

Χρησιμοποιούνται άλλα υποστρώματα, πλην της γλυκόζης, στη γλυκόλυση;

- Στο γλυκολυτικό μονοπάτι που περιγράψαμε μπορούν να εισέλθουν και άλλα σάκχαρα, με την προϋπόθεση ότι θα μετατραπούν από τα κατάλληλα ένζυμα, σε ενδιάμεσα της γλυκόλυσης.
- Εκτός της γλυκόζης και άλλα σάκχαρα μπορούν να είναι υποστρώματα της γλυκόλυσης
- Η φρουκτόζη που λαμβάνεται μέσω της διατροφής αποικοδομείται σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ με μία **μη ρυθμιζόμενη** διαδικασία η οποία παρακάμπτει την αντίδραση της φωσφοφρουκτοκινάσης.
- Η μαννόζη διοχετεύεται στη γλυκόλυση με αρκετά συμβατικά μέσα
- Η γαλακτόζη είναι πιο ενδιαφέρουσα – το μονοπάτι Leloir "μετατρέπει" τη γαλακτόζη σε γλυκόζη – περίπου....

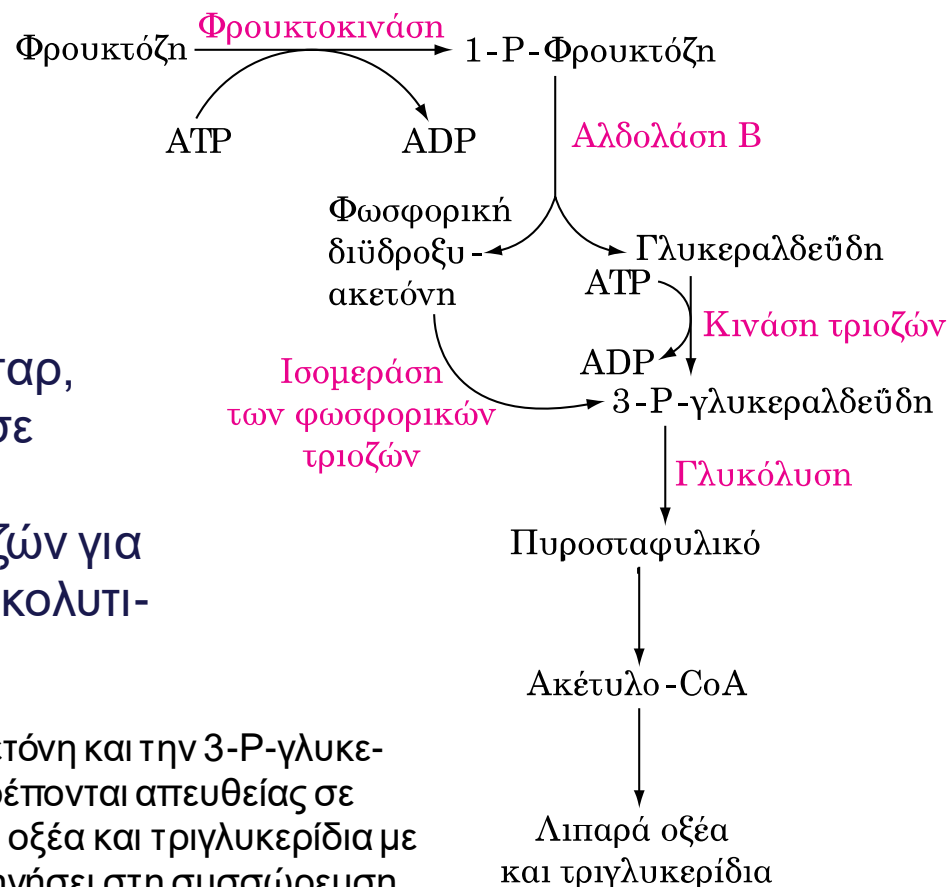
Ο καταβολισμός της φρουκτόζης στο ήπαρ δεν ρυθμίζεται και μπορεί να είναι επιβλαβής

Η φρουκτόζη που λαμβάνεται με τη δίαιτα αποικοδομείται αποκλειστικά στο ήπαρ με μια μη-ρυθμιζόμενη διαδικασία, η οποία παρακάμπτει την αντίδραση της PFK.

Η αλδολάση Β, που είναι μοναδική στο ήπαρ, μετατρέπει την 1-φωσφορική φρουκτόζη σε γλυκεραλδεΐδη, η οποία πρέπει να φωσφορυλιωθεί από την κινάση των τριοζών για να συνεχίσει τον καταβολισμό της στο γλυκολυτικό μονοπάτι.

Το μεγαλύτερο μέρος από τη φωσφορική διϋδροξυακετόνη και την 3-P-γλυκεραλδεΐδη που παράγονται από την φρουκτόζη μετατρέπονται απευθείας σε πυροσταφυλικό και ακέτυλο-CoA και έπειτα σε λιπαρά οξέα και τριγλυκερίδια με μια μη-ρυθμιζόμενη διαδικασία, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ.

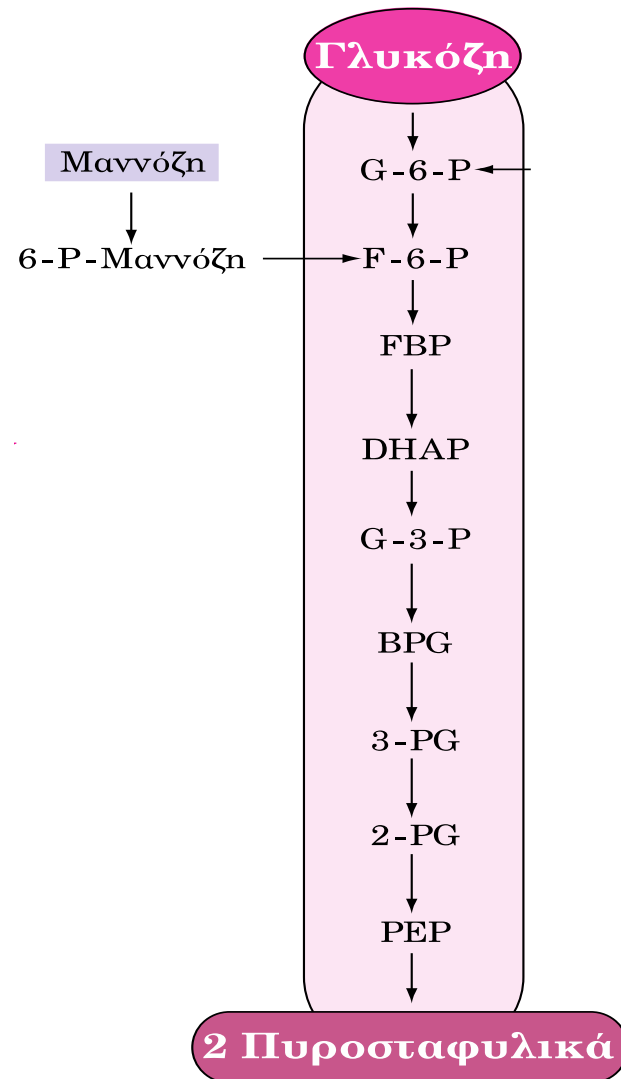
Κατά συνέπεια, δίαιτες που είναι πλούσιες σε φρουκτόζη μπορούν να προκαλέσουν τη νόσο του λιπώδους ήπατος και τελικά κίρρωση. Το ηπατικό λίπος μπορεί επίσης να ελευθερωθεί στην κυκλοφορία και να οδηγήσει στη συσσώρευση λίπους μέσα στα λιπώδη κύτταρα άλλων ιστών.



