AL-Manara University
Faculty of Pharmacy

استحداث الغلوكوز Gluconeogenesis وسبيل السكاكر الخماسية Pentose phosphate pathway

Lectures 5 + 4

Dr. Rama IBRAHIM
PhD Paris-11 university
2023-2024

Gluconeogenesis

Gluconeogenesis

- يقصد بها عملية استحداث الغلوكوز انطلاقا من مركبات لاسكرية.
- تصطنع الكائنات التي تقوم بعملية التركيب الضوئي (نباتات, طحالب, وبعض البكتريا) الغلوكوز انطلاقا من مركبات لاعضوية (CO_2+H_2O), وتستطيع جميع الاحياء اصطناع الغلوكوز انطلاقا من مركبات عضوية بسيطة حاوية على ذرتي أو 3 ذرات كربون.
- بعد حوالي 16-24 سا من الصيام, ينفذ مخزون الكبد من الغليكوجين, وبالتالي يحتاج الجسم إلى استحداث الغلوكوز لتأمين الاحتياجات الطاقية لبعض الأنسجة.
- يتم استحداث الغلوكوز لدى الثديات في **الكبد والكلى** انطلاقا من طلائع بسيطة (اللاكتات, البيروفات, الغليسرول, والألانين).
- يستهلك الدماغ والعضلات معظم الغلوكوز المستحدث في الجسم.

- ✓ **يشترك سبيل استحداث الغلوكوزمع سبيل تحلل الغلوكوزب 7 مراحل عكوسة.**
- ✓ **يتطلب سبيل استحداث الغلوكوزأنزيمات إضافية خاصة لاستبدال المراحل الثلاث غير العكوسة في سبيل تحلل الغلوكوز.**

Gluconeogenesis

- على عكس عملية تحلل الغلوكوز المنتجة للطاقة, تعتبر عملية استحداث الغلوكوز مستهلكة للطاقة.

- يتطلب اصطناع جزيئة غلوكوز واحدة انطلاقا من جزيئتي بيروفات: **6 مكافئات ATP (4 ATP و2 GTP), وجزيئتي NADH.**

a) 4 مكافئات ATP في المرحلتين 1 و 2: أي عملية تحويل جزيئتي بيروفات إلى جزيئتي فوسفواينول بيروفات.

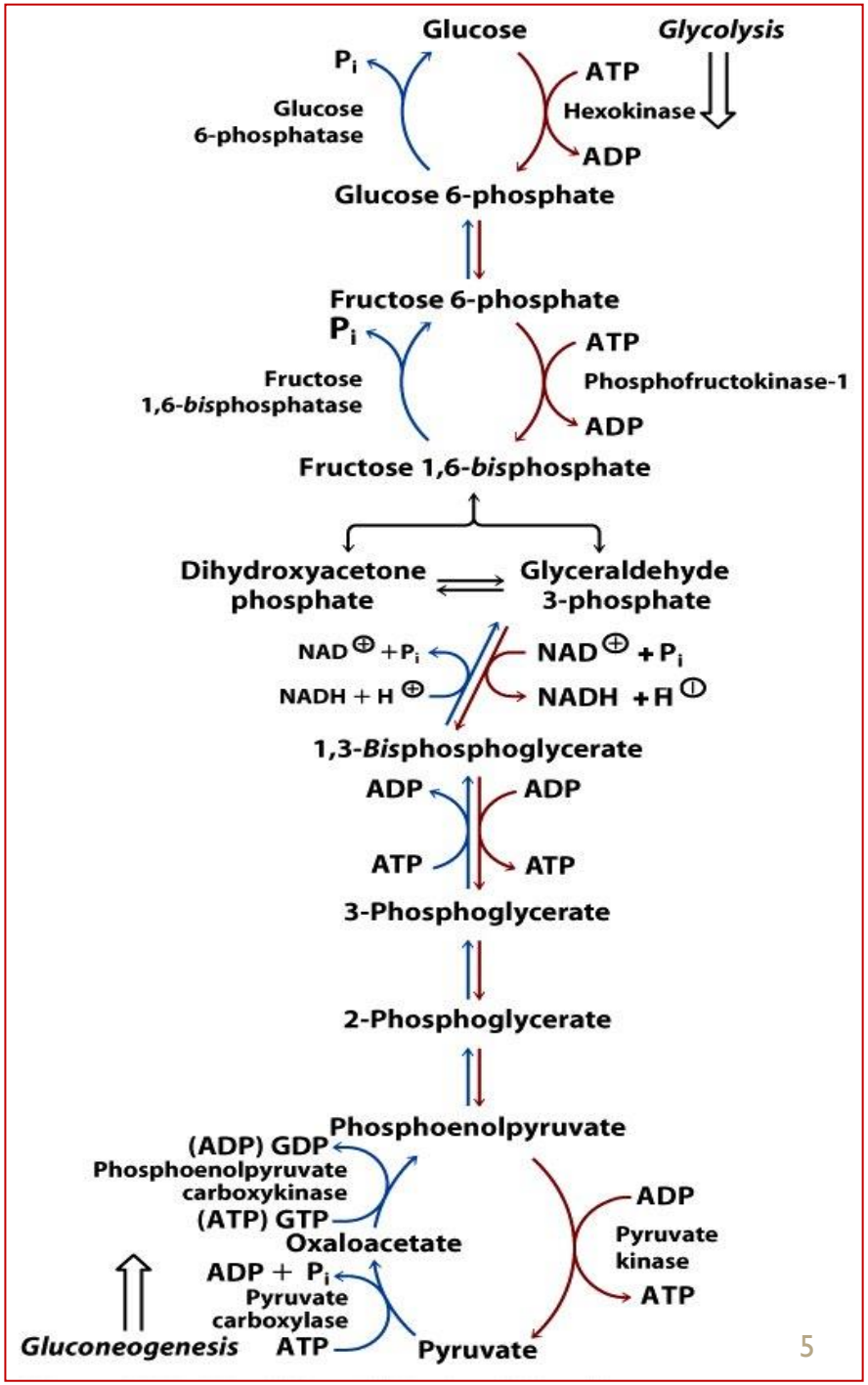
b) 2 ATP في المرحلة 5: أي عملية تشكل جزيئتي 1,3 ثنائي فوسفوغليسرات انطلاقاً من جزيئتي 3-فوسفوغليسرات .

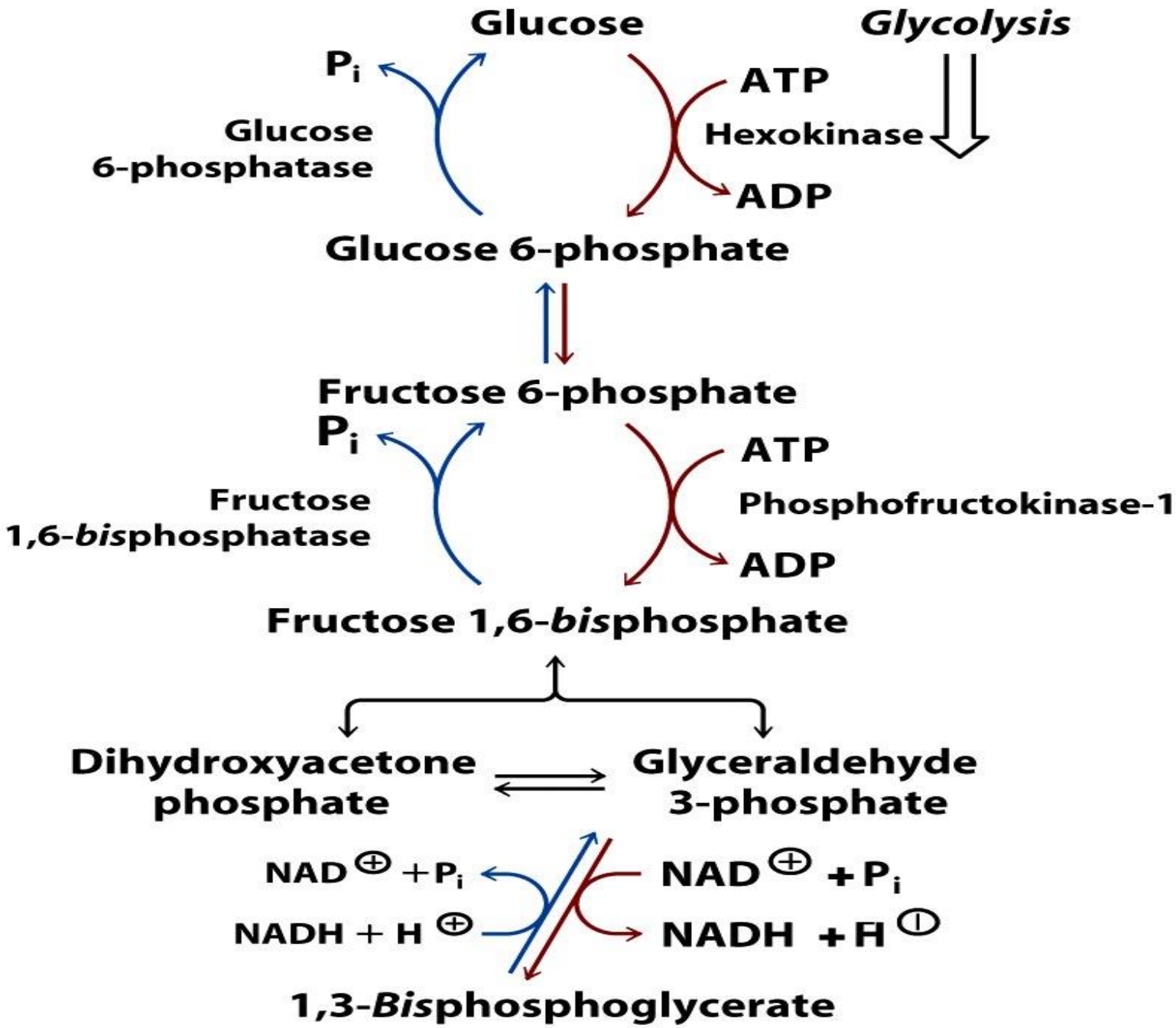
c) 2 NADH في المرحلة 6: أي عملية إرجاع جزيئتي 1,3 ثنائي فوسفوغليسرات إلى جزيئتي غليسرألدهيد 3-فوسفات.

