لجان الدفعات

BIOCHEMISTRY

MORPHINE ACADEMY

By Maryam Alhasan

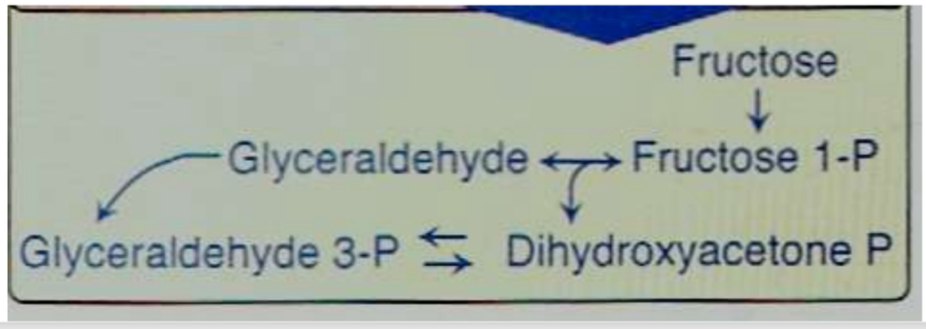
MORPHINE ACADEMY

Metabolism of mono and disaccharide

- ال other monosaccharides يعني لو انا ما اكلت سكر لو اكلت فواكه شو نوع السكر الموجود بالفواكه ؟ fructose ، لو طفل وبس بشرب حليب في عنده lactose هاي الاشياء كيف بعملها metabolism ..هذا السؤال ، وأي defect في الmetabolism تبعها اله consequences ولا ما اله ..كمان هاد سؤال تاني هلا منحكي عنهم

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



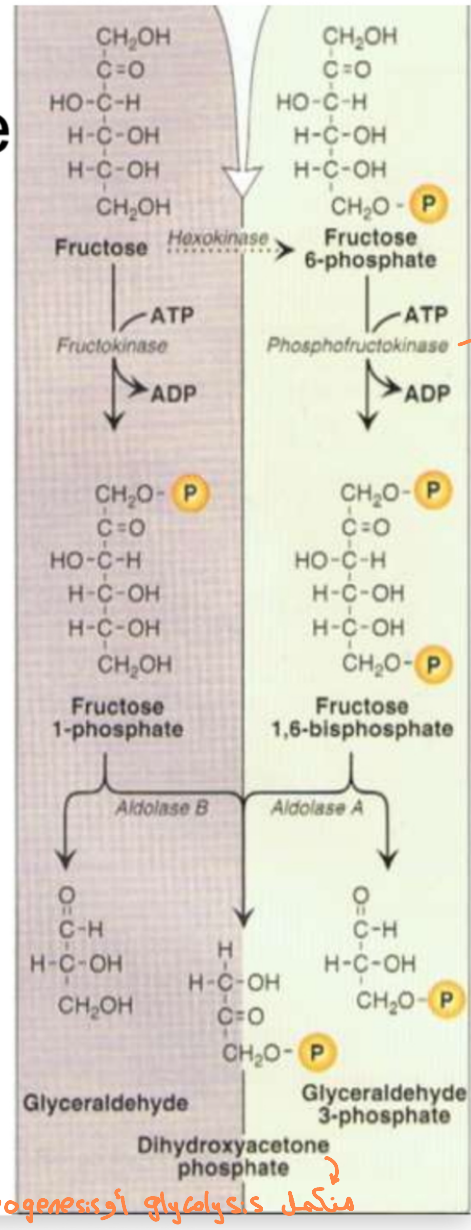
- ال metabolism لل fructose ، اول اشي حكينا انه الفركتوز في اله مصادر كتيرة بالجسم او يعني بالاكل تبعنا ، اول اشي اللي هو السكر سكر المائدة اللي هو فركتوز وغلوكوز يعني فيه مصدر fructose ، بعدين عنا العسل بحتوي على نسبة كبيرة من الفركتوز ، وفي عنا الhigh fructose corn syrup اللي بحطوه بالcola drinks فيها نسبة عالية من الفركتوز ، ليش الناس اللي بشربو بيبسي كتير بنصحو لانه الفركتوز ما بصيرله metabolism زي الجلوكوز عمهله هو عنده fructokinase سريع وكله عم بطلع acetyl CoA وين بدي اروح فيه هاد كله؟ استعملت طاقة والباقي؟ بحوله لfat فعشان هيك بنصح الfruits كمان من ضمن الاشياء ، ليش بدنا محفظهم هدول شو بدي فيهم ؟ لانه كمان شوي رح نحكي عن defect بوحدة من الmetabolism تبعهم واذا هاد الشخص عنده لازم يتحمى عن كل الاشياء اللي بتحتوي على فركتوز فمين بده يسأل ؟ الصيدلي ، فهو لازم يتحمى عن فواكه وعسل والسكر والكولا هاي كلها ممنوع انه ياكلها

