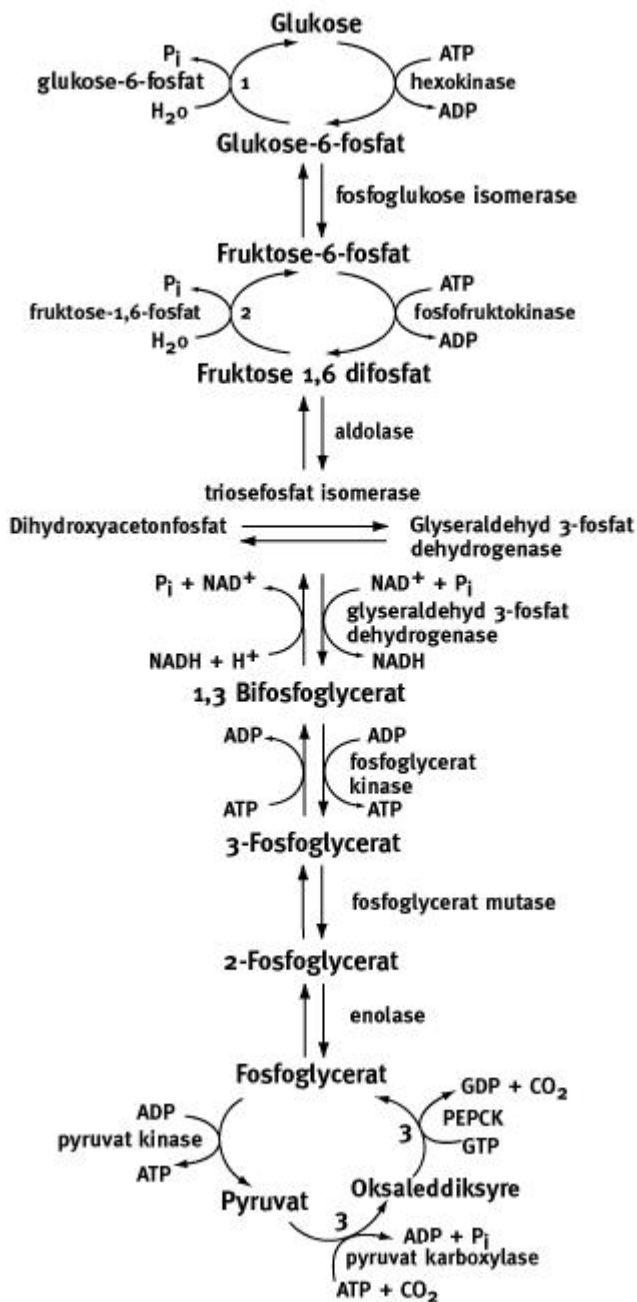


Generation of ATP from Glucose: Glycolysis

(kilde: www.aqualex.org/.../metabolism.html)



aldolase.

5. Dihydroxy-acetonefosfat (DHAP) isomeriseres til glycerolaldehyd-3-fosfat (begge er triose fosfat).

6. Glycerolaldehyd-3-fosfat fosforyleres til 1,3-bifosfoglycerat ved hjælp af uorganisk fosfat og overfører 2 H til NAD som reduceres til NADH₂ af glycerolaldehyd-3-fosfat dehydrogenase, som giver elektroner videre til membranbundet FAD-holdig glycerol-3-fosfat dehydrogenase, der donerer elektroner til CoQ i elektrontransportkæden.

Glykolyzen foregår i cytosolen og genererer

NADH. Fordi cytosolisk NADH kan ikke komme ind pga. den indre mitokondriemembranen, bliver elektroner overført over til

elektrontransportkæden enten via malate-aspartate shuttle eller glycerol-3-fosfat shuttle. Pyruvate (3-kulstof) bliver fuldstændige oxideret til CO₂ af pyruvate dehydrogenase og TCA cyklus og laver ca. 30 til 32 mol ATP pr. mol glukose. Ved anaerobe glykolyse, laktat dehydrogenase oxiderer NADH og reducerer Pyruvate til laktat. Her dannes 2 mol af ATP pr. mol glukose. Glykolyse kan generere ATP med O₂ eller uden O₂ fra substrat-level fosforylation.