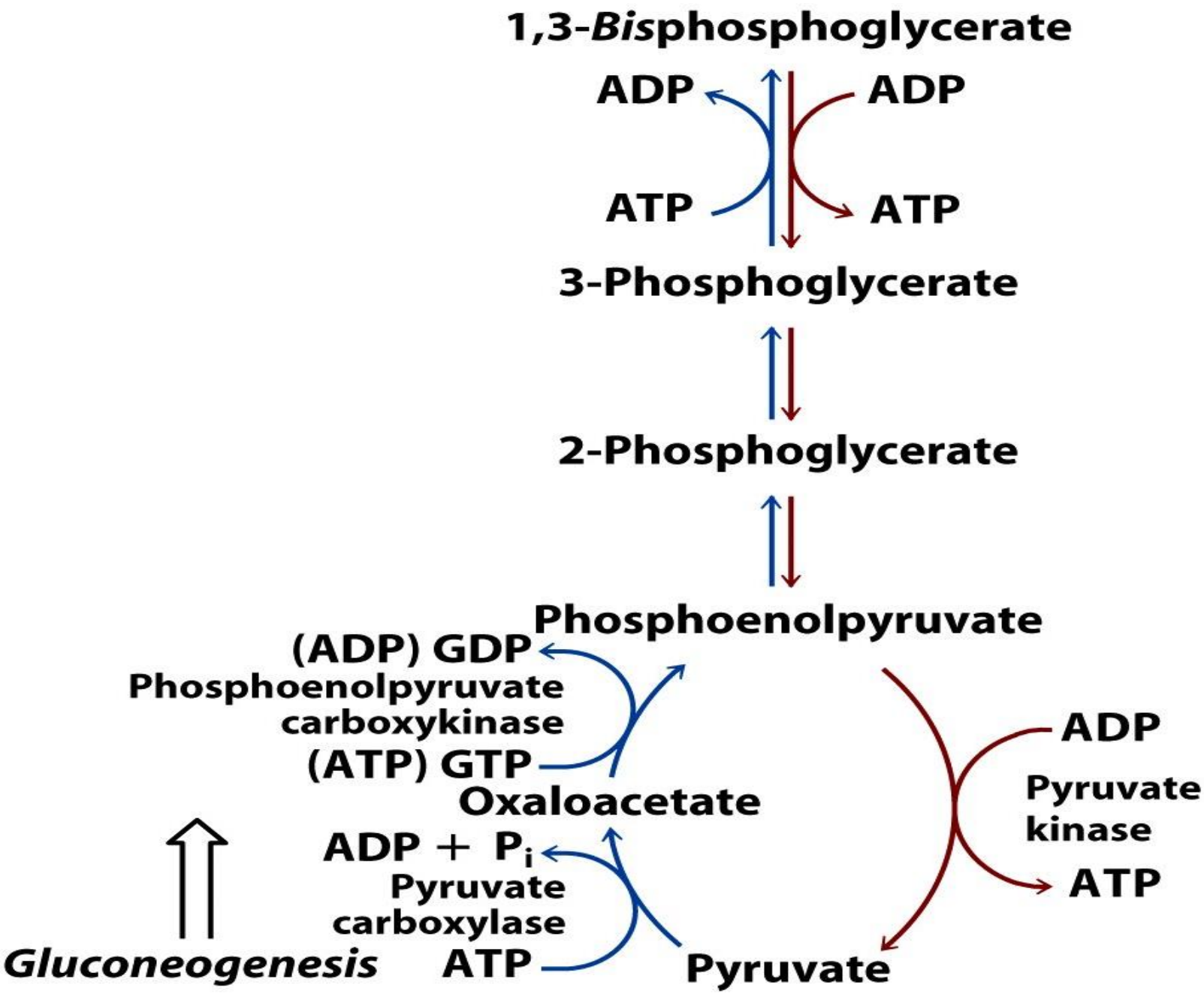
$$2\ \text{Pyruvate} + 2\ \text{NADH} + 4\ \text{ATP} + 2\ \text{GTP} + 6\ H_2O + 2\ H^{\oplus} \longrightarrow$$
$$\text{Glucose} + 2\ NAD^{\oplus} + 4\ \text{ADP} + 2\ \text{GDP} + 6\ P_i$$

Comparison of gluconeogenesis and glycolysis

- Both pathways include a triose stage and a hexose stage.
- Gluconeogenesis requires energy and Glycolysis releases energy.
- Seven near-equilibrium reactions of glycolysis proceed in the reverse direction during gluconeogenesis.
- Four metabolically irreversible reactions of gluconeogenesis (blue) replace three metabolically irreversible reactions of glycolysis (red).




Glucose
Glycolysis
P_i
ATP
Glucose
6-phosphatase
Hexokinase
ADP
Glucose 6-phosphate
Fructose 6-phosphate
P_i
ATP
Fructose
1,6-*bis*phosphatase
Phosphofructokinase-1
ADP
Fructose 1,6-*bis*phosphate
Dihydroxyacetone
phosphate
Glyceraldehyde
3-phosphate
$NAD^{\oplus} + P_i$
$NAD^{\oplus} + P_i$
$NADH + H^{\oplus}$
$NADH + H^{\oplus}$
1,3-*Bis*phosphoglycerate

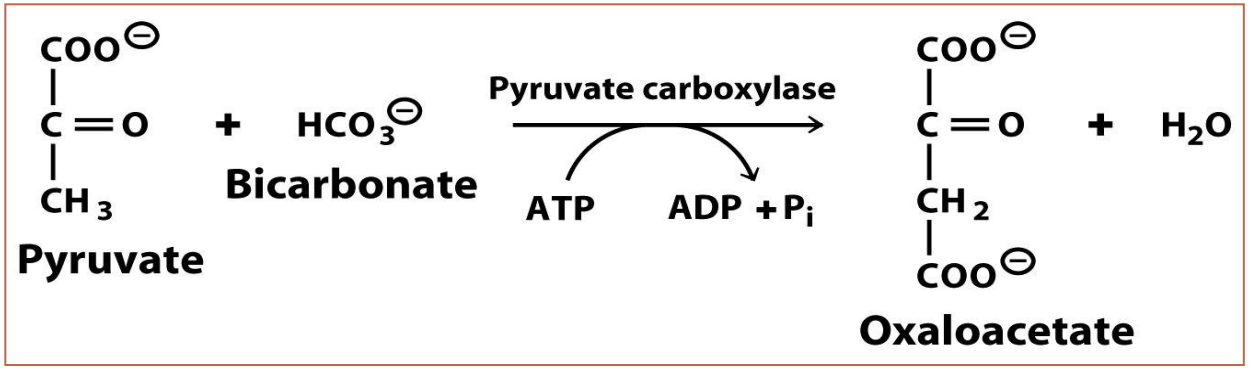

1,3-*Bis*phosphoglycerate
ADP
ADP
ATP
ATP
3-Phosphoglycerate
2-Phosphoglycerate
Phosphoenolpyruvate
(ADP) GDP
Phosphoenolpyruvate carboxykinase
(ATP) GTP
Oxaloacetate
ADP + P_i
Pyruvate carboxylase
ATP
Gluconeogenesis
Pyruvate
ADP
Pyruvate kinase
ATP

التفاعلات الأنزيمية الخاصة بسبيل استحداث الغلوكوز:

- في معظم الكائنات حقيقية النوى **eukaryotes**, ومن بينها الإنسان, تتطلب عملية تحول البيروفات إلى فوسفو إينول البيروفات أنزيمين بدل أنزيم واحد لإنجازها:

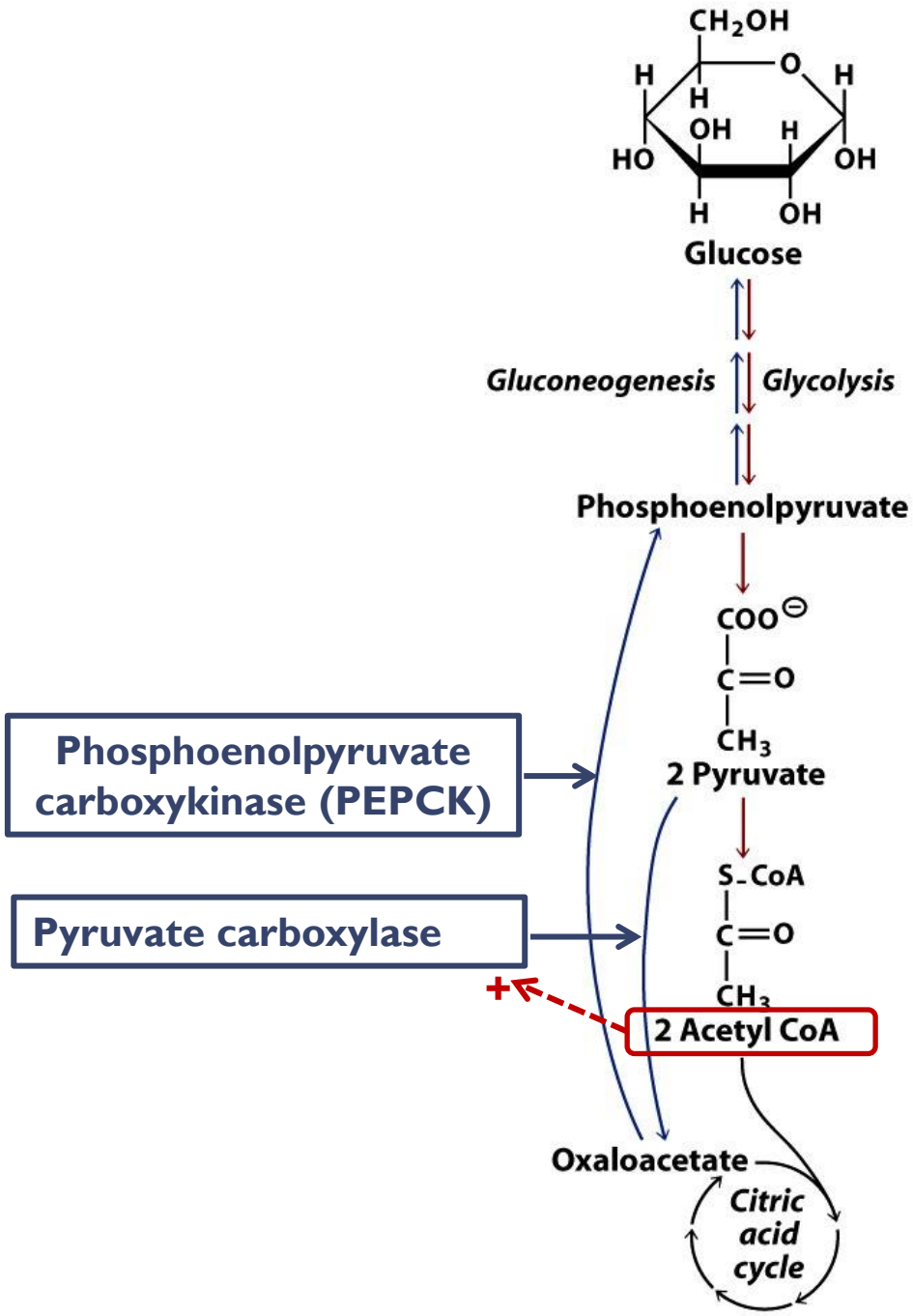
1. البيروفات كاربوكسيلاز **Pyruvate carboxylase** (إضافة كربوكسيل).
2. فوسفو إينول بيروفات كاربوكسي كيناز **Phosphoenol pyruvate carboxykinase** (نزع كربوكسيل).

I. بيروفات كربوكسيلاز (PC):

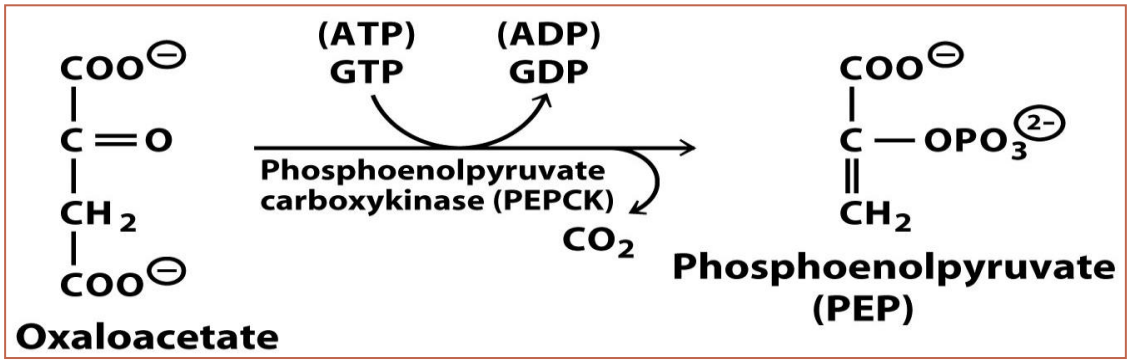


- يعتبر هذا التفاعل غير عكوس استقلابياً (قابل للتفعيل بشكل تفارغي بواسطة الأسيتيل-كوأ).

- يستخدم الأوكسالوأسيتات المتشكل إما كطليعة **لمتابعة اصطناع الغلوكوز**, أو **يدخل في حلقة كريبس** ليستخدم في اصطناع الحموض الأمينية واللبيدات.


Glucose
Gluconeogenesis
Glycolysis
Phosphoenolpyruvate
2 Pyruvate
2 Acetyl CoA
Oxaloacetate
Citric acid cycle
Phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)
Pyruvate carboxylase
+

2. فوسفو إينول بيروفات كربوكسي كيناز (PEPCK):



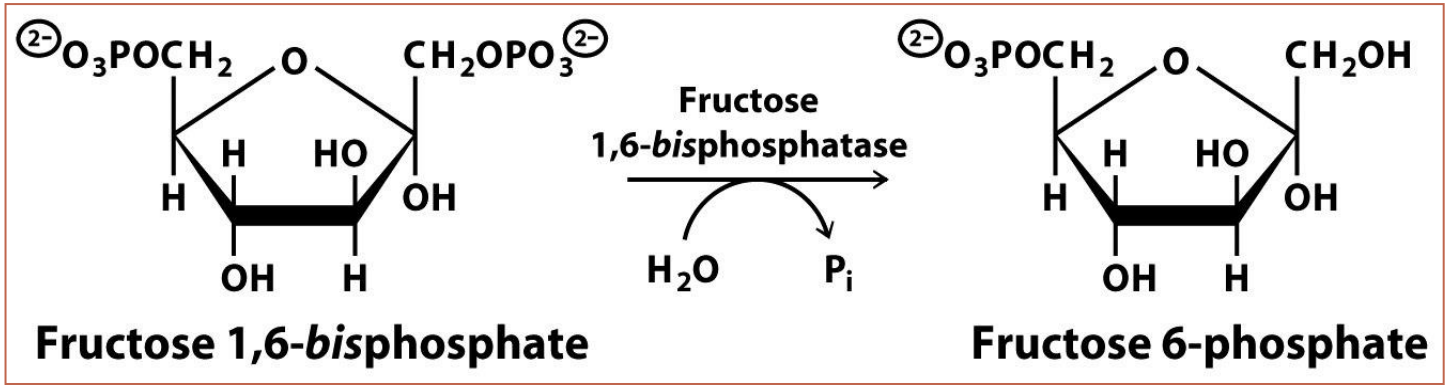
- يوجد نسختين من هذا الأنزيم:

a) النسخة الموجودة لدى البكتيريا, الأوالي, الفطور والنباتات: تستخدم ال ATP كمانح لمجموعة الفوسفوريل.

b) النسخة الموجودة لدى الحيوانات: تستخدم ال GTP كمانح لمجموعة الفوسفوريل.

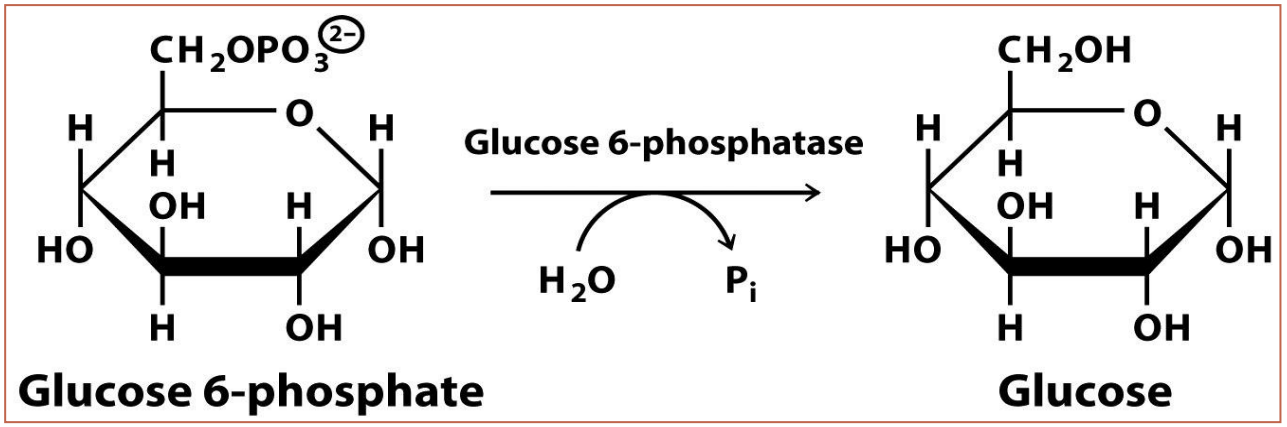
- لايوجد تعديل تفارغي لأنزيم PEPCK, وانما يوجد **تعديل لمستويات النسخ المورثي** لمورثة هذا الأنزيم تحت تأثير هرموني الأنسولين والغلوكاغون من أجل التحكم بمعدل عملية استحداث الغلوكوز.

