

Метаболизм углеводов

Анаэробный и аэробный распад глюкозы. Гликолиз. Глюконеогенез. Пентозный путь метаболизма глюкозы. Гормональная регуляция обмена углеводов.

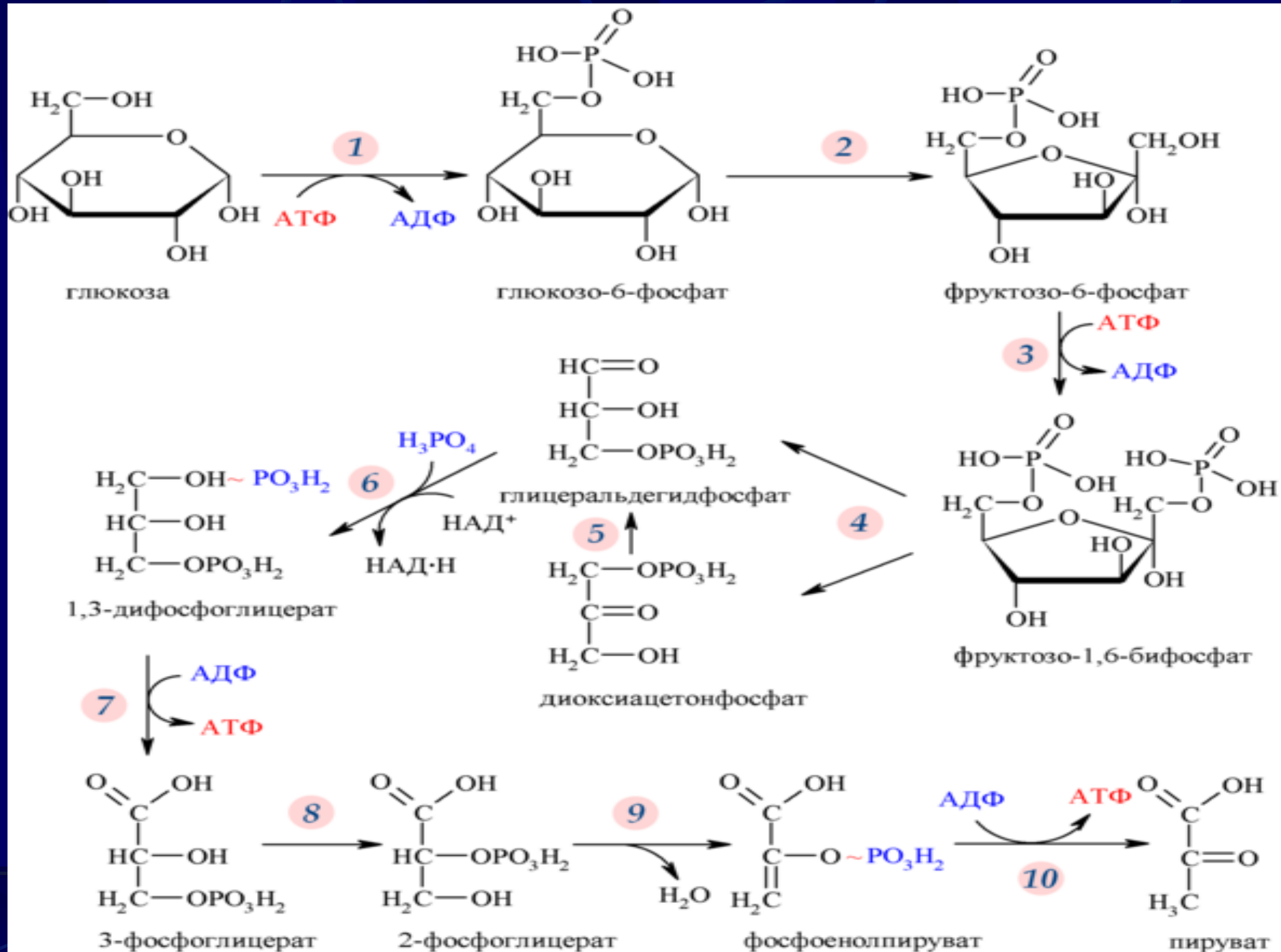
Гликолиз

Гликолиз - распад глюкозы до пирувата.

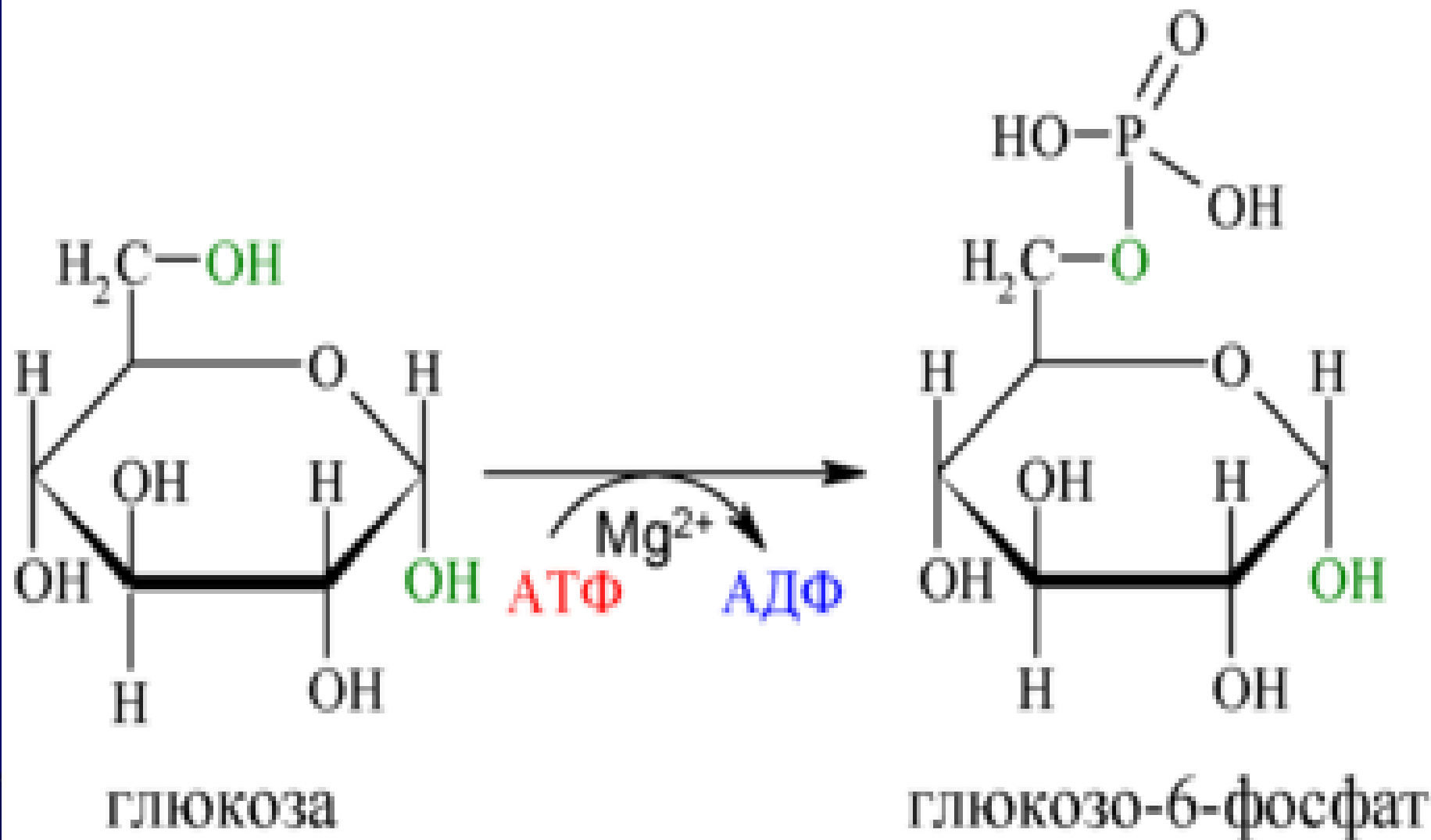
- анаэробный гликолиз приводит к синтезу 2 молекул АТФ;
- аэробный гликолиз приводит к синтезу 8 молекул АТФ.



Louis Pasteur in his Laboratory. Pasteur's scientific investigations into fermentation of sugar were sponsored by the French wine industry. (After Edouard Manet and Oscar Reisch, Paris, 1880s/Art Resource, New York)



Первая реакция



Гексокиназа

Гексокиназа катализирует необратимое фосфорилирование глюкозы. Важным свойством гексокиназы является ее ингибирование продуктом реакции – глюкозо-6-фосфатом.

Существует несколько изоферментов гексокиназ, отличающихся K_m . Большинство гексокиназ имеют низкие значения K_m .

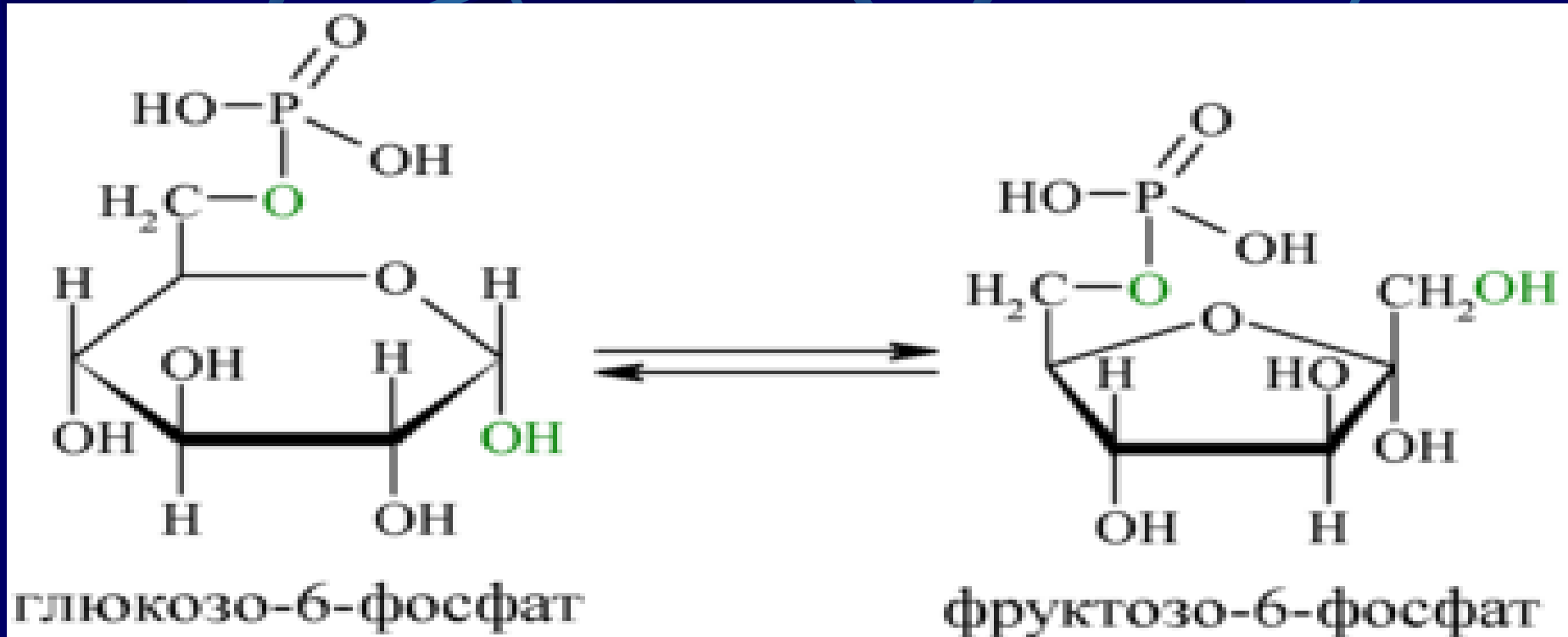
В печени основным ферментом, фосфорилирующим глюкозу, является глюкокиназа, имеющая высокую K_m .

Глюкокиназа

Глюкокиназа – индуцибельный фермент. Синтез фермента стимулируют:

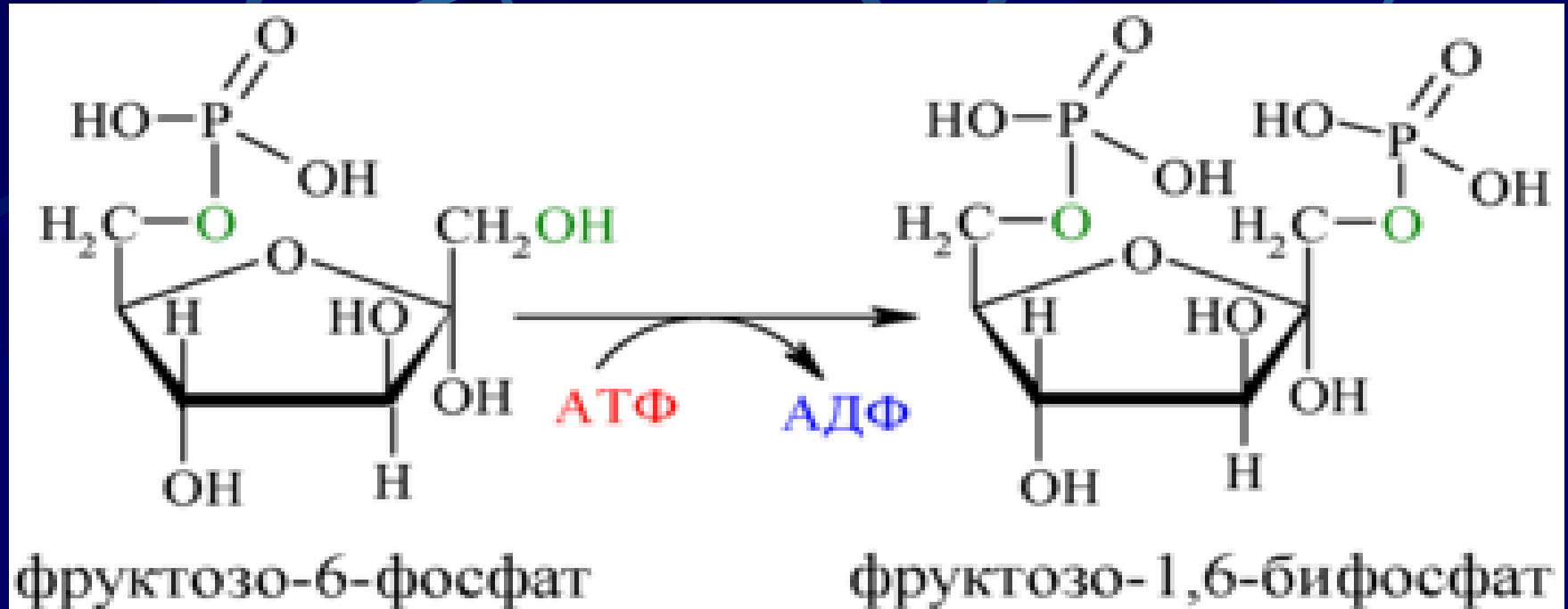
- приём пищи богатой углеводами;
- инсулин.

Вторая реакция



Вторую реакцию гликолиза катализирует глюкозо-6-фосфатизомераза. Реакция обратима.

Третья реакция



Реакцию катализирует фосфофруктокиназа.
Данная реакция практически необратима.

Фосфофруктокиназа

ФФК – главный регулируемый фермент гликолиза.

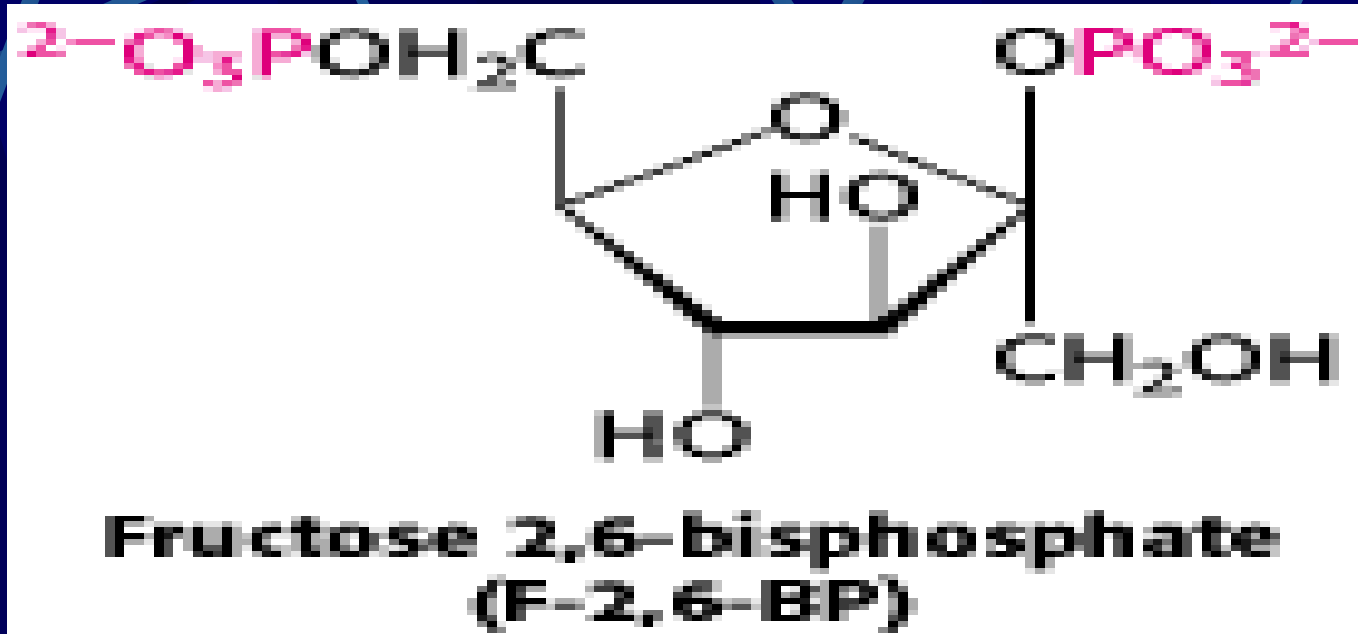
Активаторы ФФК:

- АМФ;
- фруктозо-2,6-бисфосфат;

Ингибиторы:

- АТФ;
- цитрат.

