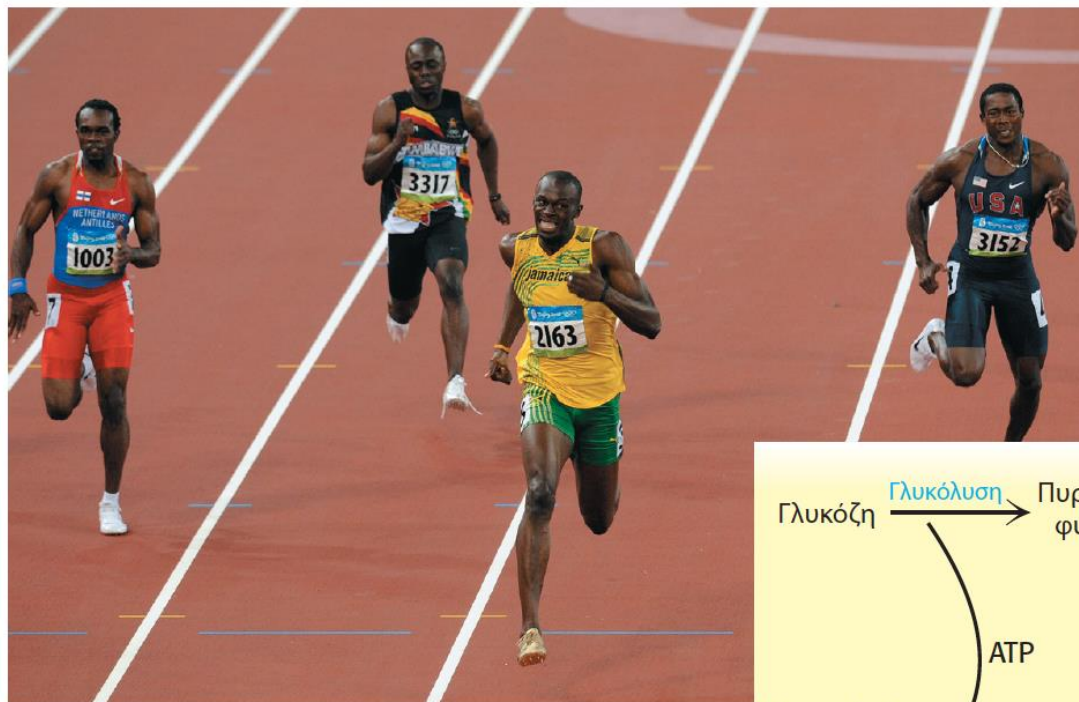
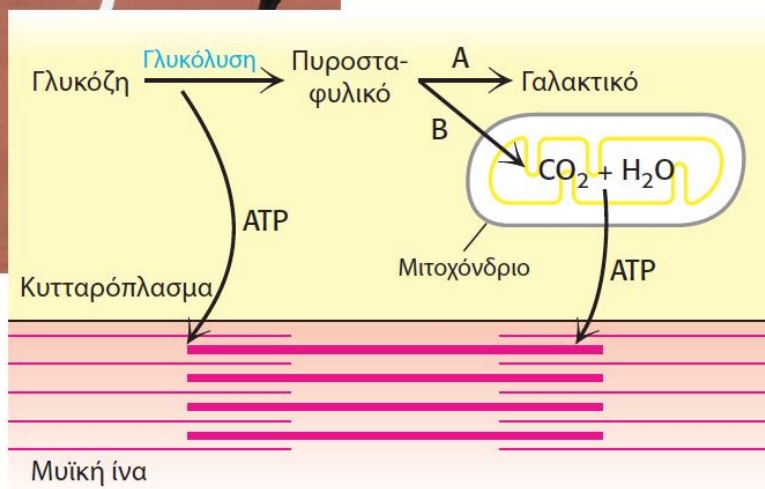


ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ ΚΑΙ ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

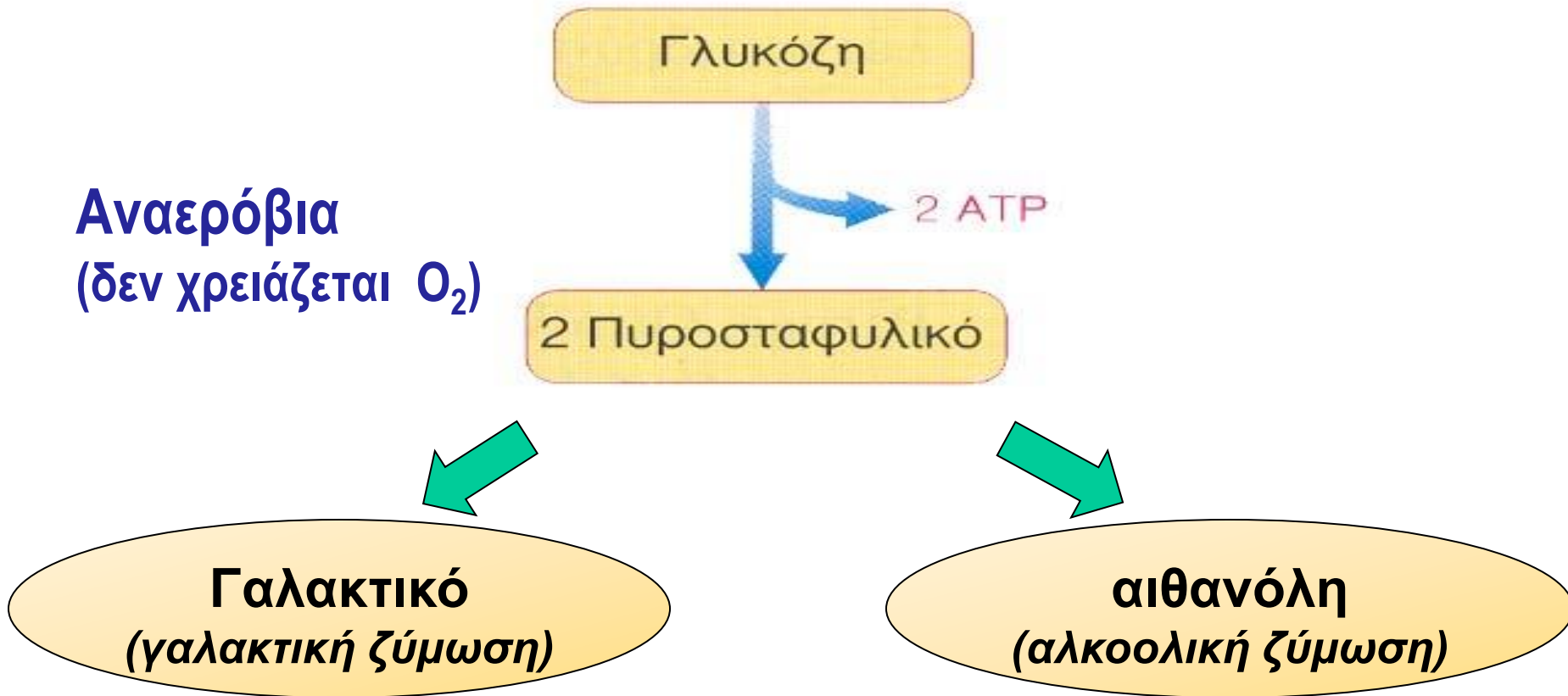


Ο Usain Bolt τρέχει προς ένα παγκόσμιο ρεκόρ στον τελικό των 200 μέτρων στους Ολυμπιακούς Αγώνες του Πεκίνου, το 2008. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης μπορεί να παραγάγει ATP για να δώσει την κινητήρια δύναμη για τη σύσπαση των μυών. Κατά τη διάρκεια ενός αγώνα ταχύτητας, όταν οι ανάγκες σε ATP ξεπερνούν την παροχή οξυγόνου, όπως στην περίπτωση του Bolt, η γλυκόζη μεταβολίζεται σε γαλακτικό. Όταν η παροχή οξυγόνου είναι επαρκής, η γλυκόζη μεταβολίζεται πιο αποτελεσματικά σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό. [Reix-Lievs/For Photo/Cordis]



- A. Χαμηλή παροχή O₂ (διαρκεί δευτερόλεπτα, όπως σε έναν αγώνα ταχύτητας)
- B. Φυσιολογική παροχή (παρατεταμένο, βραδύ τρέξιμο)

Οι δυο πορείες δεν είναι η αντίστροφη η μια της άλλης
Έχουν κοινή αφετηρία και τέρμα αλλά διαφοροποιούνται σε μερικά ενδιάμεσα βήματα
Όταν η μια είναι ενεργή ή άλλη είναι ανενεργή



Γιατί η γλυκόζη και όχι κάποιος άλλος μονοσακχαρίτης;

1. Η γλυκόζη σχηματίστηκε από HCH=O υπό προβιοτικές συνθήκες μόνη πηγή καυσίμου
2. Έχει χαμηλή τάση να ενώνεται και να τροποποιεί πρωτεΐνες και σχετική μικρή τάση δακτυλίου!!! ισημερινές θέσεις OH-ομάδων .

Γλυκόλυση

τυχαία ανακάλυψη από εκχύλισμα ζύμης μετά από καταστροφή κυττάρων (ελεύθερο κυττάρων-εκχύλισμα)

Το γεγονός ότι έβαλαν για συντηρητικό ζάχαρη οδήγησε στην ανακάλυψη ότι η ζύμωση μπορεί να γίνει απουσία κυττάρων

Αυτό οδήγησε στο να συνδεθεί η Χημεία με τον μεταβολισμό και την ανάπτυξη της Βιοχημείας

γλυκόζη - σημαντικό καύσιμο για τους περισσότερους οργανισμούς

Θηλαστικά: εγκέφαλος (μοναδικό καύσιμο σε επάρκεια τροφής), ερυθρά αιμοσφαίρια (μοναδικό καύσιμο σε οποιαδήποτε περίπτωση)

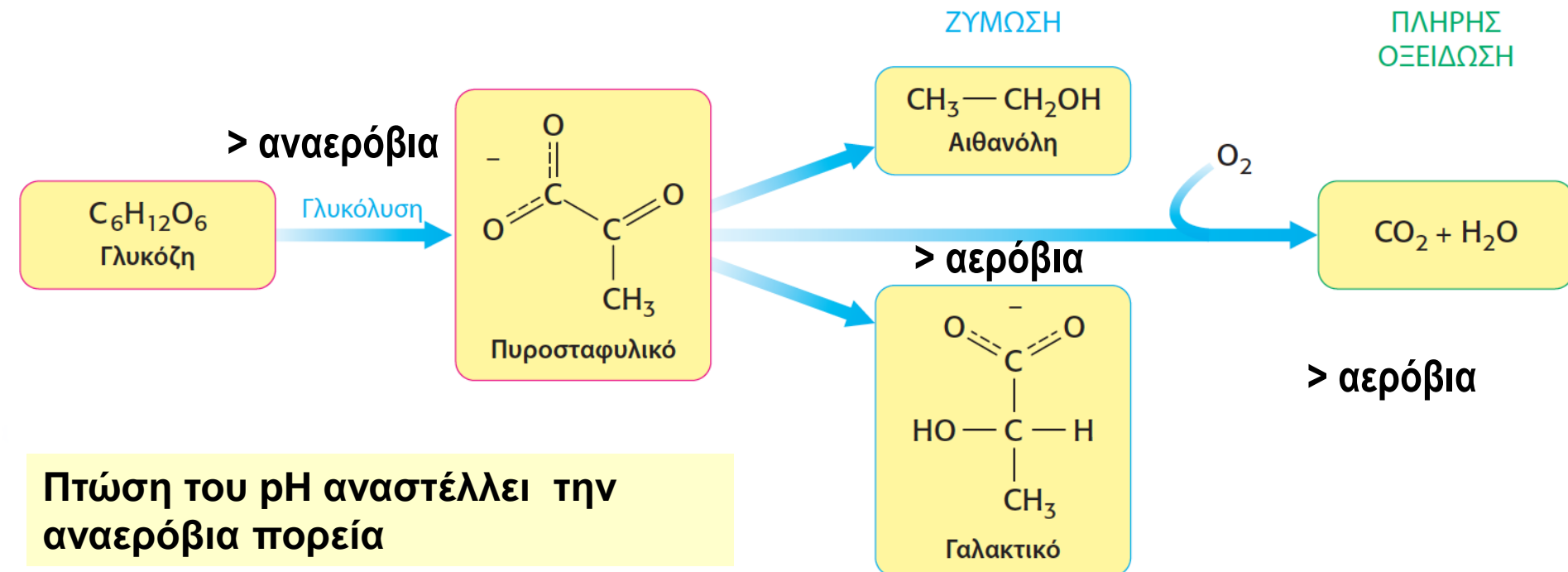
Γιατί προτιμάται η γλυκόζη στις ζυμώσεις;

Γιατί δεν απαιτείται O_2 (οργανισμοί σε μεγάλα βάθη ή απομακρυσμένους ιστούς)

Μερικοί μικροοργανισμοί είναι υποχρεωτικά αναερόβιοι (*clostridium botulinum*)

Πού και γιατί γαλακτικό οξύ; (δεν ζούμε σε αερόβιες συνθήκες; Αναπνέουμε O_2 ;)

σκελετικοί μύες όταν οι ανάγκες για ενέργεια ξεπερνούν την ικανότητα για μεταφορά O_2

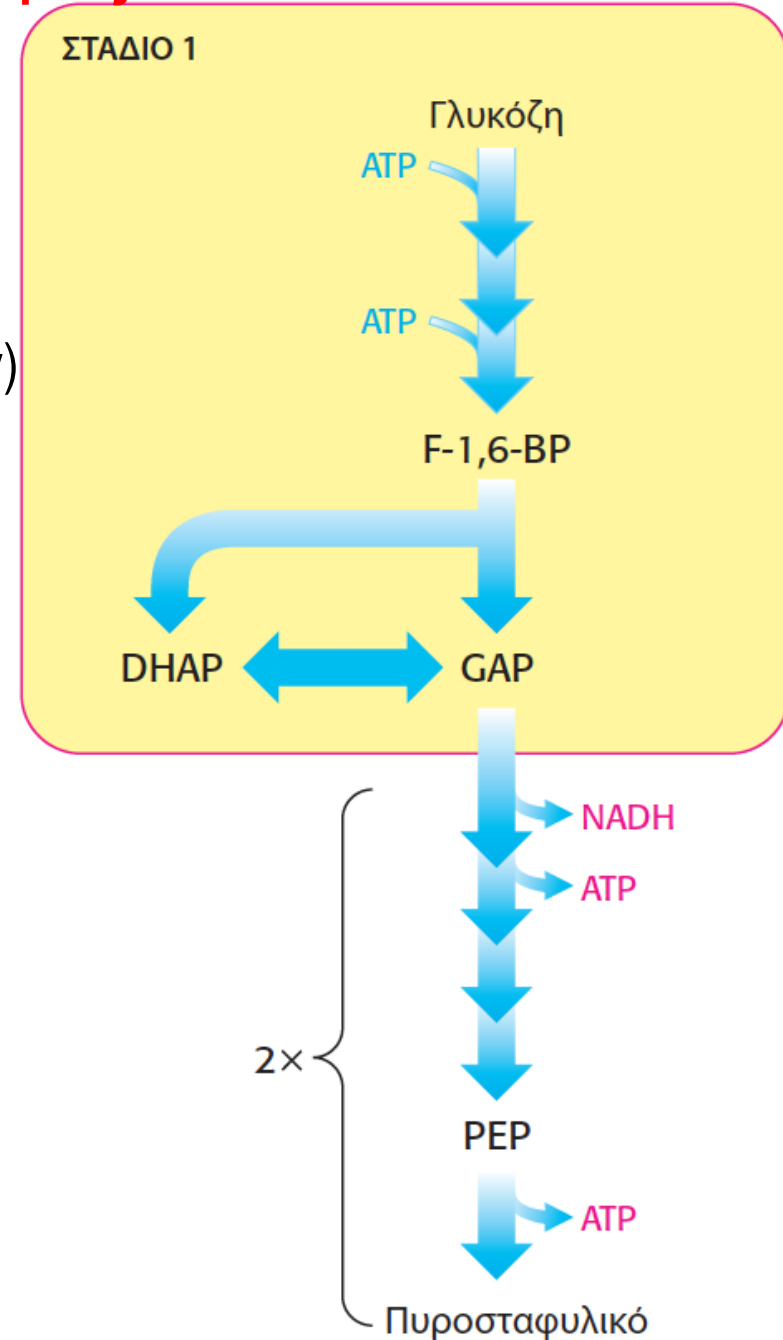


Η γλυκόλυση είναι μια πορεία μετατροπής ενέργειας και επιτελείται σε δύο στάδια... (στο κυτοσόλιο)

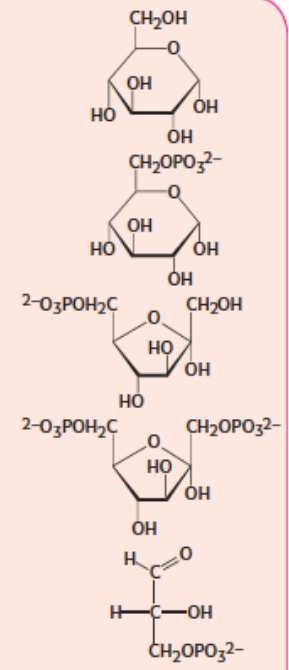
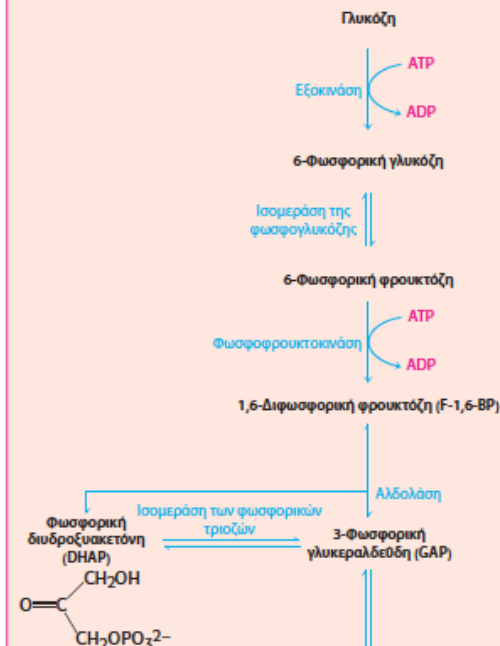
1. Μετατροπή της γλυκόζης σε 1,6-BP
(στρατηγική βημάτων: δέσμευση γλυκόζης μέσα στο κύτταρο, δημιουργία ενεργοποιημένων ενώσεων)

