

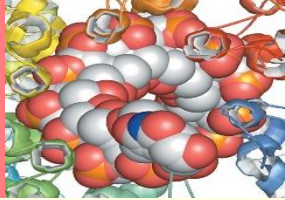
ΣΥΝΟΨΗ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΠΛΕΥΡΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ WARBURG

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΧΑΝΔΡΗΣ
ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΔΠΘ



- Πόσες αντιδράσεις έχει η γλυκόλυση?
- Σε πόσες φάσεις χωρίζεται?
- Ποια είναι τα προϊόντα της γλυκόλυσης?
- Ποιες οι πιθανές πορείες μεταβολισμού του κυρίως τελικού προϊόντος?

18.1 Ποια είναι τα βασικά χαρακτηριστικά της γλυκόλυσης;



Η γλυκόλυση αναφέρεται επίσης ως το μονοπάτι Embden-Meyerhof (ή Warburg)

- Ουσιαστικά όλα τα κύτταρα πραγματοποιούν τη γλυκόλυση
- Δέκα αντιδράσεις– ουσιαστικά οι ίδιες σε όλα τα κύτταρα, αλλά με διαφορετικές ταχύτητες
- Δύο φάσεις:
 - Στην πρώτη φάση, η γλυκόζη διασπάται σε δύο μόρια 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης
 - Στη δεύτερη φάση παράγονται δύο μόρια πυροσταφυλικού
- Τα προϊόντα είναι πυροσταφυλικό, ATP και NADH
- Υπάρχουν 3 πιθανές πορείες αξιοποίησης του πυροσταφυλικού που παράγεται στη γλυκόλυση

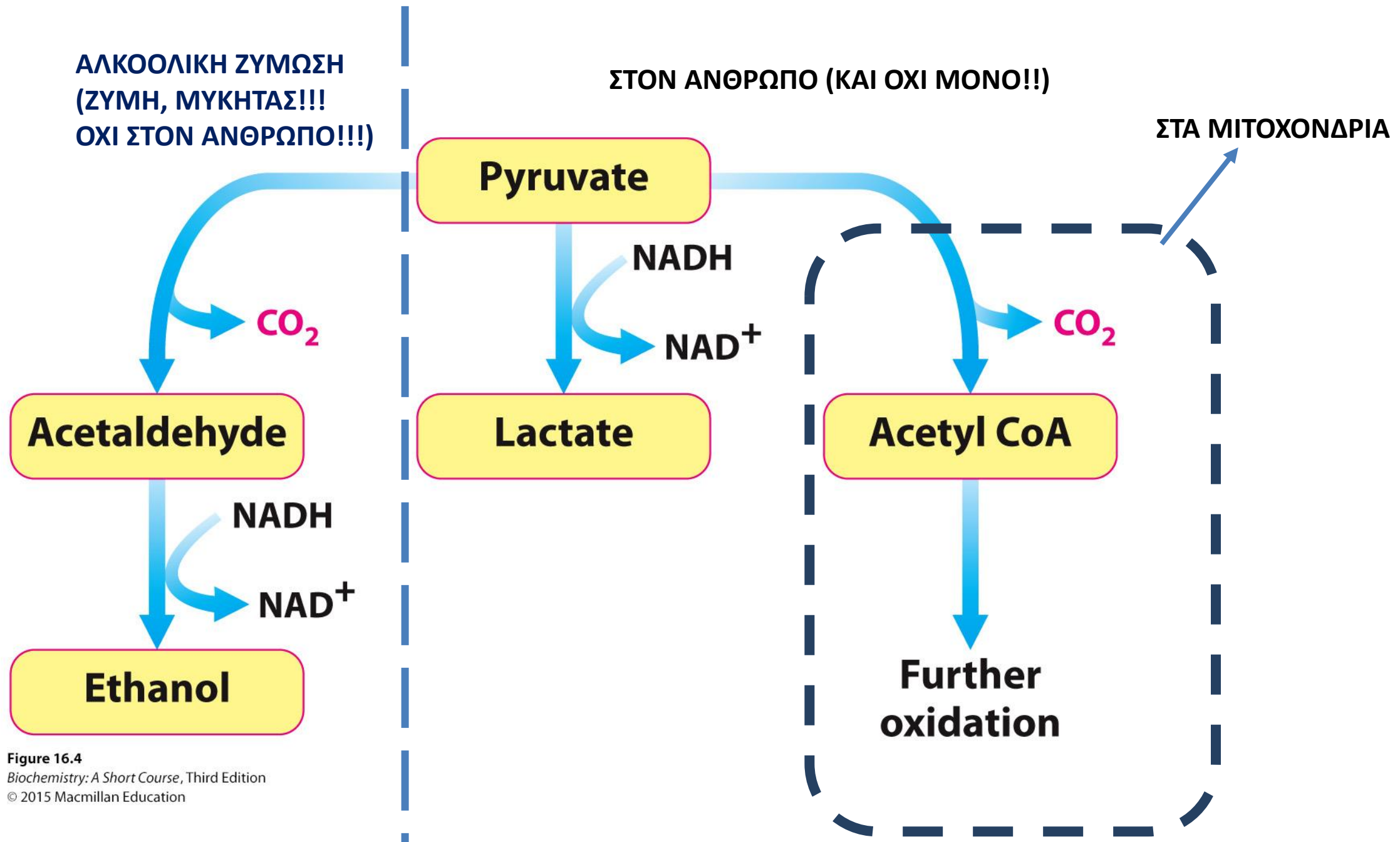
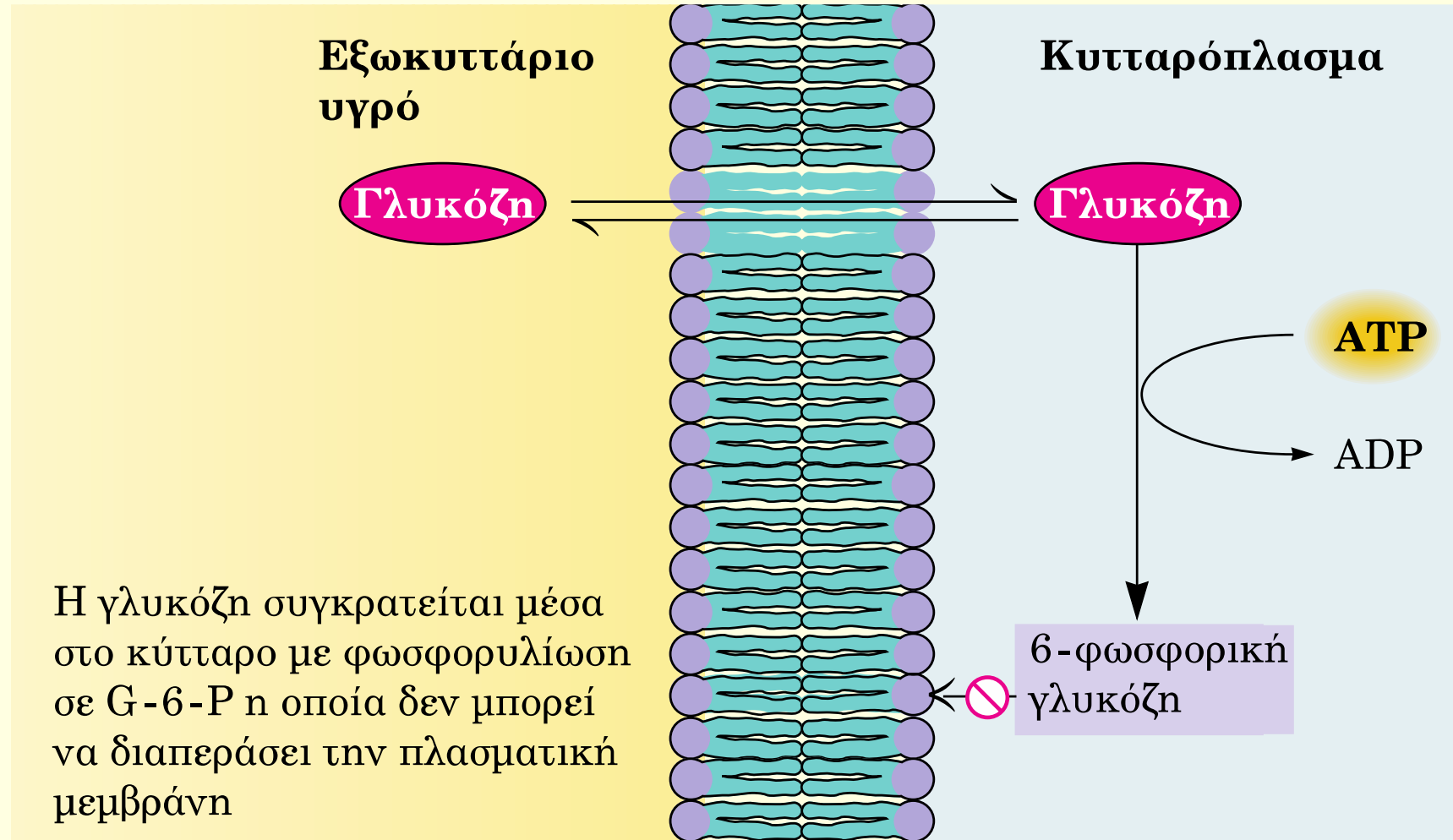
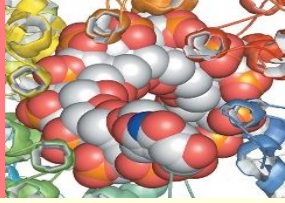


Figure 16.4
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

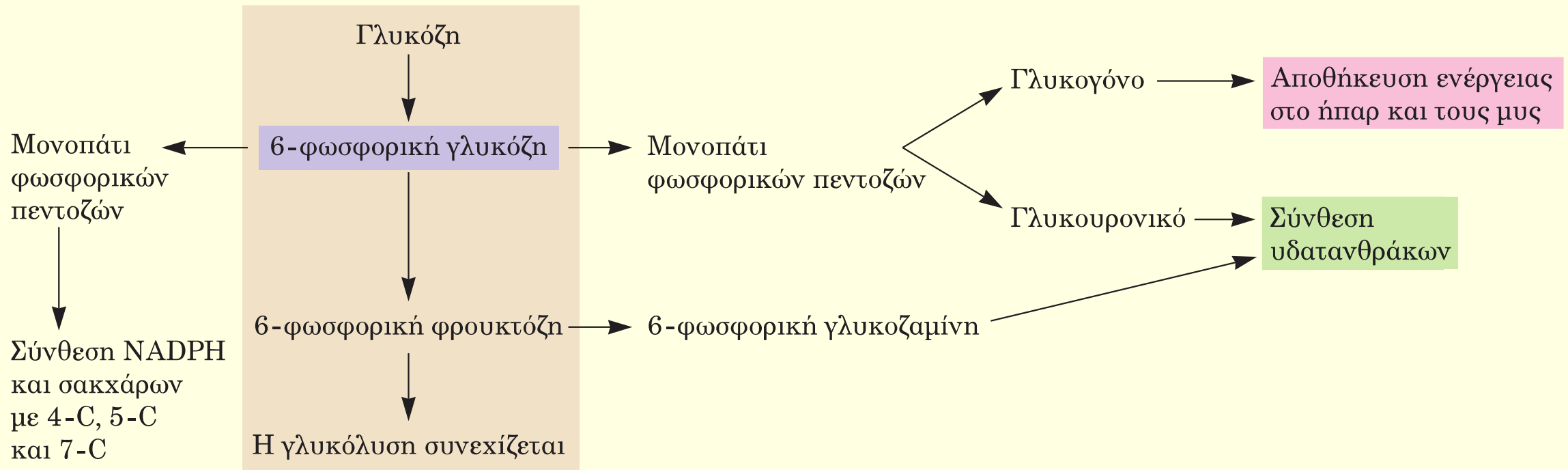
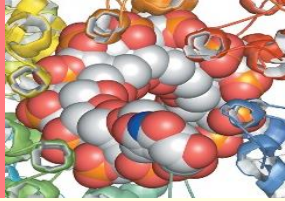
Η γλυκόζη συγκρατείται στο κύτταρο μέσω φωσφορυλίωσης προς σχηματισμό 6-φωσφορικής γλυκόζης



Copyright © 2019 Utopia Publishing

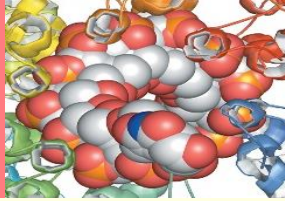
Εικόνα 18.4 Η 6-P-γλυκόζη δεν μπορεί να διασχίσει την πλασματική μεμβράνη.

Η 6-φωσφορική γλυκόζη είναι κοινός μεταβολίτης πολλών μεταβολικών μονοπατιών



Εικόνα 18.5 Η 6-φωσφορική γλυκόζη είναι ένα σημείο διακλάδωσης για διάφορα μεταβολικά μονοπάτια.

Σταθερές συγκεντρώσεις των ενδιάμεσων μεταβολιτών της γλυκόλυσης



Αυτές οι σταθερές συγκεντρώσεις χρησιμοποιούνται για να λαμβάνονται οι κυτταρικές τιμές της ΔG που παρατίθενται στον Πίνακα 18.1 και στην Εικόνα 18.22.

ΠΙΝΑΚΑΣ 18.2

Σταθερές συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της γλυκόλυσης στα ερυθροκύτταρα

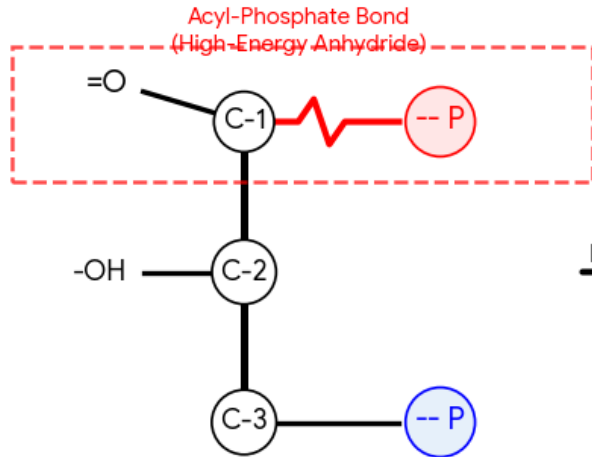
Μεταβολίτης	mM
Γλυκόζη	5,0
6-φωσφορική γλυκόζη	0,083
6-φωσφορική φρουκτόζη	0,014
1,6-διφωσφορική φρουκτόζη	0,031
Φωσφορική διϋδροξυακετόνη	0,14
3-φωσφορική γλυκεραλδεϋδη	0,019
1,3-διφωσφογλυκερικό	0,001
2,3-διφωσφογλυκερικό	4,0
3-φωσφογλυκερικό	0,12
2-φωσφογλυκερικό	0,03
Φωσφοενολοπυροσταφυλικό	0,023
Πυροσταφυλικό	0,051
Γαλακτικό	2,9
ATP	1,85
ADP	0,14
Pi	1,0

Προσαρμοσμένος από Minakami, S., and Yoshikawa, H. 1965. Thermodynamic considerations on erythrocyte glycolysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **18**:345.

Structural Differentiation & Stability: 1,3-BPG vs. 2,3-BPG

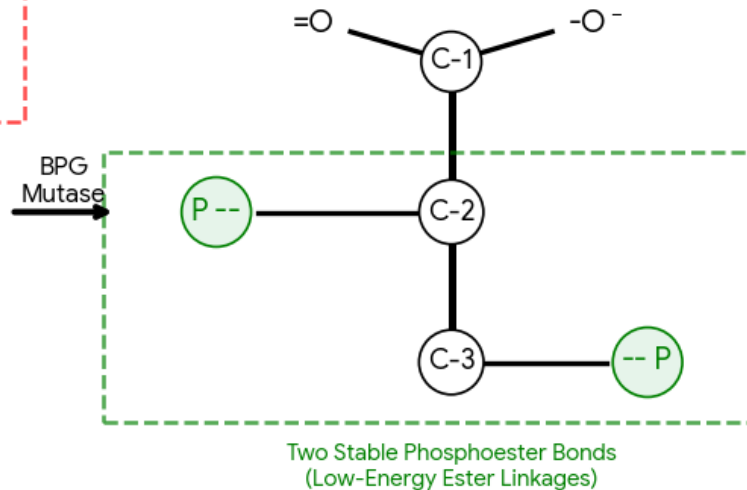
1,3-Bisphosphoglycerate (1,3-BPG)

High Energy • Unstable • Rapidly Metabolized



2,3-Bisphosphoglycerate (2,3-BPG)

Low Energy • Stable • Accumulates in Cell



Bond Character:

1x High-energy acyl-phosphate (C-1)

Metabolic Fate:

1x Standard phosphoester (C-3)

Instantly yields ATP via Phosphoglycerate Kinase;
Cannot accumulate due to thermodynamic instability.

2x Standard phosphoester (C-2 & C-3)

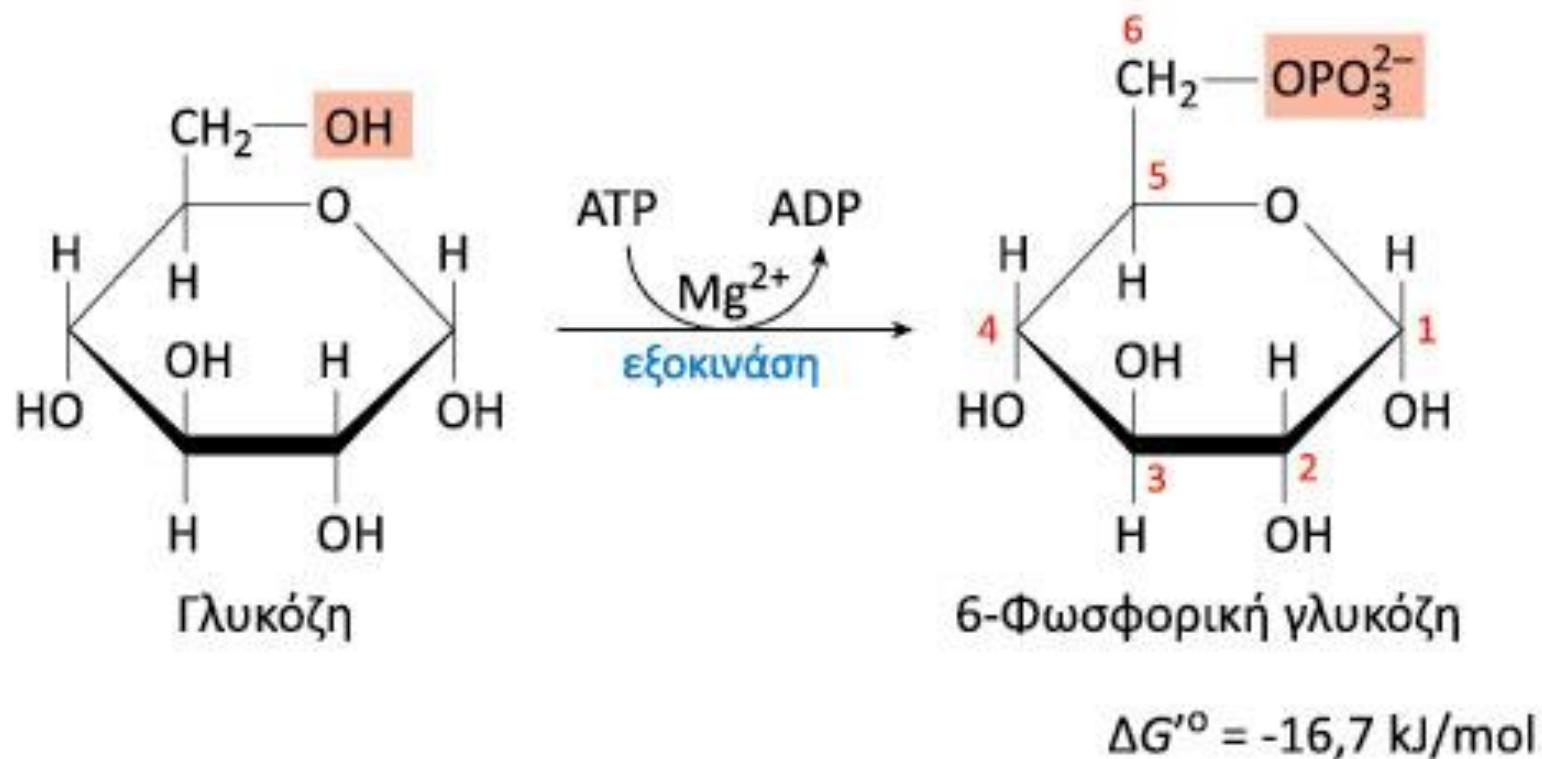
No high-energy bonds present

Stored stably in erythrocytes as an allosteric
regulator to modulate Hemoglobin oxygen affinity.

