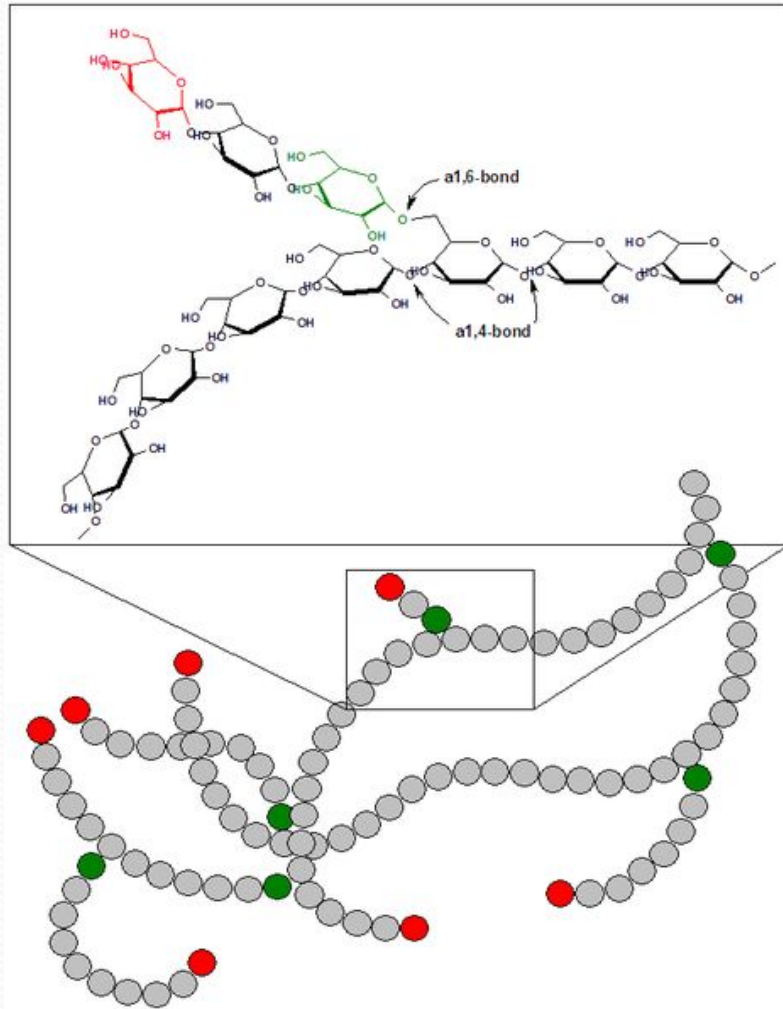


Биосинтез углеводов

Метаболизм гексоз

Основное определение



Гликоген является запасной формой углеводов в организме животных. Синтезируется главным образом в печени и составляет до 6 % от массы печени, в скелетных мышцах его количество не превышает 1 %. Как и любой анаболический процесс, синтез гликогена является эндергоническим.

Фосфорилирование глюкозы



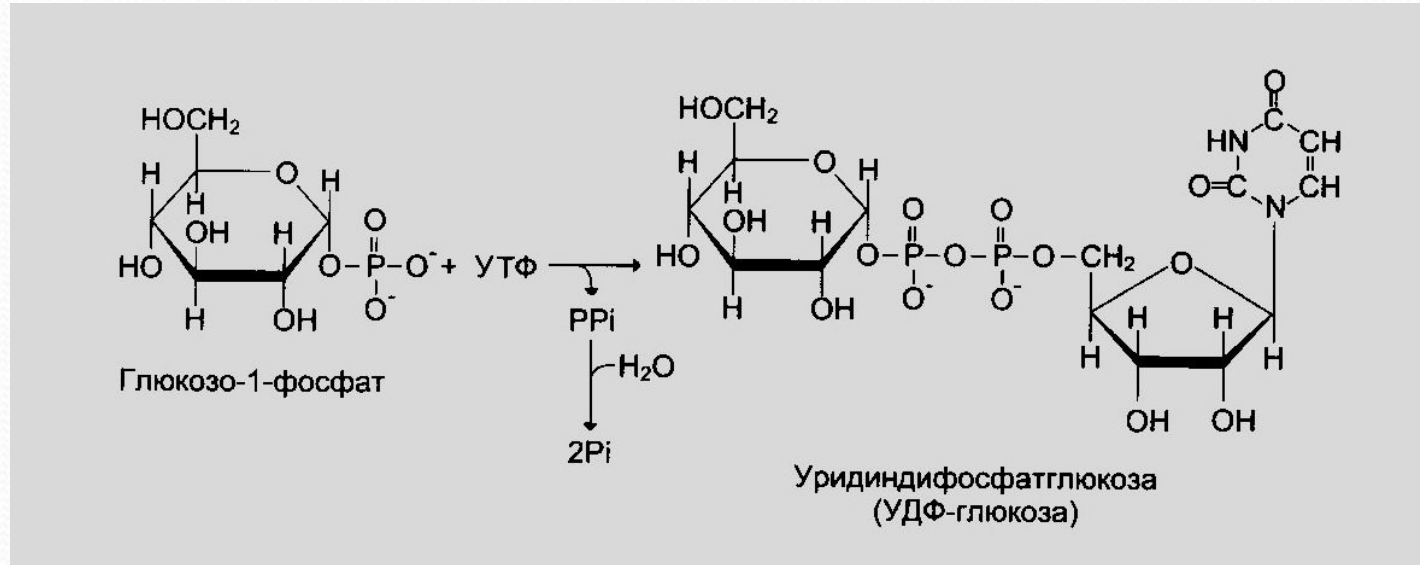
Синтез гликогена начинается с затраты молекулы АТФ для фосфорилирования глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата. Фосфорилирование свободной глюкозы в мышцах идет при участии фермента гексокиназы, а в печени – глюкокиназы.

Изомеризация глюкозо-6-фосфата в глюкозо-1-фосфат

Следующая реакция изомеризации глюкозо-6-фосфата в глюкозо-1-фосфат катализируется ферментом фосфоглюкомутазой. Именно в таком виде глюкоза вовлекается в дальнейший синтез гликогена.

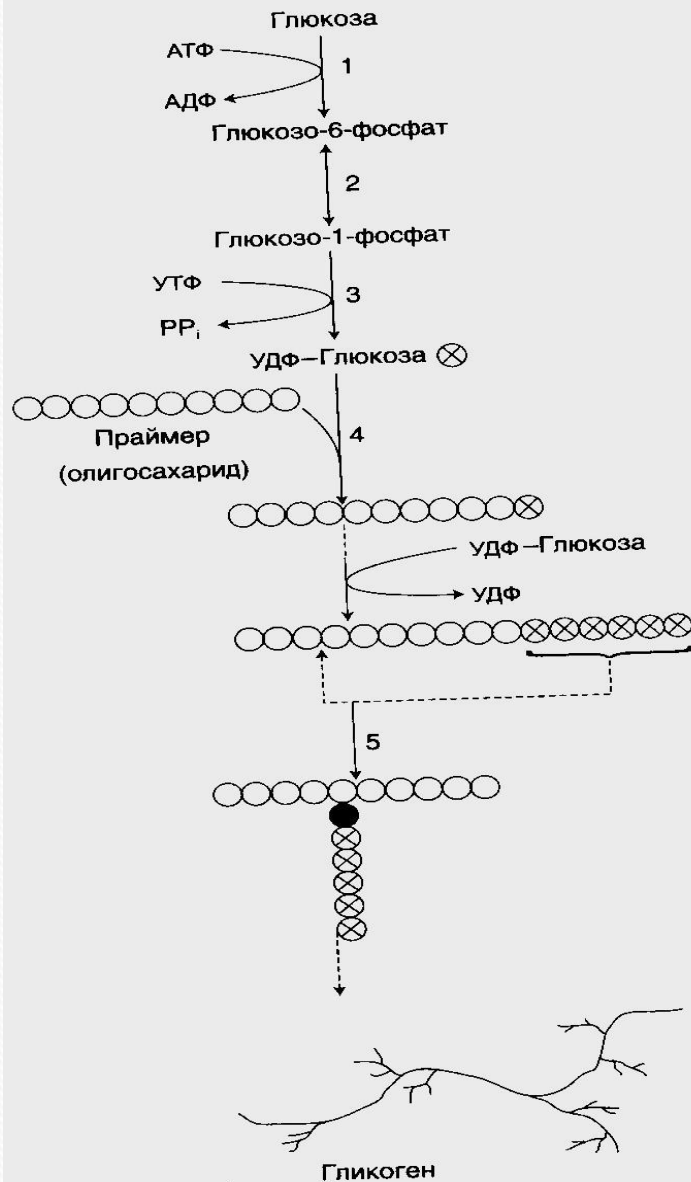


Образование УДФ-глюкозы



В силу обратимости фосфоглюкомутазной реакции и чтобы синтез гликогена была термодинамически необратим, необходима дополнительная стадия образования уридиндифосфатглюкозы из УДФ и глюкозо-1-фосфата под контролем фермента УДФ-глюкопирофосфорилазы. Реакция сдвинута вправо, так как образовавшийся в ходе реакции пирофосфат очень быстро расщепляется пирофосфатазой на две молекулы фосфата. Образование УДФ-глюкозы обеспечивает невозможность протекания распада гликогена путем обратных реакций синтеза этого гомополисахарида.

