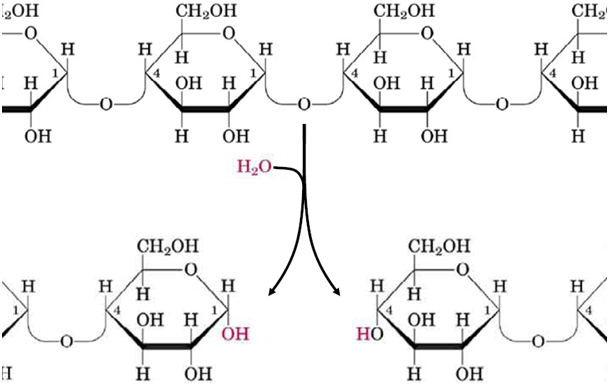
6. A szénhidrátok anyagcseréje

Az anyagcsere folyamán bizonyos molekulák lebomlanak, mások felépülnek, a különböző molekulák képesek átalakulni egymásba. A metabolizmus fontos szereplői az ún. **központi intermedierek**. A sok különböző molekula lebomlásából hasonló köztes termékek keletkeznek, majd ezen intermedierek felhasználásával megint csak nagyon különböző molekulák épülhetnek fel. A központi intermedierek döntő többsége kis molekulasúlyú szénhidrát vagy annak valamilyen származéka. A szénhidrát-anyagcserét a metabolizmusban betöltött központi szerepe miatt elsődleges fontosságúnak tekintjük, ezért elsőként ismertetjük a legfontosabb reakció-utakat. Fontosságuk miatt a reakciókban részt vevő reaktánsok képletét, a reakció szabályozási mechanizmusait döntő többségükben ismernünk kell, hogy megérthessük a metabolizmus logikai összefüggéseit. A szénhidrát-anyagcsere szervesen **összefügg a lipid-, az aminosav- és a nukleotid-anyagcserével**, ezeket az anyagrészeket a szénhidrát-anyagcserére építve tárgyaljuk majd, de korántsem ugyanolyan részletességgel.

Korábban már ismertettük, hogy milyen típusú vegyületek is a szénhidrátok, ezért erre most nem térünk ki. Először a szénhidrátok lebomlási, egymásba átalakulási és felépítési folyamatait ismertetjük, majd néhány kapcsolatot ismertetünk más anyagcsere-utakkal. Ezután tárgyaljuk a már nem kizárólag a szénhidrát-anyagcseréhez kapcsolható anyagcsere-utakat: a citromsav-ciklust és az oxidatív foszforilációt (terminális oxidációt).

**6.1. Szénhidrátok emésztése**

Heterotróf szervezetünkben a bejutott szénhidrátok lebontása többnyire az emésztéssel kezdődik, hiszen az elfogyasztott táplálékban főleg poli- vagy diszacharidok vannak. Az elfogyasztott keményítőben (amilóz és amilopektin keveréke) és glikogénben a glükóz monomerek **α-1,4 glikozidos kötéssel** kapcsolódnak egymáshoz, ennek hidrolízise a nyál és a hasnyálmirigy (pancreas) **α-amiláz** enzimei segítségével történik (6-1. ábra). Mivel nekünk, embereknek β-amiláz enzimünk nincs, nem tudjuk bontani a növényi cellulóz β-1,4 glikozidos kötéseit (így a növényi rostok változatlan formában jutnak át a bélrendszerünkön). A kérődző patásokban találhatóak olyan mikroorganizmusok, amelyek tartalmaznak β-amilázt, ezért ezek az állatok a cellulózt is fel tudják használni táplálékként. Az emésztés eredményeképp főleg két glükóznyi hosszúságú **diszacharid (maltóz)**, valamint kisebb, **elágazó láncú oligoszaharidok (dextrinek)** keletkeznek. A dextrineket **dextrinázok** hidrolizálják glükóz és maltóz alapegységekre, a maltóz pedig **maltáz** enzim segítségével hidrolizál két darab glükózra (6-2. ábra). A glükóz aztán transzporterek segítségével képes felszívódni a bélhámsejtekbe.



6-1. ábra

6-2. ábra

A táplálékkal a poliszacharidokon kívül jelentős mennyiségű diszacharidot is fogyasztunk. Csaknem minden csecsemő **fogyaszt tejcukrot (laktózt)**, amely a tejben található. A laktózt a **laktáz** enzim bontja **glükózra és galaktózra**, amelyek majd felszívódnak. Magyarország felnőtt lakosságának kb. 15%-ában a laktáz fehérje génje hároméves kor körül fokozatosan inaktiválódik. (Egyébként ez lenne a „természetes” állapot, a szopás befejezése után már csak az állattenyésztés megjelenésével kezdtek a felnőttek tejet fogyasztani.) A megmaradó laktózt a bélbaktériumok bontják, de az anyagcseretermékeik kellemetlen tüneteket (puffadás, émelygés, hányás, hasmenés) okozhatnak. Ezt a jelenséget nevezzük **laktóz-intoleranciának.**

A másik fontos diszacharid, amely a modernkori táplálkozással fokozott mértékben kerül belénk, a répacukor (**szacharóz**, szukróz). A szacharóz a **szacharáz** enzim hatására **glükózra és fruktózra** hidrolizál, amelyek már képesek felszívódni (6-2. ábra).

