



Glucose metabolism

Metabolism

- Most pathways can be classified into:

نتیجہ
ATP + NADH

تکسیر

نتیجہ میں تکسیر اور
Nucleotide
and
Protein

□ **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).

میلے + مست

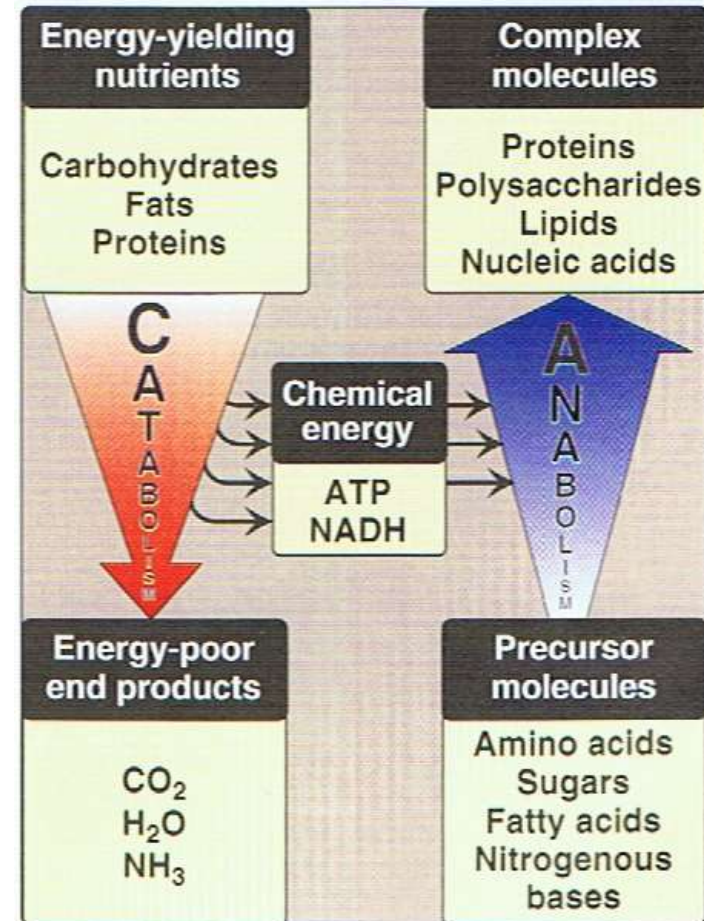
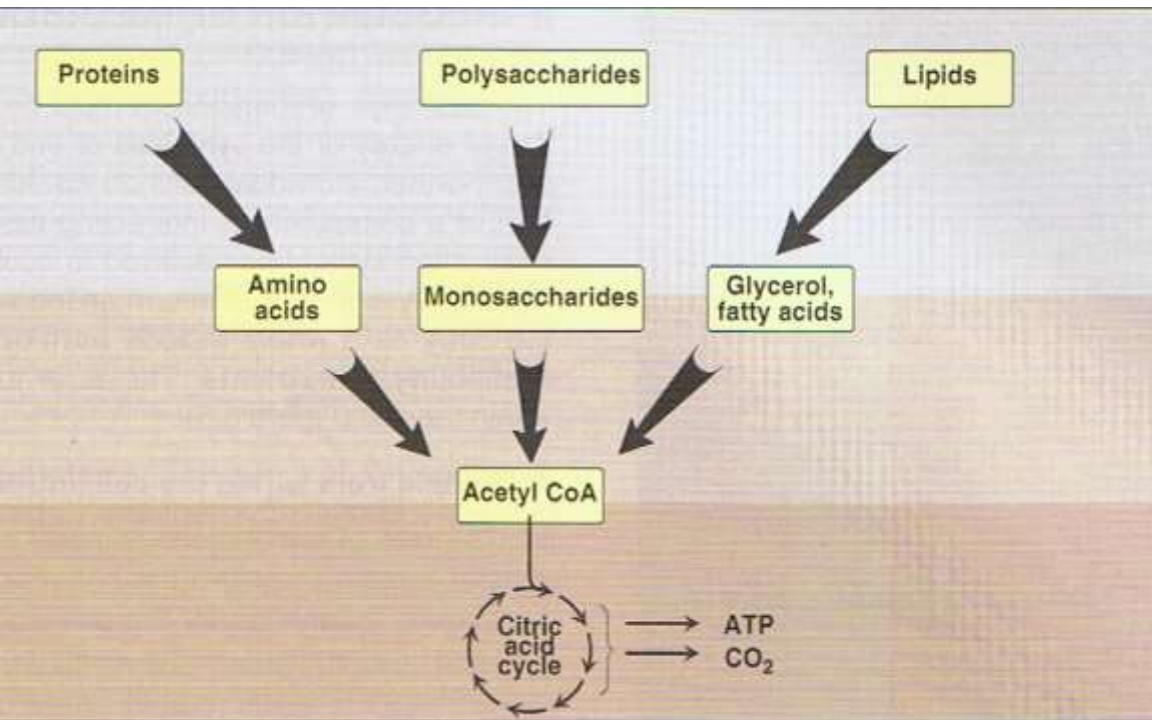
بنائے

ATP + NADH
اجتہاد

□ **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)

میلے + مست

Catabolism



Regulation of metabolism

لما يكون الـ ATP حالي يعني بدي اوقف تصنيعه
 AMP ن ن ن يعني حاجة الخلية بالحرق
 وبالتالي بدي ابيع ATP ، او افر macromolecules
 حشان اطلع منها ATP

عني دخل الخلية
 او عني بلان يتكون
 داخل الخلية وزاد
 تركيزه ، هو يلي حفر
 الـ Pathway كله

□ 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.

وممكن الـ substrate
 يلي حفر الـ pathway ، وحيث
 الـ accumulation الـ end-product
 يعمل تثبيط للعوية

□ Communication between cells (intercellular)

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

Neurons to muscles
 or
 Neurons to neurons

□ Second messenger systems

مثلا انزيم الـ β -cells
 ومشي بالدم ووصل اليه وبلان الـ glycogen
 وحيث يلي حدته يلي ايض
 وحيث يمشي وايض يلي ما
 وحيث يمشي

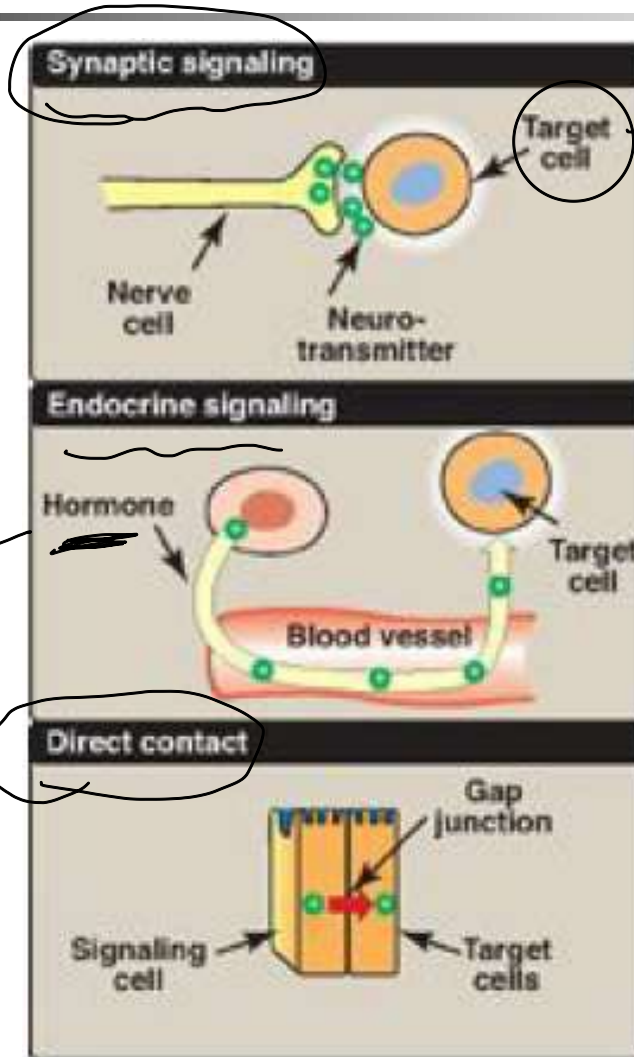
Two of the most widely recognized second messenger systems are:

وارجح العفلات وبلان بعوية الـ glycolysis
 (organ to organ)

- The calcium/phosphatidylinositol system
- The adenylyl cyclase system

← اسم جراً

Communication between cells



ممكن تكون
Neurons cell
or
muscles cell
الاست

الاست

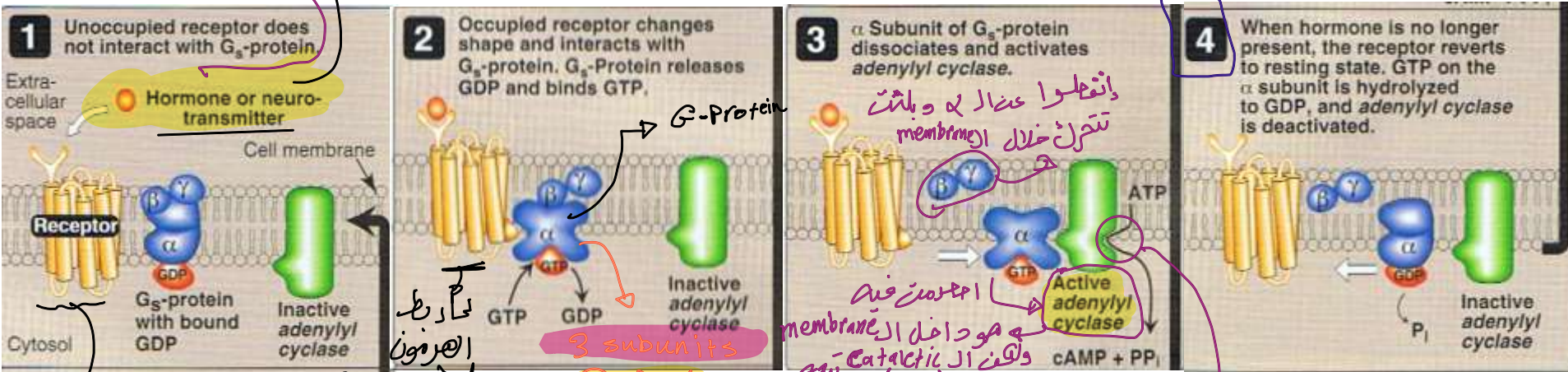
من الخارج

مسألة

Regulation of metabolism Adenylyl cyclase

لما وقف نخل ال glucagon
يعني مثلا كنت مايم واجلت
هون بنفعل ال glucagon و يرجع
ال به زفة مكان ال ATP بتنشر وحدة
phosphate و ترجع GDP

- 1- glucagon
- 2- Adrenaline (epinephrine)



G-protein coupled receptor
7 α helixes

1. **G-Protein** بنسوا يتحلوا ال α و بنسوا بال
 2. **GTP-dependent regulatory proteins (Gs and Gi-proteins)** ال α, β, γ ال 3 subunits ال catalytic domain ال α ال membrane يبعي بال Cytosol
 3. **CAMP** يكون مني، مجردا ال substrate ال به فيه بفتح، وال ATP و بولسا ال CAMP بر تقع داخل الخلية بال داخل

Protein kinases: phosphorylates different proteins and enzymes

Dephosphorylation of proteins: Phosphatases reverse the effect of kinases.

