

主題：Ch13 Carbohydrate Metabolism

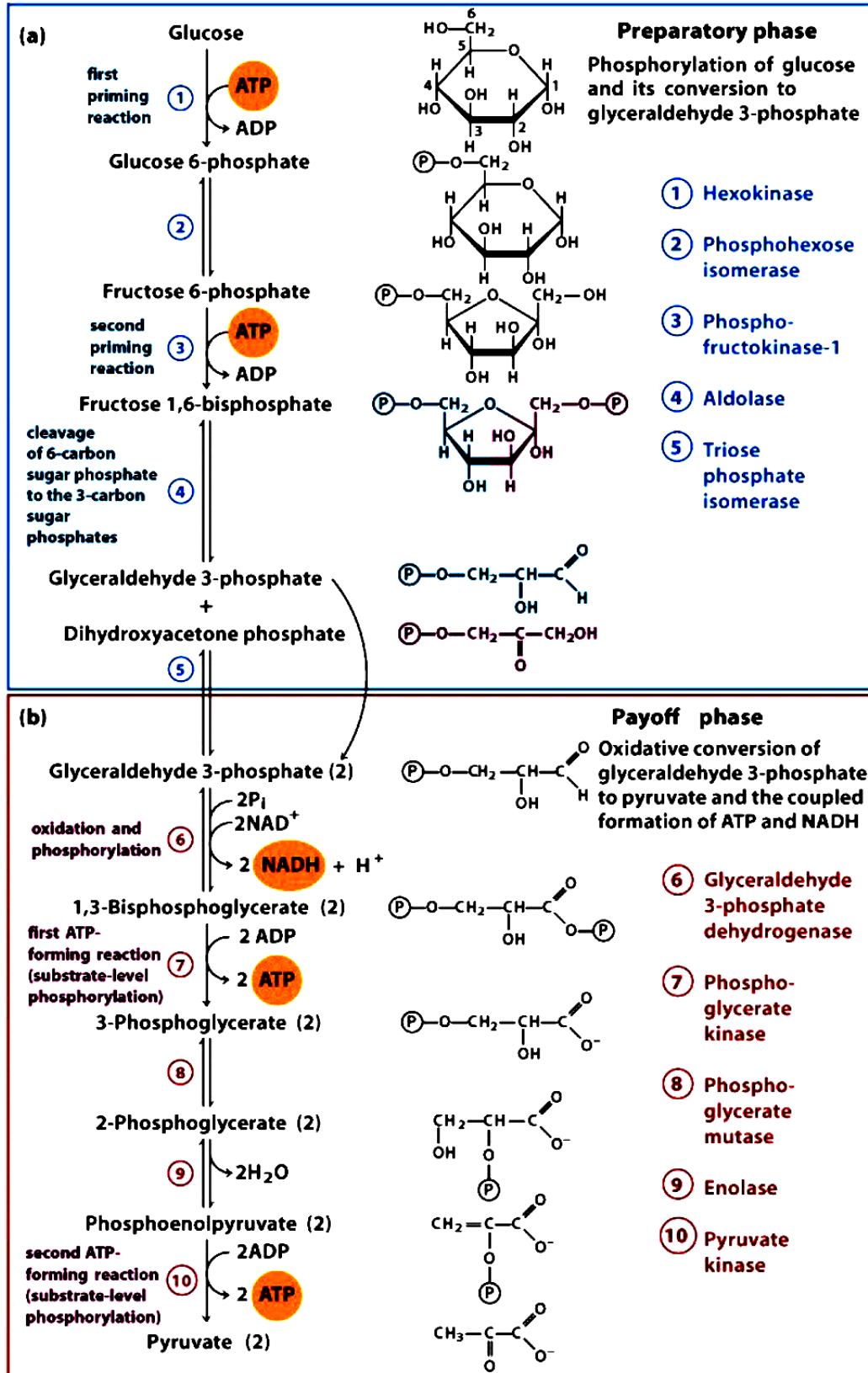
教師：洪錦堂

日期：4/8

撰稿組：瑜烈、益廷、弘軒、佑林

審稿組：聿辰、葉衡、聲旻、洪松

● 重點：Glycolysis 和 Gluconeogenesis



※ 這張 Glycolysis 流程圖要好好背，老師說會考受質和酵素

13-1.Glycolysis: An Overview

13-1-1.Relation of glycolysis to other pathway

13-1-2.Anaerobic and aerobic glycolysis

13-1-3.The crucial early experiment

13-1-4.Strategy of glycolysis

13-2.Reactions of Glycolysis

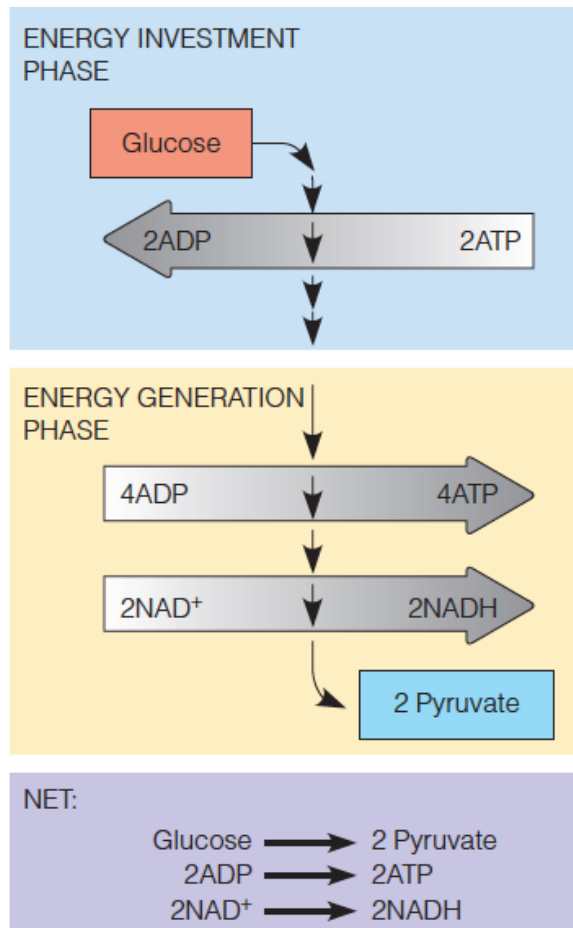
13-2-1.Reaction 1-5: the energy investment phase

13-2-2.Reaction 6-10: the energy generation phase

13-1.Glycolysis: An Overview

13-1-1.Relation of glycolysis to other pathway

糖解作用分兩階段反應物和產物如下



13-1-2.Anaerobic and aerobic glycolysis

Glycolysis: with no net change in the oxidation state as substrates are converted to products.