3. الفركتوز1, 6 ثنائي الفوسفاتاز:



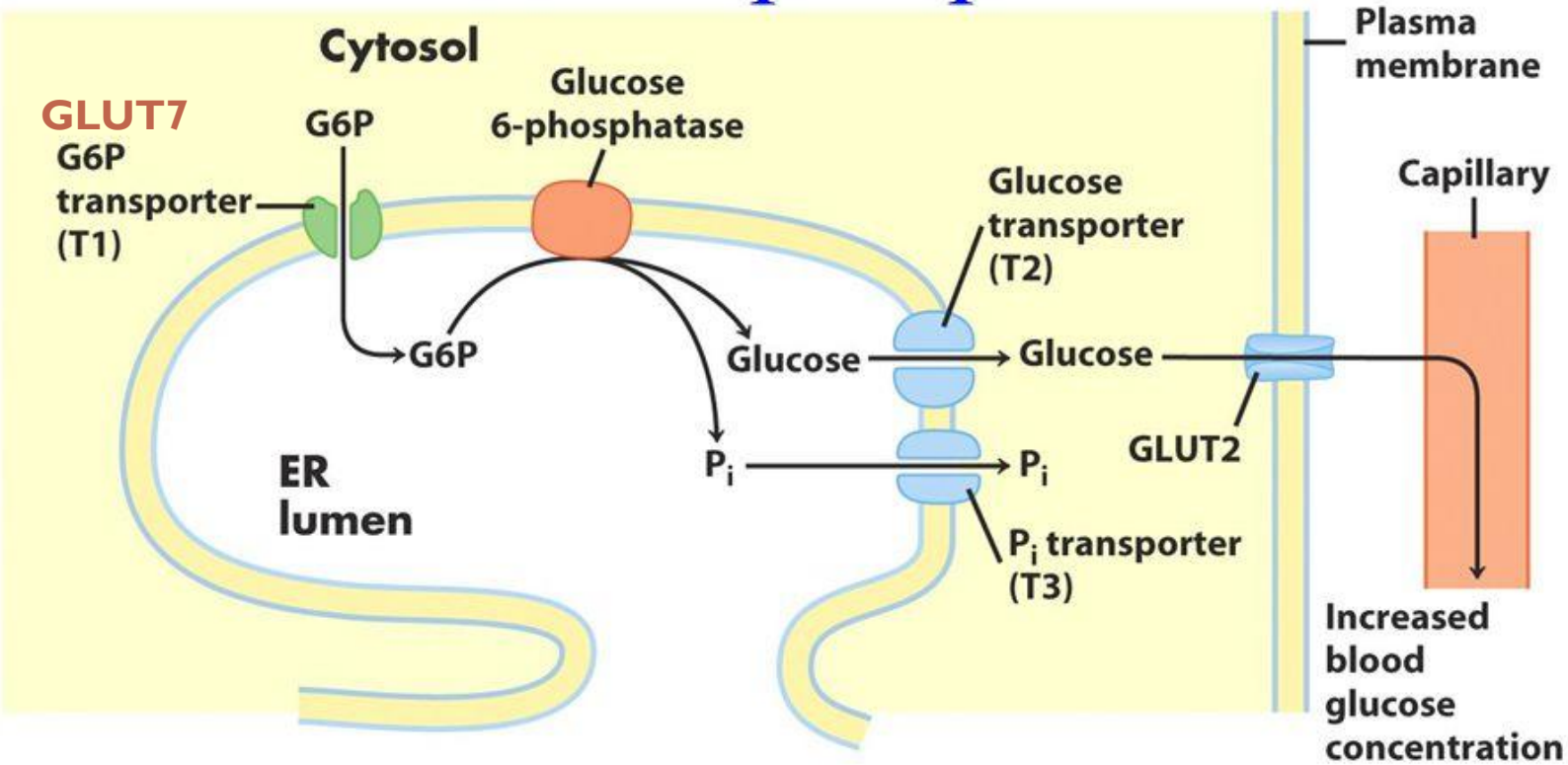
- يقوم هذا الأنزيم بنزع فوسفات من الفركتوز 1،6-ثمائي الفوسفات لتحويله إلى فركتوز 6-فوسفات.
- يوجد تعديل تفارغي لهذا الأنزيم, حيث يتم تثبيطه **بواسطة AMP والفركتوز2,6 ثنائي الفوسفات** (بشكل معاكس لل PFK-I).

3. الغلوكوز6-فوسفاتاز:



- يقوم هذا الأنزيم بنزع مجموعة فوسفات من الغلوكوز 6-فوسفات لتحويله إلى غلوكوز حر قادر على عبور غشاء الخلية.
- يتواجد هذا الأنزيم فقط في خلايا **الكبد والكلى والامعاء الدقيقة**, حيث أن هذه الانسجة هي الوحيدة القادرة على اصطناع الغلوكوز الحر بهدف تصديره إلى أنسجه أخرى.
- باقي الانسجة التي لاتملك هذا الأنزيم, تستخدم الغلوكوز المصطنع فيها.

Glucose 6-phosphatase



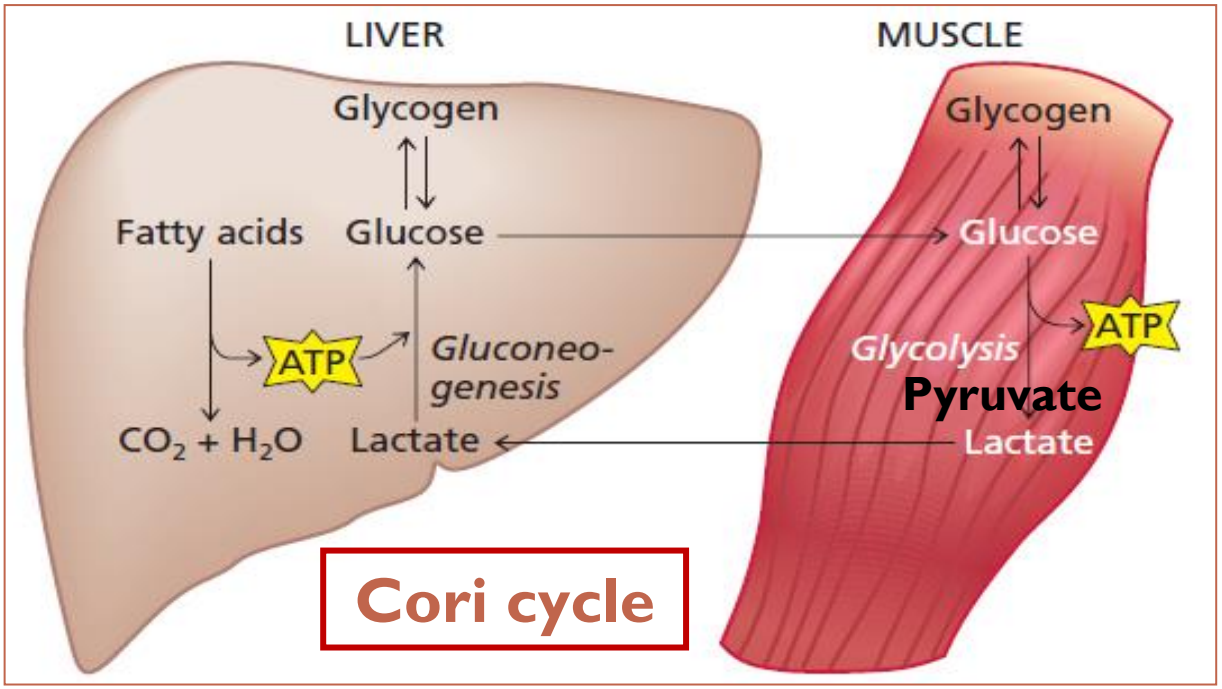
- Glucose 6-phosphatase converted T1 transported G-6-P to glucose and Pi. Then glucose and Pi are transported to cytosol by T2 and T3, and glucose leave the hepatocyte by GLUT2 transporter.

Precursors for Gluconeogenesis

- يوجد طلائع مختلفة للغلوكوز بحسب نوع الكائنات الحية.
- **تعتبر البيروفات, اللاكتات, معظم الحموض الأمينية (وخاصةً الألانين) والغليسرول** أهم الطلائع التي تُستخدم لاصطناع الغلوكوز **لدى الثديات**.
- **لايعتبر الأسيتل-كوأ طليعة لاصطناع الغلوكوزلدى الثديات** نظراً لغياب الانزيمات القادرة على تحويله إلى أوكسالوأسيتات لديها.
- تستطيع الكائنات القادرة على القيام بمايسمى **بحلقة الغليوكسيلات Glyoxylate cycle** (مثل البكتريا, الأوالي, الفطور, النباتات وبعض الحيوانات فقط) استخدام الأسيتيل-كوأ كطليعة لاستحداث السكر.

