

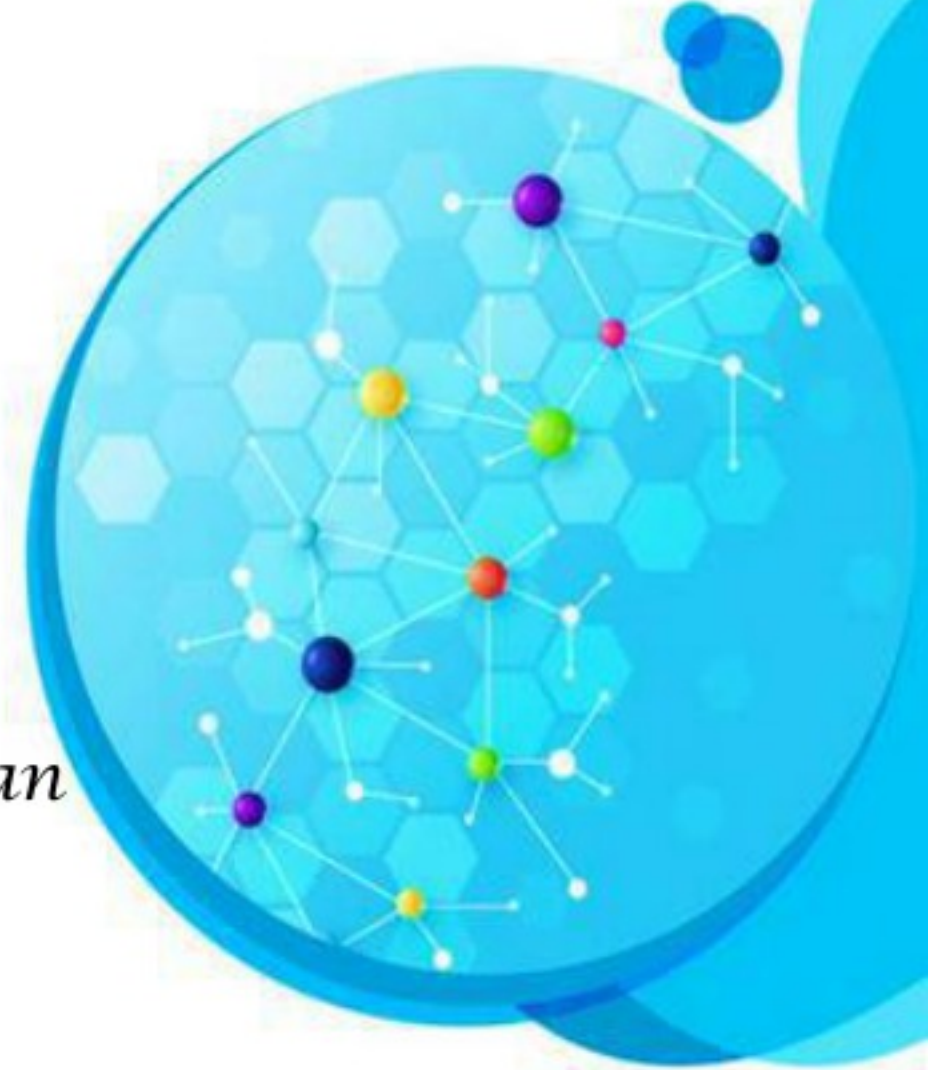
Medical Biochemistry

Enzymes

Asst. Prof. Mohammed Hasan Eleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza



الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Eleyan

كلية الطب

جامعة الأزهر - غزة

الإنزيمات

الكيمياء الحيوية الطبية



مقدم من فريق أفق الطبي



Enzymes

Eduard Buchner in 1897

1

Cell-free yeast extracts could ferment sugar to alcohol

2

Fermentation was promoted by molecules that functioned outside cells

3

The name "enzymes" was given to these molecules

The term "enzyme" comes from the Greek words en (meaning "in") and zyme (meaning "yeast"). It reflects their role in fermentation.



MOHAMMED ELEYN

الإنزيمات

مستخلصات الخميرة الخالية من الخلايا

could يخمر sugar إلى

الكحول

التخمّر كان

promoted by جزئيات

الذي functioned خارج

الخلايا

ال name "الإنزيمات" كان

معطى إلى هذه جزئيات

ال term "الإنزيم" comes من ال Greek words en (meaning "في") و zyme (meaning "الخميرة"). It

يعكس لها role في التخمّر.

2

1

3

1897 في Eduard Buchner



Enzymes



Enzymes are Biological Catalysts

Enzymes accelerate chemical reactions in living organisms without being consumed in the process. They are essential for life because they enable metabolic reactions to occur at rates compatible with cellular needs.

Highly Specialized RNA or Proteins

Most enzymes are proteins, but some are RNA molecules (e.g., ribozymes). Their three-dimensional structures are highly specialized to perform specific functions.

Extraordinary Catalytic Power

Increase reaction rates
Example: Carbonic anhydrase hydrates CO₂ 10⁷ times faster than the uncatalyzed reaction.

High Degree of Specificity

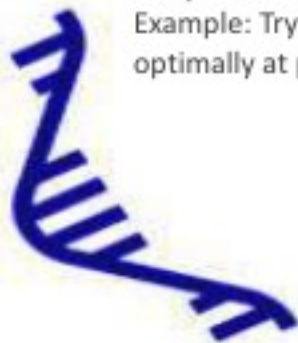
Enzymes bind specific substrates via precise molecular interactions.
Example: Lactase hydrolyzes lactose but not other disaccharides

Function Under Mild Conditions

Operate efficiently in aqueous solutions at physiological pH and temperature.
Example: Trypsin functions optimally at pH 8.

Unique Properties Compared to Non-Biological Catalysts

Non-biological catalysts often require extreme conditions (e.g., high temperature, pressure).



MOHAMMED ELEYAN



الإنزيمات

الإنزيمات

accelerate

كيميائي

التفاعلات

في

حية

organisms

من دون كونه consumed في ال

process. هم هي essential ل life

لأن هم يمكن أيضا

التفاعلات

إلى

يحدث

at

معدلات

compatible مع cellular يحتاج.

الإنزيمات هي Biological

محفزات

معظم الإنزيمات هي البروتينات, but

بعض هي RNA جزيئات (e.g.,

الريبوزيمات).

لها

-three

dimensional البنى هي بدرجة كبيرة

متخصص إلى يؤدي محدد

الوظائف.

بدرجة كبيرة متخصص RNA أو

البروتينات

زيادة معدلات التفاعل

مثال:

Carbonic

anhydrase

hydrates CO₂ 10⁷ times أسرع من

ال غير محفز التفاعل.

Extraordinary تحفيزي

Power

الإنزيمات bind محدد الركيزة

عبر دقيق جزيئي interactions.

مثال:

لاكتاز

يحلل مائيًا

اللاكتوز but لا آخر disaccharides

درجة عالية من النوعية

Operate بكفاءة في مائية

solutions فسيولوجي pH و

درجة الحرارة.

مثال: Trypsin الوظائف

.optimally at pH 8

الوظيفة تحت معتدل

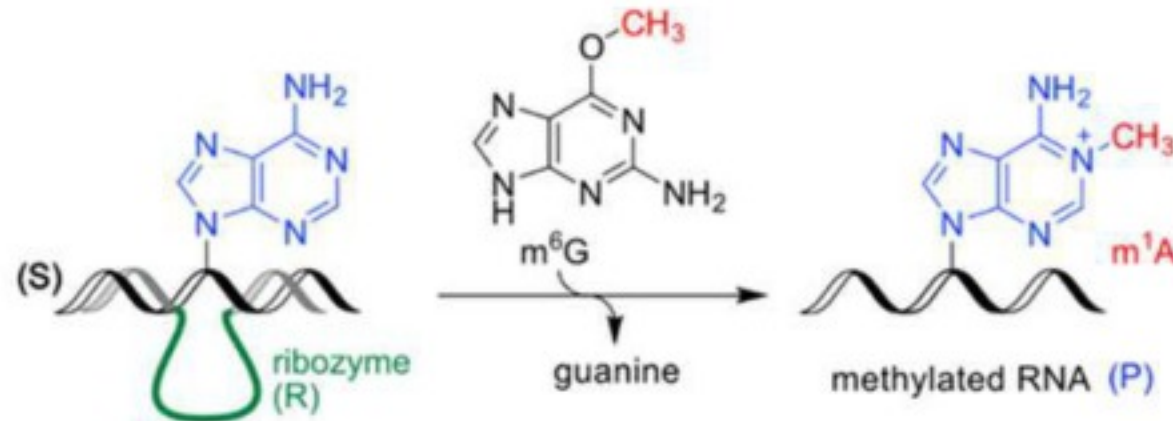
الظروف



Ribozymes



- Ribozymes (ribonucleic acid enzymes) are RNA molecules that have the ability to catalyze specific biochemical reactions.



Methyltransferase Ribozyme (MTR1): is a ribozyme **catalyzes methyl transfer** to generate **1-methyladenosine (m1A)**.



MOHAMMED ELEYAN



الريبوزيمات

- الريبوزيمات (إنزيمات الحمض النووي الريبسي (RNA)) هي RNA جزيئات الذي لديه ال ability إلى catalyze محدد biochemical التفاعلات الكيميائية.

Methyltransferase Ribozyme (MTR1): هو a ribozyme يحفز methyl نقل إلى 1-methyladenosine (m1A).generate

Some Enzymes Need Other Chemical Groups

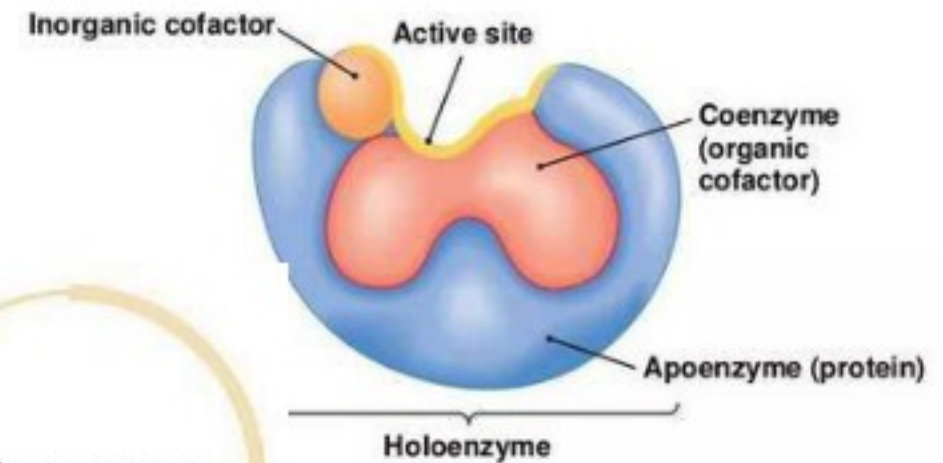
Not all enzymes are fully functional on their own. Many require additional molecules to catalyze reactions effectively.

1

Cofactors

2

Coenzymes



MOHAMMED ELEYAN

بعض الإنزيمات تحتاج إلى مجموعات كيميائية أخرى

1

2

العوامل المساعدة

العوامل المساعدة الإنزيمية (Co الإنزيمات)

لا جميع الإنزيمات هي fully

وظيفي on لها own.

العديد من يتطلب additional

جزيئات إلى catalyze

التفاعلات effectively.

Some Enzymes Need Other Chemical Groups

Cofactors:

Inorganic ions (e.g., Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}/Fe^{3+}) that assist in catalysis.

Example: Carbonic anhydrase requires Zn^{2+} for activity.

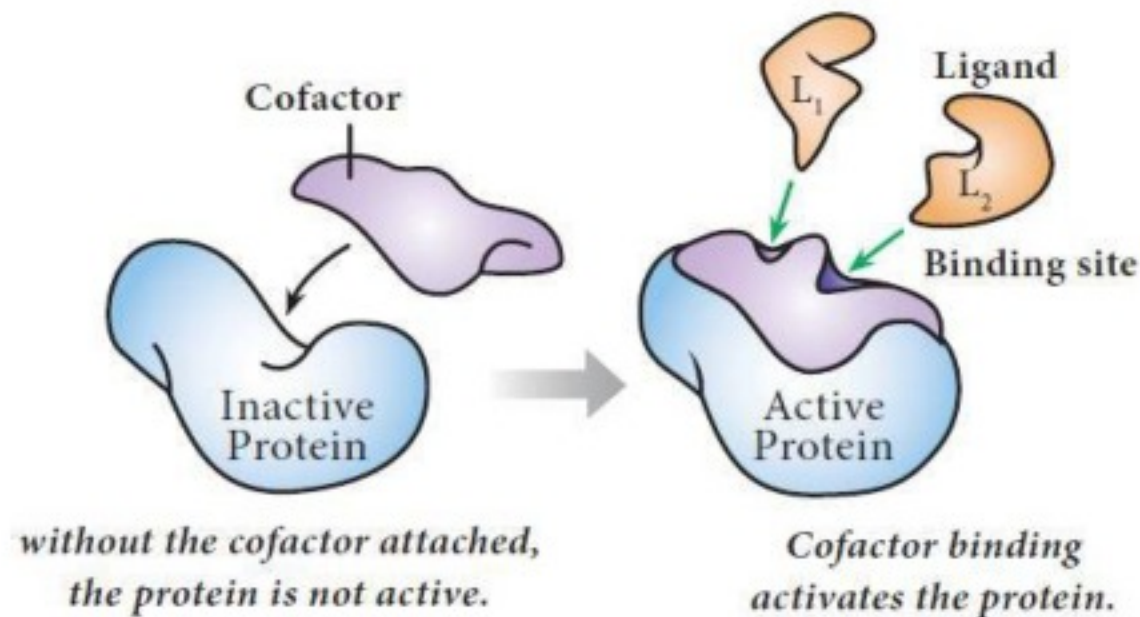
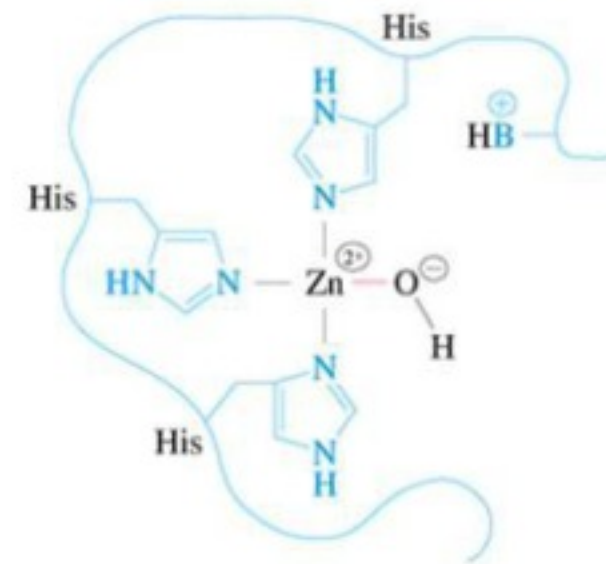


Figure 4.1 Cofactor binding

MOHAMMED ELEYAN



بعض الإنزيمات تحتاج إلى مجموعات كيميائية أخرى
العوامل المساعدة:

غير عضوي أيونات (e.g., Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}/Fe^{3+}) التي assist في التحفيز.

مثال: Carbonic anhydrase يتطلب Zn^{2+} لـ النشاط.

Some Enzymes Need Other Chemical Groups

Table 6-1 Some Inorganic Ions That Serve as Cofactors for Enzymes

Ions	Enzymes
Cu^{2+}	Cytochrome oxidase
Fe^{2+} or Fe^{3+}	Cytochrome oxidase, catalase, peroxidase
K^{+}	Pyruvate kinase
Mg^{2+}	Hexokinase, glucose 6-phosphatase, pyruvate kinase
Mn^{2+}	Arginase, ribonucleotide reductase
Mo	Dinitrogenase
Ni^{2+}	Urease
Zn^{2+}	Carbonic anhydrase, alcohol dehydrogenase, carboxypeptidases A and B

MOHAMMED ELEYAN

بعض الإنزيمات تحتاج إلى مجموعات كيميائية أخرى
Table 6-1 بعض غير عضوي أيونات الذي Serve as
العوامل المساعدة لـ الإنزيمات

Tons

الإنزيمات

*Cu السيتوكروم oxidase

*Fe أو *Fe | السيتوكروم oxidase, catalase, peroxidase

le Pyvatekiowe

هيكسوكيناز (هيكسوكيناز), الغلوكوز 6-فوسفاتاز, البيروفات
كيناز

Arginase, ribonucleotide reductase

Ni?* Urease

Zn** Carbonic anhydrase, الكحول نازعة هيدروجين,

carboxypeptidases A و B

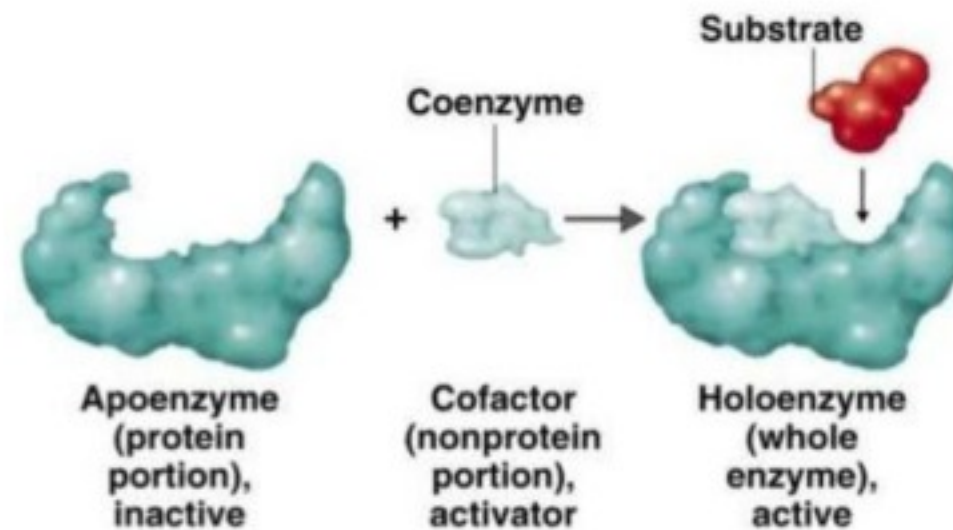
MOHAMMED ELEYAN

Some Enzymes Need Other Chemical Groups

Coenzymes:

Organic or metalloorganic molecules that often act as carriers of specific functional groups (e.g., electrons, acyl groups).

Example: NAD^+ (nicotinamide adenine dinucleotide) is a coenzyme involved in redox reactions



MOHAMMED ELEYN

بعض الإنزيمات تحتاج إلى مجموعات كيميائية أخرى
العوامل المساعدة الإنزيمية (Co الإنزيمات):

عضوي أو metalloorganic جزيئات الذي غالبًا يعمل as نواقل
من محدد وظيفي مجموعات (e.g., إلكترونات, acyl مجموعات).
مثال: NAD^+ (nicotinamide أدينين ثنائي النوكليوتيد) هو
Co الإنزيم involved في أكسدة واختزال التفاعلات

Some Enzymes Need Other Chemical Groups

Table 6-2 Some Coenzymes That Serve as Transient Carriers of Specific Atoms or Functional Groups

Coenzyme	Examples of chemical groups transferred	Dietary precursor in mammals
Biotin	CO ₂	Biotin (vitamin B ₇)
Coenzyme A	Acyl groups	Pantothenic acid (vitamin B ₅) and other compounds
5'-Deoxyadenosylcobalamin (coenzyme B ₁₂)	H atoms and alkyl groups	Vitamin B ₁₂
Flavin adenine dinucleotide	Electrons	Riboflavin (vitamin B ₂)
Lipoate	Electrons and acyl groups	Not required in diet
Nicotinamide adenine dinucleotide	Hydride ion (:H ⁻)	Nicotinic acid (niacin, vitamin B ₃)
Pyridoxal phosphate	Amino groups	Pyridoxine (vitamin B ₆)
Tetrahydrofolate	One-carbon groups	Folate (vitamin B ₉)
Thiamine pyrophosphate	Aldehydes	Thiamine (vitamin B ₁)

MOHAMMED ELEYAN

بعض الإنزيمات تحتاج إلى مجموعات كيميائية أخرى
Table 6-2 بعض العوامل المساعدة الإنزيمية (Co الإنزيمات) الذي Serve as مؤقت نواقل من
ic Atoms أو وظيفي مجموعات
أمثلة من كيميائي غذائي طبيعة في
مجموعات transferred الثدييات
Biotin (vitamin B₇)

Co الإنزيم A
5'-Deoxyadenosyleobalamin (Co الإنزيم B₁₂)
فلايين أدينين ثنائي النوكليوتيد

Lipoate
Pantothenic حمض (vitamin B₅)
BS) و آخر مركبات

Riboflavin (vitamin B₂)
إلكترونات و acyl مجموعات | لا مطلوب في الغذاء
Acyl مجموعات

H atoms و alkyl مجموعات
Nicotinamide أدينين ثنائي النوكليوتيد
Hydride أيون (:H⁻) Nicotinic حمض (niacin, vitamin B₃)

Pyridoxal فوسفات
Tetrahydrofolate

Thiamine pyrophosphate
Amino مجموعات (vitamin B₆) Pyridoxine
Folate (vitamin B₉)

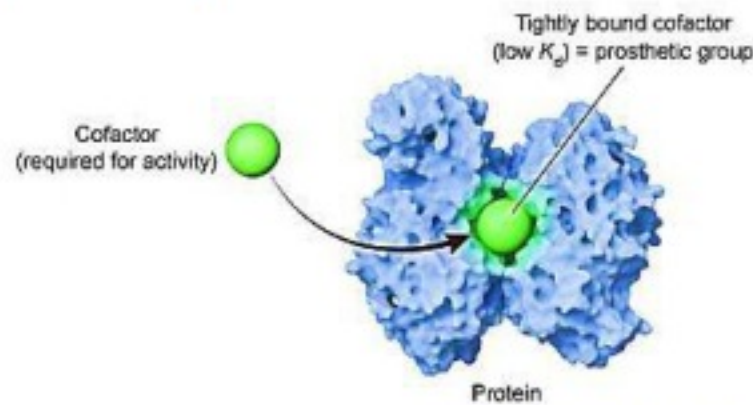
Thiamine (vitamin B₁)
One-carbon مجموعات
Aldehydes

Coenzymes are further divided into two types

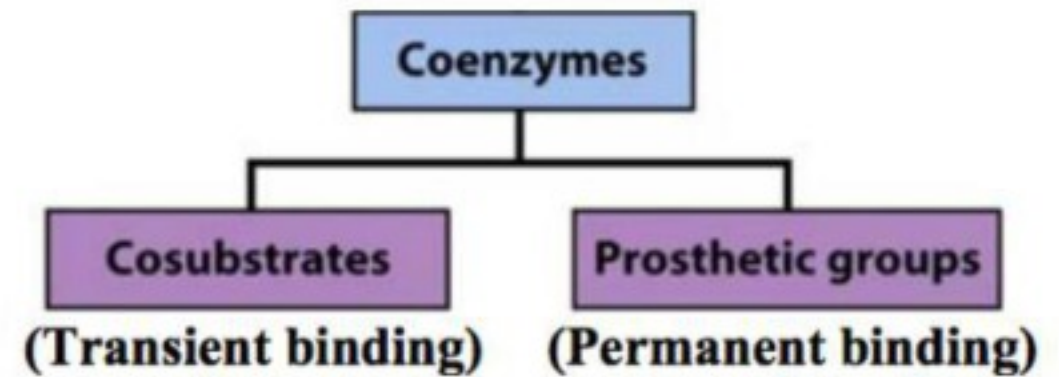
Prosthetic group: coenzyme that is tightly (or even covalently and, therefore, permanently) bound to the enzyme.

Cosubstrates are transiently bound to the protein. Cosubstrates may be released from a protein at some point, and then rebind later.

Both prosthetic groups and cosubstrates have the same function, which is to facilitate the reaction of enzymes and proteins.



MOHAMMED ELEYN



تنقسم الإنزيمات المساعدة إلى نوعين

مجموعة بروتينية (المجموعة البروتينية (بروتينية مجموعة)): Co الإنزيم الذي هو بإحكام (أو even تساهمياً و, therefore, permanently) مرتبط إلى ال إنزيم.

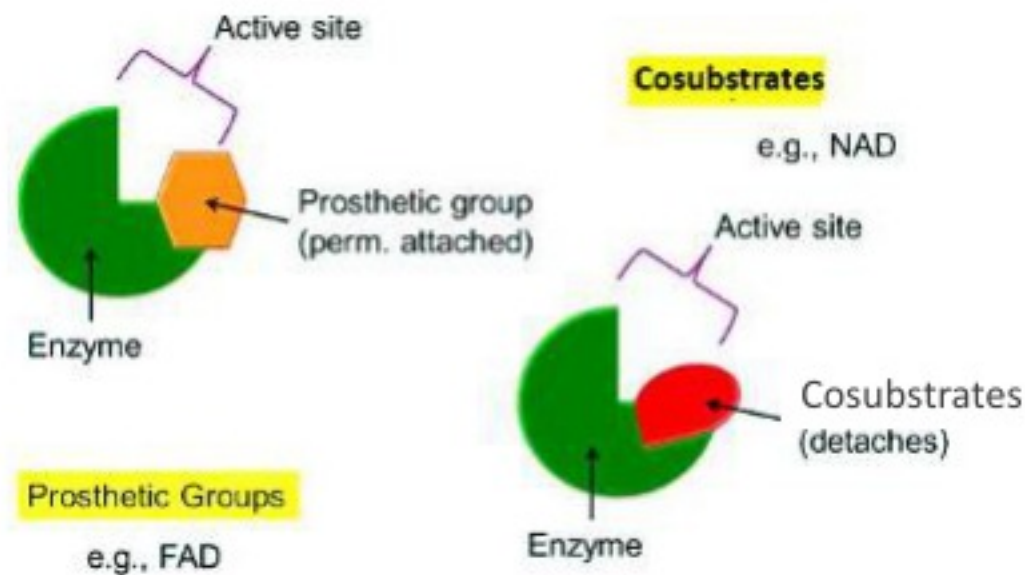
ترتبط الركائز المساعدة بالبروتين ارتباطاً مؤقتاً. الركائز المساعدة (Co الركيزة) قد يكون مُحرر من a البروتين at بعض point, و ثم rebind later.

كلاهما مجموعة بروتينية (المجموعة البروتينية (بروتينية مجموعة)) و الركائز المساعدة (Co الركيزة) لديه ال نفس الوظيفة, الذي هو إلى facilitate ال التفاعل من الإنزيمات و البروتينات.



Key Differences Between Prosthetic Groups and Cosubstrate

Feature	Prosthetic Group	Cosubstrate
Binding	Tightly bound (often covalent)	Loosely bound (non-covalent)
Release	Remains attached to the enzyme	Released and regenerated
Function	Permanent part of the enzyme	Acts as a carrier or shuttle
Examples	Heme, FAD, biotin	NAD ⁺ , CoA, ATP



MOHAMMED ELEYAN

Key Differences بين مجموعة بروتينية (المجموعة البروتينية (بروتينية مجموعة)) و Co الركيزة

Feature مجموعة بروتينية (المجموعة البروتينية (بروتينية مجموعة)) Co الركيزة

الارتباط بإحكام مرتبط (غالبًا covalent) بشكل غير محكم مرتبط (non-covalent)

تحرير Remains attached إلى ال الإنزيم _ مُحرر و regenerated

الوظيفة — دائم جزء من ال الإنزيم يعمل as a ناقل أو shuttle

أمثلة هيم, FAD, biotin NAD*, CoA, ATP

الموقع النشط

ms e.g., NAD

مجموعة بروتينية (المجموعة البروتينية (بروتينية مجموعة)) sake

a موقع (perm. attached)

الإنزيم

الركائز المساعدة (Co الركيزة s)

(detaches)

e.g., FAD الإنزيم

MouHAMMED ELEYAN





Holoenzyme vs. Apoenzyme

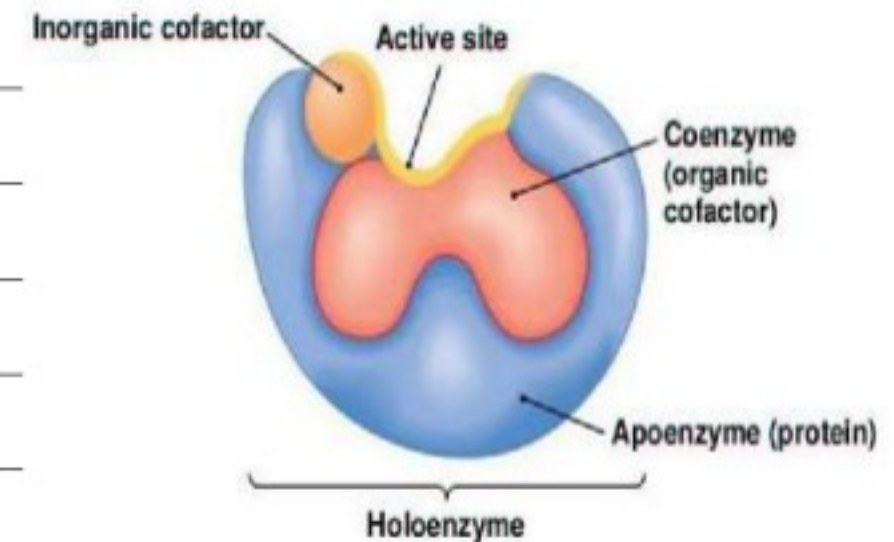


Apoenzyme: The protein part of the enzyme, inactive without its cofactor/coenzyme.

Holoenzyme: The active enzyme complex (apoenzyme + cofactor/coenzyme).

Example: Pyruvate dehydrogenase is a holoenzyme requiring thiamine pyrophosphate (TPP) as a coenzyme.

Enzyme Type	Requires Cofactor?	Term to Use
Enzyme without cofactor	No	Enzyme (e.g., lysozyme)
Enzyme with cofactor (inactive without it)	Yes	Apoenzyme (inactive form)
Enzyme with cofactor (active with it)	Yes	Holoenzyme (active form)



MOHAMMED ELEYAN



الإنزيم الكامل مقابل الإنزيم اللا إنزيمي (الجزء البروتيني للإنزيم (Apo الإنزيم))

الجزء البروتيني للإنزيم (Apo الإنزيم): الجزء البروتيني من الإنزيم، ويكون غير نشط من دون العامل المساعد/الإنزيم المساعد.

الإنزيم الكامل النشط (Holo الإنزيم): معقد الإنزيم النشط (الجزء البروتيني للإنزيم (Apo الإنزيم) + العامل المساعد/الإنزيم المساعد).

مثال: البيروفات نازعة هيدروجين هو a الإنزيم الكامل النشط (Holo الإنزيم) requiring thiamine pyrophosphate (TPP) as a co

Active Site and Substrate

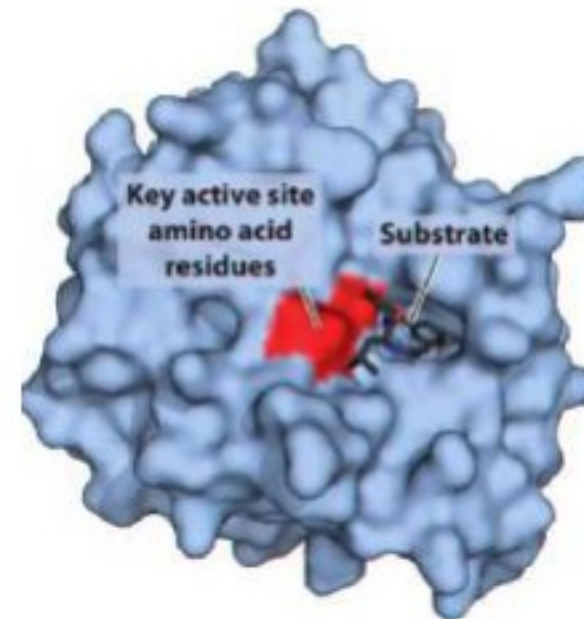
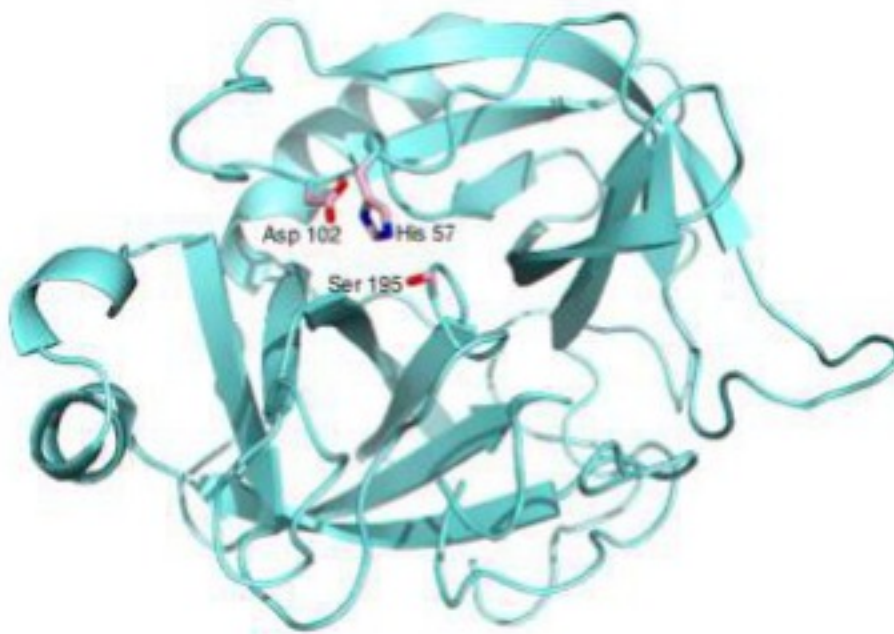
1. Active Site:

A specialized region of the enzyme where the substrate binds and the reaction occurs.

Provides a **unique microenvironment** (e.g., specific pH, charge distribution) to accelerate the reaction.

Contains catalytic residues that participate directly in the reaction.

Example: Chymotrypsin catalytic triad (Ser195, His57, Asp102).



MOHAMMED ELEYAN

الموقع النشط والركيزة

1. الموقع النشط:

منطقة متخصصة من الإنزيم ترتبط بها الركيزة ويحدث فيها التفاعل.

توفر بيئة مجهرية مميزة (مثل درجة حموضة محددة وتوزيع شحنات معين) لتسريع التفاعل.

تحتوي على بقايا حفزية تشارك مباشرة في التفاعل.

مثال: Chymotrypsin تحفيزي (Ser195, His57, Asp102) triad.



Active Site and Substrate



2. Substrate

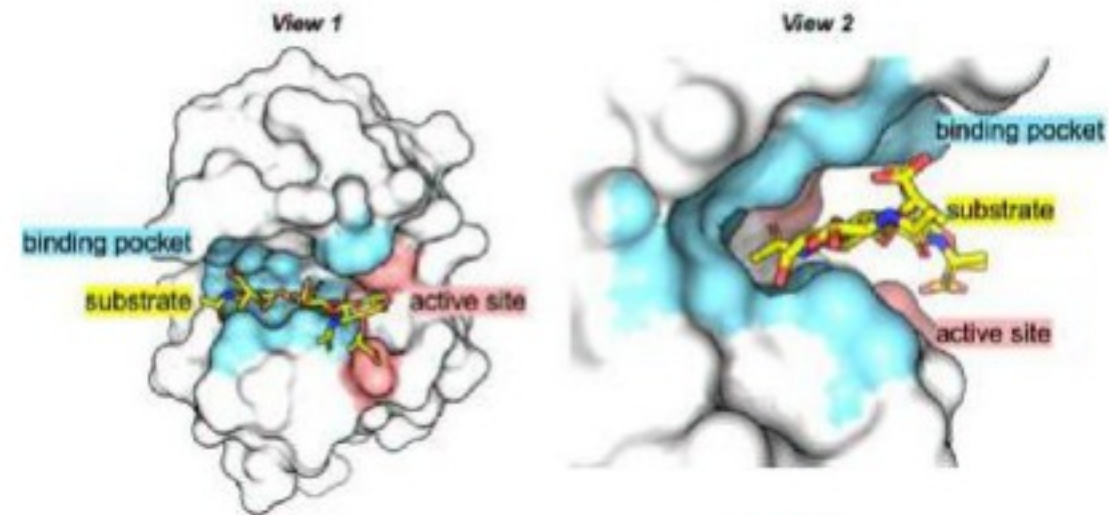
The specific molecule that binds to the active site and is transformed into the product(s).

Binding is highly specific due to complementary shape and chemical properties.

Example: Glucose is the substrate for hexokinase.

Lysozyme has negatively charged residues in its active site that bind to the positively charged regions of its polysaccharide substrate.

Binding groove and active site of lysozyme



MOHAMMED ELEYAN



2. الركيزة

الجزء المحدد الذي يرتبط بالموقع النشط ويتحول إلى الناتج/النواتج.
يكون الارتباط نوعيًا بدرجة كبيرة بسبب تكامل الشكل والخواص الكيميائية.

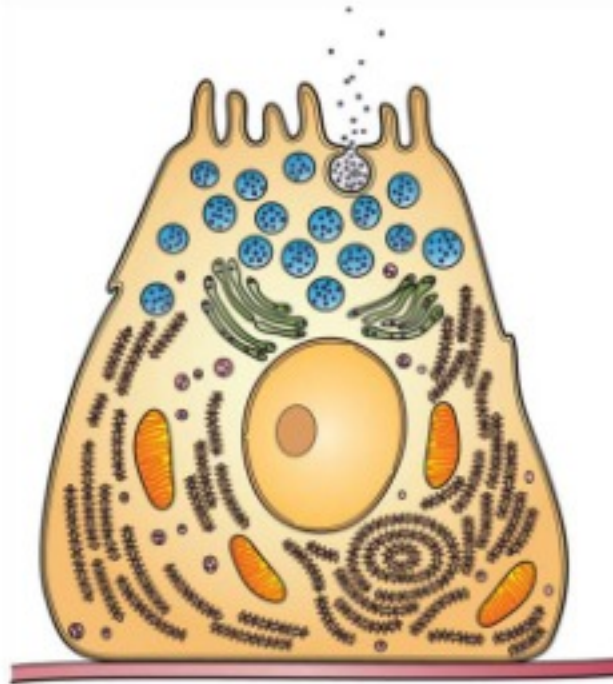
مثال: الغلوكوز هو الركيزة لـ هيكسوكيناز (هيكسوكيناز).

Lysozyme لديه negatively مشحون بقايا في له
الموقع النشط الذي bind إلى ال positively مشحون
regions من له polysaccharide الركيزة.

الموقع النشط والركيزة



Cellular distribution of enzymes



Intracellular enzymes: Produced and act inside the cells e.g. metabolic enzymes.

Extracellular enzymes: Produced inside the cells and act outside the cells e.g. digestive enzymes.



MOHAMMED ELEYAN



التوزيع الخلوي للإنزيمات

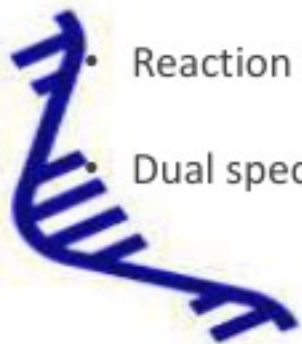
الإنزيمات داخل الخلايا: تُنتج وتعمل داخل الخلايا، مثل الإنزيمات الأيضية.
خارج الخلية الإنزيمات: يُنتج داخل ال الخلايا و يعمل خارج
ال الخلايا e.g. digestive الإنزيمات.



Enzyme specificity



- Enzyme specificity refers to the ability of an enzyme to selectively recognize and catalyze a particular substrate or a group of substrates. There are several types of enzyme specificity, each describing a different level or type of selectivity
- Optical (stereo) specificity
- Group specificity
- Absolute specificity
- Relative specificity
- Reaction specificity
- Dual specificity



MOHAMMED ELEYAN



نوعية الإنزيم

- نوعية الإنزيم refers إلى ال ability من an الإنزيم إلى بشكل انتقائي recognize و catalyze a معين الركيزة أو a مجموعة من الركيزة. هناك هي عدة types من نوعية الإنزيم, كل describing مختلف level أو type من الانتقائية

- النوعية الضوئية (المجسّمية)

- نوعية المجموعة

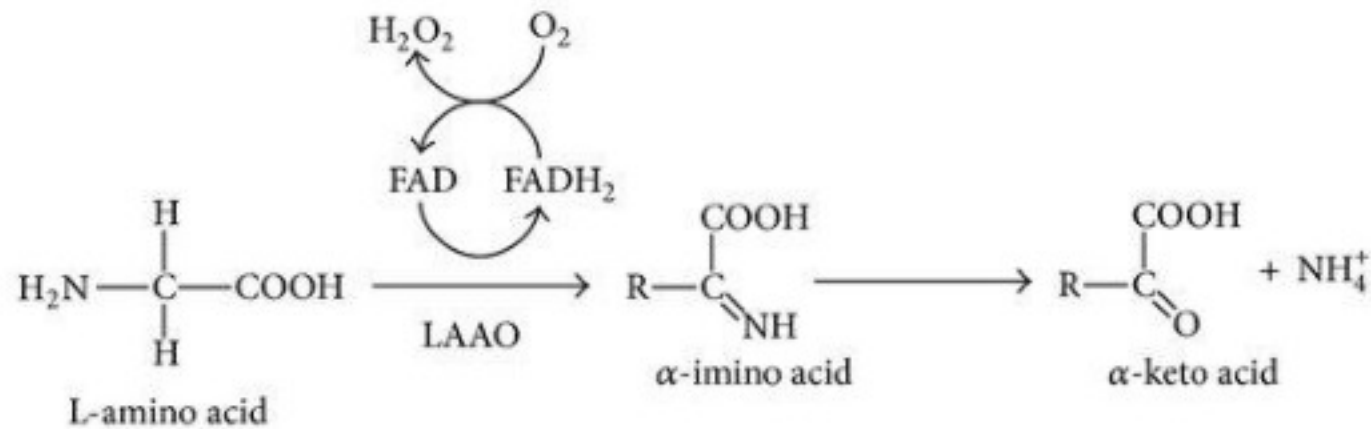
- النوعية المطلقة

- النوعية النسبية

- نوعية التفاعل

- النوعية المزدوجة

Optical (stereo) specificity



- Enzymes act on one of 2 isomers
- L-amino acid oxidase acts only on L-amino acids, not D-amino acids.
- D-lactate dehydrogenase acts only on D-lactate, not L-lactate.

MOHAMMED ELEYAN

النوعية الضوئية (المجسّمية)

- تعمل الإنزيمات على أحد المتماكبين الاثنين.
- يعمل L-amino حمض oxidase فقط على الأحماض الأمينية من نوع L، وليس على الأحماض الأمينية من نوع D.
- يعمل D-نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) فقط على D-lactate، وليس على L-lactate.



Group specificity

Hexokinase

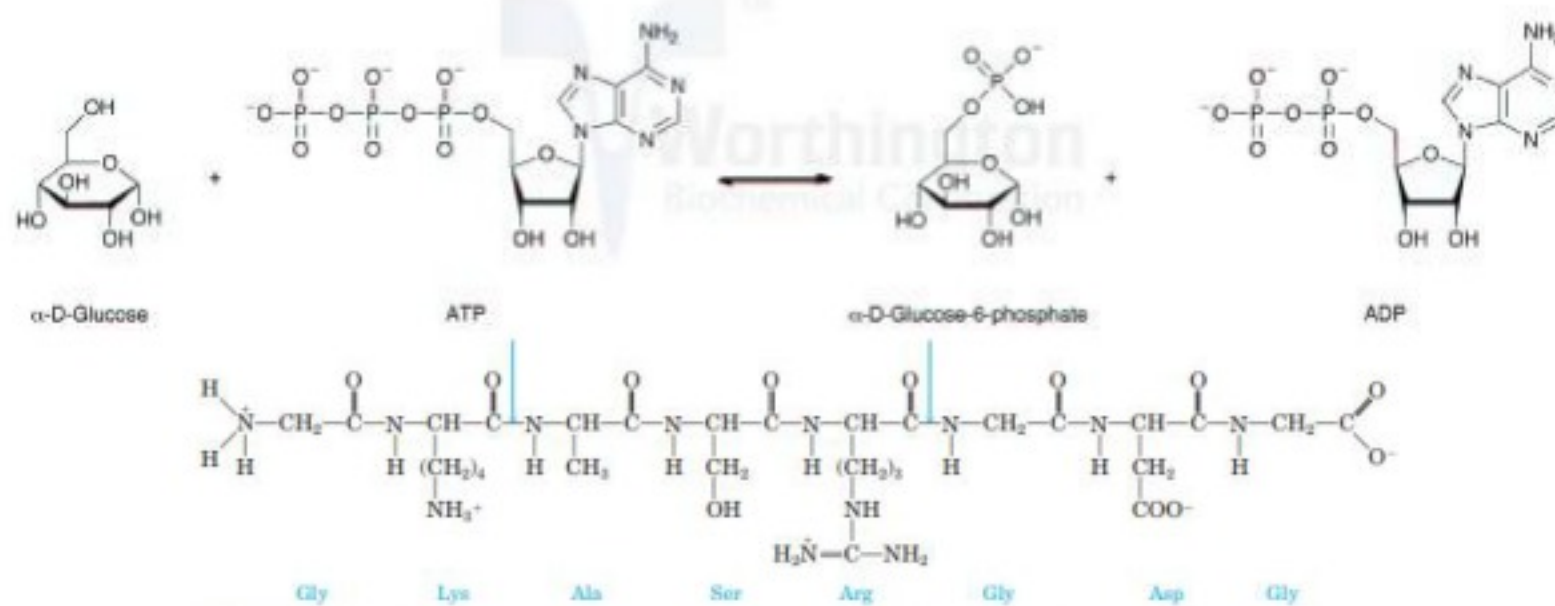


FIGURE 15.1 A typical amino acid sequence. The enzyme trypsin catalyzes the hydrolysis of this chain only at the points marked with an arrow (the carboxyl side of lysine and arginine).

The enzyme acts on a specific functional group or chemical bond within a group of structurally related substrates.

- Example:
- Hexokinase phosphorylates hexose sugars (e.g., glucose, fructose) at the 6th carbon.
- Trypsin cleaves peptide bonds on the carboxyl side of basic amino acids (lysine and arginine).

MOHAMMED ELEYAN

نوعية المجموعة

يعمل الإنزيم على مجموعة وظيفية محددة أو رابطة كيميائية محددة ضمن مجموعة من الركائز المرتبطة بنيويًا.

• مثال:

- يفسر الهيكسوكيناز سكريات الهكسوز (مثل الغلوكوز والفركتوز) عند ذرة الكربون السادسة.
- يشطر التربيسين الروابط الببتيدية من جهة الكربوكسيل للأحماض الأمينية القاعدية (الليسين والأرجينين).



Absolute specificity



Urea

One enzyme acts only on one substrate e.g. urease enzyme acts only on urea.



MOHAMMED ELEYAN



النوعية المطلقة

يعمل إنزيم واحد على ركيزة واحدة فقط؛ فمثلاً يعمل إنزيم اليورياز على اليوريا فقط.

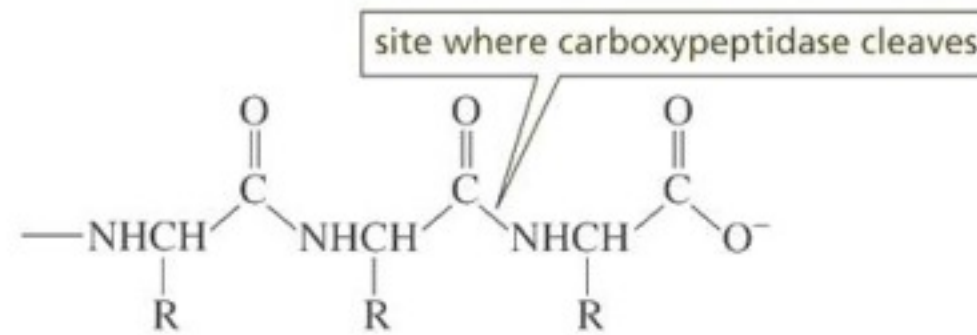
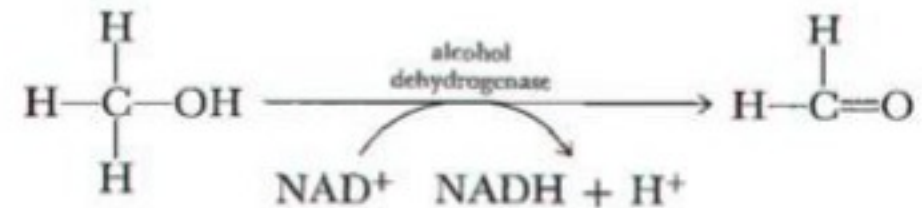
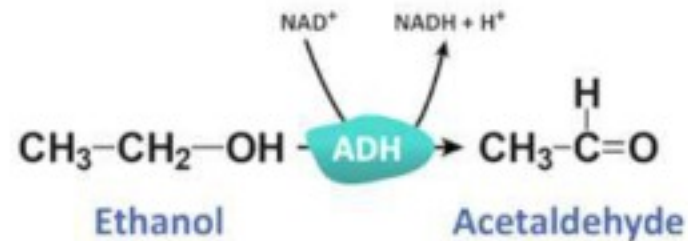


Relative specificity

Acts on a range of related substrates.

Example: Alcohol dehydrogenase oxidizes various alcohols.

Carboxypeptidase cleaves amino acids from the C-terminus of various peptides.



MOHAMMED ELEYAN



النوعية النسبية

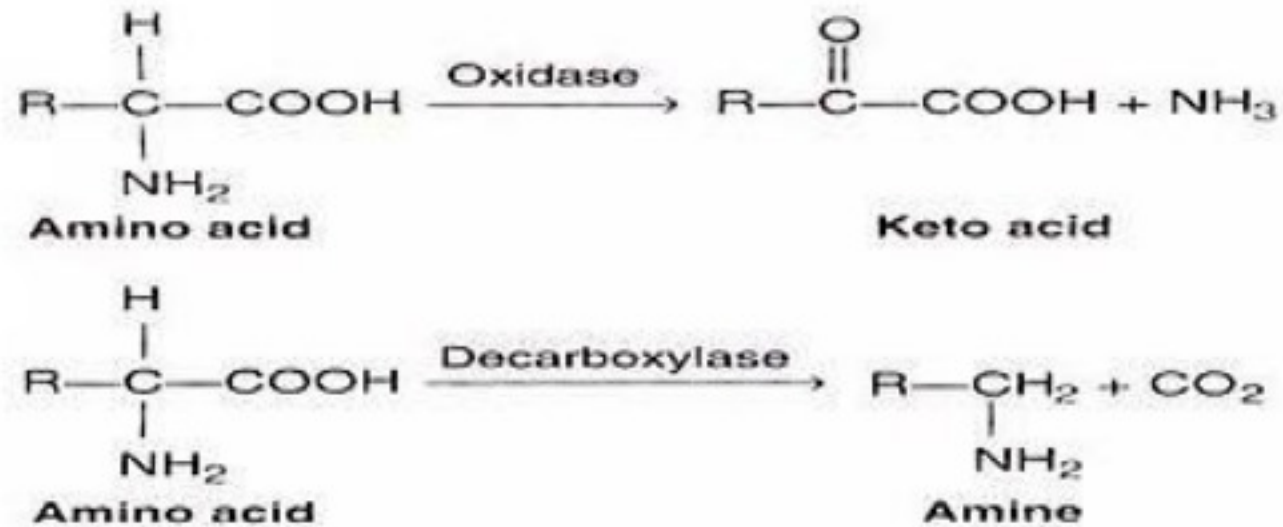
يعمل على مجموعة من الركائز المرتبطة ببعضها.

مثال: يؤكسد نازع هيدروجين الكحول أنواعًا مختلفة من الكحولات.

يشطر الكربوكسي ببتيداز الأحماض الأمينية من النهاية C لعدد من الببتيدات.



Reaction specificity



- The same substrate can undergo different types of reactions, each catalyzed by a separate enzyme and this is referred to as reaction specificity.
- An amino acid can undergo transamination, oxidative deamination, decarboxylation etc. The enzymes are different for each of these reactions.



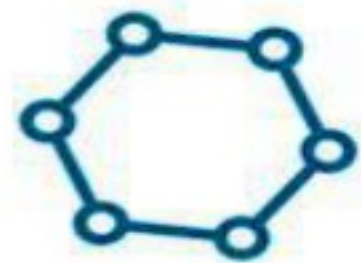
MOHAMMED ELEYAN



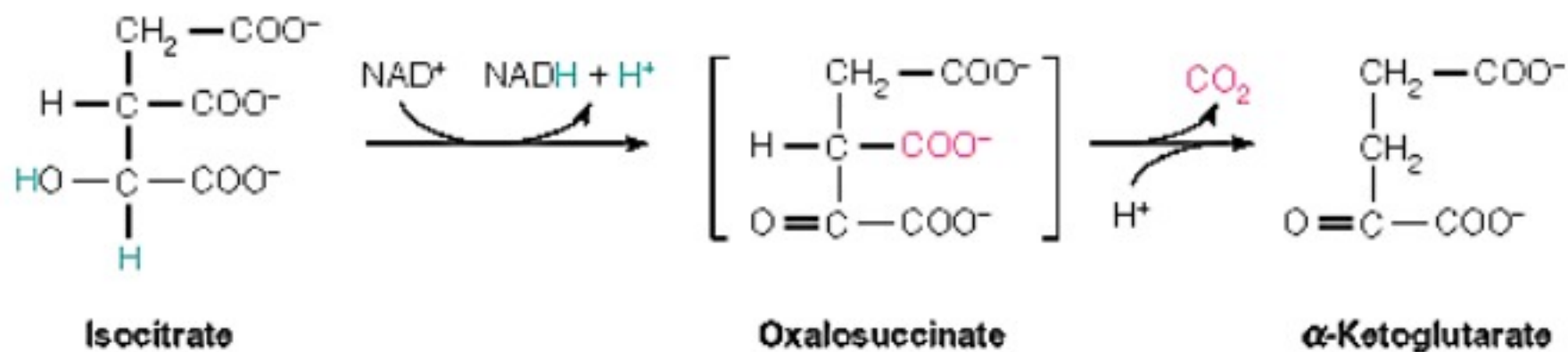
نوعية التفاعل

• ال نفس الركيزة يمكن undergo مختلف types من التفاعلات, كل محفَّز by a separate الإنزيم و هذا هو referred إلى as نوعية التفاعل.

• An amino حمض يمكن undergo transamination, oxidative deamination, نزع الكربوكسيل etc. ال الإنزيمات هي مختلف ل كل من هذه التفاعلات.



Dual specificity



One enzyme acts on 2 different substrates e.g. isocitrate dehydrogenase enzyme acts on isocitrate and oxalosuccinate.



MOHAMMED ELEYAN



النوعية المزدوجة

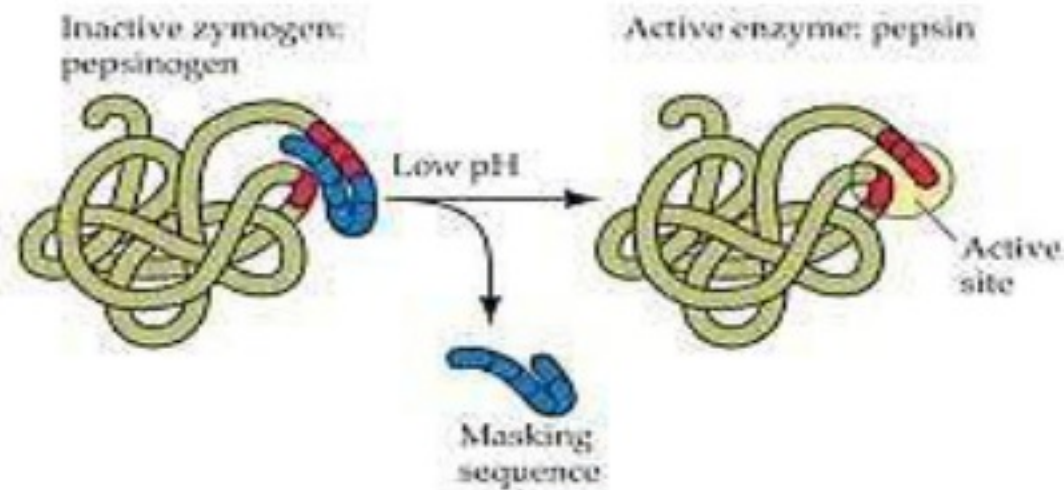
يعمل إنزيم واحد على ركيزتين مختلفتين؛ فمثلاً يعمل إنزيم isocitrate نازعة هيدروجين على isocitrate و oxalosuccinate.

Zymogens

Zymogens (or proenzymes) are inactive precursors of enzymes.

They are synthesized in an inactive form to prevent unwanted enzymatic activity within the cell or during secretion.

Activation of zymogens occurs through proteolytic cleavage or changing the configuration, where a portion of the polypeptide chain is removed to expose the active site.



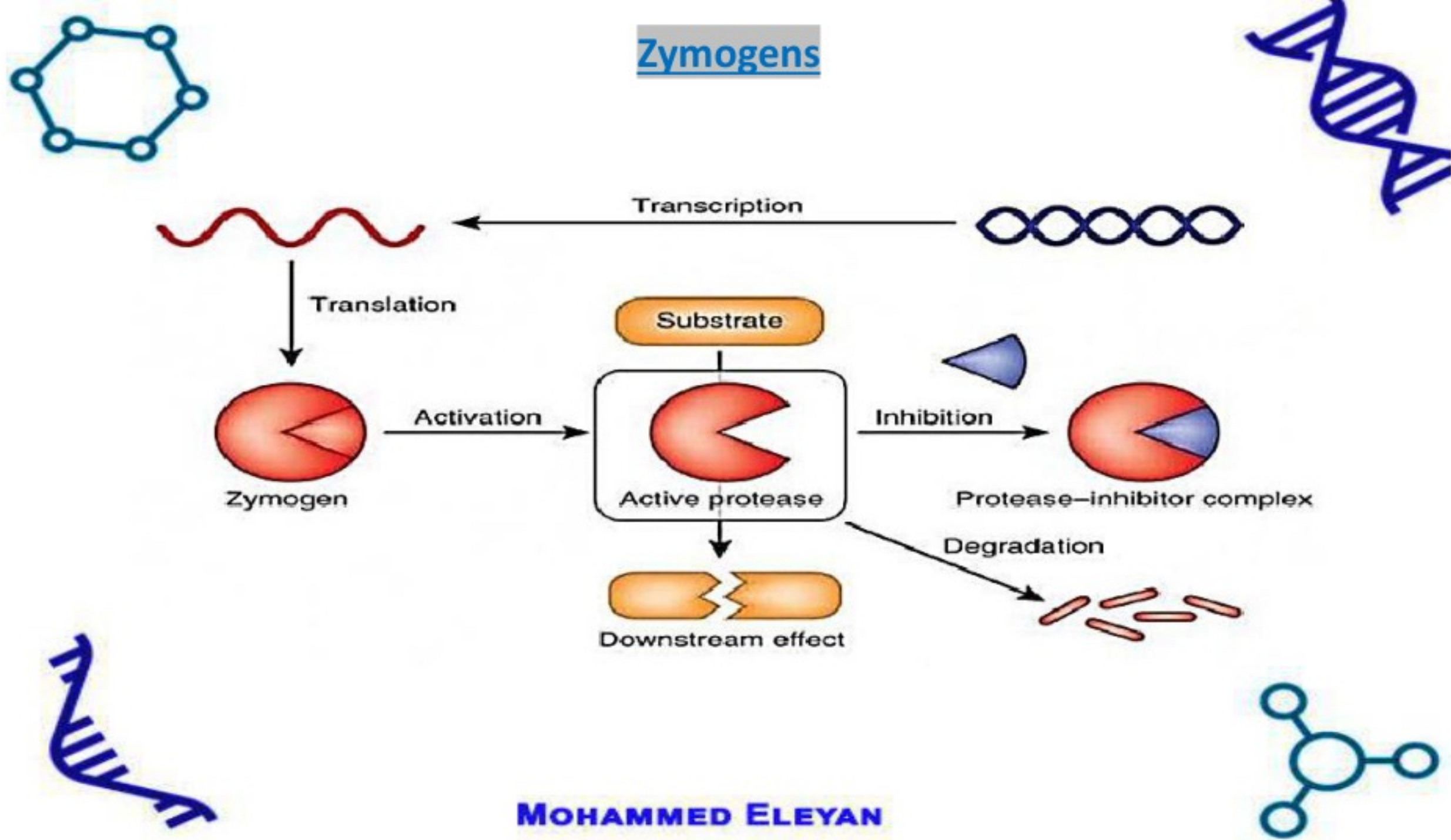
MOHAMMED ELEYAN

الزيموجينات (الطليعات الإنزيمية)

الزيموجينات (أو الطليعات الإنزيمية) هي طلائع غير نشطة للإنزيمات.

هم هي مُخلَق في an inactive يُكوّن إلى يمنع unwanted enzymatic النشاط داخل ال
الخلية أو أثناء إفراز.

تنشيط من الزيموجينات (الطليعات الإنزيمية) يحدث عبر proteolytic شطر أو changing ال configuration,
حيث a portion من ال polypeptide سلسلة هو removed إلى expose ال الموقع النشط.



الزيموجينات (الطليعات الإنزيمية)

aS ee a Transcription

Oorarer nr— OOO CO—

Translation'

تثبيط <

oars

نشط Protease Protease—مثبط معقد

ee ,

— —

ZS

Downstream التأثير

محمد عليان

Table 14.1 Gastric and pancreatic zymogens

Site of synthesis	Zymogen	Active enzyme
Stomach	Pepsinogen	Pepsin
Pancreas	Chymotrypsinogen	Chymotrypsin
Pancreas	Trypsinogen	Trypsin
Pancreas	Procarboxypeptidase	Carboxypeptidase
Pancreas	Proelastase	Elastase

MOHAMMED ELEYAN

(>

Table 14.1 Gastric و pancreatic الزيموجينات (الطليعات الإنزيمية)

موقع من التخليق Zymogen نشط الإنزيم

Stomach Pepsinogen Pepsin

Pancreas Chymotrypsinogen Chymotrypsin

Pancreas Trypsinogen Trypsin

Pancreas Procarboxypeptidase Carboxypeptidase

Pancreas Proelastase Elastase

محمد عليان



Thanks Part 1



MOHAMMED ELEYAN



شكرًا
الجزء الأول

Chapter I

Introduction

I- Enzymology:

Enzyme terminology:

- Kinase = Phosphate transfer
- Phosphatase = Remove phosphate from a substrate
- Dehydrogenase = Add or remove hydrogen molecules from a compound
- Hydroxylase = Add hydroxyl group to a substrate
- Carboxylase = Transfer COOH group
- Mutase = Relocate a side group in the same substrate
- Synthase/synthetase = Synthesize a product from different substrates

Maximum velocity (V_{max})

Def: the point where any further increase in the amount of substrate causes no increase in the velocity of the reaction (Fig.1: A).

Michaelis constant K_m

- **Def:** It is substrate concentration that produces half maximum velocity (Fig.1: B).
- K_m reflects the affinity of the enzyme for the substrate.
- K_m is used to compare the affinity of different enzymes to the same substance.

الكيمياء الحيوية II

د. محمد عليان

1

الفصل الأول

مقدمة

أ- علم الإنزيمات:

مصطلحات الإنزيمات:

•

كيناز = فوسفات نقل

•

فوسفاتاز = Remove فوسفات من a الركيزة

•

نازعة هيدروجين = Add أو remove hydrogen جزيئات من a مركب

•

هيدروكسيلاز = Add hydroxyl مجموعة إلى a الركيزة

•

كربوكسيلاز = نقل COOH مجموعة

•

موتاز = Relocate a side مجموعة في ال نفس الركيزة

•

سينثاز/سينثيتاز = يُخَلَّق a الناتج من مختلف الركيزة

السرعة القصوى (V_{max})

Def: ال point حيث any further يزيد في ال amount من الركيزة الأسباب no يزيد في

ال سرعة من ال التفاعل (Fig.1: A).

