

08.

Metabolizmus - bevezető

Glikolízis (és glükoneogenezis)

1

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Egy kis történelem

1897 Hans és Eduard Büchner

sejtmentes élesztő kivonat + cukor → alkohol keletkezett

Az erjedés (fermentáció) nem csak élő sejtekben, hanem azon kívül is végbemehet. Enzimek katalizálják.

„**en zyme**” (görög) = „**az élesztőben/kovászbán**” (levő katalitikusan aktív anyag)

„**glyk- lysis**” (görög) = „**édes bomlás**”

A glikolízis lépéseinek feltárása a biokémia hőskorát jelenti.
Kb. 1940-re már ismertek voltak a lépései.

2

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Bevezető

Lebontó folyamatok: katabolizmus

Felépítő folyamatok: anabolizmus

Anyagcsere: metabolizmus

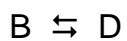
3

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

Egymást követő csatolt reakciók



$$\Delta G^\circ = 21 \text{ kJ/mol}$$



$$\Delta G^\circ = -34 \text{ kJ/mol}$$

Az energetikailag kedvezőtlen $A \rightarrow B + C$ átalakulás azért tud végbemenni, mert a B terméket egy energetikailag kedvező reakció elfogyasztja.

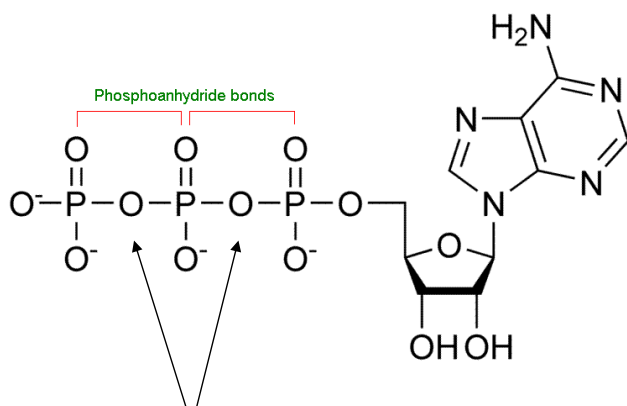


$$\Delta G^\circ = -13 \text{ kJ/mol}$$

4

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

Az ATP a szervezet energia valutája



ATP

foszforsav-anhidrid kötés → reaktív („nagy energiájú”) kötés



$\Delta G^\circ = -30.5 \text{ kJ/mol}$

(10.9 kcal/mol)

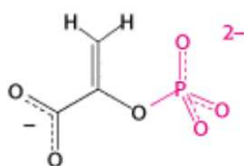
$\text{P}_i = \text{HPO}_4^{2-}$, vagy H_2PO_4^- (szervetlen/inorganikus foszfát)

mostantól csak SI

5

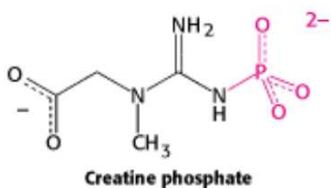
Egyéb „nagy energiájú” (reaktív) foszfát kötések

ATP szintézisre alkalmas vegyületek



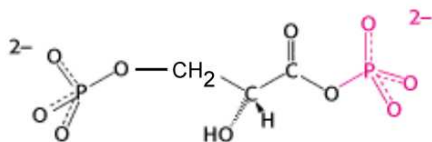
Phosphoenolpyruvate

glikolízis (**enol-foszfát**)



Creatine phosphate

izmokban az ATP mellett az energia közvetítésére szolgál (gyors ATP szintézisre alkalmas)

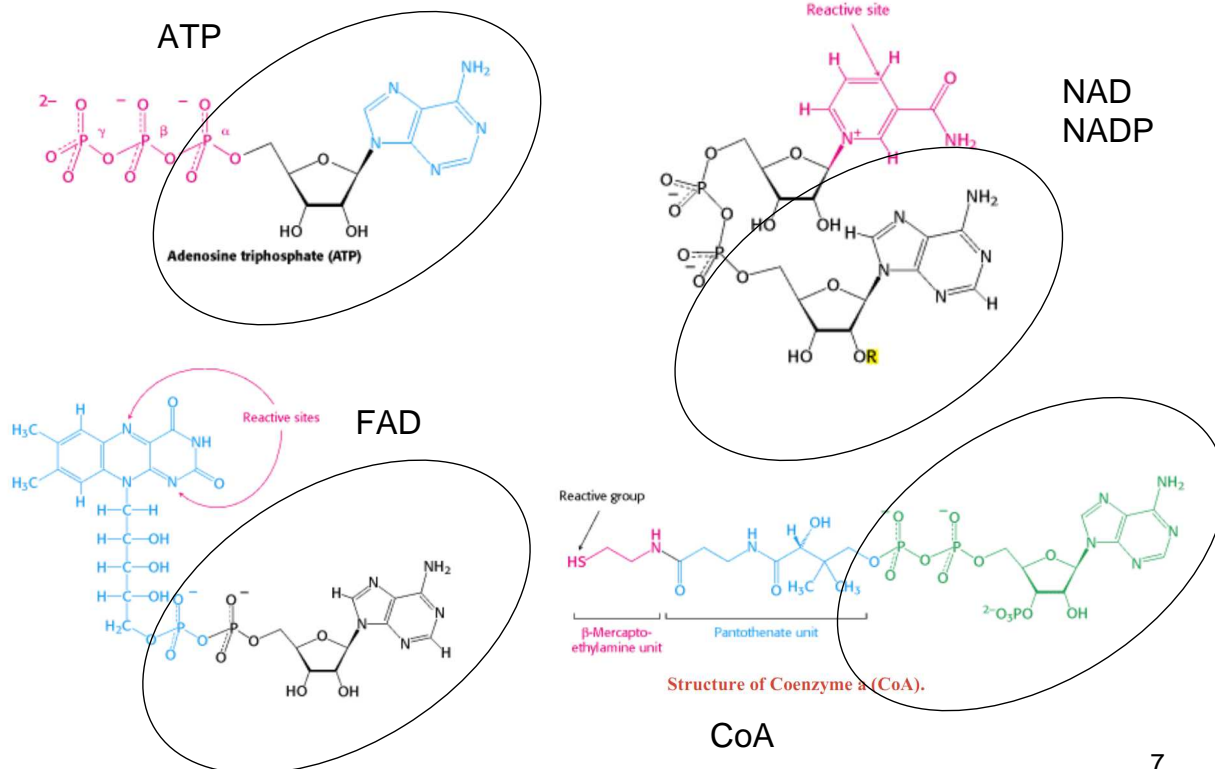


1,3-Bisphosphoglycerate

glikolízis (**sav anhidrid**)

6

Közös alapszerkezetek



2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

7

Az élő szervezetben nincs termodinamikai egyensúly



$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad R = 8.31 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1} \quad T := 298 \text{ K (25 }^\circ\text{C)}$$

$$K = e^{-\Delta G^\circ / (RT)} = 2.2 \times 10^5 \text{ M} \quad (\text{M} = \text{mol/l} = \text{mol/dm}^3)$$

Valós koncentráció arányok:

$$[\text{ADP}] \times [\text{P}_i] / [\text{ATP}] \sim 1/500 \text{ M}$$

Az egyensúlyhoz képest 10^8 -szor magasabb az ATP szint !

