

ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

- Οι υδατάνθρακες είναι μια πολυλειτουργική κατηγορία μορίων του τύπου $(\text{CH}_2\text{O})_n$.
- Είναι η πιο πολυπληθής κατηγορία οργανικών μορίων που βρέθηκαν στη φύση.
- Αποτελούν σημαντική μορφή της αποθηκευμένης ενέργειας των οργανισμών
- Αποτελούν τους μεταβολικούς προδρόμους σχεδόν όλων των άλλων βιομορίων.
- Συζεύγματα των υδατανθράκων με πρωτεΐνες (γλυκοπρωτεΐνες) και λιπίδια (γλυκολιπίδια) εκτελούν μια ποικιλία λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων των γεγονότων της αναγνώρισης που είναι σημαντικά στην κυτταρική ανάπτυξη, τον μετασχηματισμό, και άλλες διαδικασίες.

ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Οι υδατάνθρακες ταξινομούνται γενικά σε τρεις ομάδες:

➤ **Μονοσακχαρίτες (monosaccharides)** (και τα παράγωγά τους)

Ονομάζονται επίσης **απλά σάκχαρα (simple sugars)** και δεν μπορούν να διασπαστούν σε μικρότερα σάκχαρα υπό ήπιες συνθήκες.

➤ **Ολιγοσακχαρίτες (oligosaccharides)** αποτελούνται από δύο έως δέκα απλά κατάλοιπα σακχάρου.

➤ **Πολυσακχαρίτες (polysaccharides).**

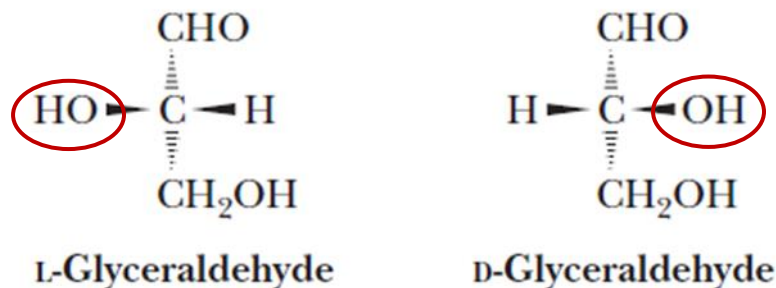
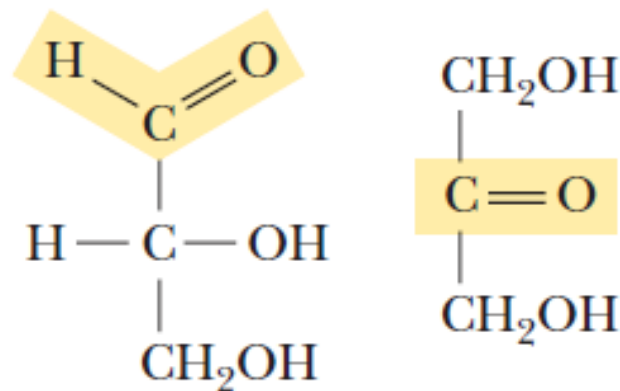
Μονοσακχαρίτες

Οι μονοσακχαρίτες αποτελούνται τυπικά από τρία έως επτά άτομα άνθρακα και περιγράφονται είτε ως **αλδόζες (aldoses)** είτε ως **κετόζες (ketoses)**, ανάλογα με το αν το μόριο περιέχει μια λειτουργική ομάδα αλδεΐδης ή μια ομάδα κετόνης.

Η απλούστερη αλδόζη είναι η **γλυκεραλδεΐδη** και η απλούστερη κετόζη είναι η **διυδροξυακετόνη**.

Αυτά τα δύο απλά σάκχαρα ονομάζονται **τριόζες (trioses)** επειδή το καθένα περιέχει τρία άτομα άνθρακα.

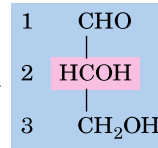
Ένας μονοσακχαρίτης χαρακτηρίζεται ως D, εάν η ομάδα υδροξυλίου στον υψηλότερα αριθμημένο ασύμμετρο άνθρακα (άνθρακας που απέχει περισσότερο από το άτομο άνθρακα του καρβονυλίου) σχεδιάζεται προς τα δεξιά σε μια προβολή Fischer, όπως στην D-γλυκεραλδεΐδη.



Οι στερεοϊσομερείς μορφές έχουν σχέση ειδώλου-αντικειμένου και είναι οπτικά ενεργές.

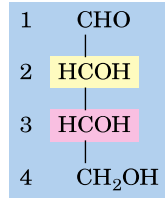
ΑΛΔΟΤΡΙΟΖΗ

Αριθμός
ανθράκων



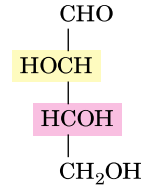
D-Γλυκεραλδεΐδη

Αριθμός
ανθράκων



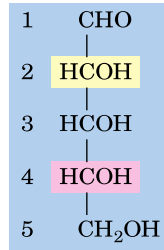
D-Ερυθρόζη

ΑΛΔΟΤΕΤΡΟΖΕΣ

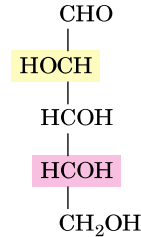


D-Θρεόζη

Αριθμός
ανθράκων



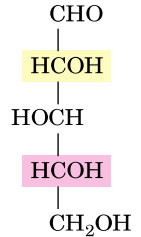
D-Ριβόζη (Rib)



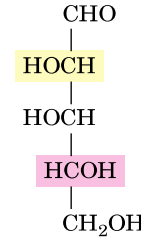
D-Αραβινόζη (Ara)



ΑΛΔΟΠΕΝΤΟΖΕΣ

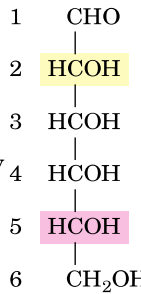


D-Ξυλόζη (Xyl)

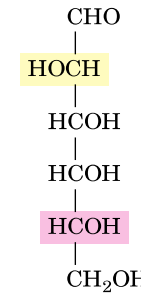


D-Λυξόζη (Lyx)

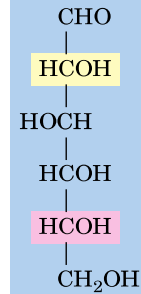
Αριθμός
ανθράκων



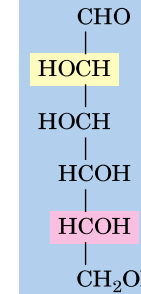
D-Αλλόζη



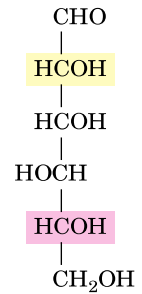
D-Αλτρόζη



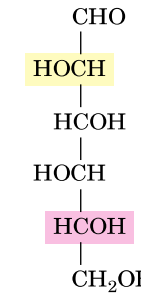
D-Γλυκόζη (Glc)



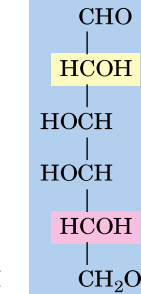
D-Μαννόζη (Man)



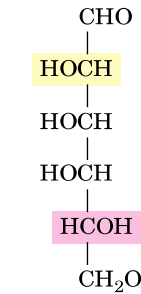
D-Γουλόζη



D-Ιδόζη

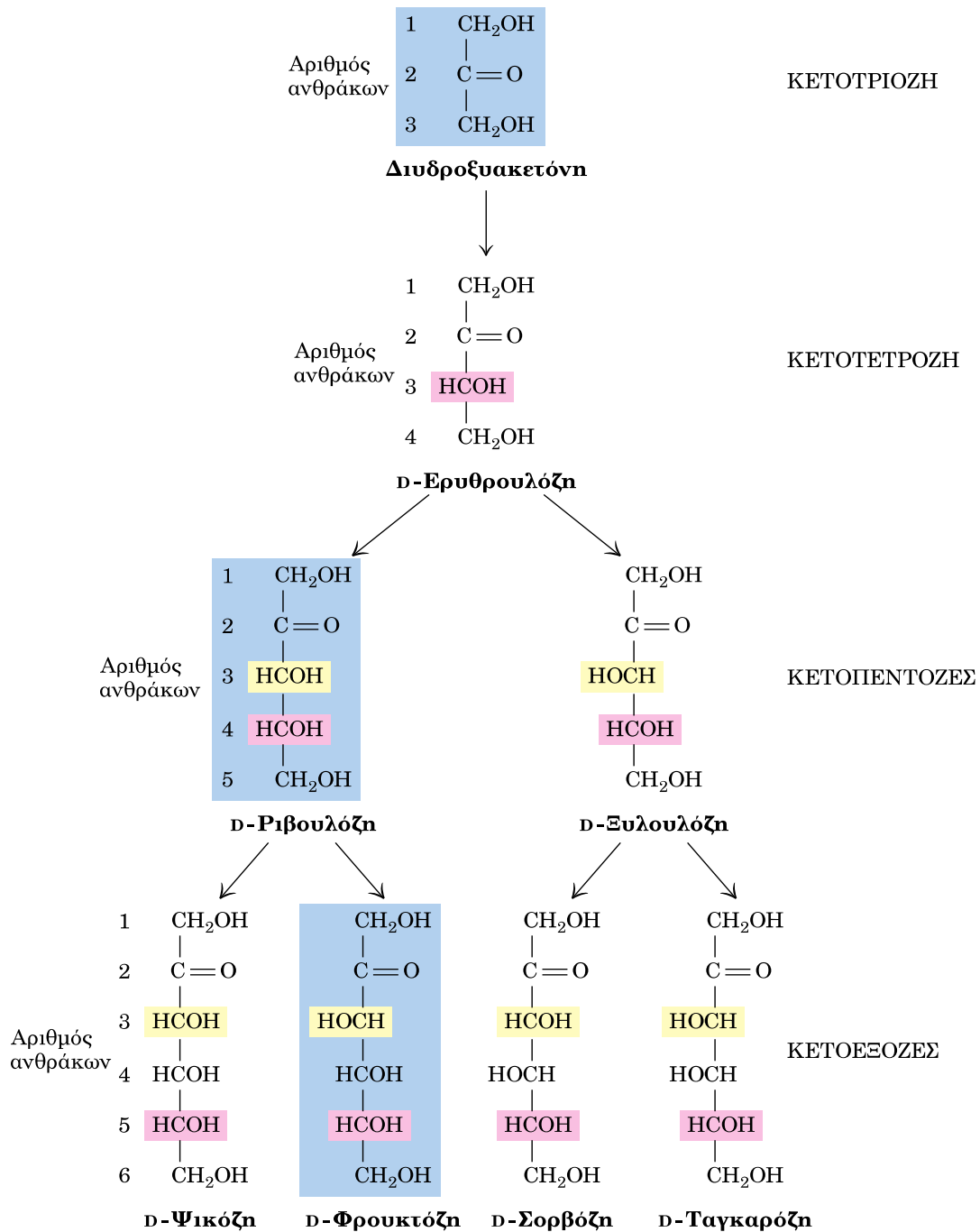


D-Γαλακτόζη (Gal)

