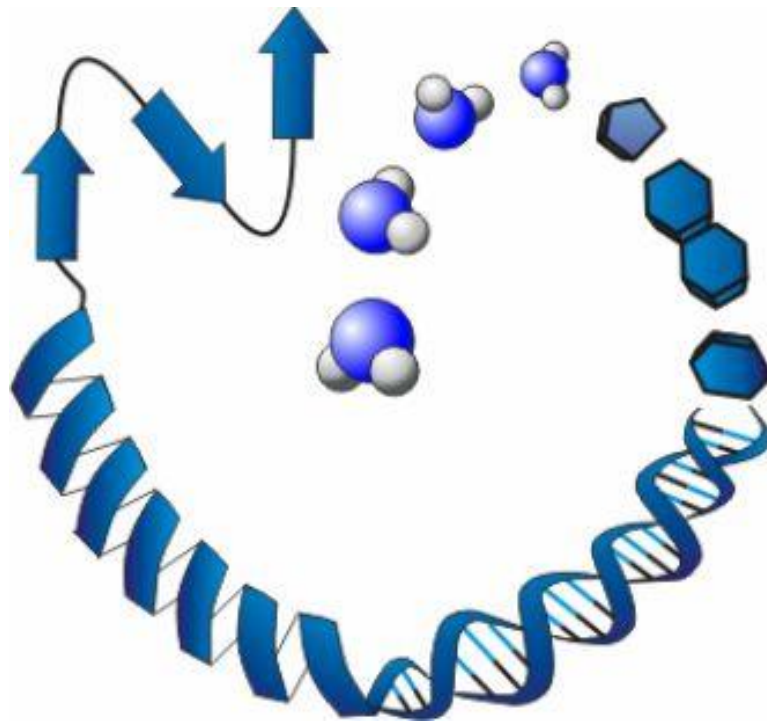


BIOCHEMIE

Academiejaar 2022-2023



Prof. Els Van Damme
ElsJM.VanDamme@ugent.be

Woord vooraf

De biochemie is de wetenschap, die zich bezighoudt met de studie van de chemische samenstelling van de levende materie en de chemische veranderingen welke zich bij deze levensverrichtingen afspelen. Ze bestudeert dus de opbouw, in het bijzonder de structuur, organisatie en functie van de levende materie (mens, dier, plant, micro-organisme), maar ook de afbraak van de materie in de levende cel.

Het is een essentiële basisdiscipline in de opleiding tot academisch bio-ingenieur, die de studie en het optimaal beheer van plant, dier en/of micro-organisme als finale opdracht heeft. Vele andere bio-ingenieur-disciplines bouwen verder op de biochemische principes, aangereikt in deze cursus: o.a. fysiologie van plant en dier, erfelijkheidsleer, microbiologie, moleculaire biologie en genetica, recombinant DNA-technologie, biokatalyse, levensmiddelenchemie, voedingsleer, industriële fermentatieprocessen, milieubiotechnologie, ...

In deze basiscursus worden, na een algemene introductie tot de biochemie als wetenschappelijke discipline (deel 1), de moleculaire bouwstenen van de levende materie besproken (deel 2): de nucleïnezuren, eiwitten, koolhydraten en lipiden. Deel 3 handelt over de eigenschappen en de kinetiek van enzymen als biokatalysatoren, terwijl deel 4 het intermediaire metabolisme bestudeert.

Aansluitend bij de basisprincipes 'Biochemie' wordt een deel 'Case Studies' gedoceerd, waarin de toepassingen van Biochemie in verschillende disciplines (landbouw, chemie, milieu, voeding, cel- en genbiotechnologie) worden behandeld.

Els Van Damme

INHOUDSTAFEL

Deel 1: Biochemie als wetenschap 7

- I. **Het studiegebied van de biochemie** 7
- II. Cellen zijn opgebouwd uit 4 belangrijke groepen van biomoleculen 8
- III. De structurele organisatie van levende cellen 12
- IV. Structuur en eigenschappen van water 15
- V. Niet-covalente bindingen in biomoleculen 16
- VI. Water als solvent voor organische moleculen 18
- VII. Zuur-base chemie - Ionenevenwichten 20

Deel 2: Biomoleculen: structuur, functie en organisatie in de cel 23

- I. **Nucleotiden en Nucleïnezuren** 24
- II. Amino-zuren, Peptiden en Eiwitten 32
- III. Koolhydraten 53
- IV. Lipiden 72
- V. **Vitaminen en Co-enzymen** 86

Deel 3: Enzymen, enzymkinetiek en biokatalyse 96

- I. Katalyse en Enzymen 98
- II. Reactiemechanismen 102
- III. Kinetiek van enzymatische reacties 104
- IV. Regulatie van enzymactiviteit in vivo 112

Deel 4: Centraal metabolisme 117

- I. **Metabolisme en Energie** 119
- II. **Koolhydraatmetabolisme – Anaërobe processen** 138
- III. Koolhydraatmetabolisme - Oxidatieve processen 148
- IV. Elektronentransport en oxidatieve fosforylatie 164
- V. Vetzuurmetabolisme 176
- VI. Amino-zuurmetabolisme 193

Deel 5: Case studies 202

Deel 4: Centraal metabolisme

- I. **Metabolisme en Energie**
- II. **Koolhydraat-metabolisme - Anaerobe processen voor energie-generatie: Glycolyse**
- III. **Koolhydraat-metabolisme - Oxidatieve processen: citroenzuurcyclus en pentosefosfaatweg**
- IV. **Elektronentransportweg en oxidatieve fosforylatie**
- V. **Vetzuurmetabolisme**
- VI. **Aminozuurmetabolisme**

Deel 4: Centraal metabolisme

I. Metabolisme en Energie

1. Inleiding tot het metabolisme
2. Studie van het metabolisme
3. Metabolisme vereist energie
4. Adenosinetriposfaat of ATP
5. Chemische reacties in levende cellen
6. Leven in een oxiderende omgeving
7. Energiecycle in levende cellen

Deel 4: Centraal Metabolisme

I. Metabolisme en Energie

1. Inleiding tot het metabolisme

Een cel voert vele verschillende reacties uit, en dit gebeurt terzelfdertijd en in een bepaalde volgorde zonder ongewenste vorming of opstapeling van intermediären of producten. Het celmetabolisme gaat door bij 1 atmosferische druk, gewone temperatuur en neutrale pH. In de cel treden vooral diverse enzymatische reactiesequenties op (pathway), die met elkaar in verband staan. Bepaalde pathways, die organische moleculen afbreken, genereren metabolische energie (zie ATP), maar ook intermediären, nodig voor biosynthesepathways.

Een levende cel is een isothermaal open systeem, dat zichzelf repliceert via opeenvolgende gekoppelde organische reacties, die teweeggebracht worden door katalysatoren (enzymen), die de cel zelf maakt. Het geheel van deze reacties noemt men het metabolisme; elk substraat, intermediair of eindproduct dat tussenkomt is een metabooliet. Het geheel van metabolische processen, die instaan voor de synthese van complexe organische moleculen noemt men **anabolisme**; deze die instaan voor de afbraak van complexe moleculen, met terzelfdertijd energiegeneratie, noemt men **katabolisme**. Dit onderscheid is niet absoluut, gezien vele substraten voor het anabolisme gevormd worden als intermediären tijdens het katabolisme.

De term intermediair (of centraal) metabolisme slaat op alle reacties, betrokken bij de stockage en generatie van energie én bij het gebruik van deze energie voor de biosynthese van laagmoleculaire bouwstenen (monomeren) voor de cel.

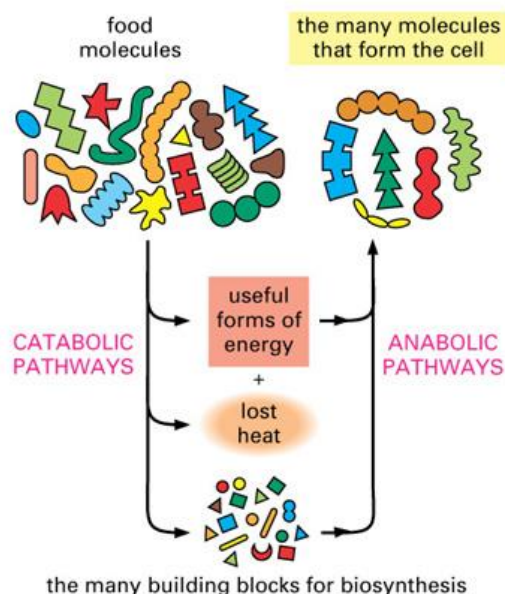


Figure 3-3 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

Het metabolisme van een organisme draait rond twee centrale gegevens: (i) het genereren van voldoende nuttige energie om alle levensfuncties in stand te houden, en (ii) het verzamelen van de nuttige bouwstenen (via synthese of via opname uit de voeding) om alle biologische processen te laten doorgaan.

Levende organismen variëren sterk in hun vermogen om metabolische reacties of pathways uit te voeren:

1) op basis van nutritionele vereisten:

AUTOTROFEN: synthetiseren al hun organische metabolieten uit anorganische koolstof, nl. CO₂ bv. planten, algen, bepaalde bacteriën.

HETEROTROFEN: synthetiseren al hun organische metabolieten uit andere organische verbindingen, die ze verbruiken bv. dieren, schimmels, gisten, vele bacteriën.

