

## 第十四章 糖异生作用与糖原代谢

① 糖原降解

② 糖原合成

③ 糖异生

## 一. 糖原的降解

▲ 糖原: 由 $\alpha$ -葡萄糖聚合而成, 有分支的大分子物质.

以球形的糖原粒形式出现在肌肉和肝脏细胞中.

糖原粒含有糖原合成及降解的酶以及调节这些反应的蛋白质.

▲ 糖原分支众多的意义:

每个糖原分子含有一个还原性末端, 而在每个分支上都有一个非还原性末端.

糖原的降解与合成都有序地发生在非还原性末端.

因此, 糖原高度分支的结构极大地增加了糖原降解与合成的作用点, 有利于提高糖原降解与合成的速度.

{ 葡萄糖之间以  $\alpha$ -1,4-糖苷键聚合.  
在分支点上以  $\alpha$ -1,6-糖苷键形成分支.

## (一) 糖原磷酸化酶 催化糖原降解 (磷酸解)

1. 作用部位:  $\alpha$ -1,4-糖苷键

2. 过程: 从糖原非还原性末端开始.

连续进行, 直至离分支点4~5个残基处.

糖链  $\xrightarrow[\text{糖原磷酸化酶}]{P_i}$   $G1-1-P$  + 缩短一个糖基的糖原链.

3. 能量上有利,  $\Delta G' < 0$ . (节能: 肌肉中G1进入糖酵解消耗ATP)

## 4. 酶的结构及作用机制

(1) 由两个相同亚基组成的二聚体.

每个亚基均有一个大的N-端结构域和一个小的C-端结构域.

(2) 该酶需要磷酸吡哆醛(PLP)

(二) **糖原脱支酶**

转移酶活性  
2-1,6-糖苷酶活性

## 1. 转移酶活性

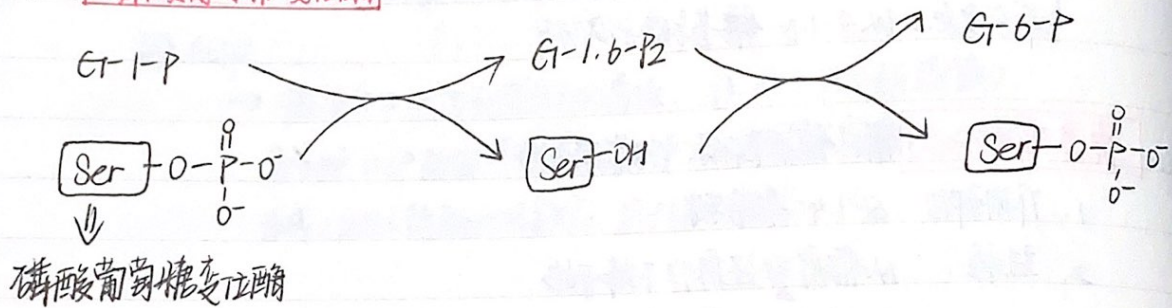
从糖原极限分支点上催化转移 2-1,4-糖苷键连接的 三糖单位 至另一个分支的非还原性末端上。

## 2. 2-1,6-糖苷酶活性

水解以 2-1,6-糖苷键同主链连接的一个糖残基。

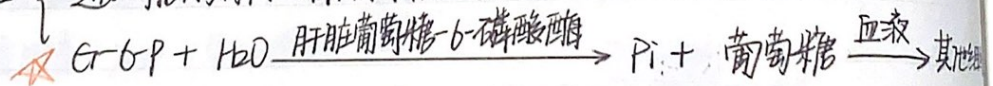
(10%)