Διάσπαση της 1,6-BP σε μόρια 3 άτομα C

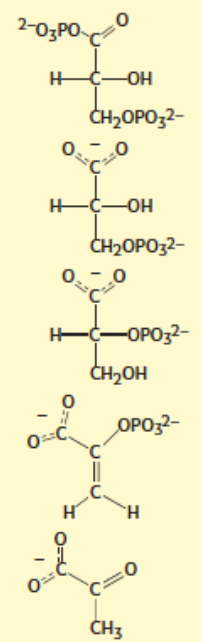
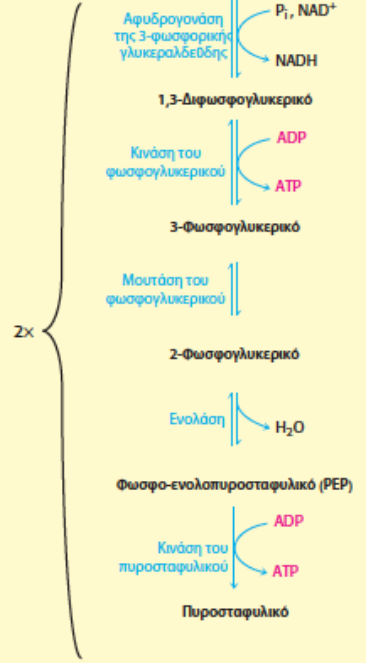
2. Οξείδωση των ανωτέρω μορίων σε πυροσταφυλικό και (ΠΑΡΑΓΩΓΗ ATP)



Στάδιο 1



Στάδιο 2



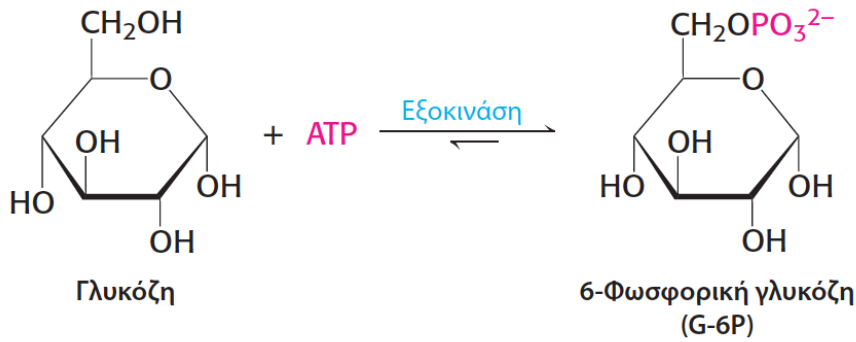
Εικόνα 16.2 Τα στάδια της γλυκόλυσης. Η γλυκολυτική πορεία μπορεί να διαιρεθεί σε δύο στάδια: (1) η γλυκόζη παγιδεύεται, αποσταθεροποιείται και διασπάται σε δύο αλληλομετατρέπόμενα μόρια τριών ατόμων άνθρακα που δημιουργούνται από τη διάσπαση της φρουκτόζης των έξι ατόμων άνθρακα· και (2) παράγεται ATP.

Glycolysis: An Overview

<https://www.youtube.com/watch?v=8Kn6BVGqKd8>

ΣΤΑΔΙΟ 1

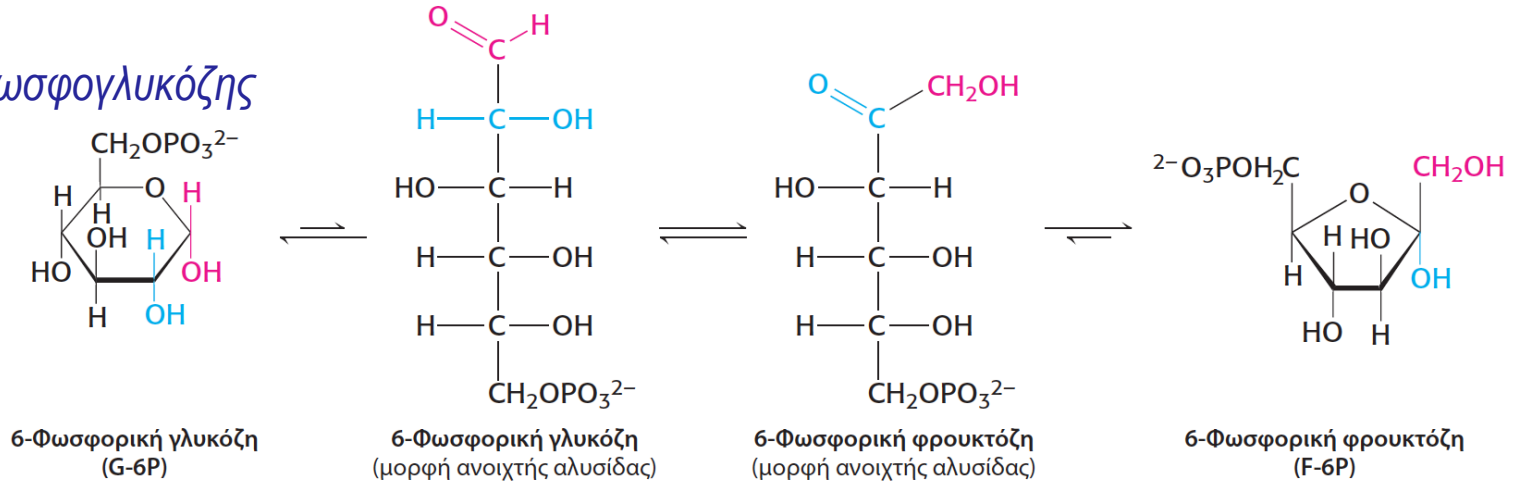
A. Φωσφορυλίωση



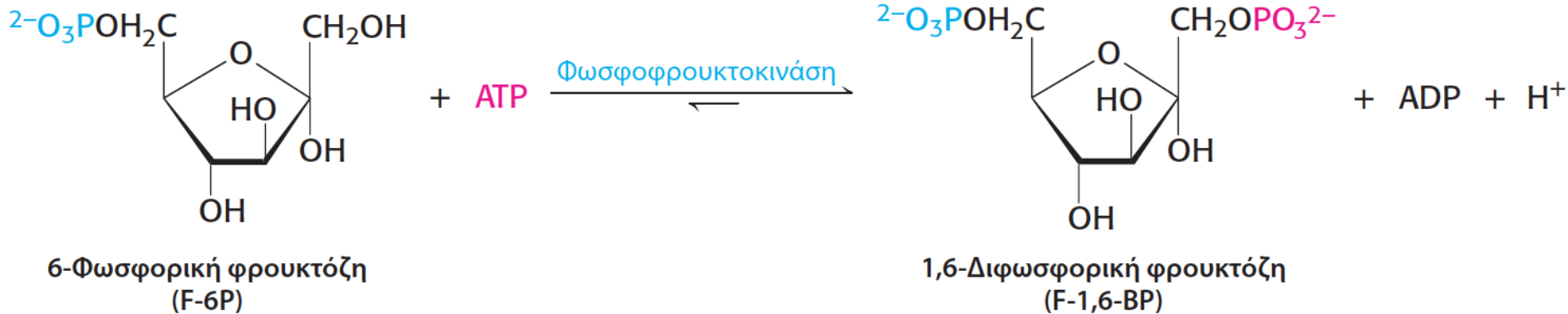
- 1) αρνητικό φορτίο η 6-φωσφορική γλυκόζη δεν μπορεί να διαχυθεί μέσω της μεμβράνης
- 2) αποσταθεροποίηση της γλυκόζης (ενεργοποίησης) διευκολύνεται ο μεταβολισμός

B. Ισομερείωση

Ισομεράση της φωσφογλυκόζης

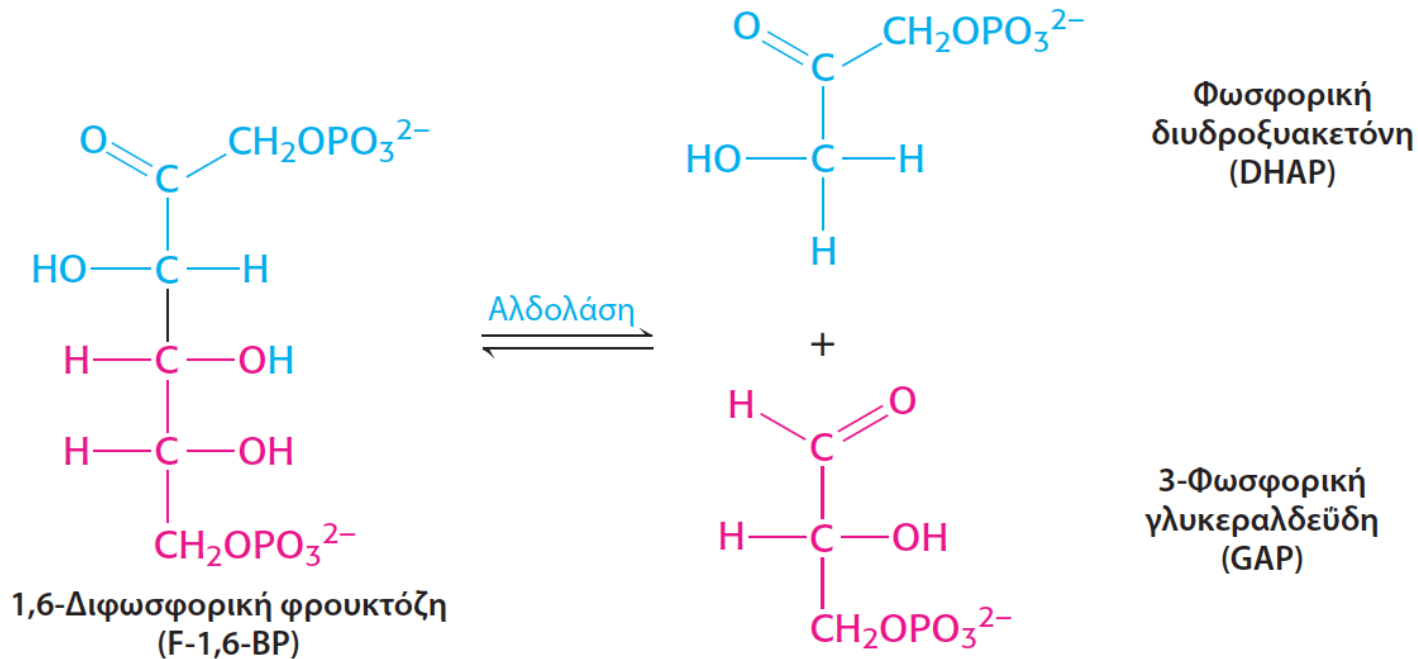


Γ. Φωσφορυλίωση φωσφοφρουκτοκινάση



Διάσπαση της 1,6-BP σε GAP και DHAP

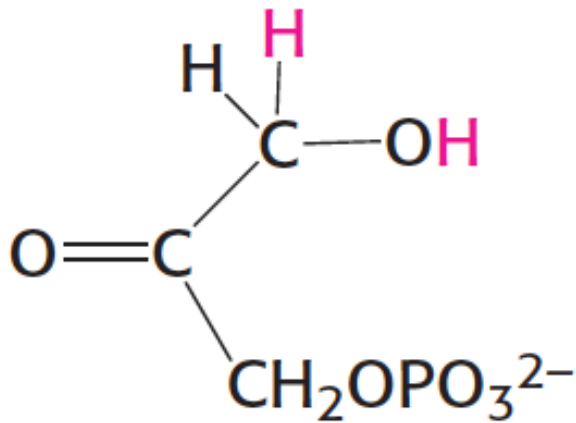
Σε κατάσταση ισορροπίας είναι 96% DHAP η γλυκόλυση προχωρεί μέσω της GAP; ($4/96=K\sim 0,05$)



Η σημασία της ισομερείωσης διαφαίνεται τώρα... εάν δεν είχαμε ισομερείωσης θα είχαμε ένα θραύσμα με 2C άνθρακες και ένα με 4C, άρα θα χρειαζόνταν άλλη πορεία για τα 2C και άλλα ενζυμα για το 4C

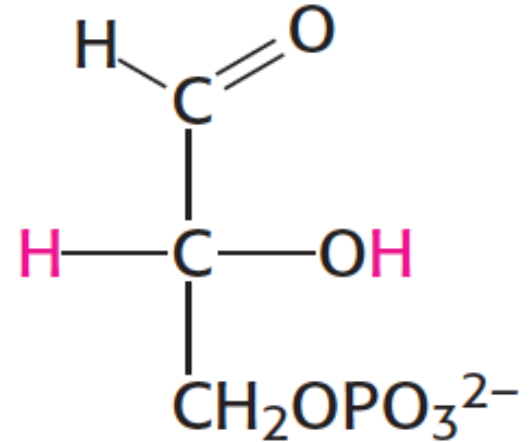
Ισομεράση των φωσφορικών τριοζών_

εμφανίζει μεγάλη καταλυτική δεινότητα=> $k_{cat}/K_M = 2 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ κινητικά τέλειο ένζυμο.



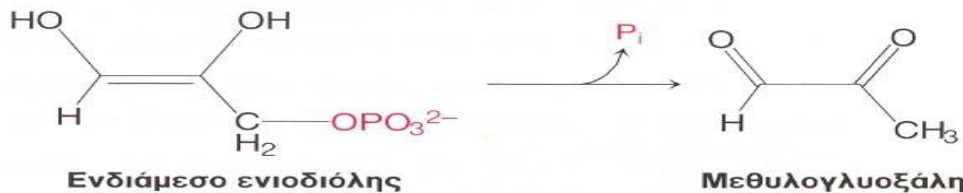
Φωσφορική
διυδροξυακετόνη

Ισομεράση των
φωσφορικών τριοζών



3-Φωσφορική
γλυκεραλδεΐδη

Επίσης δεν δίνει την δυνατότητα στο ενδιάμεσο της ενιοδιόλης να προχωρήσει

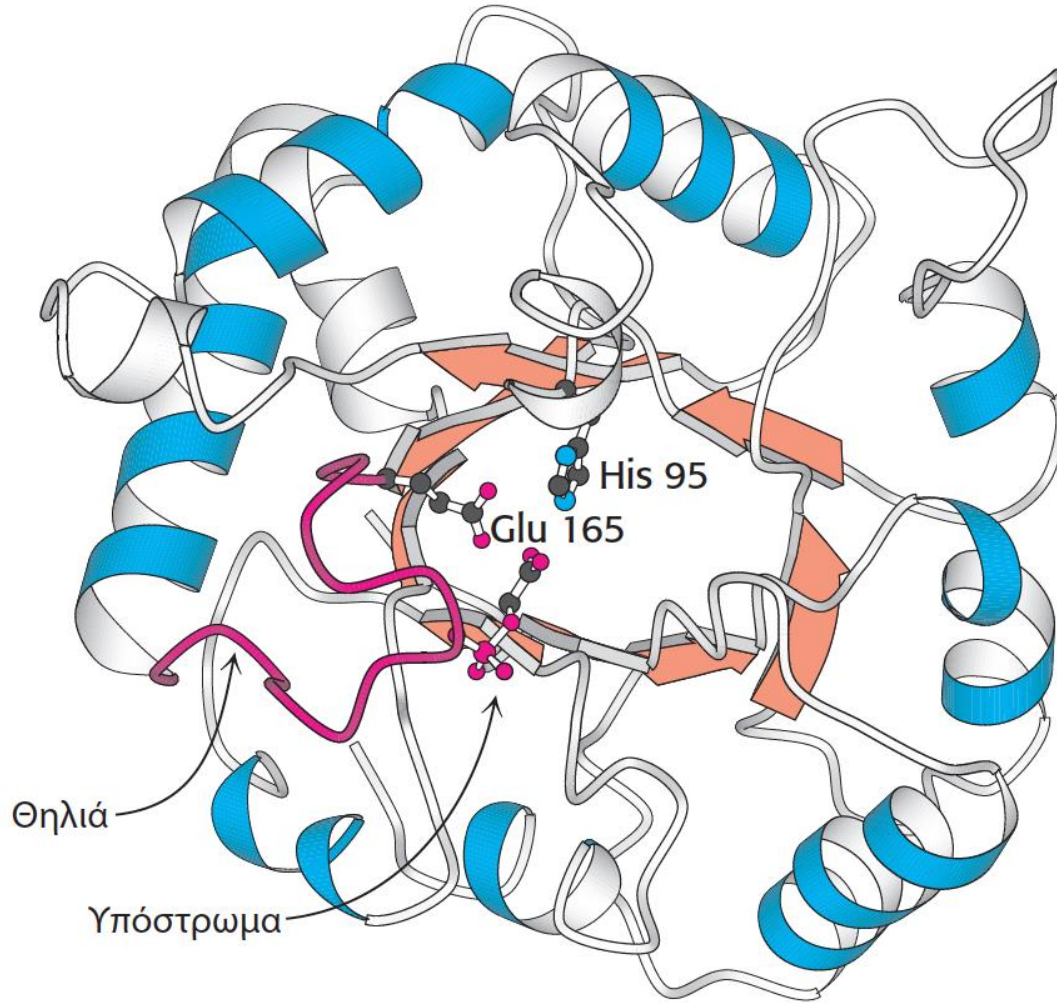
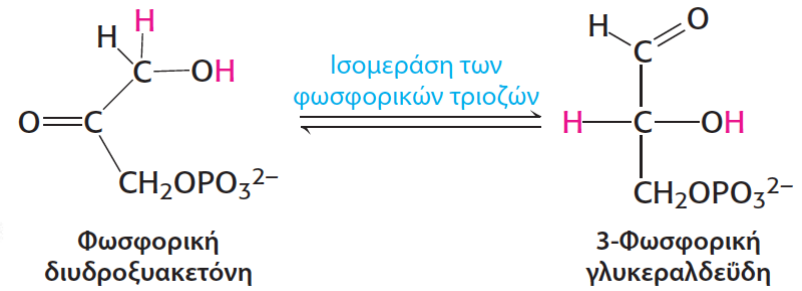


...διότι οι επόμενες αντιδράσεις
απομακρύνουν συνέχεια τη GAP

...που φυσιολογικά σε διάλυμα είναι 100 φορές ταχύτερη.

