

บทที่ 8

การสังเคราะห์คาร์โบไฮเดรตและไกลโคเจนเมตาบอลิซึม

วัตถุประสงค์ เมื่อนักศึกษาเรียนจบบทนี้แล้ว ควรจะมีความสามารถในการ

1. อธิบายกระบวนการกลูโคซิโอเจเนซิส และเปรียบเทียบกระบวนการนี้ในสัตว์ พืช และจุลินทรีย์

2. ยกตัวอย่างการสังเคราะห์โคแฟกคาไรด์

3. บอกวิธีการสังเคราะห์และการย่อยสลายไกลโคเจน

4. เขียนวัฏจักรไกลโคเจเนซิสและไกลโคเจโนลิซิส

5. กล่าวถึงฮอร์โมนสำคัญที่มีผลควบคุมไกลโคเจนเมตาบอลิซึม

บทนำ

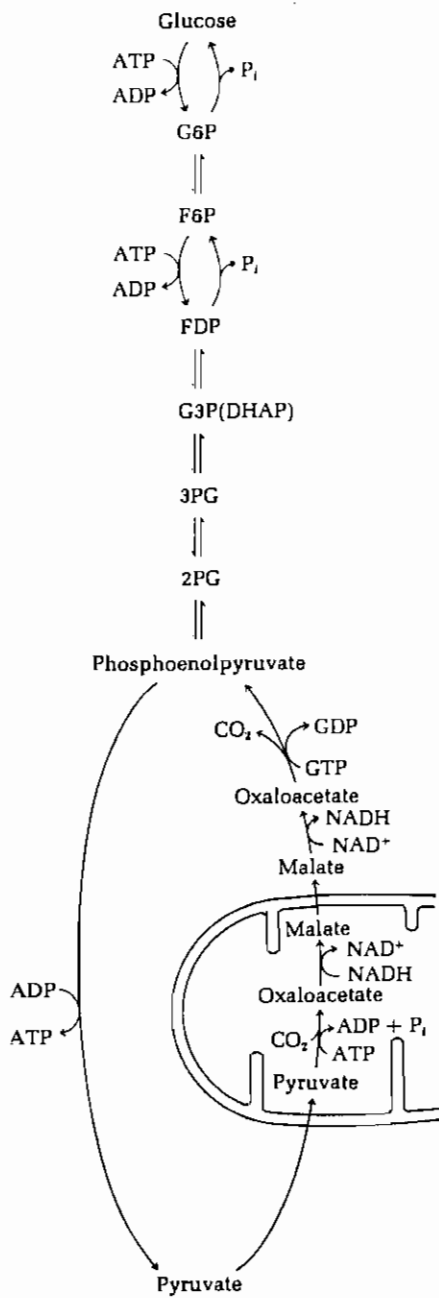
การเปลี่ยนกลูโคสหรือกลูโคส-6-ฟอสเฟตไปเป็นไพรูเวทในวิถีไกลโคไลซิสนั้นเป็นกระบวนการอะนาบอลิซึมที่สำคัญของคาร์โบไฮเดรท ในทางกลับกันการเปลี่ยนไพรูเวทไปเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟต ก็เป็นกระบวนการอะนาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรทในสิ่งมีชีวิตหลายชนิดเช่นกัน จากกลูโคส-6-ฟอสเฟตสามารถนำไปสู่การสังเคราะห์ต่าง ๆ อีกมาก เช่น การสังเคราะห์โมโนแซคคาไรด์ ไดแซคคาไรด์ โพลีแซคคาไรด์สะสม เช่น แป้ง ไกลโคเจน หรือโพลีแซคคาไรด์ที่ผนังเซลล์ เป็นต้นว่าเซลลูโลส ไซแลน เปปติโดไกลัยแคน มิวโคโพลีแซคคาไรด์ ไกลโคโปรตีน การสังเคราะห์จากสารเริ่มต้นกลูโคส-6-ฟอสเฟตนี้แตกต่างกันไปในสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด เช่น พืชมีความสามารถที่จะสังเคราะห์ซูโครสหรือเซลลูโลสได้แต่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสังเคราะห์ไม่ได้หรือสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสังเคราะห์มิวโคโพลีแซคคาไรด์ได้แต่พืชสังเคราะห์ไม่ได้

8.1 กระบวนการกลูโคเนโอเจเนซิส

กระบวนการกลูโคเนโอเจเนซิส (gluconeogenesis) เป็นการสังเคราะห์กลูโคสจากสารเริ่มต้นที่มีคาร์โบไฮเดรท อาทิเช่น ไพรูเวท แลคเตท กลีเซอรอล กรดอะมิโนบางตัว และอินเตอร์มีเดียทของวัฏจักรเคร็บส์ กระบวนการนี้สำคัญมากโดยเฉพาะเวลาที่ร่างกายขาดอาหารเป็นเวลานานหรือออกกำลังกายมาก ๆ กระบวนการกลูโคเนโอเจเนซิสจะคอยเสริมสร้างกลูโคสเพิ่มเติม นอกเหนือไปจากกลูโคสที่มีอยู่ในเลือดและกลูโคสที่มาจากไกลโคเจนสะสม เนื่องจากว่ากลูโคสมีความสำคัญต่อเนื้อเยื่อทุกชนิด โดยเฉพาะเนื้อเยื่อสมองขาดกลูโคสไม่ได้เลย กระบวนการนี้เกิดขึ้นที่ตับเป็นส่วนใหญ่และที่ไตบ้างเล็กน้อย เพื่อช่วยรักษาปริมาณกลูโคสในเลือดให้เพียงพอแก่ความต้องการของร่างกายโดยเฉพาะเนื้อเยื่อที่สมองและกล้ามเนื้อ

8.1.1 การสังเคราะห์กลูโคส-6-ฟอสเฟตจากไพรูเวทและแลคเตท

เป็นกระบวนการกลูโคเนโอเจเนซิสอันหนึ่งที่ใช้ไพรูเวทเป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์กลูโคส-6-ฟอสเฟตหรือกลูโคส (รูปที่ 8-1) ปฏิกริยาส่วนใหญ่เหมือนในวิถีไกลโคไลซิส ยกเว้นปฏิกริยาที่ผันกลับไม่ได้สามขั้นตอนคือปฏิกริยาของเอ็นไซม์ hexokinase, phosphofructokinase และ pyruvate kinase จะต้องมีการปฏิกริยาเลี่ยง (bypass reaction) ไปทางอื่นแทน



รูปที่ 8-1 ปฏิกิริยาแสงในกระบวนการกลูโคโนโอเจเนซิสที่เริ่มจากไพรูเวท

ปฏิกิริยาเลี้ยงอันแรกคือ การเปลี่ยนไพรูเวทเป็นฟอสโฟอินอลไพรูเวท ไพรูเวทต้องเข้าไปในไมโทคอนเดรีย แล้วอาศัยเอ็นไซม์ pyruvate carboxylase, CO_2 และ ATP เติมคาร์บอนหนึ่งอะตอม กลายเป็นออกซาโลอะซิเตทซึ่งจะถูกรีดิวซ์ต่อไปโดยเอ็นไซม์ malate dehydrogenase และ NADH กลายเป็นมาเลท มาเลทสามารถออกสู่ไซโตพลาสซึมได้โดยระบบขนส่งจำเพาะ ถูกออกซิไดซ์กลับเป็นออกซาโลอะซิเตทใหม่โดยเอ็นไซม์ malate dehydrogenase ในไซโตพลาสซึมอาศัย NAD^+ เป็นโคเอ็นไซม์ ออกซาโลอะซิเตทเปลี่ยนไปเป็นฟอสโฟอินอลไพรูเวท โดยการเร่งปฏิกิริยาของ PEP carboxykinase มี GTP เป็นตัวให้หมู่ฟอสเฟต ปฏิกิริยานี้สูญเสีย CO_2 ฟอสโฟอินอลไพรูเวทถูกเปลี่ยนกลับไปเป็นอินเตอร์มีเดียทต่าง ๆ จนกระทั่งถึงฟรุคโตส-1,6-ไดฟอสเฟต โดยการย้อนกลับวิถีไกลโคลลิซิส

