

BIOCHEMISTRY

VEIN BATCH

Lecture : 8

Done by : Mohammad
Alomari



Carbohydrate metabolism HMP & Glucronic acid

Ahmed Salem, MD, MSc, PhD, FRCR

تفريغ : محمد العمري

CHO metabolism

1. *Glycolysis*
 - a. *First phase*
 - b. *Second phase*

2. *Pentosephosphate pathway*

3. *Metabolism of non-glucose sugars*
 - a. *metabolism of fructose.*
 - b. *metabolism of galactose*
 - c. *metabolism of glucuronic acid*

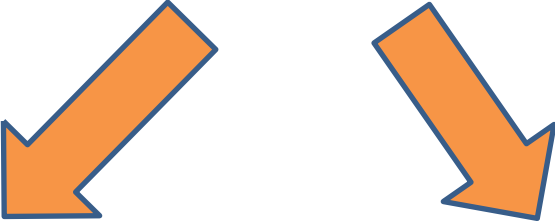
4. *Glycogen metabolism*
 - a. *Glycogen synthesis*
 - b. *Glycogen breakdown*

Minor Pathways for Glucose Oxidation

- **A. Hexose Monophosphate pathway (HMP-pathway)**
- **B. Uronic Acid Pathway (Glucuronic Acid Pathway)**

Pentose phosphate pathway (Hexose Monophosphate pathway or HMP-pathway)

المبدأ هون إنه بعطينا شغلتين, بعطينا ribose وهو مهم
في تصنيع الـ DNA والـ RNA , وكمان بعطينا NADPH
واللي الها دور كبير بالتصنيع (بالـ reductive
(biosynthesis)



The source of
ribose phosphate
for synthesis of RNA
and DNA

NADPH is a major
product of the
pentose phosphate
pathway in all cells

- The pentose phosphate pathway is a cytosolic pathway present in all cells
- This pathway is active in the cytosol of many cells e.g. **liver**, adipose tissues, **adrenal cortex**, ovaries, testis, RBCs and retina.

موجود بأغلب الخلايا, لكن أهمهم الـ liver والـ adrenal cortex

- The pentose phosphate pathway is divided into:



Irreversible redox stage (Oxidative phase), which yields both NADPH and pentose phosphates.

one molecule of glucose gives:

- 1 molecule of CO₂
- 2 molecules of NADPH
- 1 molecule of ribulose 5- phosphate

*نلاحظ إنه ينتهي بـ ulose, يعني إنه keto sugar



Reversible interconversion stage (non-oxidative phase), in which excess pentose phosphates are converted into glycolytic intermediates

والهدف من هاي ال stage إنه نحول ال pentose الزيادة ل intermediates ممكن يدخلوا بال glycolysis حسب احتياج الجسم

اللهم إنك عفوٌ تحب العفو فاعفُ عنا

Oxidative phase steps (which is irreversible)

1. Glucose 6-P is oxidized by NADP⁺ dependent glucose 6-P dehydrogenase → 6-phosphogluconolactone

- Rate limiting step

اللي بصير هون إنه ال G-6-P (وبما إنه معه P يعني إنه activated) بصيرله oxidation بواسطة ال NADP⁺ عن طريق ال D-6-P dehydrogenase, وبعطينا 6-phosphogluconolactone

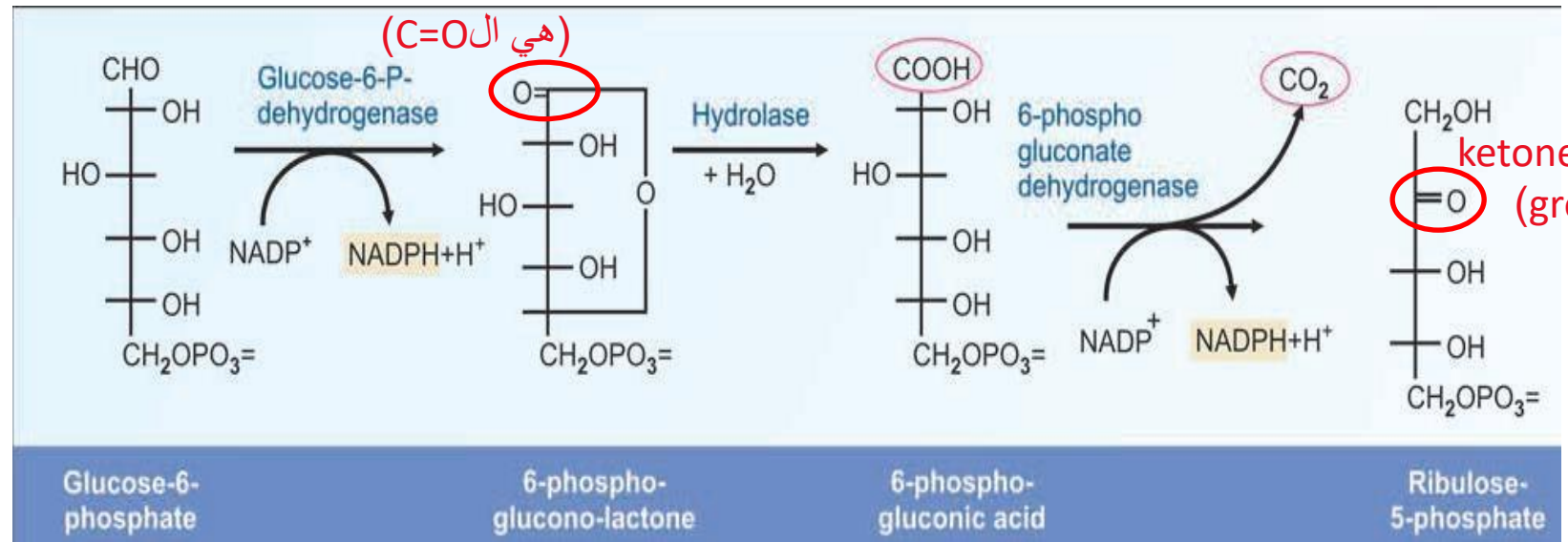
(الاسم ينتهي بهاض المقطع بسبب وجود C=O)

2. Lactone is hydrolyzed by gluconolactone hydrolyase → 6-phosphogluconic acid

وكلمة acid جاية من ال COOH اللي نتجت عنده بعد التفاعل

3. Decarboxylation of 6-phosphogluconic acid catalyzed by 6-phosphogluconate dehydrogenase →

- 1 x Ribulose 5-P
- 2 x NADPH+H
- 1 x CO₂



واللي بصير بالخطوة الثالثة هو oxidative decarboxylation, وبما إنه فقدنا C ف رح ينتج عنا 5C structure واللي هو ribulose 5-P (وهو keto sugar)

وننتبه إنه التفاعل بصير عنا على 3 glucose مش واحد, بالتالي نتايج هاض التفاعل بدھا تكون مضروبة ب3

We start with 3 Glucose 6-P to obtain 3 ribulose 5-P to enter non-oxidative phase

Non-Oxidative phase steps

All reactions are reversible

بعد ما نتج عنا 3 ribulose بال phase اللي قبل, هون رح يشتغل عليهم 2 enzymes, epimerase و epimer يعطينا ال ribulose, و isomerase و isomer يعطينا ال ribulose