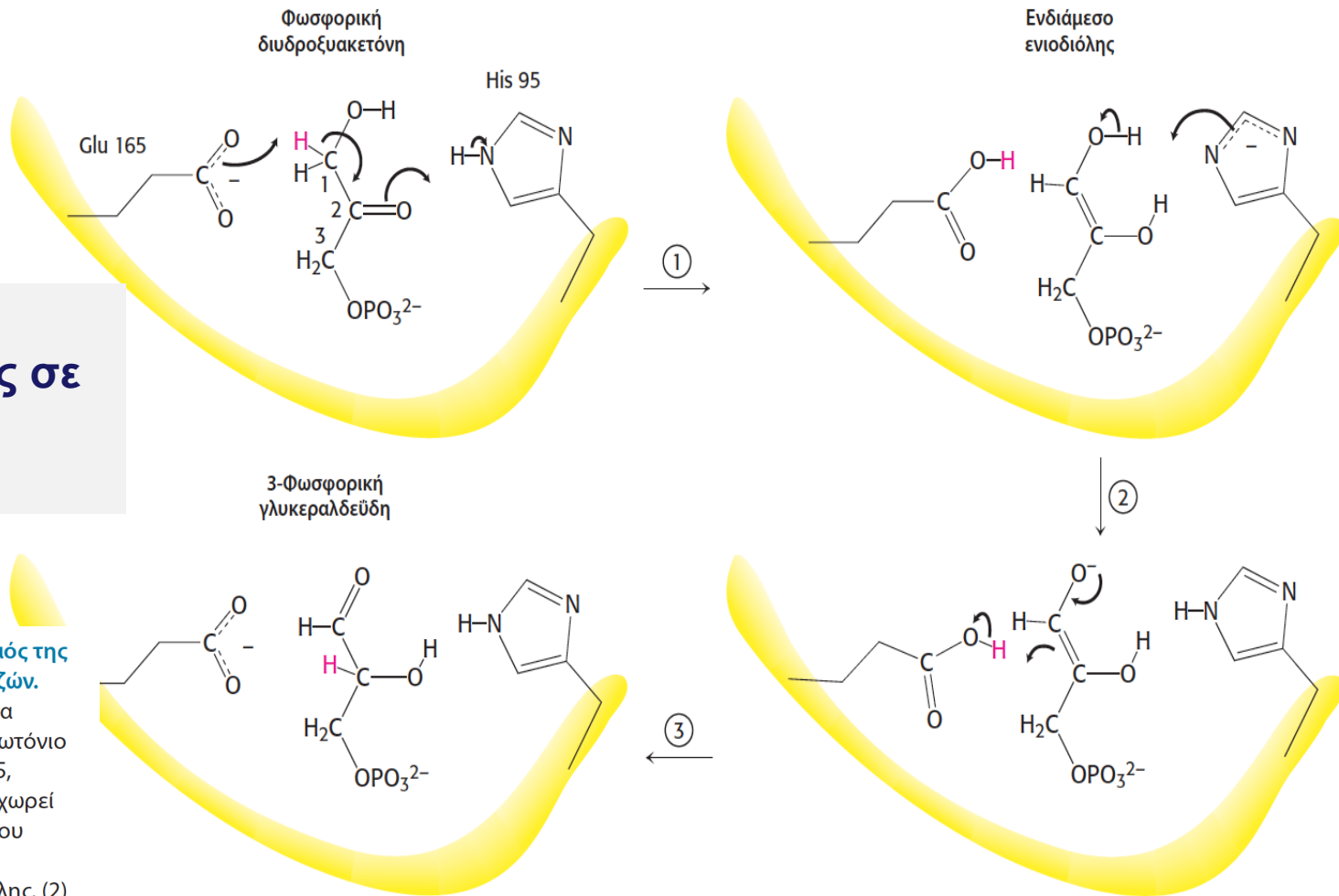
ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ!!!

Η πρόσδεση του υποστρώματος γίνεται στην θηλιά



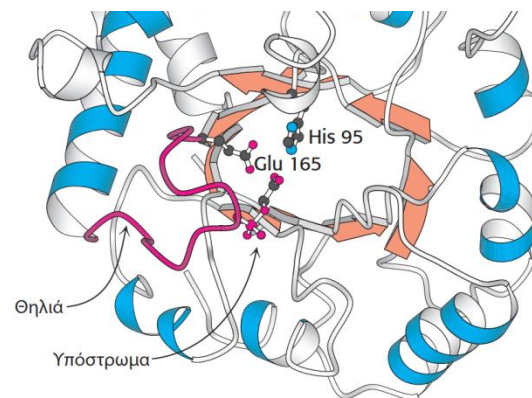
Η θέση των αμινοξέων στο ενεργό κέντρο του ενζύμου τοποθετεί τα κατάλληλα άτομα (δότες-δέκτες H+) στην σωστή θέση για να αντιδράσουν

Μετατροπή της διυδροξυακετόνης σε 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη



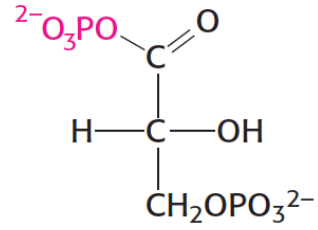
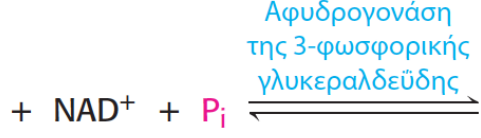
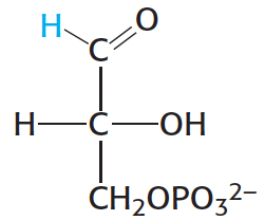
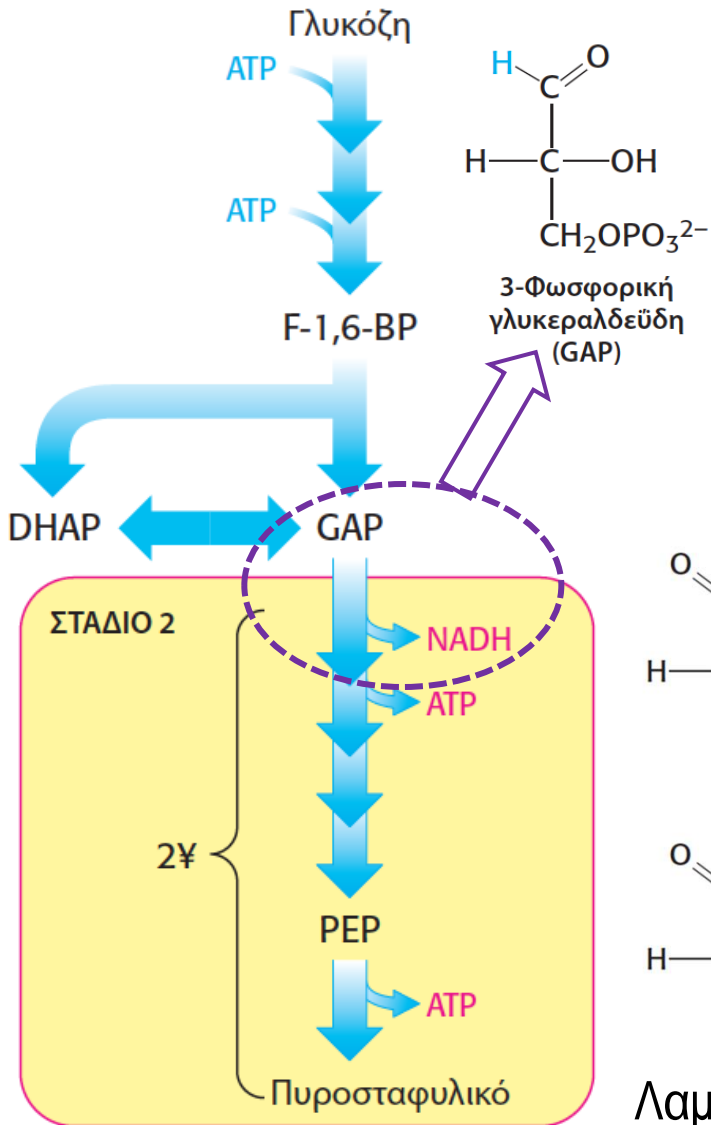
Εικόνα 16.5 Καταλυτικός μηχανισμός της ισομεράσης των φωσφορικών τριζών.

(1) Το γλουταμινικό 165 ενεργεί ως μια γενική βάση με το να αφαιρεί ένα πρωτόνιο (H^+) από τον άνθρακα 1. Η ιστιδίνη 95, ενεργώντας ως ένα γενικό οξύ, παραχωρεί ένα πρωτόνιο στο άτομο του οξυγόνου που είναι ενωμένο στον άνθρακα 2, σχηματίζοντας το ενδιάμεσο ενιοδιόλης. (2) Το γλουταμινικό οξύ, ενεργώντας τώρα ως ένα γενικό οξύ, παραχωρεί ένα πρωτόνιο στον C-2, ενώ η ιστιδίνη αφαιρεί ένα πρωτόνιο από την ομάδα OH του C-1. (3) Το προϊόν σχηματίζεται, ενώ το γλουταμινικό και η ιστιδίνη επιστρέφουν στην ιοντισμένη και ουδέτερη μορφή τους, αντίστοιχα. (Σ.τ.Μ.: Το αρνητικά φορτισμένο ιμιδαζόλιο είναι μια πρωτοφανής κατάσταση οφειλόμενη στις ειδικές συνθήκες στο εσωτερικό της πρωτεΐνης).



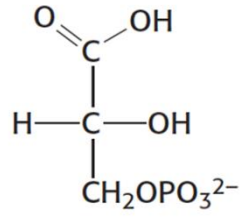
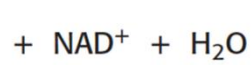
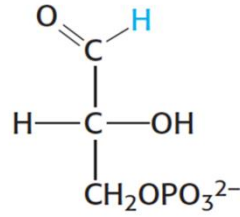
Μετασχηματισμός ενέργειας από ενεργοποιημένα μόρια

A. Φωσφορυλίωση της GAP

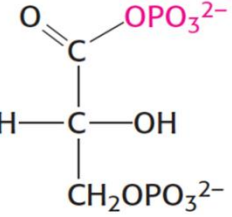
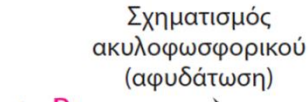
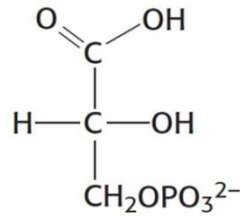


1,3-Διφωσφογλυκερικό (1,3-BPG)

...με υψηλό δυναμικό μεταφοράς $-\text{OPO}_3^{2-}$



+ NADH + H⁺

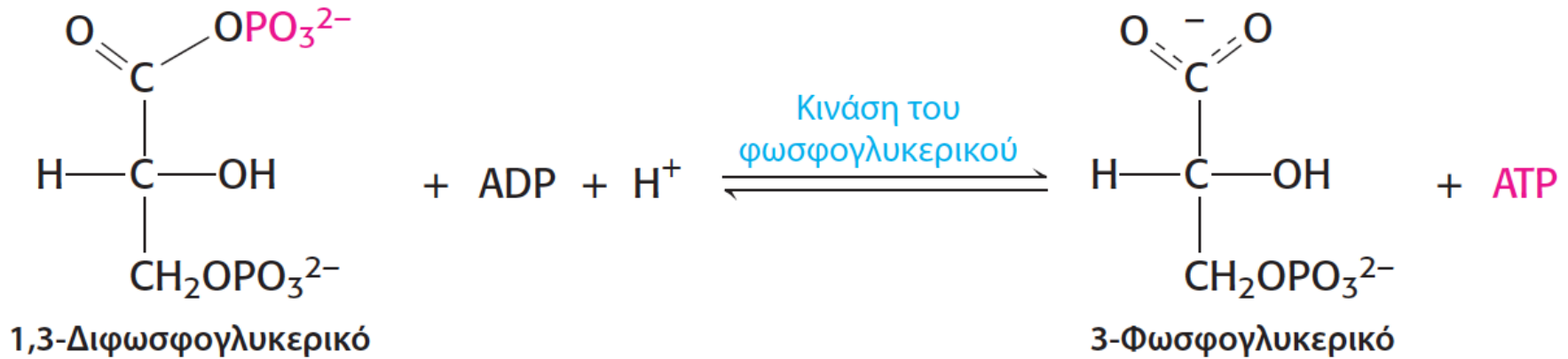


+ H₂O

Το δεύτερο στάδιο της γλυκόλυσης. Η οξείδωση των ενδιάμεσων μορίων με τρία άτομα άνθρακα αποδίδει ATP.

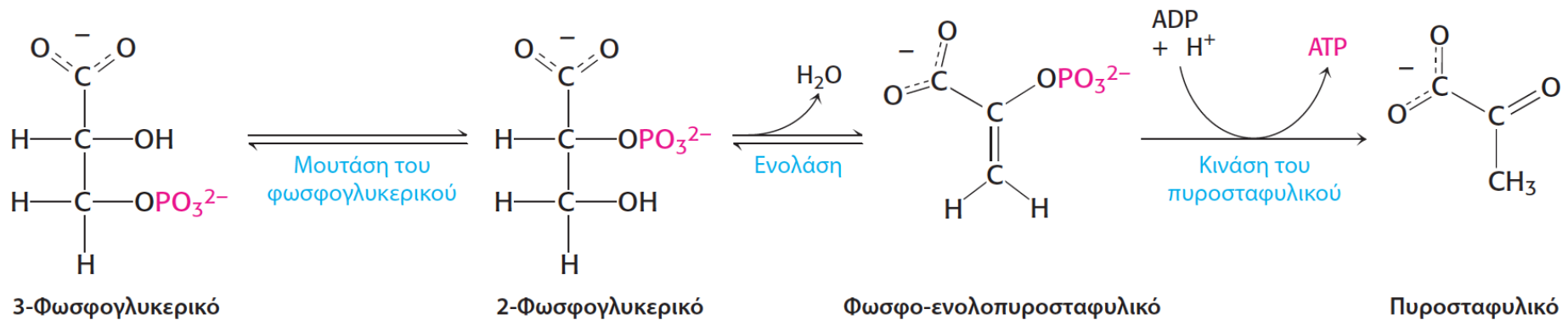
Λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο συμπαρασύρει το δεύτερο «Le Châtelier's principle». Οι δύο διεργασίες πρέπει να είναι συζευγμένες για να προχωράει η γλυκόλυση

B. σχηματισμός ATP από 1,3-BPG (ενζυμο και προς τις δυο κατευθύνσεις)



Το παραπάνω αναφέρεται ως *φωσφορυλίωση σε επίπεδο υποστρώματος* σε αντιπαράβολή με τον μηχανισμό παραγωγής από βαθμίδωση συγκέντρωσης

Γ. επιπλέον ATP-σχηματισμός πυροσταφυλικού



Τελικά με 2 ATP «κέρδος» ανά μόριο G !

Υπενθύμιση πολλαπλές αντιδράσεις γράφονται με επιπλέον βέλη

Πολλές μεταβολικές πορείες (ζυμώσεις) είναι ατελής κυρίως λόγος η έλλειψη οξυγόνου

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.1 Σημεία έναρξης και τερματισμού των διαφόρων ζυμώσεων.

Γλυκόζη	→	γαλακτικό
Γαλακτικό	→	οξικό
Γλυκόζη	→	αιθανόλη
Αιθανόλη	→	οξικό
Αργινίνη	→	διοξείδιο του άνθρακα
Πυριμιδίνες	→	διοξείδιο του άνθρακα
Πουρίνες	→	μυρμηκικό
Αιθυλενογλυκόλη	→	οξικό
Θρεονίνη	→	προπιονικό
Λευκίνη	→	2-αλκυλοξικό
Φαινυλαλανίνη	→	προπιονικό

Το έχουμε εκμεταλλευτεί για την παράγωγή τροφίμων τυρί, μπύρα κρασί (αιθανόλη), λάχανο τουρσί (οξικό)

Σημείωση: Τα προϊόντα μερικών ζυμώσεων είναι τα υποστρώματα για άλλες.

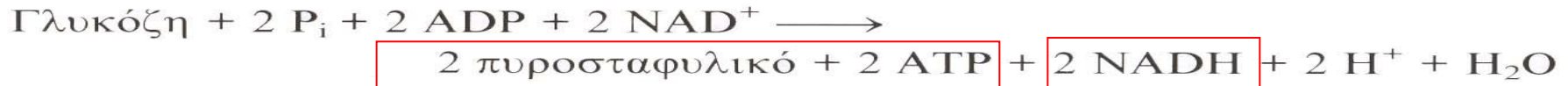
σε πάρα πολλά περιβάλλοντα ή συνθήκες δεν μπορεί να διαλυθεί (ή να μεταφερθεί) οξυγόνο

Πολλοί οργανισμοί χρησιμοποιούν μόνο αυτές τις πορείες και έχουν παραμείνει *υποχρεωτικά αναερόβιοι*

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.2 Παραδείγματα υποχρεωτικά αναερόβιων παθογόνων.

