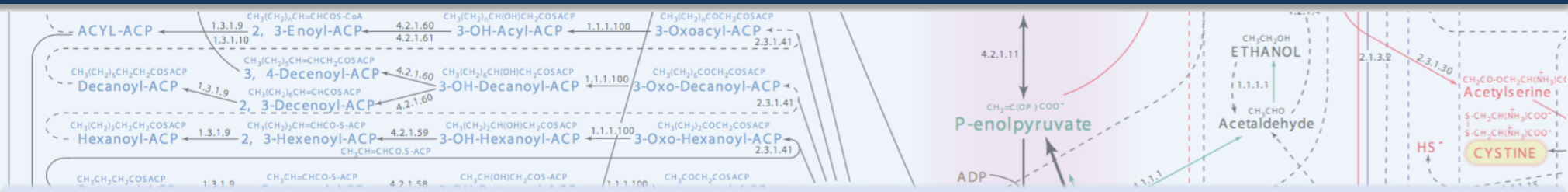
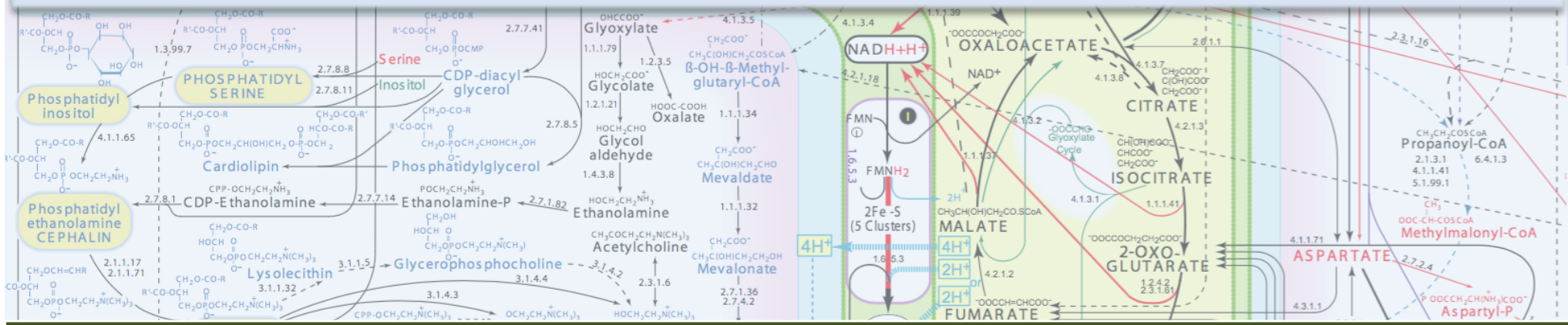


ПАТОБИОХИМИЯ (ХИМИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ)

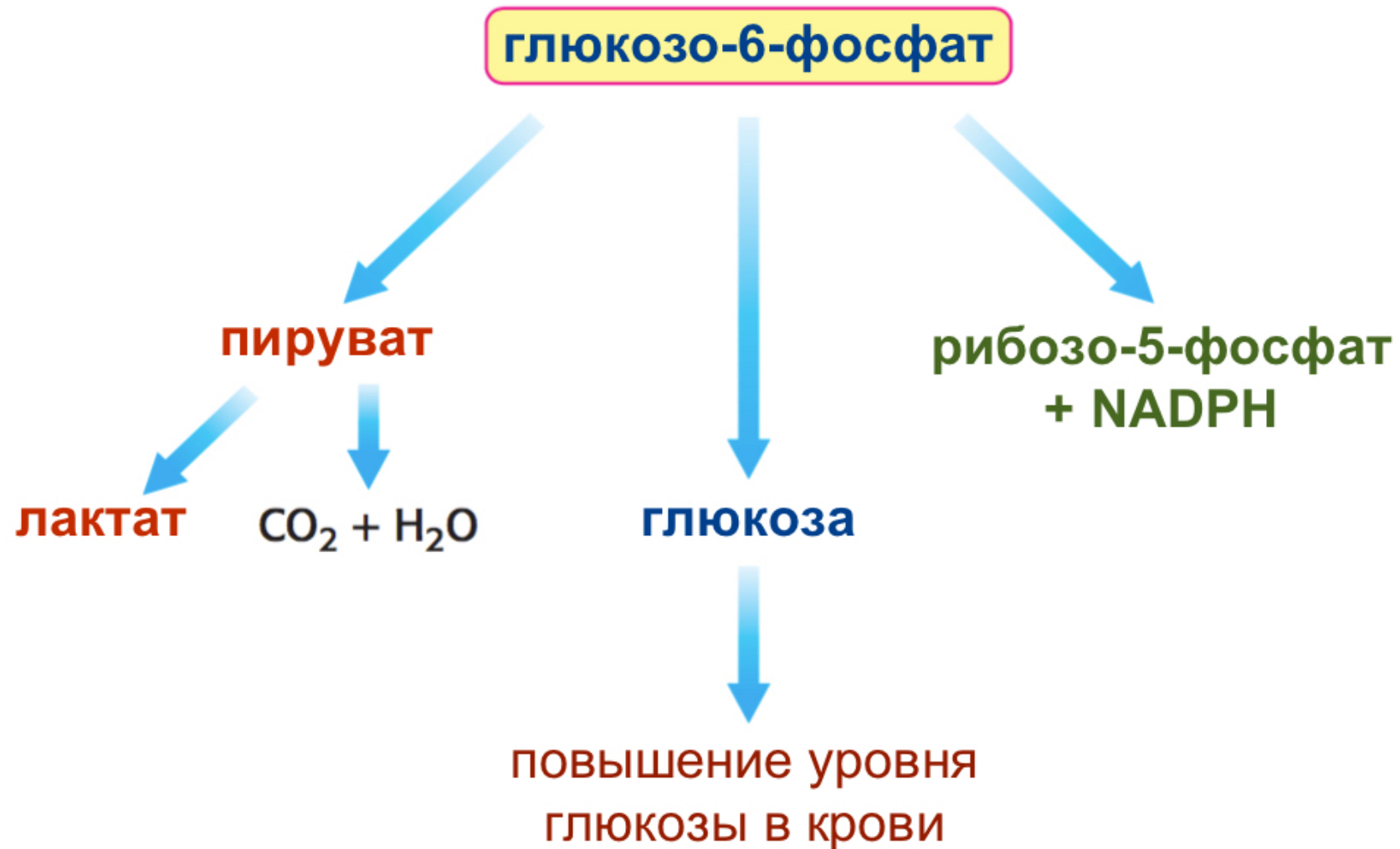
Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ
направления подготовки: 06.03.01 «Биология», профиль Биохимия (уровень бакалавриата)



Тема лекции:
**«Другие патологии углеводного обмена.
 Нарушения метаболизма глюкозы, галактозы,
 фруктозы»**



Пути метаболизма глюкозы



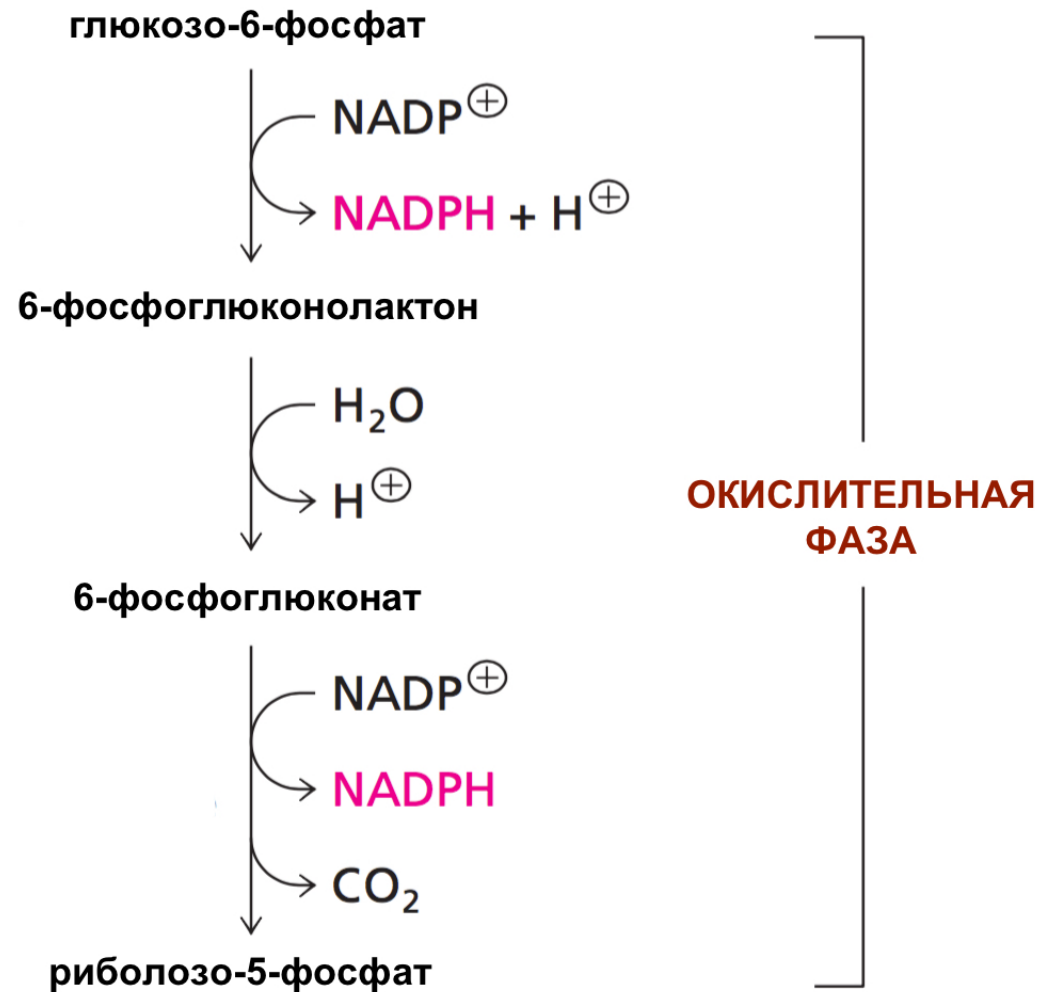
Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы

Пентозофосфатный путь (гексозомонофосфатный шунт) – альтернативный путь окисления глюкозы.

Фазы	<ul style="list-style-type: none">• окислительная;• неокислительная.
Функции	<ul style="list-style-type: none">• окислительная фаза: синтез NADPH;• неокислительная фаза: синтез рибозо-5-фосфата.
Органная локализация	<ul style="list-style-type: none">• жировая ткань,• печень,• кора надпочечников,• семенники,• эритроциты,• молочная железа в период лактации;
Клеточная локализация	<ul style="list-style-type: none">• цитозоль клетки;

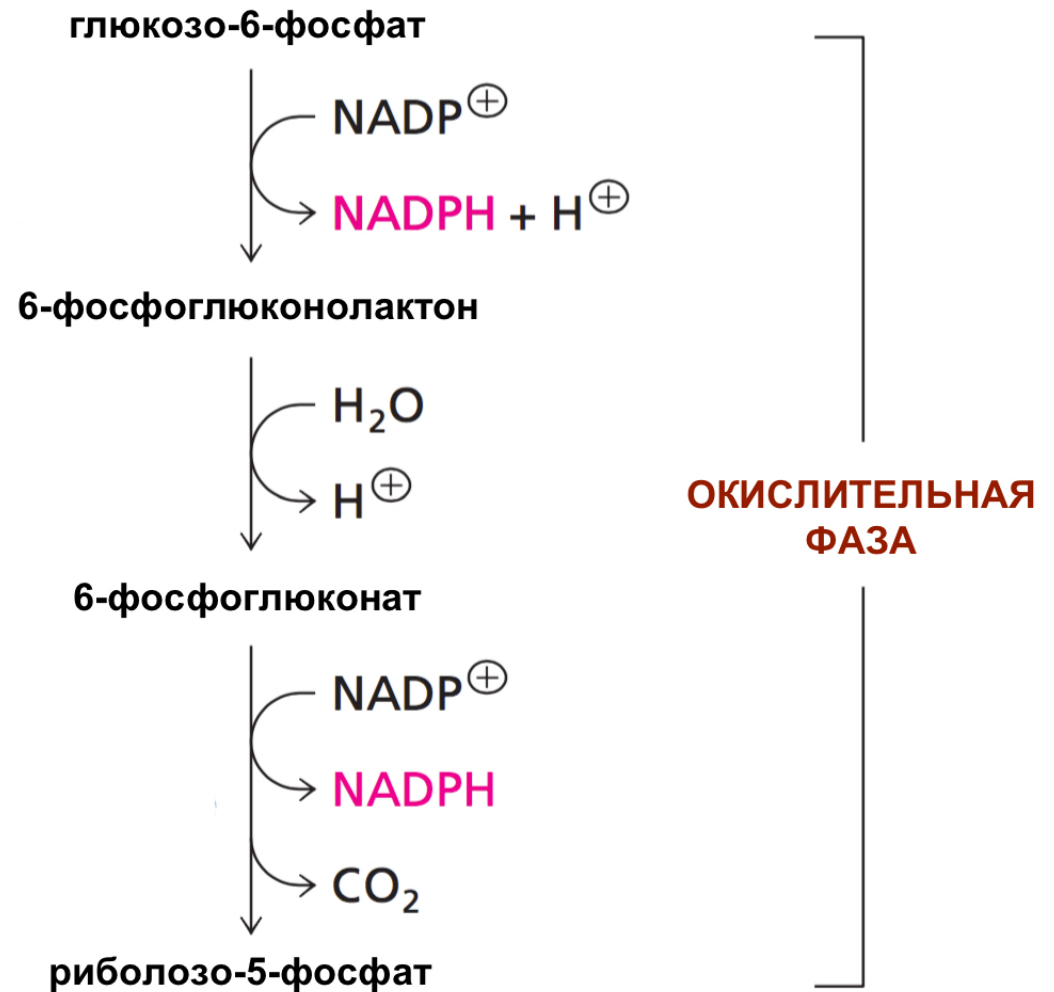
Пентозофосфатный путь: окислительная фаза

- Глюкозо-6-фосфат (**гексоза**) подвергается окислительному декарбоксилированию и превращается в рибULOZO-5-фосфат (**пентозу**).



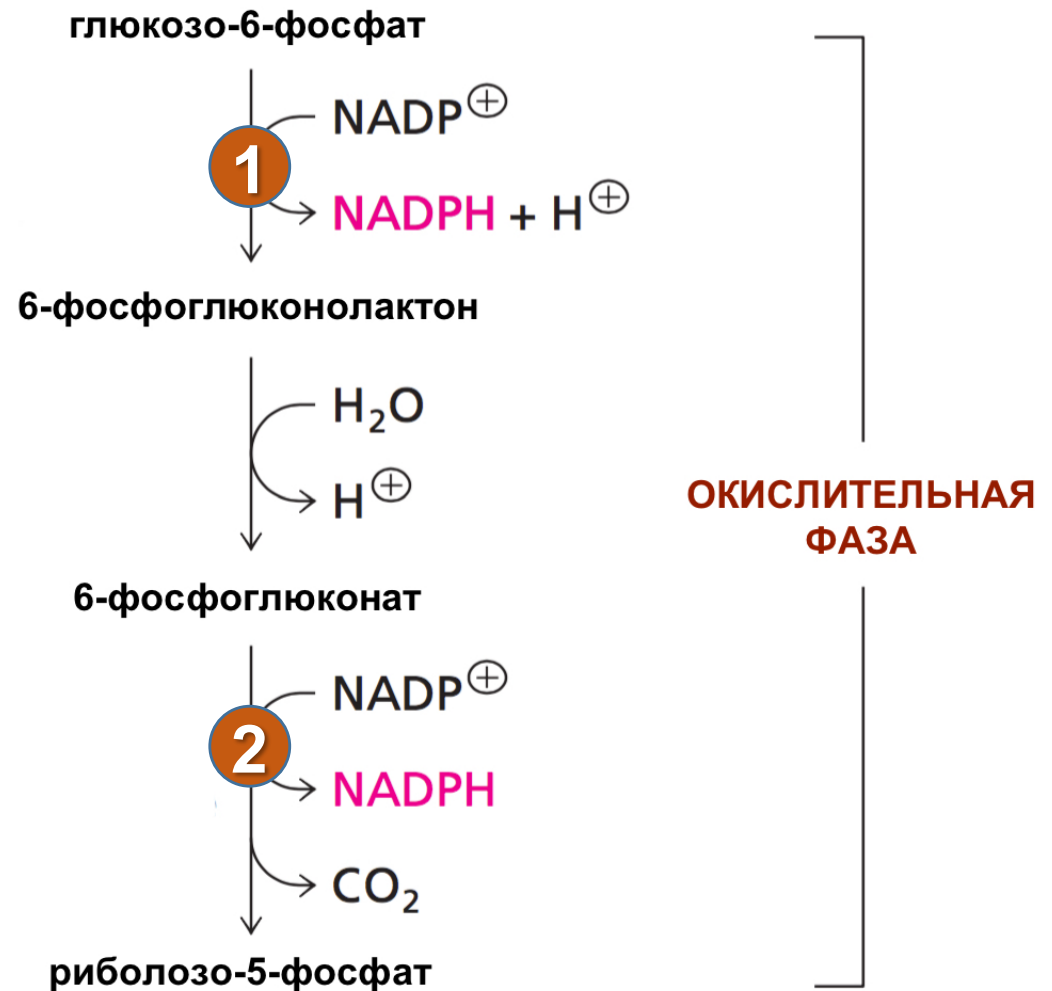
Пентозофосфатный путь: окислительная фаза

- Глюкозо-6-фосфат (**гексоза**) подвергается окислительному декарбоксилированию и превращается в рибULOZO-5-фосфат (**пентозу**).



