محاضرة ①

Bioenergetics

* Describe the utilization & transfer of energy in the biological system.

* It Conserened with the initial & final state of energy and not concerened with kinetics, time, order and rate of reaction

Free energy :- ΔG

- Total energy change ~~with~~ which is available to do work.
- Gipp's
- unit of ΔG → Joule & KiloJoule /mole
  → Calori & ~~Kilo~~ Kilocalori /mole

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

ΔG :- Total free energy.

ΔH :- Enthalpy change
↳ internal heat that released ↓ or absorbed during reaction.

T :- Absolute temprature "Kelvin"

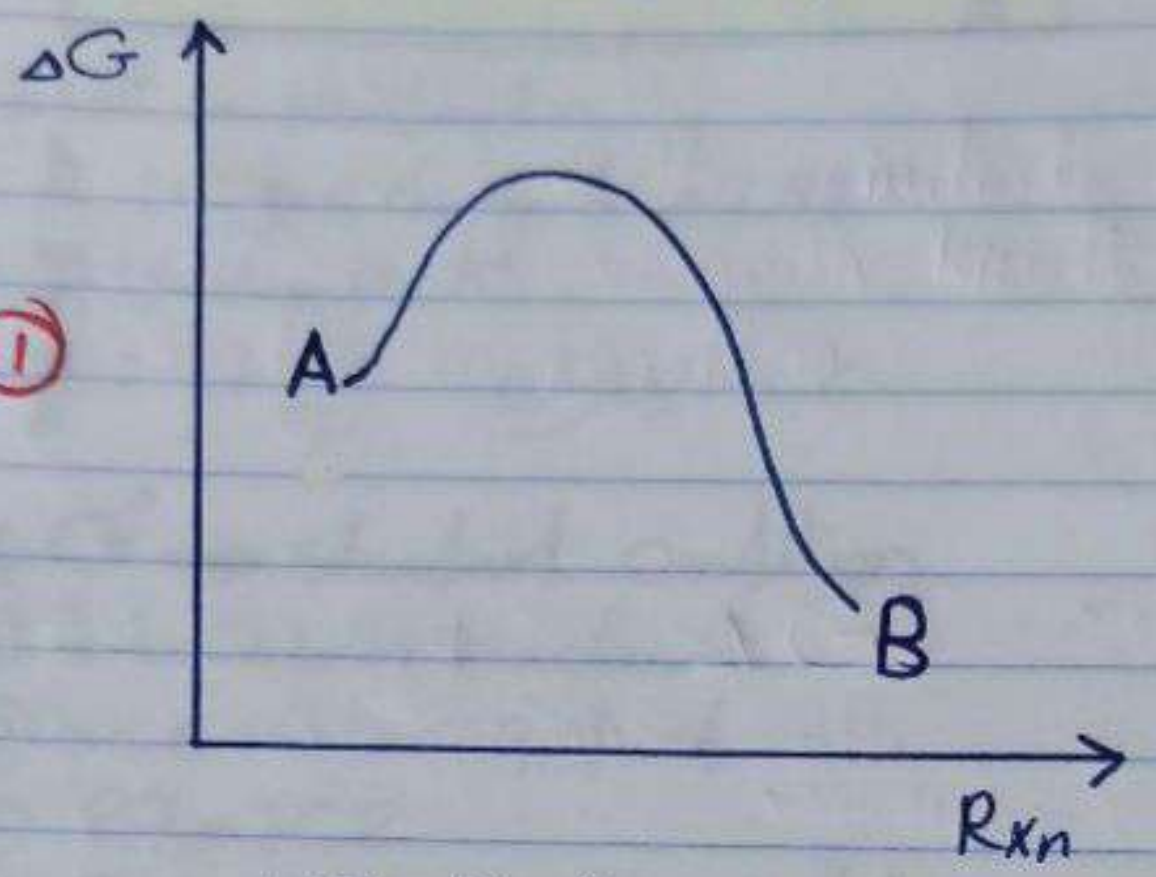
$$K = C^\circ + 273$$

ΔS :- change in entropy
↳ measure of randomness

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

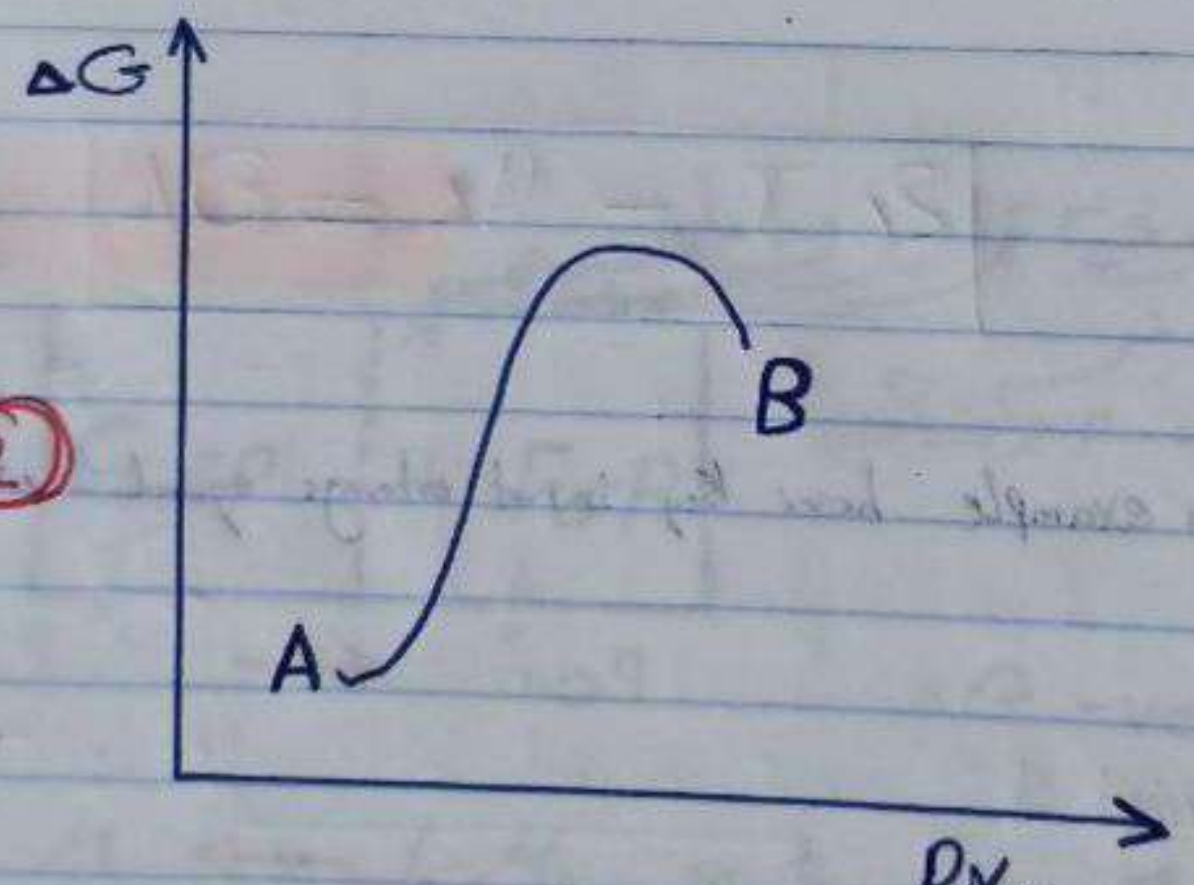
→ ΔG ⇝ Predict the direction in which a reaction will spontaneously Proceed.

• كلما قلت ΔG فإن التفاعل يمشي أفضل.



① ⇝ $\Delta G = B - A = \ominus \Delta G$ (سالبة)

هادا التفاعل رح يمشي ويكون irreversable



② ⇝ $\Delta G = B - A = \oplus \Delta G$ (موجبة)

هادا التفاعل مش رح يمشي ويكون reversible

* If ΔG = Zero ⇝ Equilibrium b/w Reactant & Product

Standard ΔG

$$\Delta G = \Delta G^\circ + R T \ln \frac{B}{A}$$

$$\frac{[B]}{[A]} = K_{eq.}$$

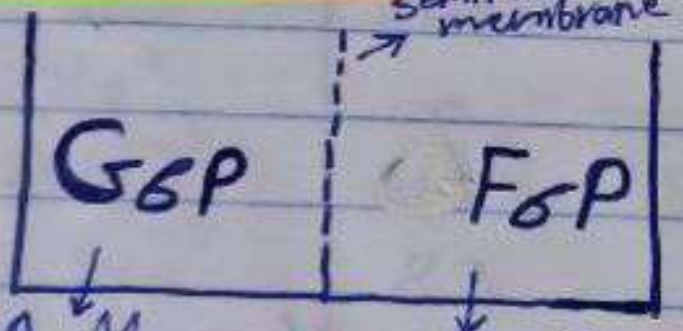
ΔG° :- standard
R :- gas constant = 1.987
T :- temp. k°
$\frac{B}{A}$:- $K_{eq.}$ ثابت الإتزان

$\Delta G^\circ \Rightarrow$ standard condition
① one molar reactant.
② one molar Product.
③ PH = 7.2
④ P. = 760 mmgH
⑤ RT (room temp.) = 25°

متى $\Delta G^\circ = \Delta G$ ؟؟

Equilibrium :-

ex:-



① 0.9 M → 0.09

standard condition ② 1 M ← 1 M

③ 0.66 M ⇌ 0.33 M
$\frac{2}{3}$ $\frac{1}{3}$

- الإتزان ليس تساوي تراكيز وإنما ΔG تساوي صفر
- * هذا المثال يوضح دائماً عند الإتزان يكون K_{eq} يساوي 1.

ΔG -ve Exothermic

ΔG +ve $= \Delta G^\circ$ endothermic $K_{eq.} = 1$

ΔG zero equilibrium $K_{eq.} = 0.5$

← وجدوا إنو بيصير إتزان عندما يصبح تركيز الأول ضعف تركيز الثاني.

لاحظ : مش شرط يكون عدد المولات واحد هنا لإنو أنا عندي equilibrium

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

At Equilibrium $\Rightarrow \Delta G = 0$

$$0 = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{B}{A}$$

$$\boxed{\Delta G^\circ = -RT \ln \frac{B}{A}}$$

when $\Delta G = 0$ or at equilibrium

* هنا بيحكولك انو إحنا ممكن نتنبأ باتجاه التفاعل من خلال ΔG°. بس طبعاً مش دايماً بطلع مع والدليل المثال السابق

when :-

$\hookrightarrow \frac{B}{A} > 1 \Rightarrow \ln \frac{B}{A} > 1$ $(+ \times -) \Rightarrow -\Delta G^\circ$ التفاعل يمشي irreversable

$\hookrightarrow \frac{B}{A} < 1 \Rightarrow \ln \frac{B}{A} < 1$ $(- \times -) \Rightarrow +\Delta G^\circ$ التفاعل لا يمشي reversable

$\hookrightarrow \frac{B}{A} = 1 \Rightarrow \ln \frac{B}{A} = 0$ equilibrium $\Delta G^\circ = zero$

* نلاحظ مما سبق أن من معطيات المعادلة مثل K_{eq} نحن يمكن أن نتنبأ بقيمة ΔG واتجاه التفاعل.

K_{eq}	ΔG
10^4	-23
10^2	-10
10^0	0
10^{-2}	10
10^{-4}	23

← بدك تعرف من هاد الجدول فقط إنو كلما زادت K_{eq} فإن ΔG تقل وبالتالي التفاعل بيمشي أفضل.

→ Example of Reaction & ΔG

A Hydrolysis :-

① anhydride :-

aceticanhydride $\xrightarrow{H_2O}$ 2 acetic acid $-\Delta G$

لأن الجزيء تحرر وبالتالي تكون الـ entropy عالية

$PP \longrightarrow 2P$ $-\Delta G$

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

② ester :-

ethyl acetate ⟶ ethanol + acetic $-\Delta G$

G6P ⟶ G + P $-\Delta G$

③ amide :-

Glutamine ⟶ glutamic + NH_3 $-\Delta G$

asparagine ⟶ asparatic + NH_3 $-\Delta G$

④ Glycosidic linkage :-

sucrose ⟶ Glucose + Fructose $-\Delta G$

* الـ sucrose يتحلل ببطء والدليل أنه يمر بالمعدة (والي فيها HCl) والإنسان عشر (وسط قاعدي) دون أن يتكسر.

B Formation :-

عكس اللي قبل تماماً وتكون دائماً موجب $+\Delta G$

C Rearrangment :-

G1P ⟶ G6P $-\Delta G$

الـ ⑥ ينتقل من على الذرة الأولى إلى الذرة السادسة
الـ ΔG سالب لأن الفوسفات أقل steric effect.
وبالتالي يصبح أقل
* الـ rearrangement ممكن يكون $-\Delta G$ أو $+\Delta G$ وذلك حسب الشكل المتكون هل هو more stable أم less stable.

D Elimination :-

malate $\xrightarrow{-H_2O}$ fumarate $+\Delta G$

succinate $\xrightarrow{-H_2}$ fumarate $+\Delta G$

* الـ elimination دائماً $+\Delta G$

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

E Oxidation :-

$$Glucose + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O$$ higher ↑ $-\Delta G$

$$Palmitic + 23O_2 \longrightarrow 16CO_2 + 16H_2O$$ ↑ $-\Delta G$

16C

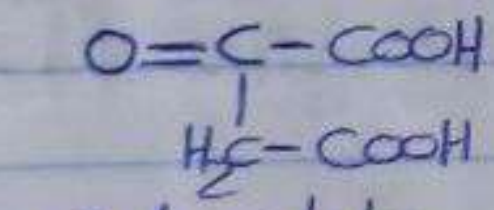
* يتميز الـ oxidation بأنه irreversable و يعطي high $-\Delta G$

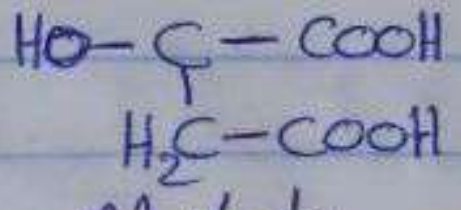
- Carbohydrate & Proteins ⟶ 4 Kilocalorgi
- Lipide ⟶ 9 Kilocalori

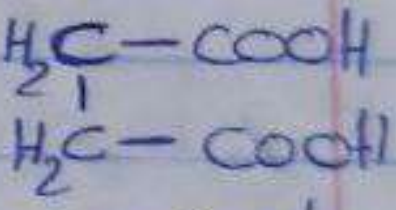
ملاحظة الفائدة من دراسة ΔG هي انو أعرف هل التفاعل سوف يمشي أم لا.

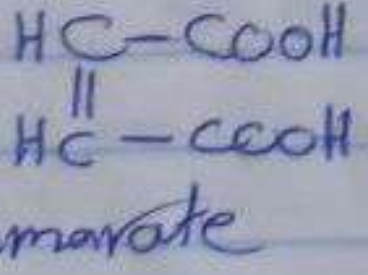
* في جسم الإنسان فش حاجة إسمها التفاعل مش هيمشي، لأنو أي تفاعل $\Delta G+$ فإن الجسم سوف يوفرلو طاقة لحدوثه.

مركبات لازم تعرفها :-


oxaloacetate


Malate


succinate


fumarate

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Coupling Reaction :-

أول تفاعل Glycolysis في ①

$Glu. + P \longrightarrow G6P$ حفظ $\Delta G^\circ = +3300$ Cal/mol

← التفاعل مش رح يمشي تلقائياً عشان هيك بلزمة طاقة رح يخذها من ↙

+

$ATP \xrightarrow{H_2O} ADP + P$ $\Delta G^\circ = -7300$ Cal/mol

---

$Glu. + ATP \xrightarrow{H_2O} G6P + ADP$ $\Delta G^\circ = -4000$ Cal/mol

← في طاقة زيادة فإحنا بدنا نستغلها ↙

+

$G6P \longrightarrow F6P$ $\Delta G^\circ = +400$ Cal/mol

$Glu. + ATP \xrightarrow{H_2O} F6P + ADP$ $\Delta G^\circ = -3600$

← هاي الطاقة total لسا بتمشيلها كمان تفاعل

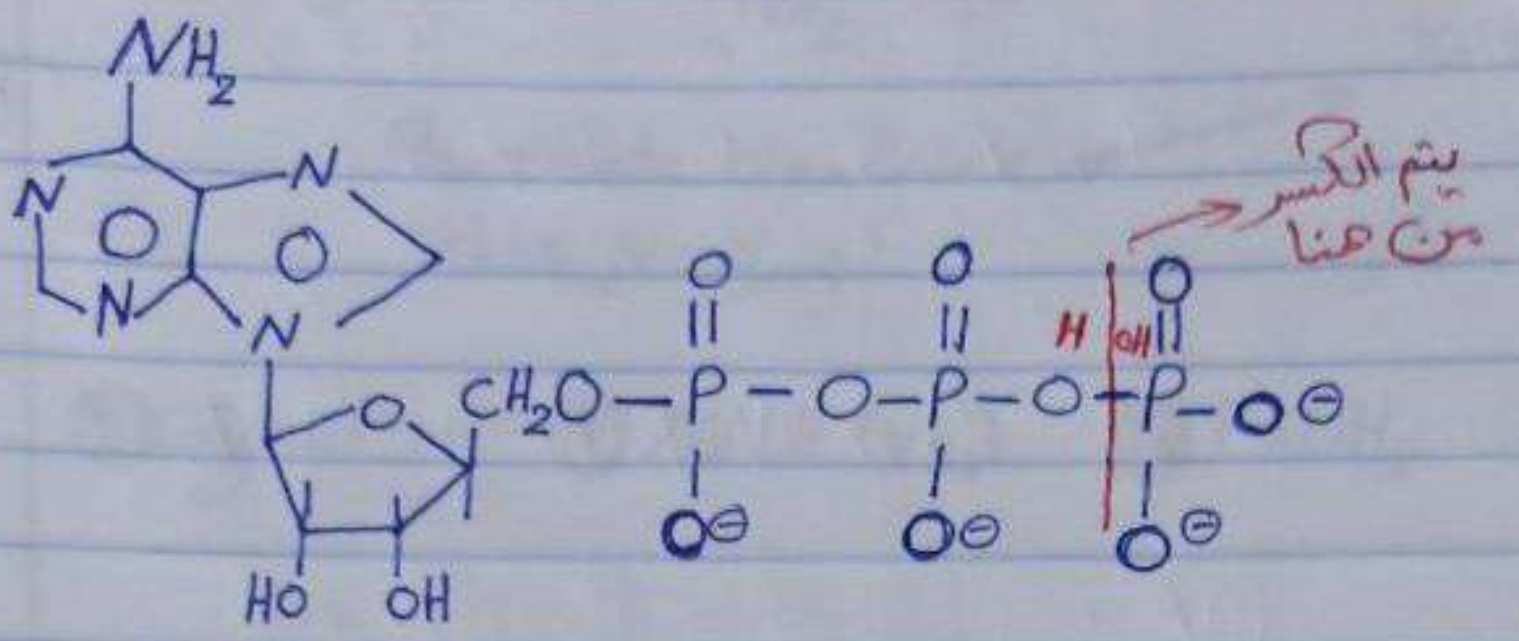
* خاصية الإضافة التي تتمتع بها الـ ΔG مهمة في التفاعلات الحيوية اللي بيكون فيها مادة أو مواد معينة بتمشي باتجاه معين وبتفاعلات step by step عشان تتحول لمواد ثانية والتي هي مهمة لتفاعلات حيوية جديدة.

* ؟؟ Coupling reaction ليش تسمى التفاعلات في المثال السابق بـ
Because the Product of first reaction is a substrate for the second reaction.

* الـ ATP يمثل Energy Carrier حيث أن الطاقة في الـ ATP hydrolysis تعادل -7300 cal/mol for each two terminal Phosphate group
ـ لذلك يعتبر الـ ATP من الـ high energy compound ما يقارب.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

← شو اللي بيخلي الـ ATP يعطي طاقة عالية ؟؟



ATP

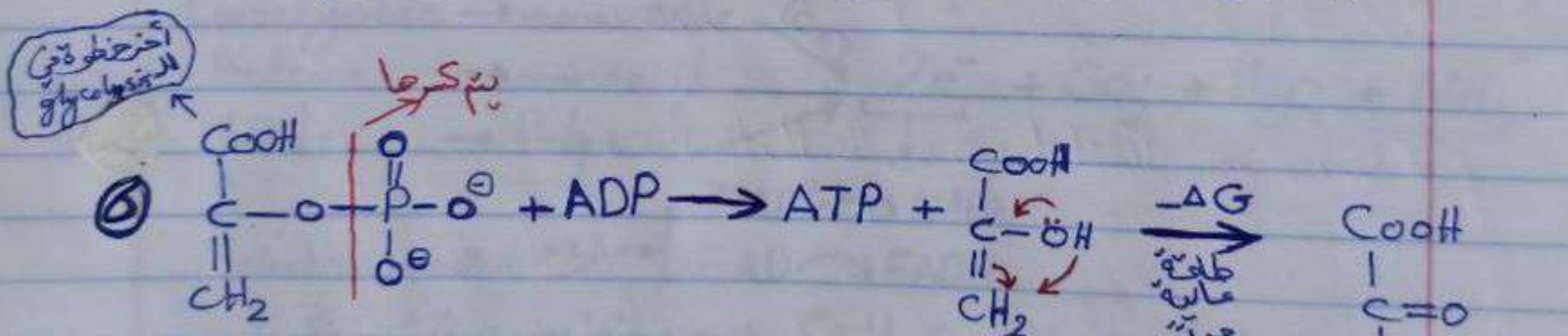
- عند كسر P ينتج ADP وهو شكل:

① Less ionization rate. كان -2 وأصبح -1 وأفضل شي للجزيء يكون zero
② Less repulsion force. نتيجة الشحنات السالبة على الـ O
③ Less steric hendrance. نتيجة كبر حجم الذرات ومتربطين بعض
④ Less resonance state.

* مركبات عالية الطاقة :

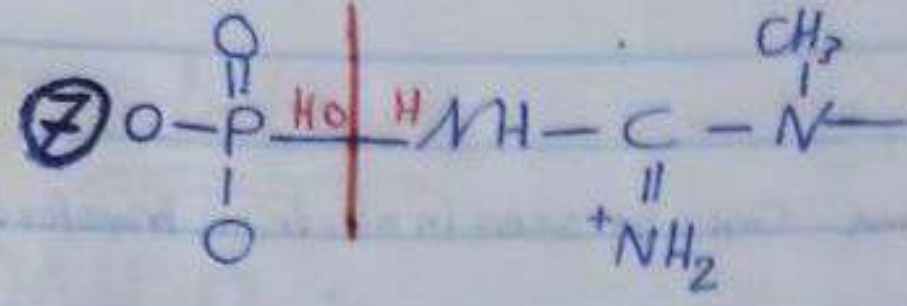
① ATP ② CTP ③ TTP ④ GTP ⑤ UTP

- أي مركب يحتوي على مجموعة فوسفات فإنه يعتبر من المركبات عالية الطاقة.



ملاحظة:- الـ ATP تصنع غالباً داخل الميتوكندريا ولكن أحياناً تصنع خارجها وهذا المثال السابق من الـ ATP الذي يصنع خارج الميتوكندريا.
directly form of ATP
* الـ Pyruvate صعب جداً يرجع enol Pyruvate مباشرة.

يتم كسرها بالماء

⑦ 

+ ADP → ATP + Creatinine

Phosphate creatinine ← مركب عالي الطاقة

- هادا الطاقة للقلب والعضل وطاقة لازلية لـ skeletal muscle
- الـ creatinine بعكس وظائف الكلى.

⑧ Glycerol 3P ⑨ NADH (VB_3) ⑩ $FADH_2$ ⑪ CoA ← كلاهما عنهم
↳ acetyl CoA ($VitB_5$)

Electrone transport chain سلسلة نقل الإلكترونات

* This Process occur only in aerobic cells or "Mytochondria Containing cell"
* It doesn't occur in anaerobic cells such as: RBCs, WBCs, Eye cells, kidney medulla.

Carbohydrate → monosaccaride
Protcine → aminoacid
Lipide → fatyacid
(من هدول) ← Acid

(OX) ← $2e^- + CO_2 + H_2O + NH_3$ (أمونيا)

$NAD^+ \rightarrow NADH$
$FAD \rightarrow FADH_2$
(عبارة عن electron transport)

- هذه العملية تحدث في السيتوبلازم وفي جزء منها يحدث في الميتوكندريا.
* الـ NADH رح يروح يعطي الإلكترونات للأكسجين داخل الميتوكندريا

$$\frac{1}{2}O_2 + 2e^- \xrightarrow{NADH} H_2O + ATP\ (energy)$$

← هادا العضو الأساسي لـ ATP

* الأكل اللي إحنا بناكله يتم حرقه اللي في السيتوبلازم وفي جزء بنحرق في الميتوكندريا واللي بياخدها الأكسجين ويعطيني e^-. وهذه الإلكترونات تنحل الى الميتوكندريا ويأخذها الأكسجين اللي إحنا بنتنفسه ويعطي طاقة.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

① outer membrane :-

* عبارة عن lipid bilayer.
* يسمح بدخول اي small ions زي ال Na^+, H^+, K^+, ⓟ ويسمح أيضاً بدخول ال ATP, ADP و Pyruvate. بس بدخولش Passive لأنهم متعونين وفي منهم كبار عشان هيك بدهم Channle
* ال small lipid وال glycerol الغير متأين بيدخلوا Passive.

② inner membrane :-

* تحدث فيه ال Electron transport chain.
* يحتوي على خمسة enzyme complex.
* في Complex IV يحدث إضافة $2e^-$ على الأكسجين $\frac{1}{2}O_2 + 2e^- \rightarrow H_2O$
* في Complex V يحدث ال ATP synthesis.

ATP synthase يتكون من 7 unit ... و δ و γ و 2β و 2α

③ Matrix :-

* يحدث فيها عمليات حيوية مثل:
  1. β-oxidation
  2. Pyruvate oxidation
  3. urea cycle
  4. Krebs
  5. α-oxidation

- هذه العمليات بدها إنزيمات. طب كيف رح يدخلوا للميتوكندريا؟!! الإنزيمات لا تدخل وإنما تصنع داخل الميتوكندريا بواسطة mDNA و mRNA الموجودين داخل ال matrix.
* تحتوي أيضاً على NADH و $FADH_2$.
* ال NADH, $FADH_2$ حجوم كبيرة وفش للهم قنوات عشان هيك يصنعوا داخل الميتوكندريا عند بداية صنع الخلية. ويضلهم قاعدين هوا.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Oxidation

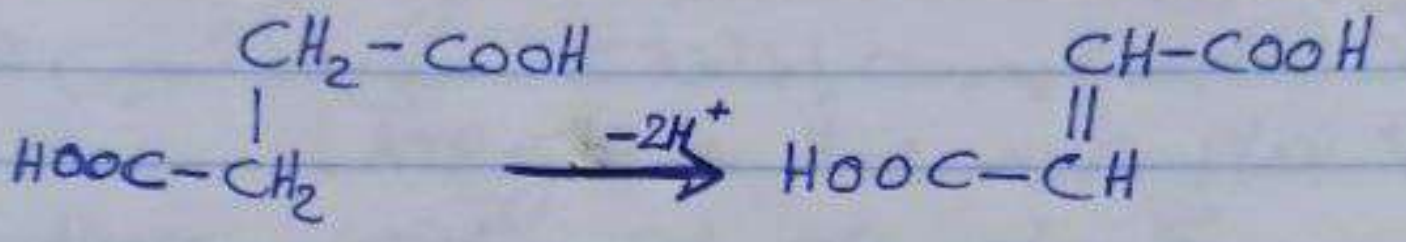
- المواد الغذائية يتم تأكسدها أكسدة والأكسدة تكون على شكل :-

① Add O_2 :-

$$2Cu^{+2} + O_2 \longrightarrow 2CuO$$

cupric — cuprous

② Loss of H :-



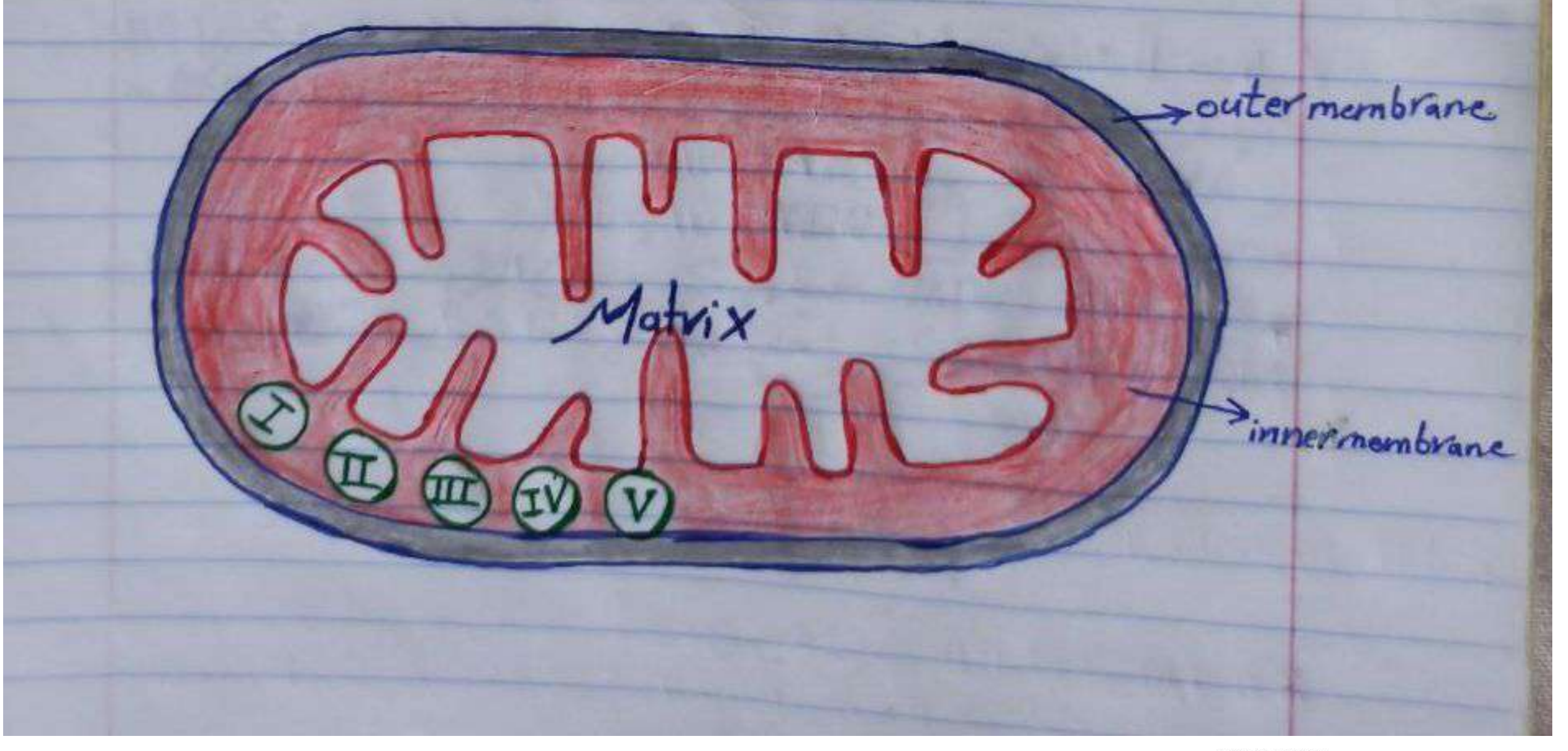
Succinate — fumarate

③ Loss of e^- :-

$$Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe^{3+}$$

* التفاعلات الثلاثة السابقة يعتبروا من سلسلة نقل الإلكترونات

Mitochondria :- الميتوكندريا



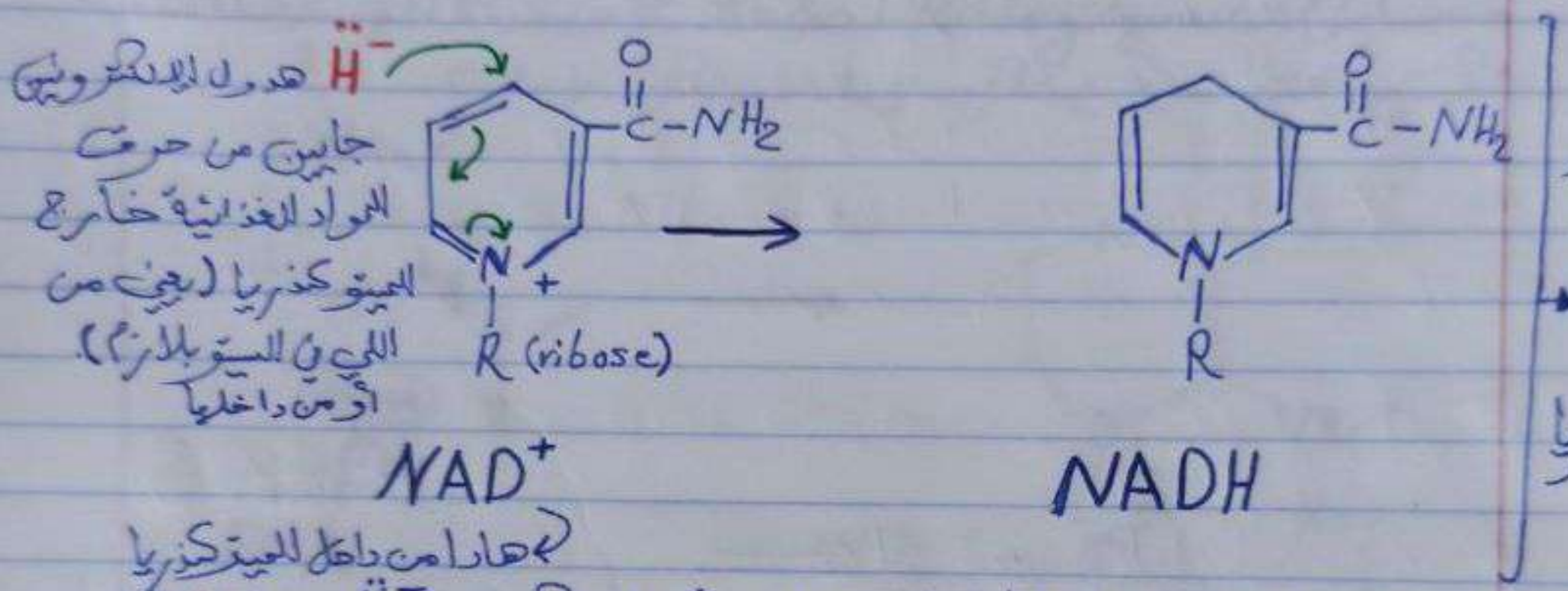
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Complex I

- name :- NADH dehydrogenase

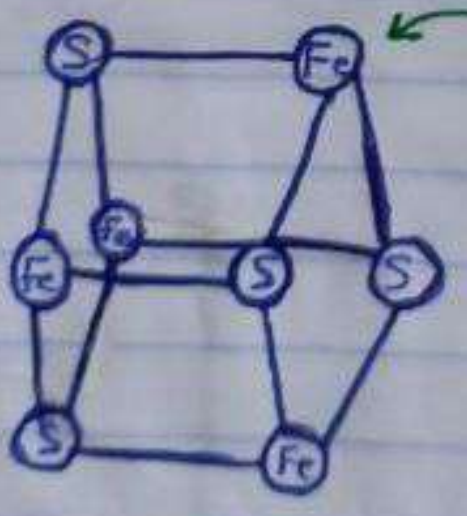
↩ وظيفته يأخذ الإلكترونين اللي على NADH ويوصلهم في الـ cycle.

* الـ NADH يحمل الإلكترونين من تكسير مواد غذائية داخل الميتوكندريا أو خارجها.



↩ هادا من داخل الميتوكندريا

* وظيفة الـ NADH dehydrogenase انو بياخذ الإلكترونين $\ddot{H}^-$ من الـ NADH وبرجعه زي ما كان الـ NAD^+.
* الإلكترونين بنفسن بضلهم يسبحوا لأنهم بيشردوا، لذلك بيقوم هذا الإنزيم أيضاً بتثبيت الإلكترونات على Crystal (كريستالة) موجودة داخل الميتوكندريا

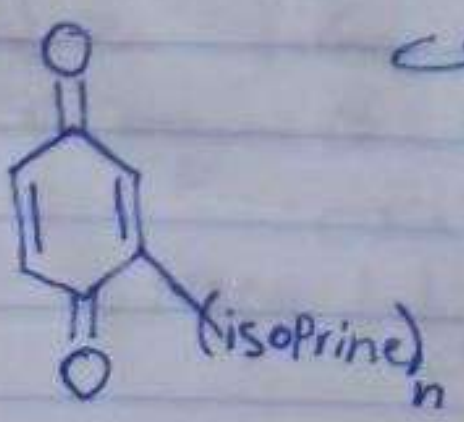


iron-sulfar crystal

Co enzyme Q

↩ بعد Complex I يعني (بين) (I, III) يوجد مادة تسمى Co enzyme Q

↩ بينقل الإلكترونات من Complex I إلى Complex III أو من Complex II إلى Complex III



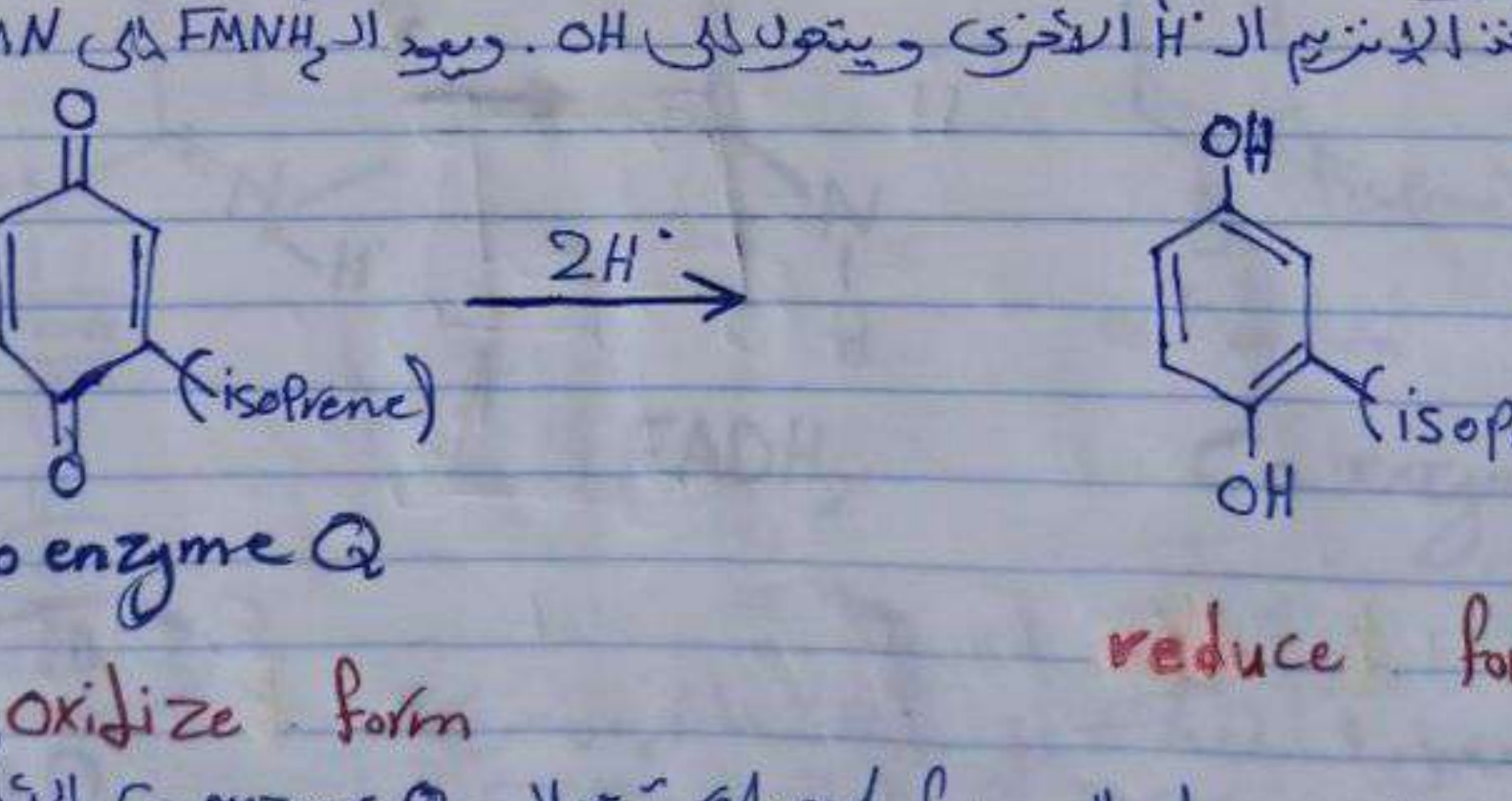
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

* يقوم الـ NADH dehydrogenase بفصل ~~H~~ الإلكترونين اللذين على الـ $\ddot{H}^-$ واللي هما قاعدين على الكريستالة عن طريق إضافة الـ H^+ على الـ H^-

$$\ddot{H}^- + H^+ \xrightarrow{\text{NADH dehydrogenase}} 2\dot{H}$$

مما يؤدي على إنتاج $2\dot{H}$. هدول اللذين بدنا نحصلهم على مركب اسمه FMN (flavine mono nucleiotide) وتحويله إلى $FMNH_2$

- عندما يقوم الـ NADH dehydrogenase بتقريب الـ $\dot{H}$ من ذرة الـ N فإن الرابطة الثنائية تنكسر من الحلقة ويصبح إلكترون على الـ N وإلكترون على الـ C.



* بعد ذلك يقترب أمين الـ Co enzyme Q ويأخذ الإنزيم أحد الـ $\dot{H}$ ويتحول إلى OH ثم يقوم الـ isoprene بعكس الإنزيم 180 درجة ويأخذ الإنزيم الـ $\dot{H}$ الآخر ويتحول إلى OH. ويعود الـ $FMNH_2$ إلى FMN

Co enzyme Q

oxidize form

reduce form

* بعد ذلك يسلم الـ Co enzyme Q الإلكترونات تبع الـ reduced form ويعود على الـ oxidized form.

∴ NADH dehydrogenase يحتوي على Complex III

← لاحظ أنه يوجد وظيفتين لـ NADH.

① بستقبل الـ H^- من على NADH.

② يحمل الـ H^- على الـ FMN

محاضرة ⑤

Complex II

* هو كل الإنزيمات أو التفاعلات اللي تكون الـ $FADH_2$

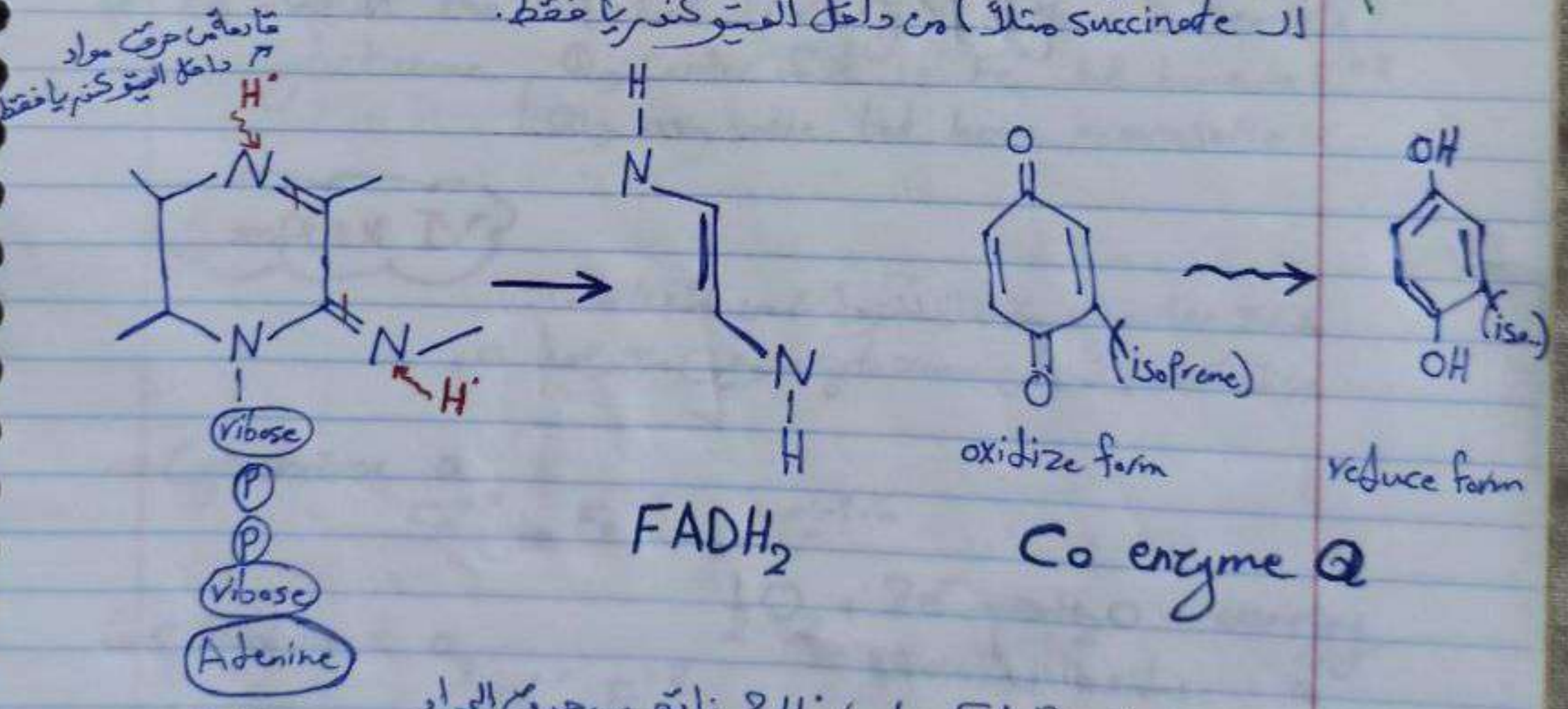
1- Succinate $\xrightarrow{\text{succinate dehydrogenate}}$ Fumarate
$\rightarrow FADH_2$

← داخل حلقة كريبس.

2- B-oxide (Acyl CoA dehydrogenase)
← هو عبارة عن 20 انزيم تقريباً بينتج عنهم $FADH_2$

ملاحظة :- الـ $FADH_2$ يكون كله من داخل الميتوكندريا على عكس الـ NADH اللي ممكن أن يكون داخل أو خارج الميتوكندريا.

* في Complex I كان الـ NAD^+ بيجي إله H^- من داخل أو خارج الميتوكندريا حتى يكون الـ NADH.
* بينما هنا في Complex II الـ H^- بنتج من حرق المواد الغذائية (مثلاً الـ Succinate) من داخل الميتوكندريا فقط.



* يحصل الـ FAD على $2H^+$ ناتج من حرق المواد الغذائية داخل الميتوكندريا ويتحول الى $FNAH_2$. يعطي الـ $FADH_2$ الإلكترونين الى الـ Co enzyme Q ويتحول الى FAD. يأخذ الـ Co enzyme Q الـ e^- ويتحول الى الـ reduce form. ثم يعطي الـ reduce form الإلكترونات ويرجع ثاني لـ Complex III ويرجع ثاني لـ Q.
* لو صير نقص في Co enzyme Q سيؤدي الى نقص في الطاقة يؤدي الى شلل لذلك يستخدم كدواء.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

* يوجد مسارين للإلكترونات:
① Complex I → Complex III → Complex IV → Complex V
② Complex II → Complex III → Complex IV → Complex V

* أشكال الإلكترونات عبر السلسلة:
① hydride ion ② hydrogen atom ③ one electrone

* ينتج من التفاعل السابق طاقة عالية تستخدم لـ:-
1. neural transmision activity.
2. Maintinance of Body Temp..
3. Active transport & channels.

* يُعتبر الأكسجين مستقبل الإلكترونات النهائي.

Complex V

مشروح بتفصيل في المحاضرة القادمة.
* هادا بيكون ملاصق لـ complex IV تماماً.
* يتم فيه ATP synthesis

$$ADP + P \xrightarrow[\text{energy}]{\text{انزيم ال ATPase}} ATP$$

هاي من الطاقة اللي سوف تنتج في complex IV.

* الخطوات السابقة كلها في التنفس الهوائي (aerobic) بينما في ال anaerobic (التنفس اللاهوائي) يحدث فيه فقط
Pyruvate ⟶ lactic acid ينتج عنها 2ATP فقط
- اللي رح يضر في anaerobic من ناحية الطاقة قليلة جداً فحسب وإنما تراكم ال lactic acid والي بتسبب acidosis.

مهم للفهم
→ NADH

complex IV في 52000 cal/mol سوف ينتج طاقة تعادل
من ال NADH ورح تنقسم على قسمين

21900 cal/mol
سوف تستخدم في تكوين 3ATP في Complex V

الباقي
سوف يذهب للاستخدامات الثلاثة اللي فوق

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Complex III

* Complex III سوف يستقبل الإلكترونات من Complex I و Complex II.
* Complex III عبارة عن بروتين Cytochrome وهو نوعين b و c وهو يسمى مركب الـ heme ولكن مركزه Fe^{+3} من نوعي الـ heme الي مركزه Fe^{+2}

→ **Cytochrome b**

$$Fe^{+3} \longrightarrow Fe^{+2}$$

→ **Cytochrome C**

$$Fe^{+3} \longrightarrow Fe^{+2}$$

هادا بياخذ الـ e من b وبعطيه لـ c يعني ناقل من III إلى IV

* سوف يأتي $2e^-$ من Complex I أمن Complex II وتحويل الـ Fe^{+3} إلى Fe^{+2} في الـ Cytochrome يحتاج فقط $1e^-$ عشان هيك لازم يكون في عندي اثنين Cytochrome حتى يستمر التيار (Current) بدون تأخر أو تزاحم. مهم

مهم **Q:- What the different b/w cytochrome & heme ??**

Cytochrome ① → Center of it is Fe^{+3} but heme → Fe^{+2}
② → reversable but heme irreversable

Complex IV

* Complex IV يستقبل الإلكترونات من Complex III.
* Complex IV يتكون من Cytochrome نوعين منه وهما a و a_3

→ **Cytochrome a**

$$Fe^{+3} \longrightarrow Fe^{+2}$$ قادم من عملية التنفس

$$\frac{1}{2}O_2 + 2e^- \longrightarrow H_2O + energy$$

→ **Cytochrome a_3**

$$Fe^{+3} \longrightarrow Fe^{+2}$$

* الـ $\frac{1}{2}O_2$ رح يأتي له $1e^-$ ثم كمان $1e^-$ وبالتالي يمكن يشرد الإلكترون ليصبح radical النقل عشان هيك بتثبيته بواسطة Cu (النحاس) على شكل CuO. من المشاكة يا نور الـ CuO مركب مستقر عشان هيك لازمنا انزيم يفصل بينهم يبس:

→ **Cytochrome oxidase**

$$Cu^{+2} + O \rightarrow CuO$$

Cu → Cuppric
CuO → Cupprous

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

→ Site specific inhibitors :-

- Some inhibitors located b/w specific Complexes, make blocking for electrons transport. تأثير على موقع واحد سيزدي على التأثير على جميع المواقع وفي بعض الحالات يتوقف تصنيع الـ ATP مما قد يؤدي الى الـ death.

1 Amytal Retenone :-

* تفصل بين الـ Coenzyme Q و $FADH_2$

$FADH_2$ ⟶ (amytal retenone) ⟶ Coenzyme Q

هذا مثير يزدي الى شلل

2 Antimycine :-

* تفصل بين الـ cytochrome C و cytochrome b

3 H_2S , CO , Na azide , CN^- :-

* تفصل بين $\frac{1}{2}O_2$ و cytochrome a

* المواد السابقة كلها بتاخد الإلكترونات ~~[illegible]~~ وتمنع وصولها للطرف الآخر

* **الأعراض :-**

① hypothermia : لأنو فش انتاج طاقة في الجسم عشان هيك الميت بيكون جسمه بارد.

* عندما تحدث هدول الـ inhibitor فإن الجسم بيحاول ينقذ نفسه بساعتين (العكس). Pyruvate الى lactate وذلك بتحويل الـ

أو ثلاثة قبل الوفاة

* في مادة تستخدم كـ antidote لـ Antimycine وأيضاً ممكن تستخدم BAL (dimercapto Propanole)

لـ H_2S , CO و Na azide تعمل بس لازم تعطى في أسرع وقت للمريض قبل ما يودع.

- الـ BAL لا يستخدم لـ CN^- لأنه يتم حقنه بأدوية أخرى سامة.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Redox Pairs

1. NAD^+ & $NADH$

* قدرة الـ NAD^+ إنها تأخذ $2e^-$ وتتحول إلى NADH شو
↳ standard reduction Potential E°
وتساوي هنا -0.32 volt

2. FMN & $FMNH_2$ $E^\circ = -0.22$ Volt
↳ هي نفسها لـ FAD & $FADH_2$

3. Pyruvate & Lactate $E^\circ = -0.19$ volt

4. Cytochrome
$Fe^{+3} \longrightarrow Fe^{+2}$ $E^\circ = +0.07$ volt

5. $\frac{1}{2}O_2$ & H_2O $E^\circ = +0.82$ volt أقوى إشي

* سلسلة نقل الإلكترونات تمشي فيها الإلكترونات زي تيار كهربي والتيار لازم يمشي من الجهد السالب إلى الموجب. زي ما احنا ملاحظين في أعلى الصفحة. لذلك هذه العملية تعتبر Spontainously. ولو توقفت اعتبر حالك مت. وهذه العملية لها علاقة بالـ ΔG ولازم تكون إلها سالبة حتى تمشي لوحدها.

$$\Delta G^\circ = -n \cdot F \cdot \Delta E^\circ$$

n :- no. of electron that moved by Carrier. (cytochrome) ↑ كلهم $2e^-$ ماعدا اللي فيها
F :- Faraday constant = 23.062 Kcal/Vol.mol
ΔE° :- final − intial
لازم تطلع موجبة
ΔE° موجبة والـ F والـ n موجبين، ΔG° سالبة وبالتالي سلسلة نقل الإلكترونات هتمشي تلقائياً بدون طاقة.

- NADH

↳ $\Delta G^\circ = -2 \times 23.062 \times (+0.82 - -0.32)$

$\Delta G^\circ = -52.58$ Kilo cal/mol

$= -52000$ cal/mol هذه تنتج في complex IV

يذهب إلى complex V لتكوين ATP والباقي يذهب للأغراض الأخرى 21900 cal/mol

* NADH → 3ATP

- $FADH_2$

↳ $\Delta G^\circ = -2 \times 23.062 \times (+0.82 - -0.22)$

$\Delta G^\circ = -47.968$ Kilocal/mol

$\simeq -48000$ cal/mol هذه تنتج في complex IV

يذهب إلى complex V لتكوين 2ATP والباقي يذهب لأغراض أخرى 14600 cal/mol

* $FADH_2$ → 2 ATP

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

outer membrane

inter membrane space

inner membrane

تركيز عالي من H^+

H^+ H^+ H^+

H^+ H^+ H^+

H^+ H^+ H^+

H^+ H^+ H^+

H^+ H^+ H^+

H^+ H^+ H^+

H^+ H^+ H^+

Substrate (reduced)

NAD^+

$FMNH_2$

CoQ

Fe^{+2}

Fe^{+3}

Fe^{+2}

$\frac{1}{2}O_2$

ADP + P

Product (oxidized)

NADH

FMN

$FADH_2$

$CoQH_2$

Cytochrom b

Cytochrom c

Cytochrome $a+a_3$

H_2O

ATP

FAD

Fe^{+3}

Fe^{+2}

Fe^{+3}

Complex I

Complex II

Complex III

Complex IV

Complex V

Fumarate

Succinate

P^+ Pump

H^+ H^+

H^+ H^+

Matrix

محاضرة "٧"

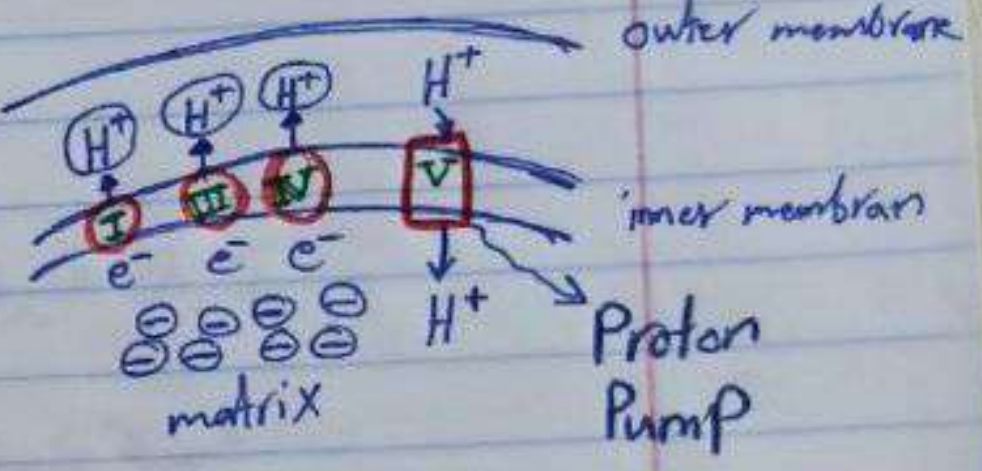
Oxidative Phosphorylation :-

- الـ Phosphorylation هنا مالها فاعلة P إلى ADP وانتاج ATP.
- تحدث هذه العملية في Complex V

Complex V

↳ ATP synthase : 2α , 2β , γ , δ , ... 7 units

P + ADP → ATP



* نتيجة مرور الإلكترونات عبر الـ Complex فإن H^+ تنتقل من Complex I و III و IV إلى intermembrane space فتزداد الإيجابية في الحيز بين الغشائين
* وظيفة ~~الـ Proton~~ الـ Proton Pump هي إعادة الـ H^+ إلى الحشوة لمعادلة الشحنة وتحتاج إلى طاقة تأخذها من الطاقة الناتجة من Complex IV. وتتكون الـ ATP.
* الـ H^+ لازم ترجع وإلا سوف تموت الميتوكندريا نتيجة السالبية العالية في الحشوة.
* أثناء رجوع البروتونات فإنها تعطي طاقة كهربية تدفع الـ P للارتباط بـ ADP وهذه العملية تسمى Coupling Process

Chemo osmotic theory :-

* هناك قوى تضغط الـ P على ADP
* لها اسم آخر وهو Mitchd theory

① Electrical gredient :-
- بسبب الإلكترونات السالبة داخل الحشوة والبروتونات الموجبة في الحيز بين الغشائين

② PH gredient :-
- لأن في الحيز يكون acidic وفي الحشوة basic

③ Osmotic gredient :-

④ Chemical gredient :-

مهم ← نلاحظ مما سبق انو تصنيع الـ ATP لا يأخذ الطاقة مباشرة من Complex IV بل إن الطاقة تستخدم لمضخة البروتون والتي سوف تولد مرة لرفع الـ P على ADP وتكوين الـ ATP.

→ Some substance block the Protone Pump :-

← غالباً تكون مواد small molecular weights Lipid

① Oligomycine . مادة سامة

② 2,4- dinitrophenol .

③ Aspirin . كمية كبيرة من الأسبرين (علبة كاملة)

④ Digitalies . كمية كبيرة منها تؤدي للسمية

⑤ Hyper thyroidism . حالة مرضية تعبر عن النشاط العالي للغدة الدرقية

⑥ Chlorobromazine . هو عبارة عن دواء للصرع ومهدئ للأعصاب والجرعة العالية منه تسبب السمية

* ينتج عن هذه المواد إغلاق للمضخة البروتون وبالتالي عدم تصنيع الـ ATP . والذي سوف يؤدي إلى زيادة الطاقة في الجسم والحرارة (Hyperthermia) مما يؤدي إلى الوفاة.

← لأن الطاقة التي تنتج في Complex IV لن تستعمل في إنتاج الـ ATP

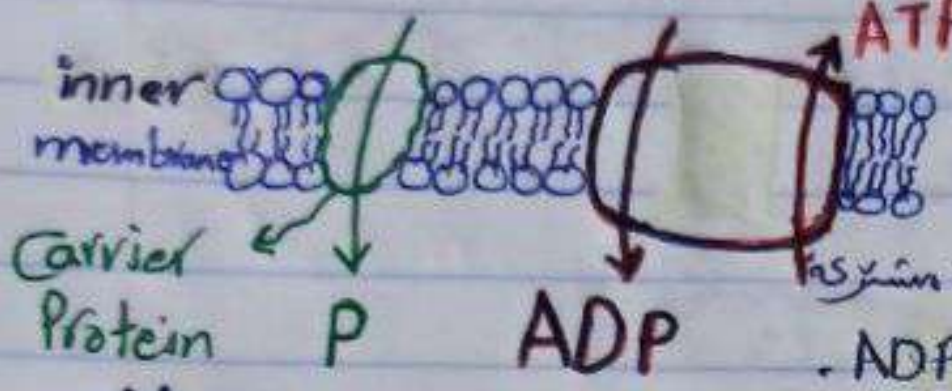
Uncaupling Proteins :- UCP

* في حالة البرد الشديد الهدف هو المحافظة على درجة حرارة الجسم على 37° من تصنيع الـ ATP . عشان هيك يقوم بروتين UCP_1 بإغلاق Proton Pump وبالتالي رح تزداد الطاقة ولن يتم تصنيع الـ ATP
* ولكن إذا بقي الـ UCP_1 شغال فإن العملية سوف تفوت. لذلك بعد فترة قصيرة يقوم بروتينين UCP_2 & UCP_3 بإبطال عمل الـ UCP_1 وتعود للوضع الطبيعي.
* الـ UCP_1 يغلق الـ Proton Pump ولكن يفتح قناة أخرى لدخول H^+ . يعني تمنع تكون الـ ATP مع استمرارية دخول الـ H^+ .

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

* الهدف من UCP هو انه لو انا تعرض لجو بارد شديد جداً وبدي مثلاً أوقف لحتى يوصل الى مكان يدفى فيه أو يلاقي فيه أي يلبسوا فيقوم UCP بتوفير حرارة عالية حتى تحافظ على درجة حرارة الجسم حتى لا يموت لفترة قصيرة (يعني ساعة أو ساعتين). لكن في الوضع الطبيعي يكون UCP② هو الـ Daminant.