ثابت ميكائيليس K_m

• **Def:** It هو الركيزة تركيز الذي produces نصف السرعة القصوى (Fig.1: B).

• K_m ألفة الانزيم تجاه الركيزة

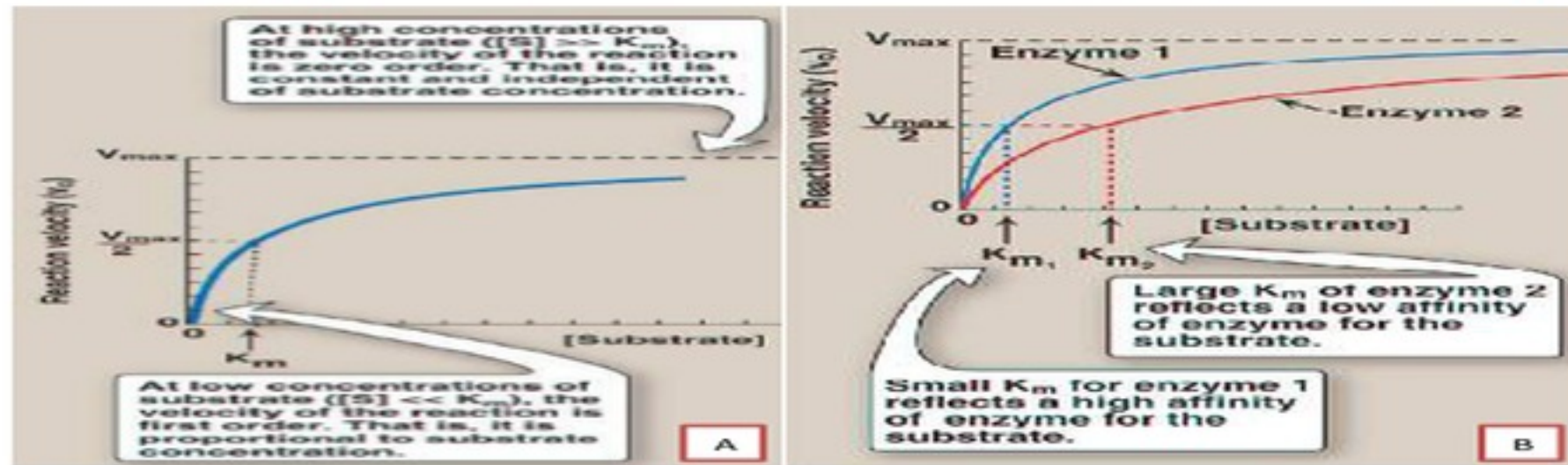


Fig.1: A. Maximum velocity & Michaelis constant; B. V_{max} & K_m vs affinity

Example Hexokinase and glucokinase

Affinity $\propto 1/k_m$

- Low k_m & V_{max} reflects a high affinity of the enzyme for substrate i.e. low of concentration of substrate is needed to half saturate the enzyme.
- High k_m & V_{max} reflects a low affinity to the enzyme for substrate i.e. high concentration of substrate is needed to half saturate the enzyme.

- منخفض V_{max} & k_m يعكس a مرتفع الألفة من ال الإنزيم ل الركيزة i.e. منخفض من تركيز من الركيزة هو مطلوب إلى نصف يشبع ال الإنزيم.
- مرتفع V_{max} & k_m يعكس a منخفض الألفة إلى ال الإنزيم ل الركيزة i.e. مرتفع تركيز من الركيزة هو مطلوب إلى نصف يشبع ال الإنزيم.

II- Transport Across a Cell Membrane

1. **Passive transport:**

- The movement of substances across a cell membrane without the input of energy, from an area of higher concentration to an area of lower concentration.

2. **Active transport:**

- The movement of substances across a cell membrane against their concentration gradient, from an area of lower concentration to an area of higher concentration.

This process requires the input of energy, usually in the form of ATP.

- **Secondary active transport:** The transport of an ion (glucose) in the direction of its increasing electrochemical gradient coupled to the facilitated diffusion of a second ion (Na^+) in the direction of its decreasing electrochemical gradient (Fig.2).

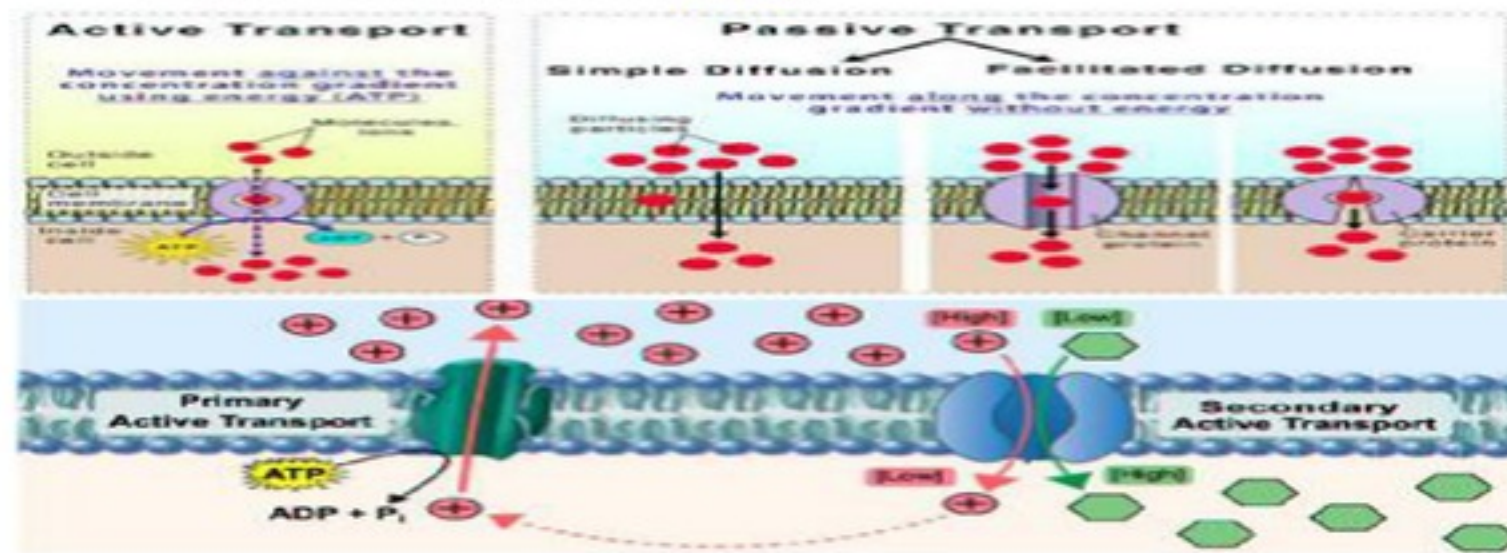


Fig.2: Transport Across a Cell Membrane

الكيمياء الحيوية II

د. محمد عليان

3

II- النقل عبر غشاء الخلية

1.

النقل السلبي:

- movement من substances عبر a الخلية الغشاء من دون ال input من الطاقة, من an area من أعلى تركيز إلى an area من أقل تركيز.

2.

النقل النشط:

- movement من substances عبر a الخلية الغشاء ضد لها تركيز

تدرج, من an area من أقل تركيز إلى an area من أعلى تركيز.

تتطلب هذه العملية إدخال طاقة, عادةً على شكل ATP.

➤ النقل النشط الثانوي: ال نقل من an أيون (الغلوكوز) في ال

direction من له increasing electrochemical تدرج coupled إلى ال

facilitated diffusion من a الثاني أيون (Na^+) في ال direction من له decreasing

electrochemical تدرج (Fig.2).

Fig.2: Transport Across a Cell Membrane

Medical Biochemistry

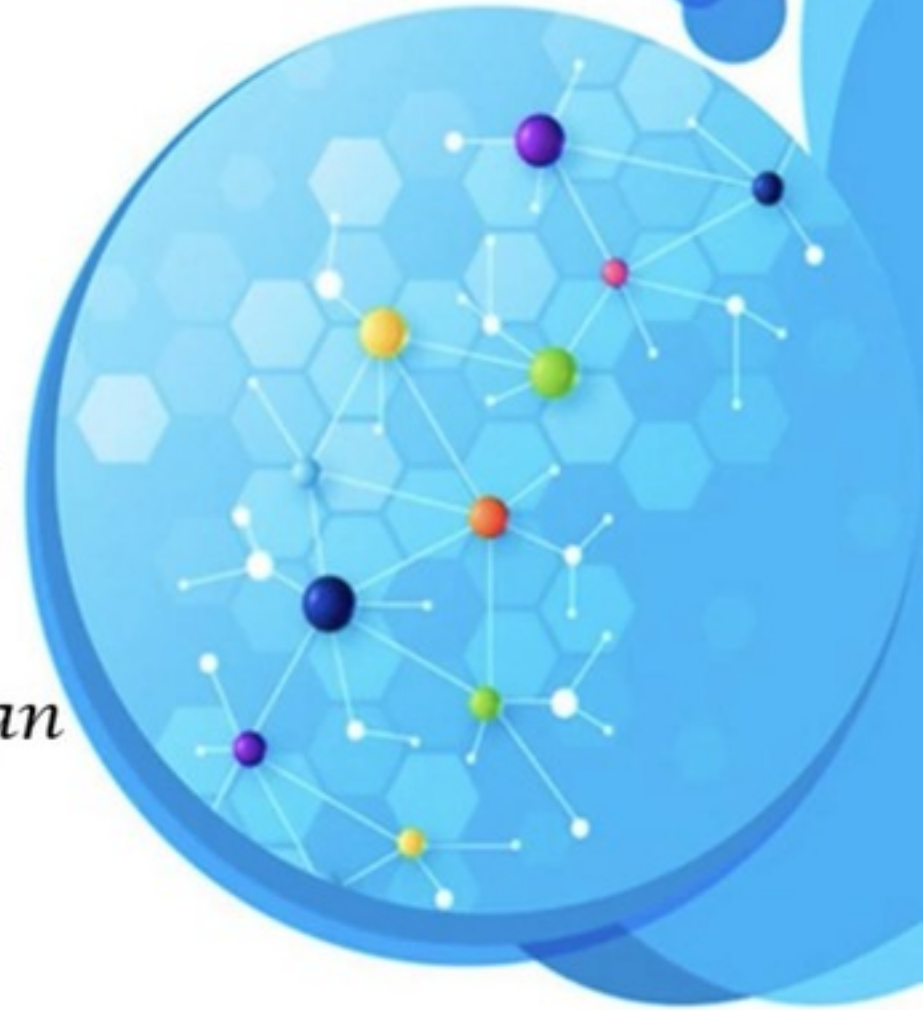
Carbohydrate Metabolism

Asst. Prof. Mohammed Hasan Fleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza

سكر الألياف



الكيمياء الحيوية الطبية

أيض الكربوهيدرات

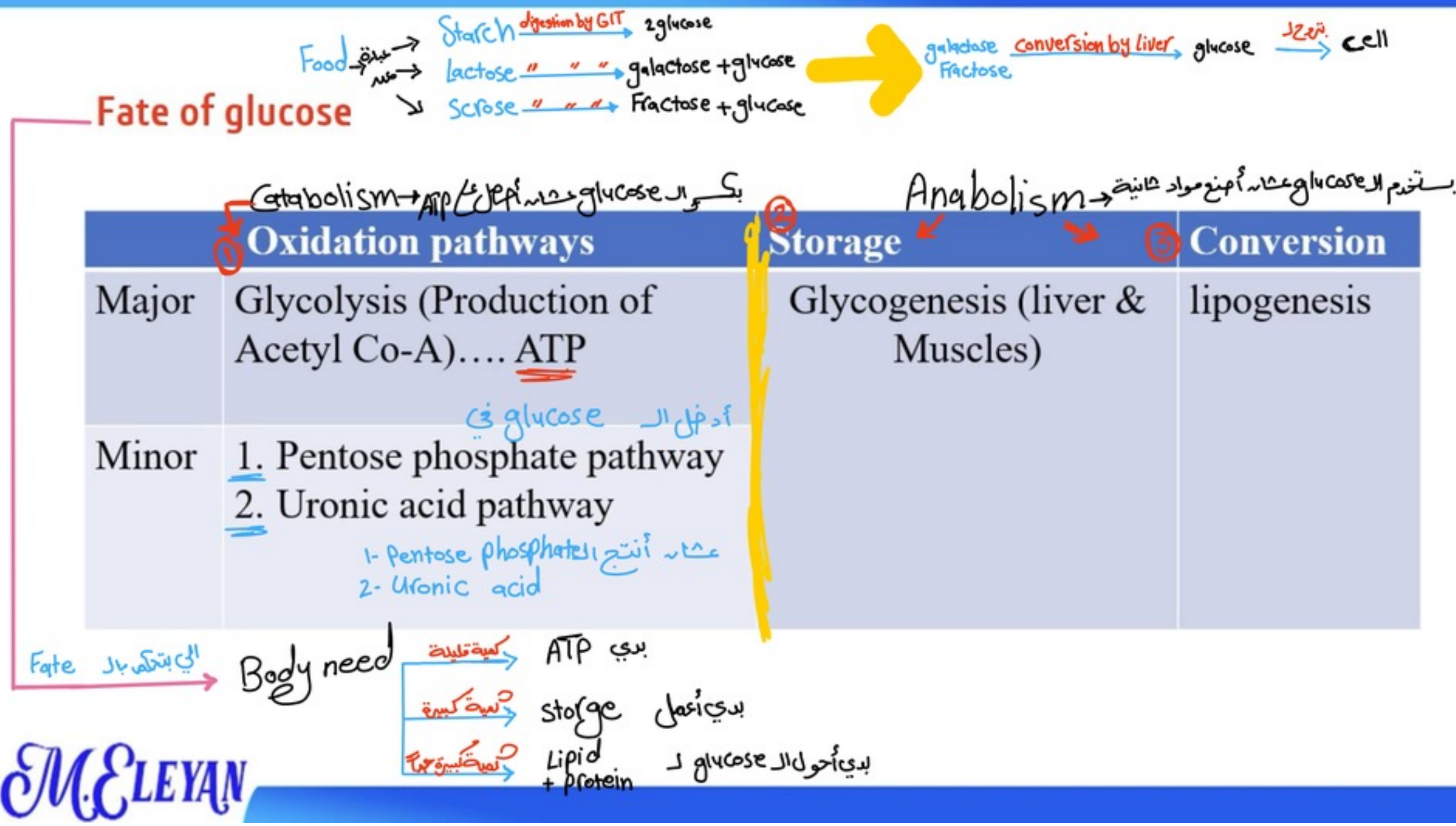
الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Fleyan

كلية الطب

جامعة الأزهر - غزة

من Oo

alutoco OW ZAG oD



الهضم (digestion) by GIT

Glucose → Glycolysis (إنتاج من الرئيسي تحليل الجلوكوز) (Glycolysis) (إنتاج من ATP.... Acetyl Co-A | العضلات) (hp af) suse i

Minor 1. Pentose فوسفات المسار

2. Uronic حمض المسار

-\ Pentose phosphates, galactose

-2 Uronic acid

Fate of glucose → ATP

basic science

Introduction:

- The end products of carbohydrate digestion are monosaccharides: glucose, galactose and fructose.
- They are absorbed from the jejunum to portal veins to the liver, where fructose and galactose are transformed into glucose.
- Two mechanisms are responsible for absorption of monosaccharides: active transport and passive transport

M. ELEVAN

مقدمة:

المنتجات النهائية من الكربوهيدرات الهضم هي monosaccharides: الجلوكوز، الغالاكتوز و الفركتوز.

هم هي يُمتص من ال jejunum إلى portal veins إلى ال الكبد، حيث الفركتوز و الغالاكتوز هي transformed إلى الجلوكوز.

اثان mechanisms هي responsible لـ الامتصاص من monosaccharides: النقل النشط و النقل السلبي

OME LEVAN

process of conversion of 1 glucose to 2 molecule of pyruvate.

↑ Glycolysis (Embden Meyerhof Pathway)

- Definition: Breakdown of glucose:

1. Into 2 molecules of pyruvate ^{يعني يوهب في الخلايا O₂ - يوهب ال الميتوكوندريا الي بدنها تستغل} aerobically (in the presence O₂ and mitochondria) **OR**
2. Into 2 molecules of lactate anaerobically (in the lack of O₂ or absence of mitochondria). ^{Ex. RBCs}

→ تحدث في

- Site: **Essentially all** cells carry out glycolysis in the cytosol.

M. ELEVAN

process of conversion of 1 glucose to 2 molecule of pyruvate

*تحلل الجلوكوز (Glycolysis) (Embden Meyerhof المسار)

التعريف: Breakdown من الجلوكوز:

1. إلى 2 جزيئات من pyruvate aerobically (في ال O₂ presence و الميتوكوندريا) أو

2. إلى 2 جزيئات من اللاكتات anaerobically (في ال lack من O₂ أو absence من +

الميتوكوندريا). Ex: RBCs.

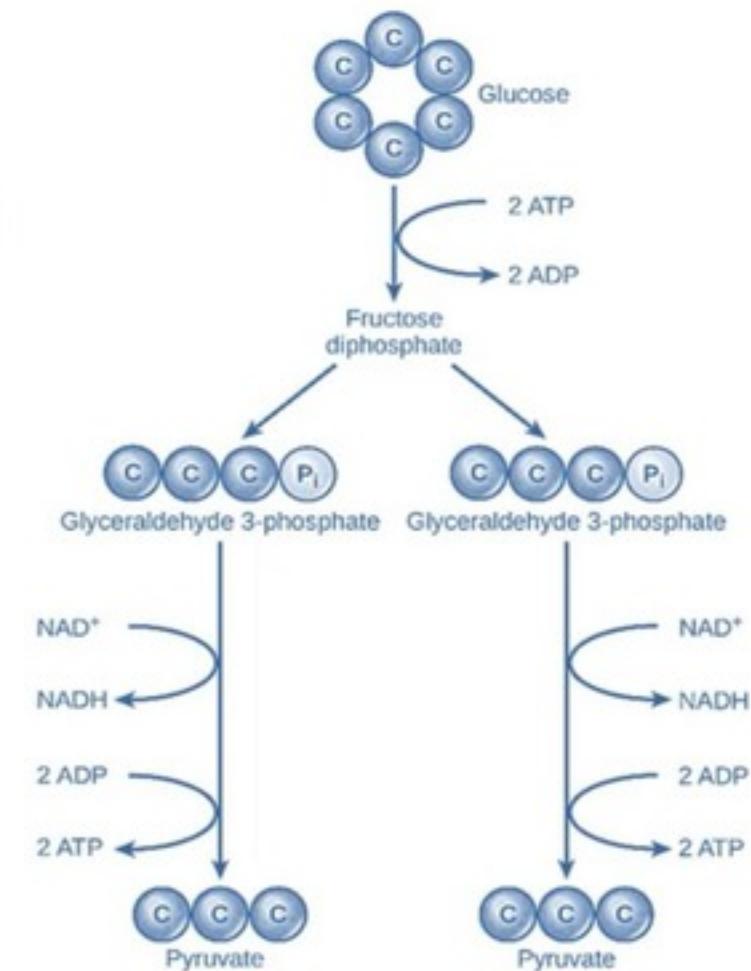
+ 36.5

موقع: Essentially جميع الخلايا carry out تحلل الجلوكوز (Glycolysis) في ال السيتوسول.

OME LEVAN

The Overall Pathway of Glycolysis

- Glycolysis is divided into **two phases**.
 - The **first phase** converts glucose to two glyceraldehyde-3-phosphates and is the **energy requiring phase**.
 - The **second phase** conversion of two molecules of glyceraldehyde-3-phosphate into **pyruvate** (aerobic glycolysis) or **lactate** (anaerobic glycolysis) and is the **energy producing phase**.



M.ELEMAN

ال Overall المسار من تحليل الجلوكوز (Glycolysis) phases. SIV 1s إلى اثنان

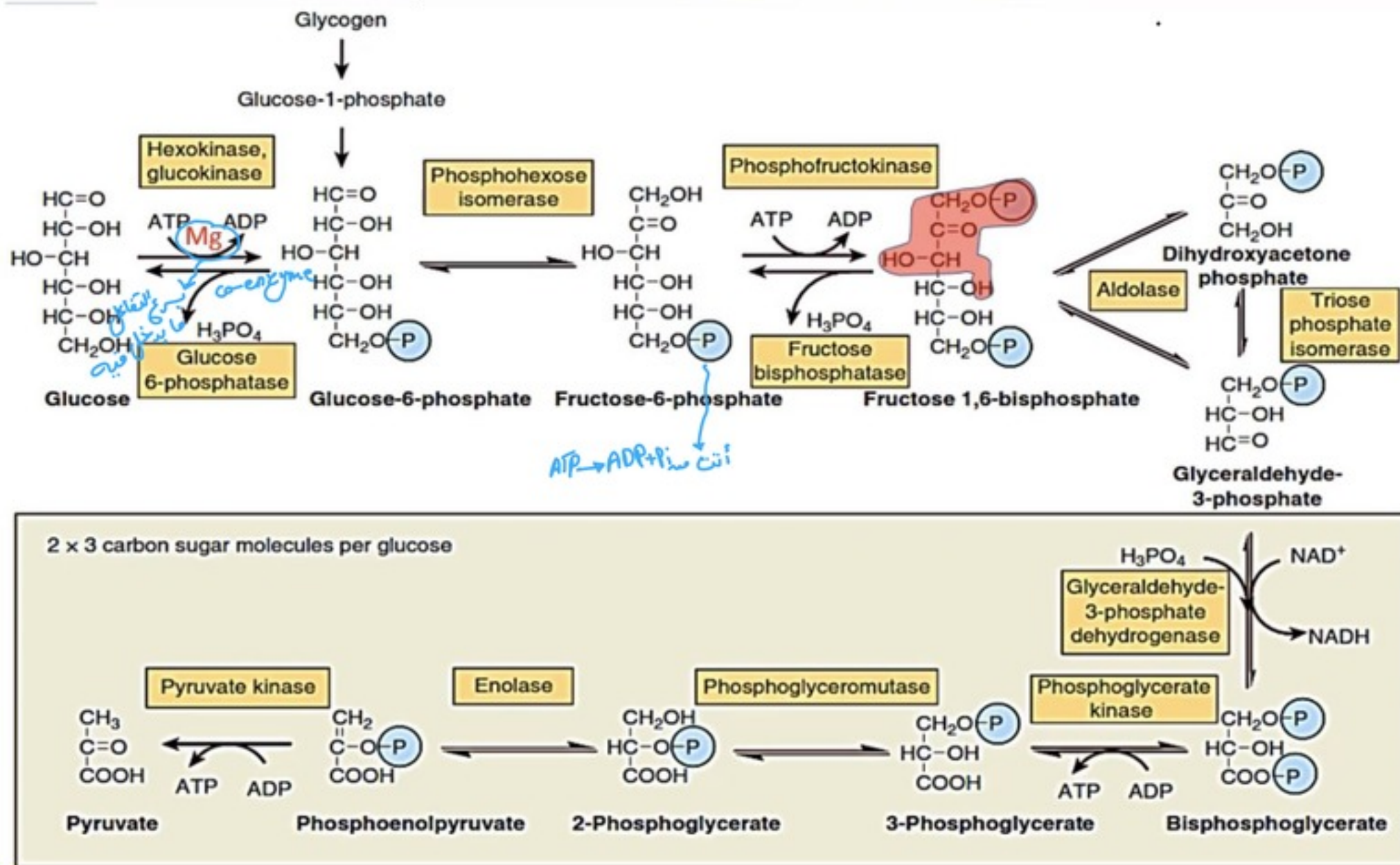
نحن الجلوكوز
1. ال الأول phase converts الجلوكوز إلى اثنان on glyceraldehyde-3-phosphates و هو ال الطاقة requiring phase. الفركتور diphosphate

2. ال الثاني phase تحويل من اثنان جزيئات من KIM (MK) غليسرألدهيد 3-فوسفات غليسرألدهيد 3-فوسفات إلى البيروفات (aerobic)

تحلل الجلوكوز (Glycolysis) أو اللاكتات (anaerobic) تحليل الجلوكوز (Glycolysis) و هو ال uo. vaDe الطاقة producing phase. — =

COE COCO

.OME LEAN a



M. ELEYAN

Glycogen

Glucose-1-phosphate

® 0: Aaron) Paaononnan

St) > ase r

oo

Dihydroxyacetone

| فوسفات _

CH,0

HC- OH

HC= =O

-Glyceraldehyde

-3-فوسفات

bisphosphate-1,6 الفرقتوز Glucose-6-phosphate Fructose-6-phosphate —

Alp_vADRN. co

2 x 3 carbon sugar جزئيات لكل الغلوكوز

= —

Enolase he Phosphoglyceromutas البيروفات كيناز

(CHs CH,0 a

C=O Se é6@) ———= 1-0 = HC-OH

COOH SS COOH COOH

ATP ADP

Medical Biochemistry
Carbohydrate Metabolism

Asst. Prof. Mohammed Hasan Eleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza

الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Eleyan

كلية الطب

جامعة الأزهر - غزة

أيض الكربوهيدرات

الكيمياء الحيوية الطبية

Important Note (Glycolysis)

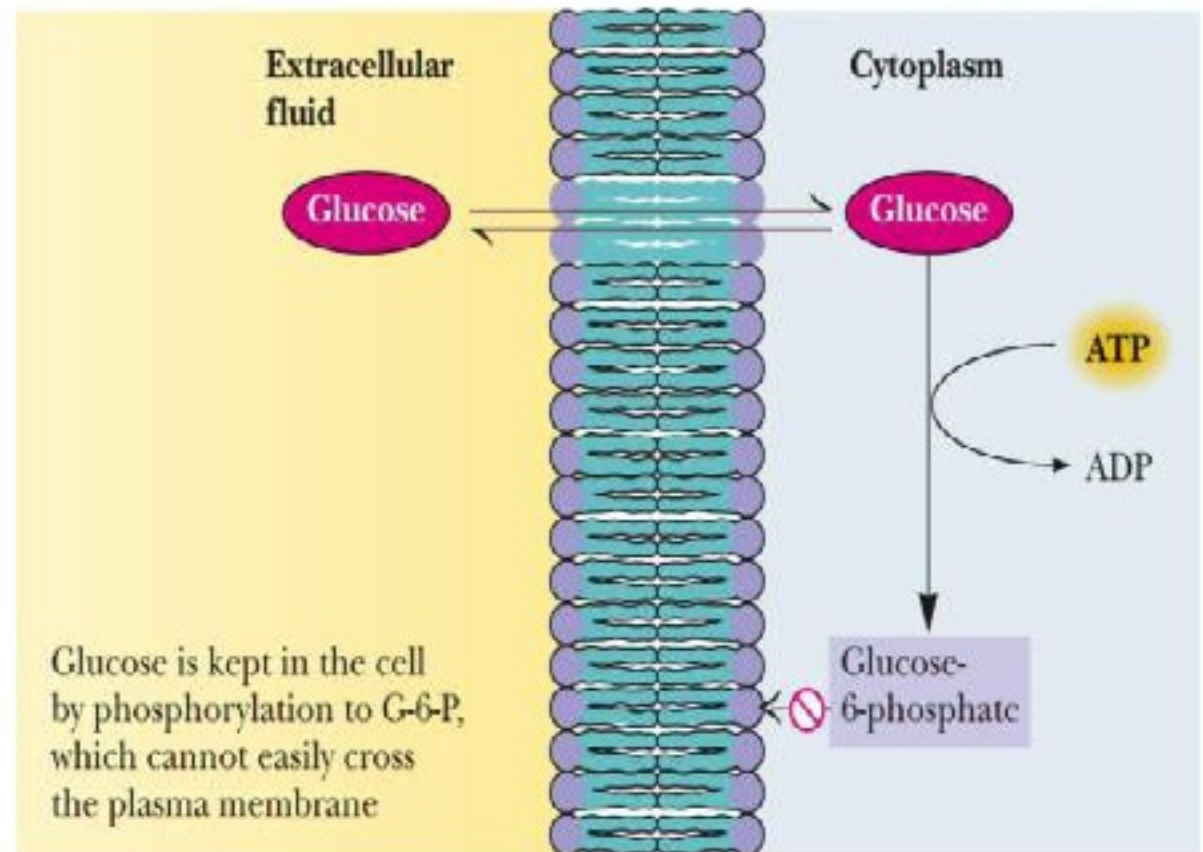
Enzymes and substrates

M.ELEMAN

ملاحظة مهمة (تحلل الجلوكوز)
الإنزيمات و الركيزة

Phosphorylation keeps G6P in the Cell

- Glucose phosphorylation for its intracellular trapping.

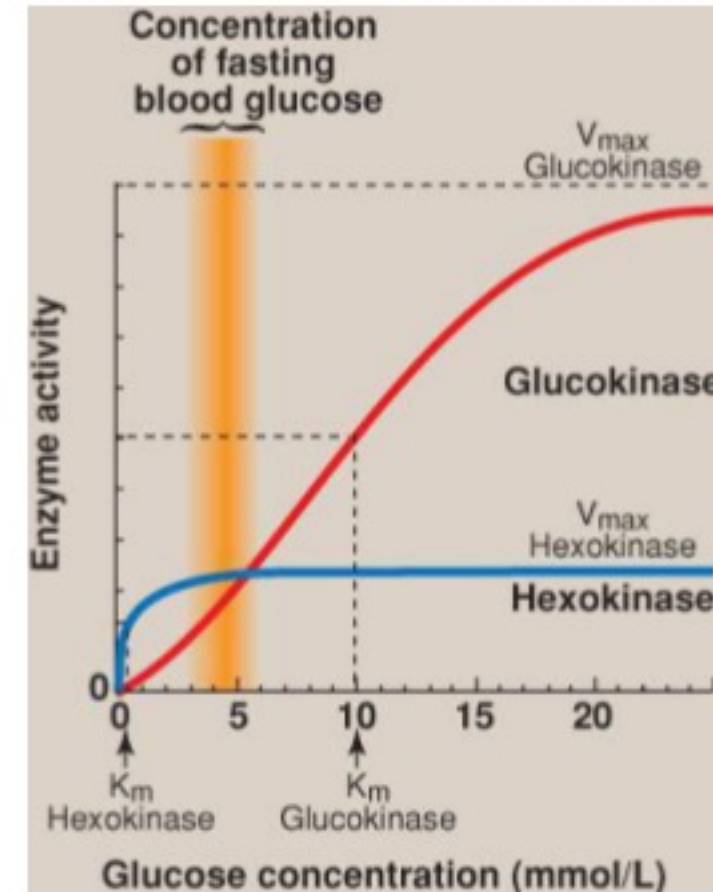


Glucokinase (GK)/ Hexokinase (HK) (Enzymes)

- HK is found in most tissues and has a high glucose affinity (inhibited by G-6-P).
 - GK is found in liver and has low glucose affinity.
- Insulin induces the synthesis of GK and has no direct effect on HK.

Glucokinase (GK)/ Hexokinase (HK) (Enzymes)

- Effect of glucose concentration on the rate of phosphorylation catalyzed by hexokinase and glucokinase.
- K_m = Michaelis constant; V_{max} = maximal velocity.



M.ELEMAN

غلوكوكيناز (غلوكوكيناز) (GK) / هيكسوكيناز (هيكسوكيناز) (HK) (الإنزيمات)

- التأثير من الغلوكوز تركيز on ال معدل من الفسفرة محفّز by هيكسوكيناز (هيكسوكيناز) و غلوكوكيناز (غلوكوكيناز).

• K_m = ثابت ميكائيليس ; V_{max} = maximal سرعة.

	Glucokinase	Hexokinase
Site	Liver	All tissue cell
Affinity to glucose	Low affinity i.e. it acts only in the presence of high Glucose blood concentration.	High affinity i.e. it acts even in the presence of low blood Glucose concentration.
V _{max}	High	Low
K _m	High	Low
Substrate	Glucose only	Glucose, galactose and fructose
Role	Captures glucose from the bloodstream in the liver, facilitating glucose uptake and glycogen synthesis.	Also facilitates glucose uptake but is not primarily involved in regulating blood glucose levels.
Feedback Inhibition	Not subject to feedback inhibition by its product	Subject to feedback inhibition by its product (G6P)

M.ELEMAN

غلوكوكيناز (غلوكوكيناز)
هيكسوكيناز (هيكسوكيناز)
موقع
الكبد
جميع النسيج الخلية
الألفة إلى
الغلوكوز
منخفض الألفة i.e. it يعمل فقط في ال presence
من مرتفع الغلوكوز الدم تركيز.
مرتفع الألفة i.e. it يعمل even في ال presence
من منخفض الدم الغلوكوز تركيز.
Vmax
مرتفع
منخفض
Km
مرتفع
منخفض
الركيزة
الغلوكوز فقط
الغلوكوز، الغالاكتوز و الفركتوز
Role
يلتقط الغلوكوز من ال مجرى الدم في ال
الكبد، facilitating الغلوكوز الامتصاص و
glycogen التخليق.
أيضاً facilitates الغلوكوز الامتصاص but هو لا
primarily involved في regulating الدم
الغلوكوز levels.
Feedback
تثبيط
لا subject إلى feedback تثبيط by له
الناج

Phosphofructokinase-1 (PFK-1) (Enzymes)

- Also known as 1-phosphofructokinase
- PFK-1 is a key enzyme (catalyzes committed reaction: means that under physiological conditions, the reaction proceeds in the forward direction).

Phosphofructokinase-1 (PFK-1)

- Regulation of PFK-1:

1. Activation: High levels of ADP and AMP (indicators of low cellular energy) activate PFK-1, promoting glycolysis for ATP production.
2. Inhibition: Conversely, high levels of ATP (indicating sufficient energy) and citrate (a metabolite signaling abundant energy stores) inhibit PFK-1, slowing down glycolysis to prevent energy waste.

Phosphofructokinase-2/ fructose-bisphosphatase-2



- This PFK-2/FBPase-2 has two enzymatic activities kinase [(phosphofructokinase-2)] and phosphatase [FBPase-2 (fructose-bisphosphatase-2)] residing on the same protein molecule.

M.ELEMAN

فوسفوفرکتوکیناز-2 (PFK-2) / فرکتوز-بیسفوسفاتاز-2 (FBPase-2)

• هذا

PFK-2/FBPase-2

لديه

اثنان

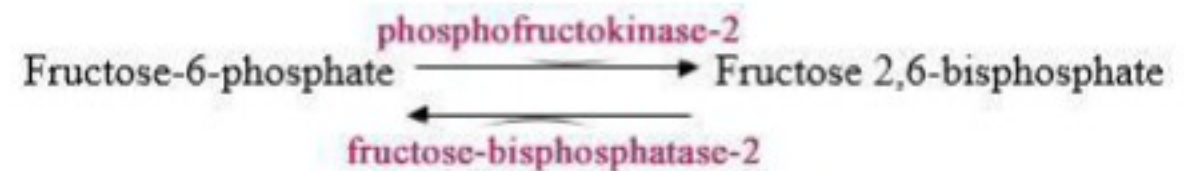
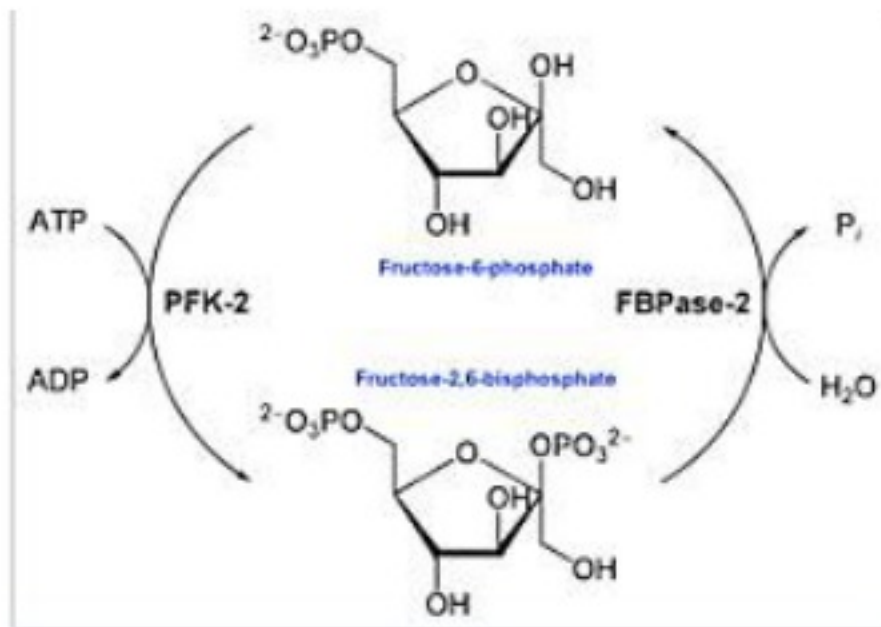
enzymatic

activities كيناز [(فوسفوفرکتوکیناز-2 (PFK-2)) و

فوسفاتاز [FBPase-2 (fructose-bisphosphatase)]

residing on [(2) ال نفس البروتين جزيء.

Phosphofructokinase-2/ fructose-bisphosphatase-2



M.ELEYAN

فوسفو فرکتوکیناز-2 (PFK-2) / فرکتوز-بیسفوسفاتاز-2 (FBPase-2)
b. "ot

فوسفو فرکتوکیناز-2 (PFK-2)

Fructose-6-phosphate $\xrightleftharpoons[\text{fructose-bisphosphatase-2}]{\text{phosphofructokinase-2}}$ Fructose 2,6-bisphosphate

PFK-2 " pep 1-2 Ses

as فرکتوز-بیسفوسفاتاز-2 (FBPase-2)

,Fructose-2.6bisphosphate

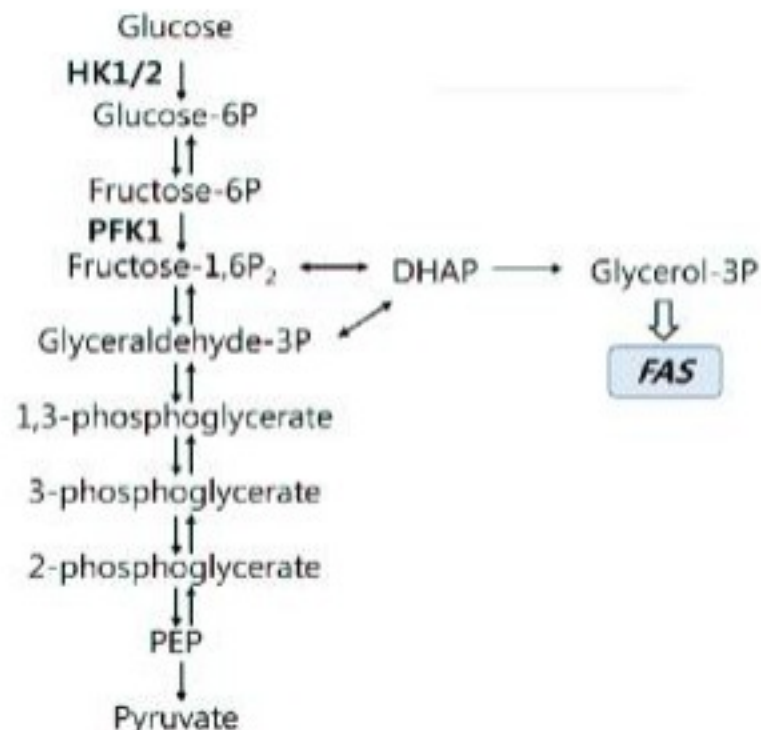
.2

a oir o x

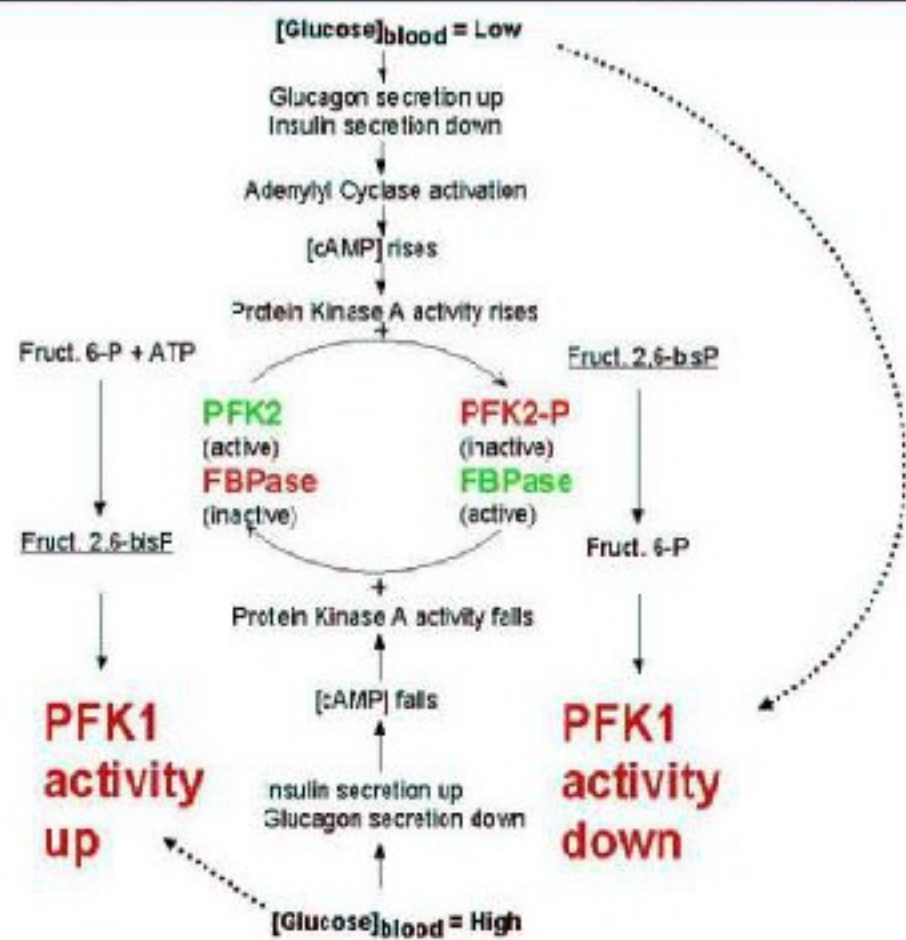
age

Phosphofructokinase-2/ fructose-bisphosphatase-2

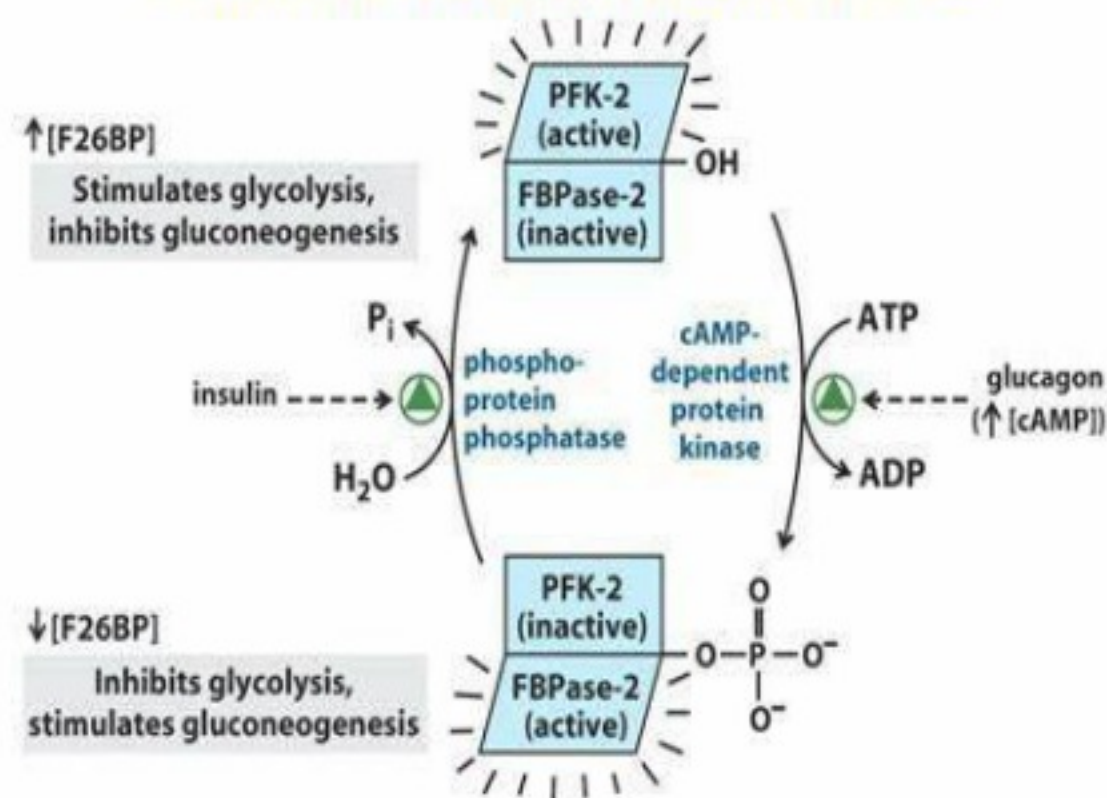
- F2,6BP is a potent activator of PFK-1.



PFK2 allows for endocrine (insulin and glucagon) regulation of glycolysis



Insulin and glucagon levels affect the balance between PFK-2/FBPase-2



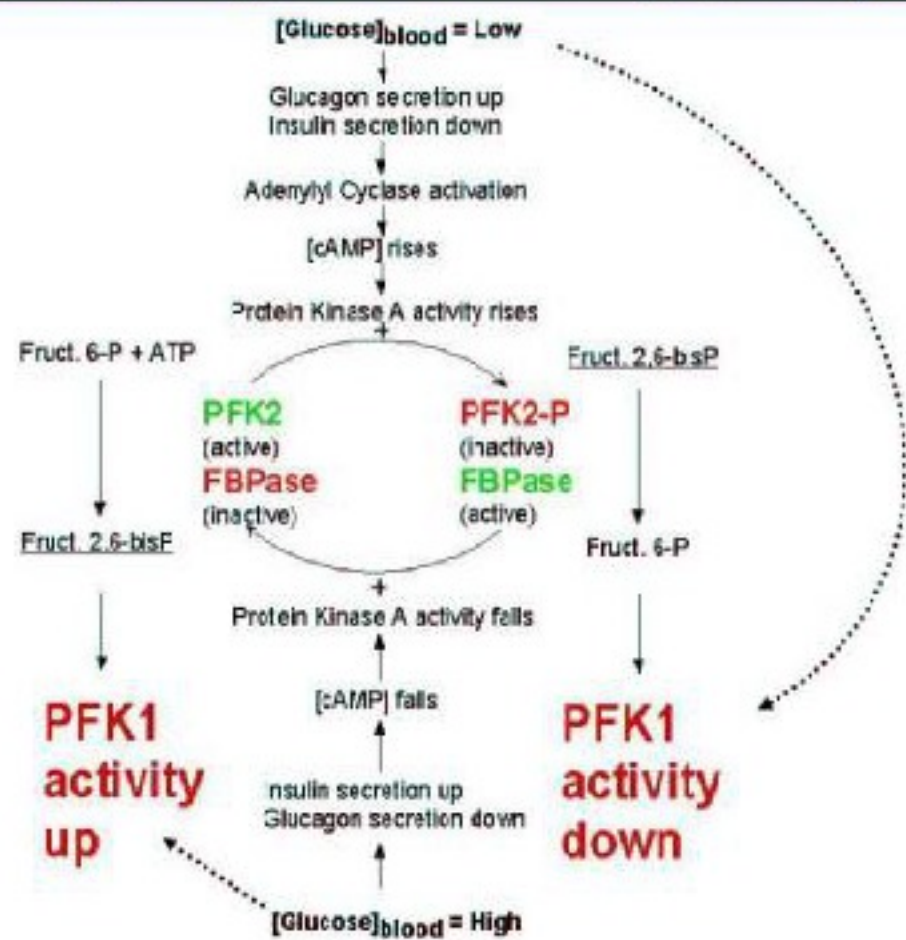
M. ELEYAN

PFK2 يسمح لـ endocrine و
(glucagon تنظيم تحلل الجلوكوز
} otucoseplood = منخفض |
Cuan cteniy
Insulin إفراز down
Ader Cyclase تنشيط
cawefees

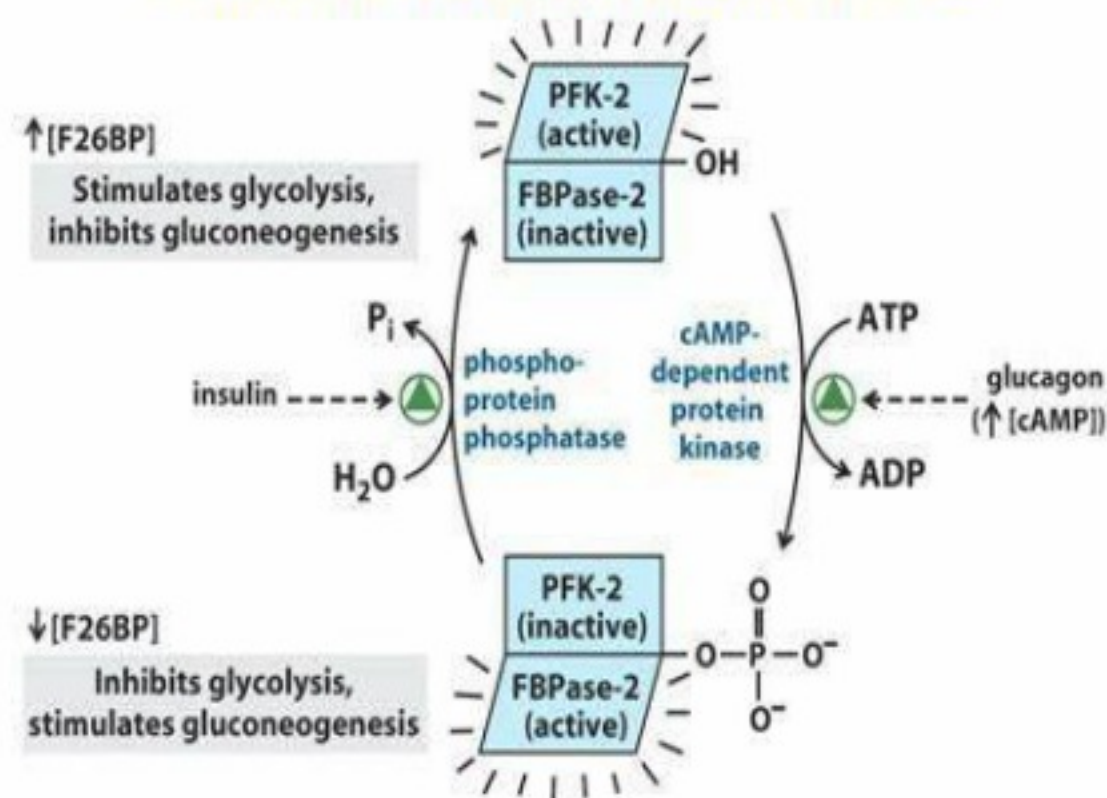
البروتين كيناز A actvty rises
Fru. 6P+ATP ———
| PFK2 PFK2-P |
(inactive) (نشط)
FBPase
(inactive) (نشط)
i CT a Fruct.6-P
| A activ fas كيناز Protehn |
PFK1 oe BFKA
النشاط — insulin إفراز up النشاط
down «. Senrenenenn
** aucosehiooa = مرتفع

O/C LEYAN
Insulin و glucagon levels affect
balance بين PFK-2/FBPase-2
Itas\
/ s
= =
IF 26BP] = a'
ينشط تحلل الجلوكوز (Glycolysis),
يثبط gluconeogenesis
Fi prone: gli ATP
ir 05 dependent ghacagon
aoe - البروتين - insulin
8 فوسفاتاز 'Ficamen' +---@ Yinase
H,0
ADP
omaiva| 8 ;
~ [F26BP)

PFK2 allows for endocrine (insulin and glucagon) regulation of glycolysis



Insulin and glucagon levels affect the balance between PFK-2/FBPase-2



M. ELEYAN

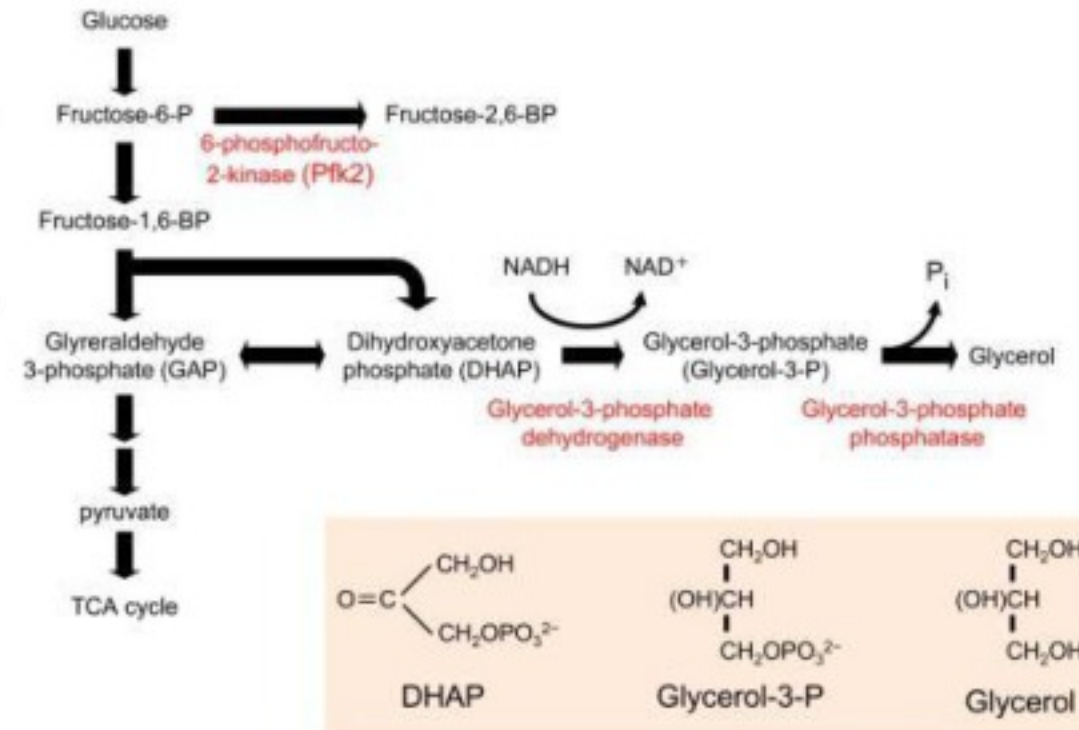
PFK2 يسمح لـ endocrine و
(glucagon تنظيم تحلل الغلوكوز
} otucoseplood = منخفض |
Cuan cteniy
Insulin إفراز down
Ader Cyclase تنشيط
cawefees

البروتين كيناز A actvty rises
Fru. 6P+ATP ———
| PFK2 PFK2-P |
(inactive) (نشط)
FBPase
(inactive) (نشط)
i CT a Fruct.6-P
| A activ fas كيناز Protehn |
PFK1 oe BFKA
النشاط — insulin إفراز up النشاط
down «. Senrenenenn
** aucosehiooa = مرتفع

O/C LEYAN
Insulin و glucagon levels affect
balance بين PFK-2/FBPase-2
Itas\
/ s
= =
IF 26BP] = a'
ينشط تحلل الغلوكوز (Glycolysis),
يثبط gluconeogenesis
Fi prone: gli ATP
ir 05 dependent ghacagon
aoe - البروتين - insulin
8 فوسفاتاز 'Ficamen' +---@ Yinase
H,0
ADP
omaiva| 8 ;
~ [F26BP)

Dihydroxy acetone P04 (Substrate)

- can be used in liver and adipose tissues to form glycerol-3-PO₄ which is used to form TAGs but, that occurs with excessive glucose intake.



(الركيزة) Dihydroxy acetone P04

- يمكن يكون يُستخدم في الكبد و النسيج الدهني الأنسجة إلى يُكوّن glycerol-3-PO₄ الذي هو يُستخدم إلى يُكوّن TAGs but, الذي يحدث مع excessive الغلوكوز intake.

Thanks

M.ELEYAN

شكرًا

Medical Biochemistry
Carbohydrate Metabolism

Asst. Prof. Mohammed Hasan Eleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza

الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Eleyan

كلية الطب

جامعة الأزهر - غزة

أيض الكربوهيدرات

الكيمياء الحيوية الطبية

Important Notes

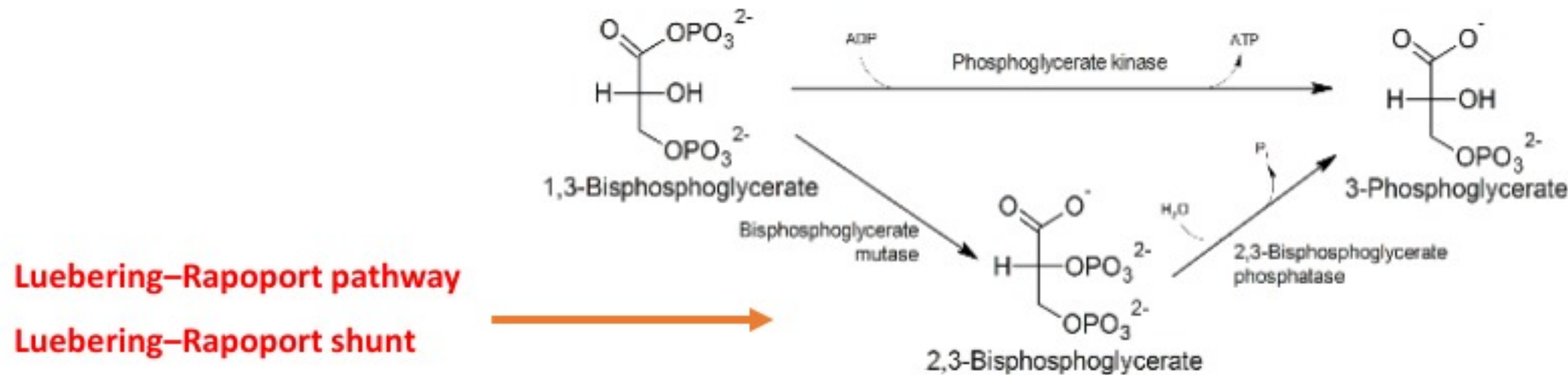
Glycolysis Enzymes and substrates

M.ELEMAN

ملاحظات مهمة
تحلل الغلوكوز (Glycolysis) الإنزيمات و الركيزة

BPG mutase (Enzyme)

- It is found in RBCs
- It forms 2, 3 BPG which Facilitates oxygen unloading from hemoglobin (Hb) by decreasing its affinity to oxygen at tissues



BPG موتاز (الإنزيم)

• It هو found في RBCs

• It forms 2, 3 BPG الذي Facilitates الأكسجين unloading من الهيموغلوبين (Hb) by

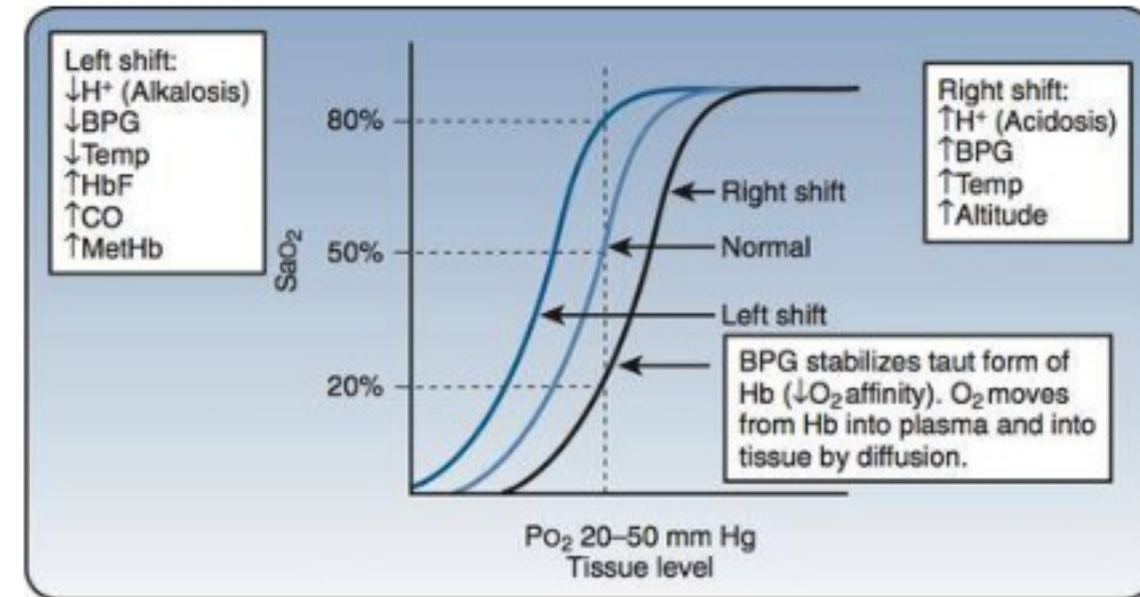
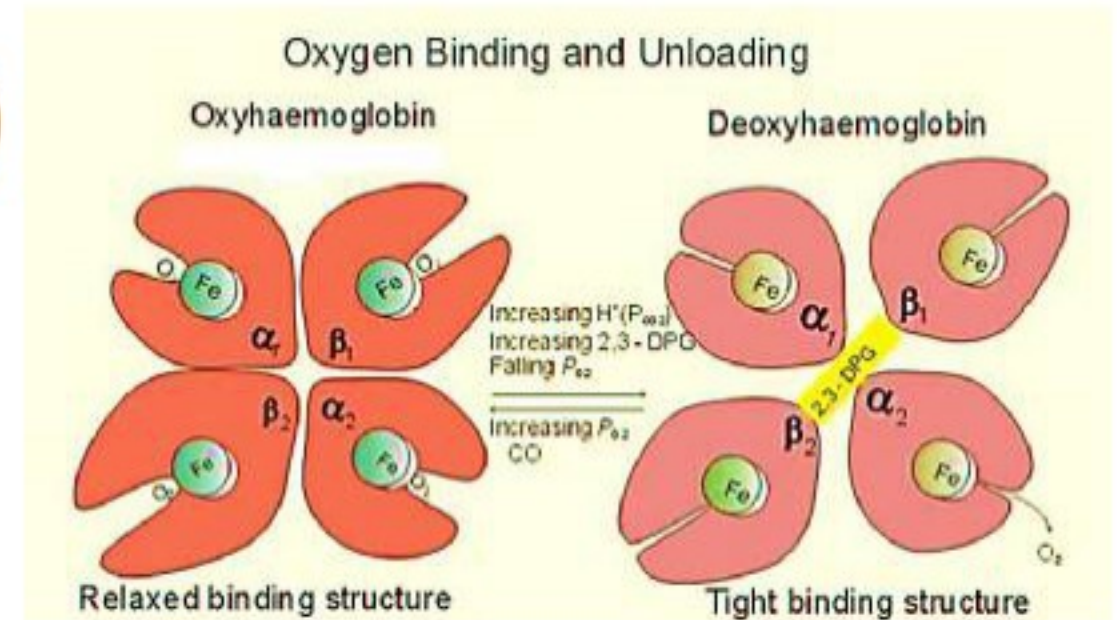
decreasing له الألفة إلى الأكسجين at الأنسجة

Luebering–Rapoport المسار

Luebering–Rapoport shunt

BPG mutase (Enzyme)

- When 2,3-BPG binds to hemoglobin, it reduces hemoglobin's affinity for oxygen. This makes it easier for oxygen to unload from hemoglobin and reach the tissues that need it. **See physiology!!.**



BPG موتاز (الإنزيم)

- عندما BPG-2,3 يرتبط إلى الهيموغلوبين، it يختزل hemoglobin's الألفة لـ الأكسجين. هذا يجعل it easier لـ الأكسجين إلى unload من الهيموغلوبين و reach ال الأنسجة الذي يحتاج it. See physiology!!.

