

# 泸州医学院

## 生物化学与分子生物学精品课程

### 第四章 糖代谢

制作：杨焯 审校：李洪

(2009年4月)

#### 一、内容提示：

本章主要讲述糖酵解、糖有氧氧化、磷酸戊糖途径、糖异生以及糖原合成与糖原分解等糖的代谢途径。

#### (一) 糖的消化吸收：

糖的主要生理功能是氧化供能，但也可作为组成细胞的结构成分。食物中的糖类主要是淀粉，消化后，以葡萄糖等单糖形式为小肠所吸收。细胞膜上的 $\text{Na}^+$ -单糖系统、易化扩散系统及被动扩散作用负责单糖的转运。

#### (二) 糖的分解代谢：

葡萄糖 (glucose) 的分解代谢主要有糖的无氧氧化、有氧氧化、磷酸戊糖途径等。

#### 1. 糖的无氧氧化 (glycolysis)：

在无氧条件下，葡萄糖经过一系列反应生成乳酸的过程，称为无氧氧化，整个过程在胞液中进行。其反应过程包括：活化（己糖磷酸酯的生成）、裂解（磷酸丙糖的生成）、放能（丙酮酸的生成）以及还原（乳酸的生成）四个阶段。1分子葡萄糖经无氧氧化可净生成2分子ATP；若从糖原开始，1分子葡萄糖单位可净生成3分子ATP。糖无氧氧化的主要生理功能是在无氧条件下提供能量为机体所需。

己糖激酶（肝中为葡萄糖激酶）、磷酸果糖激酶-1、丙酮酸激酶是细胞调节无氧氧化速率的关键酶。己糖激酶 (hexokinase) 的变构抑制剂为其产物 6-磷酸葡萄糖，但葡萄糖激酶 (glucokinase) 则受长链脂酰 CoA 的变构抑制。磷酸果糖激酶-1 (6-phosphofructo-kinase-1) 是调节酵解途径最重要的限速酶，其活性受 (pyruvate kinase) ATP 和柠檬酸的变构抑制，而受 AMP、ADP、1,6-双磷酸果糖和 2,6-双磷酸果糖的变构激活。丙酮酸激酶受 6-磷酸果糖变构激活，而受 ATP 与丙氨酸（肝中）的变构抑制。

#### 2. 糖的有氧氧化 (aerobic oxidation)：

葡萄糖或糖原在有氧条件下彻底氧化，生成 $\text{CO}_2$ 和 $\text{H}_2\text{O}$ ，并释放大量的能量，这个过程称为有氧氧化。整个过程在胞液及线粒体中进行，可分为三大阶段：① 丙酮酸的生成。即由葡萄糖或糖原分解生成丙酮酸的过程，在胞液中进行，其反应与酵解过程的前三个阶段相同。② 乙酰 CoA 的生成。即丙酮酸经丙酮酸脱氢酶系催化生成乙酰 CoA 的过程，在线粒体中进行。③ 三羧酸循环和氧化磷酸化。即乙酰 CoA 进入三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle) 彻底氧化为 $\text{CO}_2$ 和 $\text{H}_2\text{O}$ ，在线粒体中进行。1分子葡萄糖完成有氧氧化可净生成30或32分子ATP，故该途径是机体糖分解供能的主要途径。

三羧酸循环 (TAC) 是指从乙酰 CoA 与草酰乙酸缩合生成柠檬酸开始，通过一系列反应，乙酰基

# 泸州医学院

## 生物化学与分子生物学精品课程

被彻底氧化为  $H_2O$ 、 $CO_2$  并释放能量，而草酰乙酸得以再生的过程，又被称为 Krebs 循环。三羧酸循环主要由八步反应构成：乙酰 CoA+草酰乙酸→柠檬酸→异柠檬酸→ $\alpha$ -酮戊二酸→琥珀酰 CoA→琥珀酸→延胡索酸→苹果酸→草酰乙酸。每次三羧酸循环消耗 1 分子乙酰基，产生 1 分子 ATP(GTP)，有 2 次脱羧，4 次脱氢（3 次以  $NAD^+$  为受氢体，1 次以 FAD 为受氢体）反应。它是糖、脂、蛋白质氧化分解的共同途径，也是它们相互转变、相互联系的枢纽。