A. اللاكتات Lactate:

- ✓ تنتقل اللاكتات المتشكلة أثناء عملية الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز في بعض الانسجة (مثل العضلات النشطة وكريات الدم الحمراء) إلى الكبد حيث يتم تحويلها إلى بيروفات بواسطة اللاكتات ديهيدروجيناز.
- ✓ تتابع البيروفات تحولها إلى غلوكوز في الكبد.
- ✓ يخرج الغلوكوز من الكبد إلى مجرى الدم, ويذهب إلى أنسجة أخرى من أجل تزويدها بالطاقة.
- ✓ تدعى هذه الحلقة **بحلقة كوري Cori cycle, وتعتبر المصدر الأهم لاصطناع الغلوكوز في الجسم.**

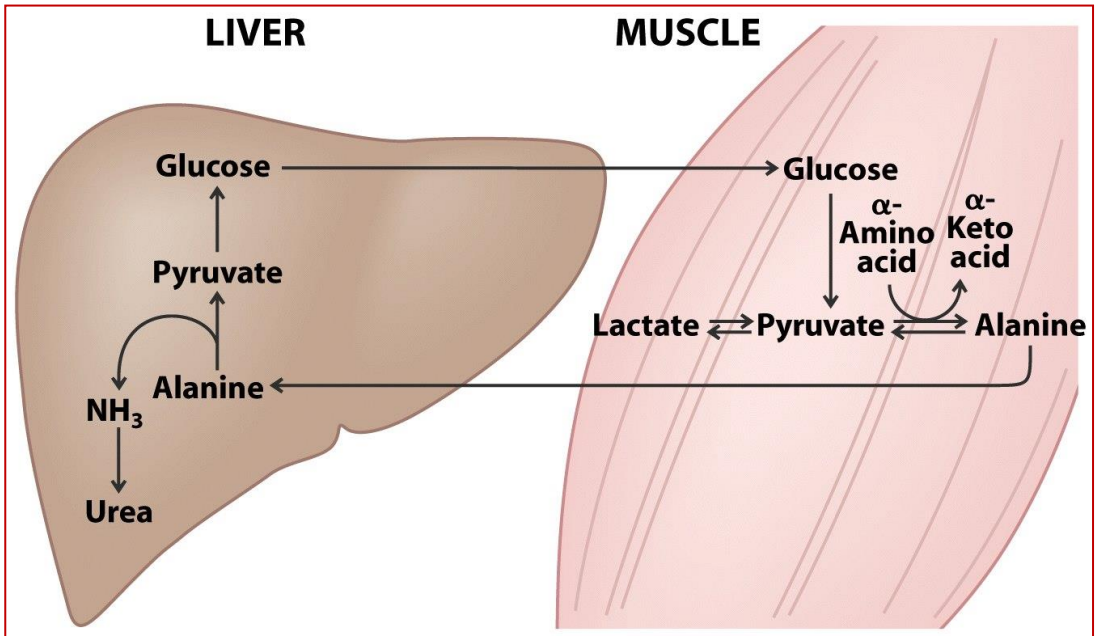


B. الحموض الامينية Amino Acids:

- ✓ تستطيع معظم الحموض الأمينية توليد السكر **Glucogenic**, حيث تتحول أثناء استقلابها **إلى البيروفات أو أحد المركبات الوسطية لحلقة كريبس**.
- ✓ يجب أن تنتقل البيروفات والنواتج الاستقلابية الأخرى **إلى الكبد** لكي يتم استخدامها في اصطناع الغلوكوز.
- ✓ يتم نقل البيروفات إلى الكبد بأحد طريقتين:

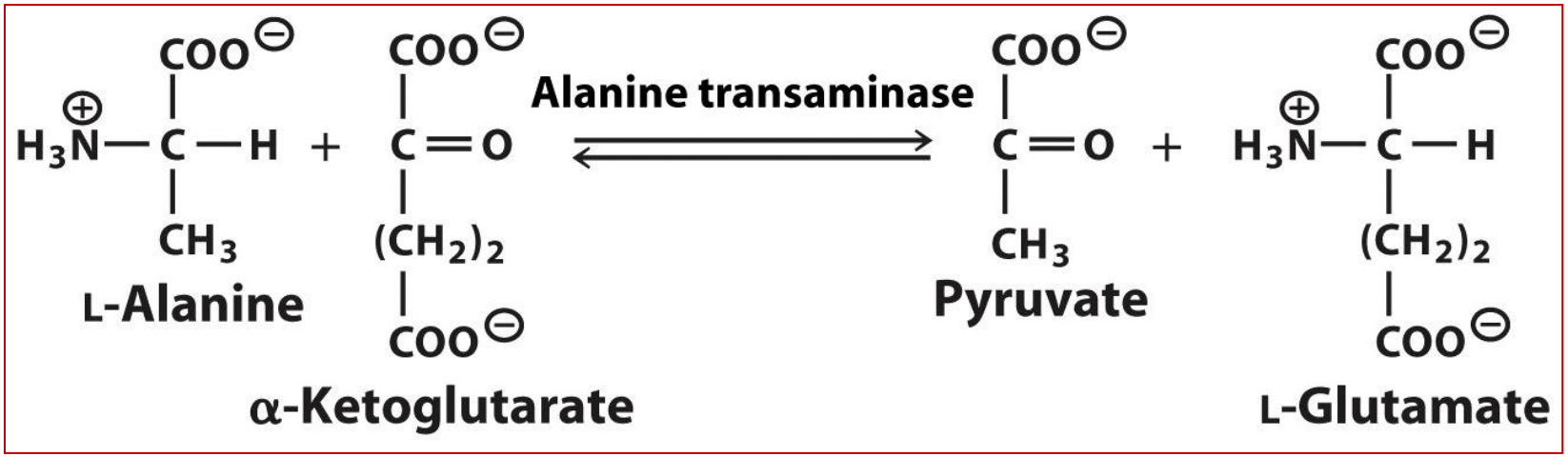
1. حلقة كوري **Cori cycle**.
2. حلقة الأنين-بيروفات **Alanine-pyruvate cycle**.

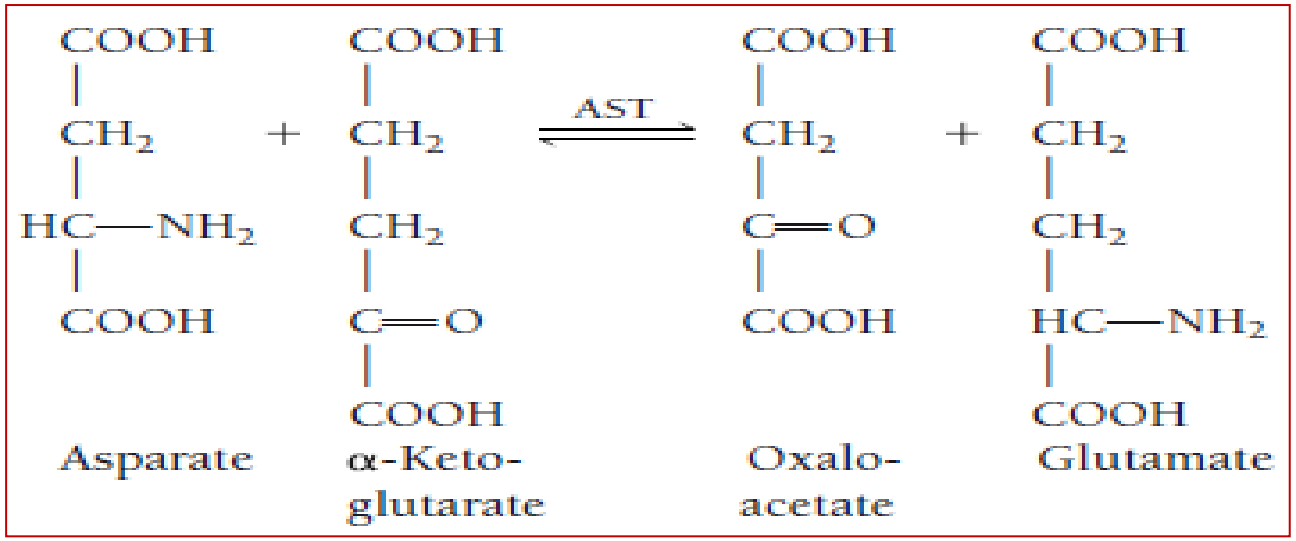
Alanine-pyruvate cycle



- ✓ تُستخدم الحموض الامينية كمصدر مهم لاصطناع الغلوكوز في **حالات الصيام المطولة**.
- ✓ **يعتبر الأسبرتات** أيضاً طليعة لاصطناع الغلوكوز من خلال تحوله إلى الأوكسالوأسيتات.