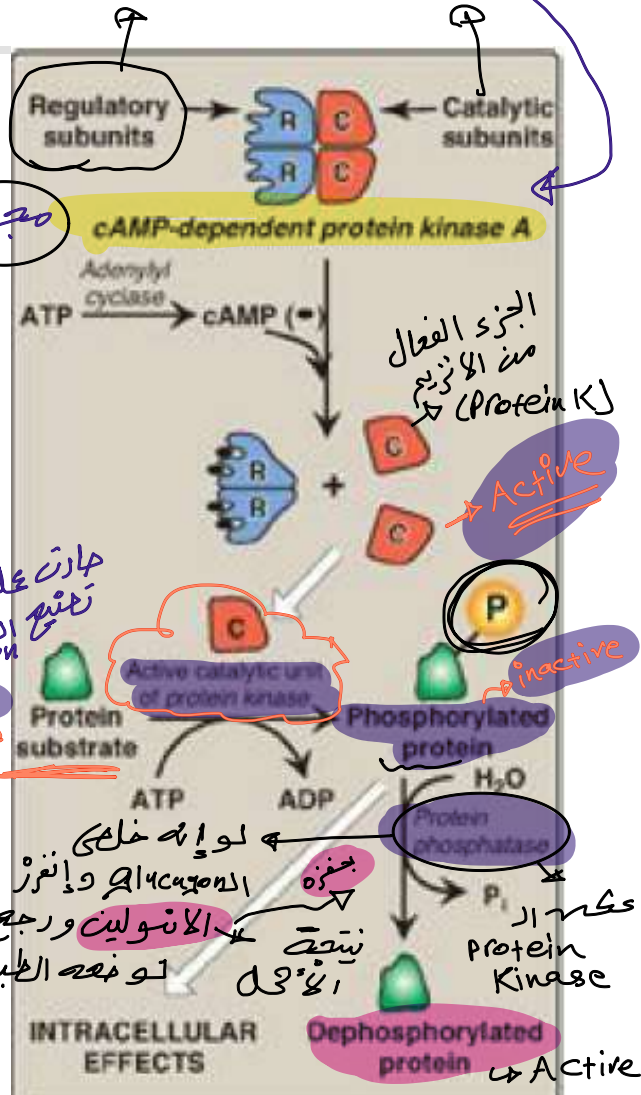
كيف يثبت وبعدهما زاد الـ CAMP داخل الخلية؟ برابط على regulatory domain of Protein Kinase

الفقرة ممكن تنجلي
 الإنزيم فعال وممكن توقفه
 حسب الـ pathway يلي انطته

يكي مثلا الـ Protein Kinase
 وانه انه يشغل

ast?
Protein Kinase

موجود ما ربط الـ CAMP على هذا الإنزيم
 رح يفتكوا الـ 2 catalytic domains
 ويصيروا بالـ **Active form**
 لمول ما هم، البروتين هوا يكونوا صا
 فعالين



في واحد بروج وبعمل عليه
 Catalysis phosphorylation to The **Protein Kinase**

اهلا ما في غير
 عتاف اجيب

ما بغير 2-pathway
 يكونوا active بنف الوقت

لما اكون جعان، ما بقدر اجيب glycogen
 واجر macromolecule بنف الوقت عتاف اجيب

ATP وحدة من العاليتين بـ

اهلا انا جعان ايش بدي احوش

السكر على شكل glycogen??

بووقف عليه تصنيع الـ glycogen
 من طريق CAMP

لما باره phosphorylation
 inactive → حار → جارت عليه
 تصنيع الـ glycogen

Glycogen synthase

البروتين يلي برنا
 نعمل عليه بواطة الإنزيم
 Protein Kinase

لو انا خلقي
 glycogen وانا نترز
 الـ انولين ورجع طاشي
 لو فيه الطبيعي، لازم ارجع اجيب
 الـ glycogen، ولازم اعمل
 الـ phosphate عن طريق الـ
 Protein phosphatase

Active
 inactive
 Phosphorylated protein
 Protein phosphatase
 P_i
 Protein Kinase
 Dephosphorylated protein → Active
 INTRACELLULAR EFFECTS

تبدل، يائي من
عكري، هذا الناتج
من سكر

glucose و بالتالي
بفرزوه بالدم
يعني من الخلية للدم
بينما الخلايا بتفرز glucose
ولكن عنده GLUT يعني ما يطبع للمخارج

مستم

Transport of glucose to cells

Passive

- 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.

active (need ATP)

for glucose & galactose

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

في الجسم منبهات ادوية للسكري، مماثلة يتقلص السكر وما يرجع

- 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.

4 بنقل مع
Na⁺
3 مواقع

1- intestine for glucose & galactose

2- renal tubules
on Polar و 8
نواقل منبهة بينا
on non-polar و 1

بمرفق كادي
3-choroid plexus

Glut 7 ← حثيثا إله ان liver بقدر يفتح glucose - بتفك العملية شقالة لغاية ما اوصل
ER الـ Phosphatase بتفك الـ Phosphate بتم عن طريق الـ ER من خلاه Glut 7 بي على membrane
يرجع Glucose مرة ثانية ويطرح خارج الـ ER من خلاه Glut 7
بعديا خارج خلية الـ liver الـ دم عن طريق Glut 2

Glycolysis

حاجت الـ RBC

- 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)

بتحل و الـ RBC عند الـ RBC
و عند الـ خلايا
لما يفتقر خلية
تفتقر الـ الميتوكوندريا

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

Kidney ⊕ Retina ⊕

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

neurons
Passive transporter
no need of ATP,
from high to low

بمرفق السكرى لما يفتقر السكر الى الدم
وقليل بالخلايا الكلى / بغير استهلاك الـ ATP و بغير دخل

Phosphorylation غير سهل وبعقد بالداخل وما في اتي يطلع
 من الخلايا، ما في توافر لل Phosphorylated sugars
 بالتالي السكر الـ osmotic activity وبعده مع موائ داخل الخلية

بينت بعنوني
 اروح لا Aerobic
 1) فتحة O2
 2) ما في مايتوكوندريا (RBCs)
 زبي

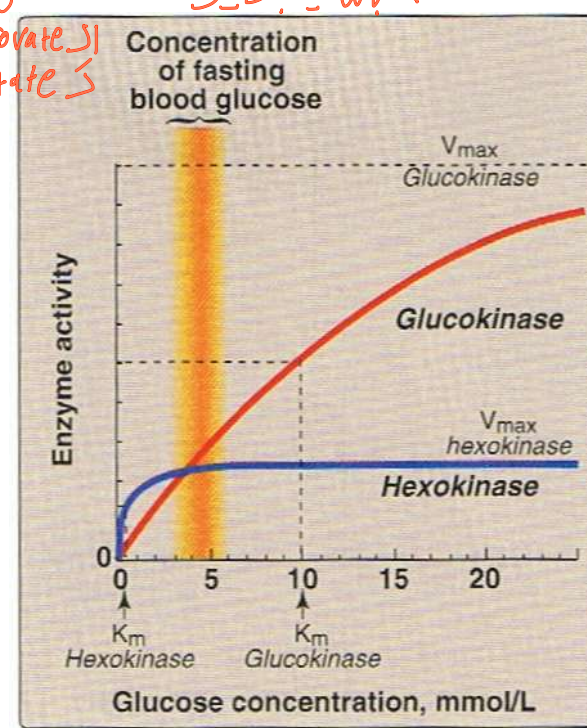
Phosphorylation of glucose

ويتنقبض مع مرور الوقت
 وتغرب

- Phosphorylated sugar molecules do not readily penetrate cell membranes (no carriers, too polar to cross)
- Hexokinase has broad substrate specificity and it is inhibited by the reaction product, glucose 6-phosphate
- It has a low Km (high affinity) for glucose and low Vmax
- Glucokinase (similar broad specificity): In liver parenchymal cells and islet cells of the pancreas
- 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.
- 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

بالتالي غير حمل الجسم
 يتحول لـ Lactate formation
 $ATP \leftarrow O_2 \leftarrow NADH$

وهو من موجود
 بالتالي بتغير تستخدمه لتحويل



الانزيمون ممكن يسكر السكر يفرزه، يحوله لـ fat etc...
 بتوقف كمية السكريات الجلوسا وبتفرز متابوليت insulin
 glucose phosphorylation during hyperglycemia

→ اول ما يدخل الـ Glucose للتاليه لازم يغيره Phosphorolation عن طريق

1 → hexokinase ← موجود بكل خلايا الجسم ، لوما كان وجبة بسيطة قسا

ثوية Carbohydrate ، رح يغيره قشرة بهذا الانزيم على كربونه رقم 6

و بتحول لـ glucose-6-Phosphate

2 → GlucoKinase ← تحبته عالية من carbohydrate فانت لبعده

مثلا منسفة ر معروفة ، تحبته معر عالية ، بتروع لـ liver

بالكان المتواجده فيه هذا الانزيم .

