



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ & ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Γλυκονεογένεση

Παναγιώτης Αδαμόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Βιολογίας, Ε.Κ.Π.Α

Γλυκονεογένεση

- Η ικανότητα σύνθεσης γλυκόζης από κοινούς μεταβολίτες είναι πολύ σημαντική για τους περισσότερους οργανισμούς.
- Ο ανθρώπινος μεταβολισμός, για παράδειγμα, καταναλώνει περίπου **160 ± 20 g γλυκόζης ανά ημέρα**, περίπου το 75% αυτού στον εγκέφαλο.
- Τα σωματικά υγρά φέρουν μόνο περίπου **20 g** περίπου ελεύθερης γλυκόζης και οι αποθήκες γλυκογόνου κανονικά μπορούν να παρέχουν μόνο περίπου **180 έως 200 g** περίπου της ελεύθερης γλυκόζης.
- Συνεπώς, η ποσότητα αυτή επαρκεί μόνο για λίγο περισσότερο από μια ημερήσια παροχή γλυκόζη.
- Σε περίπτωση που **δε 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**.

Γλυκονεογένεση

Οι κύριες θέσεις γλυκονεογένεσης στους ζωικούς οργανισμούς είναι:

- το **ήπαρ** (90%)
- τα **νεφρά** (10%).

Η γλυκόζη που παράγεται απελευθερώνεται στο αίμα και στη συνέχεια απορροφάται από:

- τον εγκέφαλο
- την καρδιά
- τους μυς
- τα ερυθρά αιμοσφαίρια

Με τον τρόπο αυτό, τα όργανα καλύπτουν 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:

1. τα περισσότερα από τα **αμινοξέα**
2. τη **γλυκερόλη**
3. όλα τα **ενδιάμεσα προϊόντα κύκλου του κιτρικού οξέος**.

➤ Αντίθετα, 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 (Lys, K)** και η **λευκίνη (Leu, L)** είναι τα μόνα αμινοξέα που **δεν είναι υποστρώματα** για τη γλυκονεογένεση, καθώς κατά την αποικοδόμησή τους παράγουν μόνο ακετυλο-CoA.

Το ακετυλο-CoA μπορεί να αποτελέσει υπόστρωμα για τη γλυκονεογένεση στα φυτά, όταν λειτουργεί ο κύκλος του γλυοξυλικού.

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 καταβόλιζεται.
- Το ATP καταναλώνεται, δεν παράγεται.
- Το NADH οξειδώνεται σε NAD⁺ αντί να συμβαίνει το αντίστροφο.

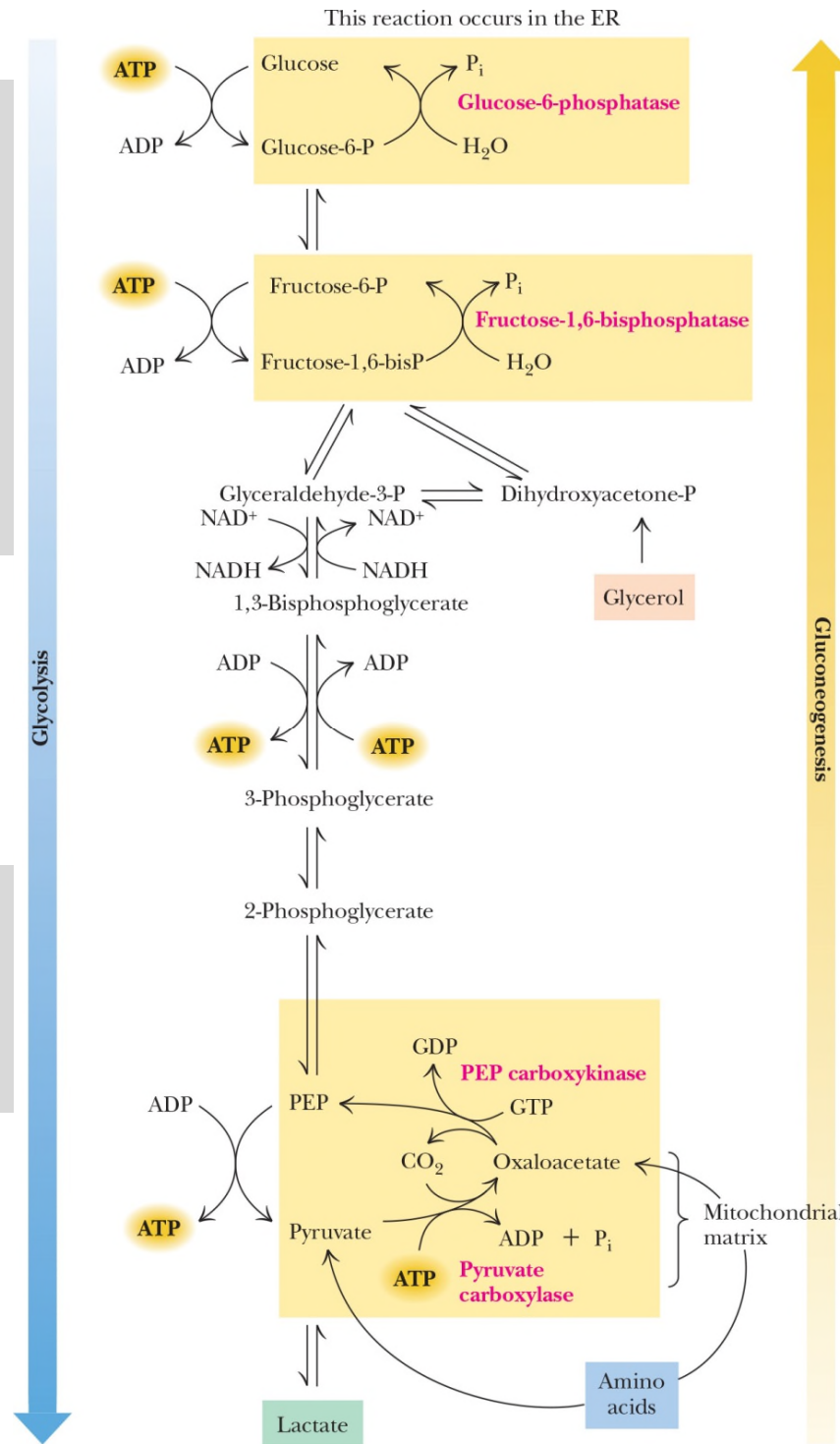
Η γλυκονεογένεση δεν μπορεί να είναι απλώς το αντίστροφο της γλυκόλυσης, για δύο λόγους:

Πρώτον, η γλυκόλυση είναι εξεργονική με $\Delta G^{o'}$ 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.

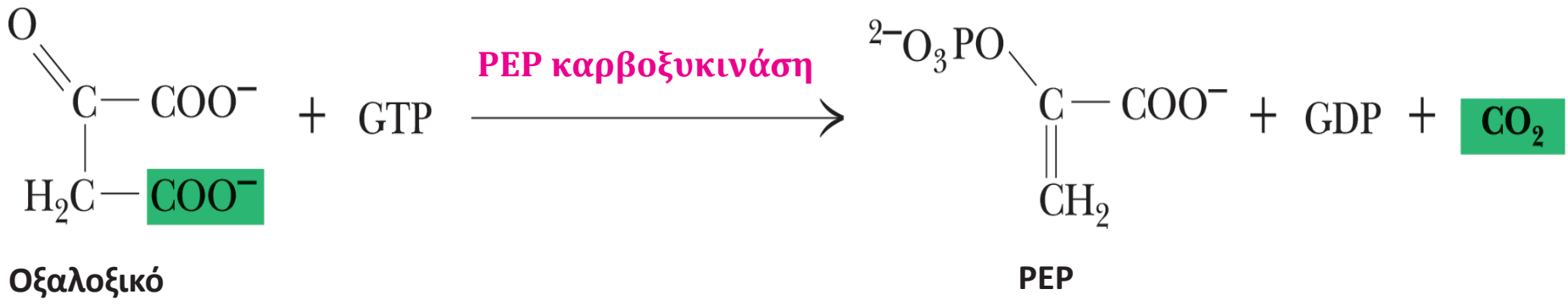
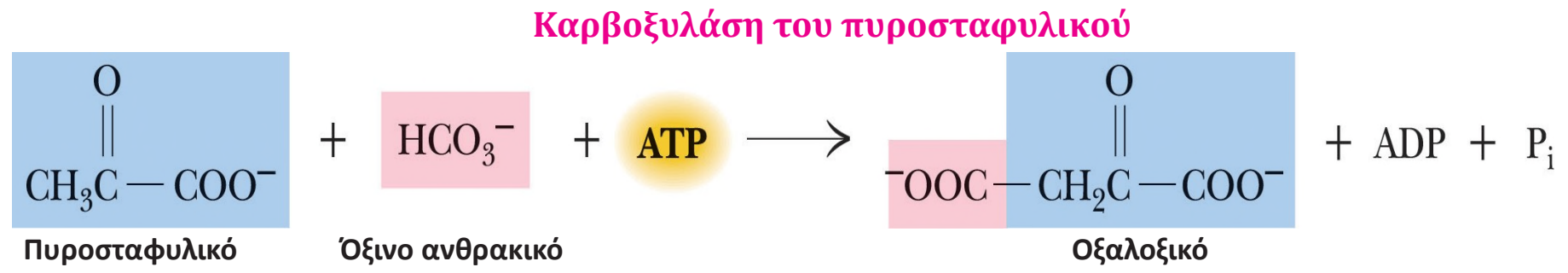
Η γλυκονεογένεση επιστρατεύει 4 διαφορετικές αντιδράσεις που καταλύονται από 4 διαφορετικά ένζυμα, για τα τρία βήματα της γλυκόλυσης που είναι πολύ εξεργονικά και αυστηρά ρυθμιζόμενα.