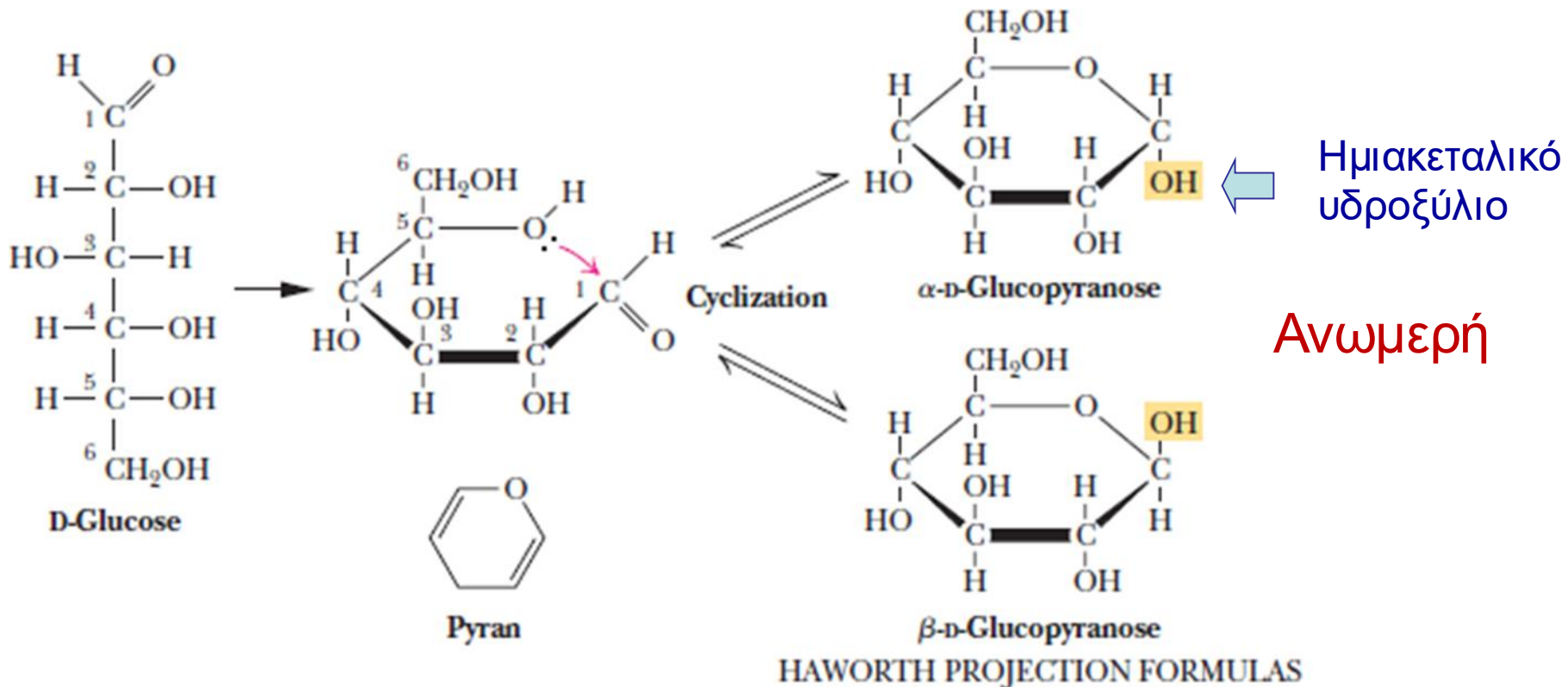
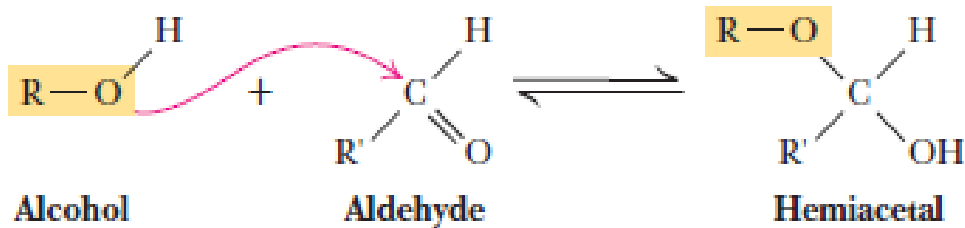


D-Ταλόζη

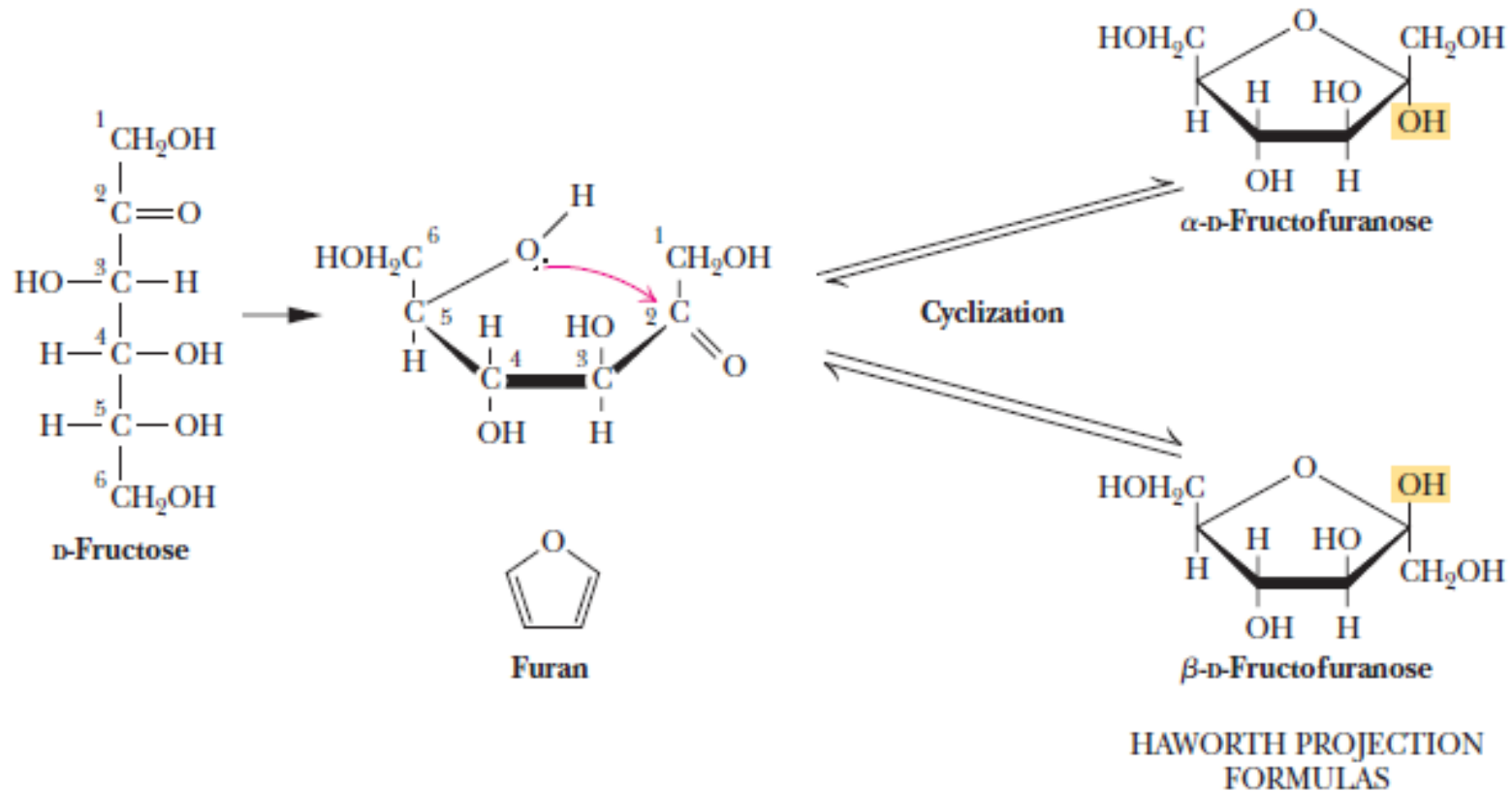
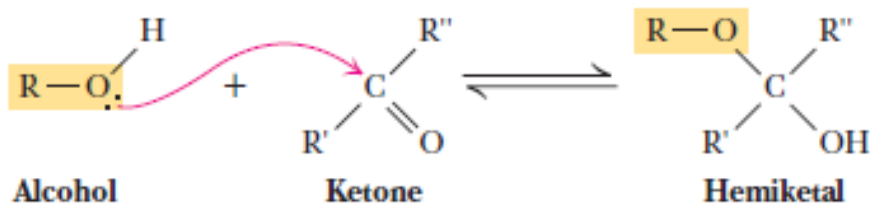
ΑΛΔΟΕΞΟΖΕΣ



Οι μονοσακχαρίτες υπάρχουν σε κυκλικές και ανωμερείς μορφές

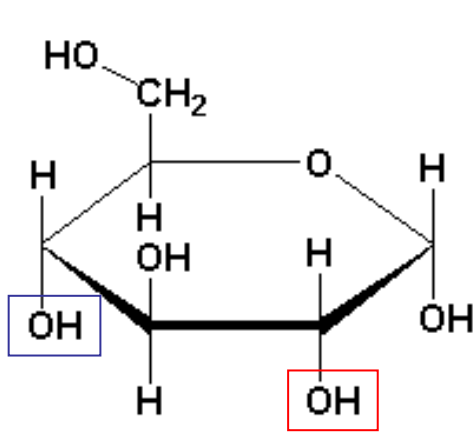


Οι κετόνες μπορούν να αντιδράσουν πενταμελή δακτύλιο που σχηματίζεται θυμίζει φουράνιο

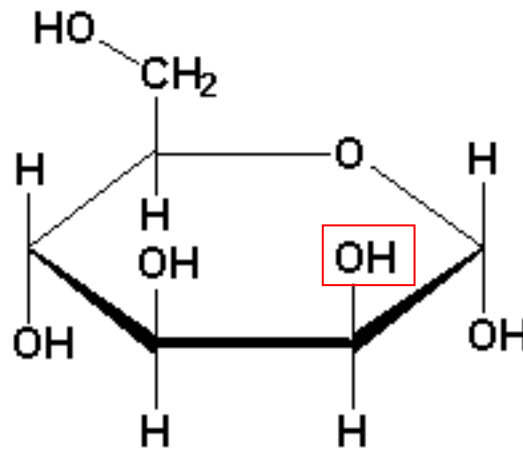


Επιμερή

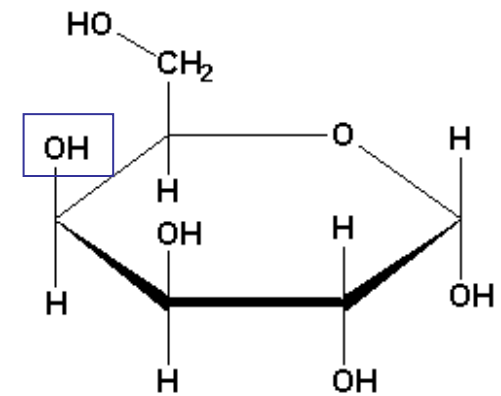
Είναι στερεοϊσομερή που διαφέρουν στη διαμόρφωση εξαιτίας της διαφορετικής θέσης που καταλαμβάνει το υδροξύλιο ενός ασύμμετρου ατόμου άνθρακα π.χ.