← و حان لـ

fructose

mannose

galactose

→ الانزيمات نفس الشغل بعكسها Phosphorolation on C6 of glucose

← broad specificity زي يعني الشئ

→ الـ hexokinase لـ Km اقل لانه الـ affinity لـ الـ اعلى
↳ v_{max} عالية

→ الـ GlucoKinase لـ Km عالية لانه الـ affinity لـ الـ اقل
↳ v_{max} عالية

in the β-cells

in the liver

← بتقبل على حبيبات قليلة من السكر

of Pancreas

الألوان ياتي
بالاحمر هم الانزيمات
يأتي ا

2 Phases كندي

glycolysis العملية

ما يستهلك، به يستعمل
لازم ادفع بالاول عنان الارجح

1 Energy investing
not consuming

2 → هون بدي
اربع ياتي كشرته

Steps of glycolysis

irreversible
and
regulated
⊕
Key
enzyme

كندي 11
خطوة، 3 منهم
المصين

The rate
limiting
step
of
Glycolysis

البطيء واحد نقل
الانزيمات الموجودة

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.

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

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

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

F-1-6-bP ← F-1,6-diphosphate

بقره من الشيء
وغير 3 و 3

تحت إشراف
regulated
by
hormones like
glucagon
⊕
insulin
⊕
تحت إشراف
داخل الخلية

على شكل Ketone و اسونيم
Dihydroxy- على شكل
acetone phosphate
والثاني على شكل
glyceraldehyde-3-phosphate

Steps of glycolysis

2 هاز سترينيو

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

خطوة 6
NADH
♀

⊕
ال glucose
⊕
لما يزيد ال
PFK
داخل الخلية
بسط انزيم
glucokinase

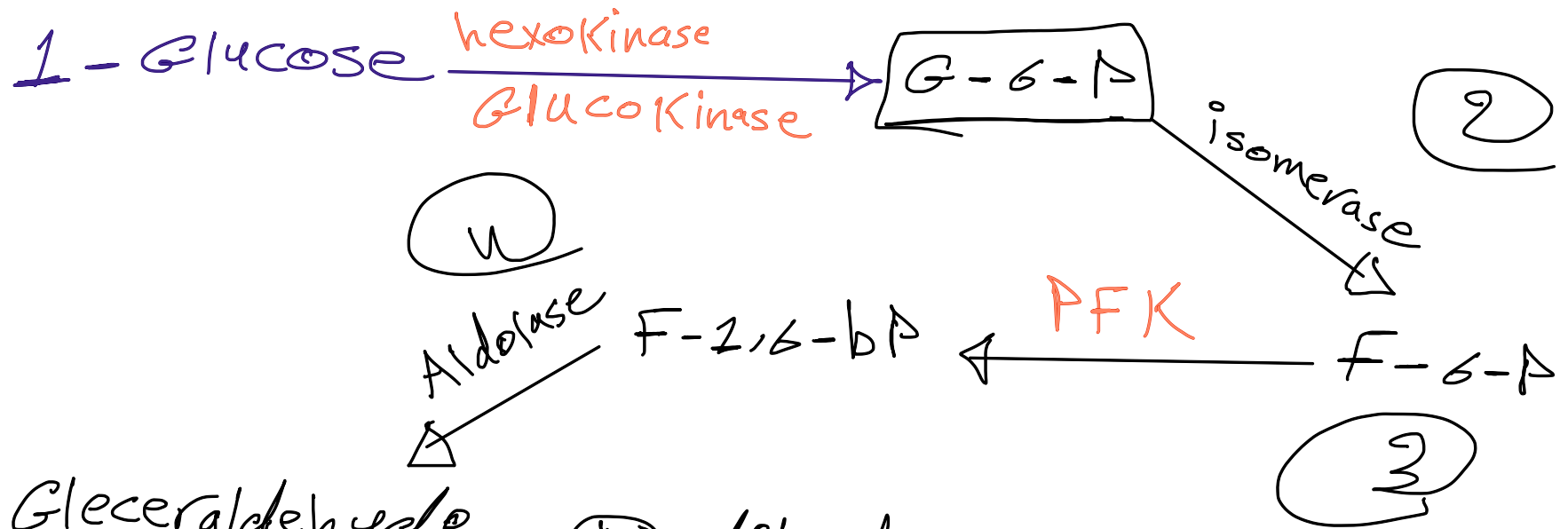
Steps of glycolysis

- 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.
- 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

irreversible
regulated &
by:
F-2,6-bP
and
hormone

irreversible

Steps of Glycolysis



Glyceralddehyde 3-Phosphate \rightleftharpoons dihydroxy acetone

$\xrightarrow{\text{isomerase}}$ (5) \rightarrow NADH = 2.5 ATP

Glyceralddehyde -3-Phosphate $\xrightarrow{\text{dehydrogenase}}$

$\xrightarrow{\text{Enolase dehydrate}}$ 2-Phosphoenolpyruvate $\xrightarrow{\text{ATP}}$ Pyruvate Kinase

(7) 1,3-bisphosphoglycerate $\xrightarrow{\text{mutase}}$ 2-3bisphosphoglycerate $\xrightarrow{\text{Phosphoglycerate Kinase}}$ 3-Phosphoglycerate

2-Phosphoglycerate $\xrightarrow{\text{phosphoglycerate mutase}}$ 3-Phosphoglycerate

(10) Pyruvate $\xrightarrow{\text{Kinase}}$ Pyruvate

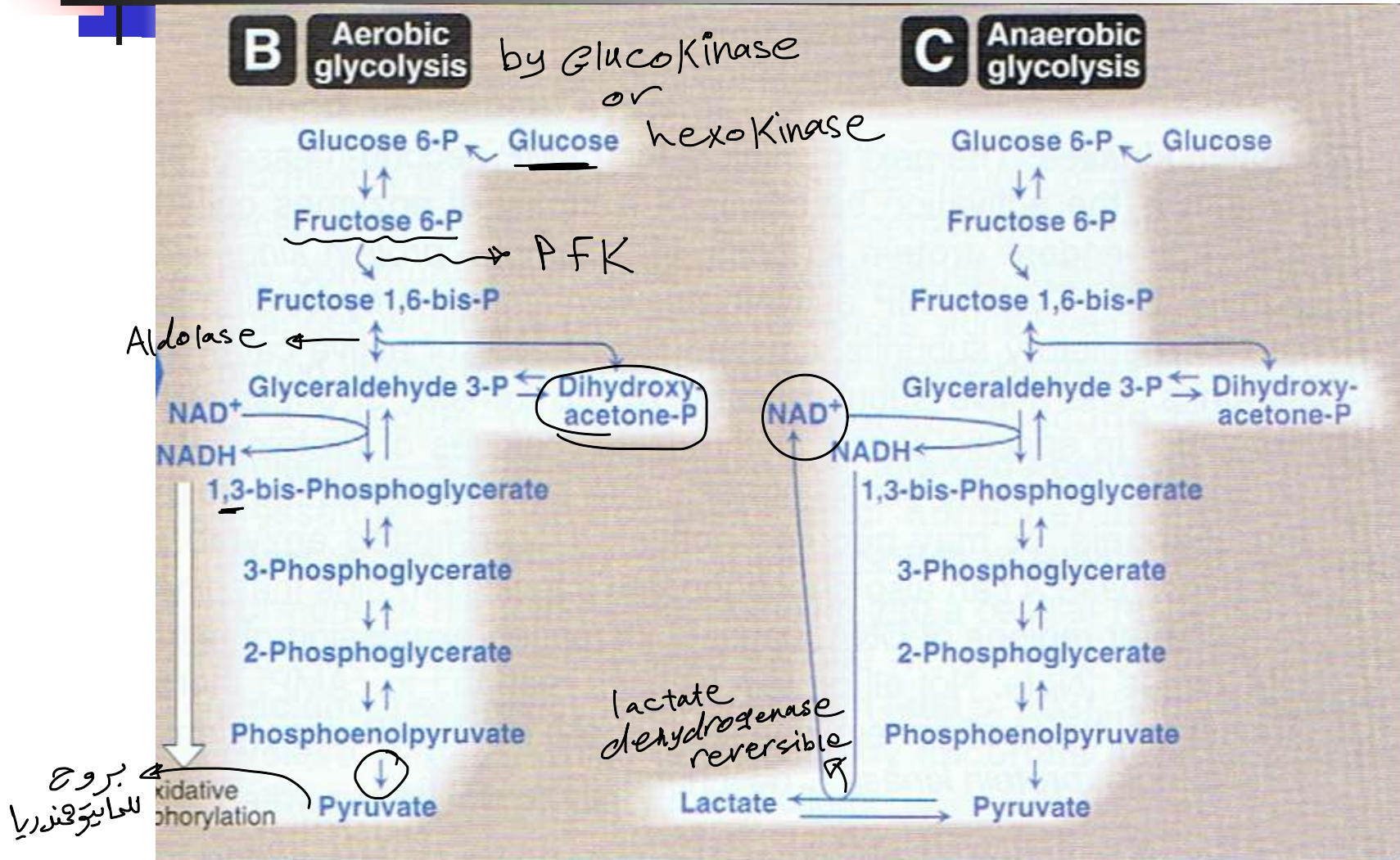
ATP \rightarrow

Schematic representation

B Aerobic glycolysis

by Glucokinase or hexokinase

C Anaerobic glycolysis



بروح
للعاينون قدرها

ATP 32 = Pyruvate الجانج وانا بيك طلوعوا وانا بيك الجانج الجانج

Krebs cycle
TCA cycle
Pyruvate الجانج

ATP 12.5 الجانج

2 Pyruvate الجانج 1 glucose الجانج

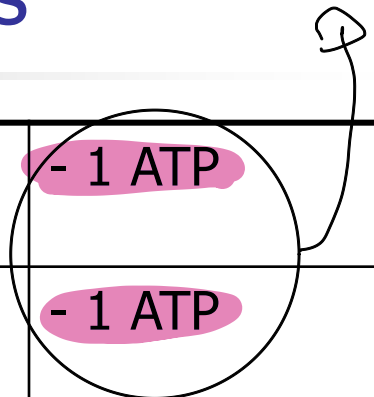
ATP 32

7 + 25 الجانج

بيك الجانج قسيم

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 → 3 جلد وحدة 5 = 2 * 2.5 الجانج	+ 5 ATP
Net gain		+ 7 ATP



*

28 الجانج
جذبة
سنت
من الجانج
Glycerate
3-Phosphate

Glucose-6-Phosphate الجانج وانا بيك طلوعوا وانا بيك الجانج الجانج
Net gain = 8 الجانج ما احببت لعلية 4, اجاني جاصر

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
	<u>Anaerobic</u> لا في <u>NADH</u>	
Net gain	← طاقة الخلية في كل ثانية	+ 2 ATP

Glucagon بتغلته لحاله ، او insulin لحاله يشتغل ، وال insulin هو anabolic يعني لما بدي اخبوي او تغزت او بسني ، Glucagon ويلي هو cortisol, adrenaline, cortisol, adrenaline, يعني برفعولي السكر

Hormonal regulation of Glycolysis

- ⊕ **Pyruvate dehydrogenase enzyme**
- ⊕ GK (or HK), PFK and PK are the key enzymes of glycolysis.

