Glucose Metabolism : Gluconeogenesis

By

Biochemistry Team ☺

بسم الله الرحمن الرحيم

- **Objectives :-**

- The importance of gluconeogenesis as an important pathway for glucose production.
- The main reactions of gluconeogenesis.
- The rate-limiting enzymes of gluconeogenesis.
- Gluconeogenesis is an energy-consuming, anabolic pathway.

- Gluconeogenesis: An Overview :
  - **Liver (mainly) and Kidneys . (prolonged fasting)**
    - موجودة بشكل رئيسي في الكبد (تقريباً بنسبة ٩٠%) والكلية (تقريباً بنسبة ١٠%) وتحدث عند الصيام لفترات طويلة .
  - **Both mitochondria and Cytosol.**
    - بعض التفاعلات تحدث في الميتوكندريا والسيتوبلازم ما عدا إذا بدأ التفاعل بالجليسرول فإنه يحدث في السيتوبلازم.
  - **Exception: Glycerol, only cytosol.**

❖ **Gluconeogenic substrates :**

- ✓ **Glycerol.**
- ✓ **Lactate and Pyruvate.**
- ✓ **Glucogenic amino acids.**

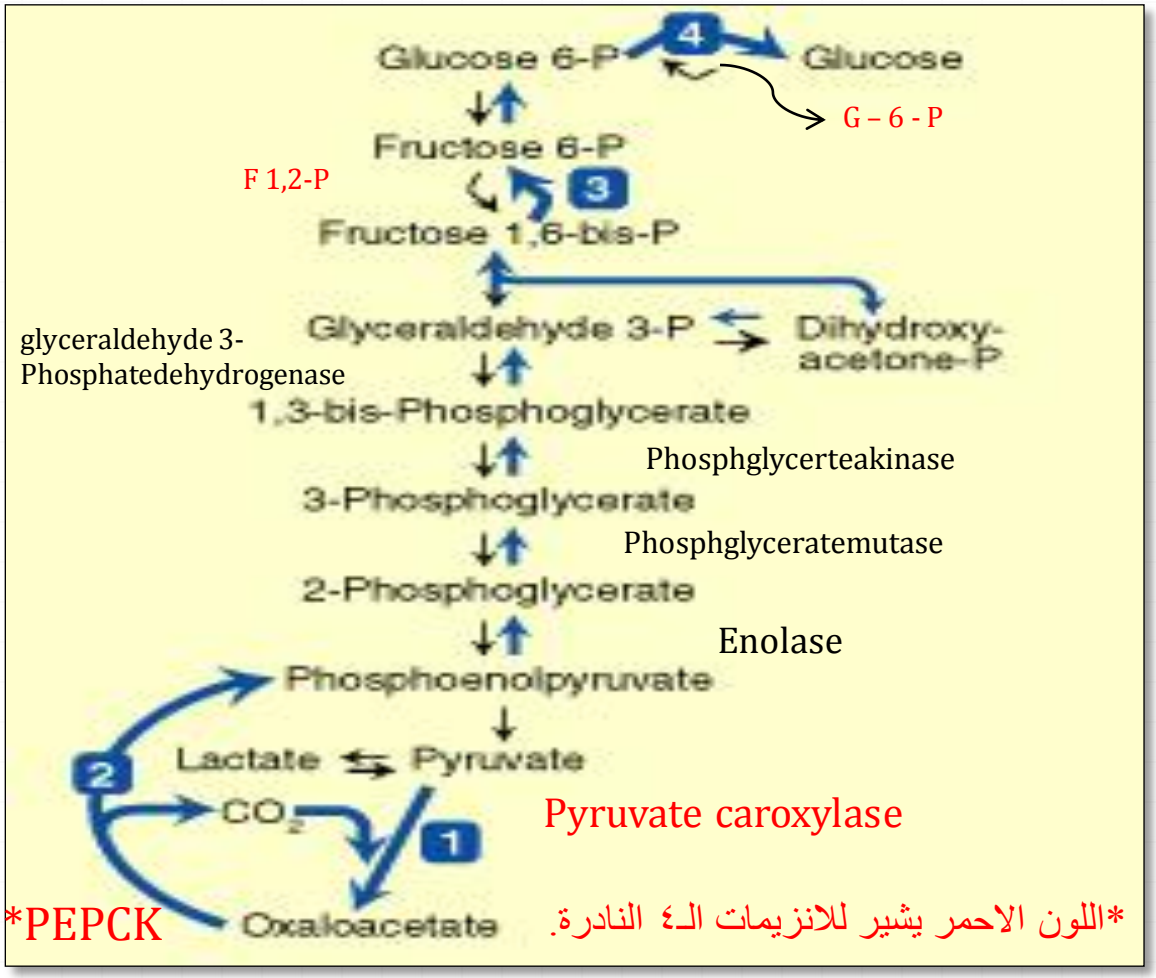
- **Gluconeogenesis : production of glucose from non-carbohydrates sources**

