

Chapter 6 Carbohydrate Metabolism (12h)

【教学目的】

通过本章教学，使学生掌握糖的无氧分解与有氧氧化的反应过程及生理意义；磷酸戊糖途径的特点及生理意义；糖异生概念及生理意义；糖原的合成与分解的基本过程及调节。熟悉糖酵解的调节；三羧酸循环及其调节；糖代谢中能量的计算。了解糖的生理功能及其在体内的消化、吸收；激素对血糖水平的调节。

【重点难点】

重点：代谢途径的概念、定位、主要过程、关键酶及生理意义，特别是糖酵解和三羧酸循环。

难点：丙酮酸脱氢酶系的作用机制；糖代谢的调节

【教学内容】

第一节 概述(Generalization)

一、糖的生理功能(The Functions of Carbohydrate)

An overview on D-glucose metabolism

大多数机体的能源物质，彻底氧化： $\Delta G'_{o} = -2840 \text{ kJ/mole}$

通过磷酸戊糖途径可产生 NADPH 和 ribose-5-P。

可以以多糖 (glycogen or starch) 或转化为脂肪进行长期储存。

几乎所有的生物分子都可由葡萄糖合成 (amino acids, nucleotides, fatty acids, coenzymes and other metabolic intermediates.)

二、糖代谢的概况(Overview of Carbohydrate)

分解代谢：

- 1.糖的无氧酵解 (Glycolysis) 以及糖原的分解 (Glycogen Breakdown)
- 2.糖的有氧氧化 (Aerobic oxidation)
- 3.磷酸戊糖途径 (Pentose Phosphate Pathway)

合成代谢：

- 1.糖原的合成与分解 (Glycogen Anabolism and Breakdown)
- 2.糖异生(Gluconeogenesis)

血糖及其调节(Blood Sugar and Regulation)

第二节 糖的无氧代谢

一、糖酵解作用(Glycolysis)

糖的无氧酵解 (glycolysis)是指葡萄糖在无氧条件下分解生成 2 分子丙酮酸并释放出能量的过程。

无氧酵解的全部反应过程在胞液(cytoplasm)中进行，代谢的终产物为丙酮酸，一分子葡萄糖经无氧酵解可净生成两分子 ATP。

The Development of Biochemistry and the Delineation of Glycolysis Went Hand by Hand

二、糖酵解途径(The Pathway of Glycolysis, Embden Meyerhof Pathway EMP)

Glycolysis was also known as *Embden-Meyerhof pathway*.

The whole pathway of glycolysis (Glucose to pyruvate) was elucidated by the 1940s.

无氧酵解的反应过程可分为准备阶段（前 5 步）和产生 ATP 的储能阶段（后 5 步）。

(1) Hexokinase (also glucokinase in liver) 催化糖酵解的第一步反应。

$Mg^{2+}ATP^{2-}$, not ATP^{4-} 是该酶的另一个底物;

己糖激酶是一个调节酶，6-磷酸葡萄糖和 ATP 是该酶的变构抑制剂。

该反应在细胞中为不可逆反应。

(2) Phosphohexose isomerase (also called phosphoglucose isomerase) catalyzes the isomerization from glucose 6-P to fructose 6-P, converting an aldose to a ketose.

(3) Phosphofructokinase-1 (PFK-1, 磷酸果糖激酶-1)催化第二步磷酸化反应。

PFK-1 是一个变构酶，催化效率很低，糖酵解途径进行的速度依赖于该酶的活性水平。ATP 和 H^+ 是该酶的变构抑制剂，AMP、F-2, 6-BP 是该酶的别构激活剂。

(4) Aldolase (醛缩酶), named for the reverse reaction catalyzes the cleavage (“lysis”) of fructose 1,6-bisphosphate from the middle C-C bond to form two 3-carbon sugars, dihydroxyacetone phosphate and glyceraldehyde 3-phosphate; this is a reversal aldol condensation reaction; thermodynamically very unfavorable under standard conditions.

(5) Triose phosphate isomerase (an extremely efficient enzyme) converts dihydroacetone phosphate to glyceraldehyde 3-phosphate; an intramolecular redox reaction (a hydrogen atom is transferred from C-1 to C-3).