- متذكرين الintestinal absorption للفركتوز ايش كان الcarrier تبعه ؟ هو GLUT5 ، كمان دخوله للخلايا is not insulin dependent مش زي الجلوكوز لما يفوت عالmuscles هو insulin dependent, هون not insulin dependent وكمان حكينا انه does not promote secretion of insulin يعني ما بحفز إفراز الانسولين (هاي معلومات جدا مهمة)

Metabolism of fructose

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



Hexokinase
Phosphorylation بصير at number 6

عملية بطيئة → glycolysis جزء بال Rate limiting هي step

Fructokinase at number 1

gluconeogenesis أو glycolysis منكمل

- هلا الفركتوز عنده 2 pathways ممكن يمشي فيهم
- في عندي الpathway تبع الglycolysis متذكرين لما حكينا عن الhexokinase والglucokinase وقلنا انه هدول broad specificity معناها انه هو مش بس شغال عالجلوكوز هو كمان ممكن انه يشتغل على الother hexosis اللي من ضمنها fructose هلا منشوف الmechanism تبعه
- وفي كمان عنا mechanism تانية للفركتوز الfructose 1 phosphate منحوله وهاد بنكسر بالaldolase لglyceraldehyde و dihydroxyacetone phosphate وبعدين الglyceraldehyde بتحول لglyceraldehyde 3 phosphate بصيرله phosphorylation وكمان الdihydroxyacetone phosphate منقدر نحوله لglyceraldehyde 3 phosphate ويكمل glycolysis او بجمعهم وبصنع منهم glucose يعني يا اما بطلع فيه طلوع او بنزل فيه نزول

- بالرسمة شو فرق هاي عن هاي (الجهتين) ، الفركتوز لما الواحد ياكله ما بلحقش عهاي يعني الجهة البطيئة ما بتلحق عليه ، فالسريعة والmetabolism شغال وحولي ياه لpyruvate بالاخر من pyruvate لacetyl CoA ودخل الcycle وكملي ، العملية كلها استفدت منه كاملا، هلا هاي الprocess عملية سريعة جدا وبتخلي تصنيع الacetyl CoA عالية جدا, فوجدوا انه اذا انا بعطي لشخص fructose infusion يعني بالوريد اذا بتعطيه بدل جلوكوز فركتوز وجدوا انه الlipogenesis بزيد يعني تملية تصنيع الfat بتزيد عنده

- عنا aldolase A و aldolaase B والاختلاف بالsubstrate يعني aldolase A عليها phosphate 2 والaldolase B عليها one phosphate

Metabolism of fructose

C. Kinetics of fructose metabolism

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

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.