Структура фруктозо-2,6-бисфосфата



фруктозо-2,6-бисфосфат образуется из фруктозо-6-фосфата, при повышении его концентрации фруктозо-2,6-бисфосфат активирует ФФК
ТОЛЬКО в печени

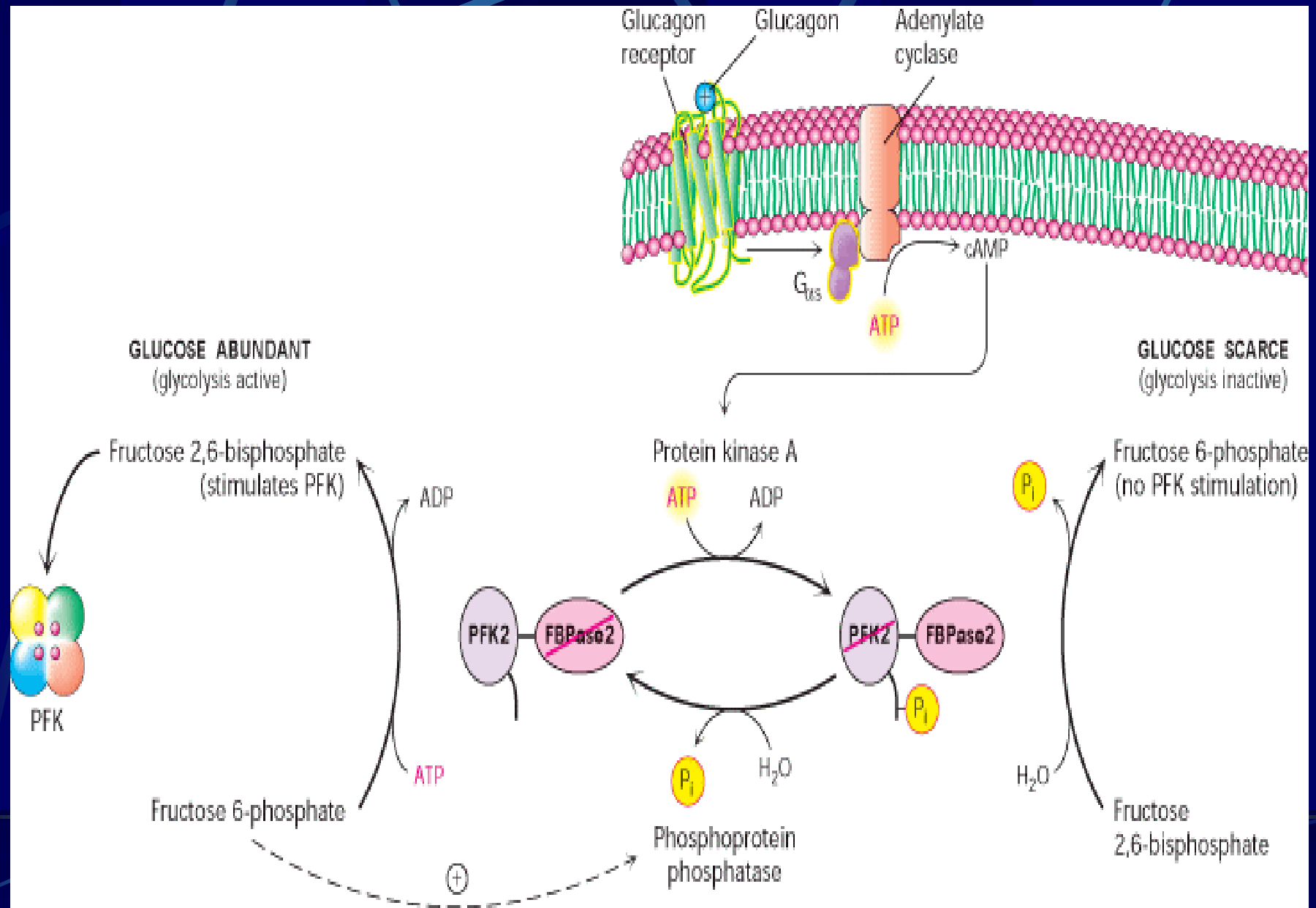
Фосфофруктокиназа -2

ФФК-2 катализирует синтез фруктозо-2,6-бисфосфата из фруктозо-6-фосфата.

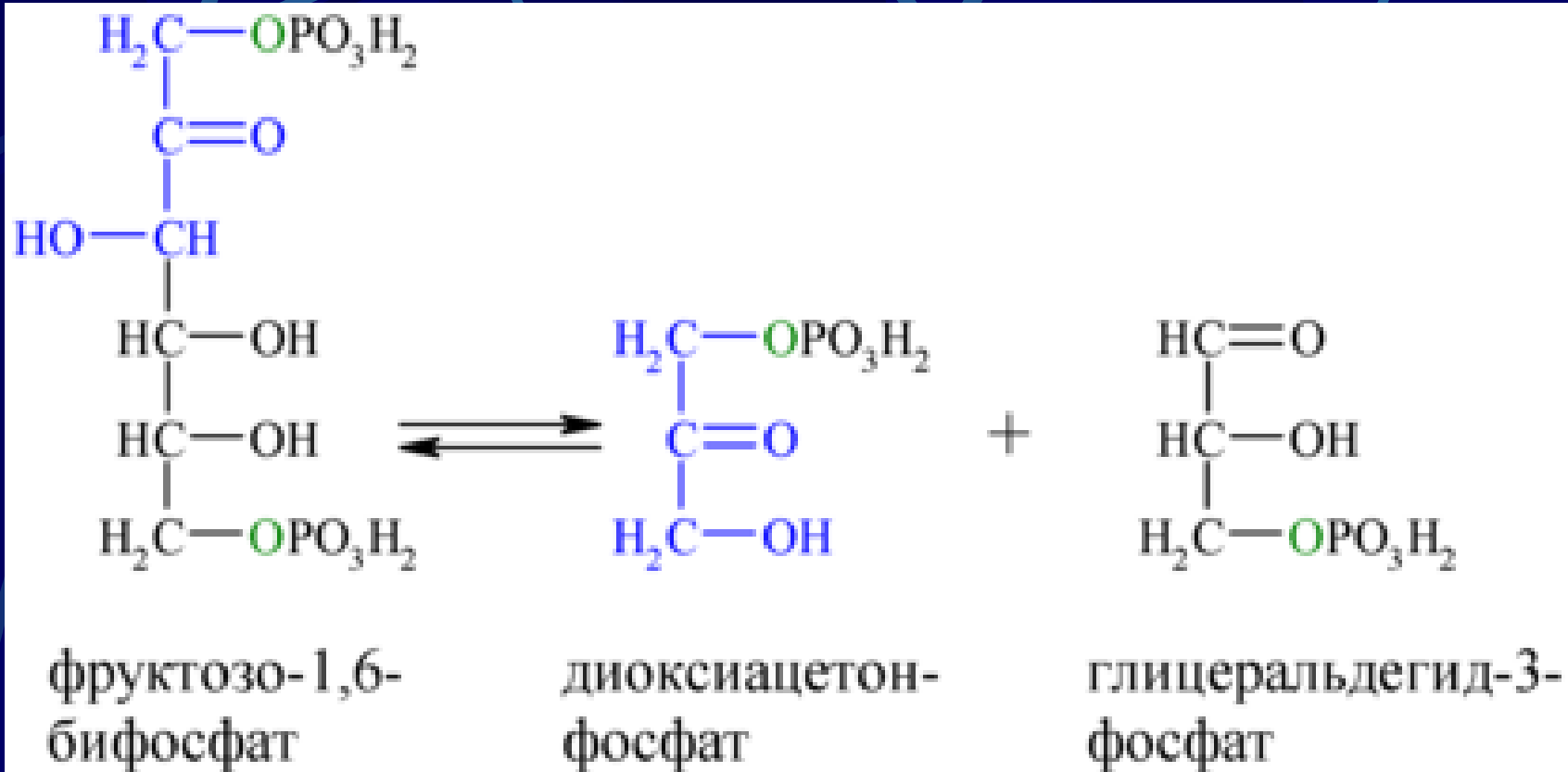
Фермент также является регулируемым:

- **аллостерические ингибиторы фермента - цитрат и АТФ;**
- **фосфорилирование фермента цАМФ-зависимой протеинкиназой переводит фермент в неактивную форму.**

Регуляция фосфофруктокиназы-2

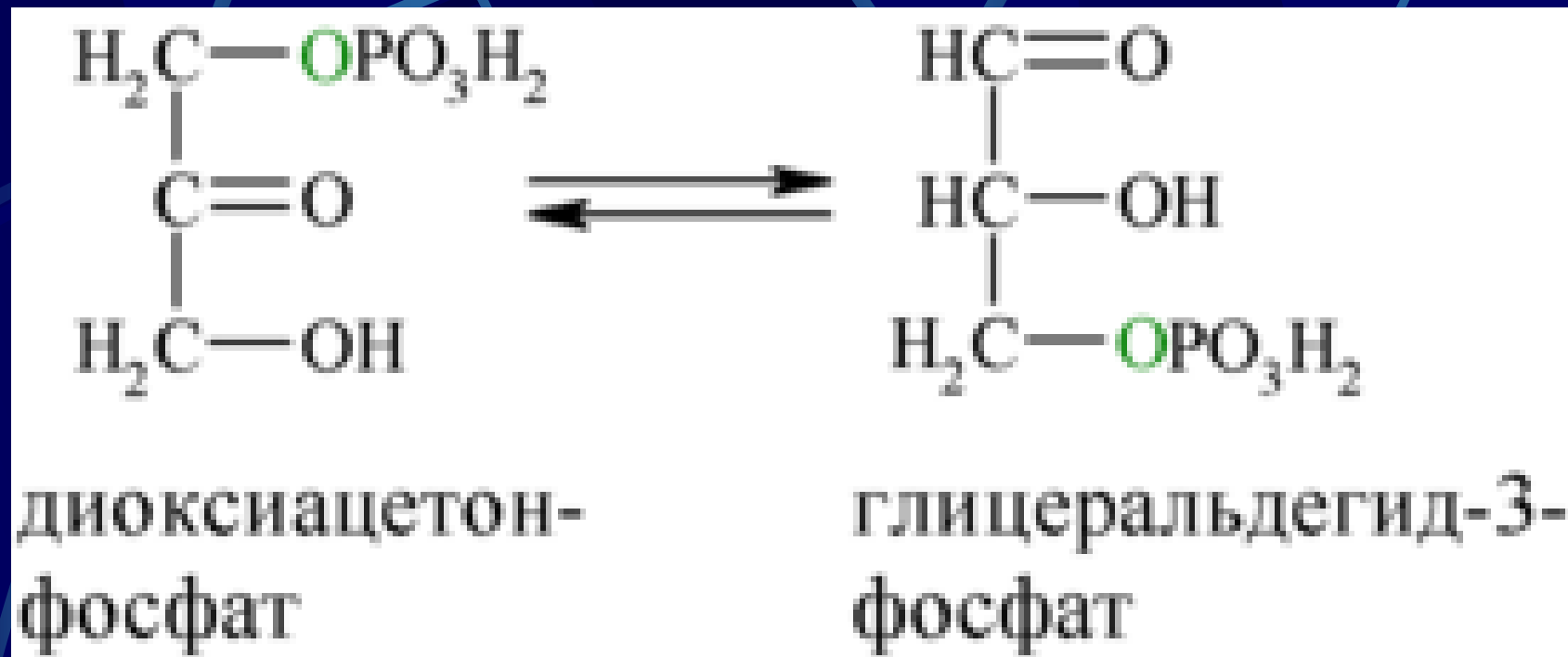


Четвертая реакция



Фермент –альдолаза существует в нескольких изомерных формах

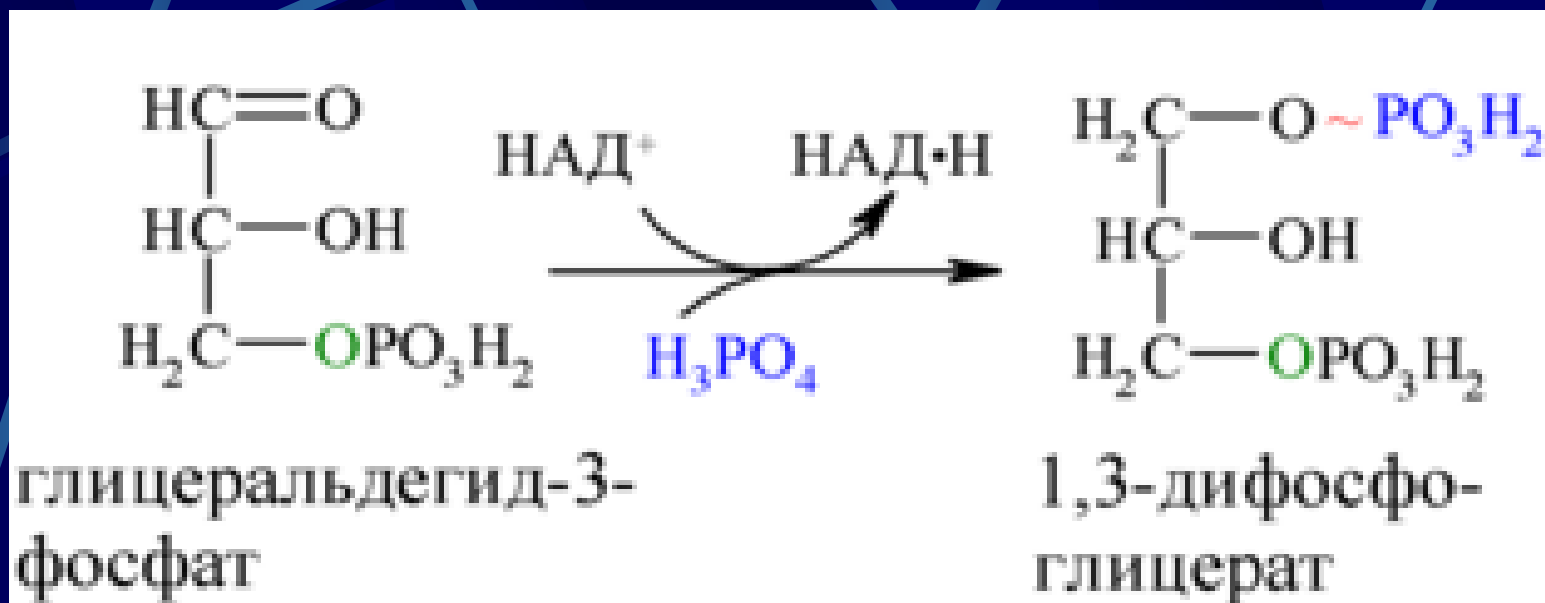
Пятая реакция



Фермент – триозофосфатизомераза.

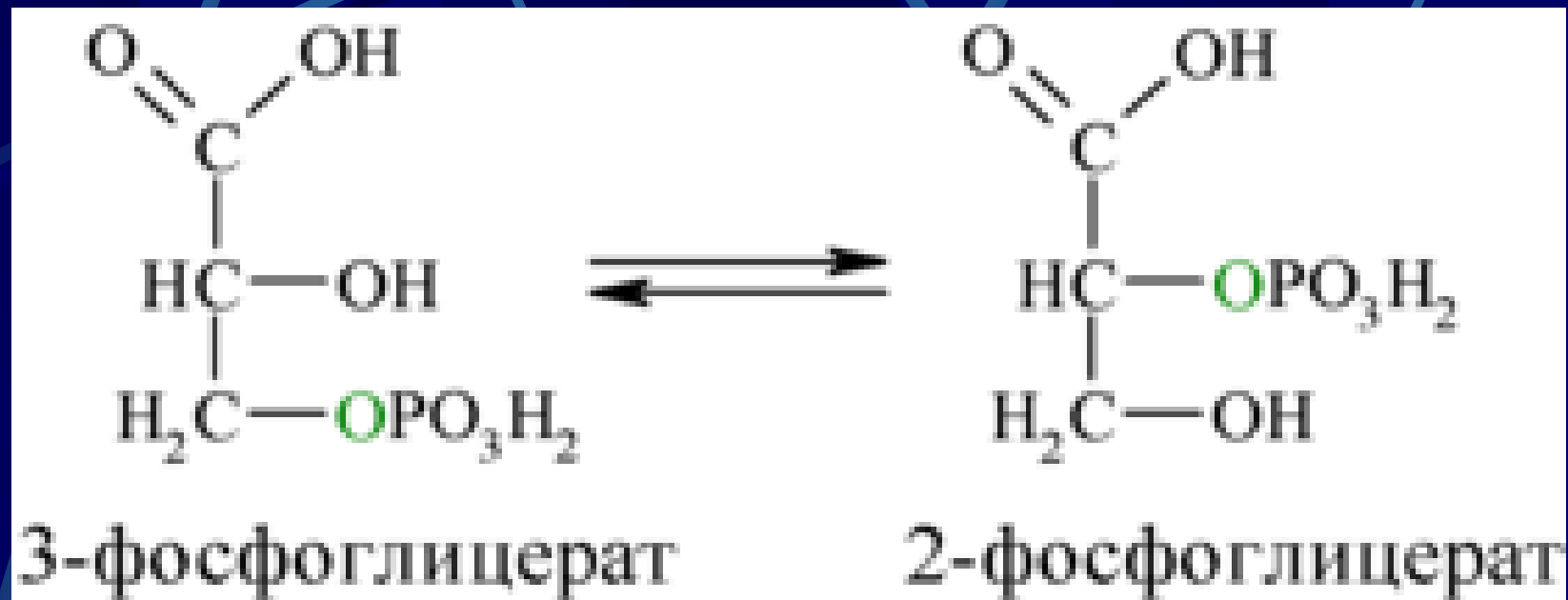
Равновесие сминуто в сторону образования диоксиацетонфосфата, однако в последующие реакции включается только глицероальдегид-3-фосфат.

Шестая реакция



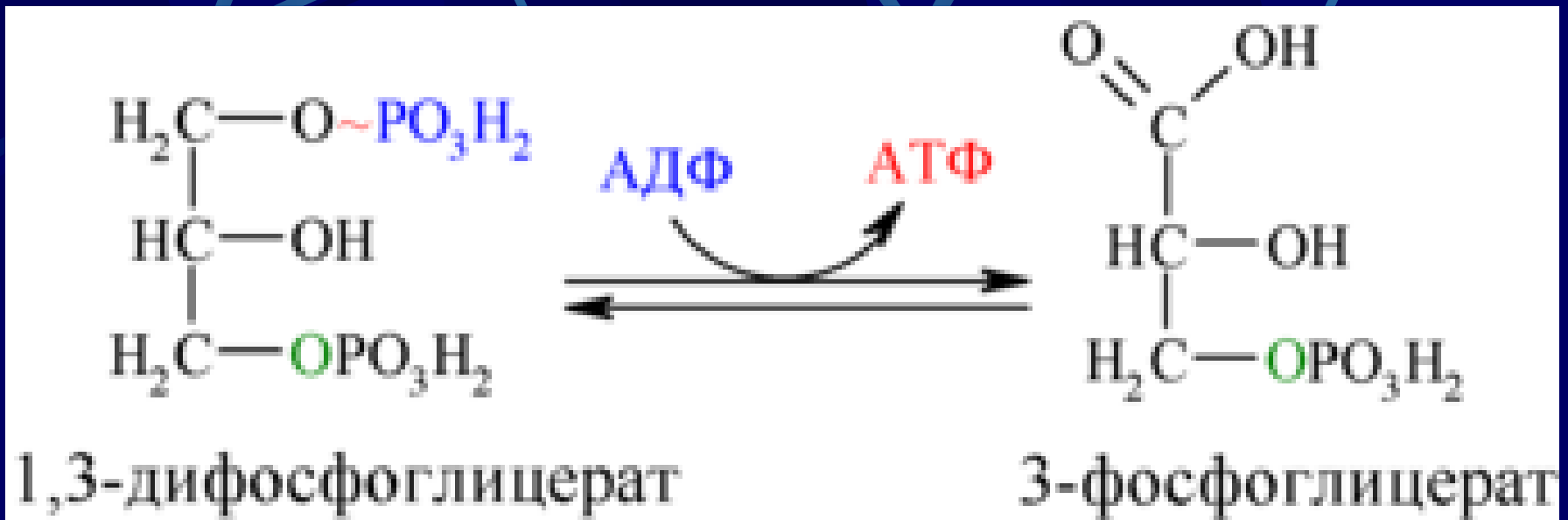
Фермент – глицероальдегидосфатдегидрогеназа.
Реакция обратимая, является примером субстратного фосфорилирования.

