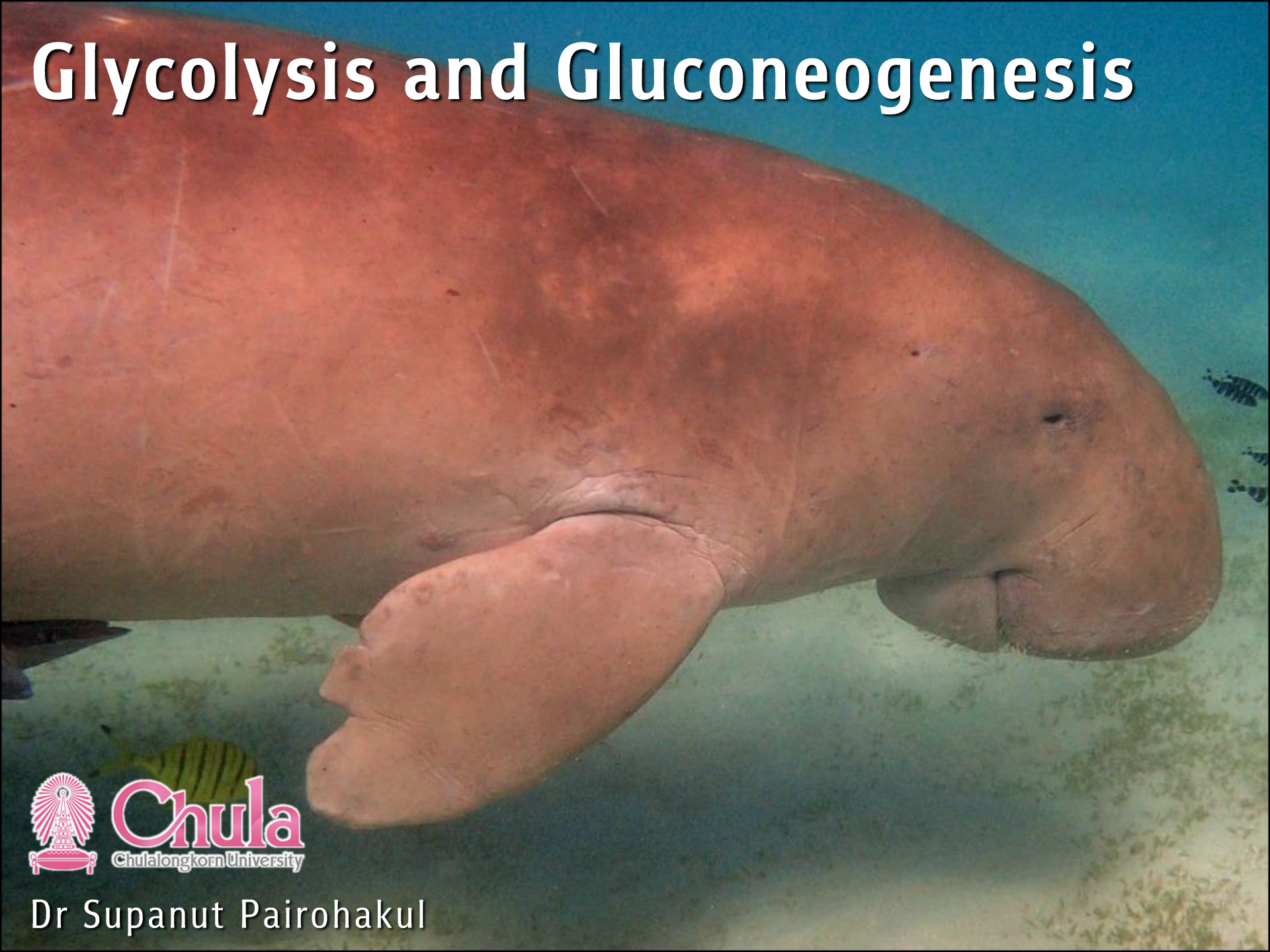
Glycolysis and Gluconeogenesis



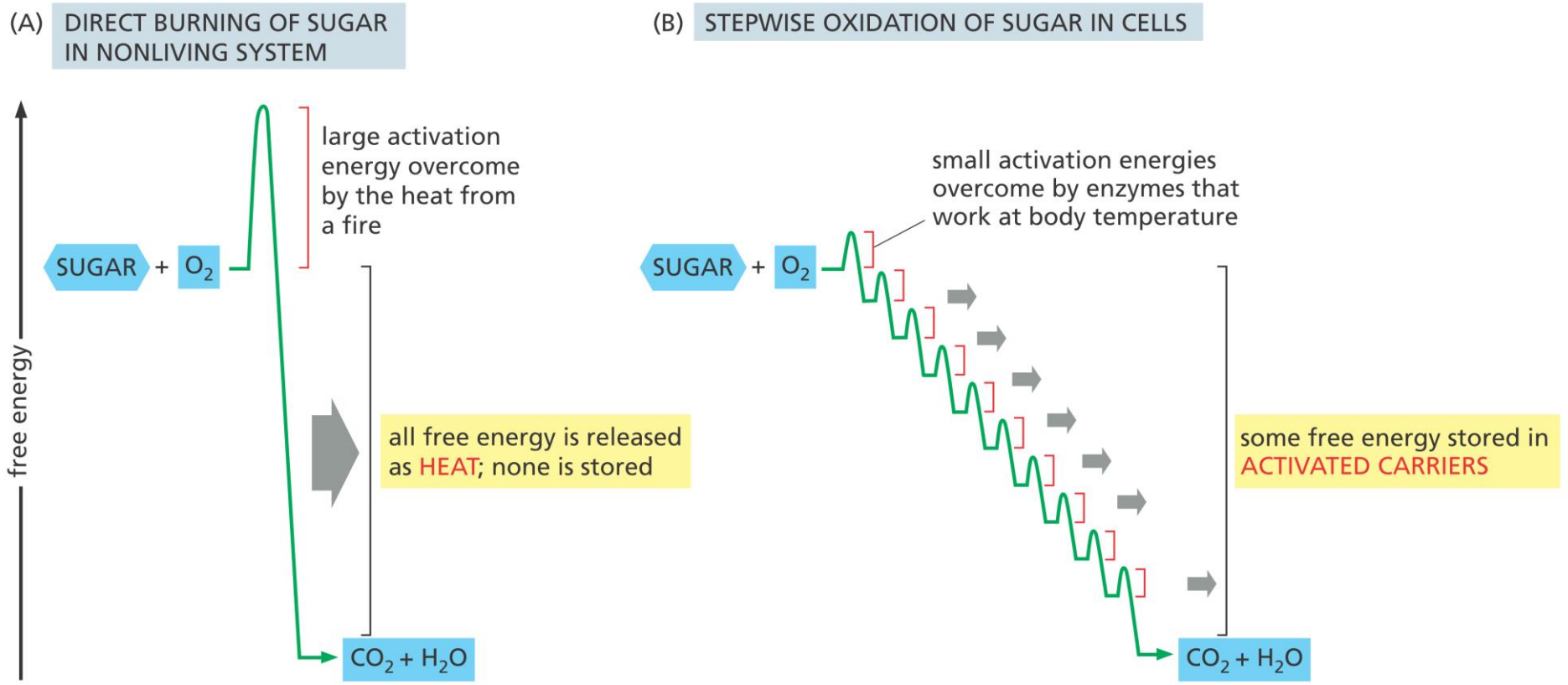
Chulalongkorn University

Dr Supanut Pairohakul

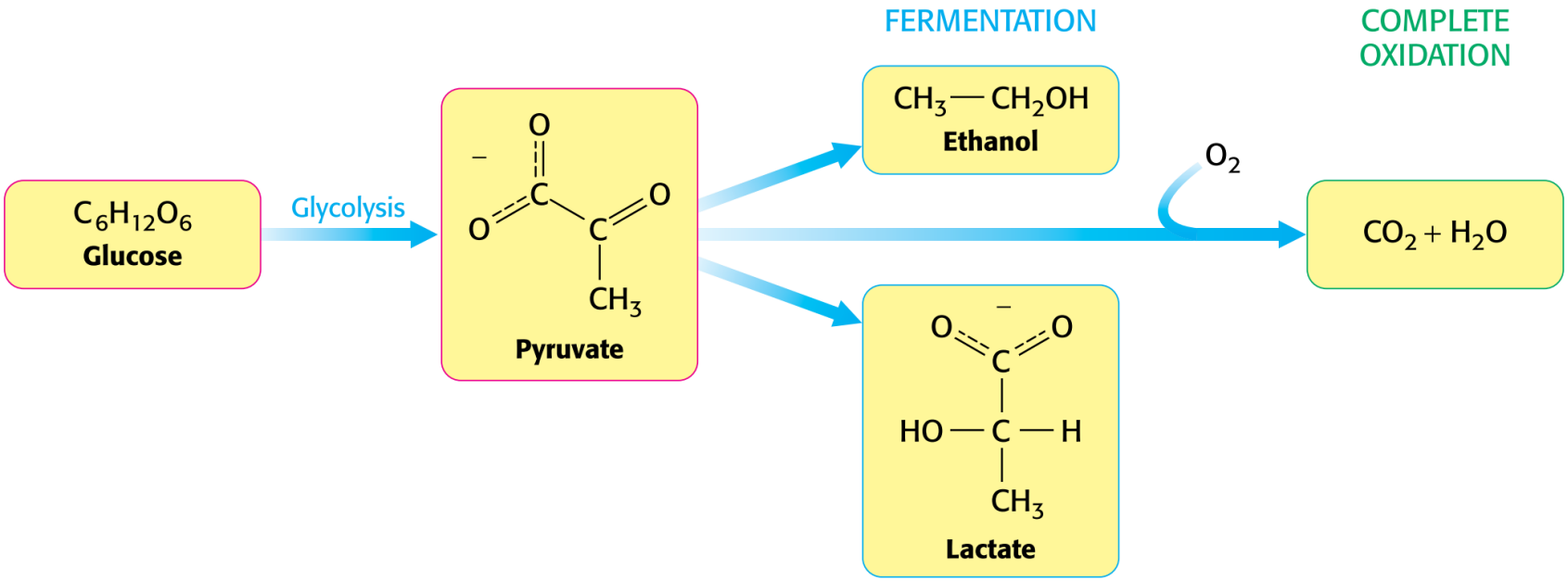
Introduction to Cell Respiration

- การหายใจระดับเซลล์ (Cellular Respiration)
  - กระบวนการออกซิเดชันของกลูโคสเป็นแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์
  - กระบวนการสลายโมเลกุลของสารอาหารและมีการผลิตเป็นพลังงานออกมา
  - แบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท คือ
    - การหายใจแบบใช้ออกซิเจน (aerobic respiration)
    - การหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic respiration)
    - การหมัก (fermentation)