Glucose



Mannose

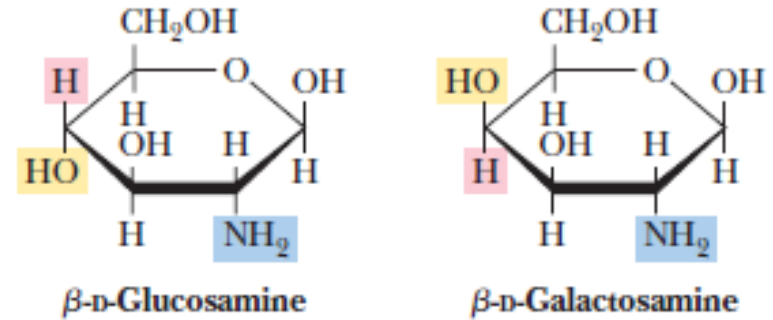
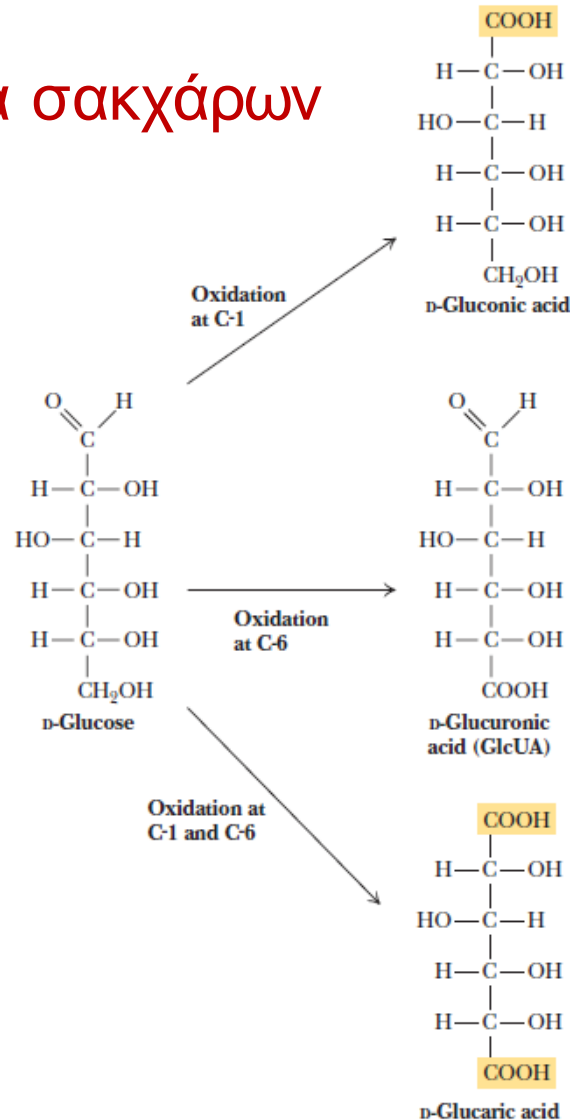


Galactose

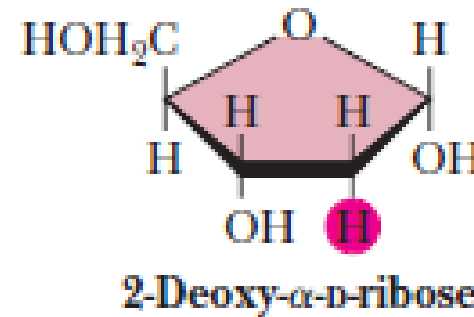
Η μαννόζη είναι επιμερές της γλυκόζης στο C₂ και η γαλακτόζη στο C₄.

Μια ποικιλία χημικών και ενζυμικών αντιδράσεων παράγει παράγωγα (derivatives) των απλών σακχάρων.

Οξέα σακχάρων

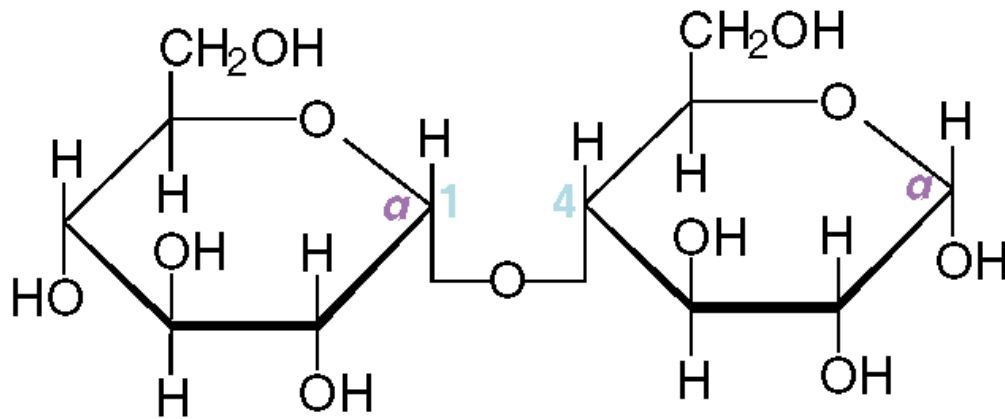


Αμινοσάκχαρα



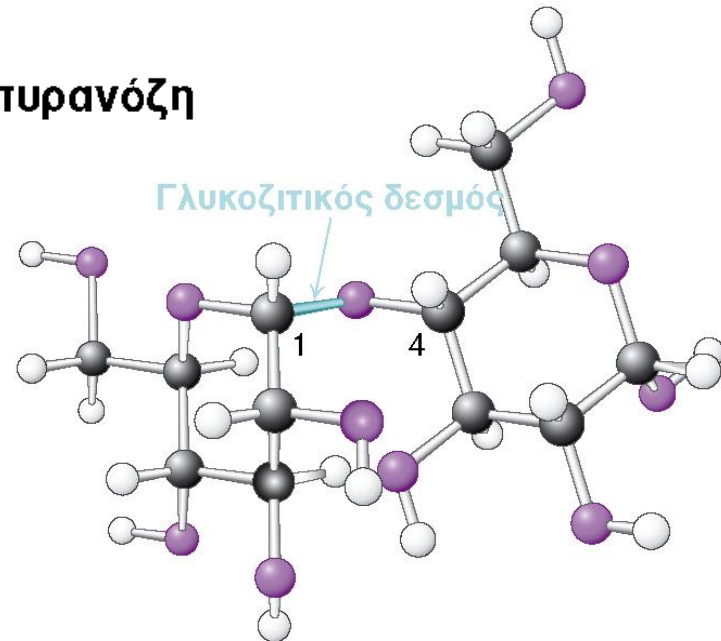
Δεοξυσάκχαρα

Γυκοζιτικός δεσμός

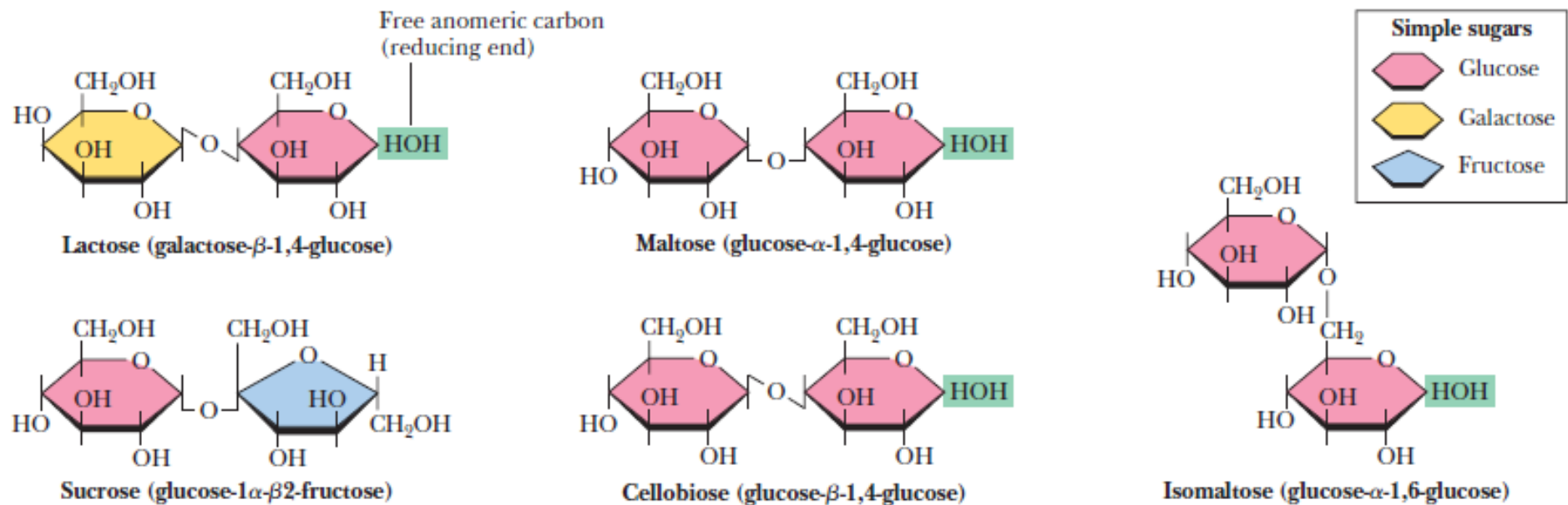


Ημιακεταλικό
υδροξύλιο

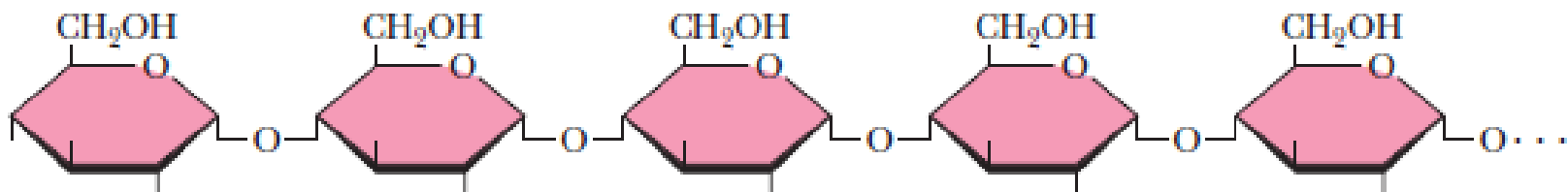
Μαλτόζη
(α -D-Γλυκοπυρανοζυλο-(1 \rightarrow 4)- α -D-γλυκοπυρανόζη)



