



Glucose metabolism



Metabolism

- Most pathways can be classified into:

مركبات
عقده
Protein
DNA

- **Catabolism:** degrade complex molecules (proteins, carbohydrate and triglycerides) to few simple products (CO_2 , NH_3 and H_2O). Capture chemical energy to form ATP. Considered a **convergent** process (large no. of substances are degraded to few common end products).
- **Anabolism:** synthesize complex end products from simple precursors. Requires energy which is provided by the breakdown of ATP. Considered a **divergent** process (few starting precursors produce wide variety of complex substances)

طبيب ، نبدأ بالـ Glucose Metabolism . الـ Glucose Metabolism أنا في عندي

نوعين من الميتابوليزم : يا Catabolism يا Anabolism . يعني أنا الـ

macromolecules هاي ، يا إما بكسرها يا إما ببنيتها . أنا بدي إنزيمات ، بدي بروتينات . . شو

بعمل؟ بروح للـ amino acids تبعتي . . يعني أنا أكلت ، بدي أنسولين هلق ، شو أساوي؟ لازم

أصنعه ، هرمون هذا ، بروتين ، فمعناها بدي أروح للـ amino acids الموجودة عندي وأبلس أصنع

أنسولين ، فهذا شو بنسميه؟ Cata ولا Ana؟ Anabolism . بناء يعني Anabolism ، و

Catabolism اللي هو عمليات الهدم ، هي عمليات التكسير .

"أنا أخذت أشياء تحتوي على Starch مثلاً ، الـ Starch هلق فككته حولته لـ Glucose ،

كسرتة على شكل Glucose ، هلق ببلش أستخدمه بدخله بالـ Glycolysis وبكسره لأبسط

أنواع الطاقة اللي هو إيش؟ CO_2 و H_2O . بالنسبة للبروتينات بنكسرها وبنزيد عليها من هذول

NH_3 كمان ، الـ CO_2 fatty acids و H_2O . . مية و CO_2 كلهم بطلعوا مية و

CO_2 ما عدا البروتينات بطلعلي طبعاً كمان الـ nucleotides اللي هم الـ DNA كمان بطلع

اللي هم nitrogenous substances شي مختلف .

الـ Catabolism زي ما قلنا من complex molecules بحولها لـ very simple

molecules اللي هم poor energy molecules زي الـ CO_2 والـ Water ، وقلنا

إن هاي بنسميها Convergent Method . الـ Anabolism إني أصنع من أشياء بسيطة

complex compounds وحقينا إن هاي العملية بنسميها Divergent Process ،

بتحتاج ATP وبتحتاج NADPH ، بينما الـ Catabolism بتطلع ، بتطلع ATP و

NADH . هاي الـ protein والـ polysaccharide والـ lipids كلها فككتها بـ Citric

Acid Cycle طلعتلي ATP و CO_2 وفيه NH_3 حكيانا .

"هون عملية الـ Catabolism من carbohydrate، fat، protein لـ energy poor

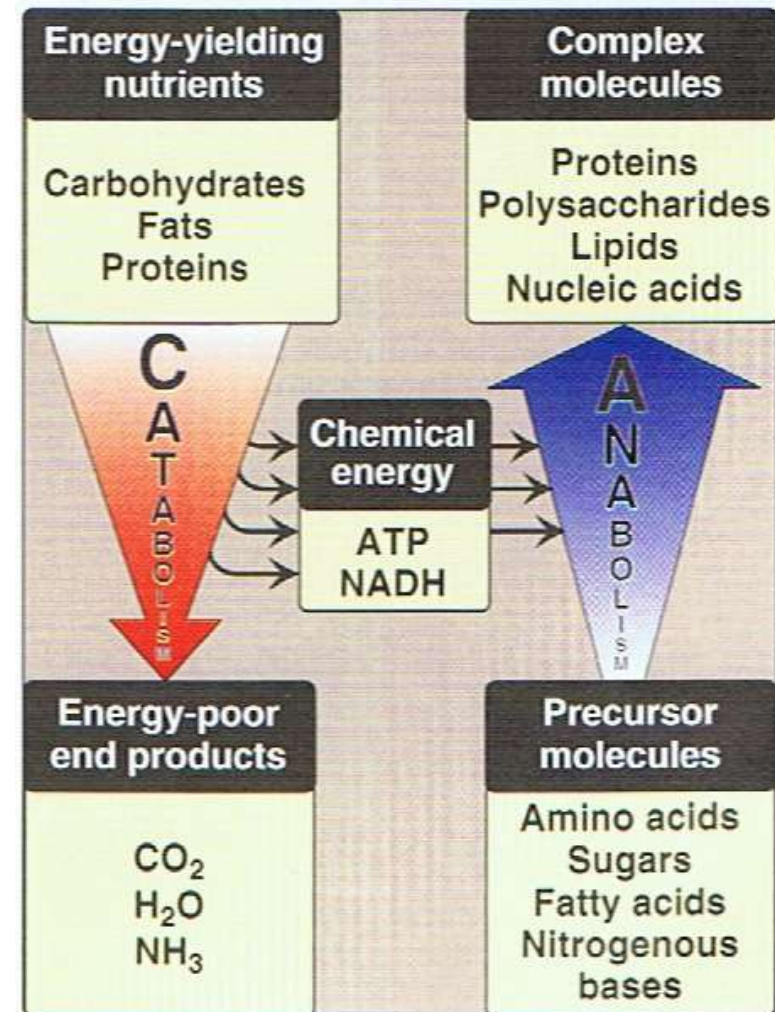
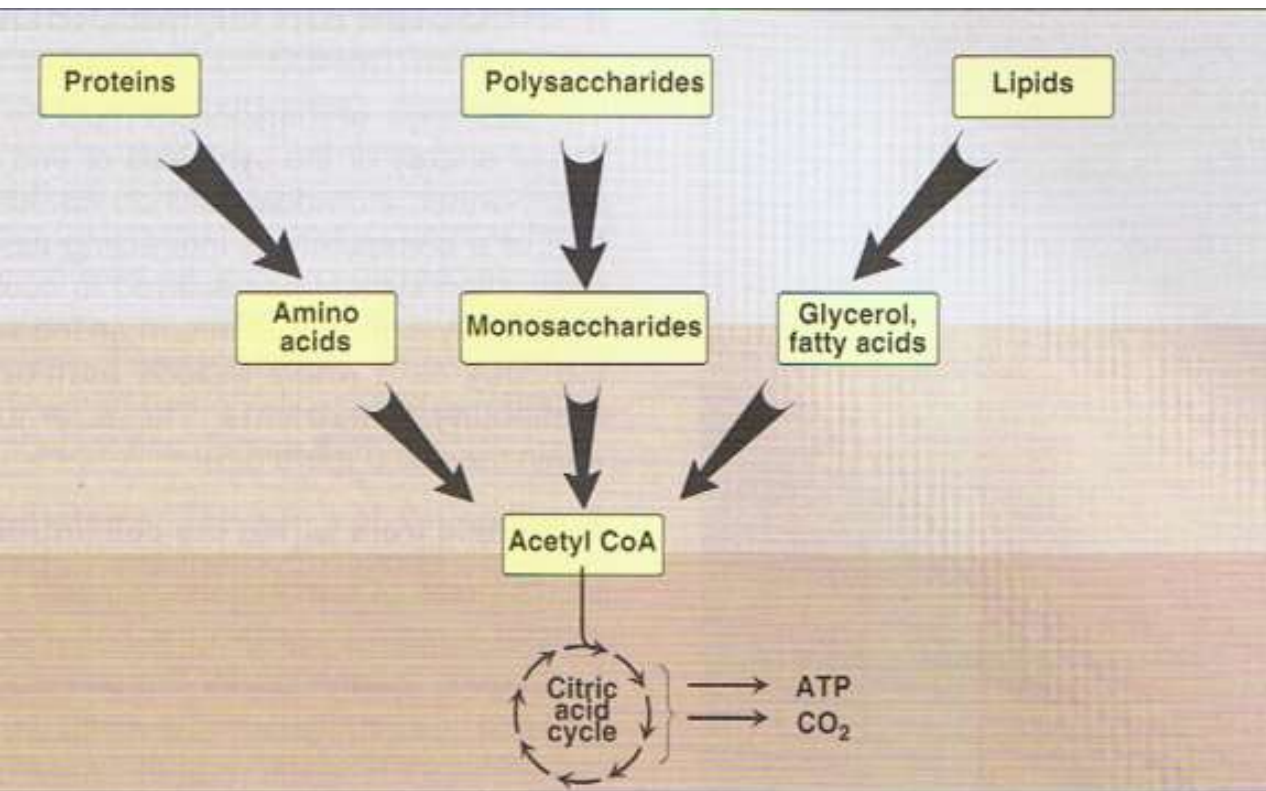
(CO_2 , H_2O , NH_3) products وقلنا بطلع معي ATP و NADH ، بينما عمليات

الـ Anabolism عمليات البناء تبعته عشان أنا أصنعها هاي بستهلك فيها ATP و NADPH .

رح نجي طبعاً بشكل مفصل أكثر .

!

Catabolism



Regulation of metabolism

- Signals from within the cell (intracellular)
The rate of a metabolic pathway may be influenced by the availability of substrates, product inhibition, or alterations in the levels of allosteric activators or inhibitors.
- Communication between cells (intercellular)
Can be mediated by surface-to-surface contact, hormones and, in some tissues, by formation of gap junctions
- Second messenger systems
Two of the most widely recognized second messenger systems are:
 - The calcium/phosphatidylinositol system
 - The adenylyl cyclase system

neuron → neuron
neuron → muscle

هرمون
انفراز صفا
جايه زي
الارتسولان

خبرته بركان الديرماح

در اع لا صفا

بديف

عملية الـ Regulation للميتابوليزم:

"أول شيء الـ Signaling ممكن يكون Intracellular، شو يعني Intracellular؟ يعني شيء داخل الخلية، أو شيء بلش يتكون بالخلية ارتفع الـ concentration إله هو اللي حفز الـ pathway كله. ممكن تكون الـ substrate هي اللي حفزت الـ pathway، ممكن الـ accumulation لا الـ product الـ end product عمل الـ feedback inhibition. ممكن مستويات الطاقة الـ high energy والـ poor energy molecules هي اللي حددت كمان إيش رح يمشي وإيش ما رح يمشي."

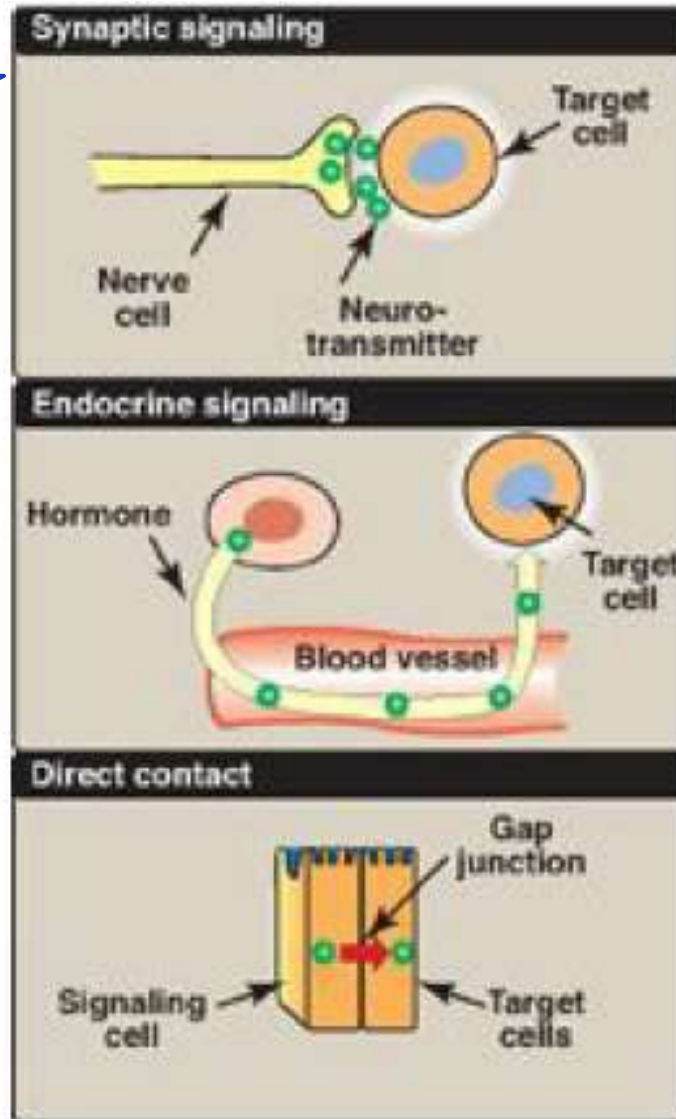
"يعني لما يكون عندي الـ ATP هو اللي مرتفع معناها أنا ما بدي أطلع ATP خلص، بدي أوقف عملية تصنيع الـ ATP صح ولا لا؟ طب إذا الـ AMP هو اللي مرتفع؟ شو معناها؟ طاقة الخلية بالأرض هيك معناها، كتير منخفضة، معناته لازم أنا أصنع أو أكسر macromolecules عشان أصنع منها طاقة، لازم أصنعها طاقة. هاي بنسميها Intracellular هاي من ضمن الخلية شيء ارتفع شيء نزل شيء زاد activity نقص activity بس هو ضمن نفس الخلية."

فيه الـ Communication between cells اللي هو Intercellular. الـ Intercellular ممكن يكون الـ communication surface to surface، خليتين جنب بعض والـ signal انتقلت من وحدة للتانية تمام؟ ممكن تكون العملية Hormone، هرمون انفرز من وحدة من الخلايا، يعني أنا الأنسولين فرزته من الـ Beta cells تاعت البنكرياس وراح بالدم بالـ blood stream وضمه ماشي لحد ما وصل الـ Liver، أجا بنالي الـ glycogen هناك. إيش عملنا؟ نقلنا signal من الـ Beta cells تاعت البنكرياس لا Liver. راح على الـ Muscle وشو عمل؟ بلش يحفز Glycolysis هناك، فالـ signal انتقلت من الـ organ لـ organ."

"وفيه كمان الـ Formation of Gap junction، الـ Gap junction لما يكون عندي مثلاً من neuron لـ neuron، من neuron لـ muscle، فيه neurotransmitters هاي ممكن إنها تنقل من خلية لخلية جنب بعض كمان، يعني هذول بكونوا جنب بعض الخلايا فهو بين المسافة هاي اللي بالجانب اللي بينهم بكون فيه الـ signaling من خلية للتانية."

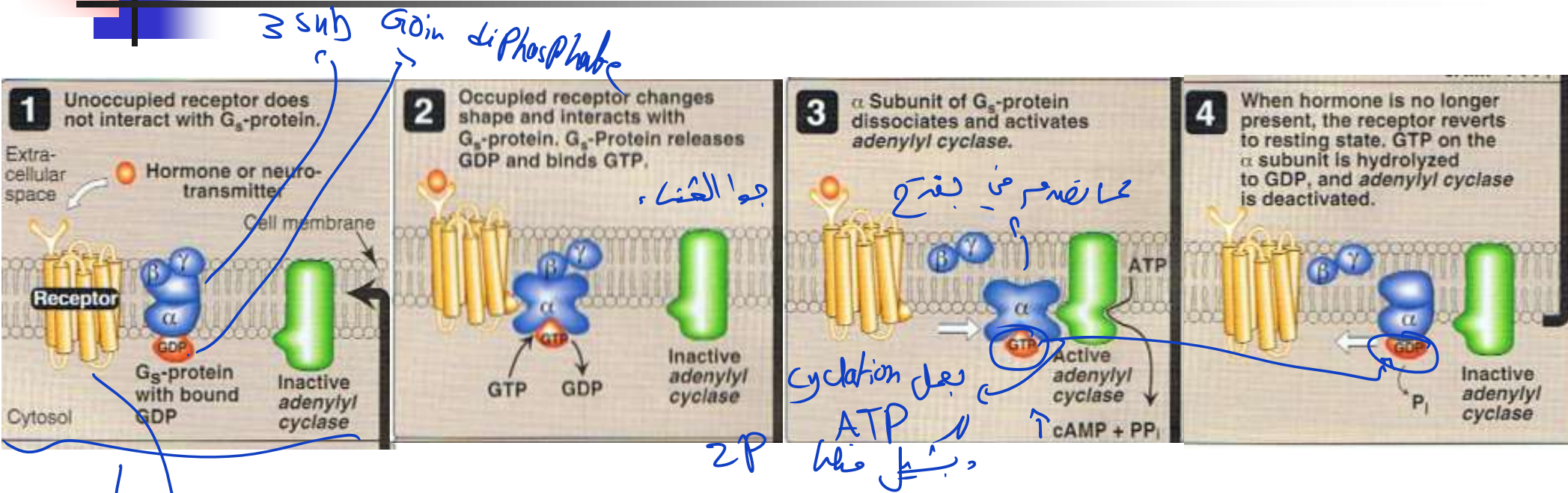
Communication between cells

releases
neurotransmitters ---
into the synaptic cleft

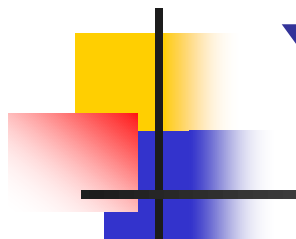


Regulation of metabolism

Adenylyl cyclase

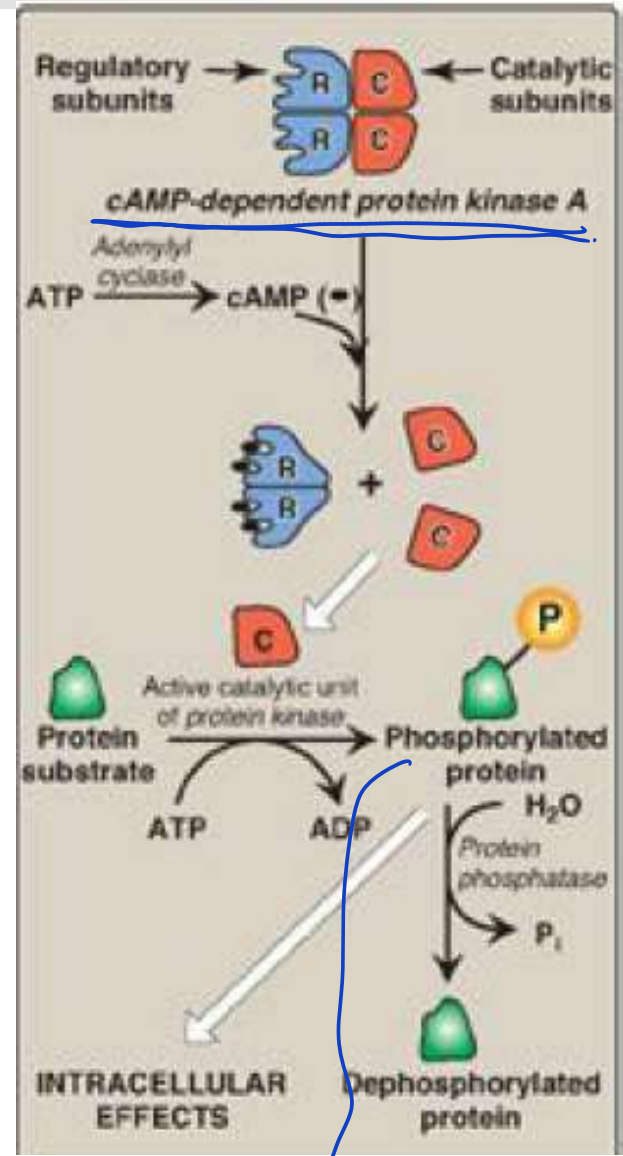


- α -Protein α helix
 couple receptor
1. GTP-dependent regulatory proteins (G_s and G_i -proteins)
 2. Protein kinases: phosphorylates different proteins and enzymes
 3. Dephosphorylation of proteins: Phosphatases reverse the effect of kinases.



activationable kinase
AMP ← CAMP → PDF

Glycogen → PKA



الـ Adenylate Cyclase والـ Second Messenger:

"ركزوا منيح لأن هاي زي ما قلتكم رح تضل ماشية معكم لنخلص كل الفصل.. هلق اللي

صاير إن هذا الـ Receptor بنسميه G-protein coupled receptor. الـ G-

protein coupled receptor، الـ receptor نفسه عبارة عن 7 alpha

helices، عبارة عن alpha helix مربوطين كلهم مع بعض وفيه الهم طرف وين الهرمون

أو الـ neurotransmitter بيرتبط اللي هو الـ binding site تبعه الـ receptor. الـ

binding site هاد لما ارتبط عليه الهرمون (في هاي الحالة بشتغل اللي هو الـ

Glucagon) أو الـ neurotransmitter اللي هو الأدرينالين أو اللي هو الـ

epinephrine.

"مجرد هذا ما ارتبط شو ببلشوا هذول الـ alpha helices يلفوا، فتغيرت الوضعية

تبعته، يعني كانوا هم بهاد الوضع شوف كيف تحركوا عن المكان واصطدموا بالـ G-

protein. الـ G-protein عبارة عن 3 subunits: alpha و beta و gamma.

الـ G-protein الـ alpha subunit بتكون رابطة مع GDP اللي هو Guanyl

diphosphate. مجرد ما هذا الـ receptor حصله activation ارتبط عليه الهرمون

وبلش يتحرك واصطدم بالـ alpha subunit بغير الـ conformation إليها وبتبلش

تتحرك بتنفصل عن الـ beta وبتبلش تتحرك خلال الـ membrane، ماشية بتصطدم بالـ

Adenylate cyclase enzyme."

"الـ Adenylate cyclase enzyme هو جوه الـ membrane ولكن وين الـ

catalytic site تبعه؟ ع السيتوسول (Cytosol). هلق اللي بصير عنا إن هاد بكون الـ

catalytic site تبعه مسكر، مجرد الـ alpha subunit ما اصطدمت فيه بفتح. شو الـ

substrate تبعته؟ ATP بحولياها لـ Cyclic AMP. يعني بس إنه بخلي فوسفات

وحدة والـ adenylyl بعملها adenylyl cyclase.. cyclization من اسمه أصلاً، بعمل

cyclization لـ ATP وبشيل منها تنتين فوسفات. هلق الـ Cyclic AMP رح يرتفع

بالخلية جوه، يعني هاد ارتبط بره شو رفع؟ Cyclic AMP داخل الخلية، نقل الـ signal

من بره لجوه."

"خلصنا الـ Glucagon عشان ما أرجعش لهون، في حالة إنها خلصت الـ signal يعني

أنا كنت صايمة والـ Glucagon هو اللي شغال هلق أكلت، أكلت معناها خلص ما عاد فيه

Glucagon شو صار؟ أنسولين. خلصنا الـ process بنفصل الـ Glucagon ببلش

ينقص بنفصل وبوقف الـ release تبعه، وهاي بترد ترجع مرة ثانية طبعاً الـ GTP اللي

ربطت هاي كانت GTP، الـ GTP بتخسر فوسفات وبترجع GDP مرة ثانية برجع لوضعه السابق هاد الشكل وبرجع مرة ثانية يرتبط مع الـ beta subunit وخلص هيك بكون وهذا بطل active رجع inactive.