产生葡萄糖和已脱支的糖链。

(三) **磷酸葡萄糖变位酶**★ G-6-P 的去向

① 肌肉组织：进入糖酵解，产生肌肉收缩所需的能量。

② 肝脏：进入糖酵解、磷酸戊糖途径。

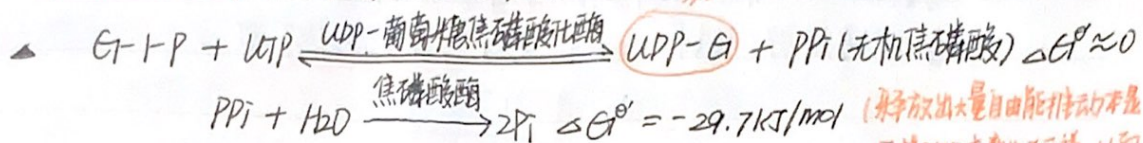




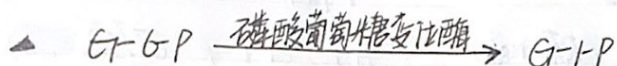
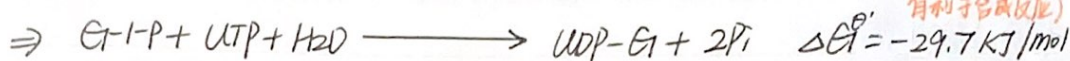
## 二. 糖原的合成

(一) UDP-葡萄糖 是糖基转移的活化形式。

糖原合成时糖基的供体。



(释放大量自由能推动不是可逆的反应变为不可逆, 从而有利于合成反应)

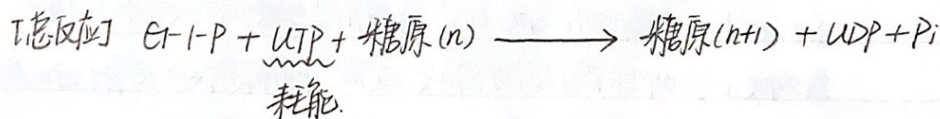
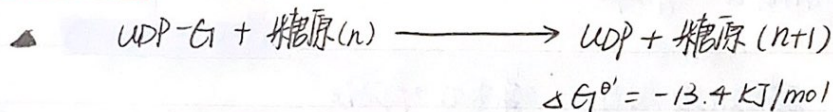


(C-1 攻击非还原性末端残基的 C-4 醇羟基以形成  $\alpha$ -1,4-糖苷键)

★ 糖核苷酸 (NDP-G) 提供许多与酶非共价相互作用的基团, 这些相互作用可以为酶的催化反应提供结合能。

核苷酸基是一种非常好的离去基团, 激活核苷酸基连接的糖碳, 促进亲核攻击。

(二) 糖原合酶 催化糖原合成



### ★ 引物

① 糖原蛋白 作为引物与第一个葡萄糖基连接。

→ 由 酪氨酸葡萄糖基转移酶 催化把一个葡萄糖基结合到糖原蛋白 194 位 Tyr 残基的 -OH 上。

② UDP-G 继续提供糖基, 糖原蛋白自身催化连续添加 7 个或更多糖基, 使糖链延伸形成引物。

③ 糖原合酶 从这一点开始糖原的合成。

(三) 糖原分支的产生 **分支酶**淀粉- $(1,4 \rightarrow 1,6)$ -转葡萄糖基酶.分支酶催化从糖链的非还原性末端转移7个残基至同一糖链或另一糖原链的糖残基C-6位上, 形成一个 $\alpha$ -1,6-糖苷键.

## 三. 糖原代谢的调节

## (一) 别构调节

糖原磷酸化酶

激活

AMP (无活性R态)

抑制

ATP; G-6-P (低活性T态)

糖原合酶

ATP; G-6-P

## ★ (二) 共价修饰调节

**糖原磷酸化酶 磷酸化有活性**

## 1. 糖原磷酸化酶

每个亚基第14位Ser残基

磷酸化酶 b: 低活性  
磷酸化酶 a: 有活性

 $\Rightarrow$  共价修饰机制: "转换酶"b  $\rightarrow$  a: 磷酸化酶激活酶 磷酸化  $\rightarrow$  高活性

Ser14残基的磷酸化引起糖原磷酸化酶三级和四级结构发生变化.

这种变化与AMP结合引起的构象变化类似, 因而使T  $\leftrightarrow$  R有利于R态.a  $\rightarrow$  b: 磷酸酶 去磷酸化  $\rightarrow$  低活性

a去磷酸化变成b.

 $\sim$  的共价修饰受肾上腺素和胰高血糖素级联控制.

## 2. 肌糖原合酶

**糖原合酶 去磷酸化有活性**

b: 去磷酸化, 有活性  
a: 磷酸化, 低活性.

涉及的酶同上.

▲ 共价修饰的相互转换受激素控制: 肾上腺素、胰高血糖素、胰岛素.