1. Ribulose 5-P is a substrate for 2 enzymes:

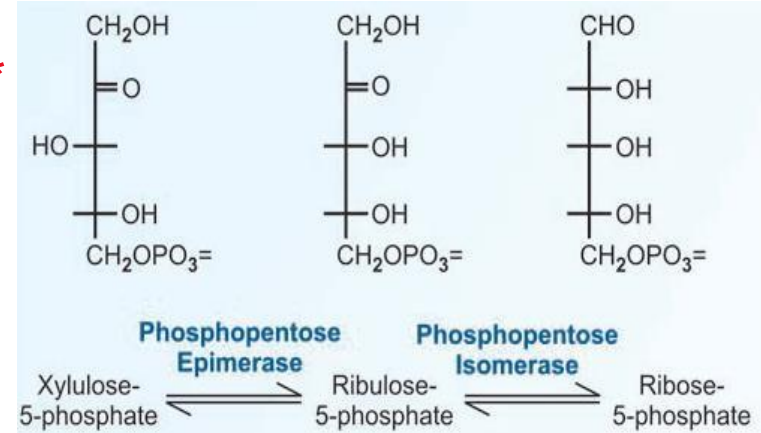
- Epimerase → xylulose 5-P (x2)
- Isomerase → ribose 5-P

نقطة مهمة

2. Transketolase reaction →

هاض ال reaction بعتمد على انزيم ال thiamine pyrophosphate, ما يعني إنه لما يصير عنا thiamine deficiency رح يتأثر هاض ال pathway

- Transketolase is a thiamine pyrophosphate dependent enzyme
- It transfers 2 carbon units (with a keto group) from xylulose 5-P to ribose 5-P forming:
 - Sedoheptulose 7-P ال ribose رح يستقبل 2C و يصير عنده سبع كربونات ,
 - Glyceraldehyde 3-P ال xylulose رح يفقد 2C و يتحول ل glyceraldehyde و
- In thiamine deficiency, transketolase activity is ↓



3. Transaldolase* enzyme: transfers 3 carbons (with keto group) from sedoheptulose 7-P to glyceraldehyde 3-P forming:

- fructose 6-P → 6C keto sugar
- eythrose 4-P → 4C aldo sugar

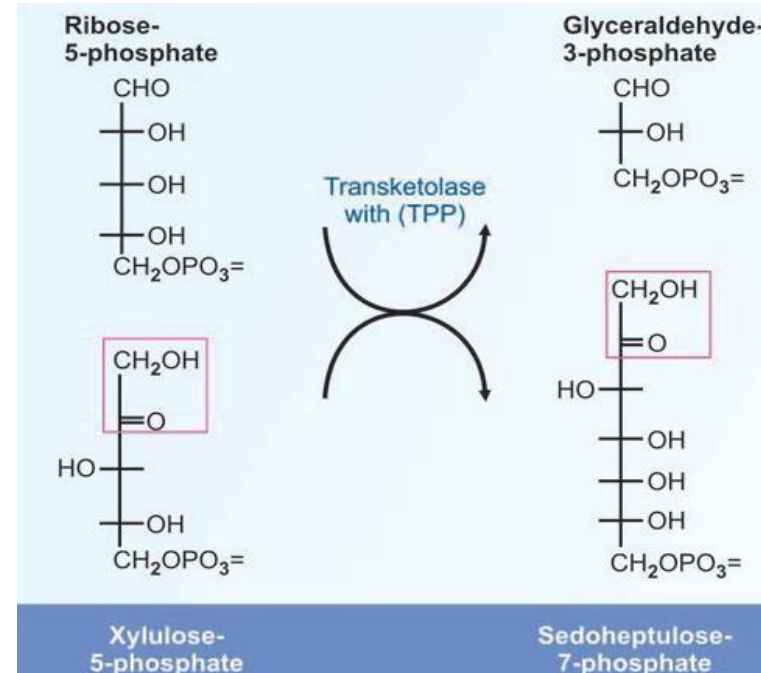
4. Transketolase reaction: transfers 2 carbons from the remaining 3rd xylulose 5-P to eythrose 4-P forming:

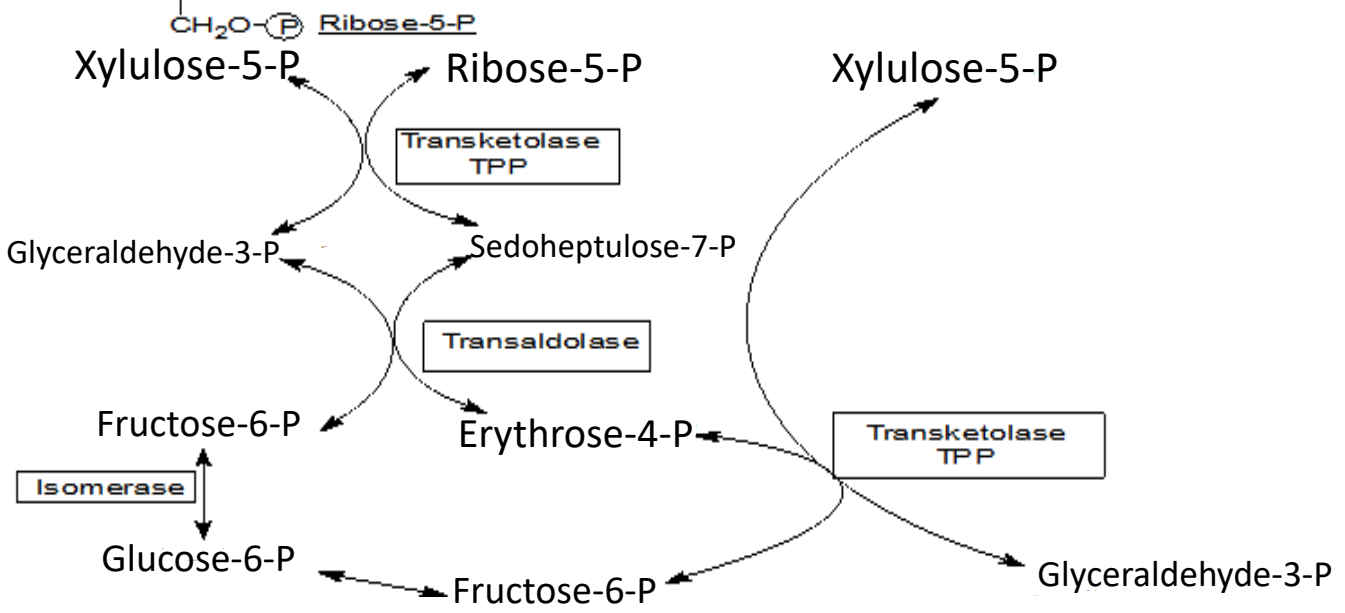
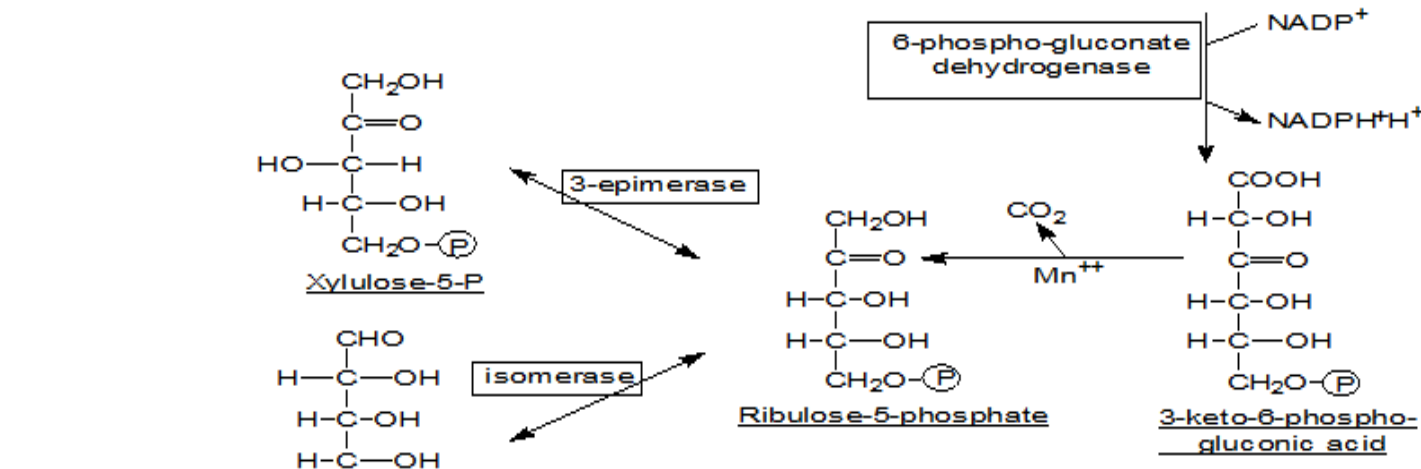
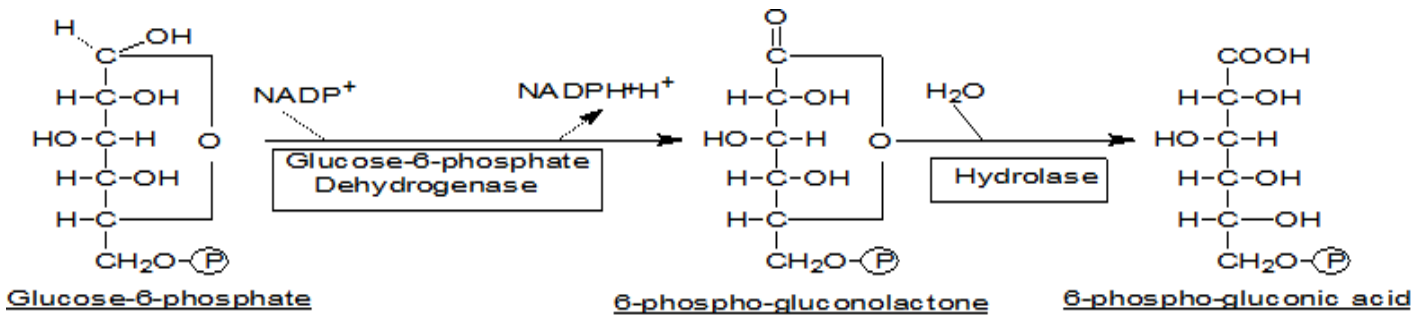
- fructose 6-P
- glyceraldehyde 3-P