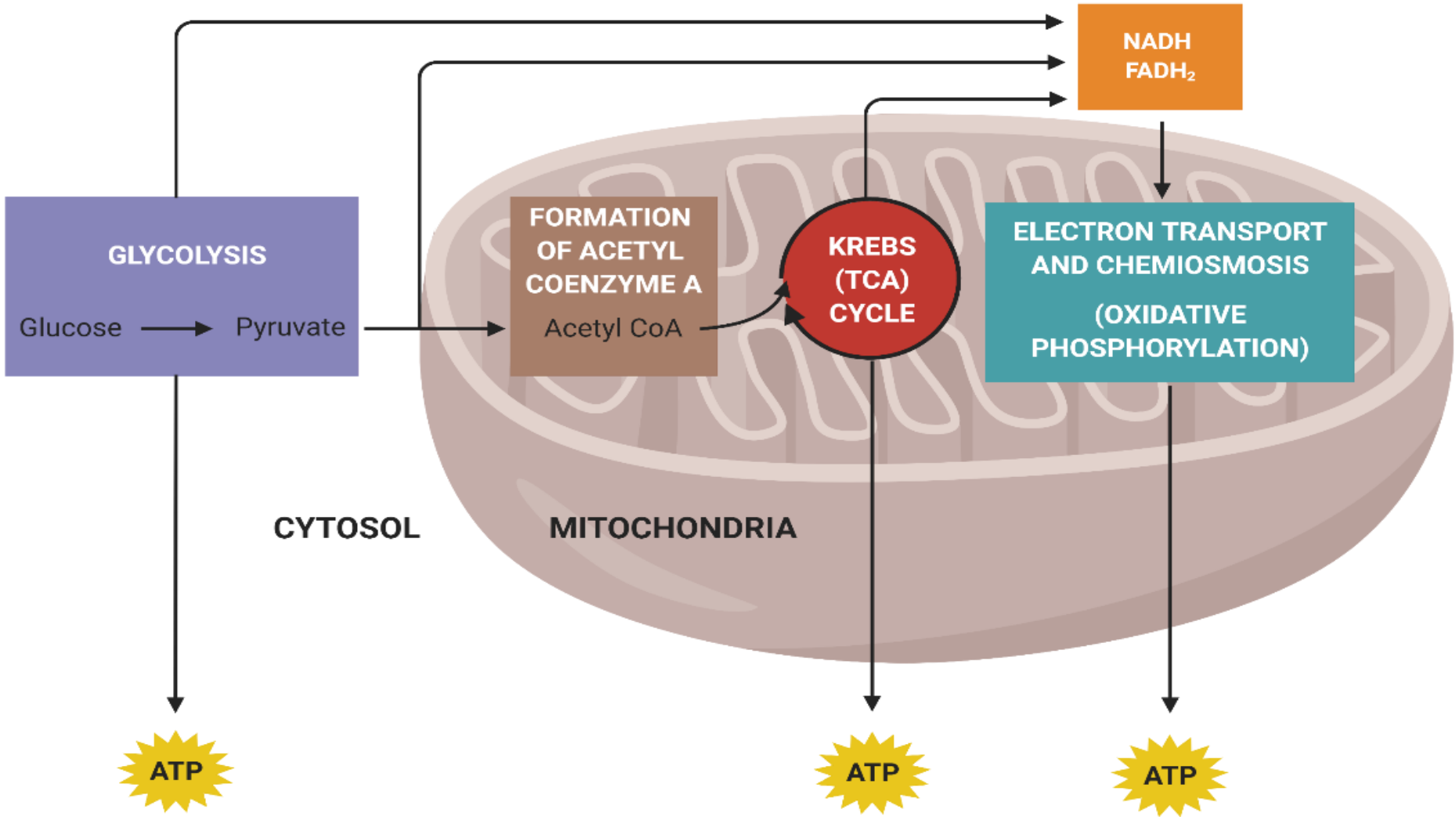
Introduction to Cell Respiration



Introduction to Cell Respiration

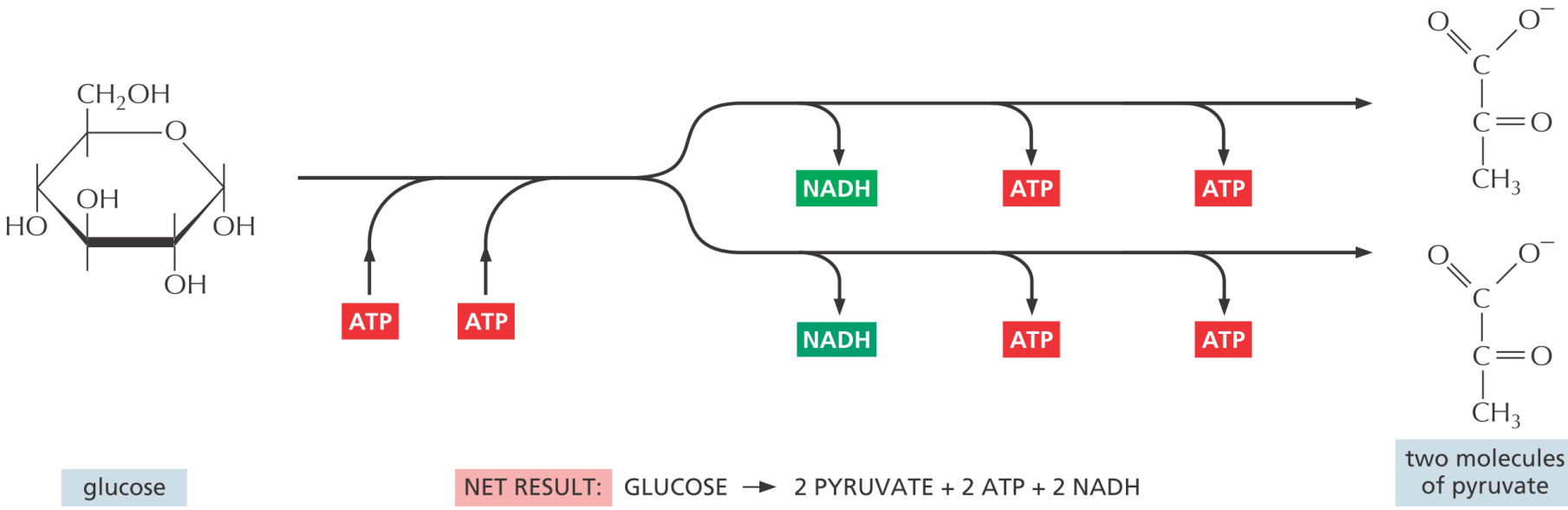


Introduction to Cell Respiration

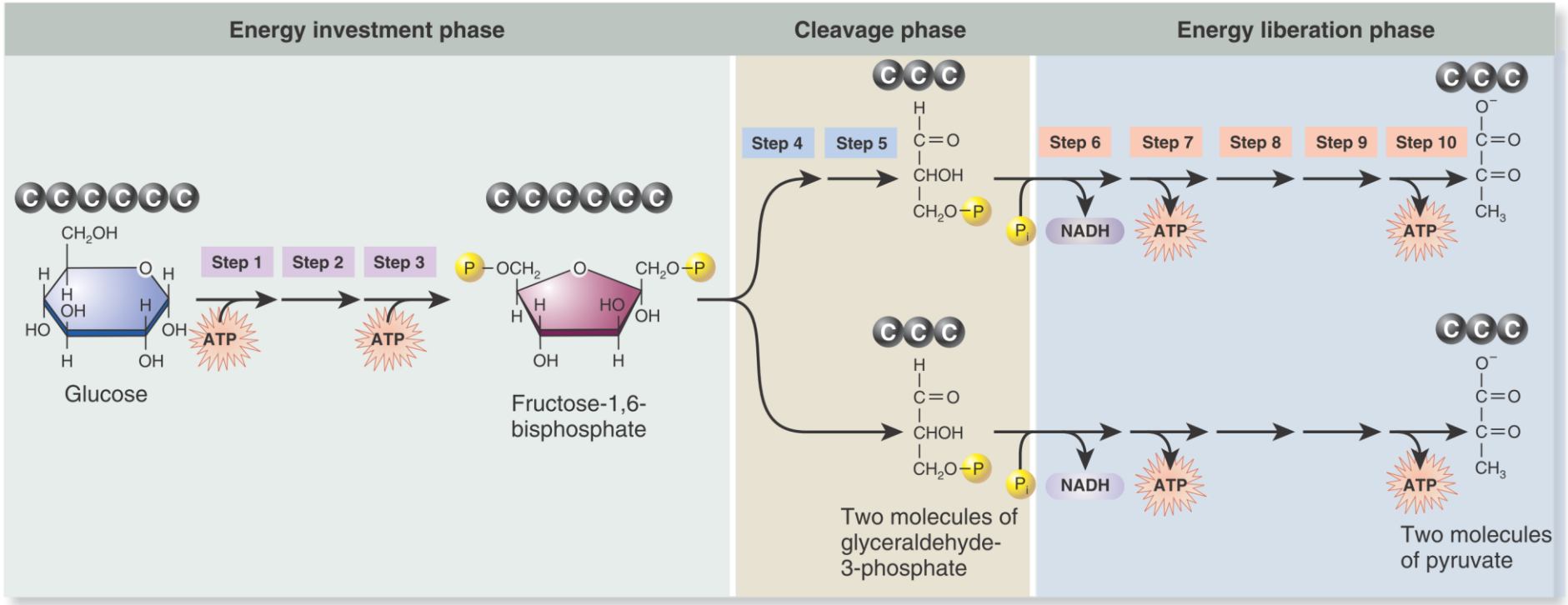


Introduction to Glycolysis

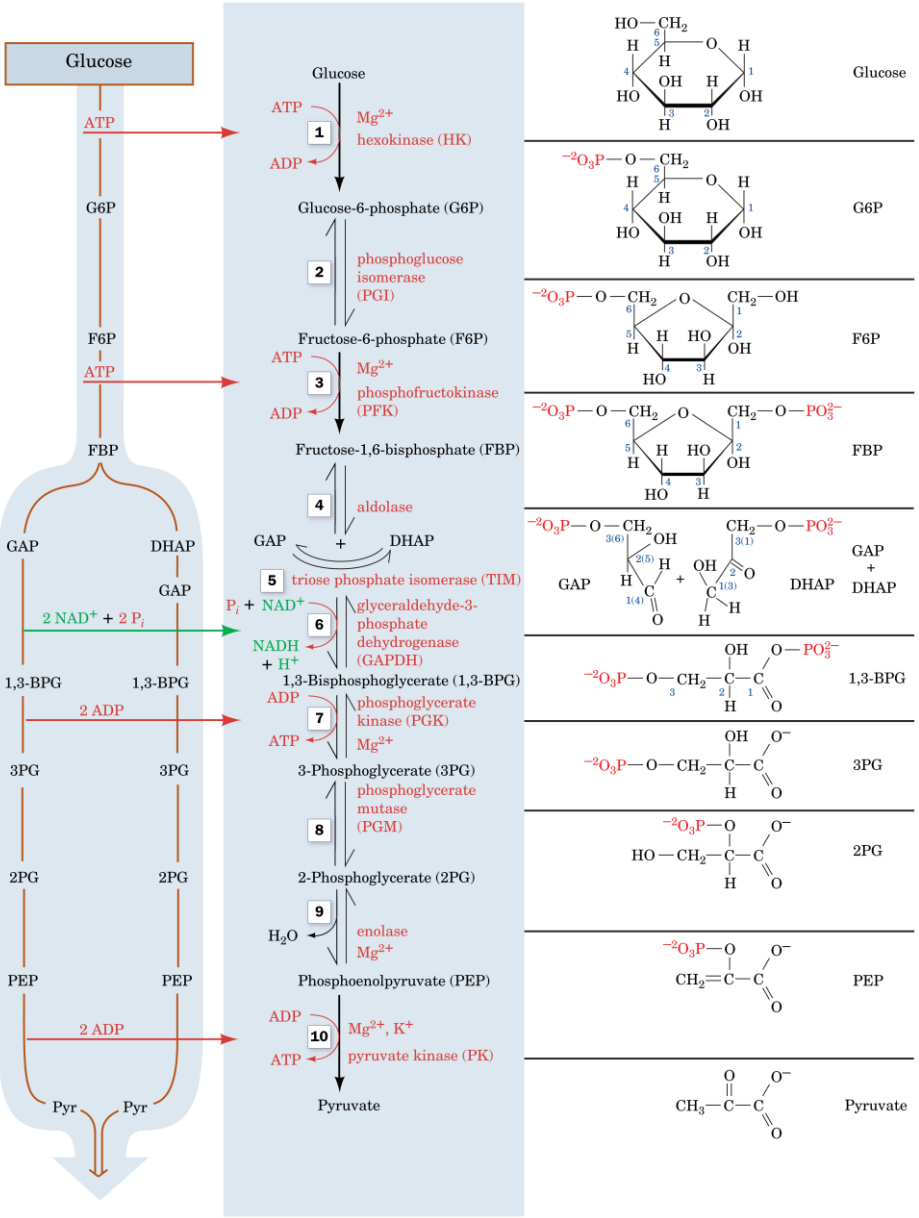
- ไกลโคไลซิส (Glycolysis)