6-3. ábra

**6.2 A glükóz felszívódása**

A monoszacharidok (többségben glükóz) **Na+/glükóz** **kotranszporterek** segítségével szívódnak fel a bélhámsejtekbe **aktív transzporttal**. A folyamat mozgatórugója, hogy a sejtek energia (ATP) felhasználásával Na+ -ionokat pumpálnak ki magukból, a kialakuló Na+-gradiens pedig igyekszik kiegyenlítődni. Ezt hasznáják ki a transzporterek (ezek is enzimnek tekinthetőek, a szubsztrát a membrán egyik oldalán, a termék a másik oldalán ugyanaz az anyag), amikor a Na+ ionok bejutásának feltételéül szabják, hogy közben egy glükóz is bejusson. Így még akkor is folyik a glükóz felszívása, ha a sejt belsejében már nagyobb a glükóz koncentrációja, mint a bél lumenben, ezáltal az összes emészthető szénhidrát felszívódhat. A **fruktóz** felszívódása valószínűleg passzív módon, a **GLUT5**-ös transzporteren keresztül történik.

A bélhámsejtek túloldalán (**a bazális részen**) a glükóz egészen más jellegű, **passzív transzporttal** hagyja el a bélhámsejtet. A diffúzió nem a foszfolipid molekulák között, hanem transzportereken keresztül történik. Az ilyen transzportot **facilitált diffúziónak** hívjuk, a transzportereket „**carrier**”-eknek nevezzük. Többféle glükóz-carrier létezik (izoenzimek), itt a **GLUT2**-es transzporter (fruktóz esetében valószínűleg részben a GLUT5-ös) teszi lehetővé a diffúziót (6-4. ábra).

6-4. ábra

http://blog.naver.com/PostView.nhn?blogId=whbear&logNo=120105658246

2012.12.18.

A bélhámsejtekből a glükóz a **vérbe kerül**, majd a májkapu-éren keresztül a **májba** áramlik. A máj kiszűri az érkező glükóz többségét (túl magas vércukorszint súlyos fiziológiás állapothoz vezethet) a **májsejtek GLUT2** transzporterein keresztül. A GLUT2 transzporterek Km-je elég **magas (kb. 15-20 mM)**, ami azt jelenti, hogy affinitása a glükózhoz kicsi, így **magas vérglükóz-koncentráció esetén** sem fog a transzport telítődni. Ennek az értelme az, hogy a máj mint a vércukorszint-fenntartásért felelős szerv csak a **felesleges glükózt** kívánja kiszűrni a vérből; eleget kell a vérben hagyni ahhoz, hogy az más szervekhez is eljusson, és azok felvehessék. Ilyen GLUT2 carrier található még azokban a sejtekben, amelyekben a magas glükóz-koncentráció hatására valamilyen válaszreakció indul be. Ilyenek például a hasnyálmirigy **(pancreas) β-sejtjei** (inzulin-termelők) vagy az agyban, **a hipotalamusz éhségközpontjában** lévő sejtek.

Vannak olyan sejtek, amelyek elsősorban vagy kizárólag glükóz felhasználásával tudják energiaigényüket biztosítani, anélkül elpusztulnának. Ilyenek például a központi idegrendszer sejtjei, a **vörösvértestek**, a vese velőállományának vagy a heréknek a sejtjei. Ezek a sejtek **GLUT1** vagy **GLUT3** transzportereket tartalmaznak, amelyekre az jellemző, hogy a glükózhoz **nagy az affinitásuk (Km~1mM)**, ezért még **alacsony vércukor-koncentrációnál is** képesek a glukózt a vérből megfelelő sebességgel felvenni. Ez állandó glükózfelvételt jelent ezekben a sejtekben.

Azok a szövetek, amelyek magas vércukorszintnél szívesen fogyasztanak glükózt, de más alternatív táplálékot (például zsírsavakat) is fel tudnak használni energiaigényük fedezésére, főleg **GLUT4**-es transzportert tartalmaznak. Ilyen szövetek például a **harántcsíkolt izom** vagy a **zsírszövet**. A GLUT4 affinitása glükózhoz **közepes (Km~5mM)**; magas vércukor-koncentrációnál gyors glükóz-átjutást tesz lehetővé, alacsonynál szinte megáll a glükóz-transzport. Ráadásul a GLUT4 kihelyeződése a sejtmembránba **inzulin-függő**: Alacsony vércukorszintnél a GLUT4 transzporterek vezikulákon helyezkednek el a citoplazmában. A vércukorszint-emelkedést követő inzulin-függő jelpálya aktiválódásának hatására (a szignál útvonalat most nem ismertetjük) a vezikulák egybeolvadnak a sejtmembránnal, ezáltal a transzporterek is kihelyeződnek. Alacsony vércukorszint esetén a tanszporterek endocitózissal ismét citoplazmában lévő vezikulákba kerülnek (internalizálódnak), a sejtek meghagyják a vérben lévő kevés glükózt azoknak a sejteknek, amelyeknek nagyobb szüksége van rá. Az itt következő ábra illusztrálja a GLUT4 transzporterek kihelyeződését illetve internalizációját a vérben lévő glükóz-koncentráció függvényében (6-5. ábra):

6-5. ábra

A glükóz sejtbe való **diffúziója kétirányú**; a GLUT transzporterek a kifele vándorlást is lehetővé teszik. Ebből következik, hogy a glükóz sejtbe való bejutása még nem jelenti annak valódi felvételét. Ahhoz, hogy a sejtben benn is maradjon, a glükóznak át kell alakulnia egy olyan anyaggá, amelynek nincs transzportere a plazmamembránban. Ez az átalakulás a **hexokináz** (**májban glukokináz is**) enzimek segítségével meg is történik: **ATP** foszforilcsoportjának áthelyeződésével **glukóz-6-P keletkezik** (6-6. ábra). Ez egy **irreverzibilis, szabályozott** folyamat. Mivel a glukokináz Km-je nagyobb (~6mM), a folyamat lassabban játszódik le, mint a hexokináz (Km~0,1mM) esetében. A májsejtbe jutó glükóznak van elég ideje arra, hogy a vércukor-koncentráció esésének hatására ismét kijusson a vérbe. Ez a jelenség fontos szerepet játszik a vércukorszint szabályozásában. A hexokináz enzimet maga a termék (**glukóz-6-P) gátolja allosztérikusan**, a glukokinázt pedig egy fruktóz-6-P-ot kötő szabályozó fehérje gátolja.