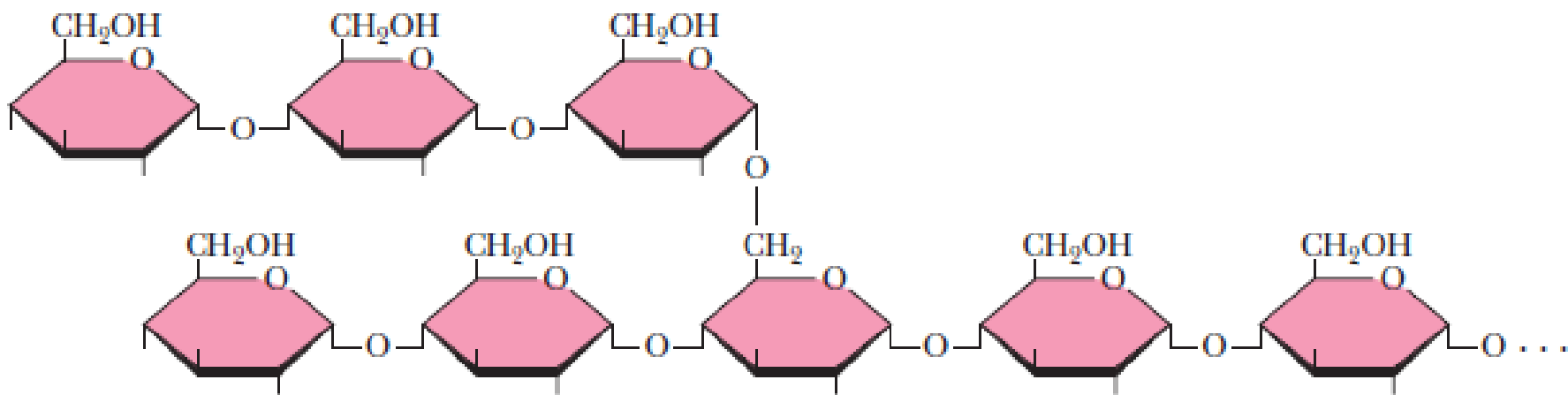
Δομή κοινών δισακχαριτών



Δομή κοινών πολυσακχαριτών



Amylose



Amylopectin

ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ

Οι έρευνες του Louis Pasteur πάνω στη ζύμωση των σταφυλιών αποτέλεσαν τις πρωτοποριακές μελέτες της γλυκόλυσης.

Ποια είναι η χημική βάση και η λογική αυτού του κεντρικού μεταβολικού μονοπατιού· με άλλα λόγια, πώς λειτουργεί η γλυκόλυση;

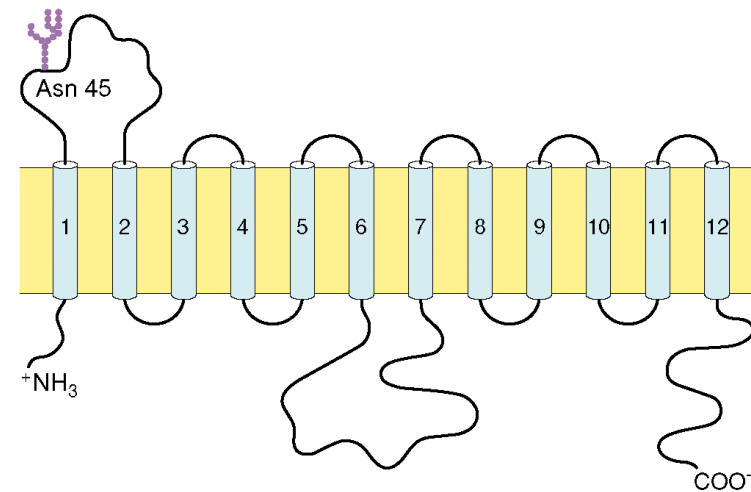


Περίγραμμα

- Πως πραγματοποιείται η κυτταρική πρόσληψη της γλυκόζης;
- Ποια είναι τα βασικά χαρακτηριστικά της γλυκόλυσης;
- Γιατί είναι σημαντικές για τη γλυκόλυση οι συζευγμένες αντιδράσεις;
- Ποιες είναι οι χημικές ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά της πρώτης φάσης της γλυκόλυσης;
- Ποιες είναι οι χημικές ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά της δεύτερης φάσης της γλυκόλυσης;
- Ποιες είναι οι μεταβολικές τύχες του NADH και του πυροσταφυλικού που παράγονται στη γλυκόλυση;
- Πώς ρυθμίζουν τη γλυκόλυση τα κύτταρα;
- Χρησιμοποιούνται άλλα υποστρώματα πλην της γλυκόζης στη γλυκόλυση;
- Πώς αποκρίνονται τα κύτταρα στο υποξικό στρες;

Κυτταρική πρόσληψη της γλυκόζης

- Τα πολικά μόρια της γλυκόζης δεν μπορούν να διασχίσουν ελεύθερα την πλασματική μεμβράνη των ζώϊκών κυττάρων. Έτσι, ο ρυθμός πρόσληψης της γλυκόζης διευκολύνεται από **πρωτεΐνες μεταφορείς**.
- Οι πρωτεΐνες αυτές που ονομάζονται GLUT₁ έως GLUT₅ ανήκουν στην ίδια οικογένεια και αποτελούνται από 500 περίπου αμινοξικά κατάλοιπα, χαρακτηρίζονται δε από την παρουσία 12 διαμεμβρανικών τμημάτων.



Τα μέλη της οικογένειας έχουν διακριτούς ρόλους.

- Οι **GLUT₁** και **GLUT₃** μεταφορείς βρίσκονται σε όλα σχεδόν τα κύτταρα και είναι υπεύθυνοι για τη βασική πρόσληψη της γλυκόζης. Το K_M είναι περίπου 1mM, σημαντικά μικρότερο από τα φυσιολογικά επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα (4 – 8 mM). Επομένως οι μεταφορείς αυτοί μεταφέρουν συνεχώς γλυκόζη μέσα στα κύτταρα με σταθερή ουσιαστικά ταχύτητα.
- Ο **GLUT₂** απαντά στο ήπαρ και τα β-κύτταρα του παγκρέατος και έχει πολύ υψηλή τιμή K_M για τη γλυκόζη (15 - 20 mM). Επομένως η γλυκόζη εισέρχεται στα όργανα αυτά μόνον όταν υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα.

Με τον τρόπο αυτό το πάγκρεας μπορεί να «αισθάνεται» τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και να ρυθμίσει ανάλογα την ταχύτητα έκκρισης της ινσουλίνης. Επιπλέον η γλυκόζη εισέρχεται στο ήπαρ για να εναποθηκευτεί στη μορφή του γλυκογόνου μόνο όταν είναι άφθονη.

- Ο GLUT₄, έχει τιμή K_M 5mM και μεταφέρει τη γλυκόζη μέσα στα μυϊκά και στα κύτταρα του λιπώδους ιστού.

Η έκκριση της ινσουλίνης όταν τα επίπεδα του σακχάρου είναι υψηλά, οδηγεί στην ταχεία αύξηση του αριθμού των μεταφορέων GLUT₄ στην κυτταρική μεμβράνη και επομένως προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης από τον μυϊκό και τον λιπώδη ιστό.

- Ο GLUT₅, που απαντά στο λεπτό έντερο, λειτουργεί πρωταρχικά ως μεταφορέας της φρουκτόζης.

Ποια είναι τα βασικά χαρακτηριστικά της γλυκόλυσης;

- Στο μονοπάτι της γλυκόλυσης ένα μόριο γλυκόζης μετατρέπεται, μέσα από μια πορεία δέκα ενζυμικά καταλυόμενων βημάτων, σε δύο μόρια μιας ένωσης 3 ατόμων άνθρακα, το πυροσταφυλικό.
- Για κάποιους ιστούς (για παράδειγμα τον εγκέφαλο, τον μυελό των νεφρών και τους ταχέως συσπώμενους σκελετικούς μυς) και για κάποια κύτταρα (όπως τα ερυθροκύτταρα και τα σπερματοκύτταρα), η γλυκόζη αποτελεί τη μοναδική πηγή μεταβολικής ενέργειας.
- Επιπρόσθετα, το προϊόν της γλυκόλυσης –το πυροσταφυλικό– είναι ένας πολυχρηστικός μεταβολίτης, δηλαδή μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ποικίλους τρόπους.
- Οι μικροοργανισμοί, τα φυτά και τα ζώα (μεταξύ των οποίων και ο άνθρωπος) διεκπεραιώνουν τις 10 αντιδράσεις της γλυκόλυσης με παρόμοιο τρόπο, αν και οι ρυθμοί των επιμέρους αντιδράσεων και οι τρόποι ρύθμισής τους διαφέρουν από είδος σε είδος.

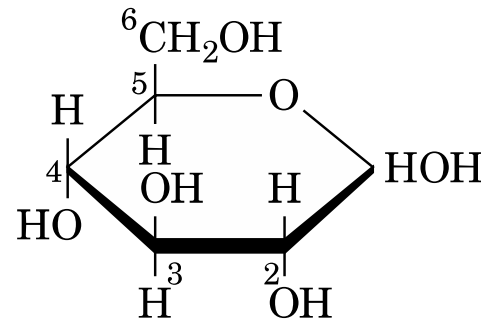
*Η γλυκόλυση αναφέρεται επίσης ως το μονοπάτι
Embden-Meyerhof (ή Warburg)*

Η γλυκόλυση αποτελείται από δυο φάσεις.

