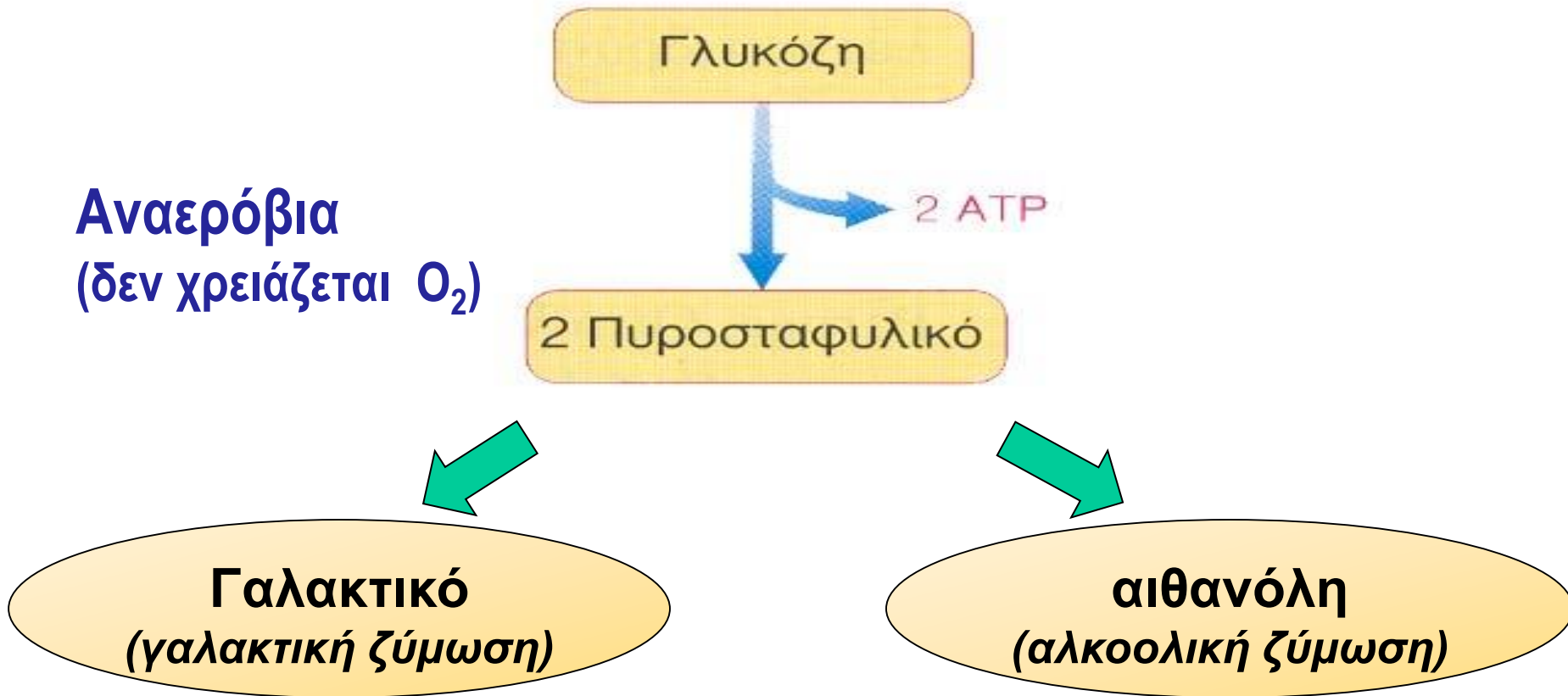


Γλυκόλυση και Γλυκονεογένεση



Η γλυκόλυση παράγει ενέργεια. Ο Michael Johnson τρέχει προς μια ακόμη νίκη σε ημιτελικούς των 200 μέτρων των Ολυμπιακών Αγώνων. Ο Johnson, όπως ο κάθε ένας που τρέχει, έχει ανάγκη από μια πηγή ενέργειας που να προσπελάζεται πολύ γρήγορα. Ο αναερόβιος μεταβολισμός της γλυκόζης —η διεργασία της γλυκόλυσης— αποτελεί τέτοια πηγή ενέργειας για σύντομα, έντονα ξεσπάσματα άσκησης. [(Αριστερά) Simon Bruty/Allsport.]



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

γλυκόζη - σημαντικό καύσιμο για τους περισσότερους οργανισμούς

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

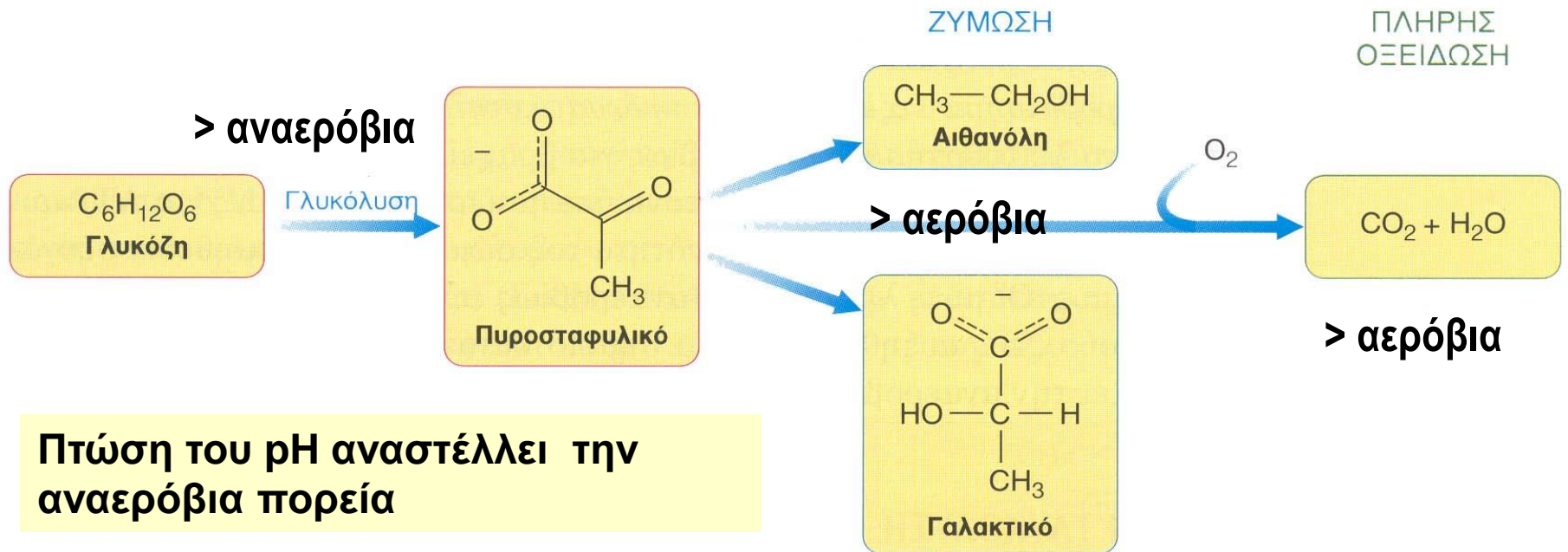
Γιατί προτιμάται η γλυκόζη στις ζυμώσεις;

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



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*

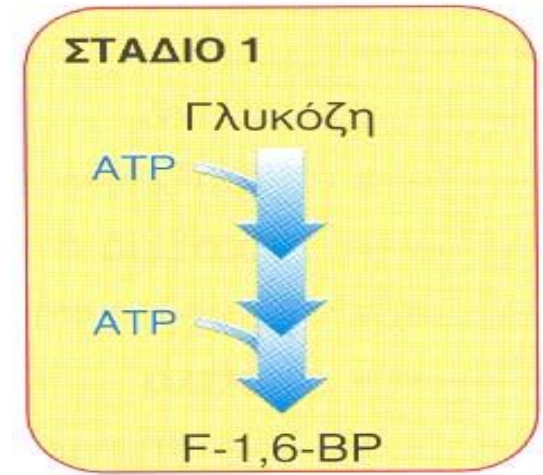
ΠΙΝΑΚΑΣ 16.2 Παραδείγματα υποχρεωτικά αναερόβιων παθογόνων.

<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

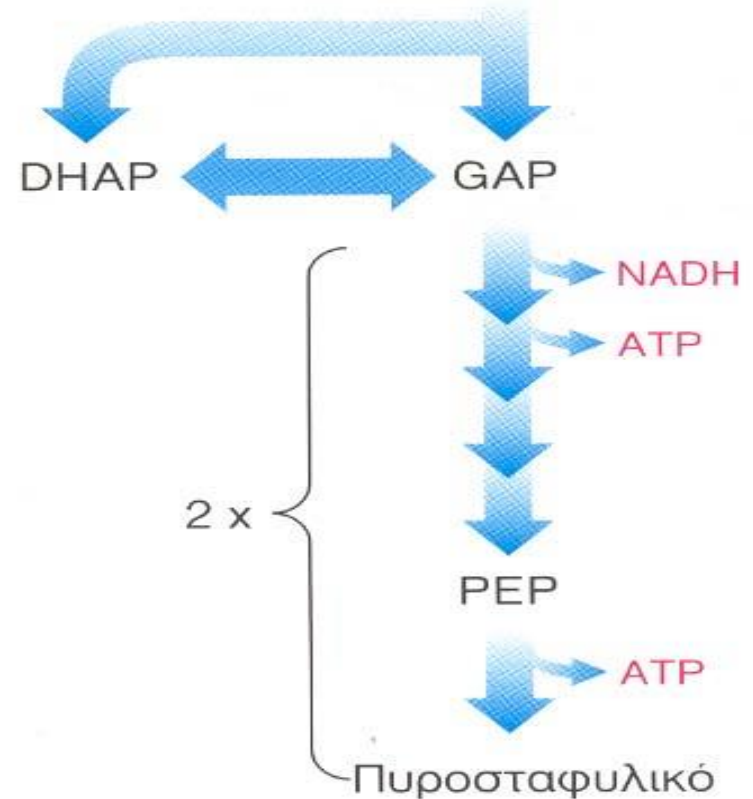
Η γλυκόλυση είναι μια πορεία μετατροπής ενέργειας και επιτελείται σε τρία στάδια... (στο κυτοσόλιο)

1. Μετατροπή της γλυκόζης σε 1,6-BP

(στρατηγική βημάτων: δέσμευση γλυκόζης μέσα στο κύτταρο, δημιουργία ενεργοποιημένων ενώσεων)



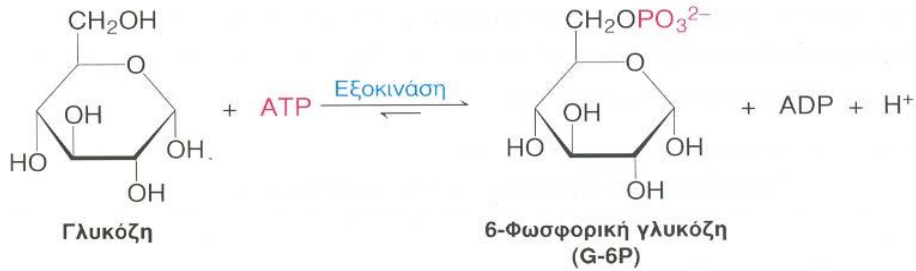
2. Διάσπαση της 1,6-BP σε μόρια 3 άτομα C



