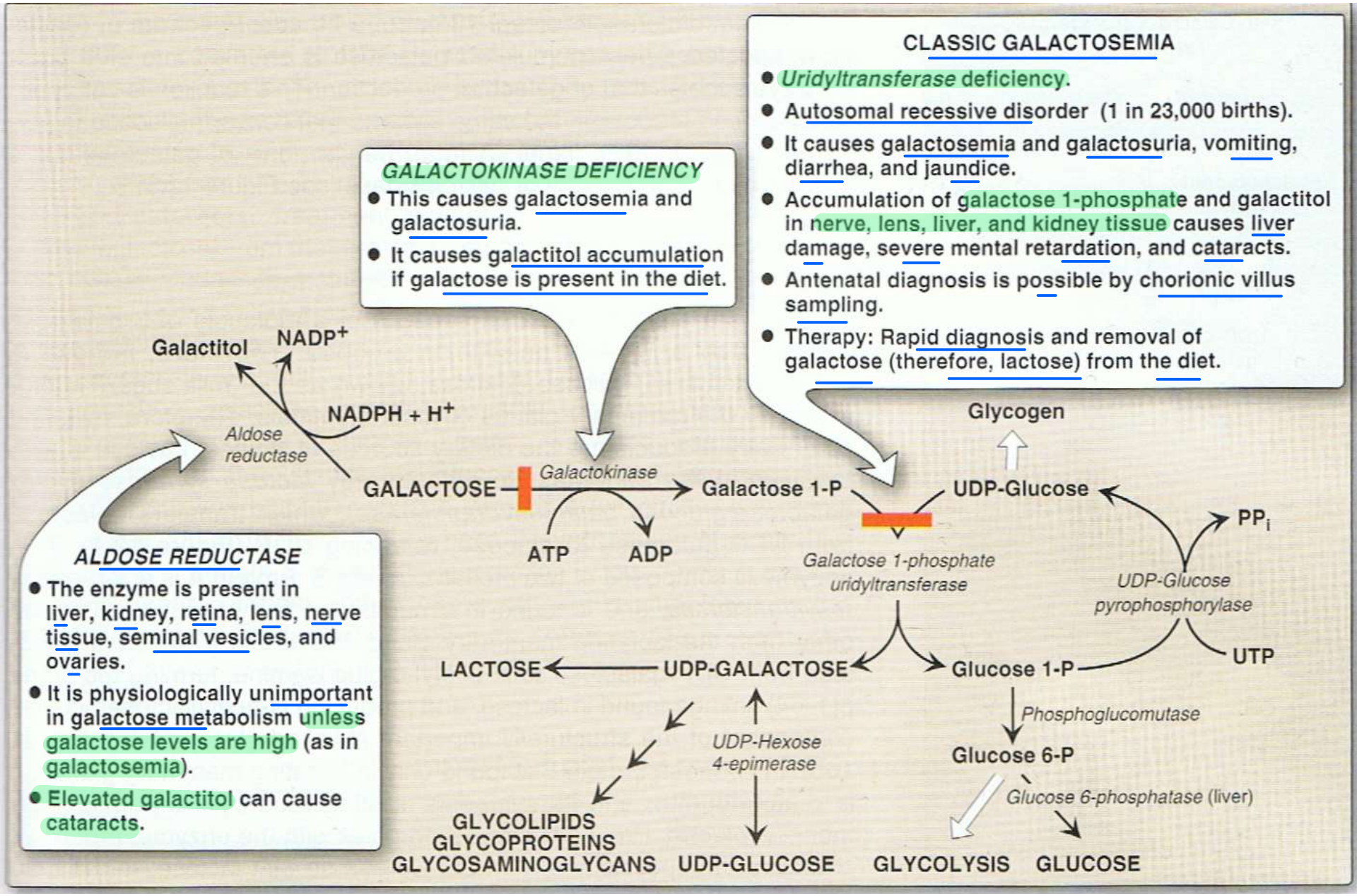
دور UDP-galactose في التفاعلات الحيوية: يمكن استخدامه في العديد من المسارات الأيضية كما هو الحال في التخليق الحيوي للاكتوز والبروتينات السكرية والدهون السكرية والجليكوزامينوجليكانات.

