

Метаболизм углеводов

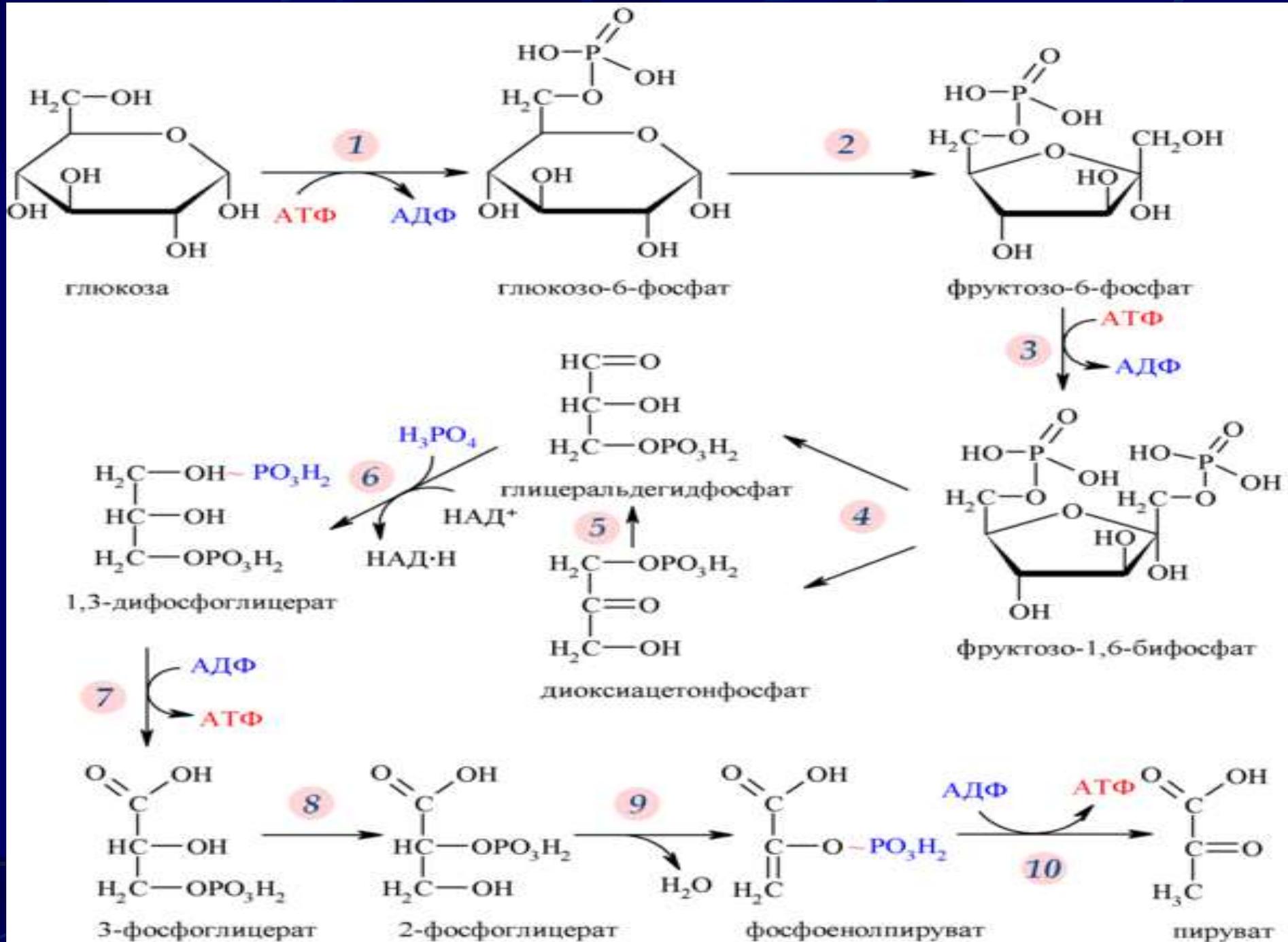
Гликолиз

Гликолиз - распад глюкозы до пирувата.

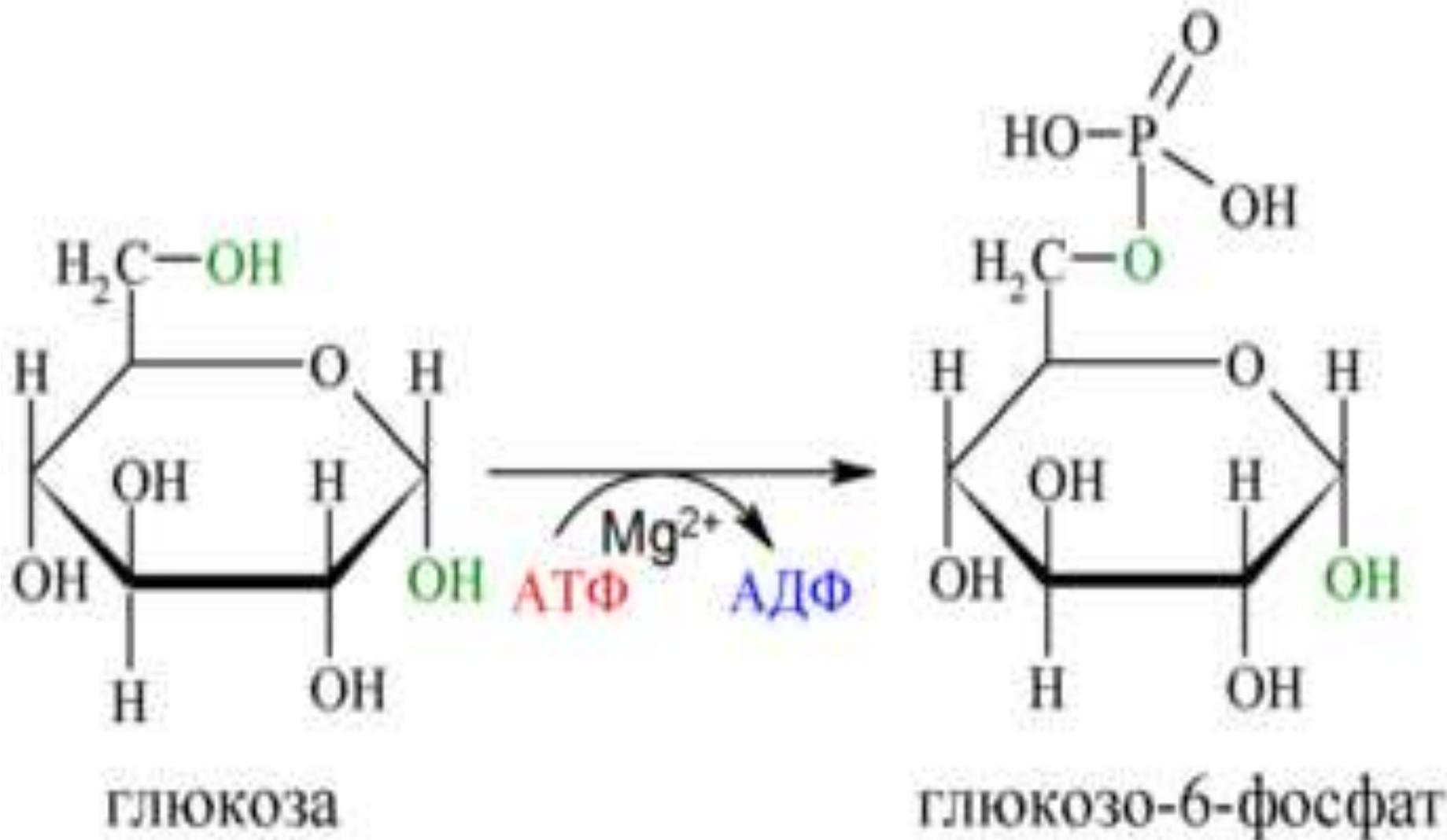
- анаэробный гликолиз приводит к синтезу 2 молекул АТФ;
- аэробный гликолиз приводит к синтезу 8 молекул АТФ.



*Louis Pasteur in his Laboratory. Pasteur's scientific investigations into fermentation of sugar were sponsored by the French wine industry. (After Adolph Aleno d'Almeida, 1867, *Scientist of the Century*, 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 .

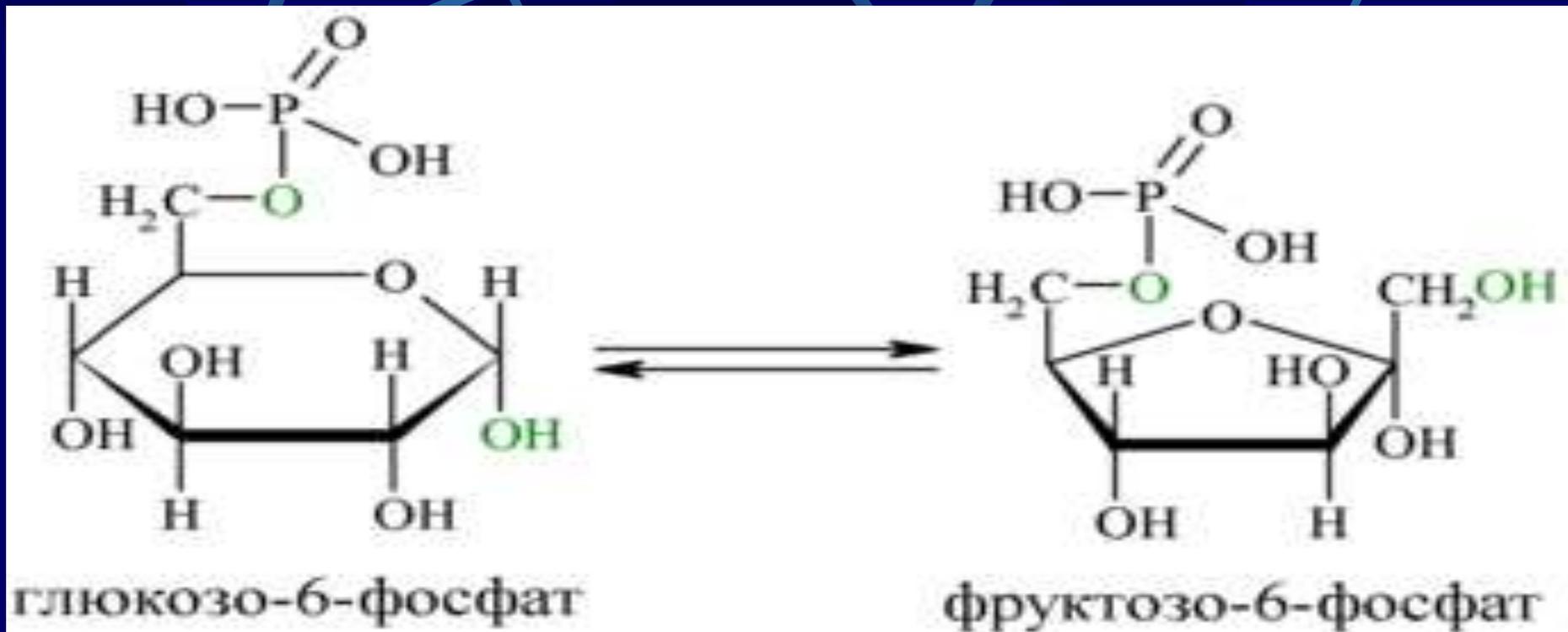
В печени основным ферментом, фосфорилирующим глюкозу, является глюкокиназа, имеющая высокую K_m .

Глюкокиназа

Глюкокиназа – индуцибельный фермент. Синтез фермента стимулируют:

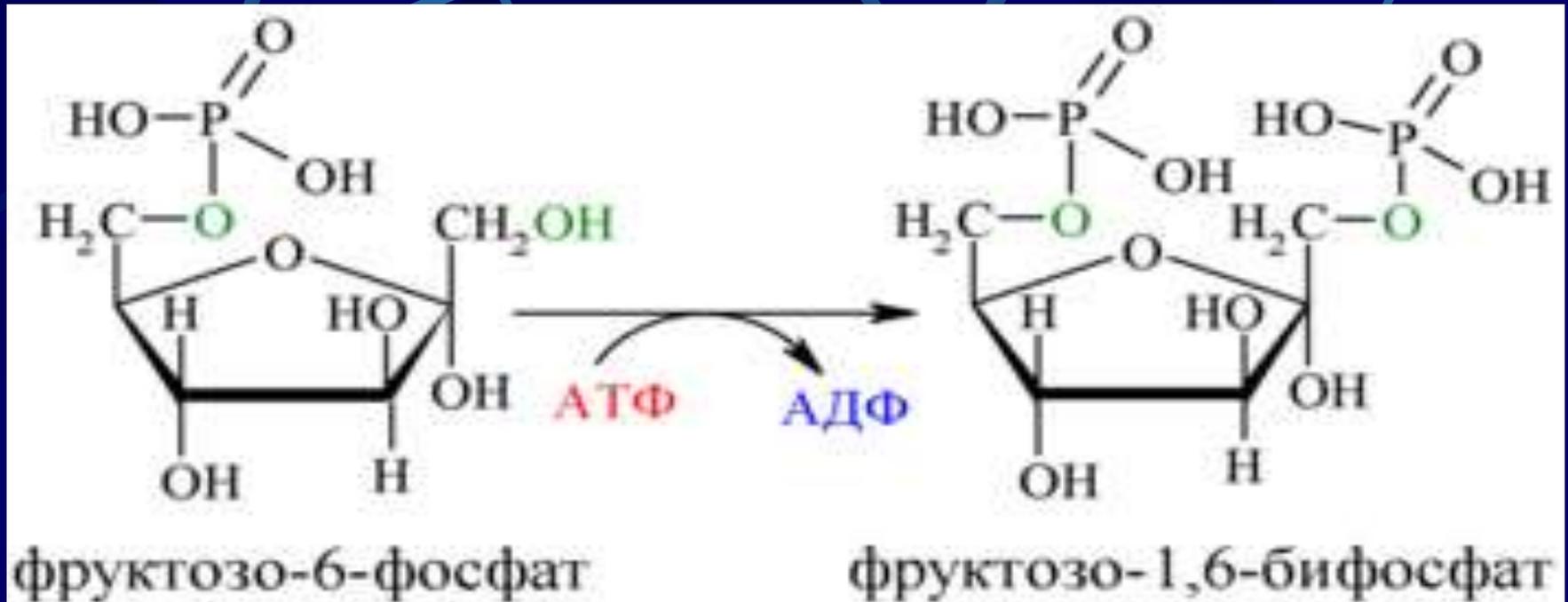
- приём пищи богатой углеводами;
- инсулин.

Вторая реакция



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

Третья реакция



Реакцию катализирует фосфофруктокиназа.

Данная реакция практически необратима.