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

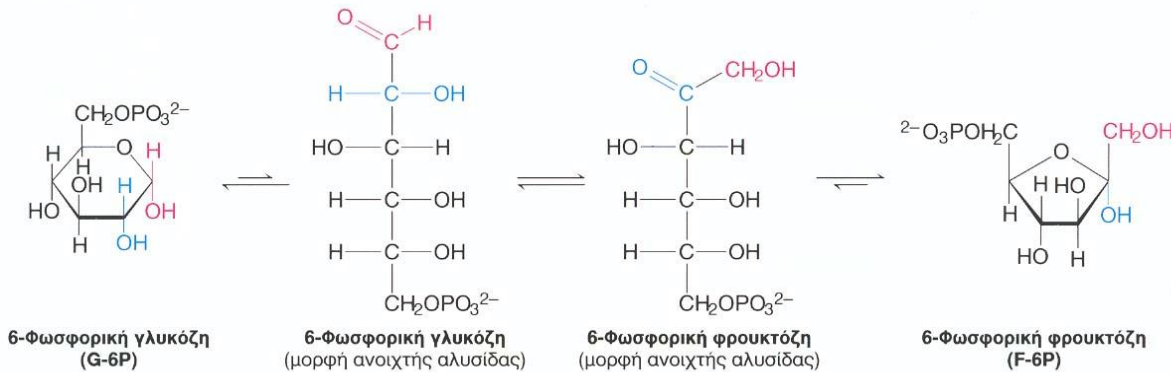
ΣΤΑΔΙΟ 1

Α. Φωσφορυλίωση

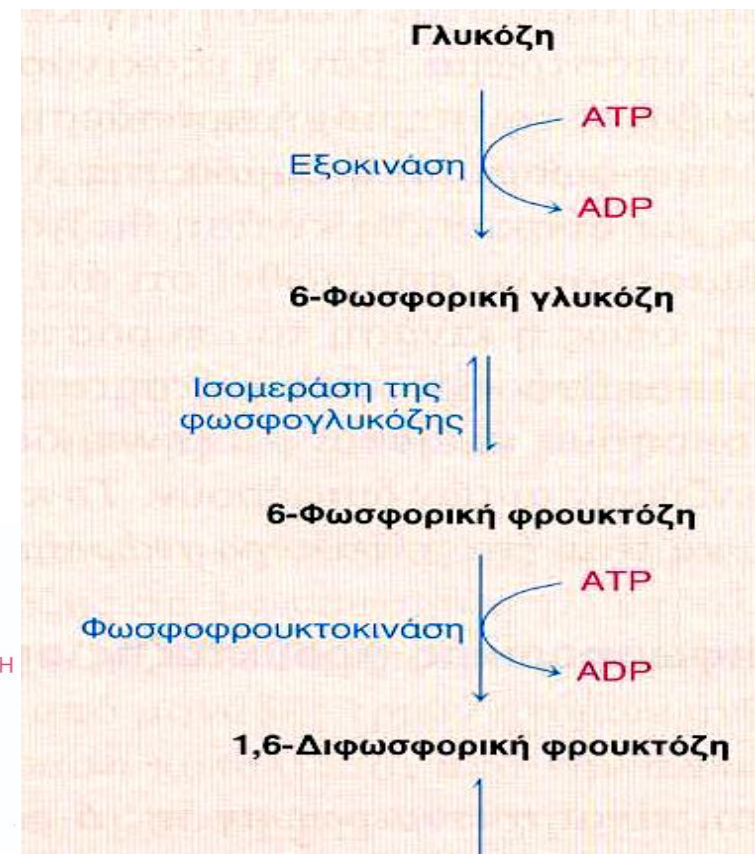
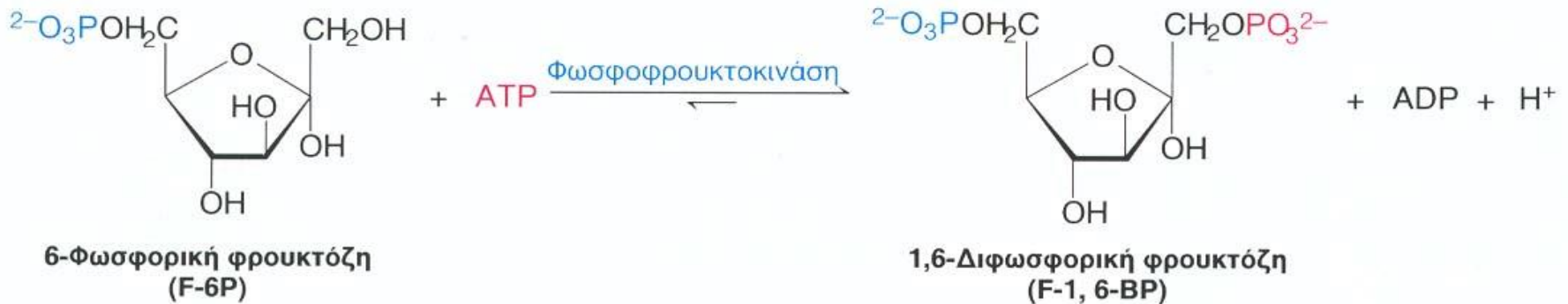


- 1) αρνητικό φορτίο η 6-φωσφορική γλυκόζη δεν μπορεί να διαχυθεί μέσω της μεμβράνης
- 2) αποσταθεροποίηση της γλυκόζης (ενεργοποίησης) διευκολύνεται ο μεταβολισμός

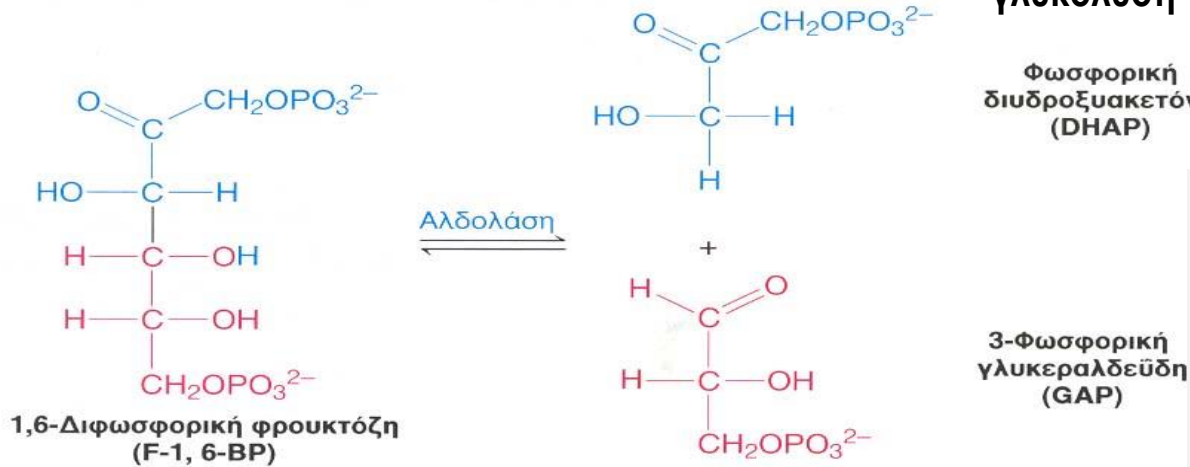
Β. Ισομερείωση



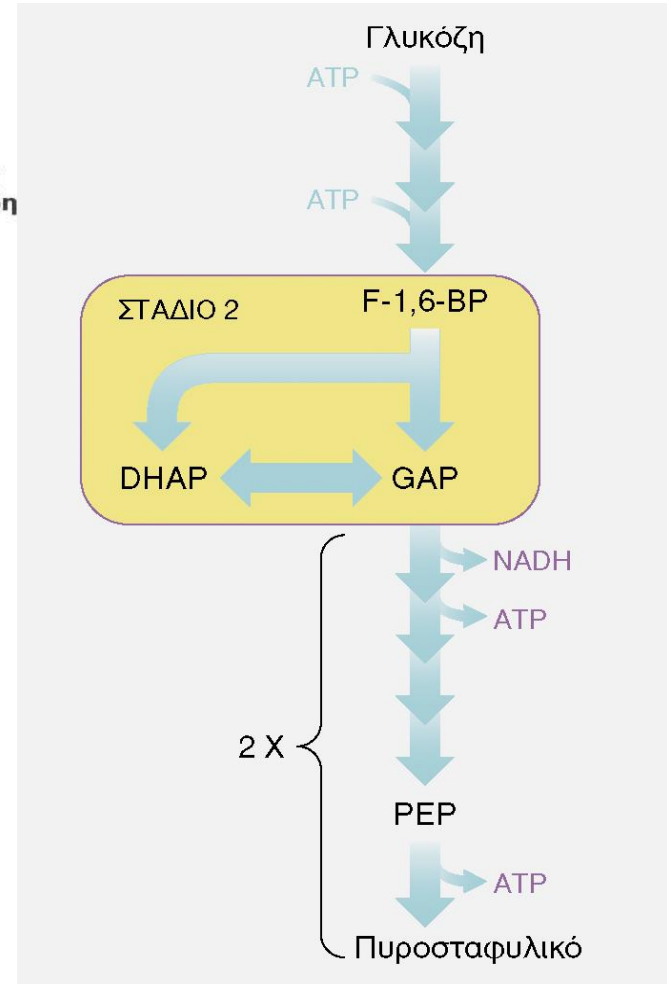
Γ. Φωσφορυλίωση



ΣΤΑΔΙΟ 2 Διάσπαση της 1,6-BP σε GAP και DHAP Σε κατάσταση ισορροπίας είναι 96% DHAP η γλυκόλυση προχωρεί μέσω της GAP; ($4/96=K\sim 0,05$)

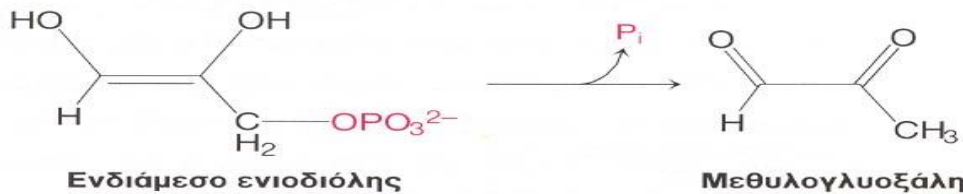


...διότι οι επόμενες αντιδράσεις απομακρύνουν συνέχεια τη GAP



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. Επίσης δεν δίνει την δυνατότητα στο ενδιάμεσο της ενιοδιόλης να προχωρήσει

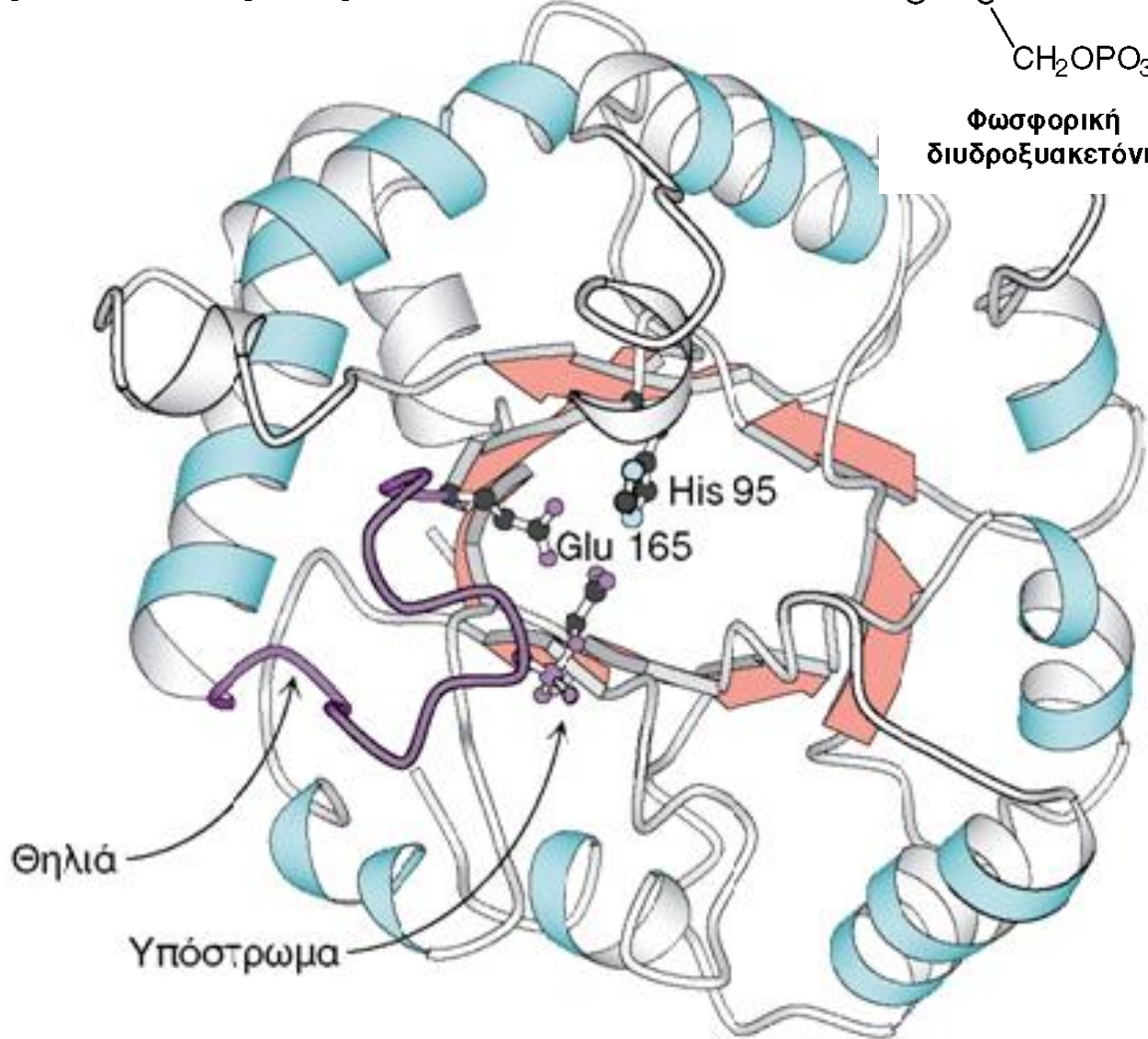
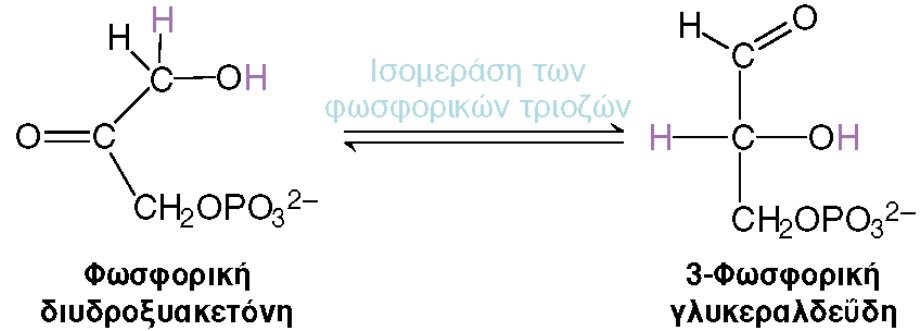