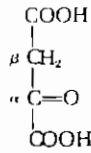
ปฏิกิริยาเลี้ยงอันที่สองคือการเปลี่ยนฟรุคโตส-1,6-ไดฟอสเฟตเป็นฟรุคโตส-6-ฟอสเฟต โดยเอ็นไซม์ fructose-1,6-diphosphatase (FDPase) ไฮโดรไลซ์หมู่ฟอสเฟตออก ฟรุคโตส-6-ฟอสเฟตเกิดไอโซมเมอร์ไรเซชันไปเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟตได้

ปฏิกิริยาเลี้ยงอันที่สามคือกลูโคส-6-ฟอสเฟตถูกไฮโดรไลซ์เป็นกลูโคส โดยเอ็นไซม์ glucose-6-phosphatase (G6Pase) ปฏิกิริยานี้เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อของตับ ไต และเยื่อบุโพรงเยื่อหุ้ม (epithelium) บริเวณลำไส้เล็ก เนื้อเยื่อสมองและกล้ามเนื้อไม่มีเอ็นไซม์ จึงไม่สามารถให้กลูโคสอิสระเข้าสู่กระแสเลือดได้

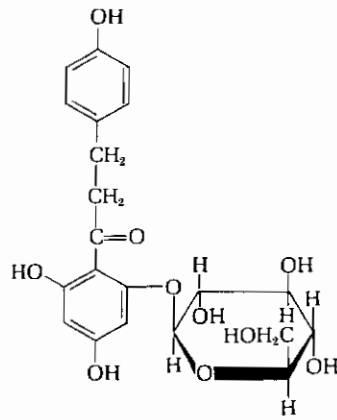
จะเห็นว่าไพรูเวทสามารถ ถกกลับไปเป็นกลูโคสหรือกลูโคส-6-ฟอสเฟตได้โดยอาศัยปฏิกิริยาเลี้ยงดังที่ได้กล่าวมา แลคเตทก็เช่นกันเมื่อถูกออกซิไดซ์เป็นไพรูเวทโดยเอ็นไซม์ lactate dehydrogenase (LDH) ก็สามารถเปลี่ยนกลับไปเป็นกลูโคสได้

8.1.2 การสังเคราะห์กลูโคสจากอินเตอร์มีเดียทของวัฏจักรเคร็บส์

อินเตอร์มีเดียทต่าง ๆ ของวัฏจักรเคร็บส์ถูกออกซิไดซ์ไปเป็นออกซาโลอะซิเตท ออกซาโลอะซิเตทอาศัยปฏิกิริยาเลี้ยงอันที่หนึ่งในหัวข้อ 8.1.1 เปลี่ยนไปเป็นฟอสโฟอินอลไพรูเวท โดยที่คาร์บอนสามอะตอมของออกซาโลอะซิเตท คือ เบต้าคาร์บอน อัลฟาคาร์บอนจากหมู่คาร์บอนิล อัลฟาคาร์บอนจากหมู่คาร์บอกซิล เปลี่ยนไปเป็นคาร์บอนทั้งสามของฟอสโฟอินอลไพรูเวท



ออกซาโลอะซิเตท



phloridzin

มีการทดลองที่สนับสนุนว่าอินเตอร์มีเดียทของวัฏจักรเคร็บส์เปลี่ยนไปเป็นกลูโคสได้ โดยใช้หนูเป็นสัตว์ทดลอง ให้หนูดอาหาร 24 ชั่วโมงหรือนานกว่านั้น ปริมาณไกลโคเจนที่ตับ จะลดลงอย่างรวดเร็ว เนื่องจากมีการดึงคาร์โบไฮเดรตสะสมมาใช้แทนอาหารที่ควรจะได้รับตามปกติ แล้วนำอาหารที่มีซัคซิเนทหรืออินเตอร์มีเดียทตัวอื่นของวัฏจักรเคร็บส์มาให้หนูกิน มีผลให้ปริมาณไกลโคเจนเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วซึ่งส่วนใหญ่ก็เป็นไกลโคเจนที่ตับ

ถ้าให้ phloridzin ซึ่งเป็นไกลโคไซด์ (glycoside) มีพิษจากเปลือกไม้ของต้นแพร์แก่ สัตว์ทดลอง phloridzin จะยับยั้งการดูดซึมกลูโคสจากหลอดเลือดกลับเข้าสู่กระแสเลือด (reabsorption of glucose) ทำให้กลูโคสในเลือดถูกขับออกมาในปัสสาวะ เมื่อทำการวิเคราะห์โมเลกุลกลูโคสที่ถูกขับออกมาจะพบว่ามีการบวมอะตอมจากโมเลกุลอินเตอร์มีเดียทที่ให้หนูกินรวมอยู่ด้วย จึงเป็นการยืนยันว่าโมเลกุลอินเตอร์มีเดียทต่าง ๆ ของวัฏจักรเคร็บส์นำไปสังเคราะห์เป็นกลูโคสได้

8.1.3 การสังเคราะห์กลูโคสจากกรดอะมิโนบางตัว

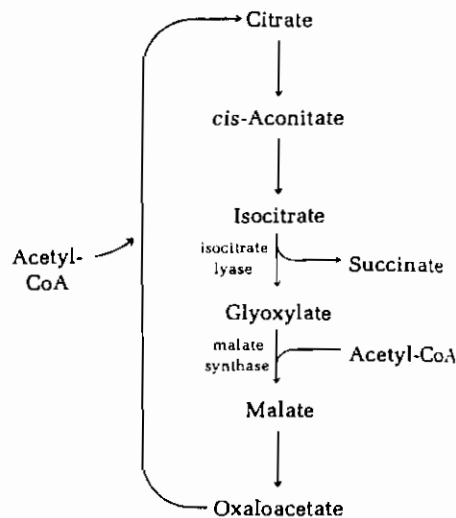
คาร์บอนอะตอมบางส่วนหรือทุกอะตอมในโมเลกุลกรดอะมิโนบางตัว ถูกเปลี่ยนเป็น ไพรูเวทหรืออินเตอร์มีเดียทในวัฏจักรเคร็บส์ได้ ซึ่งทั้งสองตัวนี้เกิดปฏิกิริยาต่อไปเป็นฟอสโฟอินอลไพรูเวท แล้วย้อนกลับไปสังเคราะห์เป็นกลูโคสดังได้กล่าวมาข้างต้น กรดอะมิโนที่นำไปสังเคราะห์กลูโคสได้เรียกรวมว่ากรดอะมิโนประเภทไกลโคเจนิค (glycogenic amino acid) ตัวอย่างเช่น กรดแอสพาทิก และกรดกลูตามิก เมื่อเกิดการทรานซอะมิเนชันจะให้ α -คีโตกลูตาเรทและออกซาโลอะซิเตท ตามลำดับ ซึ่งนำไปสู่การสังเคราะห์กลูโคส กรดอะมิโนบางตัวนำไปสังเคราะห์เป็นคีโตนบอดีเรียกรวมว่ากรดอะมิโนประเภทคีโตเจนิค (ketogenic amino acid) กรดอะมิโนบางตัวจัดอยู่ทั้งในประเภทไกลโคเจนิคและคีโตเจนิค (ตารางที่ 8-1)

