

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 μυς, 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.

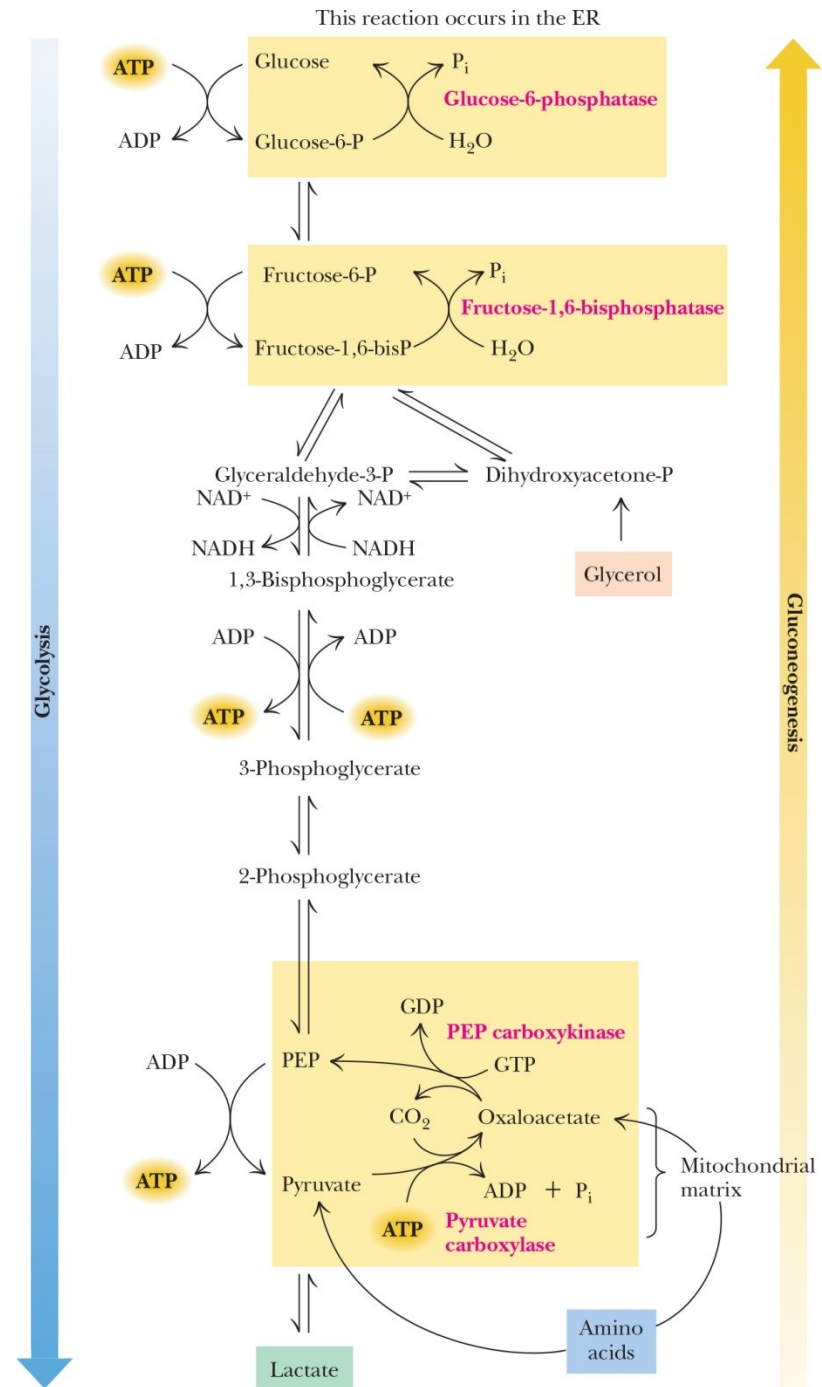
- Η γλυκόζη συντίθεται, δεν καταβολίζεται,
- το ATP καταναλώνεται, δεν παράγεται
- και το NADH οξειδώνεται σε NAD^+ αντί να συμβαίνει το αντίστροφο.

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

- Πρώτον, η γλυκόλυση είναι εξεργονική με ΔG^0 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.

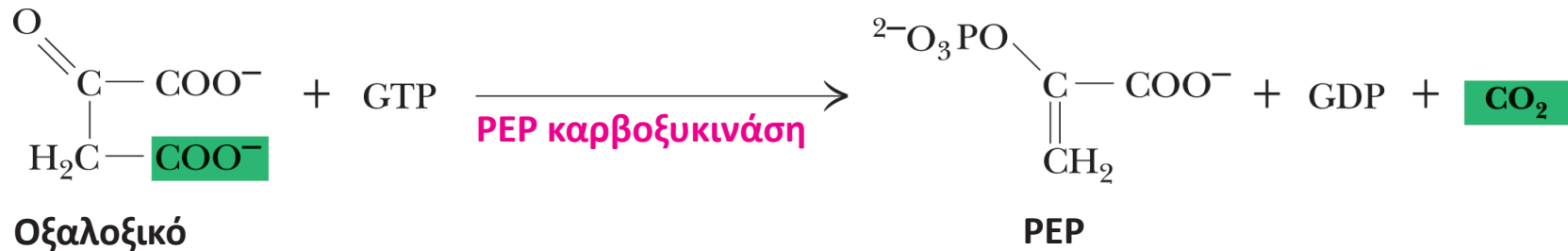
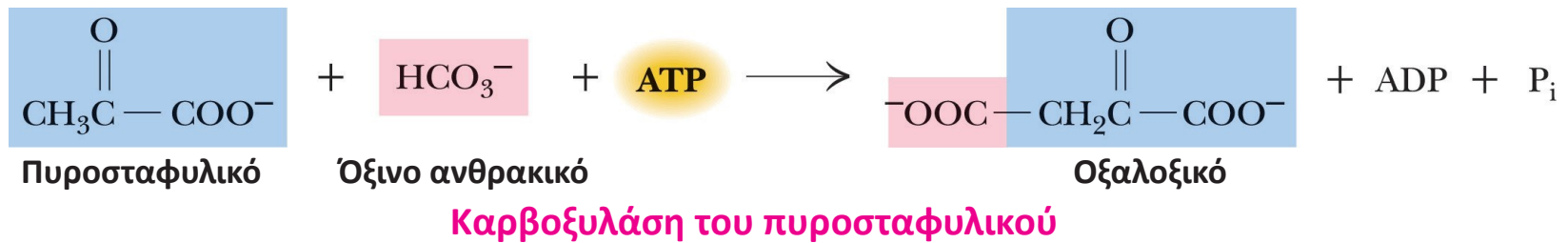
Η γλυκονεογένεση επιστρατεύει τέσσερις διαφορετικές αντιδράσεις, που καταλύονται από τέσσερα διαφορετικά ένζυμα, για τα τρία βήματα της γλυκόλυσης που είναι πολύ εξεργονικά (και αυστηρά ρυθμιζόμενα).