Aerobic glycolysis:是只在有氧呼吸中的糖解作用將葡萄糖轉為 pyruvate

Anaerobic glycolysis:是指在無氧呼吸時行 fermentation 的 glycolysis

在糖解作用當中生成的 **NADH** 必須在氧化成 **NAD⁺**才能維持細胞中 **NADH** 濃度不變(生物體內 **NAD⁺**含量固定)，有些微生物是將 **NADH** 的電子轉移至 sulfonic ion 或 nitrate ion，但大部分的生物在無氧呼吸下是直接以 **NADH** 來還原 pyruvate 稱為 fermentation

Fermentation 有兩種常見分別為 alcoholic fermentation 和 homolactic fermentation(詳見 figure 13.3)

13-1-3.The crucial early experiment

- Louis Pasteur demonstrated fermentations in 1856(發現巴斯德 effect)
- Arthur Harden and William Young found that inorganic phosphate in 1905
- Dissection of fermentation is accomplished in Germany in the 1930s largely by G. Embden, O. Meyerhof, Jacob Parnas, and O. Warburg. In fact glycolysis is often referred to as the Embden-Meyerhof-Parnas pathway

13-1-4.Strategy of glycolysis

1.可以分成三個流程：

- (1).將 Glucose 磷酸化，而產生一個 low Phosphate transfer potential。
- (2).將 low Phosphate transfer potential 的物質轉變成 High Phosphate transfer potential
- (3). High Phosphate transfer potential 的物質將 ADP 轉變為 ATP

2.ATP 藉由三種方式形成：

(1).**Substrate-level phosphorylation(受質磷酸化階層)**

藉由具有 High Phosphate transfer potential 的物質轉移高能磷酸根給 ADP 合成 ATP，通常有中間產物。

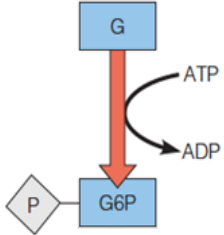
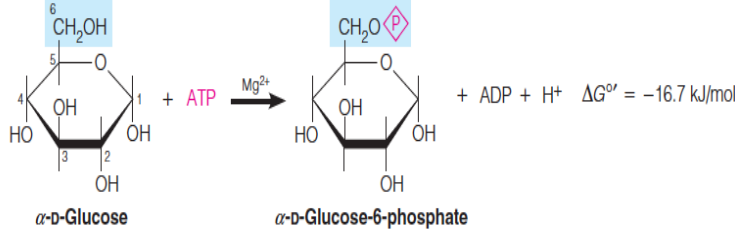
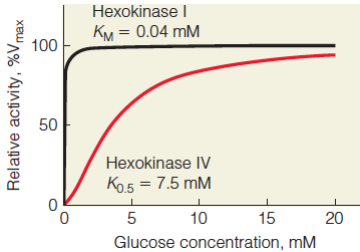
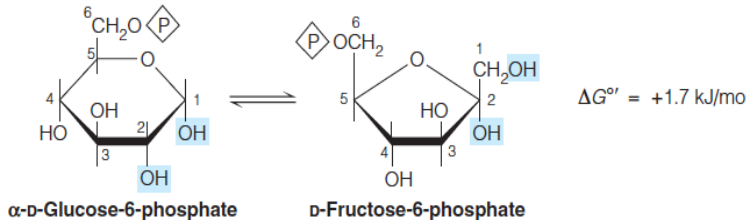
(2).**Oxidative phosphorylation**

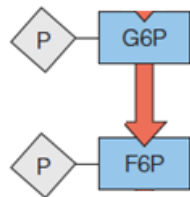
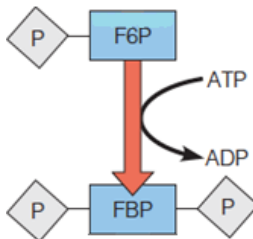
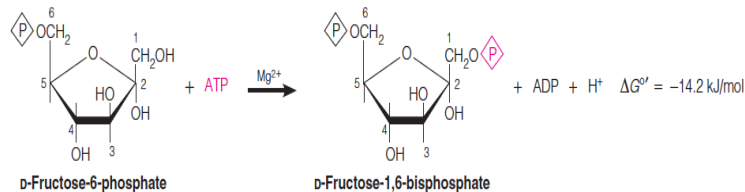
藉由氧化作用產生的質子梯度的能量合成 ATP，不具中間產物。

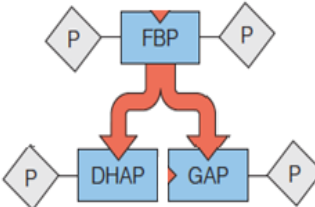
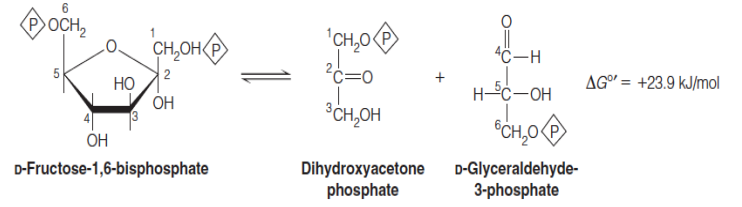
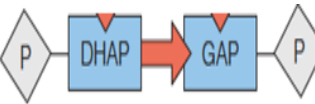
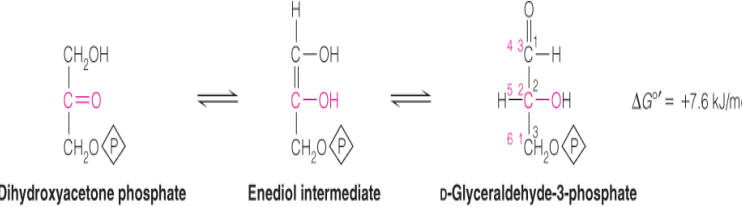
(3).**Photophosphorylation**