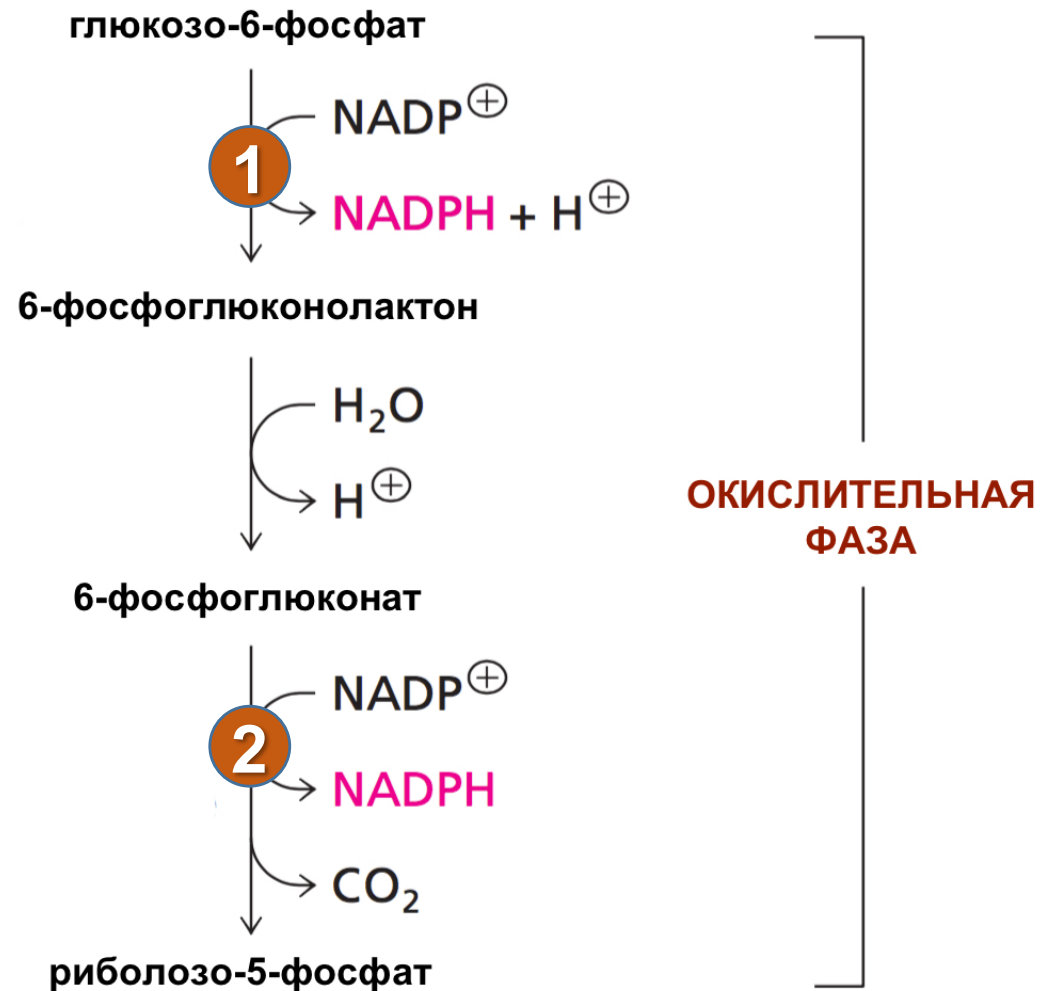
Пентозофосфатный путь: окислительная фаза

- Окислительная фаза пентозофосфатного пути включает **две реакции дегидрирования**.
- Реакции дегидрирования окислительной фазы – **основной источник NADPH** в клетках.



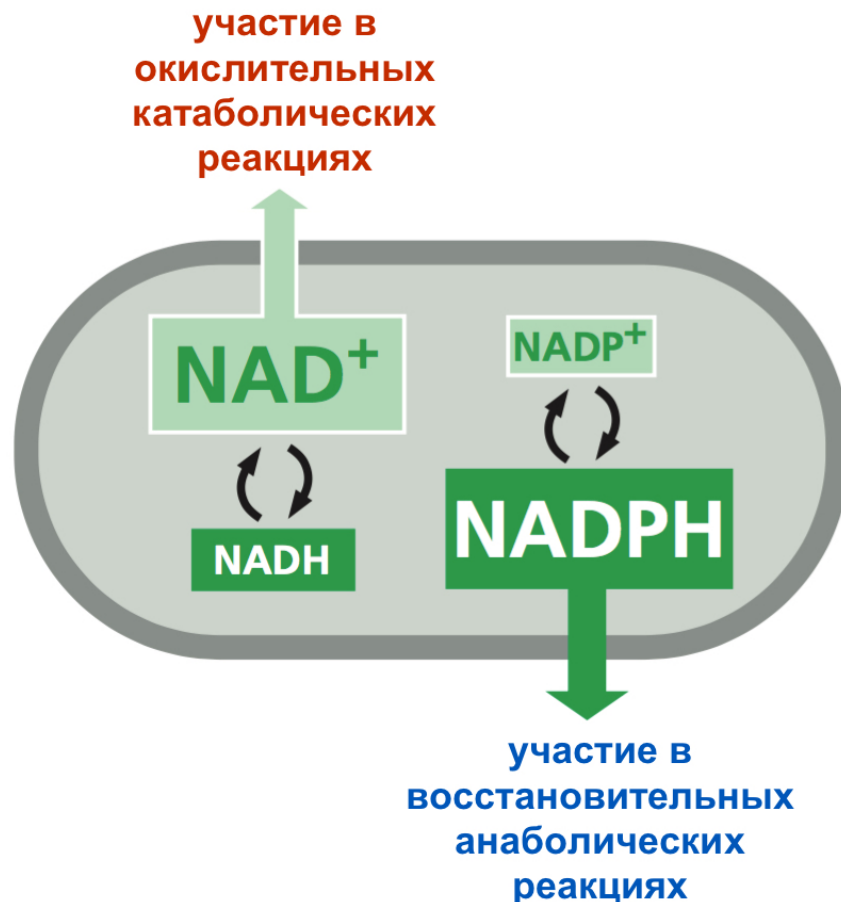
Пентозофосфатный путь: окислительная фаза

- Первая реакция дегидрирования (1) катализируется **глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой**.
- Вторая реакция дегидрирования (2) катализируется **6-фосфоглюконатдегидрогеназой**.



Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы

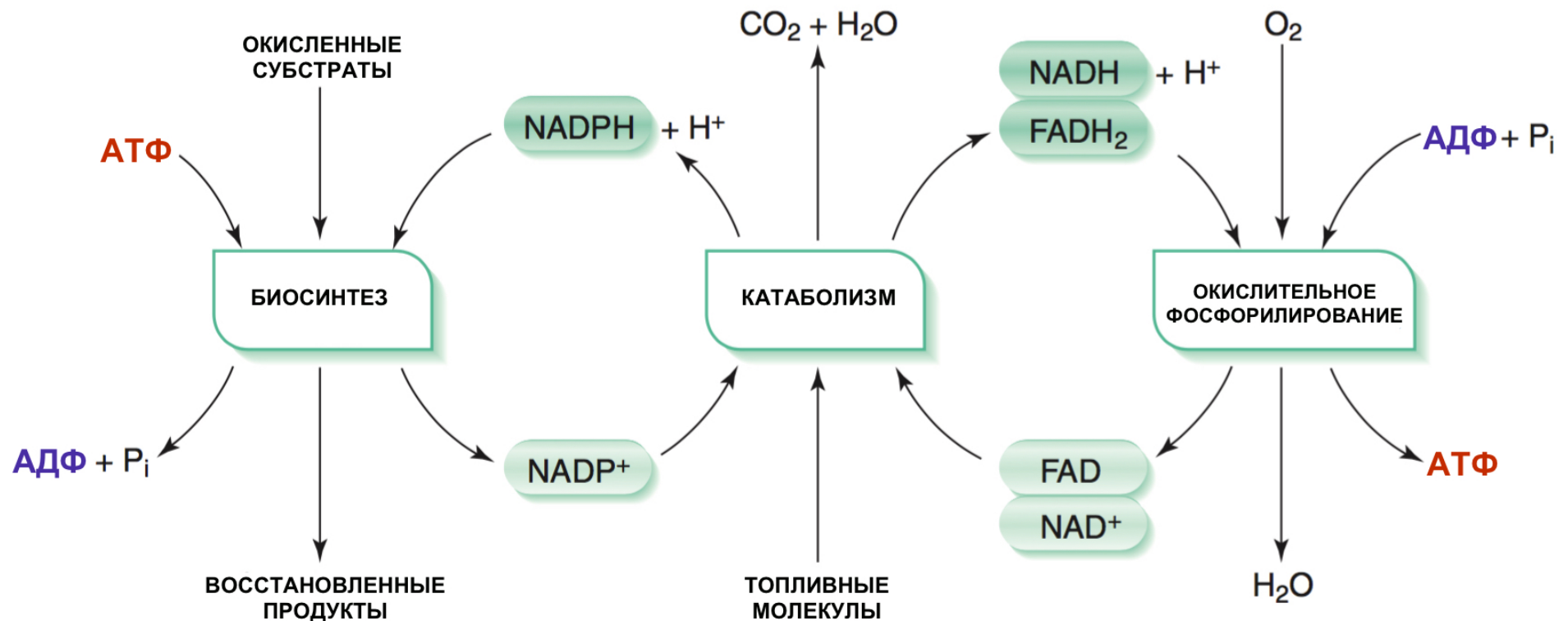
Основная биологическая роль NADPH – участие в восстановительных биосинтезах:



- биосинтез жирных кислот;
- биосинтез холестерина;
- биосинтез стероидных гормонов;
- биосинтез жёлчных кислот
- биосинтез нуклеотидов;
- образование активной (восстановленной) формы глутатиона;
- метаболизм ксенобиотиков.

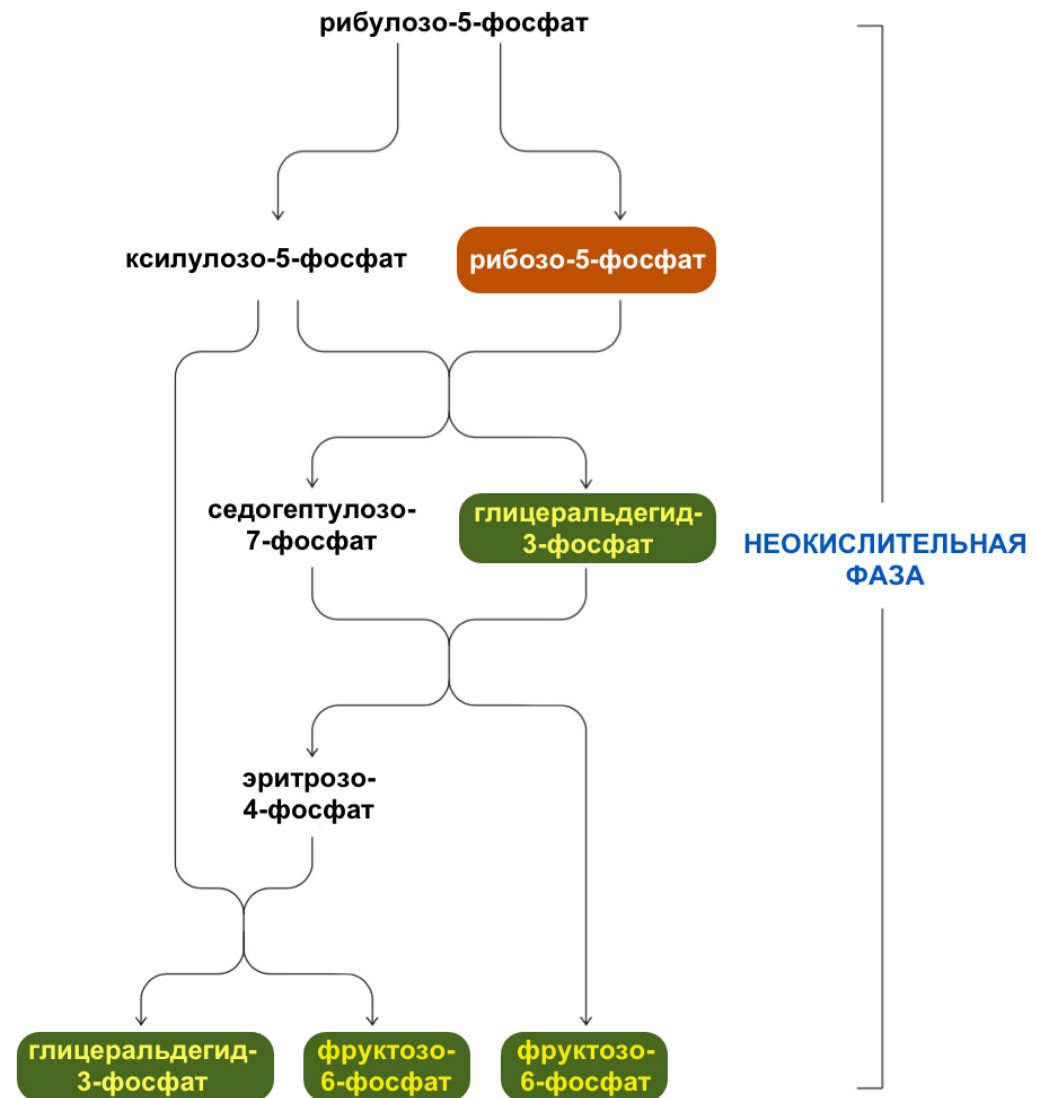
Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы

NADPH является донором водорода и энергии в восстановительных биосинтезах:



Пентозофосфатный путь: неокислительная фаза

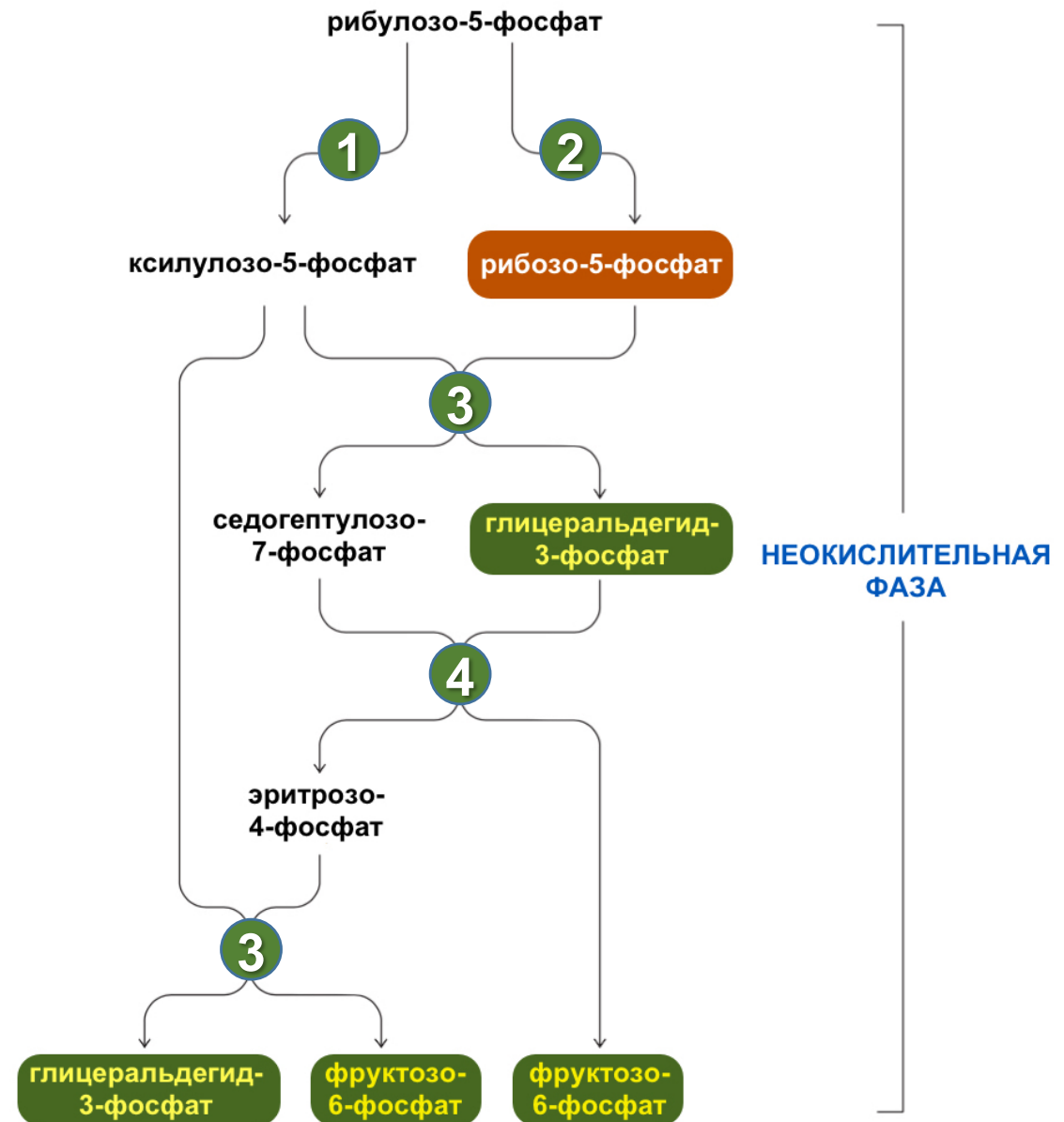
- В неокислительной фазе **рибулозо-5-фосфат** обратимо превращается в **рибозо-5-фосфат** и метаболиты гликолиза.



Пентозофосфатный путь: неокислительная фаза

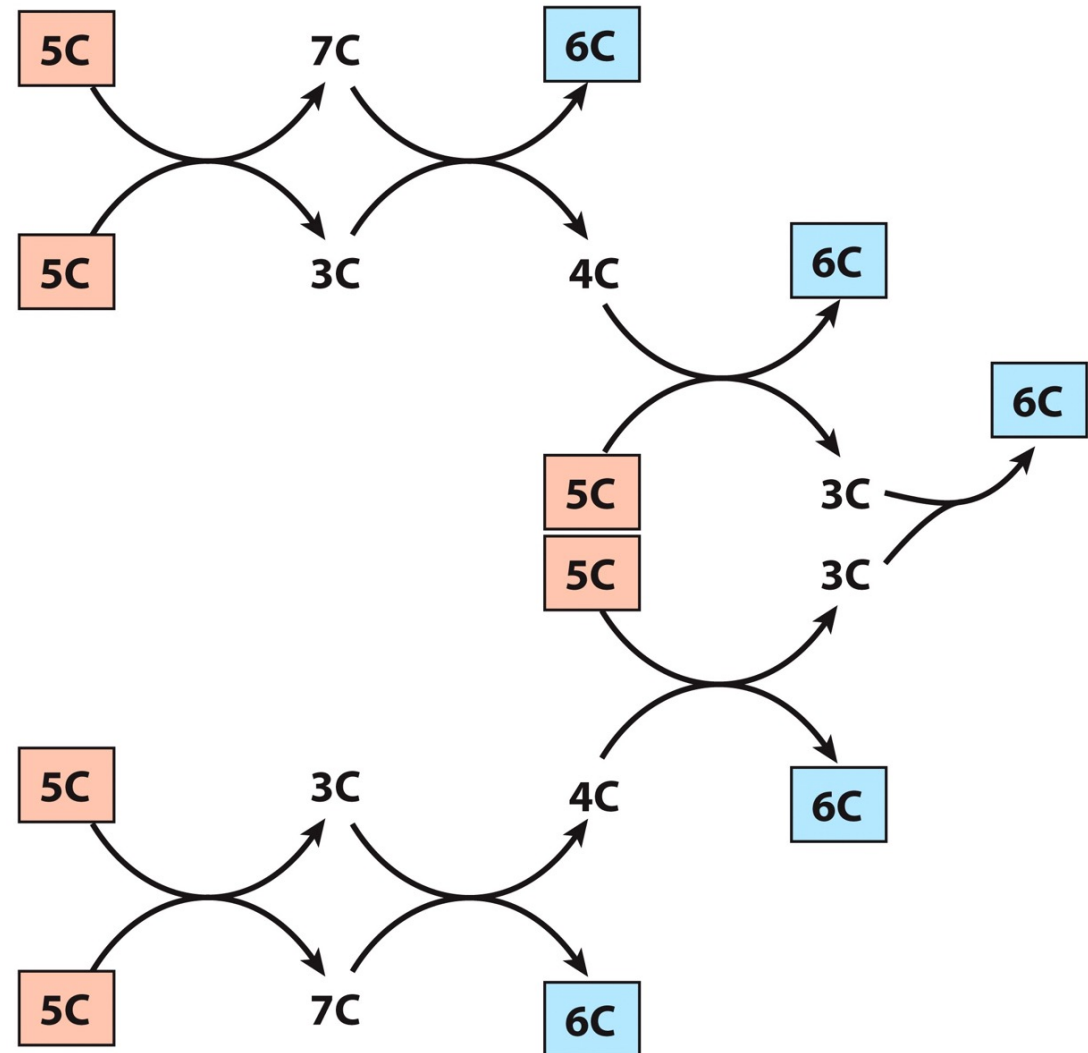
Ферменты
неокислительной фазы:

- эпимераза (1);
- изомераза (2);
- транскетолаза (3);
- трансальдолаза (4).