- **Gluconeogenic Pathway :**
  - قبل أن نبدأ لابد أن تعلم أن هذه العملية هي تقريباً عكس Glycolysis.لذلك التفاعل بالصورة يبدأ من الأسفل إلى الأعلى.
  - المشكلة في هذه العملية تكمن في وجود إنزيمات غير عكسية وهي ٣ ، لذلك هناك طريقة لحل هذه المشكلة وذلك بواسطة الانزيمات الاربع النادرة (سنتعرف عليها خلال الشرح).

٢) تتم العمليات المتبقية بسهولة بمساعدة الانزيمات العكسية (موضحة بالصورة)

١) نقوم بتحويل اللاكتيك إلى البيروفيت (عكسي) ، وبما أننا لا نستطيع تحويل البيروفيت بسبب إنزيم البيروفيت كاينز الغير عكسي إذاً نتبع طريقة إخرى بمساعدة إنزيم ١ و ٢ .

*كل التفاعلات تحدث في السيتوبلازم ما عدا تحويل pyruvate إلى oxaloacetate .

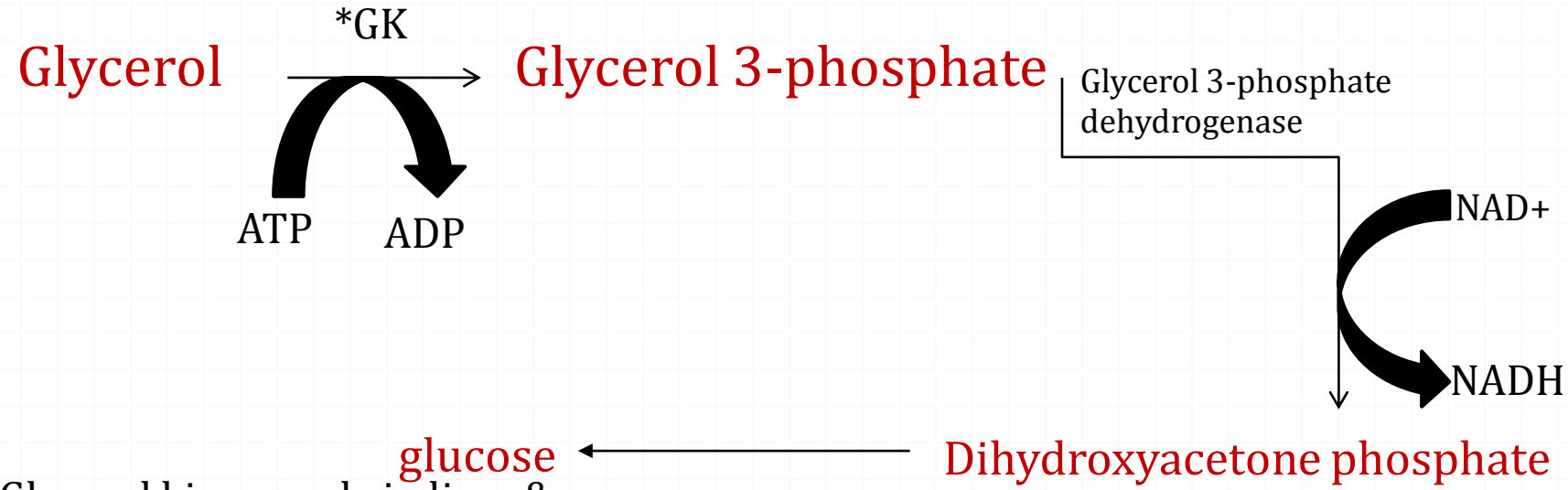


*Phosphoenolpyruvate carboxykinase

١. في الصورة السابقة توجد ٤ عمليات مرقمة ، أسمائها على الترتيب :

1. **Carboxylation of pyruvate.**
2. **Transport of OAA.**
3. **Dephosphorylation of F 1,6-P.**
4. **Dephosphorylation of G-6-P.**