...που φυσιολογικά σε διάλυμα είναι 100 φορές ταχύτερη.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ!!!

Δεύτερο στάδιο της γλυκόλυσης. Από ένα σάκχαρο των έξι ατόμων άνθρακα παράγονται δύο μόρια των τριών ατόμων άνθρακα.

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

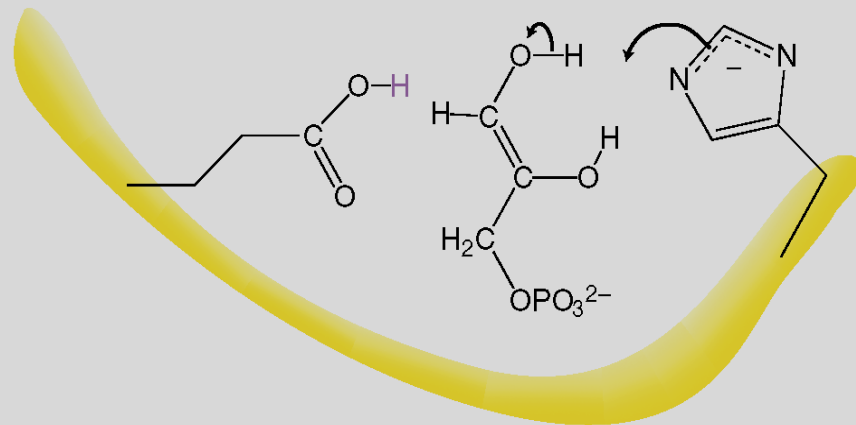
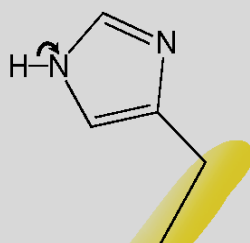
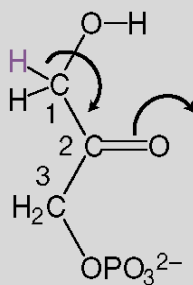
Μετατροπή της διυδροξυακετόνης σε 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη

Φωσφορική
διυδροξυακετόνη

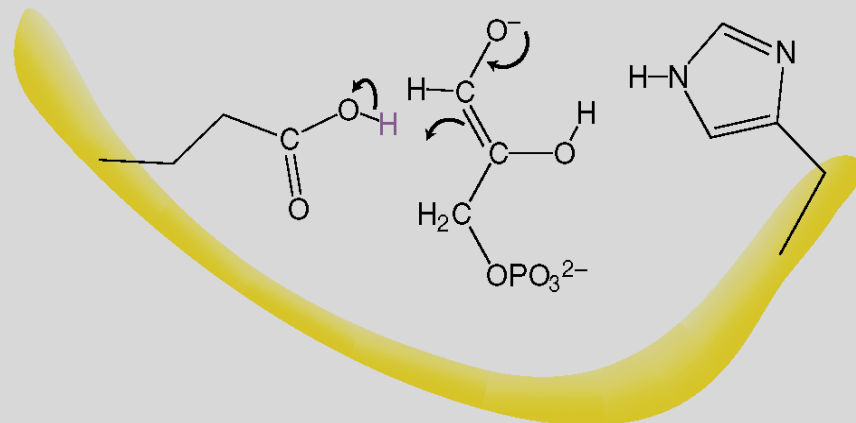
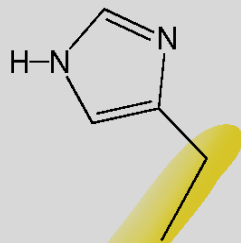
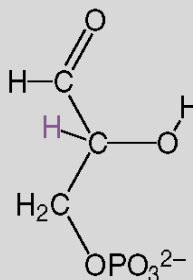
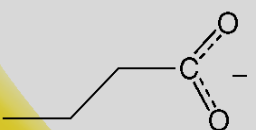
Ενδιάμεσο
ενιοδιόλης

His 95

Glu 165



3-Φωσφορική
γλυκεραλδεΐδη

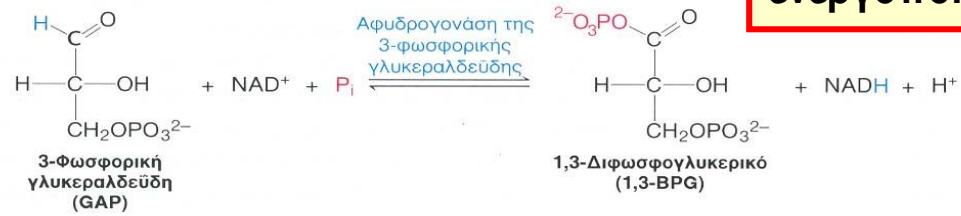


ΕΙΚΟΝΑ 16.6 Καταλυτικός μηχανισμός της ισομεράσης των φωσφορικών τριοζών. Το γλουταμινικό 165 μεταφέρει ένα πρωτόνιο μεταξύ των ανθράκων με τη βοήθεια της ιστοιδίνης 95, το οποίο ταξιδεύει μεταξύ της ουδέτερης και της σπανίως αρνητικά φορτισμένης μορφής. Η τελευταία σταθεροποιείται από αλληλεπιδράσεις με άλλα μέρη του ενζύμου.

ΣΤΑΔΙΟ 3

Α. Φωσφορυλίωση της GAP

Μετασχηματισμός ενέργειας από ενεργοποιημένα μόρια



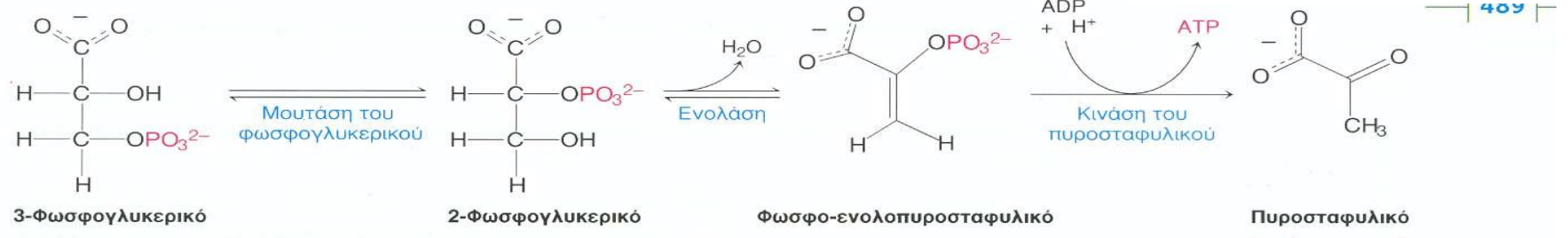
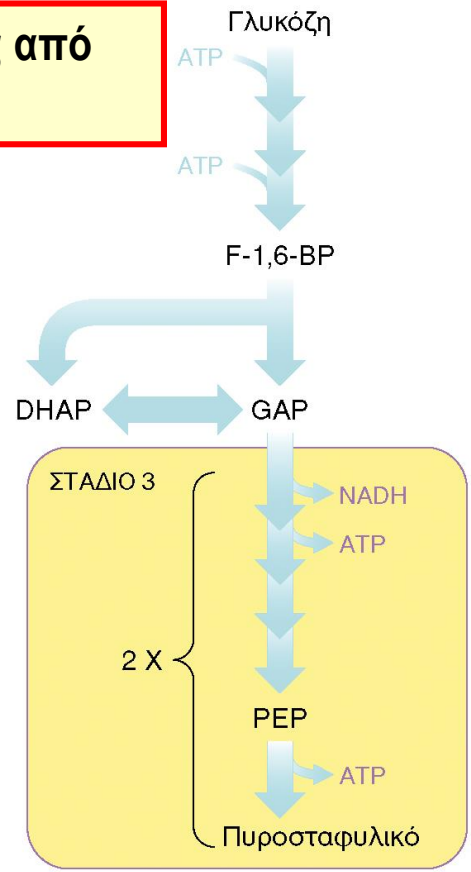
...με υψηλό δυναμικό μεταφοράς -OPO₃²⁻

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



Γ. επιπλέον ATP-σχηματισμός πυροσταφυλικού

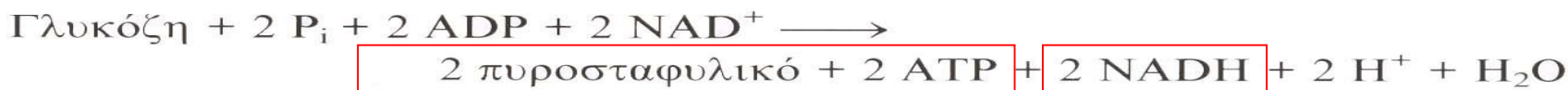
Υπενθύμιση πολλαπλές αντιδράσεις γράφονται με επιπλέον βέλη



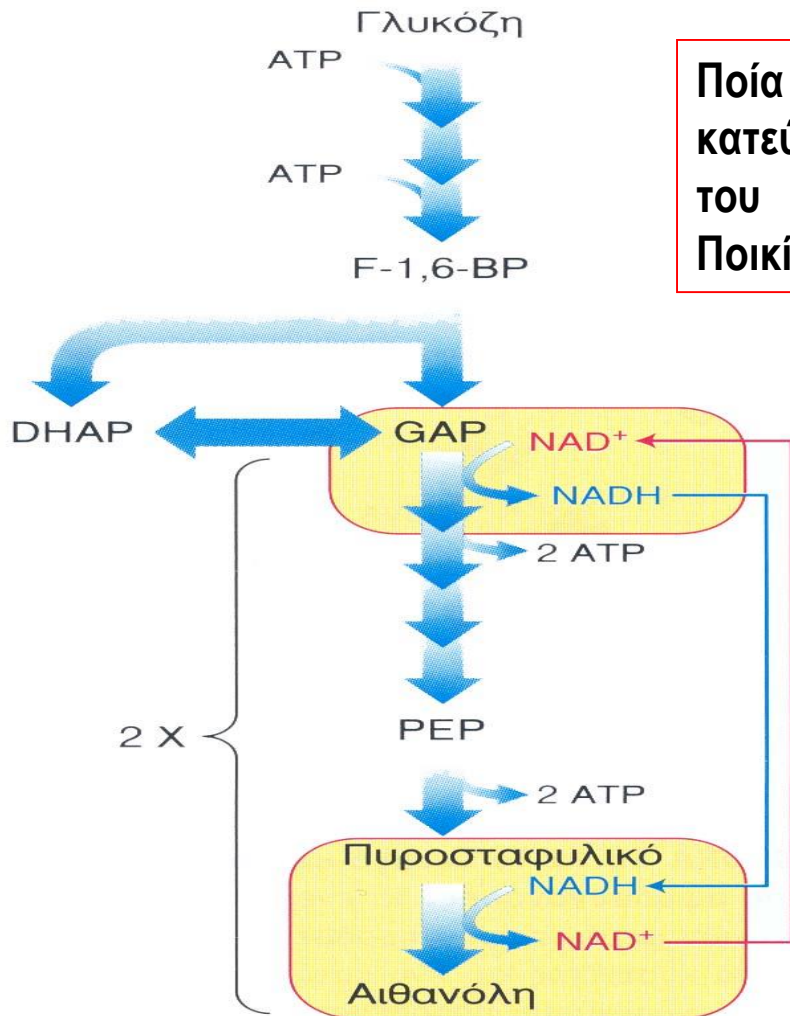
Το τρίτο στάδιο της γλυκόλυσης. Η οξείδωση των τμημάτων με τρία άτομα άνθρακα αποδίδει ATP.