藉由光能所產生的質子驅動力來合成 ATP。

13-2.Reactions of Glycolysis

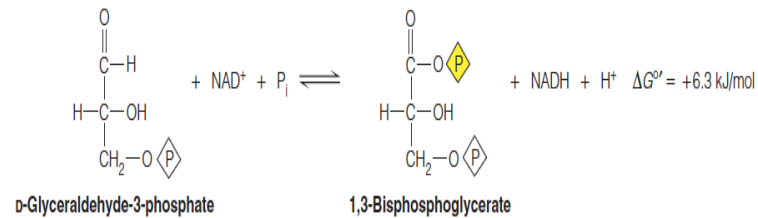
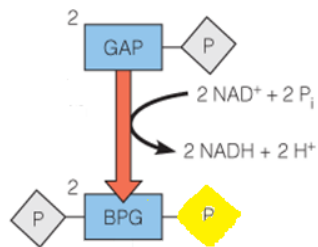
		作用機制	反應式	說明
能量投資階段 (Energy Investment Phase)	Step1	Phosphorylation (磷酸化作用) 第一次的 ATP 投資 	 受質：Glucose → 產物：G6P 參與酵素：Hexokinase (己糖激酶) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mg^{2+} 用於中和 ATP 氧上的負電以便進行親電子基取代(本身 electrophilic)。 2. Hexokinase 因為較寬鬆的專一性(K_M 值對醣類為 0.01~0.1mM)，可和各六碳糖反應。 3. Hexokinase 可被產物 G6P 抑制。 4. Glucose 的磷酸化可使 Glucose 更容易留在細胞中，也使 Glucose 更具有反應活性。 5. Hexokinase 有許多種，它們都是 isoenzymes(不同分子但行相同反應)，其中 I,II,III 由大部分組織所製造，有很低的 K_M 值，但脊椎動物的肝臟的 IV 有很高的 K_M 值(見左圖)，IV 相對於其他型對血糖不敏感，且高 K_M 值可適應個濃度血糖並作利用，所以可調控血糖。
	Step2	Isomerization (異構化作用)	 $\Delta G^{0'} = +1.7 \text{ kJ/mol}$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Isomerization：將某化學物質傳變成另一原子組成相同，但結構不同的物質。如同此步由醛糖→酮糖。 2. 為可逆反應(ΔG 趨近 0)，會產生中間物 Enediol(烯二醇)。

		<p>受質：G6P → 產物：F6P</p> <p>參與酵素：Glucose-6-phosphate isomerase(葡萄糖-6-磷酸異構酶) ※酵素詳細作用機制見課本 p526 中段</p>	<p>3. 反應過程中六號碳產生的羥基會接到二號碳上，產生下列兩個影響：</p> <p>(1).一號碳可立即在 Step3 中被磷酸化</p> <p>(2).形成的對稱結構有利 Step4 切割。</p>
Step3	<p>Phosphorylation (磷酸化作用) 第二次的 ATP 投資</p> 	 <p>受質：F6P → 產物：FBP</p> <p>參與酵素：Phosphofructokinase (磷酸果糖激酶，PFK)</p>	<p>1. 此反應不可逆，因為此步驟為糖解作用受到調控的第一步。反應進行到此步驟才算開始糖解作用，因之前步驟的產物(如 G-6-P)可進行其他反應。</p> <p>※first commitment 命名由來即因為此步驟不會有其他作用方向(確定最後會變成 pyruvate)</p> <p>2. PFK 為 allosteric enzyme(異位酶)，對於細胞能量狀態或 citrate、fatty acid 等中間物的含量很敏感。和 allosteric effector，如 ATP 作用可加強或抑制 PFK。</p> <p>3. 高等植物和部分原核生物有兩種 PFK，一個是 ATP-dependent(此步驟就是)，另外一種使用 pyrophosphate-dependent，其反應可逆，有助於生物在缺乏磷酸鹽和氧氣的地方生存。</p>

Step4	<p>Cleavage(斷裂) 形成兩個三碳磷酸鹽</p> 	 <p>受質：FBP → 產物：DHAP、GAP 參與酵素：Aldolase (醛醇縮酶) ※酵素詳細作用機制見課本 p528 Fig13-5</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 此反應在標準狀態下($\Delta G^0 > 0$)無法進行，但是在細胞內部 $\Delta G < 0$，反應可進行。 2. 若沒有 step2 形成對稱的 F6P 結構，則 Cleavage 沒辦法等分的切成兩個三碳化合物，而是四二分。 3. 為可逆反應。
Step5	<p>Isomerization (異構化作用)</p> 	 <p>受質：DHAP → 產物：GAP 參與酵素：Triose phosphate isomerase (磷酸丙糖異構酶)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 此反應標準狀態不自發，但在細胞內部，因為 GAP 的濃度很低(因為後續步驟會消耗 GAP)，所以有利反應向右進行。 2. 為可逆反應。

Step6

Oxidation and Phosphorylation
(氧化和磷酸化作用)
第一次產生高能物質



受質：GAP → 產物：BPG

參與酵素：*Glyceraldehyde-3-phosphate*

dehydrogenase (3-磷酸甘油醛脫氫酶)

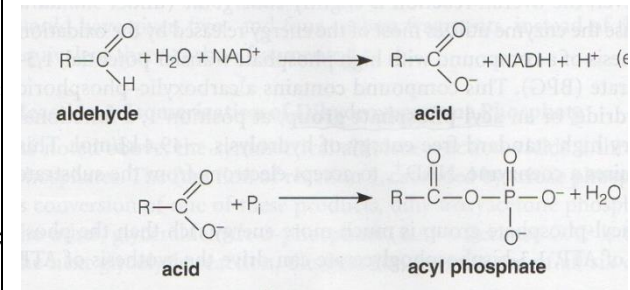
※酵素詳細作用機制見課本 p530 Fig13-6

i.

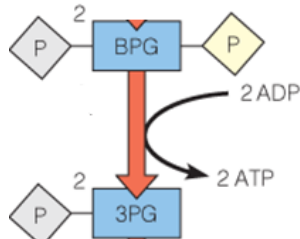
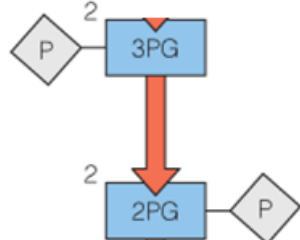
氧化 Exergonic

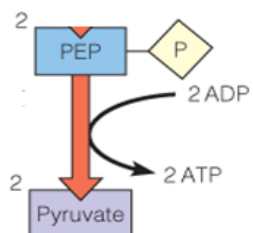
↓
磷酸化 endergonic

1. 為可逆反應。
2. 氧化醛糖、脫氫而使 NAD^+ 轉為 NADH
3. 磷酸化反應產生高能分子 1,3-Biphosphoglycerate(1,3-BPG)
※ 因結構內的兩個磷酸根距離太近而不穩定(COOP 結構具高能量)
4. 磷酸根非來自 **ATP**，而是由體內(細胞質)的無機鹽提供
5. 第一個、也是唯一一個產生 NADH 的步驟
6. 這也是為何重金屬和某些毒(ex:iodoacetate)會抑制 glycolysis，因這些物質會和酵素的 SH 基反應(enzyme 用 SH 基催化)
7. 氧化醛基的能量用於磷酸化，示意如下:



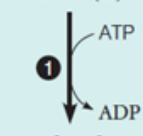

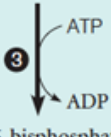


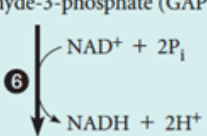
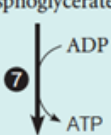