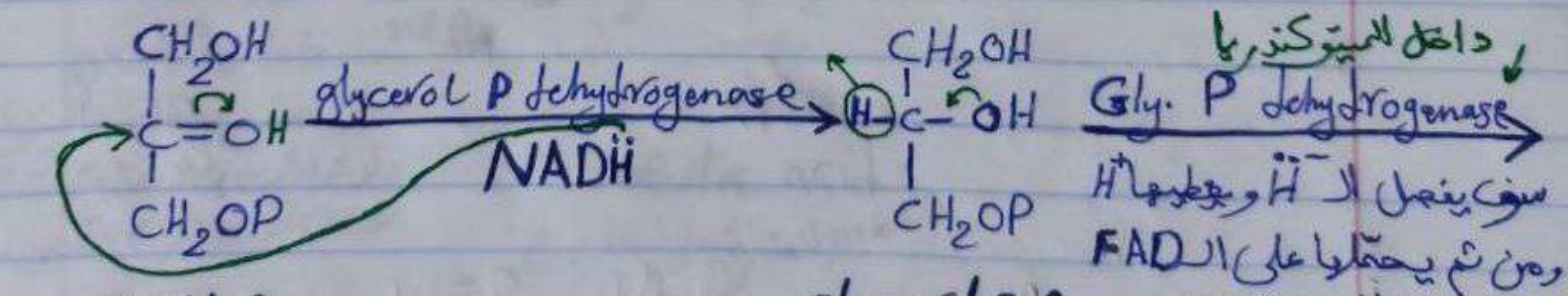
Membrane Transport system :-



* الـ ATP و ADP عبارة عن مواد Charged و Polar عشان هيك لا يجوزوا Passive وإنما بدهم Channel فيوجد إلهم قناة مشتركة تقع بجانب Complex تقوم بإخراج ATP وإدخال ADP.
* الـ ATP, ADP مشحونين بشحنة سالبة والذي يقوم بتثبيت الشحنة هو الـ Mg.
* مجموعة الـ P مجموعة كبيرة وحجمها الفراغي ضخم وشحنتها سالبة عشان هيك أيضاً لها قناة خاصة (بروتين) Carrier Protein. ودخول الـ P غالباً مقترن بدخول Na يعني بيدخلوا مع بعض من نفس القناة.
* الذي يتحكم في فتح وإغلاق قناة P هو Vit. "D"

← قلنا سابقاً أن الـ ATP ينتج من أكسدة المواد الغذائية وتعمل على NADH (هذا في السيتوبلازم) ولكن الـ NADH لا تدخل الميتوكندريا فكيف سوف تدخل الإلكترونات الى الميتوكندريا ؟؟!!
↙

[1] Glycerol P shuttle :-



DHAP
↳ di hydroxy aceton P
ليس لها القدرة على دخول الميتوكندريا

glycerol 3-P
← هذا المركب قادر على دخول الميتوكندريا

يتبع ←

للغنم

* أ.د $\ddot{H}^-$ المحمول من برجع يتعمل على ال NAD+ من على ال FAD ولكن أسهل بالكائن يتعمل على ال FAD عشان يروح يسلمه ال CoenzymeQ بسرعة ويذهب لـ Complex III ويعطي 2ATP

DHAP

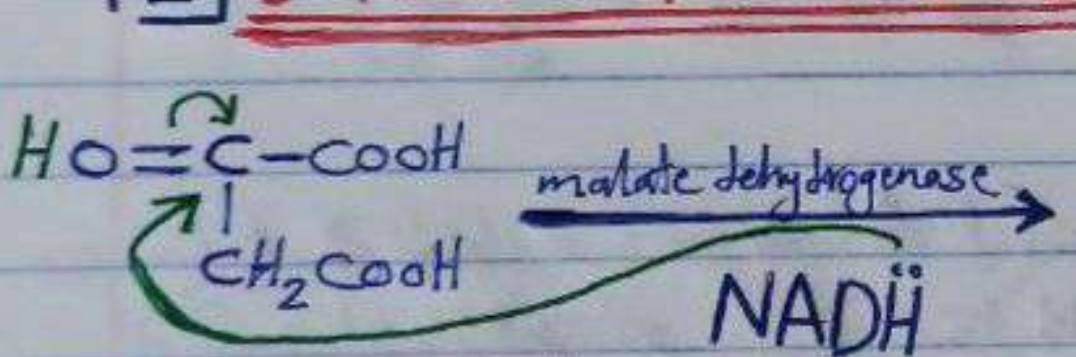
* ال Glycerol P dehydrogenase وظائف متعددة منها:
① فصل ال $\ddot{H}^-$ وحملها على ال DHAP (هادا الإنزيم اللي برا الميتوكندريا)
② نزع ال $\ddot{H}^-$ من على glucerol P وأضاف لها H^+ وحملها على ال FAD (هادا الإنزيم اللي جوا الميتوكندريا)

H^+ ويخرجوا ← هما: أخدنا إنزيمين يقوموا بفصل ال $\ddot{H}^-$

مهم * ① NADH dehydrogenase يحملوم على FMN.
② Glycerol P dehydrogenase يحملوم على FAD.

* لاحظ أن إسم الإنزيم بناء على إسم ال Product. ← Gly. P dehydrogenase

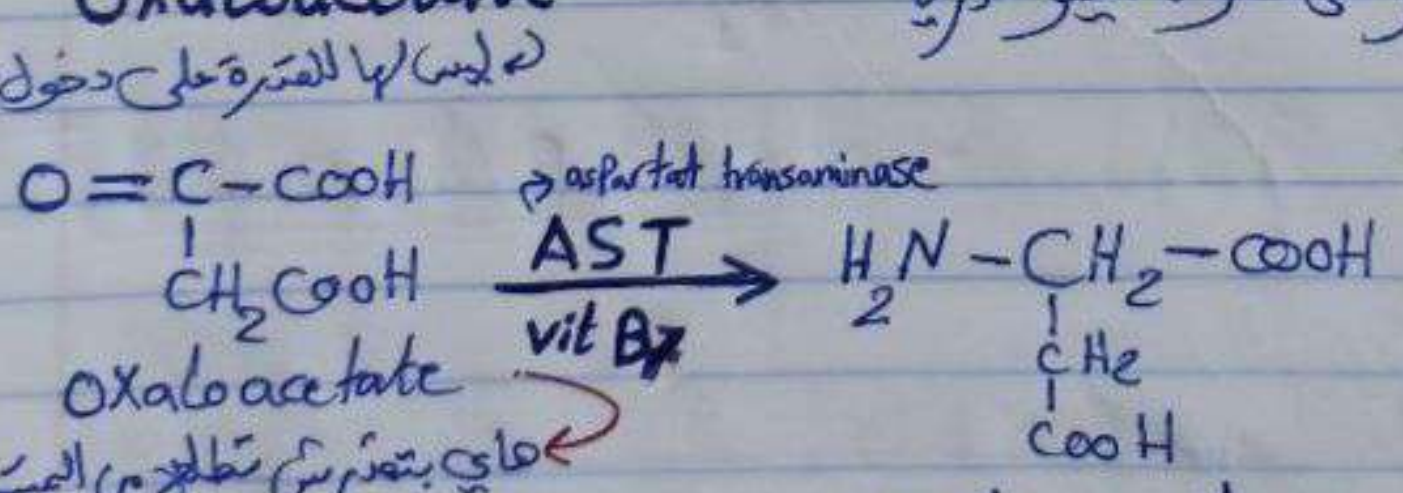
[2] Malat Aspartat shuttle :-



Oxaloacetate
↩ ليس لها القدرة على دخول الميتوكندريا

Malate
↩ لها القدرة على دخول الميتوكندريا

malate dehydrogenase
هادا الإنزيم بيقدرش يفصل عشان هيك فقط محلوم على ال NAD+
$NAD^+ \rightarrow NADH$

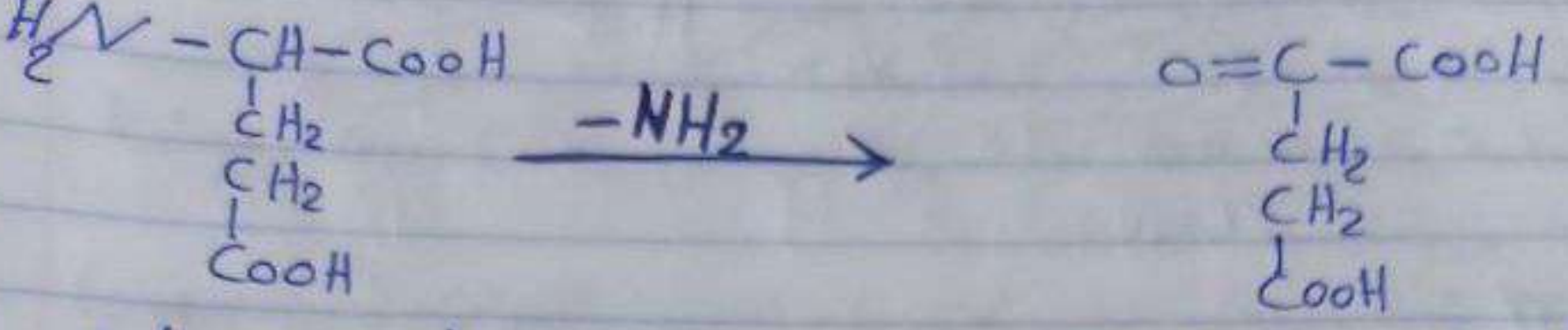


Oxaloacetate
هاي بتقدرش تطلع من الميتوكندريا ولو تراكمت في الداخل بتتوت؟ عشان هيك لازم أتخلص منها

Aspartic acid
↩ لها القدرة على الخروج

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

* طيب من وين أجبت الـ NH_2 اللي على Asp. acid ؟؟



glutamic acid — α-Keto glutarate

↩ هادي لوحدها العترة على الفروج
لكن هي ما بتطلع وإنما بتروح على
كريبس وتتحول الى CO_2 و H_2O

* مهم مواد لوحدها العترة على عبور الميتوكندريا (Passive) ؟؟

① Pyruvate
② Glycerol P
③ Malate
④ Aspartic acid
⑤ α-keto glutarate

* مهم ماهي الفيتامينات التي لوحدها علاقة بـ Oxitative Phosphorylation ؟؟

1- vit D
2- vit B_2

* الـ Glycerol P عبر الميتوكندريا Passive مع انها كبيرة وتحوي على الفوسفات والتي أصلاً لا تعبر الميتوكندريا Passive طب ليش ؟؟

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة "5"

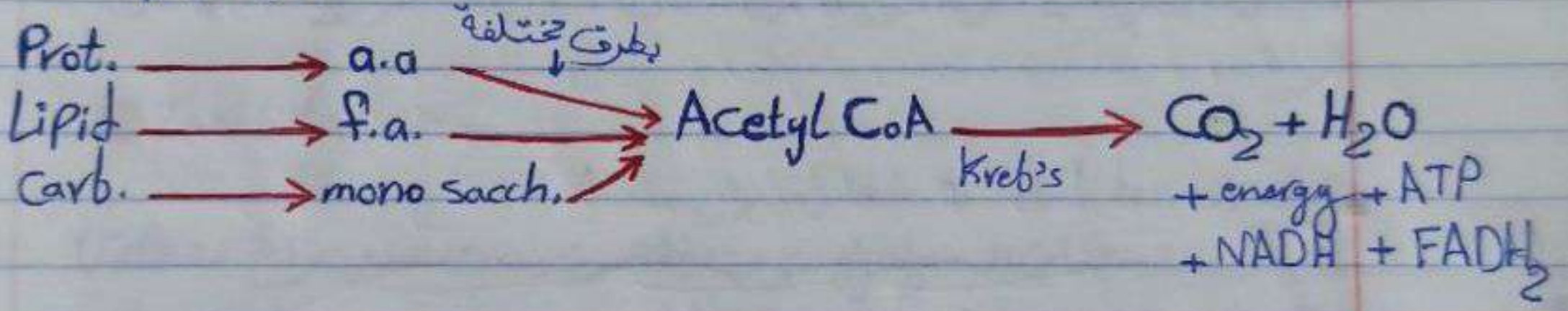
Glycolysis

- الـ metabolysim ← catobolysim
  anabolysim

- الـ glycolysis تابعة لـ catobolysim. وتحدث في السيتوبلازم.
- هي تشتغل على الغلوكوز (تكسر الغلوكوز) ولكن بما أن كل السكريات سوف تتحول إلى غلوكوز إذا هي تشتغل على كل السكريات.
- هي سلسلة من التفاعلات المرتبطة ببعضها البعض، تتم على شكل Pathways، التفاعل الثاني لا يتم إلا بوجود ناتج التفاعل الأول، بمساعدة العديد من الإنزيمات والتحكم عن طريق هرمونات.

مراحل الـ Catabolism: الهدم

عملية الهضم



* من كل الـ a.a بيتحولوا إلى Acetyl CoA.
* لو الـ energy عالية في الجسم يعني حسي مش محتاج طاقة فبالتالي العملية تقف بالكامل والـ acetyl CoA سوف تتحول إلى:
  - F.a.
  - Cholestrol.
  - Triglyceride.
  - Phospholipid.
  - hormones.

الـ Anabolism: البناء

- يحتاج طاقة أعلى من اللي قبل.
- ينتج NADPH. والذي يعطي طاقة عالية.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Diseases :-

- الـ DNA الخاص بالميتوكندريا معرض بصورة كبيرة لحدوث طفرات وخلل وهذا يؤثر على Oxidative Phosphorylation . خصوصاً في الأنسجة التي بحاجة كبيرة للـ ATP للأداء وظائفها مثل: CNS, Liver, kidney و heart و skeletal muscle .

* في أجزاء قليلة من الجسم تعتمد على التنفس اللاهوائي (anearobic) مثل RBC, WBC و Lines وأجزاء من الـ kidney .

① Mitochondrial myopathy (عضلات) :-

* عبارة عن شلل كامل في العضلات الهيكلية.
* لو أصاب القلب ← death

② Leber's genatic optic neuropathy :-

* Bilateral loss of central vision.

← المريض بس بشوف باتجاه الأمام، لا بقدر يحرك عينه لليمين ولليسار.

* في حالة متطورة يحدث عمى كامل بسبب optic nerve degradation

- معظم الأمراض السابقة تنتقل على الجين X يعني تنتقل من الأم للطفل

مهم * في مادة كيميائية سامة اسمها الـ Atryctloside توقف قناة الـ ATP channel فلا يدخل ADP ولا يخرج ATP ولكن دون ارتفاع درجة الحرارة يعني الشخص بموت بدون hyperthermia . عكس اللي أخذناهم قبل هدول أخطر من هاي.

للفهم - هنا مش رح يتم زيادة في الطاقة لأن الطاقة اللي سوف تنتج من ComplexIV سوف يستهلك جزء منها في Proton Pump يعني الطاقة من رح تزيد ولكن الـ ATP سوف يتمنع ويبقى داخل الخلية دون أن يخرج مما يؤدي إلى الوفاة.

تمهيد * كل الـ Catabolism rxn. تكون على هيئة Pathway ، وكل Pathway مكتمل للآخر بحيث يسير في حلقة لإعطاء النواتج النهائية.
* معنى الـ activation of enzyme هو انو الإنزيم تحول من T ← R.
* حتى يكون الإنزيم الـ Rate limiting لازم يكون عندي:
① high ΔG.
② Irreversable rxn.

Regulation of Metabolism :- • المواد اللي بتعمل تنظيم ممكن تكون هورمون أو neurotransmeter أو substrate.

1 intra cellular signal :- • اللي داخل الخلية • تكون سريعة جداً

① Availability of substrate :-
- مثلاً عند بداية الأكل الجلوكوز يسرع الـ glycolysis عن طريق تحفيز بعض الإنزيمات أي تحويلها من T الى R وكذلك تزويد تصنيعها من النواة.

② Inhibitor :-
- زيادة الـ inhibitor تثبط عمل انزيم ما.
- مثلاً بعدما صنينا في الـ glycolysis وفي سوي يصدر عندي تراكم لمادة (F6P) مثلاً والذي سوف يثبط عمل الإنزيم الأول.
- النواتج (Product) غالباً اكثرها يعمل inhibition.

③ Allosteric activator or inhibitor :-
- بتيجي مادة بجوار الإنزيم فتنشطه أو تثبطه.

2 inter cellular signal :- • اللي خارج الخلية. • تكون أبطئ شوي

① Surface to surface :-
- مثلاً الخلية الأولى عندما يجيها الجلوكوز فإنها سوف تنشط إنزيم الـ glycolysis وترسل إشارات للخلية المجاورة لها حتى تنشط حالها قبل ما يوصل لها الجلوكوز والثانية ترسل للخلية الثالثة وهكذا.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Fast → تعني في حالة مفش أكل
Fed → في حالة الأكل

② Gap Junction :-
- مثل ال synaps الموجودة بين neuron و neuron أو بين neuron و muscle.

③ chemical signals :-
ex :- ① Hormones → insulin , glucagon
② neurotransmiter. → afrenalin

* ال hormones وال neuro... يعملوا original signal جاي، الإشارة هتطلع وترجع على receptor في خلية أخرى وبسلوها اللي واحسن هرمون الأربعة اللي فوق هو second M.

3 Second Messenger system :-

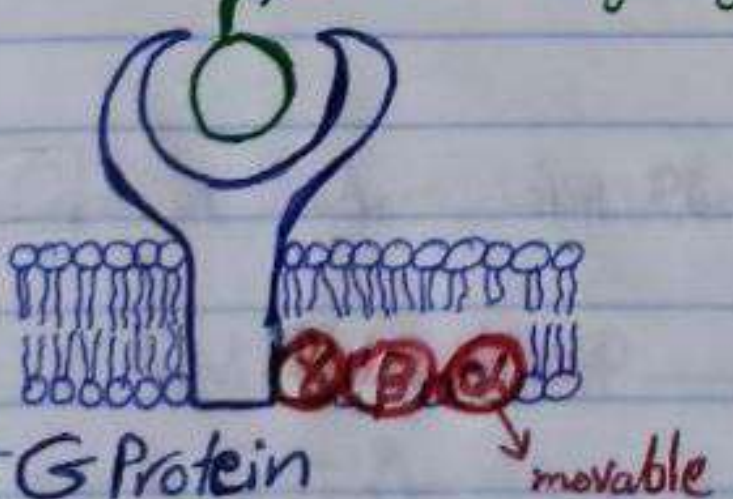
*4 second messenger in body :
Ca^{+2} , CAMP , IP_3 , DAG
↳ "di acyl glycerol"

CAMP

fast ←

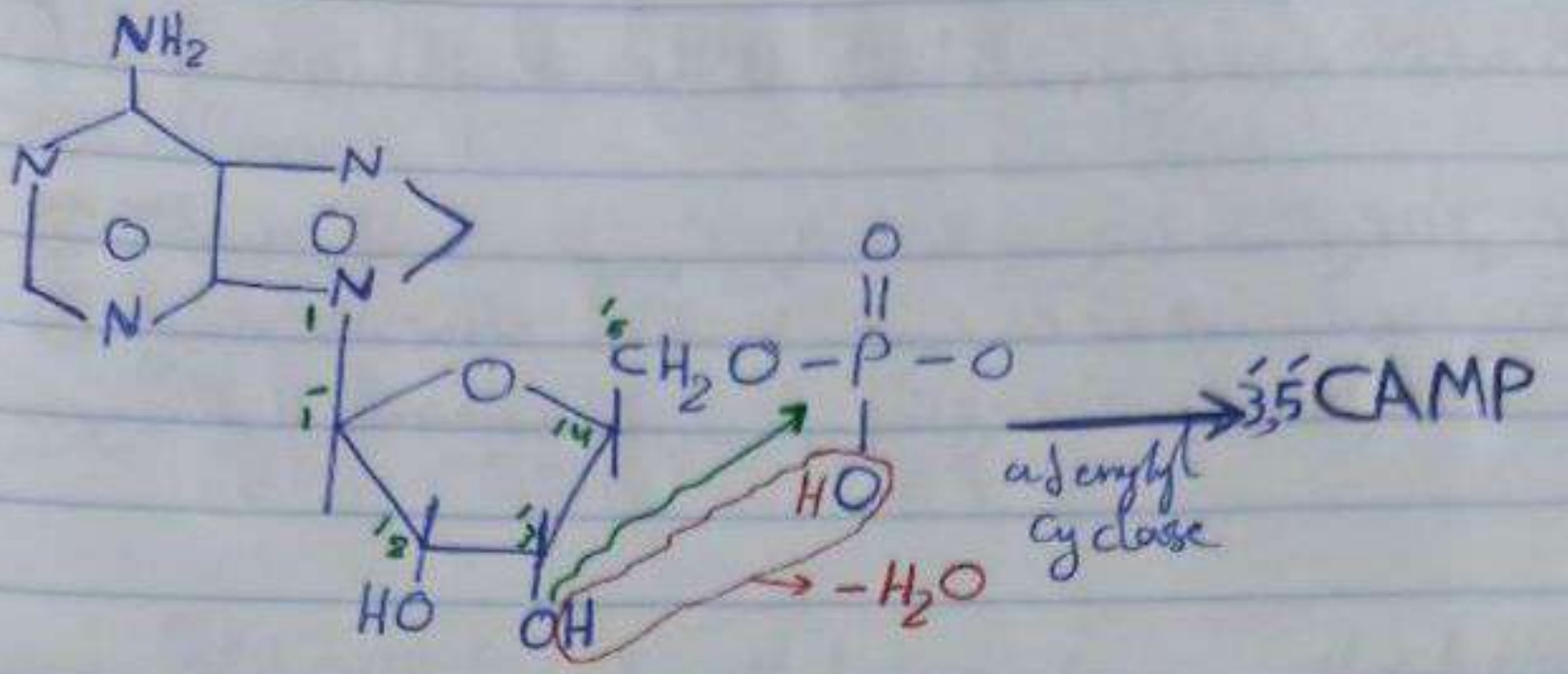
* يوجد هرمونين يعتبروا first Messenger وهما :
① Adrenalin from adrenal gland.
② glucagon from α cell of Pancreas.

← هرمون الإثنين بيجوا على receptor إسمه G Protein بيرتبط معاه ومايؤدي لحدوث activation لل ~~Adenylyl cyclase~~ G Protein وهذا يؤدي لحدوث activation لإنزيم ال Kinase الموجود داخل ال G Protein لتكسير ال GTP إلى GDP + P وتنتج طاقة مقدارها 7300، هذه الطاقة سوف تكسر ال H.B وتجعل ال α تتحرك وتعمل activation لإنزيم إسمه Adenylyl cyclase هذا الإنزيم بيحول ATP أو AMP إلى Cyclic AMP (CAMP).



GTP → GDP + P
↳ تنتج طاقة تحرك ال α

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



AMP

Protein kinase A ينشط ال CAMP ال ←

يتكون من:

2 regulatory

2 Catalytic

↳ Phosphorylation هادا يعني رح يضيف فوسفات

R C
R C

enz-P → active
ex: glycogen Phosphorylase

Counter enz-P → inactive
ex: glycogen synthase

* لاحظ أنه في حالة ال fast. أنابدي أوقف تصنيع الغلايكوجين وبدي أكسره للحصول على طاقة لأنه فش عندي غلوكوز في الجسم.

Fed ←

* سوف يرتبط ال insulin على G Protein ويحفز ال Phosphatase هادا الإنزيم سوف يشيل P من الإنزيمين مما يؤدي إلى تنشيط glycogen Phosphorylase وتثبيط ال ~~glycogen Phosphatase~~ glycogen synthase لأن الجسم أصلاً عنده غلوكوز كتير.

← في إنزيم إسمه ال Phosphodiesterase هادا بيشتغل عكس ال adenylyl cyclase بيرجع كل إشي زي ما كان.

CAMP ⟶ AMP ⟶ GTP

- لو هادا الإنزيم وقف فإن الغلوكوز رح يضل عالي في الجسم

* في حاجات بتعمل inhibition لـ Phosphodiesterase مثل:
① Caffeine
② Theophyline
③ Hydrocortesone
- هدول أدوية للأزمة بتعمل توسع الشعب الهوائية.
- السكر ممكن يرتفع لـ 500 عند أخذ ابره الـ hydrocort. عشان هيك لازم بعد الإبرة مباشرة أعطي المريض ابره insuline وبالعضل يروح

* الـ glycolysis موجود في all tissue الهوائي واللاهوائي.

Tissue

هوائي Aerobic
- الخلايا اللي بتصير ميتوكندريا
- مثل: باقي خلايا الجسم
- تنتج طاقة عالية.

لاهوائي Anaerobic
- في الخلايا اللي لا تحتوي على ميتوكندريا
- مثل: RBC و WBC و ~~Kidney~~ و Lens و kidney في مناطق في الدماغ ← Choroid Plexus
- بتكون الخلايا لا تحتاج ATP كبيرة

⇒ Transfer of Glucose to cells :-

* Glucose "Polar" ⟶ Can't pass through membrane freely, channels must be founded.

* بعد الأكل بـ 6-5 ساعات بيصير التركيز تبع الغلوكوز عالي في GIT وقليل في الدم فينتقل من التركيز العالي الى التركيز المنخفض بـ facilitated transport و هذه العملية ~~لا تحتاج~~ تعتمد على الإنسولين. (Insulin independant) ويصير معها صوديوم. بعد ما يزداد تركيزه في الدم يبروح على الكبد ~~تحلل البنكرياس~~ (First Pass effect) ثم بعد ذلك يذهب إلى البنكرياس فيقوم البنكرياس بإفراز الأنسولين ويقوم الإنسولين بفتح الـ active transport، هذه القناة سوف تنقل الغلوكوز من الدم الى الخلايا وتدخل معها بوتاسيوم.

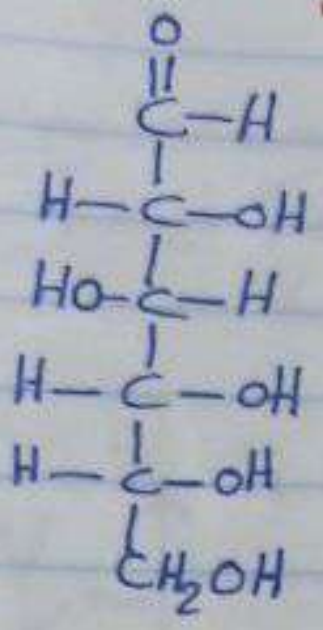
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

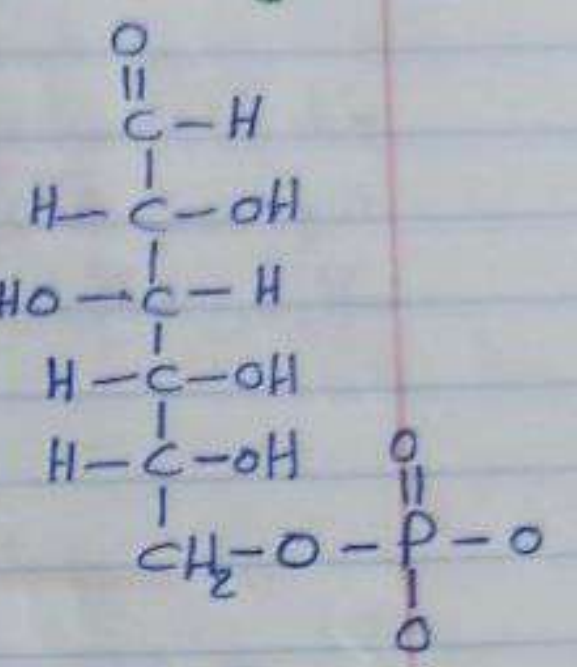
Reaction of Glycolysis :-

معاضرة "6" + "7"

[1] Phosphorylation of glucose :-

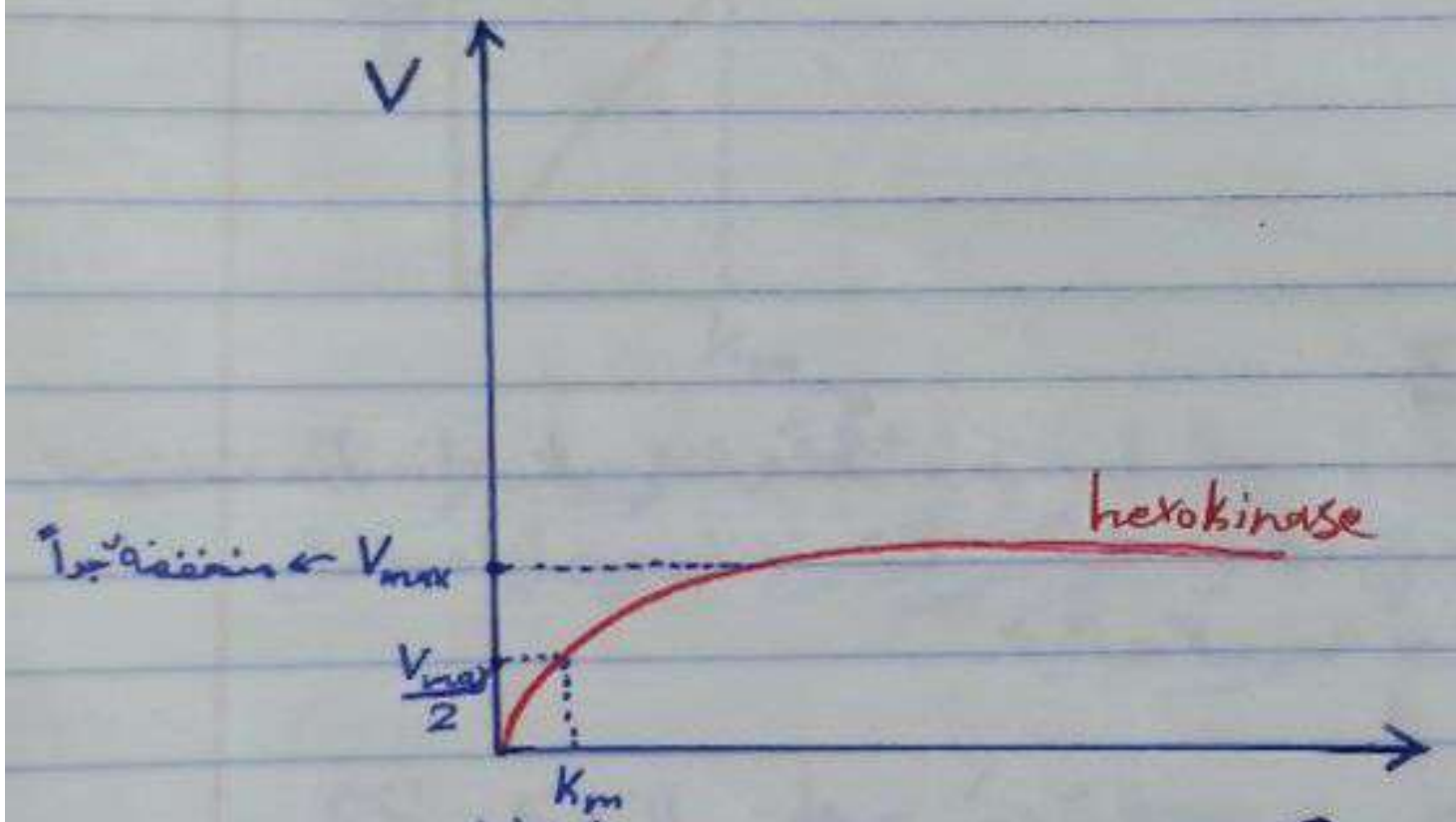
في حالة الـ fast :





Glu. → G6P

معناها الفوسفات على درة الكربون السادسة



* في حالة الـ fast أنا ما بدي أخزن غلوكوز كتير عشان لأنو أصلاً ما في عندي غلوكوز حتى أكسره . عشان هيك الـ V_{max} منخفضة والـ affinity عالية يعني وين ما بلاقي غلوكوز واحد دغري (بسرعة) بعمل Glycolysis

في حالة الـ Fast ـ الـ adrenalin بيحط فوسفات على

- hexokinase → active
- Glucokinase → in active

GIT ⟶ Blood ⟶ Cells

facilitative — لا تعتمد على الـ insulin

active — تحتاج الـ insulin

* لو قل الـ insulin سوف يزداد تركيز الغلوكوز في الدم وينتج Type 1 diabetes mellitus

* لو الـ receptor بسبب سبب دهون أو قل عددها مع الكبر سوف يزداد تركيز الغلوكوز في الدم أيضاً وينتج Type 2 diabetes mellitus

← الـ ① facilitative و الـ ② active هدول عبارة عن نوعين من الـ transporters للغلوكوز. شوفنا أنواع أخرى غيرهم زي:

③ $GLUT_1$:

- موجود في الـ RBCs والـ brain ونسبة قليلة في العضلات.

④ $GLUT_2$:

- أكم واحدة. • موجود في الـ liver والـ kidney والبنكرياس

← ليش ؟؟ لأن الغلوكوز لما يكون عالي في الدم فإنها تسحبه للكبد وتخزنه فيه للطاقة ولما يقل بتصدره تاني للدم.

⑤ $GLUT_3$:

- موجودة في الأعصاب

⑥ $GLUT_4$:

- في الـ adipose والـ skeletal muscle

⑦ $GLUT_5$:

- خاصة بتمرير الـ fructose وتدخل الغلوكوز أيضاً
- في GIT ، testis (الخصيتين)

⑧ $GLUT_7$:

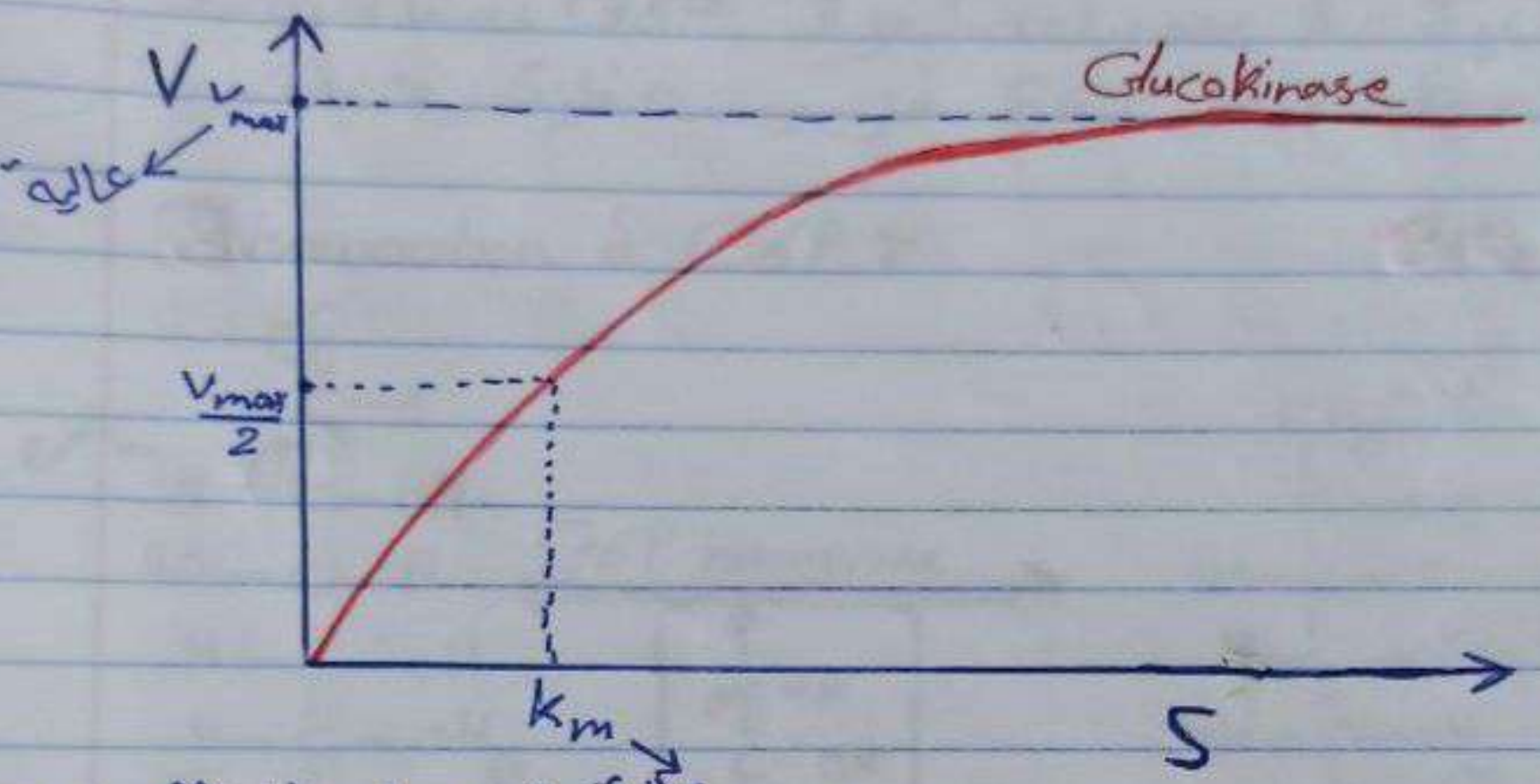
- موجود في الـ liver والـ Glucogenic tissue ← (liver والـ kidney)
- تساعد أو إحتياط للـ $GLUT_2$

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

← في حالة الـ Fed :

Glu. $\xrightarrow{\text{Glucokinase}}$ (الليفر ينشطه insulin عن طريق بيشيل P) $\rightarrow$ G6P

* الـ hexokinase والـ glucokinase عبارة عن isoenzyme يعني إنزيمين نفس الشكل ويختلفوا في الوظيفة. في حالة الـ fast يوجد تركيز كبير من الـ Glucokinase من رح يقدر يشغل الـ Glucokinase.



* في حالة الـ Fed بيكون في عندي غلوكوز كتير فإنا بدي إياه يعمل glycolysis عشان هيك السرعة عالية.

← شو فايدة الـ (P) اللي ~~[illegible]~~ ومنعت على الغلوكوز؟؟

① تعطي طاقة.

② حماية (Protection) بتمي أخر ذرة كربون عشان ما يصير عليها أي تفاعل.

③ تثبيت الغلوكوز حتى ما يشرد ويرجع ثاني من الـ channel

↳ To trap Glucose insite the cell.

في حالة الـ Fed الـ insulin بيشيل الفوسفات من على الـ
↳ hexokinase ⟶ inactive
↳ Glucokinase ⟶ active

← وبورد الإنسولين بيزود تصنيع الـ Glucokinase من النواة.

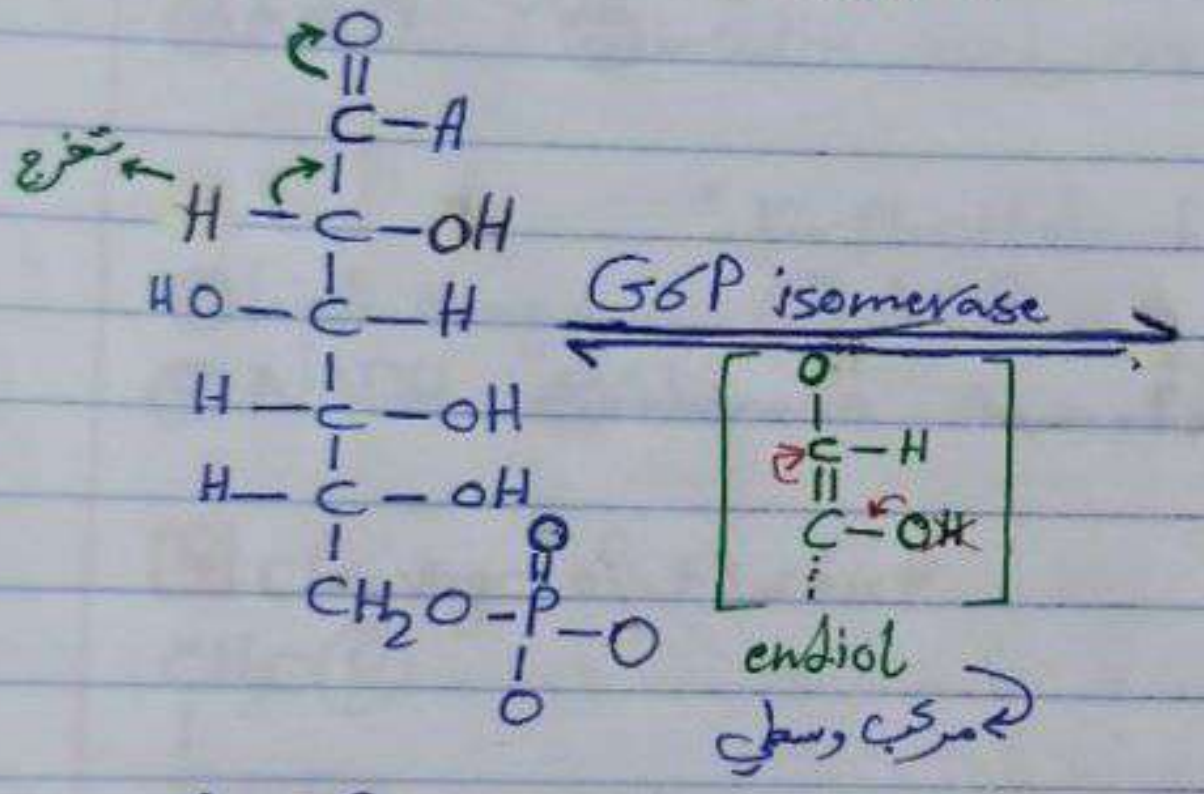
* لو قل عدد الـ glucokinase فإن الغلوكوز لن يتحول إلى G6P وبالتالي يرجع ثاني من الـ channel على الدم وينتج Type 2 diabetes mellitus

* التفاعل السابق irreversible وينتج عنه طاقة عالية (-7300) إذن يعتبر Rate limiting step يعني هو بيحدد لنا الـ cycle تمشي أو لأ.

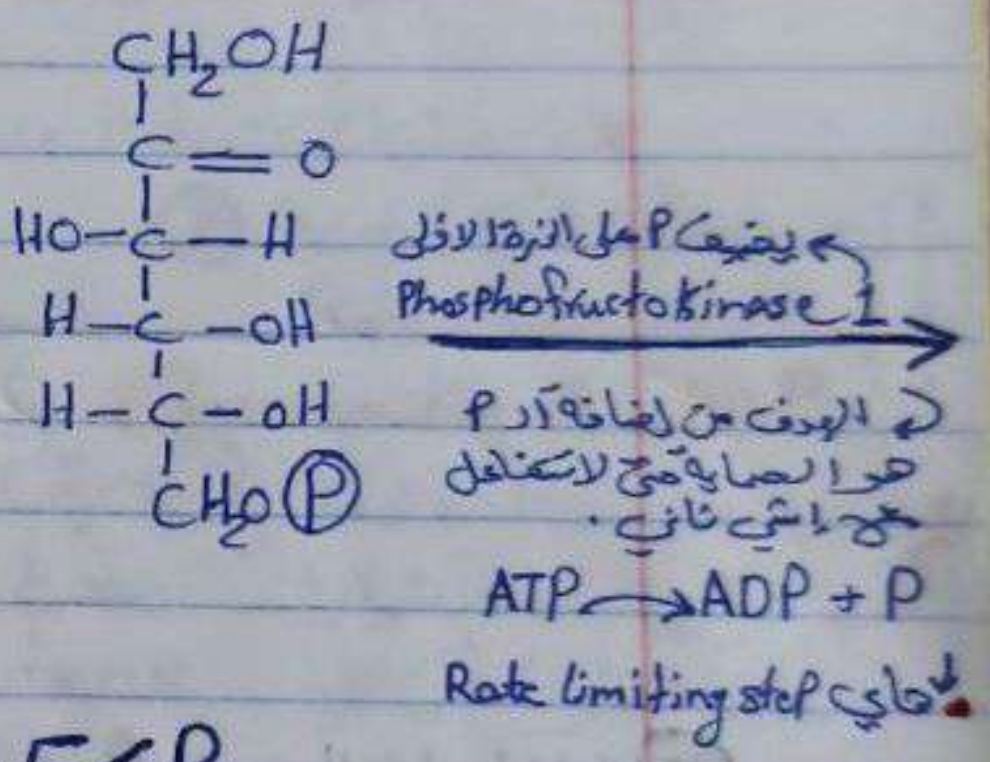
* دائماً أول الـ cycles تكون rate limiting.

* مهم * الذي يوقف الـ hexokinase هو الـ G6P، بينما الذي يوقف الـ Glucokinase هو F6P حتى يسحب غلوكوز متى ما يقرر ويكره.

2 isomeration of G6P :



3 Phosphorylation of F6P



G6P

F6P

* التفاعل هادا يمشي بدون إنزيم لكن بياخد وقت فأنا مش رح أقعد أستنى منه عشان هيك بنحطلو إنزيم.

* أول الأكل بيكون الـ G6P عالي فيمشي التفاعل من G6P للـ F6P ثم بعد شوي يصير (1/3 و 2/3) equilibrium ثم بيمشي تفاعل عكسي بعد ما يصير الـ F6P أعلى من G6P. وهادا الإشي منيح ومهم لأن لو ضلو ماشي على اتجاه الـ F6P فإنا سوف يحدث مراكم كتير ومش رح تمشي الـ cycle منيح. بعدين بيتقص كمية الـ F6P لأنه بيكون تحول لتاني مركب ثاني منيرجع التفاعل باتجاه الـ F6P مرة أخرى.

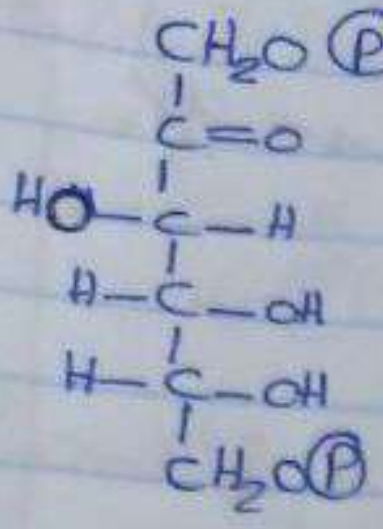
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

مسار آخر لل F6P ملوش علاقة بال glycolysis ←

F6P —Phosphofructokinase 2→ F2.6 bis P

← بتعوق بنشيط ال glycolysis

* في حالة ال fast ال Phosphatase رح بيشيل 2P اللي عليها ويحولها لل fructose عادي



F1.6 bis P

* في حاجات تنشط ال Phosphofructokinase مثل:

① low energy ② AMP/ADP معناه انو فش ATP ③ Co enzyme A
④ NAD ⑤ insulin بيشيل الفوسفات وبيشتغله ⑥ F2.6 bis P

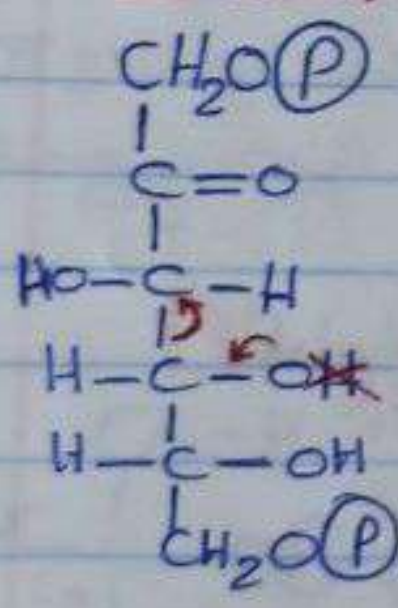
} حالات نقص الطاقة

* في حاجات تنشط ال Phosphofructokinase مثل:

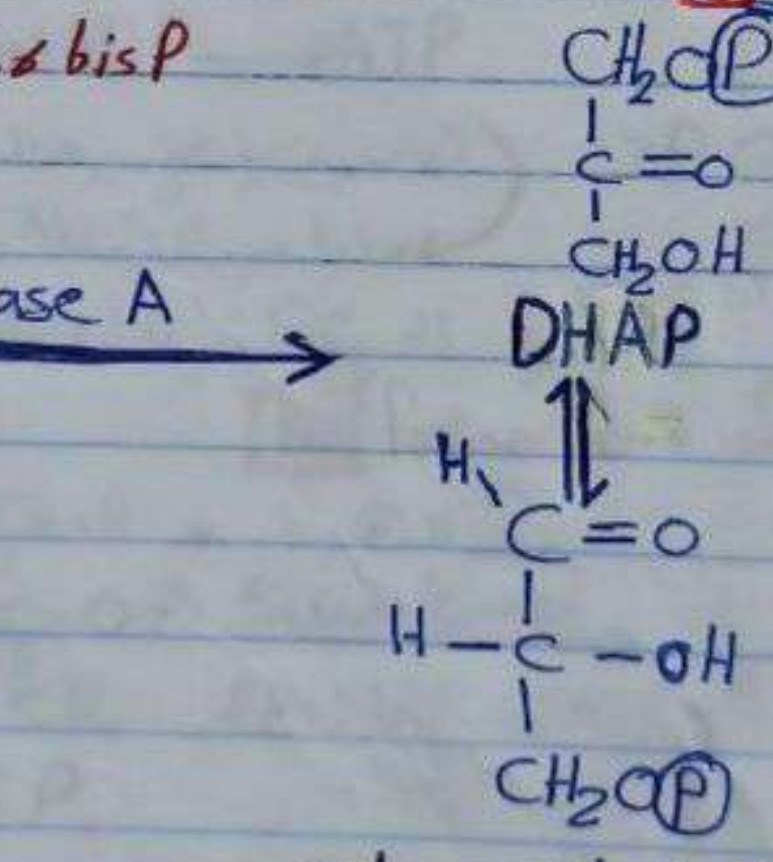
① high energy ② ATP ③ Acetyl CoA / citric acid
④ NADH ⑤ Adrenalin بيحط P. ويشيطه

} حالات زيادة الطاقة

4 cleavage of F1,6 bis P



Aldolase A →



F1.6 bis P

5 isomeration of DHAP

* سوى بنتج من F1.6 bis P هورل المركبين وبفلوم بتحولوا لبعض (بينطنطوا) عشان اللي رح يكمل في التفاعل هو Glyceraldehyde Triose عشان هيك بالمزبط اسمو isomerase سوى بيعمل التفاعل بسمى في اتجاه ↙ لدنيا هو اللي رح يكمل بال glycolysis.

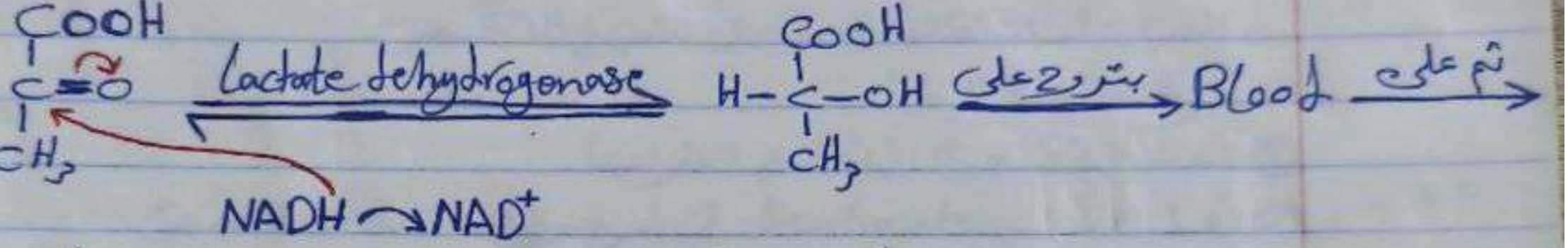
Glyceraldehyde 3P

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

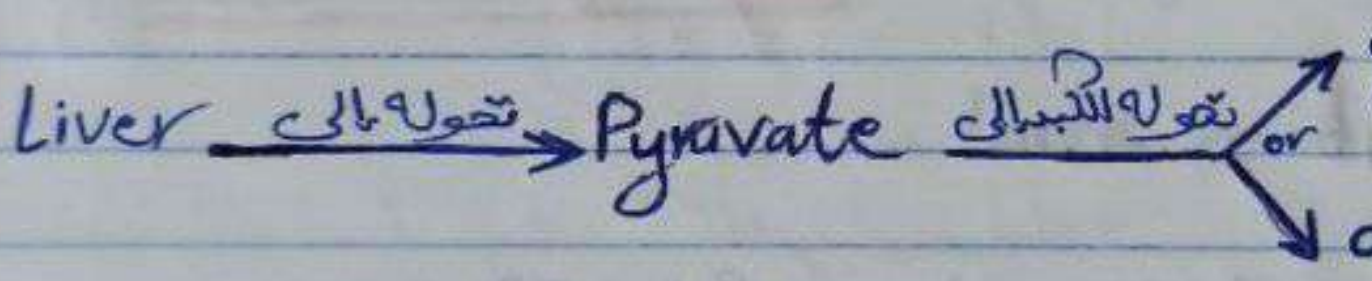
* في حالات تنشط الـ Pyruvate kinase مثل:
① insulin بيشيل الـ P اللي عليه فينشط.
② F1,6 bisP (allosteric) هذه المادة عند ما تنتج في الأول فإنها تنشط مثل ما وصل لـ PEP الأول وهذا يسمى (Feed forward activation).

* لو نقص الـ Pyruvate kinase سوف يؤدي الى:
① hemolitic anemia. 95٪ من المرضى اللي عندهم انيميا بيكون عندهم نقص في الـ Pyruvate kinase.

⟹ anerobic cells:



Pyruvate Lactic acid



* لو الـ lactic acid راح من الدم الى القلب أو الى العضلات خلايا سوف يتحول الى Pyruvate ثم الى $CO_2 + H_2O$ (في كريبس).

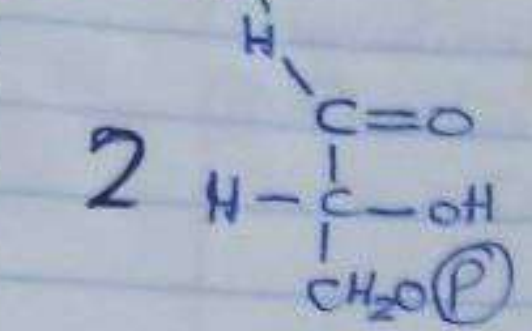
* التفاعلات السابقة تعتبر $\frac{1}{2}$ cori cycle. سوف نأخذها لقدام

* التفاعل السابق يحدث في الخلايا anerobic وفي العضلات عند المتمرين الشديد وقبل الوفاة. ليش؟؟ لأنه يكون فش O_2 وبالتالي الميوكسيريا بتكون واقفة مما يؤدي الى تراكم الـ NADH فيقوم الجسم بتحويل الـ Pyruvate الى lactic acid مما يؤدي الى نقصان او التقليل من تراكم الـ NADH

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

[6] Oxidation of glyceraldehyde 3P

يتشيلها الإنزيم



2 Glyceraldehyde 3P

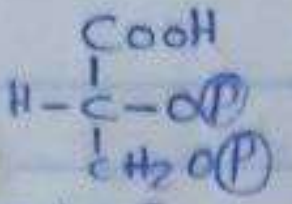
Glyceraldehyde 3P dehydrogenase

$2NAD^+ \rightarrow 2NADH$

$\downarrow$

6ATP

بتعد RBCs, H فاذا في

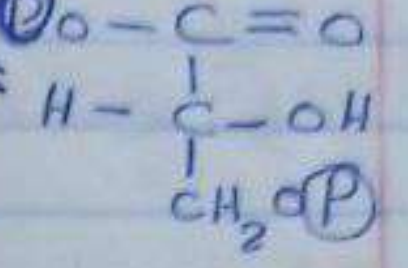


2,3 bis P glycerate

2,3 bis P glycerate mutase

Kinase

فاني P غير عضوية من خارج



1,3 bis P glycerate

* الهدف من هذا التفاعل هو الحصول على 6ATP (هيوعوض اللي خسرناهم قبل) وأيضاً وضع Ⓟ واللي هي بتعطي طاقة.
* فقط في الـ RBCs تسلك مسار آخر لأن 1,3 bis P glycerate معقد (يعتبر من الجليكوليسز) 1,3 bis P glycerate وبتحول إلى 2,3 bis P glycerate ثم بعد شوية ترجع تاني لـ 1,3 bis P glycerate أو تتحول إلى 3 P glycerate. والهدف من ذلك هو فقط الحصول على شوية طاقة زيادة.

[7] Synthesis of 3P Glycerate

2,3 bis P glycerate $\xrightarrow{\text{Phosphatase}}$ 3P glycerate

Ⓟ سوف ينتج

1,3 bis P glycerate $\xrightarrow{\text{P glycerate kinase}}$ 3P Glycerate

$2P + 2ADP \rightarrow 2ATP$

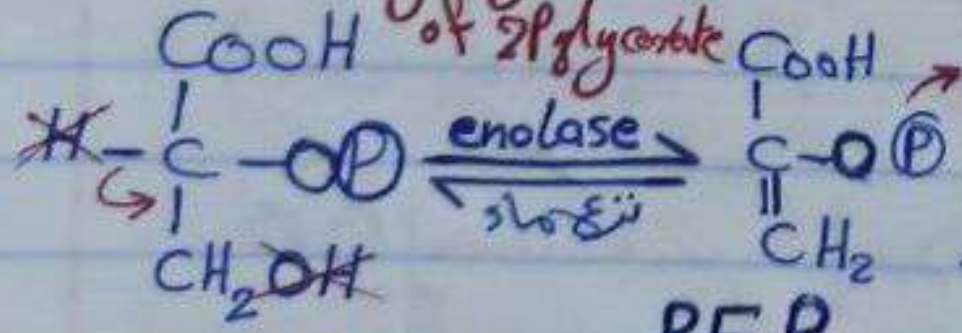
(سوف ينتج من هذا التفاعل طاقة تستخدم في إنتاج ATP فاذا من الأمثلة على الـ ATP الذي يصنع خارج الميتوكندريا (في السيتوبلازم)).

[8] shift Ⓟ from 3 to 2C

3P glycerate $\xrightarrow{\text{mutase}}$

هذه فقط لتسهيل نزع الماء

[9] dehydrogenation of 2P glycerate



2P glycerate

enolase (تنزع ماء)

PEP

Penol Pyruvate

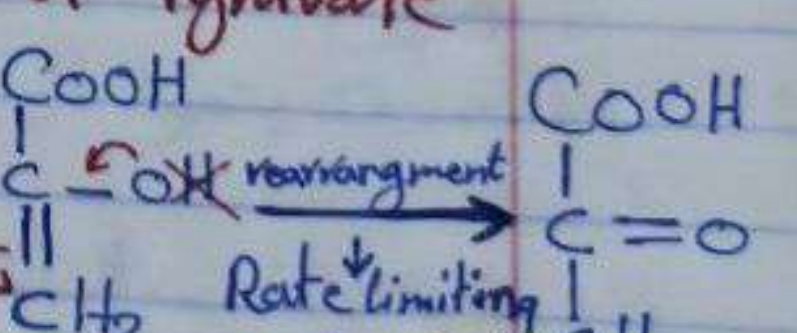
أعلى مركبات عالية الطاقة

[10] formation of Pyruvate

Ⓟ يتسرا

Pyruvate kinase

$2P + 2ADP \rightarrow 2ATP$



less stable EP

Rate limiting step

Pyruvate

more stable

CamScanner الممسوحة ضوئيا بـ

→ Lactic acidosis :-

* في حالات نقص الـ O_2 أي عند تحويل الـ Pyruvate الى Lactic acid سوف يؤدي ذلك الى تراكم الـ Lactic acid بعني زادت نسبة الحمض وقلت الـ PH مما يؤدي الى حدوث حالة مرضية خطرة جداً وهي Lactic acidosis.

* أسباب تؤدي الى حدوث الـ Lactic acidosis :

① Burns الحروق → ↓ RBCs , ↓ O_2
② Myocardial infraction إنسداد الشريان التاجي المغذي للقلب
③ Pulmonary embolism
④ hemorage bleeding نزيف حاد
⑤ Smoke الحرائق والغازات السامة

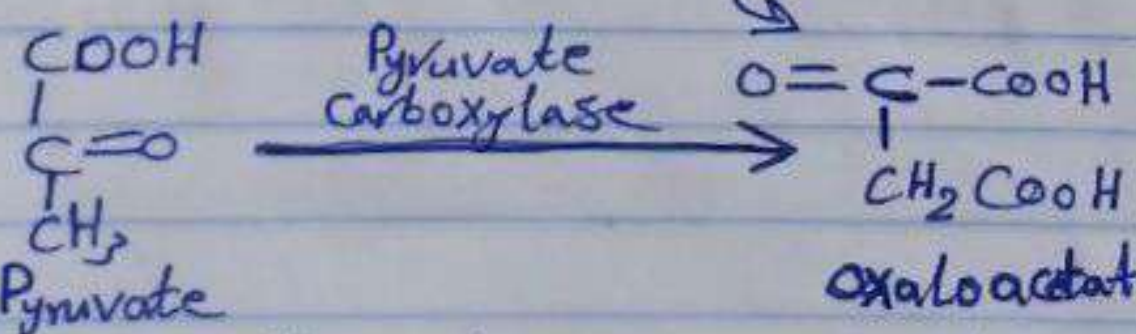
← الأسباب السابقة كلها تؤدي الى نقص في الأكسجين.

* طرق العلاج :
① أعطيه أكسجين. (أعالج الأعراض)
② أعطيه إبرة bicarbonate في أسرع وقت من تعادل الحمض.

⇒ Fate of Pyruvate :- مصير الـ Pyruvate

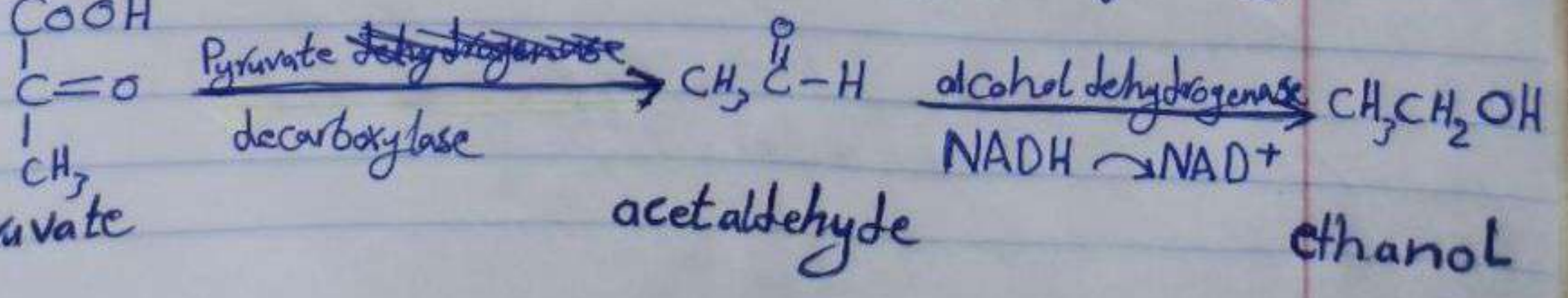
① تحويله الى Lactic acid.

② تحويله الى Oxaloacetate. عن طريق إضافة عليه CO_2
تحتاج الى ATP, biotine,



Pyruvate → oxaloacetate

③ تحويله الى acetaldehyde ثم الى ethanol هذا
تحدث فقط في الخميرة والبكتيريا.



Pyruvate → acetaldehyde → ethanol

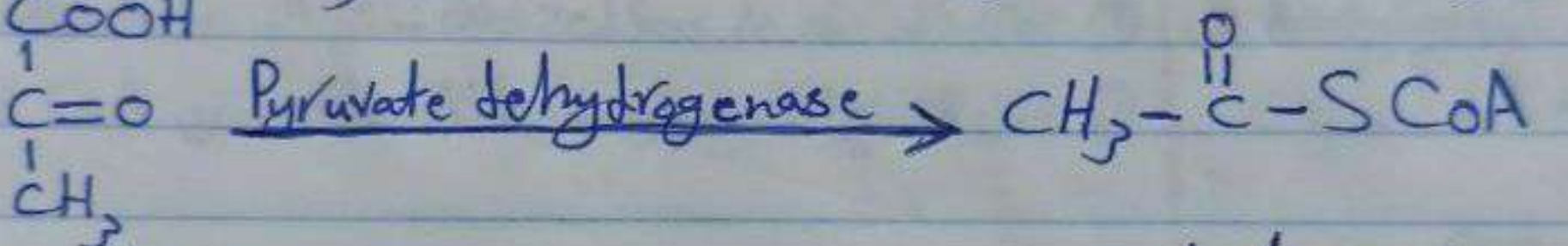
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

* في جسمنا بيصير العكس. يعني لما الواحد بيشرب كحول (خمرة) فإن الـ ethanol سوف يتحول بـ alcohol dehydrogenase إلى acetaldehyde وينتج الـ NADH.

← طب ليش اللي بيشربوا خمرة مابيحسوا في البرودة (التلج)؟
لأن عند شرب الخمرة سوف ينتج NADH بكمية كبيرة وهي (مثلاً NADH) بتعطي ثرجزينك ATP وبالتالي تنتج طاقة وحرارة عالية.

← طب ليش الخمرة تذهب العقل؟؟!!
لأن كل الـ NAD^+ اللي في الدماغ بيتحول إلى NADH وبالتالي فش عمليات حيوية ولا تفاعلات ولا حركة في الـ brain (يعني فش تفكير بالمرة).