Ennek a reciproka:

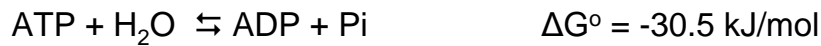
$$[\text{ATP}] / ([\text{ADP}] \times [\text{P}_i]) \sim 500 \text{ M}^{-1}$$

A szervezet magas ATP szintet tart fenn !!

8

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Reakciók összekapcsolása ATP hidrolízissel



Az energetikailag kedvezőtlen A→B átalakulást ATP hidrolízissel összekötve a reakció végbemegy !!



$\Delta G^\circ = -R T \ln K$ összefüggés felhasználásával, az új B/A egyensúly 25 °C-on:

$$[B] / [A] = e^{-\Delta G^\circ / (RT)} \times 500 \text{ M}^{-1} = e^{-(-10\,000) / (8.31 \times 298)} \text{ M} \times 500 \text{ M}^{-1} = 2.8 \times 10^4$$

$$\text{Mivel: } [ATP] / ([ADP] \times [P_i]) \sim 500 \text{ M}^{-1} \quad R = 8.31 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1} \quad T := 298 \text{ K}$$

9

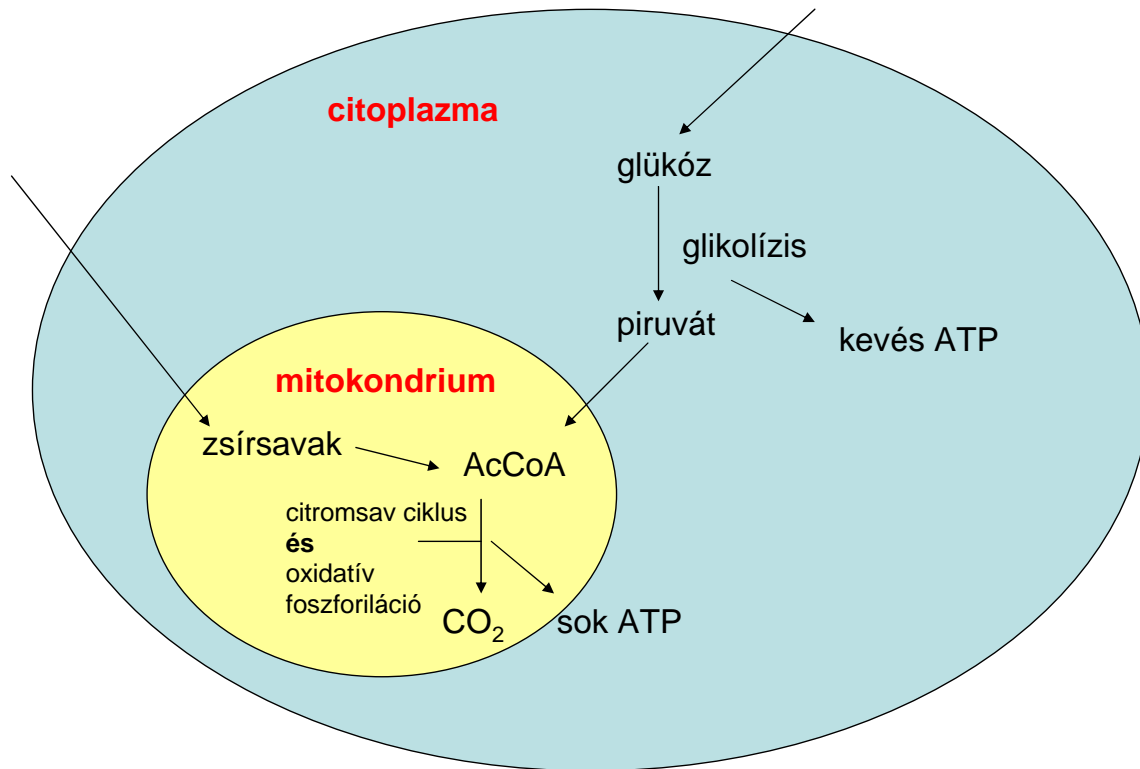
A sejt energiatöltöttsége

$$\text{Energy charge} = \frac{[ATP] + \frac{1}{2}[ADP]}{[ATP] + [ADP] + [AMP]} = 0.80 - 0.95$$

$$[ATP] / ([ADP] \times [P_i]) \sim 500 \text{ M}^{-1}$$

10

A sejt fő energiatermelő folyamatai



11

Glikolízis

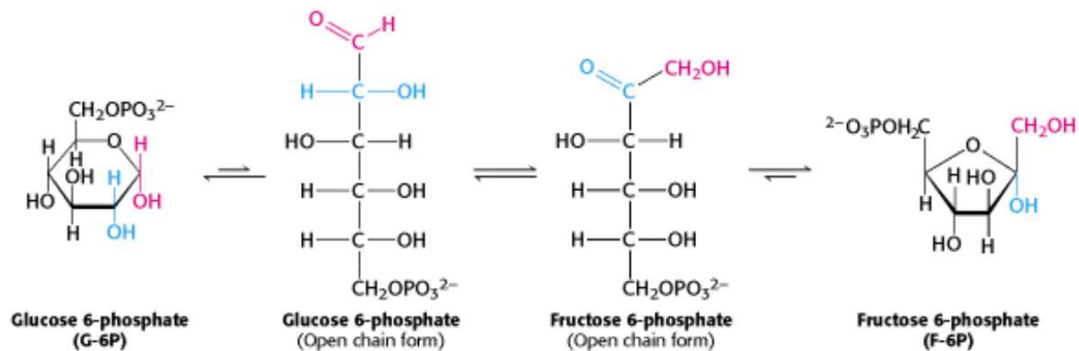
és glükoneogenezis

12

2. lépés glükóz-6-foszfát (G-6P) → fruktóz-6-foszfát (F-6P)

