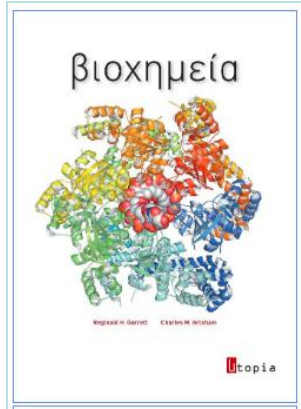


ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ ΚΑΙ ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ



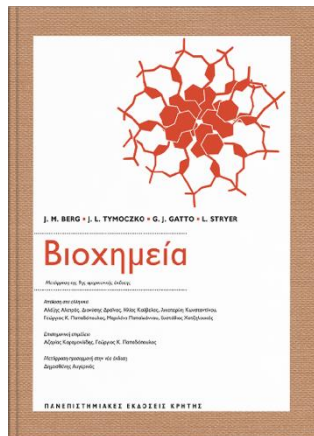
Βιοχημεία
Garrett & Grisham

**ΚΕΦΑΛΑΙΑ
18 ΚΑΙ 22**



Lehninger's
ΑΡΧΕΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ

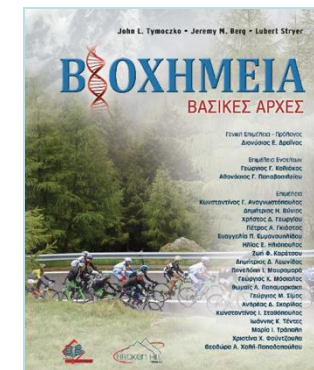
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14



STRYER ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 16

**ΠΑΝ . ΕΚΔΟΣΕΙΣ
ΚΡΗΤΗΣ**

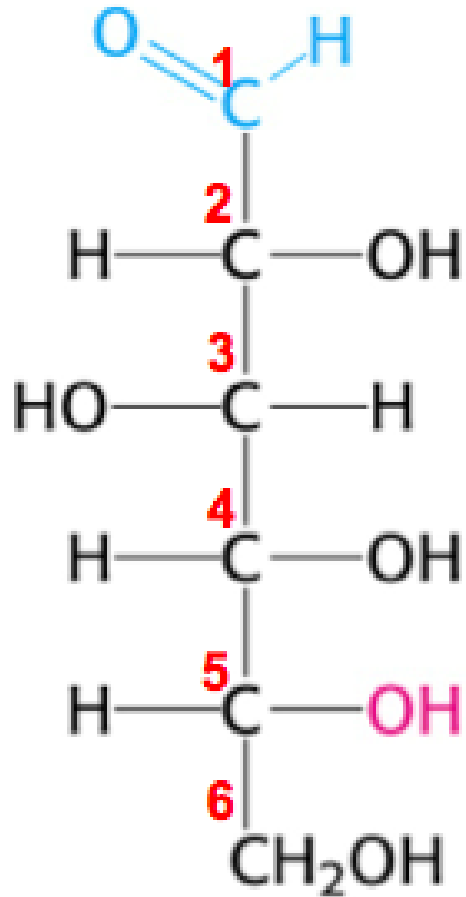


STRYER
Βιοχημεία-Βασικές Αρχές

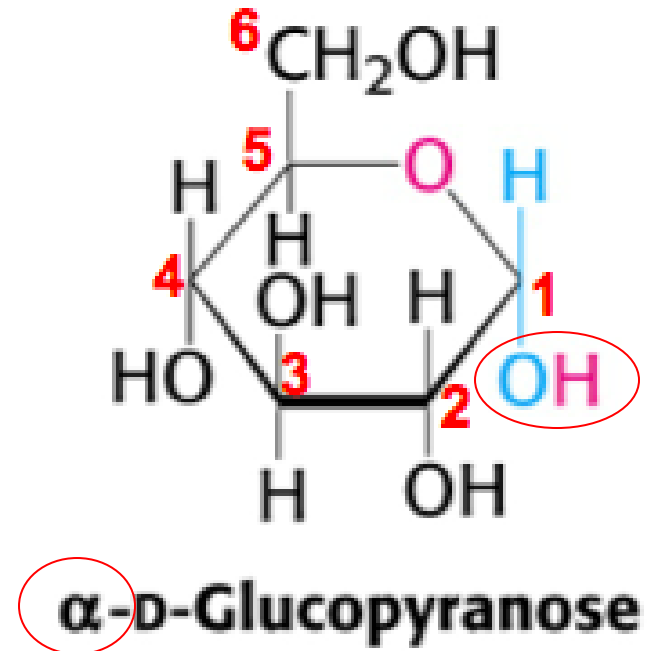
**ΕΝΟΤΗΤΑ 7
Κεφ 16 ΚΑΙ 17**

**BROKEN HILL
PUBLISHERSLTD**

ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

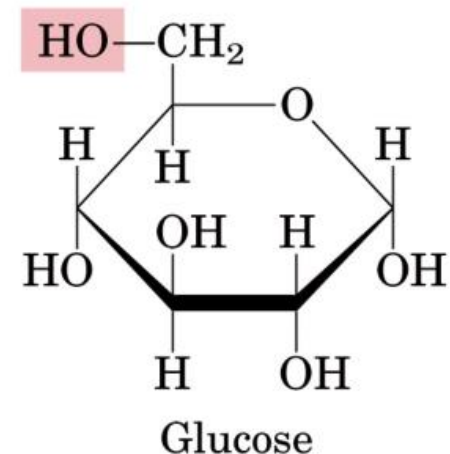


D-glucose

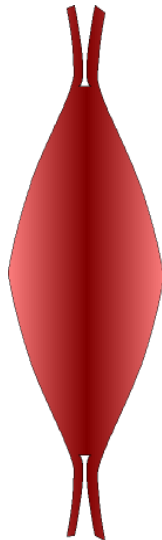
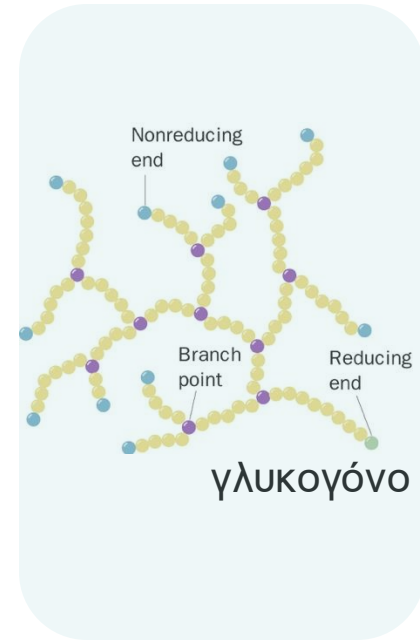
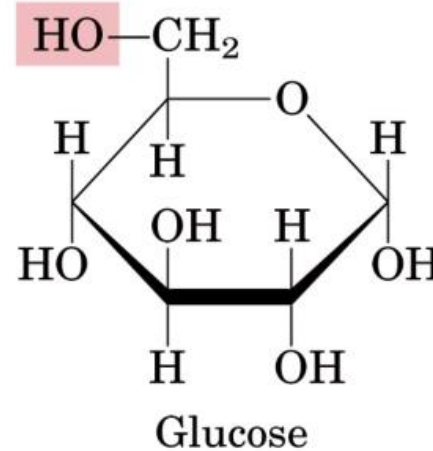


ΓΙΑΤΙ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΕ Η ΓΛΥΚΟΖΗ ΩΣ ΚΑΥΣΙΜΟ ?

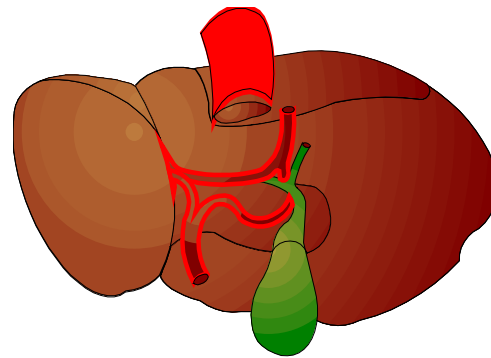
- Διαθεσιμο «καύσιμο» και σε πρώτα βιοχημικά συστήματα.
- Έχει μικρή τάση γλυκοσυλίωσης των πρωτεϊνών
- Σταθερό μόριο
- Μεταβολίζεται παρουσία/απουσία O_2
- Περισσότερο σημαντική για κάποιους ιστούς



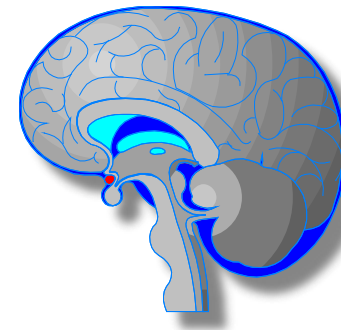
**Η γλυκόζη
χρησιμοποιείται ως
καυσίμο μόριο από
όλους τους
ιστούς, αλλά
αποθηκεύεται ως
γλυκογόνο ΜΟΝΟ
στο ήπαρ, και στους
μύες**



ΜΥΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ



ΗΠΑΡ

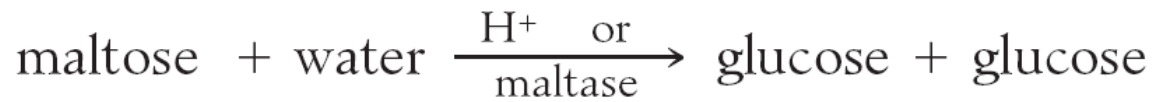
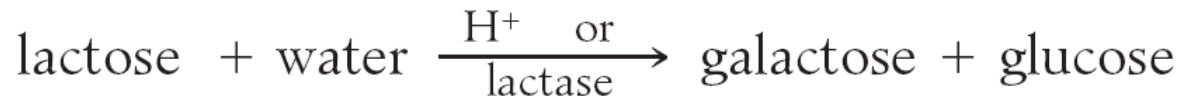
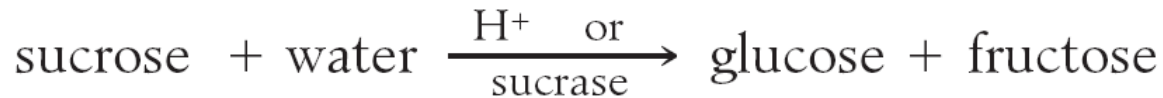


ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

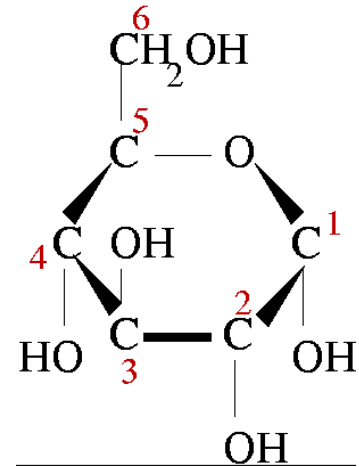
Οι α-αμυλάσες (σιελογόνου, παγκρέατος) τους υδρολύουν σε δι-σακχαρίτες ή ολιγο-σακχαρίτες (πχ. Μαλτόζη, δεξτρίνες).

Στο έντερο οι δι-σακχαρίτες μετατρέπονται σε μονο-σακχαρίτες που απορροφούνται με ενεργό μεταφορά σε επιθηλιακά κύτταρα και στη συνέχεια μεταφέρονται με αίμα σε ιστούς.



ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΜΕΣΑ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

- ✓ **ΑΠΛΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ**
σε όλους τύπους κυττάρων
- ✓ **Συν-ΜΕΤΑΦΟΡΕΑΣ Na^+**
(επιθηλιακά κύτταρα εντέρου)
- ✓ **ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΟΜΕΝΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ**, μέσω των
- ✓ **εξειδικευμένων φορέων της**



(c) Glucose transport

▪ Συν-μεταφορέας Na⁺-Γλυκόζης
(επιθηλιακα κύτταρα εντέρου και νεφρικούς σωληνίσκους)

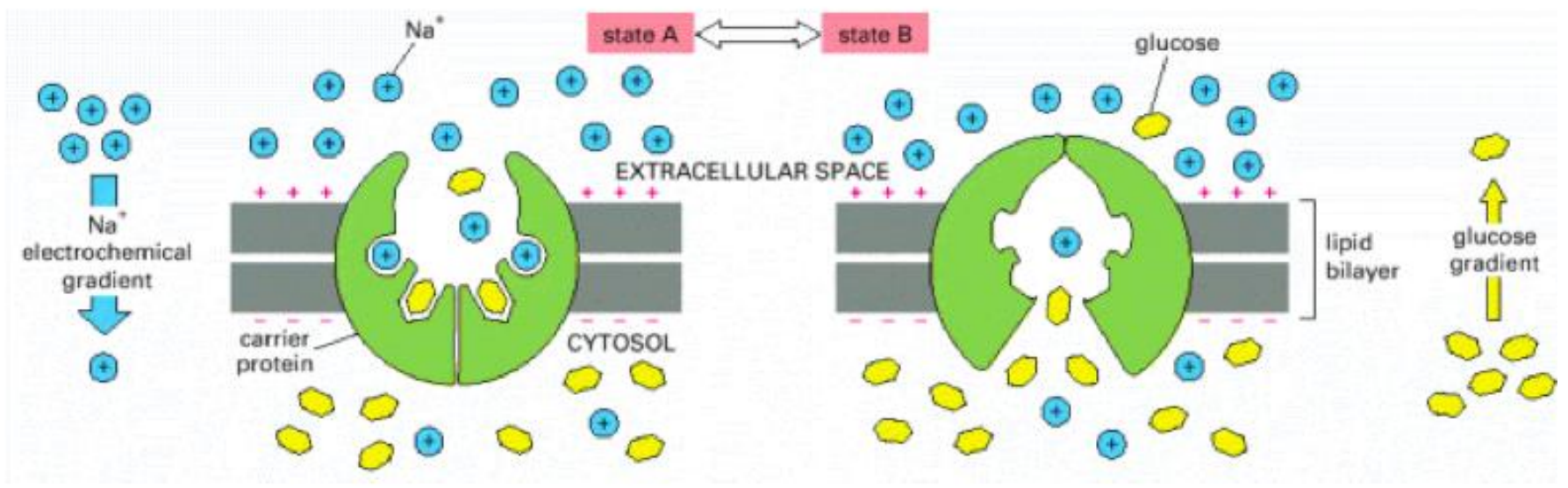
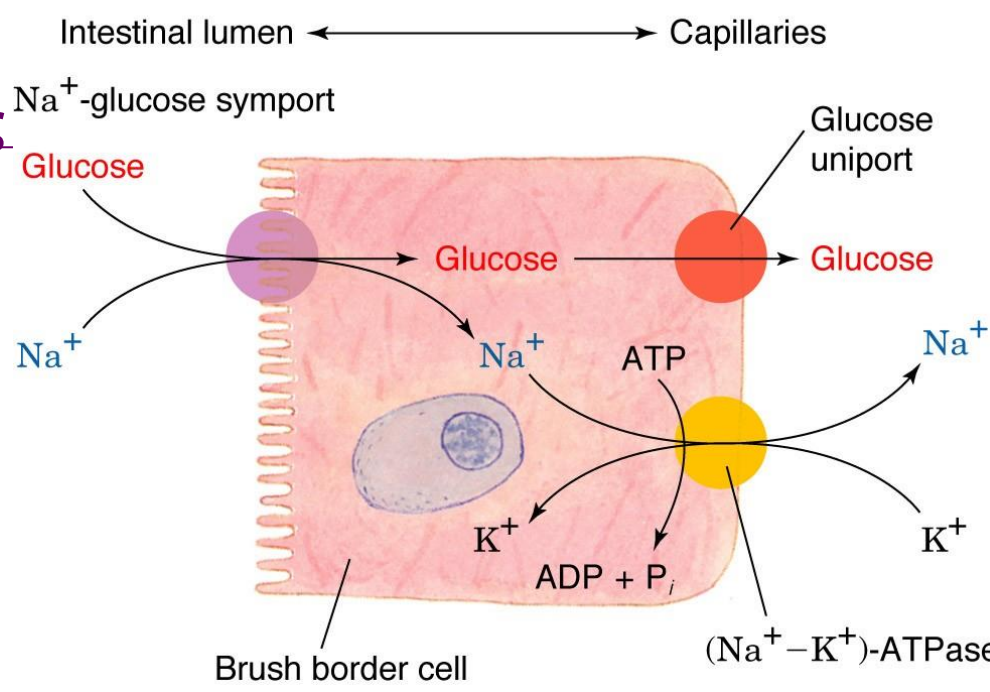
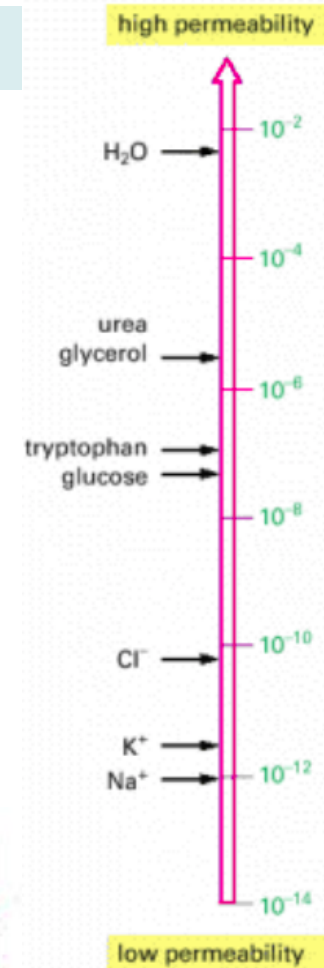
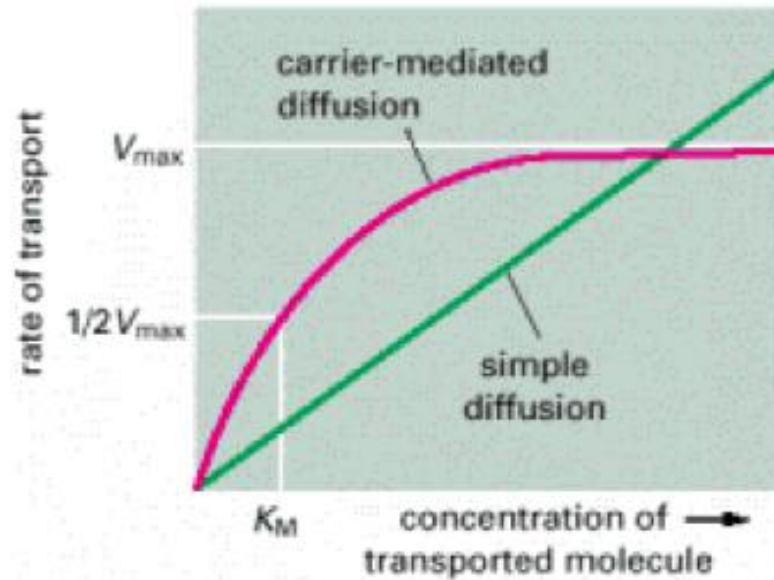


Figure 20-27c

Glucose transport in the intestinal epithelium

Η ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

- Διευκολυνόμενη μεταφορά, μέσω των εξειδικευμένων φορέων της, των Glut1-5, (από κυκλοφορία αίματος σε κύτταρα)
- Οι φορείς αυξάνουν την ταχύτητα διάχυσης της γλυκόζης από το αίμα (4.5mM) μέσα στα κύτταρα κατά 50 Κ φορές



ΦΟΡΕΙΣ για τη μεταφορά της ΓΛΥΚΟΖΗΣ μέσα στα κύτταρα (GLUT1-4)

GLUT 1, GLUT 3. (εγκέφαλος)

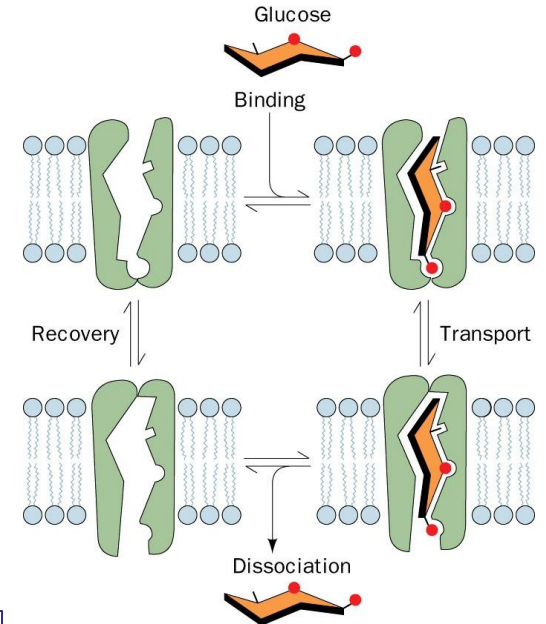
Εξειδίκευση για D -γλυκόζη $K_{(T)} = 1.5\text{mM}$

GLUT 2 (ήπαρ, πάγκρεας)

D -γλυκόζη $K_{(T)} = 10-15\text{mM}$

GLUT 4 (μύες, λιπώδης ιστός)

D -γλυκόζη $K_{(T)} = 5\text{mM}$

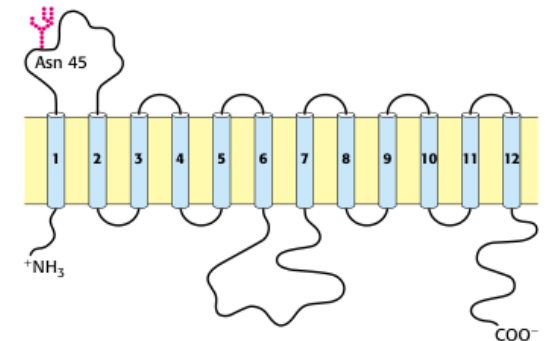


Οι ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ (GLUT) της γλυκόζης μπορούν να μεταφέρουν και φρουκτόζη και γαλακτόζη :

Ερυθροκυτταρα : γλυκόζης και γαλακτοζης από GLUT1

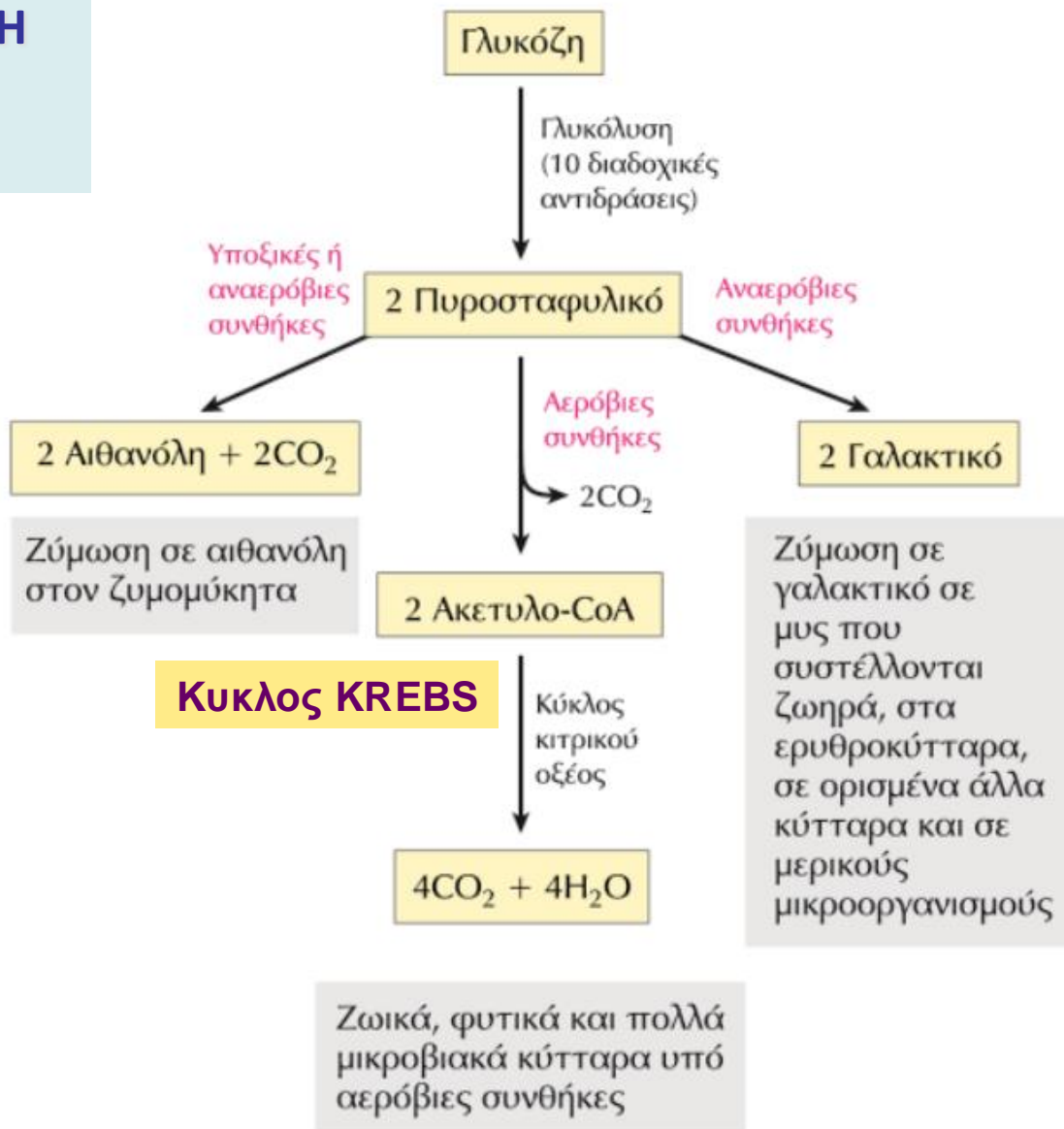
Ηπαρ : γλυκόζης και γαλακτοζης και φρουκτόζης από GLUT2

Μυες : φρουκτόζης από GLUT5



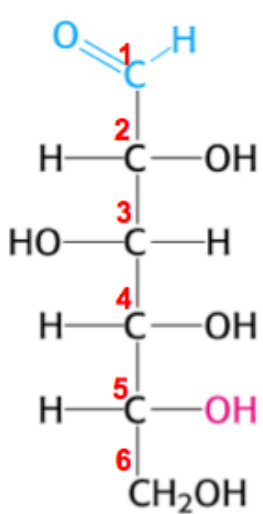
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΖΥΜΩΣΗ



ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΖΥΜΩΣΗ

ΕΙΚΟΝΑ 14-4 Το καταβολικό «πεπρωμένο» του πυροσταφυλικού που σχηματίζεται στη γλυκόλυση. Το πυροσταφυλικό λειτουργεί επίσης ως πρόδρομο μόριο σε πολλές αναβολικές αντιδράσεις (δεν εικονίζονται εδώ).



ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ

ΓΛΥΚΟΖΗ
(C₆)



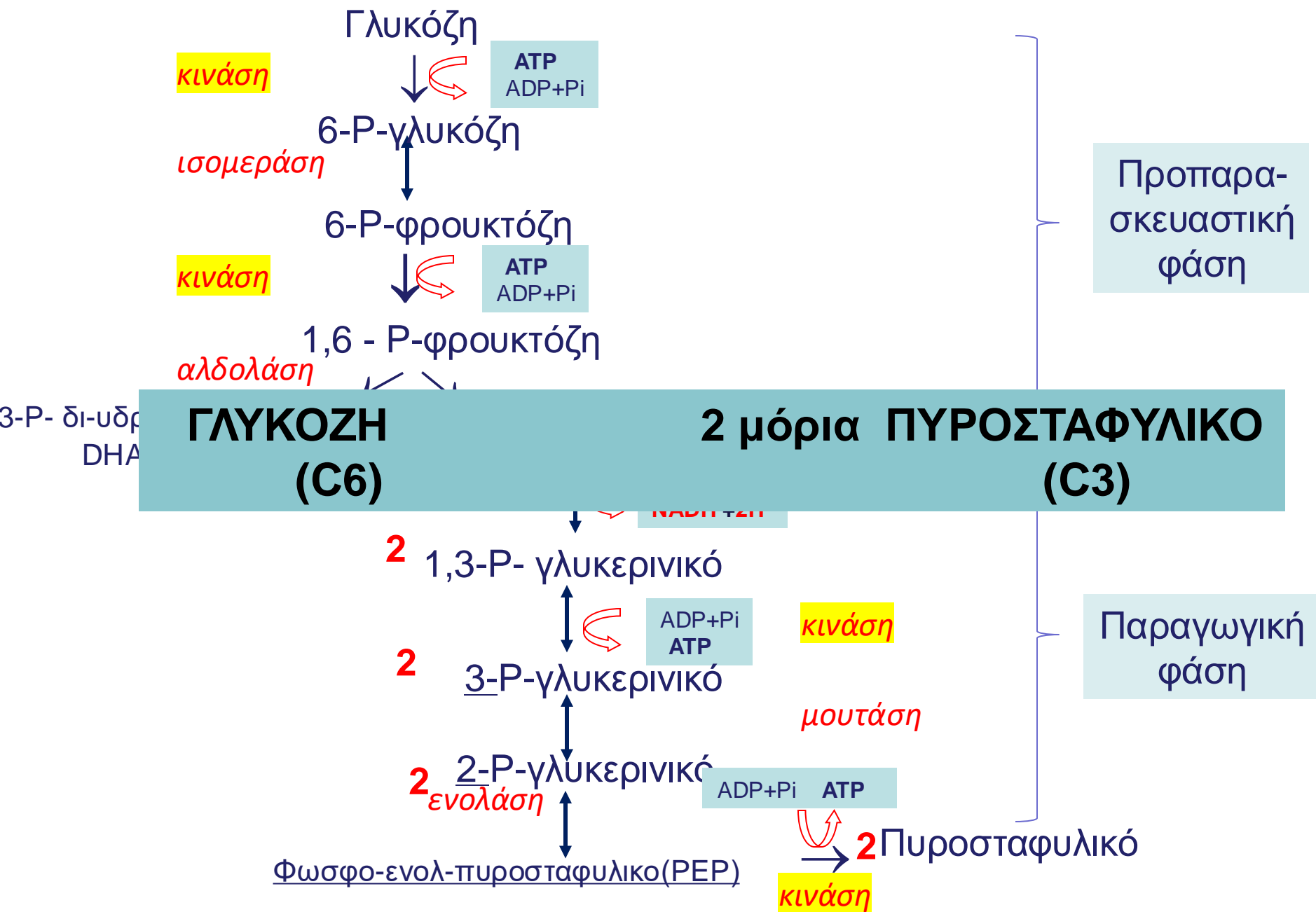
2 μόρια ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ
(C₃)

1 mol **glucose**

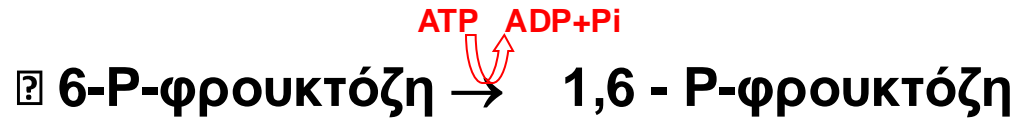
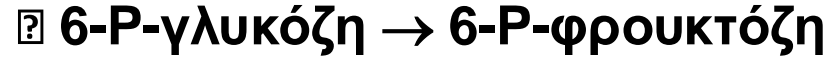
θα δώσει επίσης

2 mol **ATP** + 2 mol **NADH**

- ✓ Προετοιμασία σακχάρων, γλυκόζης για οξείδωση
- ✓ Λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα
- ✓ **Μεταβολόνια** : ένζυμα που συμμετέχουν σε ίδια διεργασία, αλλά δεν είναι υπομονάδες του ίδιου ενζυμικού συμπλόκου.



1ο ΦΑΣΗ : η γλυκόζη (6C) διασπάται σε 2 μόρια 3C σε 5 βήματα



ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ (1^η Φάση)

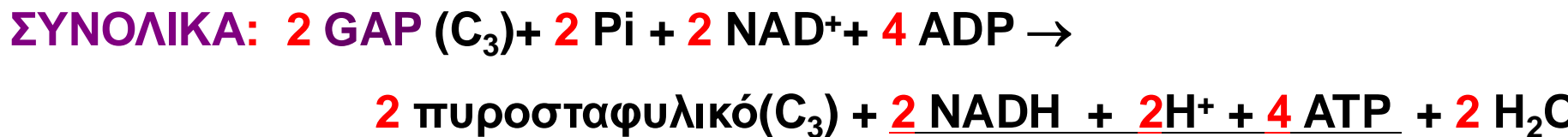
Η **εξόζη** (γλυκόζη) μετατρέπεται

σε φωσφορυλιωμένα παράγωγα με **κατανάλωση 2 ATP** ,

Και στη συνέχεια οι ανθρακ. αλυσίδες τους « **λύονται** » σε **2 τριόζες**

1. φωσφορυλίωση, 2. ισομερίωση 3. φωσφορυλίωση, 4. διάσπαση
5. ισομερείωση

2η ΦΑΣΗ (παραγωγική) : Η P-γλυκεριναλδεΐδη (3C) μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό (3C) σε 5 βήματα

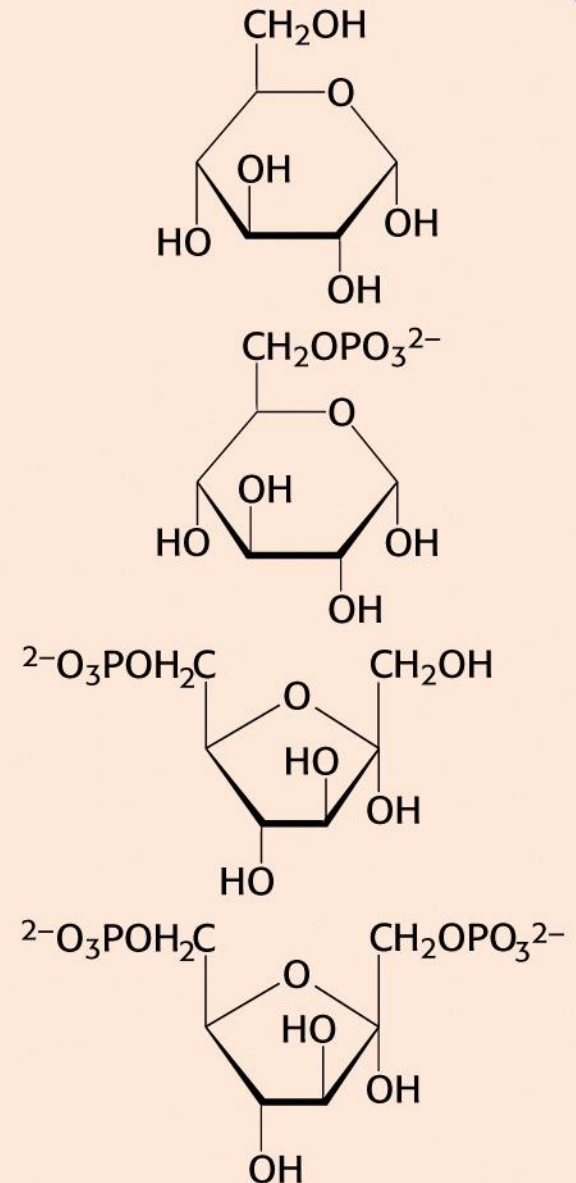
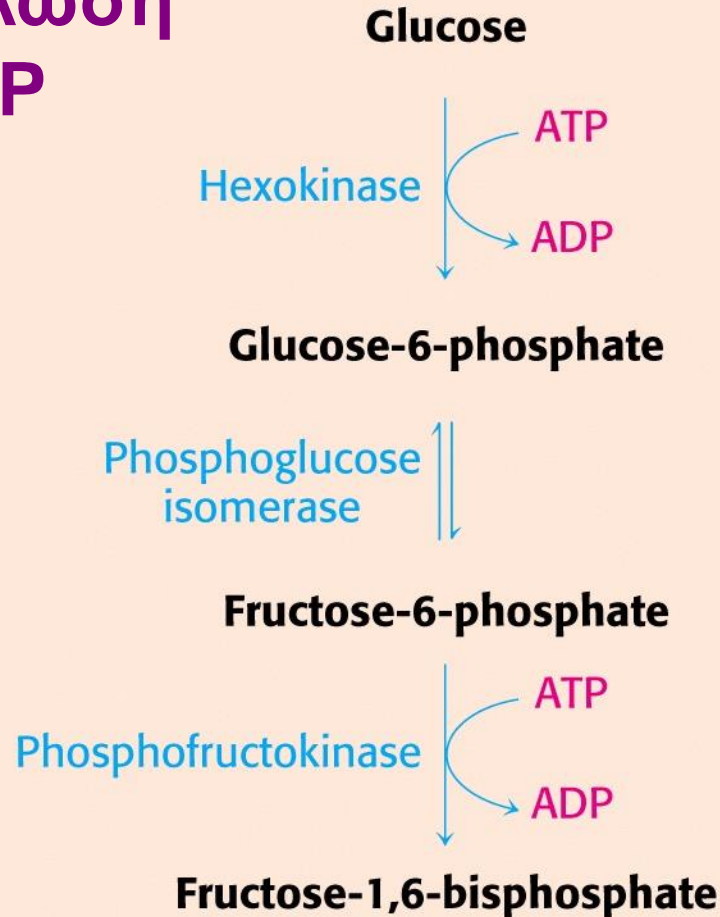


Στην 2η φάση (παραγωγική) της γλυκόλυσης παράγεται ενέργεια με μορφή **4 ATP** και **2 NADH**.