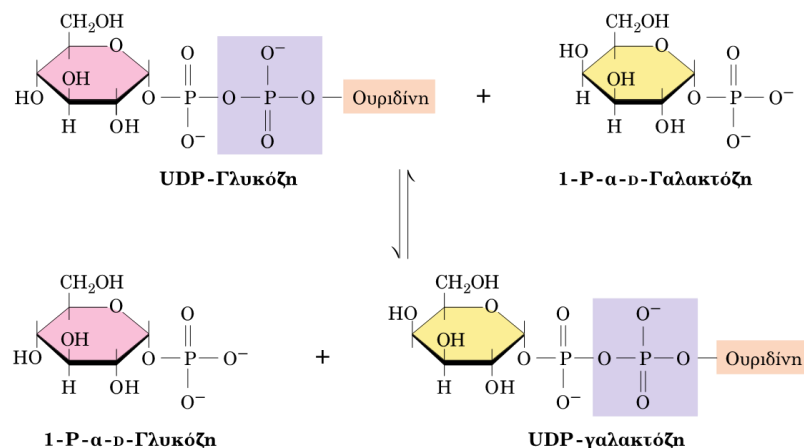
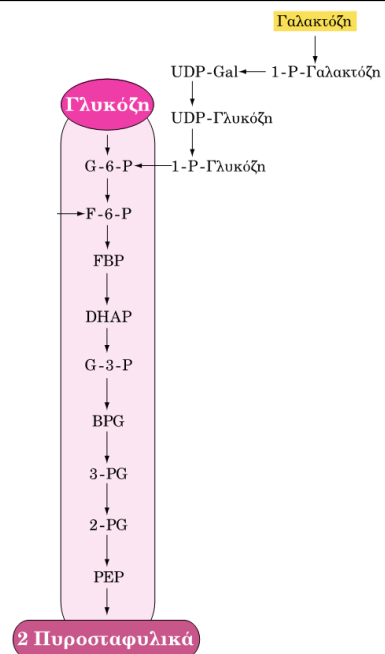
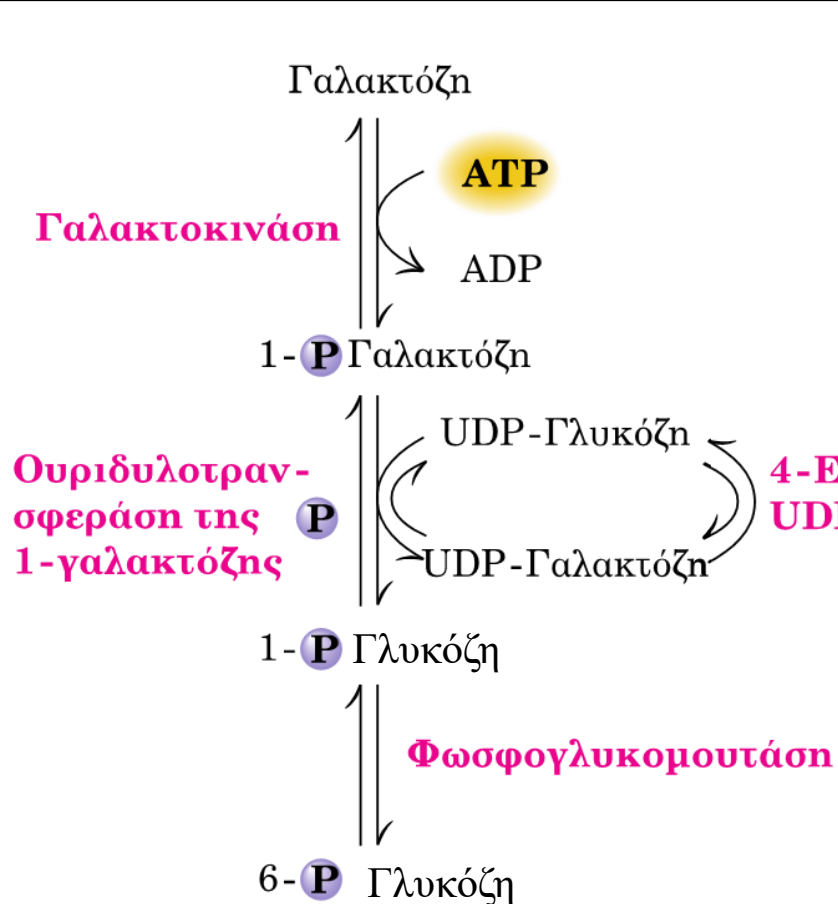
Η μαννόζη εισέρχεται στη γλυκόλυση σε δυο βήματα

Ένα άλλο απλό σάκχαρο που εισέρχεται στη γλυκόλυση στο ίδιο σημείο όπως η φρουκτόζη είναι η **μαννόζη**, η οποία συναντάται σε πολλές γλυκοπρωτεΐνες, γλυκολιπίδια και πολυσακχαρίτες.

Η μαννόζη επίσης φωσφορυλιώνεται από την εξοκινάση με τη χρήση ATP και η 6-φωσφορική μαννόζη που παράγεται απ' αυτή την αντίδραση μετατρέπεται σε 6-φωσφορική φρουκτόζη από την **φωσφομαννοϊσομεράση**.

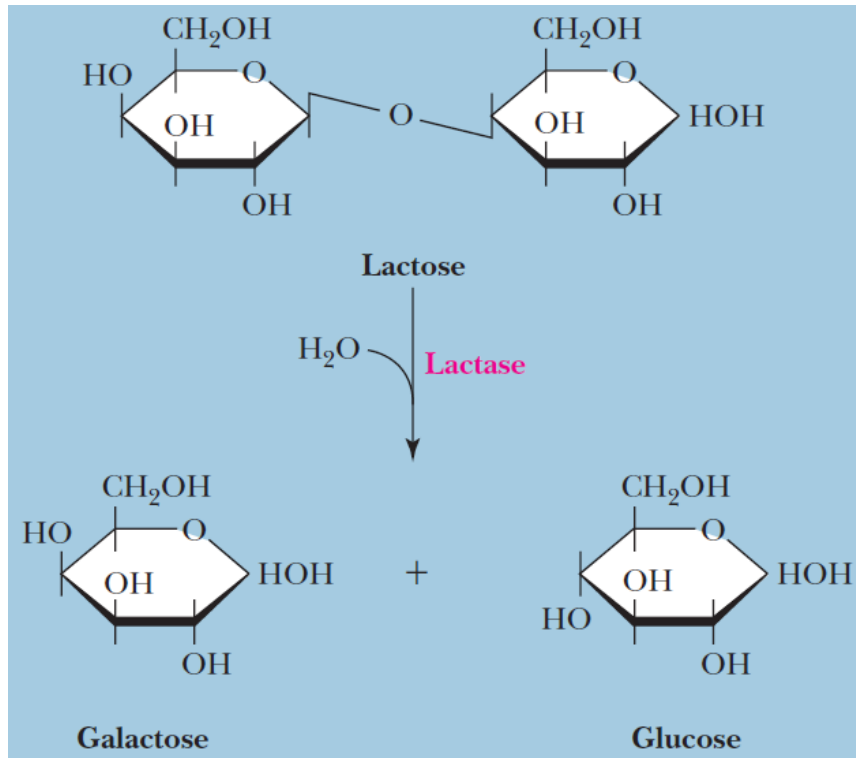


Η γαλακτόζη εισέρχεται στη γλυκόλυση μέσω του μονοπατιού Leloir



Η αντίδραση της ουριδυλοτρανσφεράσης της 1-φωσφορικής γαλακτόζης

Μεταβολισμός της λακτόζης - Δυσανεξία



Επί τοις εκατό ποσοστό του πληθυσμού με ανθεκτικότητα στη λακτάση

Χώρα	Ανθεκτικότητα στη λακτάση (%)
Σουηδία	99
Δανία	97
Ηνωμένο Βασίλειο (Σκωτία)	95
Γερμανία	88
Αυστραλία	82
Ηνωμένες Πολιτείες (Αϊόβα)	81
Ισπανία	72
Ιορδανία	21
Ελλάδα	12
Ιαπωνία	10
Αυτόχθονες Αμερικανοί	5

Μια πολύ κοινή μεταβολική διαταραχή, η δυσανεξία στη λακτόζη, οφείλεται στην αδυναμία πέψης της λακτόζης εξαιτίας της απουσίας του ενζύμου **λακτάση** (lactase) στο έντερο των ενηλίκων.

Παρατηρείται στις περισσότερες περιοχές του κόσμου (αξιοσημείωτες εξαιρέσεις είναι μερικές περιοχές της Αφρικής και της βόρειας Ευρώπης). Τα συμπτώματα αυτής της νόσου, που είναι η διάρροια και η γενική αδιαθεσία, μπορούν να μετριαστούν εξαιρώντας το γάλα από τη διαίτα.

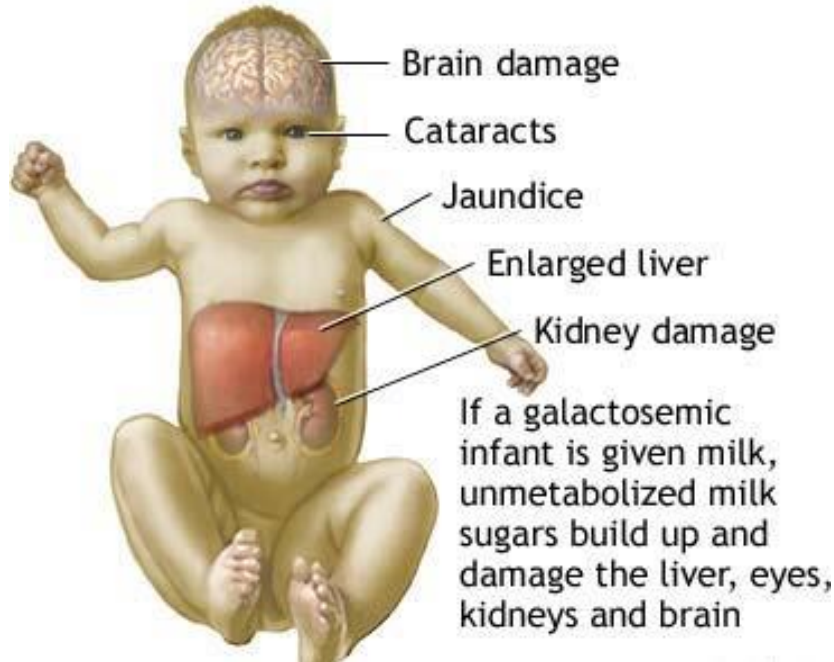
Γαλακτοζαιμία

Στην κλασική γαλακτοζαιμία η απουσία της 1-P γλυκοζο-ουριδυλο-τρανσφεράσης, έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της 1-P γαλακτόζης. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου οφείλονται στην τοξικότητα του μεταβολίτη αυτού.

Συχνότητα: 1: 65.000

Κληρονομικότητα: Αυτοσωματική υπολειπόμενη.

Σπανιότερες μορφές γαλακτοζαιμίας οφείλονται σε έλλειψη της γαλακτοκινάσης.