enzim: foszfo-glükóz izomeráz

izomerizáció



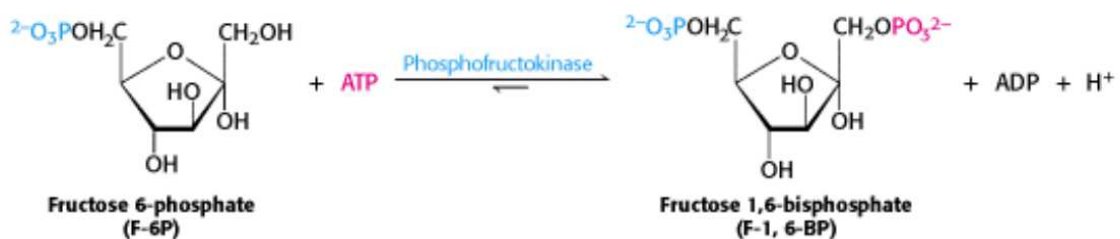
reverzibilis, energetikailag kb. semleges

15

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

3. lépés fruktóz-6-foszfát (F-6P) → fruktóz-1,6-bisz-foszfát (F-1,6-BP) enzim: foszfo-frukto-kináz

ATP-fogyasztó lépés, kvázi irreverzibilis



A glikolízis szabályozásában kulcs lépés !

16

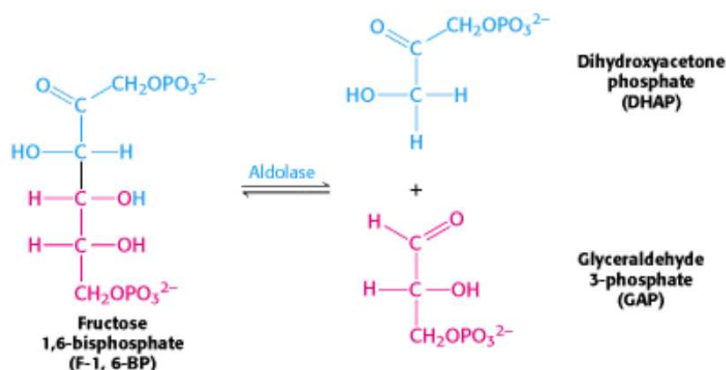
2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

4. lépés

fruktóz-1,6-bisz-foszfát (F-1,6-BP) →
gliceraldehid-3-foszfát (GAP) és dihidroxiaceton-foszfát (DHAP)

enzim: aldoláz

aldol hasadás (az aldol addíció fordítottja)



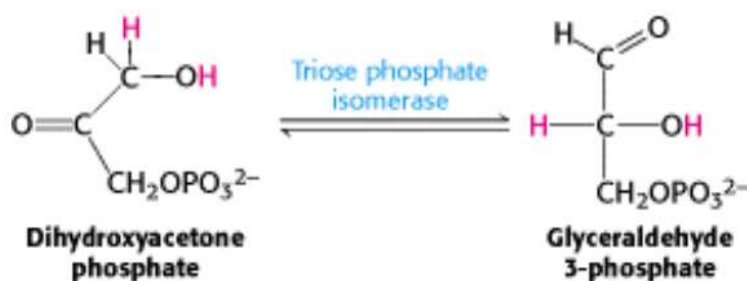
$\Delta G^{\circ} = +23.8 \text{ kJ/mol}$ Hogyan tud ez a reakció végbemenni?

17

5. lépés

dihidroxiaceton-foszfát (DHAP) → gliceraldehid-3-foszfát (GAP)
enzim: trióz-foszfát-izomeráz

izomerizáció



Újra összeér a reakcióút

18

Trióz-foszfát-izomeráz katalitikus mechanizmusa

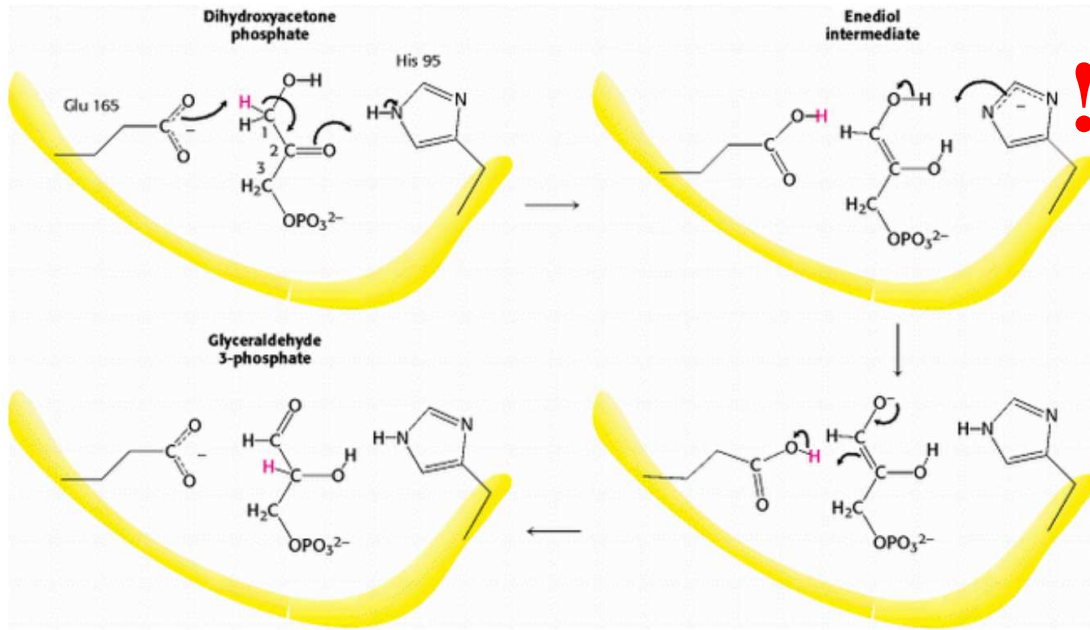
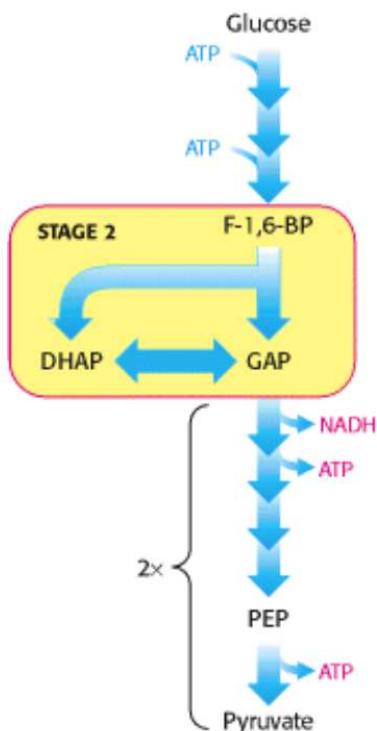


Figure 16.6. Catalytic Mechanism of Triose Phosphate Isomerase. Glutamate 165 transfers a proton between carbons with the assistance of histidine 95, which shuttles between the neutral and relatively rare negatively charged form. The latter is stabilized by interactions with other parts of the enzyme.