ตารางที่ 8-1 กรดอะมิโนประเภทไกลโคเจนิกและคีโตเจนิก

ประเภทไกลโคเจนิก	ประเภทคีโตเจนิก	เป็นทั้งประเภทไกลโคเจนิกและคีโตเจนิก
อะลานีน	ลูซีน	ไอโซลูซีน
อาร์จินีน		ไลซีน
กรดแอสพาทิค		เฟนิลอะลานีน
กรดกลูตามิค		ไทโรซีน
แอสพาราจिन		ทริปโตเฟน
กลูตามีน		
ซีสเทอีน		
ไกลซีน		
ฮีสทีดีน		
เมไทโอนีน		
โพรลีน		
เซอริน		
ทรีโอนีน		
วาเลีน		

8.1.4 กระบวนการกลูโคเนโอเจเนซิสจากอะเซทิลโคเอในพืชและจุลินทรีย์

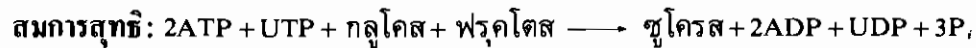
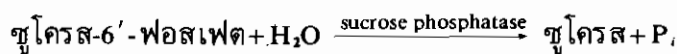
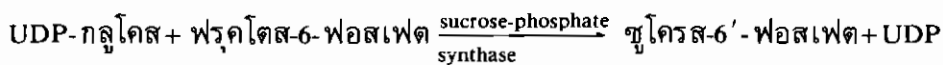
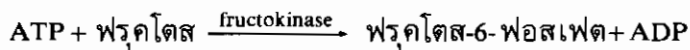
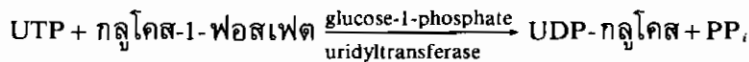
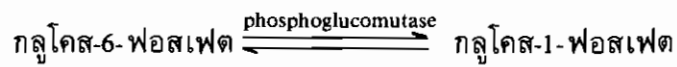
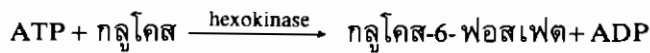
ในเนื้อเยื่อของสัตว์ไม่มีกระบวนการหรือวิถีใดที่สามารถเปลี่ยนคาร์บอนอะตอมของกรดไขมันหรืออะเซทิลโคเอกลับไปเป็นกลูโคส แต่ในพืชและจุลินทรีย์อีกหลายชนิดสามารถสังเคราะห์กลูโคสจากอะเซทิลโคเอได้โดยวัฏจักรไกลออกซัลเลท (glyoxylate cycle, รูปที่ 8-2) มีเอ็นไซม์สองชนิดคือ isocitrate lyase และ malate synthase ซึ่งไม่มีในสัตว์ ซัคซิเนตที่ได้เปลี่ยนเป็นออกซาโลอะซิเตตและฟอสโฟอินอลไพรูเวท และในที่สุดไปเป็นกลูโคส ด้วยวิธีการนี้ทำให้ไขมันในเมล็ดอ่อน (germinating seeds) ของพืชเปลี่ยนเป็นกลูโคสได้



รูปที่ 8-2 วิธีไกลออกซัยเลทในพืชและจุลินทรีย์บางชนิด

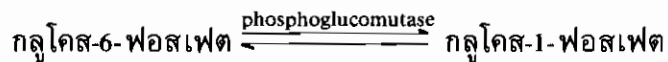
8.2 การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะซีล

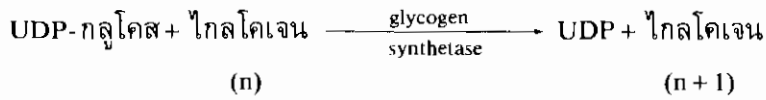
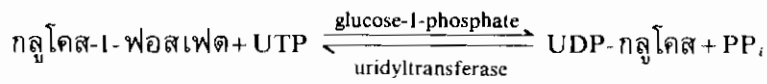
ตัวอย่างเช่น การสังเคราะห์ซูโครสในอ้อย เป็นดังนี้



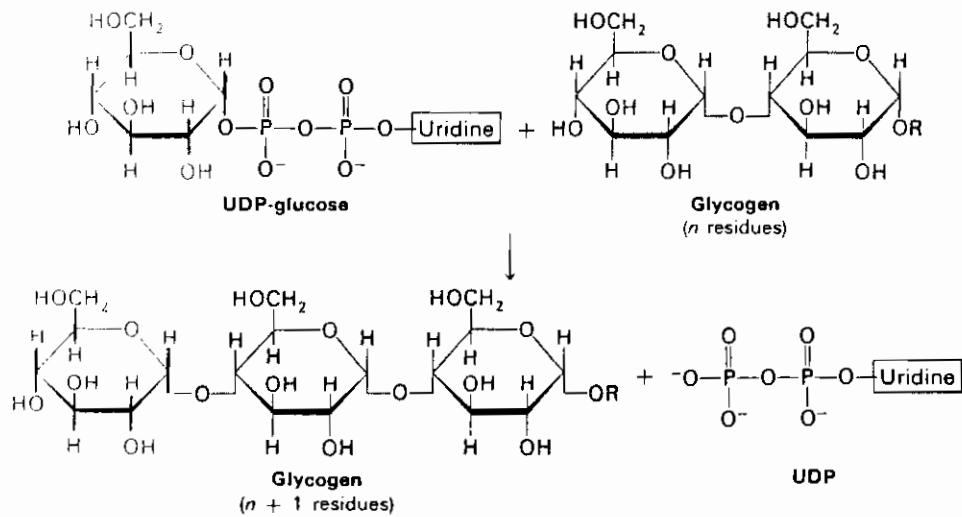
8.3 การสังเคราะห์ไกลโคเจนและแป้ง

การสังเคราะห์ไกลโคเจนในสัตว์และการสังเคราะห์แป้งในพืชเริ่มต้นจาก

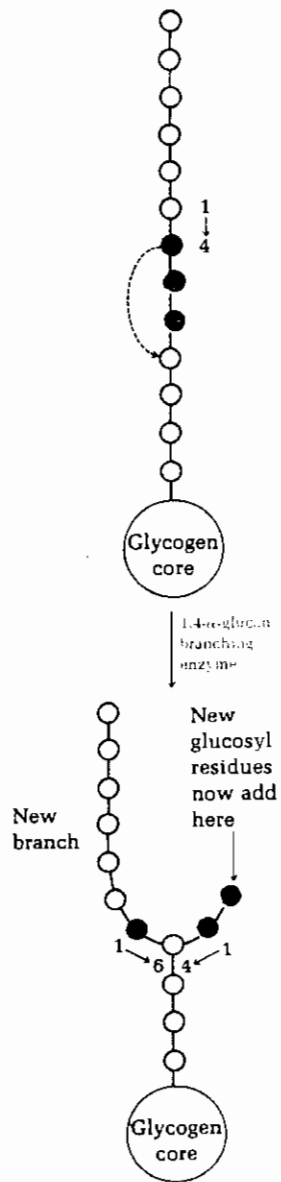




UDP-กลูโคสจะให้กลูโคสเข้าทางปลายนอน-รีดิวซ์หรือปลาย 4'-ของไกลโคเจน เพื่อสร้างพันธะไกลโคซิดิกแบบ α -1, 4-ระหว่าง C₁ ของกลูโคสใหม่ที่ UDP พามา กับ C₄-OH ของโมเลกุลไกลโคเจน เรงปฏิกริยาโดยเอนไซม์ glycogen synthetase ค่า n ในที่นี้อย่างน้อยต้องเท่ากับ 4 หมายความว่าเอนไซม์ glycogen synthetase จะว่องไวก็ต่อเมื่อไพรเมอร์ประกอบด้วยกลูโคส 4 หน่วยอยู่แล้ว แล้วจะว่องไวยิ่งขึ้นถ้า n มีค่ามากขึ้น ไพรเมอร์ถูกสังเคราะห์โดย synthetase ตัวอื่น