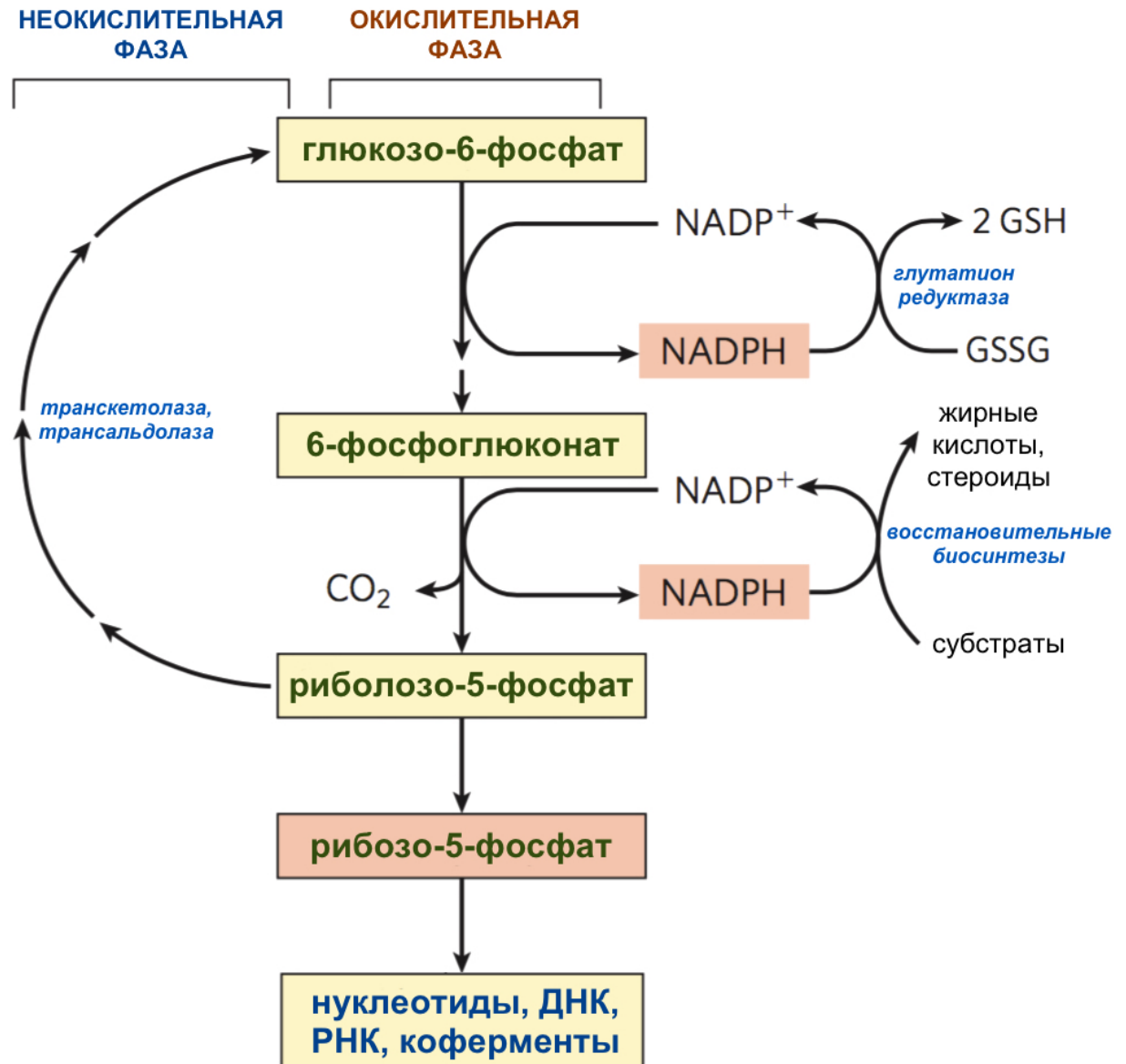
Пентозофосфатный путь: неокислительная фаза

- Неокислительная фаза представляет собой процесс возвращения пентоз (5C) в фонд гексоз (6C).

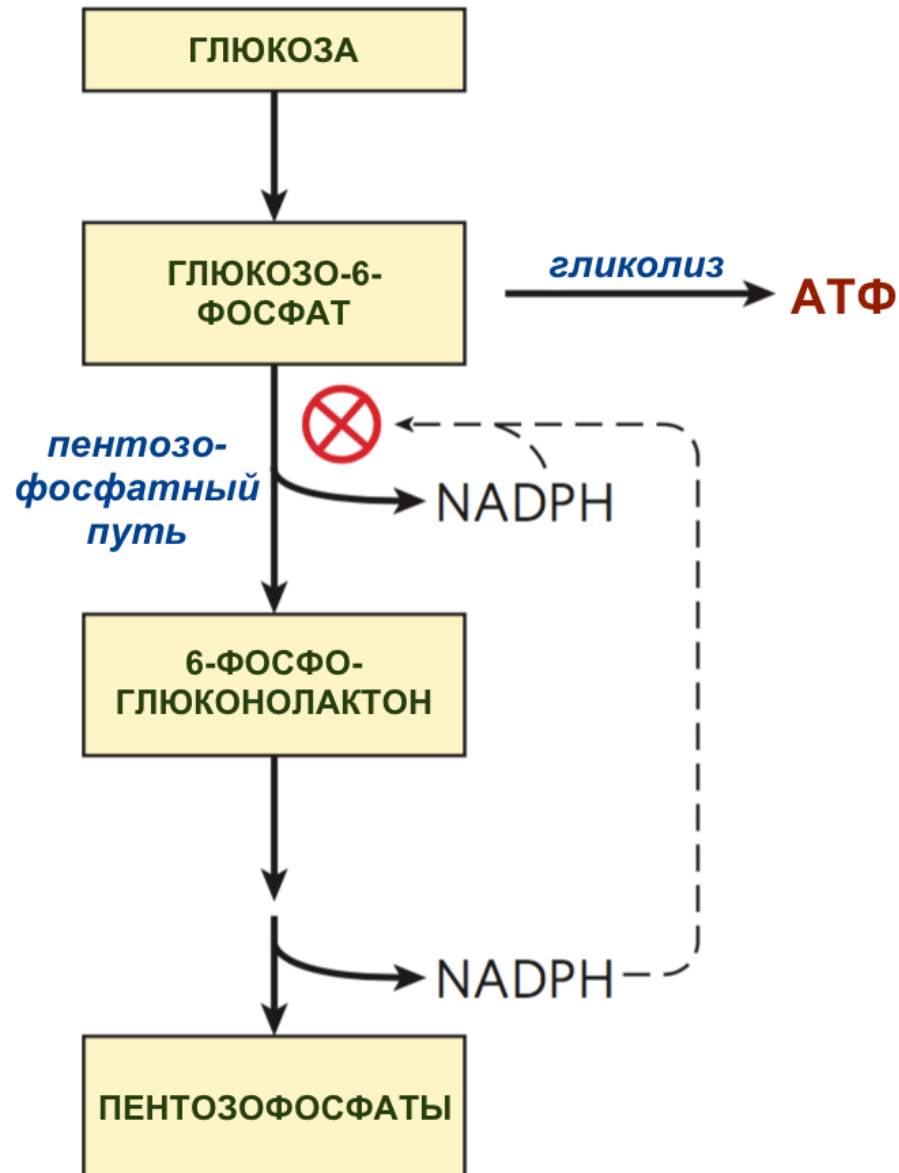


Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы

- Для образования 5 молекул глюкозо-6-фосфата (6C) потребуется 6 молекул рибулозо-5-фосфата (5C).



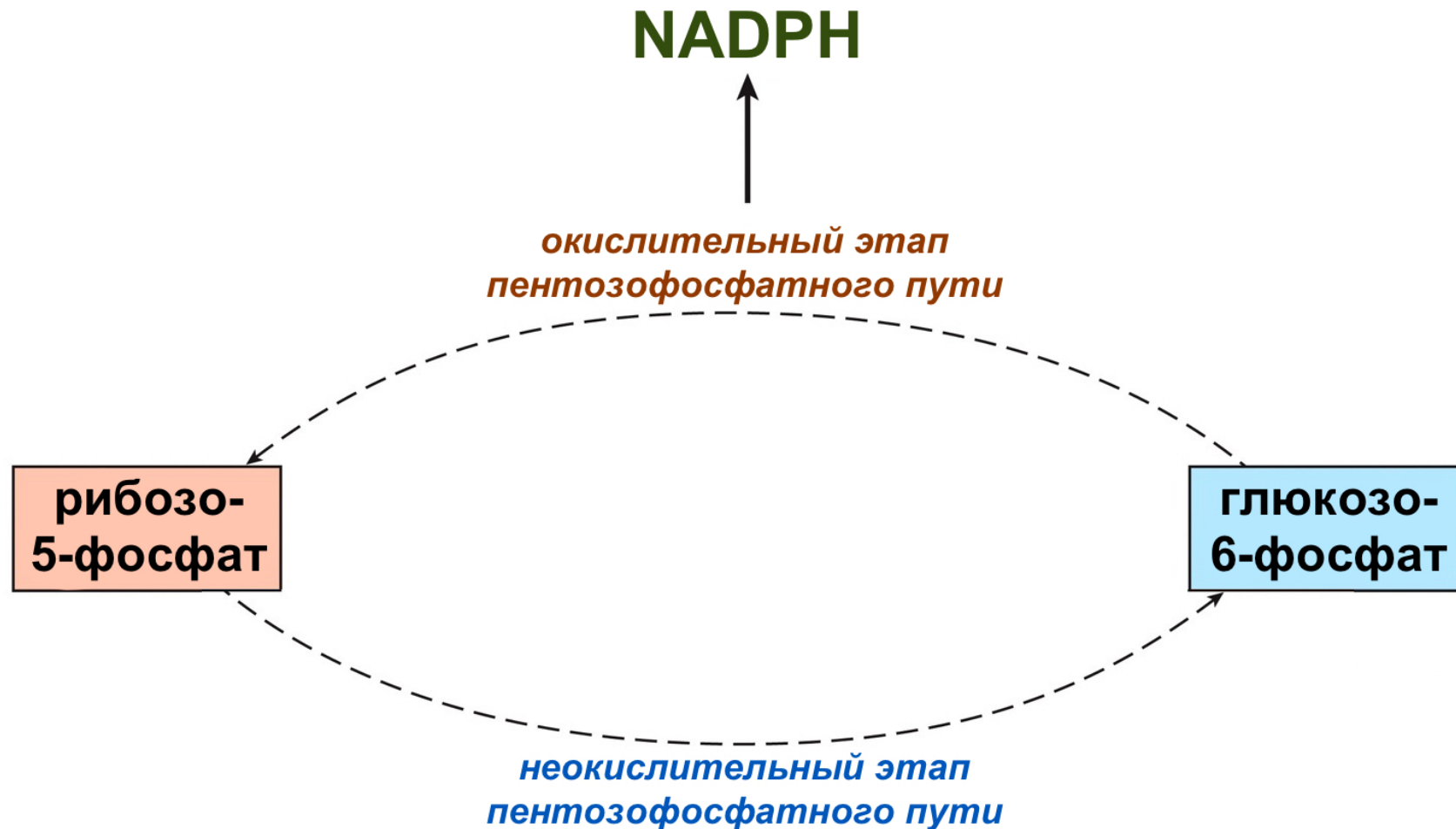
Пентозофосфатный путь: регуляция



- NADPH является аллостерическим ингибитором **глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы** – ключевого фермента окислительной фазы пентозофосфатного пути.
- При накоплении **NADPH** пентозофосфатный путь замедляется и метаболизм глюкозо-6-фосфата идёт преимущественно по гликолитическому пути.

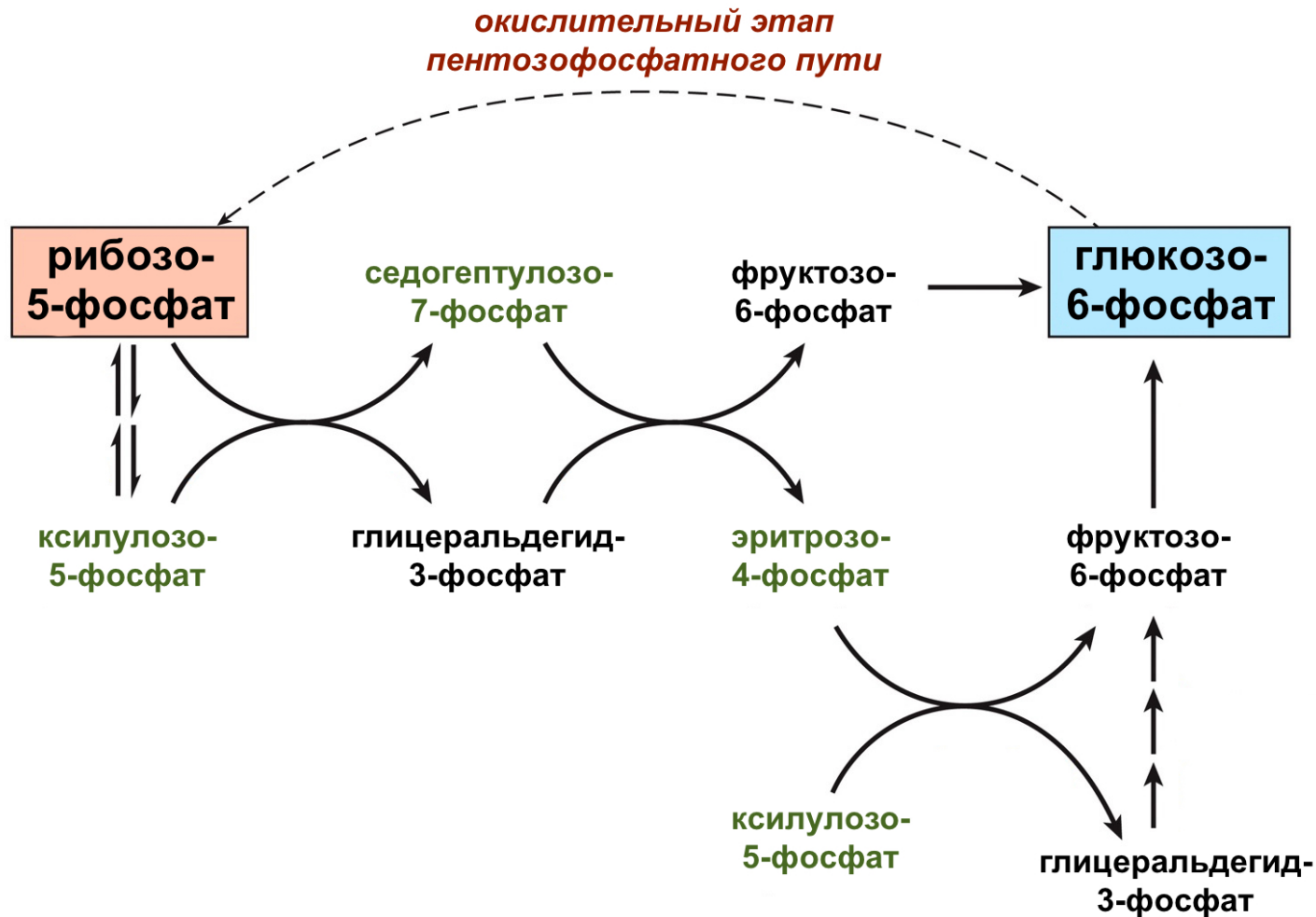
Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы

Пентозофосфатный цикл



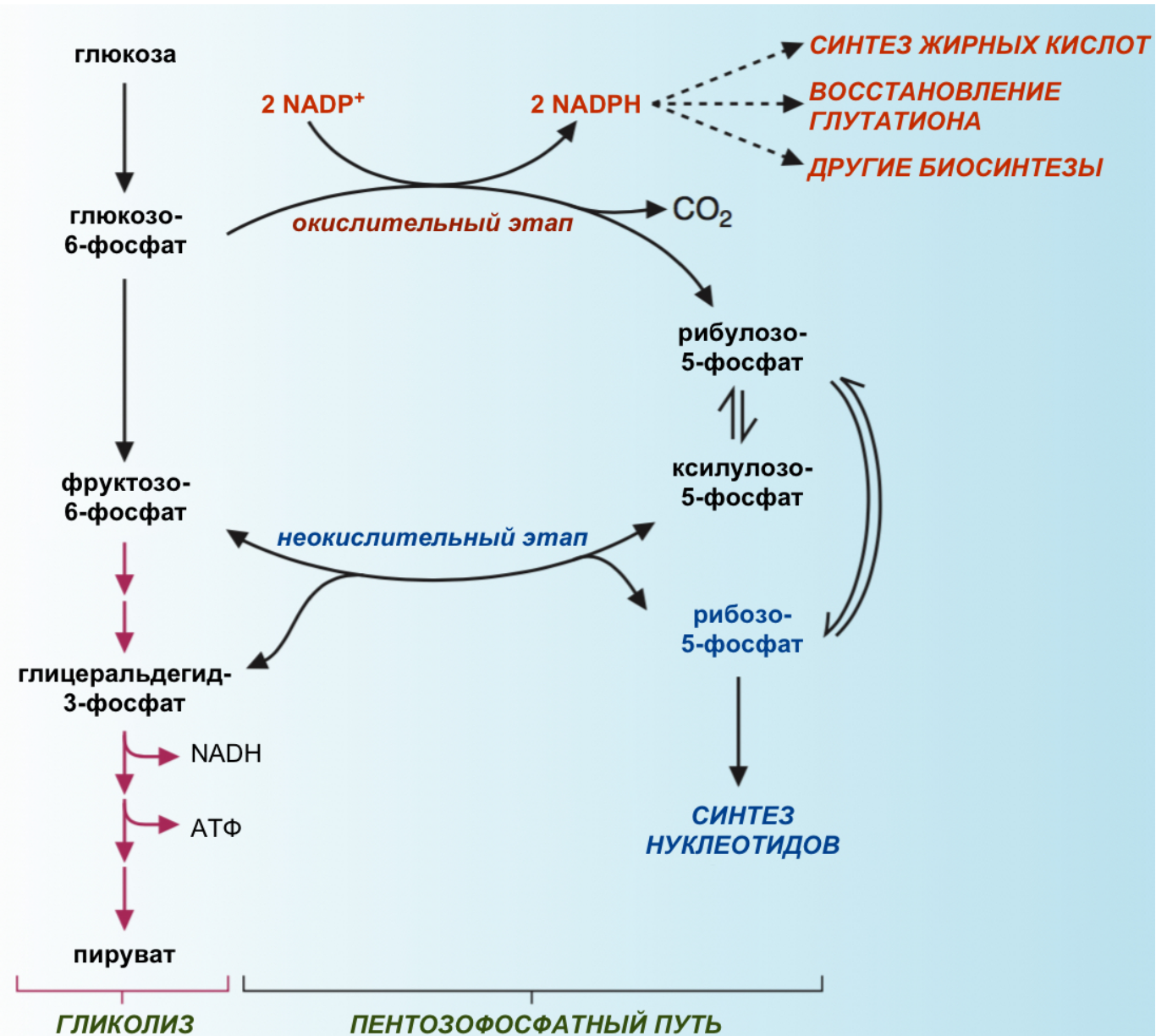
Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы

Пентозофосфатный цикл



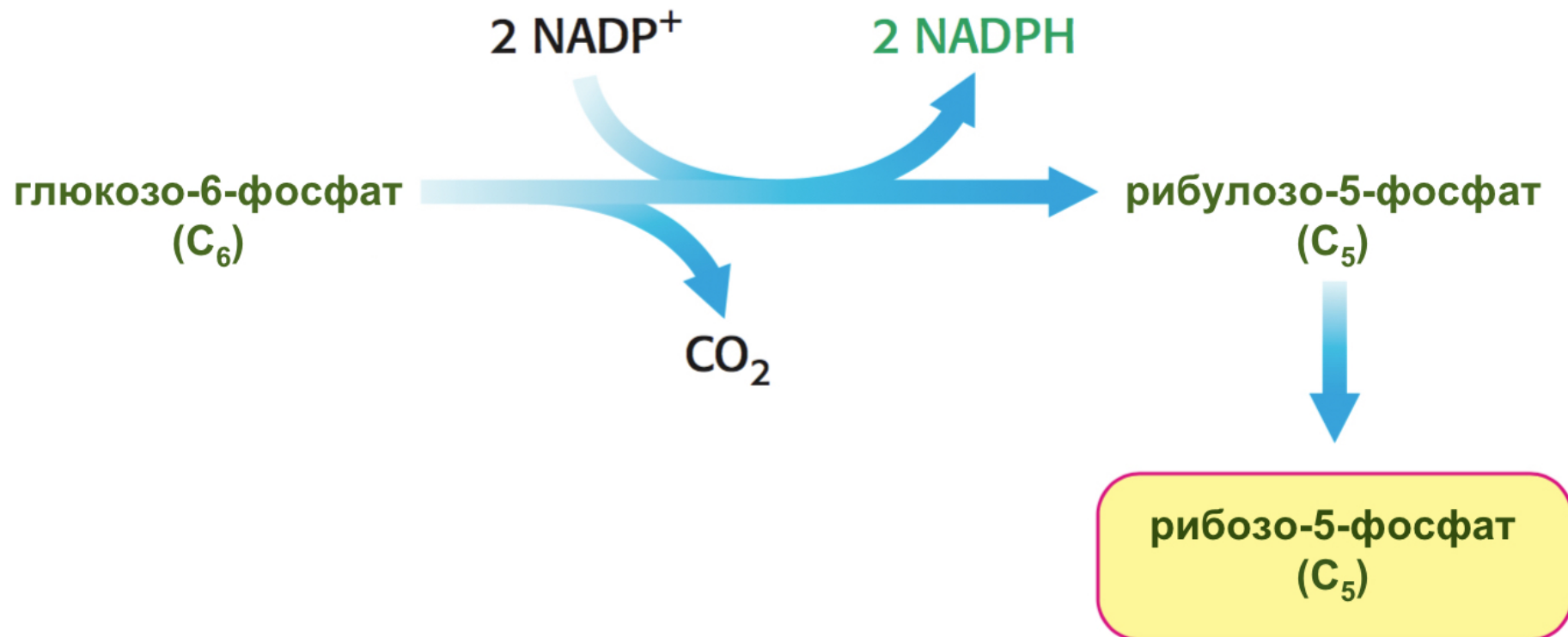
Пентозофосфатный путь и гликолиз

Пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы тесно связан с гликолизом.



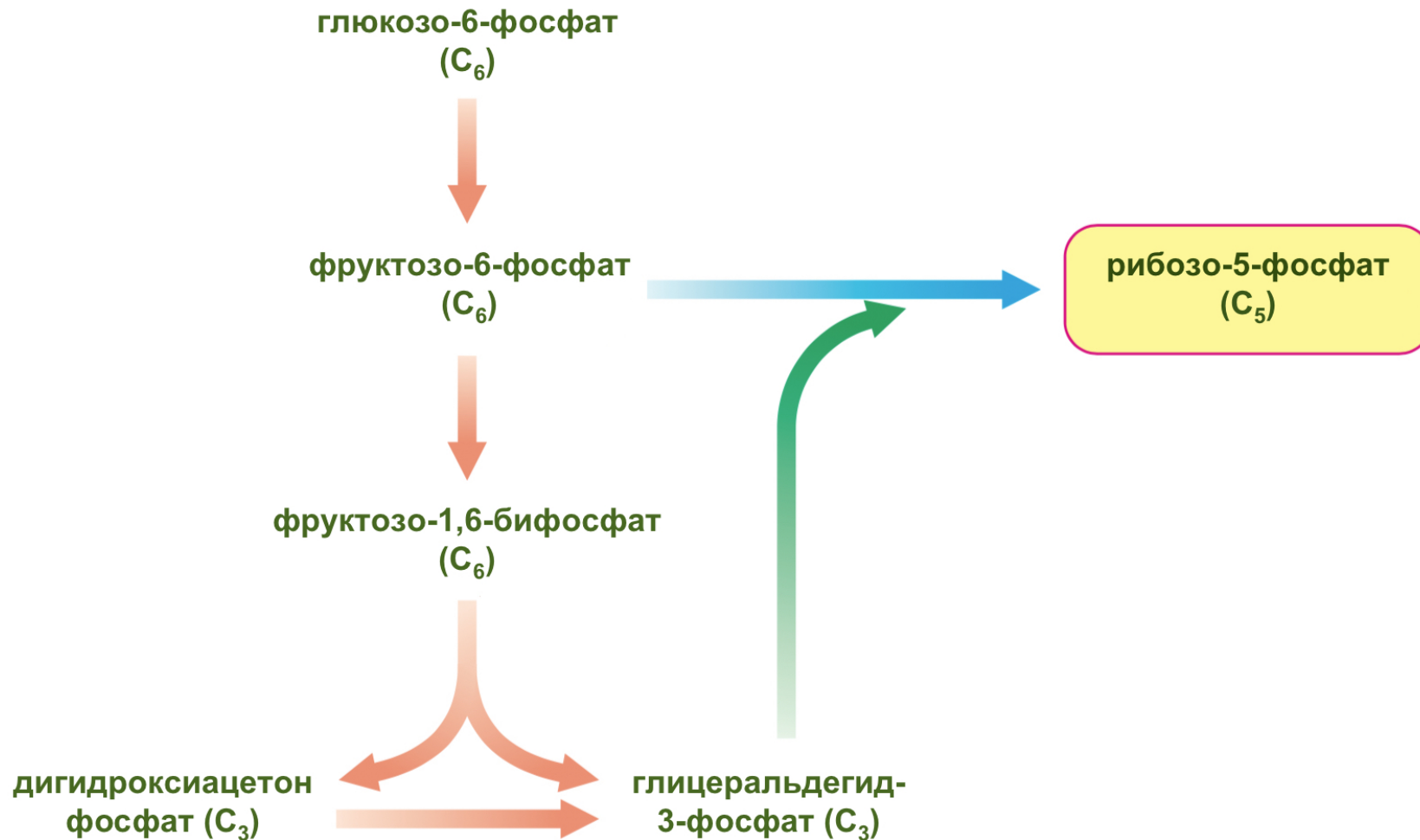
Координация пентозофосфатного пути

При сопоставимой потребности в NADPH и рибозо-5-фосфате:



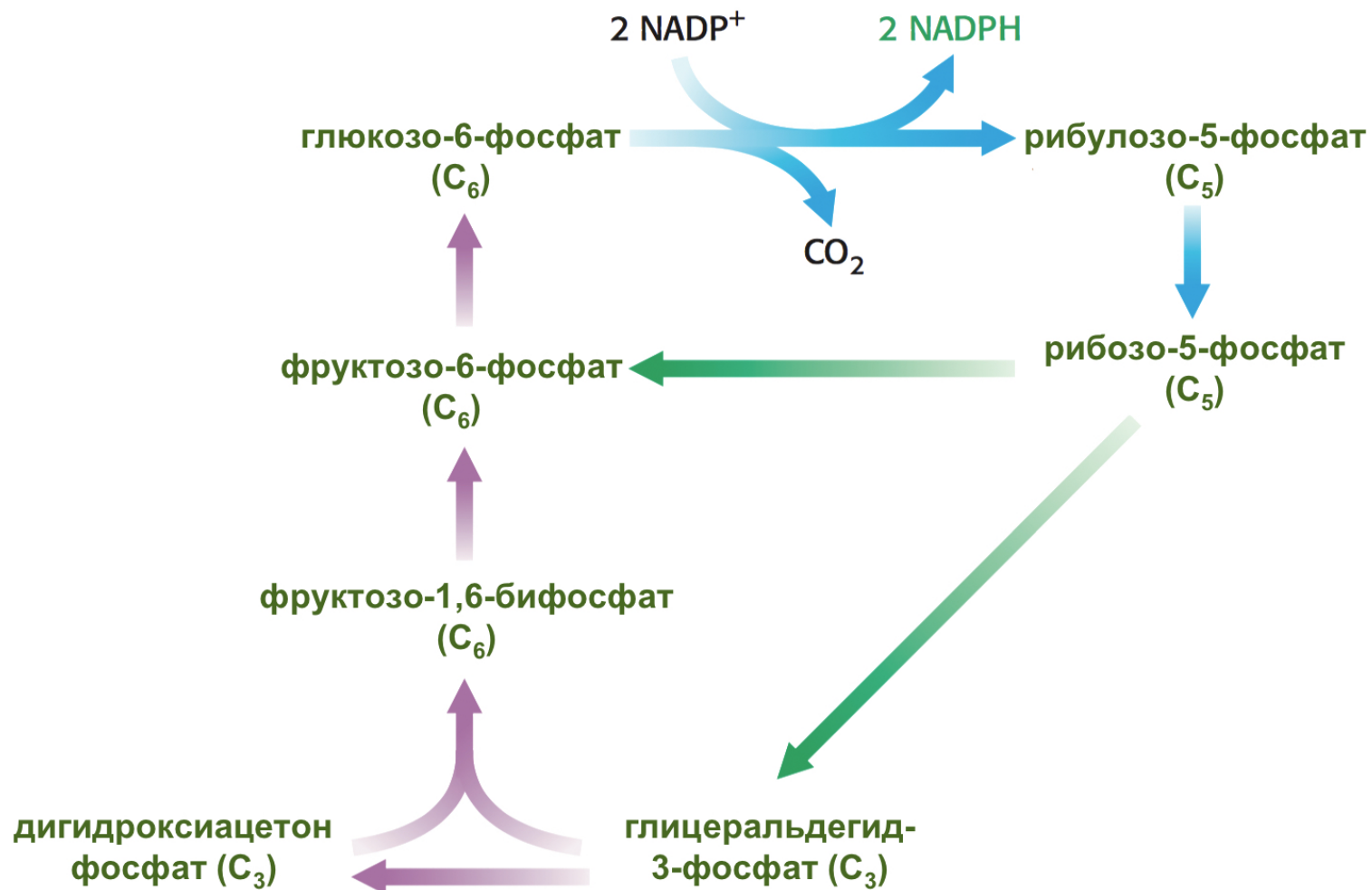
Координация пентозофосфатного пути

При высокой потребности в рибозо-5-фосфате:



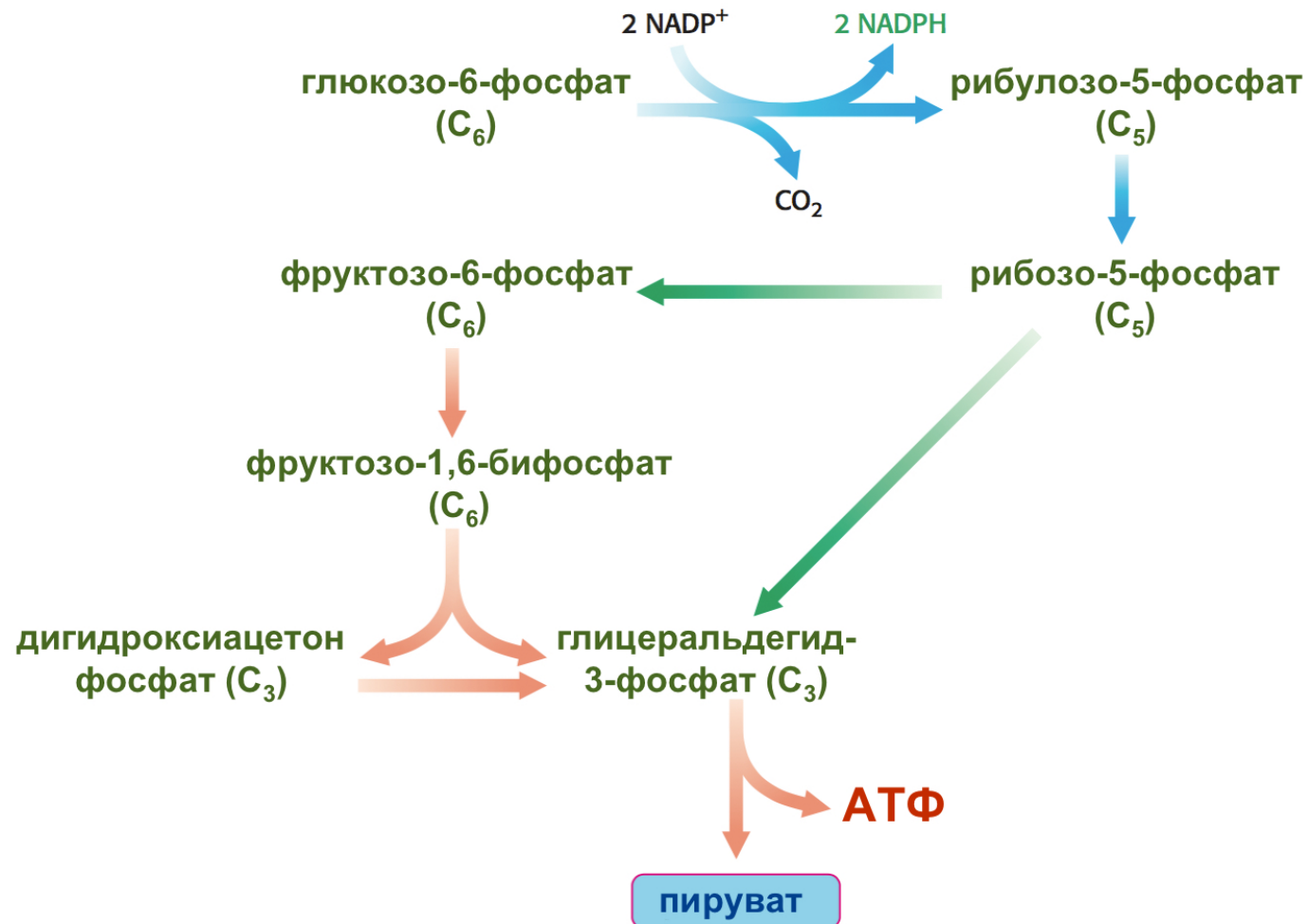
Координация пентозофосфатного пути

При высокой потребности в NADPH:

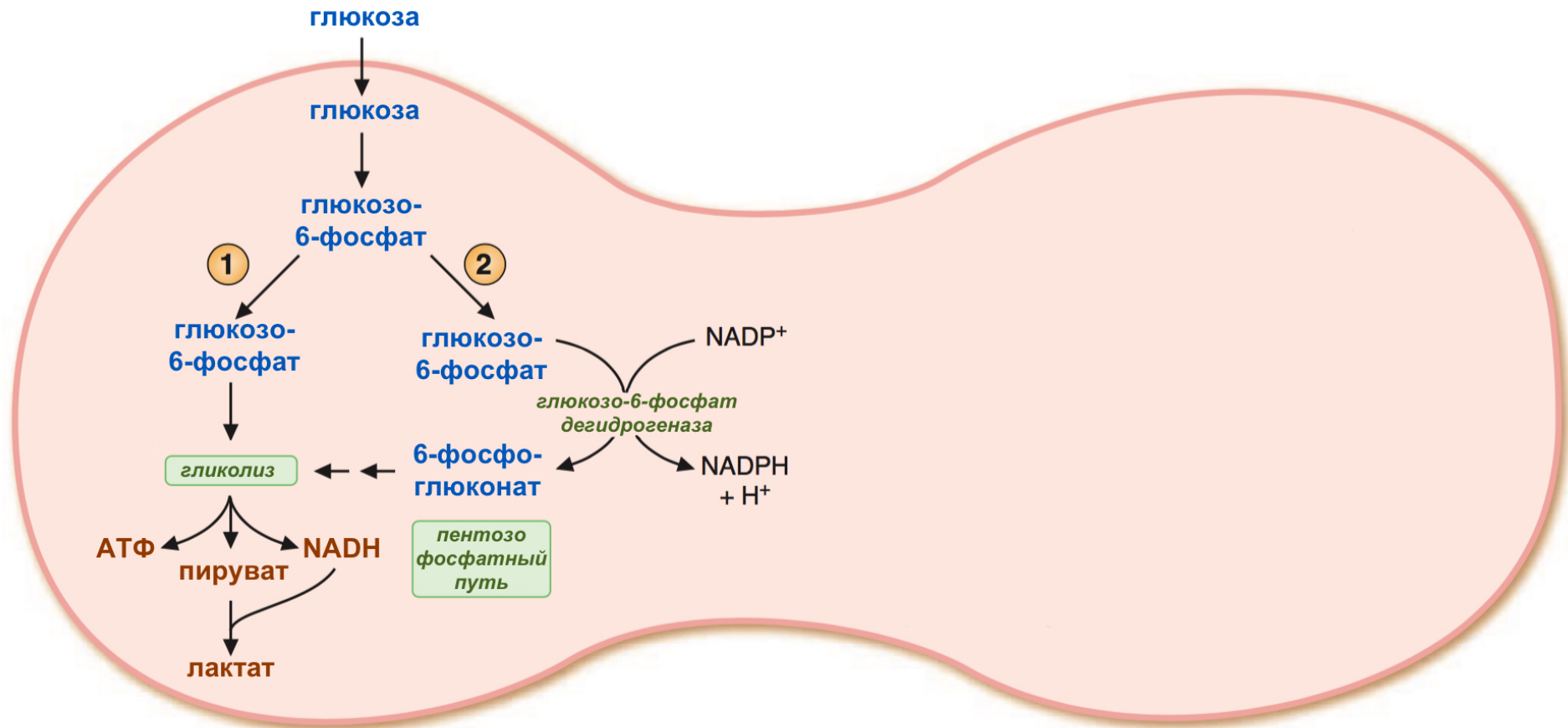


Координация пентозофосфатного пути

При сопоставимой потребности в NADPH и АТФ:

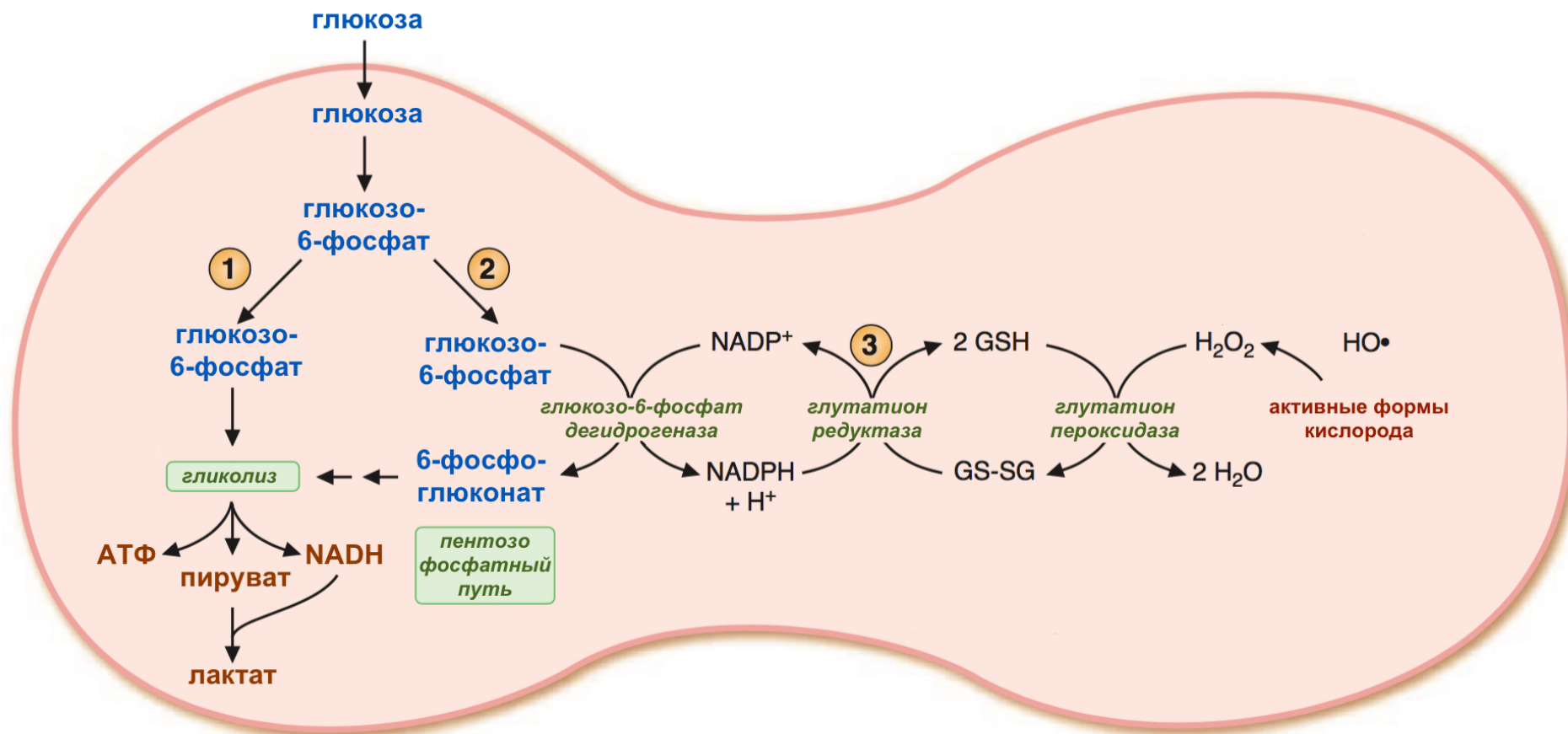


Метаболизм глюкозы в эритроцитах

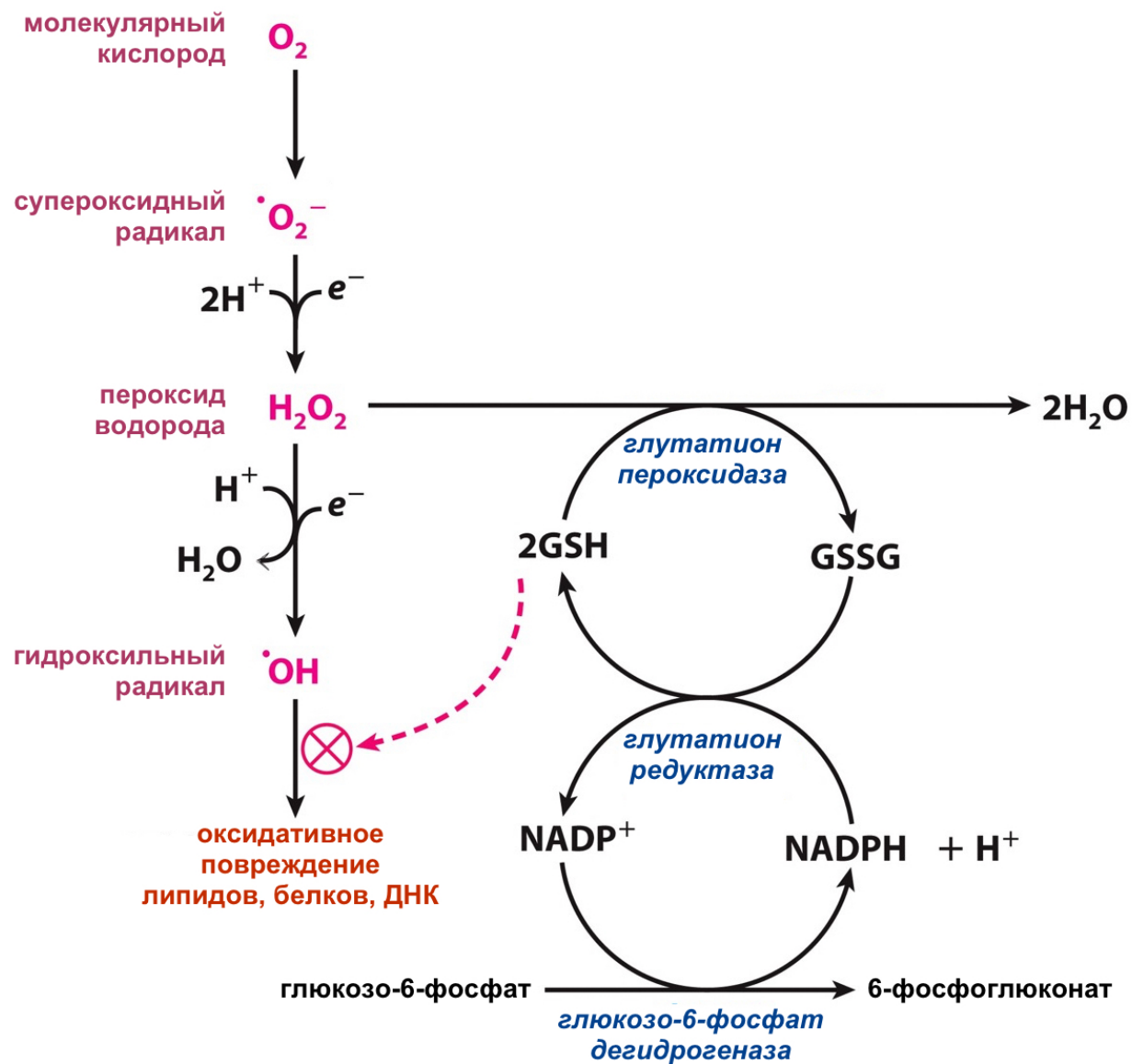


- Глюкоза поступает в эритроциты путём облегчённой диффузии с помощью ГЛЮТ-2.
- Около 90% поступающей глюкозы используется в анаэробном гликолизе, а остальные 10% - в пентозофосфатном пути.

Метаболизм глюкозы в эритроцитах

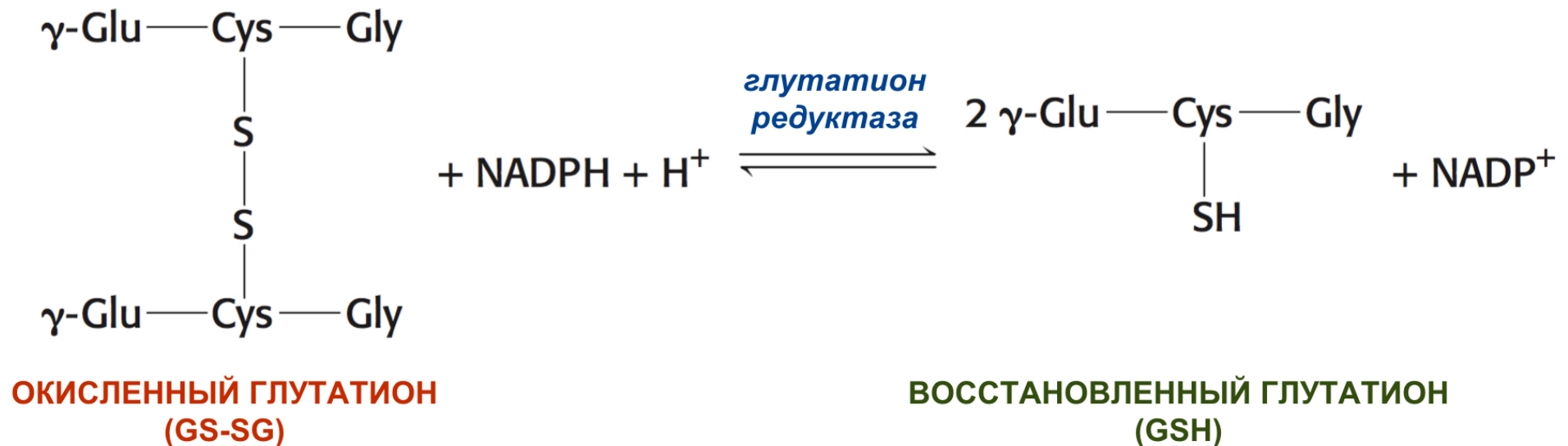


Активные формы кислорода (АФК)



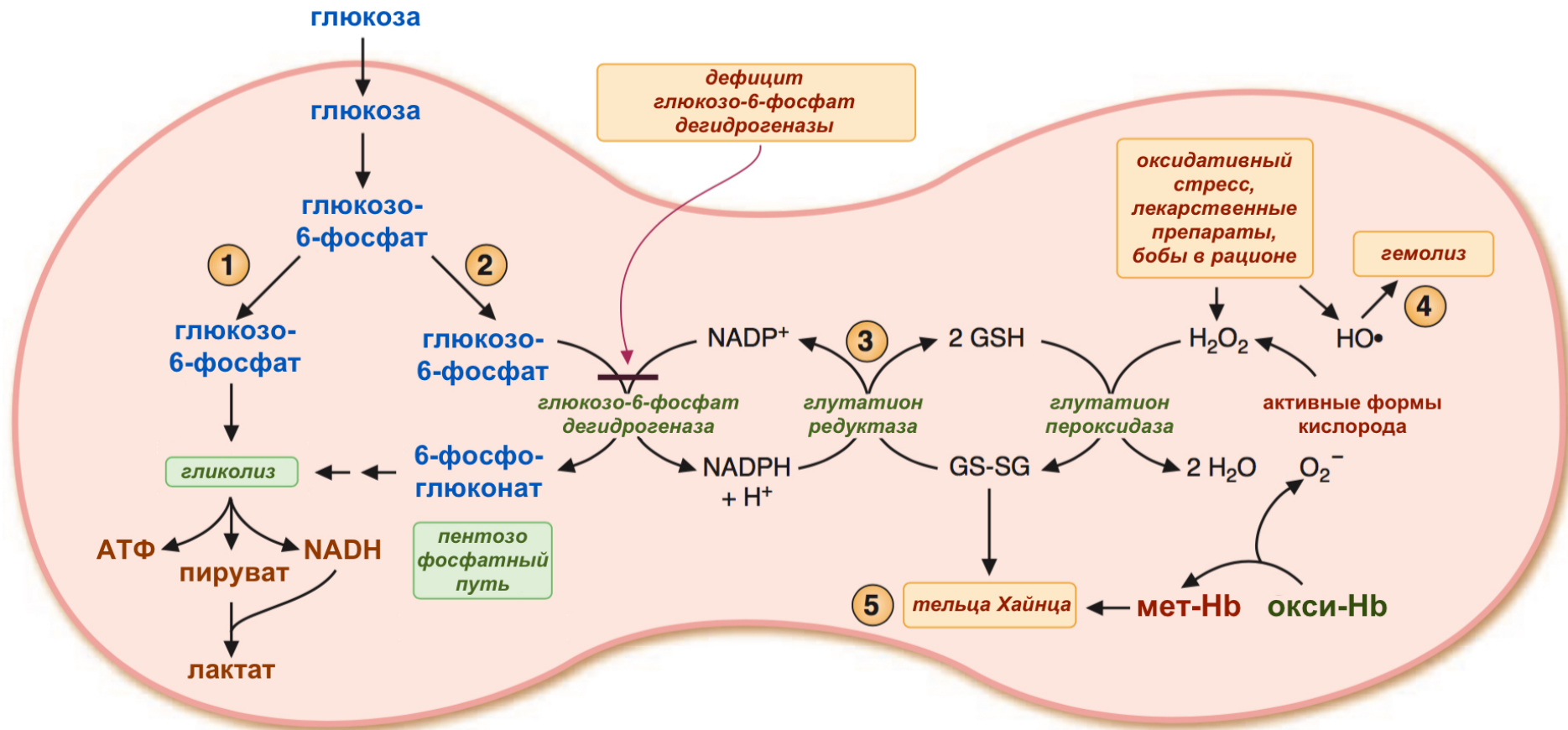
Метаболизм глюкозы в эритроцитах

Биологическая роль глутатиона



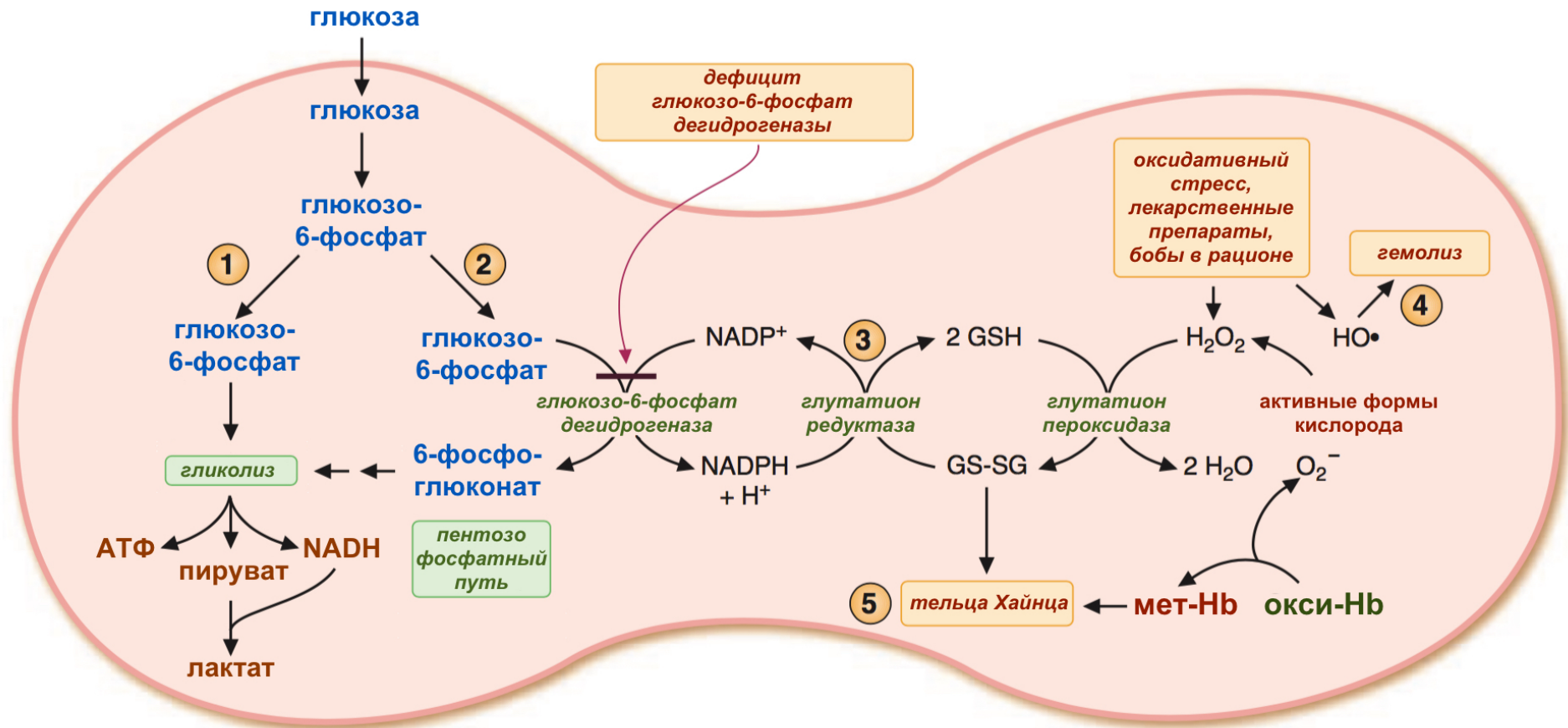
- Регенерацию восстановленного глутатиона обеспечивает **глутатионредуктаза**, используя в качестве донора водорода NADPH.
- NADPH для этой реакции обеспечивают окислительные реакции пентозофосфатного пути.