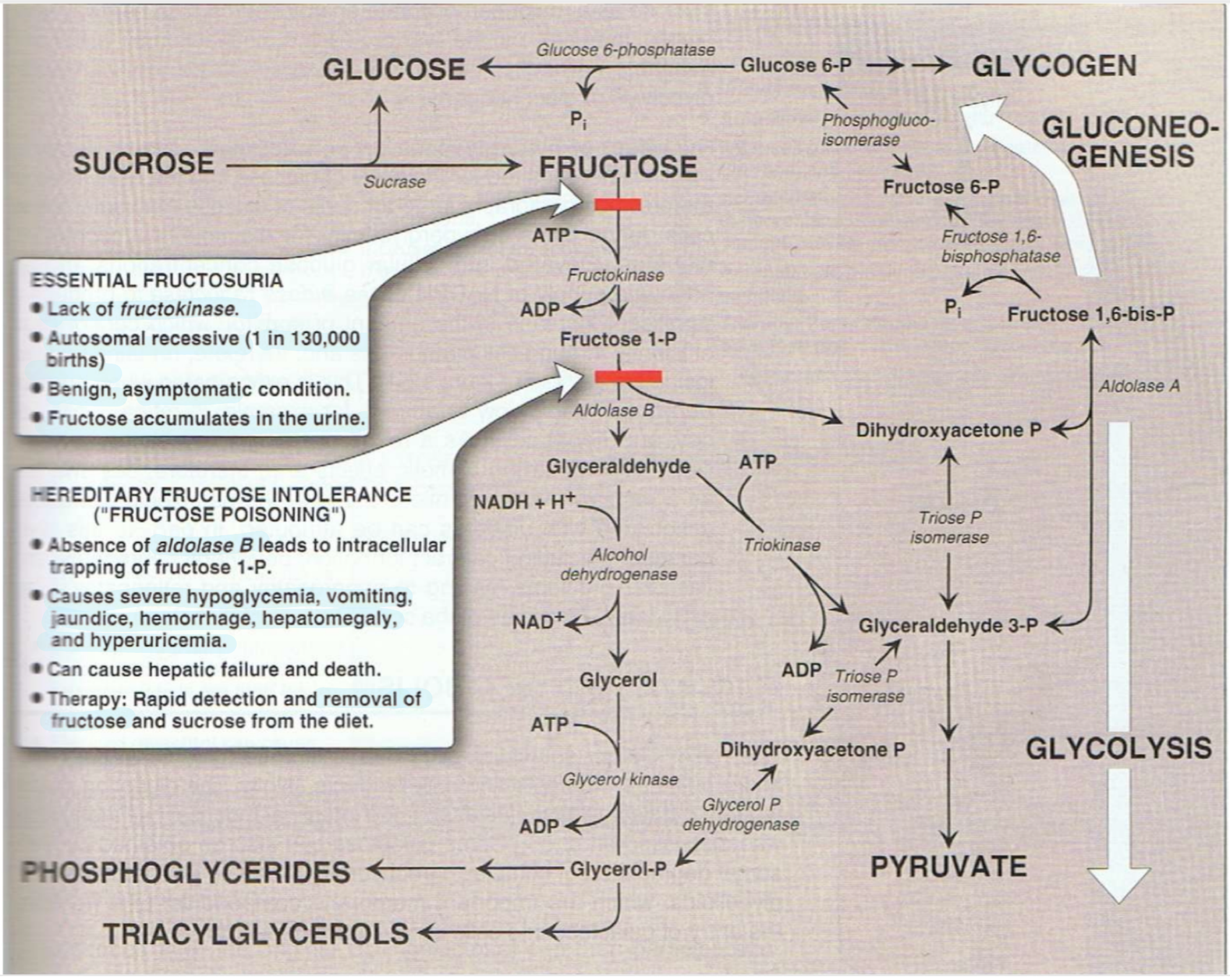
Diagnosis of HFI can be made on the basis of fructose in the urine

- حكينا انه الrate of metabolism is more rapid اسرع بكتير من عملية الglycolysis اللي هي التانية اللي فيها phosphofructokinase لانه اصلا bypassive هو ما بمرق عليه ، وحكينا iv infusion بزيد الlipogenesis وبالتالي الacetyl CoA production بزيد بشكل كتير كبير وبزيد تصنيع الfaatty acids بهاي الطريقة ، عشان هيك اللي بياكلوا اشياء فيها فواكه اذا عنده fatty liver اول شغله بده يتجنب ويبعد عن الفواكه ويبعد عن المشروبات الغازية حتى تتجنب مشكلة الfatty liver