Το 2,3-BPG δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την άμεση παραγωγή ATP. Επειδή είναι σταθερό και η διάσπασή του (από μια ειδική φωσφατάση) ελέγχεται αυστηρά, το κύτταρο μπορεί να το **αποθηκεύσει και να το συσσωρεύσει** σε υψηλές συγκεντρώσεις. Στο 2,3 διφωσφογλυκερινικό ο δεσμός στον άνθρακα 2 είναι φωσφοδιεστερικός. Που άλλου έχουμε φωσφοδιεστερικούς δεσμούς? Γιατί?

ΟΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΥΨΗΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΔG ΥΠΟΚΕΙΝΤΑΙ ΣΕ ΑΥΣΤΗΡΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Γιατί?

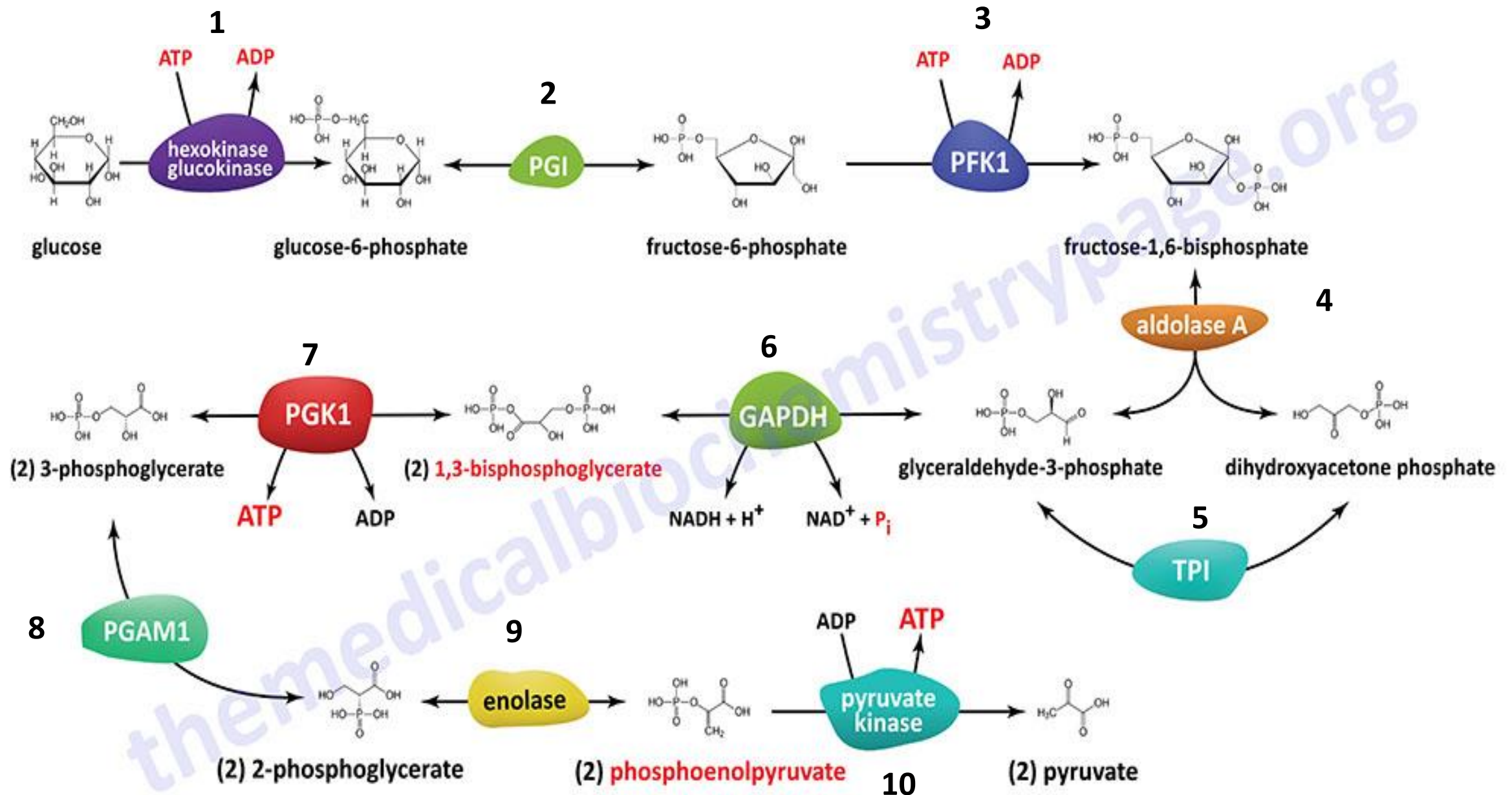


Η ΕΞΟΚΙΝΑΣΗ ΕΧΕΙ ΥΨΗΛΗ ΣΥΓΓΕΝΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΓΛΥΚΟΖΗ. Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΕΧΕΙ ΥΨΗΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΔG!!

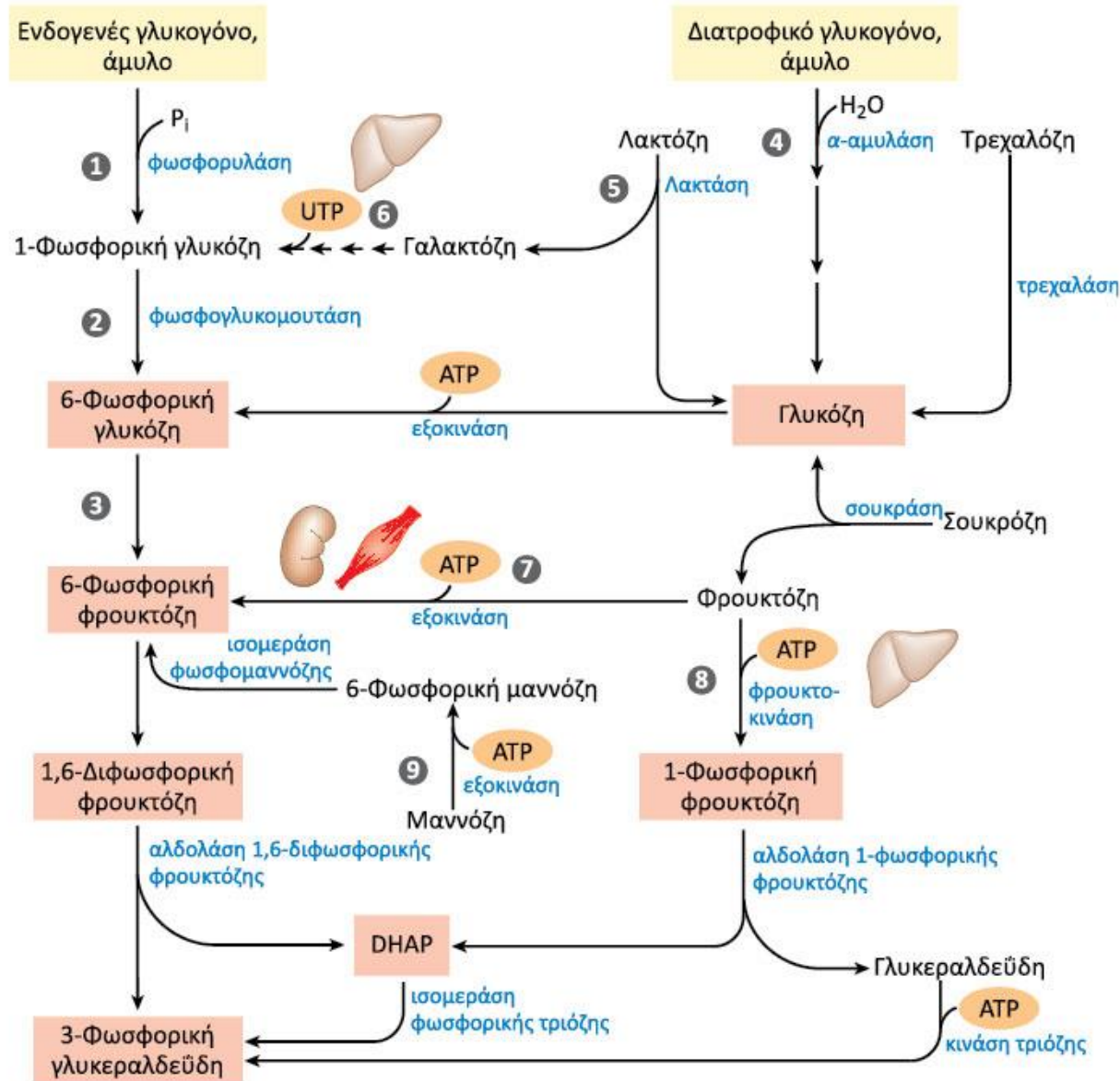
ΓΙΑ ΥΨΗΛΑ $-\Delta G$:

- Επειδή η αντίδραση απελευθερώνει τεράστια ποσά ενέργειας, κινείται ουσιαστικά μόνο προς μία κατεύθυνση. Μόλις το κύτταρο επιτρέψει να συμβεί μια τέτοια αντίδραση, το υπόστρωμα **«δεσμεύεται» να προχωρήσει** μέχρι το τέλος του μονοπατιού.
 - *Παράδειγμα:* Στη γλυκόλυση, η αντίδραση της φωσφοφρουκτοκινάσης-1 (PFK-1), που μετατρέπει τη φρουκτόζη-6-φωσφορική σε φρουκτόζη-1,6-διφωσφορική, έχει υψηλά αρνητικό ΔG και αποτελεί το κύριο σημείο ελέγχου
-
- Στις αντιδράσεις που είναι κοντά στην ισορροπία (ΔG σχεδόν 0), **η ταχύτητα καθορίζεται απλά από το πόσο υπόστρωμα ή προϊόν υπάρχει (νόμος δράσης των μαζών).**
Αντίθετα, στις αντιδράσεις με υψηλά αρνητικό ($-\Delta G$) η συσσώρευση προϊόντος δεν μπορεί να σταματήσει την αντίδραση από μόνη της. Επομένως, ο μόνος τρόπος να ελεγχθούν είναι να ρυθμιστεί η δραστηριότητα του ίδιου του ενζύμου μέσω:
 - **Αλλοστερικής ρύθμισης:** Μόρια-σηματοδότες (όπως το ATP, το AMP ή το κιτρικό) ενώνονται με το ένζυμο και του αλλάζουν σχήμα, ενεργοποιώντας το ή απενεργοποιώντας το.
 - **Ορμονικού ελέγχου:** Μέσω ορμονών (π.χ. ινσουλίνη, γλυκαγόνη) που προκαλούν ομόλογη τροποποίηση (π.χ. φωσφορυλίωση).

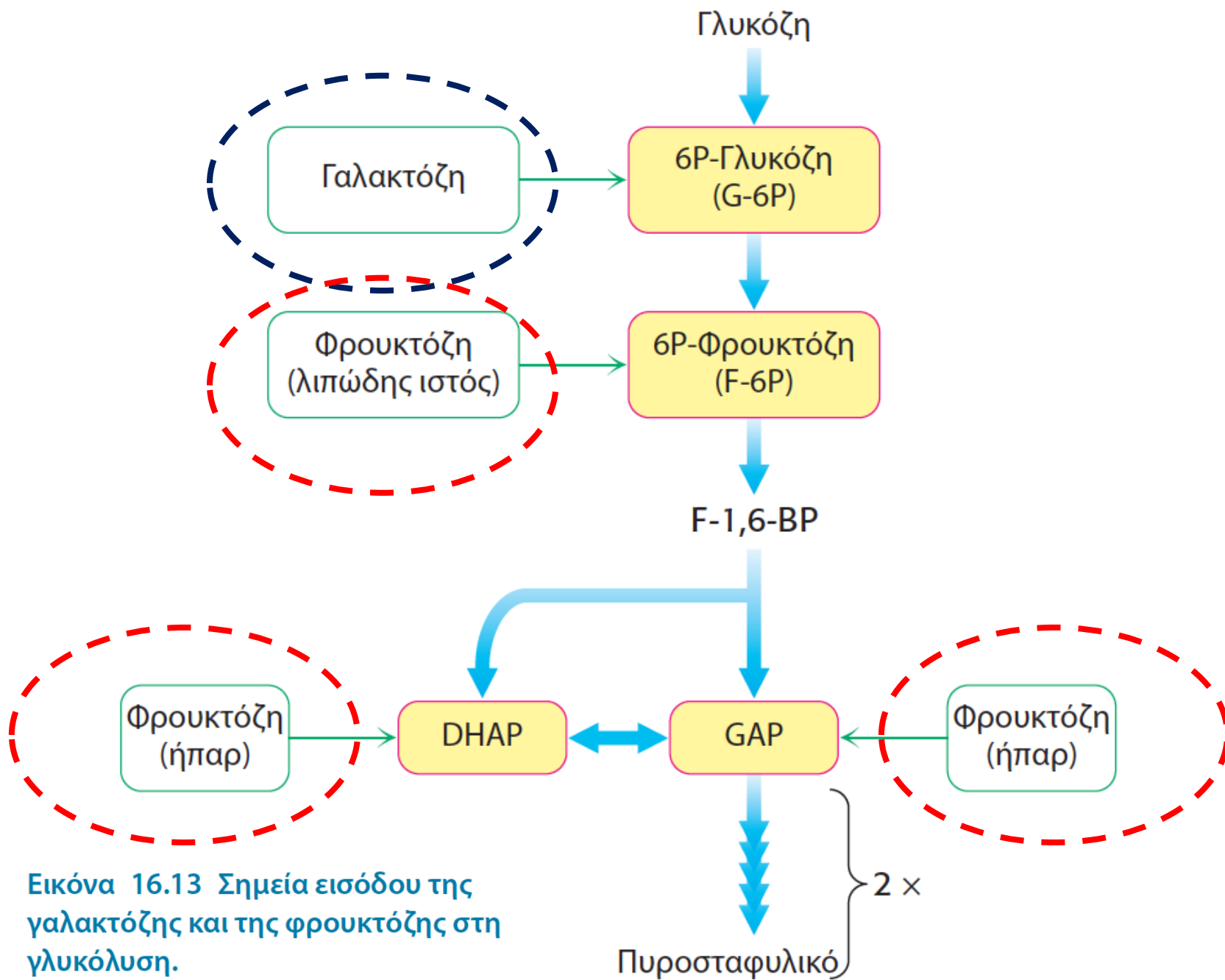
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ – ΠΡΟΣΕΞΤΕ ΤΙΣ ΜΗ ΑΝΤΙΣΤΡΕΠΤΕΣ



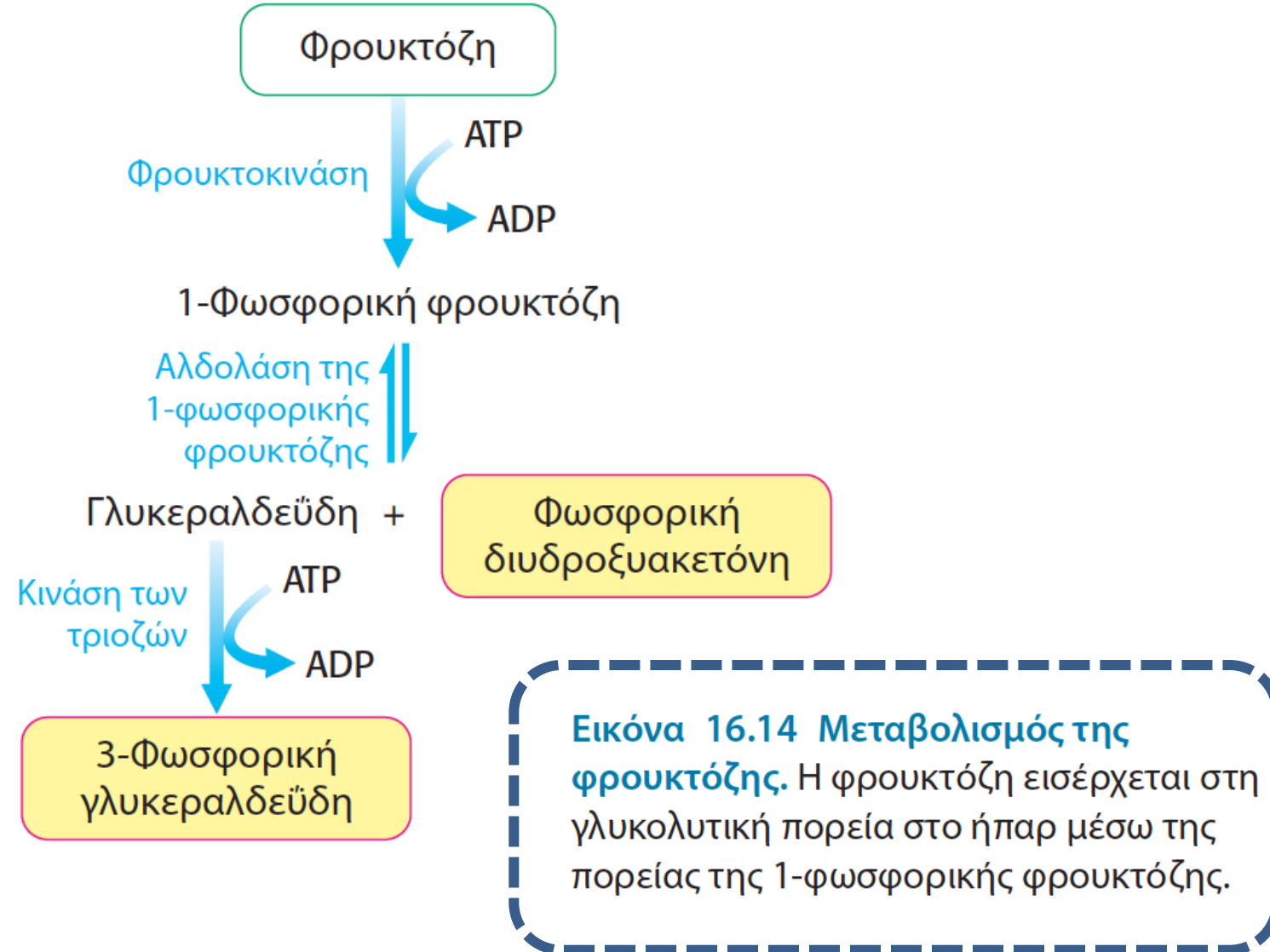
ΑΛΛΑ ΣΑΚΧΑΡΑ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΕΙΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ



Εικόνα 14-9 Είσοδος του διατροφικού γλυκογόνου, του αμύλου, των δισακχαριτών και των εξοζών στο προπαρασκευαστικό στάδιο της γλυκόλυσης. Τα αριθμημένα στάδια περιγράφονται στο κείμενο.