Схема синтеза гликогена



Перенос глюкозидного остатка, входящего в состав УДФ-глюкозы, идет на гликозидную затравку (праймер) гликогена. В результате образуется α -(1-4)-гликозидная связь между первым атомом углерода, добавляемого остатка глюкозы и 4-гидроксильной группой остатка глюкозы в молекуле гликогена, реакция катализируется ферментом гликогенсинтазой. Глюкозидные остатки переносятся гликогенсинтазой на нередуцирующий конец олигосахарида. Образование α -1-6-связей происходит в точке ветвления по одной на каждые 8–12 остатков глюкозы, соединенных α -1-4-связями, при участии амило-1,4-1,6-глюкозилтрансферазы. Этот фермент отщепляет фрагмент из 6–7 остатков линейного участка цепи 1,4 гликана и переносит его на ту же самую или другую цепь, но в положение 6 с образованием α -1,6-гликозидной связи.

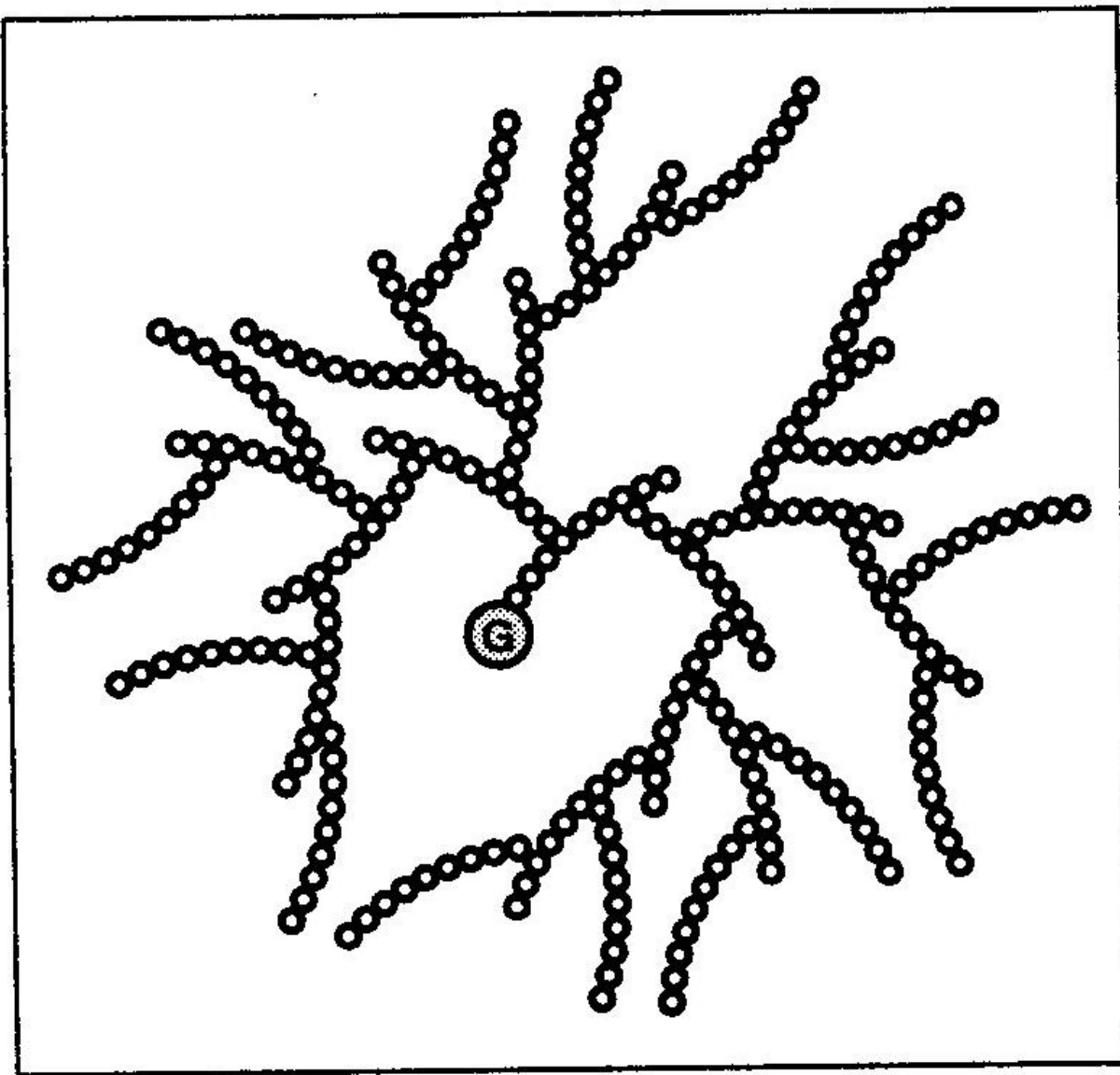


Рис. 15.3. Поперечный срез молекулы гликогена. Буквой G обозначен гликогенин



Инициация синтеза гликогена гликогенином

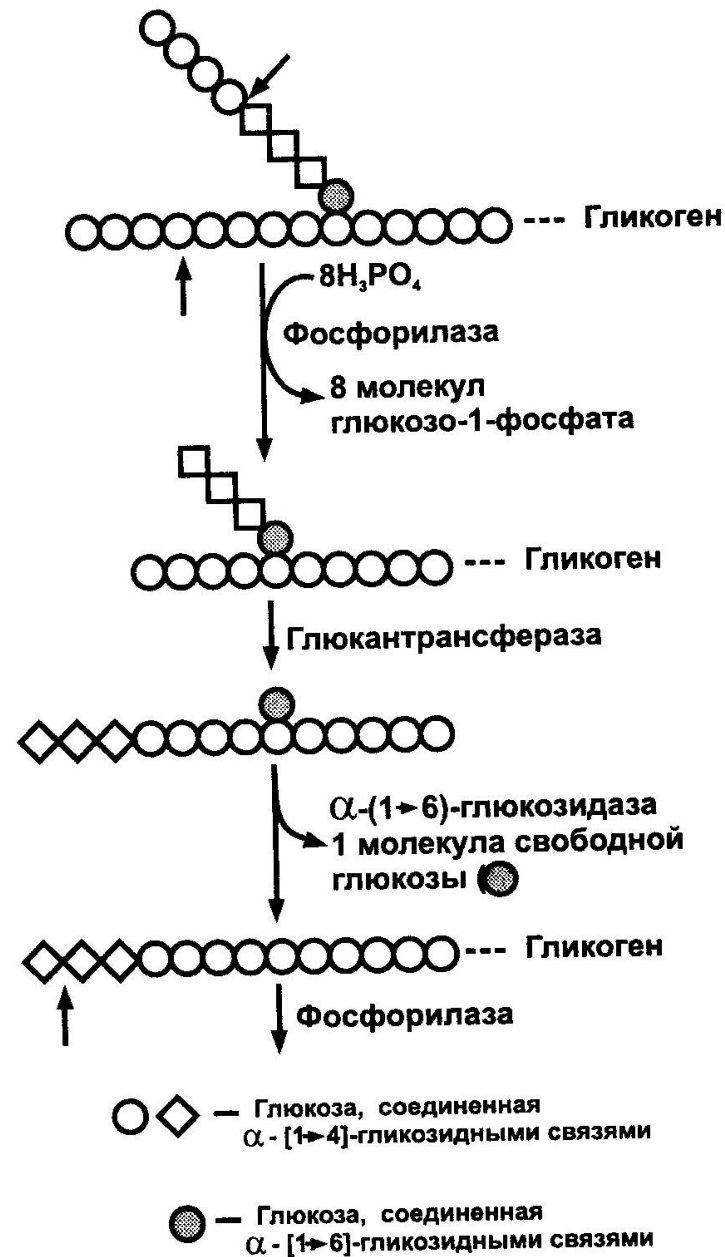


Рис. 15.5. Расщепление гликогена (В.П. Комов, В.Н. Шведова, 2004).