(هسا إحنا نتج عنا 3 ribulose من ال phase اللي قبل و حولناهم ل 3 مركبات, استخدمنا اثنين منهم ببداية التفاعل, و هون رح نستخدم الثالث, و هاض المقصود ب 3rd)

5. The produced 2 fructose 6-P are converted to 2 glucose 6-P

وبنهاية التفاعل كانت المحصلة هي انتاج 2 fructose 6-P و 1 glyceraldehyde 3-P, و لاحقاً ال F-6-P بتحول ل G-6-P والجسم بتعامل معه حسب حاجته, وال glyceraldehyde 3-P برضه ممكن يدخل بال glycolysis أو ال gluconeogenesis حسب الحاجة





We started with 3 x Glucose 6-P and obtained 2 x fructose 6-P + 1 x glyceraldehyde 3-P

Remaining 3 carbons are released as CO2

Glyceraldehyde 3-P is one of the products of 3 important pathways:

- Glycolysis
- Gluconeogenesis
- HMP pathway

وبما إنه ال reaction هاض كل خطواته reversible ف هاض يعني إنه لو الجسم محتاج ribose-6-P مثلا, ممكن نمشي بالتفاعل بالعكس, بحيث نهايته تعطيني ribose-6-P

Regulation of HMP pathway:

■ Oxidative phase

- Is controlled by the level of NADP+
- The first reaction (catalyzed by G6PD) is a **rate limiting step** and **is inhibited by ↑ NADPH**
بما إنه التفاعل يعطيني NADPH, ف زيادة تركيز ال NADPH بشكل كبير رح تعمل inhibition للتفاعل
- Induction:
 - CHO feeding → ↑ insulin → induction of synthesis of both dehydrogenases leading to **activation** of HMP Shunt
 - Fasting → ↓ insulin → repression of synthesis of both dehydrogenases, so **HMP is inhibited**

Non-oxidative phase

بنرجع نكرر, هاي ال phase
بتمشي حسب حاجة الجسم

- Regulation of this phases allows flexibility as to fulfill needs of various organs for ribose 5-P and NADPH
 - If needs for NADPH and ribose 5-P are balanced (e.g. liver)
 - » HMP will proceed through oxidative phase
 - » Formed ribose 5-P will not continue in non-oxidative part
 - If more ribose 5-P is needed (e.g. muscle)
 - » This will be provided only by reversibility of non-oxidative phase
 - If more NADPH is needed (e.g. RBCs)
 - » NADPH is produced in oxidative phase → must get rid of excess ribose 5-P (otherwise will feedback inhibit further NADPH production)
 - » The non-oxidative phase gets rid of resultant ribose 6-P

يعني بهاي الحالة بنقدر نبش التفاعل من glucose-6-P وصولا للribose

وهون مثلا إحنا محتاجين NADPH اللي بيحي عن طريق ال oxidative phase, بس هاي ال phase رح يصير لها inhibition لو تركيز ال ribose-6-P ارتفع, بالتالي إحنا محتاجين لل non-oxidative phase عشان نتخلص من ال ribose-6-P

Importance of HMP shunt:

- Important in cells which have a high rate of nucleotide synthesis (bone marrow, skin, gastric mucosa) or need NADPH:

1. Formation of pentose phosphates that are used in

- Nucleic acid synthesis: DNA, RNA
- Coenzymes: NAD⁺, FAD, NADP
- High energy compounds: ATP, GTP and UTP
- 2nd messengers: cAMP, cGMP

حيث إنه كل هضول فيهم pentose sugar
(وأغلبيتهم ribose sugars)

2. Major source of NADPH which is used for

- Biosynthesis of FA, cholesterol مهمة جدا في البناء
- Lens of eye: maximum concentration of NADPH, preserves transparency
- Bactericidal action والها علاقة بالphagocytosis و تدمير البكتيريا
- **RBC membrane integrity** بتحافظ على الRBCs وبتمنعها من التكرس
- Coenzyme of cytochrome p450 (very imp in detoxification of harmful substances in liver)

الها دور بإنهت تخلي العدسات
transparent (شفافة)

نقطة مهمة

Dietary ribose cannot be utilized by tissues because there is no specific kinase to convert it to ribose-5-phosphate (dietary ribose is excreted in urine)

كل الribose اللي بنحصل عليه من
الغذاء بنتهي فيه المطاف بالurine

NADPH for RBC membrane integrity

المبدأ هون إنه داخل الRBC في عنا oxidative stresses سببه free radicals و hydrogen peroxide وغيره, ف بدنا اشي زي ال glutathione (اللي هو عبارة عن tripeptide مكون من glutamyl cysteinyl glycine) عشان يتخلص من هاي ال stresses, وإحنا محتاجينه دايمًا in a reduced state (واللي بساعده ال NADPH يضل فيها), لأنه لو ما تواجد عنا ال reduced glutathione فال hydrogen peroxide رح يؤدي لتقليل عمر ال RBCs, وممكن يسبب تحوّل ال Hb ل methemoglobin (اللي ما عنده القدرة على حمل ال oxygen)