7 από τα 10 βήματα της γλυκόλυσης είναι αντεστραμμένα στη γλυκονεογένεση.



Οι αποκλειστικές αντιδράσεις της γλυκονεογένεσης

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



Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού

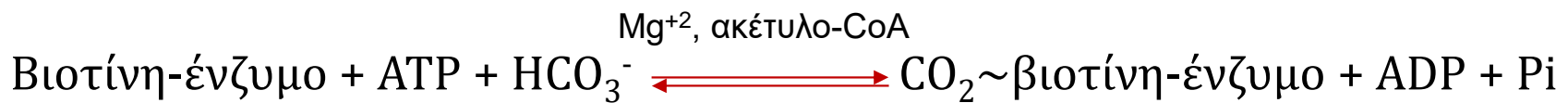
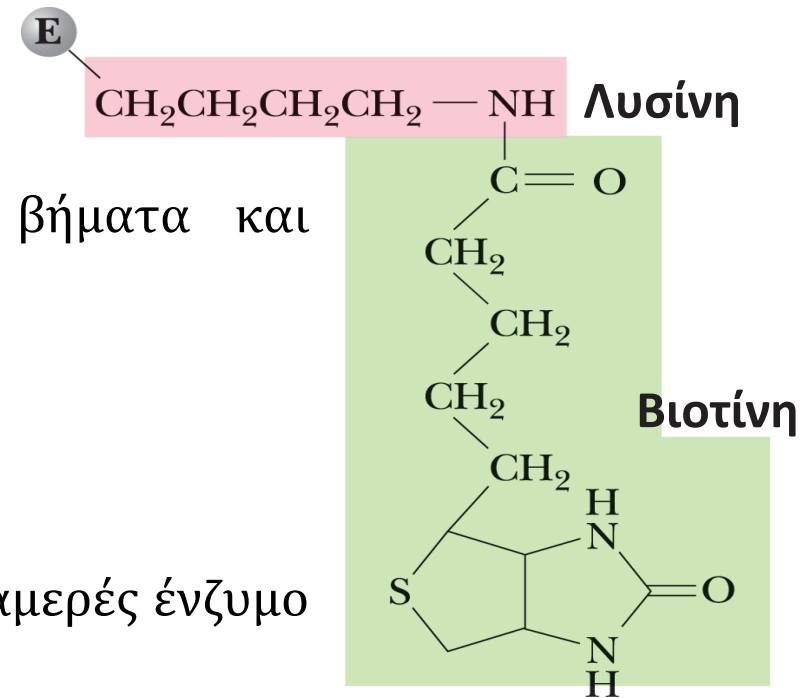
Αλλοστερικές ιδιότητες

Η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε δυο ξεχωριστά βήματα και περιλαμβάνει:

- **ATP** και **όξινο ανθρακικό (HCO₃⁻)** ως υποστρώματα
- **Βιοτίνη** ως **συνένζυμο**
- **Ακέτυλο-coA** ως **αλλοστερικό ενεργοποιητή**

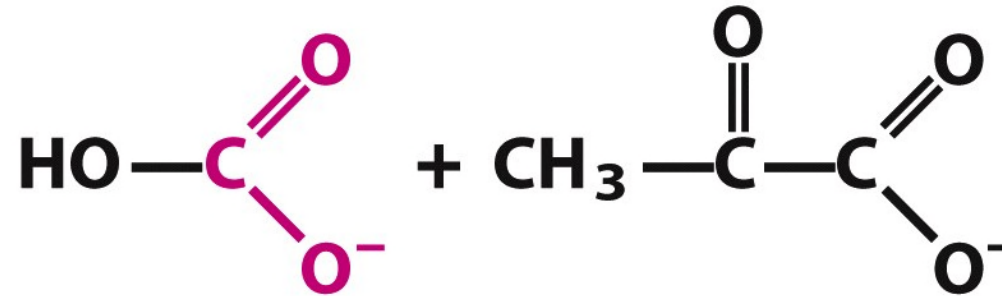
Η **καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού** είναι ένα τετραμερές ένζυμο (με μοριακή μάζα περίπου 500 kD).

Το κάθε μονομερές περιέχει μια **βιοτίνη** ομοιοπολικά συνδεδεμένη στην **ε-αμινομάδα ενός καταλοίπου λυσίνης του ενεργού κέντρου**.



Bicarbonate

Pyruvate

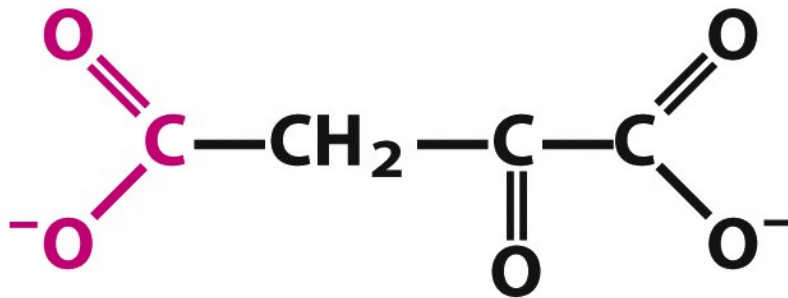


**pyruvate
carboxylase**

ATP

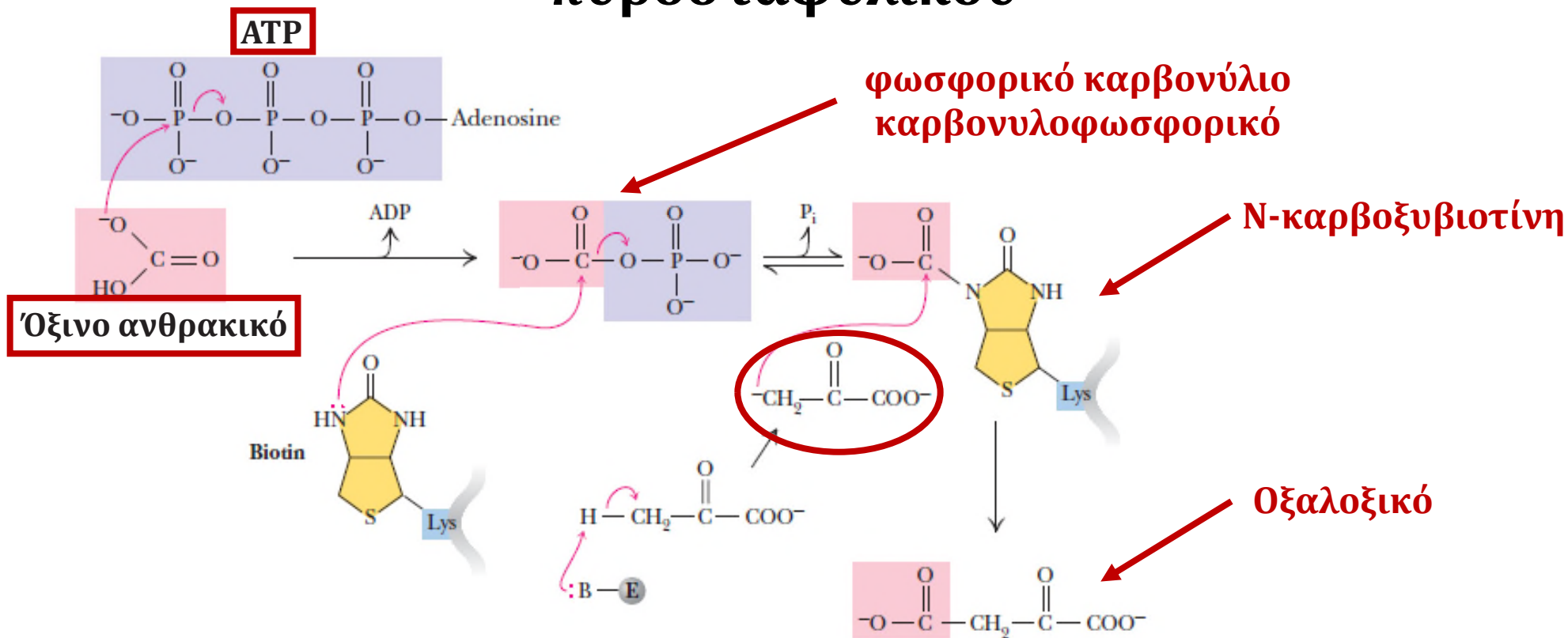
biotin

ADP + P_i



Oxaloacetate

Μηχανισμός αντίδρασης της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού



- Το **πρώτο στάδιο** περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσβολή του οξυγόνου του όξινου ανθρακικού ιόντος στο γ -P του ATP για να σχηματιστεί το **φωσφορικό καρβονύλιο ή καρβονυλοφωσφορικό** (μια ενεργοποιημένη μορφή CO_2) και απελευθερώνεται ADP.
- Στο **δεύτερο στάδιο**, η αντίδραση του φωσφορικού καρβονυλίου με τη βιοτίνη γίνεται αστραπιαία για να σχηματιστεί **N-καρβοξυβιοτίνη**, απελευθερώνοντας ανόργανο φωσφορικό.
- Το **τρίτο στάδιο** 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 καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού

Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού διαθέτει τρεις λειτουργικές αυτοτελείς περιοχές:

1. Καρβοξυλάση της βιοτίνης
2. Καρβοξυλοτρανσφεράση
3. Μεταφορική πρωτεΐνη της καρβοξυλιωμένης βιοτίνης

Δύο πολύ σημαντικά χαρακτηριστικά της αντίδρασης της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού είναι τα εξής:

1. Το ένζυμο ενεργοποιείται αλλοστερικά από παράγωγα του ακέτυλο-coA
2. Η διαμερισματοποίηση της αντίδρασης στην μητοχονδριακή μήτρα

Η ενεργοποίηση της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού

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 ακετυλο-CoA) είναι **χαμηλά**, το πυροσταφυλικό κατευθύνεται κυρίως στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA) 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.

- 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.

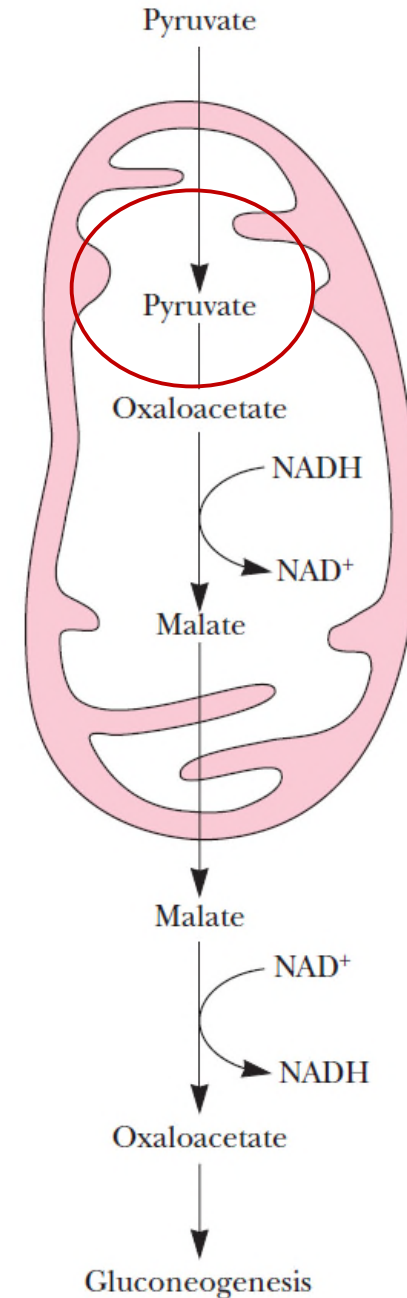
Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού

Η πυροσταφυλική καρβοξυλάση καταλύει μια διαμερισματοποιημένη αντίδραση

- Η **καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού** βρίσκεται αποκλειστικά στην **μιτοχονδριακή μήτρα**.
- Αντίθετα, το επόμενο ένζυμο της γλυκονεογένεσης, η **καρβοξυκινάση του PEP**, μπορεί να βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα ή/και στα μιτοχόνδρια.
- Το **πυροσταφυλικό** μεταφέρεται στην μιτοχονδριακή μήτρα, όπου μπορεί να μετατραπεί σε:
 - ακέτυλο-coA** (για χρήση στον κύκλο TCA) και στη συνέχεια σε **κιτρικό** (για τη σύνθεση λιπαρών οξέων).

Ή

 - οξαλοξικό** από την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού και να χρησιμοποιηθεί στη γλυκονεογένεση.



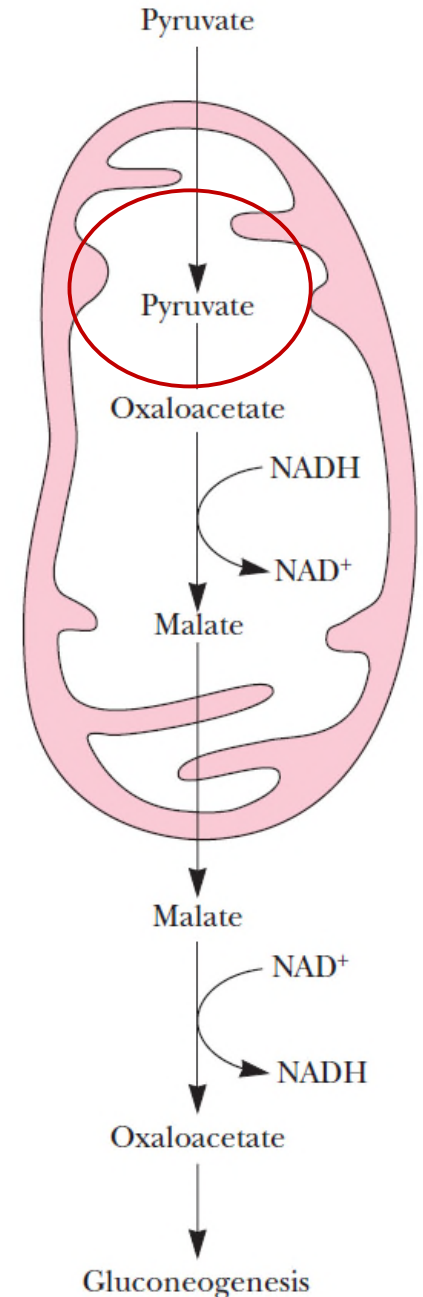
Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού

Η πυροσταφυλική καρβοξυλάση καταλύει μια διαμερισματοποιημένη αντίδραση

Σε ιστούς όπου η **καρβοξυκινάση του PEP** βρίσκεται μόνο στα μιτοχόνδρια:

- Το οξαλοξικό μετατρέπεται σε PEP.
- Το PEP μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα για να εισέλθει στη γλυκονεογένεση.

Σε αντίθετη περίπτωση προκύπτει πρόβλημα, καθώς το οξαλοξικό πρέπει να μετατραπεί σε PEP εκτός μιτοχονδρίου.