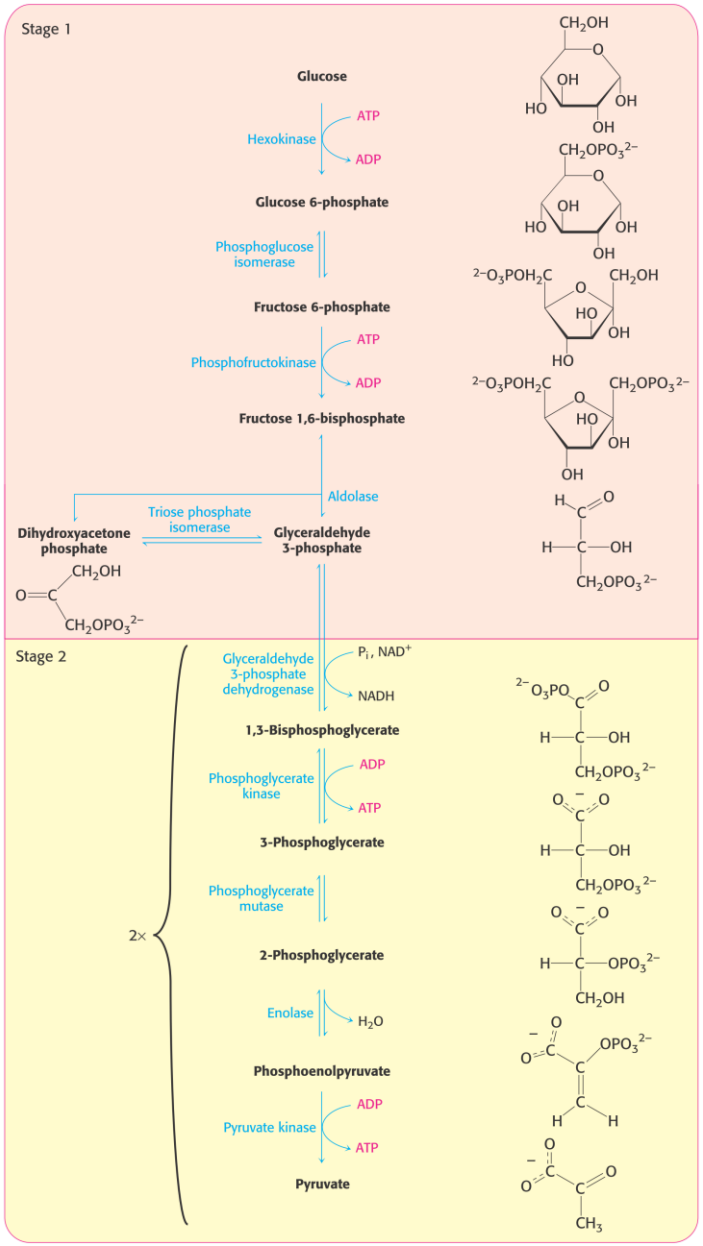


Introduction to Glycolysis



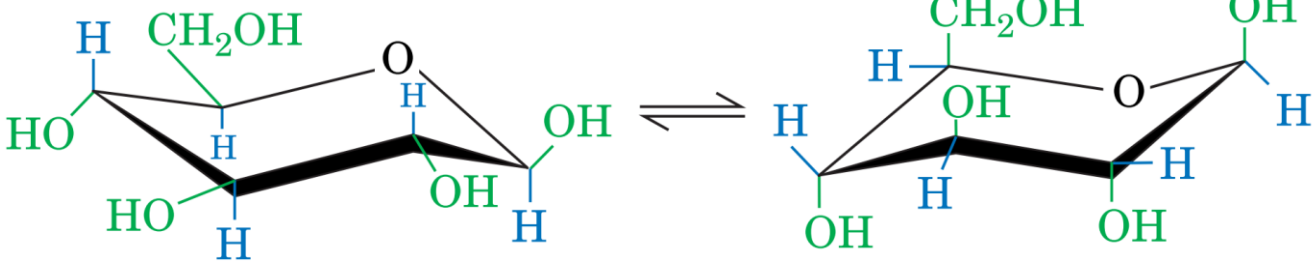
Glycolysis

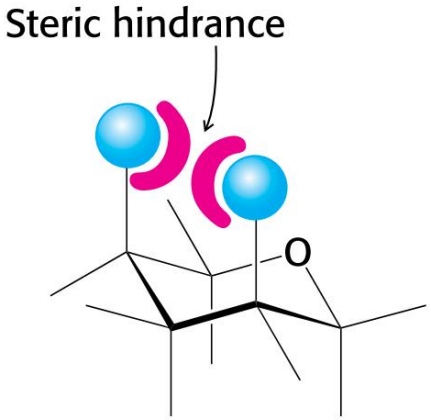

Glucose
ATP
G6P
F6P
ATP
FBP
GAP
DHAP
GAP
2 NAD+ + 2 Pi
1,3-BPG
1,3-BPG
2 ADP
3PG
3PG
2PG
2PG
PEP
PEP
2 ADP
Pyr
Pyr
Glucose
ATP
1
Mg2+
hexokinase (HK)
ADP
Glucose-6-phosphate (G6P)
2
phosphoglucose isomerase (PGI)
Fructose-6-phosphate (F6P)
ATP
3
Mg2+
phosphofructokinase (PFK)
ADP
Fructose-1,6-bisphosphate (FBP)
4
aldolase
GAP + DHAP
5
triose phosphate isomerase (TIM)
Pi + NAD+
6
glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)
NADH + H+
1,3-Bisphosphoglycerate (1,3-BPG)
ADP
7
phosphoglycerate kinase (PGK)
ATP
Mg2+
3-Phosphoglycerate (3PG)
8
phosphoglycerate mutase (PGM)
2-Phosphoglycerate (2PG)
9
H2O
enolase
Mg2+
Phosphoenolpyruvate (PEP)
ADP
10
Mg2+, K+
pyruvate kinase (PK)
ATP
Pyruvate
Glucose
G6P
F6P
FBP
GAP + DHAP
1,3-BPG
3PG
2PG
PEP
Pyruvate


Stage 1
Glucose
Hexokinase
ATP
ADP
Glucose 6-phosphate
Phosphoglucose isomerase
Fructose 6-phosphate
Phosphofructokinase
ATP
ADP
Fructose 1,6-bisphosphate
Aldolase
Triose phosphate isomerase
Dihydroxyacetone phosphate
Glyceraldehyde 3-phosphate
Stage 2
2×
Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
Pi, NAD+
NADH
1,3-Bisphosphoglycerate
Phosphoglycerate kinase
ADP
ATP
3-Phosphoglycerate
Phosphoglycerate mutase
2-Phosphoglycerate
Enolase
H2O
Phosphoenolpyruvate
Pyruvate kinase
ADP
ATP
Pyruvate

Glycolysis

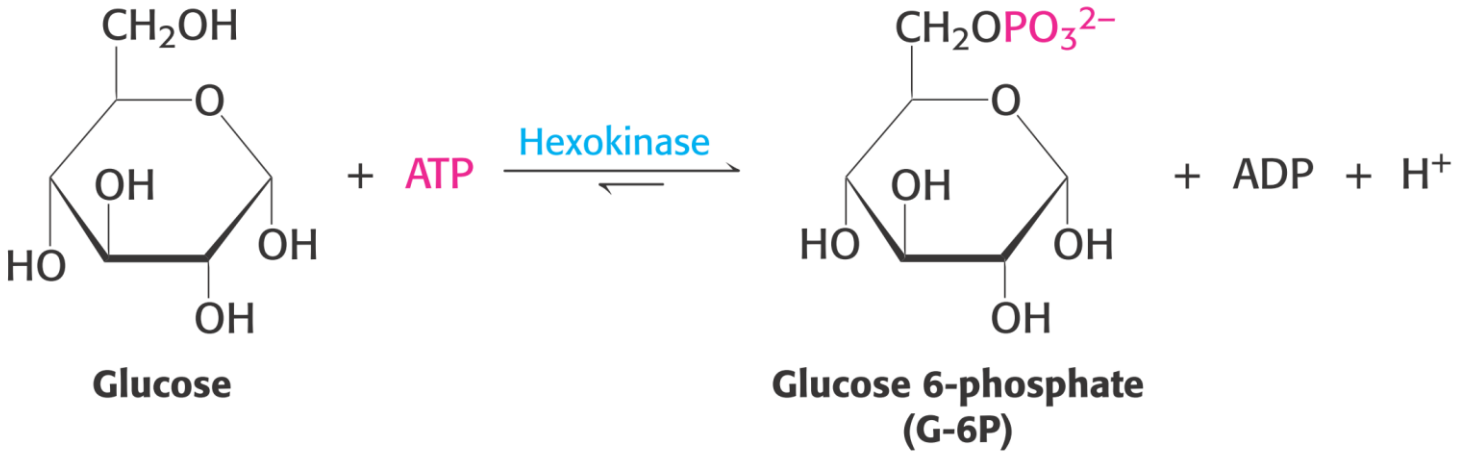
- เพราะเหตุใดสิ่งมีชีวิตเกือบทุกชนิดถึงเลือกใช้กลูโคสเป็นแหล่งพลังงาน?





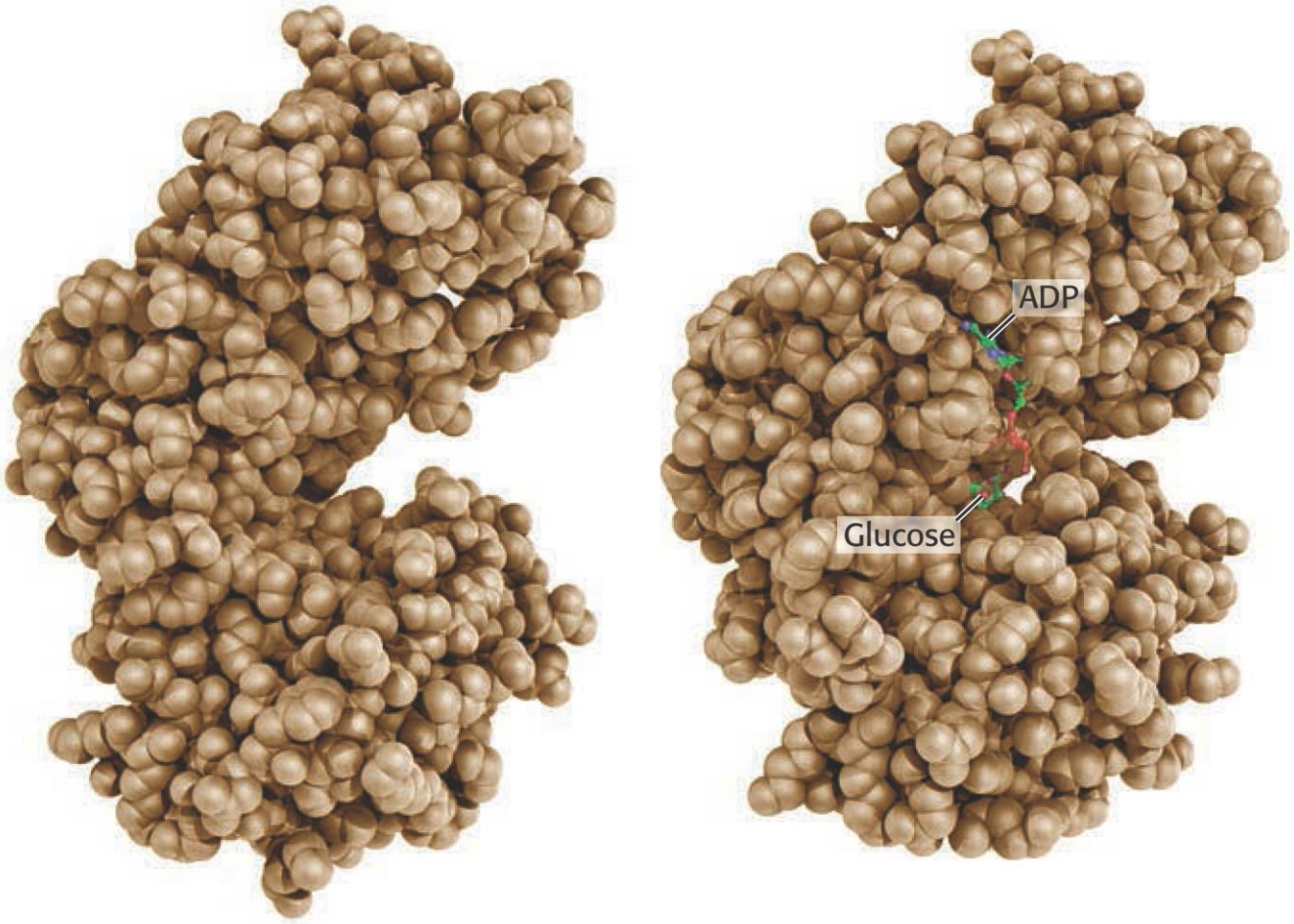
Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 1
  - กลูโคสถูก phosphorylation โดย ATP เกิดเป็น glucose-6-phosphate (G6P)
  - เอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการนี้ คือ hexokinase
    (เซลล์ตับมี isozyme: glucokinase)