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



Οι αποκλειστικές για τη γλυκονεογένεση αντιδράσεις

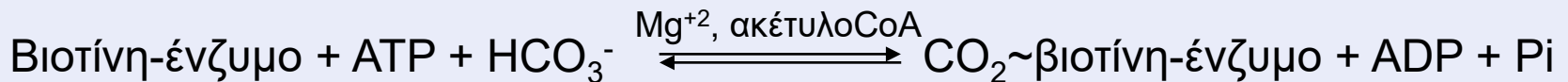
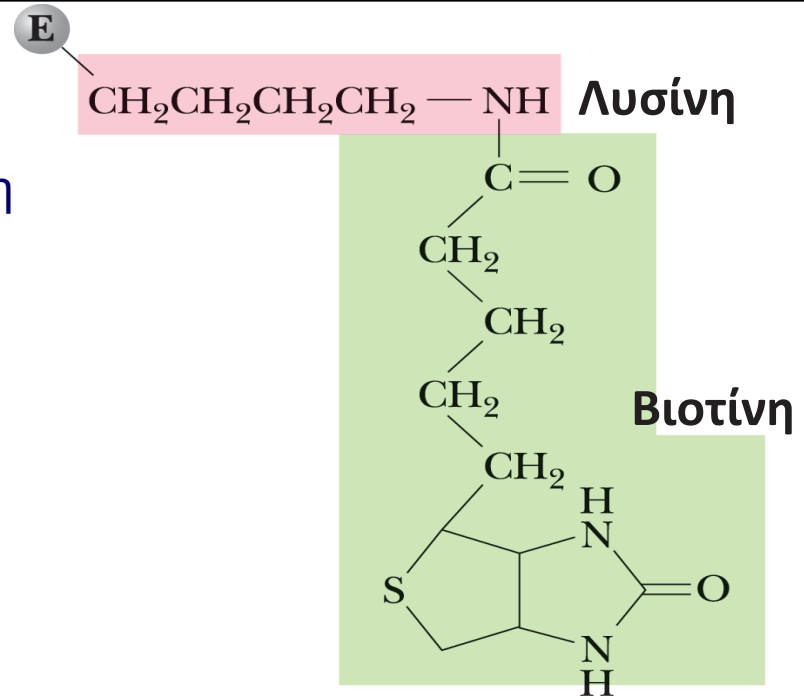
Η μετατροπή του πυροσταφυλικού σε PEP που ξεκινά τη γλυκονεογένεση επιτυγχάνεται με δύο αντιδράσεις:



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

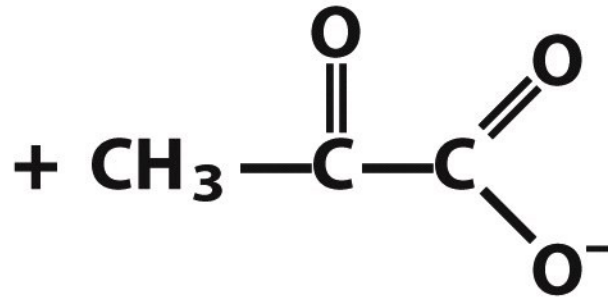
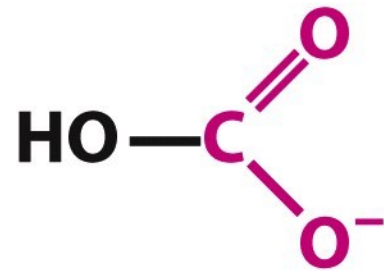
Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού είναι ένα τετραμερές ένζυμο (με μοριακή μάζα περίπου 500 kD). Το κάθε μονομερές περιέχει μια βιοτίνη ομοιοπολικά συνδεδεμένη στην ε-αμινομάδα ενός καταλοίπου λυσίνης του ενεργού κέντρου.