Glyceraldehyde-3-PO4 dehydrogenase (Enzyme)

1. It removes H + ion from Glyceraldehyde-3-PO4 and adds Pi.

2. Importance:

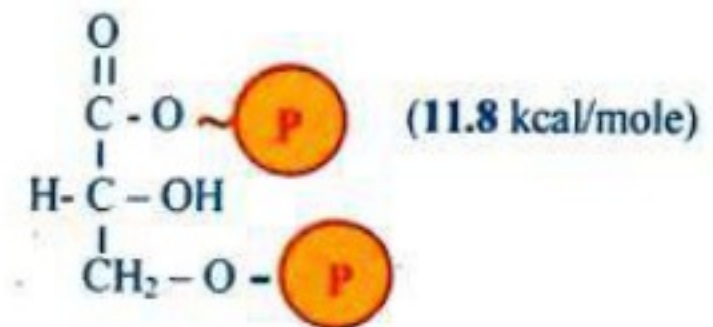
A. Formation of 1, 3 BPG with high energy bond.

B. Release of NADH which is H⁺ carrier.

- NADH can enter mitochondria in presence of oxygen to form ATP by ETC. (Next side and chapter).

Carboxyl phosphate bond

1,3- Bisphosphoglycerate (1,3 BPG)



Glyceraldehyde-3-PO4 نازعة هيدروجين (الإنزيم)
1.

It removes H + أيون من Glyceraldehyde-3-PO4 و adds Pi.

2.

الأهمية:

A.

تكوين من 1, 3 BPG مع مرتفع الطاقة bond.

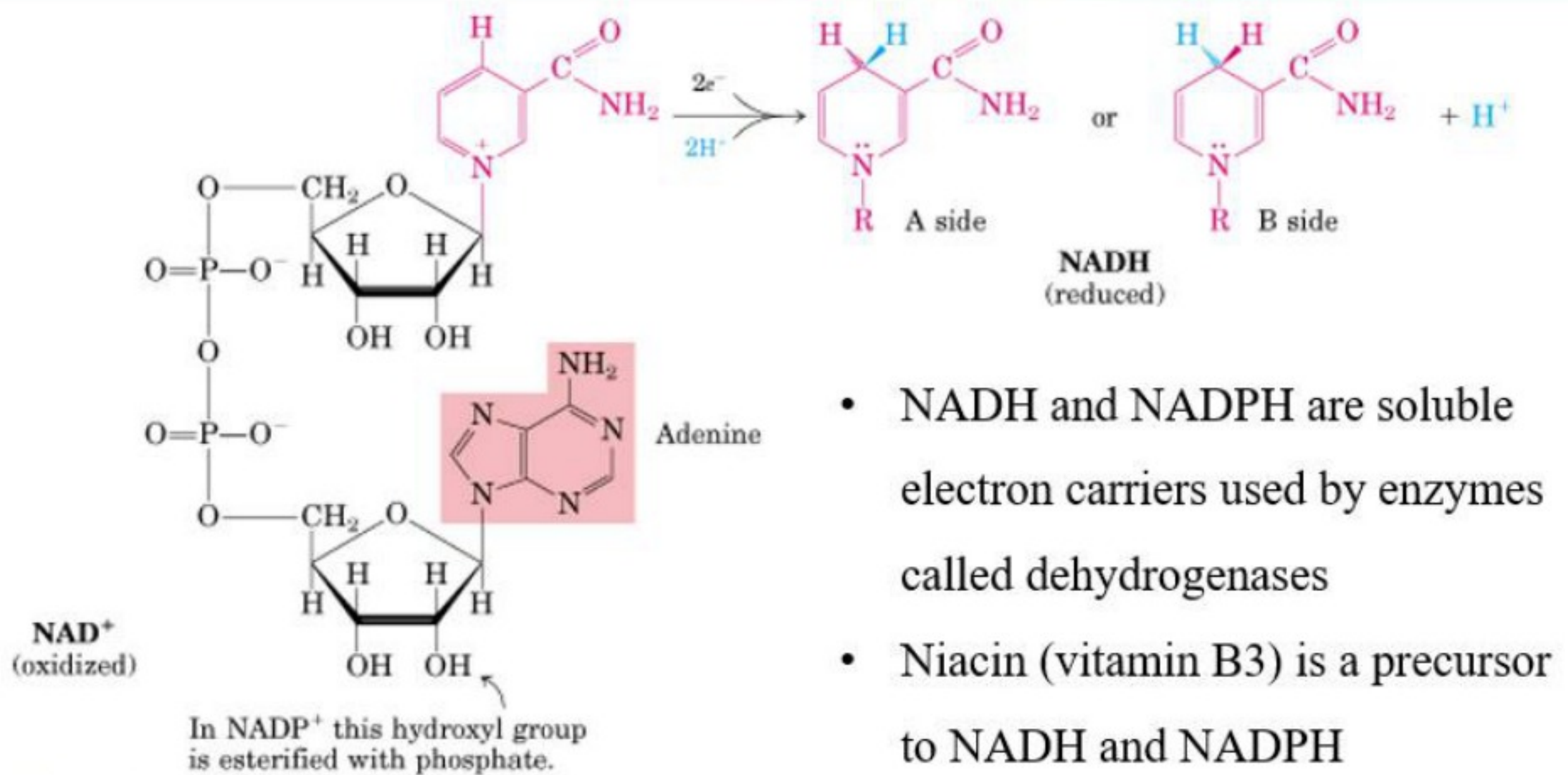
B.

تحرير من NADH الذي هو H + ناقل.

➤

NADH يمكن enter الميتوكوندريا في presence من الأكسجين إلى يُكوّن ATP by ETC. (Next side و chapter).

Carboxyl فوسفات bond



M.ELEYAN

Glyceraldehyde-3-PO4 نازعة هيدروجين (الإنزيم)

.1

It removes H + أيون من Glyceraldehyde-3 .adds Pi و PO4

.2

الأهمية:

.A

تكوين من 1 , 3 BPG مع مرتفع الطاقة bond .

.B

تحرير من NADH الذي هو H + ناقل.

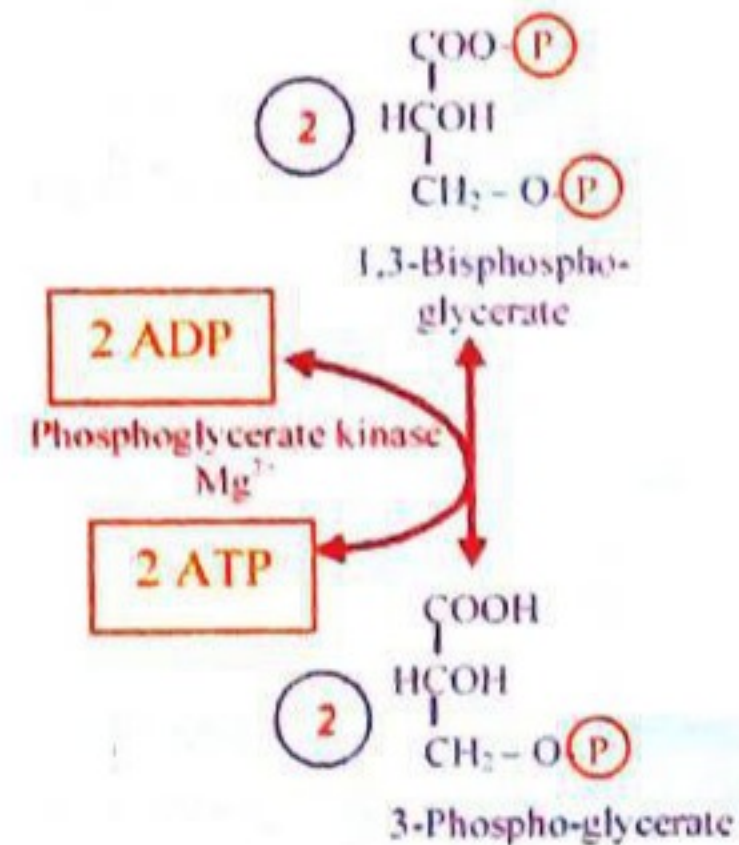
>

NADH يمكن enter الميتوكوندريا في presence من

الأكسجين إلى يُكوّن ATP by ETC.

BPG kinase or phosphoglycerate kinase (PGK) (Enzyme)

- It breaks high energy bond in 1,3 BPG storing it as ATP.
- ATP here, is an example of substrate level phosphorylation; ATP formation from substrate not ETC.



BPG كيناز أو phosphoglycerate كيناز (PGK) (الإنزيم)

- It breaks مرتفع الطاقة bond في 1,3 BPG storing it as ATP.

- ATP هنا, هو مثال من الركيزة level الفسفرة;

ATP

تكوين

من

الركيزة لا ETC.

Regulation of Glycolysis

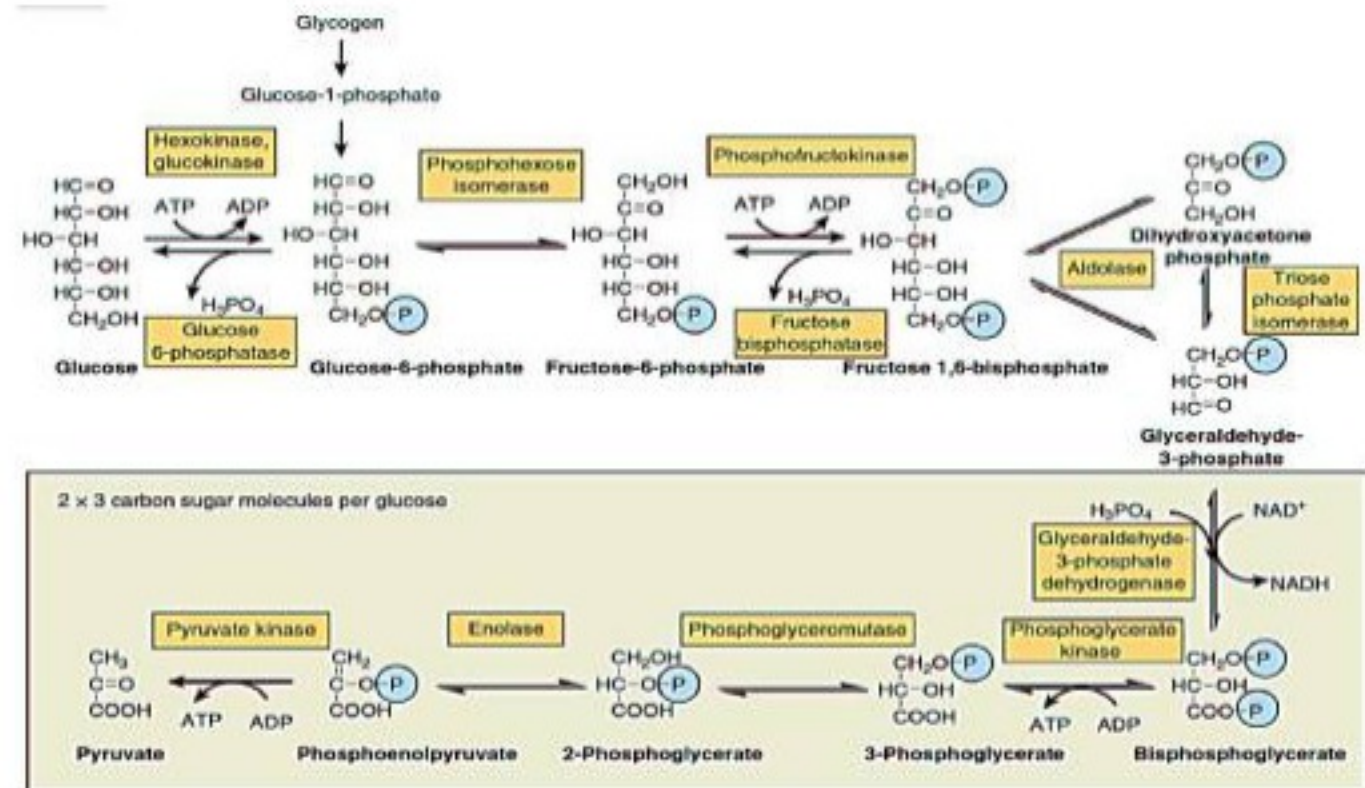
Allosteric and Hormonal Regulation

M.ELEMAN

تنظيم تحليل الجلوكوز
Allosteric و التنظيم الهرموني

Regulation of Glycolysis

- Reversible reaction means that the same enzyme can catalyze the reaction in both directions.
- All reactions of glycolysis - except 3- are reversible.



تنظيم تحليل الجلوكوز

- Reversible التفاعل الذي يمكن الإنزيم catalyze ال
- التفاعل في كلاهما directions.
- جميع التفاعلات من تحليل الجلوكوز (Glycolysis) -
- except 3- هي reversible.

Regulation of Glycolysis

- The 3 irreversible reactions (those are catalyzed by kinase enzymes),
- Key enzymes: glucokinase (or hexokinase), phosphofructokinase-I (PFK-I) and pyruvate kinase (PK).

- a) Glucose → Glucose-6-phosphate
- b) Fructose-6-phosphate → F 1,6 Bisphosphate
- c) Phosphoenol pyruvate. → Pyruvate

M.ELEMAN

تنظيم تحليل الجلوكوز

- التفاعلات الثلاثة غير العكوسة (التي تحفزها إنزيمات الكيناز)،
- Key الإنزيمات: غلوكوكيناز (غلوكوكيناز) (أو هيكسوكيناز (هيكسوكيناز)), phosphofructokinase-I (PFK-I) و البيروفات كيناز (PK).

Hormonal regulation

1. Insulin: Stimulates synthesis of all key enzymes of glycolysis. It is secreted after meal (in response to high blood glucose level).
2. Glucagon: Inhibits the activity of all key enzymes of glycolysis. It is secreted in response to low blood glucose level.

Energy regulation:

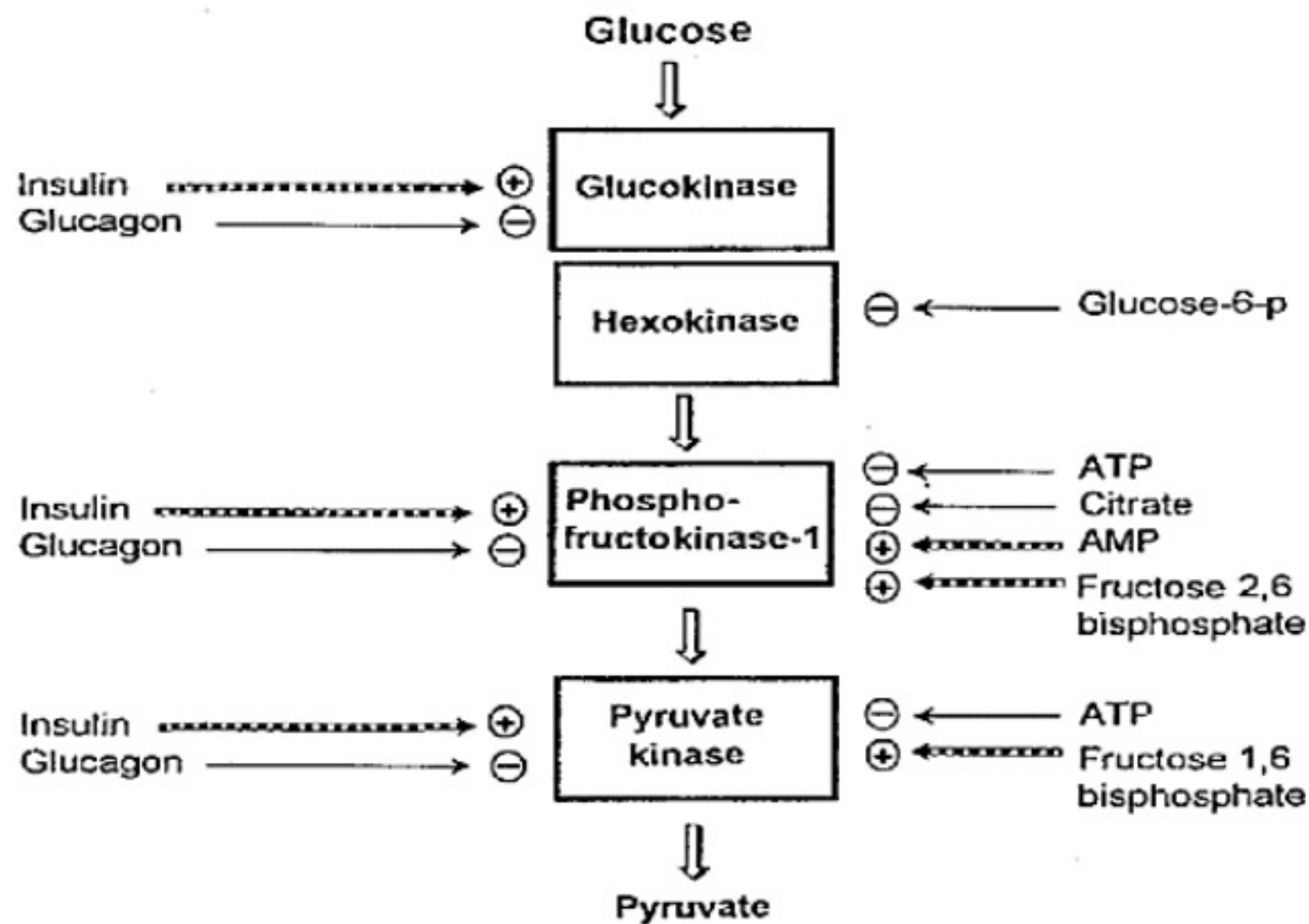
1. High level of ATP inhibits PFK-1 and pyruvate kinase.
2. High level of ADP and AMP stimulate PFK-1.

Substrate regulation:

1. Glucose-6-phosphate inhibits Hexokinase (and not Glucokinase).
2. Fructose 2, 6 biphosphate stimulates PFK-1.
3. Citrate inhibits PFK-1.
4. Fructose 1,6 biphosphate stimulates pyruvate kinase.

تنظيم الركيزة:

1. 1. يثبط غلوكوز-6-فوسفات إنزيم هيكسوكيناز (هيكسوكيناز) (وليس غلوكوكيناز (غلوكوكيناز)).
2. 2. ينشط فركتوز 2,6-بيسفوسفات إنزيم PFK-1.
3. 3. يثبط السيترات إنزيم PFK-1.
4. 4. ينشط فركتوز 1,6-بيسفوسفات إنزيم بيروفات كيناز.



M.ELEYAN

الغلوكوز

ul

© Insulin eso

(هو Glucagon

Glucose-6-p ———> 6

هيكسوكيناز (هيكسوكيناز)

u

Oo --~ ATP

Insulin <ccosonancononnane @ | Phospho 6 <+----_ Citrate

co} AMP | فركتوكيناز © Glucagon

@ "+ الفركتوز 2,6

II biphosphate

ATP _— © البيروفات (© <INSULT) cntnennneceneeana

1,6 الفركتوز © كيناز @ <----- Glucagon

biphosphate

I

SU ELEN oo

Anaerobic respiration (Glycolysis)

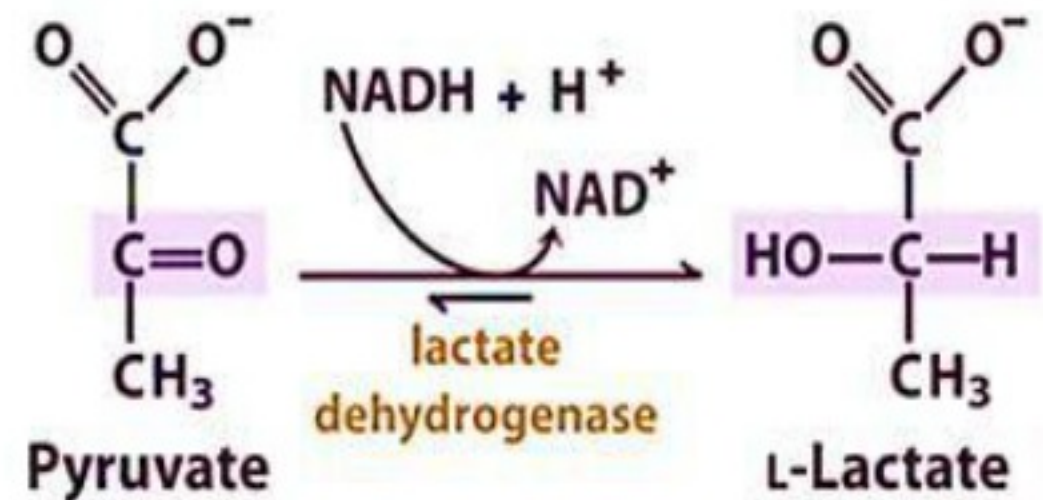
Lactate dehydrogenase (LDH)

M.ELEMAN

التنفس اللاهوائي (تحلل الجلوكوز (Glycolysis))
نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) (LDH)

Anaerobic respiration

- In anaerobic tissues:
- Lactate dehydrogenase (LDH) is an enzyme that catalyzes the conversion of pyruvate to lactate.



M.ELEMAN

• في anaerobic الأنسجة:

• نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) (LDH) هو الإنزيم الذي يحفز ال تحويل من البيروفات إلى اللاكتات.
التنفس اللاهوائي

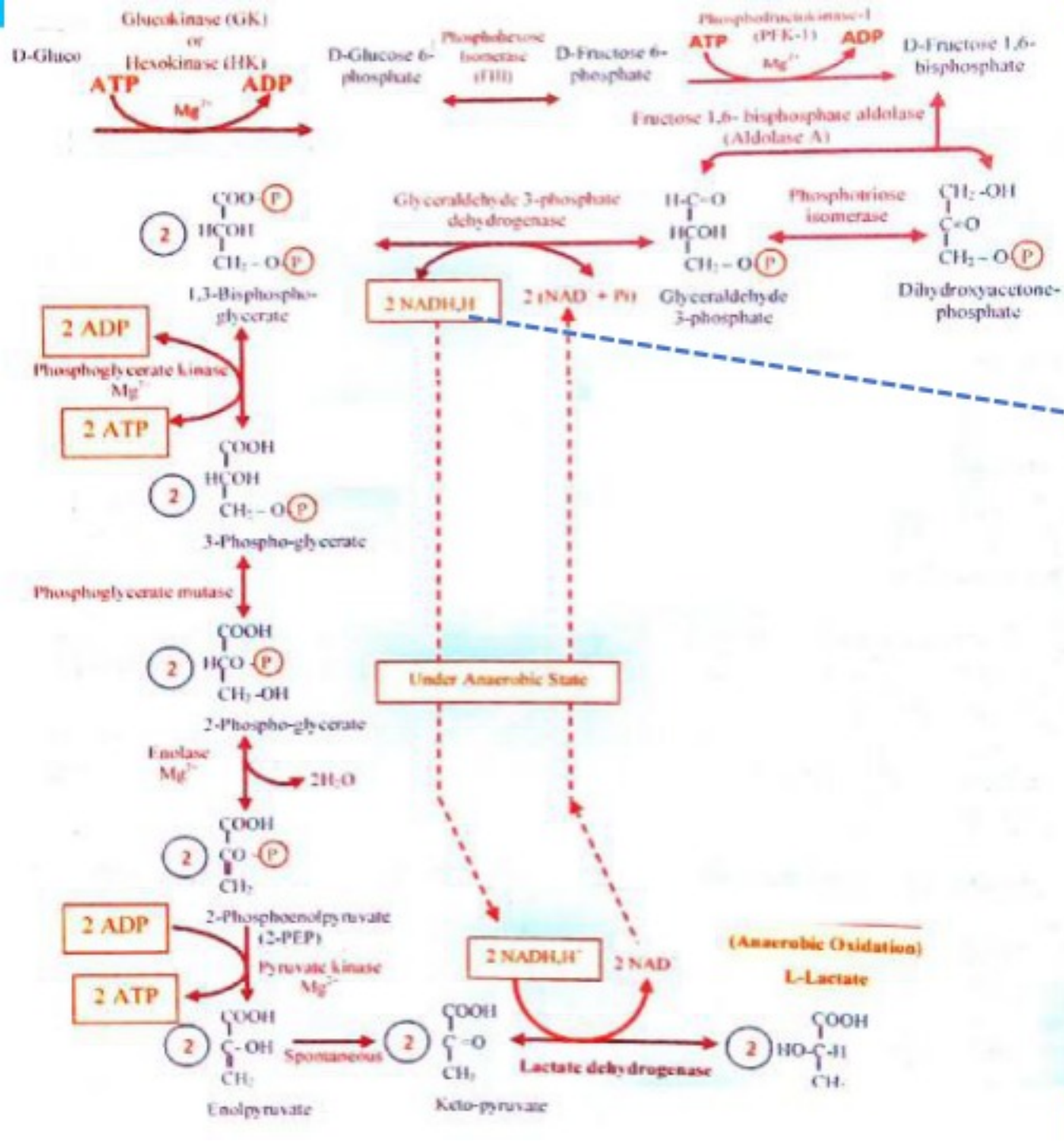
Anaerobic respiration

- Muscle Cells During Intense Exercise: When muscle cells are working vigorously and the oxygen supply is limited they can switch to anaerobic glycolysis.
- Red Blood Cells: Red blood cells lack mitochondria, which are the cellular organelles responsible for aerobic respiration.

M.ELEMAN

التنفس اللاهوائي

- العضلة الخلايا أثناء شديد التمرين: عندما العضلة الخلايا هي يعمل vigorously و ال الأكسجين supply هو limited هم يمكن switch إلى anaerobic تحلل الغلوكوز (Glycolysis).
- Red الدم الخلايا: Red الدم الخلايا lack الميتوكوندريا, الذي هي ال cellular organelles responsible ل aerobic التنفس.



Shuttles

Problem: Cytosolic NADH cannot penetrate the mitochondria

Solution: Pass the electrons to something that can penetrate the mitochondria membrane

Two Shuttles

Skeletal muscle and brain

Glycerol- $\text{PO}_4 \longrightarrow \text{FADH}_2 \longrightarrow 2 \text{ ATP per NADH}_c$

Malate-aspartate $\longrightarrow \text{NADH} \longrightarrow 3 \text{ ATP per NADH}_c$

Liver, kidney, and heart

Glvcokinase (GK)

-Tictoe 16 =

DGlucose 6 homers D-Fiicte

FN) et bisphosphate فوسفات pp

d—

الفركتوز 1,6-bisphosphate ألدولاز

ألدولاز Ay

D-Gluc

A

Hesokinase (HK)

Al

Me

Go0® GlyeeraMetsde 3-phoighne «C=O Phunphowigne 1-0

uigont (6) نازعة هيدروجين |, يفعل

cH:-0@) cH:-0 (®cut-0@)

-Laatiphons — Saamnag] ZINQD +) Ghcerbenas Diy droxyacctone

Phosphaty فوسفات phcerne wise S

H at

Phaoephonghsorate Kina t t ee

H H Teese =

,H: =o

H :

:‘ 00H

H ‘

om: H

‘ ‘ @tH.-0

Phospho-gly corate H t-3

t ‘

‘ H موتاز Prusphurely sorate

H H

H

‘ ¢ 00H

Oro

| Ge (Le

24hospho-glycerste H H

‘ :Fetane

‘ Me =o H

N

goon \ 3

ro MOO@

,‘ fr

\ Phosphoenolpy mvate x-2

— ‘ ‘ (PEP)

sroekine — [2MADHMT | yap “SUE nM

Mt COOH goou

on يكون (Ca) Lon et

ag Ric” piediagalapalas ge i

Coolpyeusate Kao pier

Shuttles

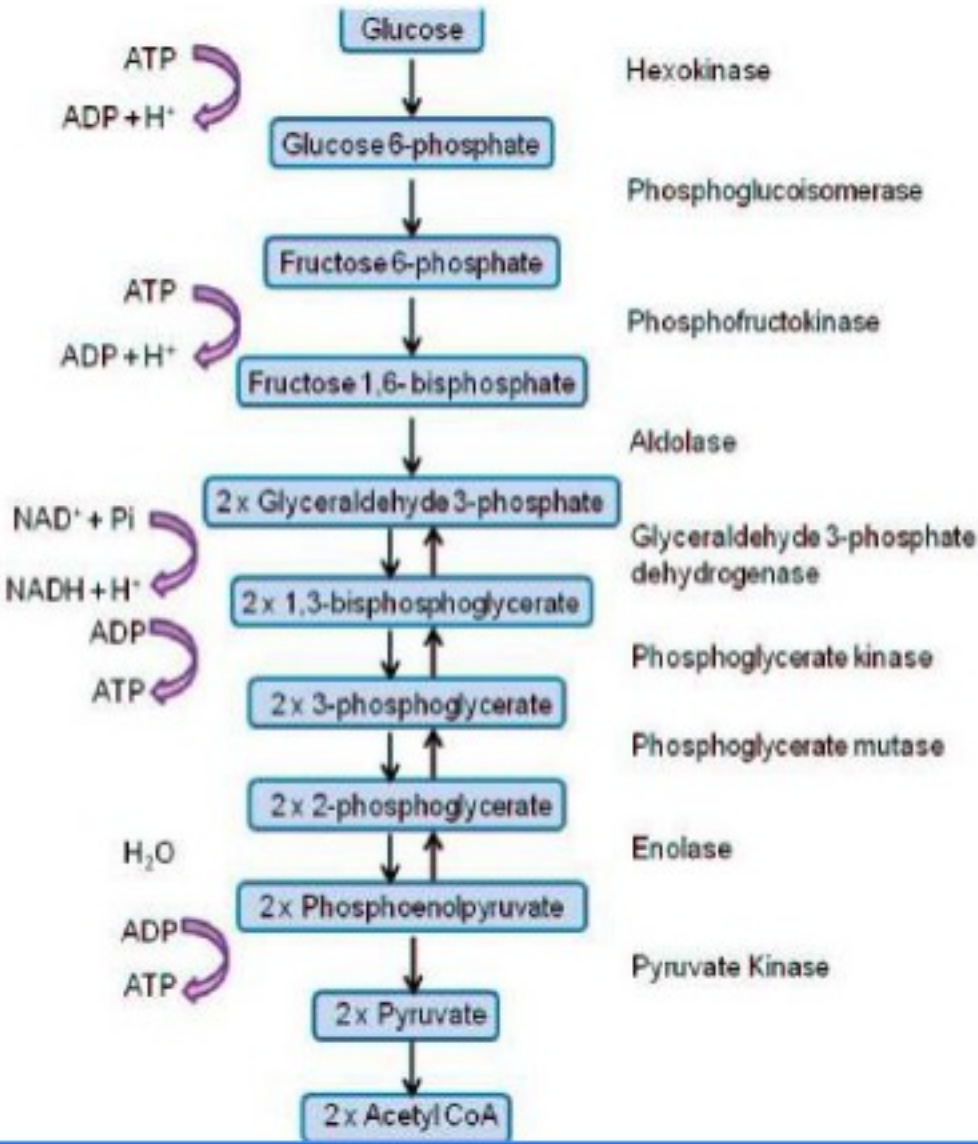
oe

Importance of lactate production in anaerobic glycolysis:

- Lactate production in anaerobic glycolysis is a vital survival strategy for cells and tissues when oxygen is not readily available.
- It enables the continued production of ATP and the maintenance of essential metabolic processes by ensuring a steady supply of NAD^+ for glycolysis.

Differences between aerobic and anaerobic glycolysis

	Aerobic	Anaerobic
End product	Pyruvate	Lactate
Energy	6 or 8 ATP	2 ATP
Regeneration of NAD ⁺	Through ETC in mitochondria	Through lactate formation
Availability of TCA in mitochondria	Available and 2 pyruvate can oxidize to give 30	ATP Not available as lactate is cytosolic substrate



MCLEMAN

Differences بين aerobic و anaerobic تحليل الغلوكوز (Glycolysis)

- Aerobic
- Anaerobic
- End الناتج
- البيروفات
- اللاكتات
- الطاقة
- ATP 8 أو 6
- ATP 2
- إعادة التوليد
- من NAD⁺
- عبر ETC في
- الميتوكوندريا
- عبر اللاكتات
- تكوين
- Availability
- من TCA في
- الميتوكوندريا
- Available و 2
- البيروفات يمكن
- oxidize إلى يعطي 30
- ATP لا available
- as اللاكتات هو

Thanks

M.ELEVAN

شكرًا

Medical Biochemistry
Carbohydrate Metabolism

Asst. Prof. Mohammed Hasan Eleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza

الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Eleyan

كلية الطب

جامعة الأزهر - غزة

أيض الكربوهيدرات

الكيمياء الحيوية الطبية

Clinical aspects of glycolysis

- There are many diseases associated with impaired glycolysis.
- They include:

1. Pyruvate kinase deficiency.

2. Hexokinase deficiency.

3. Lactic acidosis.

M.ELEMAN

الجوانب السريرية لتحلل الجلوكوز

- هناك هي العديد من أمراض مرتبط مع impaired تحلل الجلوكوز (Glycolysis).
- هم يشمل:

1. نقص بيروفات كيناز.

2. نقص هيكسوكيناز.

3. الحمض اللبني.

Pyruvate kinase (PK) deficiency

- PK deficiency is typically inherited as an autosomal recessive genetic disorder.
- PK deficiency causes decrease in the rate of glycolysis and decreased production of ATP.

	ATP produced	ATP, utilized	Net ATP
In absence of O ₂ (anaerobic glycolysis)	❖ 4 ATP by (Substrate level phosphorylation) a) 2ATP from 1,3 BPG. b) 2ATP from <u>phosphoenol</u> pyruvate	2 ATP a) glucose to glucose-6-p. b) fructose-6 to fructose1,6 bis p.	2

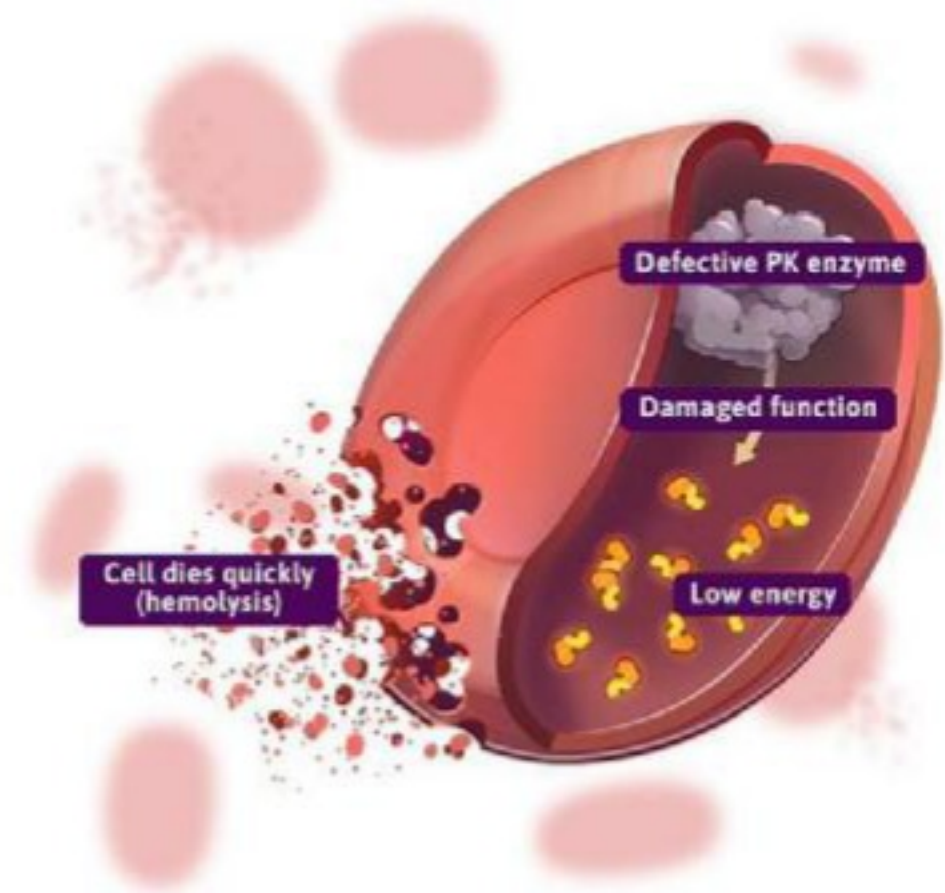
M.ELEMAN

البيروفات كيناز (PK) نقص

- يُورث نقص PK عادةً كاضطراب وراثي جسمي متنحٍ.
- PK نقص الأسباب يقلل في ال معدل من تحلل الغلوكوز (Glycolysis) و decreased إنتاج من ATP.

Pyruvate kinase (PK) deficiency

- ATP is required for Na-K⁺ ATPase, which is important for stability of RBCs.
- This leads to excessive hemolysis of RBCs, leading to hemolytic anemia.



M.ELEMAN

البيروفات كيناز (PK) نقص

• ATP هو مطلوب لـ Na-K⁺ ATPase,

الذي هو مهم لـ stability من

.RBCs

• هذا leads إلى excessive hemolysis من

RBCs, leading إلى hemolytic فقر الدم.

Hexokinase (HK) deficiency

- **HK** results from a lack of the enzyme hexokinase, which is the first enzyme in the glycolytic pathway.
- **HK** shares a similar mechanism to PK deficiency in causing hemolytic anemia due to decreased ATP production in red blood cells (RBCs).
- HK deficiency is generally considered a rarer and more severe than PK deficiency.

M.ELEMAN

هيكسوكيناز (هيكسوكيناز) (HK) نقص

• HK results من a lack من ال إنزيم هيكسوكيناز (هيكسوكيناز), الذي هو ال الأول الإنزيم في ال glycolytic المسار.

• HK shares a similar mechanism إلى PK نقص في causing hemolytic فقر الدم due إلى decreased ATP إنتاج في red الدم الخلايا (RBCs).

• HK نقص هو عمومًا considered a rarer و أكثر شديد من PK نقص.

Lactic acidosis

- A condition characterized by a accumulation of lactic acid in the bloodstream, leading to a decrease in blood pH (acidity) and bicarbonate levels (HCO_3^-) and may lead to coma.

Lactic acidosis

- Causes: It results from
 1. Increased formation of lactate
 2. Decreased utilization of lactate.

Lactic acidosis: Increased Lactate Formation:

1. **Severe Exercise:** During intense activity, muscle cells may rely more on anaerobic metabolism, producing excess lactate.
2. **Tissue Hypoxia (Oxygen Deprivation):** Conditions like heart attack, respiratory failure, or severe anemia can deprive tissues of oxygen, leading to increased lactate production.

Lactic acidosis: Decreased Lactate Utilization

- **Liver Disease:** Liver dysfunction can impair lactate clearance, contributing to acidosis.
- It can convert lactate back into pyruvate through a process called the Cori Cycle

M.ELEMAN

الحمض اللبني: Decreased اللاكتات Utilization

• الكبد مرض: الكبد dysfunction يمكن impair اللاكتات التخلص،

contributing إلى الحمض.

• It يمكن يحوّل اللاكتات مرة أخرى إلى البيروفات عبر a process يُسمى ال

دورة كوري

Lactic acidosis: Certain Medications

- **Phenformin:** this medication, no longer widely used, can cause excessive anaerobic metabolism and lactate production.

Lactate

Glycolysis in RBCs and muscles during exercise are the primary **sources** of lactate production.

Lactate Transport: Lactate diffuses from these tissues into the bloodstream.

M.ELEMAN

اللاكتات

تحلل الغلوكوز (Glycolysis) في RBCs و العضلات أثناء التمرين هي ال رئيسي sources من اللاكتات إنتاج.

نقل اللاكتات: ينتشر اللاكتات من هذه الأنسجة إلى مجرى الدم.

Fate Lactate

1. Glucose formation: Lactate formed in muscles and RBCs may diffuse to the blood then to the liver.
 - In the liver, lactate is converted to glucose by gluconeogenesis.
 - Glucose may diffuse back to the blood, then to red cells or muscles to be used for production of energy.

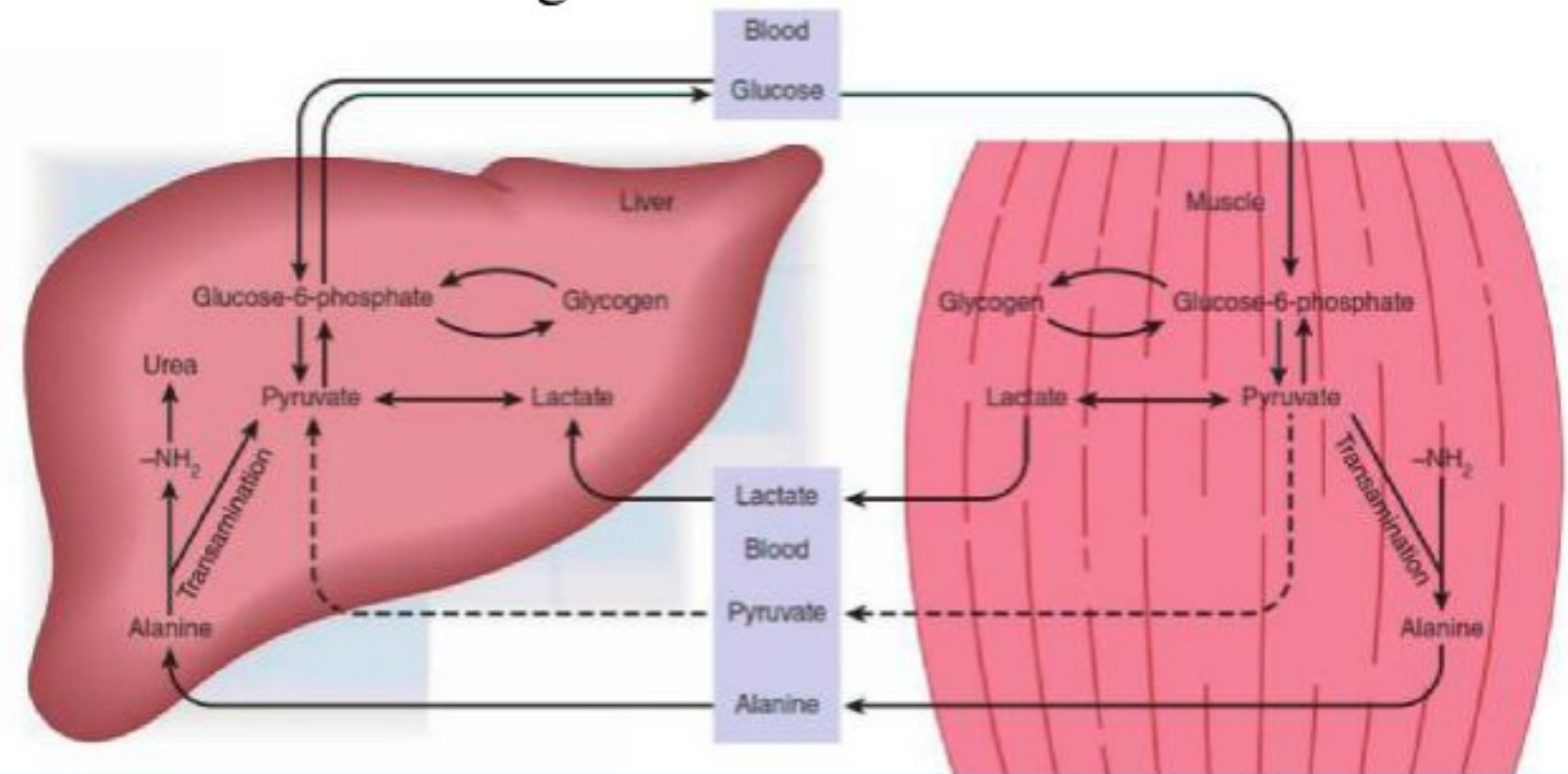
مصير اللاكتات

1. الغلوكوز تكوين: اللاكتات يتكوّن في العضلات و RBCs قد diffuse إلى ال الدم ثم إلى ال الكبد.
 - في الكبد، يتحول اللاكتات إلى غلوكوز بواسطة استحداث الغلوكوز.
 - الغلوكوز قد diffuse مرة أخرى إلى ال الدم، ثم إلى red الخلايا أو العضلات إلى يكون يُستخدم ل إنتاج من الطاقة.

Fate Lactate: Glucose formation: Cori cycle

- It is the conversion of glucose into lactate in peripheral tissues.

Followed by conversion of lactate into glucose in liver



M.ELEYAN

مصير اللاكتات: الغلوكوز تكوين: دورة كوري
• It is the conversion of glucose into lactate in peripheral tissues.
• It is followed by conversion of lactate into glucose in liver.

Fate Lactate

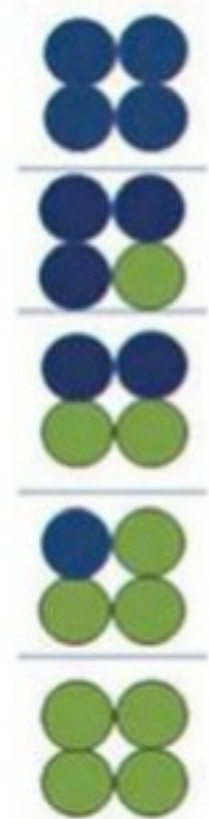
2. Conversion into pyruvate: If oxygen gets available, lactate is converted into pyruvate, which proceeds into Kreps cycle
3. Lactate is excreted in urine and sweat

Lactate dehydrogenase (LDH): The Crucial Enzyme

- **Function:** LDH is an essential enzyme that catalyzes the reversible conversion of lactate to pyruvate and vice versa.
- **NADH Regeneration:** This reaction helps the re-oxidation of NADH+H into NAD.

Lactate dehydrogenase (LDH): The Crucial Enzyme

- Five LDH **isoenzymes** share a similar core structure but differ in their subunit composition.
- There are two main subunits: H (heart) and M (muscle).
- Different combinations of these subunits create the five isoenzymes (LD1-LD5).



M.ELEMAN

نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) (LDH): ال Crucial الإنزيم

• خمسة LDH iso الإنزيمات share a similar core البنية but differ في لها وحدة فرعية composition.

• توجد وحدتان فرعيتان رئيسيتان: H (القلب) و M (العضلات).

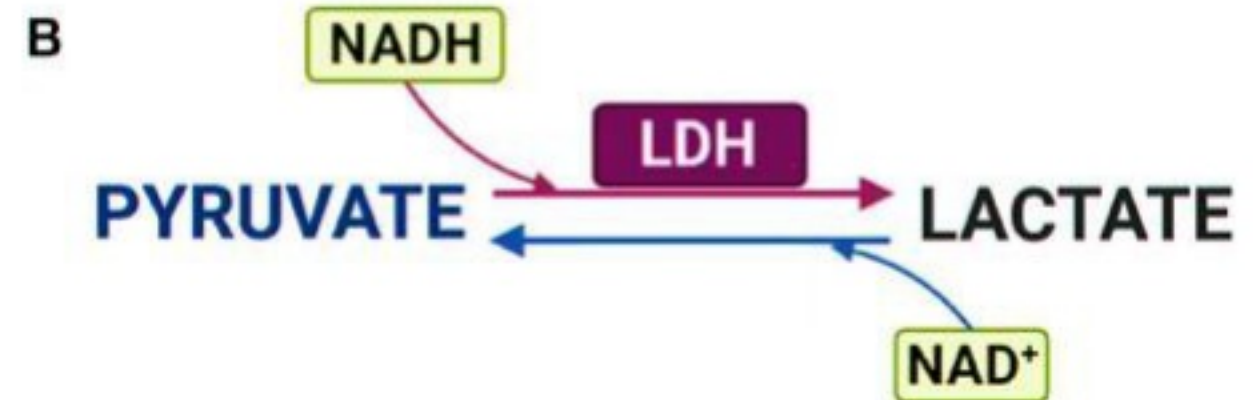
• مختلف combinations من هذه وحدات فرعية create ال خمسة iso الإنزيمات (LD1-LD5).

Lactate dehydrogenase (LDH): Medical importance

- Estimation of the activity of lactate dehydrogenase enzyme in plasma helps the diagnosis of heart and liver diseases.

A

Isoenzyme	Subunits	Tissue localization
LDH-1	H ₄ 	erythrocytes cardiac muscle
LDH-2	H ₃ M 	
LDH-3	H ₂ M ₂ 	lymphatic tissue, brain, platelets, malignant tissue
LDH-4	HM ₃ 	liver skeletal muscle
LDH-5	M ₄ 	



• Estimation من ال النشاط من

نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) الإنزيم في

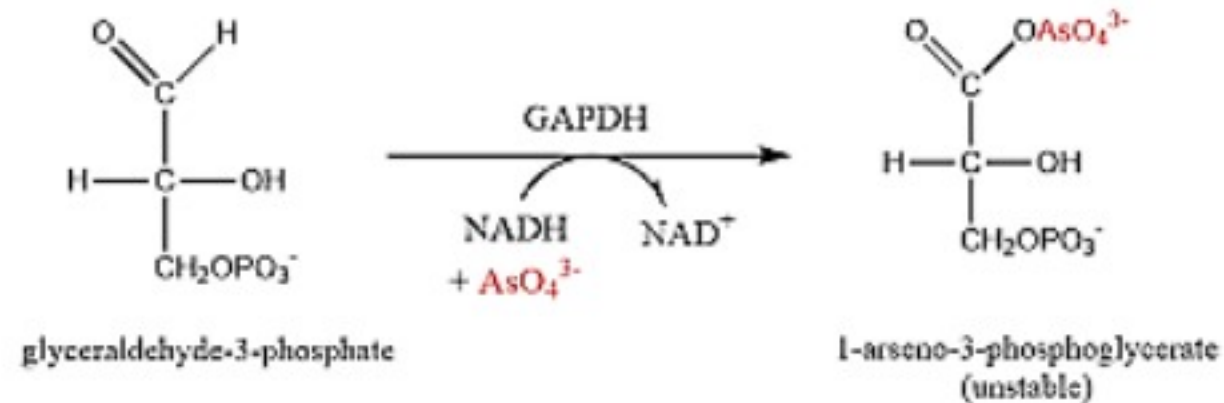
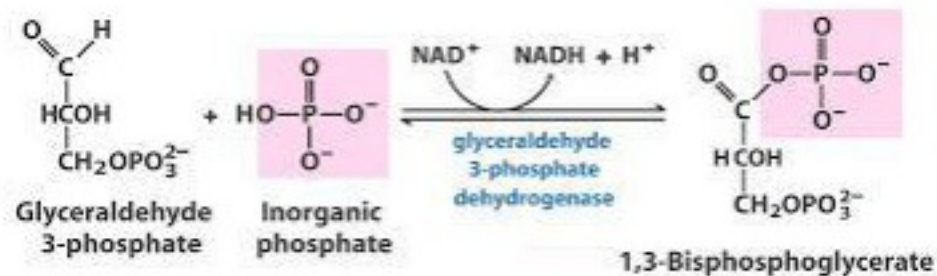
diagnosis ال plasma helps

القلب و الكبد أمراض.

نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) (LDH): طبي الأهمية

In vitro inhibition of glycolysis

1- Arsenate: by competing with inorganic phosphate in the reaction:
glyceraldehyde-3 -p $\rightarrow$ 1,3 bisphosphoglycerate



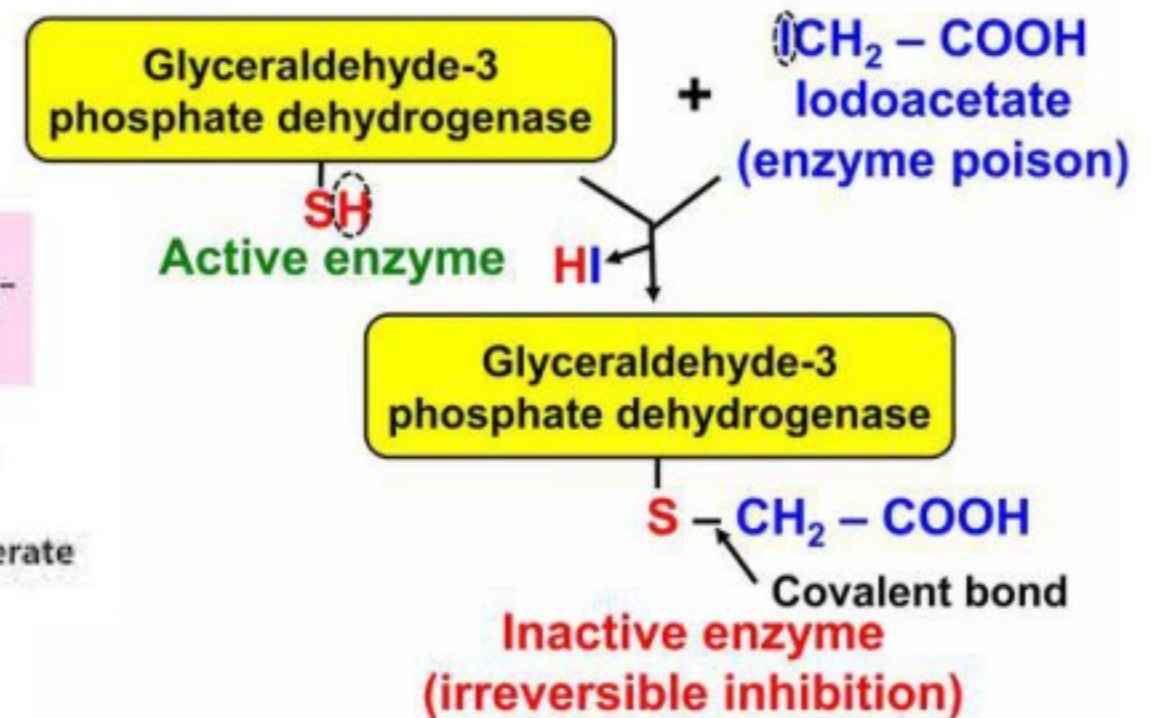
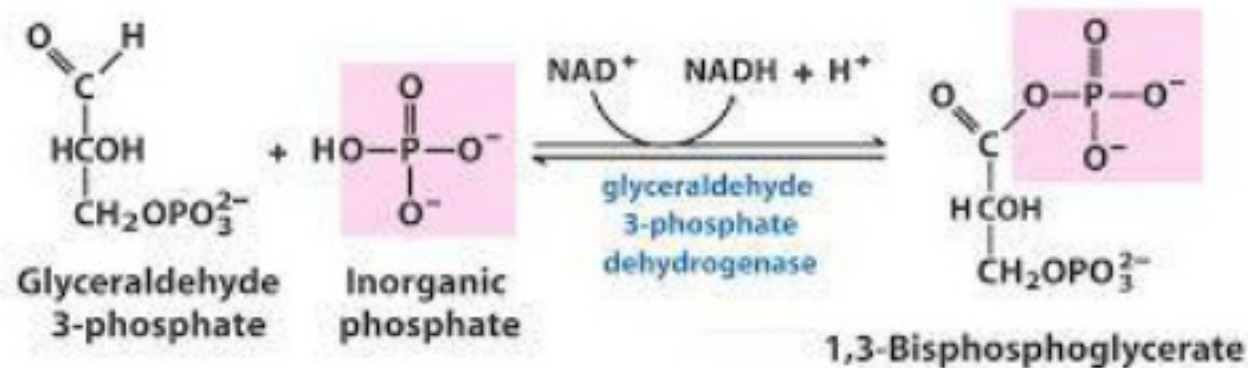
M.ELEMAN

في vitro تثبيط من تحليل الجلوكوز (Glycolysis)
1- Arsenate: by competing مع غير عضوي فوسفات في ال التفاعل:
glyceraldehyde-3 -p $\rightarrow$ 1,3 bisphosphoglycerate

In vitro inhibition of glycolysis

2- Iodoacetate: by inhibiting glyceraldehyde-3-p dehydrogenase.

Example



M.ELEMAN

في vitro تثبيط من تحليل الجلوكوز (Glycolysis)
Iodoacetate: by inhibiting glyceraldehyde-3-p -2 نازعة هيدروجين.

In vitro inhibition of glycolysis

3. Fluoride: Inhibits enolase enzyme.

- **Sodium Fluoride:** Clinically, sodium fluoride (NaF) is the most common form of fluoride used to inhibit glycolysis by adding it to the blood before measuring blood glucose.



في vitro تثبيط من تحليل الجلوكوز (Glycolysis)

3. Fluoride: يثبط enolase الإنزيم.

• Sodium Fluoride: Clinically, sodium

fluoride (NaF) هو ال معظم common

يُكوّن من fluoride يُستخدم إلى يثبط

تحليل الجلوكوز (Glycolysis) by adding it إلى ال الدم

قبل measuring الدم الجلوكوز.

Thanks

M.ELEYAN

شكرًا

Medical Biochemistry
Carbohydrate Metabolism

Asst. Prof. Mohammed Hasan Eleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza

الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Eleyan

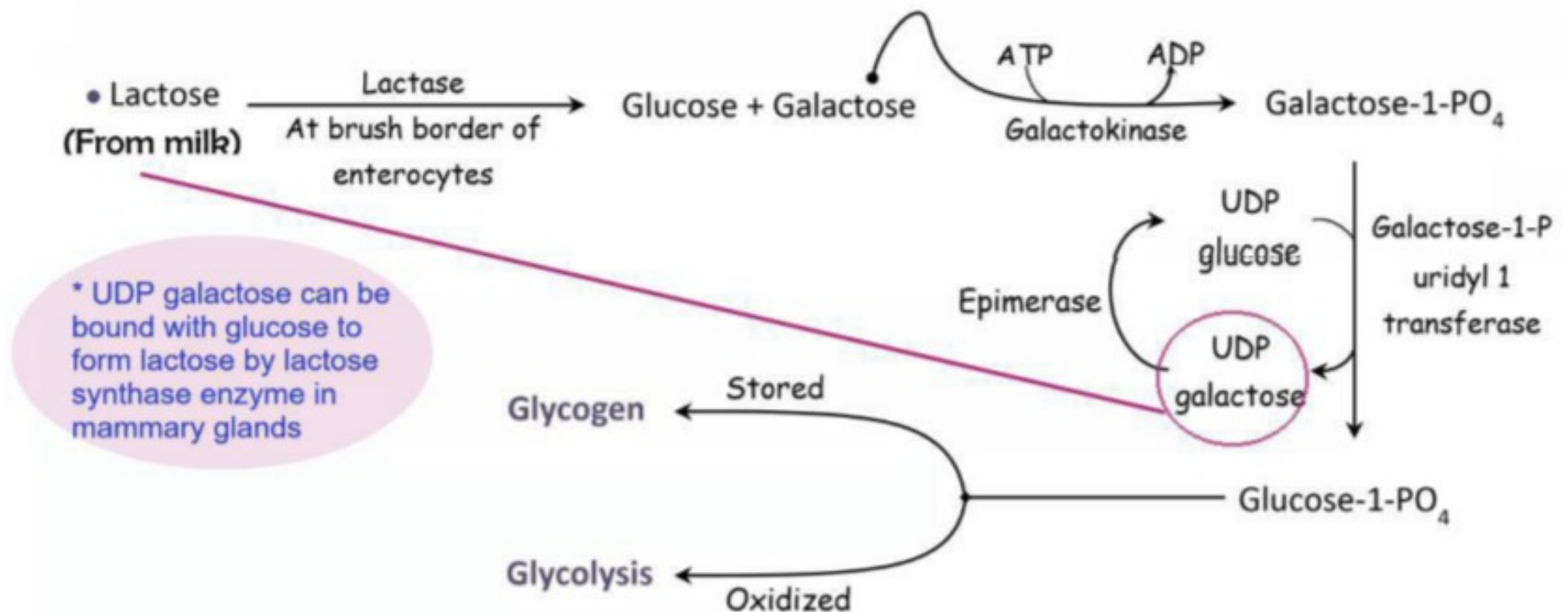
كلية الطب

جامعة الأزهر - غزة

أيض الكربوهيدرات

الكيمياء الحيوية الطبية

Galactose metabolism pathway (primarily in the liver).



مسار أيض الغالاكتوز (primarily في الكبد).

ATP ADP

Galactose-1-PO₄ + الغلوكوز → lactose

(من milk) brush border 4 من غالاكتوكيناز

enterocytes

UDP

الغلوكوز Galactose-1-P

uridyl 1

transferase

* UDP الغالاكتوز يمكن يكون

مرتبط مع الغلوكوز إلى

يُكوّن اللاكتوز by اللاكتوز

سينثاز الإنزيم في

GI Stored

mammary glands weogen

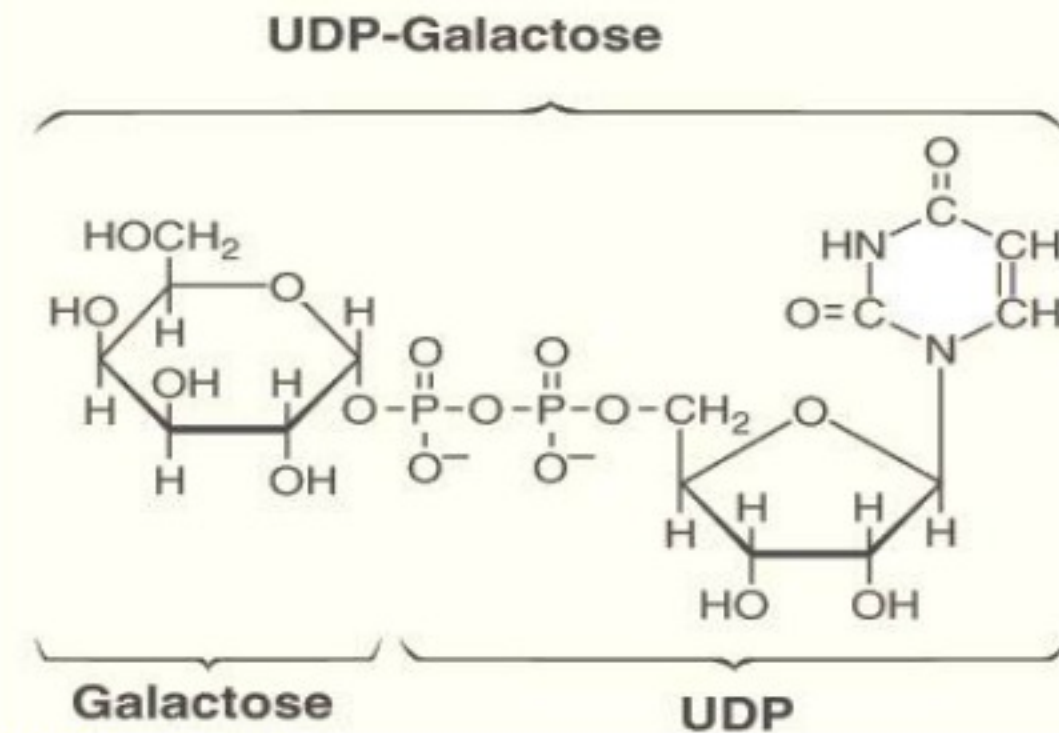
,Glucose-1-PO₄

تحلل الغلوكوز (Glycolysis)

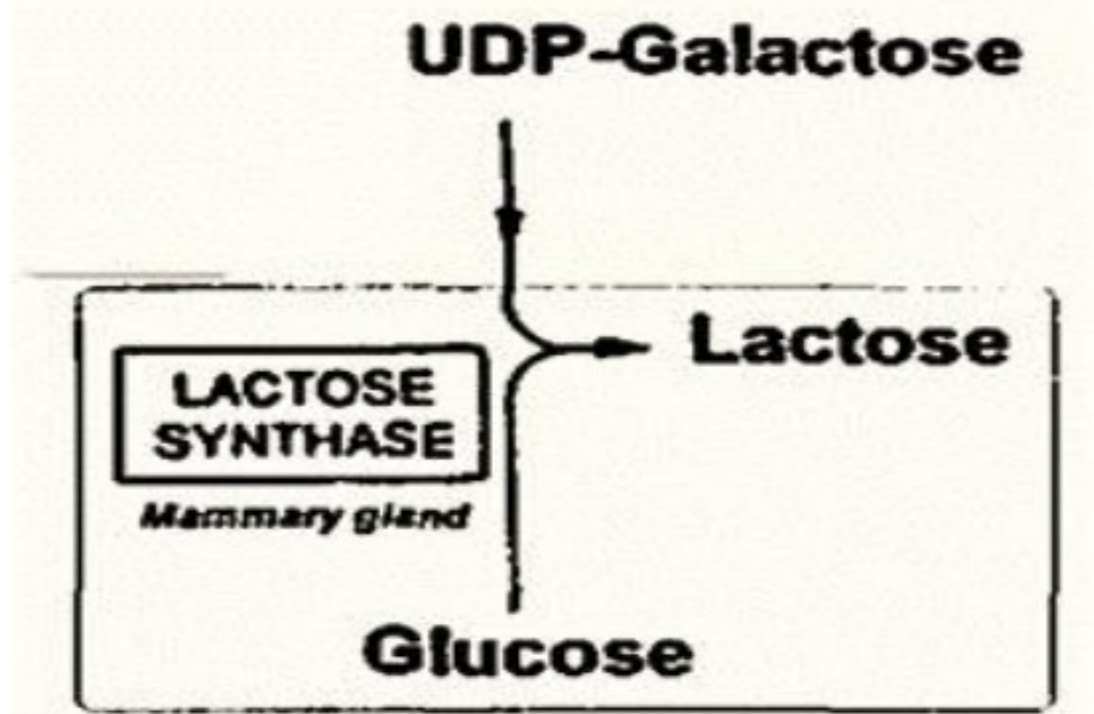
aon متأكسد

In mammary gland and lactose synthesis

Structure of UDP-galactose. UDP = uridine diphosphate.