- **Gluconeogenic Substrates: Glycerol :**



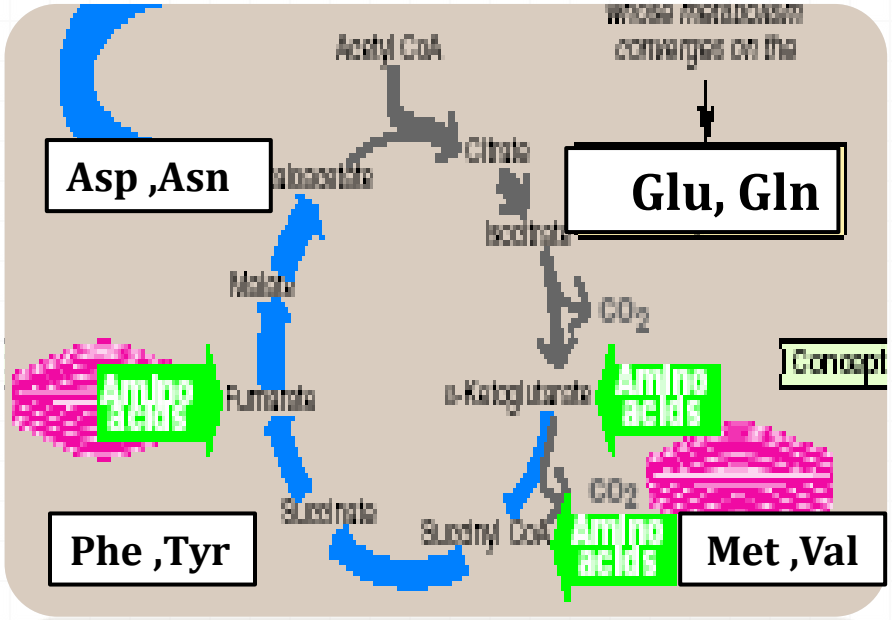
*GK: Glycerol kinase only in liver & kidneys

Glucogenic Amino Acids :

- بعض الاحماض الامينية تستخدم تفاعلات دورة كربس من أجل تكوين الجلوكوز لذلك لا تدخل من بداية الدورة.
- المطلوب من هذا السلايد هو معرفة زوج الاحماض الامينية وفي أي نقطة يدخل إلى التفاعل.

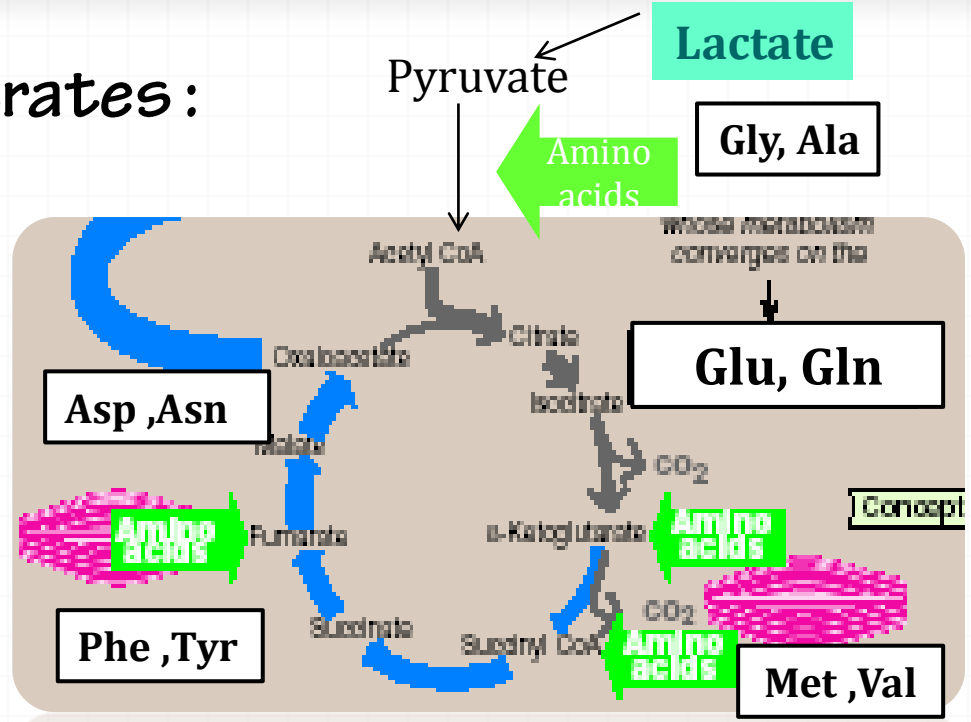
- Glu , Gln ⟶ α-ketoglutarate
- Met , Val ⟶ Succinyl CoA
- Phe , Tyr ⟶ Furmarate
- Asp , Asm ⟶ oxaloacetate