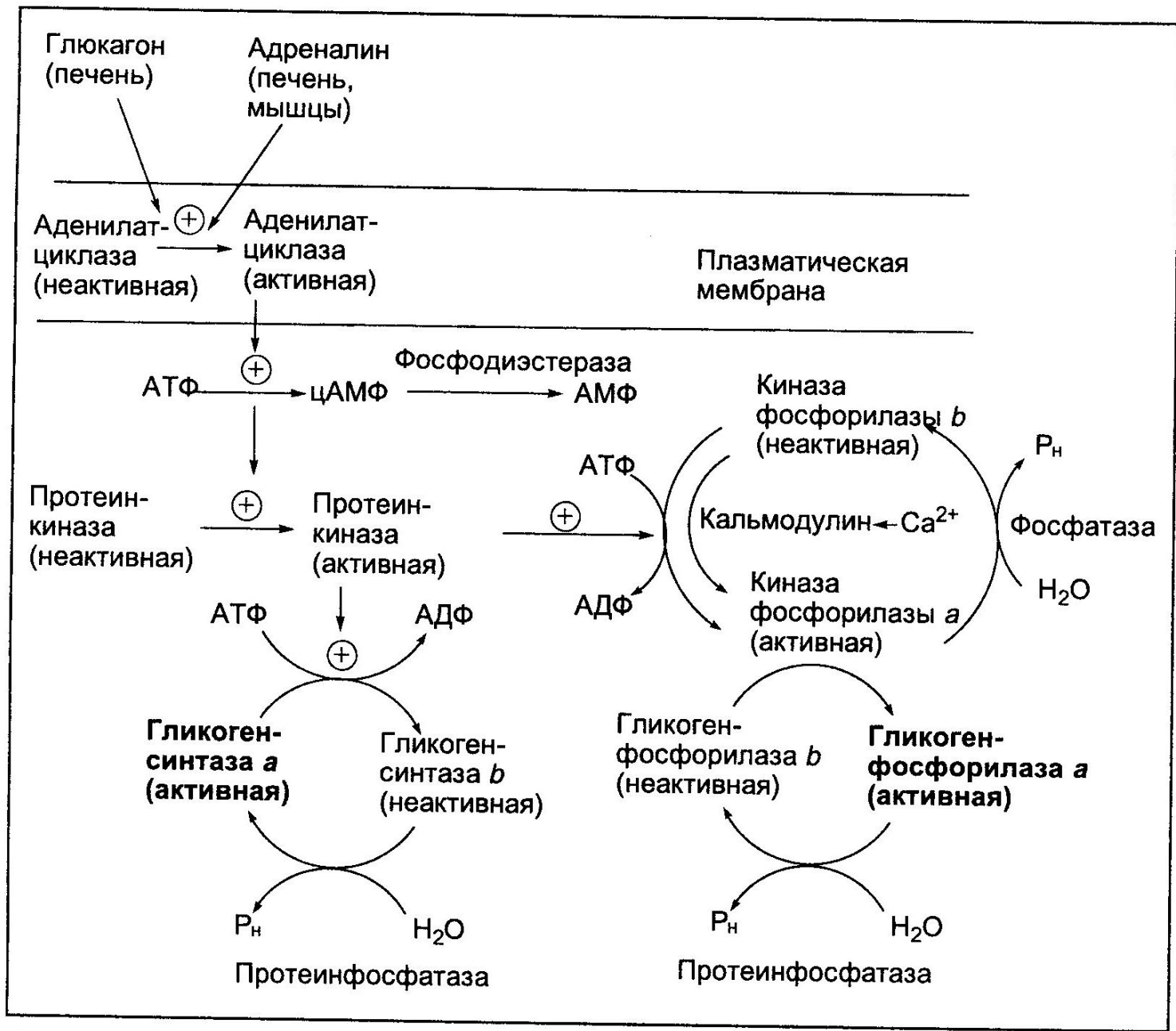
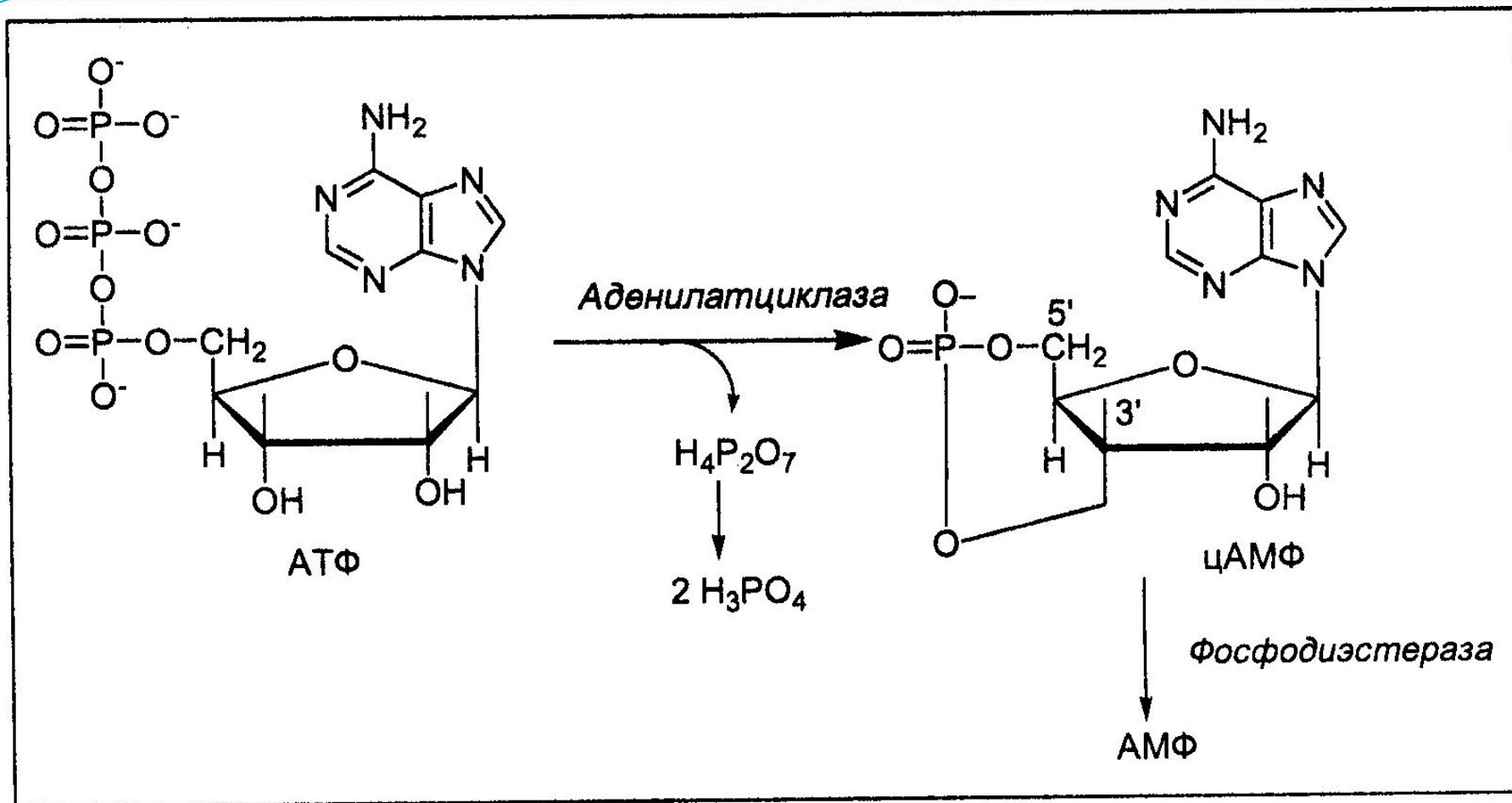


Рис. 15.6. Регуляция синтеза и распада гликогена.



Вст. 15.7. Образование и разрушение цАМФ.

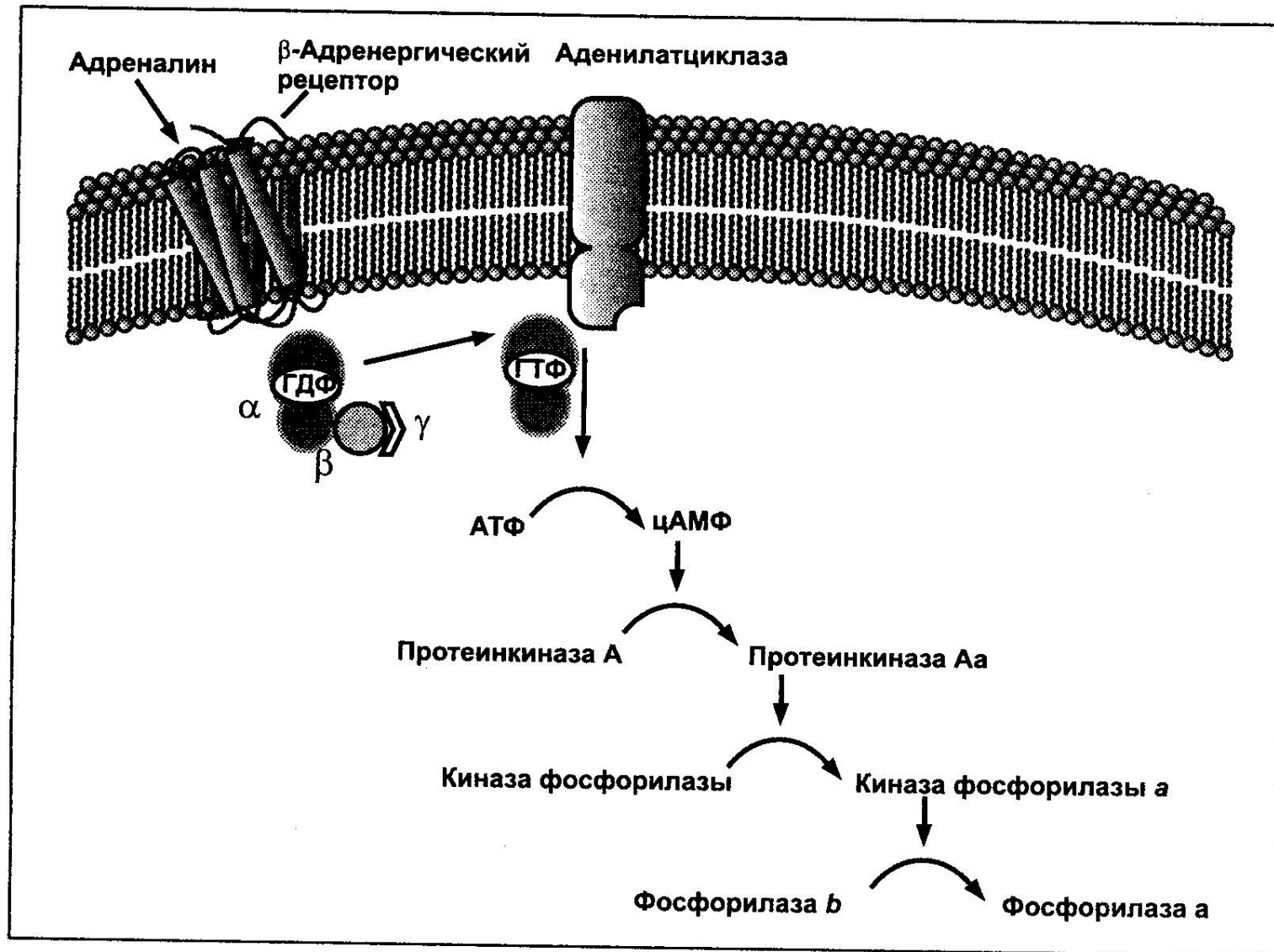


Рис. 15.8. Регуляторный каскад распада гликогена (Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L., с изм.).