Восьмая реакция



Фермент – фосфоглицератмутаза,
кофермент – 2,3 бисфосфоглицерат.

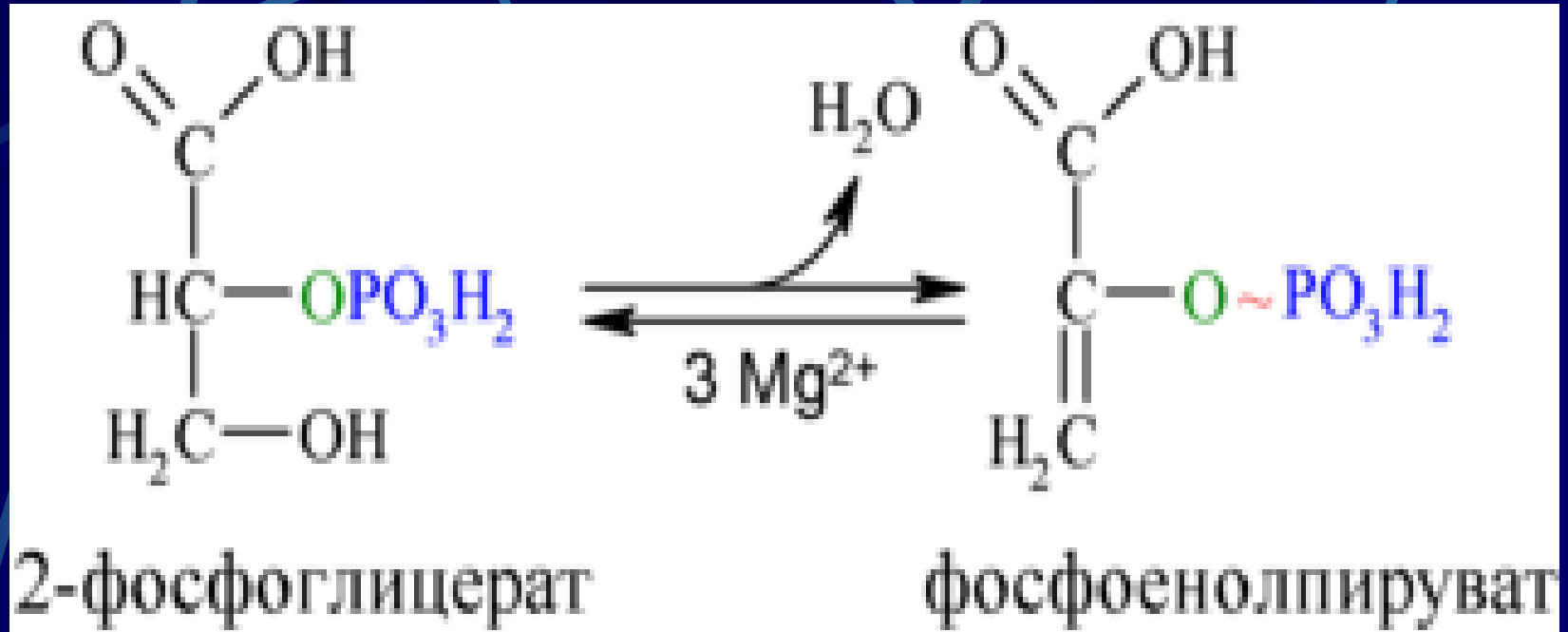
Седьмая реакция



Фермент – фосфоглицераткиназа.

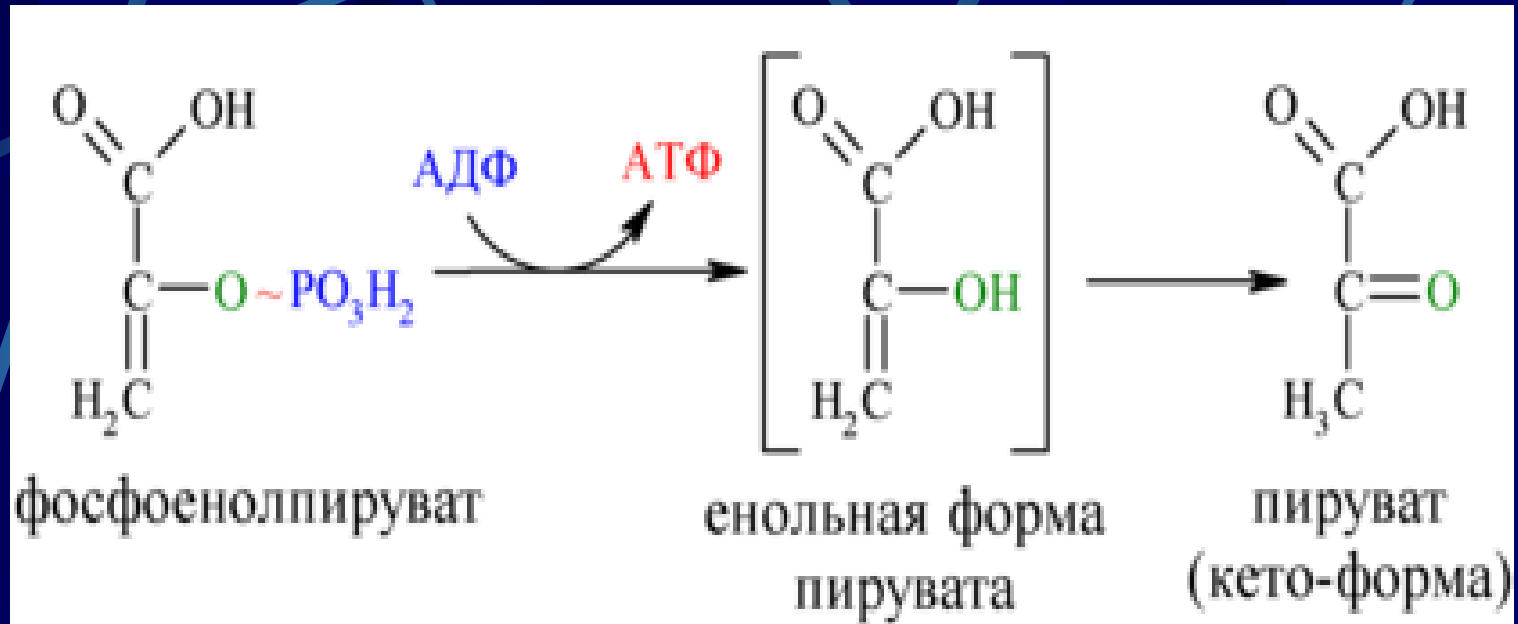
В ходе реакции происходит синтез АТФ.

Девятая реакция



Фермент - энолаза

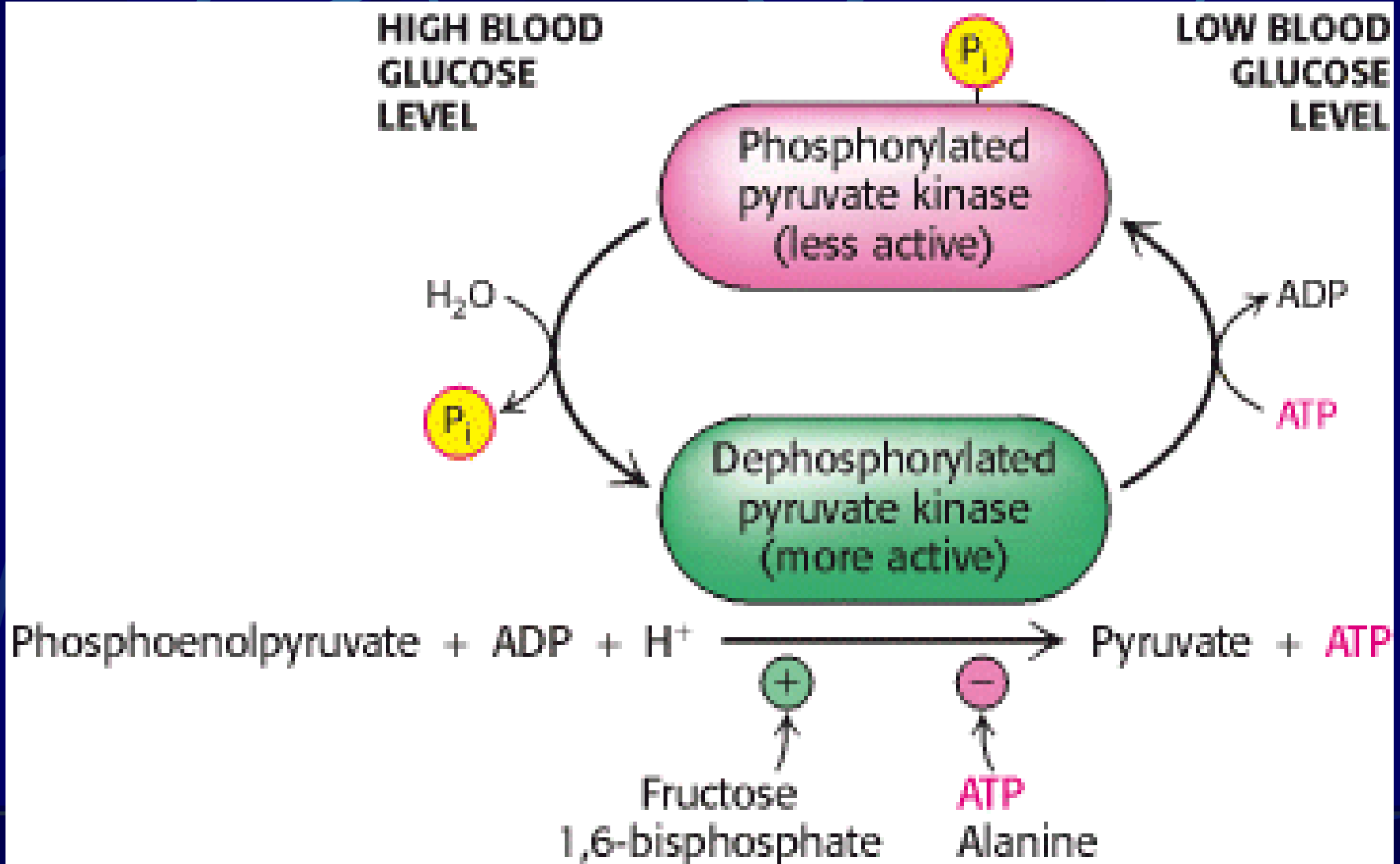
Десятая реакция

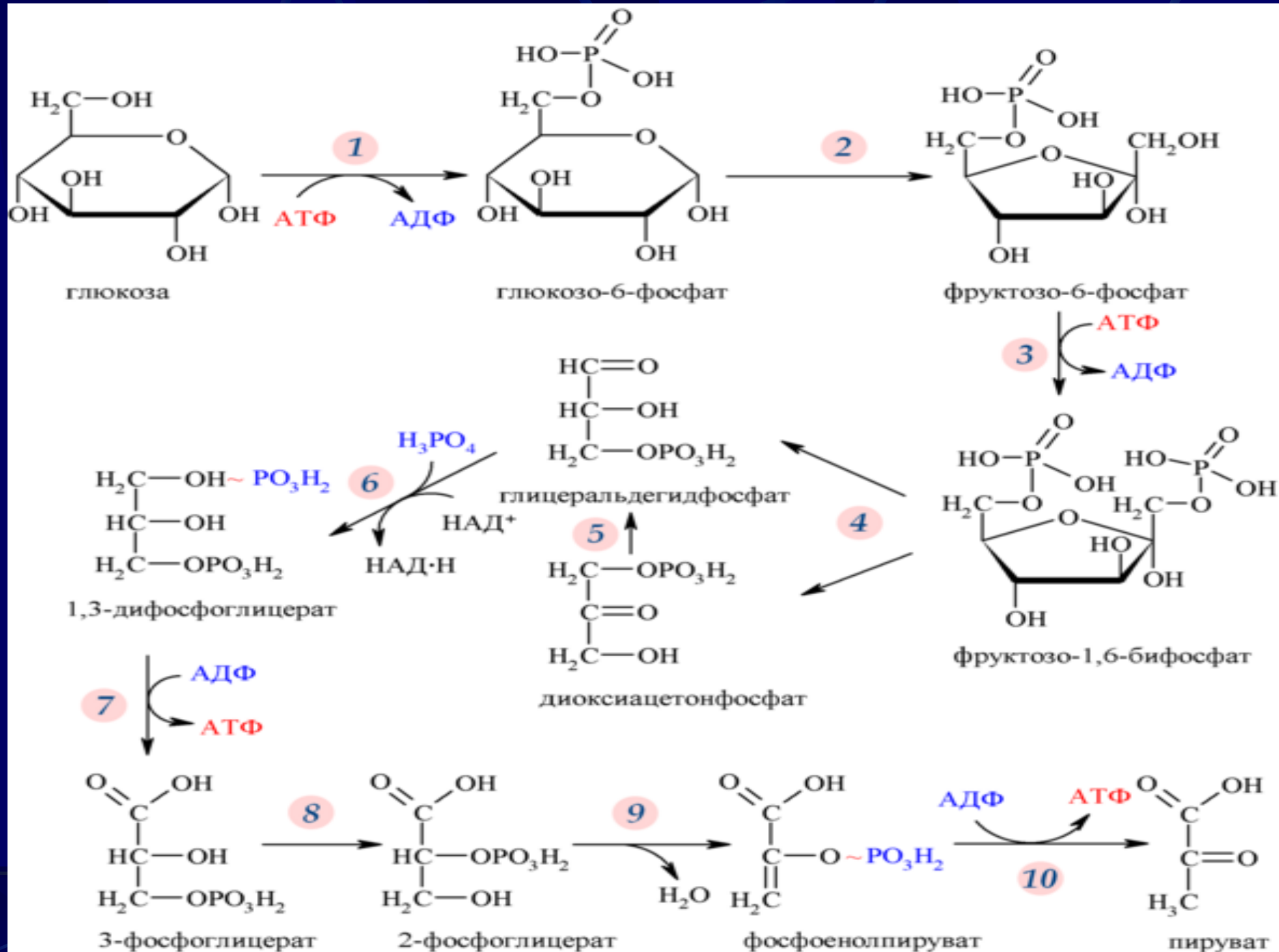


Реакцию катализирует аллостерический фермент пируваткиназа.

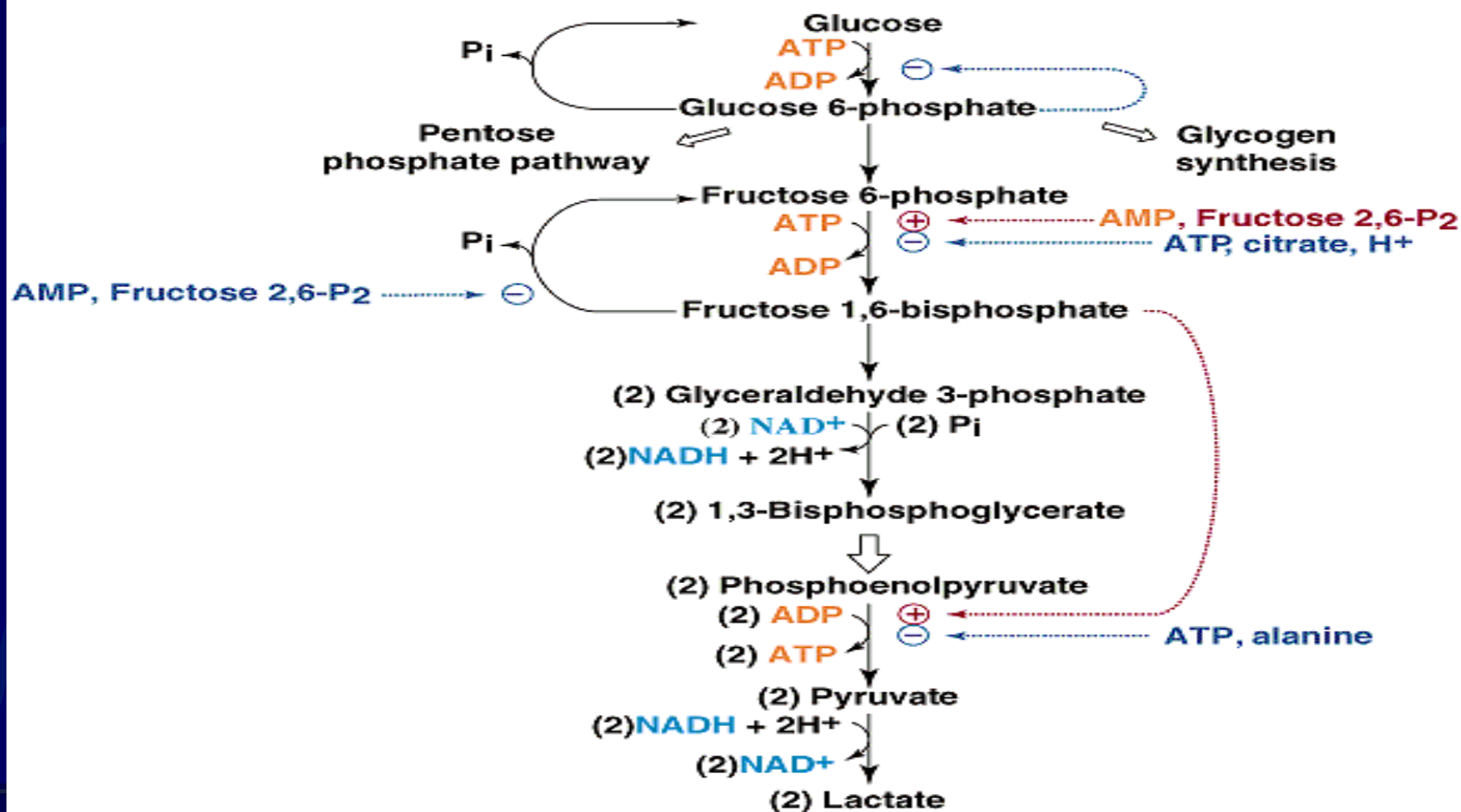
В ходе реакции происходит синтез АТФ.