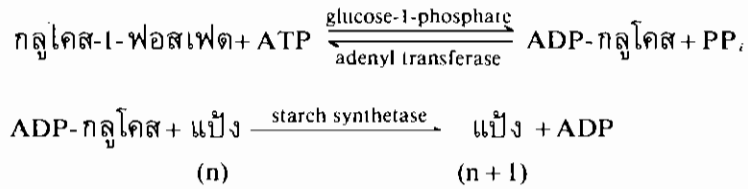
อย่างไรก็ตามเอนไซม์ glycogen synthetase ไม่สามารถสร้างพันธะไกลโคซิดิกแบบ α -1, 6-ได้ เป็นหน้าที่ของ branching enzyme หรือชื่อเต็มว่า 1, 4- α -glucan branching enzyme ที่จะสร้างพันธะให้แตกแขนงออก (รูปที่ 8-3)



รูปที่ 8-8 การสร้างพันธะไกลโคซิดิกแบบ α -1, 6- โดย 1, 4- α -glucan branching enzyme

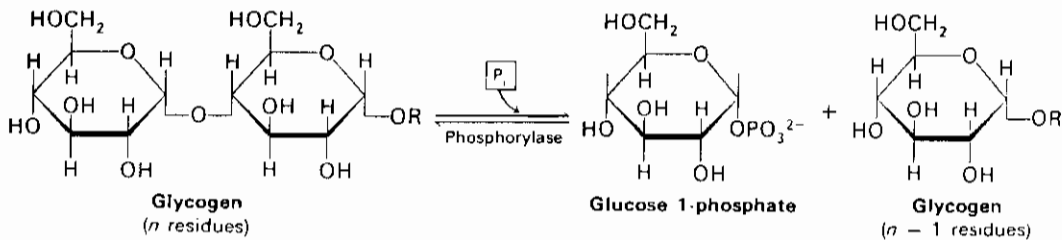
1, 4- α -glucan branching enzyme จะเร่งปฏิกิริยาการโยกย้ายโอลิโกแซคคาไรด์ประมาณ 6-7 หน่วยกลูโคสจากปลายหนึ่งของสายไกลโคเจน ไปยัง C_6 -OH ของกลูโคสโมเลกุลใหม่ภายในสายไกลโคเจนเดียวกันหรือคนละสายก็ได้ เพื่อสร้างพันธะไกลโคซิดิกแบบ α -1, 6-ซึ่งทำให้เกิดการแตกแขนงออกไปอีก การแตกแขนงออกไปเช่นนี้จะทำให้ไกลโคเจนมีปลายนอน-รีดิคัลเพิ่มขึ้นและละลายน้ำได้ดีขึ้น

การสังเคราะห์แป้งในพืชและแบคทีเรียบางชนิดก็คล้ายคลึงกับการสังเคราะห์ไกลโคเจน จะต่างกันก็ตรงเอ็นไซม์และตัวพาสโมเลกุลน้ำตาลเท่านั้นคือ



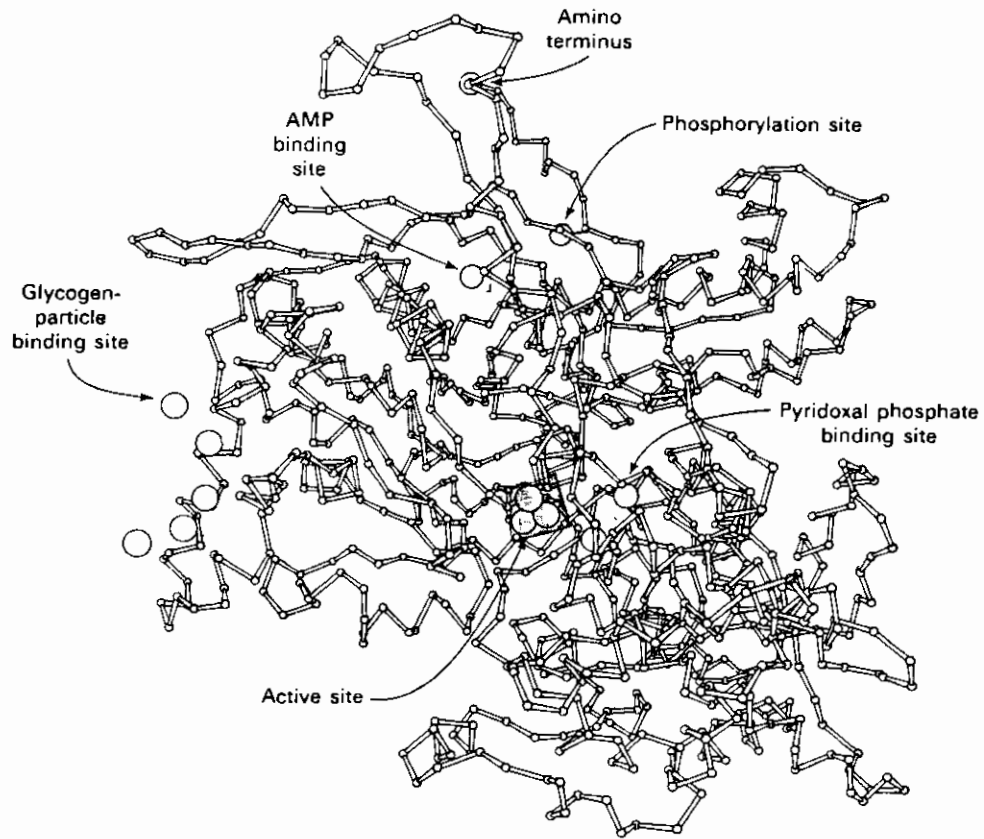
8.4 การย่อยสลายไกลโคเจน

เอ็นไซม์ glycogen phosphorylase เร่งปฏิกิริยาฟอสโฟโรลัยซิส (ดูหัวข้อ 3.2 ด้วย) คือการสลายพันธะไกลโคซิดิกด้วยอนินทรีย์ฟอสเฟตหรือออร์โทฟอสเฟต, P_i ต่างไปจากไฮโดรไลซิส ซึ่งเป็นการสลายพันธะด้วยน้ำ เอ็นไซม์นี้จะเข้าทางปลายนอน-รีดิวซ์ของไกลโคเจน สลายพันธะไกลโคซิดิกระหว่างคาร์บอนอะตอมของ C₁ กับออกซิเจนอะตอมของพันธะโดยใช้ P_i ให้ผลผลิตเป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟต เมื่อเปลี่ยนเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟตโดยเอ็นไซม์ phosphoglucomutase ก็สามารถเข้าวิถีไกลโคไลซิสได้โดยไม่ต้องใช้ ATP และกลูโคส-1-ฟอสเฟตมีประจุในโมเลกุลจึงเป็นข้อดีที่ไม่สามารถแพร่กระจายออกไปนอกเซลล์ได้