6-6. ábra

**6.3. A glikolízis folyamata**

A glikolízis az egész élővilágban előforduló energiatermelő folyamat, a baktériumoktól kezdve az összes állatban (emberben) és növényben megtalálható. Fontossága miatt a glikolízis folyamatait, köztes intermedierjeit pontosan kell ismernünk. A **glükóz** egy többlépéses folyamat eredményeképpen **két piruváttá** (piroszőlősav deprotonált formája) alakul, az oxidáció következtében felszabaduló energia egy részét a szervezet meg tudja kötni **ATP** formájában.

Az egész útvonalat két szakaszra oszthatjuk. Az első a **befektetési szakasz**. Itt két ATP energiájának befektetése árán keletkeznek a továbbalakuláshoz szükséges intermedierek. A második szakaszban **realizálódik a haszon**. Itt történik a már kettéhasított glükóz-származék **oxidálódása** és az ezt kísérő **energia-felszabadulás**.

**6.3.1. A befektetési szakasz**

A glikolízis (és egyben a befektetési szakasz) első lépését már ismertettük az előzőekben. Ez a lépés irreverzibilis (termodinamikailag csak az egyik irányba haladhat), eredménye glukóz-6-P, ezáltal a glükóz a sejt foglya marad (6-6. ábra).

A második lépés reverzibilis. A 6-szénatomos gyűrű egy hexóz-foszfát-izomeráz enzim segítségével átrendeződik, s **fruktóz-6-P** keletkezik (6-7. ábra).

6-7. ábra

A harmadik lépés szintén irreverzibilis. A fruktóz-6-P-ra az ATP-ről egy újabb foszforilcsoport kerül **foszfofruktokináz-1** enzim segítségével (6-8. ábra). A termék a **fruktóz-1,6-biszfoszfát**. A glikolízisnek ez az **elkötelező lépése**, ami azt jelenti, hogy a fruktóz-1,6-biszfoszfát már biztosan végigmegy a glikolízisen, végeredményül piruvátot kapunk belőle. Ennek megfelelően a lépés **erősen szabályozott**. A szabályozás fontosabb részleteit később majd bemutatjuk.

6-8. ábra

A következő lépésben az ötös gyűrű a harmadik és a negyedik szénatom között aldoláz-A enzim segítségével hasad. Két trióz-foszfát: **dihidroxi-aceton-foszfát** és **glicerinaldehid-3-foszfát** keletkezik (6-9. ábra).

6-9. ábra

A haszonszerzés folyamatának kiinduló molekulája a glicerinaldehid-3-P, ezért a dihidroxi-aceton-foszfát is átalakul izomerizációval a trióz-foszfát izomeráz segítségével (6-10. ábra). Ez a befektetési szakasz utolsó lépése. Végeredményül két glicerinaldehid-3-P jön létre.

6-10. ábra

**6.3.2. A haszonszerzés szakasza**

A **haszonszerzés** első reakciójában a glicerinaldehid-3-P aldehid része **oxidálódik**, és felvesz egy **inorganikus foszfátot**, a két molekula egyesülésekor felszabaduló elektronok (hidrogének) pedig hidridion formájában elektronszállítókra (**NAD-ra**) kerülnek (6-11. ábra). A folyamat reverzibilis, katalizátora a glicerinaldehid-3P-dehidrogenáz, terméke az **1,3-biszfoszfo-glicerát.**

6-11. ábra

Az ábrán látható, hogy az 1,3-biszfoszfo-glicerát 1-es szénatomján lévő foszfát **nagyenergiájú vegyes foszfo-anhidridet** tartalmaz, mely képes az ADP **szubsztrátszintű foszforilációjára**. Ez egy reverzibilis lépésben foszfoglicerát-kináz enzim segítségével meg is történik, glicerinsav-3-P (más néven **3-foszfo-glicerát**) és **ATP keletkezik** (6-12. ábra).

6-12. ábra

A 3-foszfoglicerát foszfátja alacsony energiájú észter-kötéssel kapcsolódik a szénatomhoz. Ezért előbb a molekulának át kell rendeződni. Először a foszfát kerül át a második szénatomra foszfoglicerát-mutáz enzim segítségével (6-13. ábra).

6-13. ábra

Ezután a 2-foszfoglicerátból kihasad egy vízmolekula egy enoláz enzim segítségével, és kettős kötésű alkoholszármazék (enol) keletkezik (6-14. ábra). Az enol foszforsavval észteresített származéka (itt foszfoenol-piruvát) a kettős kötés taszító hatása és a hidrolízist követő stabil oxo-forma létrejöttének lehetősége miatt **nagyenergiájú kötést** tartalmaz.

6-14. ábra

A **foszfoenol-piruvát (PEP)** nagyenergiájú foszfátja képes irreverzibilis folyamatban ADP-re transzferálódni (ahogy azt már láttuk). A reakciót a **piruvát-kináz** enzim katalizálja. A piruvát mellett keletkező ATP a szubsztrát-szintű foszforiláció másik fontos energiatermelő reakciója a foszfoglicerát-kináz által katalizált reakció mellett (6-15. ábra).

6-15. ábra

Mivel az utolsó reakció **erősen exergonikus**, az élő szervezetekben **csak egy irányban** mehet végbe (bár az enzim neve másra utalna). Ez folyamatosan fogyasztja a foszfoenol-piruvátot, ami szintén előremozdítja a 2-foszfoglicerát PEP-pé történő alakulását. A piruvát-kináz reakciója gyakorlatilag **egyirányúvá teszi** a glikolízis többi, reverzibilis lépését is.