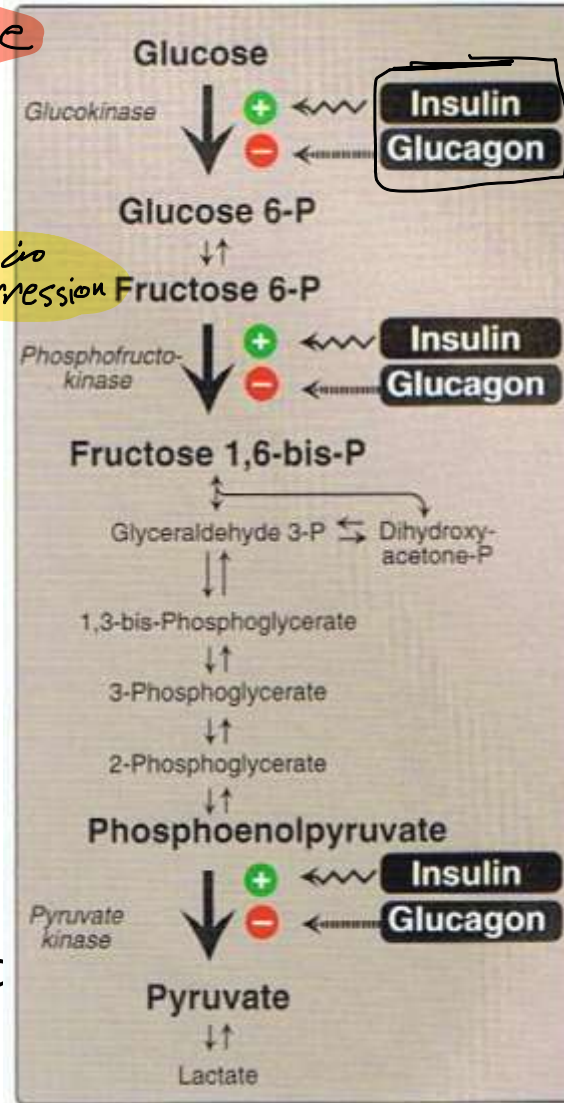
Glucagon ينزل يبي يتحكموا فيهم صفة ال
 insulin بقللسم، ما بده يطلع من ناصية

insulin يزيد ال expression ال سم، بعد يعني داخل الخلية

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

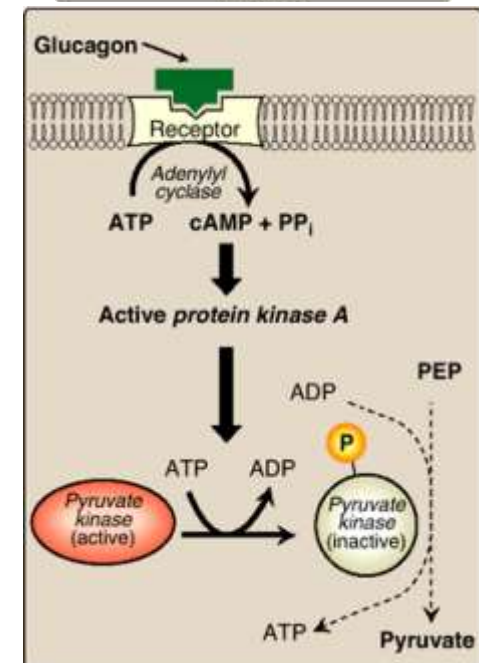
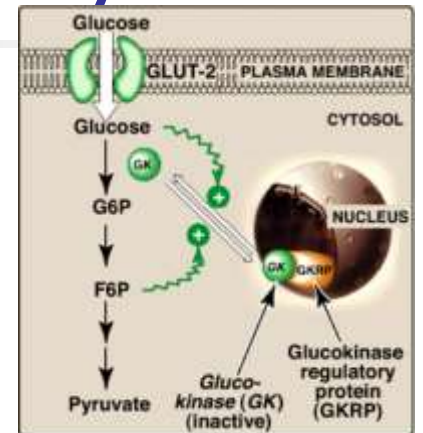
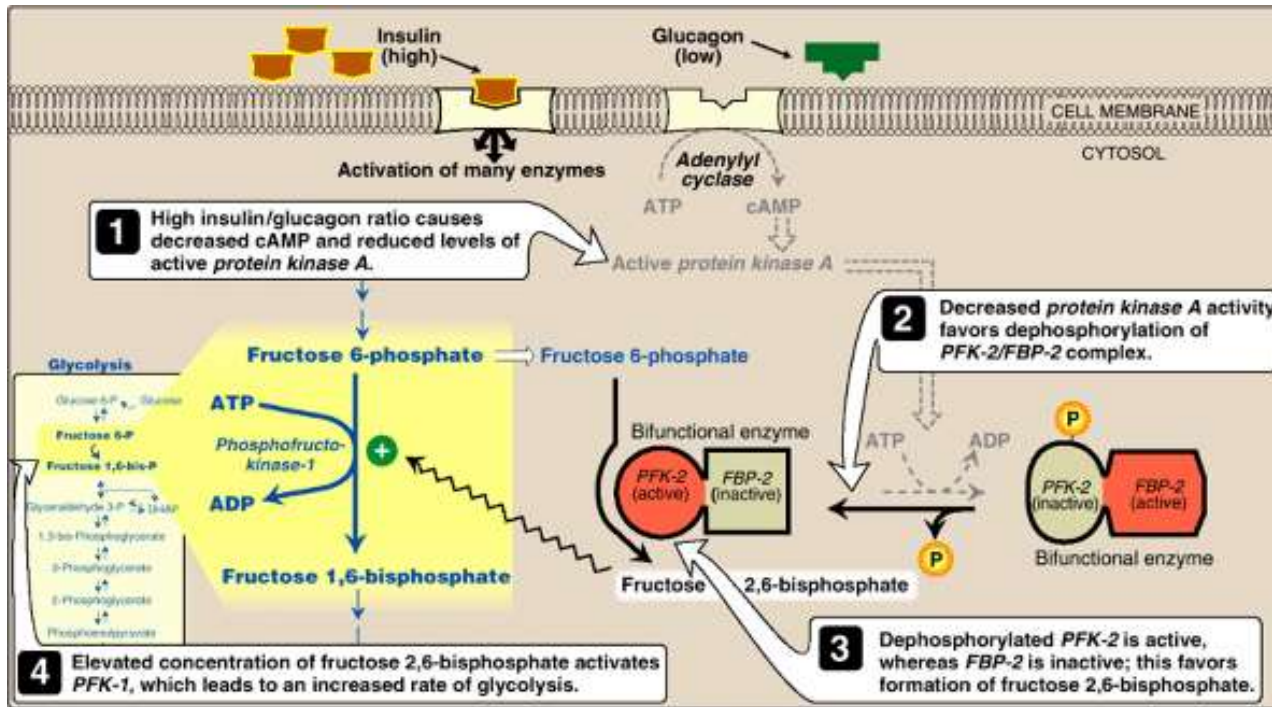
من ناصية activity يعني حية الانولين بزيده حيسم بالخلية وال glucagon يقلل

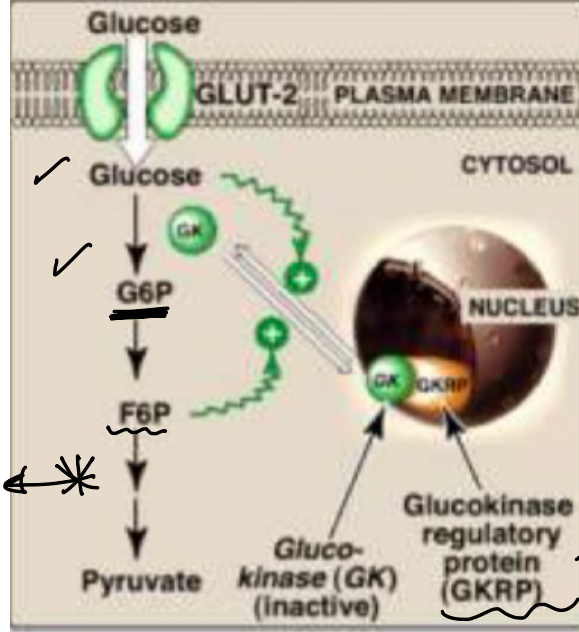
- Hormones regulate glycolysis according to blood glucose level:
 - After CHO feeding: blood glucose increases, this stimulates insulin secretion, insulin stimulates glycolysis by increasing the synthesis of the three key enzymes: GK, PFK and PK.
 - During fasting: blood glucose level decreases, which inhibits insulin secretion and stimulates (glucagon, adrenaline and corticosteroid) which inhibit the synthesis of and activity of GK, PFK and PK.