- NADPH is required to:

- Keep glutathione in reduced state (via glutathione reductase where NADPH is coenzyme)

- » Reduced glutathione serves as sulfhydryl buffer → maintains cysteine residue of Hb in reduced state

- » Plays imp role in detoxification of H₂O₂ (via glutathione peroxidase), which:

- ↓ RBC lifespan ولو ما تواجد عنا ال reduced glutathione فال hydrogen peroxide (ال H₂O₂) رح يؤدي لتقليل عمر ال RBCs, وممكن يسبب تحوّل ال Hb ل methemoglobin (اللي ما عنده القدرة على حمل ال oxygen)
- ↑ rate of oxidation of Hb to methemoglobin (cannot carry oxygen)

فال glutathione peroxidase وباستخدام ال selenium ك Co-factor رح يعمل neutralization لل H₂O₂ ويحوّله ل 2H₂O, بس بالمقابل بنتج عنّا oxidized glutathione واللي عن طريق ال glutathione reductase رح يرجع لوضعه الطبيعي (بوجود ال FAD ك Co-factor ومع الحاجة ل NADPH+H⁺ برضه), وهيك بنرجعه ل reduced glutathione

- Keep ferrous iron of Hb in reduced state:

- » Prevents accumulation of methemoglobin

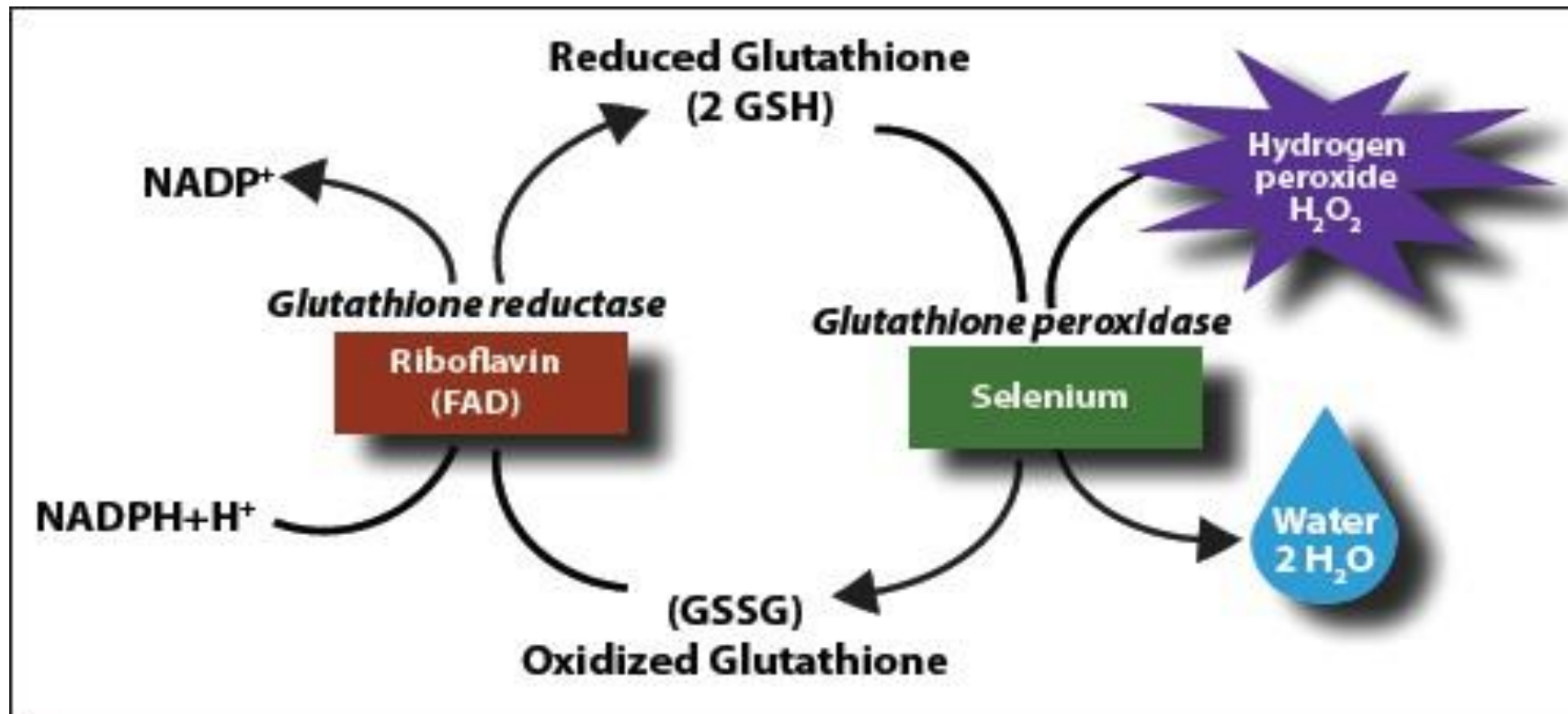
→ NADPH, glutathione, glutathione reductase cooperate to preserve integrity of RBC membrane

سبحان الله وبحمده, عدد خلقه, و زينة عرشه, ومداد كلماته

HMP pathway is the main source of $\text{NADPH} + \text{H}^+$ required for the reaction of many **reductases** and **hydroxylases**.

A- Reductases use of $\text{NADPH} + \text{H}^+$

- -Glutathione reductase and glutathione peroxidase which are important for removal of H_2O_2 . H_2O_2 is powerful oxidant that produce damage of cellular DNA, proteins and phospholipids.



و زي ما قلنا ال NADPH إله فائدة كبيرة بال reductive biosynthesis,
وبدخل بأمر كثيرة برضه (المذكورة بالنقاط هون)

A- Reductases use of NADPH +H⁺

- Reductase for fatty acids synthesis
- Retinal reductase (rhodopsin cycle) → vision
- Folate and dihydrofolate reductase
- HMG –CoA reductase for cholesterol synthesis