糖有氧氧化的关键酶有七种：己糖激酶（肝中为葡萄糖激酶）、磷酸果糖激酶-1、丙酮酸激酶、丙酮酸脱氢酶系、柠檬酸合酶、异柠檬酸脱氢酶和  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶系。其中，丙酮酸脱氢酶系和  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶系均涉及 TPP、HSCoA、硫辛酸、 $NAD^+$ 、FAD 和  $Mg^{2+}$  六种辅助因子。前三种关键酶的调节剂与无氧氧化相同。丙酮酸脱氢酶系（pyruvate dehydrogenase complex）可通过共价修饰和变构调节两种方式进行调控，其变构激活剂包括 AMP、CoA、 $NAD^+$  和  $Ca^{2+}$ ，变构抑制剂则为 ATP、乙酰 CoA、NADH 和脂肪酸。柠檬酸合酶（citrate synthase）受 ADP 的变构激活，而受 ATP、NADH、琥珀酰 CoA、柠檬酸的变构抑制。异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase）是调节三羧酸循环速率的主要限速酶，其活性受  $Ca^{2+}$  和 ADP 的变构激活，而受 ATP 的变构抑制。 $Ca^{2+}$  也是  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶系（ $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase complex）的变构激活剂，而琥珀酰 CoA 和 NADH 则可抑制其活性。

糖的无氧氧化和有氧氧化可相互调节、制约。在有氧条件下，机体糖分解以有氧氧化为主，这种有氧氧化抑制糖无氧氧化的现象称为巴士德（Pasteur）效应。

### 3. 磷酸戊糖途径：

磷酸戊糖途径（pentose phosphate pathway）是指从 6-磷酸葡萄糖开始，经一系列的代谢反应后，再以 6-磷酸果糖和 3-磷酸甘油醛的形式重新进入糖酵解或有氧氧化途径的一条旁路途径。该途径在胞液中进行，其限速酶是 6-磷酸葡萄糖脱氢酶，主要的生理意义是生成 5-磷酸核糖和 NADPH。临床常见的蚕豆病（俗称胡豆黄）即是由于 6-磷酸葡萄糖脱氢酶遗传缺陷而导致此酶缺乏或活性降低使此代谢受阻，NADPH 产生过少而致溶血性贫血。

### (三) 糖原的合成与分解：[www.med126.com](http://www.med126.com)

由单糖分子逐步缩合生成大分子糖原的过程称为糖原的合成（glycogen synthesis），是细胞的储能过程。在原有糖原分子上每增加一个葡萄糖单位需消耗 2 分子 ATP。糖原分解生成 6-磷酸葡萄糖或自由葡萄糖的过程称为糖原的分解（glycogenolysis）。骨骼肌中缺乏葡萄糖-6-磷酸酶，故肌糖原不能直接分解生成自由葡萄糖。但肌糖原可通过酵解生产乳酸，乳酸经血液循环运送至肝，在肝糖异生成自由葡萄糖并补充血糖，血糖可再被骨骼肌利用，形成一循环，即乳酸循环（Cori 循环）。糖原合酶和糖原磷酸化酶分别是糖原合成和糖原分解的限速酶，其活性主要通过共价修饰方式进行调节。肝糖原的合成与分解与血糖浓度的调控有关。

### (四) 糖异生：

非糖物质如甘油、生糖氨基酸和乳酸等在肝中能转变为葡萄糖或糖原，称为糖异生作用

# 泸州医学院

## 生物化学与分子生物学精品课程

(gluconeogenesis)。糖异生途径的过程基本上是糖无氧氧化的逆过程。与糖无氧氧化三个限速酶催化的不可逆反应相对应的是丙酮酸羧化酶 (pyruvate carboxylase) 及磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase)、果糖二磷酸酶-1 (fructose-1,6-bisphosphatase-1)、葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose 6-phosphatase)，它们催化反应跨越了糖酵解反应中的三大能障，亦是糖异生的限速酶。此途径最主要的生理意义是在饥饿时维持血糖浓度的相对恒定。