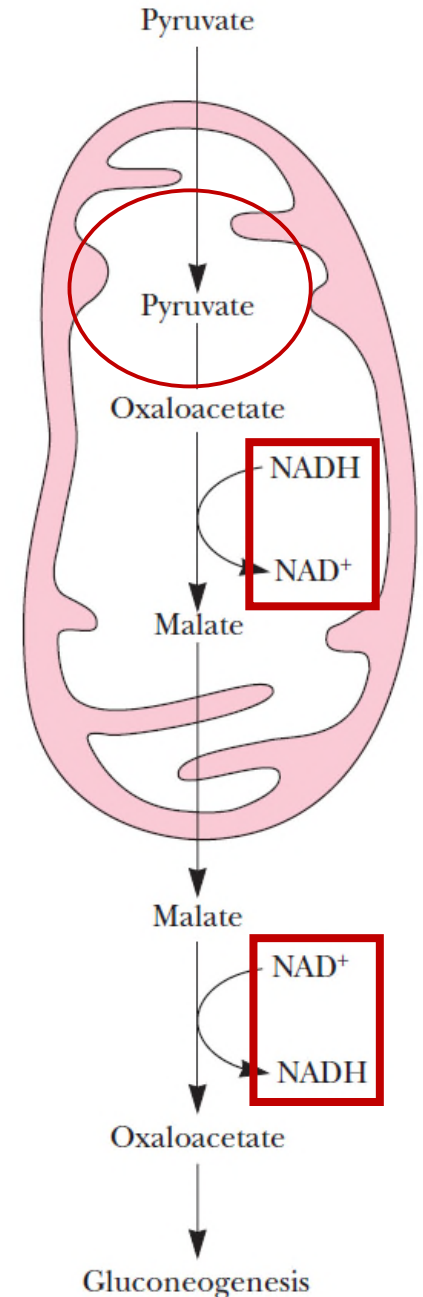


Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού

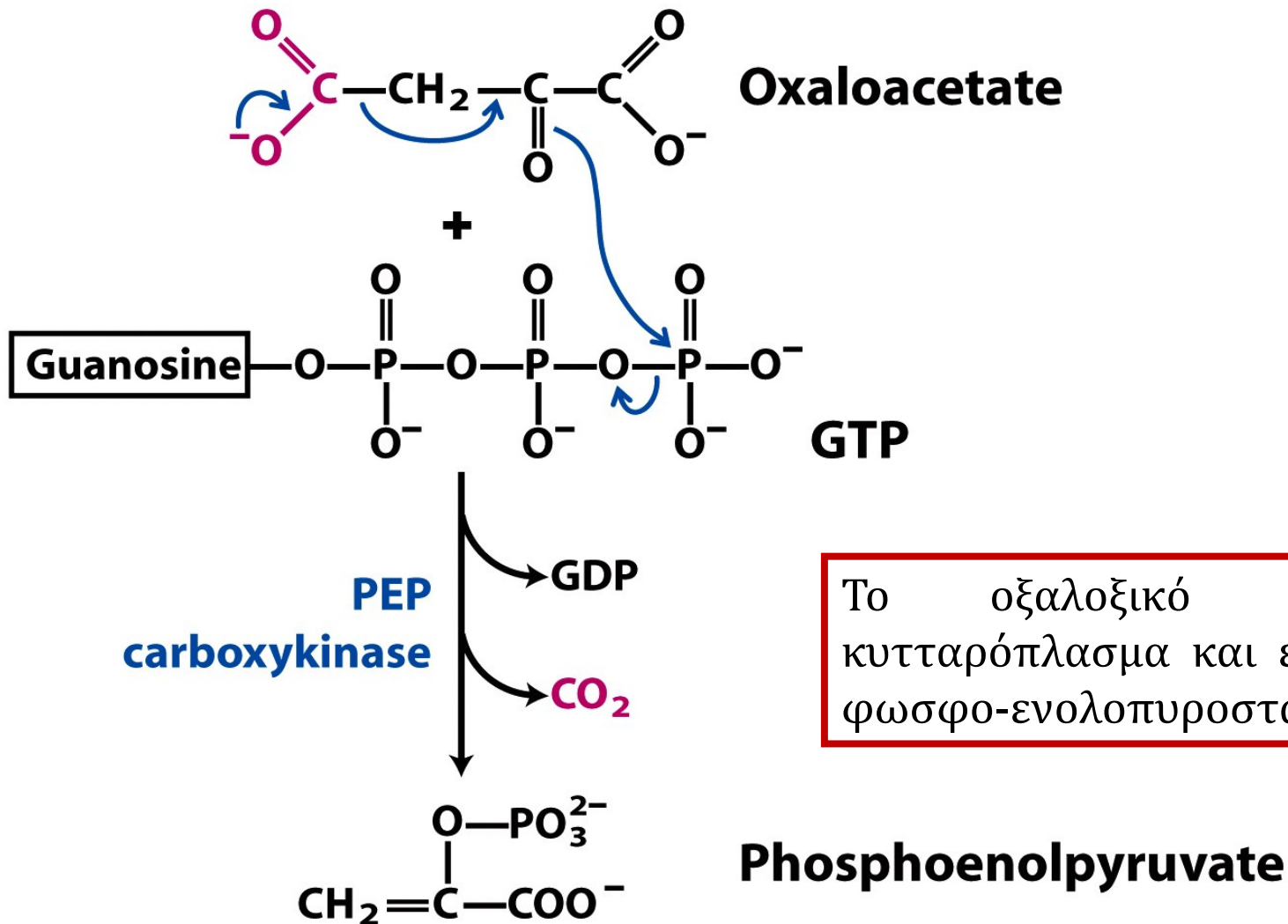
Η πυροσταφυλική καρβοξυλάση καταλύει μια διαμερισματοποιημένη αντίδραση

“Malate Shuttle”

- Το οξαλοξικό δεν μπορεί να διαπεράσει τη μιτοχονδριακή μεμβράνη.
- Πρέπει να αναχθεί σε μηλικό ή ασπαρτικό.
- Το μηλικό/ασπαρτικό μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα και οξειδώνεται ξανά σε οξαλοξικό, προκειμένου να μπορεί να συνεχιστεί η γλυκονεογένεση.



Καρβοξυκινάση του φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού (PEP)



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

Το φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό (PEP)

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

Η ενεργειακή αυτή απαίτηση αντιμετωπίζεται με δύο τρόπους:

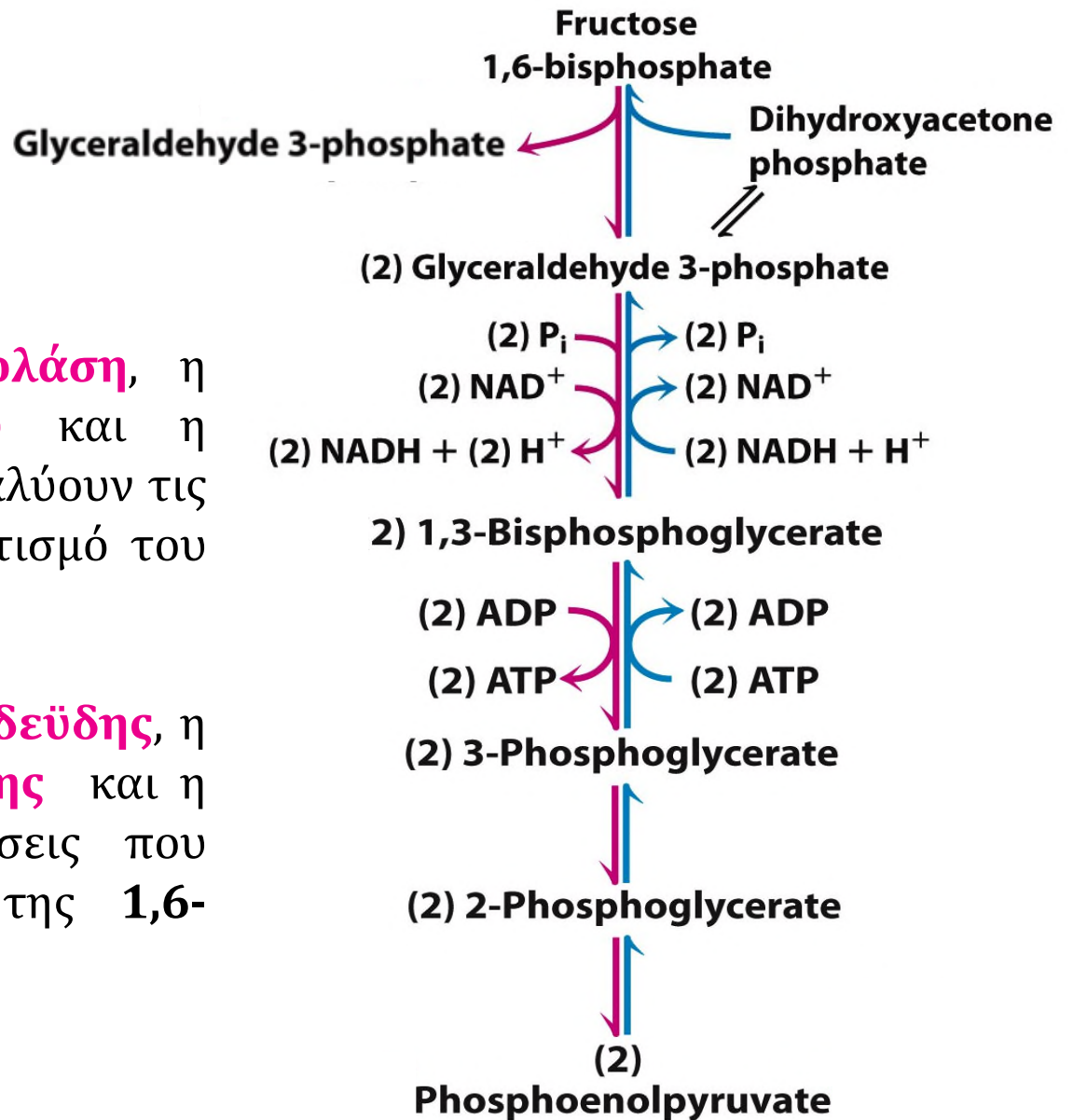
➤ Αρχικά, το CO_2 που προστίθεται στο πυροσταφυλικό με την **καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού** απομακρύνεται στην αντίδραση της **PEP καρβοξυκινάσης**. Η **αποκαρβοξυλίωση είναι μια ευνοϊκή διαδικασία** και συμβάλλει στο σχηματισμό του φωσφορικού ενόλης υψηλής ενέργειας στο PEP. (Αυτή η αποκαρβοξυλίωση οδηγεί μια αντίδραση που διαφορετικά θα ήταν εξαιρετικά ενδεργονική).