E. Disorders of galactose metabolism

A. classic galactosemia: **Galactose 1-phosphate uridyltransferase** is missing and so galactose 1P and galactose accumulate in cell causing a problem similar to that in fructose intolerance

أ. جالاكتوزيميا كلاسيكية: يغيب إنزيم جالاكتوز 1-فوسفات يوريديل ترانسفيراز، وبالتالي يتراكم جالاكتوز 1P والجالاكتوز في الخلية مما يسبب مشكلة مشابهة لتلك الموجودة في عدم تحمل الفركتوز

يعني بنحبس بالخلية و بجمع سوائل وهيك


CLASSIC GALACTOSEMIA
Uridyltransferase deficiency.
Autosomal recessive disorder (1 in 23,000 births).
It causes galactosemia and galactosuria, vomiting, diarrhea, and jaundice.
Accumulation of galactose 1-phosphate and galactitol in nerve, lens, liver, and kidney tissue causes liver damage, severe mental retardation, and cataracts.
Antenatal diagnosis is possible by chorionic villus sampling.
Therapy: Rapid diagnosis and removal of galactose (therefore, lactose) from the diet.
GALACTOKINASE DEFICIENCY
This causes galactosemia and galactosuria.
It causes galactitol accumulation if galactose is present in the diet.
Galactitol
NADP+
NADPH + H+
Aldose reductase
GALACTOSE
Galactokinase
ATP
ADP
Galactose 1-P
Glycogen
UDP-Glucose
PPi
Galactose 1-phosphate uridyltransferase
UDP-Glucose pyrophosphorylase
UTP
LACTOSE
UDP-GALACTOSE
Glucose 1-P
Phosphoglucomutase
Glucose 6-P
Glucose 6-phosphatase (liver)
UDP-Hexose 4-epimerase
GLYCOLIPIDS
GLYCOPROTEINS
GLYCOSAMINOGLYCANS
UDP-GLUCOSE
GLYCOLYSIS
GLUCOSE
ALDOSE REDUCTASE
The enzyme is present in liver, kidney, retina, lens, nerve tissue, seminal vesicles, and ovaries.
It is physiologically unimportant in galactose metabolism unless galactose levels are high (as in galactosemia).
Elevated galactitol can cause cataracts.

GALACTOSE METABOLISM DEFICIENCIES – EFFECTS & CLINICAL MANIFESTATIONS

1) ALDOSE REDUCTASE DEFICIENCY

Enzyme deficient: Aldose reductase

What happens?

- Impaired conversion of galactose → galactitol, especially in tissues where the enzyme is present (lens, retina, kidney, nerve, etc.).

What accumulates?

- Galactitol accumulates in tissues.

Why is it harmful?

- Galactitol is osmotically active → draws water into cells → cellular swelling and damage.

What does it lead to (clinical effects)?

- Cataracts (especially in children) due to galactitol accumulation in the lens causing lens fiber swelling.

- Renal problems (impaired kidney function).

- Neurological problems (peripheral neuropathy, developmental delay in severe cases).

Key point:

- It is less common and usually occurs when galactose levels are high (as in galactosemia).

2) GALACTOKINASE DEFICIENCY

Enzyme deficient: Galactokinase

What happens?

- Galactose cannot be phosphorylated to galactose-1-phosphate.
- It is diverted to the aldose reductase pathway.

What accumulates?

- Galactose and galactitol.

What does it lead to?

- Mild form of galactosemia.

- Usually presents in infancy.

- Symptoms:
  - Feeding intolerance
  - Vomiting
  - Diarrhea

- Jaundice (mild).

- Poor growth and failure to thrive (in severe cases).

Why?

- Because galactose and galactitol accumulation are toxic to cells.

3) CLASSIC GALACTOSEMIA

Enzyme deficient: Galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT)

What happens?

- Galactose-1-phosphate accumulates.
- Galactitol also increases.

Why is it harmful?

- Galactose-1-phosphate is toxic → interferes with normal cellular metabolism.
- Galactitol causes osmotic damage.

What does it lead to (severe symptoms)?

- Liver damage → jaundice, hepatitis, liver failure.

- Severe mental retardation and developmental delay.

- Cataracts.

- Kidney damage.

- Failure to thrive.

- Vomiting, diarrhea, poor feeding.

Why?

- Because toxic metabolites (galactose-1-phosphate and galactitol) damage multiple organs.