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



Bicarbonate

Pyruvate

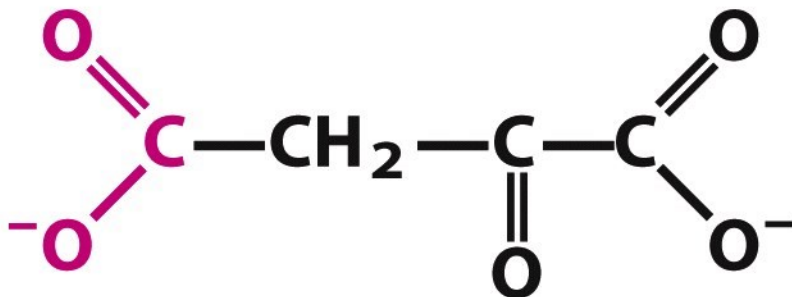


**pyruvate
carboxylase**

ATP

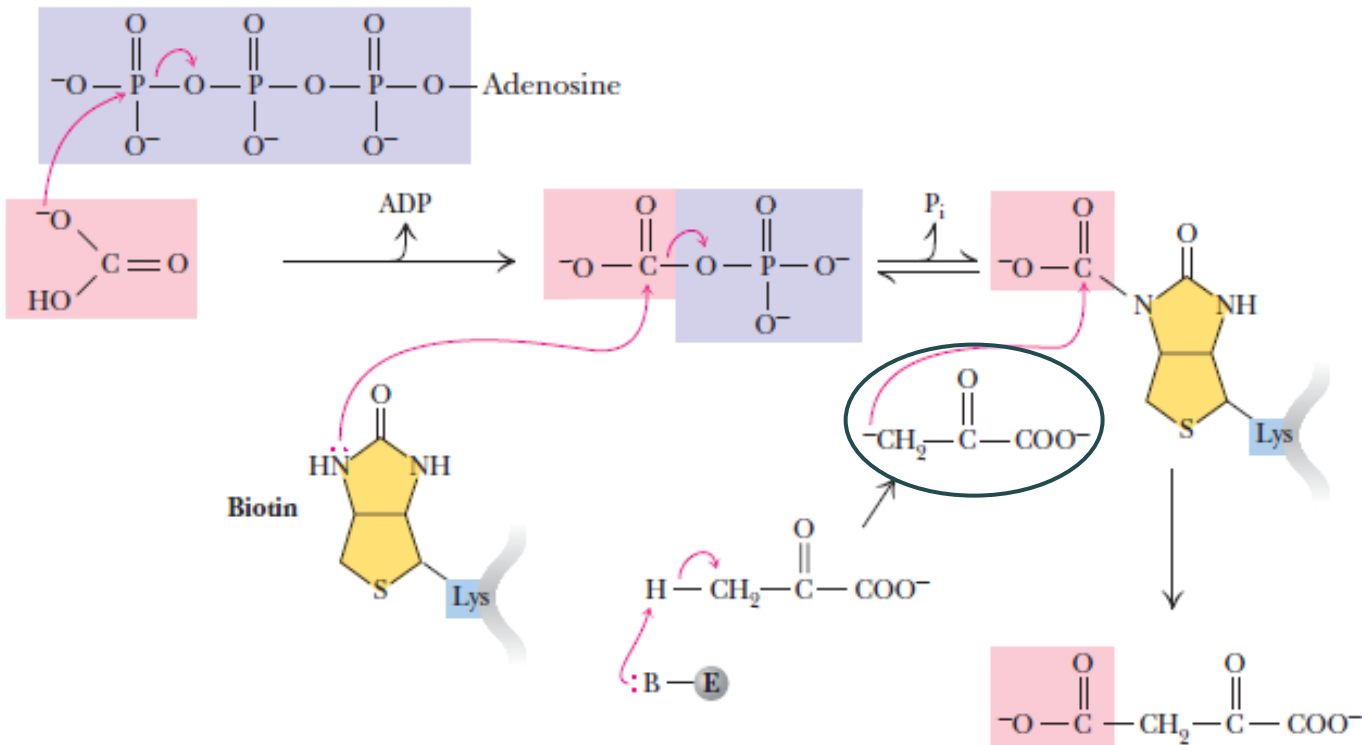
biotin

ADP + P_i



Oxaloacetate

Μηχανισμός αντίδρασης της πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης

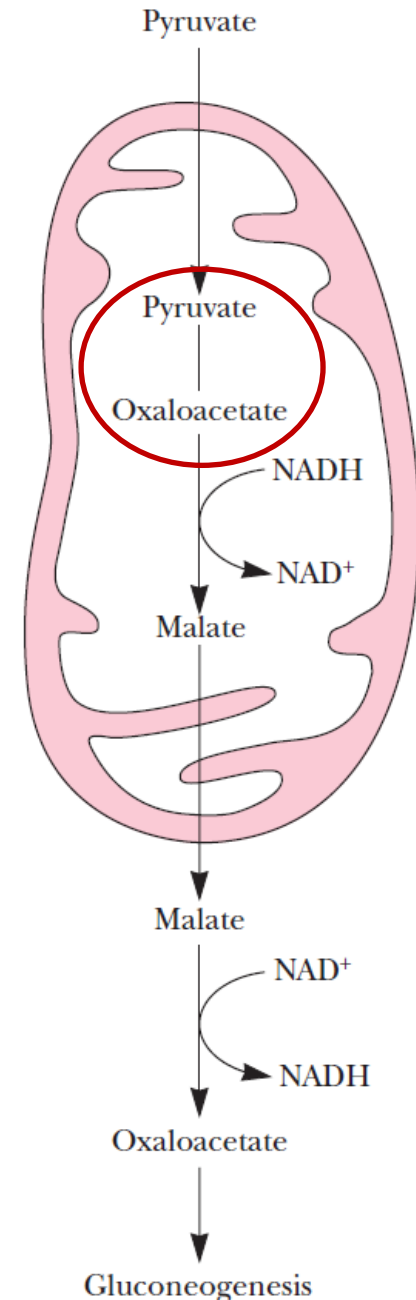


- Το πρώτο στάδιο της αντίδρασης περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσβολή του οξυγόνου του όξινου ανθρακικού ιόντος στο γ -P του ATP για να σχηματιστεί το **φωσφορικό καρβονύλιο** (μια ενεργοποιημένη μορφή CO_2) και απελευθερώνεται ADP.
- Η αντίδραση του φωσφορικού καρβονυλίου με την βιοτίνη γίνεται αστραπιαία 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.