Εγγενής μεταβολική λογική σε αυτό το ζεύγος αντιδράσεων: Η **καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού κατανάλωσε ένα ATP** για να οδηγήσει μια καρβοξυλίωση, έτσι ώστε η **καρβοξυκινάση του PEP** 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.

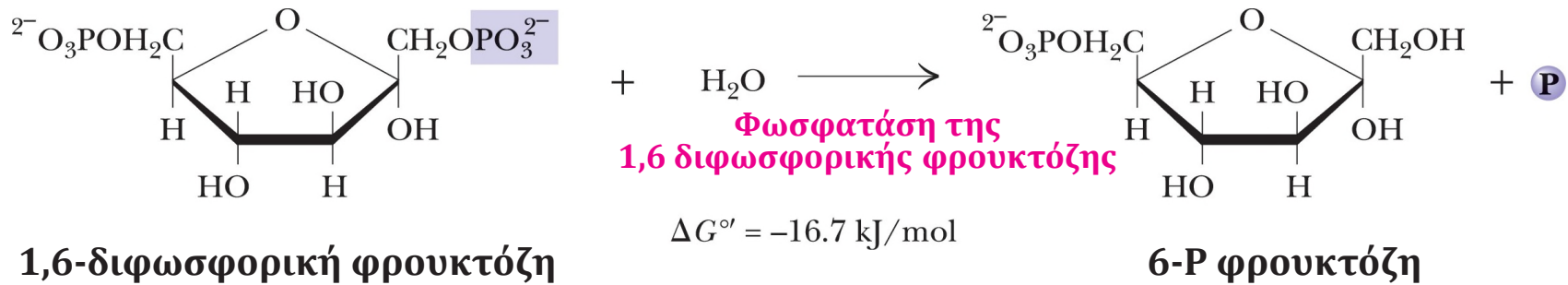
Το φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό (PEP)



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 (1,3-BPG)**.

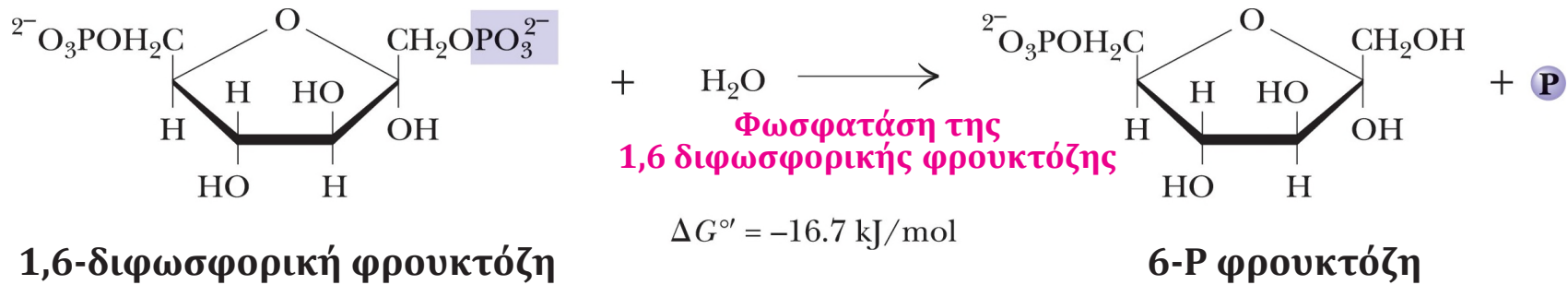
Η **αφυδρογονάση της 3P-γλυκεραλδεϋδης**, η **ισομεράση της φωσφορικής τριόζης** και η **αλδολάση** καταλύουν τις αντιδράσεις που οδηγούν τελικά στο σχηματισμό της **1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης**.

Φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης



- Καταλύει την υδρόλυση της 1,6 διφωσφορικής φρουκτόζης σε 6P-φρουκτόζη.
- Όπως όλες οι υδρολύσεις φωσφορικών εστέρων, είναι μια **θερμοδυναμικά ευνοϊκή (εξεργονική)** αντίδραση. Σε φυσιολογικές συνθήκες στο ήπαρ, η $\Delta G = -8,6 \text{ kJ/mol}$.
- Η σχηματιζόμενη 6P-φρουκτόζη μπορεί εύκολα να ισομεριστεί σε 6P-γλυκόζη (κοινή αντίδραση γλυκόλυσης-γλυκονεογένεσης).
- Σε αρκετές περιπτώσεις η γλυκονεογένεση σταματά στο σημείο αυτό.

Φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης



- Είναι ένα **αλλοστερικό ένζυμο** που ρυθμίζει τη γλυκονεογένεση.
- Το **κιτρικό** διεγείρει την ενεργότητα της φωσφατάσης.
- Αντίθετα, η **2,6-διφωσφορική φρουκτόζη** αποτελεί ισχυρό αλλοστερικό αναστολέα της φωσφατάσης.
- Το **AMP** επίσης αναστέλλει τη φωσφατάση, ενώ η αναστολή από το AMP ενισχύεται από τη 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη.

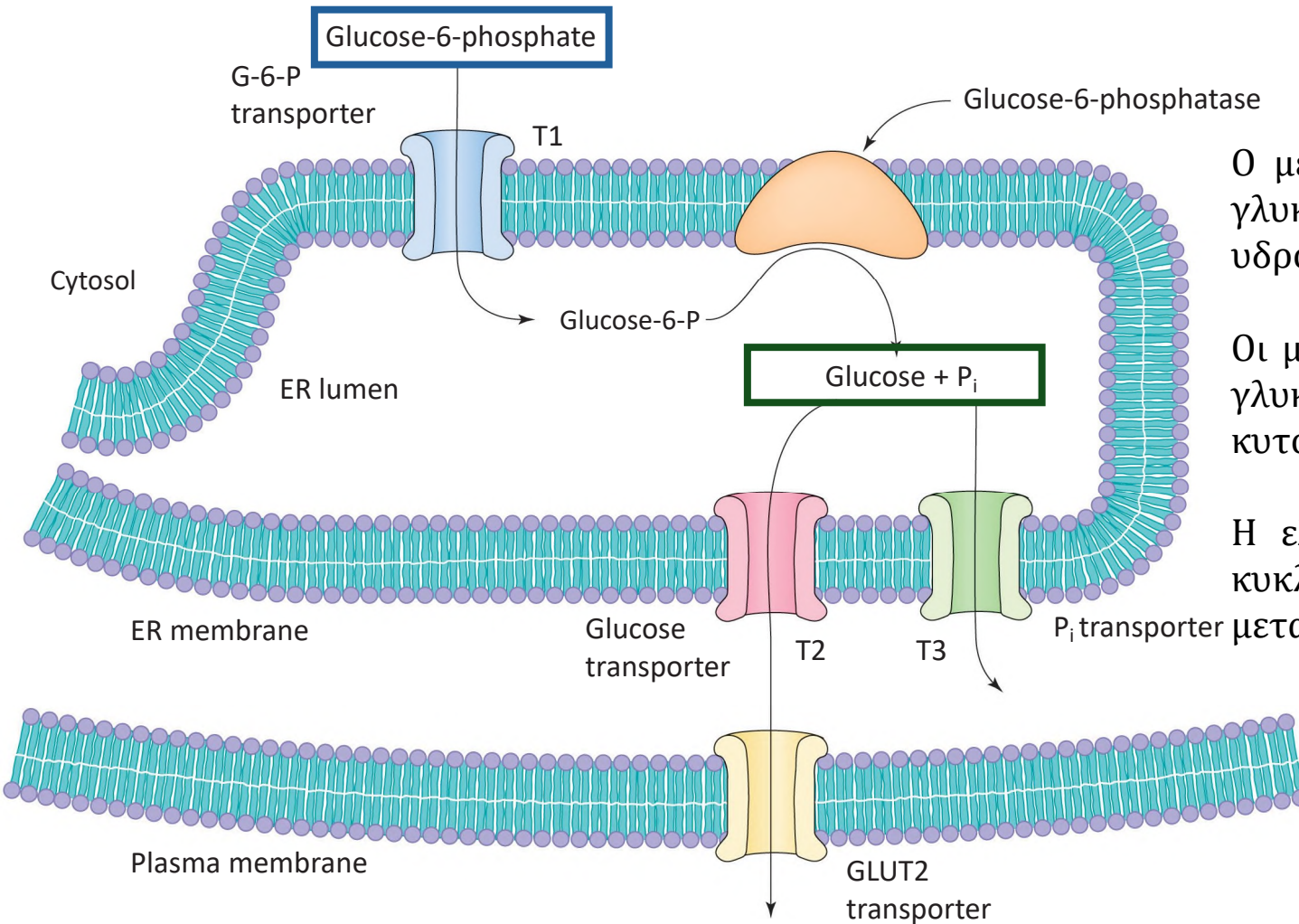
Φωσφατάση της 6P-γλυκόζης



- Καταλύει την υδρόλυση της 6P-γλυκόζης.
- Το ένζυμο αυτό υπάρχει μόνο στους ιστούς των οποίων το μεταβολικό καθήκον είναι να διατηρούν την ομοιόσταση της γλυκόζης στο αίμα – ιστοί που απελευθερώνουν γλυκόζη στο αίμα (**ήπαρ, νεφροί**).
- **Απουσιάζει πλήρως από μυς και εγκέφαλο**, γεγονός που εξηγεί γιατί η γλυκονεογένεση δεν πραγματοποιείται στους ιστούς αυτούς.
- Όπως όλες οι υδρολύσεις φωσφορικών εστέρων, είναι μια **θερμοδυναμικά ευνοϊκή** (εξεργονική) αντίδραση, με $\Delta G = -5,1 \text{ kJ/mol}$ στο ήπαρ. Η σύζευξη με την υδρόλυση του ATP και του GTP ωθεί τη γλυκονεογένεση.
- Η 6P-γλυκόζη αποτελεί επίσης πρόδρομο μεταβολίτη για τη σύνθεση του γλυκογόνου.