2) op basis van hun energiebron:

FOTOTROFEN: (zon)licht als energiebron

CHEMOTROFEN: oxido-reductie reacties als energiebron

3) op basis van de elektronendonor:

LITHOTROFEN: gebruiken anorganische elektronendonoren (H₂, H₂S, NH₄⁺, ...)

ORGANOTROFEN: gebruiken organische moleculen als elektronendonor
bv. glucose

4) aeroben en anaeroben (elektronacceptor: O₂ of ...)

- organismen, die moleculaire O₂ aanwenden als terminale acceptor van elektronen, afkomstig van de organische elektrondonor (bv. glucose) noemt men aeroben; deze die andere moleculen als elektronacceptor aanwenden, noemt men strikt anaeroben (O₂ is toxisch)
- vele cellen kunnen zowel aerob als anaerob leven; het zijn facultatieve anaeroben. Niet alle cellen in eenzelfde multicellulair organisme vertonen hetzelfde metabolisme: bv. de chlorofylbevattende cellen van de bladeren van planten functioneren als fotoautotroof in het zonlicht, maar als chemo-heterotroof in het donker; de wortelcellen zijn heterotroof.

2. Studie van het metabolisme

Er zijn 4 grote stadia in het metabolisme:

- 1) polymeerafbraak tot monomeren
- 2) monomerenafbraak tot intermediären en ATP-vorming (bv. glycolyse; β -oxidatie van vetzuren)
- 3) verdere afbraak tot CO_2 , H_2O , NH_3 , ... en ATP-vorming (voornaamste pathway bij aeroben is de citroenzuurcyclus)
- 4) biosynthese gebruik makend van ATP en intermediären

Om een bepaald metabolisch proces te ontrafelen, moet men:

- 1) substraten, intermediären, producten, cofactoren en enzymen voor elke reactie identificeren
- 2) de regulatie van elke enzymreactie en van elke pathway ophelderen
- 3) de fysiologische functie van elke reactie bestuderen

Anabolisme (opbouw van complexe biomoleculen uit bouwstenen) en katabolisme (afbraak van biomoleculen, vaak met als doel om energie te genereren) zijn sterk gelinkt met elkaar. Het metabolisme is sterk georganiseerd zodat bv. veel anabole en katabole taken gescheiden zijn van elkaar. Het is echter voor vele metabole paden onmogelijk om ze als zuiver anabool of katabool te klasseren omdat ze in beide deels kunnen dienen (bv. glycolyse en Krebscyclus).

Metabolische controlemechanismen

Het celmetabolisme is onderhevig aan controle, bv. via controle van de enzyme-activiteit, synthese en afbraak (zie Deel 3, Regulatie van enzyme-activiteit). Daarenboven zal de "compartimentatie" van de cel bepalen welke moleculen samen voorkomen:

- bv.:
- glycolyse en pentosefosfaatcyclus in cytosol
 - citroenzuurcyclus in mitochondria
 - glyoxylzuurcyclus (plant, micro-organismen) in glyoxosoom/peroxysoom
 - oxidatieve fosforylatie in mitochondria
 - aminozuuroxidatie in microbodies
 - vetzuurafbraak tot acetyl-CoA: via β -oxidatie in mitochondria

Daarenboven kunnen andere moleculen zoals bv. hormonen dienen als chemische boodschappermoleculen.

3. Metabolisme vereist energie

Tijdens de verschillende metabolische processen zullen bv. polymere macromoleculen gesynthetiseerd worden vanuit kleine moleculen. Dit proces vereist energie. Cellen en organismen hebben dus energie nodig voor al hun levensfuncties, om te groeien en om zich te vermenigvuldigen.

Een cel of organisme is net als elk ander chemisch systeem onderworpen aan de wetten van de natuurkunde. De wetten van de Thermodynamica beschrijven de energieveranderingen die kunnen plaatsgrijpen in een systeem.

Levende organismen zijn "open" systemen. Dit impliceert dat uitwisseling van energie én materie mogelijk is. Er is geen stabiel evenwicht, maar eerder een "steady state" of dynamisch evenwicht (rate in = rate out). In elke cel gebeurt een zeer efficiënte omzetting van energie in arbeid. Hierbij wordt energie uit de omgeving omgezet in chemische energie, die dan gebruikt wordt voor chemische arbeid bij de biosynthese van celcomponenten, voor osmotische arbeid bij transport naar de cel, voor mechanische arbeid bij beweging, contractie, ...

De studie van de thermodynamica van biologische processen kan sterk vereenvoudigd worden door de temperatuur, de druk en het volume, tijdens het beschouwd proces, constant te houden.

Hierbij dienen volgende vragen beantwoord te worden:

- wanneer is een scheikundige reactie mogelijk en wat bepaalt de richting waarin de reactie verloopt?
- hoeveel energie (in calorieën of in Joules; 1 calorie = 4,184 Joules; 1 calorie = hoeveelheid energie om de temperatuur van 1 g water met 1°C te laten stijgen) kan door een bepaalde reactie geleverd worden?
- hoever zal een scheikundige reactie verlopen? Wat kan men voorspellen i.v.m. de concentraties van begin- en eindproducten als de evenwichtstoestand is bereikt?

Wanneer het bestudeerde systeem (reagerende moleculen in een volume water) enkel energie (warmte) kan uitwisselen met zijn omgeving, maar geen uitwisseling gebeurt van materie, spreekt men van een "gesloten systeem" (bv. scheikundige reactie in beker, geplaatst in een gethermostatiseerd waterbad); in een "open systeem" gebeurt uitwisseling van energie én materie (bv. een levende cel). Indien een systeem geen enkele interactie kan vertonen met zijn omgeving, geen uitwisseling van energie noch van materie, spreekt men van een "geïsoleerd systeem".

Thermodynamica

- *1^e wet thermodynamica*: **energie kan geschapen noch vernietigd worden**; wel in andere vorm voorkomen: bv. warmte, licht, arbeid, ...

De 1^o wet van de thermodynamica zegt dat in elk proces de totale energie van het systeem plus zijn omgeving constant is. Elk systeem - tenzij het geïsoleerd is - kan energie uitwisselen met zijn omgeving en daarbij zijn "inwendige" potentiële energie E veranderen (E : kinetische energie van alle moleculen/atomen in systeem + chemische bindingsenergie + niet-covalente interactie-energie + ...).

Deze uitwisseling kan enkel op 2 wijzen:

- als warmte q
- als arbeid w
 - bv. - expansie tegen externe druk (bv. longen), oppervlaktespanning
 - elektrische arbeid (ionentransport doorheen membraan)
 - mechanische arbeid (beweging van flagellen)
 - spiercontractie (een kracht wordt uitgeoefend tegen een weerstand)

Om een scheikundige binding, bv. een covalente binding tussen twee H-atomen in H_2 , te breken (om de 2 H-atomen volledig uit elkaar te halen) is een bepaalde hoeveelheid energie vereist (aantal calorieën of Joules per mole H_2). Dezelfde hoeveelheid energie komt vrij, onder de vorm van warmte (hoeveelheid warmte = q), wanneer de 2 H-atomen zich terug verenigen met vorming van een H_2 -molecule.

Indien het proces plaatsgrijpt bij constante druk wordt q gelijkgesteld aan:

$q_p = \Delta H$ = verandering in **enthalpie of warmte-inhoud** (hoeveelheid warmte in calorieën of Joules die afgegeven of opgenomen wordt door het systeem aan of uit de omgeving, meestal uitgedrukt per mol omgezet product).

ΔH krijgt een negatief teken als warmte aan de omgeving afgestaan wordt; het systeem verliest inderdaad energie. Naast ΔH (enthalpie) bepaalt ook de entropie (ΔS) de richting waarin een reactie verloopt.

- 2^{de} wet thermodynamica: **alle fysische-chemische processen gaan gepaard met een toename in entropie** (wanorde stijgt); hoe kunnen levende organismen dan hun complexe orde bekomen en deze aanhouden in een omgeving die naar wanorde streeft? De hoge graad van orde moet "betaald" worden! Levende organismen creëren en onderhouden hun complexe ordelijke structuur ten koste van hun omgeving, die nog meer wanordelijk wordt.

De 2^o wet van de thermodynamica stelt dat de entropie S (of wanorde, disorder, randomness) van een systeem plus zijn omgeving (= universum) steeds toeneemt tot een evenwicht is bereikt, waarbij de entropie een maximale waarde aanneemt onder de gegeven condities van temperatuur en druk; een proces zal dus ook in deze richting doorgaan waar "orde" zich kan omzetten tot "wanorde".

De factor die dit weergeeft is $T \cdot \Delta S$ met:

T = absolute temperatuur ($25^{\circ}\text{C} \rightarrow T = 298 \text{ K}$)

ΔS = verandering in entropie (geeft een maat voor de toename van de wanorde in het systeem)

Entropieveranderingen zijn echter moeilijk direct te meten. Bruikbaar in het voorspellen van de richting en het evenwicht van chemische reacties is de verandering in GIBBS-vrije energie G. Het is deze vorm van energie die arbeid kan verrichten bij constante temperatuur en druk. Deze vrije energie van een systeem streeft altijd naar een minimum.