**6.3.3. Energetika**

Energetikailag a glikolízis lényege a következő: **Befektettünk két ATP-t** az első szakaszban, és **nyertünk kétszer két ATP-t** a haszonszerzés fázisában. Redukálódott továbbá két elektronszállító koenzim (NADH), amelyeket oxidálni szükséges. Nem áll rendelkezésre minden glükóz lebontásához két új NAD, ezért szükség van a folyamatos regenerációra, azaz a NADH/NAD ciklus folyamatos működésére.

**6.4. A NADH sorsa**

A NADH sorsa alapvetően kétféle lehet, attól függően, hogy a glikolízis **anaerob** vagy **aerob** körülmények között megy végbe.

**6.4.1. Anaerob körülmények**

Anaerob körülményeknek nevezzük például az oxigénhiányos (anoxia) vagy a szükségesnél alacsonyabb oxigén-koncentrációjú (hipoxia) állapotokat. Ezek olyan sejtekben alakulhatnak ki, amelyek a véredényektől viszonylag távol vannak (például vesevelő), vagy ha a fokozott igénybevétel miatt nem jut elég oxigén az adott szövetekhez (például fokozott izommunkánál). Anaerob glikolízis folyhat még olyan sejtekben, amelyek ugyan normoxiás körülmények között vannak, de a **mitokondriumok hiánya** (vagy alacsony száma) miatt nincs elektrontranszfer-lánc, amely az elektronokat az oxigénre juttassa (például fehér izomrostokban, vörösvértestekben). Anaerob glikolízis lejátszódhat aerob glikolízis mellett is, ha az energiafelhasználás folyamatosan olyan nagymértékű, hogy a sejt nem győzi az elektronok mitokondriumba, majd oxigénre juttatását (például az idegsejtekben).

Anaerob glikolízis során gerincesekben a NADH elektronjait a **piruvát** veszi fel, és **tejsav** (laktát) lesz belőle. A reverzibilis reakció katalizátora **a laktát-dehidrogenáz** enzim (6-16. ábra).

6-16. ábra

A laktát a sejtből a **vérbe kerül,** ahol eljut a **májig**. A májsejtek felveszik, és ugyancsak laktát dehidrogenáz segítségével visszaalakítják **piruváttá**, miközben **NADH-vá** redukálnak egy NAD-t. Itt a NADH már oxidatív úton szabadulhat meg az elektronjaitól, míg a piruvát vagy bejut a mitokondriumba, ott tovább oxidálódik, és ezzel energiát termel, vagy a glukoneogenezis során visszaalakul glükózzá. (Mindkét folyamatot később tárgyaljuk.) A szintetizálódott **glükóz kijut a vérbe** (alacsony vagy normál vércukor-koncentrációnál), s onnan visszajuthat az anaerob glikolízissel működő sejtekhez. Ezt a laktát-glükóz **ciklikus folyamatot**, amely a máj és az anaerob glikolízissel működő szervek között zajlik, felfedezője után **Cori-ciklusnak** hívjuk.

**6.4.2. Aerob körülmények**

Az aerob glikolízist folytató sejtekben a piruvát bekerül a mitokondriumba, ahol tovább oxidálódik. A bejutás **H+/piruvát szimporttal**, másodlagos aktív transzporttal történik. A glikolízis során keletkezett NADH elektronjai ilyenkor nem a laktátra kerülnek, hanem a **mitokondriális elektrontranszfer-láncra**, majd legvégül az oxigénre. Mivel a NADH nem képes a mitokondrium belső membránján átjutni, ezért további elektronszállító mechanizmusokra van szükség. Az egyik úton az elektronok citoszólban lévő **glicerin-foszfát dehidrogenáz enzim** (cGPD) segítségével a glikolitikus intermedier dihidroxi-aceton-foszfátra kerülnek, a keletkező glicerin-3-P pedig eljut a mitokondrium belső membránjának külső részéhez. Itt egy mitokondriális membrán-kötött glicerin-3-P dehidrogenáz enzim (mGPD) segítségével a szállított elektronok a membránban lévő elektronszállítóra, az **ubikinonra** (más néven koenzim Q-ra) kerülnek, és visszakapjuk a glicerinaldehid-3-P-ot (6-17. ábra).

6-17. ábra

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Glycerin-3-phosphat-Shuttle.svg

2012.12.18.

A másik útvonal még bonyolultabb. Itt az elektronok **malát-dehidrogenáz** enzim segítségével **oxálacetátra** kerülnek. Az így kapott **malát** egy **antiport mechanizmus** révén be tud kerülni a mitokondrium belső membránján keresztül a **mátrixba**. Itt mitokondriális malát dehidrogenáz segítségével újra NAD-ra kerülnek az elektronok, de a keletkező oxálacetát számára **impermeábilis** a membrán. Csak úgy tud visszajutni a citoplazmába, ha előbb **transzaminálódik** egy **glutamát** segítségével. Az oxálacetátból így **aszpartát**, a glutamátból pedig **α-ketoglutarát** keletkezik, amelyek kapcsolt transzport mechanizmusok révén (malát/α-ketoglutarát és glutamát/aszpartát antiporterek) hagyják el a mitokondrium mátrixot (6-18. ábra). Ezt a mechanizmust **malát-aszpartát ingának** hívjuk. A keletkező NADH-k a mitokondriális elektrontranszport-lánc **I. komplexének** adják majd tovább az elektronokat.

6-18. ábra

http://oregonstate.edu/instruction/bb451/winter08/lectures/etsoxphosoutline.html

2012.12.17.

**6.5. A glukoneogenezis folyamata**

A glukoneogenezis alatt a **glükóz** (újra)**szintézisét** értjük. A teljes szintetikus folyamat csak két szervben található az emlősökben (emberben): a **májban** és a **vese kéregállományában**. Mivel mennyiségi szempontból a máj glukoneogenezis messze meghaladja a veséét, ezentúl már csak a májat fogjuk említeni a folyamat során.

