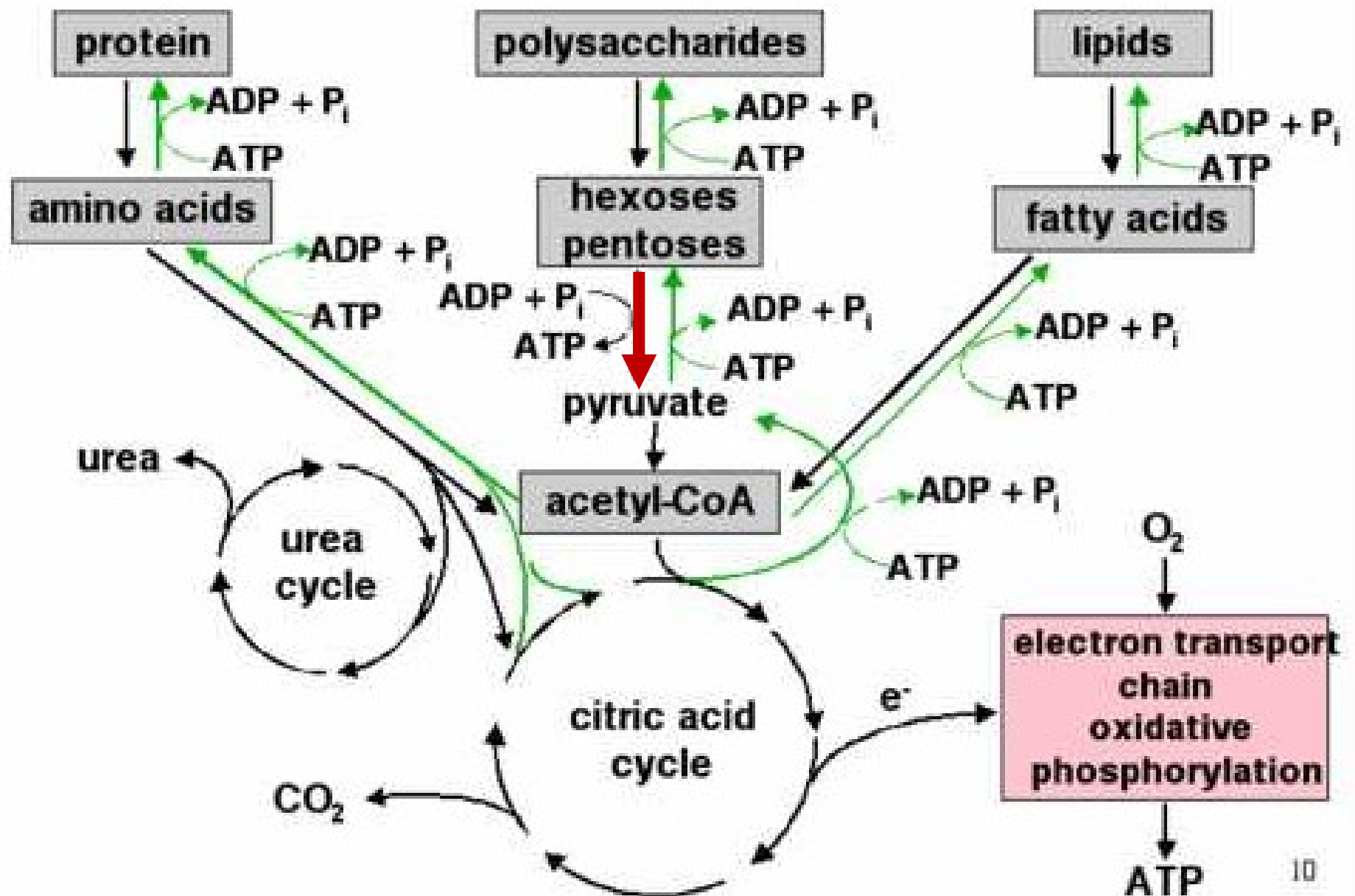
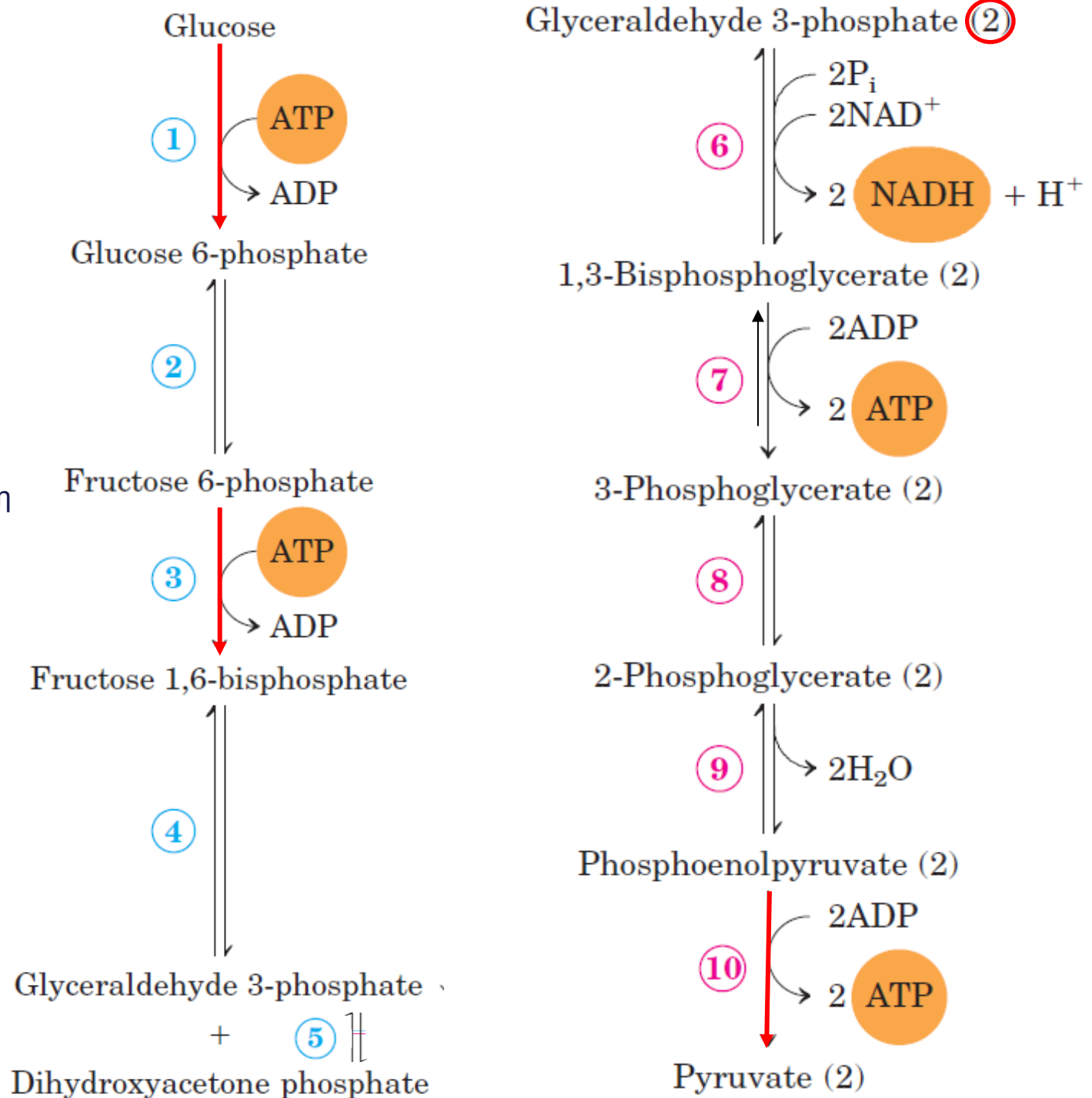




Αντιδράσεις της γλυκόλυσης

1. Εξοκινάση
2. Ισομεράση της φωσφογλυκόζης
3. Φωσφοφρουκτοκινάση
4. Αλδολάση
5. Ισομεράση φωσφοτριζών
6. Αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης
7. Κινάση του φωσφογλυκερικού
8. Μουτάση του φωσφογλυκερικού
9. Ενολάση
10. Κινάση του πυροσταφυλικού



Η συνολική αντίδραση μετασχηματισμού της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό είναι:



- ✓ Λειτουργεί ως η κύρια οδός μεταβολισμού της γλυκόζης σε όλα τα έμβια όντα.
- ✓ Γίνεται στο κυτταρόπλασμα και είναι απόλυτα αναερόβιος μηχανισμός.
- ✓ Μετατρέπει ένα μόριο γλυκόζης σε δύο μόρια πυροσταφυλικού.
- ✓ Οδηγεί στη σύνθεση δύο μορίων ATP και δύο μορίων NADH, το οποίο πρέπει στη συνέχεια να επανοξειδωθεί για να είναι δυνατή η συνεχής πορεία της γλυκόλυσης.