Фосфофруктокиназа

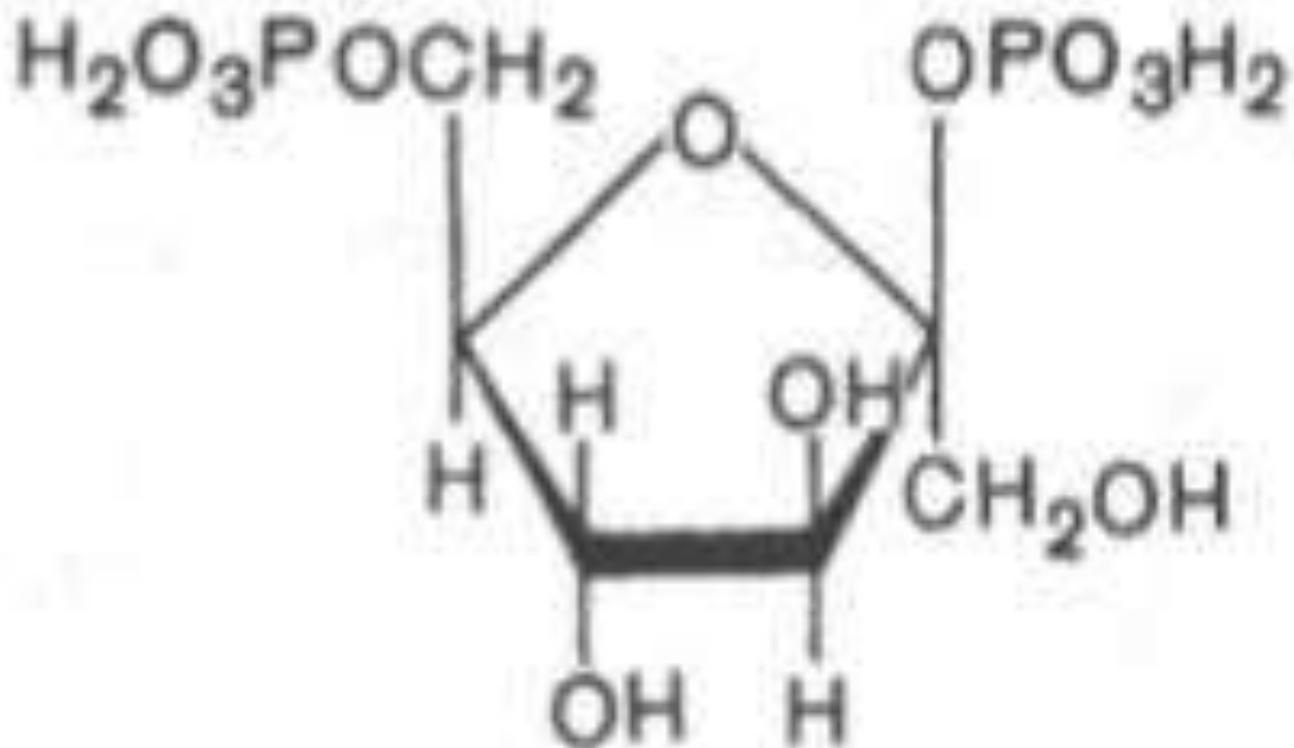
ФФК – главный регулируемый фермент гликолиза.

Активаторы ФФК:

- АМФ;
- фруктозо-2,6-бисфосфат;

Ингибиторы:

- АТФ;
- цитрат.



β -Фруктозо-2,6-бисфосфат

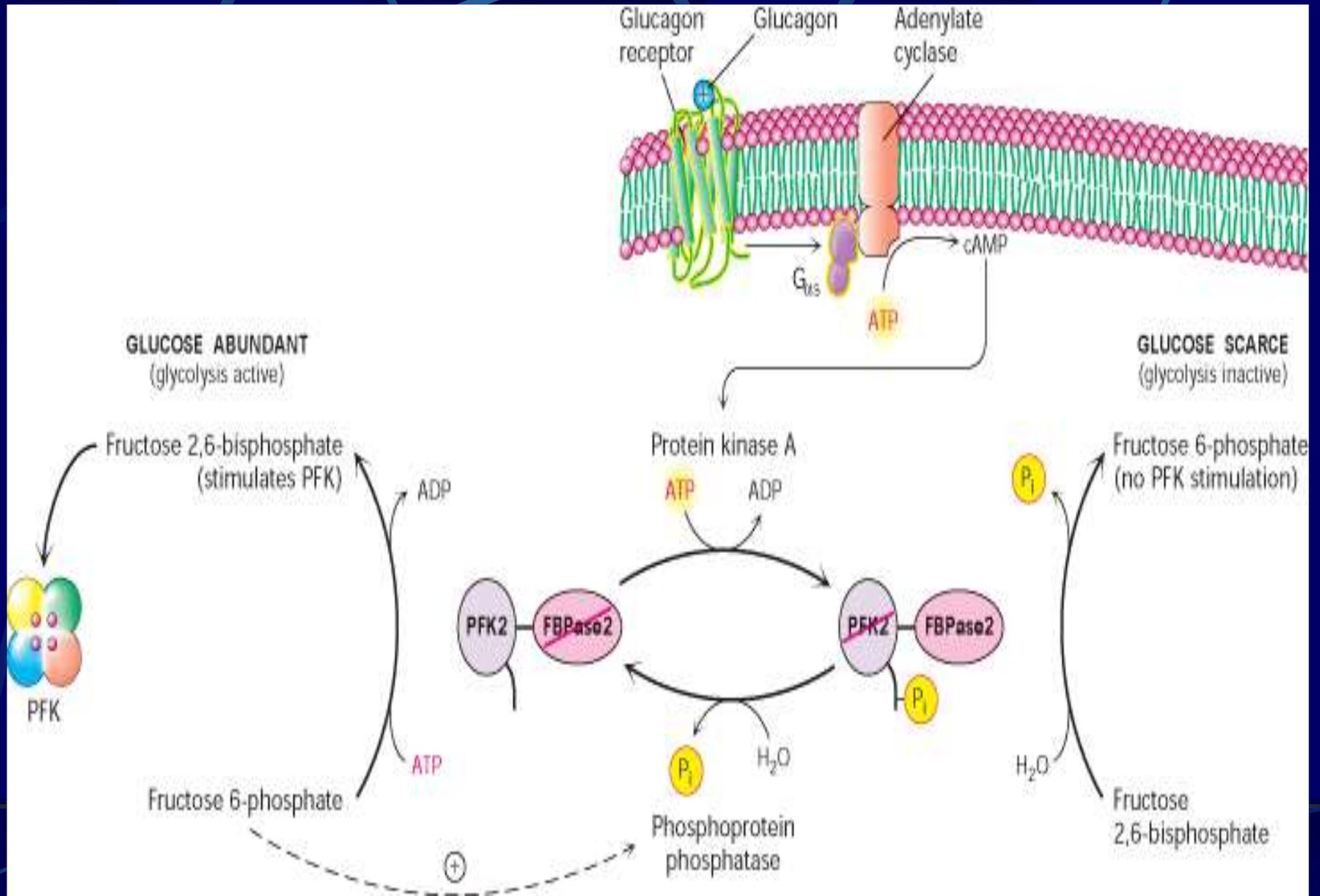
Фосфофруктокиназа -2

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

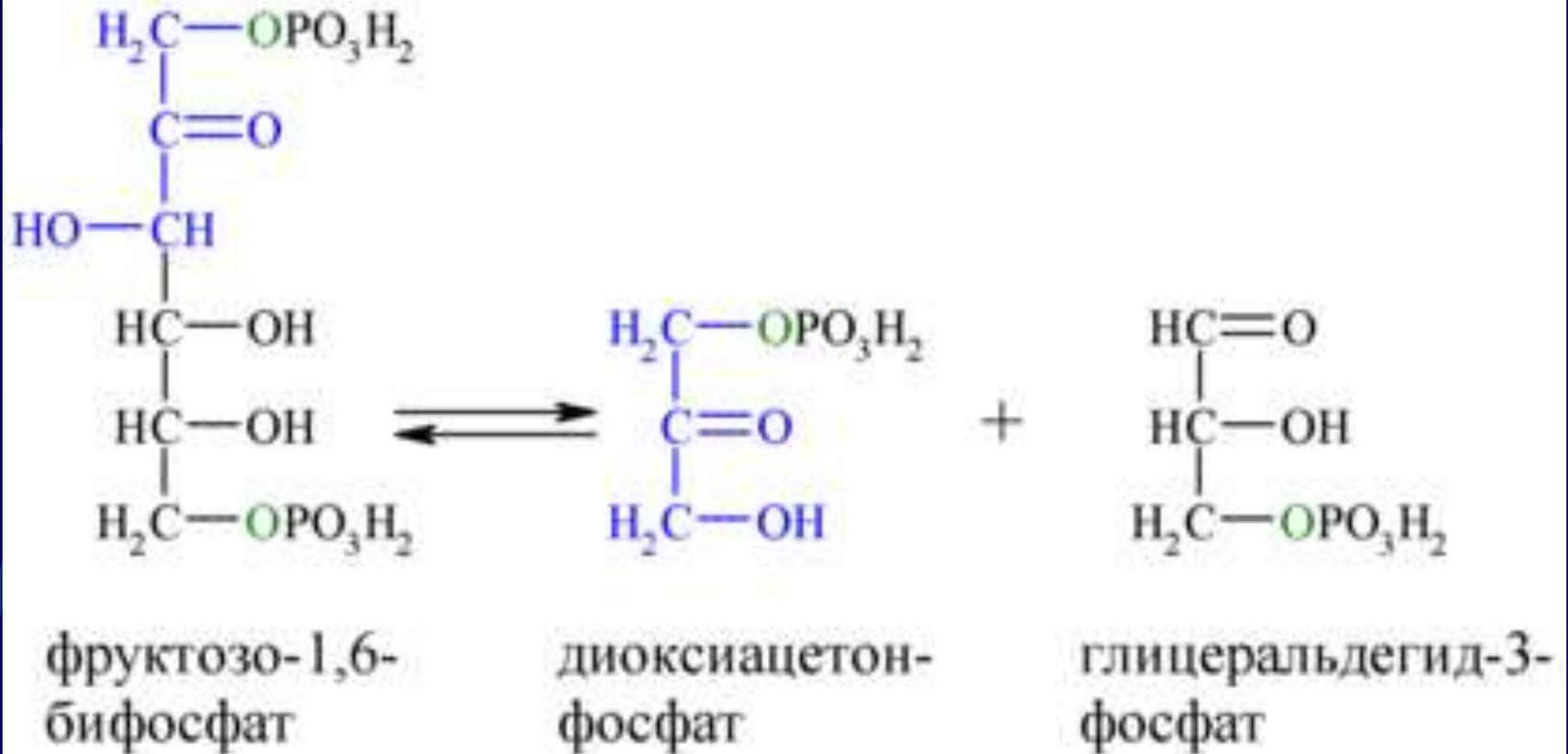
Фермент также является регулируемым:

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

Регуляция фосфофруктокиназы-2

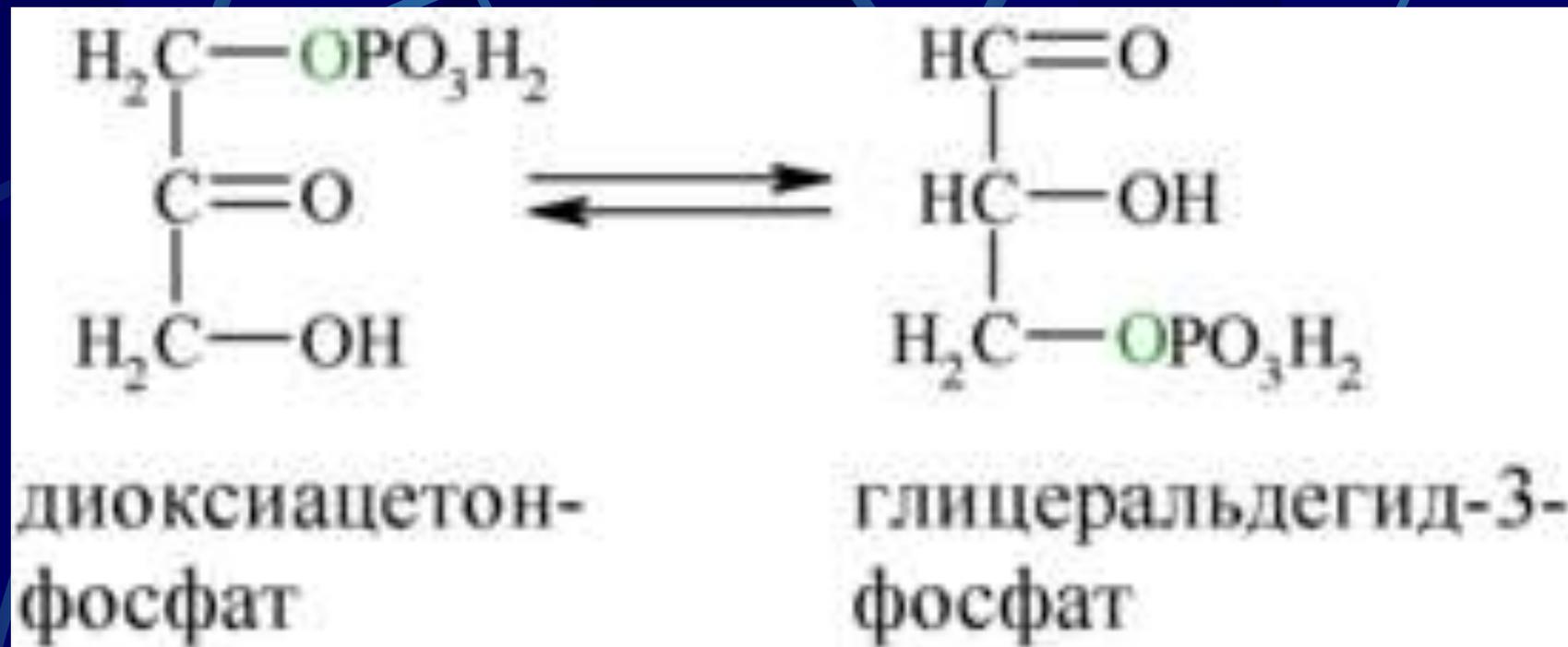


Четвертая реакция



Фермент –альдолаза существует в нескольких изомерных формах

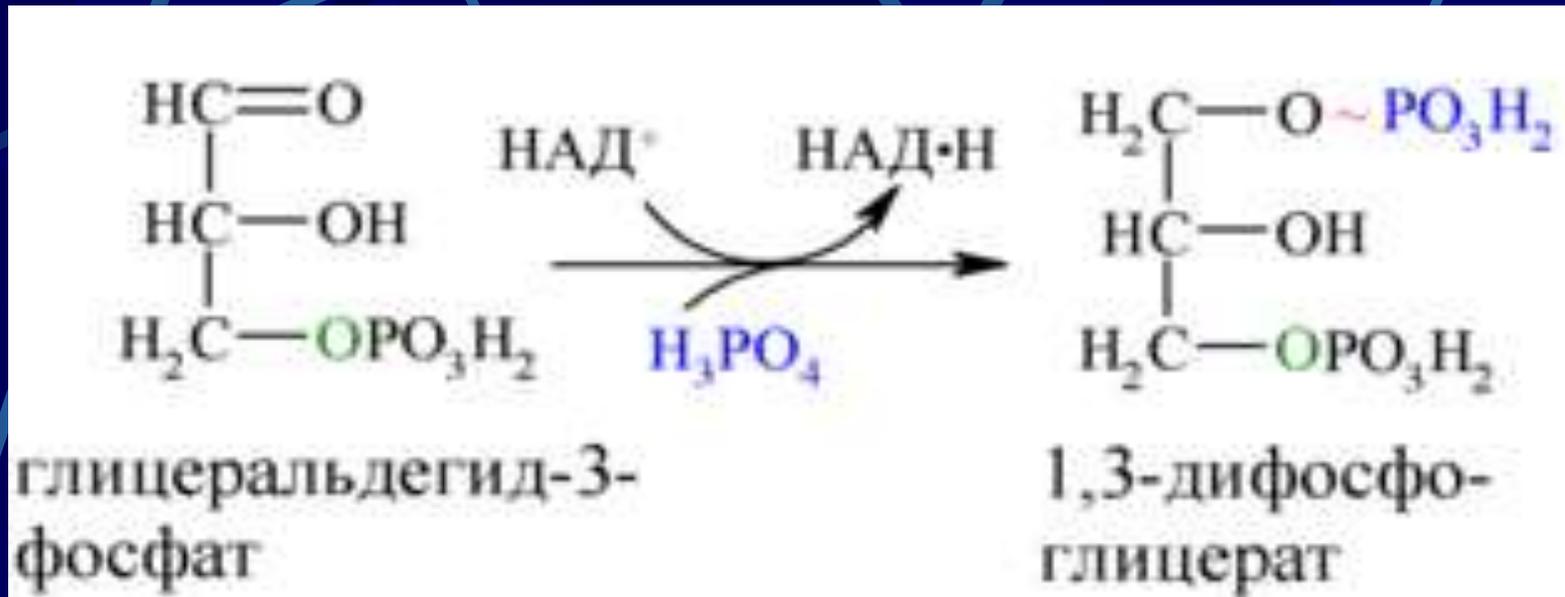
Пятая реакция



Фермент – триозофосфатизомераза.