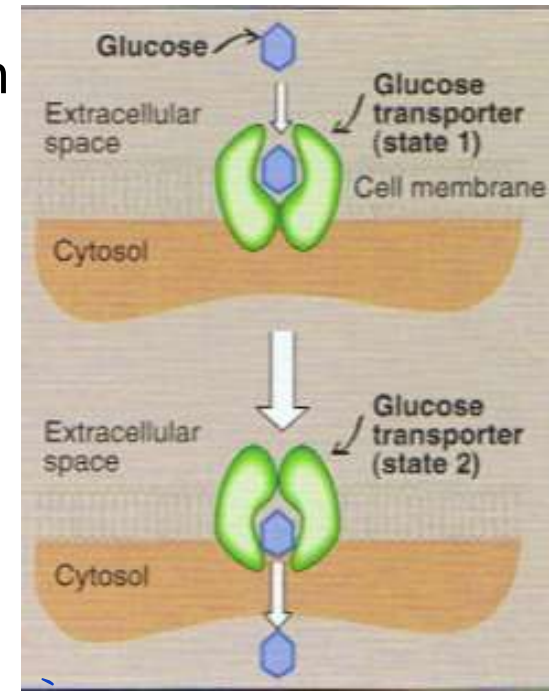
"الـ Cyclic AMP هلق شو بتروح تعمل؟ يرتبط على regulatory domain لا protein kinase اسمه Cyclic AMP-dependent protein kinase. هاد الإنزيم مجرد الـ Cyclic AMP بلشت ترتبط عليه على طول الـ catalytic domain 2 subunits هذول بنفصلوا، بصيروا بالـ active form، طول ما هم رابطين مع الـ regulatory domain تبعهم inactive، بس ينفكوا بصيروا active. هلق active كل واحد شو بيعمل؟ بيعمل catalysis لعملية (Phosphorylation kinase) اسمه protein kinase) فبروح عامل phosphorylation لبروتين اللي هو إنزيم." "والـ phosphorylated form هاد بكون active ولا inactive؛ هيك بكون بده يتكسر، يعني active ولا مش active الإنزيم؟ فيه إنزيمات رح تصير more active وفيه إنزيمات رح تصير inactive من الـ phosphorylation فحسب الـ pathway اللي أنا جاي أشغله. هلق لما بينفرز الأنسولين خلص أنا العمليات اللي كان يكسر glycogen لازم يوقف واللي كان يصنع glycogen كان inhibited هلق لازم يتفعل، فشو بروح عامل؟ بشيل الفوسفات عن الـ 2 enzymes، هاد برجع بصيرله inhibition وهاد برجع بصيرله activation."

"فإحنا بنصير نرجع نمنع هيك بالـ dephosphorylated form نرجع نمنع جلايكوجين. والـ PDE بكسر الـ Cyclic AMP عشان ما يضلش عامل activation لا kinase."

Transport of glucose to cells

- Glucose cannot diffuse directly into cells, but enters by one of two transport mechanisms:
- Na-independent, facilitated diffusion transport system
 - In facilitated diffusion, glucose movement follows a concentration gradient
 - Tissue specificity of GLUT gene expression:
 1. GLUT-3 is the primary glucose transporter in neurons
 2. GLUT-1 is abundant in erythrocytes and brain, but is low in adult muscle
 3. GLUT-4 (in adipose tissue and skeletal muscle). Their number is increased by insulin
 4. GLUT-2 (in the liver, kidney, and β cells of the pancreas) can either transport glucose into these cells or from it depending on blood glucose levels

Passive transport



muscle
ليخزن
Glycogen

insulin dependent
بنا ما يقع فيه
كلما يرفع
insulin
دو جهود بزيده
عند صم
صمد دخل الحلوكة

ليخزن
خاوكونه
بقدرنا يرفع الحلوكة
عند الحلوكة لدم

+ intest

السكر في الخلية

عن طريق النقل
للخبر

Transport of glucose to cells

glucose → P

النقل من الخلية

أو P عنده

فوجود

endoplasmic

reticulum

عن طريق

الخلية

بوجود

active

Passive

- GLUT-5 is the primary transporter for fructose in the small intestine and the testes
- GLUT-7 (in the liver and other gluconeogenic tissues) mediates glucose flux across the endoplasmic reticular membrane.

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

- This system is a carrier-mediated process in which the movement of glucose is coupled to the conc. gradient of Na, which is transported into the cell at the same time.
- It occurs in the epithelial cells of the intestine, renal tubules, and Choroid plexus. *control for sugar*
- This system is mediated by a family of fourteen glucose transporters in cell membranes (GLUT-1 to GLUT-14)
- They exist in the membrane in two conformational states. Extracellular glucose binds to the transporter, which then alters its conformation, transporting glucose across the cell membrane.

Transportation of Glucose to the cells :

"لما حكينا عن carbohydrate digestion حكينا إني لازم أكسر كل الـ"

carbohydrate لـ monosaccharides، إذا كان عندي إياه على شكل

disaccharide أبداً ما بمتصه الجسم وعشان هيك قلنا إنه إذا صار فيه أي defect أي

خلل أي مشكلة بالإنزيمات تاعت الـ digestion شو بصير؟ بروج الـ glucose أو بروج

al sucrose وبروح الـ lactose كله على الـ Large intestine على الـ ileum

وهناك فيه عندي normal flora بتروح عاملة fermentation بصير عند الواحد غازات

ومغص وإسهال (osmotic diarrhea)."

"هلق إحنا كسرنا كل الـ Glucose وعملنا له عملية transportation من الـ"

intestine، متذكرين شو كان نوع الـ transporters هناك؟ فيه GLUT 1 و 2 و 5.

الـ GLUT 5 كان لا fructose والـ Sodium dependent transporter لا

Glucose والـ Galactose يعني active transport لا glucose والـ

galactose والـ fructose passive transport."

"هلق إحنا عنا عملية الـ transportation من الـ intestine من فوق بتكون إما

Sodium dependent اللي هي active transport لا glucose والـ

galactose أو GLUT 5 تاعت الـ fructose. قلنا عشان أدخله للدم شو بدي؟

GLUT 2. ضيفوا لهدول الـ intestine. ليش قلت بدي إياها الـ GLUT 2؟ لأنها بتنقل

Bi-directional. يعني إذا أنا مش مأكلة خلاياي هاي ما بتموت من قلة السكر شو بنعمل؟

بنمدها من الدم، وإذا كان فيه absorption بودي إياها وأنت بترجع تشحني (بتأخذ

حاجتها وبتمرقلهم الباقي)."

"الشغلة الثانية عندكم الـ Liver والـ Kidney والـ Beta cells تاعت البنكرياس كمان

هذول فيهم GLUT 2 يعني Bi-directional. هذول الـ Liver والـ Kidney بقدرنا

يصنعوا Glucose، الـ Gluconeogenesis عندهم شغال فبقدرنا إنهم يطلعوا الـ

Glucose من الخلية للدم.

الـ GLUT 4 وتحطوا تحته كم خط قد ما بديكم، موجود بمكانين: بالـ Muscles وبالـ

Adipose tissue. هاد Insulin dependent يعني ما بتفتح الـ transporter إلا

إذا كان الأنسولين رابط على الـ receptor تبعه. وجود الأنسولين بزيد عدد هذول الـ

transporters بالـ muscle والـ adipose tissue cells."

"الـ Glycolysis وين بتصير؟ Cytosol of all tissues. كل السيتوسول تبع الـ

تبع الـ tissues كلها بغض النظر من، حتى الـ RBCs وكلهم هذول بصير عندهم عملية الـ Glycolysis. حكيينا إنها عملية الـ oxidation من glucose اللي هم عبارة عن 6 كربونات لـ Pyruvic acid اللي هو مكون من 3 كربونات إذا كان Aerobic، ولـ Lactic acid إذا كان Anaerobic.

"والـ Anaerobic إيتمى بنلجائه؟ بشكل دائم عند الـ RBCs (لأنها ما عندهاش mitochondria عشان تتنفس أصلاً)، وبشكل مؤقت بالـ Muscles لما تلعب رياضة بشكل سريع ومجهود كبير بصير نقص أكسجين على العضلات فبصير فيه Lactate formation."

هلا اللي ما في أكسجين ممكن يكون Exercising muscle مش ملحوق عليها الهيموجلوبين يعطيها أكسجين، أو.. أو بيتم نقص أكسجين نتيجة Asthma، COPD، عنده مشاكل بالـ Oxygenation شو ما كان السبب، اختناق من غاز من.. علق إشي بحلقه؛ هاي كلياتها شو بتعمل؟ نقص أكسجين. نقص الأكسجين بخلي خلايا الجسم كلياتها تحول على الـ Lactate formation، أوكي؟ ما في أكسجين عشان أحول الـ NADH لـ ATP، فبنروح نستخدم الـ NADH عشان أحول الـ Pyruvate لـ Lactate، فبنحول لـ Lactate، أوكي.

Glycolysis

موقع الـ glycolysis

□ Glycolysis occurs in the cytosol of all tissues and cells

□ Defined as oxidation of glucose to pyruvic acid (in the presence of O₂, Aerobic) and to lactic acid (in the absence of O₂, anaerobic)



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

anaerobic ← RBC
← skeletal muscle

□ Lactate is produced only in:

- RBC: as there is no mitochondria
- Exercising muscles: **lack** of O₂

كل جزيء جزيء

وين موقعها
وين بتنتقل

فا حيا
transporter

Phospholater
Sugar

فا طلع
من الكلية

ويصير ليه

الحماض
كده في رجليها

car

Phosphorylation of glucose

أول ما يدخل الخلية يصير له

G6

على

↑

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

all over the body → جميع الكاربوهيدرات من غذاء

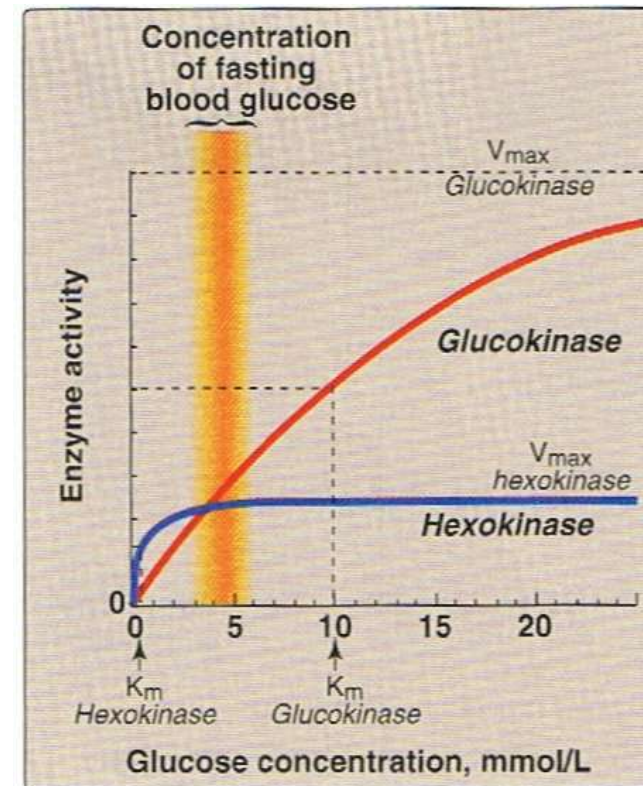
- Hexokinase has broad substrate specificity and it is inhibited by the reaction product, glucose 6-phosphate

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

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

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

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



Phosphorelation
ك
glucose

كمية الكاربوهيدرات كبيرة

يشون كمية الجلوكوز
مشان يفرز الانولين

نبدأ بالعملية الحيوية التي هي عملية الـ Glycolysis، وقلنا إنه أول ما يدخل عندي الجلوكوز

على طول شو بعمل له؟ بعمل له Phosphorylation. عملية الفسفرة بواحد من Two enzymes؛ يا إما Hexokinase وهلا بنحكي كل واحد إيمتى، أو Glucokinase. هذول الـ Two enzymes؛ الـ Hexokinase موجود All over the body، بكل

خلايا الجسم موجود عندي Hexokinase بالوضع العادي. إذا إنت ماكل وجبة صغيرة فيها شوية كربوهيدرات، شوية يعني إيش؟ بالوجبة حاطط فيها بيضة، فيها شوية بطاطا، فيها شوية لبننة، فيها شوية بطاطا يعني كربوهيدرات كمية صغيرة، طيب؟ أو سندويشة وخبزة، والخبزة فيها كربوهيدرات. المهم إنه كمية الكربوهيدرات مش عالية. في هاي الحالة الـ Hexokinase هو اللي شغال عندنا.

إحنا قلنا مجرد ما دخل الجلوكوز عندي للخلية على طول شو بيصير له؟ بيصير له عملية

فسفرة على كربون رقم 6 (Carbon number 6)، فيتحول لـ Glucose-6-

phosphate. قلنا الـ Hexokinase هو قايم بالمهمة قايم بالوظيفة طالما إنه الوجبة اللي بتحتوي على الكربوهيدرات وجبة معقولة، ما في عندي ارتفاع مفاجئ للسكر، السكر ارتفع شوي شوي، تمام؟

هلا في حال إنه والله اليوم جابلنا منسف.. منسف مش منسف، صحن؟ أه.. وصدمة لجسمك بكمية هائلة من الكربوهيدرات دخلت رز على الدم فجأة كلياتها مرة واحدة، أو صحن معكرونة كمان إيش؟ كمية هائلة من الكربوهيدرات دخلت على دمك. هلا هاي مين بده يتفاهم معها هاي؟

كلها بتسحب بظورها داخلة على الليفر (Liver)، وهناك في عنا Glucokinase.

الـ Glucokinase في عنا فرقين بينه وبين الـ Hexokinase. هلا الـ Enzyme

الاثنين بيسووا نفس الشغل؛ شو بيعملوا؟ بيعملوا Phosphorylation للجلوكوز لـ

Glucose-6-phosphate. طبعاً إلهن Broad specificity الاثنين زي بعض، يعني مش بس الجلوكوز؛ الجالاكتوز، الفركتوز، المانوز كلياتهم شو بيعملولهم؟ بيعملولهم فسفرة،

تمام؟ فالاثنين ما بفرقوا عن بعض بهي الشغلة بالـ Specificity زي بعض.

نيجي لـ Activity تبعتهم. هلا الـ Km لما أقولك إنه لما يكون عندي الشغلة بسيطة التركيز

مش كثير مين اللي بيعمل له فسفرة؟ الـ Hexokinase. معناته هاد بده يكون إيش الـ

Affinity تاعته أعلى ولا أقل؟ أقل.. كيف أقل؟ أعلى.. Affinity.. الـ Km أقل.. هاي هي

الأقل، الـ Km إله أقل، الـ Affinity إله أعلى. يعني إذا أنا دخلت كمية صغيرة من

الجلوكوز مين اللي رح يشتغل عندنا؟ Hexokinase.

الـ **Glucokinase** ما بيشتغل غير لـ 'شديد القوي'، لما يكون عنا كمية الجلوكوز كبيرة. كبيرة بها **Km** عالي، عرفتوا لما يكون الـ **Km Affinity** قليلة معناته أنا بدي تركيز عالي من الجلوكوز عشان أبلش أحقق اللي هو الـ **Velocity** العالية، وبالإضافة إنه الـ **Velocity**، الـ **Vmax** تبعته مين بده يكون له أعلى؟ الـ **Glucokinase**. الـ **Vmax** لـ **Hexokinase** كمان قليلة. يعني الـ **Km** أقل وكمان الـ **Vmax** تاعته أقل، أوكي؟ فعشان هيك **Hexokinase** لما يكون عندي كميات قليلة من السكر، الـ **Glucokinase** بالليفر ولما يكون عندي كميات كتير كبيرة من السكريات على طول شو بيعمل فيها الليفر؟ بيخزنلي إياها على شكل **Glycogen**، بيكسر جزء منها **Glycolysis**، بيحول جزء منها لـ **Fat**، بيحول.. أوكي؟ فبيشتغل فيها بيتصرف فيها وبيخلصني من هاي الكمية الكبيرة اللي دخلت فجأة عادم. تمام؟

طيب.. النوع الثاني من الـ **Glucokinase**؛ الـ **Glucokinase** حكينا إنه في عندي اتنين بس موجودين بالخلايا؛ اللي بالليفر وحكينا شو الوظيفة تبعته إنه في حال إنه صار في عنا **Rapid increase** بالـ **Concentration** بتاع الجلوكوز بالبلد (**Blood**) على طول الليفر هو اللي بيسحبلي إياه وبيخزنه وبيحوله لـ **Fat** وبيخلص منه بشكل عام. النوع الثاني أو شغلة الـ **Glucokinase** الثاني موجود عندي بالـ **Beta cells** تبعت البنكرياس. شو بيعمل؟ **Sensor**. شغلة.. عارفين كيف الحساس تاع السيارة؟ أه.. في حساس للمرية، في حساس للكرسي.. حساس. هاد الحساس اللي بيشف قديش كمية الجلوكوز اللي إنت أكلتها عشان يفرز قدها أنسولين. يعني تخيل إنه أنا أكلت هالقد جلوكوز وإجيت فرزت هالقد أنسولين شو رح يصير في؟ **Hypoglycemia**، صح ولا لا؟ إذا فرزت هالقد جلوكوز أو أكلت هالقد جلوكوز وفرزت كمية أقل أنسولين رح يصير عندي **Hyperglycemia**، صح ولا لا؟

معناها عشان يكونوا الاثنين على قد بعض، بنحكي عن حدا **Healthy** ما بنحكي عن حدا **Diabetic** ولا عن حدا عنده مشاكل، صح؟ بنحكي عن حدا **Healthy** والناس العادية. فعشان أنا يكون على قد كمية الجلوكوز عندي كمية أنسولين قاعدة بتنفرز لازم يكون عنا حدا **Sensor** شغال في هاي الـ **Beta cells** اللي هو شو اسمه؟ الـ **Glucokinase**.

الـ **Glucokinase** مجرد ما دخل عندي كمية الجلوكوز على حسب الـ

Concentration الموجود برا دخل لجوا على طول رح يعطينا.. يعني رح يبلىش يفرق عندي كمية الطاقة اللي موجودة وفي عنا.. في إشي على كمية الطاقة بيكون صار في عنا بعض الـ.. يعني أحكيلكم أقولكم إيش القصة تاعته ولا بدكوش إياها؟ أه.. طيب.

هلا مجرد إنه ما الجلوكوز دخل بيصير في عندي الـ **ATP** بلىش يرتفع، فالـ **Ratio** بتاع الـ

ATP لا **AMP** بيصير عالي، أوكي؟ يعني إيش كمية الطاقة؟ عالية. طبعاً هاي في عنا

Potassium channels بتسكر مجرد إنه بلىشت الطاقة ترتفع فبيبلىش البوتاسيوم يرتفع

داخل الخلية بيصير في عنا فرق الـ **Potential** صح؟ **Potential** هاد فرق الـ

Potential بروح بيفتح **Calcium channels** والـ **Flux** بتاع الكالسيوم بيزيد الريليز

(**Release**) للأنسولين.

قدّيش دخل كالسيوم على قده بيصير ريليز للأنسولين. قدّيش صار في فرق بالطاقة على قده بيدخل كالسيوم. عرفتوا كيف ليش لما.. على قد كمية الجلوكوز بيصير عنا ريليز للأنسولين؟

كيف؟ لفة.. فهمنا الفكرة كلها؟ فهاي آخر إشي الـ **Flux** للكالسيوم دخول الكالسيوم بيكون

هو سبب ريليز الأنسولين من الـ **Vesicles** تبعته الموجودة بالـ **Beta cells**. أوكي. زي

ما حكينا الـ **Vmax** والـ **Km** إله الاثنين أعلى من الـ **Hexokinase**. يس.

Steps of glycolysis

بِسْمِ طاقَة وابتداء

□ Energy investing phase:

- Step 1: glucose is phosphorylated to glucose-6-phosphate. The reaction is irreversible and is catalyzed by either glucokinase (GK) in liver cells and hexokinase (HK) in other tissues.
regulated and irreversible
- Step 2: glucose-6-phosphate is isomerized to fructose-6-phosphate by isomerase enzyme
نظا و ا
- Step 3: fructose-6-phosphate is phosphorylated to F-1,6-diphosphate. The reaction is catalyzed by phosphofructokinase (PFK).
rate limiting step
regulated + irreversible
- Step 4: F-1,6-bP is split by aldolase into two trioses (Glyceraldehyde-3-P and dehydroxyacetone phosphate)



Steps of glycolysis

- Step 5: DHAP is isomerized to G-3-P which is catalyzed by isomerase
- II- Energy generating phase:
- G-3-P is oxidized phosphorylated forming 1,3-biphosphoglycerate (1,3-BPG) and NADH which is catalyzed by glyceraldehyde 3-P dehydrogenase. NADH produces 2.5 ATP in ETC.
 - Step7: 1,3-BPG gives its high energy phosphate to ADP to form ATP converting to 3-PG. This is catalyzed by phosphoglycerate kinase.
 - Step 8: 3-PG is converted to 2-phosphoglycerate by mutase



Steps of glycolysis

- Step 9: Enolase enzyme dehydrates 2-PG forming 2-phosphoenol pyruvate (PEP)
- Step 10: PEP is dephosphorylated giving its P to ADP to form ATP and converted to pyruvate. Rxn is irreversible and catalyzed by **pyruvate kinase**. *irreversible + regulated*
- Step 11: in RBC's and under anaerobic conditions NADH formed in step 6 is oxidized to give hydrogen and pyruvate which converts into lactate by lactate dehydrogenase

نبدأ بالـ Glycolysis، الـ Glycolysis حكيماً من Glucokinase و

Hexokinase هذول أول إشي اللي بيعمل عملية فسفرة للجلوكوز. في عنا Two phases من الـ Glycolysis؛ الـ Phase الأولى اللي هي Energy investing،

طبعاً مش Energy consuming أنا ما بستهلك أنا شو بساوي؟ بستثمر، أوكي؟ أنا بستثمر. زي اللي بشتري سيارة عشان يشغلها تطبيقات أو بشتري بيت عشان يأجره، صح؟ إنت هيك خسرت مصاري؟ لا، إنت استثمرت. استثمرت إنت رح تربح بالأخر بس إنه كبداية

أنا بدفع عشان أربح بعدها عشان أربح أحصل Profits من الشغل.

طيب.. أول خطوة حكيماً إنه مجرد ما دخل الجلوكوز عندي لداخل الخلية على طول بيصير عملية فسفرة بـ يا إما Hexokinase هاي اللي All over the body بمعظم الخلايا، أو Glucokinase في حالات الليفر وقلنا بالبنكرياس إشي تاني اللي هو عملية بس Sensor شغال.