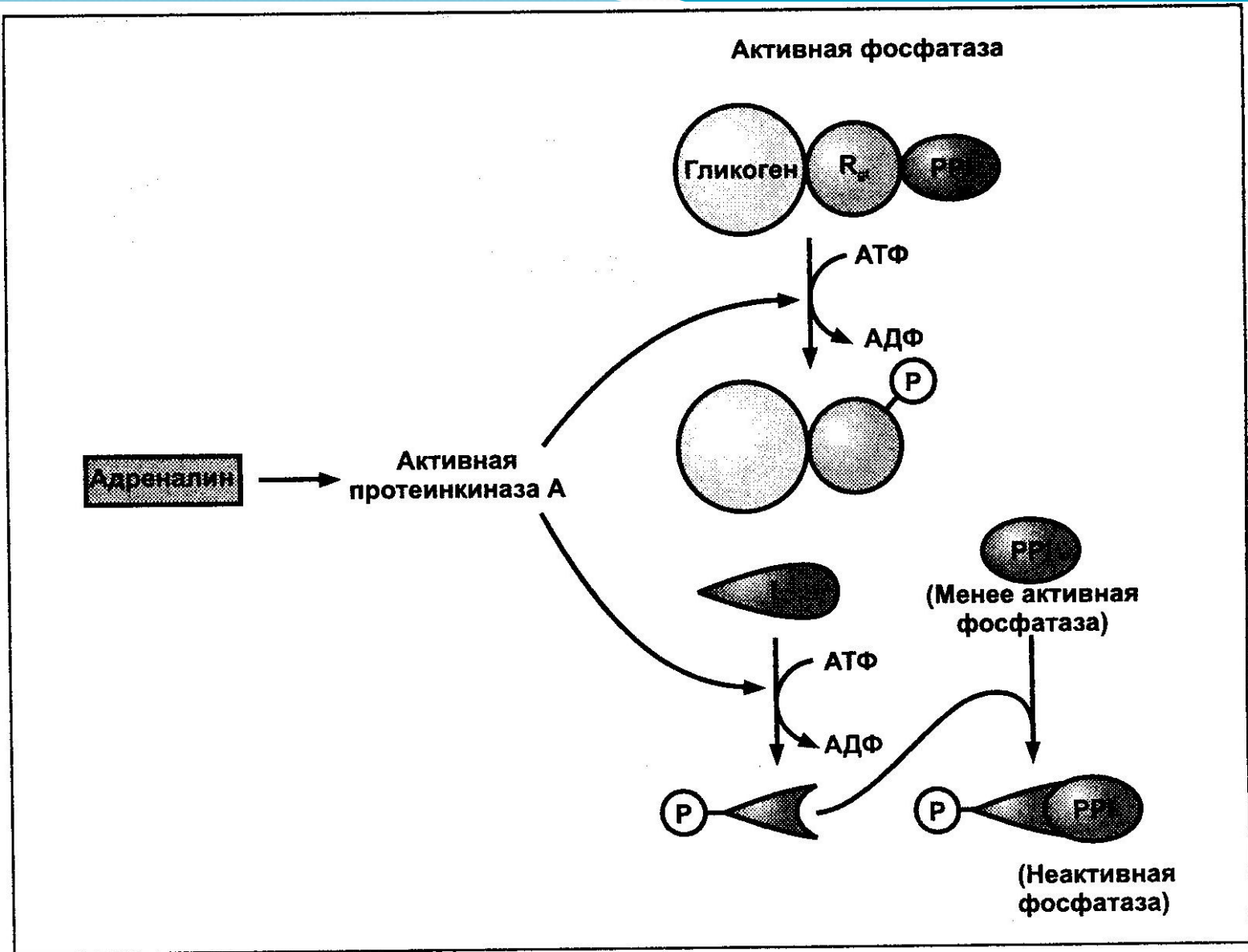


Рис. 15.9. Регуляция протеинфосфатазы I (Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L., с изм.). Фосфорилирование R_{GI} протеинкиназой А приводит к диссоциации каталитической субъединицы от частицы гликогена (субстрата PP_I). Ингибирование полное, когда ингибиторная субъединица (I) фосфорилирована и связана с PP_I.

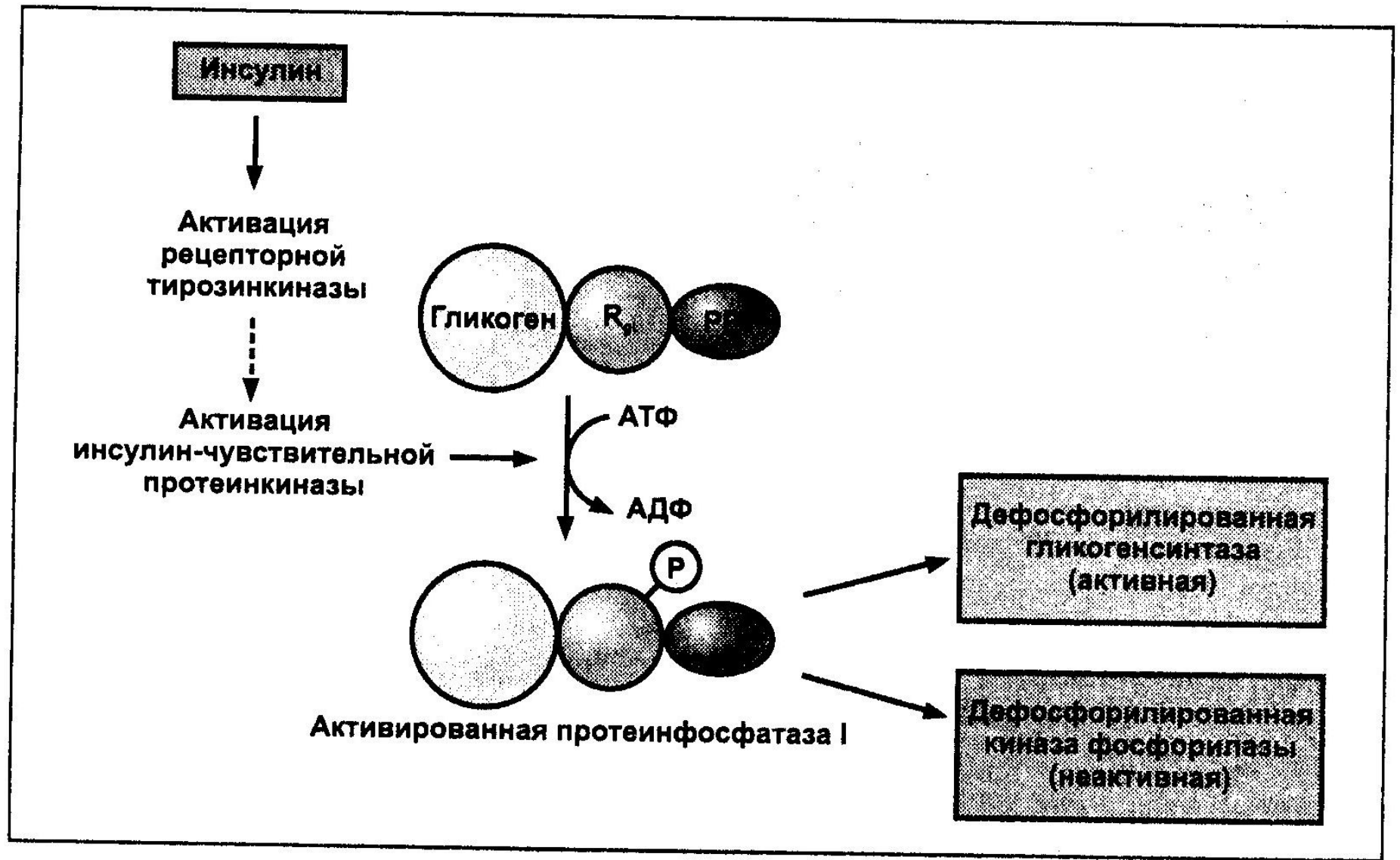


Рис. 15.10. Активация протеинфосфатазы I инсулином (Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L., с изм.).