...με 2 ATP «κέρδος»!!!

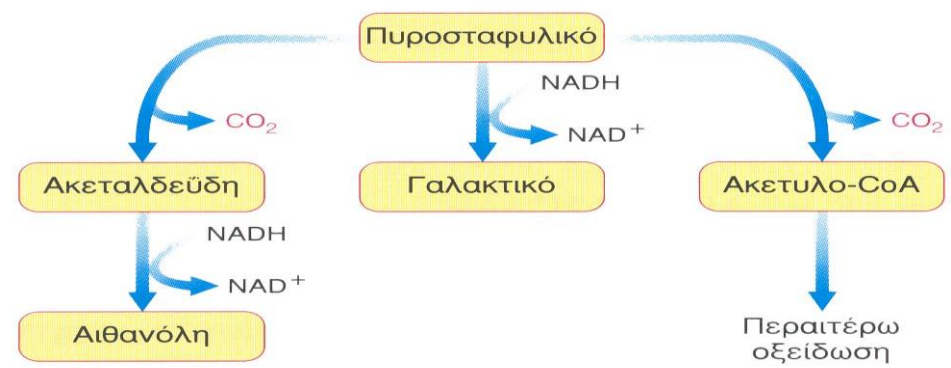
Η συνολική αντίδραση της γλυκόλυσης είναι:



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

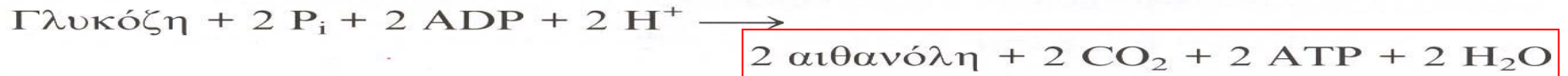
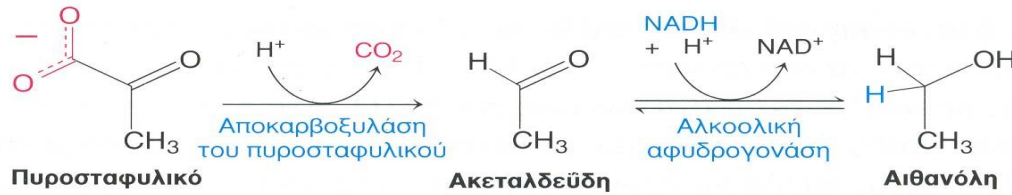


Ποία η τύχη του πυροσταφυλικού οξέος και προς ποία κατεύθυνση; Η αναγέννηση NAD⁺ μέσω του μεταβολισμού του Ποικίλλει ανάλογα τα κύτταρα και τον οργανισμό



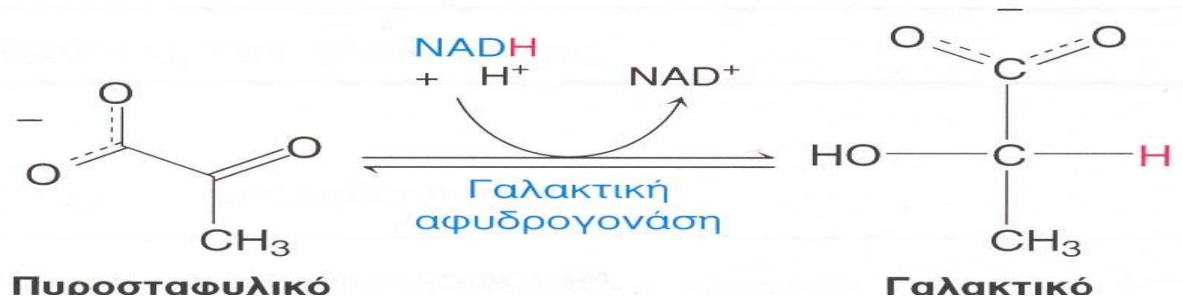
Όλα τα προϊόντα της γλυκόλυσης πρέπει να απομακρυνθούν από τα κύτταρα (αν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν περαιτέρω)
 Αλλιώς οι αντιδράσεις δεν θα μπορούσαν να προχωρήσουν (τοξικά προϊόντα)

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

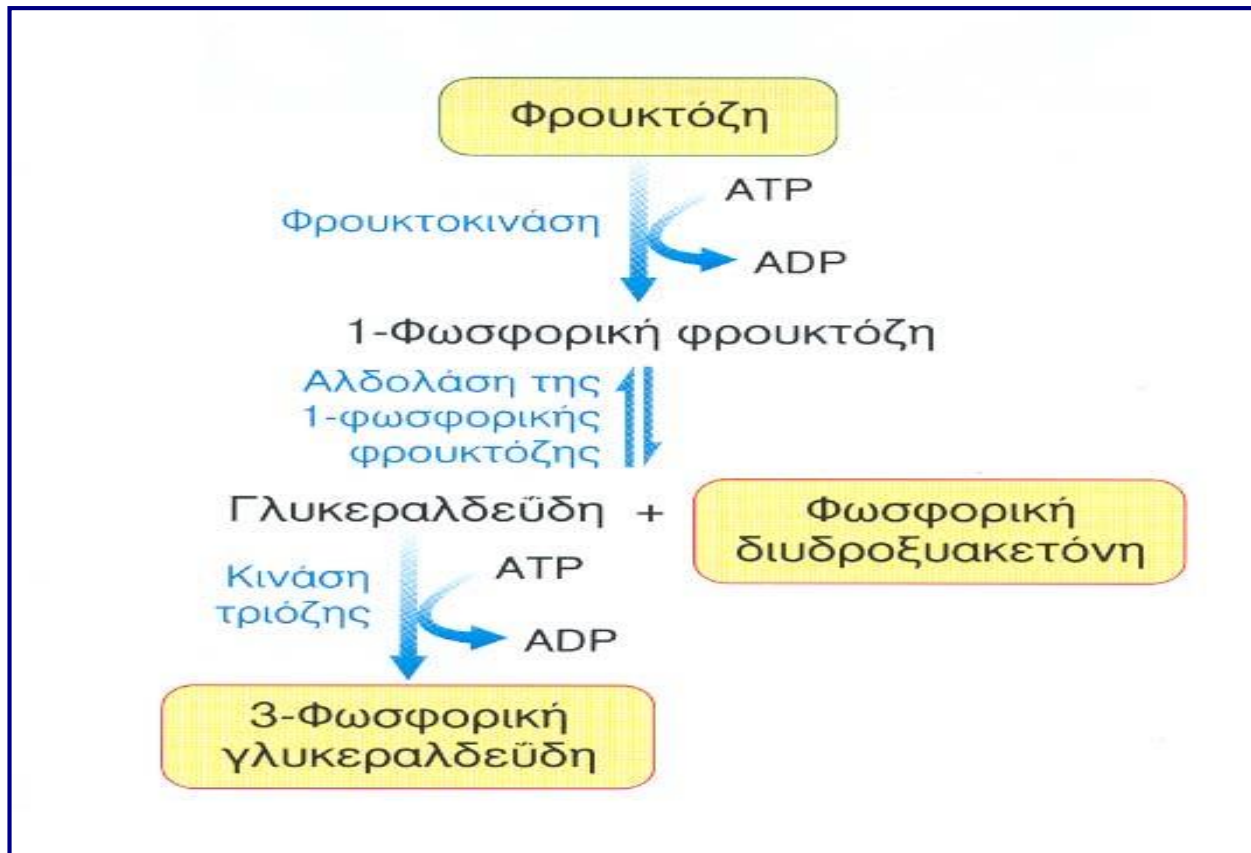
ΔG όλων των αντιδράσεων είναι αρνητικές

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.

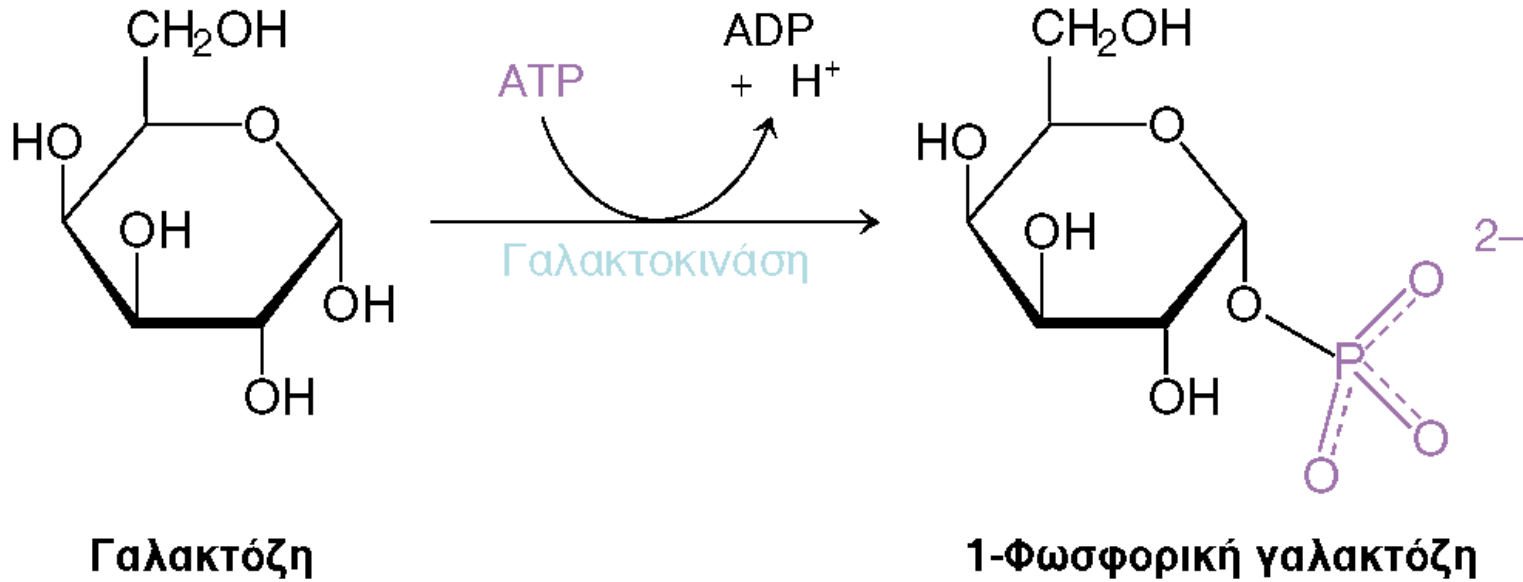
Στη γλυκόλυση μπορούν να συμμετέχουν η φρουκτόζη και η γαλακτόζη (άφθονα στην φύση)
αφού πρώτα μετατραπούν σε ενδιάμεσα της πορείας

Η φρουκτόζη απορροφάται και μεταβολίζεται στο ήπαρ ως...