الخطوة الثانية طبعاً هذول اللي عندكم باللون الأحمر شايفينهم؟ هذول هم الـ Enzymes اللي Regulated واللي Irreversible. آه.. وهم الـ Key enzymes أهم إشي بالـ Glycolysis كلياته، يعني عندي 11 Steps، 3 Steps المهمين. الباقي مش إنه مش مهم

يعني مهم بس إنه مش هم اللي عاملوا Regulation مش هم.. مش كل الـ Enzymes الموجودة عندي بالجسم أصلاً Regulated، قلنا إنه بيكون في عندي واحد Key enzyme، اتنين، ثلاثة Key enzymes من ضمن مجموعة كبيرة من الـ Enzymes موجودة.

طيب.. هاي أول شغلة عملنا إنه الجلوكوز عملنا له فسفرة على Number 6، هلا الخطوة

اللي وراها الـ Glucose-6-phosphate بعمله Isomerization لـ

Fructose-6-phosphate. الخطوة اللي بعدها بنعمله كمان مرة فسفرة على رقم واحد. يعني شوفوا كيف أنا نقلت الأدهايد اللي كانت على رقم واحد أوكي؟ نقلتها لرقم اتنين

صارت هاي هون OH وهاي صارت C=O عشان شو الفكرة؟ بدي أعمل فسفرة كمان لرقم

واحد، أوكي؟ فعملنا فسفرة لرقم واحد بالـ Phosphofructokinase بلون إيش؟ في

عنا لون أحمر. Irreversible و Regulated وفوق وزيدوا عليها كمان إنه هاد هو الـ

Rate limiting step لعملية الـ Glycolysis. هو الـ Rate limiting step أبطأ

واحد بكل الإنزيمات الموجودة، أبطأ واحد هو اللي بيحدد السرعة بالكل. عارفين كيف لما يكون حدا ماشي شوي وجار وراه مية سيارة مش حابب حدا يتجاوز؟ أه هو هيك نفس الإشي

هاد الـ Rate limiting step بالعملية كلها.

هلا ال Fructose-1,6-bisphosphate يعني صار عندي على رقم واحد وعلى رقم ستة في عنا Phosphate groups. هلا بنكسره من النص، هاد إجاهم ستة فبيصير ثلاثة بتلاتة، هاد على شكل كيتون فهو Dihydroxyacetone phosphate والثاني اللي هو ال Glyceraldehyde 3-phosphate. هلا بوريكم ال Structures تبعتهم. طبعاً الإنزيم المسؤول هو ال Aldolase enzyme، Aldolase A. ال Dihydroxyacetone phosphate بيصير له Isomerization ال Glyceraldehyde 3-phosphate. يعني هسا صار عندي بالأخر اثنين Glyceraldehyde 3-phosphate. معي لهون؟ دكتور بس رقم ثلاثة.. الخطوة ثلاثة؟ بعد هاد إيش ثلاثة؟ تحت..

برد أرجع.. طيب؟ هي عندي أول إشي Glucokinase عملناه فسفرة على رقم ستة، بعدين حولته لـ Fructose-6-phosphate بعدين الخطوة اللي وراها لـ Phosphofructokinase عملته فسفرة على رقم واحد اللي هو 1,6 أو Fructose-1,6-bisphosphate. تمام؟ هلا هاد من هون من النص شايفين هاد عبارة عن Dihydroxy هاي Hydroxy وهاي Dihydroxyacetone Hydroxy، phosphate Aldolase عملية Oxidation طبعاً enzyme رح يصير أدهايد، هاي هون Dihydroxyacetone phosphate وهاي صارت Glyceraldehyde فصار عندي Glyceraldehyde 3-phosphate. هاد بالـ Isomerase enzyme بيتحول لـ Glyceraldehyde 3-phosphate معناته صار عندي اثنين Glyceraldehyde 3-phosphate أوكي؟

هاي ال Phosphofructokinase اللي هو ال Rate limiting step اللي قلنا عنه، وقلنا إنه كمان Regulated by الهرمونات الأنسولين والجلوكاجون وكمان Regulated by certain substances موجودة جوا الخلية. إذا ارتفعت إذا انخفضت بيعمله Activation أو Inhibition. تمام؟ نقولهم ولا؟

هلا الجلوكوز، ال Glucokinase أو ال Hexokinase اللي بالاول هاد، اللي مسؤول عن عملية ال Activation إله غير الأنسولين والهرمونات اللي هم الجلوكاجون، في عنا الجلوكوز نفسه بيعمله Activation. وين Fructose-6-phosphate إذا ارتفع كثير بالخلية كمان ممكن يعمل له Feedback inhibition لـ Glucokinase. هلا بنشرح عنهم بالتفصيل.

في عنا الـ Phosphofructokinase-1، هاد الـ ATP والـ Citrate بيعملوا له Inhibition. طالما عندي طاقة بالخلية أنا ليش بدي أروح أعمل Glycolysis؟ ما أنا عندي طاقة. صح ولا لاء؟ فالـ ATP كمان الـ Citrate، هاد متى بيرتفع؟ إذا كانت عندي طاقة الخلية ارتفعت بشكل كثير كبير، بيروح عندنا الجسم بيعمل Inhibition الـ Krebs cycle، والـ Krebs cycle من ضمن الأشياء اللي فيها فيها Citrate، Citric acid. فـ Citric acid ببلش يرتفع. إذا بلش يرتفع بيوقف عملية الـ Glycolysis by inhibiting الـ Phosphofructokinase. في عنا الـ AMP، الـ AMP هي كاشف لإيش؟ إنه طاقة الخلية بالأرض، هيك معناها، طاقة الخلية منخفضة جداً. الـ AMP عالي معناها ما في طاقة، خلصنا. والـ Fructose-2,6-bisphosphate هاد إله قصة لحال هلا بنحكي عنها طبعاً Related للجلوكاجون وللأنسولين إله دخل بالأنسولين والجلوكاجون.

وبعدين قلنا إنه كسرناهم لـ Dihydroxyacetone phosphate وهاد تحول لـ Glyceraldehyde 3-phosphate. هلا بدنا نبلش إيش؟ نحصد الأرباح تبعتنا صح؟ هي استثمارنا. كم الـ ATP استهلكنا؟ واحدة.. شو واحدة بس واحدة؟ كم مرة عملت فسفرة؟ تنتين.. مرتين.. مرة الـ Glucokinase ومرة الـ Phosphofructokinase صح؟ مرتين، يعني استعملت تنتين ATP. استثمارت.

طيب هلا بدنا نبلش نجمع بالأرباح تبعتنا؛ هاي في عنا الـ Glyceraldehyde 3-phosphate enzyme بحول $NAD + NADH$ وقلنا إنه الـ Glyceraldehyde ساعته بيتحول يعني بيصير له عملية Oxidation و Phosphorylation يعني بيتأكسد من Glyceraldehyde لـ Glyceric acid وبنضيف عليه الـ Glyceric acid فسفرة. شو صار اسمه؟ صار اسمه 1,3-bisphosphoglycerate.

هاد بنحس حدا بنعرفه، هاد الـ bisphosphoglycerate-2,3 تذكرتوه؟ أه.. فهو Intermediate من مجرد هاد ما تكون في جزء منه بيتحول عندنا لـ 2,3-bisphosphoglycerate بس العملية الحيوية اللي هو بيتم فيها أصلاً اللي هو بالـ Phosphoglycerate kinase بينكسر عنا اللي هو الفسفرة جروب هاد بشكل وبيتحول عنا لـ 2-phosphoglycerate، phosphoglycerate. طبعاً الفسفرة اللي انكسرت بتروح بترتبط بـ ADP وبتطلعلي ATP هاي من الأرباح. والـ NADH من الأرباح أوكي؟ إحنا قاعدين نجمع طاقة Molecules من الطاقة.

تمام؟ حصلت لحد الآن NADH وكمان ATP. أوكي هلا الـ 3-phosphoglycerate

بيصير لها Isomerization بالـ Mutase enzyme لـ 2-

phosphoglycerate. انتقلت الفسفرة من 3 Number لـ 2 Number لأنه لسه

بده يصير في عندي اللي هو بالـ Enolase enzyme عملية Enolization بتتذكروا

شو يعني Enol أصلاً؟ Enol؛ لما يكون عندي C=C وفي عليها OH كمان بنفس الوقت

هاد بنسميه Enol. أوكي؟ Enol لأنه فعلياً أنا هاي عندي Two lone pair of

electrons، Electron rich molecule وبالتالي الـ Double bond هاي اللي

هي كمان عبارة عن إلكترونات بتبليش إنها تتوزع بتقريباً بشكل متساوي بين الكربون

والأكسجين بهاد الشكل. هلا هاي مش قادرة تروح للأكسجين لحد الآن لأنه في عليه فسفرة

الأكسجين. الأكسجين رابط مع فسفرة بهاد الشكل. شايفينها هاي الفسفرة وهاي في عندي

Double bond هون اللي هي C=C.

تمام، هلا مجرد الفسفرة ما انكسرت، انكسرت وراحت لـ ADP وتحول كمان Molecule

ATP. أنا شو صرت كم ATP مطلع؟ اتنين ATP وواحدة NADH. أنا ما عندي واحدة

Glyceraldehyde 3-phosphate عندي تنتين عكل شو اضرب في اتنين هون أوكي؟

فرح تروح لاتنين ATP طبعاً بالـ Pyruvate kinase phosphoenolpyruvate

بيتحول عنا لـ Pyruvic acid أو Pyruvate. Pyruvate. شايفين الـ Structure؟

Double bond راحت من هون مع فسفرة طلعت والـ Double bond صارت هون

هاي هون CH3 صارت وهون في COO- اللي هو Pyruvate. تمام؟

طبعاً الـ Pyruvate acid في عنا حكينا إنه تكون بالـ Pyruvate kinase وفي عنا الـ

Fructose-1,6-bisphosphate اللي هو هاد، -1,6-Fructose

bisphosphate بيعمل له Activation. يعني مجرد هاد ما بلش يتكون بكميات كبيرة

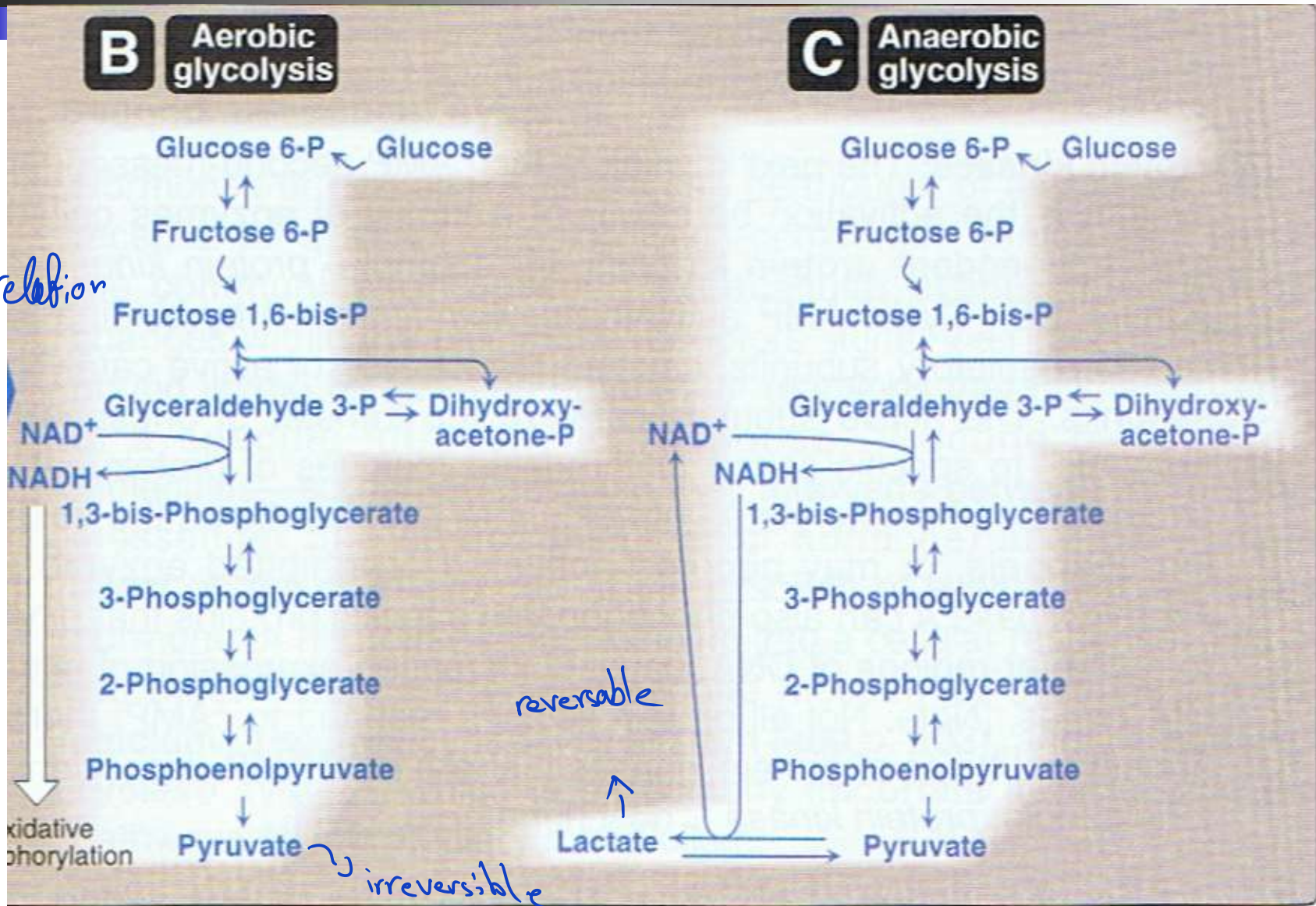
على طول بروح بيعمل Activation لـ Pyruvate kinase enzyme. تمام لهون؟

أرجع مرة ثانية عشان ما نكون فوتنا ولا إشي. هاي حكيينا عنهم، هاي حكيينا إنه عملية Oxidation بعدين فسفرة لـ Glycerate وكمان Phosphorylated فصار عندي 1,3- bisphosphoglycerate بالـ Dehydrogenase enzyme. بعد هيك حكيينا إنه بتكسر الفسفرة وبتروح لـ ADP بيتكون عنا ATP والإنزيم اللي هو Phosphoglycerate kinase. وبعد هيك بالـ Mutase enzyme بتتحول لـ 2-phosphoglycerate. الخطوة اللي وراها الـ Enolase enzyme لـ PEP اللي هو Phosphoenolpyruvate وآخر إشي الـ Pyruvate kinase انتبهوا إنه لونه أحمر يعني Irreversible وكمان Regulated بالـ Fructose-1,6-bisphosphate هو اللي بيعمل له Activation أو Inhibition والإنزيم.. الهرمونات الأنسولين والجلوكاجون الاثنين كمان شغالين، أوكي؟ يعني هم اللي بيزيدوا وبينقصوا من الـ Activity تبعتها.

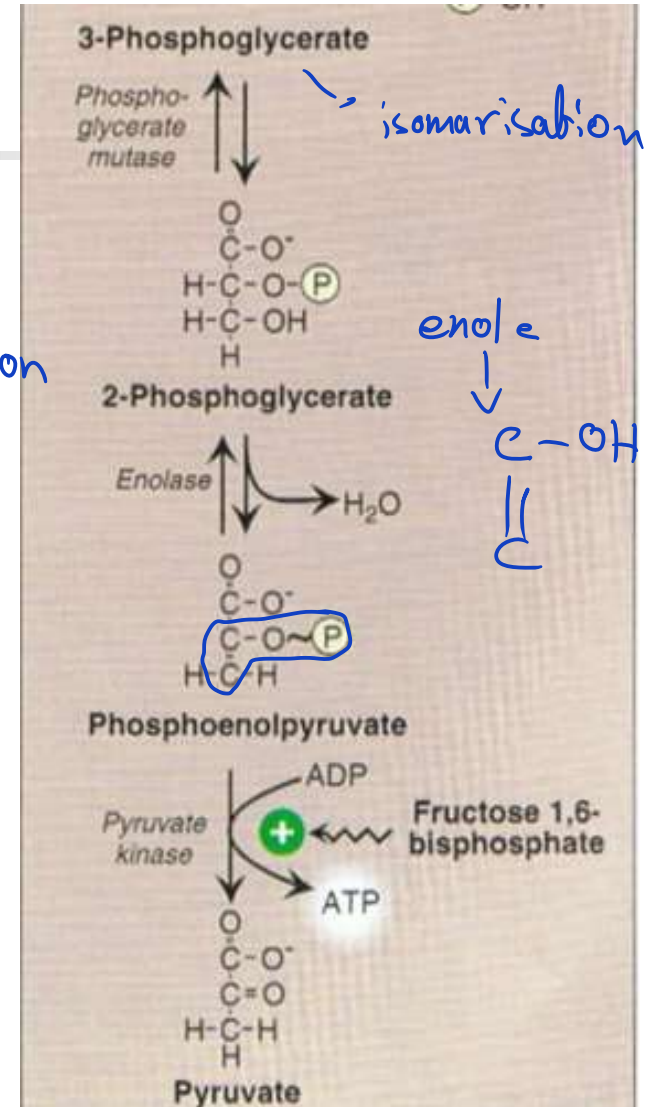
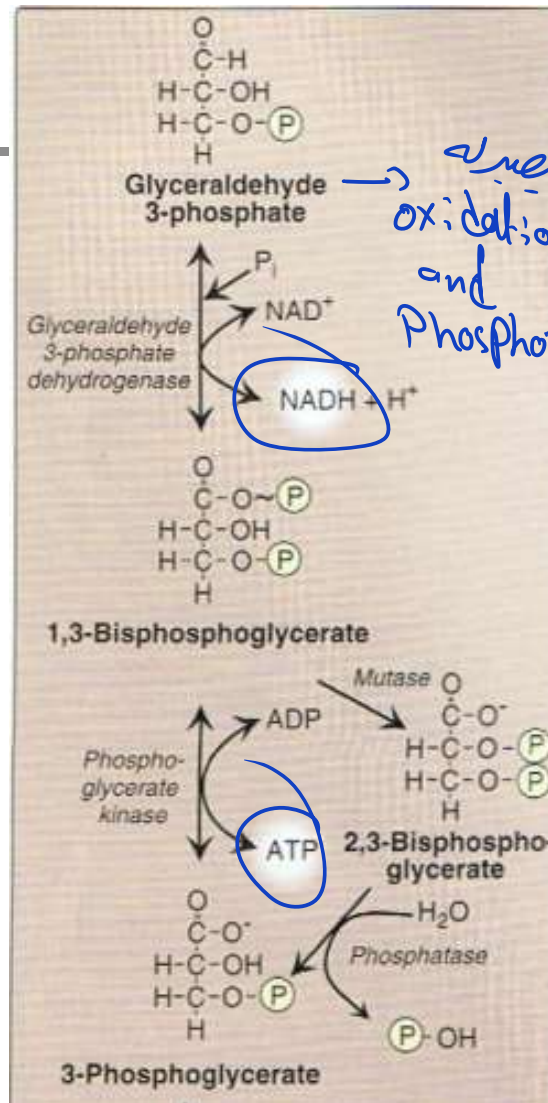
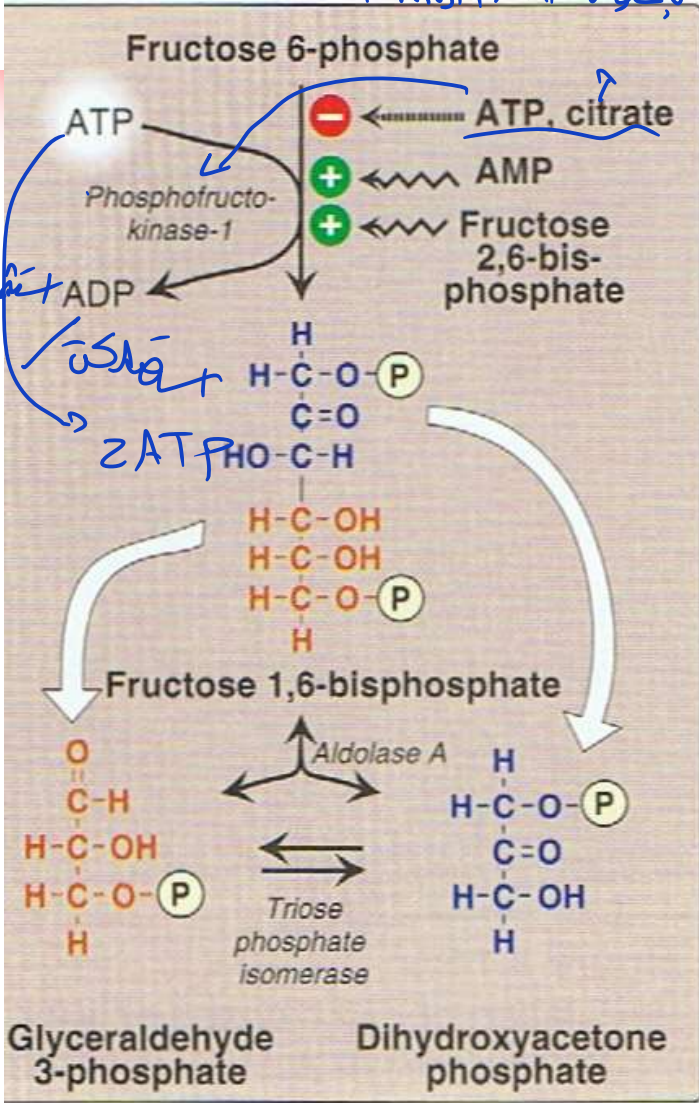
هلا بالـ RBCs ما عنا تكملة.. ما عندي Pyruvate يروح عالماكن شو بنساوي؟ بنحوه لـ Lactate. ما في عندي Mitochondria عشان أدخل الـ Pyruvate عليه فبنحوه لـ Lactate بالـ Lactate dehydrogenase ومنتذرين الـ NADH اللي طلعت بالأول؟ بستعملها. خلص. ما في عندي NADH تفوت على Mitochondria اللي طلعتها هون بستعملها هون وخلص.

Schematic representation

Kinase
 2 الة
 الة
 Phosphorelation



inhibition of



طيب.. هاي سكييم (Scheme) بشكل سريع بس إنه شايفين الجلوكوز اطلعوا على السهم إنتوا، الأسهم أغلبها كانت Bi-directional باتجاهين آه، وانتبهوا للتسميات مرات كثير مثلاً Pyruvate kinase شو يعني Pyruvate kinase؟ أو Glycerinaldehyde 3-phosphate dehydrogenase.. لا.. هاد الـ Aldolase.. خلص إنتوا احفظوا إنه الـ Kinase عادة شو بيعمل؟ بيعمل فسفرة، بيعمل فسفرة. طبعاً هاد الإنزيم هاد هو الوحيد اللي اتجاهه واحد وهو لازم يكون Phosphatase ولكن اسمه Kinase. الـ Pyruvate kinase هم عاملينه على أساس إنه كان ممكن يكون دايركشن ثاني Pyruvate kinase اللي هو بيعمل فسفرة البايروفيت بس فعلياً هو بالاتجاه المعاكس نهائياً ما في عنا يعني يعكس الاتجاه أو يعمل فسفرة لـ Pyruvate. No way اتجاه واحد بالعكس. تمام؟ فالتسمية الوحيدة إنه فكروا Reversible بس هو فعلياً لا Irreversible.