UDP-Galactose reacts with a molecule of glucose in the presence of lactose synthase enzyme to form lactose.



M.ELEMAN

في mammary gland و اللاكتوز التخليق

البنية من UDP-galactose. UDP = uridine diphosphate.

UDP-Galactose reacts مع a جزيء من الغلوكوز في ال presence من اللاكتوز سينثاز الإنزيم إلى يُكوّن اللاكتوز.

Lactase deficiency

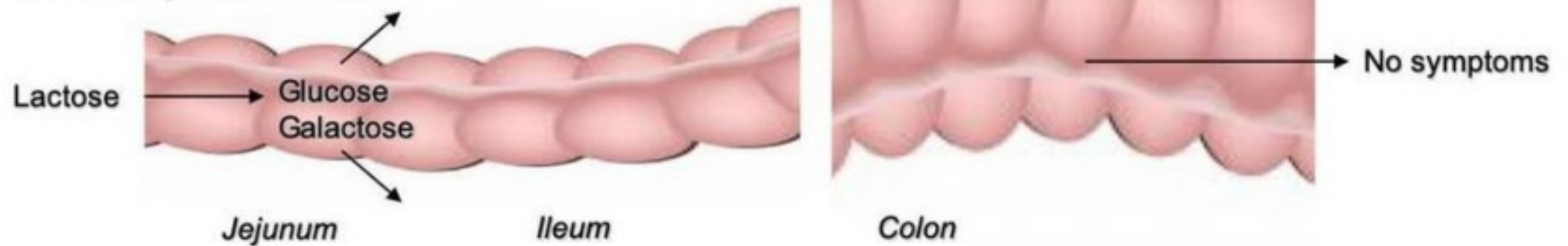
- It also known as lactose intolerance & is a deficiency of lactase enzyme which digest lactose.
- It may be Congenital or Acquired.
- Hereditary (autosomal recessive) mostly in Asians and Africans. 1^{ry} cause.
- Acquired after gastroenteritis due to enterocytes destruction. 2^{ry} cause.

M.ELEMAN

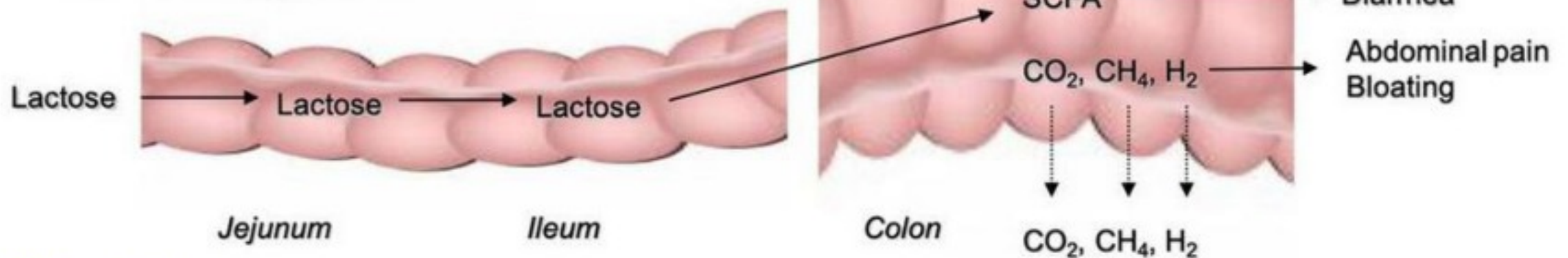
نقص اللاكتاز

- It أيضًا معروف as عدم تحمل اللاكتوز & هو a نقص من لاكتاز الإنزيم الذي digest اللاكتوز.
- It قد يكون Congenital أو Acquired.
- Hereditary (autosomal recessive) mostly في Asians و 1^{ry} Africans. السبب.
- Acquired بعد gastroenteritis due إلى 2^{ry} enterocytes destruction. السبب.

Lactase persistence



Lactase non-persistence Lactose maldigestion



M.ELEYAN

لاكتاز persistence

No symptoms

Jejunum Ileum

لاكتاز non-persistence

اللاكتوز Dian maldigestion

Abdominal pain

Bloating

Lactase deficiency

- The presence of lactose in intestine causes:
 - Increased osmotic pressure: So water will be drawn from the tissue (causing dehydration) into the large intestine (causing diarrhea).
 - Increased fermentation of lactose by intestinal bacteria and produce CO₂ gas (distention and abdominal cramps).
 - Investigation: +ve H₂ breath test after lactose administration.
- Treated by removing lactose from diet (free lactose milk) or lactase pills.

M.ELEMAN

نقص اللاكتاز

- ال presence من اللاكتوز في الأمعاء الأسباب:
- Increased osmotic الضغط: So الماء يكون drawn من ال النسيج (causing dehydration) إلى ال large الأمعاء (causing diarrhea).
- Increased التخمر من اللاكتوز by intestinal بكتيريا و ينتج CO₂ gas و abdominal (cramps).
- Investigation: +ve H₂ breath test بعد اللاكتوز administration.
- Treated by removing اللاكتوز من الغذاء (حر اللاكتوز milk) أو لاكتاز pills.

Galactosemia:

Definition: It is increase blood galactose concentration due to inability to metabolize galactose.

• Causes: Inherited enzyme deficiency of:

1. Galactokinase.
2. Galactose-1-P uridyl 1 transferase.
3. Epimerase.

M.ELEMAN

غالاكتوزيميا:

التعريف: It هو يزيد الدم الغالاكتوز تركيز due إلى inability إلى metabolize الغالاكتوز.

• الأسباب: نقص وراثي في الإنزيمات التالية:

1.

غالاكتوكيناز.

2.

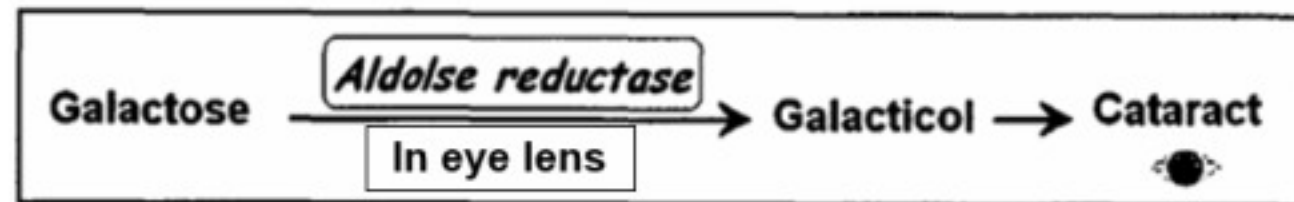
.Galactose-1-P uridyl 1 transferase

3.

إبيميراز.

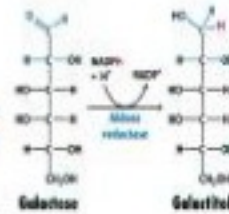
Galactokinase deficiency (autosomal recessive (AR))

- Classic galactosemia: Benign galactosemia due to accumulation of unphosphorylated galactose which can leave cells again (not trapped yet).
- Early cataracts in child due to high galactitol in eye lens.



2- Sugar alcohols:

- Galactose is reduced to galactitol (dulcitol).
- It has a sweet taste but is not as sweet as sucrose.
- Galactitol is used as a sugar substitute in some food products, particularly in sugar-free and reduced-calorie foods.
- Additionally, it has applications in the pharmaceutical and medical fields.



M.ELEMAN

M.ELEMAN

نقص غالاكتوكيناز (autosomal recessive (AR))

Classic •

غالاكتوزيميا:

حميد

غالاكتوزيميا

due

إلى

accumulation

من

unphosphorylated الغالاكتوز الذي يمكن leave الخلايا مرة أخرى (لا trapped yet).

• Early إعتام عدسة العين في child due إلى مرتفع galactitol في eye عدسة العين.

Galactose-1-P uridyl transeferase deficiency (AR)

- Malignant galactosemia (severe consequences) due to accumulation of phosphorylated galactose, which is trapped inside cells and leads to osmotic destruction of tissues. So early onset:
 - Cataracts
 - Liver cirrhosis
 - Lethargy, vomiting and diarrhea on lactose ingestion
 - Hyperurecemia due to phosphate trapping & decrease purine salvage
- Treatment: Galactose free diet (Soy based milk formula which has sucrose instead of lactose).

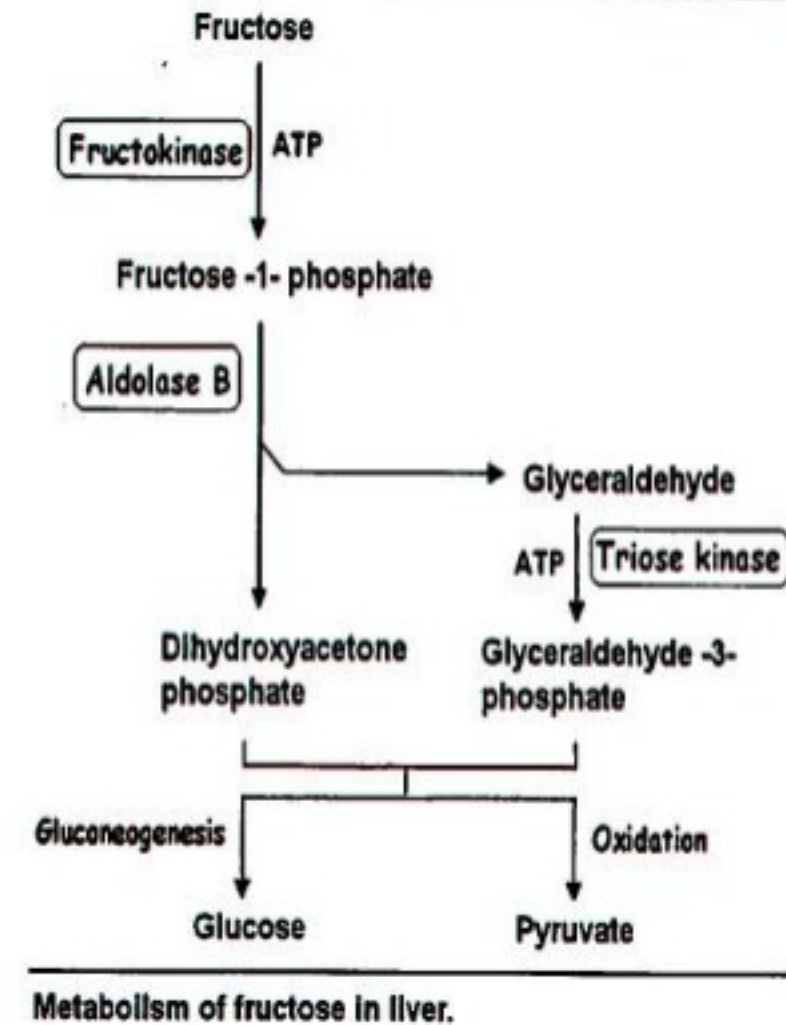
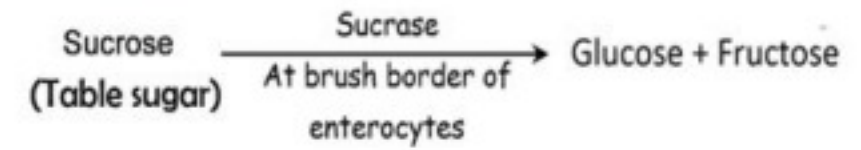
M.ELEVAN

Galactose-1-P uridyl transeferase نقص (AR)

- خبيث غالاكتوزيميا (شديد consequences) due إلى accumulation من مُفسفر الغالاكتوز، الذي هو trapped داخل الخلايا و leads إلى osmotic destruction من الأنسجة. So early onset:
- إعتام عدسة العين
- الكبد cirrhosis
- Lethargy, vomiting و diarrhea on اللاكتوز ingestion
- Hyperurecemia due إلى فوسفات trapping & يقلل purine salvage
- Treatment: الغالاكتوز حر الغذاء (Soy based milk formula) الذي لديه sucrose instead من اللاكتوز).

Metabolism of fructose: In the liver:

1. Liver contains fructokinase enzyme, which phosphorylates fructose into fructose-1-phosphate.
2. Fructose-1-phosphate by aldolase B enzyme gives Dihydroxyacetone phosphate + glyceraldehyde.
3. Glyceraldehyde gives glyceraldehyde-3-phosphate.
4. Glyceraldehyde-3-p + Dihydroxyacetone-p may undergo:
 - a) Glucose formation (gluconeogenesis): main pathway.
 - b) Oxidation to pyruvate (glycolysis).

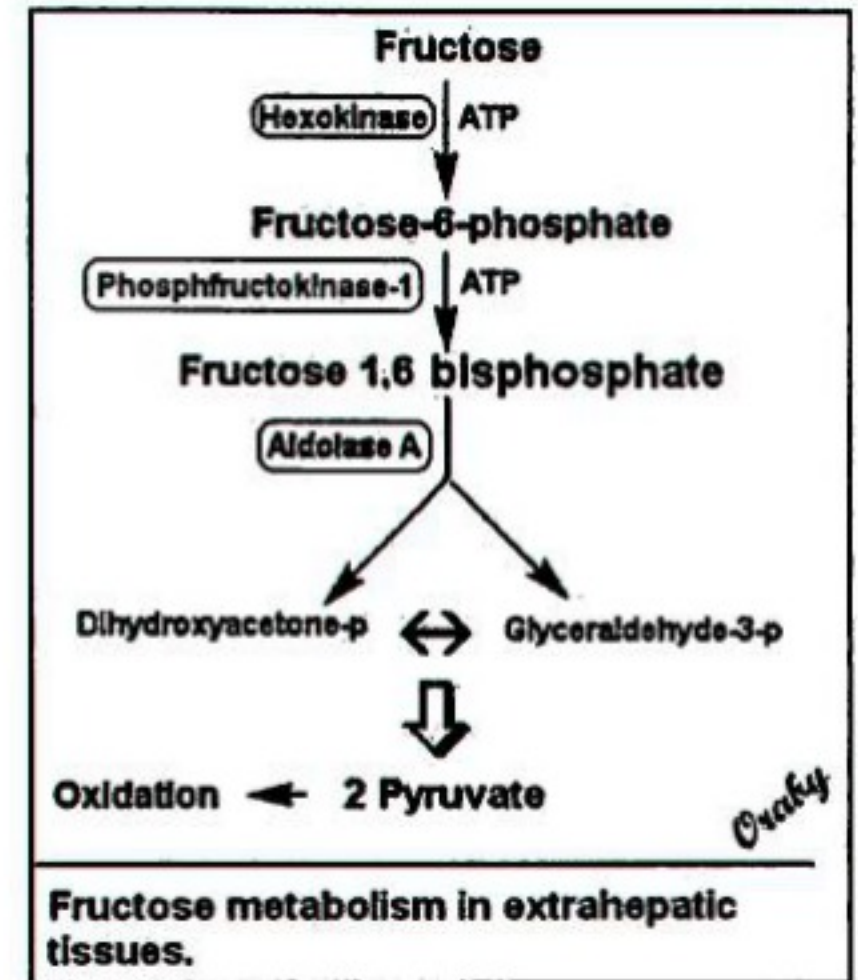


الأيض من الفركتوز: في الكبد:

1. الكبد يحتوي على فركتوكيناز الإنزيم، الذي يفسفر الفركتوز إلى fructose-1-phosphate.
2. Fructose-1-phosphate by ألدولاز B الإنزيم يعطي Dihydroxyacetone فوسفات + غليسرألدهيد.
3. غليسرألدهيد يعطي glyceraldehyde-3- فوسفات.
4. Glyceraldehyde-3-p + Dihydroxyacetone-p قد undergo:
 - (a) الغلوكوز تكوين (gluconeogenesis): الرئيسي المسار.
 - (b) الأكسدة إلى البيروفات (تحلل الغلوكوز (Glycolysis)).

Metabolism of fructose: In extra-hepatic tissues:

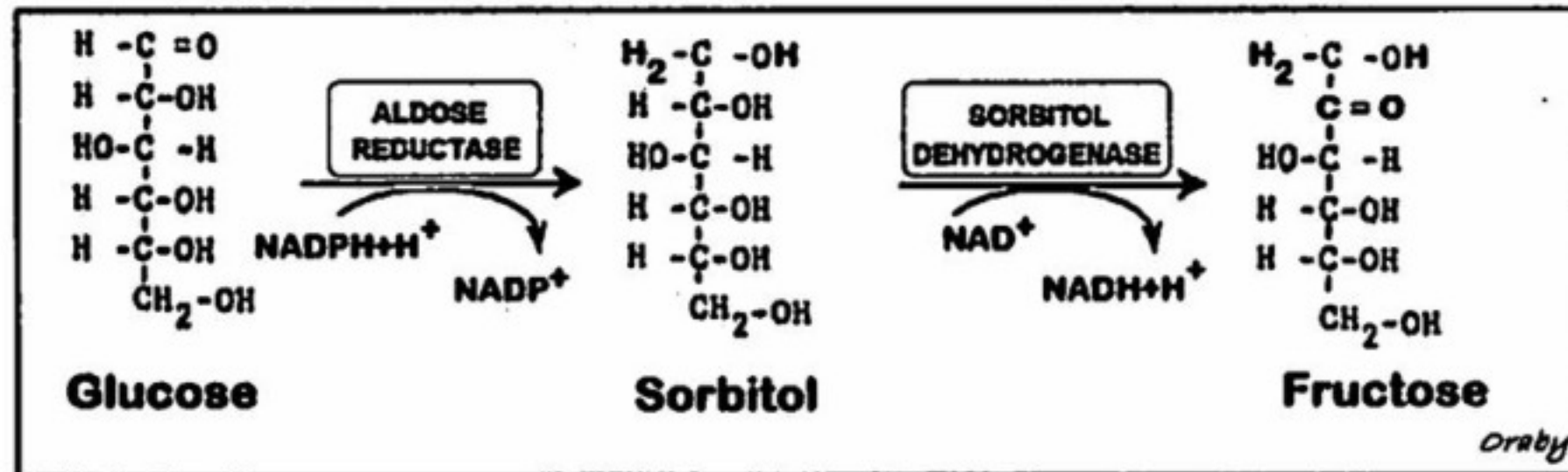
- Because fructokinase is not available in muscles and adipose tissue, fructose is metabolized by hexokinase and other enzymes into pyruvate (oxidation).



الأيض من الفركتوز: في خارج الكبد الأنسجة:
• لأن فركتوكيناز هو لا available في العضلات
و النسيج الدهني النسيج, الفركتوز هو metabolized by
هيكسوكيناز (هيكسوكيناز) و آخر الإنزيمات إلى البيروفات
(الأكسدة).

In the testis (seminal vesicle), lens, peripheral nerves and renal glomeruli:

- Glucose is converted into fructose through sorbitol formation:



- Fructose is the main nutrient for sperms.
- Deficiency of fructose in semen correlates with male Infertility.

M.ELEMAN

في ال (testis seminal vesicle), عدسة العين, peripheral nerves و renal الكبيبات:

- الغلوكوز هو يُحوّل إلى الفركتوز عبر sorbitol تكوين:
- الفركتوز هو ال الرئيسي sperms J nutrient.
- نقص من الفركتوز في السائل المنوي correlates مع male العقم.

Genetic disorders of fructose metabolism:

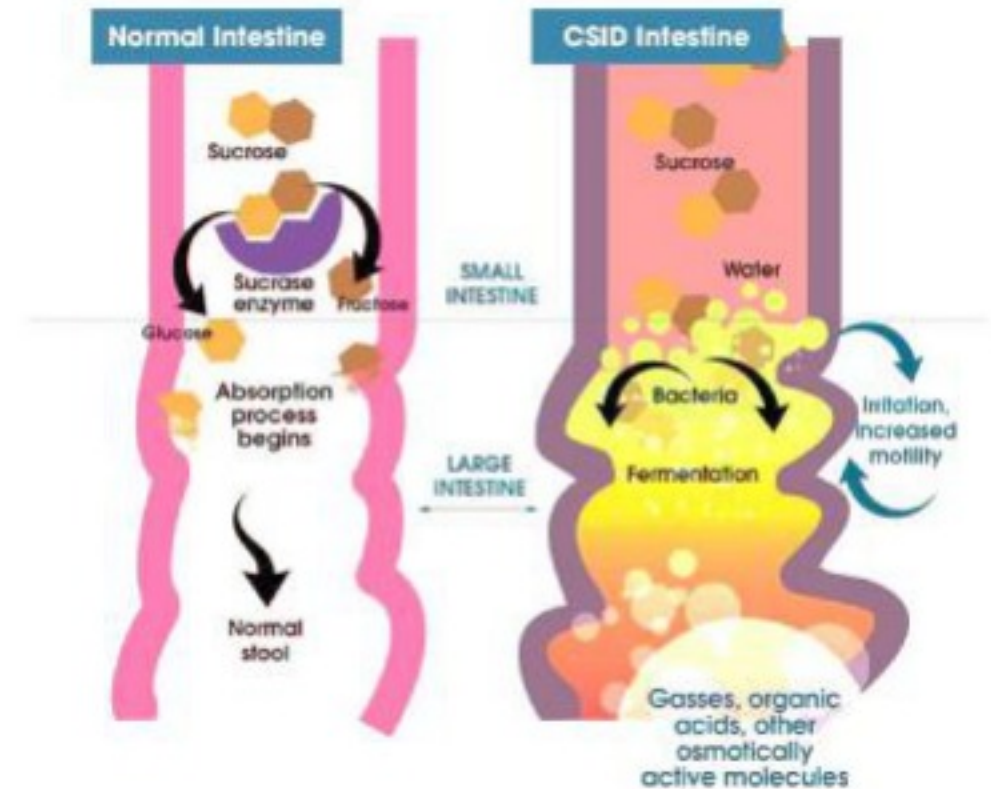
- Essential fructosuria: Benign high fructose in urine
- Cause: Due to deficiency of **fructokinase enzyme (AR)**.
- Effect: Not serious condition. The excess accumulated fructose is lost in urine (fructosuria).

Hereditary fructose intolerance.

- Cause: Due to deficiency of aldolase-B enzyme (AR).
- This leads to accumulation of fructose-1-phosphate leading to damage of liver and kidney tissues (Liver and kidney failure).
- Treatment: Fructose free diet.

Sucrase deficiency:

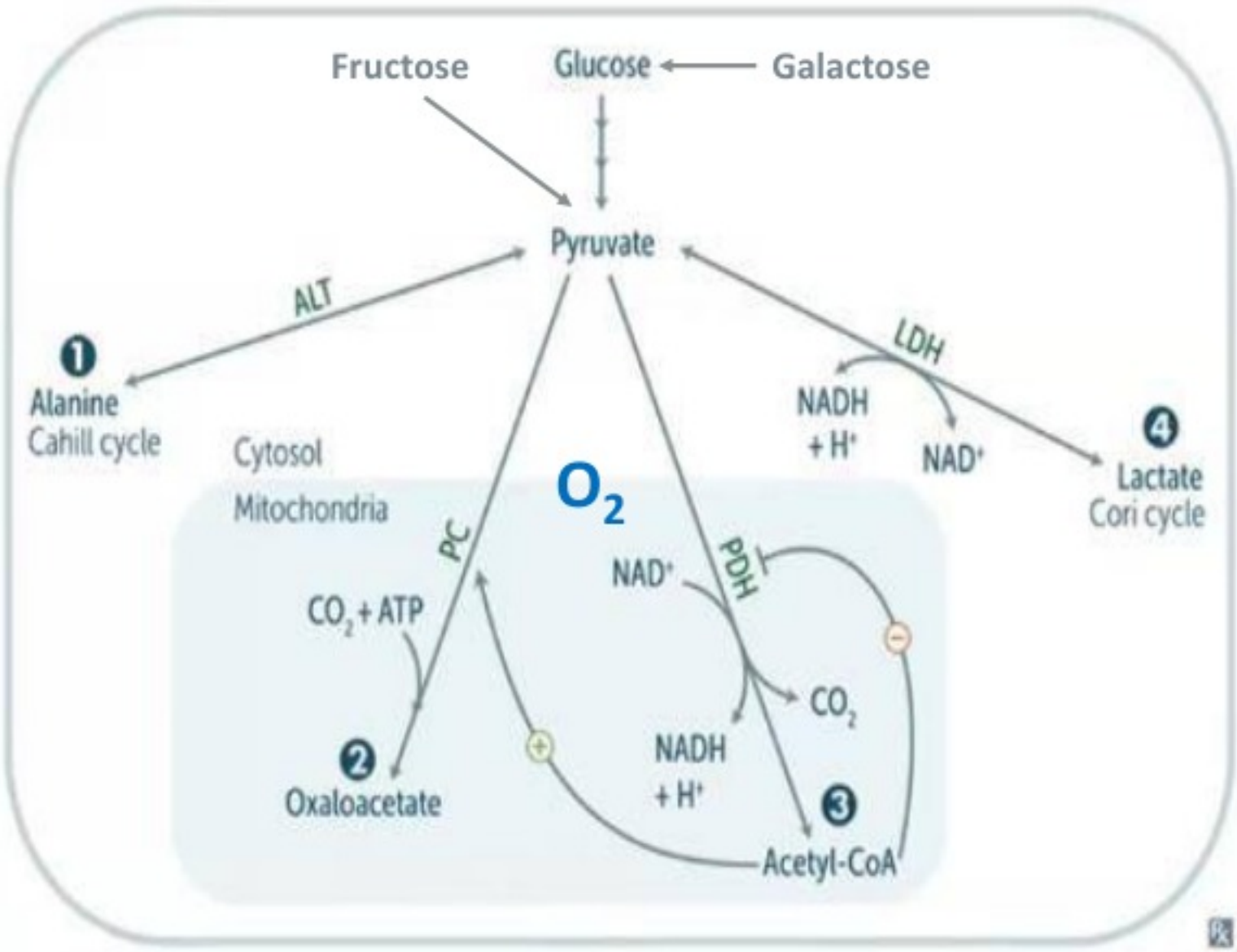
- A rare condition, showing the signs and symptoms of lactase deficiency.
- It occurs early in childhood



نقص السكراز:

- حالة نادرة تظهر علامات وأعراض نقص اللاكتاز.
- تحدث في مرحلة مبكرة من الطفولة.

Pyruvate metabolism



Functions of different pyruvate metabolic pathways (and their associated cofactors):

- 1 Alanine aminotransferase (B_6):** alanine carries amino groups to the liver from muscle
- 2 Pyruvate carboxylase (B_7):** oxaloacetate can replenish TCA cycle or be used in gluconeogenesis
- 3 Pyruvate dehydrogenase ($\text{B}_1, \text{B}_2, \text{B}_3, \text{B}_5$, lipoic acid):** transition from glycolysis to the TCA cycle
- 4 Lactic acid dehydrogenase (B_3):** end of anaerobic glycolysis (major pathway in RBCs, WBCs, kidney medulla, lens, testes, and cornea)

أبيض البيروفات
الفركتوز الغلوكوز « — — — » الغالاكتوز
nt
ya NADH 0
H+ الدورة hill
y السيتوسول NAD^+ isctate
الميتوكوندريا 2 دورة كوري
 NAD^* eA
 CO_2 , +ATP
,co
 NADH 4 (2)
(Oratoacetate +H r 3
Acetyl-CoA
الوظائف من مختلف البيروفات أبيض
المسارات (و لها مرتبط العوامل المساعدة):
O Alanine aminotransferase (B_y); alanine
carries amino مجموعات إلى ال الكبد من
العضلة
@ البيروفات كربوكسيلاز (B): oxaloacetate
يمكن replenish 'TCA cyele أو يكون يُستخدم في
gluconeogenesis
(3) البيروفات نازعة هيدروجين ($\text{B}_j, \text{B}_o, \text{B}_s, \text{B}_s$)
lipoie حمض): transition من تحلل الغلوكوز (Glycolysis) إلى
ال TCA الدورة
O Lactic حمض نازعة هيدروجين (B): end من
anaerobic تحلل الغلوكوز (Glycolysis) (الرئيسي المسار في
RBCs, WBCs, الكلى medulla, عدسة العين)

Thanks

M.ELEMAN

شكرًا

Medical Biochemistry
Carbohydrate Metabolism

Asst. Prof. Mohammed Hasan Eleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza

الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Eleyan

كلية الطب

جامعة الأزهر - غزة

أيض الكربوهيدرات

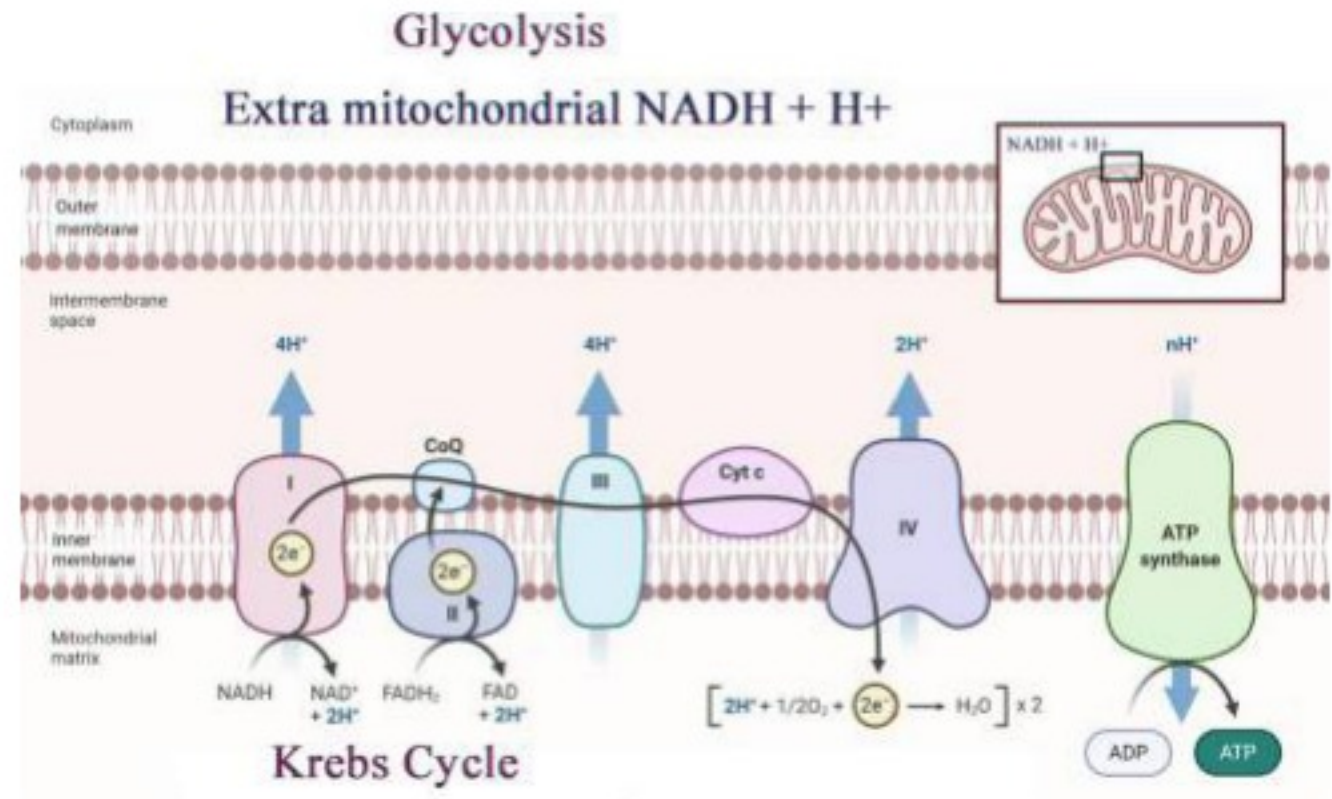
الكيمياء الحيوية الطبية

Oxidation of extra mitochondrial $\text{NADH} + \text{H}^+$

1. Glycerophosphate shuttle
2. Malate-aspartate shuttle

Oxidation of extra mitochondrial $\text{NADH} + \text{H}^+$

- **Cytosolic $\text{NADH} + \text{H}^+$ Challenge:**
- It cannot directly cross the highly selective inner mitochondrial membrane.

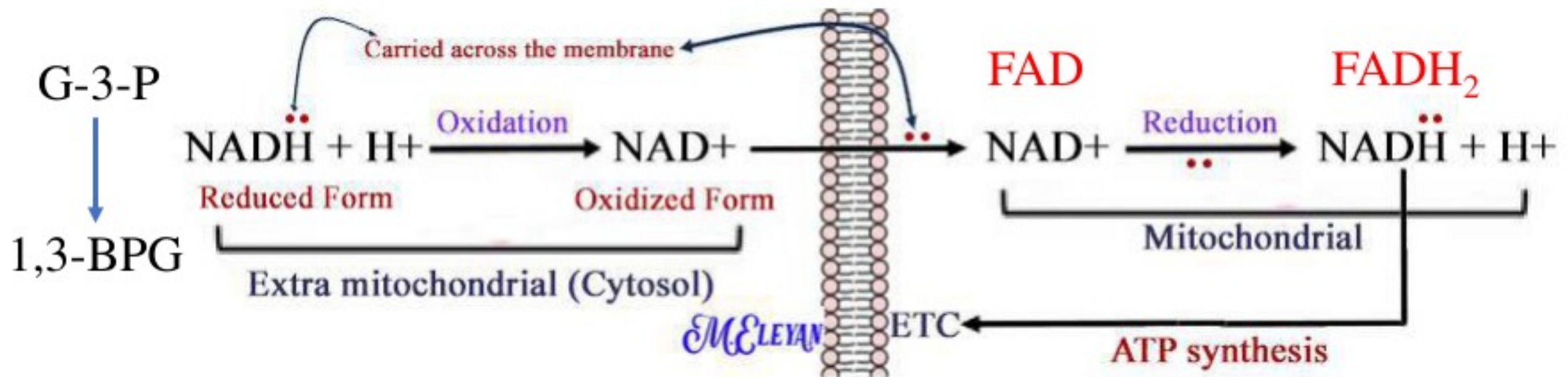


M.ELEMAN

الأكسدة من extra الميتوكوندري $\text{NADH} + \text{H}^+$

- سيتوسولي $\text{NADH} + \text{H}^+$ Challenge:
- It لا يمكن مباشرة cross ال بدرجة كبيرة
- selective inner الميتوكوندري الغشاء.

NADH cannot pass into mitochondria



- Electrons from NADH are carried across mitochondrial membrane
- NAD⁺ must be regenerated for glycolysis and other metabolic processes to continue, so NADH must be oxidized to NAD⁺
- Don't forget pyruvate to lactate

M.ELEYAN

NADH لا يمكن pass إلى الميتوكوندريا

G-3-P

BPG-1,3

إلكترونات من NADH هي carried عبر الميتوكوندري الغشاء

NAD⁺ يجب يكون regenerated لـ تحليل الغلوكوز (Glycolysis) و آخر أيضا processes

إلى NADH continue, so يجب يكون متأكسد +NAD

Don't forget البيروفات إلى اللاكتات

FAD

FADH₂

Oxidation of extra mitochondrial $\text{NADH} + \text{H}^+$

- **The Solution: Shuttles:** To overcome this barrier and utilize $\text{NADH} + \text{H}^+$ for energy production, cells employ special "shuttle systems." These shuttles act as mediators, transferring the electrons from cytosolic $\text{NADH} + \text{H}^+$ into the mitochondria.

1. Glycerophosphate shuttle
2. Malate-aspartate shuttle

الأكسدة من extra الميتوكوندري $\text{NADH} + \text{H}^+$

- ال Solution: Shuttles: إلى overcome هذا barrier و $\text{NADH} + \text{H}^+$ + ل الطاقة إنتاج، الخلايا employ special "shuttle systems." هذه shuttles يعمل as mediators, transferring ال إلكترونات من سيتوسولي $\text{NADH} + \text{H}^+$ إلى ال الميتوكوندريا.

1.

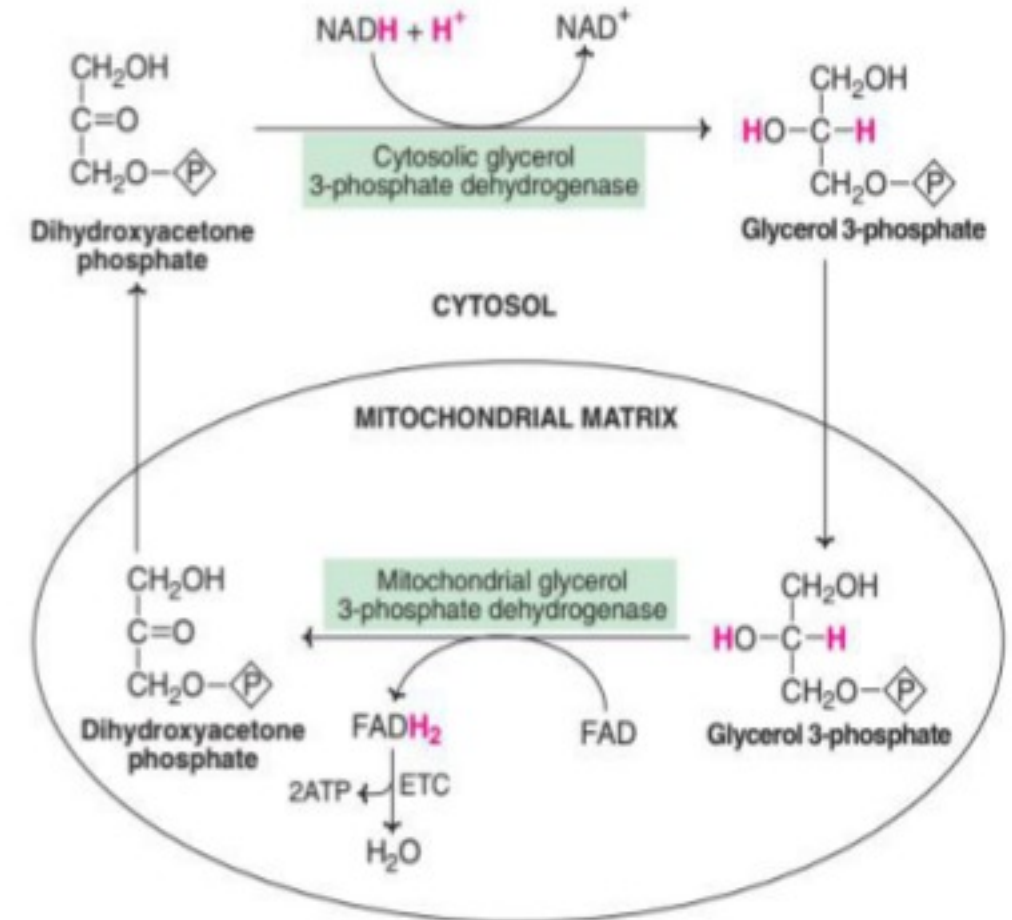
ناقل الغليسيروفوسفات

2.

Malate-aspartate shuttle

Glycerophosphate Shuttle

- It is important for muscles and nerve cells.
- Mechanism:
 - **Cytoplasmic glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH)** uses **NAD⁺** as its coenzyme in the cytosol.
 - **Mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase** utilizes **FAD** as its coenzyme within the mitochondrial inner membrane.
- The final energy produced is $2 \times 2 \text{ ATP} \rightarrow 4 \text{ ATP}$.



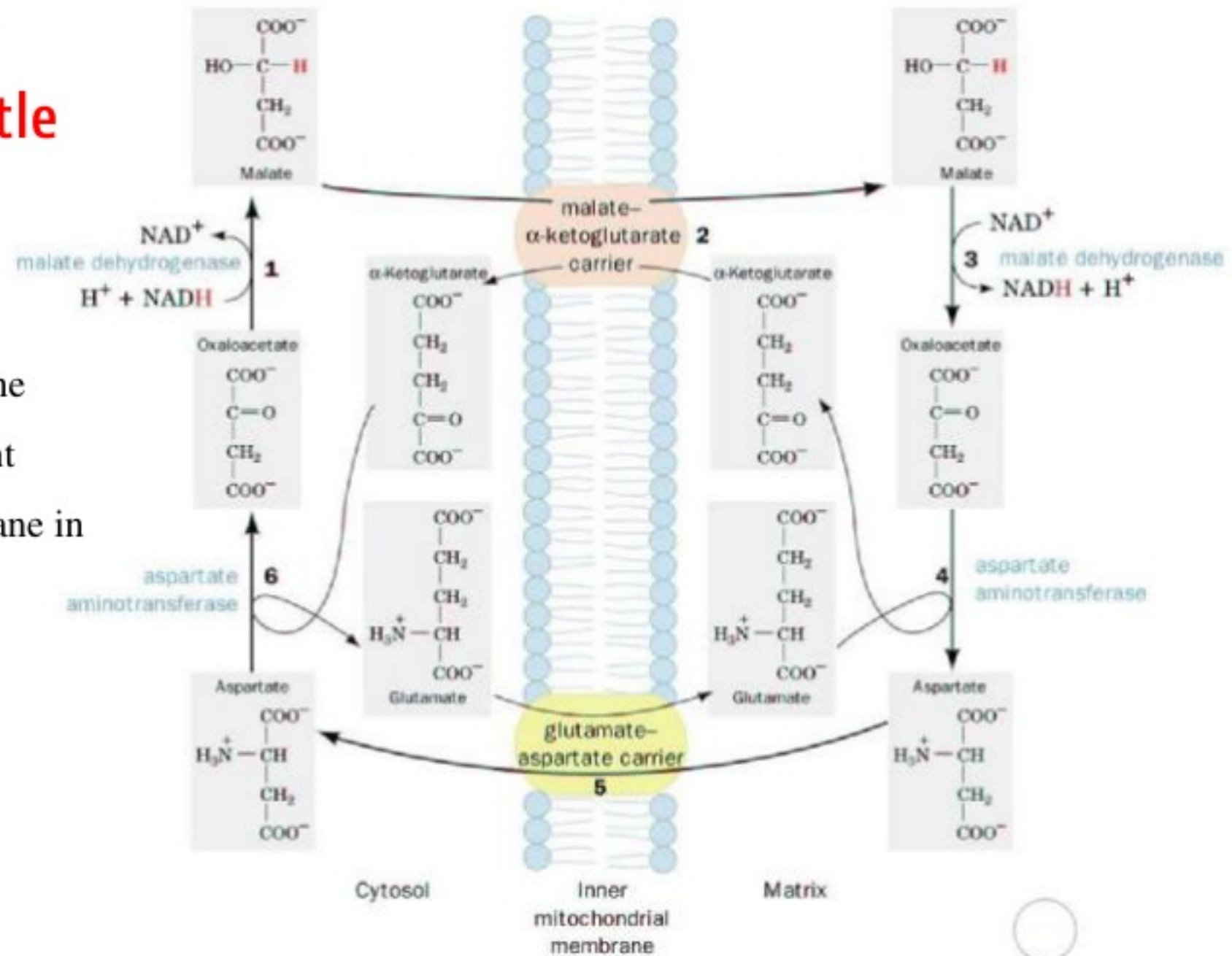
ناقل الغليسيروفوسفات

- وهو مهم للعضلات والخلايا العصبية.
- Mechanism:
- سيتوبلازمي glycerol-3-phosphate نازعة هيدروجين (GPDH) يستخدم **NAD⁺** له co الإنزيم في ال السيتوسول.
- الميتوكوندري glycerol-3-phosphate نازعة هيدروجين utilizes **FAD** له co الإنزيم داخل ال الميتوكوندري الغشاء.
- الطاقة النهائية الناتجة هي $2 \times 2 \text{ ATP} \rightarrow 4 \text{ ATP}$.

Malate - Aspartate Shuttle

- An antiporter is a type of membrane protein that transports two different molecules or ions across a membrane in opposite directions.

1. Malate- α -ketoglutarate antiporter.
2. Glutamate-aspartate antiporter.



M.ELEYAN

- An ناقل تبادلي هو a type من الغشاء البروتين الذي transports اثنان مختلف جزيئات أو أيونات عبر a الغشاء في opposite directions.
- 1. Malate- α -ketoglutarate ناقل تبادلي.
- 2. Glutamate-aspartate ناقل تبادلي.
- ناقل الماليت-الأسبارتات

Malate - Aspartate Shuttle

- It is important especially in tissues like the liver cells and cardiac muscle cells
- The primary enzyme in this shuttle is malate dehydrogenase (mitochondrial malate dehydrogenase and cytosolic malate dehydrogenase).
- The coenzyme involvement (NAD^+) for both enzymes
- Energy Yield is $2 \times 3 \text{ ATP} \rightarrow 6 \text{ ATP}$



M.ELEMAN

ناقل الماليت-الأسبارتات

- It هو مهم خصوصًا في الأنسجة like ال الكبد الخلايا و cardiac العضلة الخلايا
- ال الرئيسي الإنزيم في هذا shuttle هو ماليت نازعة هيدروجين (الميتوكوندري ماليت نازعة هيدروجين و سيتوسولي ماليت نازعة هيدروجين).
- ال الإنزيم involvement (NAD^+) ل كلاهما الإنزيمات
- مردود الطاقة هو $2 \times 3 \text{ ATP} \rightarrow 6 \text{ ATP}$.

Thanks

M.ELEMAN

شكرًا

Essential Electron Carriers for Energy Production

July - 2024

إلكترون Essential

نواقل ل الطاقة

إنتاج

يوليو - 2024

سلسلة التنفس " Biochemistry "

إعداد وتقديم: محمد عليان

Essential Electron Carriers for Energy Production

- Essential electron carriers are molecules capable of accepting and donating electrons in biological redox reactions, facilitating energy transfer and ultimately ATP production

Essential Electron Carriers for Energy Production

1. NAD⁺: nicotinamide adenine dinucleotide soluble molecule used by dehydrogenases
2. FAD: Flavin Adenine Dinucleotide acts as a prosthetic group in flavoproteins.
3. FMN: Flavin Mononucleotide also acting as a prosthetic group in flavoproteins.
4. Ubiquinone also known as coenzyme Q lipid-soluble molecule with isoprenoid chain
5. Cytochromes – proteins that contain a heme prosthetic group
6. Iron-sulfur proteins – Contain iron-sulfur clusters for electron transfer

M.ELEMAN

النواقل الأساسية للإلكترونات لإنتاج الطاقة

1.

NAD⁺: nicotinamide أدينين ثنائي النوكليوتيد قابل للذوبان جزيء يُستخدم by dehydrogenases

2.

FAD: فلافين أدينين ثنائي النوكليوتيد يعمل as a مجموعة بروتينية (المجموعة البروستيتية) في البروتينات الفلافينية.

3.

FMN: فلافين أحادي النوكليوتيد أيضًا يعمل as a مجموعة بروتينية (المجموعة البروستيتية) في البروتينات الفلافينية.

4.

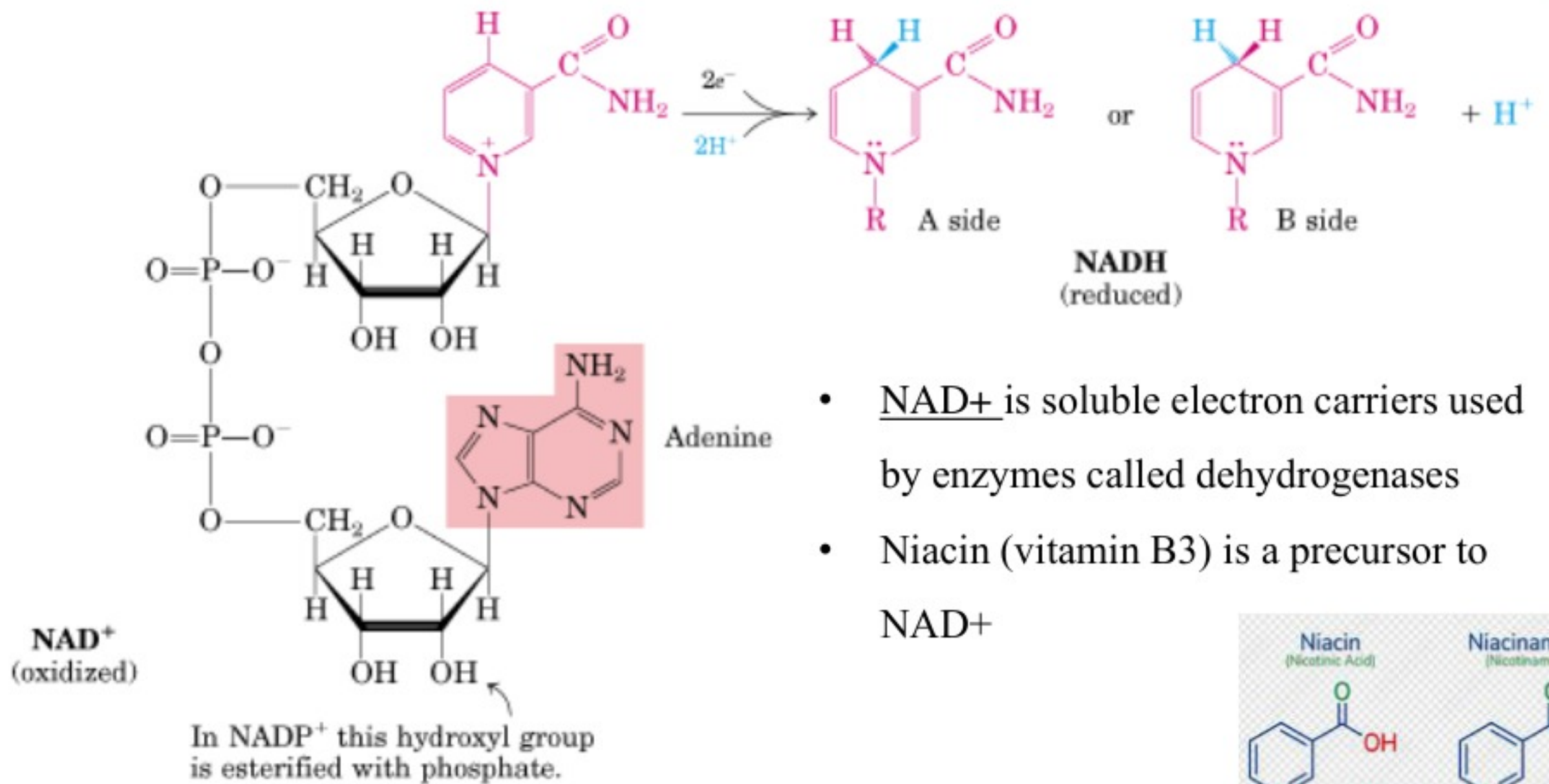
اليوبيكينون (Co الإنزيم Q) أيضًا معروف as الإنزيم Q lipid-soluble جزيء مع isoprenoid سلسلة

5.

السيتوكرومات - البروتينات الذي يحتوي a هيم مجموعة بروتينية (المجموعة البروستيتية)

6.

Iron-sulfur البروتينات - يحتوي iron-sulfur clusters ل إلكترون نقل

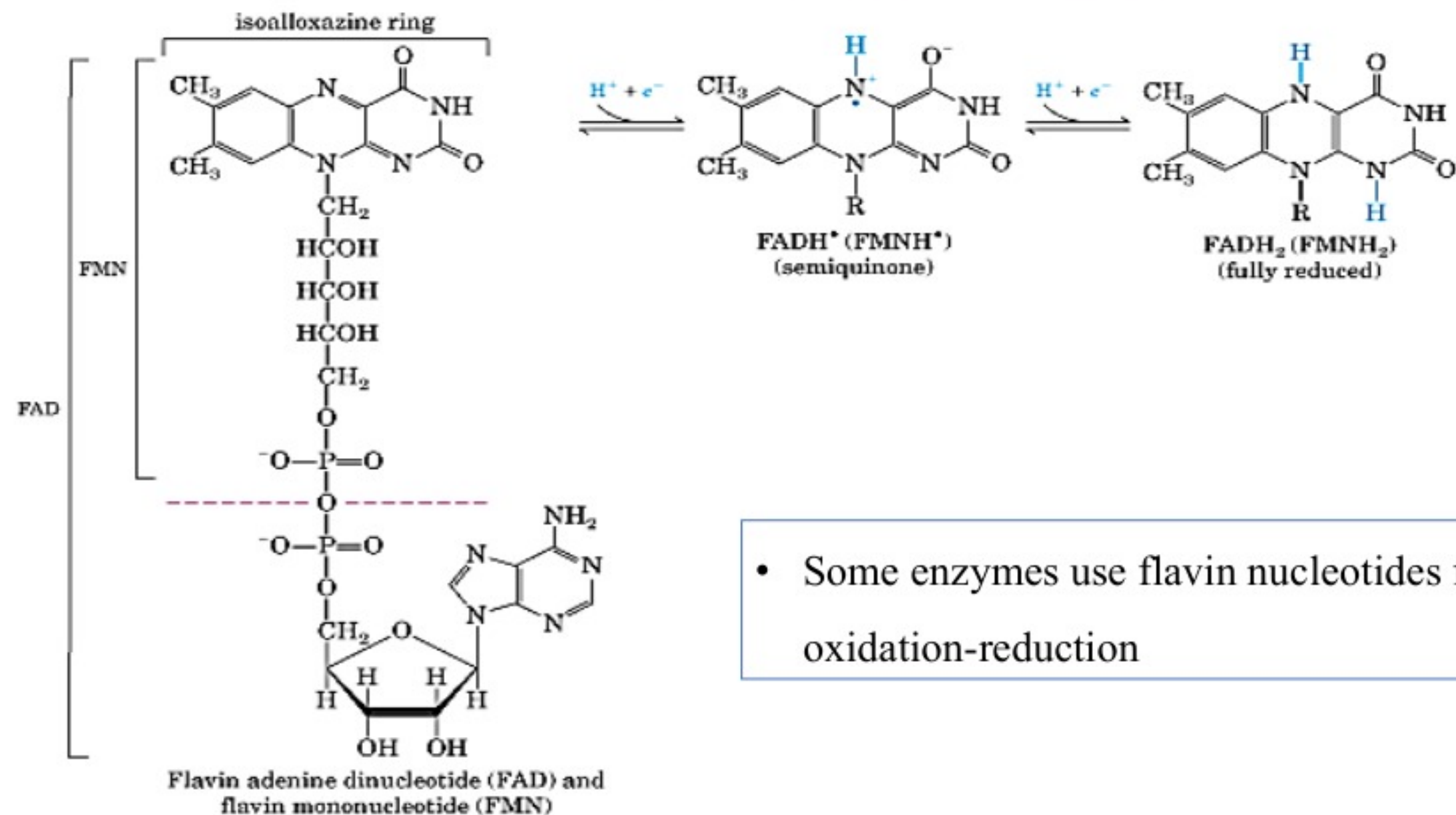


- NAD+ is soluble electron carriers used by enzymes called dehydrogenases
- Niacin (vitamin B3) is a precursor to NAD+



+NAD هو قابل للذوبان إلكترون نواقل يُستخدم
 by الإنزيمات يُسمى dehydrogenases

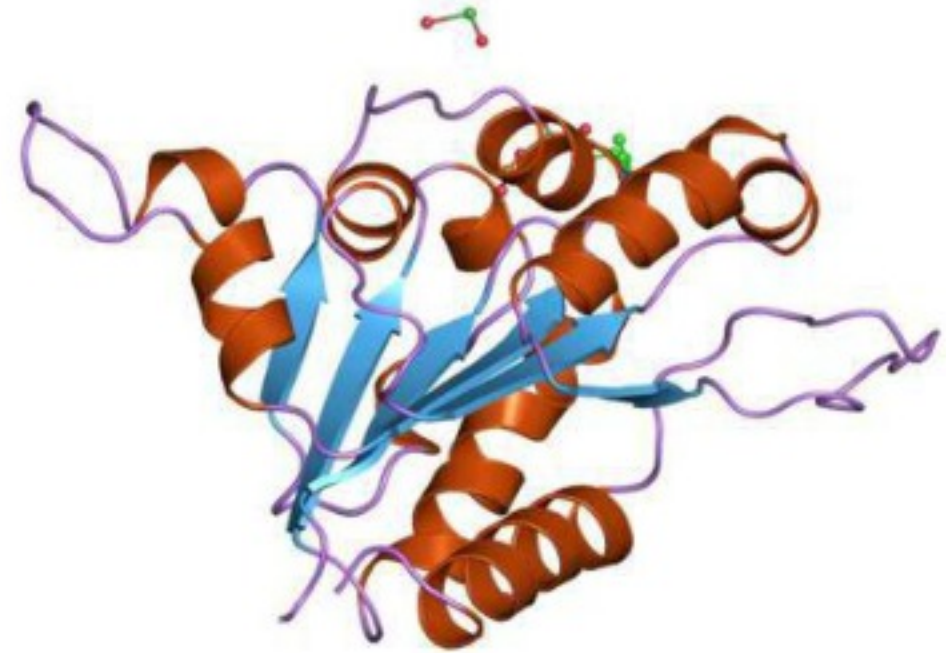
Niacin (vitamin B3) هو a طليعة إلى
 +NAD



- Some enzymes use flavin nucleotides for oxidation-reduction

Flavoprotein

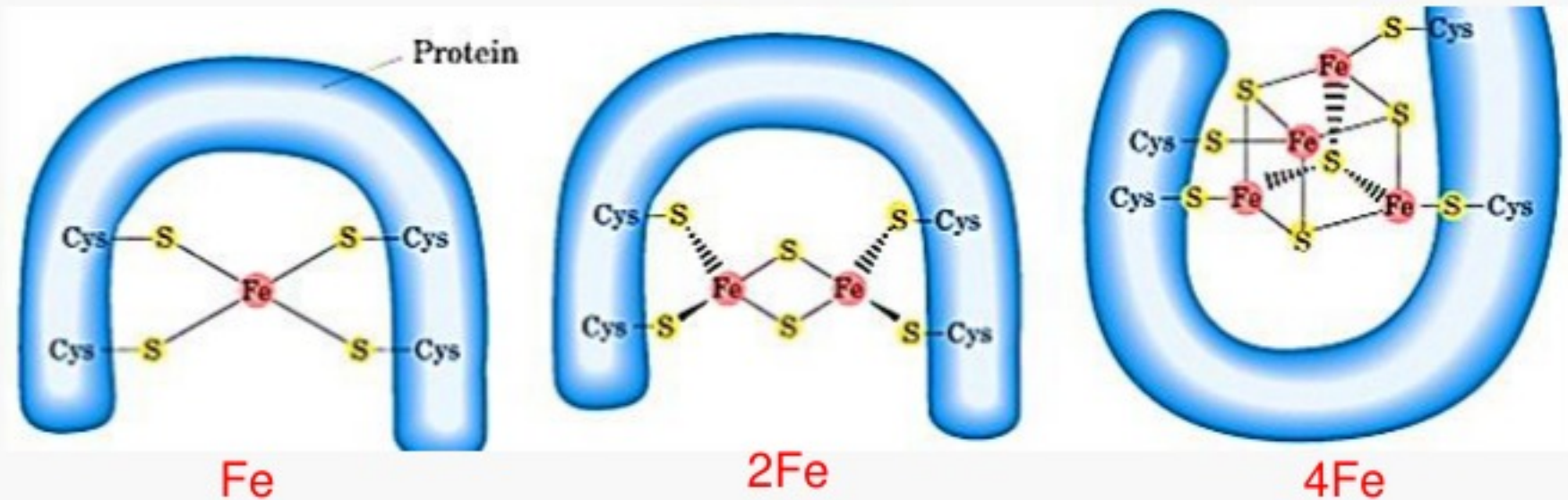
- Flavoproteins are a class of enzymes that contain a flavin coenzyme, either FMN or FAD, tightly bound to the protein structure.
- Flavoproteins are capable of accepting or donating one or two electrons.
- Example: succinate dehydrogenase.



M.ELEMAN

البروتينات الفلافينية

- البروتينات الفلافينية هي a class من الإنزيمات الذي يحتوي a فلافين co الإنزيم, إما FMN أو FAD, بإحكام مرتبط إلى ال البروتين البنية.
- البروتينات الفلافينية هي capable من قبول أو منح واحد أو اثنان إلكترونات.
- مثال: نازعة هيدروجين السكسينات.



Iron-sulfur (Fe-S) centers

Iron–sulfur clusters occur in many biological systems, often as components of electron transfer proteins.

Fe atom coordinated to sulfur atoms of Cys residues in the proteins. Each Fe is surrounded by four sulfurs.

The Fe atom is oxidized or reduced

حديد-كبريت clusters يحدث في العديد من biological systems , غالبًا as components من إلكترون نقل البروتينات.

Fe atom coordinated إلى كبريت atoms من Cys بقايا في ال البروتينات. كل Fe هو surrounded by أربعة sulfurs.

ال Fe atom هو متأكسد أو مختزل

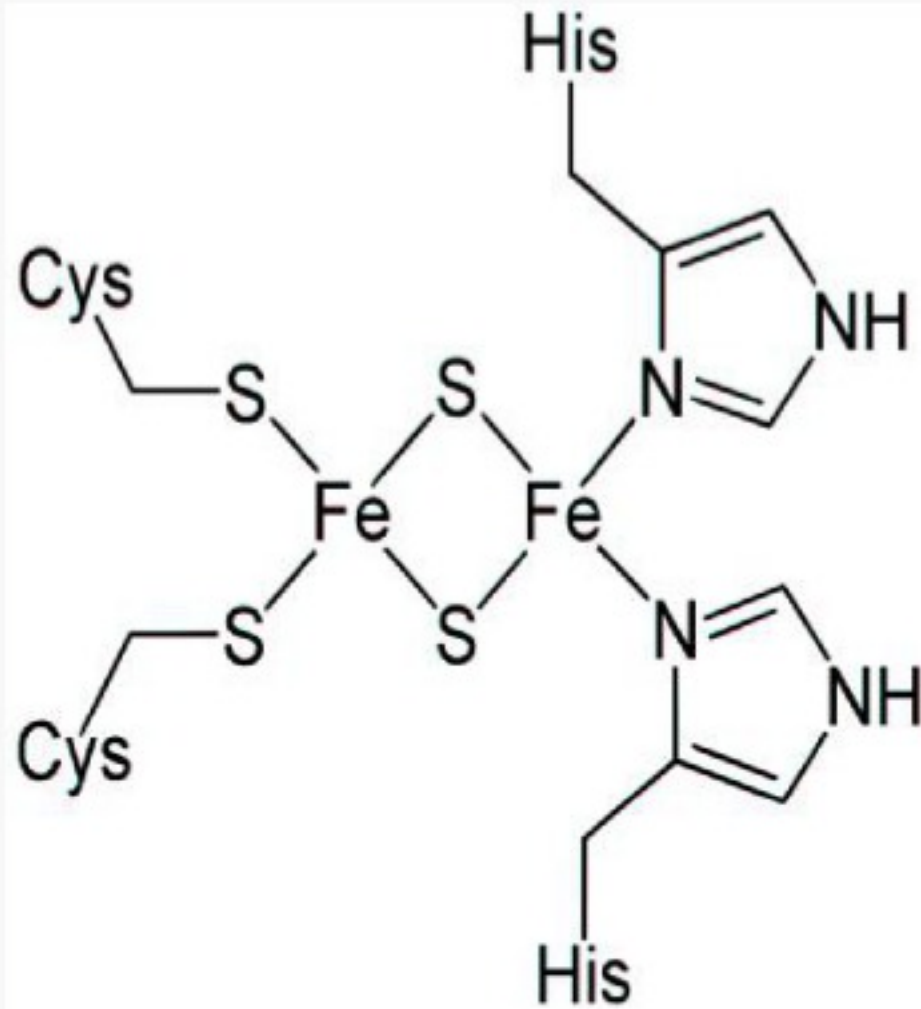
مراكز الحديد-الكبريت (Fe-S)

2Fe

4Fe

Fe

Iron-sulfur (Fe-S) centers



The iron-sulfur (Fe-S) centers range from simple structures with a single Fe atom coordinated to four Cys groups to more complex Fe-S centers with two or four Fe atoms.