Регуляция пируваткиназы





Регуляция гликолиза



Энергетический эффект анаэробного гликолиза

Потребление АТФ:

2 молекулы АТФ используются для образования глюкозо-6-фосфата (1 реакция) и фруктозо-1,6-бисфосфата (3 реакция).

Синтез АТФ:

- 2 молекулы АТФ в расчете на 1 молекулу глюкозы образуется в ходе фосфоглицераткиназной реакции (7 реакция).
- 2 молекулы АТФ в расчете на 1 молекулу глюкозы образуется в ходе пируваткиназной реакции (10 реакция).

Таким образом в ходе анаэробного гликолиза образуется 2 молекулы АТФ.

Регенерация НАД⁺

Восстановленная форма НАД не может быть использована для синтеза АТФ в анаэробных условиях.

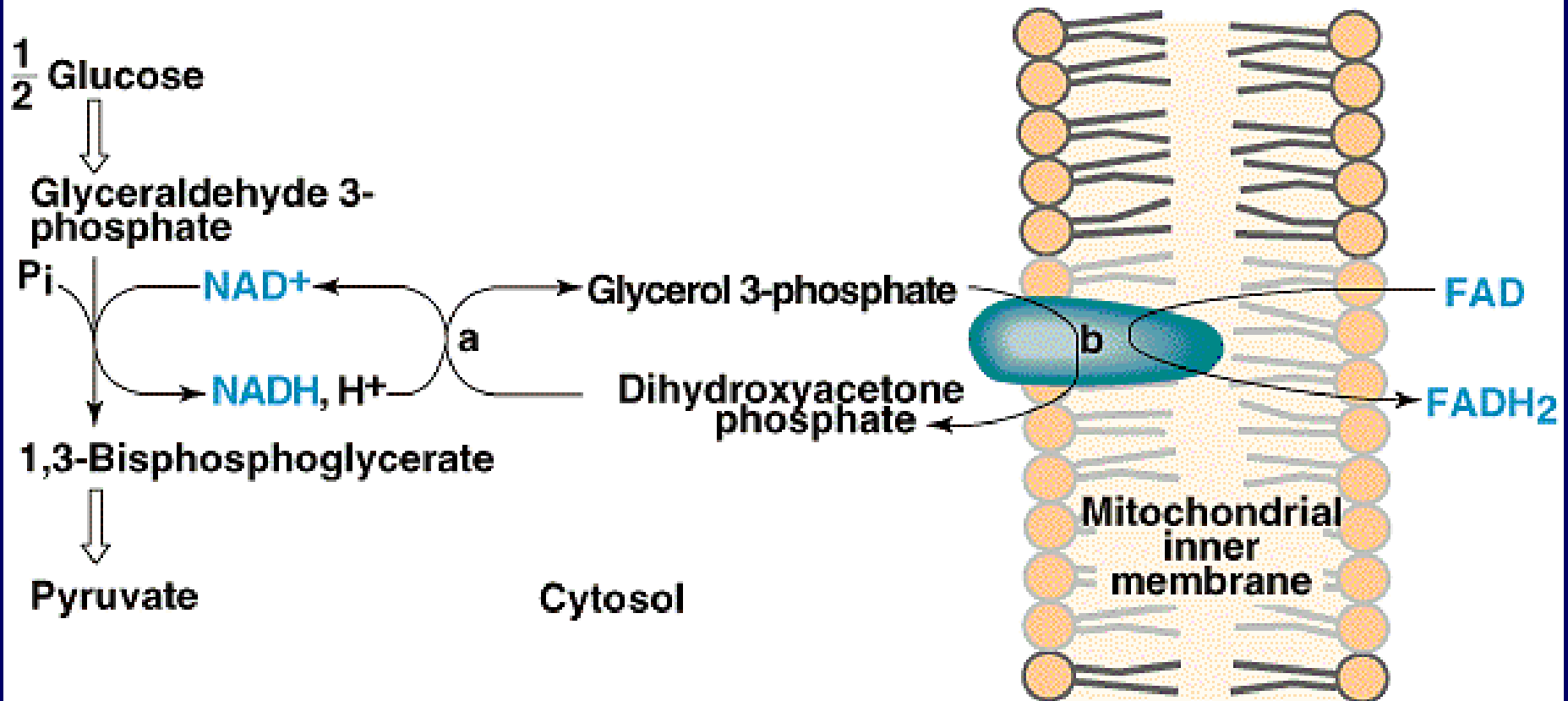
Превращение восстановленной формы НАД в окисленную происходит при превращении пирувата в лактат под действием лактатдегидрогеназы

Энергетический эффект аэробного гликолиза

6-8 молекул АТФ в расчете на 1 молекулу глюкозы образуется при аэробном гликолизе:

- 2 молекулы АТФ в расчете на 1 молекулу глюкозы образуется при анаэробном гликолизе;
- 2-3 молекулы АТФ синтезируются из каждой восстановленной формы НАД, образующейся в ходе шестой реакции.
- Внутренняя митохондриальная мембрана непроницаема для НАДН₂;
- Для передачи восстановительных эквивалентов с НАДН₂, образованной в цитозоле, в матрикс митохондрии используются челночные механизмы.

Глицеролфосфатный челночный механизм (шунт)

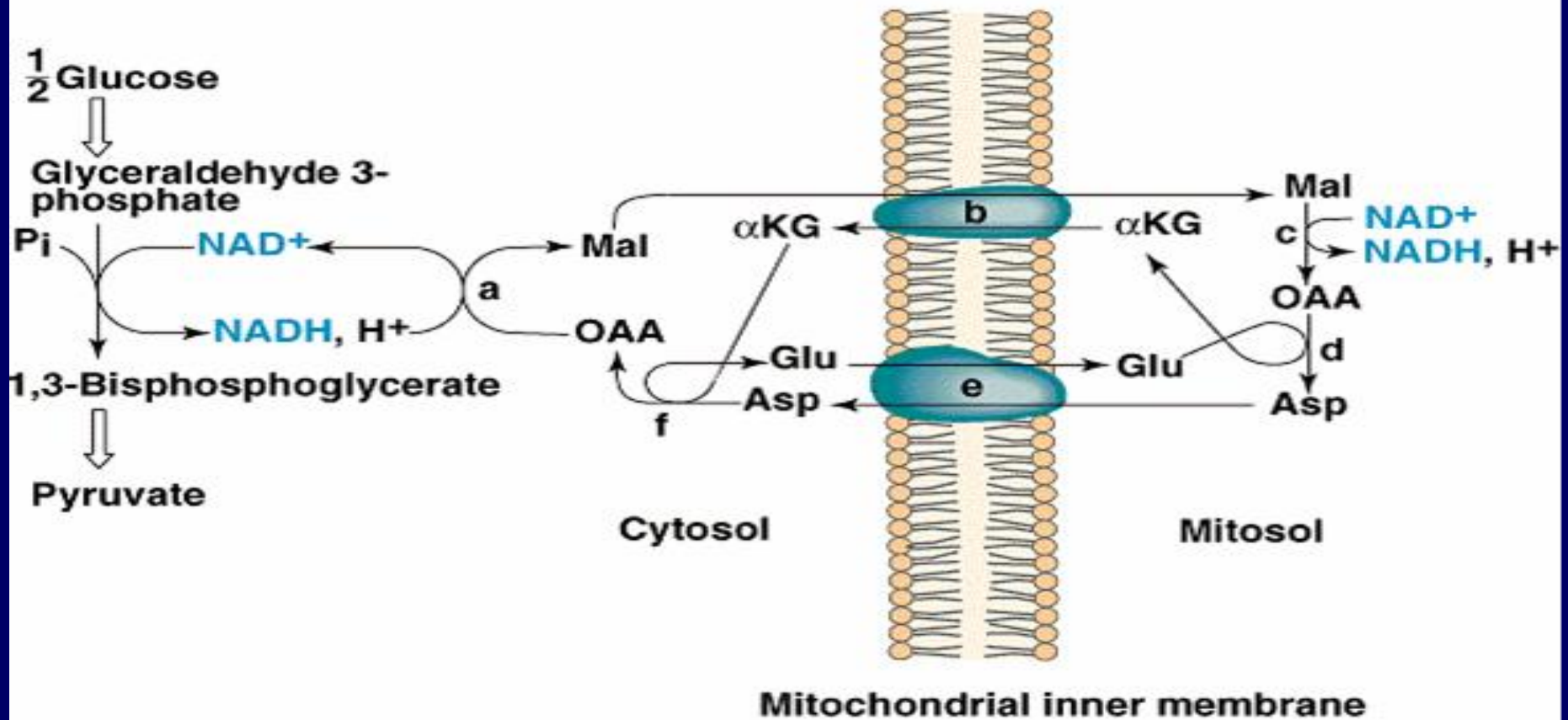


(a)

Глицеролфосфатный челночный механизм

- Глицеролфосфатный шунт функционирует, главным образом, в скелетных мышцах и мозге.
- Шунт приводит к образованию 2 молекул АТФ в рас чете на 1 молекулу НАДН₂.
- Цитозольная форма НАДН₂ используется для восстановления фосфодиоксиацетона в глицерол-3-фосфат(фермент – глицерол-3фосфатдегидрогеназа).
- Глицерол-3-фосфат поступает в митохондрию, где окисляется обратно в фосфодиоксиацетон митохондриальной формой глицерол-3фосфатдегидрогеназы, использующей в качестве кофермента ФАД.
- ФАДН₂ отдавая электроны в дыхательную цепь через убихинон, приводит к синтезу 2 молекул АТФ.
- Фосфодиоксиацетон возвращается в цитозоль.

Малат-аспартатный челночный механизм



(b)

Малат-аспартатный челночный механизм

- Малат-аспартатный шунт функционирует, главным образом, в печени, сердечной мышце, почках.
- Шунт приводит к образованию 3 молекул АТФ в рас чете на 1 молекулу НАДН₂.
- Цитозольная НАДН₂ используется для восстановления оксалоацетата в малат.
- Малат поступает в митохондрию и окисляется обратно в оксалоацетат митохондриальной малатдегидрогеназой, которая в качестве кофермента использует НАДН₂.
- НАДН₂, отдавая электроны в дыхательную цепь, приводит к синтезу 3 молекул АТФ.
- Оксалоацетат транспортируется через митохондриальную мембрану в форме аспартата.
- Превращение оксалоацетата в аспартат катализирует митохондриальная аспартатаминотрансфераза.
- После транспорта аспартата в цитозоль цитозольная аспартатаминотрансфераза превращает аспартат обратно в оксалоацетат.

Нарушения гликолиза

- **Нарушения гликолиза проявляются нарушением метаболизма эритроцитов.**
- **Зрелые эритроциты не содержат митохондрий и синтез АТФ в них зависит исключительно от гликолиза.**
- **АТФ необходима для работы калиево/натриевой АТФ-азы, участвующей в поддержании (двояковогнутой) формы эритроцитов.**
- **Генетический дефект любого фермента гликолиза приводит к недостаточному синтезу АТФ.**

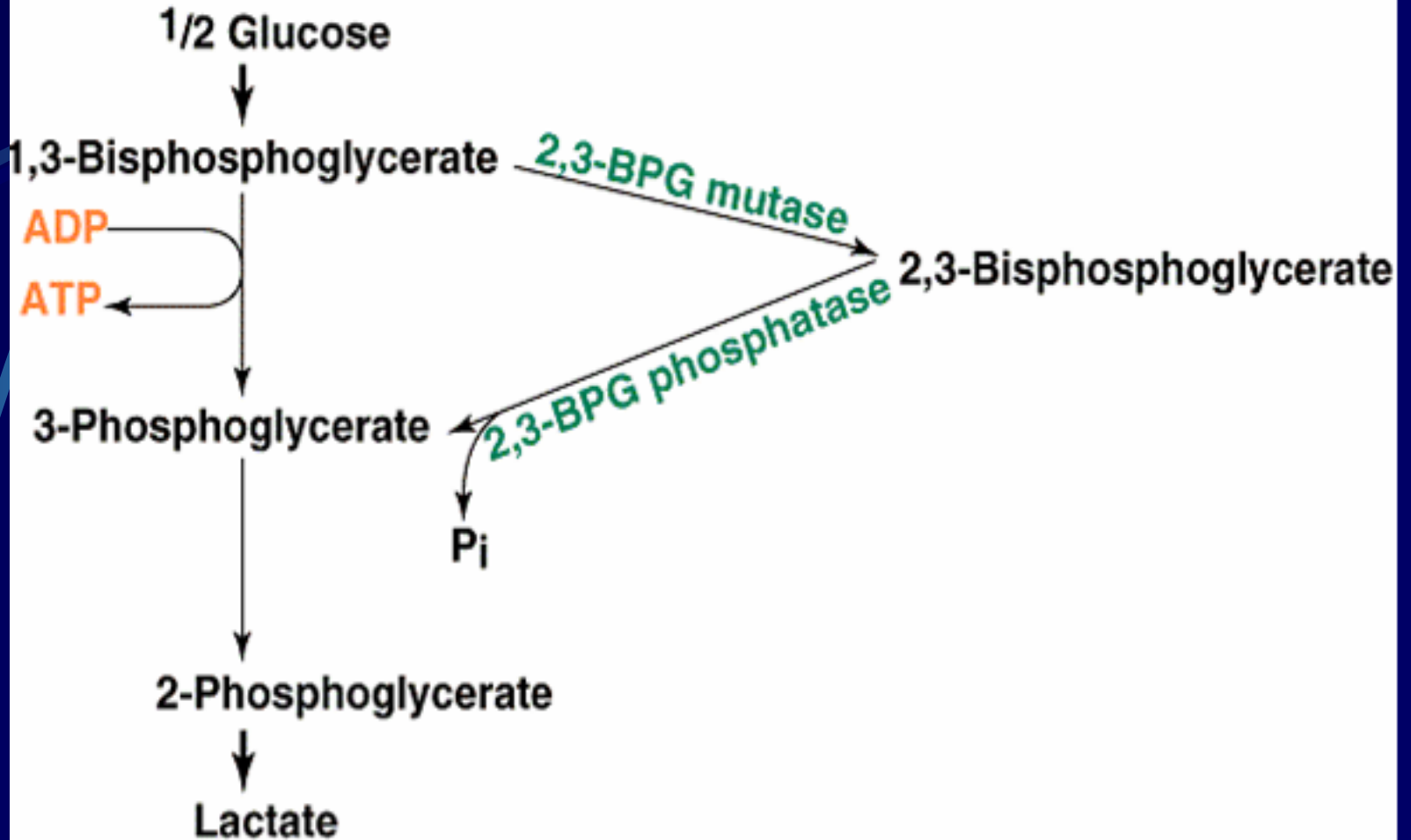
Генетический дефект гексокиназы

Дефект гексокиназы снижает снабжение тканей кислородом:

- Гексокиназа первый фермент гликолиза, следовательно при его недостатке снижается концентрация всех интермедиатов, в том числе и 1,3 бисфосфоглицерата, и следовательно, 2,3 бисфосфоглицерата.
- В обычных условиях 2,3 бисфосфоглицерат присоединяется к гемоглобину, снижая его сродство к кислороду, что приводит к освобождению кислорода в тканях.
- Гемоглобин пациентов с дефектом гексокиназы обладает высоким сродством к кислороду.

Дефект гексокиназы приводит к гемолитической анемии.

Синтез 2,3-бисфосфоглицерата



Недостаточная активность ферментов гликолиза

Генетический дефект пируваткиназы:

- **снижает продукцию АТФ,**
- **нарушает работу ионного насоса,**
- **нарушает стабильность эритроцитов,**
- **вызывает набухание и гемолиз эритроцитов.**

Дефект пируваткиназы является наиболее частой причиной гемолитической анемии.

Глюконеогенез

Глюконеогенез

Определение: глюконеогенез – синтез глюкозы *de novo* из неуглеводных источников.

Субстраты: пируват, лактат, глицерол, гликогенные аминокислоты.

Глюконеогенез

Локализация:

- печень;
- почки;
- эпителий кишечника.

Энергетика:

Синтез глюкозы из двух молекул пирувата требует двух молекул АТФ, двух молекул ГТФ, двух молекул НАДН.

Функции глюконеогенеза

- Обеспечивает нормальный уровень глюкозы в крови при голодании.
- В процессе интенсивной физической работы лактат (продукт гликолиза) и глицерол (продукт липолиза) используются для синтеза глюкозы.
- При метаболическом ацидозе глюконеогенез в почках позволяет уменьшить количество протонов.

Превращение лактата в пируват

В тканях, в которых происходит глюконеогенез, реакция протекает в сторону образования пирувата.

В мышцах и эритроцитах реакция протекает в сторону образования лактата.