انتبهوا بس الـ Irreversible هون عندي Glucokinase أو Hexokinase الجلوكوز لـ Glucose-6-phosphate هون عندي الـ Phosphofructokinase من Fructose-6-phosphate لـ Fructose-1,6-bisphosphate الـ Aldolase بعدين الـ Glycerinaldehyde 3-phosphate dehydrogenase enzyme بعدين الثري وكلهم Reversible، Reversible لنوصل لمين؟ للـ Pyruvate kinase اللي هو كمان مرة Irreversible. حكيما لما يكون أيروبيك بنوصل للبايروفيت وبعدين البايروفيت بوديها على الـ Mitochondria هلا لما يكون أنيروبيك نفس البروسيجر (Procedure) ولكن البايروفيت بالأخر الـ NADH اللي نتجت من هون شو بستعملها؟ الـ Lactate dehydrogenase عشان أصنع منها Lactate. الـ Reversible Lactate dehydrogenase ولا Irreversible؟ Reversible طبعاً Reversible. أوكي. هذول حكيانهم.

glycogen → ما تحولُه جلاوكوز
 glucose → (P) ← لبطين اياه مفسفر
 (8) = ATP فار → ليدنه الخطوة
 الازديكي ما عاينها

Energy gain in aerobic glycolysis

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



Anaerobic glycolysis

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

هاي نشوف كميات الطاقة اللي نتجت؛ عنا الـ **Glucokinase** استهلك واحدة **ATP** الـ
Phosphofructokinase استهلك كمان واحدة **ATP**. نيجي هلا لا
Phosphoglycerate kinase تنتين **ATP** وعنا الـ **Pyruvate kinase** كمان
تنتين **ATP** وفي عنا الـ **NADH** شو طلعلني؟ حكينا كل واحدة بتطلع اتنين ونص أنا عندي
تنتين معناها خمسة **ATP**. النت (**Net**)؟ سبعة. طيب، أغششكم كمان سؤال؟ أه.. أغششك
زيه مش نفسه، أجيبك واحد تاني أه، بس أنا بعلمك كيف تفكر، طيب؟ يعني بعطيك تركة مش
شو بدك أحسن من هيك؟ طيب.

لو أنا ما كان عندي جلوكوز أنا كان عندي **Glycogen** وعمال بكسر بالـ **Glycogen**
حولته لـ **Glucose-6-phosphate**. ناتج من الـ **Glycogen Degradation**.
طبعاً هو بيعطيني **Glucose-1-phosphate** وبحوله لـ **6-phosphate**. تمام؟ هاد
كم طاقة بيطلع منه؟ **Glycolysis** عادي، كم طاقة عشان أحوله لـ **Pyruvate** قديش
بيطلعلني **ATP**؟ هيا موجودة قدامكم. تمانية. تمانية.. تمانية صح؟ ليش تمانية ليش مش
سته؟ ولا إشي، أنا هاي الخطوة عندي ولا ما عنديش؟ مش عندي. خلص، اجمعهم مرة تانية
أه تمانية. صح؟ خلص عرفنا نفكر؟ هاي هي، إذا أنا بلشت من أي خطوة بدك تكون عارف
وين رح توصل. أنا من بعد الـ **Phosphofructokinase** بيطلعلني تسعة. هلا إذا بدك
تطرح هذول التنتين بيصيروا سبعة. ماشي؟

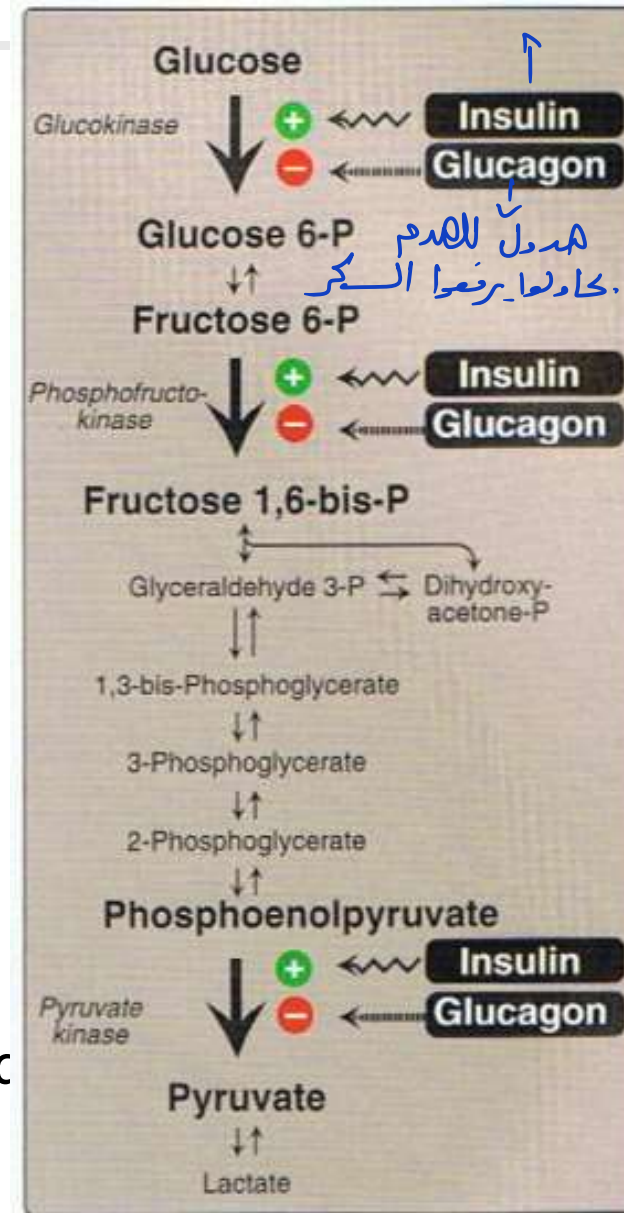
طيب، شايفين أنا هلا الخمسة هذول بيشطبوا باللي الأنثروبك. هاي بالأنثروبك
Glycolysis مفيش **NADH**. شو ضل عنا؟ هذول أربعة وراحت تنتين شو ضل؟ اتنين
ATP. فتخيل خلايا الجسم كلها تتحول للأنثروبك، مفيش عندي أكسجين وخلايا الجسم
كلها بتطلع **Lactic acid**. قديش طاقة الخلية رح يكون؟ كثير منخفضة. إنت بتحكي بس
Glycolysis من سبعة صاروا اتنين أوكي؟ ولا إشي كمية ضئيلة جداً. ومش بس هيك أنا
بس أخلص **Pyruvate**، الـ **Pyruvate** هاد يرجع بدخله لا **Mitochondria** وبدخله
بالـ **TCA** وبدخله لسه بطلع منه كمان 12 ونص من كل واحدة 12 ونص **ATP**. متخيلين
قديش؟ يعني التنتين قديش بطلع منهم؟ 25 وسبعة؟ 32 **ATP** بطلع من **Molecule**
Glucose 1. تخيل لما يكون هاد الجلوكوز بس بينتهي بـ **Lactate** بس؟ تنتين **ATP**.
طاقة الخلية بتنخفض بشكل كبير وممكن يصير عندكم مشاكل صحية كثير يعني
عضلات جسمه بتضعف الـ **Brain** الـ.. غير الـ **Acidity** وتغير **pH** الدم والمشاكل تاعتها
كثير كثير.

Hormonal regulation of Glycolysis

يقال السكر بالدم
يعني بناء وتخزين
الحالة وهو anabolic

insulin يزيد
glucagon يقلل

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



طيب.. نيجي لك Hormonal regulation of glycolysis. أول شغلة أنا في عندي

Two hormones؛ عندي Glucagon أوكي؟ وفي عندي الأنسولين. Glucagon

مش لحاله، الأنسولين يتيم لحاله، بيشتغل ضد الدنيا كلها. أوكي؟ الأنسولين لحاله وهو

Anabolic، يعني هو بيتواجد لما بدنا نبني، نخزن، نخبي. أه بدي أعمر الـ Glycogen

تبعي بدي أخصن شوية Fat بدي أخصن هيك تخزين Anabolic بناء. الـ Glucagon هو

والأصدقاء تبعوته؛ الكورتيزول، الإبينفرين.. هذول والـ Glucagon هذول كلياتهم للهدم،

أوكي؟ هذول بيحاولوا إنهم يرفعوا السكر. الأنسولين شو بيعمل؟ بينزل السكر بيخفض

السكر. يا بيضبلي إياه يا بيكسره يا أما المهم إنه بينزل السكر بالدم بينما الـ Glucagon

لما الواحد ينزل معه السكري كثير شو بيعملوا له؟ إبرة جلوكاجون. إذا لساته صاحي شربه

أو طعميه أي إشي حلو عشان ترفع له السكر مرة تانية.

طيب.. الهرمون هاد شو بيعمل؟ هذول الأنسولين والجلوكاجون شو بيساواوا؟ الثلاثة إنزيمات

المهمين اللي حكينا عنهم؛ Glucokinase أو Hexokinase،

Phosphofructokinase و Pyruvate kinase. هذول الثلاثة الـ Key

enzymes اللي بالـ Glycolysis كلياته، هذول هم الـ Regulated by أنسولين

وجلوكاجون. الأنسولين بيزيد الـ Expression ليهم، يعني كـ Concentration ككمية

بتزيد بالخلية لما الأنسولين يكون موجود ككمية إنزيم يعني. والجلوكاجون شو بيعمل؟ بيقللهم،

بيقلل الـ Expression ليهم ما بدي أصنعهم، مفيش حاجة لها إنزيم ليش أروح أصنع؟

أوكي فبيقلل عملية التصنيع بيقلل الـ Expression لإله. هاي أول خطوة.

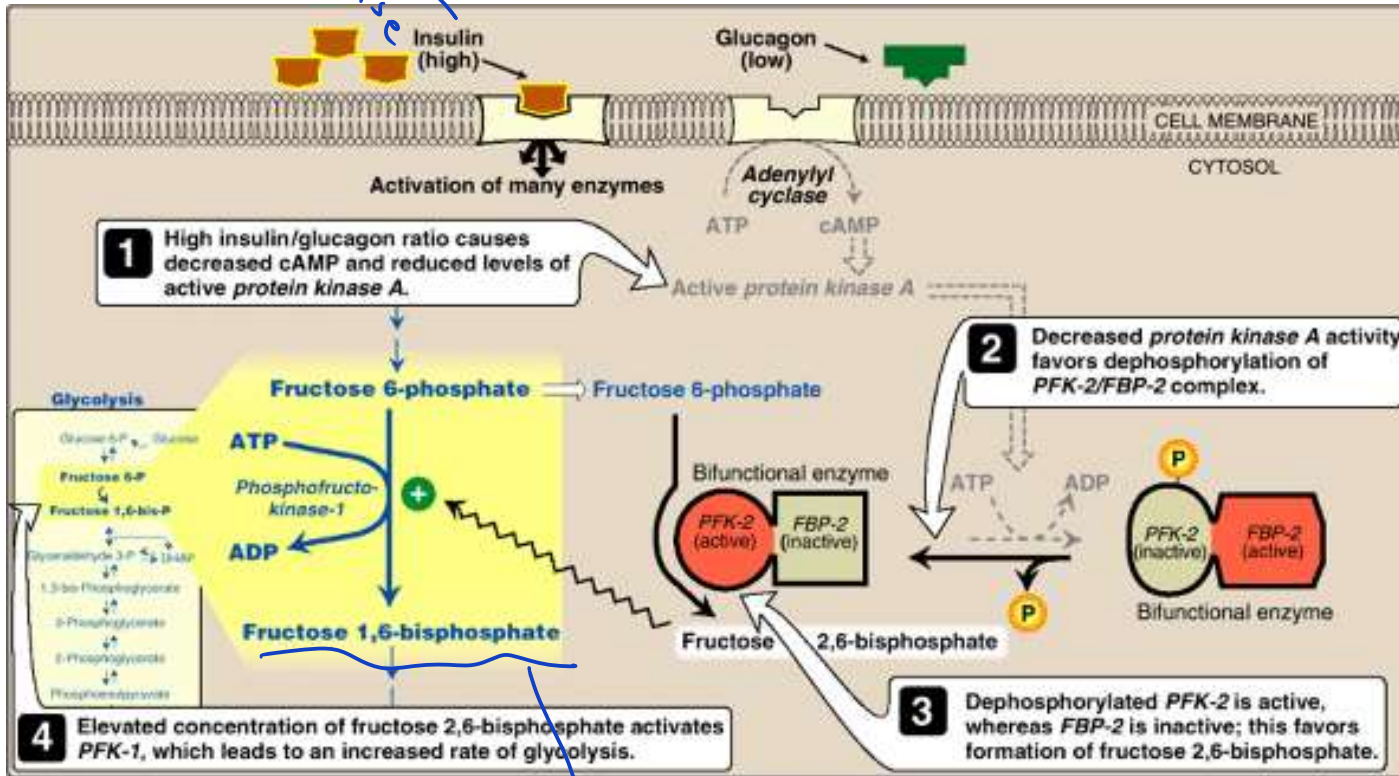
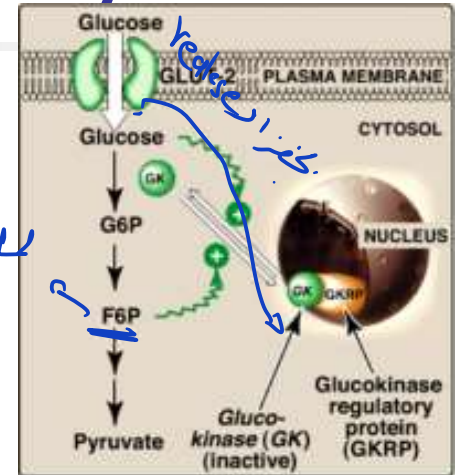
نيجي هلا لعملية الـ Regulation Activity تبعتهم، يعني أنا شو عملت؟ قلت كميته أو

زدت كميته كبداية. أنسولين بيزيد كميتهم والجلوكاجون بيقلل الكمية تبعتهم. نيجي لعملية الـ

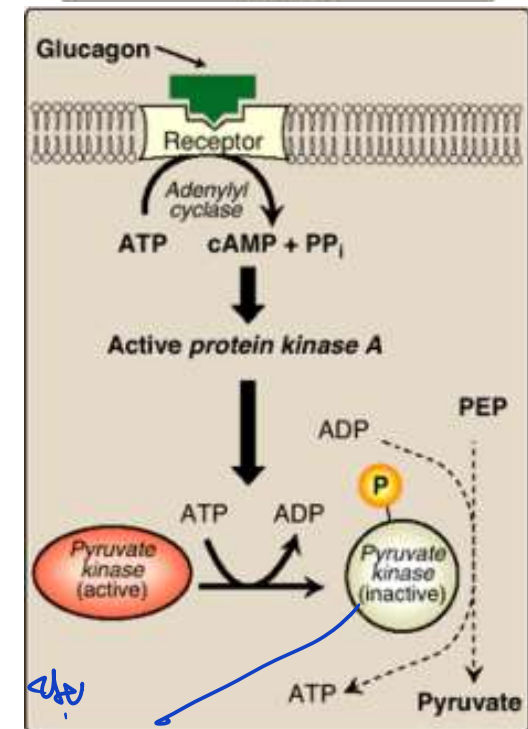
Regulation Activity كيف ممكن إنها تزيد أو تنقص حتى لو كان موجود. تمام؟

Hormonal regulation of Glycolysis

لا يملك تيراكلوم حفز انه يصل اليه من بل نوكليوس
 حفز Phosphatase



Pyruvate activation
 Kinase



Glucagon

هلا نبدا بالـ Glucokinase أو الـ Hexokinase. حكيينا إنه الـ Glucokinase
عندي بالـ Liver cells، الـ Glucokinase بيكون مرتبط على Glucokinase
regulatory protein موجود عندي بالـ Nucleus. يعني أنا طول ما أنا مش محتاجه
الـ Glucokinase وين هو؟ بالـ Nucleus محبوس، أوكي؟ عند الـ Nucleus في
عنا Glucokinase regulatory protein رابط معه. تمام؟ طيب، لما يبيلش يرتفع
عندي الجلوكوز مش قلنا أكلنا وجبة كتير ثقيلة من الكربوهيدرات؟ أه.. بيلش الجلوكوز يرتفع
فجأة بالدم وبضله داخل وين؟ عالليف من الـ GLUT2 transporters متذكرين؟ أوكي،
دخل هلق كميات كتير كبيرة شورح يصير عنا؟ على طول بروح على الـ Glucokinase
المرتبط على الـ Nucleus وبيطلعه إياه بيعمله ريليز. يعني هاد بيحفز الريليز للـ
Glucokinase من الـ Regulatory protein اللي رابط عالـ Nucleus، أوكي؟
هلا هاد بيحفز الريليز للـ Glucokinase فبيبلش يعمل فسفرة للجلوكوز لـ
Glucose-6-phosphate. هلا بكم الـ Fructose-6-phosphate كمان
Phosphofructokinase لـ Fructose-1,6-bisphosphate وحكيينا الـ
Phosphofructokinase هو الـ Rate limiting step. لما أنا خلصت ما بدى
Glycolysis بروح بعمل Inhibition لهاد الإنزيم فبيبلش يتراكم عنا مين؟ هاد الـ
Fructose-6-phosphate. صح؟ لما يبدأ هاد يتراكم بيحفز ارتباط الـ
Glucokinase مرة تانية بالـ Nucleus أو بالـ Regulatory protein تبعه
وبيرجعي إياه، خلاص طالما هاد صار له Inhibition كمان هاد لازم يصير له
Inhibition وقف العملية. واضح الفكرة كيف؟

طيب.. نيجي للي بعده اللي هو الـ Phosphofructokinase. الـ Phosphofructokinase عارفين وين دانا؟ هياها. لا بدك ترجع فهد. طيب هو هيك بلف اللفة مشان.. هو تمام؟ شو اللي بيصير عنا؟ إحنا حكينا إنه الـ Fructose-2,6-bisphosphate بيعمل له Activation لها الإنزيم. هلا اللي بيصير عنا إنه الأنسولين والجلوكاجون هم اللي بيتحكموا بهاد. طبعاً زادوا الـ Expression لا Phosphofructokinase-1، زادولي كميته طاقة الخلية كمان لعبت دور إذا كانت الـ AMP هي اللي مرتفعة بيزيد الـ Activity إله إذا الـ ATP بيصير له Inhibition كمان هذول بيتحكموا فيه ولكن الأنسولين والجلوكاجون بهاد الشكل كمان بيتحكموا فيه. شو اللي بيعملوه؟ لما يكون عند الأنسولين متذكرين الـ Adenylate cyclase mechanism اللي حكينا عنها؟ قلنا إنه الأنسولين بيعمل فسفرة ولا Dephosphorylation لا Enzymes؟ بيحفز الـ Kinase ولا الـ Phosphatase؟ شو قتلتم أنا بس حكيت عن الميكانيزم هاي الـ Adenylate cyclase؟ قتلتم بتروحوا اليوم تدرسوها لأنها رح تضل زي البعبع لاحقيتكم؟ أه.. يا بنتعرف عليها وبتبطل بعبع. Up to you. رح تضل ماشية معكم لنخلص الميتابوليزم كله وإحنا نقول الأنسولين و Activation لا Phosphatase enzyme معناها الإنزيمات اللي كانت Phosphorylated بيشيل عنها الفوسفات جروب لما يكون أنسولين. كل الأنسولين ما عليها فوسفات أوكي؟ طيب هلا الإنزيم المسؤول عن تكوين الـ Fructose-2,6-bisphosphate هو عبارة عن Bifunctional enzyme يعني هو بيعمل فسفرة و Dephosphorylation لا Fructose-6-phosphate بنفس الإنزيم. هو Bifunctional أوكي؟ عنده Catalytic domain هون و Catalytic domain هون بس At one time واحد بس اللي بيشتغل. طيب؟ إذا عملتله فسفرة هاد بيوقف شغال والثاني هو اللي بيشتغل. واضح الفكرة كيف؟ يعني Dephosphorylated مين اللي شغال؟ الـ Kinase. شو بيعمل؟ بيروح لا Fructose-6-phosphate وبيعملها فسفرة 2 At number. فبيطلع عندي Fructose-2,6-bisphosphate. تمام؟ فإيش بيرتفع عنا بالخلية؟ Fructose-2,6-bisphosphate. شو بيروح بيعمل؟ Activation لا Phosphofructokinase-1.

طيب لما يكون إشي الأنسولين موجود هاد بيكون الـ **Glucose** أصلاً موجود **Plenty of**
glucose والأنسولين مفروز والأشياء هاي كلها شغالة. لما يكون عندي **Fasting state**
مش **Fed state**، **Fasting**. يعني إيش؟ مفيش عندي لا جلوكوز أعمل له **Glycolysis**
أصلاً. شو في عنا بالمقابل جلوكاجون هو اللي انفرز. الجلوكاجون شو بيعمل؟ معناها إحنا
هلا خلصنا أنسولين وانفرز عندنا الجلوكاجون أنا بمرحلة جوع ببلش الـ **Cyclic AMP**
يرتفع بيعمل **Activation** الـ **Protein kinase enzyme**، **Kinase** فبروح عامل
فسفرة الـ **Bifunctional enzyme** اللي حكينا عنه هاد الـ
Phosphofructokinase-2 بيصير له **Inhibition** والـ **Phosphatase**، الـ
Fructose-6-phosphatase شو بيصير له؟ **Activation**. هاد الإنزيم بروح كاسر
الفوسفات اللي على رقم اتنين وبيرجلي إياه **Fructose-6-phosphate**. يكسر اللي
على 2 وبيخليلي **Fructose-6-phosphate**. هلا زي ما قلنا هاد قل معناته الـ
Activation اللي كان عامله راح، صار **Inhibited. Fructose-6-phosphate**
بلش يزيد شو بيروح بيعمل؟ **Inhibition** كمان الـ **Glucokinase** خلص وقف العملية." **Fructose 1,6-**
تمام؟ يعني هاد هو أبسط شيء، إنه الفسفوريتد (**Phosphorylated**) بكون الـ
Inactive form، بينما اللي-فسفوريتد (**Dephosphorylated**) بوجود الأنسولين
بكون عندي إياه **Active**. بالإضافة مين بعمله **Activation** من الـ **Molecules** اللي
موجودة داخل الخلية؟ حكينا قبل شوي، قلنا مين؟ هاد، **Fructose 1,6-**
bisphosphate بعمل **Activation** الـ **Pyruvate Kinase**. واضح؟"

Phosphrelation
inactive

In-vitro inhibition of glycolysis

- Flouride inhibits enolase enzyme (step 8)

toxic

- It is used in toothpastes as it inhibits glycolysis in mouth bacterial flora.