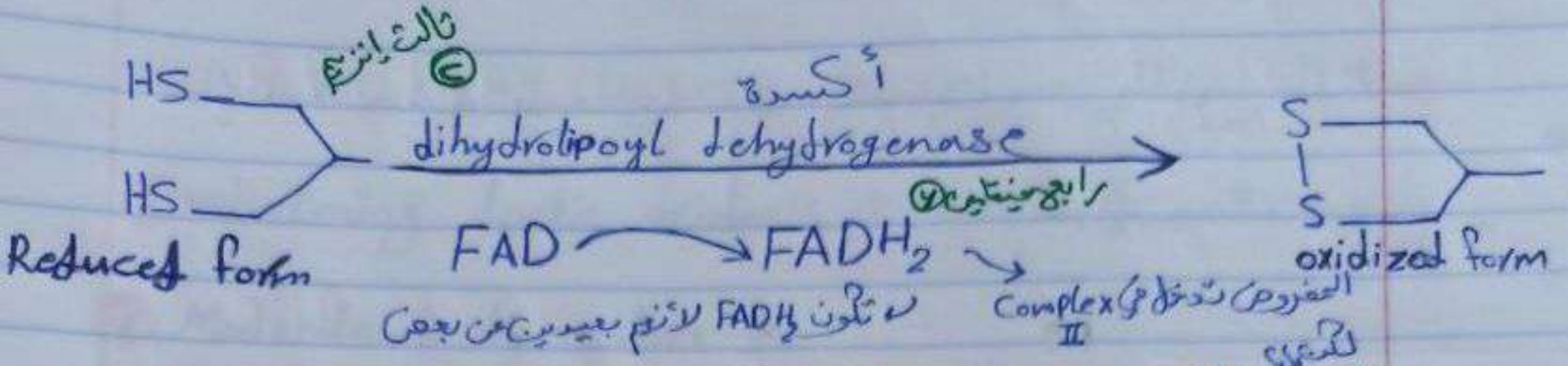
⑥ تحويله إلى acetyl CoA. داخل الميتوكندريا قبل ما يدخل كريبس)



↳ بيعبر من السيتوبلازم إلى الميتوكندريا

* الـ insulin بينشط 10 من glycolysis enzyme لـ 20 فقط

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



تكون $FADH_2$ لأنهم بعيدين عن بعض ← Complex II المفروض تدخل في

* هذا الإنزيم سوف يقوم بعمليتين:
① أكسدة.
② amplification (تضخيم للطاقة) كيف؟؟
الـ $FADH_2$ بيعطي 2ATP ولكن للحصول على طاقة أعلى يتم تحويله إلى NADH الذي يعطي 3ATP.

$$2H^{\cdot} \xrightarrow[\text{يقوم الإنزيم بنزع } H^+]{-H^+} \ddot{H} + NAD^+ \rightleftharpoons NADH$$

خامس وثلاثين ③

حاي هي الطاقة التي نتجت من تحويل الـ Pyruvate إلى acetyl CoA وبما أن ينتج عن كل غلوكوز 2 Pyruvate إذن ينتج 2NADH ← 6ATP

* شو اللي بينشط هاي العملية (أي ينشط الـ Pyruvate dehydrogenase)؟
تنشط العملية في حالة الأكل
① الـ insulin: سوف يسيل الـ ⓟ اللي كان مربوط الـ afrenalin (بواسطة الـ Phosphatase)
② Ca^+: يشتغل في دور الإنسولين.
③ الـ Pyruvate. وجودها بكثرة بيوقف الـ Pyruvate kinase وبينشط هاد الإنزيم

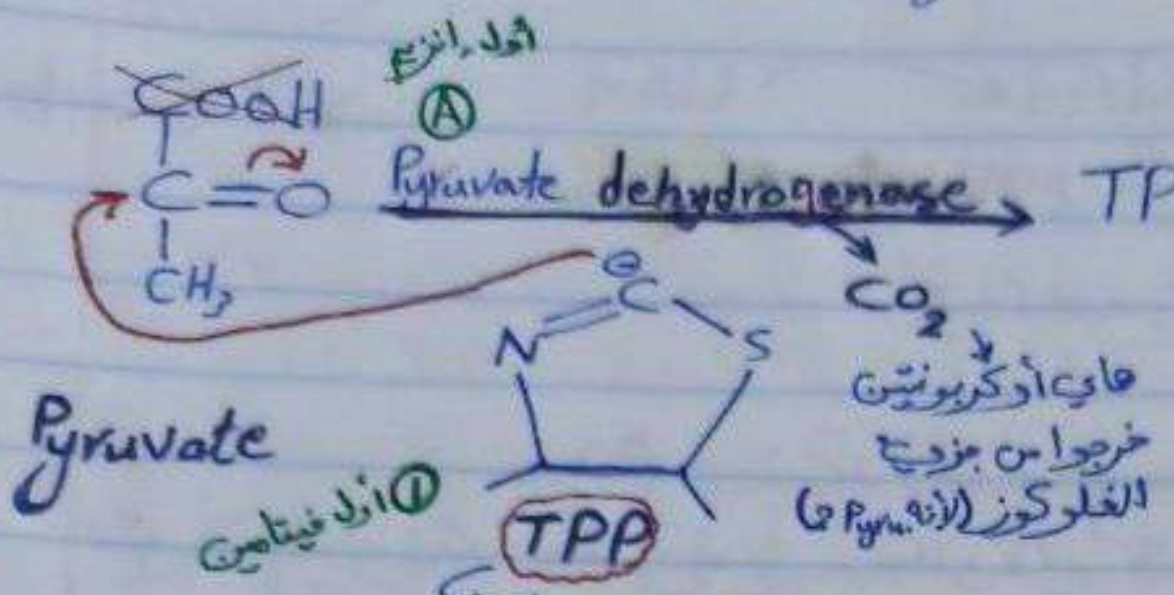
* شو اللي بيثبط هاي العملية:
① زيادة الطاقة (high energy).
② الـ adrenalin. بيحط عليها ⓟ.
③ النواتج زي acetyl CoA, NADH, ATP

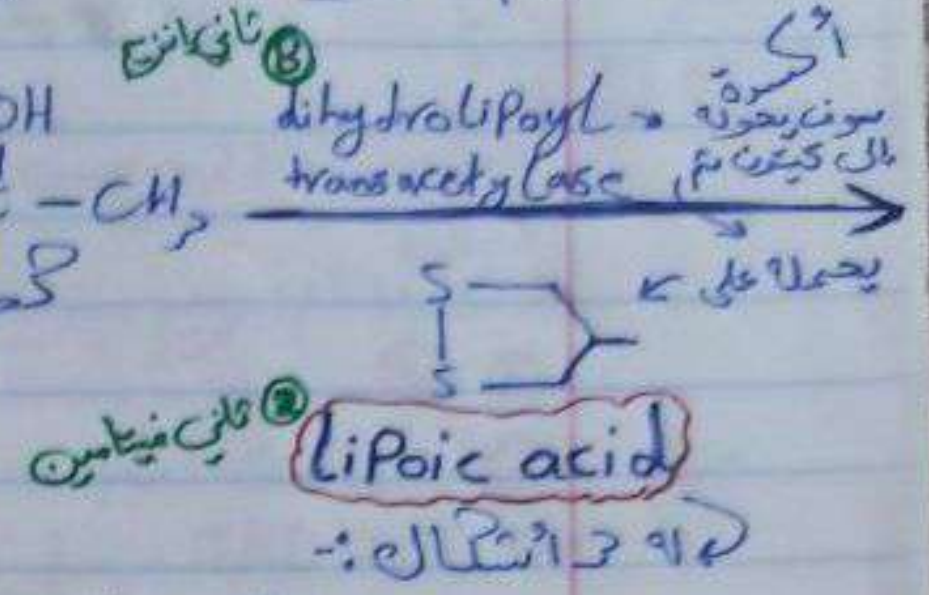
* لو نقص الـ Pyruvate dehydrogenase: (أعراض نقصه)
① سوف تقل الطاقة.
② hypoglycemia شديدة
③ سوف يتحول الـ Pyruvate إلى lactic acid ← lactic acidosis
↳ هذا سوف يؤدي إلى حدوث بعض الأعراض مثل

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Befor Kreb's ..

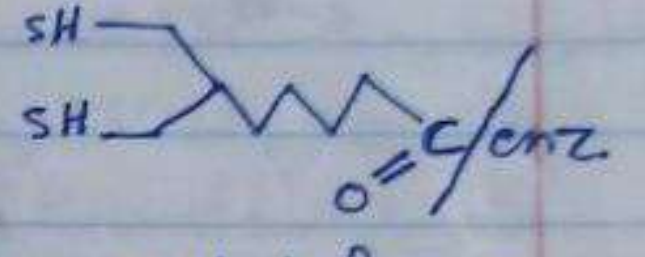
كيف بيتم تحويل ال Pyruvate الى acetyl CoA !!؟؟



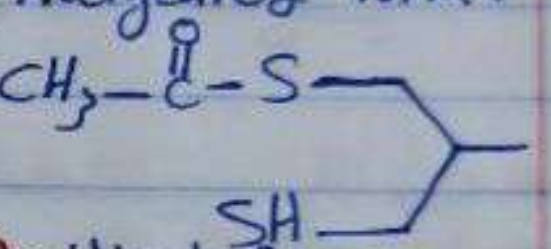


* ال dihydroliPoyl transacetylase عمل ٣ حاجات:
① أكسد الكحول الى كيتون
② حمّل الناتج على oxidized form نتج الـ acetylated form
③ حمّل الناتج الجديد على Co-ASH فتج acetyl CoA

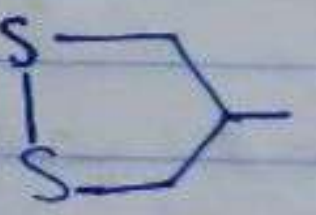
① Reduced form:

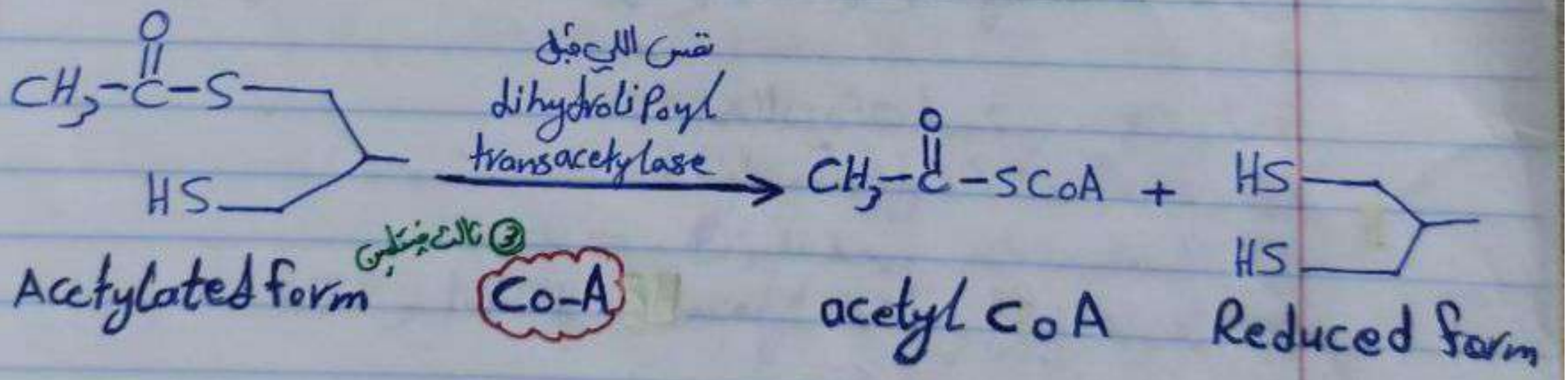


② Acetylated form:



③ oxidized form:





* طب وين الطاقة اللي نتجت؟! شو الفايدة من تحويل الـ Pyruvate الى acetyl CoA ؟؟؟! هسا رح نشوف وين الطاقة

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

← الأمراض التي سوف تنتج من نقص Pyruvate dehydrogenase :-

① Whelming lactic acidosis :- يموت الجنين في بطن امه

② Moderate lactic acidois :-

Cause :- Psychomotor retardation تخلف عقلي وحركي بشكل كامل وتسبب الموت بعد فترة.

③ Episadic ataxia :- يكون تخلف عقلي اقل وتتشنج في الصغار ولكن بيضلوا عايشين. وباعنا عشان نحافظ على صحته بنعطيه اقل كمية من الغلوكوز (على قد الحاجة فقط) حتى لا تتراكم الـ Pyruvate نسمي Ketogenic diet ← (وجبة فيها غلوكوز قليل ودهون)

→ Arsenite Poisoning :-

AsO_4^{-3} :- form stable complex with the thiol (S) group on lipoic acid (-SH), then it cannot serve as Co enzyme.

↳ Causes inhibition of the enzyme that work with lipoic acid.

↳ stops rxns before krebs & during krebs.

↳ ↓ATP, loss of energy → Death.

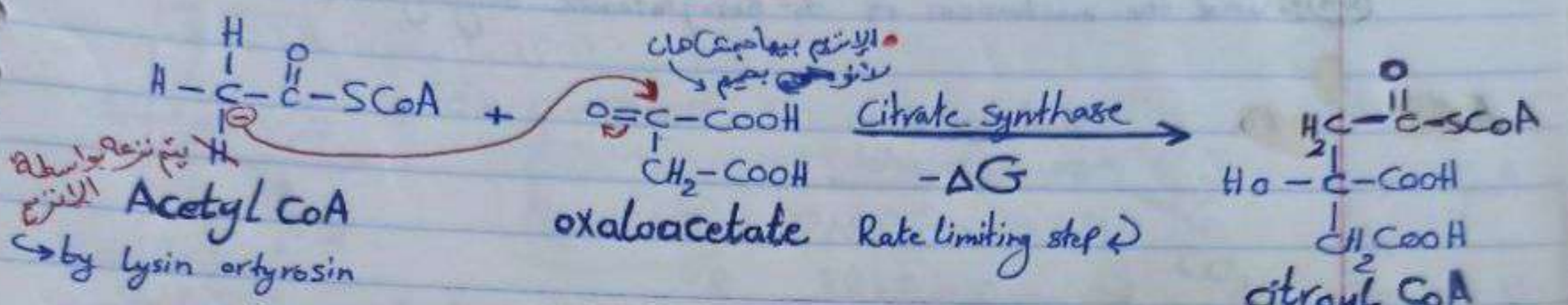
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة "8"

Kreb's cycle

other name: (citric acid cycle) (Tricarboxylic acid cycle) (TCA)

Reaction of Kreb's cycle :-

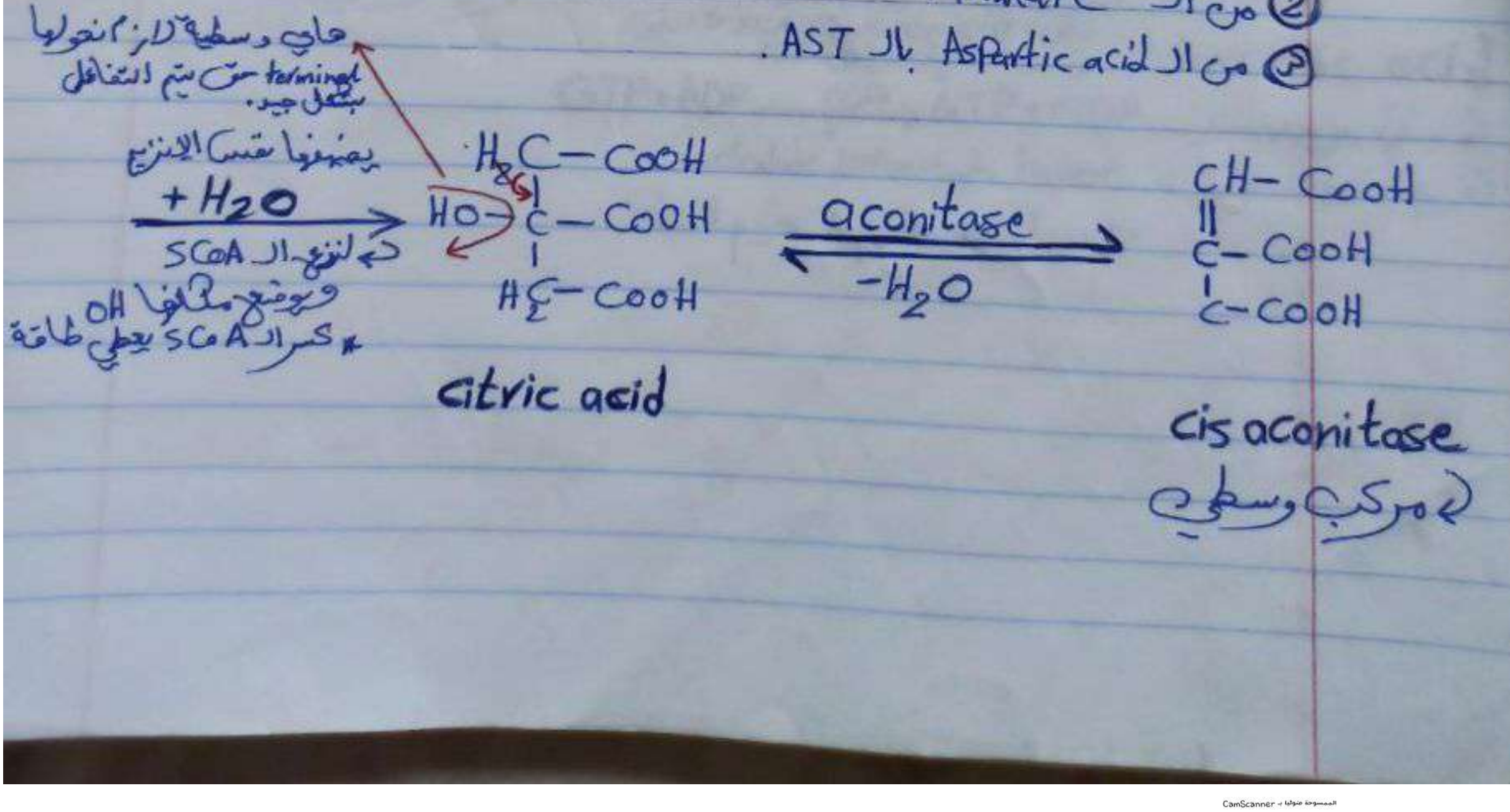


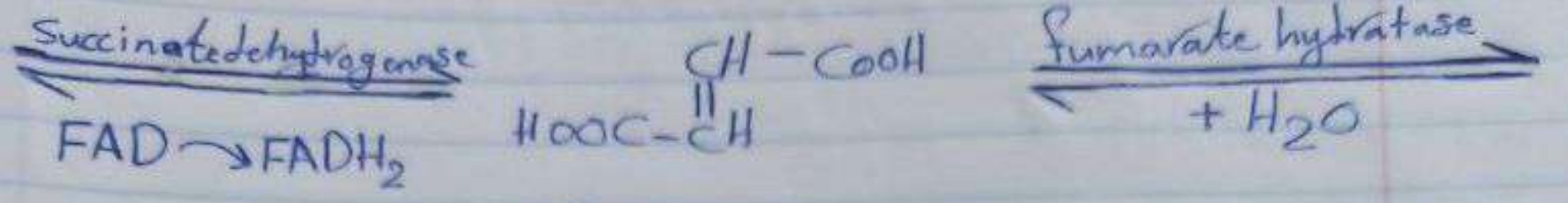
مركب وسطي (وليس ناتج)

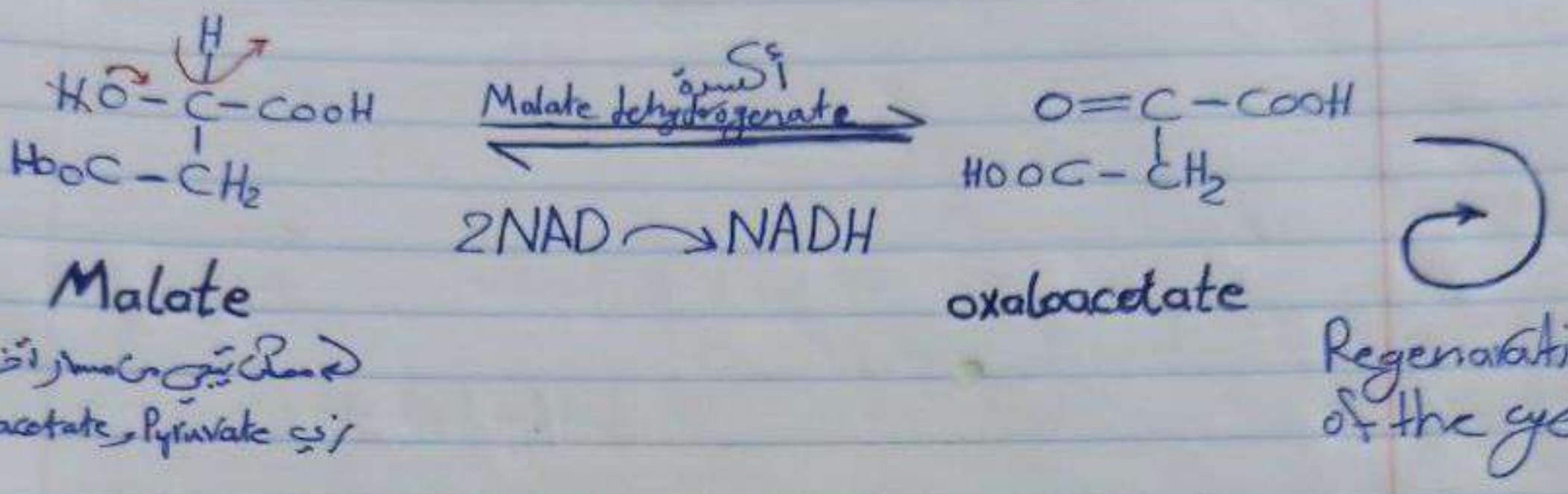
* في حالة تنشط الـ citrate synthase زيادة:
① NAD ② Acetyl CoA ③ AMP/ADP ④ insulin ⑤ Ca^{+2}
④ و ⑤ بيشيلوا الـ P فبينشط. } هدول كلهم عالطاقة ↓ energy

* في حالة تثبط الـ citrate synthase زيادة:
① NADH ② $FADH_2$ ③ ATP/GTP ④ citric acid ⑤ adrenalin
هدول كلهم عالطاقة ↑ energy
④ لأنها ناتج
⑤ بتضيف P فبتثبط

* من وين بتيجي الـ oxaloacetate ؟؟
① من الـ Pyruvate.
② من الـ Malate.
③ من الـ Aspartic acid بالـ AST.

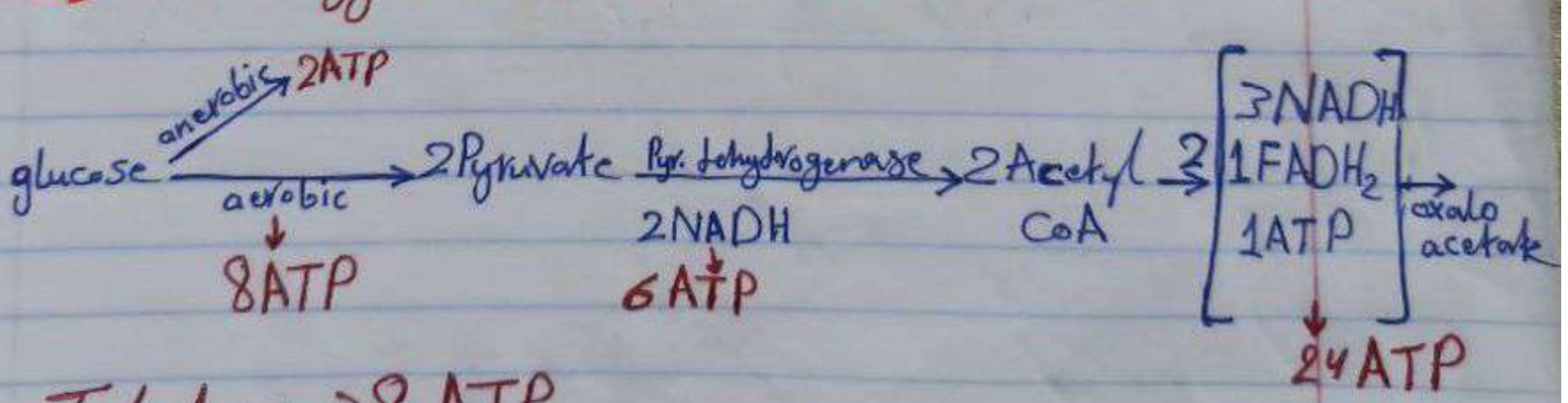






* عند وجود ⇌ فهذا معناه انو التفاعل بيصير بشوي حتى يمشي الـ cycle بدون ما يصير تراكم لمادة معينة. متل هناك انو حلقة كريبس ممكن ترجع من Pyruvate الى oxaloacetate .
* لازم لما تكتب في الإمتحان التفاعلات تحط الأسهم (الميكانيزم) عشان أبو عادل يصرمك.
* كيف بيجي السؤال ؟؟ بيقولك أذكر التفاعلات اللي بيطير واضحا كربونة الغلوكوز أو التفاعلات اللي تعطي طاقة أو التفاعلات اللي بيصير فيها تصنيع للطاقة.

→ Total energy for Glucose metabolism

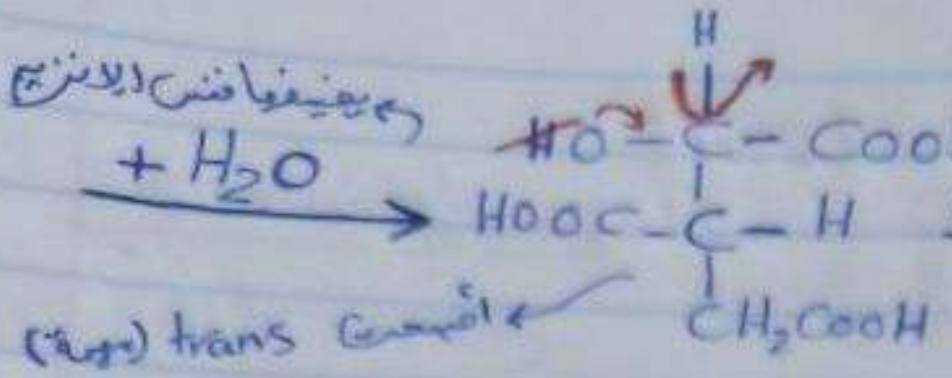


Total = 38 ATP

* لو أجاك هادا السؤال لازم تكتب كل تفاعل والانزيم اللي بينتجوا الطاقة

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

بإنزيم الأكونيتيز ← $+H_2O$



(trans) أشبه ←

isocitrate

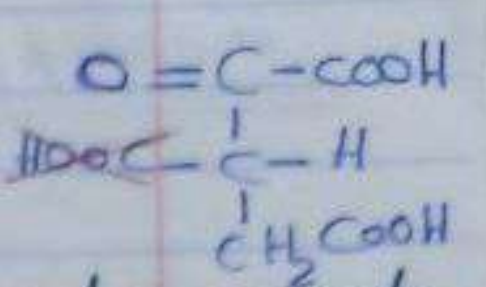
مركب وسطي ←

أكسدة

isocitrate dehydrogenase

$2NAD^+ \rightarrow NADH$

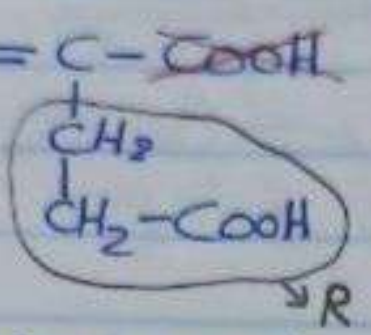
Rate limiting step ←



oxalosuccinate

مركب وسطي ←

نفس الإنزيم السابق ← CO_2



α-ketoglutarate

معكن يتكون من glutamic acid وال AST وال ALT

(يعني مش بالضرورة يكون مصدرها من هنا عشان تدخل التفاعلات الجاية لأن كريس حلقة مفتوحة)

صدول الكربونين الثالث والرابع مزجوا من الغلوكوز

α-ketoglutarate dehydrogenase

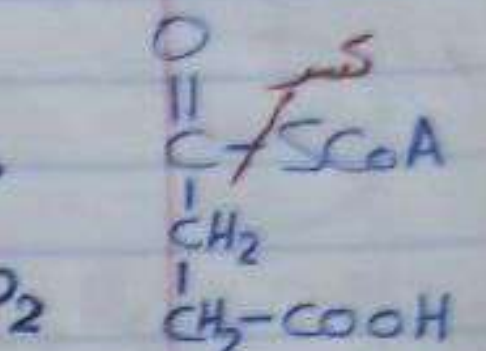
$2NAD^+ \rightarrow NADH$

CO_2

هنا بيصير تضخيم للطاقة.

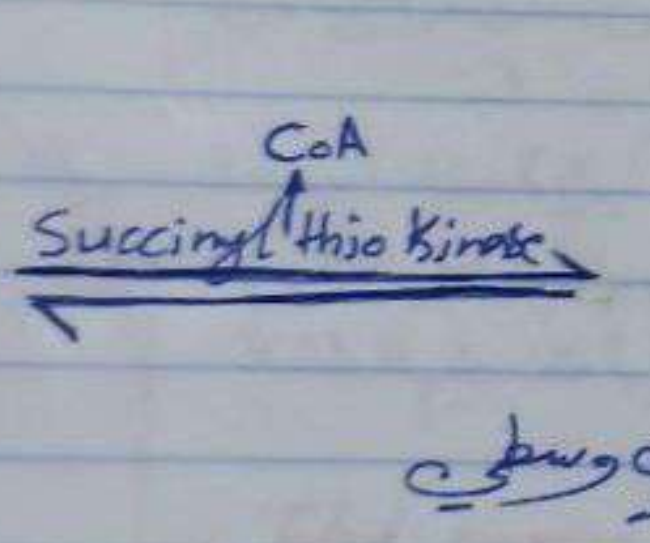
صدول آخر كربونين في الغلوكوز

Rate limiting step



Succinyl CoA

من بالضروري يكون مصدرها من هنا عشان تدخل التفاعلات الجاية، ممكن يتجي من fatty acid chain oxidation من كريس حلقة مفتوحة ممكن يتجي من هان.



مركب وسطي ←

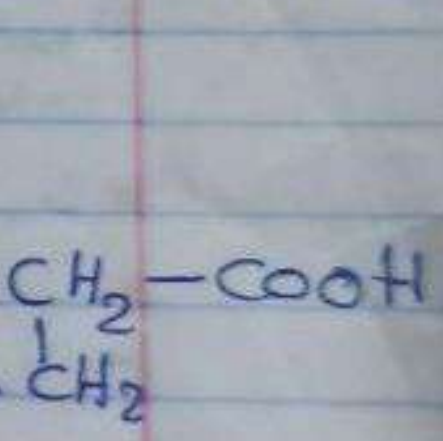
CoA

Succinyl thio kinase

تنلسفوراً

نفس الإنزيم السابق

$P + GDP \rightarrow GTP$



Succinic acid

ممكن يتجي من مسار آخر زي الـ ketone body

هنا بيصير تضخيم للطاقة ←

$GTP + ADP \xrightarrow{\text{انتزيم}} ATP + GDP$

nucleotide diphosphate kinase

هسرع تنتج طاقة ميزكانية لتكوين الـ ATP فبكون GTP. جزء معاسرع بنقب الـ G بروتين والجزء الكاني يحول الى ATP

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة ٩

Gluconeogenesis

Def:- formation of new glucose molecules through special pathway.

← الطاقة التي يحتاجها الجسم يحصل عليها بالتسلسل من التالي:

1. Glycolysis :- بياخذ الغلوكوز اللي في الدم ويكسره
2. Krebs's cycle :- "if more energy required"
3. Glycogen degradation :-
4. Lipid degradation :-
5. Protein degradation :-
6. gluconeogenesis :- تكون بعد نفاذ الـ "hepatic glycogen"
   - تكسير الغلايكوجين يكفي لتغذية الجسم في حالة الـ fast لمدة من 10-18 ساعة.
   ولو زادت فترة الـ fast من 18 ساعة تبدأ عملية الـ gluconeogenesis.
7. Keton bodies formation

← توضيح لما سبق:-

أول مصدر للجسم لكي يحصل على الطاقة هو تكسير الغلوكوز الموجود في الدم وتحويله إلى Pyruvate ليحصل على طاقة مقدارها 8 ATP. وإذا خلص الغلوكوز الذي في الدم ولسا الجسم بدو طاقة كمان بيروح على حلقة كريبس لتحويل الـ Pyruvate إلى oxaloacetate ليحصل على طاقة مقدارها 38 ATP (هي بتكمل المسار الأول). بعد ذلك إذا إحتاج طاقة أكثر وفش غلوكوز بيروح يكسر الغلايكوجين المخزن في العضلات ويحوله إلى غلوكوز ثم يكسره (أو الغلايكوجين المخزن في الكبد) ثم بعد ذلك إذا إحتاج مزيد من الطاقة وخلص الغلايكوجين هاي بيذهب لتكسير وحرق الدهون. ثم بعد ذلك إذا بدو كمان وخلصت الدهون هاي بيذهب لتكسير البروتين أي تكسير العضلات ذاتها نفسها. ثم يذهب بعد ذلك إلى عملية تسمى Gluconeogenesis وهي عملية تصنيع الغلوكوز وتتابع هذه العملية 12 ATP ولكن سوف ينتج من الغلوكوز الذي ينتج طاقة مقدارها 38 ATP. ثم آخر مسار بعد كل اشي هو تصنيع الـ Keton bodies والذي عادة يسبق الوفاة بساعات.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

→ Glycolysis ⟶ occurs in all cells.

→ Gloconeggenesis ⟶ occure in cytoplasm of liver & kidney cells.

* at the begining of Process :-
  90% of Process occur in liver
  10% of Process occur in Kidney

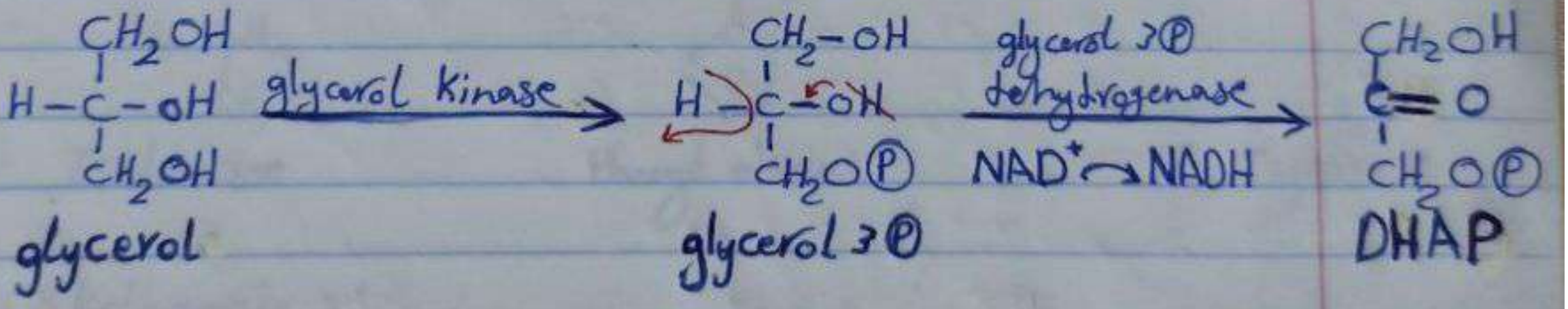
* afer Prolong fast :-
  60% of Process occur in liver
  40% of Process occur in Kidney

وتستمر حتى تصبح نسبة حدوث العملية في الكلية بنسبة أعلى من الكبد لأن مصادر الغلوكوز في الكبد تقل تدريجياً.

Substrate for gluconeogenesis :-

المواد التي تبدأ بها عملية تصنيع الغلوكوز

① glycerol :-



glycerol

glycerol 3Ⓟ

DHAP

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

→ Reaction of Gluconeogenesis :

2 Pyruvate → (Pyruvate Carboxylase; ATP → ADP+P; Rate limiting step) → $O=C(COOH)-CH_2COOH$ → تخرج من الميتوكندريا إلى السايتوبلازم بعدة مسارات :

Pyruvate
موجود داخل الميتوكندريا لازم أكاسدوا بيرة حتى تعمل العملية

oxaloacetate
لا تخرج من الميتوكندريا

biotine-CO_2 ← يكون مربوط مع الإنزيم Lysine بواسطة (Pur. Carboxy) ← vit(B_7)

هذا الطرف يكون مربوط بـ lysine الـ N terminal من

المسار الأول (1)

AST

glutamate → α-Ketoglutarate

Asppartic
يخرج من الميتوكندريا إلى السيتوبلازم

AST → oxaloacetate
في السيتوبلازم ترجع زي ما كانت (oxaloacetate)

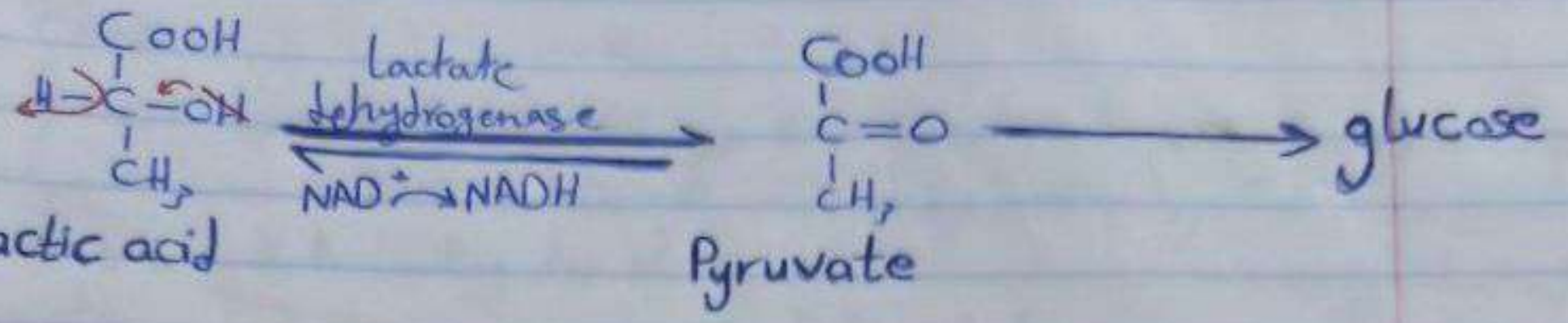
المسار الثاني (2)

malate dehydrogenase (NADH → NAD^+) → Malate → (نفس الإنزيم) → oxaloacetate
في السيتوبلازم ترجع زي ما كانت

Malate
تخرج من الميتوكندريا إلى السيتوبلازم

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

② Lactate :



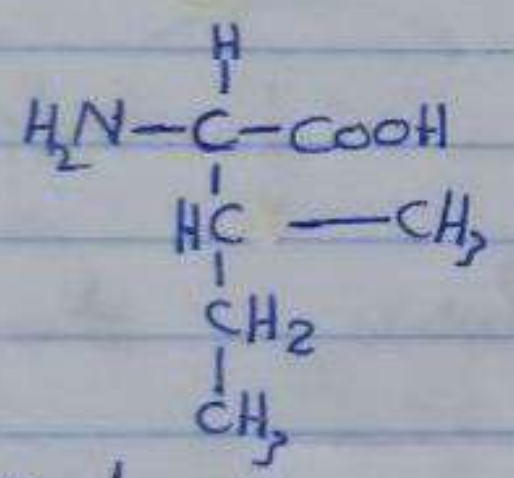
③ Amino acids :-

[1] Glucogenic amine acid :

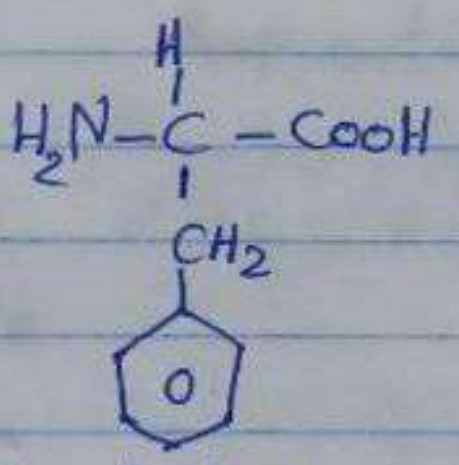
- عددهم 14 حمض أميني
- هدول بيصنعوا غلوكوز فقط

[2] Glucogenic & Ketogenic :-

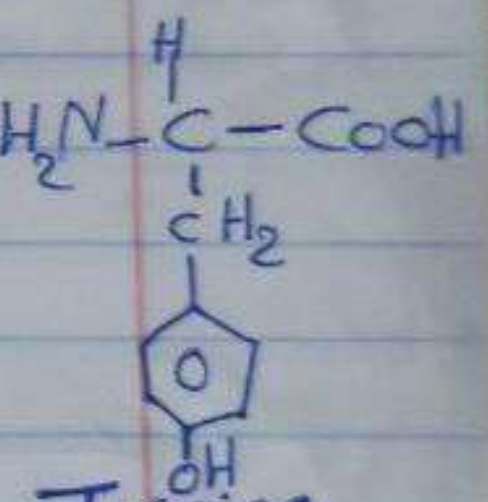
- هدول هم الـ iseleucine والـ Phenyl alanin والـ tyrosin
- هدول بي إلهم مسارين يعني يمكن يصنعوا غلوكوز ومكن يصنعوا keton bodies حسب حاجة وحالة الجسم.



Isoleucine



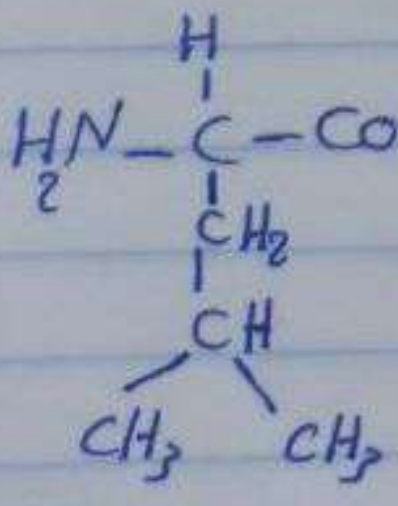
Phenyl alanine



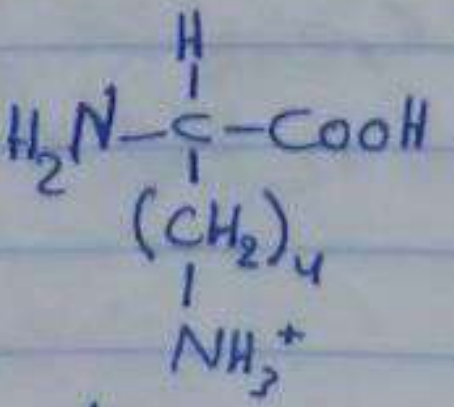
Tyrosine

[3] Ketogenic :-

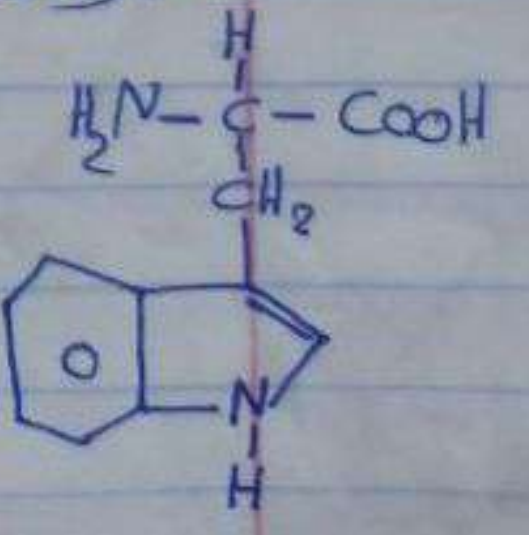
- هدول هم الـ lysine والـ leucine والـ Treptophan
- هدول مستحيل يصنعوا غلوكوز. يصنعوا فقط Keton bodies.



Leucine



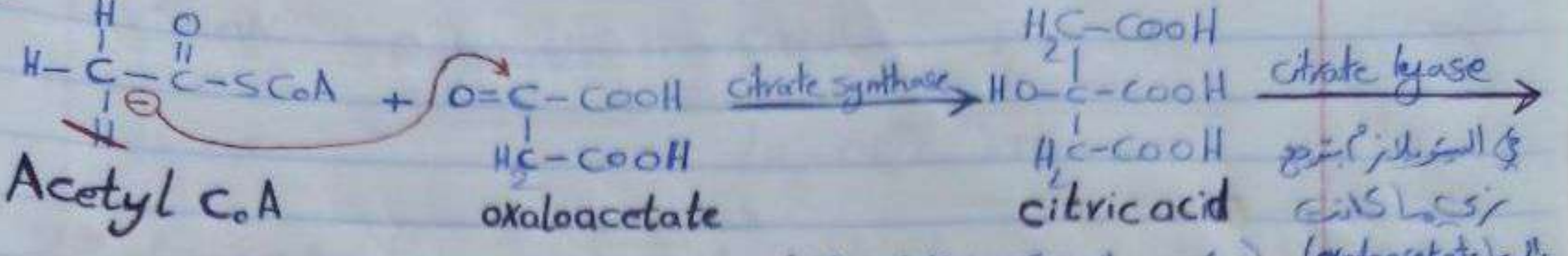
Lysine



Tryptophan

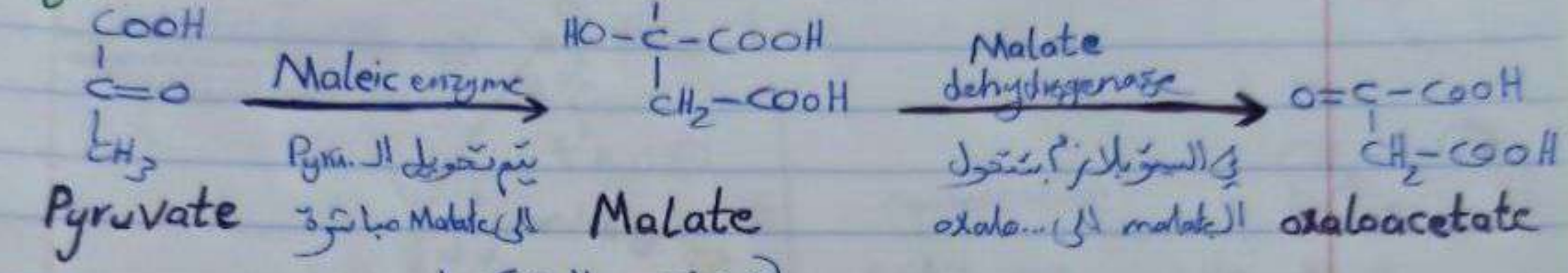
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

③ المسار الثالث



يتم تحويل الـ citrate بواسطة الـ citrate lyase إلى oxaloacetate مرة أخرى

④ المسار الرابع

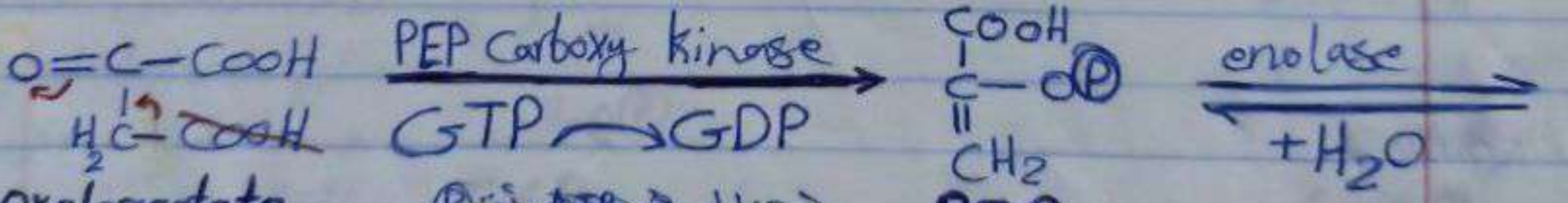


يتم تحويل الـ Pyruvate مباشرة إلى Malate بواسطة الـ Maleic enzyme

يتم تحويل الـ Malate إلى oxaloacetate بواسطة الـ Malate dehydrogenase

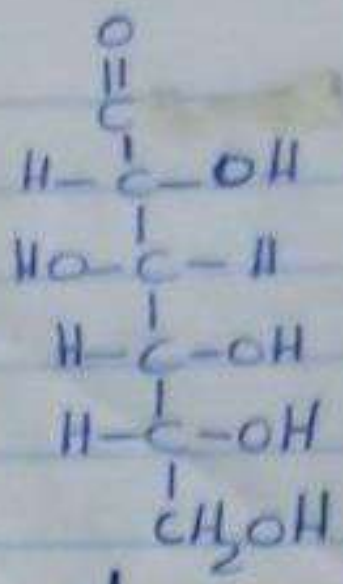
* في حالة تنشيط الـ Pyruvate carboxylase زي ما:
① adrenalin ② glucagon ← هرمونات
سوف يفيدوا ⓟ

* في حالة تثبيط الـ Pyruvate carboxylase زي ما:
① insulin
② Ca^{+2}
عند الأكل الناس محتاج أصنع جلوكوز لأن الأكل جاهز
عشان هيك الإنسولين بيساعد الـ ⓟ يثبط



ⓟ هنا لم يأخذ ATP من الـ ATP عشان يوفر طاقة
Rate limiting step ←

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

G6P $\xrightarrow{\text{G6Pase}}$ 

Rate limiting step

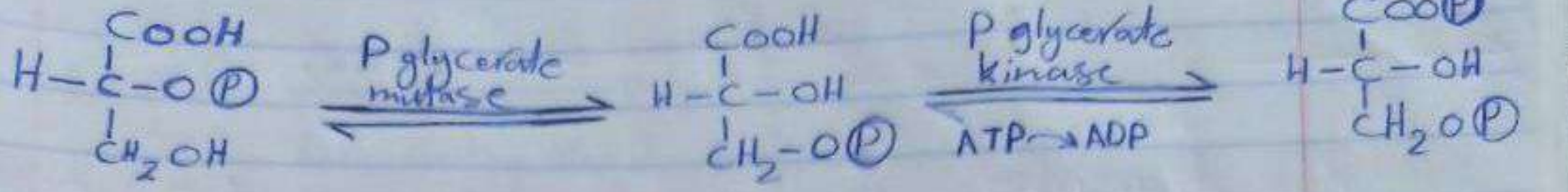
glucose يصير ← glycolysis
storage → glycogene

* لو قل او G6Ptranslocase او G6Pase :
① hypoglycemia شديدة.
② نقص طاقة شديد.
③ Glycogen storage disease ← liver failer ← death
④ lactic acidosis

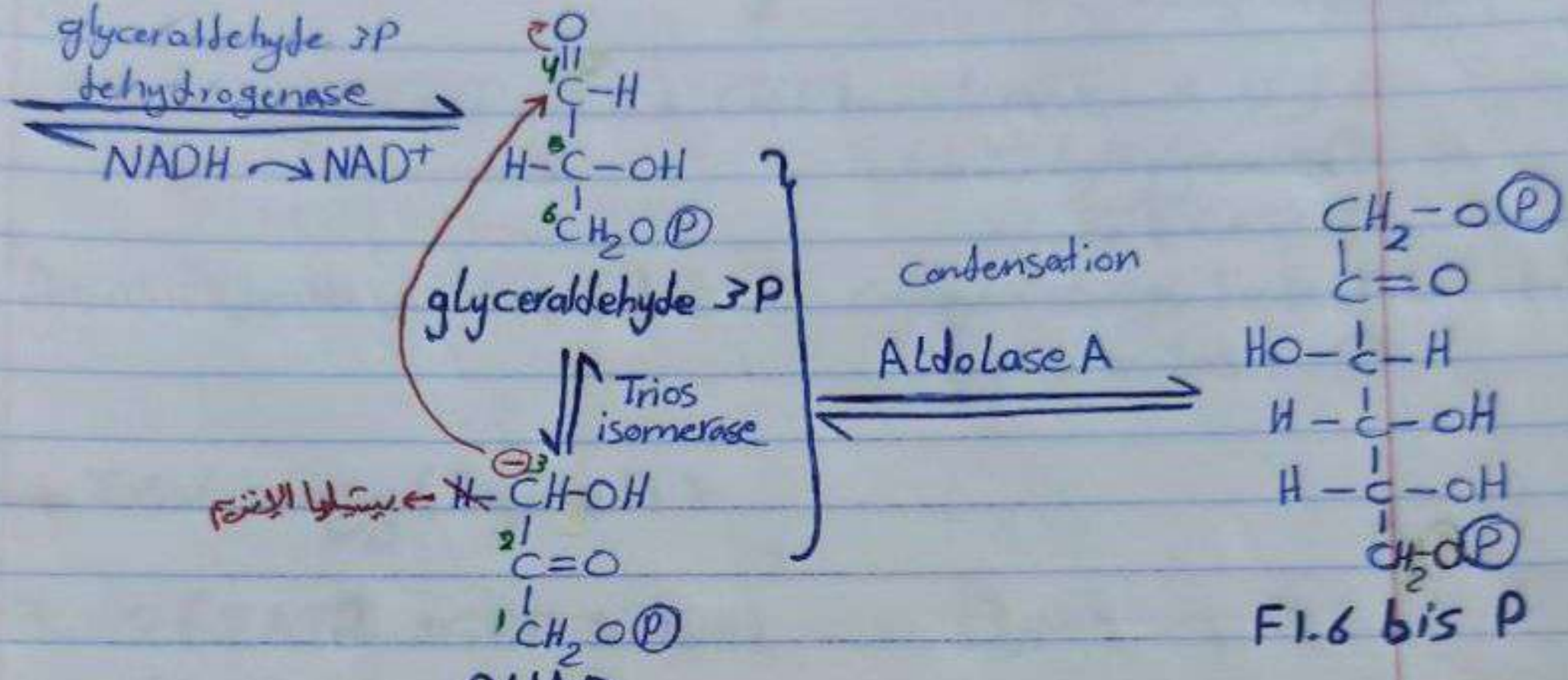
→ Total energy (Required) :

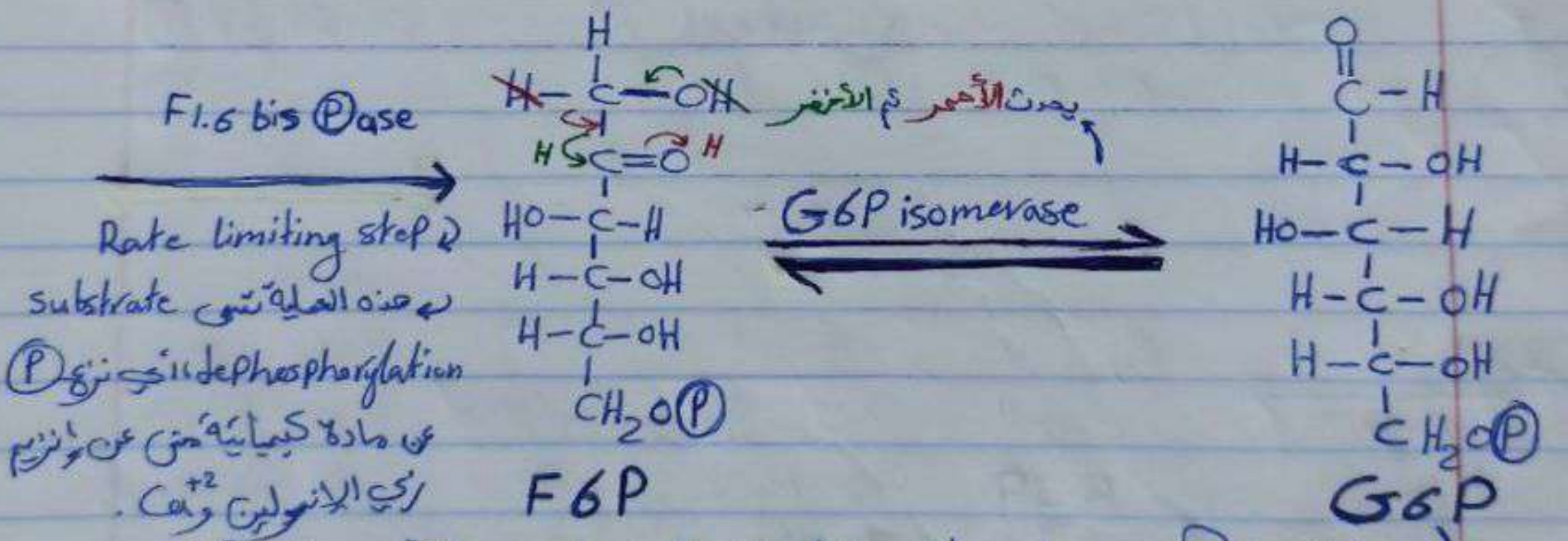
2(2ATP ,1GTP, 1NADH)
2(2 +1 +3)ATP
= 12 ATP هذه العملية تحتاج
12ATP الى !!

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



2P glycerate 3P glycerate 1,3 bis P glycerate



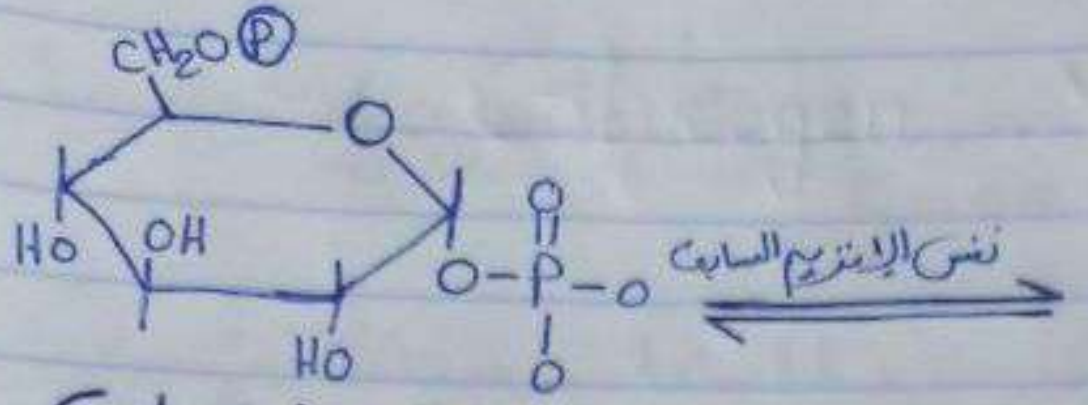


Substrate هذه العملية تتم
(P) إزالة dephosphorylation
عن مادة كيميائية ممن عن إنزيم
زي الإنسولين و Ca^{+2}.

هذا في الكبد وعشان يطلع للدم لازم نشيل عنه (P) وهاي الفوسفات بتنشال في ال endoplasmic reticulum. فيوجد انزيم إسمه ال G6P translocase يقوم بإدخاله إلى ال ER.

* ال F1.6 bis Pase يعمل عكس ال Phosphofructokinase لذلك كل إشي بينشط ال phosPfru.. فإنه يثبط ال F1.6... وكل إشي بيثبط ال F1.6.. فإنه ينشط ال F1.6..

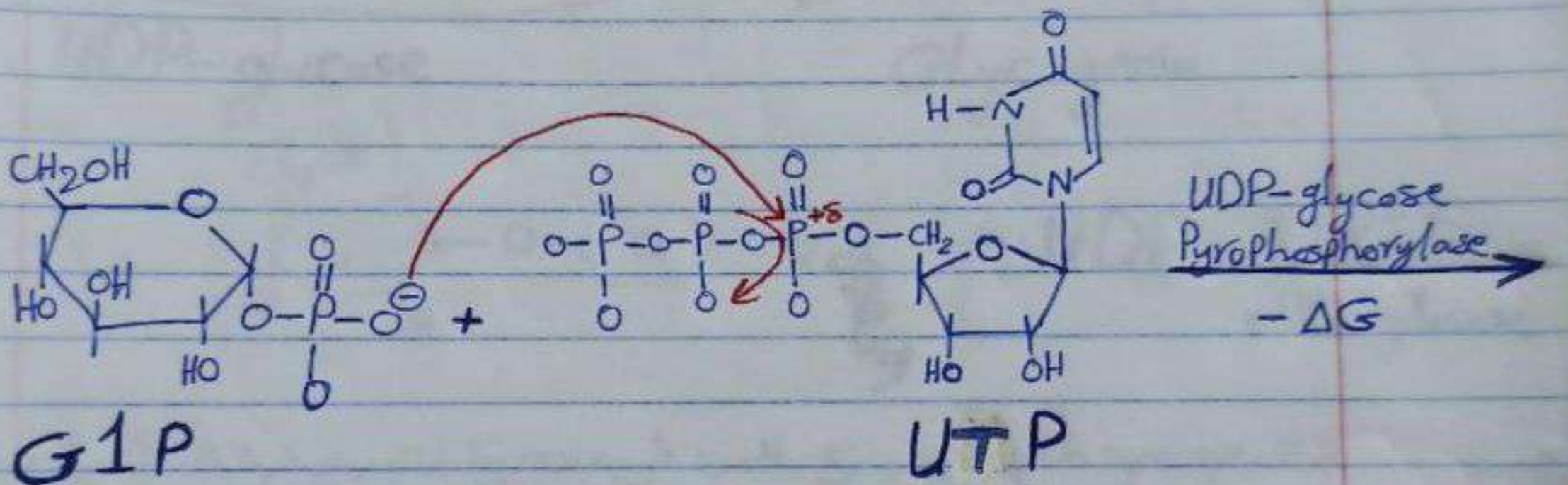
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



G1,6 bis P
مركب وسطي

G1P

* طب ليش إحنا عملنا هادا التفاعل من G6P لل G1 ؟؟
لأن في G1P بتكون P سهلة الكسر لأن المركب مش طايق وبالتالي سوف تتفاعل مع اشي ثاني وتترك على الـ C موجبة. والتي سوف تتفاعل مع إي شي ثاني يعني من الآخر حتى يسهل تفاعل الـ P والـ C1 مع حاجة أخرى.



G1P

UTP
uridine tri Phosphate

UDP-Glucose + PP → الإنزيم تضوبيكسرها إلى 2P
مركب عالي الطاقة ← ينتج طاقة عالية

* الـ UTP جايه من هذا التفاعل

UDP + ATP ⇌ (Nucleoside di P kinase) UTP + ADP

* لماذا تكون خطوة التفاعل السابق UTP + G1P ؟؟
① لتكوين مركب عالي الطاقة (UDP-glycose).
② To form Carbocation (C^+)
- الـ UDP أقوى في الإحتفاظ بالـ P من الغلوكوز فعشان هيك لو صار تفاعل رح تشيل الغلوكوز ويبقى UDP محتفظ بالـ P.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة 10

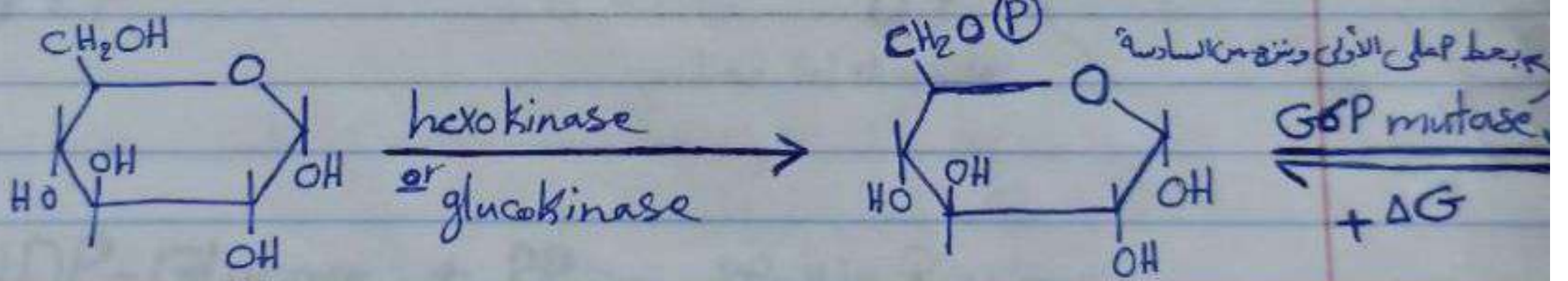
Glycogen Metabolism

← أماكن تواجد الغلايكوجين :
① الكبد (liver) : 10٪ من وزن الكبد ← 100 غم
② القلب والعضلات : 1 - 2٪ من وزن العضلات ← 400 غم

Glycogen synthesis :-

* تحدث في السيتوبلازم في خلايا الكبد والقلب والعضلات وشوية في الـ kidney
* تحدث في حالة زيادة الطاقة في الجسم يعني بعد ماتنتهي الـ Pek state.
- أول ماتاكل بتشتغل الـ glycolysis و krebs بعد ذلك ترتفع الطاقة ويكون الغلوكوز عالي في الدم فتحدث عملية تصنيع الغلايكوجين

* حتى يتم تحويل الغلوكوز إلى غلايكوجين ، يجب أن يكون على صيغة G6P ، فبمجرد دخول الغلوكوز إلى الخلية يتم تحويله إلى G6P.