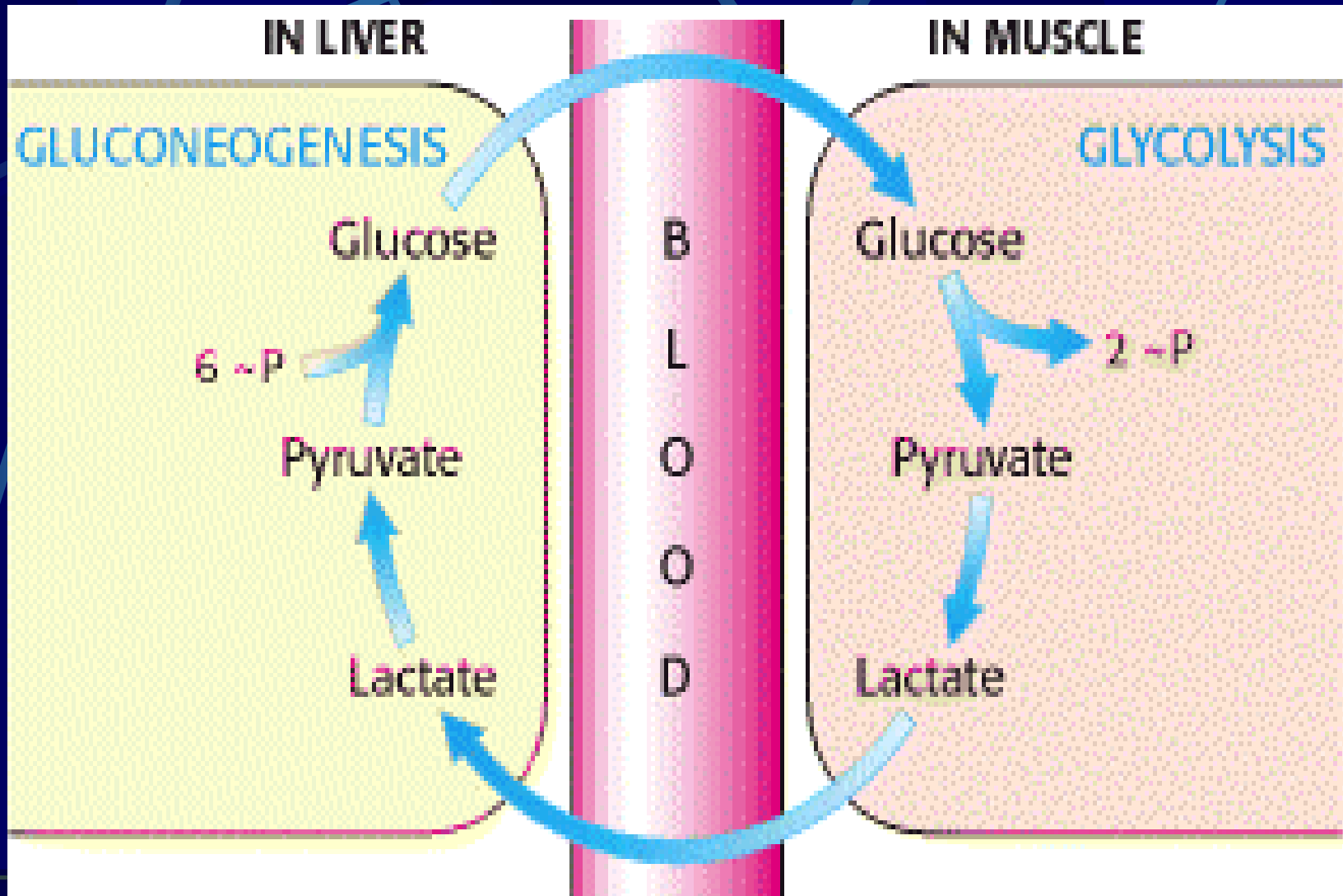
На скорость реакции влияют:

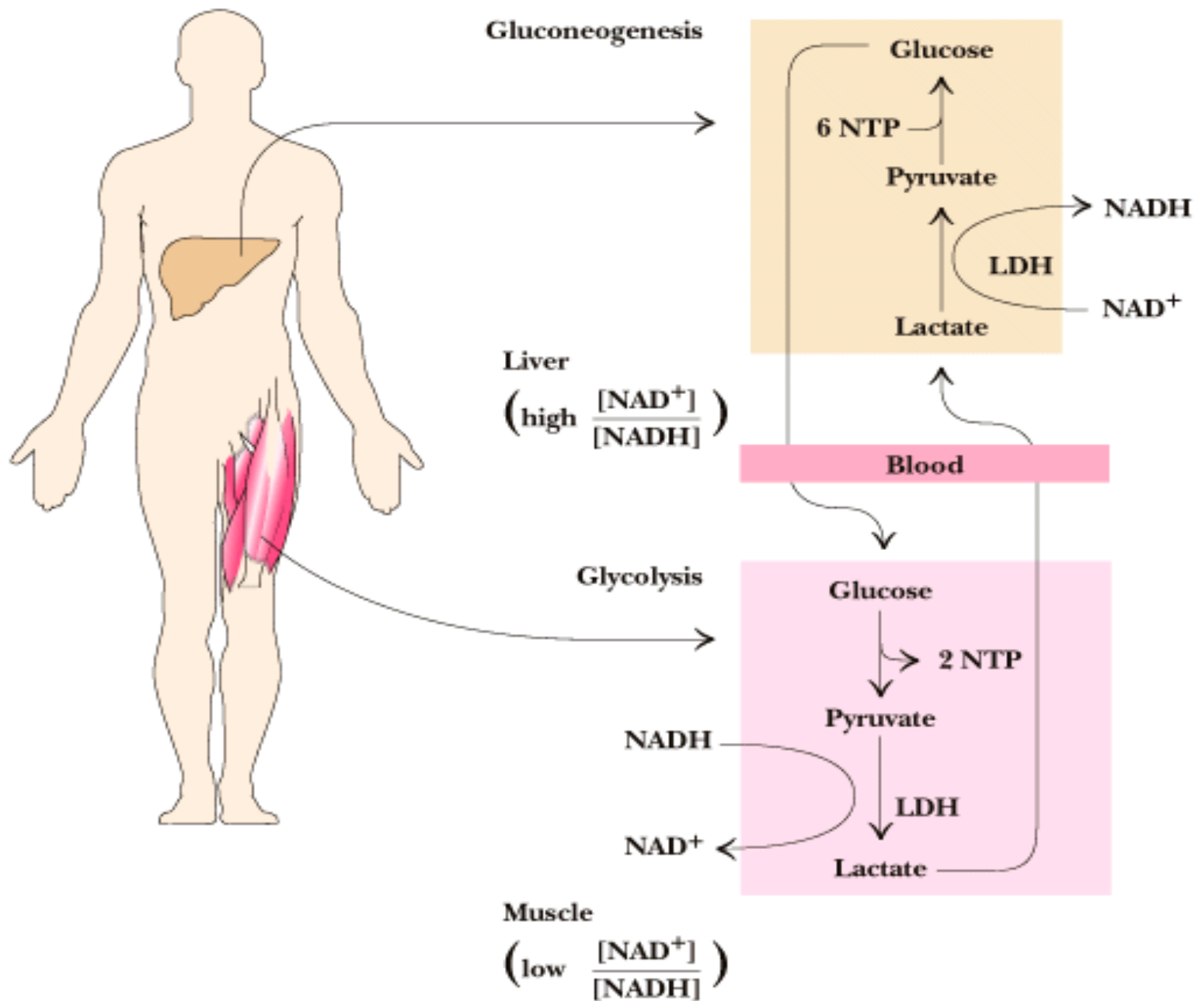
- соотношение НАД^+ и НАДН_2 , пирувата и лактата;
- изоформа ЛДГ в тканях.

Цикл Кори

- **Пируват, образующийся в процессе гликолиза в мышцах и эритроцитах превращается в лактат;**
- **лактат освобождается в кровь, поглощается гепатоцитами, где превращается обратно в пируват;**
- **пируват превращается в глюкозу, которая выделяется в кровь, и служит источником энергии для других тканей.**

Цикл Кори

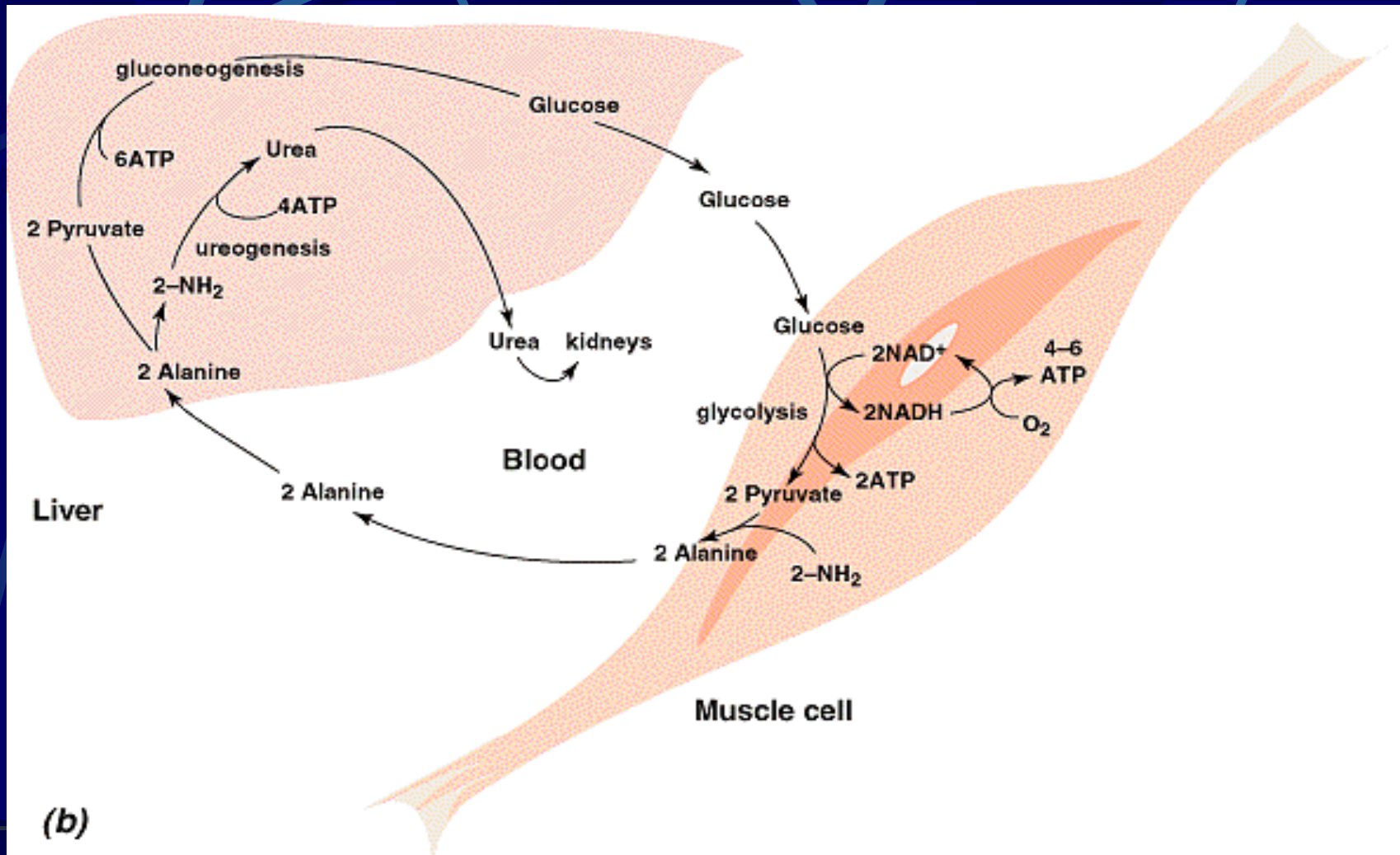




Аланин – субстрат глюконеогенеза

- В мышцах пируват, образующийся в процессе гликолиза превращается в аланин (реакция трансаминирования);
- В мышцах аланин может освобождаться и при распаде белков (при голодании);
- Аланин выделяется в кровь, захватывается гепатоцитами и превращается обратно в пируват (реакция трансаминирования);
- Образовавшийся пируват используется для синтеза глюкозы.

Аланин – субстрат глюконеогенеза

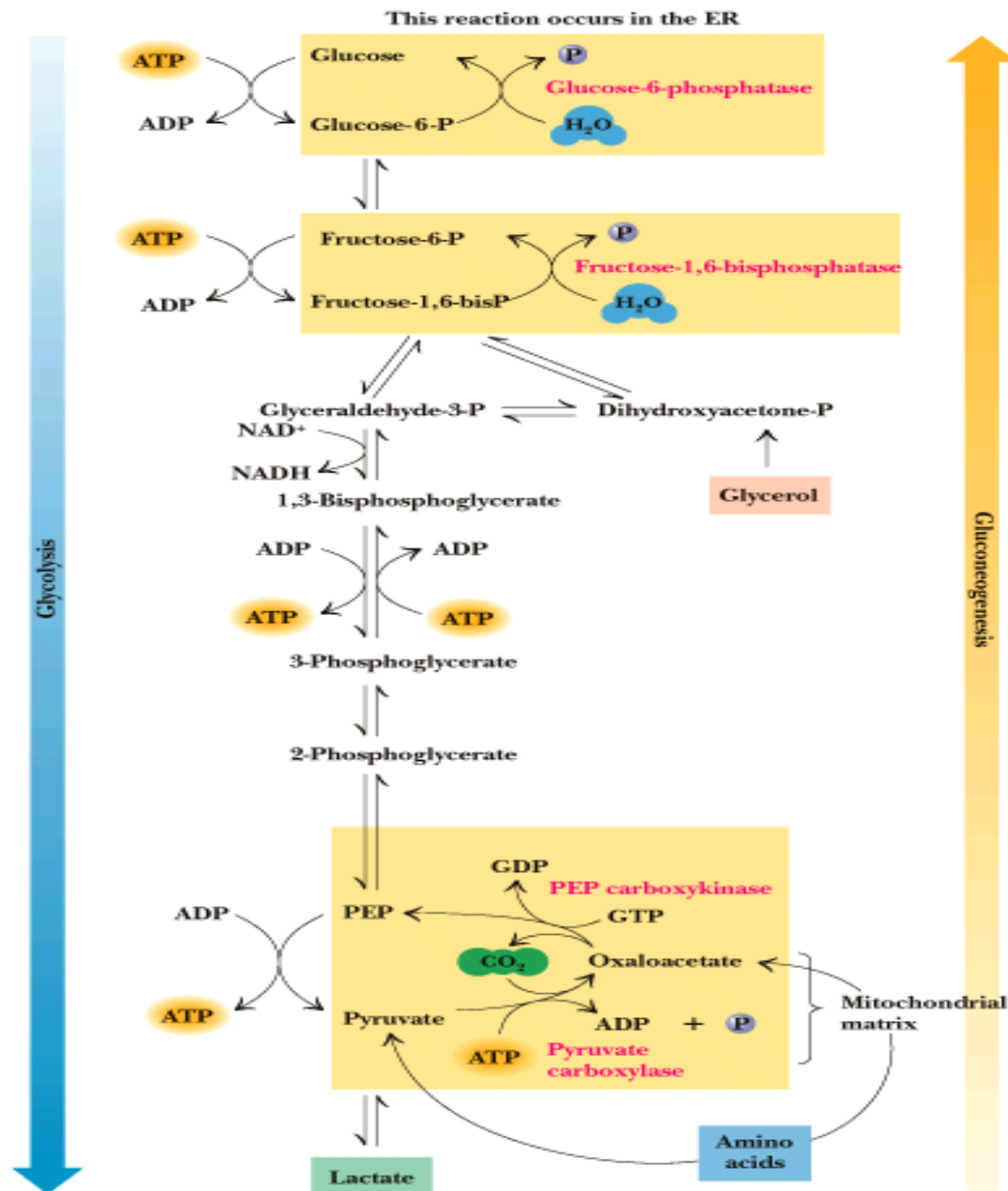


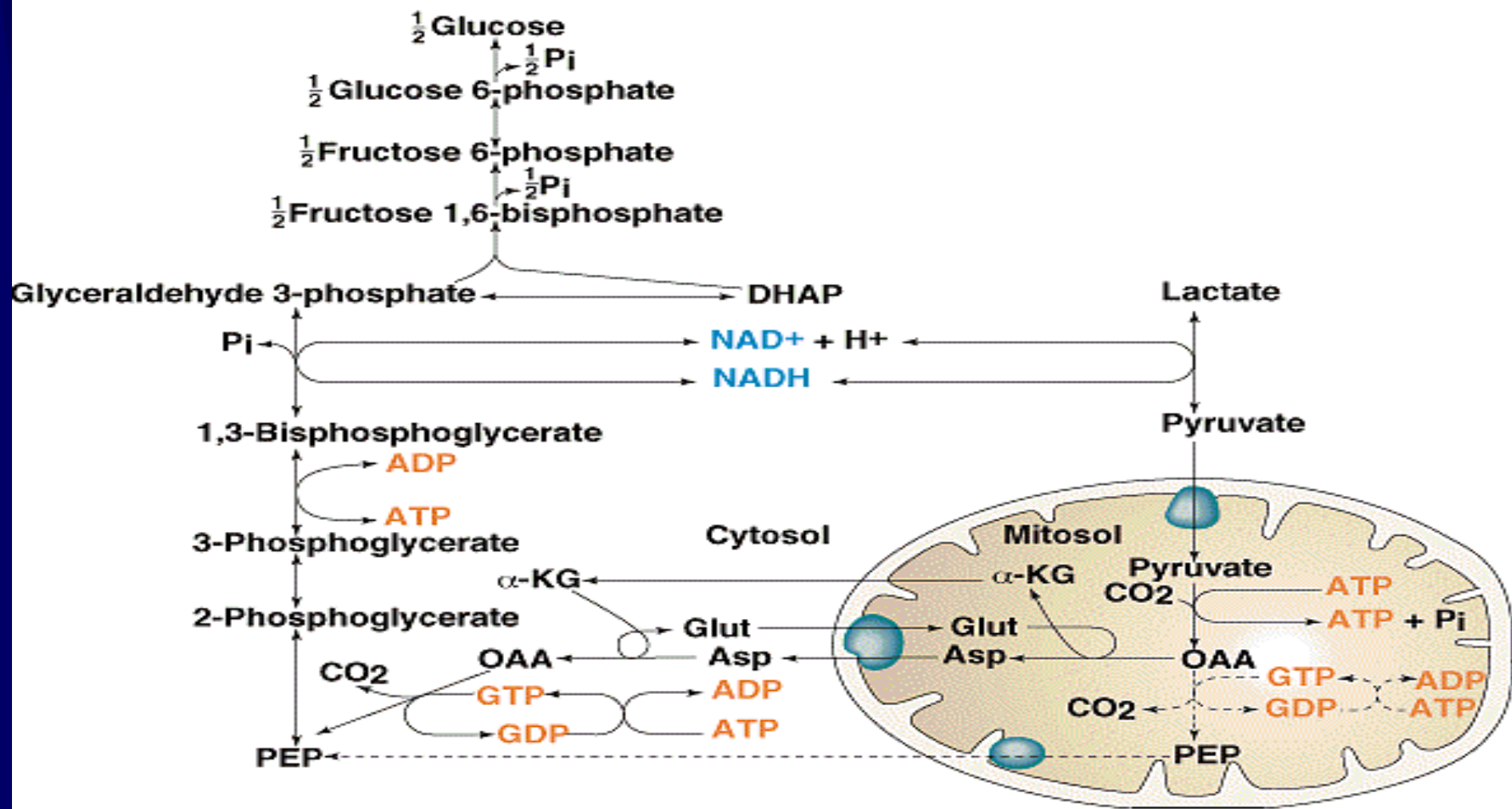
Глицерол – субстрат глюконеогенеза

- Глицерол образуется при липолизе в жировой ткани;
- Глицерол освобождается в кровь и поглощается гепатоцитами;
- Фосфорилирование и последующее дегидрирование приводят к образованию диоксиацетон фосфата – метаболита гликолиза.