Der er 10 reaktioner:

1. Fosforylering af glukose til glukose-6-fosfat af hexokinase.

2. Omlægges til fruktose-6-fosfat af fosfoglukose isomerase.

3. Fosforylering af fruktose-6-fosfat til fruktose-1,6-difosfat af fosfofruktokinase-1 (hæmmet af ATP og aktiveret af AMP). Vigtigt da den er første kinase der lader glykolyzen køre videre. (Glukose-6-fosfat kan også komme fra leveren)

4. Fruktose-1,6-difosfat spaltes til glycerolaldehyd-3-fosfat og dihydroxy-acetonefosfat af kløvning ved

7. 1,3-bisfosfatglycerat afgiver 1 fosfat til ADP og der dannes 3-fosfoglycerat og ATP ved hjælp af 3-fosfoglycerat kinase (substrat-level fosforylation).

8. 3-fosfatglycerat omløjres til 2-fosfatglycerat ved hjælp af enzymet fosfoglyceromutase.

9. 2-fosfatglycerat omdannes til fosfatenolpyruvat ved fraspaltning af vand.

10. Fosfoenolpyruvat omløjres til pyruvat ved at afgive fosfat til ADP ved hjælp af pyruvate kinase.

Netto reaktion:



Pyruvate molekylerne indeholder 4 H mindre end molekylet glukose, de er dannet fra. De manglende H'er er bundet til 2 molekyler NADH_2 . Nettoresultatet er, at der dannes 2 ATP-molekyler og 2 reducerede NADH_2 (reducerede nicotinamide adenine dinucleotid) for hvert glukosemolekyle, der nedbrydes.

Ved aerobe reaktioner vil pyruvate oxideret til acetyl CoA af pyruvate dehydrogenase og træde ind i citronsyre cyklus. Ved anaerobe reaktioner vil pyruvate reduceres til **laktat** af laktat dehydrogenase.

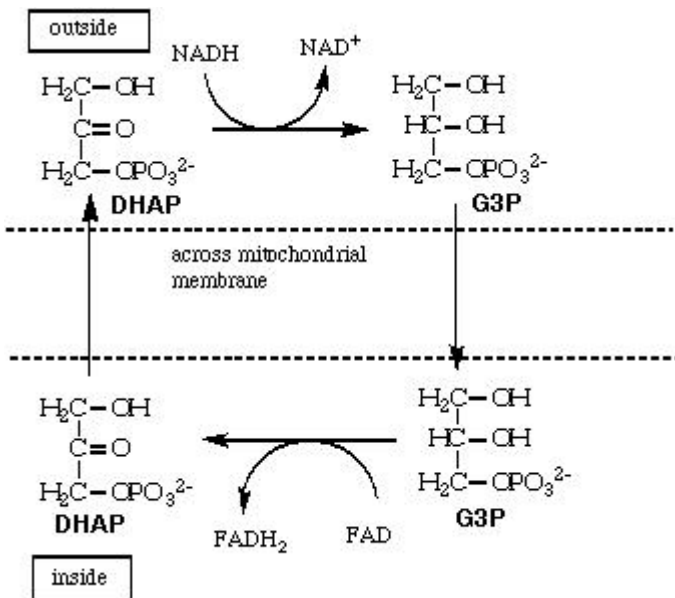
NADH skal oxideres tilbage til NAD^+ for at tage imod elektroner fra glyceralddehyd-3-fosfat dehydrogenase hvis der skal undgås produkthæmningen. Der er 2 veje for oxidation, afhængige af hvilken rute cytosolisk NADH tager. Den ene rute er aerobe veje, at aflevere elektroner til indbyggede shuttles i membranen, der afleverer elektroner til matrix eller den anden rute via anaerobe veje, hvor NADH bliver reoxideret i cytosol af laktat dehydrogenase.