(6) Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase 催化糖酵解的唯一的氧化还原反应。

NAD^+ 为该酶的辅酶，从底物接受 $2e^-$ 。

脱氢反应的同时，底物发生磷酸化，无机磷酸直接参与反应，砷酸可取代磷酸参与该反应，但产物为 3-磷酸甘油酸。

巯基为该酶的催化基团，形成硫酯中间产物，碘乙酸是该酶的抑制剂。

(7) The phosphoglycerate kinase catalyzes the direct transfer of the anhydride phosphate in 1,3-BPG to an ADP to generate an ATP; this is called the substrate-level phosphorylation; 1,3-BPG is a high energy intermediate that leads to ATP formation.

(8) The phosphoglycerate mutase catalyzes the shift of phosphoryl group on 3-phosphoglycerate from C-3 to C-2; 2,3-bisphosphoglycerate is both a coenzyme for the mutase and an intermediate for the reaction.

(9) Enolase (烯醇酶) catalyzes the elimination of a H_2O from 2-phosphoglycerate to generate phosphoenolglycerate (PEP) with the transfer potential of the phosphoryl group dramatically increased.

(10) The pyruvate kinase (named for the reverse reaction)催化糖酵解的第二分子 ATP 的合成。

该酶为变构调节酶，ATP、长链脂肪酸、乙酰辅酶 A、和丙氨酸为抑制剂，果糖-1, 6-二磷酸为激活剂。

该反应在细胞中为不可逆反应。

三、糖酵解作用中 ATP 的生成(ATP yield in Glycolysis)

A net gain of two ATP, two NADH, two pyruvates are resulted when a glucose molecule is oxidized via the glycolysis pathway:

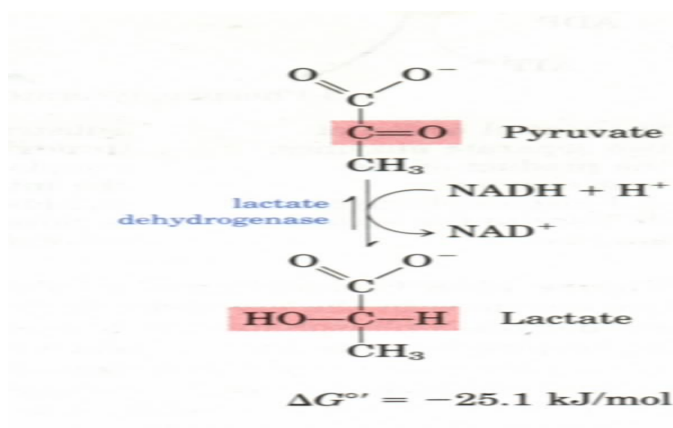


四、糖酵解产物的代谢去路(Fates of pyruvate)

1. 乳酸发酵:

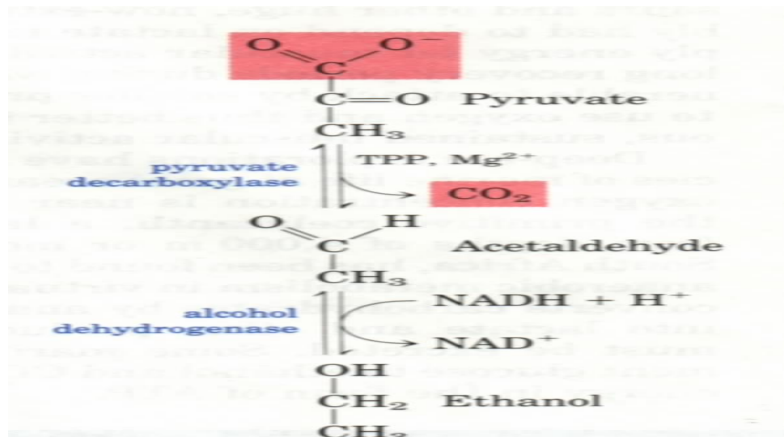
This occurs to regenerate NAD^+ for the glycolysis pathway to continue when O_2 lacks.

Pyruvate is reduced to lactate when O_2 lacks in a reaction catalyzed by lactate dehydrogenase (occurring in very active skeleton muscle, some bacteria like lactobacilli)



2. 乙醇发酵:

pyruvate is first decarboxylated and then reduced by NADH , catalyzed by pyruvate decarboxylase and alcohol dehydrogenase respectively.