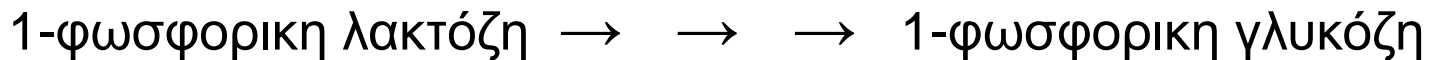


Γαλακτόζη

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

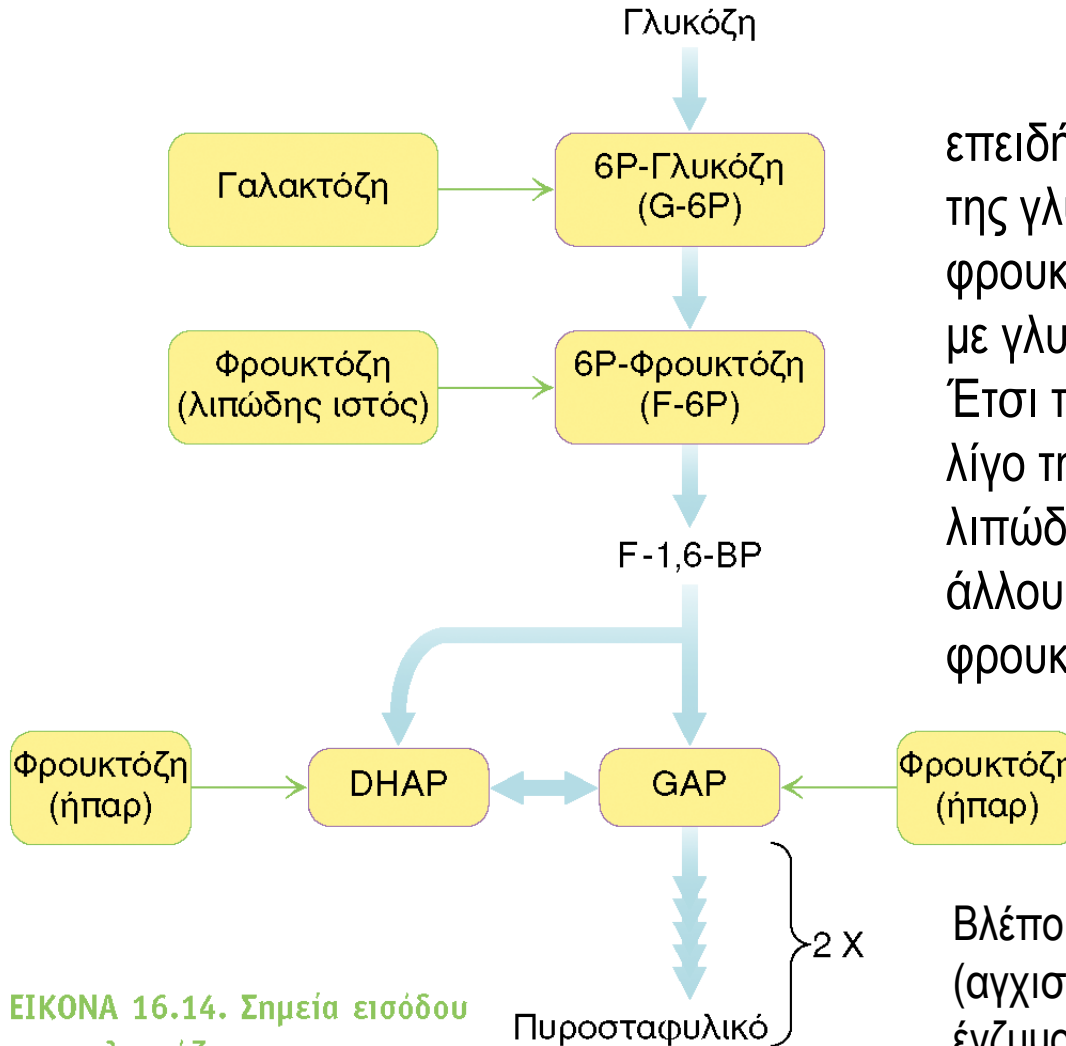


3 βήματα



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

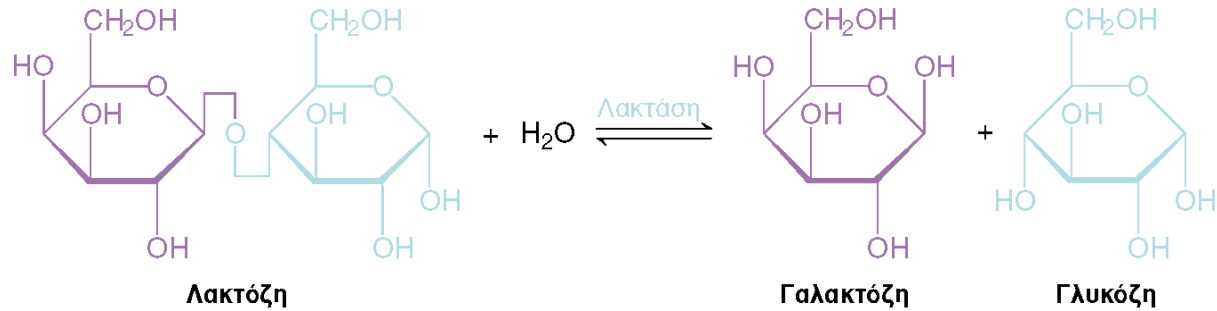
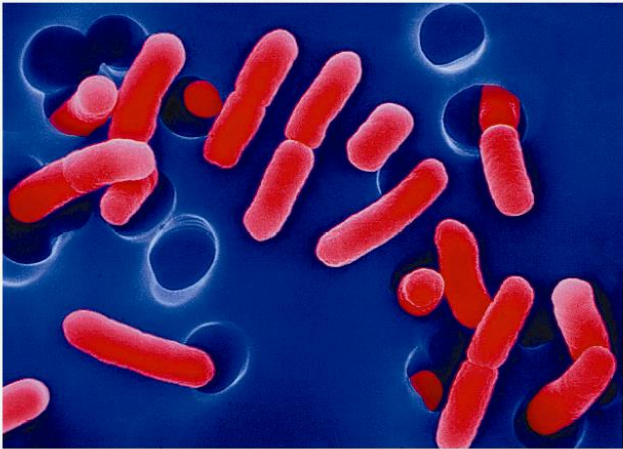


ΕΙΚΟΝΑ 16.14. Σημεία εισόδου της γαλακτόζης και της φρουκτόζης στη γλυκόλυση.

επειδή η εξοκινάση (ενζυμο μετατροπής της γλυκόζης & φρουκτόζης σε 6P-φρουκτόζη) έχει μεγαλύτερη αγκιστεία με γλυκόζη (20 φορές μεγαλύτερη). Έτσι το ήπαρ και οι μύς 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

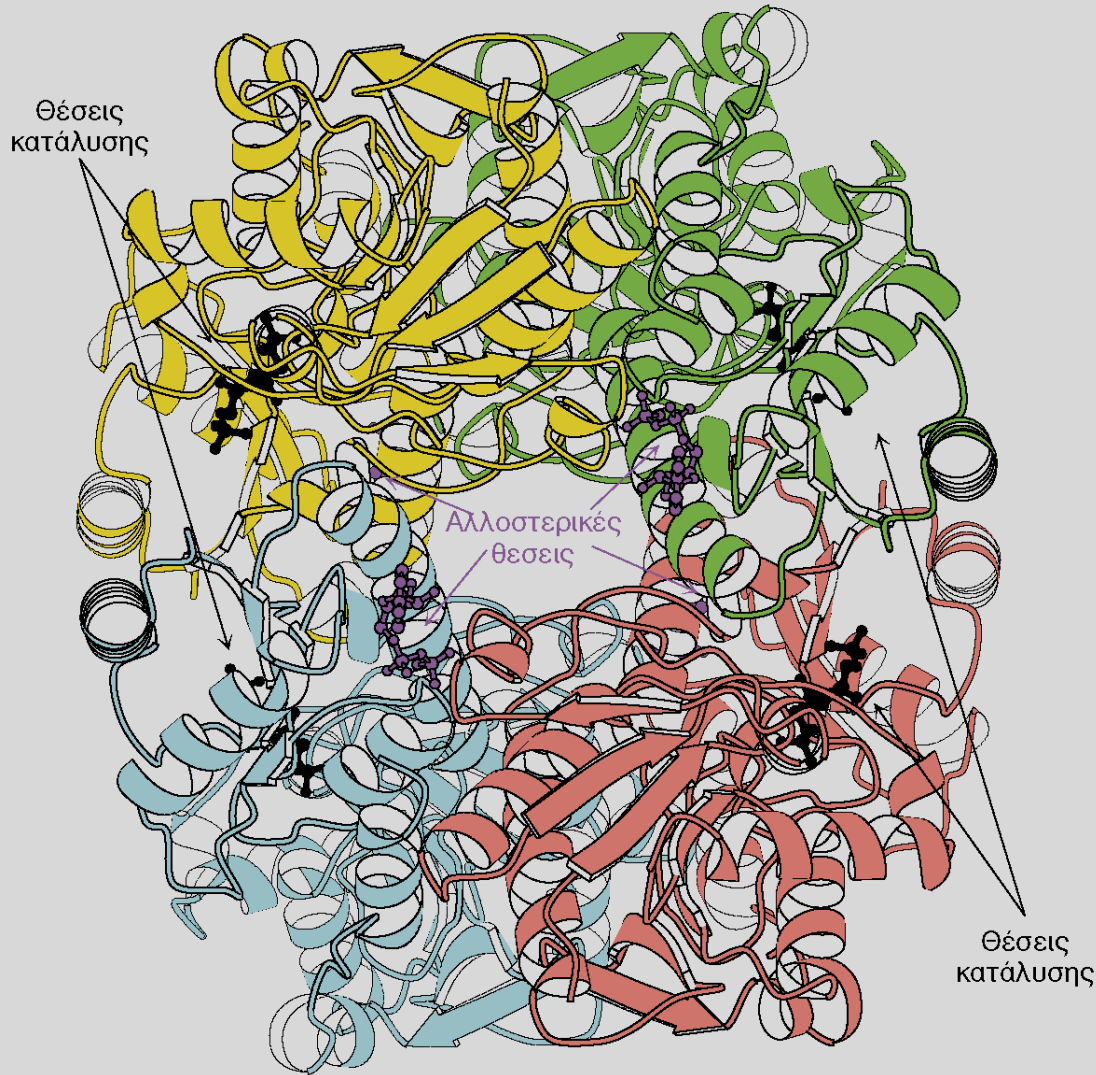
Lactobacillus. Τα αναερόβια βακτήρια φαίνονται εδώ (τεχνητά χρωματισμένα) σε μεγέθυνση των 22.245X. Όπως υποδηλώνεται από το όνομά του, αυτό το γένος των βακτηρίων ζυμώνει τη γλυκόζη σε γαλακτικό οξύ, που χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία τροφίμων. Ο *Lactobacillus* είναι επίσης ένα συστατικό της 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

Η φωσφοφρουκτοκινάση είναι καθοριστικό ένζυμο στον έλεγχο της γλυκόλυσης



Ελεγχεται αλλοστερικά
από το **ATP**

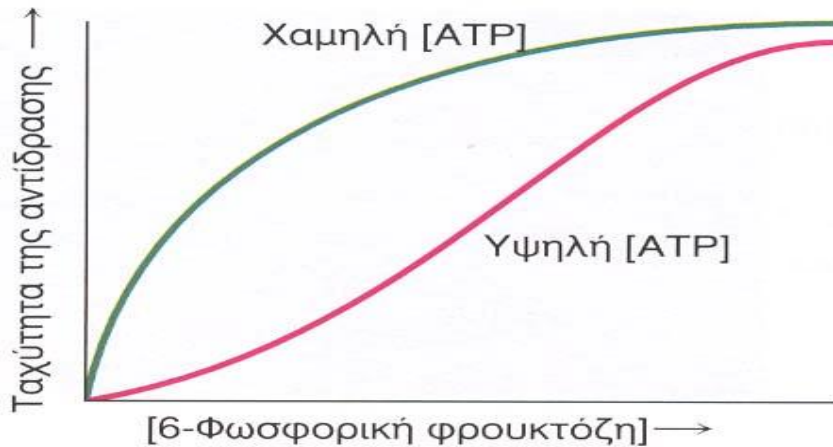


ΕΙΚΟΝΑ 16.16 Δομή της φωσφοφρουκτοκινάσης. Η φωσφοφρουκτοκινάση στο ήπαρ είναι ένα τετραμερές τεσσάρων πανομοιότυπων υπομονάδων. Σημειώνονται οι θέσεις κατάλυσης και οι αλλοστερικές θέσεις.