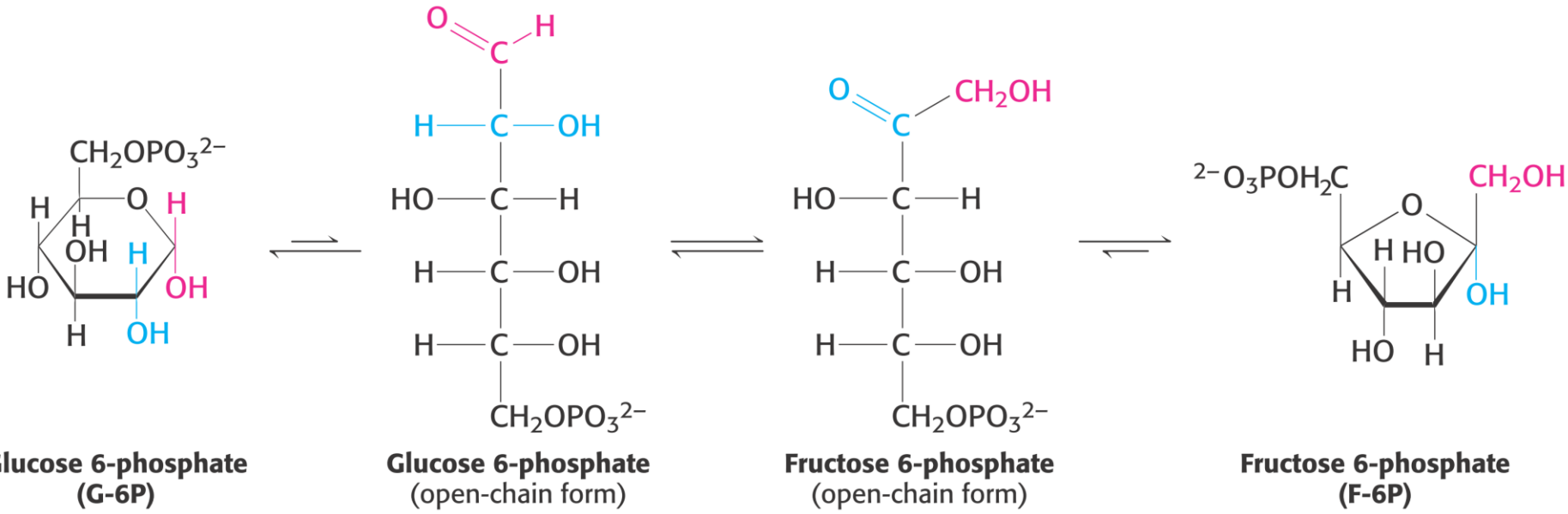
Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 1 (ต่อ)



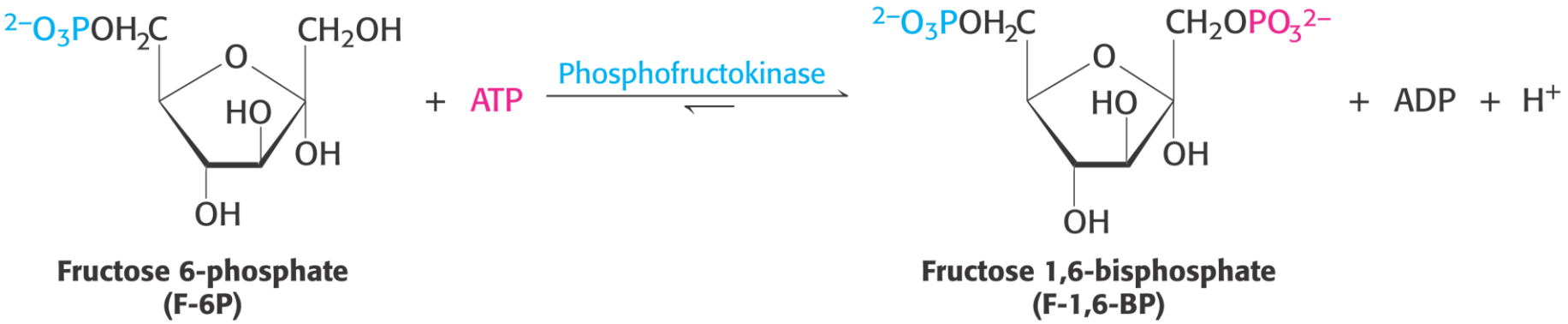
Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 2
  - การเกิดปฏิกิริยา isomerization ของ glucose-6-phosphate (G6P) เป็น fructose-6-phosphate (F6P)
  - เอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการนี้ คือ phosphoglucose isomerase



Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 3
  - Fructose-6-phosphate ถูก phosphorylation เป็น fructose-1,6-bisphosphate (F1,6P) โดยกระบวนการนี้เป็น irreversible reaction
  - เอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการนี้ คือ phosphofructokinase (PFK)*

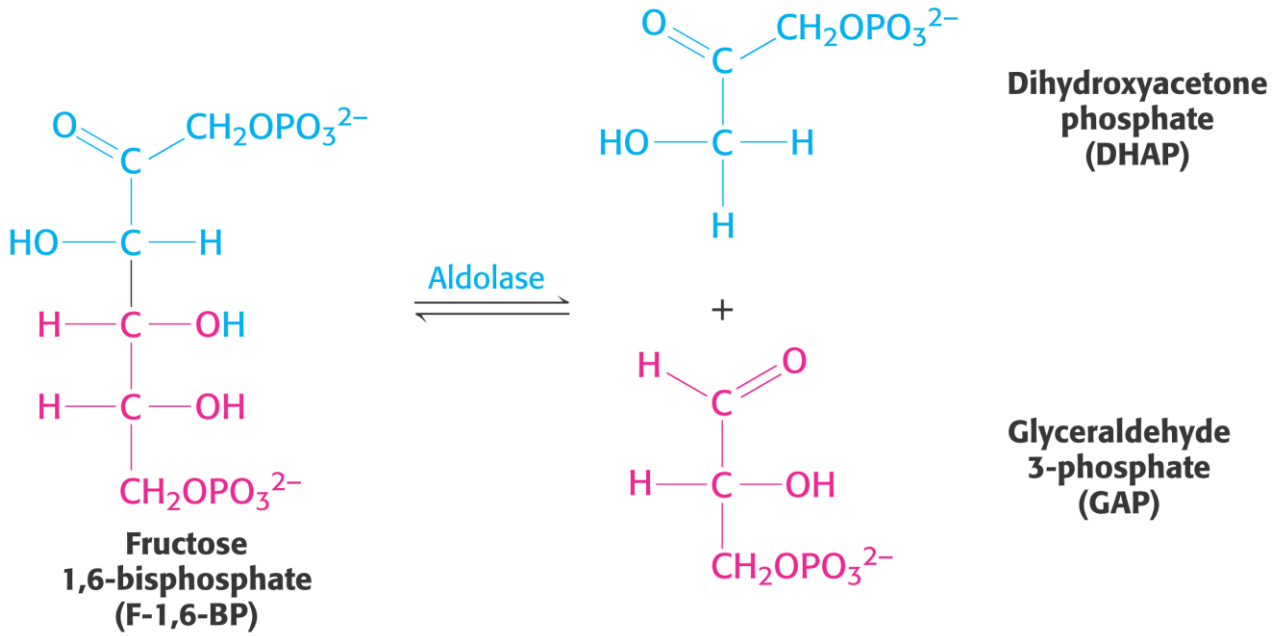


Fructose 6-phosphate (F-6P)

Fructose 1,6-bisphosphate (F-1,6-BP)

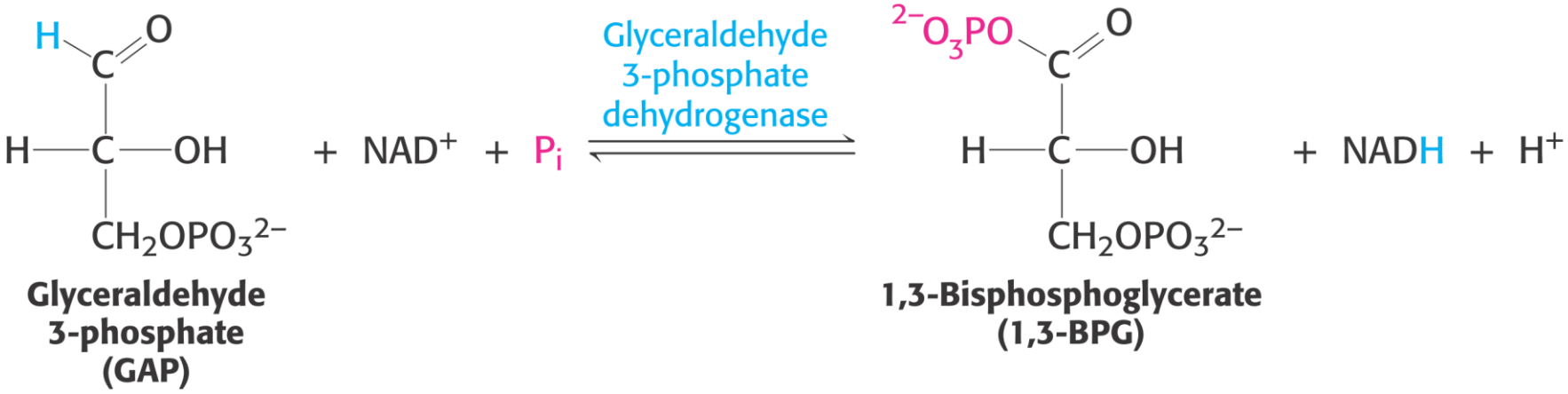
Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 4
  - Fructose-1,6-bisphosphate เกิดการคลีเวจผลิตเป็น triose phosphate 2 โมเลกุล คือ glyceraldehyde-3-phosphate (G3P)* และ dihydroxyacetone phosphate (DHAP)
  - เอนไซม์ที่ใช้กระตุ้นกระบวนการนี้คือ aldolase



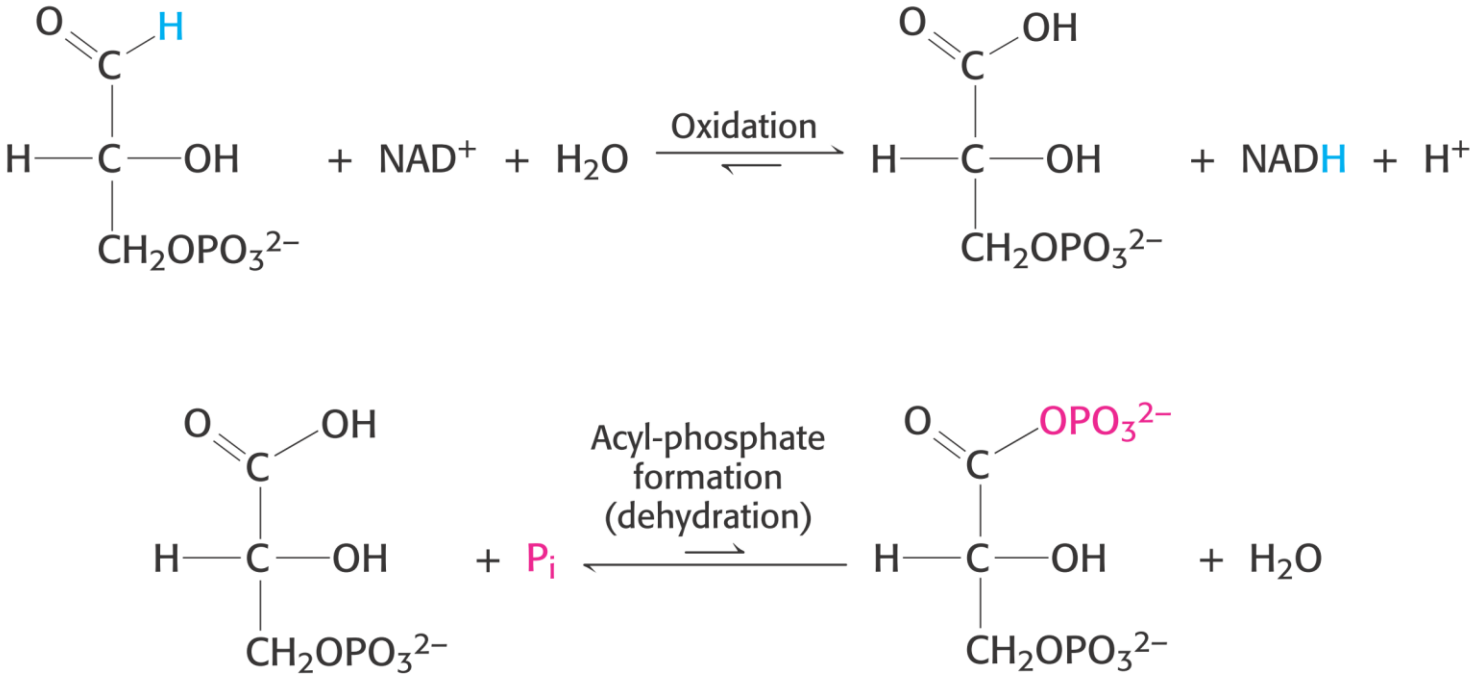
Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 5
  - การเปลี่ยน glyceraldehyde-3-phosphate เป็น 1,3-bisphosphoglycerate (1,3-BPG) ซึ่งจัดเป็น redox reaction และมีการผลิต NADH ออกมา
  - เอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการนี้ คือ G3P dehydrogenase (GAPDH)
  - นอกจากนี้ยังมีการนำ inorganic phosphate เข้าไปในโมเลกุลด้วย



Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 5 (ต่อ)



Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 5 (ต่อ)

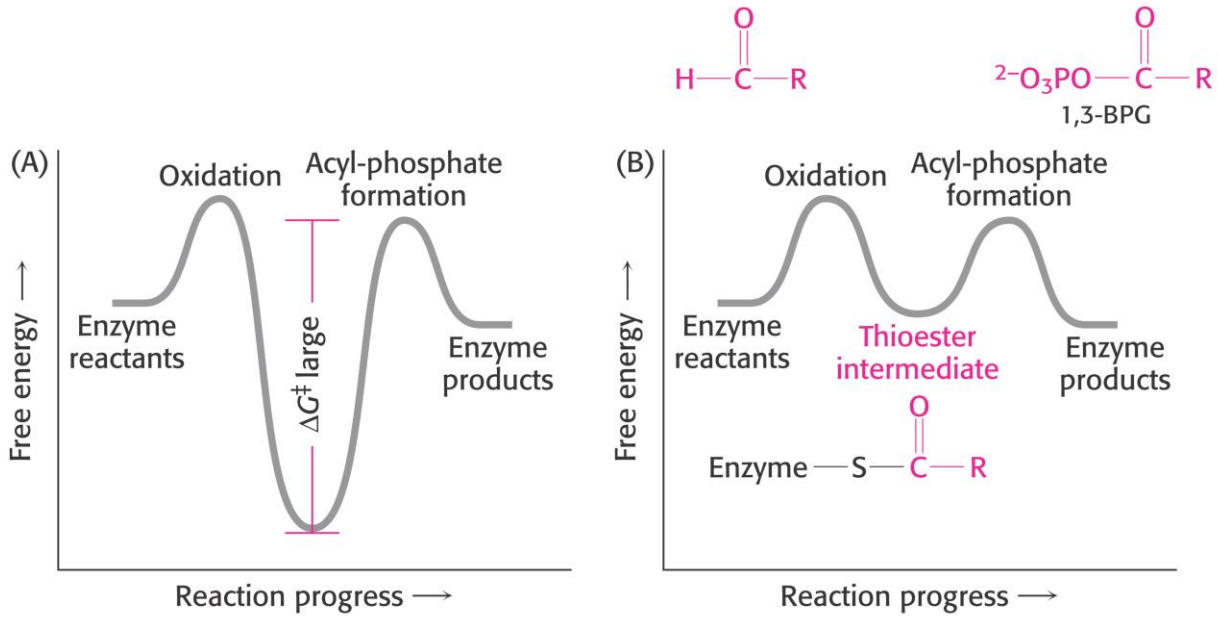
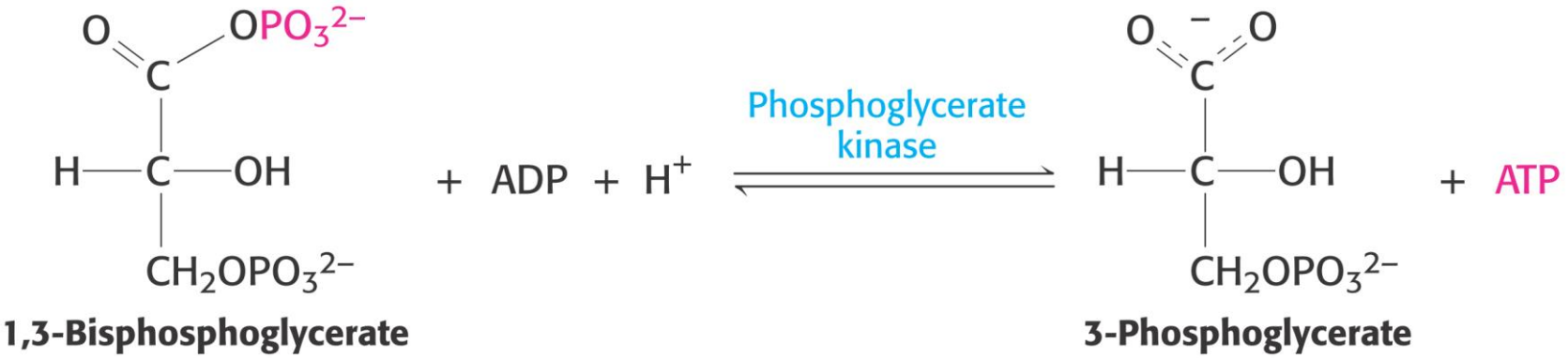


Figure 16.3 Free-energy profiles for glyceraldehyde oxidation followed by acyl-phosphate formation. (A) A hypothetical case with no coupling between the two processes. The second step must have a large activation barrier, making the reaction very slow. (B) The actual case with the two reactions coupled through a thioester intermediate. The thioester intermediate is more stable than the reactant, and, hence, its formation is spontaneous. However, the intermediate is less stable than the product, which forms spontaneously. Thus, the barrier separating oxidation from acyl-phosphate formation is eliminated.

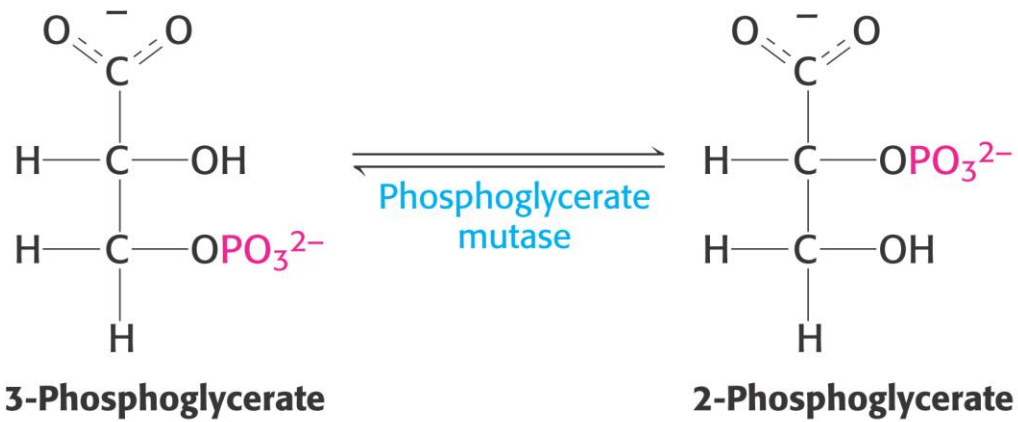
Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 6
  - 1,3-bisphosphoglycerate เปลี่ยนเป็น 3-phosphoglycerate (3PG) และมีการเกิด substrate-level phosphorylation (มีการผลิต ATP)
  - เอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการนี้ คือ phosphoglycerate kinase



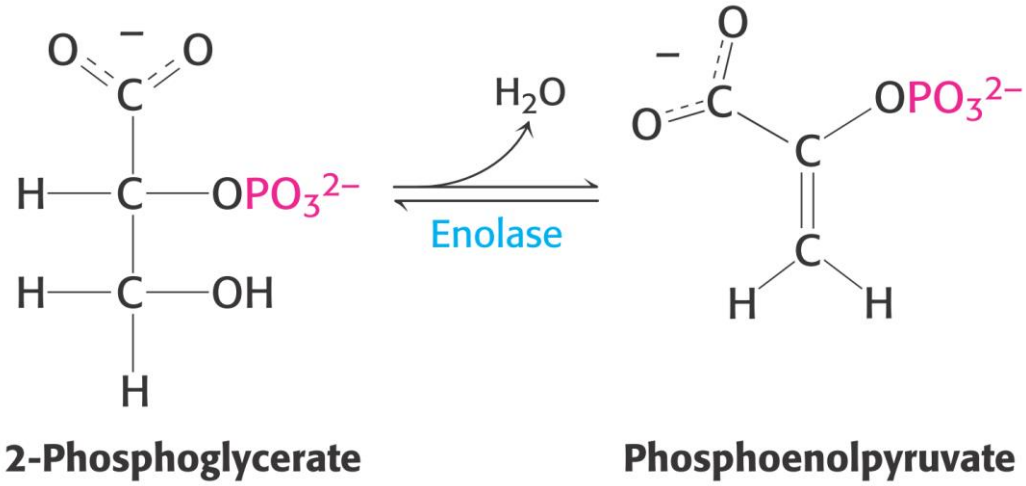
Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 7
  - 3-phosphoglycerate เปลี่ยนเป็น 2-phosphoglycerate
  - เอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการนี้ คือ phosphoglycerate mutase



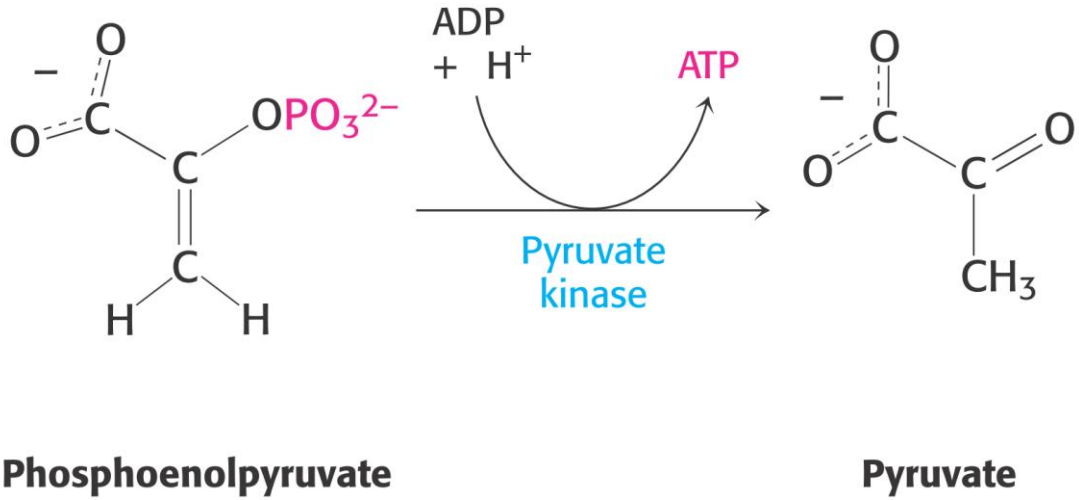
Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 8
  - 2-phosphoglycerate เปลี่ยนเป็น phosphoenolpyruvate (PEP)
  - เอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการนี้ คือ enolase



Glycolysis

- ขั้นตอนที่ 9
  - Phosphoenolpyruvate (PEP) เปลี่ยนเป็น pyruvate และมีการเกิด substrate-level phosphorylation ผลิตเป็น ATP ขึ้น
  - เอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการนี้ คือ pyruvate kinase