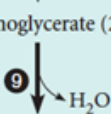
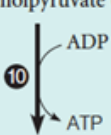
釋出的能量用於脫氫氧化醛基

Step7	<p>Substrate-Level Phosphorylation (第一次受質階層磷酸化) <u>第一次產生 ATP</u></p> 	<div data-bbox="636 261 1375 501">$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{P} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{P} \end{array} + \text{ADP} \xrightleftharpoons{\text{Mg}^{2+}} \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{P} \end{array} + \text{ATP} \quad \Delta G^{\circ'} = -18.8 \text{ kJ/mol}$<p>1,3-Bisphosphoglycerate 3-Phosphoglycerate</p></div> <div data-bbox="636 580 1128 716"><p>受質：BPG → 產物：3PG 參與酵素：Phosphoglycerate kinase (磷酸甘油酸激酶)</p></div>	<p>1. 前一步驟的 Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase 和 Phosphoglycerate kinase 在熱動力學上是成對存在(老師強調)，因此反應式要和前一步合在一起看，$\Delta G < 0$ 且釋放兩個 ATP。</p> <table data-bbox="1420 483 2047 676"><tr><th></th><th>$\Delta G^{\circ'} \text{ (kJ/mol)}$</th></tr><tr><td>glyceraldehyde-3-P + P_i + $\text{NAD}^+ \rightarrow$ 1,3-bisphosphoglycerate + $\text{NADH} + \text{H}^+$</td><td>+6.3</td></tr><tr><td>1,3-bisphosphoglycerate + $\text{ADP} \rightarrow$ 3-phosphoglycerate + ATP</td><td>-18.8</td></tr><tr><td>glyceraldehyde- 3-P + P_i + ADP + $\text{NAD}^+ \rightarrow$ 3-phosphoglycerate + ATP + $\text{NADH} + \text{H}^+$</td><td>$\Delta G^{\circ'}_{\text{sum}} = -12.5$</td></tr></table> <p>2. 3PG 有較低的 Phosphate transfer potential，故需之後步驟將另一磷酸根轉移。</p>		$\Delta G^{\circ'} \text{ (kJ/mol)}$	glyceraldehyde-3-P + P_i + $\text{NAD}^+ \rightarrow$ 1,3-bisphosphoglycerate + $\text{NADH} + \text{H}^+$	+6.3	1,3-bisphosphoglycerate + $\text{ADP} \rightarrow$ 3-phosphoglycerate + ATP	-18.8	glyceraldehyde- 3-P + P_i + ADP + $\text{NAD}^+ \rightarrow$ 3-phosphoglycerate + ATP + $\text{NADH} + \text{H}^+$	$\Delta G^{\circ'}_{\text{sum}} = -12.5$
	$\Delta G^{\circ'} \text{ (kJ/mol)}$										
glyceraldehyde-3-P + P_i + $\text{NAD}^+ \rightarrow$ 1,3-bisphosphoglycerate + $\text{NADH} + \text{H}^+$	+6.3										
1,3-bisphosphoglycerate + $\text{ADP} \rightarrow$ 3-phosphoglycerate + ATP	-18.8										
glyceraldehyde- 3-P + P_i + ADP + $\text{NAD}^+ \rightarrow$ 3-phosphoglycerate + ATP + $\text{NADH} + \text{H}^+$	$\Delta G^{\circ'}_{\text{sum}} = -12.5$										
Step8	<p>Isomerization (異構化作用) <u>為下次合成高能物質做準備</u></p> 	<div data-bbox="636 812 1375 1035">$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{P} \end{array} \xrightleftharpoons{\text{Mg}^{2+}} \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{P} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array} \quad \Delta G^{\circ'} = +4.4 \text{ kJ/mol}$<p>3-Phosphoglycerate 2-Phosphoglycerate</p></div> <div data-bbox="636 1091 1128 1227"><p>受質：3PG → 產物：2PG 參與酵素：Phosphoglycerate mutase (磷酸甘油酸變位酶)</p></div>	<p>1. 在細胞內，此反應$\Delta G < 0$可自發(原先大於0，但3PG濃度大於2PG，正向大於逆向)。</p> <p>2. 磷酸根由三號碳移轉到二號碳。此步的目的在於使 Phosphate transfer potential 低的3PG轉變為高的2PG。</p> <p>3. 反應機轉→共價催化 covalent catalysis</p> <div data-bbox="1599 1091 1977 1139" style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"><p>3-PG → 2,3-BPG → 2-PG</p></div> <p>Phosphoglycerate mutase 的活化位 Phosphohistidine 轉移其磷酸根至 3-PG 之 C2 形成 2,3-BPG，再將 2,3-BPG 之 C3 上的磷酸根轉回 His。</p>								



4. PKLR 轉譯出兩種 PK-L 和 PK-R 這兩者主要在肝臟和紅血球中，受到高濃度 ATP 抑制調控，其去磷酸化的活性較磷酸化的活性高。
5. PKM₂ 轉譯出 PK-M₂ 和 PK-M₁，PK-M₁ 在肌肉、大腦等已分化的組織中由 F-1,6-BP 做 allosteric activation 的活化，也就是說 PK-M₁ 是常處於活化狀態，PK-M₂ 是在胚胎和癌細胞中為主
6. 缺少 PK-R 的遺傳疾病會造成血液中的糖解中間產物濃度升高(ex:2,3-BGP)，因而降低血紅素對氧的親和力。