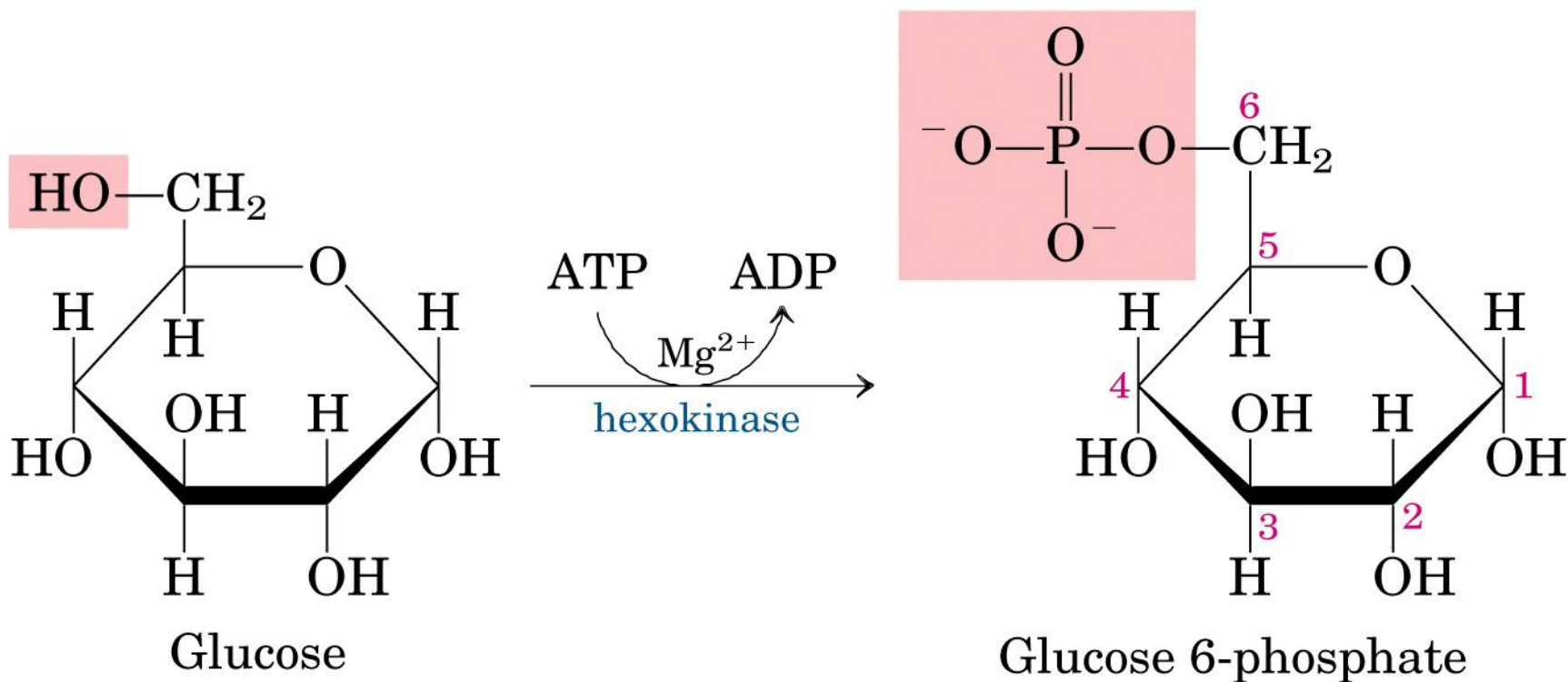
ΦΑΣΗ I Προ-παρασκευαστική

Stage 1

Κατανάλωση 2 ATP

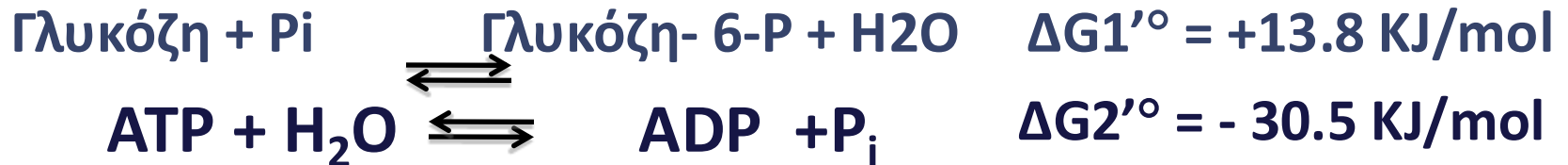


ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 1: ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

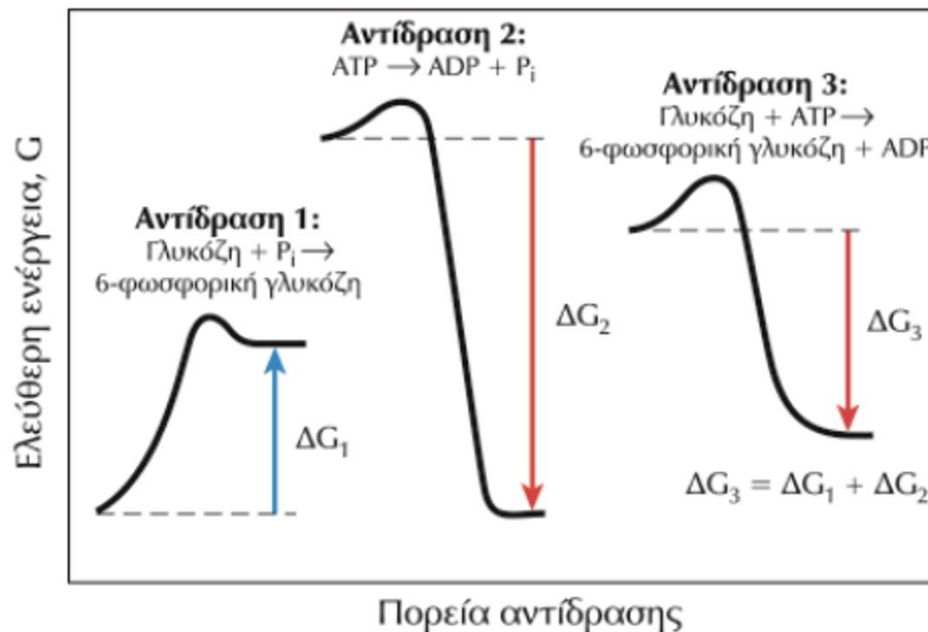


$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$

ΣΥΖΕΥΞΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ με την ΥΔΡΟΛΥΣΗ του ATP

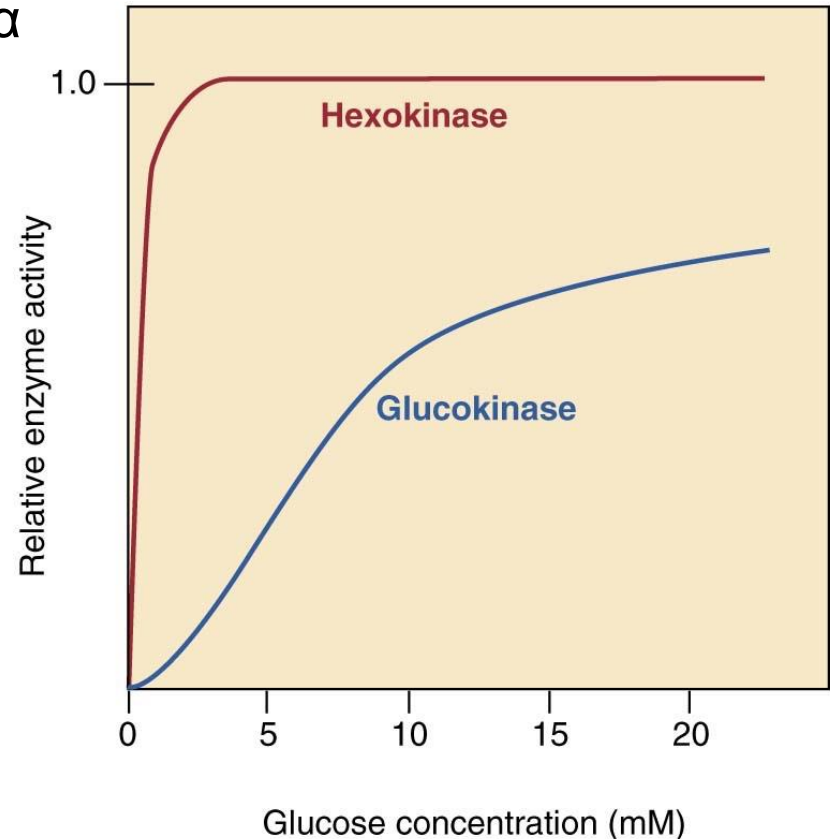


(β) Χημικό παράδειγμα



•ΕΞΟΚΙΝΑΣΗ ΜΥΩΝ (Hexokinase)

- Έχει **ΜΕΓΑΛΗ** αγκιστεία για τη γλυκόζη ($K_m = 0.1\text{mM}$) - είναι πάντα κορεσμένη
- **Ενεργοποιείται από Mg^{2+} .**
- **Μικρή εξειδίκευση για το υπόστρωμα** : φωσφορυλιώνει γλυκόζη, φρουκτόζη και μαννόζη
- **Αναστέλλεται από G6P (προϊόν).**

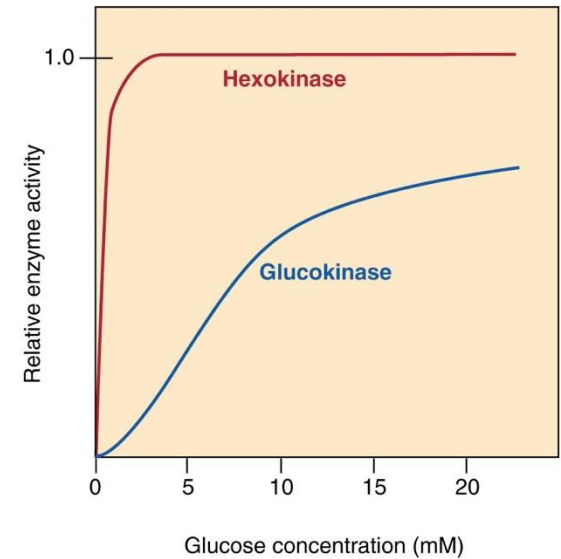


•ΓΛΥΚΟΚΙΝΑΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

- Έχει πολύ **μικρή** αγκιστεία για τη γλυκόζη ($K_m=10\text{mM}$).
- **εξειδίκευση ΜΟΝΟ** για τη γλυκόζη και **ΔΕΝ** αναστέλλεται από την G6P (προϊόν)

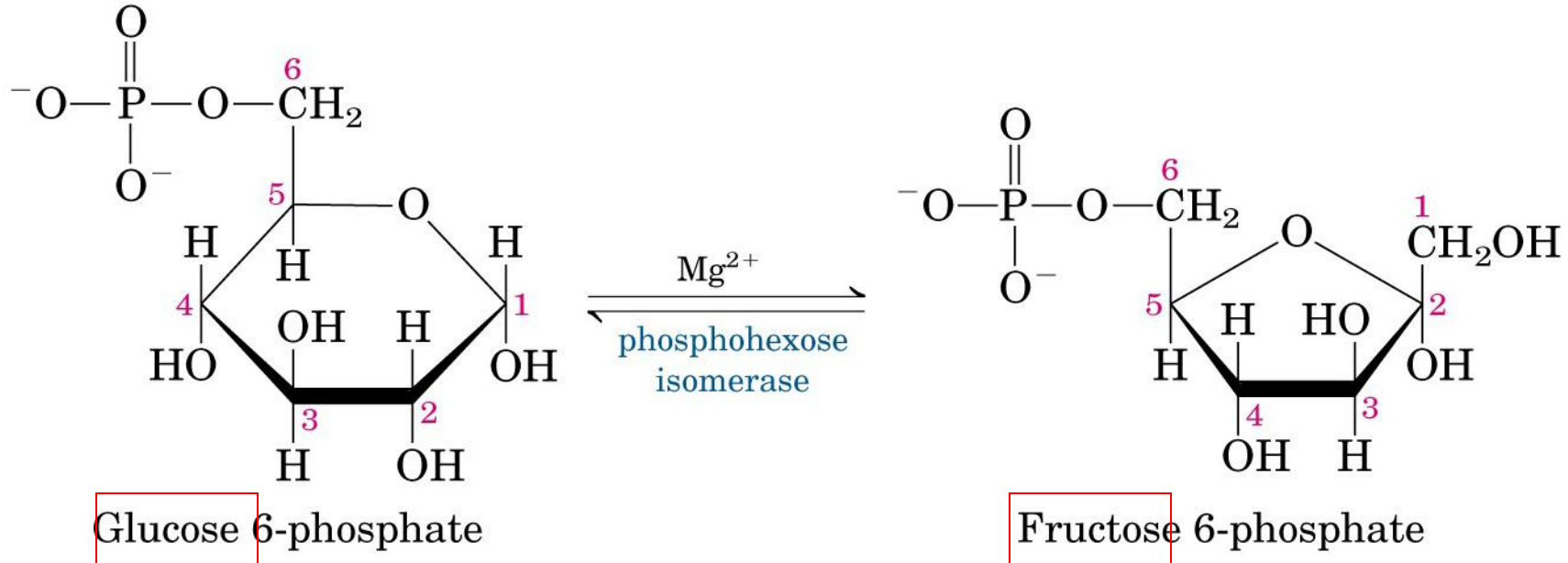
- Όταν η γλυκόζη στο αίμα είναι περιορισμένη :

Η χαμηλή αγχιστεία της γλυκοκινάσης για γλυκόζη στο ήπαρ **δίνει προτεραιότητα στον εγκέφαλο και τους μυς.**



- Όταν η γλυκόζη στο αίμα είναι άφθονη :
η γλυκοκινάση εξασφαλίζει την αξιοποίησή της σε γλυκογόνο (και λιπαρά οξέα) και έτσι κάνει βέβαιο ότι δεν θα σπαταληθεί.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 2: Ισομερείωση γλυκόζης σε φρουκτόζη



$$\Delta G'^{\circ} = 1.7 \text{ kJ/mol}$$

Table 16.1 Reactions of glycolysis

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

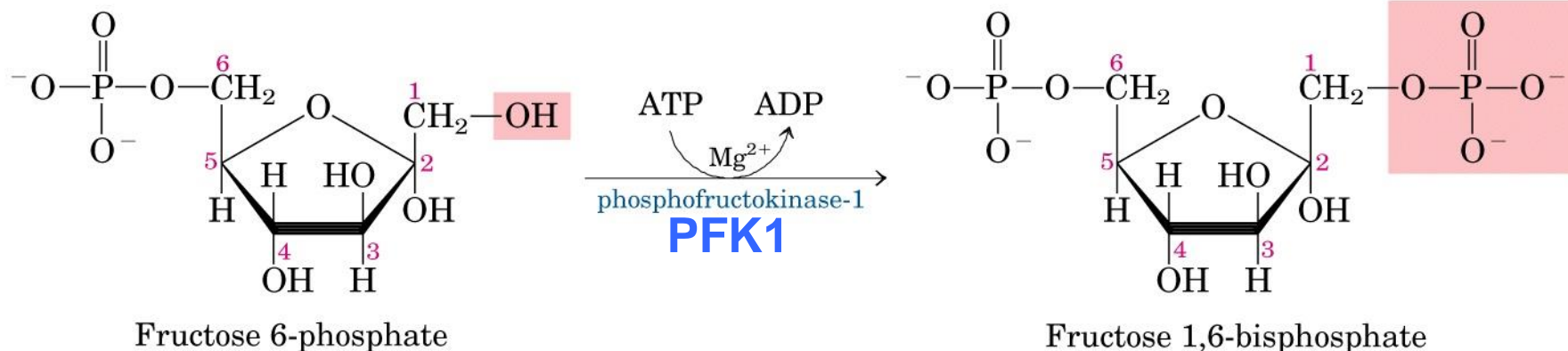
Note: ΔG , the actual free-energy change, has been calculated from ΔG° and known concentrations of reactants under typical physiological conditions. Glycolysis can proceed only if the ΔG values of all reactions are negative. The small positive ΔG values of three of the above reactions indicate that the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

Table 16.1

Biochemistry: A Short Course, Third Edition

© 2015 Macmillan Education

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 3 : ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ F-6-P σε F-1,6-P

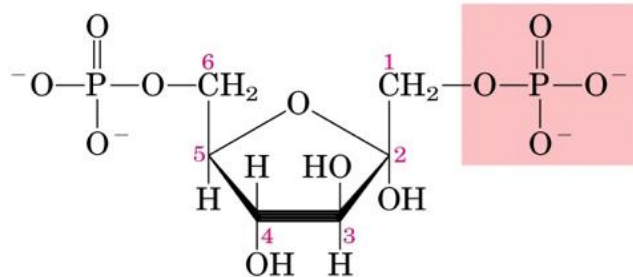


$$\Delta G'^{\circ} = -14.2 \text{ kJ/mol}$$

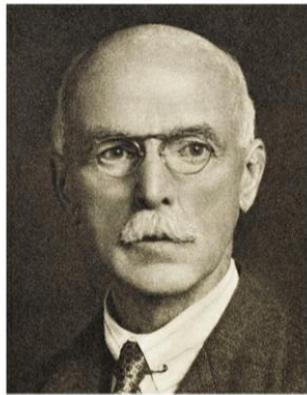
- Η πιο σημαντική αντίδραση της γλυκόλυσης
- (rate limiting step)

-PO₄²⁻
φωσφορυλ
ομάδα (-P)

«Εστερας Harden –Young»



1,6- δι-φωσφορική φρουκτόζη



Arthur Harden, 1865-1940

William Young, 1878–1942

[Source: Mary Evans Picture Library/Alamy.] [Source: Courtesy Medical History Museum, The University of Melbourne.

The Nobel Prize in Chemistry 1929

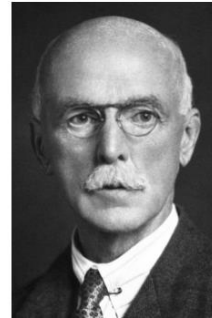


Photo from the Nobel
Foundation archive.
Arthur Harden
Prize share: 1/2

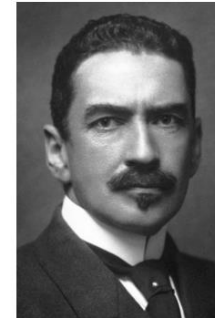


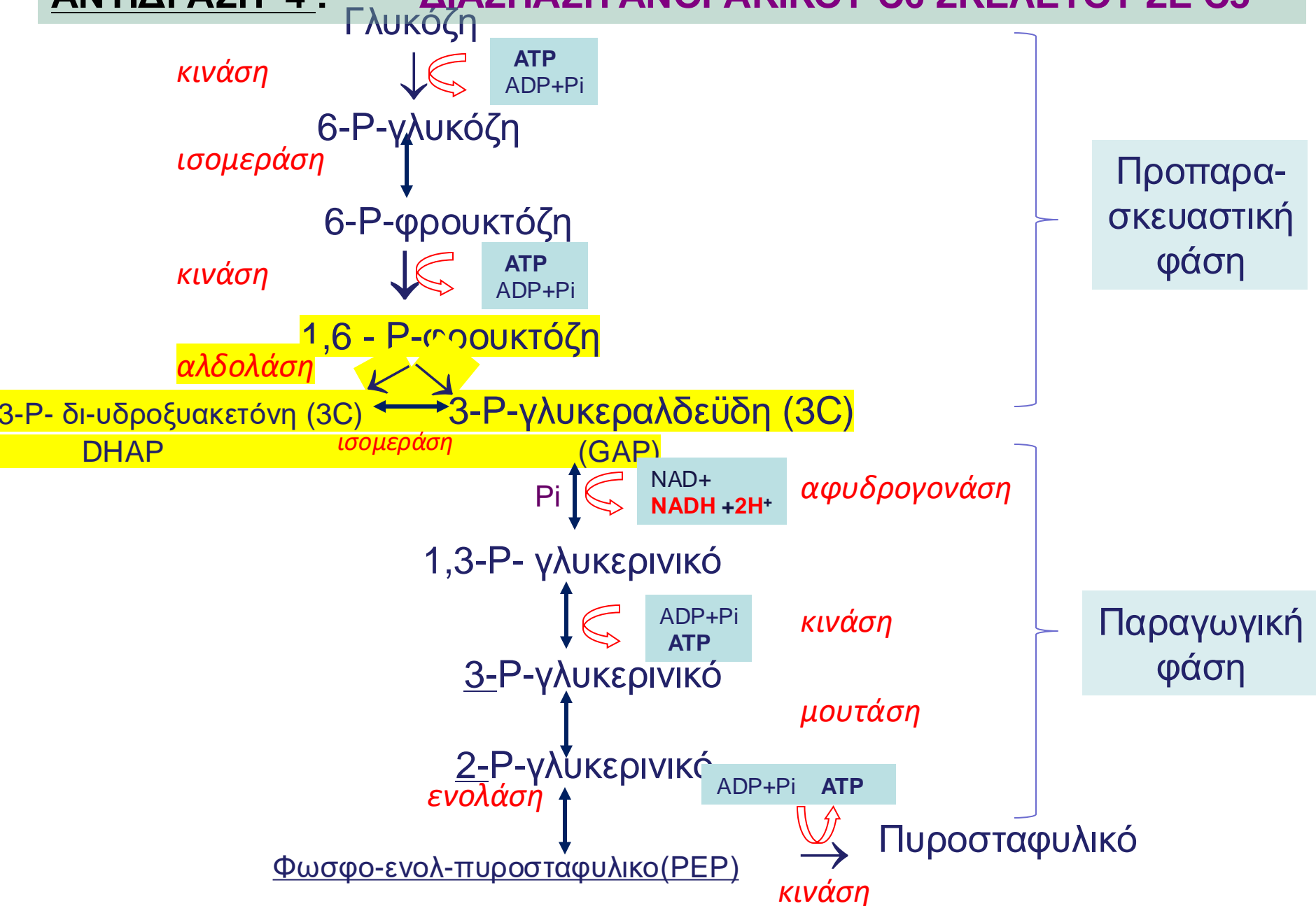
Photo from the Nobel
Foundation archive.
Hans Karl August
Simon von Euler-
Chelpin
Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Chemistry 1929 was awarded jointly to Arthur Harden and Hans Karl August Simon von Euler-Chelpin "for their investigations on the fermentation of sugar and fermentative enzymes"

ΠΟΙΑ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ;

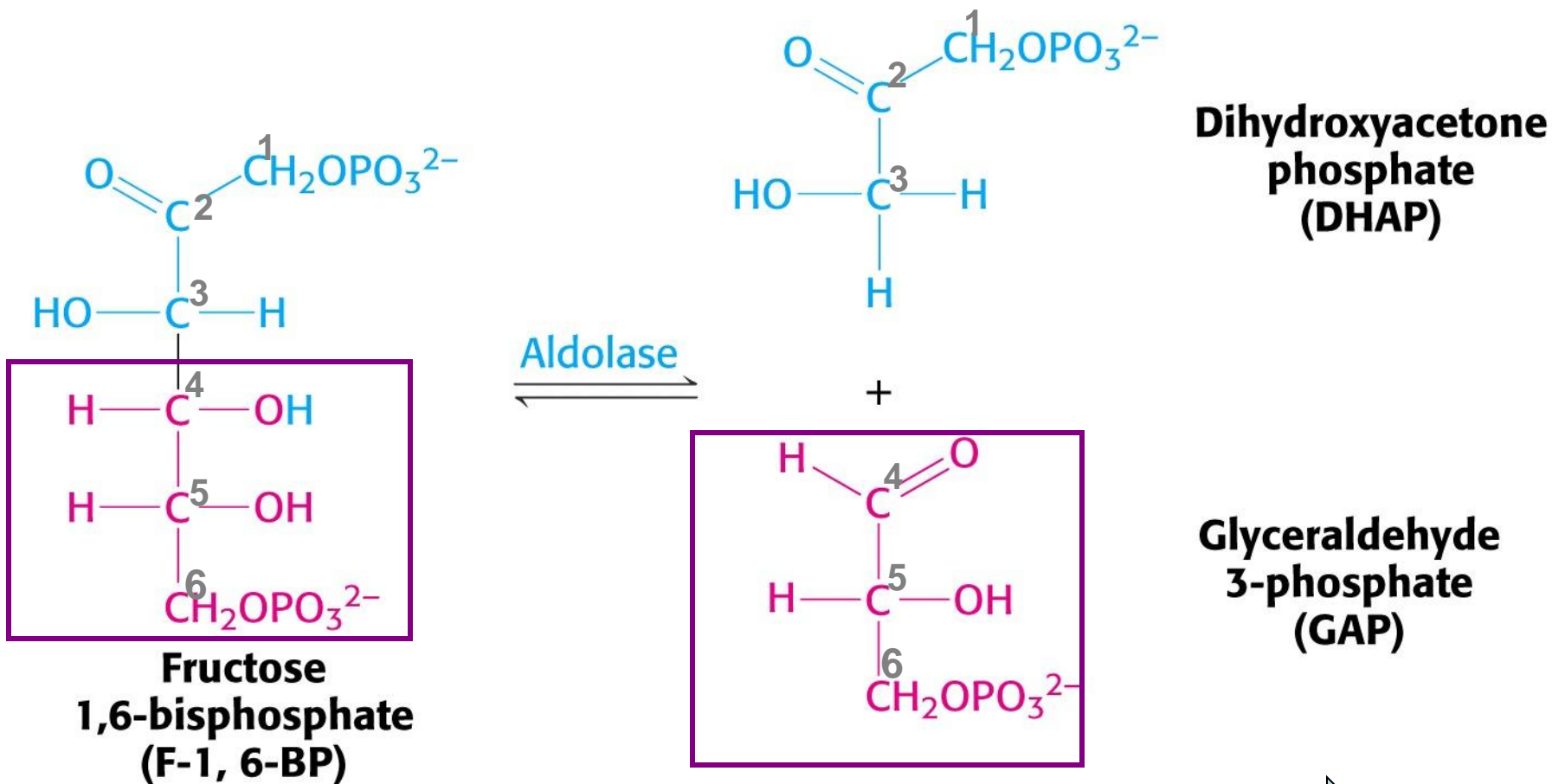
- 1. Η 6-P-γλυκόζη φέρει φορτίο και δεν μπορεί να εξέλθει από τα περισσότερα κύτταρα**
- 2. Σχηματίζονται ενώσεις υψηλής ενέργειας, που διατηρούν την ενέργεια και την προσφέρουν για το σχηματισμό του ATP**
- 3. Η φωσφορυλίωση των ενεργών κέντρων χαμηλώνει τη ενέργεια ενεργοποίησης και αυξάνει την εξειδίκευση των ενζυμικών αντιδράσεων.**

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 4 : ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΑΝΘΡΑΚΙΚΟΥ C6 ΣΚΕΛΕΤΟΥ ΣΕ C3



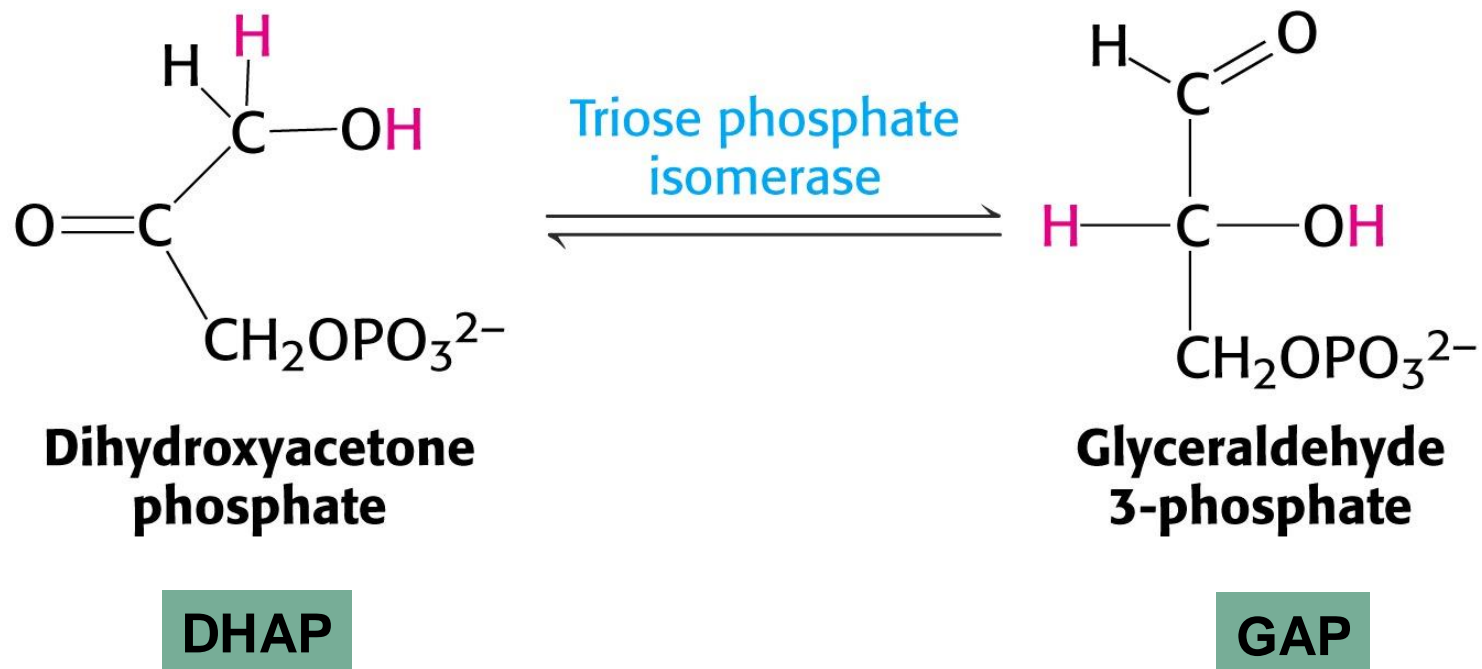
ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 4 :

ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΑΝΘΡΑΚΙΚΟΥ C6 ΣΚΕΛΕΤΟΥ ΣΕ C3



Η γλυκόλυση συνεχίζει με το μεταβολισμό
 Ανθρακ. σκελετών με 3C

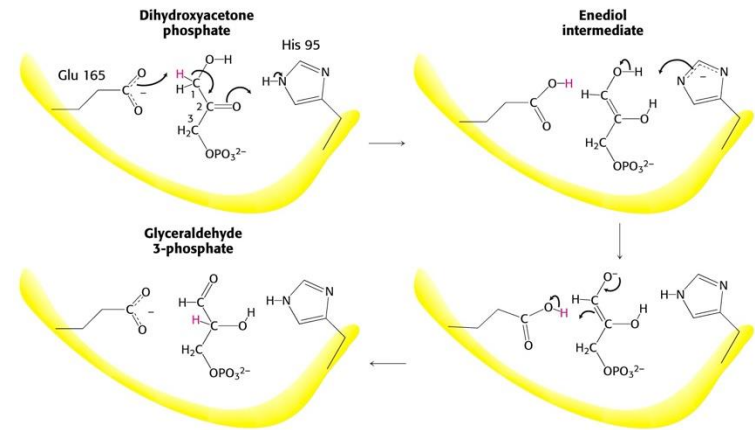
ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 5: **Ισομερίωση** της **διυδροξυακετόνη-P** (DHAP)
σε **3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη** (GAP)



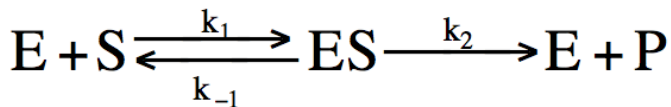
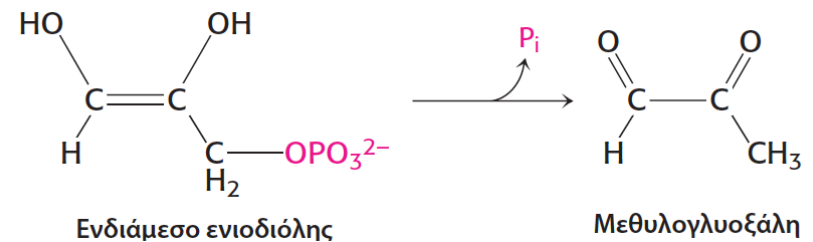
Η δράση της Ισομερασης των τριοζων (TIM) είναι ένα παράδειγμα οξεοβασικής κατάλυσης και καταλυτικής αποτελεσματικότητας.

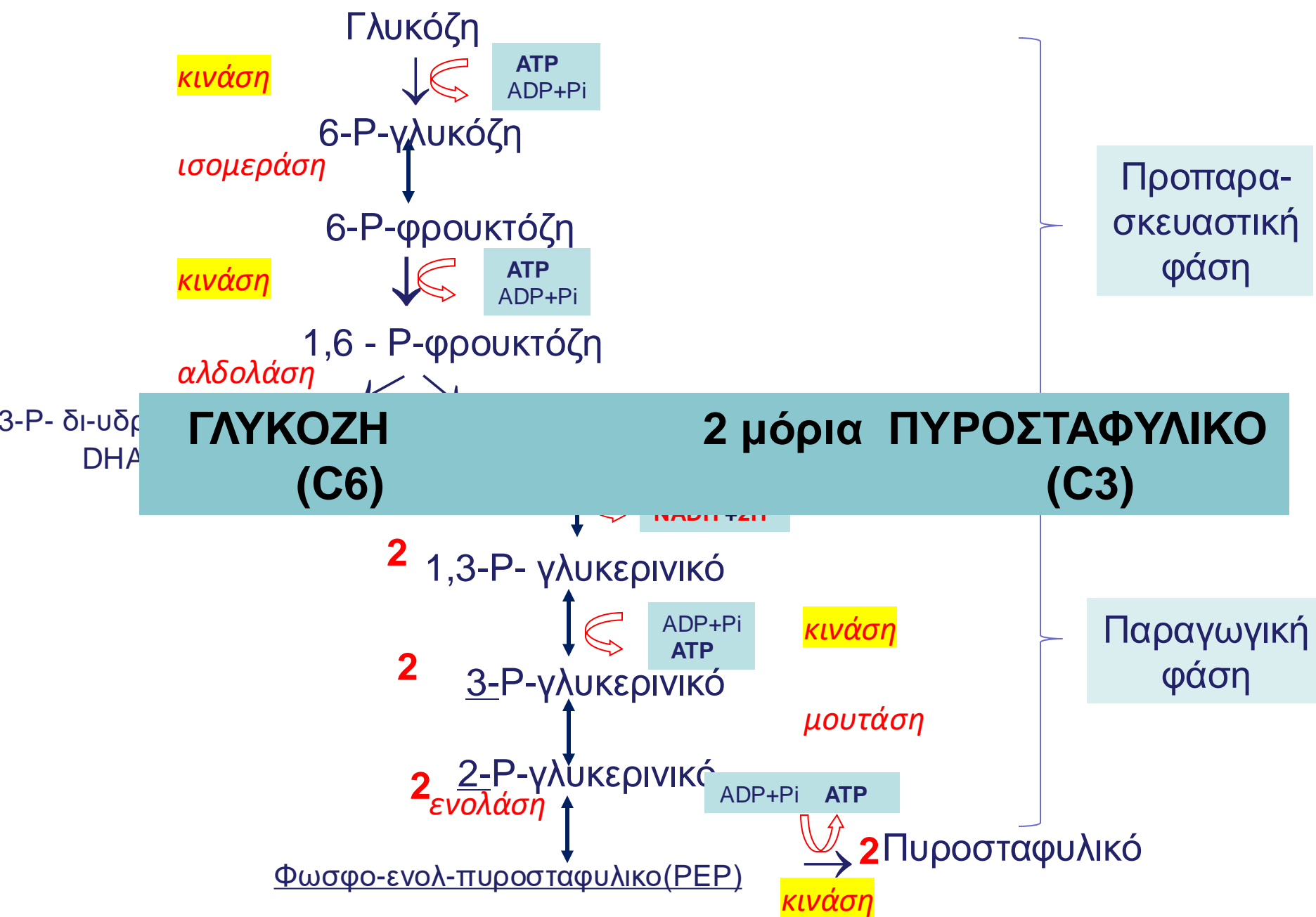
Η δράση της Ισομερασης των τριοζων (TIM) είναι ένα παράδειγμα οξεοβασικής κατάλυσης και καταλυτικής αποτελεσματικότητας.

- 2 κατάλοιπα του ενεργού κέντρου (**Glu195, His95**) λειτουργούν ως οξεοβασικοί καταλύτες

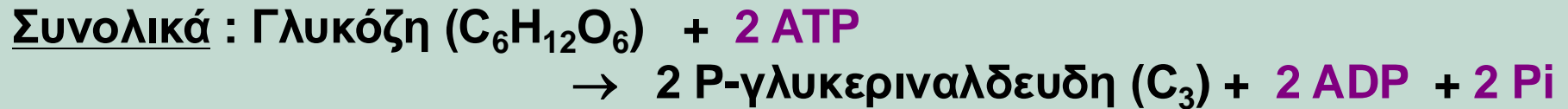


- Διαθέτει μέγιστη τιμή της καταλυτικής αποτελεσματικότητας, k_{cat} / K_m και αποτρέπει απομάκρυνση τοξικού ενδιάμεσου της μεθυλογλυοξάλης





ΦΑΣΗ Ι (ΠΡΟΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΙΚΗ) : ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ 6C σε 3 C



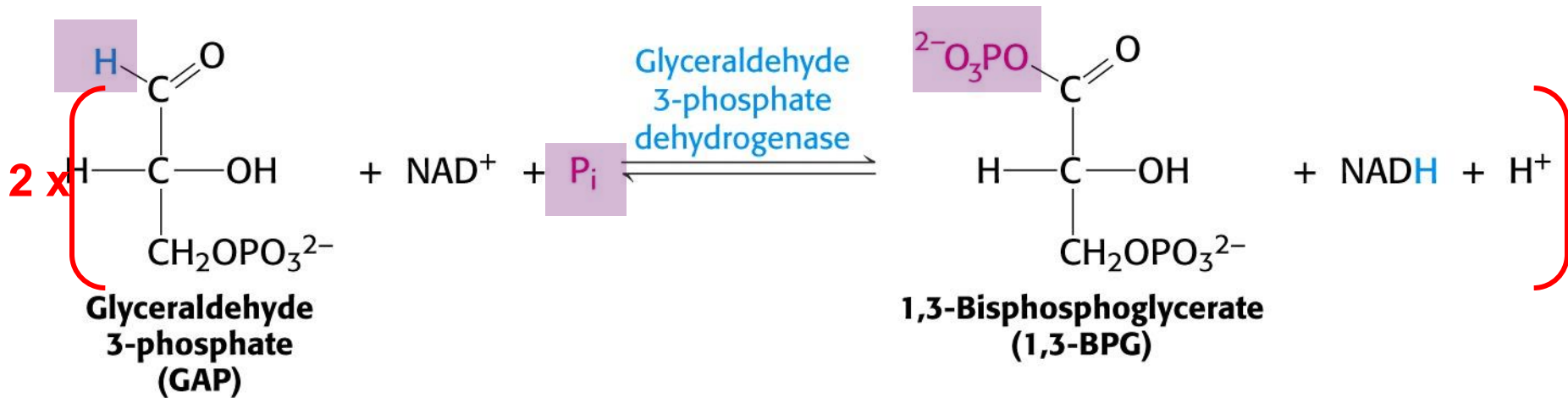
1. Μετατροπή ανθρ. σκελετού 1 μορίου γλυκόζης (C6) σε 2 μόρια GAP (C3).
2. Κατανάλωση 2 ATP
3. Δεν έχουμε παραγωγή ενέργειας.

2^η φάση γλυκόλυσης

Παραγωγική Φάση (παραγωγή ATP)α

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 6 (αφυδρογονάση): Οξειδωτική φωσφορυλίωση της GAP προς 1,3-BPG

- Αναγωγή NAD^+
- Φωσφορυλίωση με συμμετοχή P_i (αντι ATP)



Το 1,3-BPG έχει υψηλό δυναμικό φωσφορυλίωσης

Δυναμικό Φωσφορυλίωσης ή Μεταφοράς Φωσφορικής ομάδας
(Phosphoryl transfer group potential)



Δυναμικό φωσφορυλίωσης,

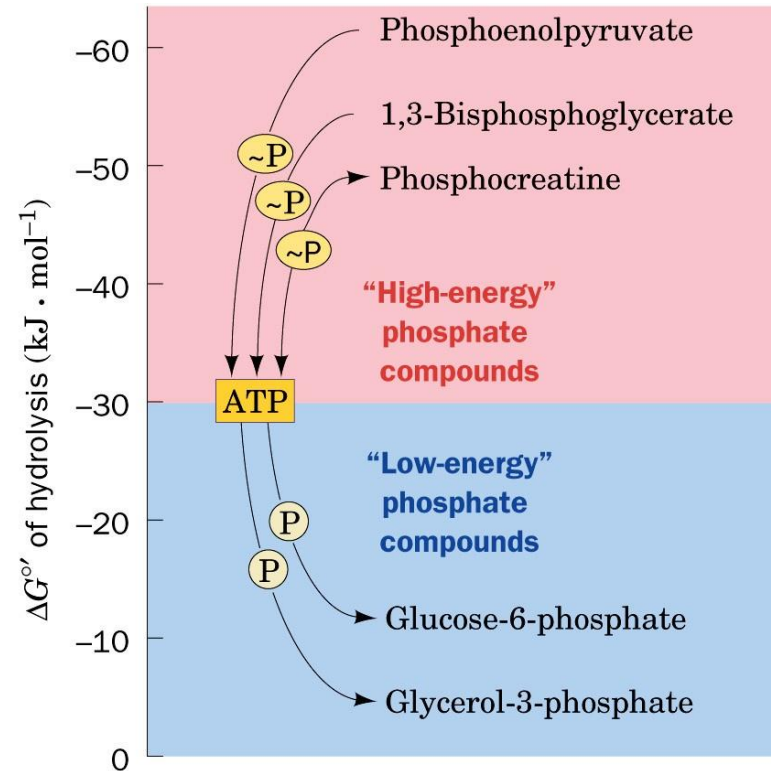
Η $\Delta G_p'^\circ$ της υδρόλυσης μιας φωσφορυλιωμένης ένωσης
(ή Δυναμικό Φωσφορυλίωσης)
αποτελεί μέτρο της ικανότητας της
να δίνει τη φωσφορική της ομάδα στο H_2O

Όσο πιο αρνητική η $\Delta G_p'^\circ$ τόσο μεγαλύτερη
η ικανότητά της να αποδίδει τη φωσφορική της ομάδα.

Το σύστημα ATP/ADP λειτουργεί ως ενδιάμεσο που επιτρέπει τη ροή φωσφορικών ομάδων από «δότες» με υψηλό δυναμικό φωσφορυλίωσης σε «δέκτες» με χαμηλότερο δυναμικό.

Η μεταφορά P_i από ενώσεις όπως το PEP και η φωσφοκρεατινίνη «αναπληρώνουν» αποθέματα ATP (από ADP).