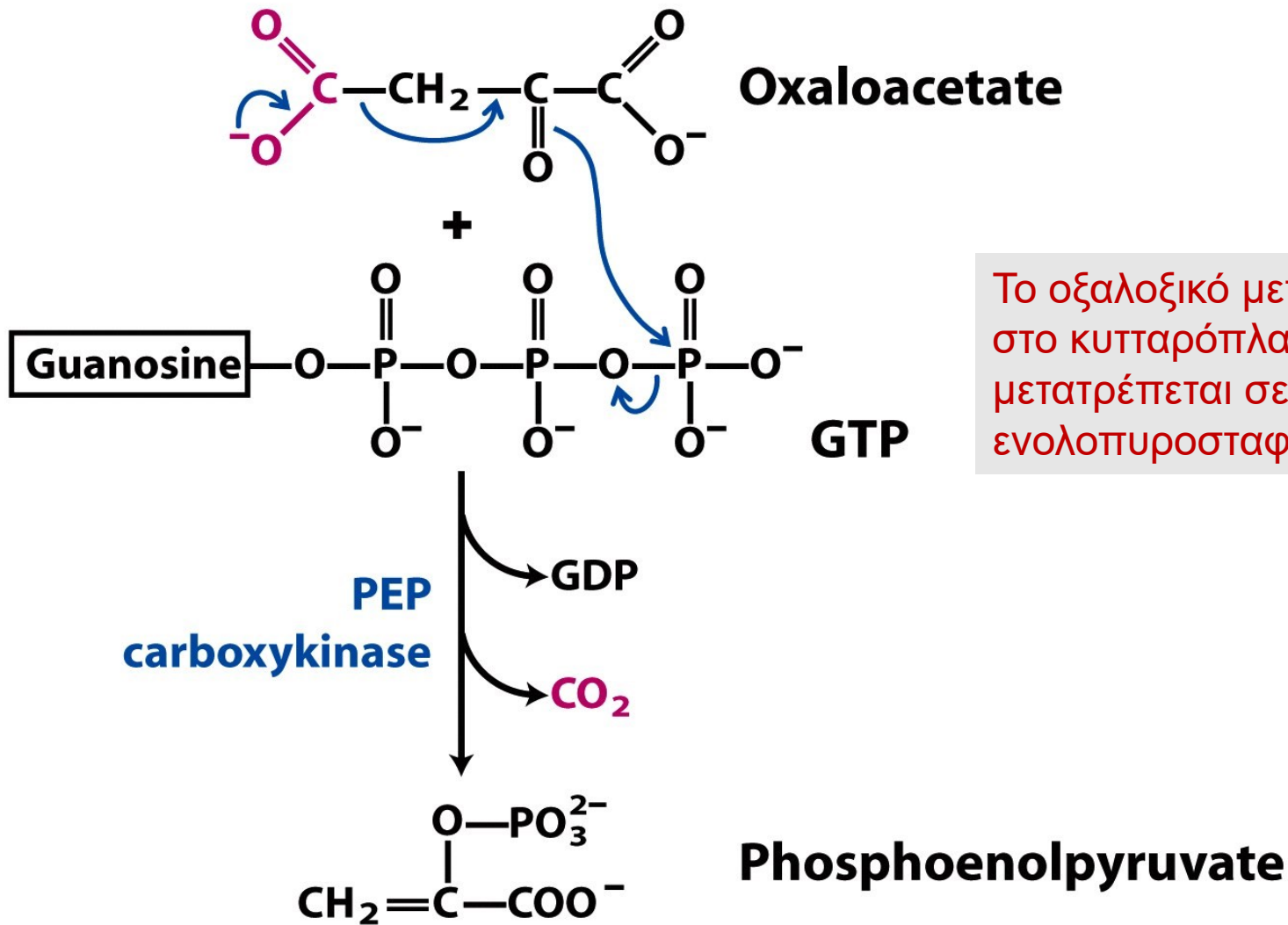
Η ενεργοποίηση της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού από το ακετυλο-CoA παρέχει μια σημαντική φυσιολογική ρύθμιση.

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. Καρβοξυκινάση 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.

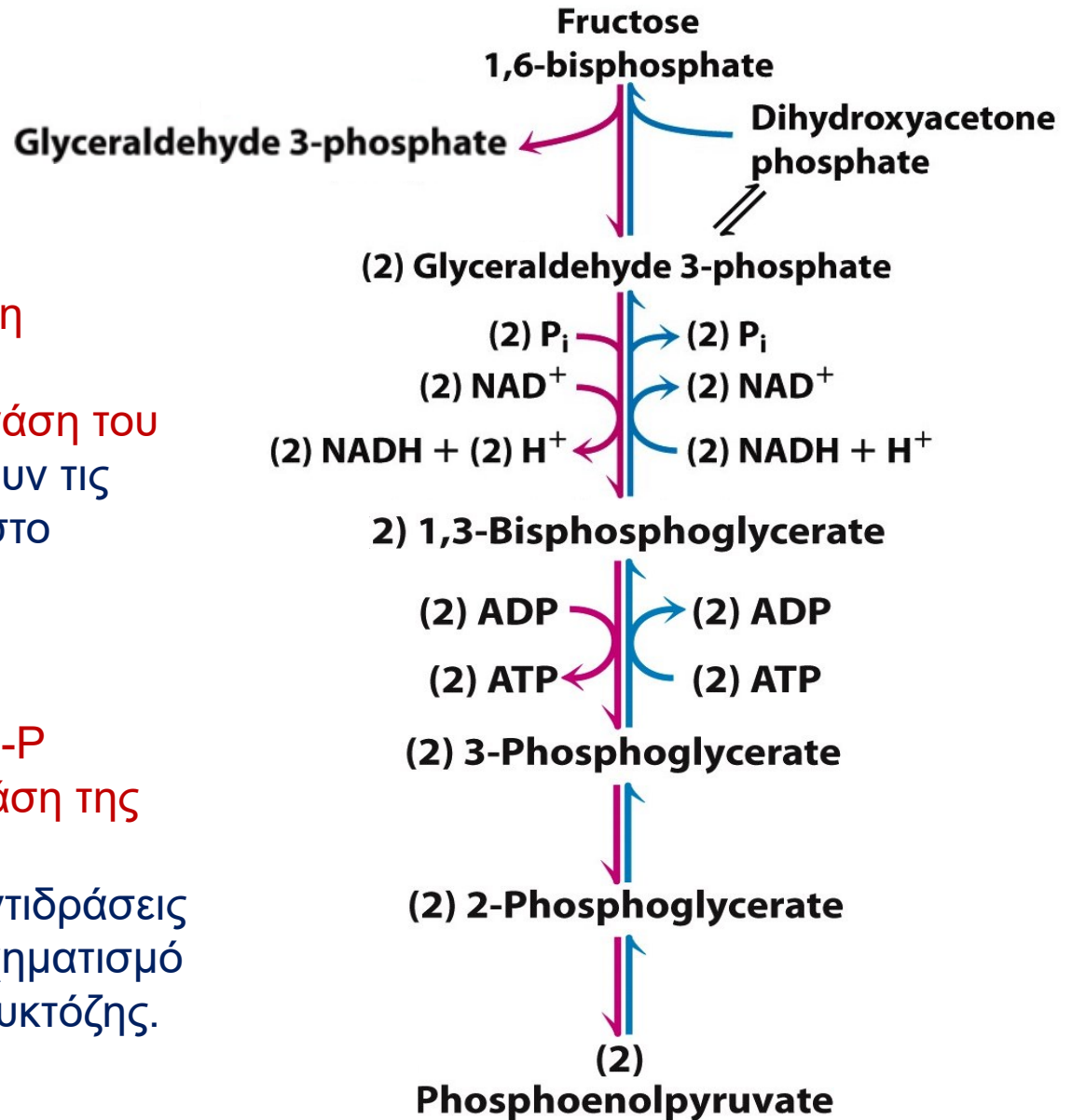
Η ενεργειακή αυτή απαίτηση αντιμετωπίζεται με δύο τρόπους:

- 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.