Εικόνα 16.13 Σημεία εισόδου της γαλακτόζης και της φρουκτόζης στη γλυκόλυση.



ΠΩΣ Η ΦΡΟΥΚΤΟΖΗ ΠΑΡΑΚΑΜΠΤΕΙ ΤΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ

Figure 16.8 Fructose metabolism.

Fructose enters the glycolytic pathway in the liver through the fructose 1-phosphate pathway

- Η ΦΡΟΥΚΤΟΖΗ ΠΑΡΑΚΑΜΠΤΕΙ ΤΑ ΑΡΧΙΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ
- ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΣΥΣΩΡΡΕΥΣΗ ΤΡΙΟΖΩΝ
- ΣΕ ΑΝΑΒΟΛΙΣΜΟ ΚΑΙ ΣΕ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΛΙΠΟΥΣ

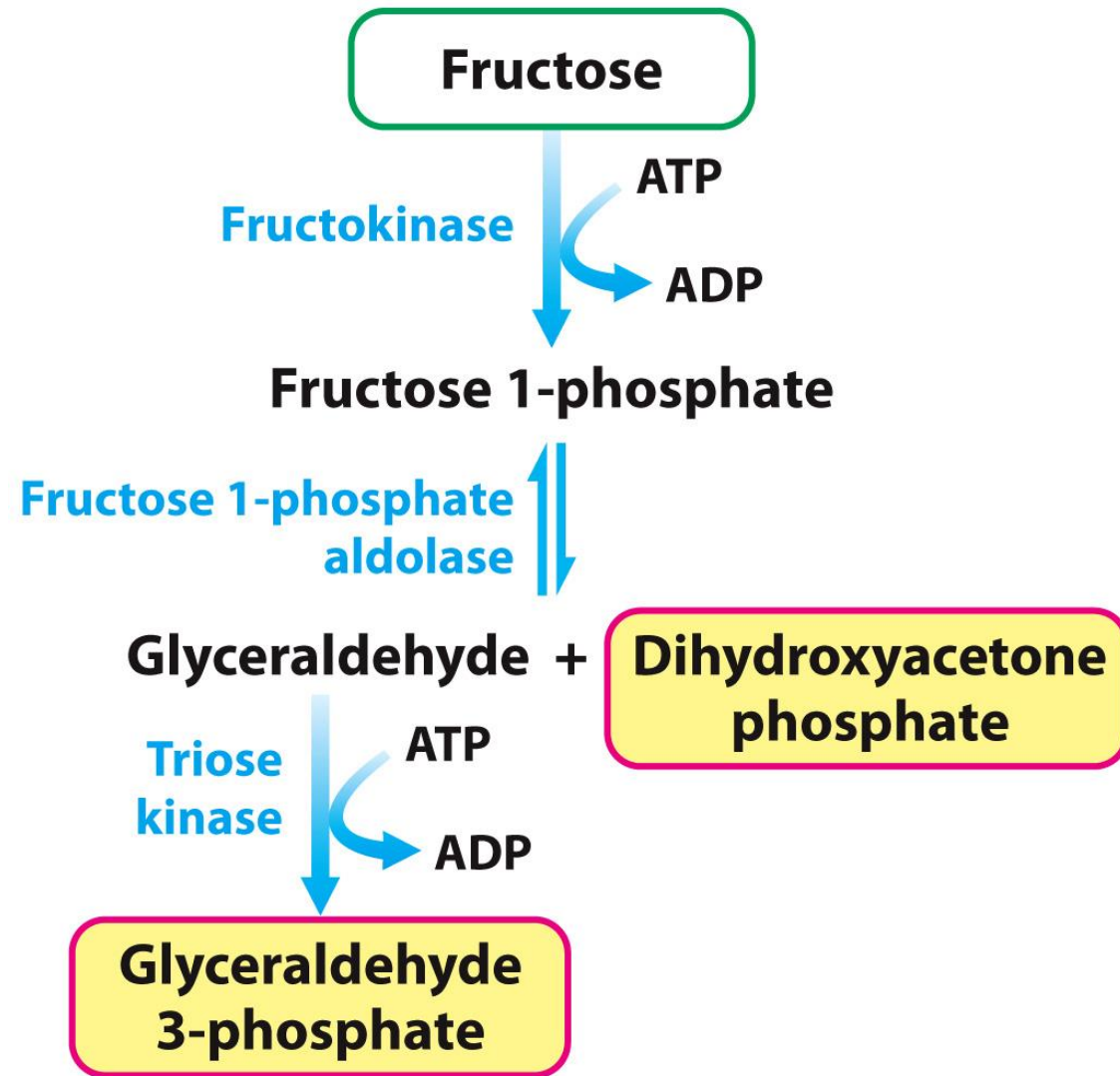


Figure 16.8
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

- Ποια ένζυμα μπορούν να φωσφορυλιώσουν την γλυκόζη?
 - Βασική τους διαφορά?

Χαρακτηριστικό	Εξοκινάση (Τύποι I, II, III)	Γλυκονικάση (Τύπος IV)
Κύριος Ιστός	Όλοι οι εξωηπατικοί ιστοί (π.χ. μύες, εγκέφαλος)	Ήπαρ και β-κύτταρα του παγκρέατος
Συγγένεια με Γλυκόζη (Km)	Πολύ υψηλή συγγένεια (Χαμηλή Km 0.1-0.01mM)	Χαμηλή συγγένεια (Υψηλή Km 5-10 mM)
Αναστολή από το Προϊόν (G6P)	Ναι , αναστέλλεται αλλοστερικά από τη Γλυκόζη-6-Φωσφορική	Όχι , δεν αναστέλλεται από τη Γλυκόζη-6-Φωσφορική
Ρυθμιστική Πρωτεΐνη	Όχι	Ναι , ρυθμίζεται από την GKRP (Ρυθμιστική Πρωτεΐνη της Γλυκοκινάσης)
Ορμονική Ρύθμιση	Μικρή έως μηδενική επίδραση	Έντονη διέγερση (επαγωγή έκφρασης) από την ινσουλίνη

Σε ποιο κυτταρικό διαμέρισμα λαμβάνει χώρα η βασική οδός της γλυκόλυσης στα ευκαρυωτικά κύτταρα

- A. Στη μήτρα (matrix) των μιτοχονδρίων**
- B. Στο κυτταρόπλασμα (κυτοσόλη)**
- C. Στον εσωτερικό μιτοχονδριακό υμένα**
- D. Στον μεμβρανικό χώρο μεταξύ των δύο υμένων του μιτοχονδρίου**

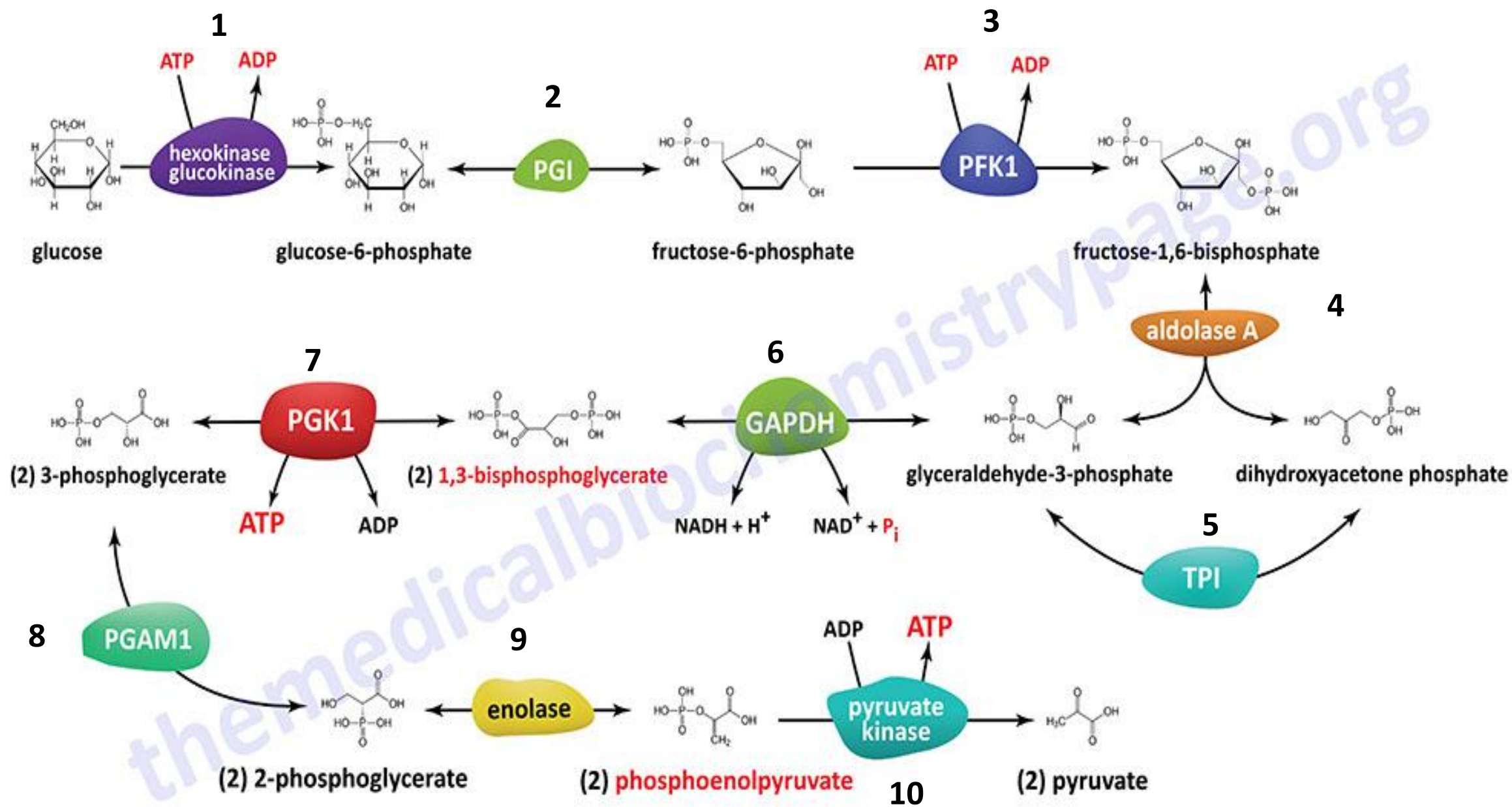
- Τα 3 μη αντιστρεπτά βήματα της γλυκόλυσης και πώς ρυθμίζονται.**
- Τη διαφορά μεταξύ αερόβιας και αναερόβιας αναπλήρωσης του NAD⁺**

Η πρώτη μη αναστρέψιμη αντίδραση της γλυκόλυσης καταλύεται από την εξοκινάση.

Ποιος είναι ο βασικός μηχανισμός ρύθμισης της τυπικής εξοκινάσης στους εξωηπατικούς ιστούς (π.χ. σκελετικούς μυς);

- A. Αναστέλλεται αλλοστερικά από το ίδιο της το προϊόν, τη γλυκόζη-6-φωσφορική.**
- B. Ενεργοποιείται αλλοστερικά από υψηλά επίπεδα ενδοκυττάριου ATP.**
- C. Αναστέλλεται ανταγωνιστικά από υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερης γλυκόζης στο πλάσμα.**
- D. Ενεργοποιείται άμεσα από τη δράση της ορμόνης γλυκαγόνης.**

Show hint

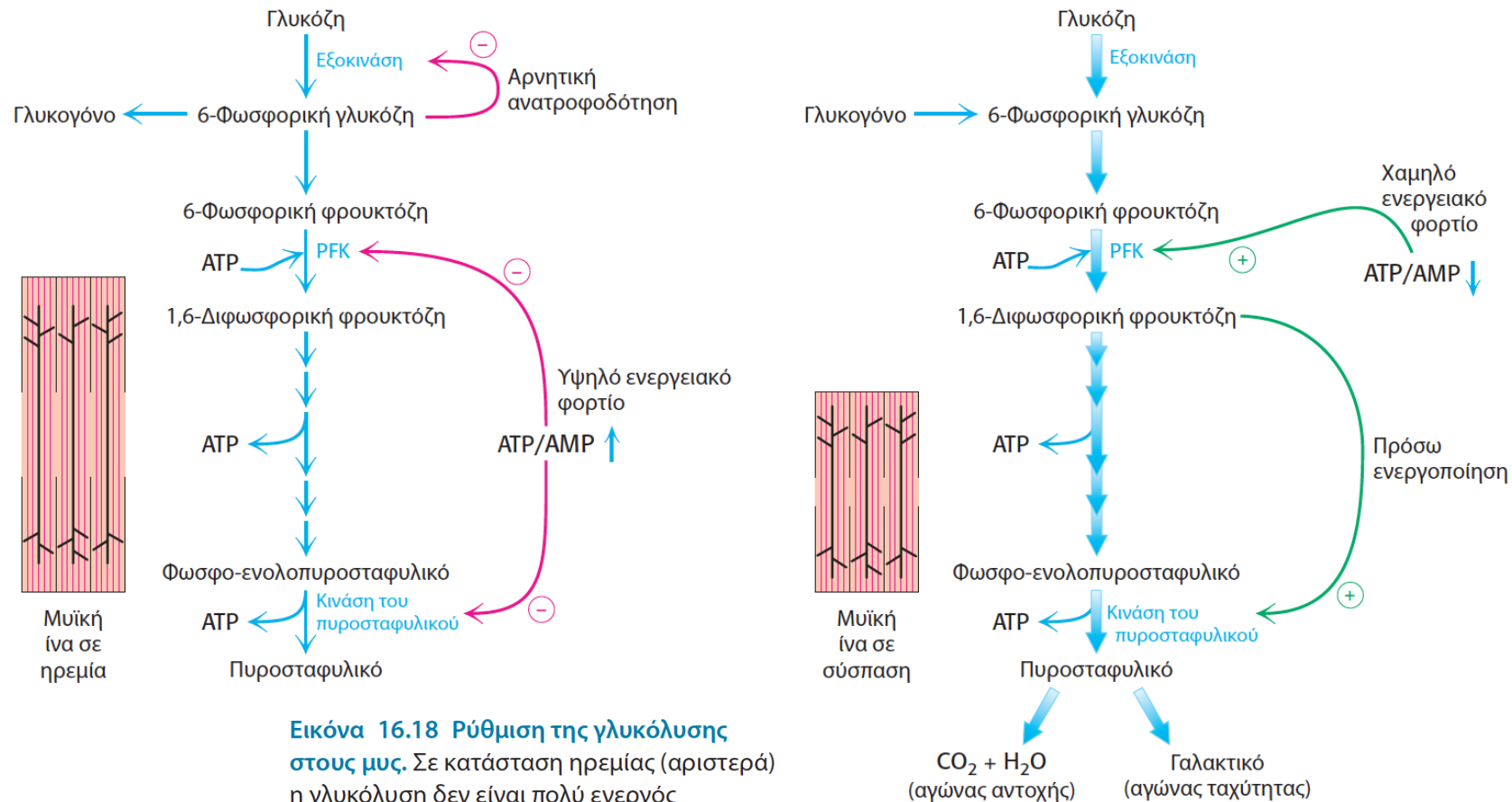


Αντίδραση 3 (ΜΗ ΑΝΤΙΣΤΡΕΠΤΗ): Φωσφοφρουκτοκινάση (PFK-1)

Η PFK-1 καταλύει το κυρίως ρυθμιστικό βήμα (COMMITMENT STEP) στη γλυκόλυση!

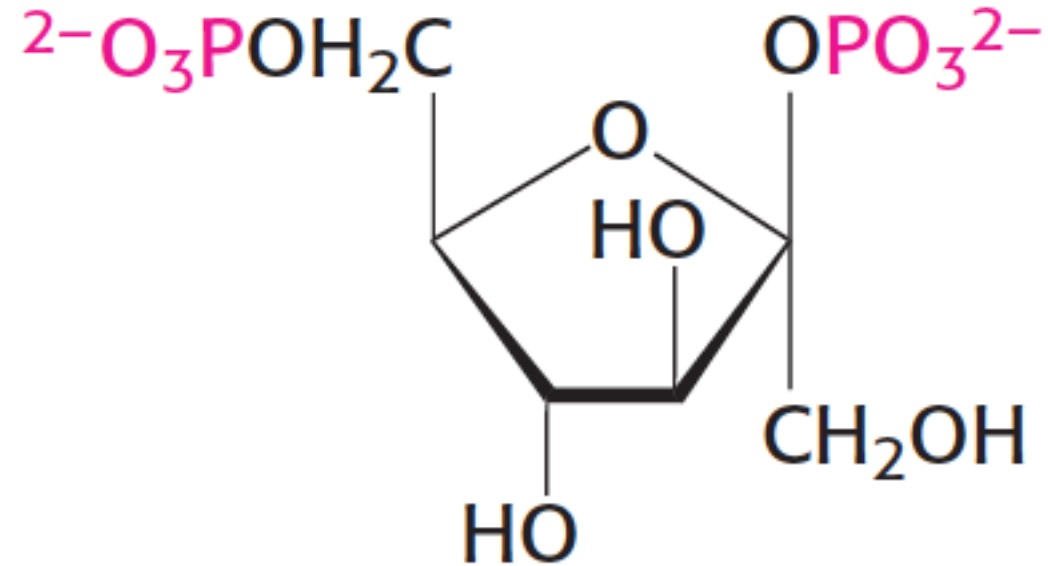
- Η τρίτη προπαρασκευαστική αντίδραση της γλυκόλυσης
- Δεσμευτικό βήμα και μεγάλη, αρνητική ΔG – σημαίνει ότι η PFK ρυθμίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό
- Το ATP είναι και υπόστρωμα και αλλοστερικός αναστολέας· το AMP ενεργοποιεί
- Το κιτρικό είναι επίσης αλλοστερικός αναστολέας
- Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη είναι αλλοστερικός ενεργοποιητής
- Η ενεργότητα της PFK αυξάνεται όταν η ενεργειακή κατάσταση είναι μειωμένη
- Η ενεργότητα της PFK μειώνεται όταν η ενεργειακή κατάσταση είναι αυξημένη

Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΑΥΤΗ ΕΙΝΑΙ ΔΕΣΜΕΥΤΙΚΗ ΚΑΘΩΣ ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΔΙΟΧΕΤΕΥΤΕΙ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ ΕΝΩ Η 6-ΦΩΣΦΟΡΟΓΛΥΚΟΖΗ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΙΟΧΕΤΕΥΤΕΙ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΟΔΟΥΣ (ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΩΣ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟ Η ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΕΝΤΟΖΩΝ



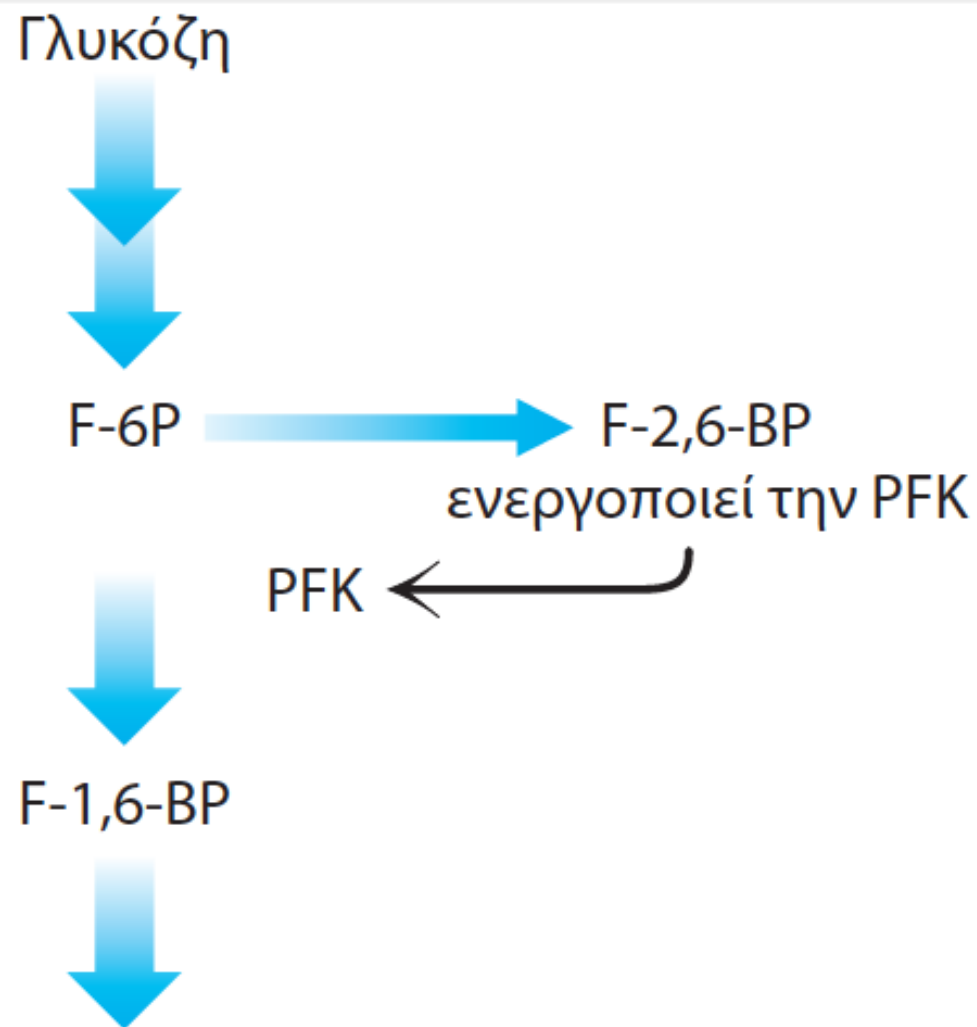
Εικόνα 16.18 Ρύθμιση της γλυκόλυσης στους μυς. Σε κατάσταση ηρεμίας (αριστερά) η γλυκόλυση δεν είναι πολύ ενεργός (λεπτά βέλη). Η υψηλή συγκέντρωση ATP αναστέλλει τη φωσφοφρουκτοκινάση (PFK), την κινάση του πυροσταφυλικού και την εξοκινάση. Η 6-φωσφορική γλυκόζη μετατρέπεται σε γλυκογόνο (Κεφάλαιο 21). 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.

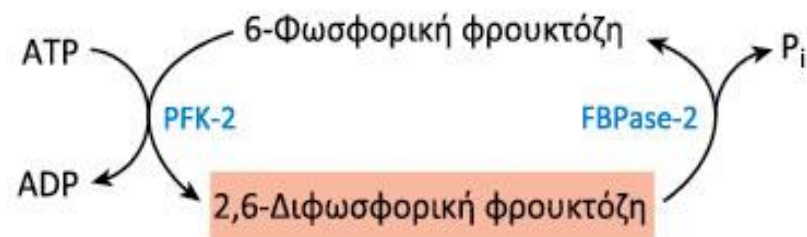
2,6 ΔΙΦΩΣΦΟΡΟΦΡΟΥΚΤΟΖΗ: ΕΝΑΣ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΗΣ.....



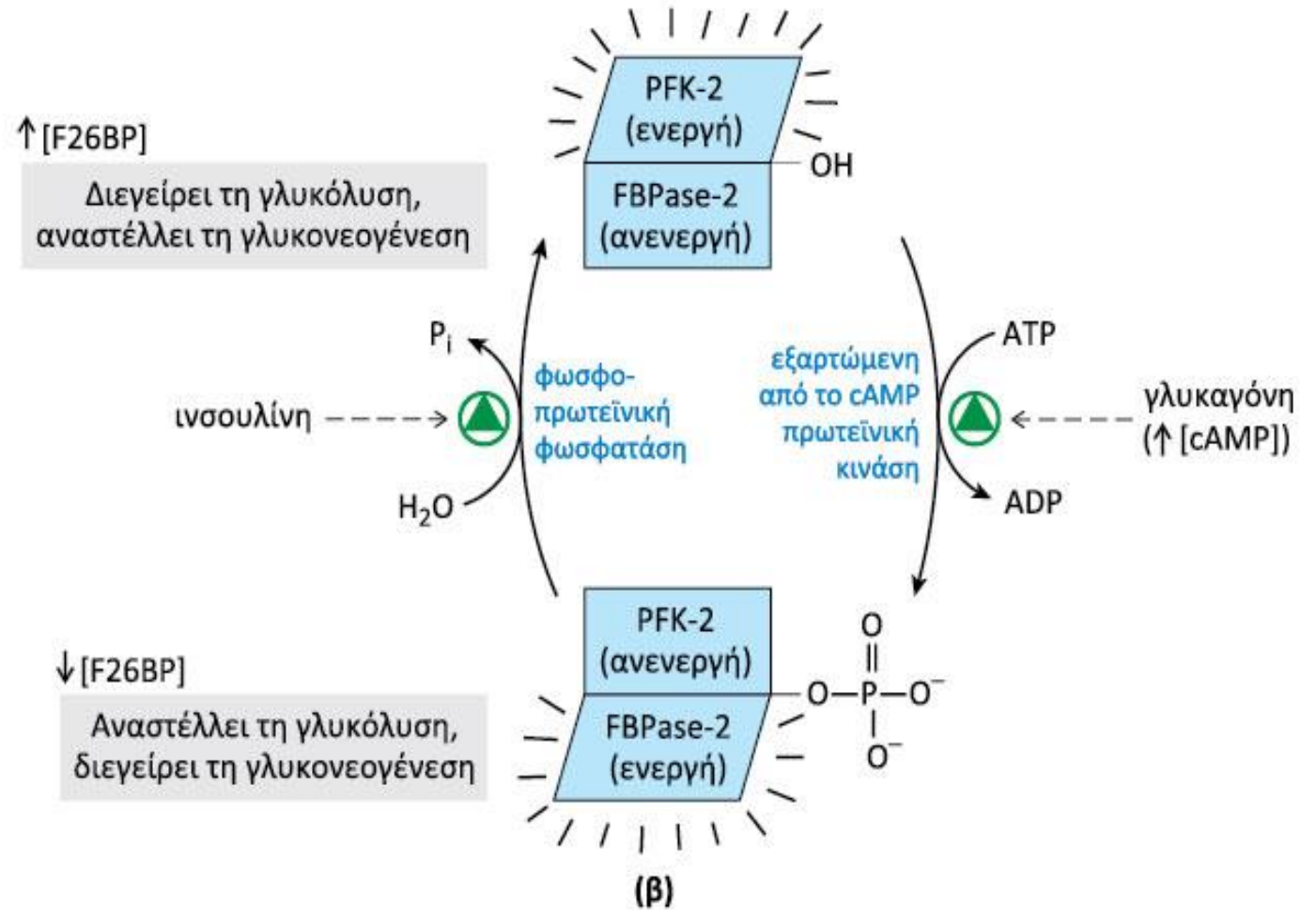
2,6-Διφωσφορική φρουκτόζη
(F-2,6-BP)

Εικόνα 16.19 Ρύθμιση της φωσφοφρουκτοκινάσης από τη 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, η 6-φωσφορική φρουκτόζη (F-6P) ενεργοποιεί το ένζυμο φωσφοφρουκτοκινάση μέσω ενός ενδιάμεσου, της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης (F-2,6-BP).

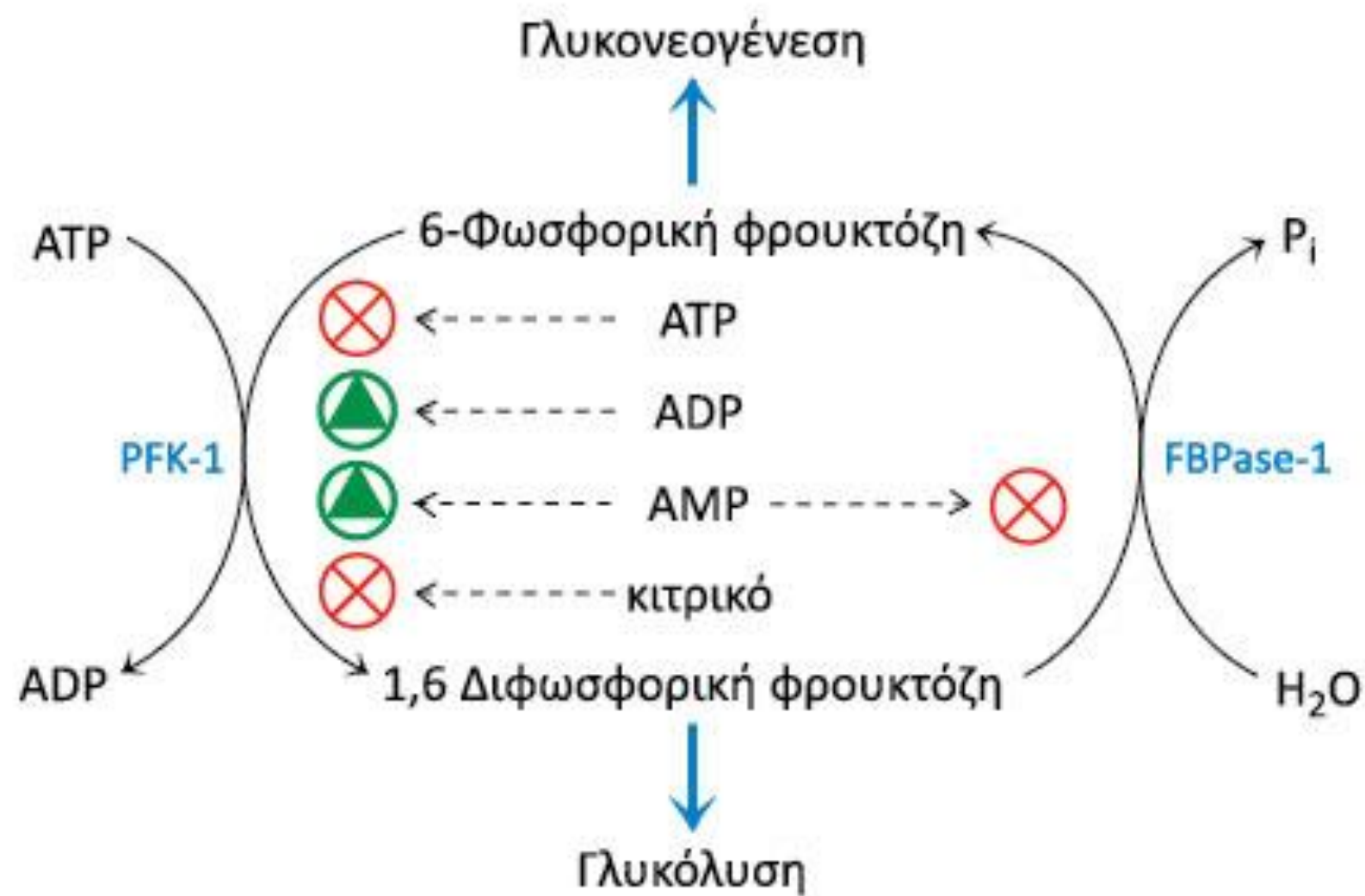




(α)

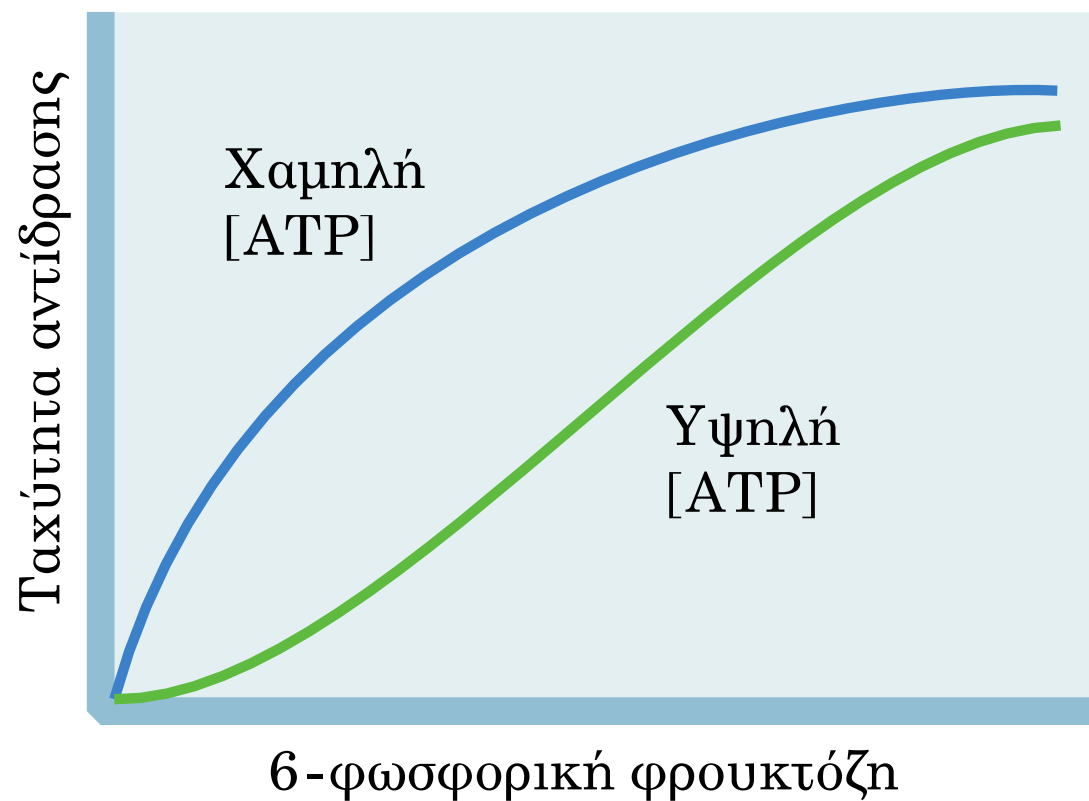


Εικόνα 14-25 Ρύθμιση του επιπέδου της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης. (α) Η κυτταρική συγκέντρωση του ρυθμιστή 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη (F26BP) καθορίζεται από τους ρυθμούς σύνθεσής της από τη φωσφοφρουκτοκινάση-2 (PFK-2) και της διάσπασής της από τη φωσφατάση της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης (FBPase-2). (β) Και οι δύο ενζυμικές δραστηριότητες αποτελούν μέρος της ίδιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας και ρυθμίζονται αμοιβαία από την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη.



Εικόνα 14-23 Ρύθμιση της φωσφοφρουκτοκινάσης-1 (PFK-1) και της φωσφατάσης της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης (FBPase-1).

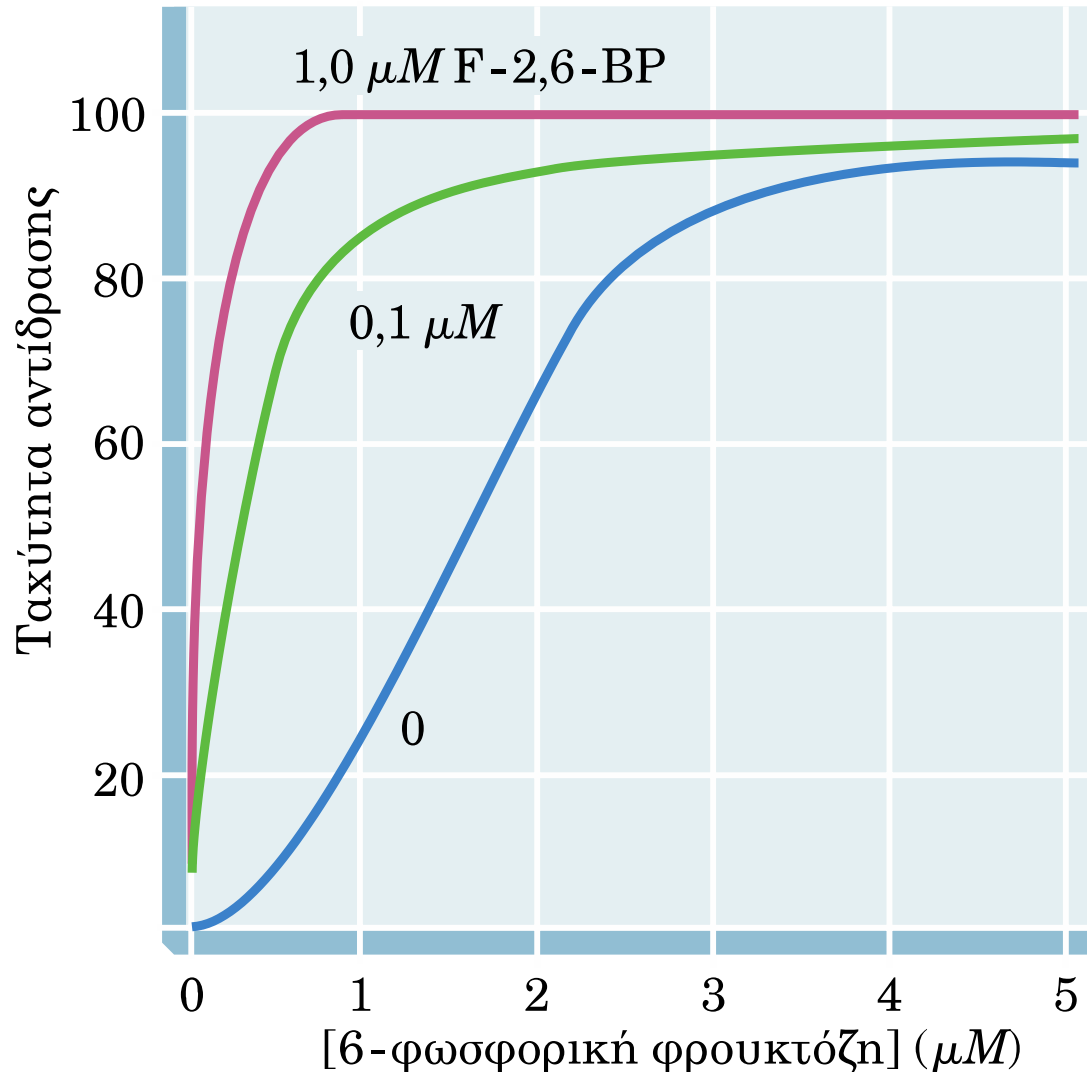
Η ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ PFK1 ΡΥΘΜΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ATP



Copyright © 2019 Utopia Publishing

Εικόνα 18.9 Σε υψηλή [ATP], η φωσφοφρουκτοκινάση (PFK) συμπεριφέρεται συνεργατικά και η γραφική παράσταση της ενεργότητας είναι σιγμοειδής.