Аминокислоты– субстраты глюконеогенеза

- **Гликогенные аминокислоты могут превращаться в промежуточные продукты ЦТК;**
- **промежуточные продукты ЦТК превращаются в оксалоацетат – метаболит глюконеогенеза.**



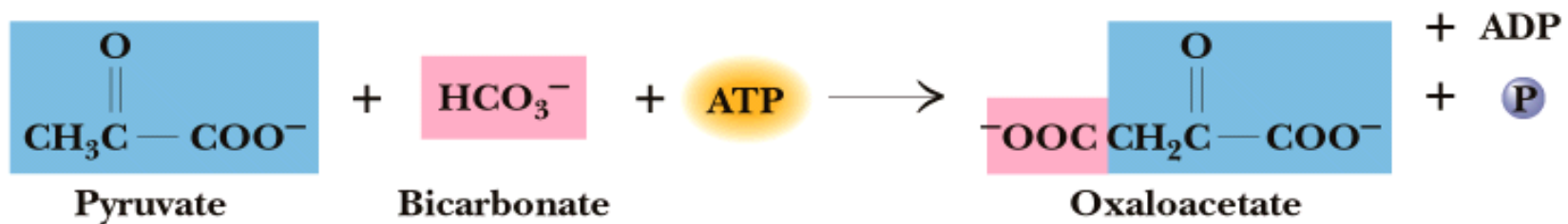


Первая реакция глюконеогенеза

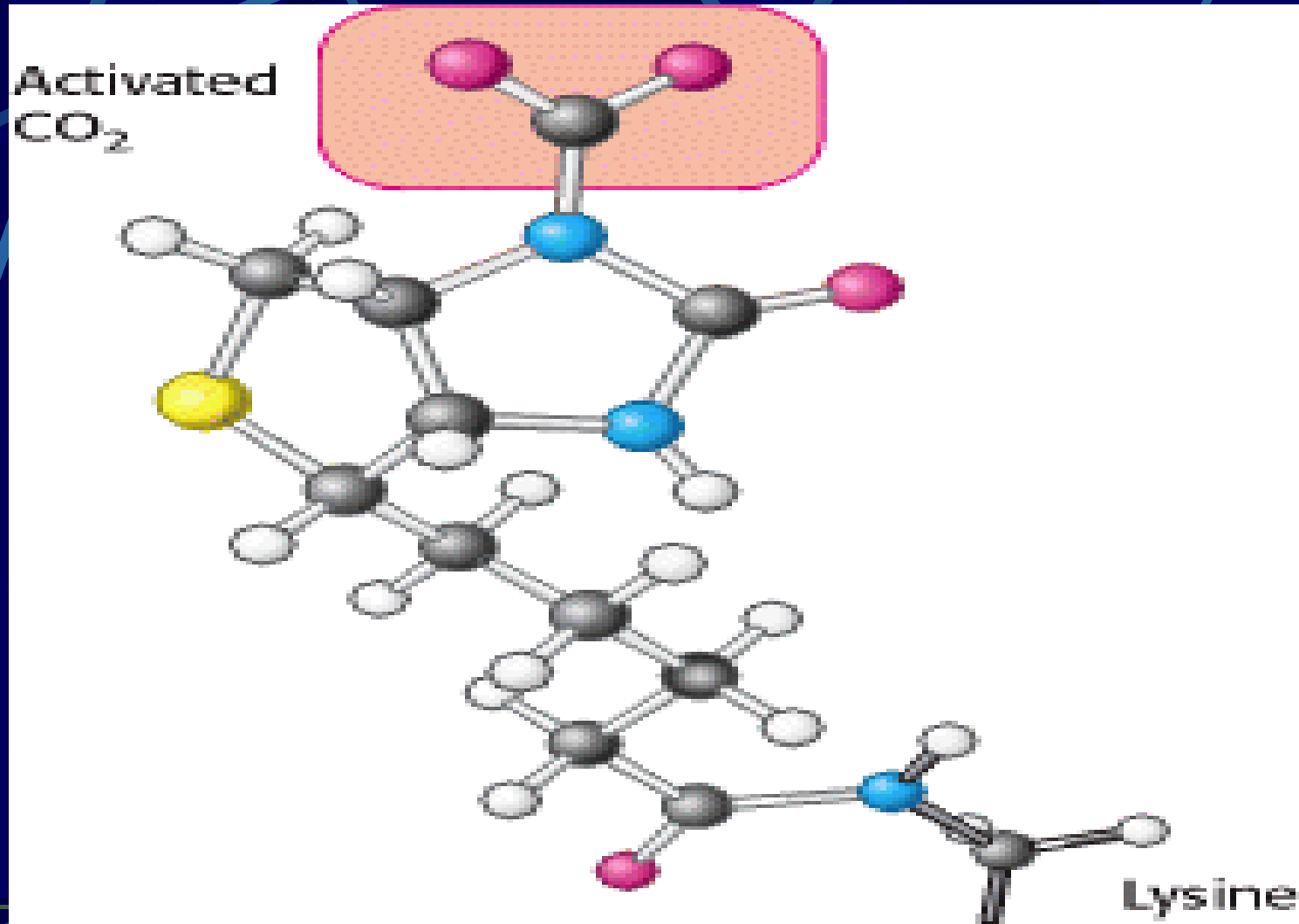
- Пируват превращается в оксалоацетат;
- фермент – пируваткарбоксилаза;
- источник энергии –АТФ;
- кофермент –биотин;
- локализация – матрикс митохондрии.

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e

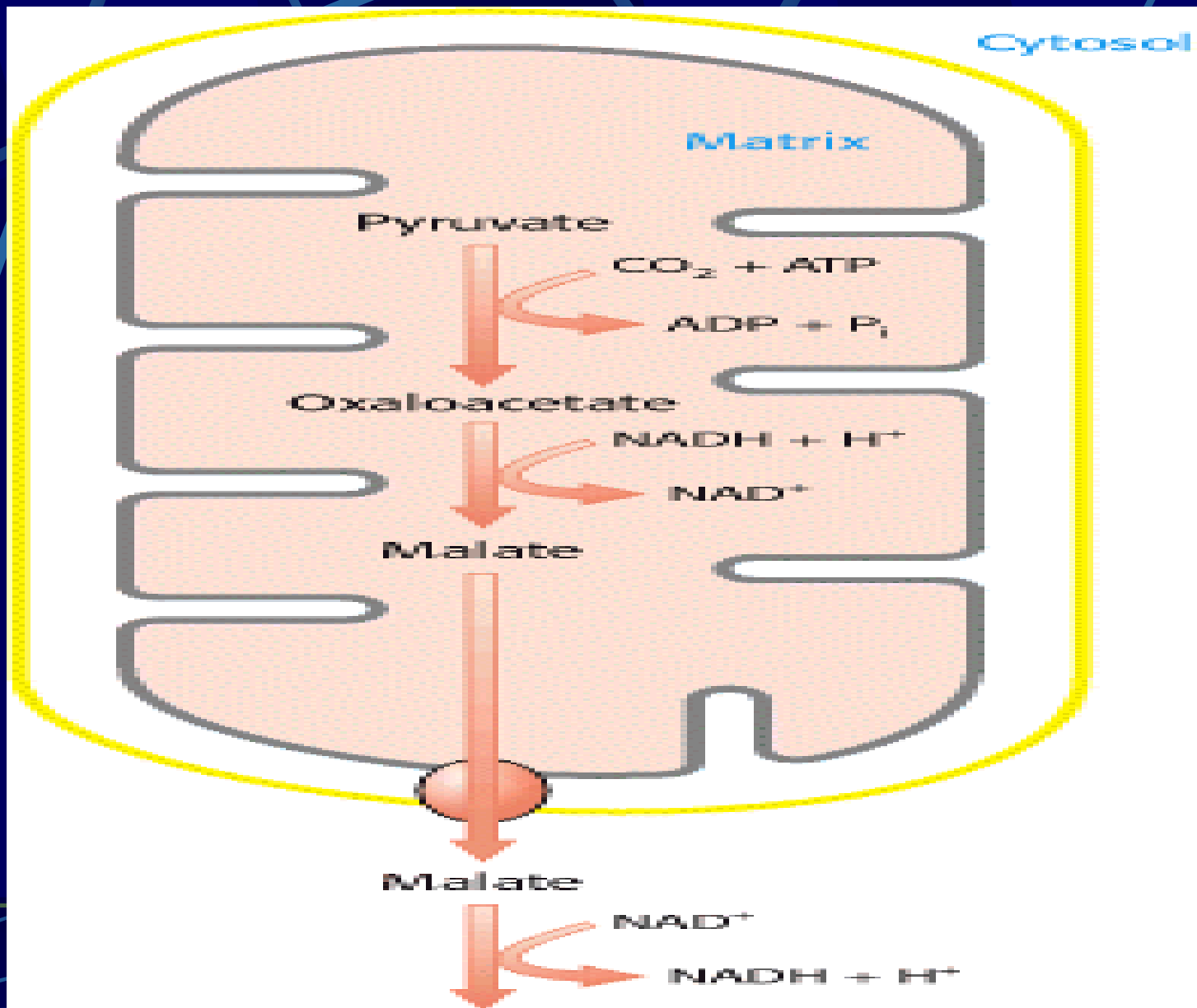
Figure 23.2



Структура карбоксибиотина

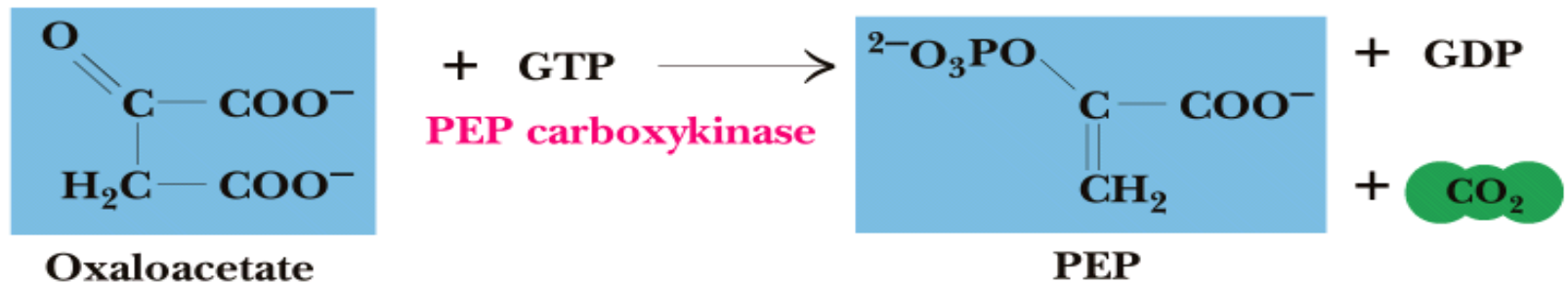


Транспорт оксалоацетата в цитозоль



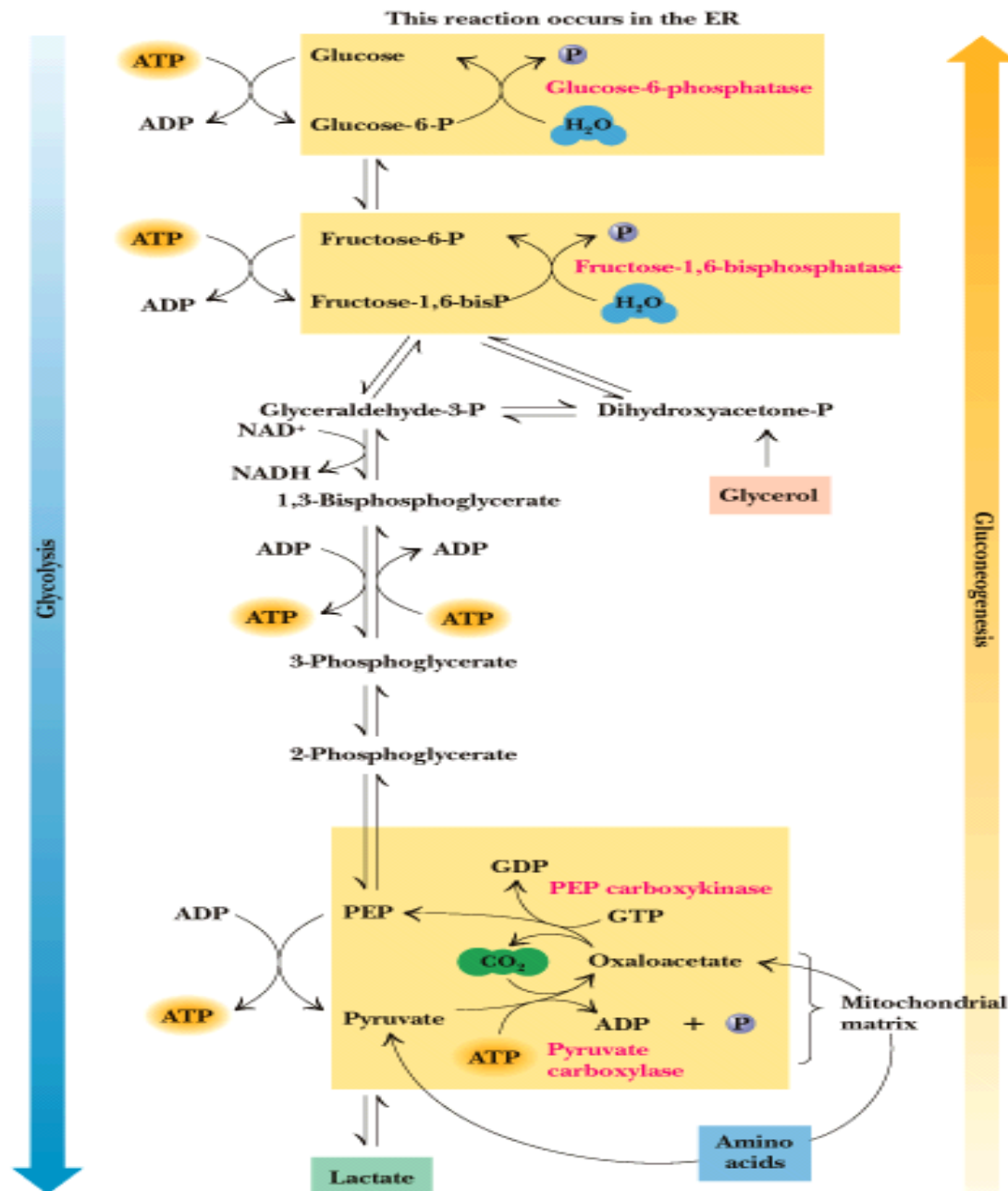
Превращение осалоацетата в фосфоэнолпируват

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 23.6



Вторая реакция глюконеогенеза

- фермент - фосфоэнолпируват карбоксикиназа;
- реакция протекает с использованием ГТФ;
- локализация – цитозоль;
- следующие шесть реакций являются обращением гликолиза.