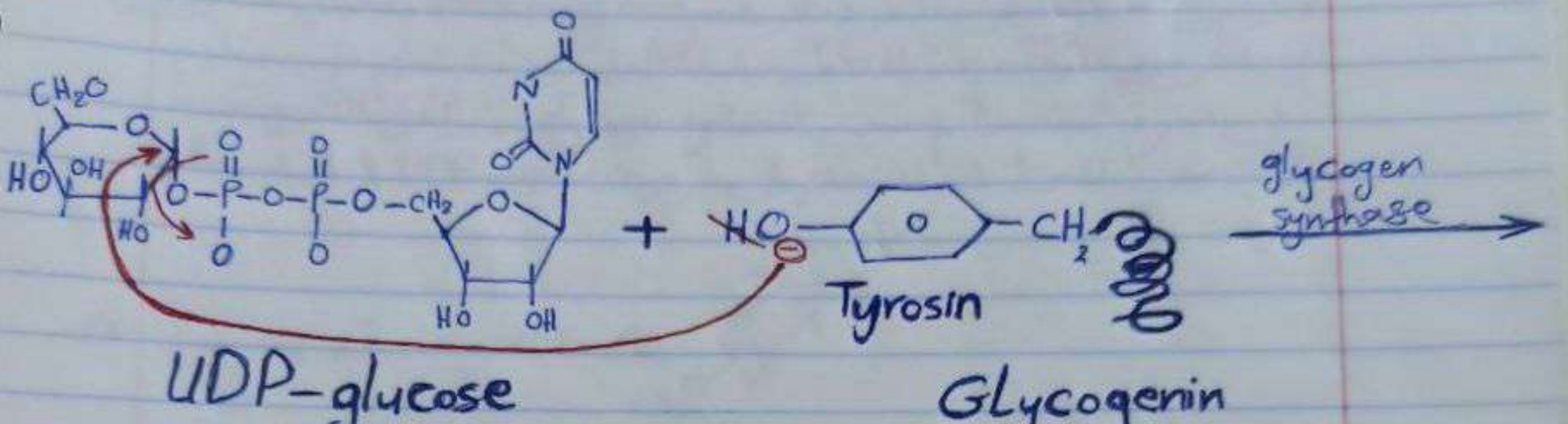
Glucose G6P

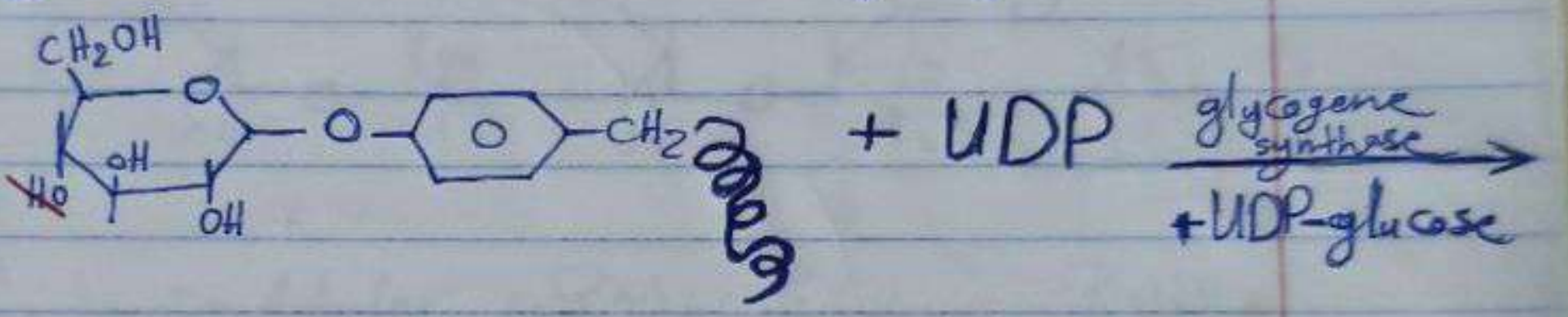
* تحويل الـ G6P إلى G1P يكون +ΔG لأنه بيتحول من more stable إلى stable هها. لأن G1P بيكون الـ P والأكسجين على ذرة الكربون وبالتالي إعاقة فراغية كبيرة بينما في G6P بيكون فقط الـ P قاعدة لحالها.
للفهم * ليش ماتحول الـ G إلى G1P مباشرة ؟! يعني ليش لازم يكون في G6P كمركب وسيط ؟؟!! لأنه لايوجد إنزيم يضيف Ⓟ على ذرة الكربون الأولى في الغلوكوز مباشرة ← فنلجأ إلى إنزيمين ومركب وسيط.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

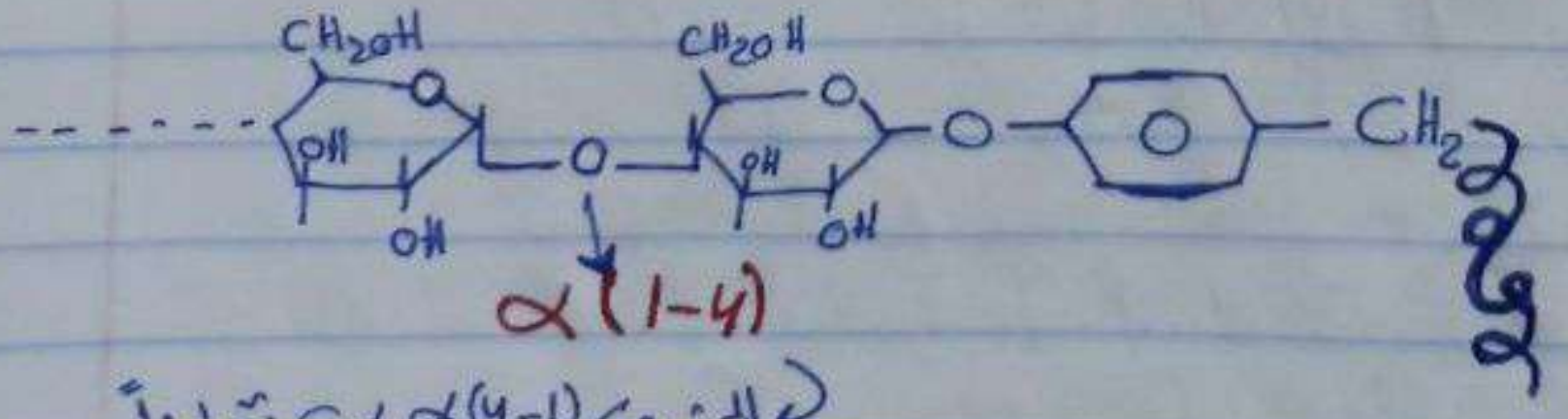
* الـ glycogen يحتوي على بروتين الـ glycogenin وخصوصاً على الحمض الأميني Tyrosin

* تحدث هذه العملية بعد ما تكون صايم 18 ساعة ومن ثم تاكل يعني بيكون كل الغلايكوجين تكسر والـ Tyrosin مبني عليه والـ غلوكوزة.





* الـ glycogen synthase بينزع H من على Tyrosin فتصبح ذرة الأكسجين سالبة فتهجم على C_1 في الغلوكوز والتي تسمى Carbocation أو oxonium ion وترتبط بها فتنفلق الـ UDP ويحمل أول جزيء غلوكوز على الـ Glycogenin بعد ذلك يأتي كمان جزيء UDP-glucose فيقوم الإنزيم بنزع الـ H مع على ذرة الكربون الرابعة على جزيء الغلوكوز المرتبط بـ glucogenin وتصبح ذرة الأكسجين سالبة فتقوم بالهجوم على ذرة الكربون الأولى في جزء الـ UDP-glucose الجديد وهكذا تتكرر العملية حتى ينتج سلسلة طويلة من الغلوكوز تصل لـ 100 غلوكوزة.



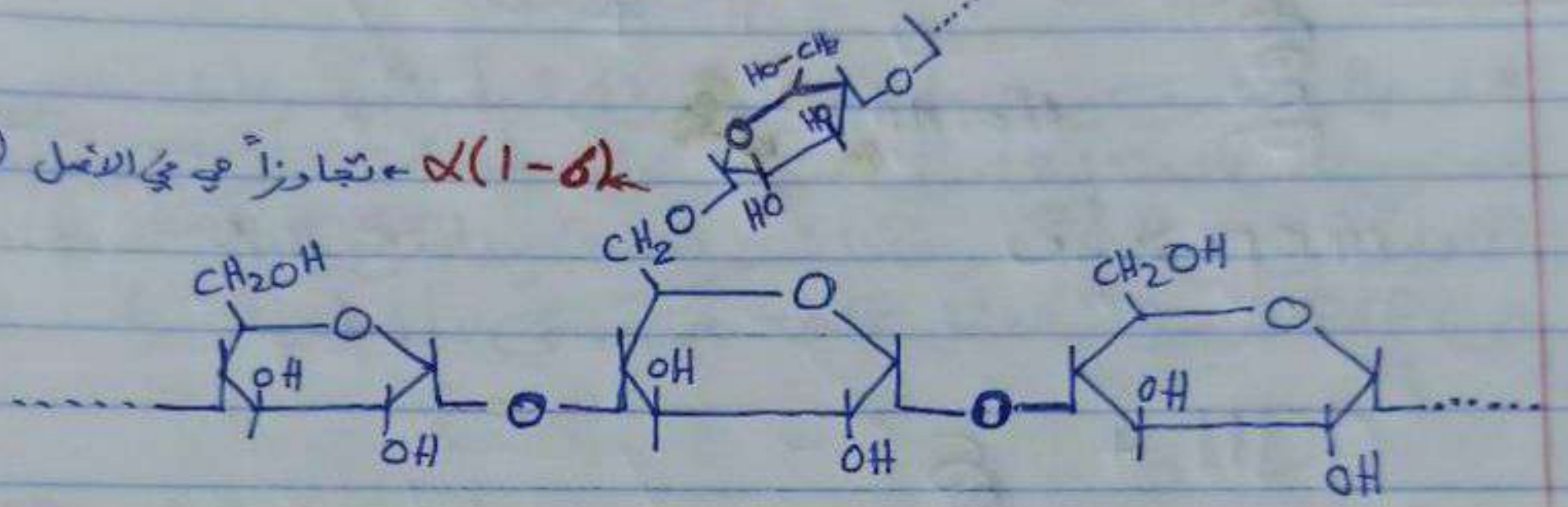
المحفز من α(4-1) بس بتجاوزاً بشكل α(1-4)

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

* الـ glycogen synthase يُنشط بواسطة الـ insulin حيث يقوم الـ Phosphatase بنزع الـ (P) منه فيصبح active ويزود تصنيعه من النواة.

كيف يحصل التفرع ؟؟

* التفرع يصير عند جزيء الغلوكوز 6 أو 7 أو 8 أو 9 ....
* الإنزيم المسؤول عن التفرع هو Branching enzyme تجاوزاً. هذا يروح على آخر جزيء أو اثنين أو ثلاثة من سلسلة الغلوكوز ويقصهم ثم يبرطهم على النرة السادسة ثم يبيجي الـ glycogen synthase ويكمل التفرع حسب طول. يعني لاحظ إنو لاحتاج على جزيء الـ Branch في الـ UDP-glucose

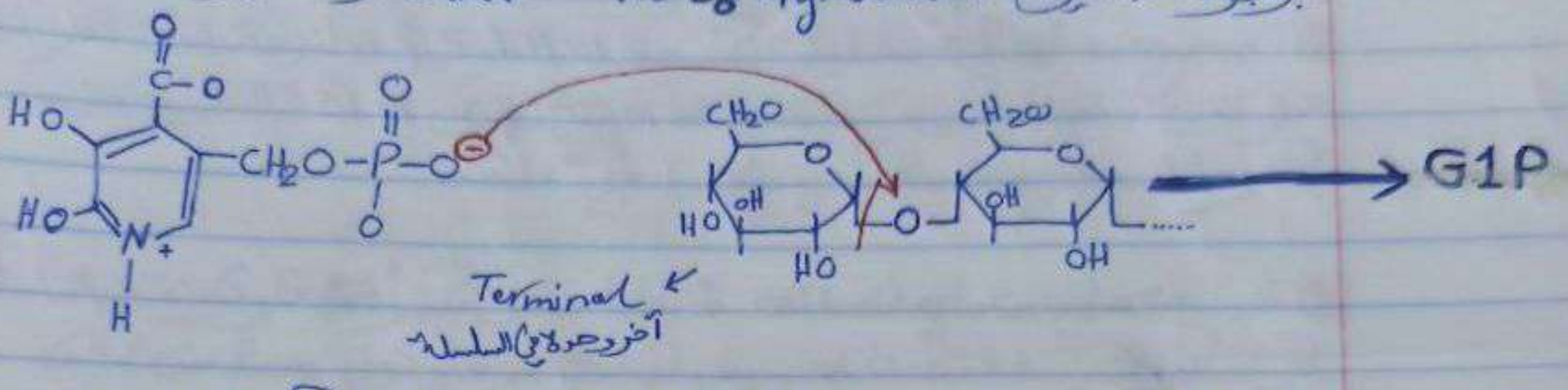


* الغلايكوجين عندما يتكون غالباً يكون tubular حتى يعطي شكل spherical حتى يأخذ أقل مساحة ممكنة.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Glycogen Degradation :-

* الإنزيم المسئول عن تكسير الغلايكوجين هو **Glycogen phosphorylase** وهيكون فوسفات خيرات الـ vit B_6 (Pyridoxal) بوجود الفوسفاتين



* الـ vit B_6 سوف يروح على آخر غلوكوزة في السلسلة ويكسرها ولكن ~~بعد~~ يضحي بالـ Ⓟ تبعته لذلك سوف تنتج غلوكوزة Carbocation فيقوم الإنزيم بإضافة Ⓟ عليها وينتج G1P وهكذا تستمر العملية. يزداد تركيز الـ G1P فيتحول إلى G6P (وهو أصلاً التفاعل $-\Delta G$ - يعني يمشي بدون ما يزيد التركيز)

$$\underset{-\Delta G}{\overset{\text{G6P mutase}}{\rightleftharpoons}} \text{G6P}$$

* اللي بيحفز Glycogen phosphorylase هو الـ adrenalin و glucagon بيحطوا Ⓟ في حالة الـ fast على active فيصبح ↑. تتم إضافة الـ Ⓟ بواسطة (glucagon و adrenalin) عن طريق Protein kinase A. وبروحوا بيضيفوا Ⓟ على Glycogen synthase فيصبح inactive.

* مرضى السكري يكون عندهم الـ Protein kinase A عالي وبالتالي بيزداد عندهم السكر في الدم. فلو احنا عملنا inhibition لـ ↑ وبان لن يتم تكسير غلوكوز بل بالعكس سوف يتم سحب السكر من الدم وتحويله إلى glycogen فيصبح معدل السكر طبيعي. [الدكتور أبو عادل ومريقة طوروا Protein kinase A inhibition]

← كيف يتم كسر التفرع ؟؟

يتم كسر التفرع بواسطة Debranching enzyme وهو عبارة عن انزيمين كل واحد بعمل:

① First enzyme: هادا بقوم بكسر سلسلة الغلوكوز المتفرعة ماخدا آخر اثنين غلوكوز (اللي بتكون مرتبطة α(1-6)). ثم بضيفهم على السلسلة الطويلة حتى يكسرها glycogen phosphorylase وينتج G1P.

② الـ α(1-6) glucosidase: هادا خاص بكسر أول غلوكوز في السلسلة اللي بتكون مرتبطة α(1-6) ويحولها الى غلوكوز Pure من G1P

* نلاحظ مما سبق انو تكسير الغلايكوجين ممكن ينتج عنه Glu أو G1P.
* glycogen phosphorylase II بيمشي فقط في اتجاه واحد (one way) بينما glycogen synthase ممكن يمشي في أكثر من اتجاه. ص٥٥

← الغلوكوز اللي نتج بيرجع للدم عادي عن طريق قنوات الـ $GLUT_2$ والـ $GLUT_7$. بينما الـ G6P لازم يرجع أولاً على الـ endoplasmic reticulum بواسطة الإنزيم G6P translocase ثم يقوم الإنزيم G6 Phosphatase بتحويله الى الغلوكوز ثم يخرج طبيعي.

Disease :-

① Type I glycogen storage disease: "Von Gierke disease"

- ينتج عن نقص في الـ translocase. ← Type 1a يكون
* الـ G6P مش رح تتحول الى غلوكوز ورح ترجع تلي الغلايكوجين
* الأعراض:

① Lactic acidosis ② glycogen storage ③ hypoglycemia
④ uric acid disease ⑤ fatty liver ⑥ low energy

* العلاج: بتعطيه غلوكوز و bicarbonate.

- Type 1b ← لو كان النقص في G6Phosphatase
نفس الأعراض و نفس العلاج

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة "11"

Monosaccharides

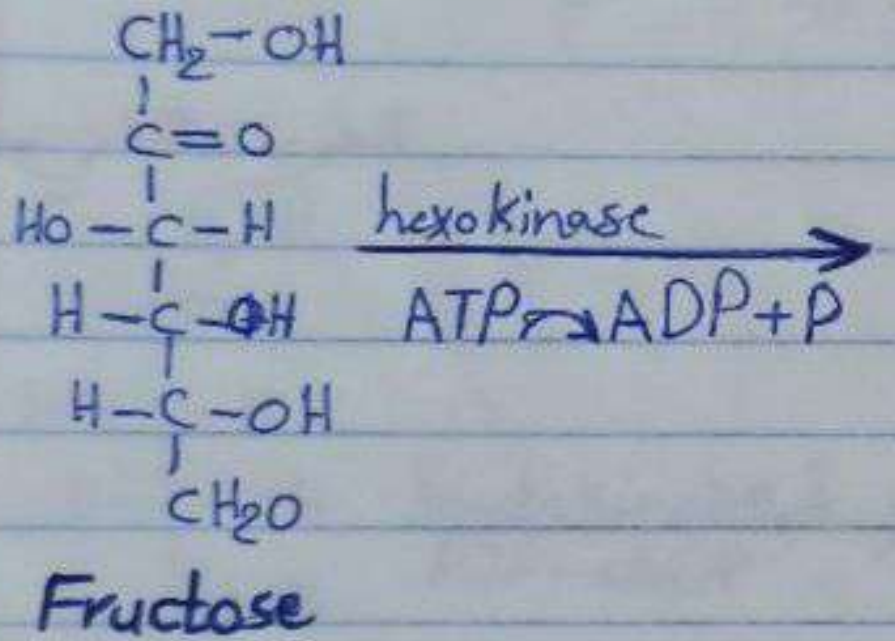
* الغلوكوز هو السكر الأساسي في الجسم وأغلب طاقة الجسم منه.
* يوجد سكريات أخرى في الجسم وتشكل جزء من طاقتنا مثل :-
Fructose , galactose , ...

ملاحظة: فاعلات السكريات السداسية والخماسية يكون 99٪ من السكريات بشكل Cycle مش linear عشان هيك من المحاضرة هاي صير أكتبهم على شكل Cycle.

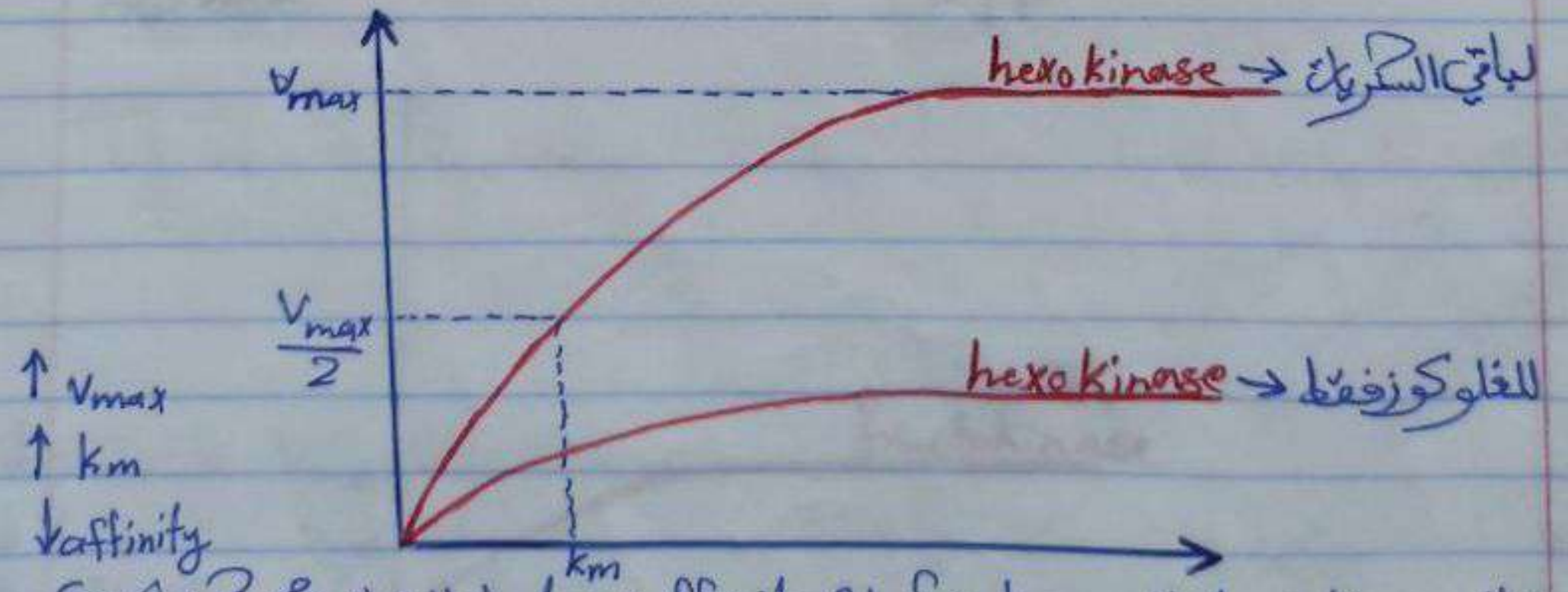
1 Fructose Metabolism

* 10٪ من طاقة الجسم يأخذها من الـ fructose.
* تتناول على شكل sucrose من الفواكه بشكل أساسي.
* يجبر noninsulin dependant. له ممرات خاصة تعبره facilitated.
* في حالة الـ fast ←

الطريق الأولى:



Fructose → F6P



* الـ hexokinase لـ fructose low affinity لذلك لازم يكون في تركيز عالي من الـ fructose حتى يشتغل.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

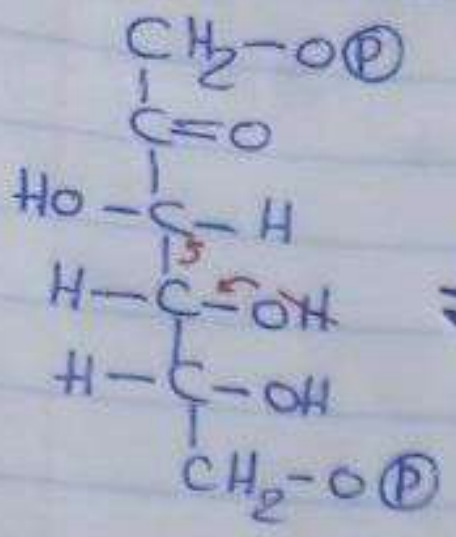
2 Type V glycogen storage disease :-

- ينتج عن نقص في الـ glycogen Phosphorylase
- يتكون الغلايكوجين في العضلات ولكن لا تستفيد منه.
- تظهر المشكلة عند التمارين الشديدة وفي حالة الـ fast عندما يكون نقص غلوكوز والعضلة "يدها تتعرق".
- لو عمل تمارين شديدة سوف ينتج ~~[illegible]~~ إعياء شديد في العضلات (Cramp) وتبدأ العضلات تتكسر (myoglobunemia).

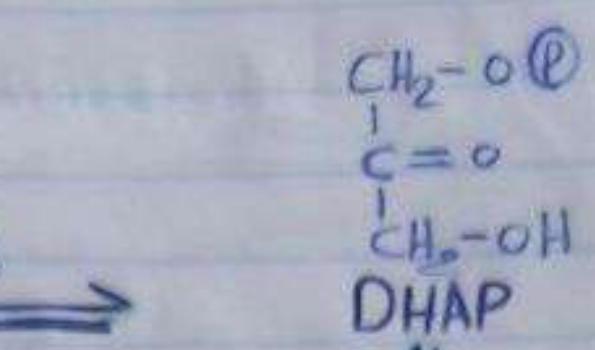
3 Type II glycogen storage disease or "Prompe disease"

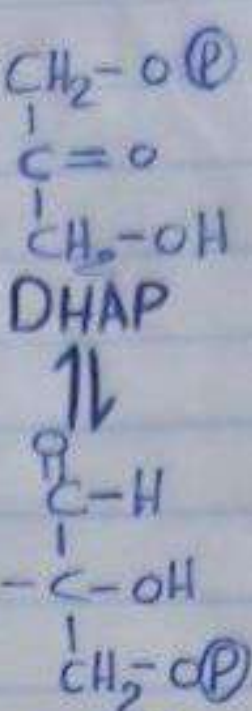
* خلال عملية تكسير الغلايكوجين في قطع ممكن تشرد (تتكسر) وهاي القطع مضرة وتقتل. ولكن يتوكل الـ lysosome بالتخلص من هذه القطع وتكسيرها بواسطة انزيم اسمه acid maltase عن طريق acid hydrolysis
* ينتج هذا المرض من نقص في acid maltase اللي في عضلة القلب فينتج تراكم لهذه القطع على عضلة القلب فينتج Cardiomegaly ← heart failer ← death

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



F1,6 bis(P)



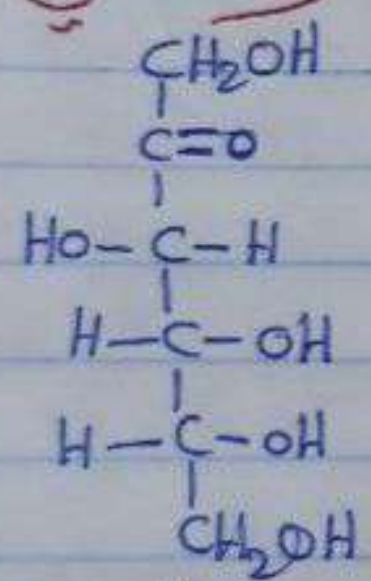


DHAP

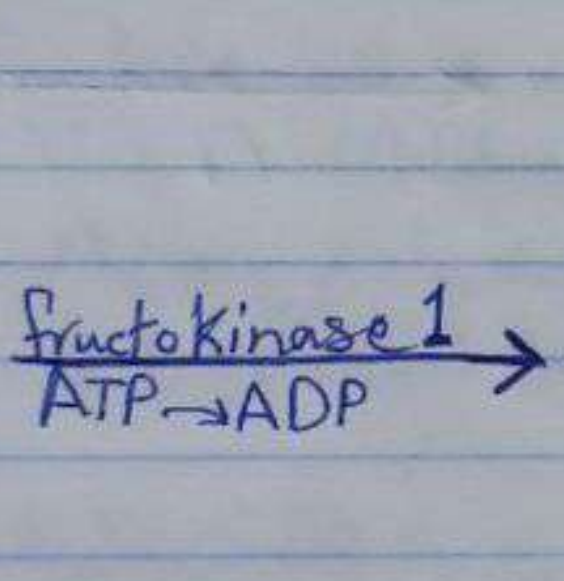
Glyceraldehyde 3P

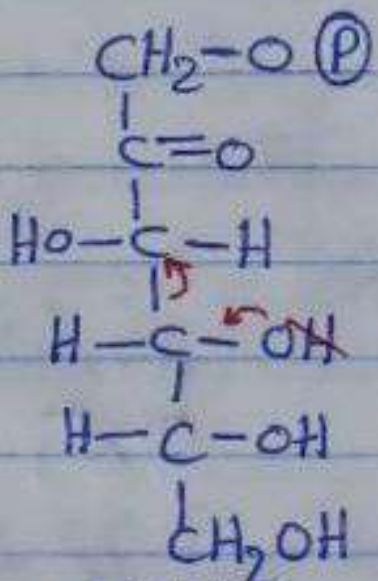
* لو لاحظت انو حرق الفركتوز استهلك طاقة مش أعطى طاقة، طب كيف جوسيوزل عن 10٪ من طاقة الجسم ؟؟!! ولك يا أجمل ياعبيط الـ Glyceraldehyd والـ DHAP بيروحوا يتحلولوا في الـ glycolysis ويعطوا طاقة.

الطريق الثاني:

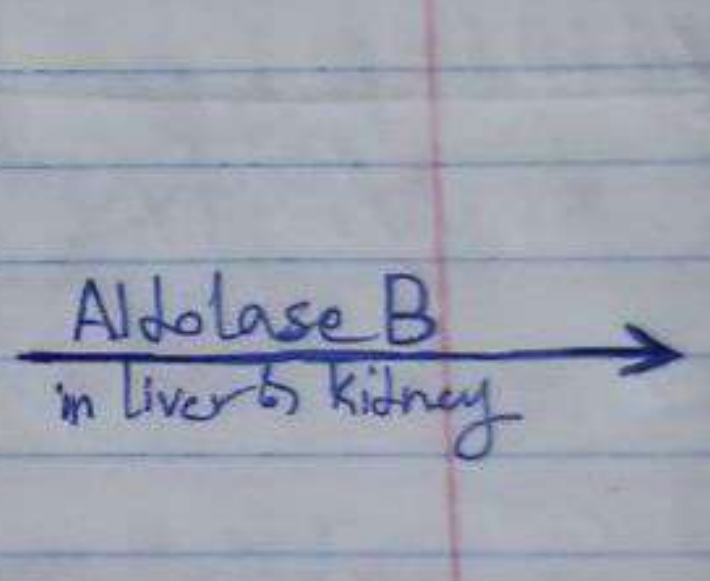


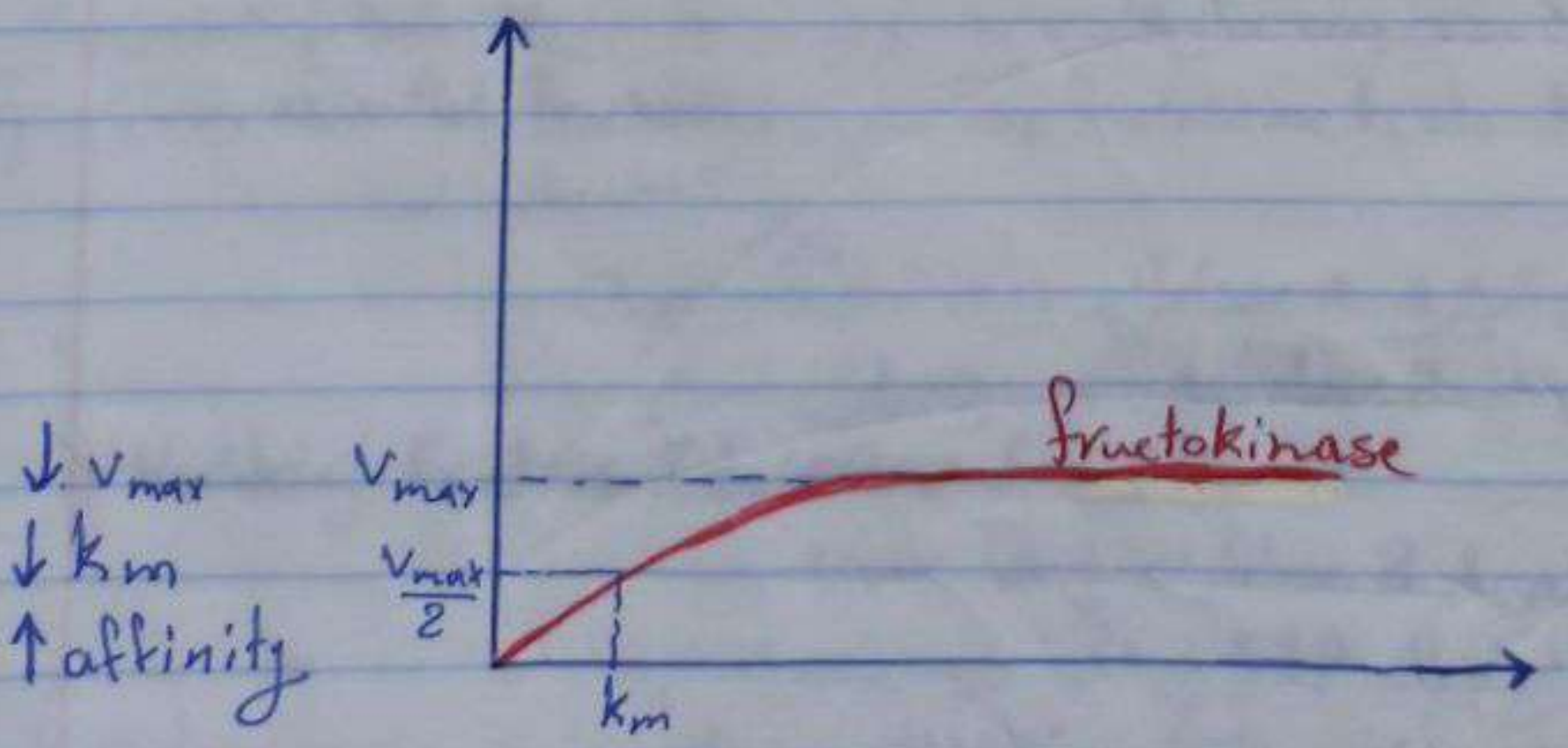
Fructose





F1P



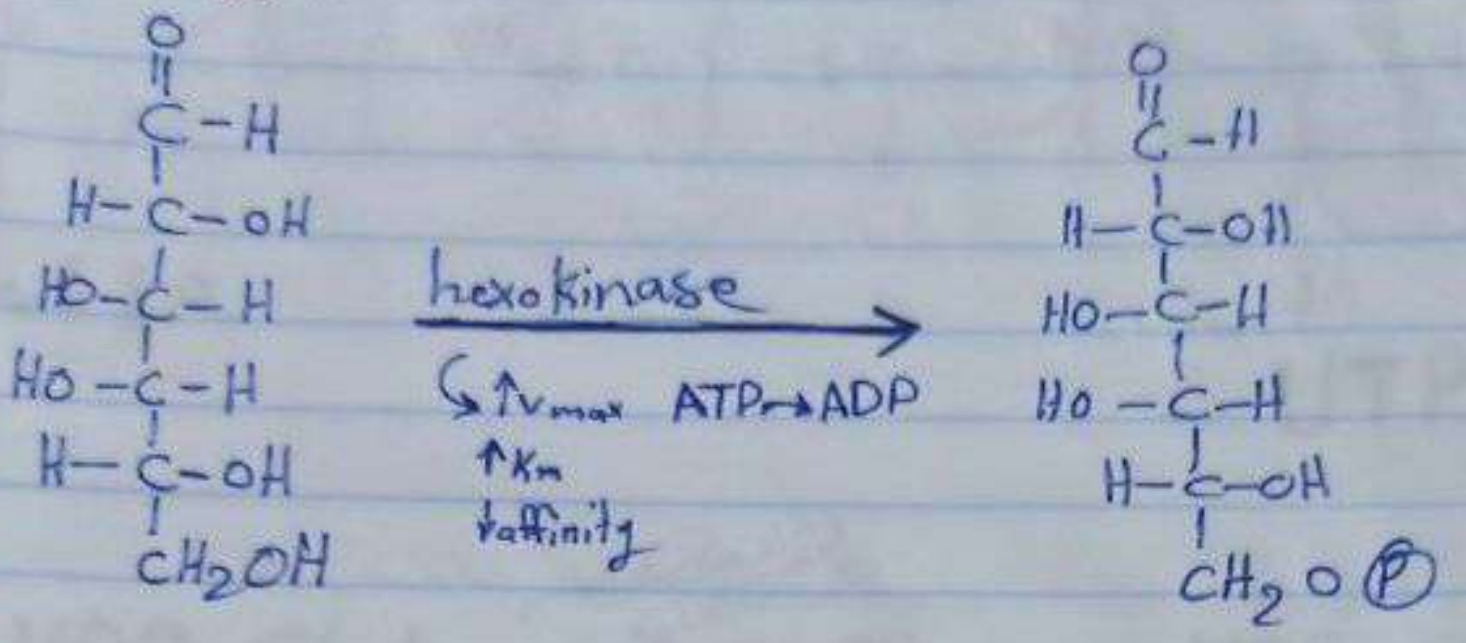


الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

2 Galactose Metabolism :-

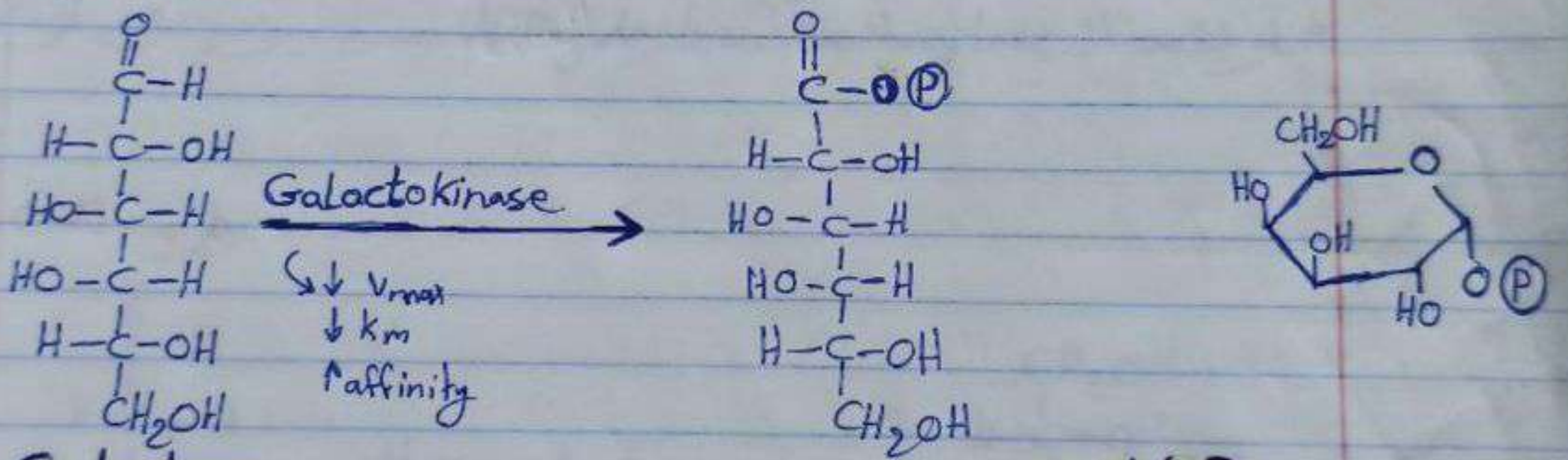
* الغلاكتوز بيكون موجود على شكل لاكتوز في الحليب ومشتقاته

الطريق الأول:



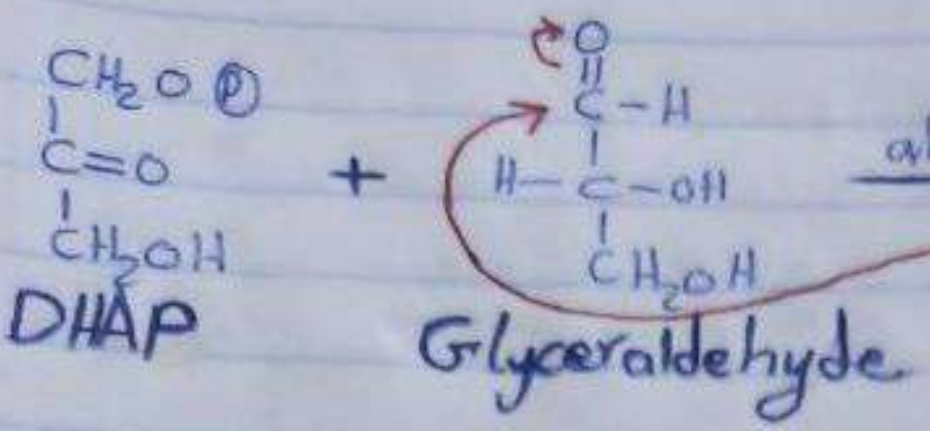
Galactose → Gal. 6 P

الطريق الثاني:

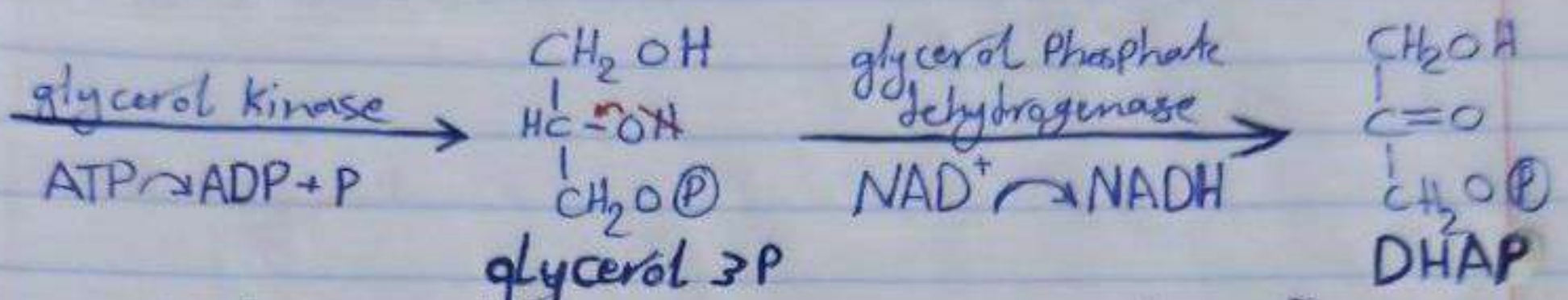


Galactose → Gal 1 P

* لو الـ Galactokinase نقص مش مشكلة لأنو الجسم رح يستخدم بزيد تركيز الـ Galactose ومن ثم يشتغل الـ hexokinase. بس يلي بيصير مرض حميد (benign) مش خطير (galactosemia الـ) ← مش ضروري نعرف إسمو
* الـ Galactose يحتاجو الجسم في تكوين الـ GlycoProtein والـ GlycoLipid من بيو 1 وعالثاني بـ Gal 1 P والـ GAGs (تكوين Polysaccharid) ولكن مش على شكل UDP-galactose يجب أن يكون معدّل على شكل UDP nucleotide أي على شكل GDP-mannose
* تذكر انو الـ mannose لازم يكون على شكل



← الجسم بيبني عليها كل الـ Phospholipid
والـ triglyceride وممكن يصنع منها غلوكوز عالصاعة
والي بيزيد بتحمل بي الـ cycle.



← هاذا بستخدم بي تكوين الـ Lipid
وهاذا الجسم بدون إياه بيصرعه

← هاي بردو ممكن بنبي عليها Phospholipid
أو triglyceride وممكن يتحلل

* أسرع سكر في الـ metabolism هو الـ fructose
* أكثر سكر في الـ metabolism هو الـ fructose.
* عندما يزداد الفركتوز في الجسم فإنه يتحول الى دهون (الـ lipogenesis)
مما يؤدي الى السمنة (obesity). على عكس الغلوكوز الذي سوف يتحول الى غلايكوجين

← لو قل الـ fructokinase ؟؟ مش رح يأثر كتير لأن الجسم سوف يستخدم
الفركتوز حتى يزيد تركيزه ومن ثم سوف يشتغل الـ hexokinase. ولو الـ hexokinase
ما لحقه فإن سوف يذهب إلى الـ testes أو ممكن يخلى بي الـ kidney شوية ثم تتخلص منه
← مش مطلوب اسمه
بشكل حميد benign وهو مرض essential fructosuria يسبب نقص الـ fructokinase.

← لو نقص كتير الـ aldolase A فإنتا أصلاً بنكون ميت.
← لو نقص الـ aldolase B ينتج مرض دراي اسمه

* Heridetry Fructose Intolerance (HFI)

- ينتج من نقص الـ aldolase B في الـ liver.
- سوف تتراكم الـ F1P في الكبد ويسبب تسمم.
- نقص شديد في الطاقة الـ ATP رح تتحول الـ adenine وسوف ينتج hypoglycamia
وliverfailure ومن ثم death

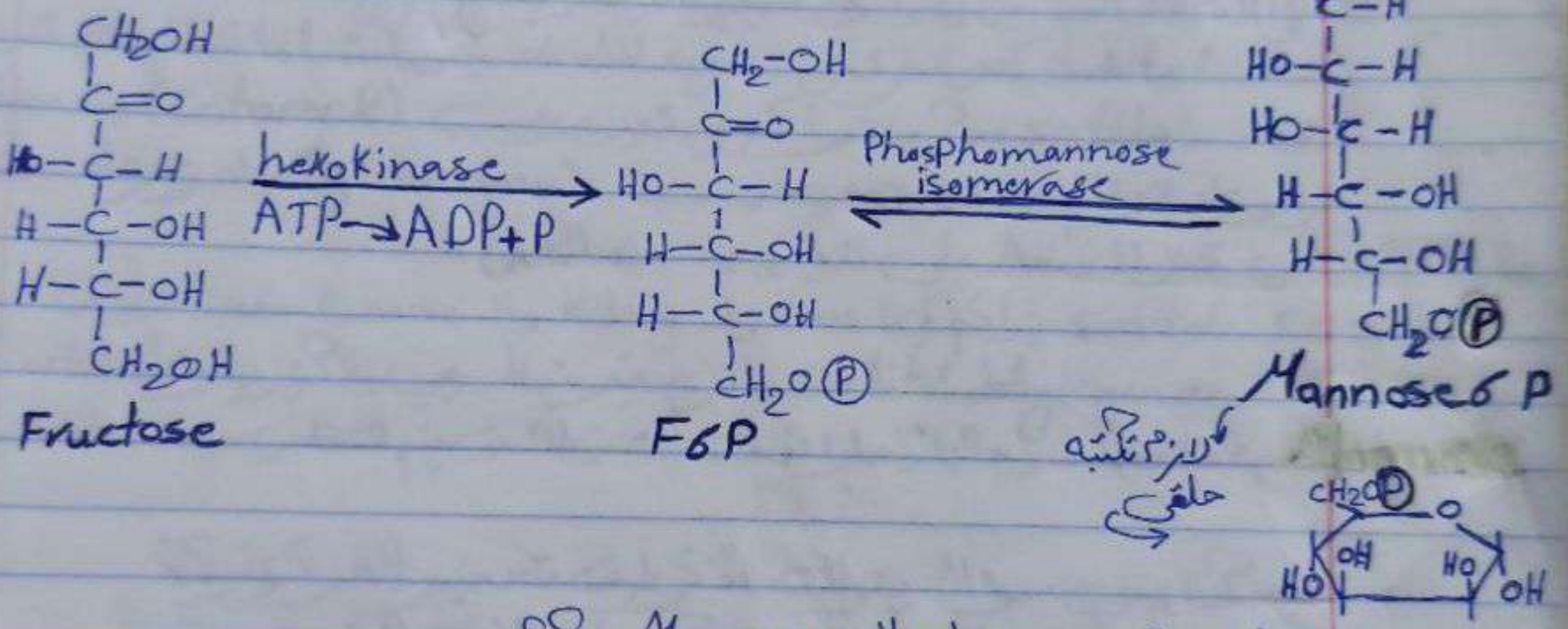
يتبع

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

* Diagnosis :

- سوف ينظر في الـ blood والـ urin مع إنوا التحفز ما يطلع من الـ liver ولكن بسبب تركيزه العالي فبيشرد منه شوية للدم والـ urin.
- ظهور الفركتوز في الدم يسمى fructosemia ووجوده في الـ urin يسمى ~~fructosuria~~ fructosuria
- ممكن يشخصوا المرض كمان من خلال الـ DNA، بيشوفوا مكان الإنزيم على سلسلة الـ DNA فلو وجوا خلل في الـ sequence بيكون في عندي مرض ومعين. لنشوف مرض قاتل
- وممكن يشخصوا المرض من خلال أخذ جزء من الـ liver

الطريق الثالث :



* لشو الجسم يحتاج الـ Mannose ؟؟

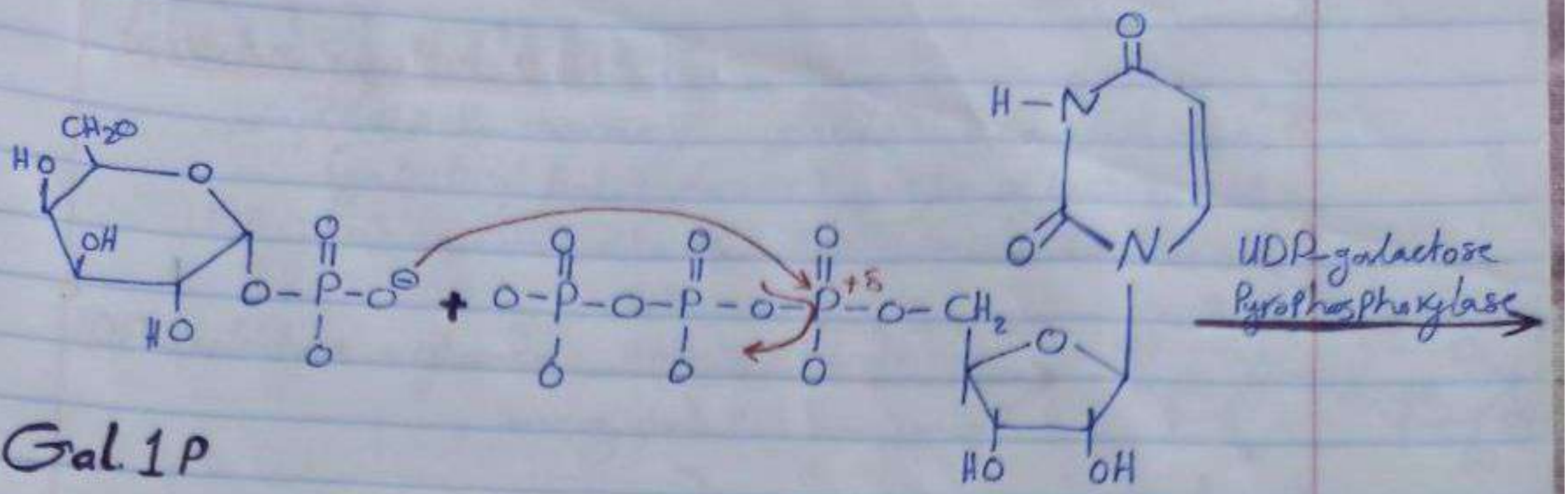
① N glycosidic linkage glycoprotein.
② keraton sulfate.

* لو زاد الـ mannose عن حاجة الجسم فإنا يحوله إلى غلوكوز أو فركتوز (يرجعه تاني)
* الـ mannose ممكن ينتج من الغلوكوز (أخدناه في بيو 1 وعالفاضي) :

glucose $\xrightarrow{C_2 \text{ epimerase}}$ mannose

* ممكن يجي سؤال يقولك أذكر طرق تحضير ~~الغلوكوز~~ الـ Mannose ؟؟

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



Gal 1P

UTP

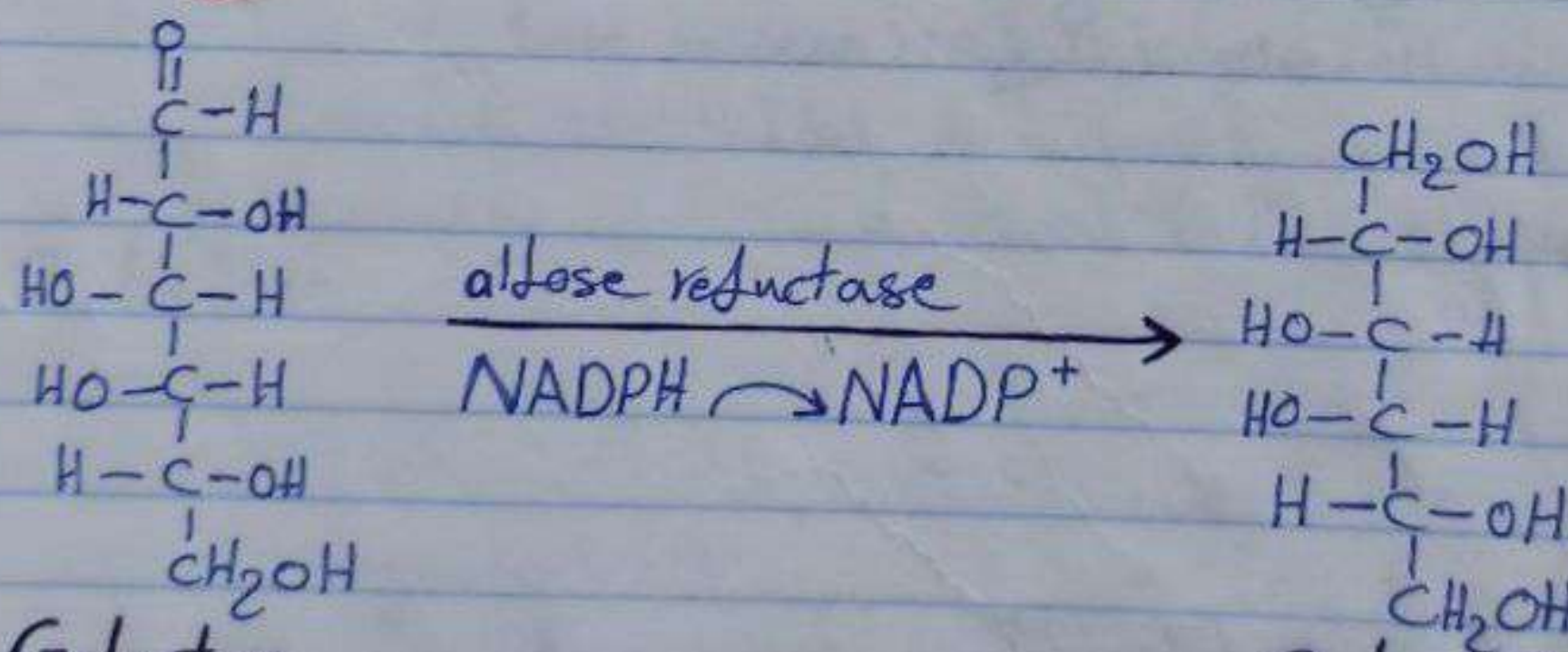
UDP-Glactose ⇌ UDP-Glucose (Epimerase)

لوزاد عكس تحوله على غلوكوز

لو نقص كل الإنسجة التي تحتاج غلاكتوز سوف تتغرب

* لو نقص الـ UDP-galactose Pyrophosphorylase سوف يؤدي الى الوفاة.

طريق ثالث:



Galactose

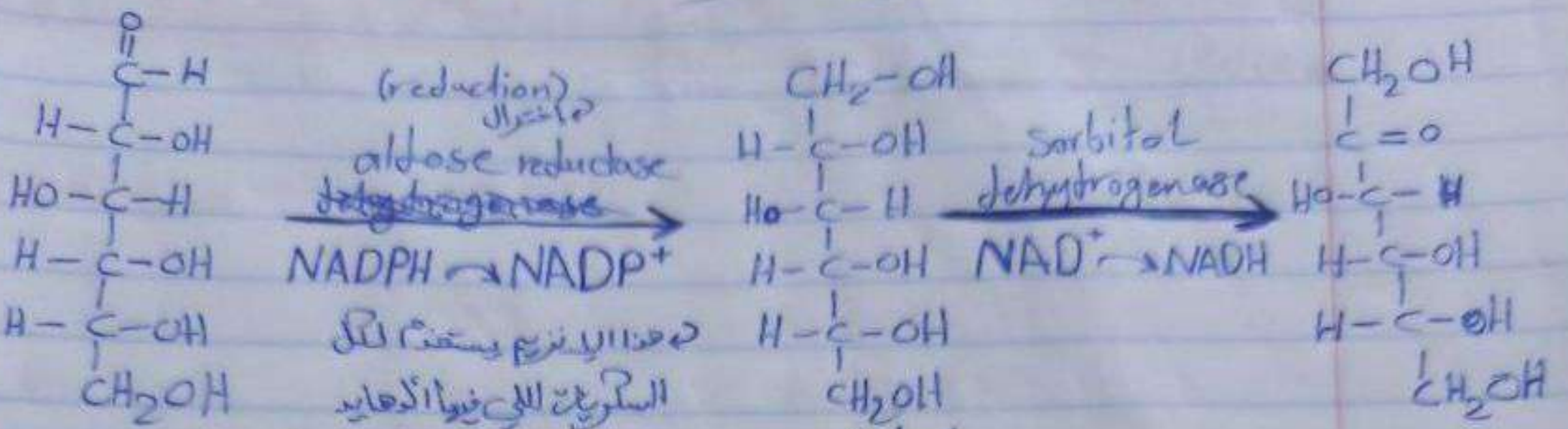
Galactitol → alcohol sugar

هاد اشربك الـ Sorbitol

في الـ Cataracts

الطريق الرابع:

← هذا الطريق خلص بمرضى السكر



* يتم تحويل الغلوكوز الى sorbitol عند مرضى السكر بسبب زيادة السكر في الدم (هو المفروض يتحول الغلوكوز في glycolysis)
* ال sorbitol هو عبارة عن alcohol sugar يمكن إستخدامه كمحلي طعم آمن
* ال sorbitol ممكن يتراكم في العين وسبب (Cataract) مياه بيضاء. ولو زاد التراكم سوف يسبب (glaucoma) مياه زرقاء. ممكن من كتر الضغط على العين يسبب **العمى**.
* ال sorbitol يتراكم في lens وال kidney وال nerve وال retina. شو فوق
* ال sorbitol dehydrogenase انزيم غير نشط يعني بالكتير بحول sorbitol الى fructose. وحاليا بيعملوا أبحاث لتنشيطه حتى يتم التخلص من ال sorbitol.

* ممكن يجي سؤال يقولك اذكر طرق تحضير الفركتوز؟؟
بكتب الطريق الثالث (تفاعل عكسي) والطريق الرابع.

* الأماكن اللي بتكون فيها ال sorbitol وبتتراكم فيها زي kidney وال lens وال nerve و retina غالبا بيدخلوا الغلوكوز بدون الحاجة الى insulin وغالبا بتكون anerobic.

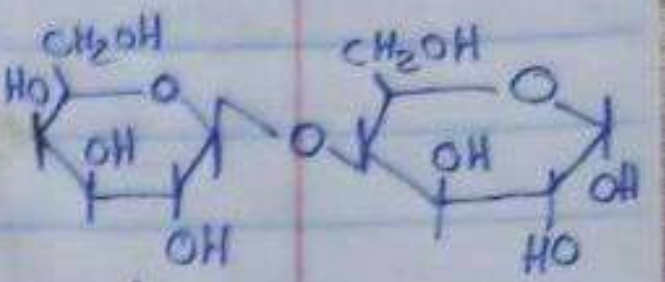
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Lactose synthase :

* يُصنع الاكتوز في الـ mammary glands مبل الولادة بكم شهور.
* الـ lactose هو عبارة عن (galactosyl β-1,4-glucose)
* الـ lactose بيكون حامل كل السكريات والمواد الأخرى في حليب الأم.

UDP-Galactose + glucose $\xrightarrow[\text{galactosyltransferase}]{\text{UDP-Galactose : Glucose}}$ Lactose

موجود فقط في الـ mamary gland



* الإنزيم السابق بنشطه التالي :
  ① الـ α lactalbumin
  ② هرمون اسمه الـ Prolactine.

* في نساء بيكون عندهم الـ Prolactine عالي في الجسم بدون ما يحملوا أملاً فوزا بيؤدي لإلى منع الحمل. عشان هيك بيعطوهم أدوية تثبطه مثل Parlodine.

سؤال حلو : إمرأة مصابة بمرض الـ (glactosemia)، هل تستطيع أن تصنع الـ lactose في الـ breast milk أم لا ؟؟!!
أجب بنفسك، عندك عقل فكر فيه. (use or lose).

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة "12"

Pentose P shunt
hexose P shunt

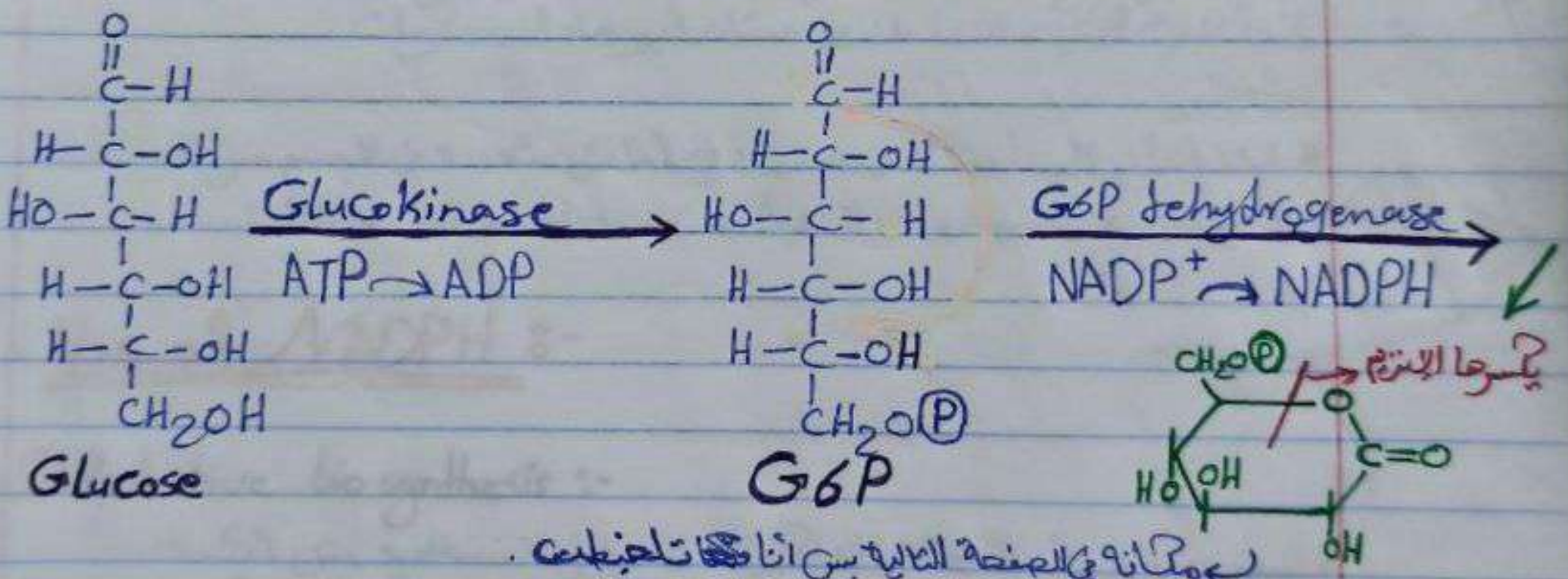
* احنا مابنأكل الـ ribose دائماً ولكن الخلايا محتاجه يومياً. عشان هيك سوف يتم في الجسم تحويل الـ glucose الى ribose . وهذا هو المسار الثالث للغلوكوز (الأول: glycolysis ، الثاني: glycogen synthase).
* تحدث هذه العملية after glycogen storage completly أي بعد ما تمتلئ الكبد والعضلات والقلب بالغلايكوجين. ← Fed state
* في هذه العملية يتم انتاج الـ NADPH.

classified into 2 Pathway

① oxidative "irreversable"

② non oxidative "reversable"

1 Oxidative "irreversable" Pathway ∞



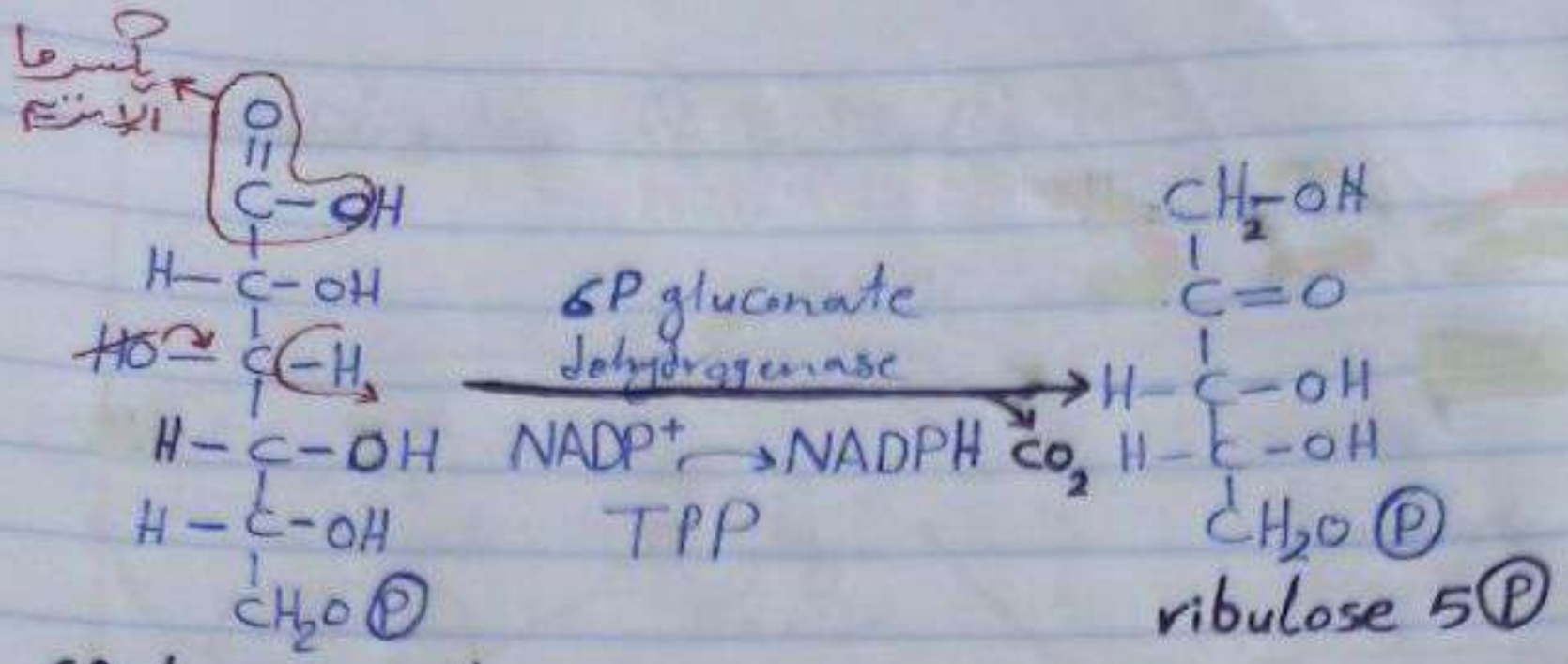
مكانو في الصفحة التالية بس انا كسلانة تلاقيطهم.