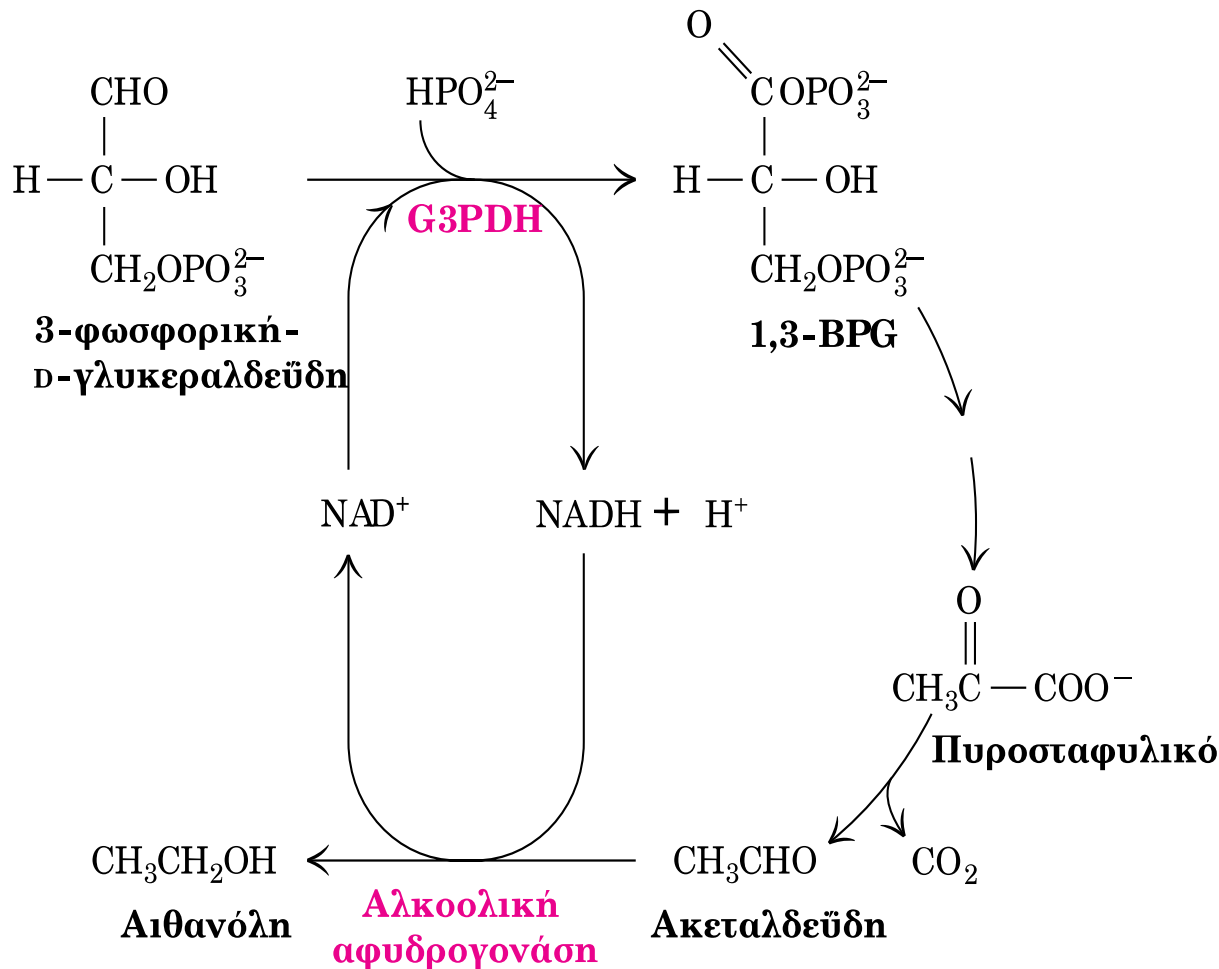
Ποιες είναι οι μεταβολικές τύχες του NADH και του πυροσταφυλικού που παράγονται στη γλυκόλυση;

Το NADH μπορεί να ανακυκλωθεί μέσω αερόβιων και αναερόβιων μονοπατιών

- Το NADH αντιπροσωπεύει ενέργεια.
- Δύο είναι οι πιθανές διαδρομές που μπορεί να ακολουθήσει:
 - Παρουσία O_2 (**αερόβιες συνθήκες**), το NADH οξειδώνεται στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, σχηματίζοντας ATP στην οξειδωτική φωσφορυλίωση
 - Σε **αναερόβιες συνθήκες**, το NADH οξειδώνεται από τη γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) ή την αλκοολική αφυδρογονάση (ADH), παρέχοντας επιπλέον NAD^+ για τη διεξαγωγή της γλυκόλυσης

Αλκοολική ζύμωση

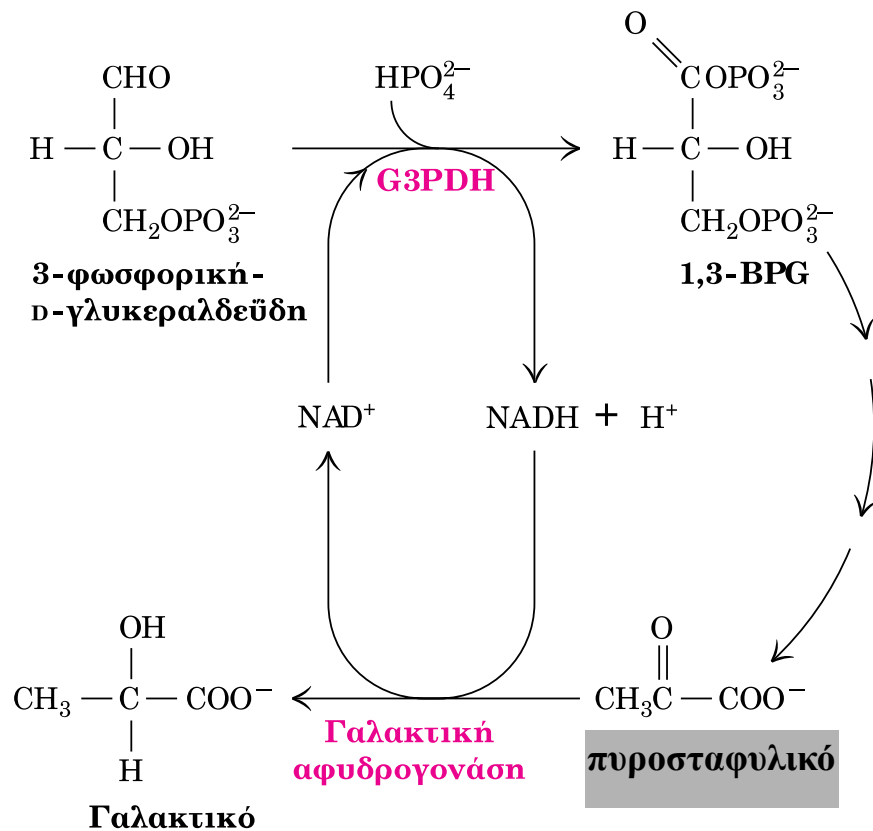
Σε ορισμένες ζύμες και διάφορους μικροοργανισμούς το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε αιθανόλη.



- Η αναγωγή του πυροσταφυλικού σε αιθανόλη στη ζύμη παρέχει ένα μέσο για την αναγέννηση του NAD^+ το οποίο καταναλώνεται στην αντίδραση της αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης.
- Κατά τη συνολική μετατροπή της γλυκόζης σε αιθανόλη παράγονται **2 ATP**

Γαλακτική ζύμωση

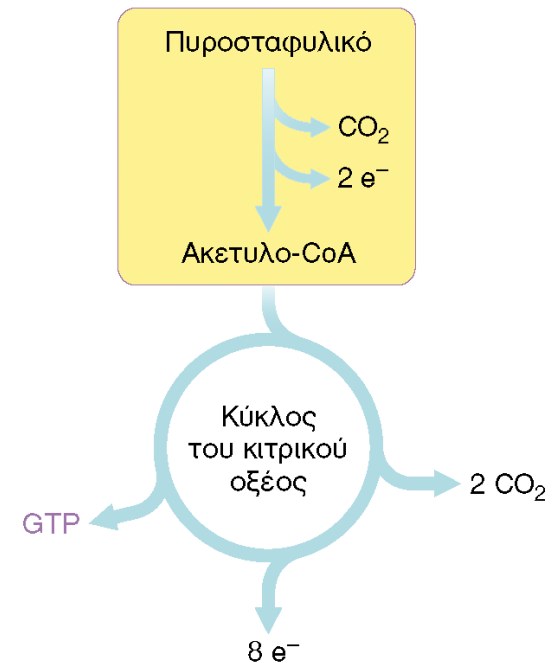
Σε διάφορους μικροοργανισμούς, τις χελώνες σε χειμέρια νάρκη, αλλά και στους μυς όταν βρίσκονται κάτω από έντονη δραστηριότητα, οπότε η ποσότητα του χορηγούμενου O_2 γίνεται περιοριστική το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ.



Κατά τη γαλακτική ζύμωση παράγονται **2 ATP**

Αερόβιες συνθήκες

Το πυροσταφυλικό εισέρχεται στο μιτοχόνδριο και μετατρέπεται σε **ακετυλο-CoA**, το οποίο αποικοδομείται μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος, ενώ το αναχθέν NADH που παράγεται κατά τη γλυκόλυση επανοξειδώνεται μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας και παρέχει ενέργεια μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.