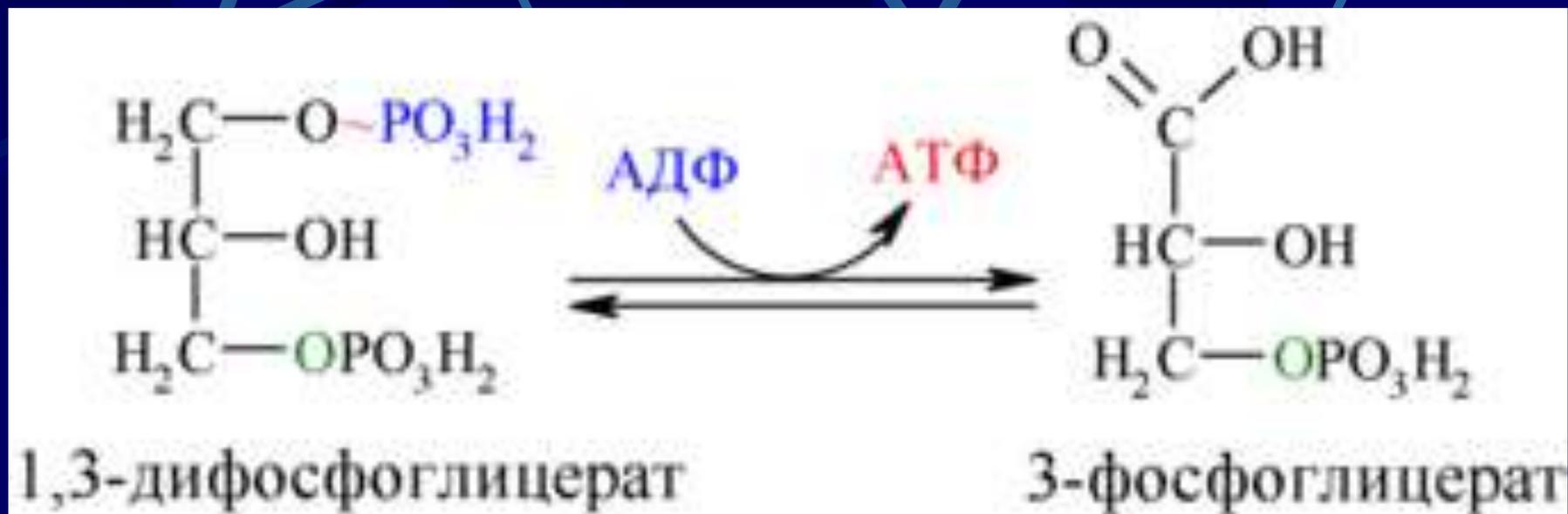
Равновесие сдвинуто в сторону образования диоксиацетонфосфата, однако в последующие реакции включается только глицероальдегид-3-фосфат.

Шестая реакция



**Фермент – глицероальдегидсфатдегидрогеназа.
Реакция обратимая, является примером субстратного
фосфорилирования.**

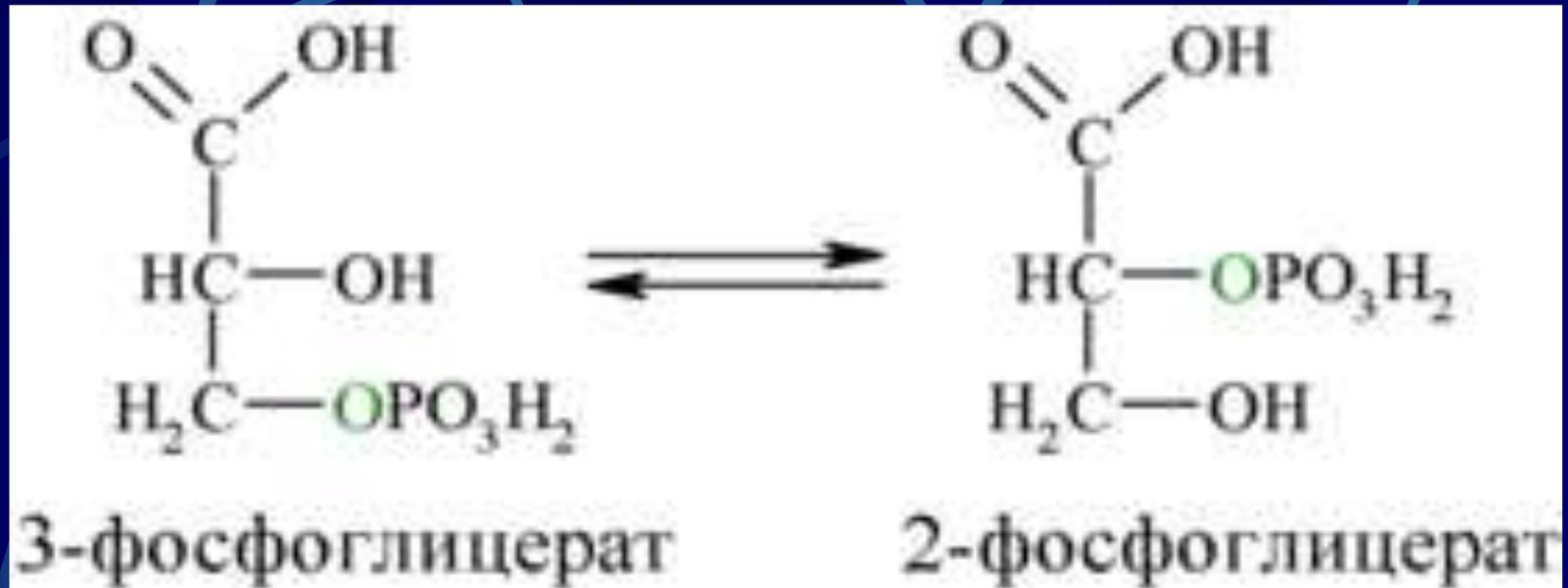
Седьмая реакция



Фермент – фосфоглицераткиназа.

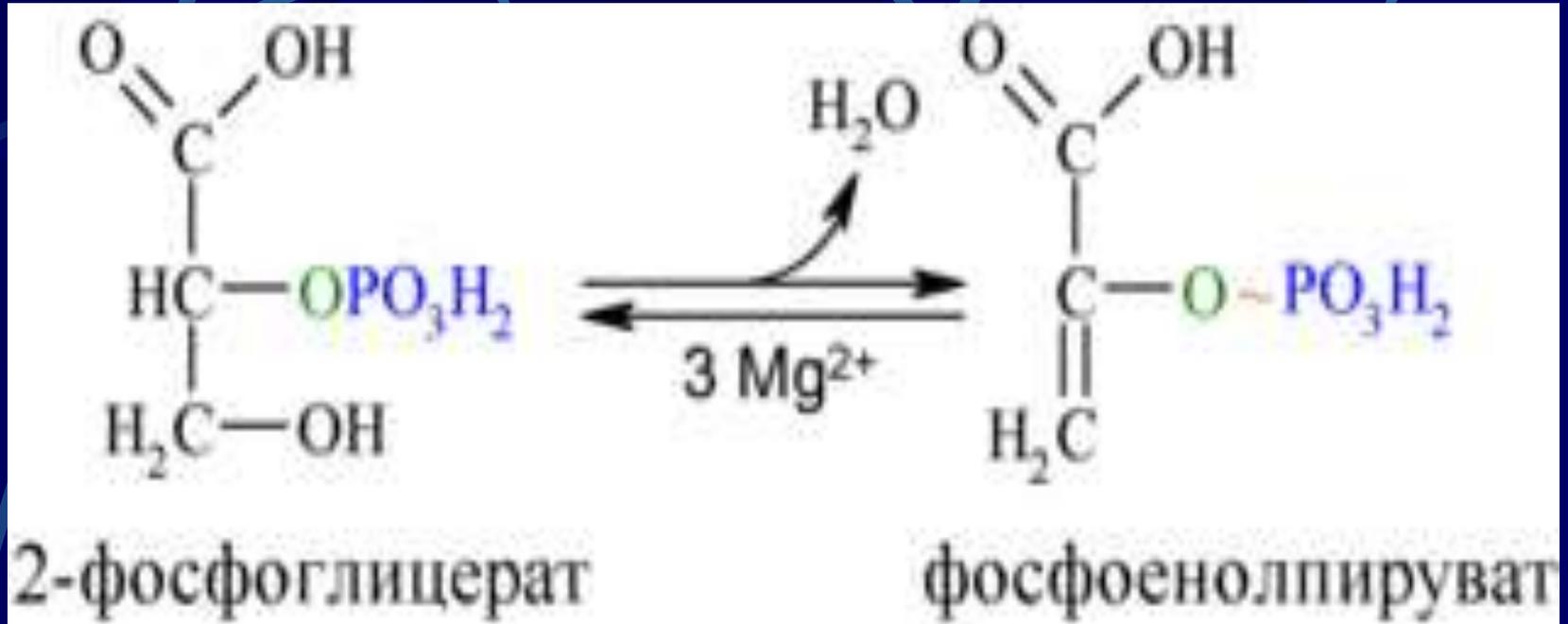
В ходе реакции происходит синтез АТФ.

Восьмая реакция



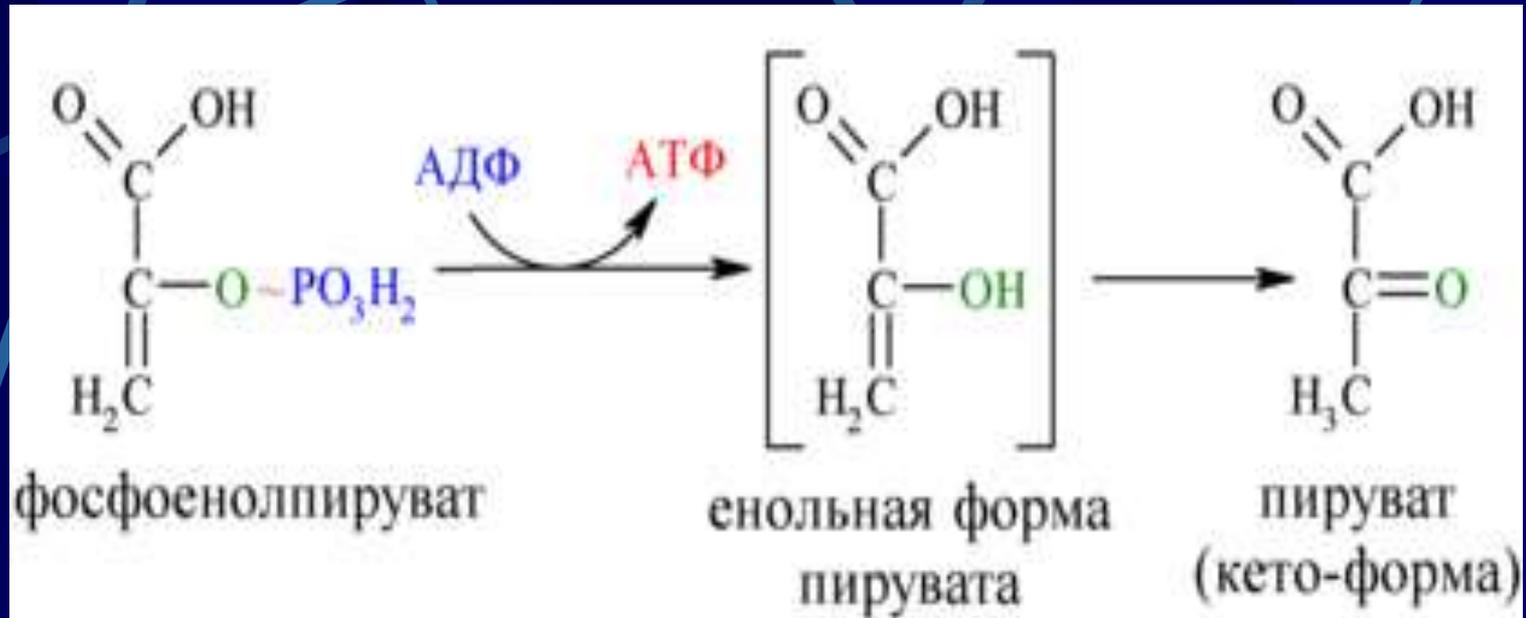
Фермент – фосфоглицератмутаза,
кофермент – 2,3 бисфосфоглицерат.

Девятая реакция



Фермент - энолаза

Десятая реакция



Реакцию катализирует аллостерический фермент пируваткиназа.

В ходе реакции происходит синтез АТФ.