Het verband tussen de vrije energieverandering ΔG van een reagerend systeem, de enthalpie en de entropie bij constante temperatuur en druk (zoals dit in levende cellen voorkomt) kan in volgende vergelijking weergegeven worden:

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

met ΔG = verandering in vrije energie (cal mol^{-1})

ΔH = verandering in enthalpie (cal) (reactiewarmte bij constante druk) $\approx q_p$

T = absolute temperatuur (in Kelvin) ($0 \text{ K} = -273^{\circ}\text{C}$)

ΔS = verandering in entropie (cal/Kelvin)

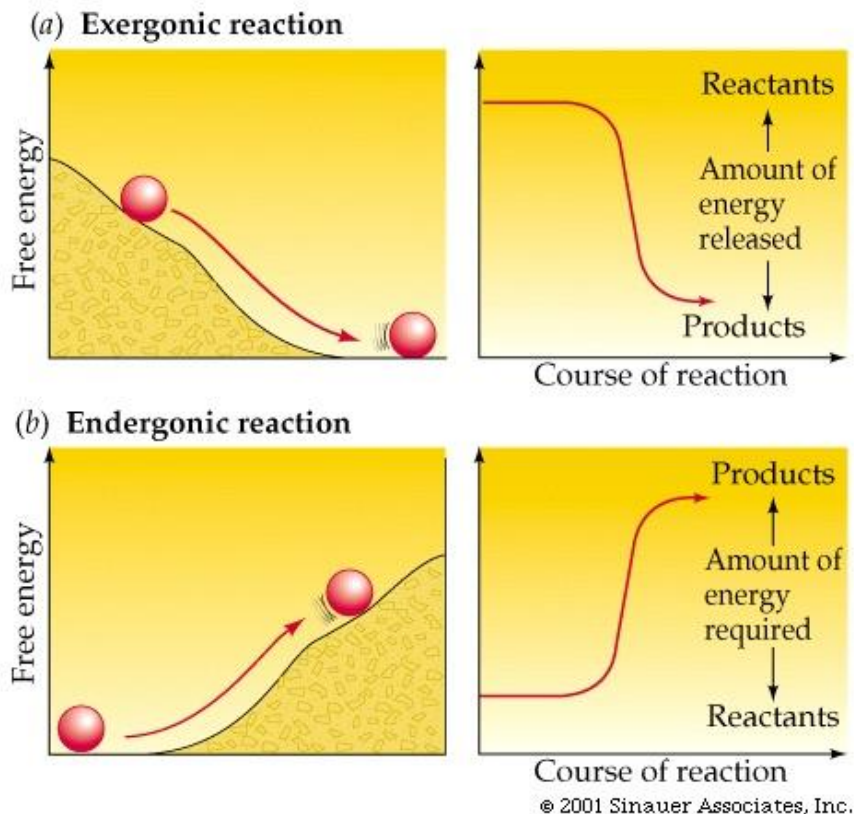
ΔG kan gedefinieerd worden als dat gedeelte van de totale energieverandering dat echt beschikbaar is om nuttige arbeid te leveren, als het systeem naar een evenwicht streeft bij constante temperatuur, druk en volume.

Het criterium voor een irreversibel (spontaan, gunstig) proces in een open systeem (bij constante T , P) is dat ΔG negatief is; een chemische reactie zal dus uiteindelijk doorgaan in die richting waarbij ΔG negatief is.

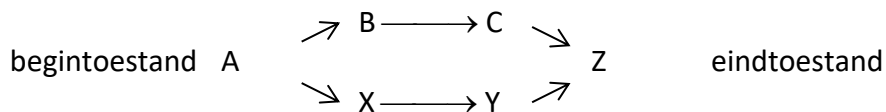
Sommige reacties gaan gepaard met een vrijstelling van energie aan de omgeving ($\Delta H < 0$, **exotherm**) terwijl andere reacties energie uit de omgeving opnemen ($\Delta H > 0$, **endotherm**).

Energietransformatie in levende cellen

Voor metabolische reacties van de meeste celmetabolieten (monosachariden, aminozuren, vetzuren, nucleotiden), kan de entropieterm als verwaarloosbaar klein beschouwd worden, zodat in deze gevallen $\Delta G = \Delta H$. Als de verandering in entropie (ΔS) mag verwaarloosd worden, zal de reactie dus doorgaan als ΔG of ΔH negatief is (kleiner dan 0): dus als warmte door de reactie aan de omgeving afgestaan wordt (spontane of **exergonische reactie**). In tegenstelling als ΔG of ΔH positief is (groter dan 0) zal de reactie energie vragen, en spreken we van een niet-spontane of **endergonische reactie**.



Voor een welbepaalde reactie is de waarde van ΔG of ΔH onafhankelijk van de gevolgde weg (ΔG voor reactie $A \longrightarrow Z$):



Een reactie (met een bepaalde ΔG) zal doorgaan tot een evenwicht bereikt wordt waarbij de verhouding van de concentraties van de begin- en eindproducten constant blijft ($K = [\text{eindproduct}]/[\text{beginproduct}]$). Bij evenwicht is $\Delta G = 0$.

4. Adenosinetrifosfaat of ATP

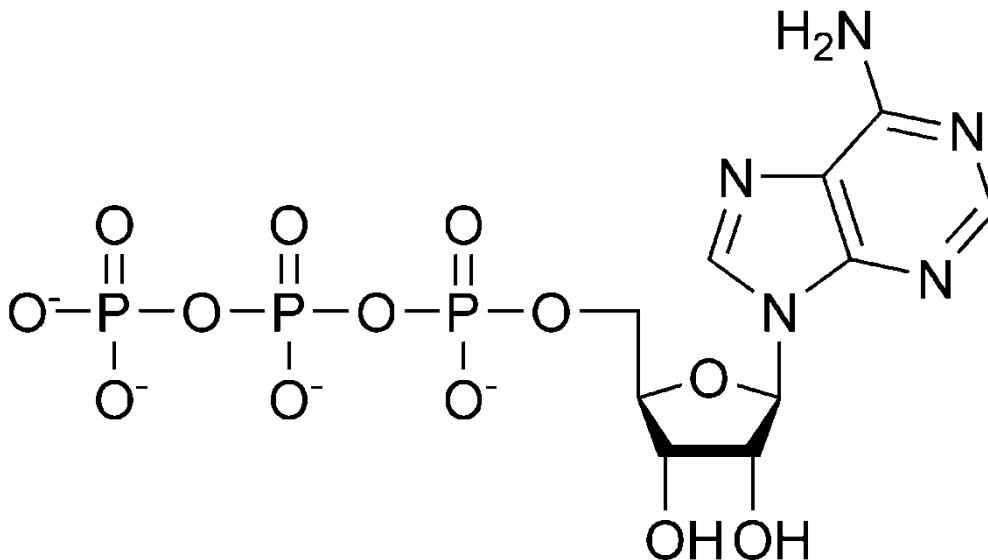
Een levende cel is een systeem met een dynamische structuur: groei, beweging, biosynthese, transport, ... Cellen kunnen beschouwd worden als chemische "machines", die werken onder condities van \pm constante temperatuur (T), druk (P), en volume (V). Hun energie-toevoer komt uit hun omgeving.

- fototrofe organismen benutten de stralingsenergie van licht.
- chemotrofe organismen benutten de energie, vervat in de structuur van organische moleculen uit hun omgeving.

Levende wezens kunnen enkel één vorm van energie omzetten in een andere vorm: ze absorberen uit hun omgeving een vorm van nuttige energie (= vrije energie) en geven dan een equivalente hoeveelheid energie terug af in een andere minder bruikbare vorm (bv. warmte) aan de omgeving, met een toename in entropie als gevolg ($\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$)

Deze vormen van energie worden door de cellen omgezet in chemische energie in de vorm van **ATP (adenosinetrifosfaat)**, een molecule die zich gedraagt als een **drager van energie** naar de celprocessen die energie vergen. Tijdens deze reacties ageert ATP als **fosfaatdonor**.

Bij pH 7,0 komt ATP voor als een molecule met 4 negatieve ladingen (zie figuur).

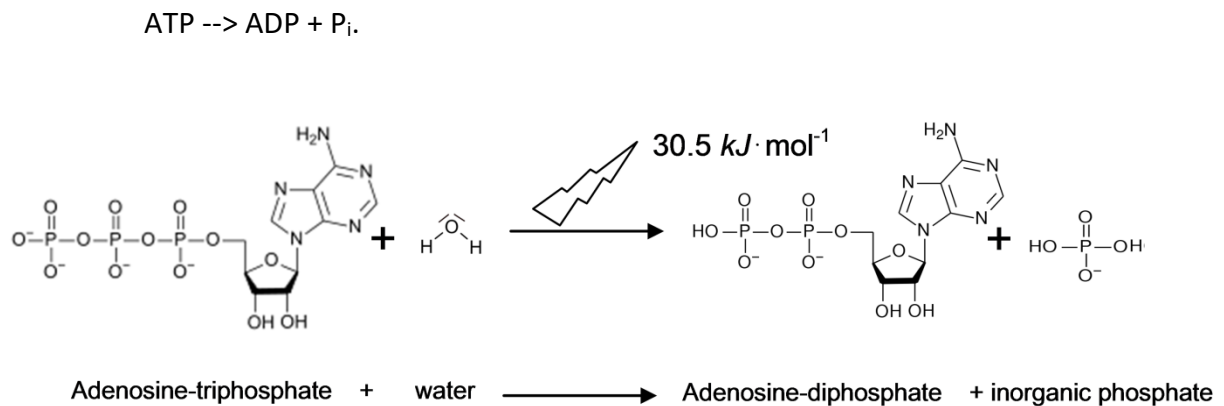


Figuur: Structuurformule van ATP

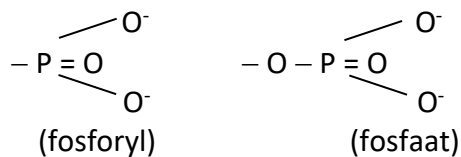
ATP (adenosinetrifosfaat) is de universele drager van chemische energie in alle cellen op aarde en vormt in het hele lichaam de belangrijkste bron van chemische energie. Tijdens chemische reacties kan er veel energie vrijkomen uit dit molecuul. Fosfor heeft in dit molecuul een belangrijke plaats, zoals de naam van ATP al zegt (trifosfaat) bevat ATP drie fosfaatgroepen met daarin dus een fosfor atoom.