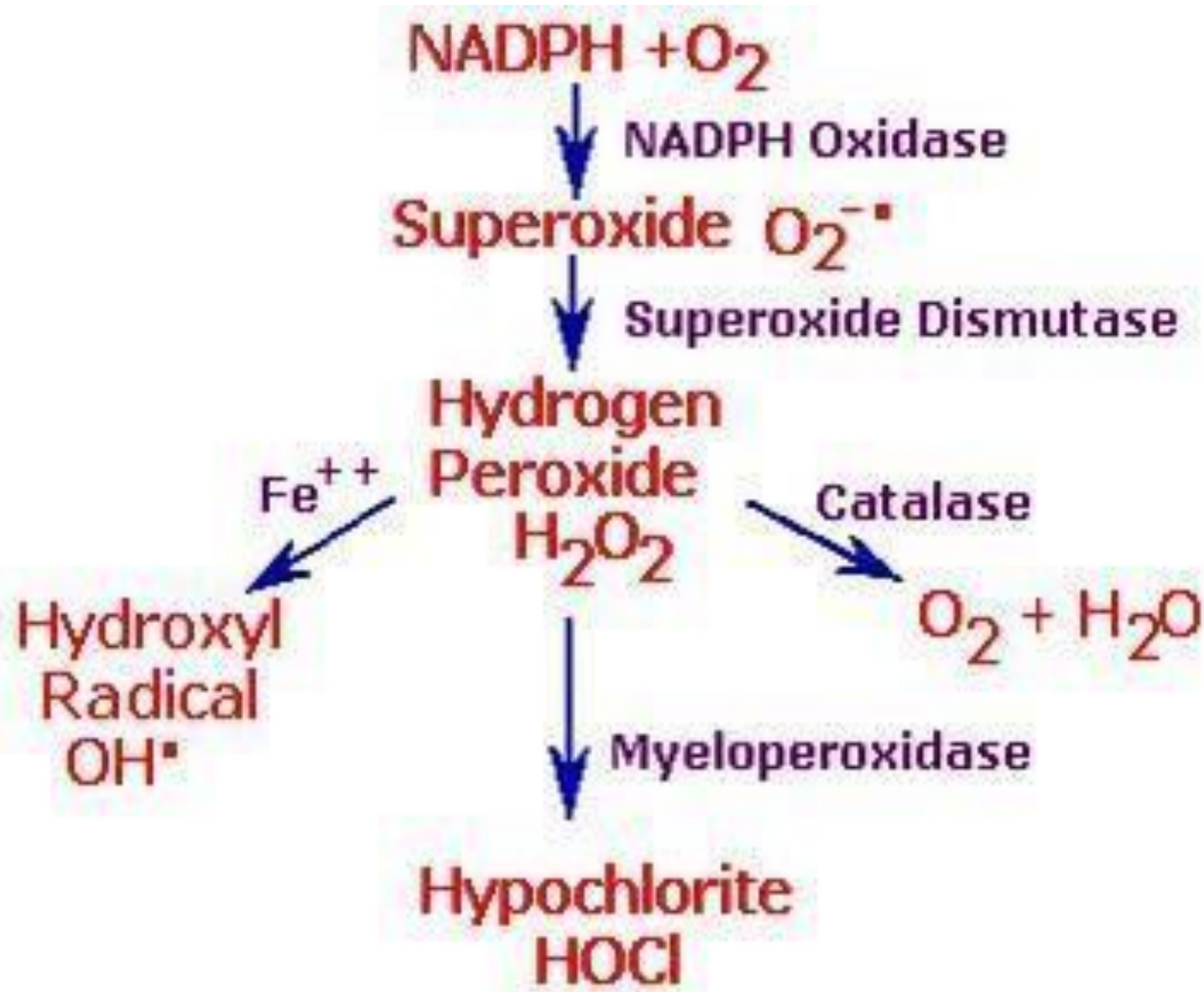
B- Hydroxylases use of NADPH+H⁺

- - Hydroxylases of steroid synthesis
- - Phenyl alanine hydroxylase
- - Tryptophan hydroxylase
- - Synthesis of calcitriol

NADPH oxidase:

- It is present in cell membranes of phagocytic cells, and is responsible for generation of superoxide
- Superoxide is converted to H₂O₂ (by superoxide dismutase “SOD”) وبلعب دور بالphagocytosis (تدمير البكتيريا), والمبدأ هون إنه بعطيك superoxide, واللي ممكن يتحول لhydrogen peroxide اللي رح نستخدمه هون لتدمير البكتيريا
- H₂O₂ is converted to hypochlorous acid (HOCL) by myeloperoxidase that kills the bacteria وبرضه ممكن يعطينا acid اللي رح يساعد بتدمير الخلية
- Genetic deficiency of NADPH oxidase produces **chronic granulomatosis**, this disease is characterized by severe and persistent chronic pyogenic infections

ف من اللي سبق بنلاحظ لأي درجة مهم الNADPH, ولو صار فيه نقص ممكن يتعرض الشخص لمرض الgranulomatosis



(واللي هو acid)

Comparison of HMP pathway and glycolysis

	HMP	Glycolysis
Complexity	Multi-cyclic process	Simple, linear
Oxidation	Early in the pathway	Later in the pathway
CO₂	Produced (gives 3 CO ₂)	Not produced
ATP	Not generated	Generated (6-8 ATP)
Riboses	Are generated	Not generated
Dehydrogenase	NADP-specific	NAD-specific

↓
reductive biosynthesis هون الهدف

↓
energy والهدف منها

اللهم إني أعوذ بك الهم والحزن, وأعوذ بك من العجز والكسل

Clinical aspects of HMP pathway

- Congenital hemolytic anemia (favisim)
 - Deficiency of G6PD enzyme, x-linked condition
 - Results in ↓ level of NADPH → ↓ concentration of reduced glutathione
 - → H₂O₂ ↓ life span of RBCs, and ↑ rate of oxidation Hb into methhemoglobin
المرض ناتج عن قلة الـ G6PD enzyme, اللي رح يؤدي لتقليل الـ NADPH, وبالتالي ما رح نقدر نحافظ على تركيز الـ reduced glutathione ف رح يؤدي لزيادة تركيز الـ H₂O₂
 - Manifested only after intake of certain oxidant drugs (primaquine, fava beans)
→ distort RBC membrane resulting in hemolysis
والمرض هاض ناتج عن تناول بعض الأدوية فعليا (زي الـ fava beans و أدوية الـ malaria والـ TB (السل)),
و رح يؤدي بالنهاية لتكسر الـ RBCs وحدوث hemolysis
 - Urine turns black, jaundice develops and Hb levels fall (sometimes fatal)
و رح يؤدي برضه لحدوث jaundice و انخفاض في مستوى الـ Hb واللي قد يعتبر fatal (قاتل) فعليا
 - **Treatment:** avoid cause, regular RBC transfusions, antioxidants

B. Uronic Acid Pathway (Glucuronic Acid Pathway)

- **Definition:**

It is an alternative minor oxidative pathway for glucose involving the formation of: **active glucuronic acid** بنتج عنه

- glucuronic acid in active form (UDP- glucuronic acid) as intermediate

- **Site:** Cytosol of **liver mainly** (and kidney)

Importance of uronic acid pathway:

(1) Formation of UDP–glucuronic acid (the active donor of glucuronic acid) for:

أهمية الـ glucuronic acid سببها إنه highly polar , بالتالي بنستخدمه عشان
نخلي compounds أخرى soluble عشان نساعد بالـ excretion تبعها

A-Conjugation with many compounds, to make them more soluble before excretion, for example:

- ❖ Glucouronic acid is highly polar so it can be conjugated with less polar compounds
 - ❖ Steroid hormones and their metabolites
 - ❖ Bilirubin, which is excreted in bile in the form of bilirubin diglucuronide (direct bilirubin)
 - ❖ Detoxification reactions e.g. phenols, aspirin, morphine, ...
وبرضه يُستَخدم عشان يعمل detoxification لبعض الأدوية
- ☀ In humans, development of this conjugation mechanism takes several days to 2 weeks after birth ****نقطة مهمة****

Physiologic jaundice is caused by a combination of:

- increased bilirubin production secondary to accelerated destruction of erythrocytes
- decreased excretory capacity secondary to low levels of ligandin in hepatocytes
- low bilirubin conjugation with Glucouronic acid

****نقطة مهمة جدا ومتوقع نشوفها بالامتحان****

الphysiological jaundice الذي بتصير بعد الأيام الأولى من الولادة من أسبابها هو الlow bilirubin conjugation to the glucuronic acid , لأنه هاض ال pathway يكون لساته مش fully developed , ومن إحدى أسبابها برضه حدوث تكسّر بالRBCs

- B-Synthesis of glycosaminoglycans (GAGs) e.g. heparin and chondroitin sulfate و برضه يُستَخدم في بناء ال glycosaminoglycans