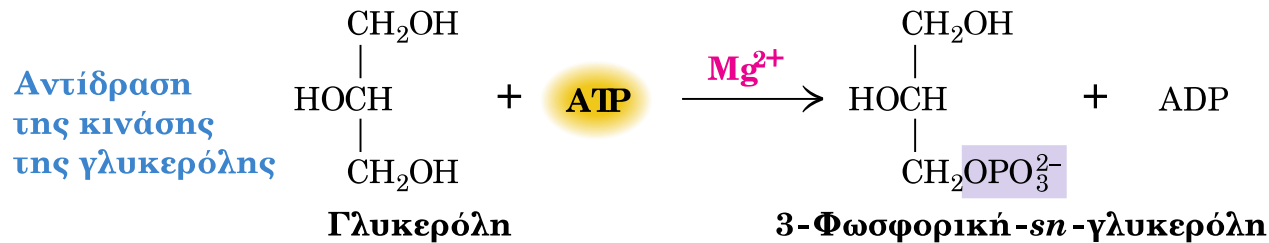


Νεογνά με γαλακτοζαιμία παρουσιάζουν διαταραγμένη διανοητική ανάπτυξη, έμετο, ηπατομεγαλία, καταράκτη, ελαττωμένη νεφρική λειτουργία.

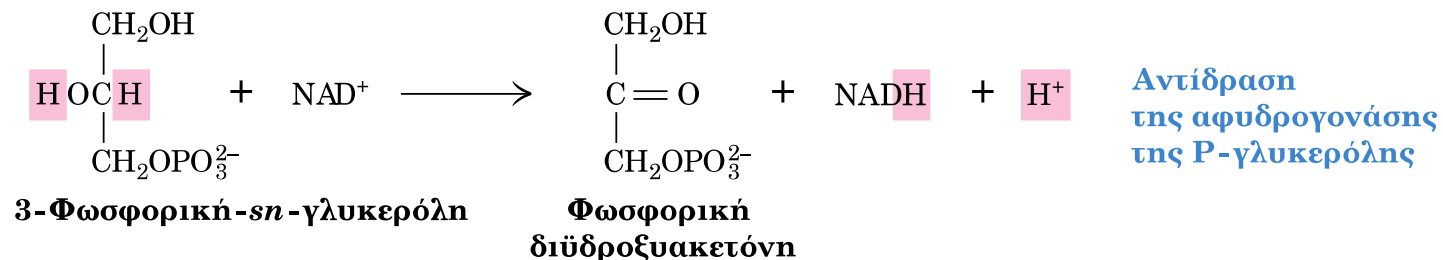
Θετικό Clinitest σε παιδί με κλινικά συμπτώματα γαλακτοζαιμίας επιβάλλει την αφαίρεση της γαλακτόζης και λακτόζης από τη διατροφή, μέχρι την οριστική διάγνωση που βασίζεται στη μέτρηση της ενζυμικής ενεργότητας της 1-P γλυκοζο-ουριδυλο-τρανσφεράσης στα ερυθροκύτταρα.

Η γλυκερόλη μπορεί επίσης να εισέλθει στη γλυκόλυση

Η γλυκερόλη, η οποία παράγεται σε σημαντικά ποσά από την αποικοδόμηση των τριγλυκεριδίων, μπορεί να μετατραπεί σε 3-φωσφορική γλυκερόλη με τη δράση της **κινάσης της γλυκερόλης**.



Στη συνέχεια να οξειδωθεί σε φωσφορική διϋδροξυακετόνη με τη δράση της **αφυδρογονάσης της φωσφορικής γλυκερόλης** που χρησιμοποιεί ως συνένζυμο το NAD^+ .



Η κατ' αυτόν τον τρόπο παραγόμενη φωσφορική διϋδροξυακετόνη εισέρχεται στο γλυκολυτικό μονοπάτι ως υπόστρωμα της ισομεράσης των φωσφορικών τριοζών.

ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

- Η ικανότητα σύνθεσης γλυκόζης από κοινούς μεταβολίτες είναι πολύ σημαντική για τους περισσότερους οργανισμούς.
- Ο ανθρώπινος μεταβολισμός, για παράδειγμα, καταναλώνει περίπου 160 ± 20 γραμμάρια γλυκόζης ανά ημέρα, περίπου το 75% αυτού στον εγκέφαλο.
- Τα σωματικά υγρά φέρουν μόνο περίπου 20 γραμμάρια περίπου ελεύθερης γλυκόζης και οι αποθήκες γλυκογόνου κανονικά μπορούν να παρέχουν μόνο περίπου 180 έως 200 γραμμάρια περίπου της ελεύθερης γλυκόζης.
- Συνεπώς, η ποσότητα αυτή επαρκεί μόνο για λίγο περισσότερο από μια ημερήσια παροχή γλυκόζη.
- Εάν δεν λαμβάνεται γλυκόζη μέσω της διατροφής, ο οργανισμός πρέπει να παράγει νέα γλυκόζη από μη υδατανθρακικούς πρόδρομους μεταβολίτες.
- Ο όρος για αυτή τη δραστηριότητα είναι η **γλυκονεογένεση, η οποία σημαίνει την παραγωγή (γένεση) νέας (νεο) γλυκόζης.**
- Οι κύριες θέσεις γλυκονεογένεσης στους ζωικούς οργανισμούς είναι το ήπαρ (90%) και τα νεφρά (10%).
- Η γλυκόζη που παράγεται απελευθερώνονται στο αίμα και στη συνέχεια απορροφάται από τον εγκέφαλο, την καρδιά, τους μύς, και τα ερυθρά αιμοσφαίρια για να καλύψουν τις μεταβολικές τους ανάγκες.

Τα υποστρώματα για τη γλυκονεογένεση

- Εκτός από το **πυροσταφυλικό και το γαλακτικό**, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλοι πρόδρομοι μη υδατανθρακικοί μεταβολίτες ως υποστρώματα για τη γλυκονεογένεση στα ζώα.
- Αυτοί περιλαμβάνουν τα περισσότερα από τα **αμινοξέα**, τη **γλυκερόλη** και όλα τα **ενδιάμεσα προϊόντα κύκλου του κιτρικού οξέος**.
- Από την άλλη πλευρά, τα λιπαρά οξέα δεν αποτελούν υποστρώματα για τη γλυκονεογένεση, επειδή τα περισσότερα λιπαρά οξέα παράγουν μόνο ακετυλο-CoA κατά την αποικοδόμηση τους και τα ζώα δεν μπορούν να πραγματοποιήσουν καθαρή σύνθεση σακχάρων από ακετυλο-CoA.
- Η λυσίνη και η λευκίνη είναι τα μόνα αμινοξέα που δεν είναι υποστρώματα για τη γλυκονεογένεση γιατί κατά την αποικοδόμησή τους παράγουν μόνο ακετυλο-CoA.
- Σημειώστε επίσης ότι το ακετυλο-CoA μπορεί να αποτελέσει υπόστρωμα για τη γλυκονεογένεση στα φυτά όταν λειτουργεί ο γλυοξυλικός κύκλος.

Η γλυκονεογένεση δεν είναι απλώς η αντιστροφή της γλυκόλυσης

Κατά κάποιον τρόπο, η γλυκονεογένεση είναι η αντιστροφή ή η αντίθετη διαδικασία της γλυκόλυσης.

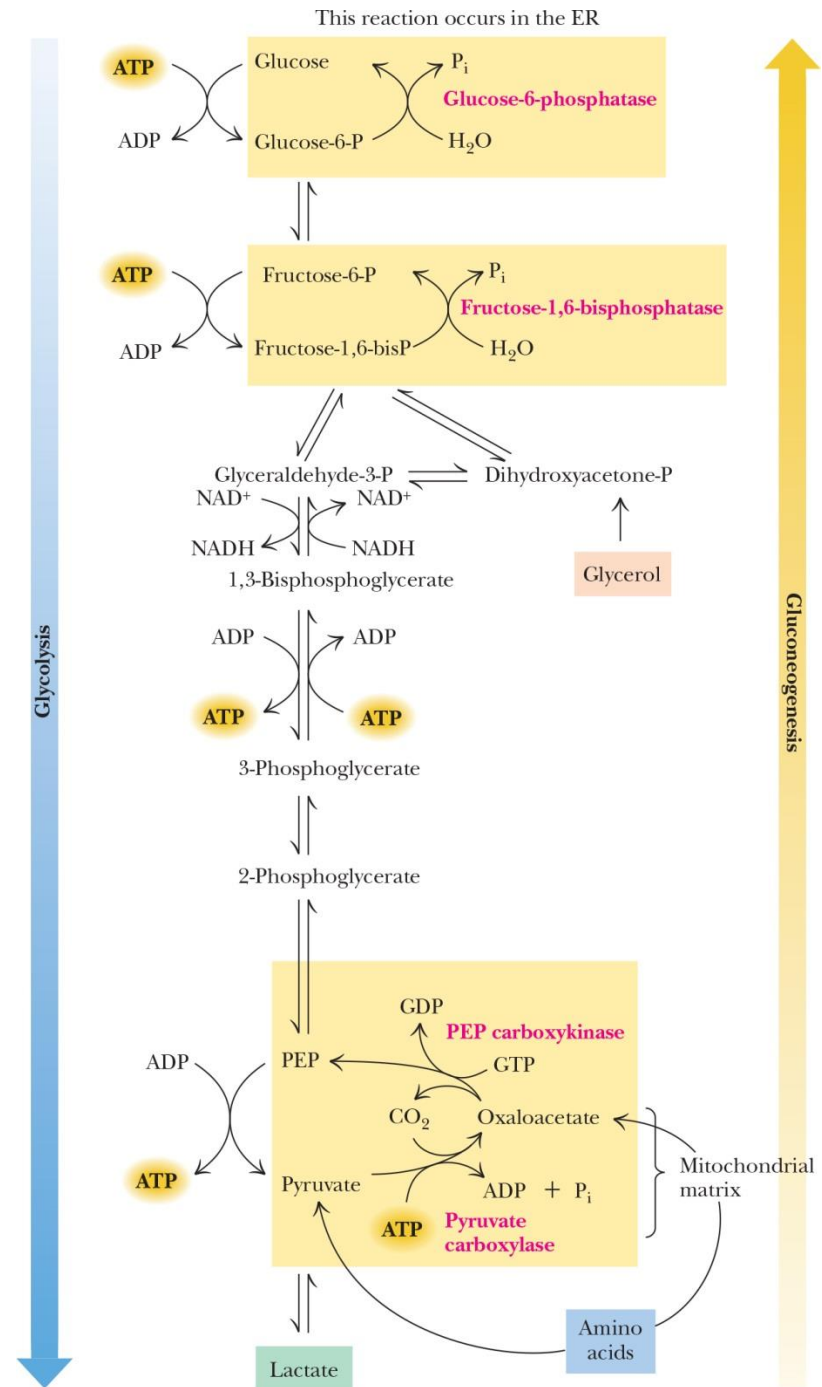
- Η γλυκόζη συντίθεται, δεν καταβολίζεται,
- το ATP καταναλώνεται, δεν παράγεται
- και το NADH οξειδώνεται σε NAD⁺ αντί να συμβαίνει το αντίστροφο.