- It is also used as anticoagulant for blood samples to estimate its glucose content.

inhibition

bacterial flora

Glucose

RBC

Lactate

hypoxia

glycolises & inhibition
 glucose في الدم
 Lactate في الدم
 Flouride في الدم
 blood

طيب، من ضمن الـ Step 11 حكيينا في عنا الـ Enolase enzyme، الـ Enolase
الـ Phosphoenolpyruvate، Can be عملتي الـ Phosphoenolpyruvate
Inhibited by Fluoride. فالـ Fluoride أنا كمان يعني بعمل Inhibition لا
Glycolysis، عملية الجلايكوليسيس كلياتها. It's very toxic يعني
أبدأ الواحد ما يبلعه. أوكي؟ عشان هيك الـ Toothpaste لما نستخدم إحنا معجون أسنان
بيحتوي على الفلورايد إيش نساوي؟ نحاول ما نبلعها، بس إنه فرش أسنانك وتفها وخلص.
أطفال نستخدم لهم شيء فيه فلورايد؟ أبدأ، أبدأ لأنك ما بتضمن الطفل ممكن يبلعه، .. Toxic.
"very toxic"

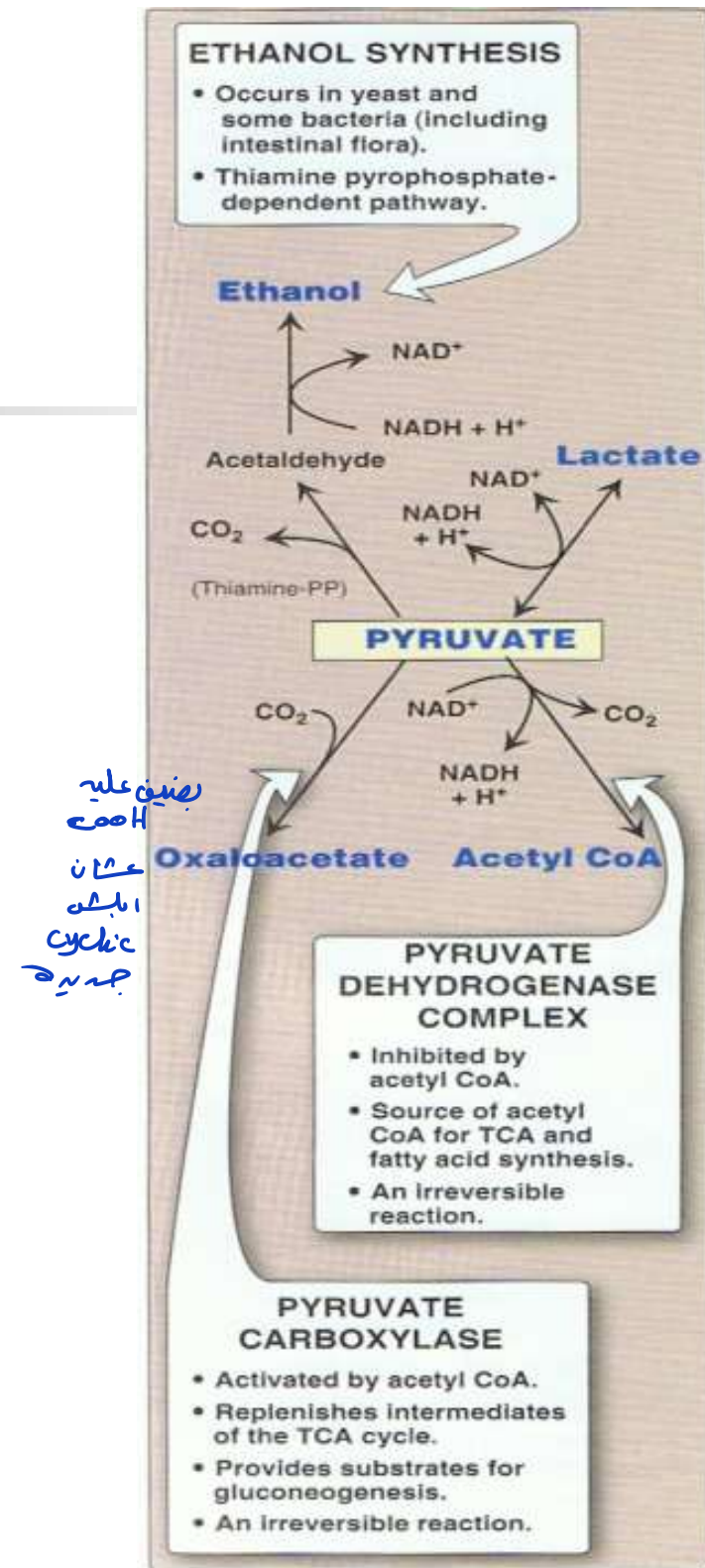
"أوكي، فهاد أول استعمال إله إنه إحنا ممكن نستخدمه كـ Toothpaste. شو الغاية
والهدف منه؟ إنه إحنا خلال عملية الأكل وهيك ممكن يضل معلق شوية أشياء أكل بين أسناننا
صح؟ هلا لما بتستخدم الفلورايد، طبعاً هاد الأكل إذا انترك مع الوقت ممكن إنه البكتيريا الـ
Microflora الـ Normal flora العادية الموجودة عنا بالثم بتبلس تعمله عملية
Fermentation وممكن تطلع ريحة سيئة للثم. فشو بنعمل؟ بالـ Toothpaste لو
استخدمت الفلورايد إنت بتعمل كمان Inhibition للجلايكوليسيس تبع البكتيريا، يعني عملية
الـ Fermentation اللي كنا نحكي عنها ما بتصير. واضح؟ هاي هي الفكرة والمبدأ تبع
الفلورايد. طبعاً دراسة انعملت على معجون أسنان بدون فلورايد، معجون أسنان بفلورايد،
وفرشاية أسنان بدون معجون أسنان، شو طلعت؟ كلهم زي بعض. خلص، مش يعني كلهم زي
بعض؟ يعني بينفع مسواك وخلص، بس هاي الفكرة."

"الشيء الثاني، الاستخدام الثاني اللي هو مع الـ Anticoagulant Blood. هلا إذا بدي
أفحص للجلوكوز واللاكتيت (Lactate) هدول الاثنين، بتعرفوا إحنا بعمليات
الجلايكوليسيس أنا بحول الجلوكوز لإيش بالـ RBC؟ الـ Lactate. تمام؟ إذا أخذت عينة
دم لمريض وبدي أفحصه الجلوكوز أو اللاكتيت، إحنا الجلوكوز بنفحصه عشان نشوف عنده
سكري ولا ما عنده سكري، السكر عنده عالي، ناقص، شو بالضبط شو وضعه. هاد الجلوكوز،
أخذت عينة الدم، بالمستشفيات الكبيرة بالمختبرات مش حيتعامل مع عينة دم وحدة، شو بنعمل
إحنا؟ بنجمعهم عشان أعبي السنترفيوج (Centrifuge) كلياته وبعدين بعملهم
Centrifugation كلهم مرة وحدة. فعلياً هيك، فممكن تضل عينة الدم تبعت هاد المريض
نص ساعة ساعة زمن لحد ما ينعملها Analysis."

هلا خلال هاي الفترة الـ RBC مش قاعدة ساكتة صح؟ شو بتعمل؟ بتاكل من الجلوكوز وبتحوله للاكتيك أسيد، معناته Concentration الجلوكوز خلال هاي العملية شو بصير له؟ بنقص. يعني مش حيعطينا القراءة الصحيحة، شو بيعمل؟ بيعطينا قراءة أقل من الحقيقية، Underestimated value. أوكي؟ اللاكتيت، اللاكتيت بنستخدمه عشان أشوف إنه هاد الشخص عنده Hypoxia ولا ما عنده، الناس اللي بكونوا بالعناية المركزة بكونوا تعبانين بكونوا على أجهزة تنفس وهيك، ممكن إنه ينقص عندهم الأكسجين ويصير عندهم Hypoxia فخلايا جسمهم إيش؟ بتتحول على اللاكتيك أسيد Formation على هاد. فأنا كيف ممكن أعرف؟ إني أستناه لين يغير الـ pH تاع دمه ولا أقيس اللاكتيت تبعه؟ بقيس اللاكتيت تبعه. إذا استنيت على العينة نص ساعة ساعة، اللاكتيت هاد رح يعطينا قراءة عالية، رح يعطينا قراءة مش صحيحة. واضح؟ فشو بنعمل إحنا؟ بـ Tube بكون فيه مع الـ Anticoagulant كمان Fluoride. الفلورايد بعمل Inhibition للجلايكوليسيس بوقفلي إياه، وبالتالي الجلوكوز Concentration بضل ثابت واللاكتيت Concentration كمان بضل ثابت. واضحة الفكرة؟"

Fate of pyruvic acid

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

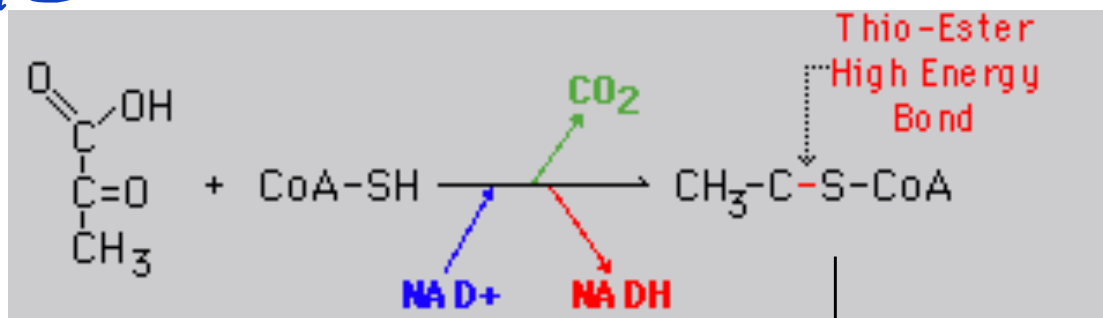


ال Fate لـ Pyruvate، هلا وين بده يروح البيروفيت اللي طلعهنا من عملية الجلايكوليسيس؟ في عندي أكثر من مصير إله. أول شيء البيروفيت ممكن أنا أحوله بالـ Pyruvate Dehydrogenase enzyme لـ Acetyl-CoA، ممكن أحوله لـ Acetyl-CoA طبعاً العملية هاي بتتم بالميتوكوندريا، يعني البيروفيت أنا بعد هيك لازم أوديه عالميتوكوندريا. كمان، البيروفيت ممكن أعمله عملية Carboxylation أضيف عليه Carboxyl group وأحوله لـ Oxaloacetate، والـ Oxaloacetate بقدر أستعمله بالـ Krebs cycle، يعني رح أحتاج Molecule واحد من الـ Oxaloacetate عشان أبدأ Krebs cycle جديدة. كل Krebs cycle لها Oxaloacetate وحدة على الأقل، وحدة ثانية ببدأ وحدة ثانية Cycle ثانية. طيب إحنا ما بكون عندي وحدة شغالة بس بكون عندي أكثر من وحدة At the same time. طيب، كمان في عنا الـ RBCs ممكن تحوّل إياه للاكتيت قلنا، بنحوه بالـ Lactate Pyruvate Carboxylase Dehydrogenase enzyme. هاي هون قلنا بالـ Pyruvate Carboxylase enzyme".

"وأخر شيء في الـ Yeast اللي هو Saccharomyces cerevisiae اللي هي خميرة الخبز، ممكن إنه يحول البيروفيت لـ Acetaldehyde ومنه لإيثانول (Ethanol). طبعاً هاي بيستخدموها بتعرفوا الـ Biofuel؟ بالدول اللي برا دول أوروبا صاروا هلا كبديل عن البنزين، صارت سياراتهم ممكن تشتغل بالإيثانول. أوكي؟ فممكن إنهم يستخدموا الـ Saccharomyces عشان يحولوا مواد سكرية، طبعاً مش حيبيبووا سكر ويقعدوا يحولوه لإيثانول لا شو بيعملوا؟ بيحيبووا قشر الذرة، قشر أوراق الشجر، مش عارف إيش هاي كلياتها، وبيإنزيمات بكسروها كلياتها لجلوكوز، ومن الجلوكوز بيعملوا عملية Fermentation بالـ Saccharomyces cerevisiae وبحولوه لإيثانول، وفي محطات، محطات البنزين العادية عندهم في عندهم إيثانول إذا بده الواحد لسيارته إنه يستخدمه كـ Biofuel. أوكي؟ لهون خلص عرفنا المصير تبعه؟"

Aerobic phase of glucose oxidation

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



↓
Krebs's cycle

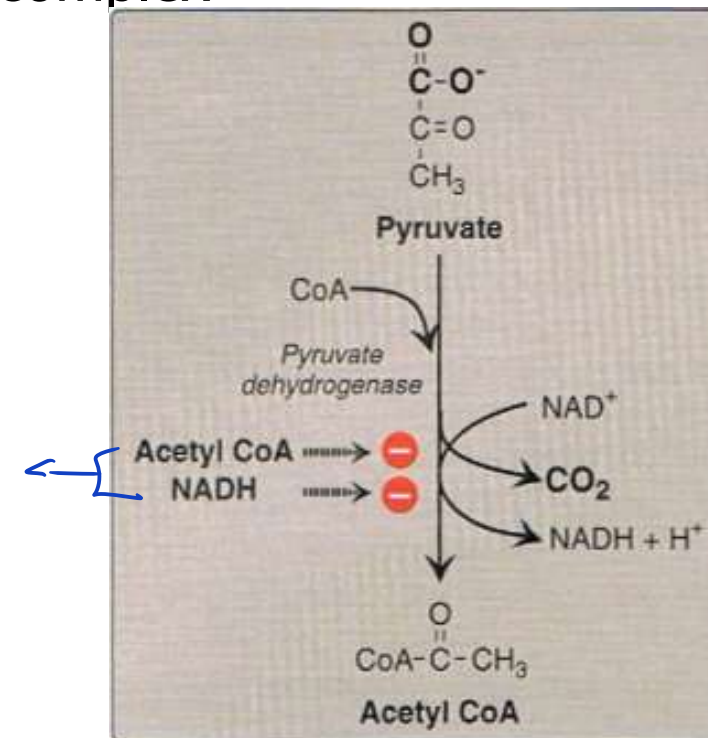


نيجي لـ طبعاً أول وحدة اللي هي عملية تحويله لـ Acetyl-CoA. قلنا أول شغلة إني لازم
أدخل البيروفيت للميتوكوندريا، معناته عملية الـ Conversion from Pyruvate to
Acetyl-CoA occurs in the mitochondria، ميتوكوندريا، بينما الجلايكوليسيس
وين صارت صيت بالـ Cytosol. طيب، هلا هاي بتحتاج قلنا للإنزيم اللي هو الـ
Pyruvate Dehydrogenase enzyme. بدها +NAD تتحول لـ NADH،
يعني رح ينتج عندي كم من NADH؟ دول ثنتين، عندي ثنتين بيروفيت متذكرين؟ نتج عندي
ثنتين بيروفيت فثنتين لثنتين Acetyl-CoA ورح يطالع عندي بالآخر من كل وحدة NADH
فكمية ثنتين يطالع منهم ثنتين. رح يحتاج لـ Coenzyme A طبعاً عملية
Decarboxylation كانت ثلاث كربونات صارت كربونتين Acetyl-CoA، وقلنا
Acetyl-CoA بتدخل Krebs cycle بتتحول لـ CO2 ولطاقة ATP."

A-Oxidative decarboxylation of pyruvic acid

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

Product
Feedback inhibition
Pyruvate dehydrogenase enzyme



إنزيم البيروفيت ديهيدروجينيز

"الإنزيم هاد بيحتاج طبعاً هو Irreversible يشتغل باتجاه واحد فقط، يعني فش عندي آه شوفوا خليها في بالكم أنا ما في عندي Acetyl-CoA أرجعه لبيروفيت. يعني، عندي عمليات ميتابوليزم لـ Fat بكسره لـ Acetyl-CoA، بقدر أحول الـ Fat لكاربوهيدرات؟ لا. أوكي؟ هاي خليها في بالكم إذا إنت بتاكل بس Fat بدون كاربوهيدرات إنت غير قادر على إنه تحول الـ Fat لكاربوهيدرات لجلوكوز، لازم يكون عندك حتى لو كانت Keto diet لازم يكون فيها شوية كاربوهيدرات من برا. طيب حكينا إنه الإنزيم أول شيء موجود بالميتوكوندريا،

والشغلة الثانية إنه Irreversible ضيفوه لمين؟ للأربعة اللي قبلهم، كلهم Irreversible

هدول: Glucokinase, Hexokinase, Phosphofructokinase,

Pyruvate Kinase، وهاد ضيفوه عليه اللي هو الـ Pyruvate

Dehydrogenase enzyme".

"بيحتاج لـ 5 Coenzymes عشان يشتغل: بدي Thiamine pyrophosphate

NAD, FAD, CoA, Lipoic acid, (TPP)+ حتى إنه يشتغل. في عنا الـ

Acetyl-CoA والـ NADH هدول انتبهوا إنهم الـ Products، يعني NADH من

النواتج وكمان الـ Acetyl-CoA من النواتج، هدول الاثنين نواتج بيعملوا Feedback

Inhibition عالإنزيم. يعني إذا زاد عندي كميات كثير كبيرة معناته أنا خلص مش بحاجة

إنه أكمل عملية تصنيع Acetyl-CoA والـ NADH بوقف. فبيعملوا Feedback

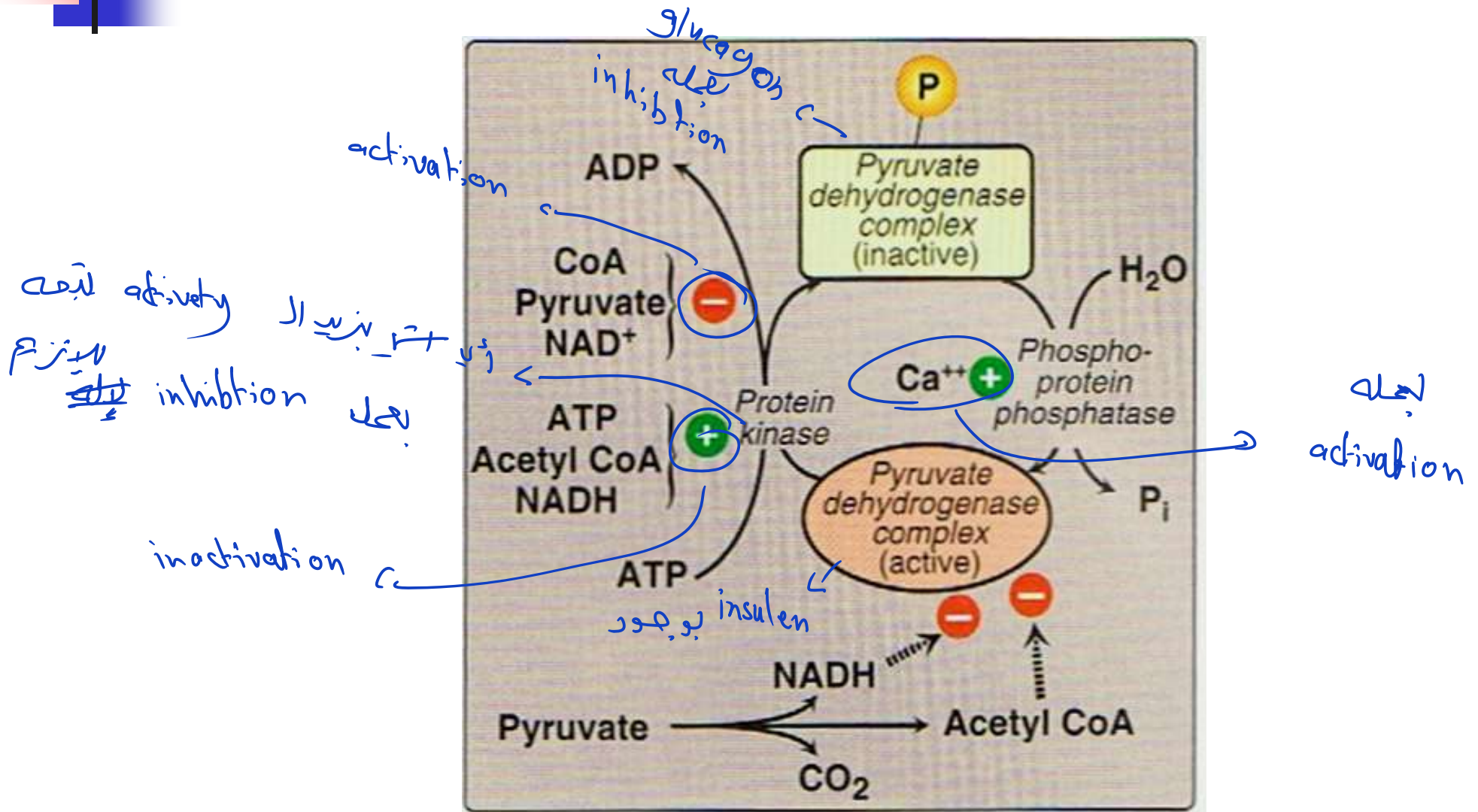
Inhibition على الـ Pyruvate Dehydrogenase enzyme. هاي ركزوا معي

لأنها شوية صعبة، ودايماً بيجي عليها سؤال. طيب؟ إيه؟ كله صعب بتقولولي، كله صعب؟ ولحد

الآن بلشنا إحنا بالصعب الحقيقي مش اللي قبله رح تشوفوا إنه كان مزح، اللي خبصتوا فيه

بالـ Fats حكي فاضي طلع، هاد الجد.. هاد هو الجد."

Regulation of pyruvate dehydrogenase



طيب، خلينا نيجي لا Pyruvate Dehydrogenase enzyme، هو موجود عندي بشكلين يا Phosphorylated form يا أما Dephosphorylated form. الـ Active هو Dephosphorylated يعني إيش؟ إنسولين ولا جلوكاجون؟ إنسولين. أوكي؟ الـ Active منه هو وجود الإنسولين الـ Dephosphorylated form. الـ Phosphorylated form يكون Inactive يعني الجلوكاجون شو بعمله؟ Inhibition. تمام؟ الجلوكاجون بعمله Inhibition.