6 Phosphogluconolactone مركب ينتج من 6P gluconic acid.

6 Phosphogluconolate hydrolyase إسمه إنزيم عشان هيك في الـ cycle سوف يكون linear في التفاعل سوف يحول الى linear في وجود الماء.

* الـ Glucokinase والـ G6PD يتم تنشيطهم بواسطة الـ insulin والأكل ويثبطهم الـ glucagon.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



6Pgluconic acid

هادا بيصير فيه تفاعل بين C3 و C4 و 6Pgluconolactone وبينتج سرعان ما يرجع بواسطة انزيم

* ممكن يجي سؤال يقولك اذكر الإنزيمات اللي تنزع CO_2 أو اللي تعمل decarboxylation ؟؟

① Pyruvate dehydrogenase ② isocitrate dehydrogenase
③ α-Ketoglutarate dehydrogenase ④ 6P gluconate dehydrgenase

طبعاً لازم تكتب التفاعلات عشان أبو عادل يحترمك.

* التفاعل السابق يحدث في أماكن متعددة في الجسم مثل الـ liver والـ mammary gland والـ adrenal cortex والـ RBCs والـ.....

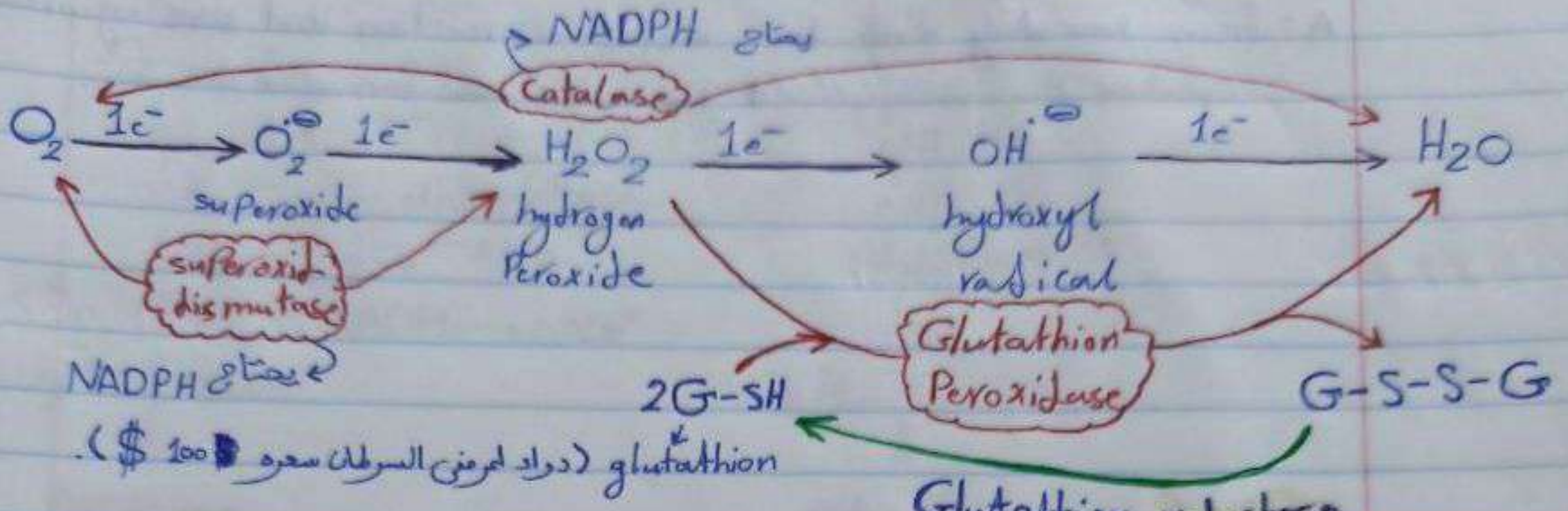
Use of NADPH :-

① Reductive bio synthesis :-

* سوف يعطي الـ NADPH الإلكترونات تبعته في الـ synthesis من أكسدة
* يستخدم في تصنيع الـ Protein والـ hormones والـ F.a. والكوليسترول والـ Lipid والـ ... وكل اللي ماعدا الغلوكوز عشان هيك أول ما يتم تصنيعه سوف يتم سحبه فوراً. وهذه من حكمة ربنا إنو جعل الغلوكوز يعتمد على NADH من الـ NADPH لأنو لمن نيجي نكسر الغلايكوجين بعد 18 ساعة صيام لبناء الغلوكوز فإن الـ NADPH سوف تكون زمان مخلصة من الجسم.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

② stabilization of radical :-



(دواء لمرضى السرطان سعره 100 $).

* الإنزيمات السابقة الثلاثة تعمل كـ antiradical ويساهم معها الفيتامينات vitE, vitA, vitC.
* كثرة تناول الفيتامينات فوق الحد المسموح به يمكن أن يؤدي إلى تكون radical مش القضاء عليه.

③ Cytochrome P 450 :-

* هذا الجواد . first Pass effect أي مادة لازم تتروح على الكبد ويحولها من non Polar إلى Polar.

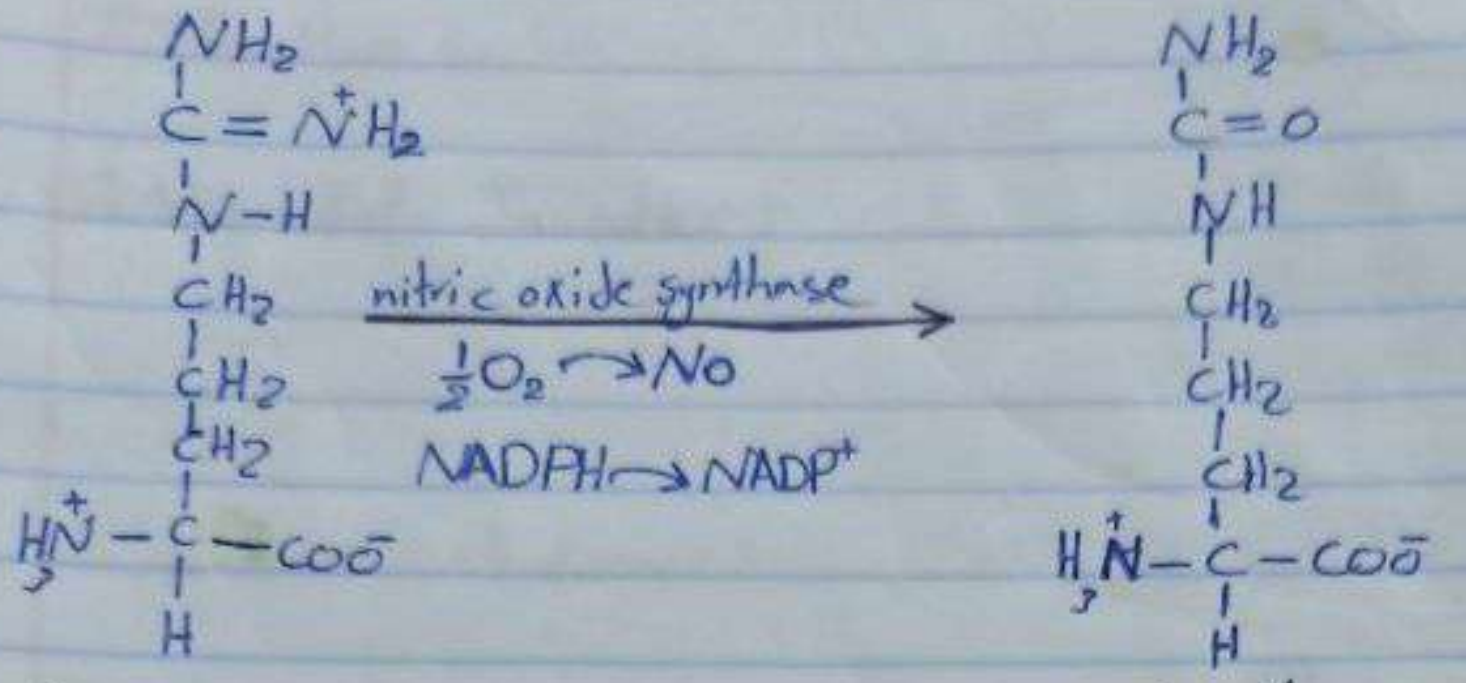
$$RH + O_2 + NADPH + H^+ \xrightarrow[\text{monooxygenase}]{\text{Cytochrom P 450}} ROH + NADP^+ + H_2O$$

④ Radical formation :-

* الـ macrophage والـ neutrophiles بيعملوا بلعمة للبكتيريا ثم تقوم بتكون radical بواسطة الـ NADPH على شكل $Cl^{\cdot}$, $O^{\cdot}$, $NO^{\cdot}$, $S^{\cdot}$ للقضاء على البكتيريا.
* اللي بيرميك في الفراش هو الـ radical اللي بيغزنه جسمك للقضاء على البكتيريا. (أنا كنت بفكر إن الـ radical بتغزنه البكتيريا).

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

⑤ nitric oxide formation :-



Arginine — Citrulline

← وظائف الـ NO :-

① muscle relaxant.
② newrotransmiter ناقل عصبي
③ ↑ cyclic GMP (CGMP) عبارة عن 2nd messenger يوجد في العين والعضلات
④ as radical to kill bacteria.
⑤ strongest vasodilator. أهم واحد.

* الـ NO عمره بالكتير 20 ثانية يعني بيتكون ثم على السريع بيعمل action.

← لو الـ G6P dehydrogenase نقص فياتاسوف يسبب مرض hemolytic anemia إسمه stability من شقدر نعمل RBCs سوف يظهر في، chemolysis عمر للـ membrane ثم يصبح الـ membrane هلب ثم يحصل يصبح من 120 - 40 يوم فقط الـ RBC

→ Precipitating factors :- (عوامل تزود المرض) عوامل يتحمل على ظهور المرض السابق

[1] oxidant drug :-

ex:- ① antibiotics → sulfamethexazole (هذه الأدوية سوف تزود الـ radical)
ex → chloramphinecole

② antiParasitic ex → Primaquine but not quine
③ antipyritic ex → acetanilid

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

* العرض السابق يحمل على الجين X أي ينتقل من الأم للطفل، وهو ناتج عن حوالي 400 طفرة (mutation).

→ Type of mutation:

① missence: GCA

← سوف يختلي 1 amino acid، سوف يتل تركيبة البروتين 1a.a فقط
يعني سوف يكون شغال بس فعالية قليلة.

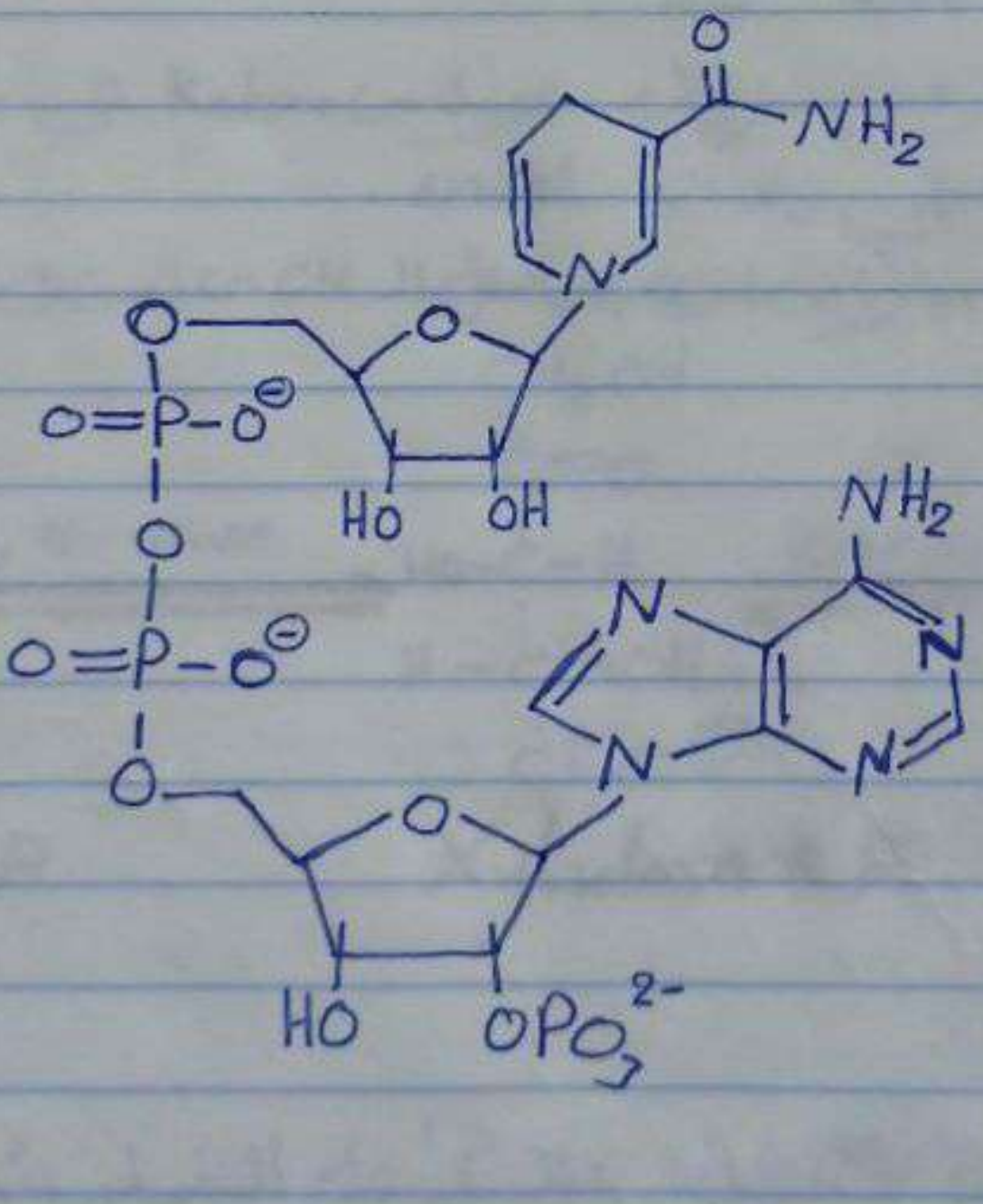
② Point mutation: GCA → GGA استبدل نيكليوتيدة وحدة

← سوف يتغير 1 amino acid، وش رح يتغير.

③ Polymorphism: ~~GCA~~ ~~CAG~~ ~~ACC~~

← يختفي قطعة كاملة أكثر من amino acid، سوف يولد ميت

structure of NADPH :



الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

[2] Favism :- الفول الأخضر

[3] Infection :-

[4] Neonatal Jaundice :-

~→ Classes of disease :- درجات الحرض السابق

① Class I :- very severe "خطير جدا" 2%

* الإنزيم قليل جداً أو (high defficiency) والموجود يكون low activity
* أكثر واحد خطورة.
* الـ RBCs membrane يكون unstable.
* بدو نقل دم.

② Class II :- severe خطير

* الإنزيم قليل، أقل من 10% ويكون low activity
* الـ RBCs membrane يكون stable
* يحتاج نقل دم.

③ Class III :-

* الإنزيم من 10% إلى 50% ويكون active.
* الـ RBCs membrane يكون unstable
* يحصل hemolysis
* يحتاج نقل دم

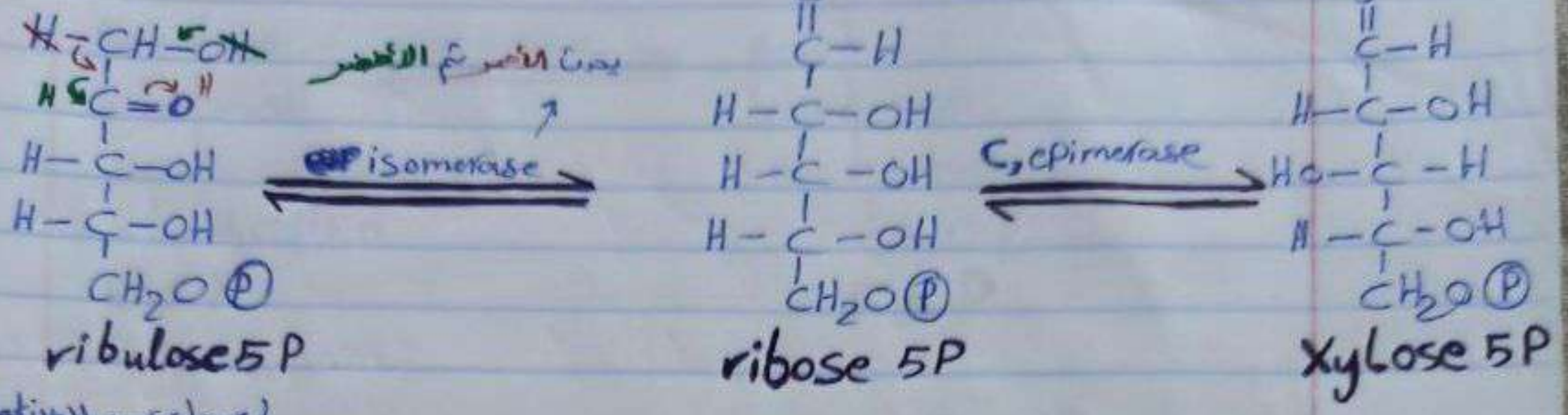
④ Class IV :-

* الإنزيم قليل حاجة بسيطة فقط. ويكون active
* الـ RBCs membrane يكون stable
* لا يحتاج نقل دم.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

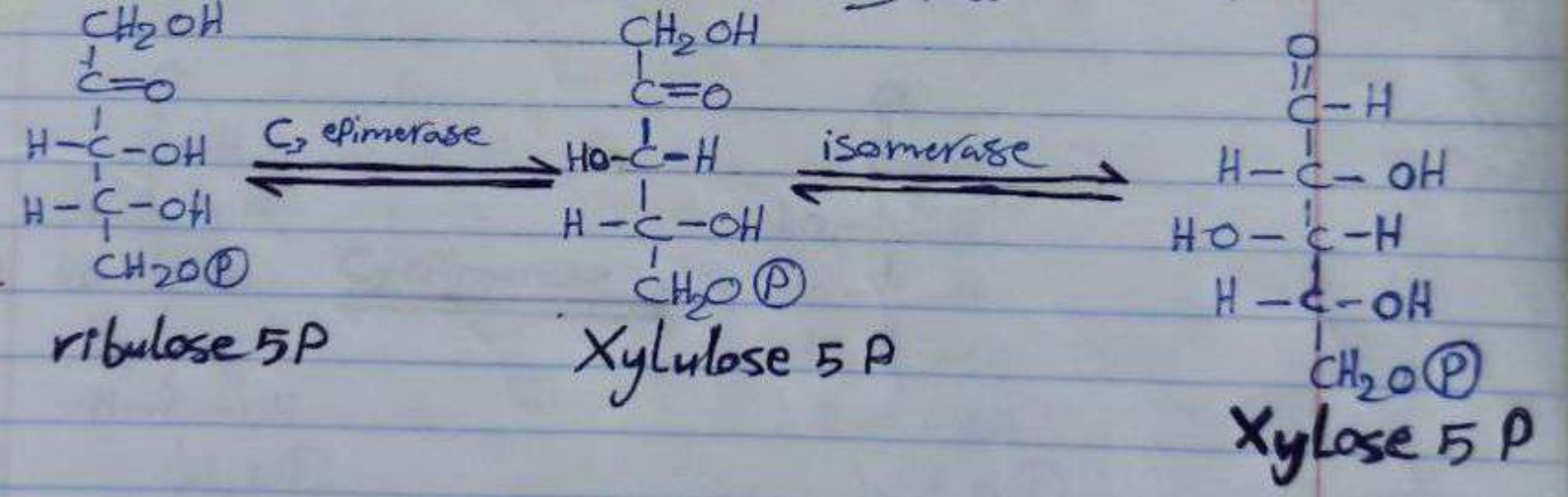
2 Non Oxidative "reversable" Pathway :-

ex:-

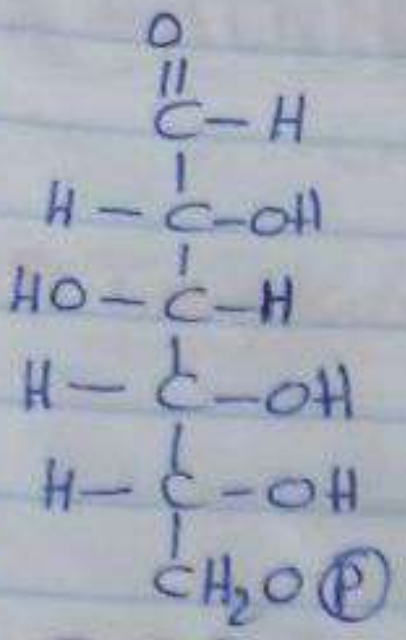


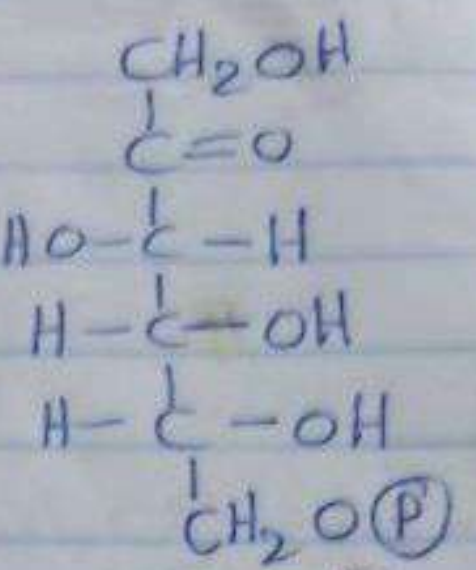
جاي من الـ oxidative Pathway

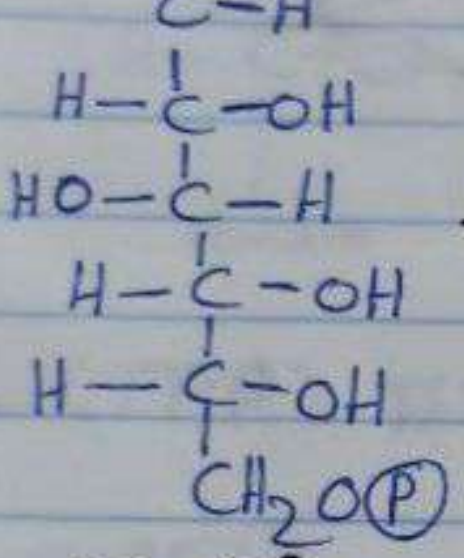
* الـ ribose 5P اللي بالجسم بيضيفله adenine وبيصير AMP ثم بحوله الجسم على ATP أو ADP أو nucleotide حسب حاجة الجسم.
DNA ↔ RNA
* الـ isomerase عبارة عن انزيمات بتحول من aldehyde على Ketone أو العكس وبينتج مركب وسطي وهو الـ enediol.
* الـ epimerase هي عبارة عن انزيمات بتنقل الـ OH من اليمين على اليسار أو العكس

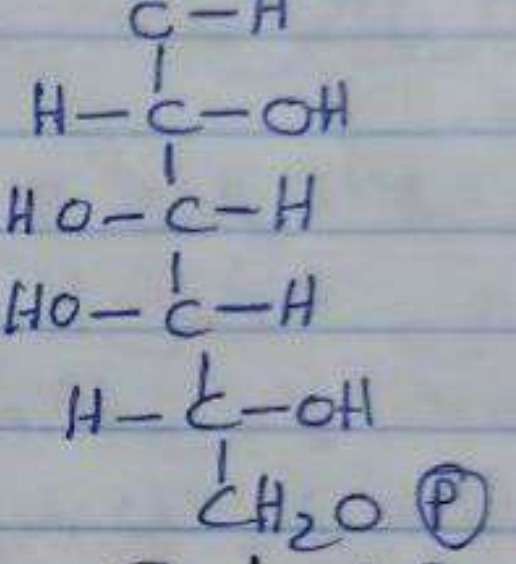


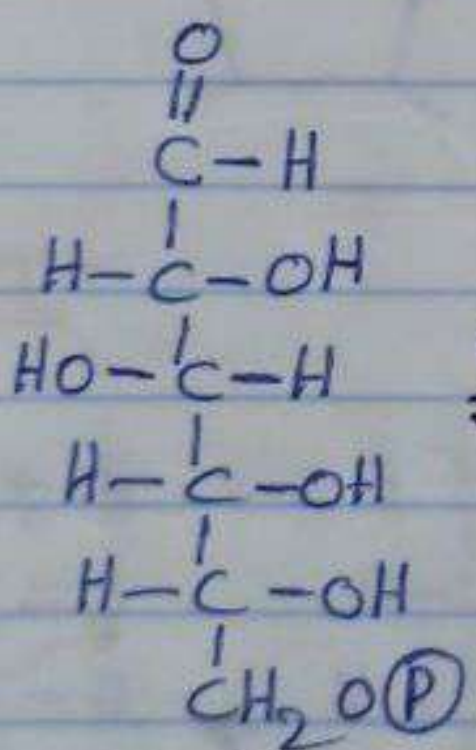
* هيك بتكون حضرنا أغلب السكريات الخماسية واللي الجسم إحنا ما بنا كلها الا نادر أو الجسم معتاجها يومياً.

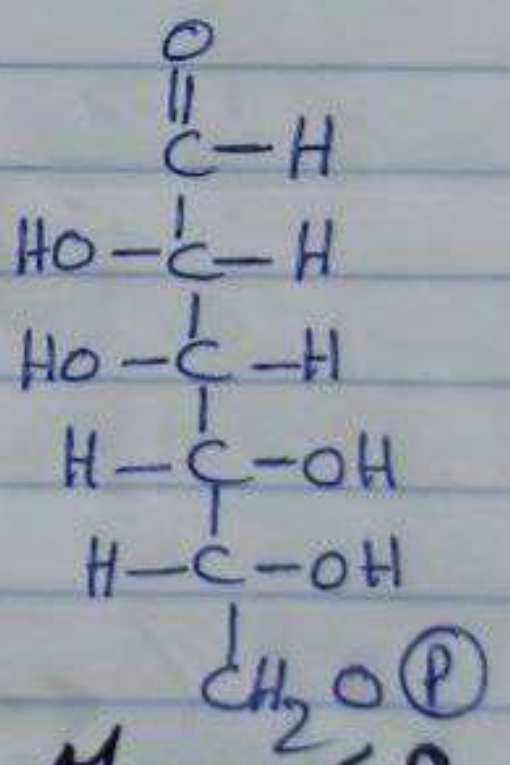
③ 
G6P


F6P

④ 
G6P


Gal.6P

⑤ 
G6P

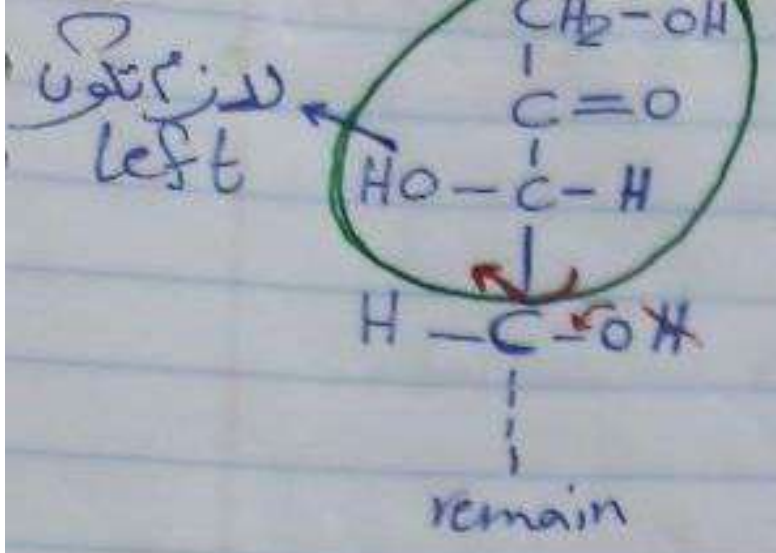

Man.6P

* الجسم بيسلك المسار اللي بدو اياه حسب حاجته.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

② Transaldolase

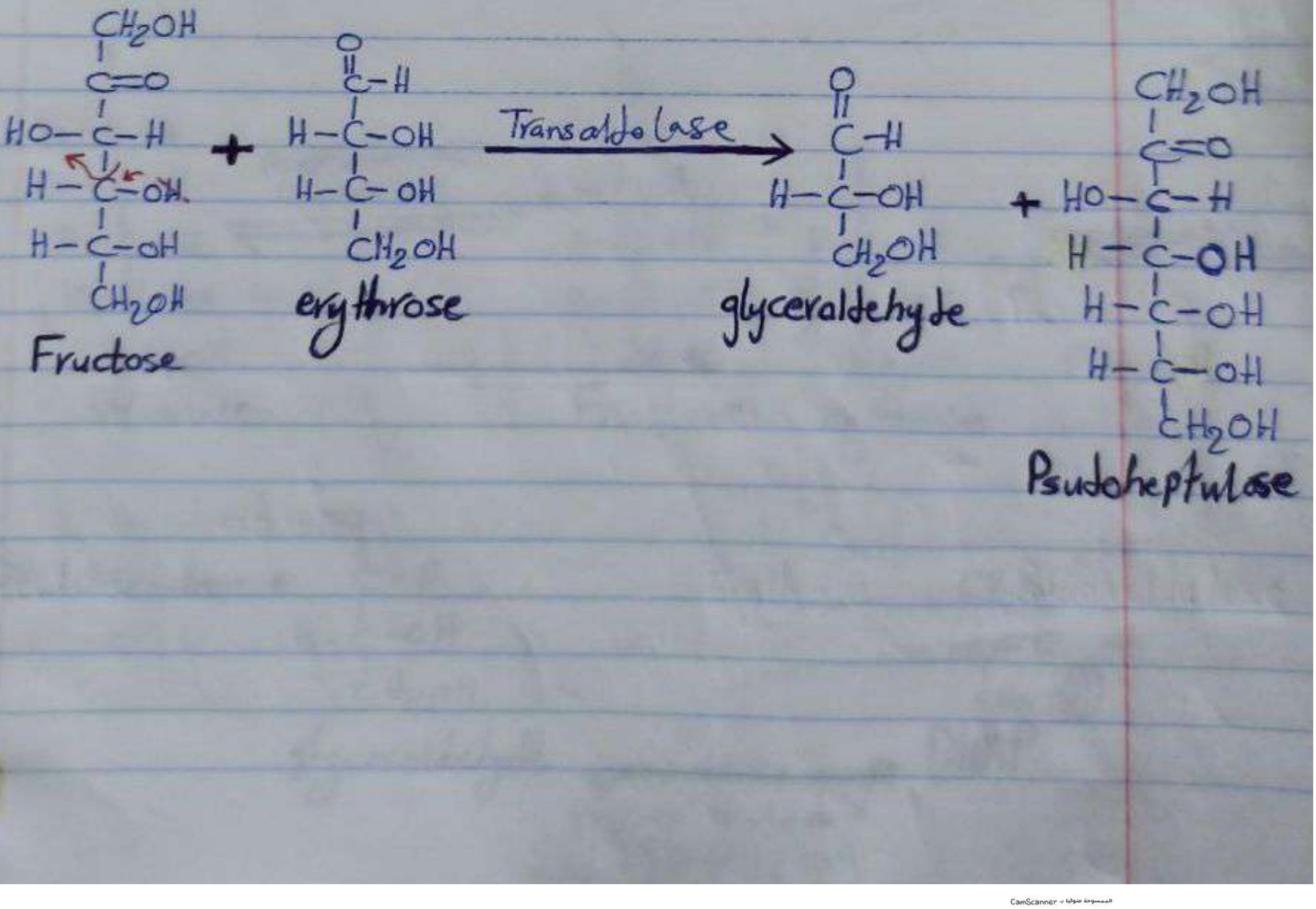
* ينقل كيتون مكون من 3 ذرات كربون ويكون على شكل
ولازم تكون الـ OH اللي على ذرة الكربون الثالثة على
اليسار (left). يعني ينقل فقط من الـ fructose
والـ Xylulose. والـ Psudoheptulose.



* المركب اللي رح ينقل منه سوف يصير aldehyde.
* ينقل الـ group اللي قصدها على مركب ثاني
ولازم يكون المركب الثاني (اللي بدو ينقل عليه)
aldehyde.
* مجموعة الـ aldehyde اللي على المركب اللي بدو
ينقل عليه لازم تتحول لل OH على اليمين (right).

* الـ Xylulose عندما نشيل منه 3 ذرات كربون فانه سوف يبقى 2 فقط
وهادا مش منطقي لانه فش مركب في الجسم بهذا الشكل لذلك مابيرتبط
تنقل منه. 😵

Ex:-



الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

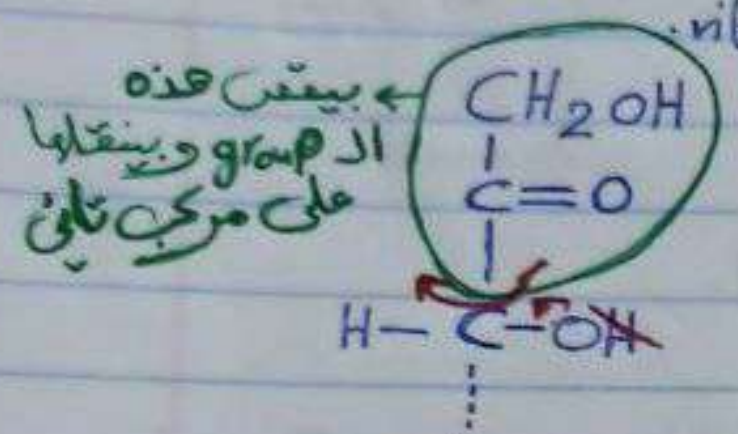
← أخذنا فيما سبق (وهالفاضي) مجموعة انزيمات الـ aldolase وقلنا انو هي انزيمات بتنقل المركبات، بوجد هناك انزيمات أخرى بتنقص ومنها:

① TransKetolase :o

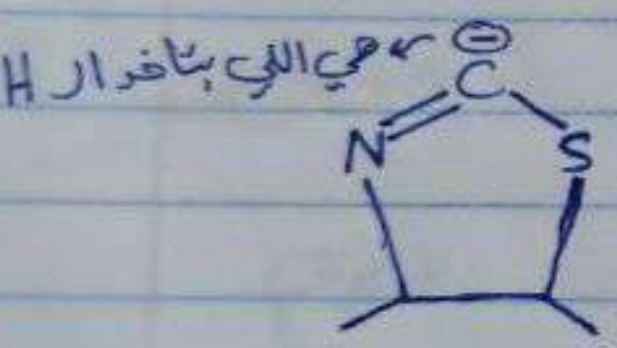
Trans: نقل

Ketolase: كيتون

* ينقل كيتون من على مركب ما، ويجب أن تكون بهذا الشكل ↓ حتى بينقل من الـ Fructose أو Xylulose أو الـ ribulose.

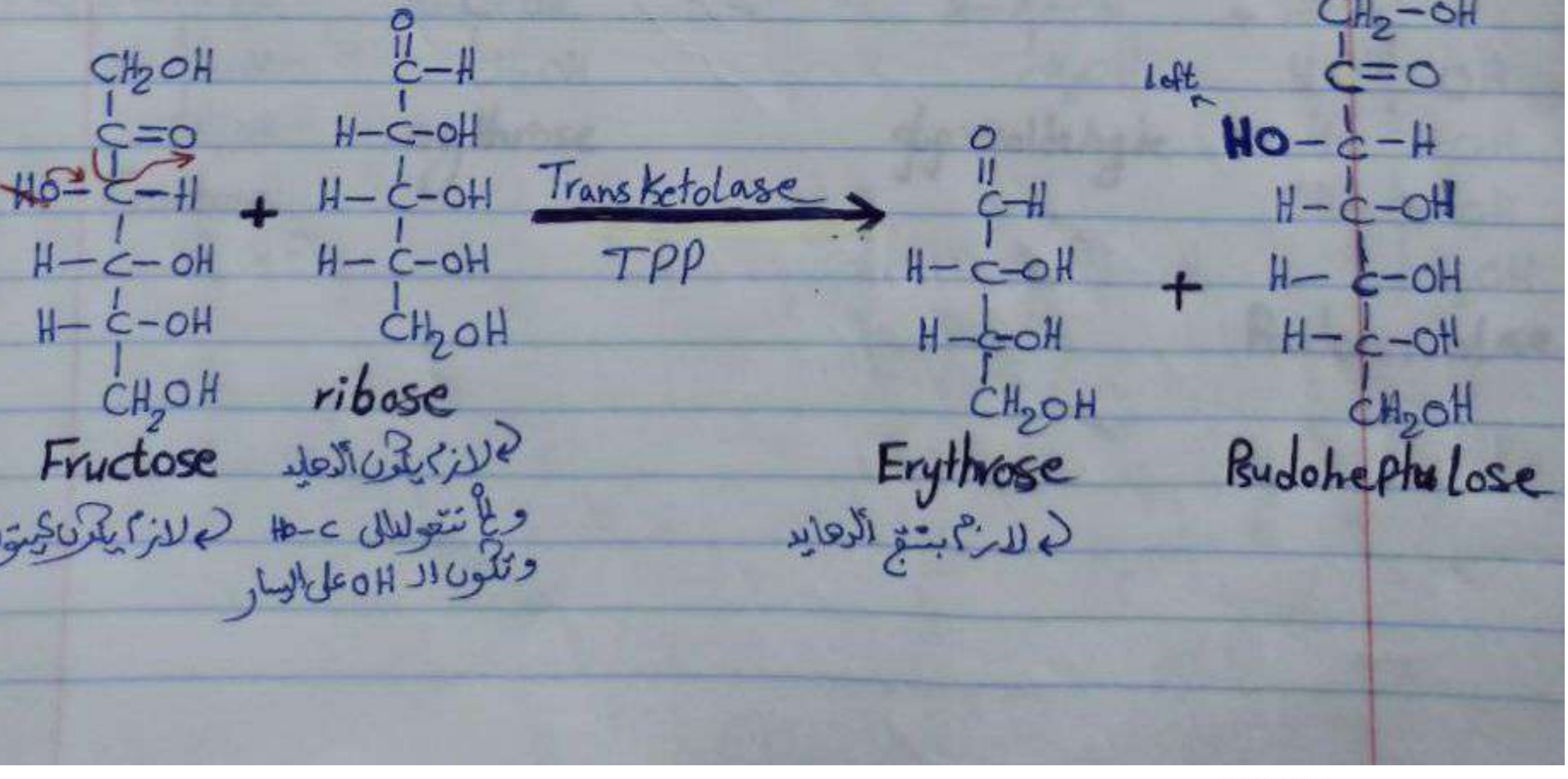


* المركب اللي بينقل منه يصبح aldehyde.
* ينقل الـ group اللي فصلها على مركب ثاني ولازم يكون المركب الثاني (اللي بدو ينقل عليه) aldehyde.
* مجموعة الـ aldehyde اللي بدو ينقل عليها لازم تتحول إلى OH على اليسار (left)
* تتم هذه العملية بواسطة فيتامين اسمه Thiamin Pyro P (TPP) هذا



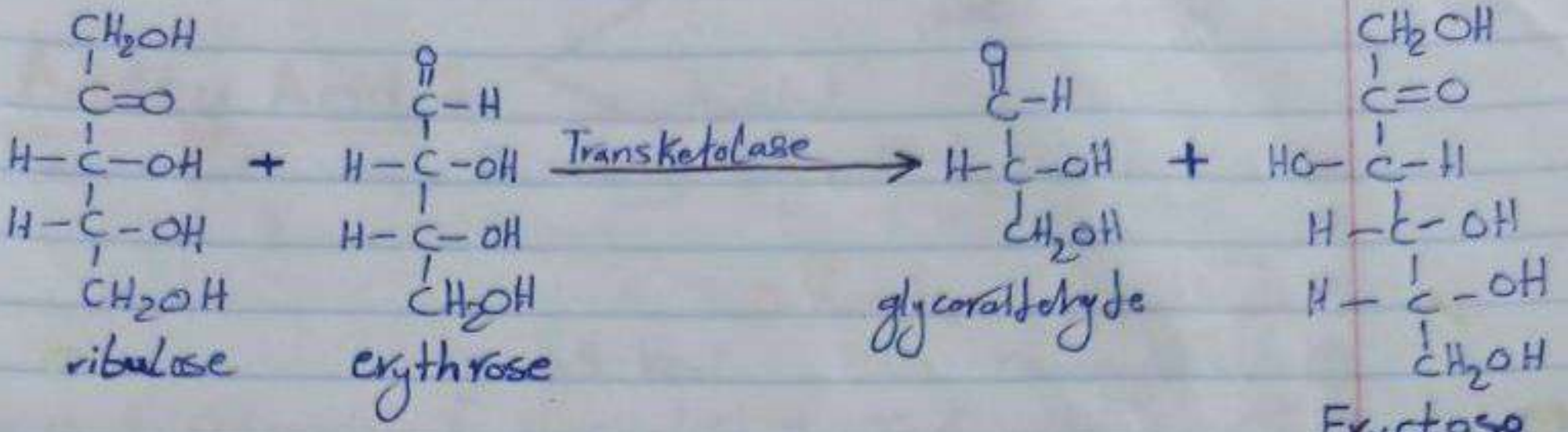
اللي بيبدأ الفصل وذلك بنزع الـ H من على الـ O.

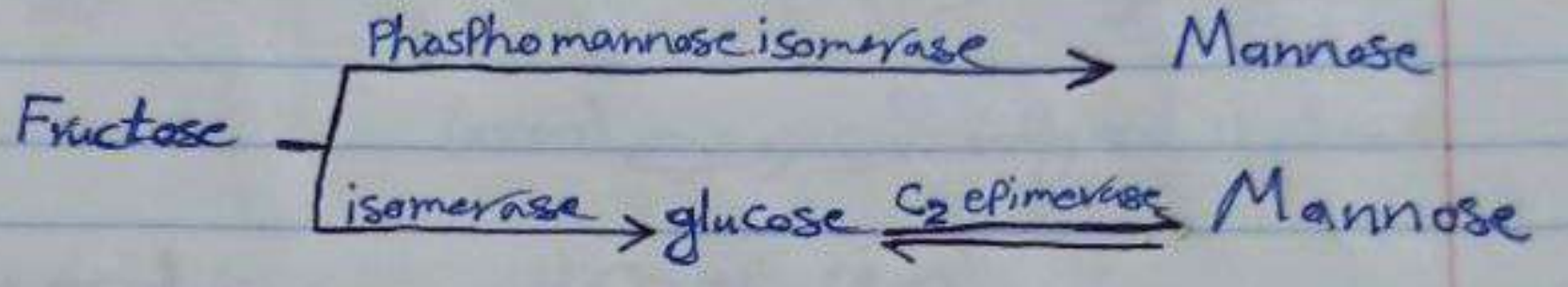
ex:-



أمثلة على أسئلة الامتحان

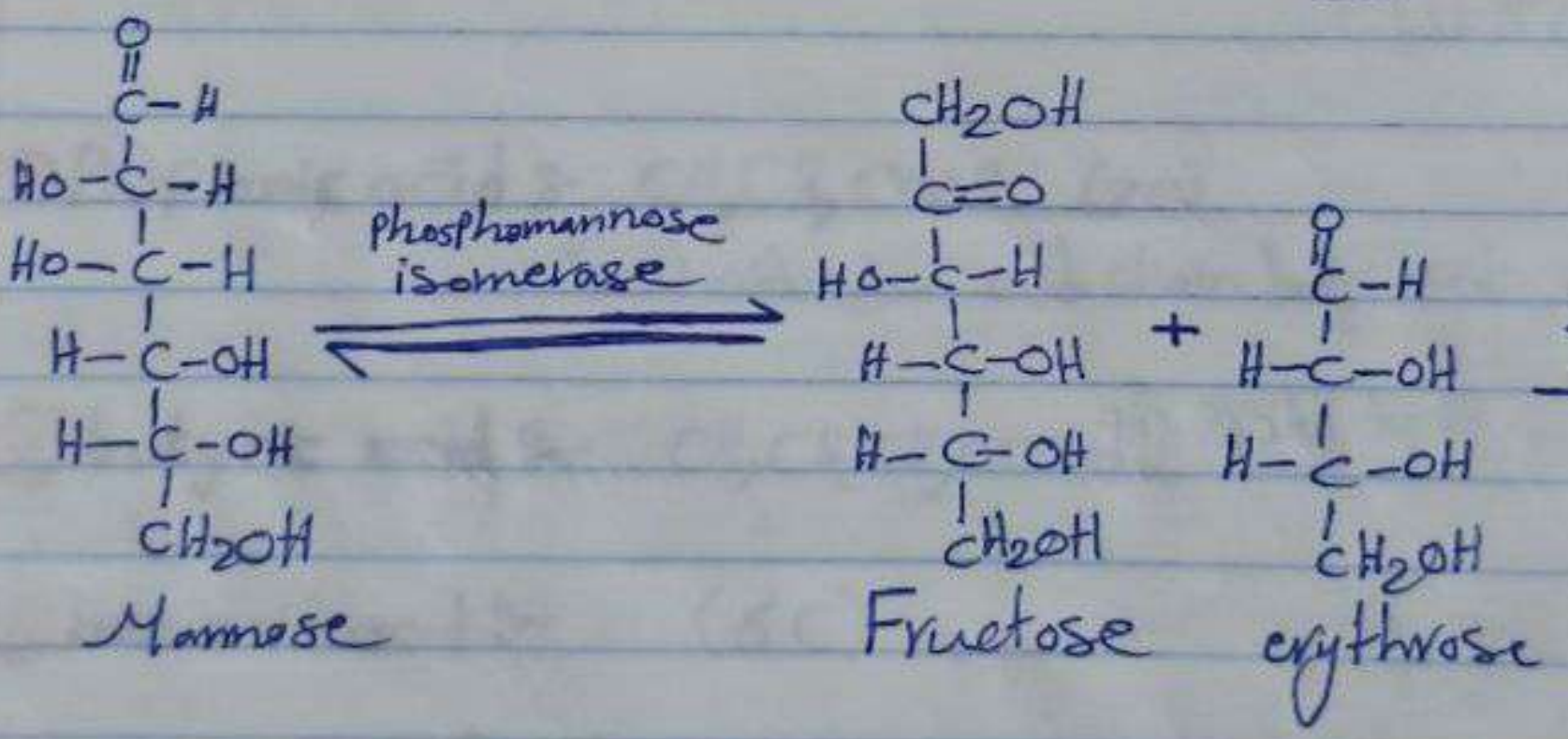
حضّر الـ ribulose من الـ mannose ؟؟





* في طريق آخر وهو بانو الـ Transaldolase يقص من fructose يركب على glyceraldehyde ثم تحل.

حضّر DHAP من الـ mannose ؟؟



الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

⑧ Lauric acid :- (12C)

⑨ Myrstic acid :- (14C)

* الـ fatty acid السابقة كلهم بيكونوا في حليب الأم وبيخدم الطفل. وهدول بيعبروا Passive ويُمتصوا على Albumine وأيضاً بيدخلوا الى الميتوكندريا (ليتم حرقهم) بدون channle. يعني من الآخر هدول طريقهم أخضر ومين مايروحلو

متى مطلوب تذكر: الـ fatty acid الكبيرة كانوا مابيعبروا Passive وكان لازم يُضاف عليهم HDL أو VLDL أو LDL والي تفرزه الكبد ليتم عمل عليهم تعديلات ثم يُمتصوا على

⑩ Palmitic acid :- (16C)

⑪ Palmitoleic acid :- 16 : 1 (9)
- 16 : عدد ذرات الكربون
- 1 : الرابطة الثنائية واحدة
- (9) : على الذرة رقم ٩ يعني بين ١٠ و ٩

• زيت النخيل.

⑫ Stearic acid :- (18C)

• صلب (حجارة بيضاء).

⑬ oleic acid :- 18 : 1 (9)

• سائل. رابطة ثنائية واحدة قللت الـ melting Point وخلته من صلب الى سائل.
• يستخدم لزيادة سيولة الدم. بيتخدم للمرضى اللي عندهم جلطة.

⑭ Linoleic acid :- 18 : 2 (9,12)

• زيت الكتان.
• أفضل من الـ oleic في تزييد سيولة الدم.

⑮ Linoleinic acid :- 18 : 3 (9,12,15)

ملاحظة: ① الـ saturated fatty acid صلب مناح للأنسجة solid وبالتالي بيلزقوا على الشرايين ويعملوا جلطة ويسببوا الـ Artteriosclerosis (تصلب الشرايين)
② الـ unsaturated f.a. مناح ويزيدوا الـ fluidity (السيولة) للدم وأيضاً يستخدموا كـ antiradical.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة "14"

Lipid Metabolism

Fatty Acid :

- unsaturated → Trans in metabolism / cis in storage
- saturated

* التركيب العام لل fatty acid هو R-COOH وتختلف R من حمض لحمض آخر

الوظائف Function :

① طاقة (energy) 1g → 9 Kcal

② تكوّن الـ Triglyceride والـ Phospholipid والـ Cell membrane والـ hormones والـ glycoprotein والـ glycolipide والـ intracellular structure والـ Prostaglandine

* معظم الـ fatty acid تكون زوجي (even)

① formic acid :- $HCOOH$ (1c)

• حمض النمليك. النملة وهي ماشية بتفرز هذا الحمض عشان لما يتبعي النملة اللي بعدها تمشي ورا بالزبط على نفس المسار

② acetic acid :- CH_3COOH (2c)

• حمض الخليك.

③ Propionic acid :- CH_3CH_2COOH (3c)

• في الـ odd chain ~~fatty~~ acid سوف نأخذه لاحقاً.

④ butyric acid :- $CH_3CH_2CH_2COOH$ (4c)

⑤ hexanoic acid :- (6C)

⑥ octanoic acid :- (8C)

⑦ Capric acid :- (10C)

decanoic acid or

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

⑯ Arachidonic acid :- 20:4 (5,8,11,14)

- زيت الفستق

⑰ Lignoceric acid :- (24C)

- في الأعصاب

⑱ Nervonic acid :- 24:1 (15)

- في الأعصاب

ملاحظة :- الـ f.a. اللي تكون على شكل trans (وهو الشكل الذي تكون عليه بالتفاعلات) ولكن حتى لا تأخذ حيز في التخزين فإنها تخزن على شكل cis وهنا له فائدة أخرى في الـ cell membrane كعبارة عن Phospholipid ، لما يكون بحالة cis يكون كأنه منغلق على نفسه وحتى فيروس وبالتالي في حالة التعرض لميكروبات وأجسام غريبة فإنه يشكل حماية للخلية.

→ Body synthesis :-

* الجسم بيقدر يصنع كل الـ saturated من 1C لـ 24C .
* الجسم بيقدر يصنع الـ double bond ما عدا على مواقع ω3 و ω6 و ω9
* الـ f.a. اللي بيصنعوا على مواقع الـ ω3 أو ω6 أو ω9 بيكونوا ضروريين جداً للجسم واليوم خواتم لازم نعرفها عشان هيك بنستفيدوا كعلاج (تغذية).
* في التصنيع والتكسير الـ f.a. لازم يكون على شكل trans لأنه هو الـ more stable.

طب شو هي الـ ω ؟؟

آخر ذرة كربون اللي بتكون في terminal methyl group في الـ f.a. تسمى ω-carbon

← ω1 تعني ذرة الكربون الأخيرة.

← ω2 تعني ذرة الكربون اللي قبل قبل الأخيرة وهكذا

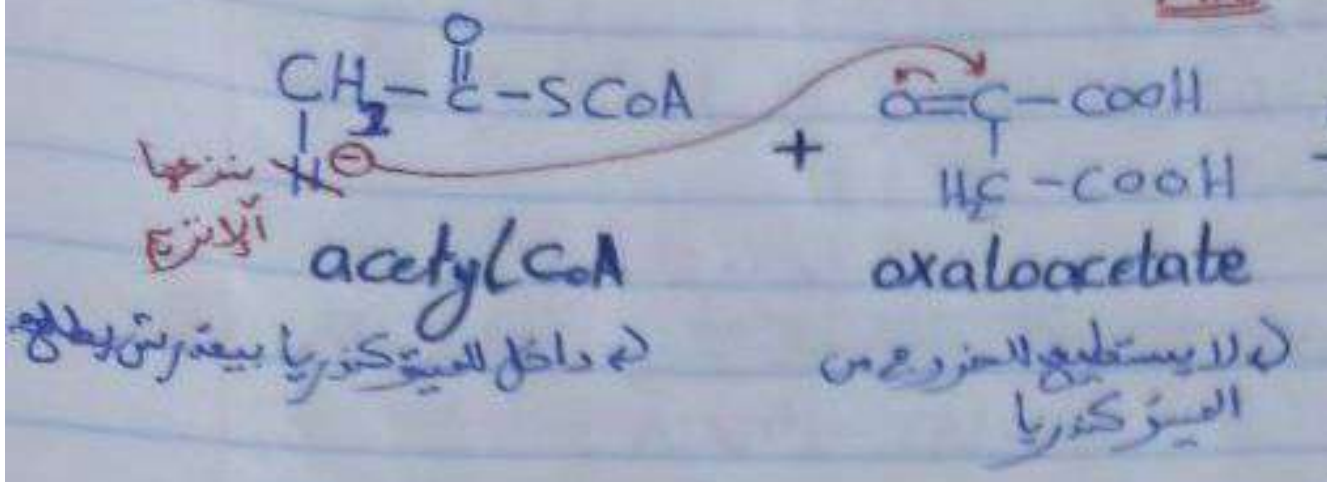
ex:- linoleinic acid

* الجسم ما بيقدر يحط double bond على مواقع أومیغا اربعة و٩
فلذلك مثلاً الجسم ما بيقدر يصنع الـ linoleinic acid واحد تاني بيصنع على أي موقع من المواقع السابقة.
على double bond

* الـ f.a. اللي ما بيقدر يصنعوا الجسم بنسميها essential f.a. (Linoleic acid, oleic acid) وهي (nervonic acid, Arachidonic acid, linoleinic acid,

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Mit.

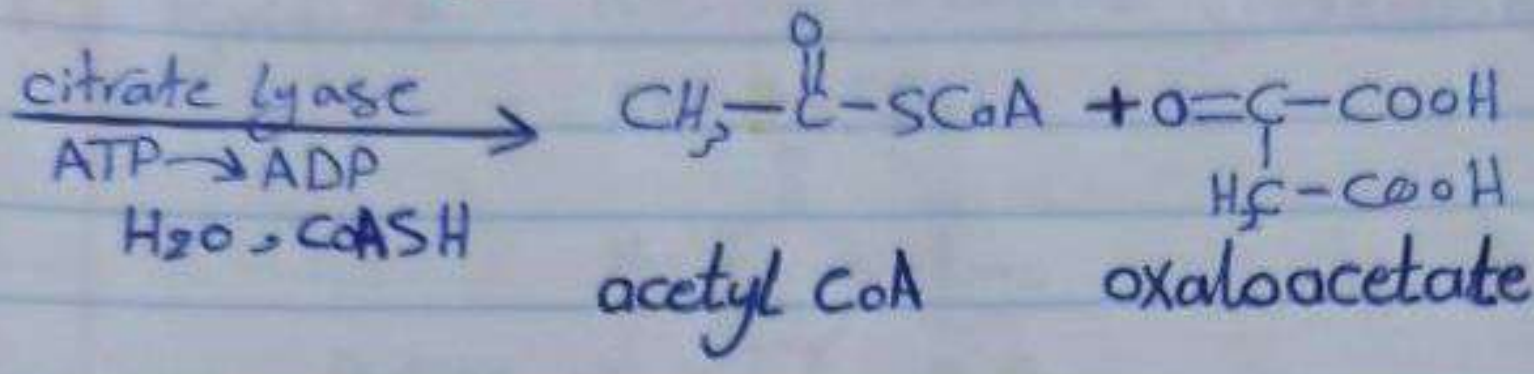


acetyl CoA — بنزعها الإنزيم
داخل الميتوكندريا بيعتبر نشط

oxaloacetate — لا يستطيع الخروج من الميتوكندريا

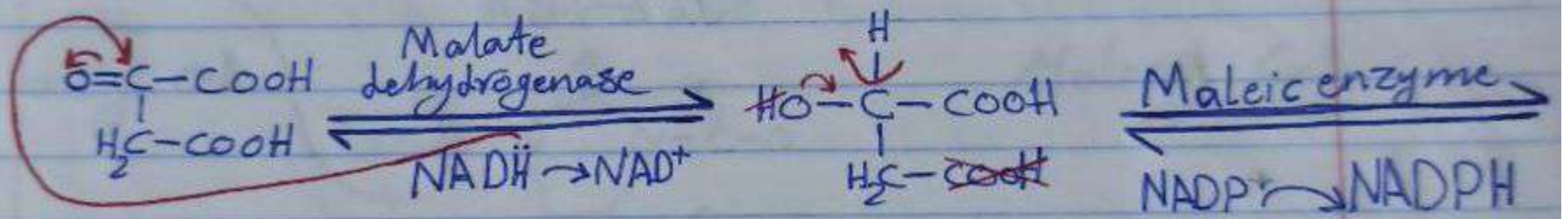
citric acid
بيعتبر يطلع برا الميتوكندريا
وموجودة في السيتوبلازم (بعد ما يطلع من الـ mit.)
سوف يحفز هذه الخطوة.

cytoplasm



acetyl CoA — oxaloacetate

* عملية تصنيع الـ f.a. تحتاج إلى NADPH من وين رح تعمل عليه؟؟ وإذا كانت عملية التصنيع للـ Pentose شغالة فإنها سوف تنتج NADPH ولكن لو كانت عملية الـ f.a. synthesis سبقت تصنيع الـ Pentose فإنه سوف يتم الحصول على الـ NADPH من هذا المسار



oxaloacetate — Malate

oxaloacetate ← نتج من فوق

مهم
* لاحظ وانو لو احنا بدنا نحول الـ Malate إلى oxaloacetate
بواسطة الـ Malate dehydrogenase فإنه سوف ينتج NADH
بينما إلى Pyruvate بواسطة Maleic enzyme نتج NADPH
طب ليش ؟؟!!
لأن الـ Malate dehydrogenase سوف ينزع فقط H وبالتالي الطاقة الناتجة تكون غير كافية لإنتاج NADPH سوف تنتج فقط NADH بينما الـ Maleic enzyme سوف ينزع H وأيضاً يكسر C وبالتالي سوف تنتج طاقة كبيرة كافية لتكوين NADPH.
* لاحظ إنو احنا منحينا بـ NADH لإنتاج NADPH.

COOH
C=O
CH3
Pyruvate

← أين تُصنع الـ F.a. ؟

* تُصنع في الـ Cytoplasm والـ mitochondria الـ endoplasmic reticulum، في الـ liver والـ mammary gland الـ adipose tissue، other tissue.

← متى تُصنع وما هي الشروط 8-

* تصنع في الـ Fed state.
* تحتاج الى الآتي:
① insulin. بوصيل الـ (P) من كل الإنزيمات اللي رح تدخل في التصنيع ويعولها الى active.
② ATP.
③ acetyl CoA بكمية كبيرة.
④ NADPH.

* تُثبط عملية التصنيع في الـ fast state. بواسطة الـ adrenalin والـ glucagone حيث يضيفوا (P) فتصبح الإنزيمات inactive.
* في حالة ممكن تنشط في حالة الـ Fed state وهي لما يكون عندك تاكل fatty acid وبالتالي فش لزوم لعملية التصنيع ماداام أجا جاهز فتوقف العملية بالكامل.

* تحدث عملية تصنيع الـ f.a. بعد الإنتهاء من عملية تصنيع الـ glycogen (after glycogen synthesis).

* لاحظ إنو الـ insulin مرتبط بالـ obesity (السمنة) لأنو هو الذي ينشط إنزيمات تصنيع الدهون.