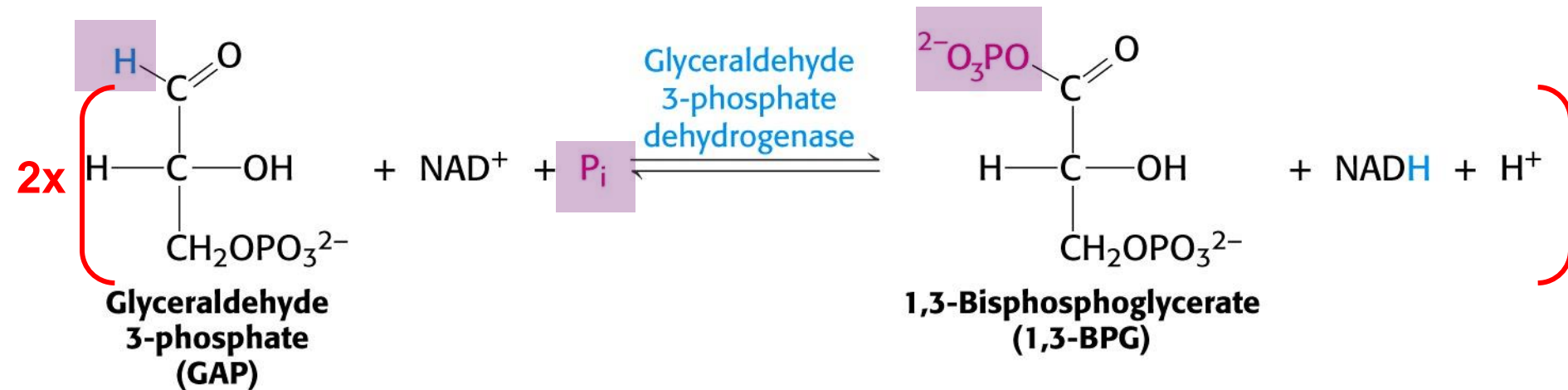
Η μεταφορά P_i από ATP (ADP) σε ενώσεις όπως η γλυκόζη, τις μετατρέπει σε «ενεργοποιημένα» παράγωγα. (υψηλής ενέργειας)



Το ATP αποτελεί το «ενεργειακό νόμισμα» των κυττάρων

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 6 (αφυδρογονάση της GAP): Οξείδωση της GAP προς 1,3-BPG

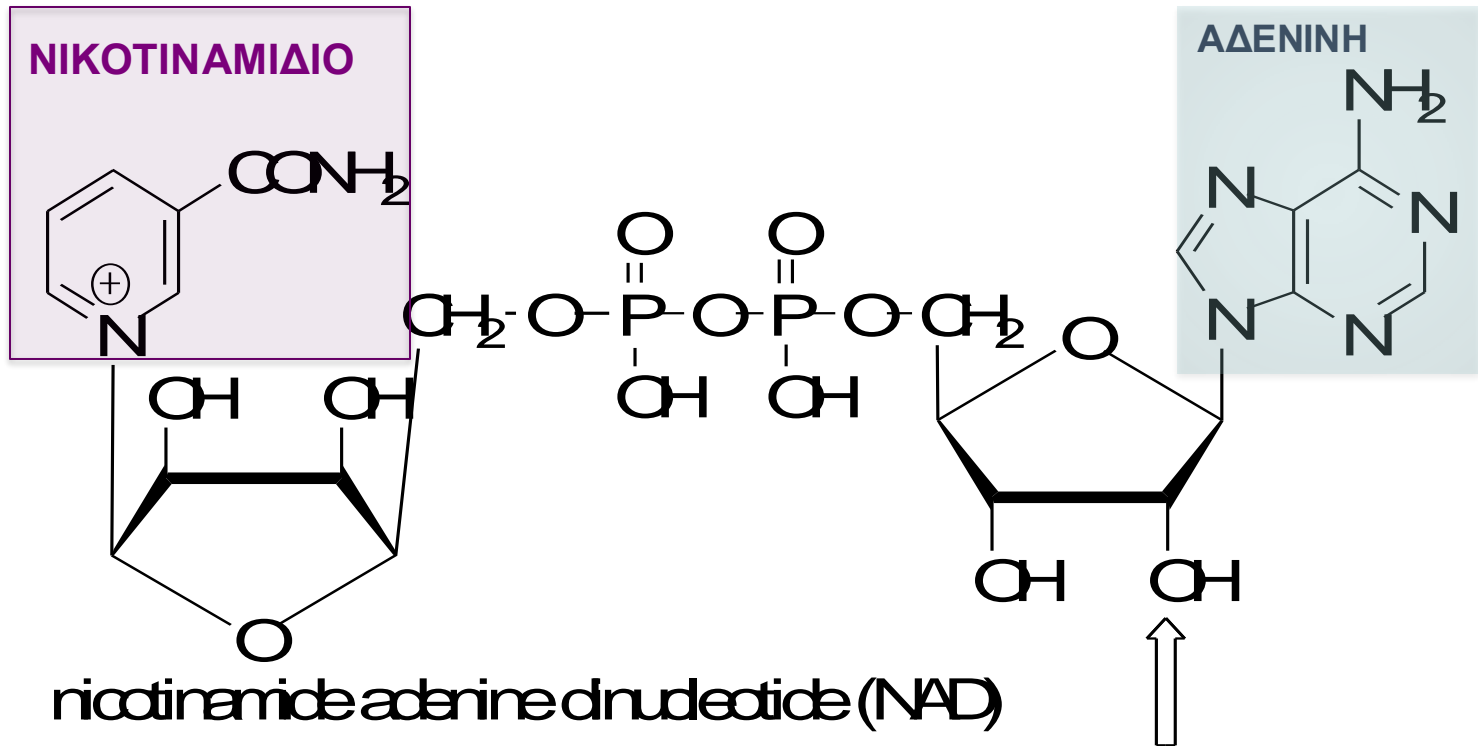
- Αναγωγή του συνενζύμου NAD^+
- Φωσφορυλίωση με συμμετοχή P_i (αντι ATP)



Το **1,3-BPG** έχει υψηλό
δυναμικό φωσφορυλίωσης

ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΟ-ΑΔΕΝΙΝΟ-ΔΙΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΟ (NAD⁺)

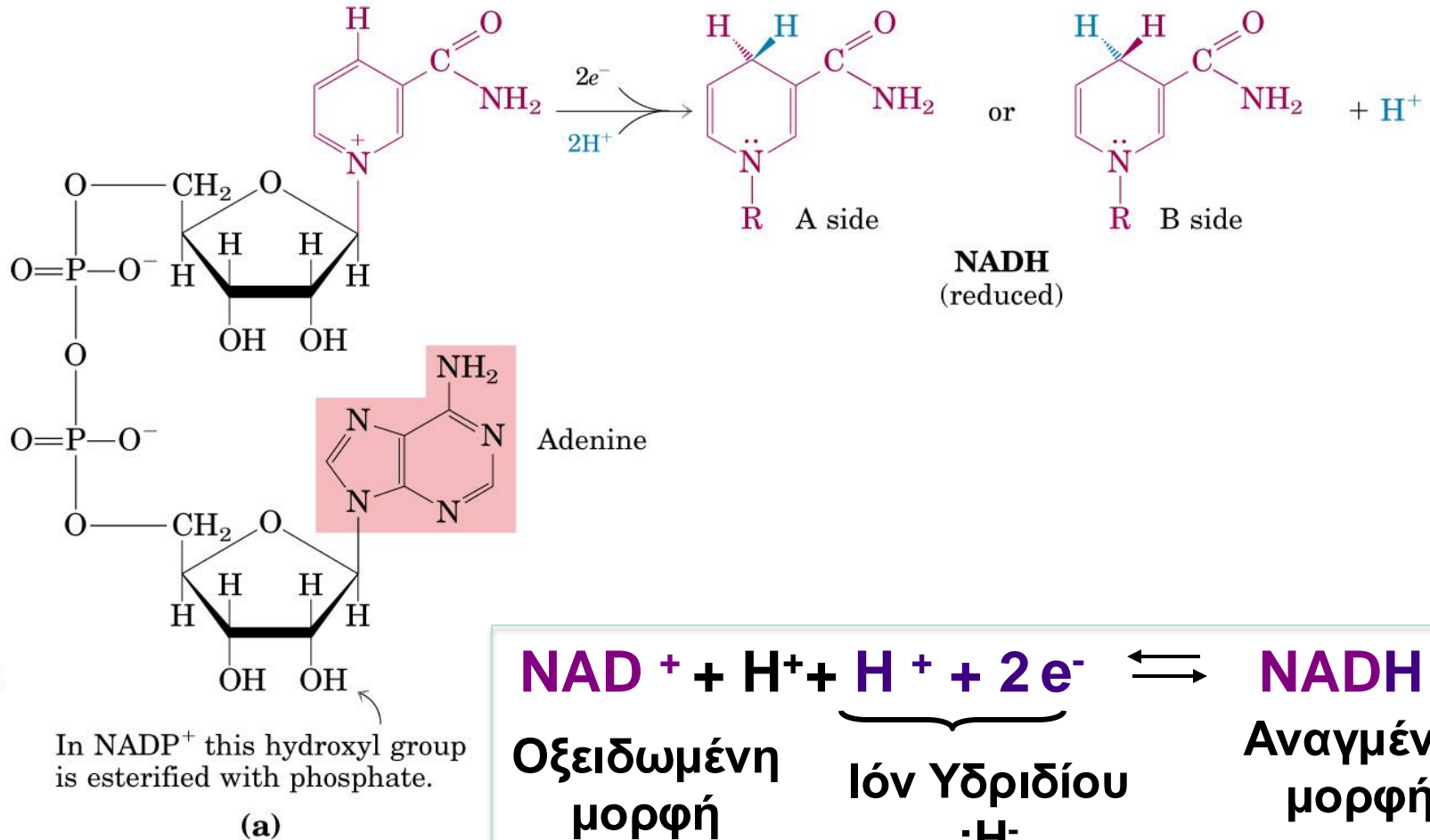
Προέρχεται από Βιταμίνη νιασίνη (B5)



NAD⁺ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΗ ΜΟΡΦΗ

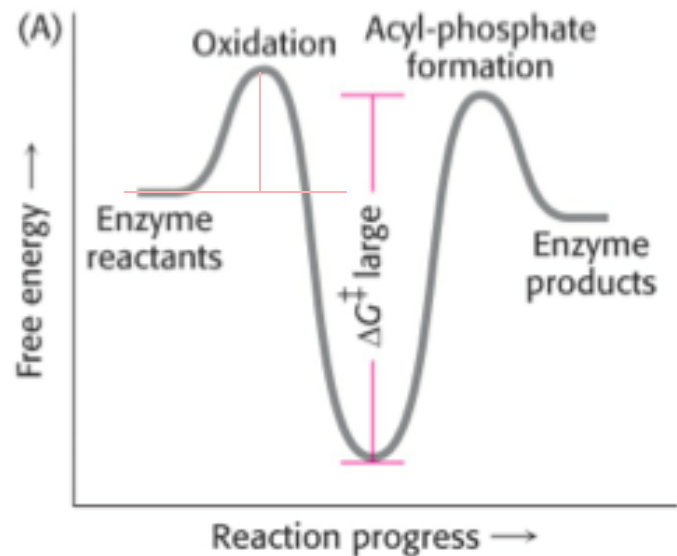
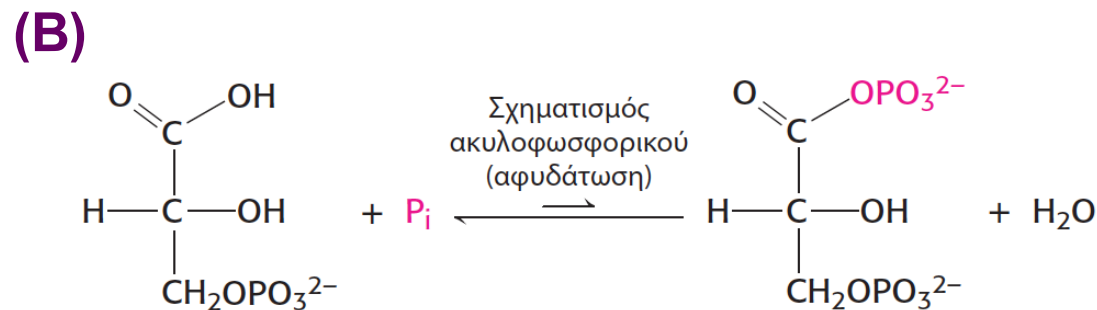
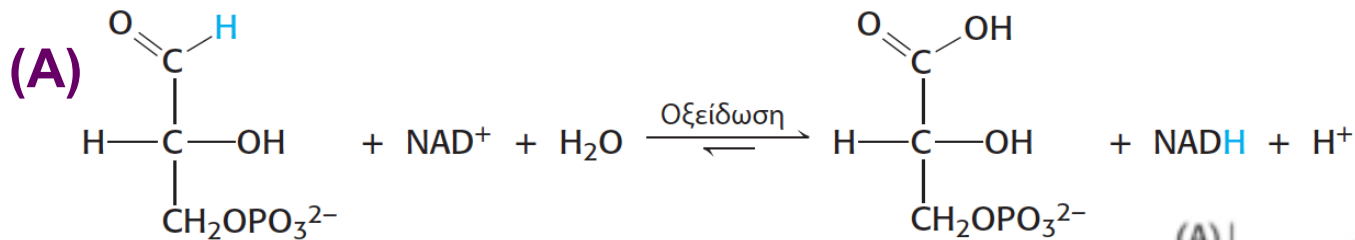
*phosphorylated
in NADP*

Η ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΟΥ NAD⁺ ΣΕ NADH



ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 6 : Οξείδωση της GAP προς 1,3-BPG

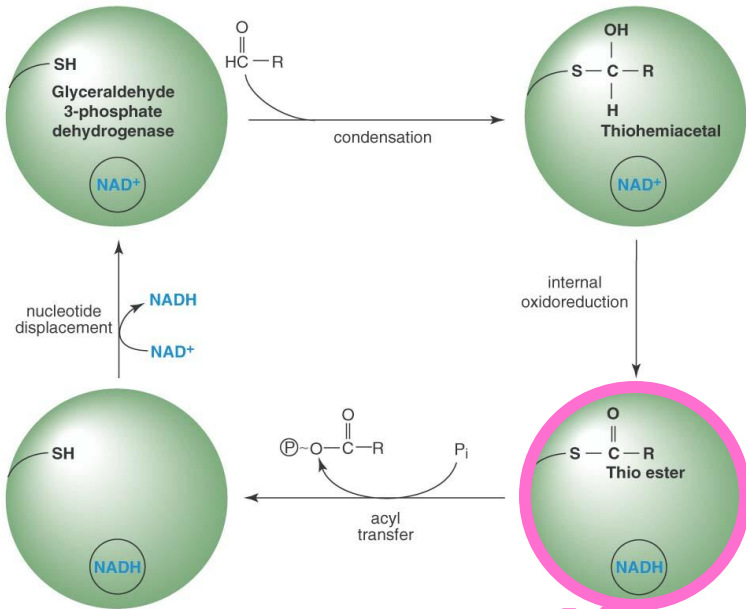
Είναι αποτέλεσμα 2 αντιδράσεων : (A). οξείδωσης (B). φωσφορυλίωσης



\rightarrow Ο σχηματισμός του τελικού προϊόντος 1,3-BPG (acyl-phosphate) έχει πολύ υψηλή ενέργεια ενεργοποίησης ΔG^\ddagger και είναι επίσης μια μη-ευνοουμένη αντίδραση

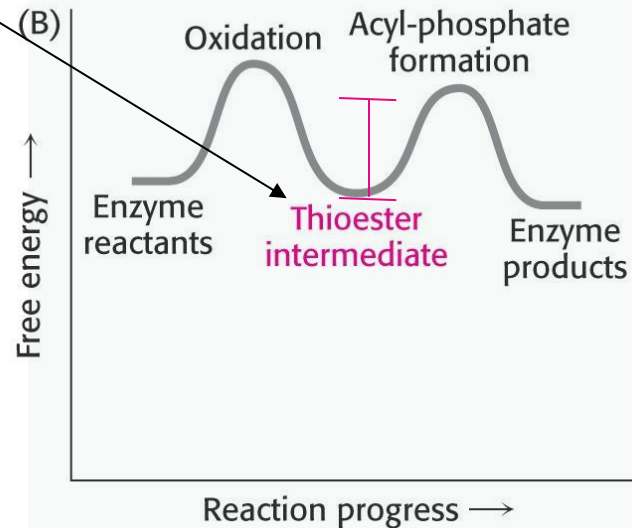
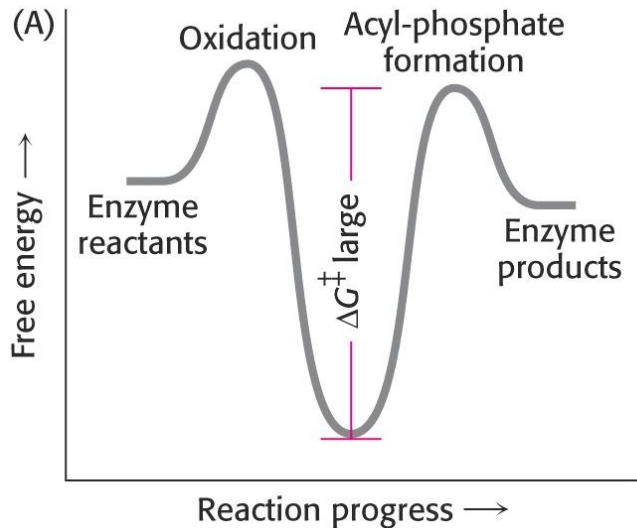
ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 6 :

Οξείδωση της GAP προς 1,3-BPG

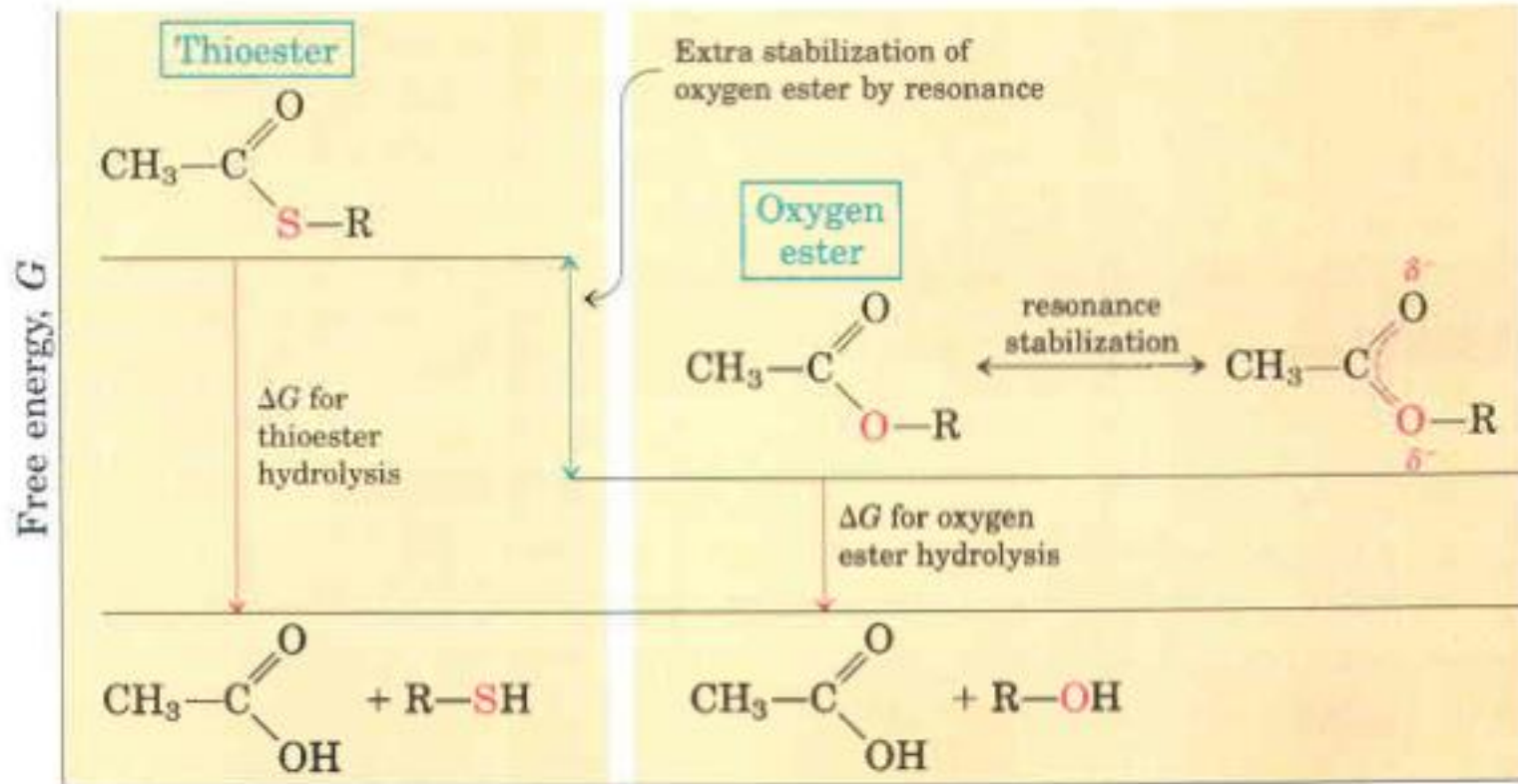


Ο σχηματισμός ενός ενδιάμεσου θιοεστέρα (με χαμηλότερη ΔG^\ddagger) σε ομοιοπολική σύνδεση με το ένζυμο καθιστά εφικτή την (μη-ευνοούμενη) φωσφορυλίωση

Ενδιάμεσο
θιοεστέρας

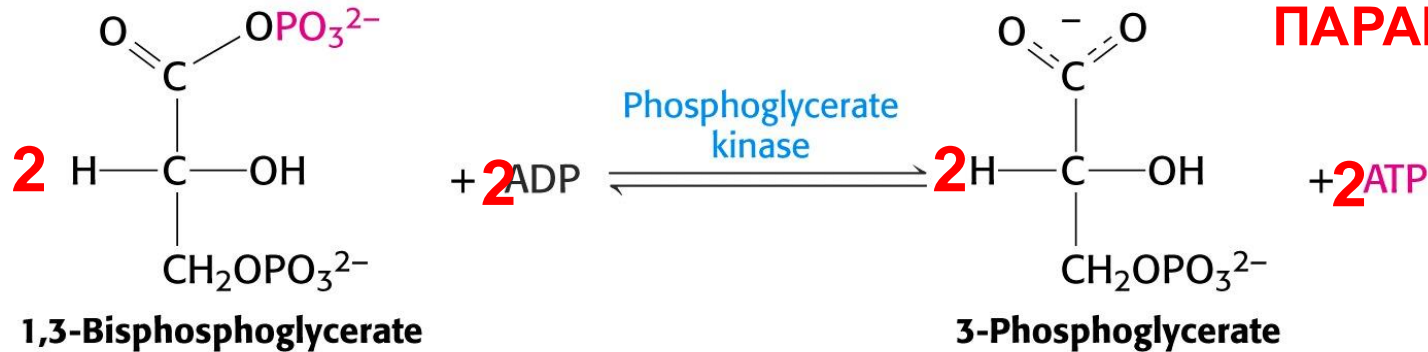


Οι θειολεστέρες έχουν υψηλότερη ενέργεια υδρόλυσης από τους Οξικούς εστέρες



Αντίδραση 7 :

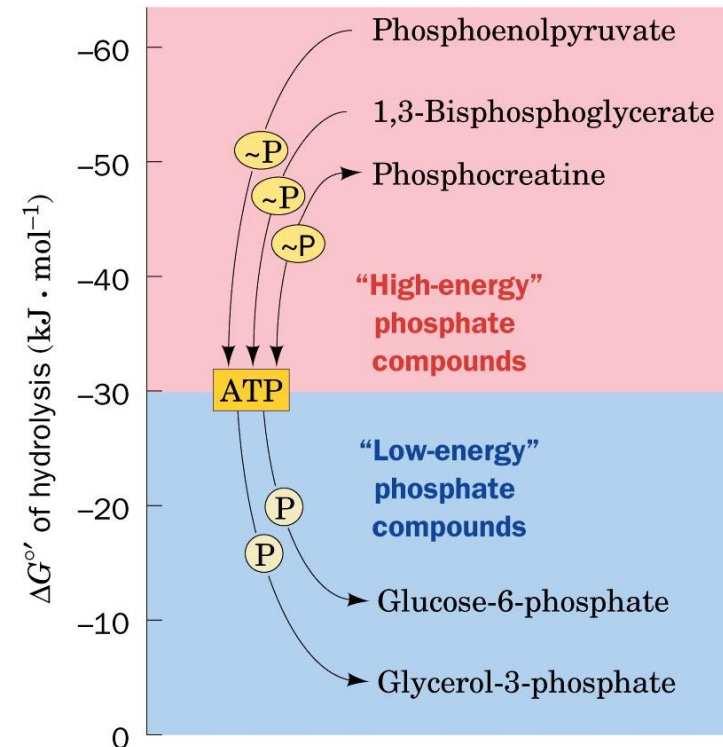
Μεταφορά φωσφορικού από 1,3-δισφωφο-γλυκερινικό σε ADP



ΠΑΡΑΓΩΓΗ 2 ATP

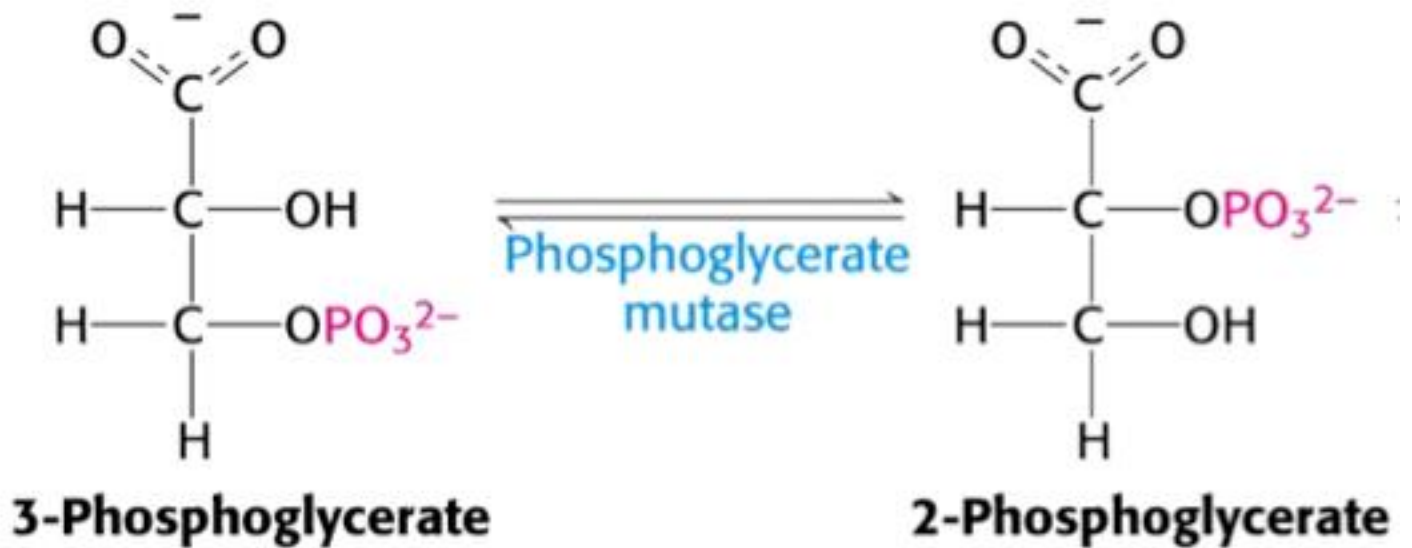
Η παραγωγή του ATP κατά την αντίδραση αυτή ονομάζεται **φωσφορυλίωση σε επίπεδο υποστρώματος**

ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ, η παραγωγή ATP λαμβάνει χώρα κυρίως κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση

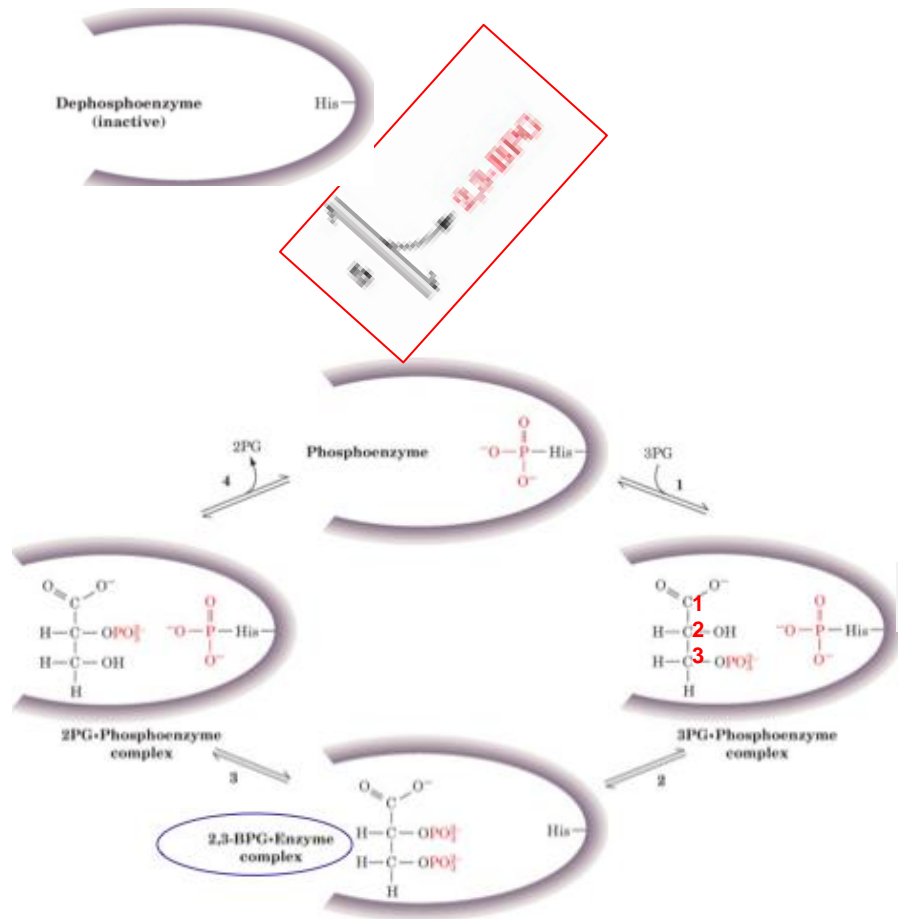


Αντιδράση 8 (μουτάση):

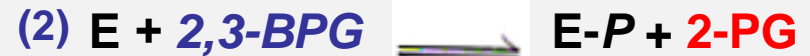
Μετατροπή 3-φωσφο-γλυκερινικό σε 2-φωσφο-γλυκερινικό



Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης της μουτάσης του PG



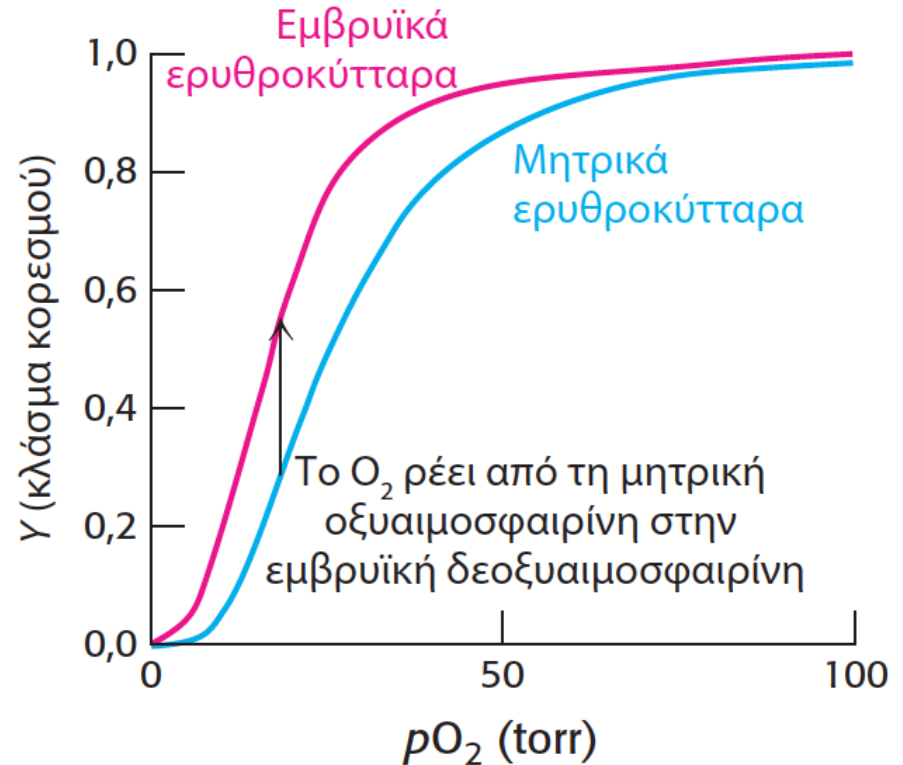
Το 2,3-BPG (2,3-φωσφο-
γλυκερινικό)
διατηρεί φωσφορυλιωμένη
τη μουτάση σε ένα κατάλοιπο
His του ενεργού της κέντρου.



Στα μητρικά ερυθροκύτταρα

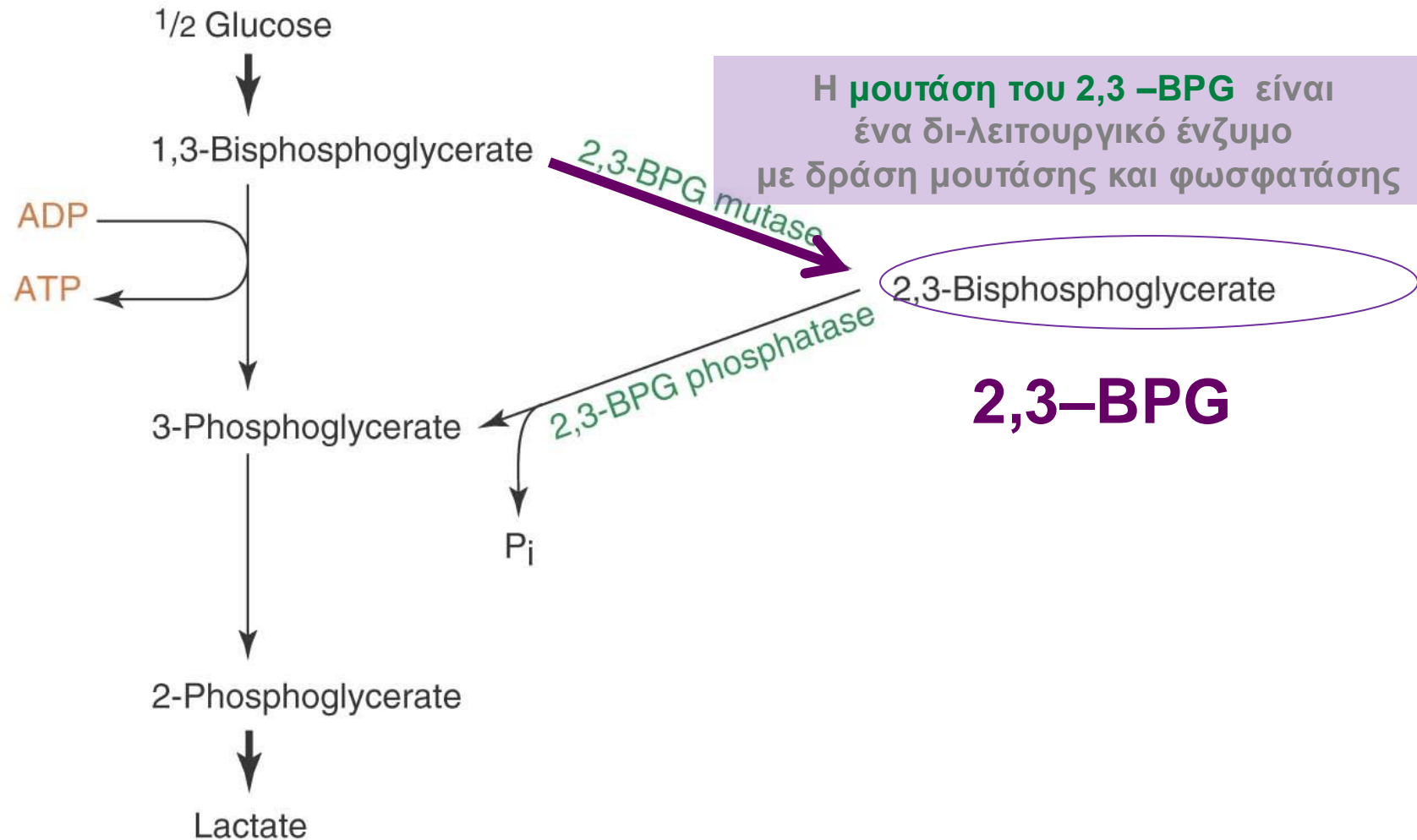
Το 2,3 –BPG λειτουργεί ως αλλοστερικός αναστολέας της δέσμευσης του O_2 στην αιμοσφαιρίνη (Hb),

Η εμβρυακή Hb διαθέτει γ αντι β υπομοναδων και ΔΕΝ δεσμεύει το 2,3-BP,



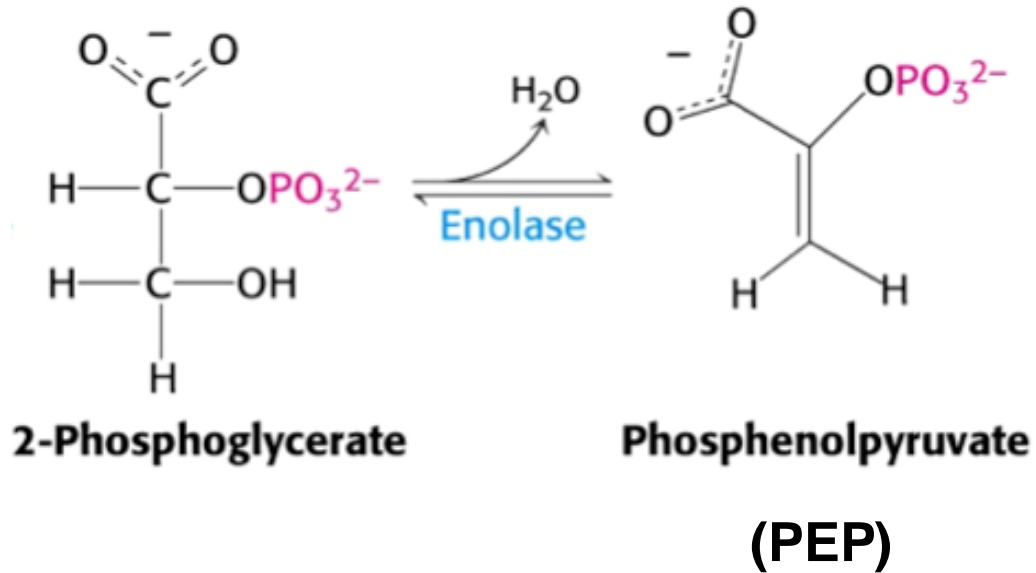
Εικόνα 7.18 Συγγένεια οξυγόνου των εμβρυϊκών ερυθροκυττάρων. Τα εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα έχουν υψηλότερη συγγένεια για το οξυγόνο απ' ό,τι έχουν τα μητρικά ερυθροκύτταρα, διότι η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη δεν δεσμεύει 2,3-BPG τόσο καλά όσο η μητρική αιμοσφαιρίνη.

Το 2,3-BPG, προέρχεται από τα ερυθροκύτταρα μέσω μιας παρακαμτήριας αντίδρασης της γλυκόλυσης



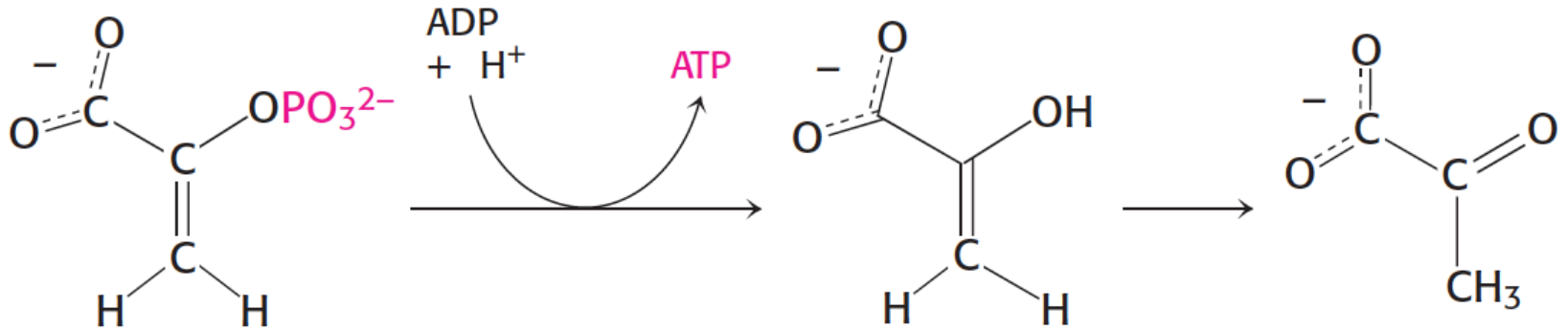
Η μουτάση του 2,3 -BPG είναι ένα δι-λειτουργικό ένζυμο με δράση μουτάσης και φωσφατάσης

Αντιδράση 9 (ενολάση) : Αφυδάτωση 2-φωσφο-γλυκερινικού σε φωσφο-ενολ-πυροσταφυλικό ή PEP



Αντίδραση 10 (Κινάση Πυροσταφυλικού) :

Μετατροπή φωσφο-ενολο-πυροσταφυλικού (PEP) σε πυροσταφυλικό

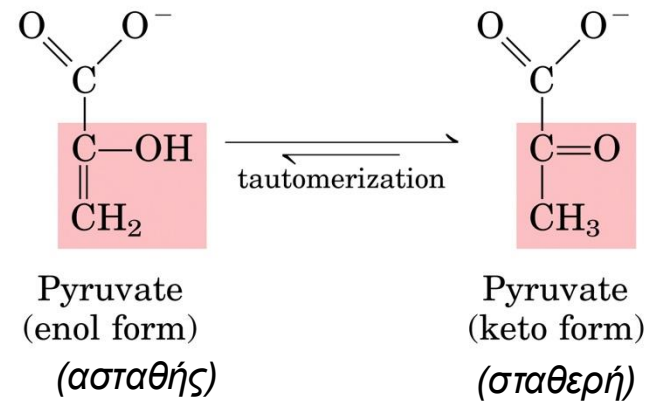


Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό

Πυροσταφυλικό
(ενολική μορφή)

Πυροσταφυλικό

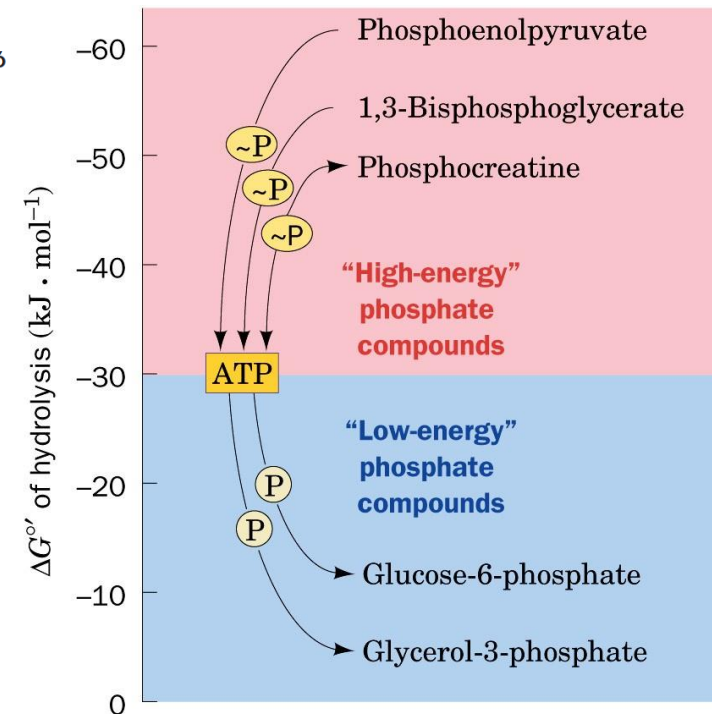
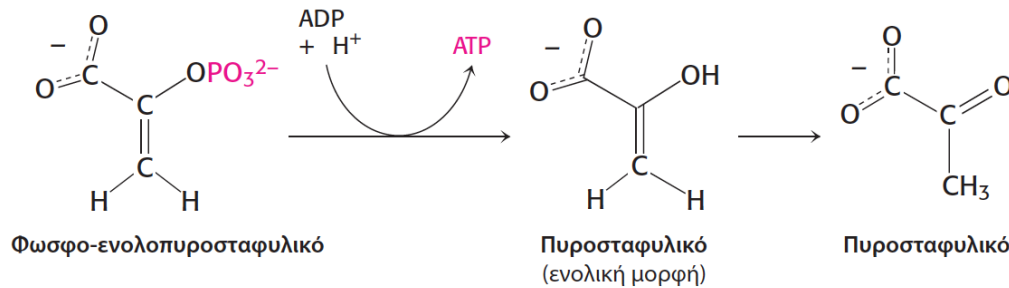
Η τελευταία αντίδραση της γλυκόλυσης είναι μία ΜΗ-ΑΝΤΙΣΤΡΕΠΤΗ αντίδραση, και είναι μία αντίδραση φωσφορυλίωσης σε επίπεδο υποστρώματος.