- هلا hereditary problems شو ممكن انها تصير ، شو الenzymes اللي اصلا كانوا لحالهم غير عن الباقي ؟ كان عندي اول واحد fructokinase والتاني aldolase B , هلا لو كان عندي الfructokinase هو اللي defected يعني نولد طفل صغير بfructokinase مش شغال شو بصير ؟ بتراكم الfructose والفركتوز اذا تراكم عنا يا اما بروح glycolysis ،واذا زاد منه كمية كبيرة يعني بوكل فواكه كتير وهيك بروح عالurin يعني بصير عنده fructosuria بزيد عنا الexcretion للفركتوز بالurin وخلص هاي كل القصة، يعني benign ,asymptomatic ما في اي مشاكل منه

- لو صارت المشكلة بaldolase B اللي هو راكم قبله fructose 1 phosphate, هاد لا في enzyme يكمله الmetabolism ولا في carrier يطلعه ولا في حدا يرجعه ولا اشي ولا عنده مجال يكمل ، فهاد بلش يتراكم عنا الphosphate اللي هو fructose 1 phosphate ، اي اشي عليه phosphate وبلش يتراكم بالخلية على طول بعملها damage بسبب انه ببلش يسحب السوائل اله osmotic activity ببلش يسحب السوائل بدخلها عهاي الخلية وبتنفجر بالاخر وبتتدمر، وقيس عليها كل خلايا الكبد حكينا بالكبد وبالكلى
الاعراض اللي بنتج منها بصير عنا hyperuricemia, hypoglycemia, v مش قادر يستفيد منه كمصدر للطاقة وjaundice , vomiting هاي كلها اعراض الكبد مشاكل الكبد ،و hemorrhage لانها اصلا الclotting factor تبعتنا بتتصنع بالكبد فالكبد damaged الخلايا تبعته ما في تصنيع لclotting factors فبصير نزيف وكمان اخر اشي بصير تضخم للliver يعني hepatomegaly

- الحل اله يشيل الfructose من الdiet تبعه ، هداك بالfructokinase ممكن نخفف بس هو اصلا بضرش ، بس هون لازم نشيله حتى نتجنب يصير complete damage للliver



- هاي حكينا انه اللي هو الfructokinase لما يكون هو الdefected بكون عنا lack of fructokinase بكونو asymptomatic conditions وبصيرله بس accumulation in urin ،وبحدث autosomal recessive يعني 2 genes لازم يكونو defected عشان يصير عنده المشكلة ف1 ب130000 ولادة ممكن يصير عندهم هاي المشكلة

- الaldolase B هاد الconsequences اله اصعب بكتير قلنا بصير عنده hypoglycemia,vomiting , jaundice, hemorrhage, hepatomegaly, hyperuricemia وliver failure وdeath اذا نترك بدون علاج ، والtreatment اله removal of fructose وبتكون انتهت المشكلة

Metabolism of fructose

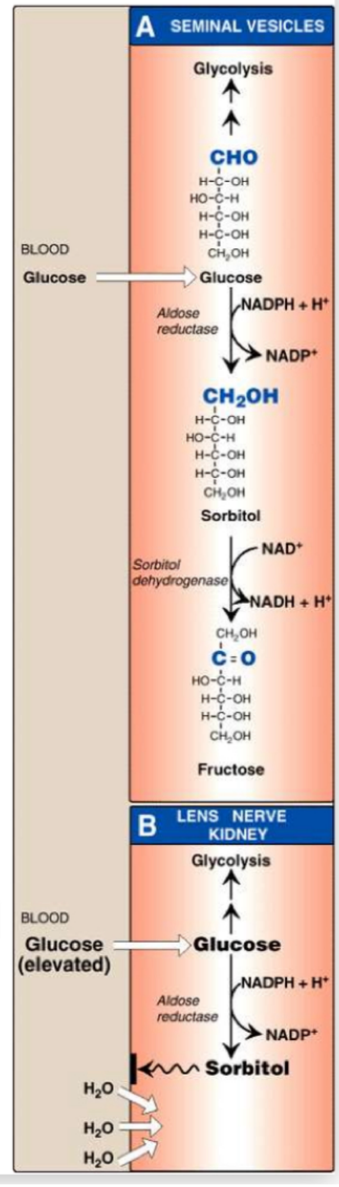
E. Conversion of mannose to fructose 6-phosphate

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

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.