Energierijke fosfaatbindingen (sterk negatieve ΔG°) worden meestal aangeduid met het teken \sim : bv. ATP is A - R \sim P \sim P \sim P.

Om energie uit dit molecuul vrij te krijgen wordt een fosfaatgroep (of liever: fosforylgroep) van het molecuul verwijderd, de ATP wordt nu ADP (adenosinedifosfaat), de reactievergelijking die hierbij hoort is de volgende:



Bij de omzetting van ATP naar ADP komt 30-40 kJ/mol vrije energie vrij. De transfer betreft de fosforylgroep, niet de fosfaatgroep



De andere mogelijkheid is om in één keer twee fosfaatgroepen te verwijderen, ook dan komt er een hele stoot energie vrij, de reactievergelijking wordt dan:



Deze ATP en de daarbij horende afbraakreacties (zie deel 4 van de cursus) worden over het hele lichaam gebruikt, zoals energielevering aan de spieren. De afbraak van ATP levert dus veel energie op, maar dit wil zeggen dat de opbouw van ATP, dus het koppelen van de fosfaatgroepen aan het molecuul, ook veel energie kost. Er zijn slechts een klein aantal moleculen die beschikken over zulke energierijke fosfaatgroepen om ze aan ADP te koppelen.

Standard free energy of hydrolysis of some phosphorylated compounds			
Compounds	ΔG°		Phosphate group transfer potential*
	kcal mol ⁻¹	kJ mol ⁻¹	
Phosphoenolpyruvate	- 14,80	- 61,9	14,8
3-Phosphoglycerol phosphate	- 11,80	- 49,3	11,8
Phosphocreatine	- 10,30	- 43,1	10,3
Acetyl phosphate	- 10,10	- 42,3	10,1
Phosphoarginine	- 7,70	- 32,3	7,7
ATP \longrightarrow ADP + P _i	- 7,30	- 30,5	7,3
Glucose-1-phosphate	- 5,00	- 20,9	5,0
Fructose-6-phosphate	- 3,80	- 15,9	3,8
Glucose-6-phosphate	- 3,30	- 13,8	3,3
Glycerol-1-phosphate	- 2,20	- 9,2	2,2

* Defined as $-\Delta G^{\circ}$ (kcal mol⁻¹)

ATP dient als een gemeenschappelijk intermediair in de meeste enzyme-gekatalyseerde fosfaatgroeptransferreacties in de cel. ADP kan een fosfaatgroep opnemen van een gefosforyleerde verbinding, gerangschikt boven ATP (= **substraatniveaufosforylatie**) en het aldus gevormde ATP kan de fosfaatgroep dan doorgeven aan een acceptormolecule om aldus een fosfaatverbinding te vormen, onder ATP gerangschikt.

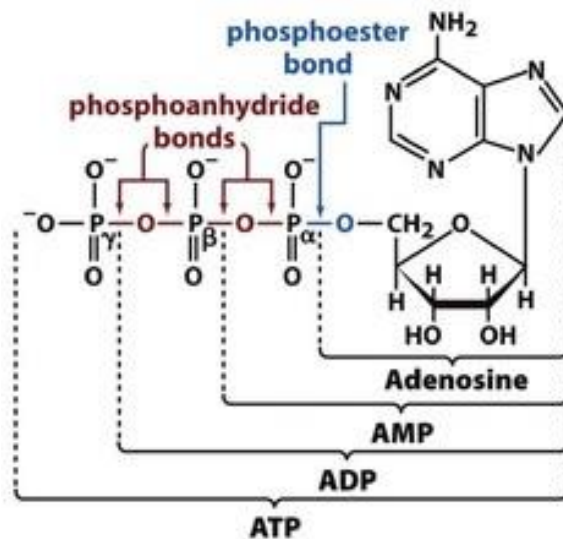
De ΔG° van ATP wordt gemeten t.o.v. ΔG° van donoren van fosfaatgroepen aan ADP en van gefosforyleerde acceptormoleculen

* voor ADP: $\Delta G^{\circ} = -7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\text{ADP} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{AMP} + \text{P}_i$)

* voor AMP: $\Delta G^{\circ} = -3,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\text{AMP} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{adenosine} + \text{P}_i$)

De bindingen: tussen naburige Pi groepen in ATP en ADP zijn anhydridebindingen, terwijl de binding tussen fosforzuur en ribose in AMP een esterbinding is.

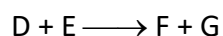
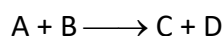
Algemeen kan gesteld worden dat zuuranhydridebindingen een veel grotere (negatieve) ΔG° voor de hydrolyse hebben dan esterbindingen: bv. de PP_i groep van ATP, de acylfosfaatgroepen van 3-fosfoglycerolfosfaat, enolesters (fosfoënopruvaat), thioesters (acetyl CoA), fosfoguanidinegroep (fosfocreatine), ... (speciale elektronenconfiguratie rond deze bindingen resulteert in sterk negatieve ΔG° waarden voor hydrolyse).



Gekoppelde biochemische reacties

Vele metabolische processen bevatten endergonische reacties, dus reacties die energie-input vragen en dus in wezen niet spontaan kunnen optreden in de cel. Deze reacties zullen in realiteit wel doorgaan in de cel, dankzij het feit dat tegelijkertijd in de cel ook vele andere exergonische reacties optreden. De energie die vrijkomt uit een reactie zal dan gebruikt worden om een andere reactie mogelijk te maken in de cel. We spreken van **gekoppelde reacties**.

Bij twee opeenvolgende biochemische reacties treedt een gemeenschappelijk intermediair op bv. D in de reacties:

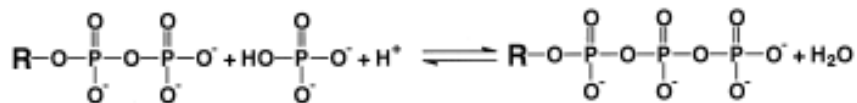


- De transfer van chemische energie van één reactie naar de andere is enkel mogelijk via dit intermediair D; bijna alle metabolische reacties gebeuren via dergelijke sequenties van gekoppelde reacties.
- ATP is het gemeenschappelijk intermediair, dat enzymatische reacties koppelt, betrokken bij de transfer van fosfaatgroepen.
 - andere chemische groepen (H-atomen, aminogroepen, acetylgroepen, ...) worden ook via gekoppelde reacties met gemeenschappelijke intermediairen enzymatisch overgedragen.

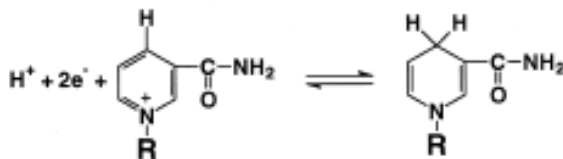
Ribonucleotiden als metabole dragers

Het katabolisme van alle organismen streeft naar een voldoende hoeveelheid energie in de vorm van een ribonucleotide nl. **adenosinetrifosfaat of ATP** (zie deel 2, Nucleotiden). Het bijzondere van deze molecule is dat ze twee energierijke fosfaatgroepen draagt. Wanneer een of twee van deze buitenste fosfaatgroepen worden afgesplitst als anorganisch fosfaat komt energie vrij in een exergonische reactie. Opmerkelijk is dat enkele andere adenineribonucleotiden ook een belangrijke rol spelen in het metabolisme, alleen dragen ze andere nuttige groepen dan het fosfaat van ATP. De nucleotiden NADH, NADPH en FADH₂ dragen energierijke elektronen (zie suikermetabolisme), terwijl co-enzyme A drager is van geactiveerde acylgroepen (zie vetzuurmetabolisme).