Conversion of alanine to pyruvate and of aspartate to oxaloacetate





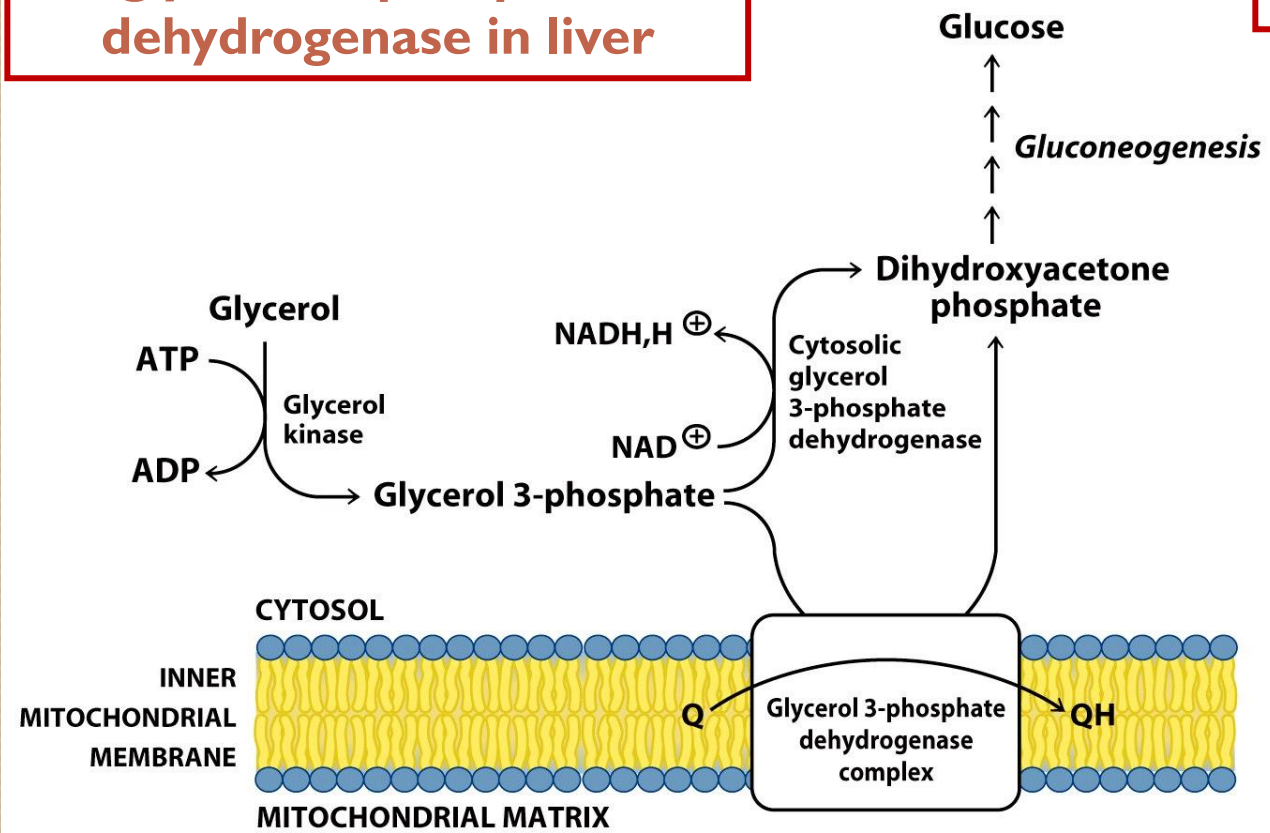
C. الغليسرول Glycerol:

تؤدي عملية هدم الشحوم الثلاثية Triglycerides إلى الحصول على الغليسرول والأسيتيل-كوأ.

Mitachondrial or cytosolic glycerol 3-phosphate dehydrogenase in liver

Glyoxylate cycle

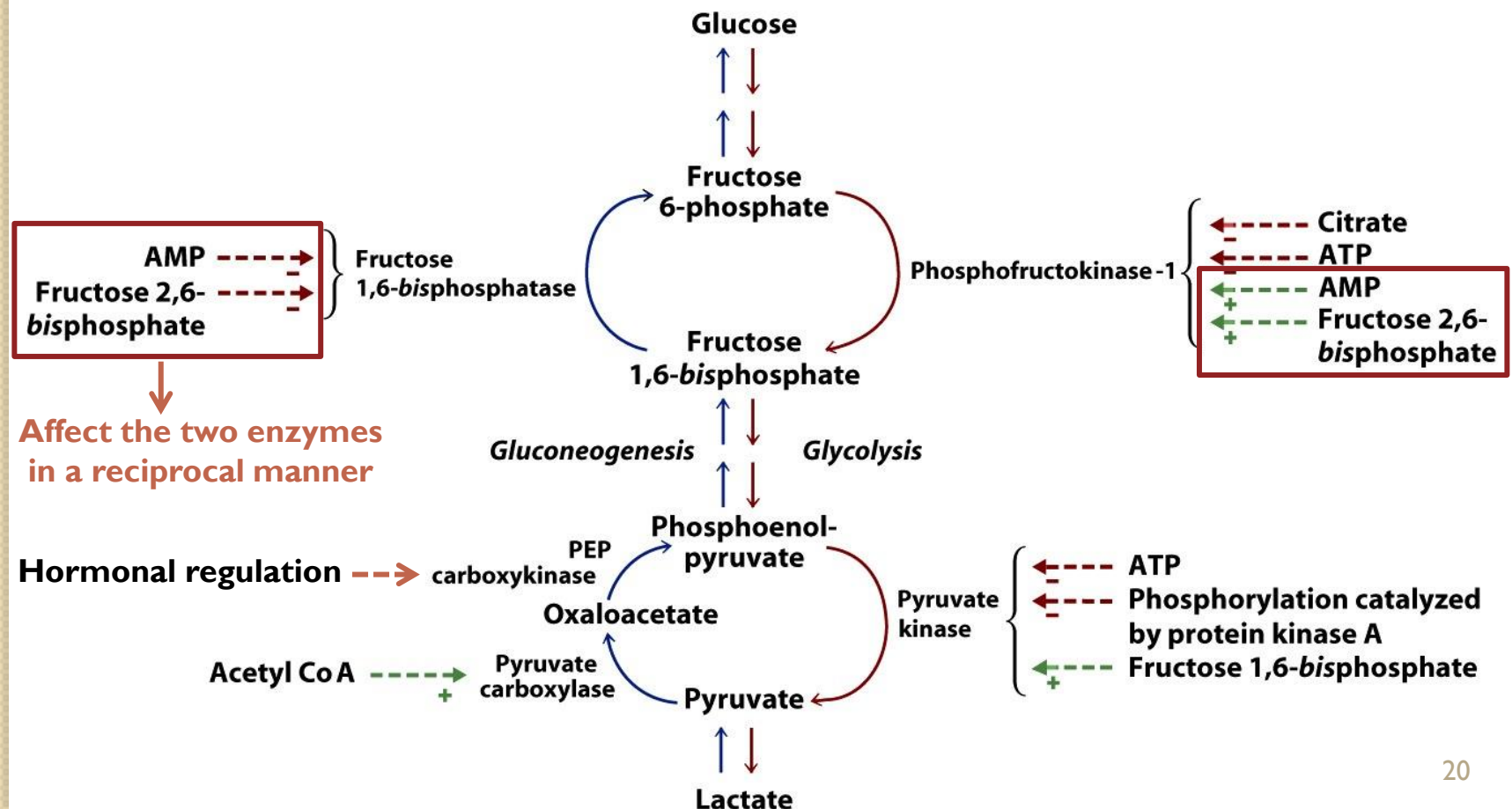
Oxaloacetate



Regulation of Gluconeogenesis

1. تعديل سريع تفارغي:أنزيم البيروفات كربوكسيلازو أنزيم الفركتوز1,6 ثنائي الفوسفاتاز.
2. تعديل بطيء من خلال تعديل مستويات **PEPCK** تحت تأثير الهرمونات.

- يتم تنظيم عمليتي تحلل الغلوكوز واصطناع الغلوكوز بشكل متبادل من خلال تعديل فعالية كل من PFK-1 والفركتوز 1,6 ثنائي الفوسفاتاز.



Pentose Phosphate Pathway

- **Pentose phosphate pathway** is a pathway for the synthesis of three pentose phosphates: ribulose 5-phosphate, ribose 5-phosphate (DNA and RNA), and xylulose 5-phosphate.

$$3\ \text{Glucose 6-phosphate} + 6\ NADP^{\oplus} + 3\ H_2O \longrightarrow 2\ \text{Fructose 6-phosphate} + \text{Glyceraldehyde 3-phosphate} + 6\ NADPH + 3\ CO_2 + 6\ H^{\oplus} \quad (12.6)$$

- Two stages:

1. **Oxidative stage:**

$$\text{Glucose 6-phosphate} + 2\ NADP^{\oplus} + H_2O \longrightarrow \text{Ribulose 5-phosphate} + 2\ NADPH + CO_2 + 2\ H^{\oplus}$$

- If a cell requires both NADPH and nucleotides, then all the ribulose 5-phosphate is isomerized to ribose 5-phosphate and the pathway is completed at this stage.