Метаболизм глюкозы в эритроцитах



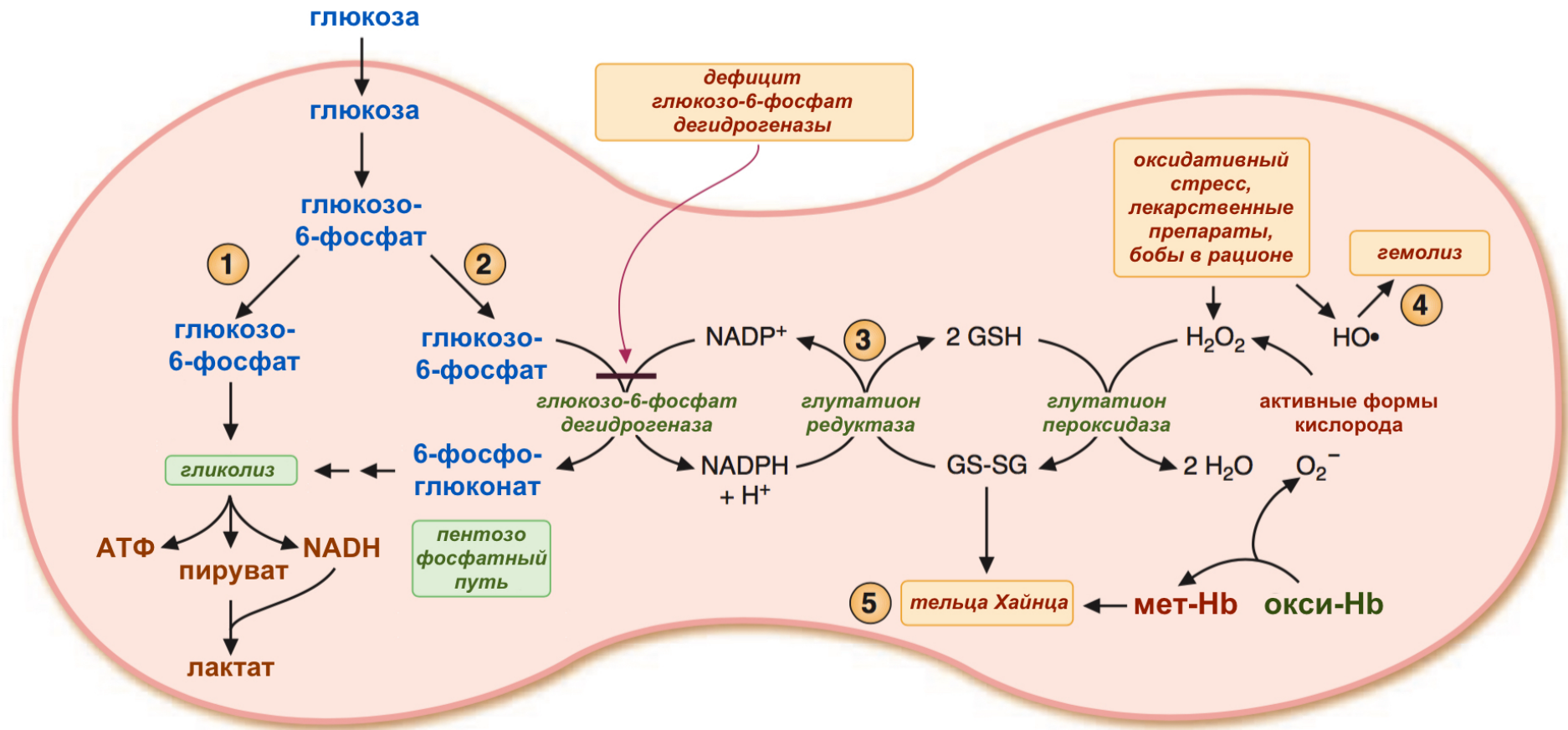
При генетическом дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы концентрация восстановленного NADPH уменьшается, в результате чего снижается концентрация восстановленного глутатиона, а в клетке увеличивается количество активных форм кислорода.

Метаболизм глюкозы в эритроцитах



В этом случае окисление SH-групп молекул гемоглобина в эритроцитах приводит к образованию перекрёстных дисульфидных связей и агрегации протомеров гемоглобина с формированием телец Хайнца.

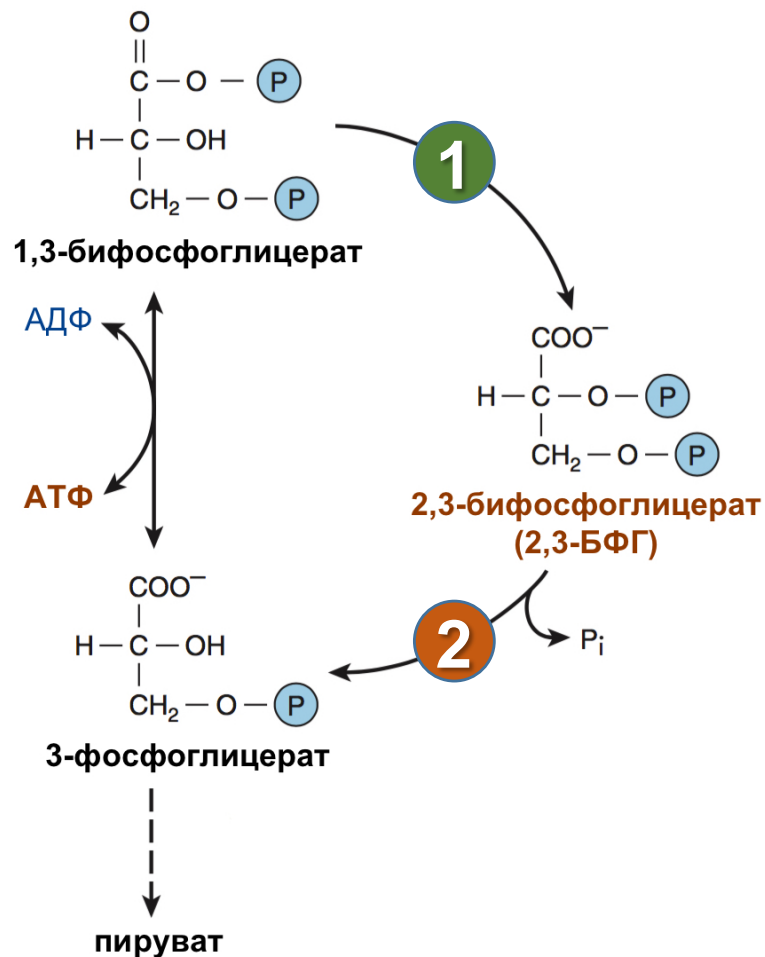
Метаболизм глюкозы в эритроцитах



В присутствии телец Хайнца пластичность мембраны нарушается, и она теряет способность к деформации при прохождении эритроцитов через капилляры. Это вызывает нарушение целостности мембраны, что приводит к гемолизу эритроцитов.

Метаболизм глюкозы в эритроцитах

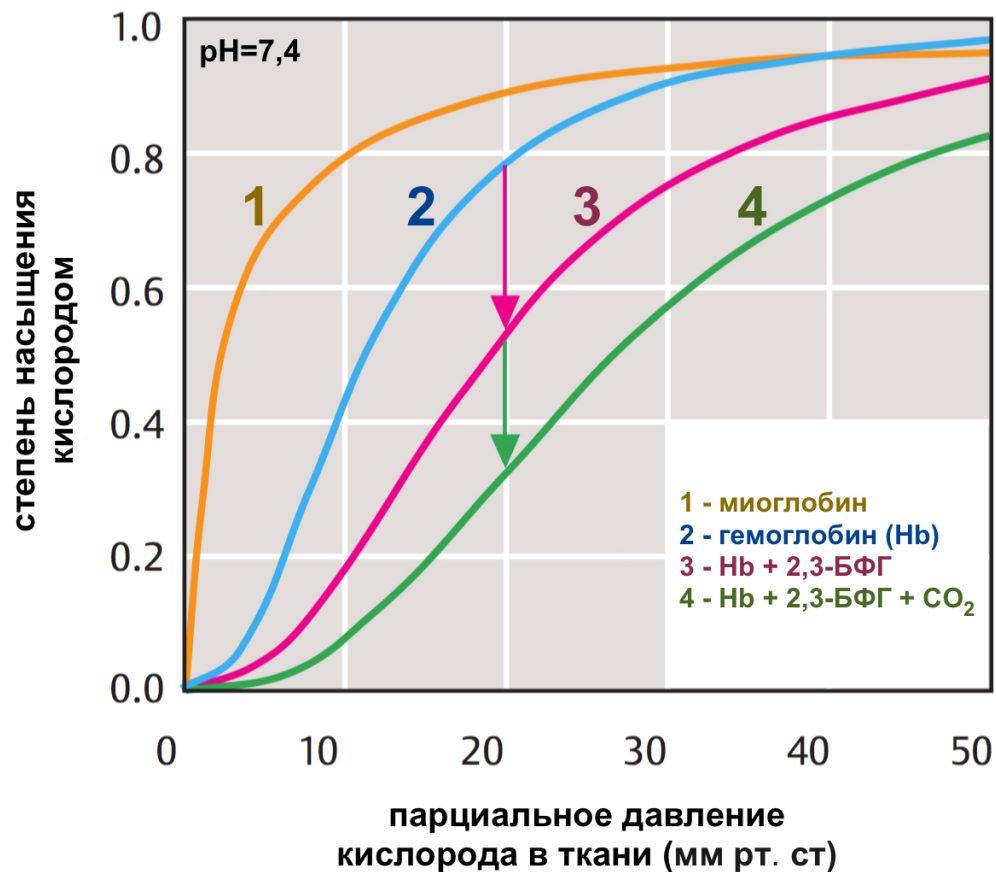
Образование 2,3-бисфосфоглицерата



- Анаэробный гликолиз в эритроцитах характеризуется наличием дополнительной промежуточной стадии образования 2,3-бисфосфоглицерата (2,3-БФГ).
- Синтез 2,3-БФГ катализирует фермент **бисфосфоглицератмутаза (1)**, который экспрессируется только в эритроцитах.
- Распад 2,3-БФГ происходит при участии бисфосфоглицератфосфатазы (2).

Метаболизм глюкозы в эритроцитах

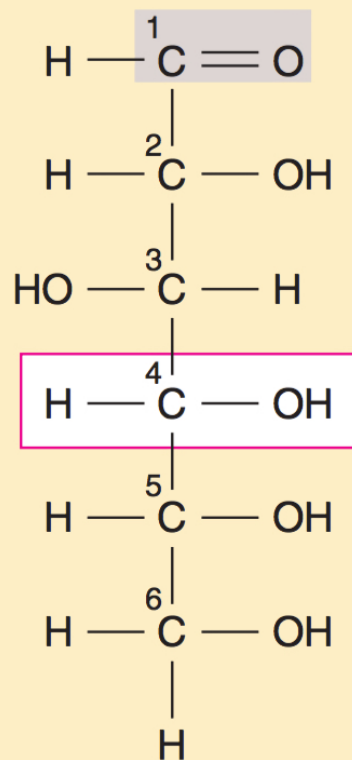
Биологическая роль 2,3-бисфосфолицерата



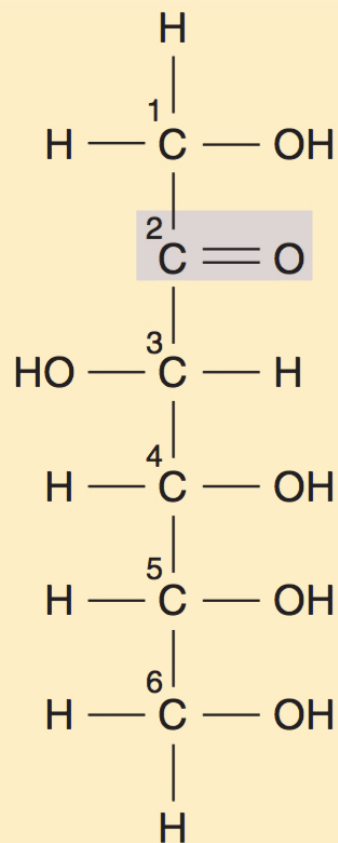
- **2,3-бисфосфолицерат (2,3-БФГ)** образуется в небольших количествах и является **аллостерическим регулятором гемоглобина**.
- **2,3-БФГ** снижает сродство гемоглобина к кислороду, облегчая его переход из эритроцитов в клетки органов и тканей.

Основные гексозы

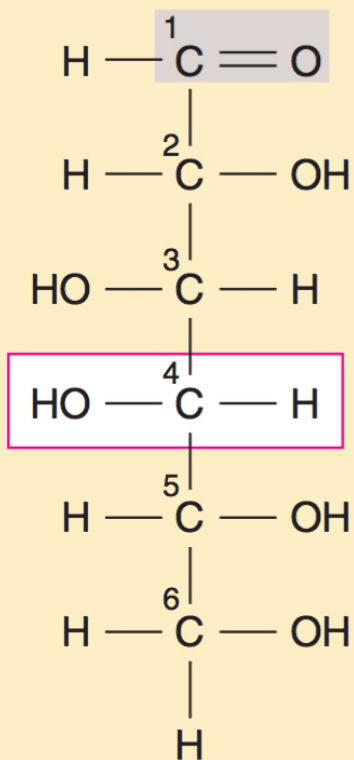
ГЕКСОЗЫ ($C_6H_{12}O_6$)



глюкоза
(альдоза)

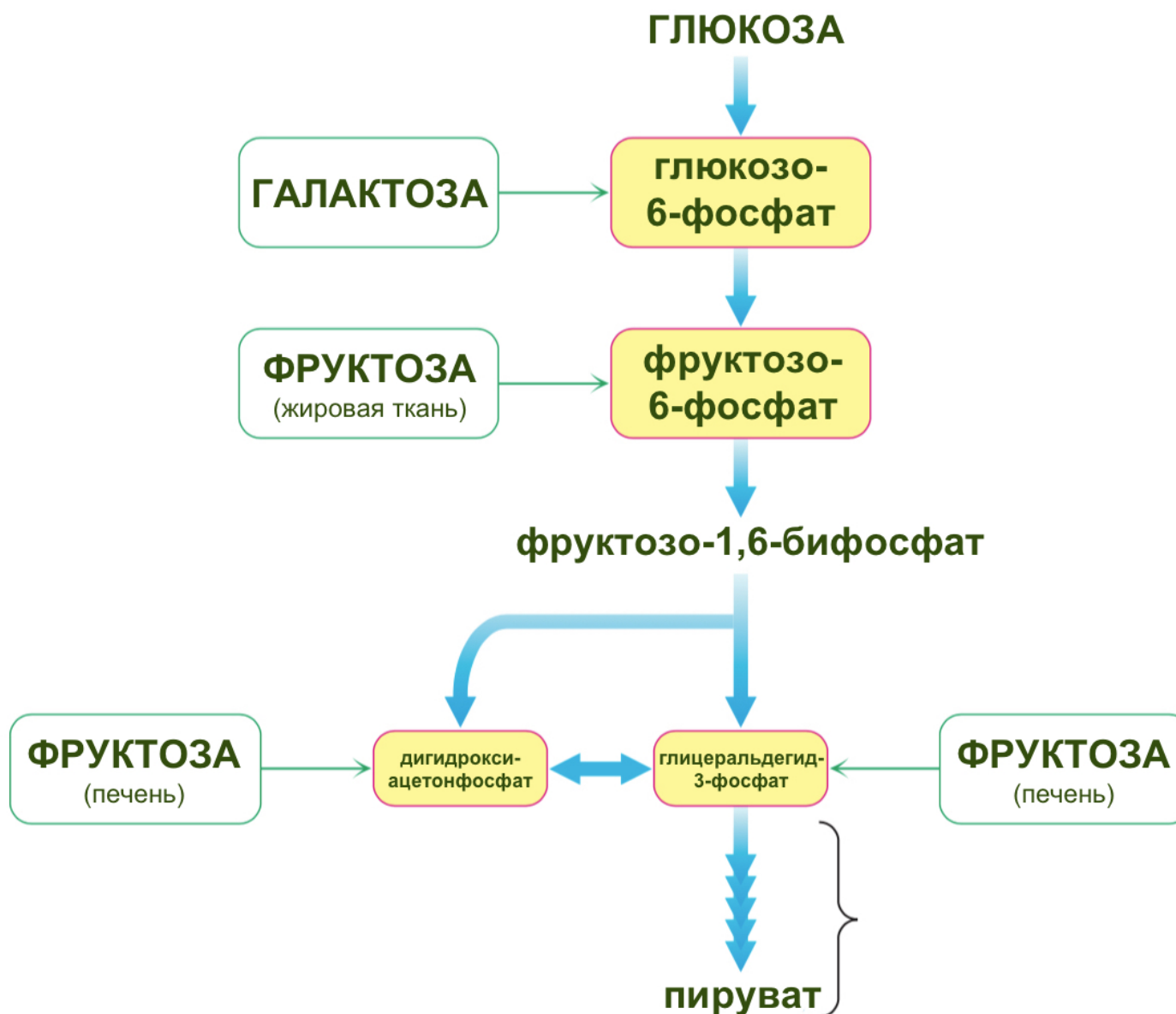


фруктоза
(кетоза)



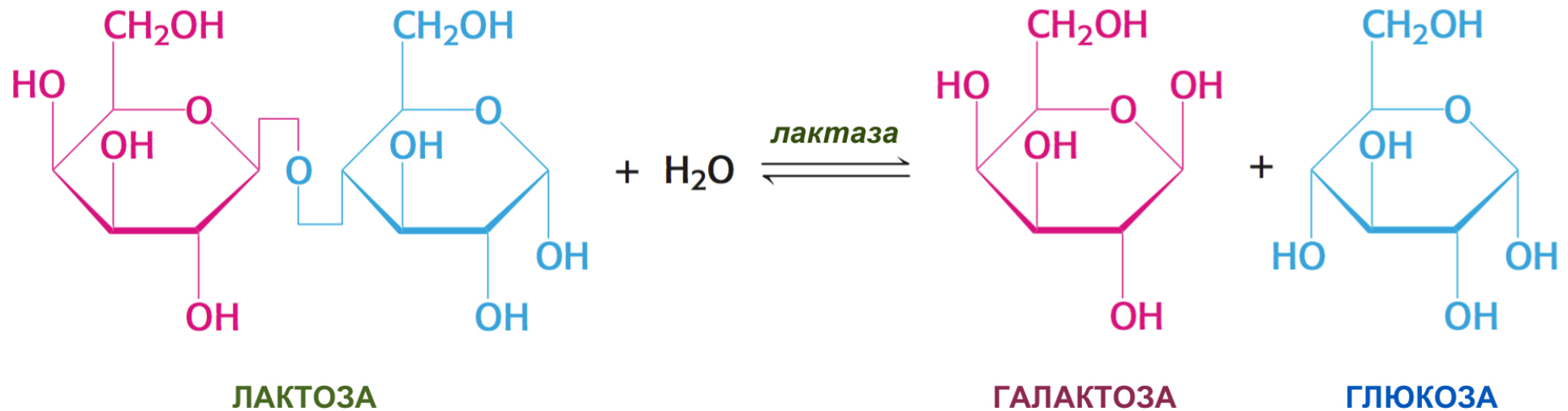
галактоза
(альдоза)