Πυροσταφυλικό
οξύ

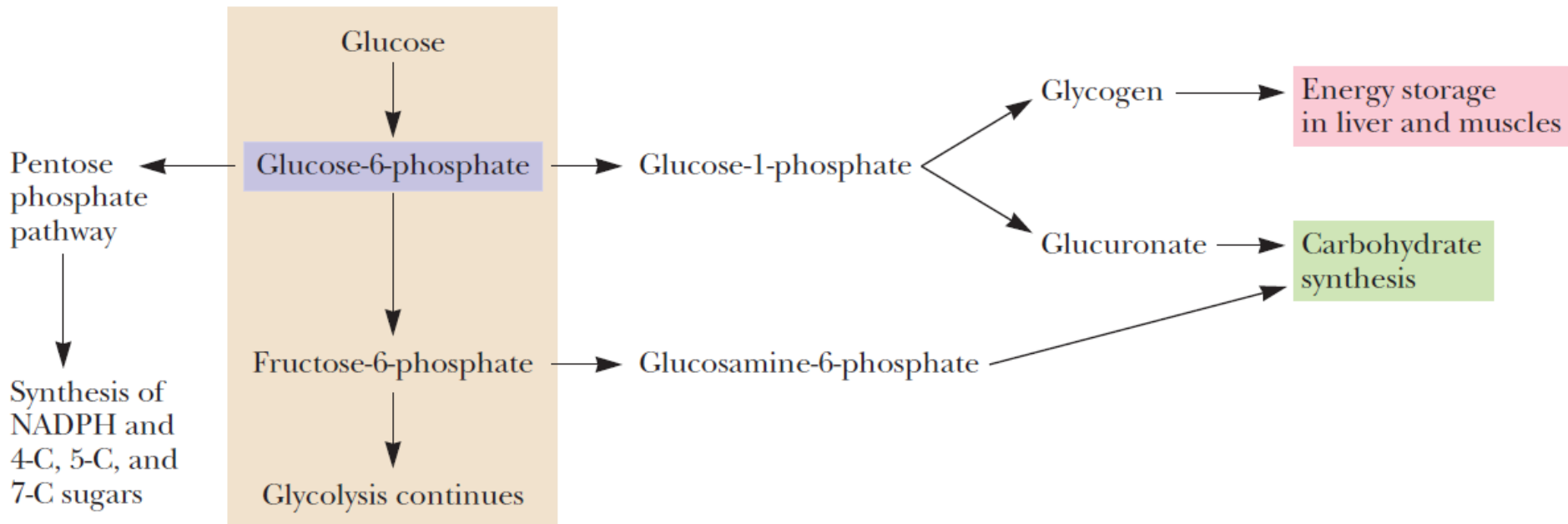
Ακετυλο-CoA

Η πλήρης καύση της γλυκόζης μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος παριστάνεται από την αντίδραση:



ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ

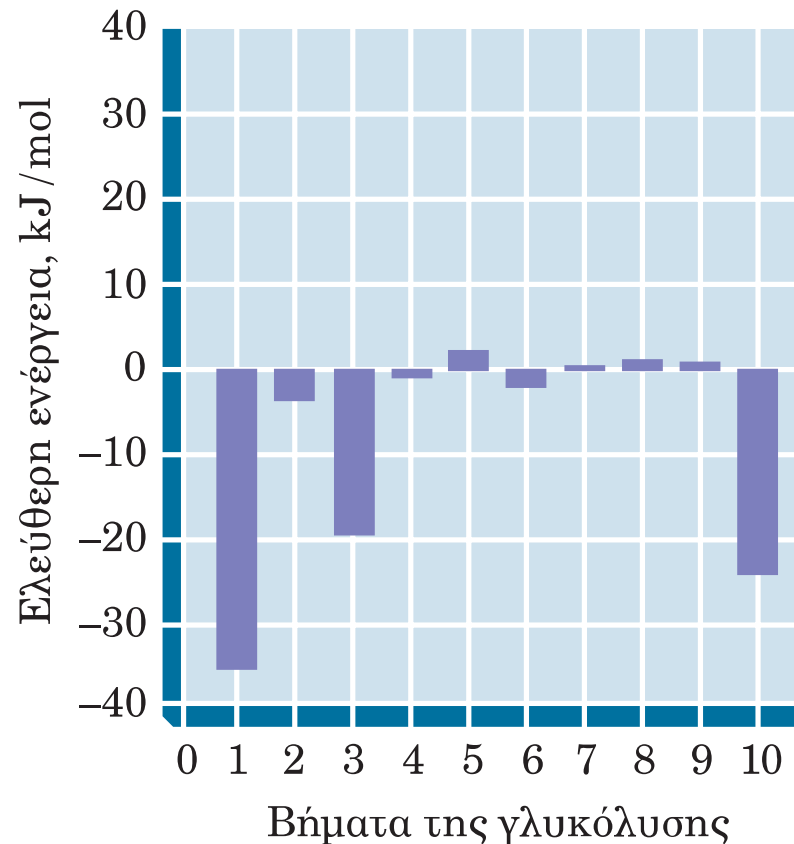
1. Αποικοδομεί τη γλυκόζη για δημιουργία ATP και
2. προμηθεύει το κύτταρο με δομικά συστατικά για βιοσυνθετικούς σκοπούς.



Πώς ρυθμίζουν τη γλυκόλυση τα κύτταρα;

Οι τιμές ελεύθερης ενέργειας των αντιδράσεων της γλυκόλυσης σε πραγματικές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις μεταβολιτών στα ερυθροκύτταρα.

(β) ΔG στα ερυθροκύτταρα (ΔG)



Τα ρυθμιστικά ένζυμα της γλυκολυτικής πορείας ανταποκρίνονται σε **αλλοστερικούς τελεστές** ή μέσω **ομοιοπολικής τροποποίησης** με αύξηση ή ελάττωση της ενεργότητάς τους.

Επιπλέον, μέσω **μεταγραφικής ρύθμισης** «προσαρμόζουν» τις ποσότητές τους για την αντιμετώπιση των αλλαγών στις μεταβολικές ανάγκες του κυττάρου.

Χρόνος που απαιτείται:

Αντιστρεπτός αλλοστερικός έλεγχος

Ρύθμιση με φωσφορυλίωση

Μεταγραφική ρύθμιση

Χιλιοστά του δευτερολέπτου

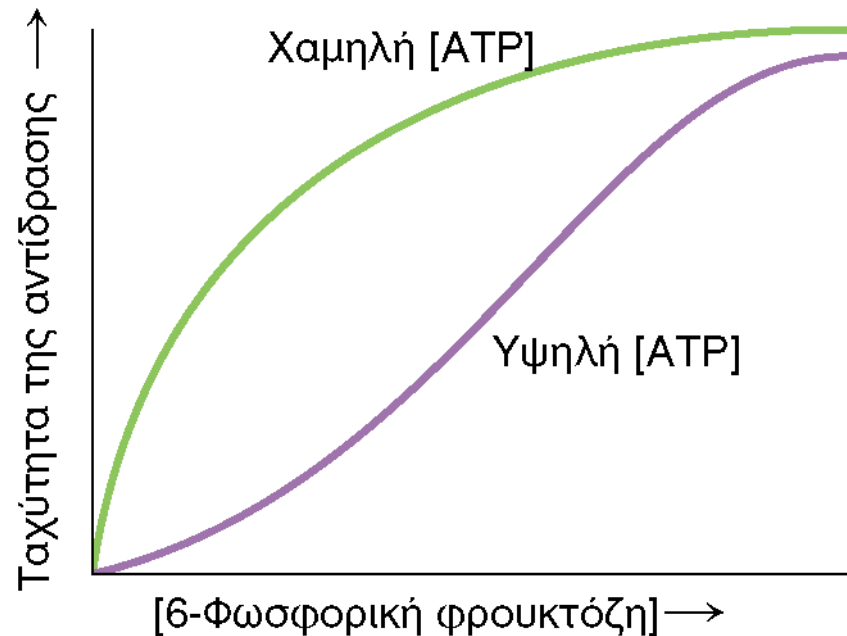
Δευτερολέπτα

Ώρες

Έλεγχος της γλυκόλυσης στους μυς για την ικανοποίηση των ενεργειακών αναγκών

Η φωσφοφρουκτοκινάση αποτελεί το ένζυμο «κλειδί» στη ρύθμιση της γλυκόλυσης.

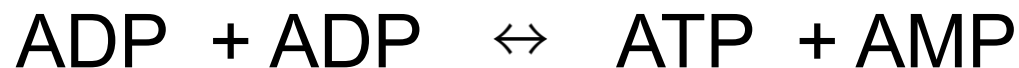
Αναστέλλεται από υψηλά επίπεδα ATP, τα οποία ελαττώνουν τη συγγένεια του ενζύμου για την 6P-φρουκτόζη. Υψηλή συγκέντρωση ATP μετατρέπει την υπερβολική καμπύλη της ταχύτητας της αντίδρασης συναρτήσεως του υποστρώματος σε σιγμοειδή.



Η ανασταλτική δράση του ATP αντιστρέφεται από το AMP. Με τον τρόπο αυτό ο δρόμος της γλυκόλυσης ρυθμίζεται ανάλογα με το ενεργειακό φορτίο του κυττάρου.

Γιατί AMP και όχι ADP;

Όταν το ATP καταναλώνεται γρήγορα, ένα μέρος του περισώζεται σύμφωνα με την αντίδραση που καταλύεται από την *αδενυλική κινάση*:



Η φωσφοφρουκτοκινάση είναι το πιο σημαντικό ρυθμιστικό ένζυμο στη γλυκόλυση, αλλά δεν είναι το μοναδικό.

Ο ρυθμός της γλυκόλυσης καθορίζεται επίσης από την εξοκινάση και την κινάση του πυροσταφυλικού.

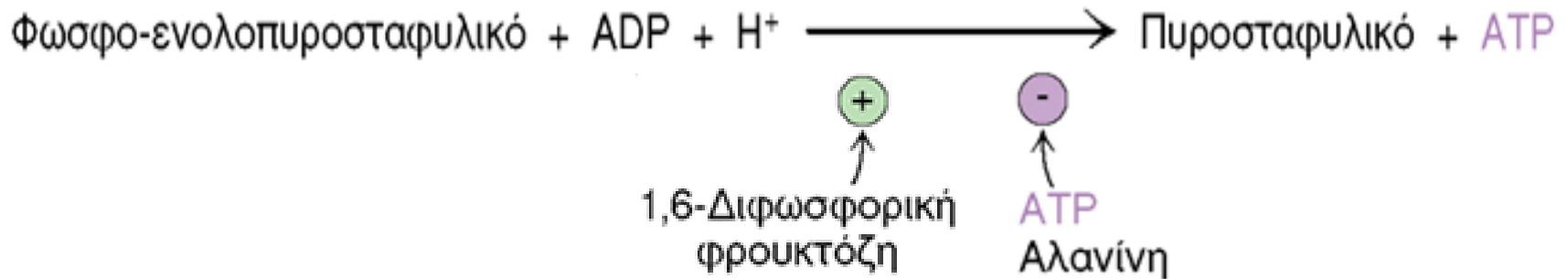
Η εξοκινάση, το ένζυμο που καταλύει την πρώτη αντίδραση της γλυκόλυσης, αναστέλλεται από το προϊόν της (6-P γλυκόζη).