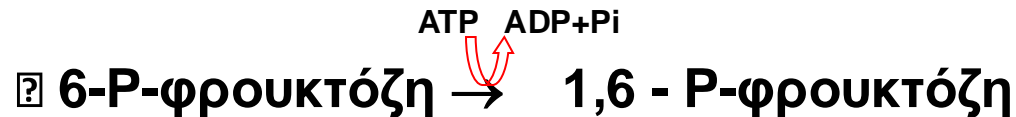
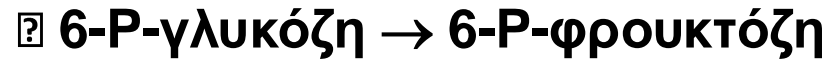
Pyruvate
(enol form)
(ασταθής)

Pyruvate
(keto form)
(σταθερή)

Το PEP έχει υψηλό δυναμικό μεταφοράς φωσφορικής ομάδας
 διότι η δέσμευση της (από το 2-φωσφογλυκερικό)
 γίνεται στην ασταθή ενολική του μορφή



1ο ΦΑΣΗ : η γλυκόζη (6C) διασπάται σε 2 μόρια 3C σε 5 βήματα



ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ (1^η Φάση)

Η **εξόζη** (γλυκόζη) μετατρέπεται

σε φωσφορυλιωμένα παράγωγα με **κατανάλωση 2 ATP** ,

Και στη συνέχεια οι ανθρακ. αλυσίδες τους « **λύονται** » σε **2 τριόζες**

2η ΦΑΣΗ (παραγωγική) : Η **P-γλυκεριναλδεΐδη (3C)** μετατρέπεται σε **πυροσταφυλικό (3C)** σε 5 βήματα



Βήματα 8-10 *(μουτάση, ενολάση, κινάση) :*



ΣΥΝΟΛΙΚΑ: $2 \text{ GAP (C}_3\text{)} + 2 \text{ Pi} + 2 \text{ NAD}^+ + 4 \text{ ADP} \rightarrow$

$2 \text{ πυροσταφυλικό(C}_3\text{)} + 2 \text{ NADH} + 2 \text{ H}^+ + 4 \text{ ATP} + 2 \text{ H}_2\text{O}$

Στην **2η φάση (παραγωγική)** της γλυκόλυσης
παράγεται **ενέργεια**
με μορφή **4 ATP** και **2 NADH**.

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

Πίνακας 16.1 Αντιδράσεις της γλυκόλυσης

Βήμα	Αντίδραση
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 αλλαγή της ελεύθερης ενέργειας, υπολογίστηκε από το 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. Οι μικρές θετικές τιμές της ΔG τριών από τις παραπάνω αντιδράσεις δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών στα κύτταρα όπου η γλυκόλυση λαμβάνει χώρα *in vivo*, δεν είναι ακριβώς γνωστές.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΕΠΑΝΑΛΗΨΗΣ

- Ποιες είναι οι μη-αντιστρεπτες αντιδρασεις της γλυκόλυσης;
- Σε ποιες αντιδρασεις παραγεται ATP και σε ποιες καταναλώνεται ;
- Σε τι εξυπηρετει το 2,3—διφωσφογλυκερινικο;
- Ποσες αντιδρασεις ΟΞ/ΑΝ συμβαινουν στην γλυκολυση
- Ποιες αντιδρασεις καταλύονται από κινάσες ;

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

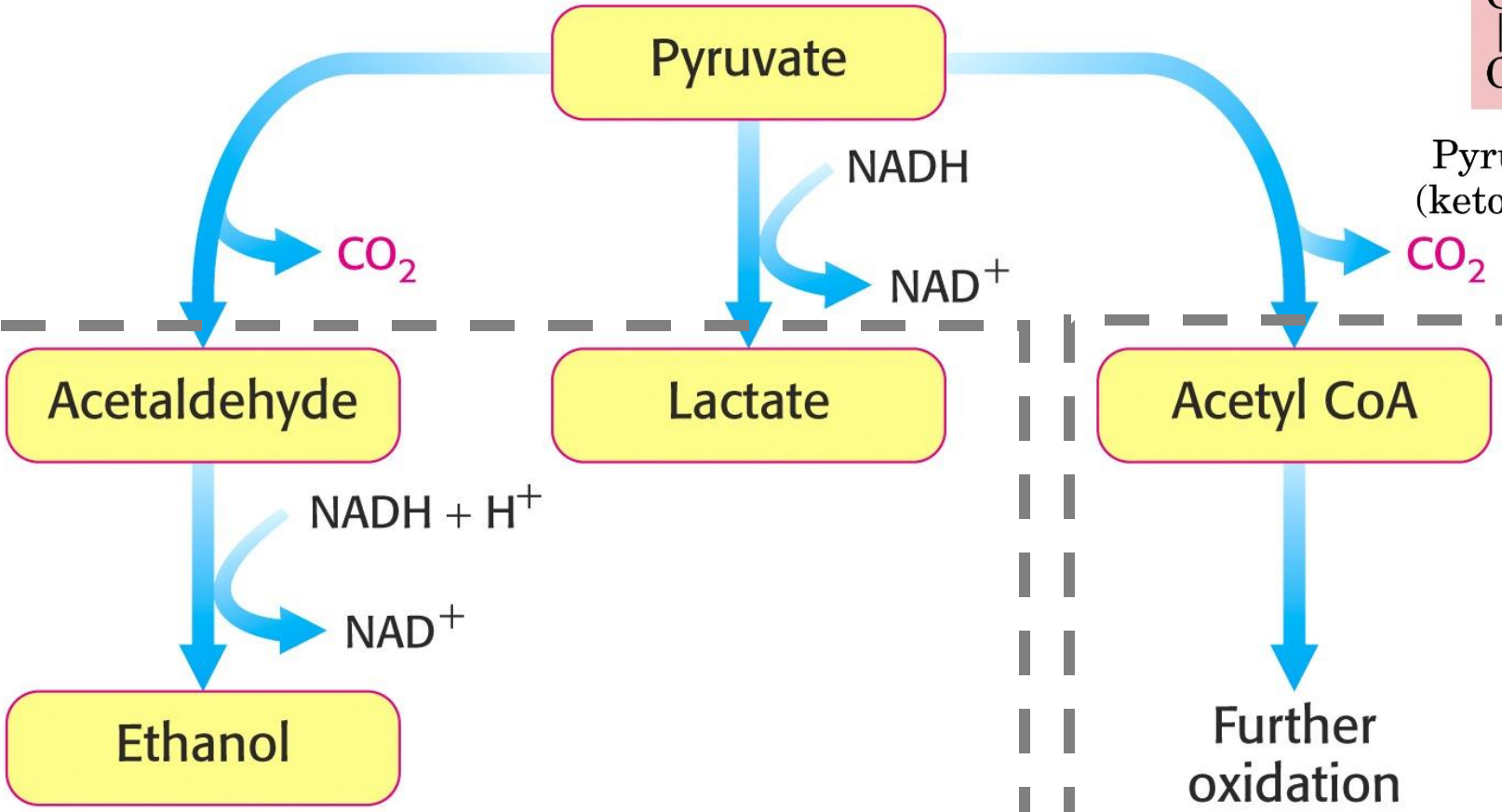
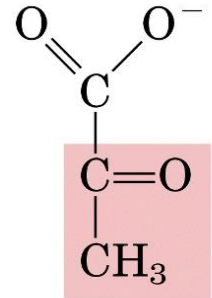
ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΖΥΜΩΣΗ



ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΖΥΜΩΣΗ

ΕΙΚΟΝΑ 14-4 Το καταβολικό «πεπρωμένο» του πυροσταφυλικού που σχηματίζεται στη γλυκόλυση. Το πυροσταφυλικό λειτουργεί επίσης ως πρόδρομο μόριο σε πολλές αναβολικές αντιδράσεις (δεν εικονίζονται εδώ).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΤΥΧΕΣ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ



ΑΝΑΕΡΟΒΙΑ
ΖΥΜΩΣΕΙΣ

ΑΕΡΟΒΙΑ

Το **NADH** επαναοξειδώνεται σε **NAD⁺**

Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ,

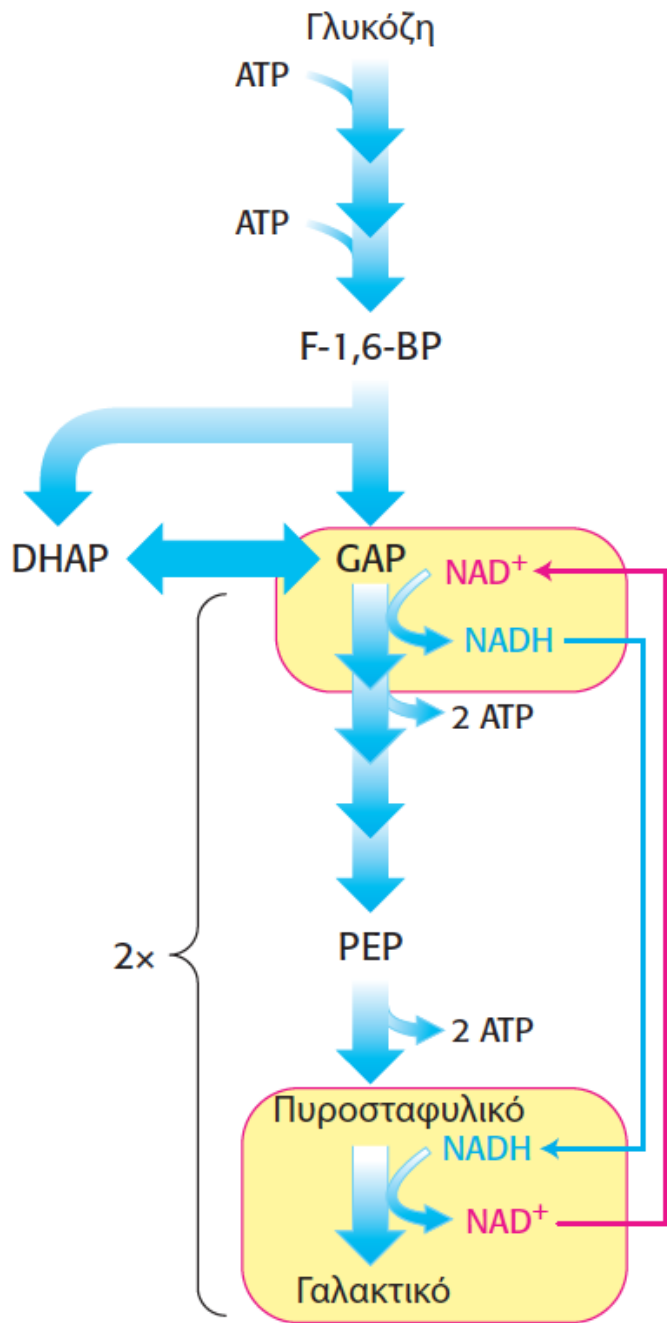
ΕΙΤΕ ΑΝΑΕΡΟΒΙΑ ΕΙΤΕ ΑΕΡΟΒΙΑ

ΕΧΕΙ ΩΣ ΣΚΟΠΟ

ΤΗΝ “ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ”/ ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΟΥ NADH ΠΡΟΣ NAD +

ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΣΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΕΙΝΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ

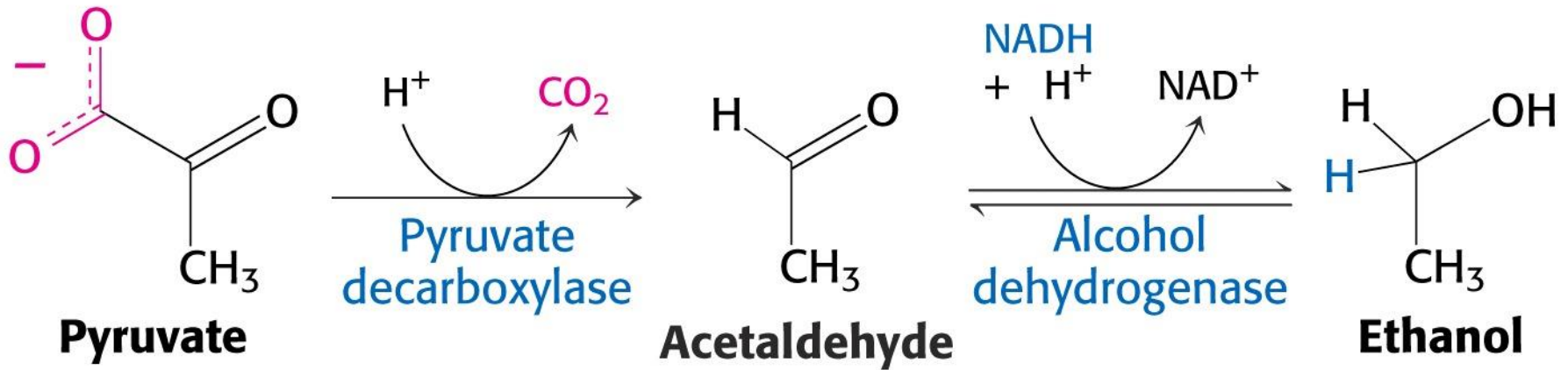
ΚΑΙ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΙΤΑ



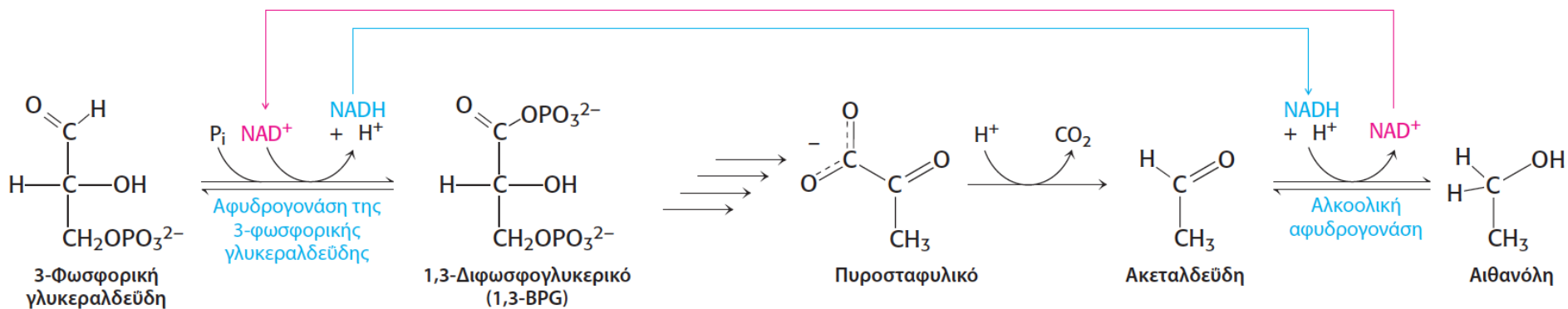
Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ ΑΝΑΕΡΟΒΙΑ
συντηρεί μόνο τη γλυκόλυση.
Δεν υπάρχει καθαρό κέρδος σε NAD⁺

Αναγέννηση του NAD⁺

Α. ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΖΥΜΩΣΗ



Το συνένζυμο της αποκαρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού είναι η **πυροφωσφορική θειαμίνη ή TPP**

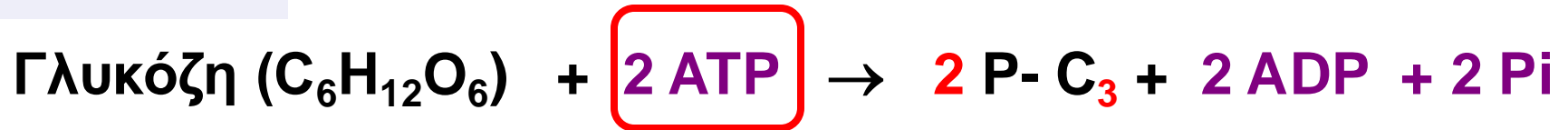


Εικόνα 16.11 Διατηρώντας το ισοζύγιο

οξειδοαναγωγής. Για να συνεχιστεί η γλυκολυτική πορεία, το NADH που παράγεται από την αντίδραση της αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης πρέπει να επανοξειδωθεί σε NAD^+ . Στην αλκοολική ζύμωση, η αλκοολική αφυδρογονάση οξειδώνει το NADH και παράγει αιθανόλη. Στη γαλακτική ζύμωση (δεν φαίνεται), η γαλακτική αφυδρογονάση οξειδώνει το NADH ενώ παράγει γαλακτικό οξύ.

ΣΥΝΟΛΙΚΑ

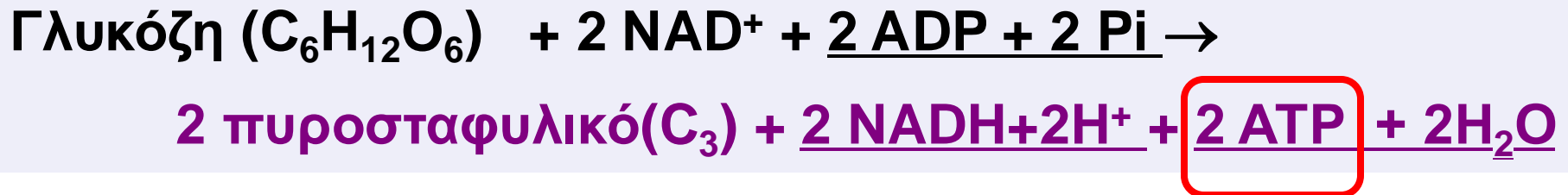
ΦΑΣΗ Α :



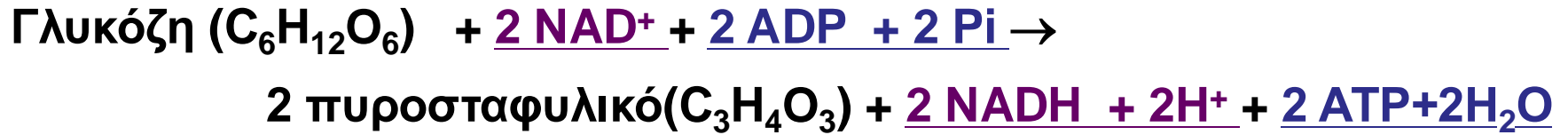
ΦΑΣΗ Β :



(A) + (B) :



- Στη συνολική μετατροπή της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό :



- Διακρίνονται 2 διεργασίες :

(1) Οξείδωση της γλυκόζης προς πυροσταφυλικό με συμμετοχή NAD^+ :



$$\Delta G^{\circ'} = - 146 \text{ kJ / mol}$$

(2) Σχηματισμός ATP από ADP και Pi :



$$\Delta G^{\circ'} = + 61 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G^{\circ'} \text{ glycolysis} = - 146 \text{ kJ / mol} + 61 \text{ kJ/mol} = - 85 \text{ kJ/mol}$$

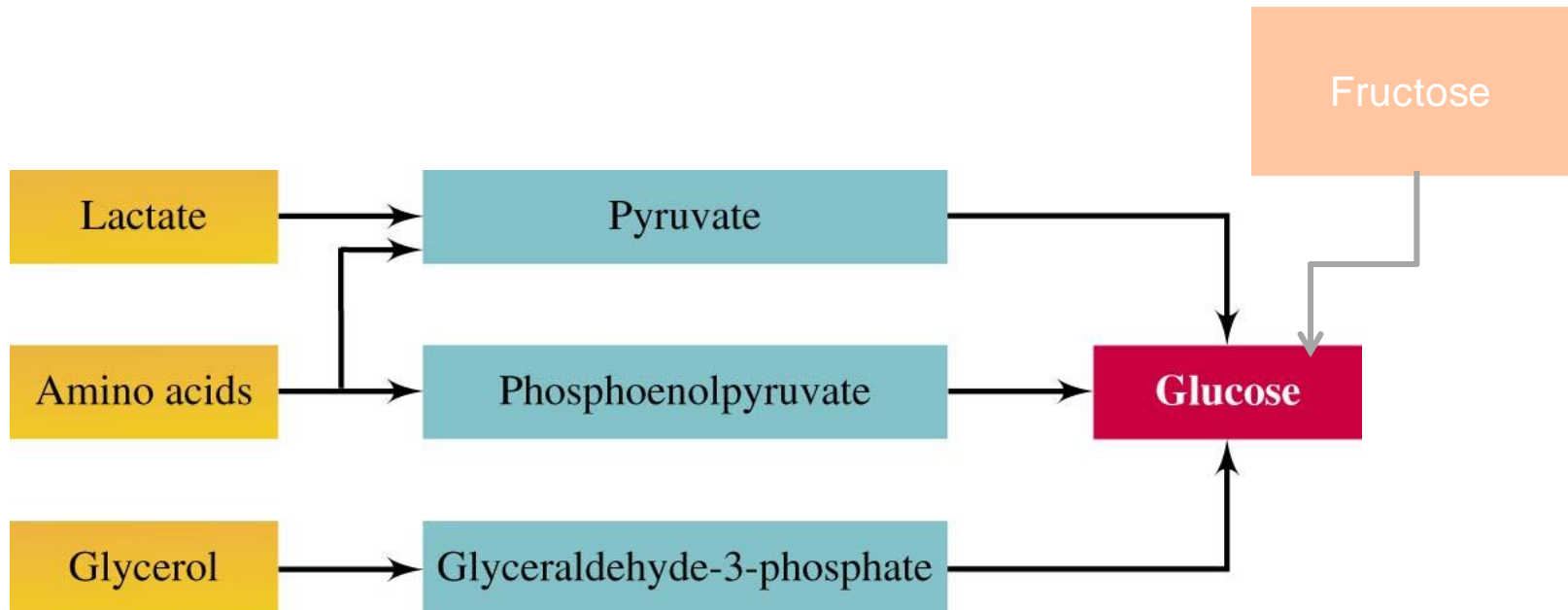
Άρα η γλυκόλυση είναι μία εξώεργη διεργασία

$$\Delta G^{\circ} \text{ glycolysis} = -146 \text{ kJ / mol} + 61 \text{ kJ/mol} = -85 \text{ kJ/mol}$$

ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

Σύνθεση της γλυκόζης απο μη-υδατάνθρακες

διατηρεί τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, όταν
όταν έχει εξαντληθεί (πλήρως οξειδωθεί)
η εξωγενής γλυκόζη και τα αποθέματα γλυκογόνου.



Η ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ ΛΑΜΒΑΝΕΙ ΧΩΡΑ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

Η ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

είναι η αντίστροφη

πορεία της

Γλυκόλυσης με τη

μεσολάβηση

3 ΠΑΡΑΚΑΜΠΗΤΗΡΙΩΝ

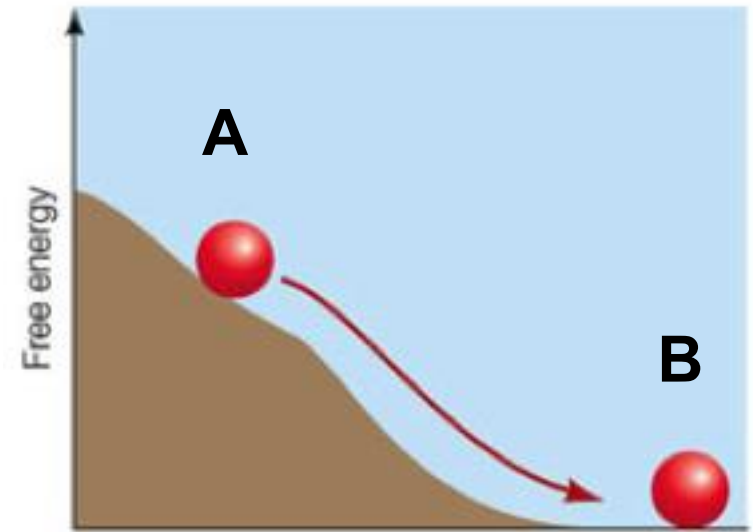
αντιδράσεων των

μη-αντιστρεπτών

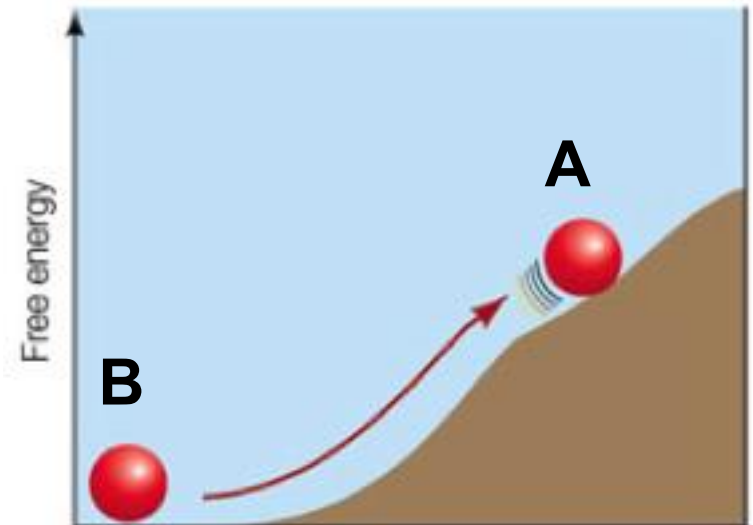
αντιδράσεων

της γλυκόλυσης.

(A) ΕΞΩΘΕΡΓΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ



(B) ΕΝΔΟΘΕΡΓΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

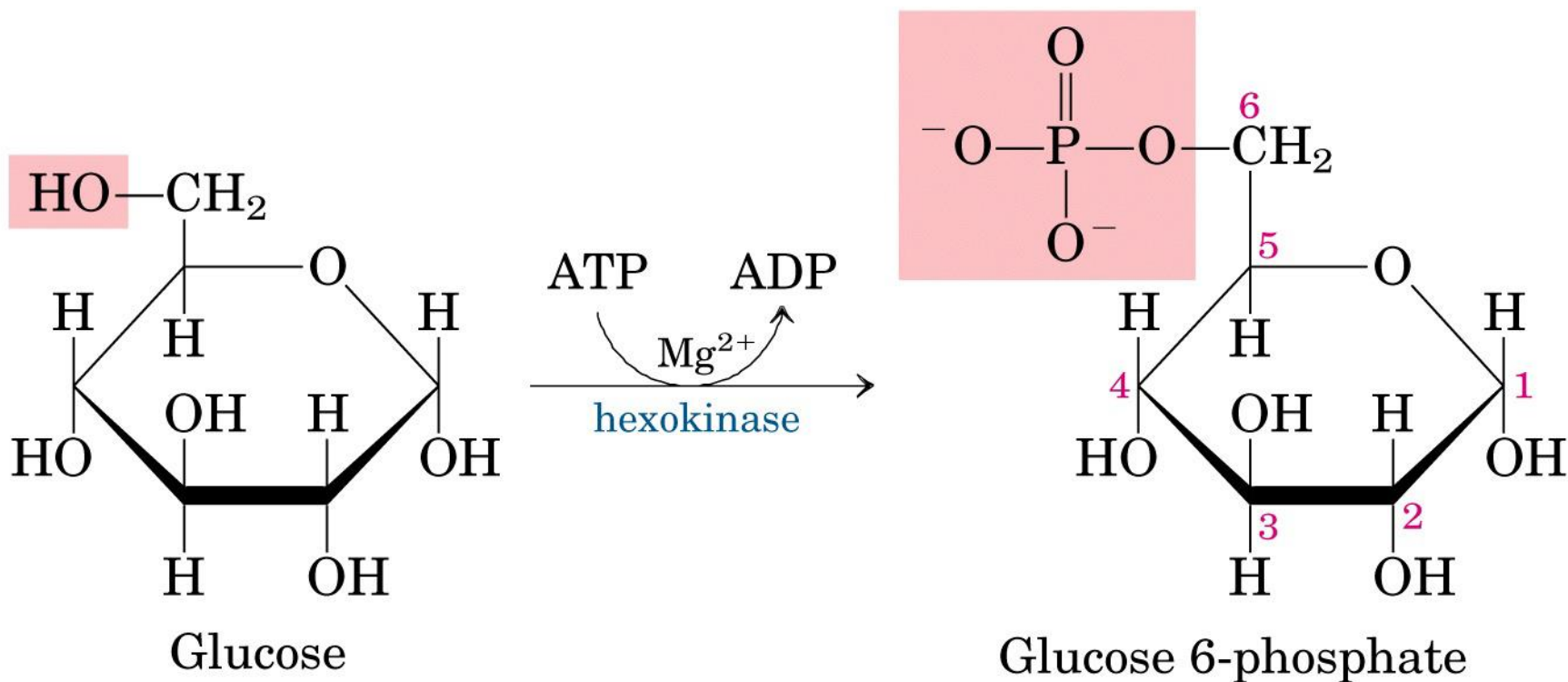


ΟΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΑΚΑΜΦΘΟΥΝ στη ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ, είναι οι 3 που είναι περισσότερο εξώεργες

4

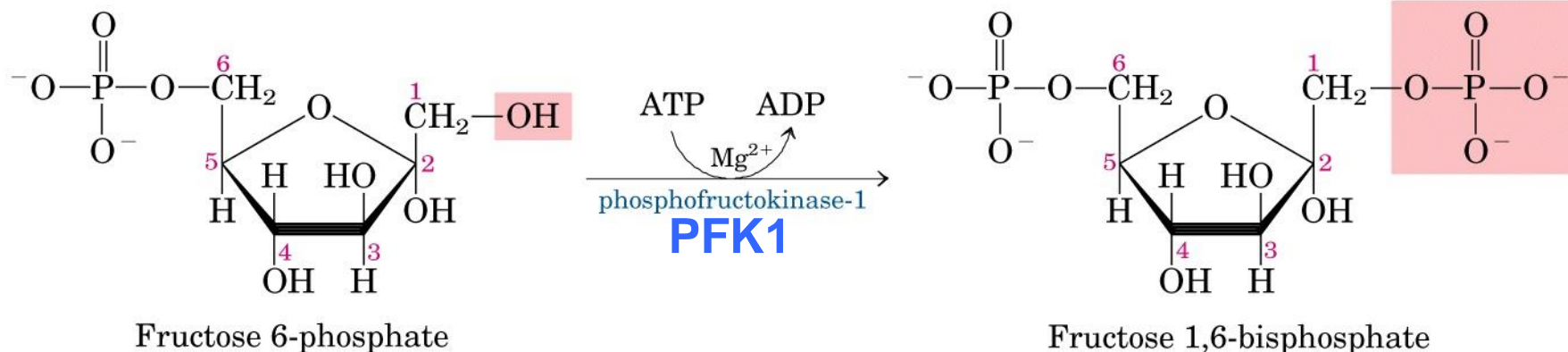
Βήμα	Αντίδραση	ΔG° σε kJ mol ⁻¹ (kcal mol ⁻¹)	ΔG° σε kJ mol ⁻¹ (kcal mol ⁻¹)
1	Γλυκόζη + ATP \longrightarrow 6-φωσφορική γλυκόζη + ADP + H ⁺	-16,7 (-4,0)	-33,5 (-8,0)
2	6-Φωσφορική γλυκόζη \rightleftharpoons 6-φωσφορική φρουκτόζη	+1,7 (+0,4)	-2,5 (-0,6)
3	6-Φωσφορική φρουκτόζη + ATP \longrightarrow 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη + ADP + H ⁺	-14,2(-3,4)	-22,2 (-5,3)
4	1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη \rightleftharpoons φωσφορική διυδροξυακετόνη + 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη	+23,8 (+5,7)	-1,3(-0,3)
5	Φωσφορική διυδροξυακετόνη \rightleftharpoons 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη	+7,5 (+1,8)	+2,5 (+0,6)
6	3-Φωσφορική γλυκεραλδεΐδη + P _i + NAD ⁺ \rightleftharpoons 1,3-διφωσφογλυκερικό + NADH + H ⁺	+6,3(+1,5)	-1,7 (-0,4)
7	1,3-διφωσφογλυκερικό + ADP \rightleftharpoons 3-φωσφογλυκερικό + ATP	-18,8 (-4,5)	+1,3 (+0,3)
8	3-Φωσφογλυκερικό \rightleftharpoons 2-φωσφογλυκερικό	+4,6 (+1,1)	+0,8(+0,2)
9	2-Φωσφογλυκερικό \rightleftharpoons φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + H ₂ O	+1,7 (+0,4)	-3,3(-0,8)
10	Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + ADP + H ⁺ \longrightarrow πυροσταφυλικό + ATP	-31,4 (-7,5)	-16,7 (-4,0)

Σημείωση: Η ΔG , η πραγματική αλλαγή της ελεύθερης ενέργειας, υπολογίστηκε από το 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. Οι μικρές θετικές τιμές της ΔG τριών από τις παραπάνω αντιδράσεις δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών στα κύτταρα όπου η γλυκόλυση λαμβάνει χώρα in vivo, δεν είναι ακριβώς γνωστές.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 1: ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 3 : ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ F-6-P σε F-1, 6-P

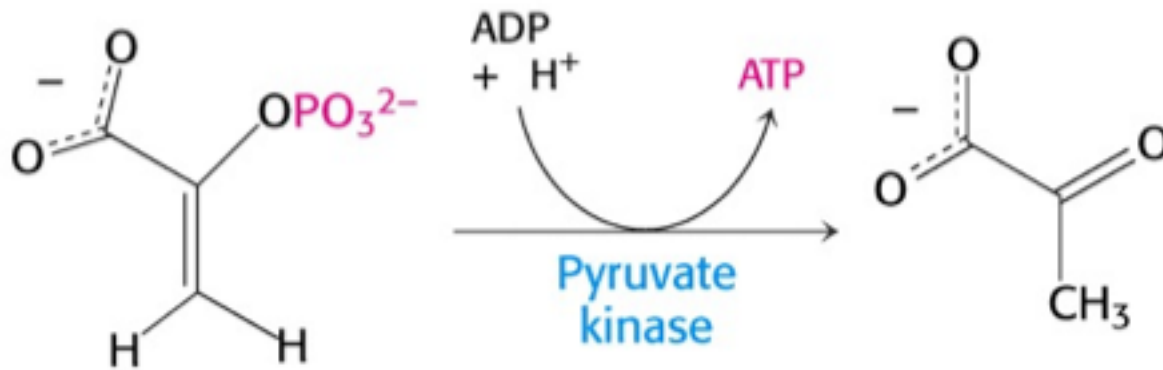


$$\Delta G'^{\circ} = -14.2 \text{ kJ/mol}$$

- Η πιο σημαντική αντίδραση της γλυκόλυσης
- (rate limiting step)

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 10 (Κινάση Πυροσταφυλικού) :

Μετατροπή φωσφο-ενολο-πυροσταφυλικού (PEP) σε πυροσταφυλικό



Phosphoenolpyruvate

Pyruvate

$$\Delta G^{\circ} = -31 \text{ kJ/mol}$$

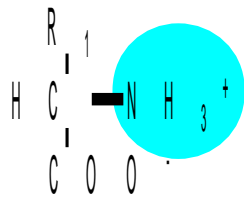
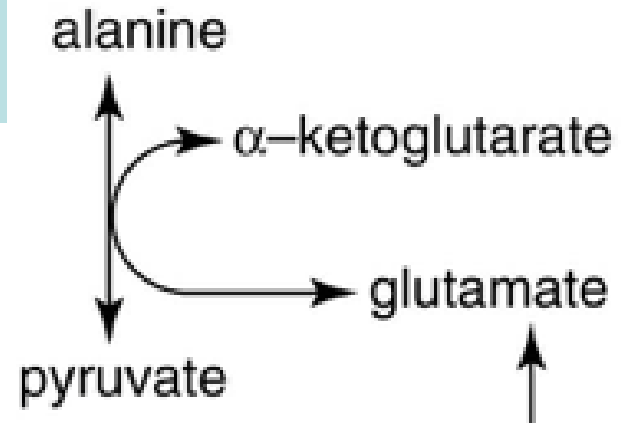
**Η μετατροπή του πυροσταφυλικού σε
φωσφο-ενολ-πυροσταφυλικό**

**στην γλυκονεογένεση ακολουθεί 2 εναλλακτικές πορείες,
ανάλογα με το εάν το πρόδρομη ένωση είναι :**

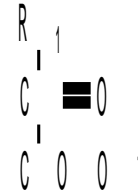
I. το πυροσταφυλικό (ή Ala)

II. το γαλακτικό (στούς μύες).

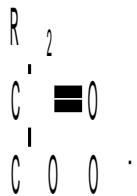
Το πυροσταφυλικό (pyruvate) μπορεί να προέλθει από τρανσαμίνωση της Ala



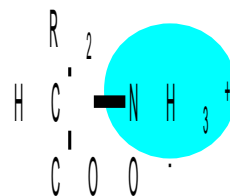
Αμινοξύ (δότης -NH₂)



α-κετο-οξύ (δέκτης -NH₂)



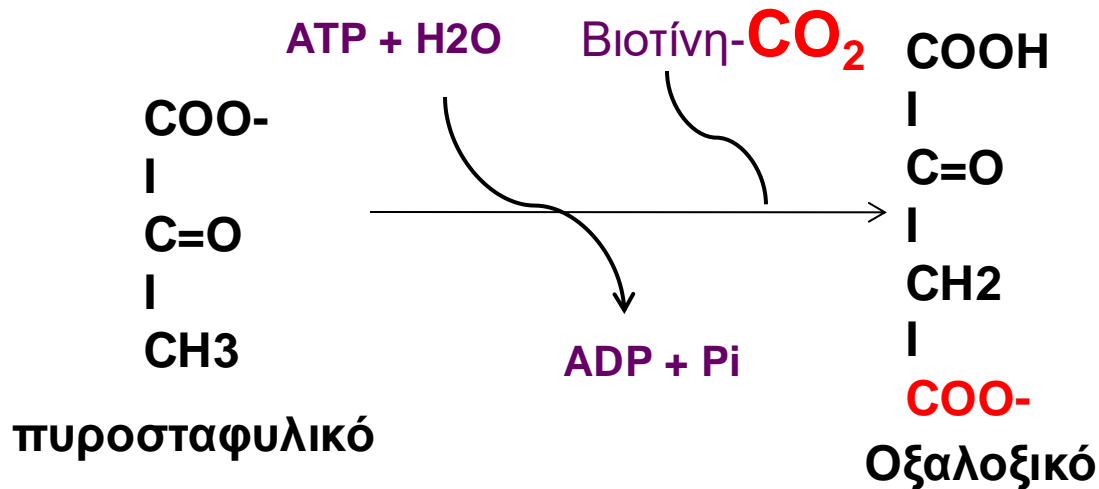
α-κετο-οξύ (προϊόν)



β Αμινοξύ (προϊόν)

Ια. Μετατροπή πυροσταφυλικού σε οξαλοξικό

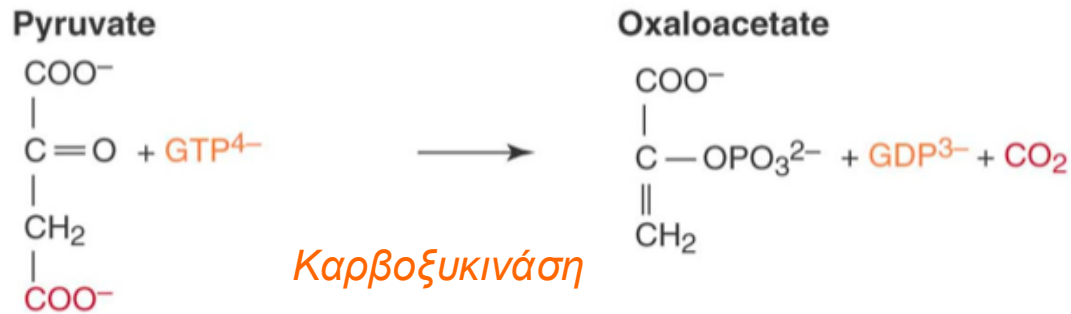
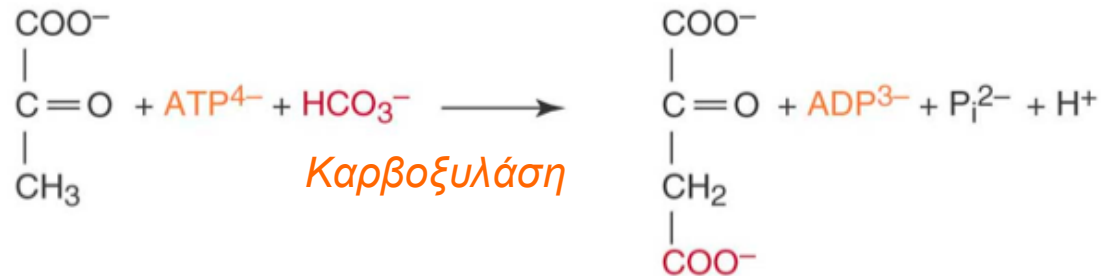
Καρβοξυλάση του Πυροσταφυλικού



**** Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΛΑΜΒΑΝΕΙ ΧΩΡΑ ΣΤΑ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ ****

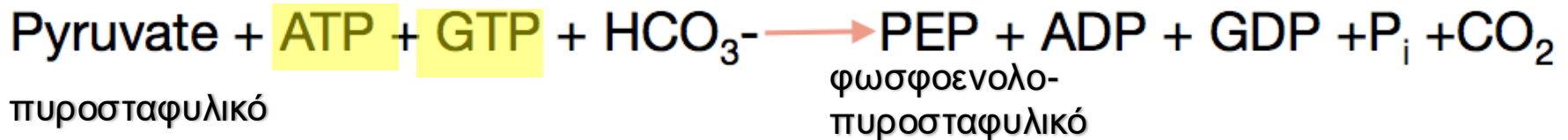
Το οξαλοξικό μπορεί να μεταβολιστεί
είτε στον κ. Krebs
είτε κατά την γλυκονεογένεση

Συνολικά, η μετατροπή πυροσταφυλικού σε φωσφοενολο-πυροσταφυλικό είναι ένας κύκλος καρβοξυλίωσης-αποκαρβοξυλίωσης



Oxaloacetate

Phosphoenolpyruvate

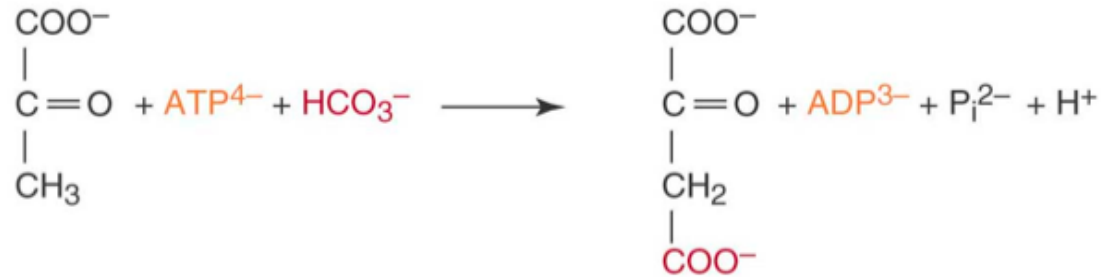
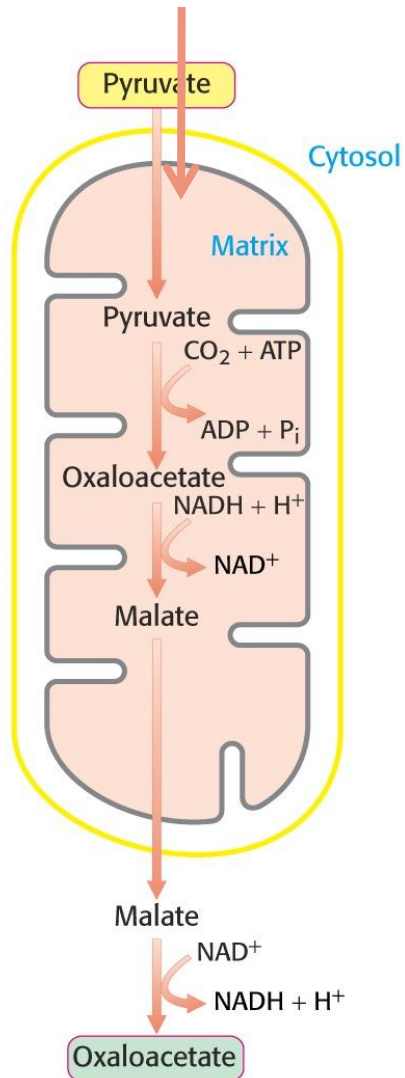


Η συνολική αντίδραση έχει $\Delta G'^0 = 0.9 \text{ kJ/mole}$, αλλά είναι εφικτή σε πραγματικές συνθήκες ($\Delta G = -25 \text{ kJ/mole}$), λόγω γρήγορης απομάκρυνσης του PEP

Ια. Μετατροπή πυροσταφυλικού σε οξαλοξικό ΣΤΑ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ

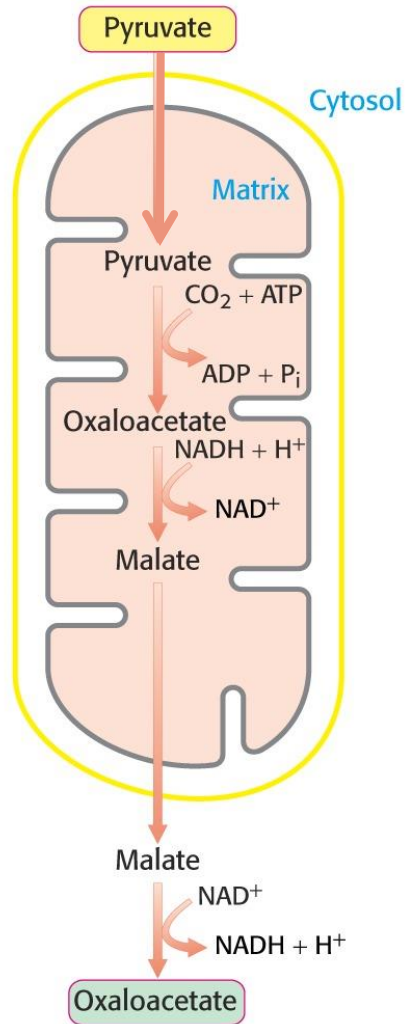
ΠΡΟΣΟΧΗ :

Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού είναι ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΟ ένζυμο, ενώ η γλυκονεογένεση διεξάγεται στο κυτταρόπλασμα !