3. Tricarboxylic Acid Cycle (under Aerobic condition)

五、糖无氧代谢的生理意义(The Biological Sense of Glycolysis)

1. 在无氧和缺氧条件下，作为糖分解供能的补充途径。
2. 在有氧条件下，作为某些组织细胞主要的供能途径。

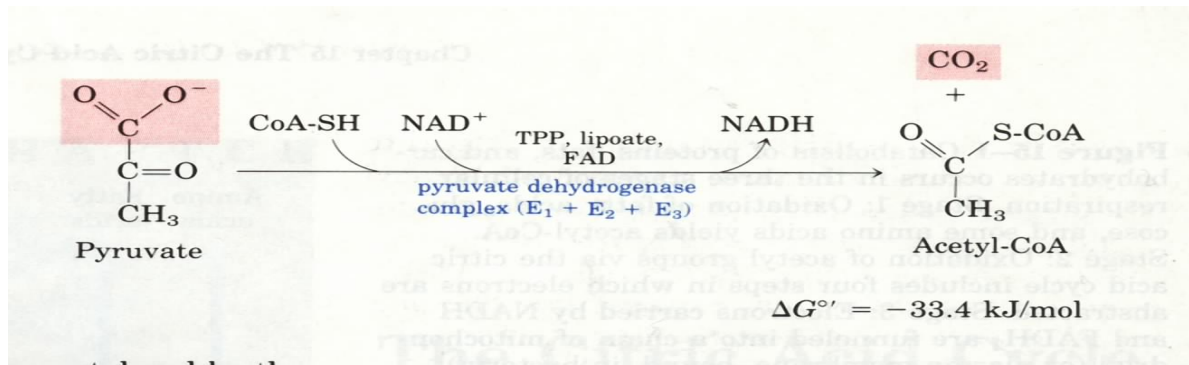
第三节 糖的有氧代谢(Aerobic Metabolism)

在有氧条件下，葡萄糖的分解代谢可分为三个阶段进行讨论：

- (1) 葡萄糖到丙酮酸阶段同糖酵解途径；
- (2) 三羧酸循环(citric acid cycle)；
- (3) 呼吸链电子传递和 ATP 的合成。

一、丙酮酸的氧化脱羧(Oxidative Decarboxylation of Pyruvate)

Pyruvate is oxidized to acetyl-CoA by the catalysis of pyruvate dehydrogenase complex



Structure of the pyruvate dehydrogenase complex:

Three dimensional image of PDH complex, showing the subunit structure: E1, pyruvate dehydrogenase; E2, dihydrolipoyl transacetylase; and E3, dihydrolipoyl dehydrogenase.

二、三羧酸循环 (The Citric Acid Cycle TCA)

The citric acid cycle was confirmed to be universal in cells by *in vitro* studies with purified enzymes and *in vivo* studies with radio isotopes (“radio isotope tracer experiments”).

Krebs was awarded the Nobel prize in medicine in 1953 for revealing the citric acid cycle (thus also called the Krebs cycle).

The acetyl group (carried by CoA) is completely oxidized to CO_2 via the citric acid cycle.

The 4-carbon oxaloacetate (草酰乙酸) acts as the “carrier” for the oxidation.

The two carbons released as 2 CO_2 in the first cycle of oxidation are not from the acetyl-CoA just joined.

The 8 electrons released are collected by three NAD^+ and one FAD.

One molecule of ATP (or GTP) is produced per cycle by substrate-level phosphorylation

三、三羧酸循环中 ATP 的生成(ATP Yield in TCA)

The complete oxidation of one glucose may yield as many as 32 ATP

All the NADH and FADH_2 will eventually pass their electrons to O_2 after being transferred through a series of electron carriers.

The complete oxidation of each NADH molecule leads to the generation of about 2.5 ATP, and

FADH₂ of about 1.5 ATP.

四、三羧酸循环与合成途径中间代谢物的补充(Anaplerotic Reactions)

table 16-2

Anaplerotic Reactions		Tissue(s)/organism(s)
Reaction		
Pyruvate + HCO ₃ ⁻ + ATP	$\xrightleftharpoons{\text{pyruvate carboxylase}}$ oxaloacetate + ADP + P _i	Liver, kidney
Phosphoenolpyruvate + CO ₂ + GDP	$\xrightleftharpoons{\text{PEP carboxykinase}}$ oxaloacetate + GTP	Heart, skeletal muscle
Phosphoenolpyruvate + HCO ₃ ⁻	$\xrightleftharpoons{\text{PEP carboxylase}}$ oxaloacetate + P _i	Higher plants, yeast, bacteria
Pyruvate + HCO ₃ ⁻ + NAD(P)H	$\xrightleftharpoons{\text{malic enzyme}}$ malate + NAD(P) ⁺	Widely distributed in eukaryotes and prokaryotes