Включение гексоз в гликолиз

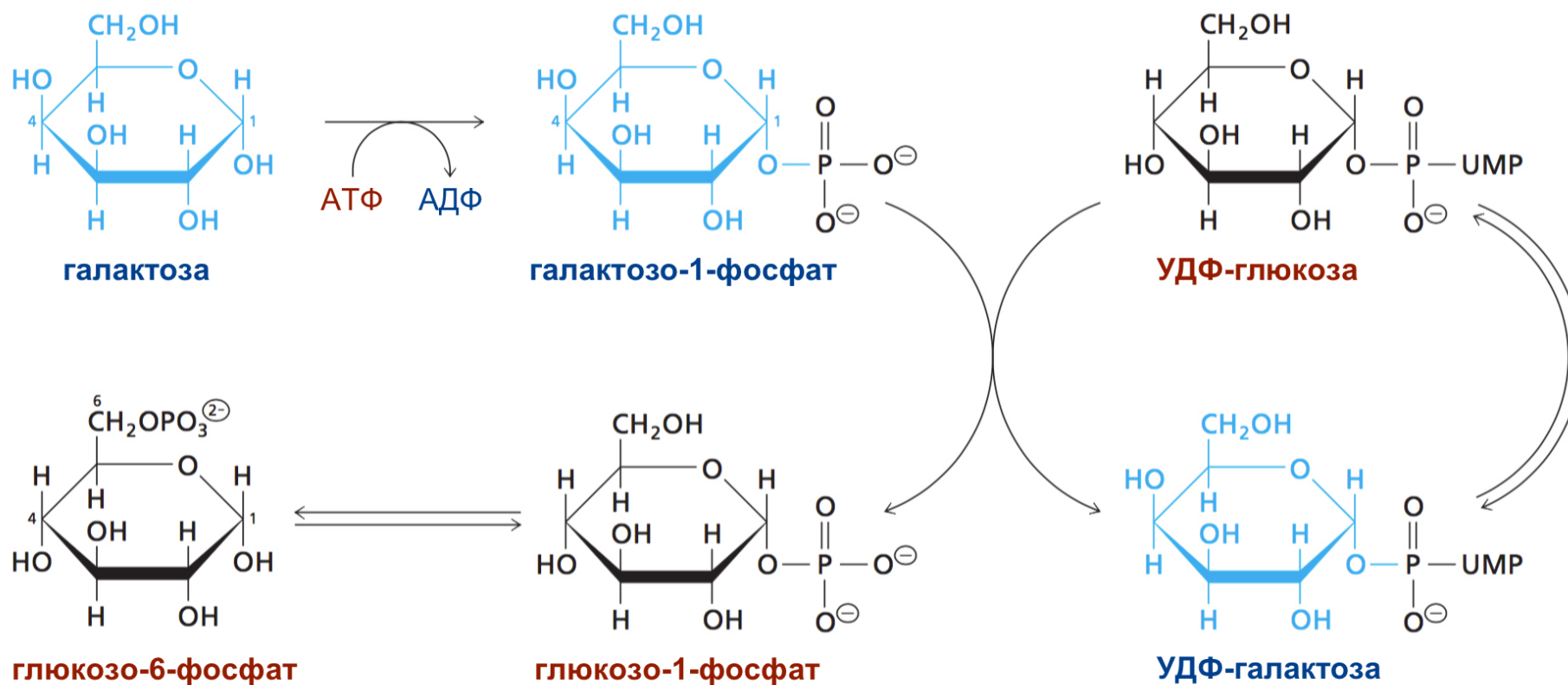


Метаболизм галактозы

Галактоза образуется в кишечнике в результате гидролиза дисахарида лактозы:

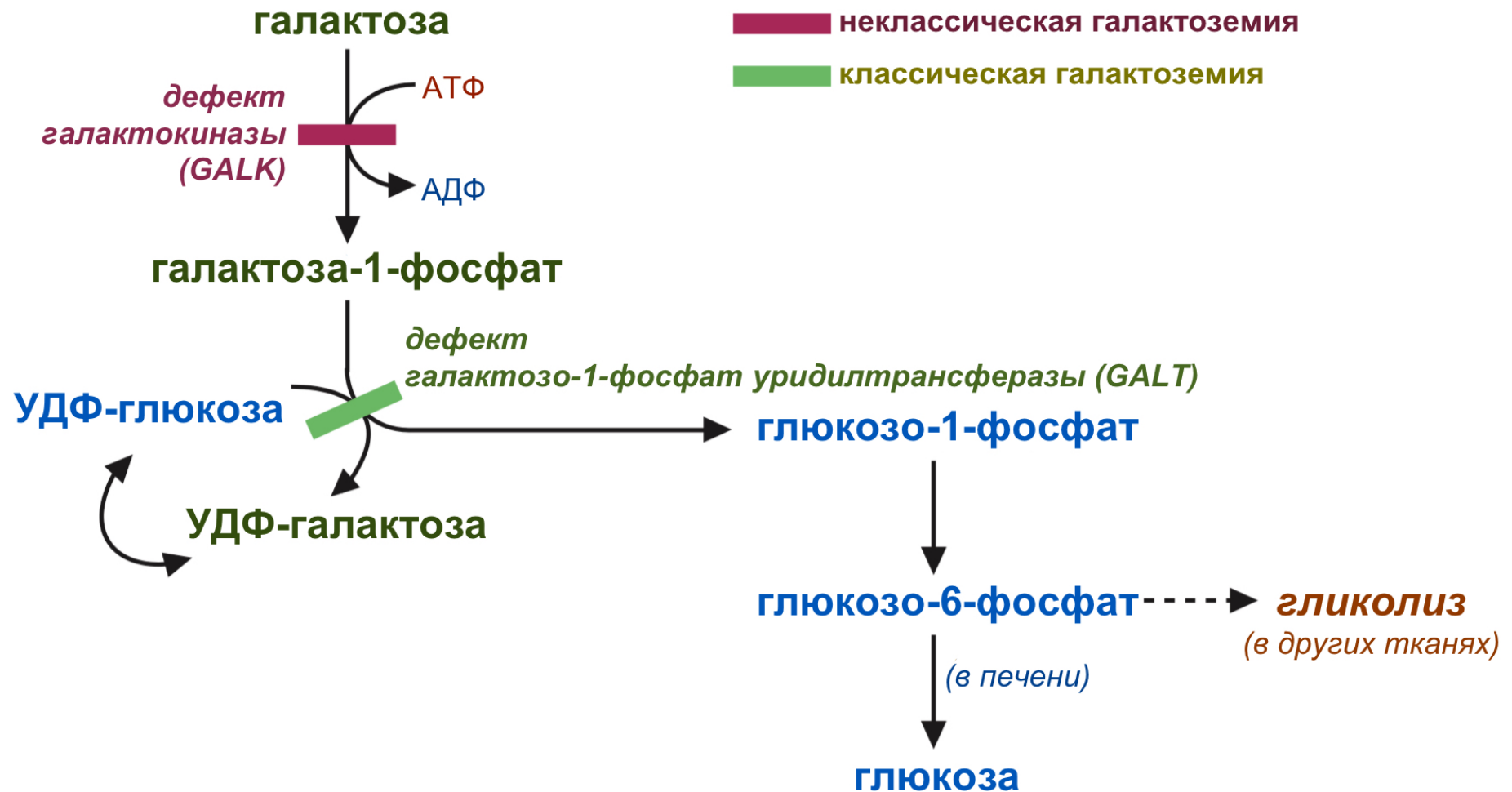


Метаболизм галактозы



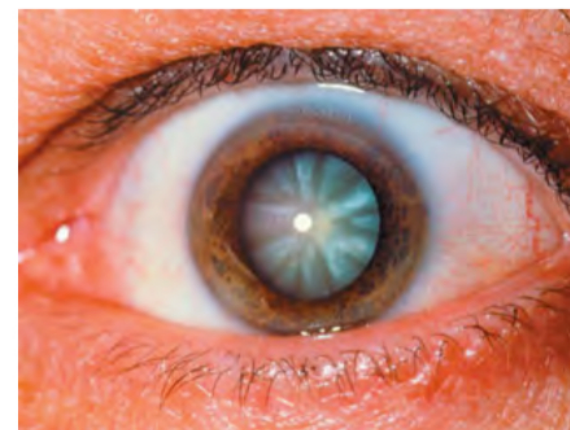
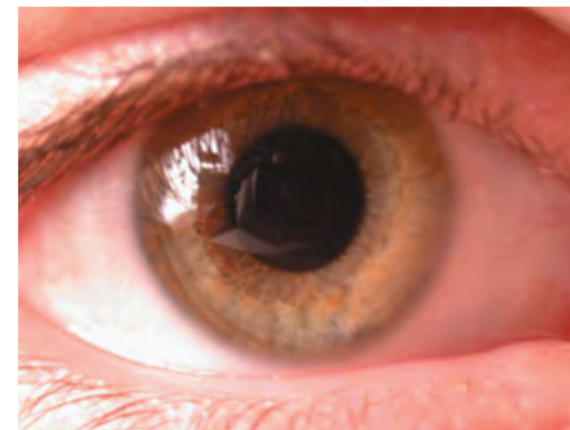
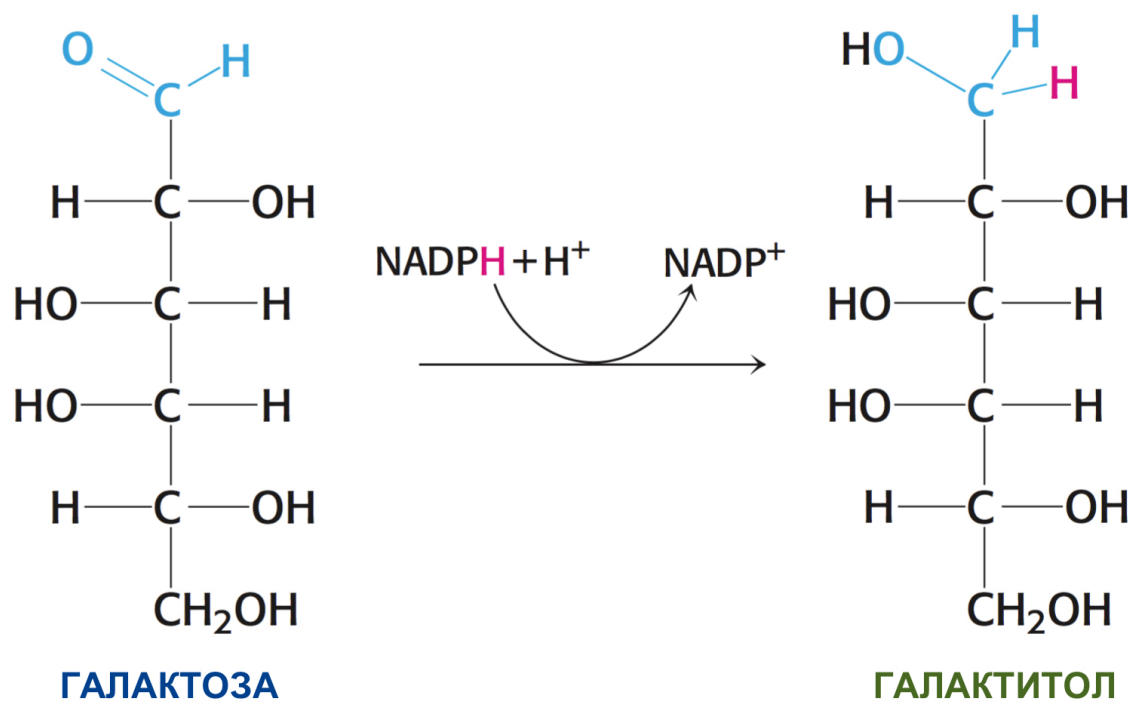
Нарушения метаболизма галактозы

Дефекты ферментов метаболизма галактозы



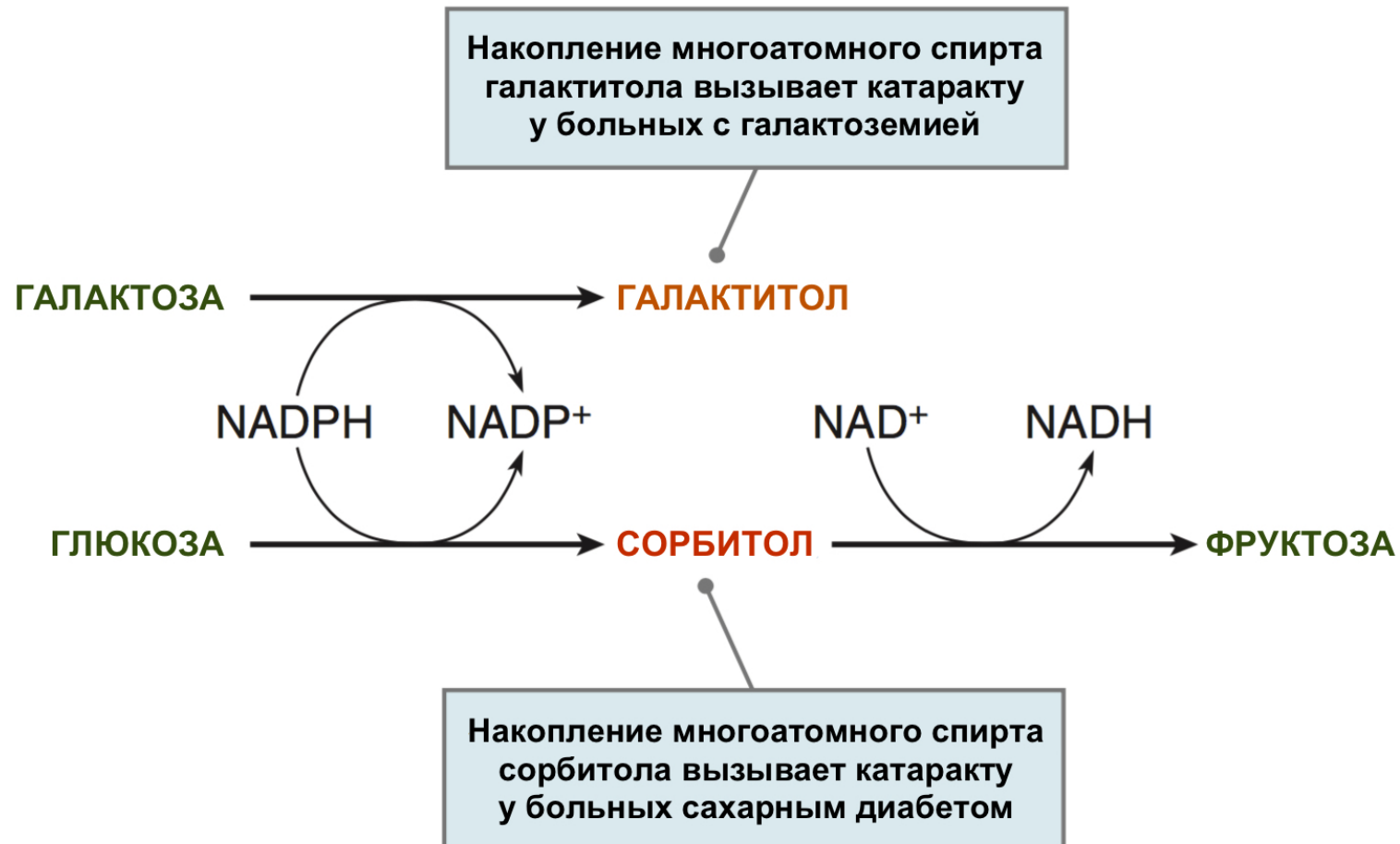
Нарушения метаболизма гексоз

Повышение образования многоатомных спиртов приводит к развитию катаракты:



Нарушения метаболизма гексоз

Повышение образования многоатомных спиртов приводит к развитию катаракты:



Нарушения метаболизма галактозы

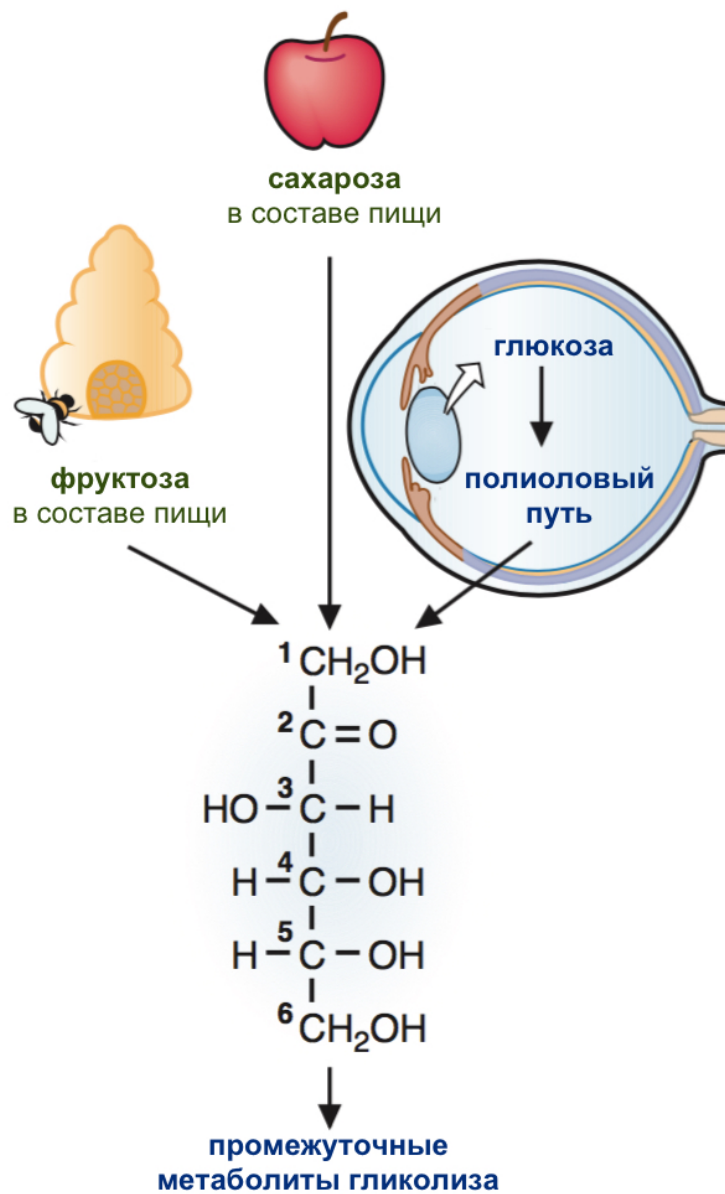
Галактоземия 2-го типа (неклассическая)

Механизм	<ul style="list-style-type: none">• дефект галактокиназы (GALK);
Лабораторные и клинические проявления	

Галактоземия 3-го типа

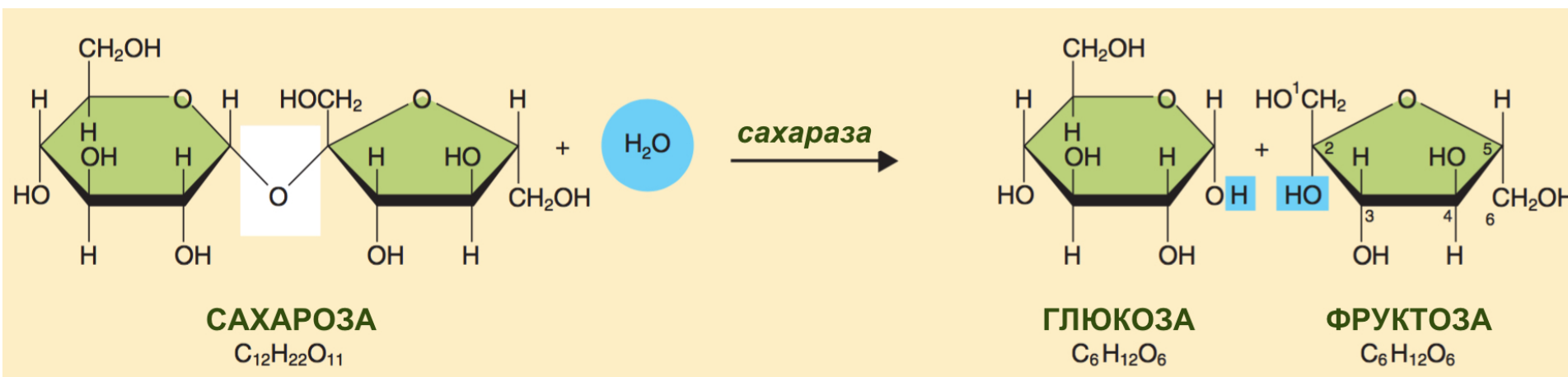
Механизм	<ul style="list-style-type: none">• дефект уридилдифосфат-4-эпимеразы (GALE);
Лабораторные и клинические проявления	