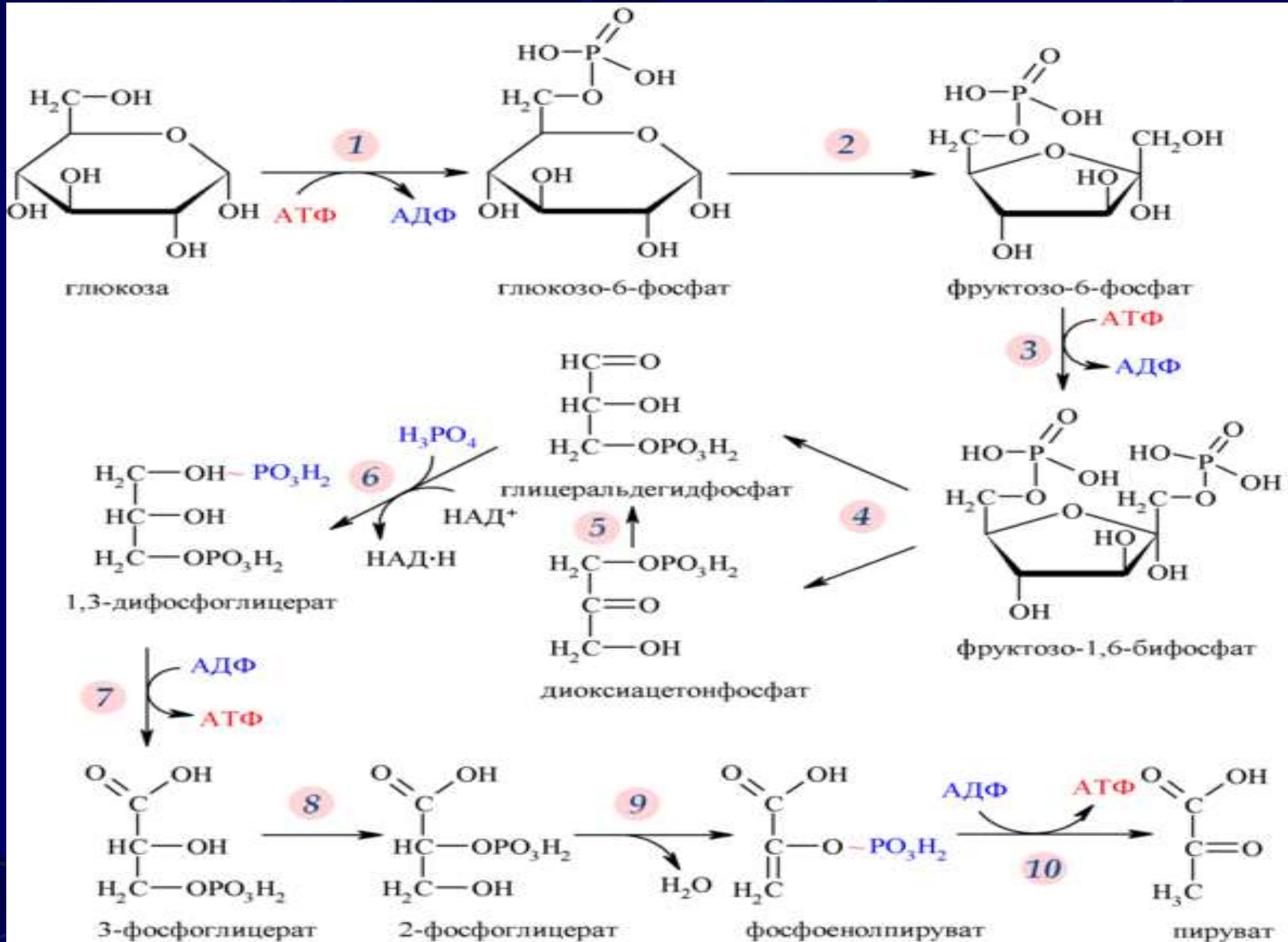
Регуляция пируваткиназы

Регуляция пируваткиназы в печени



Регуляция пируваткиназы

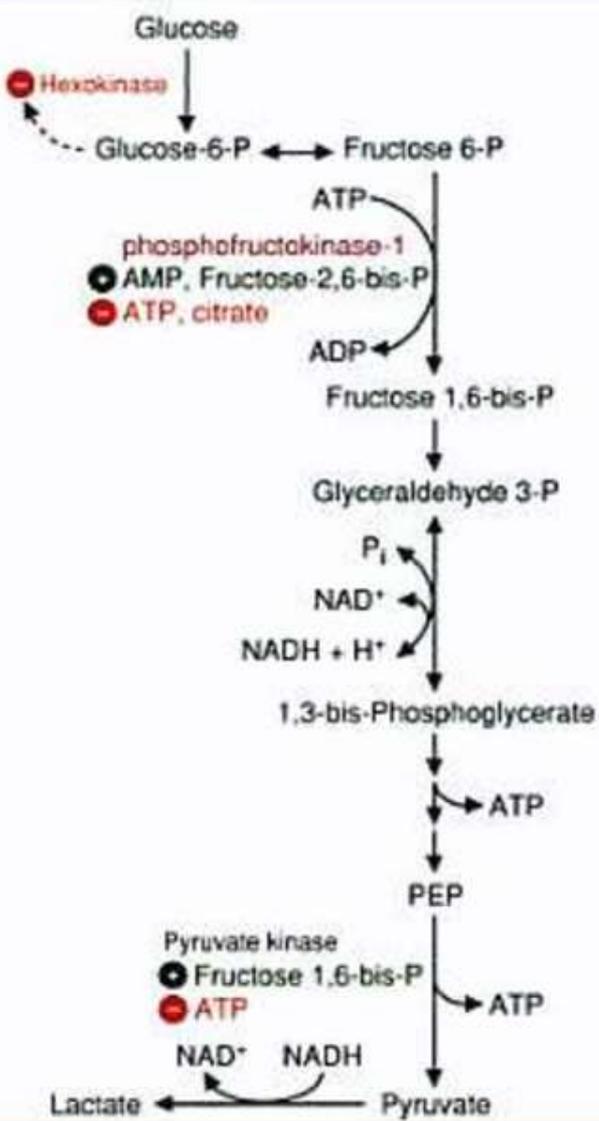




Гликолиз

Регуляция гликолиза

Регуляция осуществляется на уровне гексокиназы, фосфофруктокиназы-1 и пируваткиназы, ферментов, катализирующих необратимые реакции в гликолизе. Основным регуляторным и лимитирующим скорость гликолиза ферментом служит ФФК-1.



Регуляция гликолиза

2 ФОСФОФРУКТОКИНАЗА

4 ПИРУВАТКИНАЗА

и ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

3 ФРУКТОЗО-1,6-ДИФОСФАТАЗА

5 ПИРУВАТКАРБОКСИЛАЗА (кофермент-

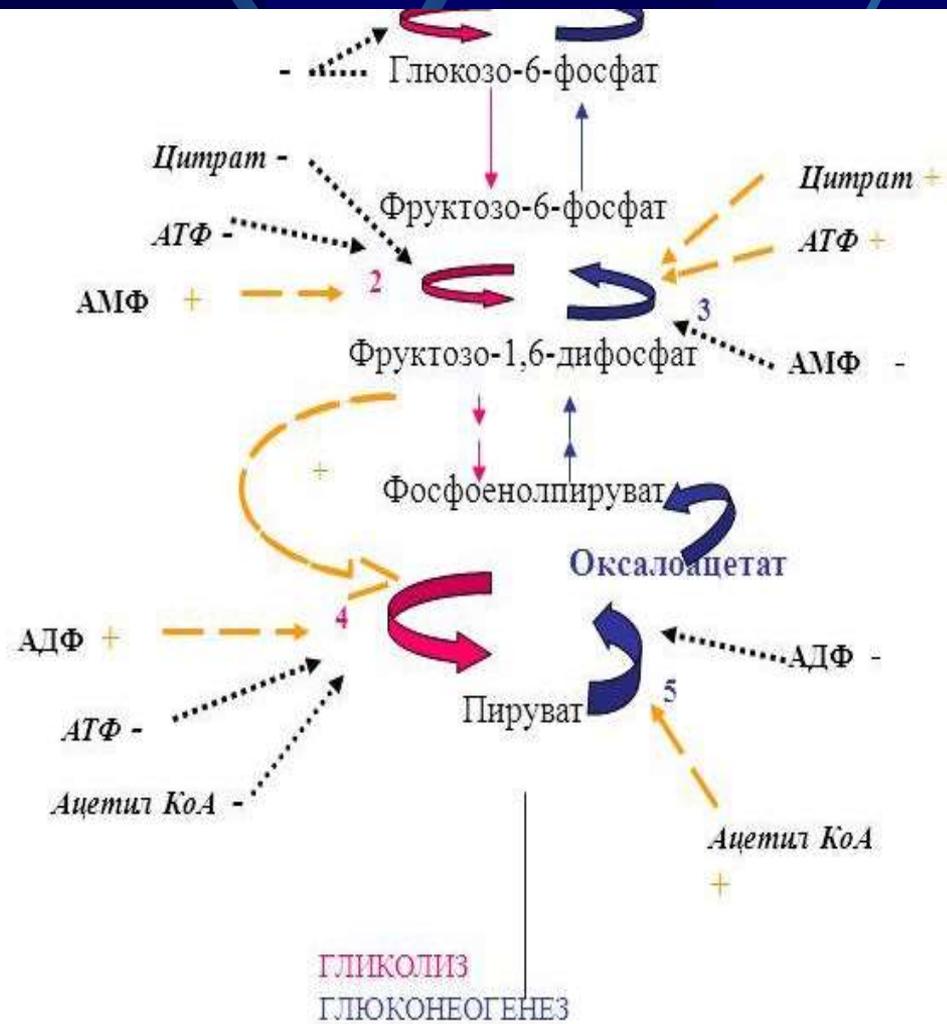
биотин)

«...» ингибитор, «+» активатор

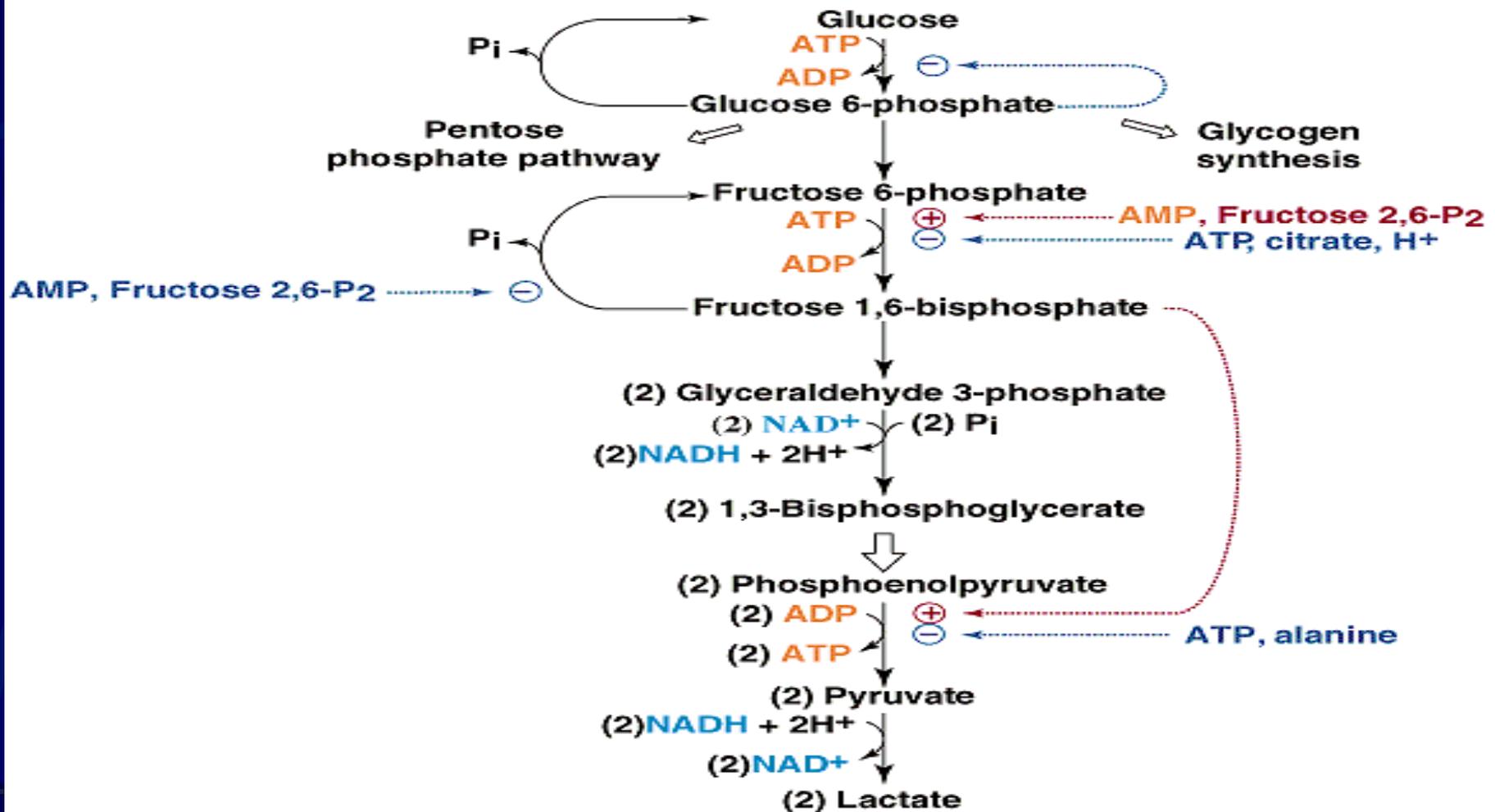
Локализация процессов

Гликолиз – **цитозоль** клеток большинства тканей, как этап аэробного окисления глюкозы. Анаэробный гликолиз - в первые минуты интенсивной работы в мышцах; в эритроцитах; в тканях при их гипоксии; в опухолях

Глюконеогенез: первая реакция - **митохондрии** (пируваткарбоксилазная), остальные – **цитозоль**. В основном протекает *в печени, менее интенсивно в почках и*