مهم

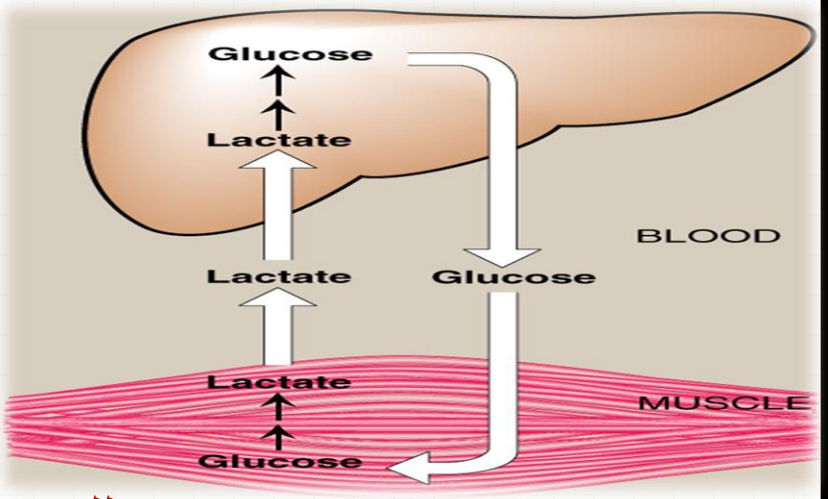


- Gluconeogenic Substrates :
  - Gly , Ala ⟶ Pyruvate

- This step happens just before Krebs cycle.



Gluconeogenic Substrates: Lactate (Cori Cycle) :



- Glucose in the muscle is converted into lactate because of Erythrocyte exercising muscle
- Lactate وبعدها تطلع العضلات

للدم وتاخذة الكبد وتحوله الى جلوكوز عن طريق عمليه

GLUCONEOGENESIS

وتطلعه للدم وتاخذة العضلات و هكذاااا

وهذاا من كرم أخلاق الكبد ☺

- Pyruvate Carboxylase and PEP-CK :