<i>Βακτήριο</i>	<i>Αποτελέσματα της μόλυνσης</i>
<i>Clostridium tetani</i>	Τέτανος
<i>Clostridium botulinum</i>	Αλλαντίαση (ένας εξαιρετικά σοβαρός τύπος τροφικής δηλητηρίασης)
<i>Clostridium perfringens</i>	Αεριογόνος γάγγραινα (παράγεται αέριο ως τελικό προϊόν της ζύμωσης, παραμορφώνοντας και καταστρέφοντας τους ιστούς)
<i>Bartonella hensela</i>	Πυρετός από γρατσουινιά γάτας (συμπτώματα γρίπης)
<i>Bacteroides fragilis</i>	Κοιλιακές, πυελικές, πνευμονικές μολύνσεις, καθώς και μολύνσεις του αίματος

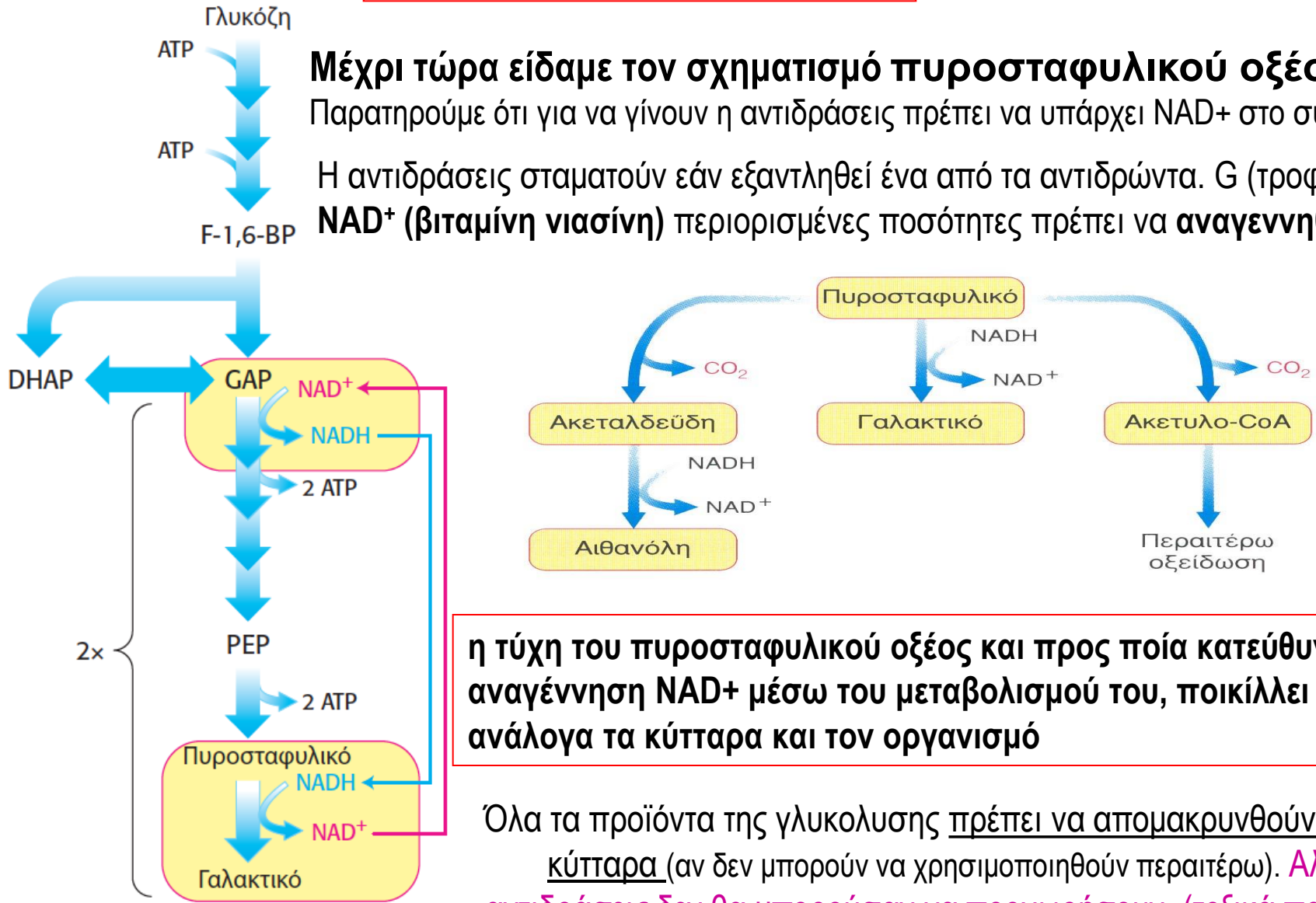
Η συνολική αντίδραση της γλυκόλυσης είναι:



Μέχρι τώρα είδαμε τον σχηματισμό πυροσταφυλικού οξέος

Παρατηρούμε ότι για να γίνουν η αντιδράσεις πρέπει να υπάρχει NAD^+ στο σύστημα

Η αντιδράσεις σταματούν εάν εξαντληθεί ένα από τα αντιδρώντα. G (τροφή), ADP , NAD^+ (βιταμίνη νιασίνη) περιορισμένες ποσότητες πρέπει να αναγεννηθεί



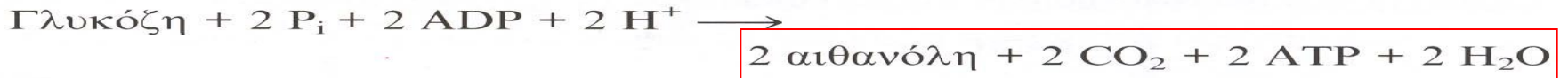
2x

η τύχη του πυροσταφυλικού οξέος και προς ποία κατεύθυνση; Η αναγέννηση NAD^+ μέσω του μεταβολισμού του, ποικίλλει ανάλογα τα κύτταρα και τον οργανισμό

Όλα τα προϊόντα της γλυκόλυσης πρέπει να απομακρυνθούν από τα κύτταρα (αν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν περαιτέρω). **Αλλιώς οι αντιδράσεις δεν θα μπορούσαν να προχωρήσουν** (τοξικά προϊόντα)

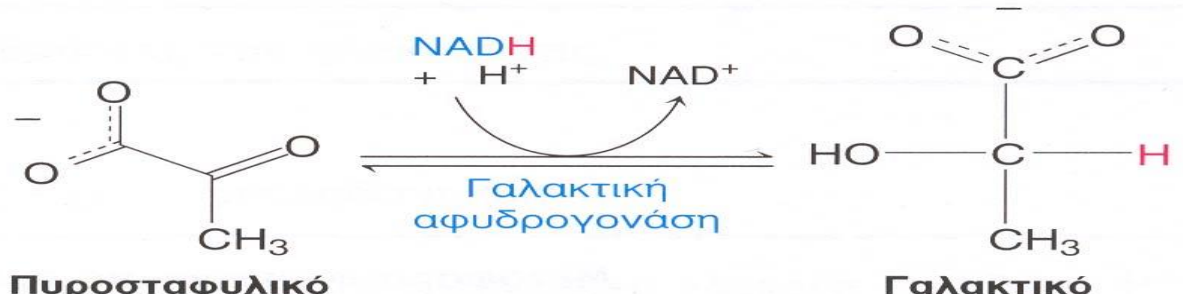
Αναγέννηση του NAD^+

1. Αιθανόλη



Γιατί το NAD^+ δεν εμφανίζεται στην ανωτέρω εξίσωση;

2. Γαλακτικό οξύ



Γιατί το NAD^+ δεν εμφανίζεται στην ανωτέρω εξίσωση;

**Γιατί δεν υπάρχει καθαρή οξειδοαναγωγή (επειδή το NAD^+ αναγεννιέται)
Για αυτό το λόγο η γλυκόλυση είναι αναερόβια**



Εάν υπάρχει χρόνος, O_2 και ανάγκη περισσότερη ενεργείας τότε

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.3 Αντιδράσεις της γλυκόλυσης.

<i>Βήμα</i>	<i>Αντίδραση</i>
1	Γλυκόζη + ATP \longrightarrow 6-φωσφορική γλυκόζη + ADP + H ⁺
2	6-Φωσφορική γλυκόζη \rightleftharpoons 6-φωσφορική φρουκτόζη
3	6-Φωσφορική φρουκτόζη + ATP \longrightarrow 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη + ADP + H ⁺
4	1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη \rightleftharpoons φωσφορική διυδροξυακετόνη + 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη
5	Φωσφορική διυδροξυακετόνη \rightleftharpoons 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη
6	3-Φωσφορική γλυκεραλδεΐδη + P _i + NAD ⁺ \rightleftharpoons 1,3-διφωσφογλυκερικό + NADH + H ⁺
7	1,3-Διφωσφογλυκερικό + ADP \rightleftharpoons 3-φωσφογλυκερικό + ATP
8	3-Φωσφογλυκερικό \rightleftharpoons 2-φωσφογλυκερικό
9	2-Φωσφογλυκερικό \rightleftharpoons φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + H ₂ O
10	Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + ADP + H ⁺ \longrightarrow πυροσταφυλικό + ATP

Σημείωση: Η ΔG , η πραγματική μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας, υπολογίστηκε από τη ΔG° και γνωστές συγκεντρώσεις των αντιδρώντων κάτω από τυπικές φυσιολογικές συνθήκες. Η γλυκόλυση μπορεί να προχωρήσει μόνο εάν οι τιμές

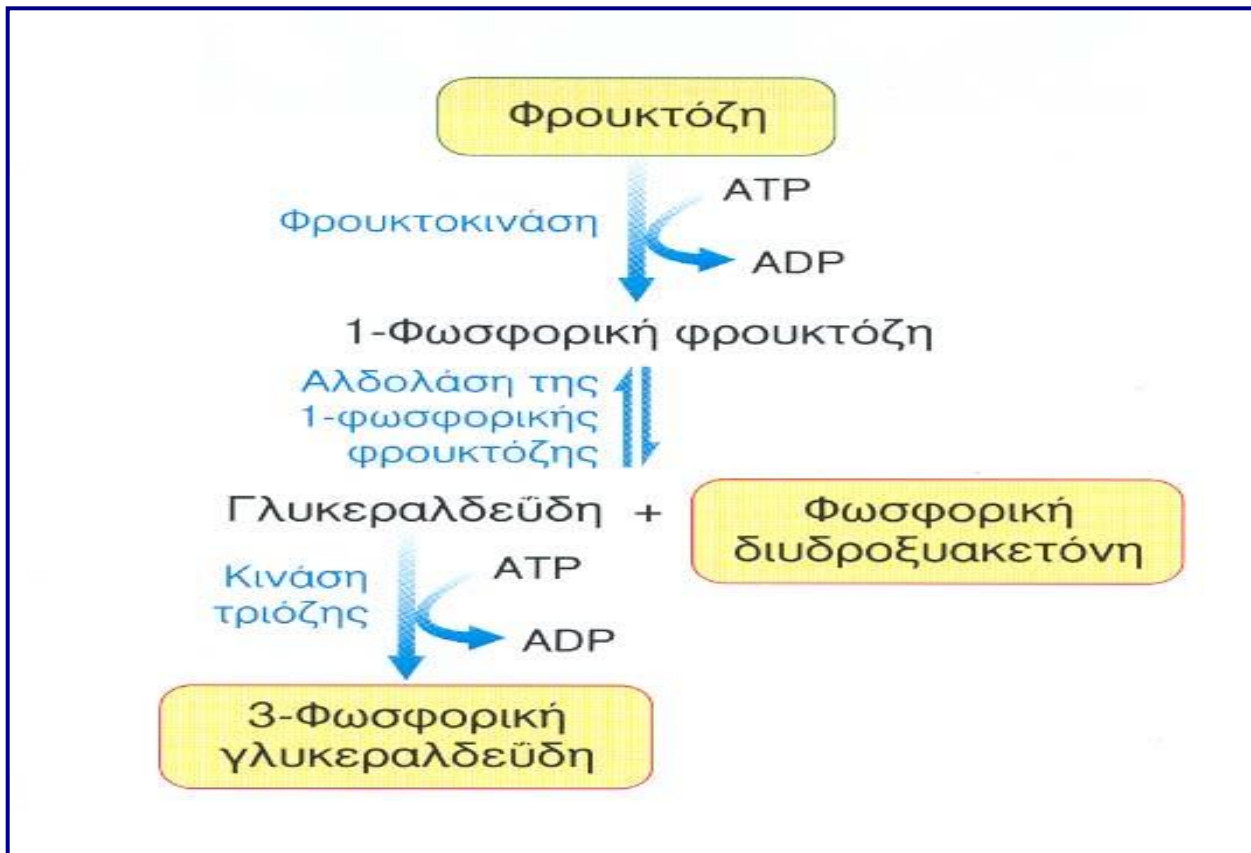
ΔG όλων των αντιδράσεων (ολική αντίδραση) είναι αρνητικές

Ένζυμο	Τύπος αντίδρασης	ΔG° σε $kcal\ mol^{-1}$ ($kJ\ mol^{-1}$)	ΔG σε $kcal\ mol^{-1}$ ($kJ\ mol^{-1}$)
Εξοκινάση	Μεταφορά φωσφορικής ομάδας	-4,0 (-16,7)	-8,0 (-33,5)
Ισομεράση της φωσφογλυκόζης	Ισομερείωση	+0,4 (+1,7)	-0,6 (-2,5)
Φωσφοφρουκτοκινάση	Μεταφορά φωσφορικής ομάδας	-3,4 (-14,2)	-5,3 (-22,2)
Αλδολάση	Αλδολική διάσπαση	+5,7 (+23,8)	-0,3 (-1,3)
Ισομεράση των φωσφορικών τριοζών	Ισομερείωση	+1,8 (+7,5)	+0,6 (+2,5)
Αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης	Σύζευξη φωσφορυλίωσης με οξείδωση	+1,5 (+6,3)	-0,4 (-1,7)
Κινάση του φωσφογλυκερικού	Μεταφορά φωσφορικής ομάδας	-4,5 (-18,8)	+0,3 (+1,3)
Μουτάση του φωσφογλυκερικού	Μετατόπιση φωσφορικής ομάδας	+1,1 (+4,6)	+0,2 (+0,8)
Ενολάση	Αφυδάτωση	+0,4 (+1,7)	-0,8 (-3,3)
Κινάση του πυροσταφυλικού	Μεταφορά φωσφορικής ομάδας	-7,5 (-31,4)	-4,0 (-16,7)

ΔG όλων των αντιδράσεων είναι αρνητικές. Οι μικρές θετικές τιμές της ΔG τριών από τις παραπάνω αντιδράσεις δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών στα κύτταρα που υφίστανται γλυκόλυση *in vivo* δεν είναι ακριβώς γνωστές.

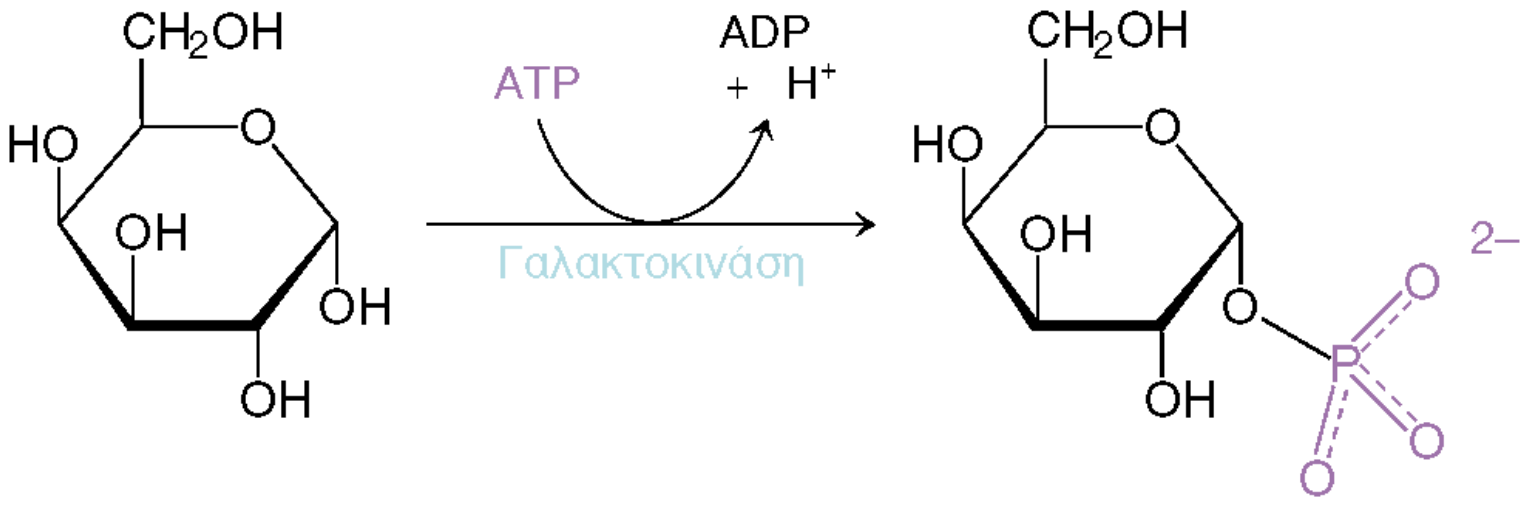
Στη γλυκόλυση μπορούν να συμμετέχουν η φρουκτόζη και η γαλακτόζη (άφθονα στην φύση)
αφού πρώτα μετατραπούν σε ενδιάμεσα της πορείας

Η φρουκτόζη απορροφάται και μεταβολίζεται στο ήπαρ ως...