Υψηλές συγκεντρώσεις 6-P γλυκόζης δίνουν το σήμα ότι το μυϊκό κύτταρο δεν χρειάζεται επιπλέον γλυκόζη για ενέργεια ή αποταμίευση στην μορφή του γλυκογόνου, και συνεπώς η γλυκόζη θα παραμείνει στο αίμα.

Η φωσφοφρουκτοκινάση επικοινωνεί με την εξοκινάση.

Όταν η φωσφοφρουκτοκινάση είναι ανενεργός, συσσωρεύεται 6-P φρουκτόζη και άρα αυξάνεται η συγκέντρωση της ισομερούς 6-P γλυκόζης και συνεπώς *η αναστολή της φωσφοφρουκτοκινάσης οδηγεί σε αναστολή της εξοκινάσης.*

Η **κινάση του πυροσταφυλικού**, είναι το ένζυμο που καταλύει την τρίτη μη αντιστρεπτή αντίδραση της γλυκόλυσης και ελέγχει την εκροή του σχηματιζόμενου ATP και πυροσταφυλικού.

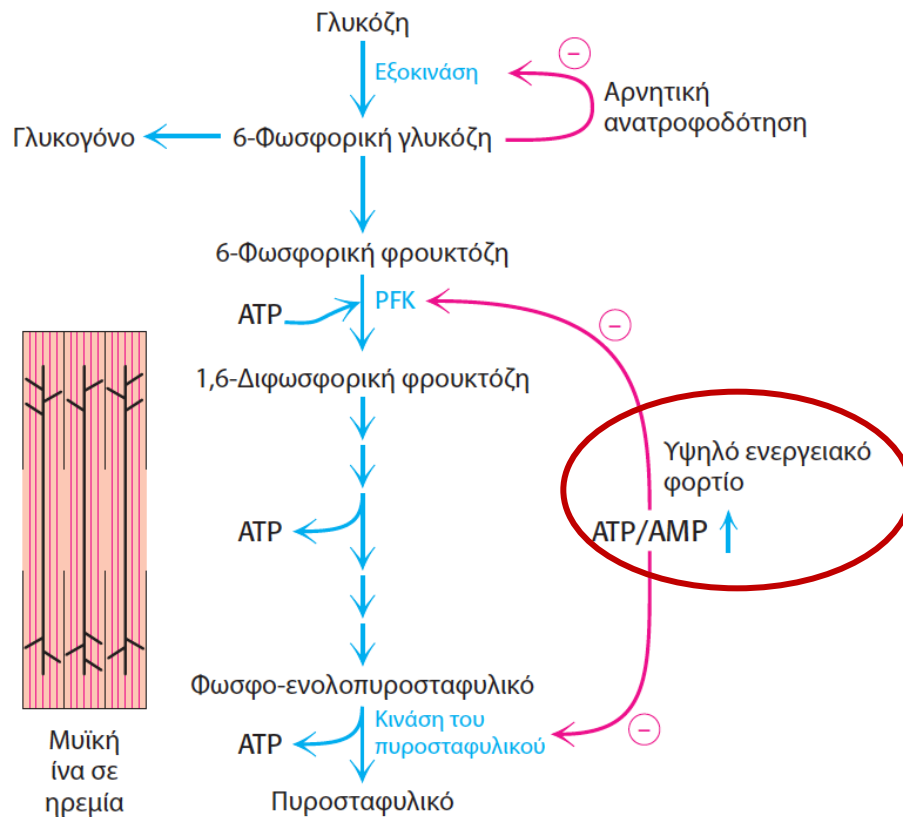


Το **ATP** αναστέλλει αλλοστερικά την κινάση του πυροσταφυλικού για να επιβραδύνει την γλυκόλυση, όταν το ενεργειακό φορτίο είναι υψηλό. Αλλά και η **αλανίνη** που συντίθεται με τρανσαμίνωση από το πυροσταφυλικό αναστέλλει την κινάση του πυροσταφυλικού για να σηματοδοτήσει στην περίπτωση αυτή ότι οι δομικές μονάδες είναι άφθονες.

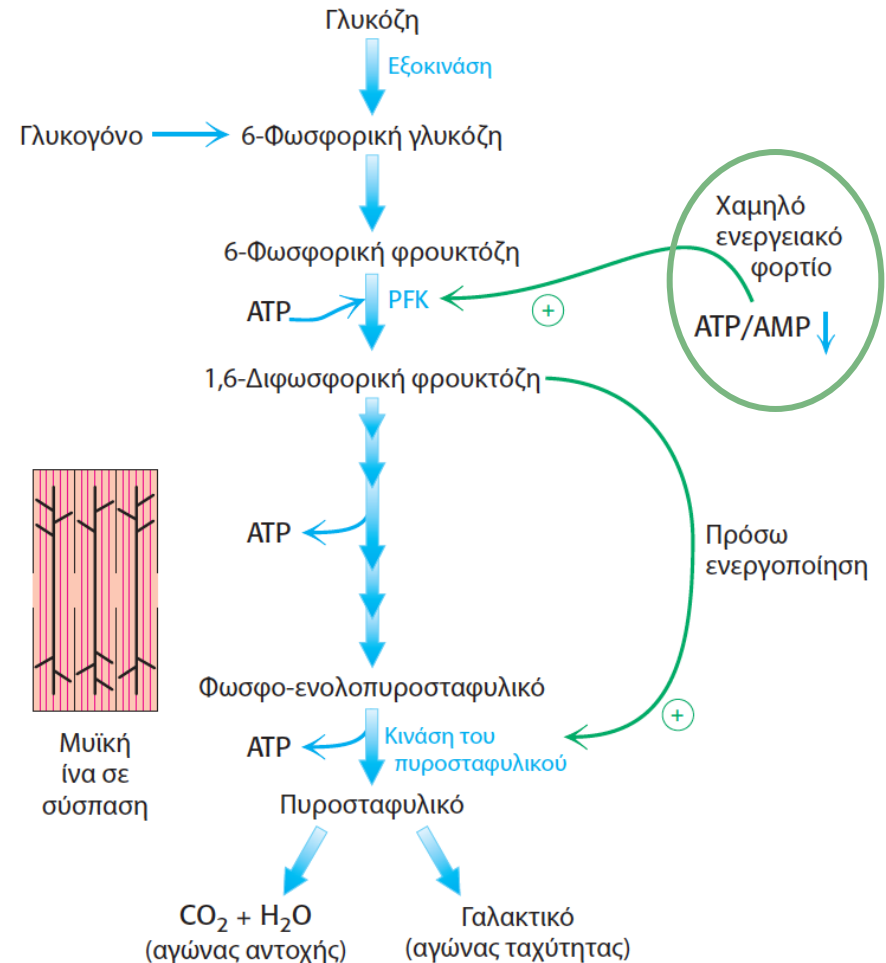
Αντίθετα, η **1,6-διφωσφορική φρουκτόζη** η συγκέντρωση της οποίας αυξάνεται όταν αυξάνεται ο ρυθμός της γλυκόλυσης, ενεργοποιεί την κινάση του πυροσταφυλικού για να της δώσει τη δυνατότητα να διατηρήσει υψηλό ρυθμό εκροής του σχηματιζόμενου ATP και πυροσταφυλικού.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΜΥΣ

A. Σε κατάσταση ηρεμίας



B. Κατά την άσκηση



Έλεγχος της γλυκόλυσης στο ήπαρ

Το ήπαρ έχει περισσότερες βιοχημικές λειτουργίες από ό,τι οι μύες.

- Διατηρεί σταθερά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα
- Χρησιμοποιεί τη γλυκόζη για τη σύνθεση αναγωγικής δύναμης (NADPH)
- Αξιοποιεί τη γλυκόζη για τη σύνθεση πολλών βιοχημικών ενώσεων.

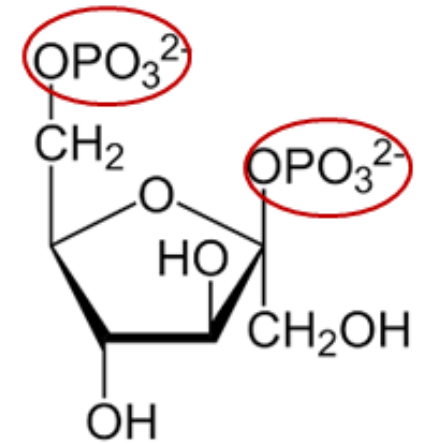
Έτσι, η ρύθμιση της γλυκόλυσης στο ήπαρ είναι πολυπλοκότερη αυτής των μυών.

Φωσφοφρουκτοκινάση: Η ρύθμιση της σε σχέση με το ATP είναι η ίδια στο ήπαρ όπως και στους μυς.