### (五) 血糖：

血糖 (blood glucose) 是指血液中的葡萄糖，是糖的运输形式。正常成人空腹血糖浓度为 3.89~6.11 mmol/L (即 70~100mg/dl)。血糖可从食物中多糖经消化吸收、肝糖原分解、糖异生、其它单糖转变而来；也可通过氧化分解供能、合成糖原、转变为其它单糖及糖衍生物、转变为脂肪和氨基酸等非糖物质、随尿液排出 (仅在血糖浓度超过肾糖阈时) 等途径而消耗。血糖的来源和去路的动态平衡导致血糖在一定范围内维持恒定，在体内通过神经、激素的调节而达到此目的。胰岛素是降低血糖和促进糖利用的主要激素；而肾上腺素、胰高血糖素、糖皮质激素、生长素和甲状腺激素则通过不同的机制升高血糖。人体处理所给予的葡萄糖的能力称为葡萄糖耐量或耐糖现象。糖耐量试验是判断机体有无糖代谢异常的重要指标。

## 二、重点解析：

### (一) 糖代谢途径中 ATP 的产生与消耗：

(1) 糖无氧氧化：1 分子己糖可分解成 2 分子丙糖。而 1 分子丙糖经过 1,3-二磷酸甘油酸、磷酸烯醇式丙酮酸两次底物水平磷酸化，产生 2 分子 ATP。故 1 分子己糖可产生 4 分子 ATP。葡萄糖在进行无氧氧化活化时消耗 2 分子 ATP，糖原消耗 1 分子 ATP，故葡萄糖经糖无氧氧化净产生 2 分子 ATP，糖原净产生 3 分子 ATP。

(2) 糖有氧氧化：以葡萄糖为例，其过程分为三个阶段。第一阶段葡萄糖分解成丙酮酸，此过程与糖酵解一致，消耗 2 分子 ATP，底物水平磷酸化产生 4 分子 ATP，并在胞液中由 2 分子 3-磷酸甘油醛脱氢产生  $2 \times 1$  分子  $\text{NADH} + \text{H}^+$ ，后者通过穿梭作用转运入线粒体经氧化磷酸化可产生 1.5 或 2.5 分子 ATP。即第一阶段消耗 2 分子 ATP，产生 4 分子 ATP，2 分子 NADH (3 或 5 分子 ATP)。第二阶段在线粒体中由丙酮酸生成乙酰 CoA，产生 1 分子 NADH，即 1 分子葡萄糖可生成 2 分子丙酮酸，有 2 次此反应，产生 2 分子 NADH (5 分子 ATP)。第三阶段由两分子乙酰 CoA 经两次三羧酸循环氧化分解可产生 2 分子 ATP (底物水平磷酸化)、6 分子 NADH (15 分子 ATP) 和 2 分子  $\text{FADH}_2$  (3 分子 ATP)。故 1 分子葡萄糖经有氧氧化可净产生 30 或 32 分子 ATP。

(3) 糖原合成：葡萄糖分子磷酸化及生成 UDPG 的过程中分别消耗 1 分子 ATP 和 1 分子 UTP，即糖原合成过程中每增加一个葡萄糖残基需消耗 2 分子 ATP。

(4) 糖原分解：没有 ATP 的直接消耗与产生。

# 泸州医学院

## 生物化学与分子生物学精品课程

(5) 糖异生：从丙酮酸异生成葡萄糖共需消耗 6 分子 ATP。从丙酮酸到草酰乙酸消耗 1 分子 ATP，草酰乙酸到磷酸烯醇式丙酮酸消耗 1 分子 GTP，3-磷酸甘油酸到 1,3-二磷酸甘油酸消耗 1 分子 ATP。因此从 2 分子丙酮酸转变成 1 分子葡萄糖共消耗 6 分子 ATP。

(6) 磷酸戊糖途径：其过程在胞液中进行，主要不是提供能量。从 G-6-P 生成 5-磷酸戊糖，需脱去 1 分子  $\text{CO}_2$ ，生成 2 分子 NADPH。因磷酸戊糖的互变需要 3 分子磷酸戊糖，所以需要 3 分子 G-6-P 参与反应，最后可重新生成 2 分子磷酸果糖和 1 分子磷酸丙糖。若从 6 分子 G-6-P 开始，经此途径可生成 6 分子  $\text{CO}_2$ 、12 分子 NADPH、4 分子磷酸果糖和 2 分子磷酸丙糖，实际只分解了 1 分子 G-6-P。产生的 NADPH 可将氢传递给  $\text{NAD}^+$  再通过穿梭进入线粒体经氧化磷酸化产生能量。但实际上，NADPH 多用于物质代谢中的加氢还原反应。