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

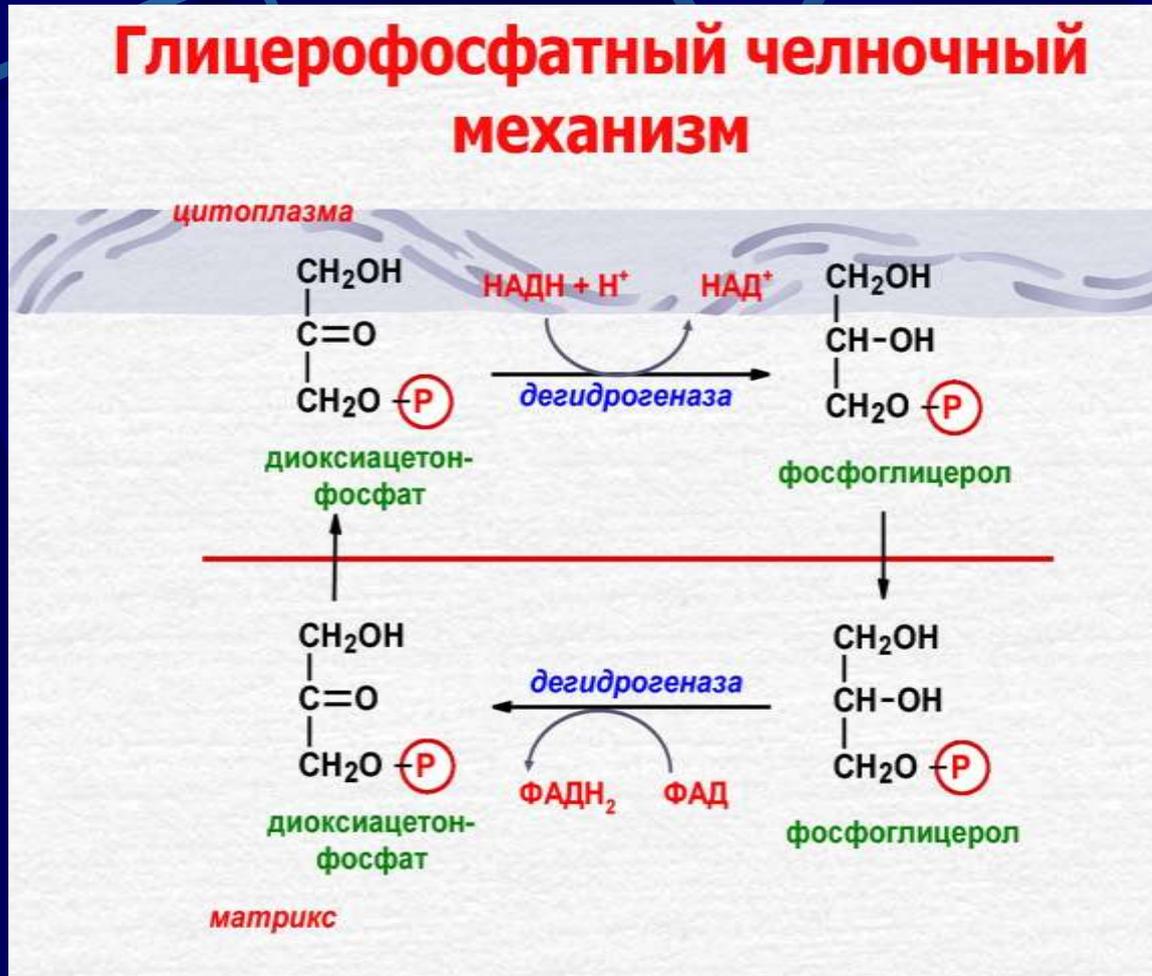
Энергетический эффект аэробного гликолиза

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)

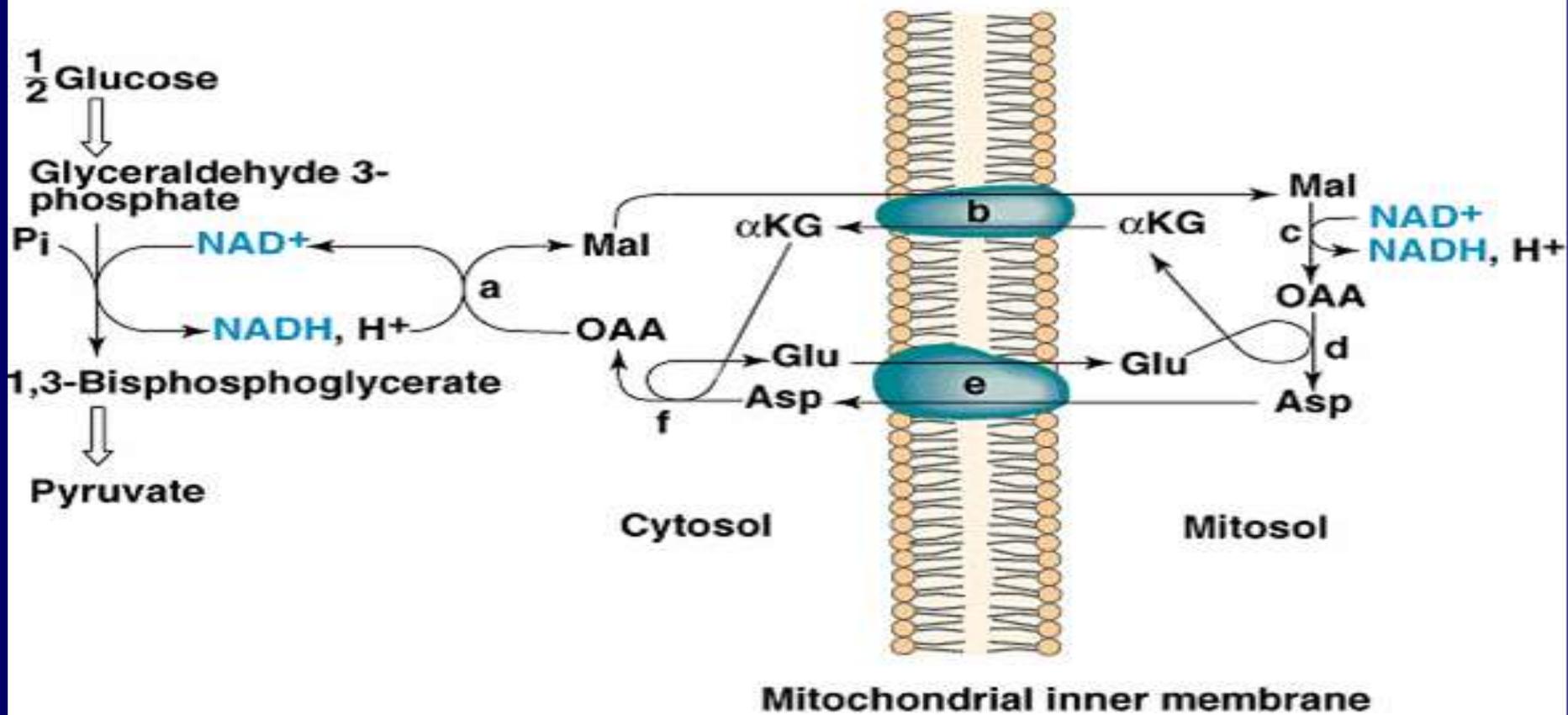
Глицерофосфатный челночный механизм



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-аспаратный челночный механизм



(b)

Малат-аспартатный челночный механизм

Биологическое окисление

Малат-аспартатный челнок, обеспечивающий окисление цитозольного NADH



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:

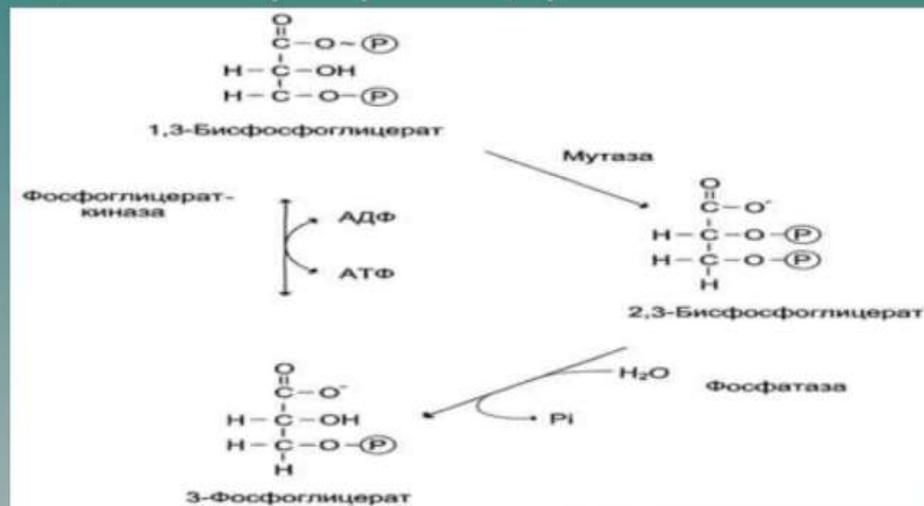
- Гексокиназа первый фермент гликолиза, следовательно при его недостатке снижается концентрация всех интермедиатов, в том числе и 1,3 бисфосфоглицерата, и следовательно, 2,3 бисфосфоглицерата.
- В обычных условиях 2,3 бисфосфоглицерат присоединяется к гемоглобину, снижая его сродство к кислороду, что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

Дефект гексокиназы приводит к гемолитической анемии.

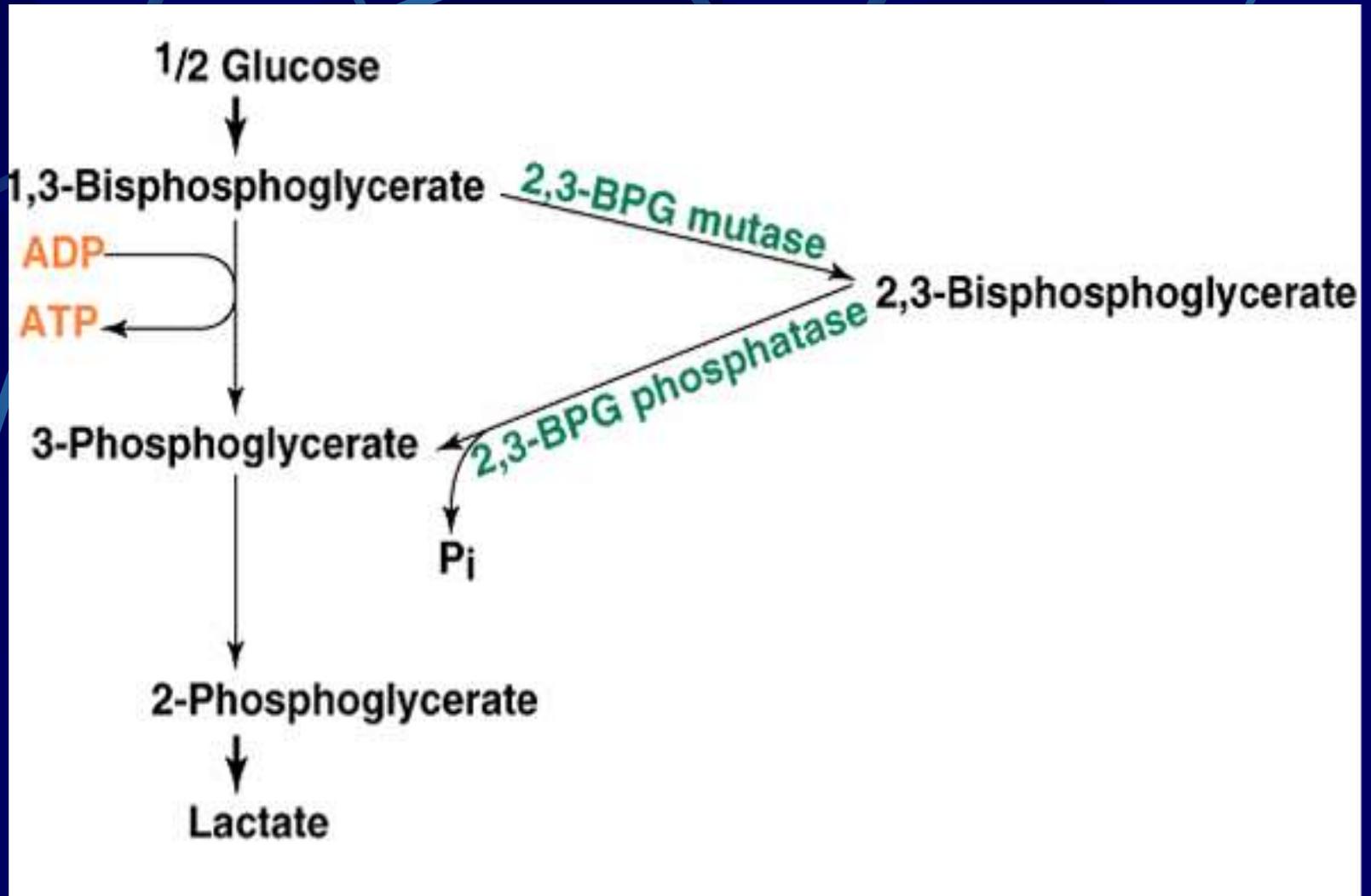
Синтез 2,3-бисфосфоглицерата

В процессе гликолиза может протекать реакция превращения 1,3-бисфосфоглицерата в 2,3-бисфосфоглицерат (2,3-БФГ) под действием

бисфосфоглицератмутазы. 2,3-БФГ при участии **2,3-бисфосфоглицератфосфатазы** превращается в -фосфоглицерат.



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.**

Глюкозо-лактатный цикл

(цикл Кори)

Печень

МЫШЦЫ

Глюкоза

Кровь

Глюкоза

Пируват

Пируват

Лактат

Лактат



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.

Глюкозо-аланиновый цикл

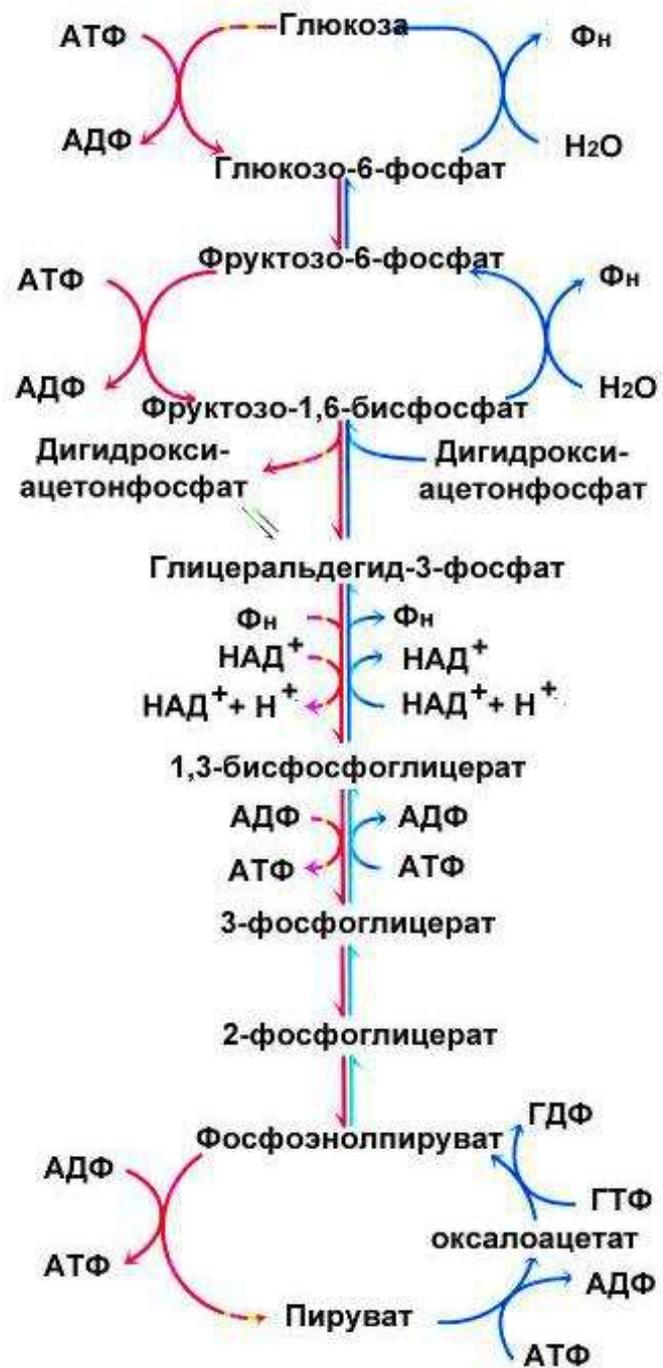


Глицерол – субстрат глюконеогенеза

- 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.