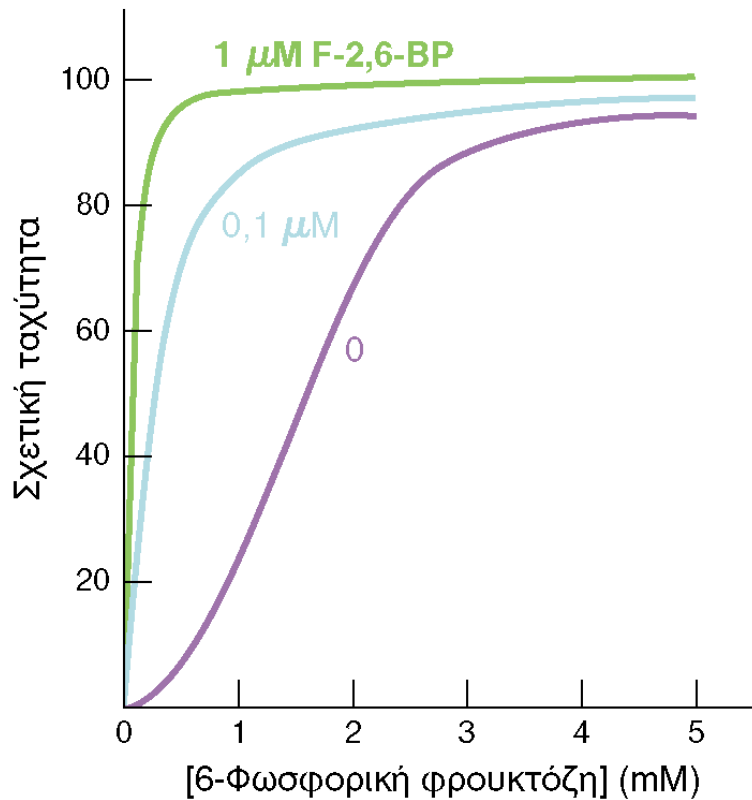
Επίσης, η γλυκόλυση παρέχει ανθρακικούς σκελετούς για τις βιοσυνθετικές αντιδράσεις, και έτσι η φωσφοφρουκτοκινάση πρέπει να ρυθμίζεται και από ένα σήμα, το οποίο υποδηλώνει το κατά πόσον οι δομικές μονάδες είναι άφθονες ή σπάνιες.

Πράγματι η **φωσφοφρουκτοκινάση αναστέλλεται από το κιτρικό**, ένα πρώιμο ενδιάμεσο του κύκλου του κιτρικού οξέος. Υψηλές συγκεντρώσεις κιτρικού οξέος παρατηρούνται όταν οι βιοσυνθετικοί πρόδρομοι είναι παρόντες και κατά συνέπεια η επιπλέον ποσότητα γλυκόζης δεν πρέπει να αποικοδομηθεί για το σκοπό αυτό.

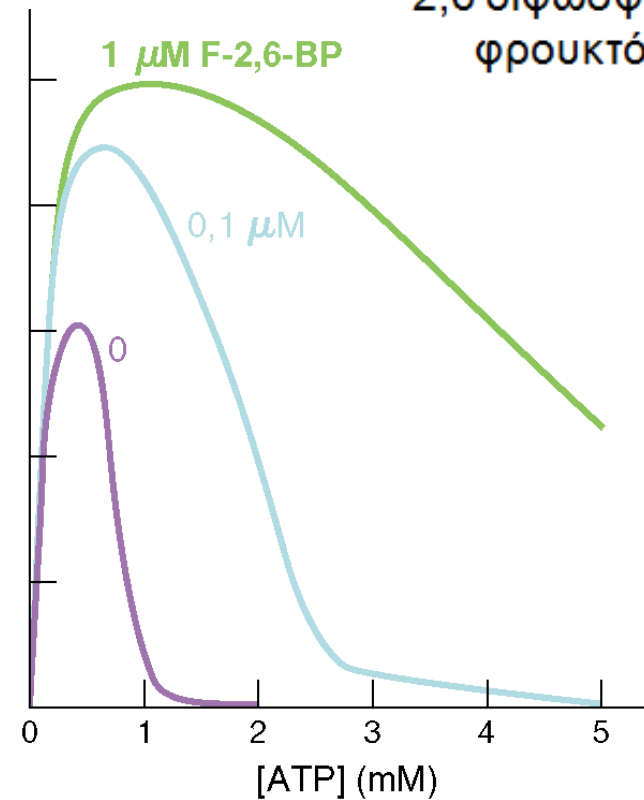
Το 1980 οι Hers και Schaftingen βρήκαν ότι η **2,6 διφωσφορική φρουκτόζη**, ένας άγνωστος ως τότε μεταβολίτης, είναι **ισχυρός ενεργοποιητής της φωσφοφρουκτοκινάσης**, ικανός να μειώσει σημαντικά ακόμα και την ανασταλτική δράση του ATP.



2,6 διφωσφορική
φρουκτόζη

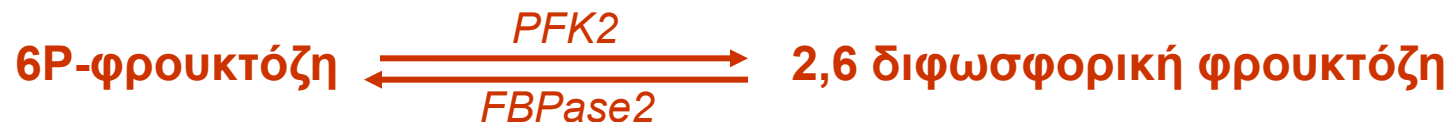
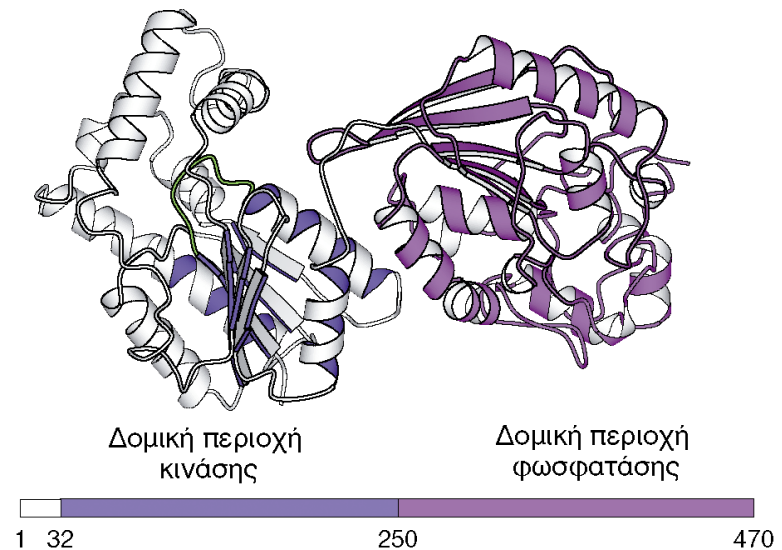


(A)



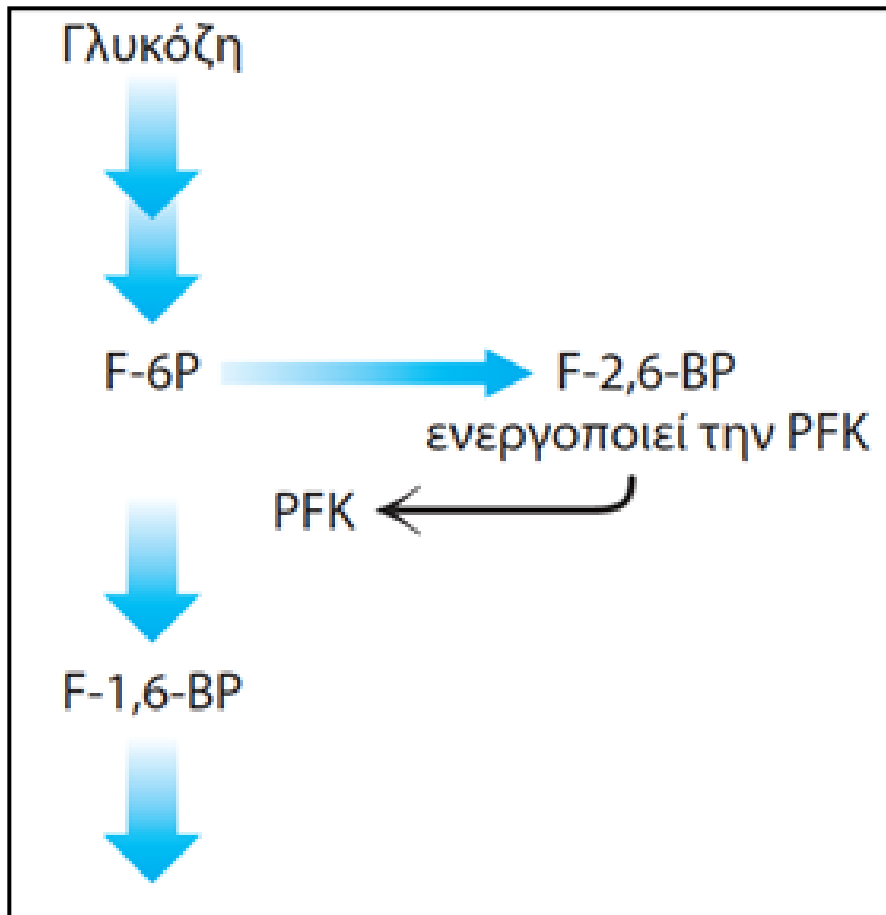
(B)

Η 2,6 διφωσφορική φρουκτόζη σχηματίζεται με φωσφορυλίωση της 6P-φρουκτόζης, σε μια αντίδραση που καταλύεται από μία διαφορετική φωσφοφρουκτοκινάση, τη **φωσφοφρουκτοκινάση 2 (PFK2)** και υδρολύεται σε 6-P-F από μια ειδική **φωσφατάση, την FBPase2**.