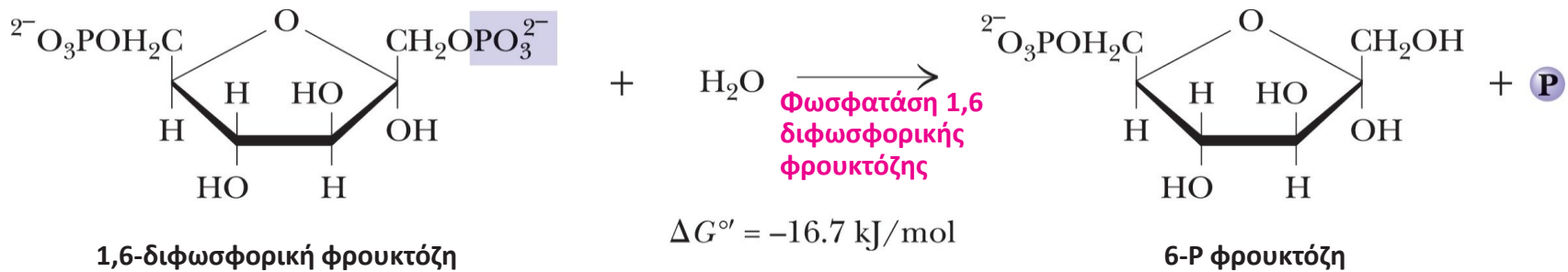
Η χρήση του GTP εδώ είναι ισοδύναμη με την κατανάλωση ενός ATP, λόγω της ενεργότητας του ενζύμου της κινάσης των διφωσφορικών νουκλεοσιδίων.



Μόλις σχηματιστεί το PEP, η ενολάση, η μουτάση του φωσφογλυκερικού και η κινάση του φωσφογλυκερικού καταλύουν τις αντιδράσεις που οδηγούν στο σχηματισμό του 1,3 διφωσφογλυκερικού

και η αφυδρογονάση της 3-P γλυκεραλδεΐδης, η ισομεράση της φωσφορικής τριόζης και η αλδολάση καταλύουν τις αντιδράσεις που οδηγούν τελικά στο σχηματισμό της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης.

3. Φωσφατάση της 1,6 διφωσφορικής φρουκτόζης



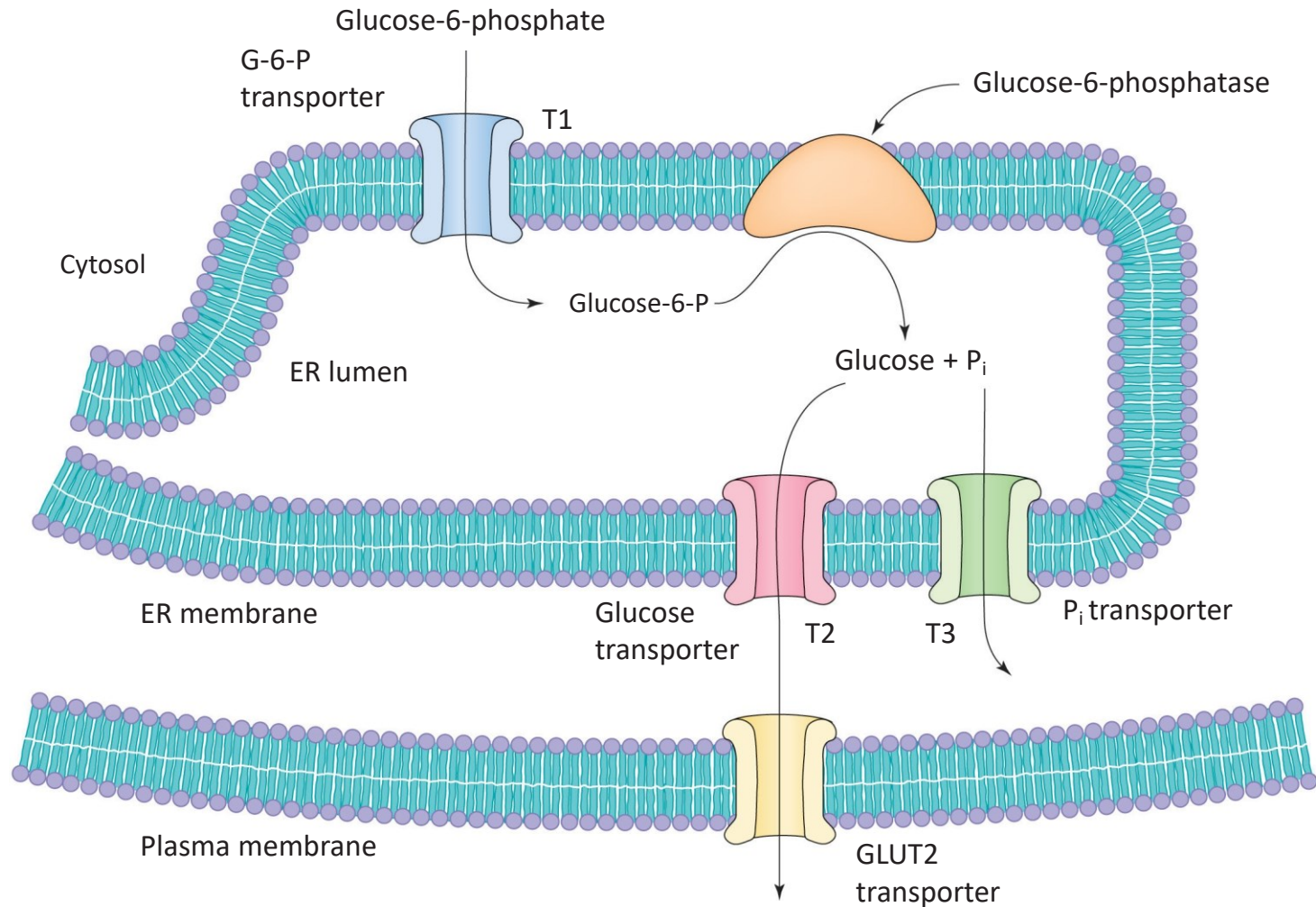
- Καταλύει την υδρόλυση της 1,6 διφωσφορικής φρουκτόζης σε 6-P φρουκτόζη.
- Όπως όλες οι υδρολύσεις φωσφορικών εστέρων, είναι μια θερμοδυναμικά ευνοϊκή (εξόεργη) αντίδραση.
- Είναι ένα αλλοστερικό ένζυμο που ρυθμίζει τη γλυκονεογένεση.
- Η σχηματιζόμενη 6-φωσφορική φρουκτόζη μπορεί εύκολα να ισομεριστεί 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 δ-φωσφορική γλυκόζη δεν λαμβάνει χώρα στο κυτοσόλιο, αλλά στον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου.