TABLE 13.1 Summary of glycolysis

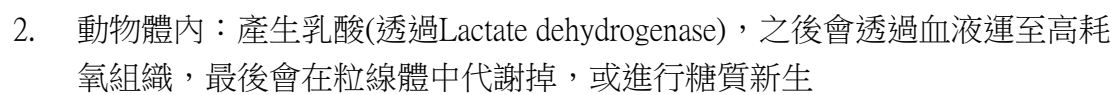
Reaction	Enzyme	ATP yield	$\Delta G^{\circ'}$	ΔG
Glucose (G)				
 Glucose (G) $\xrightarrow[\text{ADP}]{\text{ATP}}$ Glucose-6-phosphate (G6P)	HK	-1	-16.7	-33.5
Glucose-6-phosphate (G6P)				
 Glucose-6-phosphate (G6P) \rightarrow Fructose-6-phosphate (F6P)	PGI		+1.7	-2.5
Fructose-6-phosphate (F6P)				
 Fructose-6-phosphate (F6P) $\xrightarrow[\text{ADP}]{\text{ATP}}$ Fructose-1,6-bisphosphate (FBP)	PFK	-1	-14.2	-22.2
Fructose-1,6-bisphosphate (FBP)				
 Fructose-1,6-bisphosphate (FBP) \rightarrow Glyceraldehyde-3-phosphate (GAP) + dihydroxyacetone phosphate (DHAP)	ALD		+23.9	-1.3
Glyceraldehyde-3-phosphate (GAP) + dihydroxyacetone phosphate (DHAP)				
 Glyceraldehyde-3-phosphate (GAP) + dihydroxyacetone phosphate (DHAP) \rightarrow Two glyceraldehyde-3-phosphate (GAP)	TPI		+7.6	-0
Two glyceraldehyde-3-phosphate (GAP)				
 Two glyceraldehyde-3-phosphate (GAP) $\xrightarrow[\text{NADH} + 2\text{H}^+]{\text{NAD}^+ + 2\text{P}_i}$ 1,3-Bisphosphoglycerate (BPG)	GAPDH		+6.3 (+12.6)	-1.7 (-3.4)
1,3-Bisphosphoglycerate (BPG)				
 1,3-Bisphosphoglycerate (BPG) $\xrightarrow[\text{ATP}]{\text{ADP}}$ 3-Phosphoglycerate (3PG)	PGK	+1 (+2)	-18.8 (-37.6)	-0
3-Phosphoglycerate (3PG)				
 3-Phosphoglycerate (3PG) \rightarrow 2-Phosphoglycerate (2PG)	PGM		+4.4 (+8.8)	-0
2-Phosphoglycerate (2PG)				
 2-Phosphoglycerate (2PG) $\xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}}$ Phosphoenolpyruvate (PEP)	ENO		-3.2 (-6.4)	-3.3 (-6.6)
Phosphoenolpyruvate (PEP)				
 Phosphoenolpyruvate (PEP) $\xrightarrow[\text{ATP}]{\text{ADP}}$ Pyruvate (Pyr)	PK	+1 (+2)	31.4(-62.8)	-16.7(-33.4)
Pyruvate (Pyr)				
Net: Glucose + 2ADP + 2P _i + 2NAD ⁺ \rightarrow 2 pyruvate + 2ATP + 2NADH + 2H ⁺ + 2H ₂ O				
		+2	-83.1	-102.9

※ 老師說，多注意紅字者，代表可以被調控的反應。可以發現都是低自由能而且為不可逆反應，反應自身向右的特性使得在調控上會更有效率。

1. 酵母菌：產生酒精(ethanol)和二氧化碳CO₂

步驟：

- (1) 丙酮酸藉由pyruvate decarboxylase轉化為乙醛，並產生CO₂
- (2) 乙醛藉由alcohol dehydrogenase轉化為乙醇，產生NAD⁺



The diagram illustrates the Cori cycle, a metabolic pathway involving the transport of lactate between skeletal muscle and the liver. The cycle is divided into three regions: Skeletal Muscle (yellow background), Blood (pink background), and Liver (orange background).

Skeletal Muscle (Left):

- Glucose:** Can be converted to Glycogen or enter glycolysis.
- Glycolysis:** Glucose is converted to 2 Pyruvate, producing 2 ATP and NADH. NAD⁺ is consumed in this process.
- Lactate Dehydrogenase:** 2 Pyruvate is converted to 2 Lactate, consuming NADH and producing NAD⁺.
- Transport:** 2 Lactate is transported through the Blood to the Liver.

Liver (Right):

- Lactate Dehydrogenase:** 2 Lactate is converted back to 2 Pyruvate, consuming NAD⁺ and producing NADH.
- Gluconeogenesis:** 2 Pyruvate is converted back to Glucose, consuming 6 ATP and NADH. NAD⁺ is consumed in this process.
- Transport:** Glucose is transported through the Blood back to the Skeletal Muscle.

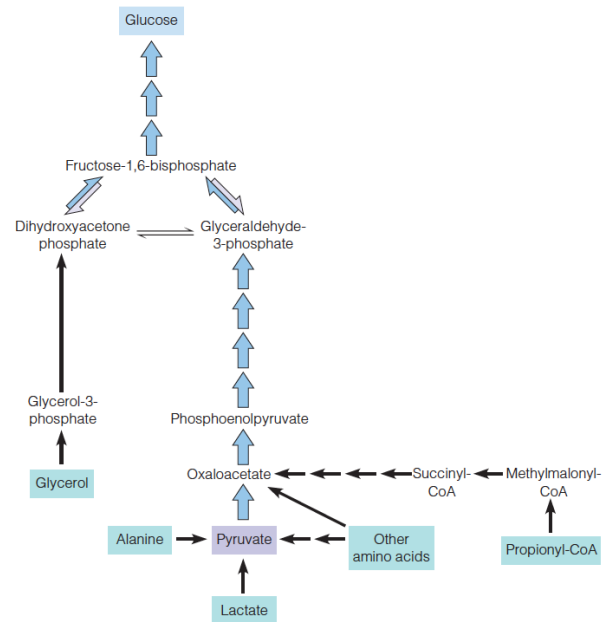
14.3 Gluconeogenesis(糖質新生):

Gluconeogenesis概念

1. 動物無法將脂肪轉化成醣類

2. 乳酸、丙酮酸、生醣性的胺基酸(可被轉化為醣類的胺基酸)、3-磷酸、TG(甘油三脂)

3. 比較重要的起始點 lactate, alanine, glycerol, and Propionate 需留意。



Gluconeogenesis 過程

1. Pyruvate 變為 Glucose，此反應為糖解的逆反應大致上可分為十個小步驟。

2. 酵素：

在糖質新生的反應中，一般而言大多都可以藉由原先糖解作用的逆反應進行，其中有第一、三、十步驟，因為其 G 值太大(>0)，使得其反應需要酵素且需要能量。

1. 第一 bypass(第十步驟逆反應): Pyruvate carboxylase 和 PEPCK

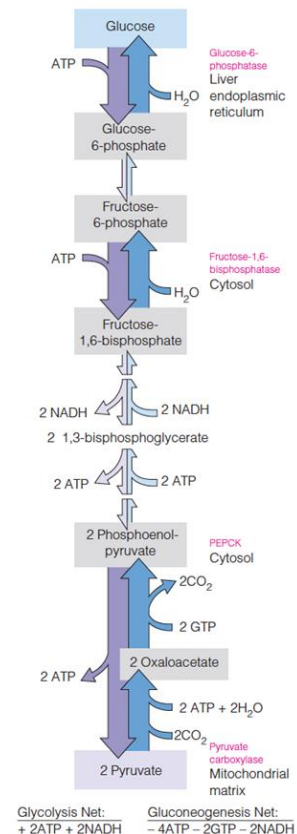
- (1) 先利用 Pyruvate carboxylase 將 Pyruvate 與碳酸氫根反應，合成 Oxaloacetate(耗去一 ATP)
- (2) 因為合成 PEP 的 enzyme 位於細胞質中(Oxaloacetate 是 TCA cycle 的一中間物，常位於粒線體中，細胞膜上恰無運輸 Oxaloacetate 的蛋白)，所以 Oxaloacetate 須先轉換成 Malate 運輸，在細胞質中轉換回 Oxaloacetate 後繼續反應
- (3) Oxaloacetate 經由 Phosphoenolpyruvate carboxylase(PEPCK)轉換形成 PEP

2. 第二 bypass(第三步驟逆反應): fructose-1,6-bisphosphatase.