* فاكر في أول محاضرة 5 حكينا إنو الـ acetyl CoA لو كانت الطاقة عالية في الجسم فإنه يتحول إلى fatty acid أو.... لذلك سوى نبدأ عملية تصنيع الـ f.a. بالـ acetyl CoA.
* الـ acetyl CoA جوا الميتوكندريا طب إحنا بدنا نصنع الـ f.a. في السيتوبلازم مثلاً فلازم يطلع برا وذلك بتحويله الى citric acid.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

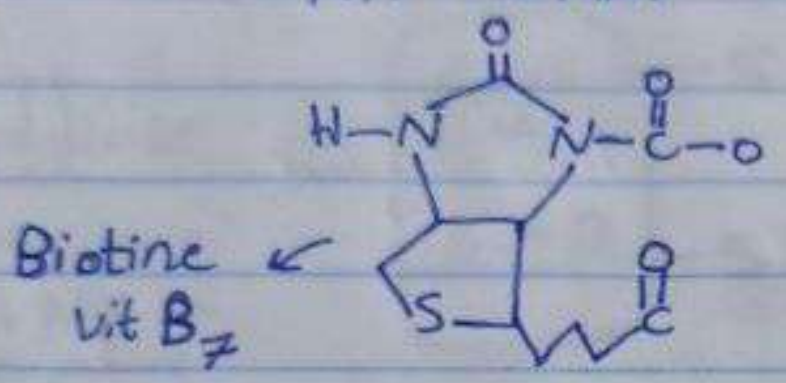
← الـ oxaloacetate ممكن تنقص داخل الميتوكندريا فانا لازم اعملها regenaration من طريق:

① Malate $\xrightarrow[\text{dehydrogenase}]{\text{Malate}}$ oxaloacetate

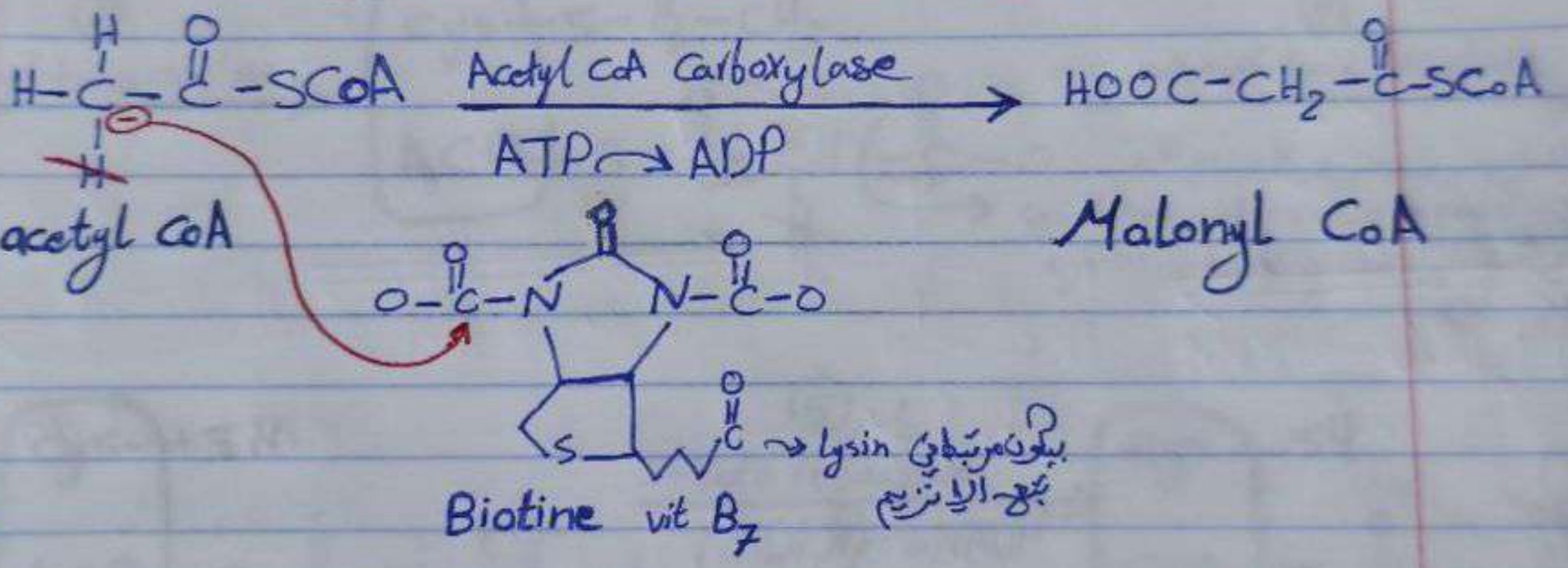
$NAD^+ \rightarrow NADH$

② Pyruvate $\xrightarrow{\text{Pyruvate carboxylase}}$ oxaloacetate

$ATP \rightarrow ADP$



Biotine vit B_7 ←



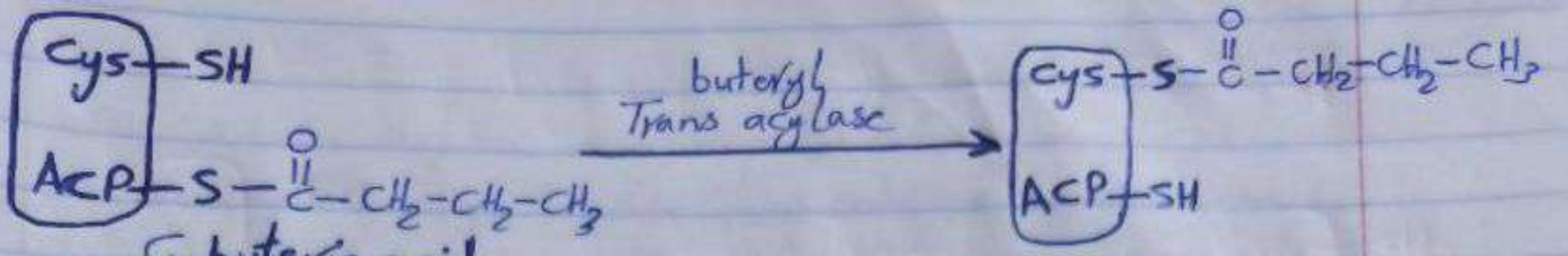
Fatty acid synthase Fenzymes .

* هو عبارة عن الإنزيم المسؤل عن تصنيع fa.
* يعتبر أكبر إنزيم في الجسم حيث يتكون من
* يحتوي على Two activesite وهما:

① Cystiene: يكون غائر في الـ structure يعني في الداخل جوا

② ACP: (acyl carrier Protein) يكون على السطح وهو زي العدسة أو الباب للإنزيم

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



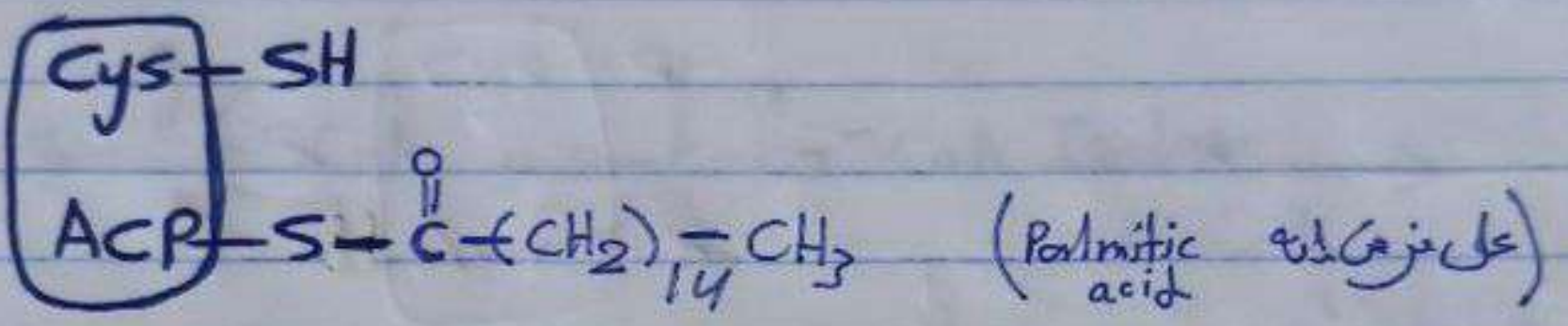
↳ buteric acid

* بعد ذلك يأتي جزيء Malonyl CoA ويرتبط بـ S اللي على ACP ثم ينتج 3-Keto hexanoic acid وتتكرر الخطوات السابقة بحيث في كل مرة يتم إضافة ذرتين كربون على السلسلة حتى نصل إلى الـ f.a. المطلوب.

$\frac{n}{2} - 1$

* عدد تكرار الخطوات السابقة ⟵ حيث n هي عدد ذرات الـ f.a.

final step :



(Palmitic acid على نزع الماء)

← في انزيم اسمه Thio Palmetyl thio esterase هذا سوف يكسر بالماء أي سوف يضيف HO الـ f.a. ويضيف H الـ S.

← ثم يأتي إنزيم آخر اسمه Thiokinase أو Thioferase هذا سوف يضيف CoA على الـ f.a. لأنو ما بيعتبر الـ f.a. بصير أنه يكون فيه الـ CoA إلا بوجود (vit B_5) CoA.

ملاحظة:

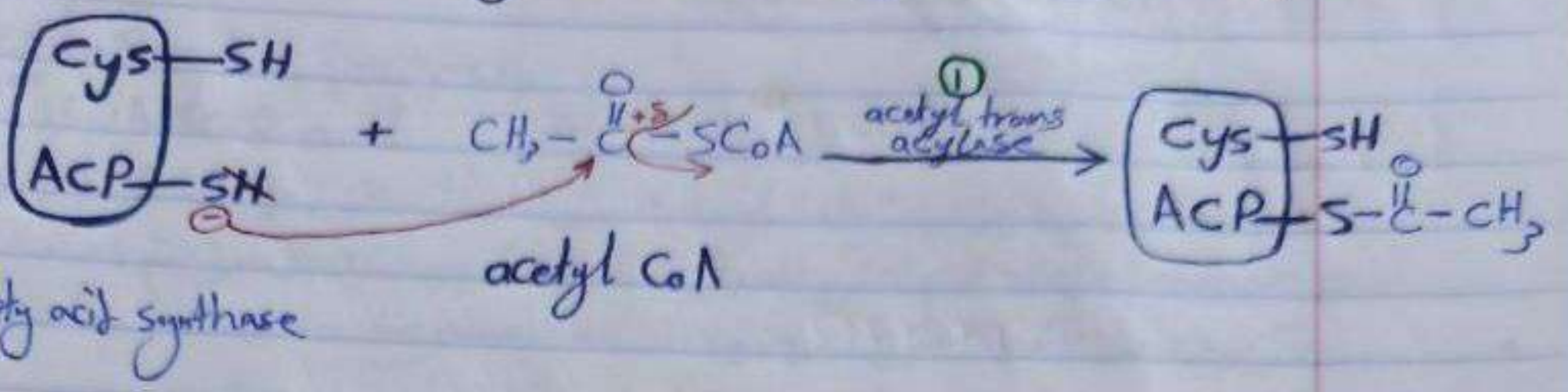
- الـ mammary gland تصنع حتى 14C.
- الـ liver تصنع حتى 16C.
- الـ endoplasmic reticulum تصنع حتى 18C.
- الـ brain (mitochondria) يصنع حتى 24C.

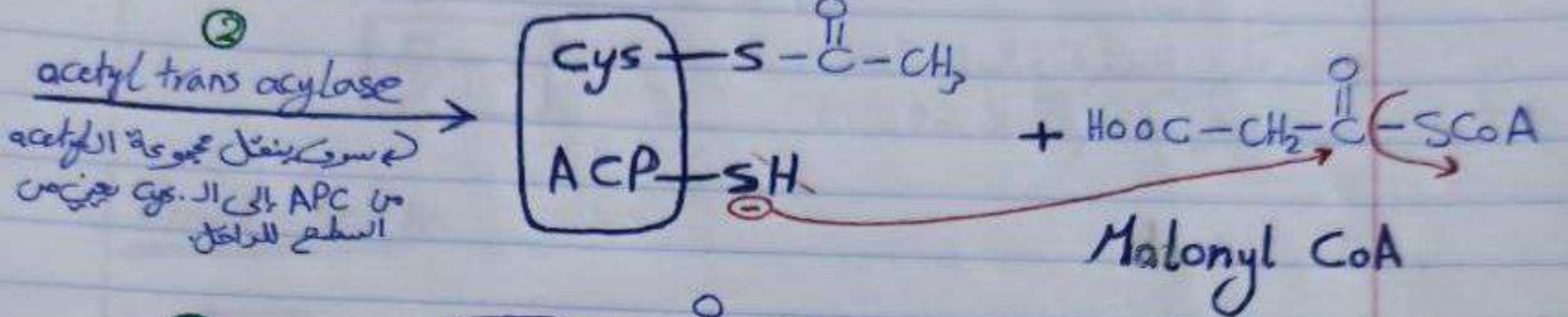
* لو طلب في الامتحان اذكر خطوات تصنع الـ Myristic acid مثلاً رح تكتب الخطوات السبعة السابقة ثم تكتب This steps are repeated 6 Times ثم تكتب الـ final step.

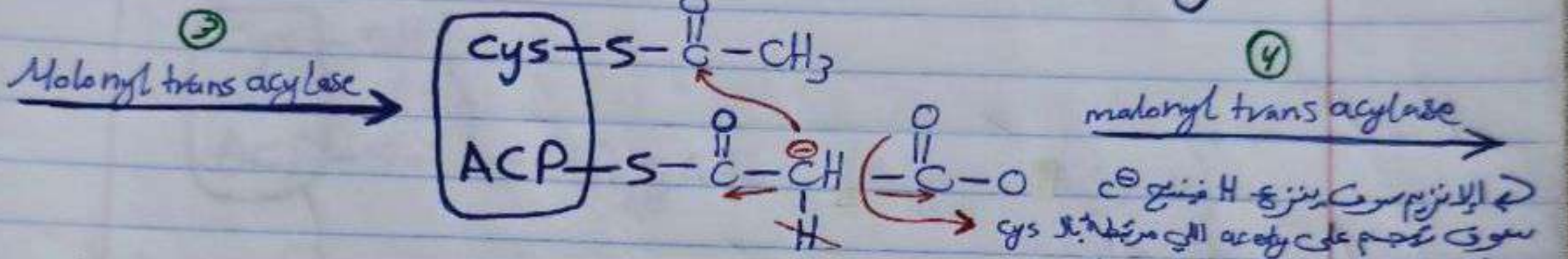
$\frac{14}{2} - 1 \overset{V.}{=} 6$

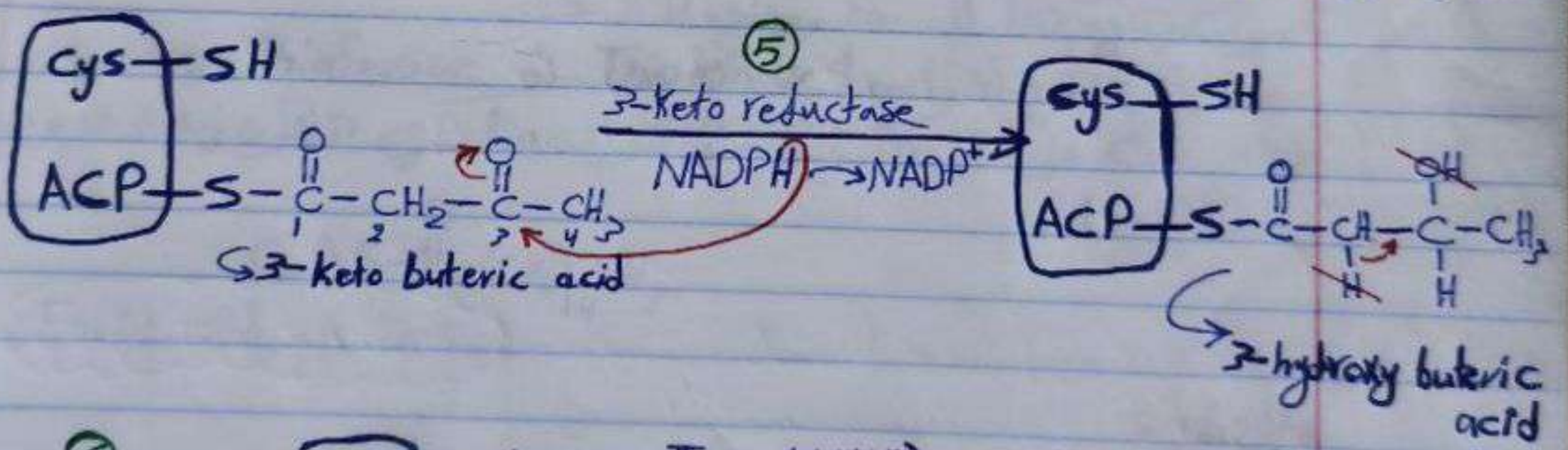
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

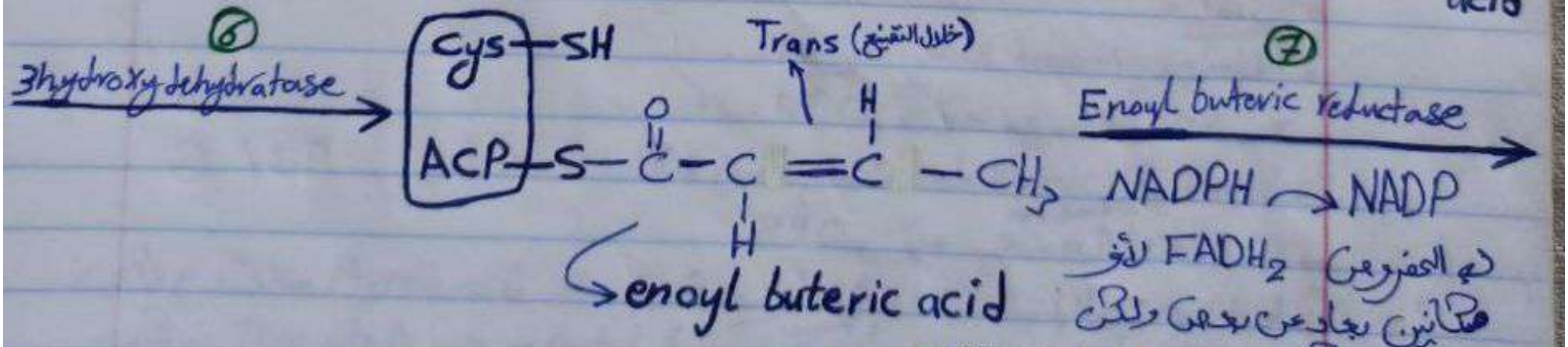
خطوات تصنيع الـ Fatty acid chain :- 7 خطوات











محاضرة "15"

* حكينا في المحاضرة السابقة انو بيتم تصنيع الـ f.a. في الـ liver حتى 16C وقلنا انو الـ endoPlasmic reticulum تضيف عليه 2C ويصبح 18C وقلنا كمان انو الـ brain ممكن يضيف 2C و 2C و 2C ويصل الى 24C. طب كيف تتم إضافة هدول الكربونات أو كيف يتم إطالة السلسلة تبعت الـ f.a. ؟؟ هذا ما سوف نشرحه في هذه الصفحة.

$$R-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \xrightarrow[ATP \rightarrow ADP]{\text{ThioKinase}} R-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA$$

هذه تحدث في السيتوبلازم في الـ liver و mammary

liver من تنتج f.a. في mammary أو من الـ

* في هذا التفاعل الـ ATP سوف تتحلل في الـ structure. ستفقد بدل الـ OH ستصبح الكربونة اللي في ($\overset{O}{\overset{\|}{C}}$) موجبة جزئياً فتهجم الـ S اللي في HSCoA ويطرد الـ ATP.

من هنا يحدث في الـ endo.

$$R-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA + H-\underset{H}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA \xrightarrow[-HSCoA]{\text{Thiolase}}$$

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA \xrightarrow[NADH \rightarrow NAD^+]{\text{3Ketodehydrogenase}} R-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA$$

f.a + 2C

3-Keto acyl → **3 hydroxy acyl**

3-keto stearic حسب نوع الـ f.a.

$$\xrightarrow[-H_2O]{\text{3 hydroxy acyl dehydratase}} R-\underset{H}{C}=\underset{H}{C}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA \xrightarrow[NADPH \rightarrow NADP^+]{\text{Enoyl reductase}} R-CH_2-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA$$

Trans

Enoyl CoA

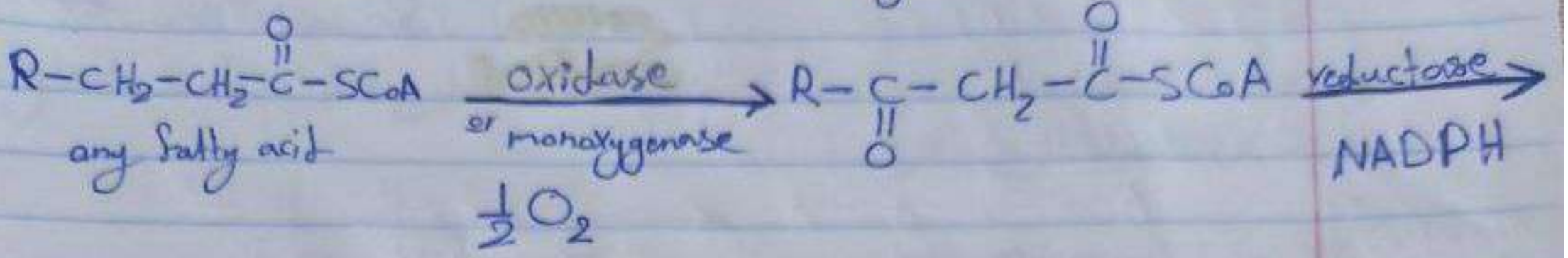
$\ddot{H} + H^+ \rightarrow 2H^{\cdot}$ (spliting)

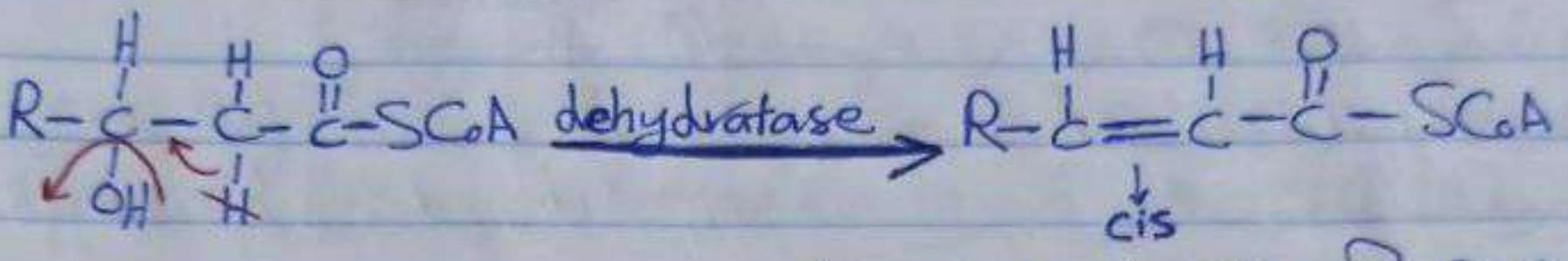
العمزوم H_2 لكن طاقة قليلة FAD

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Desaturation

* الجسم بيعمل double bond على الـ f.a. ماعدا الأساسي التالية (لينولينيك وأراكيدونيك) وهو بيعمل (oxidase)
* طب كيف بيعمل الـ double bond ؟؟ في عدة إنزيمات اسمها desaturase وهي بتعمل (dehydratase , reductase ,





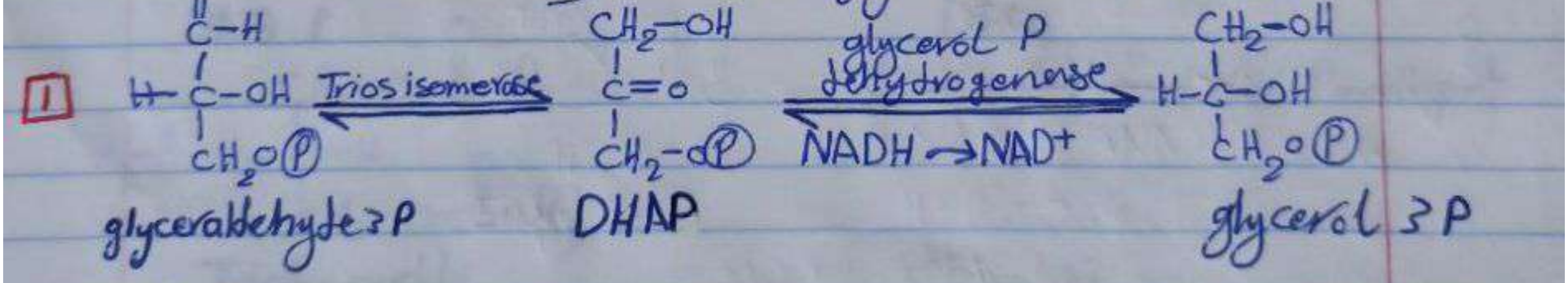
لازم يكون cis حتى يتم تخزينها

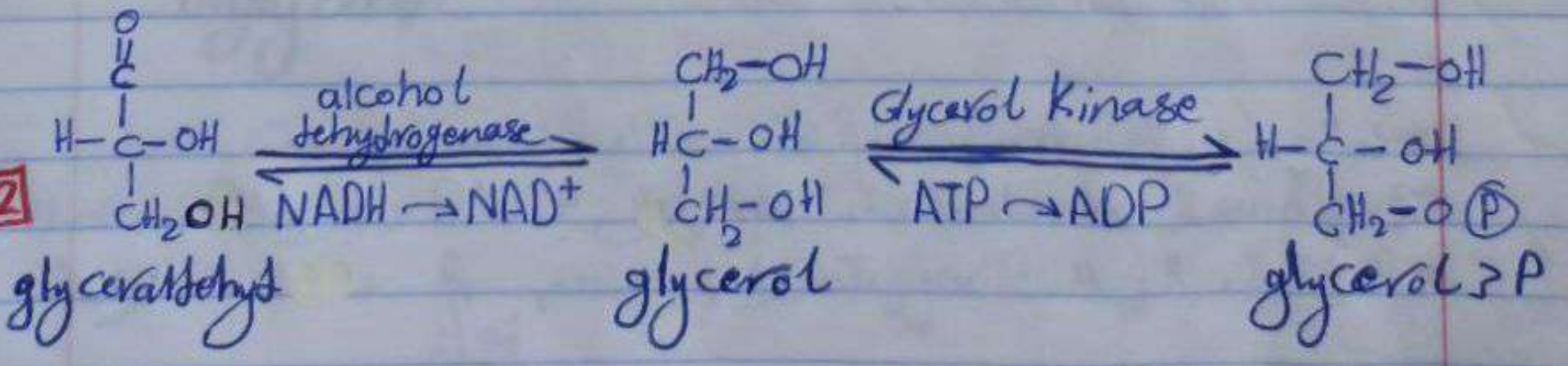
* تحدث عملية الـ desaturation في الـ endoplasmic reticulum .

← أين تُخزن الـ F.a. ؟؟
في الـ adipose tissue وفي الـ liver وحول القلب.

Triglyceride synthesis :-

* تبدأ عملية التصنيع بواسطة الـ glycerol 3P .
* من وين جاي الـ glycerol 3P ؟؟ من عدة مسارات منها :-



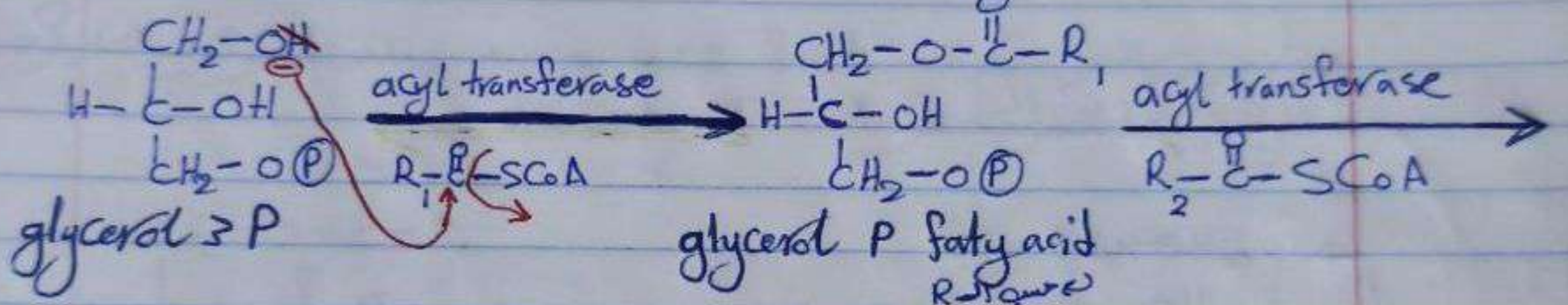


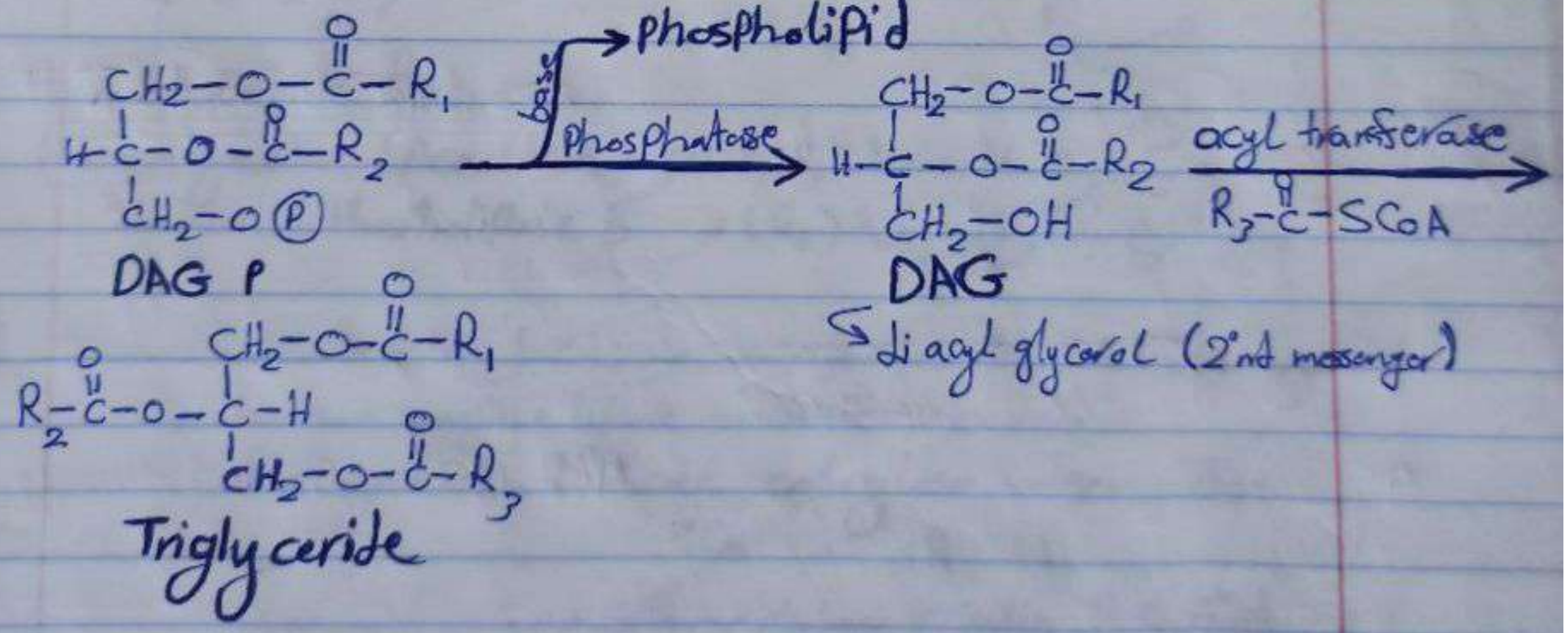
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

3. DHAP ⇌ glycerol 3 P (glycerol P dehydrogenase; NADH → NAD+)
   ↳ جاي من glycolysis
4. glycerol ⇌ glycerol 3P (Glycerol kinase; ATP → ADP)
   ↳ بيكون احنا اكلناه carbohydrate

* بيان DHAP جاي من الـ glycolysis اذن نستطيع القول بأن الـ carbohydrate ممكن تتحول إلى دهون.

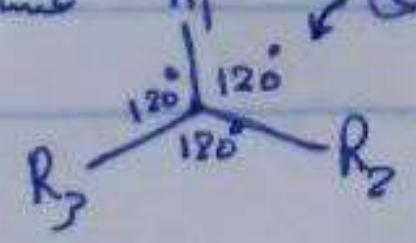
* شو فائدة الـ (P) ؟؟
① تعطي طاقة. ② تجعل التركيب 2 Pathway ↳ Phospholipide Triglyceride
③ والأهم إنها تعمل (Protection) حماية، لأنه إحنا رح نضيف fatty acid بالترتيب
موجود الـ (P) سوف تجبر الـ f.a. إنه يرتبط بالذرة الأولى ثم الثانية ثم الثالثة.





↳ Diacyl glycerol (2nd messenger)

* لو الجسم بدو يبني Phospholipid للخلية أو لبناء غشاء فإنه سوف يضيف base (مثل glycerol أو ethanol amine أو serin) على DAG P ويحولها إلى Phospholipid
* الـ R_1 و R_2 و R_3 في الـ Triglyceride بيكونوا زي هيك ← عشان الإعاقة الزاوية.



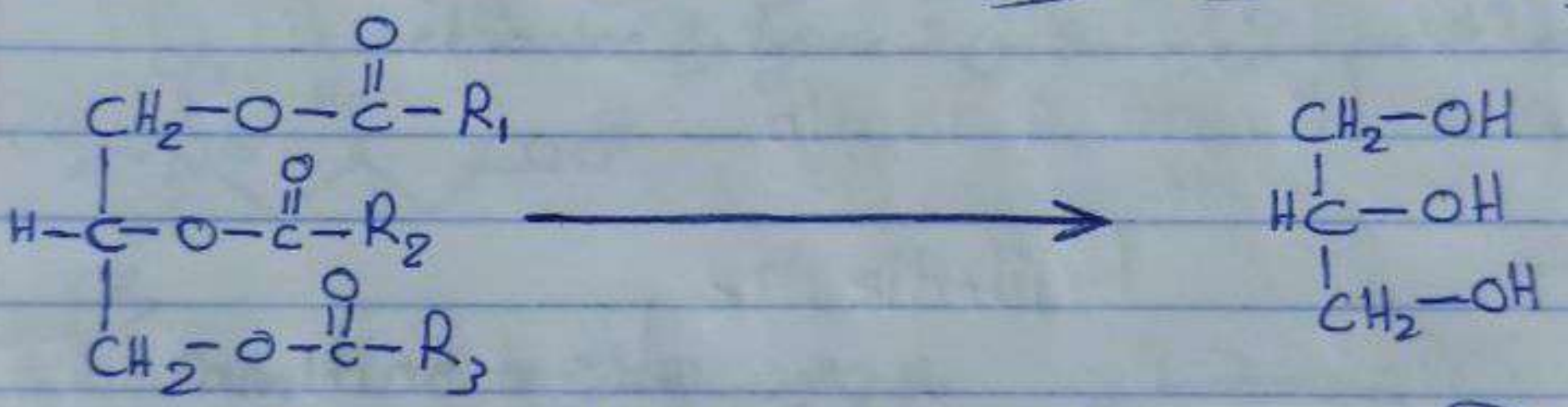
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

← اللي بينقل الـ f.a. في الدم هو:
① Albumine : بينقل الصغار لعند 14C .
② VLDL : بينقل الكبار

← اللي بينقل الـ Triglyceride :
① HDL : بينقل من الـ liver الى الـ tissue .
② LDL : بينقل من الـ tissue الى الـ liver .

Triglyceride degradation : حرق الدهون

* يتم حرق الدهون بحوالي fast الشديد يعني بعد ما يخلص الغلوكوز والغلايكوجين
* اللي بينشط الحرق هو الـ adrenalin فقط.



* اللي بيكسر الـ terminal (R_1, R_3) هو Hormon syntsitive lipase (HSL) ← adrenalin
بينما اللي بيكسر الوسطية (R_2) هو Phospholipase B .

← Fast : الـ adrenalin بيعمل فوسفرة على :
hormon sensitive liPase —فوسفرة→ active
f.a. synthase & Acetyl CoA carboxylase → inactive

← Fed : الـ insulin بيشيل فوسفرة عن :
hormo sensitive liPase → inactive
f.a. synthase & Acetyl CoA carboxylase → active

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة "١٥"

Carnitine

* بينتقل الـ medium والـ long والـ very long من الـ f.a.
* اللي بيوقف الـ CAT_1 و CAT_2 هو وجود malony(CoA لانه موجوده هيك في تصنيع والحالة حالة الـ fed.

← مصادره:
① frish red meat
② تصنعه الـ liver والـ kidney.

← function:
① خرق الدهون.
② يعمل branch chain fatty acid . الـ branch f.a. بتعدي من الـ CAt_1 ولكن لا تعبر CAT_2 لانو الميتوكندريا مابتعتبر تكسر الـ branch فهنا هيك بيرجعلي ويحمله الـ Carnitine إلى الدم ثم إلى الـ Kidney بدون ما يصير الـ metabolism. ثم تترسب في الكلية وممكن تؤدي إلى kidney failer.
* احنا نادراً ما نأكل branch f.a. لانه مش موجود الا في عدد قليل جداً من النباتات.

← أسباب نقصه:-
① liver disease. لانو الكبد هي اللي تصنعه.
② malnutrition. في المجاعات.
③ hemodyalisis. في غسيل الكلى بيشرد.
④ increase demand. زي الأم الحامل تحتاج الـ Carnitine بكمية أكبر.
⑤ lactic acidosis و الـ severe infection و الـ burns و الـ bleeding
⑥ خلل في الـ tubular reabsorption. يعني مش رح يصير الـ reabsorption للـ Carnitine وبالتالي رح نفقده.
⑦ الـ channle (CAT_1 و CAT_2) بسبب أقل عددها مع الزمن أو لأسباب جينية؟
⑧ الـ receptor تبعه اللي في الخلية مش شغال. يعني بعدما صنعه الكبد وراح على الدم وكانت القناة اللي يدخله إلى داخل الخلية مسدودة فبالتالي رح نفقد.

Genetic CAT_1 deficiency ←

الأعراض
① رح يقل الـ long chain fatty acid oxidation وبالتالي رح يؤدي إلى تراكم
② رح تنقص الطاقة وتقل الـ ATP.
③ hypoglycemia شديدة. لانو رح تقل القدرة على تصنيع الغلوكوز في حالة الـ fast.
④ ممكن يؤدي إلى Coma (غيبوبة) و death.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

⟶ Fate of glycerol :-

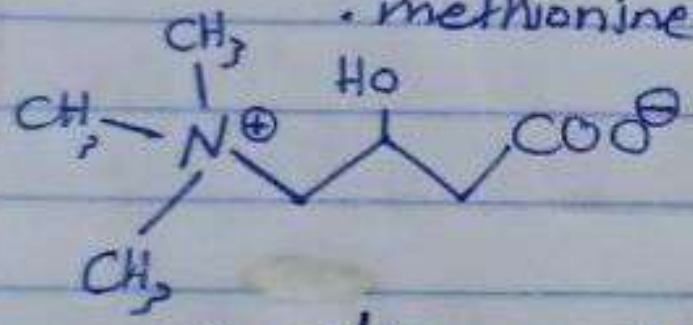
* الـ glycerol أصلاً لن يظهر إلا في حالة نقص الطاقة السكرية وبالتالي سيكون مصيره:
① glycolysis إذا كان في سكرية غلوكوز في الدم.
② gluconeogenesis: لتصنيع غلوكوز.

⟶ Fate of fatty acid :-

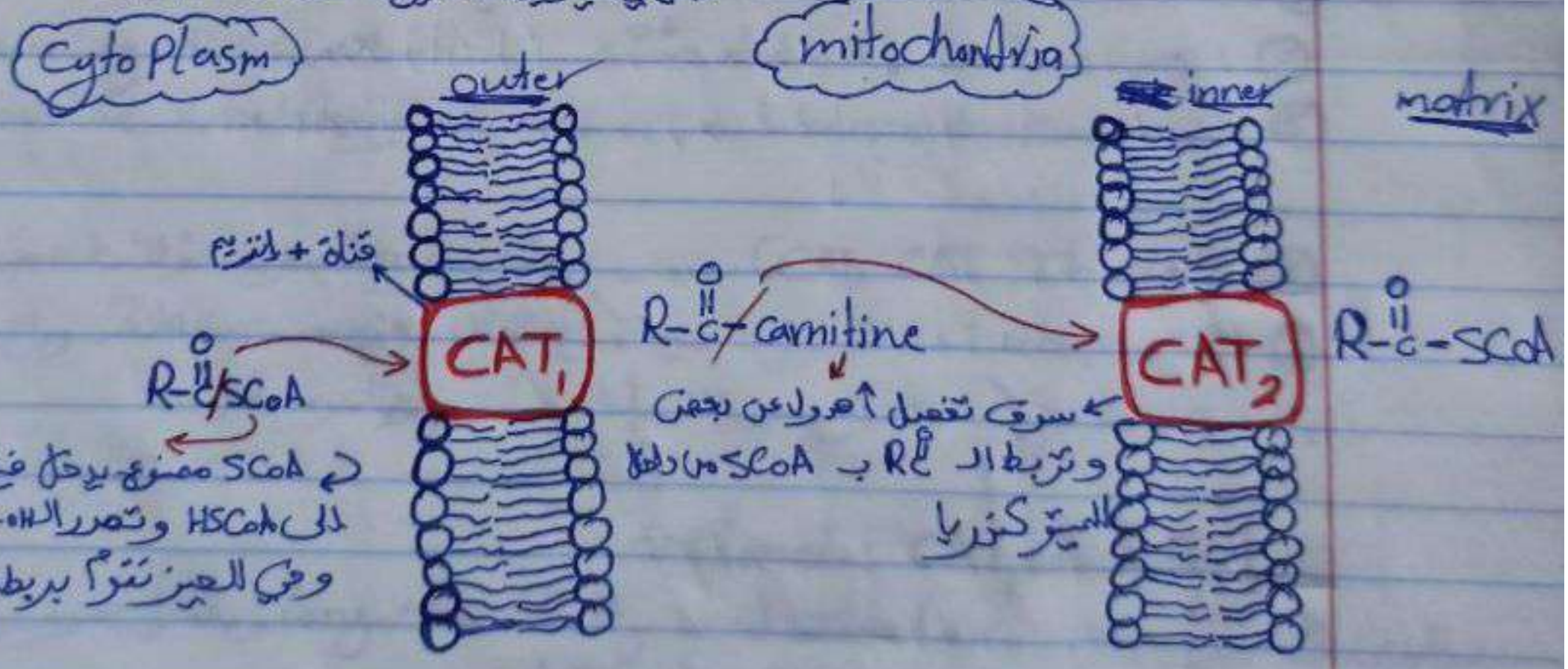
* الـ f.a. الصغار (أقل من 14C) يتحدا على الـ Albumine والكبار يتحدوا على الـ VLDL ← حكيناه سابقاً.
* عندما تقل الطاقة يتم دخالهم إلى الميتوكندريا لحرقهم.
* الـ small f.a. بيدخلوا على الميتوكندريا (البيتم حرقهم) Passive عبر غشاء الميتوكندريا.

* الـ large & very large f.a. (اللي بعدد الـ 14c) بيتغلوا على الميتوكندريا بواسطة Carnitine (بيستخدم كعلاج لعرق الدهون في الجسم)

- الـ Carnitine يوجد في اللحوم الحمراء الطازجة.
- وأيضاً الجسم ممكن يصنعه من الـ Lysine والـ methionine.



Carnitine ← يقع في العيزين الغشائين



* الـ CAT (carnitine acyl transferase) لها اسم آخر وهو CPT (Carnitine Palmetyl Trans...)
* لو نقص الـ Carnitine ممكن يؤدي على الوفاة

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Genetic CAT_2 deficiency :

الأعراض ① يضعف الـ heart و الـ muscle ويسبب muscle weakness, Cardiacmyopathy

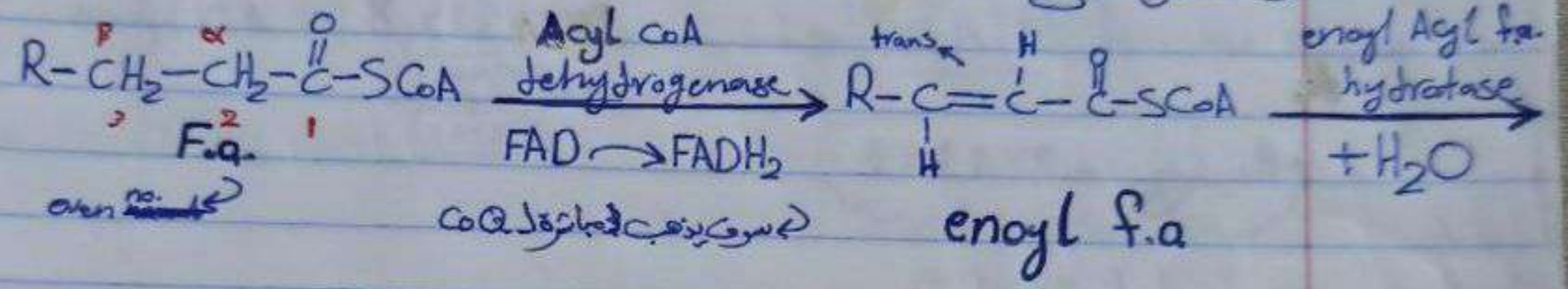
② تعب شديد بعد التمارين.

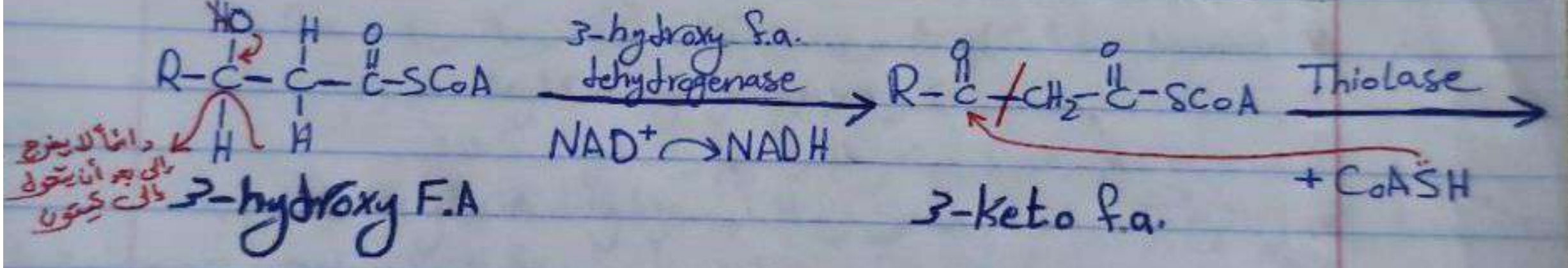
العلاج :

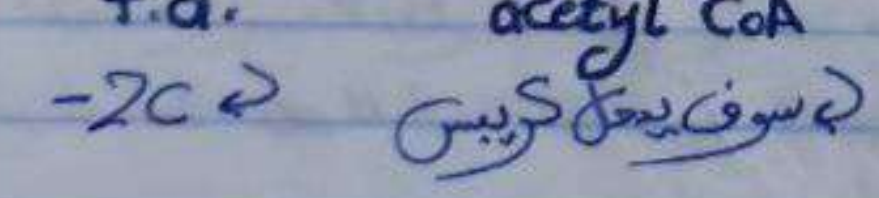
فش علاج لكن باحنا ممكن نحسن من الحالة عن طريق اعطاء المريض كمية قليلة مدام الـ long f.a. حتى لا يصير لها تراكم.

β-oxidation :-

* تبدأ عملية حرق الدهون (β-oxidation) بعد ما تدخل الـ f.a. الميتوكندريا من CAT_2 وتتصل على CoA.







* هذه الخطوات سوف تتكرر لكل ذرتين كربون في السلسلة إلى أن ينتج في النهاية 2 Acetyl CoA مرة واحدة
* كل التفاعلات تكون irreversable لأنه هادا تكسير وحرق

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

← الطاقة الناتجة:

- نفكر من إنو الـ f.a. اللي عندي عبارة عن Palmitic acid (16C)
- الطاقة الناتجة من جزيء Acetyl CoA في krebs cycle في 12 ATP

هادا للخطوات السابقة $\frac{n}{2}-1$ $\frac{16}{2}-1=7$

7 NADH x3 → 21 ATP
7 $FADH_2$ x2 → 14 ATP

هادا عدد الـ Acetyl اللي نتعبت وتتحل كريس $\frac{n}{2}$ $\frac{16}{2}=8$

acetyl CoA 8 X 12 ATP → 96 ATP } فقط من الـ Acetyl CoA

3 NADH
2 $FADH_2$
1 ATP → Krebs

المجموع = 131 ATP

* الـ Acyl CoA dehydrogenase يوجد منه أنواع لكل مجموعة من الـ f.a. مثلاً الـ short f.a. (أقل من 6C) في الـ Acyl CoA dehydrogenase خاص بنزيم والـ mediam f.a. (من 6C إلى 14C) في الـ enzyme آخر خاص بنزيم والـ long S.. الخ.
* في ناس بيكون عندهم نقص في الـ Acyl CoA dehydrogenase الخاص بالـ mediam f.a. بسبب طفرة جينية. وبالتالي رح يصير تراكم للـ mediam f.a. وبسبب hypoglycemia

← منتشر هذا المرض في الغرب 1 مريض ← 12 ألف سليم
عنا 1 مريض ← 40 ألف سليم

← في أطفال بيكون عندهم هذا المرض وبعد 4 شهور من الولادة يموتوا فجأة وهو ما يسمى (suden death syndrome). في أسباب ثانية للـ suden death ولكن هذا أحد الأسباب.

← هادا مرض وراثي مابيتعرفوا عليه غير لما يموت واحد من العائلة فيصيروا يعطوا بعدهم وجبة خاصة للمواليد الجدد ويضلوا أعايش.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

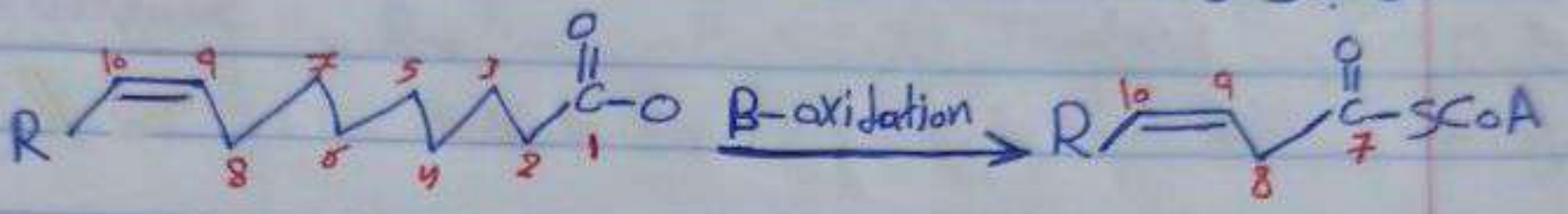
Oxidation of Unsaturated f.a :-

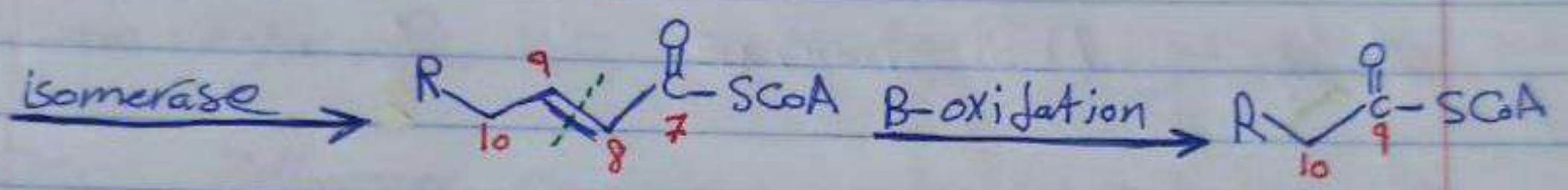
* الـ unsaturated f.a سوف يعطي طاقة أقل من الـ Saturated f.a .

① Monosaturated f.a. :-

ex:- oleic acid 18:1(9)

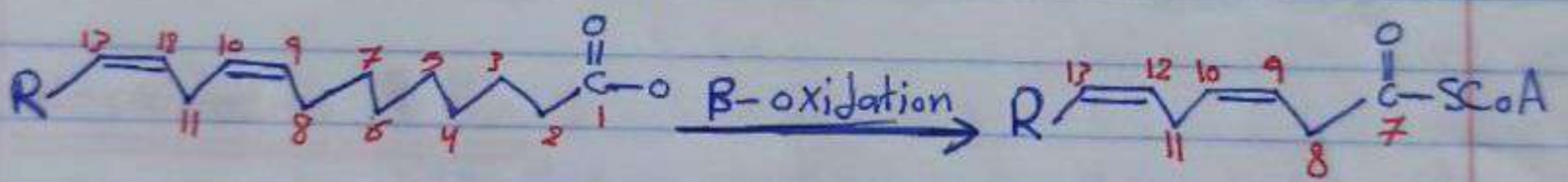
* الـ B-oxidation سوف تقص 2C كل مرة الى أن تصل الى الكربونة السابعة: لدينا نقص الـ 7C و 8C سوف تتكون (ج) على ذرة 9C وعليها رابطة ثنائية ← فيجب عليها 5 روابط وهذا مستحيل. في انزيم isomerase سوف يقوم بالتالي :- حيث يحول الـ double bond من cis الى trans ثم ينقلها على الذرة رقم 8C بدلاً من 9C.

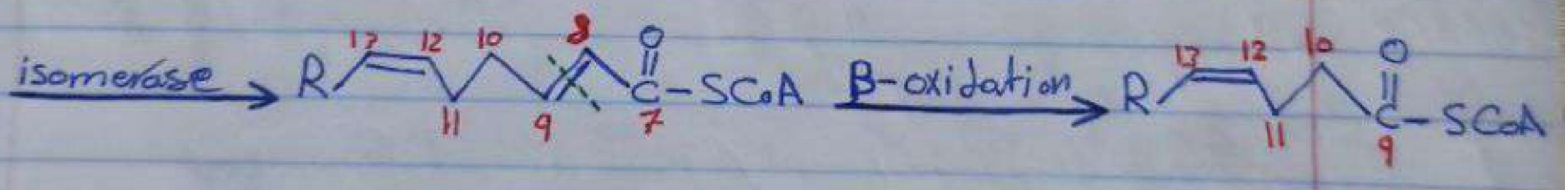


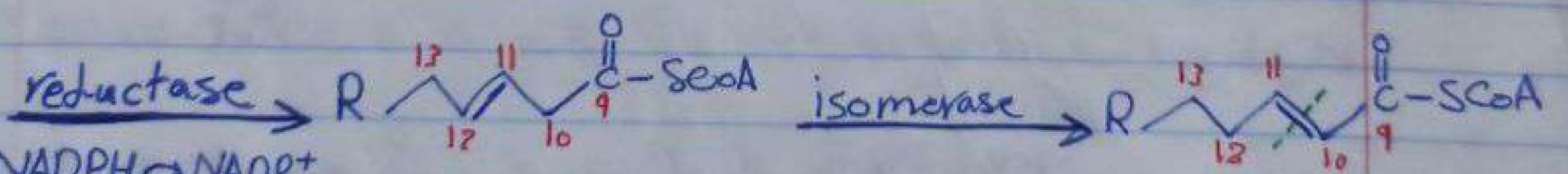


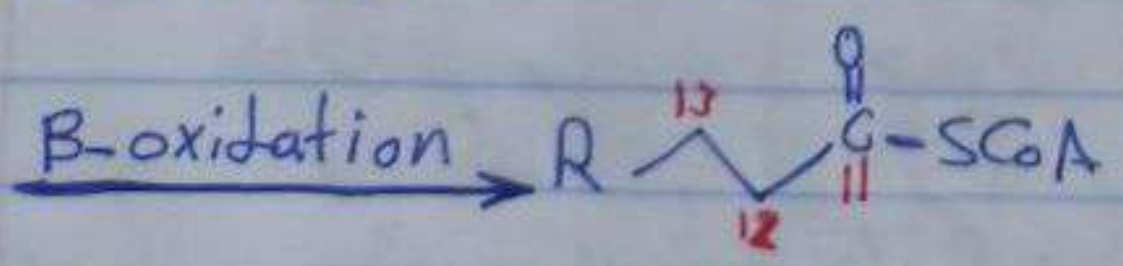
② Polyunsaturated f.a. :-

ex:- linoleic acid 18:2(9,12)





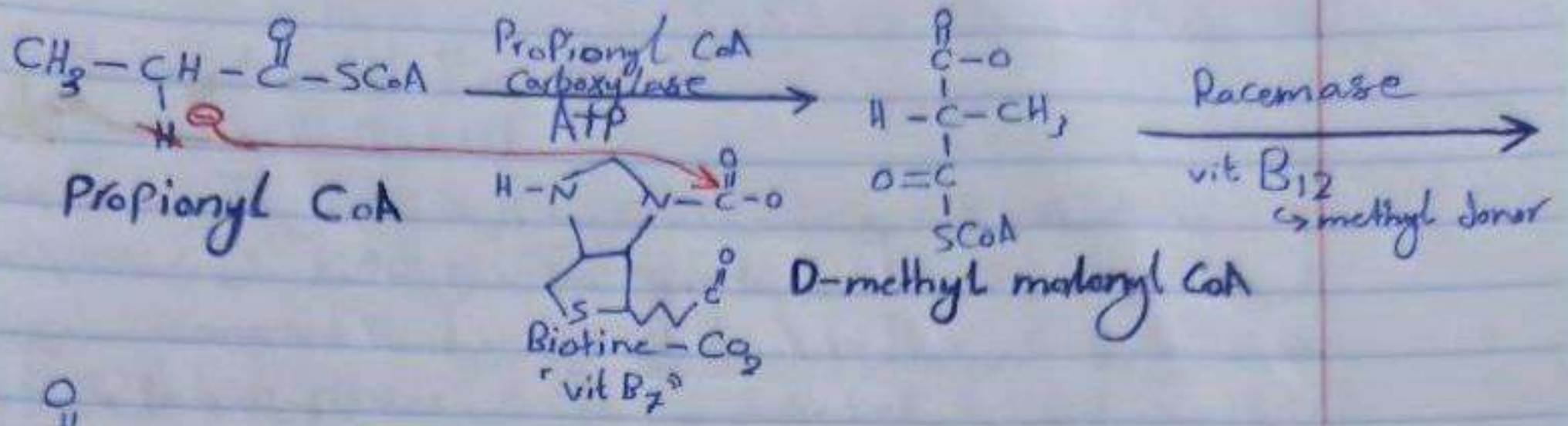


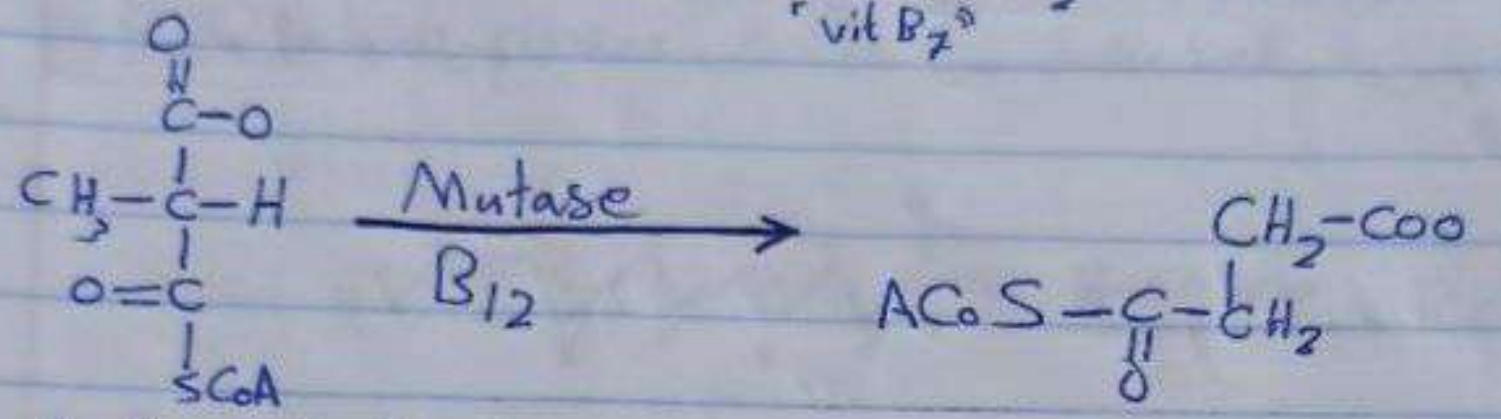


الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Odd chain f.a. degradation

* الـ β-oxidation بيعمل يقص حتى آخر 3C . وبيعطينا Long او medium او short





* لو نقص الـ vit B_{12} سوف يؤدي إلى تراكم الـ D-methyl malonyl CoA مما يؤدي إلى زيادة PH الدم ولكن بنسبة قليلة وهذا النسبة القليلة ممكن تؤدي إلى تخلف عقلي.

هادا من عقلي مش عارف معو أو خطأ

* حساب الطاقة الناتجة من تكسر الـ odd chain fatty acid :
- الـ Propionyl CoA سوف يستهلك 1ATP وينتج منها من كريبس (1ATP, 1$FADH_2$, 1NADH)

نفترض إنو عندي f.a. مكون من 17 كربون :

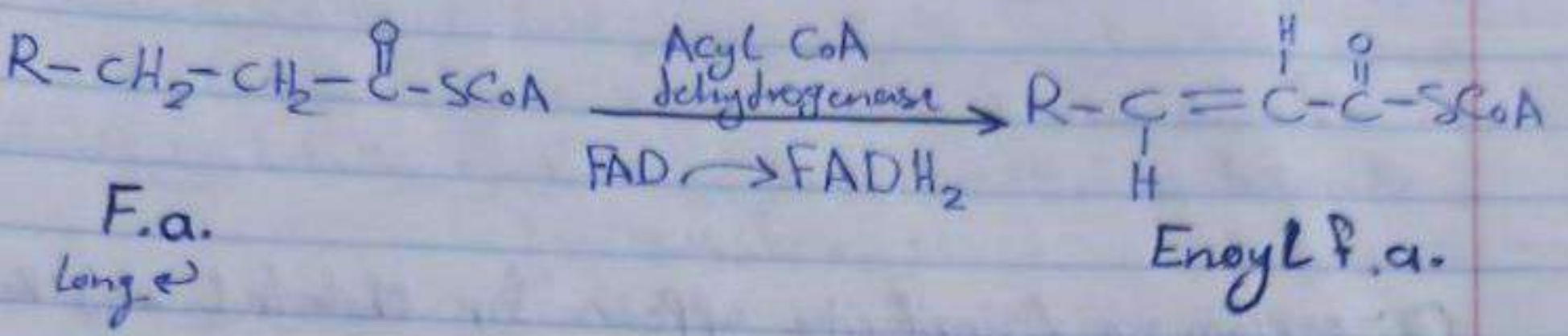
عدد حلقات الـ β-oxidation	$\frac{n-3}{2}$	$= 7$	$7\ NADH \times 3 = 21\ ATP$
			$7\ FADH_2 \times 2 = 14\ ATP$
عدد الـ acetyl CoA	$\frac{n-2}{2}$	$= 7$	$7 \times 12\ ATP = 84\ ATP$
	محصلة من		من كريبس
الناتجة من الـ Propionyl CoA			$1\ NADH \times 3 = 3\ ATP$
			$1\ FADH_2 \times 2 = 2\ ATP$

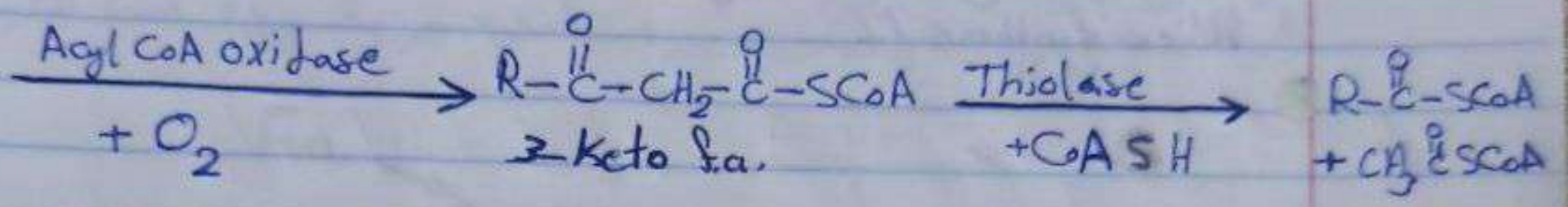
Total = 124 ATP

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

B-oxidation of Peroxisome :-

* الـ Peroxisome بيختلف عن الـ Lysosome انه بيكسر .(≥20C) Very long f.a.
* بتساعد الميتوكوندريا في تكسير الـ



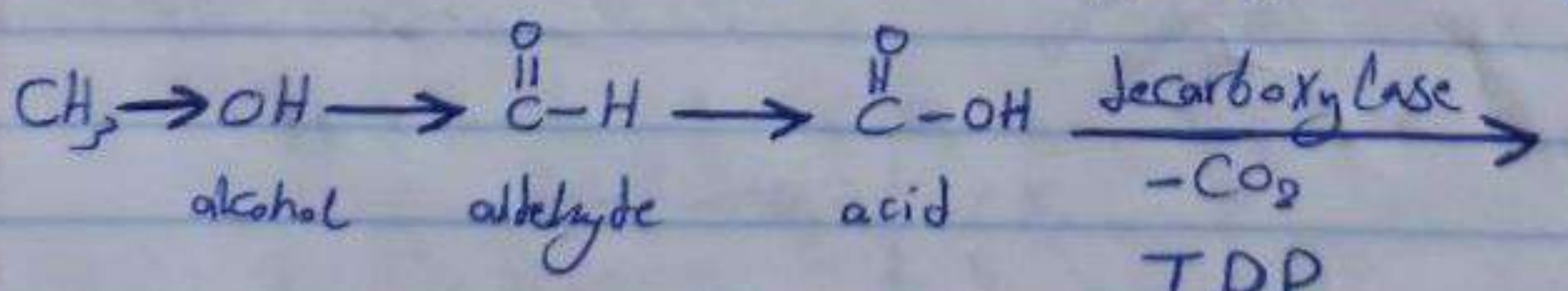


* المشكلة انو سوف ينتج H_2O_2 ← radical ولكن بيتحول الى H_2O.
* نقص الـ Acyl CoA oxidase سوف يعطي مرض Zellweger سبب تراكم الـ Very long. وهو مايسمى Serebro hepato renal syntrom وهو مرض خطير وممكن يوقف وظائف الدماغ والكبد والكلى.