Метаболизм фруктозы

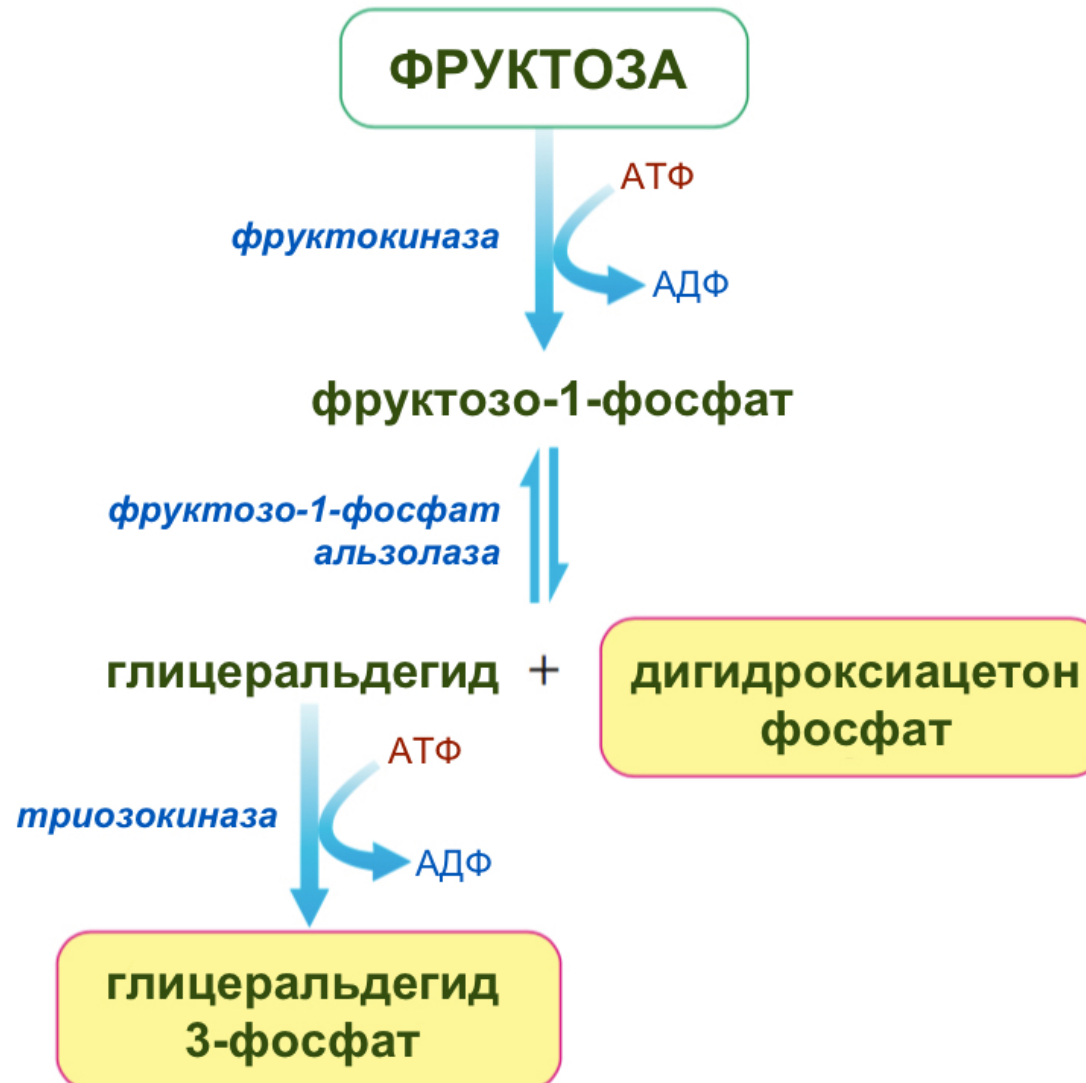


Метаболизм фруктозы

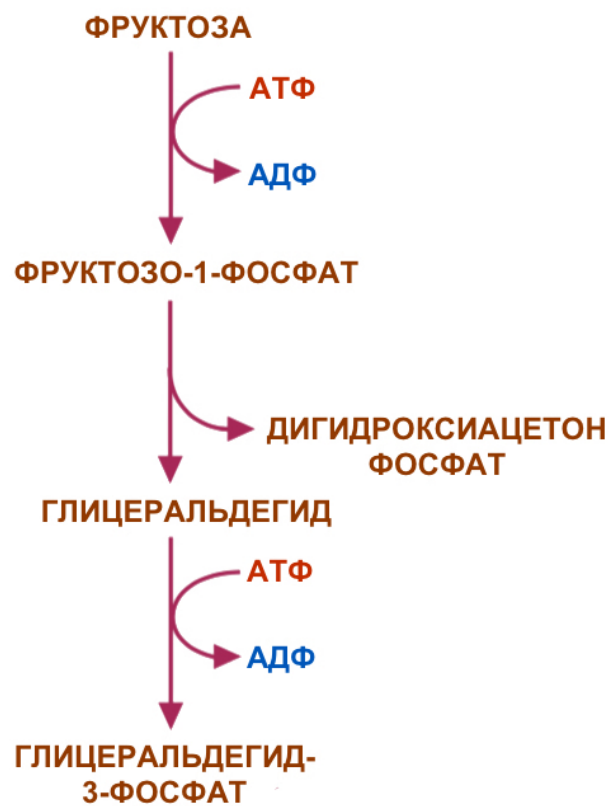
Гидролиз сахарозы в кишечнике



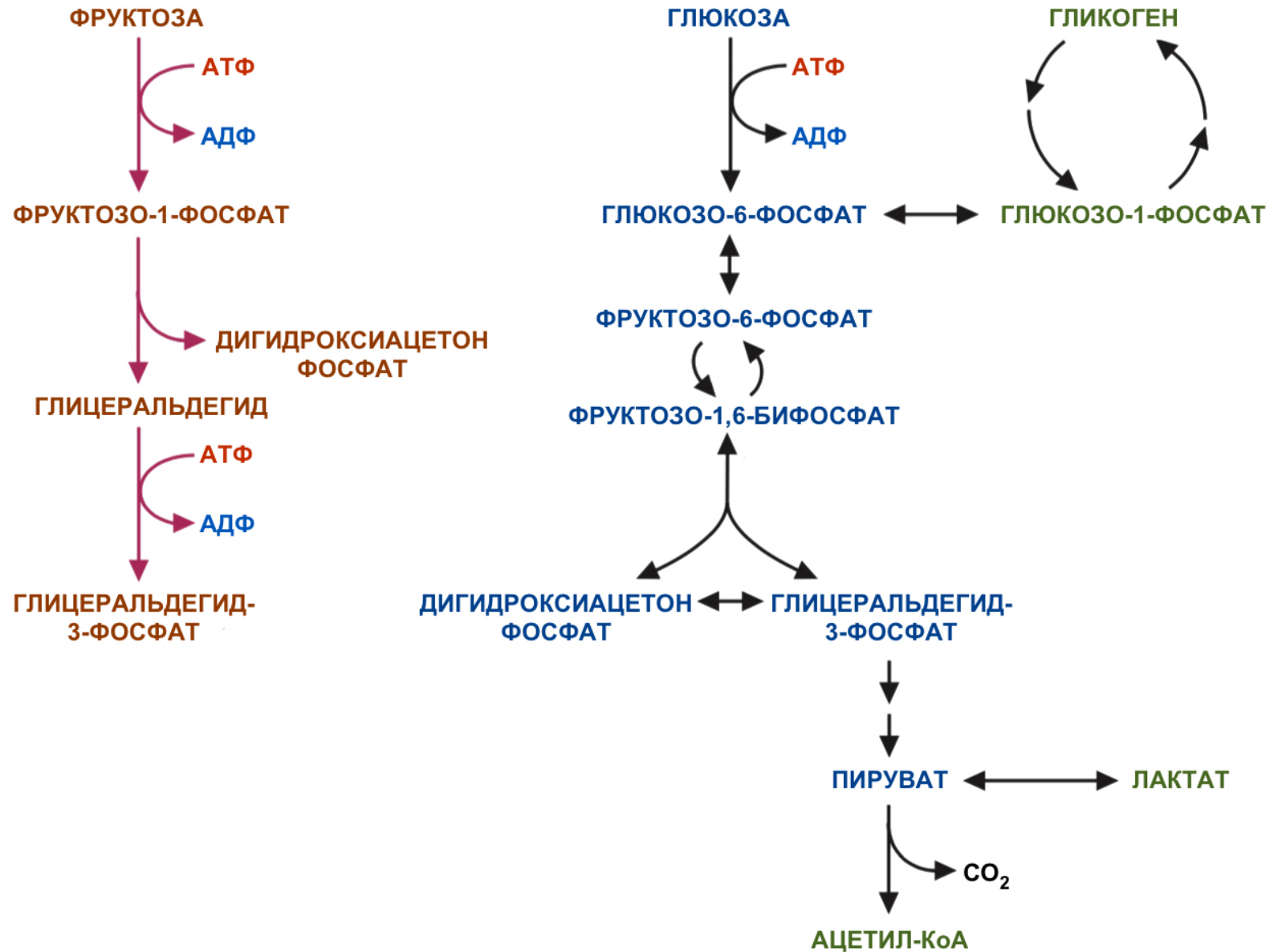
Метаболизм фруктозы



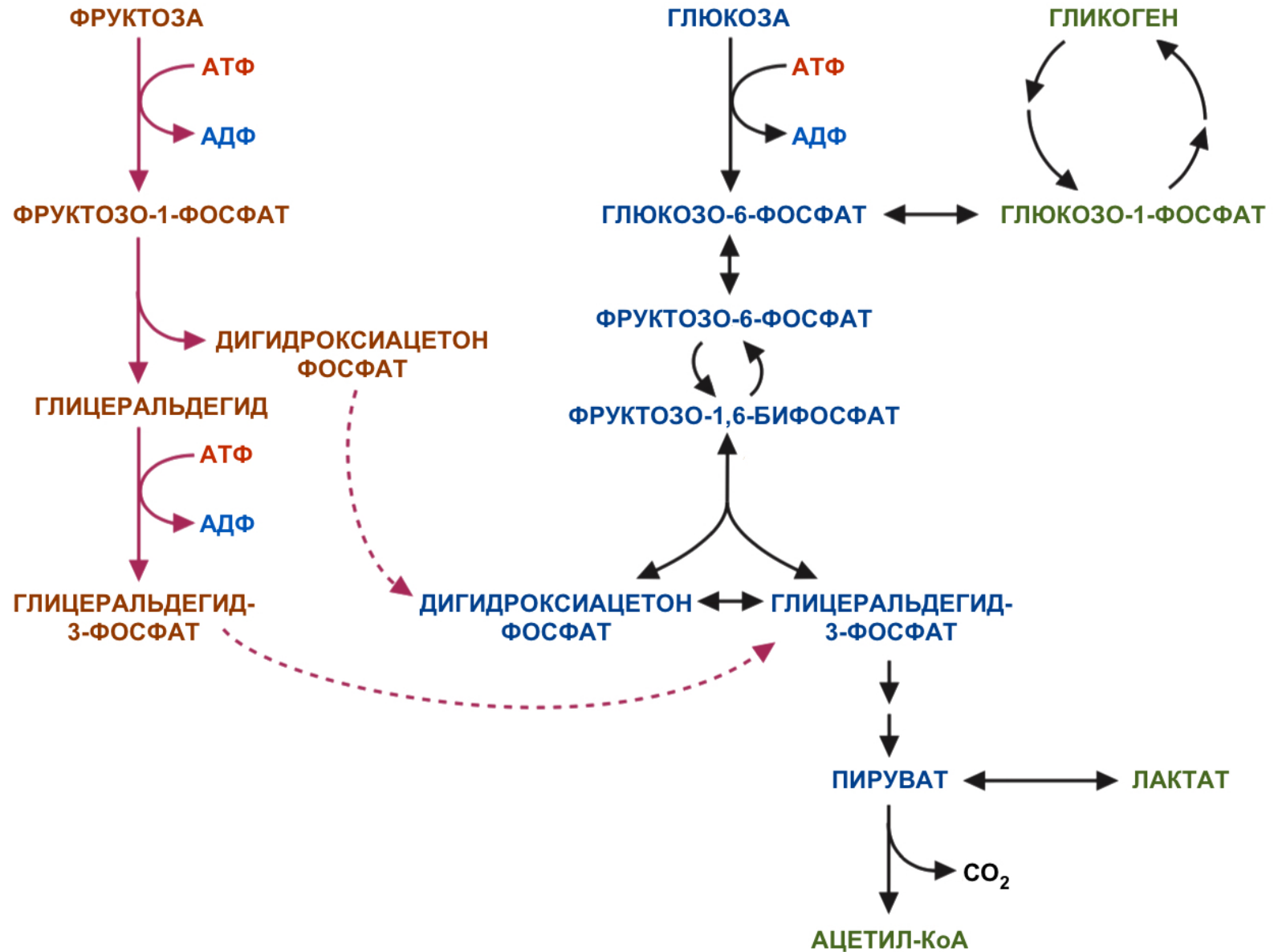
Метаболизм фруктозы и гликолиз



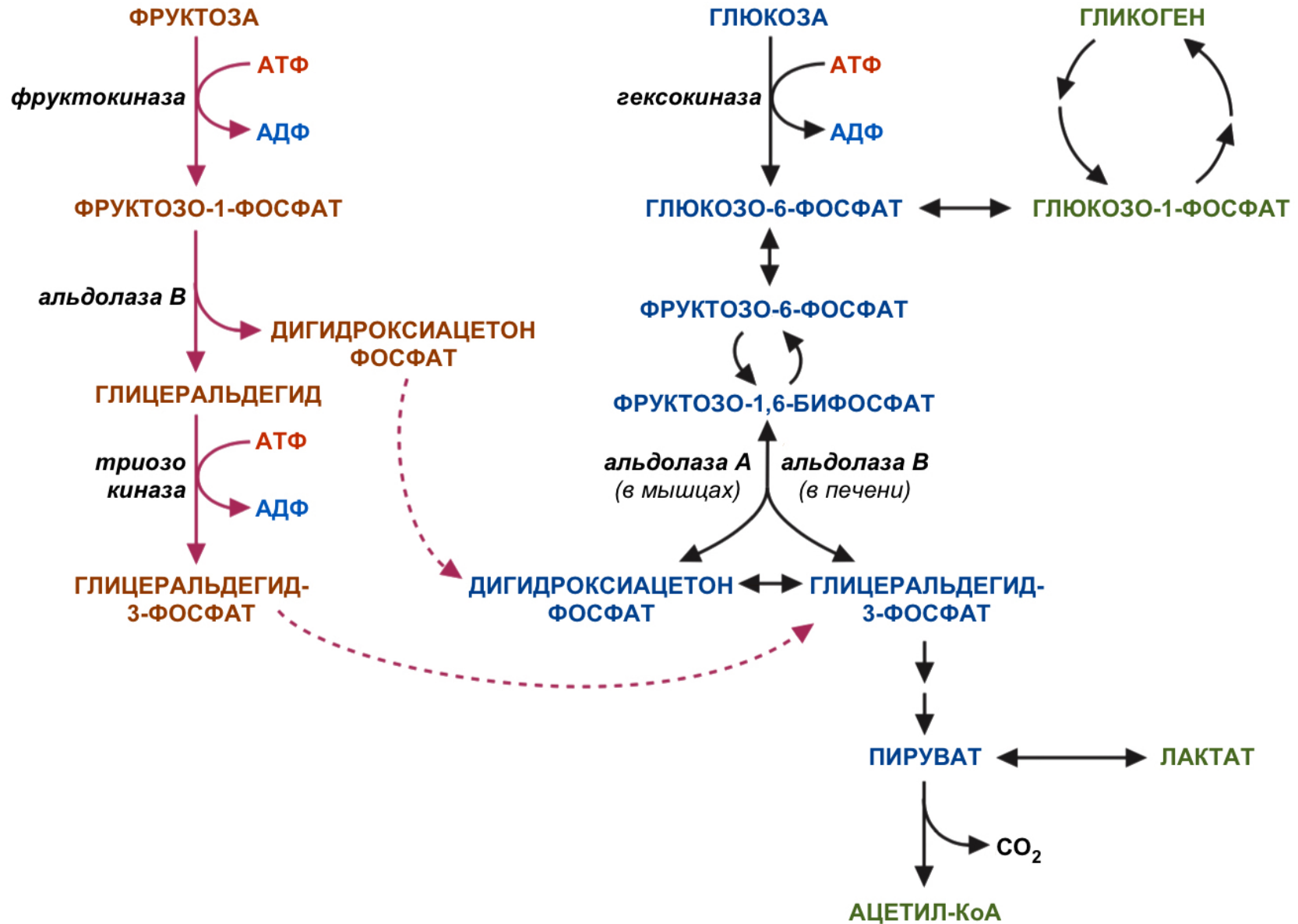
Метаболизм фруктозы и гликолиз



Метаболизм фруктозы и гликолиз



Метаболизм фруктозы и гликолиз



Нарушения метаболизма фруктозы

Доброкачественная эссенциальная фруктозурия

Механизм	<ul style="list-style-type: none">• недостаточность фруктокиназы;
Лабораторные проявления	<ul style="list-style-type: none">• фруктоземия – повышенное содержание фруктозы в крови;• фруктозурия – повышенное выведение фруктозы с мочой;
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none">• отсутствуют;
Частота встречаемости	<ul style="list-style-type: none">• 1:130 000.

Нарушения метаболизма фруктозы

Наследственная непереносимость фруктозы

Механизм	<ul style="list-style-type: none">• недостаточность фруктозо-1-фосфатаальдозазы;
Лабораторные проявления	<ul style="list-style-type: none">• гипогликемия как следствие замедления распада гликогена;• метаболический ацидоз как следствие повышенного распада жиров и жирных кислот с образованием кетоновых тел;• гипофосфатемия;• гиперурикемия как следствие повышенного распада адениловых нуклеотидов с образованием мочевой кислоты;
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none">• рвота, боли в животе;• судороги, кома;• подагра в молодом возрасте.

Включение гексоз в гликолиз: общая схема