### (二) 三羧酸循环与能量代谢：

三羧酸循环的全部反应过程在线粒体中进行，其主要生理意义在于氧化供能。因此，三羧酸循环与氧化磷酸化（见生物氧化章）之间存在密切的联系。

#### 1. 三羧酸循环的过程及能量生成：

三羧酸循环主要由八步反应构成：① 在柠檬酸合酶的催化下，将由糖或脂分解代谢产生的乙酰 CoA 与草酰乙酸缩合生成含有三个羧基的柠檬酸，该步反应不涉及 ATP 的生成与消耗。② 柠檬酸异构为异柠檬酸，但该过程实际上包含一中间过程，即柠檬酸首先由顺乌头酸酶催化脱水生成顺乌头酸，然后顺乌头酸再自发加水而生成异柠檬酸，该步反应也不涉及 ATP 的生成与消耗。③ 异柠檬酸在异柠檬酸脱氢酶的催化下，脱氢脱羧生成  $\alpha$ -酮戊二酸。该过程也包含一中间步骤，即异柠檬酸首先脱氢生成草酰琥珀酸，然后再脱羧生成  $\alpha$ -酮戊二酸。至此，可认为乙酰基中的两个碳原子已有一个被氧化成  $\text{CO}_2$ ，同时生成一分子  $\text{NADH}+\text{H}^+$ ，后者经氧化磷酸化可生成 2.5 分子 ATP。④  $\alpha$ -酮戊二酸在  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶系作用下脱氢脱羧生成琥珀酰 CoA。可认为该过程又将乙酰基中的另一个碳原子氧化成  $\text{CO}_2$ ，同时有一分子  $\text{NADH}+\text{H}^+$  生成（2.5 分子 ATP）。需注意催化该步反应的  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶系，所涉及的辅助因子与丙酮酸脱氢酶系一样，也有  $\text{NAD}^+$ 、FAD、TPP、CoA、硫辛酸和  $\text{Mg}^{2+}$  六种。⑤ 琥珀酰 CoA 由琥珀酰 CoA 硫激酶催化生成琥珀酸，并产生一分子 GTP（底物水平磷酸化）。⑥ 琥珀酸由琥珀酸脱氢酶催化，脱氢生成延胡索酸，并得到一分子  $\text{FADH}_2$ ，后者经氧化磷酸化可生成 1.5 分子 ATP。⑦ 延胡索酸在延胡索酸酶催化下加水后生成苹果酸，无 ATP 生成与消耗。⑧ 苹果酸由苹果酸脱氢酶催化脱氢重新生成草酰乙酸，并产生一分子  $\text{NADH}+\text{H}^+$ （2.5 分子 ATP）。故经过一次三羧酸循环彻底氧化掉 1 分子乙酰基，而草酰乙酸得以再生，有两次脱羧，四次脱氢（3 次产生  $\text{NADH}+\text{H}^+$ 、1 次产生  $\text{FADH}_2$ ），一次底物水平磷酸化，三个关键酶，共产生 10 分子 ATP。

经过一次三羧酸循环，实际效果是彻底分解掉 1 分子乙酰基。就循环的中间产物而言，它们都只起着催化剂的作用，本身并无质与量的变化。但它们可因参与其他代谢反应而消耗，也可从其他代谢反应生成而补充。

# 泸州医学院

## 生物化学与分子生物学精品课程

### 2. 三羧酸循环是糖、脂、蛋白质最终氧化的共同途径和互变枢纽：

三羧酸循环是糖在体内分解供能的主要途径，但脂类和蛋白质也可通过该代谢途径而相互联系。凡能转变成乙酰 CoA 或其中间产物的物质都能参加三羧酸循环而氧化。如氨基酸分解时，丙氨酸、丝氨酸、半胱氨酸等转变成丙酮酸，氧化脱羧后以乙酰 CoA 的形式进入循环彻底氧化分解；其他氨基酸可转变成  $\alpha$ -酮戊二酸、延胡索酸、琥珀酸等中间产物，由于这些中间产物在循环中仅起到催化剂的作用，故不能直接氧化分解，需先经丙酮酸羧化支路（草酰乙酸→磷酸烯醇式丙酮酸→丙酮酸）转变为乙酰 CoA 再进入三羧酸循环；脂类代谢中产生的乙酰 CoA 亦能进入循环。故三羧酸循环是糖、脂、蛋白质最终氧化分解的共同途径，亦是它们互变的枢纽。