Skæbnen af pyruvate er afhængig af hvilken shuttle NADH bruger til oxidation. Elektroner bliver enten afleverede til DHAP i glycerol-3-fosfat (1.5 mol ATP) eller oxaloacetate i malate-aspartat (2.5 mol ATP) i membranen.

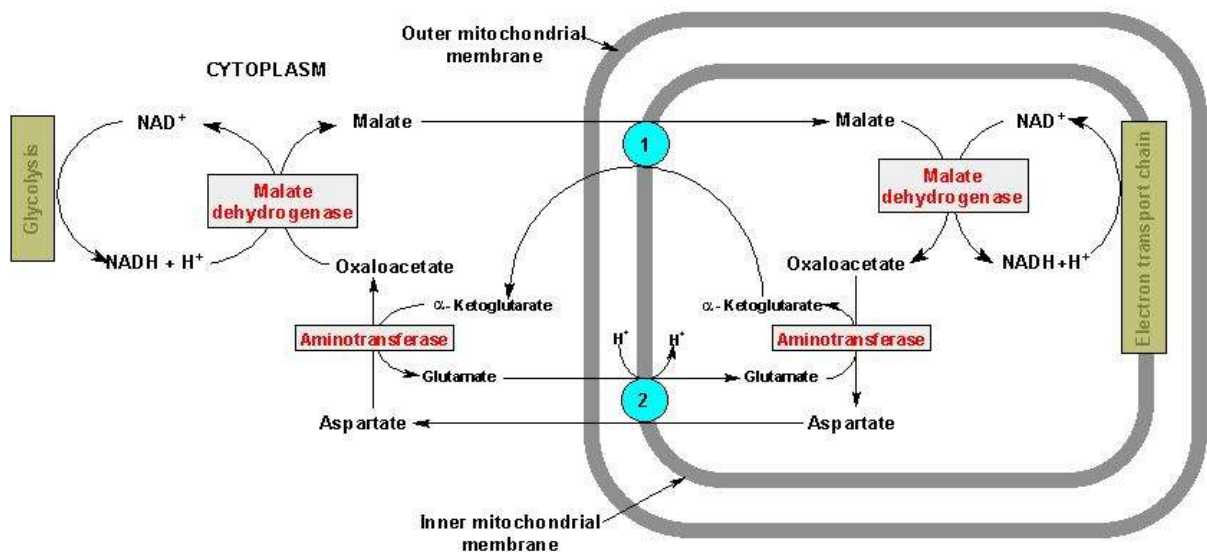
Da NADH ikke kan krydse mitokondriel membran, afleverer den elektroner til DHAP der bliver reduceret til glycerol-3-fosfat via cytosolisk glycerol-3-fosfat dehydrogenase.



Glycerol-3-fosfat reagerer med den indre mitokondrielle membran via mitokondrielle glycerol-3-fosfat dehydrogenase, der transporterer elektroner til membranbundne FAD og oxiderer **DHAP**, der vender tilbage til cytosol.



(Kilde: www.library.csi.cuny.edu/.../lect19.html)



I **malate-aspartate shuttle** bliver elektroner afleveret til oxaloacetat, og former malate, der bliver udvekslet med alfa-ketoglycerat matrix via en translokase i membranen. I matrix bliver malate oxideret tilbage til oxaloacetat via mitokondrielle malate dehydrogenase og NADH er generet, som giver elektroner videre til elektrontransportkæden. Oxaloacetat bliver transamineret til aspartat, når den skal ud til cytosol igen og omdannes tilbage til oxaloacetat af en anden reaktion.

(Kilde: www.dentistry.leeds.ac.uk/.../shuttles.htm)

Man siger at netto ATP er 30 til 32 ATP ud fra ovenstående ligning, afhængig af hvilken shuttle NADH bruger. Pyruvate alene giver ca. 12.5 molekyler af ATP ud fra pyruvate dehydrogenase, isocitrat dehydrogenase, alfa-ketoglycerat dehydrogenase, malate dehydrogenaser, succinate dehydrogenase og GTP.