เอ็นไซม์ glycogen phosphorylase มีบริเวณที่สำคัญในโมเลกุลถึง 5 แห่งด้วยกัน (รูปที่ 8-4) คือ

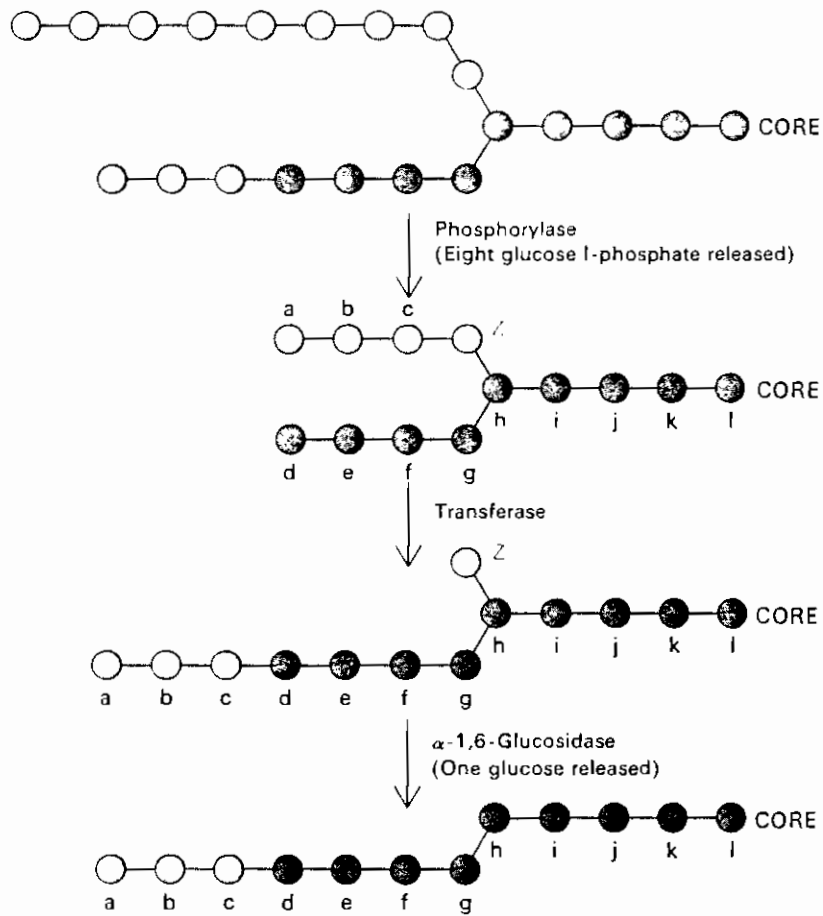
1. บริเวณที่จะจับกับซับสเตรทไกลโคเจน
2. บริเวณเร่งซึ่งอยู่ห่างจากบริเวณที่ซับสเตรทเข้าไปจับประมาณ 30 อังสตรอม เป็นที่ที่เกิดปฏิกิริยาฟอสโฟโรลัยซิส ให้กลูโคส-1-ฟอสเฟต
3. บริเวณที่จะจับกับโคเอ็นไซม์ไพริดอกซาลฟอสเฟต
4. บริเวณที่จะเกิดฟอสฟอรีเลชันคือเซอร์รีนที่ 14 ทำให้เอ็นไซม์ว่องไวขึ้นมา
5. บริเวณควบคุมสำหรับจับกับ AMP ซึ่งเป็นโพซิทีฟโมดูเลเตอร์



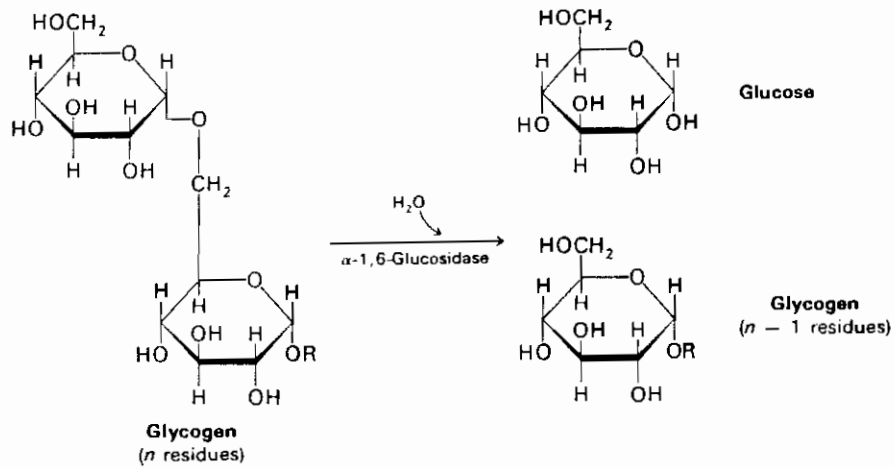
รูปที่ 8-4 แผนผังของ α -คาร์บอนในโมเลกุลเอ็นไซม์ glycogen phosphorylase แสดงถึงบริเวณที่สำคัญทั้ง 5 แห่ง

เอ็นไซม์ glycogen phosphorylase ย่อยสลายได้เฉพาะพันธะแบบ α -1,4- ถ้าเป็นพันธะ α -1,6- ต้องอาศัยเอ็นไซม์อีกสองชนิด คือ transferase กับ debranching enzyme หรืออีกชื่อหนึ่งว่า α -1,6-glucosidase (รูปที่ 8-5)

ก)



ข)