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

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

2. Τις απαιτήσεις των συνθετικών αντιδράσεων σε δομικές μονάδες



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

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

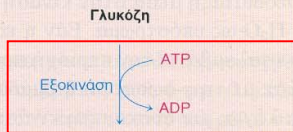
1. Την εξοκινάση

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!)

Στάδιο 1



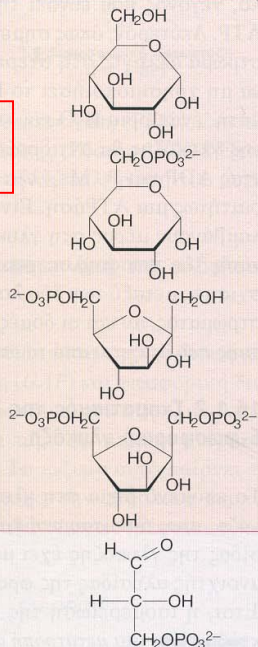
6-Φωσφορική γλυκόζη

Ισομεράση της φωσφογλυκόζης

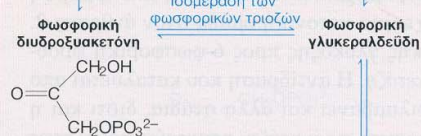
6-Φωσφορική φρουκτόζη



1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη



Στάδιο 2



Στάδιο 3



1,3-Διφωσφογλυκερικό



3-Φωσφογλυκερικό



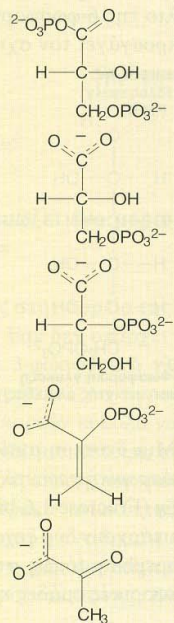
2-Φωσφογλυκερικό



Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό



Πυροσταφυλικό



αναστολή της εξοκινάση (από το προϊόν της την 6-P-G)



Αυξάνει την συγκέντρωση της 6-P-G



Αναστολή της φωσφοφρουκτοκινάσης οδηγεί

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

Το ήπαρ για να διατηρήσει τον ρόλο (σύνθεση γλυκογόνου όταν η γλυκόζη είναι άφθονη) του 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)

Τελευταίο βήμα ελέγχου **κινάση του πυροσταφυλικού**

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)

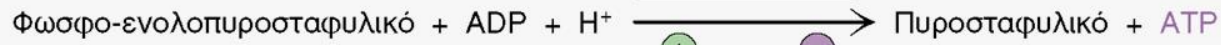
Συνήθως είναι κάποιο ενζυμο που καταλύει κάποια αρχική αντίδραση (που υπακούει στους παραπάνω κανόνες) ώστε να μην σχηματιστούν καθόλου ενδιάμεσα προϊόντα της μεταβολικής πορείας (και να σταματήσουν όλα τα επόμενα βήματα της πορείας)

Έλεγχος κινάσης του πυροσταφυλικού (τρίτο μη αντιστρεπτό βήμα)

ΥΨΗΛΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΧΑΜΗΛΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟ ΑΙΜΑ



ΕΙΚΟΝΑ 16.21 Έλεγχος της καταλυτικής δραστηριότητας της κινάσης του πυροσταφυλικού. Η κινάση του πυροσταφυλικού ρυθμίζεται από αλλοστερικούς τελεστές και ομοιοπολική τροποποίηση.



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

1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη (+) ATP (-)
Αλανίνη

Η αλανίνη με ένα βήμα από το πυροσταφυλικό

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

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.

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

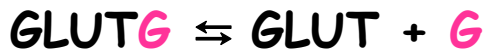
Όνομα	Ιστοική εντόπιση	K_M	Σχόλια
GLUT1	Σε όλους τους ιστούς των θηλαστικών	1 mM	Βασική πρόσληψη γλυκόζης
GLUT2	Ήπαρ και κύτταρα β του παγκρέατος	15–20 mM	Στο πάγκρεας, παίζει ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης Στο ήπαρ, απομακρύνει την περίσσεια της γλυκόζης από το αίμα
GLUT3	Σε όλους τους 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)



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

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

$$[G] / K_1 = 5 / 1 = 832 / 168$$
$$= [GLUT1G] / [GLUT1]$$

Άρα $832 \mu M$ **G** θα εισέρχονται στον εγκέφαλο

Εγκέφαλος

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

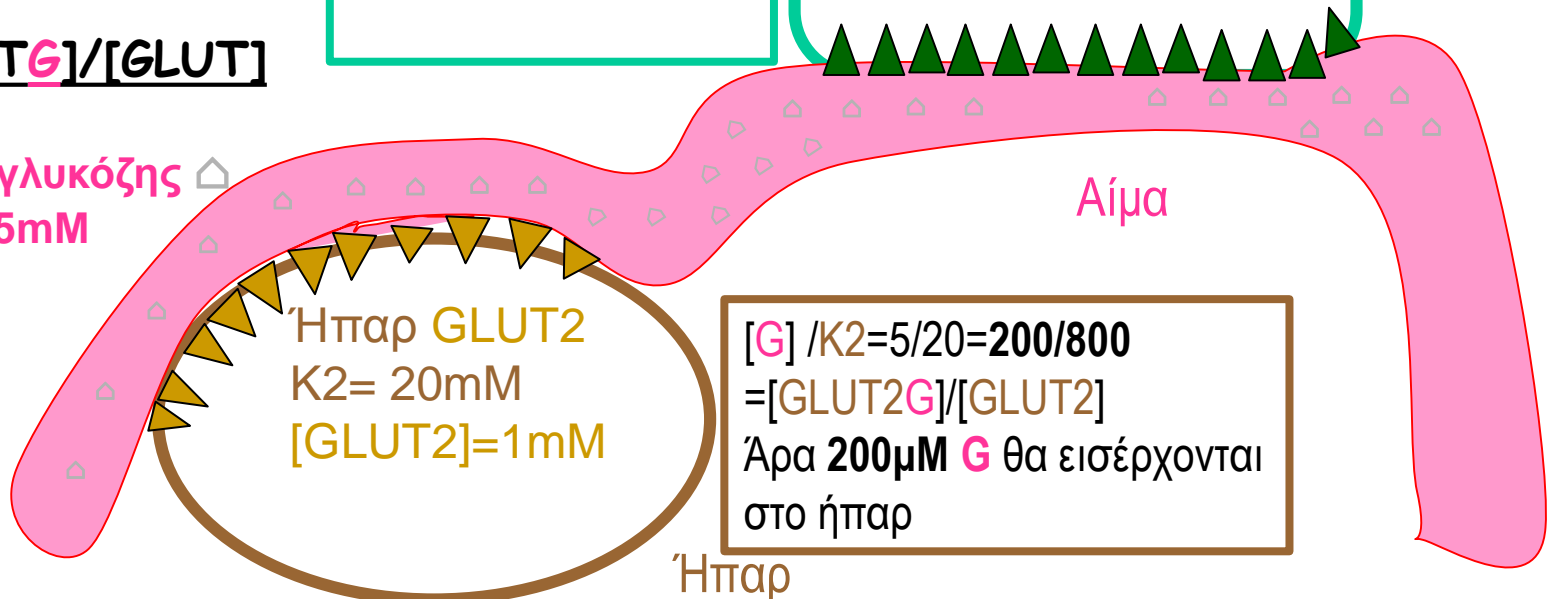
Συγκέντρωση γλυκόζης
στο αίμα $[G] = 5 \text{ mM}$

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

$$[G] / K_2 = 5 / 20 = 200 / 800$$
$$= [GLUT2G] / [GLUT2]$$

Άρα $200 \mu M$ **G** θα εισέρχονται 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

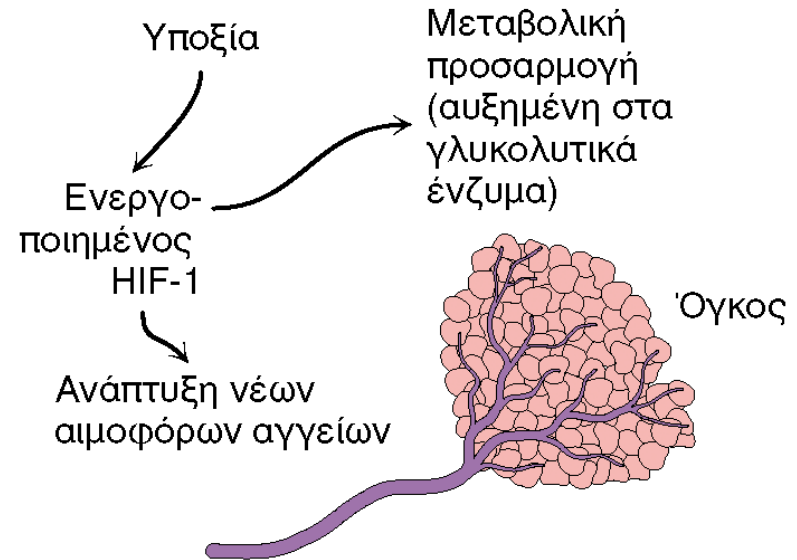
3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης

Κινάση του φωσφογλυκερικού

Ενολάση

Κινάση του πυροσταφυλικού

Γαλακτική αφυδρογονάση



ΕΙΚΟΝΑ 16.23 Μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση σε όγκους που οφείλονται στην υποξία. Οι υποξικές συνθήκες μέσα στη μάζα του όγκου οδηγούν στην ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής που επάγεται από την υποξία

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

Κάτω από υποξία η γλυκόζη γίνεται η κύρια πηγή ενέργειας

[Από C. V. Dang και G. L. Semenza: Trends Biochem. Sci. 24(1999):68-72, προσαρμοσμένο.]

ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

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

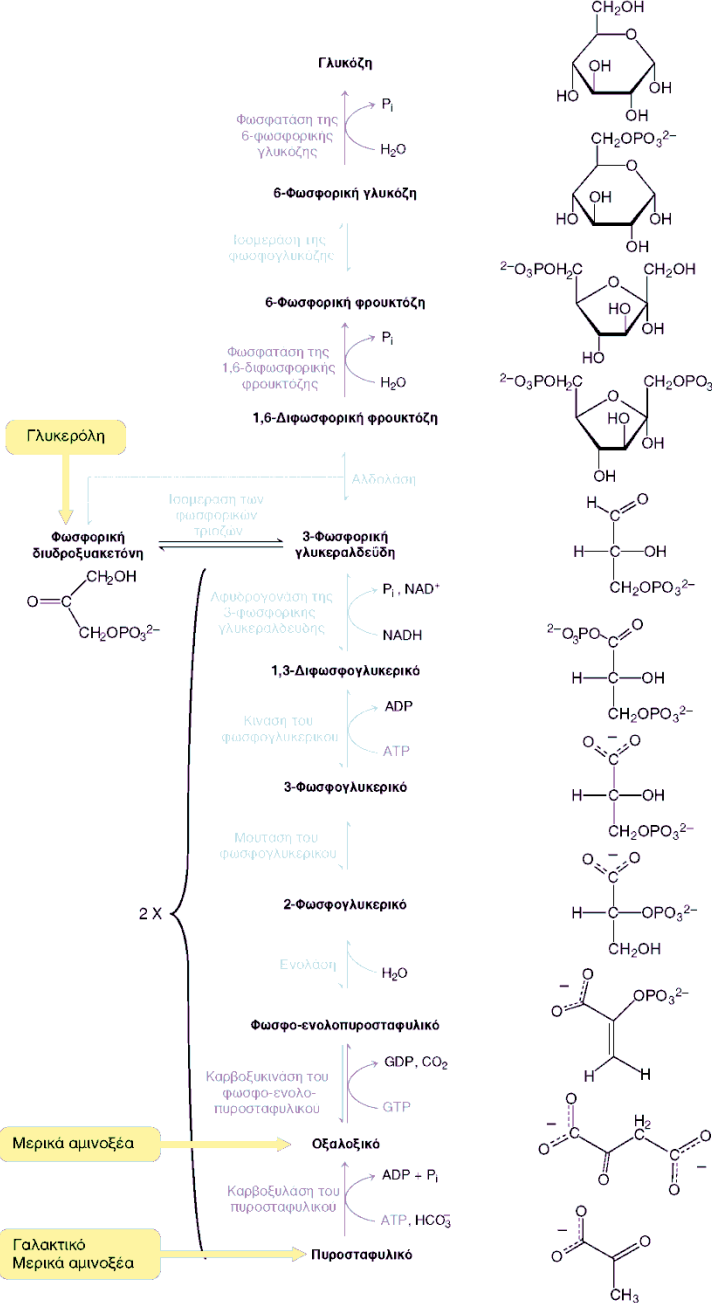
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ, αφού τα άμεσα αποθέματα του οργανισμού σε γλυκόζης αρκούν για μία μέρα περίπου

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

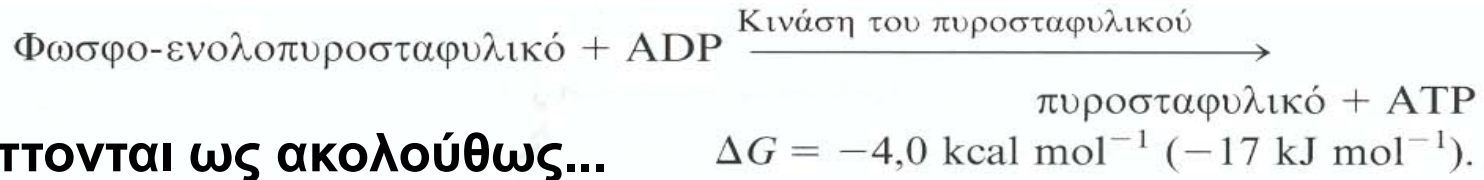
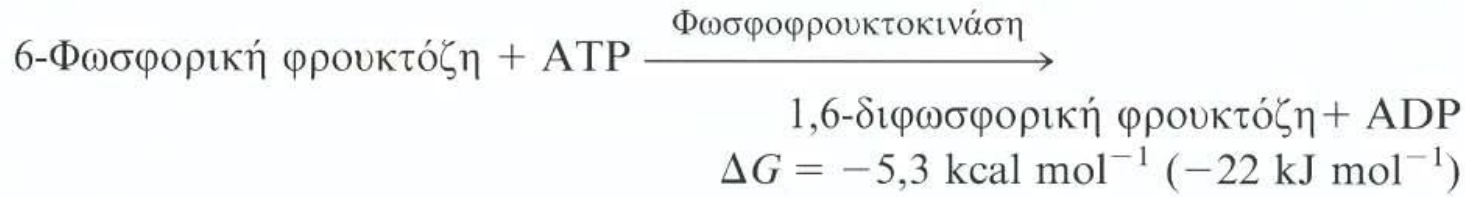
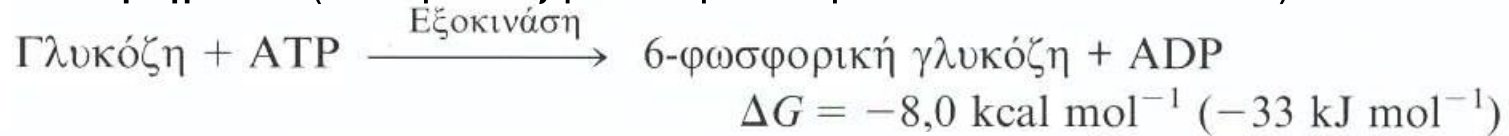


ΕΙΚΟΝΑ 16.24 Η πορεία της γλυκονεογένεσης. Οι ιδιαίτερες αντιδράσεις και τα ένζυμα αυτής της πορείας δεικνύονται με κόκκινα. Οι άλλες αντιδράσεις είναι κοινές με τη γλυκόλυση. Τα ένζυμα της γλυκονεογένεσης εντοπίζονται στο κυτταρόσωμο, εκτός από την καρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού (εντοπίζεται στο μιτοχόνδριο)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

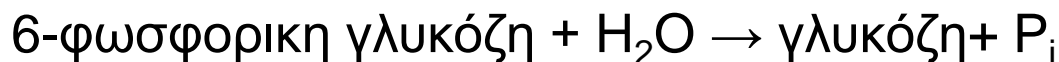
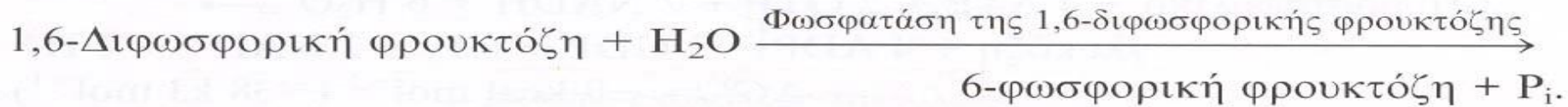
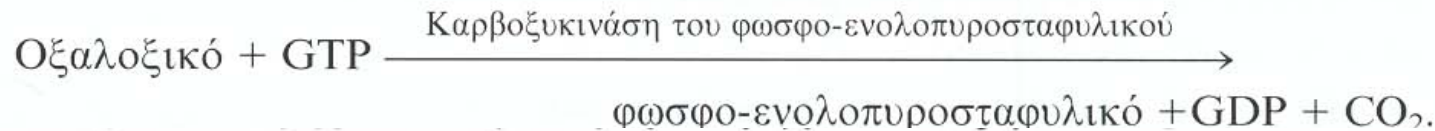
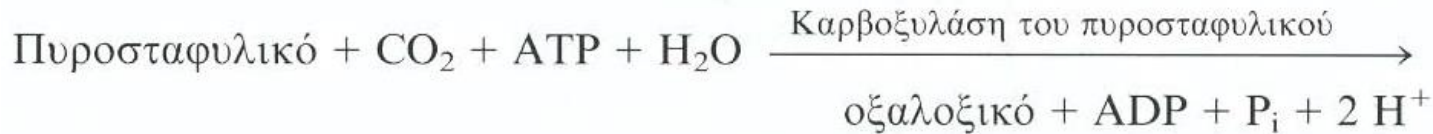
Η γλυκονεογένεση δεν είναι μια αντιστροφή της γλυκόλυσης

Αρκετές αντιδράσεις είναι μετατοπισμένες στην πλευρά σχηματισμού του πυροσταφυλικού

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

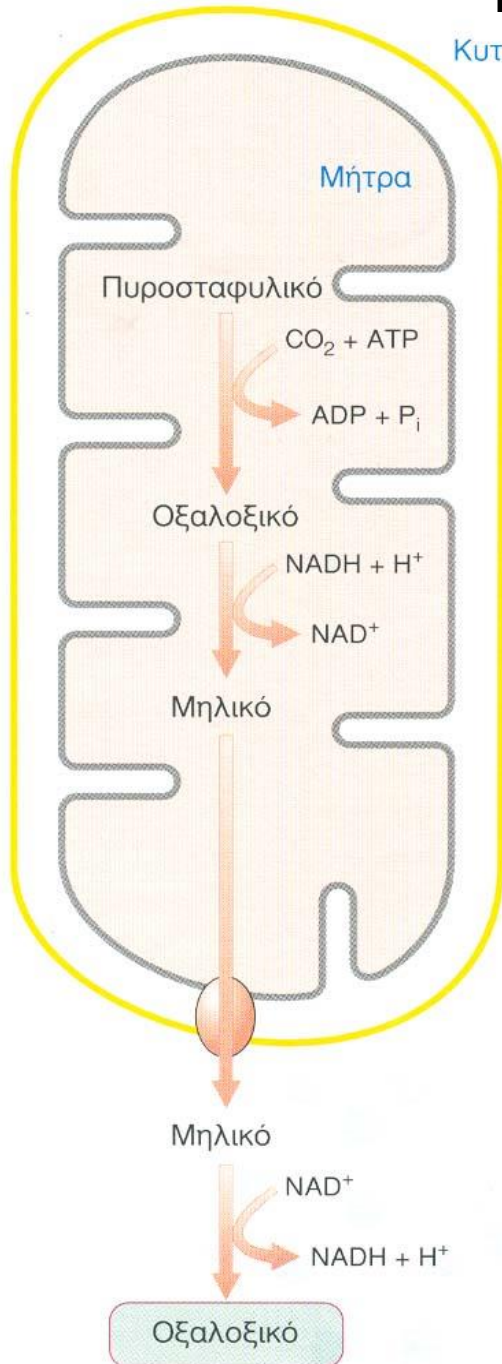


Αυτές παρακάμπτονται ως ακολούθως...



Το πυροσταφυλικό μεταφέρεται στο κυτοσόλιο σαν μηλικό

Κυτοσόλιο



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

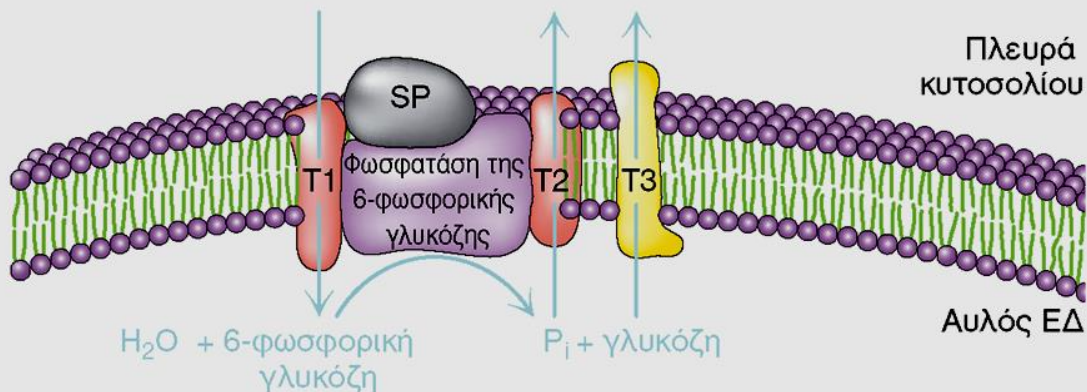
Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού είναι ενζυμο του μιτοχονδρίου αλλά η γλυκόλυση γίνεται στο κυτοσόλιο το CO_2 υπάρχει σε αφθονία στο μιτοχόνδριο

3. Μετατροπή της F-6-P σε G

Στους περισσότερους ιστούς η γλυκονεογένεση
ΣΤΑΜΑΤΑ ΕΔΩ, γιατί;

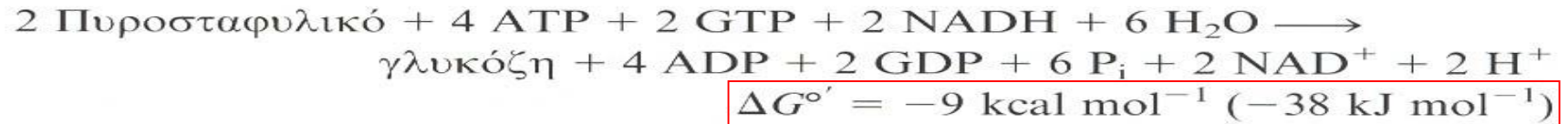
Με αυτή τη μορφή (F-6-P) η G παραμένει στο εντός του κυττάρου.

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.