- **Fasting :**

↑ **Acetyl CoA**

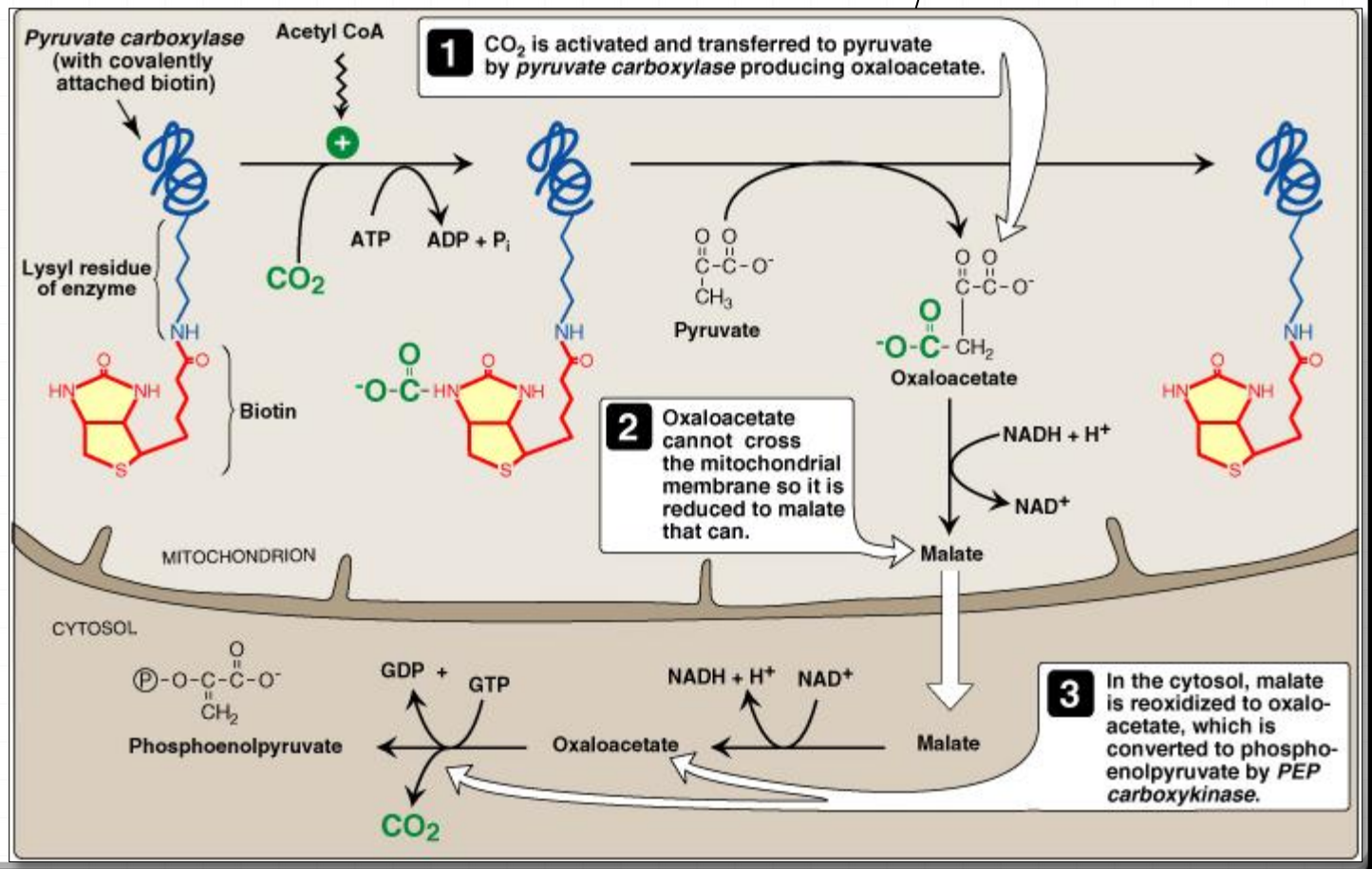
- **(FAO) :**

↓ **OAA**

(Gluconeogensis)