Εντούτοις, η γλυκονεογένεση δεν μπορεί να είναι απλώς το αντίστροφο της γλυκόλυσης, για δύο λόγους.

- Πρώτον, η γλυκόλυση είναι εξεργονική με ΔG° περίπου -74kJ/mol . Εάν η γλυκονεογένεση ήταν απλώς η αντίστροφη διαδικασία, θα ήταν ισχυρά ενδεργονική και δεν θα προχωρούσε αυθόρμητα.
- Δεύτερον, οι διαδικασίες της γλυκόλυσης και της γλυκονεογένεσης πρέπει να ρυθμίζονται με αντίστροφο τρόπο έτσι ώστε όταν η γλυκόλυση είναι ενεργή, η γλυκονεογένεση να αναστέλλεται και αντίστροφα.

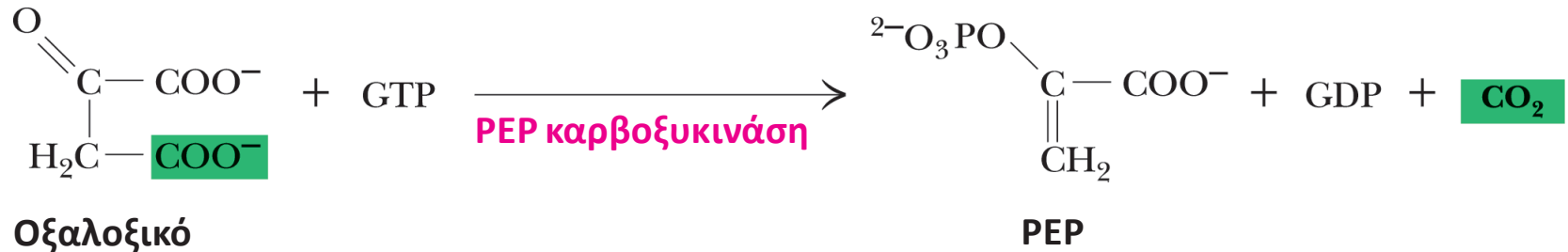
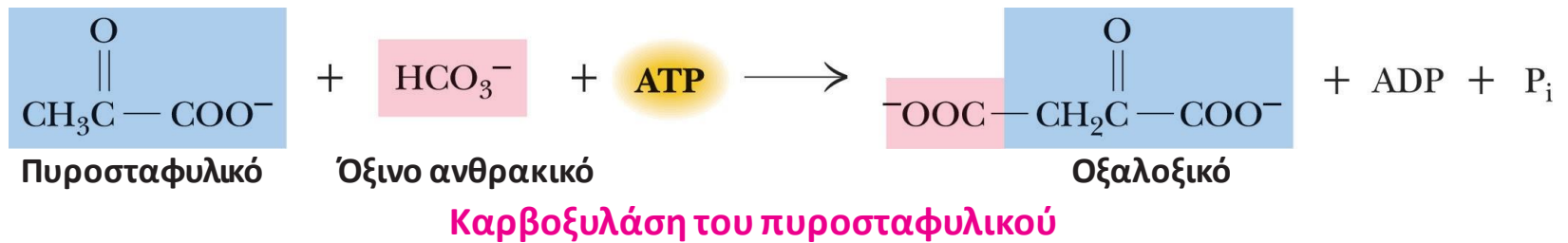
Η γλυκονεογένεση επιστρατεύει τέσσερις διαφορετικές αντιδράσεις, που καταλύονται από τέσσερα διαφορετικά ένζυμα, για τα τρία βήματα της γλυκόλυσης που είναι πολύ εξεργονικά (και αυστηρά ρυθμιζόμενα).

Στην ουσία, επτά από τα δέκα βήματα της γλυκόλυσης είναι απλά αντιστραμμένα στη γλυκονεογένεση.



Οι αποκλειστικές για τη γλυκονεογένεση αντιδράσεις

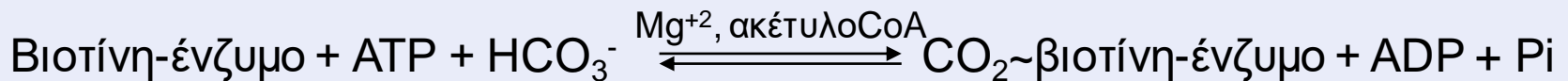
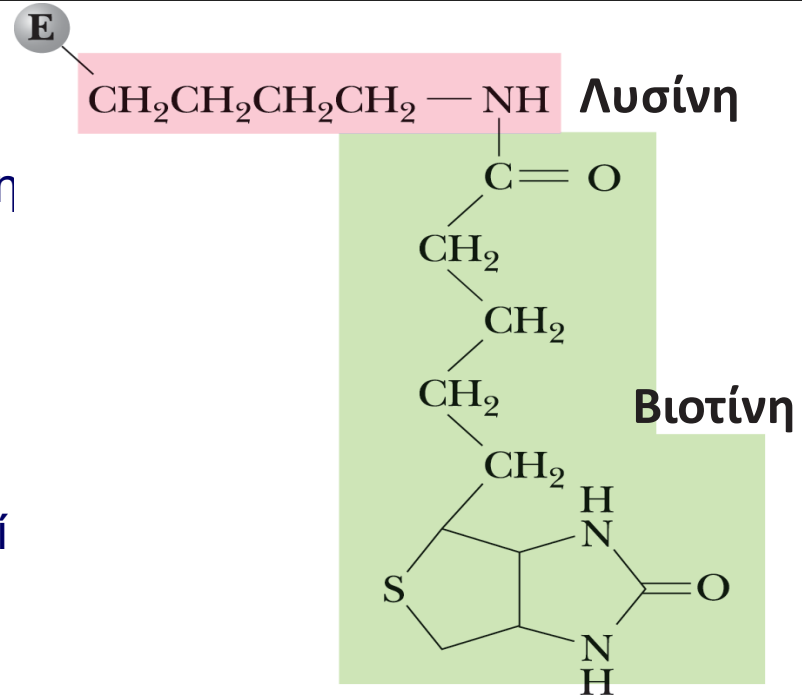
Η μετατροπή του πυροσταφυλικού σε PEP που ξεκινά τη γλυκονεογένεση επιτυγχάνεται με δύο αντιδράσεις:



1. Καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού – Ένα ένζυμο με αλλοστερικές ιδιότητες, εξαρτώμενο από τη βιοτίνη.

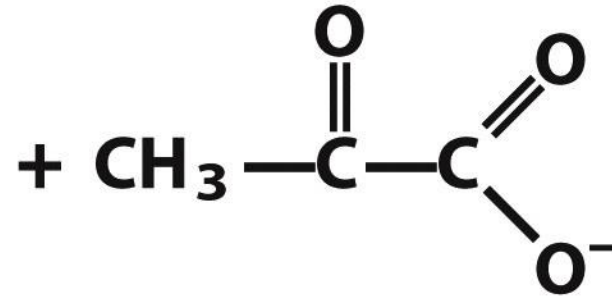
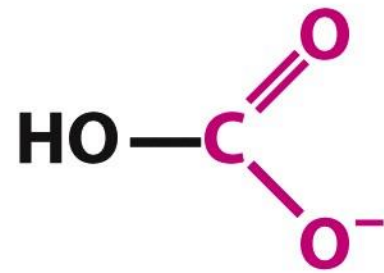
Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού είναι ένα τετραμερές ένζυμο (με μοριακή μάζα περίπου 500 kD). Το κάθε μονομερές περιέχει μια βιοτίνη ομοιοπολικά συνδεδεμένη στην ε-αμινομάδα ενός καταλοίπου λυσίνης του ενεργού κέντρου.

Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε δυο ξεχωριστά βήματα και περιλαμβάνει ATP και όξινο ανθρακικό ως υποστρώματα, ενώ χρησιμοποιεί βιοτίνη ως συνένζυμο.



Bicarbonate

Pyruvate

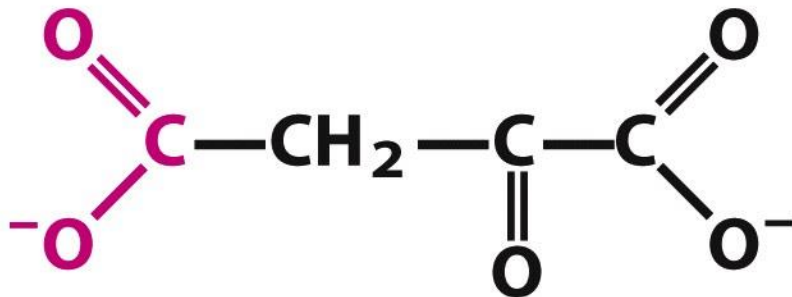


**pyruvate
carboxylase**

ATP

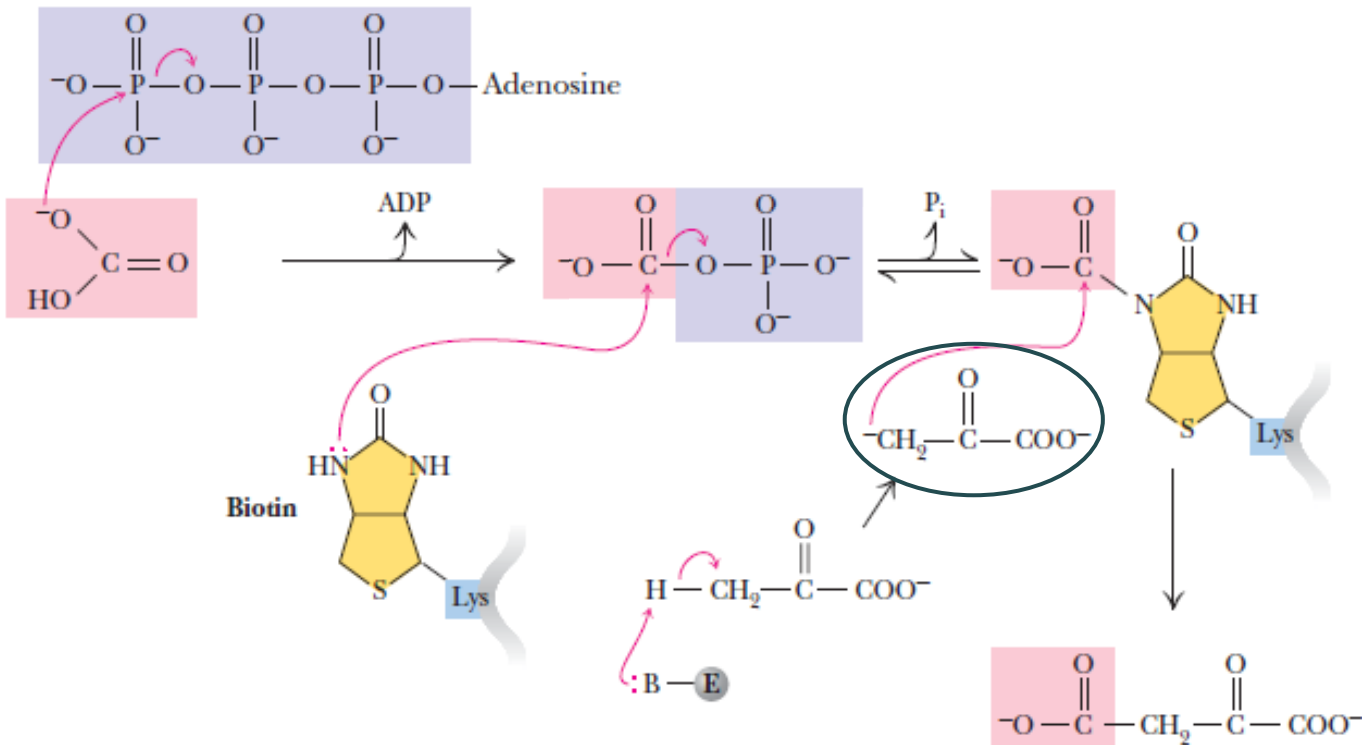
biotin

ADP + P_i



Oxaloacetate

Μηχανισμός αντίδρασης της πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης

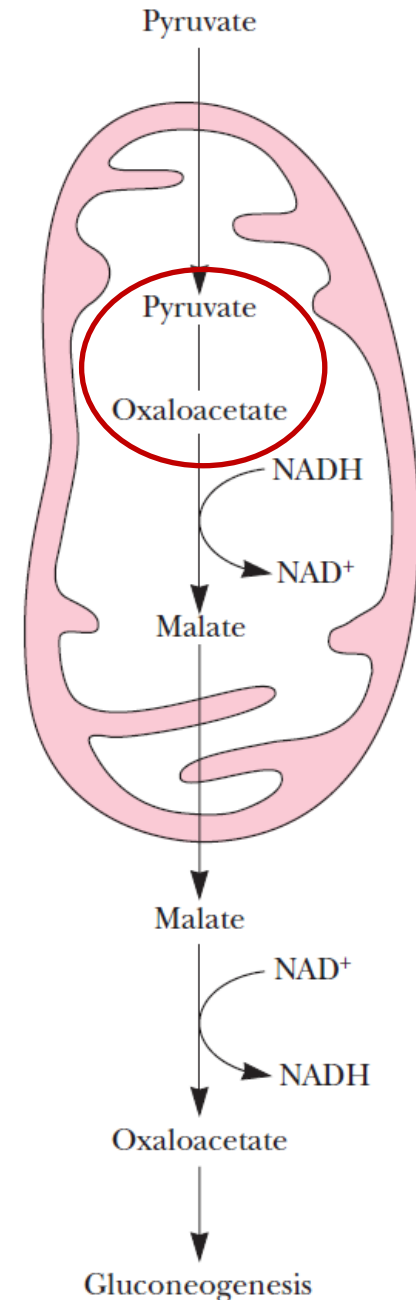


- Το πρώτο στάδιο της αντίδρασης περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσβολή του οξυγόνου του όξινου ανθρακικού ιόντος στο γ -P του ATP για να σχηματιστεί το **φωσφορικό καρβονύλιο** (μια ενεργοποιημένη μορφή CO_2) και απελευθερώνεται ADP.
- Η αντίδραση του φωσφορικού καρβονυλίου με την βιοτίνη γίνεται αστραπιαία για να σχηματιστεί **N-καρβοξυβιοτίνη**, απελευθερώνοντας ανόργανο φωσφορικό.
- Το τρίτο βήμα περιλαμβάνει την αφαίρεση ενός πρωτονίου από το C-3 του πυροσταφυλικού, σχηματίζοντας ένα καρβανιόν που μπορεί να προσβάλει τον άνθρακα της N-καρβοξυβιοτίνης προκειμένου να συντεθεί το **οξαλοξικό**.

Η πυροσταφυλική καρβοξυλάση καταλύει μια διαμερισματοποιημένη είναι αντίδραση.

Το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε οξαλοξικό στα μιτοχόνδρια.

Επειδή το οξαλοξικό δεν μπορεί να διαπεράσει τη μιτοχονδριακή μεμβράνη, πρέπει να αναχθεί σε μηλικό, το οποίο στη συνέχεια μεταφέρεται στο κυττόςόλιο και οξειδώνεται ξανά σε οξαλοξικό προκειμένου να μπορεί να συνεχιστεί η γλυκονεογένεση.