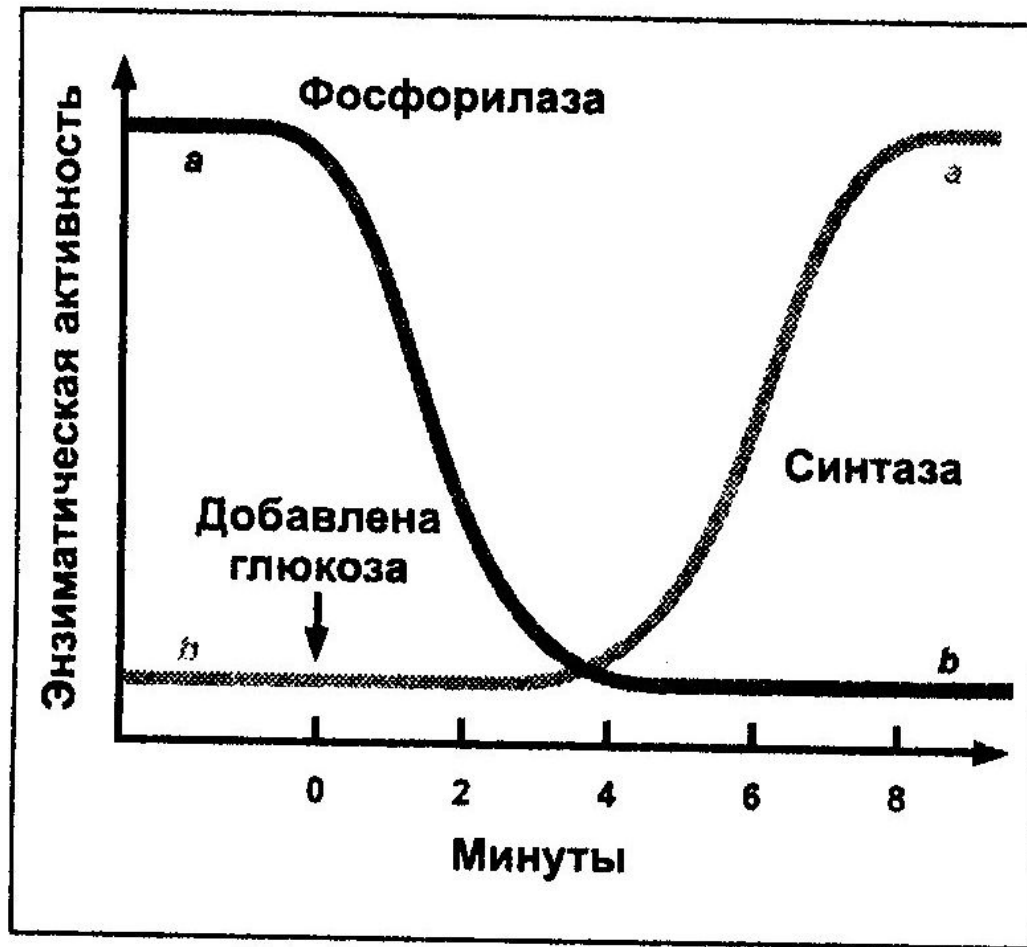


Рис. 15.11. Глюкоза крови регулирует метаболизм гликогена в печени (W. Stalmans и соавт, с изм.). Инфузия глюкозы в кровотоки ведет к инактивации фосфорилазы и последующей активации гликогенсинтазы в печени.

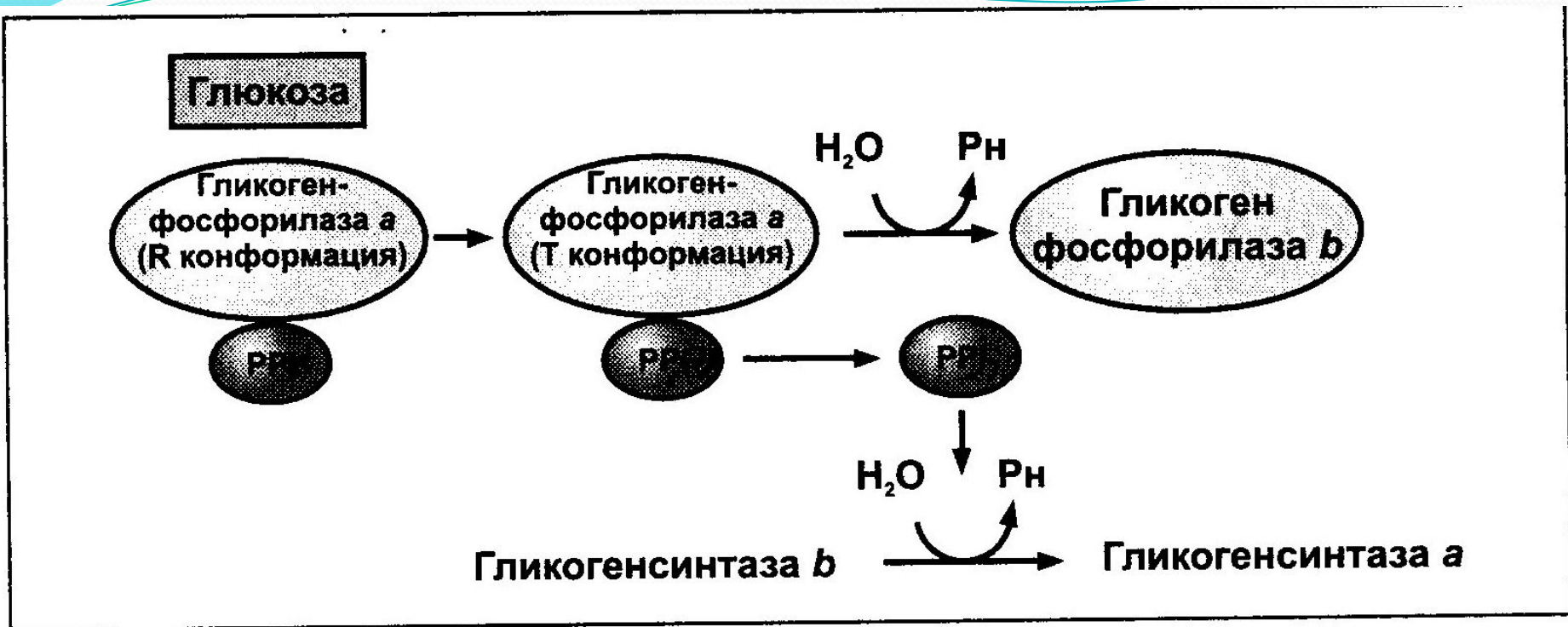


Рис. 15.12. Регуляция глюкозой метаболизма гликогена в печени (Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L., с изм.). Глюкоза связывается и ингибирует гликогенфосфорилазу *a* в печени. Это введет к отделению протеинфосфатазы I от гликогенфосфорилазы в конформации T. Свободная протеинфосфатаза 1) дефосфорилирует гликогенфосфорилазу *a* в неактивную гликогенфосфорилазу *b*, 2) дефосфорилирует неактивную гликогенсинтазу *b* в активную гликогенсинтазу *a*. Итог: подавление распада и активация синтеза гликогена.

Таблица 15.1. Врожденные заболевания накопления гликогена в органах

Тип	Дефект фермента	Ткань	Название болезни	Структура гликогена
I	Глюкозо-6-фосфатаза	Печень	Болезнь Гирке	Нормальная
II	α -1,4-Гликозидаза	Все лизосомы	Болезнь Помпе	Нормальная
III	Амило-1,6-гликозидаза (дебраншинг-фермент)	Все органы	Болезнь Кори	Внешние цепи отсутствуют или очень короткие
IV	Амило-(1,4 \rightarrow 1,6)- трансгликозидаза (браншинг фермент)	Печень, возможно все органы	Болезнь Андерсена	Очень длинные неразветвленные цепи
V	Гликогенфосфорилаза	Мышцы	Болезнь Мак-Ардла	Нормальная
VI	Гликогенфосфорилаза	Печень	Болезнь Херса	Нормальная
VII	Фосфофруктокиназа	Мышцы		Нормальная
VIII	Киназа фосфорилазы	Печень	Болезнь Таруна	Нормальная
IX	Гликогенсинтаза	Печень		Нормальная, нарушено качество синтеза

Основное понятие

Глюконеогенез – процесс синтеза глюкозы *de novo* из неуглеводных предшественников. Главная функция этого процесса заключается в поддержании уровня глюкозы в крови во время голодания и интенсивной физической работы.

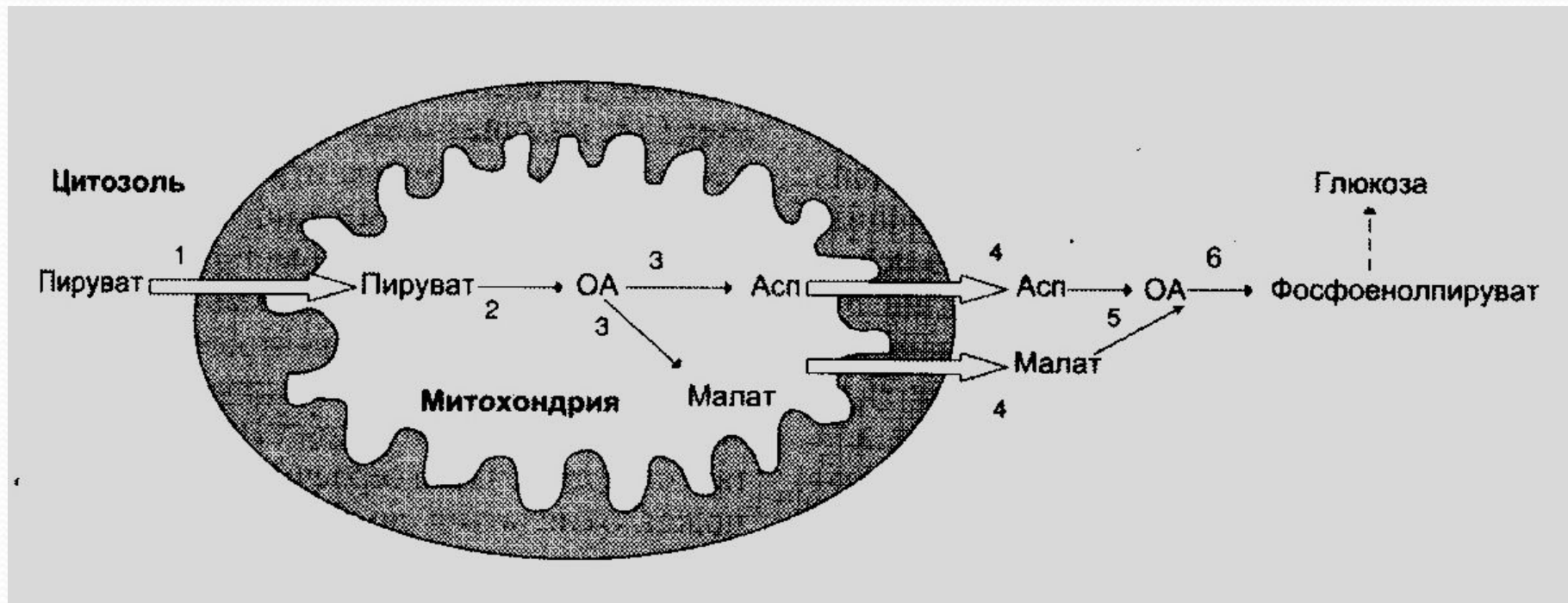
Процесс протекает в печени, менее интенсивно в корковом слое почек

и слизистом эпителии кишечника. Недостаток глюкозы в крови прежде всего ощущает головной мозг, который не может обеспечить потребность в энергии за счет метаболизма других энергоёмких веществ.