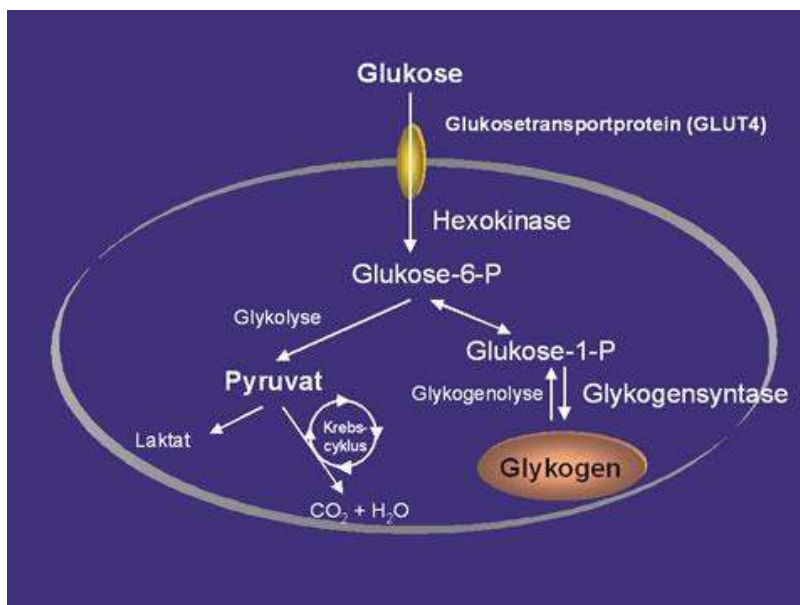
Anaerobe glykolyse må derfor ske 15 x hurtigere og 15 x mere glukose for at danne samme mængde ATP. Væv der bruger anaerobe glykolyse, er røde og hvide blodlegemer, nyrer, øje og skeletmuskulatur, men processen er kortvarig. De er mindre afhængige af ATP, har højt niveau af glykolytisk enzymer, få mitokondrier og kapillære, derfor skal O_2 diffundere over lange afstande for at ramme målcellerne. De røde blodlegemer har ingen mitokondrier.

Cori cyklus: glukose der produceres i leveren af laktat via glukoneogenase, kommer i blodet og bliver ved glykolyse omdannet til laktat i musklerne, røde celler og mange andre celler. Laktat vender tilbage til leveren og syntetiseres til glukose af gluconeogenase og cyklussen kan fortsætte.

Regulation af glykolysen er afhængig af ATP. Fosforfruktokinase-1 og pyruvate dehydrogenase der lænker glykolysen og citronsyre cyklussen sammen, er begge regulatoriske sites der responderer på rate af ATP udnyttelse.

Under træningen stiger AMP op til 300 %, hvor ATP kun falder med 20 %. Derfor er AMP en god indikator. Den aktiverer glykolyse, glykogenolyse og fedtsyrer oxidation for at bevare ATP homeostate.

Andre regulerende mekanismer er hexokinaser af rate af glukose-6-fosfat; fosforfruktokinase-1, der har allosteriske hæmmende sites for MgATP, citrat og allosterisk aktivitets site for AMP og fruktose 2,6-bis-fosfat (sidereaktion fra 1,3-bisfosfoglycerat til 3-fosfoglycerat, har også et andet navn: fosforfruktokinase-2).



Samlet oversigt, hvor glukose kan vælge 2 veje, se venligst oversigt til venstre: (kilde: www.diabetes.dk/default.asp?id=4695)

Glukosetransporten over plasmamembranen foregår via en facilitet transport med en glukosekoncentrationsgradient og varetages af den insulinafhængige glukosetransportør GLUT4. I cellen fosforyleres glukose hurtigt til glukose-6-phosphat via hexokinase. Herefter er glukose "bundet" i muskelcellen og kan nu enten nedbrydes via glykolysen eller

deponeres som glykogen vha. Glykogensyntasen.