#### (三) 糖原的合成与分解的比较：

糖原的合成与分解并不是单纯的逆过程，其异同如下表。

	糖原合成	糖原分解
部位	胞液	胞液
原料	葡萄糖、小分子糖原引物、ATP、 UTP	糖原
产物	大分子的糖原	葡萄糖、G-6-P
能量的消耗	每缩合一分子葡萄糖消耗 2 分子 ATP	没有 ATP 的直接消耗
关键酶	糖原合酶	糖原磷酸化酶
所需特殊的酶	分支酶	脱支酶
葡萄糖连接端	糖原的非还原端	糖原的非还原端
参与反应的核苷酸	ATP、UTP	无

[www.med126.com](http://www.med126.com)

#### (四) 糖酵解与糖异生的比较：

糖酵解与糖异生途径的异同点见下表。

	糖酵解	糖异生
部位	胞液	胞液、线粒体
原料	葡萄糖、糖原等	乳酸、甘油、生糖氨基酸、丙酮酸等
产物	乳酸、NADH+H <sup>+</sup>	糖原、葡萄糖

# 泸州医学院

## 生物化学与分子生物学精品课程

关键酶	己糖激酶、磷酸果糖激酶-1、丙酮酸激酶	丙酮酸羧化酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、果糖-1,6-二磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸酶
能量的净生成	2 分子 ATP/葡萄糖 3 分子 ATP/糖原的葡萄糖单位	无
能量的消耗	2 分子或 1 分子 ATP	从丙酮酸生成葡萄糖需消耗 6 分子 ATP

### 三、知识扩展：

#### (一) 糖代谢途径中重要的枢纽点：

糖代谢的若干代谢途径可以通过某些重要的中间产物而联系起来，甚至于与其它物质代谢（如脂代谢和蛋白质代谢）相联系，这些重要的代谢枢纽点有：

(1) 6-磷酸葡萄糖 (glucose 6-phosphate)：① 可由葡萄糖经过己糖激酶催化而来；② 可由糖原分解生成；③ 可由糖异生作用生成；④ 可由葡萄糖-6-磷酸酶催化转变为自由葡萄糖；⑤ 可参与糖原的合成；⑥ 经变位酶作用成为 F-6-P，进一步分解代谢；⑦ 可经磷酸戊糖途径将其转化成 F-6-P 和 3-磷酸甘油醛。可见，G-6-P 可将糖酵解、有氧氧化、磷酸戊糖途径、糖原合成、糖原分解及糖异生等代谢途径联系起来。

(2) 丙酮酸 (pyruvate)：① 可在糖酵解中由磷酸烯醇式丙酮酸生成；② 可在糖异生途径中由乳酸脱氢产生；③ 可在糖异生途径中由氨基酸脱氨基生成；④ 可在糖异生途径中生成草酰乙酸；⑤ 可在糖酵解途径中生成乳酸；⑥ 可在氨基酸代谢中经转氨基生成氨基酸；⑦ 可在糖有氧氧化中生成乙酰 CoA，乙酰 CoA 又与脂代谢联系。可见丙酮酸是糖、脂、蛋白质代谢相互联系和相互转变的重要枢纽点。

(3) 乙酰 CoA (acetyl-CoA)：① 可在糖有氧氧化代谢途径中由葡萄糖分解生成；② 可由生酮氨基酸或生糖兼生酮氨基酸降解生成；③ 可由脂肪酸经  $\beta$ -氧化生成；④ 可在肝外组织由酮体降解生成；⑤ 可经三羧酸循环彻底氧化分解；⑥ 可作为原料参与脂肪酸的合成；⑦ 在肝中可用于生成酮体；⑧ 可作为合成胆固醇的原料。

除此之外，糖有氧氧化在体内各组织细胞中普遍存在（红细胞除外）。通过此过程的多种中间产物可以使糖、脂类、蛋白质及其它许多物质发生广泛的代谢联系和互变。例如，磷酸丙糖可转变成  $\alpha$ -磷酸甘油并进一步被用于合成甘油三酯；丙酮酸、 $\alpha$ -酮戊二酸及草酰乙酸，通过氨基酸的转氨基作用或联合脱氨基的逆行，可分别生成丙氨酸、谷氨酸、及天冬氨酸，这些氨基酸又可转变为其它多种非必需氨基酸，进而合成各种蛋白质。三羧酸循环还是糖类、脂类、氨基酸及蛋白质氧化成  $\text{CO}_2$  及  $\text{H}_2\text{O}$  的必经之路和共同途径。例如，脂肪水解后生成甘油和脂肪酸，甘油变成磷酸丙糖后，沿糖有氧氧化方向可被氧化成  $\text{CO}_2$  及  $\text{H}_2\text{O}$ ，同时产生 ATP；也可经糖异生转变为糖；脂肪酸则经  $\beta$ -氧化后可变成乙酰 CoA，再沿糖有氧氧化方向被氧化成  $\text{CO}_2$  及  $\text{H}_2\text{O}$ 。又如蛋白质水解后生成的丙氨酸、谷氨酸和天冬氨酸，经脱氨基后即可分别变成丙酮酸、 $\alpha$ -酮戊二酸及草酰乙酸，它们沿糖有氧氧化途径进入三羧酸循环并通过氧化