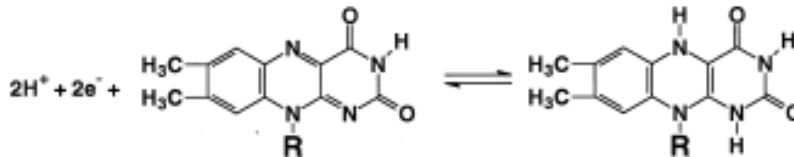
ADP to ATP



NAD⁺ TO NADH



FAD TO FADH₂



Acetyl CoA



Figuur: ATP, NADH, FADH₂ en Acetyl CoA als bron van energie

5. Chemische reacties in levende cellen

- 1) Cellen kunnen functioneren als chemische "motoren", daar ze enzymen bezitten, biokatalysatoren, die de snelheid van specifieke chemische reacties sterk verhogen. Het zijn gespecialiseerde eiwitmoleculen, opgebouwd door de cel uit de simpele 20 AZ. Ze zijn sterk substraat-specifiek, efficiënt en werkzaam onder milde reactiecondities, ook buiten de levende cel.
- 2) Enzyme-gekatalyseerde reacties in de cel volgen elkaar op zodat het product van de eerste reactie het substraat vormt van de tweede reactie, enz... Dergelijke gekoppelde of sequentiële reactiesequenties (van 2 tot > 20 stappen) vormen op hun beurt netwerken van convergerende of divergerende metabolische wegen ("pathways"). Deze specifieke routes maken tevens de transfer van chemische energie mogelijk.
- 3) Levende cellen kunnen in 2 grote klassen worden ingedeeld op basis van het type energie die ze uit hun omgeving betrekken:
 - Fototrofe cellen: (zon)licht als voornaamste energiebron; stralings-energie wordt door het chlorofylpigment geabsorbeerd en omgezet in chemische energie (planten en algen, fotosynthetische bacteriën).
 - Chemotrofe cellen: halen chemische energie uit de afbraak van sterk gereduceerde, energierijke organische moleculen bv. glucose, tevens voedingsstof.
- 4) ATP als energiebron

Alhoewel deze twee klassen organismen energie halen uit hun omgeving in verschillende vorm, toch zetten ze deze om in chemische energie, vooral in de vorm van ATP (adenosinetriphosfaat). Als ATP zijn energie overdraagt naar andere moleculen verliest het zijn terminale fosfaatgroep en wordt het omgezet tot adenosinedifosfaat (ADP).

Anderzijds kan ADP terug chemische energie opnemen via opname van een fosfaatgroep met vorming van ATP, dit ten koste van lichtenergie (in fototrofe cellen) of chemische energie (in chemotrofe cellen). ATP is tevens een gemeenschappelijke schakel (intermediair) tussen twee grote netwerken van enzyme-gekatalyseerde reacties in elke cel:

- één van deze netwerken stapelt chemische energie op afgeleid uit de omgeving via fosforylatie van energie-arm ADP tot het energierijke ATP.
- het andere netwerk verbruikt de energie van ATP om de biosynthesen door te voeren van celcomponenten uit eenvoudige precursoren via gelijktijdige afbraak van ATP tot ADP.

→ gekoppelde sequenties van enzyme-gekatalyseerde reacties geven aanleiding tot de transfer van chemische energie, van energieleverende naar energievragende processen (ZIE Deel 4: Metabolisme van suikers, lipiden, eiwitten).

6. Leven in een oxiderende omgeving

1) exergonische natuur van de meeste substraatoxidaties (biologische oxidatie)

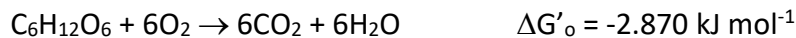
In levende systemen wordt de vereiste energie meestal geleverd door oxidatie van organische substraten. O₂ is een sterk oxydans en heeft een sterke tendens om elektronen aan te trekken en wordt daardoor zelf gereduceerd; O₂ is alom tegenwoordig in onze atmosfeer.

2) koppeling van exergonische en endergonische reacties

In een levend systeem zijn de exergonische en endergonische reacties gekoppeld met elkaar. Er is dus een duidelijk onderscheid tussen biologische oxidatie en chemische oxidatie:

- * bij verbranden van bv. hout wordt alle energie vrijgesteld als warmte; nuttige arbeid wordt niet gepresteerd (tenzij via bv. stoommachine)
- * in biologische oxidatie wordt een deel van de vrije energie vastgelegd in chemische energie (ATP), die gebruikt wordt om andere biochemische processen te doen doorgaan

bv.



zowel voor chemische als biologische verbranding;

bij biologische verbranding is $\pm 40\%$ van de vrijgestelde 2870kJ beschikbaar voor de synthese van ATP uit ADP en P_i (38 ATP à -31 kJ = -1.175 kJ)

Weinig metabolische reacties verlopen via directe transfer van elektronen van een gereduceerd substraat naar O₂; eerder komt een reeks van gekoppelde oxidatie-reductie reacties (de elektronentransportketen of ademhalingsketen) voor, die de elektronen van het substraat doorgeeft aan intermediaire "elektronendragers" zoals NAD⁺ en finaal aan O₂, de zogenaamde terminale elektronenacceptor; hierbij wordt O₂ omgezet tot H₂O.

Hoe meer gereduceerd (meer H; sterkere e⁻ donor) een substraat is, hoe groter zijn potentieel om biologische energie te leveren.

$$\text{RQ of respiratorisch quotiënt} = \frac{\text{mol CO}_2 \text{ gevormd}}{\text{mol O}_2 \text{ verbruikt}}$$

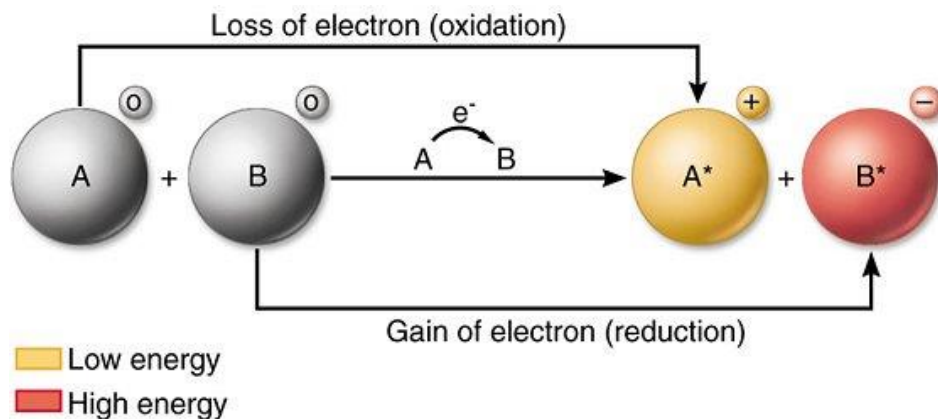
hoe lager RQ, hoe groter potentie van 1 mol substraat om energie te leveren.

Niet alle metabolische energie komt voort uit oxidatie door zuurstof; ook andere stoffen dan O₂ kunnen dienen als terminale elektronenacceptor:

bv. sulfaatreducerende bacteriën (SO₄⁻ → H₂S)

denitrificerende bacteriën (NO₃⁻ → NO₂⁻ →→ N₂)

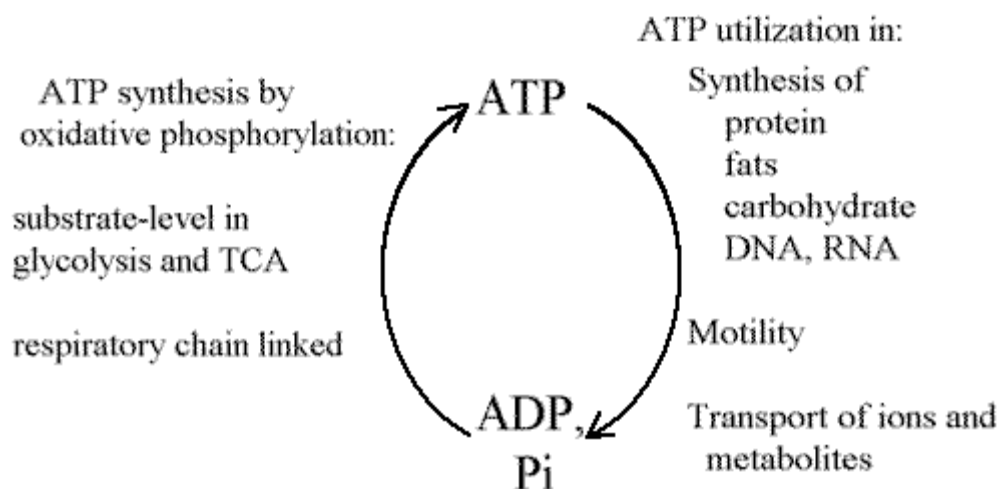
anaerobe micro-organismen; ook in onze spieren (fermentatie tot ethanol, melkzuur, ...)



7. Energie-cyclus in levende cellen

ATP is een vorm van transport van vrije energie; het is een "overdrager" (doorgeef-molecule) van fosfaatgroepen en energie van energieleverende reacties van het katabolisme naar deze van het energievragende anabolisme.

Elektronen zijn een andere overdrager van chemische energie van katabolisme reacties naar deze van het anabolisme; ze worden enzymatisch getransporteerd van de elektron-leverende oxidaties van het katabolisme naar elektronenvereisende groepen door elektron-dragende co-enzymen, met nicotinamideadenine-dinucleotidofosfaat (NADP) als voornaamste; NADP is een "overdrager" van energierijke elektronen van katabolische reacties naar elektronenvereisende anabolische reacties.

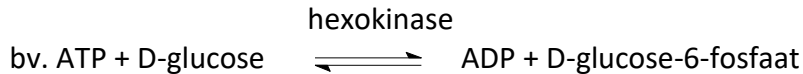


Figuur: ATP cyclus

Transfer van fosfaatgroepen van ATP naar acceptoren bv. glucose

ATP kan zijn terminale fosfaatgroep overdragen op een grote variëteit van fosfaat-acceptormoleculen tijdens enzyme-gekatalyseerde reacties.

Acceptoren zijn o.a.: D-glucose, glycerol, ...



$$\Delta G^{\circ} -7,3 + 3,3 = -4,00 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ of } -17 \text{ kJ mol}^{-1}$$

(sterk negatieve ΔG° waarde = sterke neiging om fosfaatgroepen naar glucose over te dragen).