α-oxidation of f.a. :-

* الـ branch chain f.a. مثلاً Phytanic acid

* في انزيم اسمه α-hydroxylase سوف يقوم بأكسدة الـ CH_3 على التوالي ثم ترجعها:



* نقص الـ α-hydroxylase سوف يعطي مرض refsum disease. بسبب تراكم الـ Phytanicacid على الدماغ وبسبب neurological syndrom.

الحل :- تجنب أكل الـ Phytanic acid ← موجود في جميع النباتات

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة "17"

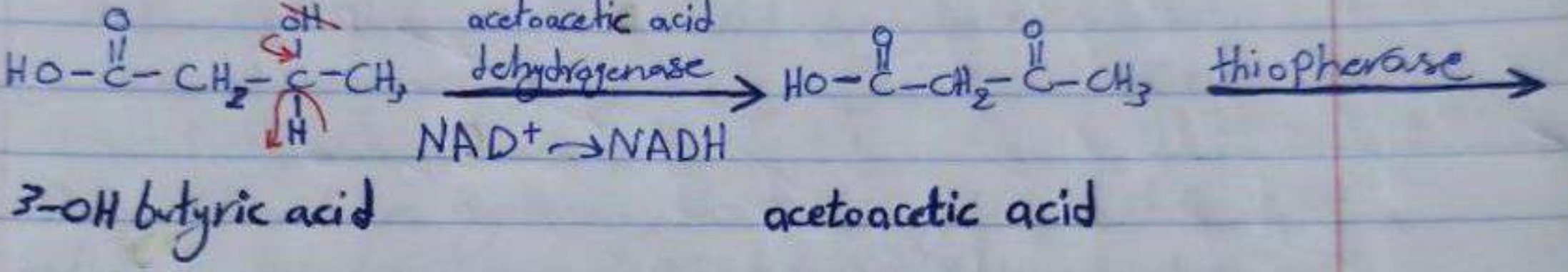
Ketone Bodies

* آخر محاولة لإعطاء الجسم طاقة وإنقاذه قبل الوفاة.
* يصنعوا الـ liver والـ kidney
* مصدر طاقة بديل عن الجلوكوز وهي أنها تدخل من خلال الـ Polar اللي ما بتدخل من خلال الـ blood brain barrier. (بيستخدما الـ brain . الـ heart والـ skeletal).
* albumin عشان هيك بتمشي في الدم بشكل مرتاح دون الحاجة إلى soluble inventor أو lipoProteins.
* بتصنع من الـ acetyl CoA. والـ acetyl CoA بيكون جاي من المرحلة اللي قبلها fatty acid أو من الـ
وهي الـ gluconeogenesis وبتكون موجودة بنسبة عالية. يعني تُصنع في الـ fast الشديد

* يقيسوا الـ Ketone bodies الثلاثة السابقين في الدم وإذا ظهروا فإنهاش Ketonemia
ويقيسوهم أيضاً في الـ urin وإذا ظهروا تسمى Ketonouria.

مهم * كل الأعضاء في الجسم بتستفيد من الـ Keton bodies ماعدا الـ liver. ليش؟؟!!
① لأنها أي تفاعل بتعمله سوف ينتج FADH2 أو NADH أو ATP عشان هيك هي مش محتاجة. هي فقط بتصنع الـ Keton bodies وبتبعتها للأعضاء الثانية.
② لأنها لا تحتوي على ~~الـ~~ thiopherase الـ ~~thiopherase~~ وهو الإنزيم اللازم لتكسير الـ Keton bodies.

← كيف يتم حرق الـ Ketone bodies والإستفادة منها؟



3-OH butyric acid — acetoacetic acid

2 $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-SCoA$
acetyl CoA
يدخل كريبس
ويعطي 12 ATP

* لاحظنا انو الـ 3-OH butyric acid يعطي طاقة مقدارها 27 ATP

← متى تحدث عملية تصنيع الـ Ketone bodies:
Type I diabetes mellitus
① First case :- hypoglycemia
* لما ينقص السكر خالص عند المريض (وأصلاً بتكون كمية الـ insulin قليلة) يبدأ الجسم بتصنيع الـ Ketone bodies وتظهر انتعة الـ acetone في نفس المريض. (بيكون مغمى عليه)
* مداها قصير أي أن المريض ممكن من نص ساعة لساعة يكون ميت.
* في هذه الحالة لازم فوراً إعطاء المريض سكر (إذا في البيت ذوب ماء وسكر وإذا في الشارع عصير) ولما يفوق بنعطيه شوية انسولين.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

② Second case: hyperglycemia :

* في حالة زيادة نسبة السكر في الدم بشكل كبير ممكن يصل لـ 400 أو 500 والخلايا لا تستفيد منه لأنه مش insuline. سوف يبدأ الجسم بتصنيع الـ Ketonbodies وسوف تظهر رائحة الـ acetone في نفس المريض.
* معظم الأطفال يجي المريض - بعد 4 أو 5 ساعات ميتان بيموت (طبعاً هو ابيكون مغمى عليه).
* علاجه أعطيه insulin. لكن لو انا في البيت مش عارف هل hyper ولا hypo فأنا بعطيه شوية سكر و انسولين ومن رح يضر السكر لأنو المدة قصيرة طويلة.

* يجي الطلاب في المالتين شوية سكر و انسولين ميتان الحقه قبل ما يموت ومن ثم في المستشفى يتم تحديد hypo أم hyper.

← الـ Ketone bodies عبارة عن acid عشان هيك وجودهم سوف يسبب الـ Ketoacidosis فلازم أعطي المريض علاج وأعطيه bicarbonate لمعادلة الحمض.

* During Ketone bodies synthesis, the Krebs cycle must stop only in liver. صح
- يعني لازم Krebs cycle تكون واقفة خلال تصنيع الـ Ketonbodies لأن تصنيع الـ Ketone bodies يحتاج الى acetyl CoA ولو كريبس بقيت شغالة فإن الـ acetyl CoA سوف يتحول الى CO_2 و H_2O ولن يتم تصنيع الـ Ketonebodies
- اللي بيوقف Krebs هو كمية الـ NADH العالية اللي بتكون في الكبد.

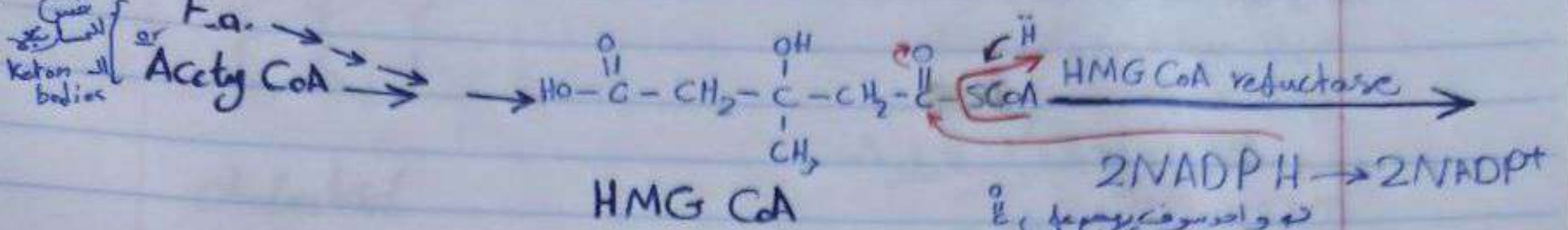
* لو في شخص عنده نقص في vit B_3 (NADH) هيك لن يتم تصنيع الـ Ketone bodies في جسمه وبالتالي لو تعرض الى hypo أو hyper ممكن يموت دغري.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Cholestrol Metabolism

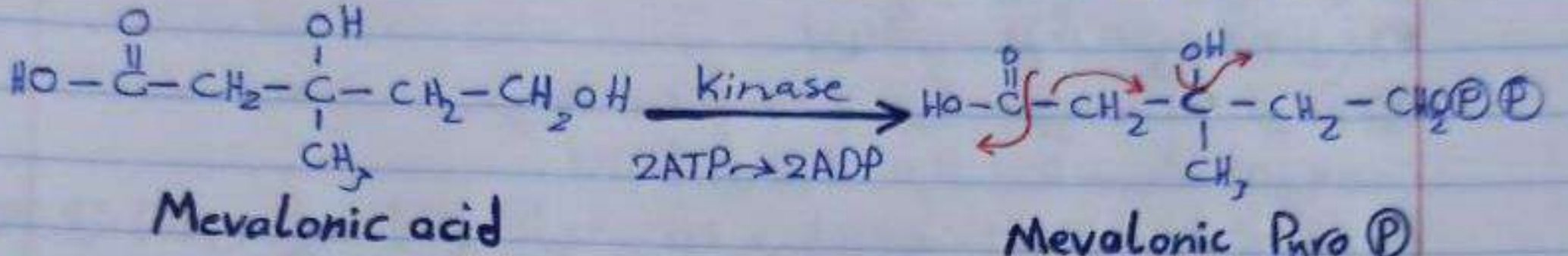
Cholestrol synthesis :-

* تصدث هذه العملية في الـ Fed وفي وجود طاقة عالية.



HMG CoA

نفس واحد سوف يرتبط على C
والثاني سوف يرتبط بـ SCoA



Mevalonic acid

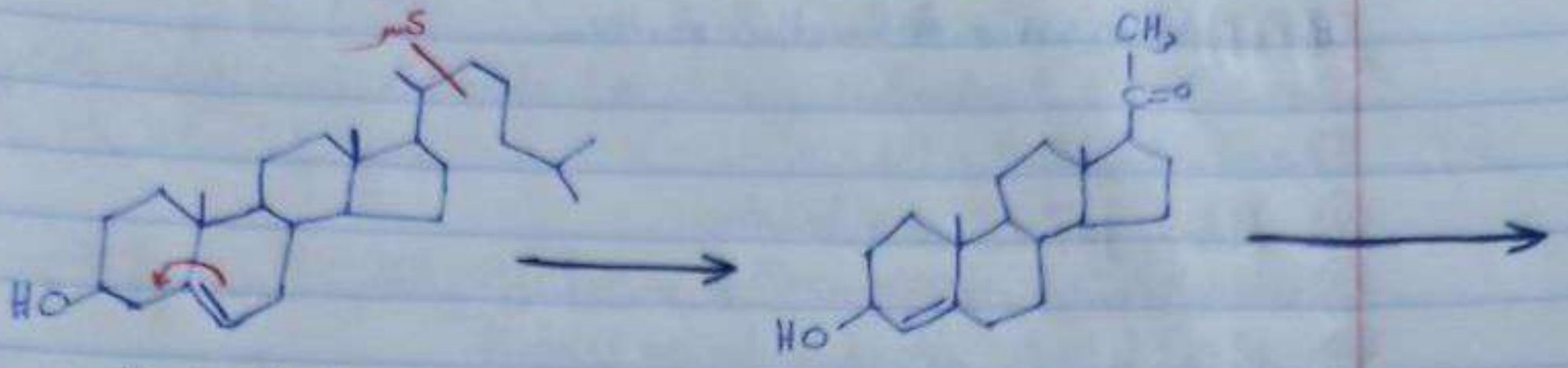
Mevalonic Pyro Ⓟ

بتتنافس مع الإنزيم ↖

* في أدوية بتوقف المسار هادا شوي (في بوقف الـ HMG CoA reductase) زي مثلاً الـ Atrovastatin والـ Provastatin ، والـ Sivivastatin والـ Lovastatin والـ mevastatin.
* ليش حطينا 2 P على الـ mevalonic acid ؟؟؟!!
① للحماية (Protection).
② لسحب الإلكترونات لتصبح ذرة الكربون Carbocation.
* في التصنيع لازم يكون المركب على شكل isoprene. ليش كيف ؟؟ بعرفش ☹

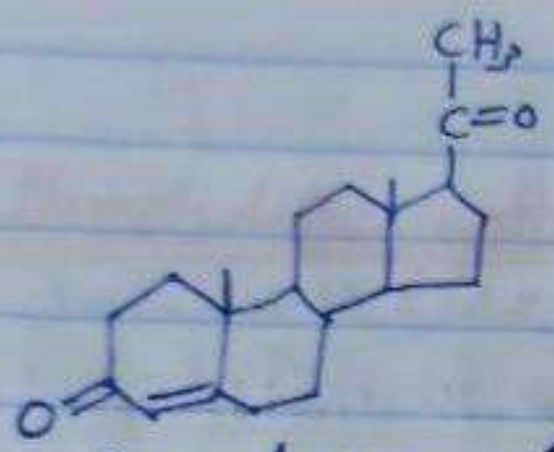
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Steroidal hormones synthesis :-

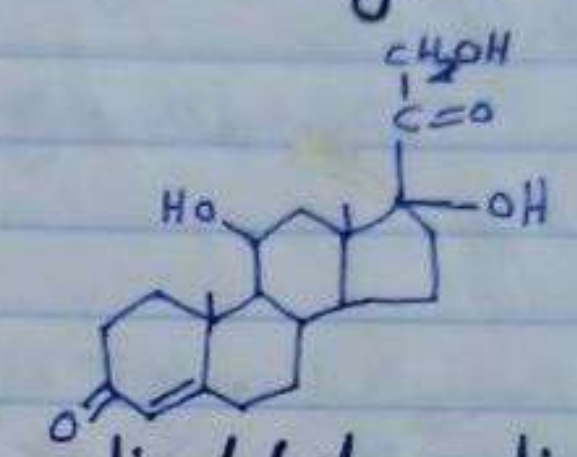


Cholestrol

Pregnenelone



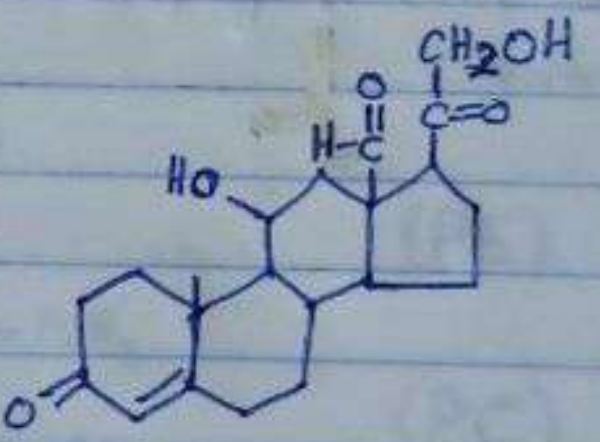
Progestrone



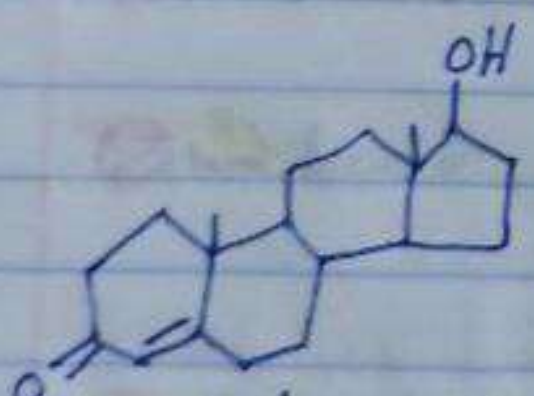
cortisol (glucocorticoid)

↳ Anti-inflamatory because it stop of :
① Phospholipase A_2
② Cyclooxygenase
Co-x1
③ Co-X_2

يعمل بيعملوا inflamation

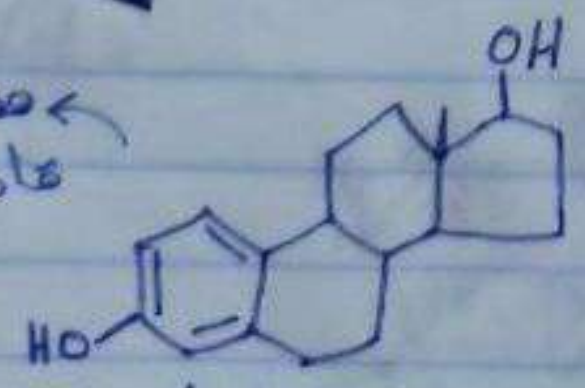


aldosterone (mineralocorticoid)



Testosterone (androgen)

مهم جداً
هذا مثال إنو الجسم
هادر يصنع الـ phenyl ring

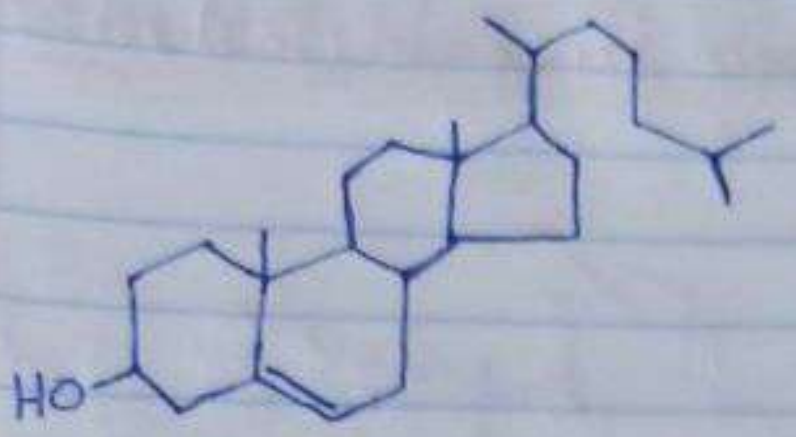


Estradiol (estrogen)

أخذناه في برو 1 وعالناضي 😢

والـ LDL

* الـ VLDL بيحمل الـ Cholestrol من الـ liver الى الـ tissue.
* HDL بيحمل الـ Cholestrol من الـ tissue الى الـ liver.



Cholestrol
(27C)

← حالات زيادة الكوليسترول :-

① الشخص ياكله بزيادة.
② زيادة في synthesis في الجسم.
③ زيادة تصنيع الـ LDL والـ VLDL.
④ نقص عدد الـ receptor اذا صار لها resistance اللي هي الـ LiPoProtein receptor هذه هي الـ receptor الخاصة بالـ LDL والـ VLDL.
⑤ نقص في الإنزيم LiPoProtein LiPase وهو الإنزيم اللي بيكسر الكوليسترول عن الـ LDL أو الـ VLDL عشان يوصله الى الخلية.

Regulation of synthesis :-

① Sterol regulatory element-binding Protein -2 (SREBP-2)
* بروتين في النواة مسؤل عن تصنيع الإنزيمات اللي بتصنع الكوليسترول

② dephosphorylation : بيشيل P عن الإنزيمات فتصبح active وهو نفس عمل الـ insulin

③ Insulin :

④ inhibatorg drug s
زي مجموعة الـ Statin وزي الـ niazine.
* يستخدم الكوليسترول في تصنيع الـ bile salt والـ steroid hormon.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة "18"

Phospholipids

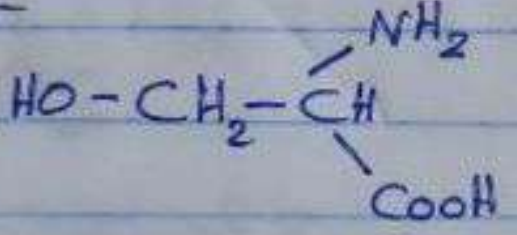
← مكان الوجود أو الوظيفة :- مواقع.
① تدخل في تركيب الـ Cell membrane.
② في تركيب الـ lung surfactant اللي هو الـ Lecithin (Di Palmety(Phosphatedyl Choline)
③ يدخل في تركيب الـ bile salt.
④ يدخل في تركيب الـ antibodies.
⑤ يدخل في تركيب الـ Plasmelogen اللي هو من كريات القلب.
⑥ يدخل في تركيب الـ Platelet activating factor.

Phospholipids ←
- sphingophospholipid
- glycerophospholipid

Phospholipid synthesis :-

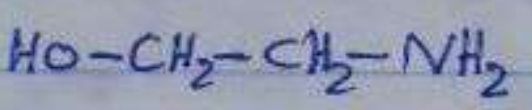
* نفس خطوات تصنيع الـ Triglycerid اللي أخذناه في محاضرة 15 لحد ما نصل الى DAG P (di acyl glycerol Phosphate).
* الـ DAGP سوف يرتبط مع أحد الـ base التالية :

① serine :-

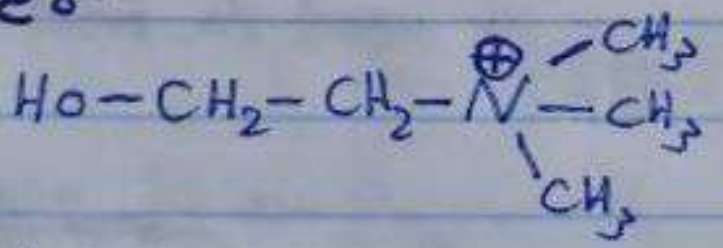


سوف يصبح إسمه (PS)
↳ phosphateAyl serine

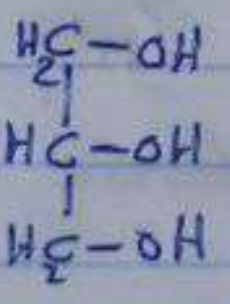
② ethanol amine :- (PE)



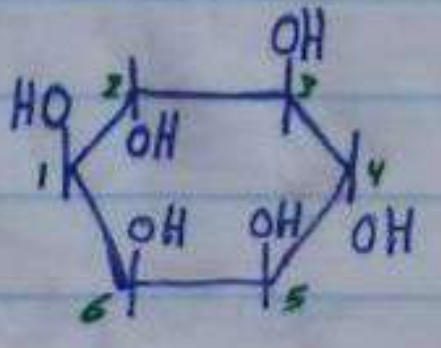
③ Choline :- (PC)



④ glycerol :- (PG)



⑤ Inisitol :- (PI)

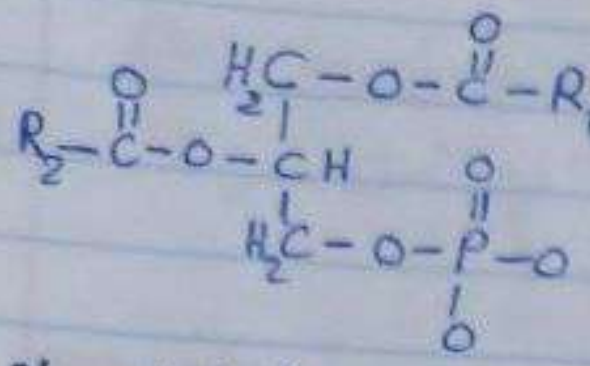


الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

1 Glycerophospholipids :-

I Activation of glycerol :-

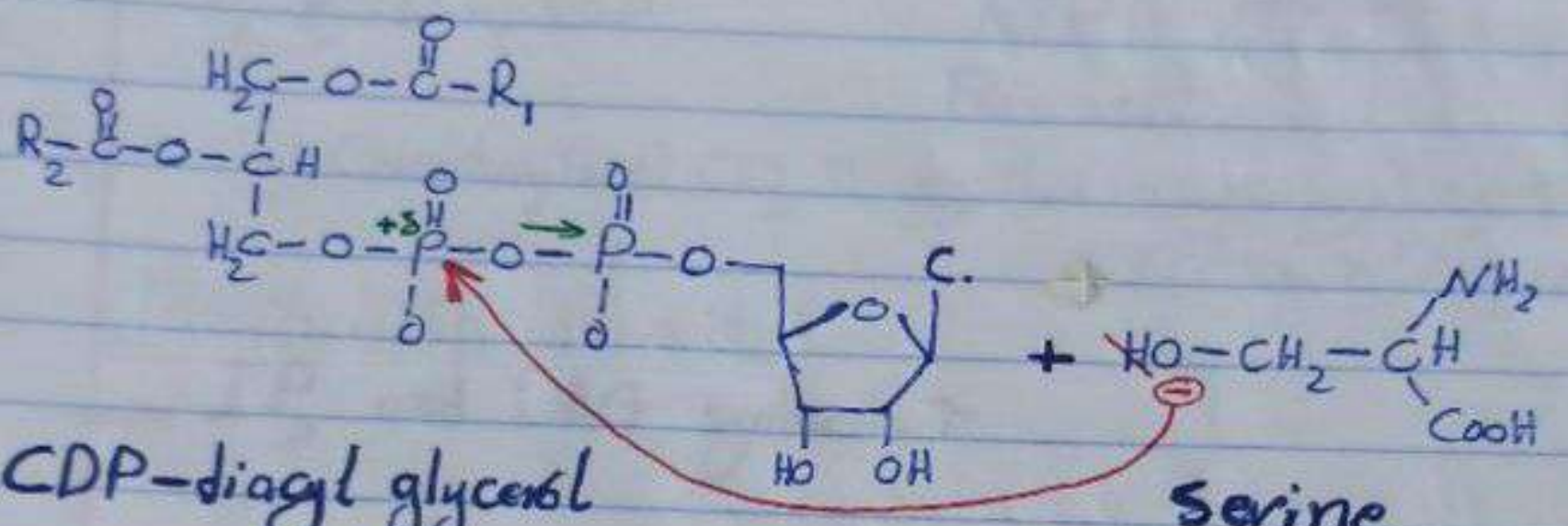
→ بعدين طرقت phospholipid synthase اللي بتتم عملية glycero- ←



Phosphotadic acid

+ CTP (Cytidine ⓟ) —Pyrophosphorylase→ CDP-diacyl glycerol + PP

PP —Pyrophosphatase (-ΔG)→ 2P

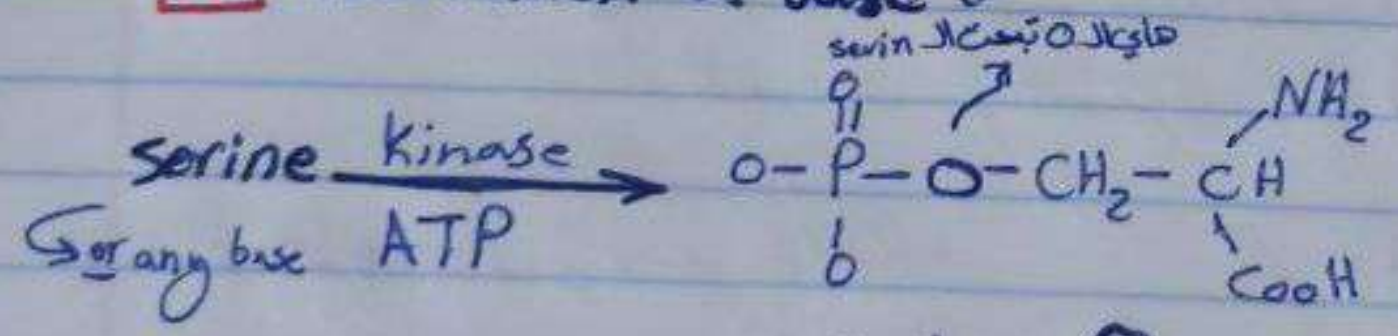


CDP-diagl glycerol

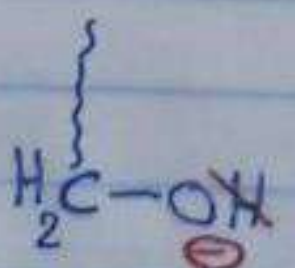
+ Serine (or any base) —Transferase→ CMP + PS

* الهدف من هذه الطريقة هو انو أعمل activation لـ glycerol وذلك عن طريق مفاعلتها مع CTP فتصبح ذرة ⓟ اللي على الـ glycerol موجبة جزئياً أو حتى Carbocation فيسهل على الـ base الهجوم عليها والتفاعل معها.

2 Activation of base :-



serine ⓟ

CDP-serine +  —Transferase→ CMP + PS

جايين من DAG P —Phosphatase→ DAG

سوى تتوجم على ⓟ الأولى المرتبطة مع الـ serine

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

3 Exchange method :-

PS $\xrightarrow{\text{transferase}}$ PE

* هنا بقوم الـ transferase بإستبدال الـ serine الموجود (Cو OH) بـ ethanol amine .

4 PS $\xrightarrow[\text{TPP}]{\text{decarboxylase}}$ PE $\xrightarrow[\text{3 methionine}\rightarrow\text{methyl}]{\text{Methyl transferase}}$ PC

ATP

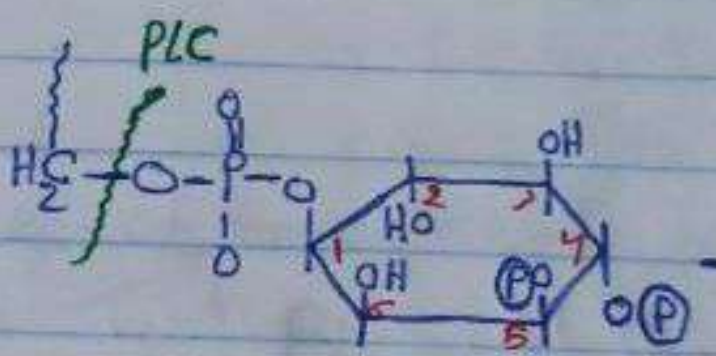
Folic acid

CO_2 هنا بيتم فقط نزع

ملاحظة :- أي إنزيم بتلاحظه بيعمل نزع لـ CO_2 في أي تفاعل (decarboxylase) فإنه لازم يكون معه TPP .

IP_3 and DAG synthesis :-

PI $\xrightarrow[2ATP]{\text{Kinase}}$ PIP$_2$ $\xrightarrow{PLC}$ IP_3 + DAG



Phospholipase C

سوف يتشق من ① و ②

سوف يضيف 2P على الذرة ③ والخامسة الرابعة

هذان الاثنين عبارة عن second messenger

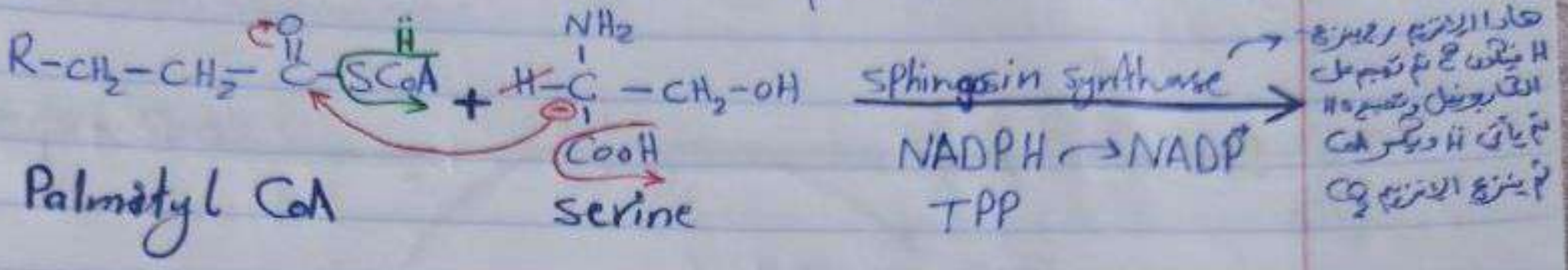
* سم الثعابين (Snake Poison) تقوم بتثبيط الـ PLC وتسبب الموت خلال نصف ساعة

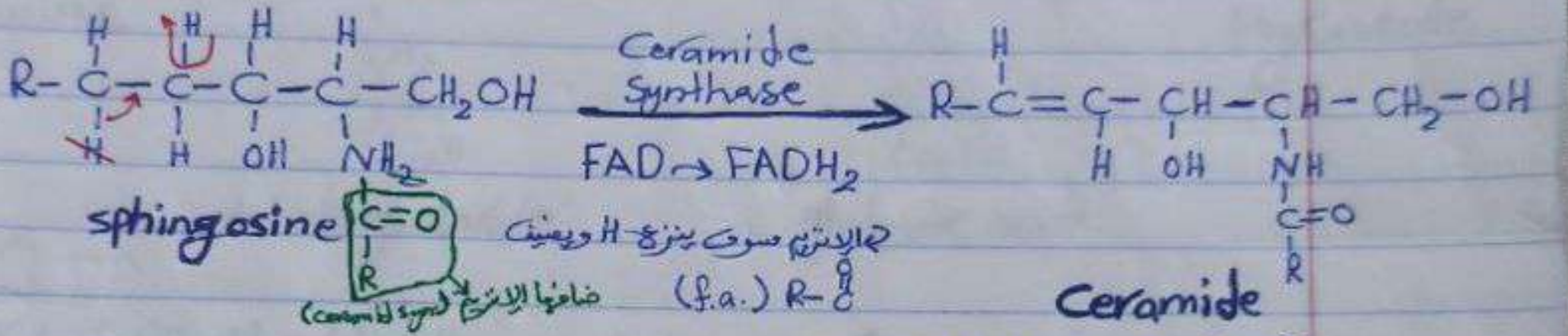
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

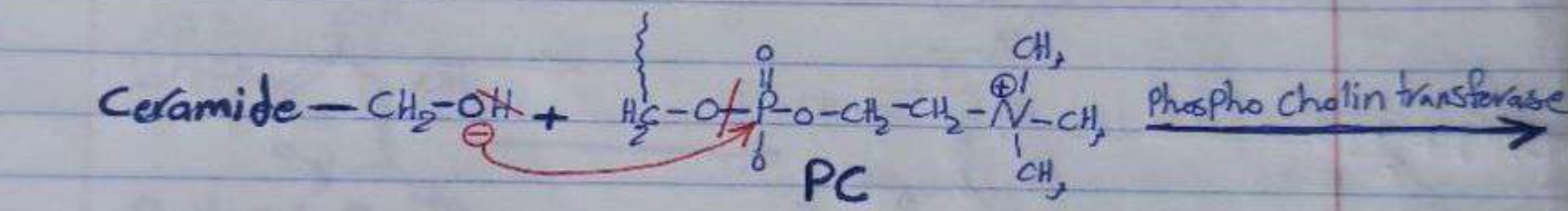
2 Sphingophospholipids :

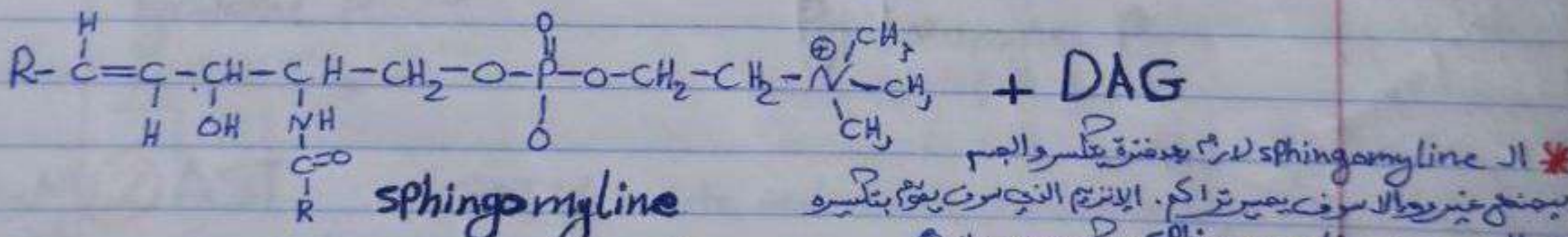
: sphingosine synthesis عملية ←

serine والـ Palmetic acid بواسطة sphinosine * تتم عملية تصنيع الحوصل العصبي
متوافر بكثرة لان الدهون في الجسم تقوم بتصنيعه.









→ Disease :-

* نقص الـ sphingomylinase سوف يؤدي الى تراكم الـ sphingomyline وينتج مرض (Niemann-Pick)

- تراكم الـ sphingomylin في الـ liver يسبب liver failer وفي الـ kidney يسبب kidney failer وفي الـ brain يسبب brain degradation.
- منتشر عند الأطفال وفي الغالب يؤدي الى الوفاة

(A) النوع الأول من المرض

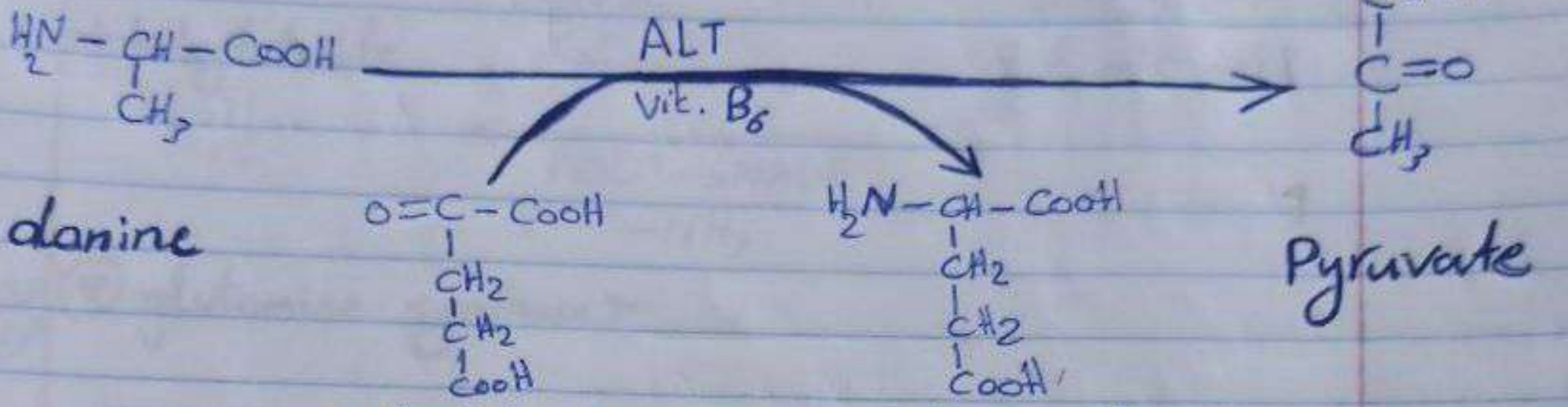
(B)
- يسبب تراكم الـ sphingomyline في الـ liver ويسبب fatty liver وفي الـ kidney وفي الـ bone marrow ولا يتراكم في الـ brain.
- أقل خطراً من الـ (A) وفي حالات متقدمة ممكن يؤدي الى الوفاة
- منتشر بكثرة بنسبة 1 : 100000 (سليم / معقد)

Chollecting of amonia

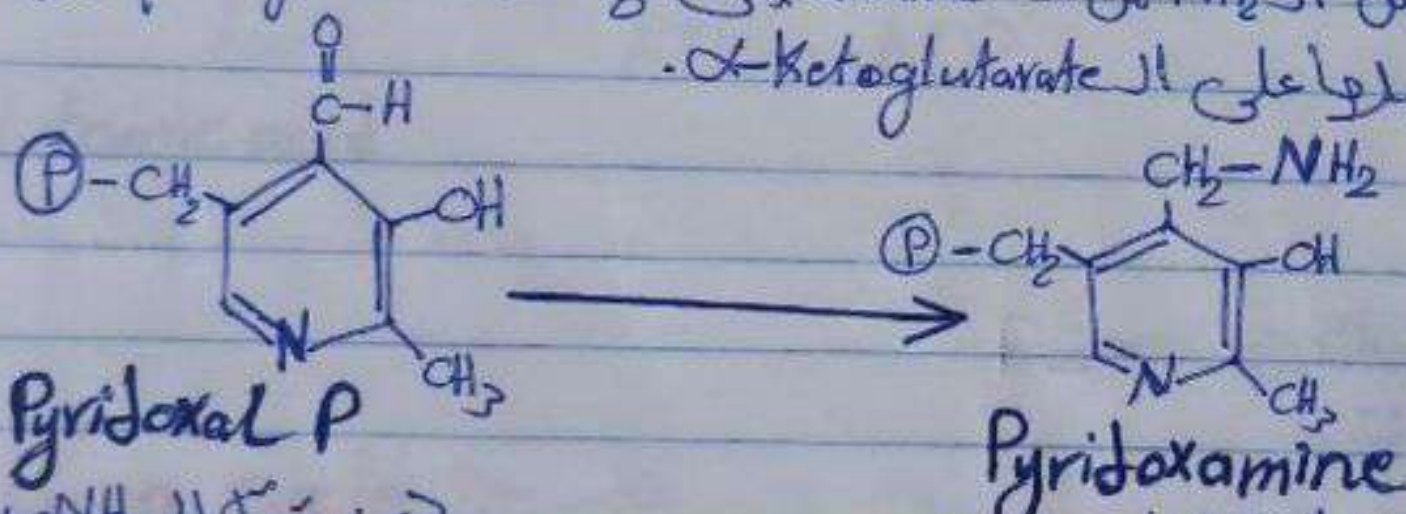
① ALT or GPT (glutamate Pyruvate transaminase) — الطريقة الأولى

Salanin transaminase

* تُجمّع الأمونيا على الـ glutamic acid. وبنا لازم انتخلص منها حتى لا تتحول تسمم.



* في البداية تُحمل الـ NH_2 من الـ alanine إلى الـ Pyridoxal) vit B_6) ثم يتوكسدا الفيتامين بتحميلها على الـ α-Ketoglutarate.



← يستقبل الـ NH_2 من الـ alanine

← يحمّل الـ NH_2 على α-keto...

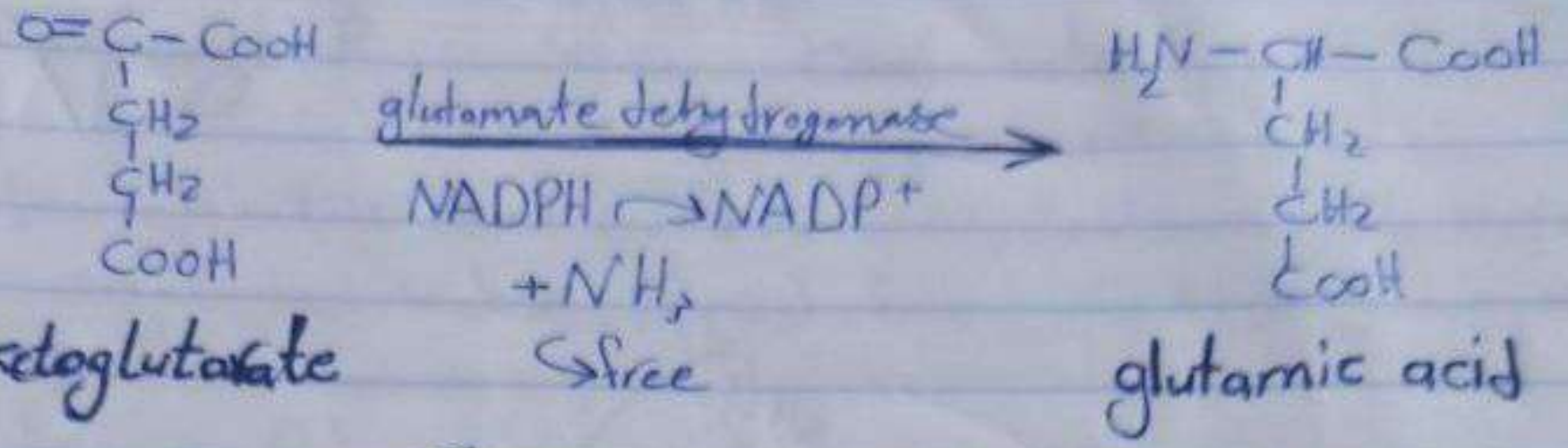
② AST or GOT (glutamate oxaloacetate transaminase) — الطريقة الثانية

↳ aspartate transaminase

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

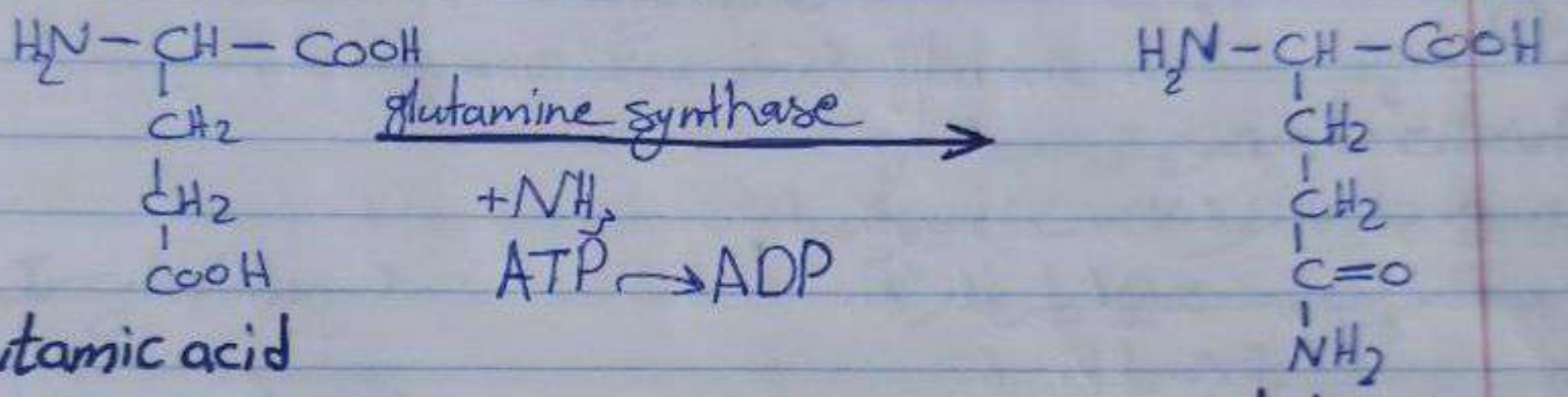
الطريقة الثالثة ③ glutamate dehydrogenase :-

* هاي بتكون الـ NH_3 فيها free.



α-ketoglutarate → glutamic acid

الطريقة الرابعة ④ glutamine synthase :-



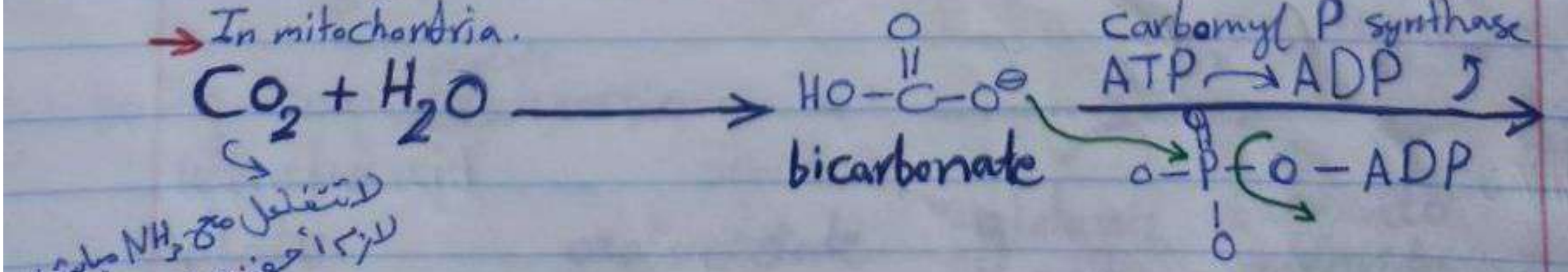
glutamic acid → glutamine

← أكثر أحماض حامل للنيتروجين وموجود في العضلات بكثرة.

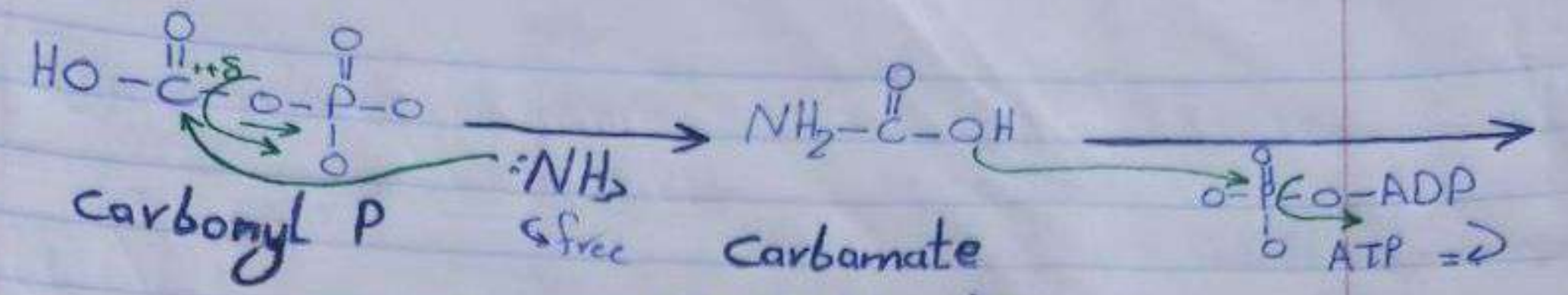
Urea cycle :-

* function: disposal of nitrogen & CO_2. ← التخلص من NH_3 و CO_2.
* في طريقة أخرى للتخلص من NH_3 غير الـ urea cycle وهي تكوين NH_4^+ وطرده.
* تحدث الـ urea cycle في الميتوكندريا الخاصة بالـ liver وبشكل أساسي، وبشكة في الـ Kidney.
* ⓟ - ADP = ATP

→ In mitochondria.

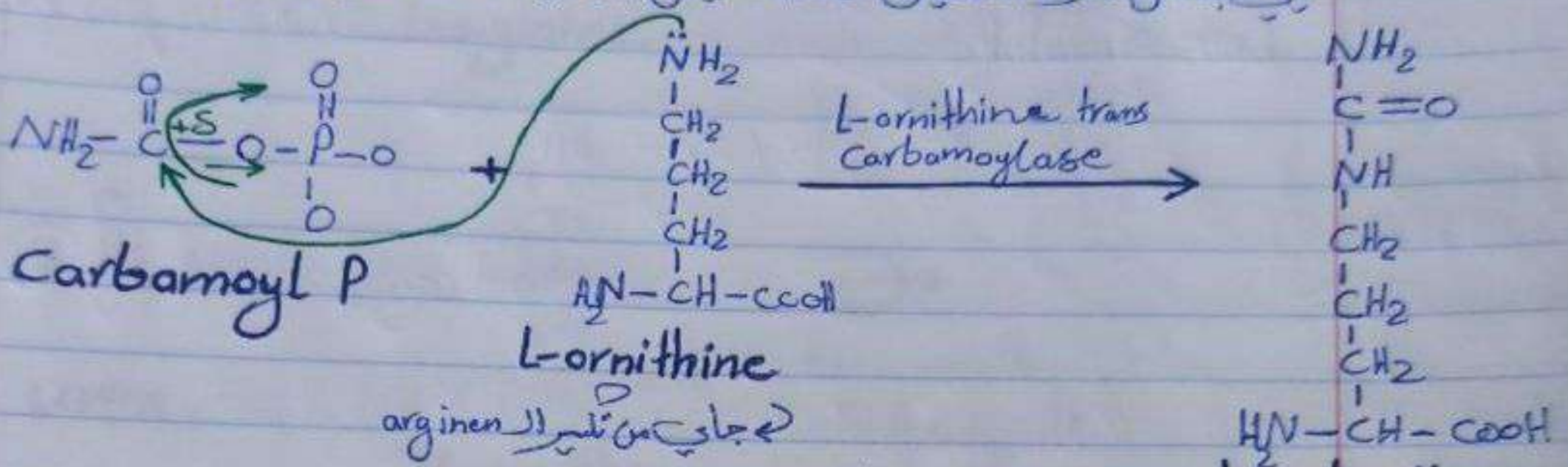


للتفاعل مع NH_3 مباشرة لأنه أحفزها



لا تتفاعل مع NH3 مباشرة

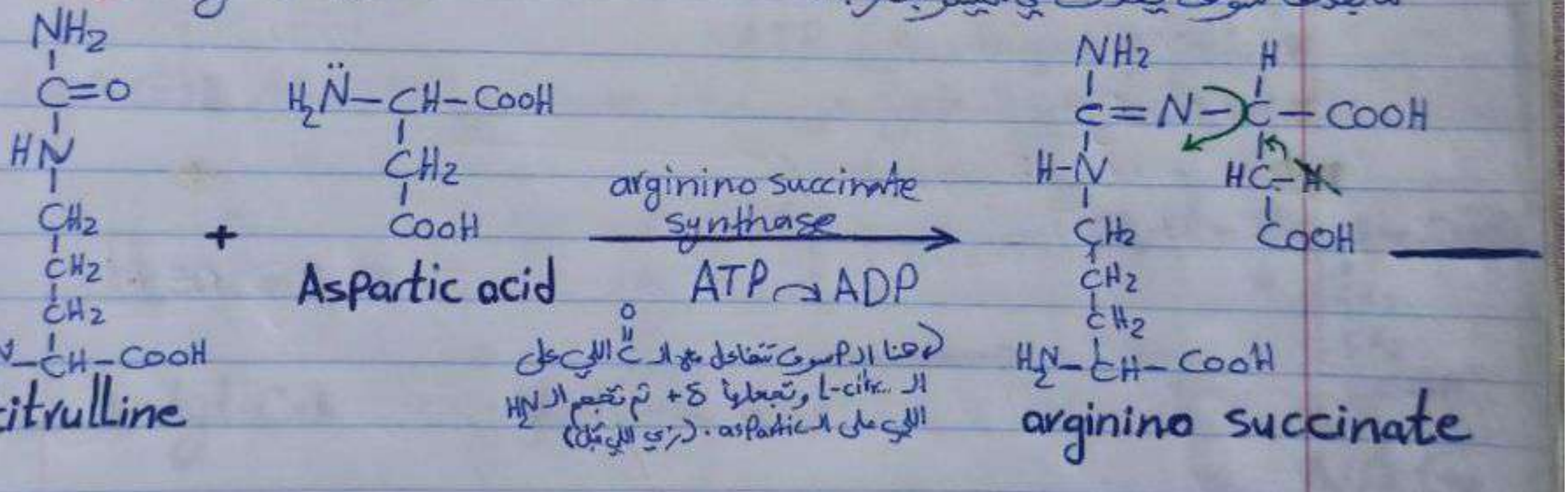
* في الـ urea cycle لازم 2 NH3. وحدة تكون free والثانية من اللي جمعتوا على الـ amino acid يجي بشغل تكون الثنتين free. ليش؟!! اياك أن تعترض على حكم الله.



جاي من تكسير الـ arginen

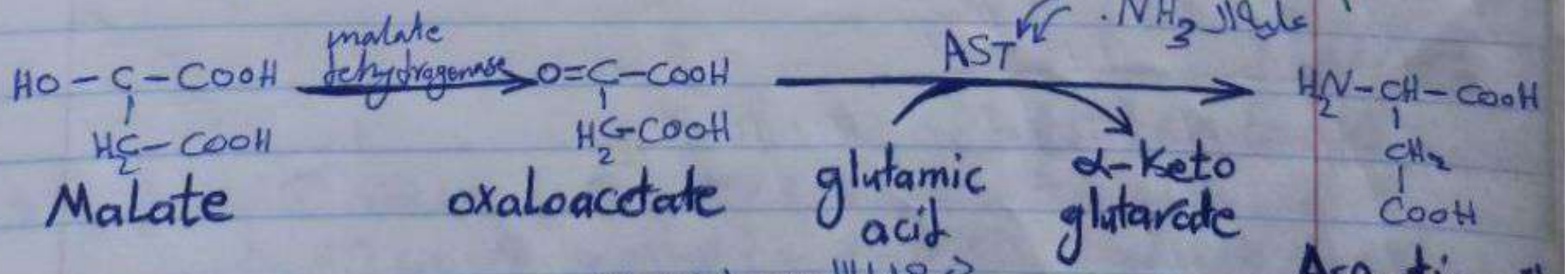
تخرج على الـ cytoplasm ← L-citrulline

لعندي هاي الخطوة كلها صارت في الميتوكندريا، ما بعدها سوف يصدر في السيتوبلازم.



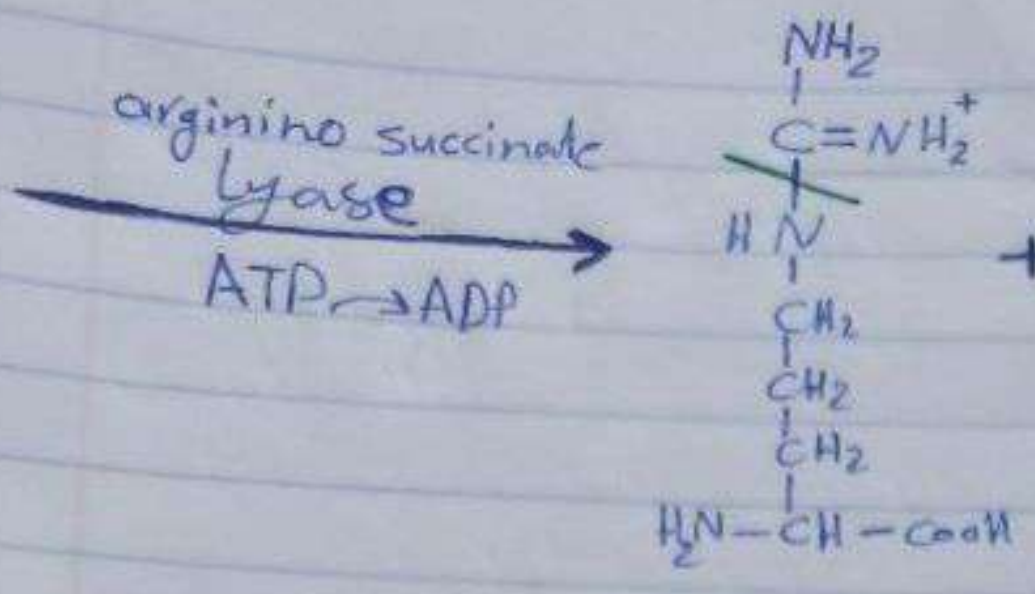
هنا الـ P سوف تتفاعل مع الـ O اللي على الـ L-citr.. وتعطيها δ+ ثم تجمع الـ H_2N اللي على الـ aspartic (زي اللي قبل).

* الـ aspartic acid مش جاي من الأكل. جاي من الـ glutamate اللي انا جمعت عليها الـ NH_3.



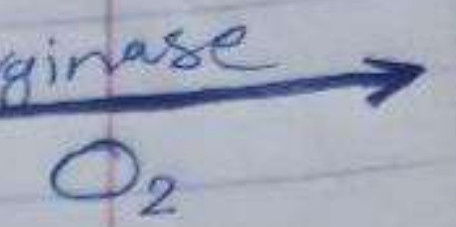
هذا اللي جمعنا عليها الـ NH2

* لذلك تعتبر الـ urea cycle من الـ open cycle

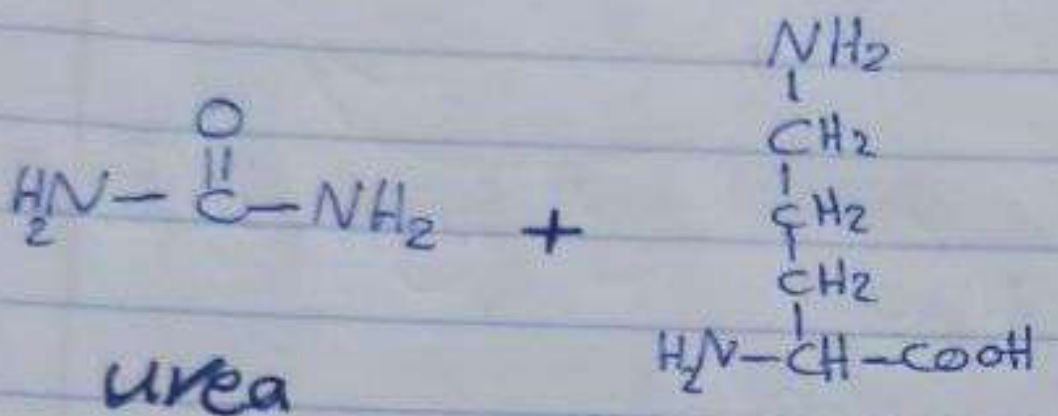


L-arginine

+ fumarate



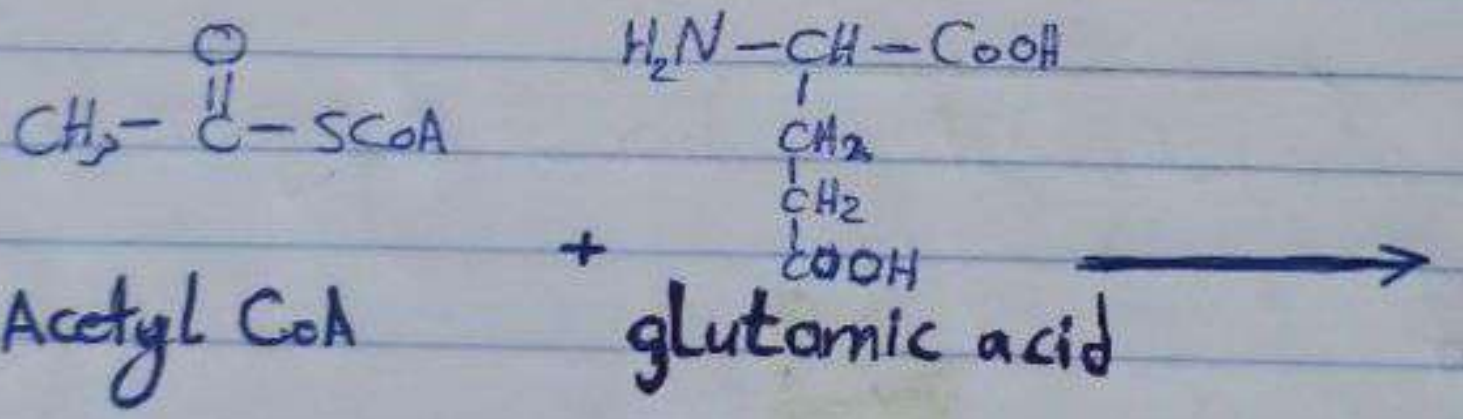
← هذه المادة بتتحول لـ malate بعدين بتتحول لـ fumarate hydratase بالـ fumarate. ثم بتتحول الـ malate لـ oxaloacetate ثم لـ aspartic وهكذا بتكرر العملية نفسها (cycle).



Regenaration of the cycle

← يعود ويدخل بالميتوكندريا وتستمر الـ cycle

* تحتاج الـ urea cycle الى 4ATP.
* الذي يحفز هذه الـ cycle في مادة الـ N-acetyl glutamate (NAG).