# 泸州医学院

## 生物化学与分子生物学精品课程

磷酸化作用而生成  $\text{CO}_2$  及  $\text{H}_2\text{O}$  及  $\text{ATP}$ 。其实，凡是可转变为糖有氧氧化中间产物的任何物质，均可通过该途径此而被氧化成  $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ ，并生成  $\text{ATP}$ 。

### (二) 能量生成和消耗的计算：

要理清代谢过程中能量的变化，应首先对各代谢途径的反应较为熟悉。例如，乳酸彻底氧化分解要经过乳酸脱氢生成丙酮酸阶段，生成  $\text{NADH}+\text{H}^+$ ，反应在胞液中进行， $\text{NADH}+\text{H}^+$ 经不同的穿梭作用进入线粒体可生成 1.5 或 2.5 分子  $\text{ATP}$ 。丙酮酸脱氢生成乙酰  $\text{CoA}$  阶段，反应在线粒体中进行，生成 1 分子  $\text{NADH}+\text{H}^+$ ，后者经氧化磷酸化生成 2.5 分子  $\text{ATP}$ 。乙酰  $\text{CoA}$  经三羧酸循环和氧化磷酸化生成 10 $\text{ATP}$ 。故 1 分子乳酸彻底氧化分解可产生 14 或 15 $\text{ATP}$ 。

又如， $\alpha$ -磷酸甘油（3-磷酸甘油）彻底氧化分解是先脱氢产生磷酸二羟丙酮，再异构化生成 3-磷酸甘油醛，此阶段在胞液中产生 1 分子  $\text{NADH}+\text{H}^+$ ，后者通过不同的穿梭作用可生成 1.5 或 2.5 分子  $\text{ATP}$ 。3-磷酸甘油醛生成丙酮酸，此阶段有 2 次底物水平磷酸化（产生 2 $\text{ATP}$ ），同时在胞液中生成 1 分子  $\text{NADH}+\text{H}^+$ ，后者经穿梭进入线粒体后也可生成 1.5 或 2.5 分子  $\text{ATP}$ 。丙酮酸生成乙酰  $\text{CoA}$  再进入三羧酸循环和氧化磷酸化可生成 12.5 $\text{ATP}$ 。故 1 分子  $\alpha$ -磷酸甘油彻底氧化分解共生成 17.5~19.5 分子  $\text{ATP}$ 。

### (三) 三羧酸循环的代谢特点：

#### 1. 三羧酸循环的草酰乙酸回补反应：

三羧酸循环中除乙酰  $\text{CoA}$  外的各物质均起催化剂作用，在循环中并不消耗。但这些物质也是其他代谢反应的中间产物，可进入其他代谢途径而被消耗，故需回补。尤其是当丙酮酸或乙酰  $\text{CoA}$  突然大量进入三羧酸循环，必然严重地消耗柠檬酸合酶所需的草酰乙酸。

草酰乙酸的回补主要通过以下方式实现：① 丙酮酸经丙酮酸羧化酶催化转变为草酰乙酸。② 苹果酸酶催化将部分丙酮酸转变为苹果酸，加入草酰乙酸库，此回补反应在剧烈运动的肌肉组织中是重要的。③ 组织中的  $\text{AMP}$  在腺苷酸脱氢酶催化下生成次黄苷酸，次黄苷酸与天冬氨酸合成腺苷酸代琥珀酸，再裂解生成  $\text{AMP}$  和延胡索酸，生成的延胡索酸可在特定的位置上支持三羧酸循环。

