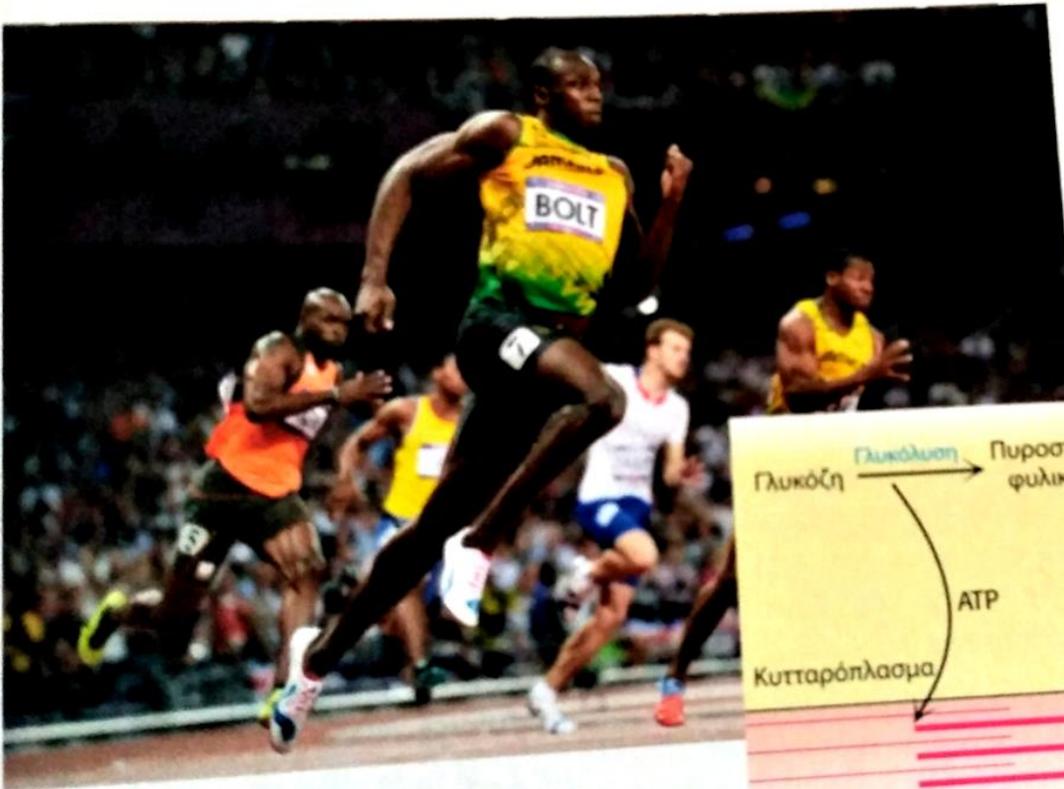
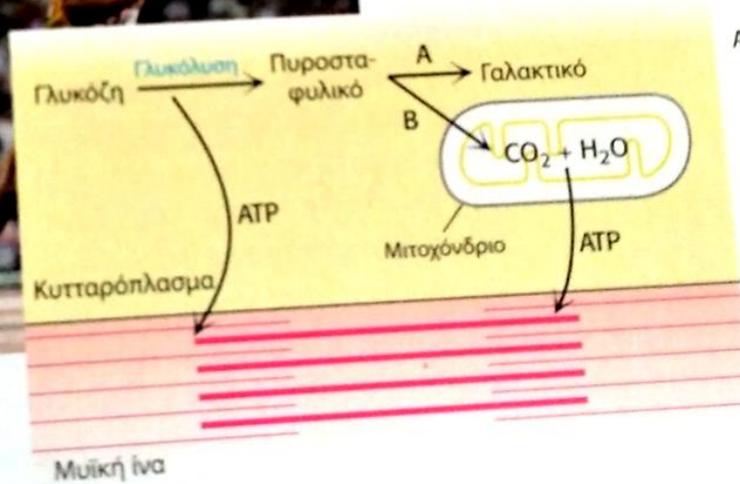


Γλυκόλυση και γλυκονεογένεση



Ο Usain Bolt τρέχει προς ένα παγκόσμιο ρεκόρ στον τελικό των 200 μέτρων στους Ολυμπιακούς Αγώνες του Λονδίνου, το 2012. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης μπορεί να παραγάγει ATP για να δώσει την κινητήρια δύναμη για τη σύσπαση των μυών. Κατά τη διάρκεια ενός αγώνα ταχύτητας, όταν οι ανάγκες σε ATP ξεπερνούν την παροχή οξυγόνου, όπως στην περίπτωση του Bolt, η γλυκόζη μεταβολίζεται σε γαλακτικό. Όταν η παροχή οξυγόνου είναι επαρκής, η γλυκόζη μεταβολίζεται πιο αποτελεσματικά σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό.
[Christophe Karaba/epa/Cordis]



- A. Χαμηλή παροχή O_2 (διαρκεί δευτερόλεπτα, όπως σε έναν αγώνα ταχύτητας)
- B. Φυσιολογική παροχή (παρατεταμένο, βραδύ τρέξιμο)

Γλυκόλυση- Γλυκονεογένεση

□ **Γλυκόλυση:** αλληλουχία αντιδράσεων που μεταβολίζουν: ένα μόριο γλυκόζης => σε δύο μόρια πυροσταφυλικού + καθαρή παραγωγή δύο μορίων ATP.

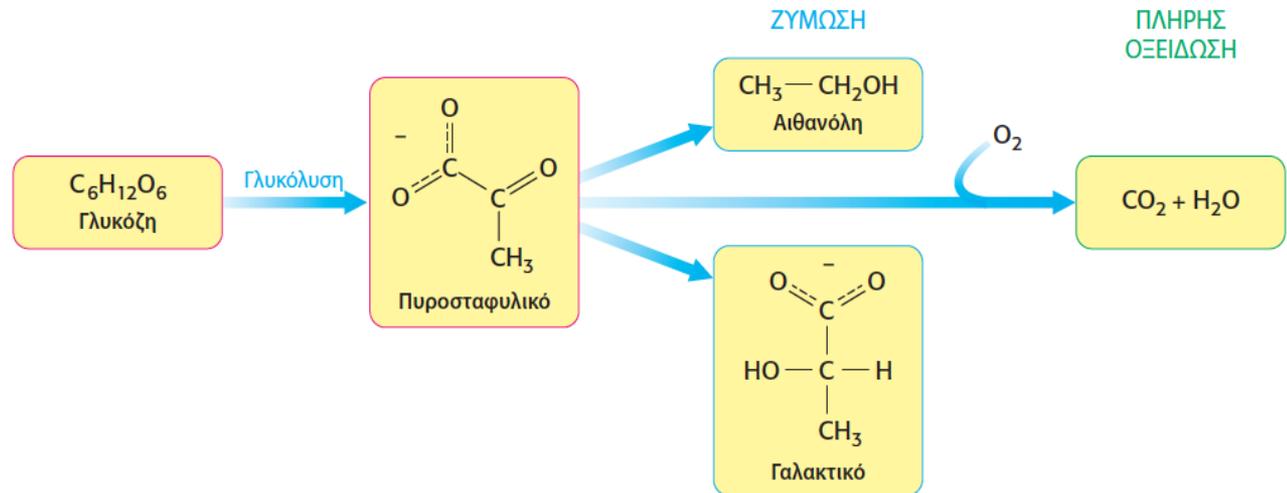
□ Αυτή η πορεία είναι αναερόβια. Το πυροσταφυλικό μπορεί να μετατραπεί αναερόβια σε γαλακτικό οξύ (γαλακτική ζύμωση) ή αιθανόλη (αλκοολική ζύμωση).

□ Υπό αερόβιες συνθήκες: πυροσταφυλικό=> CO₂ (πλήρης οξείδωση: παραγωγή πολύ περισσότερης ATP)

□ **Γλυκονεογένεση:** σύνθεση γλυκόζης από το πυροσταφυλικό και το γαλακτικό

□ Οι δύο πορείες δεν είναι η μία αντίστροφη της άλλης.

□ Και οι δύο πορείες ρυθμίζονται αντίρροπα έτσι ώστε η γλυκόλυση και η γλυκονεογένεση να μην λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα σε μεγάλη έκταση μέσα στο ίδιο κύτταρο.



ΕΙΚΟΝΑ 16.1 Μερικά από τα προϊόντα διάσπασης της γλυκόζης.

Γλυκόλυση

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

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

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

Η γλυκόζη παράγεται από υδατάνθρακες της διατροφής

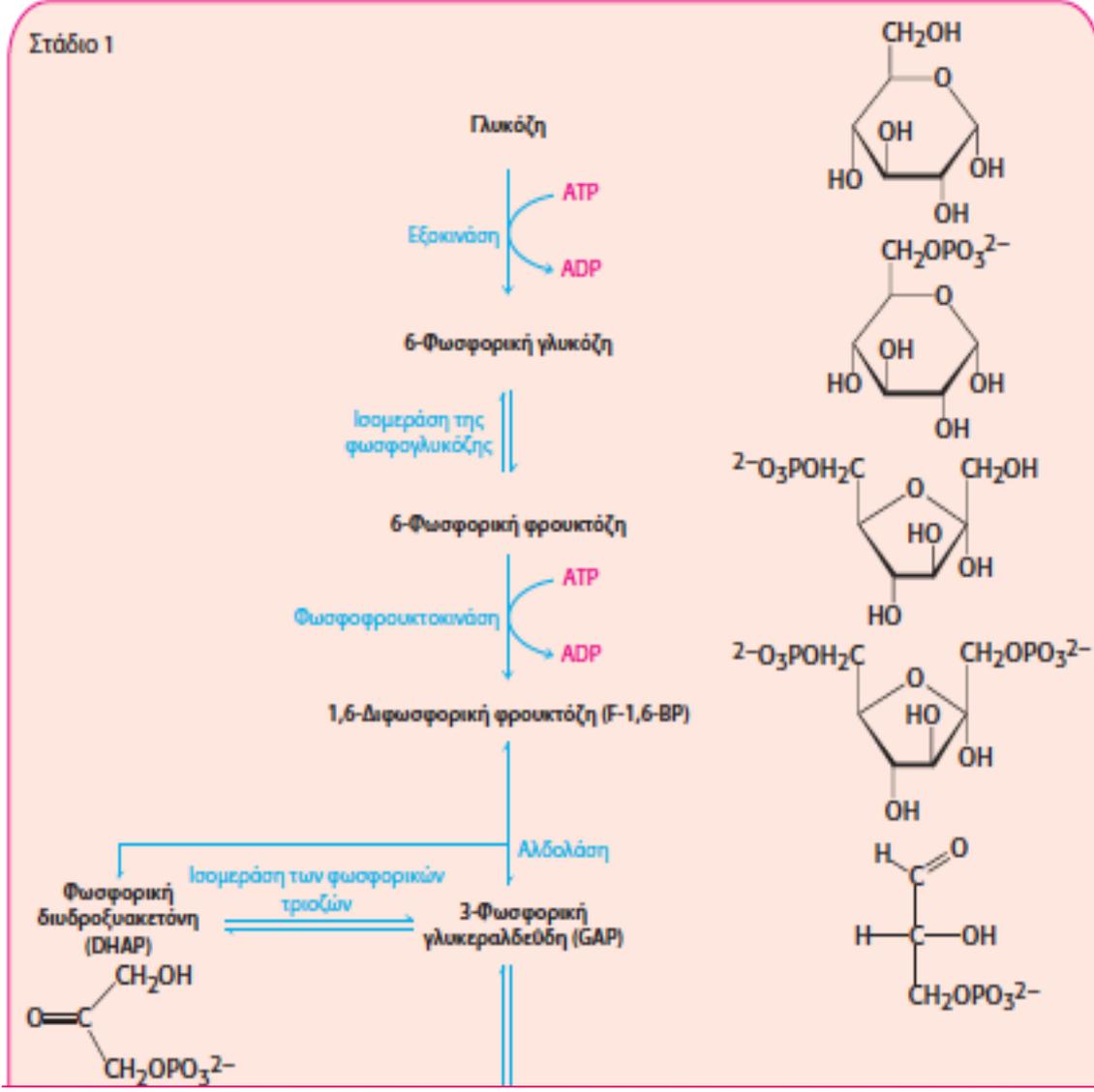
- ❑ Πρόσληψη μέσω της τροφής: μεγάλων ποσοτήτων αμύλου και μικρότερης γλυκογόνου.
- ❑ Αμύλο & γλυκογόνο => πέπτονται σε απλούστερους υδατάνθρακες κυρίως από την παγκρεατική α-αμυλάση και λιγότερο από την α-αμυλάση του σάλιου.
- ❑ Η αμυλάση διασπά τους α-1,4 δεσμούς του αμύλου και του γλυκογόνου αλλά όχι τους α-1,6 και παράγονται δι- και τρισακχαρίτες (μαλτόζη και μαλτοτριόζη).
- ❑ Η μαλτόζη διασπάται σε δύο μόρια γλυκόζης από την μαλτάση (επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου).
- ❑ Άμυλο & γλυκογόνο $\xrightarrow{\text{α-αμυλάση}}$ μαλτόζη και μαλτοτριόζη
- ❑ Μαλτόζη $\xrightarrow{\text{μαλτάση}}$ 2 μόρια γλυκόζης
- ❑ Οι μονοσακχαρίτες μεταφέρονται μέσα στα κύτταρα που επικαλύπτουν το έντερο και από εκεί στη κυκλοφορία του αίματος.

Η γλυκόζη είναι ένα σημαντικό καύσιμο για τους περισσότερους οργανισμούς

- ❑ Γλυκόζη: είναι ένα σημαντικό κοινό καύσιμο.
 - ❑ Θηλαστικά: καύσιμο του εγκεφάλου και ερυθρών αιμοσφαιρίων
 - ❑ Γιατί βασικό καύσιμο η γλυκόζη ανάμεσα σε τόσους πολλούς υδατάνθρακες??
- 1^{ον}: είναι ένας μονοσακχαρίτης που σχηματίστηκε από την φορμαλδεύδη κάτω από προβιωτικές συνθήκες συνεπώς, ίσως ήταν διαθέσιμη ως πηγή καυσίμου για τα πρωτόγονα βιοχημικά συστήματα.
- 2^{ον}: η τάση της γλυκόζης να γλυκοζυλιώνει πρωτεΐνες μη ενζυμικά είναι συγκριτικά με άλλους μονοσακχαρίτες **χαμηλή**.

Γλυκόλυση πορεία μετατροπής ενέργειας σε πολλούς οργανισμούς

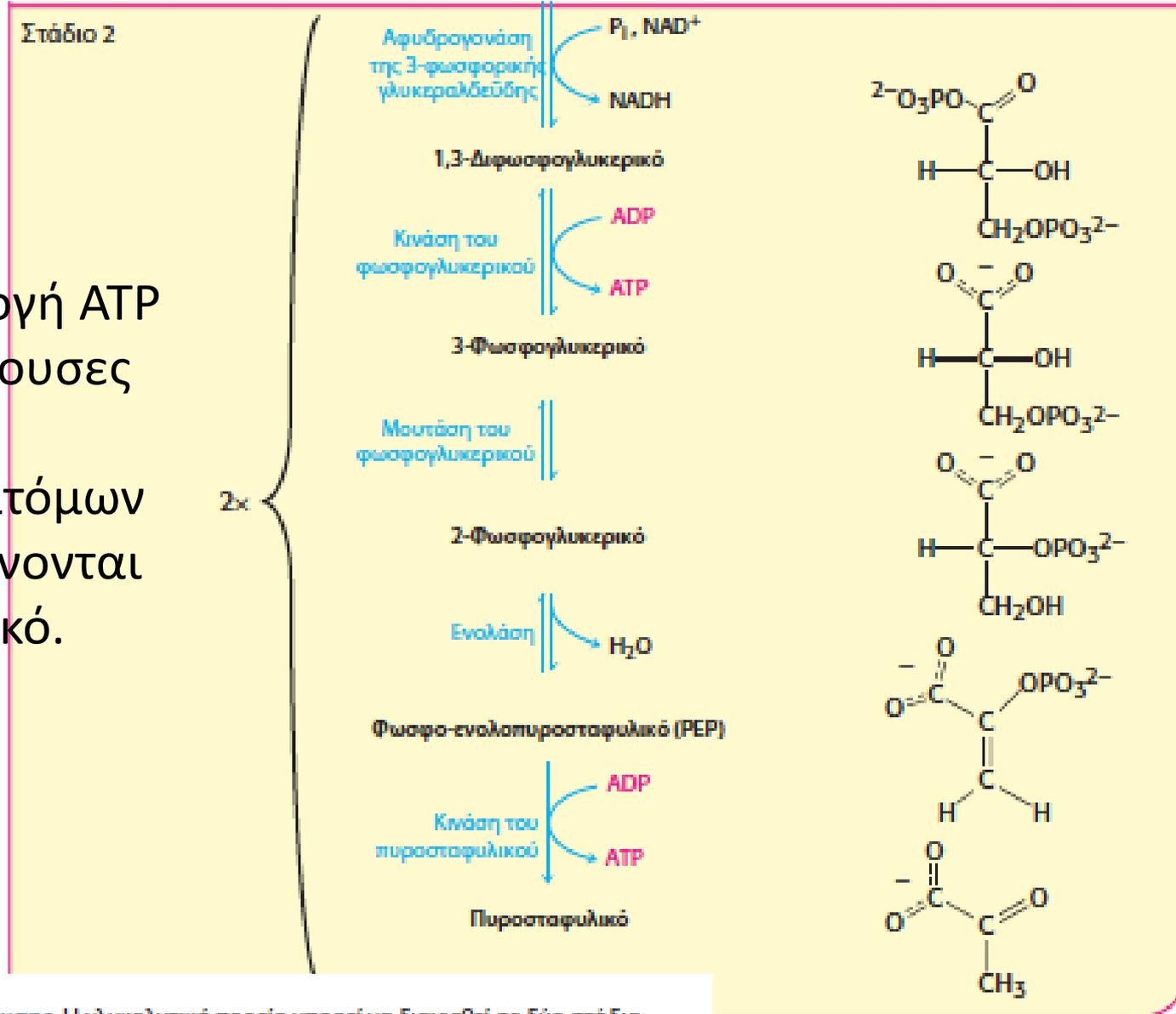
- Η γλυκολυτική πορεία είναι κοινή σε **όλα τα κύτταρα** (προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά).
- Ευκαρυωτικά κύτταρα: η γλυκόλυση λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα και περιλαμβάνει δύο στάδια:
 - 1^ο στάδιο:** φάση παγίδευσης και προετοιμασίας (όχι παραγωγή ATP)
- Γλυκόζη: μέσω τριών βημάτων => 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη => φωσφορυλιωμένες μονάδες τριών ατόμων άνθρακα.



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

Γλυκόλυση πορεία μετατροπής ενέργειας σε πολλούς οργανισμούς

2^ο στάδιο: συλλογή ATP όταν οι προκύπτουσες από τα στάδιο 1 μονάδες τριών ατόμων άνθρακα οξειδώνονται σε πυροσταφυλικό.