Большинство реакций глюконеогенеза протекает за счет обратимых реакций гликолиза и катализируется теми же ферментами. Однако образование фосфоенолпирувата, гидролиз фруктозо-1-6-дифосфата и глюкозо-6-фосфата термодинамически необратимы и протекают другими путями.

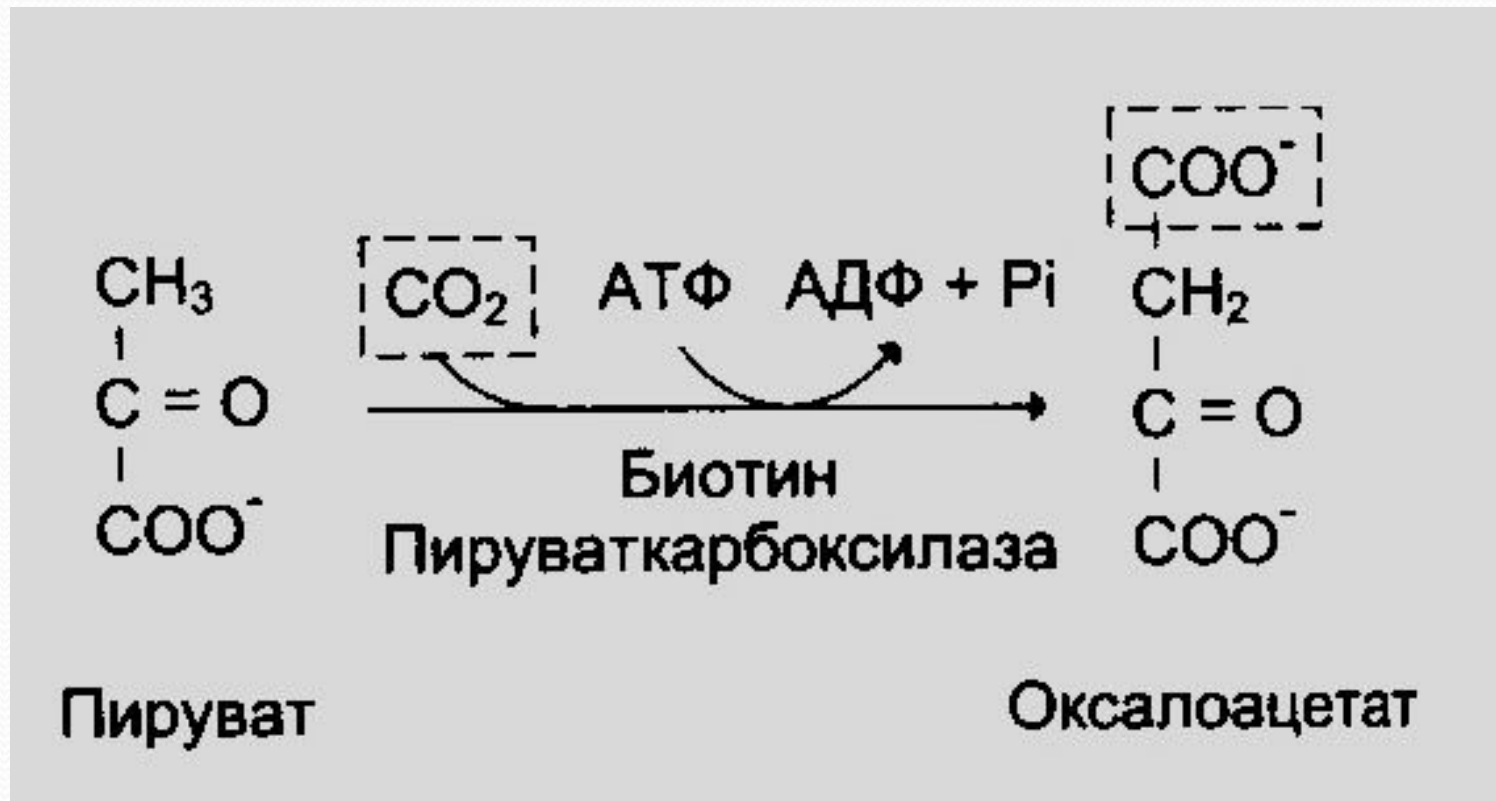
Образование оксалоацетата, его транспорт в цитозоль и превращение его в фосфоенолпируват

Образование фосфоенолпирувата из пирувата происходит в ходе двух реакций: пируват из цитозоля переносится в митохондрии и там карбоксилируется с образованием оксалоацетата. 1 – транспорт пирувата из цитозоля в митохондрию; 2 – превращение пирувата в оксалоацетат (ОА); 3 – превращение ОА в малат или аспартат; 4 – транспорт аспартата и малата из митохондрии в цитозоль; 5 – превращение аспартата в ОА; 6 – превращение ОА в фосфоенолпируват.



Образование оксалоацетата из пирувата

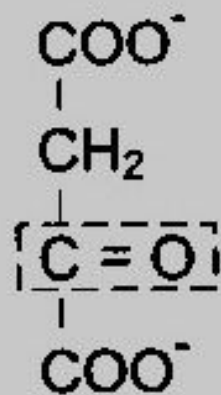
Митохондриальный фермент пируваткарбоксилаза, катализирующая данное превращение пирувата, в качестве кофермента содержит биотин. Реакция протекает с затратой молекулы АТФ.



Превращение оксалоацетата в малат

Для оксалоацетата внутренняя мембрана митохондрий непроницаема, и транспорт оксалоацетата в цитоплазму клетки происходит с помощью малатного челночного механизма, смысл которого заключается в восстановлении оксалоацетата до малата под действием митохондриального фермента малатдегидрогеназы.

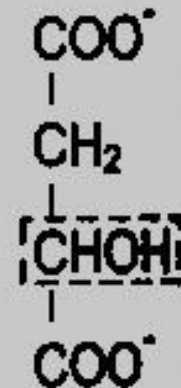
Малат выходит в цитоплазму, где цитоплазматическая малатдегидрогеназа окисляет малат до оксалоацетата. Митохондриальная малатдегидрогеназа NADH_2 – зависимая, а цитозольная в качестве кофермента содержит NAD^+ .



Оксалоацетат

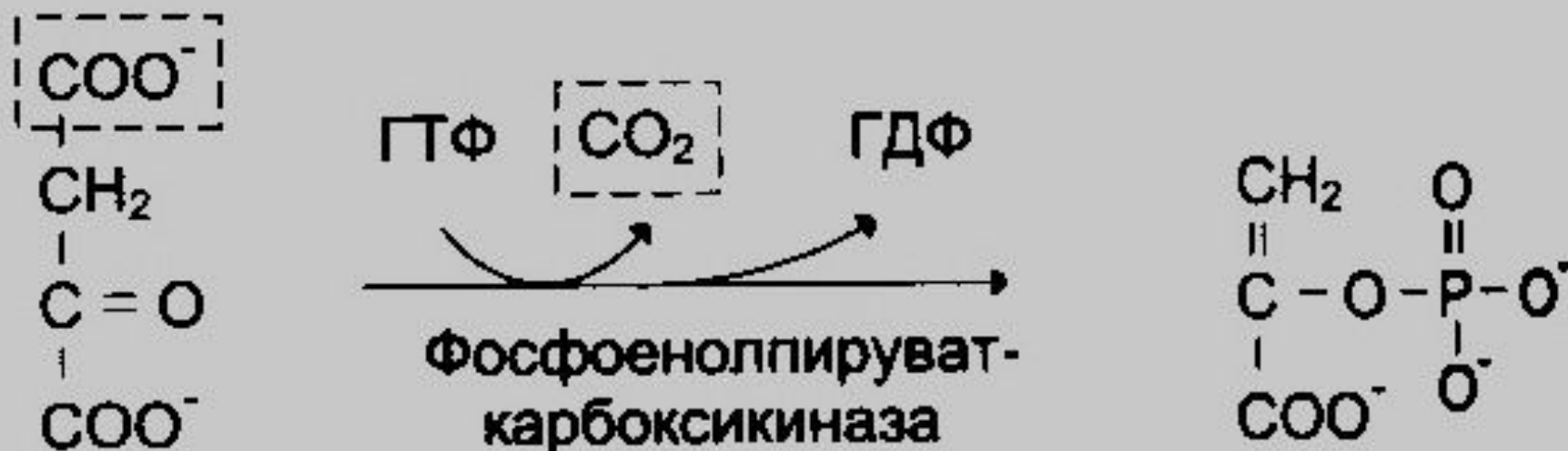


Малатдегидрогеназа



Малат

В последующей реакции, катализируемой ферментом фосфоенолпируваткарбоксикиназой из оксалоацетата образуется фосфоенолпируват. Реакция Mg-зависимая, и донором фосфата служит ГТФ.