SUMMARY COMPARISON

Aldose reductase deficiency	Galactokinase deficiency	Classic galactosemia (GALT deficiency)
→ Galactitol accumulation in specific tissues	→ Galactose + Galactitol accumulation	→ Galactose-1-phosphate + Galactitol accumulation
→ Cataracts, renal & neurological problems.	→ Usually mild: GI symptoms, jaundice, poor growth.	→ Severe multi-organ damage (liver, brain, kidney, eyes).

IMPORTANT NOTE

Early diagnosis and removal of galactose (lactose) from the diet can prevent most complications, especially in classic galactosemia.

Lactose synthesis

ينتج في الغدد الثديية للثدييات

- Produced in mammary glands of mammals

يُصنّع اللاكتوز بواسطة إنزيم ناقل اللاكتوز الذي ينقل الجالاكتوز من UDP-جالاكتوز إلى الجلوكوز، مُحررًا UDP.

- Lactose is synthesized by lactose transferase which transfers galactose from UDP-galactose to glucose, releasing UDP.
- This enzyme is composed of two proteins, A and B. Protein A is a **β-o-galactosyltransferase**, and is found in a number of body tissues.

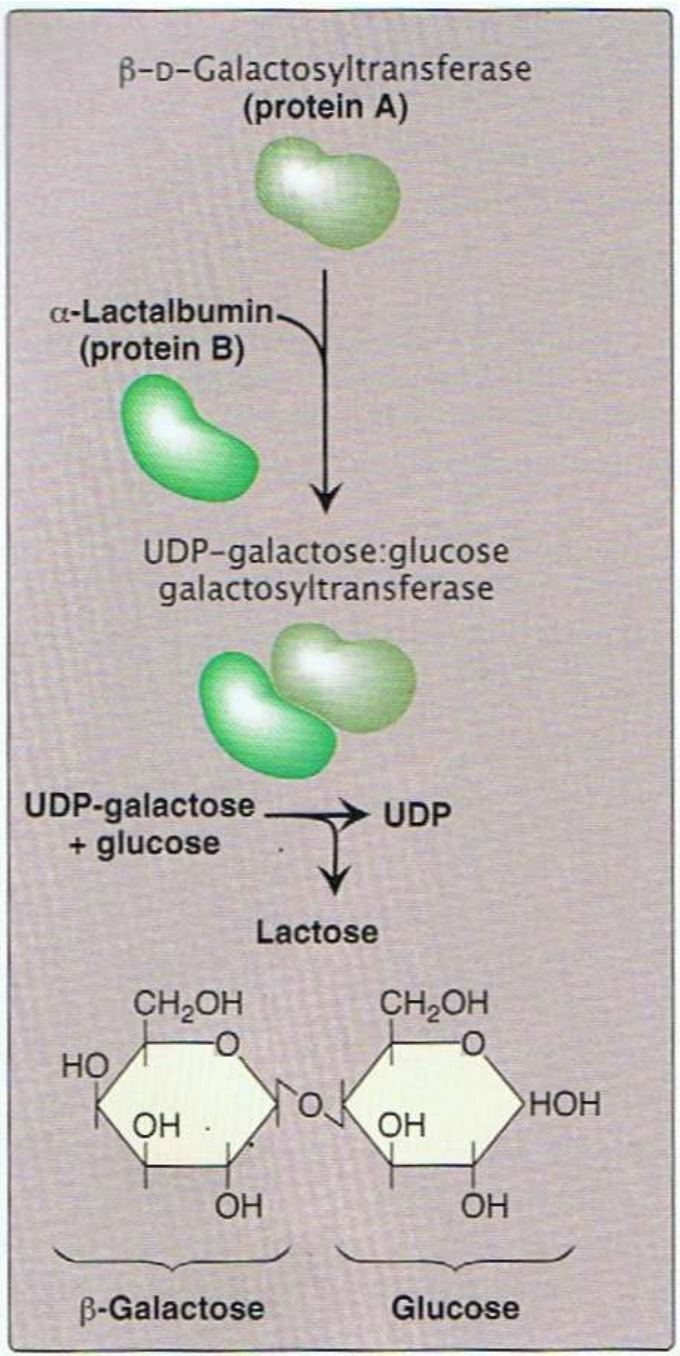
يتكون هذا الإنزيم من بروتينين، A وB. البروتين A هو ناقل غالاكتوزيل بيتا، ويوجد في عدد من أنسجة الجسم.