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

Γλυκόλυση πορεία μετατροπής ενέργειας σε πολλούς οργανισμούς

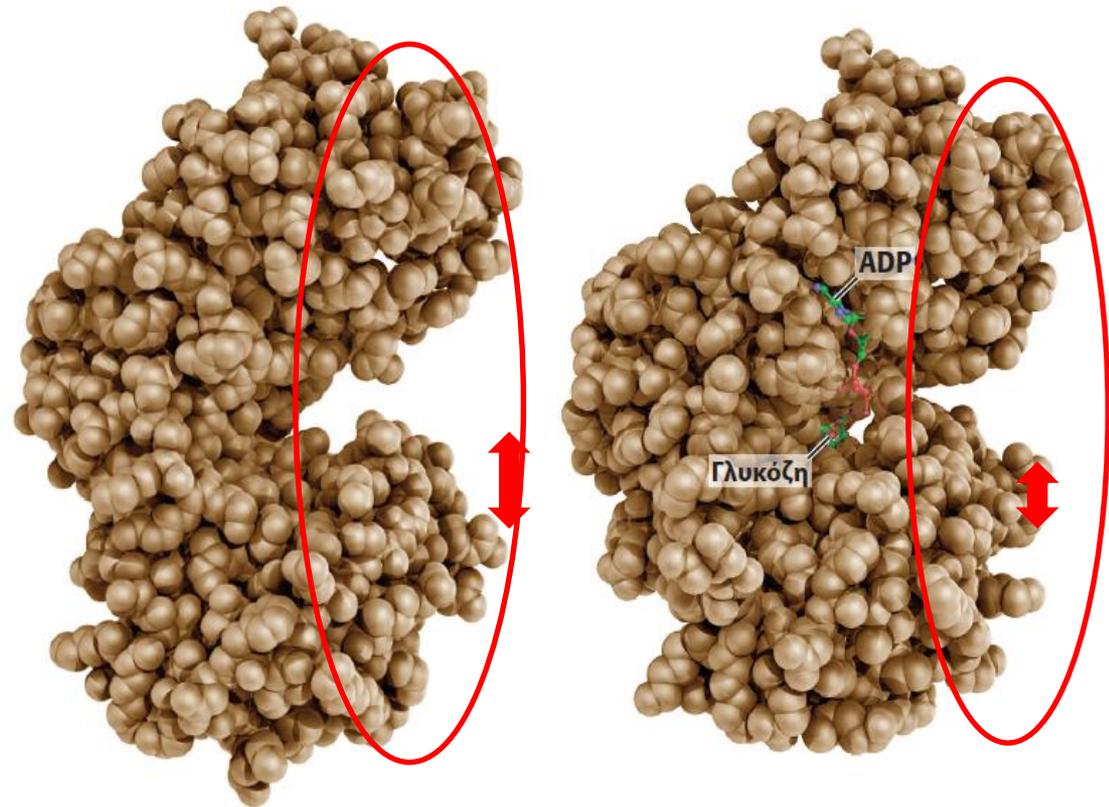
❑ **Κινάσες:** ένζυμα που καταλύουν τη μεταφορά μίας φωσφορικής ομάδας από την ATP σε διάφορα σάκχαρα με 6 άτομα άνθρακα (εξόζες) όπως η γλυκόζη και η μαννόζη.

❑ Οι κινάσες (και η εξοκινάση φυσικά) χρειάζονται Mg^{2+} ή Mn^{2+} προκειμένου να είναι δραστικές.

❑ Πρόσδεση γλυκόζης στην εξοκινάση => αλλαγή στη στερεοδιάταξη του ενζύμου (κλείσιμο σχισμής που επάγεται από το υπόστρωμα: γενικό γνώρισμα όλων των κινασών).

❑ Οι δομικές μεταβολές που επάγονται από τη γλυκόζη είναι σημαντικές:

- 1) το περιβάλλον γύρω από τη γλυκόζη γίνεται πιο άπολο: ευνοϊκό για την αντίδραση
- 2) Κλείσιμο σχισμής: κρατά τα μόρια νερού μακριά από το ενεργό κέντρο και απορρίπτεται έτσι το H_2O ως υπόστρωμα.



ΕΙΚΟΝΑ 16.3 Επαγόμενη προσαρμογή στην εξοκινάση. Απουσία γλυκόζης, οι δύο λοβοί της εξοκινάσης είναι διαχωρισμένοι (αριστερά). Με την πρόσδεση της γλυκόζης, όπως φαίνεται με το κόκκινο χρώμα, η στερεοδιάταξη της εξοκινάσης αλλάζει αξιοσημείωτα (δεξιά). Προσέξτε ότι οι δύο λοβοί του ενζύμου πλησιάζουν ο ένας τον άλλον, δημιουργώντας το αναγκαίο περιβάλλον για την κατάλυση. [Κατά RSCB Protein Data Bank· σχεδιασμένο από τον Adam Steinberg με βάση τα yhc και 1hkg.]

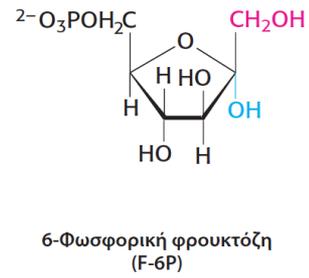
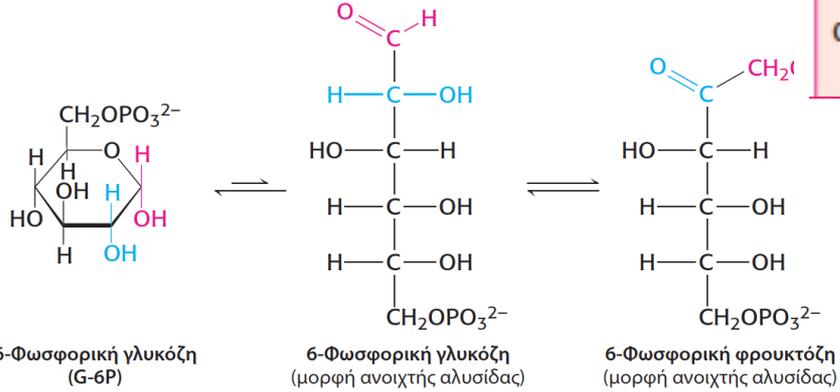
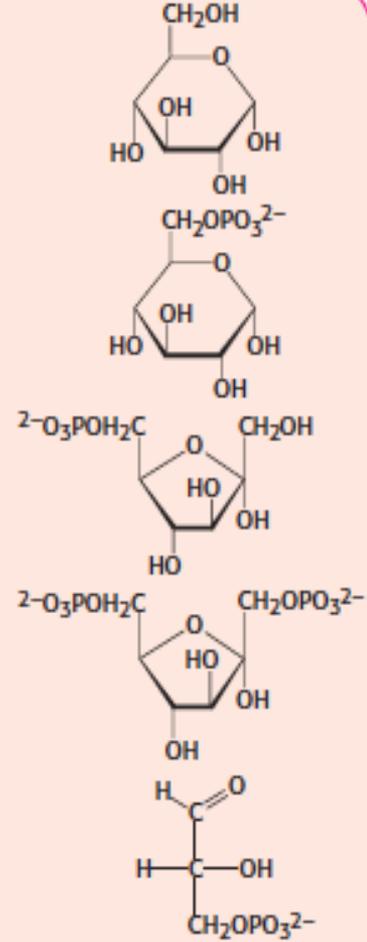
Γλυκόλυση πορεία μετατροπής ενέργειας σε πολλούς οργανισμούς

1.6-διφωσφορική φρουκτόζη παράγεται από 6-φωσφορική γλυκόζη

2^ο βήμα του πρώτου σταδίου είναι η ισομερείωση της 6-φωσφορικής γλυκόζης προς 6-φωσφορική φρουκτόζη (αλδεϋδική ομάδα του άνθρακα 1 της γλυκόζης => κετονική ομάδα του άνθρακα 2 της φρουκτόζης: μετατροπή αλδόζης σε κετόζη)

Βασικό ένζυμο: ισομεράση της φωσφογλυκόζης

Στάδιο 1

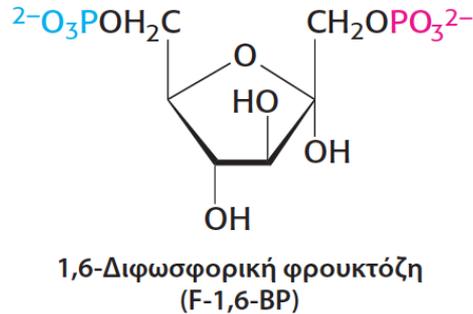
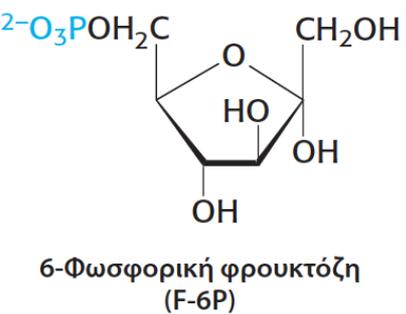
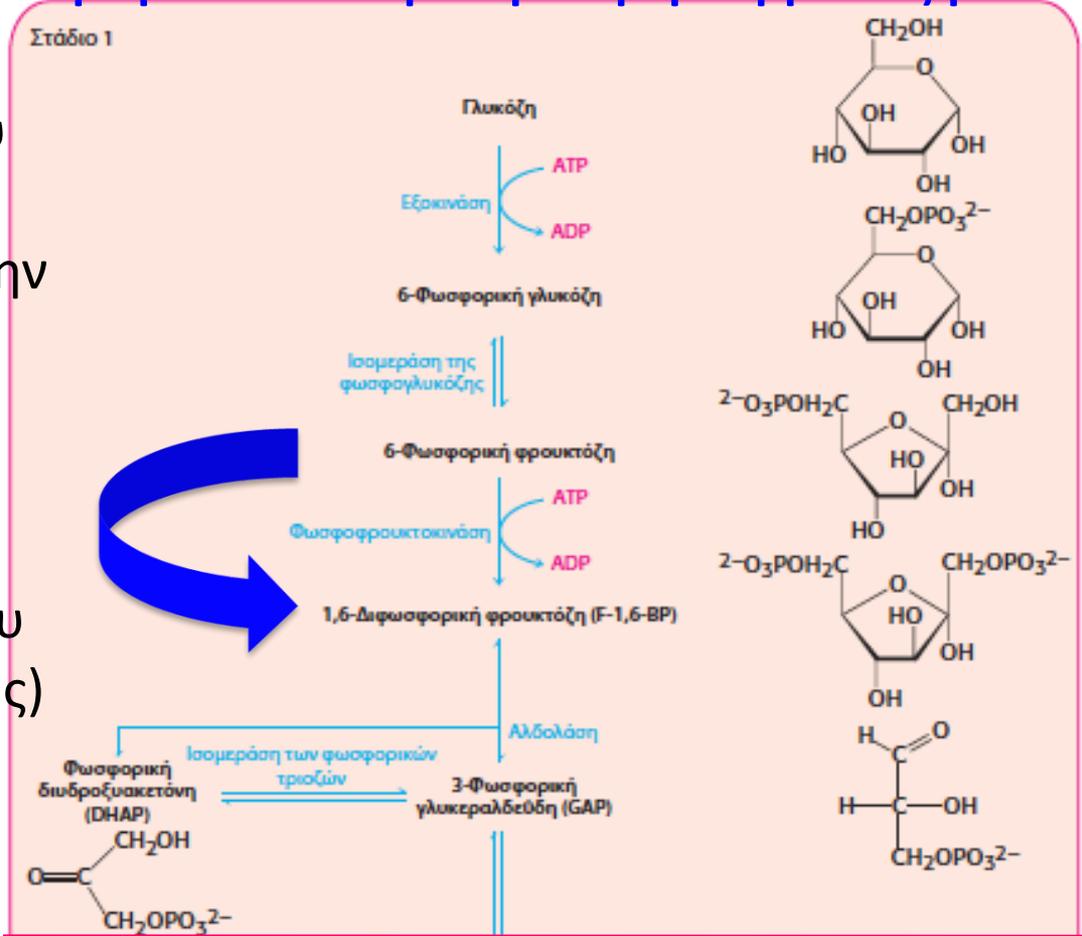


Γλυκόλυση πορεία μετατροπής ενέργειας σε πολλούς οργανισμούς

□ Η 1.6-διφωσφορική φρουκτόζη παράγεται από την 6-φωσφορική γλυκόζη

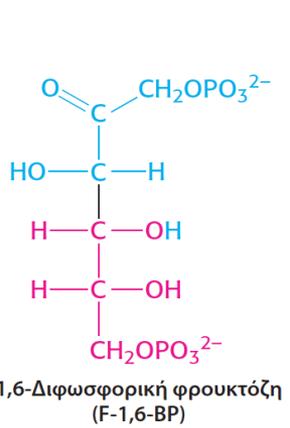
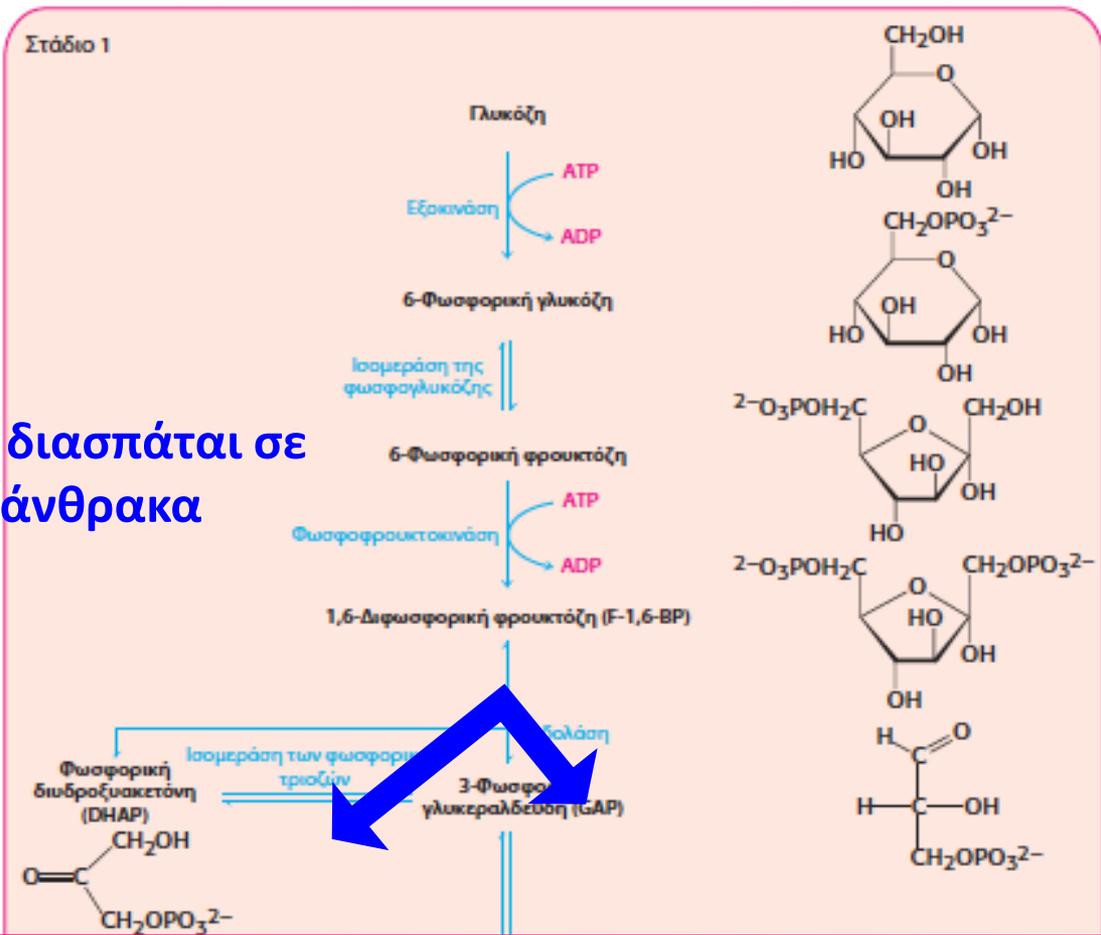
□ **3^ο βήμα** του πρώτου σταδίου είναι η η φωσφορυλίωση της 6-φωσφορικής φρουκτόζης από την ATP σε 1.6-διφωσφορική φρουκτόζη.

□ Βασικό ένζυμο:
φωσφοφρουκτοκινάση (PFK)
(βασικό αλλοστερικό ένζυμο που ορίζει τον ρυθμό της γλυκόλυσης)

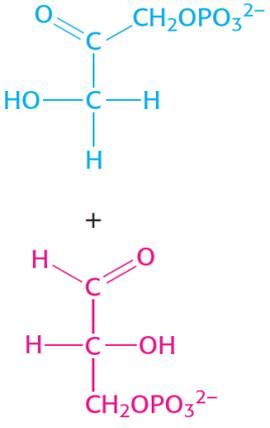


Γλυκόλυση πορεία μετατροπής ενέργειας σε πολλούς οργανισμούς

□ Το σάκχαρο με τους έξι άνθρακες διασπάται σε δύο θραύσματα των τριών ατόμων άνθρακα



Αλδολάση



Φωσφορική διυδροξυακετόνη (DHAP)

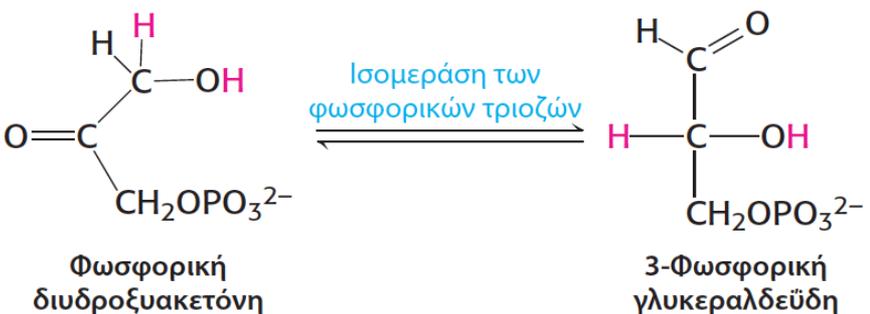
3-Φωσφορική γλυκεραλδεύδη (GAP)

□ 4^ο βήμα του πρώτου σταδίου είναι η διάσπαση της 1.6-διφωσφορικής φρουκτόζης σε 3-φωσφορική γλυκεραλδεύδη (GAP) και φωσφορική διυδροξυακετόνη (DHAP).

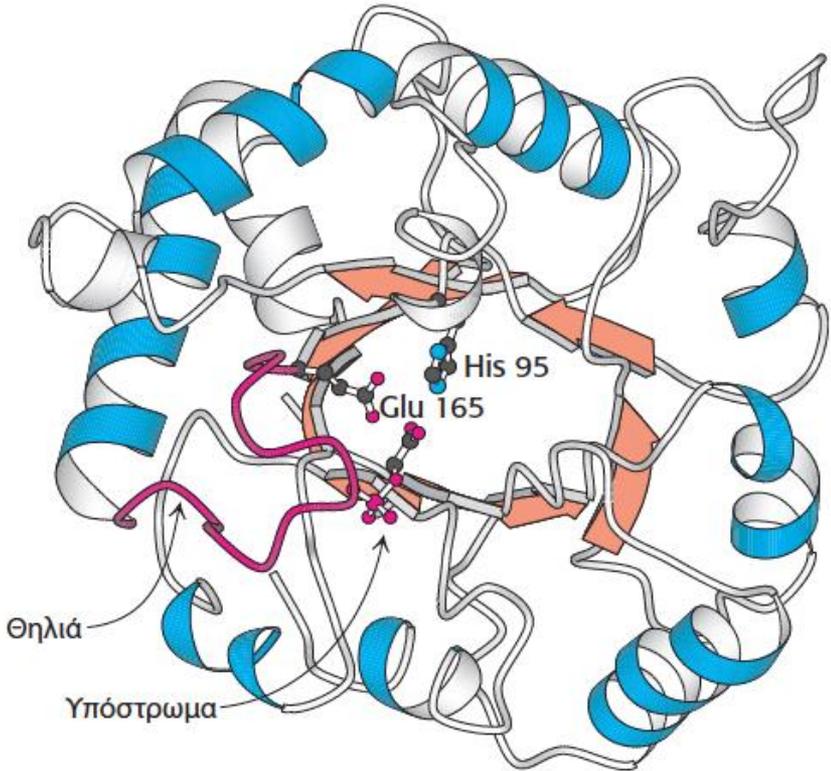
□ Βασικό ένζυμο: αλδολάση

Το σάκχαρο με τους έξι άνθρακες διασπάται σε δύο θραύσματα των τριών ατόμων άνθρακα

- ❑ Η 3-φωσφορική γλυκεραλδεύδη (GAP) μπορεί να συμμετέχει όπως είναι στην γλυκόλυση όχι όμως και η φωσφορική διυδροξυακετόνη (DHAP).
- ❑ Οι ενώσεις αυτές είναι ισομερείς και μπορούν εύκολα να αλληλομετατρέπονται.
- ❑ Βασικό ένζυμο για την ισομερείωση των φωσφορυλιωμένων αυτών σακχάρων με τρία άτομα άνθρακα: ισομεράση των φωσφορικών τριοζών (TPI)



ΕΙΚΟΝΑ 16.4 Δομή της ισομεράσης των φωσφορικών τριοζών. Αυτό το ένζυμο αποτελείται από έναν κεντρικό πυρήνα με οκτώ παράλληλες β-αλυσίδες (πορτοκαλί) που περιβάλλονται από οκτώ α-έλικες (μπλε). Αυτό το δομικό μοτίβο, που ονομάζεται βαρέλι αβ, έχει επίσης βρεθεί στα γλυκολυτικά ένζυμα αλδολάση, ενολάση και κινάση του πυροσταφυλικού. Παρατηρήστε ότι η ιστοιδίνη 95 και το γλουταμινικό 165, βασικά συστατικά του ενεργού κέντρου της ισομεράσης των φωσφορικών τριοζών, εντοπίζονται μέσα στο βαρέλι. Με την πρόσδεση του υποστρώματος, μια θηλιά (κόκκινο) κλείνει το ενεργό κέντρο. [Σχεδιασμένο από 2YPI.pdb.]