- Κατά την πρώτη φάση της γλυκόλυσης, η γλυκόζη θα φωσφορυλιωθεί στον C-1 και στον C-6 και ο σκελετός της γλυκόζης που αποτελείται από έξι άτομα άνθρακα θα διασπαστεί σε δύο μόρια 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης, ένωσης τριών ατόμων άνθρακα. Στην πρώτη φάση καταναλώνονται δύο μόρια ATP.
- Το δεύτερο ήμισυ του γλυκολυτικού μονοπατιού περιλαμβάνει πέντε αντιδράσεις που μετατρέπουν τη μεταβολική ενέργεια των δύο μορίων της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης σε δύο μόρια πυροσταφυλικού, παράγοντας συνολικά τέσσερα μόρια ATP.

ΦΑΣΗ 1^η Πρώτη αντίδραση (Φωσφορυλίωση της γλυκόζης)

D-γλυκόζη



ATP

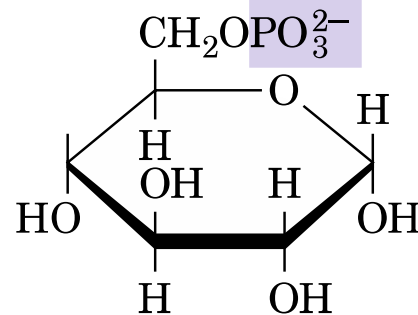
Mg²⁺

ADP

Εξοκινάση
γλυκοκινάση 1

6-φωσφορική -

D-γλυκόζη (G-6-P)

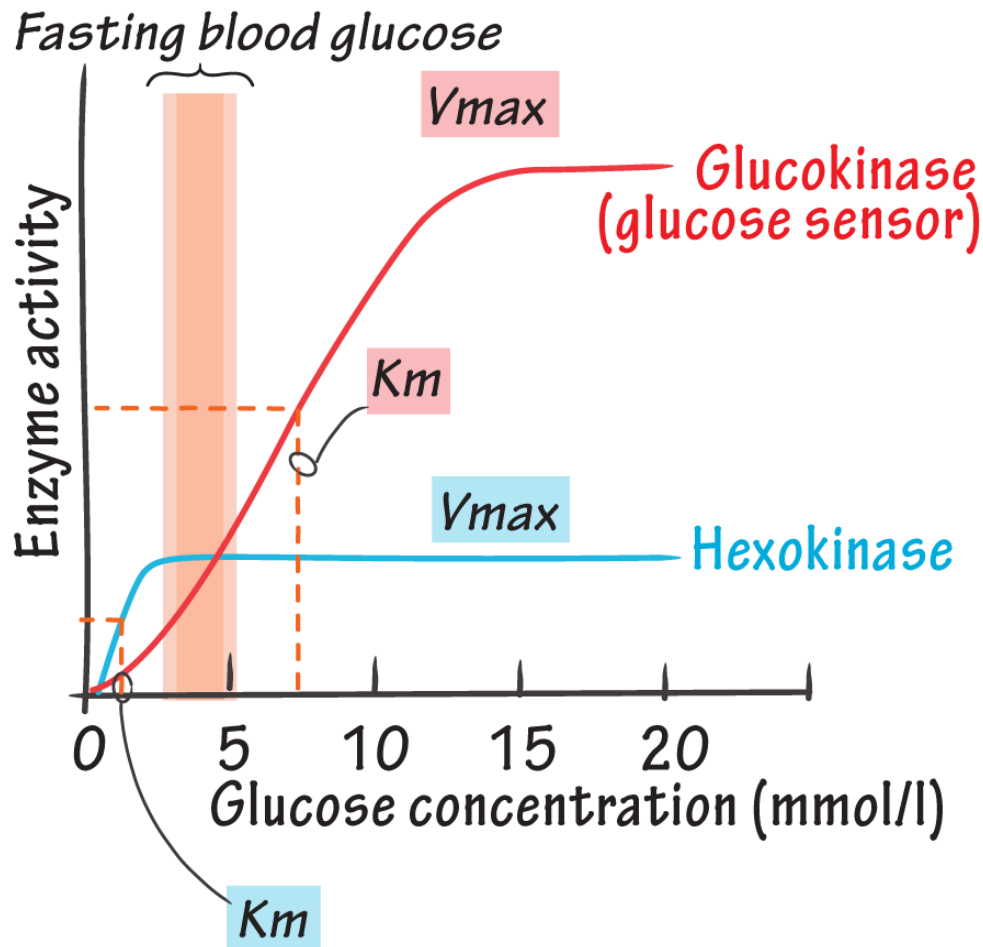


$$\Delta G = -33,9 \text{ kJ/mol}$$

Τα κυτταρικά πλεονεκτήματα της φωσφορυλίωσης της γλυκόζης:

- Η φωσφορυλίωση κρατά το υπόστρωμα μέσα το κύτταρο.
- Διατηρεί χαμηλή την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της γλυκόζης ευνοώντας τη διευκολυνόμενη διάχυση της γλυκόζης μέσα στο κύτταρο.
- Η ευνοϊκή θερμοδυναμική αυτής της πρώτης αντίδρασης την καθιστά σημαντική θέση ρύθμισης.

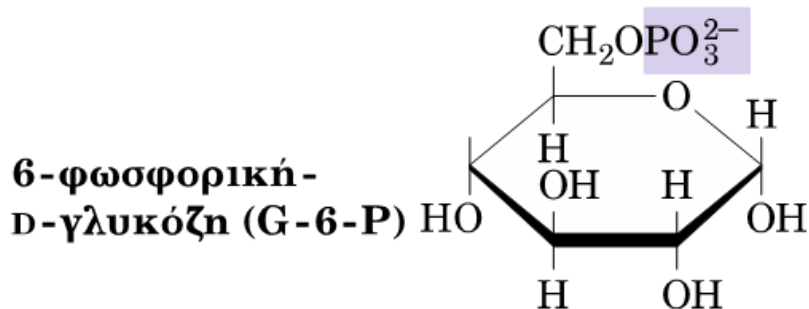
Τα ισοένζυμα της εξοκινάσης



- Υπάρχουν τέσσερα ισοένζυμα της εξοκινάσης στους περισσότερους ζωικούς ιστούς.
- Η εξοκινάση I είναι ο τύπος που επικρατεί στον εγκέφαλο.
- Η εξοκινάση στους σκελετικούς μυς είναι ένα μείγμα των τύπων I (70% έως 75%) και II (25% έως 30%).
- Η K_M για τη γλυκόζη είναι 0,03 mM για τον τύπο I και 0,3 mM για τον τύπο II.
- Συνεπώς, η εξοκινάση λειτουργεί πιο αποτελεσματικά σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος που είναι περίπου 4 mM.

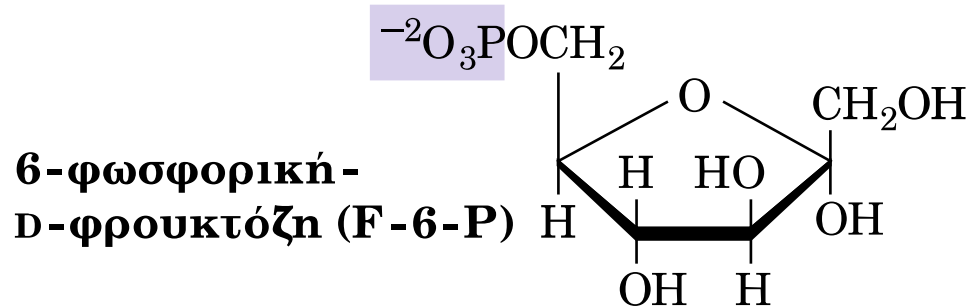
Το ισοένζυμο IV της εξοκινάσης, που ονομάζεται **γλυκοκινάση**, εκφράζεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ και το πάγκρεας. Η γλυκοκινάση γίνεται μεταβολικά σημαντική μόνο όταν τα επίπεδα της γλυκόζης του ήπατος αυξηθούν πολύ (για παράδειγμα μετά από την κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες), οδηγώντας την περίσσεια της γλυκόζης στις ηπατικές αποθήκες του γλυκογόνου.

ΦΑΣΗ 1^η Δεύτερη αντίδραση (Ισομερείωση της γλυκόζης)



$$\Delta G = -2,92 \text{ kJ/mol}$$

Φωσφογλυκοϊσομεράση ②

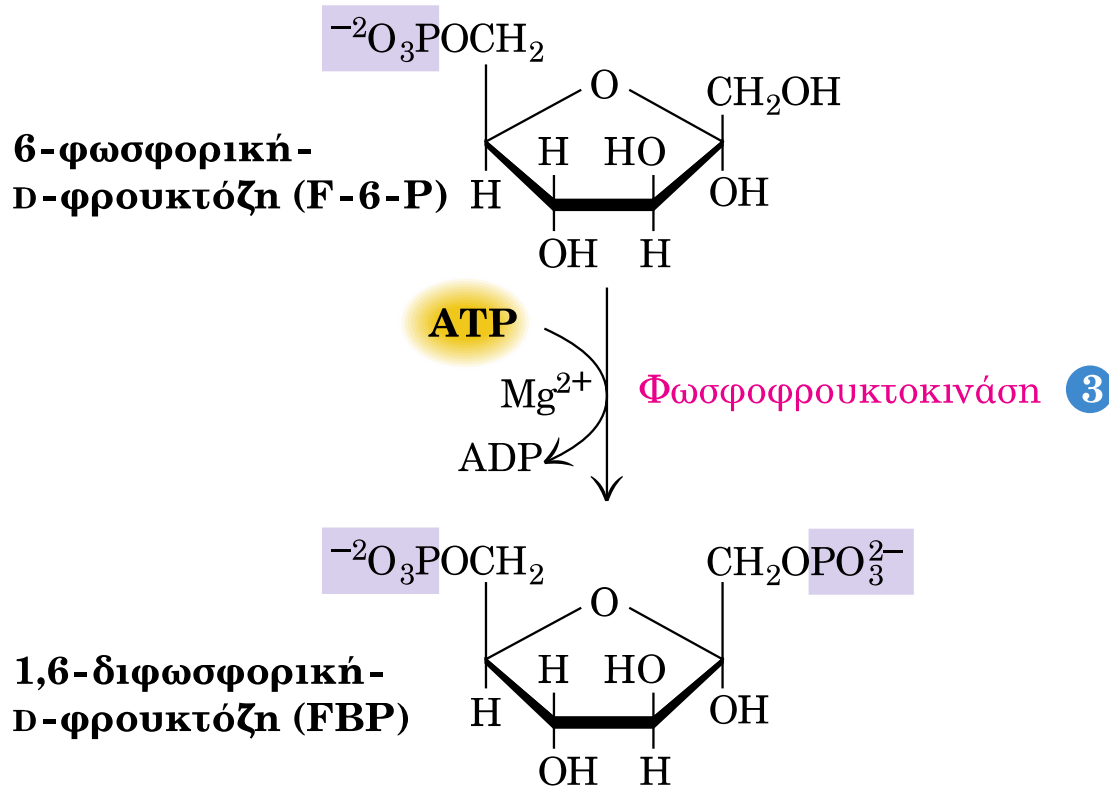


Αυτή η μικρή τιμή της ΔG σημαίνει ότι η αντίδραση βρίσκεται κοντά στην ισορροπία μέσα στο κύτταρο και εύκολα αντιστρέφεται.