Glycolysis

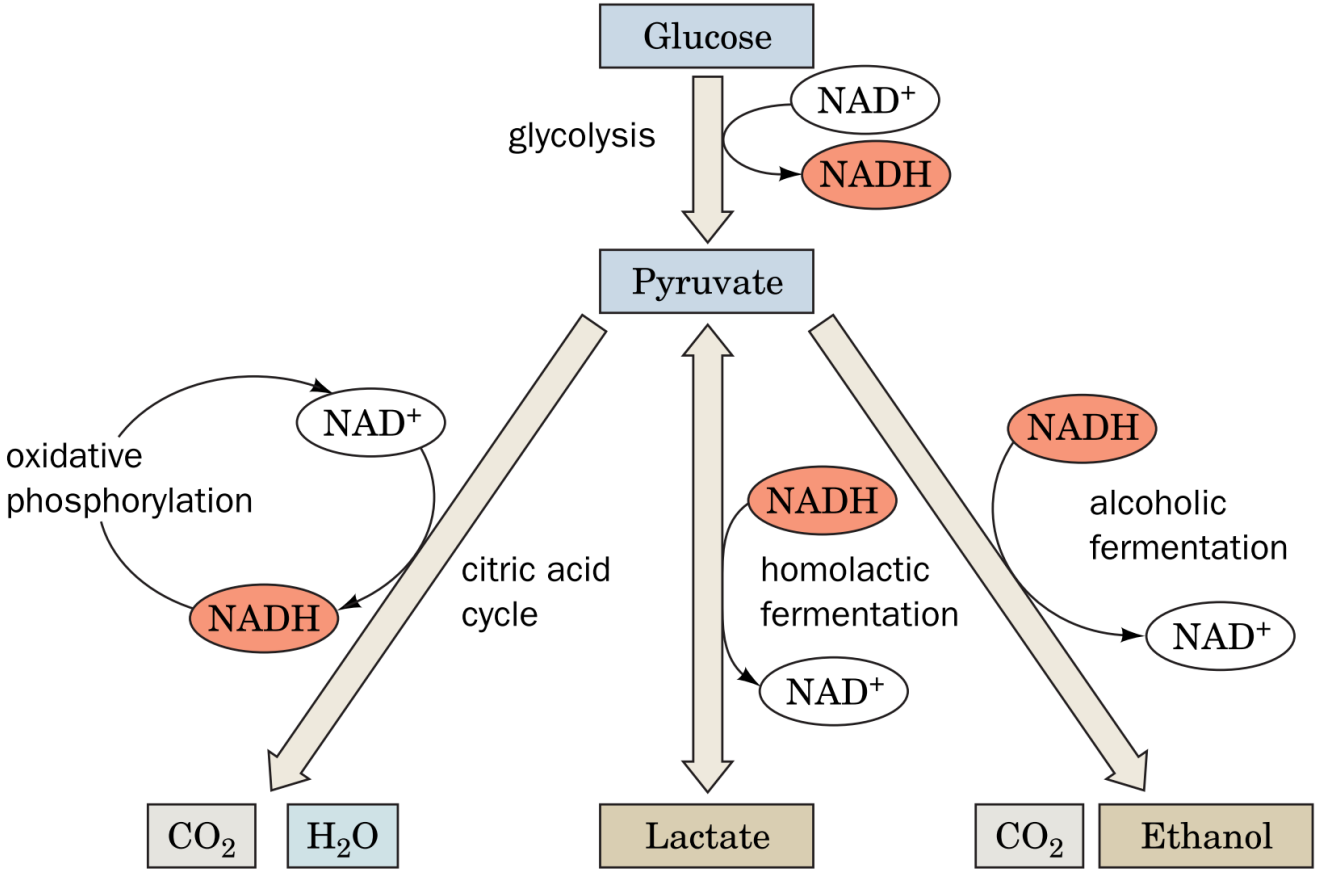
Table 16.1 Reactions of glycolysis

Step	Reaction	Enzyme	Reaction type	$\Delta G^{\circ\prime}$ in kJ mol^{-1} (kcal mol^{-1})	ΔG in kJ mol^{-1} (kcal mol^{-1})
1	Glucose + ATP $\longrightarrow$ glucose 6-phosphate + ADP + H^+	Hexokinase	Phosphoryl transer	−16.7 (−4.0)	−33.5 (−8.0)
2	Glucose 6-phosphate $\rightleftharpoons$ fructose 6-phosphate	Phosphoglucose isomerase	Isomerization	+1.7 (+0.4)	−2.5 (−0.6)
3	Fructose 6-phosphate + ATP $\longrightarrow$ fructose 1,6-bisphosphate + ADP + H^+	Phosphofructokinase	Phosphoryl transfer	−14.2 (−3.4)	−22.2 (−5.3)
4	Fructose 1,6-bisphosphate $\rightleftharpoons$ dihydroxyacetone phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate	Aldolase	Aldol cleavage	+23.8 (+5.7)	−1.3 (−0.3)
5	Dihydroxyacetone phosphate $\rightleftharpoons$ glyceraldehyde 3-phosphate	Triose Phosphate isomerase	Isomerization	+7.5 (+1.8)	+2.5 (+0.6)
6	Glyceraldehyde 3-phosphate + P_i + NAD^+ $\rightleftharpoons$ 1,3-bisphosphoglycerate + NADH + H^+	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	Phosphorylation coupled to oxidation	+6.3 (+1.5)	−1.7 (−0.4)
7	1,3-Bisphosphoglycerate + ADP $\rightleftharpoons$ 3-phosphoglycerate + ATP	Phosphoglycerate kinase	Phosphoryl transfer	−18.8 (−4.5)	+1.3 (+0.3)
8	3-Phosphoglycerate $\rightleftharpoons$ 2-phoshoglycerate	Phosphoglycerate mutase	Phosphoryl shift	+4.6 (+1.1)	+0.8 (+0.2)
9	2-Phosphoglycerate $\rightleftharpoons$ Phosphoenolpyruvate + H_2O	Enolase	Dehydration	+1.7 (+0.4)	−3.3 (−0.8)
10	Phosphoenolpyruvate + ADP + H^+ $\longrightarrow$ pyruvate + ATP	Pyruvate kinase	Phosphoryl transfer	−31.4 (−7.5)	−16.7 (−4.0)

Note: ΔG, the actual free-energy change, has been calculated from $\Delta G^{\circ\prime}$ and known concentrations of reactants under typical physiological conditions. Glycolysis can proceed only if the ΔG values of all reactions are negative. The small positive ΔG values of three of the above reactions indicate that the concentrations of metabolities in vivo in cells undergoing glycolysis are not precisely known.

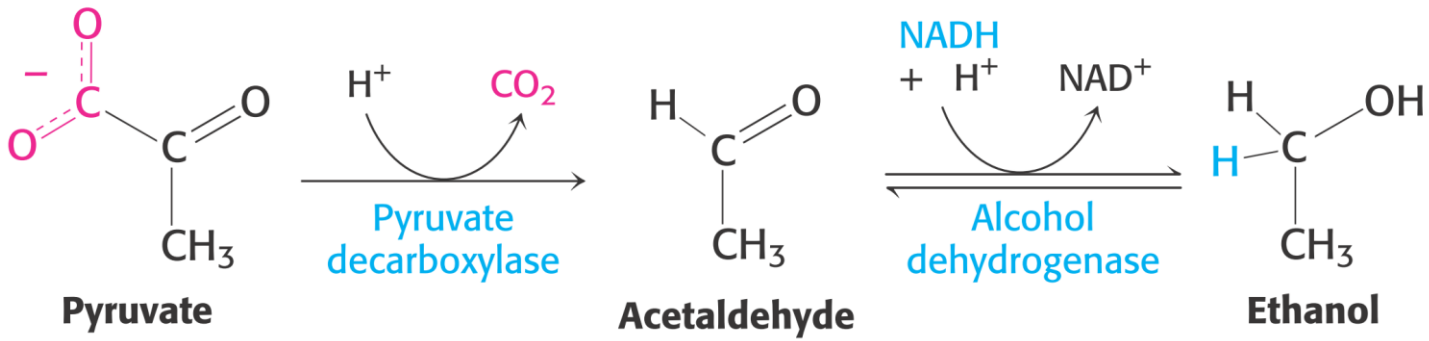
Glycolysis – Pyruvate Fate

- Pyruvate Fate

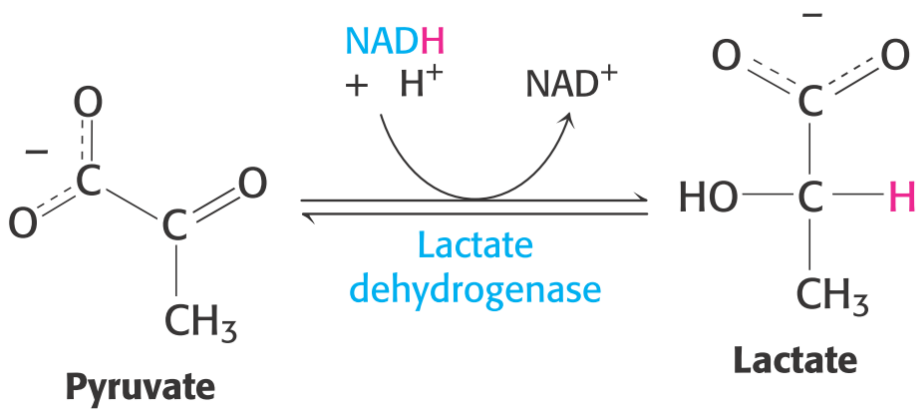


Glycolysis – Pyruvate Fate

- Pyruvate Fate - Alcoholic Fermentation

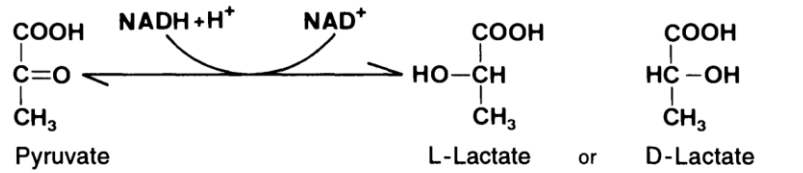


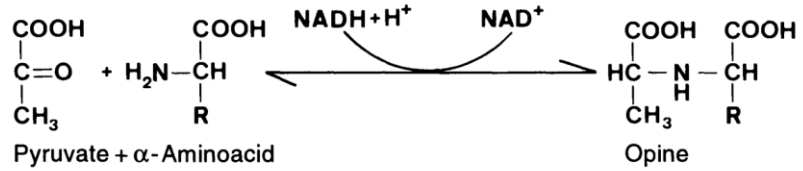
- Pyruvate Fate - Lactic Acid Fermentation



Glycolysis – Pyruvate Fate

a)





b)

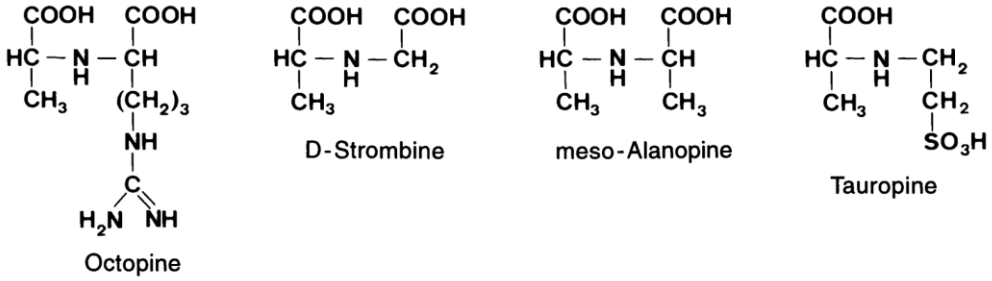


Table 14.5. Activities (U/g fr. wt.) in various animals of D- and L-lactate dehydrogenase (LDH), strombine dehydrogenase (StrDH), alanopine dehydrogenase (AloDH) and octopine dehydrogenase (ODH) [84]

	LDH	StrDH	AloDH	ODH
Porifera				
Halichondria panicae (total)	0	0.1	0	0
Nemertina				
Cerebratulus lacteus (proximal end)	0.5	0	3.0	50
Mollusca				
Littorina littorea (foot)	14.2	0	2.4	0
Nassa mutabilis (foot)	10.7	2.4	29	186
Buccinum undatum (various muscles)	3.1	0	9.3	69
Mytilus edulis (adductor)	13.3	4.9	2.7	17.5
Cardium edule (adductor)	9.0	9.7	7.5	30.6
Cardium edule (foot)	11.2	3.3	2.5	15.6
Cardium tuberculatum (foot)	4.0	18.1	22	117
Lima hians (adductor)	<0.1	4.1	4.6	60
Ensis siliqua (foot)	0.9	6.1	13.6	167
Sepia officinalis (mantle)	0.3	0	0	97
Annelida, Sipunculida				
Nephthys hombergi (body wall)	0	44	50	0
Nereis diversicolor (total)	49	0	0	0
Arenicola marina (body wall)	0.2	4.0	45	0
Glycera convoluta (total)	–	52	171	–
Sipunculus nudus (body wall)	<0.05	9.2	49	445