A Cori-ciklus ismertetésekor már megemlítettük, hogy a glukoneogenezis kiindulási molekulája a **piruvát**. Első gondolatunk az lehet, hogy, ha megfordítanánk a glikolízist, ugyanazon az útvonalon visszajuthatnánk a glükózhoz. A glikolízis **reakcióinak többségénél** ez így is van, de van három olyan lépés, amelyek irreverzibilisek biológiai körülmények között. Ez azt jelenti, hogy ezek helyett **más kémiai reakciók** segítségével kell az intermediereket előállítani, amelyek természetesen **más enzimek segítségével** működnek.

Az első probléma mindjárt a foszfo-enol-piruvát szintézise. Ez egy kétlépéses folyamattal oldható meg, mindkét lépésben egy-egy nukleotid-trifoszfát energiáját kell befektetnünk. Az első lépés egy **karboxilációs** folyamat; a mitokondrium mátrixában a piruvát ATP, CO2 és **piruvát-karboxiláz** enzim segítségével **oxálacetáttá** alakul (6-19. ábra).

6-19. ábra

A második folyamatban az oxálacetát GTP (melynek az ATP-vel egyenértékű az energiatartalma) felhasználódásával **dekarboxileződik** és **foszforilálódik**, PEP keletkezik. A folyamatot a **foszfoenol-piruvát karboxikináz (PEPCK)** enzim katalizálja (6-20. ábra).

6-20. ábra

A foszfoenol piruvátnak ki kell jutni a mitokondriumból, ez megfelelő transzporterek segítségével meg is történik. Az oxálacetát is kijuthat, malát formájában. A citoszólban visszaalakul oxálacetáttá (citoplazmás malát-dehidrogenáz izoenzim segítségével), majd citoszólikus PEPCK izoenzim közreműködésével alakul tovább PEP-pé.

Az ezt követő reakciók reverzibilisek, megegyeznek a glikolízis reakcióival, csak az ellenkező irányba haladnak. A fruktóz-1,6-biszfoszfát defoszforilációja szintén egyirányú folyamat; a **fruktóz-1,6-biszfoszfatáz** segítségével fruktóz-6-foszfátot, és inorganikus foszfátot kapunk (6-21. ábra).

6-21. ábra

Ezután reverzibilisen izomerizálódik a fruktóz-6-P, a keletkező glukóz-6-P pedig az **endoplazmás retikulumba** kerül, ahol **defoszforilálódik**, glükóz és inorganikus foszfát keletkezik. A reakciót a **glukóz-6-foszfatáz** katalizálja (6-22. ábra).

6-22. ábra

**6.6. A glikolízis és a glikoneogenezis koordinált szabályozása**

A glikolízis energiamérlegéhez hasonlóan nézzük meg a **glikoneogenezis energiamérlegét**. Ha egyetlen glükóz képződésére vonatkoztatjuk, és az oxálacetát, a foszfoenol-piruvát, valamint az 1,3-biszfofszfo-glicerát keletkezéséhez egy-egy ATP energiáját kell befektetnünk, akkor összesen 3x2=6 ATP befektetésére van szükség, hogy két piruvátból glükózt nyerjünk. A glikolízis csak két ATP-nyi energiát termel glükózonként, ezért a **glükóz lebontása és felépítése egyszerre nem működhet** (hiszen akkor folyamatosan energiát vesztenénk a semmiért). Ezért a glikolízisnek és a glukoneogenezisnek nagyon szigorúan **egymást kizáró folyamatoknak** kell lenniük. Ezt a májsejt az **irreverzibilis lépéseket katalizáló enzimek szabályozásával** éri el. A glikolízis folyamata más szövetekben is hasonlóan szabályozódik, természetesen ott a glukoneogenezis szabályozására nincs szükség (kivéve a vesekéreg sejtjeit). A **glukokináz** és a **hexokináz szabályozásáról** korábban már beszéltünk, ezeket nem ismételjük meg.

**6.6.1. A fruktóz-6-P/fruktóz-1,6-biszfoszfát átalakulás szabályozása**

Ez a lépés a glikolízis elkötelező, legjobban szabályozott lépése. A foszfofruktokináz-1 (glikolízis) és a fruktóz-1,6-biszfoszfatáz (glukoneogenezis) enzimek koordináltan **allosztérikusan** szabályozódnak ugyanazon molekulák által, csak ellenkező előjellel. Az **AMP**, az **ADP** és a **fruktóz-2,6-biszfoszfát** aktiválja az előbbi, gátolja az utóbbi enzim működését. Az **ATP** és a **citrát** pont fordítva működnek; gátolják a foszfofruktokináz I-et, és aktiválják a fruktóz-1,6-biszfoszfatázt.

A fruktóz-2,6-biszfoszfát szabályozó molekula fruktóz-6-P-ból és ATP-ből keletkezik **foszfofruktokináz-2** enzim segítségével. Ez az enzim egy ún. **tandem enzim**, képes fruktóz-2,6-biszfoszfát defoszforilációját is katalizálni, miközben fruktóz-6-P és inorganikus foszfát keletkezik, szintén irreverzibilis reakcióban. Magától értetődően a fruktóz-2,6-biszfoszfát keletkezéséért és eltüntetéséért felelős aktivitás egyszerre nem létezhet az enzimen belül, ezeket is szabályozni kell valahogy. Ez itt nem allosztérikusan, hanem **kovalens módosítás** (foszforilácó/defoszforiláció) révén valósul meg. A folyamatot érdemes megjegyezni, mert fogunk még jó néhány, ugyanezen az elven működő jelpályával találkozni.