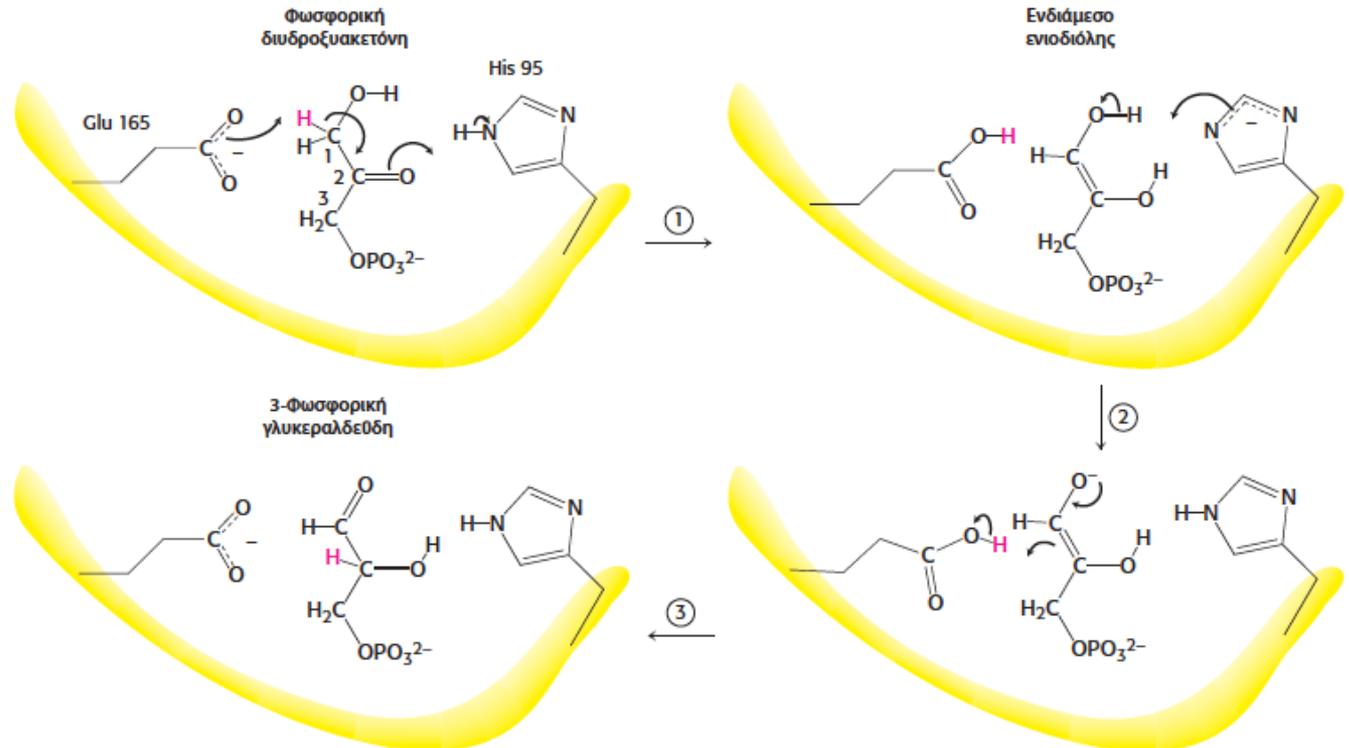
Μηχανισμός

Η ισομεράση των φωσφορικών τριοζών διασώζει ένα θραύσμα τριών ανθράκων.

□ Η TPI καταλύει τη μεταφορά ενός ατόμου υδρογόνου από τον άνθρακα 1 στον άνθρακα 2 (ενδομοριακή οξειδοαναγωγή)

□ Δύο σημαντικά χαρακτηριστικά της TPI: 1) εμφανίζει μεγάλη καταλυτική δεινότητα (επιταχύνει την ισομερίωση κατά έναν παράγοντα 10^{10} , η TPI είναι ένα κινητικά τέλειο ένζυμο). 2) Η TPI καταστέλλει μια ανεπιθύμητη παράπλευρη αντίδραση, την αποικοδόμηση του ενδιάμεσου της ενιοδιόλης (Η TPI εμποδίζει την ενιοδιόλη να εγκαταλείψει το ένζυμο, παγιδεύοντάς την στο ενεργό κέντρο).

Εδώ 24/2/2020



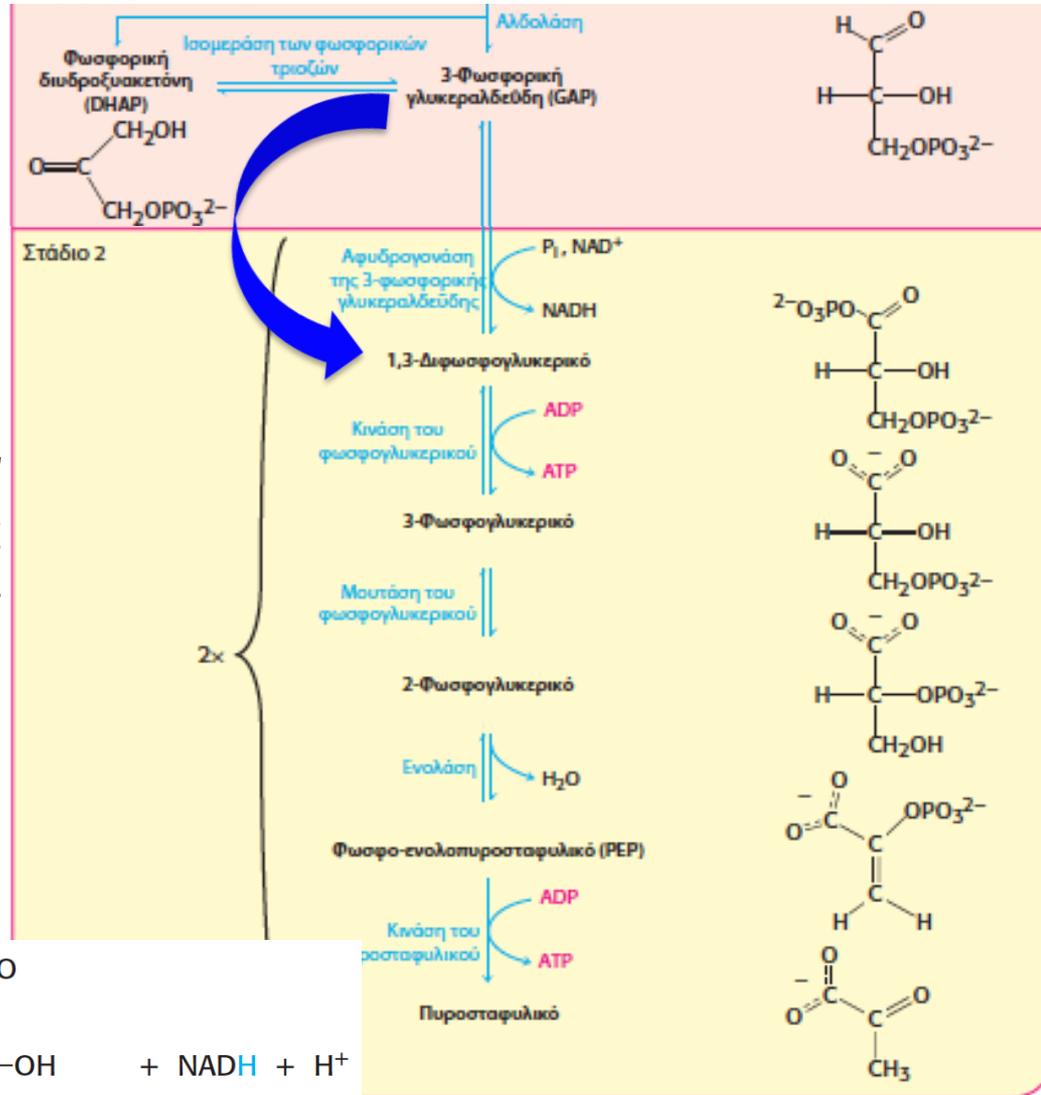
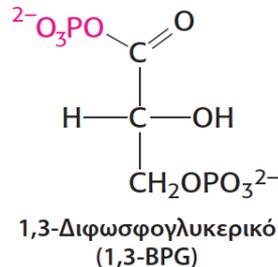
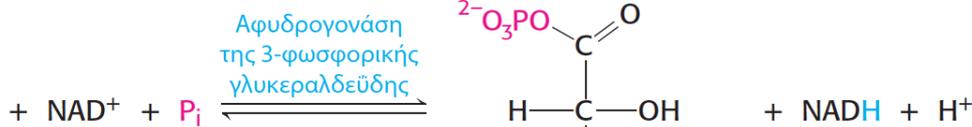
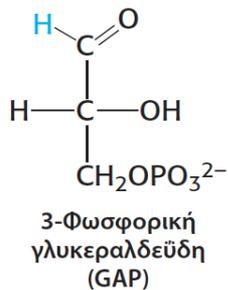
ΕΙΚΟΝΑ 16.5 Καταλυτικός μηχανισμός της ισομεράσης των φωσφορικών τριοζών. (1) Το γλουταμινικό 165 ενεργεί ως μια γενική βάση με το να αφαιρεί ένα πρωτόνιο (H⁺) από τον άνθρακα 1. Η ιστιδίνη 95, ενεργώντας ως ένα γενικό οξύ, παραχωρεί ένα πρωτόνιο στο άτομο του οξυγόνου που είναι ενωμένο στον άνθρακα 2, σχηματίζοντας το ενδιάμεσο ενιοδιόλης. (2) Το γλουταμινικό οξύ, ενεργώντας τώρα ως ένα γενικό οξύ, παραχωρεί ένα πρωτόνιο στον C-2, ενώ η ιστιδίνη αφαιρεί ένα πρωτόνιο από την ομάδα OH του C-1. (3) Το προϊόν σχηματίζεται, ενώ το γλουταμινικό και η ιστιδίνη επιστρέφουν στην ιοντισμένη και ουδέτερη μορφή τους, αντίστοιχα. (Σ.τ.Μ.: Το αρνητικά φορτισμένο ιμιδαζόλιο είναι μια πρωτοφανής κατάσταση οφειλόμενη στις ειδικές συνθήκες στο εσωτερικό της πρωτεΐνης).

Η οξείδωση μιας αλδεΐδης σε οξύ είναι η κινητήρια δύναμη του σχηματισμού μιας ένωσης με υψηλό δυναμικό μεταφοράς φωσφορικής ομάδας.

Κατά το 1^ο στάδιο της γλυκόλυσης δεν παράγεται καθόλου ενέργεια αντίθετα έχουν χρησιμοποιηθεί δύο μόρια ATP

Το 2^ο στάδιο ξεκινάει με την μετατροπή της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης (GAP) σε 1,3-διφωσφογλυκερικό (1,3- BPG).

□ Βασικό ένζυμο: αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης.



**ποιος ο λόγος να μαθαίνουμε τη συγκεκριμένη αντίδραση;
ποιος ο λόγος να μαθαίνουμε τη συγκεκριμένη μετατροπή υποστρώματος;**

οι συγκεκριμένες ερωτήσεις ισχύουν για όλες τις αντιδράσεις που έχουμε μάθει και για αυτές που θα ακολουθήσουν

ενώσεις οι οποίες μοιάζουν με τη συγκεκριμένη Ένωση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή ενέργειας

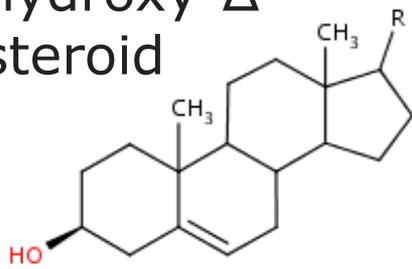
απάντηση Στη δεύτερη ερώτηση η μεταφορά αρνητικής ομάδας (PO_3^{-2}) πιο κοντά στο καρβονύλιο δεν είναι θερμοδυναμικά ευνοϊκή ($\Delta G > 0$) αλλά βοηθάει στην παραγωγή ενέργειας στις αντιδράσεις που ακολουθούν

Παράδειγμα αντίδρασης cortisol production in cushing *disease* dogs

3 β -hydroxysteroid dehydrogenase

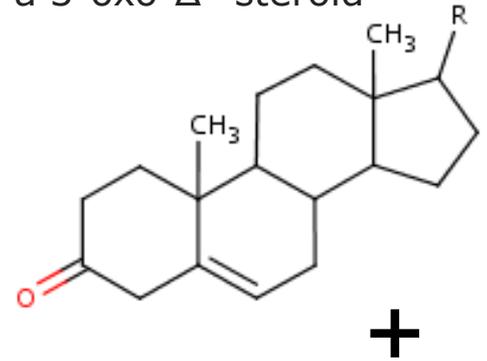
a 3 β -hydroxy- Δ^5 -steroid + NAD⁺ + H⁺ \rightleftharpoons a 3-oxo- Δ^5 -steroid + NADH

a 3 β -hydroxy- Δ^5 -steroid



**Παράδειγμα
Cushing's
disease**

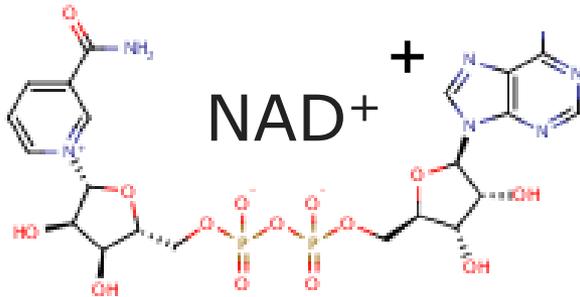
a 3-oxo- Δ^5 -steroid



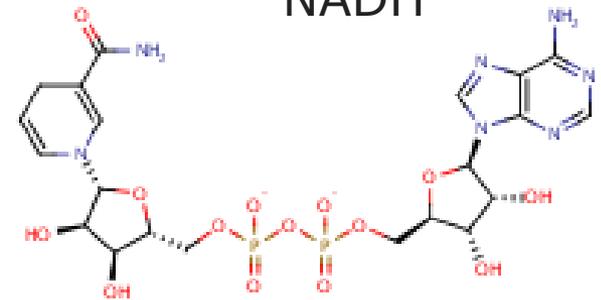
3 β -hydroxysteroid dehydrogenase

NADH

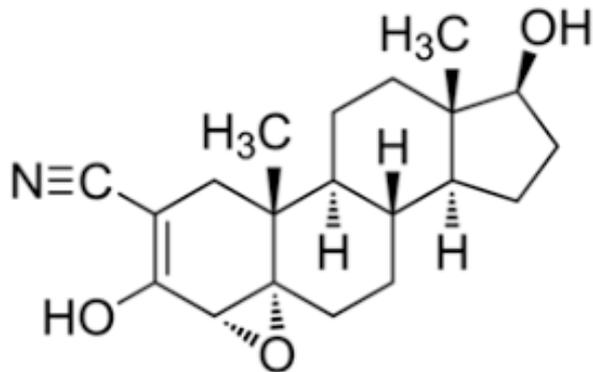
NAD⁺



H⁺

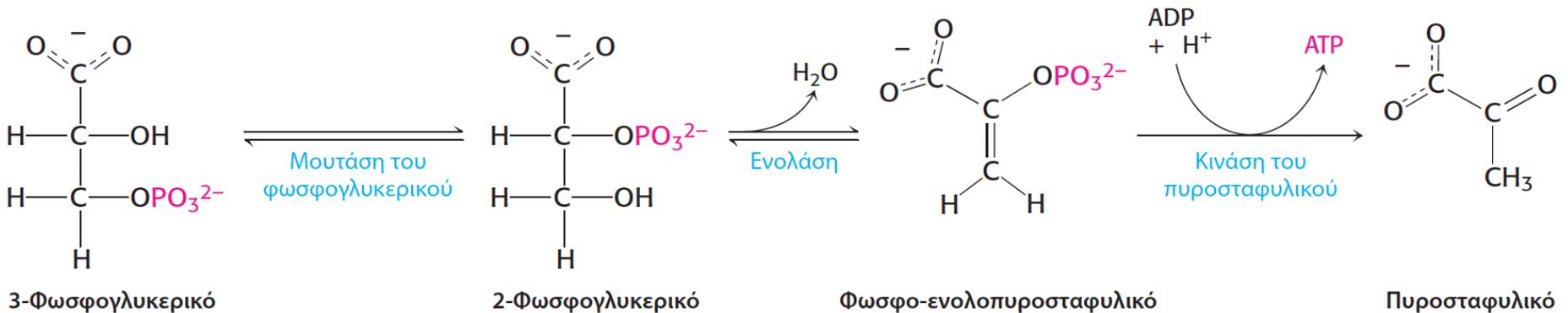
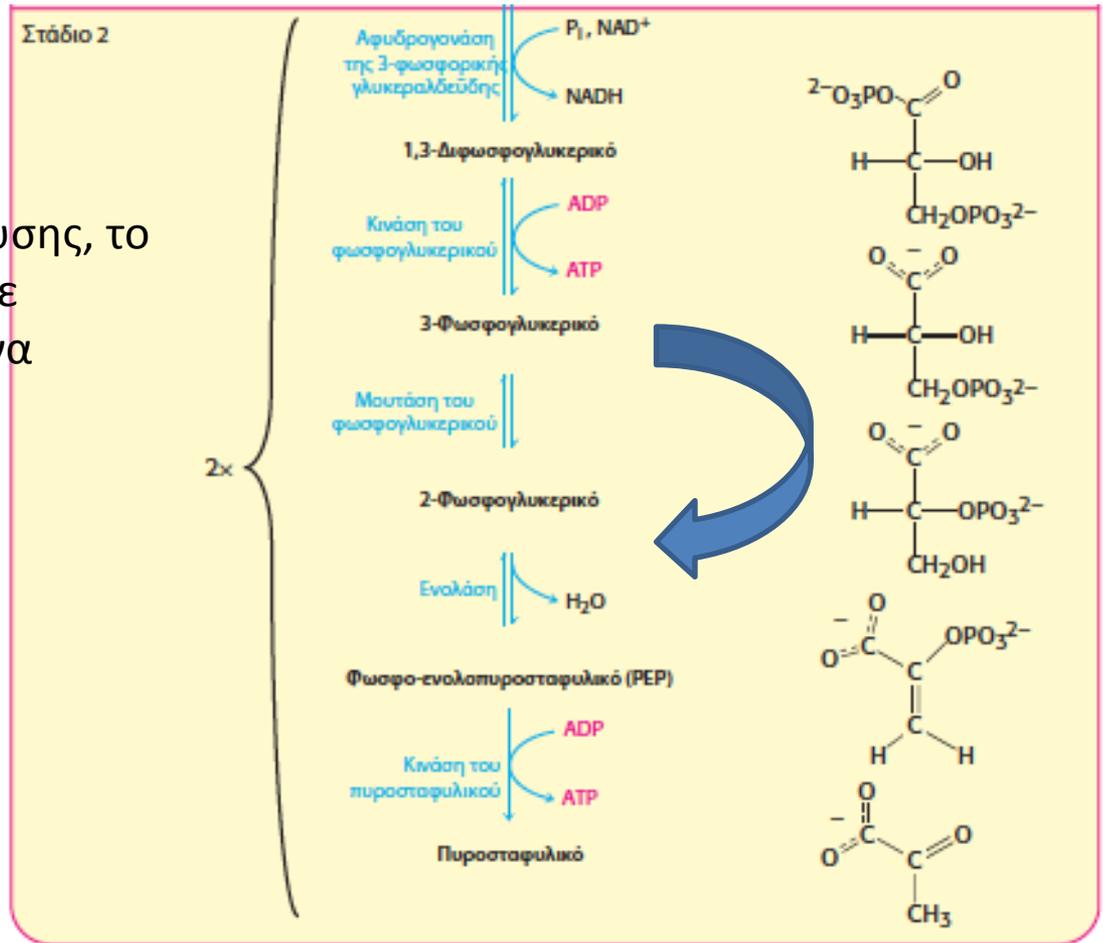


Φάρμακο Trilostane



Με τον σχηματισμό του πυροσταφυλικού παράγεται επιπρόσθετη ATP

□ Στα επόμενα βήματα της γλυκόλυσης, το 3-φωσφογλυκερικό μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό και σχηματίζεται ένα δεύτερο μόριο ATP από την ADP.