Rieske iron-sulfur center (named John S. Rieske) are a variation on this theme, in which one Fe atom is coordinated to two His residues rather than two Cys residues.

مراكز الحديد-الكبريت (Fe-S)

ال مراكز الحديد-الكبريت (Fe-S) range من simple البنى مع a single Fe atom coordinated إلى أربعة Cys مجموعات إلى أكثر معقد Fe-S مراكز مع اثنان أو أربعة Fe atoms.

Rieske iron-sulfur مركز (named John S. Rieske) هي a variation on هذا theme, في الذي واحد Fe atom هو coordinated إلى اثنان His بقايا rather من اثنان Cys بقايا.

Ubiquinone (coenzyme Q, or simply Q). Lipid-soluble molecule with a long isoprenoid side chain.

Diffusible in the membrane.

Can accept one electron to become coenzyme QH• or ubisemiquinone (semiquinone or radical form).

Can accept two electrons to become ubiquinol, coenzyme QH₂.

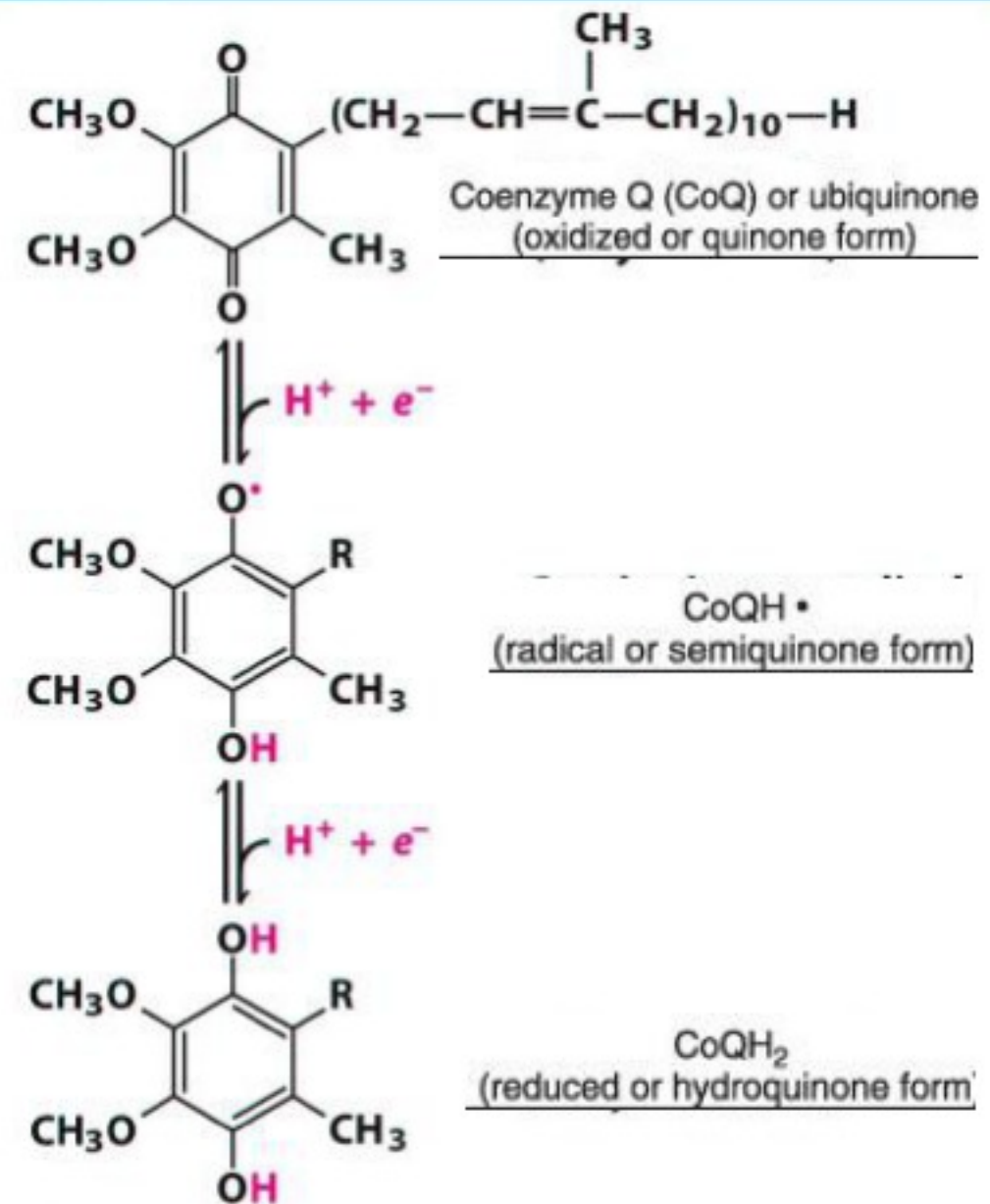


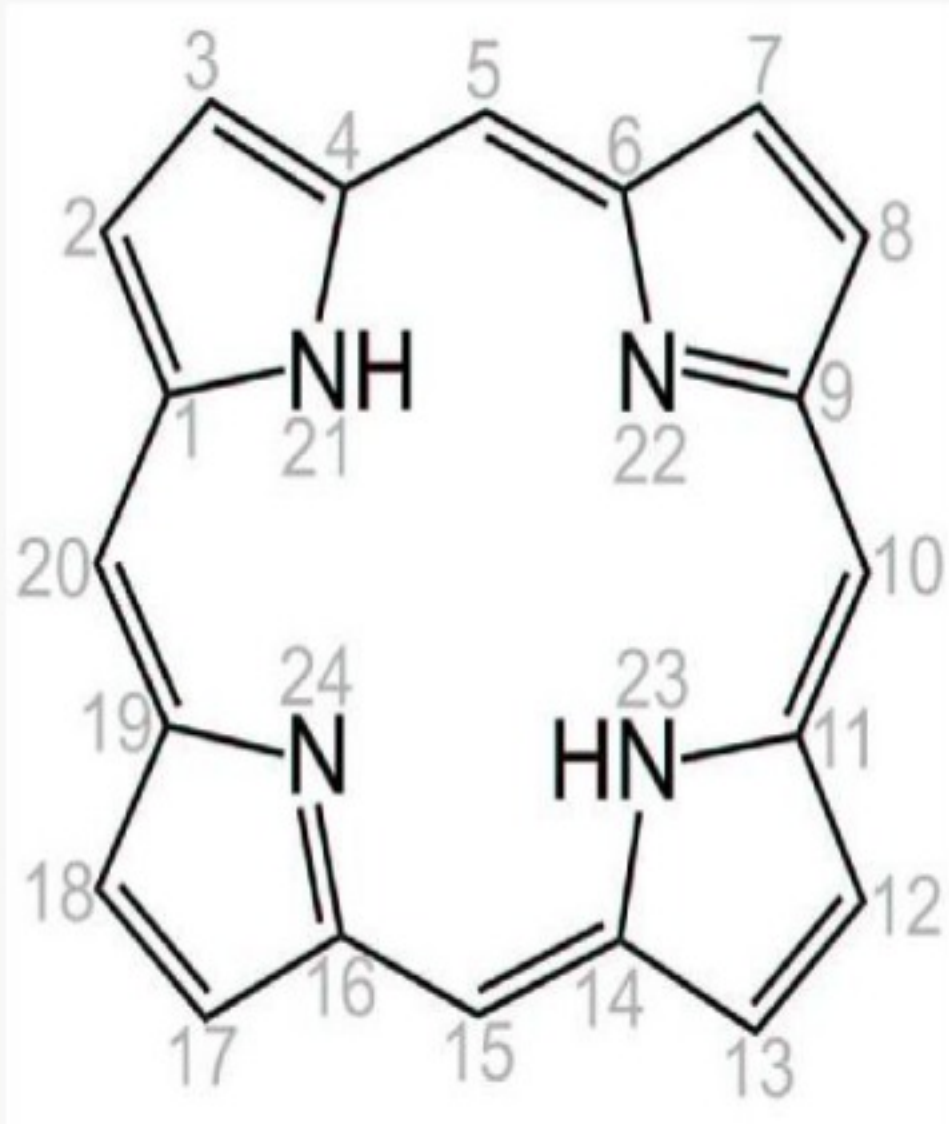
Figure 19-3
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

اليوبيكينون (Co الإنزيم Q) (Co الإنزيم Q, أو ببساطة Q). Lipid-soluble جزئي مع a long isoprenoid side سلسلة. قابل للانتشار داخل الغشاء. يمكن يقبل واحد إلكترون إلى يصبح الإنزيم QH• أو ubisemiquinone (semiquinone أو radical يُكوّن). يمكن يقبل اثنان إلكترونات إلى يصبح اليوبينول, الإنزيم QH₂.

Cytochromes are proteins that contain heme prosthetic groups

Heme is a metalloporphyrin (porphyrin + Fe ion)

Porphyrin is a cyclic structure consists of four pyrrole rings (five-membered, nitrogen containing rings) linked by *four* bridging carbon atoms



السيتوكرومات هي

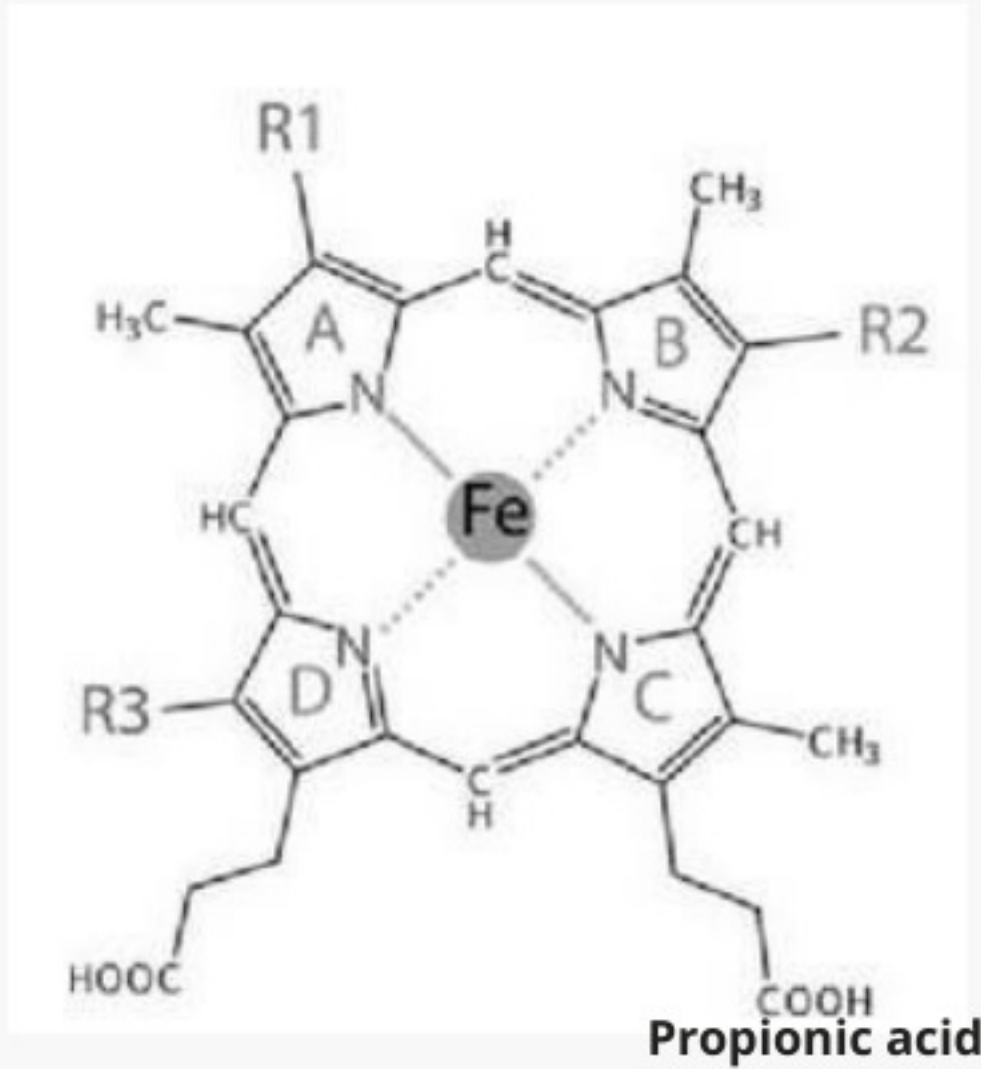
البروتينات الذي يحتوي

هيم مجموعة بروتينية (المجموعة البروستيتية (بروستيتية مجموعة))
البورفيرين بنية حلقة تتكون من أربع حلقات بيرول.

linked by (five-membered, nitrogen containing rings)
bridging carbon atoms

الهيم هو ميتالوبورفيرين (بورفيرين + أيون Fe).

Cytochromes are proteins that contain heme prosthetic groups



The four nitrogen atoms are coordinated with a central Fe ion, either Fe²⁺ or Fe³⁺.

All heme derivatives have the same basic structure formed of a cyclic tetrapyrrole found in a b-type heme (or protoporphyrin IX). The four rings of the porphyrin macrocycle and the different substitutions at various side chains are indicated as A, B, C and D and R1, R and R3, respectively. The different chemical moieties occupying the R1, R and R3 positions of different hemes are listed in the next slide.

السيتوكرومات هي

البروتينات الذي يحتوي

هيم مجموعة بروتينية (المجموعة البروتينية (بروتينية مجموعة)) S

جميع هيم derivatives لديه ال نفس قاعدية البنية يتكوّن

من

a

cyclic

tetrapyrrole

found

في

a

b-type

هيم

(أو)

protoporphyrin

.(IX

ال

أربعة

rings

من

ال

بورفيرين

side macrocycle و ال مختلف substitutions at مختلف

chains هي indicated as A, B, C و D و R1, R و R3,

respectively. ال مختلف كيميائي moieties occupying ال

R1, R و R3 positions من مختلف hemes هي listed في ال

.next slide

ال أربعة nitrogen atoms هي coordinated مع a central Fe

Fe²⁺ أو Fe³⁺

Cytochromes are proteins that contain heme prosthetic groups

- Iron protoporphyrin IX is found in b-type cytochromes and in hemoglobin and myoglobin

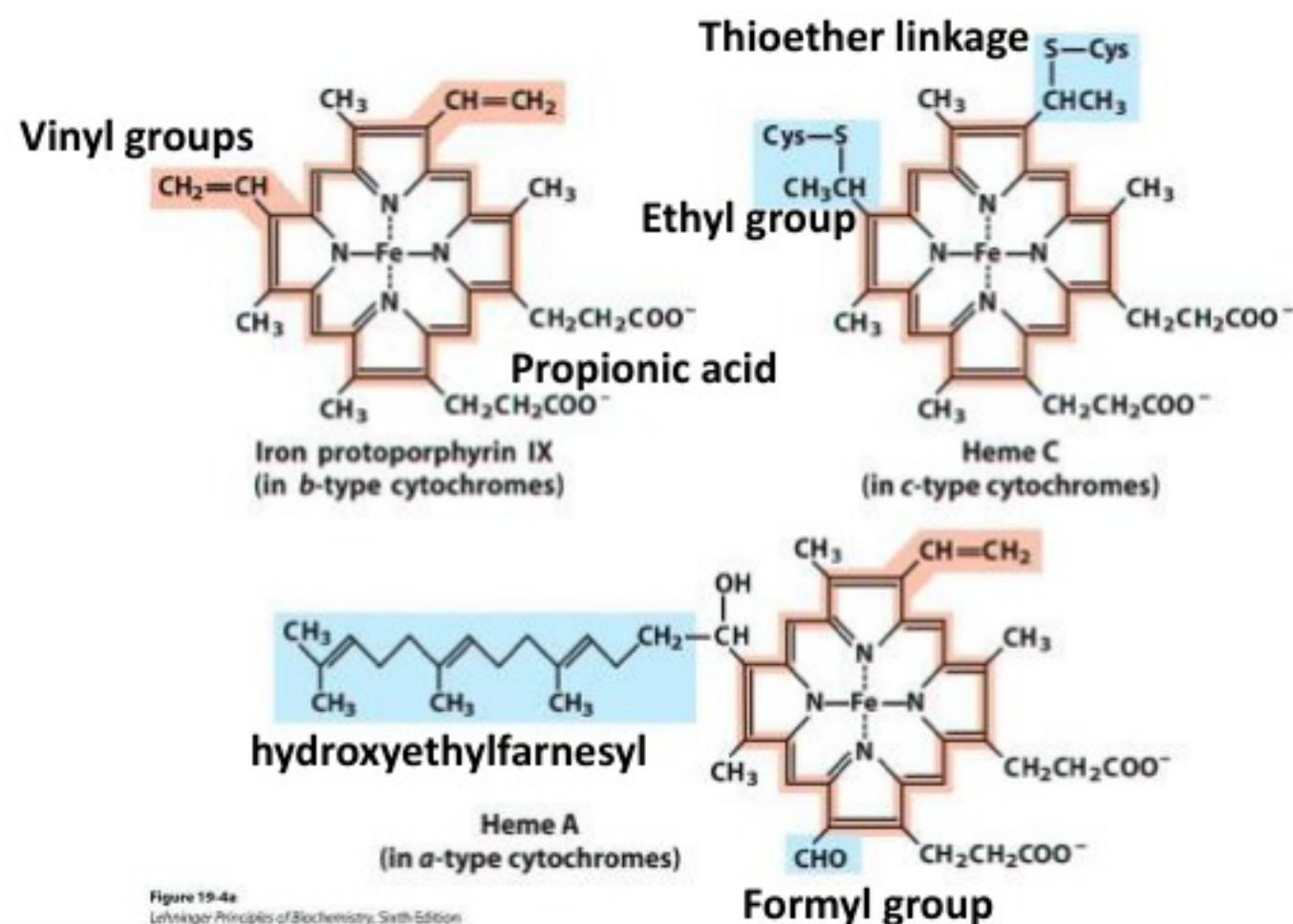


Figure 19-4a
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

السيتوكرومات هي بروتينات تحتوى على مجموعات هيم بروسيتية.

• حديد protoporphyrin IX هو found

في b-type السيتوكرومات و في

الهيموغلوبين و myoglobin

Vinyl مجموعات

Propionic حمض

Thioether linkage

Ethyl مجموعة

hydroxyethylfarnesyl

Formyl مجموعة

Presentation by Mohammed Eleyan

Respiratory Chain in Biochemistry

July - 2024

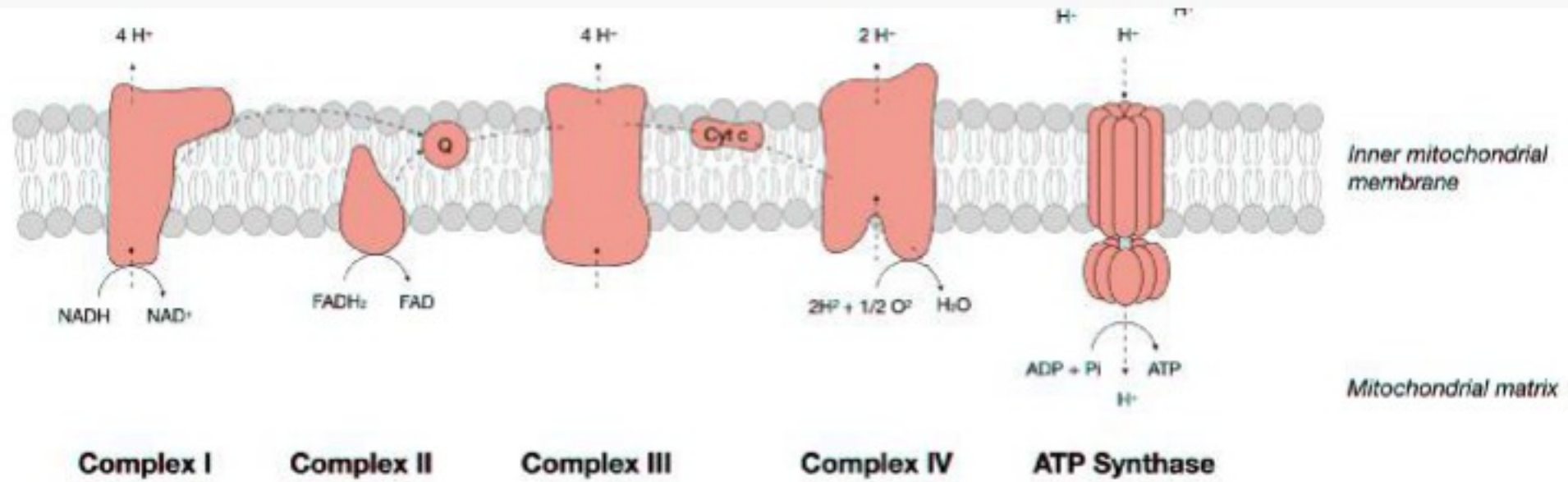
سلسلة التنفس

Biochemistry في

يوليو - 2024

سلسلة التنفس " Biochemistry "

إعداد وتقديم: محمد عليان



Oxidative Phosphorylation

Oxidative phosphorylation is made up of two closely connected components: the electron transport chain and chemiosmosis.

- Mitochondria contain two membranes, an outer membrane permeable to small molecules and ions and an impermeable inner membrane.
- The inner membrane contains components of the respiratory chain for transfer of electrons to O_2 .
- The inner membrane also contains ATP synthase, an enzyme that synthesizes ATP.

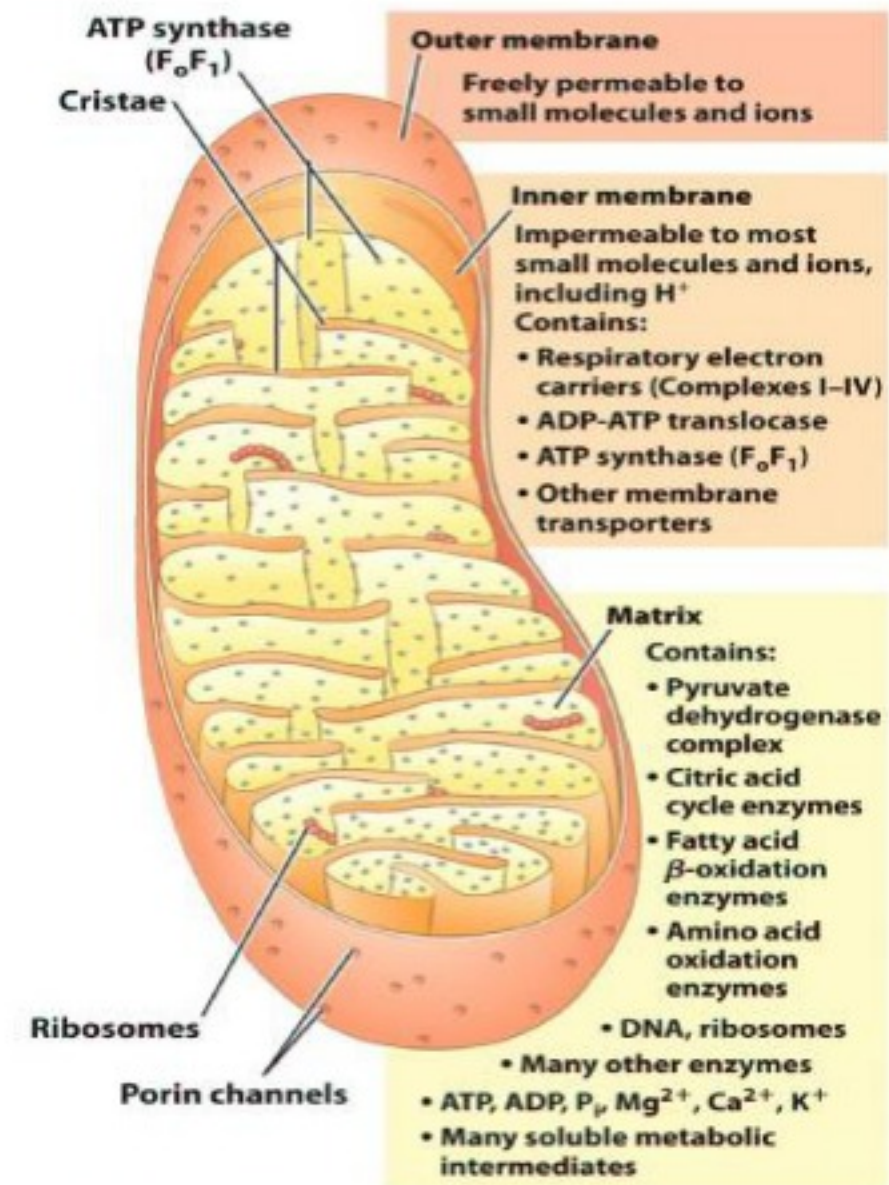
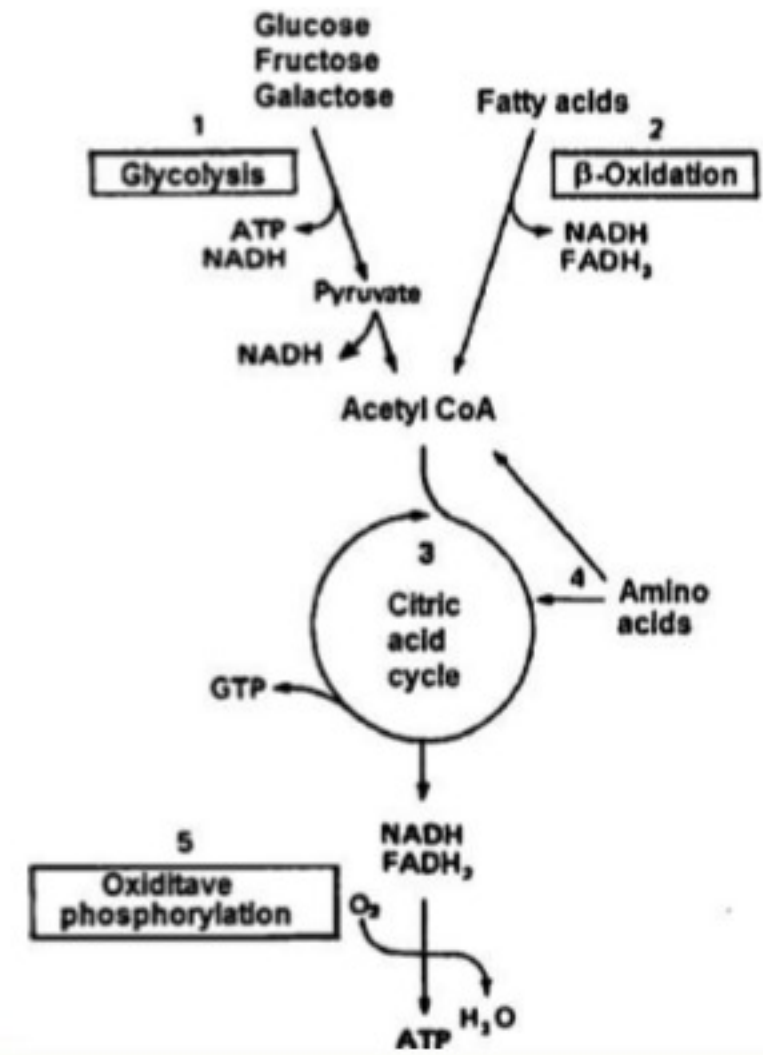


Figure 19-2a
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

- الميتوكوندريا يحتوي اثنان membranes, an outer الغشاء منفذ إلى small جزيئات و أيونات و an غير منفذ inner الغشاء.
- ال inner الغشاء يحتوي على components من ال سلسلة التنفس ل نقل من إلكترونات إلى O_2 .
- ال inner الغشاء أيضًا يحتوي على إنزيم تصنيع ATP (ATP سينثاز), an الإنزيم الذي يُخلَق ATP.

Electron Transport Chain/Respiratory Chain

- Dehydrogenases produced NADH and FADH₂
- What happens to the electrons stored in NADH and FADH₂?
 - They get transferred to O₂ through a series of electron carriers located in the inner membrane of mitochondria.
- Definition: It is the final common pathway in aerobic cells by which electrons derived from various substances (carbohydrate, amino acids and fatty acids) are transferred to oxygen to form water.



سلسلة نقل الإلكترونات/سلسلة التنفس

- Dehydrogenases يُنتج NADH و FADH₂
- What happens إلى ال إلكترونات stored في NADH و FADH₂?
- هم get transferred إلى O₂ عبر a series من إلكترون نواقل located في ال inner الغشاء من الميتوكوندريا.
- التعريف: It هو ال النهائي common المسار في aerobic الخلايا by الذي إلكترونات derived من مختلفة substances (الكربوهيدرات, amino أحماض و fatty أحماض) هي transferred إلى الأكسجين إلى يُكوّن الماء.

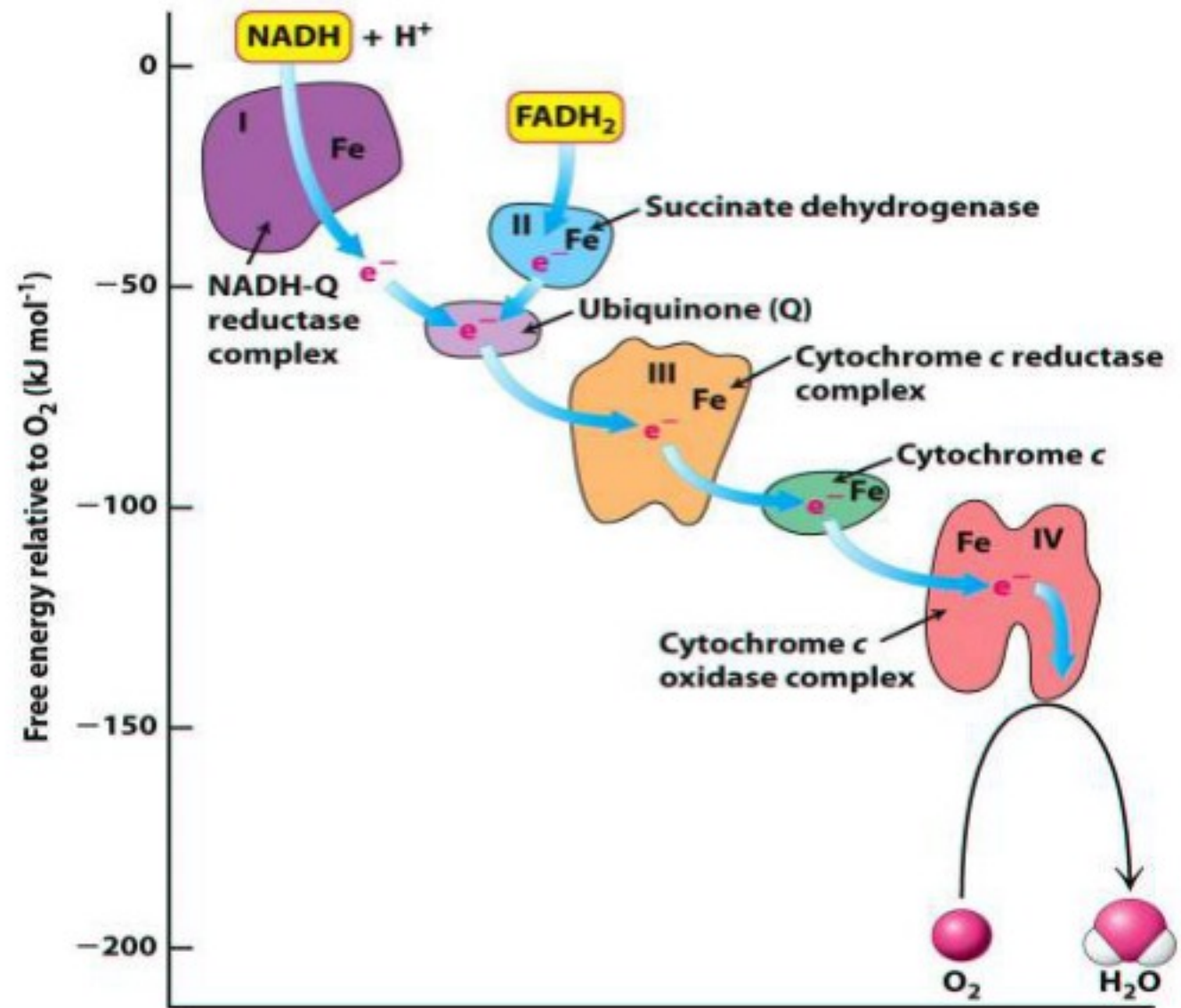
Electron Transport Chain Components

1. Protein complexes:

- I. NADH-Q reductase
- II. Succinate dehydrogenase
- III. Cytochrome C reductase
- IV. Cytochrome C oxidase

2. Bridging components:

Coenzyme Q and Cytochrome C



سلسلة نقل الإلكترونات Components

1. معقدات البروتين:

I.

NADH-Q reductase

II.

نازعة هيدروجين السكسينات

III.

السيتوكروم C reductase

IV.

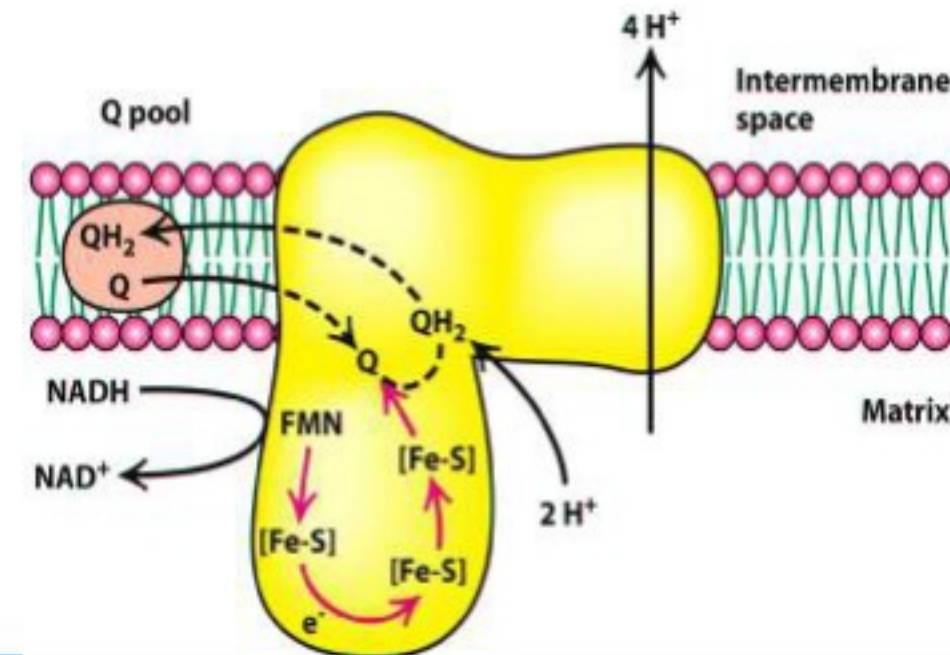
السيتوكروم C oxidase

2. المكونات الرابطة:

Co الإنزيم Q و السيتوكروم C

Complex I: NADH to Ubiquinone

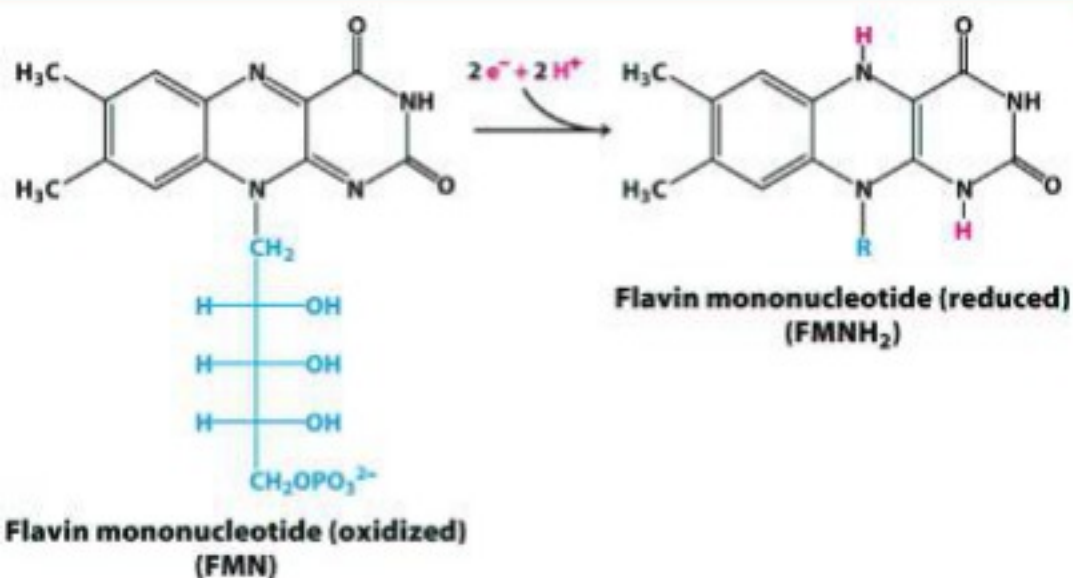
- Names: Complex I, NADH:ubiquinone oxidoreductase or NADH dehydrogenase.
- Def: It is a large enzyme (flavoprotein), L-shaped, with one arm embedded in the inner membrane and the other extending into the matrix.
- Composition: It is composed of 45 different polypeptide chains, including an:
 1. NADH dehydrogenase
 2. FMN
 3. Iron-sulfur centers.



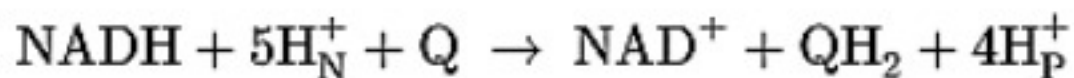
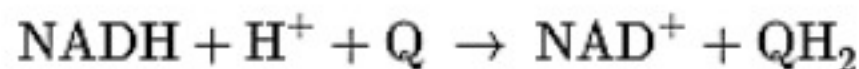
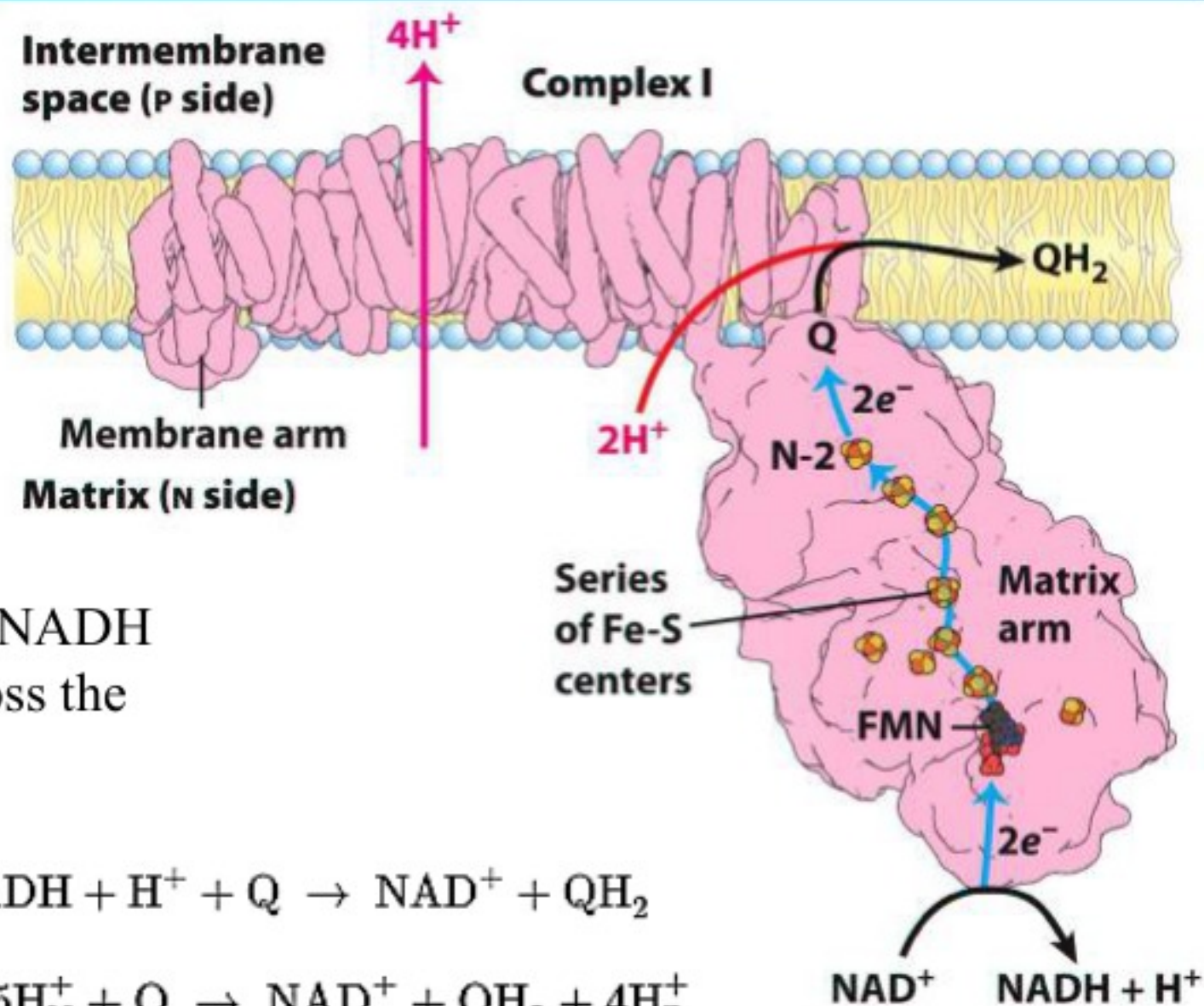
M.ELEMAN

المعقد الأول: NADH إلى اليوبيكينون (Co الإنزيم Q)

- Names: المعقد الأول, NADH:اليوبيكينون (Co الإنزيم Q) oxidoreductase أو NADH نازعة هيدروجين.
- Def: It هو a large الإنزيم (البروتينات الفلافينية), L-shaped, مع واحد arm embedded في ال inner الغشاء و ال آخر extending إلى ال المصفوفة.
- Composition: It هو composed من 45 مختلف polypeptide chains, بما في ذلك an:
 1. NADH نازعة هيدروجين
 2. FMN
 3. Iron-sulfur مراكز.



Complex I transfers the electrons from NADH to ubiquinone and pumps 4 protons across the inner mitochondrial membrane



P for the positive side (the intermembrane space), N for the negative side (the matrix)

M.ELEYAN

P ← ال موجب side (ال intermembrane space), N ← ال سالب side (ال المصفوفة)

المعقد الأول ينقل a ال إلكترونات من NADH

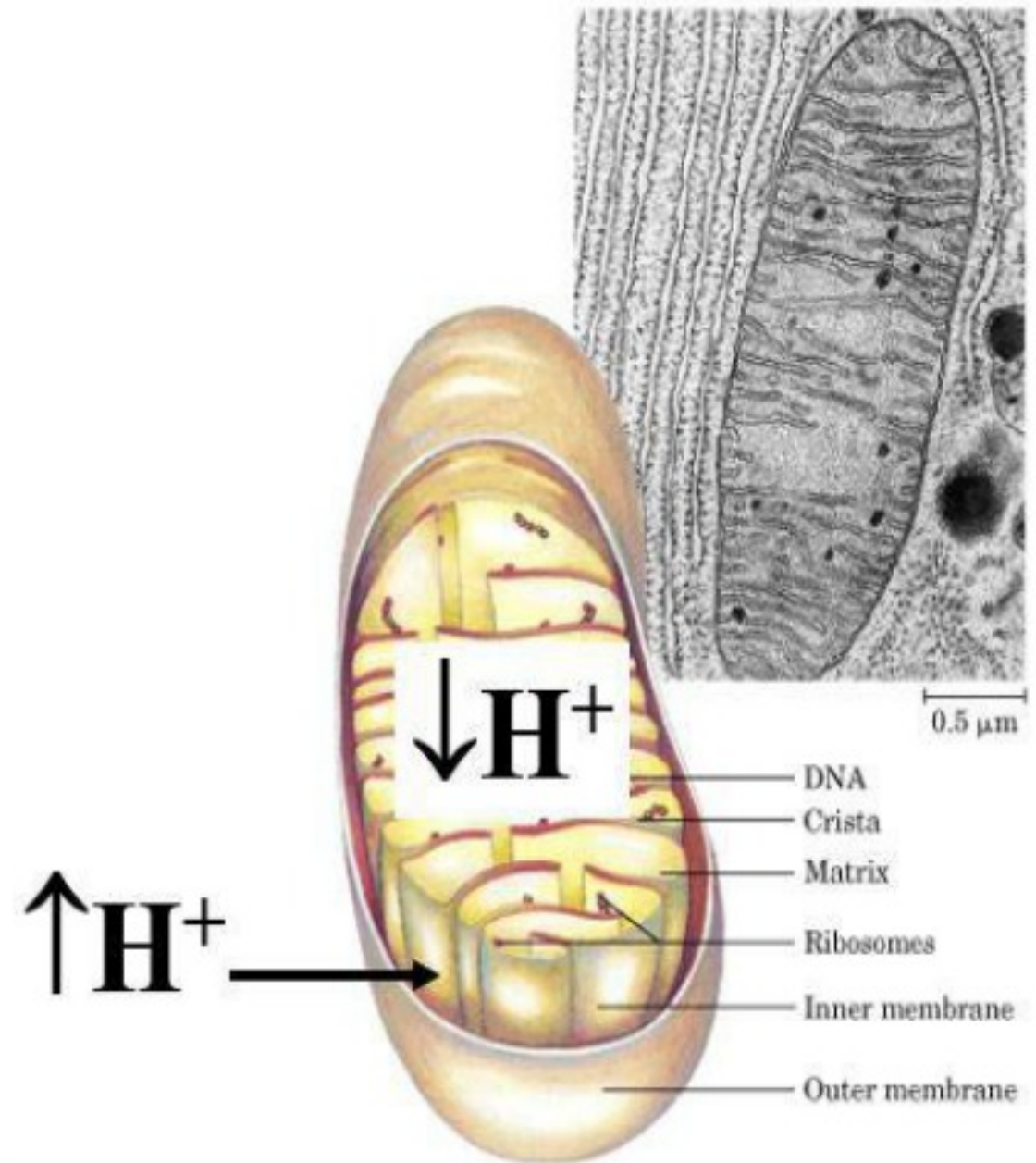
إلى اليوبيكينون (Co الإنزيم Q) و يضخ 4 بروتونات عبر ال

inner الميتوكوندري الغشاء

H^+ are pumped out of the mitochondrial matrix.

Therefore a H^+ gradient is being built up.

The matrix becomes negatively charged and the intermembrane space becomes positively charged



H^+ هي مضخوخ out من

ال الميتوكوندري المصفوفة.

Therefore a H^+ تدرج هو

كونه built up.

ال المصفوفة يصبح

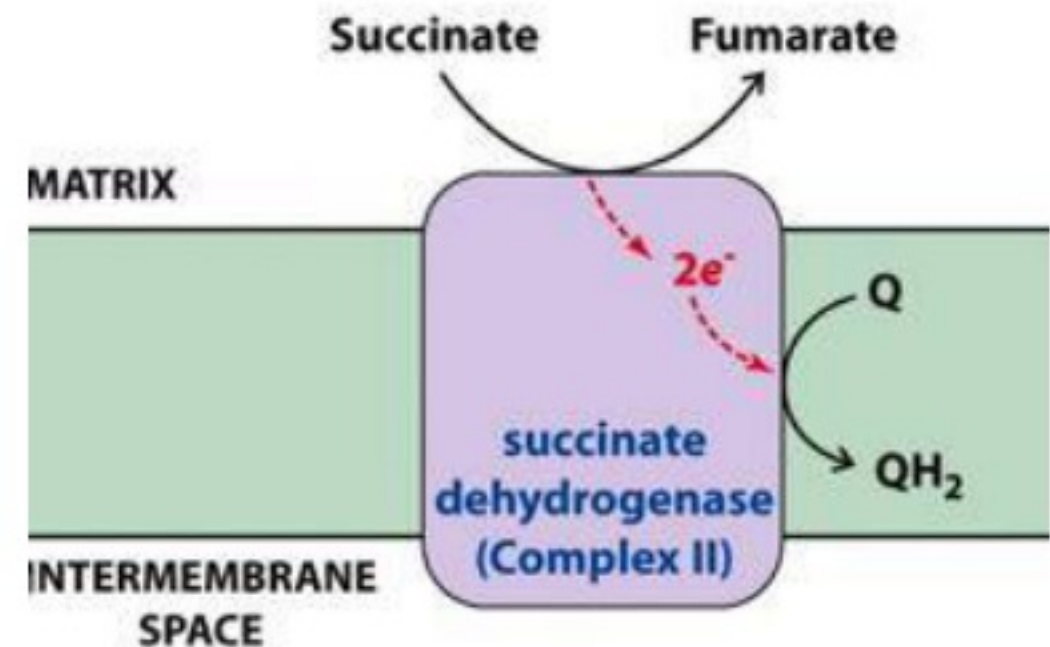
negatively مشحون و

ال intermembrane space

يصبح positively مشحون

Complex II: Succinate to Ubiquinone

- Names: Complex II, succinate-coenzyme Q reductase , succinate dehydrogenase
- Def: the only membrane-bound enzyme in the citric acid cycle and participate in electron transport chain



M.ELEMAN

المعقد الثاني: Succinate إلى اليوبيكينون (Co الإنزيم Q)

• Names: المعقد الثاني, succinate

Co الإنزيم Q reductase, succinate

نازعة هيدروجين

• Def: ال فقط membrane-bound

الإنزيم في ال citric حمض الدورة و

participate في سلسلة نقل الإلكترونات

Complex II: Succinate to Ubiquinone

- Composition
 1. subunits C and D are integral membrane proteins, they contain heme b, and binding site for Q.
 2. Subunits A and B extend into the matrix; they contain Fe-S centers, bound FAD, and a binding site for the substrate, succinate

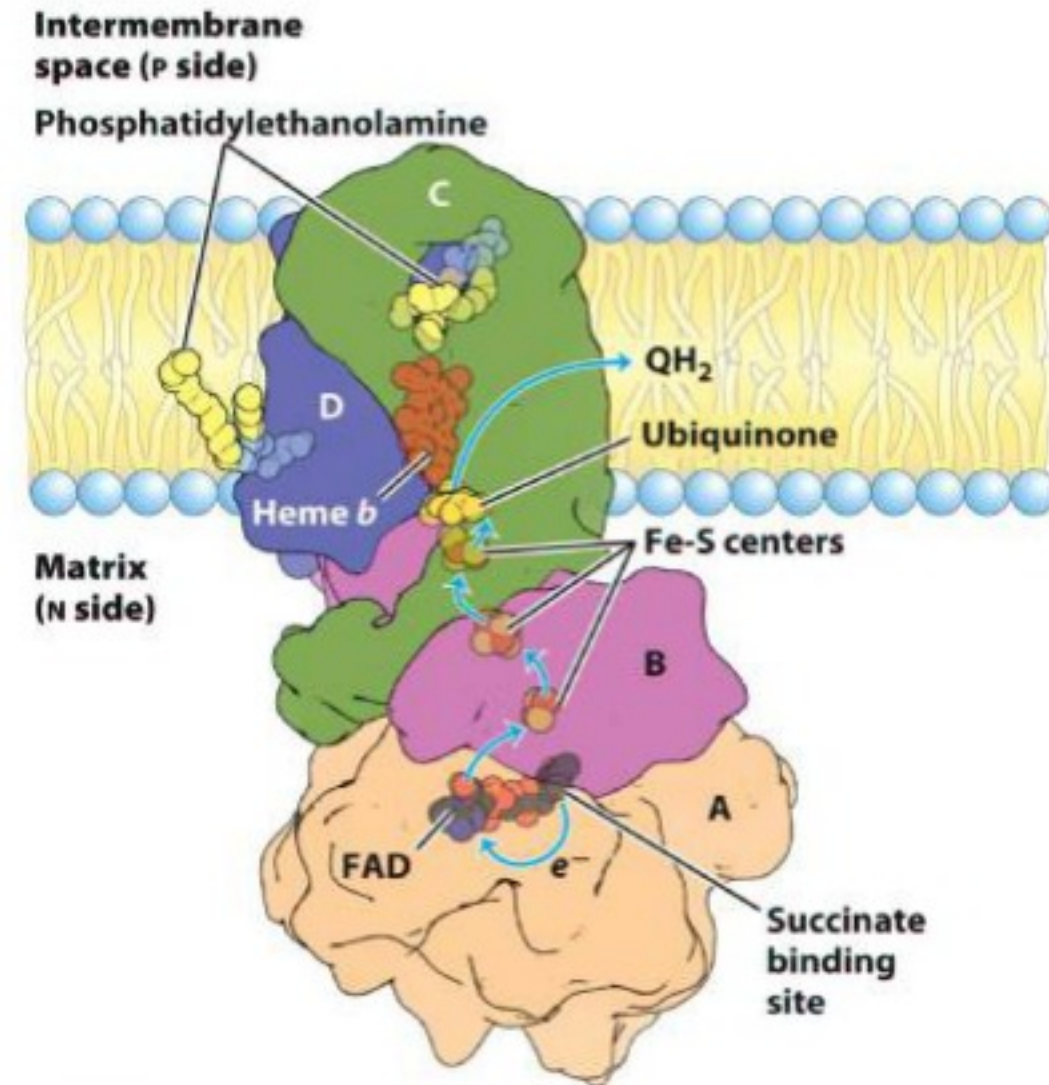


Figure 19-10
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

المعقد الثاني: Succinate إلى اليوبيكينون (Co الإنزيم Q)

Composition •

1. وحدات فرعية C و D هي integral الغشاء البروتينات, هم يحتوي هيم b, و الارتباط موقع Q.
2. وحدات فرعية A و B extend إلى ال المصفوفة; هم يحتوي Fe-S مراكز, مرتبط FAD, و a الارتباط موقع ل ال الركيزة, succinate

Complex II: Succinate to Ubiquinone

- Electron transfer through Complex II is not accompanied by proton pumping across the inner membrane, although the QH₂ produced by succinate oxidation will be used by Complex III to drive proton transfer.
- The heme b of Complex II is apparently not in the direct path of electron transfer; it serves instead to reduce the frequency with which electrons “leak” out of the system, moving from succinate to molecular oxygen to produce the reactive oxygen species (ROS) hydrogen peroxide (H₂O₂) and the superoxide radical ($\cdot\text{O}_2^-$),

المعقد الثاني: Succinate إلى اليوبيكينون (Co الإنزيم Q)

- إلكترونات نقل عبر المعقد الثاني هو لا accompanied by بروتون pumping عبر ال inner الغشاء, على الرغم من ال QH₂ يُنتج succinate by الأكسدة will يكون يُستخدم by المعقد الثالث إلى drive بروتون نقل.
- ال هيم b من المعقد الثاني هو apparently لا في ال direct المسار من إلكترونات نقل; it serves instead إلى reduce ال frequency مع الذي إلكترونات “leak” out من ال system, moving succinate إلى جزيئي الأكسجين إلى ينتج ال reactive الأكسجين (H₂O₂) hydrogen peroxide (ROS) species و ال $\cdot\text{O}_2^-$ superoxide radical, (2 –

Complex II: Succinate to Ubiquinone

- Some individuals with point mutations in Complex II subunits near heme b or the ubiquinone-binding site suffer from hereditary paraganglioma, characterized by benign tumors of the head and neck, commonly in **the carotid body**, an organ that senses O_2 levels in the blood. These mutations result in greater production of ROS, which cause DNA damage and genome instability that can lead to cancer. Mutations that affect the succinate-binding region in Complex II may lead to degenerative changes in the central nervous system, and some mutations are associated with tumors of the adrenal medulla.

M.ELEMAN

المعقد الثاني: Succinate إلى اليوبيكينون (Co الإنزيم Q)

- بعض individuals مع point mutations في المعقد الثاني وحدات فرعية near هيم b أو ال اليوبيكينون (Co الإنزيم Q)-الارتباط موقع suffer من hereditary paraganglioma, characterized by حميد أورام من ال head و neck, commonly في ال carotid body, an organ الذي senses O_2 levels في ال الدم. هذه mutations result في greater إنتاج من ROS, الذي السبب DNA damage و genome instability الذي يمكن lead إلى السرطان. Mutations الذي affect ال succinate-binding region في المعقد الثاني قد lead إلى degenerative changes في ال central nervous system, و بعض mutations هي مرتبط مع أورام من ال adrenal medulla.

Complex III of ETC

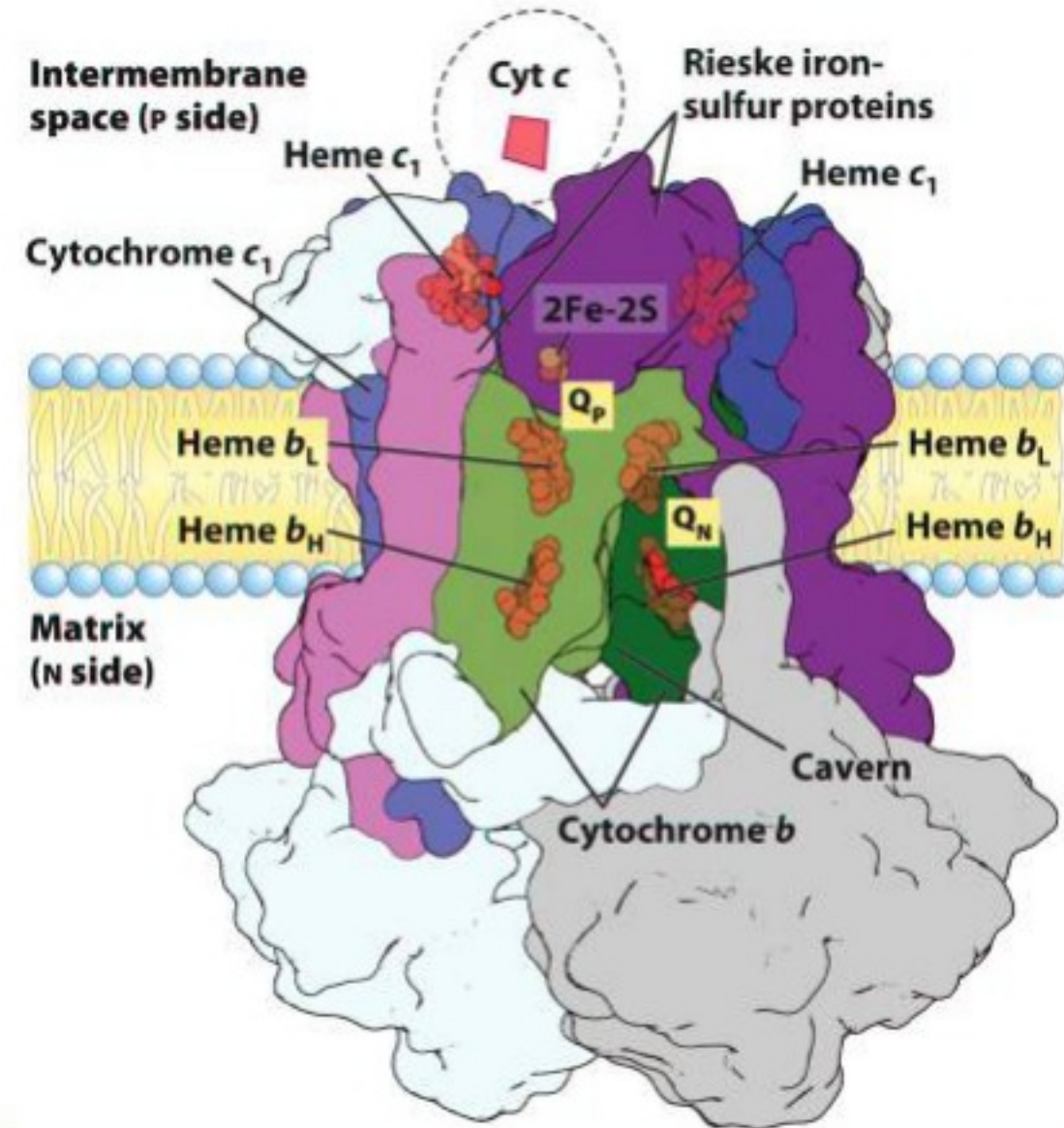
- Names: cytochrome bc₁ complex or CoQH₂-cytochrome c oxidoreductase, cytochrome reductase.
- Transfers electrons from ubiquinol (QH₂) to cytochrome c

Complex III of ETC

The complex is a dimer of identical monomers, each with 11 different subunits.

The functional core of each monomer consists of three subunits:

1. cytochrome b [with its two hemes (b_L and b_H)]
2. The Rieske iron-sulfur protein
3. Cytochrome c1 [its heme]



M.ELEMAN

ال المعقد الأول a dimer من identical monomers , كل مع 11 مختلف وحدات فرعية.

ال وظيفي core من كل monomer يتكوّن من ثلاثة وحدات فرعية:

1. السيتوكروم b [مع له اثنان hemes (b_L و b_H)]
2. ال Rieske iron-sulfur البروتين
3. السيتوكروم c1 [له هيم]

المعقد الثالث من ETC

Complex III of ETC

Heme bL (Low potential):

- **Reduction Potential:** Heme bL has a lower redox potential than heme bH. This lower potential allows it to facilitate electron transfer earlier in the Q cycle within Complex III.

Heme bH (High potential):

- **Reduction Potential:** Heme bH has a higher redox potential compared to heme bL. This higher potential is necessary for its role in accepting electrons within Complex III.