Превращение фруктозо-1,6-фосфата во фруктозо-6-фосфат

Фермент – фруктозо-1,6-фосфатаза

Fructose 1,6-bisphosphate

H_2O

P_i

Fructose 1,6-bisphosphatase

Activated by citrate

Inhibited by AMP

Inhibited by F-2,6-BP

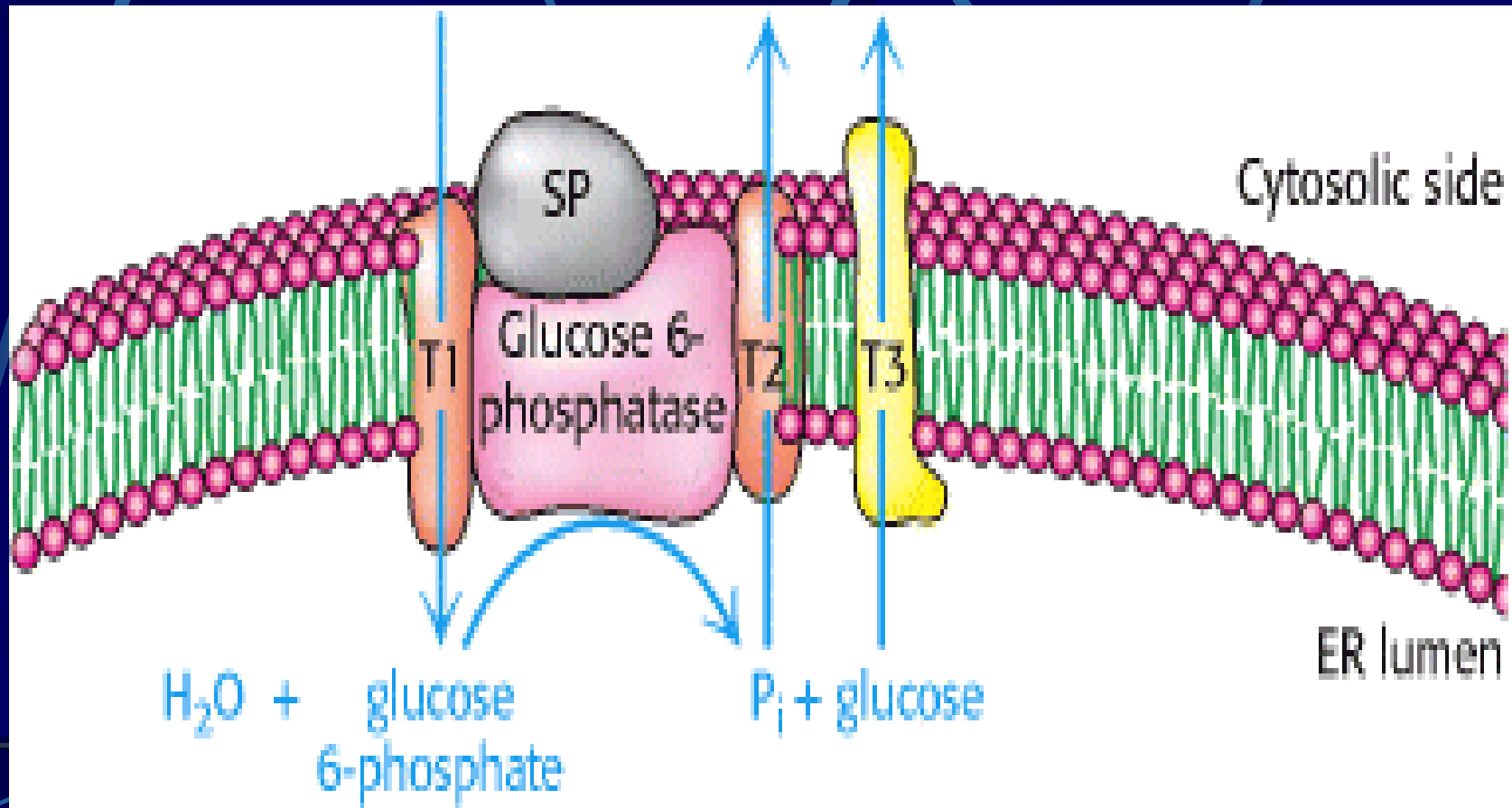
Fructose 6-phosphate

Превращение фруктозо-6-фосфата в глюкозо-6-фосфат

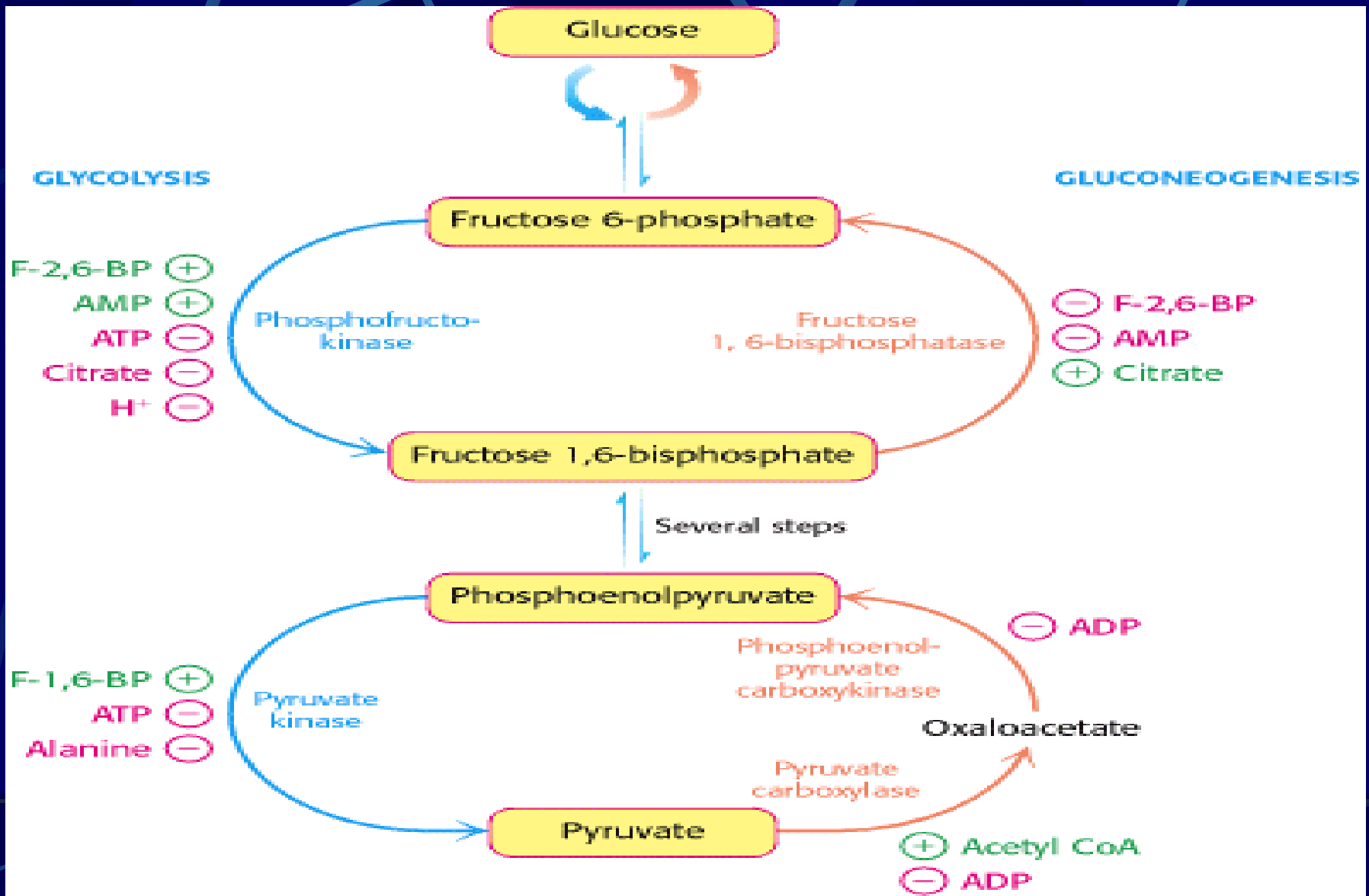
- Реакция изомеризации;
- реакция – обратима;
- фермент- фосфоглюкоизомераза.

Превращение глюкозо-6- фосфата в свободную глюкозу

Фермент глюкозо-6-фосфатаза присутствует только в тканях, где происходит глюконеогенез.



Регуляция гликолиза и глюконеогенеза



Пентозный цикл

Функции пентозного цикла

- Поставляет НАДФН₂ для реакций восстановительного синтеза;
- В пентозном цикле синтезируются пентозы, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот.

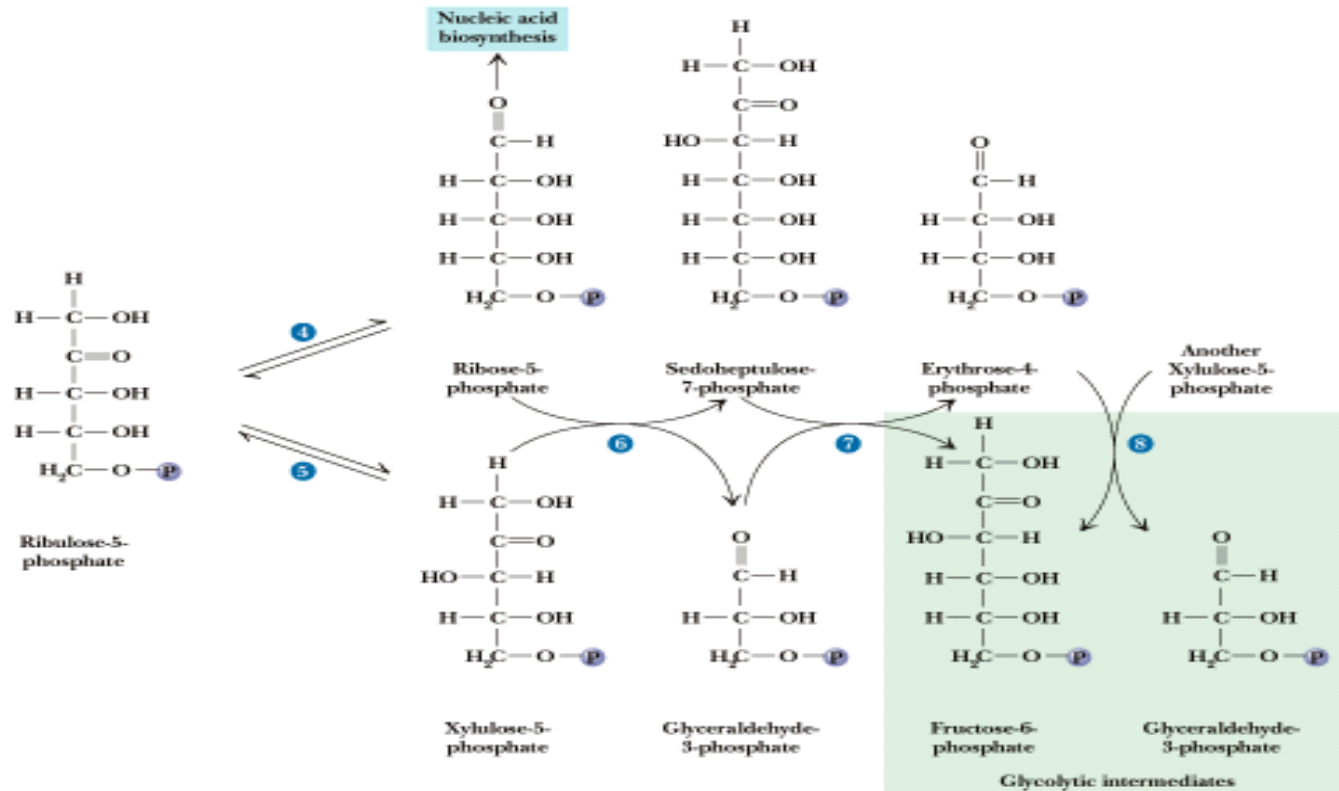
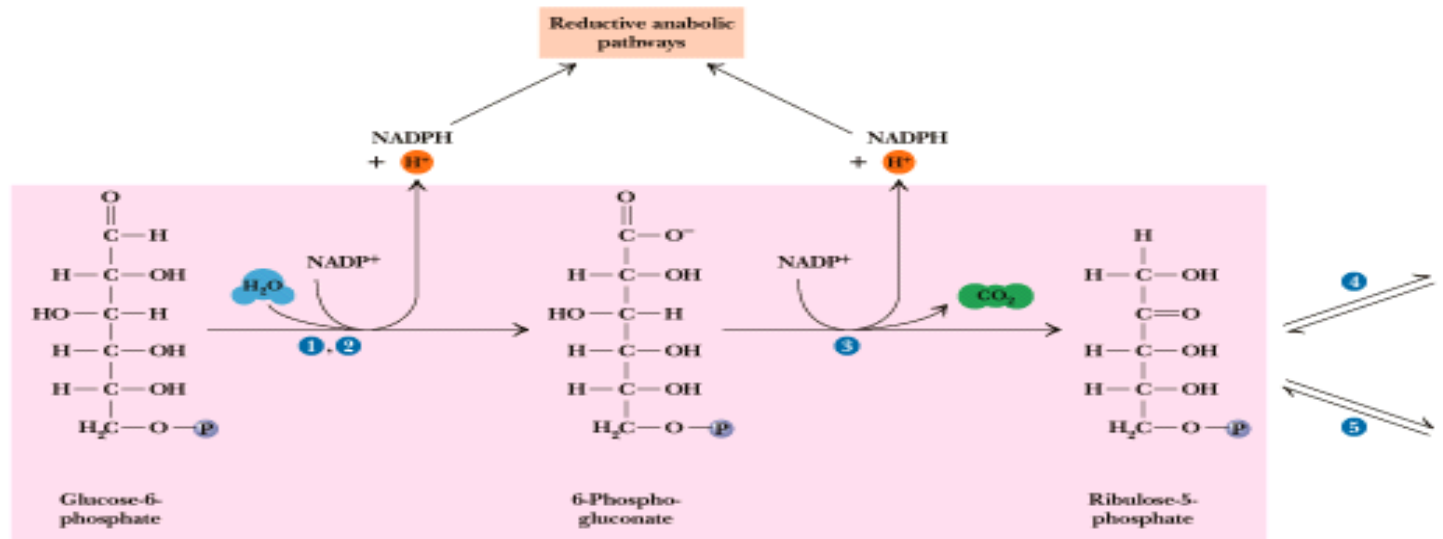
Локализация цикла

Пентозный цикл протекает :

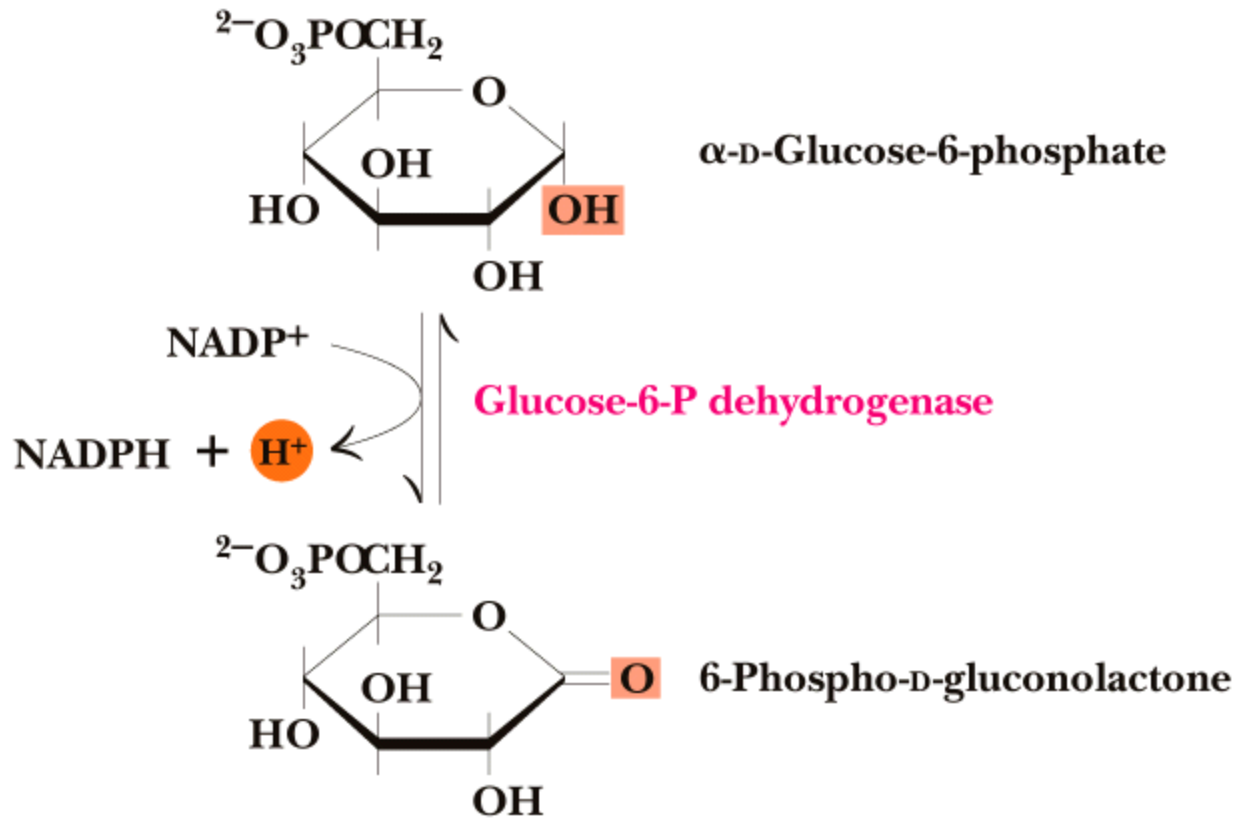
- **в печени;**
- **в жировой ткани;**
- **в коре надпочечников;**
- **в эритроцитах;**
- **в молочной железе в период лактации;**
- **в семенниках.**

Две стадии цикла

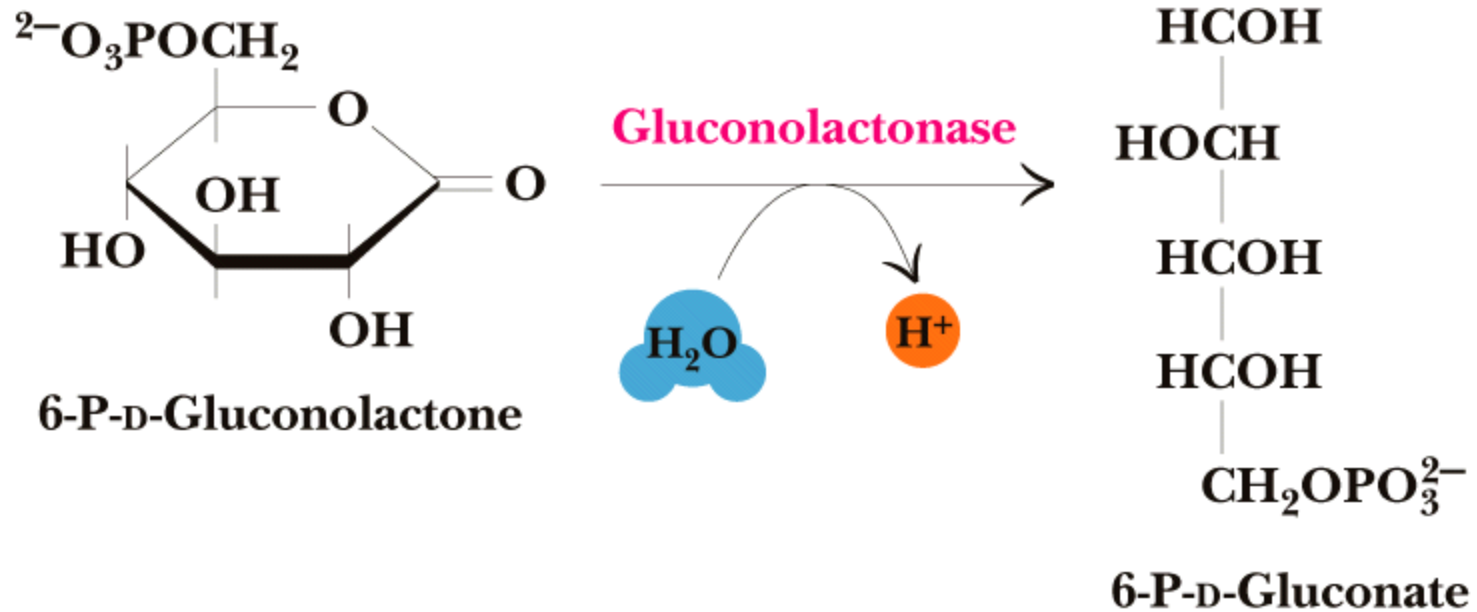
- Окислительная стадия – глюкозо-6-фосфат подвергается окислительному декарбоксилированию, в результате которого образуются пентозы. Этот этап включает две реакции дегидрирования.
- Неокислительная стадия – включает серию обратимых реакций, приводящих к синтезу промежуточных продуктов гликолиза: фруктозо-6-фосфата и глицероальдегид-3-фосфата.