- In tissues other than the lactating mammary gland, this enzyme transfers galactose from UDP-galactose to N-acetyl-D-glucosamine, forming the same (1-4) linkage found in lactose, and producing N-acetyllactosamine a component of the structurally important N-linked **glycoproteins**.

في الأنسجة الأخرى غير الغدة الثديية المرضعة، ينقل هذا الإنزيم الجالاكتوز من UDP-جالاكتوز إلى N-أسيتيل-D-جلوكوزامين، مكونًا نفس الرابطة (4-1) الموجودة في اللاكتوز، ومنتجًا N-أسيتيل لاكتوزامين، وهو أحد مكونات البروتينات السكرية المرتبطة بـ N ذات الأهمية الهيكلية.

- In contrast, protein B is found only in lactating mammary glands. It is **α-lactalbumin**, and its synthesis is stimulated by the peptide hormone, prolactin. Protein B forms a complex with the enzyme, protein A, changing the specificity of that transferase so that lactose, rather than N-acetyllactosamine, is produced.

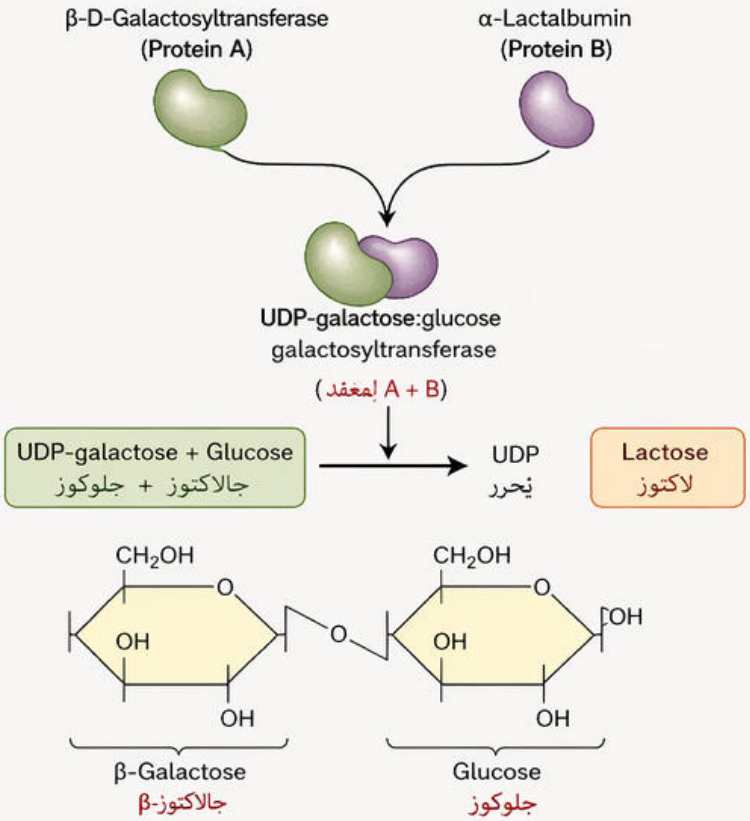
على النقيض من ذلك، يوجد البروتين ب فقط في الغدد الثديية المرضعة. وهو ألفا-لاكتالبومين، ويتم تحفيز تصنيعه بواسطة هرمون البتيد، البرولاكتين. يشكل البروتين ب مركبًا مع الإنزيم، البروتين أ، مما يغير خصوصية هذا الناقل بحيث يتم إنتاج اللاكتوز، بدلاً من N-أسيتيل لاكتوزامين.


β-D-Galactosyltransferase
(protein A)
α-Lactalbumin
(protein B)
UDP-galactose:glucose
galactosyltransferase
UDP-galactose
+ glucose
UDP
Lactose
CH2OH
O
HO
OH
OH
O
CH2OH
O
OH
HOH
OH
β-Galactose
Glucose