السكر - الحزن

Hormonal regulation of Glycolysis



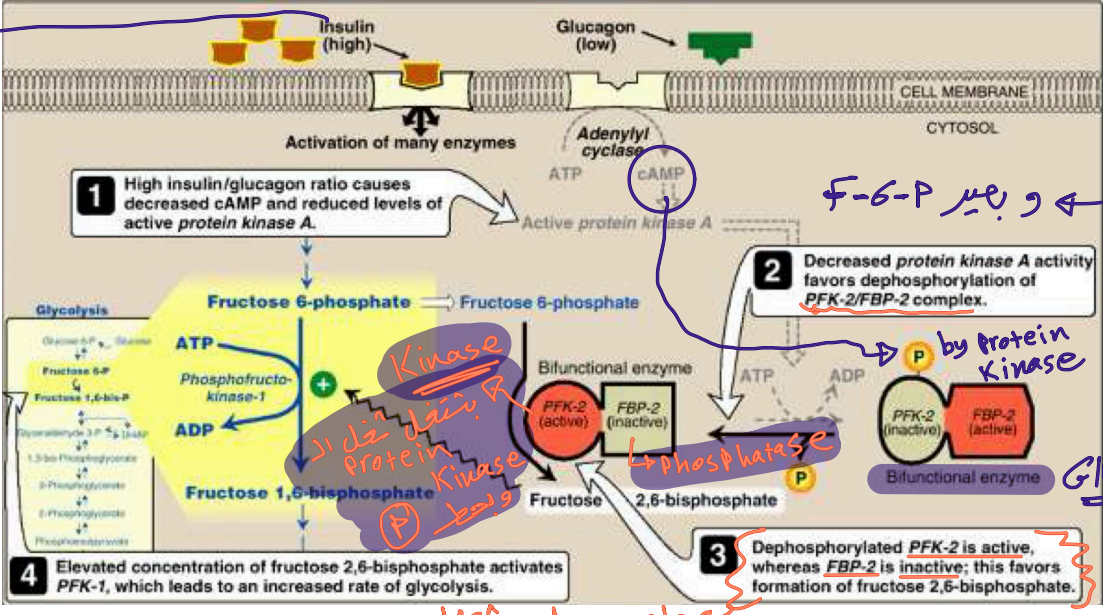


* لما تخلي عليه ال glycolysis ، رح يوقف
 ال PFK عند الشغل وبالتاكي رح يتراكم
 ال F6P ← السراخ تبعه بحفز الارتباط
 ال Glucokinase مع ال regulatory
 Protein in The nucleus

Glucokinase in The liver
 يكون مرتبط بال regulatory
 protein in The nucleus
 لاول ما انا من محتاجه فسوف
 هون. لما بالي وجية خبيرة من ال Carbohydrate
 بزيد السكر بالدم ويدخل كال liver عن طريق ال Gluc
 ويتخلى ال (Glucokinase) يتغل عن ال regulatory
 ويستغل تخليه يي تخناه قبل

PhosphoProtein- يقول الإنزيم الـ Phosphatase

يشبك مجموعة فوسفات عن
 الـ bifunctional enzyme
 الـ PFK-2 يقال يعني بهير
 يمنع F-2,6-bP يلي هو معزز
 لفعالية الـ Glycolysis



FBP-2 (Phosphatase)
 وتخليقة إله يشبك فوسفات من
 يلي هو املا معزز
 الـ PFK-2 و بفعالية الـ Glycolysis
 بالتالي يتوقف عليه الـ R وبهير
 السكر يروح لدم والدماغ
 هاي بحالة الهيام بتأثير الـ Glucagon

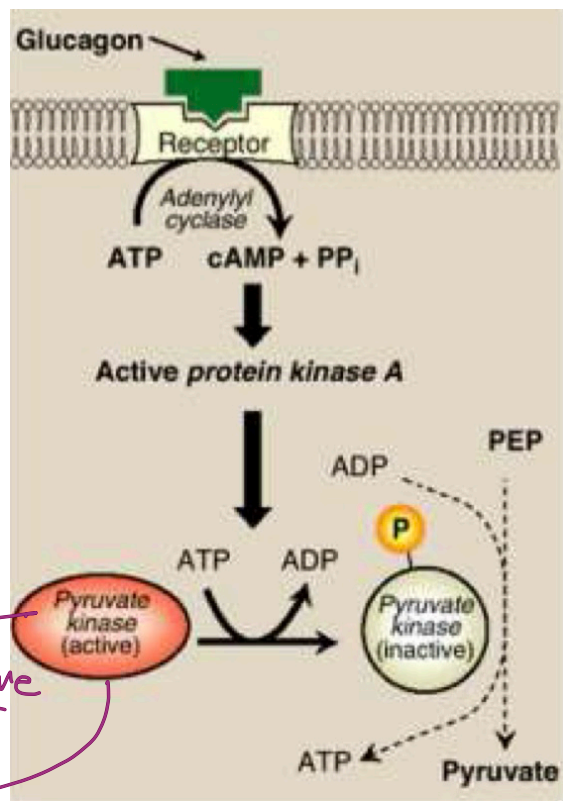
واحد به يلي يشبك

PFK الـ يحول الـ F-6-P إلى الـ F-1,6-bP
 الـ insulin والـ Glucagon هم يلي يتحكوا فيه ، بالانخافه إسم زيروا الـ
 expression of Phosphofructokinase-1
 وحين الحاجة الخلية القليلة يعني AMP عالي زيرو له الـ activity
 وإذ الـ ATP كالية بهير الـ inhibition

بالسببة الـ insulin و الـ Glucagon يحفز عليه الـ activation of Phosphatase enzyme
 بروتين الـ Glycogen synthase

الـ bifunctional enzyme الـ F-2,6-bP عبارة عن
 but at one time واحد به يلي يقال ، لما البروتين يكون بحالة الـ dephospho... يعني ما على الـ P هون رح يشبك
 الـ Kinase ويحول الـ F-6-P إلى الـ F-2,6-bP برتفع بالخلية يعني إله يشبك الـ PFK1
 مال الكلام لما يكون
 مال الكلام

وإنا هيم ! رح ينفر الـ Glucagon ، بزيد الـ cAMP و يروح بفعل الـ Protein Kinase enzyme و بعد قسرة الـ PFK2 و بهير الـ inhibition
 الـ F-6-Phosphatase يروح بفسر الـ P يلي على رقم 2 من الـ F-2,6-bP و يرجعه الـ F-6-P لما يزيد بوقف عليه الضغط
 و بوقف يلي قبله



Glucagon بحاله Phospho-relation و ما لتكد يكون
 لو الانزولين موجود ما يكون عليه P و يكون



↓
 → و حنان ياي بخالي
 Pyruvate Kinase Active

F-1,6-bP ←

In-vitro inhibition of glycolysis

- Flouride inhibits enolase enzyme (step 8)

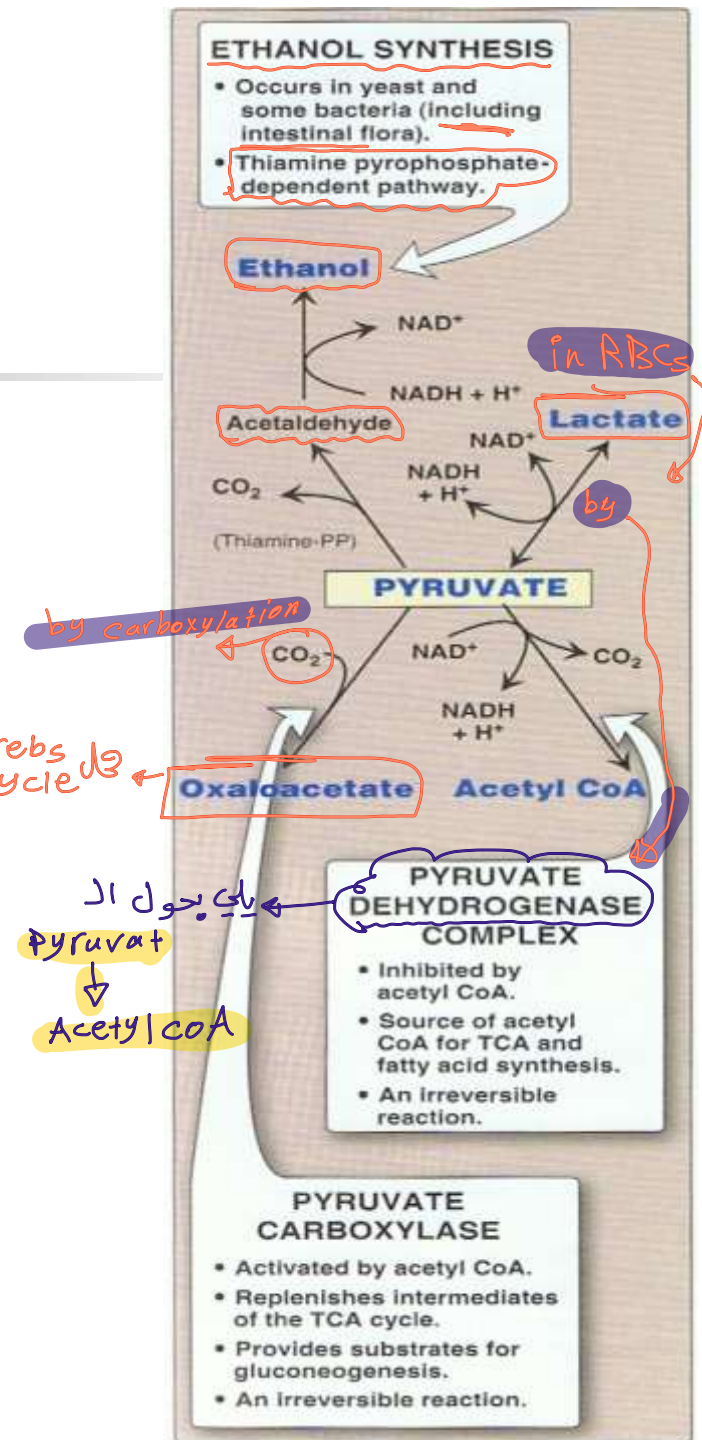
- It is used in toothpastes as it inhibits glycolysis in mouth bacterial flora.
- It is also used as anticoagulant for blood samples to estimate its glucose content.

يعد تثبيط لثقل
عالية الـ glycolysis
وحيات
للعى موجودة
بالبيكتيريا، حثان
ميداً لها تحول
ويكون في الـ
بين مسائل تستخدم
محبون حثان فيه
flouride
و بتوقف عالية الـ glycolysis
للبيكتيريا وتموت .