五、三羧酸的生理意义(The Biological sense of Glycolysis)

- ①产能多。且是糖、脂、蛋白质三大物质分解供能的共同通路。
- ②是糖、脂、蛋白质三大物质互变的共同途径。
- ③三羧酸循环的中间产物可作为生物合成的前提。

第四节 磷酸戊糖途径(Pentose Phosphate Pathway)

戊糖磷酸途径的发现

在组织中添加酵解抑制剂碘乙酸（抑制 3-P-甘油醛脱氢酶）或氟化物（抑制烯醇化酶）等，葡萄糖仍可被消耗；并且C¹更容易氧化成CO₂；发现了 6-P-葡萄糖脱氢酶和 6-P-葡萄糖酸脱氢酶及NADP⁺；发现了五碳糖、六碳糖和七碳糖；说明葡萄糖还有其他代谢途径。

1953 年阐述了磷酸戊糖途径（pentose phosphate pathway），简称 PPP 途径，也叫磷酸己糖支路；磷酸葡萄糖酸氧化途径、己糖单磷酸旁路(hexose monophosphate shut HMS)。

主要发生在肝脏、脂肪组织、哺乳期的乳腺、肾上腺皮质、性腺、骨髓和红细胞等。

一、磷酸戊糖途径的反应历程(The Pathway of Pentose Phosphate Pathway)

磷酸戊糖途径在细胞液中进行，全过程分为不可逆的氧化阶段和可逆的非氧化阶段。

氧化反应阶段：生成NADPH及CO₂；

非氧化反应阶段：一系列基团的转移。

二、磷酸戊糖途径的主要特点(The Main Characteristic of Pentose Phosphate Pathway)

不需要氧参与、不产能、主要是不同碳链的单糖之间的互变。

三、磷酸戊糖途径的代谢意义(The Biological Sense of Pentose Phosphate Pathway)

1. 生成 5-磷酸核糖，这是在体内生成 5-磷酸核糖的唯一途径，故命名为磷酸戊糖通路。
2. 生成 NADPH。
 - 1)作为供氢体，为生物合成提供还原力。例如脂肪酸、胆固醇和类固醇激素的生物合成，都需要大量的 NADPH，因此磷酸戊糖通路在合成脂肪及固醇类化合物的肝、肾上腺、性腺等

组织中特别旺盛。

2)NADPH 是谷胱甘肽还原酶的辅酶，对维持还原型谷胱甘肽(GSH)的正常含量，缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的人，因 NADPH 缺乏，GSH 含量过低，红细胞易于破坏而发生溶血性贫血（蚕豆病）。

3)NADPH+H⁺参与肝脏生物转化反应，肝细胞内质网含有以 NADPH 为供氢体的加单氧酶体系，参与激素、药物、毒物的生物转化过程。

磷酸戊糖途径的速度主要受NADPH/NADP⁺比值的调节。 NADPH反馈抑制 6-P-葡萄糖脱氢酶的活性。

第五节 糖异生作用(Gluconeogenesis)

概念：从非糖物质（如丙酮酸、乳酸、甘油、生糖氨基酸等）转变成葡萄糖或糖原的过程。

部位：肝、肾

一、糖异生途径(The Pathway of Gluconeogenesis)

糖酵解中三个不可逆反应的逆反应在糖异生中由如图四个酶完成：

- ① 丙酮酸羧化酶（位于线粒体），辅酶为生物素。
- ② 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶在线粒体和胞液中都存在。
- ③ 果糖-1, 6-二磷酸酶
- ④ 葡萄糖-6-磷酸酶

糖异生耗能：共计 6 分子 ATP。

二、糖异生的生理意义(The Biological Sense of Gluconeogenesis)

- 1、维持血糖水平恒定。糖异生的主要原料为乳酸、氨基酸及甘油。饥饿时主要为氨基酸和甘油。
- 2、补充糖原储备
- 3、调节酸碱平衡

第六节 糖原的合成与分解(Glycogen Anabolism and Breakdown)

一、糖原的分解代谢(Glycogen Breakdown)

1. Glycogen in cells is first converted to Glc-6-P for oxidative degradation:

糖原磷酸化酶作用于糖原的非还原性末端，经磷酸解作用，产生 Glc-1-P。

转移酶（ A bifunctional debranching enzyme）转移一个分支点的三个糖单位到另一个非还原末端。

脱枝酶（ α -1,6- glucosidase ）脱去分支点的葡萄糖。

Glc-1-P is then converted to Glc-6-P

Glc-6-P is further degraded via the glycolysis pathway (or converted to glucose in liver).