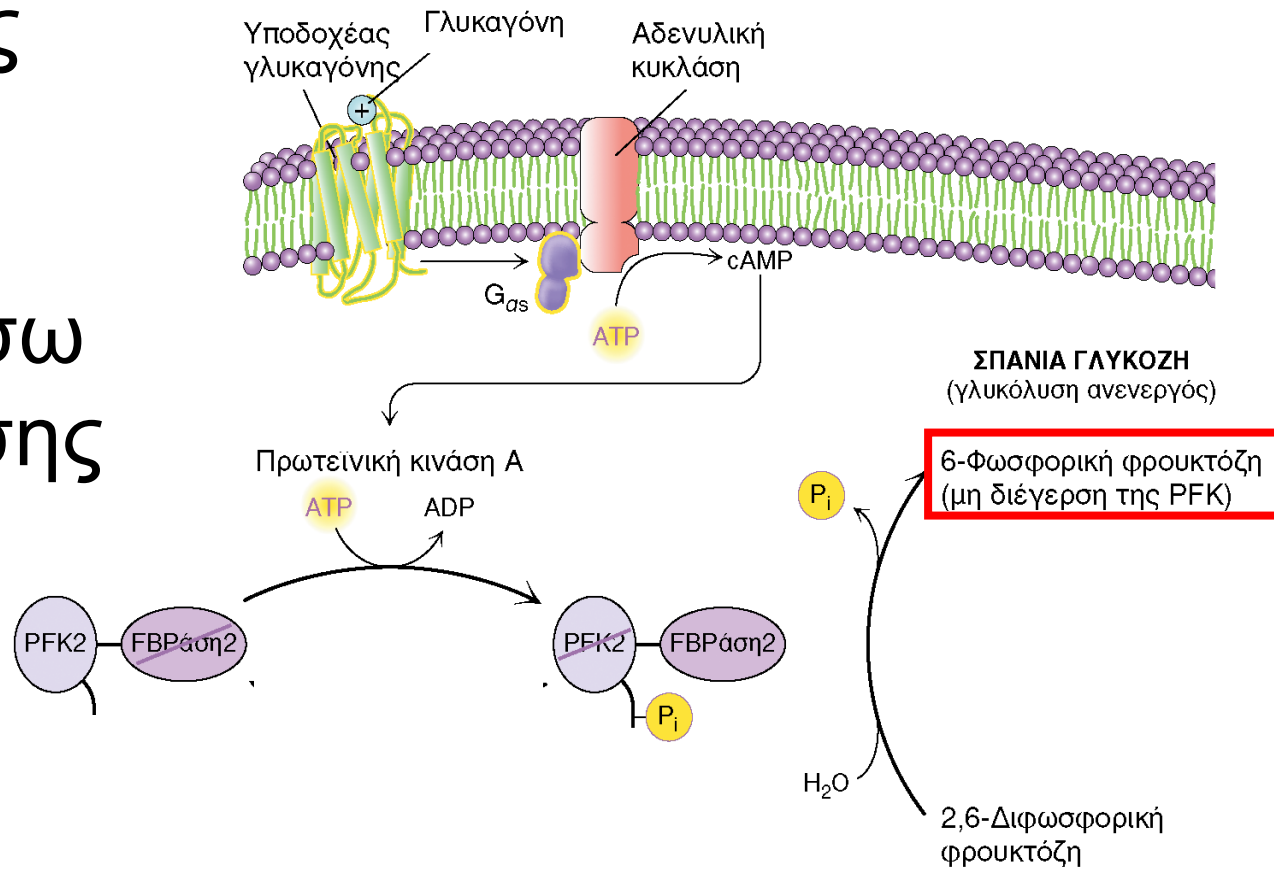
Οι ενεργόητες κινάσης και φωσφατάσης βρίσκονται στην ίδια πολυπεπτιδική αλυσίδα M.B. 53kDa και ρυθμίζονται με δύο τρόπους:

- 1) από τη διαθέσιμη συγκέντρωση της 6P-φρουκτόζης και
- 2) μέσω φωσφορυλίωσης, ανάλογα με τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα.



Όταν το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλό, αυξάνεται η συγκέντρωση της 6P-φρουκτόζης και συνεπώς επιταχύνεται η σύνθεση της 2,6 διφωσφορικής φρουκτόζης. Με τον τρόπο αυτό ενεργοποιείται η φωσφοφρουκτοκινάση και αυξάνεται ο ρυθμός της γλυκόλυσης.

Οι ενεργότητες της PFK2 και FBPase2 ελέγχονται μέσω φωσφορυλίωσης μιας σερίνης.



1. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά εκκρίνεται η ορμόνη γλυκαγόνη που οδηγεί σε **φωσφορυλίωση** του διλειτουργικού αυτού ενζύμου. Αυτή η ομοιοπολική αλλαγή **ενεργοποιεί τη FBPase2** και **αναστέλλει την PFK2**, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της F-2,6BP και κατά συνέπεια τη μη ενεργοποίηση της PFK.

Η εξοκινάση στο ήπαρ ελέγχεται όπως και στους μυς.

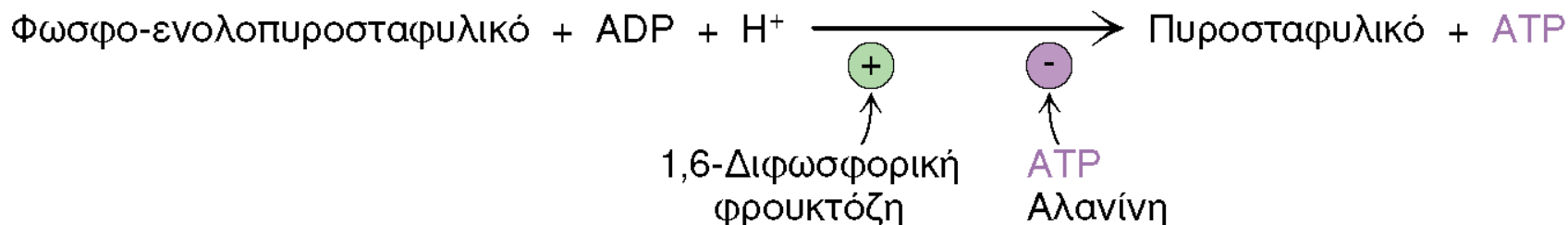
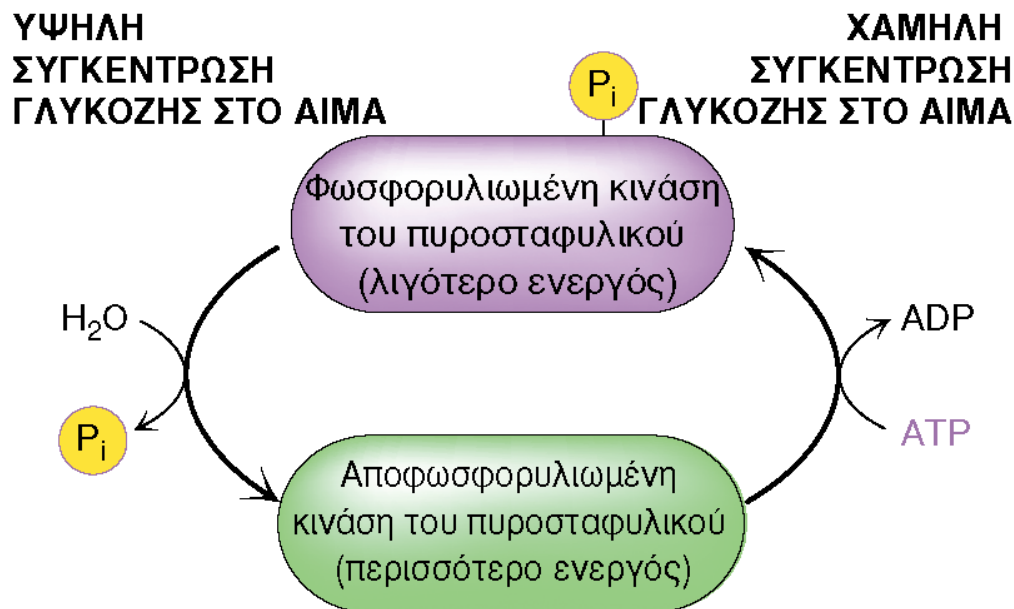
Η εξοκινάση αναστέλλεται από την 6-P γλυκόζη.

Εντούτοις, για να ανταποκρίνεται στα επίπεδα γλυκόζης του αίματος, το ήπαρ διαθέτει και ένα εξειδικευμένο ισοένζυμο την **γλυκοκινάση**, η οποία δεν αναστέλλεται από την 6-P γλυκόζη.

- Στο ήπαρ η γλυκόζη φωσφορυλιώνεται σε 6P-γλυκόζη ακόμα και όταν τα επίπεδα της 6P-γλυκόζης είναι υψηλά, εξαιτίας της παρουσίας της γλυκοκινάσης, η οποία έχει υψηλό K_M για τη γλυκόζη και κατά συνέπεια λειτουργεί όταν υπάρχει μεγάλη ποσότητα διαθέσιμης γλυκόζης.
- Η γλυκοκινάση επάγεται από την ινσουλίνη και ο ρόλος της είναι η παραγωγή 6P-γλυκόζης για τη σύνθεση του γλυκογόνου, της αποταμιευτικής δηλαδή μορφής της γλυκόζης.

Η κινάση του πυροσταφυλικού

Στο ήπαρ εκφράζεται μια ισομορφή του ενζύμου, η οποία ελέγχεται αλλοστερικά με παρόμοιο τρόπο με το μυϊκό ένζυμο, πλην όμως υπακούει και σε αντιστρεπτή φωσφορυλίωση.



Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά δίνεται από τη γλυκαγόνη το έναυσμα για την **φωσφορυλίωση της κινάσης του πυροσταφυλικού**, γεγονός που οδηγεί στην **ελάττωση της ενεργότητάς της**.