Enzymatische transfer van fosfaatgroepen naar ADP met vorming van ATP

Wat het metabolisme betreft, zijn er 2 groepen energierijke fosfaatverbindingen met ΔG° sterker negatief dan ATP; (en derhalve zijn het fosfaatdonoren naar ADP toe)

1°groep: fosfo-enolpyruvaat, 3-fosfoglycerolfosfaat (= zuuranhydride), acetylfosfaat: ze worden gevormd tijdens de energie-leverende enzymatische afbraak (het katabolisme) van "brandstof" moleculen (bv. de glycolyse)

2°groep: fosfocreatine: in spieren en zenuwweefsel (gewervelden)
fosfoarginine: (bij ongewervelden) bv. krab, kreeft, ... deze "fosfagenen" dienen als reservestoffen van chemische energie in de spieren.

Zowel 3-fosfoglycerolfosfaat als fosfoenolpyruvaat worden gevormd tijdens de glycolyse (de afbraak van glucose tot bv. melkzuur), een proces dat de spieren en andere cellen van energie voorziet. Deze stoffen worden niet gehydrolyseerd in de cel, maar hun fosfaatgroep wordt overgedragen op ADP.



$$K'_{\text{eq}} = 2,070 ; \Delta G^{\circ} = -4,5 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\Delta G^{\circ}: \text{3-fosfoglycerolfosfaat} > \text{3-fosfoglyceraat} = -11,8 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\Delta G^{\circ}: \text{ADP} + \text{P}_i \xrightleftharpoons{\quad} \text{ATP} = +7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\Delta G^{\circ}_{\text{reactie}} = -11,8 + 7,3 = -4,5 \text{ kcal mol}^{-1}$$

Dus: $\frac{4,5}{11,8} \times 100 = 38\%$ van de vrije energie van de hydrolyse van 3-fosfoglycerolfosfaat is

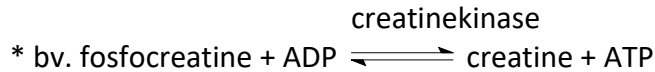
verbruikt om de fosfaatgroep op ADP te "duwen" en 62%

$\left(\frac{7,3 \times 100}{11,8}\right)$ is bewaard in het gevormde ATP.



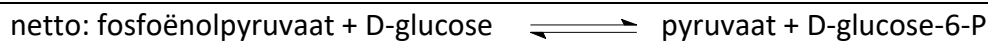
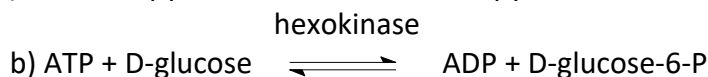
$$\Delta G^{\circ} \text{ reactie} = -14,8 + 7,3 = -7,5 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ of } -31 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Via deze twee reacties wordt dus veel energie uit de afbraak van glucose overgedragen naar ADP en bewaard in ATP, klaar voor gebruik in energievereisende reacties.



$$\Delta G^{\circ} \text{ reactie} = -3,0 \text{ kcal mol}^{-1} (-10,3 + 7,3)$$

Flow-sheet van enzymatische fosfaattransfer reacties in de cel



- transfer van fosfaatgroep van energierijke donor naar energie-arme acceptor via ATP-ADP als mediator
- glucose is omgezet tot een verbinding met hogere energie-inhoud, nl. glucose-6-P, die kan dienen als precursor voor de energievergende biosynthese van bv. glycogeen, zetmeel, ...
- ATP is geen reservoir van chemische energie; het is een "carrier", overdrager van energie!
- in bepaalde cellen komen fosfaatverbindingen voor, die wel functioneren als energie-reservoirs : nl. fosfagenen.
 - creatine + ATP → creatine-P + ADP (fosfocreatine is een fosfageen; het is aanwezig in spieren, waar het ~P energie overdraagt van de mitochondria naar de myofibrillen, waar deze energie omgezet wordt tot mechanische energie (spiercontractie: → myosine + actine)
 - fosfoarginine (in spieren van ongewervelden)

Fosfaatgroeptransfer via andere nucleoside-5'-trifosfaten

Het ATP-ADP systeem speelt wel de voornaamste rol in de energietransfer van de cel; ATP is een universele "energiebron"; maar de 5'-di- en trifosfaten van andere ribonucleosiden en 2'-deoxyribonucleosiden voeren ook bepaalde energietransfers uit (naast ATP):

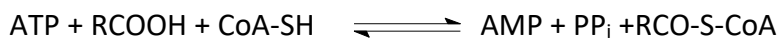
- bv. UTP levert energie voor polysacharidensynthese
- GTP levert energie voor de eiwitsynthese
- CTP levert energie voor fosfolipidensynthese
- A, G, U, C-TP → synthese van RNA
- dA, G, T, C-TP → synthese van DNA

Ze kanaliseren energierijke fosfaatgroepen naar specifieke biosynthese reacties; ze staan in relatie met ATP via de actie van het enzyme nucleosidedifosfokinase (in mitochondria, cytoplasma, ...): nucleosidetrifosfaten worden gevormd uit ATP en de corresponderende difosfaten via nucleosidedifosfokinase.



De rol van AMP en pyrofosfaat

In vele reacties worden de twee terminale fosfaatgroepen (PP_i) tezamen van ATP enzymatisch afgesplitst met vorming van AMP bv. activatie van een vetzuur (RCOOH) met vorming van zijn ester met co-enzyme A (CoA-SH):



ΔG° voor de reactie: $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{AMP} + \text{PP}_i$ is sterk negatief, nl. $-10 \text{ kcal mol}^{-1}$

De regeneratie van ATP uit AMP en PP_i verloopt via:

- a) pyrofosfatase: $\text{PP}_i + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2 \text{P}_i$ met $\Delta G^\circ = -4,6 \text{ kcal mol}^{-1}$
- b) adenylaatkinaase: $\text{ATP} + \text{AMP} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{ADP}$

Dus AMP en andere NMP's kunnen enkel gerefosforyleerd worden als ATP reeds beschikbaar is!

Energieoading en fosfaatgroep "turn-over"

De totale concentratie [ATP + ADP + AMP] in cellen is 10 mM, met [ATP] > 8 mM. ATP komt voor in de cel als Mg-ATP²⁻ en Mg-ADP⁻ complex.

Het ATP gehalte van de cel is op elk ogenblik slechts voor een korte periode voldoende; → er is een snelle "turn over" van ATP. In *E. coli* is er voldoende ATP voor enkele seconden, in een levercel voor 1 à 2 minuten.

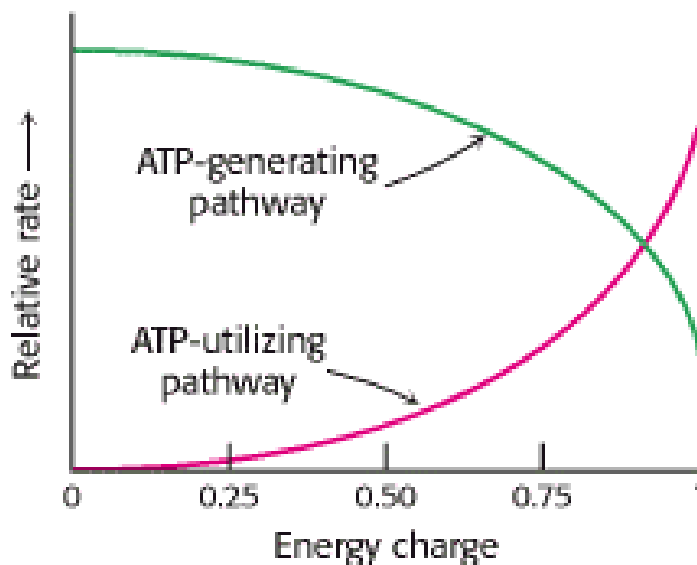
Bij energievragende processen in de cel zal [ATP] plots dalen (normaal [ATP] ≈ 8mM) en [ADP] zal toenemen; dit is een signaal zodat de ATP-genererende reacties (van de glycolyse en respiratie) versnellen. Verdwijnt de energiebehoefte, dan zal de [ATP] sterk toenemen en de [ADP] afnemen; dit geeft een signaal naar de ATP-leverende reacties om te vertragen.

Algemeen wordt de snelheid van ATP-productie in een cel aangepast aan de snelheid van ATP-verbruik (dynamische evenwichtstoestand): deze regulatie van ATP-synthese wordt mogelijk gemaakt via de actie van "allosterische enzymen", gemoduleerd door ATP, ADP of AMP.

Het begrip **energieoading** (energy charge, E.C.) wordt als volgt gedefinieerd:

$$= \frac{[\text{ATP}] + 1/2[\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]} : \text{de E.C. waarde varieert van 0 tot 1}$$

De energieoading van actieve cellen is ≈ 0,8 -0,9



II. Koolhydraatmetabolisme –

Anaerobe processen voor energie-generatie: Glycolyse

A. Algemeen

B. De glycolyse of Embden-Meyerhof-Parnas pathway

C. Reacties van de glycolyse

D. Verwerking van pyruvaat

1) melkzuurmetabolisme

2) ethanolmetabolisme

E. Energie en elektronenbalans

F. Metabolisme van andere suikers

II. Koolhydraatmetabolisme

Anaerobe processen voor energiegeneratie: glycolyse

A. Algemeen

In de glycolysepathway (10 stappen) worden 6-C-suikers (bv. glucose, ...) omgezet tot een 3-C-verbinding, pyruvaat (of pyrodruivezuur); een gedeelte van de potentiële energie, vervat in de hexosestructuur komt vrij en wordt gebruikt om ATP te synthetiseren uit ADP; tevens worden intermediären voor andere pathways gevormd; dit proces kan anaeroob verlopen; deze pathway komt praktisch universeel voor.