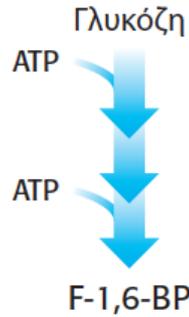
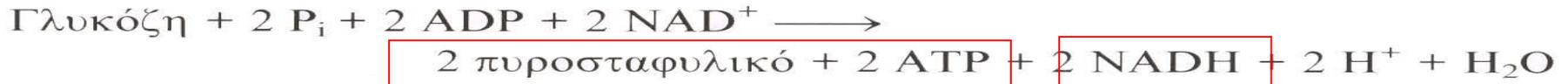


Ένζυμο	Τύπος αντίδρασης	ΔG° σε kcal mol^{-1} (kJ mol^{-1})	ΔG σε kcal mol^{-1} (kJ mol^{-1})
Εξοκινάση	Μεταφορά φωσφορικής ομάδας	-4,0 (-16,7)	-8,0 (-33,5)
Ισομεράση της φωσφογλυκόζης	Ισομερείωση	+0,4 (+1,7)	-0,6 (-2,5)
Φωσφοφρουκτοκινάση	Μεταφορά φωσφορικής ομάδας	-3,4 (-14,2)	-5,3 (-22,2)
Αλδολάση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

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

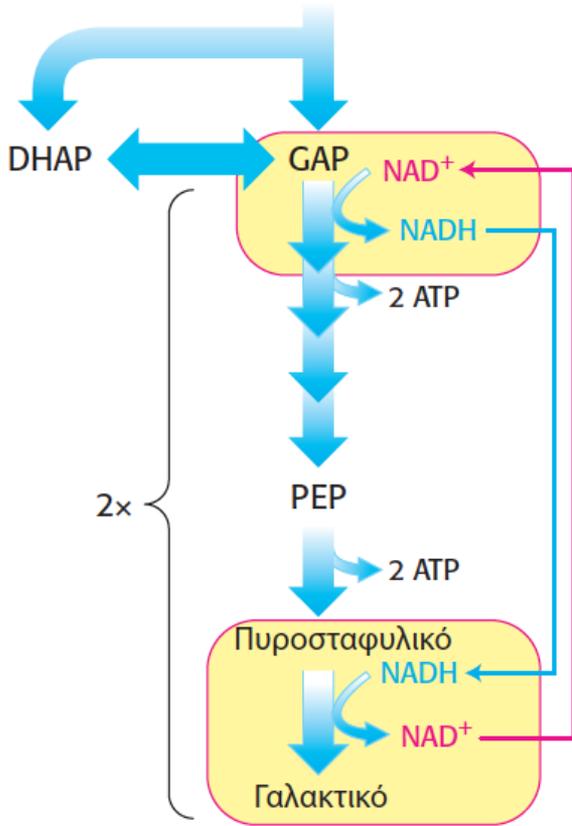
Σημείωση: Η ΔG , η πραγματική αλλαγή της ελεύθερης ενέργειας, υπολογίστηκε από τη ΔG° και γνωστές συγκεντρώσεις των αντιδρώντων, κάτω από τυπικές φυσιολογικές συνθήκες. Η γλυκόλυση μπορεί να προχωρήσει μόνο εάν οι τιμές ΔG όλων των αντιδράσεων είναι αρνητικές. Οι μικρές θετικές τιμές της ΔG τριών από τις παραπάνω αντιδράσεις δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών στα κύτταρα όπου η γλυκόλυση λαμβάνει χώρα *in vivo*, δεν είναι ακριβώς γνωστές.

Η συνολική αντίδραση της γλυκόλυσης είναι:



Μέχρι τώρα είδαμε τον σχηματισμό πυροσταφυλικού οξέος. Παρατηρούμε ότι για να γίνουν οι αντιδράσεις πρέπει να υπάρχει NAD^+ στο σύστημα.

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



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

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

Από τον μεταβολισμό του πυροσταφυλικού παράγεται NAD^+

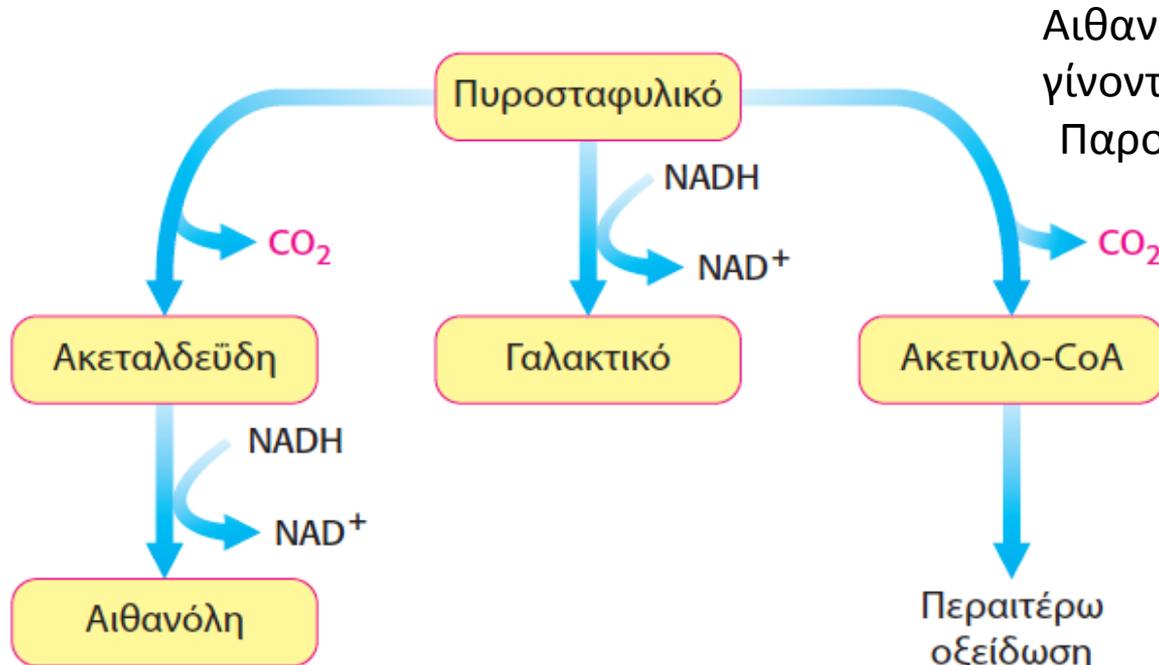
μετατροπή της γλυκόζης σε δύο μόρια πυροσταφυλικού με καθαρή σύνθεση **ATP**

για να προχωρήσει η γλυκόλυση **πρέπει να αναγεννηθεί το NAD^+**

τελική διεργασία της μεταβολικής πορείας αναγέννηση του NAD^+ με μεταβολισμού του πυροσταφυλικού.

Τρεις πιθανές καταλήξεις του πυροσταφυλικού:

Αιθανόλη Γαλακτικό Ακετυλο-CoA



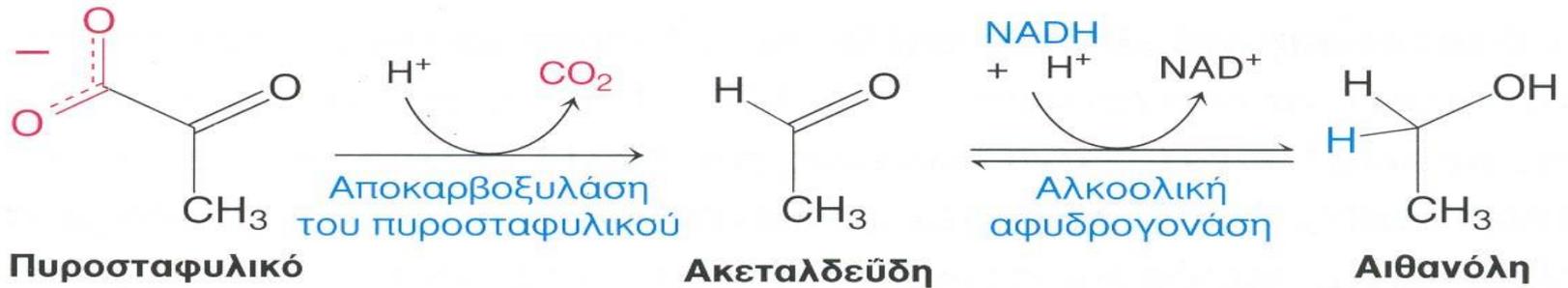
Αιθανόλη και Γαλακτικό ζυμώνονται που γίνονται απουσία οξυγόνου

Παρουσία οξυγόνου: πυροσταφυλικό \rightarrow $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ (κύκλος του Krebs)

ΕΙΚΟΝΑ 16.9 Διάφορα προϊόντα διάσπασης του πυροσταφυλικού. Όταν στις αντιδράσεις περιλαμβάνεται ως αντιδρών το NADH , τότε μπορούν να σχηματιστούν αιθανόλη και γαλακτικό. Εναλλακτικά, μια μονάδα δύο ατόμων άνθρακα μπορεί να συζευχθεί με το συνένζυμο A (Κεφάλαιο 17) για να σχηματίσει το ακετυλο-CoA.

☐ Τρεις πιθανές καταλήξεις του πυροσταφυλικού:

1) Αιθανόλη (αλκοολική ζύμωση)



Γιατί δεν υπάρχει καθαρή οξειδοαναγωγή; (επειδή το NAD^+ καταναλώνεται και αναγεννιέται αργότερα, άρα δεν υπολογίζεται στην ολική αντίδραση)

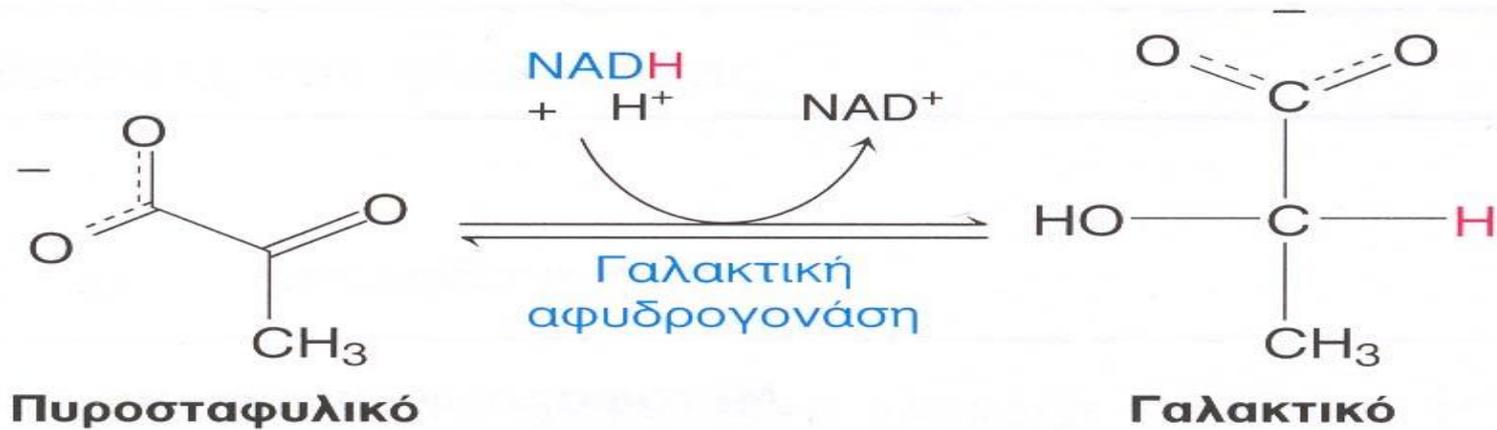
Για αυτό το λόγο η γλυκόλυση είναι αναερόβια

☐ NADH που δημιουργείται από την οξείδωση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης καταναλώνεται στην αναγωγή της ακεταλδεΐδης σε αιθανόλη.

☐ Δεν υπάρχει καθαρή οξειδοαναγωγή στη μετατροπή γλυκόζης σε αιθανόλη.

☐ Η αιθανόλη που σχηματίζεται στην αλκοολική ζύμωση είναι το βασικό συστατικό στην παρασκευή της μπίρας και του κρασιού.

Γαλακτικό (γαλακτική ζύμωση)



- ❑ Συμβαίνει στα περισσότερα ζώα, σε ορισμένους τύπους γραμμωτών μυών που λειτουργούν αναερόβια.
- ❑ Η αναγέννηση του NAD^+ κατά την αναγωγή του πυροσταφυλικού προς γαλακτικό ή αιθανόλη εξασφαλίζει την απρόσκοπτη λειτουργία της γλυκόλυσης κάτω από αναερόβιες συνθήκες.

Ακέτυλοσυνένζυμο Α (ακέτυλο-CoA)



- ❑ Μόνο ένα κλάσμα από την ενέργεια της γλυκόζης απευλευθερώνεται από την αναερόβια μετατροπή της γλυκόζης σε αιθανόλη ή γαλακτικό
- ❑ Πολλή περισσότερη ενέργεια μπορεί να εξαχθεί αεροβίως μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος και της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων
- ❑ Το σημείο εισόδου σε αυτή την οξειδωτική πορεία είναι το ακέτυλοσυνένζυμο Α (ακέτυλο-CoA)
- ❑ Το ακέτυλο-CoA σχηματίζεται μέσα στα μιτοχόνδρια με την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού.

Απουσία οξυγόνου οι ζυμώσεις προμηθεύουν χρήσιμη ενέργεια

Οι ζυμώσεις παράγουν μόνο μέρος της ενέργειας από την πλήρη καύση της γλυκόζης

Η βασική χρήση των ζυμώσεων είναι ότι δεν απαιτείται οξυγόνο για να πραγματοποιηθούν

Πολλά τρόφιμα όπως το γιαούρτι, κάποια τυριά, μπύρα, κρασί κ.α. είναι προϊόντα ζύμωσης

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.2 Παραδείγματα υποχρεωτικά αναερόβιων παθογόνων

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

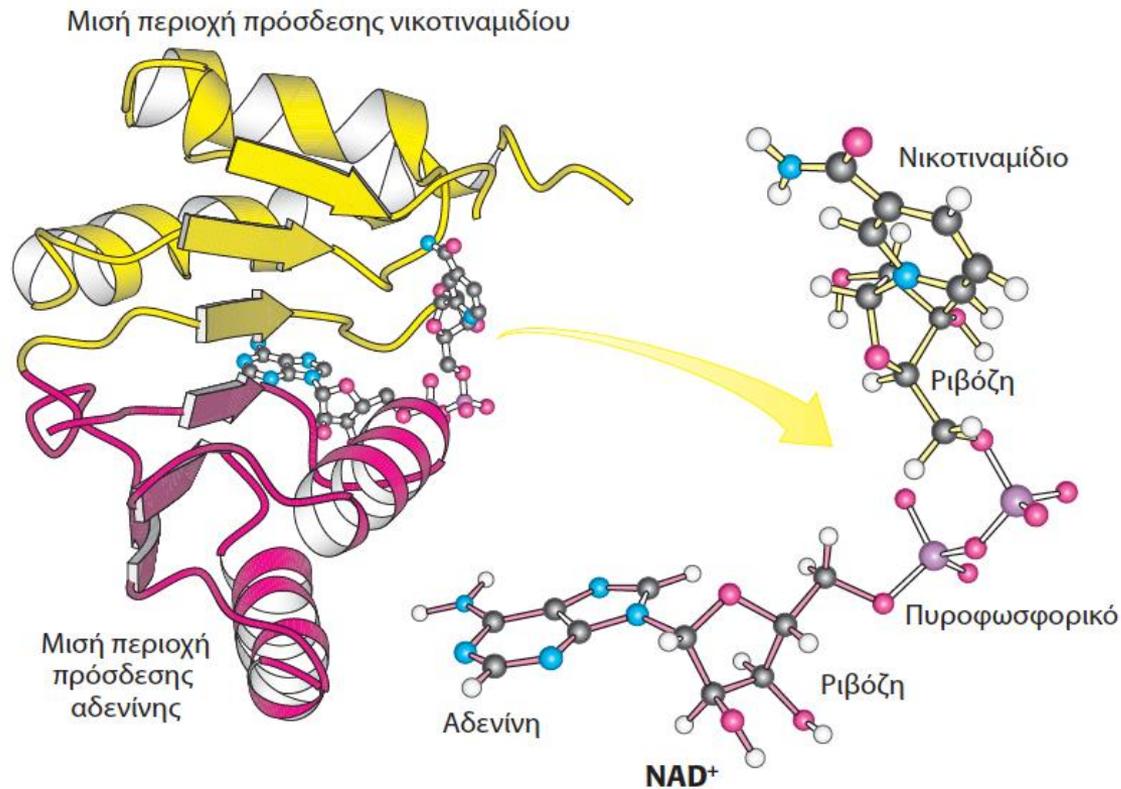
ΠΙΝΑΚΑΣ 16.3 Σημεία έναρξης και τερματισμού διάφορων ζυμώσεων

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

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

□ Η θέση πρόσδεσης του NAD^+ είναι παρόμοια σε πολλές αφυδρογονάσες

□ Οι τρεις αφυδρογονάσες- η αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεύδης, η αλκοολική αφυδρογονάση και η γαλακτική αφυδρογονάση έχουν πολύ διαφορετικές τρισδιάστατες δομές αλλά οι περιοχές πρόσδεσης του NAD^+ είναι και στις τρεις εντυπωσιακά παρόμοιες.