Γαλακτόζη

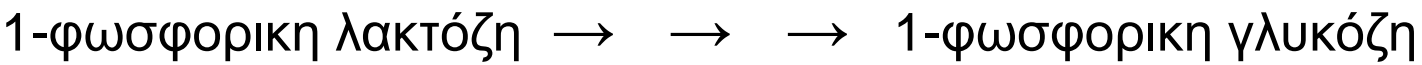
Δεν υπάρχουν καταβολικές πορείες για την γαλακτόζη έτσι μετατρέπεται σε γλυκόζη για να μπει στην μεταβολική πορεία



Γαλακτόζη

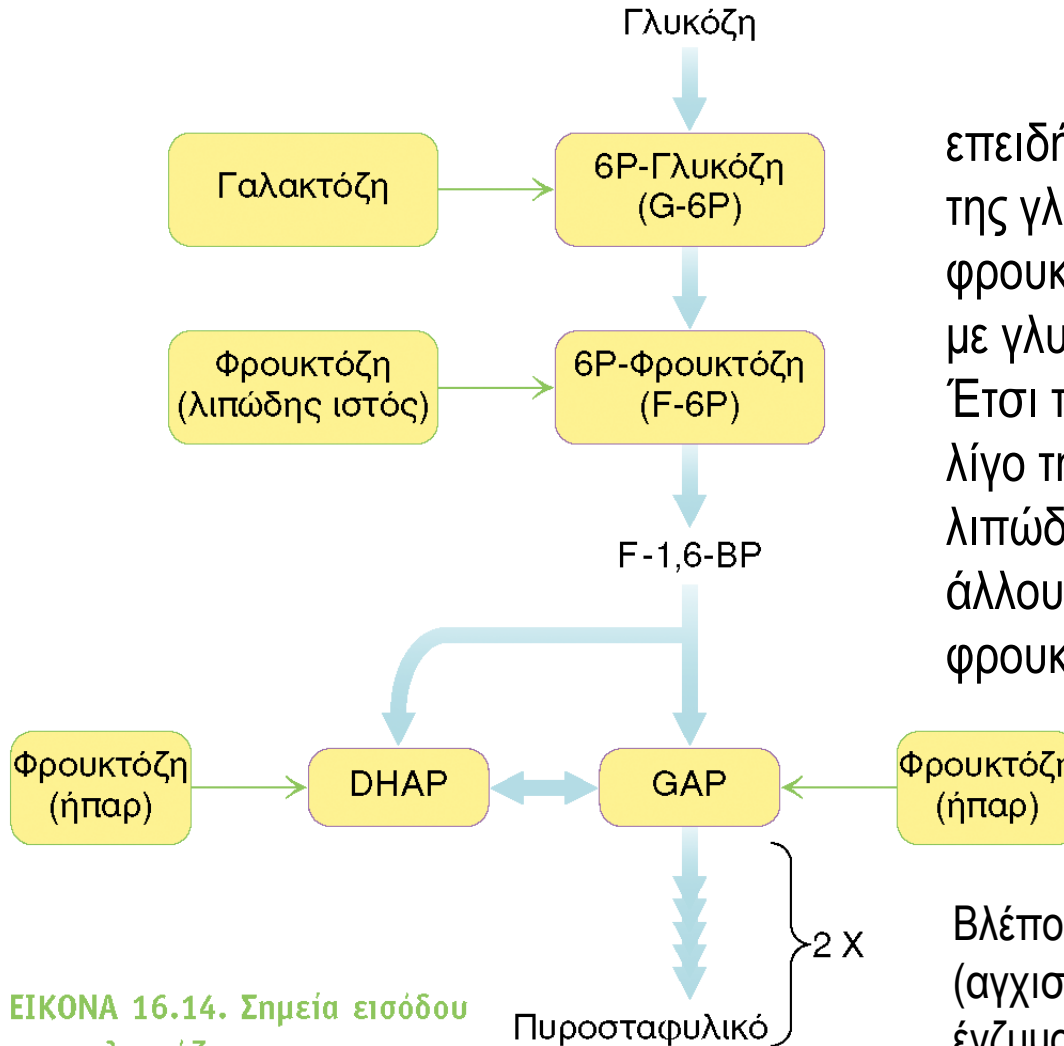
1-Φωσφορική γαλακτόζη

3 βήματα



Εναλλακτικά η φρουκτόζη μπαίνει απευθείας στην πορεία της γλυκόλυσης.

Τα πολλαπλά βήματα (3 μέχρι το DHAP, παραγωγή ενέργειας μετά από αυτό το σημείο) **δυνατότητα να εισέρχονται & αλλά μόρια στην (κοινή) πορεία** (π.χ. φρουκτόζη) και λειτουργούν σαν σημεία ελέγχου

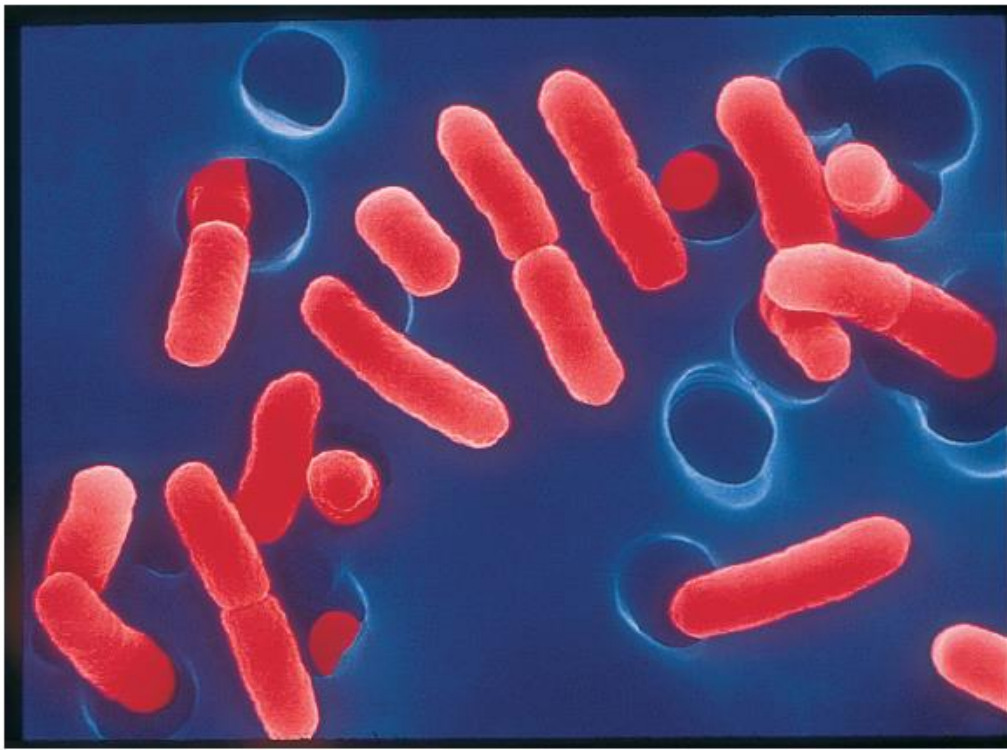


ΕΙΚΟΝΑ 16.14. Σημεία εισόδου της γαλακτόζης και της φρουκτόζης στη γλυκόλυση.

επειδή η εξοκινάση (ενζυμο μετατροπής της γλυκόζης & φρουκτόζης σε 6P-φρουκτόζη) έχει μεγαλύτερη αγκιστεία με γλυκόζη (20 φορές μεγαλύτερη). Έτσι το ήπαρ και οι μυς μεταβολίζουν λίγο την φρουκτόζη. Αποτέλεσμα ο λιπώδης ιστός εκτίθεται (σε σχέση με άλλους ιστούς) περισσότερο στην φρουκτόζη.

Βλέπουμε την σημασία της τιμής K_m (αγκιστεία υποστρώματος) ώστε το ίδιο ένζυμο να επεξεργάζεται σε μεγαλύτερες ποσότητες ένα προϊόν.

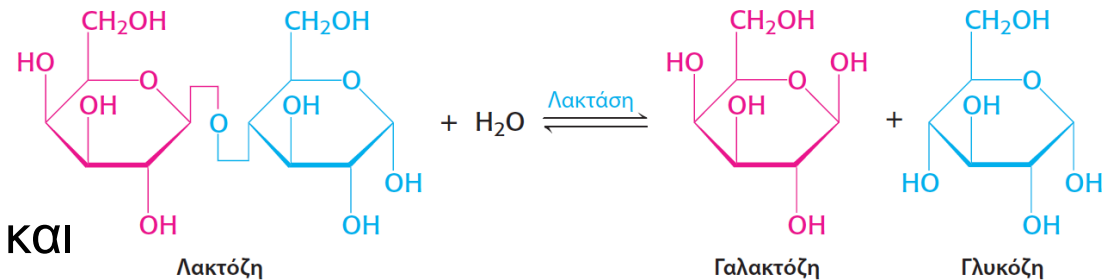
Ανεπάρκεια λακτάσης



Ηλεκτρονιομικρογραφία σάρωσης του *Lactobacillus*. Τα αναερόβια βακτήρια φαίνονται εδώ (τεχνητά χρωματισμένα) σε μεγέθυνση 22.245x. Όπως υποδηλώνεται από το όνομά του, αυτό το γένος των βακτηρίων ζυμώνει τη γλυκόζη σε γαλακτικό οξύ, που χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία τροφίμων. Ο *Lactobacillus* είναι επίσης ένα συστατικό της φυσιολογικής χλωρίδας του ουρογεννητικού σωλήνα του ανθρώπου όπου, λόγω της ικανότητάς του να δημιουργεί όξινο περιβάλλον, εμποδίζει την ανάπτυξη των παθογόνων βακτηρίων. [Dr. Dennis Kunkel/PhotoTake.]

Η μείωση της λακτάσης είναι φυσιολογική στα θηλαστικά μειώνεται στο 5-10%

Μη μεταβολισμός οδηγεί σε μεταβολισμό της λακτόζης (βακτήρια) στο έντερο → CH₄ H₂ και



γαλακτικό οξύ → ωσμωτική εισαγωγή νερού → διάρροια



Τοξικότητα Γαλακτόζης όταν λείπει η μεταφοράση

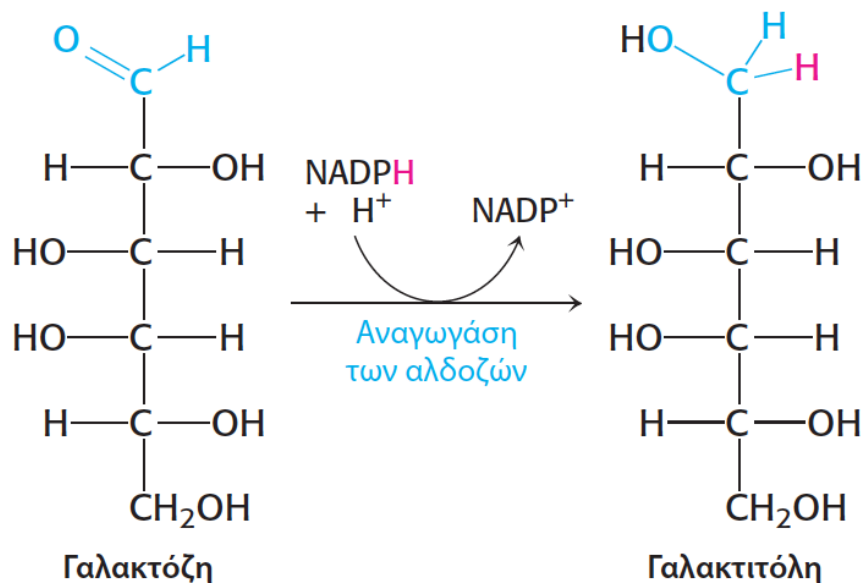
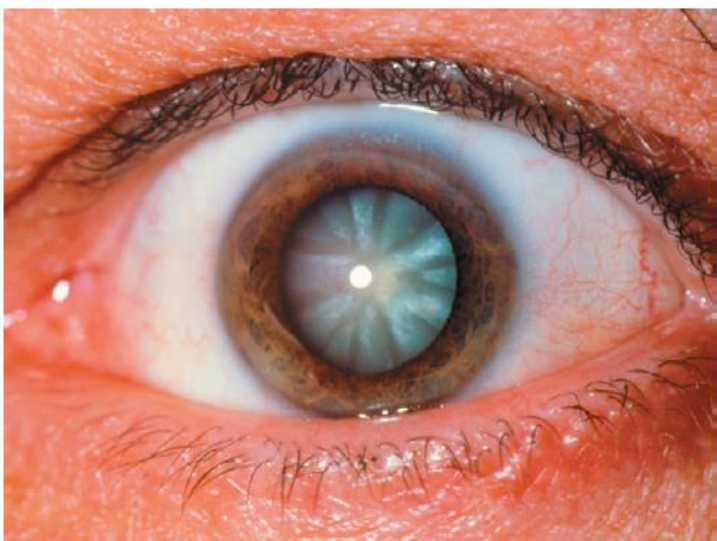
Αδυναμία μεταβολισμού της Γαλακτόζης αναφέρεται ως γαλακτοζαμία

(A) κληρονομούμενη ανεπάρκεια της ουριδυλομεταφοράσης της 1-φωσφορικής γαλακτόζης



Συσσωρευμένη γαλακτόζη στον φακό του οφθαλμού μετατρέπεται σε γαλακτιτόλη με την δράση της αναγωγάσης των αλδοζών η οποία είναι ωσμωτικά ενεργώς και έχουμε διάχυση νερού μέσα στον φακό και σχηματισμό καταρράκτη

(B)



Εικόνα 16.15 Οι καταρράκτες γίνονται

εμφανείς με τη θόλωση του φακού. (A) Ένα υγιές μάτι. (B) Ένα μάτι με καταρράκτη. [(A) © Imageafter· (B) SPL/Photo Researchers.]

Εφαρμογή βασικών κανόνων του μεταβολισμού

Μια μεταβολική πορεία δεν αναστέλλεται τυχαία σε ένα από τα βήματα της (το οποίο αυτόματα θα σημαίνει αναστολή της πορείας)

Στις μεταβολικές πορείες τα ενζυμα που καταλύουν ουσιαστικά μη αντιστρεπτές αντιδράσεις αποτελούν δυναμικές θέσεις έλεγχου (γιατί σπρώχνουν την συγκέντρωση και την όλη πορεία προς την μεριά των προϊόντων)

Αδρανοποίηση ενζύμων που δεν αναστέλλουν και άλλες (παράλληλες πορείες) του μεταβολισμού (**6-P-G** μπορεί να μετατραπεί σε γλυκογόνο -αποθήκη ενέργειας)

Συνήθως είναι κάποιο ενζυμο που καταλύει κάποια αρχική αντίδραση (που υπακούει στους παραπάνω κανόνες) ώστε να μην σχηματιστούν καθόλου ενδιάμεσα προϊόντα της μεταβολικής πορείας (και να σταματήσουν όλα τα επόμενα βήματα της πορείας)

Η πορεία της γλυκόλυσης **ελέγχεται αυστηρά** από δυο κυτταρικές ανάγκες

1. Την παραγωγή της ATP-διεγείρεται όταν το ενεργειακό φορτίο μειώνεται

$$\text{Ενεργειακό φορτίο} = \frac{[\text{ATP}] + \frac{1}{2} [\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

2. Τις απαιτήσεις των συνθετικών αντιδράσεων σε δομικές μονάδες

Έλεγχο μπορούμε να έχουμε από ένζυμα που καταλύουν μη αντιστρεπτές αντιδράσεις, δηλαδή τα:

1. Την εξοκινάση

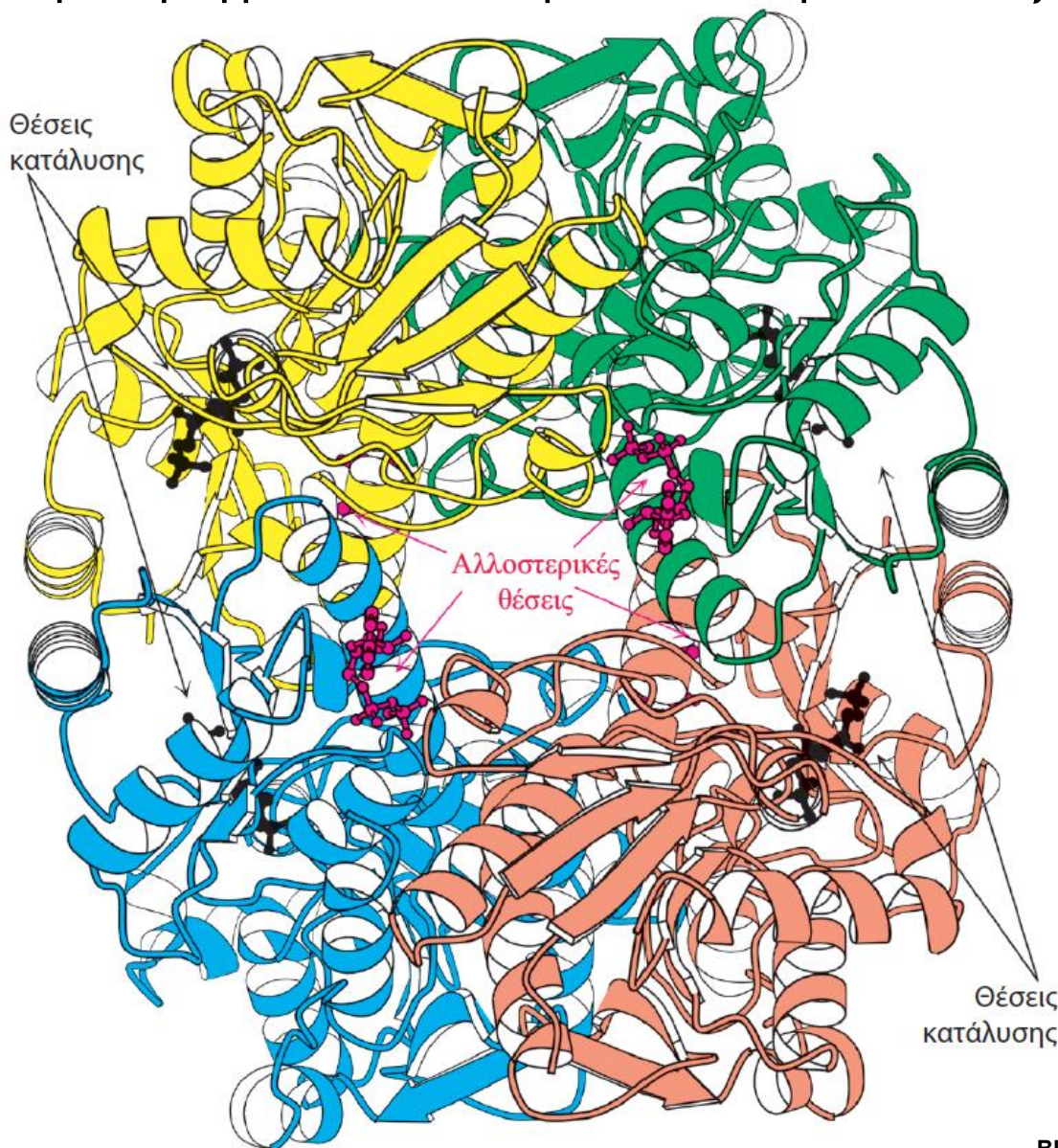
2. Τη φωσφοφρουκτοκινάση \emptyset **κιτρικό**

3. Την κινάση του πυροσταφυλικού οξέος...