(2) **Formation of vitamin C (L-ascorbic acid): This occurs in**

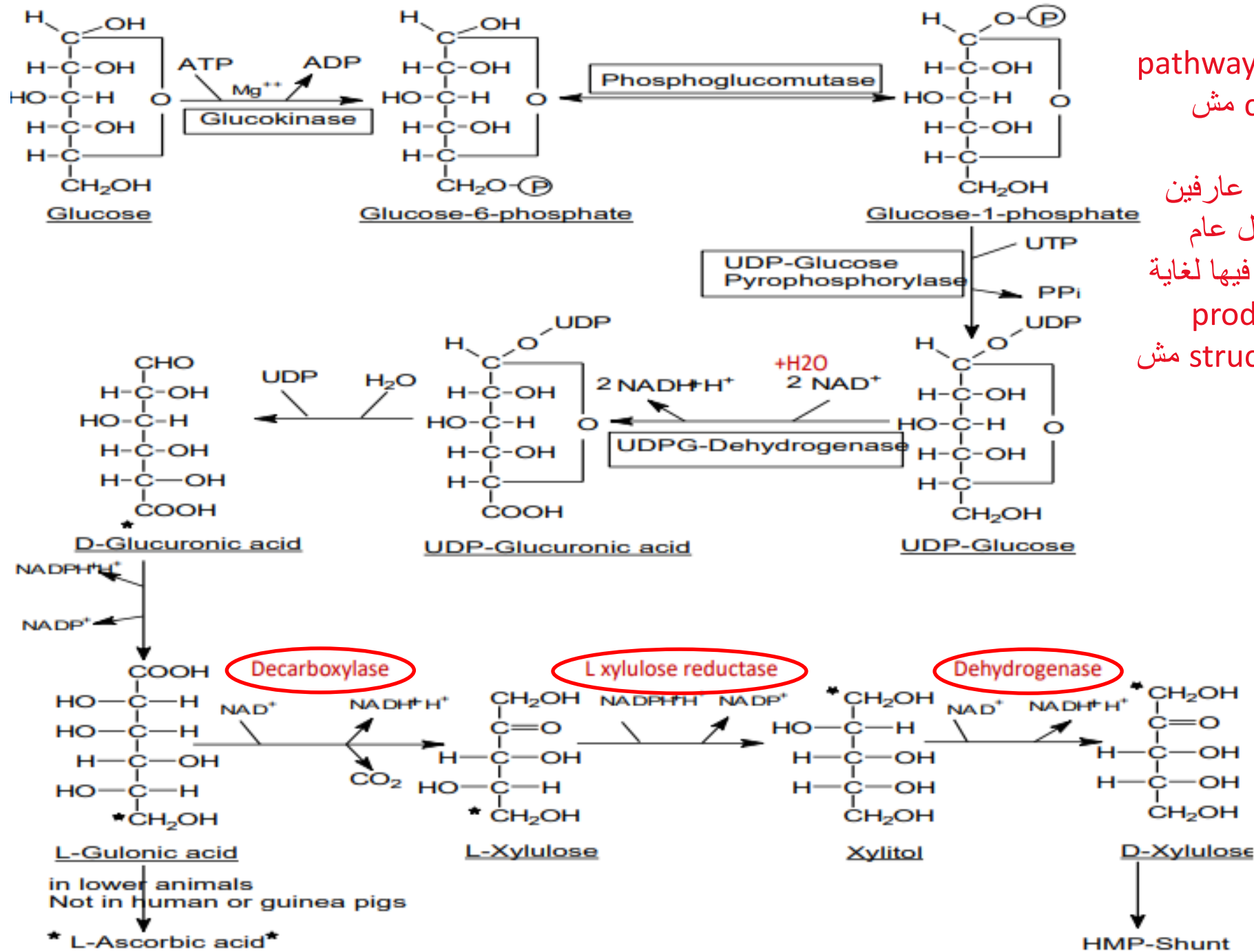
some lower animals (not in human or guinea pigs because

the enzymes needed to convert L-gulonic acid to L- ascorbic acid are not found in our tissues)

****نقطة مهمة****

ويُستَخدم بال formation لل vit C (لكن هاض ما بصير داخل الجسم لأنه ما عنا القدرة على تحويل ال L-gluconic acid ل L-ascorbic acid)

(3) It is converted to L- and then D-xylulose which enters HMP pathway



*ال structure تاع ال pathway
 وال compounds مش
 مطلوبين*
 لكن المفروض نكون عارفين
 ال pathway بشكل عام
 والخطوات اللي مرّينا فيها لغاية
 ما وصلنا لل products
 (يعني هو فقط ال structure مش
 مطلوب)

■ Essential pentosuria:

- It is an inborn error of metabolism caused by deficiency of L-xylulose reductase which converts L-xylulose to xylitol
- L-xylulose is not metabolized and is excreted in large amounts in urine (the L-form of sugars are not metabolized) وطبعا سبب ترسُّبه في البول إنه الجسم ما بقدر يعمل
L-form of sugarsلل metabolism
- It is a **harmless** condition needs no treatment

Metabolism of fructose

مهم جدا نعرف إنه ال fructose metabolism ما بتعتمد على ال insulin

- Fructose transport and metabolism are insulin **independent**

- **fructose does not stimulate insulin secretion**
- → less tightly regulated c.f. glucose

ف صقّى كل ال controls اللي عنا اللي جاية من ال enzymes المهمة بال glycolysis مش موجودة هون, لإنه الجسم متعود إنه بس 15% من السكر اللي رح يفوت عنده رح يكون عن طريق ال fructose ومش متعود على كميات كبيرة منه ف مش عامله تنظيم (regulation) كثير

- Only **few tissues can metabolize fructose** (liver, kidney, intestinal mucosa, adipose tissue **BUT NOT brain**)

أهم هاي ال tissues هو ال liver

- Renal threshold for fructose is low → more readily excreted in urine c.f. glucose

(على عكس ال glucose)

- Most fructose is ultimately converted to glucose (e.g. 50% converted to glucose in intestines)

بما إنه ما إله علاقة بال insulin, ف بنشوف بعض مرضى ال diabetes (السكري) بتناولوه ك بديل لل glucose, لكن فعليا الموضوع هاض إله أضرار كثير, خاصة لإنه تقريبا 50% منه رح يتحول ل glucose

Fructose metabolism steps

- Step 1: phosphorylation to form fructose 1-P
 - *Rate limiting step*
 - Catalyzed by fructokinase (insulin independent)
 - Rate **depends primarily on fructose concentration**

الreaction الأول بصير عن طريق الfructokinase وبعطينا F-1-P (و زي ما كان الphosphorylation للglucose بستخدم ATP, فهون برضه في استهلاك للATP) وكل ما زاد تركيز الfructose بزيد الrate of reaction

- Step 2: cleavage to DHA-P and glyceraldehyde
 - Aldolase B catalyzes this step

بعدين و عن طريق الaldolase B رح ينتج عنا DiHydroxyAcetone-Phosphoate glyceraldehyde

هسا الglyceraldehyde-3-P والDHA-P (ال2 trioses) ممكن يفوتوا بالglycolytic pathway, وممكن يتحدوا ويعطوا fructose-1,6-biP

The 2 trioses can be:

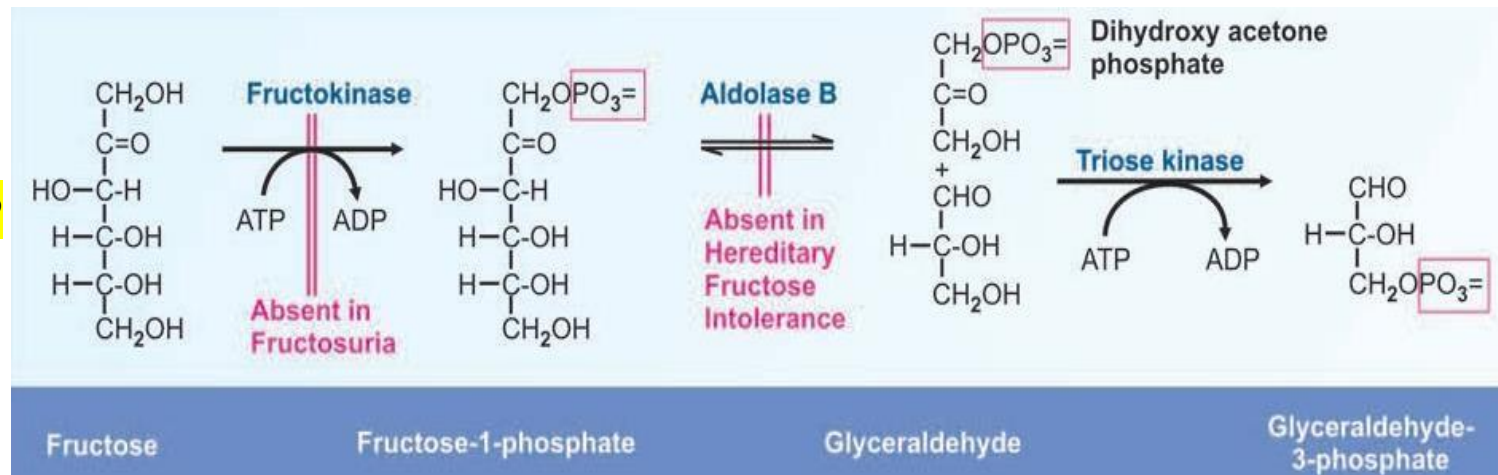
- metabolized by glycolytic pathway
- Combined to form fructose 1,6 bi-P (by aldolase)

→ **Most dietary fructose is converted to glucose** by gluconeogenesis

- Step 3a: glyceraldehyde is then phosphorylated
 - To glyceraldehyde 3-P
 - Triose kinase catalyzes this **step (ATP is used)**

بعدين بنعمل phosphorylation عن طريق الtriose kinase glyceraldehyde 3-P (باستخدام ATP) و ينتج عنا

- Step 3b: **DHAP is converted to glyceraldehyde 3-P**
 - Triose phosphate isomerase catalyzes this step



Fructose in organs

- Absorption of fructose is relatively slow:
 - Fructose is used as a sweetener for drinks in diabetics it causes little rise in blood glucose
- Free fructose is mainly metabolized by the liver
- Free fructose is present in large quantities in seminal vesicles
 - Energy of sperms derived from fructose
 - Fructose is secreted from seminal vesicles → estimation of fructose in semen is important
لما نيجي نفحص أحد الأشخاص لمعرفة اذا كان عنده عقم (infertility) مهم نعرف كمية ال fructose في ال semen

Hereditary fructose intolerance

- Inborn error of fructose metabolism manifested by vomiting and loss of appetite

- **Defect:** Aldolase B (therefore fructose 1-P cannot be metabolized)

هون بكون في نقص بال aldolase B, ولكن دون توقف إنتاج ال F-1-P وبالتالي رح يرتفع تركيزه, وهاض يعني برضه إنه الطاقة اللي قاعدين بنستهلكها لإنتاجه قاعدة بتروح عالفاضي, وارتفاع تركيزه برضه رح يؤدي ل inhibition لل glycogen phosphorylase ويعمللنا hypoglycemia عند الصيام

- Accumulation of fructose 1-P in liver →

- fructose induced hypoglycemia during fasting
 - due to inhibition of glycogen phosphorylase leading to accumulation of glycogen

Fructosuria:

- Benign metabolic defect
- Due to deficiency of fructokinase
- Only abnormality is fructose excretion in urine

التأثير الوحيد اللي بتسببه ال fructosuria إنه رح تزيد تركيز ال fructose في ال urine

Important facts about fructose

• Diabetes

- Oxidation of fructose is independent on insulin or glucose level
- → so in diabetic patients, fructose metabolism is not affected
- In small amounts, fructose could be useful for diabetics
- Large amounts of fructose can severely damage liver due to depleting ATP stores/ or it is converted to glucose

تناول الfructose بكمية قليلة غير مضر, ويمكن يكون مفيد فعليا, لكن تناول كميات كبيرة منه
رح يؤدي لاستنفاد كمية من الطاقة (depletion of ATP), أو بالنهاية رح يتحول لglucose

• Fructose is atherogenic

- Glucokinase and phosphofructokinase bottlenecks in glucose metabolism not present
- Fructose rapidly enters tissues →
 - Enhanced FA synthesis
 - ↑ serum triglycerides and LDL cholesterol

Atherogenic أي إنه ممكن يتسبب بcoronary artery disease, والسبب إنه
الglycolytic pathway يتم التحكم فيها عن طريق الhexokinase وغيره اللي ممكن
نعتبرهم bottlenecks (عنق الزجاجة) ويعملوا regulation للpathway, بس هون
ما في هاي الregulation, فالfructose يدخل عالجم ويتحول جزء كبير منه
لglucose وبلش بعدين يبني FAs ويزيد من الtriglycerides, وبالتالي بزيد من
الcoronary artery disease

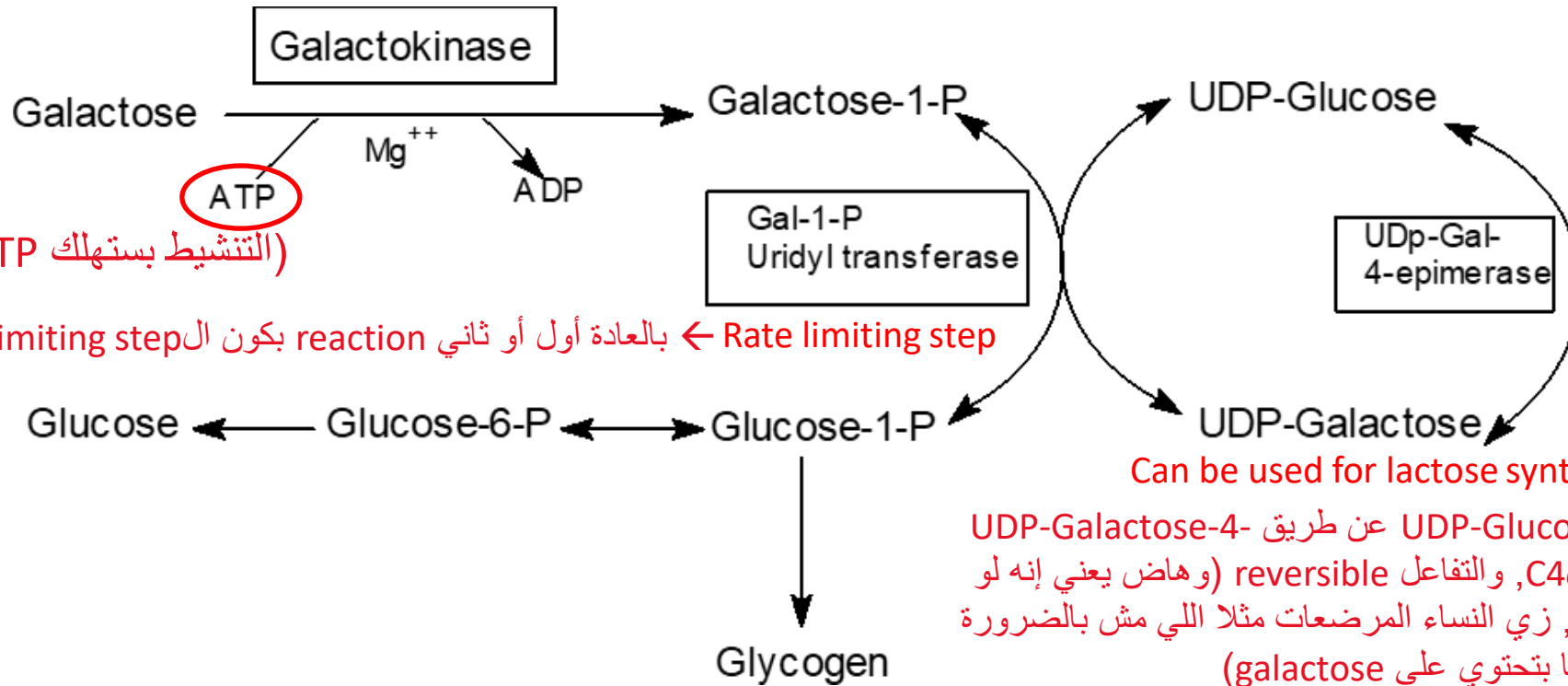
In extrahepatic tissues fructose is converted to fructose 6-P by hexokinase