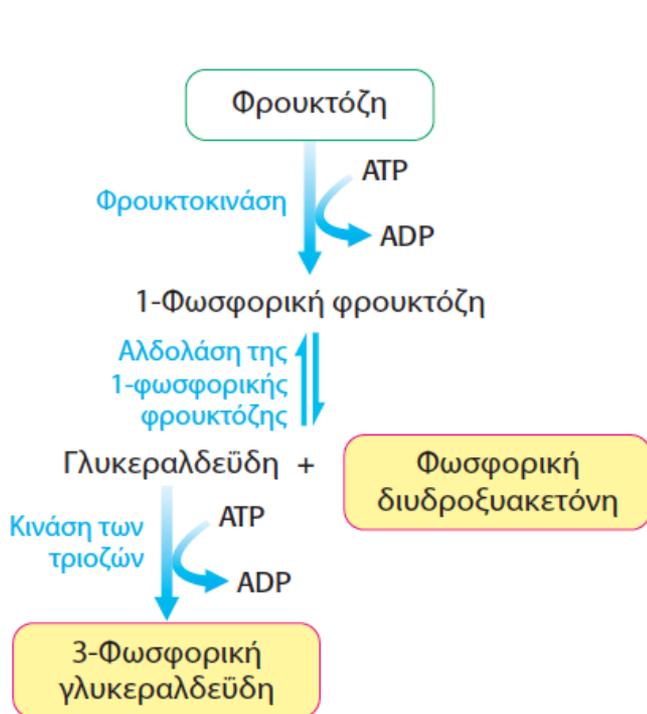


ΕΙΚΟΝΑ 16.12 Περιοχή πρόσδεσης NAD^+ στις αφυδρογονάσες. Παρατηρήστε ότι η μισή περιοχή πρόσδεσης του νικοτιναμιδίου (κίτρινο) είναι δομικά όμοια με τη μισή περιοχή πρόσδεσης της αδενίνης (κόκκινο). Μαζί οι δύο περιοχές σχηματίζουν ένα δομικό μοτίβο που ονομάζεται *πτυχή (αναδίπλωση) Rossmann*. Το μόριο NAD^+ προσδέεται σε εκτεταμένη στερεοδιάταξη. [Σχεδιασμένο από 3LDH.pdb.]

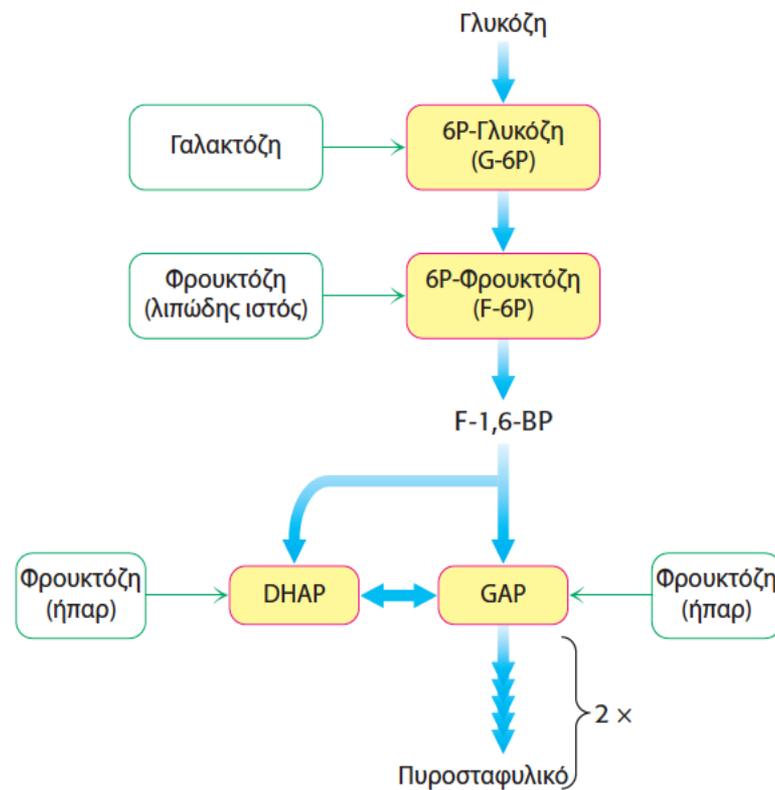
Η φρουκτόζη μετατρέπεται σε γλυκολυτικά ενδιάμεσα

- ❑ Στη γλυκόλυση μπορούν να συμμετέχουν η φρουκτόζη και η γαλακτόζη (άφθονα στην φύση) αφού πρώτα μετατραπούν σε ενδιάμεσα της πορείας
- ❑ Η φρουκτόζη απορροφάται και μεταβολίζεται στο ήπαρ

Υπερβολική κατανάλωση φρουκτόζης μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις: λιπώδες ήπαρ, αντίσταση σε ινσουλίνη, παχυσαρκία => διαβήτης τ2



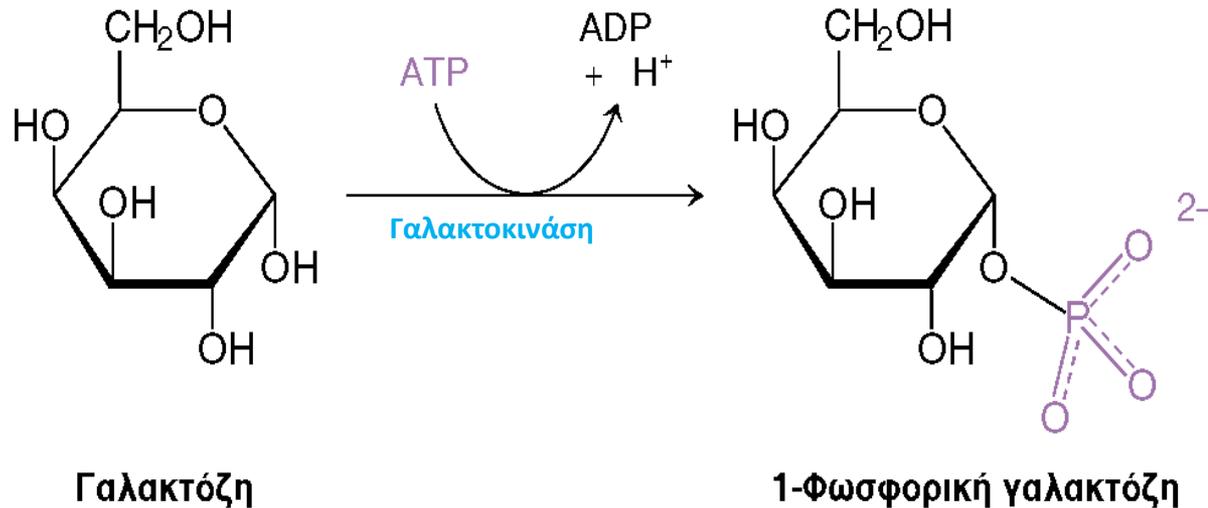
ΕΙΚΟΝΑ 16.14 Μεταβολισμός της φρουκτόζης. Η φρουκτόζη εισέρχεται στη γλυκολυτική πορεία στο ήπαρ μέσω της πορείας της 1-φωσφορικής φρουκτόζης.



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

□ Η γαλακτόζη μετατρέπεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη

□ Η γαλακτόζη μετατρέπεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη σε τέσσερα βήματα

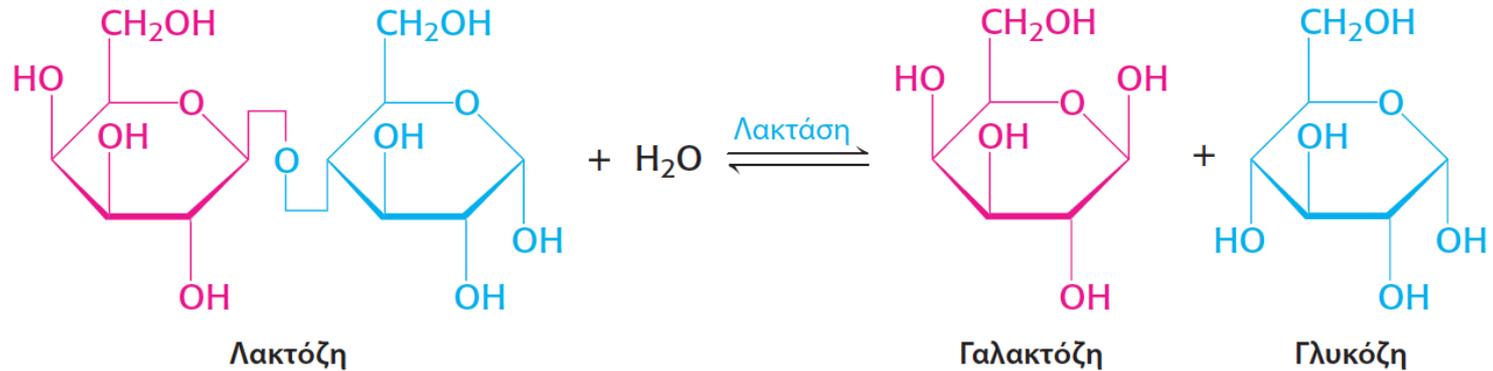


Το σύνολο των τεσσάρων αντιδράσεων είναι



Πολλοί ενήλικες έχουν δυσανεξία στο γάλα διότι έχουν ανεπάρκεια λακτάσης

□ Δυσανεξία λακτόζης ή υπολακτασία: προκαλείται από ανεπάρκεια του ενζύμου λακτάση το οποίο διασπά τη λακτόζη σε γλυκόζη και γαλακτόζη.



□ Η μείωση της λακτάσης είναι φυσιολογική κατά την πορεία της ανάπτυξης στα θηλαστικά και μειώνεται στο 5-10% του επιπέδου που υπήρχε κατά τη γέννηση, καθώς το γάλα γίνεται λιγότερο σημαντικό στη διατροφή τους μετά τον απογαλακτισμό.

□ Μη μεταβολισμός της λακτόζης στο έντερο λόγω ανεπάρκεια λακτάσης οδηγεί σε: μεταβολισμό της λακτόζης από μικροοργανισμούς του εντέρου → παραγωγή γαλακτικού οξέος, μεθανίου, αέριου υδρογόνου → οσμωτική εισαγωγή νερού στο έντερο → διάρροια.

□ Απλούστερη θεραπεία: αποφυγή κατανάλωσης προϊόντων με πολλή λακτόζη.

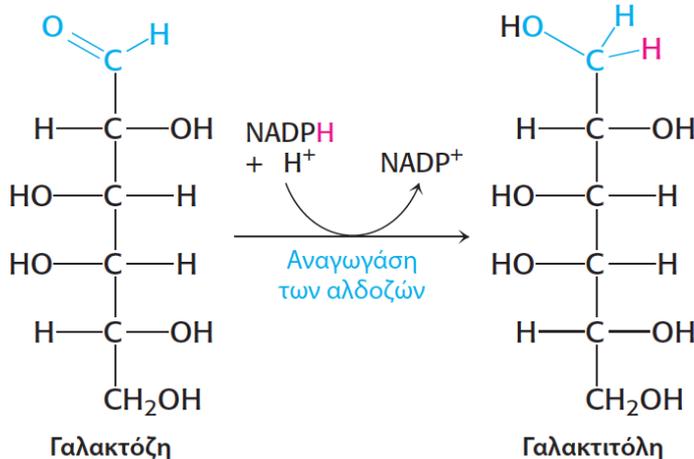
Η γαλακτόζη είναι εξαιρετικά τοξική εάν λείπει η μεταφοράση

- **Γαλακτοζαιμία:** αδυναμία του μεταβολισμού της γαλακτόζης.
- Η πιο κοινή μορφή γαλακτοζαιμίας είναι μία κληρονομούμενη ανεπάρκεια του ενζύμου ουριδυλομεταφοράσης της 1-φωσφορικής γαλακτόζης.

Συμπτώματα στα βρέφη: μη ανάπτυξη, έμετος ή διάρροια μετά από την κατανάλωση γάλακτος, διόγκωση ήπατος καταρράκτης, καθυστέρηση νοητικής ανάπτυξης

Θεραπεία: αφαίρεση γαλακτόζης/λακτόζης από το διαιτολόγιο.

- **Καταρράκτης:** θόλωση του φυσιολογικά διαφανούς κρυσταλλοειδούς φακού του οφθαλμού λόγω ανεπάρκειας μεταφοράσης στον φακό=> αναγωγή συσσωρευμένης γαλακτόζης σε γαλακτιτόλη=> συσσώρευση γαλακτιτόλης=> διάχυση νερού στον φακό.



ΕΙΚΟΝΑ 16.15 Οι καταρράκτες γίνονται εμφανείς με τη θόλωση του φακού. (A) Ένα υγιές μάτι. (B) Ένα μάτι με καταρράκτη. [(A) © Imageafter. (B) SPL/Photo Researchers.]

Η γλυκολυτική πορεία ελέγχεται αυστηρά

□ Η γλυκολυτική πορεία έχει διπλό ρόλο:

- 1) Διασπά τη γλυκόζη για να παράγει ATP
- 2) Προμηθεύει δομικές μονάδες για τις αντιδράσεις σύνθεσης.

□ Στις μεταβολικές πορείες, τα ένζυμα που καταλύουν ουσιαστικά μη αντιστρεπτές αντιδράσεις αποτελούν δυνητικές θέσεις ελέγχου.

□ Γλυκόλυση: οι αντιδράσεις που καταλύονται από:

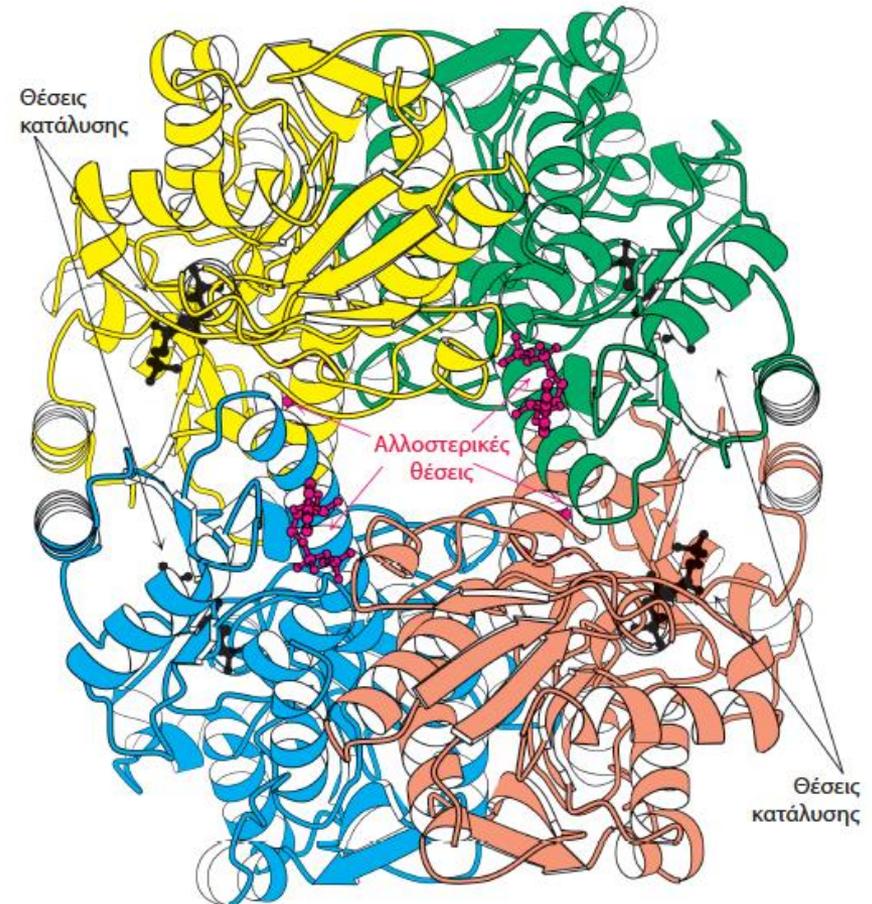
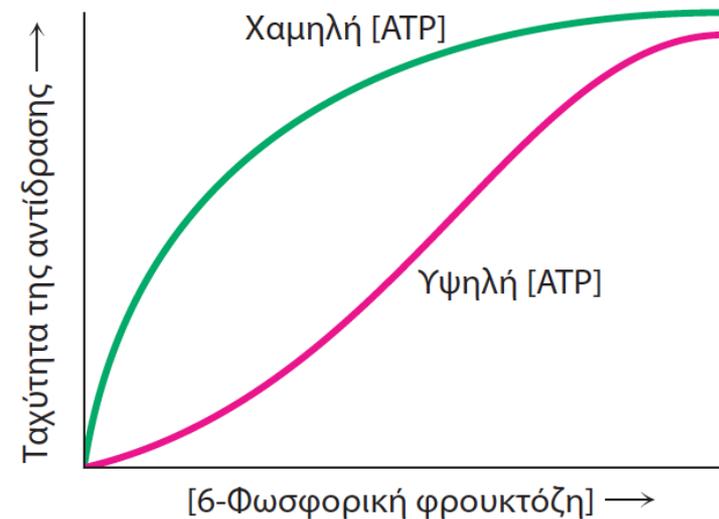
1. την εξοκινάση,
2. την φωσφοφρουκτοκινάση και
3. την κινάση του πυροσταφυλικού είναι μη αντιστρεπτές και έτσι η κάθε μία λειτουργεί ως θέση ελέγχου.

Η γλυκόλυση (μυς) ρυθμίζεται για να ικανοποιηθεί η ανάγκη για ATP

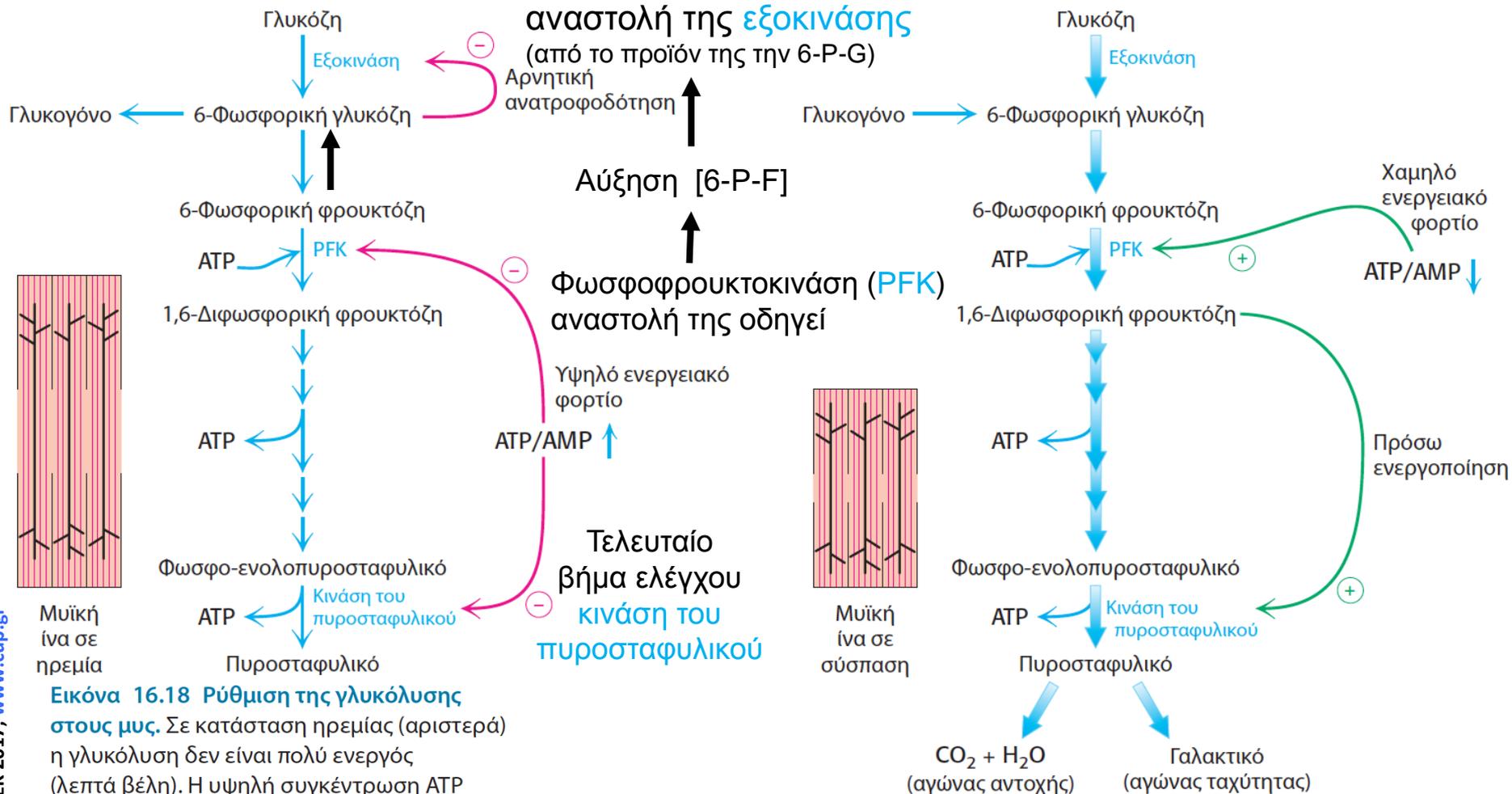
Η γλυκόλυση στους γραμμωτούς μυς προμηθεύει ATP κυρίως για να ωθήσει τη σύσπαση.