2. **Nonoxidative stage:**

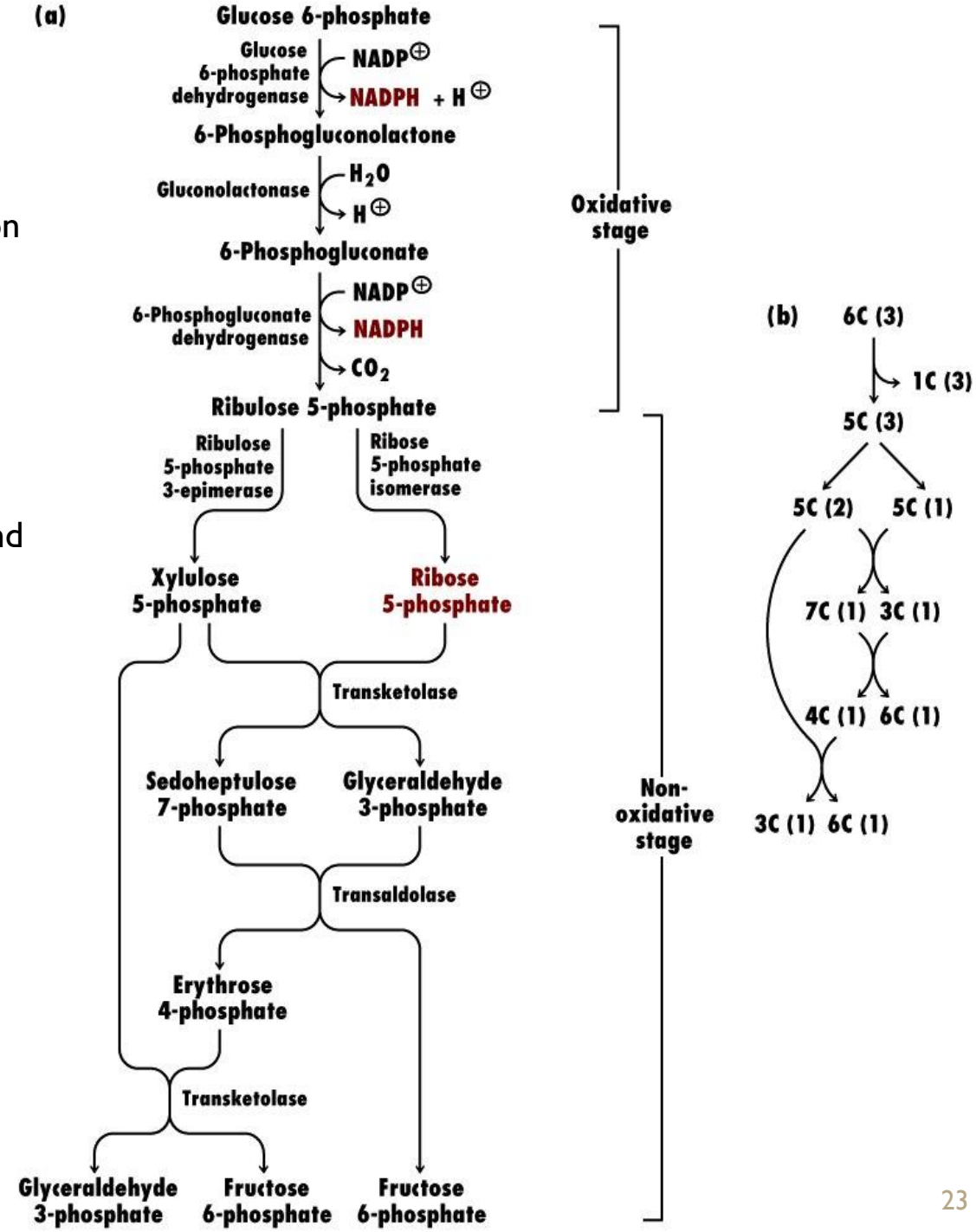
- If more NADPH is needed, ribulose 5-phosphate is converted to the intermediates fructose 6-phosphate and glyceraldehyde 3-phosphate (Both can be metabolized by glycolysis or gluconeogenesis).

$$3\ \text{Ribulose 5-phosphate} \longrightarrow 2\ \text{Fructose 6-phosphate} + \text{Glyceraldehyde 3-phosphate}$$

Pentose phosphate pathway

(a) The oxidative stage of the pathway produces a five-carbon sugar phosphate, ribulose 5-phosphate, with concomitant production of NADPH and release of CO2. The nonoxidative stage produces the glycolytic intermediates glyceraldehyde 3-phosphate and fructose 6-phosphate.

(b) The path of carbon in the pentose phosphate pathway.



A. Oxidative Stage:

Three reactions:

1) G6P dehydrogenase (G6PDH):

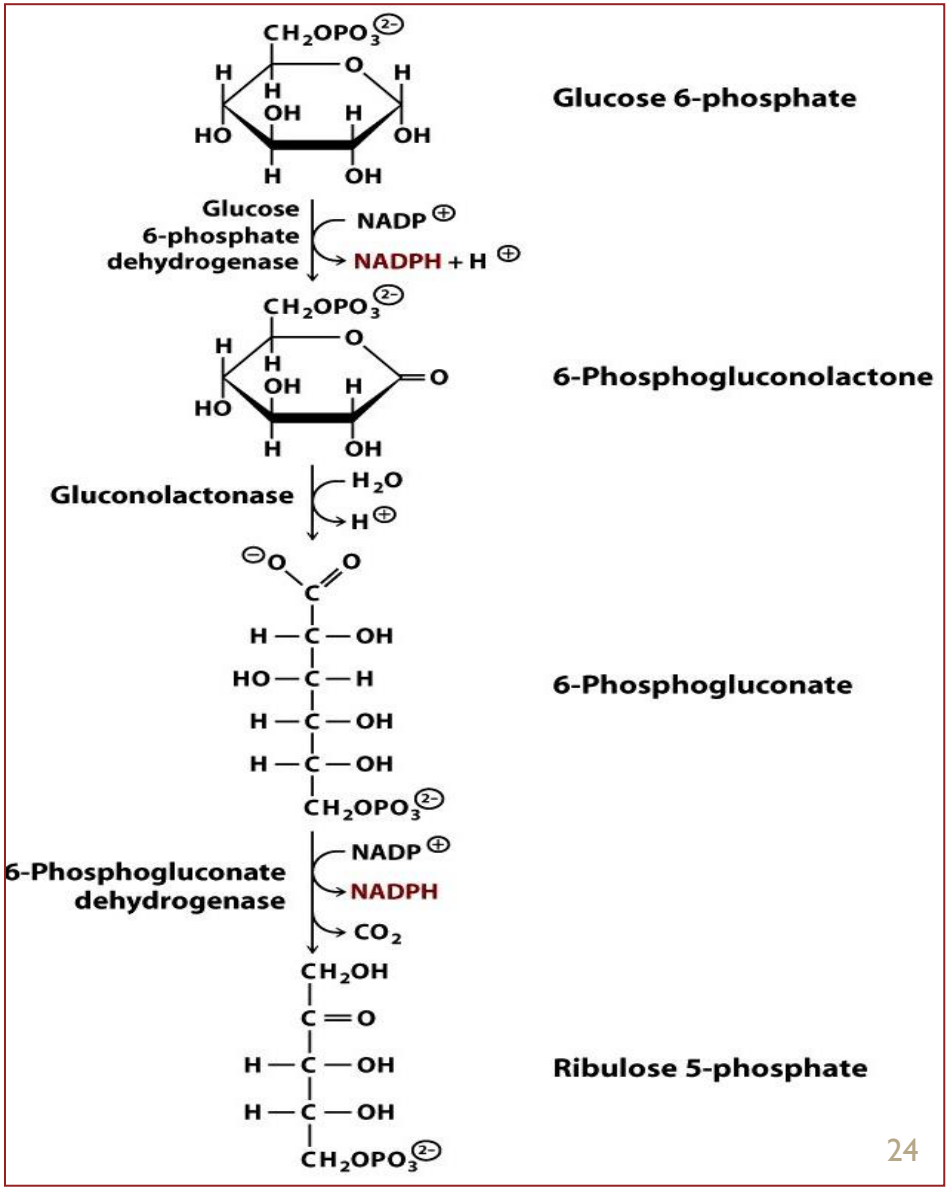
oxidation + 1st NADPH production.

Allosterically inhibited by NADPH (feedback inhibition).

The major regulatory site for the entire pentose phosphate pathway.

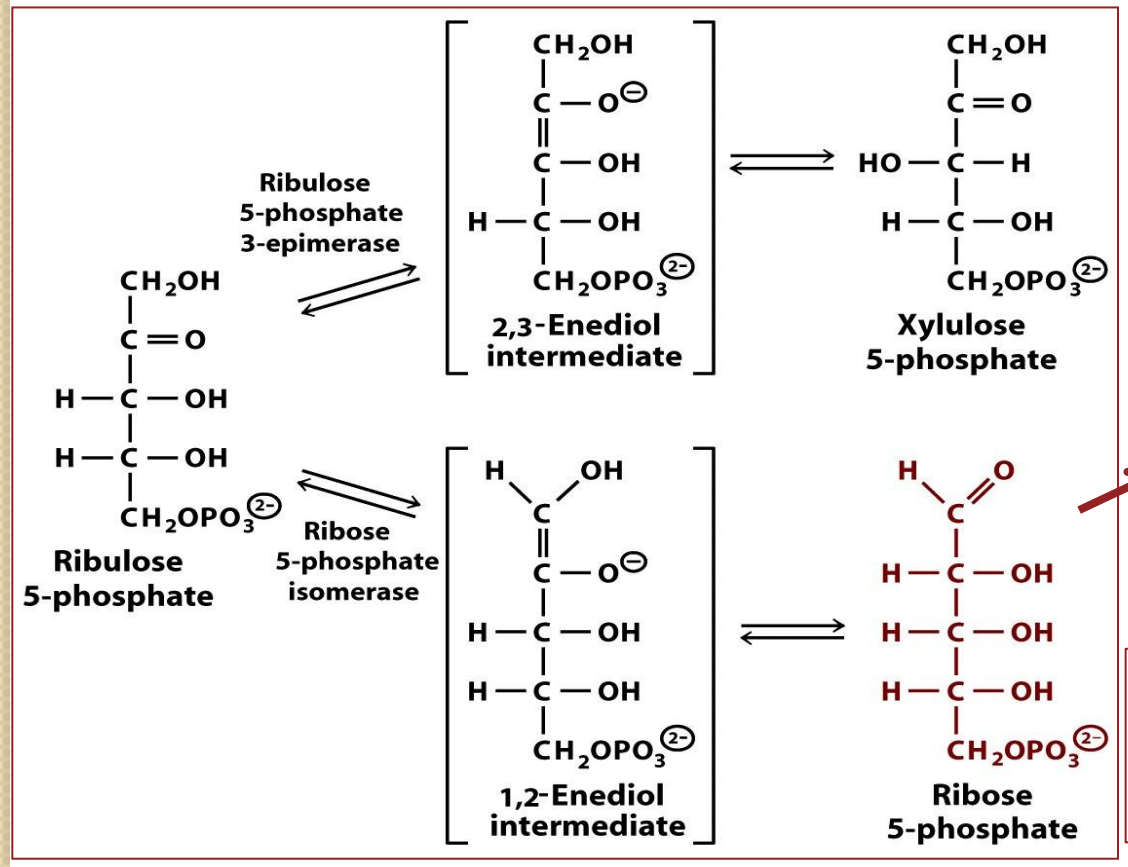
2) 6-phosphogluconolactonase: **hydrolysis.**