Η φωσφοφρουκτοκινάση (PFK-1) ενεργοποιείται από τη 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη



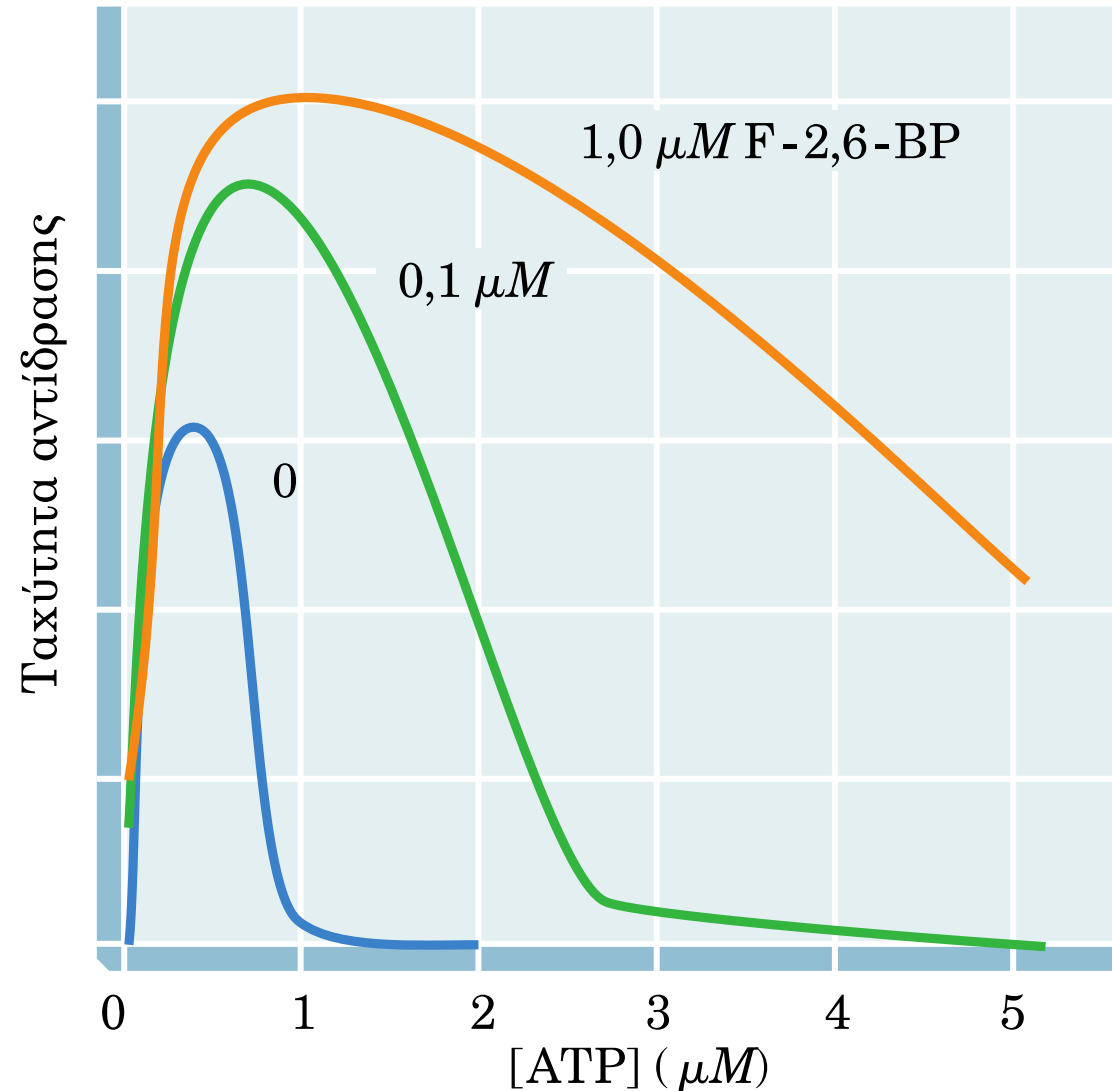
Εικόνα 18.10

Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη ενεργοποιεί τη φωσφοφρουκτοκινάση αυξάνοντας τη συγγένεια του ενζύμου για την 6-φωσφορική φρουκτόζη και αποκαθιστώντας την εξάρτηση της ενζυμικής ενεργότητας από τη συγκέντρωση του υποστρώματος (καμπύλη υπερβολής).

Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη αντιστρέφει την αναστολή της PFK από το ATP

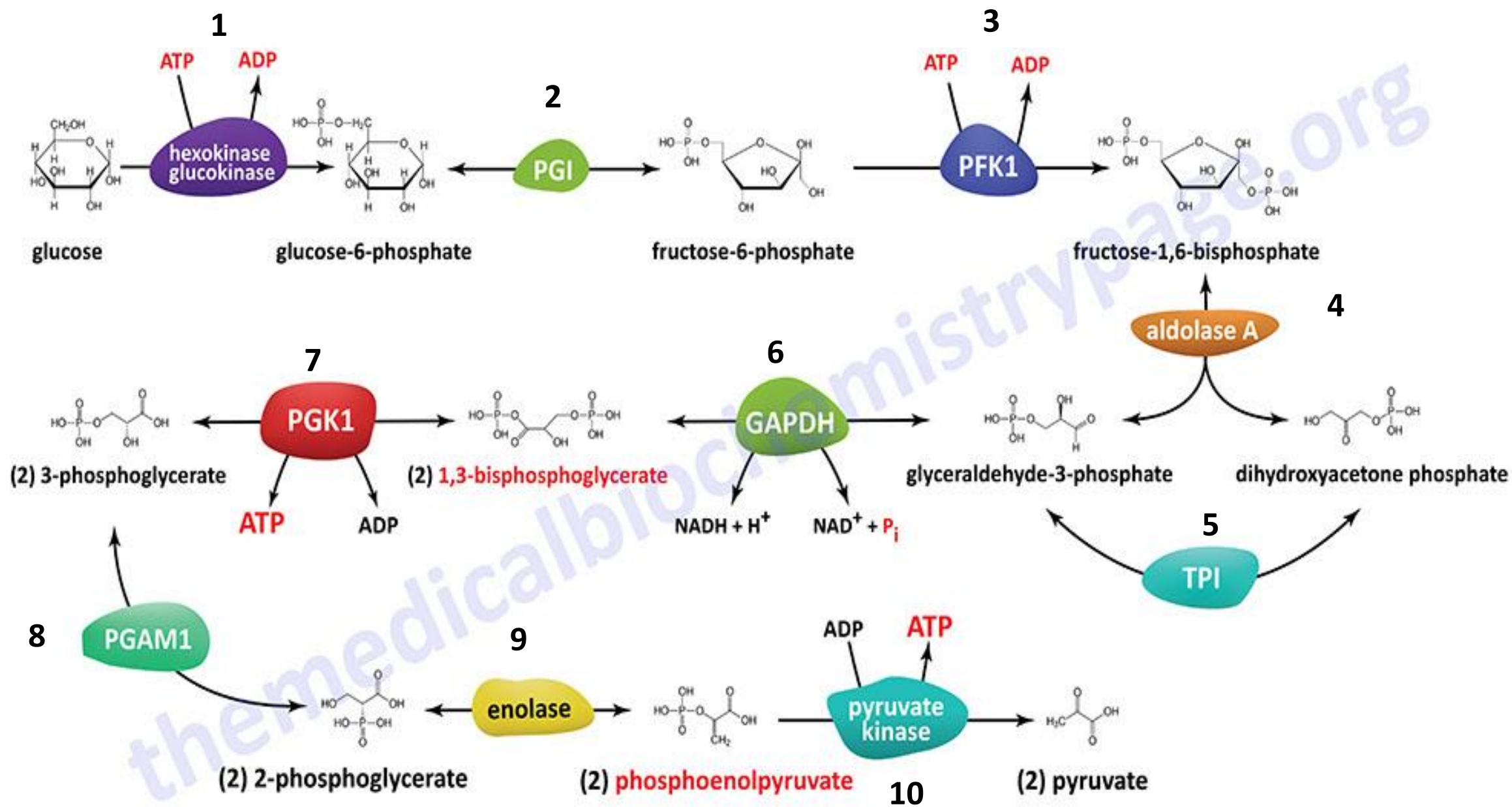
Εικόνα 18.11

Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη διεγείρει την PFK ελαττώνοντας τις ανασταλτικές επιδράσεις του ATP.



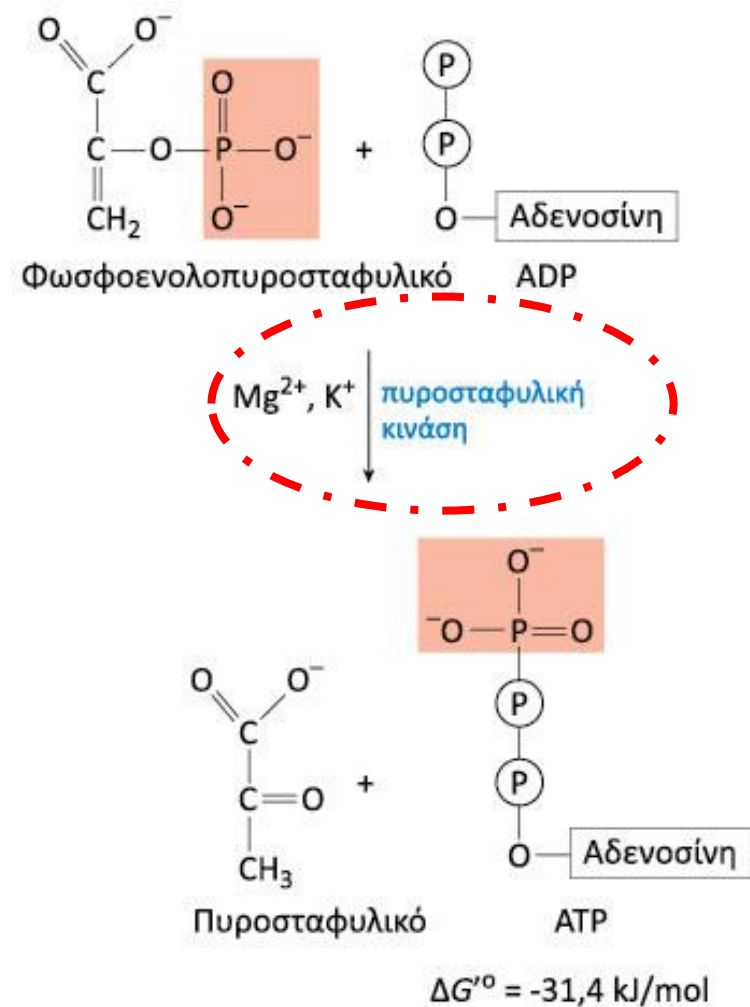
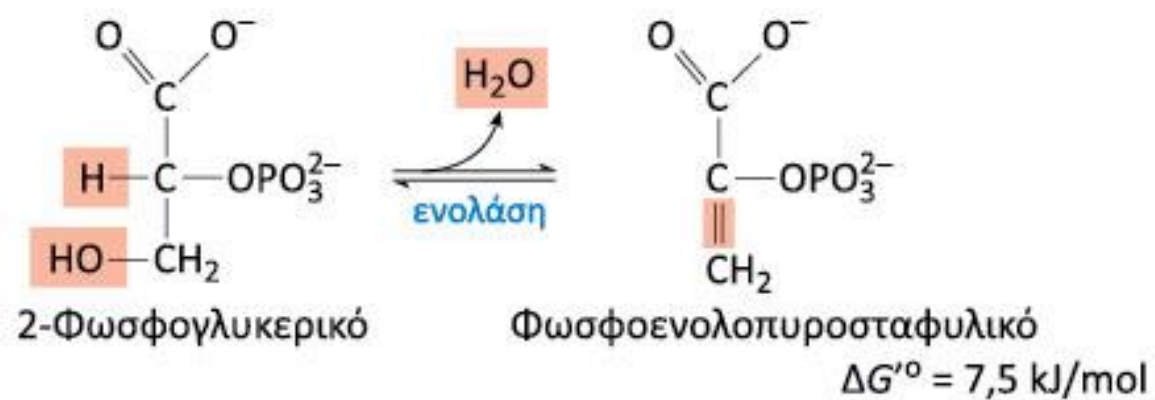
ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

- Η φωσφοφρουκτοκινάση-1 (PFK-1) είναι το καθοριστικότερο ρυθμιστικό σημείο της γλυκόλυσης.**
Ποιος συνδυασμός μορίων δρα ως ο ισχυρότερος αλλοστερικός ενεργοποιητής και αναστολέας της αντίστοιχα;
- A. Ενεργοποιητής: Κιτρικό | Αναστολέας: AMP
 - B. Ενεργοποιητής: ATP | Αναστολέας: Φρουκτόζη-2,6-διφωσφορική
 - C. Ενεργοποιητής: Γλυκόζη-6-φωσφορική | Αναστολέας: Αλανίνη
 - D. Ενεργοποιητής: Φρουκτόζη-2,6-διφωσφορική | Αναστολέας: Κιτρικό (και ATP)

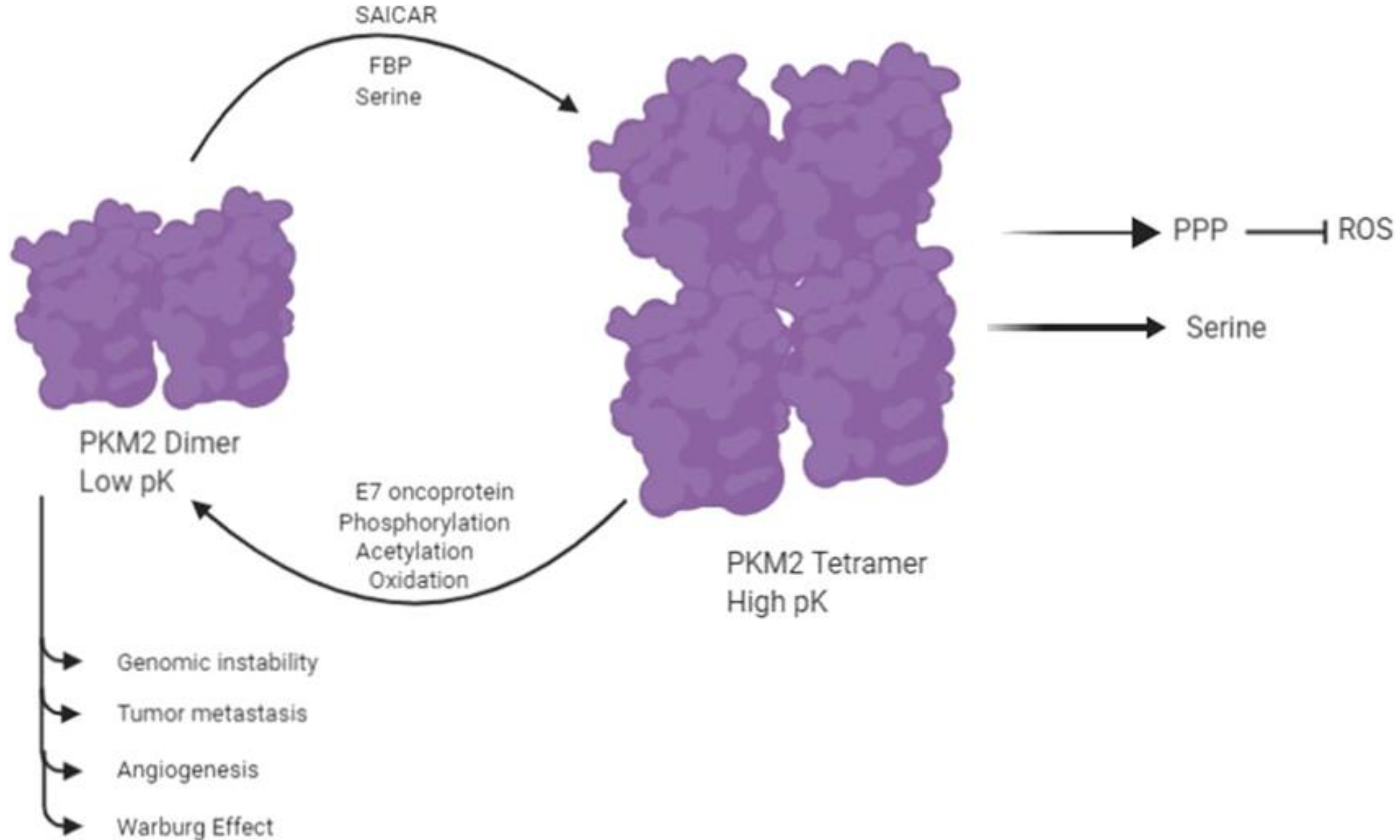


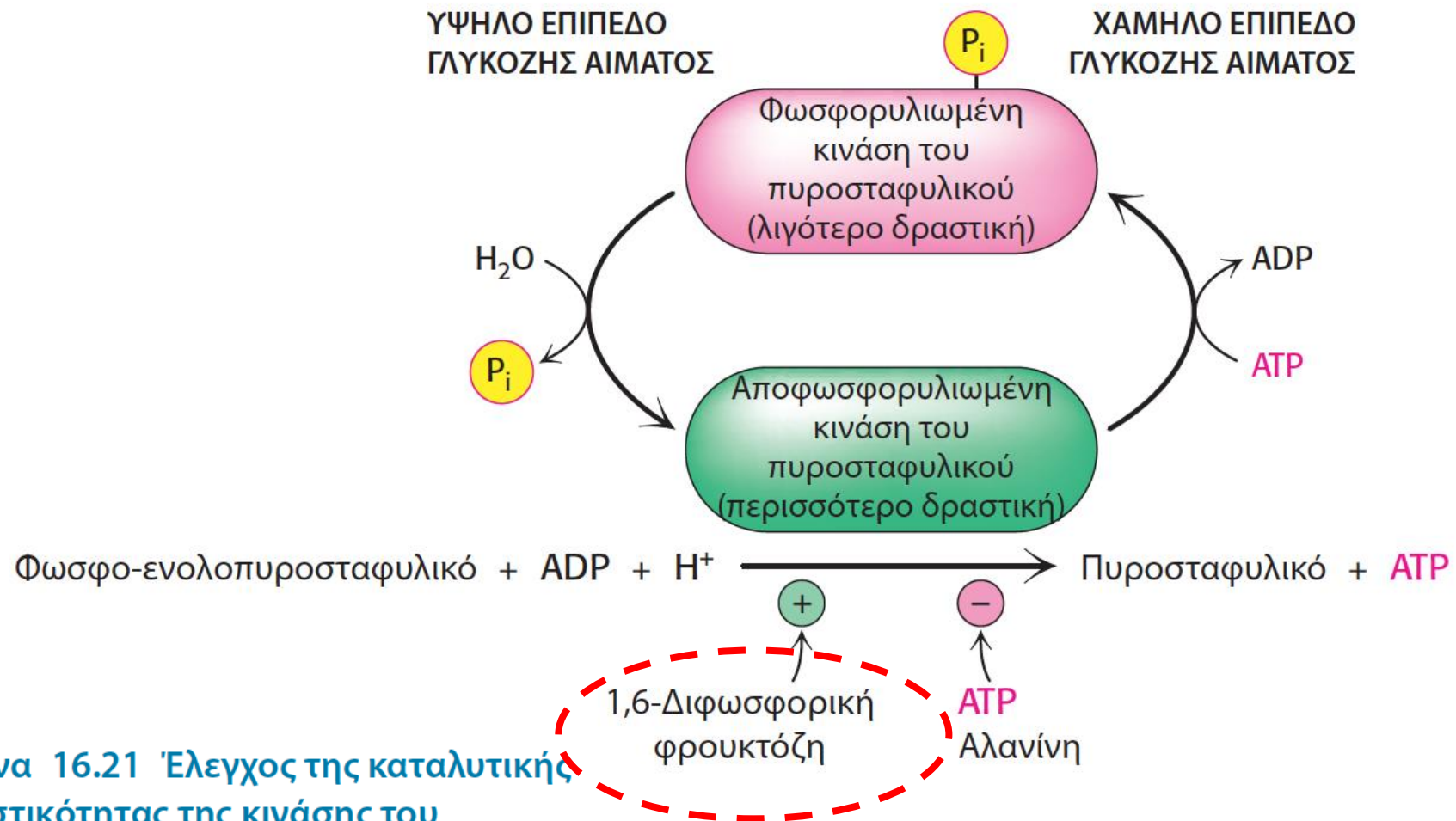
Η πυροσταφυλική κινάση καταλύει την τρίτη μη αναστρέψιμη αντίδραση της γλυκόλυσης (ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 10). Ποιο ενδιάμεσιο προϊόν της προηγούμενης φάσης επένδυσης/διάσπασης προκαλεί θετική «τροφοδοτική» (feedforward) αλλοστερική ενεργοποίηση στην πυροσταφυλική κινάση;

- A. Γλυκόζη-6-φωσφορική
- B. Φρουκτόζη-1,6-διφωσφορική
- C. Φωσφοενολοπυροσταφυλικό (PEP)
- D. Διυδροξυακετόνη-φωσφορική



Η ΚΙΝΑΣΗ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΕ ΤΕΤΡΑΜΕΡΗ ΚΑΙ ΣΕ ΔΙΜΕΡΗ ΜΟΡΦΗ
Η ΤΕΤΡΑΜΕΡΗΣ ΕΙΝΑΙ Η ΠΙΟ ΕΝΕΡΓΗ. Η ΔΙΜΕΡΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΙ ΧΑΜΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ





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

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΡΚΜ (ΚΙΝΑΣΗ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ)

Και οι δύο ισομορφές (PKM1 και PKM2) σχηματίζουν τετραμερή, αλλά η συμπεριφορά τους είναι εντελώς διαφορετική.