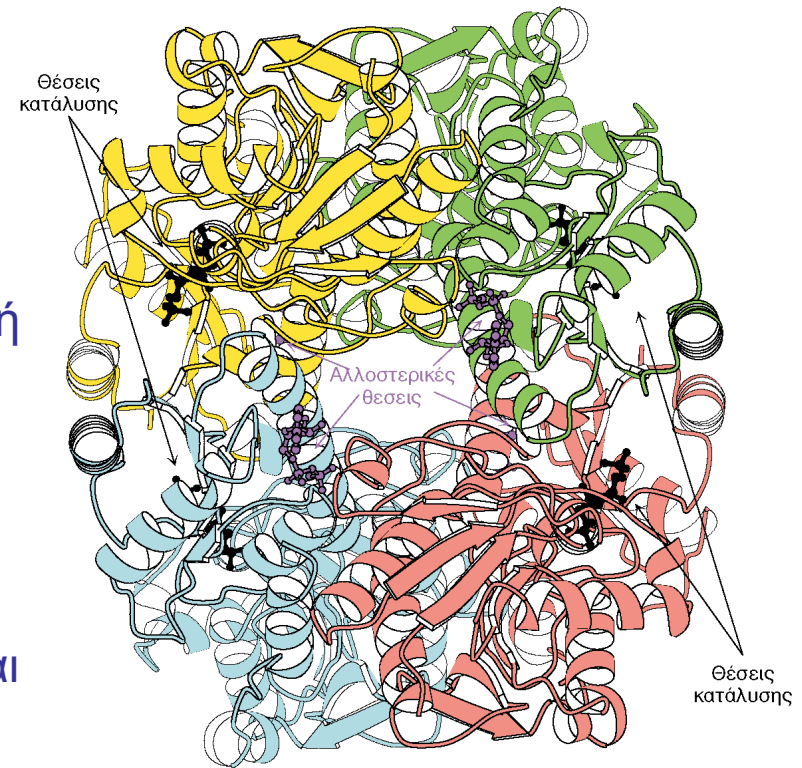
Κινάση του πυροσταφυλικού M2 – μια πρωτεϊνική κινάση με επιπρόσθετη λειτουργία στον καρκίνο

- Η ισομορφή M2 (PK M2) είναι η κυρίαρχη μορφή της κινάσης του πυροσταφυλικού σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται. Τα νέα κύτταρα εκφράζουν πάντα πρώτα την M2 και στη συνέχεια τις άλλες ισομορφές κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των ιστών.
- Ωστόσο, κατά τη διάρκεια του σχηματισμού ενός όγκου συμβαίνει μια μεταστροφή στην έκφραση της M2
- Η PK M2, η οποία φυσιολογικά είναι τετραμερής, μπορεί να διαχωριστεί σε διμερή που εντοπίζονται στον πυρήνα
- Αυτά τα διμερή έχουν χαμηλή ενεργότητα κινάσης του πυροσταφυλικού, αλλά δρουν ως πρωτεϊνικές κινάσες, χρησιμοποιώντας το PEP ως υπόστρωμα φωσφορυλίωσης
- Αυτή η ενεργότητα κινάσης της PK M2 είναι ουσιαστικής σημασίας για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό – τουλάχιστον εκατό πρωτεΐνες μπορούν να φωσφορυλιωθούν απ' αυτήν την πρωτεϊνική κινάση που εξαρτάται από το PEP

Η φωσφοφρουκτοκινάση αναστέλλεται ανάδρομα από το ATP, το οποίο όμως αποτελεί ταυτόχρονα και υπόστρωμα της αντίδρασης που καταλύει. Δώστε μια πιθανή ερμηνεία στο κατ' αρχήν περίεργο βιοχημικό αυτό φαινόμενο.

Στο ένζυμο αυτό υπάρχουν δύο θέσεις δέσμευσης για το ATP, οι οποίες παρουσιάζουν και διαφορετική συγγένεια πρόσδεσης, η ρυθμιστική και η καταλυτική θέση. Η **καταλυτική θέση** έχει υψηλή συγγένεια, ενώ η **ρυθμιστική** σχετικά χαμηλή συγγένεια.

Έτσι, όταν η συγκέντρωση του ATP είναι υψηλή, η δέσμευση γίνεται και στις δύο θέσεις, με αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης της φωσφοφρουκτοκινάσης. Αντίθετα, όταν η συγκέντρωση του ATP είναι χαμηλή, η δέσμευση γίνεται μόνο την καταλυτική θέση και το ένζυμο λειτουργεί κανονικά.



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....

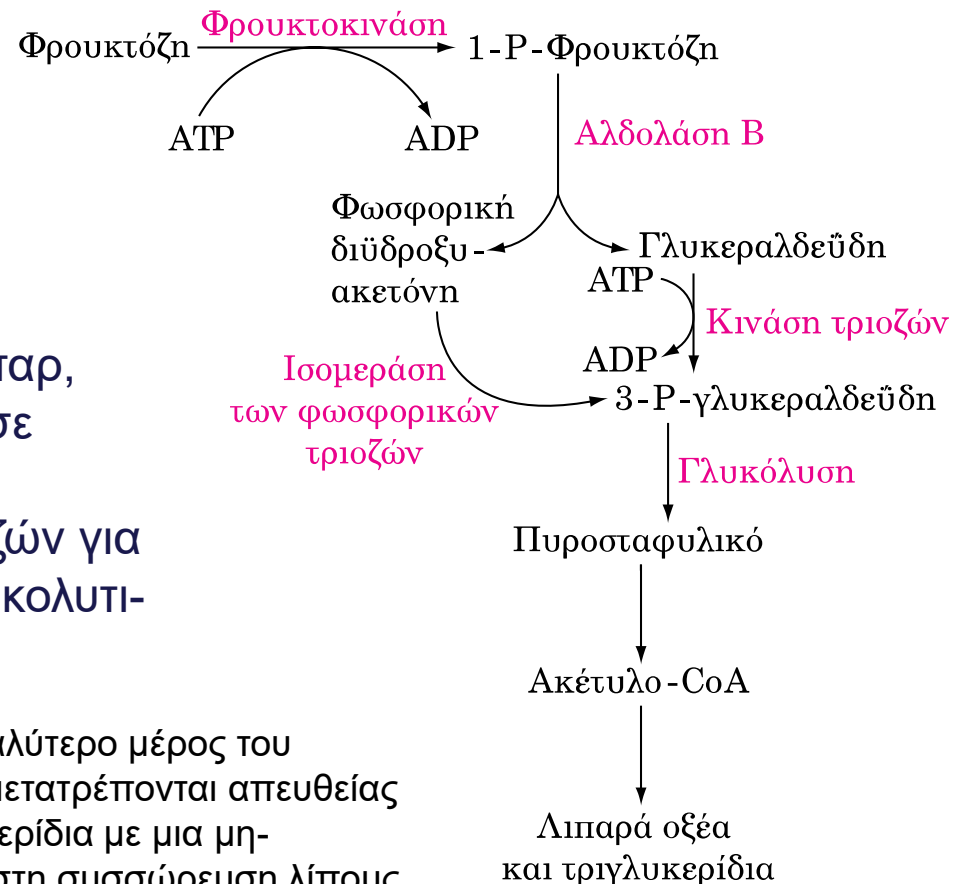
Ο καταβολισμός της φρουκτόζης στο ήπαρ δεν ρυθμίζεται και μπορεί να είναι επιβλαβής

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

Όταν οι ενεργειακές ανάγκες είναι καλυμμένες το μεγαλύτερο μέρος του πυροσταφυλικού που παράγεται από την φρουκτόζη μετατρέπονται απευθείας σε ακέτυλο-CoA και έπειτα σε λιπαρά οξέα και τριγλυκερίδια με μια μη-ρυθμιζόμενη διαδικασία, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ.

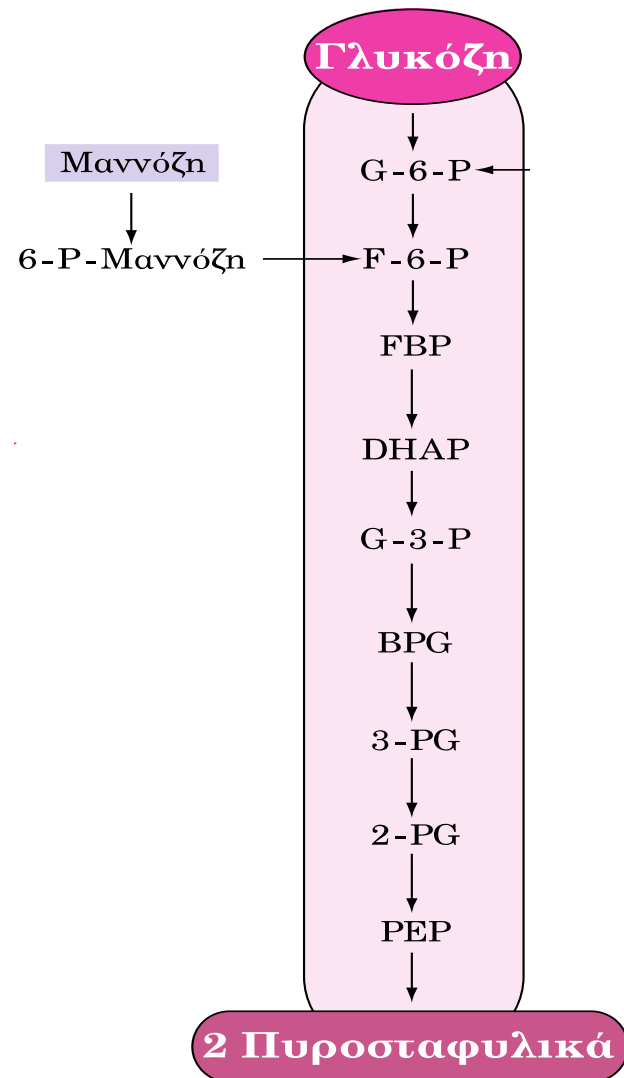
Κατά συνέπεια, δίαιτες που είναι πλούσιες σε φρουκτόζη μπορούν να προκαλέσουν τη νόσο του λιπώδους ήπατος και τελικά κίρρωση. Το ηπατικό λίπος μπορεί επίσης να ελευθερωθεί στην κυκλοφορία και να οδηγήσει στη συσσώρευση λίπους μέσα στα λιπώδη κύτταρα άλλων ιστών.