2. The glycogen phosphorylase isozymes in muscle and liver are regulated and differently

二、糖原的合成代谢(Glycogen anabolism)

1. Glycogen is synthesized using UDP-glucose:

6-磷酸葡萄糖 (from glucose phosphorylation or gluconeogenesis)首先转化为 1-磷酸葡萄糖 (catalyzed by phosphoglucosyltransferase), 然后与 UTP 反应形成 UDP-glucose (UDPG), 催化该反应的是尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖焦磷酸化酶 (UDP-glucose pyrophosphorylase named for the reverse reaction).

2. Glycogen is extended from the nonreducing end using UDP-glucose

在糖原合成酶催化下,UDPG 中的葡萄糖分子通过 α -1,4 糖苷键连接到糖原引物的非还原性末端。

分枝的形成由分枝酶催化 [glycosyl-(4 \rightarrow 6)-transferase]: a terminal fragment of 6-7 residues is transferred from a branch having at least 11 residues to the C-6 hydroxyl group at a more interior position of the same or another glycogen chain.

三、糖原合成与分解的调节(The Regulation of Glycogen Anabolism and Breakdown)

代谢调节特点: 最高效的计划经济!

糖原磷酸化酶和糖原合成酶的活性均受磷酸化和脱磷酸 (Phosphorylation and dephosphorylation) 调控, 同时也受到别构调节。

第七节 血糖及其调节(Blood Sugar and the Regulation)

血糖水平: 空腹状态下血液中的葡萄糖含量, 正常为 3.89~6.11mmol/L(70~110mg%)

一、血糖的来源与去路(Where to Come and Where to Go About Blood Sugar)

来源: 食物中吸收、肝糖原降解、糖异生。

去路: 酵解及有氧氧化、合成糖原 (肝、肌糖原) 转变成其他物质。

二、血糖水平的调节(The Regulation of Blood Sugar)

胰岛素 (insulin) 是体内唯一能降低血糖的激素, 也是唯一能同进促进糖原、脂肪、蛋白质合成的激素。

胰岛素降血糖作用:

- 1、促进肌肉、脂肪组织等细胞膜葡萄糖载体将葡萄糖转运入细胞。
- 2、通过增强磷酸二酯酶活性, 降低 cAMP 水平, 加速糖原合成、抑制糖原分解。
- 3、通过激活丙酮酸脱氢酶磷酸酶而使丙酮酸脱氢酶激活, 加速有氧氧化。
- 4、抑制肝内糖异生。抑制 PEP 羧激酶的合成及促进氨基酸进入肌肉组织并合成蛋白质, 减少糖异生的原料。
- 5、抑制激素敏感脂肪酶, 减缓脂肪动员的速率。

胰高血糖素 (glucagon) 等是体内升高血糖的激素:

血糖水平异常

高血糖及糖尿症 (hyperglycemia and glucosuria)

空腹血糖浓度高于 7.22~7.78mmol/L 为高血糖。

当血糖浓度高于 8.89~10.00mmol/L (肾糖阈), 即超过了肾小管的重吸收能力, 则出现糖尿。

由胰岛素或胰岛素受体的缺乏而引起的持续高血糖和糖尿,特别是空腹血糖和糖耐量曲线高于正常范围,为糖尿病(diabetes mellitus)

低血糖(hypoglycemia):空腹血糖浓度低于 3.33~3.89mmol/L.

【思考题】

- 1、什么是糖酵解?写出酵解过程的 10 步酶促反应。
- 2、分别写出葡萄糖在无氧条件下生成乳酸及生成乙醇的总反应式。
- 3、1mol 葡萄糖彻底氧化为 CO₂ 和 H₂O,将净生成多少 ATP?写出生成或消耗 ATP 各步骤的酶促反应方程式。
- 4、试述三羧酸循环的特点及生理意义。
- 5、什么叫磷酸戊糖途径?该途径的生理意义如何?
- 6、什么叫糖异生作用?
- 7、简述血糖的来源与去路。
- 8、简述 6-磷酸葡萄糖的代谢途径及其在糖代谢中的重要作用。
- 9、What's the citric acid cycle (or tricarboxylic acid cycle) and its biological sense (or its role in organism)?
- 10、What is the difference between aerobic respiration and fermentation?
- 11、Upon entering a cell, glucose is phosphorylated. Give two reasons why this reaction is required.