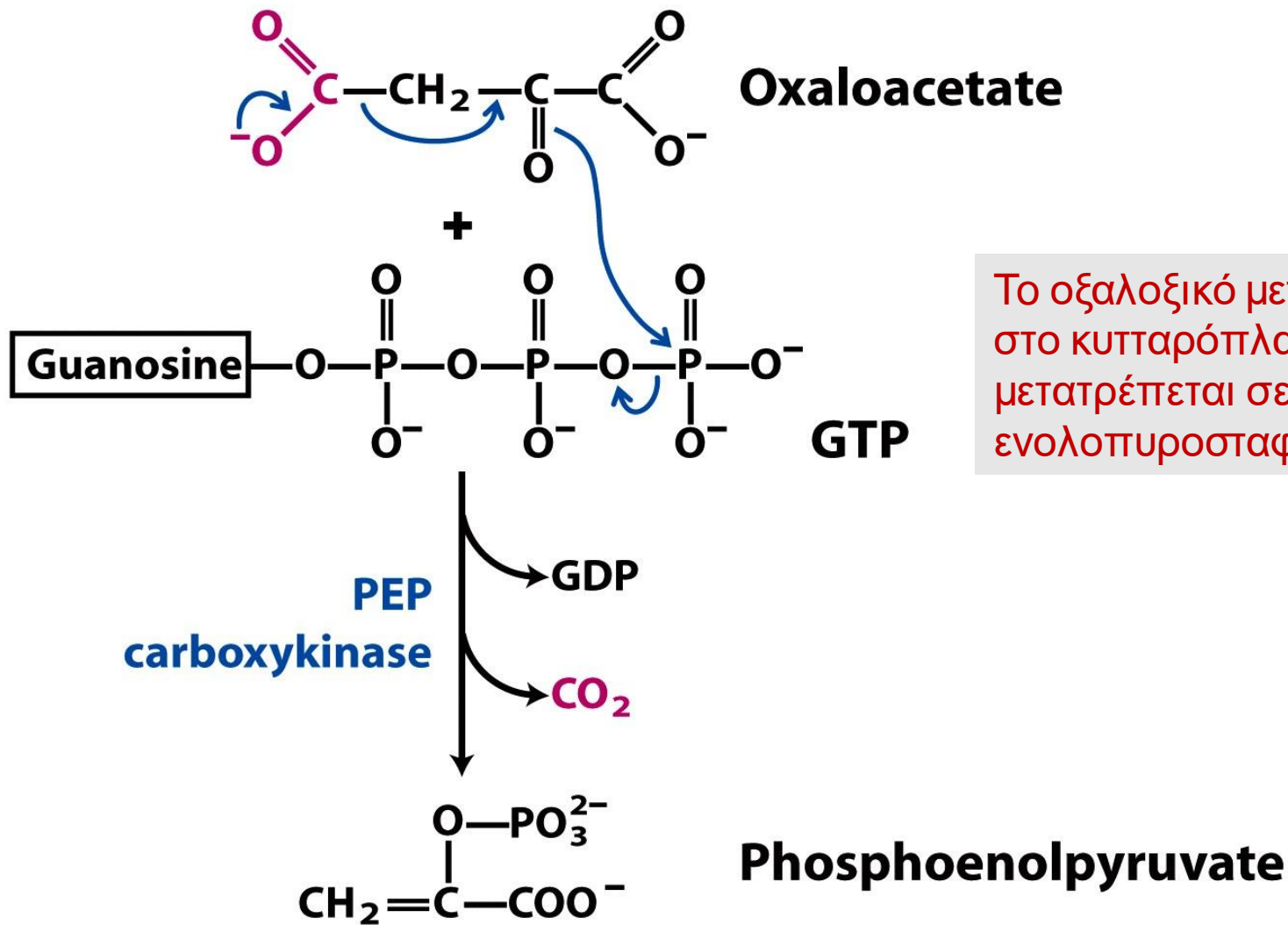
Η ενεργοποίηση της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού από το ακετυλο-CoA παρέχει μια σημαντική φυσιολογική ρύθμιση.

Το ακετυλο-CoA είναι το κύριο υπόστρωμα του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA), και το οξαλοξικό (που παράγεται από την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού) είναι ένα σημαντικό ενδιάμεσο τόσο του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος όσο και του μονοπατιού της γλυκονεογένεσης.

- Εάν τα επίπεδα του ATP και/ή του ακετυλο-CoA (ή άλλων ακυλο-CoA) είναι χαμηλά, το πυροσταφυλικό κατευθύνεται κυρίως στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος, που καταλήγει στην παραγωγή ATP.
- Εάν τα επίπεδα του ATP και του ακετυλο-CoA είναι υψηλά, το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε οξαλοξικό και καταναλώνεται στη γλυκονεογένεση.

Σαφώς, υψηλά επίπεδα ATP και παραγώγων του CoA υποδηλώνουν ότι η ενέργεια είναι άφθονη και ότι οι μεταβολίτες θα μετατραπούν σε γλυκόζη (και ίσως ακόμη και γλυκογόνο). Εάν η ενεργειακή κατάσταση του κύτταρου είναι χαμηλή (με όρους ATP και παραγώγων του CoA), το πυροσταφυλικό καταναλώνεται στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος.

2. Καρβοξυλάση του φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού



Το οξαλοξικό μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα και εκεί μετατρέπεται σε φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό.

Η παραγωγή ενός μεταβολίτη υψηλής ενέργειας όπως το φωσφοενολο-πυροσταφυλικό (PEP) απαιτεί ενέργεια.

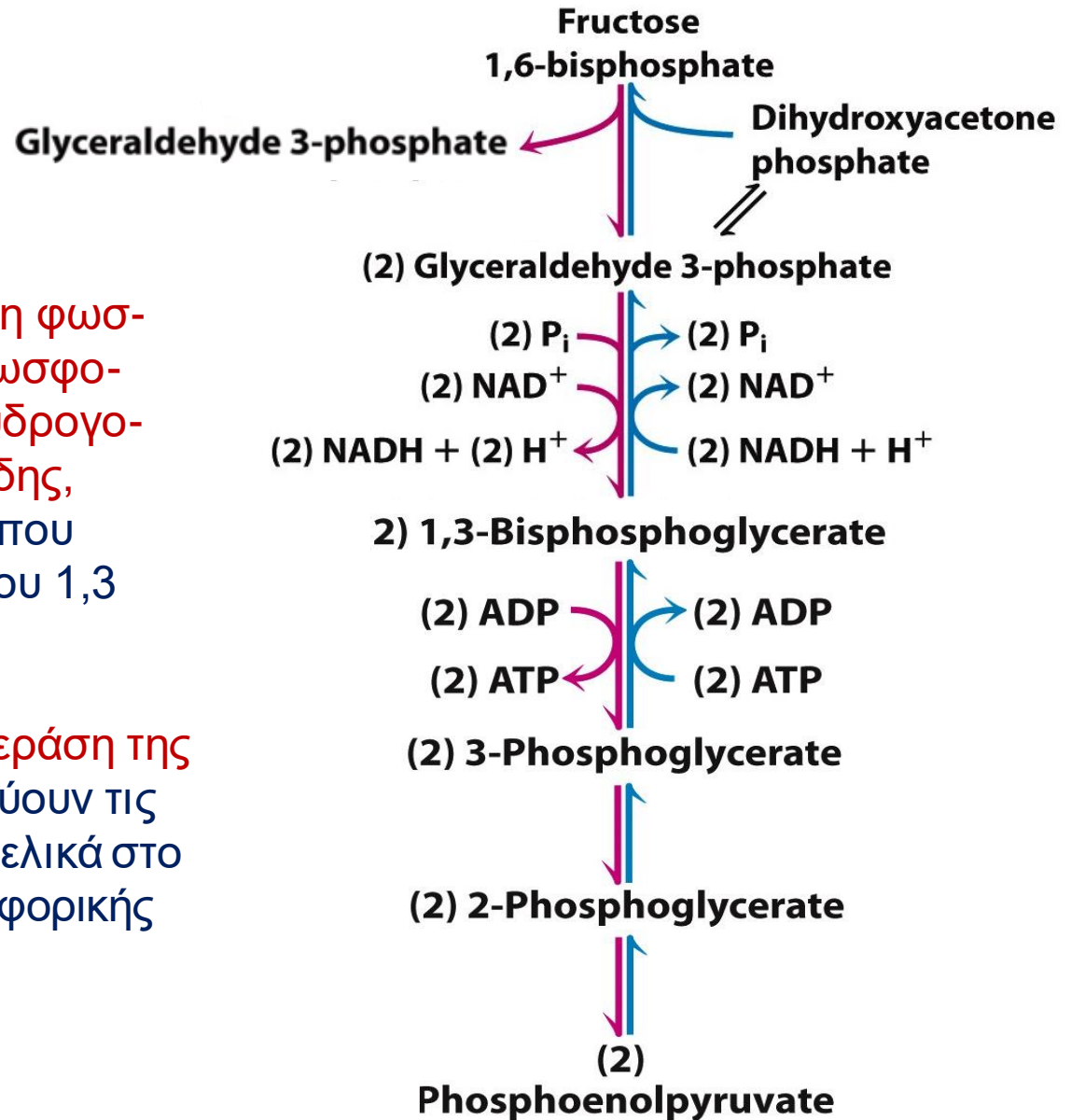
Η ενεργειακή αυτή απαίτηση αντιμετωπίζεται με δύο τρόπους:

- Κατ' αρχάς, το διοξείδιο του άνθρακα που προστίθεται στο πυροσταφυλικό με την πυροσταφυλική καρβοξυλάση απομακρύνεται στην αντίδραση της PEP καρβοξυκινάσης. Η αποκαρβοξυλίωση είναι μια ευνοϊκή διαδικασία και συμβάλλει στο σχηματισμό του φωσφορικού ενόλης υψηλής ενέργειας στο PEP. (Αυτή η αποκαρβοξυλίωση οδηγεί μια αντίδραση που διαφορετικά θα ήταν εξαιρετικά ενδόεργη).

Σημειώστε την εγγενή μεταβολική λογική σε αυτό το ζεύγος αντιδράσεων: Η πυροσταφυλική καρβοξυλάση κατανάλωσε ένα ATP για να οδηγήσει μια καρβοξυλίωση έτσι ώστε η PEP καρβοξυκινάση να μπορεί να χρησιμοποιήσει την αποκαρβοξυλίωση για να διευκολύνει το σχηματισμό του PEP.

- Δεύτερον, ένα άλλος φωσφορικός δεσμός υψηλής ενέργειας καταναλώνεται από την καρβοξυκινάση. Τα θηλαστικά και διάφοροι άλλοι οργανισμοί χρησιμοποιούν το GTP σε αυτή την αντίδραση, παρά το ATP.