- **FAO (fatty acid oxidization)**
- **OAA (oxaloacet ateacid)**

Pyruvate carboxylase + PEP-CK ≠ Pyruvate kinase

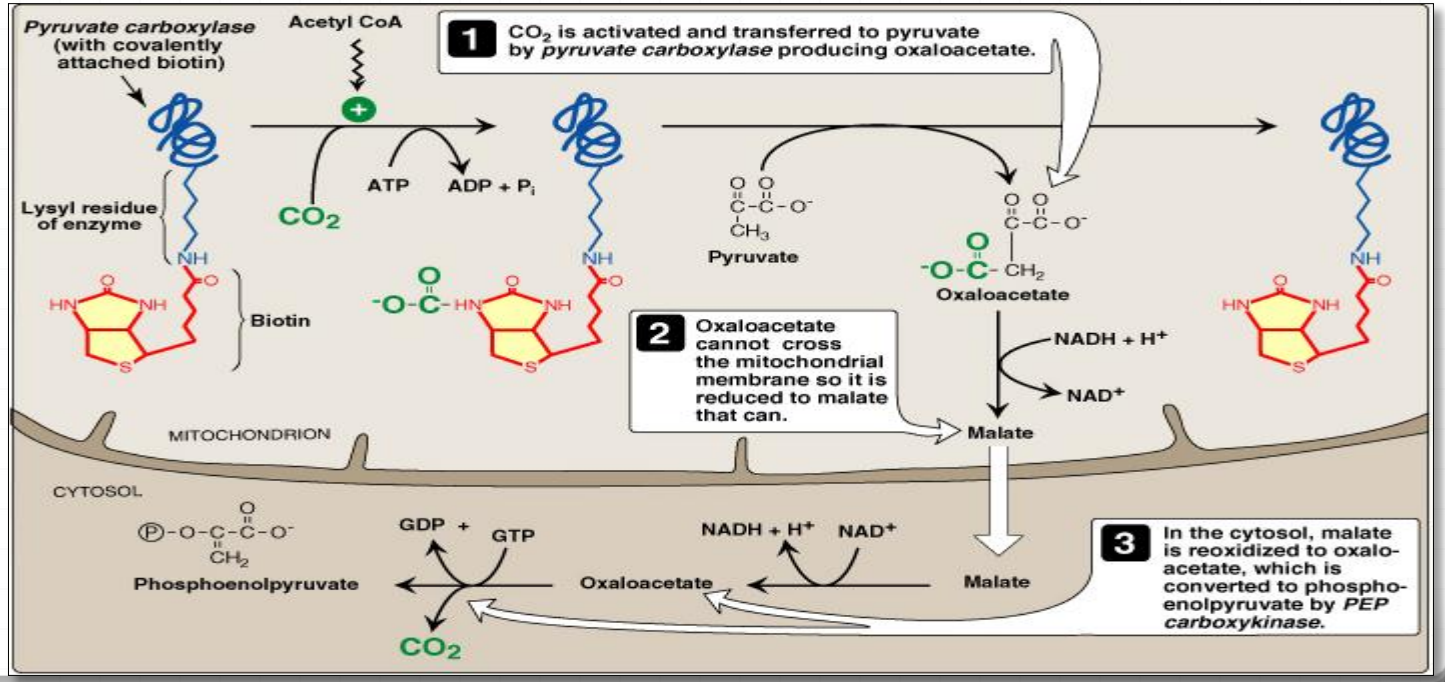


- Pyruvate —(Pyruvate caroxylase)→ oxaloacetate.
- Oxaloacetate —(Malate dehydrogenase)→ Malate

In Mitochondria

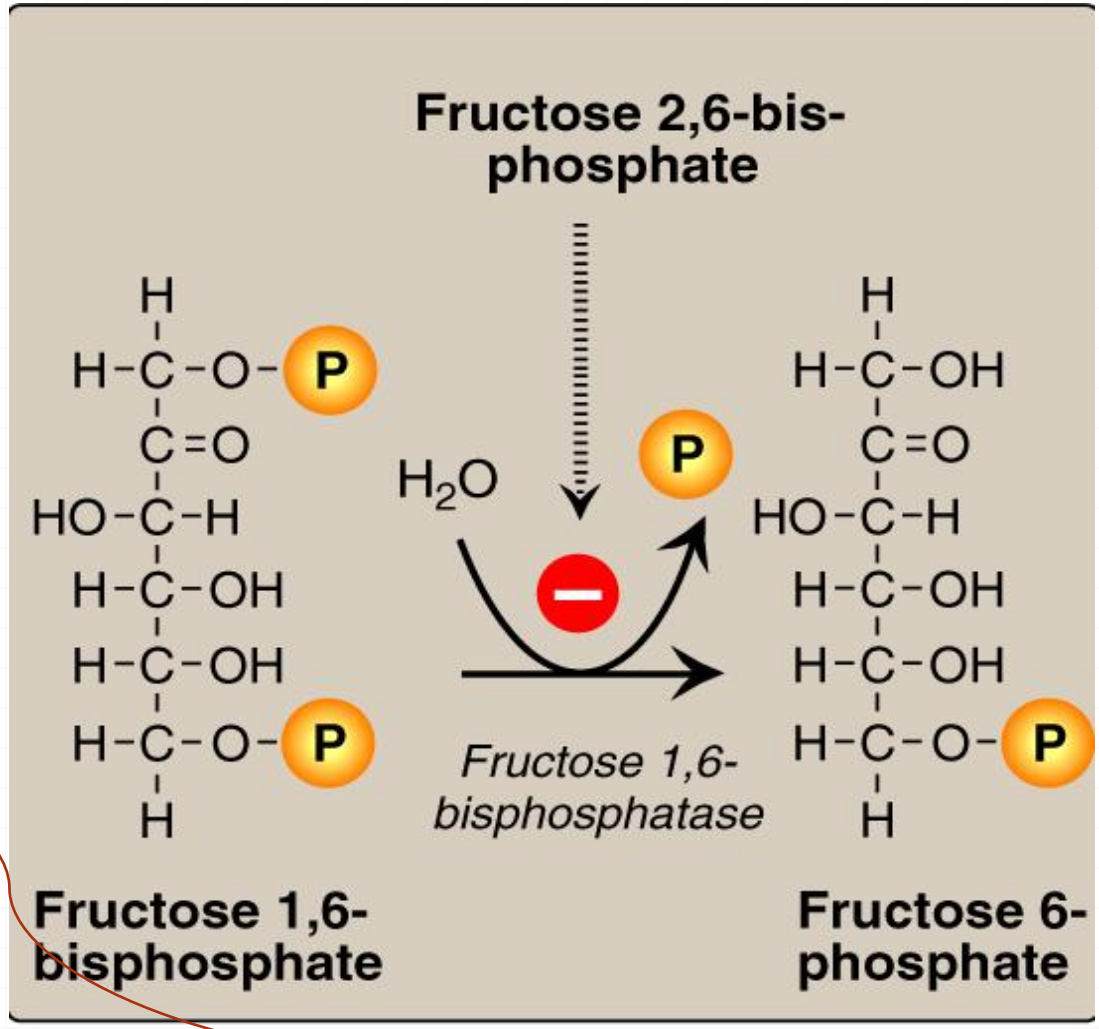
- Malate —(Malate dehydrogenase)→ Oxaloacetate
- Oxaloacetate —(PEP caroxykinase)→ Phosphoenolpyurvate