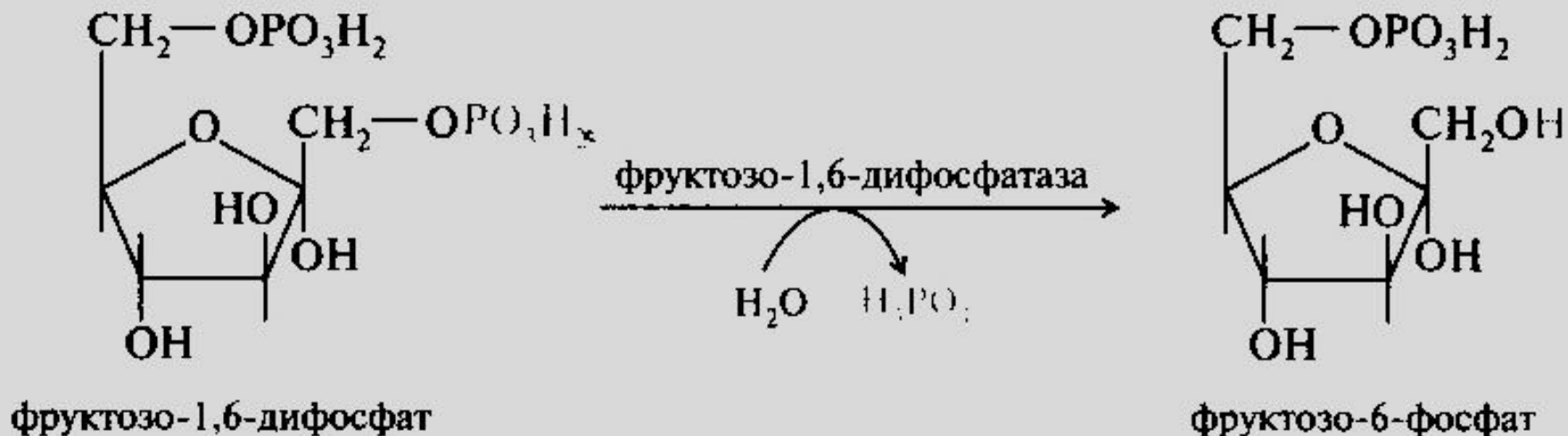


Оксалоацетат

Фосфоенопируват

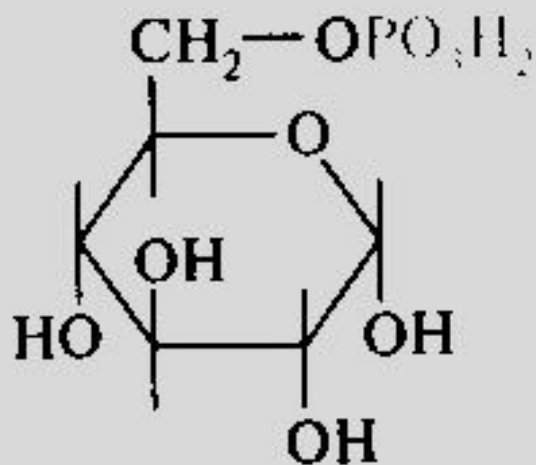
Дефосфорилирование фруктозо-1,6-дифосфата

После образования фосфоенолпирувата процесс глюконеогенеза идет по обратимым реакциям гликолиза вплоть до синтеза фруктозо-1,6-дифосфата. Превращение фруктозо-1,6-дифосфата во фруктозо-6-фосфат – необратимая реакция глюконеогенеза и отщепление фосфатной группы катализируется фруктозо-1,6-фосфатазой.

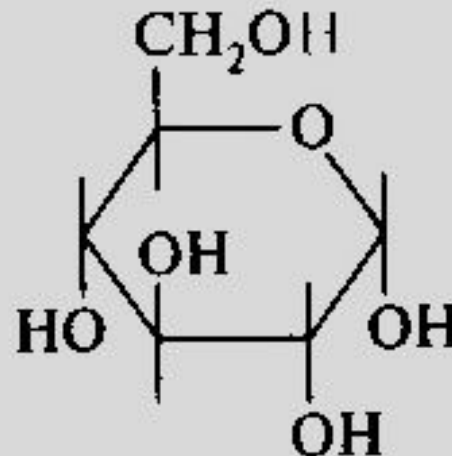
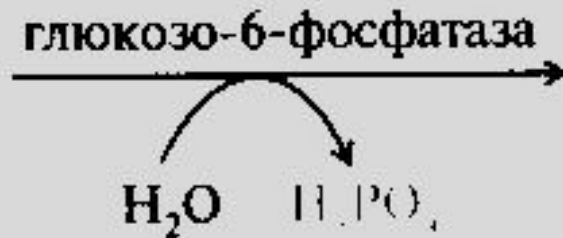


Дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата

Образовавшийся фруктозо-6-фосфат фосфоглюкоизомеразой переводится в глюкозо-6-фосфат, которая под действием глюкозо-6-фосфатазы (в процессе гликолиза этот фермент не участвует, и это еще одна необратимая реакция глюконеогенеза) глюкозо-6-фосфат теряет фосфатную группу и превращается в свободную глюкозу. После чего глюкоза транспортируется в кровь.



глюкозо-6-фосфат



глюкоза

Механизмы регуляции глюконеогенеза

Регуляторным ферментом в глюконеогенезе является пируваткарбоксилаза, которая активируется ацетил-КоА тогда, когда в митохондриях накапливается больше данного субстрата, чем требуется для протекания цикла трикарбоновых кислот.

Одновременно ацетил-КоА ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс, что приводит к замедлению окисления пирувата и способствует вовлечению его в глюконеогенез.

Немаловажную роль в регуляции глюконеогенеза играет фруктозо-1,6-дифосфатаза, ингибируемая АМФ. При высоком соотношении АТФ/АМФ активируется глюконеогенез и ингибируется гликолиз, так как АТФ является ингибитором лимитирующего фермента гликолиза фосфофруктокиназы.

В последнее время установлено, что наиболее мощным аллостерическим регулятором является фруктозо-2,6-дифосфат. Это дифосфорное производное фруктозы ингибирует фруктозо-1,6-дифосфатазу и активирует фосфофруктокиназу.

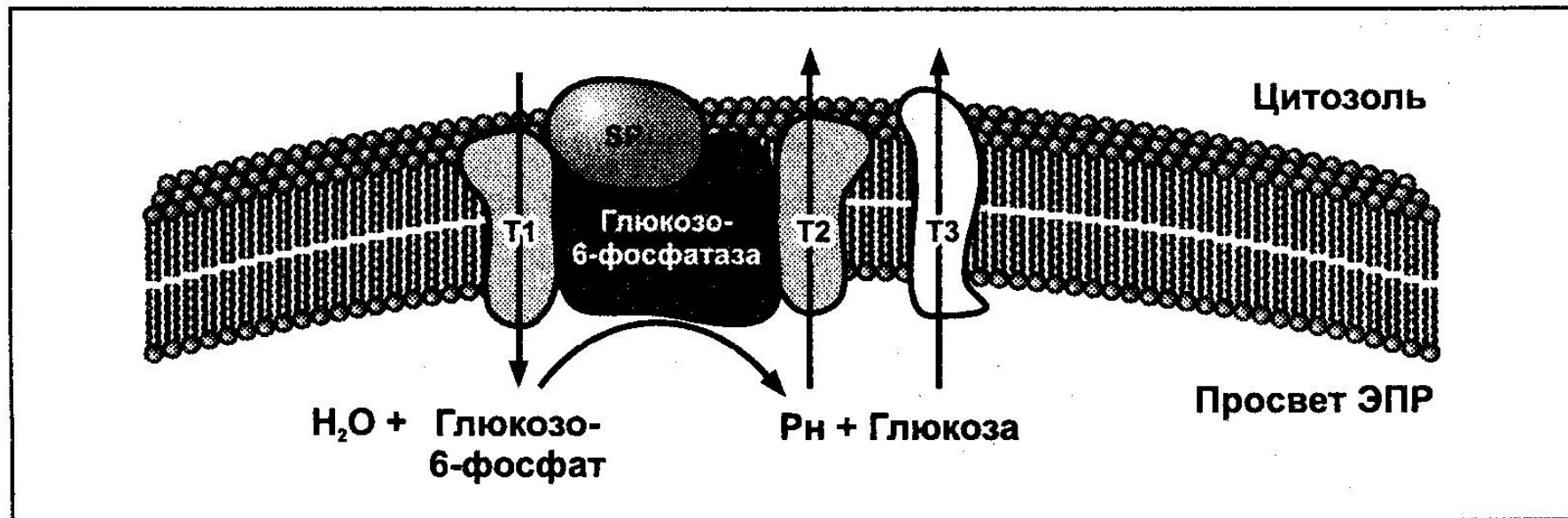


Рис. 14.7. Освобождение глюкозы из глюкозо-6-фосфата. В процессе участвуют белки эндоплазматического ретикулума (ЭПР): T1 транспортирует глюкозо-6-фосфат в просвет ЭПР, T2 и T3 транспортируют неорганический фосфат и глюкозу в цитозоль. Глюкозо-6-фосфатаза стабилизируется Ca^{2+} -связывающим белком (SP).