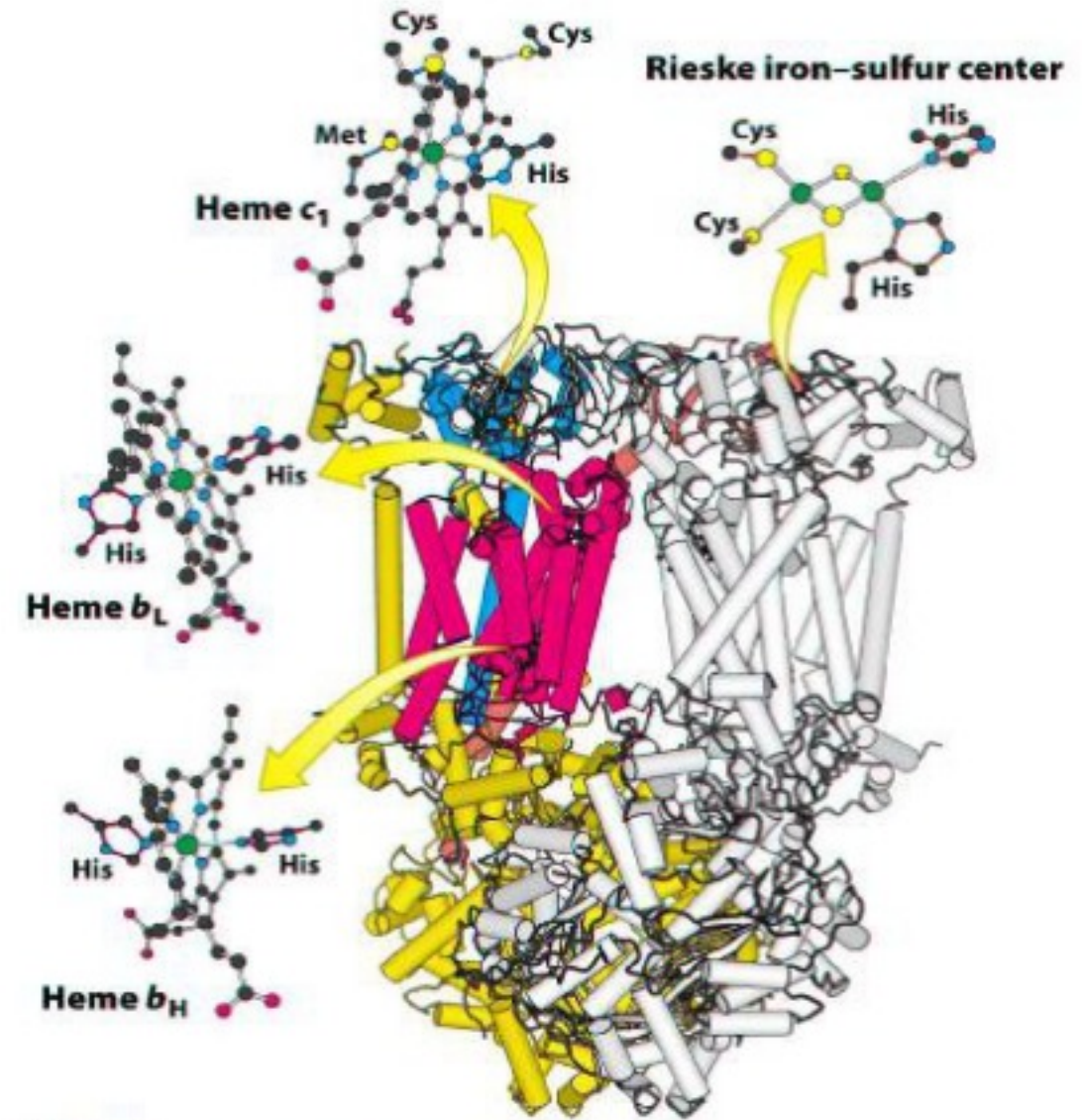


Figure 19.12
Biochemistry: A Short Course, First Edition
© 2010 W. H. Freeman and Company

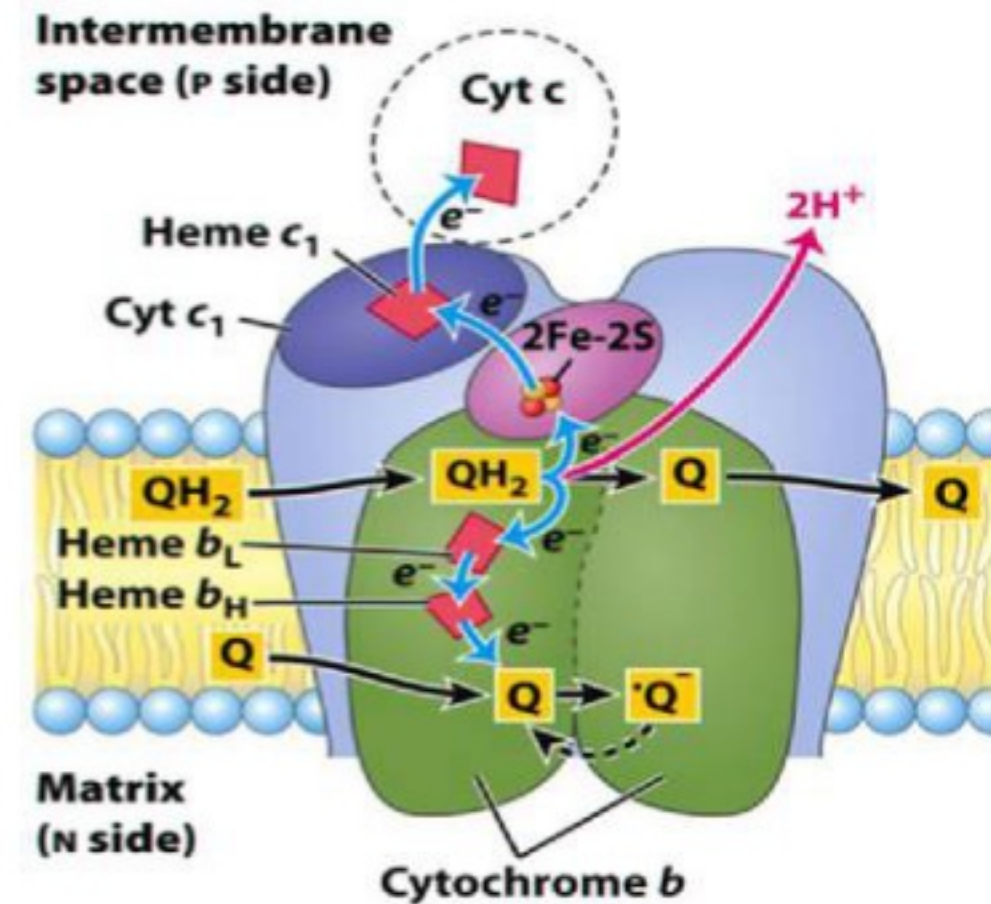
هيم bH (مرتفع جهد):

- الاختزال جهد: هيم bH لديه أعلى أكسدة واختزال جهد compared إلى هيم bL. هذا أعلى جهد هو necessary له role في قبول إلكترونات داخل المعقد الثالث. هيم bL (منخفض جهد):

- الاختزال جهد: هيم bL لديه أقل أكسدة واختزال جهد من هيم bH. هذا أقل جهد يسمح it إلى facilitate إلكترون نقل earlier في ال Q الدورة داخل المعقد الثالث. المعقد الثالث من ETC

Complex III of ETC

- In the transfer of electrons, coenzyme QH_2 has two electrons to transfer, but cytochrome c molecule can accept 1 electron.
- Each QH_2 donates:
 - one electron (via the Rieske Fe-S center) to cytochrome c_1 then cytochrome c .
 - one electron (via cytochrome b) to a molecule of Q .



• في ال نقل من إلكترونات, co الإنزيم QH_2 لديه

اثنان إلكترونات إلى نقل, but

السيتوكروم c جزيء يمكن يقبل 1 إلكترون.

• كل QH_2 donates:

1.

واحد إلكترون (عبر ال Rieske Fe-S مركز) إلى

السيتوكروم c_1 ثم السيتوكروم c .

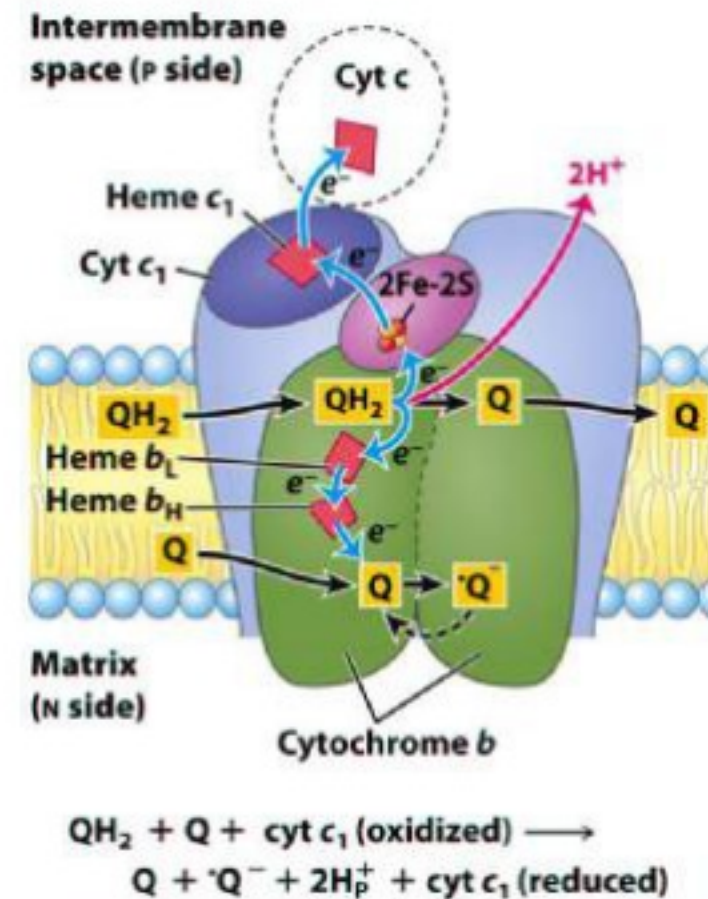
2.

واحد إلكترون (عبر السيتوكروم b) إلى a جزيء من Q .

المعقد الثالث من ETC

The Q Cycle of Complex III

- In the first stage, Q on the N side is reduced to the ubisemiquinone (semiquinone), which moves back into position to accept another electron.

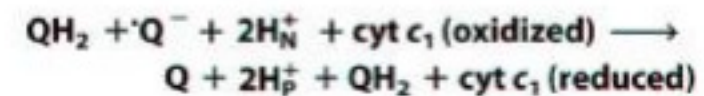
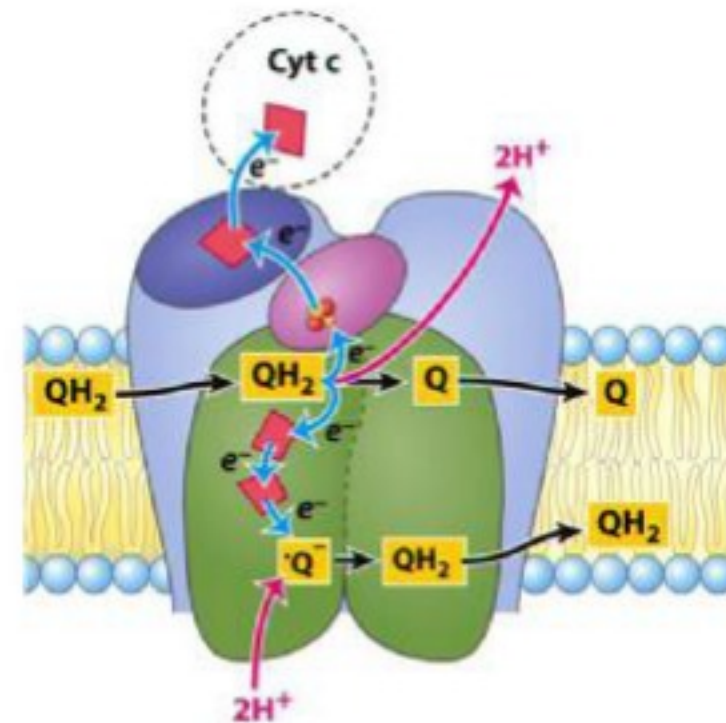


M.ELEMAN

ال Q الدورة من المعقد الثالث
 • في ال الأول stage, Q on N side هو مختزل إلى ال ubisemiquinone (semiquinone), الذي moves مرة أخرى إلى position إلى يقبل آخر إلكترون.

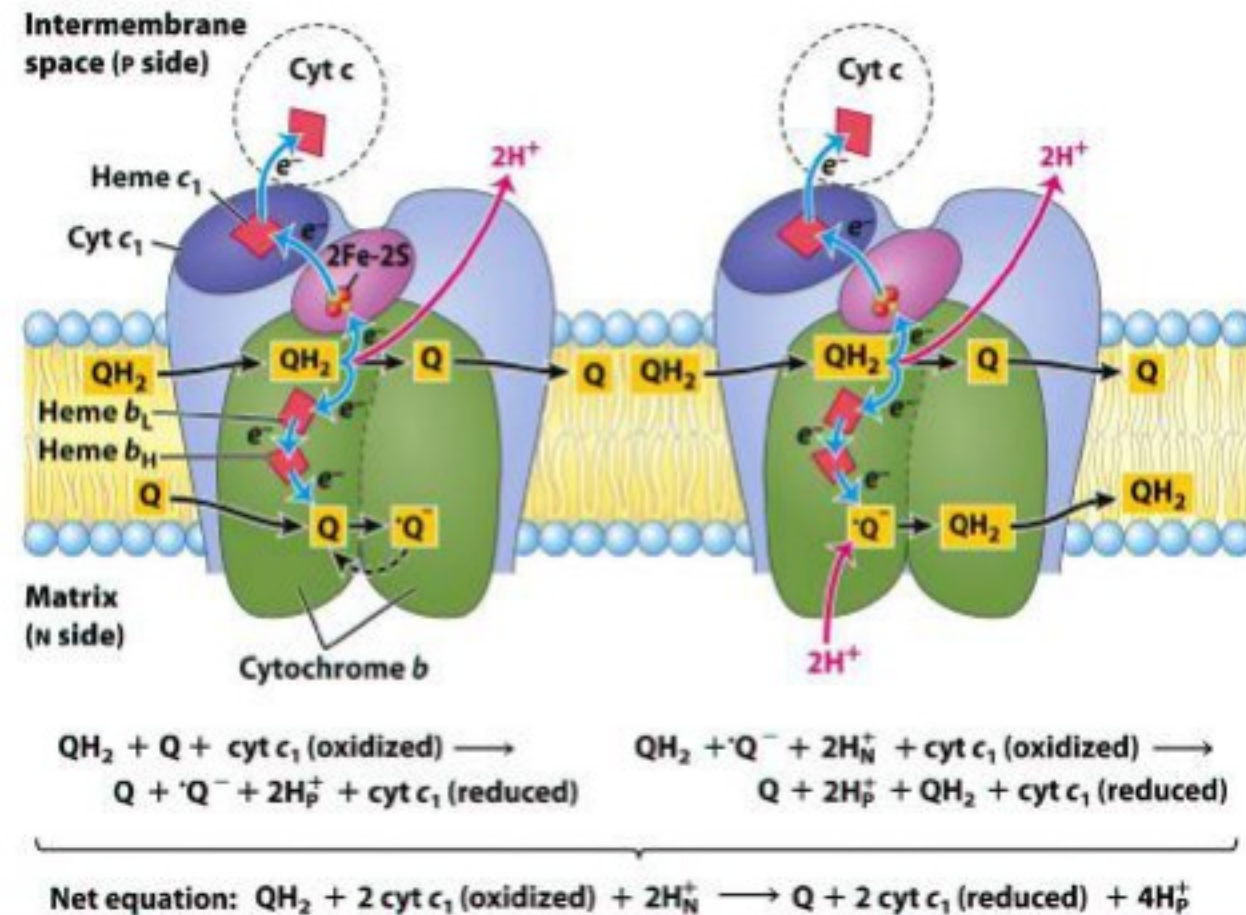
The Q Cycle of Complex III

- In the second stage, the semiquinone radical is converted to QH₂.



The Q Cycle of Complex III

- Meanwhile, on the P side of the membrane, two molecules of QH₂ are oxidized to Q, releasing two protons per Q molecule (four protons in all) into the intermembrane space.



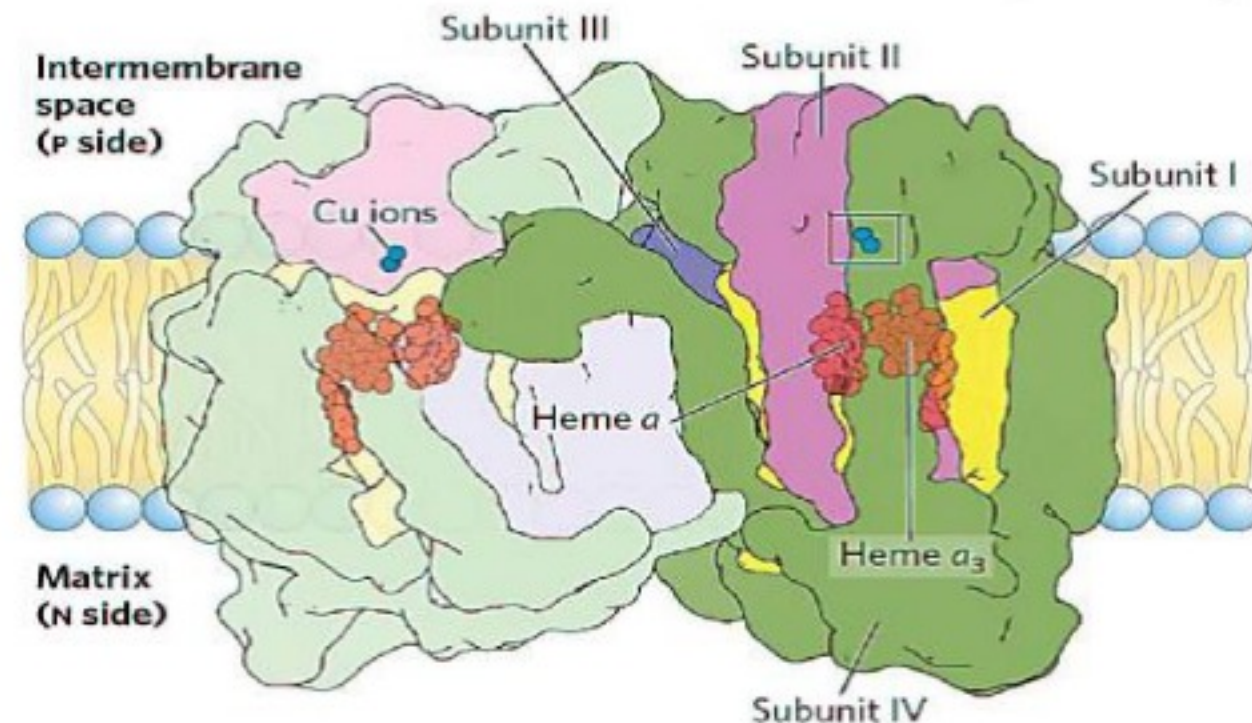
M. ELEYAN

ال Q الدورة من المعقد الثالث

- Meanwhile, on the P side of the membrane, two molecules of QH₂ are oxidized to Q, releasing two protons per Q molecule (four protons in all) into the intermembrane space.

Complex IV of ETC

- Names: Cytochrome oxidase
- Carries electrons from cytochrome c to molecular oxygen, reducing it to H_2O .
- Complex IV is a large, dimeric enzyme of the inner mitochondrial membrane, each monomer having 13 subunits



المعقد الرابع من ETC

- Names: السيتوكروم oxidase
- Carries إلكترونات من السيتوكروم c إلى جزيئي الأكسجين, reducing it إلى H_2O .
- المعقد الرابع هو a large, dimeric الإنزيم من ال inner الميتوكوندري الغشاء, كل monomer having 13 وحدات فرعية

Complex IV of ETC

Subunit I has two heme groups (a and a_3) near a single copper ion, Cu_B . Heme a_3 and Cu_B form a binuclear Fe-Cu center.

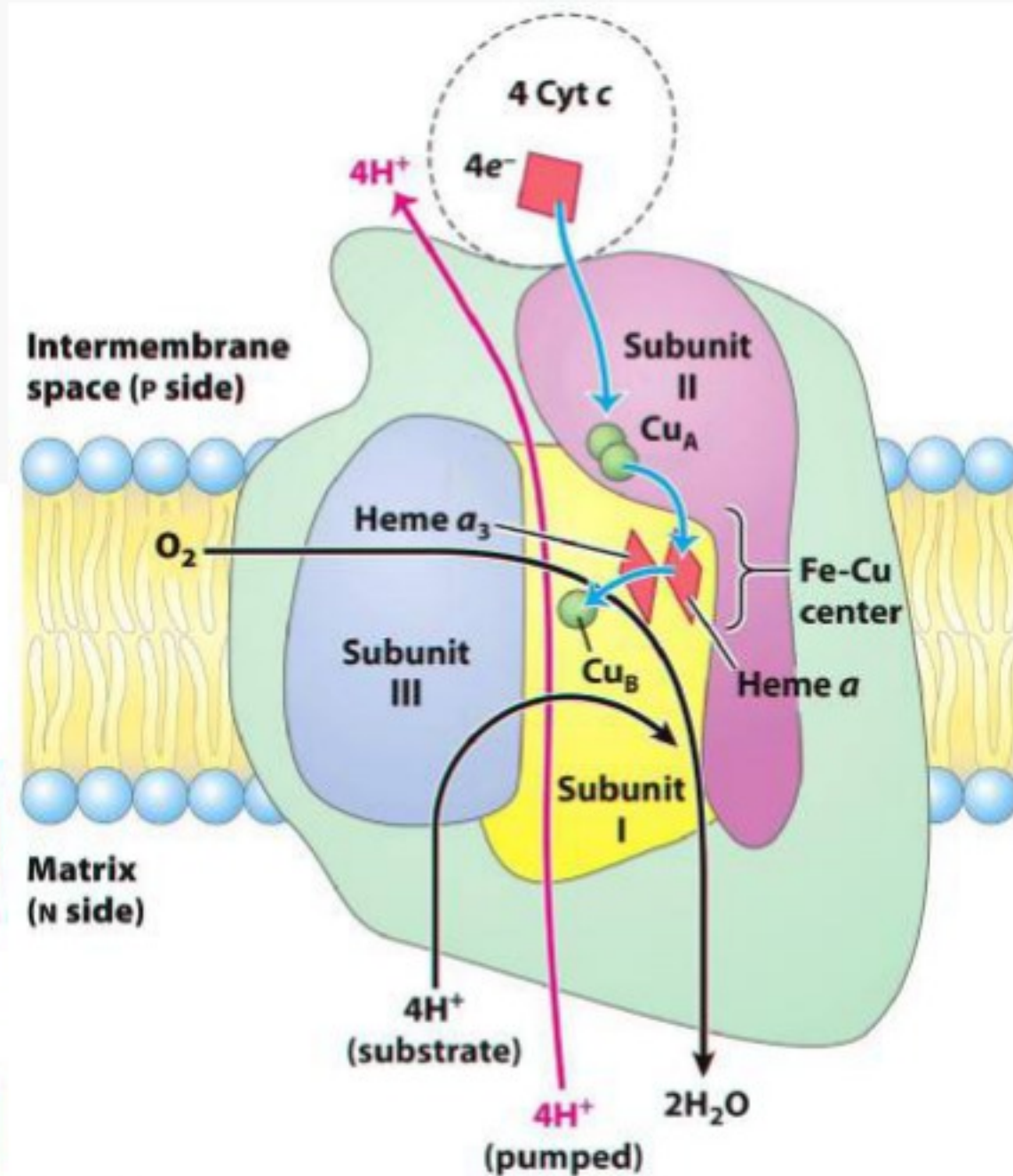
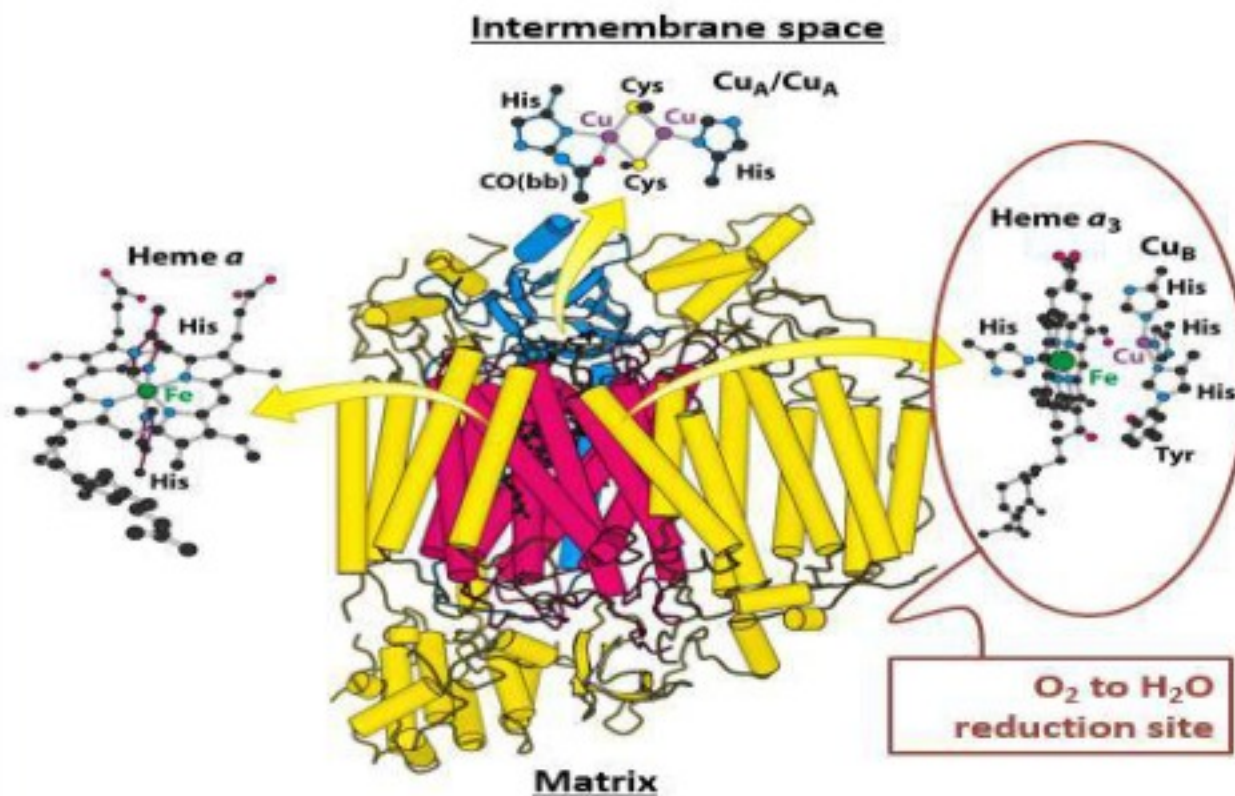


Figure 19-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company



المعقد الرابع من ETC

وحدة فرعية I لديه اثنان هيم مجموعات (a و a_3)
near a single نحاس أيون, Cu_B . هيم a_3 و
 Cu_B يُكوّن binuclear Fe-Cu a مركز.

Complex IV of ETC

- Subunit II contains two Cu ions and cytochrome c-binding site.
- Subunit III is essential for rapid proton movement.
- The roles of the other 10 subunits in mammalian Complex IV are not fully understood, although some function in assembly or stabilization of the complex.

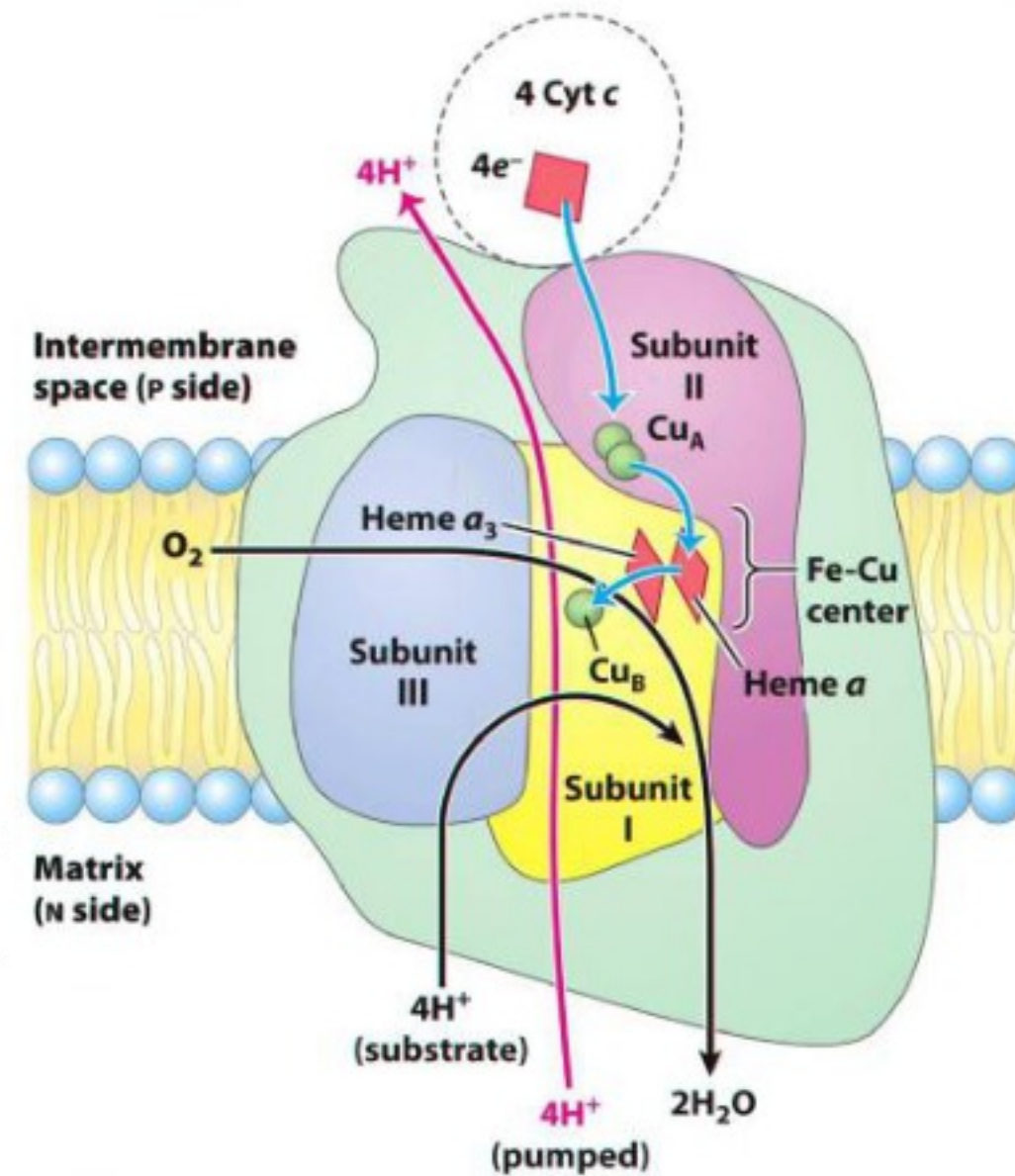


Figure 19-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

المعقد الرابع من ETC

- وحدة فرعية II يحتوي على اثنان Cu أيونات و السيتوكروم c- الارتباط موقع.
- وحدة فرعية III هو rapid ل essential بروتون movement.
- ال roles من ال آخر 10 وحدات فرعية في mammalian المعقد الرابع هي لا fully understood, على الرغم من بعض الوظيفة في assembly أو stabilization من ال معقد.

Path of electrons through Complex IV

- The three proteins critical to electron flow are subunits I, II, and III.
- Electron transfer through Complex IV begins with cytochrome c (top).
- Two molecules of reduced cytochrome c each donate an electron to Cu_A .

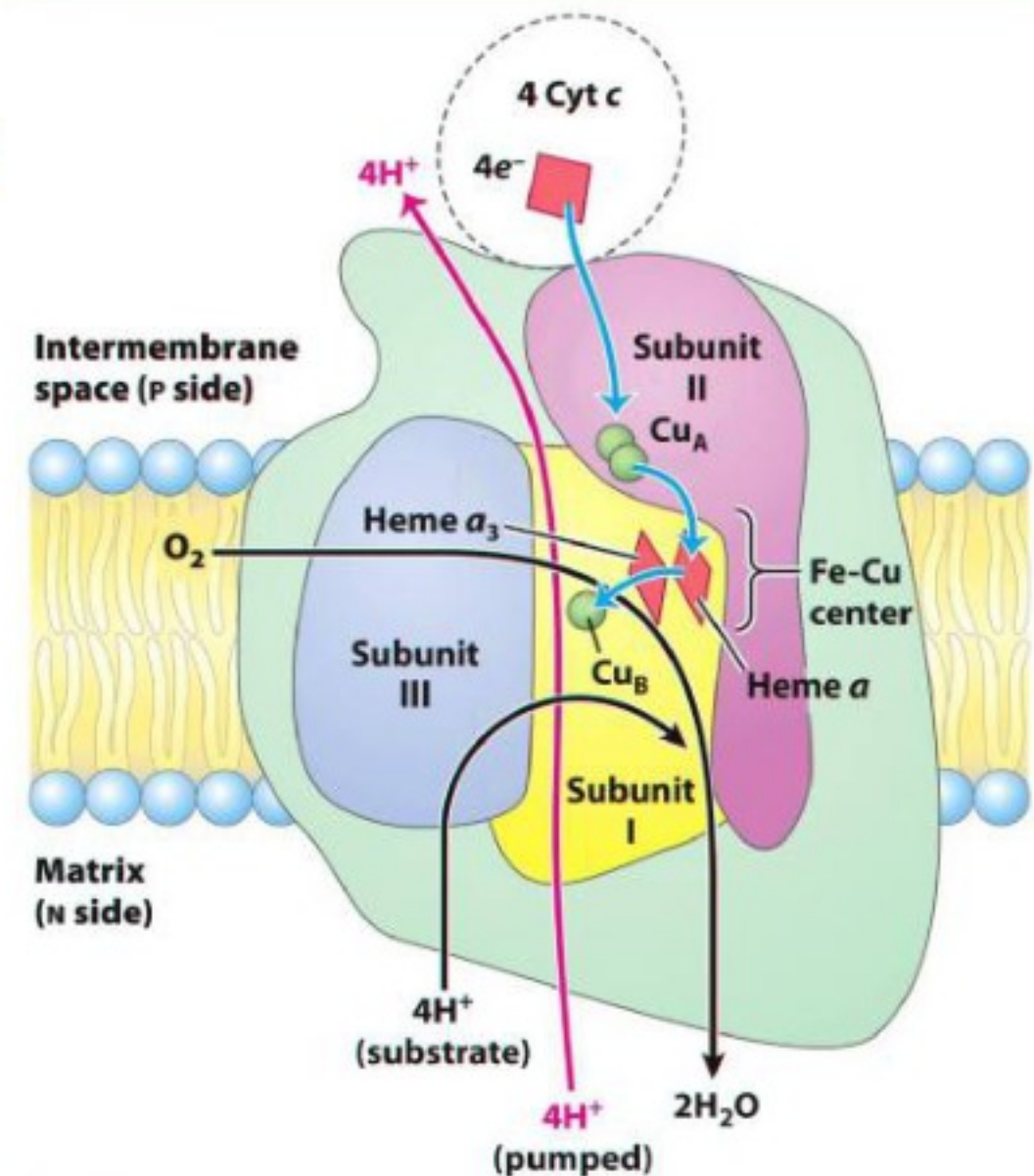


Figure 19-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

المسار من إلكترونات عبر المعقد الرابع

- ال ثلاثة البروتينات critical إلى إلكترون تدفق هي وحدات فرعية I, II, و III.
- إلكترون نقل عبر المعقد الرابع begins مع السيتوكروم c (top).
- اثنان جزيئات من مختزل السيتوكروم c كل يمنح an إلكترون إلى Cu_A .

Path of electrons through Complex IV

From here, electrons pass through heme a to the Fe-Cu center (heme a_3 and Cu_B).

1. Two molecules of cytochrome c sequentially transfer electrons to reduce Cu_B and heme a_3
2 Cytochrome c

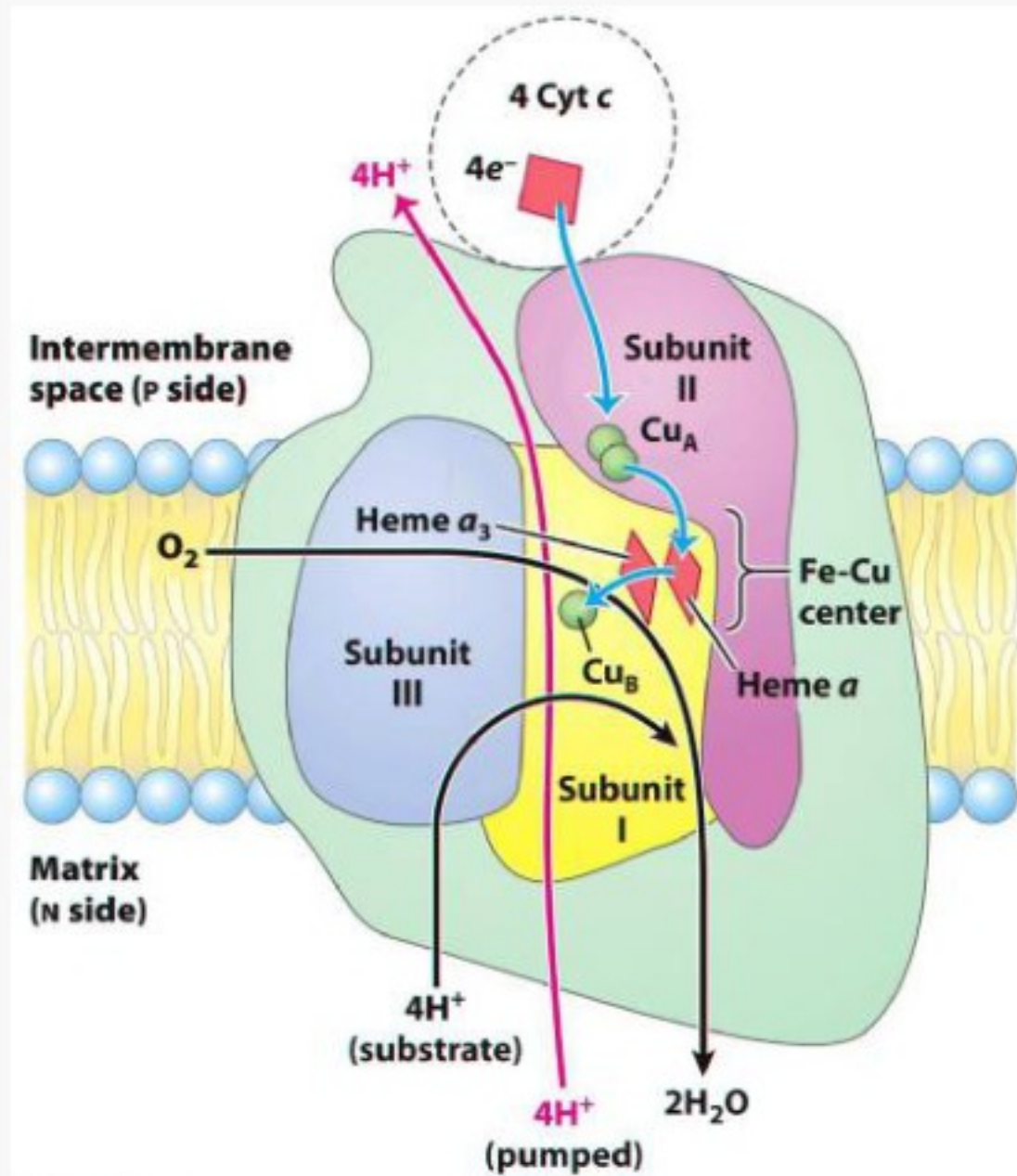
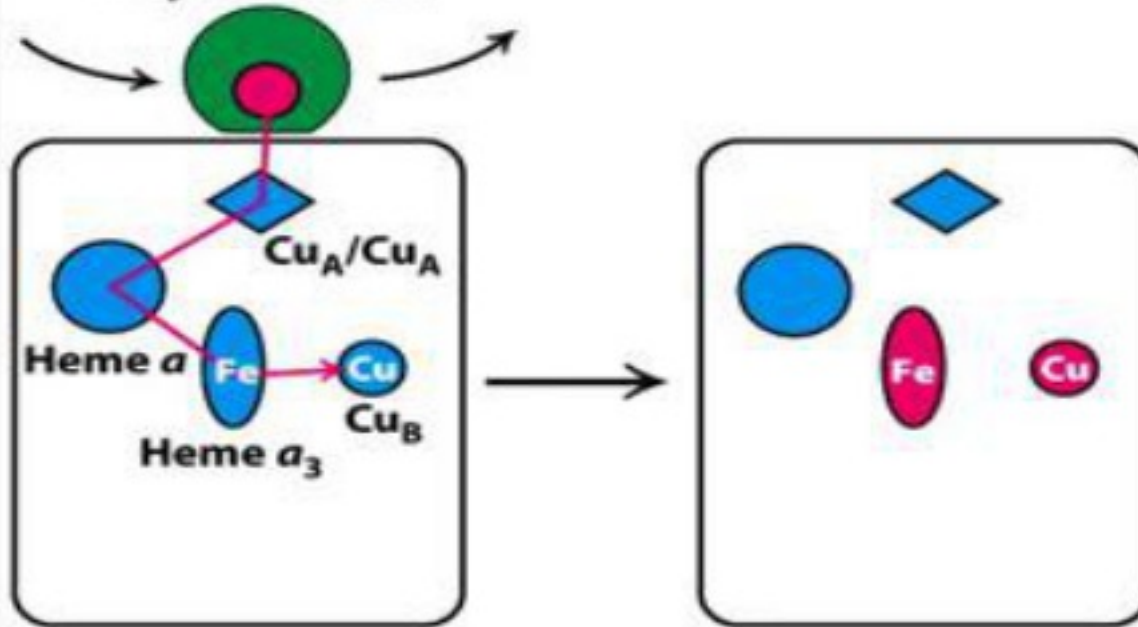
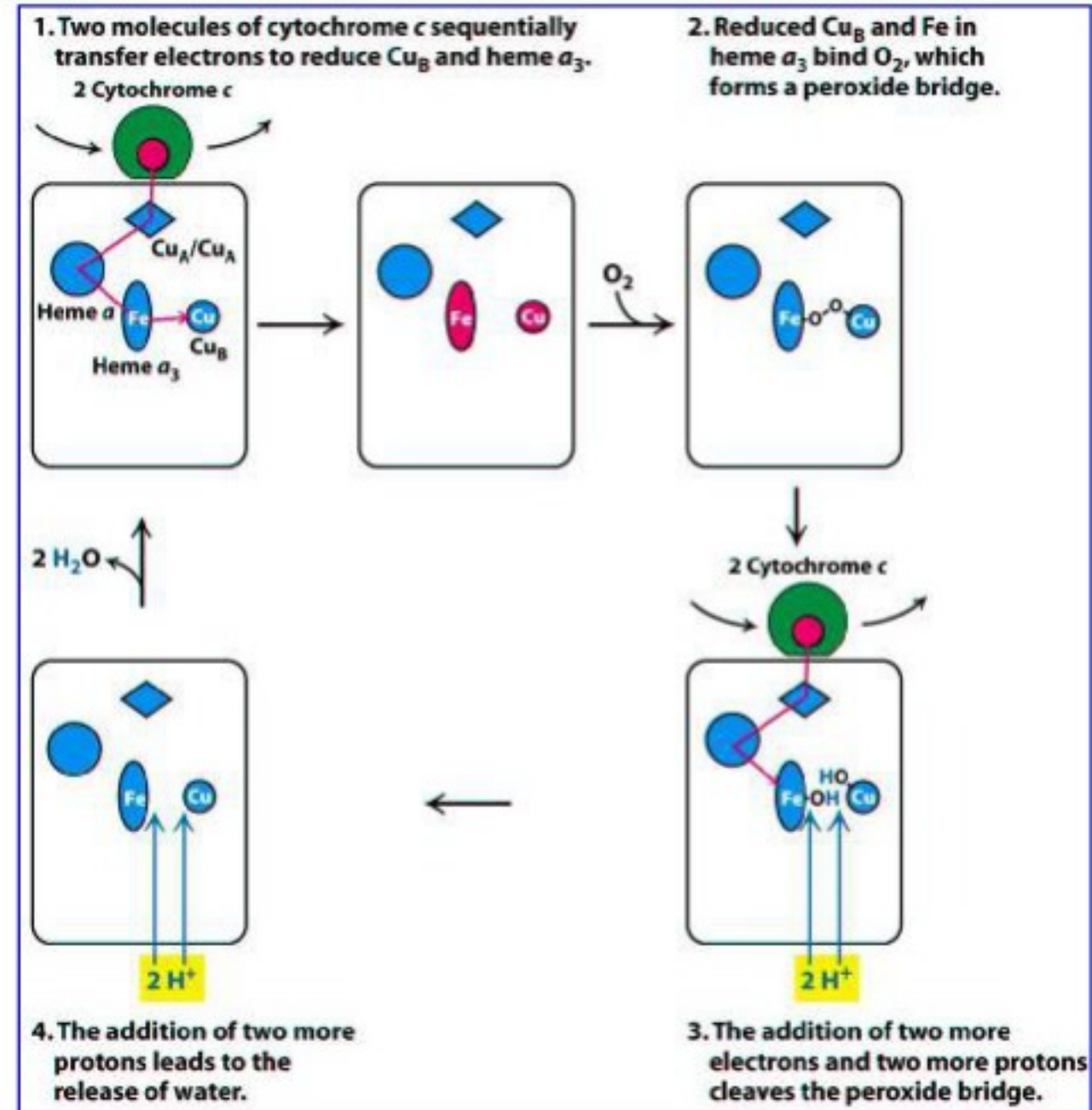


Figure 19-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

المسار من إلكترونات عبر المعقد الرابع
من هنا، إلكترونات pass عبر هيم a إلى
ال Fe-Cu مركز (هيم a_3 و Cu_B).

Path of electrons through Complex IV

- Oxygen now binds to heme a₃ and is reduced to its peroxy derivative (O_2^{-2}) by two electrons from the Fe-Cu center.



• الأكسجين now يرتبط إلى هيم a₃ و هو

مختزل إلى له O_2 peroxy derivative

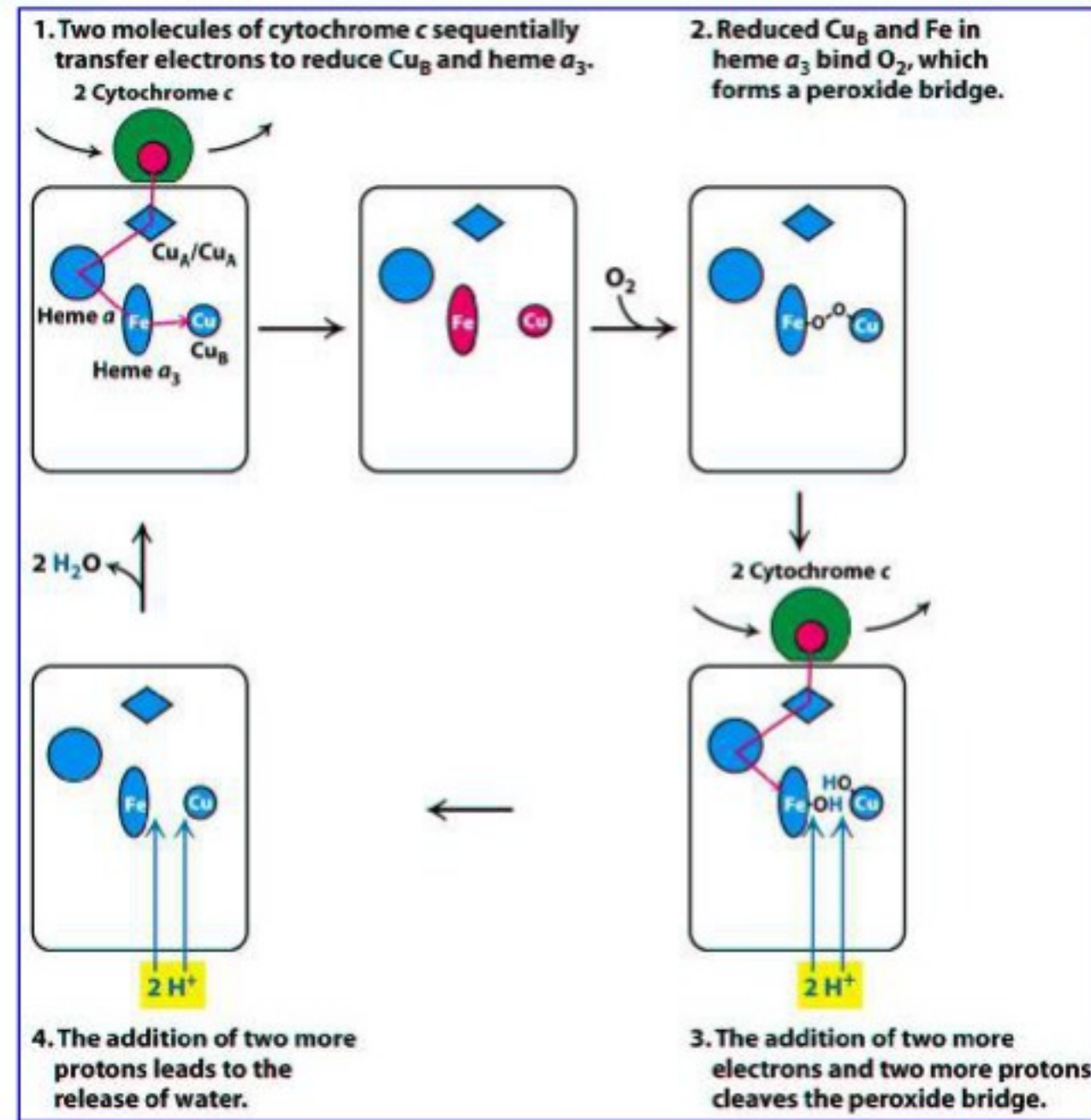
by (2-

اثنان إلكترونات من ال Fe-Cu مركز.

المسار من إلكترونات عبر المعقد الرابع

Path of electrons through Complex IV

- Delivery of two more electrons from cytochrome c (top), for a total of four electrons, converts the O_2^{-2} to two molecules of water, with consumption of four “substrate” protons from the matrix.



• **Delivery من اثنان أكثر إلكترونات من السيتوكروم**

c (top) , a total ٤ من أربعة إلكترونات, converts ال

O_2

– 2 إلى اثنان جزيئات من الماء, مع

consumption من أربعة “الركيزة” بروتونات من

ال المصفوفة.

المسار من إلكترونات عبر المعقد الرابع

- At the same time, four protons are pumped from the matrix for every four electrons passing through Complex IV.

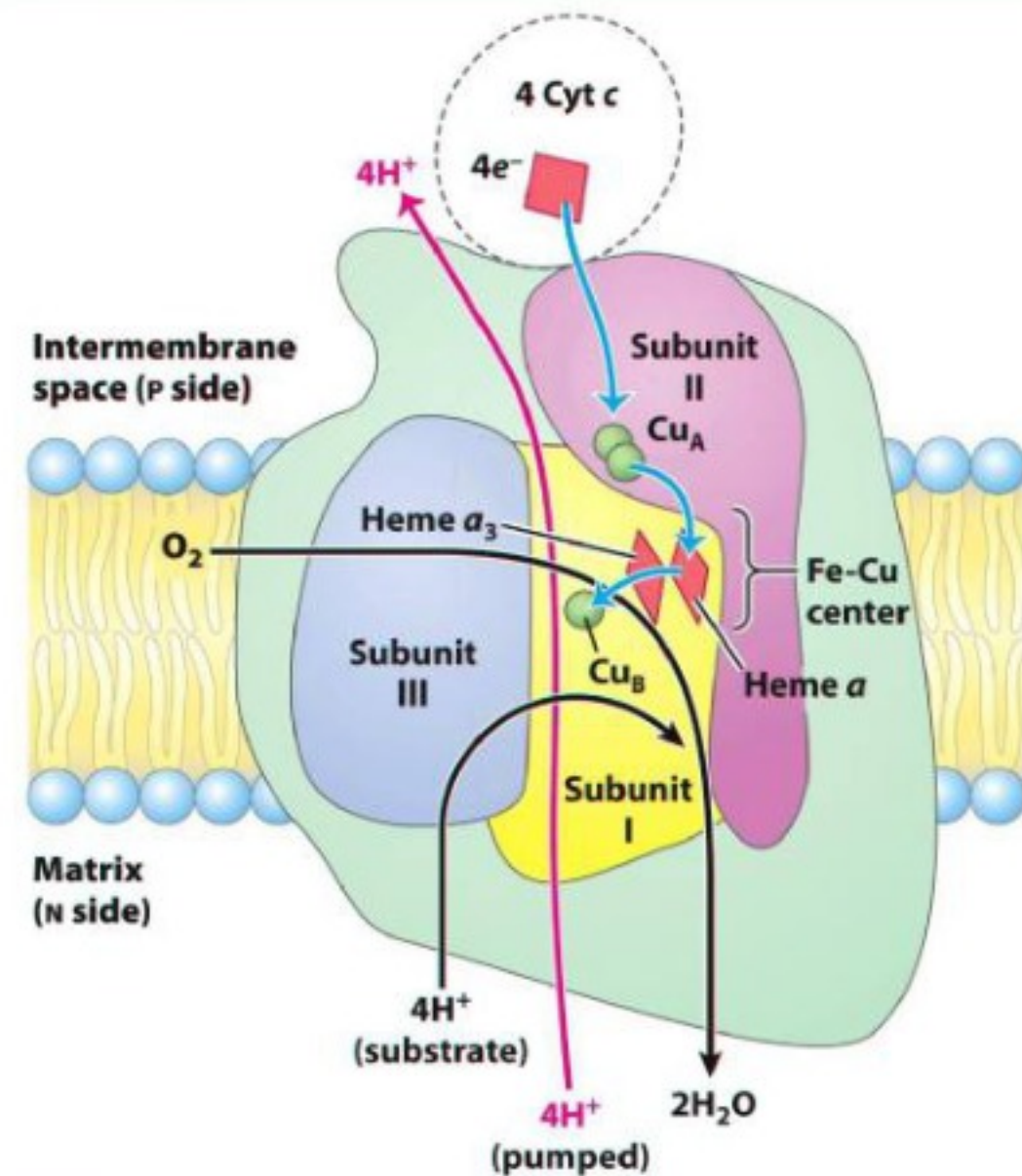
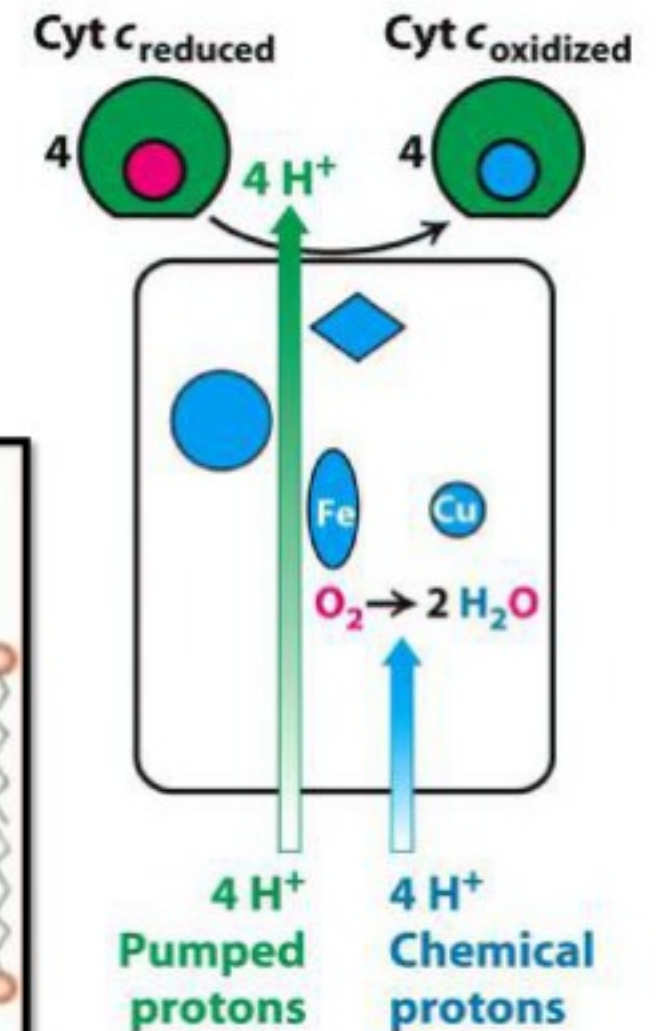
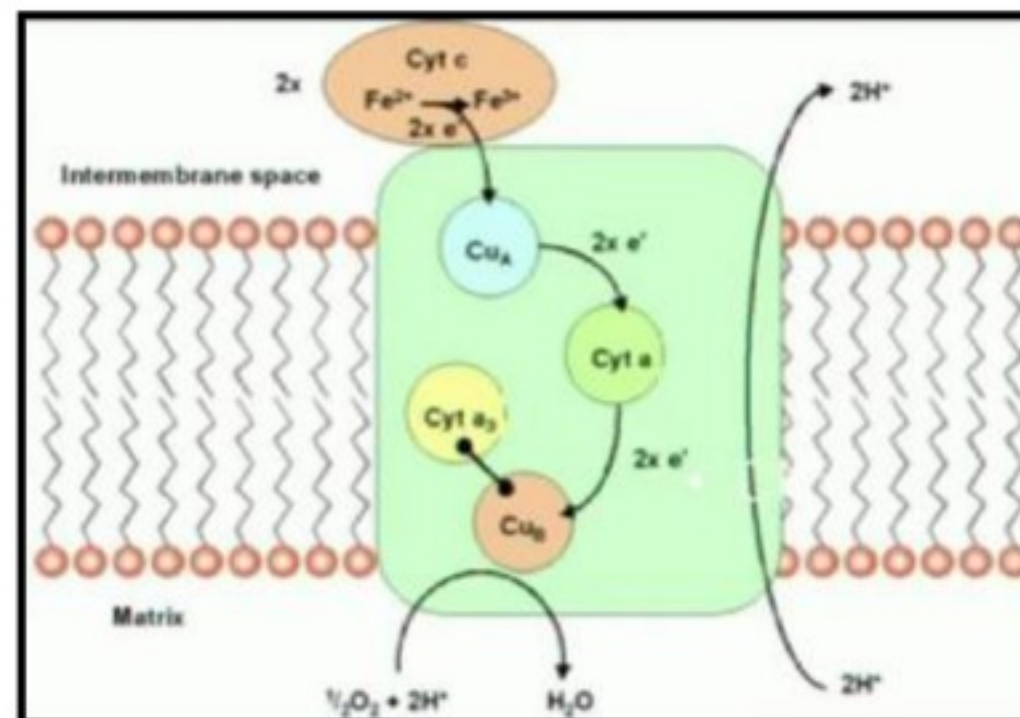


Figure 19-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

• At ال نفس time, أربعة بروتونات هي مضخوخ من ال المصفوفة ل every أربعة إلكترونات passing عبر معقد

A simplified reaction sequence is presented here



CytCreduced CVE Coxidizea

an 4 4 هنا presented هو sequence A simplified

& ,(*cyt c (red) + O, + 8H*,,,, 4 cyt c (ox) + 2H,O + 4H 4

Qo 7

iinonina spans j 0,->2H,0

299999999

aut 4Ht

مضخوخ كيميائي

بروتونات _ بروتونات

,606605008

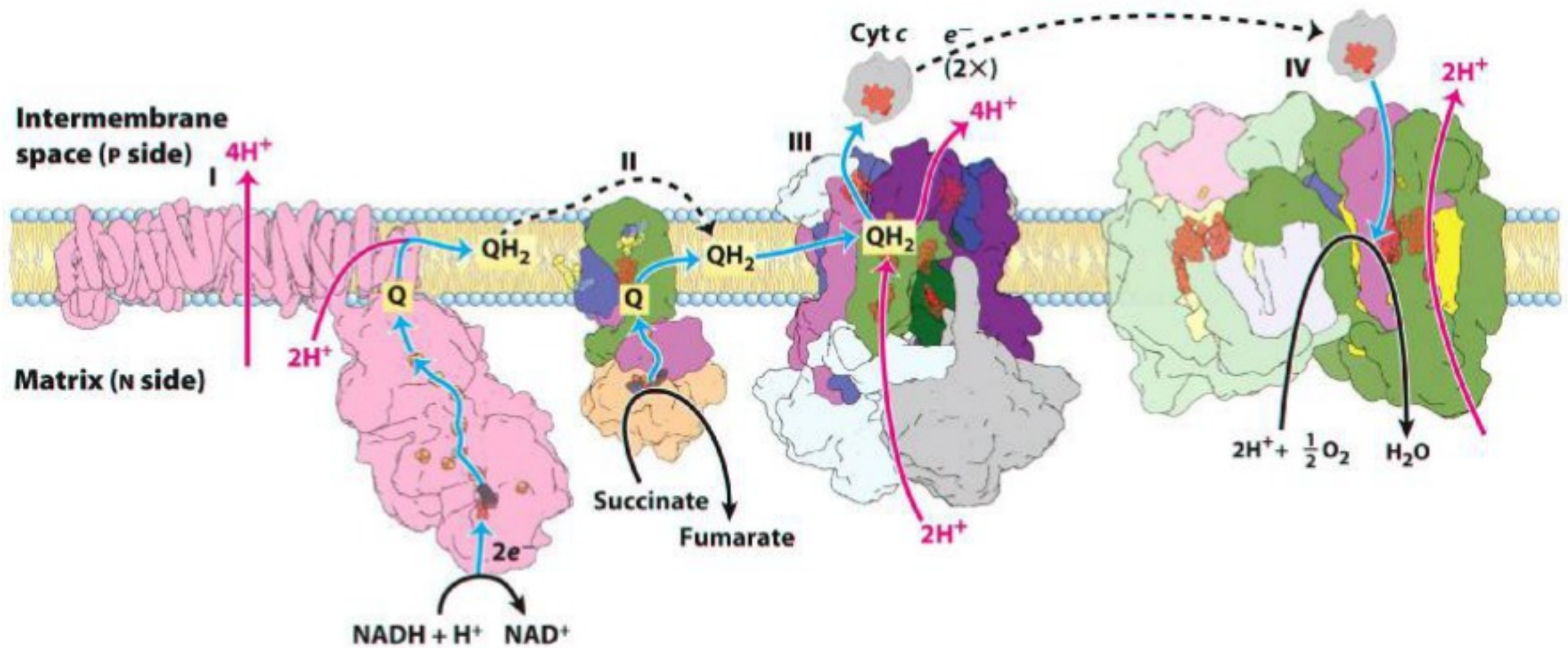


Figure 19-16
 Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Intermembrane

*space (P side) ' 4H

(n side) المصفوفة

NADH + H NAD

Figure 19-16

Biochemistry, Sixth Edition من Lehninger Principles

Company و W.H. Freeman 2013 ©

OU ELEN

Mitochondrial Electron-Transport Chain Components

Table 19.2 Components of the mitochondrial electron-transport chain

Enzyme complex	Mass (kd)	Subunits	Prosthetic group	Oxidant or reductant		
				Matrix side	Membrane core	Cytoplasmic side
NADH-Q oxidoreductase	>900	46	FMN Fe-S	NADH	Q	
Succinate-Q reductase	140	4	FAD Fe-S	Succinate	Q	
Q-cytochrome c oxidoreductase	250	11	Heme b_H Heme b_L Heme c_1 Fe-S		Q	Cytochrome c
Cytochrome c oxidase	160	13	Heme a Heme a_3 Cu_A and Cu_B			Cytochrome c

M.ELEYAN

الميتوكوندري Electron-Transport سلسلة Components

Table 19.2 Components من ال الميتوكوندري electron-transport سلسلة

reductant, Oxidant

الإنزيم معقد (kd) وحدات فرعية Membranecore side Matrixside Prostheticgroup سيتوبلازمي side

NADH-Q oxidoreductase >900 46 FMN NADH Q

Fe-S

Succinate-Q reductase 140 4 FAD Succinate Q

Fe-S

Q-cytochrome c oxidoreductase 250 1 هيم Q, b_h السيتوكروم c

هيم 6,

هيم C,

Fe-S

السيتوكروم c oxidase 160 13 Hemea السيتوكروم c

هيم a,

,Cu₉,Cu

OU FI EN

BioVisions

at Harvard University

biovisions.mcb.harvard.edu

All credits for copyrighted materials are listed at the end of this work.

M. ELEYAN

Dr. Mohammed Eleyan- Medical Embryology 2021-2022

جميع credits ل copyrighted materials هي listed at ال end من هذا يعمل.