A jelpályákat hormonok indítják el. A **glukagon (éhséghormon)** hatására a **glukagon receptor** intracelluláris részéhez kötő komplexből kiszabadul egy kis molekulasúlyú GTP-kötő fehérje, amely aktiválja az adenilát-cikláz enzimet. Ez az enzim ATP-ből **ciklikus-AMP-t (cAMP)** gyárt, amely aktivál egy **protein-kináz-A** (PKA, cAMP-függő protein kináz) nevű enzimet. Ez a kináz katalizálja számos protein, többek között a fent említett **foszfofruktokináz-2/fruktóz-2,6-biszfoszfatáz tandem enzim** ATP kárára történő **foszforilációját**. A foszforiláció **gátolja a** **foszfofruktokináz-2**, és **aktiválja a fruktóz-2,6-biszfoszfatáz** aktivitást, tehát az éhséghormon (glukagon) hatására a májsejtekben a glikolízis a tiltott, a glukoneogenezis a támogatott irány. Ez logikus is, hiszen a máj egyik legfontosabb feladata az állandó vércukorszint fenntartása, éhezéskor glükózt bocsát a vérpályába.

**Inzulin (jóllakottságot jelző hormon)** esetén az **inzulin receptor** aktiválódik, és az intracelluláris része segítségével foszforilál egy hozzá kapcsolódó fehérje szubsztrátot. Ez a foszforilált fehérje több más fehérjét is aktiválni tud, a foszforilációs kaszkád (sorozat) végén egy **foszfoprotein foszfatáz** enzim foszforilálódik, ezáltal **aktiválódik**. Az aktivált foszfatáz képes a **foszfofruktokináz-2/fruktóz-2,6-biszfoszfatáz tandem enzim foszfátjait hidrolizálni**. A defoszforilált enzimen a foszfofruktokináz-2rész aktív lesz, a fruktóz-2,6-biszfoszfatáz rész pedig inaktív, ilyenkor a glikolízis a megengedett, a glukoneogenezis a gátolt útvonal. Étkezés után a vérünk tele van glükózzal, ilyenkor a májsejtnek nem az a szerepe, hogy glükózt juttasson a vérbe, hanem éppen ellenkezőleg, hogy azt onnan eltávolítsa és részben lebontsa (6-23. ábra).

6-23. ábra

**6.6.2. A piruvát-kináz szabályozása**

A harmadik, legerősebben a májsejtekben szabályozott enzim a **piruvát-kináz** (PK-L). Erre azért van szükség, mert nem keletkezhet egyszerre PEP-ből piruvát és piruvátból feoszfoenol-piruvát, hiszen az egyik folyamat ATP nyereségéhez a másik folyamat két ATP vesztesége párosul. A PK-L szabályozása ezért mindig együtt jár a **piruvát-karboxiláz** enzim szabályozásával, ezek az enzimek egyszerre nem lehetnek aktívak.

A PK-L enzim legfontosabb **allosztérikus aktivátora a fruktóz-1,6-biszfoszfát.** Ez ún. „feed forward” aktiválás (ha már elindult, menjen is végig a glikolízis), gátlószere pedig az **ATP** és az **alanin**. A PK-L ezen felül foszforilálódik is; a **glukagon** az előbb ismertetett jelpályájának hatására **foszforilálódik**, ezáltal **inaktíválódik**, míg **inzulin** hatására **defoszforilálódik**, ezáltal **aktiválódik** (6-24. ábra). Az izomban található piruvát-kináz izoenzim (PK-M) szabályozásában mai tudásunk szerint csak az ATP játszik szerepet (inaktiválja).

A piruvát-karboxiláz (PC) allosztérikus aktivátora az acetil-KoA, gátlószere pedig az ADP.

6-24. ábra

**6.7. A glikogén szintézise (glikogenezis)**

A glikogén a májban és a vázizomban található tartalék tápanyag. Táplálkozás után a felesleges, a glikolízis során fel nem használódó glükózból épülnek fel a glikogénraktárak. A glikogén szintézisét már a glukozilcsoport szállítása során is említettük. A glükóz a felvétel után a szokásos módon foszforilálódik, majd a glukóz-6-P foszfogluko-mutáz enzim segítségével reverzibilis reakcióban **glükóz-1-foszfáttá** alakul. A glukóz-1-P ezután UTP-vel reagál; **UDP-glukóz** és pirofoszfát keletkezik. A katalizáló enzim neve: UDP-glukóz pirofoszforiláz. A keletkező pirofoszfátnak a pirofoszfatáz enzim segítségével történő hidrolízise teszi irreverzibilissé a folyamatot (6-25. ábra). A **glikogén-szintáz** enzim teszi lehetővé, hogy a glükóz monomer glikozidos kötéssel beépüljön a polimerbe, miközben UDP szabadul fel (6-26. ábra). Egy glükóz-molekula beépüléséhez két, vissza nem nyerhető ATP befektetésére van tehát szükség (a glükóz foszforilációjához az egyikre, UDP-UTP-vé alakításához a másikra), ami csakis glukóz-felesleg esetén, energia-dús állapotban lehetséges.

6-25. ábra

6-26. ábra

http://www.t3portal.org/T3\_Portal\_v1/!SSL!/WebHelp/ales\_vancura/Gluconeogenesis\_and\_metabolism\_of\_glycogen.htm

2012.12.19.

A glikogén a jobb térkitöltés és a gyorsabb hozzáférhetőség végett kb. 10-14 glukóz monomerekként elágazásokat is tartalmaz. Az elágazásokat speciális **elágaztató enzimek** (amilo-1,4-1,6-transzgklikozidáz) végzik. Az új elágazás akkor jöhet létre, ha már viszonylag sok (legalább 11) monomert tartalmazó, elágazás nélküli glikogén polimer keletkezett a legutóbbi elágazás óta. Ekkor egy (7 vagy több glükóznyi) oligomer leszakad, és átkerül a megmaradó láncvégtől számított negyedik glükóz hatodik szénatomjára (6-27. ábra).

6-27. ábra

http://chemistry.tutorvista.com/organic-chemistry/glycogen.html#

2012.12.19.