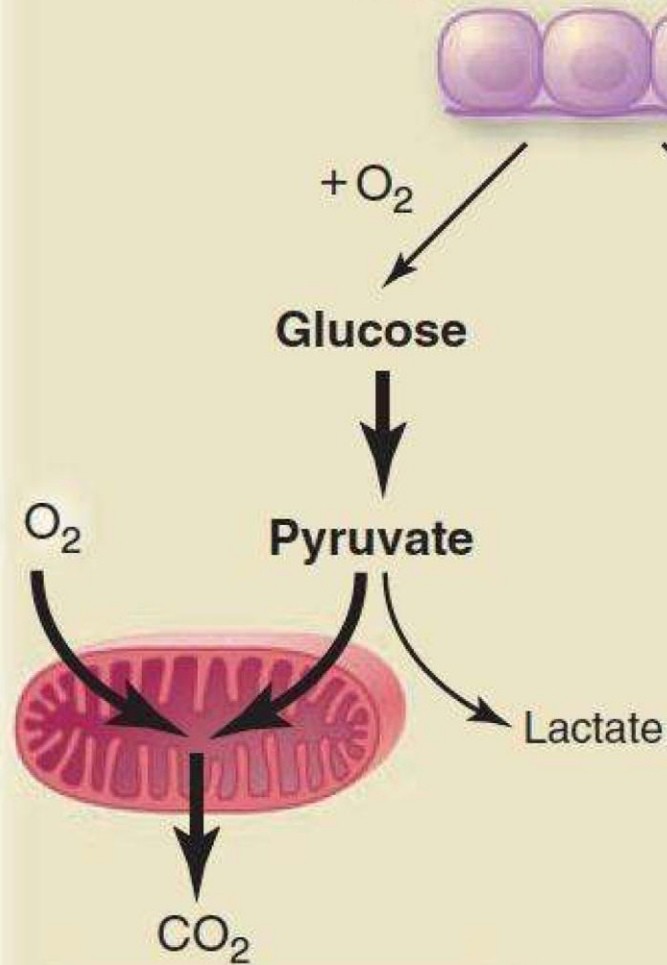
Χαρακτηριστικό	PKM1	PKM2
Συμπεριφορά Τετραμερισμού	Μόνιμα (συνεχώς) Τετραμερής	Δυναμικά Τετραμερής
Σταθερότητα	Σχηματίζει ένα εξαιρετικά σταθερό, μόνιμο τετραμερές .	Εναλλάσσεται σε μια δυναμική ισορροπία μεταξύ διμερών και τετραμερών.
Αλλοστερική Εξάρτηση	Δεν χρειάζεται αλλοστερικούς ενεργοποιητές για να τετραμεριστεί.	Εξαρτάται αυστηρά από αλλοστερικούς ενεργοποιητές (όπως η FBP) για να σταθεροποιηθεί ως τετραμερές.
Κύριος Μεταβολικός Ρόλος	Μεγιστοποιεί την παραγωγή ATP για τις υψηλές ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου.	Ρυθμίζει την ισορροπία μεταξύ παραγωγής ενέργειας (τετραμερές) και σύνθεσης μακρομορίων (διμερές).

ΓΙΑΤΙ ΔΙΑΦΕΡΟΥΝ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΤΟΥΣ ΟΙ 2 ΙΣΟΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ PKM

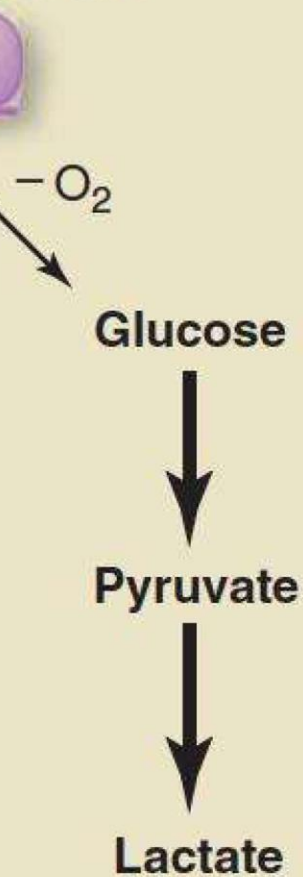
Οι δύο ισομορφές προκύπτουν από εναλλακτικό ματίσμα (alternative splicing) του ίδιου γονιδίου (*PKM*) και διαφέρουν σε μόλις **22 αμινοξέα**. Αυτά τα αμινοξέα βρίσκονται ακριβώς στη **διεπιφάνεια σύνδεσης μεταξύ των διμερών** (dimer-dimer interface).

- Στην **PKM1**, αυτή η δομική διεπιφάνεια είναι εκ φύσεως πολύ ισχυρή, κρατώντας το ένζυμο μόνιμα κλειδωμένο στην εξαιρετικά ενεργή τετραμερή μορφή για να τροφοδοτεί ιστούς με μεγάλες ενεργειακές απαιτήσεις (όπως ο εγκέφαλος και οι μύες).
- Στην **PKM2**, οι διαφορές στα αμινοξέα δημιουργούν μια αλλοστερική θέση. Χωρίς τη σύνδεση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης (FBP), η διεπιφάνεια είναι ασταθής, με αποτέλεσμα το ένζυμο να διασπάται στην λιγότερο ενεργή διμερή μορφή **(κάτι που παρατηρείται συχνά στα καρκινικά κύτταρα)**.

Differentiated tissue



Oxidative phosphorylation
 ~ 36 mol ATP/
mol glucose



Anaerobic glycolysis
2 mol ATP/
mol glucose

Proliferative tissue

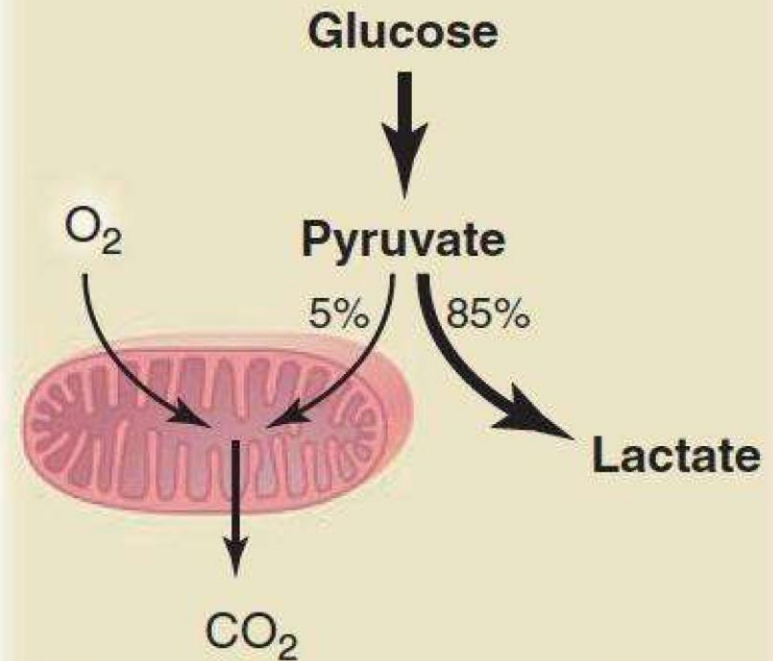


or

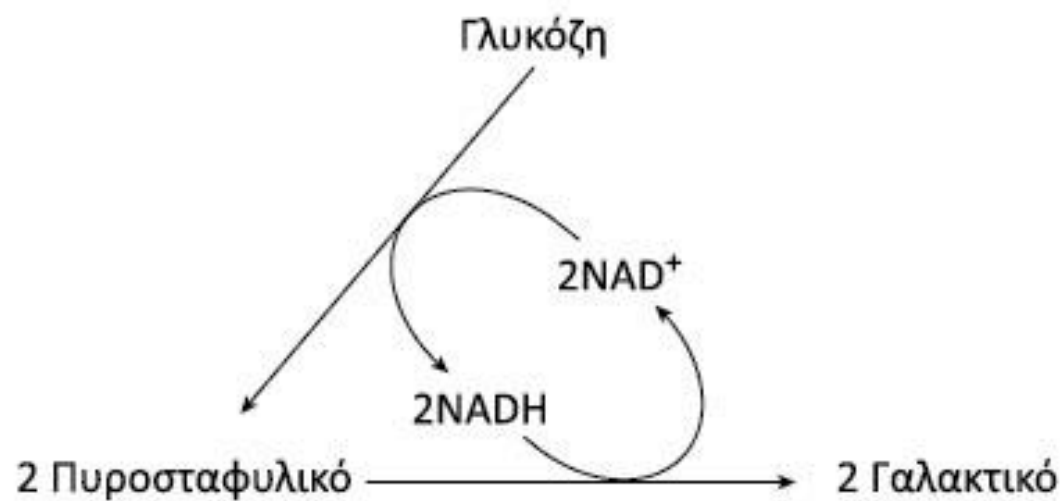
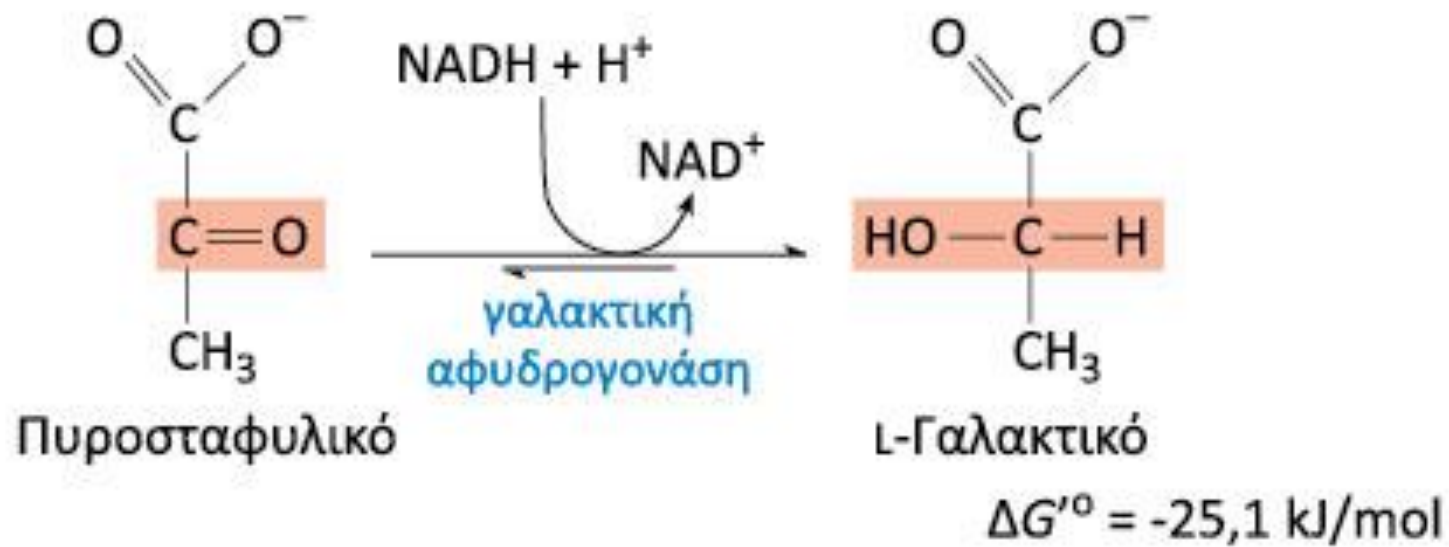
Tumor



$+/-O_2$



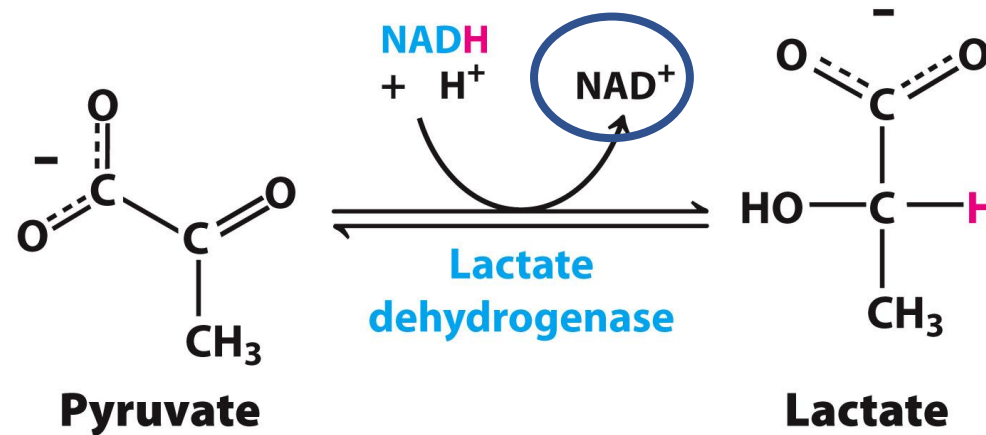
Aerobic glycolysis (Warburg effect)
 ~ 4 mol ATP/mol glucose



16.2 NAD⁺ Is Regenerated from the Metabolism of Pyruvate

Fermentations Are a Means of Oxidizing NADH

NADH can also be oxidized by converting pyruvate to lactate in a reaction catalyzed by lactate dehydrogenase.

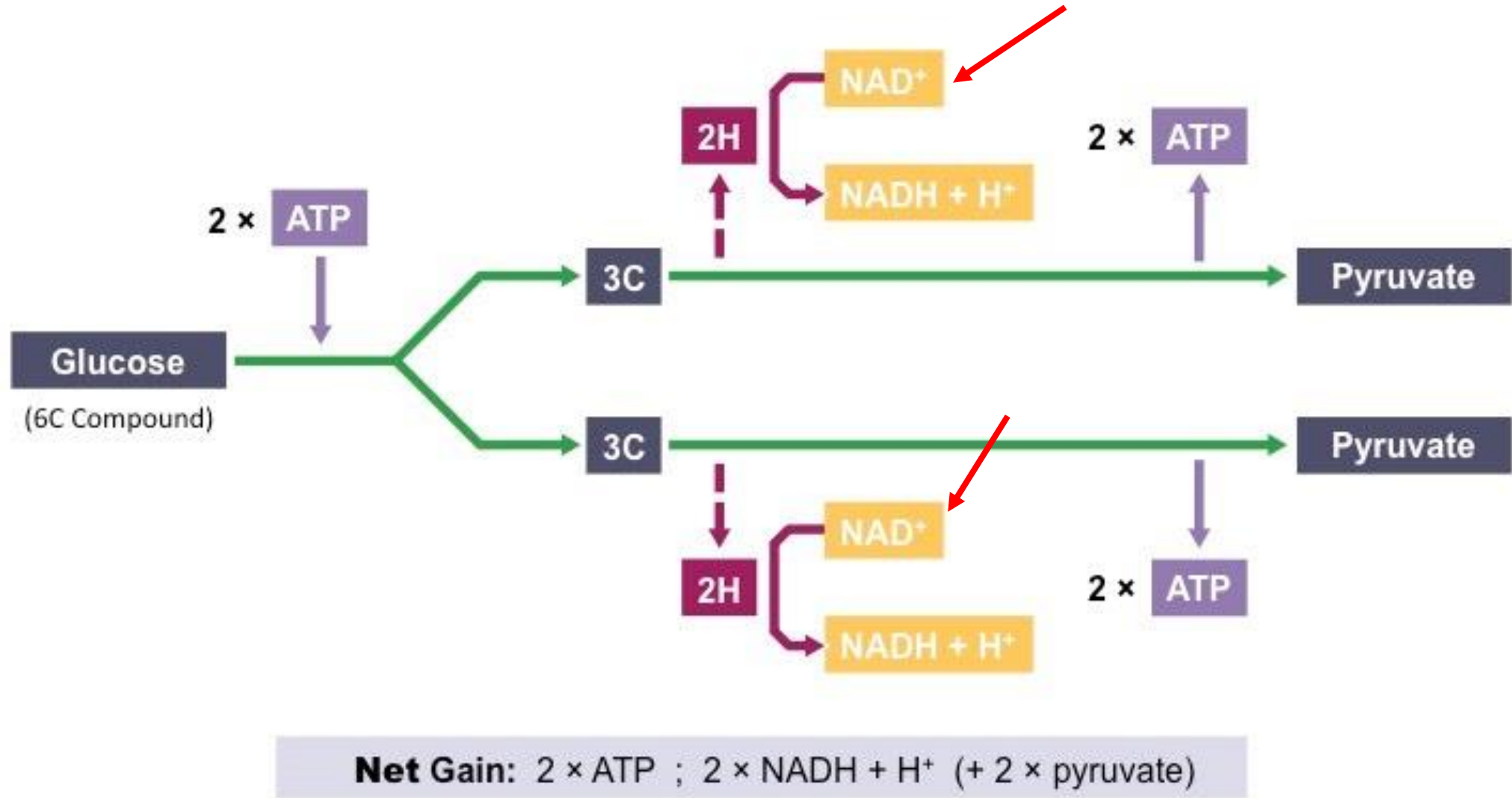


Unnumbered 16 p293b
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

The conversion of glucose into 2 molecules of lactate is called lactic acid fermentation.