Γι αυτό το πυροσταφυλικό εισέρχεται στα μιτοχόνδρια, μέσω του αντιμεταφορέα του, όπου και μετατρέπεται σε οξαλοξικό

Ια. Μετατροπή πυροσταφυλικού σε οξαλοξικό ΣΤΑ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ

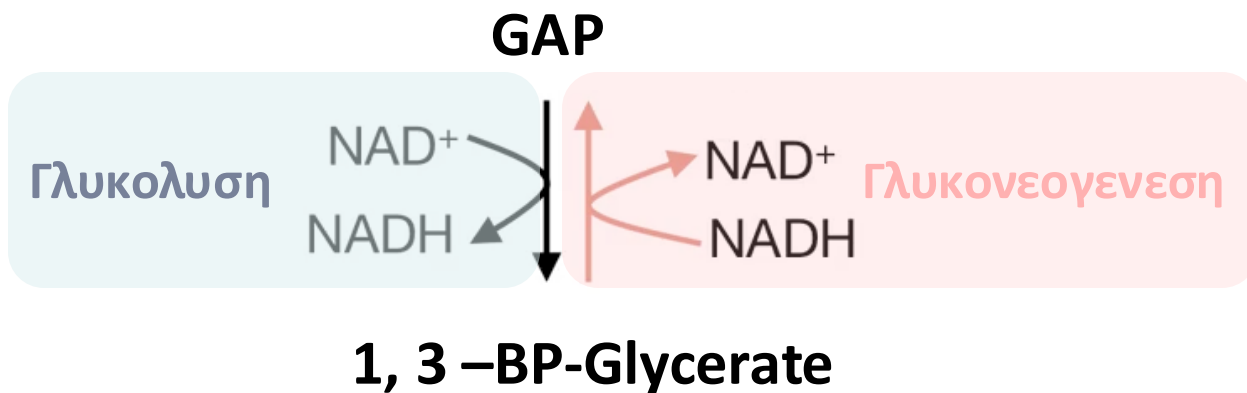
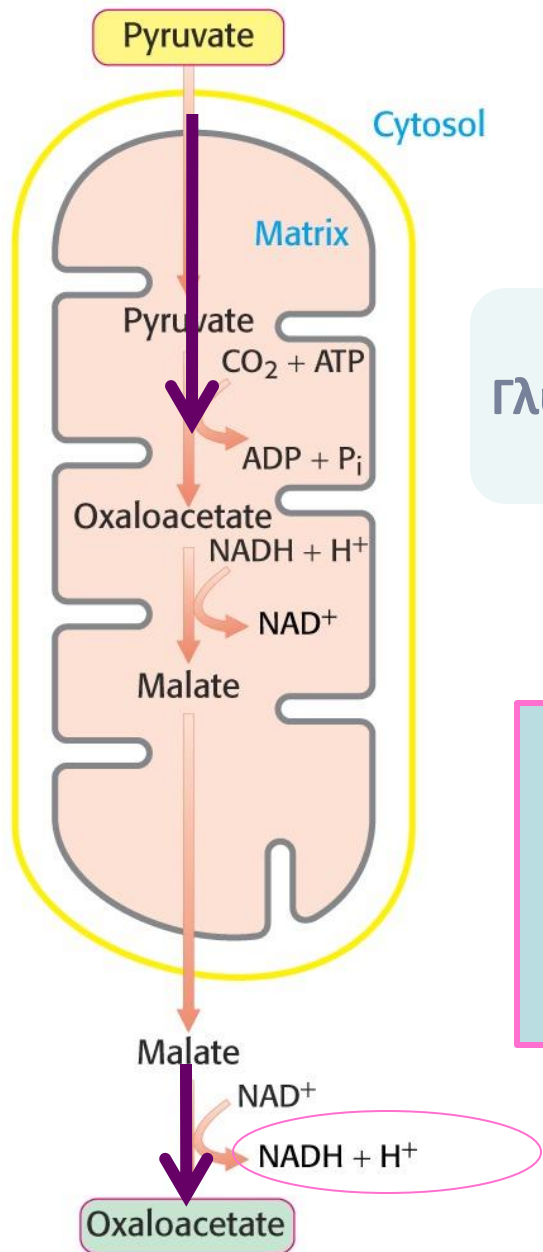


Γι αυτό το πυροσταφυλικό εισέρχεται στα μιτοχόνδρια, μέσω του αντιμεταφορέα του, όπου και μετατρέπεται Σε οξαλοξικό

Μέσα στα μιτοχόνδρια:

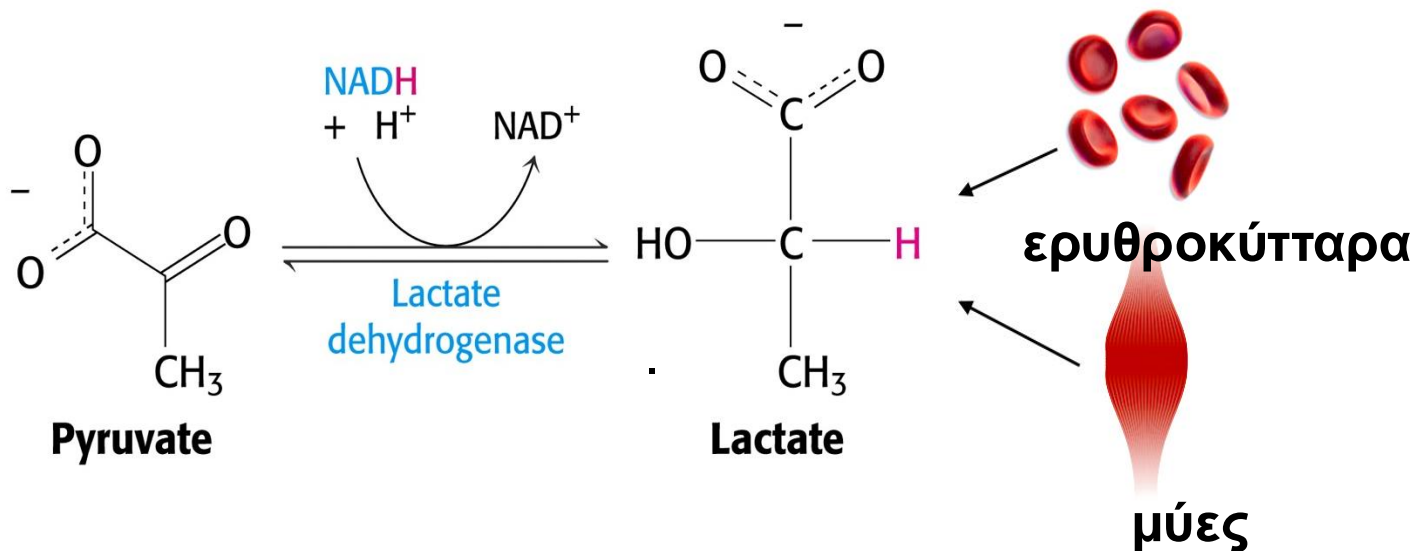
- πυροσταφυλικό → οξαλοξικό → μηλικό

- Το μηλικό (ή «αναγμένο οξαλοξικό») εξέρχεται από τα μιτοχόνδρια και επαναοξειδώνεται σε οξαλοξικό στο κυτταρόπλασμα



Η μεταφορά και η επαναοξείδωσή του μηλικού σε οξαλοξικό εξυπηρετεί τη μεταφορά ($\text{NADH} + \text{H}^+$) στο κυτταρόπλασμα που χρησιμοποιούνται στη γλυκονεογένεση

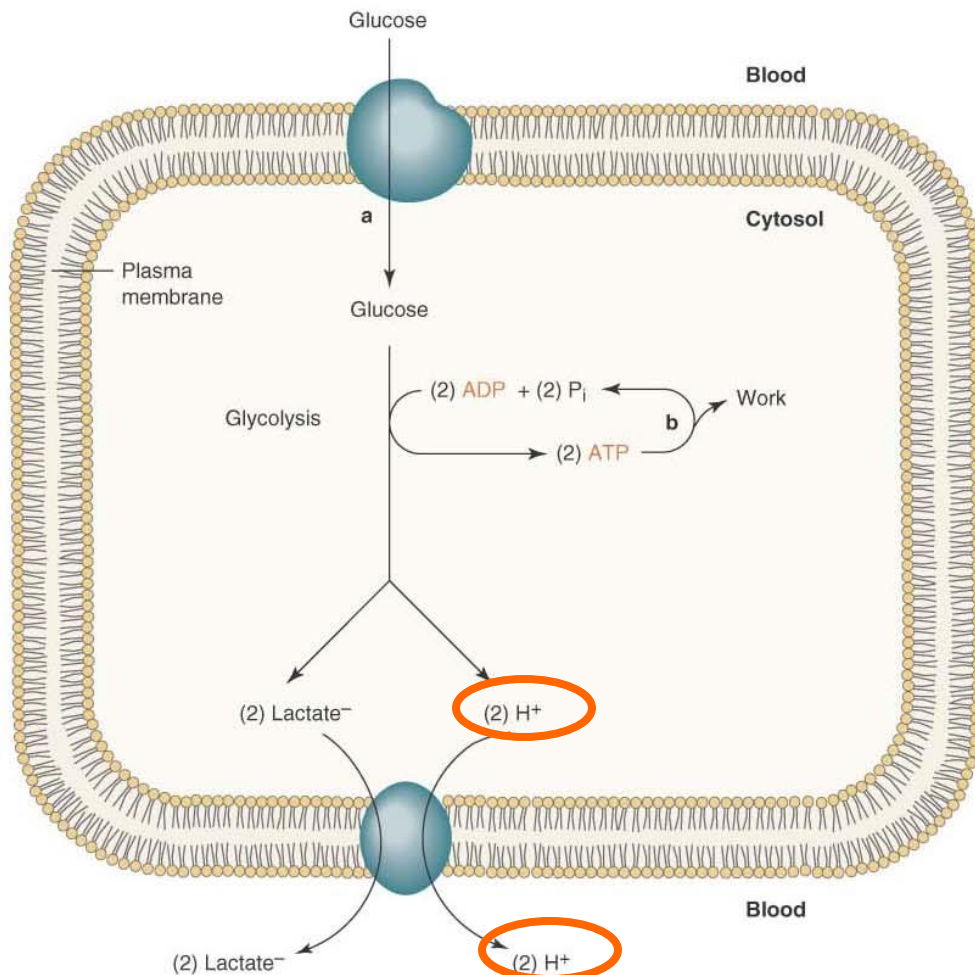
Η συσσώρευση του NADH αντιστρέφεται κατά την παρακάτω αντίδραση, κατά την οποία **αναγεννάται το NAD⁺** και έτσι μπορεί να συνεχιστεί η γλυκόλυση.



ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΖΥΜΩΣΗ

(σε μύες κατά την έντονη άσκηση και στα ερυθροκύτταρα, τα οποία δεν διαθέτουν μιτοχόνδρια)

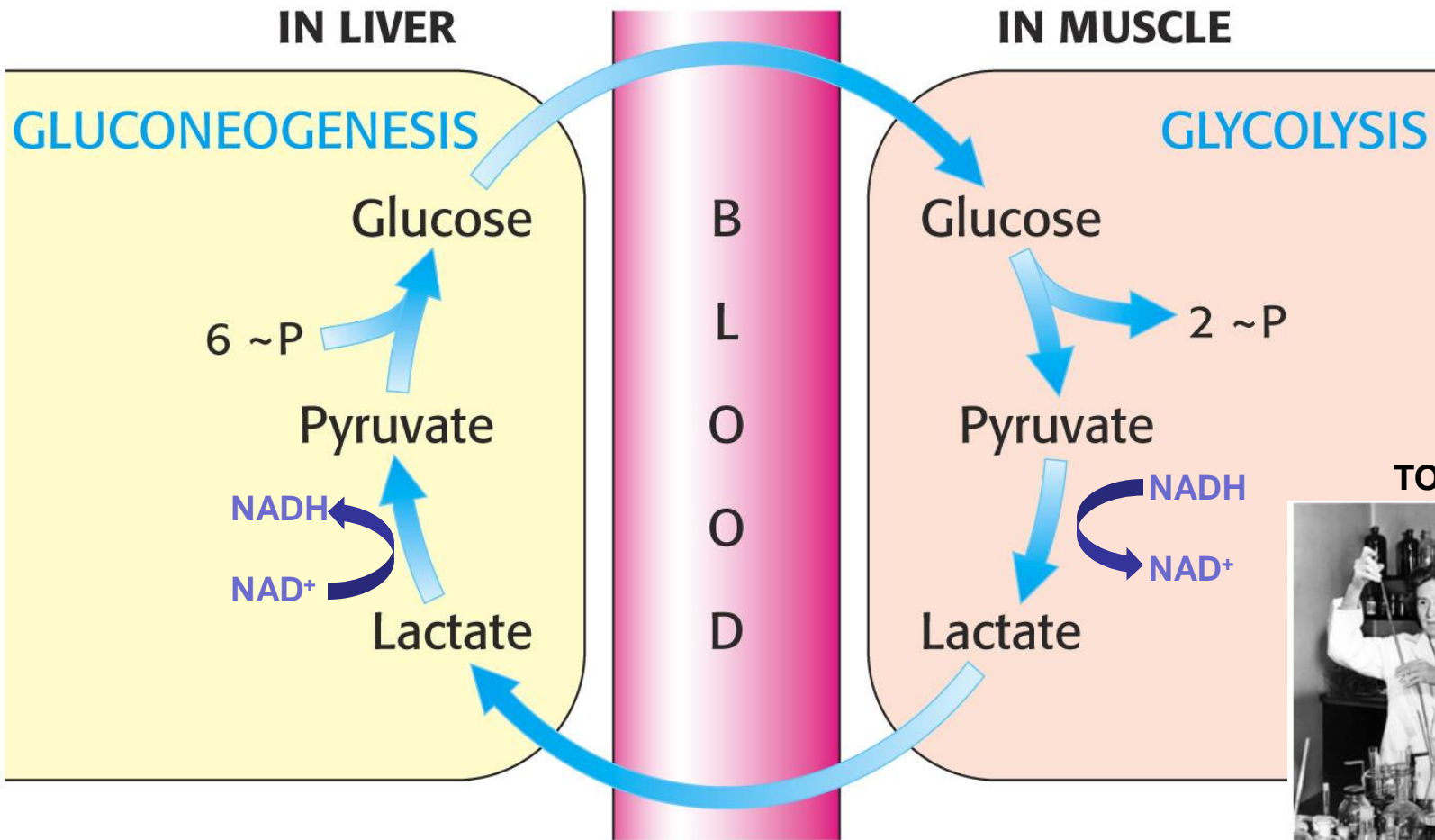
Γαλακτική οξέωση : [γαλακτικό]_{αίμα} = 5mM, έναντι 1.2mM



**Εαν το γαλακτικό οξύ
δεν αξιοποιηθεί
γρήγορα, τότε η
διάστασή του
ελαττώνει το
ενδοκυττάριο
pH, και το pH του
αίματος**

Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ CORI (ή κύκλος γλυκόζης-γαλακτικού):

Το γαλακτικό που παράγεται στους μυες μετατρέπεται σε γλυκόζη στο ήπαρ.



ΤΟ ΖΕΥΓΟΣ CORI



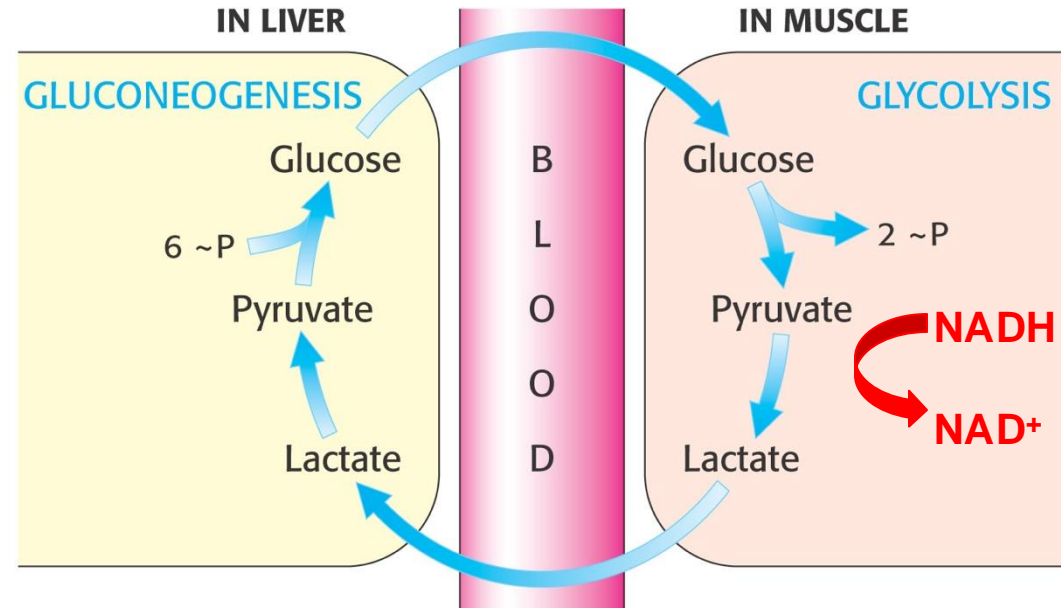
ΠΟΙΟ ΤΟ ΟΦΕΛΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΚΥΚΛΗΣΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ?

ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΥΚΛΟΥ CORI

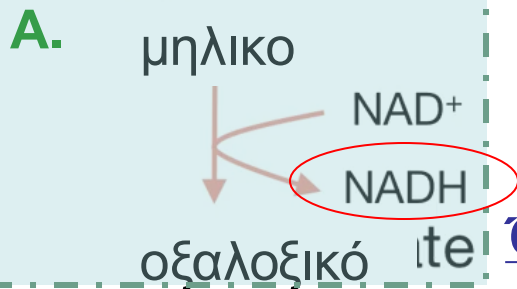
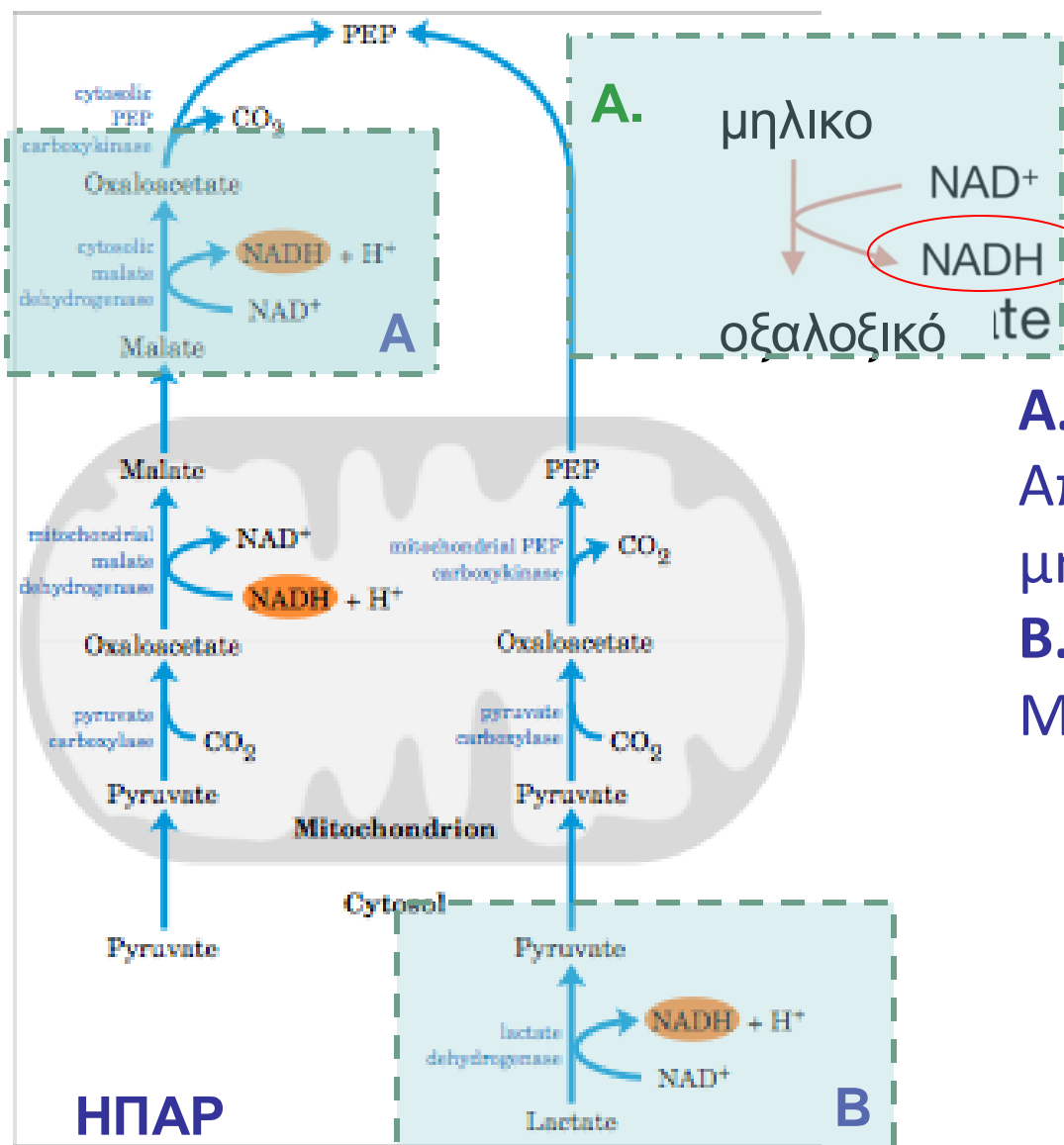
- Αξιοποιείται το γαλακτικό που έχει παραχθεί στους μύες

Περισσότερη γλυκόζη διαθέσιμη για τους μύες.

- Η “αναγέννηση” του NAD⁺ που είναι απαραίτητο για τη συνέχιση της γλυκόλυσης στους μύες.



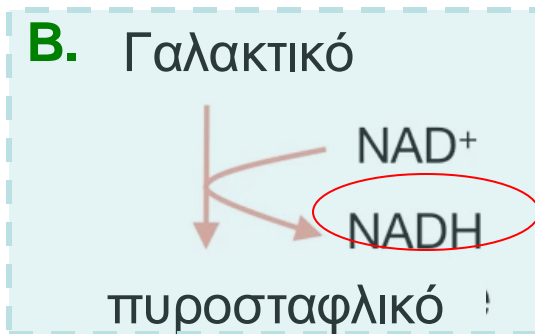
Η Οξείδωση μηλικού και του γαλακτικού στο κυτταρόπλασμα των ηπατ κυτταρων εχει ως αποτελεσμα την “τροφοδοσία” NADH για τη γλυκονεογενεση

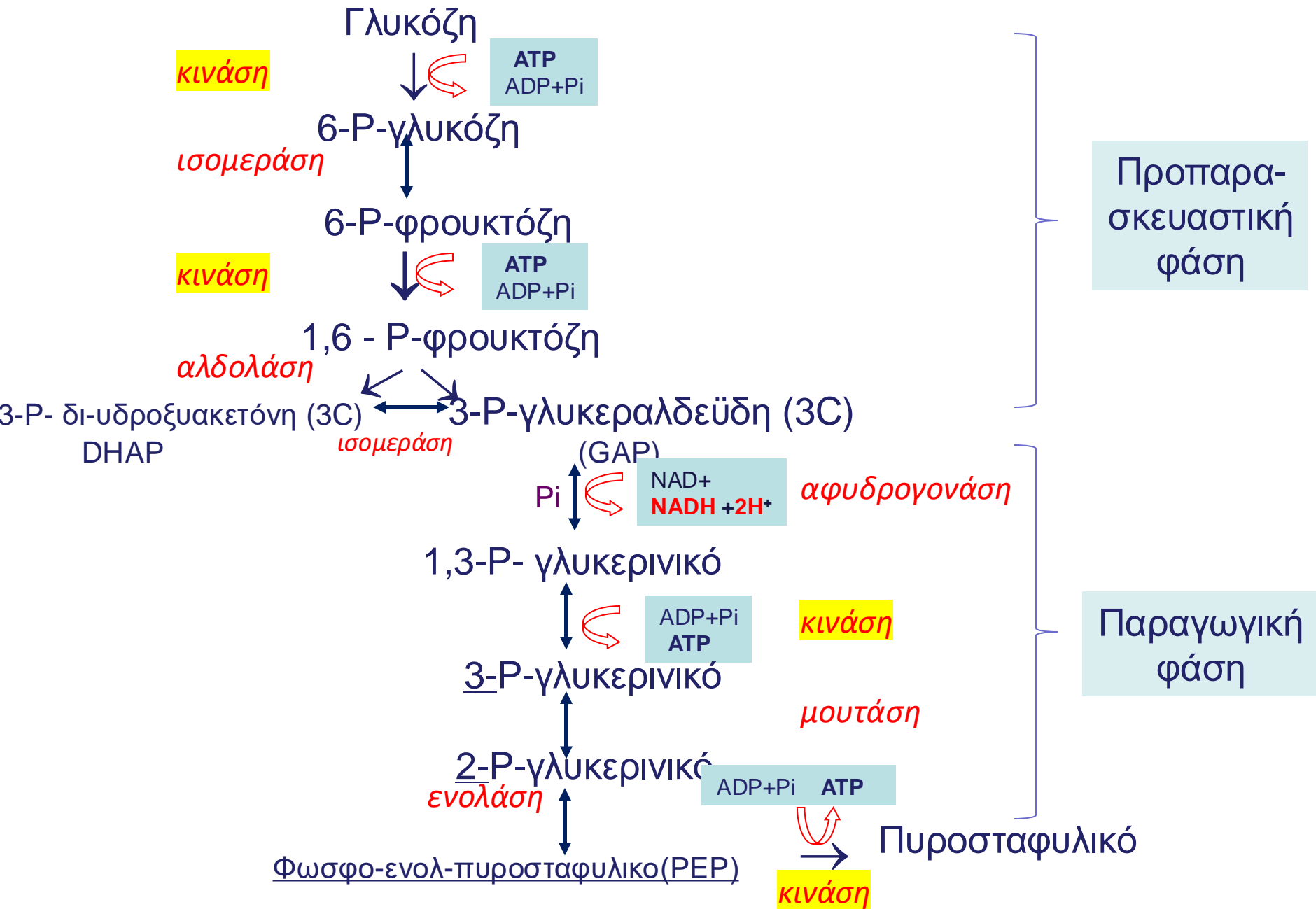


Όταν η πρόδρομη ένωση είναι

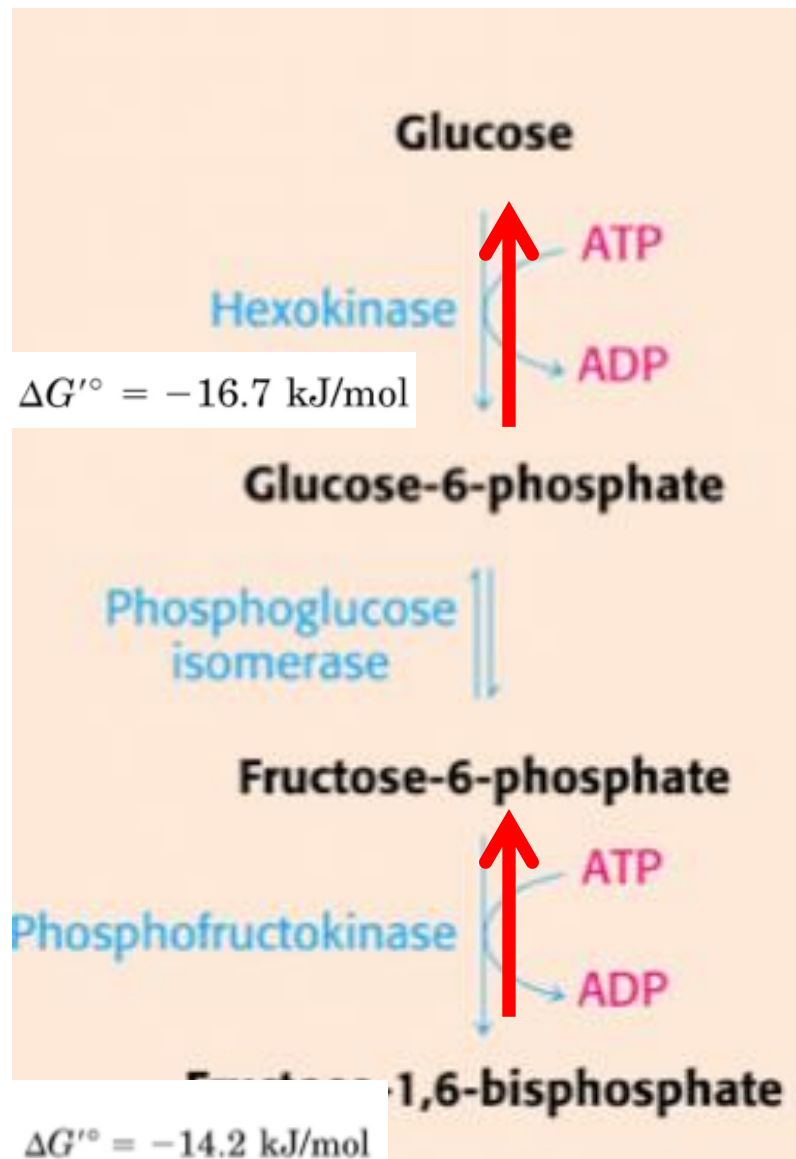
A. Το πυροσταφυλικό (ή αλανίνη), Από τα μιτοχόνδρια εξέρχεται το μηλικό

B. το Γαλακτικό από τα Μιτοχόνδρια εξέρχεται το PEP





Οι δυο τελευταίες αντιδράσεις της γλυκόλυσης «παρακάμπτονται» με τη συμμετοχή 2 φωσφατασών.



Φωσφατάσης της
6-φωσφορικής
γλυκόζης

Φωσφατάσης της
1,6-διφωσφορικής
φρουκτόζης

Η φωσφατάσης της δ-φωσφορικής γλυκόζης απαντά μόνο στα ηπατοκύτταρα (στο ενδοπλασ. δίκτυο), για να επιτρέψει την έξοδο της γλυκόζης από το ήπαρ στο αίμα.

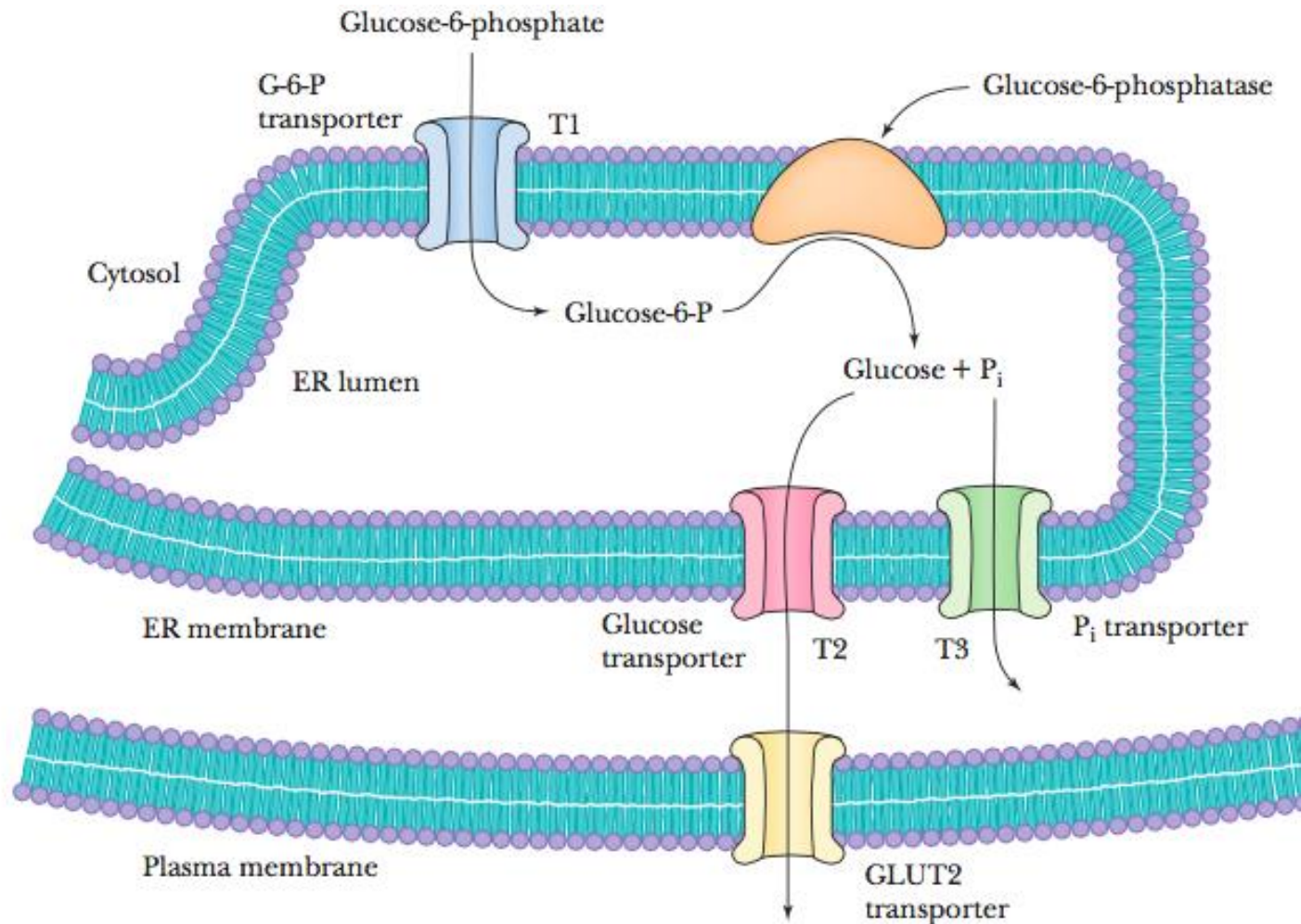
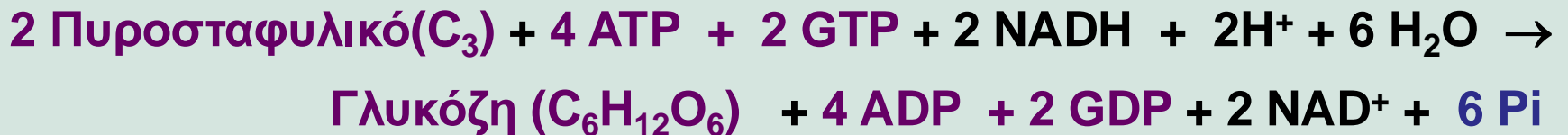


FIGURE 22.5 Glucose-6-phosphatase is localized in the endoplasmic reticulum. Conversion of glucose-6-

Πίνακας 16.6 Αντιδράσεις της γλυκονεογένεσης

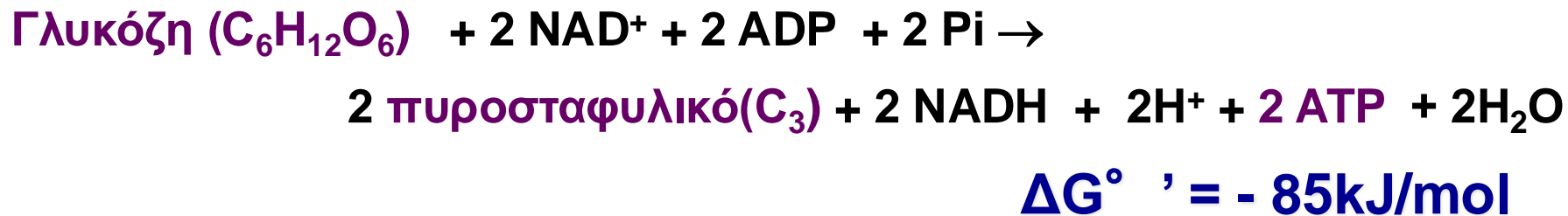
Βήμα	Αντίδραση
1	Πυροσταφυλικό + CO ₂ + ATP + H ₂ O \longrightarrow οξαλοξικό + ADP + P _i + 2H ⁺
2	Οξαλοξικό + GTP \rightleftharpoons φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + GDP + CO ₂
3	Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + H ₂ O \rightleftharpoons 2-φωσφογλυκερικό
4	2-Φωσφογλυκερικό \rightleftharpoons 3-φωσφογλυκερικό
5	3-Φωσφογλυκερικό + ATP \rightleftharpoons 1,3-διφωσφογλυκερικό + ADP
6	1,3-Διφωσφογλυκερικό + NADH + H ⁺ \rightleftharpoons 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη + NAD ⁺ + P _i
7	3-Φωσφορική γλυκεραλδεΐδη \rightleftharpoons φωσφορική διυδροξυακετόνη
8	3-Φωσφορική γλυκεραλδεΐδη + φωσφορική διυδροξυακετόνη \rightleftharpoons 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη
9	1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη + H ₂ O \longrightarrow 6-φωσφορική φρουκτόζη + P _i
10	6-Φωσφορική φρουκτόζη \rightleftharpoons 6-φωσφορική γλυκόζη
11	6-Φωσφορική γλυκόζη + H ₂ O \longrightarrow γλυκόζη + P _i



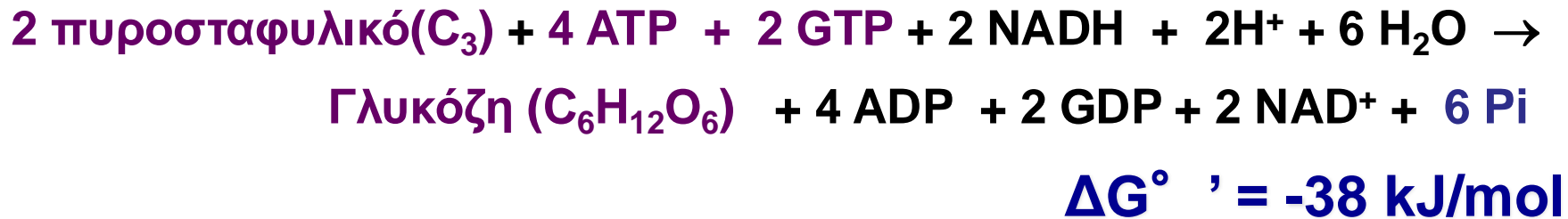
$$\Delta G^\circ ' = -38 \text{ kJ/mol}$$

Η ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Η ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ

ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ



ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ



Η ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Η ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ

ΔΙΟΤΙ, η αντιστροφή της γλυκόλυσης είναι μία ενδόεργη πορεία

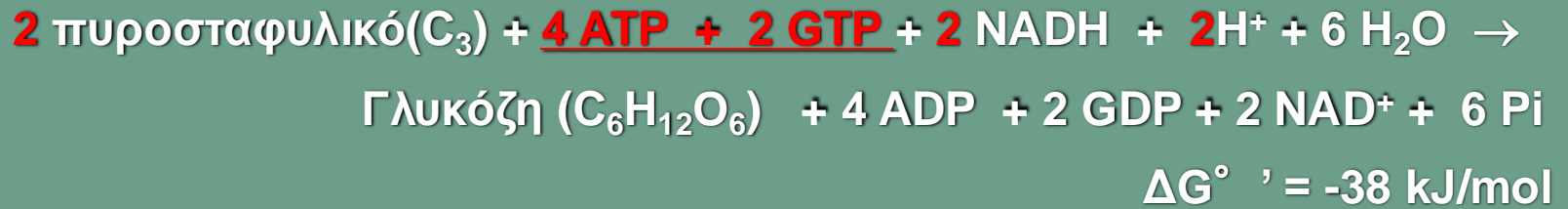
$$\Delta G^{\circ} ' = +85 \text{kJ/mol}$$

ενώ, η γλυκονεογένεση είναι εξώεργη πορεία

$$\Delta G^{\circ} ' = - 38 \text{ kJ / mol}$$

ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ ΚΑΙ ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

Η γλυκόζη συντίθεται (γλυκονεογένεση) με την κατανάλωση **6 φωσφορ δεσμών [ATPs+GTPs]**, ενώ **2ATPs** είναι το κέρδος της γλυκόλυσης



ΑΠΑΙΤΗΣΗ ΣΕ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ?

→ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ (κέρδος 2 ATP)

ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΕ ΕΝΕΡΓΕΙΑ και
ΒΙΟΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΠΡΟΔΡΟΜΑ ?

→ ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ (απώλεια 4 ATP)

Η γλυκόζη συντίθεται (γλυκονεογένεση) με την
κατανάλωση **6 φωσφορ δεσμών [ATPs+GTPs]**,
ενώ **2ATPs** είναι το κέρδος της γλυκόλυσης

Σε ποιες αντιδρασεις της γλυκονεογένεσης εχουμε
Κατανάλωση ATP ?

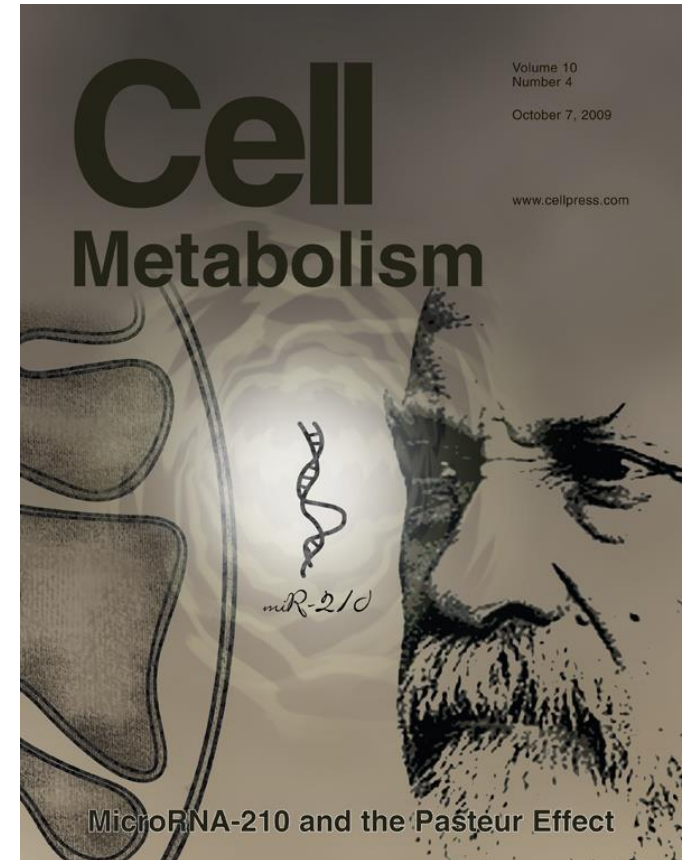
Pasteur Effect

Το 1861 ο L. Pasteur παρατήρησε ότι οι σακχαρομύκητες καταναλώνουν περισσότερη γλυκόζη, όταν αναπτύσσονται υπό αναερόβιες συνθήκες.

Ενώ, όταν εκτεθούν πάλι σε αερόβιες συνθήκες (O_2), η κατανάλωση της γλυκόζης (και η σύνθεση της $EtOH$) έπεφτε δραματικά. Κάτι ανάλογο παρατηρείται και τους μύες (με την παραγωγή του γαλακτικού).

2 ATP / μόριο γλυκόζης (αναερόβια)

30 ATP / μόριο γλυκόζης (αερόβια)



Warburg Effect ή «**ΑΕΡΟΒΙΑ**» **ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ**

Τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν τον αν-αερόβιο μεταβολισμό ακόμη και σε επαρκείς αερόβιες συνθήκες

"the prime cause of cancer is the replacement of the respiration of oxygen in normal body cells by a fermentation of sugar " (1966)

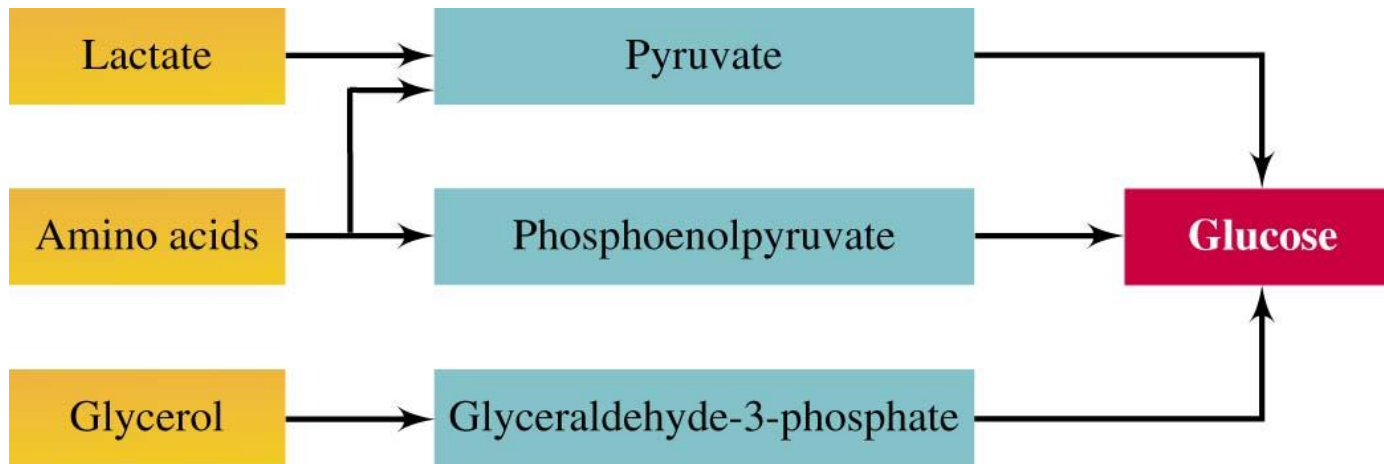
[O. Warburg, **On the origin of cancer cells**, *Science* 123 (3191) (1956) 309–314,
On respiratory impairment in cancer cells, *Science* 124 (3215) (1956) 269–270]



Otto Warburg, 1883–1970
[Science Photo Library/Science Source.]

[Otto Warburg](#)
Nobel laureate (1931)

ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ



Πρόδρομα μόρια μπορεί να αποτελέσουν η γλυκερόλη και κάποια αμινοξέα

B. Σύνθεση γλυκόζης από γλυκερόλη

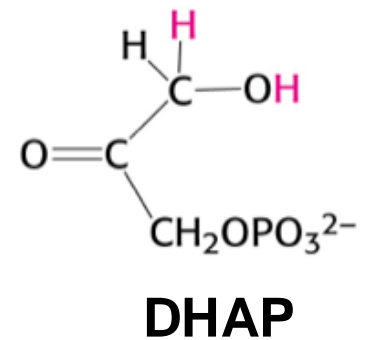
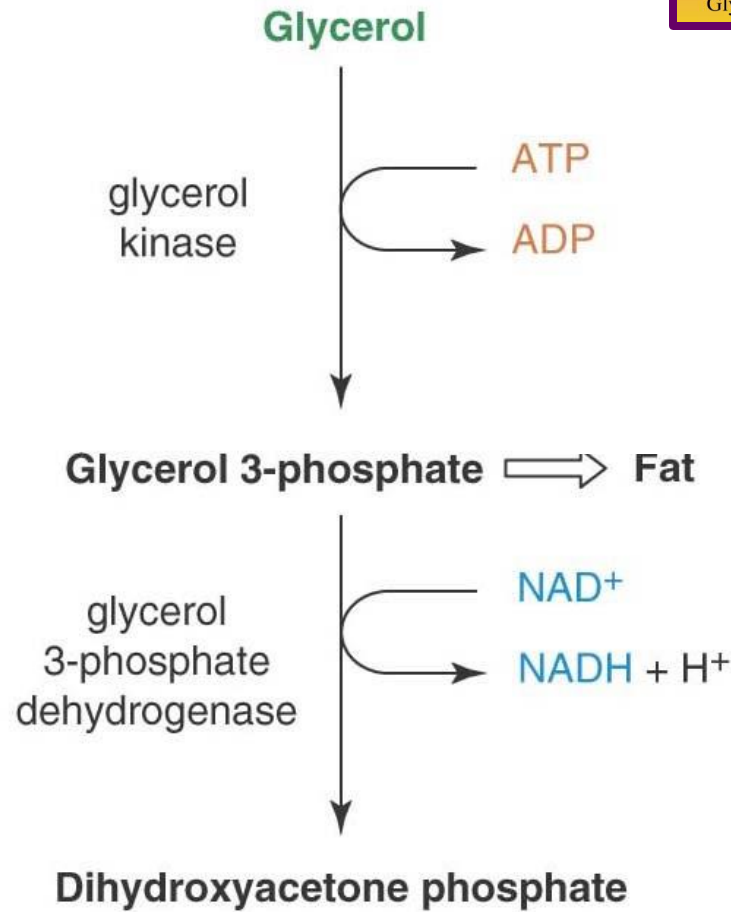
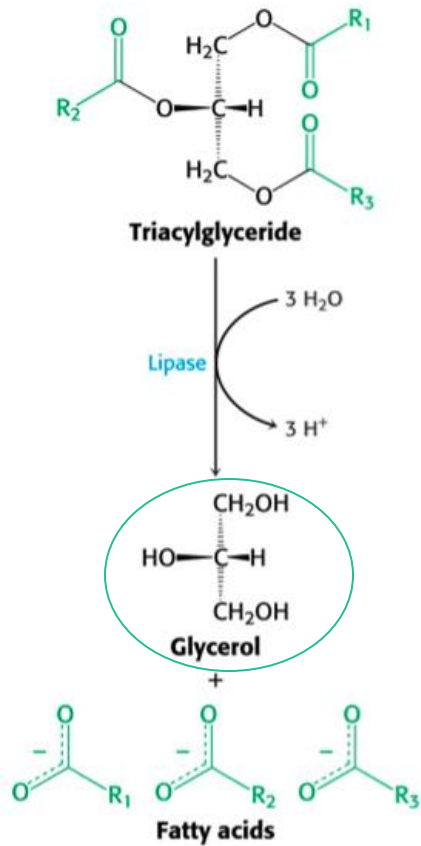
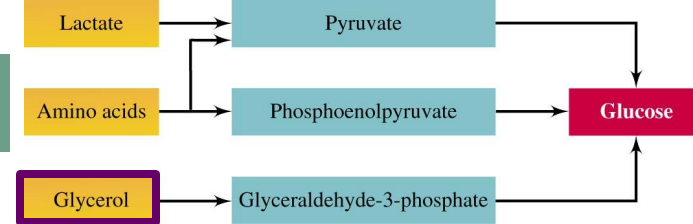
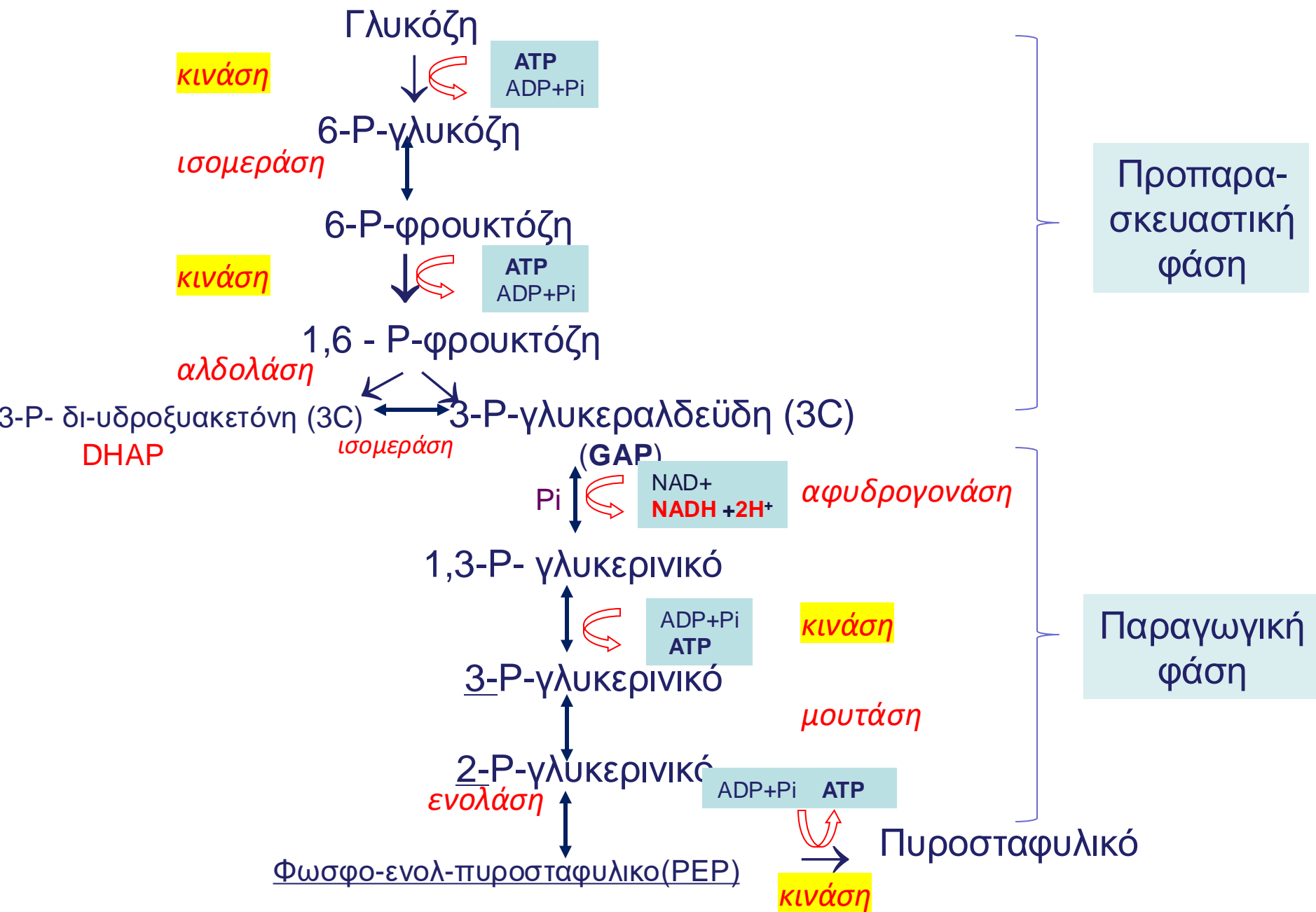
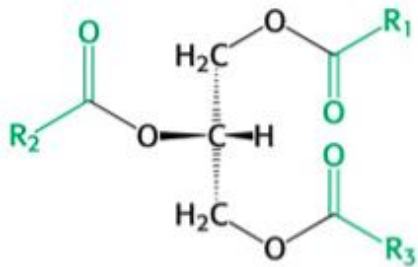
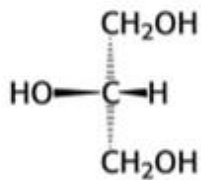
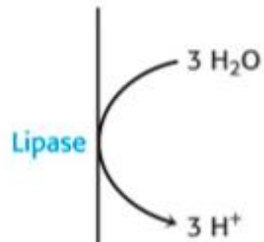


Figure 15.39 Pathway of gluconeogenesis from glycerol, along with competing pathways.

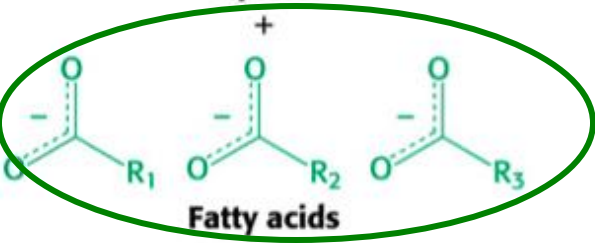




Triacylglyceride



Glycerol



Fatty acids

Τα λιπαρά οξέα ΔΕΝ μπαίνουν στην πορεία της γλυκονεογένεσης, όπως η γλυκερόλη

*** Τα φυτά και οι μικροοργανισμοί όμως μπορούν να συνθέσουν γλυκόζη από Acetyl-CoA και οξικό, μέσω του κύκλου του Γλυοξυλικού οξέος ****

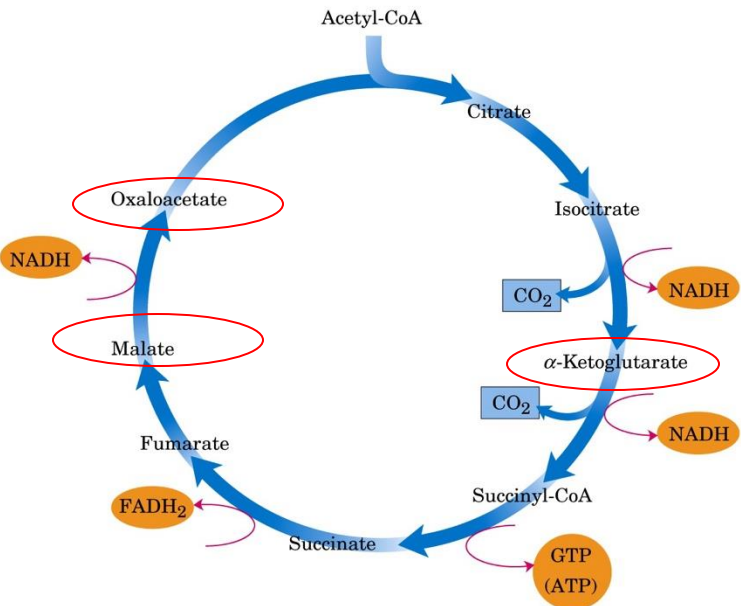
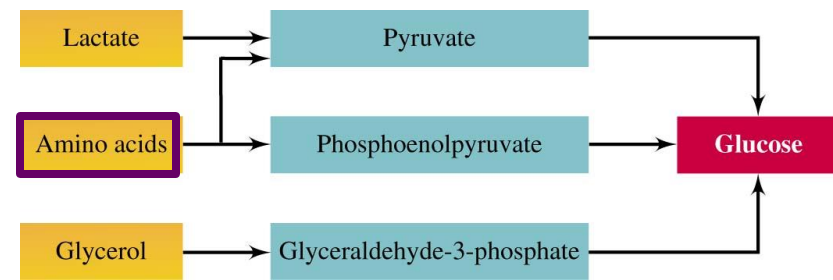
Acetyl-CoA

~~→~~
στον
άνθρωπο.

Πυρο. → σταφυλικό

γλυκόζη

C. Σύνθεση γλυκόζης από αμινοξέα



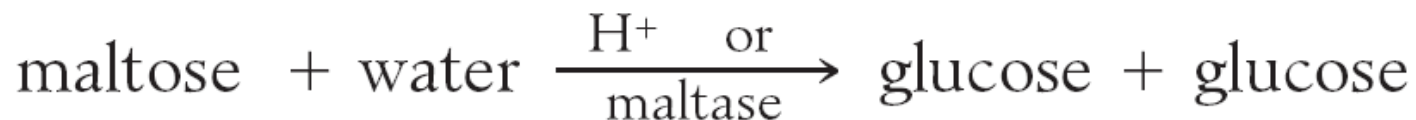
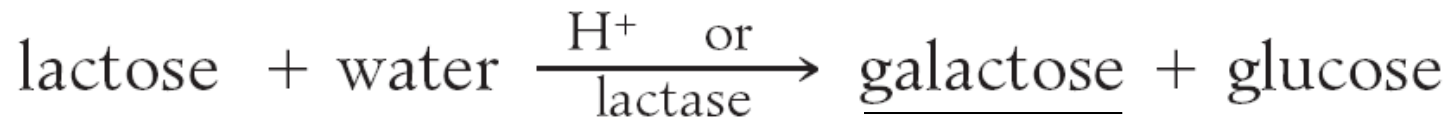
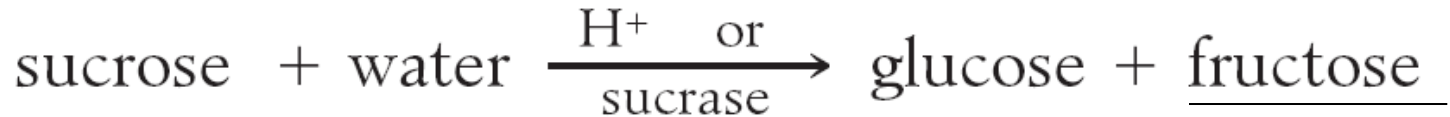
Όλα τα αμινοξέα εκτός από τα Lys

και Leu είναι ΓΛΥΚΟΓΟΝΑ,
διότι μπορούν να μετατραπούν
είτε σε α) ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ,
είτε σε b) ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ του Κύκλου του
Krebs
(όπως οξαλοξικό)

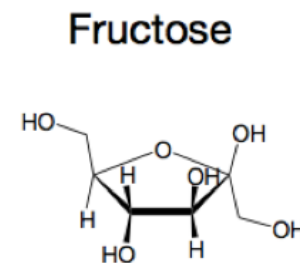
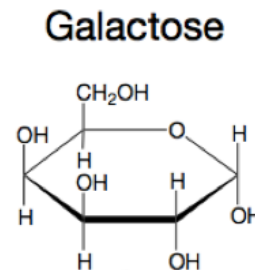
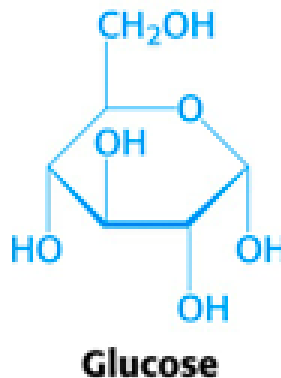
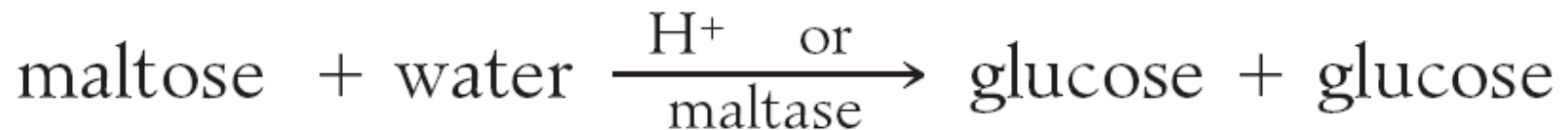
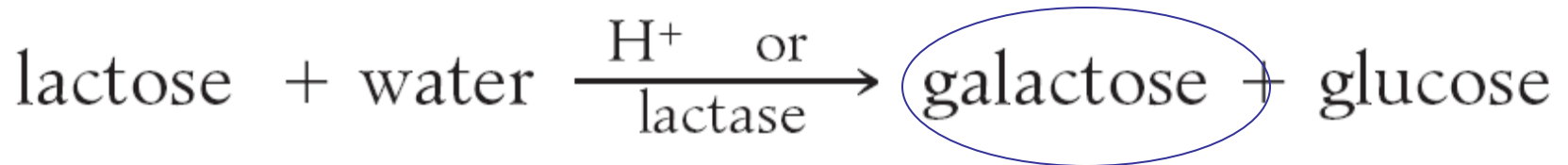
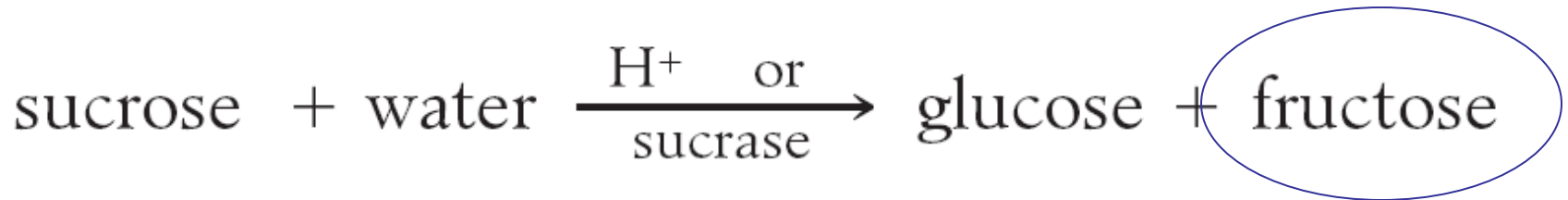
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Οι α-αμυλάσες (σιελογόνου, παγκρέατος) τους υδρολύουν σε δι-σακχαρίτες ή ολιγο-σακχαρίτες (πχ. Μαλτόζη, δεξτρίνες).

Στο έντερο οι δι-σακχαρίτες μετατρέπονται σε μονο-σακχαρίτες που απορροφούνται με ενεργό μεταφορά σε επιθηλιακά κύτταρα και στη συνέχεια μεταφέρονται με αίμα σε ιστούς.



Πως μεταβολίζονται η φρουκτόζη και η γαλακτόζη ;



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΟΝΟ-ΣΑΚΧΑΡΙΤΩΝ

Γαλακτόζης και Φρουκτόζης

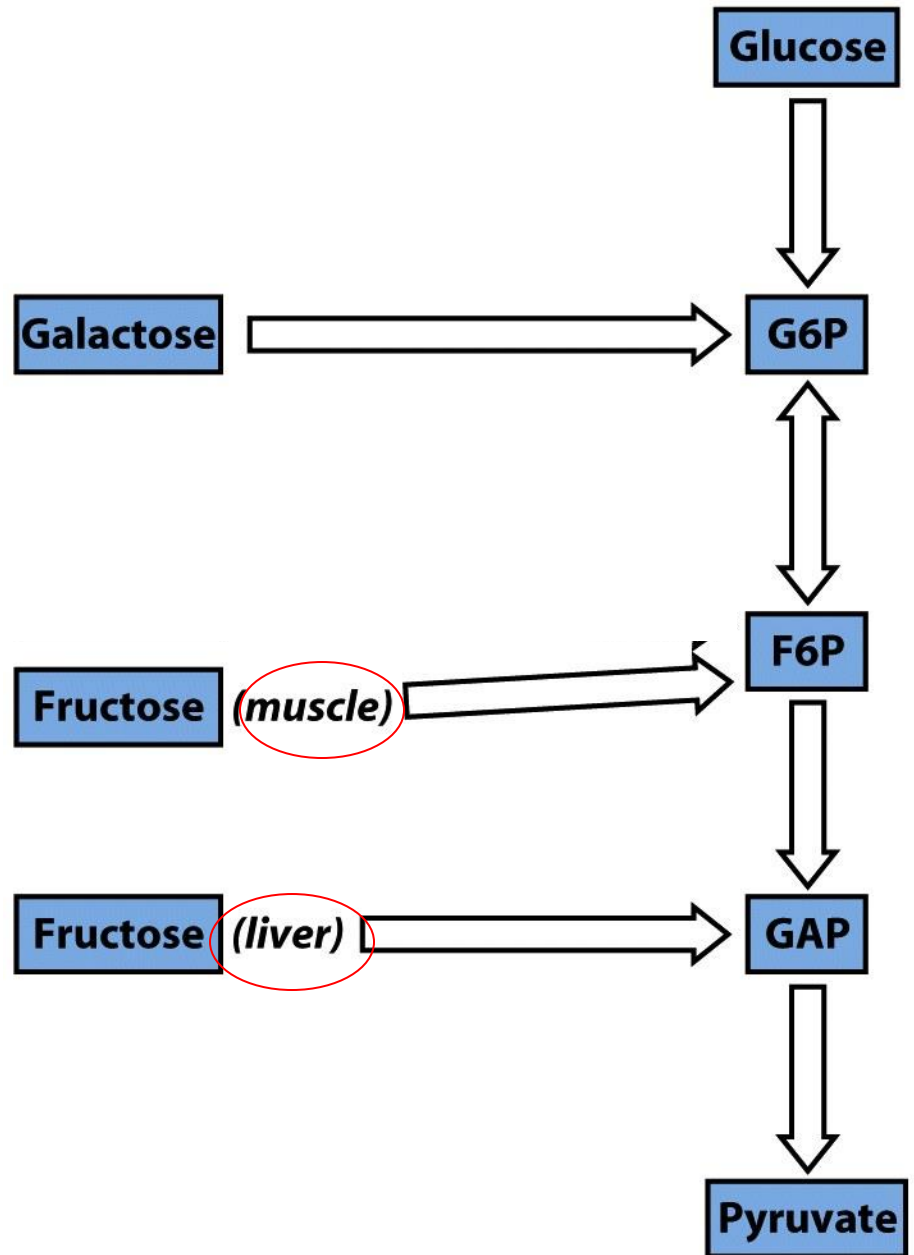
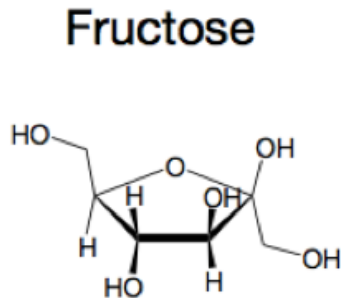
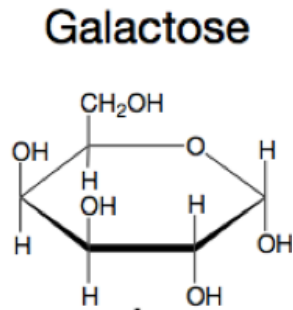
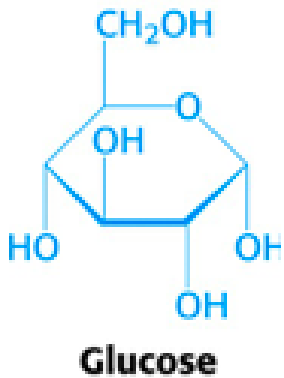


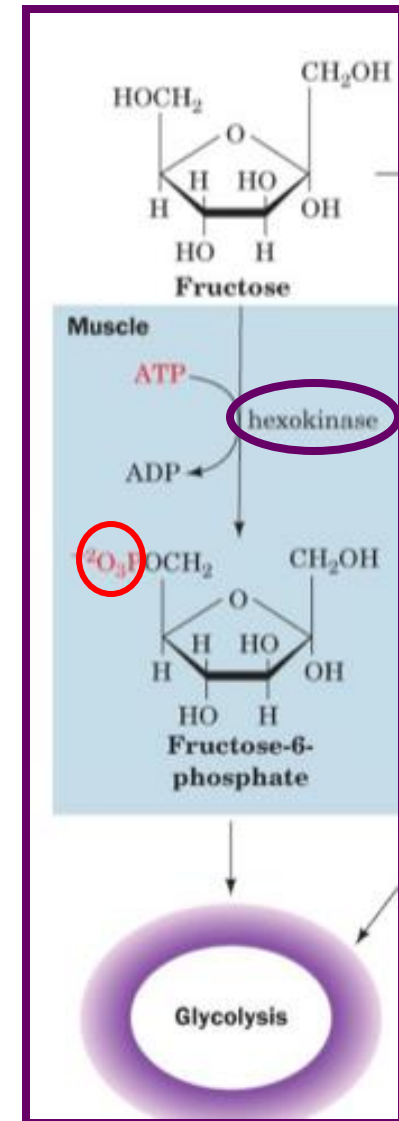
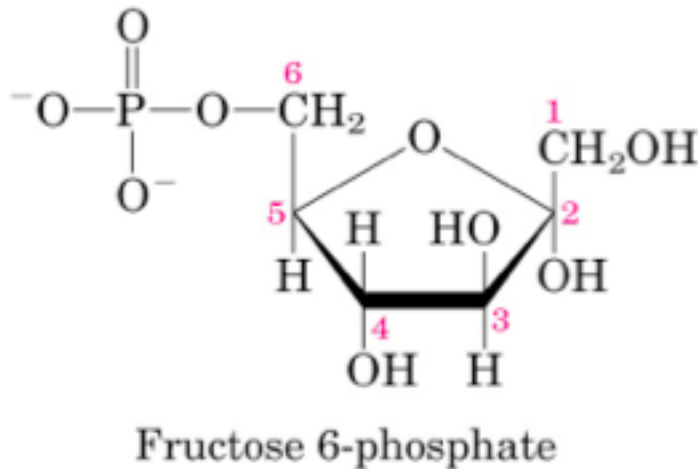
Figure 15-26

ΜΥΕΣ : Μεταβολισμός της φρουκτόζης

Η εξοκινάση των μυών,

σε αντίθεση με την γλυκοκινάση του ήπατος,

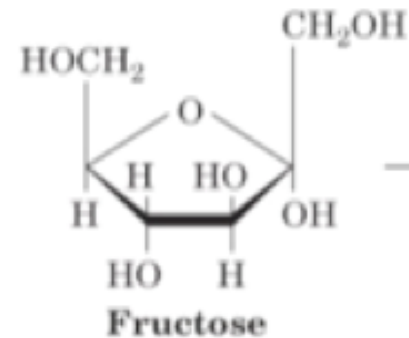
χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα και φρουκτόζη



Μεταβολισμός της φρουκτόζης

ΜΥΕΣ

ΗΠΑΡ



Fructose

Fructose

hexokinase

fructokinase

ATP

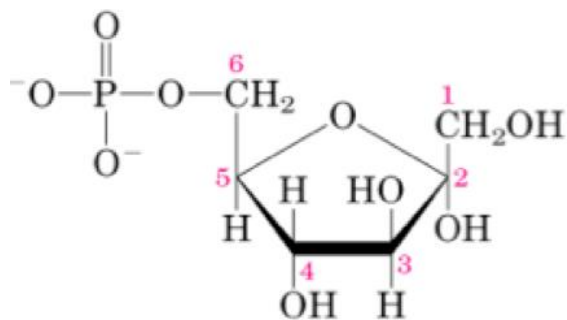
ATP

ADP

ADP

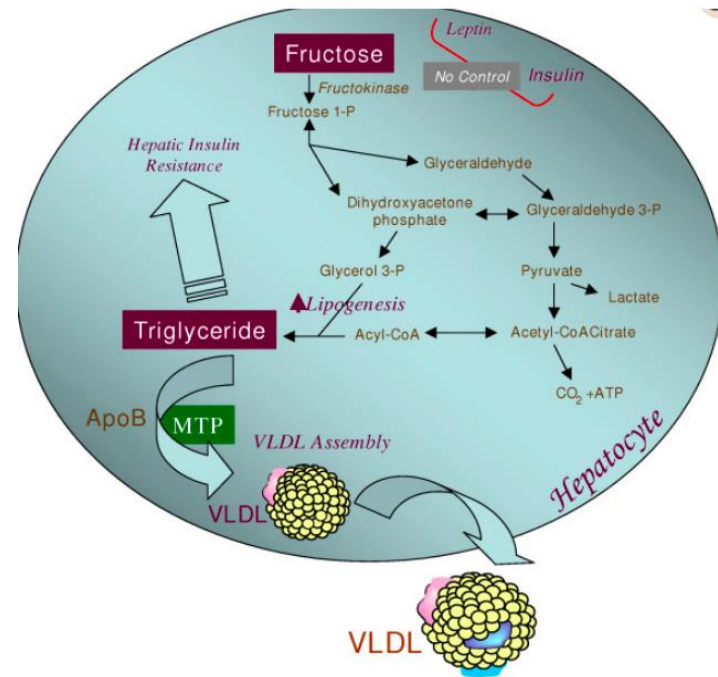
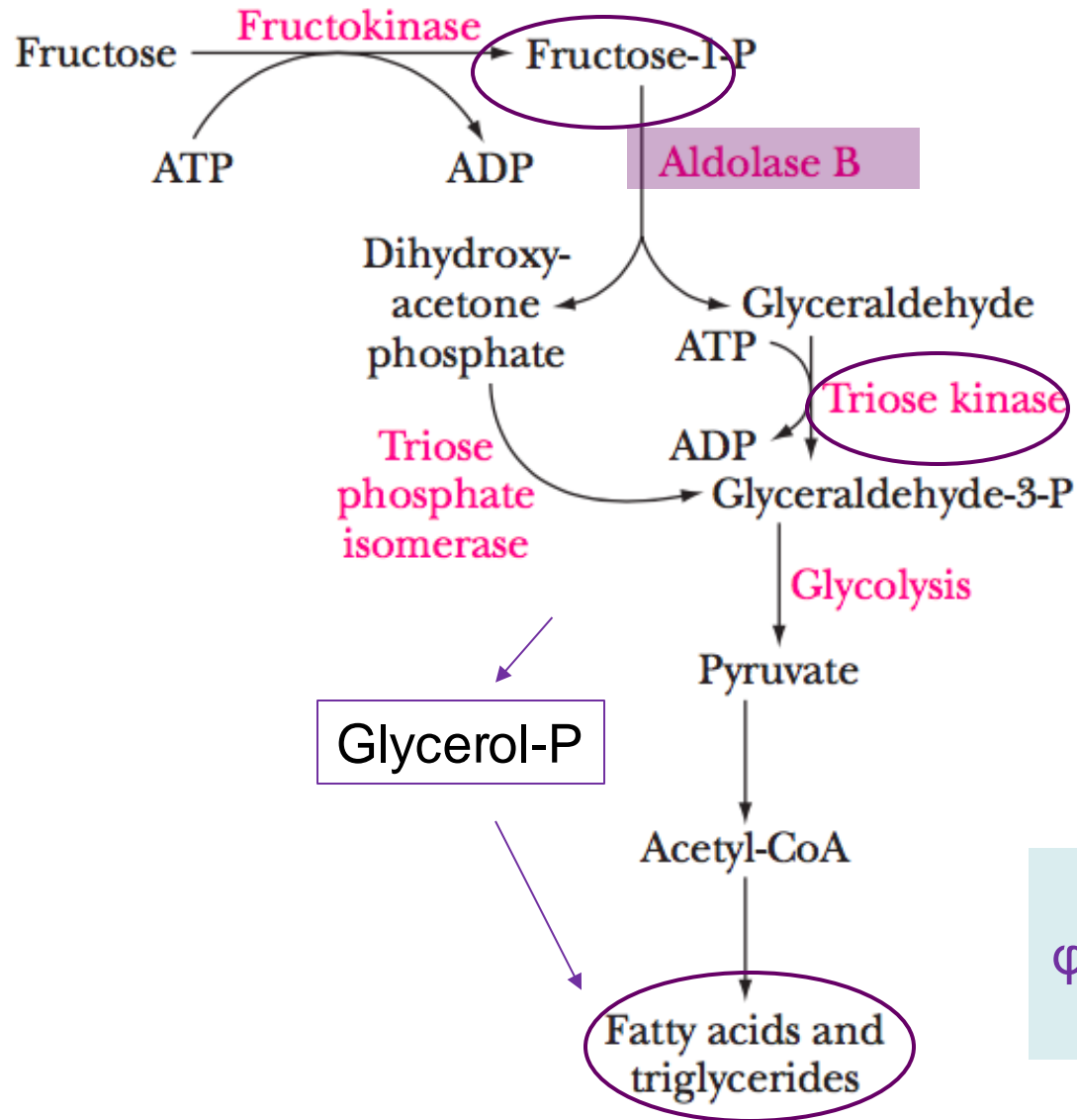
Fructose 6-phosphate