#### 2. 脂肪酸不能转变成葡萄糖：[www.med126.com](http://www.med126.com)

三羧酸循环是糖、脂类、蛋白质相互转变的枢纽，但为什么通常认为脂肪酸不能转变为葡萄糖呢？如果该脂肪酸为偶数碳脂肪酸，则全部被裂解为乙酰  $\text{CoA}$ ，通过三羧酸循环转变为柠檬酸。在循环中，所摄入的每摩尔乙酰  $\text{CoA}$  产生 2 摩尔二氧化碳，酰基碳原子被彻底氧化分解。因此，在总反应中，没有净得的碳原子可以转变为葡萄糖。

三羧酸循环有两个特点：其一，两个碳原子以乙酰辅酶 A 的形式进入循环，但以  $\text{CO}_2$  的形式输出，碳原子的净得量为零。其二，以  $\text{CO}_2$  形式输出的碳原子并不是直接以乙酰辅酶 A 的形式摄取进去的碳原子，脱羧作用涉及的碳原子起初是来源于草酰乙酸分子中的两个碳原子。

如果一个脂肪酸含有奇数碳原子，则最后三个碳原子转变为丙酰辅酶 A。丙酰辅酶 A 能够转变为甲基丙二酸单酰辅酶 A，后者再转变为琥珀酸。从丙酰辅酶 A 输出的琥珀酸与从任何其他反应输出的琥

# 泸州医学院

## 生物化学与分子生物学精品课程

珀酸平衡。三羧酸循环通过草酰乙酸而参与糖异生作用，草酰乙酸在胞浆中转变为 PEP。琥珀酸是草酰乙酸的前驱物，在此从丙酰残基输出，并没有丢失碳原子。因此，与运进乙酰基不同，丙酰基的输出则供应净过剩的碳原子，能够用于葡萄糖的净合成。

我们摄取的总脂肪中，含奇数碳原子的脂肪酸和支链脂肪酸仅是小部分。所以，概括地说，脂肪酸没有用于葡萄糖的净合成的碳原子是有理由的，是以碳原子的当量为根据的，即两个碳原子进入三羧酸循环，每循环一周丢失两个碳原子。

#### (四) 糖尿病的生化机理：

糖尿病是一种常见的内分泌代谢性疾病，其生化机理是以糖代谢紊乱为中心环节，同时出现不同程度的脂肪、蛋白质、维生素、水、电解质及酸碱平衡的紊乱。各种代谢紊乱的产生主要是由于胰岛素分泌的绝对或相对不足。除了胰岛  $\beta$ -细胞本身病变所致的胰岛素缺乏或分泌延迟外，还包括胰岛素受体或受体后缺陷，分泌变异胰岛素及在血循环中存在抗胰岛素抗体、抗胰岛素受体抗体等。下面具体阐述胰岛素缺乏时物质代谢紊乱的生化机理，从中亦可看出三大物质代谢间相互影响的部分关系。

##### 1. 糖代谢紊乱：

胰岛素对三大营养物质代谢虽均起作用，但对糖代谢的作用最为重要。胰岛素对糖代谢主要有两方面影响，即促进葡萄糖的利用和抑制糖异生，总的结果是使血糖下降。当胰岛素缺乏时则表现相反的作用。

(1) 葡萄糖进入细胞膜障碍：除肝、脑、红细胞外，葡萄糖透入肌细胞和脂肪细胞膜必须有胰岛素的参与才能实施专门的糖载体转运。

(2) 葡萄糖产生增多：① 糖原分解增强。胰岛素不足使依赖 cAMP 的磷酸化酶活性增高，促进肝糖原分解，释放较多葡萄糖。肌肉组织由于缺乏磷酸化酶，肌糖原先要分解成乳酸，乳酸再通过糖异生变为葡萄糖。② 糖异生增强。糖异生所需的酶，如葡萄糖-6-磷酸酶、果糖-1,6-二磷酸酶、丙酮酸羧化酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶等在胰岛素缺乏时，其活性增高，导致糖异生增强，产生过多的葡萄糖。