In Cytosol



- Fructose 1,6-Bisphosphatase:

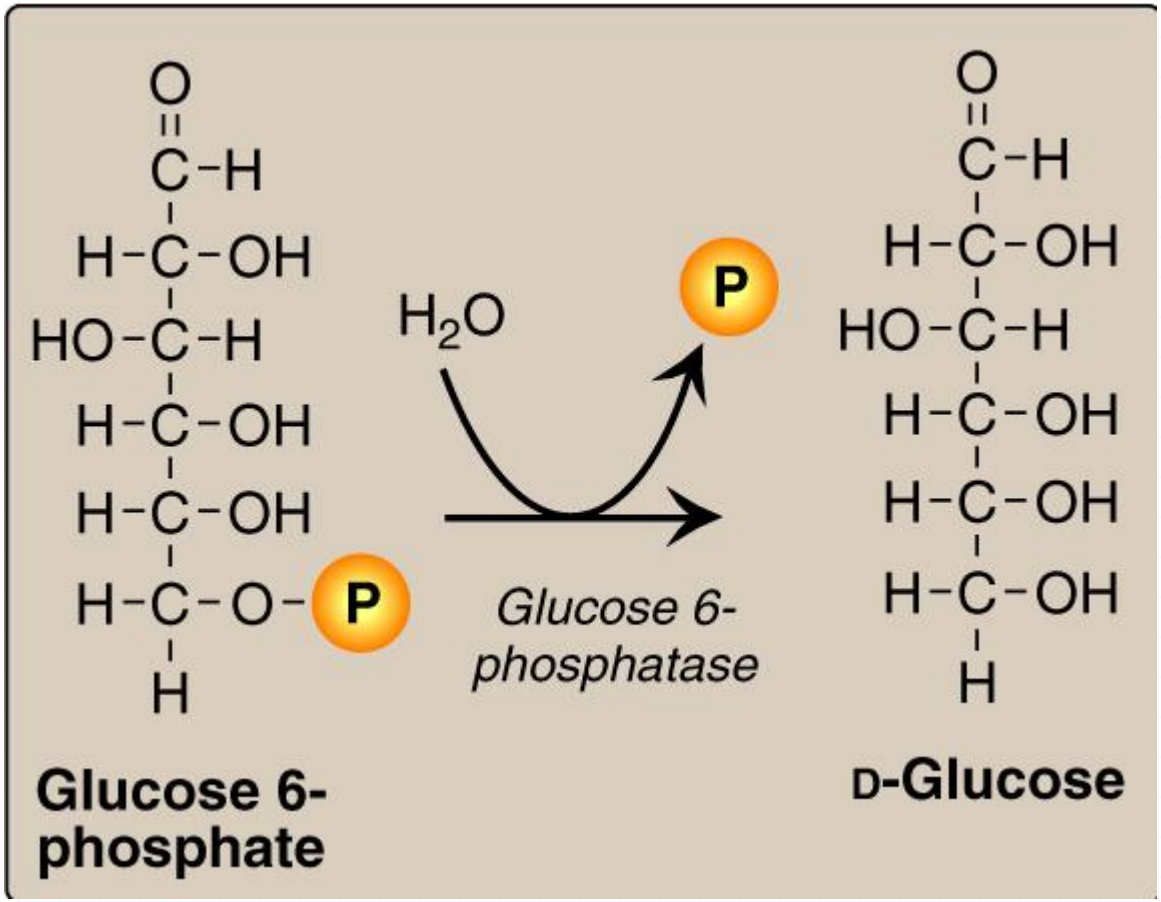
This is inhibition for gluconeogenesis



It is mean > This is reverse by

Fructose 1,6-bisphosphatase ≠ PFK-1

- Glucose 6-Phosphatase :