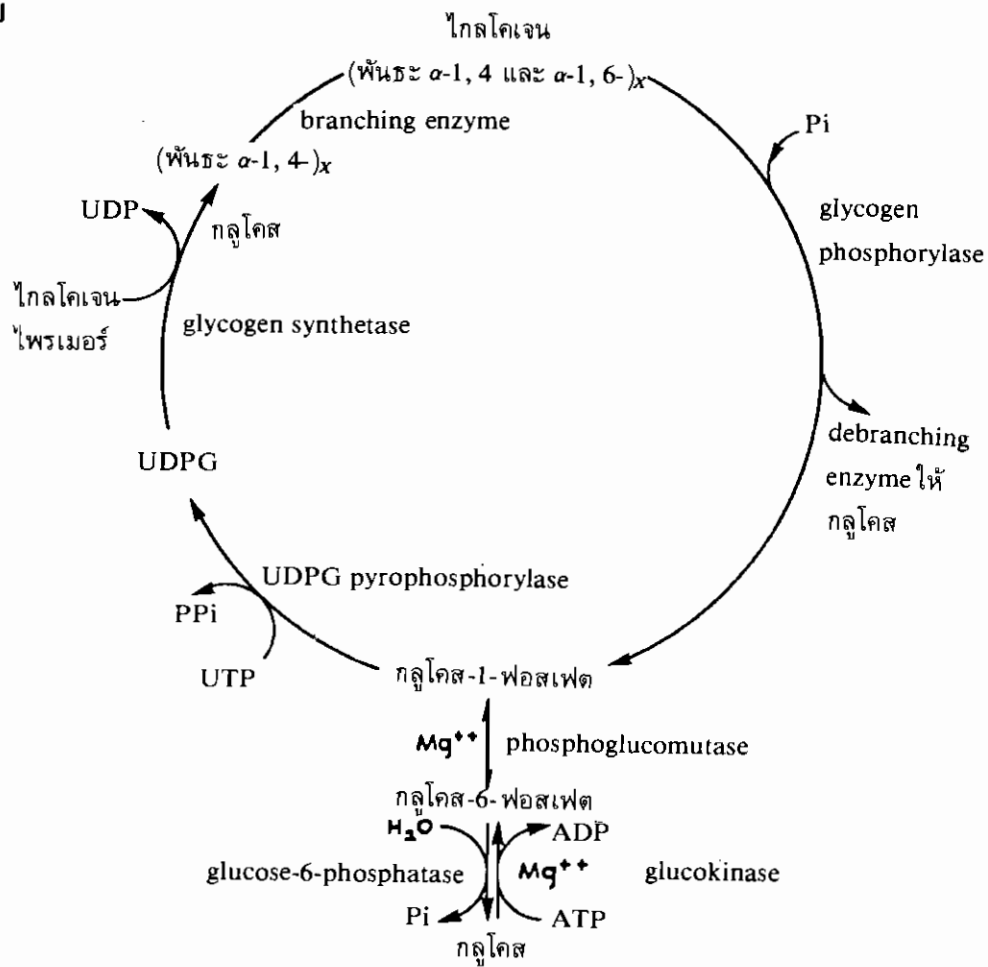


รูปที่ 8-5 ก) การย่อยสลายไกลโคเจน แสดงการทำงานร่วมกันของเอนไซม์ทั้งสามชนิด

ข) การตัดพันธะแบบ α -1, 6- โดยเอนไซม์ debranching enzyme หรืออีกชื่อหนึ่งว่า α -1, 6-glucosidase

จากรูปที่ 8-5 เอ็นไซม์ glycogen phosphorylase จะตัดพันธะแบบ α -1, 4-ออกไปทั้งหมดแปดพันธะด้วยกัน ให้ผลผลิตเป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟตแปดโมเลกุล เอ็นไซม์จะหยุดปฏิบัติการก็ต่อเมื่ออีกสี่หน่วยของกลูโคสจะถึงจุดแตกแขนง (branching point) จากนั้นเอ็นไซม์ transferase จะตัดพันธะแบบ α -1, 4-ระหว่างหน่วย C และ Z ออกไป แล้วโยกย้ายกลูโคสหน่วย a, b และ c ทั้งหมดไปสร้างพันธะแบบ α -1, 4-ใหม่กับกลูโคสหน่วย d ทำเช่นนี้เป็นผลให้กลูโคสหน่วย Z มีโอกาสสัมผัสกับ debranching enzyme และถูกย่อยออกเป็นโมเลกุลกลูโคสอิสระ 1 โมเลกุล สายโซ่ไกลโคเจนที่เหลือจะมีลักษณะเป็นเส้นตรงเป็นพันธะแบบ α -1, 4- ตั้งแต่กลูโคสหน่วย a จนถึงหน่วย 1 ทำให้เอ็นไซม์ glycogen phosphorylase เร่งปฏิบัติการฟอสโฟโรลัยซิสต่อไปได้

8.5 วัฏจักรไกลโคเจนซีส (glycogenesis) และไกลโคเจนอลัยซิส (glycogenolysis) ที่ตับ

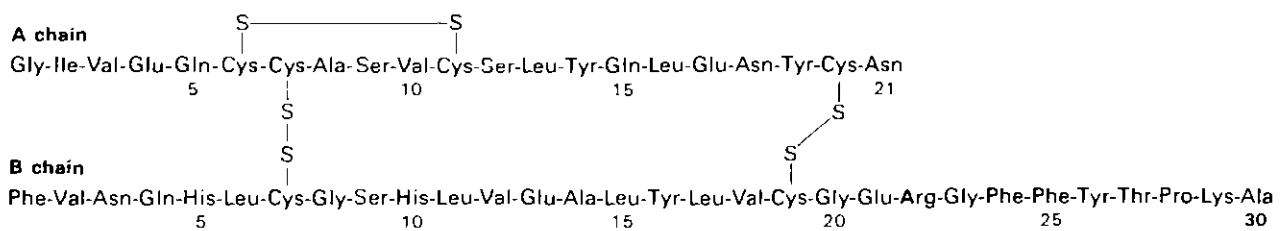


เริ่มจากกลูโคสเปลี่ยนเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟตโดยเอนไซม์ glucokinase และไปเป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟตโดยเอนไซม์ phosphoglucomutase ตามลำดับ จากนั้นนิวคลีโอไทด์ UTP ซึ่งเป็นตัวพา จะมารับกลูโคส-1-ฟอสเฟตในรูป UDP-กลูโคส และ PP_i หลุดออกไป โดยการเร่งของเอนไซม์ UDPG-pyrophosphorylase UDP-กลูโคสนำกลูโคสไปให้ไกลโคเจนไฟรเมอร์ แล้วหลุดออกเป็น UDP อิสระ เอนไซม์ glycogen synthetase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการต่อโมเลกุลกลูโคสเข้าด้วยกันโดยพันธะแบบ α -1, 4- แต่ถ้าจะแตกกิ่งก้านสาขาออกไปเป็นพันธะ α -1, 6- ต้องอาศัย branching enzyme ทั้งหมดนี้อยู่ทางซีกซ้ายมือของวงวัฏจักรเป็นกระบวนการไกลโคเจนเนซิสหรือการสร้างไกลโคเจน ทางซีกขวามือของวงวัฏจักรเป็นกระบวนการไกลโคเจนอลิซิสหรือการย่อยสลายไกลโคเจน เอนไซม์ glycogen phosphorylase ย่อยสลายไกลโคเจนด้วยยอนินทรีย์ฟอสเฟตตรงพันธะ α -1, 4- หรือที่เรียกว่าฟอสโฟโรลลิซิส ให้ผลิตผลเป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟต ถ้าเป็นการย่อยสลายของ debranching enzyme ตรงพันธะ α -1, 6- จะได้กลูโคสอิสระ กลูโคส-1-ฟอสเฟตเปลี่ยนเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟตโดยเอนไซม์ phosphoglucomutase กลูโคส-6-ฟอสเฟตถูกไฮโดรไลซ์เป็นกลูโคสอิสระได้โดยเอนไซม์ glucose-6-phosphatase (G6Pase)

8.6 การควบคุมไกลโคเจนเมตาบอลิซึมโดยฮอร์โมน

ฮอร์โมนสำคัญที่มีผลควบคุมไกลโคเจนเมตาบอลิซึม คือ ฮอร์โมนอินซูลิน อะดรีนาลิน (อีกชื่อหนึ่งว่าอิพิเนฟริน) และฮอร์โมนกลูคากอน

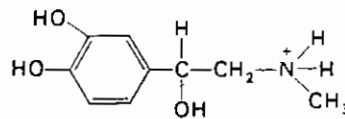
ฮอร์โมนอินซูลิน จัดเป็นเปปไทด์ฮอร์โมนจากเบต้าเซลล์ของต่อม Islets of Langerhans ในตับอ่อน มีหน้าที่กระตุ้นการขนส่งกลูโคสจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์และกระตุ้นให้เอนไซม์ hexokinase ในเซลล์เปลี่ยนกลูโคสอิสระให้เป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟต ทำให้กลูโคสอิสระในเซลล์น้อยลง ก็จะมีการขนส่งโมเลกุลกลูโคสอิสระจากเลือดเข้าในเซลล์ได้อีก