Αυτή η αντίδραση είναι απαραίτητη για δύο λόγους.

- Πρώτον, το επόμενο βήμα της γλυκόλυσης είναι η φωσφορυλίωση στον C-1 και το ημιακεταλικό $-OH$ της γλυκόζης θα ήταν πιο δύσκολο να φωσφορυλιωθεί απ' ό,τι μια απλή πρωτοταγής υδροξυλομάδα.
- Δεύτερον, η ισομερείωση σε φρουκτόζη (με μια καρβονυλική ομάδα στη θέση 2) ενεργοποιεί τον C-3, διευκολύνοντας τη διάσπαση του δεσμού C-C κατά το τέταρτο βήμα της γλυκόλυσης.

ΦΑΣΗ 1^η Τρίτη αντίδραση (Φωσφορυλίωση της 6-P φρουκτόζης)

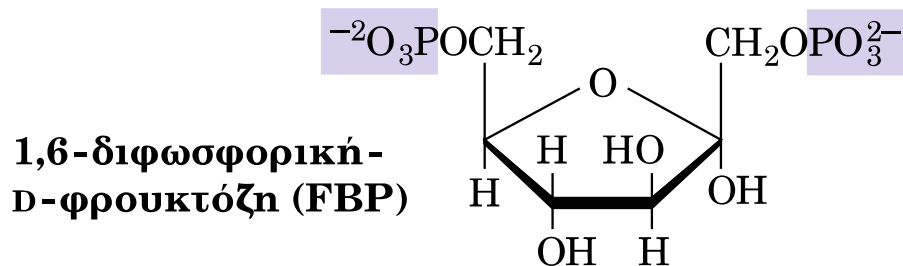


$$\Delta G = -18,8 \text{ kJ/mol}$$

Η ισορροπία της αντίδρασης της φωσφοφρουκτοκινάσης βρίσκεται μετατοπισμένη πολύ δεξιά.

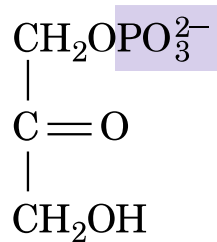
- Όπως η πρώτη αντίδραση δεσμεύει το κύτταρο να προσλάβει γλυκόζη, η αντίδραση της φωσφοφρουκτοκινάσης δεσμεύει το κύτταρο να μεταβολίζει τη γλυκόζη παρά να τη μετατρέψει σε κάποιο άλλο σάκχαρο ή να την αποθηκεύει.
- Η μεγάλη διαφορά ελεύθερης ενέργειας της αντίδρασης, την καθιστά την πιο σημαντική θέση ρύθμισης στο γλυκολυτικό μονοπάτι.

ΦΑΣΗ 1^η : 4^η αντίδραση (Αντίστροφη αλδολική συμπύκνωση)

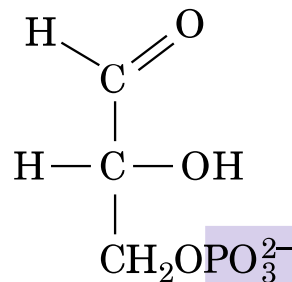


Αλδολάση της διφωσφορικής φρουκτόζης **4**

$$\Delta G = - 0,23 \text{ kJ/mol}$$



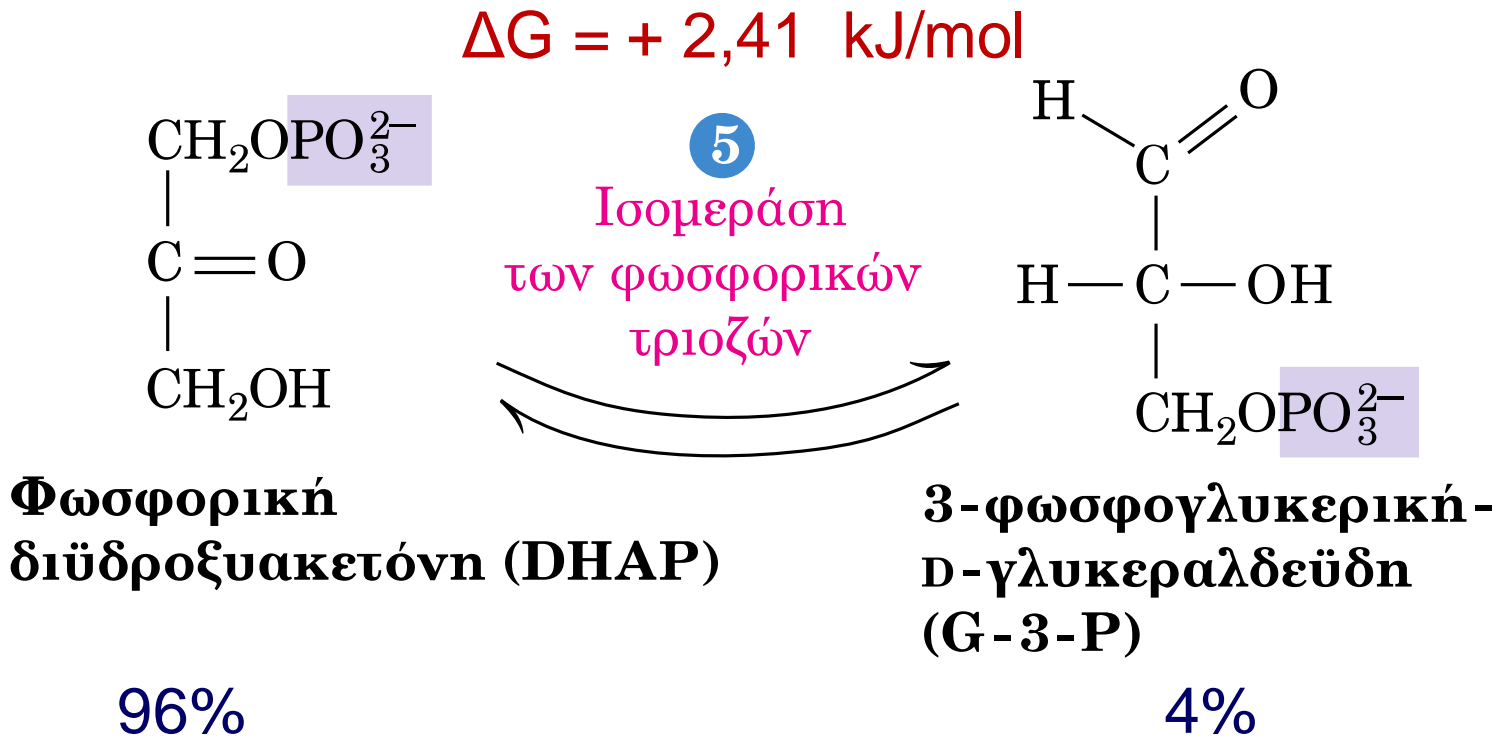
**Φωσφορική
διϋδροξυακετόνη (DHAP)**



**3-φωσφογλυκερική-
D-γλυκεραλδεϋδη
(G-3-P)**

Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, η αντίδραση ουσιαστικά είναι σε ισορροπία.

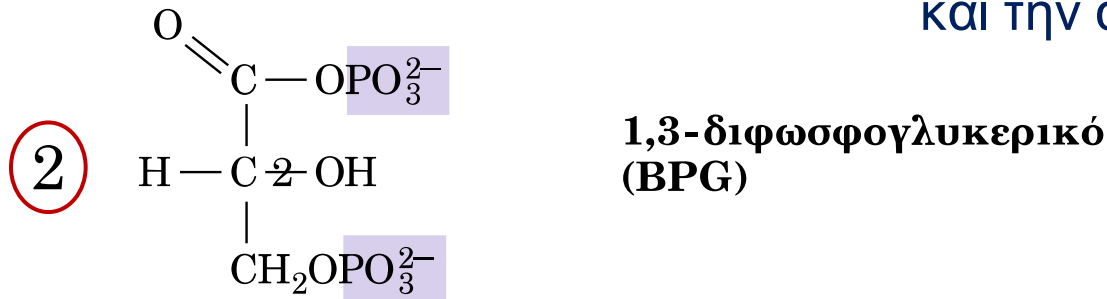
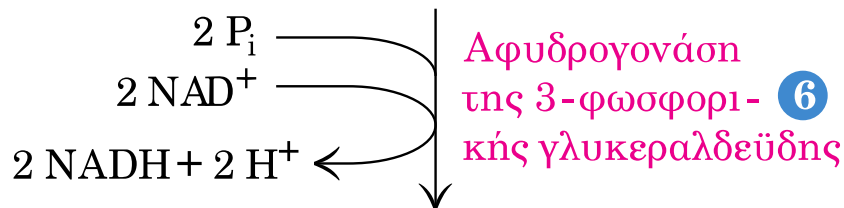
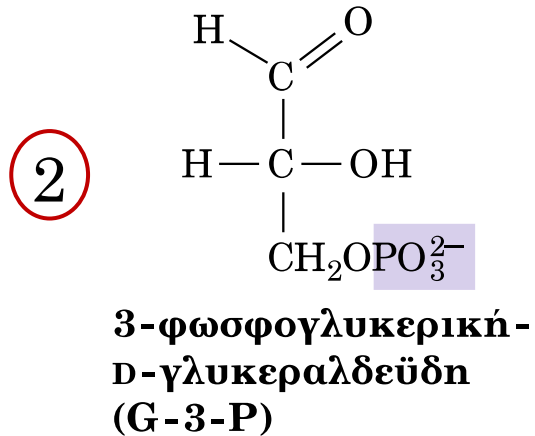
ΦΑΣΗ 1^η: 5^η αντίδραση (Ισομερείωση των φωσφορικών τριοζών)



Μεταβολικά ενεργή μορφή

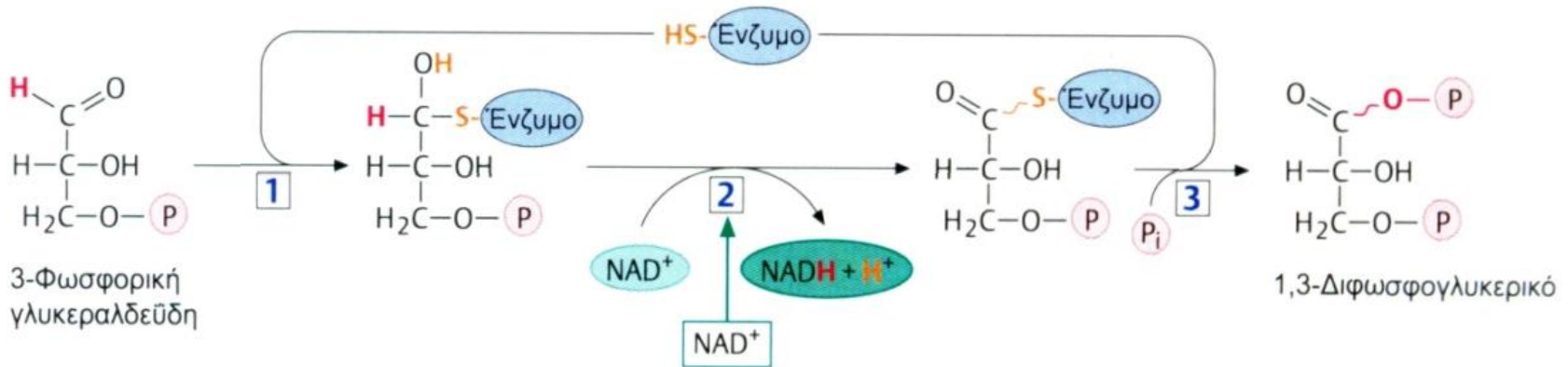
Αυτή η αντίδραση επιτρέπει και στα δύο προϊόντα της αντίδρασης της αλδολάσης να συνεχίσουν στο γλυκολυτικό μονοπάτι και στην ουσία καθιστά τα άτομα άνθρακα C-1, C-2 και C-3 του αρχικού μορίου της γλυκόζης ισοδύναμα με τα άτομα άνθρακα C-6, C-5 και C-4, αντίστοιχα.