19

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József



Eddig:

glükóz (6 szénatom)



2 db gliceraldehyd-3-foszfát (GAP)

2 x 3 szénatom

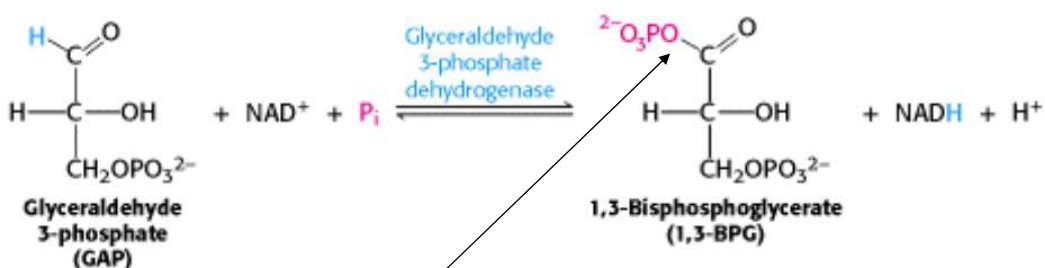
20

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

6. lépés

gliceraldehyd-3-foszfát (GAP) → 1,3-bisz-foszfo-glicerát (1,3-BPG)
enzim: gliceraldehyd-3-foszfát-dehidrogenáz (GAPDH)

oxidáció és foszforiláció egyben



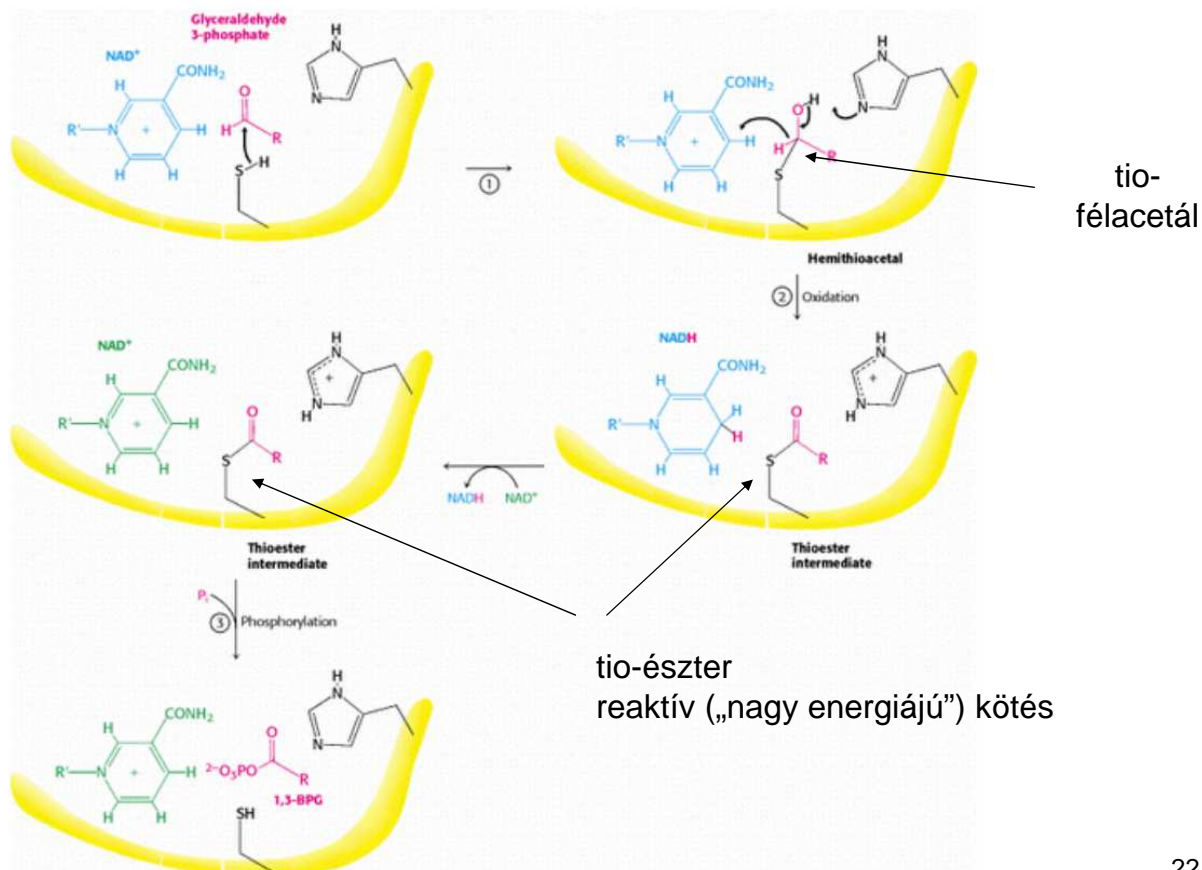
sav anhidrid: reaktív („nagy energiájú”) kötés

Miért érdemes a szervezetnek kétféle reakciót összekapcsolni?

A GAPDH housekeeping („házvezető”) fehérje.