Fructose 1-phosphate



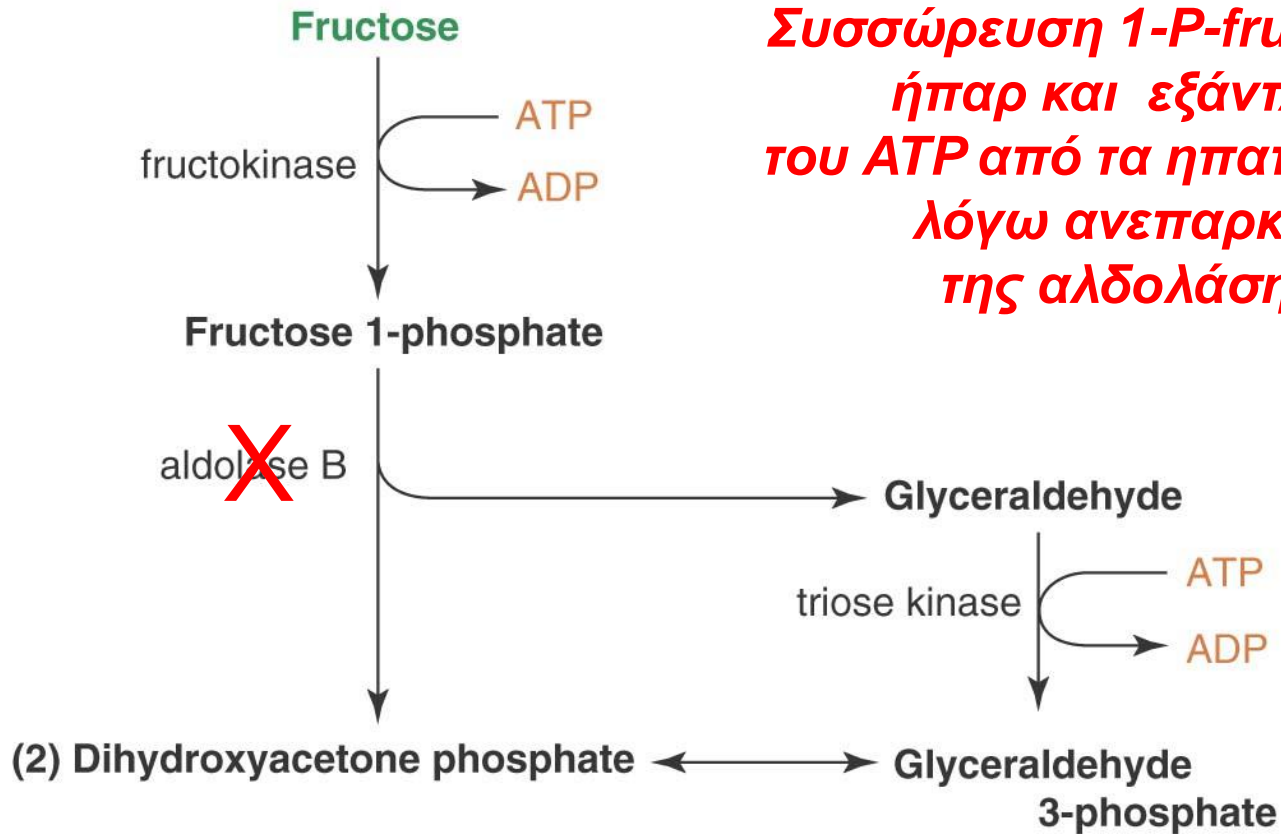
ΣΤΟ ΗΠΑΡ, Η φρουκτόζη φωσφορυλιώνεται από την φρουκτοκινάση και **λαμβάνεται 1-φωσφο-φρουκτόζη** και όχι 6-φωσφο-φρουκτόζη

Ήπαρ : Μεταβολισμός της φρουκτόζης (fructolysis)



Η υπερβολική καταναλωση φρουκτόζης μπορεί να οδηγησει σε λιπαρο ήπαρ

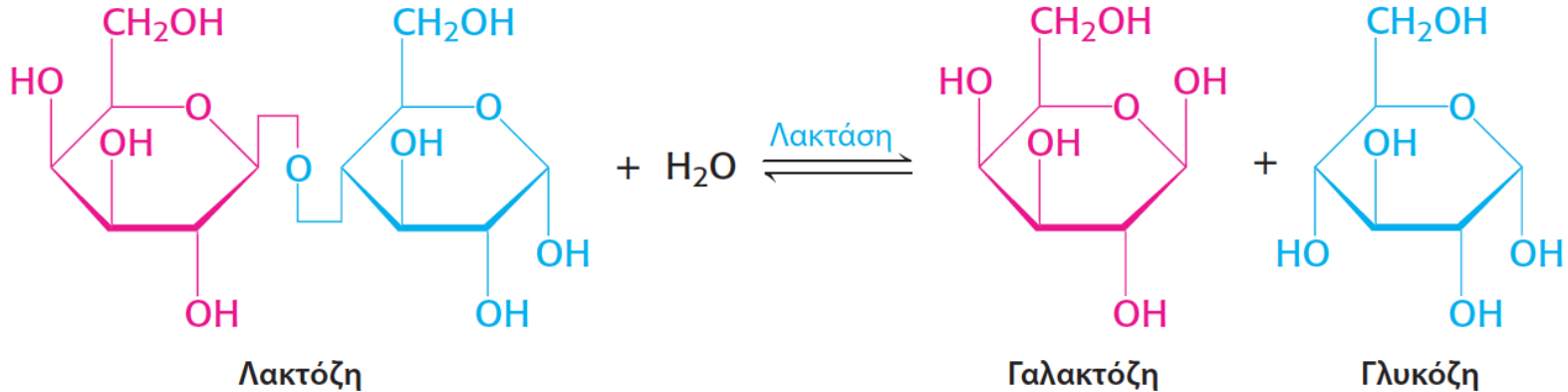
ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΕ ΦΡΟΥΚΤΟΖΗ



Συσσώρευση 1-P-fructose στο ήπαρ και εξάντληση του ATP από τα ηπατ. κύτταρα, λόγω ανεπαρκείας της αλδολάσης B

◆ Μεταβολισμός της γαλακτόζης

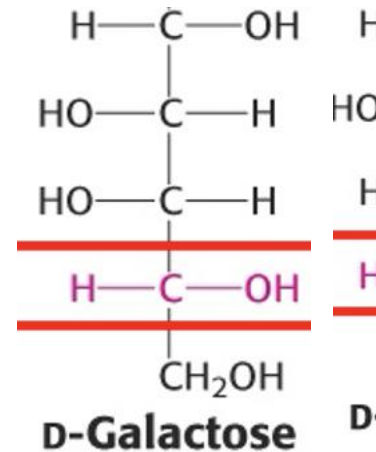
****Η γαλακτόζη και η γλυκόζη είναι C4 επιμερή *****



■ ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΕ ΛΑΚΤΟΖΗ (μειωμένη δράση λακτάσης)

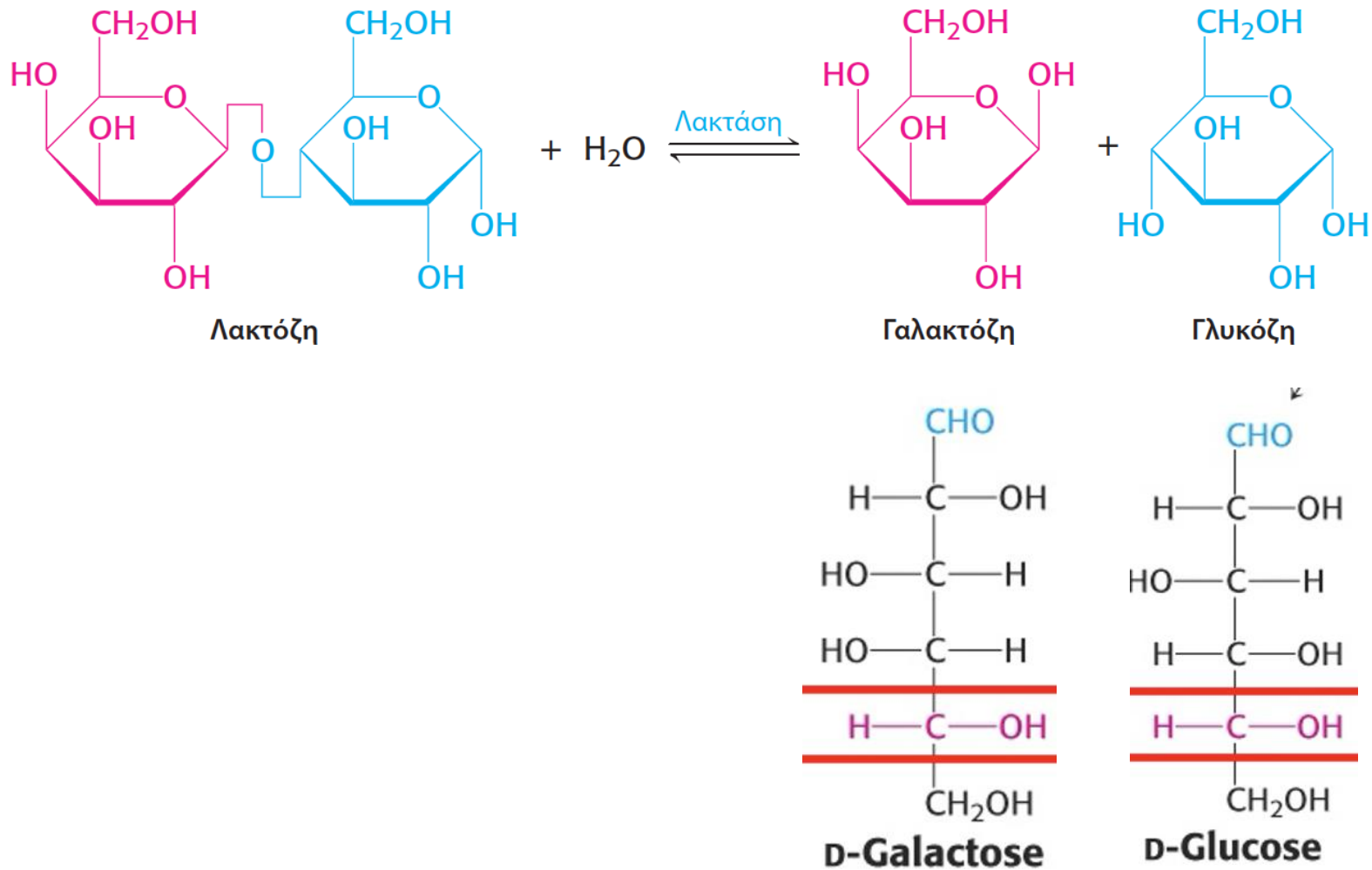
Παρενέργειες:

- αέρια – διάρροια (ωσμωτικά φαινόμενα, λόγω λακτόζης, γαλακτικού)
- παρεμπόδιση απορρόφησης από έντερο άλλων ουσιών (πρωτεΐνες, λίπη)



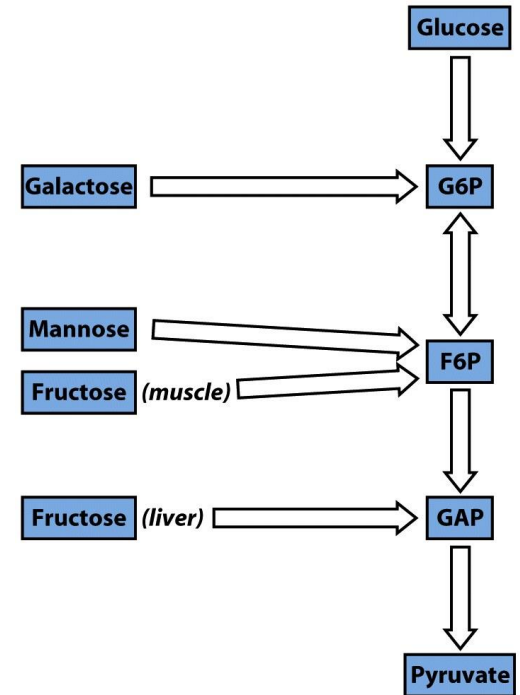
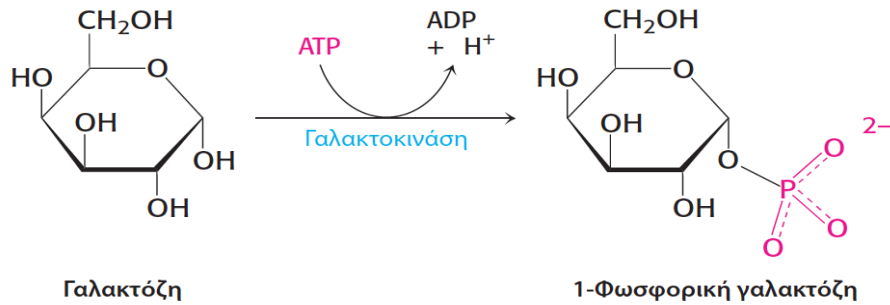
****Η γαλακτόζη και η γλυκόζη είναι C4 επιμερή *****

◆ Μεταβολισμός της γαλακτόζης



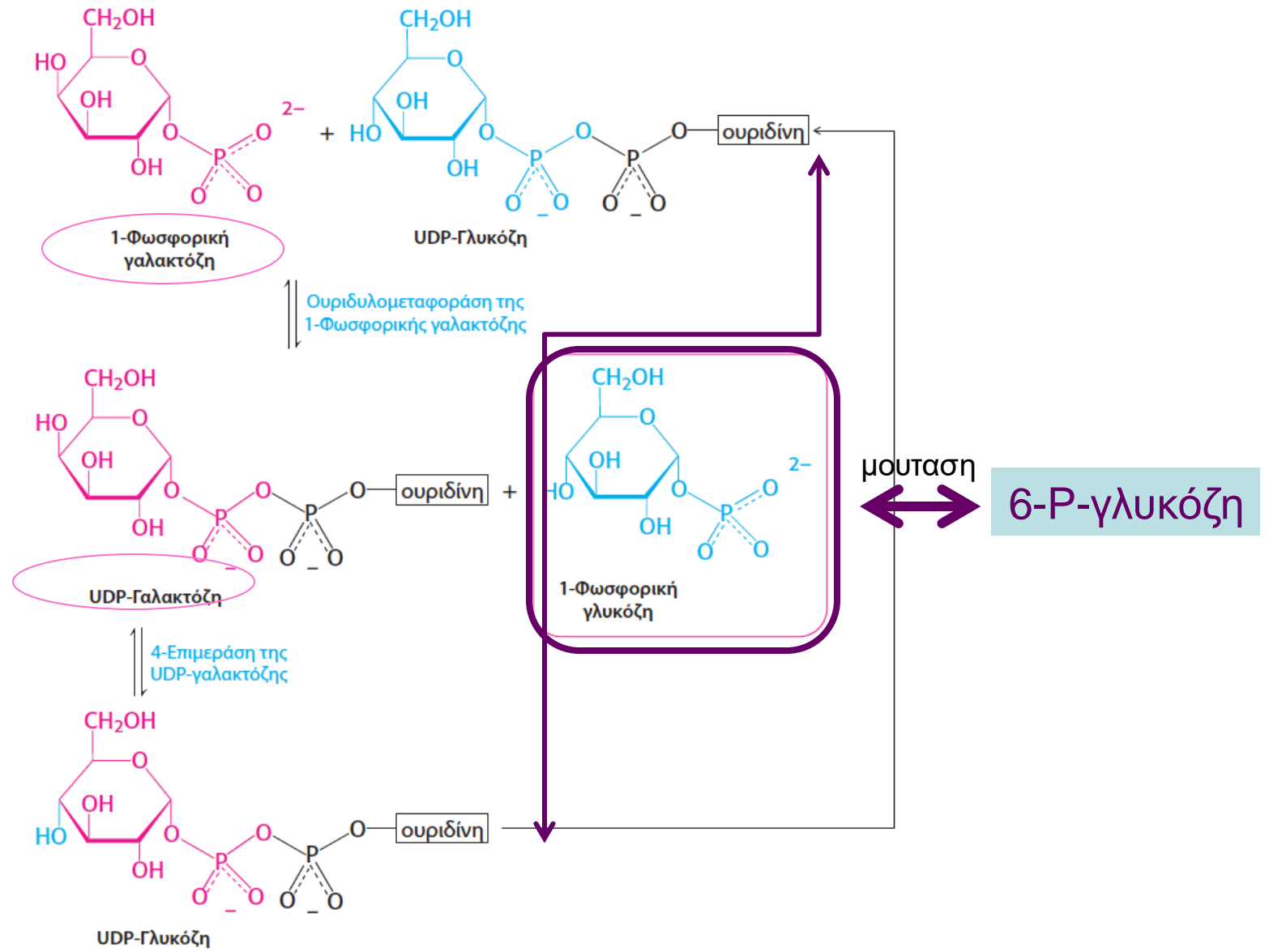
◆ Μεταβολισμός της γαλακτόζης

1. Φωσφορυλίωση γαλακτόζης

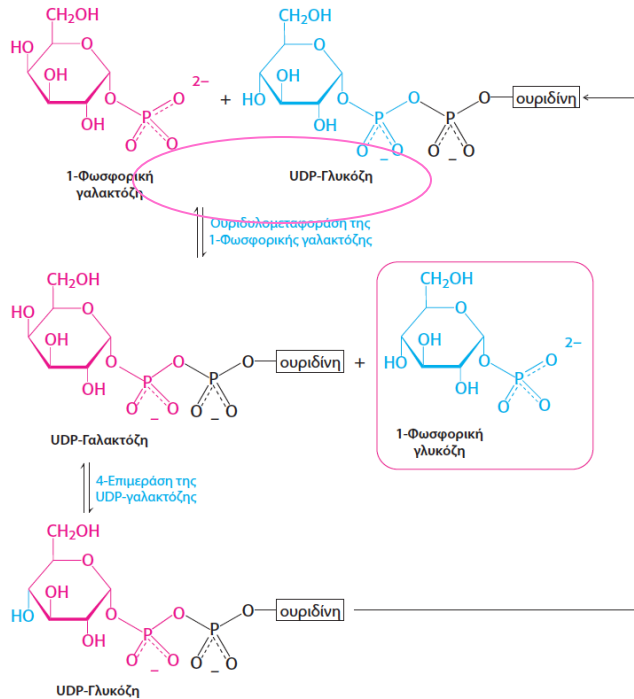


© 2008 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Μεταβολισμός της γαλακτόζης (συνέχεια) : μετατροπή 1-P- γαλακτόζης σε UDP-γαλακτόζη με συμμετοχή UDP-γλυκόζης



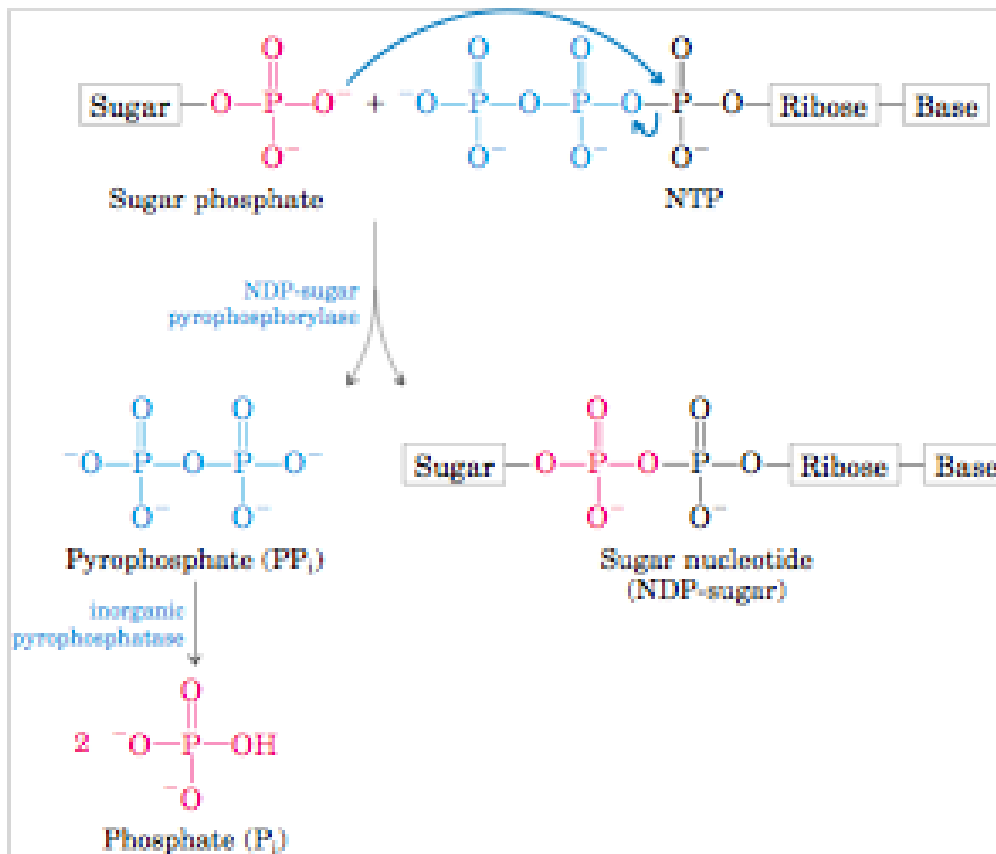
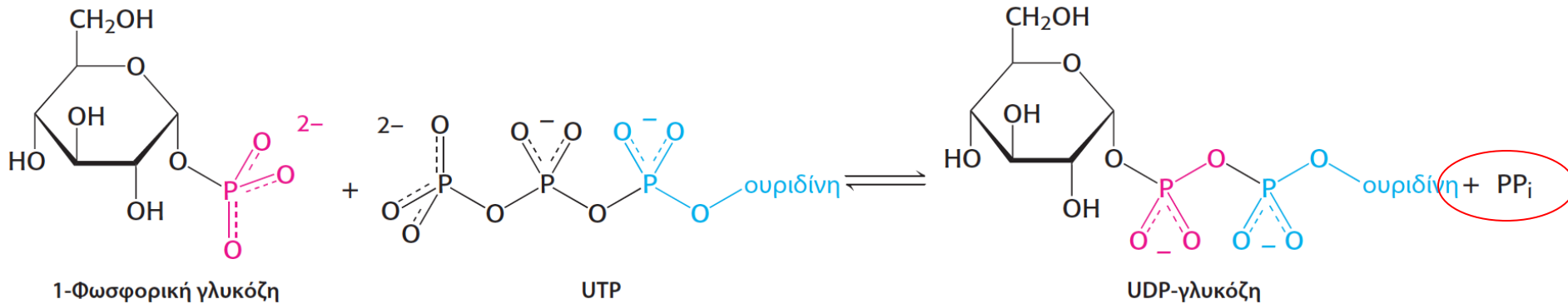
■ **ΓΑΛΑΚΤΟΖΑΙΜΙΑ** = αδυναμία μεταβολισμού της γαλακτόζης προς γλυκόζη



• **Κληρονομική ασθένεια:**
 Έλλειψη της ουριδυλομεταφοράσης]
 της 1-φωσφορικής γαλακτόζης)
 από τα ηπατικά κύτταρα.



Το νουκλεοτιδοσακχαρο UDP-γλυκόζη είναι μία ενεργοποιημένη μορφή γλυκόζης



ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ – ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ

- Η ρυθμός μετατροπής γλυκόζης προς πυροσταφυλικό πρέπει να ρυθμίζεται, εξαιτίας δύο κυτταρικών αναγκών:
 - Την παραγωγή **ATP** (ενέργεια)
 - Την δημιουργία μορίων που είναι **πρόδρομα μόρια** για τις βιοσυνθετικές αντιδράσεις (π.χ. *σύνθεση λιπαρών οξέων*)

Πίνακας 16.1 Αντιδράσεις της γλυκόλυσης

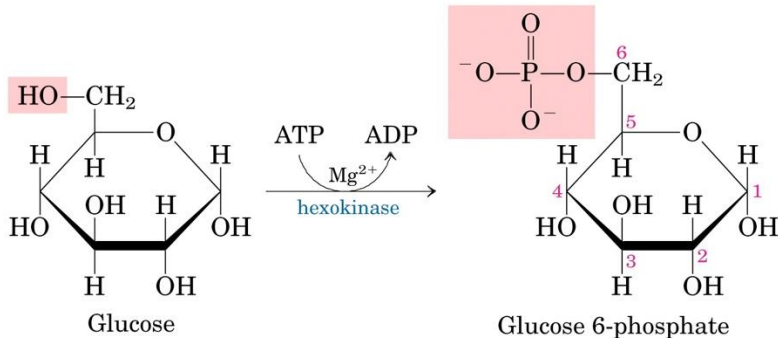
Βήμα	Αντίδραση	$\Delta G^{\circ\prime}$ σε kJ mol ⁻¹ (kcal mol ⁻¹)	$\Delta G^{\circ\prime}$ σε kJ mol ⁻¹ (kcal mol ⁻¹)
1	Γλυκόζη + ATP \longrightarrow 6-φωσφορική γλυκόζη + ADP + H ⁺	-16,7 (-4,0)	-33,5 (-8,0)
2	6-Φωσφορική γλυκόζη \rightleftharpoons 6-φωσφορική φρουκτόζη	+1,7 (+0,4)	-2,5 (-0,6)
3	6-Φωσφορική φρουκτόζη + ATP \longrightarrow 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη + ADP + H ⁺	-14,2(-3,4)	-22,2 (-5,3)
4	1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη \rightleftharpoons φωσφορική διυδροξυακετόνη + 3-φωσφορική γλυκεραλδεϋδη	+23,8 (+5,7)	-1,3(-0,3)
5	Φωσφορική διυδροξυακετόνη \rightleftharpoons 3-φωσφορική γλυκεραλδεϋδη	+7,5 (+1,8)	+2,5 (+0,6)
6	3-Φωσφορική γλυκεραλδεϋδη + P _i + NAD ⁺ \rightleftharpoons 1,3-διφωσφογλυκερικό + NADH + H ⁺	+6,3(+1,5)	-1,7 (-0,4)
7	1,3-διφωσφογλυκερικό + ADP \rightleftharpoons 3-φωσφογλυκερικό + ATP	-18,8 (-4,5)	+1,3 (+0,3)
8	3-Φωσφογλυκερικό \rightleftharpoons 2-φωσφογλυκερικό	+4,6 (+1,1)	+0,8(+0,2)
9	2-Φωσφογλυκερικό \rightleftharpoons φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + H ₂ O	+1,7 (+0,4)	-3,3(-0,8)
10	Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + ADP + H ⁺ \longrightarrow πυροσταφυλικό + ATP	-31,4 (-7,5)	-16,7 (-4,0)

Σημείωση: Η ΔG , η πραγματική αλλαγή της ελεύθερης ενέργειας, υπολογίστηκε από το $\Delta G^{\circ\prime}$ 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. Οι μικρές θετικές τιμές της ΔG τριών από τις παραπάνω αντιδράσεις δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών στα κύτταρα όπου η γλυκόλυση λαμβάνει χώρα in vivo, δεν είναι ακριβώς γνωστές.

ΕΞΟΚΙΝΑΣΗ ΜΥΩΝ

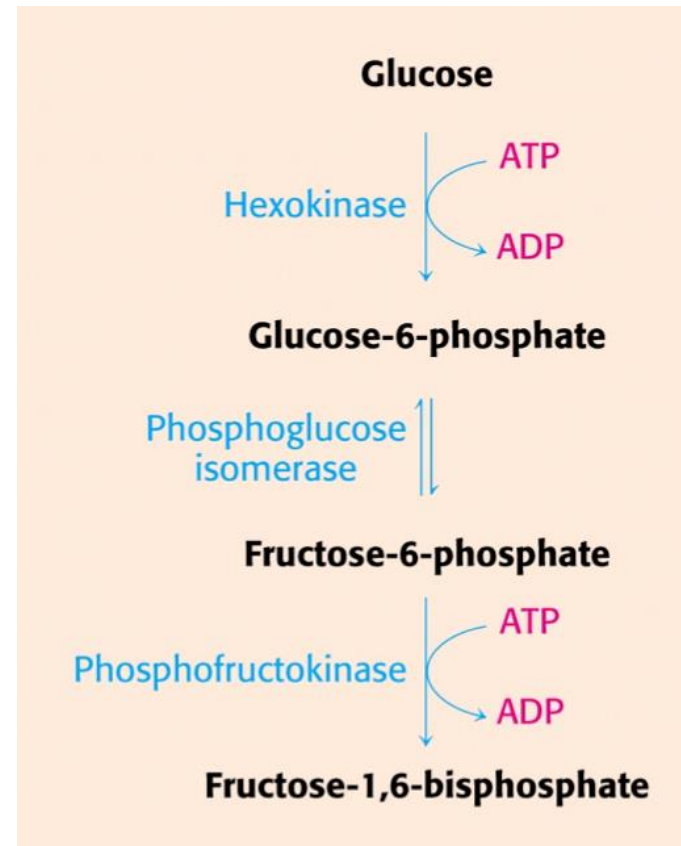
Μεγάλη αγχιστεία για τη γλυκόζη
($K_m = 0.1 \text{ mM}$)

Πάντα κορεσμένη σε γλυκόζη
($[\text{γλυκόζη}]_{\text{αίμα}} = 5 \text{ mM}$)



$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$

- Αναστέλλεται από 6-P-G (προϊόν).
- Αναστολή της PFK1 αναστέλλει και την εξοκινάση.



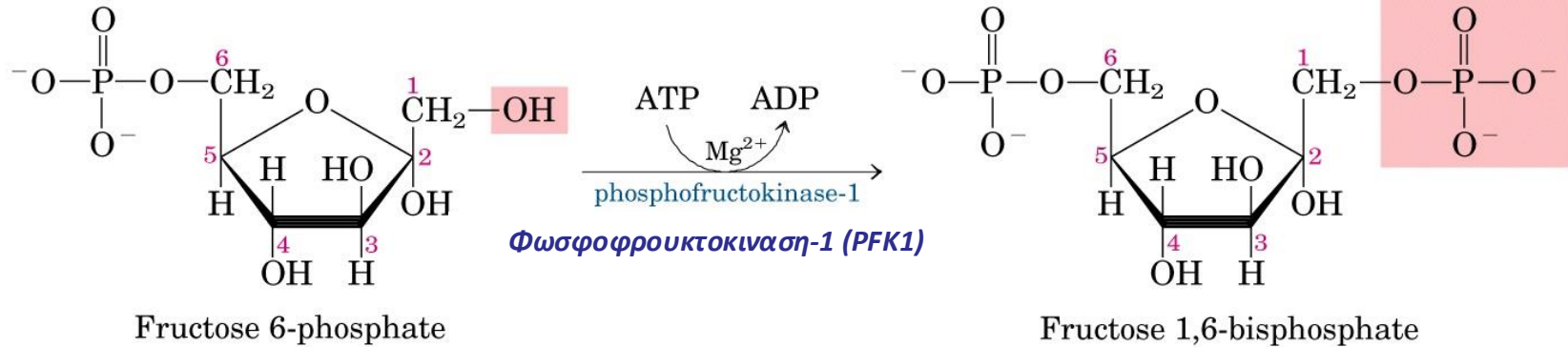
• ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΞΟΚΙΝΑΣΗΣ (1η αντίδραση γλυκόλυση)

ΓΛΥΚΟΚΙΝΑΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

- Όταν η γλυκόζη είναι περιορισμένη, η χαμηλή αγχιστεία της γλυκοκινάσης για γλυκόζη στο ήπαρ δίνει προτεραιότητα στον εγκέφαλο και τους μυς.
- Όταν η γλυκόζη είναι άφθονη, η γλυκοκινάση εξασφαλίζει την αξιοποίησή της σε γλυκογόνο και έτσι κάνει βέβαιο ότι δεν θα σπαταληθεί.

Η γλυκοκινάση παρέχει G6P για την σύνθεση του γλυκογόνου και των λιπαρών οξέων.

• Η πιο σημαντική αντίδραση της γλυκόλυσης (rate limiting step)
**Φωσφορυλίωση F-6-P σε F-1, 6-P από
 Φωσφοφρουκτοκινάση-1 (PFK1)**



$$\Delta G'^{\circ} = -14.2 \text{ kJ/mol}$$

«rate limiting step»

- Πιο αργο στάδιο
 Ιυψηλη ενεργεια ενεργοποιησης)

Πολύ μακρρα από ισορροπία

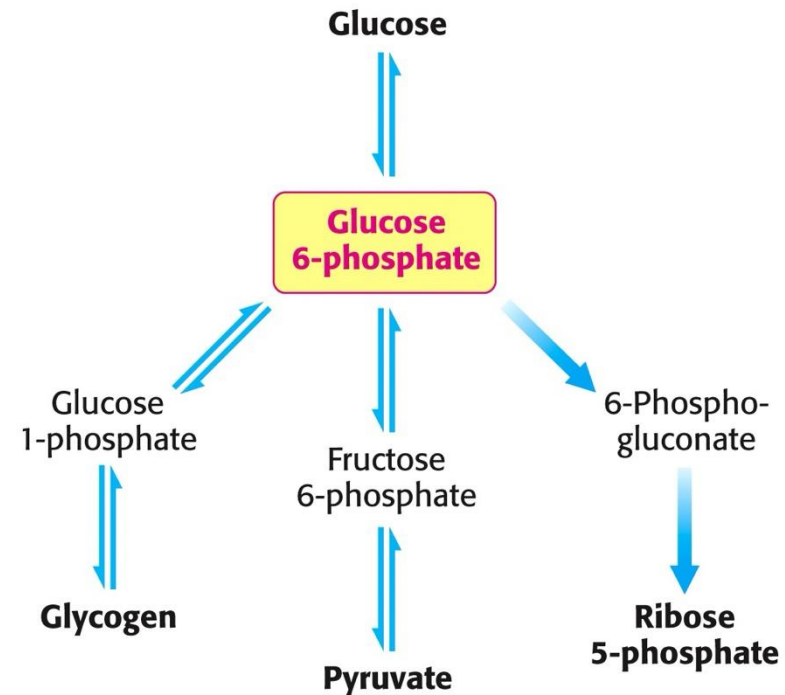
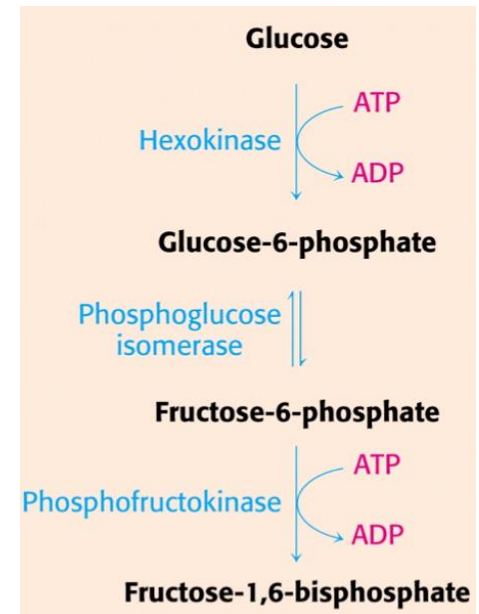
- Όχι ρύθιση από ροή μεταβολιτών
 Αλλά ρύθμιση ενζυμ δραστικότητας



ΓΙΑΤΙ ΤΟ ΚΥΡΙΟ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΕΝΖΥΜΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ ΕΙΝΑΙ Η ΡΦΚ ΚΑΙ ΟΧΙ Η ΕΞΟΚΙΝΑΣΗ;

Η σύνθεση της F-1P6P είναι η πρώτη μη-αντιστρέψιμη αντίδραση μοναδική στην γλυκόλυση

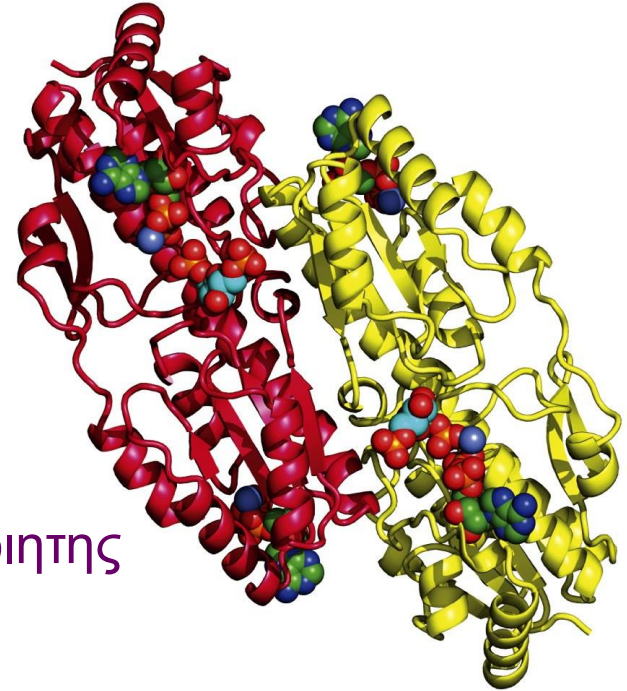
- **Η G6P ΔΕΝ** είναι αποκλειστικό ενδιάμεσο της γλυκόλυσης :
 - μπορεί να αποθηκευτεί σε γλυκογόνο
 - ή να οξειδωθεί στην οδό των φωσφορ. πεντοζών,
 - ή να αξιοποιηθεί στη βιοσύνθεση των λιπ. οξέων
- **Επιπλέον στους μύες πηγή της G6P είναι κυρίως η αποικοδόμηση του γλυκογόνου,** παρά η ελεύθερη γλυκόζη.



ΦΩΣΦΟΦΡΟΥΚΤΟΚΙΝΑΣΗ (PFK1)

Το σημαντικότερο ένζυμο της γλυκόλυσης

- Τετραμερές
- Αλλοστερικό ένζυμο
- 2 διαμορφώσεις : Tense – Relaxed
- **ATP** : υπόστρωμα & αλλοστερικός τροποποιητής

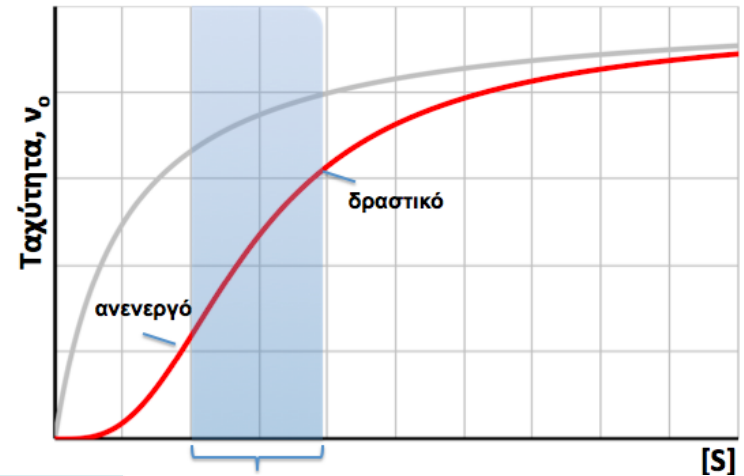


© 2008 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Διμερές PFK

• ΑΛΛΟΣΤΕΡΙΚΑ (ΣΥΝΕΡΓΕΙΑΚΑ) ΕΝΖΥΜΑ

- Τα αλλοστερικά ένζυμα διαθέτουν (συνήθως) πολλές υπομονάδες
 - ΔΕΝ υπακούουν στην κινητική MICHAELIS – MENTEN.
 - Παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία
 - στις μεταβολές του [S].