–, not determined

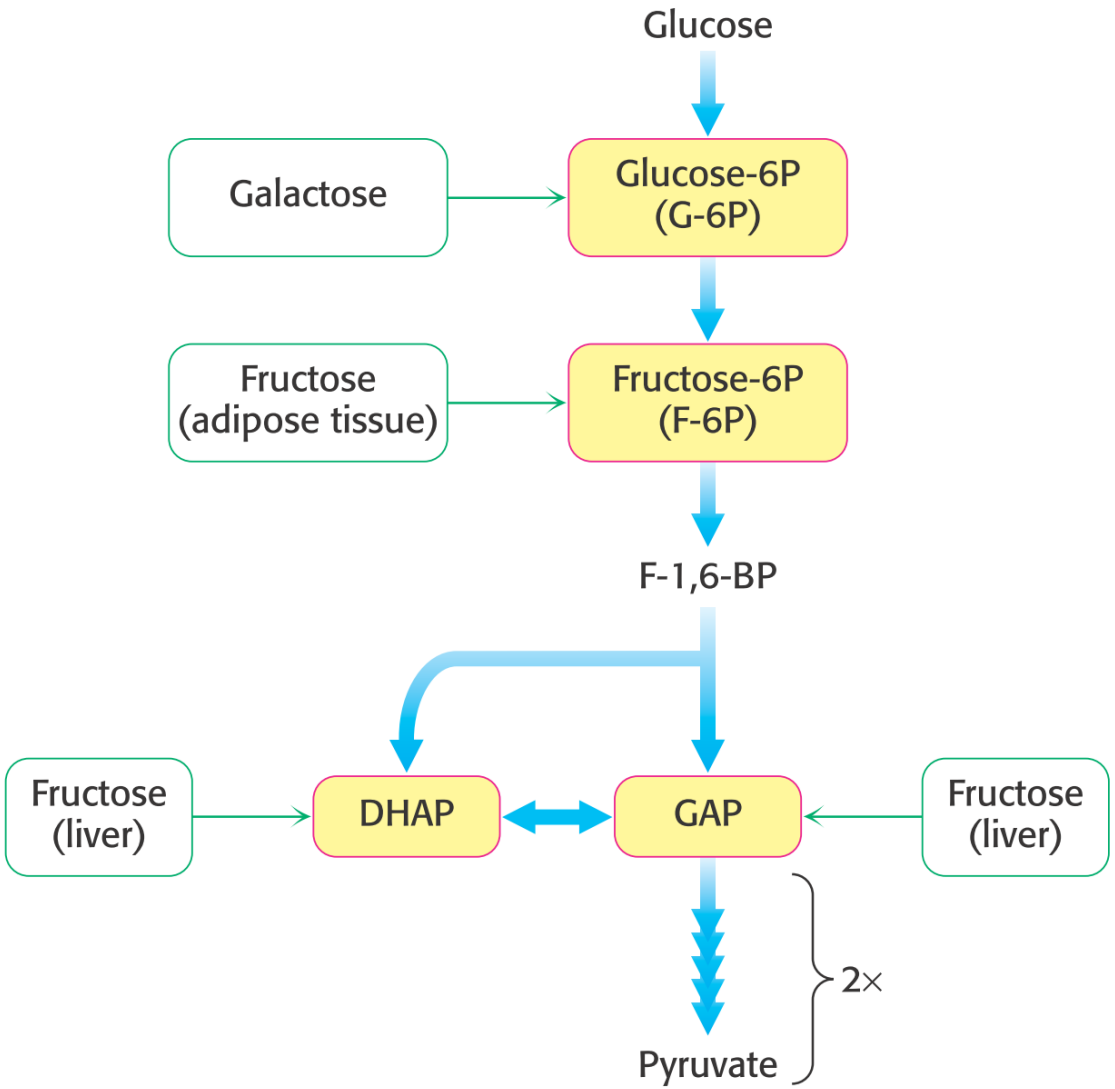
Glycolysis – Pyruvate Fate

TABLE 3–11

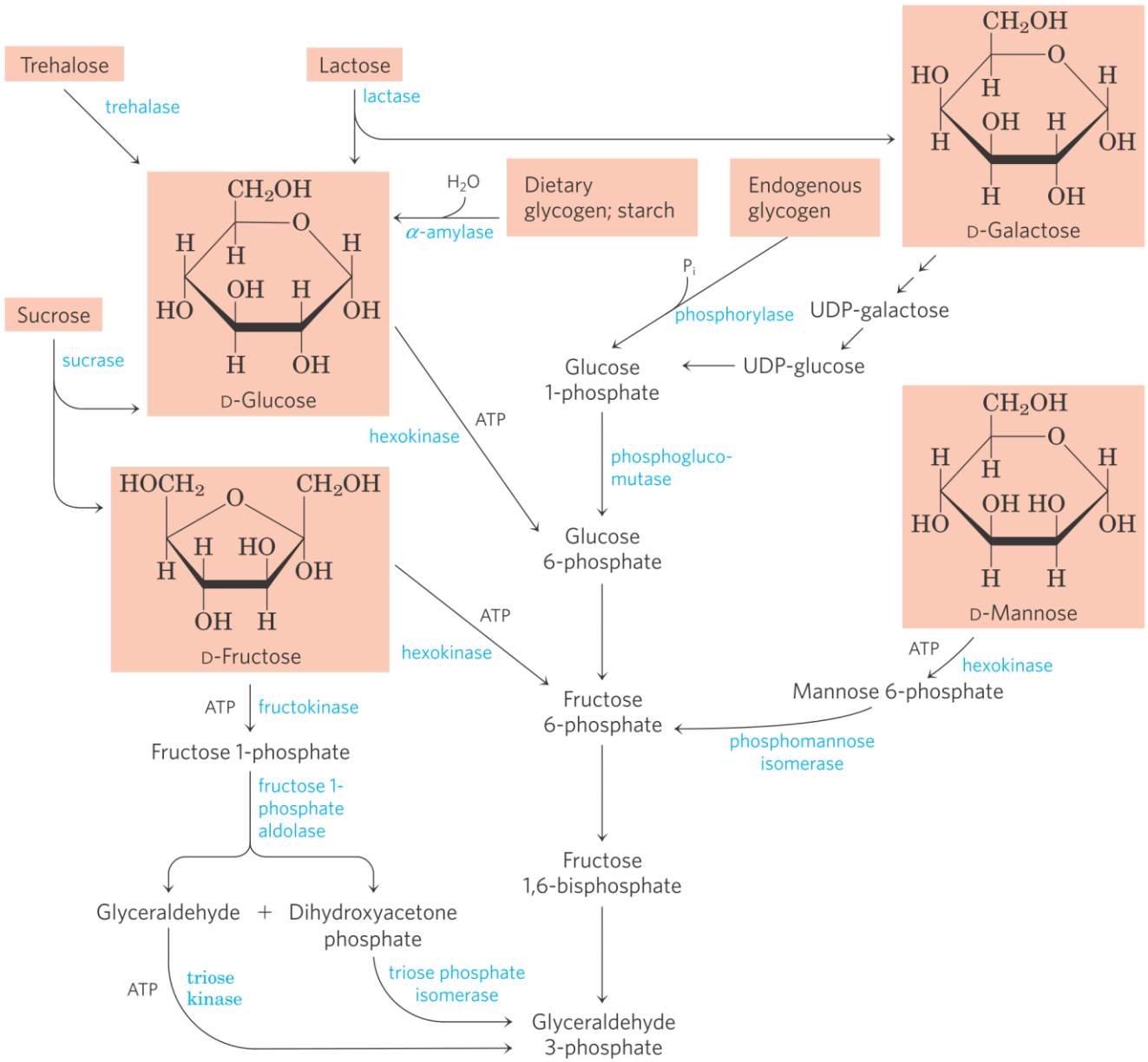
Stoichiometry of ATP synthesis by various anaerobic metabolic pathways for glucose (Glu) and glycogen (Glc) compared with aerobic metabolism; the ATP yield is expressed as μmole mg^{-1} of the end product. *(Modified from de Zwaan 1983.)*

		μm ATP mg^{-1}
Anaerobic Metabolism		
Glu + 2 ADP ⟶	2 lactate + 2 ADP	11.2
Glc + 3 ADP ⟶	2 lactate + 3 ATP	16.7
Glc + 3 ADP ⟶	2 lysopine + 3 ATP	7.3
Glc + 2 Arg + 3 ADP ⟶	2 octopine + 3 ATP	6.4
Glc + 2 Gly + 3 ADP ⟶	2 strombine + 3 ATP	11.1
Glc + 2 Ala + 3 ADP ⟶	2 alanopine + 3 ATP	10.1
Glu + 4 ADP ⟶	2 acetate + 4 ATP	33.9
Glc + 2 Asp + 4.71 ADP ⟶	1.71 succinate + 1.14 CO_2 + 2 Ala + 4.71 ATP	23.7
Glc + 0.86 CO_2 + 4.71 ADP ⟶	1.71 succinate + 4.71 ATP	23.7
Glc + 6.43 ADP ⟶	1.71 propionate + 0.86 CO_2 + 6.43 ATP	51.5
Aerobic Metabolism		
Glu + 6 O_2 + 38 ADP ⟶	6 CO_2 + H_2O + ATP	144
Glc + 6 O_2 + 39 ADP ⟶	6 CO_2 + 5 H_2O + 39 ATP	148