21

A GAPDH katalitikus mechanizmusa

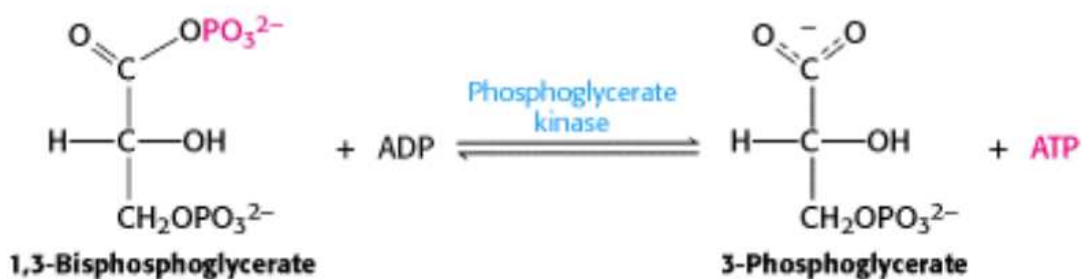


22

7. lépés

1,3-bisz-foszfo-glicerát (1,3-BPG) → 3-foszfo-glicerát (3-PG)
enzim: foszfo-glicerát-kináz (PGK)

ATP keletkezik



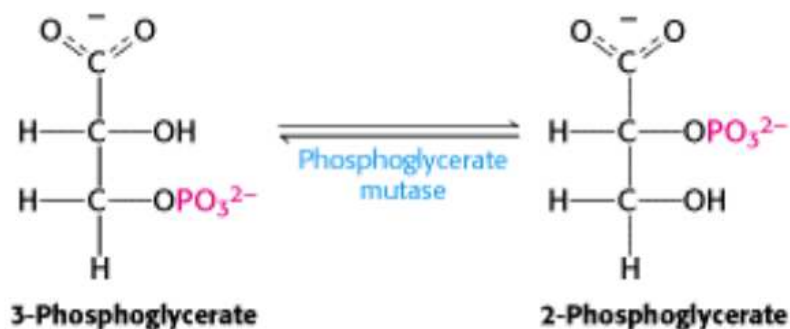
Itt visszanyeri a szervezet a glikolízis elején felhasznált ATP molekulákat. Itt: „szubsztrát szintű foszforiláció”.

23

8. lépés

3-foszfo-glicerát (3-PG) → 2-foszfo-glicerát (2-PG)
enzim: foszfo-glicerát-mutáz

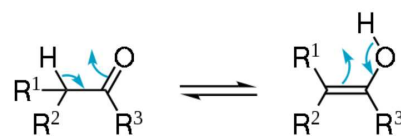
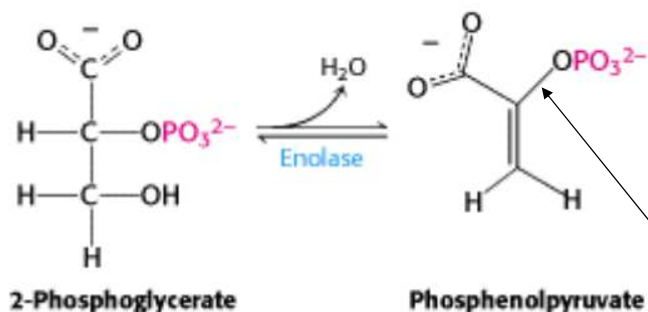
izomerizáció: foszforil átrendeződés



24

9. lépés 2-foszfo-glicerát (2-PG) → foszfo-enol-piruvát enzim: enoláz

vízelvonás



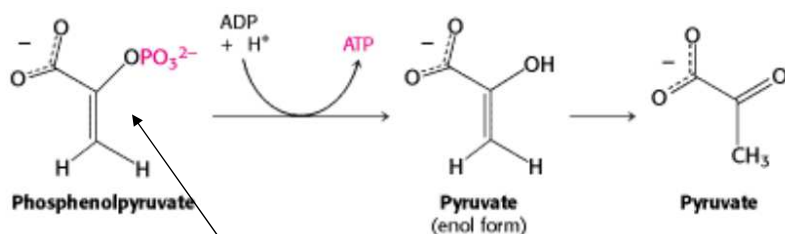
keto-enol tautomerizáció:
általában a keto forma
stabilabb

Reaktív („nagy energiájú”) kötés.
Az enol formát a foszfát stabilizálja, azonban
a kapott vegyület reaktív.

25

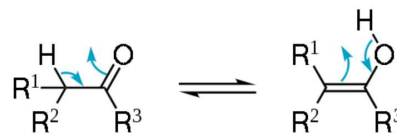
10. lépés (utolsó) foszfo-enol-piruvát → piruvát enzim: piruvát-kináz

ATP keletkezik



piruvát:
a piroszőlősav
sója, ill. ionos
formája

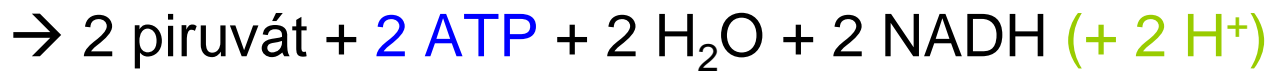
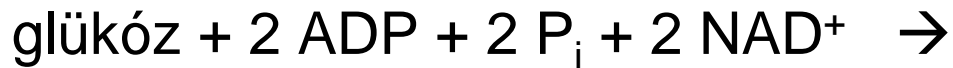
Reaktív („nagy energiájú”) kötés.
Az enol formát a foszfát stabilizálja,
azonban a kapott vegyület reaktív.



keto-enol tautomerizáció:
általában a keto forma
stabilabb

26

Áttekintés

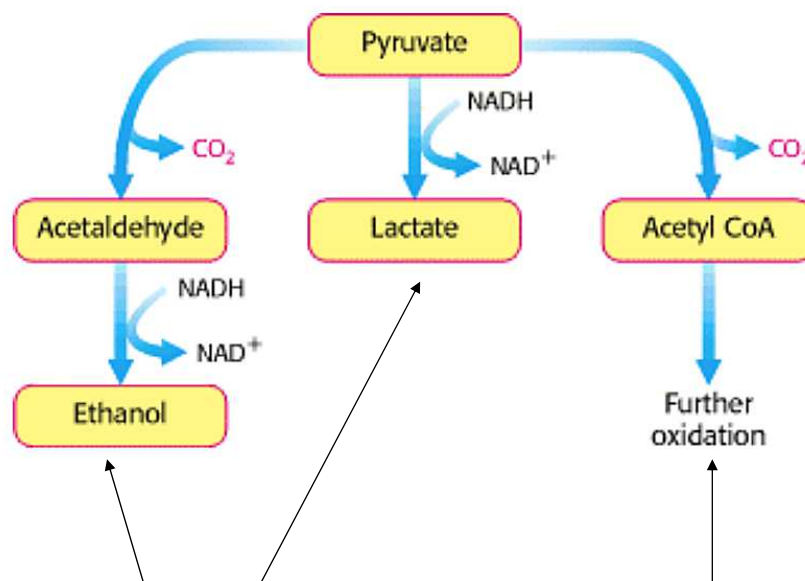


A glikolízis **anaerob** körülmények között is **2 ATP** molekulát termel.

Aerob körülmények között a piruvát és a keletkezett NADH még sokkal több ATP-t képes termelni \rightarrow később.