حكي قائمي
مثان الحرف إذا في تقى
الحيث او لا
RBCs توخذ العسر
وتحول لـ lactate ومع مرور الوقت
تبقى تركيز الـ glucose وبيطيني
قراءة خلط، حثان الحرف القراءة
الصح لـ lactate والـ glucose
بخط مع العيلة flouride وبتوقف عالية الـ
glycolysis وبيطيني قرائه مميعة ✓

Fate of pyruvic acid

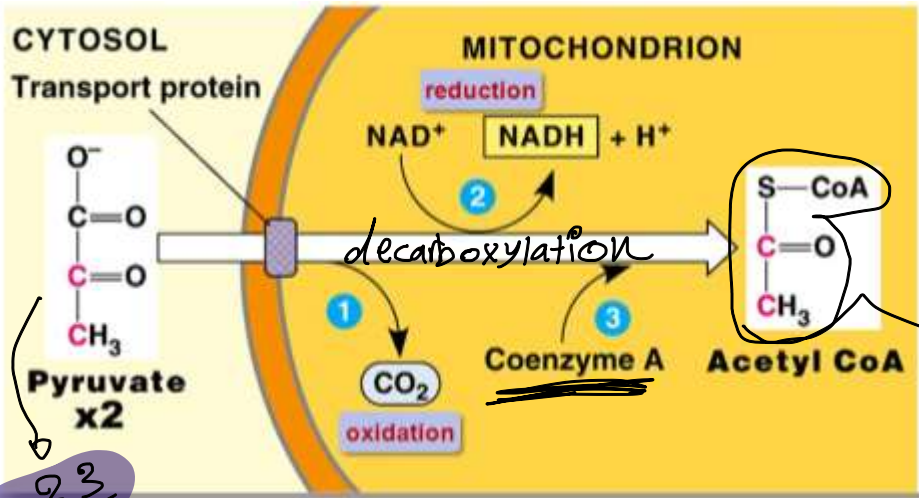
- Formation of acetyl CoA
- Formation of oxaloacetic acid
- Formation of lactate
- Formation of ethanol (in yeast and some M.O)



← على ال glycolysis يتم بال Cytosol
 ← على تحويل ال Pyruvate إلى ال Acetyl CoA يتم بال mitochondria

Aerobic phase of glucose oxidation

- 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



Yield = 2C compound + CO₂ + NADH x2

Acetyl CoA
 ← ما عنده ال metabolism ال Fat بغيره إلى ال Acetyl CoA
 يعني تحويل ال carbohydrate
 Krebs cycle
 2 CO₂ + 10 ATP
 irreversible

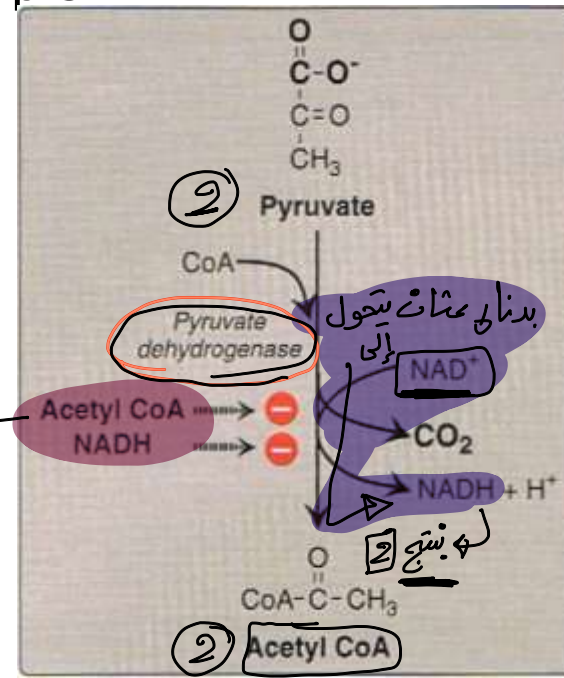
ال 2 جزيئات

كربوهيدرات

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⁺

هذه من نواتج التحويل
 ينشطوا الإنزيم pyruvate dehydrogenase
 لوزادوا الحسنة



Phosphoprotein-Phosphatase

مستوى وسطي كليه سوال

NAD^+ , CoA \leftarrow من اي بيدي تفصيله ؟
 Pyruvate, Ca^{++} , insulin \leftarrow اي بيدي تفصيله ؟

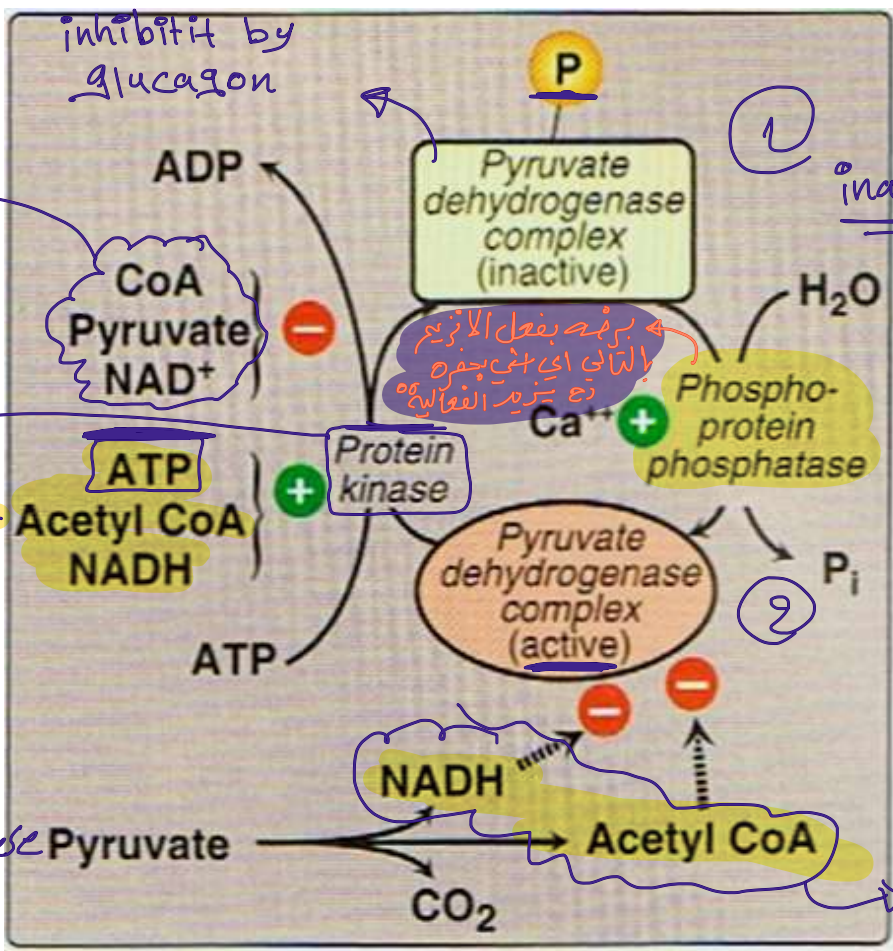
Glucagon, Acetyl CoA, ATP, NADH

Regulation of pyruvate dehydrogenase

Protein Kinase
 مازول يفتحو ال
 يعني بهير بشكل
 الازيم \rightarrow و بهير فعال

Pyruvate dehydrogenase
 بخالي ال
 بشكل inactive كيف ؟
 مجموعه قومات
 بالتالي اي شيء يزيد من فعالية ال
 Protein Kinase \rightarrow الازيم
 بشكل inactive

الى اليوم بخالي الازيم فعال
 Pyruvate dehydrogenase



على شكل
 ال على P يعني
 Phosphorolated form
 (glucagon)
 او على شكل
 dephosphorolated form
 (insulin)
 active

direct inhibition

- 1- Krebs cycle
 - 2- TCA
 - 3- citric acid cycle
- 3 + 2 = 5

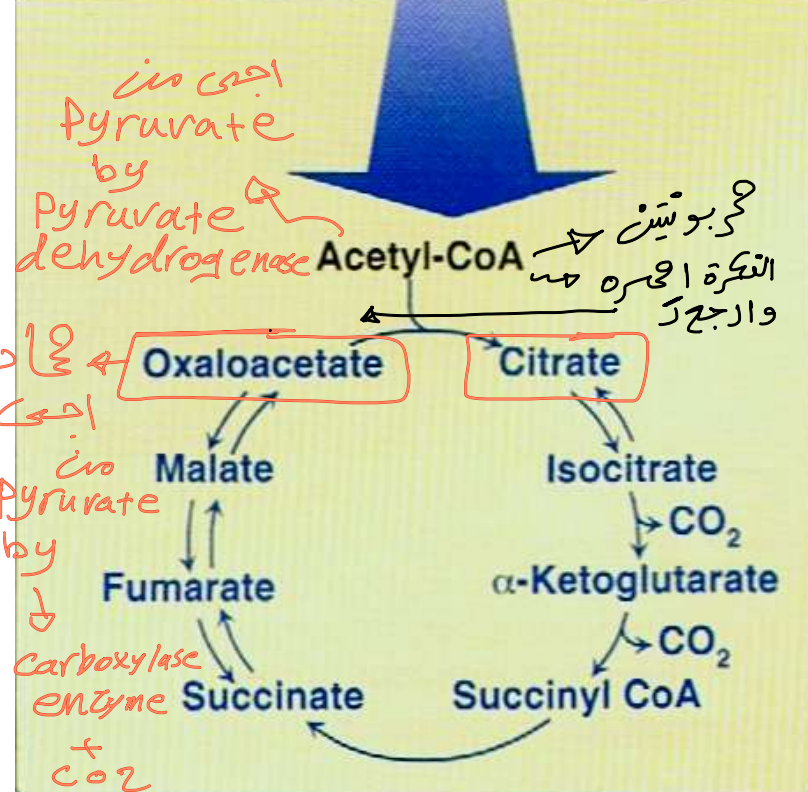
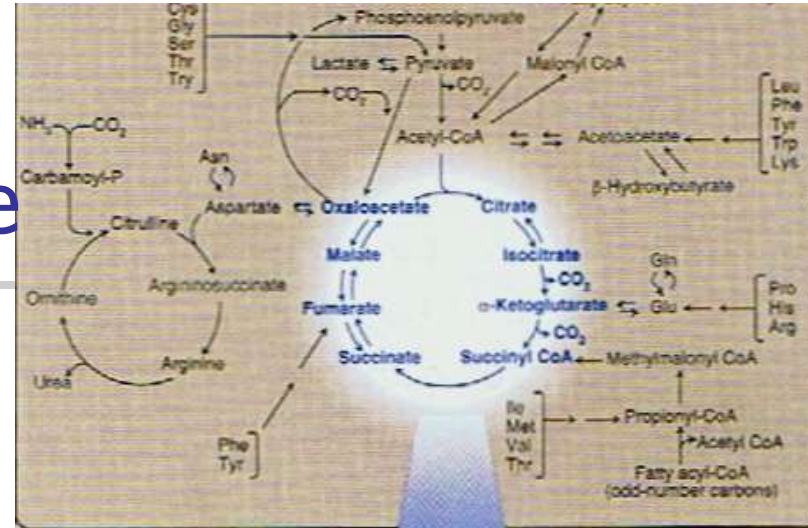
لله اول متورع

Tricarboxylic acid cycle

تغير ال Krebs cycle بكل انهاء الجيم كذا

- Occurs in the mitochondria of each cell
- Does not occur in RBCs (no mitochondria)
- Considered the final common pathway for the complete oxidation of acetyl-CoA obtained from partial oxidation of CHO, lipids and proteins.