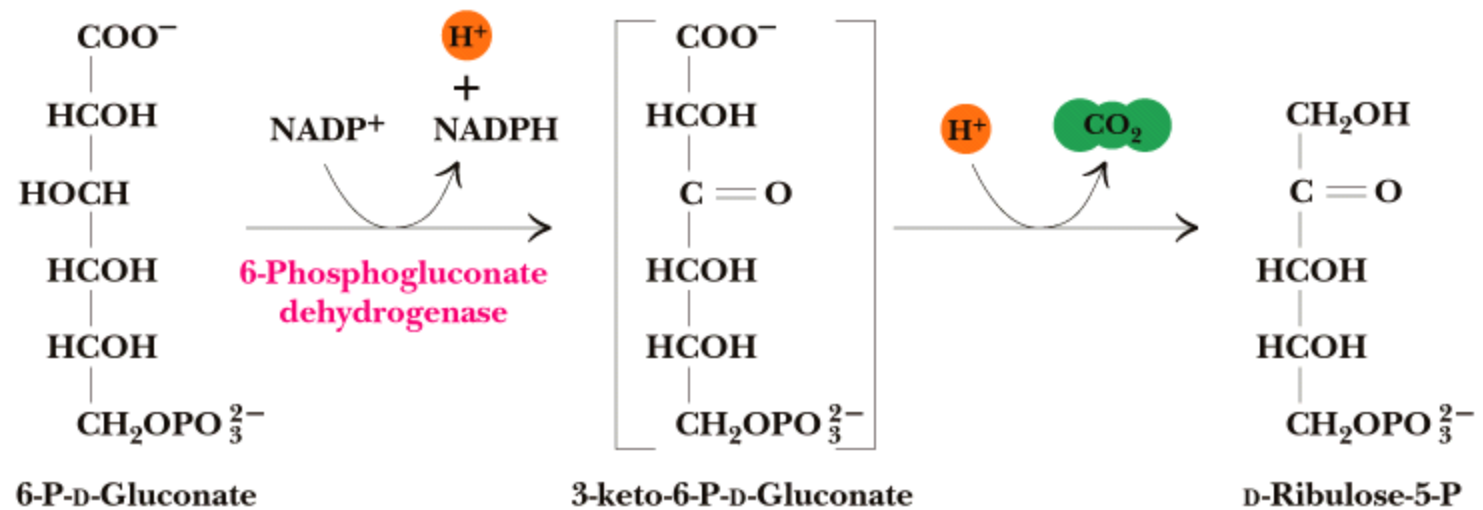
Step 1



Step 2

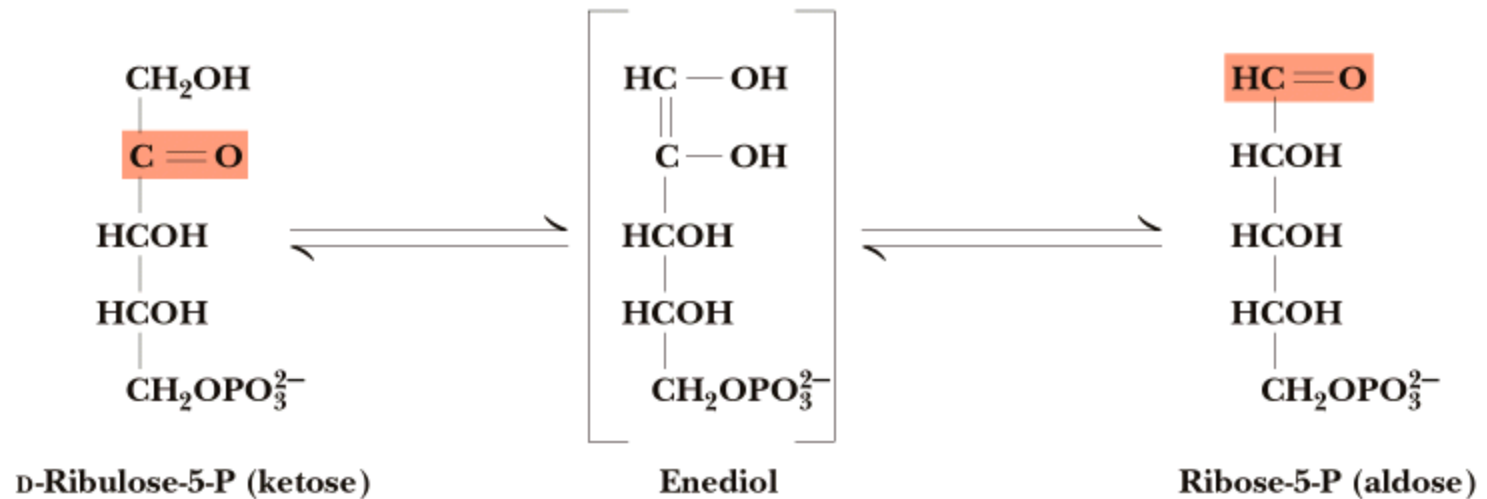


Step 3



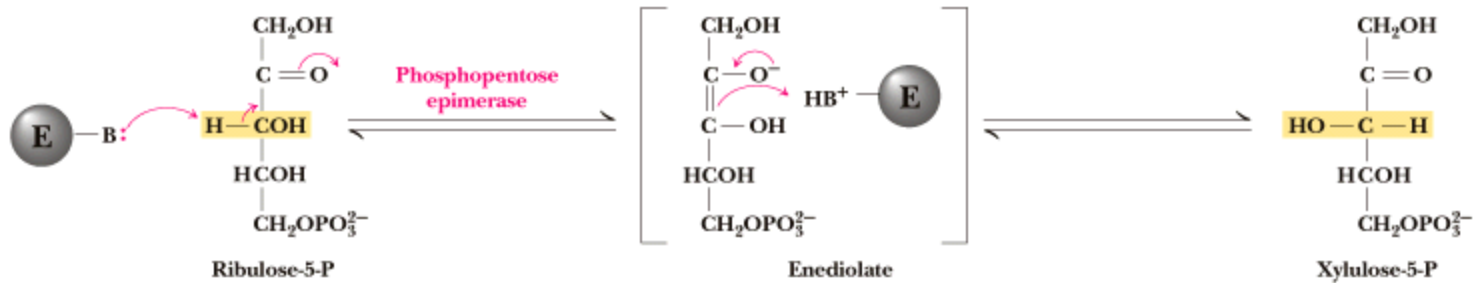
Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 23.30

Step 4

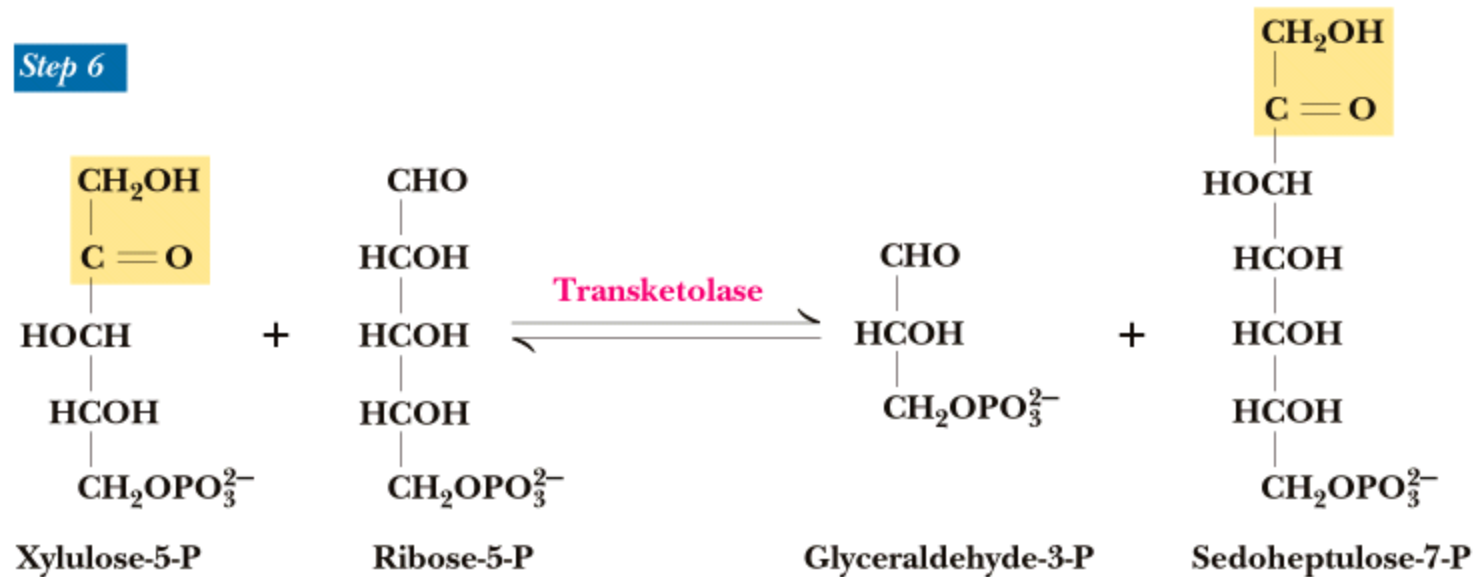


Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 23.31

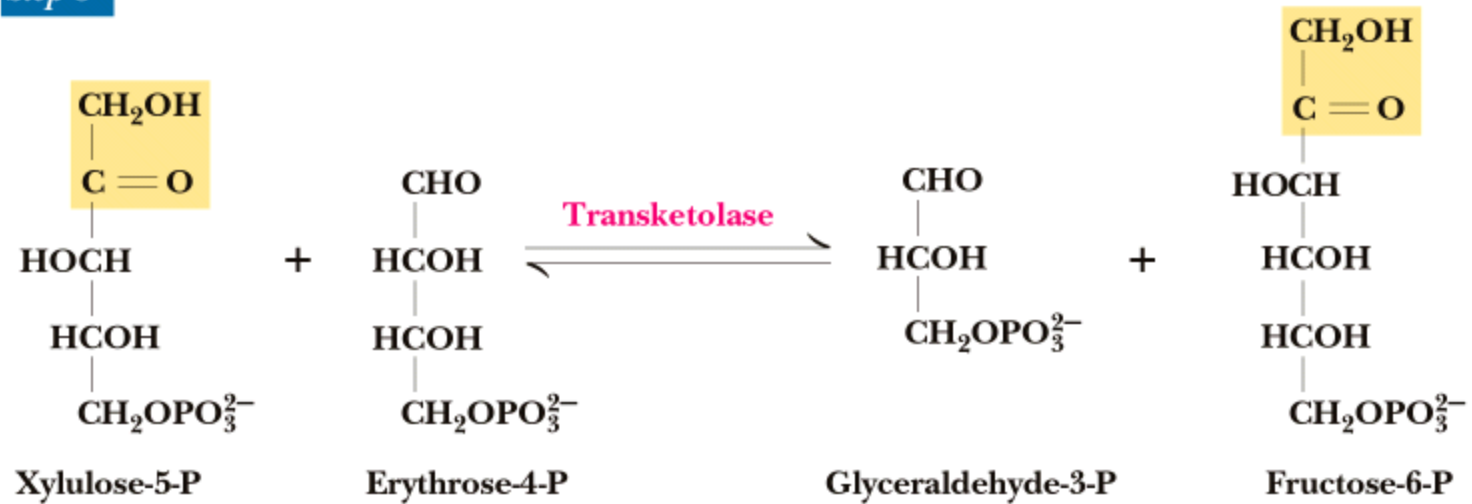
Step 5

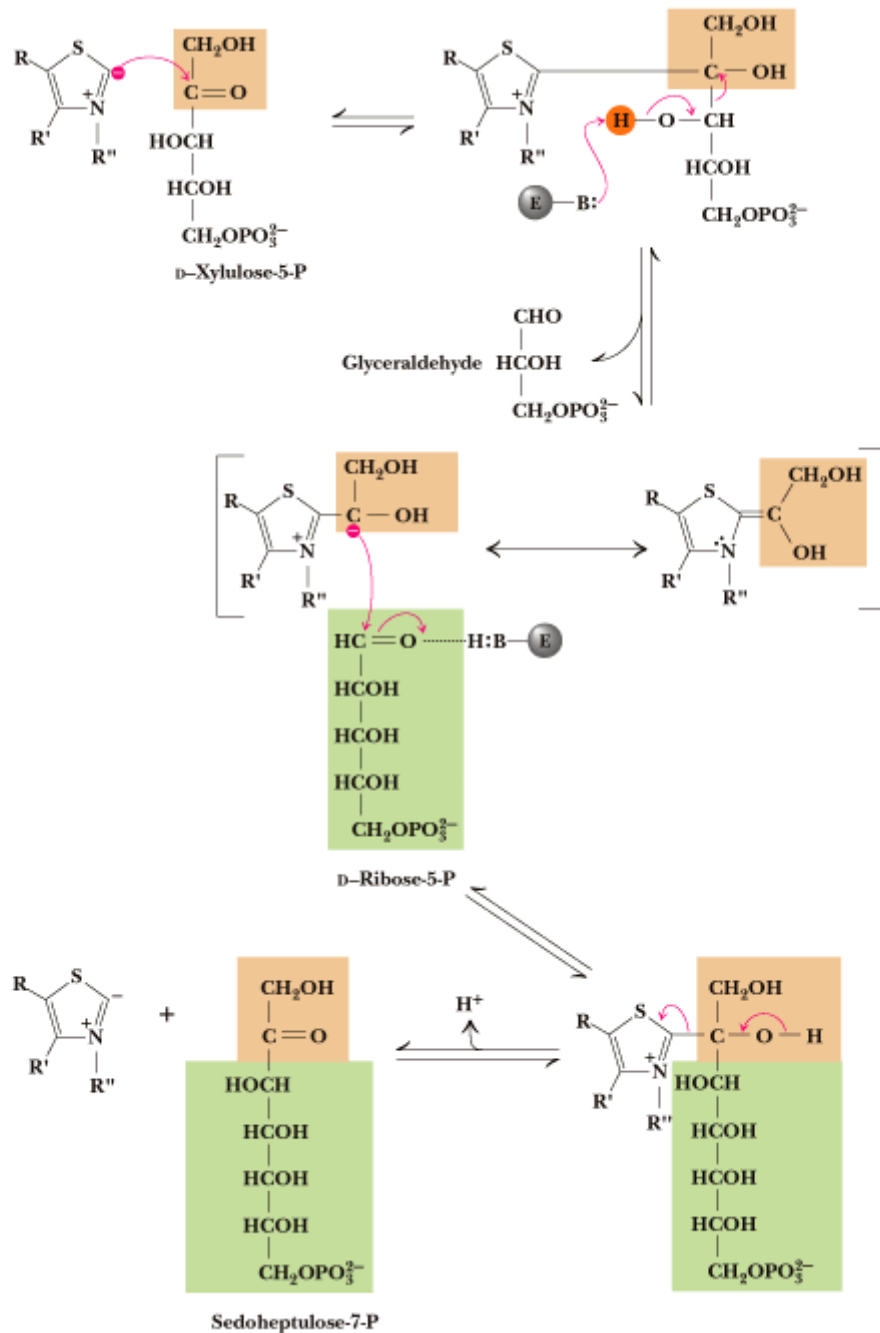


Step 6



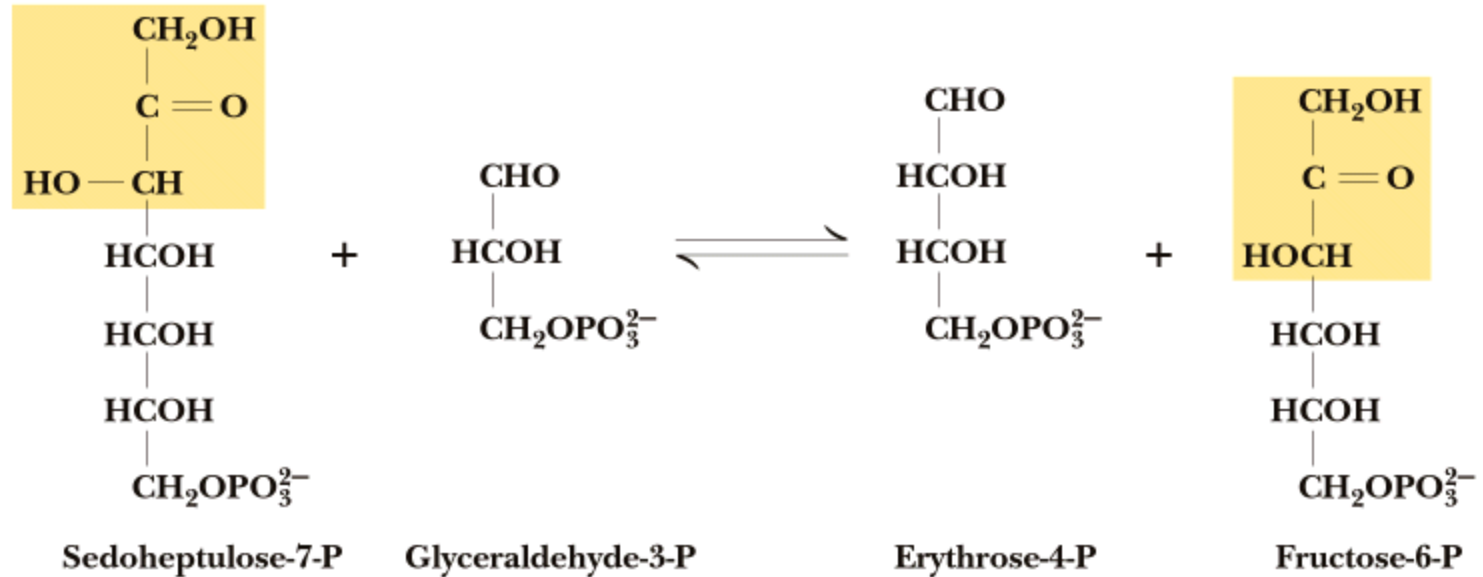
Step 8

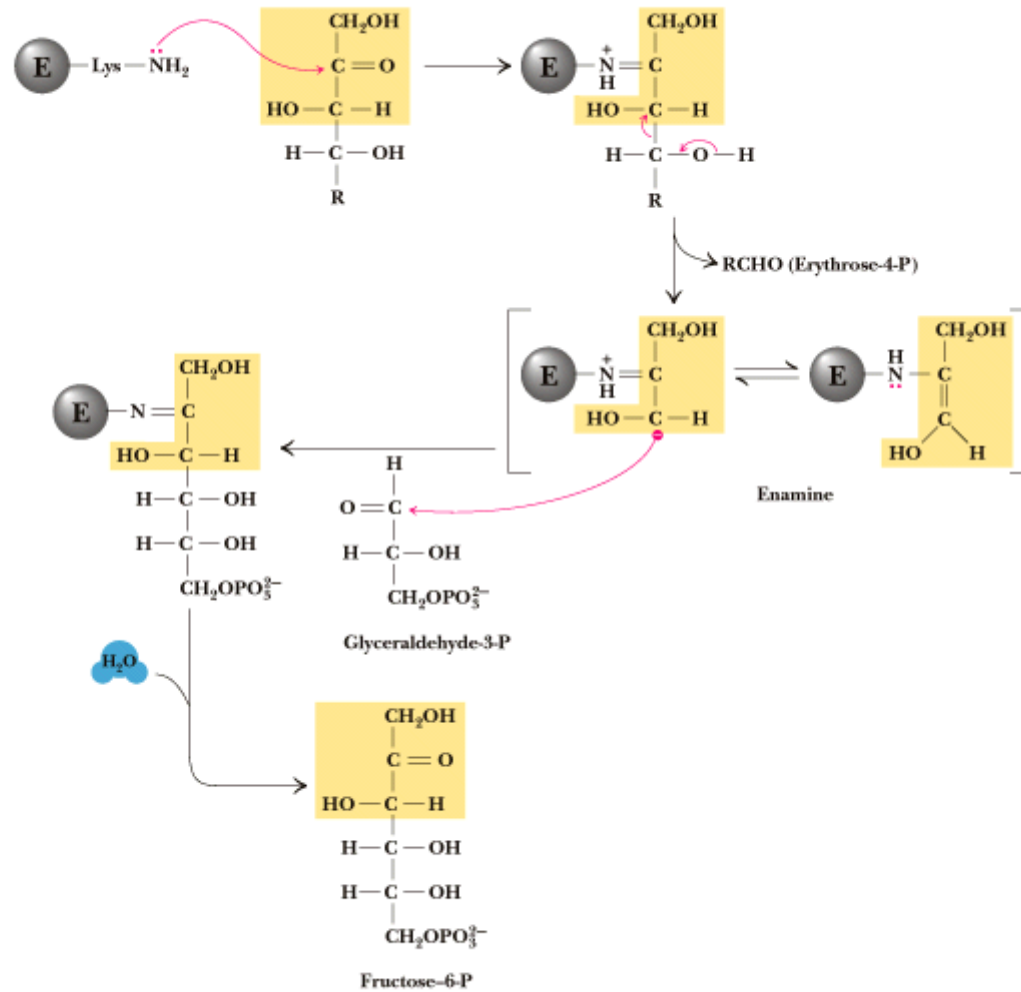




Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 23.35

Step 7





Варианты пентозного цикла

- Клетке необходимы пентозы и $\text{NADPH} + \text{H}^+$
- Клетке необходимы только пентозы
- Клетке необходимы только $\text{NADPH} + \text{H}^+$
- Клетке необходимы только $\text{NADPH} + \text{H}^+$ и АТФ, но не требуются пентозы

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 23.37