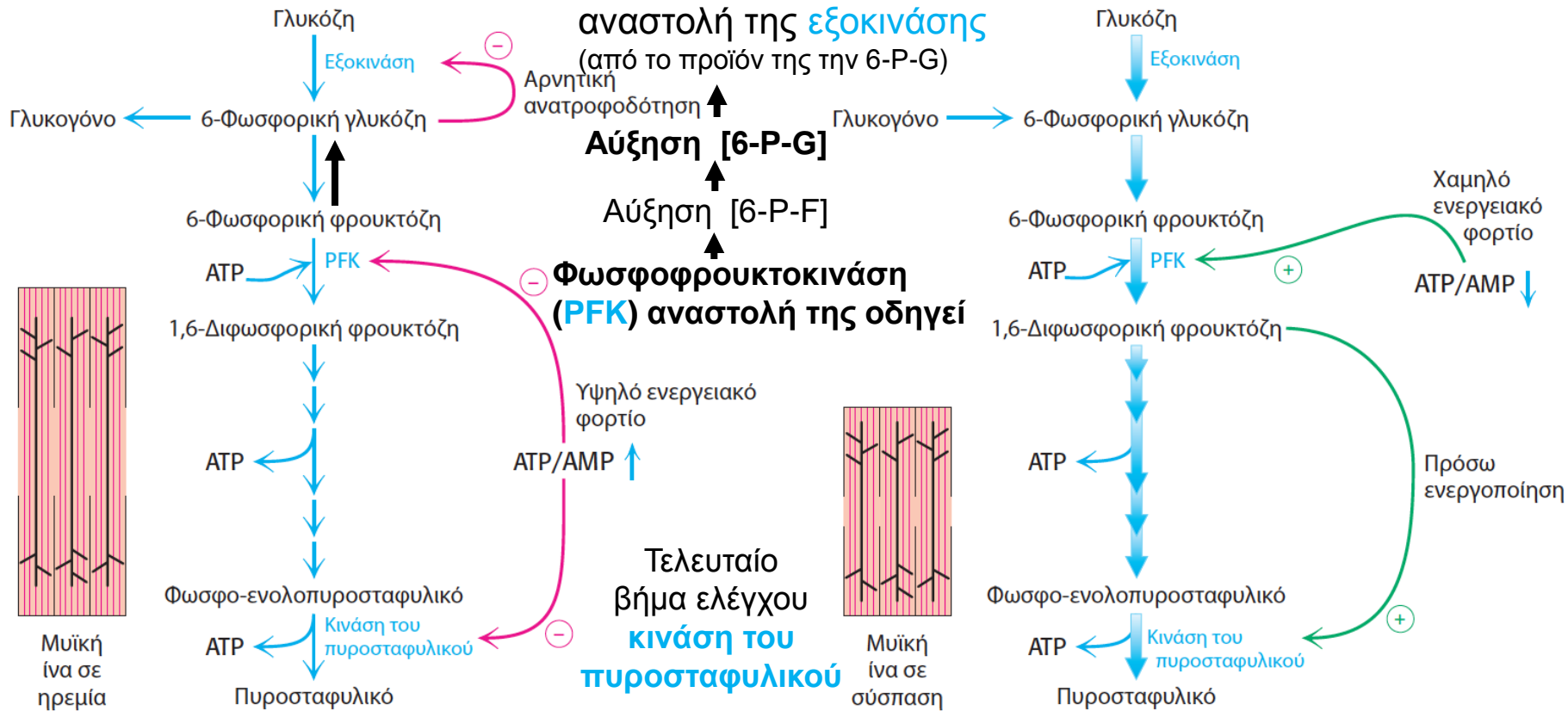
...με αντιστρεπτή πρόσδεση αλλοστερικών τελεστών ή με ομοιοπολική τροποποίηση σε χιλιοστά του sec!!! (ο μεταγραφικός έλεγχος χρειάζεται ώρες!)

Η Γλυκολυτική πορεία ελέγχεται αυστηρά

Η φωσφοφρουκτοκινάση είναι καθοριστικό ένζυμο στον έλεγχο της γλυκόλυσης



Ελεγχεται αλλοστερικά
από το **ATP**



Εικόνα 16.18 Ρύθμιση της γλυκόλυσης στους μύς.

Σε κατάσταση ηρεμίας (αριστερά) η γλυκόλυση δεν είναι πολύ ενεργός (λεπτά βέλη). Η υψηλή συγκέντρωση ATP αναστέλλει τη φωσφοφρουκτοκινάση (PFK), την κινάση του πυροσταφυλικού και την εξοκινάση. Η 6-φωσφορική γλυκόζη μετατρέπεται σε γλυκογόνο (Κεφάλαιο 21). Κατά τη διάρκεια της άσκησης (δεξιά), η ελάττωση του λόγου ATP/AMP λόγω της σύσπασης των μυών ενεργοποιεί τη φωσφοφρουκτοκινάση και ως εκ τούτου τη γλυκόλυση. Η ροή καθοδικά της πορείας αυξάνεται, όπως παριστάνεται με τα παχιά βέλη.

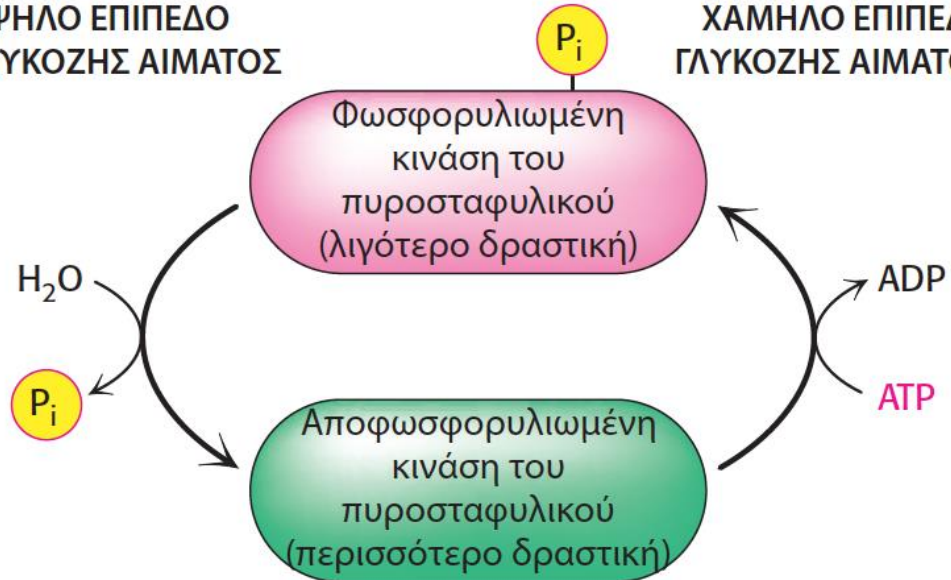
Το ήπαρ για να διατηρήσει τον ρόλο του (σύνθεση γλυκογόνου όταν η γλυκόζη είναι άφθονη) διαθέτει ένα εξειδικευμένο ένζυμο την **γλυκοκινάση** που δεν αναστέλλεται από την 6-P-G αλλά ενώνεται με την G με 50 φορές χαμηλότερη συγγένεια από ότι η εξοκινάση άρα ενώνεται με την G μόνο όταν είναι σε αφθονία (εγκέφαλος έχει προτεραιότητα όταν υπάρχει G, αλλά δεν θα σπαταληθεί όταν υπάρχει σε αφθονία)

καθοριστικό βήμα (αλλά ΟΧΙ μοναδικό) **φωσφοφρουκτοκινάση** και όχι η Εξοκινάση, γιατί η **6-P-G** μπορεί να μετατραπεί σε γλυκογόνο (αποθήκη ενέργειας) ή να οξειδωθεί στην πορεία των φωσφορικών πεντοζών

Έλεγχος κινάσης του πυροσταφυλικού (τρίτο μη αντιστρεπτό βήμα)

ΥΨΗΛΟ ΕΠΙΠΕΔΟ
ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

ΧΑΜΗΛΟ ΕΠΙΠΕΔΟ
ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ



1, 6-διφωσφορική φρουκτόζη προϊόν του προηγούμενου μη αντιστρεπτού βήματος

έτσι ελέγχεται η ροή και ενεργοποιούνται για να καταναλωθούν όλα τα ενδιάμεσα όταν ανασταλεί η πορεία

+

1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη

-

ATP
Αλανίνη

αλανίνη με ένα βήμα από το πυροσταφυλικό

Τελευταίο βήμα ελέγχου κινάση του πυροσταφυλικού διαφορετικά ισοένζυμα στα θηλαστικά
M (μυς εγκέφαλος) ∅ ATP (αλλοστερικά), αλανίνη,
L (ήπαρ) ∅ ATP (αλλοστερικός), αλανίνη, φωσ/ωση
(αλλά και με φωσ/ωση μπορεί να ανασταλεί μόνιμα ανεξαρτήτως συγκέντρωσης κάποιας άλλης ουσίας)

Η φωσ/ωση επάγεται από ορμονικό ερέθισμα και εμποδίζουν το ήπαρ να καταναλώνει γλυκόζη όταν αυτή χρειάζεται επείγοντως από τον εγκέφαλο και τους μυς

Οικογένεια μεταφορέων (ισοένζυμα) ελέγχει την είσοδο και την έξοδο της γλυκόζης από τα ζωικά κύτταρα

Οι μεταφορείς μεσολαβούν για την θερμοδυναμική καθοδική κίνηση της γλυκόζης (4-8mM)

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.4 Οικογένειες μεταφορέων γλυκόζης.

$$K_M = [P] \cdot [L] / [PL]$$

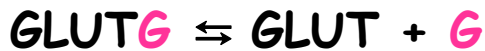
Όνομα	Ιστοική εντόπιση	K_M	Σχόλια
GLUT1	Σε όλους τους ιστούς των θηλαστικών	1 mM	Βασική πρόσληψη γλυκόζης
GLUT2	Ήπαρ και κύτταρα β του παγκρέατος	15–20 mM	Στο πάγκρεας, παίζει ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης Στο ήπαρ, απομακρύνει την περίσσεια της γλυκόζης από το αίμα
GLUT3	Σε όλους τους ιστούς των θηλαστικών	1 mM	Βασική πρόσληψη γλυκόζης
GLUT4	Μυϊκά κύτταρα και λιποκύτταρα	5 mM	Η ποσότητά του στην κυτταρική μεμβράνη των μυϊκών ινών αυξάνεται με την άσκηση της αντοχής
GLUT5	Λεπτό έντερο	—	Κυρίως ένας μεταφορέας φρουκτόζης

Μεταφορά γλυκόζης σε όργανα

Η ομοιόσταση και η λειτουργία των οργάνων ρυθμίζεται αυτόματα (εξήγηση του όρου «αυτόματα»)

Πώς αυτά τα δυο όργανα μπορούν να τραφούν ταυτοχρόνα «αυτόματα» από το αίμα με διαφορετικές ποσότητες **G**

Από την ισορροπία έχουμε την σχέση (σταθερά διάσπασης)



$$K = [GLUT] \cdot [G] / [GLUTG]$$

$$[G] / K = [GLUTG] / [GLUT]$$

$$[G] / K_1 = 5 / 1 = 832 / 168 \\ = [GLUT1G] / [GLUT1] \\ \text{Άρα } 832 \mu M \text{ } G \text{ θα} \\ \text{εισέρχονται στον} \\ \text{εγκέφαλο}$$

Εγκέφαλος

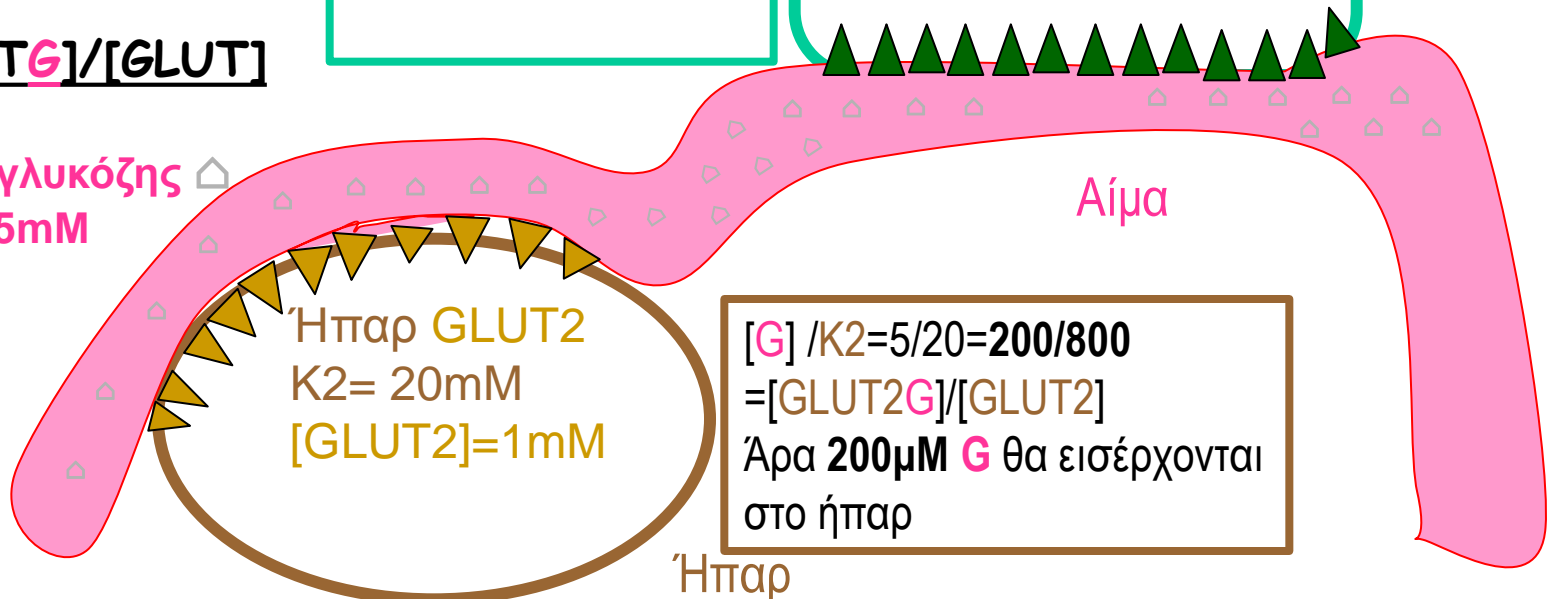
$$\text{Εγκέφαλος GLUT1} \\ K_1 = 1 \text{ mM} \\ [GLUT1] = 1 \text{ mM}$$

Συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα $[G] = 5 \text{ mM}$

$$\text{Ήπαρ GLUT2} \\ K_2 = 20 \text{ mM} \\ [GLUT2] = 1 \text{ mM}$$

$$[G] / K_2 = 5 / 20 = 200 / 800 \\ = [GLUT2G] / [GLUT2] \\ \text{Άρα } 200 \mu M \text{ } G \text{ θα εισέρχονται} \\ \text{στο ήπαρ}$$

Ήπαρ



Καρκίνος και γλυκόλυση



ΠΙΝΑΚΑΣ 16.5 Πρωτεΐνες στον μεταβολισμό της γλυκόζης τις οποίες κωδικεύουν γονίδια που ρυθμίζονται από τον παράγοντα που επάγεται από την υποξία.

GLUT1

GLUT3

Εξοκινάση

Φωσφοφρουκτοκινάση

Αλδολάση

Αφυδρογονάση της

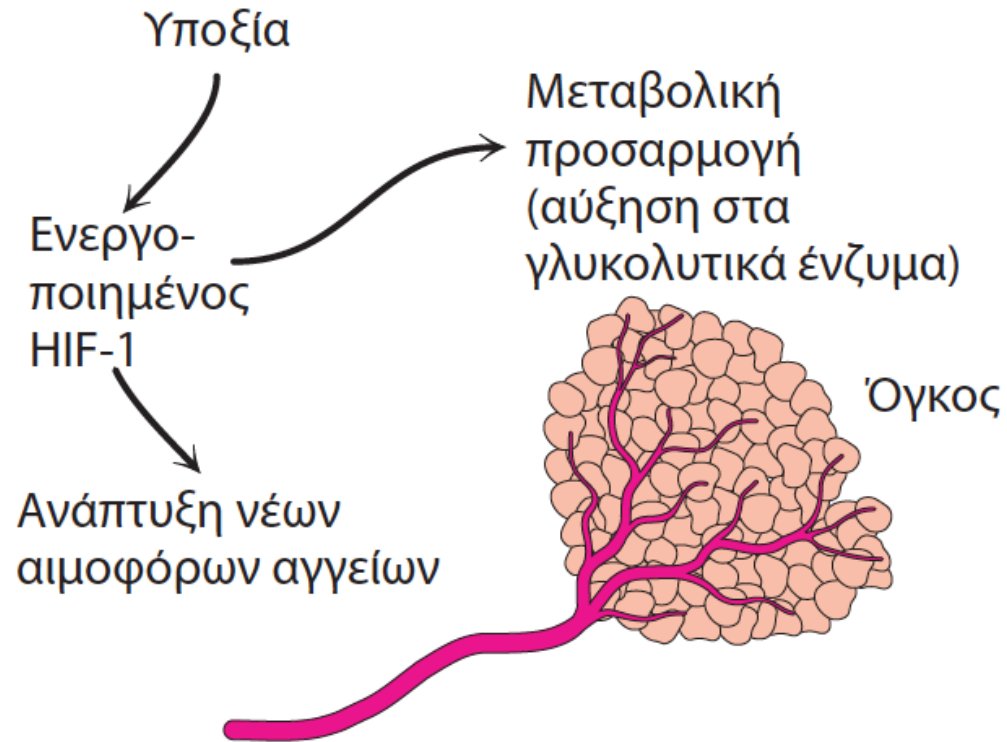
3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης

Κινάση του φωσφογλυκερικού

Ενολάση

Κινάση του πυροσταφυλικού

Γαλακτική αφυδρογονάση



Οι όγκοι μεγαλώνουν πιο γρήγορα από τα αγγεία και δεν οξυγονώνονται επαρκώς
ΥΠΟΞΙΑ

Κάτω από υποξία η γλυκόζη γίνεται η κύρια πηγή ενέργειας

Καρκίνος και σωματική άσκηση επηρεάζουν τη Γλυκόλυση με παρόμοιο τρόπο



Εικόνα 16.22 Οι όγκοι μπορούν να απεικονιστούν με $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-}2\text{-D}\text{-}$ δεοξυγλυκόζη (FDG) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). (A) Ένα μη μεταβολιζόμενο ανάλογο της γλυκόζης, που εγχέεται σε έναν ασθενή και ανιχνεύεται με έναν συνδυασμό της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και της αξονικής τομογραφίας, αποκαλύπτει την παρουσία ενός κακοήθους όγκου (T). (B) Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με έναν αναστολέα της τυροσουλκινάσης (Υποκεφάλαιο 14.5), ο όγκος δεν προσλαμβάνει FDG, δείχνοντας μειωμένο μεταβολισμό. Περίσσεια FDG, η οποία εκκρίνεται στα ούρα, επιτρέπει να δούμε επίσης τους νεφρούς (K) και την ουροδόχο κύστη (B). [Οι εικόνες είναι ευγενική προσφορά της A. D. Van den Abbeele, Dana-Faber Cancer Institute, Boston.]

ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

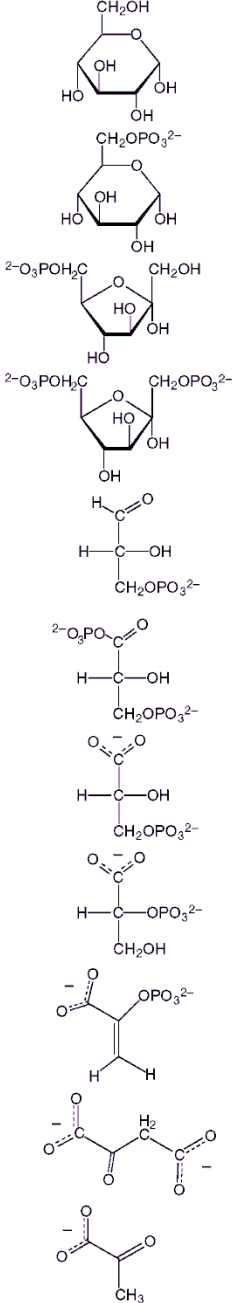
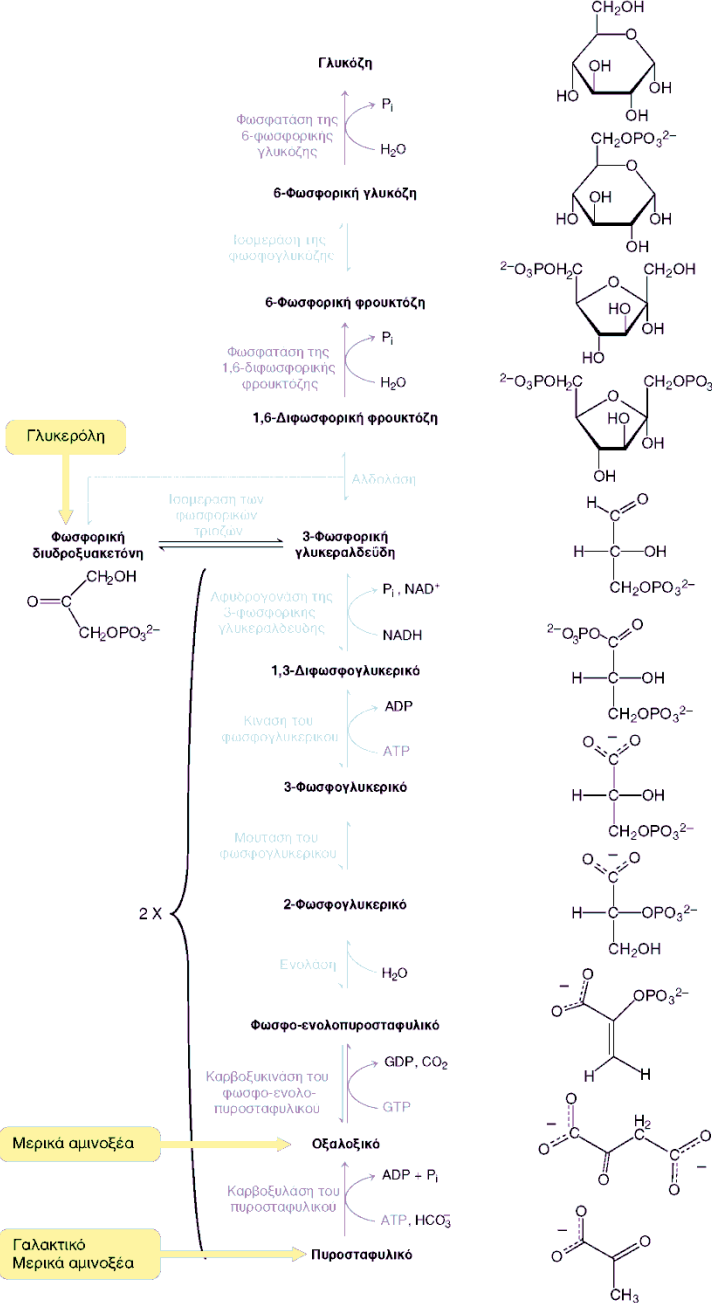
Γλυκόζη μπορεί να συντεθεί από μη υδατανθρακικές πρόδρομες ενώσεις Γαλακτικό- Αμινοξέα - Γλυκερόλη

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ, αφού τα άμεσα αποθέματα του οργανισμού σε γλυκόζη αρκούν για μία μέρα περίπου

Εγκέφαλος χρησιμοποιεί γλυκόζη (120 g) ως βασικό καύσιμο - τα ερυθροκύτταρα χρησιμοποιούν μόνο γλυκόζη (160 g όλο το σώμα ενός ενήλικου)

Γλυκονεογένεση Ήπαρ

μικρό μέρος στους νεφρούς

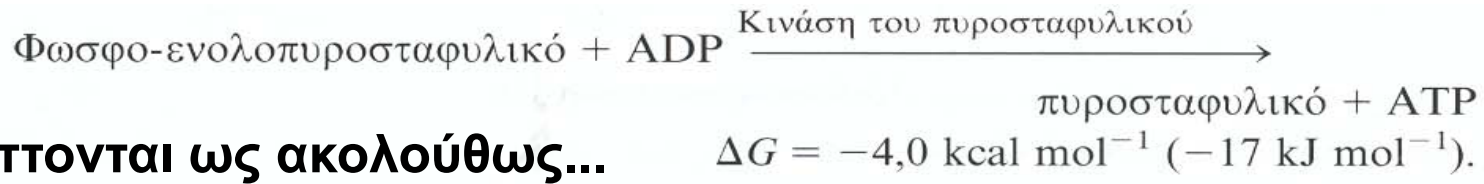
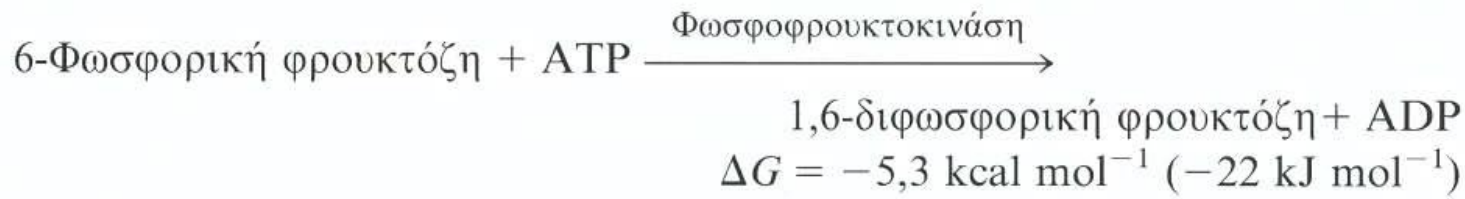
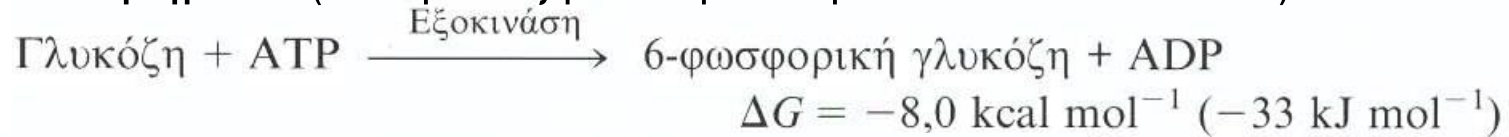


ΕΙΚΟΝΑ 16.24 Η πορεία της γλυκονεογένεσης. Οι ιδιαίτερες αντιδράσεις και τα ένζυμα αυτές της πορείας δεικνύονται με κόκκινα. Οι άλλες αντιδράσεις είναι κοινές με τη γλυκόλυση. Τα ένζυμα της γλυκονεογένεσης εντοπίζονται στο κυτταρόσωμα, εκτός από την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού (εντοπίζεται στο μιτοχόνδριο) και τη φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (είναι προσδεμένη στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου). Δείχνονται τα σημεία εισόδου του γαλακτικού, της γλυκερόλης και των αμινοξέων.

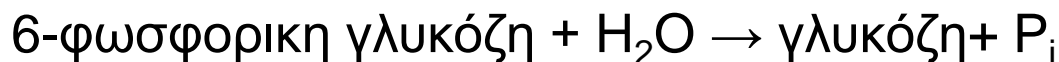
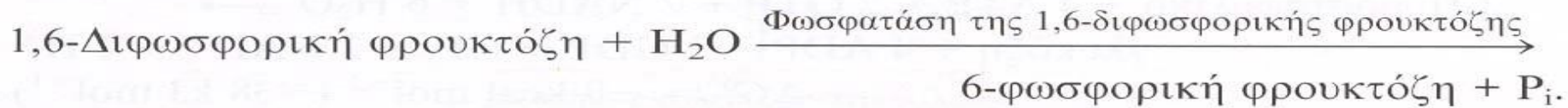
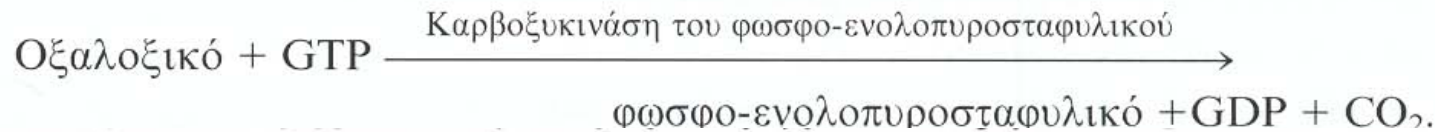
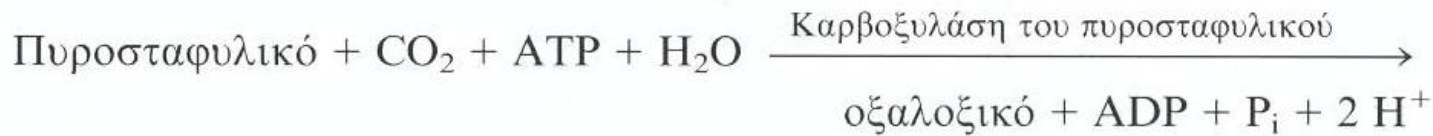
Η γλυκονεογένεση δεν είναι μια αντιστροφή της γλυκόλυσης

Αρκετές αντιδράσεις είναι μετατοπισμένες στην πλευρά σχηματισμού του πυροσταφυλικού

Τρία μη αντιστρεπτά βήματα (από γλυκόζη σε πυροσταφυλικό $\Delta G = -20 \text{ kcal/mol}$)

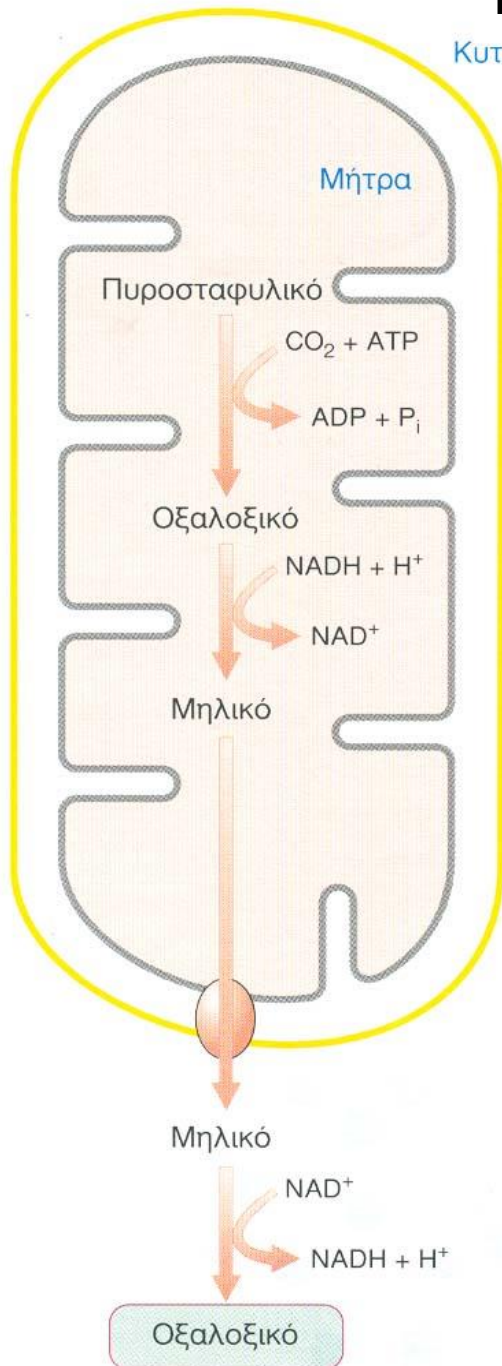


Αυτές παρακάμπτονται ως ακολούθως...



Το πυροσταφυλικό μεταφέρεται στο κυτοσόλιο σαν μηλικό

Κυτοσόλιο



Η πορεία της γλυκονεογενεσης δεν ξεκινάει στο ίδιο τμήμα του κυττάρου τελειώνει η γλυκόλυση

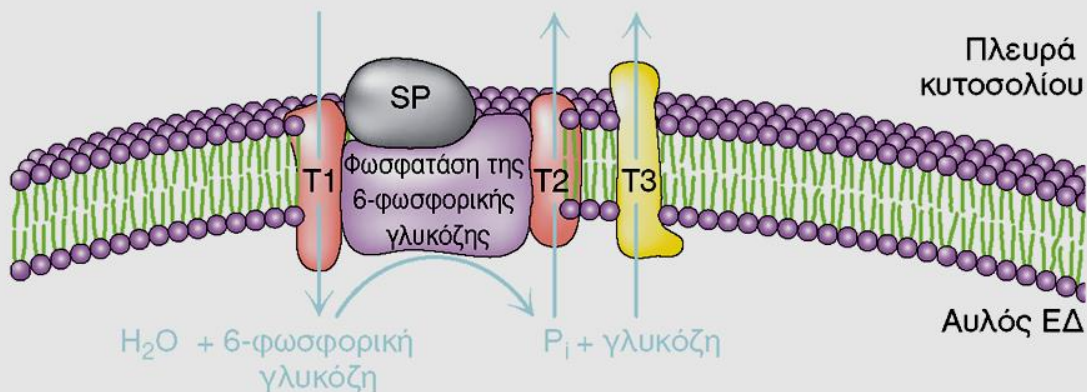
Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού είναι ενζυμο του μιτοχονδρίου αλλά η γλυκόλυση γίνεται στο κυτοσόλιο το CO_2 υπάρχει σε αφθονία στο μιτοχόνδριο

3. Μετατροπή της F-6-P σε G

Στους περισσότερους ιστούς η γλυκονεογένεση ΣΤΑΜΑΤΑ ΕΔΩ, γιατί;

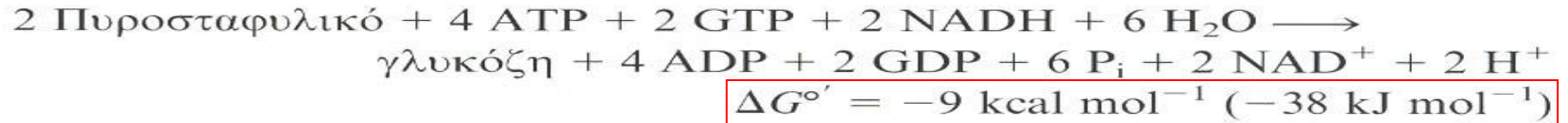
Με αυτή τη μορφή (F-6-P) η G παραμένει στο εντός του κυττάρου.

επιτυγχάνεται με: -ρύθμιση της φωσφατάσης της G-6-P (μετατροπή σε G)
- το ένζυμο υπάρχει μόνο στους ιστούς οι οποίοι εμπλέκονται στην ομοιοστασία της γλυκόζης του αίματος-ήπαρ-νεφροί.