- Hexokinase has a very low affinity for fructose (higher K_m) compared to glucose
- So it is not a significant pathway for fructose metabolism, unless it is present in very high concentration in blood

Galactose metabolism

- Most galactose comes from lactose (principle sugar in milk)
- Lactose is hydrolyzed to galactose and glucose by lactase in intestines
 - *glucose and galactose are epimers
- Following absorption, galactose is transported to liver and converted to glucose
- Galactose is important in:
 - Glycolipids
 - Glycoproteins
 - Lactose during lactation (الرضاعة)

Steps to convert galactose to glucose



- Reaction is reversible
- If dietary supply of galactose is deficient, glucose can still be epimerized to galactose

Can be used for lactose synthesis

هسا ال UDP-Galactose ممكن يتم تحويله ل UDP-Glucose عن طريق UDP-Galactose-4-epimerase, وال4 باسمه لإنه ال epimerase عالC4, والتفاعل reversible (وهاض يعني إنه لو ما أخذنا galactose بالغذاء ممكن نصنعه بالجسم, زي النساء المرضعات مثلا اللي مش بالضرورة يتناولوا أغذية معينة فقط لأنها بتحتوي على galactose)

Galactose 1-P pyrophosphorylase produces UDP-galactose which is directly epimerized to UDP glucose

و اذا احتجنا نعمل lactose رح ينضم ال UDP-Galactose لل glucose ويعطونا lactose عن طريق انزيم اسمه lactose synthetase

لا إله إلا أنت سبحانك, إني كنت من الظالمين

Galactosemia:

- Congenital disease caused by deficiency of:
 - Galactokinase (mild disease)
 - Galactose-1-P uridyl transferase or UDP-Gal epimerase (severe disease)
- The deficiency of galactose-1-P uridyl transferase is more common

It is characterized by:

1) **Galactosemia** after the intake of galactose or lactose

2) **Galactosuria** وحدوث galactosemia (ارتفاع نسبة الgalactose بالدم) رح
تأدي لزيادة تركيز الgalactose بالurine, والسبب يرجع لغياب
الgalactokinase أو تثبيطه

Due to galactokinase being indirectly inhibited or absent

3) **Cataract in infancy** (Opacity in eye lens that looks white in color)

• *Cataract is due to:*

Accumulation of galactose in the eye lens which is reduced to its alcohol galactitol by the enzyme **aldose reductase** → increase osmotic pressure → Over-hydration of lens → Denaturation of the natural translucent lens proteins → Cataract

مبدأ الcataract إنه لما يزيد الgalactose بصير له reduction وبتحول للalcohol تبعه (اللي اسمه galactitol), واللي بعمله هاض الalcohol إنه يزيد الosmotic pressure وبالتالي بتسبب hydration بالlens, ما يؤدي إلى denaturation للproteins اللي بتعطي العدسة شفافيتها, ما يؤدي لإضعاف الرؤية

4) Deficiency of the enzyme galactose 1- phosphate uridytransferase leads to accumulation of galactose 1-phosphate and **depletion of liver phosphate** needed for glycogenolysis and this leads to attacks of hypoglycemia after galactose or lactose feeding

النقص في انزيم الgal-1-P uridytransferase رح يؤدي لتوقف الpathway عند المرحلة اللي صنعنا فيها galactose-1-P, ما يعني إنه إحنا قاعدين بنستنفد phosphate بدون ما نعمل فيه اشي, وما رح يضل كمية كافية عشان عملية الglycogenolysis, وبالتالي رح يتسبب بhypoglycemia في حال تناول lactose أو galactose

5) **Liver cell failure:** In uridyl transferase deficiency, increases Galactose-1-P which leads to depletion of Pi. So, no ATP formation in liver leading to liver cell failure

- Jaundice
- Mental retardation

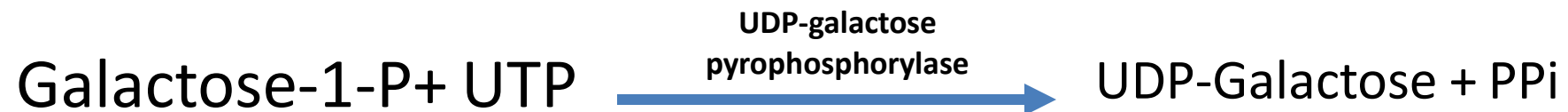
الgalactose-1-P رح يعمل depletion للPi, ف ما رح يصير
ATP formation, و رح يؤدي برضه لjaundice بسبب إنه
الgalactose قاعد بتم استخدامه في pathways إلها علاقة
بالبilirubin, ما يؤدي لmental retardation

■ Galactosemia treatment must be started early in life: the baby is fed lactose free milk formula and galactose free diet after weaning

لكن حقيقةً علاج هاض المرض بسيط, وهو إيقاف تناول الأغذية اللي بتحتوي على lactose و galactose

- Later on, "at 15 years" children who have Galactose-1-P uridyl transferase deficiency can utilize galactose normally due to the development of the enzyme **UDP-galactose pyrophosphorylase** which can replace the Galactose-1-P uridyl transferase

الآن بعد عمر ال15 إحنارح نرجع نقدر نعطي الشخص هاض أغذية بتحتوي على galactose عادي, والسبب إنه الجسم بكون طور enzyme آخر (UDP-galactose pyrophosphorylase) واللي رح يحل محل الgal-1-P uridyltransferase, و رح يبطل في خوف من حدوث brain retardation



- Children are able to form UDP-Gal from UDP-Glucose by the epimerase, which explain their normal growth and development.

**وبالنسبة للكتاب, ف مطلوب منا فقرة وحدة عن
chapter 10, page 119 ب polyol pathway

اللهم إني أستودعك ما درست وقرأت وحفظت وفهمت.. فرُدّه لي عند حاجتي إليه

Integration of metabolism 7/8/2022

محاضرة يوم الأحد تم توزيعها على عدد من زملائنا وهمه رح يشرحوها

- Topics (from Textbook of Biochemistry, chapter 8, page 84-89):
 - Types of metabolic pathways (10 min)
 - Metabolic profile of organs (5 min each; total = 25 min)
 - Brain
 - Skeletal muscles
 - Adipose tissue
 - Liver
 - Cardiac muscle
 - Effect of exercise on metabolic profile (10 min)
 - Metabolic adaptations during starvation (10 min)
 - Key CHO enzymes under well fed, fasting and starvation conditions (table 8.4; 5 min)