Chemiosmotic Model

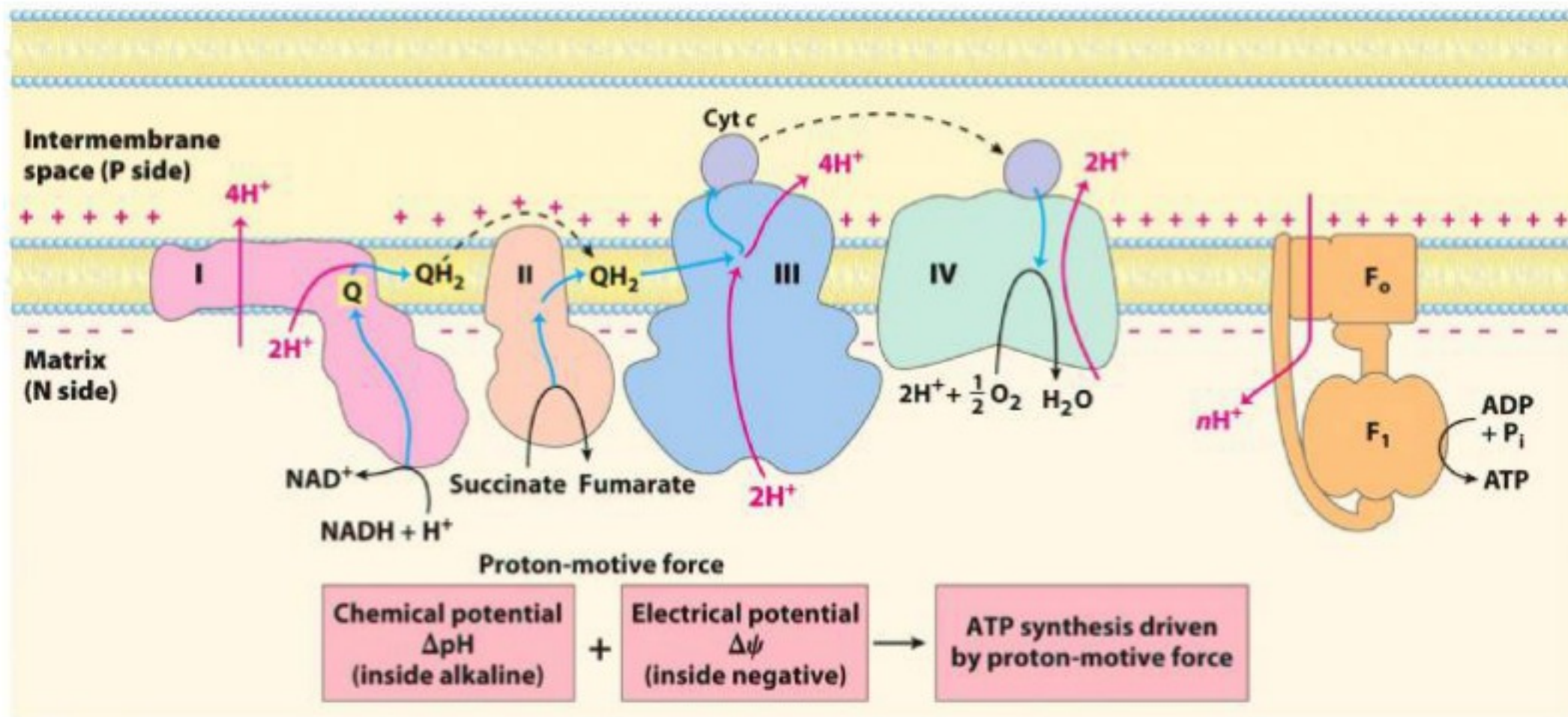


Figure 19-19
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

M. E. LEYAN

النموذج الكيمائي الأسموزي

Se ot Ci CLL Lei hh hkl oe tot hl tS lit het nt Sr يكون

Intermembrane
space (P side)

++

*2H

te tte te] et eee eee\

Whe eee! EW ea AP'

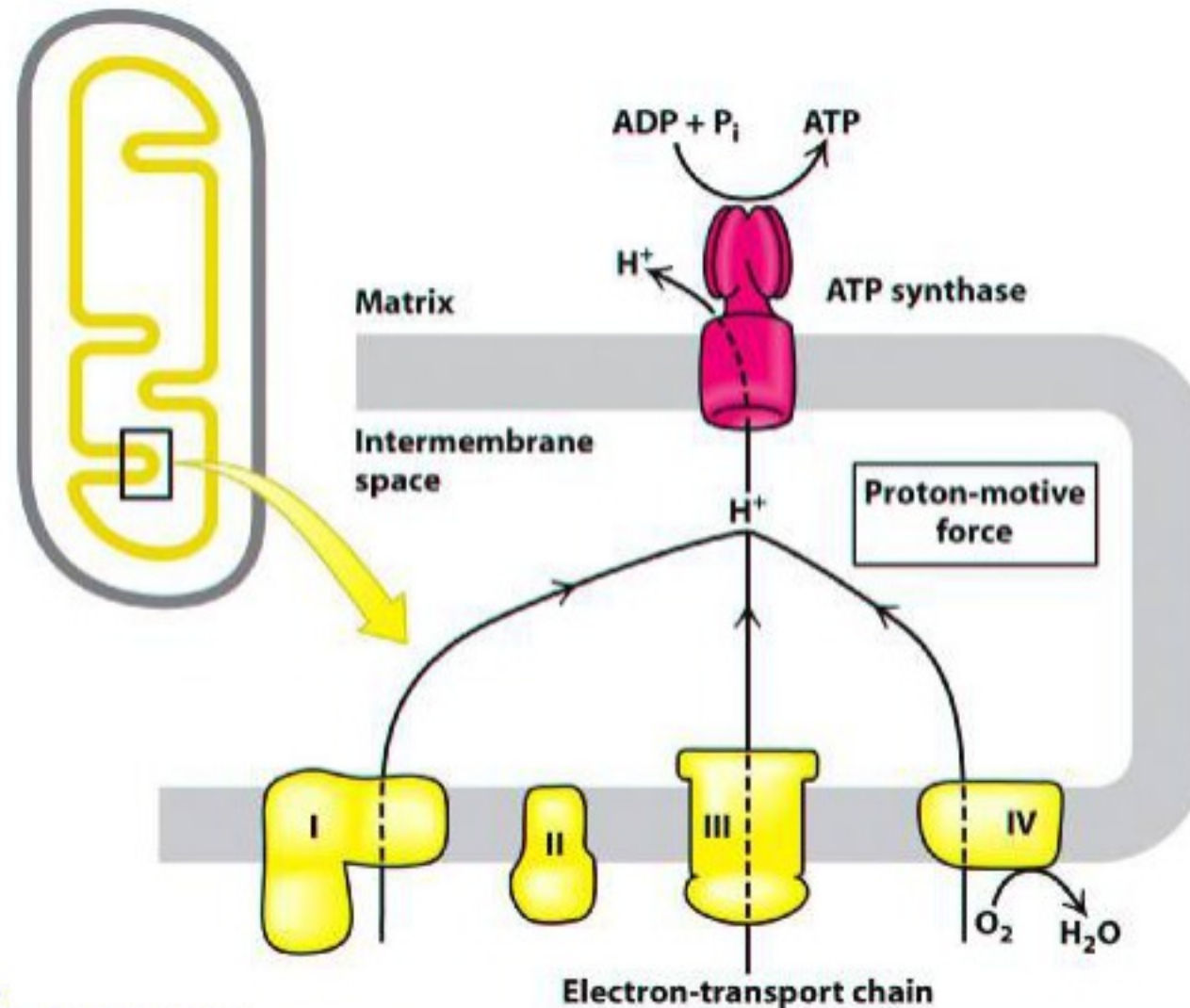
Figure 19-19

Biochemistry, Sixth Edition من Lehninger Principles

Company و W.H. Freeman 2013 ©

OU ELEN

ATP Synthesis via a Proton Gradient



The two major 20th century biological discoveries:

DNA structure and
ATP synthesis

M. & LEYAN

تخليق ATP عبر تدرج البروتونات
ال اثنان الرئيسي 20th century biological
:discoveries
DNA البنية و
ATP التخليق

Mitochondrial ATP synthase complex

Complex V, also known as **ATP synthase**, is a complex molecular machine that catalyzes the synthesis of ATP from ADP and inorganic phosphate (P_i) using the energy stored in a proton gradient across the inner mitochondrial membrane.

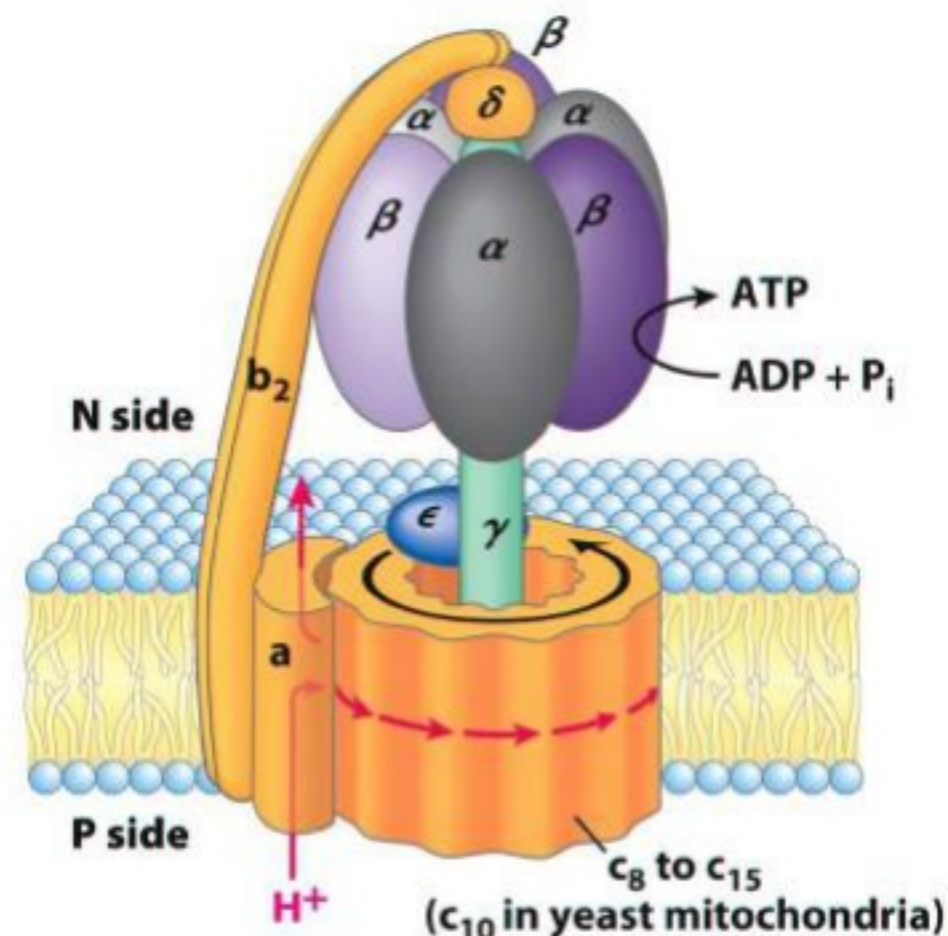


Figure 19-25a
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W.H. Freeman and Company

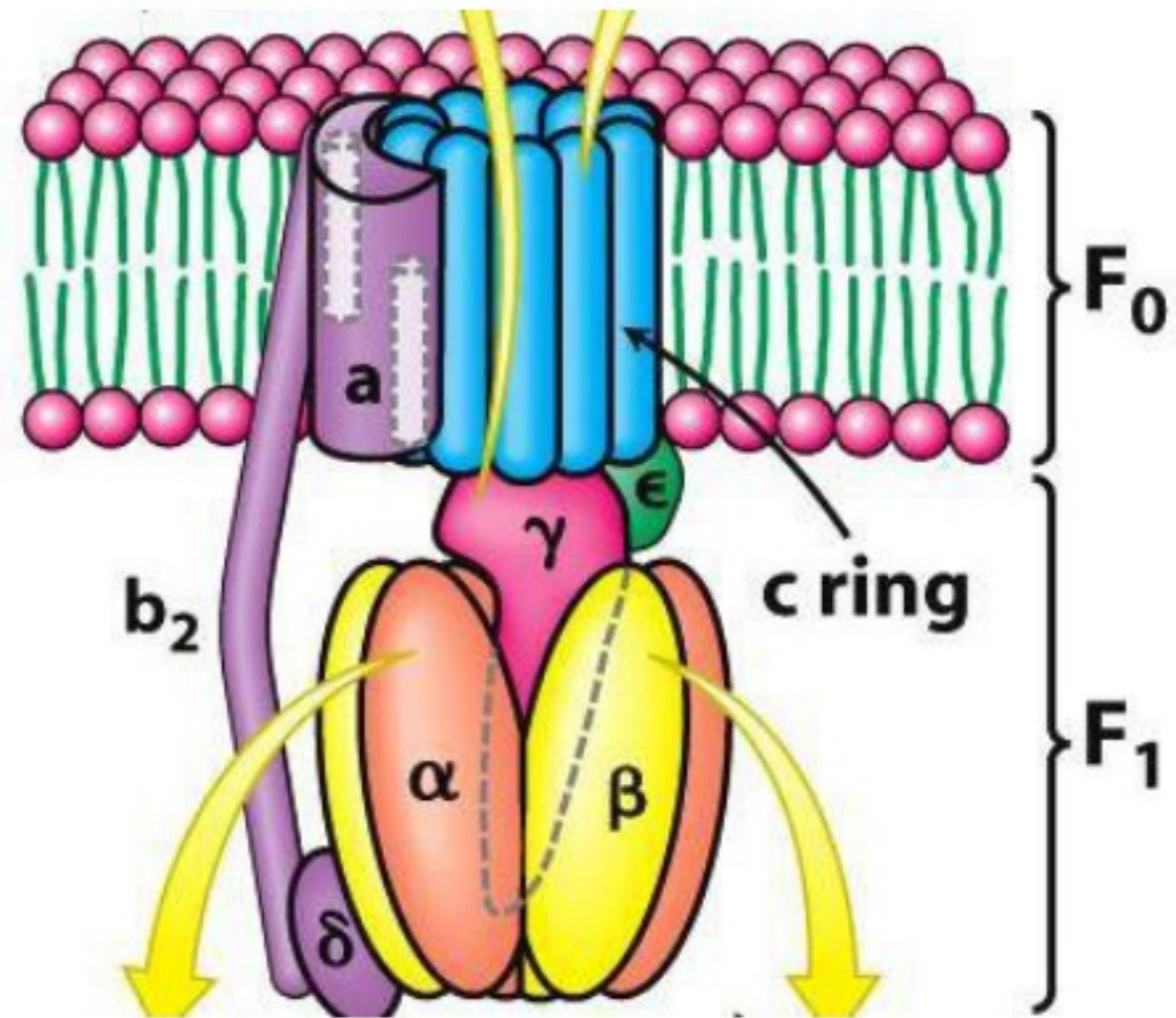
M.ELEMAN

الميتوكوندري إنزيم تصنيع ATP (ATP سينثاز) معقد
المعقد الخامس، أيضًا معروف as إنزيم تصنيع ATP (ATP سينثاز)، هو a
معقد جزيئي machine الذي يحقّر ال
التخليق من ATP من ADP و غير عضوي
فوسفات (P_i) using ال الطاقة stored في a بروتون
تدرج عبر ال inner الميتوكوندري الغشاء.

Structure of ATP Synthase

- ATP synthase is composed of two main components:

1. Proton-Conducting (F_0) complex
2. Catalytic (F_1) complex



M.ELEMAN

البنية من إنزيم تصنيع ATP (ATP سينثاز)

- إنزيم تصنيع ATP (ATP سينثاز) هو composed من اثنان الرئيسي components:

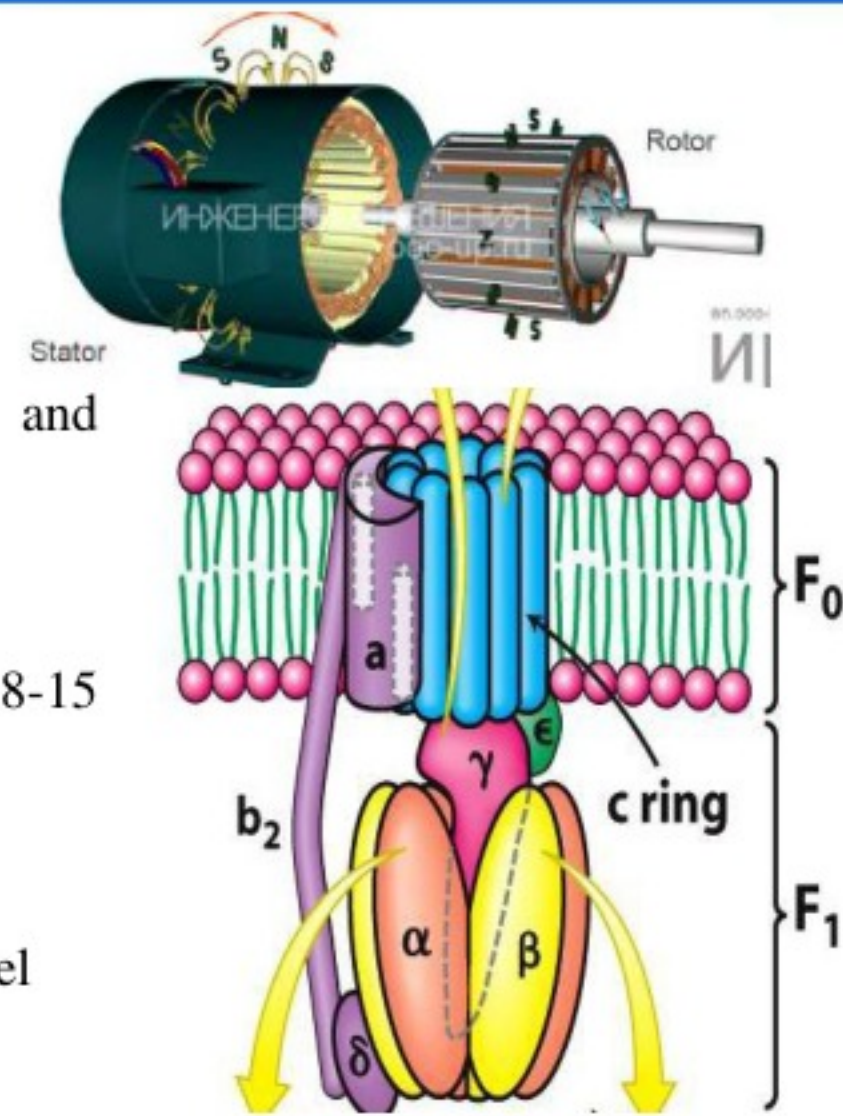
1.

معقد توصيل البروتونات (F_0)

2.

المعقد التحفيزي (F_1)

ATP Synthase



- **F₀ complex:** Embedded in the inner mitochondrial membrane and consists of a, b, and c subunits
- C subunit (ring) is embedded in the membrane, comprising 8-15 subunits, rotor ring.
- A subunit binds to the outside of the ring, , it forms a proton channel
- B subunit is an extended arm to f₁ complex to stabilize it.

M.ELEMAN

إنزيم تصنيع ATP (ATP سينثاز)

F₀ معقد: Embedded في ال inner الميتوكوندري الغشاء و يتكوّن من a, b, و c وحدات فرعية

C وحدة فرعية (ring) هو embedded في ال الغشاء, comprising 8-15 وحدات فرعية, دوار ring.

A وحدة فرعية يرتبط إلى ال خارج من ال ring,, it forms a بروتون قناة

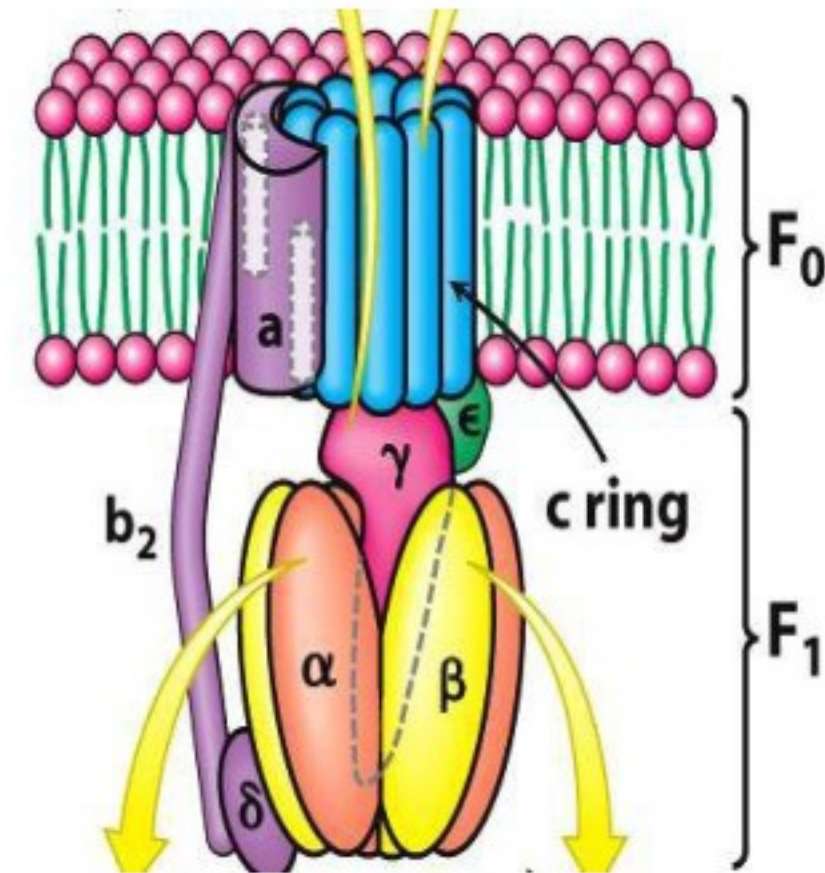
B وحدة فرعية هو an extended arm إلى f₁ معقد إلى stabilize it.

ATP Synthase

F_1 contains:

α_3, β_3 hexameric ring, central stalk (γ, ϵ), and δ

Some texts: central stalk and C-ring form the rotor and remaining molecule is the stator



F1 يحتوي على:

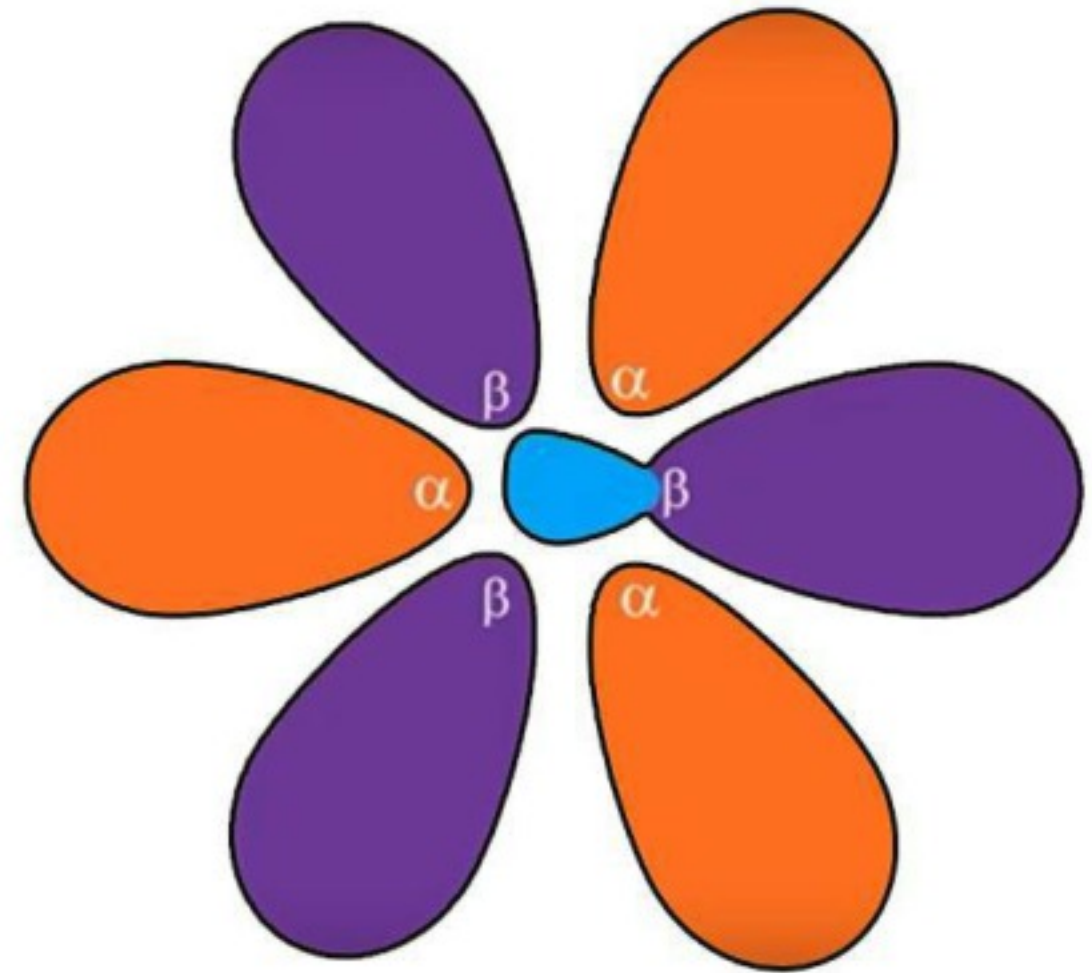
δ و α_3, β_3 heximeric ring, central stalk (γ, ϵ)

بعض texts: central stalk و C-ring يُكوّن ال دوار و

remaining جزئي هو ال ثابت

إنزيم تصنيع ATP (ATP سينثاز)

- The F1 subunit of ATP synthase has 3 α and 3 β subunits.
- Alternating α and β subunits are arranged in a hexamer.
- The γ subunit is a central shaft.
- Each of the β subunits has a catalytic site for ATP synthesis.



M.ELEMAN

• ال F1 وحدة فرعية من إنزيم تصنيع ATP (ATP سينثاز) لديه 3 α و 3 β وحدات فرعية.

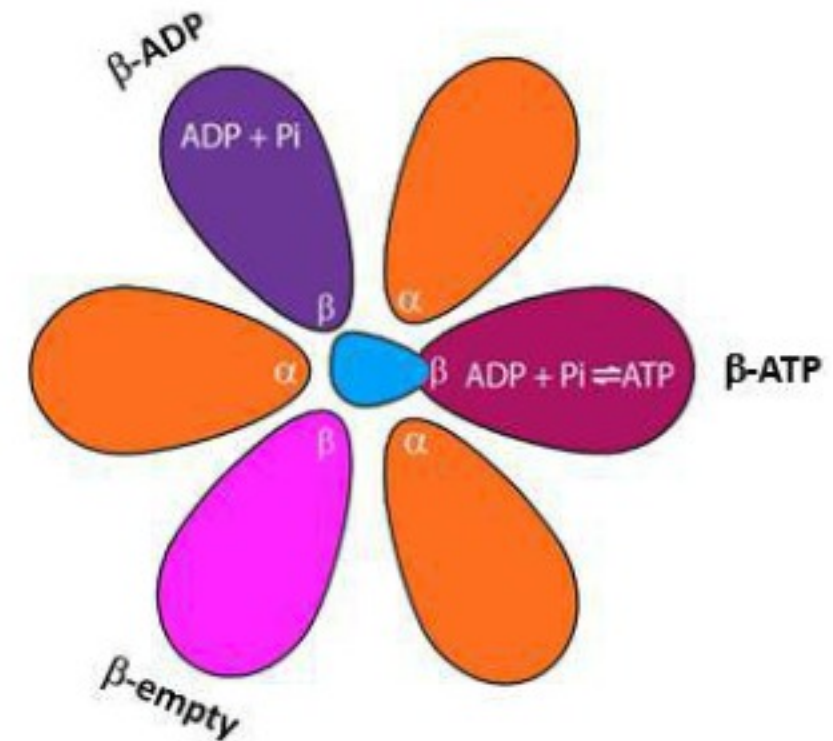
• Alternating α و β وحدات فرعية هي arranged في a hexamer.

• ال γ وحدة فرعية هو a central shaft.

• كل من ال β وحدات فرعية لديه a تحفيزي موقع لـ ATP التخليق.

The three β subunits are each in a different conformation,
 β -empty, β -ADP, or β -ATP.

Each β subunit alternates between conformations,
 β -empty $\rightarrow$ β -ADP + Pi $\rightarrow$ β -ATP.

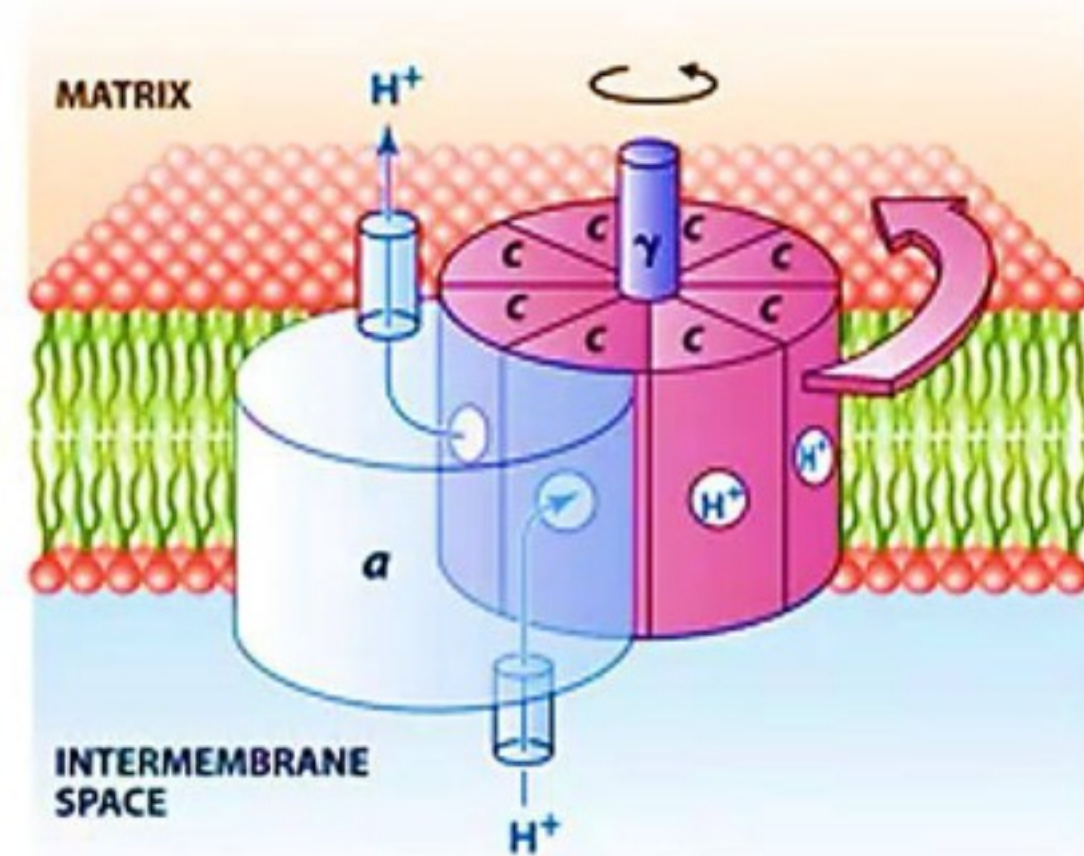


Proton Motion Across the Membrane Drives C-Ring Rotation

H^+ enter the *a* subunit through proton entry channel, this allows the H^+ to access to *c*-subunit

The *c*-ring rotates 120 degree and expose new H^+ binding site

Proton exit channel: This channel allows protons to exit the *a* subunit into the mitochondrial matrix.



M.ELEMAN

entry H^+ enter *a* وحدة فرعية عبر بروتون

قناة, هذا يسمح ال H^+ إلى access إلى *c*-subunit

ال *c*-ring يدور 120 degree و expose new

H^+ الارتباط موقع

بروتون exit قناة: هذا قناة يسمح بروتونات

إلى exit ال *a* وحدة فرعية إلى ال الميتوكوندري

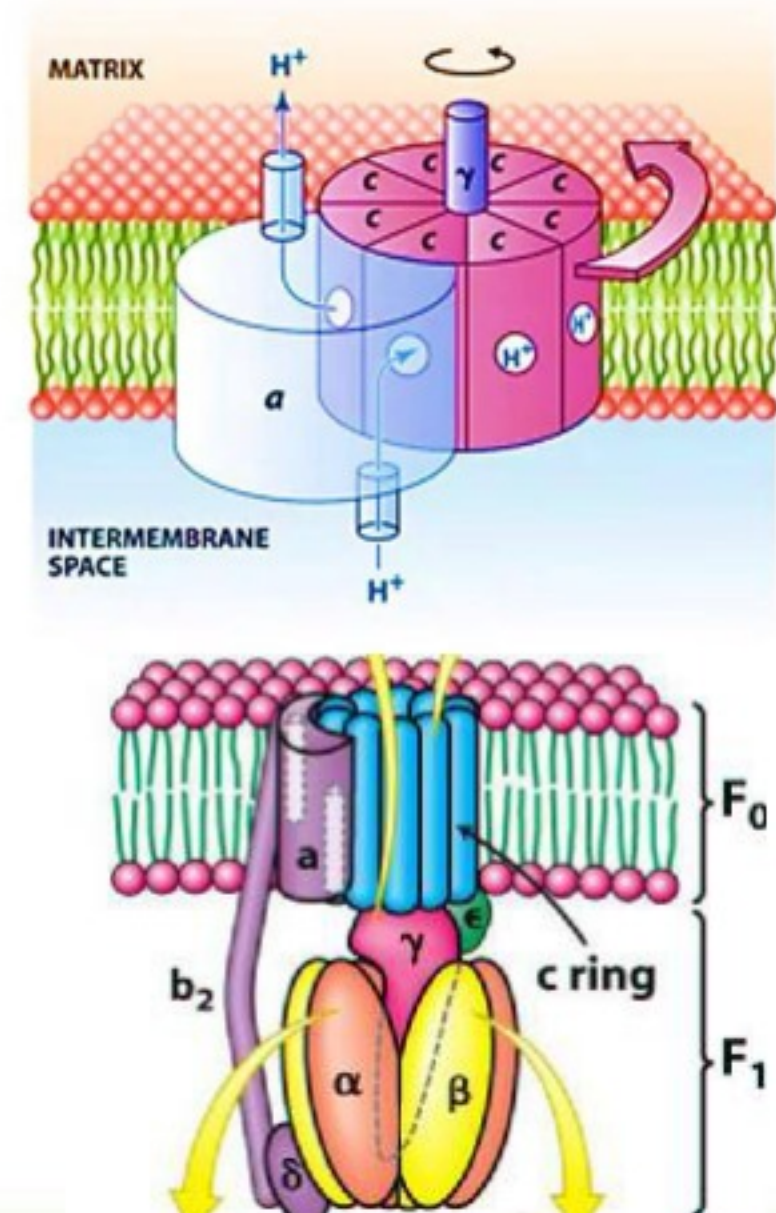
المصفوفة.

حركة البروتونات عبر الغشاء تدفع دوران حلقة *c*.

C-Ring Tightly Linked to γ and ϵ Subunits

The rotation of the c-ring drives the rotation of the central stalk (γ and ϵ) inside the $\alpha_3\beta_3$ hexamer unit of F_1

The b with δ subunits (prevent rotation of the α_3 and β_3 hexamer unit)



C-Ring بإحكام Linked إلى γ و ϵ وحدات فرعية

ال دوران من ال c-ring drives ال دوران من

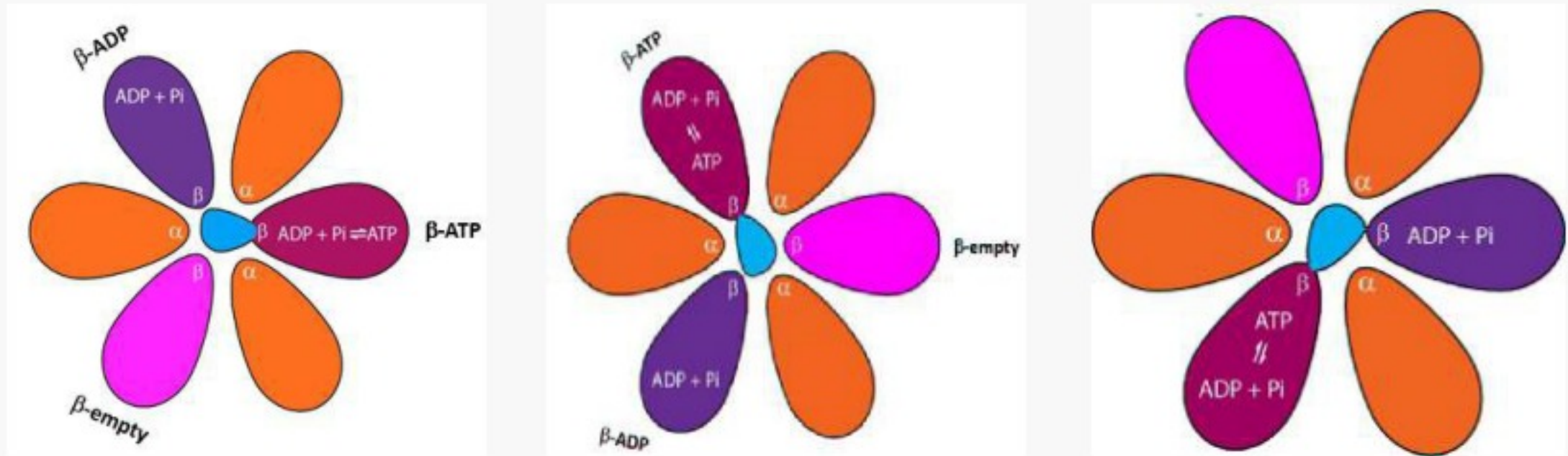
ال central stalk (γ و ϵ) داخل ال $\alpha_3\beta_3$

hexamer unit من F_1

ال b مع δ وحدات فرعية (يمنع دوران من ال

α_3 و β_3 hexamer unit)

γ -Rotation Induces a Conformational Shift in the β Subunits



1. When protons pass through F_o the c subunits rotate and rotate the attached γ subunit along with them.
2. With each 120° rotation of the γ subunit, they comes in contact with another β subunit, forcing it to release ATP and enter the β -empty conformation.
3. The empty subunit then binds ADP and Pi and catalyzes the synthesis of another ATP molecule.

γ -دوران Induces a Conformational Shift في ال β وحدات فرعية

1. عندما بروتونات pass عبر F_o ال c وحدات فرعية rotate و rotate ال γ attached وحدة فرعية على طول مع هم.
2. مع كل 120° دوران من ال γ وحدة فرعية، هم comes في contact مع آخر β وحدة فرعية، forcing it إلى تحرير ATP و enter ال β -empty هيئة.
3. ال empty وحدة فرعية ثم يرتبط ADP و Pi و يحفز ال التخليق من آخر ATP جزيء.

ATP Synthase Mechanism

Copyright © W. W. Norton & Company, Inc.

PRESENTATION TITLE

55

M. ELEYAN

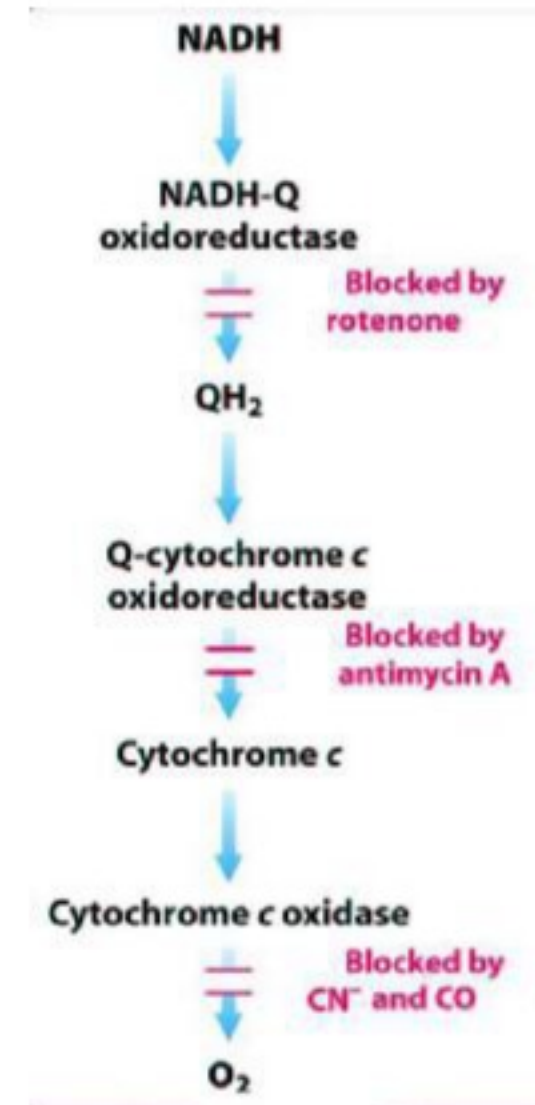
إنزيم تصنيع ATP (ATP سينثاز)
Mechanism

.Copyright © W. W. Norton & Company, Inc

| (OL

Electron Transport Chain Inhibitors

- **Rotenone** is a naturally occurring compound found in several plants. It has been used for centuries as a natural insecticide and piscicide.
- **Antimycin A** is a natural antibiotic produced by *Streptomyces* bacteria. It is a potent inhibitor of **Complex III** in the electron transport chain.



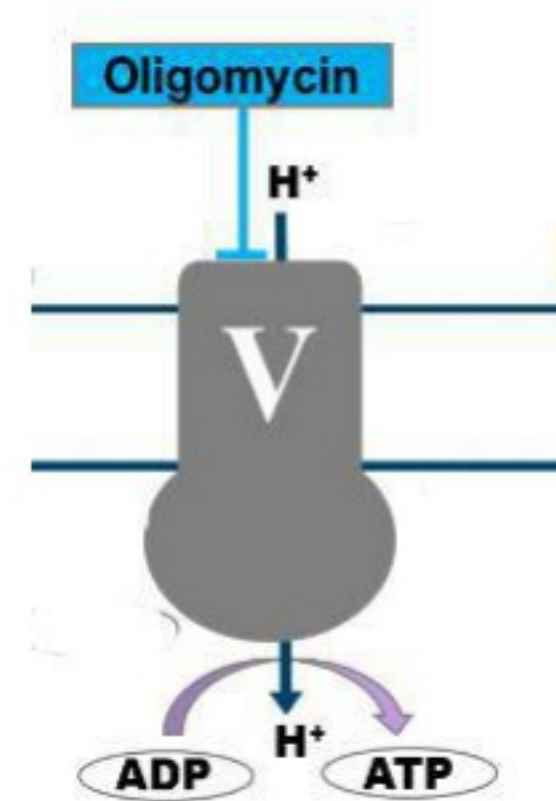
M.ELEVAN

مُثَبِّطَات سُلْسَلَةِ نَقْلِ الْإِلِكْتُرُونَات

- Rotenone هو a naturally الذي يحدث مركب found في عدة نباتات. It لديه كان يُستخدم لـ centuries as a طبيعي insecticide و piscicide.
- Antimycin A هو a طبيعي مضاد حيوي يُنتج by *Streptomyces* بكتيريا. It هو a potent مُثَبِّط من المعقد الثالث في ال إلكترونات نقل سلسلة.

Oligomycin

- Oligomycins are antibiotic created by Streptomyces that are strong antibacterial agents but are often poisonous to other organisms, including humans.
- This drug binds to the F_o of ATP synthase, closing the H^+ channel and preventing reentry of H^+ into the matrix, thereby inhibiting phosphorylation of ADP to ATP.
- Because the pH and electrical gradients cannot be consumed in the presence of this phosphorylation inhibitor, electron transport stops because of the difficulty of pumping any more H^+ against the steep concentration gradient. This dependency of cellular respiration on the ability to phosphorylate ADP to ATP is known as respiratory control and is the consequence of the tight coupling of these processes.



Oligomycin

- Oligomycins هي مضاد حيوي created by Streptomyces الذي هي strong مضاد للبكتيريا agents but هي غالبًا سام إلى آخر organisms, بما في ذلك humans.
- هذا drug يرتبط إلى ال F_o من إنزيم تصنيع ATP (سينثاز), closing ال H^+ قناة و مانعًا إعادة الدخول من H^+ إلى ال المصفوفة, thereby inhibiting الفسفرة من ADP إلى ATP.
- لأن ال pH و electrical gradients لا يمكن يكون consumed في ال presence من هذا الفسفرة مثبت, إلكترون نقل stops لأن من ال difficulty من pumping any أكثر H^+ ضد ال steep تركيز تدرج, هذا dependency من cellular التنفس on ال ability إلى يفسفر ADP إلى ATP هو معروف as تنفسي control و هو ال consequence من ال tight coupling من هذه processes.

Thank you

I know it's too long lecture but this is what is called medicine

M.ELEMAN

شكراً لكم

medicine هو يُسمى what هذا هو I know it's too long lecture but



Medical Biochemistry

Ketone Bodies

Asst. Prof. Mohammed Hasan Eleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza



الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Eleyan

كلية الطب

جامعة الأزهر - غزة

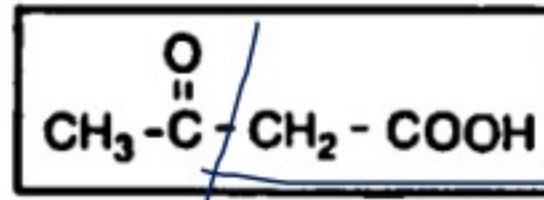
أجسام الكيتون

الكيمياء الحيوية الطبية

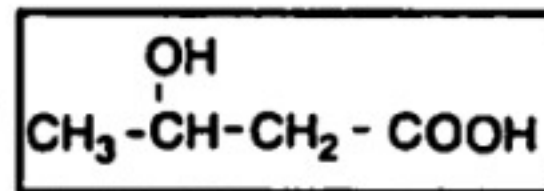
Ketone Bodies

DEFINITION: These are 3 compounds formed by the liver and include:

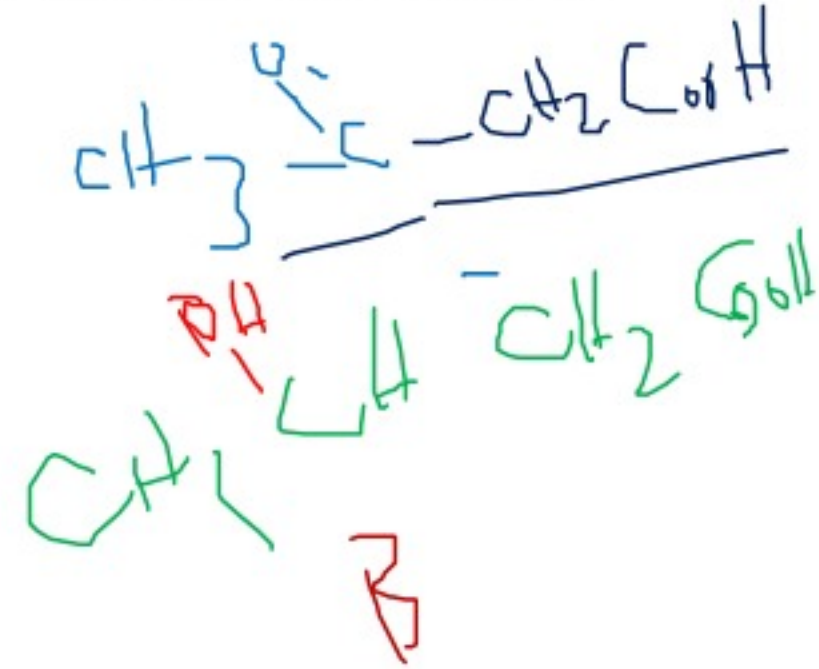
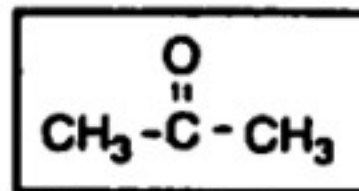
Acetoacetate



β-Hydroxybutyrate



Acetone



M.ELEMAN

أجسام الكيتون

التعريف: هذه هي 3 مركبات يتكوّن by ال الكبد و يشمل:

a oes

_ (CHy-C 7 CH, - COOH ay Ss

] —

oe :

soto t

OU ELEN

Ketone bodies are used as a source of energy

- They are converted into acetyl-CoA which is oxidized in tricarboxylic acid (TCA) cycle.
- Skeletal muscles, cardiac muscles, kidneys and most of tissues can use ketone bodies as a source of energy in prolonged fasting and starvation.
- Brain tissue can also oxidize ketone bodies within 5 to 6 days of starvation.
- Liver does not contain enzymes for ketone bodies oxidation (ketolysis). Thus liver cannot oxidize them.



M.ELEMAN

تُستخدم أجسام الكيتون كمصدر للطاقة.

- تتحول إلى Acetyl-CoA الذي يتأكسد في دورة حمض ثلاثي الكربوكسيل (TCA).
- Skeletal العضلات, cardiac العضلات, الكلى و معظم من الأنسجة يمكن use أجسام الكيتون as a source من الطاقة في مطول الصيام و 1. التجويع.
- يمكن لنسيج الدماغ أيضًا أكسدة أجسام الكيتون خلال 5 إلى 6 أيام من التجويع.
- الكبد يفعل لا يحتوي الإنزيمات لـ أجسام الكيتون الأكسدة (استقلاب أجسام الكيتون (Ketolysis)). Thus الكبد لا يمكن oxidize هم.

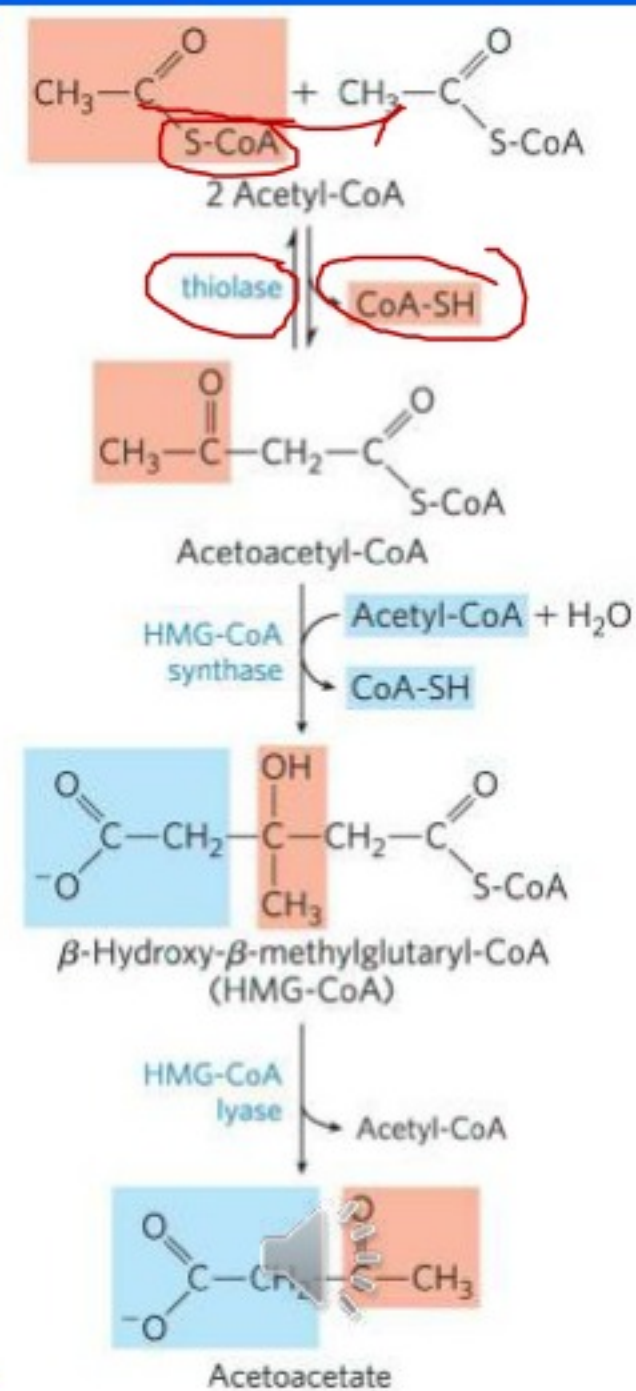
Synthesis of ketone bodies (ketogenesis):

- Site:
 - Organ location: Liver
 - Intracellular location: Mitochondria.
- Precursor: Acetyl CoA



ketogenesis

The first step in the formation of acetoacetate, occurring in the liver, is the enzymatic condensation of two molecules of acetyl-CoA, catalyzed by thiolase; this is simply the reversal of the last step of β oxidation.



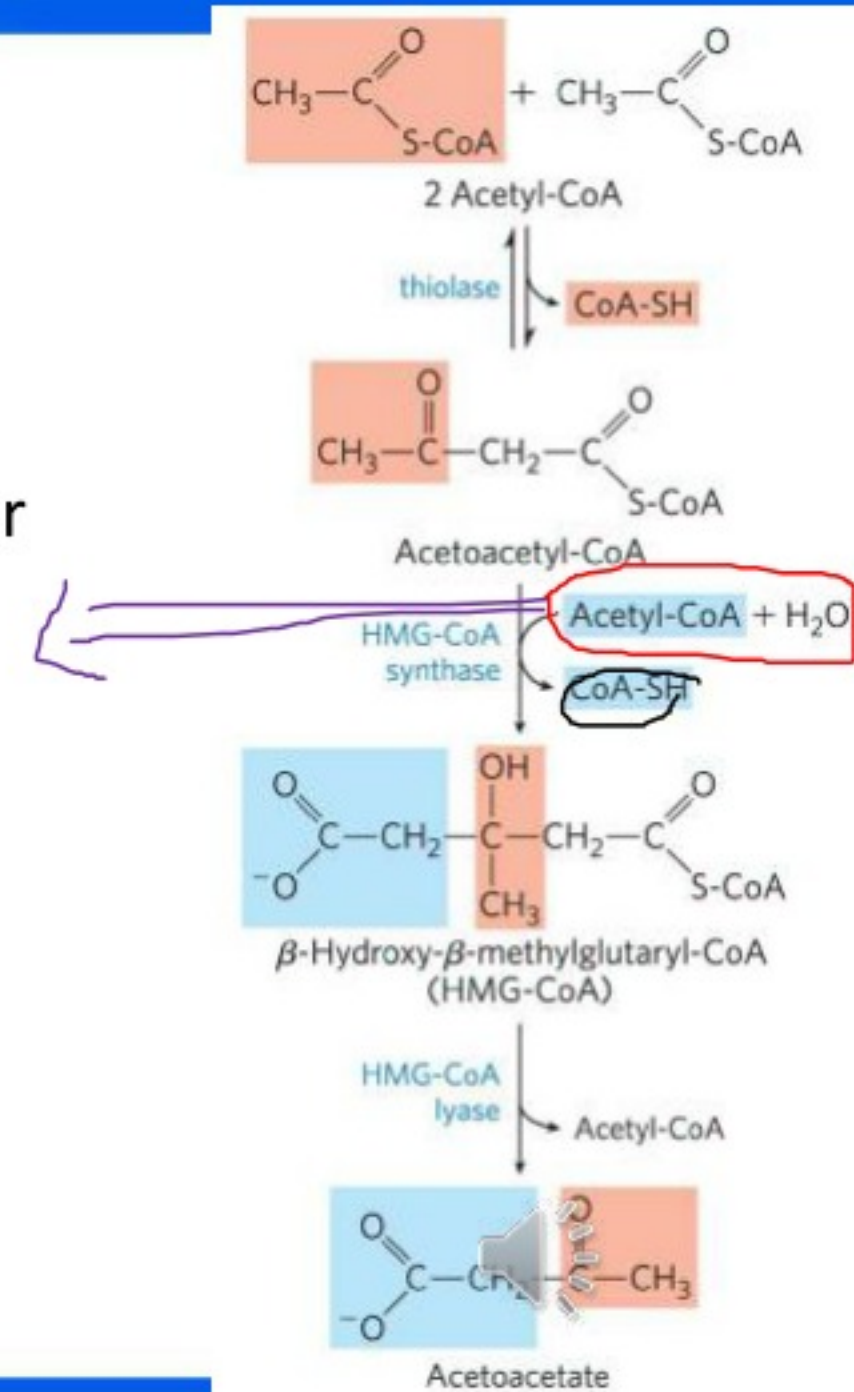
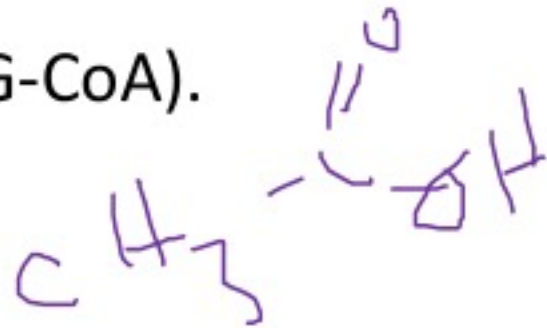
M.ELEYAN

تكوّن أجسام الكيتون (Ketogenesis)

الخطوة الأولى في تكوين acetoacetate، الذي يحدث في الكبد، هو التفاعل الإنزيمي، تكاثف من اثنين جزيئات من acetyl-CoA، محفّز by thiolase؛ هذا هو ببساطة الـ reversal من الخطوة الأخيرة من β الأكسدة.

ketogenesis

The acetoacetyl-CoA then condenses with another molecule of acetyl-CoA to form β -hydroxy β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA).



M. ELEYAN

تكوّن أجسام الكيتون (Ketogenesis)

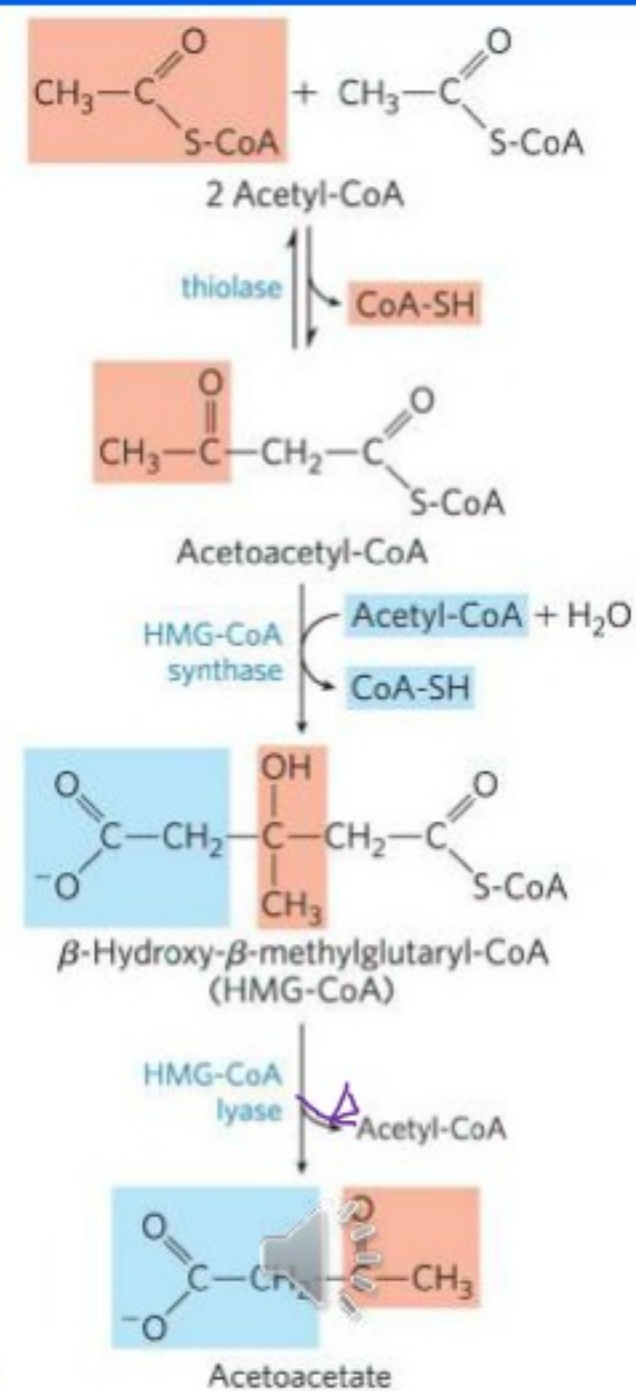
ال acetoacetyl-CoA ثم يتكاثف مع آخر

جزء من acetyl-CoA إلى يُكوّن β -hydroxy β -

methylglutaryl-CoA (HMG-CoA).

ketogenesis

The HMG-CoA is cleaved to free acetoacetate and acetyl-CoA.



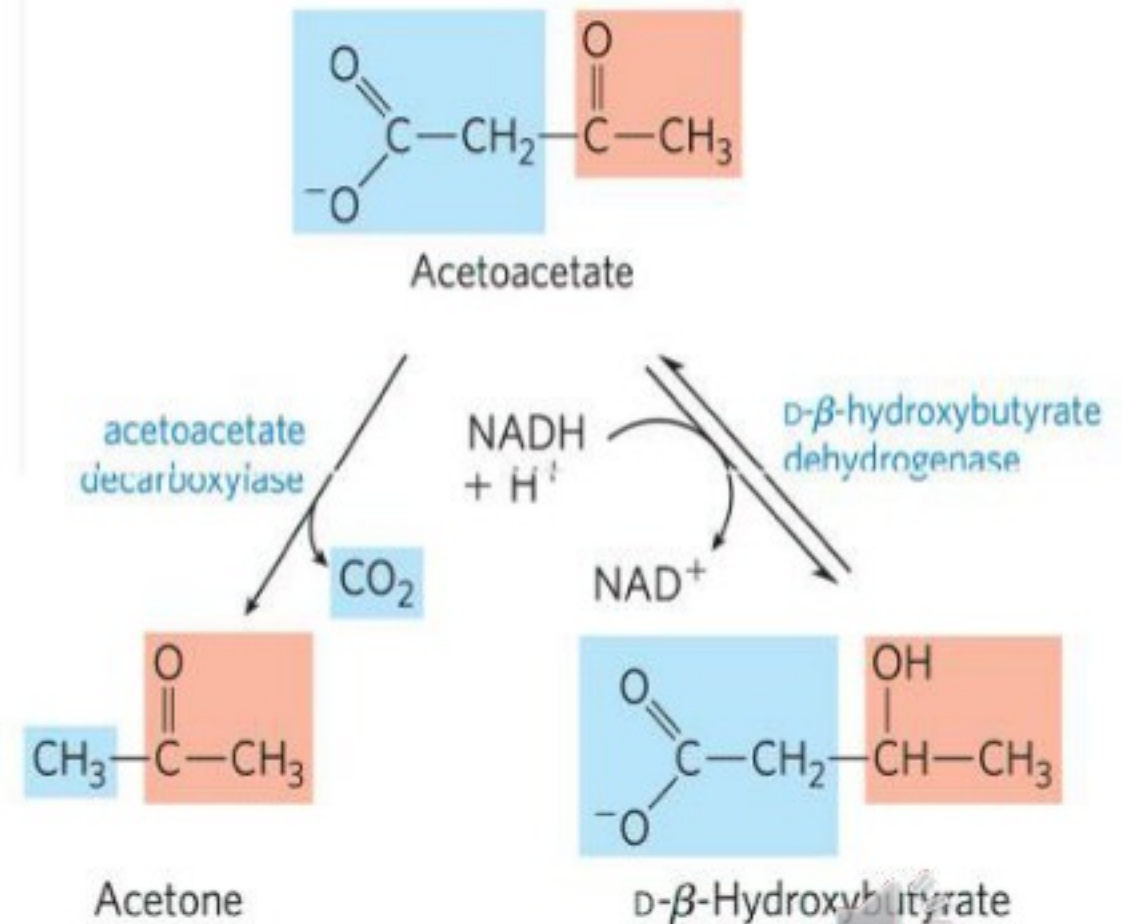
M. ELEYAN

تكوّن أجسام الكيتون (Ketogenesis)
 ال HMG-CoA هو يُشطر إلى حر acetoacetate و
 .acetyl-CoA

ketogenesis

Formation of β -hydroxybutyrate and acetone: Acetoacetate is either:

- a) decarboxylation into acetone.
- b) Reduced by hydroxybutyrate dehydrogenase into β -hydroxybutyrate.