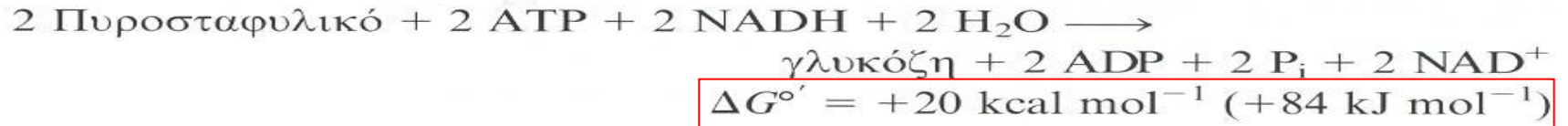


ΕΙΚΟΝΑ 16.29 Δημιουργία της γλυκόζης από την 6-φωσφορική γλυκόζη. Αρκετές πρωτεΐνες του ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ) παίζουν ρόλο στη δημιουργία της γλυκόζης από την 6-φωσφορική γλυκόζη. Ο μεταφορέας T1 μεταφέρει την 6-φωσφορική γλυκόζη μέσα στον αυλό του ΕΔ, ενώ ο T2 και ο T3 μεταφέρουν P_i και γλυκόζη αντίστοιχα πίσω στο κυττοσόλιο. Η φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης σταθεροποιείται από μια πρωτεΐνη που προσδένει Ca^{2+} (SP). [Κατά A. Buchell και I. D. Waddell. *Biochem. Biophys. Acta* 1092(1991):129.]

Η στοιχειομετρία της γλυκονεογένεσης είναι:



Αντίθετα, η στοιχειομετρία για την αντιστροφή της γλυκόλυσης είναι:



Μελετώντας το από την σκοπιά ενεργειακών νομισμάτων

Η γλυκονεογένεση 4 ATP + 2 GTP + 2 NADH

Η γλυκόλυση 2 ATP + 0 GTP + 2 NADH

Διαφορά 2 ATP + 2 GTP =

= 4 φωσφορικοί δεσμοί υψηλής ενέργειας

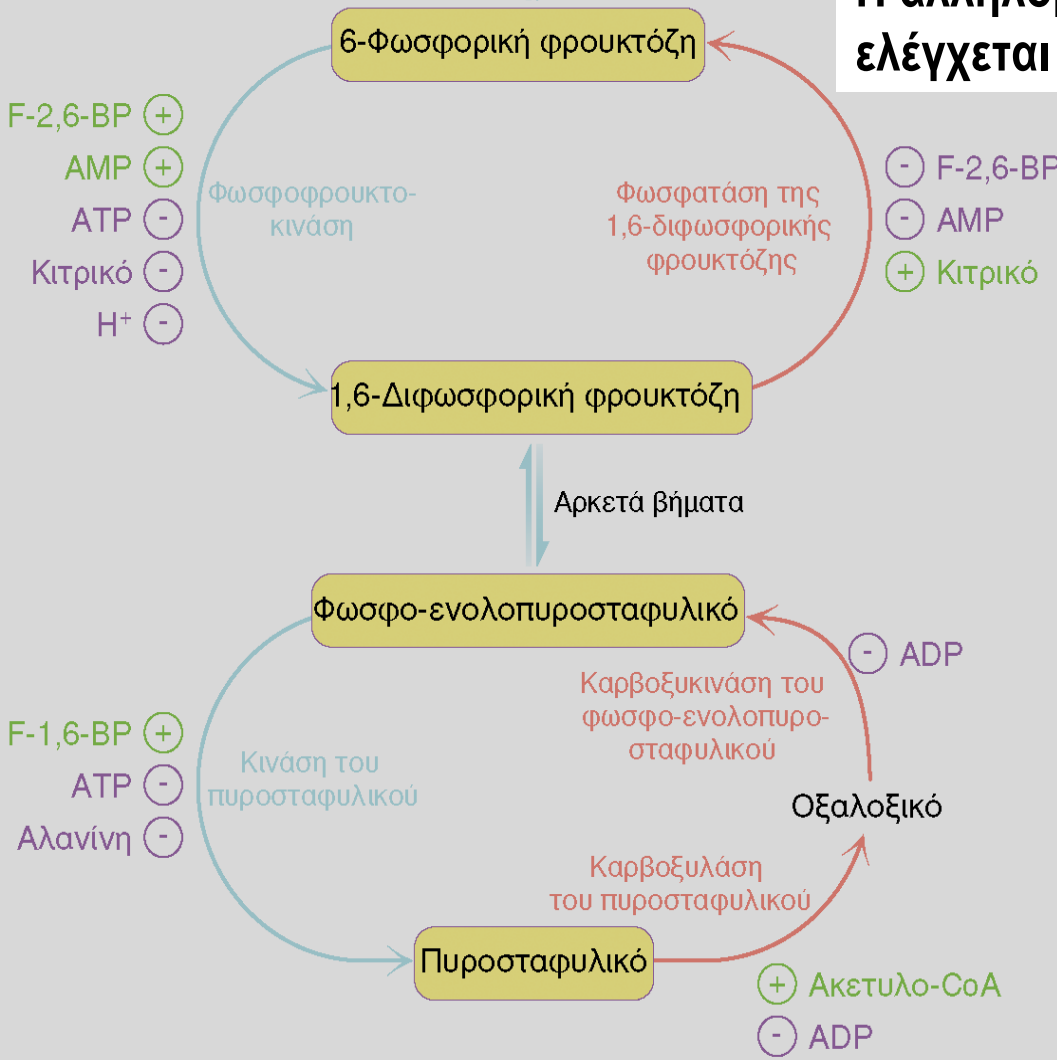
Είναι ποιο αποδοτικό η γλυκόζη να καταναλωθεί αμέσως από το να αποθηκευτεί σαν ενέργεια (ATP) και να ξανασηματιστεί αργότερα από πυροσταφυλικό

Υψηλό ενεργειακό φορτίο



Η γλυκόλυση και η γλυκονεογένεση είναι πορείες εξωενεργές κάτω από κυτταρικές συνθήκες (δεν υπάρχει θερμοδυναμική φράγμα)

ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ



Η αλληλομετατροπή F-6-P → F-1,6-BP ελέγχεται **αυστηρά**

Υπάρχει έλεγχος ώστε να **μη λειτουργούν ταυτόχρονα** => έλεγχο των ενζύμων να **μη βρίσκονται σε πλήρη δραστικότητα** την ίδια στιγμή (λόγος που υπάρχουν διαφορετικές αντιδράσεις και ένζυμα)

Ορμόνες ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων
Ινσουλίνη διεγείρει την έκφραση της φωσφοφρουκτοκινάσης

Η γλυκόλυση και η γλυκονεογένεση ρυθμίζονται **αντίρροπα** (όταν η μια είναι ενεργή ή άλλη είναι ανενεργή)

Οι ορμόνες επηρεάζουν πρωτίστως έκφραση γονιδίων, ρυθμό μεταγραφής, αποικοδόμηση mRNA

Ινσουλίνη αυξάνει μετά από γεύμα διεγείρει

- έκφραση της φωσφοφρουκτοκινάσης
- κινάσης του πυροσταφυλικού
- Διλιειτουργικού ενζύμου δημιουργίας και αποικοδόμησης F2,6-BP

αντίστοιχα η Γλυκαγόνη αυξάνει κατά την διάρκεια της ασιτίας

αναστέλλει

- όλα όσα η ινσουλίνη διεγείρει

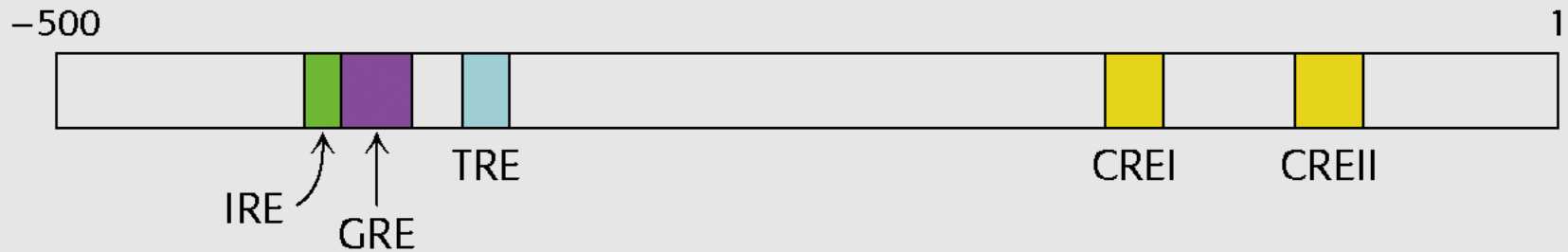
διεγείρει παραγωγή

- φώσφο-ενολοπυροσταφυλική καρβοξυκινάση του πυροσταφυλικού
- Φωσφατάσης της 1,6 φωσφορικής φρουκτόζης

Και τα δυο ενζυμα καθοριστικά για την γλυκονεογένεση

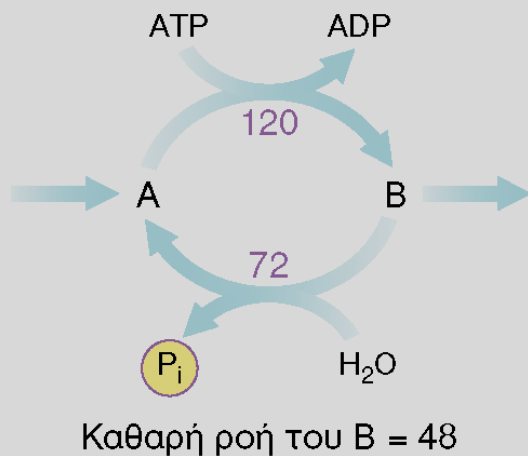
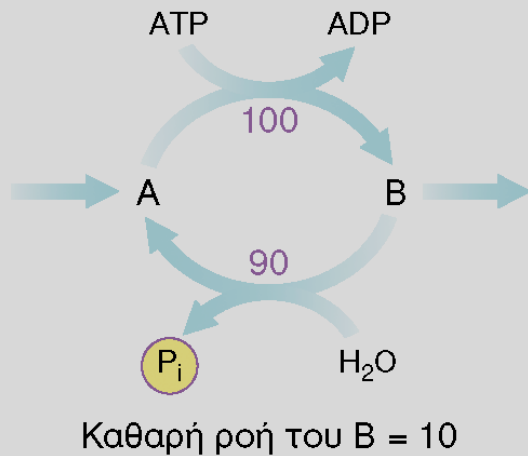
Ο μεταγραφικός έλεγχος στους ευκαριωτικούς οργανισμούς είναι πολύ πιο αργός (ώρες ή μέρες) σε αντίθεση με τον αλλοστερικό έλεγχο (δευτ/τα, λεπτά)

Η πολυπλοκότητα του ορμονικού ελέγχου παρουσιάζεται στο προαγωγέα του γονιδίου της καρβοξυκινάσης του φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού με πολλαπλές ρυθμιστικές αλληλουχίες



ΕΙΚΟΝΑ 16.31 Ο προαγωγέας του γονιδίου της καρβοξυκινάσης του φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού. Αυτός ο προαγωγέας έχει μήκος περίπου 500 ζευγών βάσεων και περιέχει ρυθμιστικές αλληλουχίες (στοιχεία απόκρισης) που μεσολαβούν στη δράση αρκετών ορμονών. IRE, στοιχείο απόκρισης στην ινσουλίνη· GRE, στοιχείο απόκρισης στα γλυκοκορτικοειδή· TRE, στοιχείο απόκρισης στις ορμόνες του θυρεοειδούς· CREI και CREII, στοιχεία απόκρισης στην cAMP. [Κατά M. M. McGrane, J. S. Jun, Y. M. Patel, και R. W. Hanson. *Trends Biochem. Sci.* 17(1992):40.]

Οι κύκλοι υποστρώματος ενισχύουν μεταβολικά σήματα και παράγουν θερμότητα



ΕΙΚΟΝΑ 16.32 Κύκλος υποστρώματος. Αυτός ο κύκλος που ωθείται από την ATP λειτουργεί με δύο διαφορετικές ταχύτητες. Μια μικρή μεταβολή στις ταχύτητες των δύο αντίθετων αντιδράσεων έχει ως αποτέλεσμα μια μεγάλη μεταβολή στην καθαρή ροή του προϊόντος B.

Ένα ζεύγος αντιδράσεων όπως φωσφορυλίωση 6-φωσφορικής φρουκτόζης σε 1, 6-φωσφορικής και υδρόλυση πάλι σε 6-φωσφορικής φρουκτόζης ονομάζεται **κύκλος υποστρώματος**

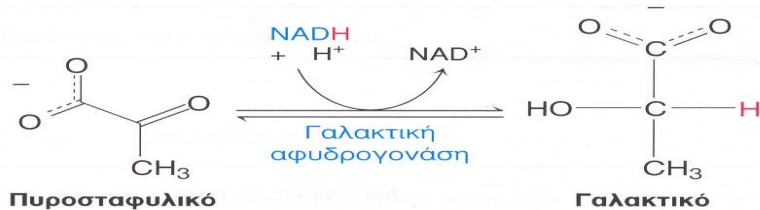
Αναφέρθηκε ότι οι δυο αντιδράσεις δεν μπορούν να είναι πλήρως ενεργές στα κύτταρα ταυτόχρονα (ονομάζονται και **μάταιοι κύκλοι**)

Έχουν βρεθεί περιπτώσεις που χρειάζεται **παραγωγή θερμότητας λόγω υδρόλυσης της ATP**. Τότε οι μάταιοι κύκλοι λαμβάνουν χώρα και ο βιολογικός τους ρόλος γίνεται φανερός

Οι αγριομέλισσες χρησιμοποιώντας τον παραπάνω μηχανισμό μπορούν να πετούν και με θερμοκρασία περιβάλλοντος 10 °C ενώ οι μέλισσες όχι

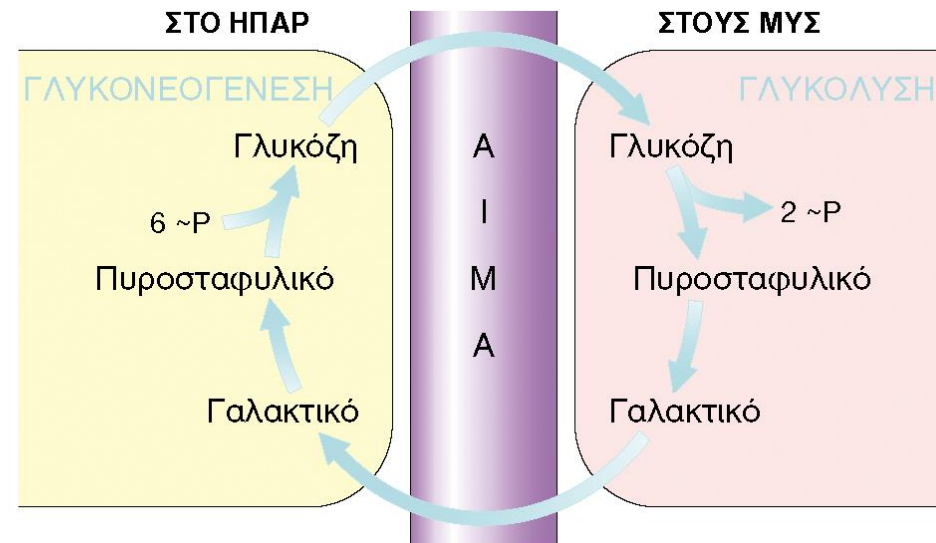
Γαλακτικό και αλανίνη χρησιμοποιούνται από άλλα όργανα

Η παράγωγή πυροσταφυλικού (και γαλακτικού) υπερβαίνει τον ρυθμό μεταβολισμού από τον κύκλο του κιτρικού οξέως (απαιτεί O_2)
Συσσώρευση NADH αντιστρέφει την γαλακτική αφυδρογανάση



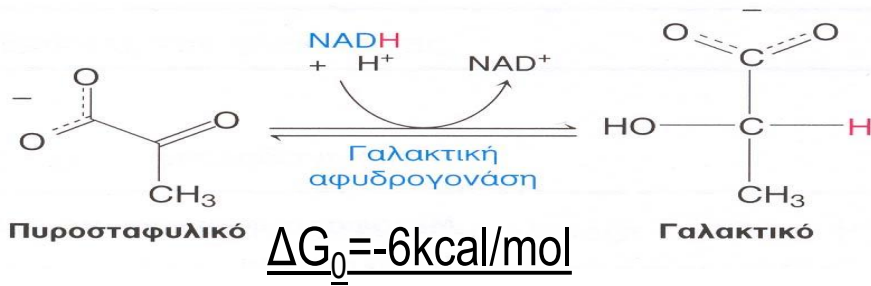
Ο σχηματισμός του γαλακτικού εξαγοράζει χρόνο και μετατοπίζει μέρος του μεταβολικού φορτίου από τους μύς προς τα άλλα όργανα

ΕΙΚΟΝΑ 16.33 Ο κύκλος του Cori. Το γαλακτικό που παράγεται από τους ενεργούς μύς μετατρέπεται σε γλυκόζη από το ήπαρ. Αυτός ο κύκλος μετατοπίζει μέρος του μεταβολικού φορτίου των ενεργών μυών στο ήπαρ.



Το ήπαρ αποκαθιστά τα επίπεδα γλυκόζης που είναι απαραίτητα για τα κύτταρα των ενεργών μυών χρησιμοποιώντας το γαλακτικό
Κύκλος του Cori

Ισοένζυμα γαλακτικής αφυδρογονάσης σε διαφορετικούς ιστούς
 τετραμερές H4, H3M, H2M2, H3M, M4 (M: σκελετικοί μύες, H: καρδιά)



Η μεγαλύτερη συγγένεια στο υπόστρωμα ($K=10^6$) και αναστέλλεται αλλοστερικά από το υπόστρωμα σε σχέση με το M ($K=10^3$)

Αποτέλεσμα το H δουλεύει σε αερόβιες συνθήκες και το M σε αναερόβιες γιατί και τα δύο καταλύουν την ίδια αμφίδρομη αντίδραση.

Το ένα μετατρέπει περισσότερο γαλακτικό σε πυροσταφυλικό και το άλλο πυροσταφυλικό σε γαλακτικό

ΕΙΚΟΝΑ 16.34 Συνεργασία μεταξύ γλυκόλυσης και γλυκονεογένεσης. Η γλυκόλυση και η γλυκονεογένεση είναι συντεταγμένες, με εξειδίκευση κατά ιστό, για να εξασφαλιστεί η αντιμετώπιση των ενεργειακών αναγκών όλων των κυττάρων που εξαρτώνται από τη γλυκόζη.