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.



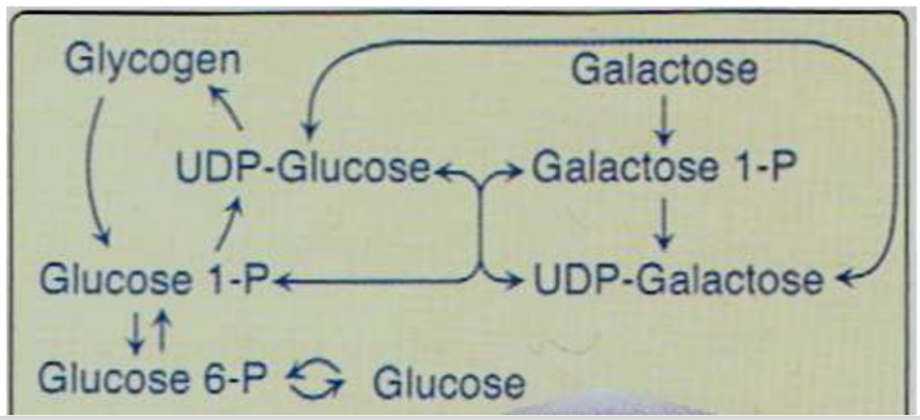
- في عنا كمان شغلة اللي هو الmannose وفي عنا الconversion يعني انا لو ما اكلتش fructose نهائيا بقدر اصنع الفركتوز جوا الجسم ؟ اه بقدر ، طبعا اول اشي في عندي الmannose بقدر احوله لfructose 6 phosphate , طبعا بنعمله بالglucokinase ل mannose 6 phosphate بعدين isomeraze enzyme لfructose 6 phosphate ومنكمل glycolysis عادية

- الشغلة التانية لو انا ما اكلت فركتوز ، الفركتوز احنا منحتاجه لseminal vesicles الsperms الطاقة تبعتها الenergy source هو الfructose ,فلو الواحد ما اكل اشياء فيها فواكه بقدر يحول الglucose بالاول لsorbitol وبعدها لfructose يعني بقدر اصنع الفركتوز بالخلايا via sorbitol يعني من خلال تحويله لsorbitol بالاول بعدين تصنيع الفركتوز ، بالاول بالaldose reductase لsorbitol وبعد هيك بdehydrogenase enzyme بصنع fructose , قلنا الsperms بس بتشتغل بالفركتوز هي مصدر الطاقة تاعتها

- في عنا كمان مشكلة تانية متذكرين لما حكينا عن الlens و nerves والkidney وretina قالت انه الcarriers الي عليهم عبارة عن passive diffusion carriers يعني بنقلوا الجلوكوز من high concentration to low concentration يعني with concentration gradient فاللي بصير عنا انه الناس اللي بكون عندهم uncontrolled diabetes مش مسيطر عالسكر تبعه دايما عالي هدول الناس بتلاقي انه خلايا الretina وkidney و nerves عندهم بصيرلهم damage بشكل مستمر ليه ؟ لانه عندي الخلية وعندي الدم فيه كميات هائلة من الجلوكوز فالcarrier مش insulin dependent هو insulin independent يعني صح ما عنده انسولين بس بدخل ورح يدخل بكميات كتير كبيرة داخل الخلية ، جزء منه رح يتحول لsorbitol زي ما حكينا ، والenzyme اللي وراه مش عم يلحق عليه يعني حيصير accumulation للsorbitol , هلا احنا بالوضع العادي السكر ما برتفع عنا بكون من70 ل110 فكمية قليلة من السكر اللي عم تدخل وعم بتحول لsorbitol فالenzyme اللي ورا بحوله للي بعده وانتهى الموضوع خلصنا ، يعني ما في عندي مشكلة ، ولكن لو كان عم بصيرله flux هيك كمية كبيرة فاتت لداخل الخلية فالsorbitol رح يبلش يتراكم ما في carrier يطلعه نفس قصة الphosphate فش اشي يطلعه ما في اله carrier فالsorbitol ببلش يتراكم ويسحب السوائل فبفجر الخلية وقلنا انه هاي العملية بتكون على مدى سنوات يعني اذا الواحد uncontrolled diabetes تبعه لمدة مثلا ٨ او ١٠ سنين ممكن انه يبلش يصير عنده renal failure او neuropathy او retinopathy وهاي القصص ، اما مريض السكري المسيطر عالسكر فما بكون عنده اي من هاي الcomplications ابدا ما رح يعاني من الاعراض الي حكيناها
بالاضافة احنا حكينا lens فهي برضو العدسة تاع العين بصير فيها cataract ومع الوقت بغيرولهم العدسة ، والretina كمان بكون فيها مشكلة ، والneurons بتلاقي عندهم خدران وبصير عندهم وخزات برجلهم بسبب ارتفاع السكر