تعتبر من ال macro-molecule
 يلى به Krebs cycle
 بوهرة من



Steps of TCA

isolate
Pyruvate

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

isolate
Pyruvate

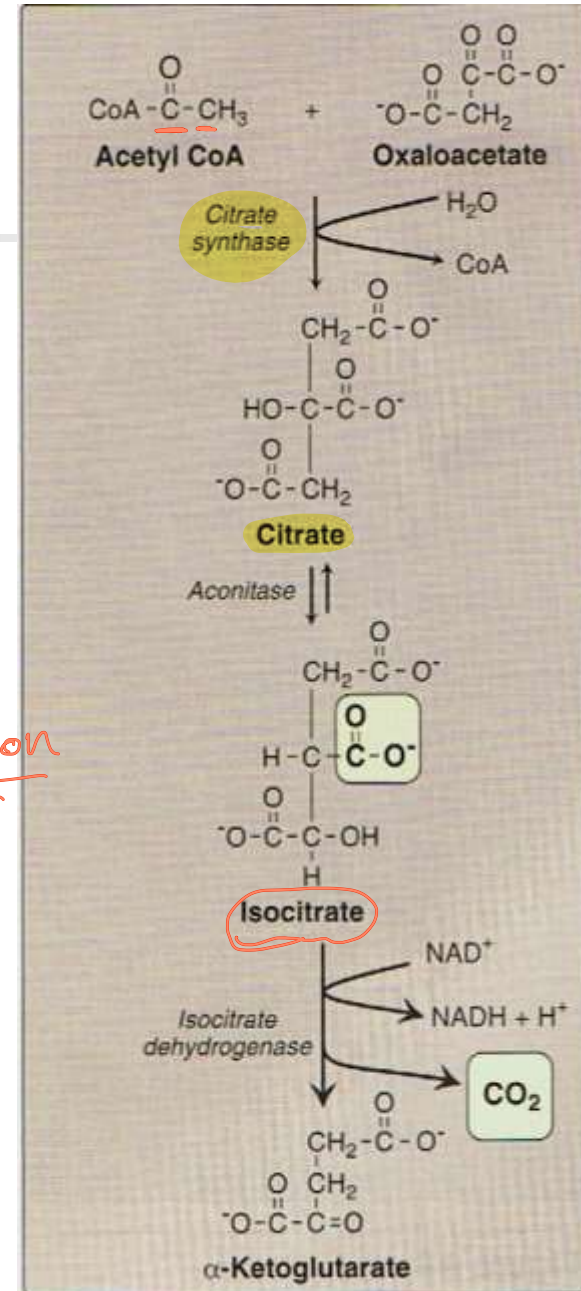
COA يتطلع الى
و يتجمعوا الكربون
سوا و يكونوا

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

citric acid
(citrate)

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

decarboxylation
يحول فيه على



Steps of TCA

بالإضافة

Glutamic acid

- 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)

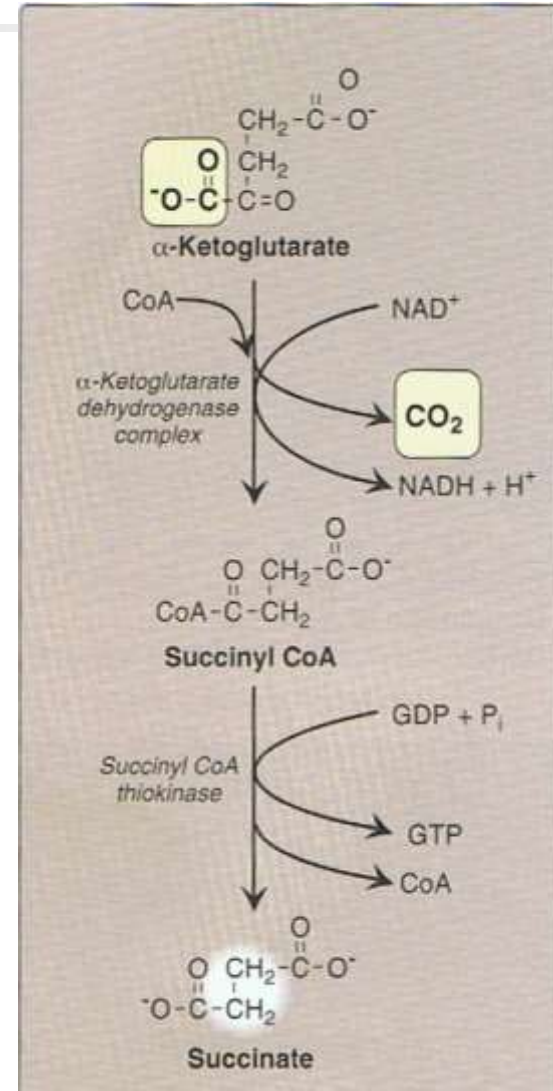
نفس الـ
احتاج الـ
pyruvate
dehydrogenase
enzyme

1 GTP

- Step 5: the high-energy, thioester bond of succinyl-CoA is cleaved providing energy for the synthesis of GTP from GDP and P_i . Succinate is formed and the reaction is catalyzed succinate thiokinase.

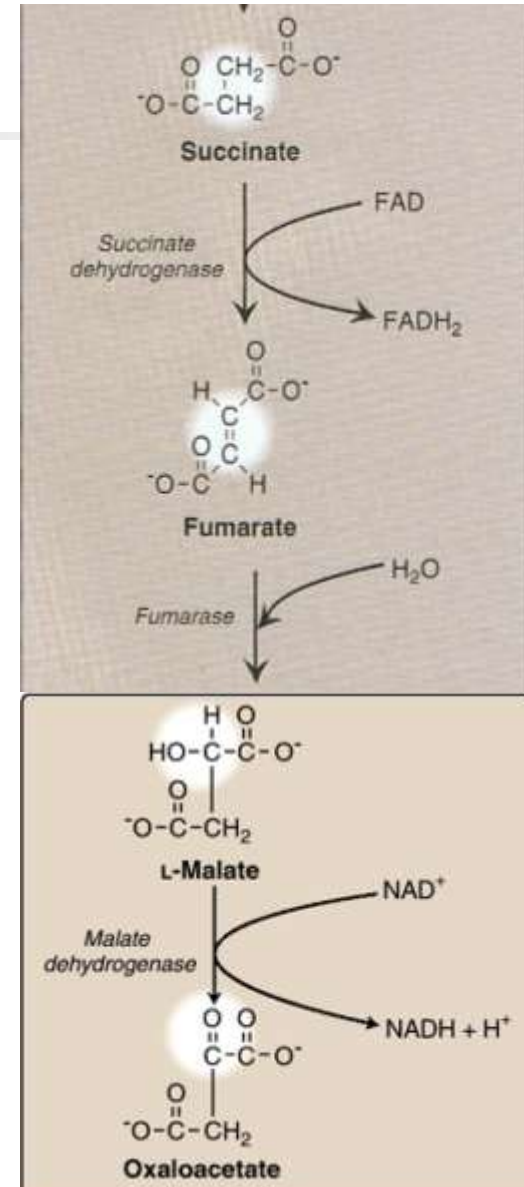
لما نكسر الـ CoA
وهو عبارة عن
مركب فيه
thiol group
(sulfur)
لما نكسره بطول الطاقة
بمدا عالية كافية لربط
inorganic phosphate with GDP

GTP



Steps of TCA

- Step 6: succinate is oxidized to fumarate by succinate dehydrogenase. FAD is reduced to FADH₂.
Handwritten: succinate
- Step 7: fumarate is hydrated to form malate by fumarase.
- Malate is oxidized to oxaloacetate by malate dehydrogenase. NAD is reduced to NADH.
Handwritten: malate
- Oxaloacetate will reinitiate the cycle again.



Energy gain in Kreb's cycle

→
3 NADH
1 GTP
1 FADH₂

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

20
ATP

2 Pyruvate سے 10 ATP آتے ہیں، Acetyl CoA سے 4 ATP آتے ہیں۔

The overall energy gain of glucose oxidation

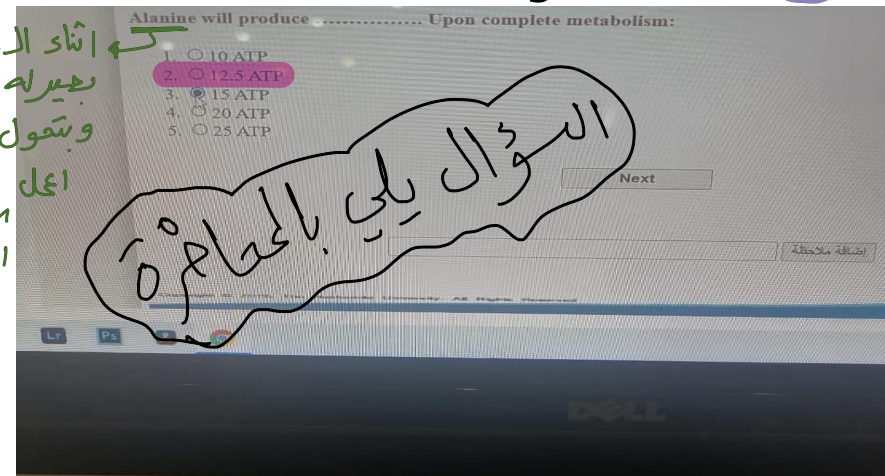
□ Glycolysis ----- 7 ATP + 2 pyruvate $\xrightarrow{2}$ Acetyl CoA