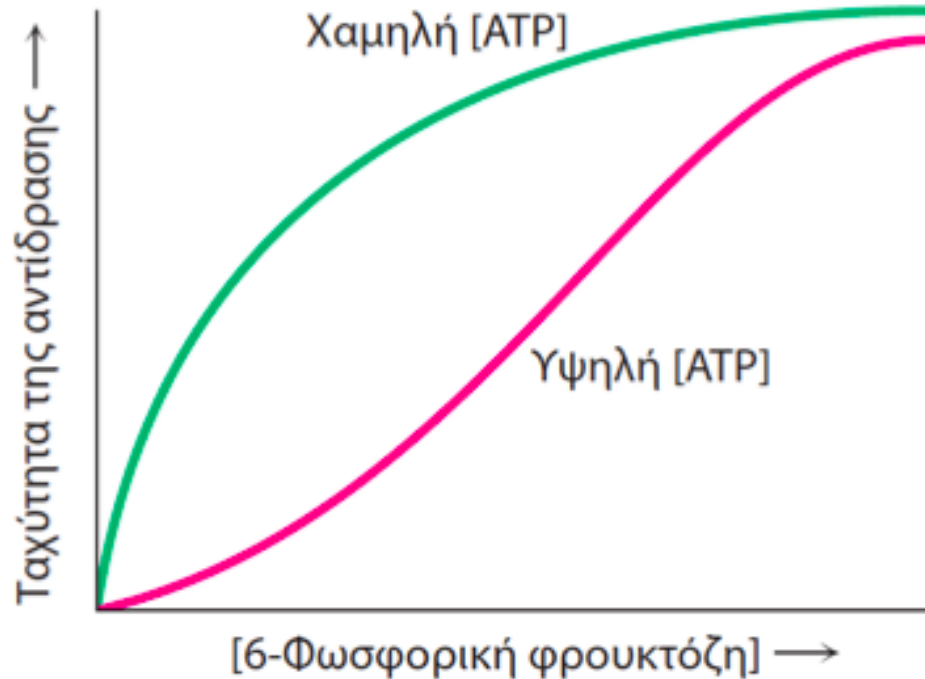
- Απαντούν συνήθως σε 2 διαμορφώσεις : Την Tense (τεταμένη) και τη Relaxed (χαλαρή)

T-state \longleftrightarrow ***R-state***

Οι **αρνητικοί**
τροποποιητές
(ή αναστολείς)
δεσμεύονται στην
T- διαμόρφωση

Το **υπόστρωμα** και
οι θετικοί
τροποποιητές
δεσμεύονται στην
R-διαμόρφωση

- Το ATP δρά ως ετερότροπος αλλοστερικός αναστολέας της PFK1



- διότι μετακινεί την ισορροπία προς ανενεργή διαμόρφωση ($T \leftarrow R$).
- σταθεροποιεί T-διαμόρφωση
- και παρεμποδίζει την προσδεση της 6-φωσφοφρουκτόζης)

ΜΕΣΑ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΙΣΧΥΕΙ

Και $[ADP] = 0.1 [ATP]$ και $[AMP] = 0.01 [ATP]$

ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΑΤΡ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΙ ΗΡΕΜΙΑΣ ΔΕΝ ΑΛΛΑΖΟΥΝ ΔΡΑΜΑΤΙΚΑ

- Μείωση της $[ATP]$ κατά 10% δεν δικαιολογεί την κατά πολύ μεγαλύτερη αύξηση στο ρυθμό της γλυκόλυσης

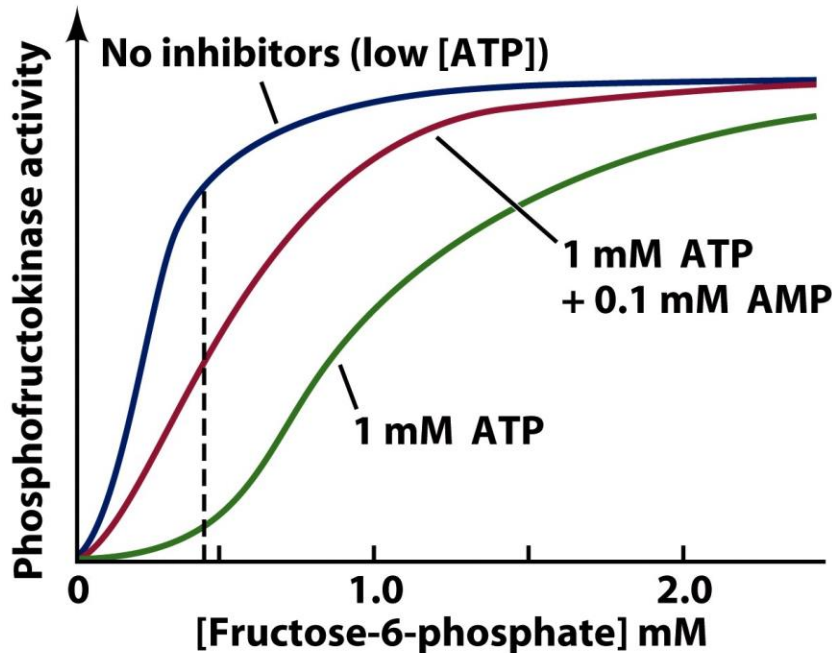
Το ένζυμο ΑΔΕΝΥΛΙΚΗ ΚΙΝΑΣΗ που δρα κοντα σε ισορροπια Συμβάλλει στην αλληλομετροπή των ATP, ADP, AMP



Ετσι, μικρή μείωση στο ATP συνεπάγεται πολύ μεγάλη αύξηση σε AMP, λόγω δράσης της αδενυλικής κινάσης :

TABLE 15-4 Relative Changes in [ATP] and [AMP] When ATP Is Consumed			
Adenine nucleotide	Concentration before ATP depletion (mM)	Concentration after ATP depletion (mM)	Relative change
ATP	5.0	4.5	10%
ADP	1.0	1.0	0
AMP	0.1	0.6	600%

- Το ATP δρά ως ετερότροπος αλλοστερικός αναστολέας της PFK



Η αναστολή αίρεται από το AMP (δηλ. από το σήμα χαμηλής ενέργειας).

- Μειωση της [ATP] κατά 10% δεν δικαιολογεί την κατά πολύ μεγαλύτερη αύξηση στο ρυθμό της γλυκόλυσης
- Η ενεργοποίηση της γλυκόλυσης δικαιολογείται από τη δραματική αύξηση της [AMP], λόγω της δράσης της αδενυλικής κινάσης



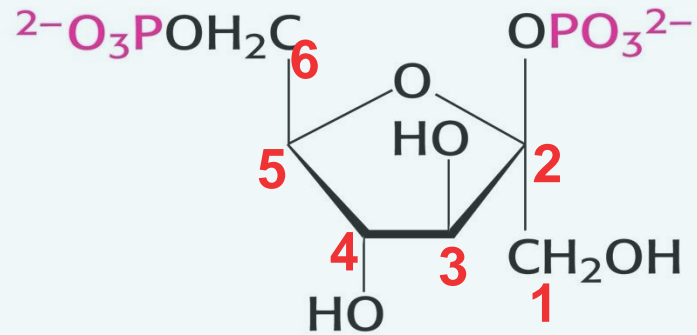
Αναστολή της PFK1 από τα τελικά προϊόντα: Πχ γαλακτικό

- α) Διότι, υπάρχει πλεόνασμα σε (άλλα) μεταβολικά καύσιμα
- β) επίσης αναστολή από συσσώρευση γαλακτικού
→ πτώση pH (στους μύες)



2,6-διφωσφορική φρουκτόζη (F2P,6P)

- Ισχυρός αλλοστερικός ενεργοποιητής της PFK1

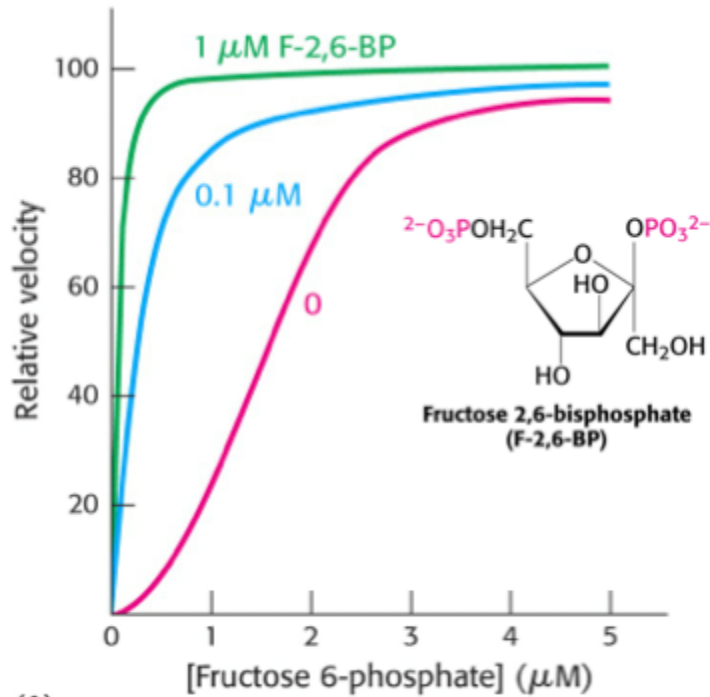


**Fructose 2,6-bisphosphate
(F-2,6-BP)**

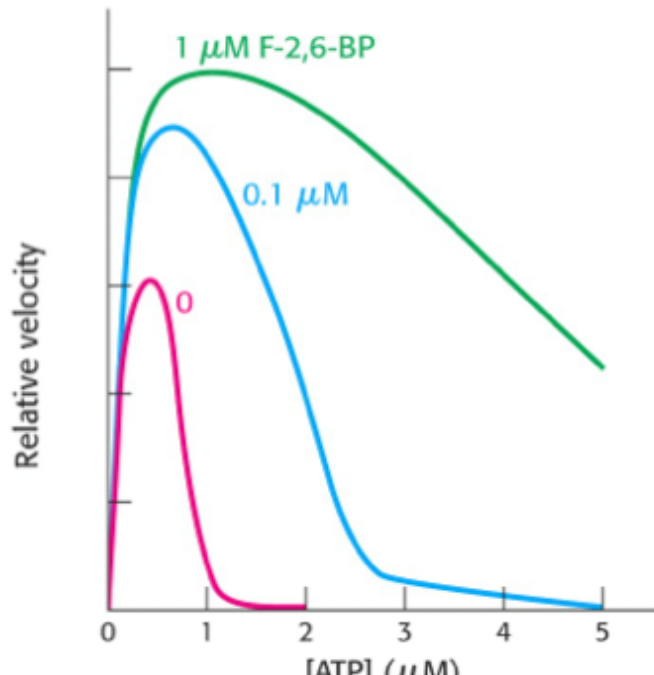
2,6-διφωσφορική φρουκτόζη (F2P,6P)

- Ισχυρός αλλοστερικός ενεργοποιητής της PFK1 (του ήπατος)

Η F-2,6-BP ενεργοποιεί την PFK αυξάνοντας την αγκιστεία της για την F6P (υπόστρωμα)



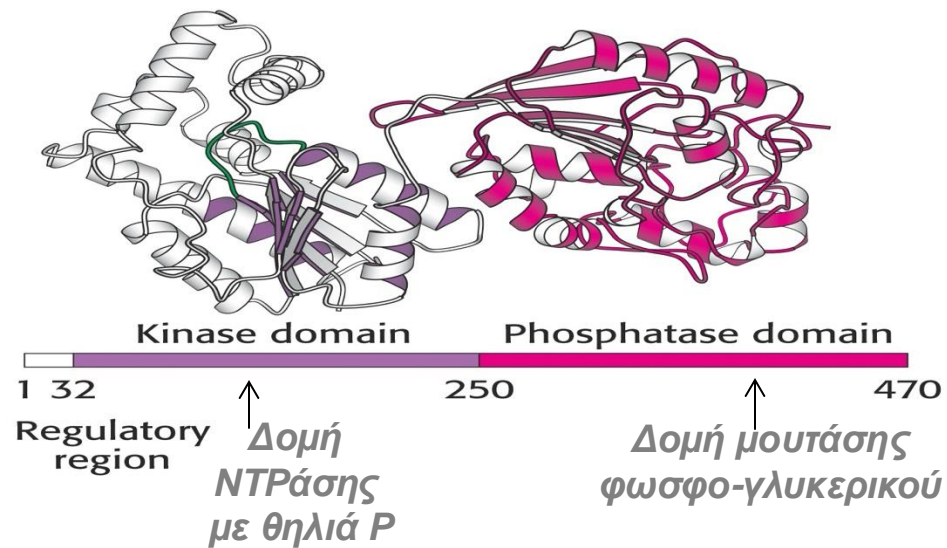
(A)

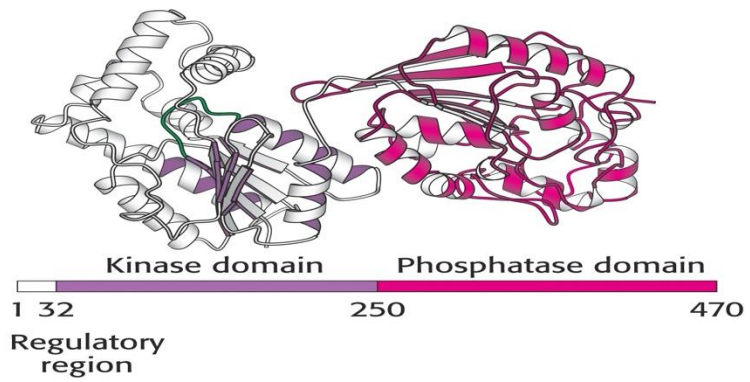


Ελαττώνει τη συγγένεια για το ATP,
και άλλους αλλοστερικούς αναστολείς.

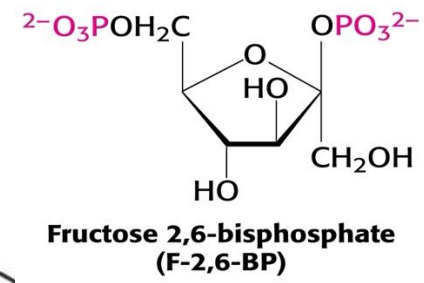
- Η συγκέντρωση της F2P,6P ρυθμίζεται από δύο δράσεις :
- κινάσης – φωσφατάσης

- PFK2/FBPase2
- (δι-λειτουργικό ένζυμο)





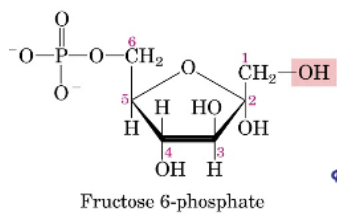
Φωσφοφρουκτινάση-2 (PFK2)



ATP ADP

Fructose 6-phosphate

Fructose 2,6-bisphosphate



Φωσφατάση 2 (FBPase2) της F2P,6P

P_i H₂O

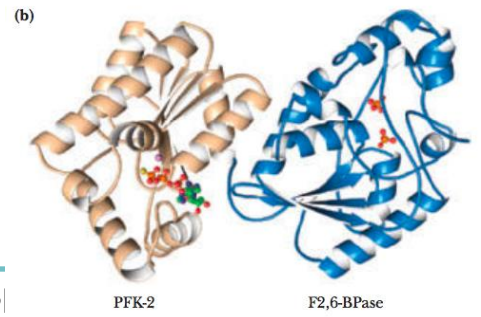
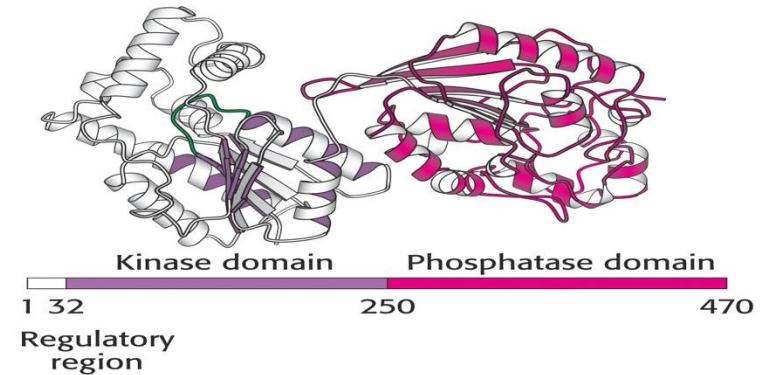


Figure 15.19 Reactions involved in the formation and degradation of fructose 2,6-bisphosphate. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, 7e* edited by Thomas M. Devlin © 2011 John Wiley & Sons, Inc.

•PFK2/FBPase2, Liver-ισομορφή

Οι δραστηριότητες της κινάσης (PFK2)
και της φωσφατάσης (FBPase2)
ρυθμίζονται αντίστροφα
με φωσφορυλίωση.

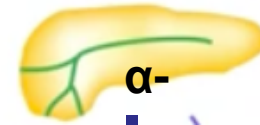


Η ισορροπία μεταξύ των 2 δράσεων και
άρα και η συγκέντρωση της F2P,6P
ρυθμίζεται από τις **ορμόνες ινσουλίνη και
γλυκαγόνη**

Η γλυκαγόνη, η ορμόνη που αυξάνεται κατά τη ασιτία, επάγει τα ένζυμα της γλυκονεογένεσης & αναστέλλει τα ένζυμα της γλυκόλυσης

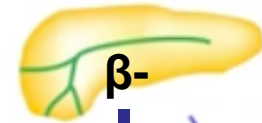
Η αύξηση της ινσουλίνης μετά από ένα γεύμα επάγει την έκφραση των ενζύμων-κλειδιά της γλυκόλυσης

~~Γλυκόζη~~



ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ

Γλυκόζη



ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

↑ Γλυκόζη



Έκκριση **ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ**



**Ενεργοποίηση της
PP1 φωσφατάσης**



**Απο-φωσφορυλίωση
PFK2/FBPase2**



↓FBPase2 και ↑PFK2



↑ [F-2P6P]



↑PFK



↑ Γλυκόλυσης

ΗΠΑΡ

ΝΗΣΤΕΙΑ



Έκκριση **γλυκαγόνης**



**Ενεργοποίηση της
Κινάση πρωτεϊνών Α(PKA) ***



Φωσφορυλίωση PFK2/FBPase2



↑FBPase2 και ↓PFK2



↓ [F-2P,6P]



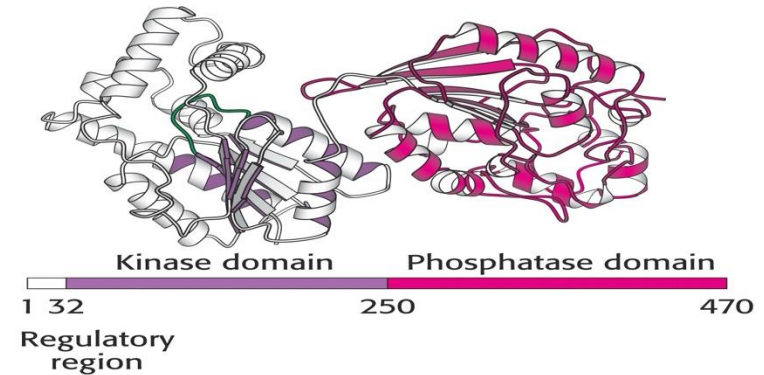
↓PFK



↓ Γλυκόλυσης

•PFK2/FBPase2, Liver-ισομορφή

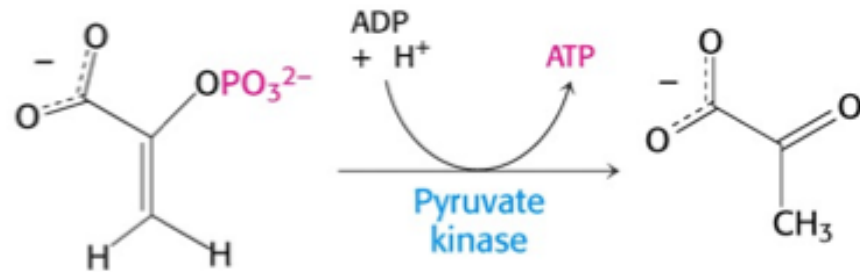
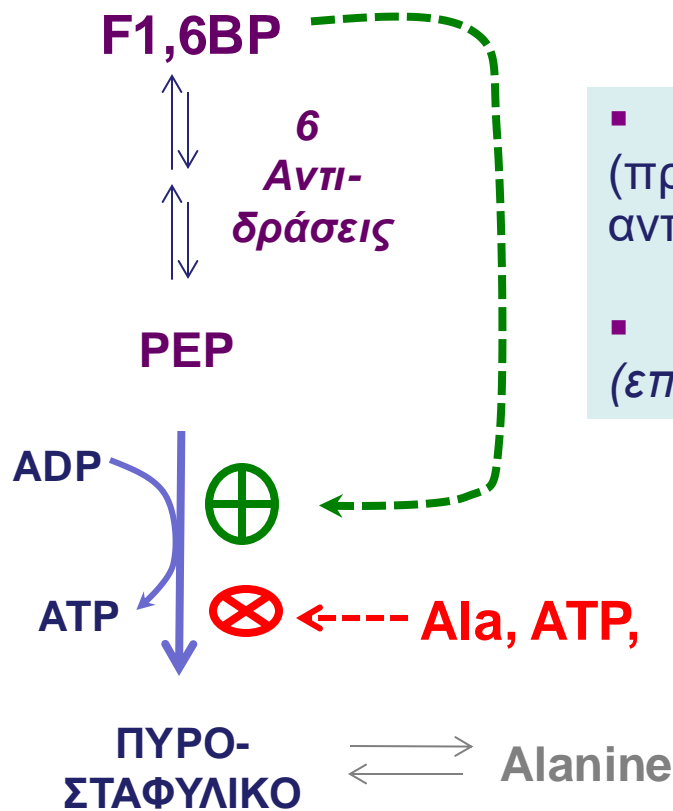
Οι δραστηριότητες της κινάσης (PFK2)
και της φωσφατάσης (FBPase2)
ρυθμίζονται αντίστροφα
με φωσφορυλίωση.



Η ισορροπία μεταξύ των 2 δράσεων και
άρα και η συγκέντρωση της F2P,6P
ρυθμίζεται από τις **ορμόνες ινσουλίνη και
γλυκαγόνη**

•ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΙΝΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ (PK)

Ελέγχει την «έξοδο»
της γλυκόλυσης



- Ενεργοποιείται από την F-1P6P (προϊόν της προηγούμενης μη-αναστρέψιμης αντίδρασης, *feed-forward activator*).

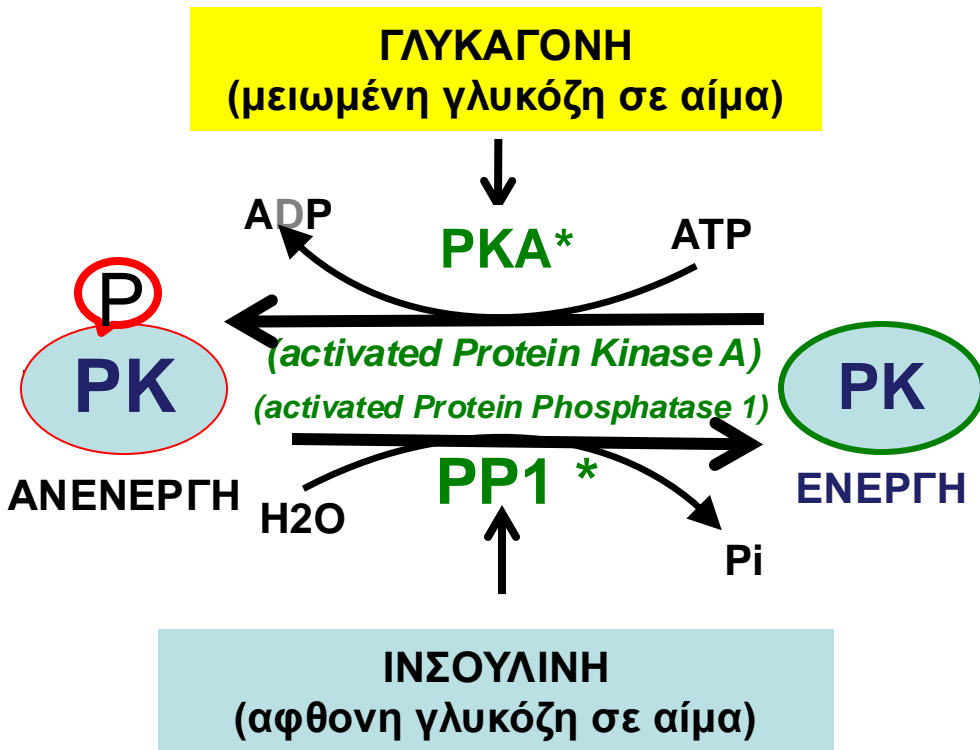
- Αναστέλεται από το ATP και την Ala (επάρκεια ενέργειας και δομικών μονάδων)

- Ισομορφές L (Liver) και M (Muscle και Brain).

- ΜΟΝΟ η L-ισομορφή ελέγχεται με φωσφορυλίωση

•ΡΥΘΜΙΣΗ **ΗΠΑΤΙΚΗΣ** ΚΙΝΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ (PK)

ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕ ΦΩΣΦΟΥΡΙΩΣΗ



1. **ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ**
(μειωμένη γλυκόζη σε αίμα)

2. **Ενεργοποίηση της PKA**

3. **Φωσφορυλίωση και απενεργοποίηση της PK και της γλυκόλυσης**

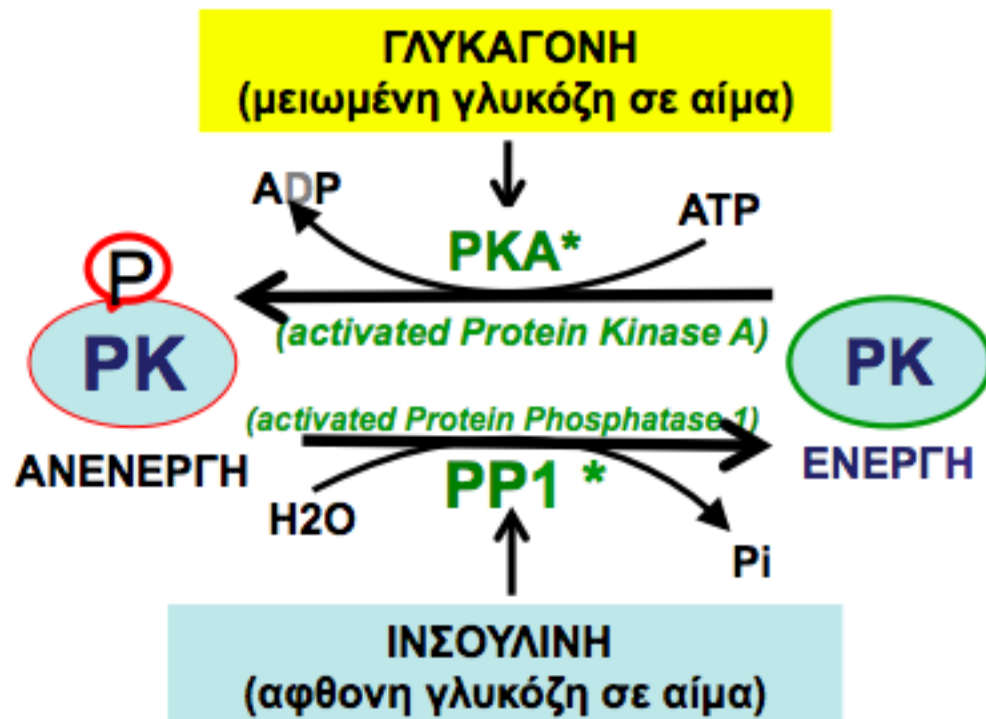
1. **ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**
(αφθονη γλυκόζη σε αίμα)

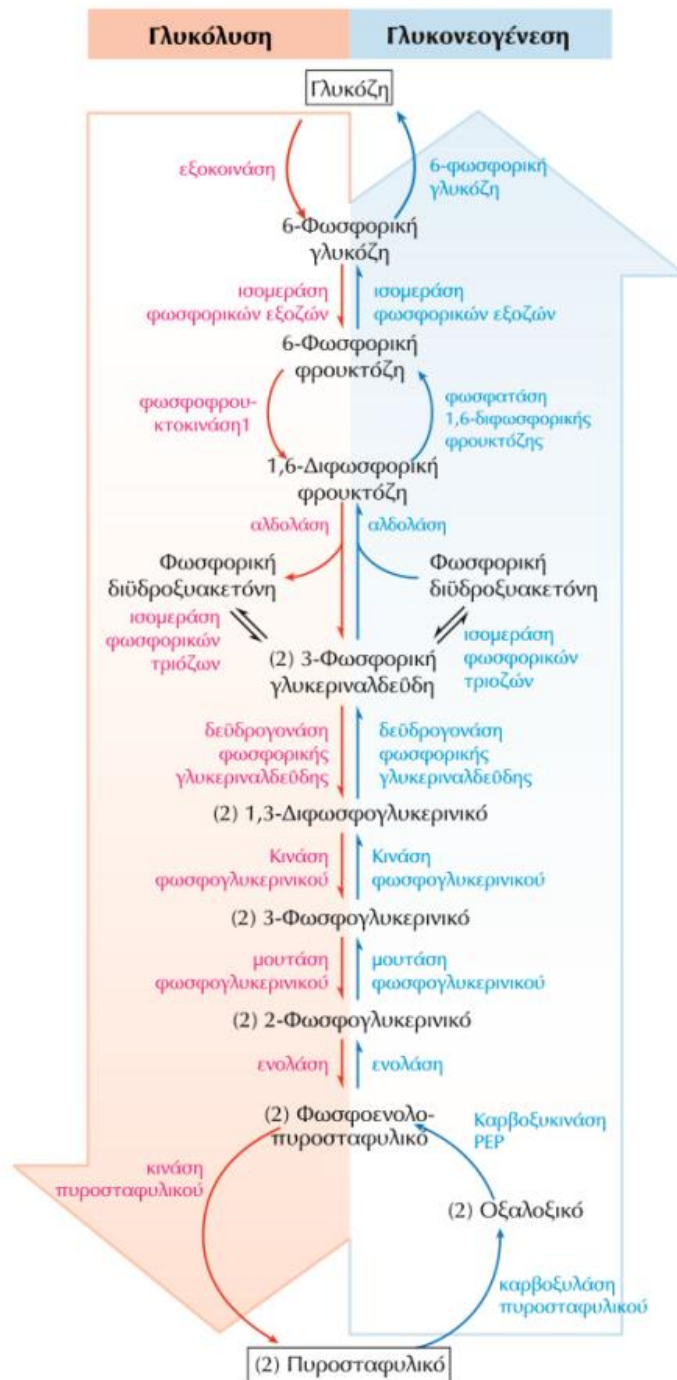
2. **Ενεργοποίηση της PPI**

3. **Απο-φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της PK**

4. **Ενεργοποίηση ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ**

Η ηπατική ΡΚ, (όπως και η γλυκοκινάση),
εμποδίζει το ήπαρ να καταναλώσει γλυκόζη,
όταν οι μύες και ο εγκέφαλος την χρειάζονται
άμεσα,

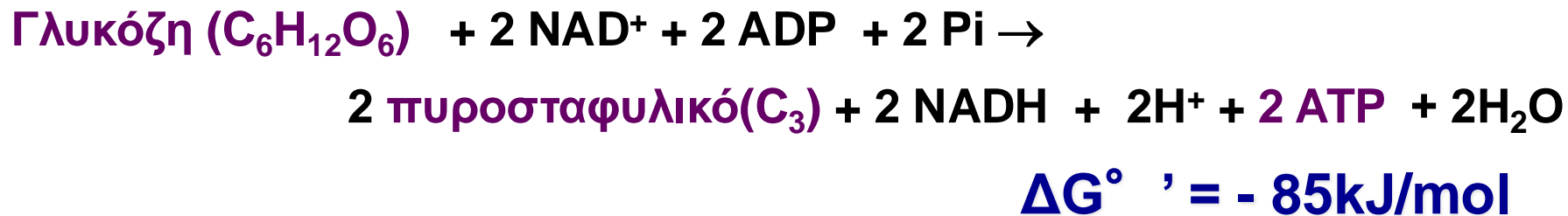




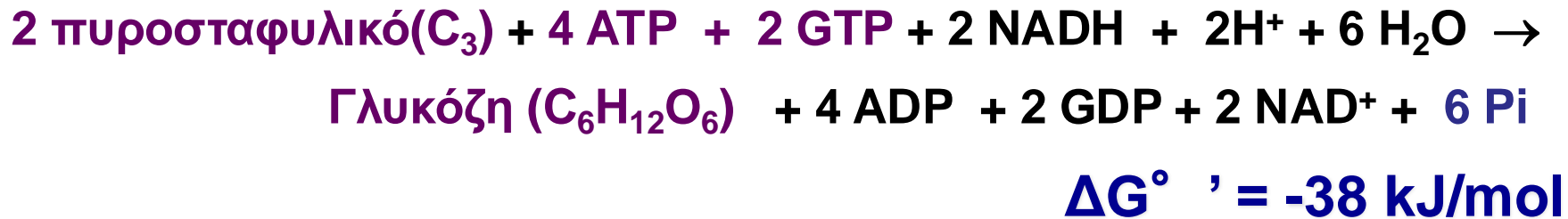
ΕΙΚΟΝΑ 15-13 Γλυκόλυση και γλυκονεογένεση. Οι αντίθετες οδοί της γλυκό-

Η ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Η ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ

ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ



ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ



ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η γλυκόλυση και γλυκονεογένεση ρυθμίζονται αμοιβαία, αλλά αντίρροπα

Οι δύο οδοί ΔΕΝ συμβαίνουν ταυτόχρονα.

Οι μη-αντιστρεπτές αντιδράσεις τους ελέγχονται Αντίρροπα, από ενεργειακο φορτίο, και υποστρώματα

Η γλυκόλυση και γλυκονεογένεση ρυθμίζονται αμοιβαία, αλλά αντίρροπα

ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΓΕΥΜΑ

ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ

ΑΣΙΤΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑ

ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

Glucose

Fructose 6-phosphate

Fructose 1,6-bisphosphate

Phosphoenolpyruvate

Pyruvate

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

PFK1

FBPase 1

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

Several steps

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

Pyruvate kinase

Phosphoenolpyruvate carboxykinase

Pyruvate carboxylase

ADP (-)

Acetyl CoA (+)
ADP (-)

Oxaloacetate

Ενεργοποίηση από:
• **AMP**
• **F-2,6-BP**
• **Αναστολή από:**
ΚΙΤΡΙΚΟ

Αναστολή από:
• **AMP**
• **F-2,6-BP**
• **Ενεργοποίηση από:**
ΚΙΤΡΙΚΟ

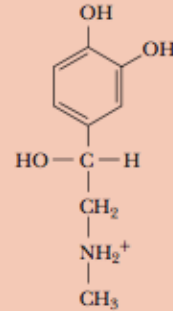
Αναστολή από:
• **ATP και ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΜΟΡΙΑ**

Ενεργοποίηση από:
• **ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΜΟΡΙΑ**

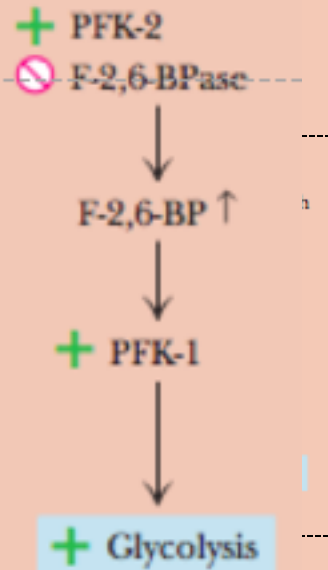
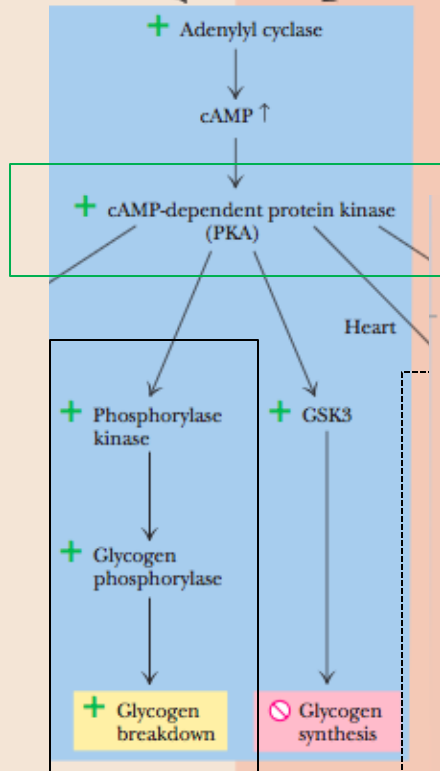
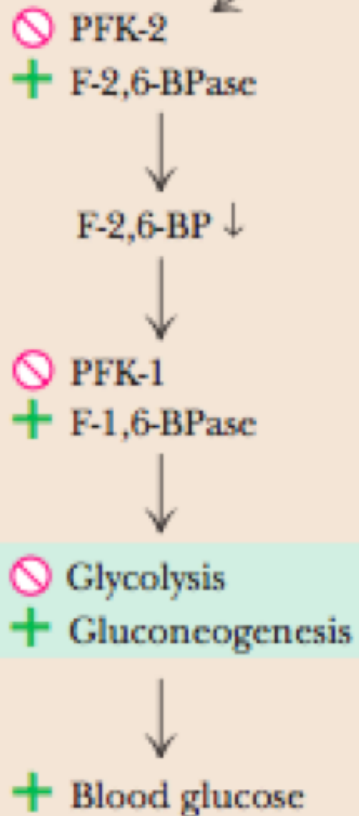
ΗΠΑΡ

ΜΥΕΣ
ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ -ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΣ

Glucagon



Epinephrine

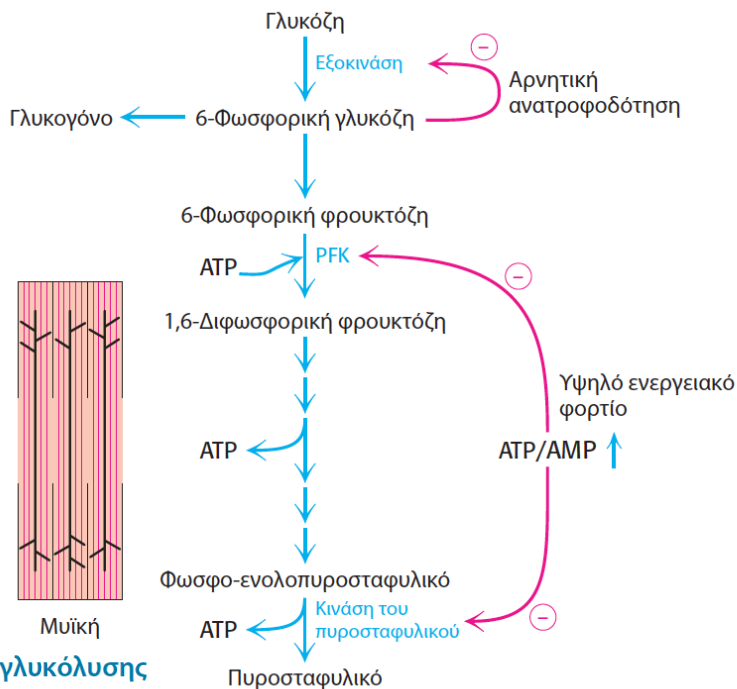


****ΣΤΟ ΗΠΑΡ και στους ΜΥΕΣ η ρύθμιση της PFK-2/F-2,6-BPase από την PKA είναι αντίθετη.**

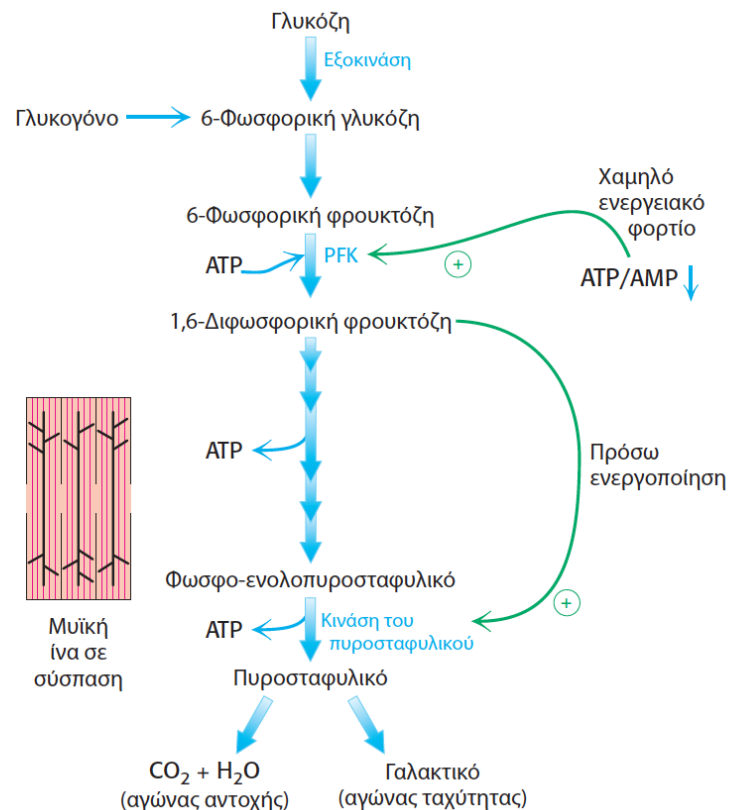
****Η ΡΚ των μυων δεν απενεργοποιείται με φωσφορυλιωση Όπως στο ήπαρ**

FIGURE 22.20 Glucagon and epinephrine each activate a cascade of reactions that

ΗΡΕΜΙΑ (αναστολη γλυκόλυσης)



ΑΣΚΗΣΗ (ενεργοποίηση γλυκόλυσης)



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.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ :

Ενδο-κυτταρικοί (αυτόματοι):

- διαθεσιμότητα υποστρωμάτων
 - αναστολή από τα τελικά προϊόντα (feed-back)
 - Αλλοστερικός έλεγχος (ένζυμα –κλειδιά)
 - Ομοιοπολική τροποποίηση ενζύμων
 - Διαμερισματοποίηση
 - **Κύκλοι υποστρωμάτων (γρήγορη απόκριση και ευαισθησία)**
-
- Δια-κυτταρικοί (ορμονικοί) μηχανισμοί
 - αλλαγή δραστηριότητας των ενζύμων – fast acting
 - αλλαγή της συγκέντρωσης των ενζύμων – slow acting

Κύκλοι υποστρωμάτων

Τα ζευγη των (μη-αντιστρεπτων) αντιδρασεων

όπως αυτα που καταλυουν τα ένζυμα

PFK1 και φωσφαταση της 1,6-P-fructose (ή FBPase)

ονομαζονται

ΚΥΚΛΟΙ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΩΝ Ἡ αρχικα ΜΑΤΑΙΟΙ ΚΥΚΛΟΙ

ΔΙΟΤΙ,

**** η ταυτόχρονη λειτουργία των ενζύμων PFK1 και FBPase θα είχε ως τελικό αποτέλεσμα την απελευθέρωση θερμότητας :**

FBPase

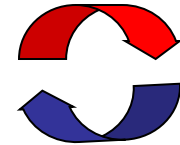


PFK1



fructose 6-P

PFK1

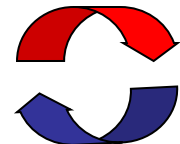


FBPase

fructose
1,6-P

glucose 6-P

hexokinase

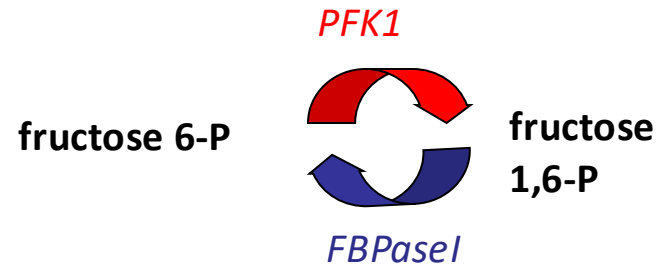


Phosphatase

glucose
6-P

Κύκλοι υποστρωμάτων

- Μηχανισμός μεταβολικού ελέγχου
- Ενίσχυση μεταβολικών σημάτων
- Γρήγορη απόκριση και ευαισθησία



Η αύξηση του ρυθμού της γλυκόλυση κατά την άσκηση αυξάνεται κατά >100-φορες, που δεν μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο με αλλοστερικό έλεγχο (αύξηση κατα 10 φορές περίπου)