Η φωσφατάση της 6P-γλυκόζης βρίσκεται στις
μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου των
κυττάρων του ήπατος και του νεφρού

Η δημιουργία της γλυκόζης από την 6P-γλυκόζη δε λαμβάνει χώρα στο κυττόςόλιο, αλλά στον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου.



Ο μεταφορέας T1 μεταφέρει την 6P-γλυκόζη μέσα στον αυλό του ΕΔ, όπου υδρολύεται.

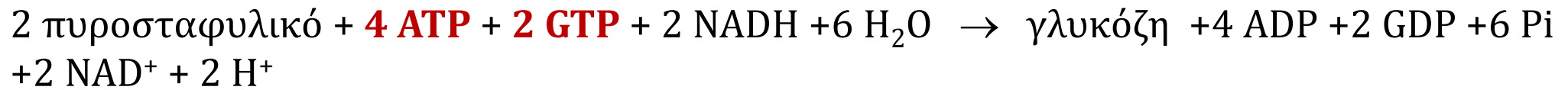
Οι μεταφορείς T2 και T3 μεταφέρουν γλυκόζη και P_i αντίστοιχα πίσω στο κυττόςόλιο.

Η ελεύθερη γλυκόζη εξέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω του μεταφορέα GLUT2.

Η αντίδραση της **φωσφατάσης της 6P-γλυκόζης** περιλαμβάνει ένα ενδιάμεσο φωσφορυλιωμένου ενζύμου, τη **φωσφοϊστιδίνη**.

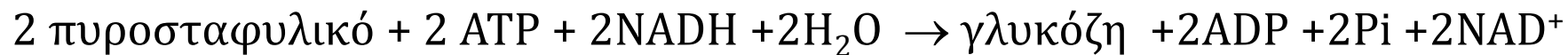
Για να συντεθεί γλυκόζη από το πυροσταφυλικό δαπανώνται 6 δεσμοί υψηλής ενέργειας

Η στοιχειομετρία της γλυκονεογένεσης είναι:



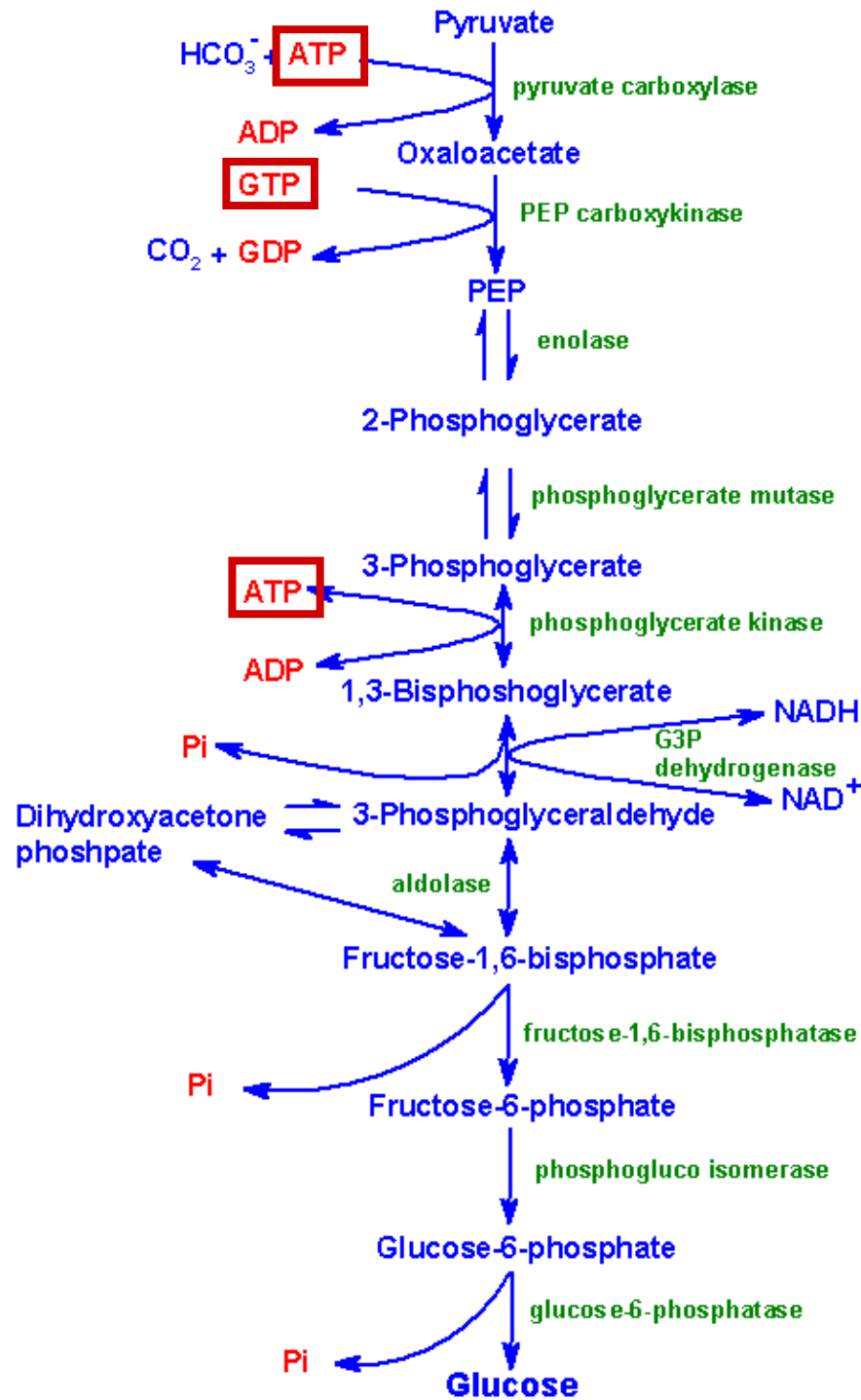
$\Delta G = -9 \text{ Kcal/mole}$

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



$\Delta G = +20 \text{ Kcal/mole}$

Οι τέσσερις φωσφορικοί δεσμοί υψηλής ενέργειας που απαιτούνται επιπλέον χρειάζονται για να αναστρέψουν μια ενεργειακά μη 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 6P-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 αντίστροφου ελέγχου (Reciprocal control)

Το σύστημα αυτό αναστέλλει τη γλυκόλυση όταν λειτουργεί η γλυκονεογένεση και το αντίστροφο, ενώ στηρίζεται στην ενεργειακή κατάσταση του κυττάρου.

Στη γλυκόλυση:

Τα τρία ρυθμιζόμενα ένζυμα είναι αυτά που καταλύουν τις ισχυρά εξεργονικές αντιδράσεις:

1. Η εξοκινάση (γλυκοκινάση)
2. Η φωσφοφρουκτοκινάση
3. Η κινάση του πυροσταφυλικού

Στη γλυκονεογένεση:

Οι τρεις παραπάνω αντιδράσεις αντικαθίστανται από τρεις επίσης εξεργονικές αντιδράσεις που οδηγούν στη σύνθεση γλυκόζης και είναι:

1. Η φωσφατάση της 6P-γλυκόζης
2. Η φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής γλυκόζης
3. Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού + καρβοξυκινάση του PEP

Ρύθμιση γαλακτικού-γλυκόζης από το ήπαρ

Η **έντονη άσκηση** μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη O_2 και οι ενεργειακές απαιτήσεις καλύπτονται από **αυξημένα επίπεδα γλυκόλυσης**.

Η γλυκόλυση οδηγεί στην αναγωγή του NAD^+ σε $NADH$, ωστόσο **δεν υπάρχει αρκετό O_2 για να αναγεννηθεί το NAD^+** μέσω της κυτταρικής αναπνοής.