Galactose metabolism

- The major dietery source is lactose (in milk)
- Phosphorylation of galactose by **galactokinase** to galactose 1P using ATP as phosphate donor
- Formation of UDP-galactose by exchange with UDP-glucose. The enzyme that catalyzes this reaction is **galactose 1-phosphate uridyl-transferase.**



- الgalactose المصدر تبعه من الحليب يعني منتجات الالبان بشكل عام هي مصدر الgalactose
- اول اشي الphosphorylation اله بتم من خلال galactokinase وبحوله ل galactose 1 phosphate معناته hexokinase بحول لgalactose 6 phosphate, الخطوة اللي وراها في عنا اللي هو الgalactose 1 phosphate uridyl-transferase بنقل عليه UDP بصير عندي UDP-galactose لما يكون عندي UDP-galactose هاد ممكن ابدل وانقل يعني زي epimers للglucose يعني ممكن احول الUDP-galactose لUDP-glucose والعكس اتجاهين ،فالgalactose ممكن نحوله لglucose او الglucose نحوله لgalactose ، واذا حولته لglucose في حال انه الgalactose عندي بكميات كبيرة بحوله لglucose وبخزنه as glycogen , او الglucose بكسره وبحوله لgalactose وممكن ابني منه الglycoprotein وglycolipids وglycosaminoglycans وكمان lactose ،منصنع بالجسم