原先 glycolysis 中須接受來自 ATP 的磷酸，造成此一反應不可逆。但在此一 enzyme 作用下可使磷酸水解

3. 第三 bypass(第一步驟逆反應): *glucose-6-phosphatase*

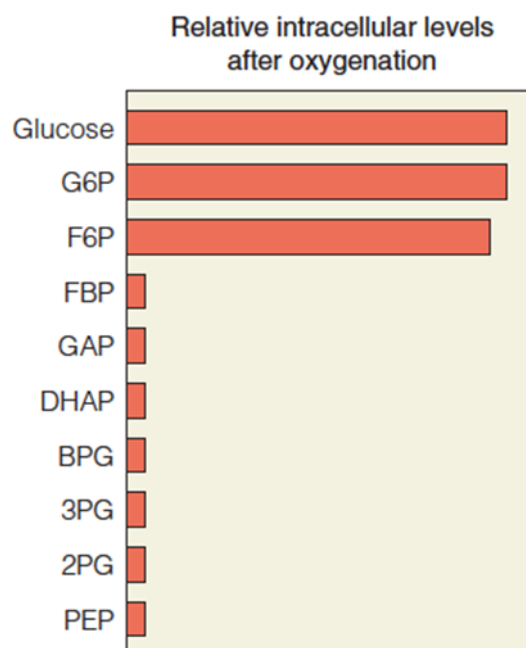
高自由能值($\Delta G > 0$)與 ATP 的磷酸造成此反應不可逆，但在此一 enzyme 作用下可水解磷酸。



14.4 Gluconeogenesis(糖質新生)和Glycolysis(糖解作用)的共同調節

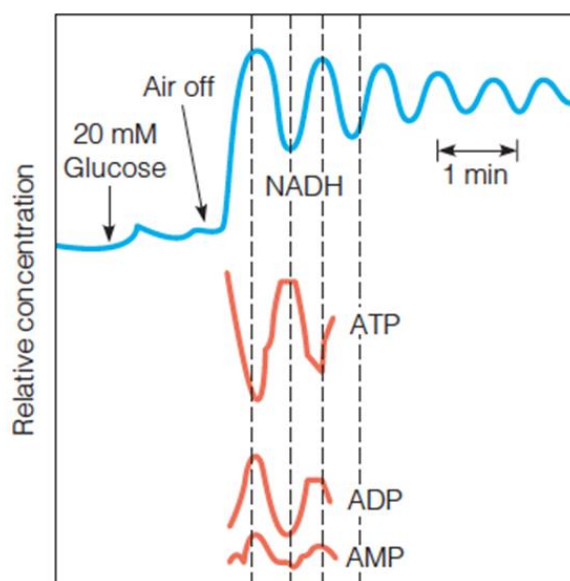
(1) Pasteur效應

- 由Louis Pasteur發現，當將厭氧性的酵母菌(anaerobic yeast)暴露於空氣時，Glucose的使用量大幅的下降
- 因為氧氣的存在，glycolysis遭到抑制。在生物學上來說，這非常合理，因為完全氧化可以得到比glycolysis所產生更多的能量。
- 事實上，在厭氧性細胞引入氧氣後，所有在F6P(Fructose-1,6-bisphosphate)之後的中間產物量都下降了，之前的則反之。



2. 糖解作用中間產物量的振盪 (Oscillation)

- 在厭氧性細胞引入氧氣後，中間產物的量並非維持不變，而是有週期性的變動。
- 這些變化，是使用450nm的螢光，照射酵母菌懸浮液所觀察出來的。
- 主要觀察物為NADH，這種振幅是回饋機制的一種常見特色。當NADH量上升時，NAD⁺的量便會下降，此時glycolysis是啟動的，NADH生產的量大於被使用的量。



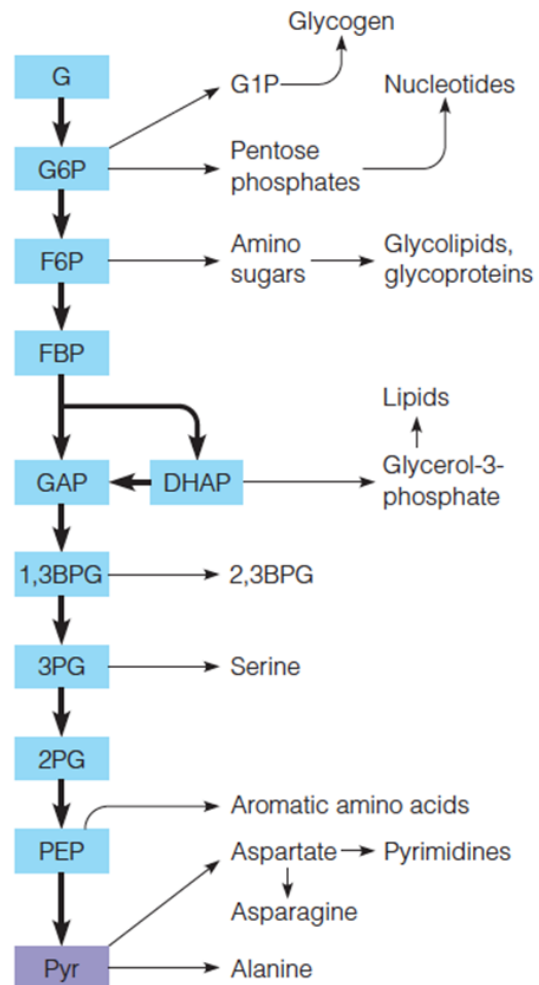
假定此時，某一種調節性物質的量也在增加，當累積至足夠濃度時，NADH的量便開始下降。

- 當試著用相同方法測定其他中間產物時，也可以得到類似的結果。

- glycolysis的調節對於生理運作是相當重要的，因為其過程中所產出的一些中間產物，是用於合成膜和胺基酸等物質的前驅物。

- gluconeogenesis的調節對於生理運作也是非常重要，因為雖然其他器官可用各種方法獲得能量，中樞神經系統的正常運作卻只能仰賴血液中穩定的葡萄糖濃度。

- gluconeogenesis的調節，主要是藉由攝食。當攝取了大量的碳水化合物，糖解作用的速率便下降；相反地，當挨餓或是攝取了缺乏碳水化合物的食物時，其速率便上升。