การเรียงตัวของกรดอะมิโนในฮอร์โมนอินซูลินจากวัว

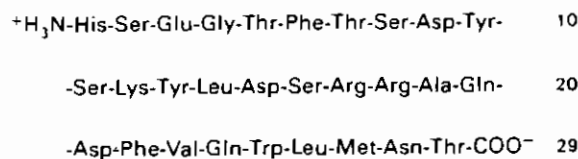
คนที่เป็โรคเบาหวานมีสาเหตุเนื่องมาจากฮอร์โมนอินซูลินไม่เพียงพอ ดังนั้นกลูโคสจึงค้างอยู่ในกระแสเลือดมากเพราะผ่านเข้าไปในเซลล์ไม่ได้ ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) การที่ขาดฮอร์โมนนี้อาจเป็นเพราะตับอ่อนสังเคราะห์ฮอร์โมนอินซูลินไม่ได้ หรือว่ามีการผ่าตัดตับอ่อนทิ้งไปด้วยสาเหตุบางประการ ในกรณีแรกมีวิธีแก้ไขคือให้ยาประเภท oral antidiabetic agents ได้แก่ tolbutamide chlorpopamide tolazamide สารเหล่านี้จะไปกระตุ้นตับอ่อนให้หลั่งอินซูลินออกมา ส่วนในกรณีหลังที่ไม่มีตับอ่อนแล้วนั้น ต้องใช้วิธีฉีดฮอร์โมนอินซูลินเข้าไป แต่วิธีนี้ผู้ฉีดจะต้องระวังมากเป็นพิเศษ เพราะถ้าฉีดในปริมาณที่มากเกินไปจะทำให้เกิดอินซูลินช็อก (insulin shock) เนื่องจากฮอร์โมนอินซูลินกระตุ้นกลูโคสเข้าเซลล์มากเกินไป ทำให้ในกระแสเลือดมีน้ำตาลกลูโคสน้อยไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ ต้องใช้วิธีการฉีดแทนวิธีการกินเพราะฮอร์โมนอาจจะถูกทำลายไปในทางเดินอาหาร

ฮอร์โมนอะดรีนาลิน หรือ อีพิเนฟริน มีโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโน หลั่งจากต่อมหมวกไต (adrenal gland) ชั้นเมดัลลา (medulla) เวลาที่มีการใช้กล้ามเนื้อ ฮอร์โมนนี้มีหน้าที่กระตุ้นการย่อยสลายไกลโคเจนที่กล้ามเนื้อเป็นส่วนใหญ่ และมีผลต่อการย่อยสลายไกลโคเจนที่ตับบ้างเล็กน้อย



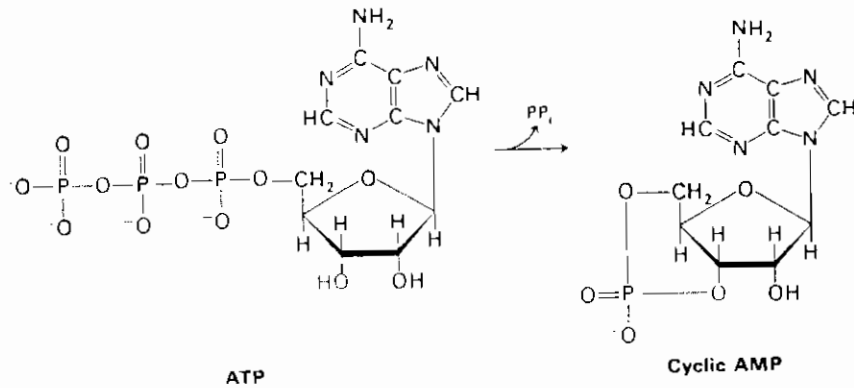
โครงสร้างอะดรีนาลิน

ฮอร์โมนกลูคากอน เป็นเปปไทด์ฮอร์โมนจากอัลฟาเซลล์ของต่อม Islets of Langerhans ในตับอ่อน มีหน้าที่กระตุ้นการย่อยสลายไกลโคเจนที่ตับเวลาปริมาณกลูโคสในเลือดลดต่ำลง มีผลกระตุ้นการย่อยสลายไกลโคเจนที่กล้ามเนื้อบ้างเล็กน้อย



กลูคากอน

Earl Sutherland เป็นผู้ค้นพบว่าฮอร์โมนอะดรีนาลินและฮอร์โมนกลูคากอนควบคุมไกลโคเจนเมตาบอลิซึมผ่านทาง c-AMP โดยที่ฮอร์โมนทั้งสองมิได้เข้าไปในเซลล์ เพียงแต่ไปรวมกับตัวจับฮอร์โมนซึ่งอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของอวัยวะเป้าหมาย มีผลกระตุ้นเอ็นไซม์ adenyl cyclase ซึ่งอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านในให้ว่องไว แล้วไฮโดรไลซ์ ATP ไปเป็น c-AMP c-AMP ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์จะไปกระตุ้นเอ็นไซม์ glycogen phosphorylase แต่ยับยั้งเอ็นไซม์ glycogen synthetase ทั้งหมดเป็นปฏิกิริยาต่อเนื่อง (cascade reaction) ที่ยังผลให้ปริมาณกลูโคสในเลือดสูงขึ้น (ดูรายละเอียดหัวข้อ 16.3.1)



การควบคุมการสังเคราะห์และการย่อยสลายไกลโคเจนที่ตับจะเป็นศูนย์กลางของการควบคุมปริมาณกลูโคสในเลือด ความเข้มข้นของกลูโคสในเลือดจะอยู่ในช่วง 80-120 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตร เมื่อปริมาณกลูโคสสูงเกินไปจะถูกส่งเข้าไปในตับ แต่ถ้าปริมาณกลูโคสต่ำไปตับก็จะส่งกลูโคสออกมาสู่กระแสเลือด