□ 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**

metabolism أثناء الـ
 transamination بغيره على
 ويتحول ز [pyruvate] لو بدى
 complete
 metabolism
 الطاقة بيطلعها من
 الـ pyruvate
 الجواب 12.5 الـ pyruvate
 بتحول في اول خطوة ز الـ acetyl coA وهون في مكسب 1 NADH
 وبعدها الـ pyruvate بطلع 10 ← 10 + 2.5 = 12.5
 1 NADH = 2.5 ATP



Defects in Glycolysis

44 الخلية بي عشره من اقل
بالا نزيحات ببعده ال
اعلا ما يتولد

□ **Pyruvate dehydrogenase deficiency:** leads to congenital lactic acidosis. (+) mental retardation

لو فيه حال
روح انظر اني
التحول لل

lactate
اول شي
بتفردهو

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

الحل الخطي Keto diet
ما بقدر يستفهم بهب
ال fat زي العسلان

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

وحيان العسلان
بالتالي يكونوا
صانين راسم
مضير وعسلان
نما مرة

Gluconeogenesis

الانزيمات التي تحدث
تستخدم بال glycolysis
تستخدم ال reversible

When and where does it occur

يحيي لازم
ايضا 3

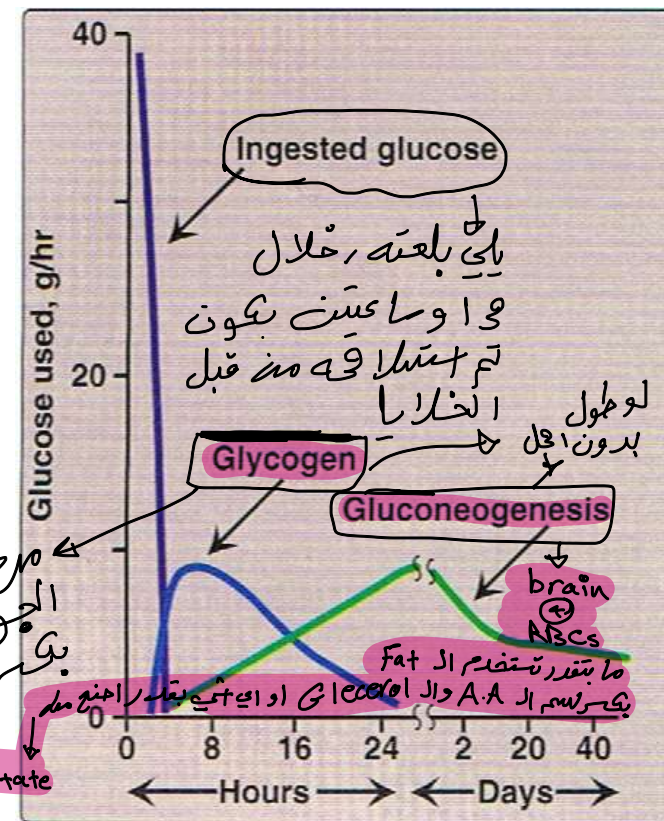
- During prolonged fast and depletion of hepatic glycogen
- During overnight fast, **liver** is responsible for the **majority of gluconeogenesis (90%)** and the rest in the kidney

لوحولنا الحيز بدون اكل بتخفف قدرة ال liver وبتعير 60% والعالية 40%
in short term

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

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

oxaloacetate عنان اكل من سكر الاسم





Substrates for gluconeogenesis

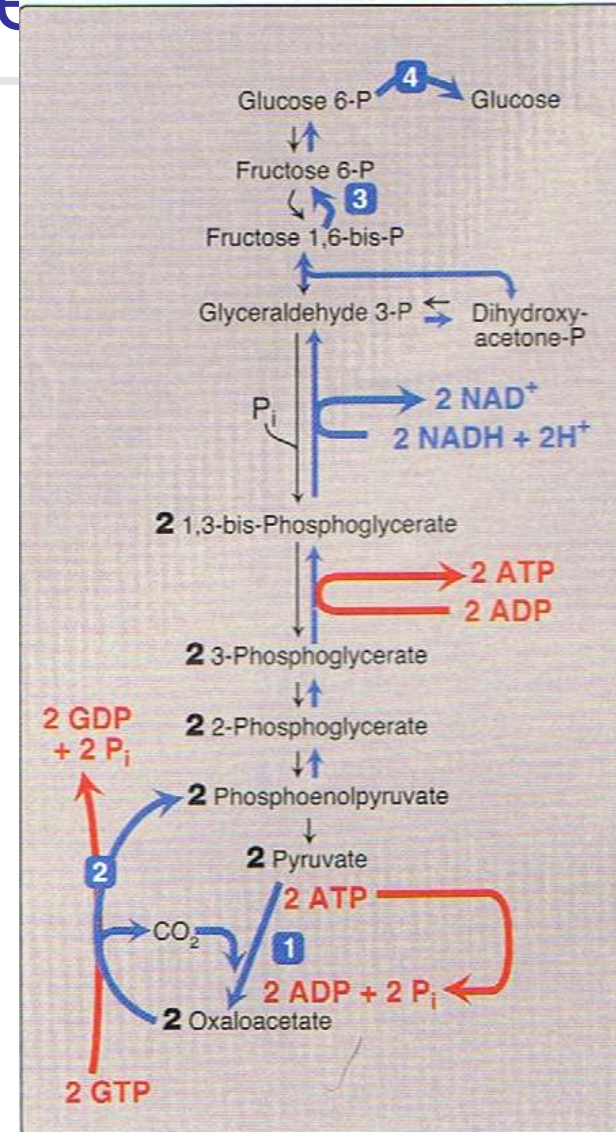
- Those include all the intermediates of glycolysis and the citric acid cycle.
- 1. Glycerol: released during the hydrolysis of triglycerols in adipose tissue and delivered to the liver. Glycerol is phosphorylated by glycerol kinase to glycerol 3-phosphate, which is oxidized by glycerol 3-phosphate dehydrogenase to dihydroxyacetone phosphate which is an intermediate of glycolysis.
- 2. Lactate: released by exercising muscles and RBC's. This is transferred to the liver and reconverted to glucose.
- 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

Reactions unique to gluconeogenesis

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

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.





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

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



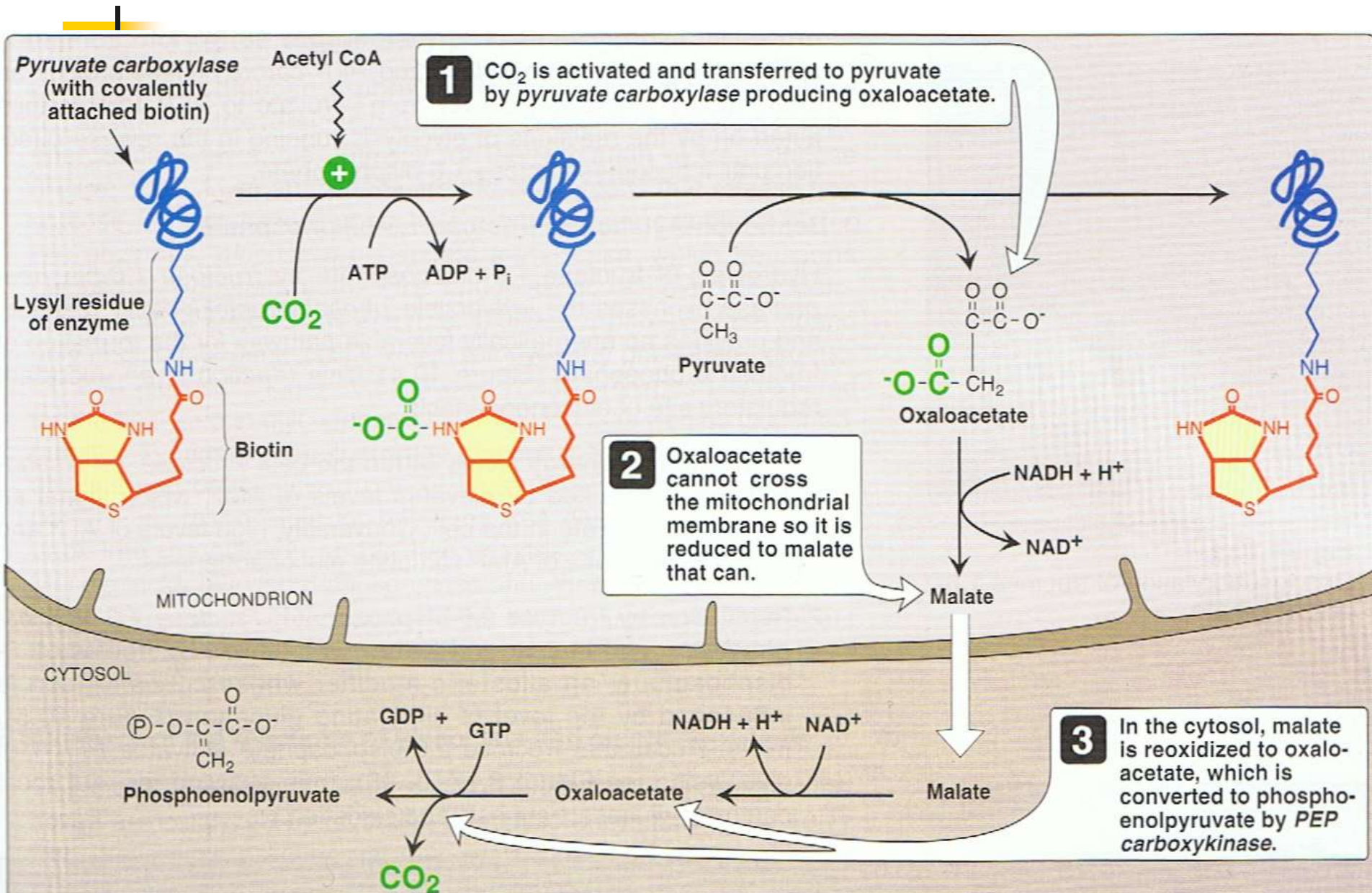
Reactions unique to gluconeogenesis

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)

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

Pyruvate carboxylase





Regulation of gluconeogenesis

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.
 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.
 3. **Induction of enzyme synthesis:** it increases the transcription of PEP carboxykinase gene.
2. Substrate availability: like glucogenic amino acids
3. Allosteric activation of pyruvate carboxylase by acetyl coA.
4. Allosteric inhibition of fructose 1,6-bisphosphatase by AMP

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