ΦΑΣΗ 2^η: 6^η Αντίδραση (Φωσφορυλίωση συζευμένη με οξείδωση)



- Η μοναδική οξειδοαναγωγική αντίδραση της γλυκόλυσης.
- Η ενέργεια που αποδίδεται από τη μετατροπή μιας αλδεϋδης σε καρβοξυλικό οξύ χρησιμοποιείται για την παραγωγή μιας φωσφορικής ένωσης υψηλής ενέργειας, του 1,3-διφωσφογλυκερικού, και την αναγωγή του NAD⁺.

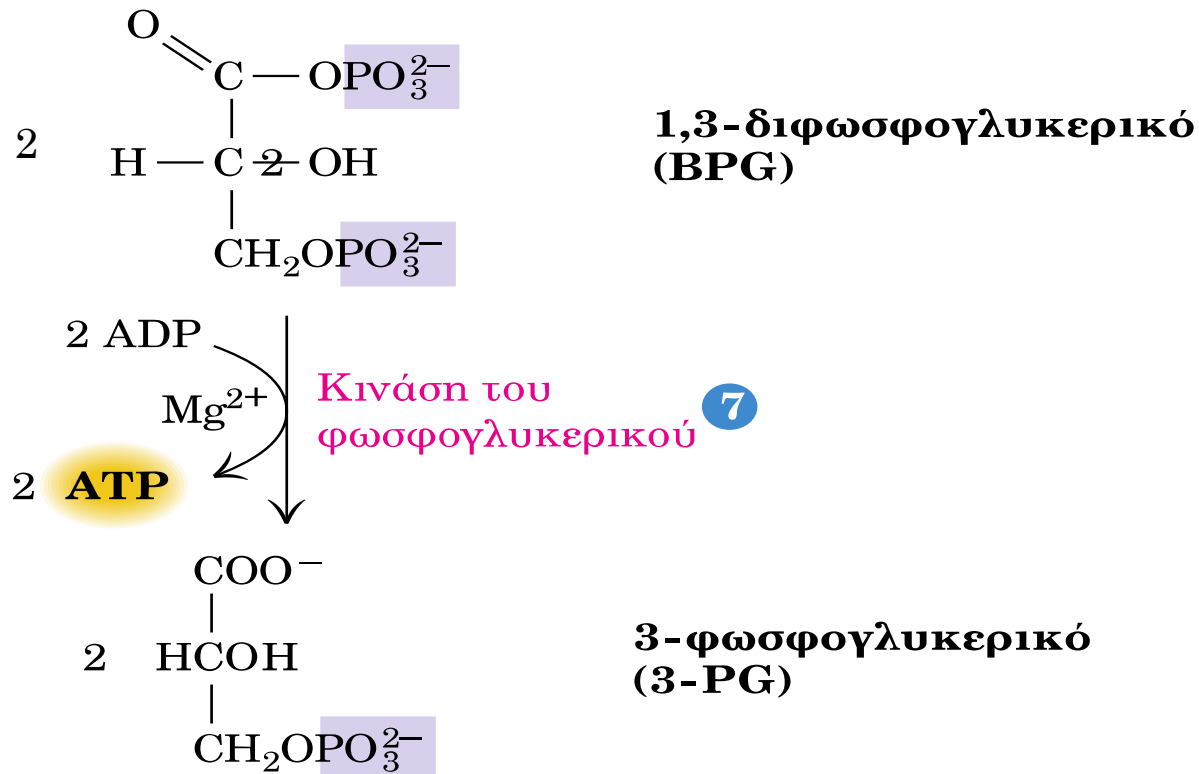
Μηχανισμός της αντίδρασης φωσφορυλίωσης του υποστρώματος με δημιουργία δεσμού υψηλής ενέργειας.



1. Η αλδεϋδομάδα της 3-P γλυκεραλδεϋδης αντιδρά με την σουλφυδρυλική ομάδα της Cys149 του ενζύμου και σχηματίζεται μια θειοημιακετάλη.
2. Η δομή αυτή οξειδώνεται από το NAD⁺ που βρίσκεται συνδεδεμένο επάνω στο ένζυμο, οπότε σχηματίζεται ένας θειεστέρας πλούσιος σε ενέργεια.
3. Ο θειεστέρας φωσφολύεται από το P_i, οπότε απελευθερώνεται το 1,3- διφωσφογλυκερινικό και αναγεννάτε το ένζυμο.

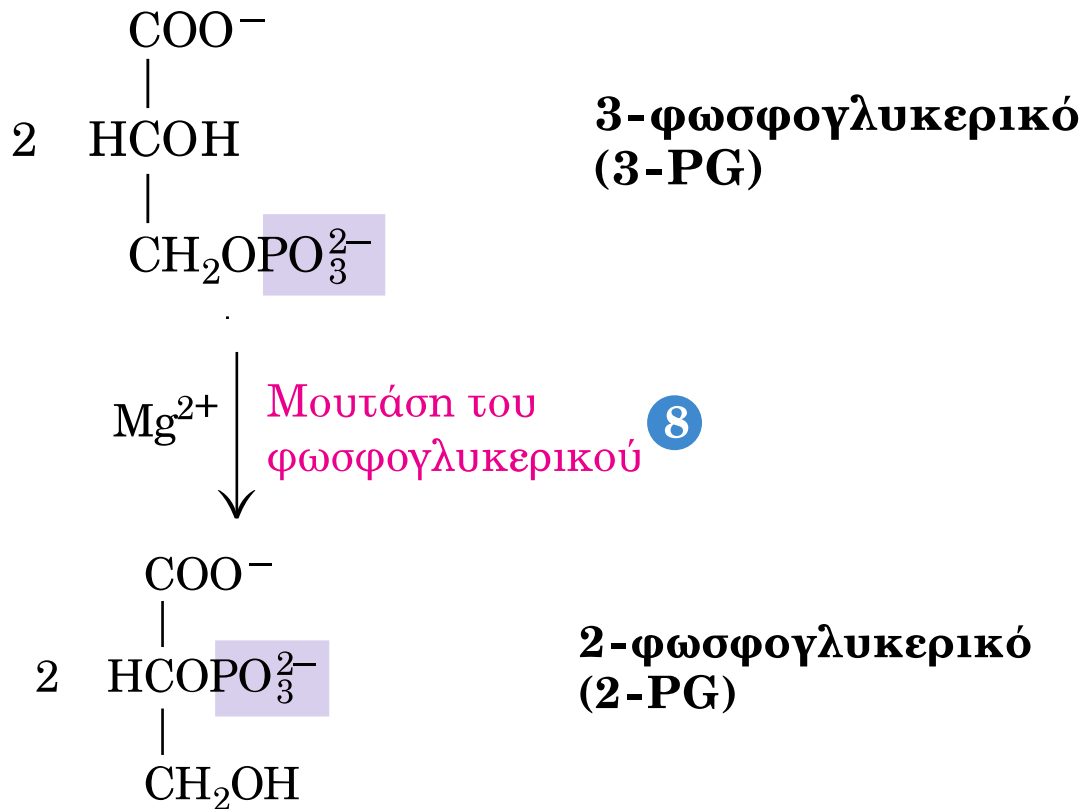
Το NADH που παράγεται πάνω στο ένζυμο είναι χαλαρότερα συνδεδεμένο και έτσι αντικαθίσταται από το NAD⁺ του διαλύματος.

ΦΑΣΗ 2^η : 7^η Αντίδραση (Μεταφορά φωσφορικής ομάδας)



- Η κινάση του φωσφογλυκερικού μεταφέρει μία φωσφορική ομάδα από το 1,3-διφωσφογλυκερικό στο ADP για τον σχηματισμό ενός ATP.
- Παρά την πολύ αρνητική τιμή της $\Delta G_0'$, η αντίδραση της κινάσης του φωσφογλυκερικού βρίσκεται σε ισορροπία στα ερυθροκύτταρα ($\Delta G = 0,1 \text{ kJ/mol}$).