"طيب، اللي بعمله Phosphorylation هو البروتين كايناز (Protein Kinase)، فأني شيء بحفز البروتين كايناز شو بعمله؟ Inactivation. ماشي؟ أي شيء بزيد الـ Activity للبروتين كايناز like ATP, Acetyl-CoA, NADH هذول شو بيعملوا؟ بزيدوا الـ Activity للبروتين كايناز وبالتالي بحفزوا وجوده على شكل Inactive form، بيعملوا له Inactivation، صح؟ عليها بوزتيف ولكنها Activation للبروتين كايناز مش للإنزيم. واضح؟ هذول الاثنان NADH والـ Acetyl-CoA كمان لهم Direct effect عالإنزيم بيعملوا له إيش؟ Inhibition، مش حكينا Feedback Inhibition عليه الـ Acetyl-CoA والـ NADH؟"

أوكي، في عنا الـ CoA والبيروفيت والـ +NAD هاي الـ Substrate تبعته والـ

Coenzymes اللي معه شو بيعملوا له؟ بيعملوا Inhibition للبروتين كايناز يعني شو بخلوه؟ بخلوه على شكل Dephosphorylated form يعني بيعملوا له Activation.

اللي بالنيجاتيف بيعمل له Activation واللي بالبوزتيف ع هاي الجهة طبعاً، آه واللي

بالبوزتيف بيعمل له Deactivation، Inactivation. واضح؟ طيب، نيجي هلا لا

Phosphoprotein phosphatase enzyme هاد شو بيسوي له؟ بيسوي له

Dephosphorylation، بيشيل الفوسفات عنه. فأني شيء بحفز هاد الإنزيم شو رح يعمل

بالإنزيم هاد؟ Activation. الكالسيوم بعمل لا Pyruvate Dehydrogenase

enzyme Activation، والكالسيوم وين بلاقيه؟ ب Contracting Muscle صح؟ الـ

Contracting Muscle بكون الكالسيوم بيرتفع فيها شوية فأنا بحاجة لجلوكوز أحصل

منه أكبر قدر ممكن من الطاقة عشان هيك البيروفيت اللي دخل عالميتو كندريا على طول بصير

Activation لا Pyruvate Dehydrogenase enzyme بروح زايد عملية

تحويله لا Acetyl-CoA وبندخله Krebs Cycle حتى يطلعلي طاقة أكثر وأكثر. تمام

لهون؟ معي؟"

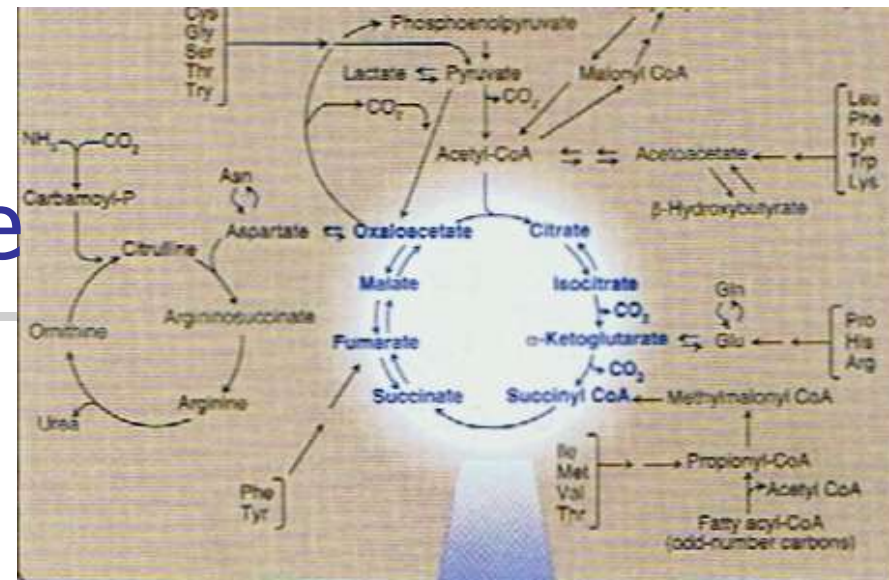
يعني الكالسيوم يعمل Activation. يعني صاروا مين اللي بيعملوا Activation للإنزيم هاد؟ خليني أغششكم إياها يلا بالمرّة، مين اللي بيعملوا Activation؟ الكالسيوم، الـ CoA، البيروفيت، والـ +NAD. مين اللي بيعملوا له Inhibition؟ الـ ATP والـ Acetyl-CoA والـ NADH. طيب الجلوكاجون شو بيعمل؟ Inhibition، والإنسولين؟ Activation. يس."

طيب الـ Tricarboxylic Acid Cycle خلص بنكمل، دخلنا البيروفيك أسيد لجوا حولته لـ Acetyl-CoA هلا الـ Acetyl-CoA بتدخل Krebs Cycle. Krebs Cycle بتتم وين عنا؟ بالميتوكوندريا. بتدخل بكل أنحاء الجسم ما عدا الـ RBCs ما عندهاش ميتوكوندريا، الـ RBCs ما عندهاش ميتوكوندريا. طيب، هاي هي عبارة عن الـ Final Pathway، الـ Final Pathway لتقريباً كل الـ Macromolecules، يعني في كثير من البروتينات اللي بتصير عنا بتنتهي يا أما على شكل Acetyl-CoA يا أما على شكل Oxaloacetate يا أما Malate يا Succinyl-CoA يا Alpha-Ketoglutarate، أي واحد من هذول بالأمينو أسيدز هاد بنسميه Glucogenic أو بيدخل Krebs Cycle وبيتكسر وانتهى. إذا صار Acetoacetate صار الـ Acetyl-CoA صار بروتينات بشكل عام Krebs Cycle نهايتها، الكربوهيدرات نهايتها كمان إيش؟ Krebs Cycle. الـ Fatty acids كلها بكسرهما لـ Acetyl-CoA ونهايتها إيش؟ كمان مرة Krebs Cycle. تمام؟"

Tricarboxylic acid cycle

scribs cycle

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



طيب، الـ Krebs Cycle لها عدة أسماء، شو اسمها؟ Tricarboxylic Acid Cycle، TCA اختصار لـ Tricarboxylic Acid Cycle. أوكي؟ الاسم الثاني اللي هو Krebs Cycle والاسم الثالث Citric Acid Cycle. أوكي؟ لأن أول مكون لها اللي هو Citric Acid الـ Citrate. الـ Citric Acid Cycle هاي اللي بصير عنا إنه الـ Acetyl-CoA من وين جبت الـ Acetyl-CoA؟ من البيروفيت بالـ Pyruvate Dehydrogenase حولتها لـ Acetyl-CoA، هلا الـ Oxaloacetate قبل شوي حكينا عنها كمان قلنا إنه الـ Oxaloacetate من كمان بيروفيت بالـ Oxaloacetate Carboxylase enzyme و CO2 برضه بحطها عليها بصير عندي Oxaloacetate. أوكي؟ قلنا بدنا وحدة لكل Cycle. أما الـ Acetyl-CoA أنا بدخل وحدة، هلا بدي أفرجكم كيف، يعني الفكرة كلها إني أستهلك الـ Acetyl-CoA. أنا بدخل Acetyl-CoA كم من كربون الأستيل؟ ثنتين، شو بطلع؟ ثنتين CO2، يعني كسرت الـ Acetyl-CoA والـ Oxaloacetate رجعت مرة ثانية Oxaloacetate. واضح؟ لفت اللفة كلها ورجعت مرة ثانية Oxaloacetate، هلا بيدخل عليها كمان مرة Acetyl-CoA جديدة وبتكمل Cycle. تكسرت الـ Acetyl-CoA لـ CO2 ثنتين. واضح؟ فهي كلها فكرتها إنه نكسر الـ Acetyl-CoA طبعاً بيتنتج منها إنتاج لـ 3 NADH وبتطلعلي وحدة FADH2 وبتطلعلي وحدة GTP اللي هي تعادل واحد ATP. تمام؟ هاي النواتج تبعتها، هلا بنرجع نحكي عنها بس خلينا نبدأ بالـ Process نفسها شو اللي بصير."

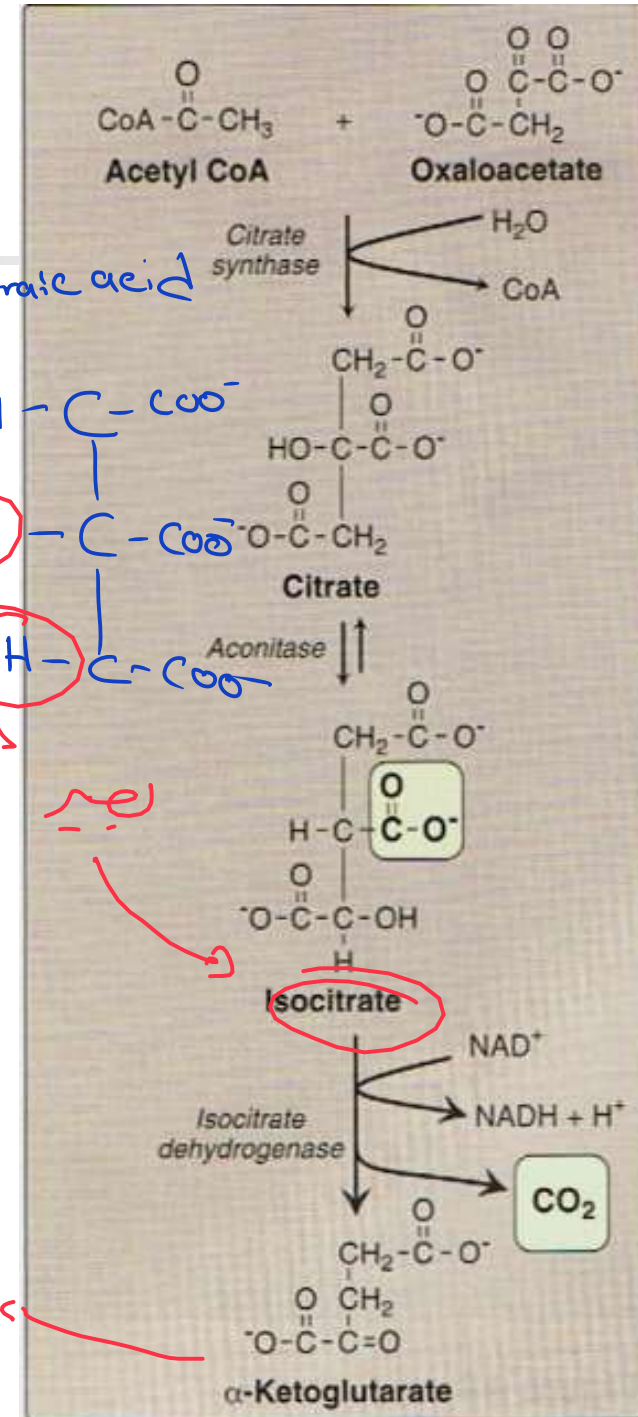
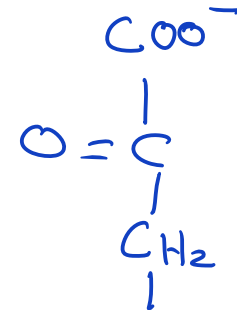
Steps of TCA

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

دائره الحياه
 cycle

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

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



حكيينا Acetyl-CoA والـ Oxaloacetate الاثنين جاينين من البيروفيت، هاي

Pyruvate Dehydrogenase وهاي Pyruvate Carboxylase enzyme.

هلا الثنتين مع بعض بيصير لهم Condensation بالـ Citrate Synthase

enzyme، Citrate Synthase بتطلع الـ CoA تبعت الـ Acetyl-CoA

وبيتجمعوا كلهم مع بعض بمركب واحد بصير Condensation بيعطيني، Citric acid،

Citrate. عشان هيك سميناها Citric acid cycle. الـ Citric acid شو الـ

Structure الصح تبعه؟ مش صعب، هاي ثلاث كربونات عليهم ثلاث Carboxyl، واللي

بالنص عليها H₂ H، OH. سهلة ولا صعبة؟ هيك صعبة بس هاي سهلة، في حدا اعترض

على الـ H؟ كلياتكم عليهم نيجاتيف، هدول هيهم. هاي الـ Citric acid، هاي اول شيء بالـ

Citrate Synthase enzyme."

"بعد هيك بعملية Aconitase enzyme عملية Isomerization بنقل الـ OH من

هون لهون، يعني هاي بتصير H وهاي OH، كانت H₂ صارت H و OH. نقلت الـ OH

كانت هون شو عملت؟ نقلتها لهون، نقلتها لهون، بس. اسمه Isocitrate. تمام؟ هاي الـ

OH كانت هون شو عملت؟ نقلتها لهون. اسمه Isocitrate. هلا بالـ Isocitrate

Dehydrogenase enzyme بعمل عملية Decarboxylation، أنا بدي أشيل الـ

Carboxyl group الموجودة هون بالنص، أوكي؟ فعلت عملية Decarboxylation

لهي الـ Carboxyl group ونتج عنها CH₂ CH₂ وهاي Carboxyl وهاي

Carboxyl من هاي الشيء، شايفين؟ طبعاً بيصير Oxidation لهي الـ OH لـ

Double bond O هيه، وهاي Isocitrate. CH₂ CH₂ Carboxyl.

Dehydrogenase عملية، Oxidative Decarboxylation،

Decarboxylation و Oxidation لا OH لـ Double bond O. شو اسمه

هاد؟ Alpha-Ketoglutarate."

"شو تغير؟ Alpha-Ketoglutarate إذا بتطلعوا عليه هو عبارة عن COO- بعدين C

double bond O بعدين CH₂ CH₂ COO- صح؟ هاي الـ Structure اللي

تحت، Alpha-Ketoglutarate هاد رح يضل كمان ماشي معكم هلا كمان شوي

تشوفوه بالبروتين ميتابوليزم. شايفينه هاد الـ Structure؟ إذا شلت هاي الـ Double

bond O وحتيت NH₂ بدلها، شو صار اسمه؟ أي أمينو أسيد هاد؟ أي أمينو أسيد هاد؟

Glutamate? Aspartate? لا مش Oxaloacetate.. Glutamate? امتحان

كان الأسبوع اللي فات، إيش؟ Alpha-Ketoglutarate. Glutamic acid هو

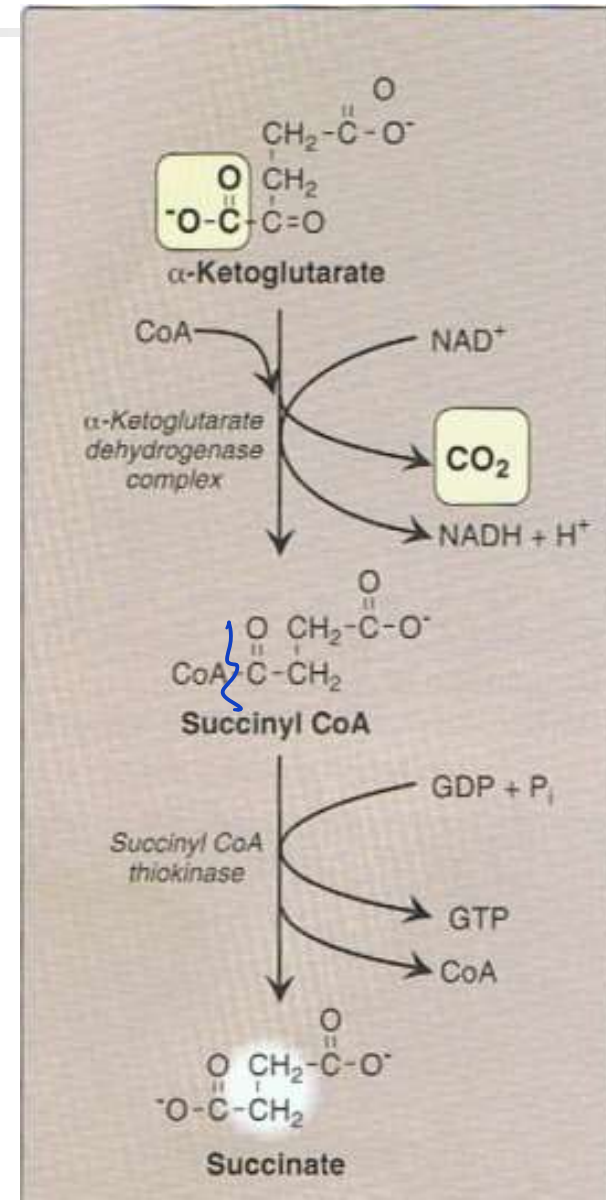
هو Glutamic acid بالأصل، بصير له Oxidative deamination فبتتحول هاي
لـ Double bond O. هاد اسمه Alpha-Ketoglutarate هو أصلاً ناتج من
عمليات ميتابوليزم لـ Glutamic acid، الـ Glutamate. تمام لهون؟ معنا؟ ماشيين
معي."



هو بالتفصيل تايق
من عمليات metabolism
للـ glutamate

Steps of TCA

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

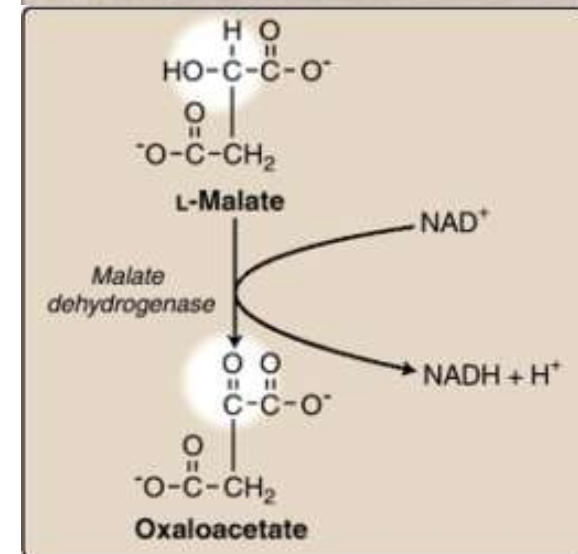
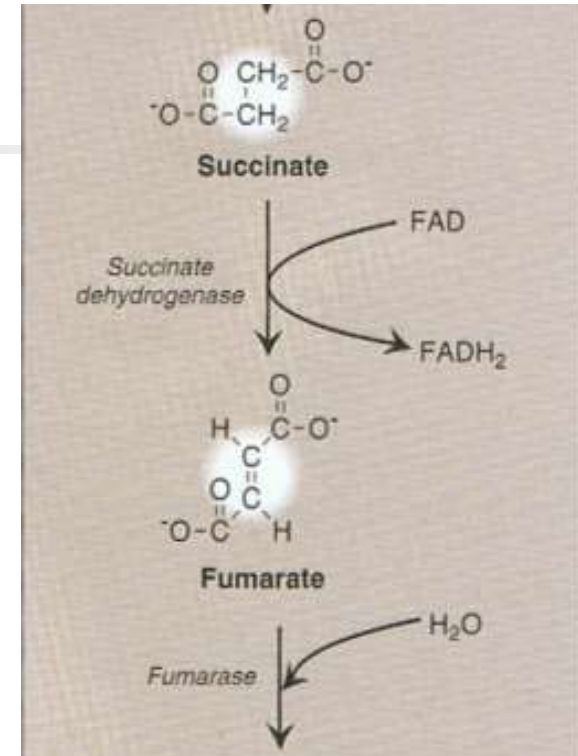


طيب، هاد ال Product اللي طلع هلا كمان مرة ال Alpha-Ketoglutarate بال
Carboxyl group بنرد نشيل Alpha-Ketoglutarate Dehydrogenase
نعمل Decarboxylation ال Carboxyl group الثانية اللي جنب ال Keto
group اللي موجودة عندي هون وبرضه كمان مرة شو طلعتنا؟ NADH، يعني المرة الأولى
طلعتنا NADH وهي المرة كمان الثانية، بنطلع Alpha-Ketoglutarate،
Dehydrogenase enzyme زي تبع ال Pyruvate Dehydrogenase
complex كان بده خمسة Coenzymes نفس ال Coenzymes اللي هناك:
NAD, FAD, CoA, Lipoic acid, TPP + كلياتهم هدول بحتاجهم كمان."
"تمام؟ هاد الإنزيم بيحتاج نفس ال Coenzymes اللي احتاجهم ال Pyruvate
Dehydrogenase enzyme. بعدين الناتج هاد بكون عبارة عن Succinic acid
أو Succinyl-CoA فعلياً، Succinyl وفيه عليه Succinyl-CoA، CoA هي
بكسر ال CoA بتعرفوا ال CoA عبارة عن مركب بيحتوي على Thio group،
Sulfur يعني فيها Sulfur. بكسر ال Sulfur بطلع كمية هائلة من الطاقة كافية إنها تربط
Inorganic phosphate مع GDP ليعطينا GTP. هاد كمان Molecule طاقة
اللي هو ال GTP بال Succinyl-CoA Thiokinase. ال Thio group تبعت ال
CoA انكسرت شو طلع هلا؟ شو ضل عنا؟ بدل Succinyl-CoA صار Succinate
بدون CoA. بس أنا كسرت ال CoA، صار عندي Succinate، Succinate ونتج
منه واحد GTP."

Steps of TCA

$$\begin{aligned} 3 \text{ NADH} \times 2.5 &= 7.5 \\ 1 \text{ FADH}_2 \times 1.5 &= 1.5 \\ 1 \text{ GTP} &= 1 \text{ ATP} = 1 \end{aligned} \Rightarrow 10 \text{ ATP}$$

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



هلا الخطوة اللي وراها ال Succinate بصير له عملية Oxidation ل Fumarate
بال FAD Succinate Dehydrogenase، FADH₂. هاي اللي حكيت عنهم
هدول المكونات اللي رح تنتج، لحد الآن إحنا طلعتنا ثنتين NADH وحدة GTP وهاي ال
FADH₂ بينت عنا اللي هون بال Succinate Dehydrogenase enzyme.
Fumarate صار عندي Double bond وهون كانت Single bond هلا صارت
Double bond عملية Oxidation بالمقابل لازم يصير شيء Reduction. وبعد
هيك هلا Hydration، Hydration بيدخل OH، Molecule water، هون H هون،
OH هون H هون هيه. أوكي؟ وبعدين ال OH الموجودة عندي هون بصير لها عملية
Oxidation كمان مرة بال Malate Dehydrogenase enzyme طبعاً هاد
Malate، ال Malate بنحوه مرة ثانية لا Oxaloacetate باي عملية Oxidation
لا O to double bond OH. إذا بترجعوا لا Structure عبارة عن إيش؟
Oxaloacetate. آه شو رجعتنا هلا؟ Oxaloacetate مرة ثانية، Acetyl-CoA
Condensation, Citrate, Isocitrate, Alpha-Ketoglutarate,
Succinyl-CoA, Succinate. طيب؟ اللفة هاي اللفة هاي كلها، Fumarate
Malate وبعدين Oxaloacetate كمان مرة. بدخل كمان مرة Acetyl-CoA
وبنعيدها وكل مرة شو قاعد بطلع؟ 3 GTP، 1 FADH₂، 1 NADH. قديش كمية
الطاقة اللي بتطلع هاي؟ تضربها في 2.5 وهاي تضربها في 1.5 وهاي تضربها في واحد
بيطلع عندك التوتال: 7.5 و 1.5 (يعني 9) وواحد (يعني 10). معناته كل Acetyl-CoA
بتطلع 10 ATP. كل وحدة بتطلع 10 ATP، عندي كم وحدة أنا؟ ليش ثلاث؟ من وين
جبت ثلاث؟ ثنتين، ثنتين، مش البيروفيت هاد حولتها ل Acetyl-CoA وحدة؟ وحدة
بوحددة."