27

A piruvát sorsa

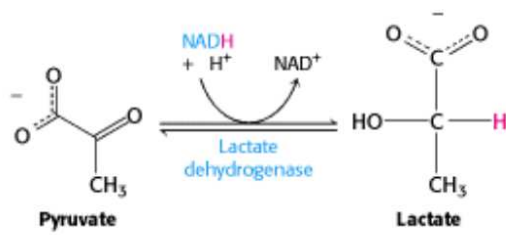


Anaerob körülmények között szükséges a **NAD⁺ visszapótlása** a glikolízis továbbviteléhez.

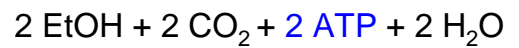
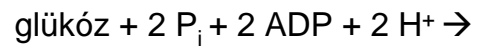
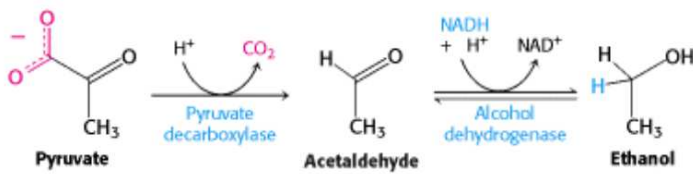
Aerob körülmények között a glükóz teljes oxidációja következik be (a NADH is oxidálódik).

28

Tejsav keletkezése az izmokban



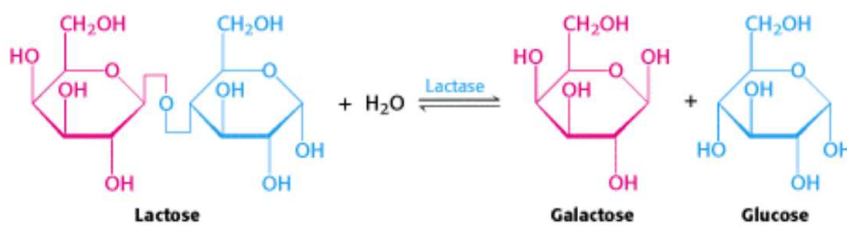
Alkoholos erjedés



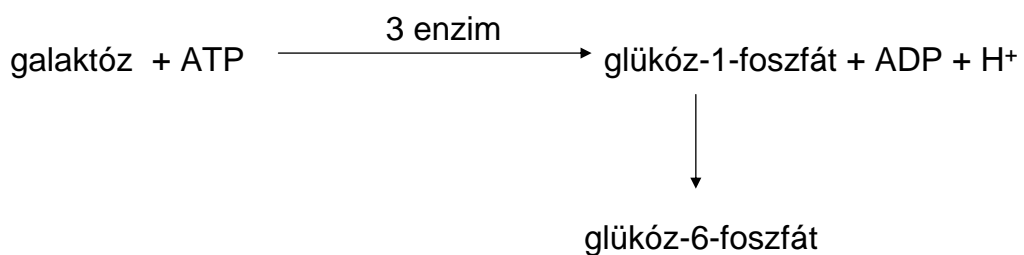
29

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

Más cukrok belépése a glikolízisbe: **laktóz** és galaktóz



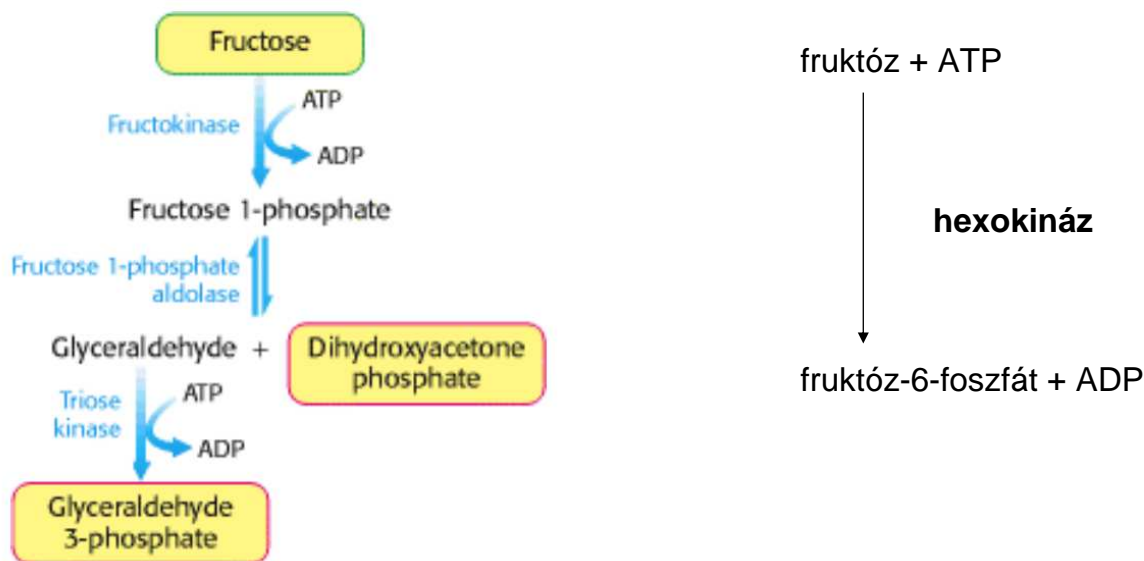
Felnőtt korban csökken a laktáz (β-galaktozidáz) mennyisége → **laktóz intolerancia**



30

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

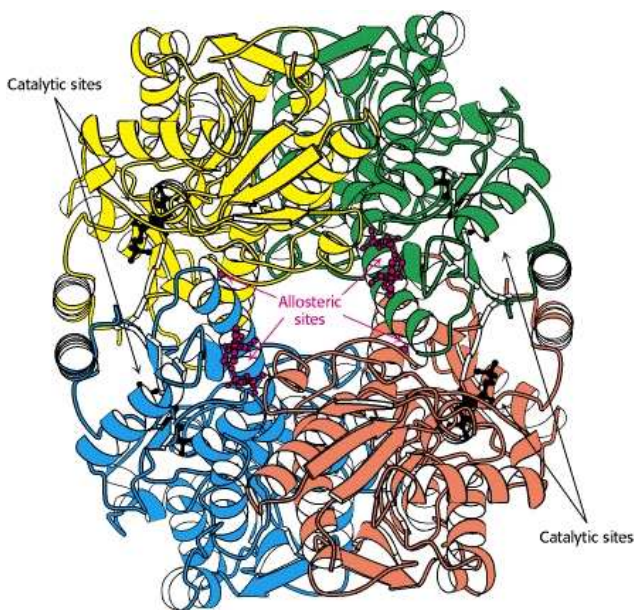
A fruktóz belépési lehetőségei a glikolízisbe



31

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

A glikolízis szabályozása A foszfo-frukto-kináz (PFK) enzim kulcsszerepe



Allosztéria:

A szabályozó molekula nem a katalitikus helyhez köt, hanem távolabb.

