**Гексокиназы** ([EC](https://en.wikipedia.org/wiki/Enzyme_Commission_number)[2.7.1.1](https://enzyme.expasy.org/EC/2.7.1.1)) представлены в клетках животных **четырьмя изоформами**: **HK**I (или **HK** A), **HK**II (B), **HK**III(C) и **глюкокиназой** - **HK**IV (D). Функция гексокиназ – фосфорилирование шестиуглеродных углеводов (D-гексоз), преимущественно глюкозы. Они способны фосфорилировать и другие D-гексозы, в частности, фруктозу, однако с меньшей эффективностью.

Гексокиназы I –III это мономеры с молекулярной массой ~ 100 кДа, состоящие из двух практически гомологичных половин «N» и «С» (как по аминокислотной последовательности, так и по пространственной структуре), связанных -спиралью (рис.1А). Каждая из активных половин состоит из 2 долей, образованных  и структурами (рис.1Б). Только в **HK**II функционально активны обе половины. В изоформах I и III активна только половина «С», а «N» участвует только как регулятор.

В базовом состоянии (без глюкозы) ферменты находятся в «открытой» (opened), **не активной** конформациии. Участок связывания с глюкозой – в глубокой щели между долями (рис.1В). Присоединение глюкозы индуцирует конформационный переход в «закрытую» (closed), **активную** конформацию. Механизм реакции – типа Михаэлиса–Мэнтен (гиперболический рост скорости реакции с ростом концентрации глюкозы) с Km <1 мМ. Все 3 формы **ингибируются** продуктом реакции (глюкозо-6-фосфатом, **Г6Ф**), а форма III – также избытком глюкозы. У изоформ I и II на N-конце («регуляторном») есть участок, ответственный за связывание с митохондриями. У изоформы III этот участок отсутствует.

Изоформы I-III обнаружены во всех тканях, но в разных пропорциях, как в разных тканях, так и при разных состояниях. Наиболее распространены изоформы **HK**I и **HK**II. «Вездесущая» изоформа **HK**I (иногда называют«brain HK») преобладает в мозге и эритроцитах.

1. John S, Weiss JN, Ribalet B (2011) Subcellular Localization of Hexokinases I and II Directs the Metabolic Fate of Glucose. PLoS ONE 6(3): e17674. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017674

2. Eugene Wyatt, Rongxue Wu, Wael Rabeh, Hee-Won Park, Mohsen Ghanefar, Hossein Ardehal..Regulation and Cytoprotective Role of Hexokinase III/. Plos One, 2010. V.5, issue 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013823>)

Изофермент HK1 (кроме эритроцитов) постоянно прикреплен к митохондриальной мембране участком связывания, локализованным на N-конце, тем самым обеспечивая окислительное фосфорилирование продуктами гликолиза. Эта форма считается «катаболической».

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| А) Структура гексокиназы II (PDB 2NZT) – (2 молекулы в разных проекциях). Отмечены 2 половины одной и той же молекулы. Стрелка указывает на связывающую их спираль | |
|  |  |
| Б) Две доли активной половины гексокиназы в 2 разных проекциях | |
| Связь с глюкозой3.png |  |
| В) Глюкоза в активном центре  (Asp205, Lys169, Asn204, Glu256, Thr168) | |

Рис.1. Пространственная организация гексокиназы II человека (код PDB - 2NZT)

В противоположность HK1, изоформа HK2 (и до некоторой степени HK3) считаются «анаболическими», обеспечивая глюкозо-6-фосфатом, главным образом, синтез гликогена и синтез липидов (через пентозофосфатный путь).

(Wilson JE (2003) Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function. J Exp Biol 206: 2049–2057.)

У новорожденных гексокиназы представлены изоформой HK1, обеспечивая «глюкозозависимую» энергетику. У взрослых в инсулин-зависимых тканях происходит переход на смешанную энергетику с преобладанием липидов в обеспечении окислительного фосфорилирования. В этих тканях (у взрослых) **~80%** фермента представлены изоформой **HK2**.