M.ELEMAN

تكوّن أجسام الكيتون (Ketogenesis)

تكوين من β - هيدروكسي بيوتيرات و

acetone: Acetoacetate هو إما:

(a) نزع الكربوكسيل إلى acetone.

(b) مختزل by هيدروكسي بيوتيرات

نازعة هيدروجين إلى β -هيدروكسي بيوتيرات.

Conditions that increase ketogenesis:

1. Starvation.
2. Diabetes mellitus.
3. Low carbohydrate diet.

• Regulation of ketogenesis:

- After meal, insulin is secreted, and this Inhibits lipolysis and in turn Inhibits ketogenesis.
- During fasting anti-insulin hormones are secreted e.g. glucagon. This stimulates lipolysis and in turn ketogenesis.



M.ELEMAN

الظروف التي تزيد تكوّن أجسام الكيتون:

1. 1. التجويع.
 2. 2. داء السكري.
 3. 3. حمية منخفضة الكربوهيدرات.
- تنظيم من تكوّن أجسام الكيتون (Ketogenesis):
 - بعد meal, insulin هو يُفرز، و هذا يثبط تحليل الدهون و في turn يثبط تكوّن أجسام الكيتون (Ketogenesis).
 - أثناء الصيام anti-insulin hormones هي يُفرز e.g. glucagon. هذا ينشط تحليل الدهون و في turn تكوّن أجسام الكيتون (Ketogenesis).

OXIDATION OF KETONE BODIES (KETOLYSIS): Site:

- Intracellular location: Mitochondria
- Organ location: Extra hepatic tissues as muscles
- Noto: Ketolysis does not occur in liver because it does not contain enzymes for it

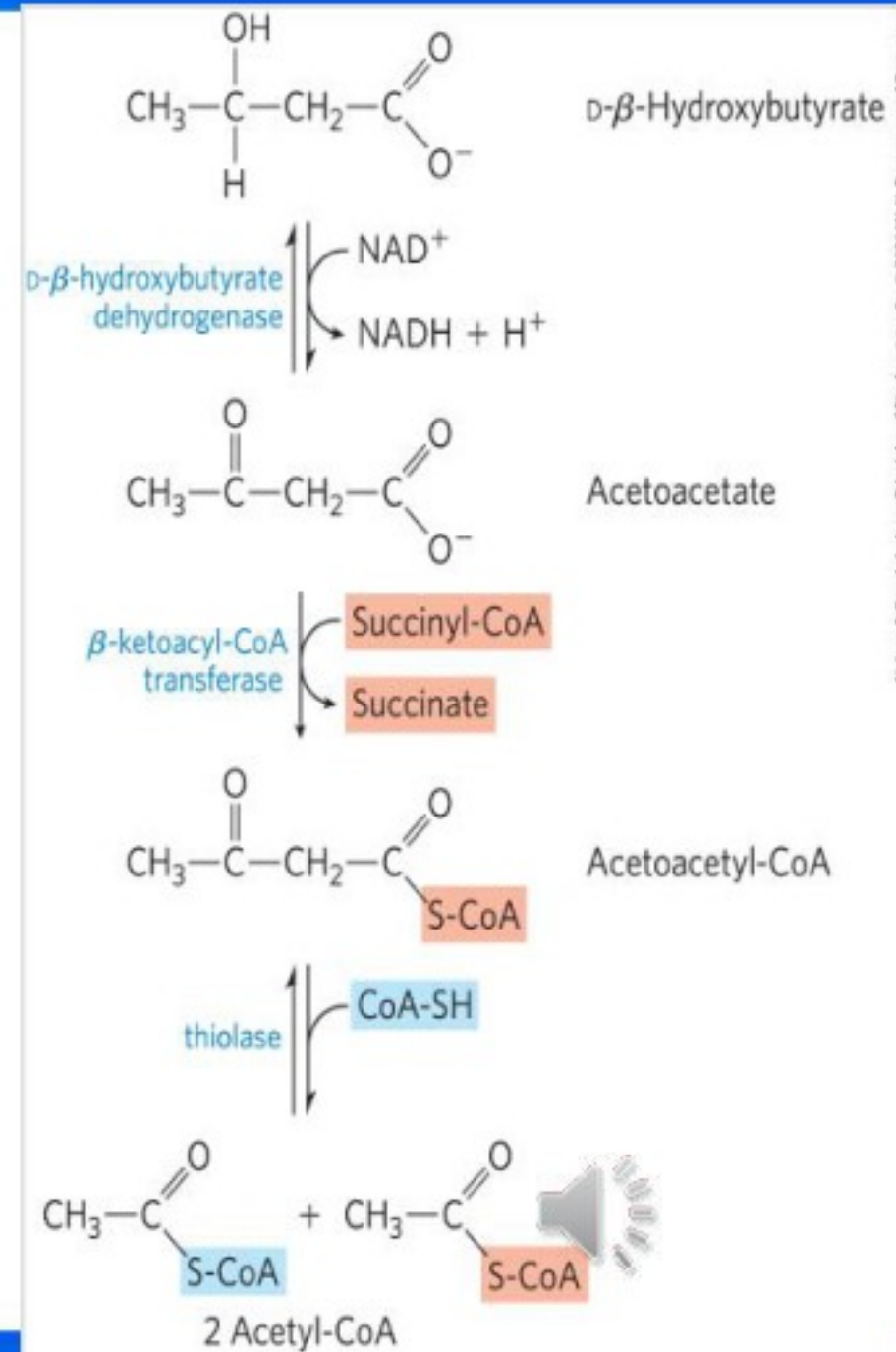


أكسدة أجسام الكيتون (استقلاب الكيتونات): موقع:

- الموقع داخل الخلية: الميتوكوندريا
- الموقع العضوي: الأنسجة خارج الكبد مثل العضلات
- Noto: استقلاب أجسام الكيتون (Ketolysis) يفعل لا يحدث في الكبد لأن it يفعل لا يحتوي الإنزيمات لـ it

KETOLYSIS: Steps:

- Acetone is volatile and removed in the expired air.
- β -Hydroxybutyrate is converted in to acetoacetate by hydroxybutyrate dehydrogenase enzyme.



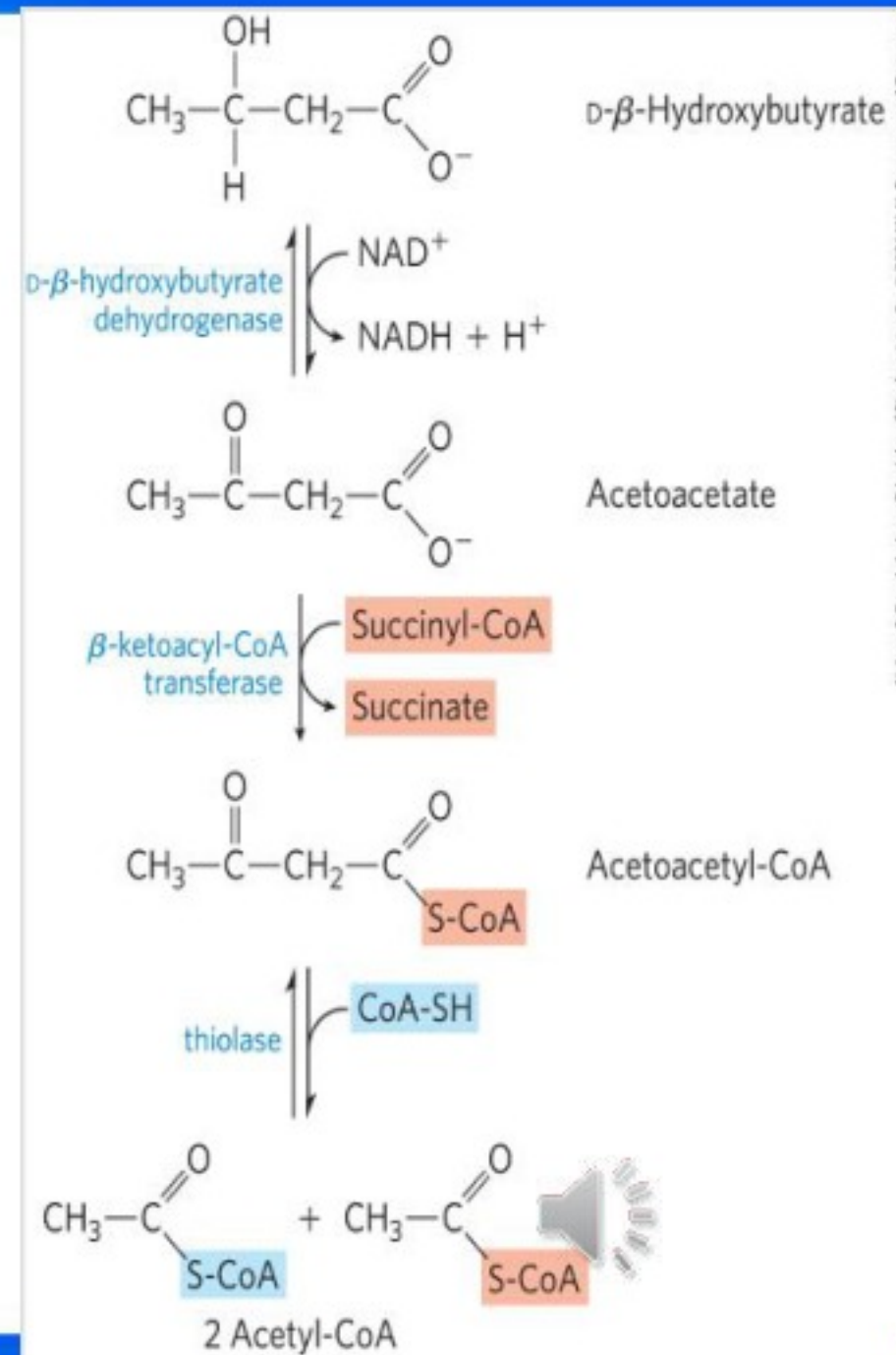
استقلاب أجسام الكيتون (Ketolysis) :Steps

• Acetone هو متطاير و removed في ال expired air.

• β -هيدروكسي بيوتيرات هو يُحوّل في إلى acetoacetate by هيدروكسي بيوتيرات نازعة هيدروجين الإنزيم.

KETOLYSIS: Steps:

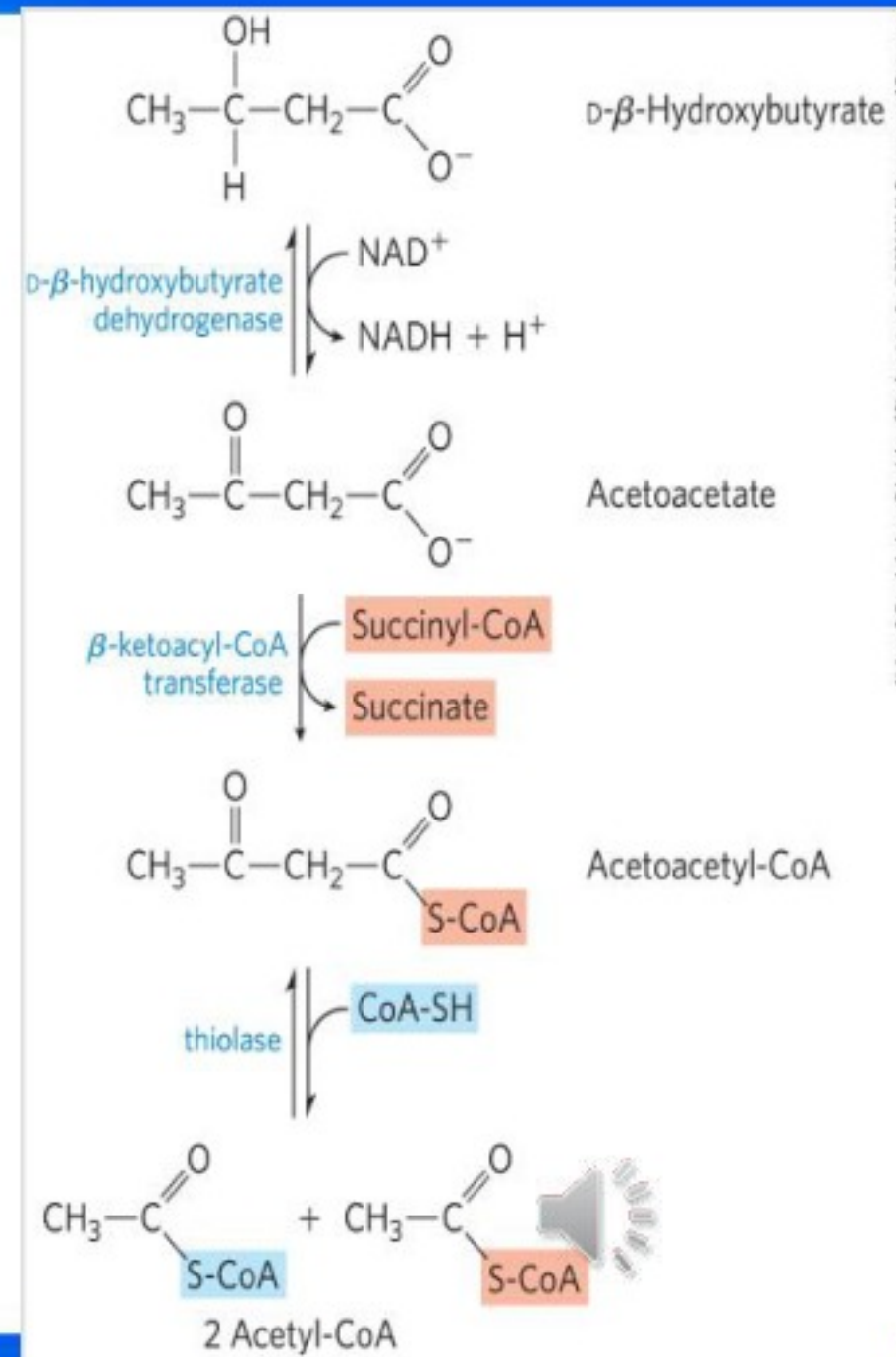
- Acetoacetate is then activated into acetoacetyl-CoA by in the presence of succinyl-CoA



استقلاب أجسام الكيتون (Ketolysis): Steps:
 Acetoacetate هو ثم مُفعّل إلى
 acetoacetyl-CoA by ال presence من
 succinyl-CoA

KETOLYSIS: Steps:

- Acetoacetyl CoA is split into two molecules of acetyl CoA which are oxidized in citric acid cycle; Each gives 12 ATP



استقلاب أجسام الكيتون (Ketolysis): Steps:

• Acetoacetyl CoA هو split إلى اثنان جزيئات

من acetyl CoA الذي هي متأكسد في citric حمض

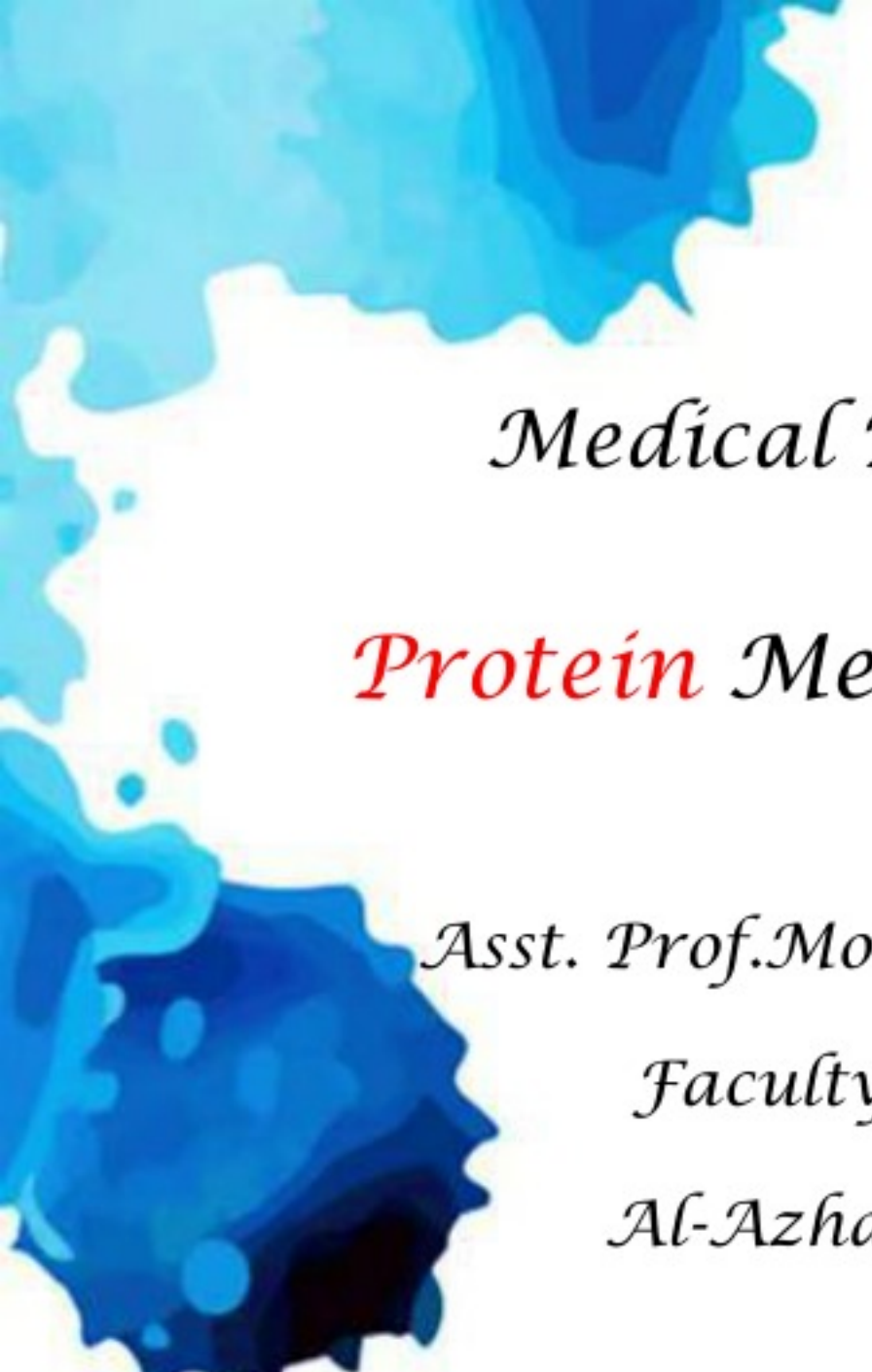
الدورة; كل يعطي 12 ATP

Thanks



M.ELEMAN

شكرًا



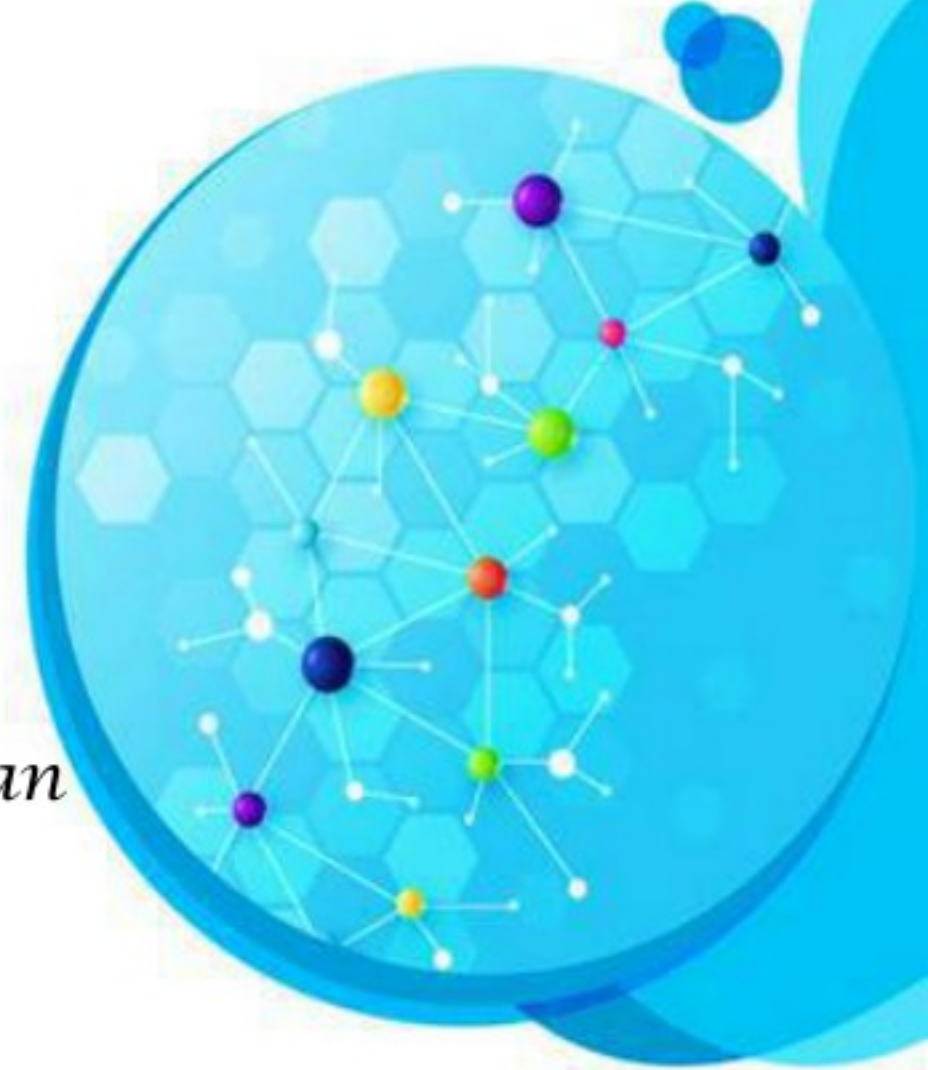
Medical Biochemistry

***Protein** Metabolism*

Asst. Prof. Mohammed Hasan Eleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza



الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Eleyan

كلية الطب

جامعة الأزهر - غزة

البروتين الأيض

الكيمياء الحيوية الطبية

General catabolic pathways of amino acids

- Most catabolic reactions are preceded by cleavage of the amino acids into ammonia and the carbon skeleton (usually in the form of an α -keto acid).
- The ammonia is mostly converted to urea, which is excreted in urine.
- Little ammonia is also excreted in urine.
- The carbon skeleton may be converted to glucose or ketone bodies, or may be oxidized to carbon dioxide and water.

M.ELEMAN

General catabolic المسارات من amino أحماض

- معظم catabolic التفاعلات هي preceded by شطر من ال amino أحماض إلى ammonia و ال carbon skeleton (عادةً في ال يُكوّن من an α -keto حمض).
- ال ammonia هو mostly يُحوّل إلى urea, الذي هو excreted في البول.
- Little ammonia هو أيضًا excreted في البول.
- ال carbon skeleton قد يكون يُحوّل إلى الغلوكوز أو أجسام الكيتون, أو قد يكون متأكسد إلى carbon dioxide و الماء.

General catabolic pathways of amino acids

1. Transamination.
2. Deamination
3. Transdeamination
4. Decarboxylation.

General catabolic pathways of amino acids

- **Deamination:**
 1. Oxidative deamination.
 2. Non-oxidative deamination.
 3. Hydrolytic deamination.

M.ELEMAN

General catabolic المسارات من amino أحماض

• :Deamination

.1

.Oxidative deamination

.2

.Non-oxidative deamination

.3

.Hydrolytic deamination

Deamination:

- Definition: It is the removal of amino group from amino acids in the form of ammonia (NH_3).
- Site: Mostly liver and kidney.
- Types:
 - Oxidative deamination.
 - Non-oxidative deamination.
 - Hydrolytic deamination:

M.ELEVAN

:Deamination

- التعريف: It هو ال removal من amino مجموعة من amino أحماض في ال يُكوّن من ammonia (NH_3).
- موقع: Mostly الكبد و الكلية.
- Types:
 - Oxidative deamination
 - Non-oxidative deamination
 - Hydrolytic deamination

General catabolic pathways of amino acids

- Deamination:

1. Oxidative deamination.

M.ELEMAN

General catabolic المسارات من amino أحماض

• :Deamination

.1

.Oxidative deamination

Oxidative deamination

- By oxidative deamination reaction both oxidation (removal of hydrogen) and deamination (removal of ammonia, NH_3).

There are three main enzymes involved in oxidative deamination

1. L-glutamate dehydrogenase
2. L-amino acid oxidase
3. D-amino acid oxidase

هناك هي ثلاثة الرئيسي الإنزيمات involved في oxidative deamination

1. L-glutamate نازعة هيدروجين

2. L-amino حمض oxidase

3. D-amino حمض oxidase

د. محمد عليان- علم الأجنة الطبي 2022-2021

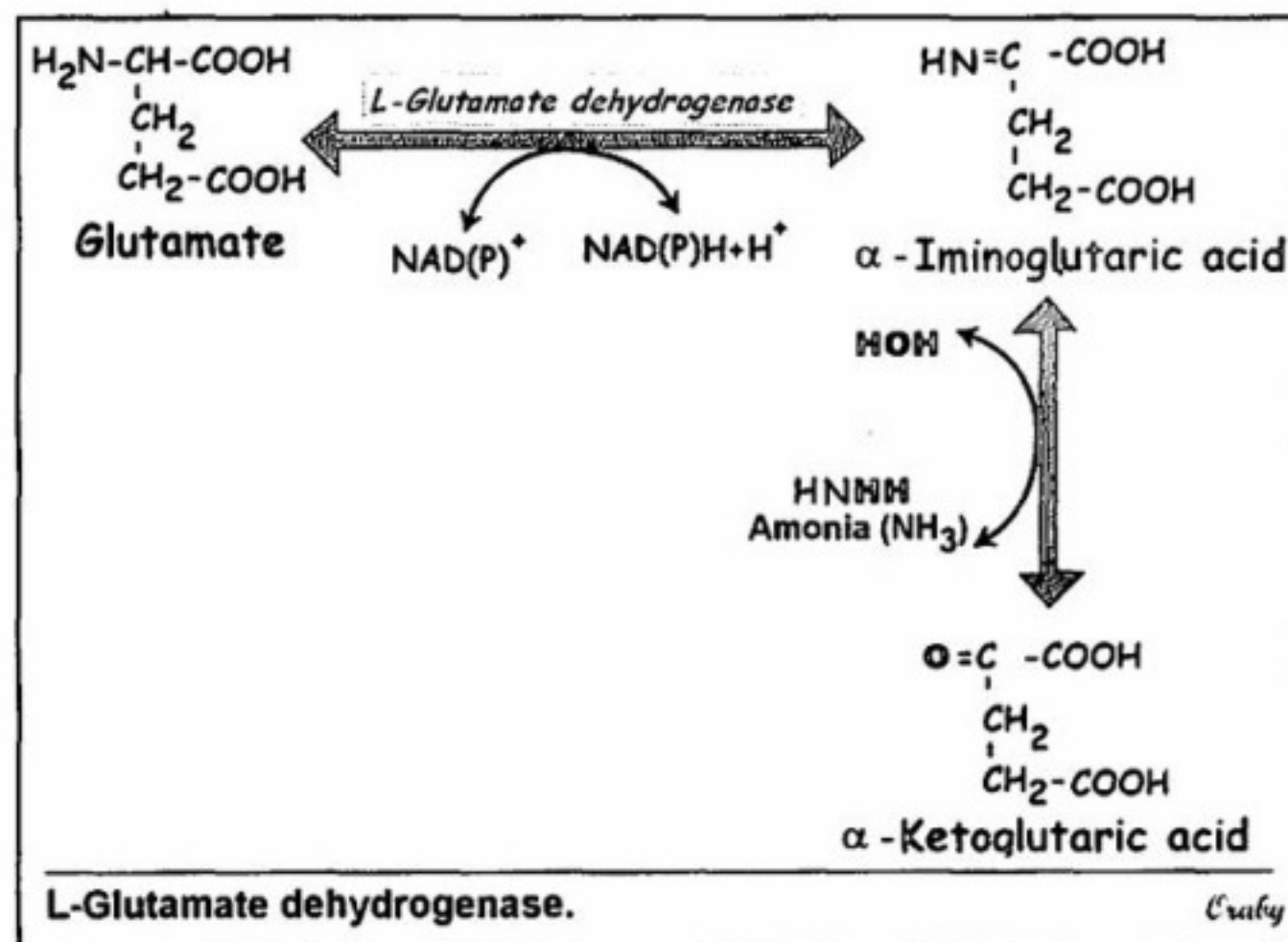
Oxidative deamination by L-glutamate dehydrogenase

- It is highly active enzyme catalyzes the deamination of L-glutamate amino acid.
- This enzyme is present in both cytosol and mitochondria of most tissues.
- Its coenzyme is either NAD^+ or NADP^+ .

Oxidative deamination by L-glutamate نازعة هيدروجين

- It هو بدرجة كبيرة نشط الإنزيم يحقّز ال deamination من L-glutamate amino حمض.
- هذا الإنزيم هو present في كلاهما السيتوسول و الميتوكوندريا من معظم الأنسجة.
- له co الإنزيم هو إما NAD^+ أو NADP^+ .

Oxidative deamination by L-glutamate dehydrogenase



Oxidative deamination by L-glutamate نازعة هيدروجين

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{HN}=\text{C}-\text{COOH}$

;

,CH, ta ath b CH

CH_2-COOH CH_2-COOH

غلوتامات — α -Iminoglutaric — $\text{NAD(P)H} + \text{H}^+$ - yanipy' حمض

HNN

Amonia (NH_3)

$\text{C}-\text{COOH}=\text{C}$

,CH

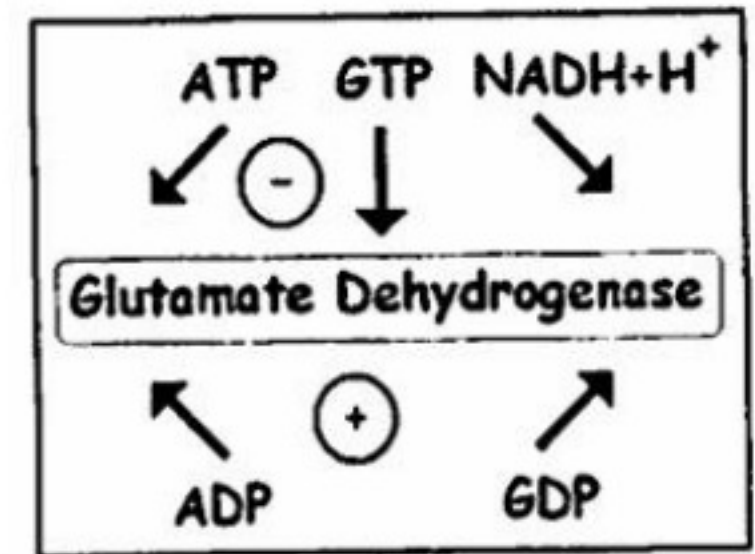
CH_2-COOH

α -Ketoglutaric حمض

L-Glutamate نازعة هيدروجين. Cruay

Regulation of L-glutamate dehydrogenase:

- ATP, GTP and $\text{NADH} + \text{H}^+$ allosterically inhibit L glutamate dehydrogenase.
- ADP, GDP stimulate it .
- Thus, its activity is increased when energy is required

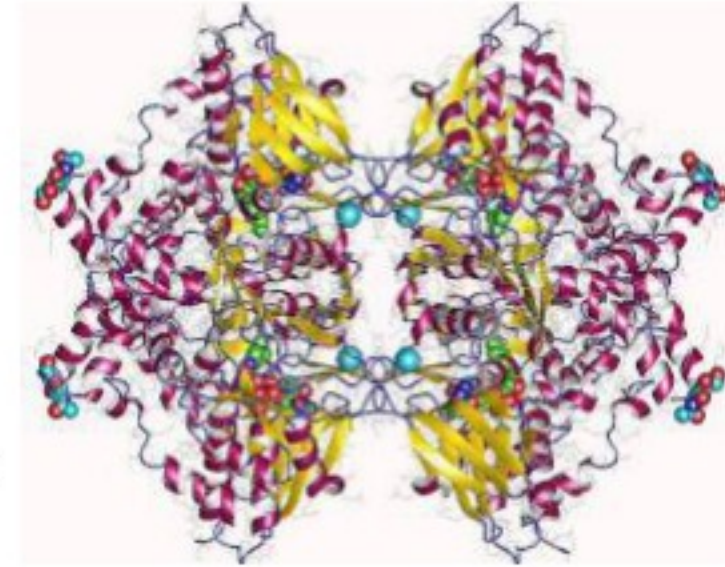


تنظيم من L-glutamate نازعة هيدروجين:

- ATP, GTP و $\text{NADH} + \text{H}^+$ allosterically يثبط L غلوتامات نازعة هيدروجين.
- ADP, GDP ينشط it.
- Thus, له النشاط هو increased عندما الطاقة هو مطلوب

L-amino acid oxidase (LAAO):

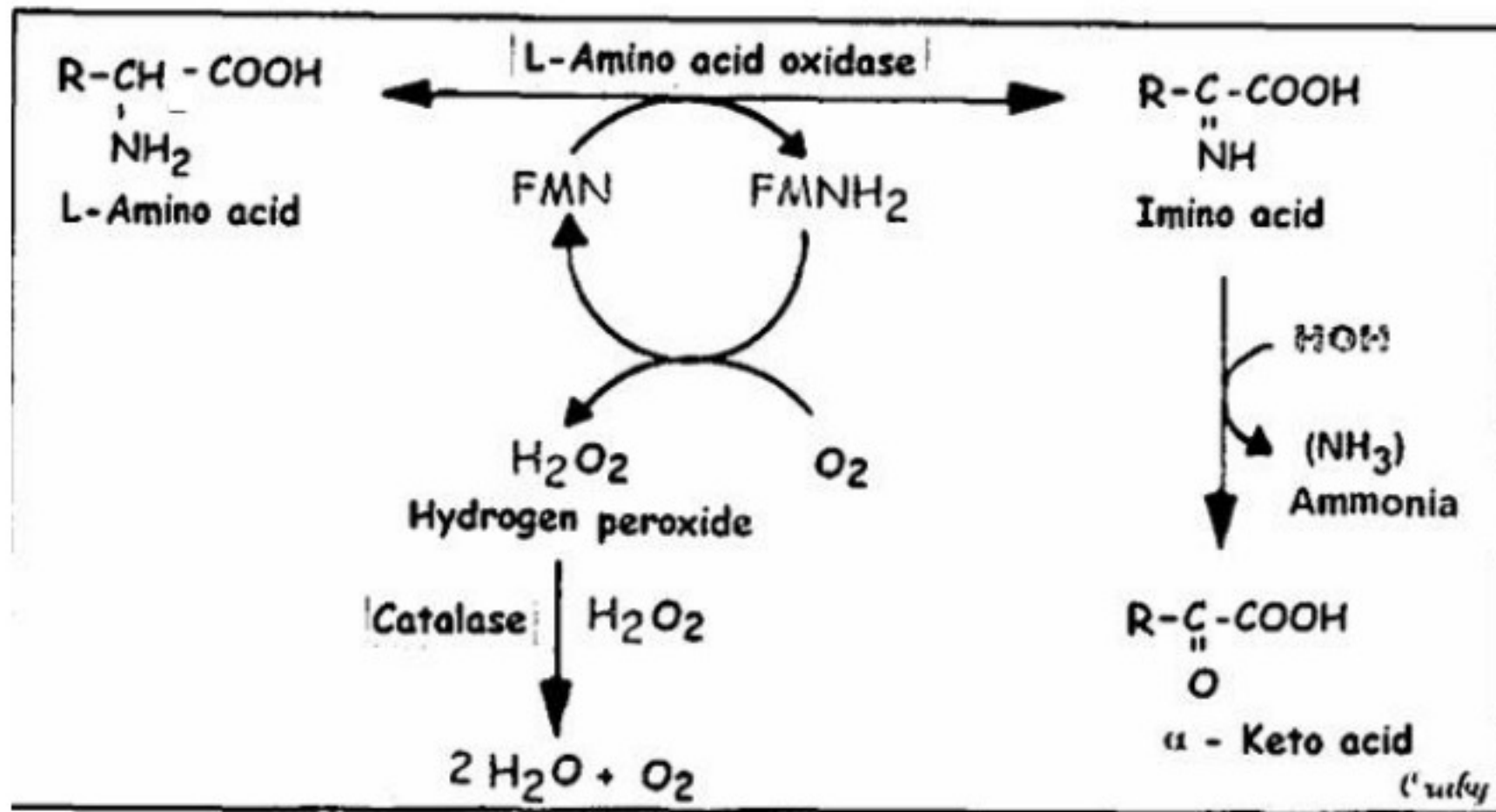
- LAAO is a flavoprotein enzyme that can deaminate a wide range of L-amino acids.
 - Its coenzyme is FMN.
 - The reaction produces alpha-keto acids, ammonia, and hydrogen peroxide (H_2O_2), as a side product .It is highly toxic to the cells.
- It is hydrolyzed rapidly by catalase into H_2O and O_2 .
- LAAO is primarily found in the liver and kidney.



L-amino حمض (LAAO) oxidase:

- LAAO هو a البروتينات الفلافينية الإنزيم الذي يمكن deaminate a wide range من L-amino أحماض.
- له الإنزيم هو FMN.
- ال التفاعل produces alpha-keto أحماض, ammonia, و hydrogen peroxide (H_2O_2), as a side الناتج. It هو بدرجة كبيرة سام إلى ال الخلايا.
- It هو hydrolyzed بسرعة by catalase إلى H_2O و O_2 .
- LAAO هو primarily found في ال الكبد و الكلية.

L-amino acid oxidase (LAAO):



:oxidase (LAAO) حمض L-amino

حمض L-Amino

!oxidase حمض L-Amino|

FMN — FA\NH3

H2O2 O2

Hydrogen peroxide

Catalase | HoO2'

2H2O+ O02

R-C-COOH

NH

حمض Imino

Hot

(NH3)

Ammonia

R-ϕ-COOH

(

« a - Keto حمض

Catalase

Oxidative deamination by D-amino acid oxidase:

- D-amino acids are found in plants and in cell wall of microorganisms.
- They are not used in the synthesis of proteins inside the human body.
- D-amino acids present in diet are deaminated in the liver by D-amino acid oxidase.
- Its coenzyme is FAD .

Oxidative deamination by D-amino حمض oxidase:

- D-amino أحماض هي found في نباتات و في الخلية wall من microorganisms.
- هم هي لا يُستخدم في ال التخليق من البروتينات داخل ال human body.
- D-amino أحماض present في الغذاء هي deaminated في ال الكبد by D-amino حمض oxidase.
- له co الإنزيم هو FAD.

General catabolic pathways of amino acids

- Deamination:
 - 2. Non-oxidative deamination.

M.ELEMAN

General catabolic المسارات من amino أحماض

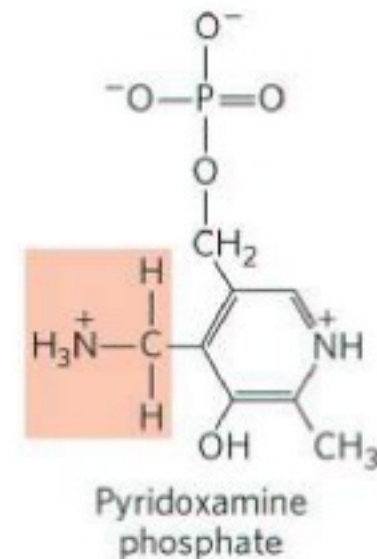
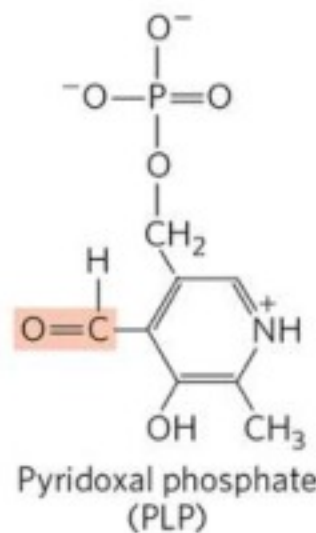
• :Deamination

.2

.Non-oxidative deamination

Non-oxidative deamination

- This occurs for hydroxy amino acids e.g. serine, threonine, without removal of hydrogen (non-oxidative) $\longrightarrow$ Pyruvate.
- Its coenzyme is pyridoxal phosphate.



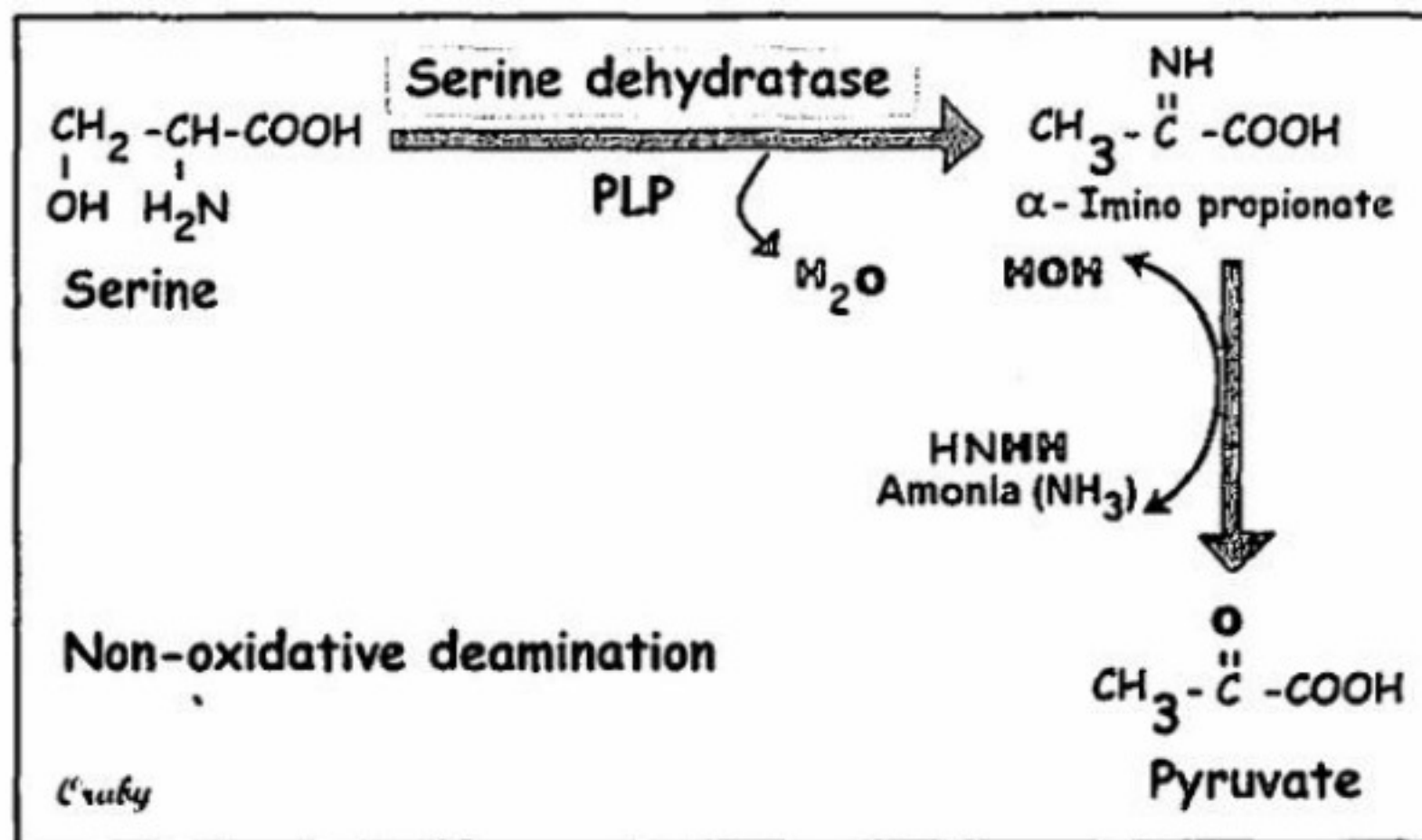
Pyridoxal phosphate (PLP) and its aminated form, pyridoxamine phosphate

M.ELEMAN

Non-oxidative deamination

- هذا يحدث لـ hydroxy amino أحماض e.g. serine, threonine من دون removal من hydrogen (non-oxidative) البيروفات.
- له co الإنزيم هو pyridoxal فوسفات.
- Pyridoxal فوسفات (PLP) و له aminated يُكوّن, pyridoxamine فوسفات

Non-oxidative deamination



M.ELEMAN

Non-oxidative deamination

re -CH-COOH

1

OH HN

Serine

Non-oxidative deamination

Cruby

a-Imino propionate

HNHH

Amonila (NH_3)

o

$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{COOH}$

البيروفات

General catabolic pathways of amino acids

- Deamination:

- 3. Hydrolytic deamination.

M.ELEMAN

General catabolic المسارات من amino أحماض

• :Deamination

.3

.Hydrolytic deamination

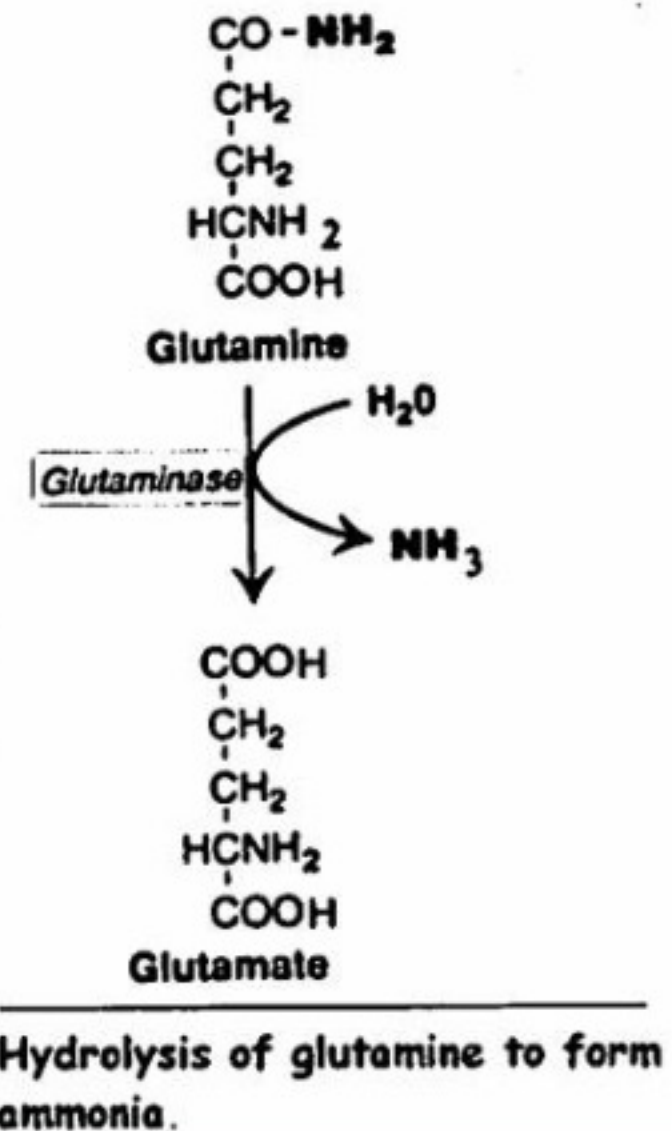
Aspartic acid	$^{-}\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^{-}$ NH_3^{+}
Asparagine	$\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^{-}$ NH_3^{+}
Glutamic acid	$^{-}\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^{-}$ NH_3^{+}
Glutamine	$\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^{-}$ NH_3^{+}

M.ELEMAN

$^{-}\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^{-}$
 NH_3^{+}
 $^{-}\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^{-}$
 NH_3^{+}
 $\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^{-}$
 NH_3^{+}
 Glutamic حمض نحن
 Glutamine ن
 OU ELEN
 Aspartic حمض

Hydrolytic deamination

- For glutamine and asparagine:
- Both are hydrolytically deaminated by glutaminase and asparaginase respectively.
- **Glutaminase enzyme is present in kidney.**
 - It produces ammonia (NH₃), which is used in regulation of acid base balance by kidneys.



M.ELEYAN

Hydrolytic deamination

- ل glutamine و asparagine :
- كلاهما هي hydrolytically deaminated by glutaminase و asparaginase respectively.
- Glutaminase الإنزيم هو present في الكلية.
- It produces ammonia (NH₃), الذي هو يُستخدم في تنظيم من حمض قاعدة balance by الكلية.

Thanks

M.ELEMAN

شكرًا



Medical Biochemistry

***Protein** Metabolism*

Asst. Prof. Mohammed Hasan Eleyan

Faculty of Medicine

Al-Azhar University-Gaza



الكيمياء الحيوية الطبية

البروتين الأيض

الأستاذ المساعد Mohammed Hasan Eleyan

كلية الطب

AlAzhar University-Gaza

General catabolic pathways of amino acids

- Transamination

*Mc*LEYN

General catabolic المسارات من amino أحماض

Transamination &

MCLEAN

Transamination:

- Definition: It is the transfer of amino group from α -amino acid to α -keto acid to form a new α -amino acid and a new α -keto acid.

M. ELEYAN

:Transamination

* التعريف: It هو ال نقل من amino مجموعة من α -amino حمض إلى α -keto حمض إلى
يُكوّن α -amino حمض و α -keto حمض.

MCLEAN

Mechanism:

- Enzymes called transaminases (or amino transferases) catalyze transamination reactions.
- PLP is the coenzyme for all transaminases.
- All amino acids (except lysine, threonine, proline and hydroxyproline) may undergo transamination.
- All transamination reactions are reversible.
- All transaminases are present either in cytosol or in both cytosol and mitochondria of most tissues.
- Among all transaminases, 3 are present in most mammalian tissues and they are of clinical importance. These are: ALT , AST and glutamate transaminase .

+ الإنزيمات يُسمى transaminases (أو amino transferases) catalyze transamination التفاعلات.

* PLP هو ال co الإنزيم لـ جميع transaminases.

+ جميع amino أحماض (except lysine, threonine, proline و hydroxyproline) قد undergo transamination.

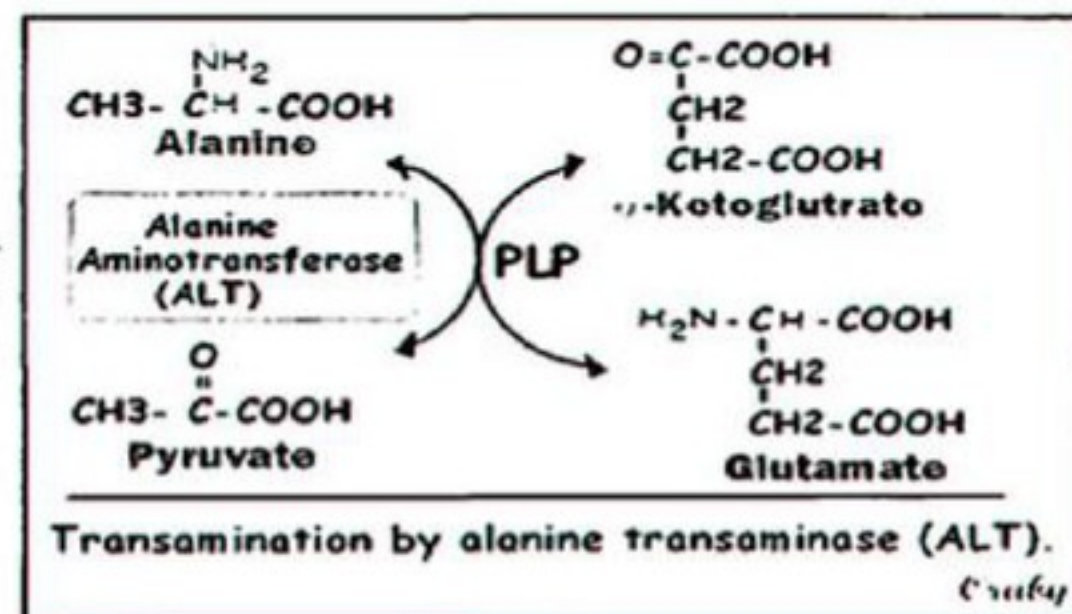
+ جميع transamination التفاعلات هي reversible.

+ جميع transaminases هي present إما في السيتوسول أو في كلاهما السيتوسول و الميتوكوندريا من معظم الأنسجة.

+ Among جميع 3 transaminases, هي present في معظم mammalian الأنسجة و هم هي من سريري الأهمية. هذه هي: ALT, AST و غلوتامات transaminase.

Alanine transaminase (ALT):

- ALT also called glutamate pyruvate transaminase (GPT).
- ALT is present in the cytosol of the cells.
- ALT is an enzyme that catalyzes the transfer of amino group from alanine to α -ketoglutarate to form glutamate and pyruvate.
- The reaction is reversible.



OM ELEN

:Alanine transaminase (ALT)

* ALT أيضًا يُسمى غلوتامات البيروفات transaminase

(GPT). $\text{NH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{COOH}$

$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH}$

* ALT هو present في ال السيتوسول من ال الخلايا. Alanine CH_2-COOH

«-Kotoglutrato | rae

* ALT هو an الإنزيم الذي يحفز ال نقل من [PLP | Aminotransferase

(ALT) $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$

amino مجموعة من alanine إلى α -ketoglutarate إلى ° é

$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{COOH}$ CH_2-COOH

يُكوّن غلوتامات و البيروفات. البيروفات

غلوتامات

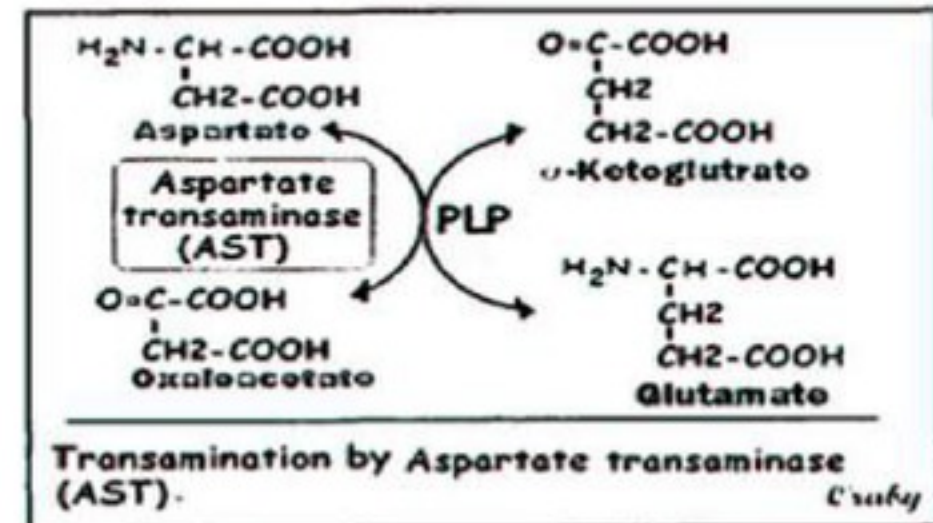
7 Jonine tronsomi (Pie. pencominati)

* ال التفاعل هو AEN eainase BS Seattee (reversible. ° é

Craky

Aspartate transaminase (AST):

- AST is also called glutamate oxaloacetate transaminase (GOT).
- AST is present in both cytosol and mitochondria of the cells
- AST is an enzyme that catalyzes the transfer of amino group from aspartate to α ketoglutarate to form glutamate and oxaloacetate.
- The reaction is reversible.



أسبارتات (AST) transaminase:

* AST هو أيضًا يُسمى غلوتامات oxaloacetate transaminase

$\text{O}=\text{C}-\text{COOH}$

gue. (GOT)

H_2-COOH

* AST هو present في كلاهما السيتوسول و الميتوكوندريا من ال معدل otitomtrete

tronsominese | PLP

COOH COOK

Oxaleacetate on tamate

* AST هو an الإنزيم الذي يحفز ال نقل من amino

مجموعة من أسبارتات إلى a ketoglutarate إلى 1 يُكوّن Trensemination

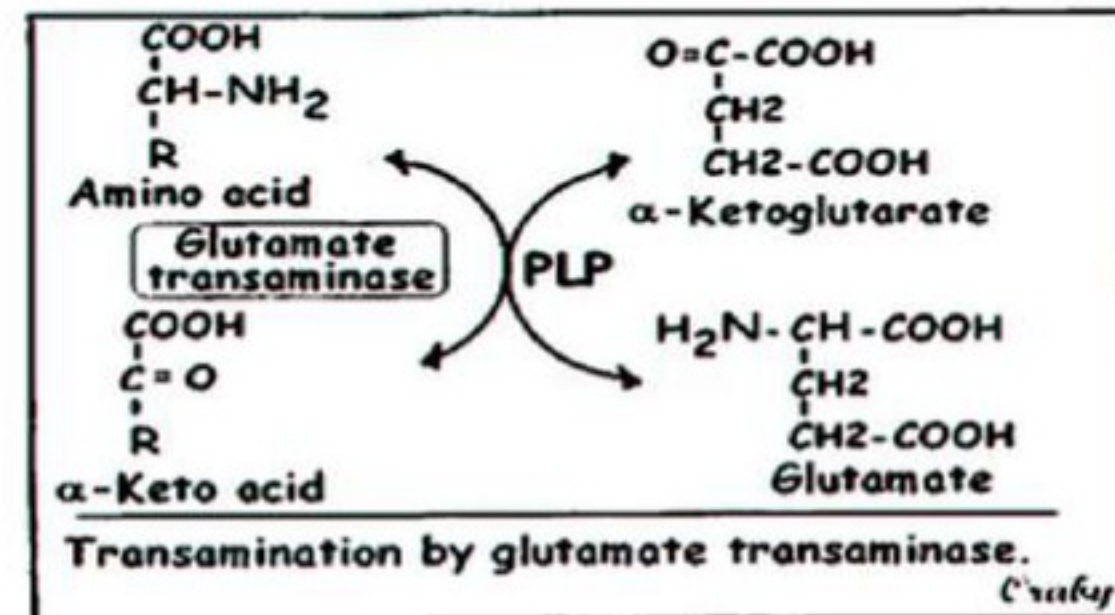
غلوتامات و oxaloacetate. er eats

* ال التفاعل هو reversible.

OMELEMAN

Glutamate transaminase:

- This enzyme catalyzes the transfer of amino group from any amino acid to α -ketoglutarate.



M.ELEMAN

غلوتامات transaminase:

* هذا الإنزيم يحفز نقل من amino مجموعة من any amino حمض إلى α -ketoglutarate.

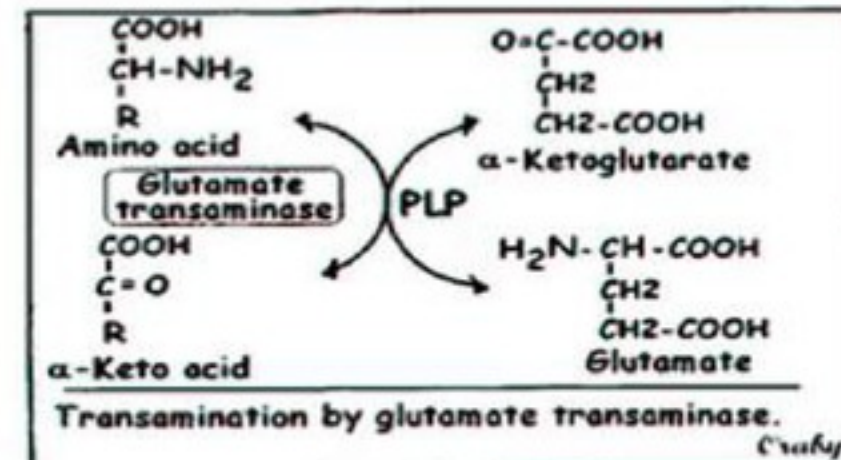
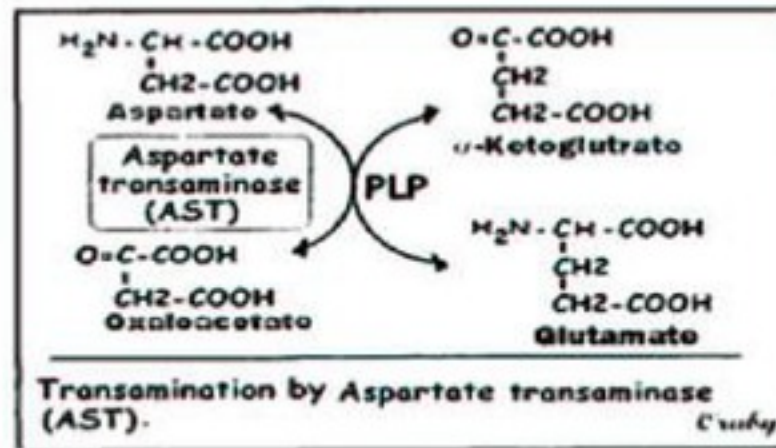
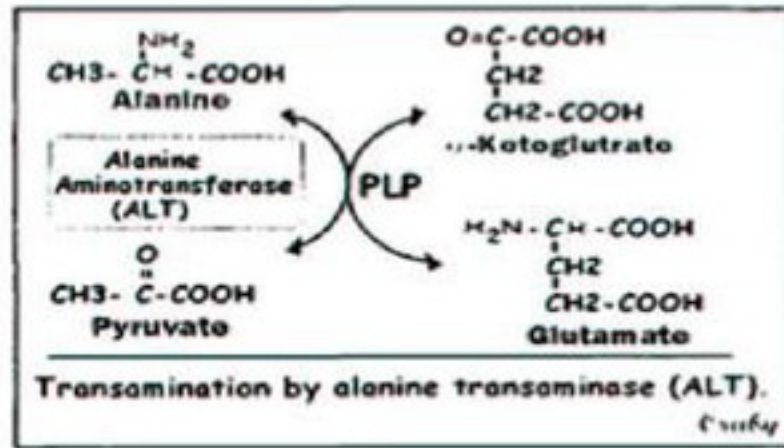
R

α -Keto حمض غلوتامات

Transamination by غلوتامات transaminase.

Craky

OME LEN



M.ELEYAN

البيروفات Giutamate

_Transamination by clenine tronsominese (ALT) 5 a-Keteccid __Chtemete

eeae غلوتامات {AsT). Trensamination by

Functions of transamination:

- Transfer of amino group (NH_2) from most amino acids to α -ketoglutarate to form glutamate.
- Glutamate is then deaminated to give ammonia.
- Transamination is important for formation of non-essential amino acids

الوظائف من transamination:

* نقل من amino مجموعة (NH_2) من معظم amino أحماض إلى a-ketoglutarate إلى يُكوّن غلوتامات.

+ غلوتامات هو ثم deaminated إلى يعطي ammonia.

+ Transamination هو مهم لـ تكوين من non-essential amino أحماض

Diagnostic importance of transaminases (ALT and AST):

- Transaminases are normally intracellular enzymes.
 - The presence of elevated levels of transaminases in the blood indicates damage to cells producing these enzymes.
- Elevated levels of both ALT and AST indicate possible damage of liver cells with subsequent escape of hepatic enzymes into blood
- An elevated level of AST only suggests damage to heart muscle (myocardial infarction), skeletal muscle or kidney.

M.ELEMAN

Diagnostic الأهمية من (ALT و AST):

* Transaminases هي normally داخل الخلية الإنزيمات.

+ ال presence من elevated levels من transaminases في ال الدم indicates damage إلى الخلايا producing هذه الإنزيمات.

* Elevated levels من كلاهما ALT و AST indicate possible damage من الكبد الخلايا مع subsequent escape من hepatic الإنزيمات إلى الدم

+ An elevated level من AST فقط suggests damage إلى القلب العضلة (myocardial infarction), skeletal muscle أو الكلية.

,OMCLEMN