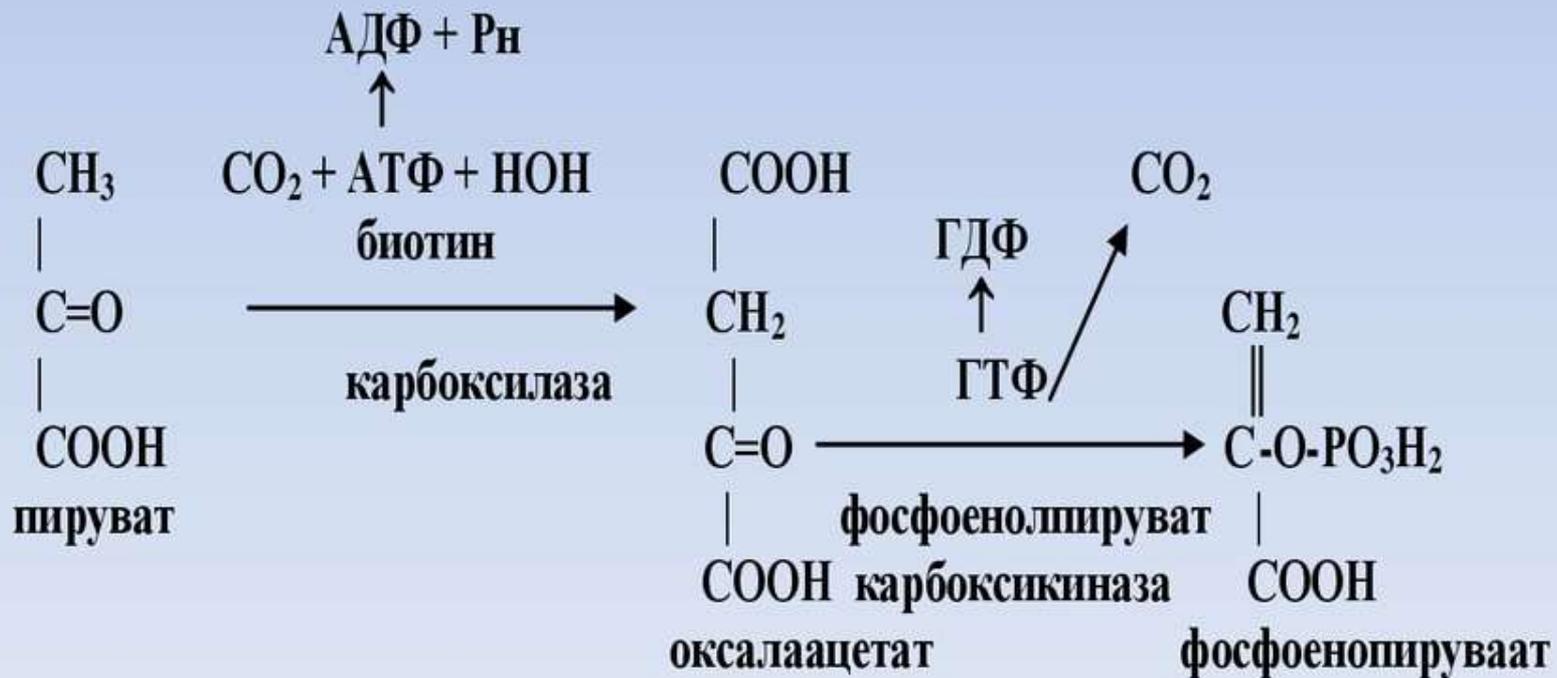
Аминокислоты– субстраты глюконеогенеза

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



Глюконеогенез

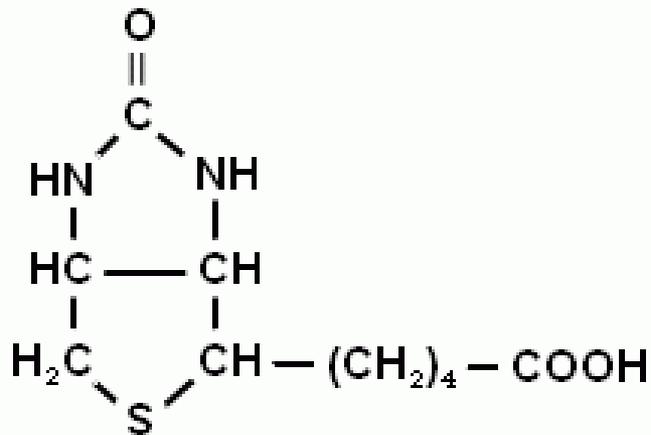
Глюконеогенез из пирувата, в принципе, протекает по тому же пути, что и анаэробный гликолиз, но в обратном направлении. Однако первые две реакции глюконеогенеза отличаются от реакций гликолиза:



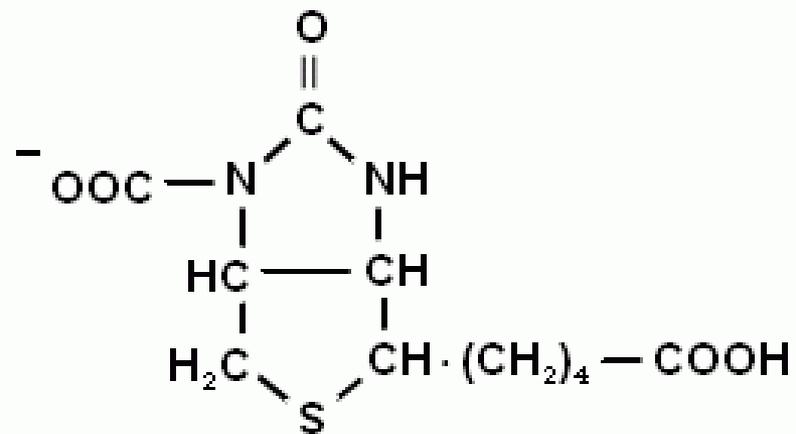
Первая реакция глюконеогенеза

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

Структура карбоксибиотина



биотин

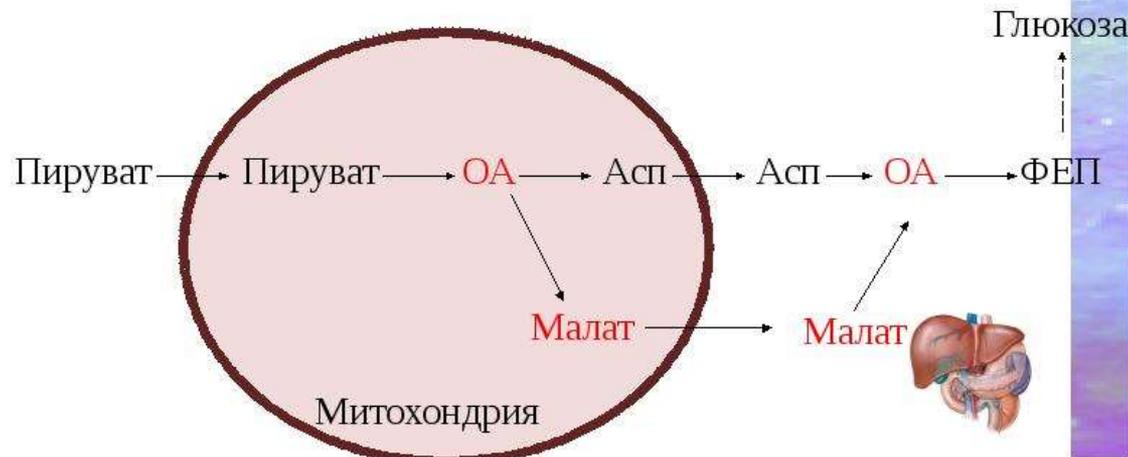


карбоксибиотин

Транспорт оксалоацетата в ЦИТОЗОЛЬ

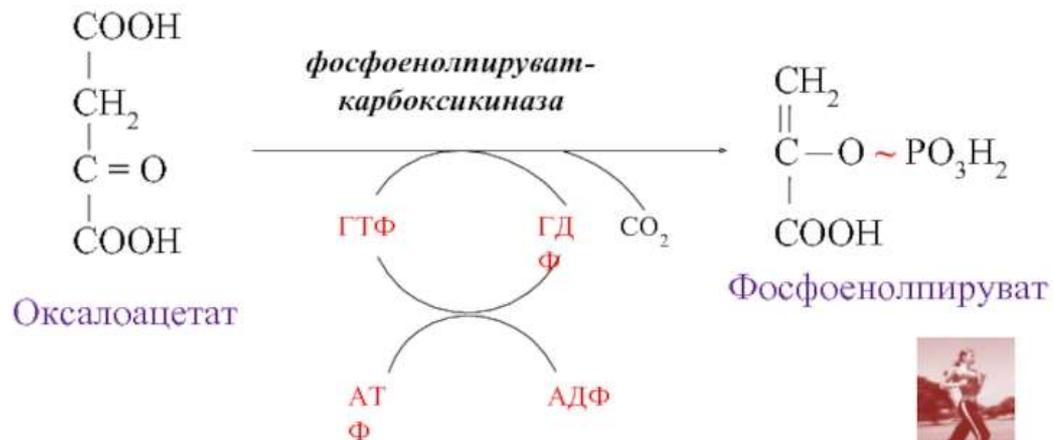
Транспорт оксалоацетата через
митохондриальную мембрану

*Образование оксалоацетата, транспорт в
цитозоль и превращение в фосфоенолпируват*



Превращение осалоацетата в фосфоэнолпируват

Реакция превращения оксалоацетата в фосфоэнолпируват в цитоплазме



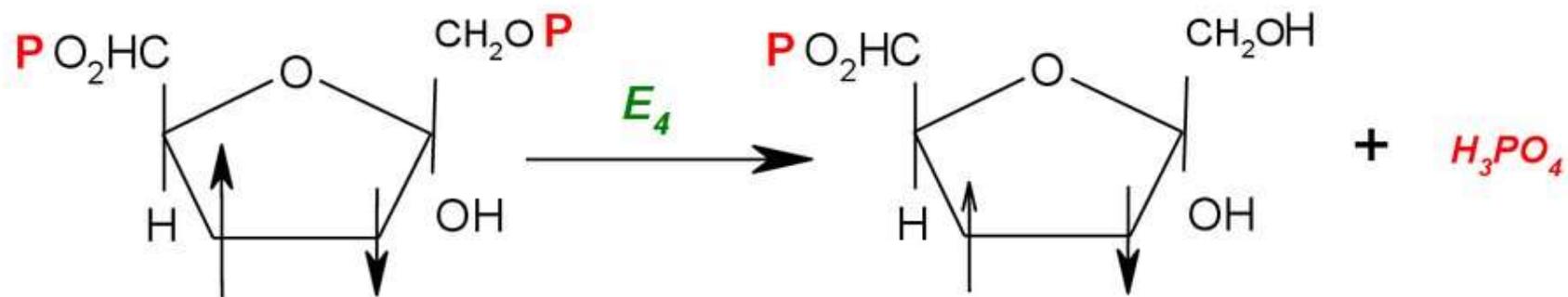
Вторая реакция глюконеогенеза

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

ГЛИКОЛИЗИЗ И ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ



Фруктозо-1,6- дифосфатаза

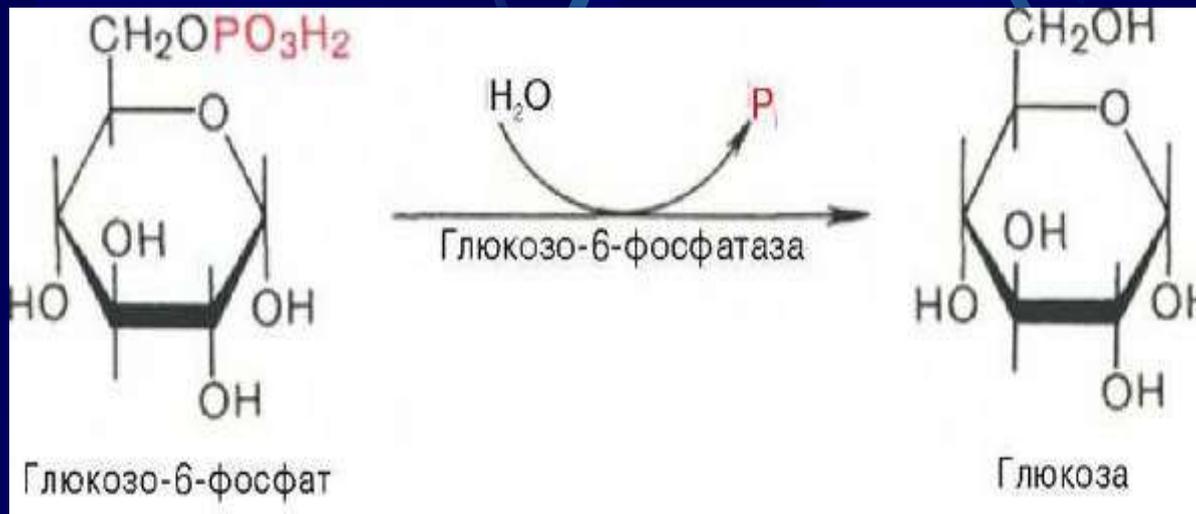


Превращение фруктозо-6-фосфата в глюкозо-6-фосфат

- 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 ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