NAG

NAG

← * هذه المادة تدل على:

1. زيادة في Acetyl CoA
2. زيادة في الـ ATP
3. زيادة في الطاقة
4. انزيمات krebs شغالة
5. Fed state
6. زيادة الـ f.a. اللي أكلناها
7. زيادة في الـ insulin

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

② α-ketoglutarate :-

① glutamine.
② ~~aspara~~ glutamic acid.
③ Proline.
④ arginine.
⑤ histidine.

* ~~تحويل~~ الـ Proline مهم جداً في كل البروتينات لأنه اللي بيخلي البروتين يلفه فتخيل أن إنو الـ Proline يكون ~~ناقص~~ الجسم ما بيقدر يصنعه (essential) ولما الجسم يوم يستثني لما حضرتك تاكله كان ولا ~~ناقص~~ بروتين وللتنزيم في الجسم تمنع وكان إنتا مت.

③ Pyruvate :-

① alanine.
② serine.
③ glycine.
④ Cystiene.
⑤ Threonine.

* الـ Pyruvate يعتبر الـ α-keto acid ↑ والـ α-ketoglutarate الـ oxaloacetate
↳ يعني في كيتون وحمض على ذرة الكربون α

④ Fumarate :-

① Phenyl alanine
② Tyrosine
} aromatic

⑤ Succinyl CoA :-

① Threonine.
② methionine.
③ valine.
④ isoleucine.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة "20"

Amino acid Synthesis & Degradation

Remember :-

① glucogenic amino acid :

- 14 amino acid

② glucogenic & ketogenic amino acid :

- isoleucine و Phenyl alanine و tyrosin .

③ ketogenic amino acid :

- lysine و Leucine و Treptophan .

* الـ amino acid مهم كتير في الخلايا ولكن تراكمه يؤدي الى حدوث أمراض لذلك عندما يزيد في الجسم فإنه سوف يتحول الى غلوكوز أو ممكن يتم تكسيره.

Amino acid Degradation :-

* تحت في الميتوكندريا
* كل حمض أميني يتم تكسيره فمن سلسلة من التفاعلات ويمر بعدة تحولات في التركيب ليصل في النهاية الى أحد المركبات التالية :

① Oxaloacetate :-

الأحماض الأمينية التي في النهاية سوف تتحول الى ↑ هي :

1. Asparagine.
2. Aspartic acid.

معلومة حلوة

* أحد فوائد تكسير الـ asparagine هو :-
خلايا السرطان تتغذى على الـ asparagen وتعتمد عليه في البناء فأنا عندما أكسر الـ asparagen فأنا سوف أقتل الخلية السرطانية فعشان هيك يقوم العلاج من السرطان فانهم يقوموا بعمليتين هما: ① بيمارلوا مانع المريض ما يأكل asparagine بالمرة.
② بيحقنوا المريض بانزيم الـ asparagenase والذي يقوم بتحويل الـ asparagen الى aspartic acid.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

⑤ Acetyl CoA :-

① leucine.
② lysine.
③ Tryptophan.
④ isoleucine

} → Ketogenic

⑦ aceto acetate or aceto acetyl CoA :

① isoleucine.
② leucine.
③ Tryptophan.
④ Tyrosine.

مهم واختر

* ممكن يجي سؤال يقولك شو هو مصير الـ isoleucine ؟؟؟!! لازم أول شي تشوف هل الـ amino acid من الـ glucogenic ولا لا بعدها بتشتغل بناءً على اللي قبل..

مصير الـ isoleucine :
① glucose ② Keton bodies ③ succinyl CoA ④ acetyl CoA
⑤ acetoacetate or aceto acetyl CoA

Amino acid synthesis :

* الـ amino acid في نوعين essential و non essential احنا رح نشوف
الـ non essential اللي الجسم بيقدر يصنعهم.
* الستركتشرات هنا (في التصنيع) مطلوبة كلها.

I from α-ketoacid :-

① oxaloacetate + glutamic acid ⟵ AST / vit B_6 ⟶ α-Ketoglutarate + aspartic acid

oxaloacetate: O=C(COOH)–CH_2–COOH
glutamic acid: H_2N–CH(COOH)–CH_2–CH_2–COOH
α-Ketoglutarate: O=C(COOH)–CH_2–CH_2–COOH
aspartic acid: H_2N–CH(COOH)–CH_2–COOH

هي أول محض حيوي
مثنا بتهنيعه

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

② Pyruvate —ALT ، vit B_6→ alanine

Pyruvate + glutamic acid ⇄ α-ketoglutarate + alanine

alanine: $H_2N-CH(CH_3)-COOH$

هي ثاني حمض أميني
فعالا بتصنيعه

③ α-Ketoglutarate —glutamate dehydrogenase (NADPH → $NADP^+$ + NH_3 → free)→ glutamic acid

α-Ketoglutarate ⇄ glutamic acid (نفس الإنزيم: $NAD^+ \rightarrow NADH$, $-NH_3$)

glutamic acid: $H_2N-CH(CH_2-CH_2-COOH)-COOH$

هي ثالث حمض أميني
فعالا بتصنيعه

* لواجا سؤال ميكانيزم لازم ترسم كل الستركتشرات حتى ستركتشر الـ vit B_6 (Pyridoxal)

2 Amidation :

① glutamic acid —glutamine synthase (ATP → ADP + NH_3 ; عايزة طاقة والستركتشر)→ glutamine

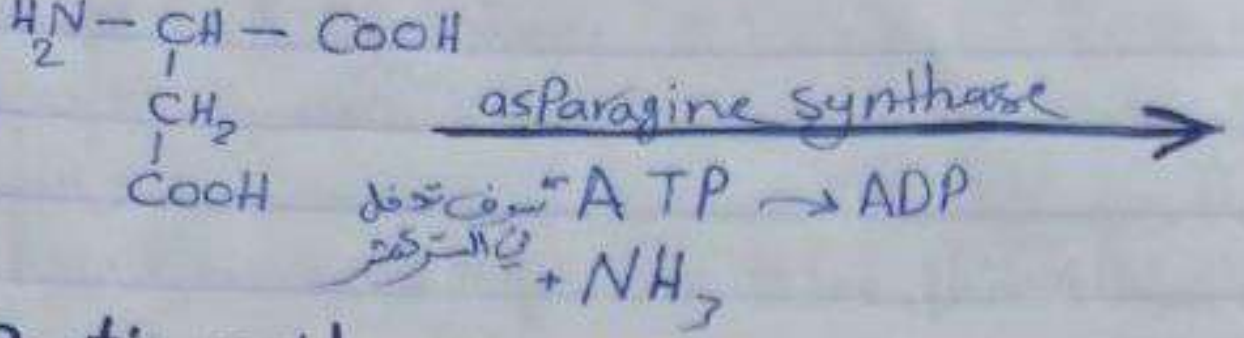
glutamic acid ⇄ glutamine (glutaminase)

glutamine: $H_2N-CH(CH_2-CH_2-C(=O)-NH_2)-COOH$

هي رابع حمض أميني
فعالا بتصنيعه

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

② aspartic acid

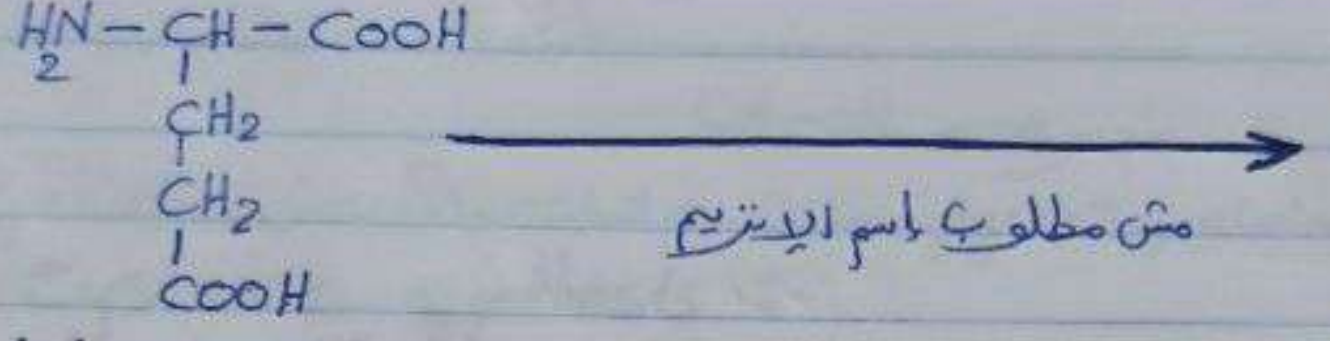


asparagine

هي حمض أميني غير أساسي
متصنعة بالجسم

③ cyclization :

glutamic acid



Proline

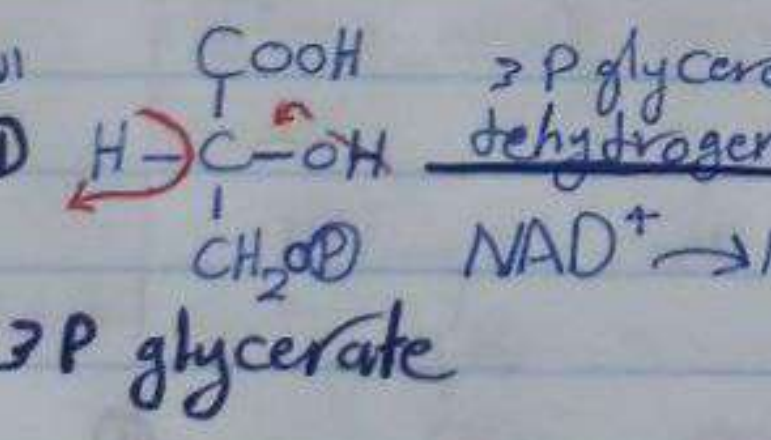
هي سادس حمض أميني
متصنعة

④ serine synthesis :-

* الـ serine مهم جداً في :
① بتبعي عليه الـ ② في الـ kinase لما يقوم بنزعها.
③ مهم في تكوين الـ O-glycosidic linkage
④ مهم في الـ base S في الـ Phospholipid .
⑤ مهم في تصنيع الـ sphingosine .

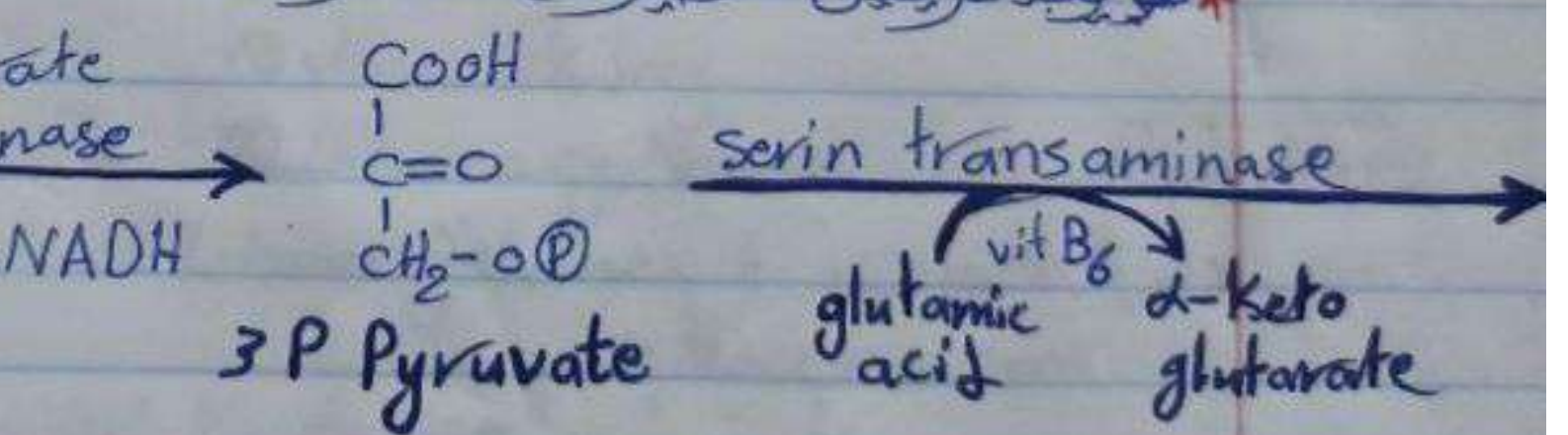
* هو يوجد طريقتين لتصنيع الـ serine وهما :-

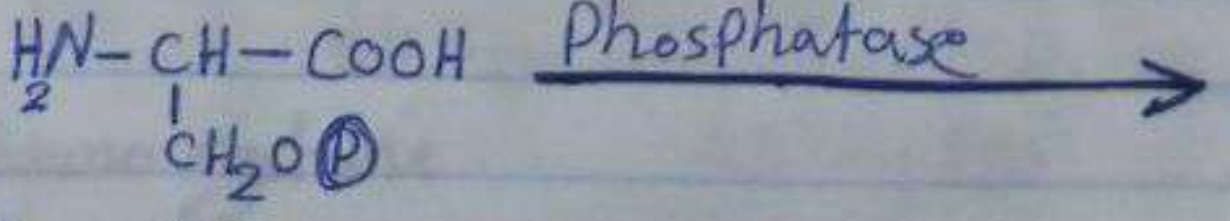
الطريقة الأولى ①



3P glycerate

3P Pyruvate





3P serine

serine

هي سابع حمض أميني
متصنعة

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

* لاحظ انو في التفاعل السابق بخطوة واحدة تحول الـ 3P Pglycerate إلى 3P Pyruvate بينما كان في الـ glycolysis في عدة تفاعلات لحتى أصل لـ Pyruvate. أنا هنا عنتي طاقة وبدي أصنع غيرن للزمن ATP وطاقة نالوت عم تصنيع الـ serine بسرعة مش العمول على بالقة. ولا مثلاً إحتاجي لطاقة فيمكن يحول الـ 3P Pyruvate لـ Pyruvate بواسطة الـ phosphatase وتعمل لطاقة كريبس.

5 Serine & glycine synthesis :-

الطريقة الثانية ②

$H_2N-CH(H)-COOH$ (glycine) —methyl transferase→ $H_2N-CH(CH_2-OH)-COOH$ (Serine)

THF / CH_2-OH

ATP → ADP

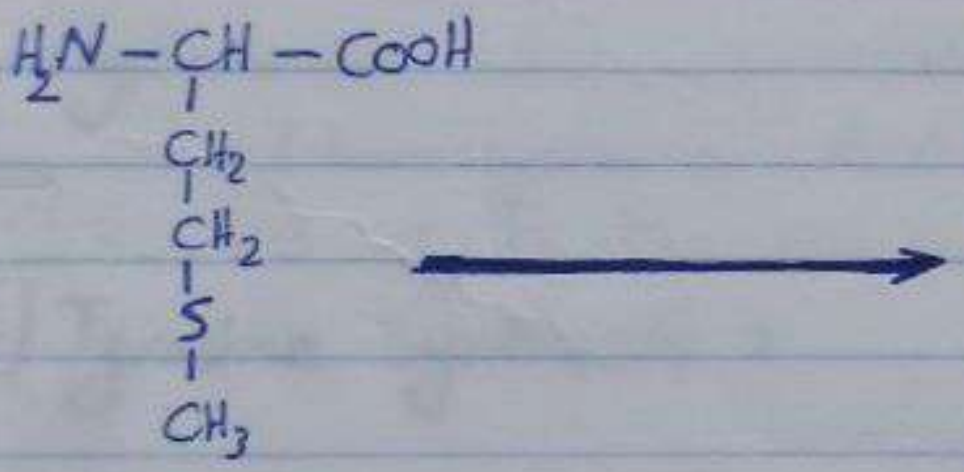
vit B_{12}

glycine في ثامن حمض أميني قمنا بتصنيعه

← CH_2-OH يتم نزعه

* ممكن نصنع الـ glycine من الـ alanine بنفس الإنزيم السابق ولكن بتضيف CH_2 من CH_2-OH.

6 Cysteine synthesis :-



methionine → L-homo cysteine

مادة خطيرة تتراكم في الجسم وتسبب:

① myo cardial infection
② hypertension
③ Pulmonary embolism
④ stones in kidney
⑤ L-homo cystinouria.

* طرق التخلص من الـ L-homo cysteine :-

الطريقة الأولى ①

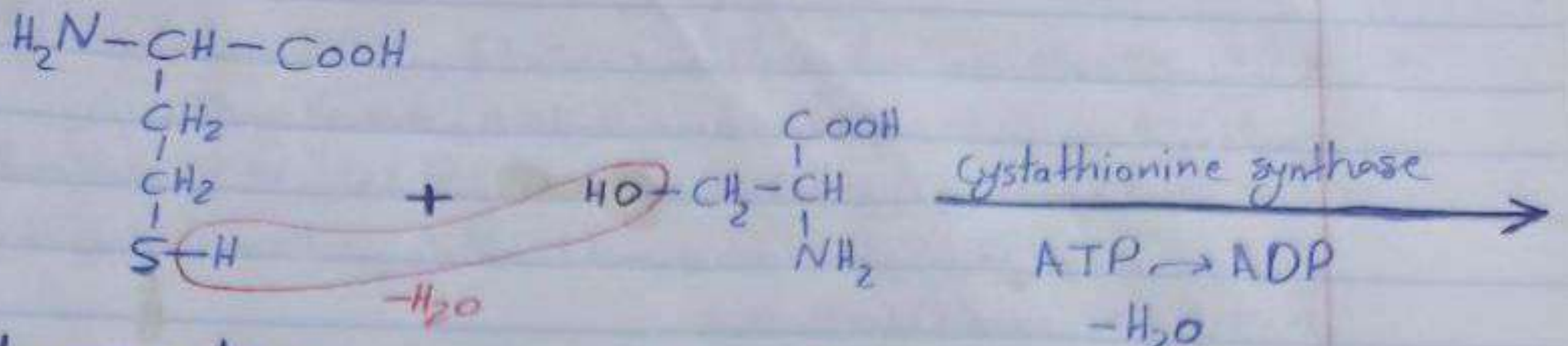
$H_2N-CH(CH_2-CH_2-SH)-COOH$ (L-homo cysteine) —methyl transferase→ $H_2N-CH(CH_2-CH_2-S-CH_3)-COOH$ (methionine)

THF / CH_3

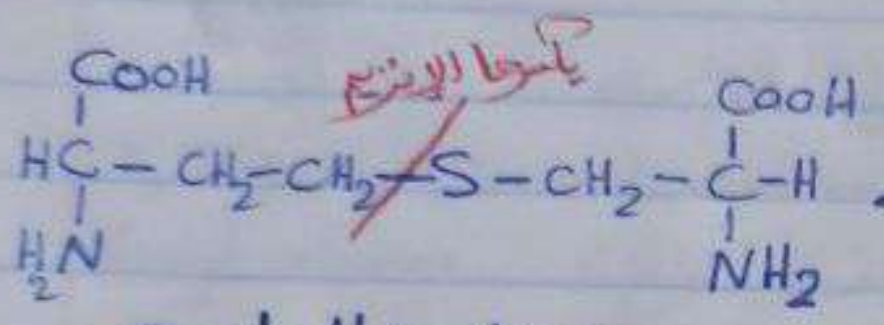
ATP → ADP

vit B_{12}

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



L-homocysteine + Serine → Cystathionine

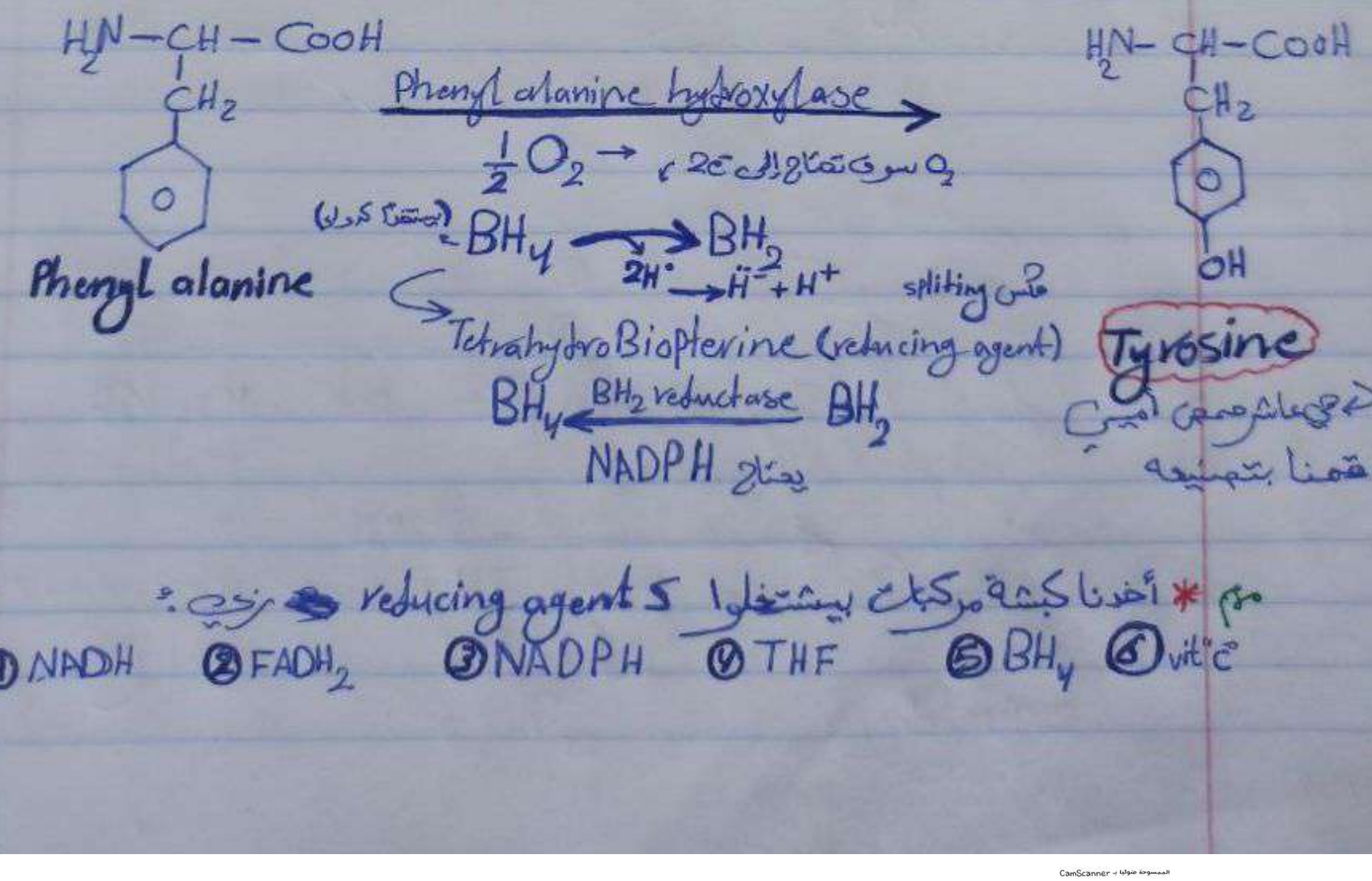


Cystathionine → Cysteine

Cysteine: في تاسع حمض أميني
قمنا بتصنيعه

* نقص انزيم الـ Cystathionine synthase يسبب الـ L-homocystinourea
والأعراض اللي قبل لأنو سوف يزداد الـ L-homocysteine.

⑦ Tyrosine synthesis :



Tyrosine: في عاشر حمض أميني
قمنا بتصنيعه

* مهم أخذنا كشفة مركبات بيشتغلوا reducing agents زي:
① NADH ② $FADH_2$ ③ NADPH ④ THF ⑤ BH_4 ⑥ vit°C

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة 21

Diseases :-

① Phenyl keton uria :-

* ينتج من نقص انزيم ال Phenyl alanine hydroxylase وهذا سوف يؤدي الى تراكم ال Phenyl alanin للذي الجسم مشرع يقدر يحوله الى Tyrosine.
* الجسم سوف يقوم بتحويل ال Phenyl alanine الى Phenyl lactate أي Phenyl acetate أو Pyruvate. وهذه المواد سوف تتراكم أيضاً.
* ينتج المرض أيضاً من نقص ال vit. BH_4 أو نقص الإنزيم BH_2 reductase.

→ **symptomes :-**

1. Mental retardation. إعاقة كاملة
2. Seizures. تشنجات
3. tremors. رعشة
4. falling of walk & talk بقدرش يتكلم ولا يقدر يمشي
5. fall to grow. يتوقف النمو
6. hypopegmentation. ال melanin تصنع من ال tyrosine والجسم بيزا المرض سوف يكون عنده نقص في ال tyrosine وبالتالي لن تتصنع صبغة الميلانين بشكل كافي فيكون لون البشرة عندهم فاتح (شبيه بالبياض لكن أخف منه).

وأيضاً بما أن ال Phenyl alanine موجود بكمية كبيرة جداً فإنه سوف يعمل Competative inhibitor لإنزيمات تصنيع الميلانين (لأنه شبيه ال tyrosine) وبالتالي لن تعمل هذه الإنزيمات إلا عند زيادة تركيز ال tyrosine والتي سوف يطرد ال Phenylalanine.

← **العلاج :-**

* العلاج الأساسي هو أنواعمل restriction لل Phenylalanine وأزود الغذاء بال Tyrosine.
* بعطيه علاجات أو أدوية زي :
  1. BH_4 ② 3,4 dihydroxy Phenylalanine ③ 5 hydroxy tryptophan
* الإجراءات السابقة لن تشفي المريض وإنما سوف تساعده في البقاء.

→ **new natal diagnosis :-**

* لازم أفحص الطفل خلال 24 إلى 48 ساعة بالكثير وإلا ممكن يموت.
* لو الطفل مثلاً ياخذ حليب الأم وهو مريض ممكن يموت.
* في الدول المتقدمة يتم فحص انزيمات الطفل وال DNA الخاص منه قبل الولادة وتسمى (antinatal).
* بيعطوا الطفل علاج يسمى matern لأنه ممنوع ياخذ حليب الأم. (supplement).

← ممكن تكون الأم كبيرة في السن وحملت ويكون عندها نقص في الإنزيمات فيرتفع عندها Phenylalanine في الدم ويؤثر على الجنين (مع العلم أن الجنين سليم).

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

(أو الـ BH_4 أو الـ reductase)

* لو نقص الـ Phenyl alanine oxidase سوف يؤدي إلى تراكم الـ Phenyl alanine وثم يقوم الجسم بالتخلص منه عن طريقه تحويله الى Phenyl Pyruvate ومنه الى Phenyl lactic acid وثم الى Phenyl acetate. وممكن طبعاً يحوله الى fumarate من الدورة. وصول سوف يتراكموا في الـ brain ويسبب إعاقة ولو استمر ممكن يؤدي الى الوفاة ولازم ما يأكل Phenyl alanine بالمرة.

* الحرمن السابق مرمن ورايي. لو كان في طفل عنده نقص في الإنزيم وحنا لازم أمنع عنه حليب الأم والـ سوف يقتل الطفل ولازم لأعطيه formula خاصة.

مهم * أخذنا حالتين إنو حليب الأم ممكن يقتل الطفل وهما:

① نقص الـ medium chain f.a. acyl CoA dehydrogenase مما يؤدي الى تراكمه

② نقص الـ Phenyl alanine oxidase مما يؤدي الى تراكم الـ Phenyl alanine.

في هذه الحالتين لازم أعطي المريض (الطفل) formula خاصة والا سوف يموت.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

③ Albinism :- مرض البهاق

* ينتج من نقص شديد أو انعدام في الـ tyrosinase واللي هي مجموعة انزيمات تقوم بتحويل الـ Tyrosine الى صبغة الـ melanine.
* سوف يكون المريض جلد البشرة تبعته بيضاء نامعة ولون شعره أبيض و Pale eye
* المريض أيضاً بلون عنده photophopia والـ sun burns.

④ Homocystinouria :-

* ينتج من نقص الإنزيم methyl transferase أو الـ THF أو الـ vit B_{12}. مما يؤدي الى تراكم الـ L-homocystiene وبالتالي لن تتحول الى methionine
* وينتج أيضاً من نقص الانزيم cystathionine synthase أو الـ vit B_6 وبالتالي لن تتحول الـ L-homocystiene الى cystiene.

* **العلاج:**

العلاج هو انزاد أعمل restriction لل methionine (أعطيه أقل كمية ممكنة).
وبرضو أعطيه علاجات زي:

① vit B_6 ② vit B_{12} ③ THF

→ **symptomes :-**

① destroy lens of the eye. (Catark) بيعمل مياه بيضاء
② skeletal abnormalities.
③ Premature arteries. بسبب ترسيب داخلي
④ mental retardation.
⑤ osteoporosis.
⑥ stone formation in kidney.

⑤ Alkaptinouria :-

* ظهور صبغة سوداء في العظم والغضاريف والعضلات واللثة والبول.
* ينتج من نقص الإنزيم homogentisic acid oxidase مما يؤدي الى تراكم الـ homogentisic acid

Phala. → Tyrosine → → homogentisic acid —(homogentisic acid oxidase)→ → → → fumarate & acetoacetate

بسبب تراكم وتعطي صبغة سوداء

* العلاج هو تقليل أكل الـ Phenylalanine والـ Tyrosine.
* هذا المرض asymptomatic أي ليس له أعراض حتى سن الأربعين

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

② Maple syrup disease :-

-recessive disease. مرض متنحي

* ينتج من نقص الإنزيم α-keto acid dehydrogenase والذي يقوم بتحويل الـ Branch chain amino acid (valine و leucine و isoleucine) الى الـ acetyl CoA والـ acetoacetate.
* ممكن ينتج المرض من نقص فيتامين الـ TPP.
* في هذا المرض تكون رائحة البول زي توت العليق.

$$\underset{\text{Valine, Leucine, Isoleucine}}{\overset{H_2N}{\underset{R}{CH}}-COOH} \longrightarrow \underset{\text{α-Keto acid}}{\overset{COOH}{\underset{R}{C}}=O} \xrightarrow[TPP]{\text{dehydrogenase}}$$

α-Keto acid
↓
له رائحة العزاولة

* نقص الإنزيم أو الفيتامين سوف يؤدي الى تراكم الـ Branch chain A.a. و الـ α-ket acid وسيظهر الـ α-keto acid في البول.

→ symptomes :

1. brain toxocity. هنا سبب يقتل المرض
2. vomiting.
3. acidosis. بيكاربونات عشان هيك في العلاج تحتاج الى
4. dehydration.
5. maple syrup odor in urin.
6. mental retardation.
7. Physical disability.

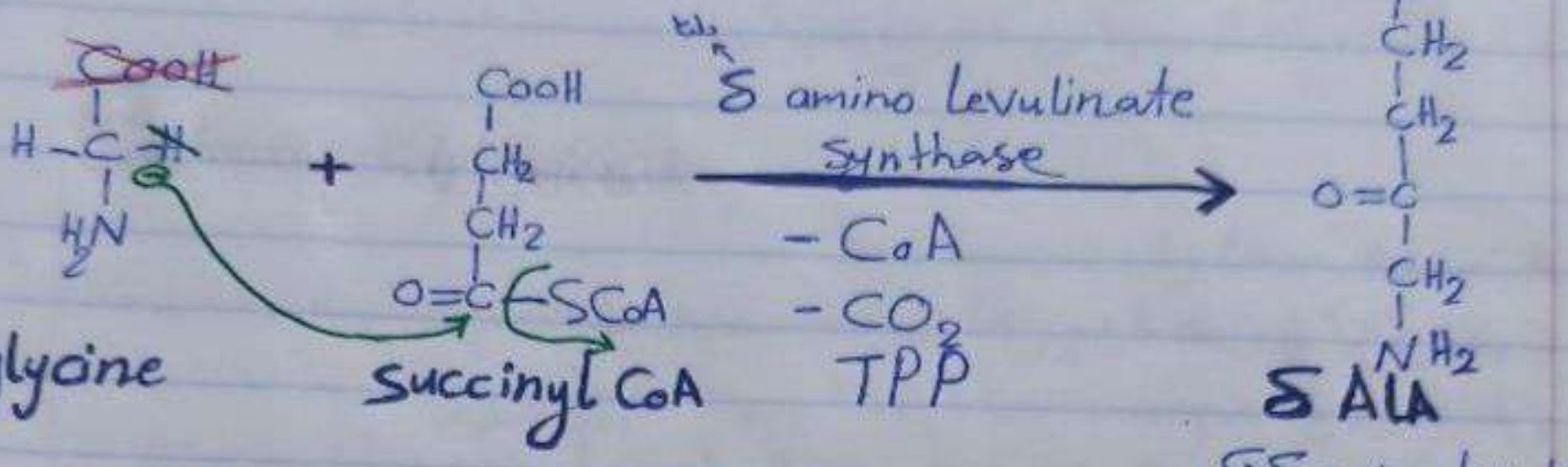
* في نوعين من المرض وهما
  - Thiamine response : هنا بيكون نقص في الـ TPP والعلاج انو أزوده بالـ TPP طول حياته.
  - Thiamin non response : هنا بيكون نقص في الإنزيم والعلاج إنو لازم أبعد عنه حمل الـ B.a الثلاثة (أعطيه أقل كمية). ولازم أعرف الطفل خلال 24 ساعة من الولادة لأنو ممكن يموت بسبب حليب الأم (في ثالث حالة بيكون فيها حليب الأم يقتل الطفل)

Conversion of A.a to specific Products

Heme synthesis :-

* تصنّع الـ heme في الـ liver والـ bone marrow.

* from glycine & succinyl CoA

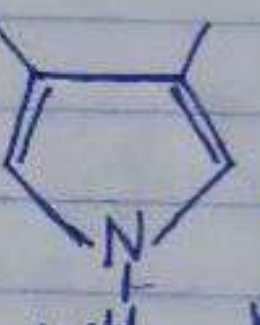


δ amino Levulinic acid

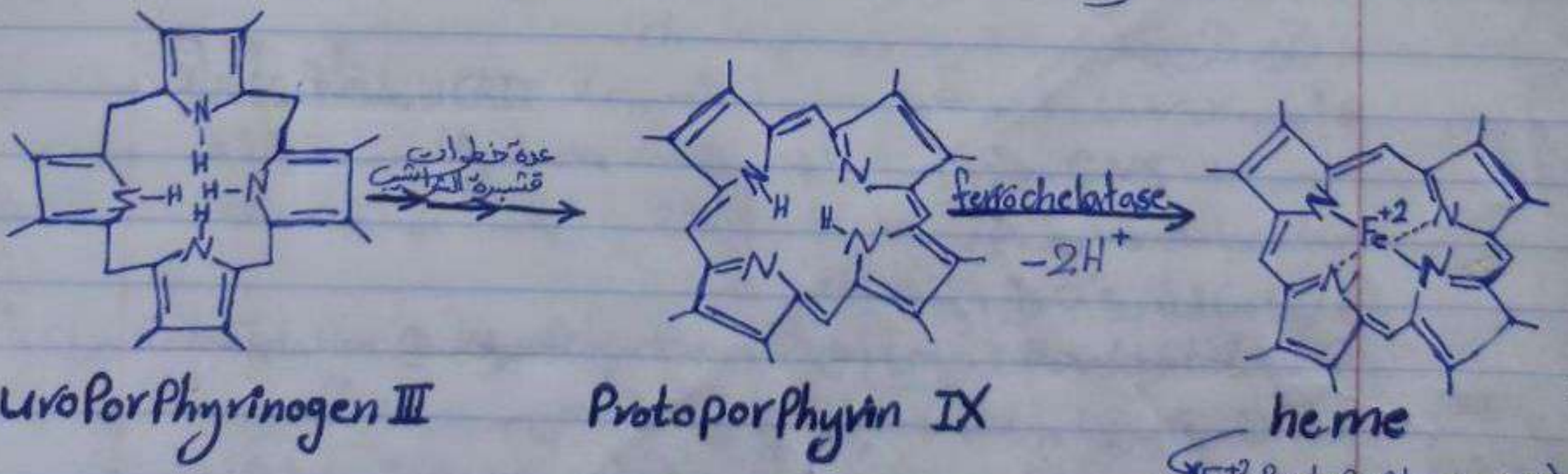
* العنزوم عندما تحجم الـ O_2 على الكربونيل ، تفك الـ double bond ويتكون عند HO. ويتكون B.b ولكن لأنه لا يوجد طاقة كامنة لذلك. فلو كان موجود NADPH كان فك الـ HO.
* اللي بينشط الـ δ amino levulinate synthase هو تكون الـ heme أو زيادة تشبع الـ heme تسمى hemine.

2 δ ALA —(δ amino levulinate dehydrogenase)→ Prophobilinogen —(Uroporphyrinogen III synthase)→

لـ هورل الجزيئين سوف يتفاعلوا على بعض ويعملوا cycle. كيف؟ ليش؟ بعرفش



* الـ Leaf (Pb) (الرصاص) يقوم بتثبيط أو توقيف الإنزيم δ amino levulinate dehydrogenase عشان هيك الرصاص سام. أو ممكن يرموا الـ Pb يحل محل الـ Fe^{+2} في التفاعل الآخير.



Uroporphyrinogen III — Protoporphyrin IX — heme

(heme = Fe^{+2} Protoporphyrin IX)

* الـ hamine لها نفس تركيب الـ heme ولكن بـ Fe^{+3}.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

محاضرة 22 والأخيرة

→ Porphyrias :-

* هي مجموعة من الأمراض ناتجة عن نقص في أي إنزيم من إنزيمات تصنيع الـ heme.
* ممكن تكون هاي الأمراض وراثية (inherited) أو مكتسبة (acquired).
* ينتج عن هاي الأمراض تراكم في مركبات الـ Porphyrine (في المركبات اللي تحتوي على porphyrin)
* الـ Porphyrias عبارة عن 15 مرض تقريباً ومن هذه الأمراض :-

1 Chronic Porphyrias :-

* يصيب الـ liver والـ bone marrow.
* يظهر غالباً في العقد الرابع والخامس من حياة الإنسان (يعني من سن الـ 40 أو الـ 50).
وبالتالي هو acquired.
* تتراكم الـ Porphyrine وتذهب على الجلد وتسبب skin rash (طفح جلدي) وتذهب للبول وتسبب dark urin.
* في حالات يتزود من حدة المرض مثل :-
① hepatitis ② Aids (مرض الإيدز) ③ HIV infection
④ exposure to sunlight ⑤ alcohol ingestion

* مركبات الـ Porphyrine يكون لونها أحمر (red) بسبب الـ Conjegated system (double-single) ويمتصوا كل الألوان ماعدا اللون الأحمر. لذلك ينعكس اللون الأحمر ويظهر.
* مركبات الـ Porphyrine يعتبروا free radical متنقل بسبب الـ double-single.
* هاذا المرض من اسمه (chronic) يعني مرض مزمن بيضل مع الإنسان طول حياته

2 Acute Porphyrias :-

* هاذا ممكن المريض يتعالج عندما يشتغل الإنزيم. يعني حسب مزاج الإنزيم بدو يشتغل أولا.
* لكن ممكن يتطور هذا المرض ويصبح chronic.
* يصيب الـ liver والـ bone marrow وأيضاً يصيب الـ GIT ويسبب الـ abdominal Pain
ويصيب الـ CNS ويسبب أمراض نفسية (Psychiatric disease) ويصيب أيضاً الـ Cardio vasculer. يعني منتشرة في كل الجسم ويسبب أيضاً skin rash.
* في بعض الأدوية بتزود من حدة المرض مثل :-
① الـ Phenobarbital (منوّم) ② الـ grise flavine (الفطريات) ③ hydantation (للصرع).
هدول الأدوية بيزودا من الـ Cytochrom P450 في الكبد والتالي سرع بيزداد تكسير الـ heme فيزداد الـ synthesis of heme أكثر يزداد تصنيع الـ ALA وبالتالي سرع يزداد المرض لأنو أنا عندي الإنزيمات ناقصة اللي تقوم بتصنيع الـ heme. هاذا الإنزيم اللي عملته هذه الأدوية يسمى (enzyme induce)

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

3 Erythropoietic Porphyrias :-

* يصيب الـ liver و الـ barem و الـ RBCs.
* مرض وراثي متنحي autosomal recessive congenital disease يعني من الطفولة يصيب المرض منذ الولادة.
* يؤدي على skin rash وتسبب أيضاً Cholestatic liver (أي حصوات من البيليروبين في الكبد) وأيضاً تسبب liver cirrhosis و liver failer.

→ Treatment :-

① multivitamin.
② antiradical as vitamin A, E, C or zinc or other.
③ hemine. يعطى حتى يتوقف الـ synthesis وبالتالي سوف تقل الـ Porphyrine.
④ Blood supply. نقل الدم

Degradation of Heme :-

من مطلوب ستركشرات

heme —(heme mono oxygenase)→ bilveridine —(reductase)→ billirubin

O_2 / Fe^{3+} / Co ← لتثبيت الأكسجين
NADPH → $NADP^+$

NADPH → $NADP^+$

billirubin: non Polar ← Lipid

* الـ NADPH دائماً بتكون للتصنيع ماش للهدم. ولكن تكسير الـ heme هي تقريباً على ما أعتقد الحالة الوحيدة التي سوف تستهلك NADPH.
* المسار السابق يحدث في الـ liver وفي الـ spleen. واللي بيحدث في الـ spleen يحتاج albumine لحمل الـ billirubin لأنها lipid.

billirubin + 2 glucuronic acid —(glucuronyl transferase)→ billirubin 2 glucuronic acid

Polar ←

ليش:
unconjugate or indirect

ليش: Conjugate or direct

* لمعرفة هل في مشاكل أولاً بيقيسوا نسبة الـ unconjugate مال Conjugate والـ total.
* الـ billirubin 2 glucuronic acid جزء قليل منه سوف يذهب الى الـ Kidney ويظهر في البول ويلون البول غامق شوي، والجزء الأكبر منه سوف يذهب الى bile salt ويفرز عامعيا في الـ small intistine ثم يكمل مساره الى الـ large intistine وهناك تقوم الـ flora بتكسيره الى نوعين:

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

③ Hepatocellular Jundice :-

* هنا بيكون خلايا الكبد فقدوا فيها مرض أو خلل نتيجة لأحد الأمراض التالية:
① liver serosis ② Cancer ③ hepatitis A, B, C
* هنا سوف يزداد الـ unconjugat ولكن الـ total ما بيكون عالي. لأنو الكبدي نقص في الانزيم مش قادرة تحول الـ unconj. الى conj.
* هذا المرض سوف يؤدي الى زيادة كل انزيمات الكبد.

④ Newborn Jundice :-

* الحوالي اليوم الحدد بيكون عندهم الانزيم لسا متكونش منهم منظور عندهم اصفار ولكن لحالهم منهم من حليب الأم بعد فترة سوف يتنشط الإنزيم. ولو لم يتصفى من حليب الأم لازم نعرض من حليب الأم بعد فترة سوف يتنشط الإنزيم. ولو لم يتصفى من حليب الأم لازم نعرض الطفل للضوء (ضوء النيون أفضل من ضوء الشمس) أو ممكن نعطيه في الحضانة ويكون في ضوء لونه أزرق سوف ينشط الإنزيم ويكسر أيضاً الـ billrubine. لكن لو كان الصفار كتير لازم نودية على المستشفى والا ممكن يموت.

هذا ثاني مركب سوف نشتغل عليه الـ Aa.

Catecholamine :-

* تتمتع من الـ Phenyl alanine.
* الـ Catecholamine هي الـ Dopamine والـ adrenalaline (EPinePhreine) والـ noradrenaline (norePinePhreine). وهم عبارة عن neurotransmitters.

① الـ urobilinogen : سوف يصير absorption ويذهب الى الـ liver ثم الى الـ kidney ويخرج مع البول.

② الـ stercobilinogen : سوف يذهب الى الـ feaces ويعطي لون brown.
لهم دور لكشف مرض المرارة

* المرارة :-
من أعراضها Pain abdominal , vomiting , brown feaces like clay (طينة).

→ Jundice :-

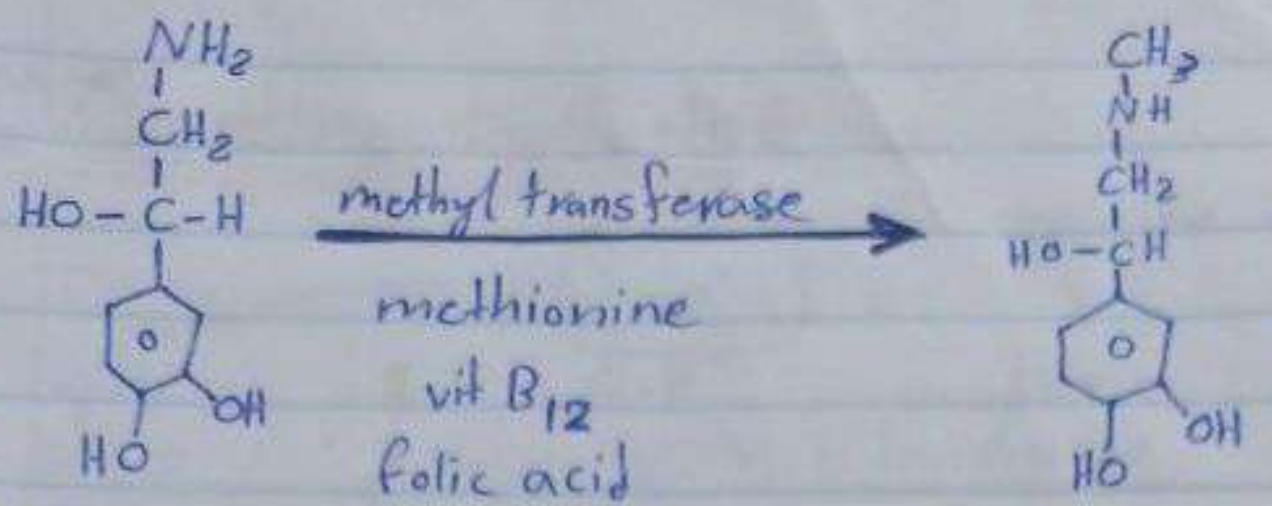
* الصفار وهو عرض وليس مرض (symptom not discase).
* من علاماته انه يصير لون الـ skin والـ nails (الأظافر) والـ sclera (بياض العين) أصفر.
* في عدة أمراض تسبب الـ Jundice وهي :

① Hemolytic diseases :-
↳ as resut of RBCs lysis.
that mean → any type of anemia :-
① Thalassemia.
② Sickle cell anemia.
③ Methoglobenimia.
④ hemoglubin C & hemoglubin HC.
⑤ Pyruvate kinase deficeny anemia.
⑥ G6P dehydrogenase anemia. total ↑,

* هنا سوف يزيد الـ unconjugate لأنو الإنزيمات بتكون شغالة لكن بيجيها كمية كبيرة من الـ bone للتكسير وبالتالي بتكون مش قادره تلاحق على هذه الزيادة.

② Obstructive Type :-
ينتج من
* إنسداد القنوات المرارية بـ stone سواء كانت صغيرة أو كبيرة أو ينتج من Cancer أو ينتج من تخشيب الـ bile duct (bile duct serosis).
* هنا بيكون إنزيم إسمو الـ alkaline Phosphatase عالي ، يزيد في العظم والكبد.
* هنا بيكون الـ conjugate هو اللي عالي لأنو الكبد عملت تحويل ولكن المشكلة فش تصريف لأن القنوات مغلقة.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



noradrenaline or norepinephreine

adrenaline or epinephreine

* هادا العمار ممكن يوقف عند الـ dopamine مثلاً أو عند الـ noradrenaline وذلك حسب حاجة الجسم.

Catecholamine degradation :-

* يوجد انزيمين يقوموا بتكسيرهم وهما:
  - تكسير وتحويلهم لـ Polar ←
  - ① **MAO** (mono amino oxidase) :- بيكسر من عند الـ N واللي جنبها (أي بباقي التركيب) ويحولها الى كربونيل (C=O).

② **COMT** "Catecholamine O methyl transferase" :- يضيف مجموعة methyl على كل OH.

* التكسير إما يبدأ بـ MAO وينتهي بـ COMT أو العكس، المهم انو المركبات لازم تمر على الإنزيمين.

* في مجموعة من الأدوية بل مجموعات بتشتغل على هدول الإنزيمين بتعمل إلهم تثبيط، يُستخدموا هدول الأدوية للناس اللي بدها تنتحر واللي عندها اكتئاب شديد.

antidepressant → anti MAO
→ anti COMT

هدول الأدوية رح يزيدوا الـ dopamine ولكن رح يرفعوا الضغط.

* في أدوية لمرضى الضغط بتعمل عكس اللي جبل هيني ← بتنشط الـ MAO و الـ COMT.

مهم جداً * في سؤال دايم بيجي: Q- mention some reducing agent with one reaction for each ??

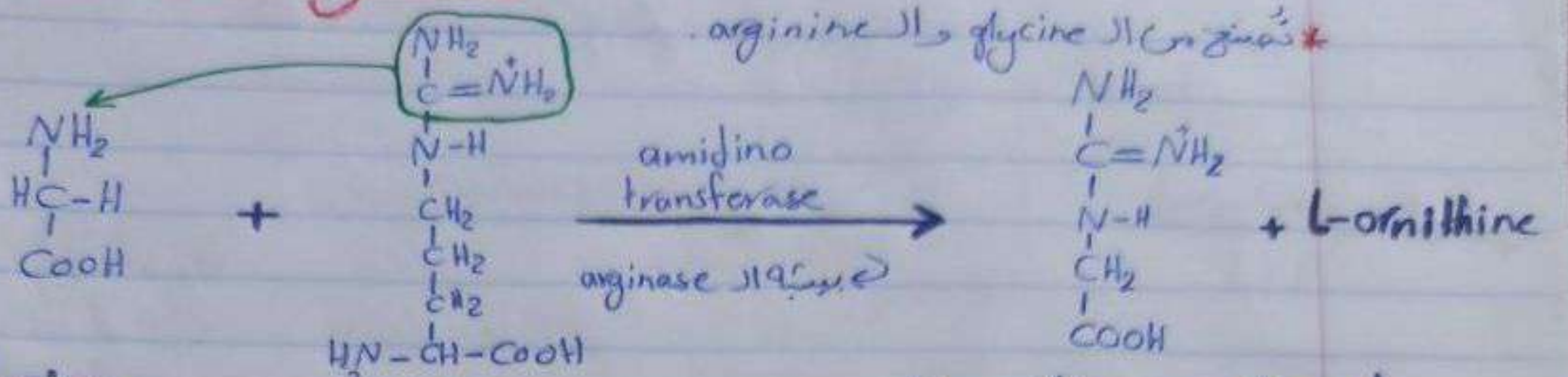
* لما يجي سؤال بيقولك شو هو الـ glycine أو الـ Phenyl alanine لازم تكتب ايش بيصنعوا مثلاً Ph. amine تدخل في تصنيع الـ Catecholamine وهكذا.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

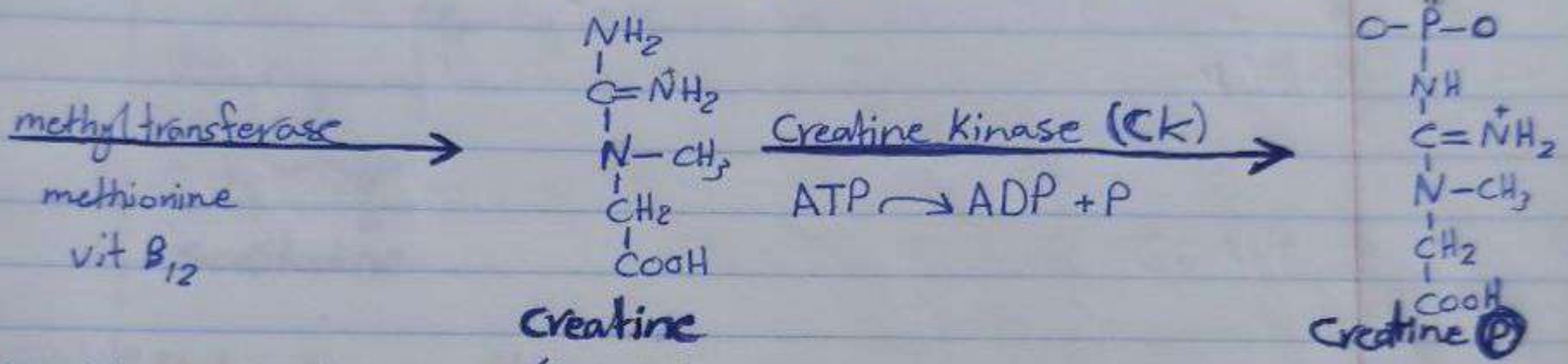
هادا التالت معي
نمتحن الـ A.a.

Creatine Synthesis :-

* تُصنع من الـ glycine والـ arginine.

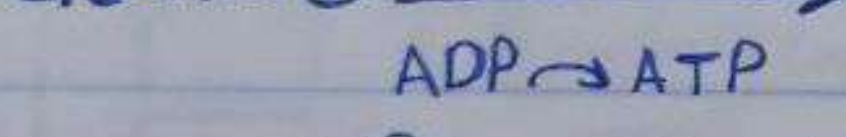


* إحنا بدنا نضيف مجموعة فوسفات على ↑ حتى يصبح Creatine Phosphate . والأفضل إنو تكون طرفية عشان نقدر لاحقاً نعمل Protection في الأول حتى لا يتفاعل ⓟ مع الـ N للوسطية.



← يُستخدم كدواء وبياخدوا اللي بيلعبوا حديد (كمان الرقباء)

* عندما تحتاج العضلة للطاقة فإنها سوف تكسر الفوسفات ← (أو لما يزيد تركيزه)



ADP → ATP ← Cycle, more soluble

* الـ creatinine يظهر في الـ kidney ويستخدم لقياس وظائف الكلية.
* أيضاً كما حكينا بتقيس وظائف الـ kidney وهي الـ urea والـ billirubin والـ creatinine.

→ Type of CK :-

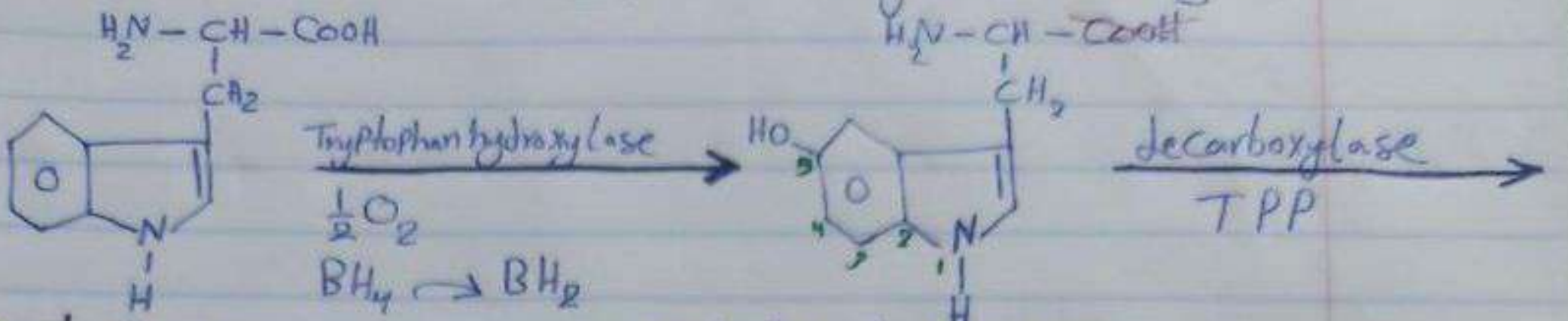
① CK BB → in brain
② CK MM → in skeletal muscle
③ CK MM / MB → عندما تتفجر خلايا myocardial infarction (إحتشاء) يظهر في الـ
$\frac{2}{3}$ $\frac{1}{3}$ القلب وما تقدر تضخ الدم. ← بيسكر الشريان الأورطي

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

هادا رابع عربي
نصنعهن الـ A.a

Serotonin synthesis :-

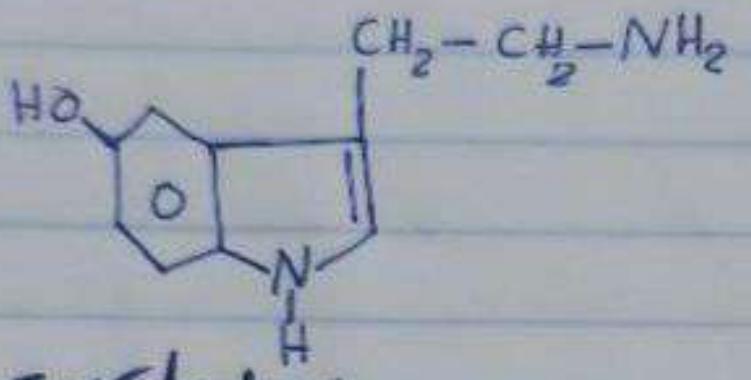
* يُصنع من الـ Tryptophane . وهو أحد هرمونات السعادة.



Tryptophane

5-hydroxytreptophane

يُستخدم كعلاج لمرض Phenyl Ketone uria الـ

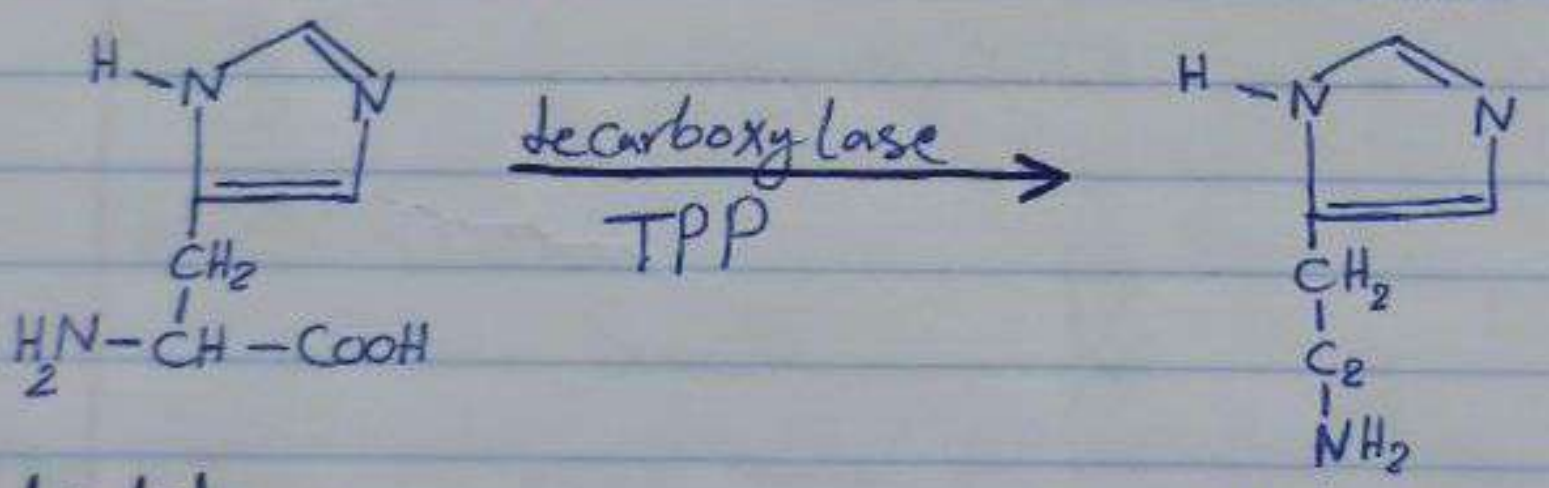


serotonine

هادا خامس عربي
نصنعه من الـ Aa

Histamine synthesis :-

* يُصنع من الـ histidine .



histidine

Histamine

* Tryptophan hydroxylase والـ Dopamine hydroxylase و Tyrosine hydroxylase الـ
الدكتور ملكي الحفز من هما إنزيم واحد رئيسي aromatic aminoacid hydroxylase .

* لو الدكتور حابب يتغلسف (كالعادة طبعاً) ممكن يجيب سؤال يقولك شو خبر عن الأمراض
التي يتم فحصها من الـ urine ؟!!! 😳

* تم بحمد الله *

محمد محمود عرب 14/12/2018

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

Ch: Lipid

1. mention the decarboxylase reaction ?

2. Mention the layase reaction ?

3. mention the serine reaction ?

4. Write the mechanism of :-
   - ① Carnitine
   - ② HMG CoA synthase
   - ③ HMG CoA lyase
   - ④ HMG CoA reductase
   - ⑤ sphangosine synthase
   - ⑥ Ceramite synthase
   - ⑦ thioesterase
   - ⑧ thiolase
   - ⑨ thiopherase
   - ⑩ acyl oxidase

5. mention the isomerase reaction ?

6. Compare between :-
   - ① hyperglycemia & hypoglycemia
   - ② Refsum & zellwegar disease
   - ③ CAT_1 & CAT_2
   - ④ Phosphatidyl Cholin & Phosphatidyl serin (structure)
   - ⑤ Palmitic acid & stearic acid (no. of step for synthesis fa.)
   - ⑥ Phosphatidyl ethanolamine & Phosphatidyl Insitol (structure)

7. Please, synthesis a Palmitic acid ?

8. Please, synthesis oliec acid ?

CamScanner الممسوحة ضوئيا بـ

9 Please , make β-oxidation to linoleic acid ?

10 By 2 method , synthesis phosphatidyl ethanol amine ?

11 explain why the 3-OH buteric acid as keton body is high in energy ?

12 explain how the anticholestrol drugs inhibition the cholestrol synthesis ? or what the mechanism of atrovastatin ?

13 explain the relationship between femal & male hormons ?

14 The body can synthesis a phenyl ring . explain ?

15 mention the Case that the keton body is formation ?

16 mention the reducing agent reaction ?

17 write just one reaction occure in it spleting of electron ?

18 mention the second mesenger ?

19 from ~~inositol~~ inistol diphosphat (PI_2), how Produce second mesengers ?

20 Mention the mechanism of enzyme that needed to O_2 ?

21 mention the methods of synthesis the fructose ?

22 mention the methods of synAtressis the mannose ?

23 From mannose , how can synthesis of DHAP ?

24 write two mechanizme for NADPH Production ?

25 explain why / Carbohydrate can converting to lipid ?

26 explain why / similarity appears for cholestrol & keton bodies synthesis ?

CamScanner الممسوحة ضوئيا بـ

9 Write the mechanism of ؟

① Arginase
② ALA synthase
③ Ferrochelase
④ amido transferase
⑤ arginosuccinate synthase
⑥ argino succinate lyase

10 mention some disease that is diagnosis from urin?

11 serine, Proline, glutamine, Asparginc, Tyrosine, Please synthesis this amino acid by one method just?

12 mention just two amidation reaction ?

13 from Tryptophan amino acid, synthesis any thing for treatment a phenyl keton uria disease?

14 determination the site in heme synthesis that the Pb^{+2} inhibition the cycle?

15 write the Pathway of-
① seratonine synthesis.
② Histamine synthesis.
③ Creatine synthesis.

16 explain why urea cycle is open cycle?
17 mention 3 ~~excess~~ cases, in which the mother milk can kill the infat?
18 mention 3 substance, the accumulation of it can cause Catarkt?

محمد محمود زعرب

CamScanner الممسوحة ضوئيا بـ

Ch: Amino acid & Protein

1. mention the enzyme will need to O_2 (with mechanism) ?

2. mention the decarboxylase reaction ?

3. Arginine is vital amino acid , write the metabolic reaction that use argine ??

4. write one reaction to :-
   - ① Serine
   - ② glycine
   - ③ Arginine
   - ④ Tyrosin
   - ⑤ Treptophane
   - ⑥ Histidine

5. Compare between :-
   - ① Argino succinate synthase & argino succinate lyase ?
   - ② Arginase & amine transferase
   - ③ GOT & GPT
   - ④ Hemine & N-acetyl glutamate
   - ⑤ L-citrolline & L-ornithine

6. mention the substance that use to measure the kidney function?

7. mention some reducing agent with one reaction for each ?

8. menthion the method for Collection nitrogen with reaction ?

CamScanner الممسوحة ضوئيا بـ