**6.8. A glikogén lebontása (glikogenolízis)**

A májban alacsony vércukorszint esetén, a vázizomban izommunka következtében megindul a glükóz glikogénből történő mobilizációja. Ez nem teljesen úgy zajlik, mint a glikogén emésztése az amiláz által. Itt a viszonylag nagy energiájú glikozidos kötés felhasadása lehetővé teszi egy **inorganikus foszfát** csatlakozását a felszabaduló glükóz monomerhez. Az eredmény eggyel rövidebb glikogén és **glukóz-1-foszfát** lesz. A reakciót a gilkogén-foszforiláz enzim katalizálja. Az elágazások bontását **elágazást bontó enzimek** segítik. Amikor a glikogén lebomlása elér az elágazás utáni negyedik glukóz monomerig, akkor az enzim segítségével a három glukózból álló oligomer áthelyeződik egy másik, hosszabb lánc végére. Ezután az utolsó, 1,6-kötéssel kapcsolódó glükóz 1,6-glikozidáz segítségével hasad le (ebben az esetben nem kapcsolódik hozzá inorganikus foszfát) (6-28. ábra). A keletkező glukóz-1-P a foszfogluko-mutáz enzim segítségével átalakul **glukóz-6-foszfáttá**. A glukóz-6-foszfát az **izomban** a **glikolízissel** bomlik le. A **májban** a glükóz-6-P bejut az endoplazmás retkulumba (ER), ahol **defoszforilálódik**, a glükóz pedig visszajut a citoplazmába (csak a májban található glukóz-6-foszfatáz enzim), ahonnan **kijut a vérbe**.

6-28. ábra

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glycogenolysis\_uk.svg

2012.12.19.

**6.9. A glikogenezis és a glikogenolízis koordinált szabályozása**

A glikogén szintézis és a lebontás természetesen nem folyhat egy időben. A felépítő és a lebontó folyamatban szerepet játszó két fő enzim, a glikogén-szintáz és a glikogén-foszforiláz szabályozódik **mind allosztérikusan, mind kovalens módosítással**. **Májban glukagon**, **vázizomban adrenalin** hormon hatására aktiválódik a protein-kináz-A, ez foszforilálja a **glikogén-foszforiláz kináz** enzimet. A glikogén-foszforiláz kináz segítségével foszforilálódik a **glikogén-foszforiláz**, ezáltal **aktiválódik**, elindul a glikogén lebomlása. Ugyancsak a glikogén-foszforiláz és részben a PKA foszforilálja a **glikogén-szintázt**, amely így **inaktiválódik**, így gátlódik a glikogén felépítése. Vázizomban a nikotinos acetil-kolin-, májban az adrenalin-receptorok Ca2+-ionok felszabadításával is aktiválják a glikogén-szintáz-kinázt, elősegítve ezzel a glikogén lebontását.

Jóllakottsági állapotban az **inzulin** receptor aktiválódik, aktiválva ezzel a foszfoprotein foszfatázt, mely **inaktiválja glikogén-foszforilázt**, és **aktiválja a glikogén-szintázt**. Ugyancsak az inzulin receptor aktiválódásának következménye a glikogén-szintáz-kináz-3 enzim inaktiválódása, mely így nem tudja foszforilálni, ezáltal inaktiválni a glikogén-szintázt, tehát az aktív marad.

Az enzimek **allosztérikusan** is szabályozódnak. Mind májban, mind vázizomban aktiválódik a glikogén-szintáz glukóz-6-P hatására, míg májban glükózzal gátlódik a glikogén-foszforiláz; mindkettő glükóz-felesleget jelent, ami a glikogén szintézis irányába hat. Izomban az AMP felszaporodása energiahiányt jelez; hatására a glikogén foszforiláz aktiválódik, ami mobilizálja a glikogént.

**6.10. A NADPH forrása**

A NADPH a **felépítő folyamatokban, az antioxidáns védelemben és a biotranszformáció folyamataiban** kiemelt jelentőségű elektronszállító. Termelődésében négy fontos irreverzibilis reakció játszik szerepet. A citoplazmában a citoplazmás **izocitrát-dehidrogenáz** enzim segítségével az izocitrátból α-ketoglutarát lesz (hasonlóan, mint a mitokondriumban), miközben CO2 és NADPH keletkezik (ellentétben a mitokondriummal). Egy másik NADPH-termelő reakcióban **malátból** képződik piruvát és CO2, miközben NADP redukálódik. A harmadik és negyedik reakció a **pentóz-foszfát ciklus kezdeti, irreverzibilis részén** található (ezt a részt pentóz-foszfát útnak vagy a glükóz direkt oxidációjának is nevezik). Ilyenkor a **glukóz-6-P-ról** és a **6-foszfoglukonátról** kerülnek elektronok a NADP-re, a **glukóz-6-P-dehidrogenáz** és a **6-foszfoglukonát-dehidrogenáz** enzimek segítségével (6-29. ábra).

6-29. ábra

**6.11. A pentóz-foszfát út és ciklus**

A **nukleotidok felépítésének** egyik fontos lépése a pentóz részek elkészítése. A pentózok **glukóz-6-foszfátból** keletkeznek, az imént már részben ismertetett útvonalon keresztül. A glukóz-6-P-ból tehát első lépésben **irreverzibilisen** **6-foszfoglukono-δ-lakton** keletkezik, mely gyűrűs vegyület, egyensúlyi folyamatban hidrolizálódik lineáris **6-foszfoglukonáttá** (itt egy laktonáz enzim katalizál). Ez CO2-vesztéssel és egyidejű oxidációval, szintén **irreverzibilisen** alakul **ribulóz-5-foszfáttá**, amely már öt szénatomos, lineáris szénhidrát. A ribulóz-5-P **reverzibilis reakciókkal** alakulhat tovább többféleképpen is. Pentóz-foszfát izomeráz segítségével **ribóz-5-foszfát** keletkezik, amelyből azután a nukleotid-szintézis elindulhat (ennek részleteivel majd a nukleotidokkal foglalkozó fejezet foglalkozik).