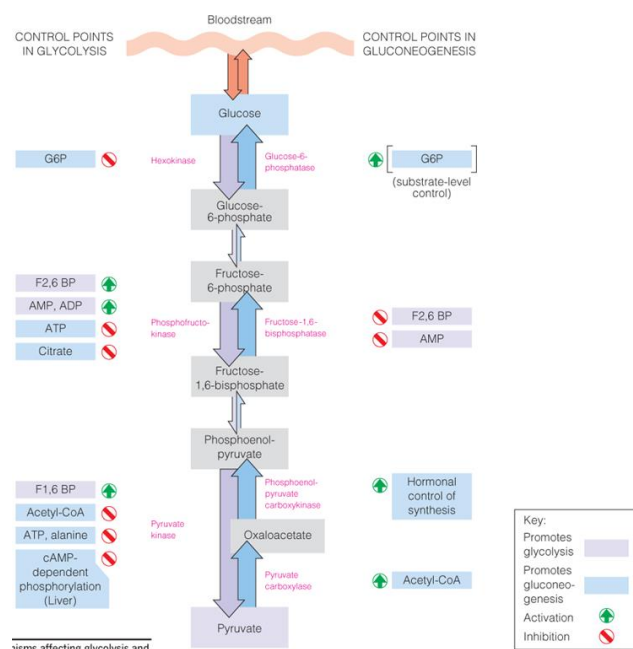
3. Gluconeogenesis(糖質新生)和 Glycolysis(糖解作用)的互補調節(Reciprocal regulation)

- 由於這兩個反應的作用是相反的，他們本身應該是相互調節的。

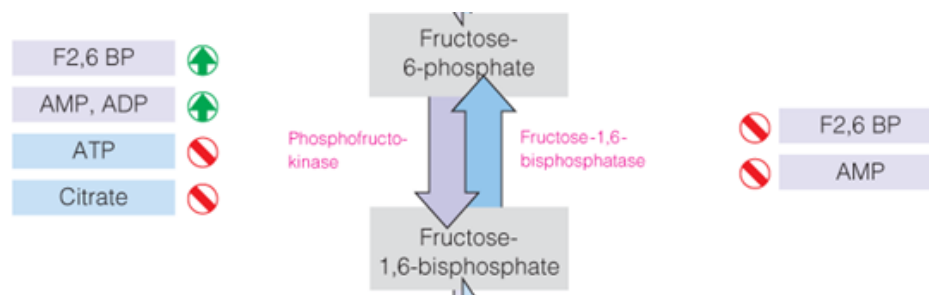
- 這種調節和adenylate energy charge有關，當energy charge過低時，glycolysis被促進，而 gluconeogenesis被抑制；當energy charge過高時，則反之。

- glycolysis的調節時機主要是在 hexokinase、phosphofructokinase和 pyruvate kinase這三個酵素作用的反應。

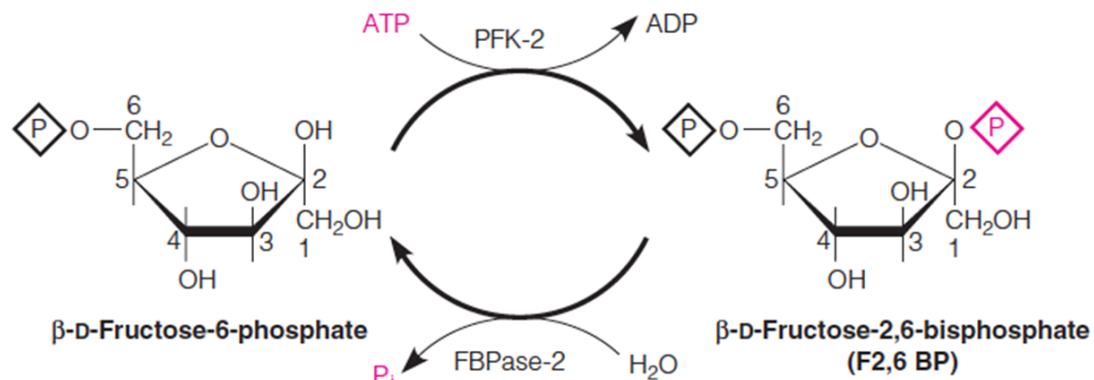
- gluconeogenesis的調節時機主要是在 glucose-6-phosphatase、fructose-1,6-bisphosphatase和 pyruvate carboxylase及 phosphoenolpyruvate carboxykinase 作用的反應。



4. FBP cycle(Fructose-1,6-bisphosphatase substrate cycle)的調節



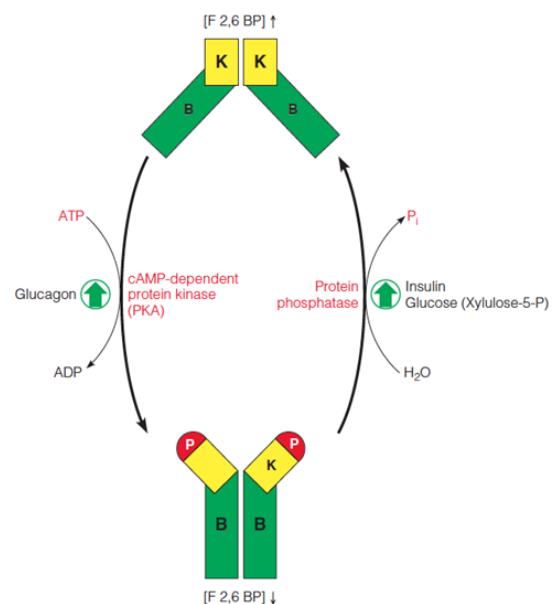
- AMP和ADP以及Fructose-2,6-bisphosphate都可活化phosphofructokinase(PFK-1)
- ATP和Citrate(檸檬酸)則對於phosphofructokinase是抑制性的
- Fructose-2,6-bisphosphate也可用於調節gluconeogenesis，但是作用卻是抑制性的。



- Fructose-2,6-bisphosphate的產生和消耗與PFK-2和FBPase-2這兩個酵素有關，但這兩個酵素其實是位在同一个蛋白質上的不同位置。磷酸化與否，造成構型的改變，決定兩個Domain中何者活性上升而得以作用。在哺乳類動物體中，有幾個不同組織中，都有類似的酵素，但是他們是四個不同基因轉譯而來，各自的調節特性也因組織所需而異。

• 這個蛋白質的磷酸化，是由cyclic AMP-dependent protein kinase(PKA)所催化，Glucagon是主要造成cAMP在肝細胞濃度上升的激素(間接活化PKA)。去磷酸化，則是由一些特定的protein phosphatase所催化，insulin對於去磷酸化也是促進性的，但傳訊路徑仍未知。