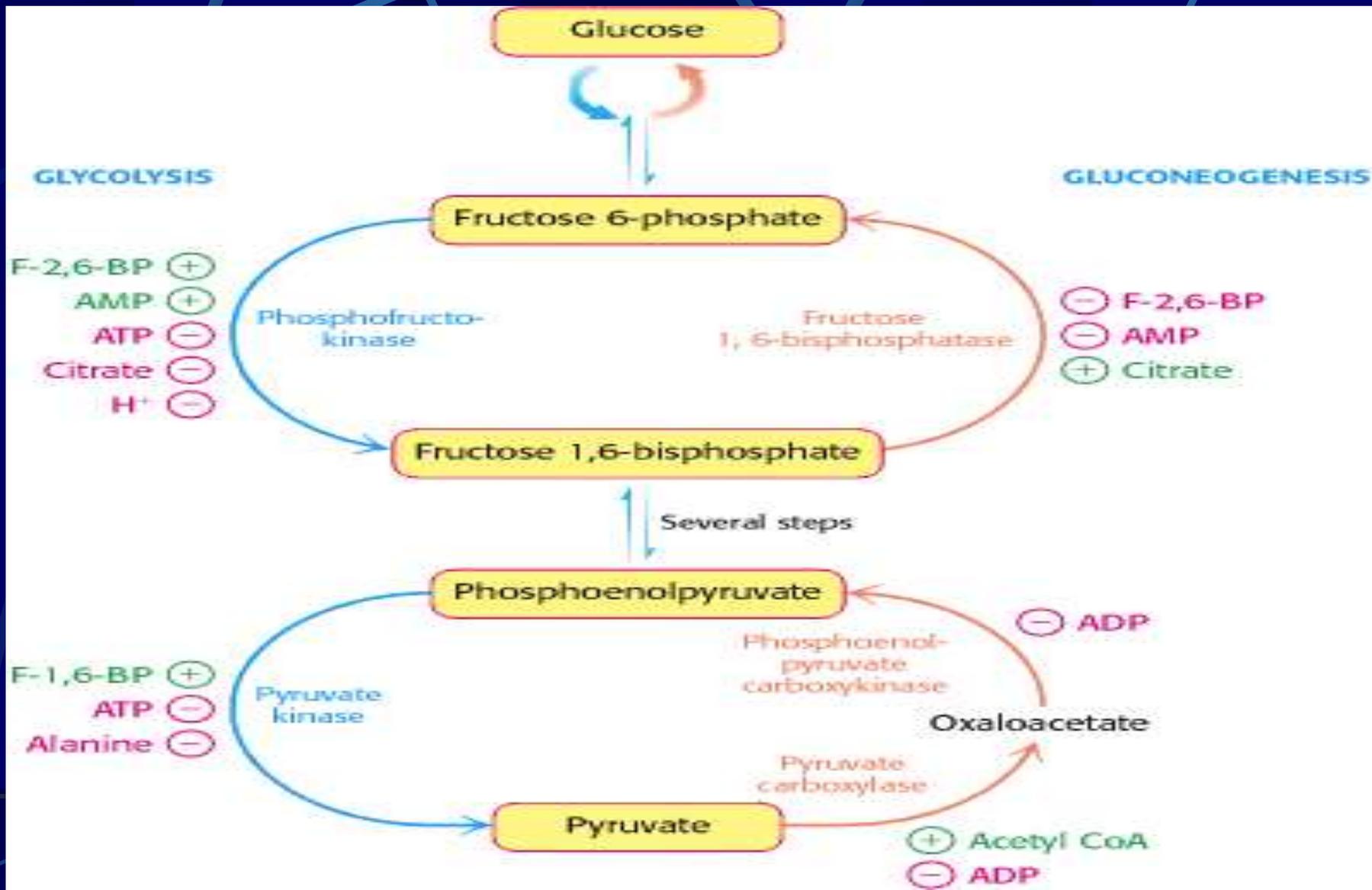
Уровнем метаболитов

- ацетил-КоА (аллостерический активатор пируваткарбоксилазы)
- АМФ (аллостерический ингибитор фруктозо-1,6-бифосфатазы)
- АТФ (аллостерический активатор фруктозо-1,6-бифосфатазы)
- фруктозо-2,6-бифосфат:
ингибитор глюконеогенеза
(- фруктозо-1,6-бифосфатазы),
активатор гликолиза
(+ фосфофруктокиназы)

Регуляция глюконеогенеза

- Гликолиз и глюконеогенез регулируются реципрокно, если активность одного из путей относительно понижается, то активность другого пути повышается.
- Гормональная регуляция: Инсулин тормозит активность ферментов глюконеогенеза, а глюкагон и адреналин и глюкокортикоиды стимулируют глюконеогенез в печени.
- Аллостерическая регуляция: основные пункты контроля глюконеогенеза регуляция синтезов: фосфоенолпировиноградной к-ты (ФЕП) и глюкозо-6-фосфата.
- Первая реакция катализируется пируваткарбоксилазой (активируется ацетил - КоА). Вторая - фруктозо-бисфосфатазой (ингибируется АМФ и активируется АТФ).

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

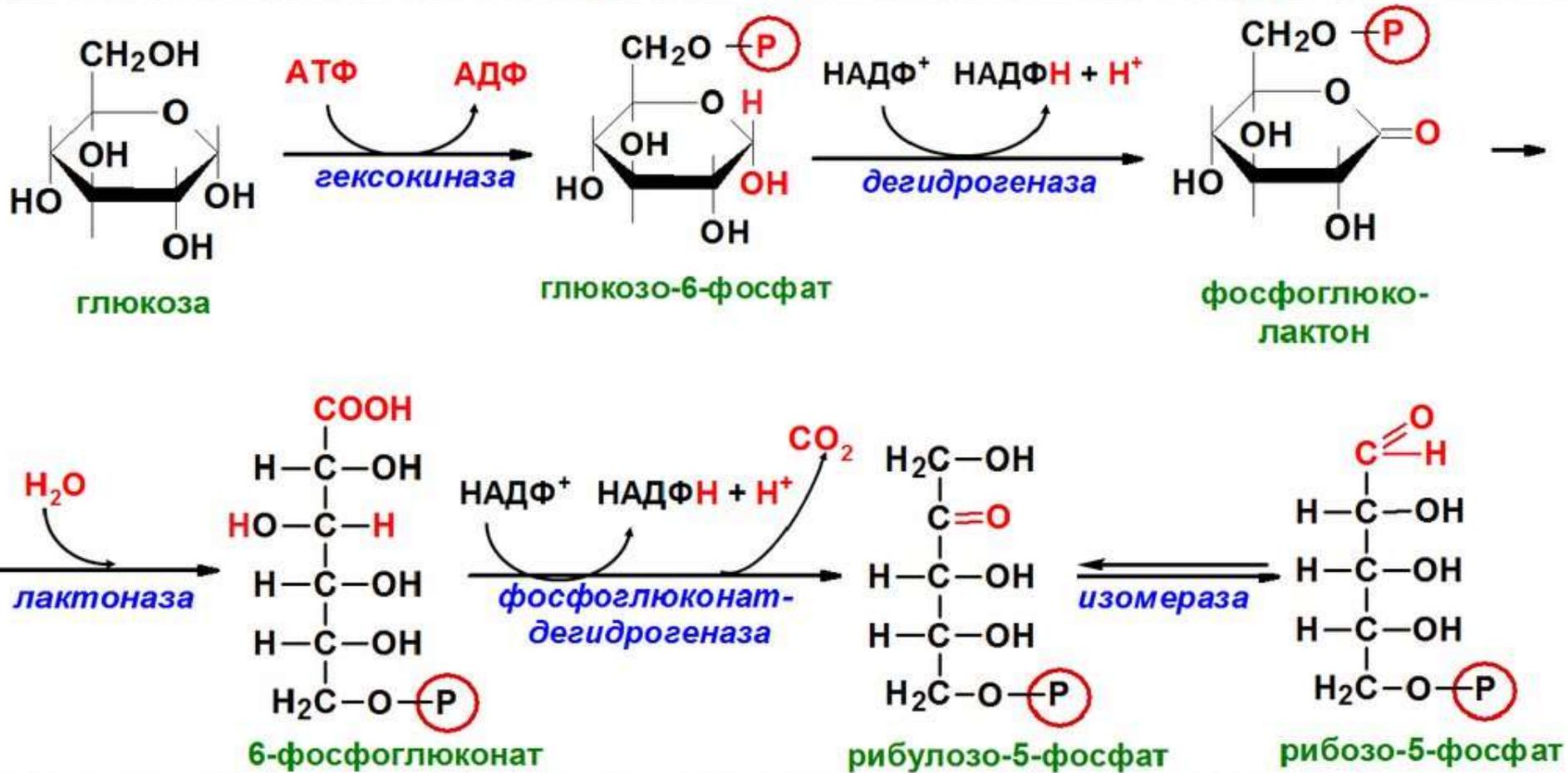
Пентозный цикл протекает :

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

Две стадии цикла

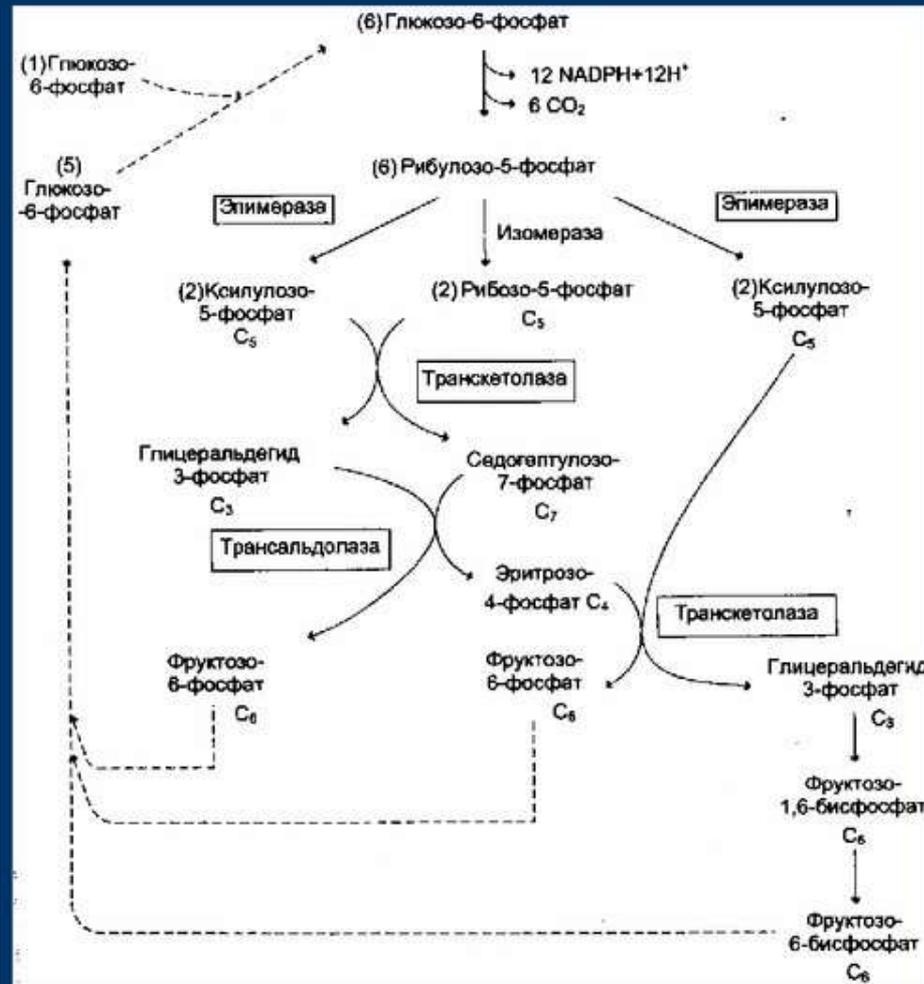
- Окислительная стадия – глюкозо-6-фосфат подвергается окислительному декарбоксилированию, в результате которого образуются пентозы. Этот этап включает две реакции дегидрирования.
- Неокислительная стадия – включает серию обратимых реакций, приводящих к синтезу промежуточных продуктов гликолиза: фруктозо-6-фосфата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

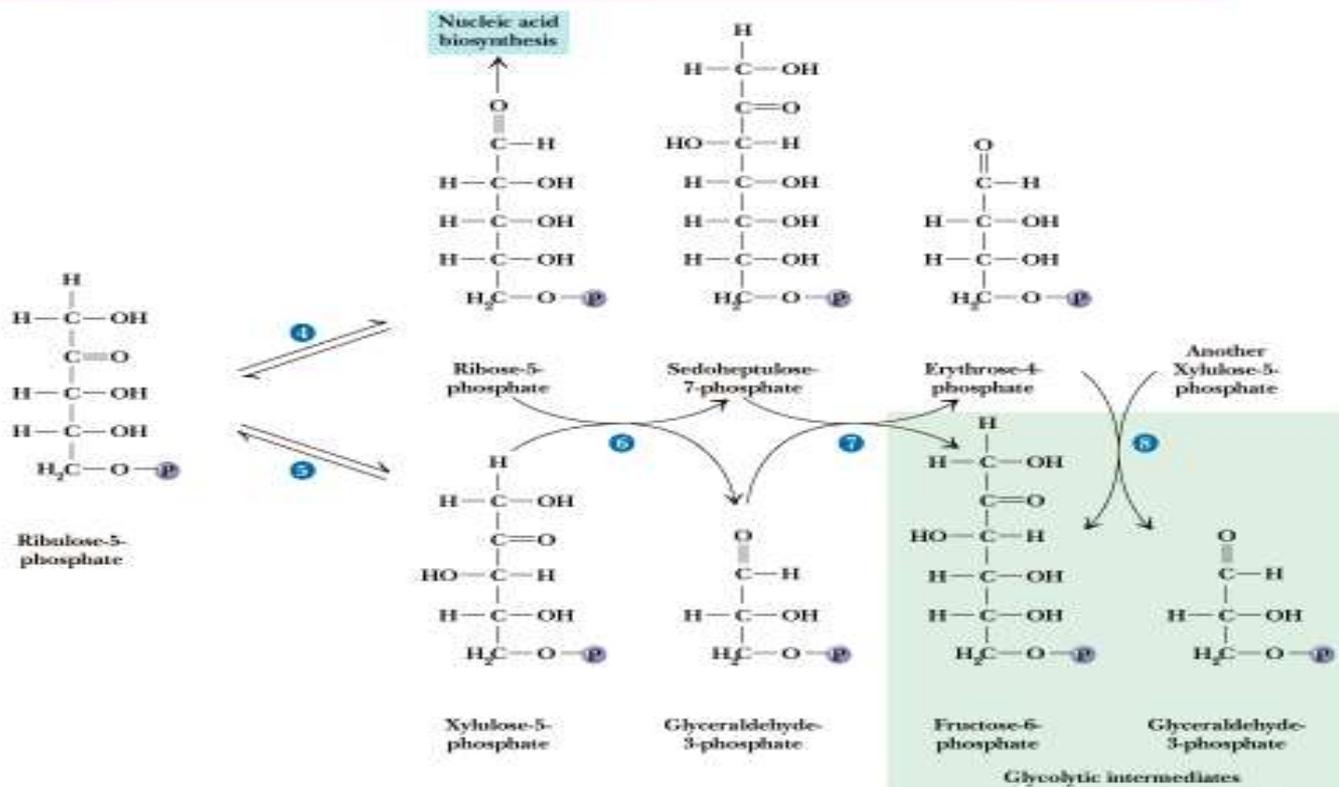
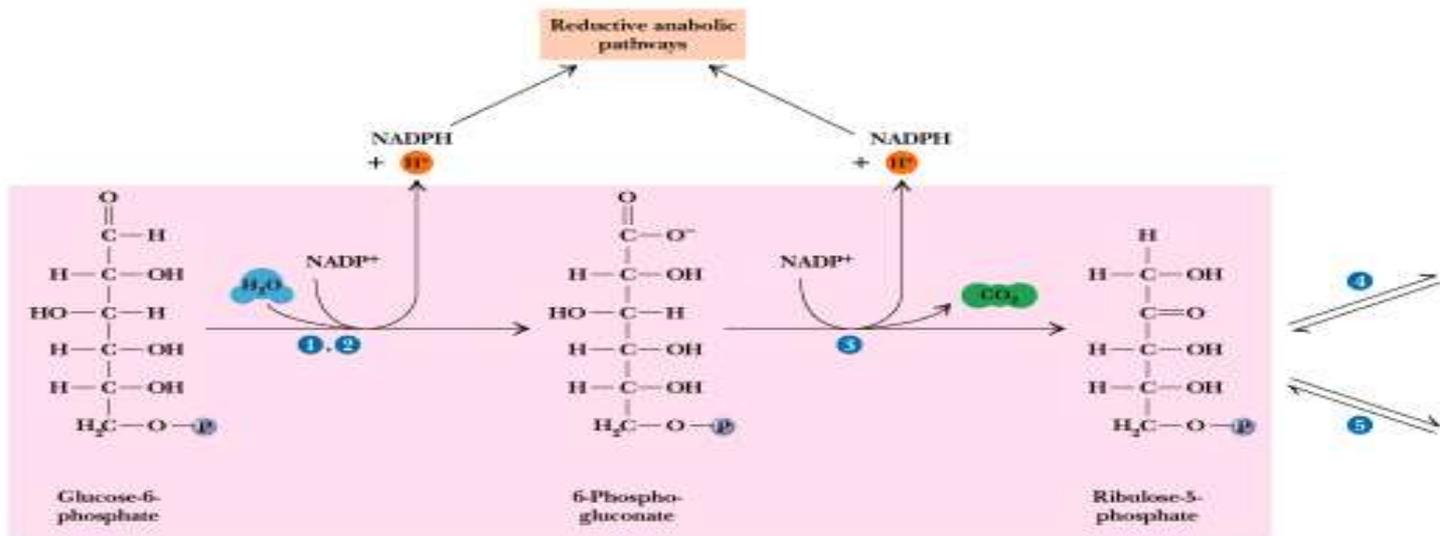
Окислительная стадия пентозофосфатного пути