κάθε ένα από τα ρυθμιστικά ένζυμα ανταποκρίνεται στις αλλαγές των ποσοτήτων των ATP και AMP που υπάρχουν στο κύτταρο

□ **Φωσφοφρουκτοκινάση:** είναι η πιο σπουδαία θέση ελέγχου στη γλυκολυτική πορεία των θηλαστικών. Υψηλά επίπεδα ATP αναστέλλουν αλλοστερικά το ένζυμο.



Εικόνα 16.17 Αλλοστερική ρύθμιση της φωσφοφρουκτοκινάσης. Η υψηλή συγκέντρωση ATP αναστέλλει το ένζυμο ελαττώνοντας τη συγγένειά του για την 6-φωσφορική φρουκτόζη. Η AMP μειώνει ενώ το κιτρικό αυξάνει την ανασταλτική επίδραση της ATP.



Εικόνα 16.18 Ρύθμιση της γλυκόλυσης στους μύς. Σε κατάσταση ηρεμίας (αριστερά) η γλυκόλυση δεν είναι πολύ ενεργός (λεπτά βέλη). Η υψηλή συγκέντρωση ATP αναστέλλει τη φωσφοφρουκτοκινάση (PFK), την κινάση του πυροσταφυλικού και την εξοκινάση. Η 6-φωσφορική γλυκόζη μετατρέπεται σε γλυκογόνο (Κεφάλαιο 21). Κατά τη διάρκεια της άσκησης (δεξιά), η ελάττωση του λόγου ATP/AMP λόγω της σύσπασης των μυών ενεργοποιεί τη φωσφοφρουκτοκινάση και ως εκ τούτου τη γλυκόλυση. Η ροή καθοδικά της πορείας αυξάνεται, όπως παριστάνεται με τα παχιά βέλη.

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

βιοχημική ευελιξία του ήπατος στην ρύθμιση της γλυκόλυσης

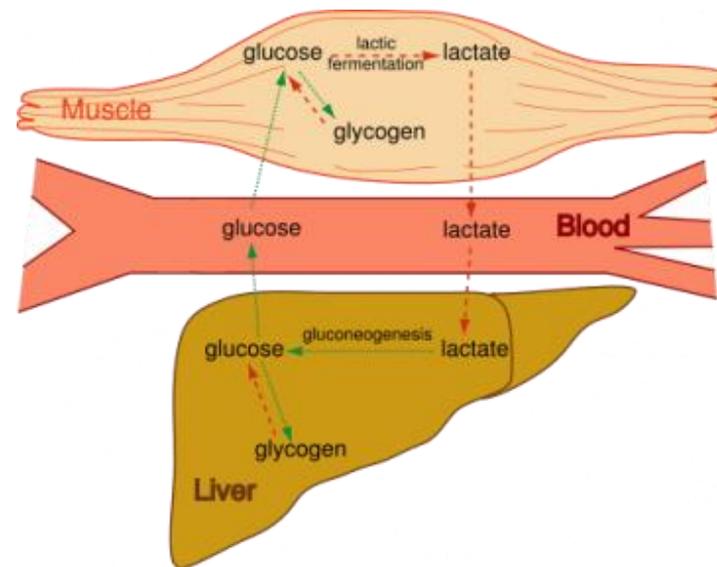
Το ήπαρ έχει περισσότερες βιοχημικές λειτουργίες από τους μύες

- Η γλυκόλυση παρέχει ανθρακικούς σκελετούς για βιοσυνθέσεις
- Φωσφοφροκτοκινάση αναστέλεται από το κιτρικό (άφθονα ενδιάμεσα)

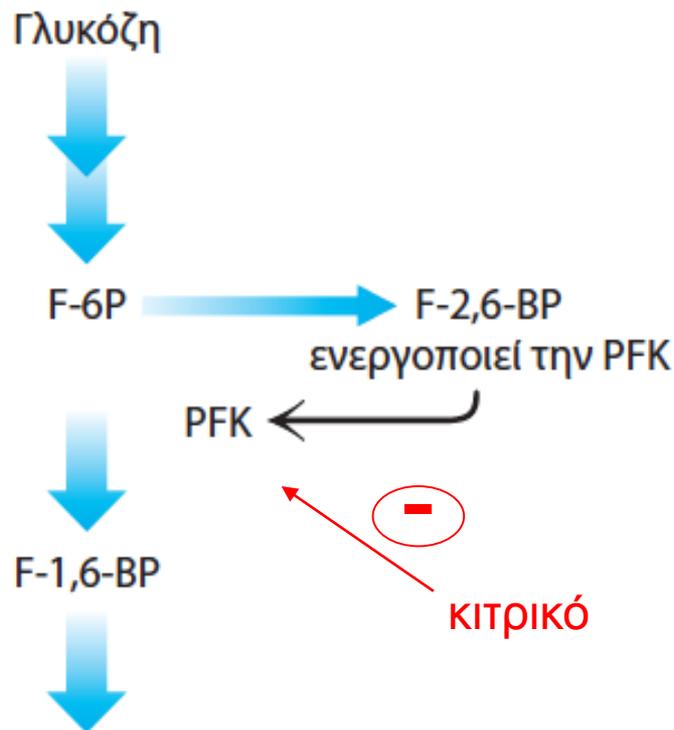
□ Το ήπαρ διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα: όταν η γλυκόζη είναι άφθονη την αποθηκεύει ως γλυκογόνο, ενώ όταν οι προμήθειες σε γλυκόζη είναι χαμηλές τότε την απελευθερώνει.

□ Η ρύθμιση της γλυκόλυσης στο ήπαρ είναι περισσότερο περίπλοκη σε σχέση με τους μύς.

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

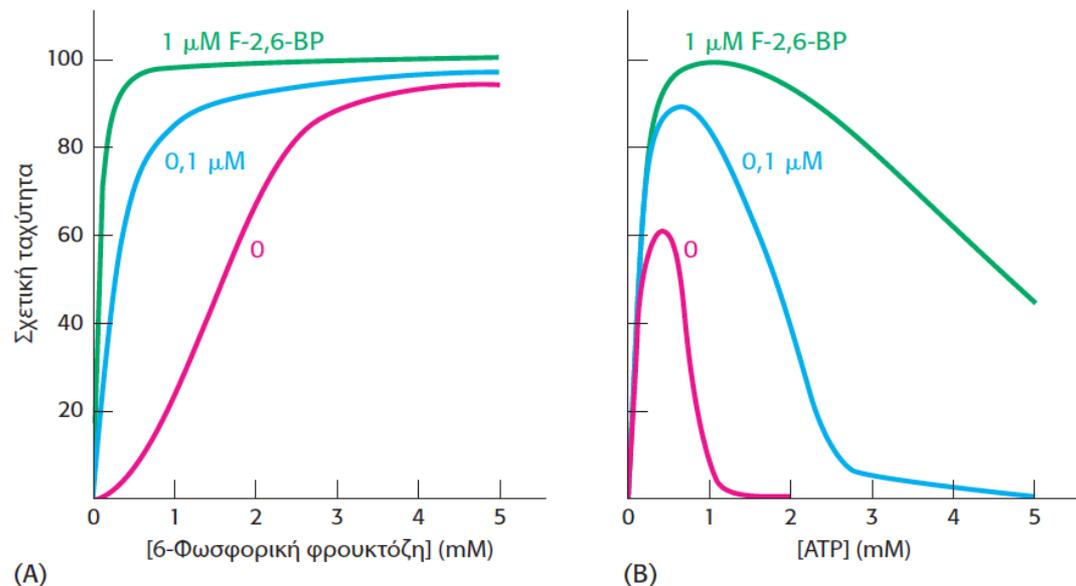


Βιοχημική ευελιξία του ήπατος στην ρύθμιση της γλυκόλυσης (F-2,6-BP)



ΕΙΚΟΝΑ 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 ενδιαμέσου, της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης (F-2,6-BP).



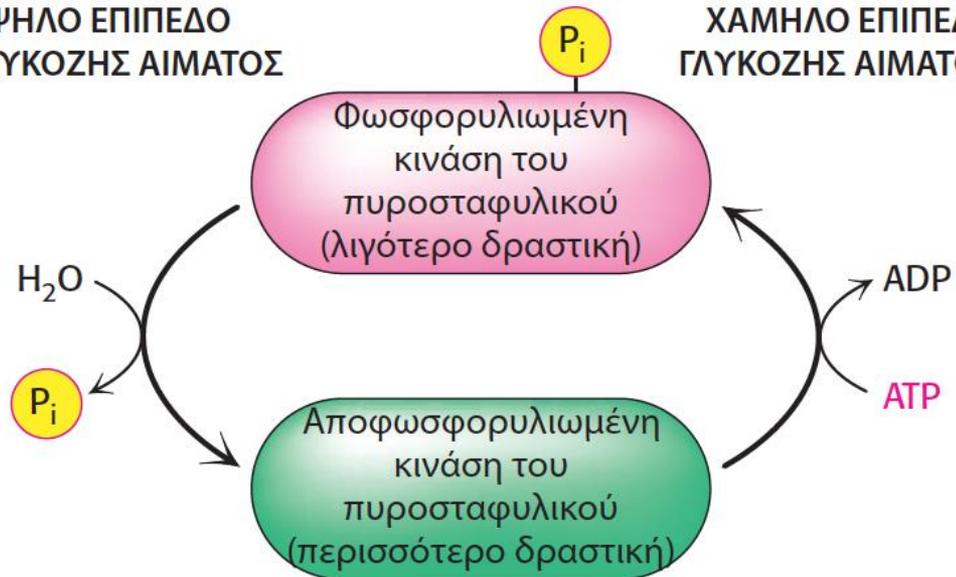
ΕΙΚΟΝΑ 16.20 Ενεργοποίηση της φωσφοφρουκτοκινάσης από τη 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη. (A) Η σιγμοειδής καμπύλη εξάρτησης της ταχύτητας από τη συγκέντρωση του υποστρώματος μετατρέπεται σε υπερβολική καμπύλη παρουσία 0,1 μM 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης. (B) Η ATP, δρώντας ως υπόστρωμα, αρχικά διεγείρει την αντίδραση. Καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση της ATP, δρα ως αλλοστερικός αναστολέας. Το ανασταλτικό αποτέλεσμα της ATP αντιστρέφεται από τη 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη. [Κατά E. Van Schaftingen, M. F. Jett, L. Hue and H. G. Hers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:3483-3486, 1981.]

Η F-2,6-BP μειώνει το ανασταλτικό αποτέλεσμα την ATP. Έτσι η γλυκόλυση αποκτά ένα επιπλέον έλεγχο και μπορεί να λειτουργεί (ήπαρ) ακόμα και σε υψηλά επίπεδα ATP

Έλεγχος κινάσης του πυροσταφυλικού (τρίτο μη αντιστρεπτό βήμα)

ΥΨΗΛΟ ΕΠΙΠΕΔΟ
ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

ΧΑΜΗΛΟ ΕΠΙΠΕΔΟ
ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ



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

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

$+$
1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη

$-$
ATP
Αλανίνη

αλανίνη με ένα βήμα από το πυροσταφυλικό

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

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

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

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.4 Οικογένειες μεταφορέων γλυκόζης.

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

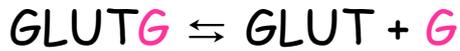
Όνομα	Ιστοική εντόπιση	K_M	Σχόλια
GLUT1	Σε όλους τους ιστούς των θηλαστικών	1 mM	Βασική πρόσληψη γλυκόζης
GLUT2	Ήπαρ και κύτταρα β του παγκρέατος	15–20 mM	Στο πάγκρεας, παίζει ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης Στο ήπαρ, απομακρύνει την περίσσεια της γλυκόζης από το αίμα
GLUT3	Σε όλους τους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

Μεταφορά γλυκόζης σε όργανα

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

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

Από την ισορροπία έχουμε την σχέση (σταθερά διάσπασης)

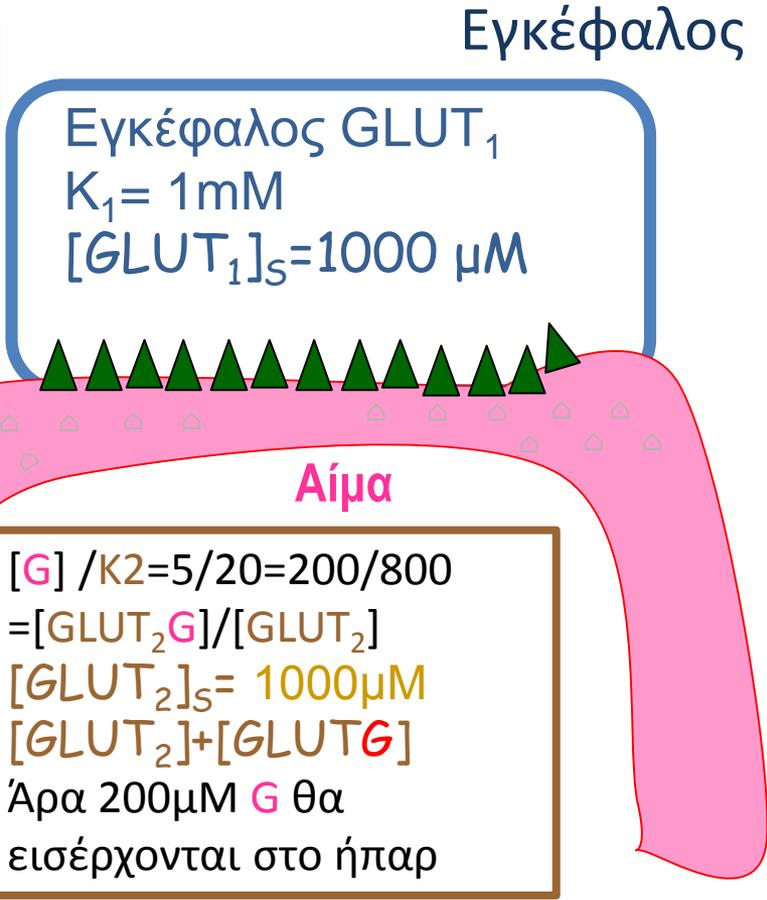


$$K = [GLUT] \cdot [G] / [GLUTG]$$

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

$$[G] / K_1 = 5 / 1 = 832 / 168$$
$$= [GLUT_1 G] / [GLUT_1]$$
$$[GLUT_1]_S = 1000 \mu M = [GLUT_1] + [GLUT G]$$

Άρα 832 μM **G** θα εισέρχονται στον εγκέφαλο



Εγκέφαλος GLUT₁
K₁ = 1mM
[GLUT₁]_S = 1000 μM

Ήπαρ GLUT₂
K₂ = 20mM
[GLUT₂]_S = 1000 μM

$$[G] / K_2 = 5 / 20 = 200 / 800$$
$$= [GLUT_2 G] / [GLUT_2]$$
$$[GLUT_2]_S = 1000 \mu M$$
$$[GLUT_2] + [GLUT G]$$

Άρα 200 μM **G** θα εισέρχονται στο ήπαρ

Συγκέντρωση γλυκόζης
△ στο αίμα [G] = 5mM

Ταυτόχρονα με τα παραπάνω (χημεία) τα επίπεδα (συγκεντρώσεις) των GLUT ελέγχονται από την ινσουλίνη (βιοχημεία)

Καρκίνος και σωματική άσκηση επηρεάζουν τη Γλυκόλυση με παρόμοιο τρόπο

Η αερόβια γλυκόλυση είναι μία ιδιότητα των ταχέως αυξανόμενων κυττάρων

- ❑ Οι όγκοι εμφανίζουν αυξημένους ρυθμούς πρόσληψης γλυκόζης.
- ❑ Τα ταχέως αυξανόμενα καρκινικά κύτταρα θα μεταβολίσουν την γλυκόζη σε γαλακτικό ακόμη και παρουσία οξυγόνου: Αερόβια γλυκόλυση
- ❑ Οι όγκοι με υψηλή πρόσληψη γλυκόζης είναι ιδιαίτερα επιθετικοί και αυτοί οι καρκίνοι φαίνεται να έχουν κακή πρόγνωση.
- ❑ Ένα μη μεταβολιζόμενο ανάλογο της γλυκόζης που ανιχνεύεται με έναν συνδυασμό της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και την αξονικής τομογραφίας απεικονίζει εύκολα όγκους.



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

Καρκίνος και γλυκόλυση

Ο καρκίνος και η προπόνηση αντοχής επηρεάζουν τη γλυκόλυση με παρόμοιο τρόπο.

☐ Η έλλειψη οξυγόνου (υποξία) που εμφανίζουν ορισμένοι όγκοι με γρήγορη αύξηση ενεργοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα, τον μεταγραφικό παράγοντα που επάγεται από την υποξία (hypoxia-inducible transcription factor, HIF-1).

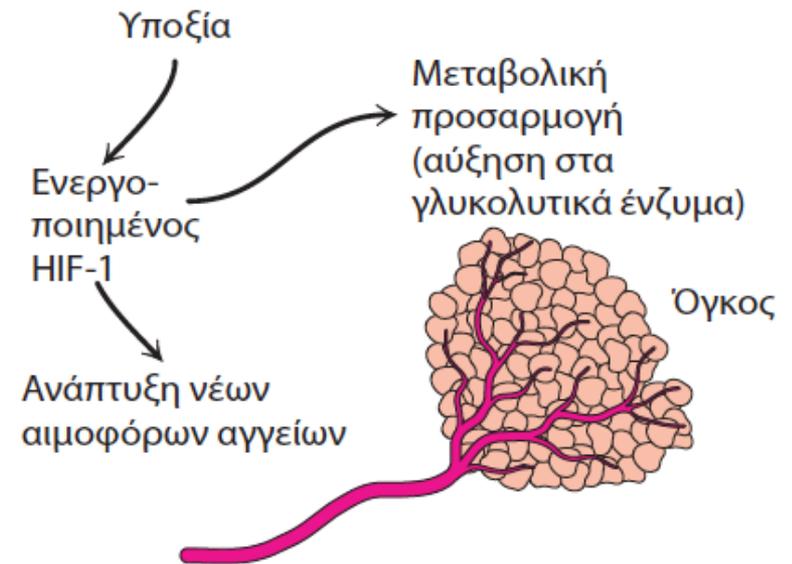
Η αερόβια γλυκόλυση είναι μία ιδιότητα των ταχέως αυξανόμενων κυττάρων δημιουργεί γαλακτικό οξύ (οξύνιση) του περιβάλλοντος του όγκου τα κκ εκφράζουν ένα ισοένζυμο της εξοκινάσης που προσδένεται στα μιτοχόνδρια Η ανάγκη για βιοσύνθεση πρόδρομων μορίων είναι μεγαλύτερη από αυτήν για ATP

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.5 Πρωτεΐνες στον μεταβολισμό της γλυκόζης που κωδικεύονται από γονίδια ρυθμιζόμενα από τον παράγοντα που επάγεται από την υποξία (HIF)

- GLUT1
- GLUT3
- Εξοκινάση
- Φωσφοφρουκτοκινάση
- Αλδολάση
- Αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης
- Κινάση του φωσφογλυκερικού
- Ενολάση
- Κινάση του πυροσταφυλικού

Οι όγκοι μεγαλώνουν πιο γρήγορα από τα αγγεία και δεν οξυγονώνονται επαρκώς
ΥΠΟΞΙΑ → η γλυκόζη γίνεται η κύρια πηγή ενέργειας

έως εδώ
9/3/20



❑ Ο καρκίνος και η προπόνηση αντοχής επηρεάζουν τη γλυκόλυση με παρόμοιο τρόπο.