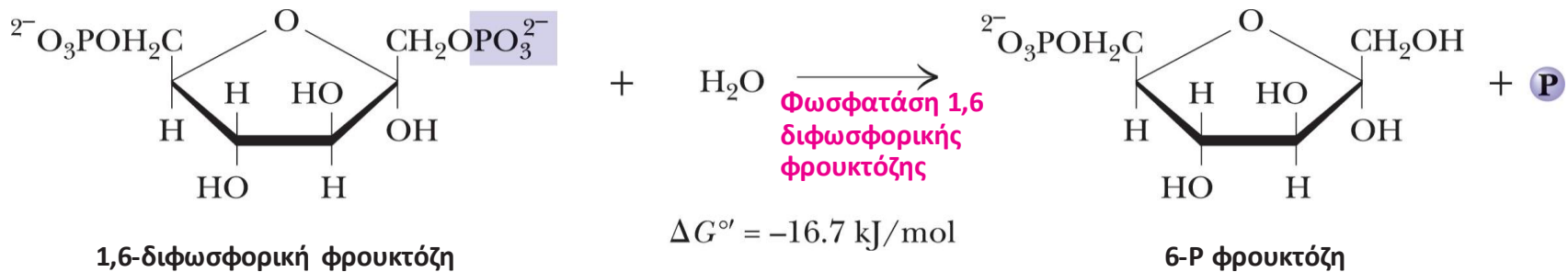
Η χρήση του GTP εδώ είναι ισοδύναμη με την κατανάλωση ενός ATP, λόγω της ενεργότητας του ενζύμου της κινάσης των διφωσφορικών νουκλεοσιδίων.



Μόλις σχηματιστεί το PEP, η φωσφογλυκερική μούτάση, η φωσφογλυκερική κινάση και η αφυδρογόνωση της 3-P γλυκεραλδεΐδης, καταλύουν τις αντιδράσεις που οδηγούν στο σχηματισμό του 1,3 διφωφογλυκερικού

και η αλδολάση και η ισομεράση της φωσφορικής τριόζης καταλύουν τις αντιδράσεις που οδηγούν τελικά στο σχηματισμό της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης.

3. Φωσφατάση της 1,6 διφωσφορικής φρουκτόζης



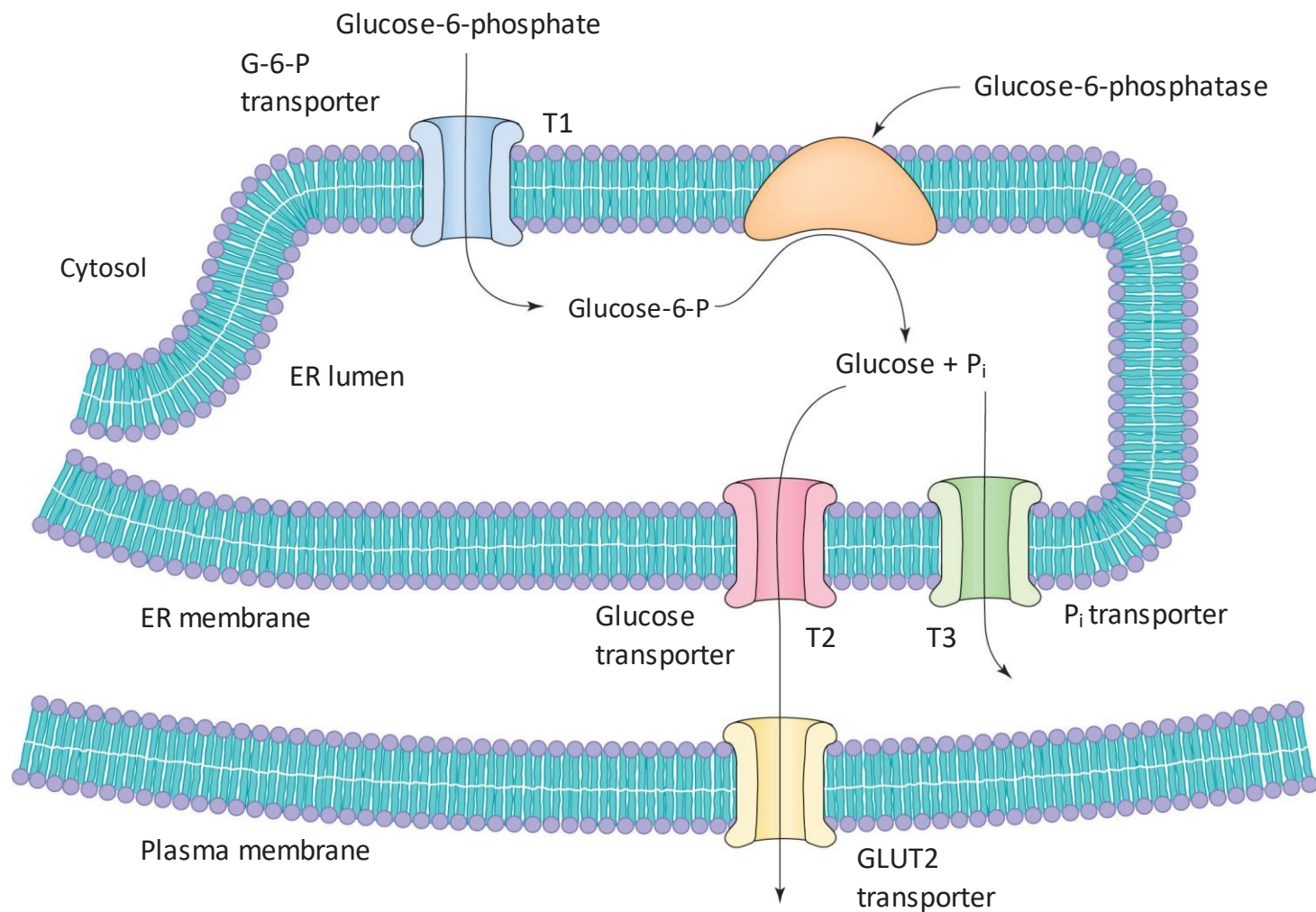
- Καταλύει την υδρόλυση της 1,6 διφωσφορικής φρουκτόζης σε 6-P φρουκτόζη.
- Όπως όλες οι υδρολύσεις φωσφορικών εστέρων, είναι μια θερμοδυναμικά ευνοϊκή (εξόεργη) αντίδραση.
- Είναι ένα αλλοστερικό ένζυμο που ρυθμίζει τη γλυκονεογένεση.
- Η σχηματιζόμενη 6-φωσφορική φρουκτόζη μπορεί εύκολα να ισομεριστεί σε 6-φωσφορική γλυκόζη (κοινή αντίδραση γλυκόλυσης-γλυκονεογένεσης).
- Σε αρκετές περιπτώσεις η γλυκονεογένεση σταματά στο σημείο αυτό.

4. Φωσφατάση της 6 φωσφορικής γλυκόζης



- Καταλύει την υδρόλυση της 6-P γλυκόζης.
- Όπως όλες οι υδρολύσεις φωσφορικών εστέρων, είναι μια θερμοδυναμικά ευνοϊκή (εξόεργη) αντίδραση.
- Το ένζυμο αυτό υπάρχει μόνο στους ιστούς των οποίων το μεταβολικό καθήκον είναι να διατηρούν την ομοιοστασία της γλυκόζης στο αίμα – ιστοί που απελευθερώνουν γλυκόζη στο αίμα. Αυτοί οι ιστοί είναι το ήπαρ και σε μικρότερη έκταση οι νεφροί.
- Η 6-φωσφορική γλυκόζη αποτελεί επίσης πρόδρομο μεταβολίτη για τη σύνθεση του γλυκογόνου.

Η δημιουργία της γλυκόζης από την 6-φωσφορική γλυκόζη δεν λαμβάνει χώρα στο κυτοσόλιο, αλλά στον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου.



Ο μεταφορέας T1 μεταφέρει την 6-P γλυκόζη μέσα στον αυλό του ΕΔ, όπου υδρολύεται, ενώ οι μεταφορείς T2 και T3 μεταφέρουν γλυκόζη και P_i αντίστοιχα πίσω στο κυτοσόλιο. Η ελεύθερη γλυκόζη εξέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω του μεταφορέα GLUT2.

Για να συντεθεί γλυκόζη από το πυροσταφυλικό δαπανώνται 6 δεσμοί υψηλής ενέργειας.