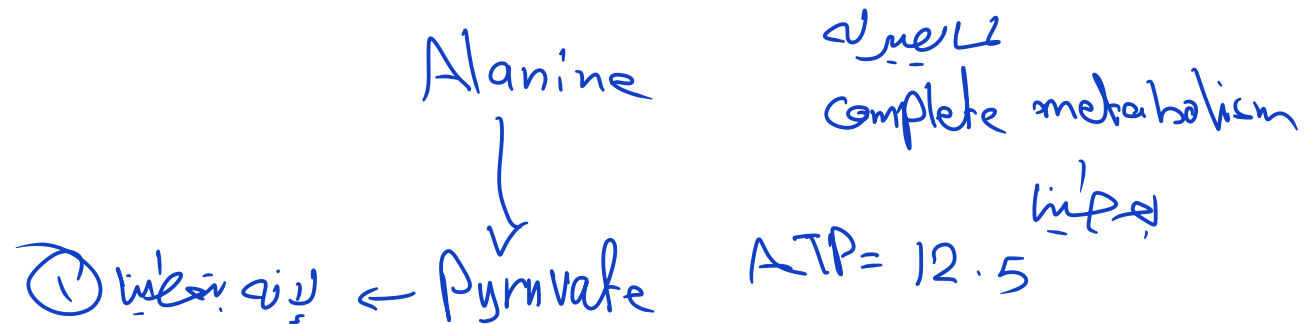


Energy gain in Kreb's cycle

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

The overall energy gain of glucose oxidation

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



طيب، الـ Isocitrate Dehydrogenase طلعتلي 1 NADH، الـ Alpha-Ketoglutarate Dehydrogenase طلعتلي 1 NADH، الـ Succinyl Thiokinase طلعتلي 1 GTP، والـ Succinate Dehydrogenase طلعتلي 1 FADH₂، الـ Malate Dehydrogenase طلعتلي 1 NADH. والتوتال 10 ATP قلنا. هلا كل وحدة Acetyl-CoA طلعتلي 10 ATP فبنرجع لكل العملية: جلايكوليسيس طلعتلي 7 ATP، الثنتين البيروفيت اللي نتج من الجلايكوليسيس اتحولوا لثنتين Acetyl-CoA فطلعوا ثنتين NADH اللي هم 5 ATP، بعدين ثنتين Acetyl-CoA أعطوني كل وحدة 10 (يعني 20 ATP) التوتال تبعهم والتوتال النهائي كم؟ 32 ATP.

طيب أغششكم كمان سؤال يلا، كمان مرة تعلموا كيف تفكروا. لو قلتك أنا ما بدي أحكي جلوكوز، أنا بقولك إنه ألانين (Alanine) خلال ميتابوليزم بصير له عملية

Transamination وبيتحول للبيروفيت. احسب لو بدي أعمل Complete

Metabolism للبيروفيت اللي نتج من الألانين قديش كمية الطاقة اللي بطلعها؟ 12.5،

ليش 12.5 طيب؟ أول شيء هي وحدة بيروفيت، والبيروفيت شو بحولها؟ بحولها لـ

Acetyl-CoA، الـ Acetyl-CoA شو بطلعتلي هون؟ وحدة NADH يعني 2.5 ATP

صح؟ الـ Acetyl-CoA لما تدخل Krebs بتطلع 10 ATP، فشو صار التوتال؟ 12.5.

عرفتوا كيف تفكروا ولا لسا؟ والله لسا.. لسا بدمك فت خبز."



Defects in Glycolysis

- ❑ **Pyruvate dehydrogenase deficiency:** leads to congenital lactic acidosis.
- ❑ This enzyme deficiency results in an inability to convert pyruvate to acetyl CoA, causing pyruvate to be shunted to lactic acid via lactate dehydrogenase.
- ❑ This causes particular problems for the brain, which relies on the TCA cycle for most of its energy, and is particularly sensitive to acidosis.

Lactate

بأثر بيكول

الحمض

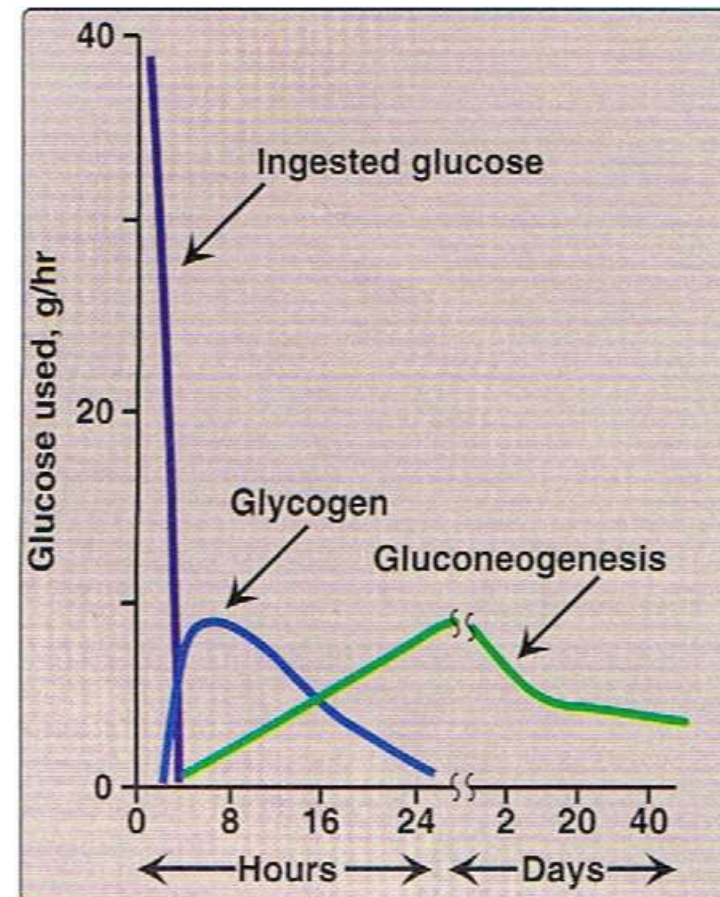
على الدماغ

طيب، **Defects** بالجلايكوليسيس وين ممكن إنها تصير؟ طبعاً شوفوا أحكيلكم، الناس اللي ممكن يكون مولود بمشكلة في عملية الجلايكوليسيس هدول الإنزيمات اللي ذكرناهم الـ **Key enzymes** الأساسية أو حتى أي واحد ثاني من الإنزيمات هاد عادة بنولدش أصلاً بيموت. ليش؟ الحياة كلها قائمة على جلايكوليسيس أصلاً، رح تشوفوا إنه الحياة كلها قائمة على جلايكوليسيس على **Krebs Cycle** على الأشياء هاي. طيب شو شيء غير الجلايكوليسيس؟ يعني أصلاً إذا الـ **RBC** مش قادرة إنها تحصل الطاقة من البداية أصلاً مش حيكمل حياة. **Incompatible with life** إنه يكون عندي **Defect** بالإنزيمات تبعت الجلايكوليسيس. "الخلل اللي ممكن يكون موجود هو الـ **Pyruvate Dehydrogenase**، يصير عنده الواحد **Deficiency** بالـ **Pyruvate Dehydrogenase**. هلا الـ **RBC** ما لهاش دخل، مين اللي له دخل هلا؟ باقي الخلايا كلها صح؟ هلا أول مشكلة من الـ **Deficiency** هاي إني أنا مش عم بقدر أروح لخيار الـ **Acetyl-CoA** وأدخل **Krebs Cycle** وهاي، فرح يتحول كله للاكتيت. مين قلنا أول واحد بتضرر من اللاكتيت؟ الدماغ، عضلاته أنا بحتاج للعضلات كميات هائلة من الطاقة، لما بحولها للاكتيت قديش كمية الطاقة؟ قليلة جداً. فالأعراض تبعت هاد المرض اللي بكون عنده هاي الـ **Deficiency** أول شيء الـ **Brain** رح يصغر بكون راسه صغير، وشغلة ثانية كمان عضلاته بتكون ضامرة. ليش؟ بدي طاقة للعضلات وبدي الـ **Brain** كل الإنزيمات وكل الميتابوليزم تبعه تضرر بسبب الـ **Acidity** وبسبب إنه الـ **Brain** عنا معتمد على الجلوكوز بعملية الميتابوليزم، يعني أنا شو بعمل بالجلوكوز؟ الجلوكوز بعمل له **Complete Metabolism** بحوله لـ **CO2** وهاي بالـ **Brain**. بالـ **RBC** إيش؟ بحوله لبيروفيت للاكتيت وبعدين بروح قلنا عاليفر وبرجع لي إياه مرة ثانية يعني ما بيكمل أصلاً ما في عندي ميتوكوندريا. بالـ **Brain** الجلوكوز هو الـ **Brain** معتمد أصلاً على الجلوكوز تماماً، والجلوكوز لازم يتكسر لحد ما يعطيني **CO2** و **ATP**. تمام؟ الـ **Brain** غير قادر على استخدام الـ **Fat** غير العضلات، العضلات لسا في عندها خيار الـ **Fat**. طب هدول الناس شو ممكن أنا أسوي فيهم؟ بما إنه الـ **Brain** هو أكثر شيء بتضرر. أحكيلكم شو، ممكن إنه نحولهم على الـ **Keto diet**. الـ **Keto diet** الـ **Fat** فيها عالي والكربوهيدرات فيها قليل. الـ **Fat** العالي بيحول لي إياه لـ **Ketone bodies**. الـ **Ketone bodies can be utilized by the brain**. ممكن الـ **Brain** يستخدم **Ketone bodies** بس أبداً غير قادر على استخدام الـ **Fat** كمصدر للطاقة. يعني أحوله لمصدر ثاني غير اللي هو الجلوكوز. طبعاً يعني فعلياً مشكلة مالهاش حل والطفل بكون عنده **Acidosis** عنده **Mental retardation** عنده **Small brain, Head** بكون عنده صغير وكمان ضمور في العضلات زي ما قلنا."

Gluconeogenesis

When and where does it occur

- During prolonged fast and depletion of hepatic glycogen
- During overnight fast, liver is responsible for the majority of gluconeogenesis (90%) and the rest in the kidney
- During prolonged fast, kidney produces about 40% of glucose production.
- Glucose is formed from precursors as lactate, pyruvate, glycerol and ketoacids



الـ **Gluconeogenesis** هاد ممكن إحنا نلجأ له، طبعاً وين موجود الـ **Gluconeogenesis**؟ بالليفير أه بليفير وفي عنا بالـ **Kidney** كمان. بس وين بالـ **Mitochondria** ولا بالـ **Cytosol** ولا وين؟ طيب بكل بساطة، بكل بساطة نفس الإنزيمات مش حكينا إنه الجلايكوليسيس عندي **11 steps**؟ نفس الإنزيمات اللي كانوا **Reversible** بستخدمهم عشان أصنع جلوكوز، ما عدا طبعاً باستثناء اللي كانوا اتجاه واحد، شو اللي كانوا اتجاه واحد بدنا نجيب إنزيم ثاني يعكس لي العملية بس. معناها كم من إنزيم عنا المفروض يكون؟ في **3 steps** لازم أعكسهم. هلا عكستهم بـ **step** وحدة بـ **two steps** مش المشكلة، المشكلة إنه **3 steps should be reversed** هداول كانوا **one direction** فلان كمان عندي شيء ثاني يكون **one direction**.

"طيب، مجرد إحنا ما أكلنا شوفوا كيف الـ **Ingested glucose** بيبلش ينخفض ينخفض بشكل كتير كبير يعني خلال ساعتين تقريباً من الأكل بكون نزل أو ثلاث ساعات بكون أصلاً نزل الجلوكوز كله دخل للخلايا واستهلكته. بنبلس بعد هيك خلص الجلوكوز اللي أنا بستعمله إجابني من الدايت، فهلا شو بدنا نساوي؟ نبلس نكسر بالـ **Glycogen**، أوكي؟ فاللي خزنته أنا هاد كلياته هببت خزنت بهاي هلا بلشت مرحلة الجوع. ببلش أكسر بالـ **Glycogen** بضلني أكسر أكسر، إذا ضلتي صايم لمدة **24** ساعة لساتني هلا مش مستهلكة الطاقة تبعتي لساتني بقدر أكسر الجلايكوجين وأستهلك. تمام؟"

"هلا شو ببلش كمان معها؟ الجلايكوجين كميته معينة، قد ما أكسر بعدين خلص. بالمقابل لازم أبلش أي بروتينات عندي بالجسم أي جليسرول جاين من الـ **Fat** عندي بالجسم ما بدي إياه، يعني بحول خلايا الجسم كلياتها على عملية الـ **Fat Metabolism** أو الـ **Lipolysis** ببلش أكسر **Lipids**. وفي عندي قلنا الـ **Brain** والـ **RBCs** هداول ما بيقدروا يستخدموا الـ **Fat**، فشوا الخيار؟ لازم أصنع لهم جلوكوز فببلش شيء اسمه الـ **Gluconeogenesis**. عملية تصنيع الجلوكوز بتم **Mainly** من أمينو أسيدز، بكسر الأمينو أسيدز اللي مش بحاجة لها، بكسر من الجليسرول، أي شيء عندي بالجسم ممكن إنه يتحول يتحول الـ **Oxaloacetate** لـ **Malate** لـ **Fumarate** لشو ما كان بقدر أصنع منه **Oxaloacetate** معناها بقدر إني أصنع منه جلوكوز. أوكي؟ بقدر أصنع منه جلوكوز."

حكيانا إنه شغلة الـ Overnight fasting الليفر يعني بيشتغل على الـ Glycogenolysis وبعد هيك زي ما قلنا إنه الليفر هو الـ Mainaly بالـ Gluconeogenesis عملية تصنيع الجلوكوز بالليفر بيصنع تقريباً 90% من الجلوكوز بينما الـ Kidney بتصنع بس 10%، بس إذا الواحد صار له يومين ثلاثة أربعة بدون أكل (زي مثلاً بيصير زلزال وبينحشر تحت الأنقاض هدول إيش؟ ممكن يضلوا ثلاثة أو أربعة أيام أو حتى أسبوع بدون أكل)، هدول إيش؟ ساعتها الـ Kidney contribution لها ممكن حتى توصل لتقريباً 40% من الجلوكوز Production. الليفر مينلي هو على الـ Short term fasting بيصنع الجلوكوز 90% منه ولكن ممكن تنخفض قدرته لـ 60% وتزيد للـ Kidney في حال إنه الـ Fasting طول أكثر من اللازم.

هلا حكيانا إنه بعد هيك بلشنا نستهلك نستهلك ونخبي ونخزن، بلش ينخفض عندي السكر، ما بينخفض عنا السكر، والسكر بنحافظ عليه إحنا بين الـ 70 لـ 110 ملغم/ديسيلتر، فأنا ما نزل عندي السكر، وحتى بالعكس لما يكون الواحد Prolonged fasting يعني إنت لما تيجي أكلت اتسحرت الساعة 4 الصبح، بعد 10 ساعات يعني الساعة كم؟ 2؟ أه، على الـ 2 الظهر يمكن تلاقيه 80، بس تعال على المغرب رح تلاقيه عالي شوي، ليش؟ لأن الـ Glucagon بلش يشتغل بشكل أقوى، اوكي؟ وممكن تلاقيه مثلاً 90 أو 95 شيء زي هيك، لساته Within the normal ولكن أعلى شوي بكون عنا بهالحالة."

"حكيانا إنه بكون عنا الليفر بالبداية، أول ما بلش إنه بلشنا نكسر الجليكوجين بالبداية، بعد هيك كمان بنبلش نصلح الجلوكوز حتى عندي الـ RBCs والـ Brain ما بيستعمل إلا الجلوكوز، ما بيستعمل إلا الجلوكوز."

Substrates for gluconeogenesis

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

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

موجود
فقط
بدون
liver

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

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

تحويل
glucose

بدي مواد أولية، في عندي أكثر من مصدر. أول شيء الـ Lactate. الـ Lactate إحنا
حكينا إن الـ RBCs أصلاً شو بتعمل؟ بتحول عندي الجلوكوز الـ Lactate، لـ
Pyruvate بعدين Lactate. وحكينا إن هذا الـ Lactate وين بروح؟ بروح على الليفر،
فهو أنا في عندي نسبة من الـ Lactate موجودة بالدم كمية ضئيلة، هاي إيش؟ اللي مارة،
مارة رايحة من إلی، That's it. فكميتها قليلة جداً، طبعاً إذا ارتفع كثير مصيبتنا صيبة لأنه
معناها إيش؟ خلايا جسمي كلها حولت على الـ Lactate production، مشكلة. معناها
الـ pH تاعت الدم رح تضلها محافظة على 7.4؛ لآ، رح تبلش إنها تنخفض، ورح يبيلش
الإنزيمات تبعتنا مش شغالة كما يجب، بضل أول حدا قلنا متضرر من هاي العملية هو الـ
Brain. فالـ Lactate إني أرجع أحوله لـ Pyruvate ومن الـ Pyruvate أرجع
جلوكوز، هاي واحد.

في عنا الـ Glycerol، إحنا حكينا لما بنكون Fasting، لما يكون الواحد صايم شو يكون
عنا؟ بصير نعتمد بكل خلايا جسمه تقريباً ما عدا الـ Brain والـ RBCs على الـ Fatty
acid degradation. هلا Fatty acid oxidation، أنا ما عندي جلوكوز، أنا
معنديش هالرفاهية تاعت الجلوكوز إني أستخدمه لعمليات الميتابوليزم، شو بساوي؟ Fat.
والـ Fat بطلعلي طاقة هائلة. طبعاً وأنا بكسر الـ Triglycerides، الـ Triglycerides
لما أكسرها، أكسرها لـ Fatty acids أو بنسميهم Free fatty acids زائد
Glycerol. Free fatty acids بتفوت على المايكوتوكونديريا لـ Beta-oxidation،
بضل عندي مين؟ الـ Glycerol. الـ Glycerol هاد بروح عالدم برجع لليفر كمان مرة.
بالليفر هناك أول شيء قلناه، حكينا عنه المرة الماضية، إنه عندي أنا Glycerol kinase
exclusively in liver، مفيش عندي بأماكن تانية، موجود عندي بس في الليفر فهو
بيعمله فوسفوريليشن لـ Glycerol-3-phosphate. وبعد هيك بنأكسده بالـ
Dehydrogenase enzyme، Glycerol-3-phosphate
dehydrogenase، لـ Dihydroxyacetone اللي بتحول
Dihydroxyacetone phosphate اللي بيتحول لـ Glyceraldehyde-3-
phosphate. بعد هيك بكمل، يا إما بكمل Glycolysis يا إما برجعلي ياه لجلوكوز،
بحولياه لجلوكوز.

الشغلة الثالثة المهمة الـ Amino acids. هلا الـ Amino acids رح تشوفوا إنه إذا أنا بصنع Oxaloacetate أو Pyruvate، هذول خيارين عم يوصلني لجلوكوز، التنين بيوصلوني للجلوكوز. كيف بيوصلوني للجلوكوز؟ الـ Pyruvate هلق بقولكم كيف هلا إذا عندي Pyruvate، Pyruvate بقدر أحوله لـ Oxaloacetate والـ Oxaloacetate برجعه Phosphoenolpyruvate. طيب إذا أنا عندي هون، بشتغل وبكمل صح؟ وبكمل بطلع. إذا عندي هاد، بنزل وبرد بطلع. طيب لو أنا بحكي عن الـ Amino acid اللي هو الـ Glutamate مثلاً.

طيب هي عندي أنا الـ Glutamate، هلا لما بجيه بصيرله عملية أكسدة، عملية الأكسدة عبارة عن Transamination، هاي الأمين بتطلع وبتتأكسد الكربونة اللي كانت عليه. هاد شو اسمه؟ هاد اسمه Alpha-ketoglutarate إذا متذكرين من Krebs cycle. Alpha-ketoglutarate هاد أيش؟ Krebs cycle بتضل ماشية لوين بتوصل؟ Oxaloacetate معناها بتطلع لـ Oxaloacetate بتنتهي Oxaloacetate. الـ Alanine بتحول لـ Pyruvate والـ Pyruvate بقدر أحوله لـ Oxaloacetate صح ولا لا؟ في عندي الـ Asparagine طبعاً هاد الـ Glutamine والـ Glutamate بحوله لـ Alpha-ketoglutarate وفي عنا الـ Oxaloacetate أصلاً متذكرين الستركشر تبعه؟ الـ Oxaloacetate. هاد Oxalo وهاد Acetate. طيب شوفوا عاد إذا حطيتله أمين مرة ثانية كيف إنني شلت من هون لو حطيتله شو صار اسمه أي Amino acid هاد؟ هاد Aspartic acid يا، هاد Aspartic acid. فكمان الـ Aspartic acid والـ Asparagine بتحولوا لـ Oxaloacetate. فأي شيء بتحول لـ Oxaloacetate في عنا بعض الـ Amino acids بتحول لـ Succinyl-CoA كمان من ضمن Krebs cycle و يرجع بتحول لـ Oxaloacetate. فأي شيء بتحول لـ Oxaloacetate، Glucogenic اسمه، Glucogenic amino acid، يعني أيش Glucogenic؟ أيوه بتحول لجلوكوز، قادرة على تصنيع الجلوكوز، هيك معناها. Glucogenic يعني قادرة على إنه يعمل Glucose synthesis، تمام؟ أي شيء Oxaloacetate أو Pyruvate قلنا قادرة على إنه يتحول لجلوكوز.