(3) 葡萄糖利用减少：① 糖原合成减少。胰岛素通过三个途径促进糖原的合成，即增进糖原合成酶的作用；促进糖原合成酶的活化及抑制肝磷酸化酶的活化。胰岛素缺乏时，己糖激酶的活性减弱，由葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸减少，同时也减弱了糖原合成酶的催化作用，使进入细胞内的葡萄糖不能正常地进行糖原合成。② 葡萄糖分解减弱。胰岛素缺乏时，葡萄糖不能进行正常糖酵解，这是由于葡萄糖酵解过程中所需的关键酶果糖磷酸激酶及丙酮酸激酶的合成减少。另外，磷酸戊糖途径中由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性减弱，也使葡萄糖降解减弱。③ 三羧酸循环减弱。正常情况下，葡萄糖分解产生的丙酮酸，在有氧条件下于线粒体膜内，经丙酮酸脱氢酶催化，脱氢并脱羧后形成乙酰辅酶 A。丙酮酸进入线粒体内经羧化形成草酰乙酸。乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环时，在柠檬酸合成酶的催化下先与草酰乙酸形成柠檬酸，胰岛素缺乏时，丙酮酸脱氢酶及柠檬酸合成酶的活性均受到抑制，使糖尿病患者的三羧酸循环减弱，葡萄糖的利用减少。



# 泸州医学院

## 生物化学与分子生物学精品课程

### 2. 脂肪代谢紊乱:

(1) 脂肪合成减少: 胰岛素的缺乏, 使脂肪细胞对葡萄糖的摄取减少, 乙酰辅酶 A 生成降低, 脂肪酸的合成显著减少。脂蛋白脂肪酶活性降低, 脂肪细胞利用外源性三脂酰甘油的脂肪酸减少, 使脂肪细胞内合成 3-磷酸甘油的原料不足。脂肪酸的酯化受到抑制, 脂肪的合成发生障碍。

(2) 脂肪的分解增强: 胰岛素抑制 cAMP 的生成, 直接抑制脂肪分解。胰岛素缺乏时, 在不足以抑制脂肪分解的情况下或脂解激素增多时, 使脂肪分解增强。大量脂肪酸进入肝脏转化为脂酰辅酶 A 并经  $\beta$ -氧化生成大量乙酰辅酶 A。但因肝内糖酵解生成的草酰乙酸减少, 乙酰辅酶 A 不能充分与之结合生成柠檬酸进入三羧酸循环; 也不能再合成脂肪酸, 而生成大量酮体和胆固醇。此外, 由于肉碱脂酰转移酶系统的活性增强, 使游离脂肪酸进入线粒体进行  $\beta$ -氧化, 导致高酮血症的产生。

(3) 血浆脂质增多: 胰岛素缺乏时, 肝细胞中的脂肪酸容易进入线粒体内氧化, 但留在胞浆中的脂肪酸依然较多, 并与甘油磷酸结合成三脂酰甘油。另外, 胰岛素的不足造成脂蛋白脂肪酶活性下降, 使三脂酰甘油清除发生障碍, 出现高甘油三酯血症。或者形成极低密度脂蛋白释放入血, 使血浆中 VLDL 增高。胰岛素不足时, 柠檬酸循环减弱, 糖异生增强, 乙酰辅酶 A 聚集, 又因磷酸戊糖途径虽然弱, 仍能供应一些还原型  $\text{NADPH}+\text{H}^+$ , 故乙酰辅酶 A 合成胆固醇增多, 形成高胆固醇血症。高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高游离脂肪酸血症总称为高脂血症, 又称高脂蛋白血症。

### 3. 蛋白质代谢紊乱:

胰岛素具有促进蛋白质合成的作用, 并促使肌肉对支链氨基酸的摄取, 同时又能抑制肌肉细胞内支链氨基酸的氧化。当胰岛素缺乏时, 肌肉内蛋白质合成减少, 支链氨基酸分解代谢增快, 形成负氮平衡。

由于支链氨基酸的氧化先要转氨基, 有利于丙氨酸的生成, 于是, 丙氨酸生成增多。肝脏摄取过多的丙氨酸作为糖异生的原料, 使糖异生增强。生糖氨基酸(丙氨酸、谷氨酸、甘氨酸、苏氨酸)被用于葡萄糖的生成, 故血浆中这些氨基酸的浓度明显降低, 糖尿病时肝脏摄取生糖氨基酸的能力增加两倍以上。同时血浆中生酮氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸)也成倍增加, 在肝脏内脱氨生成酮体, 导致血酮升高, 这是糖尿病发生酮症酸中毒的原因之一。前面所述, 胰岛素缺乏时脂肪分解增加也可导致酮症, 一般地讲, 只有在胰岛素严重缺乏时才产生高酮血症, 轻度胰岛素缺乏只引起高脂血症。