Galactose metabolism

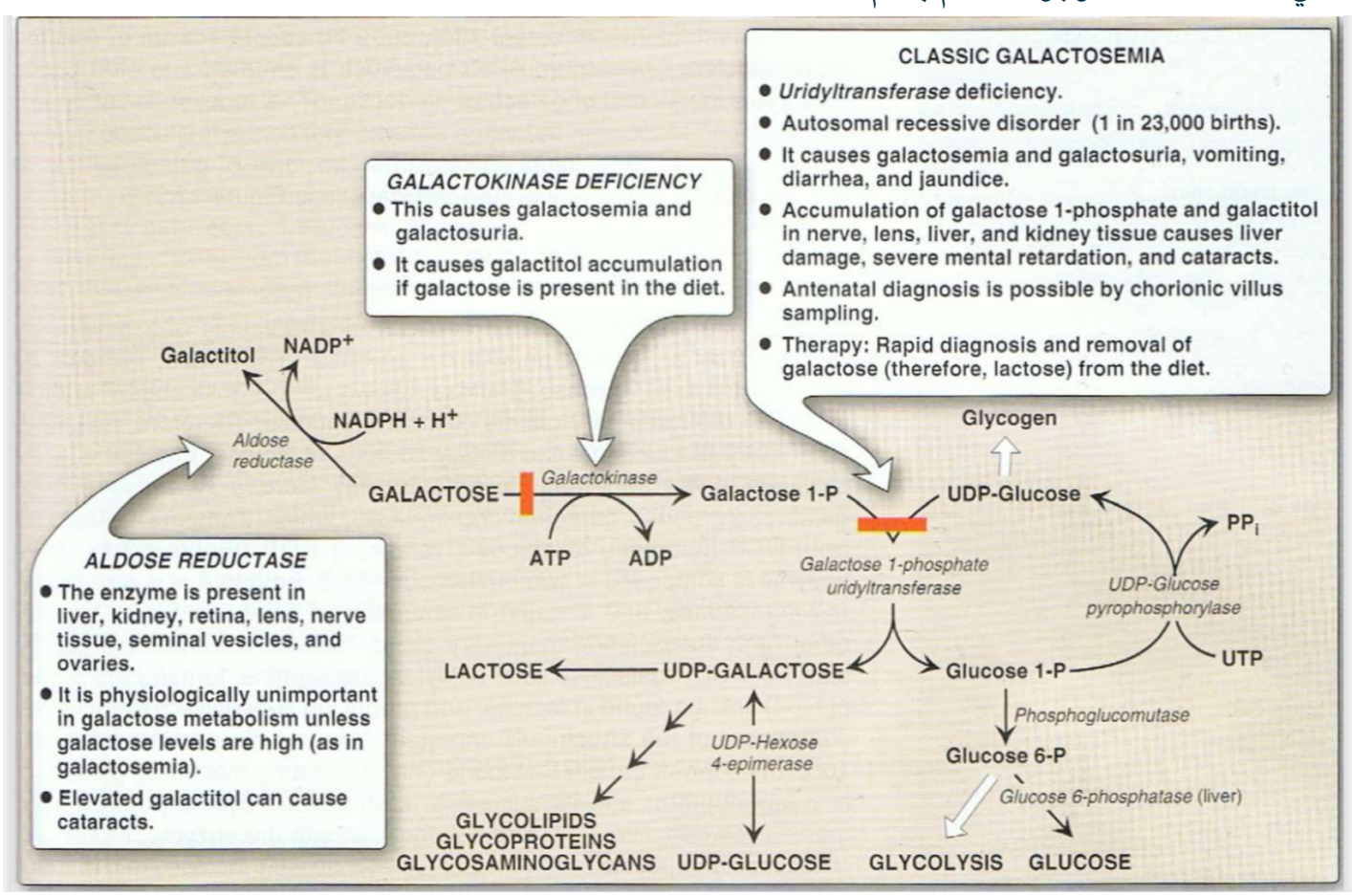
C. Use of UDP-galactose as a carbon source for glycolysis or gluconeogenesis. UDP-galactose is then converted to UDP-glucose by **UDP-hexose 4-epimerase**.

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

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

- الmetabolism اله ، حكينا انه الUDP-galactose ممكن يتحول الى UDP-glucose من خلال UDP-hexose 4-epimerase
enzyme,الepimerase لانه بحوله من epimer لepimer ، وقلنا انه هاد بدخل بsynthesis لعدد من الlactose وglycoproteins وglycolipids وglycosaminoglycans،
- اذا صار اي defect بالgalactokinase هلا هاي المشكله مش بس بbenign وasymptomatic.. لا ، هلا الgalactokinase المشكلة تبعته انه لما يصير فيه defect الgalactose ممكن يروح لminor pathway انه يتحول لgalactitol والgalactitol بعمل للعدسة cataract بصير في غباش على عدسة العين في حال انه galactokinase نقص عنا ،

لو اللي نقص الgalactose 1-phosphate uridyl-tranferase (زي مبدأ aldose B) رح يتراكم الgalactose بصير عنا galactosemia و galactosuria وvomiting و diarrhea وjaundice وبعمل للliver damage وبعمل severe mental retardation وcataracts لسا الوضع اسوء ، طيب هاد مختلف عن الحالة هديك متى ببلش الواحد ياكل سكر البيبي ؟ مش وهو صغير بكون يشرب حليب بالاول فليبلش يدخلوه الاكل ويكتشفو انه عنده fructose intolerance بكون صار كبير شوي ، بينما بهاي الحالة من اول ما ينولد بشرب حليب فهاد الضرر والخطر منه اكبر ، يعني لازم يعملوله diagnosis قبل ما ينولد الولد عشان يقدرو يتجنبو انه يصير عنده damage بسبب الgalactose ، كيف بدهم يعملوه ؟ بوخدو من السائل اللي حولين الطفل وبعملوله sequencing لهاد الجين اذا فيه defect او لا ، كيف بدي اعرف في defect ليه ما بعملوه لكل الاطفال ؟ مش كل الاطفال بس العائلات اللي سبق عندهم حالات يعني عيلة ما عمرهم صار عندهم فما بعمل فحص ،اذًا بس اللي صار عندهم فبعملهم فحص حتى restriction على الgalactose وبالتلي عالlactose الموجود عندهم بالدم



Lactose synthesis

- Produced in mammary glands of mammals
- 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.
- 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**.
- 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.