A pentóz-foszfát epimeráz segítségével **xilulóz-5-P** is keletkezhet a ribulóz-5-P-ból (a ribóz-5-P és a xilulóz-5-P konformációs izomerjei a ribulóz-5-P-nak). Ha nukleotidok szintézisére **éppen nincs szükség** az adott sejtben, xilulóz-5-P-ból és ribóz-5-P-ból (két öt-szénatomos vegyületből) **transz-ketoláz** hatására (ami két-szénatomos csoport transzferéért felelős) **glicerinaldehid-3-P** (3 C-atom) és **szedoheptulóz-7-P** (7 C-atom) keletkezik. Ezek a termékek **transz-aldoláz** hatására (három-szénatomos csoport transzferéért felelős) **eritróz-4-P** (4 C-atom) és **fruktóz-6-P** keletkezik. Ez utóbbi a már ismert módon tovább tud alakulni a glikolízisben. Az **eritróz-4-P** egy újabb **xilulóz-5-P**-tal tud reagálni a transzketoláz segítségével; **fruktóz-6-P** és **glicerinaldehid-3-P** keletkezik (6-30. ábra). Ez utóbbi szintén be tud lépni a glikolízisbe. Így tehát három glukóz-6-P-ból visszakapunk két fruktóz-6-P-ot és egy glicerinaldehid-3-P-ot. Három szénatomot CO2 formájában kellett beáldozni hat NADPH generálásáért.

Ha **NADPH-ra nincs szükség**, akkor az **irreverzibilis lépések gátlódnak** (itt lehet csak szabályozni a pentóz-foszfát ciklust), és a folyamat fordítva játszódik le: két fruktóz-6-P-ból és egy glicerinaldehid-3-P-ból (glikolitikus intermedierek) végső soron három ribóz-5-P keletkezik, amelyek felhasználódnak a nukleotidok szintézisekor.

6-30. ábra

**6.12. A fruktóz és a galaktóz anyagcseréje**

**6.12.1. A fruktóz lebomlása**

A fruktóz manapság nagyon gyakori táplálékforrás, döntő többségében szacharóz (répacukor) formájában jut be a szervezetünkbe. A szacharáz enzim emésztése során felszabaduló fruktóz a GLUT5 transzportereken keresztül szívódik fel. A májsejtekben a fruktóz a **fruktokináz** enzim segítségével ATP terhére foszforilálódik, **fruktóz-1-P** keletkezik. (Más szövetekben a hexokináz foszforilál, ott fruktóz-6-P keletkezik.) A fruktóz-1-P az **aldoláz B** enzim segítségével két részre hasad, ekkor **dihidroxi-aceton-P** és **glicerinaldehid** keletkezik.

A dihidroxi-aceton-P sorsát már ismerjük a (glikolitikus intermedier), a glicerin-aldehidét még nem. A glicerin-aldehid először két elektront vesz fel NADH-ról **alkohol-oxidáz** enzim segítségével. Az így keletkezett **glicerint** a **glicerin-kináz** foszforilálja ATP terhére. A **glicerin-foszfát** aztán **glicerin-foszfát dehidrogénáz** segítségével visszaadja az elektronjait NAD-nak, és a keletkezett **dihidroxi-aceton-P** már be tud lépni a glikolízisbe (6-31. ábra). A végeredményből látszik, hogy csakúgy, mint a glükóz esetében, két ATP befektetésével két glicerinaldehid-3-P keletkezik. A különbség annyi, hogy mivel a szabályozott foszfofruktokináz-1 enzim ebben a folyamatban nem katalizál, a fruktóz **szinte akadály nélkül** piruváttá alakul a glikolízis során.

6-31. ábra

**6.12.1. A galaktóz átalakulásai**

A **galaktóz** döntően **laktóz** formájában kerül szervezetünkbe, a laktáz enzim hidrolizálja glükózzá és galaktózzá. A májban a galaktóz a **galaktokináz** enzim segítségével ATP felhasználásával foszforilálódik **galaktóz-1-foszfáttá**. A galaktóz-1-P és az **UDP-glukóz** kicserélődési reakcióban **UDP-galaktózzá és glukóz-1-foszfáttá** alakul. Ezt a reakciót az UDP-glukóz-galaktóz-1-P uridiltranszferáz enzim katalizálja. A glukóz-1-P a már ismert úton **UDP-glukózzá alakul**, majd vagy újabb galaktóz-1-P kicserélődési reakciójában, vagy a glikogén szintézisben játszik szerepet. Az UDP-galaktóz aztán egy **epimeráz** segítségével szintén **UDP-glukózzá** alakulhat (6-32. ábra).

6-32. ábra

A laktóz emberben kizárólag a laktáló (tejet termelő) emlő mirigysejtjeiben termelődik. Más sejtekben vagy laktáció híján az UDP-galaktóz például N-acetil glukózaminnal (ez is egy monoszacharid) kapcsolódhat **galaktozil-transzferáz** enzim segítségével, a képződő diszaharid a **glikoproteinek szintézisében** játszik szerepet. Laktáló emlő sejtjei termelnek egy **α-laktalbumin** fehérjét, amely a galaktozil transzferázhoz kötődve megváltoztathatja az enzim specifitását, amely ekkor az UDP-galaktóz és glükóz kapcsolódását segíti elő **laktózt** eredményezve.

A fejezet végén egy ábrával összegezzük a **glikolízis**, a **glukoneogenezis**, valamint a **hozzá kapcsolódó reakciók összefüggéseit** májsejtekben (6-33. ábra):

6-33. ábra