Ο μεταφορέας T1 μεταφέρει την δ-Ρ 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.

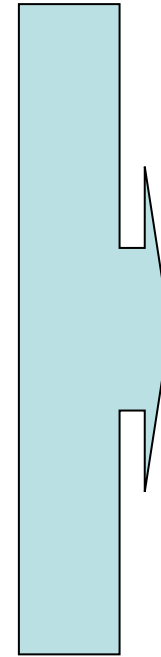
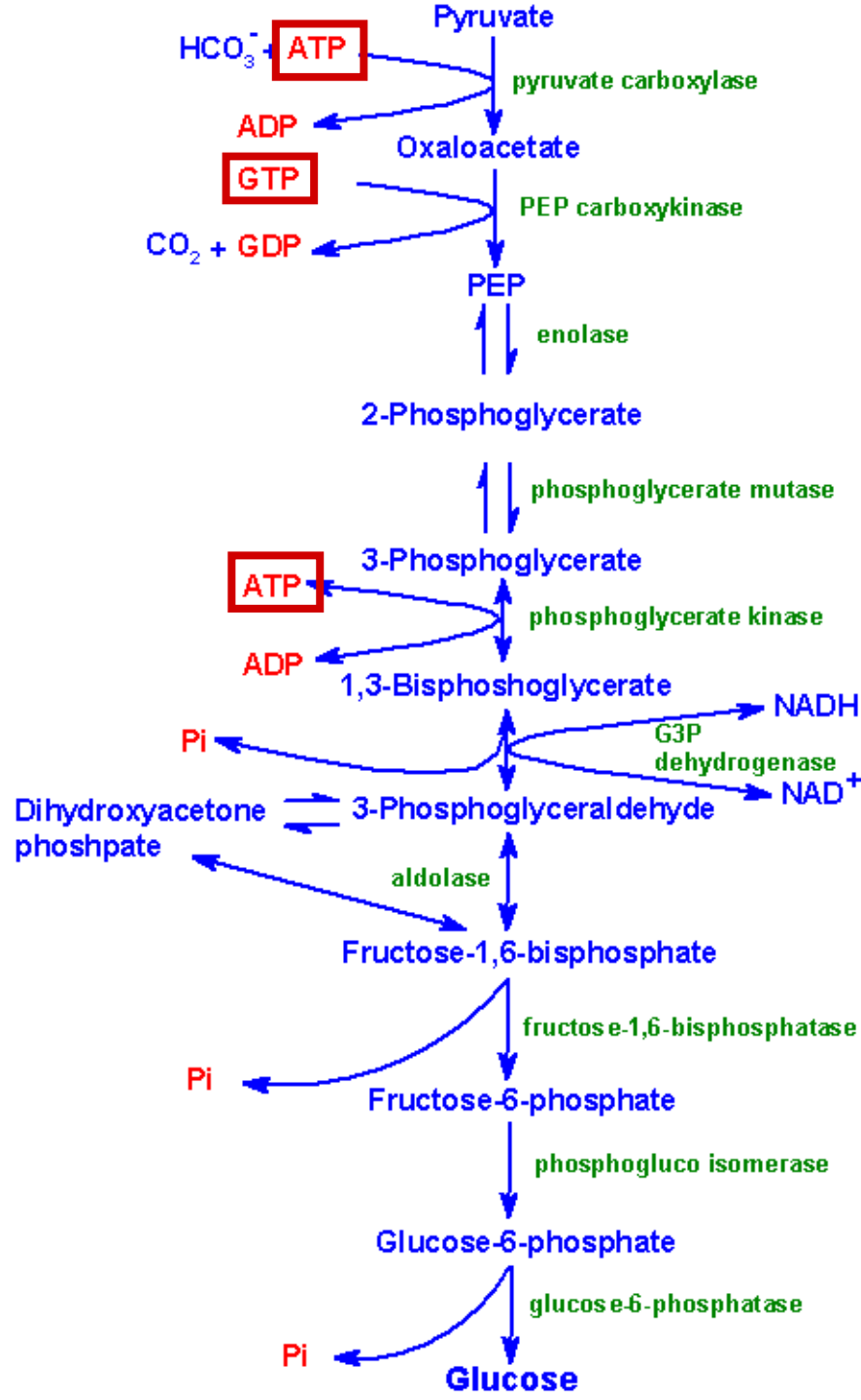
Η στοιχειομετρία της γλυκονεογένεσης είναι:



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 ($\Delta G = -9 \text{ Kcal/mole}$).

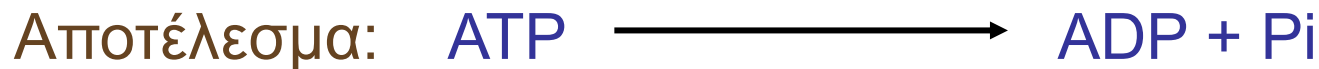


X 2

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.