Το πρόβλημα λύνεται μέσω της **επανοξειδωσης μεγάλων ποσοτήτων $NADH$** με την αναγωγή του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό.

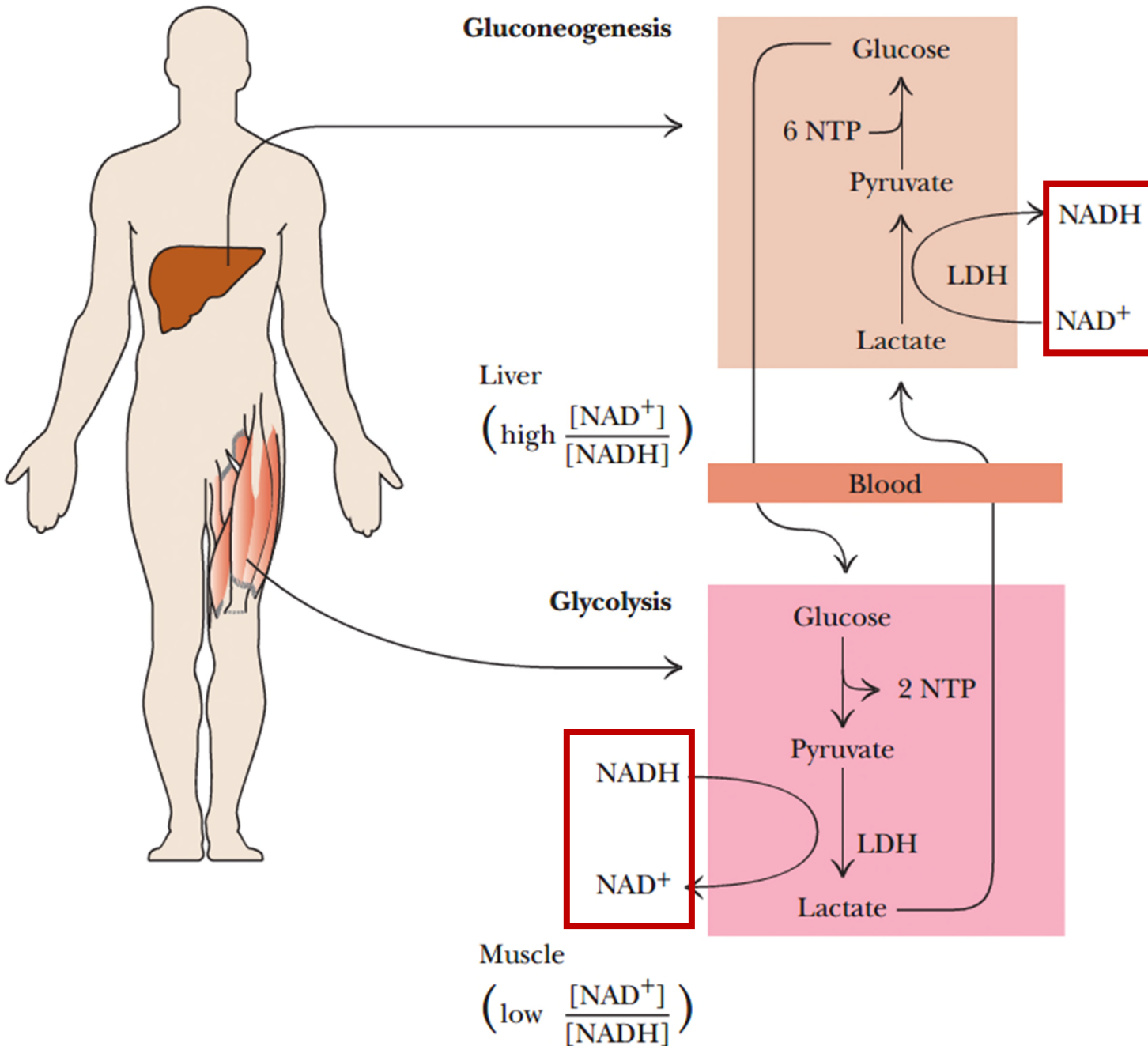
Το **γαλακτικό** που παράγεται μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου **οξειδώνεται και πάλι σε πυροσταφυλικό**, μέσω της ηπατικής **αφυδρογονάσης του γαλακτικού**.

Το πυροσταφυλικό μετατρέπεται τελικά σε γλυκόζη.

Άρα...
το ήπαρ εξάγει γλυκόζη στους μυς, οι οποίοι παράγουν γαλακτικό, και το γαλακτικό από τους μυς μπορεί να μετασχηματιστεί σε νέα γλυκόζη.

Κύκλος του Cori

Ρύθμιση γαλακτικού-γλυκόζης από το ήπαρ

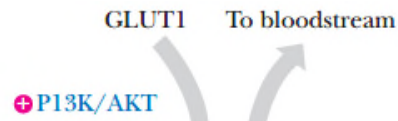


Το ήπαρ διαθέτει **υψηλό λόγο $NAD^+/NADH$ (~700)**, συνεπώς παράγει εύκολα περισσότερη γλυκόζη από όση μπορεί να χρησιμοποιήσει.

Ο μυς που ασκείται έντονα και συνεπώς πραγματοποιεί **αναερόβιο μεταβολισμό**, θα χαρακτηρίζεται από **χαμηλό λόγο $NAD^+/NADH$** που ευνοεί την **αναγωγή του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό**.

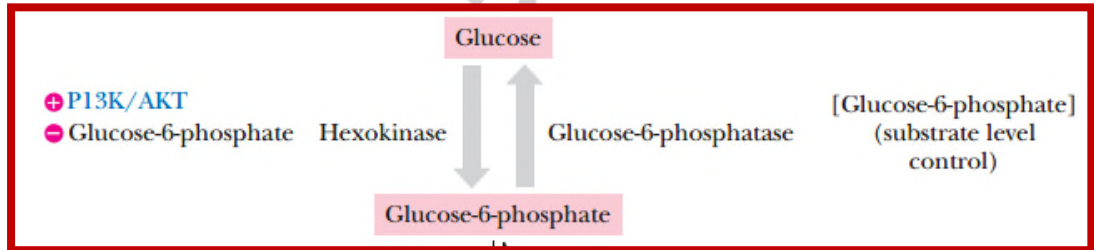
Αντίρροπη ρύθμιση γλυκόλυσης - γλυκονεογένεσης στο ήπαρ