Lactose synthesis تصنيع اللاكتوز

- Produced in **mammary glands** of **mammals**.
  ينتج في الغدد الثديية للثدييات.
- Lactose is synthesized by **lactose transferase** which transfers **galactose** from UDP-galactose to **glucose**, releasing **UDP**.
  يُصنع اللاكتوز بواسطة إنزيم ناقل اللاكتوز الذي ينقل الجالاكتوز من UDP-جالاكتوز إلى الجلوكوز، مع تحرير UDP.
- This enzyme is composed of two proteins, A and B. Protein A is a β-o-galactosyltransferase, and is found in a number of body tissues.
  يتكون هذا الإنزيم من بروتينين: A و B.
  البروتين A هو β-O-جالاكتوسيلترانسفيراز، ويوجد في عدد من أنسجة الجسم.
- In tissues other than the lactating mammary gland, this enzyme transfers galactose from UDP-galactose to N-acetyl-D-glucosamine, forming the same (1→4) linkage found in lactose, and producing N-acetyllactosamine a component of the structurally important N-linked glycoproteins.
  في الأنسجة الأخرى غير الغدة الثديية المُرضعة، ينقل هذا الإنزيم الجالاكتوز من UDP-جالاكتوز إلى N-سيتيل-جلوكوزامين، (4→1) إلى نفس الرابطة الموجودة في اللاكتوز، وينتج N-أسيتيل-لاكتوزأساسين، وهو مكون أساسي في البروتينات السكريه، بروتينات مرتبطة بروابط N المهمة بنيوياً.
- In contrast, protein B is found only in lactating mammary glands. It is α-lactalbumin, and its synthesis is stimulated by the peptide hormone, prolactin. Protein B forms a complex with protein A, changing the specificity of that transferase so that lactose, rather than N-acetyllactosamine, is produced.
  على العكس، يوجد البروتين B فقط في الغدد الثديية الرضعة. وهو α-لاكتالبومين، ويتم تحفيز تصنيعه بواسطة هرمون البيتيد برولاكتين.
  يرتبط البروتين B مع البروتين A مكوناً معقداً، مما يغير خصوصية هذا الناقل بحيث يتم إنتاج اللاكتوز بدلاً من N-أسيتيل لاكتوزأمين.

ROLE OF PROTEINS A & B دور البروتينين و



KEY POINT نقطة مهمة

- Protein A alone → makes N-acetyllactosamine in most tissues.
  البروتين A وحده → → يصنع N-أسيتيل لاكتوزأمين في معظم الأنسجة.
- Protein A + Protein B → makes lactose in lactating mammary glands.
  البروتين A + البروتين B → يصنع اللاكتوز في الغدد الثديية المُرضعة.

DEFICIENCIES IN GALACTOSE METABOLISM – SUMMARY نقص الإنزيمات في أيض الجالاكتوز – ملخر

1) ALDOSE REDUCTASE DEFICIENCY نقص إنزيم أندوز ريدوكتاز

- **What happens?** Galactose → galactitol (in tissues where enzyme is present)
  ماذا يحدث؟ يتحول الجالاكتوز إلى جالاكتيتول في الأنسجة التي يوجد فيها الإنزيم.
- **Accumulation:** Galactitol التراكم: جالاكتيتول
- **Leads to:** Cataracts (especially in children), renal problems, neurological problems.
  يؤدي إلى: الساد (خصوصاً في الأطفال)، مشاكل كلوية، مشاكل عصبية.

2) GALACTOKINASE DEFICIENCY نقص إنزيم جالاكوكينيز

- **What happens?** Galactose not phosphorylated → goes to aldose reductase pathway
  لا يتم فوسفرة الجالاكتوز → يتحول إلى مسار أندوز ريدوكتاز.
- **Accumulation:** Galactose + Galactitol التراكم: جالاكتوز + جالاكتيتول.
- **Leads to (mild):** Galactosemia, infant symptoms (vomiting, diarrhea, jaundice, poor growth).
  يؤدي إلى (خفيف): جالاكتوسيميا، أعراض عند الرضع (قيء، إسهال، يرقان، ضعف نمو).

3) CLASSIC GALACTOSEMIA (GALT DEFICIENCY) الجالاكتوسيميا الكلاسيكية

- **What happens?** Galactose-1-phosphate accumulates
  ماذا يحدث؟ يتراكم جالاكتوز-1-فوسفات.
- **Why harmful?** Toxic → interferes with metabolism, causes organ damage.
  لماذا ضار؟ سلم → يعيق عمليات الأيض ويسبب تلف الأعضاء.
- **Leads to (severe):** Liver damage, jaundice, cataracts, kidney damage,
  يؤدي إلى (شديد): تلف الكبد، يرقان، الساد، تلف الكلى،
  severe mental retardation, failure to thrive, vomiting, diarrhea.
  تخلف عقلي شديد، فشل في النمو، قيء، إسهال.