Glucose 6-phosphatase ≠ Glucokinase

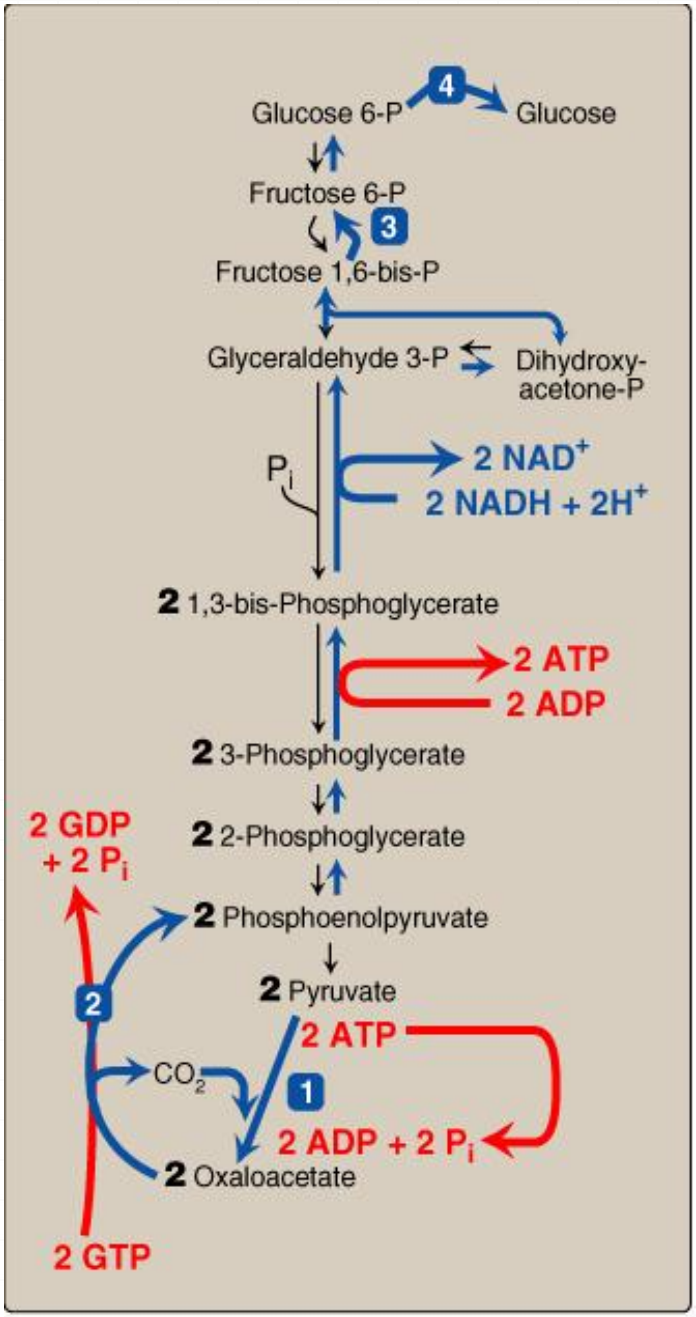
- # Gluconeogensis E- Consumed :

- **Six High-Energy Phosphate Bonds From Pyruvate to Glucose.**

- لو بدأنا من البيروفيت إلى الجلوكوز فسنلاحظ أننا استهلكنا كمية طاقة من Phosphate تقدر بـ ٦ روابط .

احتاج عشان اصنع واحد جلوكوز من(2 pyruvate) الى :

6 ATP



- Gluconeogenesis Regulation :

- **Reciprocal control**

  Gluconeogenesis & Glycolysis

أحدهم منشط والاخر مثبط .

- **Allosteric**

↑ **Acetyl CoA** (Pyruvate carboxylase)

↓ **AMP or** ↑ **ATP**

↓ **F 2,6-Bisphosphate**

F 1,6-bisphosphatase

- ↑ **Glucagon (**↓ **I/G ratio)**

Allosteric (↓ **F 2,6-Bisphosphate)**

Induction (PEP-CK)

Insulin /glucagon
لازم واحد عالي والثاني واطي

- Take Home Message :

  - **Gluconeogenesis:**

Synthesis of glucose from non carbohydrates

Anabolic

Energy-consuming

- **4 Unique enzymes are required for reversal of the 3 irreversible reactions of glycolysis**
- **Both gluconeogenesis & glycolysis are reciprocally-regulated.**

GOOD LUCK