❑ Η αναερόβια άσκηση (ο εξαναγκασμός των μυών να στηρίζονται στη γαλακτική ζύμωση για την παραγωγή ATP) επίσης ενεργοποιεί τον HIF-1 , παράγοντας τα ίδια αποτελέσματα με εκείνα στον όγκο (αυξημένη ικανότητα παραγωγής ATP αναεροβίως και διέγερση της ανάπτυξης αιμοφόρων αγγείων).

❑ Επίσης παρατεταμένη μυϊκή συστολή πυροδοτούν τη βιογένεση μιτοχονδρίων στη μυϊκή ίνα, οδηγώντας σε πιο αποτελεσματική αερόβια παραγωγή ενέργειας
=> **βελτιωμένη αθλητική επίδοση που είναι αποτέλεσμα προπόνησης.**



ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

δεν είναι μία αντιστροφή της γλυκόλυσης

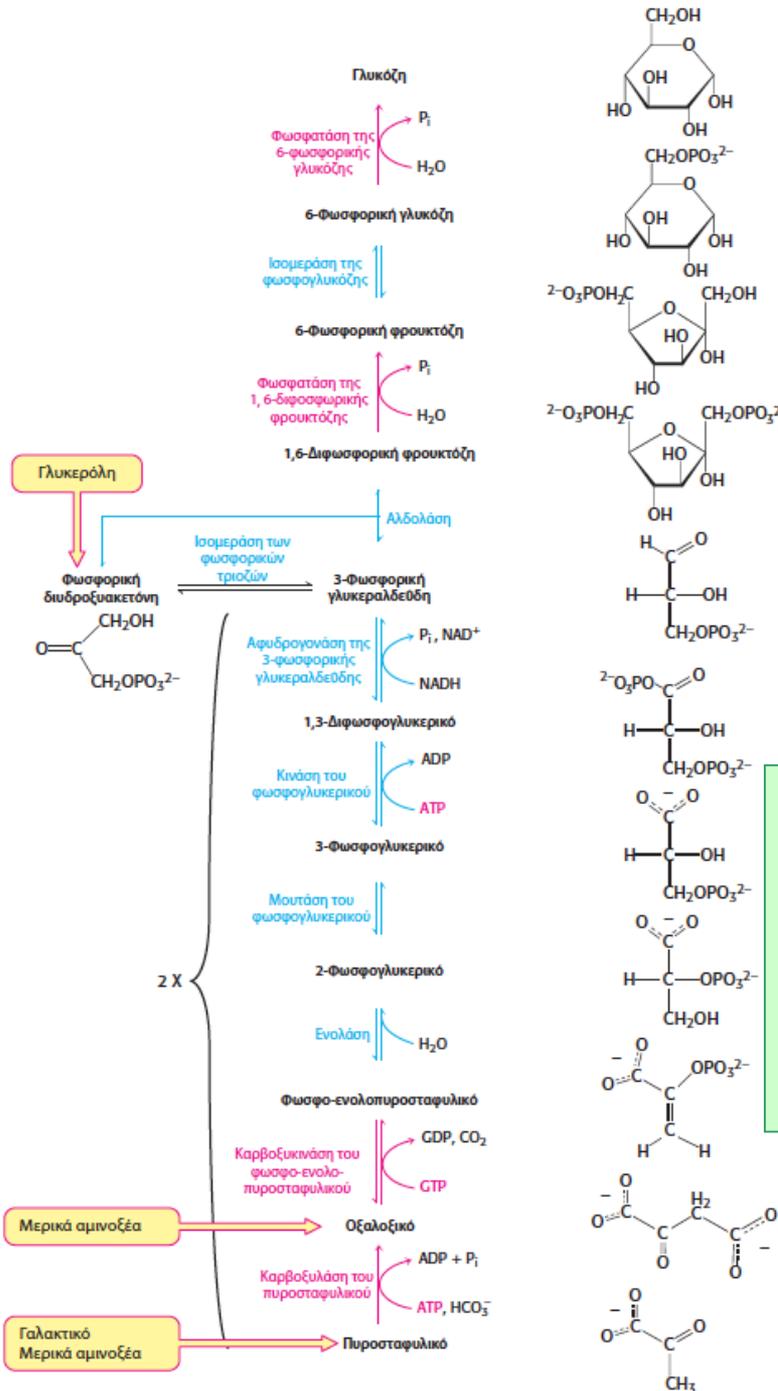
Γλυκόζη μπορεί να συντεθεί από **μη** υδατανθρακικές πρόδρομες ενώσεις
Γαλακτικό- Αμινοξέα - Γλυκερόλη

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

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

❑ Ποσότητα της γλυκόζης στα υγρά του σώματος: 20 g

❑ Ποσότητα της γλυκόζης από το γλυκογόνο: 190 g

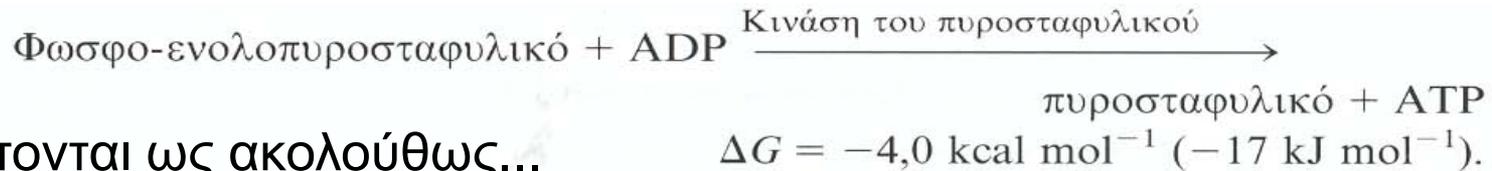
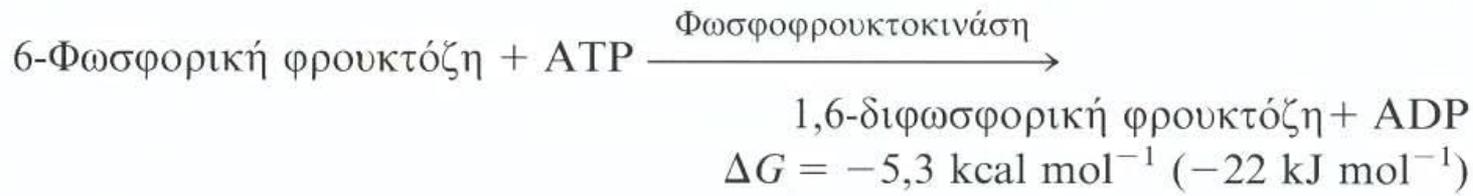
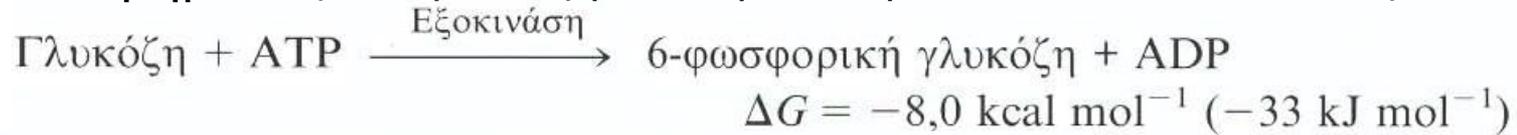


Γλυκονεογένεση
Ήπαρ
μικρό μέρος στους νεφρούς

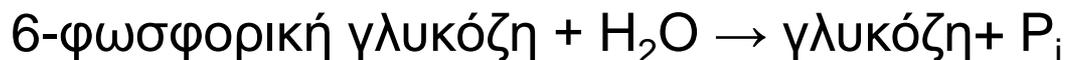
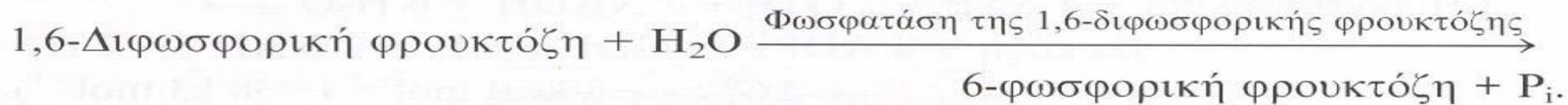
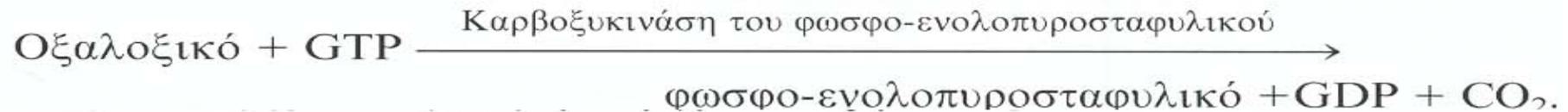
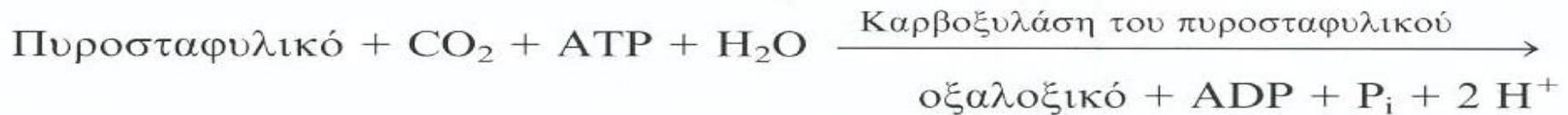
Η γλυκονεογένεση δεν είναι μια αντιστροφή της γλυκόλυσης

Αρκετές αντιδράσεις είναι μετατοπισμένες στην πλευρά σχηματισμού του πυροσταφυλικού

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

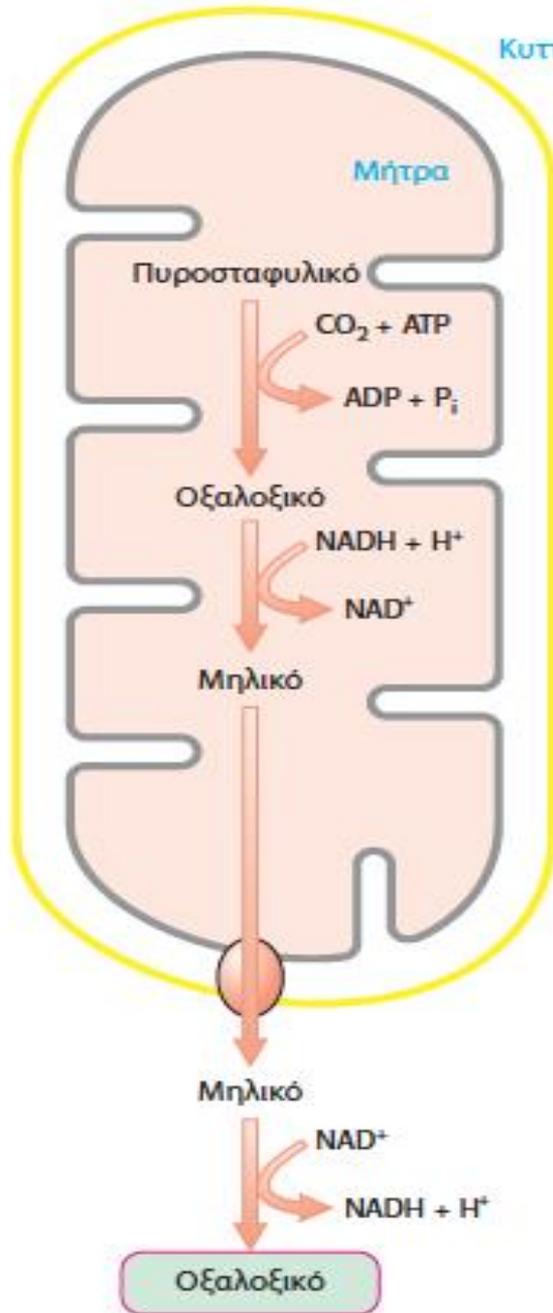


Αυτές παρακάμπτονται ως ακολούθως...



Το πυροσταφυλικό μεταφέρεται στο κυτοσόλιο σαν μηλικό

Κυτταρόπλασμα



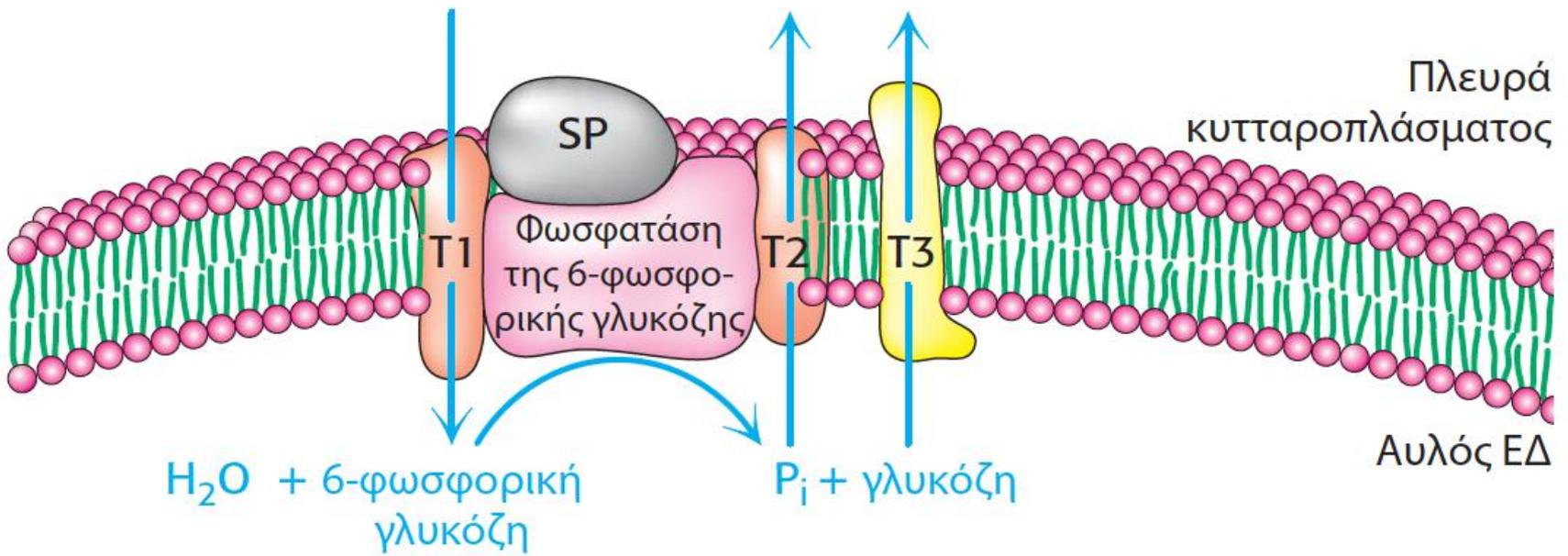
Η πορεία της γλυκονεογένεσης δε ξεκινάει στο ίδιο τμήμα του κυττάρου που τελειώνει η γλυκόλυση (έλεγχος πορείας με διαχωρισμό των αντιδράσεων)

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

3. Μετατροπή της F-6-P σε G Στους περισσότερους ιστούς η γλυκονεογένεση
ΣΤΑΜΑΤΑ ΕΔΩ, γιατί;

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

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



Η στοιχειομετρία της γλυκονεογένεσης είναι:



Αντίθετα, η στοιχειομετρία για την αντιστροφή της γλυκόλυσης είναι:



Μελετώντας το από τη σκοπιά ενεργειακών νομισμάτων

Η γλυκονεογένεση 4 ATP + 2 GTP + 2 NADH

Η γλυκόλυση 2 ATP + 0 GTP + 2 NADH

Διαφορά 2 ATP + 2 GTP = 4 φωσφορικοί δεσμοί υψηλής ενέργειας

Είναι πιο αποδοτικό η γλυκόζη να καταναλωθεί αμέσως παρά να αποθηκευτεί σαν ενέργεια (ATP) και να ξανασχηματιστεί αργότερα από πυροσταφυλικό

Η γλυκόλυση και η γλυκονεογένεση είναι συντονισμένες έτσι ώστε μέσα στο κύτταρο, η μία πορεία να είναι σχετικά ανενεργός όταν η άλλη είναι πλήρως ενεργός.

Βασική συνθήκη της αντίρροπης ρύθμισης είναι ότι όταν υπάρχει ανάγκη για ενέργεια ή για γλυκολυτικά ενδιάμεσα, επικρατεί η γλυκόλυση. Όταν υπάρχει περίσσεια ενέργειας και πρόδρομων ενώσεων της γλυκόζης επικρατεί η γλυκονεογένεση

ΠΙΝΑΚΑΣ 16.6 Αντιδράσεις της γλυκονεογένεσης

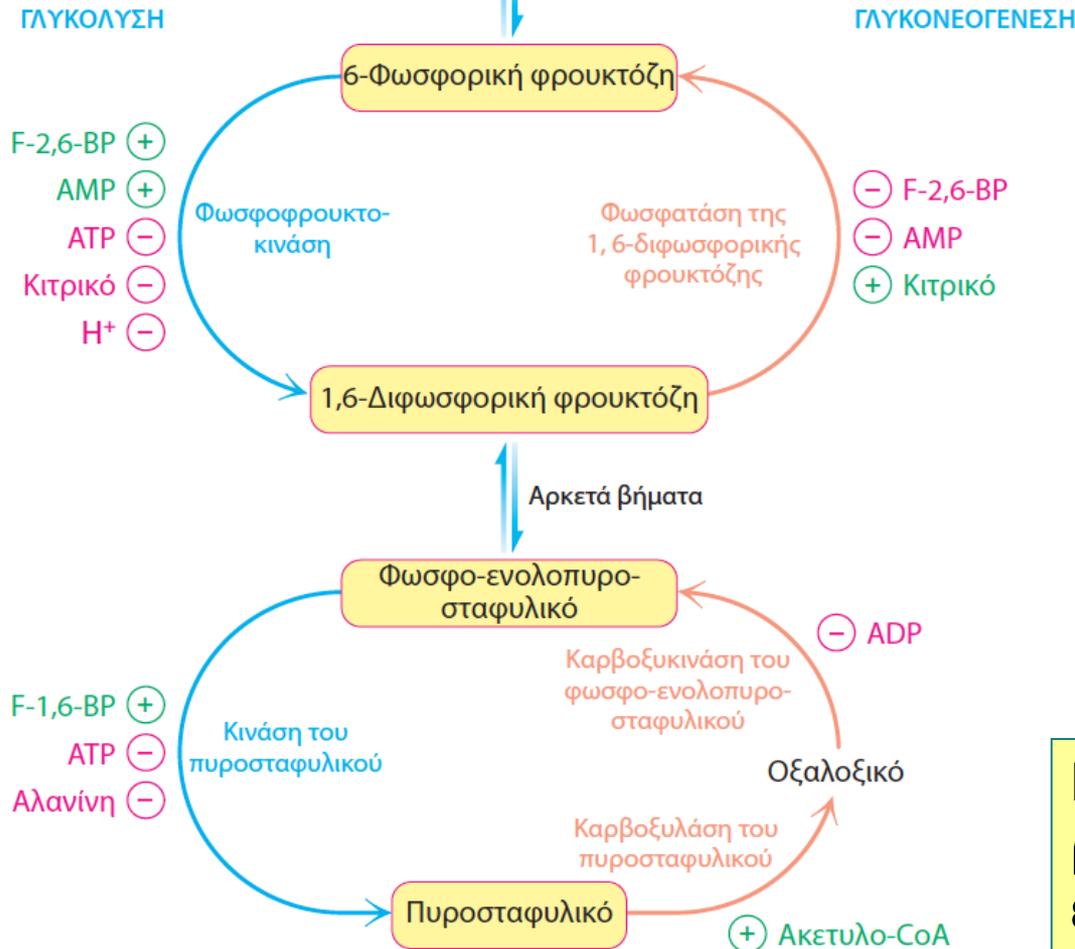
Βήμα	Αντίδραση
1	Πυροσταφυλικό + CO ₂ + ATP + H ₂ O → οξαλοξικό + ADP + P _i + 2H ⁺
2	Οξαλοξικό + GTP ⇌ φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + GDP + CO ₂
3	Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + H ₂ O ⇌ 2-φωσφογλυκερικό
4	2-Φωσφογλυκερικό ⇌ 3-φωσφογλυκερικό
5	3-Φωσφογλυκερικό + ATP ⇌ 1,3-διφωσφογλυκερικό + ADP
6	1,3-Διφωσφογλυκερικό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