Пентозофосфатный путь окисления глюкозы

Циклический характер ПФП





I путь: фосфорилирование

Фруктоза

Реакция 1

Гексокиназа

Фруктозо-6-фосфат

**II путь
(главный)**

Реакция 2

Фруктокиназа

Фруктозо-1-фосфат

Гликолиз

Реакция 3
Альдолаза В

D-глицеральдегид

Дигидроксиацетонфосфат

Реакция 4
Триозокиназа

Глицеральдегид-3-фосфат

**II вариант
Альдолаза А**

Накопление
и превращение
в глюкозу

I вариант
Гликолиз

Рисунок 1. Метаболизм фруктозы по Е.С. Северину [4]

Фруктоза



Фруктозо-1-фосфат

Глицеральдегид



Дигидроксиацетон
фосфат



аккумулируется

Гипогликемия

**ингибирует гликогенолиз,
глюконеогенез и гликолиз**

Токсические эффекты

на печень, почки и кишечник

Непереносимость фруктозы (фруктоземия)

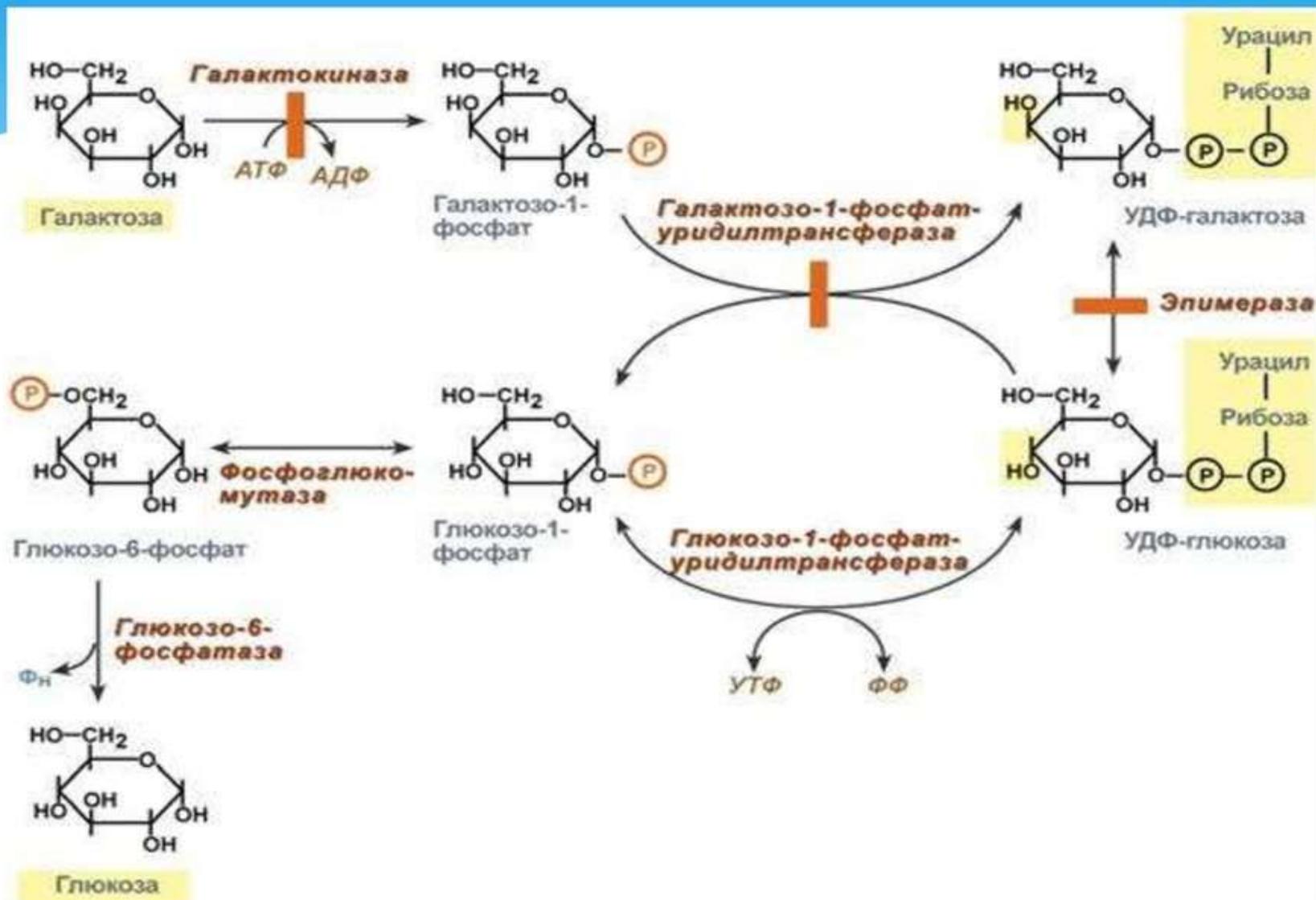
- наследственное аутосомно-рецессивное заболевание.
- *Клиника.* После приема продуктов, содержащих фруктовый сахар (фруктов), появляются дрожь, потливость, рвота, нарушение сознания. Присоединяются транзиторная желтуха, белок в моче, развивается гепатоспленомегалия и цирроз печени.
- *Диагностика:* при нагрузке фруктозой уровень фруктозы в сыворотке крови повышается, содержание глюкозы в крови резко снижено.
- Причина – отсутствие энзима **альдолазы**. Вследствие энзиматического блока метаболизм фруктозы останавливается на этапе образования фруктоза – 1-фосфата. Его накопление тормозит активность **фосфоглюкомутазы**, которая катализирует расщепление гликогена до сахара.
- развивается гипогликемия, которая является непосредственной причиной возникающих симптомов.

Лечение фруктоземии:

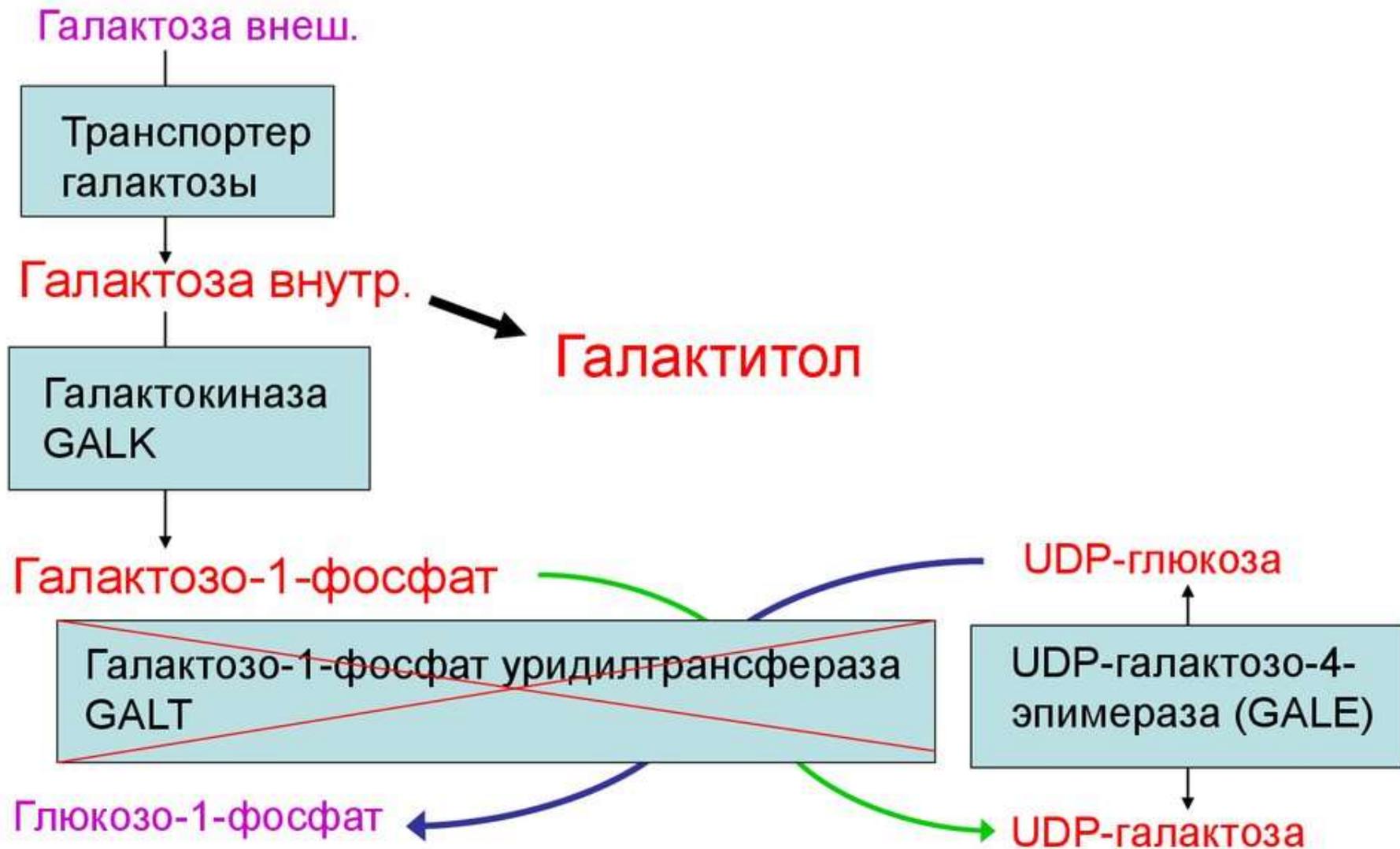
- ❖ Лечение заключается в исключении из пищи продуктов, содержащих в любом виде фруктозу (свободном или сложном: сахарозы, раффинозы, инулина или сорбитола и др.), в состав которых входит фруктоза



Преобразование галактозы в глюкозу



Метаболизм галактозы при галактоземии

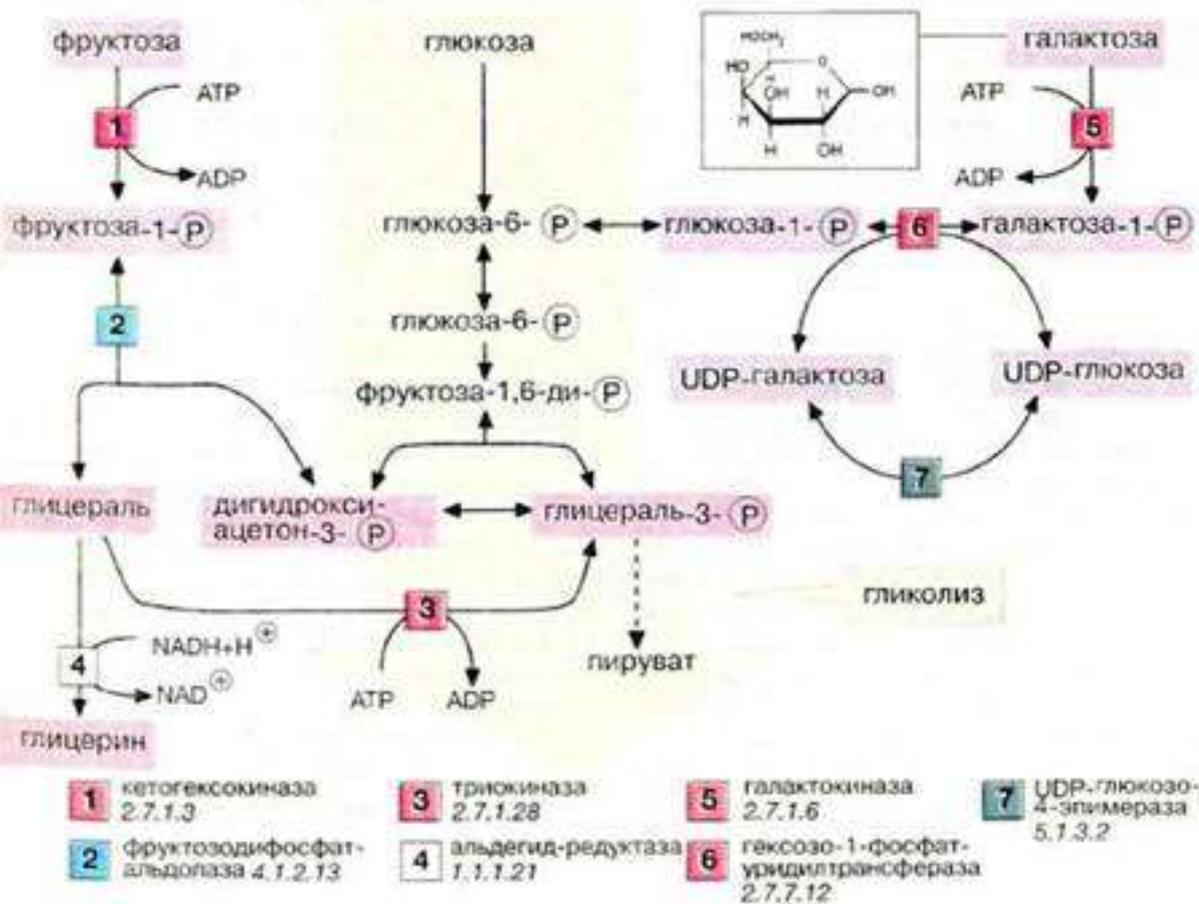


Галактоземия

- аутосомно-рецессивное заболевание.
- Причина - недостаток фермента галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы, который расщепляет молочный сахар лактозу.
- Симптомы заболевания проявляются у новорожденных после приема молока. Характеризуется увеличенной печенью, рвотой, поносами, умственной отсталостью. Лечение заключается в исключении молока из пищи.



Метаболизм углеводов



Галактоземия:

Клиника:
прогрессирующие симптомы после введения молока (3-4 сутки), рвота, диарея, желтуха, катаракта, нарушение функции печени

Диагностика:

Скрининг общей галактозы, ферментый, ДНК-анализ