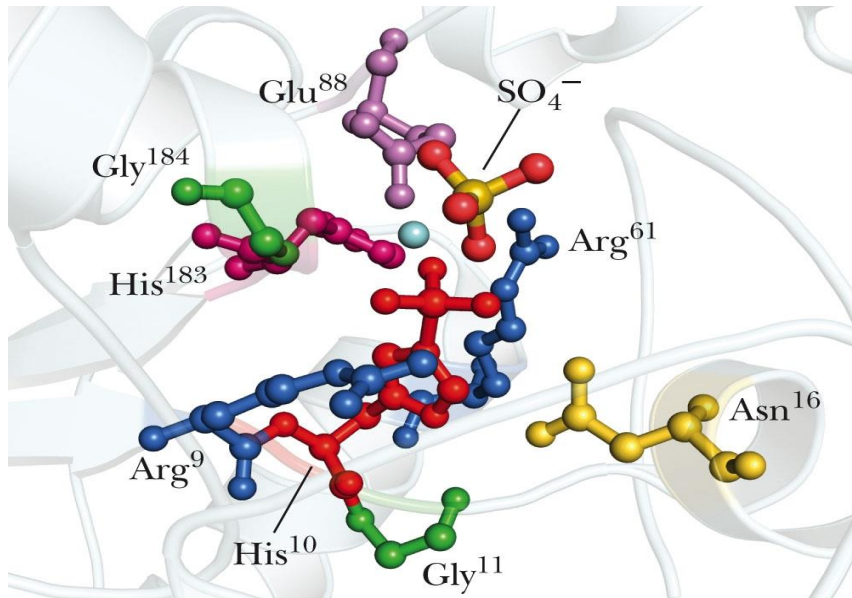
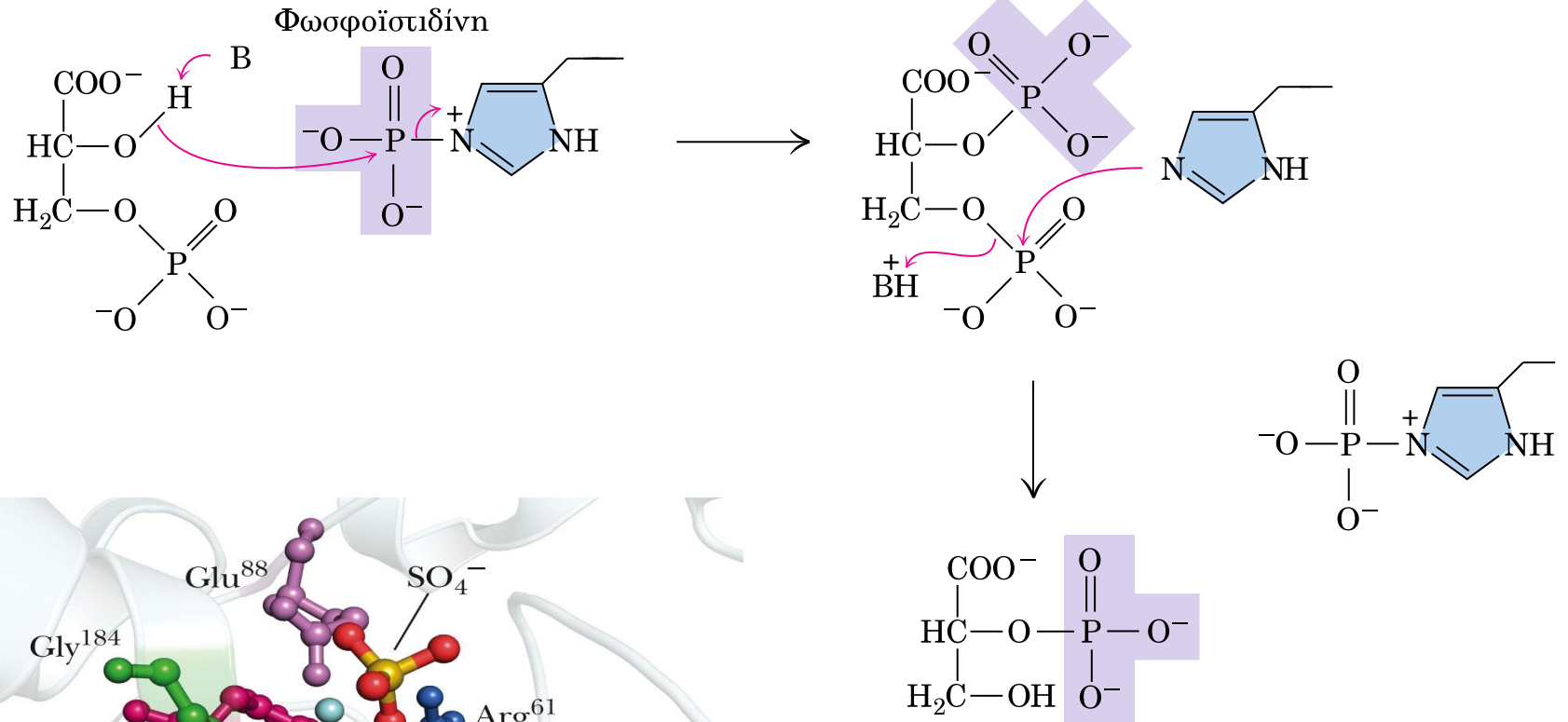
ΦΑΣΗ 2^η : 8^η Αντίδραση (ενδομοριακή μετακίνηση φωσφορικής ομάδας)



Ο όρος μουτάση χρησιμοποιείται για ένζυμα, τα οποία καταλύουν τη μετακίνηση μιας λειτουργικής ομάδας μέσα σε ένα μόριο υποστρώματος.

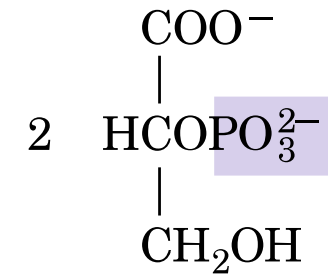
Η διαφορά της ελεύθερης ενέργειας αυτής της αντίδρασης είναι πολύ μικρή υπό τις κυτταρικές συνθήκες ($\Delta G = 0,83 \text{ kJ/mol}$ στα ερυθροκύτταρα).

Ο μηχανισμός της αντίδρασης της μούτάσης του φωσφογλυκερικού

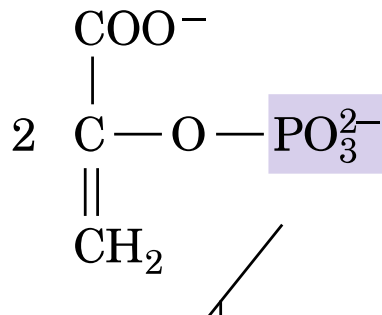
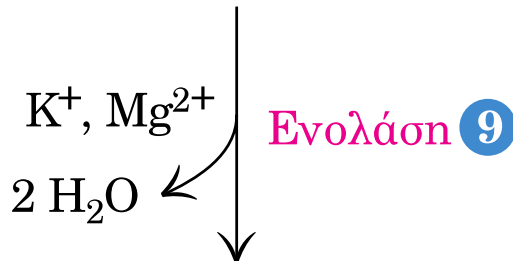


Η καταλυτική His¹⁸³ στο ενεργό κέντρο της μούτάσης του φωσφογλυκερικού της *E. coli*. Το ένζυμο απαιτεί μια μικρή ποσότητα 2,3-BPG για να φωσφορυλιώσει την ιστοιδίνη προτού προχωρήσει η αντίδραση.

ΦΑΣΗ 2^η : 9^η Αντίδραση (Αφυδάτωση)



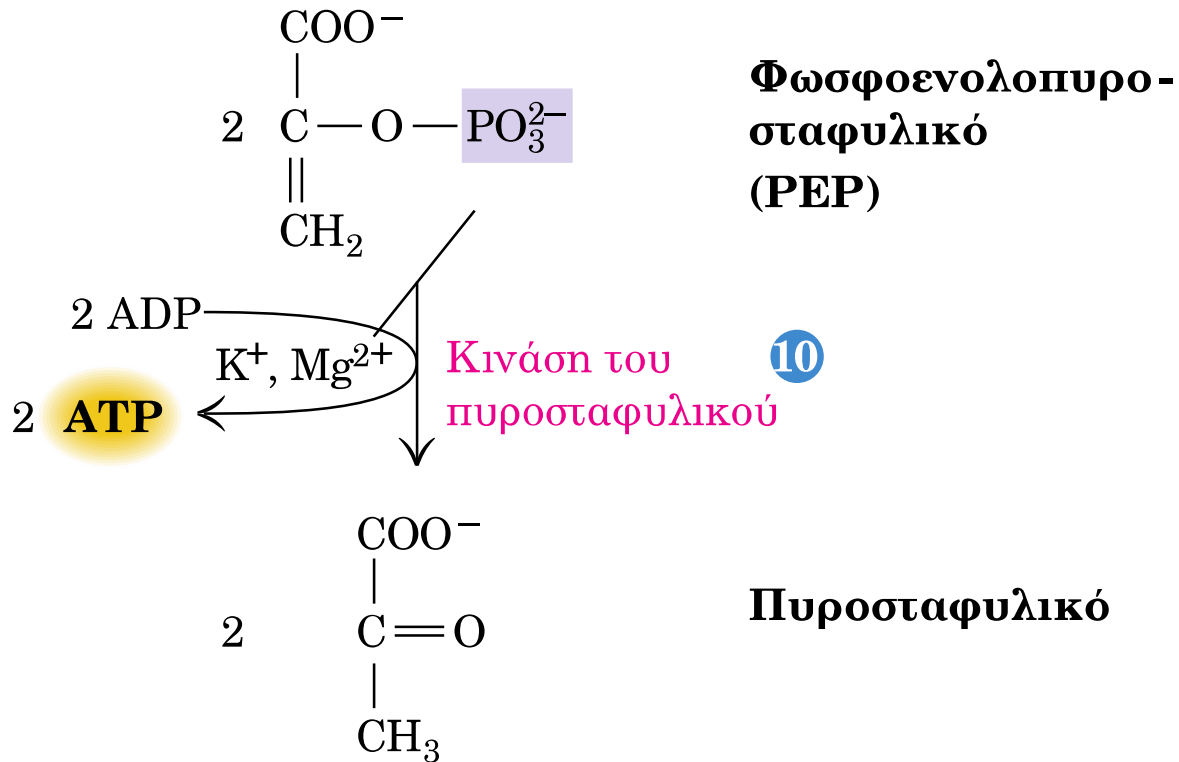
**2-φωσφογλυκερικό
(2-PG)**



**Φωσφοενολοπυρο-
σταφυλικό
(PEP)**

- Η αντίδραση αυτή σχηματίζει ένα φωσφορικό υψηλής ενέργειας κατά την προετοιμασία για τη σύνθεση του ATP.
- Σε κυτταρικές συνθήκες η ΔG είναι πολύ κοντά στο μηδέν.

ΦΑΣΗ 2^η : 10^η Αντίδραση (Μεταφορά φωσφορικής ομάδας)



- Η K_{eq} στους 25°C είναι $3,63 \times 10^5$ και είναι σαφές ότι η αντίδραση της κινάσης του πυροσταφυλικού είναι μετατοπισμένη πολύ προς τα δεξιά.
- Η πολύ υψηλή αρνητική τιμή ΔG (στα ερυθροκύτταρα, $-23,0 \text{ kJ/mol}$) καθιστά την αντίδραση κατάλληλο στόχο ρύθμισης της γλυκόλυσης.

Αντιδράσεις της γλυκόλυσης

Βήμα	Αντίδραση
1	Γλυκόζη + ATP \rightarrow 6-φωσφορική γλυκόζη + ADP + H ⁺
2	6-Φωσφορική γλυκόζη \rightleftharpoons 6-φωσφορική φρουκτόζη
3	6-Φωσφορική φρουκτόζη + ATP \rightarrow 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 ⁺ \rightarrow πυροσταφυλικό + ATP