Allosztérikus aktivátorok:

AMP
F-2,6-BP

Allosztérikus inhibitorok:

ATP

További inhibitorok:

H⁺, citrát

Magyarázzuk meg az egyes aktivátorok és inhibitorok szerepét !

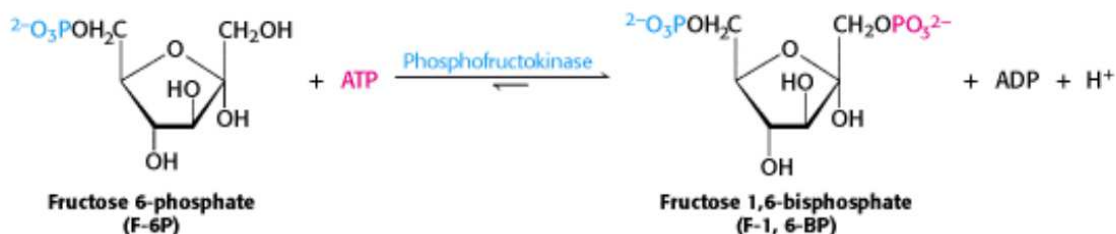
32

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

Emlékeztető

fruktóz-6-foszfát (F-6P) → fruktóz-1,6-bisz-foszfát (F-1,6-BP)
enzim: foszfo-frukto-kináz

ATP-fogyasztó lépés, kvázi irreverzibilis

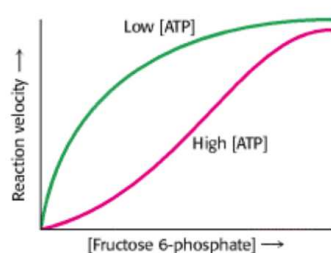


ATP: ko-szubsztrát és allosztérikus gátlószer is egyben

33

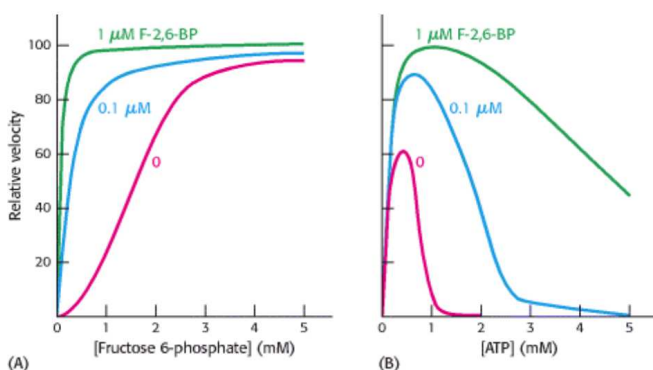
2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

A foszfo-frukto-kináz enzim szabályozása



Ha magas a sejt energiatöltöttsége (sok ATP) a glikolízis lassul.

A F-2,6-BP-t egy rokon enzim a foszfo-frukto-kináz-2 készíti.



A sok F-2,6-BP a sok tápanyagot jelzi (pozitív csatolás).

A glikolízis akkor megy gyorsan ha relatíve kevés az ATP és sok a tápanyag.

34

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Glükoneogenezis

Glükóz szintézise nem cukor prekursorokból

Emlősökben az agy és a vörösvértestek szinte csak glükózt képesek hasznosítani energiaforrásként.

A napi szénhidrátszükséglet : kb. 160 g

Az agy glükózszükséglete: kb. 120 g

Glükóz + glikogén: kb. 200 g

Szénhidrát-bevitel hiánya esetén is el kell látni az agyat glükózzal !

35

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

A glükoneogenezis **NEM** a glikolízis megfordítása
(bár vannak közös lépések)

Glikolízis:



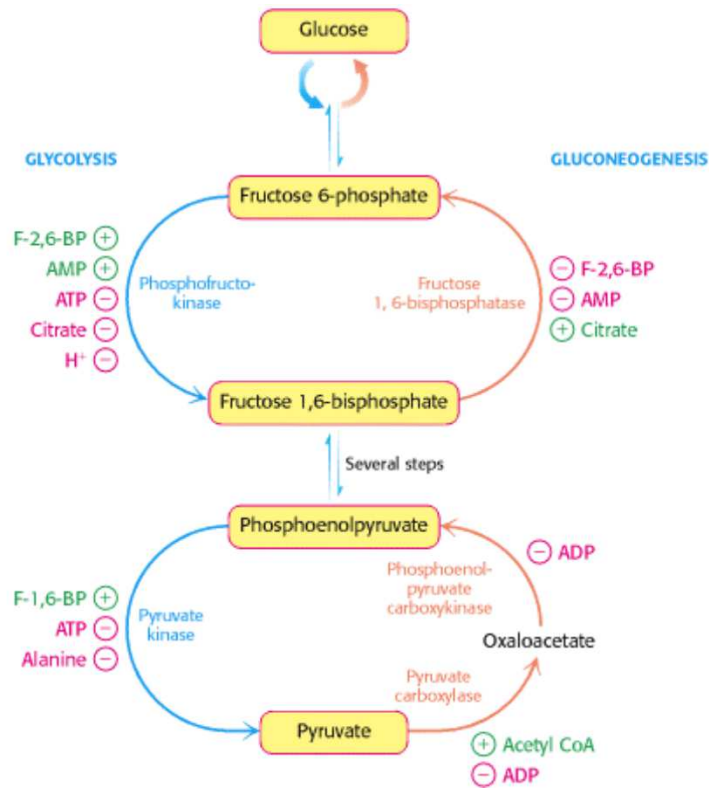
Glükoneogenezis piruvátból:



36

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

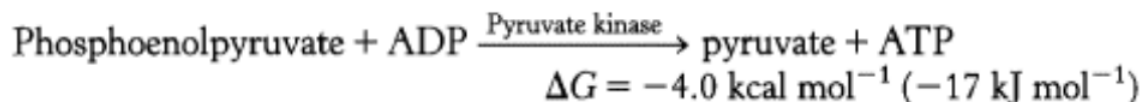
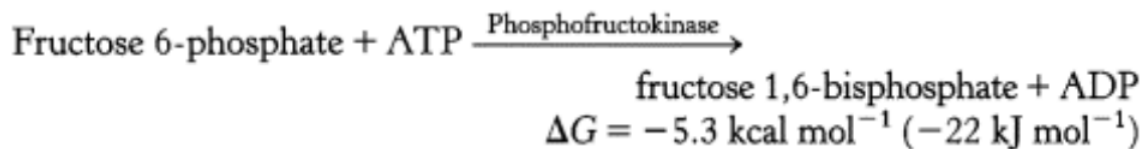
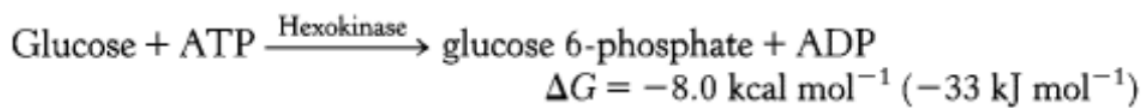
A glikolízis és a glükoneogenezis egymással ellentétesen van szabályozva



37

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Irreverzibilis lépések a glikolízisben



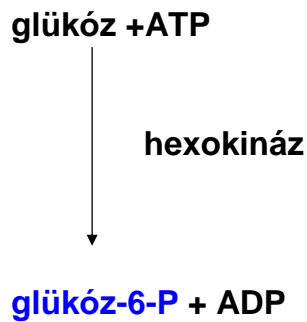
A glükoneogenezis ezen lépések kiindulási anyagainak előállítása a végtermékből, egy új reakcióúton.

38

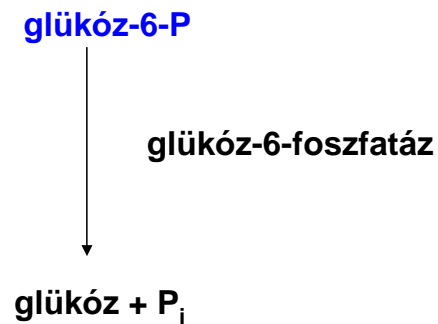
2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Fordított irány 1

Glikolízis:



Glükoneogenezis:

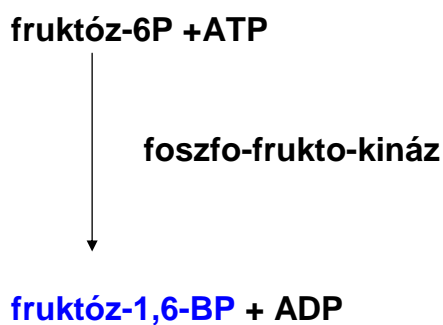


Az ATP-t nem kapjuk vissza!

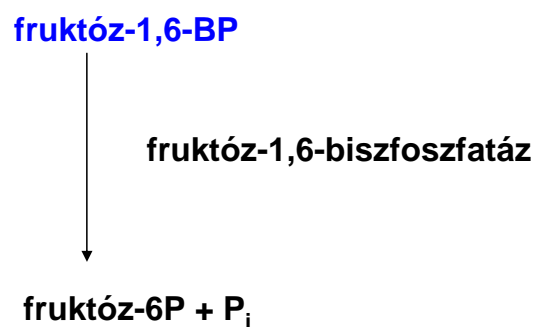
39

Fordított irány 2

Glikolízis:



Glükoneogenezis:

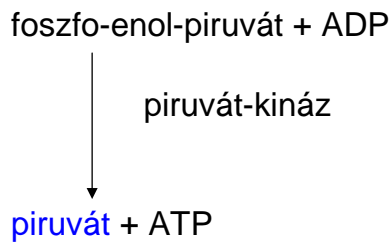


Az ATP-t nem kapjuk vissza!

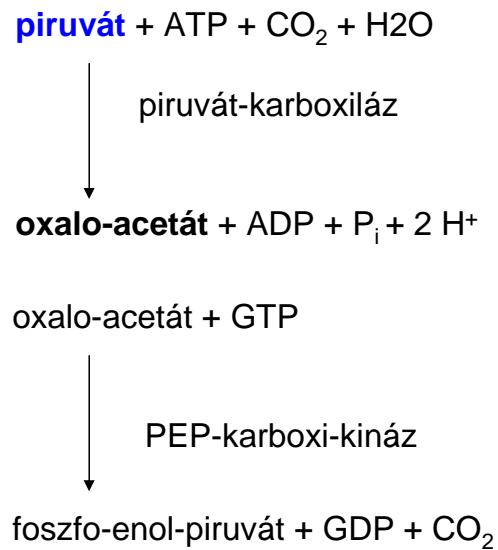
40

Fordított irány 3

Glikolízis:



Glükoneogenezis:



A glikolitikus lépés során 1 ATP keletkezik, a glükoneogenezis lépései során 1 ATP és 1 GTP fogy

41

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

A glikolízis és glükoneogenezis összehangolása szövetekben

A Cori ciklus

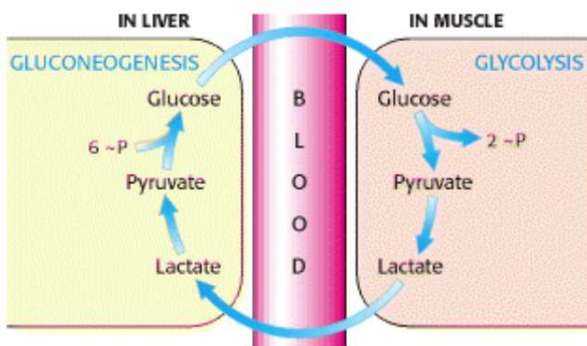


Figure 16.33. The Cori Cycle. Lactate formed by active muscle is converted into glucose by the liver. This cycle shifts part of the metabolic burden of active muscle to the liver.

42

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Amit tudni illik

A Glikolízis (és glükoneogenezis) témakörből

Kémiai képletek:

glükóz, fruktóz, gliceraldehid, glicerinsav (glicerát) (ezek foszforilálva is),
piroszőlősav (piruvát),

Fogalmak:

glikolízis, glükoneogenezis, allosztéria, csatolt reakciók,
„nagy energiájú” kötések, oxo-enol tautoméria
Cori-ciklus, anaerob fermentáció,
a glikolízis térbeli elhelyezkedése, laktóz intolerancia,
az agy fő energiaforrása

Egyenletek:

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K$$



$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

43

Kapcsolódó könyvfejezetek:

**J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer: Biochemistry 5th edition
W.H. Freeman and Co.**

14. Metabolism: Basic Concepts and Design

16. Glycolysis and Gluconeogenesis

44

Folyt. köv. ...

A citrát kör