3) 6-phosphogluconate dehydrogenase: **oxidative decarboxylation+ 2nd NADPH production.**



B. Non oxidative Stage:

- تضم مجموعة من التفاعلات العكوسة التي تتضمن **عمليات مماكبة أو عمليات نقل لذرات كربون بين السكاكر المتشكلة في هذه المرحلة.**
- تتشكل في هذه المرحلة إما سكاكر خماسية ضرورية لعمليات اصطناع مركبات كيميائية حيوية أخرى (مثل الريبوز الذي يدخل بتركيب النكليوتيدات), أو مشتقات سكرية فوسفاتية تستطيع الدخول في عملية تحلل الغلوكوز أو اصطناعه.
- تبدأ بعملية تحول الريبولوز 5-فوسفات إما إلى ريبوز 5-فوسفات أو إلى كزيلولوز 5-فوسفات.



Precursor of ribose (or deoxyribose) of nucleotides

↓

High pentose phosphate pathway activity in dividing cells

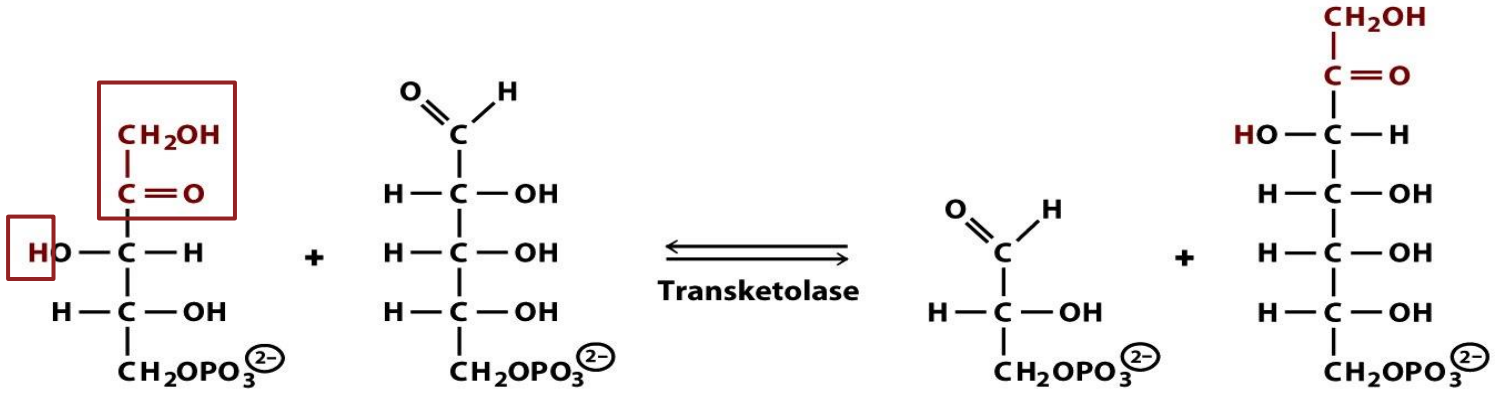
❖ تهدف التفاعلات اللاحقة من مرحلة اللاأكسدة إلى تحويل السكاكر الخماسية إلى مركبات وسطية قادرة على الدخول في عملية تحلل الغلوكوز أو اصطناعه: الغليسرألدهيد 3-فوسفات والفركتوز 6-فوسفات.

❖ تتم هذه التفاعلات بواسطة نوعين من الأنزيمات: الترانس كيتولاز **transketolase**, والترانس ألدولاز **transaldolase**.

Transketolase (Glycoaldehydetransferase)

❑ تقوم هذه الانزيمات بنقل مجموعة غليكوألدهيد حاوية على ذرتي كربون من كيتوز فوسفات إلى ألدوز فوسفات.

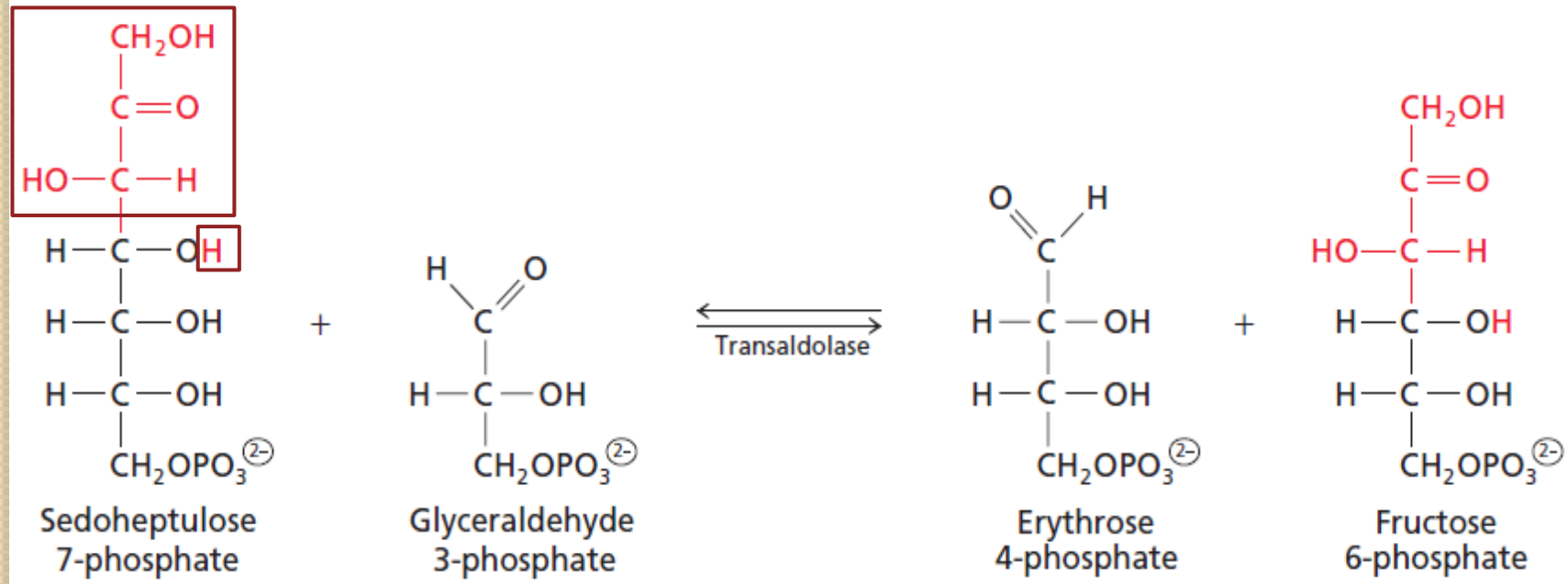
(5C+5C ⇌ 3C+7C)



Transaldolase (Dihydroxyacetonetransferase)

- تقوم هذه الانزيمات بنقل مجموعة ثنائي هيدروكسي أسيتون حاوية على 3 ذرات كربون من كيتوز-فوسفات إلى ألدوز-فوسفات.

(7C+3C ⇌ 4C+6C)



Pentose phosphate cycle

- يتم استخدام كل من **الغليسرألدهيد 3-فوسفات والفركتوز6-فوسفات** المتشكلين من حلقة السكاكر الخماسية, في اصطناع الغلوكوز 6-فوسفات من جديد.

- من أجل 6 جزيئات غلوكوز 6-فوسفات تدخل في حلقة السكاكر الخماسية, سيتم اصطناع 4 جزيئات فركتوز 6-فوسفات (التي ستتحول لاحقا إلى 4 جزيئات غلوكوز 6-فوسفات) وجزيئتي غليسرألدهيد 3-فوسفات (التي ستتحول لاحقا إلى جزيئة غلوكوز 6-فوسفات واحدة) مع انطلاق 6 جزيئات CO2 وتشكل 12 جزيئة NADPH.

$$6\ \text{Glucose 6-phosphate} + 12\ \text{NADP}^{\oplus} \longrightarrow 5\ \text{Glucose 6-phosphate} + 12\ \text{NADPH} + 6\ CO_2 + P_i$$

من خلال ماسبق نستنتج انه من أصل 6 جزيئات غلوكوز6-فوسفات تدخل في حلقة السكاكر الخماسية سيعاد تشكيل 5 جزيئات غلوكوز6-فوسفات مرة أخرى. أي أن معظم الغلوكوز6-فوسفات الذي يدخل في حلقة السكاكر الخماسية يعاد استخدامه مرة أخرى في دورة لاحقة من هذا السبيل.