- 當glucagon和細胞膜上的receptor結合，會啟動cAMP cascade並活化PKA，促成這個PFK/FBPase-2酵素的磷酸化。使得FBPase-2部分的Domain活化，造成Fructose-2,6-bisphosphate被消耗。最後，



PFK-1的活性因此不會被提高，glycolysis無法順利進行，進而促成gluconeogenesis的進行。

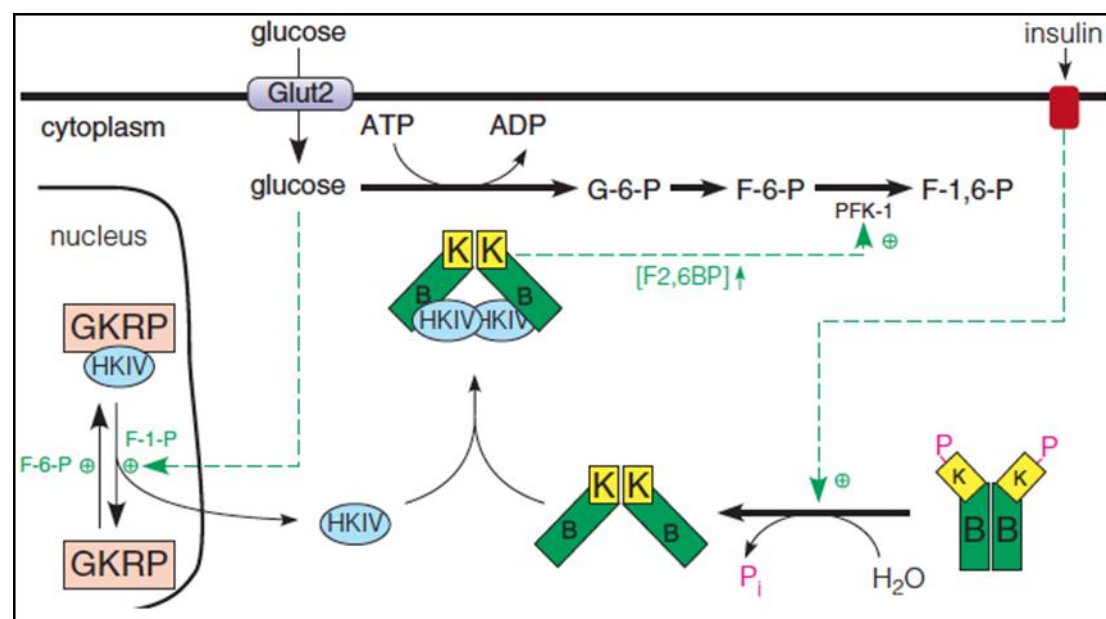
- 和肝細胞相反地，在心臟中，磷酸化促使PFK-2活化，催化酵素為AMP-activated protein kinase(AMPK)和protein kinase B(PKB,又名Akt)；至於在骨骼肌中，決定PFK/FBPase-2酵素活化的不是磷酸化與否，而是由Fructose-6-phosphate(F6P)在細胞中濃度所決定。當F6P濃度高時，PFK-2便得到活化。

5.Hexokinase substrate cycle(Glucose-6-Phosphatase substrate Cycle)的調節

- **hexokinase isozyme IV (HKIV)**是由**protein-protein interactions**機制所調節。當血糖濃度低時，HKIV和glucokinase regulatory protein(GKRP)在細胞核中結合，抑制glycolysis。至於血糖濃度高時，F-1-P和其前驅物(fructose和sorbitol)會促使HKIV和GKRP的分離。

- 當HKIV在細胞質中時，會和未磷酸化的PFK/FBPase-2結合而活化，促使glycolysis的進行。

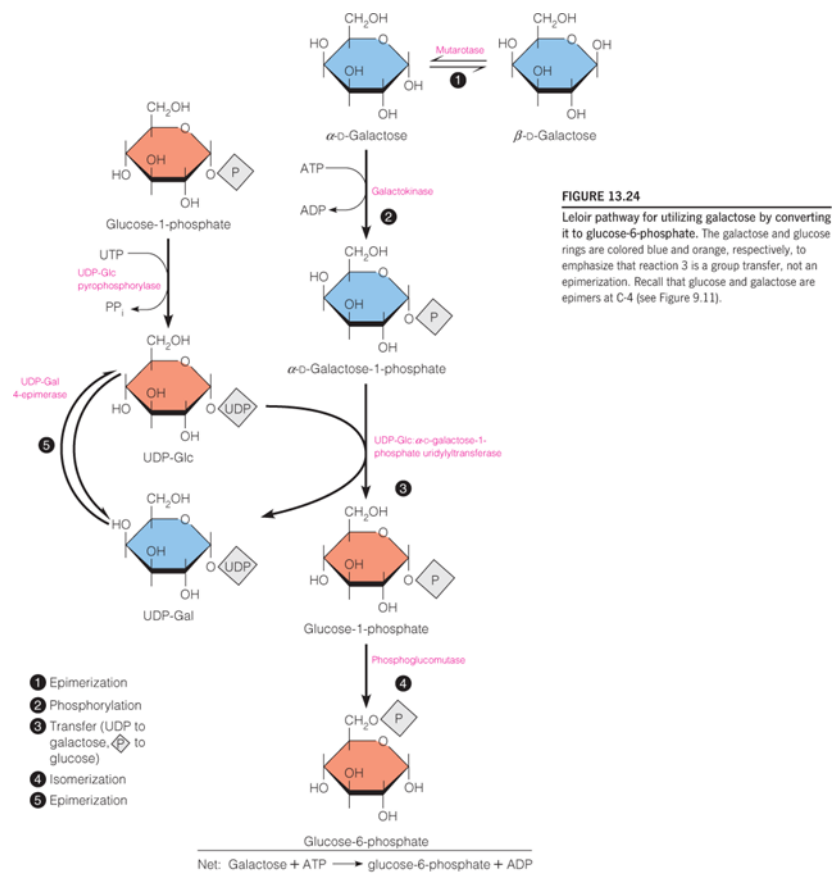
Insulin binding to its plasma membrane receptor stimulates dephosphorylation of PFK-2/FBPase-2. Glut2, plasma membrane glucose transporter.



6.其他醣類進入糖解路徑(Glycolytic pathway)的方法

• Galactose

透過Leloir pathway，galactose轉變為glucose-6-phosphate



Copyright © 2013 Pearson Canada Inc.

- galactosemia是人體體內無法代謝galactose，而導致堆積於血管和組織中的疾病。
- 在食物中最多的雙醣是果糖、蔗糖和乳糖，是由小腸細胞水解成六碳單醣。