Aerobe cellen gebruiken de glycolyse als een eerste (anaerobe) stap in de finale complete oxidatie van koolhydraten.

Anaerobe micro-organismen halen (al) hun metabolische energie uit de glycolyse.

Het gevormde pyruvaat kan verder omgezet worden via diverse metabolische wegen.

Polysachariden dienen eerst gehydrolyseerd tot 6-C-suikers vooraleer ze de glycolyseweg binnentreden.

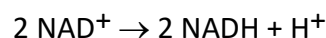
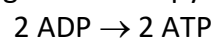
Alle intermediären tussen glucose en pyruvaat zijn gefosforyleerd:

- deze negatief geladen fosfaatgroepen kunnen niet doorheen de cytoplasmatische membraan
- deze fosfaatgroepen zijn herkenningspunten voor de enzymen
- ze conserveren energie, die tenslotte in ATP terechtkomt.

B. De glycolyse of Embden-Meyerhof-Parnas pathway (EMP)

De glycolyse gebeurt in eukaryotische cellen in het cytosol; terwijl verdere oxidaties plaatsvinden in de mitochondria. Er zijn 10 reacties waarbij de eerste 5 zorgen voor energie-investering, terwijl de laatste 5 reacties energie genereren.

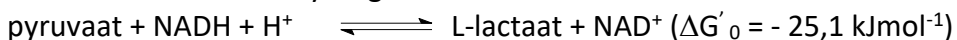
- Netto-resultaat: glucose → 2 pyruvaat



Anaerobe glycolyse: (= fermentatie)

- om anaeroob te kunnen verlopen, dient het gevormde NADH + H⁺ terug gereoxideerd te worden tot NAD⁺ door zijn elektronen over te dragen op een inwendige organische elektronenacceptor:

- bv. via melkzuurdehydrogenase



(deze reactie wordt uitgevoerd o.a. door melkzuurbacteriën; en door dierlijke cellen, wanneer pyruvaat sneller wordt gevormd dan het kan geoxideerd worden door de citroenzuurcyclus bv. bij intense spierwerking) (bij O₂ tekort).

- bv. via alcoholdehydrogenase (gist)
 pyruvaat → acetaldehyde + CO₂ → ethanol + NAD⁺
- andere: bv. isopropanol, boterzuur, propionzuur, azijnzuur, aceton, ...
 (diverse bacteriën)

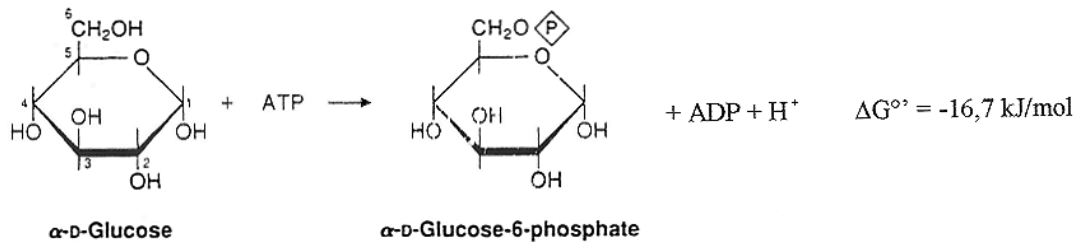
Aerobe glycolyse:

- bij normaal aerob metabolisme, wordt alle pyruvaat verder omgezet tot acetyl-CoA, dat dan de citroenzuurcyclus binnentreedt (zie Deel 4.III).

C. Reacties van de glycolyse

1) 1^{ste} ATP investering: vorming van glucose-6-P

reactie 1:



- enzyme: hexokinase:
 - lage specificiteit, lage K_M; universeel
 - fosforylatie van hexosesuikers
 - feedback inhibitie door glucose-6-P

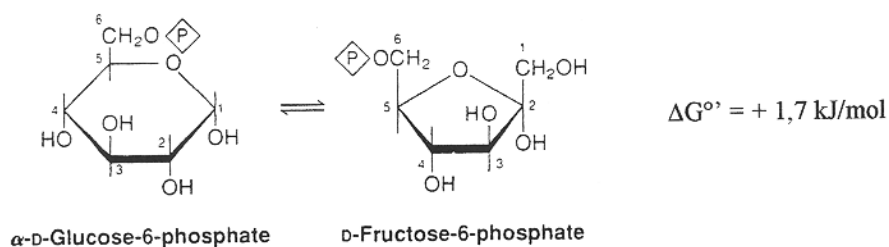
in lever: glucokinase:

- alleen glucose, hoge K_M
- geen feedback inhibitie

- actief bij hogere glucosegehalten in lever (dan deze vereist voor energiegeneratie); afwezig bij diabetici
- rol in substraatvorming voor energie-stockage: glycogeen, vetzuren
- glucose-6-P → glucose via glucose-6- fosfatase (in lever)

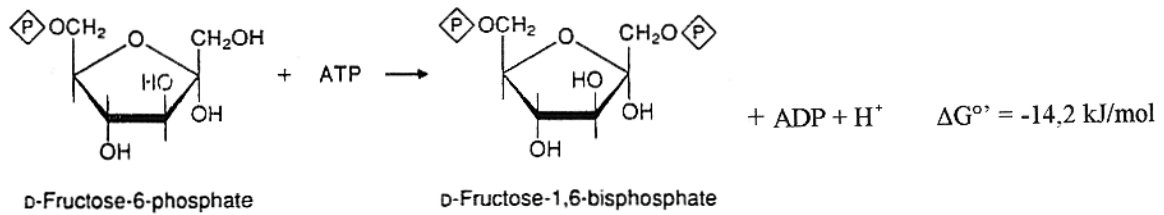
2) Isomerisatie: van glucose-6-P tot fructose-6-P

reactie 2:



- enzyme: fosfogluco-isomerase

3) 2^{de} ATP investering: vorming van fructose-1,6-bisfosfaat
reactie 3:

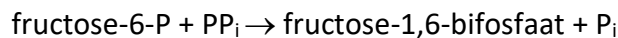


- enzyme: fosfofructokinase (PFK-1): allosterisch enzym
- stimulatie: (wanneer globaal veel ATP vereist is) door AMP, ADP, fructose-1,6-bisfosfaat en fructose-2,6-bisfosfaat (via PFK-2)
- inhibitie: door hoge ATP-reserve (= hoge energielading) en citraat.

Pasteur effect: - zuurstoftoediening aan anaerobe (gist)cellen, vertraagt de snelheid van glucoseverbruik zeer sterk (= inhibitie van glycolyse door O₂).

- gehalten van intermediären na fructose-1,6-bisfosfaat dalen sterk; deze ervoor stapelen op.

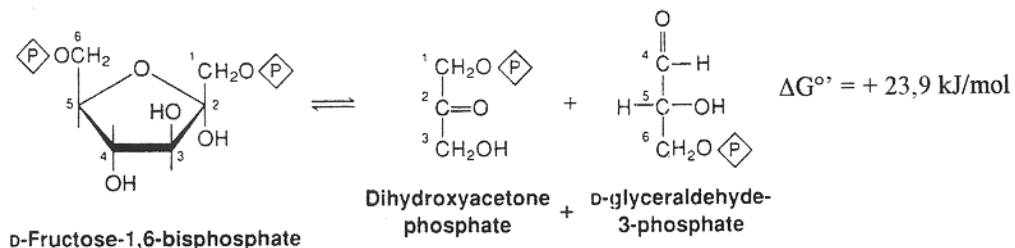
In hogere planten: ander PFK dat PP_i vereist i.p.v. ATP:



4) Splitsing in twee triosefosfaten

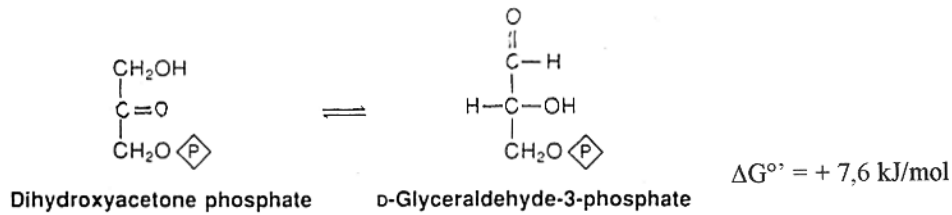
reactie 4:

vorming van dihydroxyacetonfosfaat en glyceraldehyde-3-fosfaat



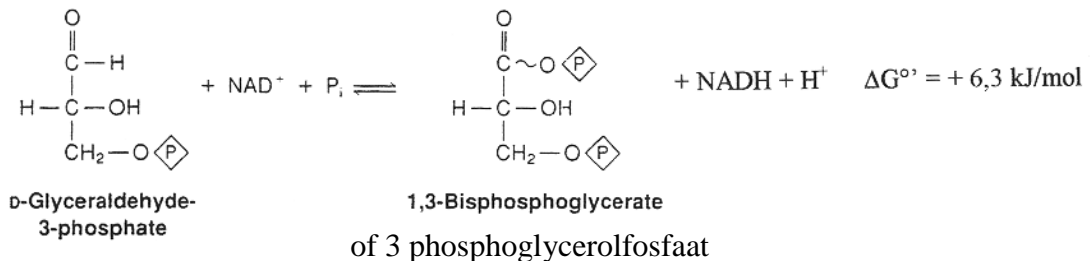
- enzyme: aldolase:
 - tetrameer eiwit in vertebraten
 - dimeer Zn⁺⁺-eiwit in bacteriën en lagere eukaryoten
 - endergonische reactie