บทสรุป

กระบวนการกลูโคสโคโนโอเจเนซิสเป็นการสังเคราะห์กลูโคสจากสารเริ่มต้นที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต เช่น ไพรูเวท แลคเตท กลีเซอรอล กรดอะมิโนบางตัว และอินเตอร์มีเดียทของวัฏจักรเคร็บส์ กระบวนการนี้มีความสำคัญมากเวลาที่ร่างกายขาดอาหารเป็นเวลานานหรือเมื่อมีการออกกำลังกายมาก ๆ ปฏิริยาการสังเคราะห์กลูโคส-6-ฟอสเฟตจากไพรูเวท ส่วนใหญ่เป็นปฏิริยาในวิถีไกลโคลิซิสที่ผันกลับได้ ยกเว้นปฏิริยาที่ผันกลับไม่ได้ทั้งสาม คือ ปฏิริยาที่เร่งโดยเอ็นไซม์ hexokinase, phosphofructokinase และ pyruvate kinase ต้องอาศัยปฏิริยาเสี่ยงไปทางอื่นกล่าวคือเอ็นไซม์ glucose-6-phosphatase จะเปลี่ยนกลูโคส-6-ฟอสเฟตเป็นกลูโคสอิสระ เอ็นไซม์ fructose-1, 6-diphosphatase จะเปลี่ยนฟรุกโตส-1, 6-ไดฟอสเฟตไปเป็นฟรุกโตส-6-ฟอสเฟต ส่วนปฏิริยาเสี่ยงที่จะเปลี่ยนไพรูเวทเป็นฟอสโฟอินอลไพรูเวทนั้น ไพรูเวทต้องเข้าสู่ไมโตคอนเดรียก่อน อาศัยเอ็นไซม์ pyruvate carboxylase และ malate dehydrogenase เปลี่ยนเป็นมาเลท มาเลทออกสูไซโตพลาสซึมถูกเปลี่ยนเป็นฟอสโฟอินอลไพรูเวท โดยเอ็นไซม์ malate dehydrogenase และ PEP carboxykinase ตามลำดับ เมื่อไพรูเวทเปลี่ยนเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟตได้ แลคเตทก็เปลี่ยนได้เช่นกัน เพราะแลคเตทถูกออกซิไดซ์เป็นไพรูเวทโดยปฏิริยาที่ผันกลับได้ของเอ็นไซม์ lactate dehydrogenase และจากการใช้หนูเป็นสัตว์ทดลอง พบว่าอินเตอร์มีเดียทของวัฏจักรเคร็บส์สามารถนำไปสังเคราะห์เป็นกลูโคสได้ ส่วนกรดอะมิโนประเภทไกลโคเจนิคก็สามารถเปลี่ยนเป็นกลูโคสได้เช่นกัน สัตว์ไม่สามารถเปลี่ยนคาร์บอนอะตอมของอะเซทิลโคเอหรือกรดไขมันกลับไปเป็นกลูโคส แต่พืชและจุลินทรีย์มีวัฏจักรไกลออกซัยเลทที่จะเปลี่ยนกรดไขมันไปเป็นกลูโคส

การสังเคราะห์ไคแซคคาไรด์ซูโครสเริ่มจากการฟอสฟอริเลชันกลูโคสเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟตโดยเอ็นไซม์ hexokinase แล้วเปลี่ยนเป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟต โดยเอ็นไซม์ phosphoglucomutase จากนั้นตัวพา UTP มาพากลูโคสไปในรูป UDP-กลูโคส เพื่อไปส่งให้ตัวรับคือฟรุกโตส-6-ฟอสเฟตกลายเป็นซูโครส-6-ฟอสเฟต ไฮโดรไลซ์ฟอสเฟตออกก็จะได้ซูโครส การสังเคราะห์ไกลโคเจนก็หลักการคล้ายกัน เปลี่ยนกลูโคส-6-ฟอสเฟตเป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟตแล้วให้ UTP พาไปในรูป UDP-กลูโคสไปให้ไกลโคเจนไพรเมอร์ทางปลายนอน-รีดิวซ์ สร้างพันธะไกลโคซิดิกแบบ α -1, 4- โดยเอ็นไซม์ glycogen synthetase และมีเอ็นไซม์-1, 4- α -glucan branching enzyme เร่งปฏิริยาการสร้างพันธะไกลโคซิดิกแบบ α -1, 6-แตกแขนงออกไป ส่วนการย่อยสลายไกลโคเจนเอ็นไซม์ glycogen phosphorylase เร่งปฏิริยาการสลายพันธะไกลโคซิดิก

แบบ α -1, 4-ด้วยอนินทรีย์ฟอสเฟตที่เรียกว่า ฟอสโฟโรลัยซีส ได้ผลิตผลเป็นกลูโคส-1-ฟอสเฟต ตรงจุดแตกแขนงที่เป็นพันธะ α -1, 6- เอ็นไซม์ α -1, 6-glucosidase หรือ debranching enzyme ทำหน้าที่ย่อยสลาย โมเลกุลเอ็นไซม์ glycogen phosphorylase มีบริเวณสำคัญถึง 5 แห่ง สำหรับจับกับซับสเตรท สำหรับเร่งปฏิกิริยาฟอสโฟโรลัยซีส สำหรับจับกับโคเอ็นไซม์ สำหรับเกิด ฟอสฟอริเลชัน และสำหรับจับกับโพซิทีฟโมดูเลเตอร์

วัฏจักรไกลโคเจนซิสและไกลโคเจนอลิซิสแสดงถึงการสังเคราะห์ไกลโคเจนจาก กลูโคส และการย่อยสลายไกลโคเจนไปเป็นกลูโคสโดยอาศัยปฏิกิริยาที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ฮอร์โมนสำคัญที่มีผลควบคุมไกลโคเจนเมตาบอลิซึม คือฮอร์โมนอินซูลิน อะดรีนาลิน และ กลูคากอน ฮอร์โมนอินซูลินเป็นเปปไทด์ฮอร์โมนกระตุ้นการขนส่งกลูโคสเข้าเซลล์และกระตุ้น การเปลี่ยนกลูโคสเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟตโดยเอ็นไซม์ hexokinase ฮอร์โมนอะดรีนาลินเป็น อนุพันธ์ของกรดอะมิโน กระตุ้นการย่อยสลายไกลโคเจนเป็นกลูโคสที่เซลล์กล้ามเนื้อ ฮอร์โมน กลูคากอนเป็นเปปไทด์ฮอร์โมนกระตุ้นการย่อยสลายไกลโคเจนเป็นกลูโคสที่เซลล์ตับ ทั้งฮอร์โมน อะดรีนาลินและกลูคากอนมีกลไกการกระตุ้นที่ผิวหน้าของเซลล์เป้าหมาย ทำให้เกิด c-AMP ขึ้น มากภายในเซลล์ c-AMP อาศัยปฏิกิริยาต่อเนื่องหลายขั้นตอน มีผลกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ glycogen phosphorylase แต่ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ glycogen synthetase

คำถามท้ายบท

1. กระบวนการกลูโคซิโอเจเนซิสเป็นอย่างไร
2. การเปลี่ยนไพรูเวทกลับไปเป็นกลูโคส มีขั้นตอนใดที่ต้องใช้ปฏิกิริยาเสี่ยงบ้าง อธิบายปฏิกิริยาเสี่ยงนั้น
3. นอกจากไพรูเวทแล้วยังมีเมตาโบไลต์ตัวใดที่นำไปสังเคราะห์กลูโคสได้อีก
4. อธิบายการทดลองเพื่อพิสูจน์ว่าอินเตอร์มีเดียทของวัฏจักรเคร็บส์ สามารถนำไปสู่การสังเคราะห์กลูโคสได้
5. พืชและจุลินทรีย์บางชนิดสามารถเปลี่ยนไขมันเป็นกลูโคสได้อย่างไร
6. เขียนสมการแสดงการสังเคราะห์ไกลโคเจนจากกลูโคส-6-ฟอสเฟต
7. เขียนรูปแสดงการสร้างพันธะไกลโคซิดิกแบบ α -1, 6- โดย branching enzyme
8. ปฏิกิริยาฟอสโฟโรลีสหมายถึงปฏิกิริยาใด
9. เอ็นไซม์ glycogen phosphorylase มีบริเวณที่สำคัญในโมเลกุลที่แห่ง บริเวณเหล่านั้นมีไว้สำหรับทำอะไร
10. แสดงแผนภาพการย่อยสลายไกลโคเจน โดยอาศัยการทำงานร่วมกันของเอ็นไซม์ 3 ชนิด
11. เขียนวงวัฏจักรไกลโคเจเนซิสและไกลโคเจโนลีสซิส
12. ฮอร์โมนอินซูลิน อะดรีนาลิน และกลูคากอนมีผลควบคุมไกลโคเจนเมตาบอลิซึมอย่างไร