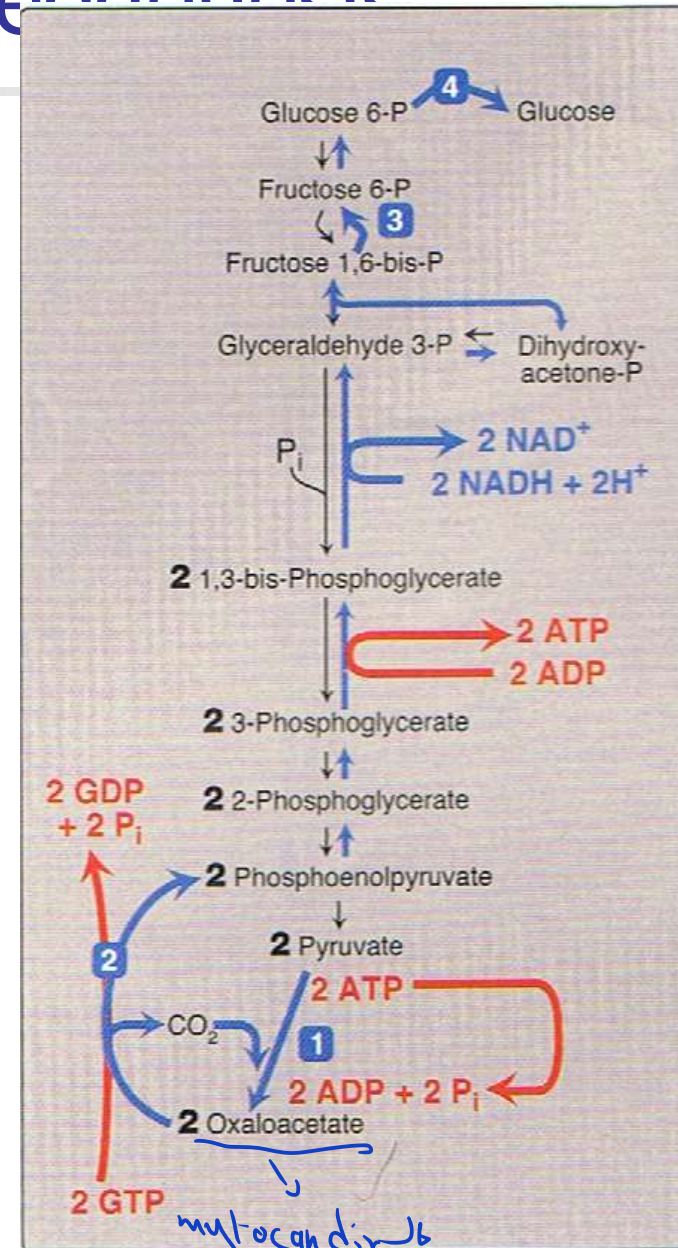
Reactions unique to gluconeogenesis

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

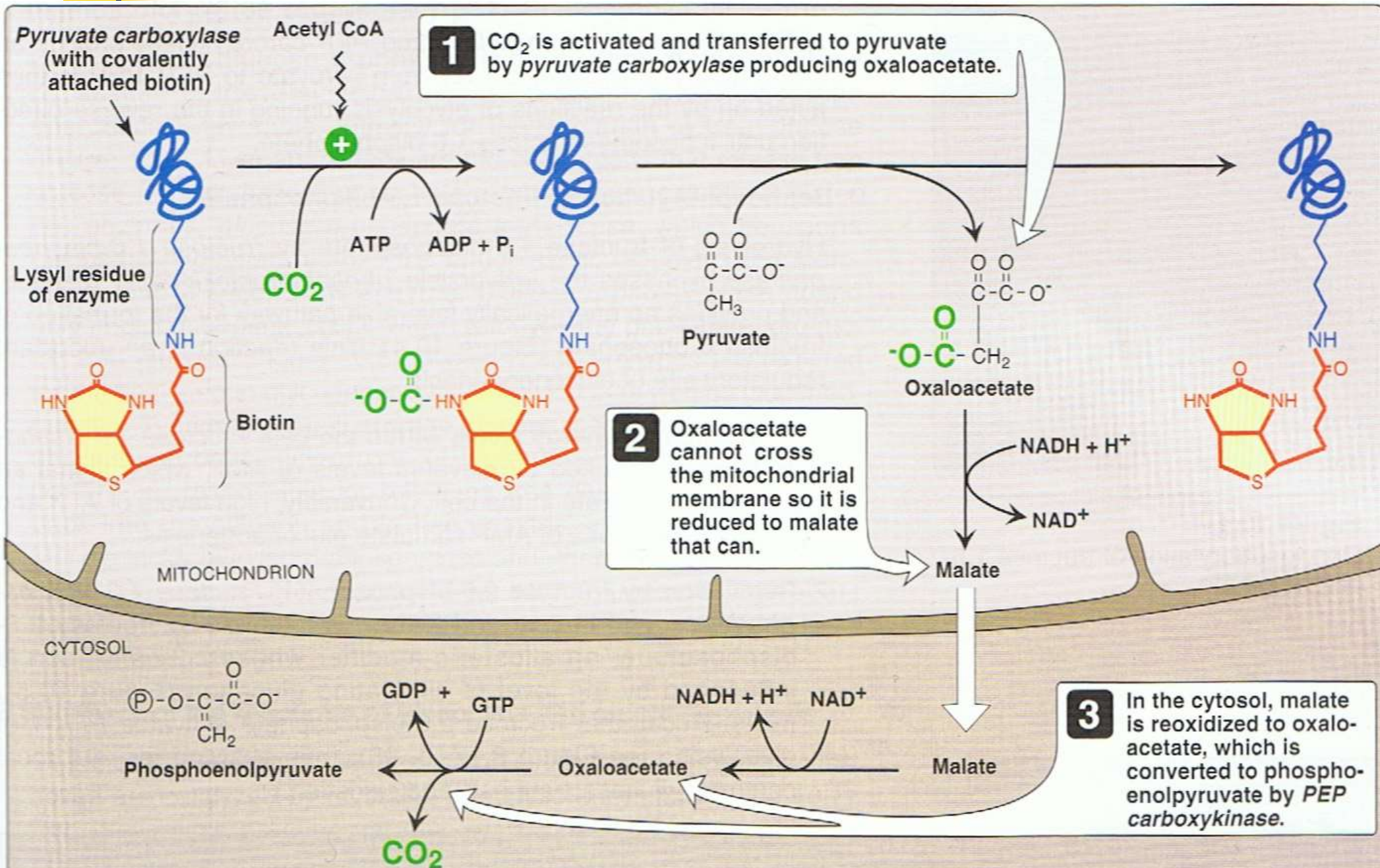
1. Pyruvate carboxylase: Pyruvate is converted to phosphoenolpyruvate (PEP) by pyruvate carboxylase and PEP caboxykinase

- Biotin: covalently bound to the N of lysine in the pyruvate carboxylase, requires CO_2 and ATP for the conversion of pyruvate to oxaloacetate. It occurs in mitochondria of liver and kidney. Muscles contain also pyruvate carboxylase for the use of OAA in TCA.
- Allosteric regulation: it is allosterically activated by Acetyl coA.

بصرفه
تجزیه
crips cycle



Pyruvate carboxylase



طيب نيجي لـ عكس العملية تبعت الـ Glycolysis، حكيينا إنه إحنا عنا 11 خطوة عشان أكسر الجلوكوز لـ Pyruvate صح؟ هلا عشان أعكسهم هدول، عشان أعكسهم كان في عندي بس ثلاثة إنزاييمز Irreversible إذا متذكرين من هم؟ Hexokinase أو Glucokinase والخطوة الثانية Pyruvate kinase هاي الثالثة، الثانية اللي هو الـ Phosphofructokinase. Phosphofructokinase في عندي Rate- limiting step بالإضافة إنه Irreversible والثالث اللي هو الـ Pyruvate kinase. عشان أعكسهم كم إنزاييم بدي؟ بدي أربع خطوات بدل الثلاثة، أربع خطوات وفعالياً خمسة إنزاييمز، خمسة إنزاييمز.

أوكي، نبدأ بأول خطوة، هلا عشان أحول الـ Pyruvate لـ Phosphoenolpyruvate أرجعه، يعني بعكس الإفكت لـ Pyruvate kinase، أول شيء الـ Pyruvate لازم أحوله لـ Oxaloacetate بعدين الـ Oxaloacetate بحوله لـ Phosphoenolpyruvate. يعني بعمل كربوكسيليشن وبرد بعمل دي-كربوكسيليشن. طيب بعمل كربوكسيليشن لـ Oxaloacetate بعدين دي-كربوكسيليشن لـ Phosphoenolpyruvate، أول واحد الخطوة الأولى، طبعاً شوفوا إنه بهاي الخطوات كلياتها شو بحتاج؟ ATP. في عنا عملية استهلاك الـ ATP بهاي الخطوات، في استهلاك الـ ATP لما يكون معناها لازم يكون عندي مصدر الـ ATP معناها هدول بتموا وأنا عندي طاقة الخلية عالية ولا قليلة؟ عالية. Gluconeogenesis لازم يكون طاقة الخلية عالية، تمام؟ فشو بكون Coupled معها شغال معها At the same time؟ الـ Fatty acid degradation بطلع طاقة هائلة وين بستعملها؟ عشان أصنع جلوكوز، تمام؟ العملية هاي زي ما قلنا الـ Reversible كلياتها الثانية Reversible ولكن الـ Irreversible بدي أعكسهم بـ Irreversible (يعني هدول الإنزاييمز اللي رح أذكرهم هلا إيش هم؟ كمان Irreversible، كمان Irreversible).

فألا Pyruvate عشان أحوله لـ Oxaloacetate عبارة عن Pyruvate carboxylase enzyme. وهذا الإنزيم موجود عندني بالـ Mitochondria، يعني لما أنا بصنع Pyruvate وين بودييه؟ عالميتوكوندريا بحوله لـ Oxaloacetate، الـ Oxaloacetate عن طريق اللي هو الـ Pyruvate carboxylase enzyme. الإنزيم هاد وين موجود عند مين الـ Organs اللي بتصنعه؟ في عندني تلاتة Organs اللي هم الليفر والكدني وفي المصل بس هدفها إشي ثاني. المصل، الليفر والكدني شو هدفهم؟ يصنعوا جلوكوز. الـ Carboxylase هاد الـ Pyruvate carboxylase موجود عندهم عشان يصنعوا جلوكوز. الـ muscle لأ، الـ muscle ما بتصنع جلوكوز أصلاً، شو بتعمل؟ عندني أنا الحاجة للطاقة كتير كبيرة، فأنا عشان أحصل طاقة أكثر قدر ممكن لازم شو أعمل؟ لازم ما يكون عندني Krebs cycle واحدة تنتين تلات خمس، كتير لازم يكون عندني صح؟ فإحنا بـ Krebs cycle بإيش بنبلسها؟ Oxaloacetate وبعدين بصير يدخل الـ Acetyl-CoA وأكسره. فبصنعها عشان يزيد عدد الـ Krebs cycle اللي عنده، مين هو هاد؟ المصل. بينما الليفر والكدني هاي أول خطوة عشان الـ Gluconeogenesis عشان أصنع جلوكوز.

تمام، هلا هاد الـ Oxaloacetate شو في عنده؟ في عنده، Prosthetic group، Prosthetic يعني عبارة عن جروب Covalently bound to the enzyme اسمها البيوتين (Biotin)، اسمها بيوتين. هلا البيوتين هاي هي الرياكشن كلياته بصير عليها، عملية الكربوكسيليشن أول شيء الـ CO2 بترتبط ع البيوتين بعدين بتنتقل للـ Pyruvate عشان تعطينا Oxaloacetate. فالهلا بفرجيكم ياه. طيب هاي أول خطوة، الشغلة الثانية، الخطوة الثانية هلا بفرجيكم الرياكشن كلياته. الـ Oxaloacetate هاد وين كان؟ بالميتوكوندريا. باقي الإنزيمات كلها الثانية بالساييتوسول (Cytosol)، فلأزم يطلع. الـ Oxaloacetate اللي أنا صنعته جوا الميتوكوندريا هلا لازم إيش؟ أطلع، بطلعش، ما بطلع As it is فشو لازم أعمل؟ لازم أحوله لـ Malate، أوكي؟ بالـ Malate dehydrogenase بس يصير Malate بطلع لبرا بخرق الميتوكوندريا وطلع للساييتوسول، برجع بالـ Malate dehydrogenase اللي بالساييتوسول بحوله مرة ثانية لـ Oxaloacetate. يعني Malate dehydrogenase reversible ولا Irreversible؟ Reversible بيشتغل بالاتجاهين.

تمام؟ طيب هلا، هلا بفرجيكم كيف هيك طلع رجع مرة Oxaloacetate بعدين بنكمل
الرياكشن خليني بس أفرجيكم الإنزيم هاد شو شوفوا كيف الـ Pyruvate
carboxylase موجود عندي ومرتبط عليه اللي هو البيوتين على الـ Lysine مربوطة. أول
شيء بتنتقل عليها الكربوكسيليك جروب فبتكون عندي الكارباميت (Carbamate) إذا
متذكرين لما كنا نحكي عن الهيموجلوبين والـ CO₂ كيف يرتبط عليها على النيتروجين N-
terminal تذكرتوا؟ الكارباميت بيتكون وبعد هيك هاي الكربوكسيليك جروب بتنتقل على الـ
Pyruvate بنقلها البيوتين على الـ Pyruvate بيتكون عنا Oxaloacetate،
Oxaloacetate. تمام؟ فهد الـ Oxaloacetate لازم أحوله من Malate
Malate لـ dehydrogenase، والـ Malate بطلع بخترق المبرين تبع المايكوكوندريا
بطلع، وبعد هيك Malate يرجع لـ Oxaloacetate بالـ Malate
dehydrogenase الموجود عندي بالساييتوسول. وبعد هيك الخطوة اللي وراها بنحوه للـ
Phosphoenolpyruvate بالـ Phosphoenolpyruvate
carboxykinase، الإنزيم أيا؟ الثاني. يعني لهلا شو استعملنا؟ Pyruvate
carboxylase والـ Phosphoenolpyruvate carboxykinase هاي الثانية
هدول التنين كمان Irreversible.

حكينا عن الترانسبورتيشن (Transportation) إلو خلال المايكوكوندريا قلنا إنه عن
طريق الـ Malate بطلع، وبعد هيك بصير الـ Decarboxylation بالـ PEP
carboxykinase enzyme اللي بحتاج لـ GTP للعملية. هلا رح تضلها مكملة
البروسس هاي، خلاص حولته لـ PEP بنكمل نفس الإنزيمات هدول كانوا يشتغلوا
بالاتجاهين بالاتجاهين، لحد الـ Aldolase، الـ Aldolase بجمعلي ياهم
وبحوه لـ Fructose-1,6-bisphosphate. هلا اصطدمنا بمين؟ اتجاه واحد هاد
اللي هو الـ Phosphofructokinase، هاد اتجاه واحد معناها شو بدي بالمقابل؟ بدي
إنزيم يعكس الإفكت تبعه. فشو اسمه؟ شوفوا كيف Fructose-1,6-
bisphosphatase، شو اسم السوبستريت (Substrate)؟ بحطها (ase) بالآخر.
Fructose-1,6-bisphosphatase هاد الإنزيم اللي بعكس الـ
Phosphofructokinase. تمام؟

هلا رجعنا Fructose-6-phosphate بعدين لـ Glucose-6-phosphate
بالآيزوميريز (Isomerase) بشتغل بالاتجاهين، بعد هيك وصلنا لـ Glucokinase
اللي كان اتجاه واحد، هلا بدي أعكسه. عشان أعكسه في عندي Two enzymes
بشتغلوا بالـ بس عشان يفكولي الفوسفات عن الجلوكوز. أول واحد اللي هو
Glucose-6-phosphate translocase شو الاسم شو بيوحى لك؟
Translocase؟ يعني إشي To transfer the location تبعه هيك معناها صح؟
Translocase فنقولي ياه من الساييتوسول بوديلى ياه على الـ Endoplasmic
reticulum، تمام؟ على الـ Endoplasmic reticulum بدخلي ياه لجوا الـ
Endoplasmic reticulum شو اسم الإنزيم؟ Glucose-6-phosphate
translocase. هلا جوا الـ Endoplasmic reticulum شو في عنا؟ في عنا
جلوكوز اسمه يلا، شو اسم الإنزيم اللي بشيل الفوسفات عنه؟ فوسفاتيز
(Phosphatase)، Glucose-6-phosphatase. هاد بيوصلي [بشيل]
الجلوكوز الفوسفات عن الجلوكوز وبرجعلي ياه Free glucose.
طيب هاد كيف بدي أطلعه؟ في مبرين لـ GLUT7، Endoplasmic reticulum.
يس حكيها بطلعه بالـ GLUT7، طبعاً أنا الليفر والكدي ما بصنعه لحاله بصبعه لمن؟
لا Brain ولا RBCs. يعني معناها شو لازم كمان أساوي؟ لازم أطلعها من
الهيپاتوسايتس (Hepatocytes) من النيرونز لازم أوديها وين؟ عادم، فكيف أوديها؟
على أي نوع GLUT؟ GLUT2. يس متذكرين الـ GLUT2 قلنا عنها إنها تنقل
باتجاهين بتدخل وكمان بتطلع. فهي قصة الـ Gluconeogenesis.
الـ Gluconeogenesis خلينا نيجي على قصة الـ Regulation إلو، أول شيء الـ
ATP متذكرين الـ ATP شو كانت تعمل لـ Glycolysis؟ الـ
Phosphofructokinase كان Activated by what and inhibited by
what؟ الـ ATP بتبطه والـ AMP بتزيد الأكتيفيتي والـ Fructose-2,6-
bisphosphate كان كمان بيزيد الأكتيفيتي. هلا هاد الـ AMP والـ
Fructose-2,6-bisphosphate بيعملوله إنهيشن لـ Phosphatase اللي هو
Fructose-1,6-bisphosphatase. تمام؟ يعني العكسه عارفين كيف إنه إذا
ارتفع عندي الـ Fructose-2,6-bisphosphate والـ AMP بيعملوا أكتيفيشن
لهاد وإنهيشن لهاد. فهمتوا كيف؟ والعكس، إذا بلشوا ينقصوا معناها أصلاً هم
Regulated قلنا بالـ Glucagon hormone من الأساس. هلا نحكي عن الـ
Regulation إلو.

Fructose-2,6-AMP من الـ Inhibited by high level الإنزيم
Phosphatase enzyme، Fructose-1,6- هو هاد الـ bisphosphate
It will inhibit the وبالتالي bisphosphatase enzyme
gluconeogenesis. حكيانا عن عملية الـ Dephosphorylation للجلوكونز طبعاً
أي إنزيم من الإنزيمات تاعت الـ Gluconeogenesis صارله صار فيه Defect من
البداية من الولادة Consequences إلو أبدأ مش سهلة. بعمل Hypoglycemia،
بعمل Hepatomegaly لما بعمل دمج للليفز وبعمل Lactic acidosis وبعمل
Growth failure وممكن يؤدي لوفاة الطفل طبعاً. الناس اللي عندهم أصلاً ضعف
بالإنزيم مش مش Damage مش الإنزيم جين كله مش موجود أو هيك بكون عنده ضعف
لو الأكتيفيتي تاعته قلت شوي دايماً معه ملبس بجيبته. هو معه سكري ولا معه إشي ولكن
بتلاقي إنه السكر مرات كتير بنزل عنده. بكون في عنده يعني في إشي بس مش مرض إنه
Polymorphism شغلة الأكتيفيتي تاعته شوية ناقصة عن الطبيعي. حكياناها، آخر إشي
الـ Regulation.

الـ Glucagon هو اللاعب الرئيسي بالموضوع كلياته، إحنا متذكرين حكيانا عن الإنسولين
بيزيد الـ Glycolysis بالإضافة لتوفر الـ substrate اللي عندي تندوف جلوكونز هداك
المكان أو هداك الوقت لما الواحد يكون ماكل بالـ Fed state. ولكن بالـ Fasting لما بكون
الواحد صايم شو بفرز؟ Glucagon قلنا الـ glucagon هو اللي بيتحكم بكمية الـ
Fructose-2,6-bisphosphate، متذكرين الـ Bifunctional enzyme اللي
فيه kinase وفيه phosphatase؟ آه ارجعولهم شوفوهم، الـ glucagon بيزيد
الـ activity للـ phosphatase إنزاييم فبكسر الـ Fructose-2,6-
bisphosphate وهيك بنقص وكان عامل inhibition لهداك الإنزيم اللي هو
Fructose-1,6-bisphosphatase. هلا لما نقص كميته معناها رجع أكتيف الإنزيم،
أوكي؟

قلنا إنه ما في عندي ما في عندي Glycolysis و Gluconeogenesis يكونوا
شغالين At the same time يا هي يا هي. فالجلوكاجون شو بيعمل؟ بيعمل
Phosphorylation متذكرين المکانزم تاعت الـ Adenylate cyclase cyclic
AMP والـ Protein kinase اللي بيعمله أكتيفيشن القصة هاي كلها؟ ببلش يعمل
Phosphorylation لعدد من المركبات أو لعدد من البروتينات ومن ضمنها الـ
Pyruvate kinase. Pyruvate kinase لما يعمل الـ Phosphorylation بصير
Inactive، هاد Glycolysis. أنا ما عندي اتنين شغالين، At the same time،
Glycolysis inhibited معناها Gluconeogenesis هو اللي فعال وشغال.
والشغلة الأخيرة، متذكرين الإنسولين كيف كان بيعمل Induction أو بيزيد الـ
Synthesis لتلاتة إنزايمن الأولانيين Glucokinase والـ
Phosphofructokinase والـ Pyruvate kinase؟ هاد بيزيد الـ Synthesis
PEP carboxykinase. تمام؟ طيب بالإضافة Substrate availability اللي
هم الـ Glucogenic amino acids. في عنا الـ Allosteric activation لا
Pyruvate carboxylase بالـ Acetyl-CoA، Acetyl-CoA بيزيد الأكتيفيتي
إلو. و Allosteric inhibition لا Fructose-1,6-bisphosphatase بالـ
AMP. أوكي؟ معناها مين اللي بيعمل إنهبيشن لهاد الإنزيم؟ AMP والـ
Fructose-2,6-bisphosphate. هذول التنين بيعملوا إنهبيشن لا
Fructose-1,6-bisphosphatase enzyme. وقلنا إنه الـ Coupling بين الـ
Beta-oxidation لا Fatty acids مع الـ Gluconeogenesis موجود عنا لأنه
هاد بطلي الطاقة وهاد بستخدمها. يعني كميات الـ ATP والـ NADH اللي بكون طالعة
منهم بنستهلكها بالـ Gluconeogenesis.



Reactions unique to gluconeogenesis

2. Transport of oxaloacetate to the cytosol: oxaloacetate can't cross the mitochondrial membrane so it is reduced to malate by malate dehydrogenase that can cross. In cytosol malate is reoxidized to oxaloacetate by cytosolic malate dehydrogenase.
3. Oxaloacetate is decarboxylated and phosphorylated in the cytosol by PEP carboxykinase which utilize 1 GTP. PEP will continue in the reverse of glycolysis until reach fructose 1,6- biphosphate.
4. Dephosphorylation of fructose 1,6- biphosphate by fructose 1,6- biphosphatase to produce fructose 6-phosphate will bypass the irreversible PFK reaction.

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



Reactions unique to gluconeogenesis

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

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

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



Regulation of gluconeogenesis

1. Glucagon: stimulates gluconeogenesis in three mechanisms:
 1. **Change in allosteric effectors:** it lowers level of fructose 2,6-biphosphate leading to activation of fructose 1,6-biphosphatase and inhibition of phosphofructokinase.
 2. **Covalent modification of enzyme activity:** it elevate cAMP leading to activation of cAMP-dependent protein kinase activity which will phosphorylate pyruvate kinase to its inactive form.
 3. **Induction of enzyme synthesis:** it increases the transcription of PEP carboxykinase gene.
2. Substrate availability: like glucogenic amino acids
3. Allosteric activation of pyruvate carboxylase by acetyl coA.
4. Allosteric inhibition of fructose 1,6-bisphosphatase by AMP

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