⊖ Glucose-6-phosphate

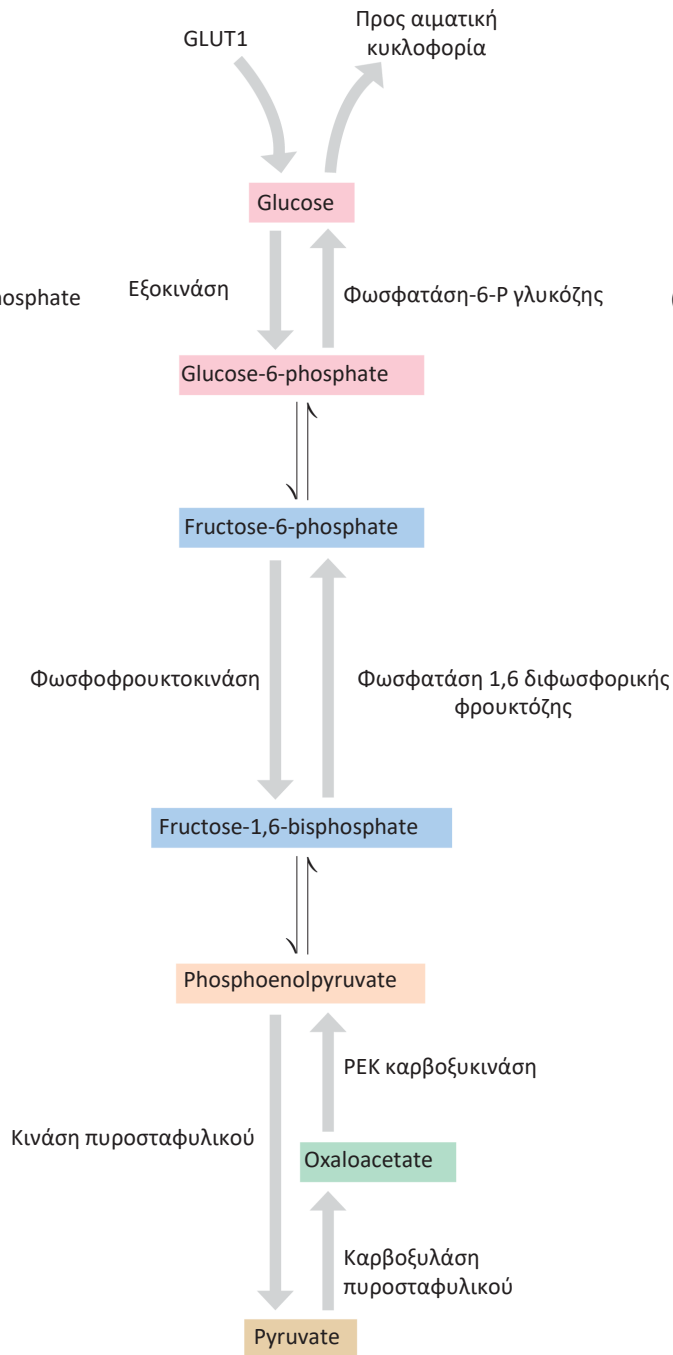
[6-P γλυκόζη]
(έλεγχος σε επίπεδο υποστρώματος)

+ F-2,6BP
+ AMP
⊖ ATP
⊖ Κιτρικό

F-2,6-BP ⊖
AMP ⊖

+ F-1,6-BP
⊖ Acetyl-CoA
⊖ ATP
⊖ Alanine

Acetyl-CoA ⊕



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.

Πόσο μόρια ATP παράγονται κατά την μετατροπή, μέσω της γλυκολυτικής οδού, των παρακάτω υποστρωμάτων σε γαλακτικό οξύ.

- A) 6-P γλυκόζη
- B) φωσφορική διυδοξυακετόνη
- Γ) 3-P γλυκεραλδεΐδη
- Δ) 1,3 διφωσφογλυκερικό
- E) φωσφοενολο-πυροσταφυλικό

A) 3 ATP

B) 2 ATP

Γ) 2 ATP

Δ) 2 ATP

E) 1 ATP

Τα βήματα της γλυκόλυσης μεταξύ της 3-P γλυκεραλδεΐδης και του 3-φωσφογλυκερικού, περιλαμβάνουν όλα τα ακόλουθα εκτός:

- A. Σύνθεση ATP.
- B. Κατάλυση από την κινάση του φωσφογλυκερικού.
- C. Οξείδωση του NADH σε NAD⁺.
- D. Σχηματισμό του 1,3-διφωσφογλυκερικού.
- E. Χρησιμοποίηση του P_i.

Σωστή απάντηση το C

Αναφέρετε τα ονόματα των ενζύμων της γλυκόλυσης που:

A) καταλύουν τις αντιδράσεις παραγωγής ATP και

B) υπόκεινται σε αλλοστερική ρύθμιση

A. Κινάση του φωσφογλυκερικού
Κινάση του πυροσταφυλικού

B. Εξοκινάση
Φωσφοφρουκτοκινάση
Κινάση του πυροσταφυλικού

Εξετάστε ποιος από τους μονοσακχαρίτες γλυκόζη ή γαλακτόζη προσφέρει περισσότερη ενέργεια στο κύτταρο κατά την «πλήρη καύση» του.

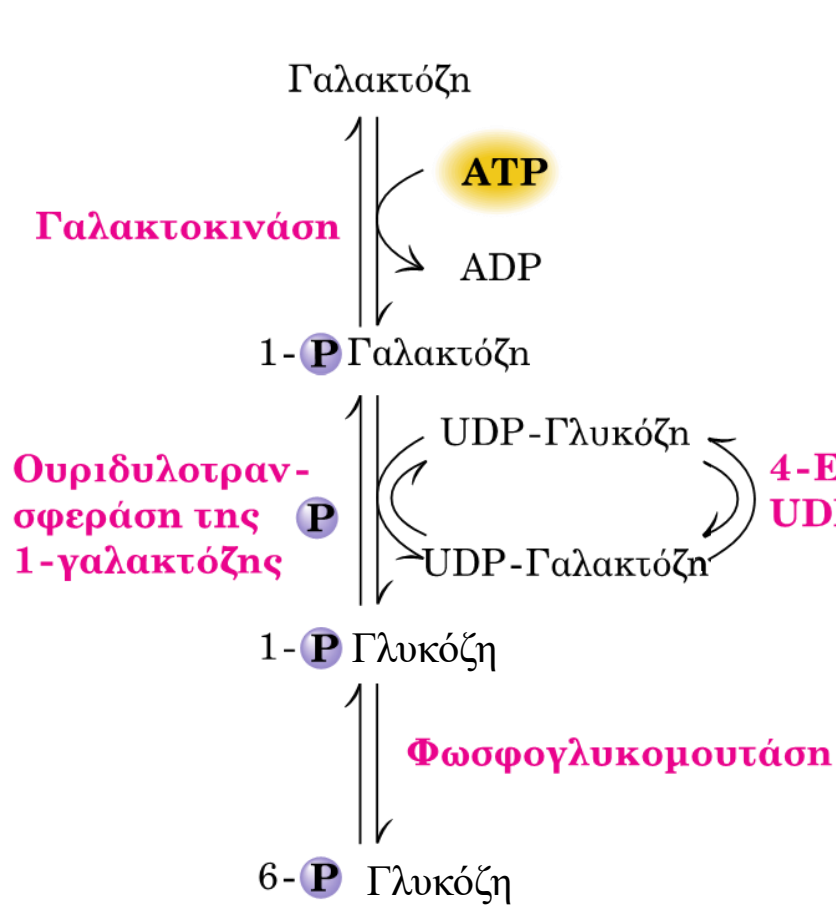
Η γαλακτόζη φωσφορυλιώνεται με τη δράση της γαλακτοκινάσης, καταναλώνοντας 1 ATP σε 1P-γαλακτόζη, η οποία μετατρέπεται πρώτα σε 1P-γλυκόζη και στη συνέχεια σε 6P-γλυκόζη.