5) Isomerisatie van dihydroxyacetonfosfaat tot glyceraldehyde-3-fosfaat
reactie 5:



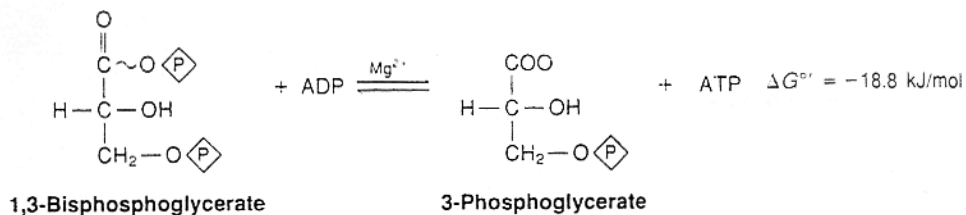
- enzyme: triosefosfaatisomerase

6) Generatie van een eerste energierijke verbinding: 1,3-bifosfoglyceraat
reactie 6: + generatie van NADH + H⁺



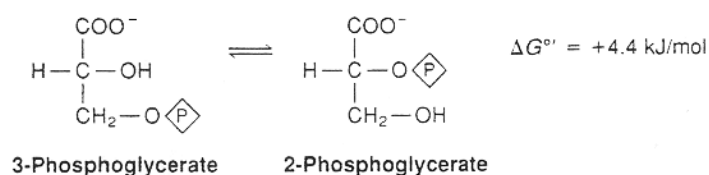
- enzyme: - glyceraldehyde-3-fosfaat dehydrogenase
 - co-enzyme NAD⁺

7) Eerste substraatniveaufosforlyatie
reactie 7:



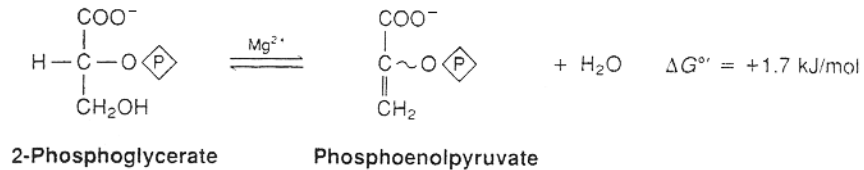
- enzyme: fosfoglyceraatkinase

8) Tussenreactie: transfer van fosfaat van positie 3 naar 2
reactie 8:



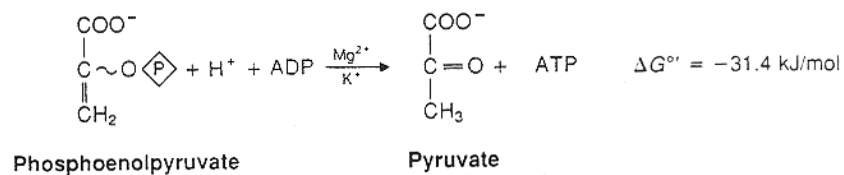
- enzyme: - fosfoglyceraatmutase
- Mg^{++} als cofactor

9) synthese van tweede energierijke verbinding
reactie 9:



- enzyme: enolase, Mg^{++} of Mn^{++} ; inhibitie door fluoride

10) de tweede substraatniveaufosforylatie
reactie 10:



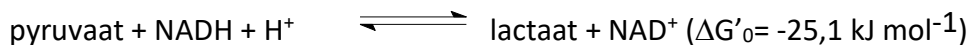
- enzyme: - pyruvaatkinase, K^+ en Mg^{++} of Mn^{++}
- tetrameer; 250.000 M.G.
- allosterisch: inhibitie door ATP en acetylCoA; activatie door fructose-1,6- bifosfaat.
- inductie door hoge koolhydraat-inname via voedsel (bv. voor marathonlopers) resulteert in snellere energiegeneratie door de glycolyse.
- regulatie via fosforylatie en defosforylatie (kinasen).

D. Verwerking van pyruvaat

1) Melkzuurmetabolisme

Het lot van pyruvaat hangt af van de oxidatietoestand van de cel, die afhangt van reactie 6, die NAD^+ omzet tot $\text{NADH} + \text{H}^+$; dit NADH moet terug omgezet worden tot NAD^+ .

- in aerobe glycolyse: NADH kan geoxideerd worden door de mitochondriale elektronentransportketen; de elektronen worden uiteindelijk overdragen op O_2 (respiratie).
- in anaerobe glycolyse: (anaerobe organismen of aerobe cellen met uiterst hoge glycolysesnelheid) moet NADH gebruikt worden om de reductie te bewerken van een "ander" organisch substraat; dit is pyruvaat zelf (in melkzuurbacteriën, hogere cellen) dat omgezet wordt tot lactaat; het betrokken enzyme is de melkzuurdehydrogenase (= isoenzym):



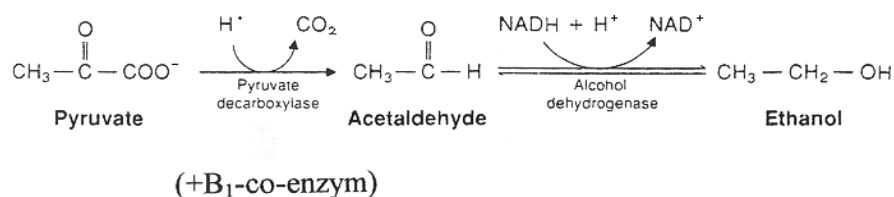
- bij gewervelden:
 - rode bloedcellen halen energie uit anaerobe glycolyse
 - spiercellen:
 - in rust: energie uit respiratie
 - in werking: energie uit glycolyse (uit glycogeen)
 - melkzuur → spierpijn !
- globaal: $\text{glucose} + 2 \text{ADP} + 2 \text{P}_i \longrightarrow 2 \text{lactaat} + 2 \text{ATP} + 2 \text{H}_2\text{O}$
- het geproduceerde melkzuur wordt via de bloedstroom getransporteerd naar sterk aeroob weefsel (hart, lever), waar het verder omgezet wordt via respiratie of terug omgezet wordt tot glucose (**gluconeogenese**) en glycogeen.
- melkzuurbacteriën (zuivelindustrie) vormen uit pyruvaat melkzuur.

2) Ethanolmetabolisme

In facultatief anaerobe micro-organismen kan pyruvaat verschillende wegen opgaan:

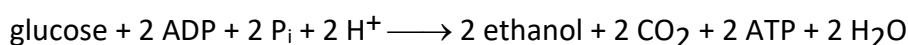
bv. gist: suiker → ethanol

reactie:



- enzymen: - pyruvaatdecarboxylase; thiamine- PP_i als co-enzym
- alcoholdehydrogenase
 - komen ook voor in dierlijk weefsel (voor de vertering van eigen lage alcoholvorming)

globaal:



F. Metabolisme van andere suikers

1) monosachariden

- galactose:
 - uit disacharide lactose in melk
 - zie speciale pathway (omgekeerd voor galactosesynthese → lactose in melk)
 - galactosemie: onvermogen om galactose te metaboliseren! (→ cataract)
- fructose:
 - in fruit
 - na hydrolyse van sucrose
 - via hexokinase
 - in de lever: fructokinase → fructose-1-fosfaat
- mannose
 - via hexokinase en isomerase

2) disachariden: hydrolyse in cellen van dunne darmwand

- maltose → 2 glucose (maltase)
- sucrose → fructose + glucose (invertase)
- lactose → galactose + glucose (β -galactosidase of lactase)
 - * bij zwarte/gele ras: weinig of geen lactase
 - lactose intolerantie (darmbacteriën verbruiken dan lactose → darmstoornissen)

3) glycerol:

- digestie van triacylglycerolen en vele fosfolipiden levert o.a. glycerol en vetzuren op → (zie vetzuuroxidatie)
- glycerolkinase en glycerol-3-P dehydrogenase

4) polysachariden:

- cellulose (β 1,4): cellulasecomplex → rumen-flora, micro-organismen
- zetmeel: in planten: amylose = α (1→4) en
vertakt amylopectine = α (1→4) en α (1→6)
- glycogeen: in dierlijk weefsel en micro-organismen; α (1→4) bindingen

Twee processen voor afbraak van glycogeen en zetmeel:

a) digestie van voedsel: via hydrolyse

- α -amylase: - in speeksel en pancreassap
 - breekt amylose volledig af tot glucose en maltose
 - breekt amylopectine en glycogeen gedeeltelijk af tot α -limiet dextrine (wegens $\alpha(1 \rightarrow 6)$ op vertakkingen).
- verdere afbraak via "debranching"-enzyme (= $\alpha(1,6)$ glucosidase) tot glucose (pullulanase of isomaltase)
- maltose \rightarrow maltase

b) mobilisatie van eigen reserveglycogeen of reservezetmeel: via fosforolyse

(stopt 4 glucose-eenheden voor vertakkingspunt)

- glycogeen en zetmeel fosforylase levert glucose-1-P; dit wordt omgezet tot glucose-6-P door fosfoglucomutase
- $\alpha(1 \rightarrow 6)$ vertakkingen via "oligo ($\alpha(1,4)$ glucantransferase"
(bezit ook $\rightarrow 1,6$ glucosidase activiteit (= debranching enzyme)).