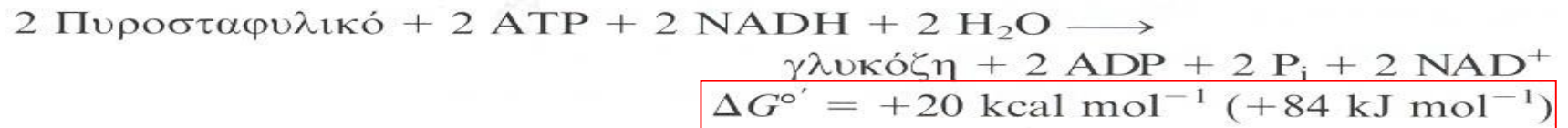


ΕΙΚΟΝΑ 16.29 Δημιουργία της γλυκόζης από την 6-φωσφορική γλυκόζη. Αρκετές πρωτεΐνες του ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ) παίζουν ρόλο στη δημιουργία της γλυκόζης από την 6-φωσφορική γλυκόζη. Ο μεταφορέας T1 μεταφέρει την 6-φωσφορική γλυκόζη μέσα στον αυλό του ΕΔ, ενώ ο T2 και ο T3 μεταφέρουν P_i και γλυκόζη αντίστοιχα πίσω στο κυτοσόλιο. 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

Γλυκόζη

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

ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ

6-Φωσφορική φρουκτόζη

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

- F-2,6-BP (+)
- AMP (+)
- ATP (-)
- Κιτρικό (-)
- H⁺ (-)

Φωσφοφρουκτοκινάση

Φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης

- (-) F-2,6-BP
- (-) AMP
- (+) Κιτρικό

1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη

Αρκετά βήματα

Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό

Καρβοξικινάση του φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού

- (-) ADP

- F-1,6-BP (+)
- ATP (-)
- Αλανίνη (-)

Κινάση του πυροσταφυλικού

Οξαλοξικό

Καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού

- (+) Ακετυλο-CoA
- (-) ADP

Πυροσταφυλικό

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

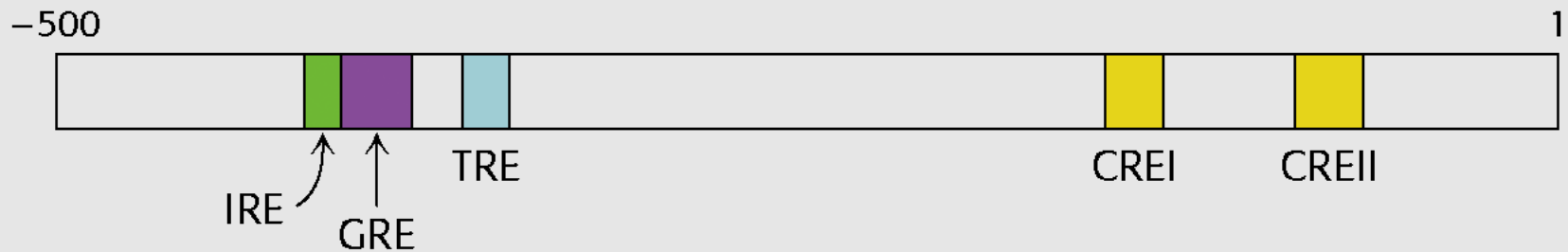
διεγείρει παραγωγή

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

Και τα δυο ενζυμα καθοριστικά για την γλυκονεογένεση

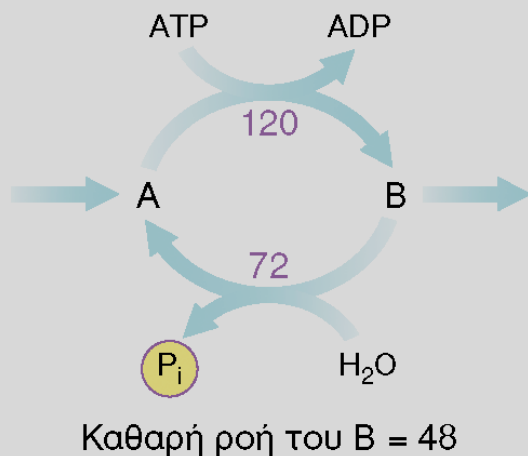
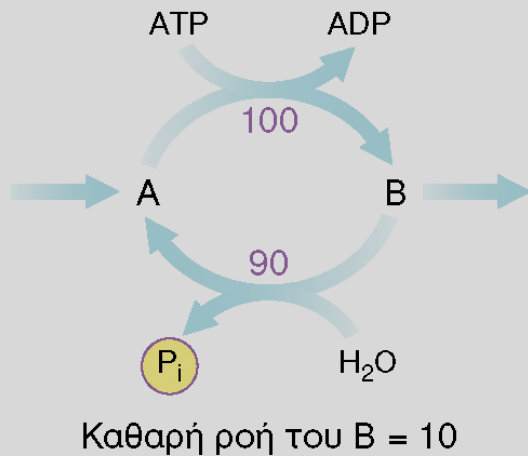
Ο μεταγραφικός έλεγχος στους ευκαριωτικούς οργανισμούς είναι πολύ πιο αργός (ώρες ή μέρες) σε αντίθεση με τον αλλοστερικό έλεγχο (δευτ/τα, λεπτά)

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**

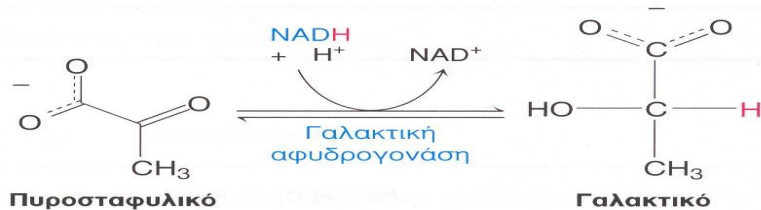
Αναφέρθηκε ότι οι δυο αντιδράσεις δεν μπορούν να είναι πλήρως ενεργές στα κύτταρα ταυτόχρονα (ονομάζονται και **μάταιοι κύκλοι**)

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 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ενώ οι μέλισσες όχι

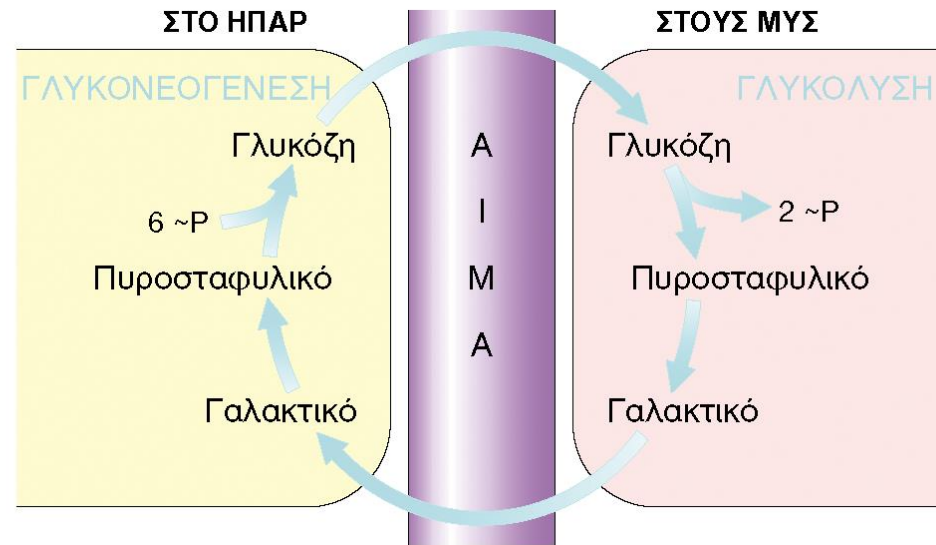
Γαλακτικό και αλανίνη χρησιμοποιούνται από άλλα όργανα

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



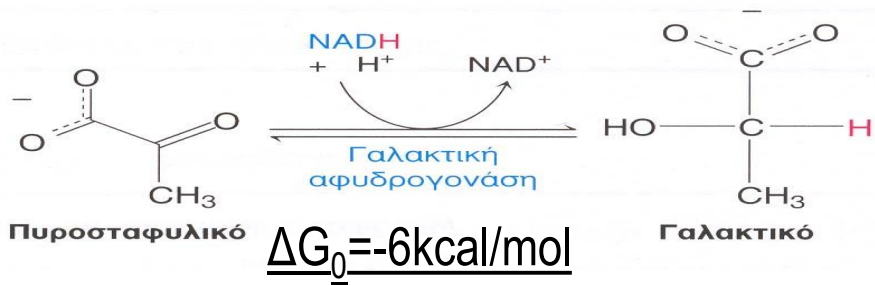
Ο σχηματισμός του γαλακτικού εξαγοράζει χρόνο και μετατοπίζει μέρος του μεταβολικού φορτίου από τους μύς προς τα άλλα όργανα

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

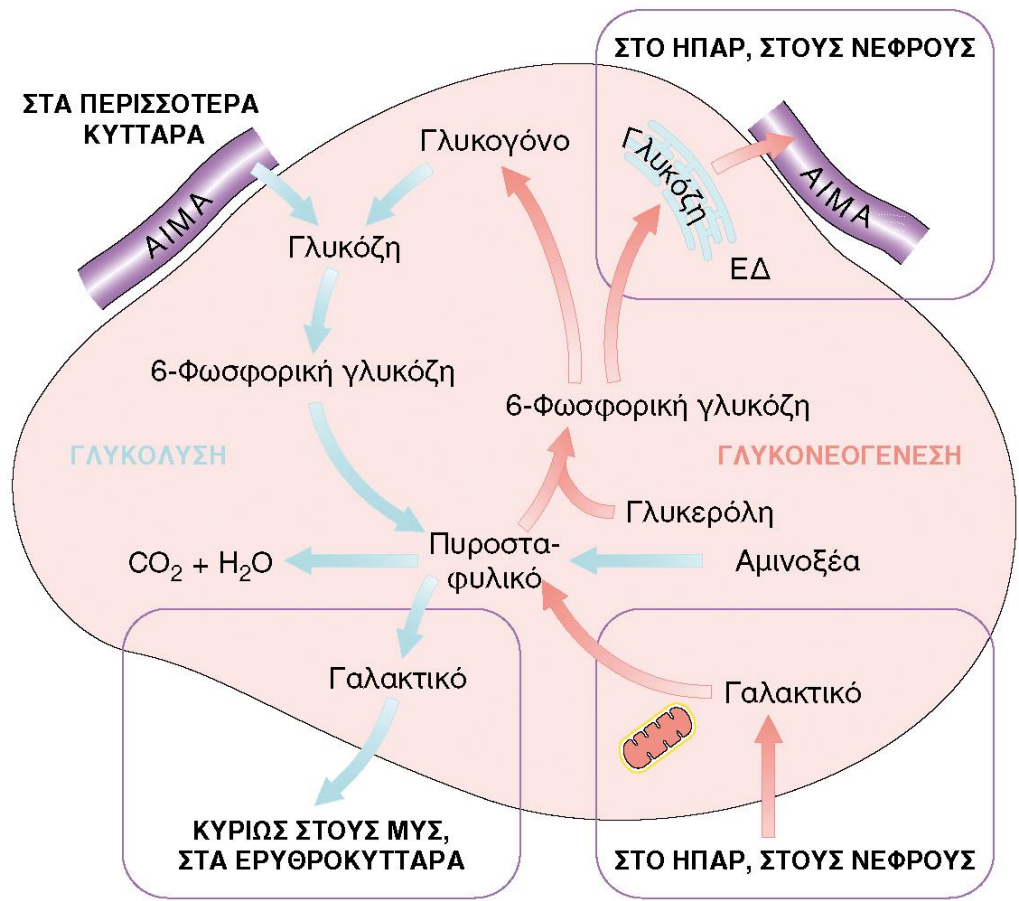
Ισοένζυμα γαλακτικής αφυδρογονάσης σε διαφορετικούς ιστούς
 τετραμερές H4, H3M, H2M2, H3M, M4 (M: σκελετικοί μύες, H: καρδιά)



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 γλυκονογένεσης. Η γλυκόλυση και η γλυκονογένεση είναι συντεταγμένες, με εξειδίκευση κατά ιστό, για να εξασφαλιστεί η αντιμετώπιση των ενεργειακών αναγκών όλων των κυττάρων που εξαρτώνται από τη γλυκόζη.