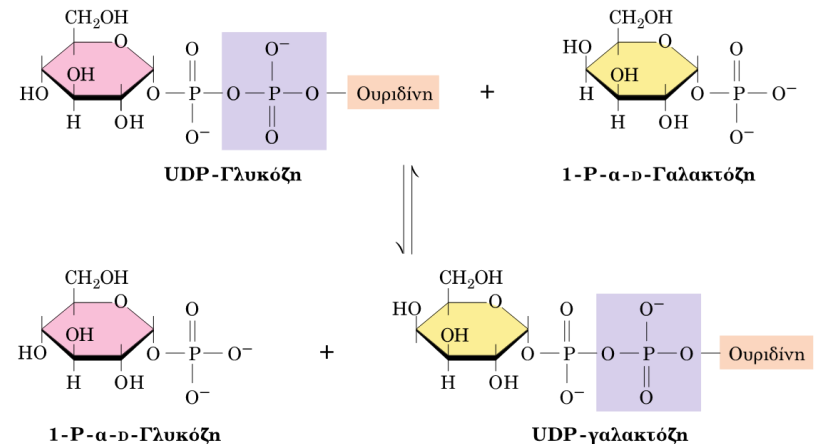
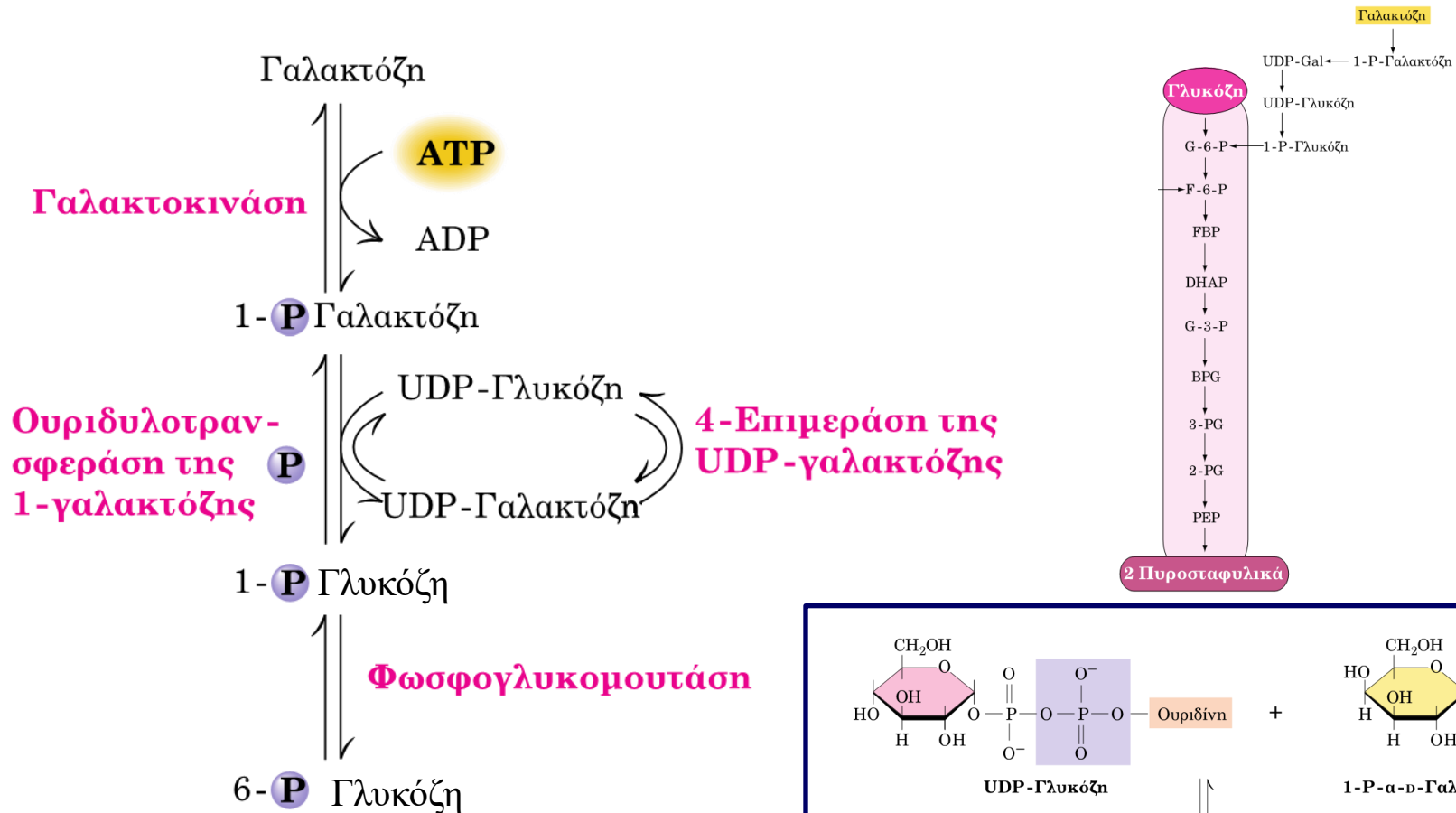
Η μαννόζη εισέρχεται στη γλυκόλυση σε δυο βήματα

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 **φωσφομαννοζοϊσομεράση**.



Η γαλακτόζη εισέρχεται στη γλυκόλυση μέσω του μονοπατιού Leloir



Η αντίδραση της ουριδυλοτρανσφεράσης της 1-φωσφορικής γαλακτόζης

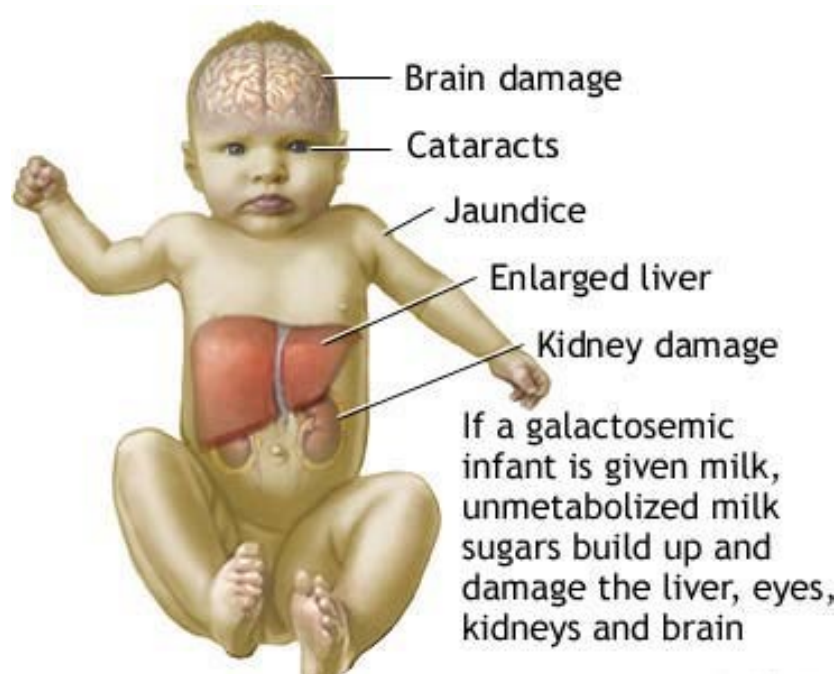
Γαλακτοζαιμία

Στην κλασική γαλακτοζαιμία η «απουσία» της ουριδυλο-τρανσφεράσης της 1-P γαλακτόζης, 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.

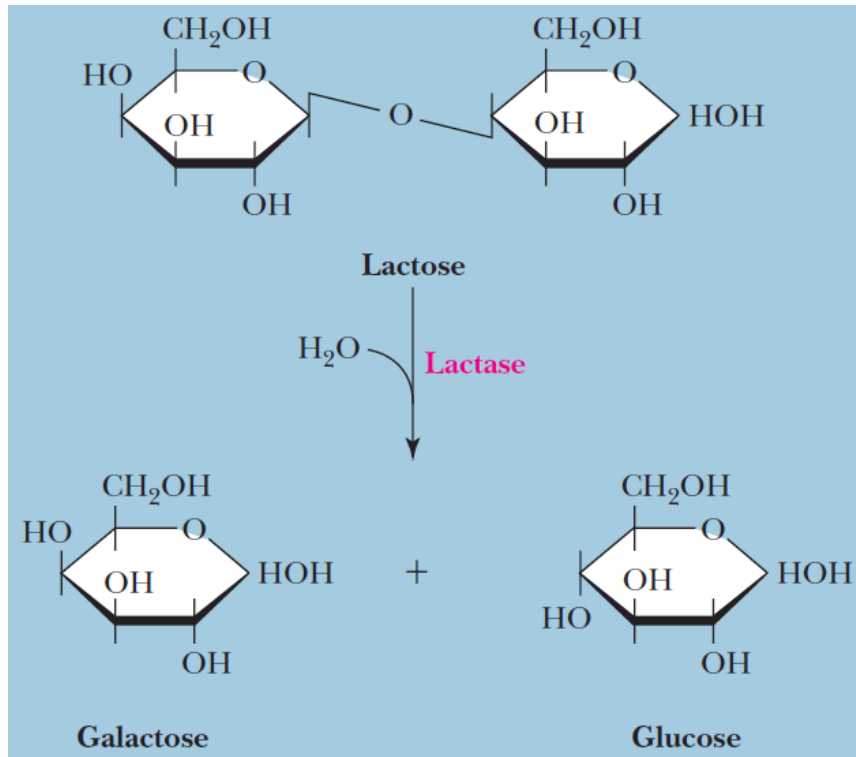
Σπανιότερες μορφές γαλακτοζαιμίας οφείλονται σε έλλειψη της γαλακτοκινάσης.



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.

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.