- الlactose synthesis حكينا انه منصنعه بالmammary glands يا mammals in general ، حكينا انه المسؤول عن عملية تصنيعه 2 enzymes اللي هو Aوlactose tranferase لازم يكونو التنين سوا منسميهم lactose tranferase enzymes ، الlactose tranferase بنقل galactose من UDP-galactose الى glucose عشان يصنعلي الlactose, هلا بالوضع العادي احنا هاد الenzyme A وprotein A موجود عندي بمعظم الخلايا لانه معظم الخلايا فيها glycoproteins وفيها glycosaminoglycan وفيها glycolipids وفي عالmembrane كان عنا كتير شغلات ، معناته هاد الenzyme موجود all over the body بروتين A اللي هو galactosyltranferase فهو بنقل UDP-galactose على glucosamine او على اشي من الglycoproteins او glycosaminoglycans او glycolipids فهو شغال بس هيك اما يحطها عجلوكوز هيك لحالها free يصنعلي lactose ما في هاد الحكي ،
- هلا في الmammary glands لما يبلش يرتفع هرمون الprolactin (مش اي حدا كمان لازم تكون حامل قربت تولد بلش يرتفع عندها هرمون الحليب الprolactin) الprolactin بروح يعمل activation لsynthesis of lactalbumin الlactalbumin هو بروتين B ، هدول لازم يكونو مربوطين يعني dimer 2 يعمل dimerization مع A يربطو تنين مع بعض فبتغير عندي الspecifity اله من glycoproteins لlactose بصير اسمه lactose synthase او transferase

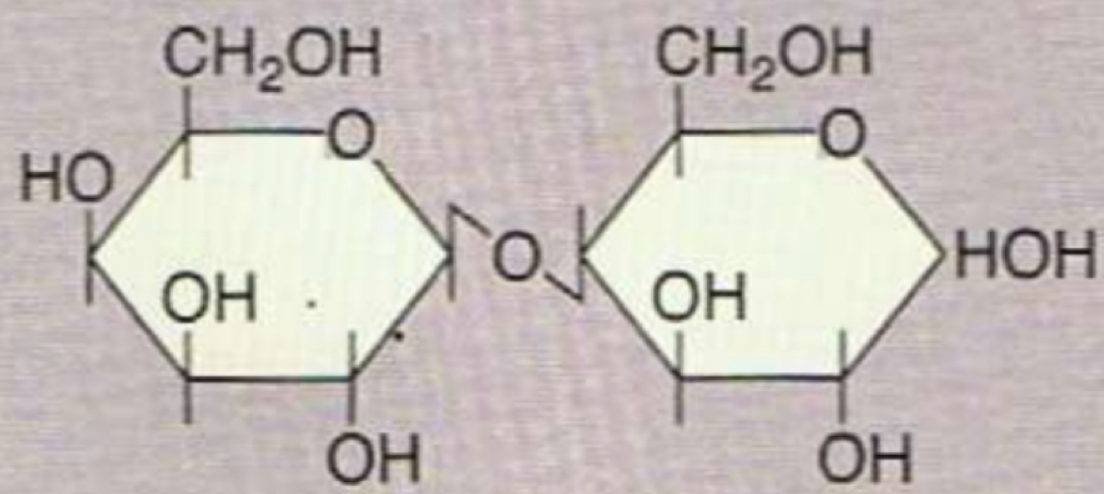
β-D-Galactosyltransferase
(protein A)

α-Lactalbumin
(protein B)

UDP-galactose:glucose
galactosyltransferase

UDP-galactose
+ glucose → **UDP**

Lactose



β-Galactose **Glucose**