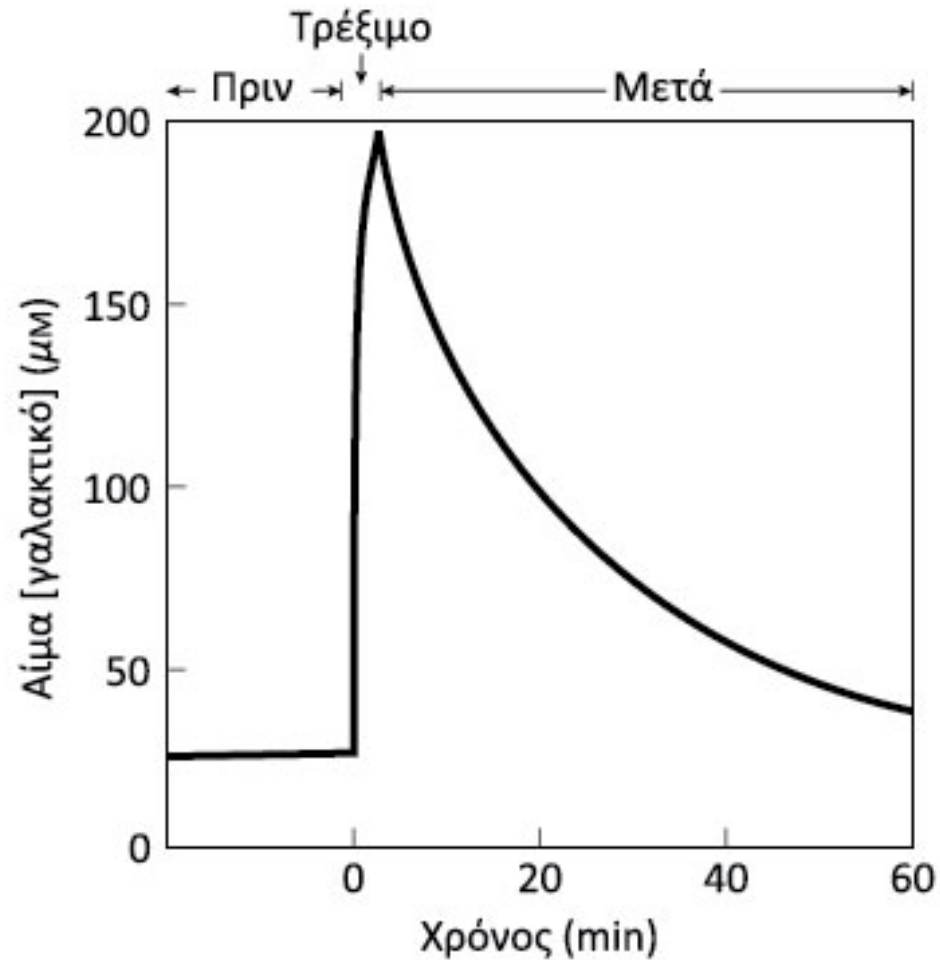


ΓΙΑ ΝΑ ΠΡΟΧΩΡΗΣΕΙ Η ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ ΣΤΗ ΦΑΣΗ (6) ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ
ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΕΝΑΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΗ!!

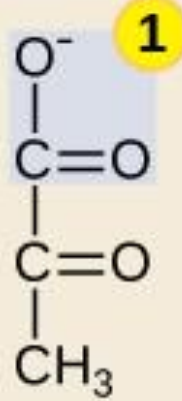


SOS: ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΣΥΝΕΠΩΣ ΤΟ NAD⁺ ΝΑ ΑΝΑΓΕΝΝΑΤΑΙ ΔΙΑΡΚΩΣ ΑΛΛΙΩΣ ΑΝΑΣΤΕΛΕΤΑΙ Η ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ!!!

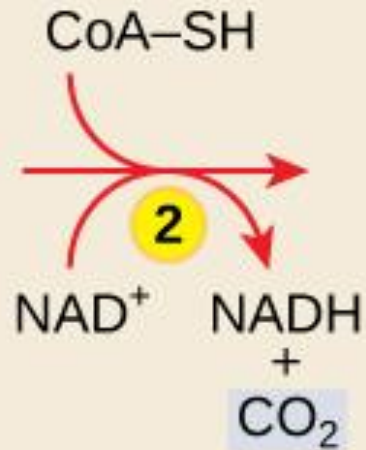
ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΑΚΤΙΚΟΥ (ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ) ΟΞΕΟΣ ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΤΟΝΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ (ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΑ ΣΕ ΔΡΟΜΕΙΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ!!)



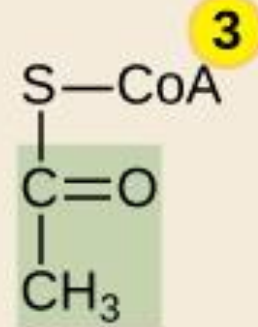
Oxidation of Pyruvate



Pyruvate



Oxidation
reaction



Acetyl CoA

1

A carboxyl group is removed from pyruvate, releasing carbon dioxide.

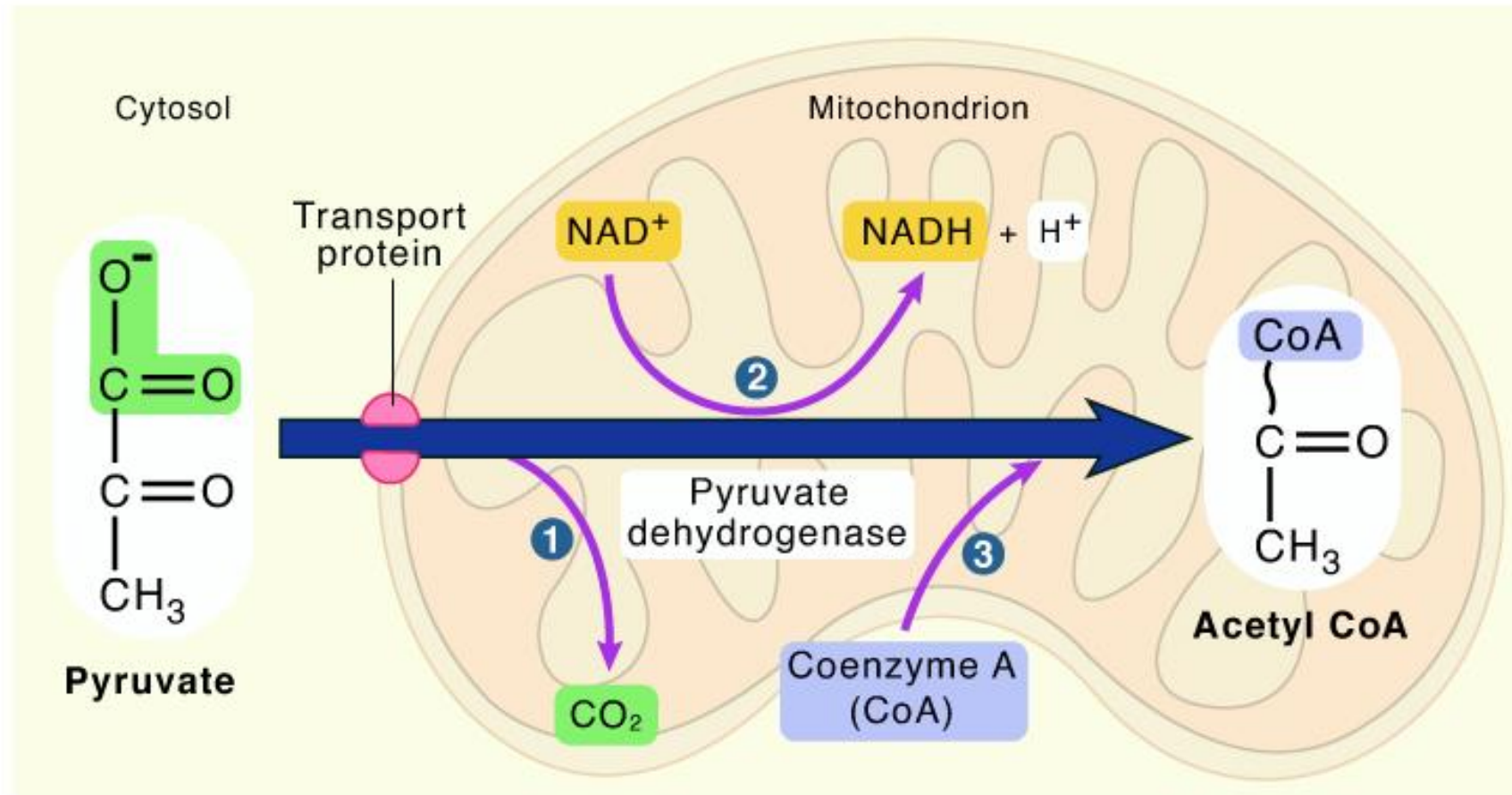
2

NAD^+ is reduced to NADH.

3

An acetyl group is transferred to coenzyme A, resulting in acetyl CoA.

Pyruvate Oxidation



1 Carboxyl group gets removed, forming CO_2

2 NAD^+ gets reduced to NADH

3 Coenzyme A gets attached to acetate, forming acetyl CoA

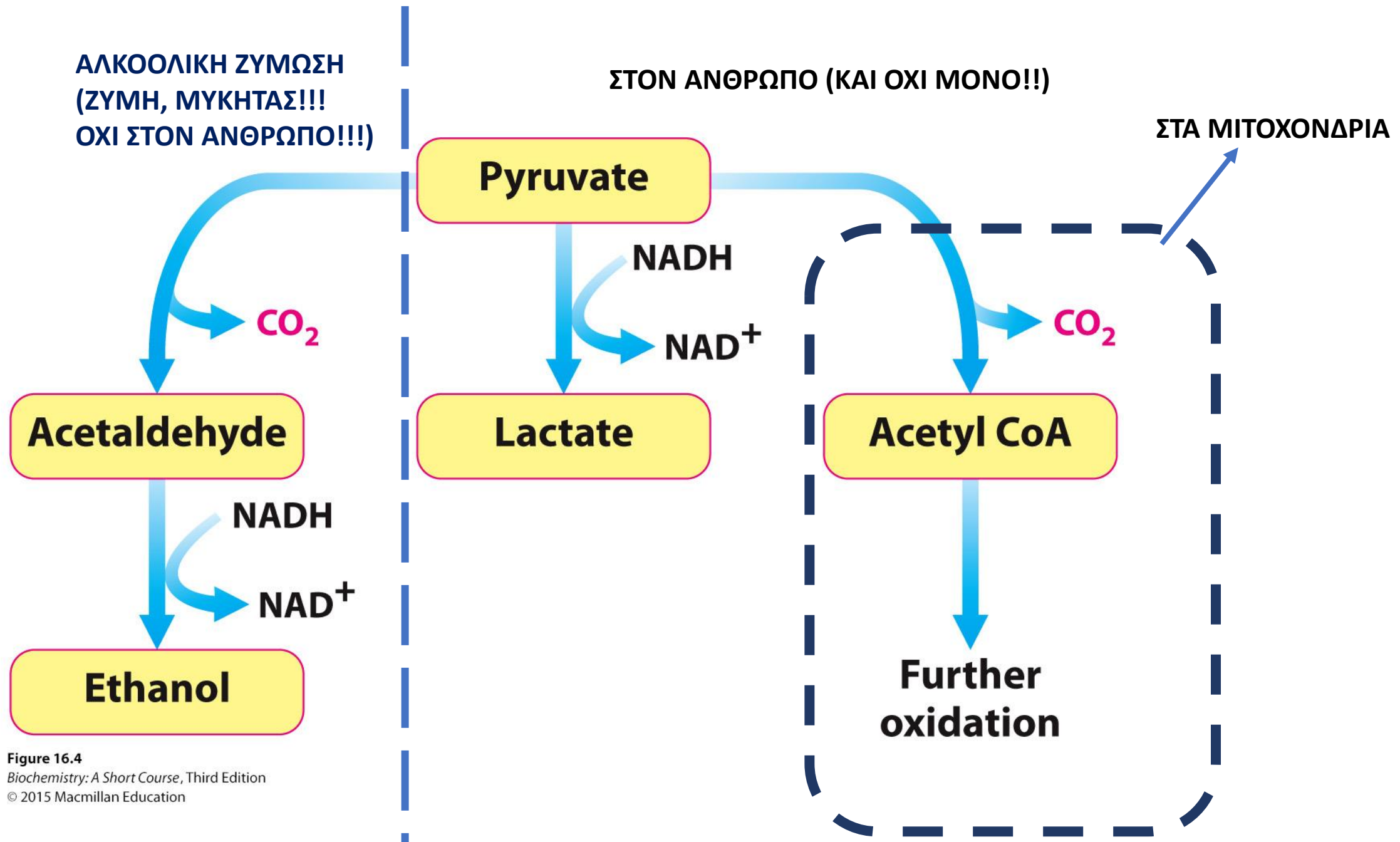
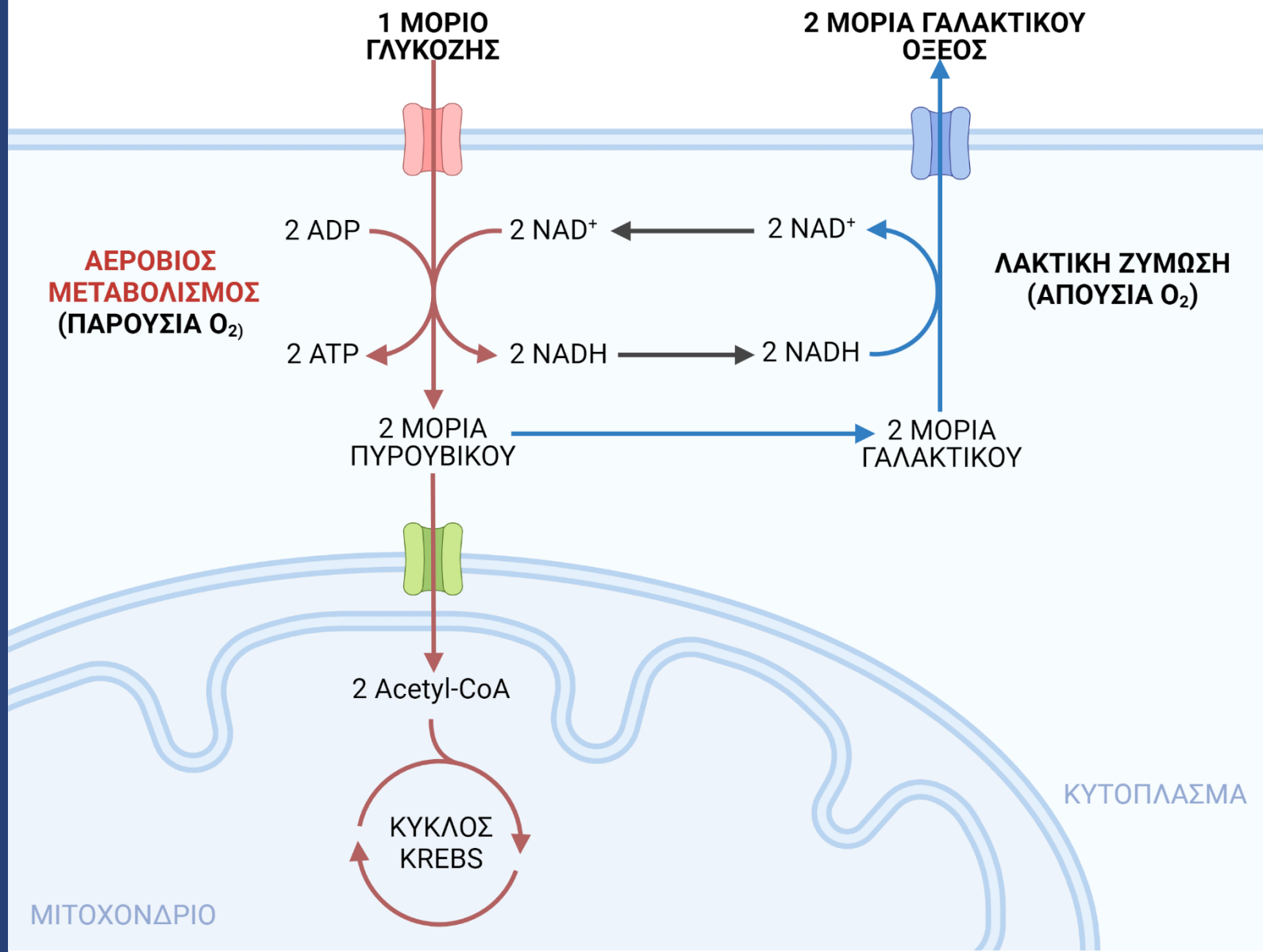
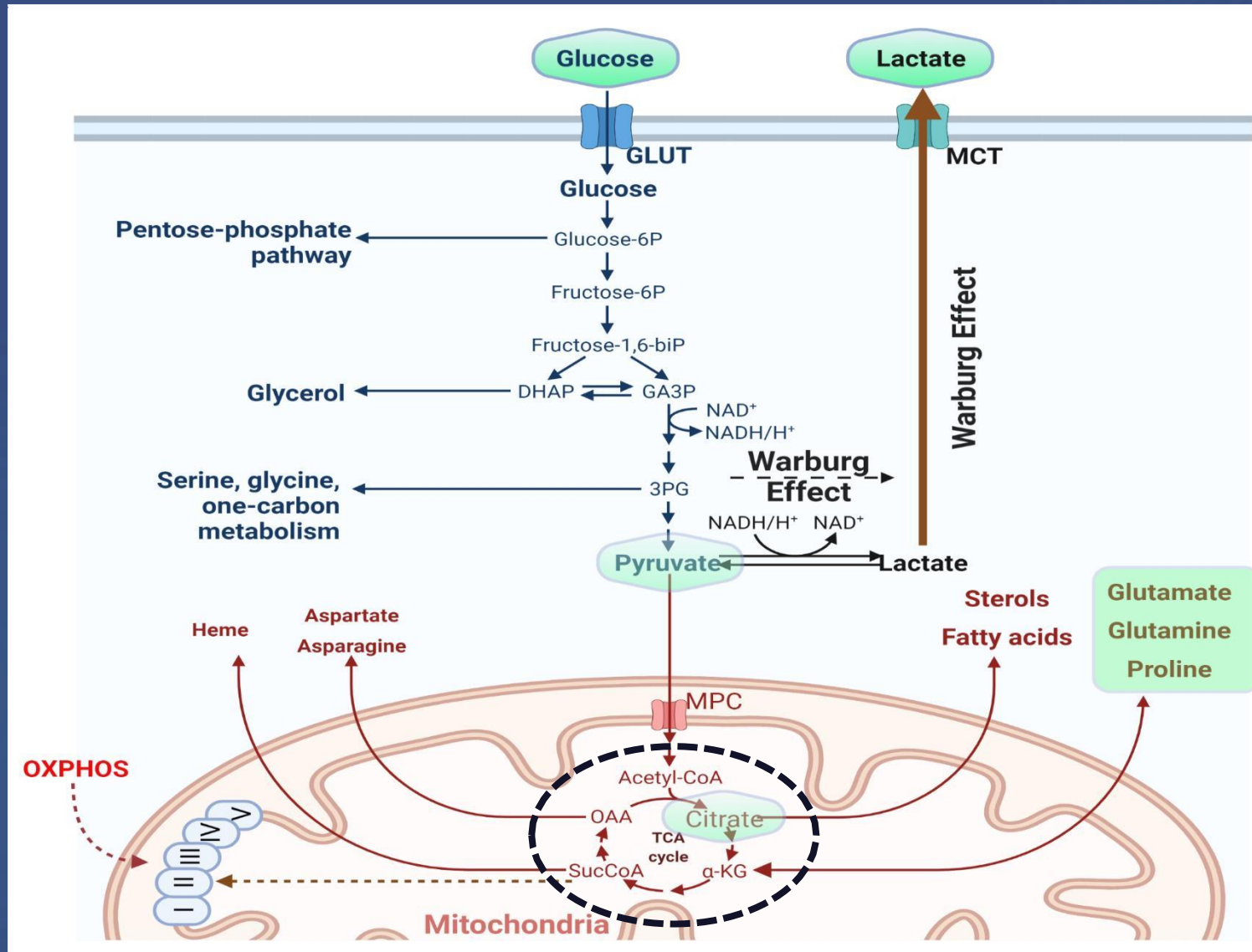