Οι πορείες δεν ελέγχονται απλά από την ποσότητα ATP και AMP το σύστημα απαιτεί επιπλέον και έτσι πιο πολύπλοκο έλεγχο

Υψηλό ενεργειακό φορτίο

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

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



Υπάρχει έλεγχος ώστε να μην λειτουργούν ταυτόχρονα και οι δυο πορείες => έλεγχο των ενζύμων δεν βρίσκονται σε πλήρη δραστηριότητα την ίδια στιγμή (λόγος που υπάρχουν διαφορετικές αντιδράσεις και ένζυμα)

Ορμόνες ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων. Ινσουλίνη διεγείρει την έκφραση της φωσφοφρουκτοκινάσης

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

Η ισορροπία μεταξύ της γλυκόλυσης και γλυκονεογένεσης (ήπαρ) είναι ευαίσθητη στη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα

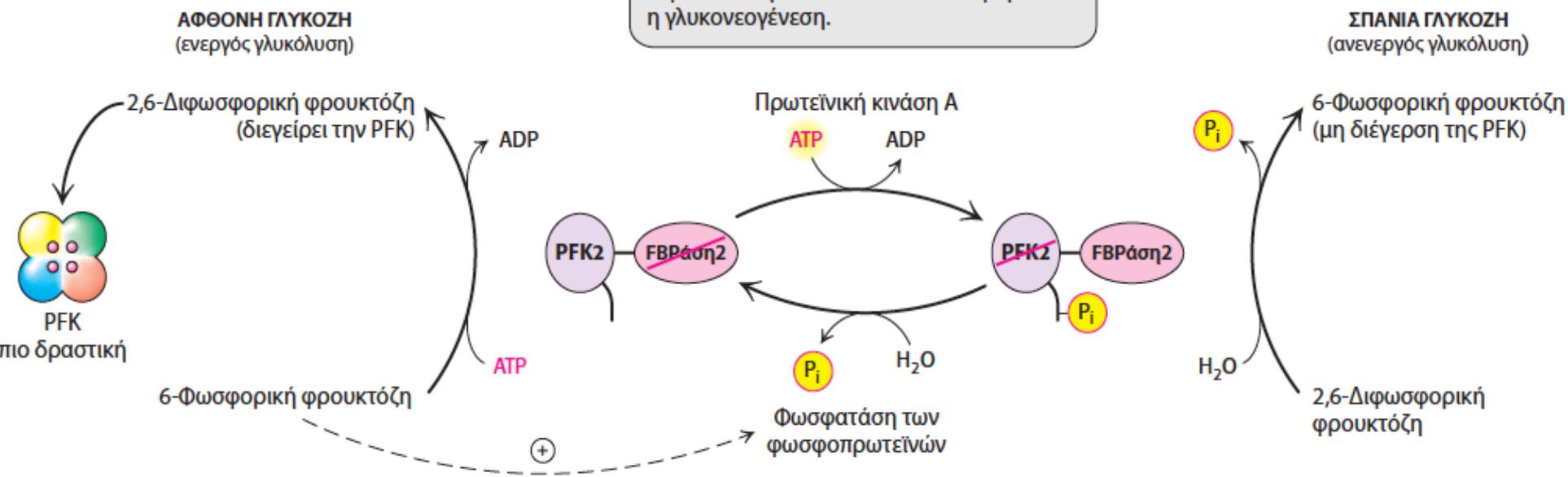
Ινσουλίνη αυξάνει μετά από γεύμα και **διεγείρει**

- έκφραση της φωσφοφρουκτοκινάσης (PFK)
- το ενζύμο δημιουργίας και αποικοδόμησης της 2,6- διφωσφορικής φρουκτόζης (PFK2)
- κινάση του πυροσταφυλικού

Γλυκαγόνη αυξάνει κατά τη διάρκεια της ασιτίας και **αναστέλλει**: όλα όσα η ινσουλίνη διεγείρει **διεγείρει** την παραγωγή

- φωσφατάση της 1,6 φωσφορικής φρουκτόζης
- φωσφο-ενολοπυροσταφιλική καρβοξυκινάση του πυροσταφυλικού

Η γλυκαγόνη διεγείρει την PKA όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά. Η FBPάση-2 ενεργοποιείται. Η γλυκόλυση αναστέλλεται και διεγείρεται η γλυκονεογένεση.



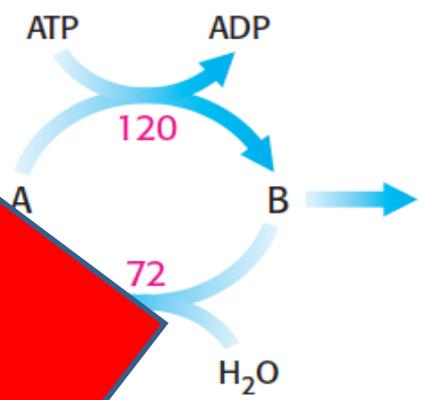
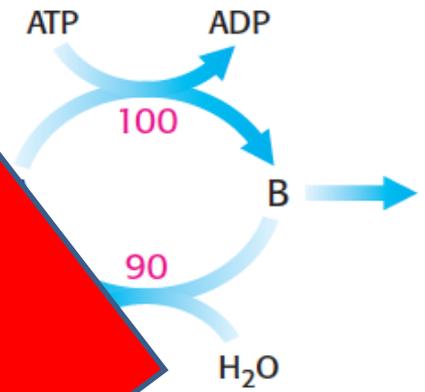
Υψηλά επίπεδα 6-φωσφορικής φρουκτόζης διεγείρουν τη φωσφατάση των φωσφοπρωτεϊνών. Ενεργοποιείται η PFK2. Ενεργοποιείται η γλυκόλυση και αναστέλλεται η γλυκονεογένεση.

Οι κύκλοι υποστρώματος ενισχύουν τα μεταβολικά σήματα και παράγουν θερμότητα.

Ένα ζεύγος αντιδράσεων όπως η φωσφορυλίωση της 6-φωσφορικής φρουκτόζης και η φωσφορική φρουκτόζη και η υδρόλυσή της πάλι σε 6-φωσφορική φρουκτόζη ονομάζεται **υποστρώματος**.

υποστρώματος.

- Αναφέρθηκε ότι ο κύκλος υποστρώματος είναι πλήρως ενεργός στα κουνιάκια.
- Ο κύκλος υποστρώματος είναι ένας από τα άλλα ζεύγη αντιθετων μη αντιθετων αντιδράσεων που συμβαίνουν στην ατέλεια του μεταβολισμού και ονομάζεται **υποστρώματος**.
- Κακοήθη υπερθερμία: παρατηρείται η υδρόλυση της ATP, η οποία αυξάνει την ανεβάσει την θερμοκρασία του σώματος.
- Σήμερα θεωρείται ότι ο κύκλος υποστρώματος είναι η σπουδαία βιολογική μηχανή που παράγει θερμότητα (ροή της γλυκολυτικής οξείδωσης) και 1.000 φορές καλύτερη έντονη άσκηση εν μέρει λόγω των κύκλων υποστρώματος.



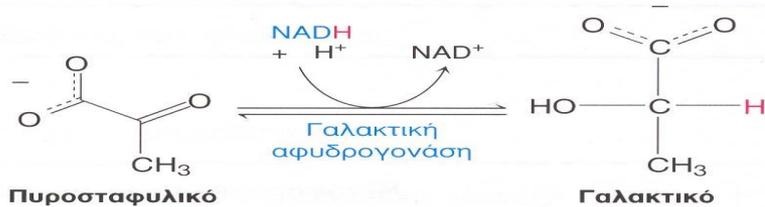
ΕΙΚΟΝΑ 16.32 Κύκλος υποστρώματος. Αυτός ο κύκλος που ωθείται από την ATP λειτουργεί με δύο διαφορετικές ταχύτητες. Μια μικρή μεταβολή στις ταχύτητες των δύο αντίθετων αντιδράσεων έχει ως αποτέλεσμα μια μεγάλη μεταβολή στην καθαρή ροή του προϊόντος B.

Μεταβολή κατά 20% στις ταχύτητες των αντίθετων αντιδράσεων=> αύξηση 380% στην καθαρή ροή

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

Γαλακτικό και αλανίνη χρησιμοποιούνται από άλλα όργανα

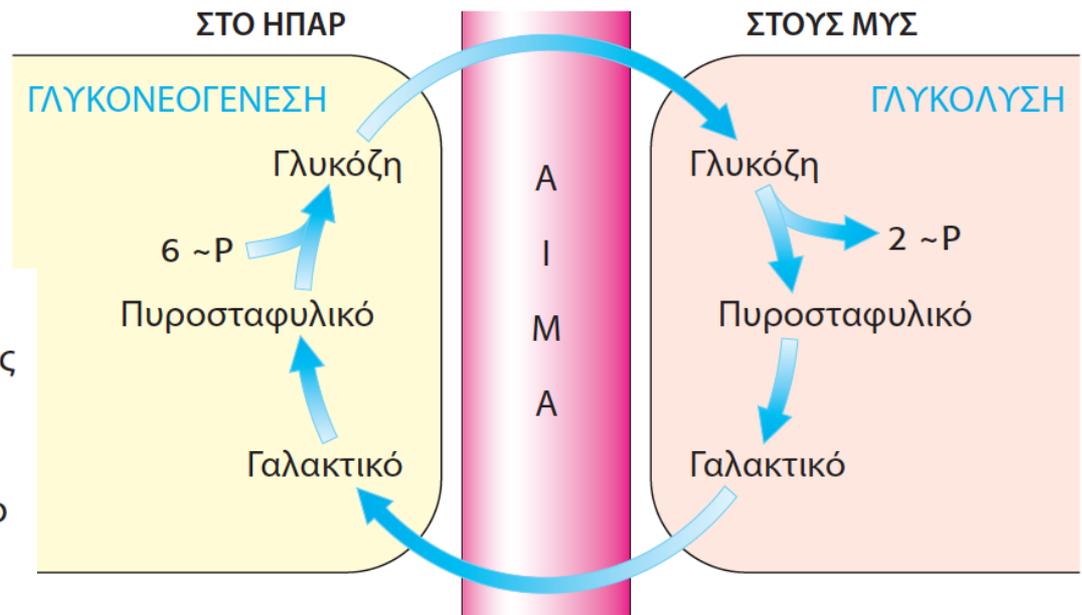
Η παραγωγή πυροσταφυλικού (και γαλακτικού) υπερβαίνει το ρυθμό μεταβολισμού από τον κύκλο του κιτρικού οξέως (απαιτεί O_2)



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

τα καλά οξυγονωμένα κύτταρα του μυοκαρδίου είναι πολύ διαπερατά από το γαλακτικό που μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό

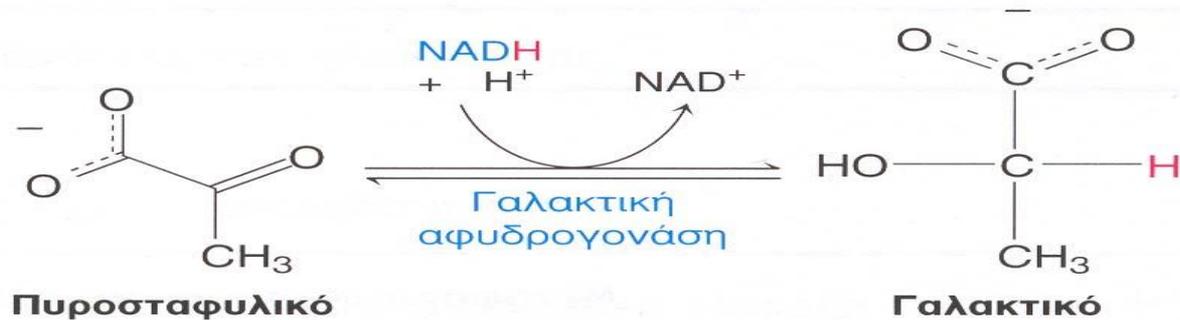
Εικόνα 16.35 Ο κύκλος των Cori. Το γαλακτικό που παράγεται από τους ενεργούς μύς μετατρέπεται σε γλυκόζη από το ήπαρ. Αυτός ο κύκλος μετατοπίζει μέρος του μεταβολικού φόρτου των ενεργών μυών στο ήπαρ.



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

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

Η γαλακτική αφυδρογονάση καταλύει την αλληλομετατροπή
πυροσταφυλικού και γαλακτικού άρα την αντίδραση ισορροπία τους



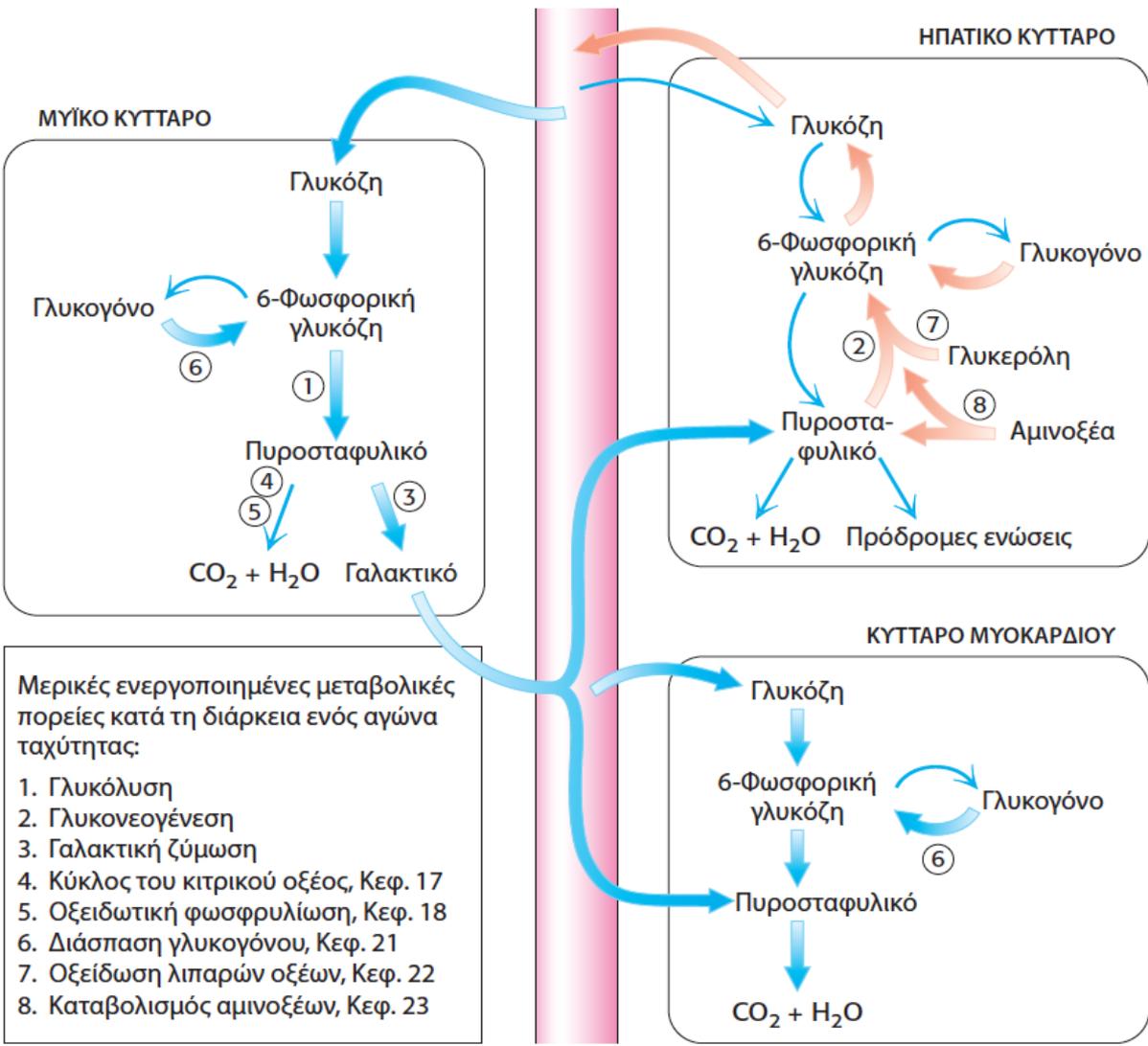
Η μεγαλύτερη συγγένεια με υπόστρωμα (πυροσταφυλικό) σε σχέση με το **M** (άρα περισσότερο πυροσταφυλικό ενωμένο με την **H** σε σχέση με την **M**
Η αναστέλλεται από υψηλά επίπεδα πυροσταφυλικού σε σχέση με το **M**

Ο καρδιακός μυς ποτέ δεν λειτουργεί αναερόβια

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

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

<https://www.youtube.com/watch?v=ydhr0QAyxYg>



- Μερικές ενεργοποιημένες μεταβολικές πορείες κατά τη διάρκεια ενός αγώνα ταχύτητας:
1. Γλυκόλυση
 2. Γλυκονεογένεση
 3. Γαλακτική ζύμωση
 4. Κύκλος του κιτρικού οξέος, Κεφ. 17
 5. Οξειδωτική φωσφυλίωση, Κεφ. 18
 6. Διάσπαση γλυκογόνου, Κεφ. 21
 7. Οξείδωση λιπαρών οξέων, Κεφ. 22
 8. Καταβολισμός αμινοξέων, Κεφ. 23

Κυκλοφορία αίματος

Εικόνα 16.36 ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΠΟΡΕΙΑΣ. Συνεργασία μεταξύ γλυκόλυσης και γλυκονεογένεσης κατά τη διάρκεια ενός αγώνα ταχύτητας. Η γλυκόλυση και η γλυκονεογένεση είναι συντεταγμένες, με εξειδίκευση κατά ιστό, για να εξασφαλιστεί η αντιμετώπιση των ενεργειακών αναγκών όλων των κυττάρων. Ας πάρουμε έναν δρομέα ταχύτητας. Στους γραμμωτούς μυς των ποδιών, η γλυκόζη θα μεταβολιστεί αεροβίως σε CO_2 και H_2O ή, το πιθανότερο (παχιά βέλη) κατά τη διάρκεια ενός αγώνα ταχύτητας, αναεροβίως σε γαλακτικό. Στο μυοκάρδιο, το γαλακτικό μπορεί να μετατραπεί σε πυροσταφυλικό και να χρησιμοποιηθεί μαζί με τη γλυκόζη ως καύσιμο, προκειμένου να δώσει κινητήρια δύναμη για τη σύσπαση του μυοκαρδίου ώστε να διατηρήσει τη ροή του αίματος του δρομέα. Η γλυκονεογένεση, μια από τις κύριες λειτουργίες του ήπατος, θα λαμβάνει χώρα γρήγορα (παχιά βέλη) για να εξασφαλιστεί η παρουσία αρκετής γλυκόζης στο αίμα για τους σκελετικούς μυς και το μυοκάρδιο, καθώς και για άλλους ιστούς. Το γλυκογόνο, η γλυκερόλη και τα αμινοξέα είναι άλλες πηγές ενέργειας για τις οποίες θα μάθουμε σε επόμενα κεφάλαια.