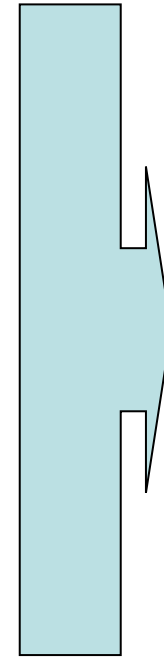
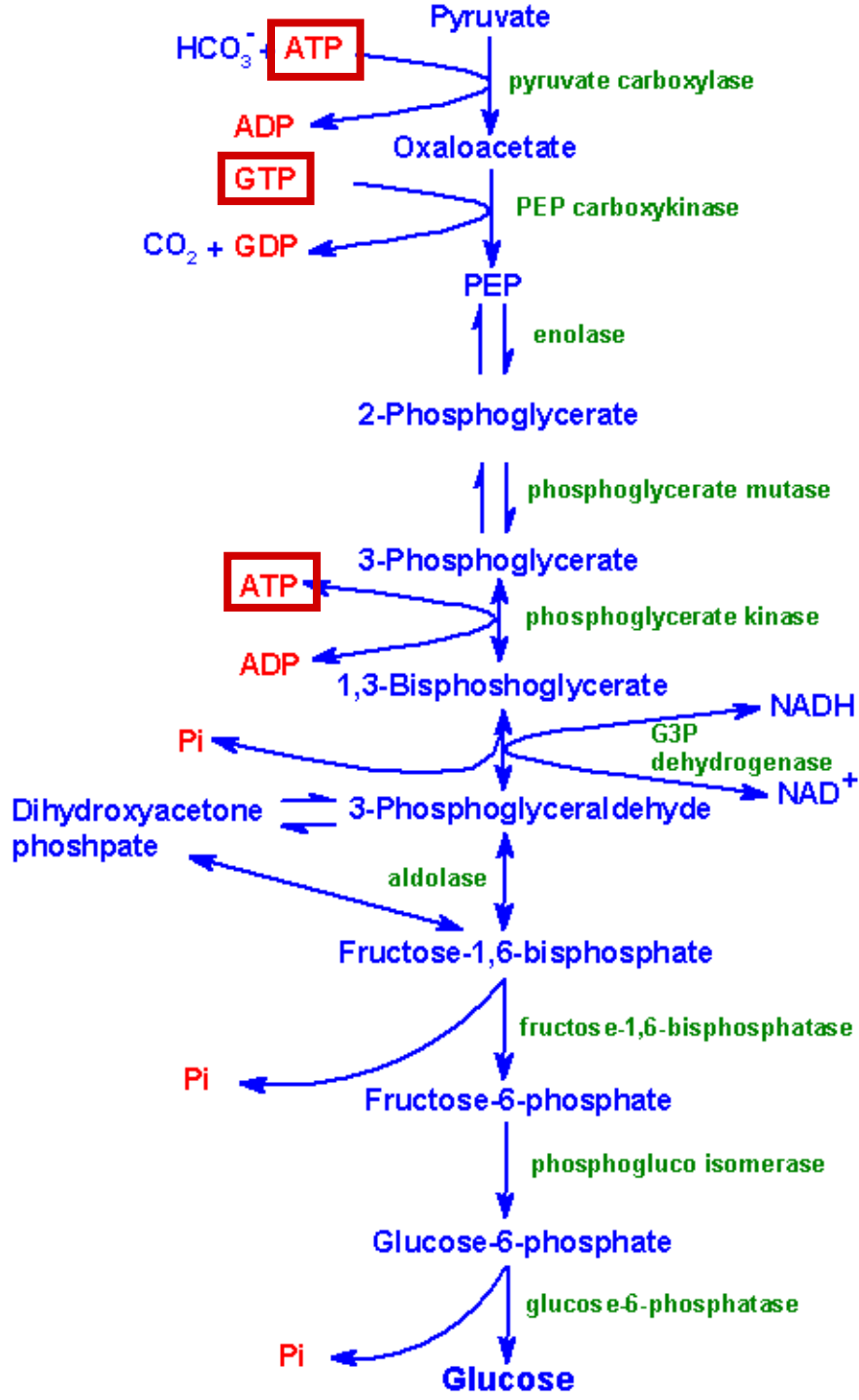
Η στοιχειομετρία της γλυκονεογένεσης είναι:



Αντίθετα, η στοιχειομετρία της αντίδρασης για την αναστροφή της γλυκόλυσης είναι:



Οι τέσσερις φωσφορικοί δεσμοί υψηλής ενέργειας που απαιτούνται επιπλέον χρειάζονται για να αναστρέψουν μια ενεργειακά με ευνοϊκή πορεία ($\Delta G = +20 \text{ Kcal/mole}$) σε ευνοϊκή ($\Delta G = -9 \text{ Kcal/mole}$).

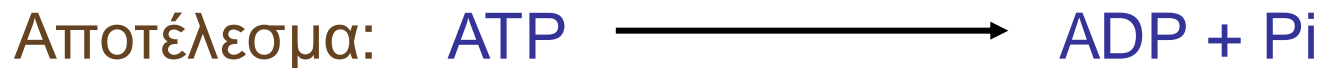


X 2

Κύκλοι που λειτουργούν στο κενό.

Μια ασυντόνιστη και μη ρυθμιζόμενη σειρά αντιδράσεων θα οδηγούσε το μεταβολισμό σε «λειτουργία στο κενό», και κατά συνέπεια σε άχρηστη σπατάλη ενέργειας.

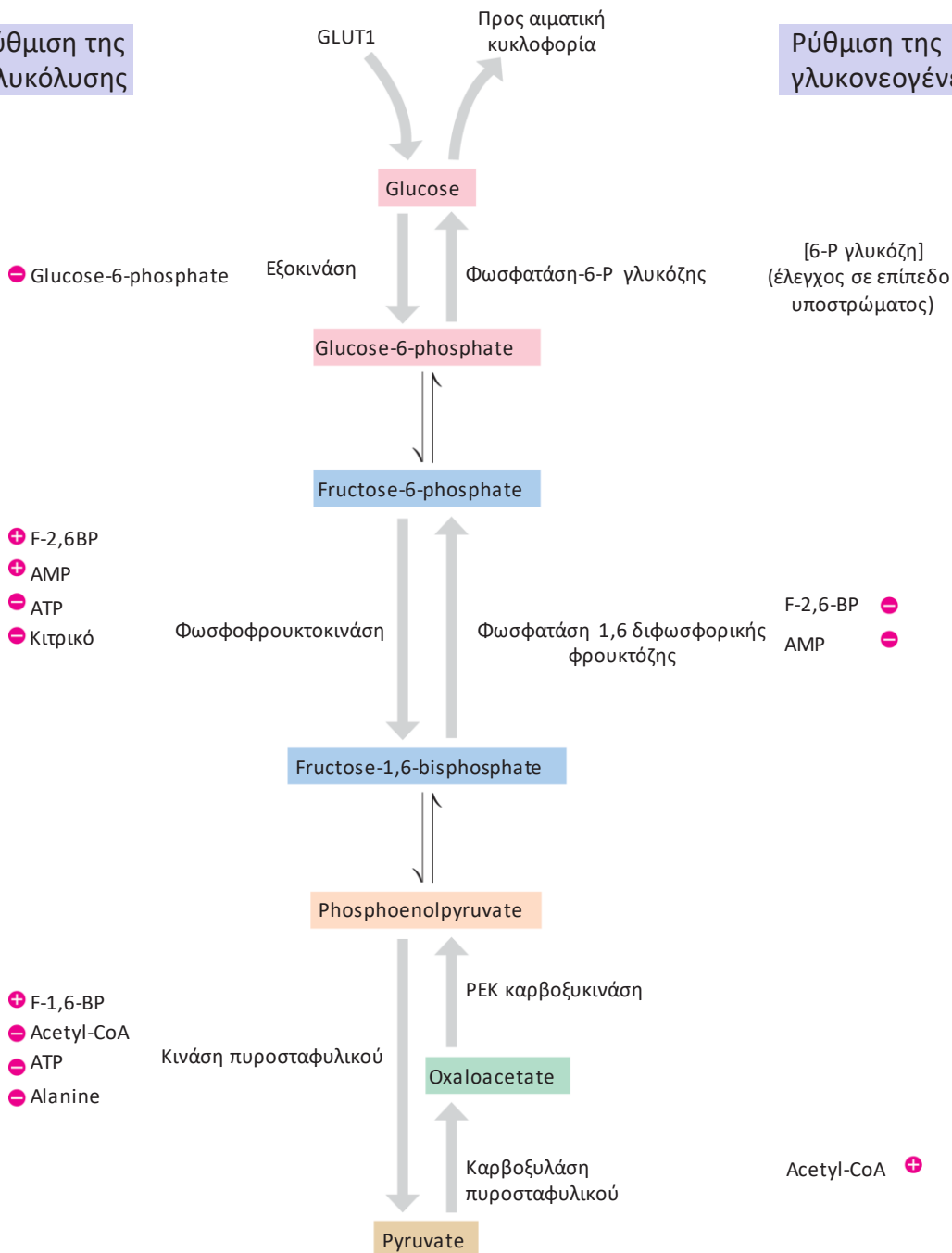
Για παράδειγμα στο ηπατικό κύτταρο:



Αν τα ένζυμα *γλυκοκινάση* και *φωσφατάση της 6-P γλυκόζης* βρίσκονταν στο κυτταρόπλασμα το ένα δίπλα στο άλλο, τότε το ισοζύγιο των δύο αντιδράσεων θα κατέληγε σε διάσπαση του ATP χωρίς κανένα ωφέλιμο αποτέλεσμα.

Ρύθμιση της γλυκόλυσης

Ρύθμιση της γλυκονεογένεσης



Αντίρροπη ρύθμιση της γλυκόλυσης και της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ.

Κατορθώνεται με την ρύθμιση των ενζύμων που καταλύουν τις μη αντιστρεπτές αντιδράσεις της γλυκόλυσης και της γλυκονεογένεσης, έτσι ώστε να αποφεύγεται η ταυτόχρονη λειτουργία και των δύο δρόμων, γεγονός που θα είχε ως αποτέλεσμα την άσκοπη κατανάλωση 4 δεσμών υψηλής ενέργειας.