#### 四. 糖异生作用

基本路线: 丙酮酸 → 葡萄糖

定义: 由非糖物质经酶促转变成葡萄糖的过程。

##### (一) 糖异生作用的前体

丙酮酸、乳酸、柠檬酸循环所有中间物、大多数氨基酸。

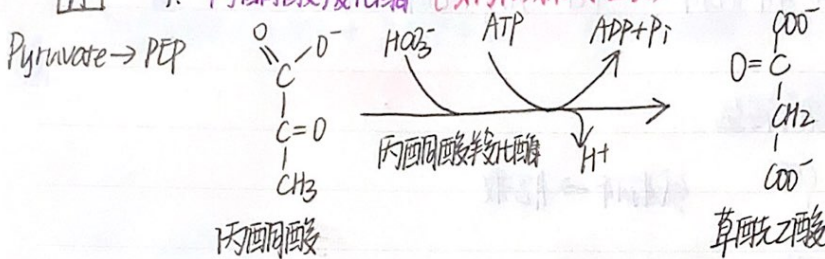
丙酮酸  $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{COOH}$  必须转变为草酰乙酸  $\text{O}=\text{C}-\text{COO}^-$  才能进入糖异生。  
 $\text{CH}_2-\text{COOH}$

##### (二) 糖异生的主要场所

肝 (90%)、肾 (10%)

##### (三) 糖异生作用途径

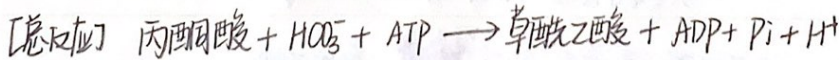
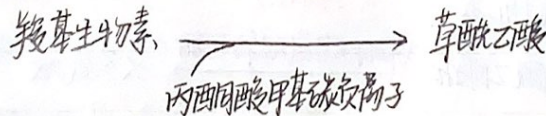
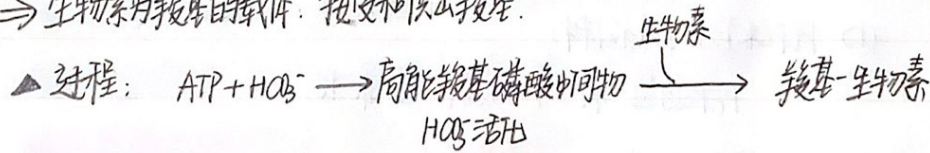
###### [A] 1. 丙酮酸羧化酶 (只存在于线粒体基质)



▲ 丙酮酸羧化酶为4个相同亚基组成的一种4聚体蛋白。

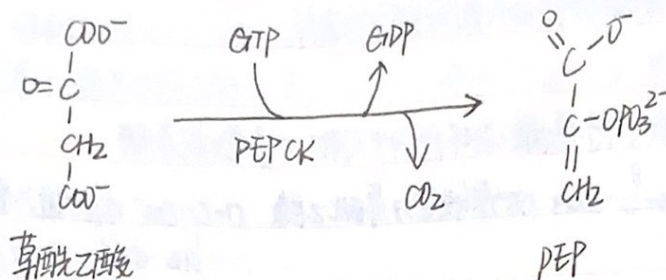
每个亚基结合一个生物素 (属于维生素B类物质)。

⇒ 生物素为羧基的载体。接受和供出羧基。



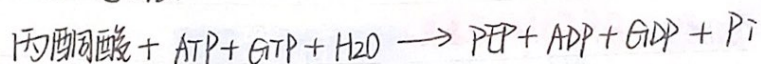
注: 乙酰 CoA 累积时, 别构激活丙酮酸羧化酶。

## 2. 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK)

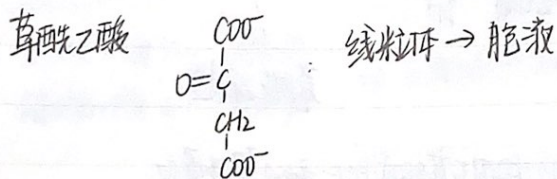


▲  $\text{CO}_2$  和生物素促进依赖于ATP的活化反应。

"迂回途径"总反应:



## B 糖异生作用的代谢物跨膜转运



1. 乳酸为起始物 (胞液中乳酸经乳酸脱氢酶转变为丙酮酸, 并产生NADH)

(1) PEPCK存在于线粒体中:

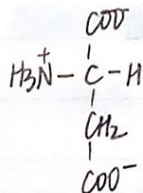
PEP通过一种三羧酸载体进入胞液。

(2) PEPCK存在于胞液: (天冬氨酸)

(线粒体) 草酰乙酸  $\xrightarrow{\text{线粒体天冬氨酸转氨酶}}$  天冬氨酸

天冬氨酸经线粒体内膜上载体转运至胞液。

(胞液) 天冬氨酸  $\xrightarrow{\text{胞液天冬氨酸转氨酶}}$  草酰乙酸





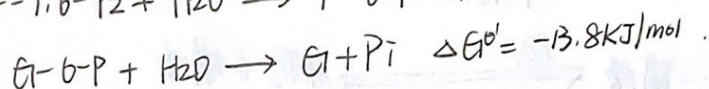
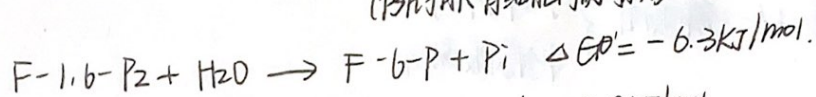
## 2. 丙酮酸为起始物. (苹果酸)

线粒体中草酰乙酸在**苹果酸脱氢酶**催化下, 利用基质中NADH将其还原为**苹果酸**.

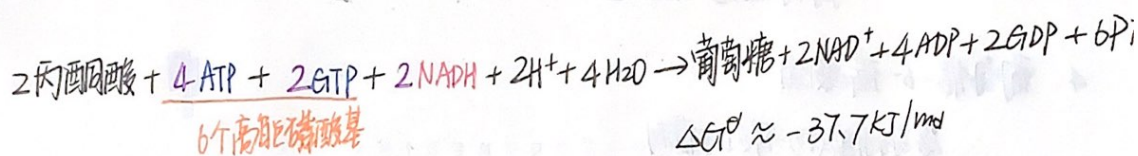
苹果酸被转运进入胞质, 在**胞质苹果酸脱氢酶**催化下, 重新生成草酰乙酸与NADH.

[C] 糖异生作用需要**果糖-1,6-二磷酸酶**和**葡萄糖-6-磷酸酶**.

(存在于肝、肾细胞内质网膜)



## (四) 糖异生作用时的能量消耗



## (五) Cori循环.

肌肉剧烈运动时, 无充足 $O_2$ 使糖酵解产生的NADH经有氧呼吸转变为 $NAD^+$ . 因此, 产生的NADH在**乳酸脱氢酶**催化下, 使丙酮酸还原为**乳酸**, 同时生成的 $NAD^+$ 促进糖酵解继续进行. **乳酸**从肌肉转运至肝脏, 在**肝脏型乳酸脱氢酶同工酶**催化下, 使丙酮酸重新生成.

丙酮酸在肝脏中经糖异生作用转变为**葡萄糖**, 输出至肌肉, 肌肉收缩产生**乳酸**, 如此循环往复.

## 五. 糖异生的调节

### 糖异生与糖酵解: 交互调节

1. 乙酰CoA是糖异生作用的重要促进剂

乙酰CoA  $\left\{ \begin{array}{l} \text{激活: 丙酮酸羧化酶} \\ \text{抑制: 丙酮酸脱氢酶、丙酮酸脱羧酶} \end{array} \right.$

2. 果糖-1,6-二磷酸酶  $\left\{ \begin{array}{l} \text{AMP抑制} \\ \text{柠檬酸激活} \end{array} \right.$

3. 果糖-2,6-二磷酸  $\xrightleftharpoons[\text{PFK-2}]{\text{FBPase-2}}$  果糖-6-磷酸.

Fru-6-P  $\left\{ \begin{array}{l} \text{别构抑制 FBPase-2} \\ \text{别构激活 PFK-2} \end{array} \right.$

4. 葡萄糖-6-磷酸酶

受可利用底物浓度的控制

OUR STORY BEGINS  
我們的故事開始

## 5. 底物循环

仅在 Fru-1,6-P<sub>2</sub>处在相当高的水平时出现.