Glycolysis – Fructose and Galactose



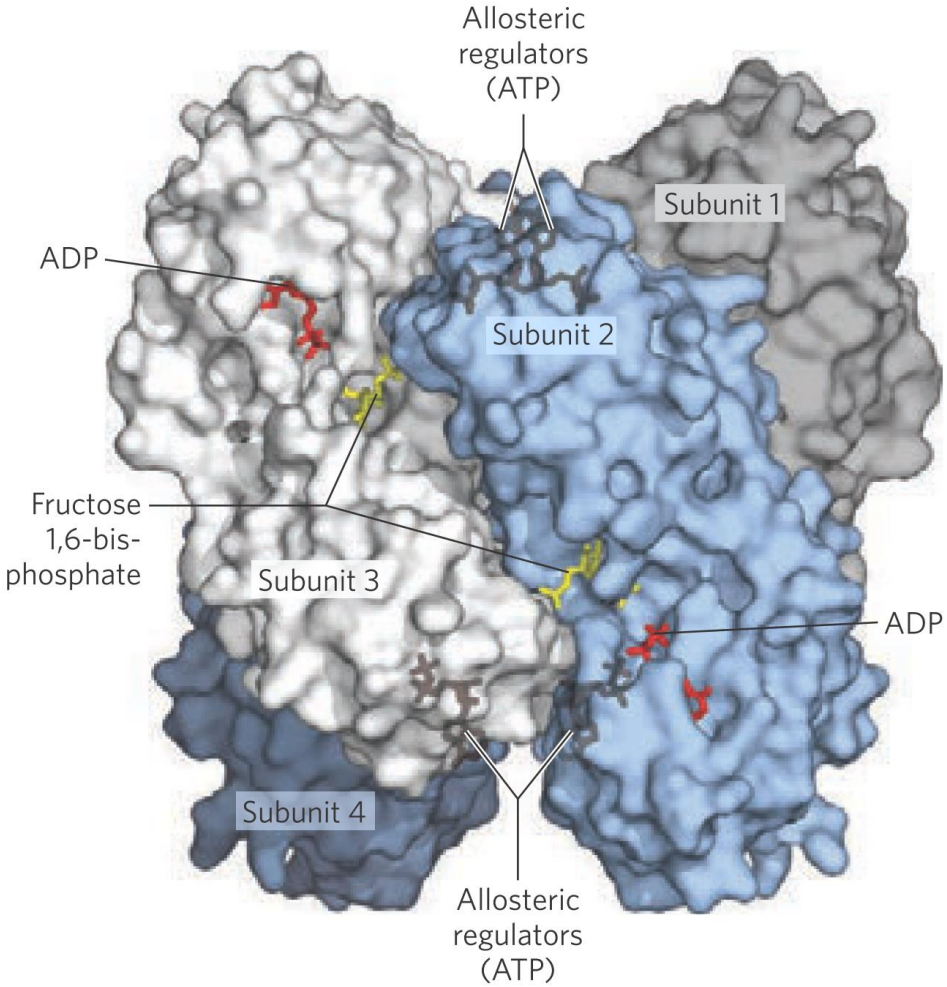
Glycolysis – Fructose and Galactose

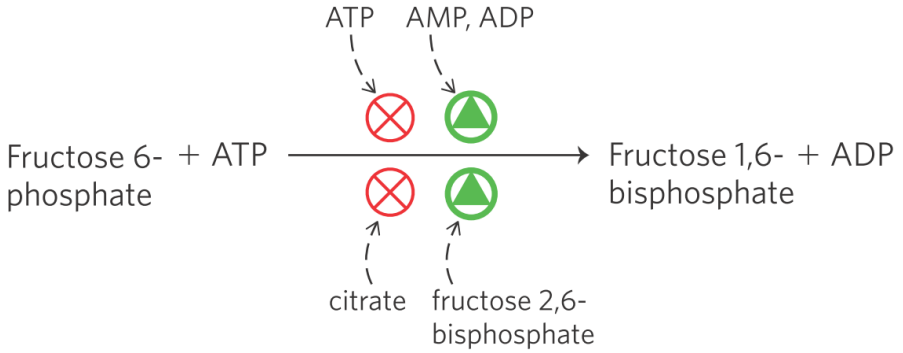


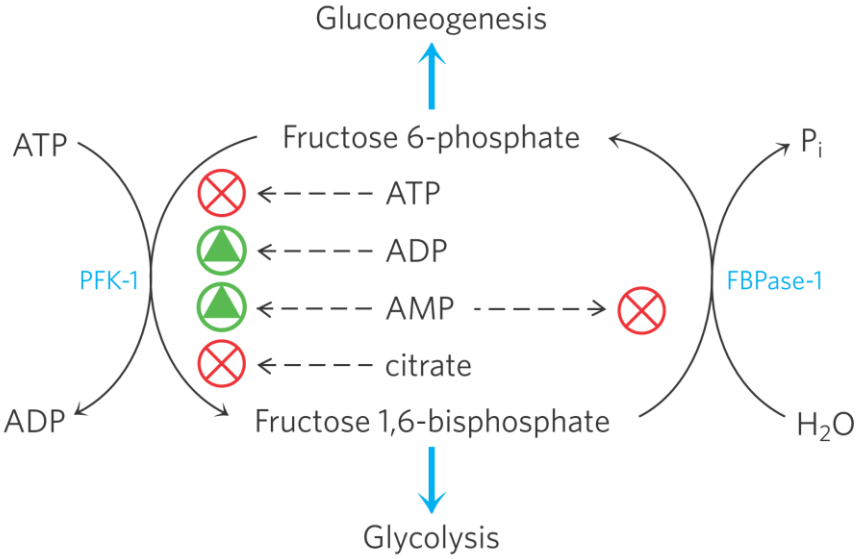
Glycolysis – Control and Regulation

- การควบคุมไกลโคไลซิส (Glycolysis Regulation) – Muscle Fiber
  - การควบคุมจะเกิดขึ้นในขั้นตอนที่เป็น irreversible reaction
  - Phosphofructokinase (PFK)
  - Hexokinase
  - Pyruvate kinase

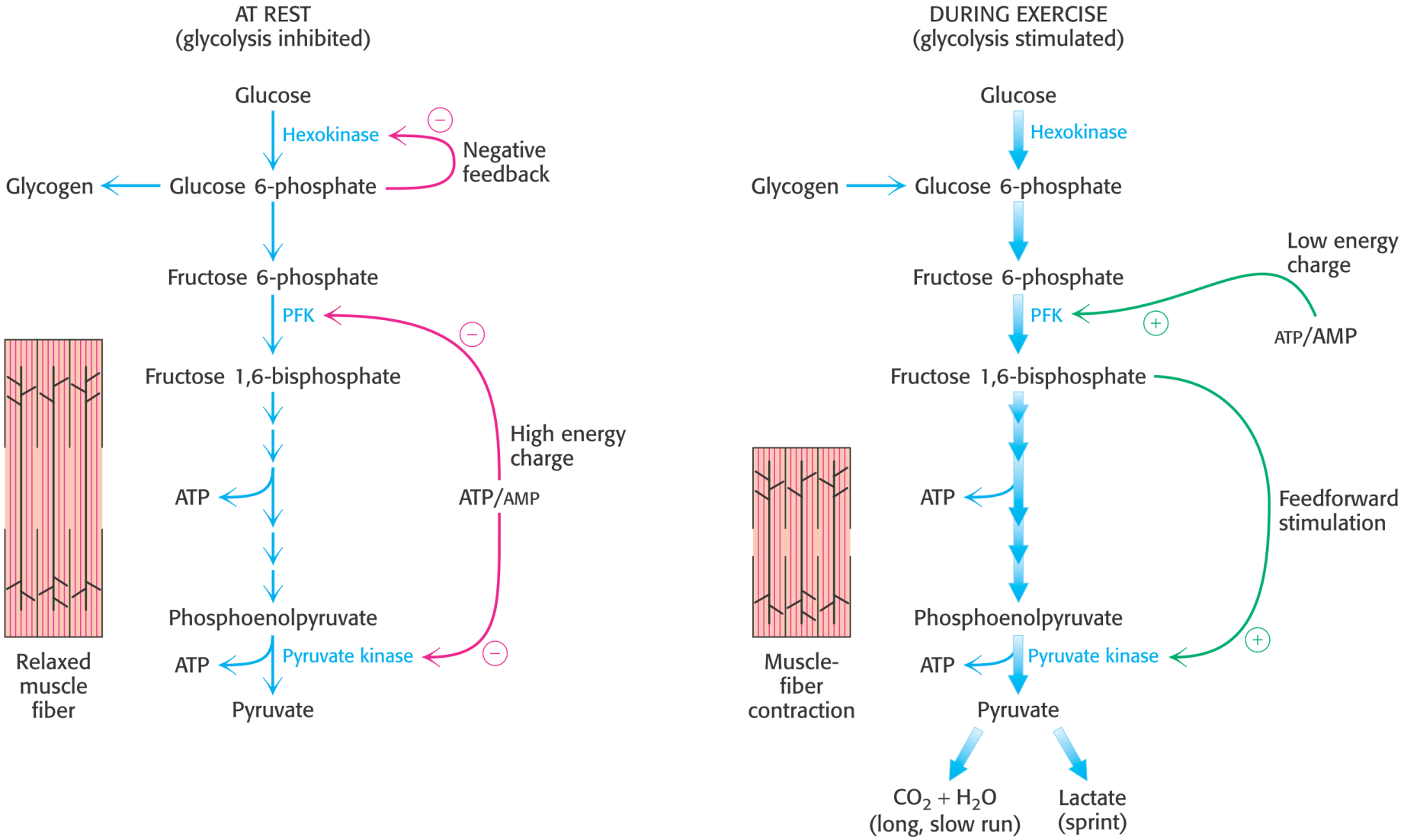
Glycolysis – Control and Regulation





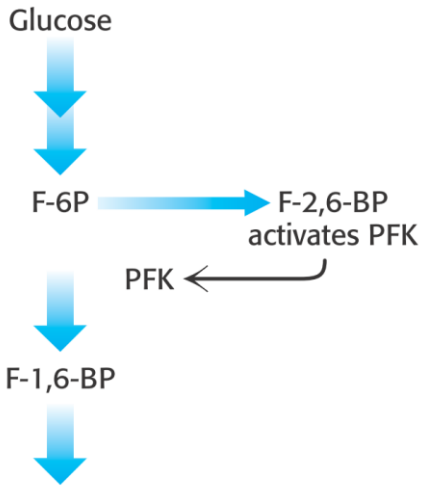


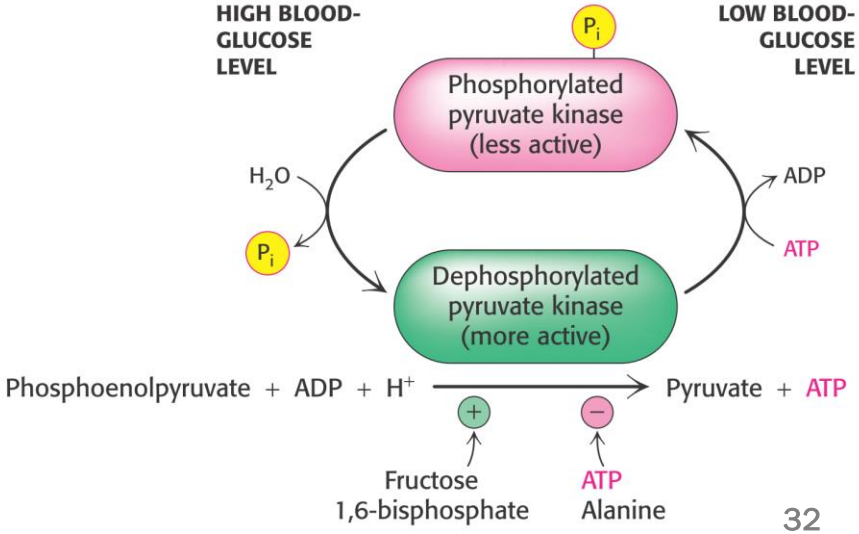
Glycolysis – Control and Regulation



Glycolysis – Control and Regulation

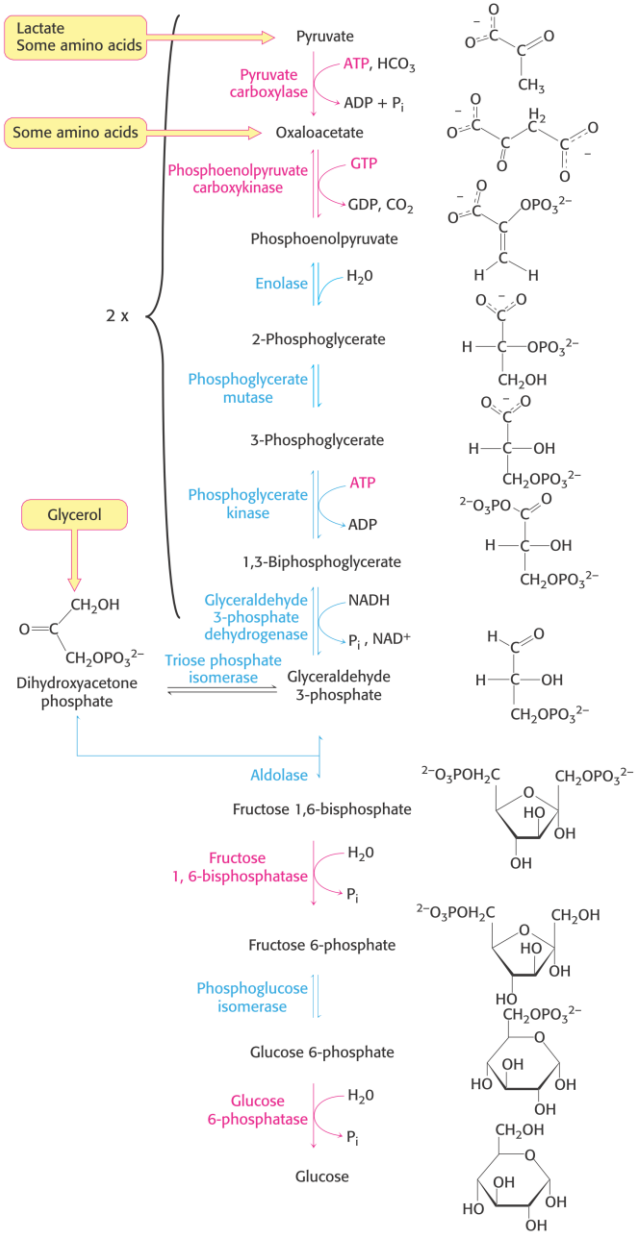
- การควบคุมไกลโคไลซิส (Glycolysis Regulation) – Liver
  - Phosphofructokinase (PFK)
  - Hexokinase (และ glucokinase)
  - Pyruvate kinase





Gluconeogenesis

- Gluconeogenesis
  - กระบวนการสังเคราะห์กลูโคสจาก noncarbohydrate precursor
    - เช่น lactate, กรดอะมิโน และ glycerol
    - มีการเปลี่ยน pyruvate เป็น glucose
    - ไม่ใช่ ปฏิกิริยาย้อนกลับของ glycolysis
  - มีบทบาทสำคัญในการรักษาระดับกลูโคสให้คงที่



Gluconeogenesis