Figure 16.4
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

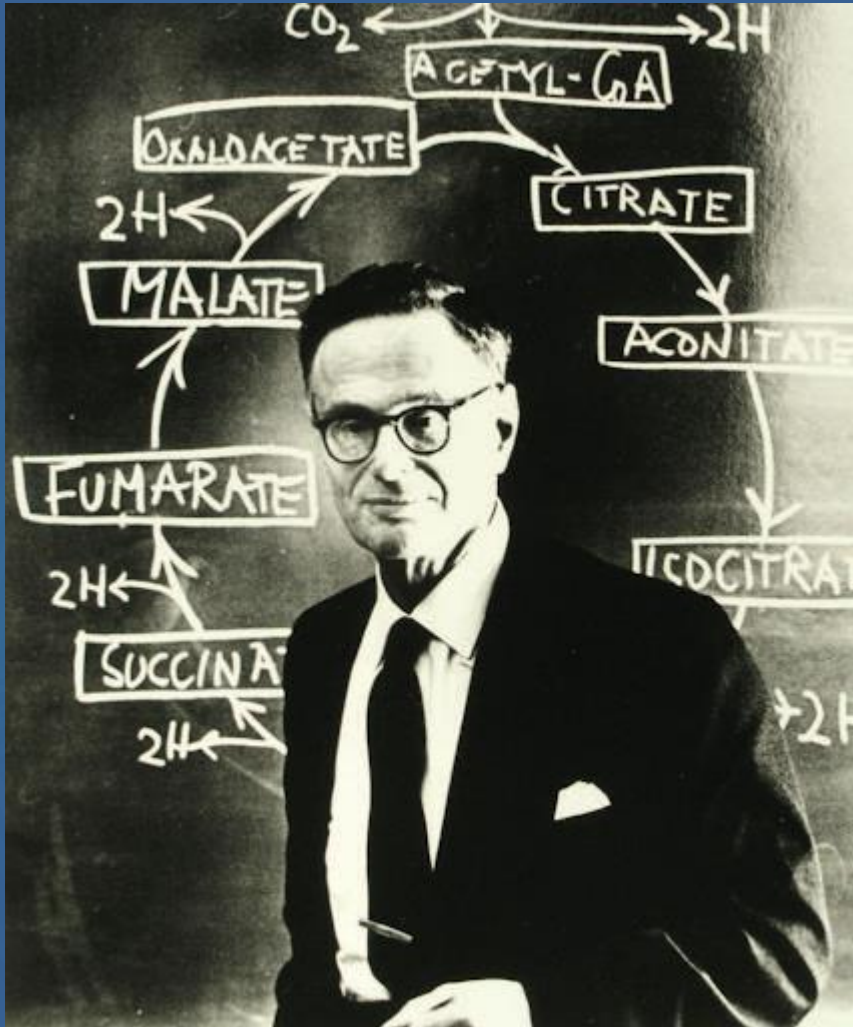
ΑΕΡΟΒΙΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΕΡΟΒΙΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ



A SIMPLIFIED VIEW OF BASIC CELL METABOLISM

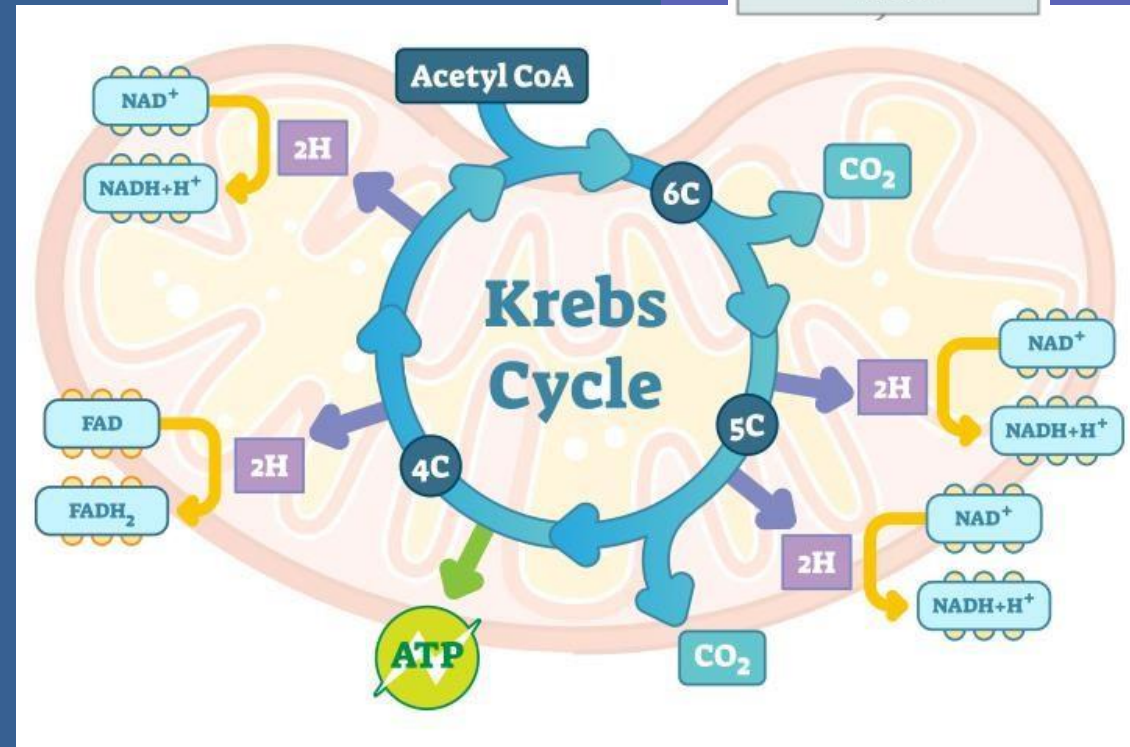
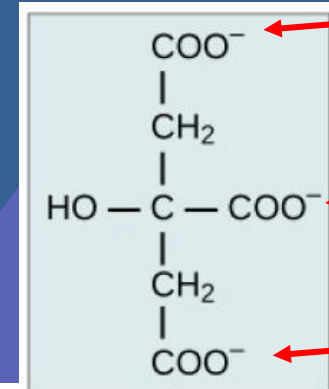


THE CITRIC ACID CYCLE/KREBS CYCLE/TRICARBOXYLIC ACID CYCLE....
(3 NAMES THE SAME THING. USUALLY WITH 3 NAMES YOU GET ARRESTED...
OTHERS WIN THE NOBEL PRIZE...)

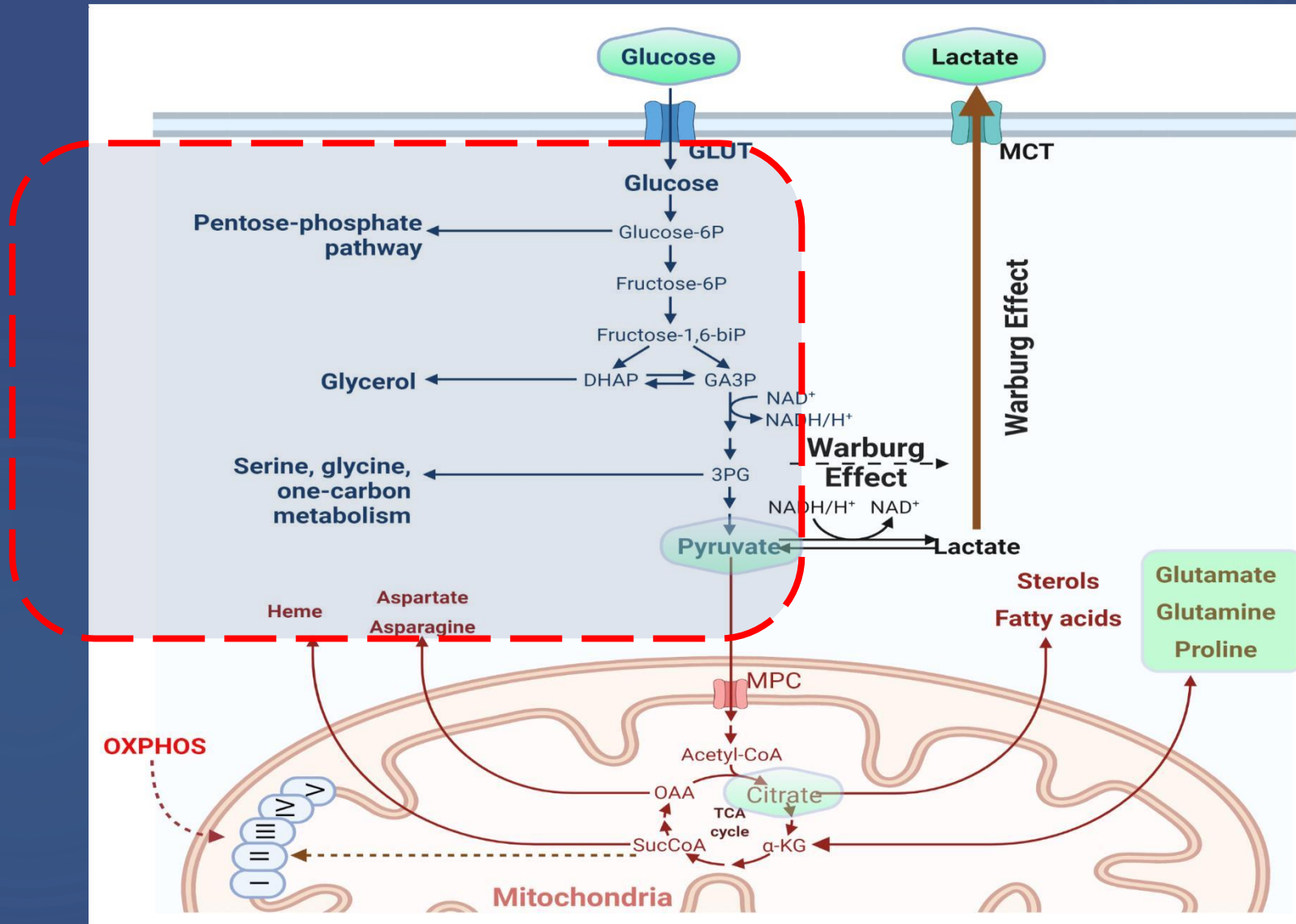


Hans Krebs Nobel Prize 1953

Citrate
(Κίτρικό)



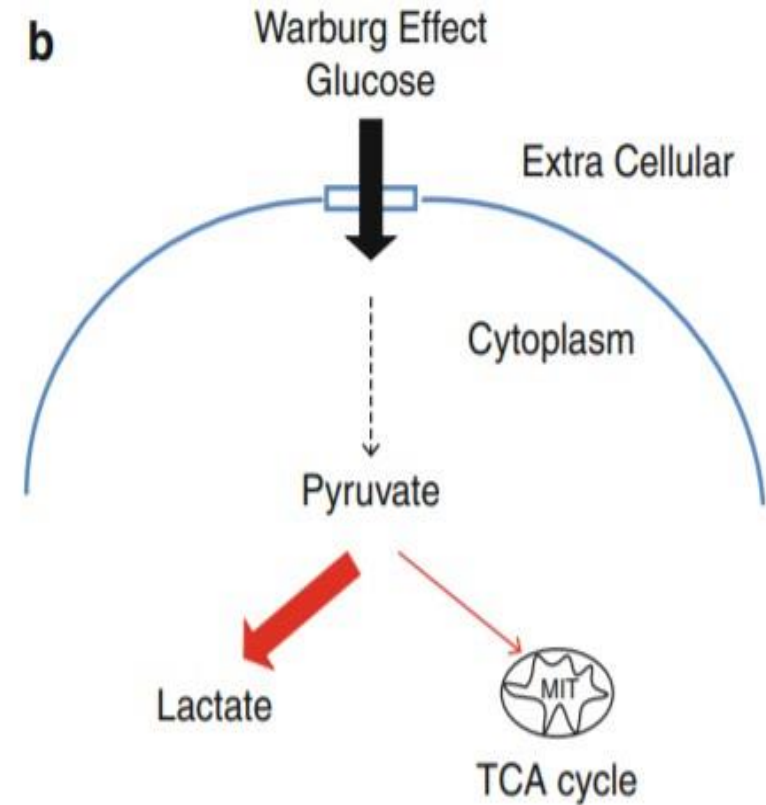
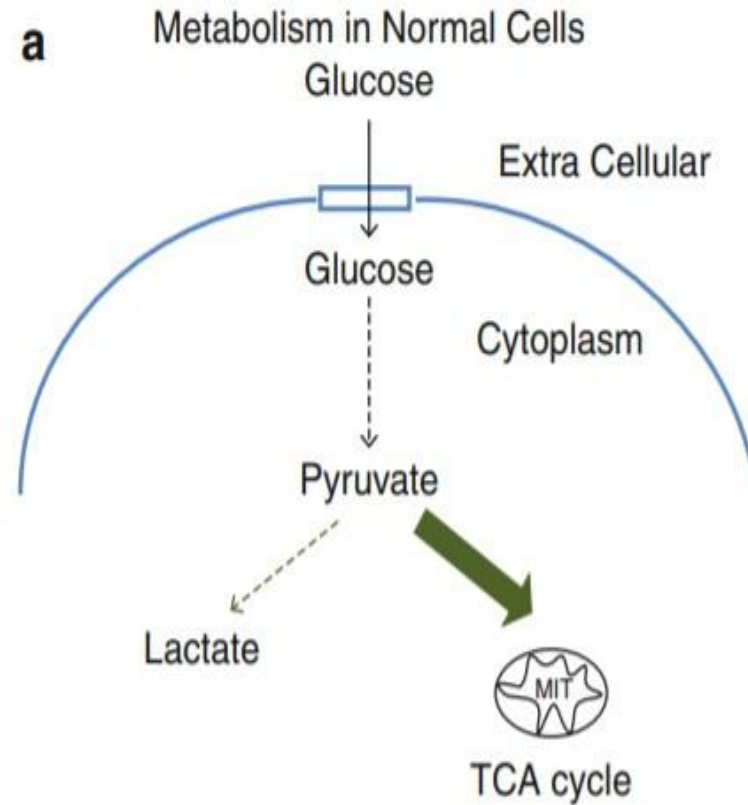
ΔΙΑΚΛΑΔΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ....



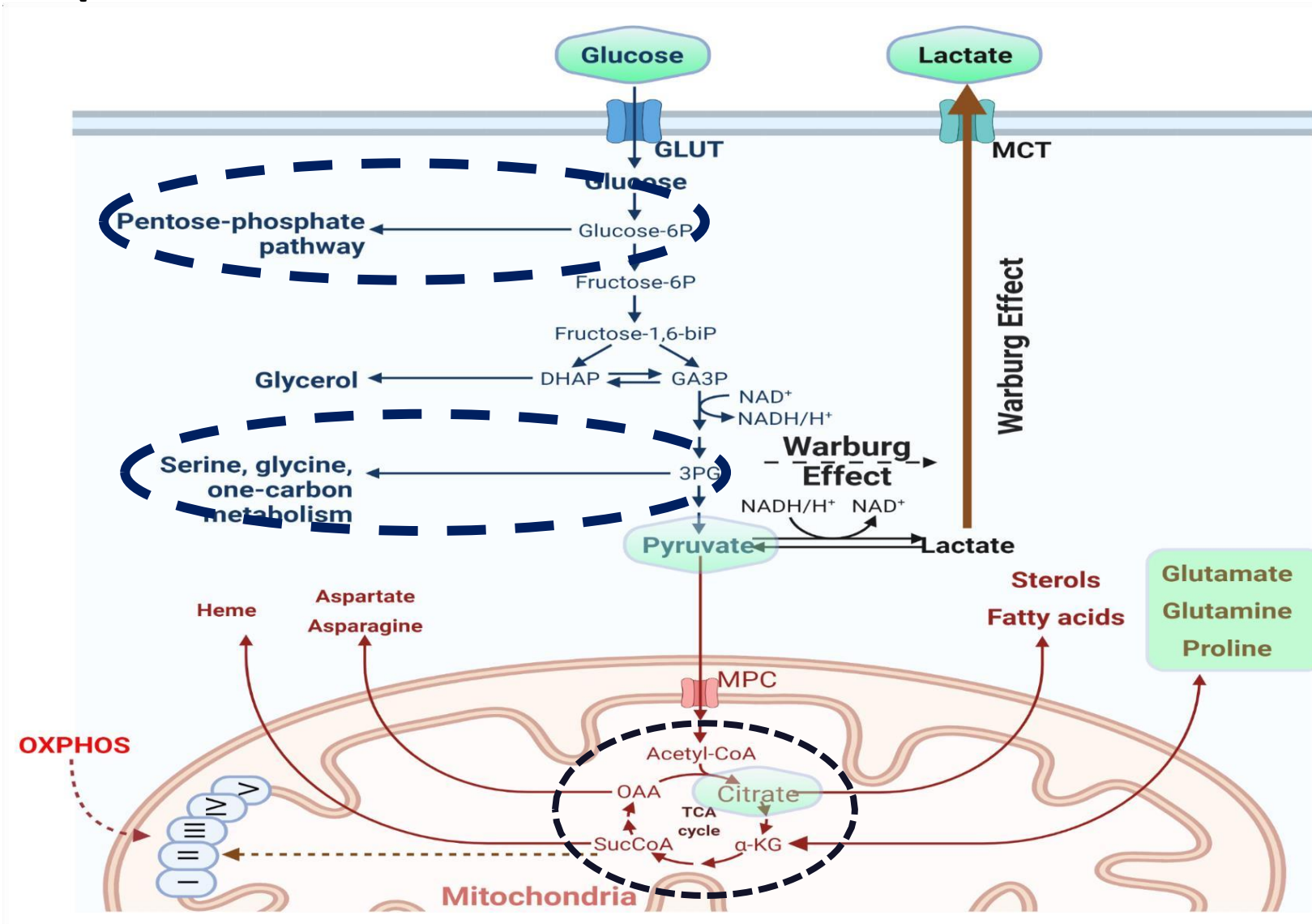
THE "WARBURG EFFECT" (ALSO KNOWN AS "AEROBIC GLYCOLYSIS")



OTTA WARBURG
Nobel prize 1931
(cytochrome c oxidase
Discovery)



ΠΑΡΑΚΑΜΠΗΤΗΡΙΕΣ ΟΔΟΙ ΠΡΙΝ ΤΟ ΠΥΡΟΥΒΙΚΟ (ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ) (Η ΛΟΓΙΚΗ ΠΙΣΩ ΑΠΟ ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ WARBURG...)



**ΝΑ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΤΕΙΤΕ ΤΑ ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΑ ΒΙΝΤΕΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΡFK1 ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΚΙΝΑΣΗ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ....**