Ρύθμιση
Γλυκόλυσης



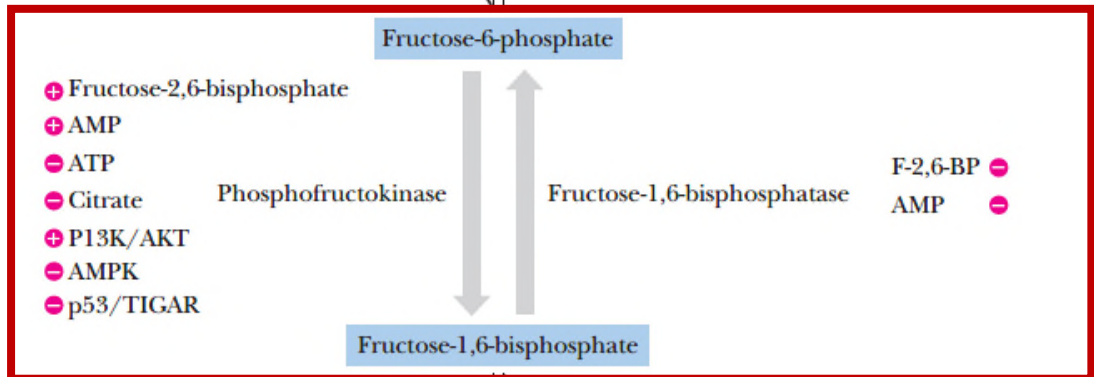
Ρύθμιση
Γλυκονεογένεσης

1



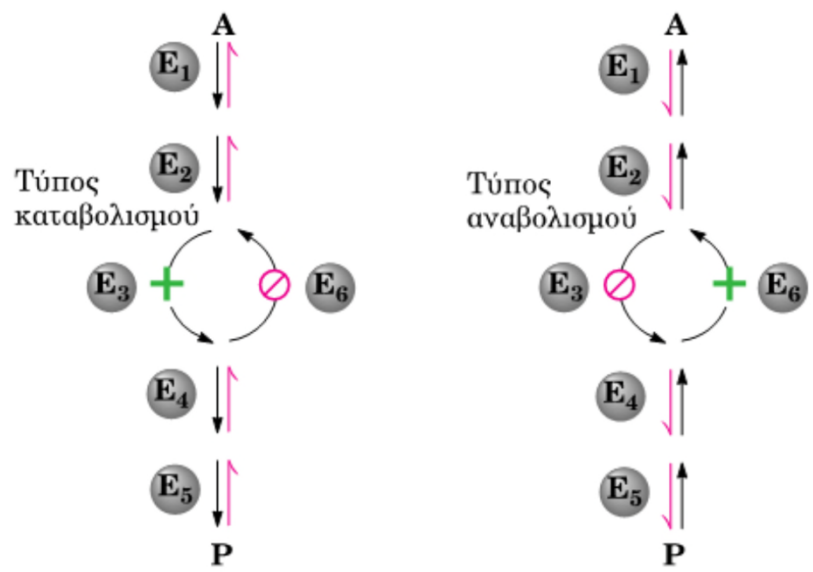
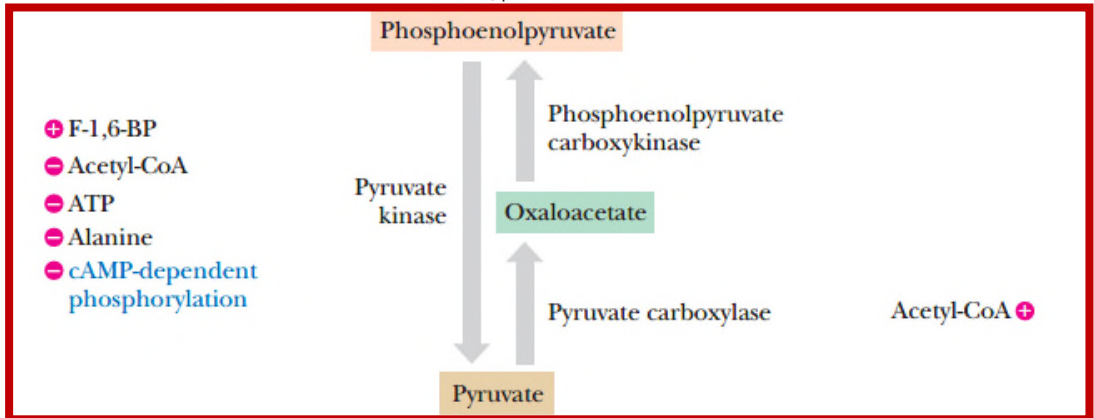
Κατορθώνεται με τη ρύθμιση των ενζύμων που καταλύουν τις μη αντιστρεπτές αντιδράσεις της γλυκόλυσης και της γλυκονεογένεσης.

2



Με τον τρόπο αυτό, αποφεύγεται η ταυτόχρονη λειτουργία και των δύο μονοπατιών, γεγονός που θα είχε ως αποτέλεσμα την άσκοπη κατανάλωση 4 δεσμών υψηλής ενέργειας.

3



Ρυθμιστικός έλεγχος των επιπέδων του υποστρώματος

- Η **φωσφατάση της 6P-γλυκόζης** δεν υφίσταται αλλοστερικό έλεγχο.
- Ωστόσο, η K_m για την 6P-γλυκόζη (υπόστρωμα) είναι πολύ υψηλότερη από το φάσμα των φυσιολογικών συγκεντρώσεων.
- Συνεπώς, η ενεργότητα της **φωσφατάσης της 6P-γλυκόζης** εμφανίζει μια σχεδόν γραμμική εξάρτηση από τη συγκέντρωση υποστρώματος και έτσι θεωρείται ότι **βρίσκεται υπό τον έλεγχο των επιπέδων του υποστρώματος (substrate-level control)**.

Ρυθμιστικός έλεγχος των επιπέδων του υποστρώματος

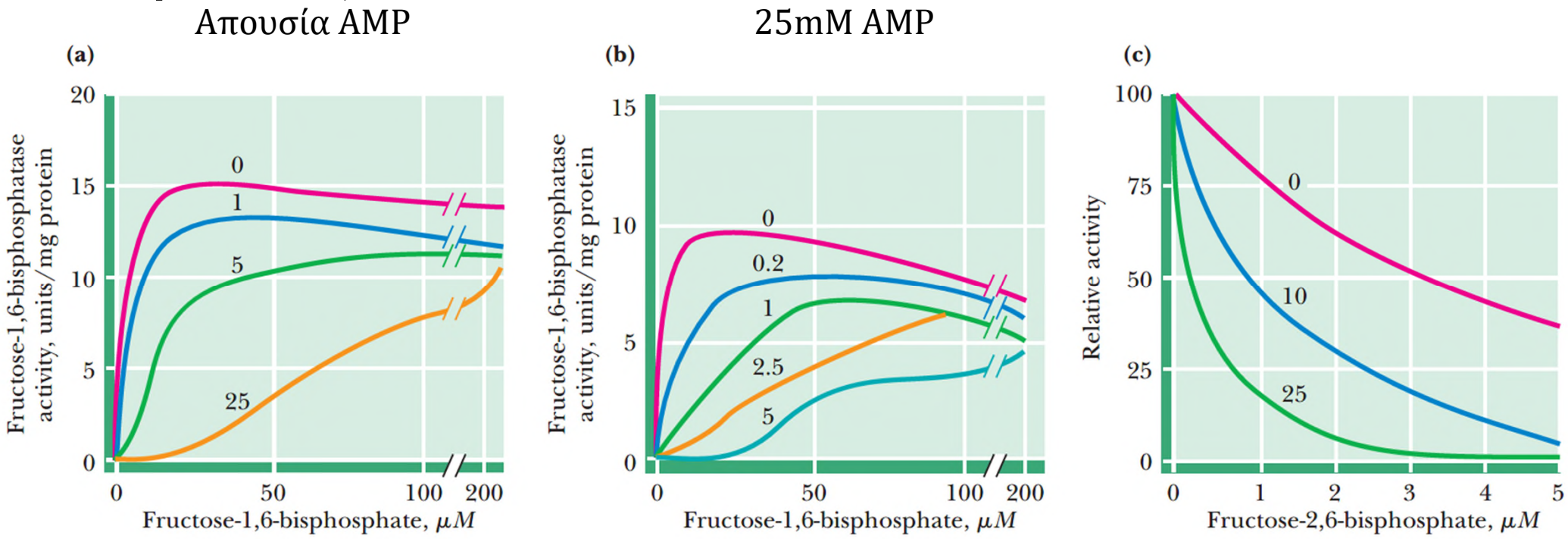
- Η **φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης** αναστέλλεται από το **AMP**, ενώ ενεργοποιείται από το **κιτρικό**.
- Οι επιδράσεις αυτές του AMP και του κιτρικού είναι **αντίθετες** από αυτές που ασκούνται στη **φωσφοφρουκτοκινάση (PFK)** της γλυκόλυσης.
- Όταν τα επίπεδα AMP αυξάνονται: ελαχιστοποιείται η γλυκονεογένεση και ενεργοποιείται η γλυκόλυση.
- Αύξηση του κιτρικού: περιορισμός της ενεργότητας του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, και ενεργοποίηση της γλυκονεογένεσης για παραγωγή γλυκόζης από το πυροσταφυλικό.

Ο ρυθμιστικός ρόλος του ακέτυλο-coA

- Το ακέτυλο-coA είναι ένας ισχυρός αλλοστερικός τελεστής της γλυκόλυσης και της γλυκονεογένεσης.
- **Αναστέλλει** αλλοστερικά την **κινάση του πυροσταφυλικού**.
- **Αναστέλλει** αλλοστερικά και την **αφυδρογονάση του πυροσταφυλικού**, που αποτελεί τον ενζυμικό σύνδεσμο μεταξύ γλυκόλυσης και κύκλου τρικαρβοξυλικού οξέος.
- **Ενεργοποιεί** την **καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού**.
- **Άρα:** Ισχυρός ρυθμιστής του τελικού προορισμού του πυροσταφυλικού στο κύτταρο.

2,6-διφωσφορική φρουκτόζη: αλλοστερικός ρυθμιστής της γλυκονεογένεσης

- Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη είναι ισχυρός **ενεργοποιητής** της **φωσφοφρουκτοκινάσης**.
- Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη είναι ισχυρός **αναστολέας** της **φωσφατάσης της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης**.
- Η αναστολή συμβαίνει είτε παρουσία είτε απουσία του AMP, ενώ οι επιδράσεις του AMP και της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης είναι **συνεργιστικές**.



2,6-διφωσφορική φρουκτόζη: αλλοστερικός ρυθμιστής της γλυκονεογένεσης

- Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη ελέγχεται από τη **φωσφοφρουκτοκινάση 2 (PFK-2)**, ένα ένζυμο διαφορετικό από την PFK της γλυκόλυσης.
- Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη ελέγχεται επίσης από τη **φωσφατάση της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης (F-2,6-BPάση)**.
- Οι δύο αυτές ενζυμικές ενεργότητες βρίσκονται στο ίδιο μόριο πρωτεΐνης, το οποίο αποτελεί παράδειγμα **διλειτουργικού ενζύμου (bifunctional or tandem enzyme)**.