Η γλυκόζη φωσφορυλιώνεται άμεσα με τη δράση της εξοκινάσης και κατανάλωση 1 ATP σε 6P-γλυκόζη.

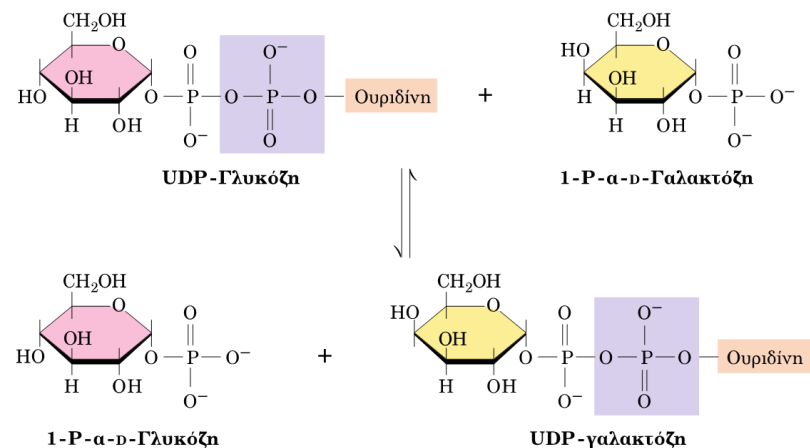
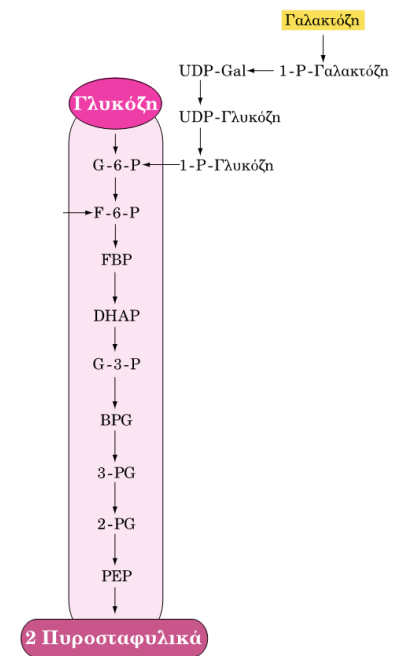
Και στις δύο περιπτώσεις η 6P-γλυκόζη μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω της γλυκόλυσης και του κύκλου του κιτρικού οξέος και τα ανηγμένα συνένζυμα που σχηματίζονται επανοξειδώνονται στην αναπνευστική αλυσίδα αποδίδοντας ενέργεια στη μορφή του ATP,

Επομένως, η ενεργειακή απόδοση από την πλήρη οξείδωση της γλυκόζης και της γαλακτόζης είναι η ίδια, δηλ. 30 ή 32 ATP/μόριο υποστρώματος.

Η γαλακτόζη εισέρχεται στη γλυκόλυση μέσω του μονοπατιού Leloir



4-Επιμεράση της UDP-γαλακτόζης



Η αντίδραση της ουριδυλοτρανσφεράσης της 1-φωσφορικής γαλακτόζης

Αντιστοιχίστε τα παρακάτω ένζυμα με τον μεταβολικό δρόμο στον οποίο συμμετέχουν.

1. καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού
2. γλυκοκινάση
3. φωσφοφρουκτοκινάση
4. φωσφατάση της 1,6 διφωσφορικής φρουκτόζης
5. κινάση του πυροσταφυλικού

- A. γλυκόλυση
- B. γλυκονεογένεση

1-B

2-A

3-A

4-B

5-A

Ποιες από τις παρακάτω προτάσεις σχετικά με την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού είναι ΣΩΣΤΕΣ;

- A. Ενεργοποιείται αλλοστερικά από το ακέτυλο-CoA
- B. Καταλύει μια αντιστρεπτή αντίδραση
- Γ. Εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα
- Δ. Απαιτεί ως προσθετική ομάδα τη βιοτίνη
- Ε. Η αντίδραση που καταλύει δεν απαιτεί την κατανάλωση ATP

ΣΩΣΤΕΣ: A και Δ

Ποιος από τους παρακάτω μεταβολίτες είναι ένας ισχυρός ρυθμιστής της γλυκόλυσης και της γλυκονεογένεσης;

- A) η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη
- B) η 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη
- Γ) η 6-P φρουκτόζη
- Δ) η 6-φωσφορική γλυκόζη

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη

Η σύνθεση ενός μορίου γλυκόζης από πυροσταφυλικό απαιτεί:

- A) 4 ATP, 2 GTP και 2 NADH
- B) 3 ATP, 2 GTP και 2 NADH
- Γ) 4 ATP, 1 GTP και 2 NADH
- Δ) 2 ATP, 2 GTP και 2 NADH

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: 4 ATP, 2 GTP και 2 NADH

Ένα ομογενοποίηση που φτιάχνεται από συκώτι ποντικού και είναι ικανό να επιτελεί γλυκονεογένεση από πυροσταφυλικό, εκτίθεται σε $^{14}\text{CO}_2$. Ποια από τα άτομα άνθρακα στα νεοσυντιθέμενα μόρια γλυκόζης θα βρεθούν ραδιενεργά σημασμένα.

Απ. Κανένα