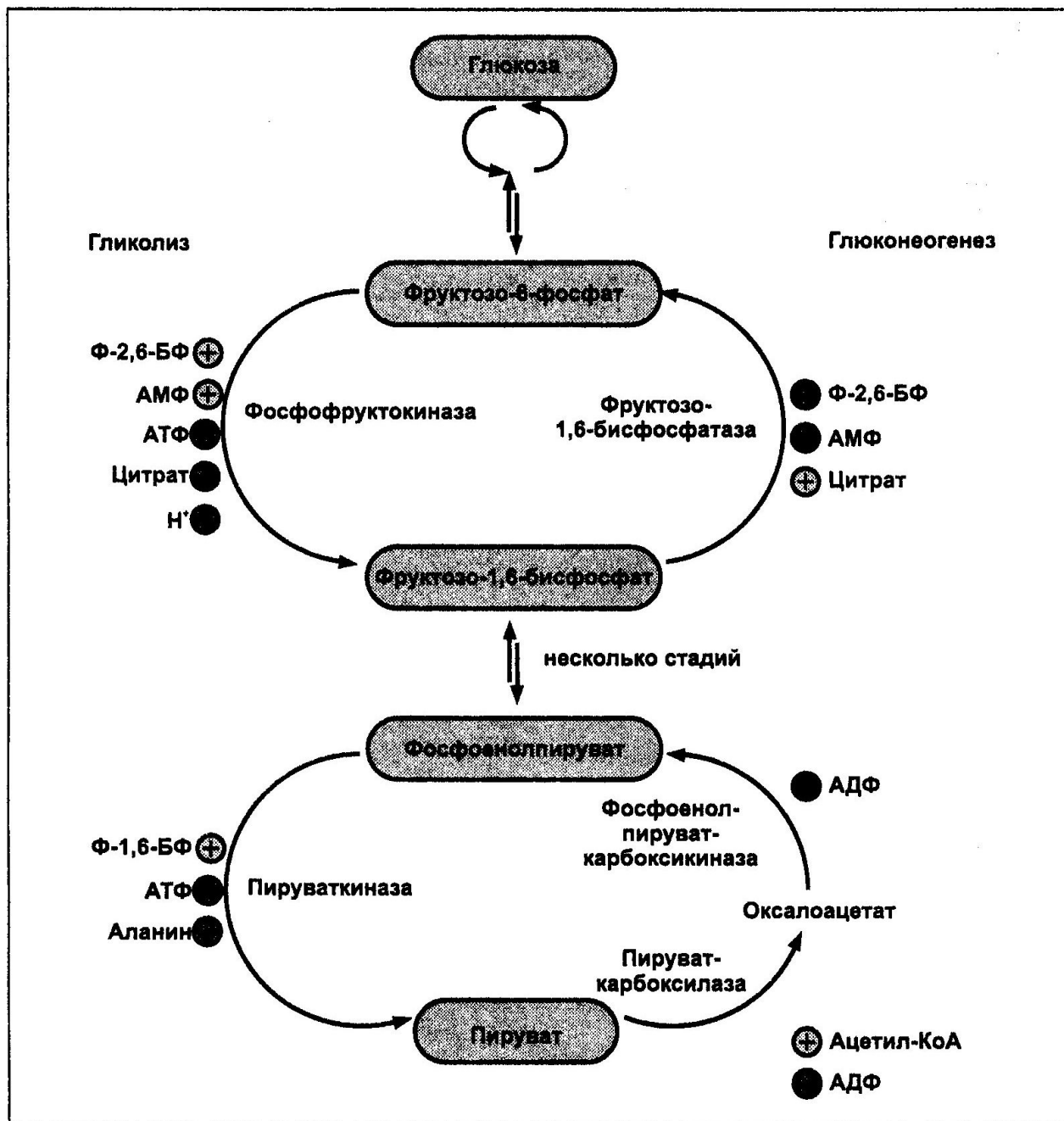
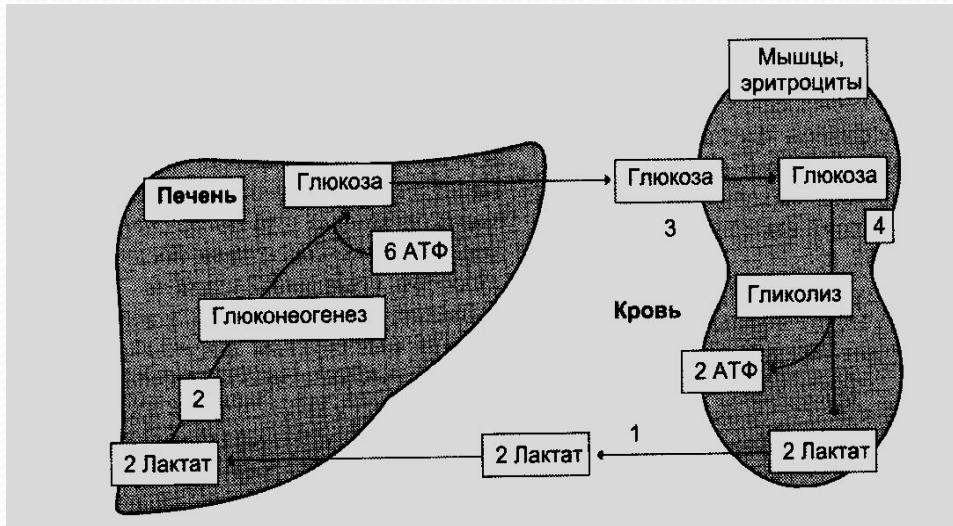


Рис. 14.8. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза (Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L., с изм.).

Цикл Кори (глюкозолактатный цикл)



1 – поступление лактата из сокращающейся мышцы с током крови в печень; 2 – синтез глюкозы из лактата в печени; 3 – поступление глюкозы из печени с током крови в работающую мышцу; 4 – использование глюкозы как энергетического субстрата сокращающейся мышцей и образование лактата

Синтез глюкозы из лактата и превращение его в пируват есть способ утилизации лактата, который накапливается в интенсивно сокращающихся мышцах или клетках с преобладанием анаэробного катаболизма глюкозы.

Лактат из мышц поступает в кровь, затем в печень. В печени соотношение $NADH / NAD$ ниже, чем в работающей мышце, поэтому лактатдегидрогеназа работает в направлении образования пирувата, включающегося в глюконеогенез. Образовавшаяся глюкоза из печени поступает в кровь и затем в мышцу.

Выше изложенная последовательность событий называется глюкозо-лактатным циклом, или «циклом Кори».



Метаболизм гексоз

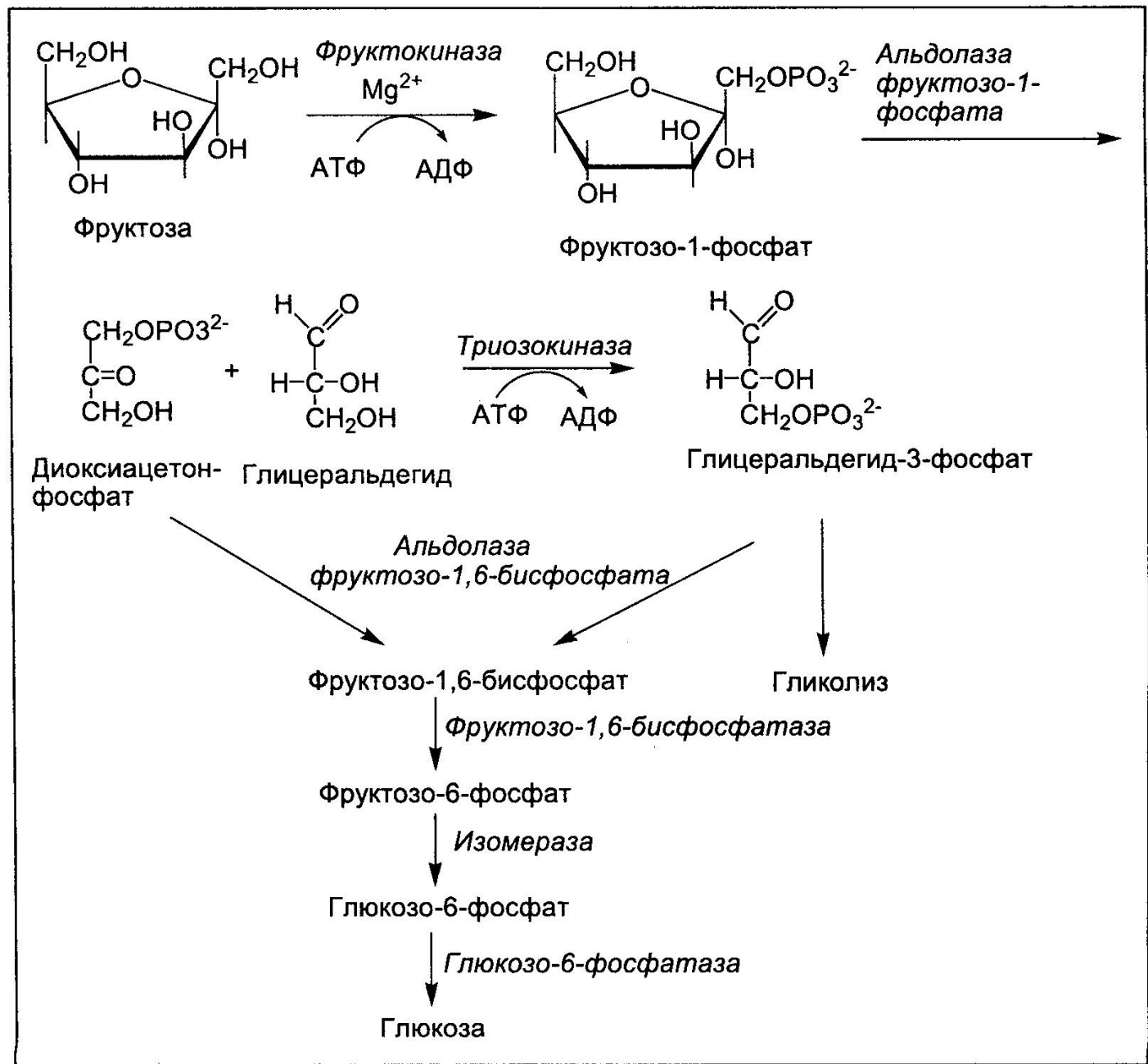


Рис. 14.9. Превращение фруктозы в глюкозу.

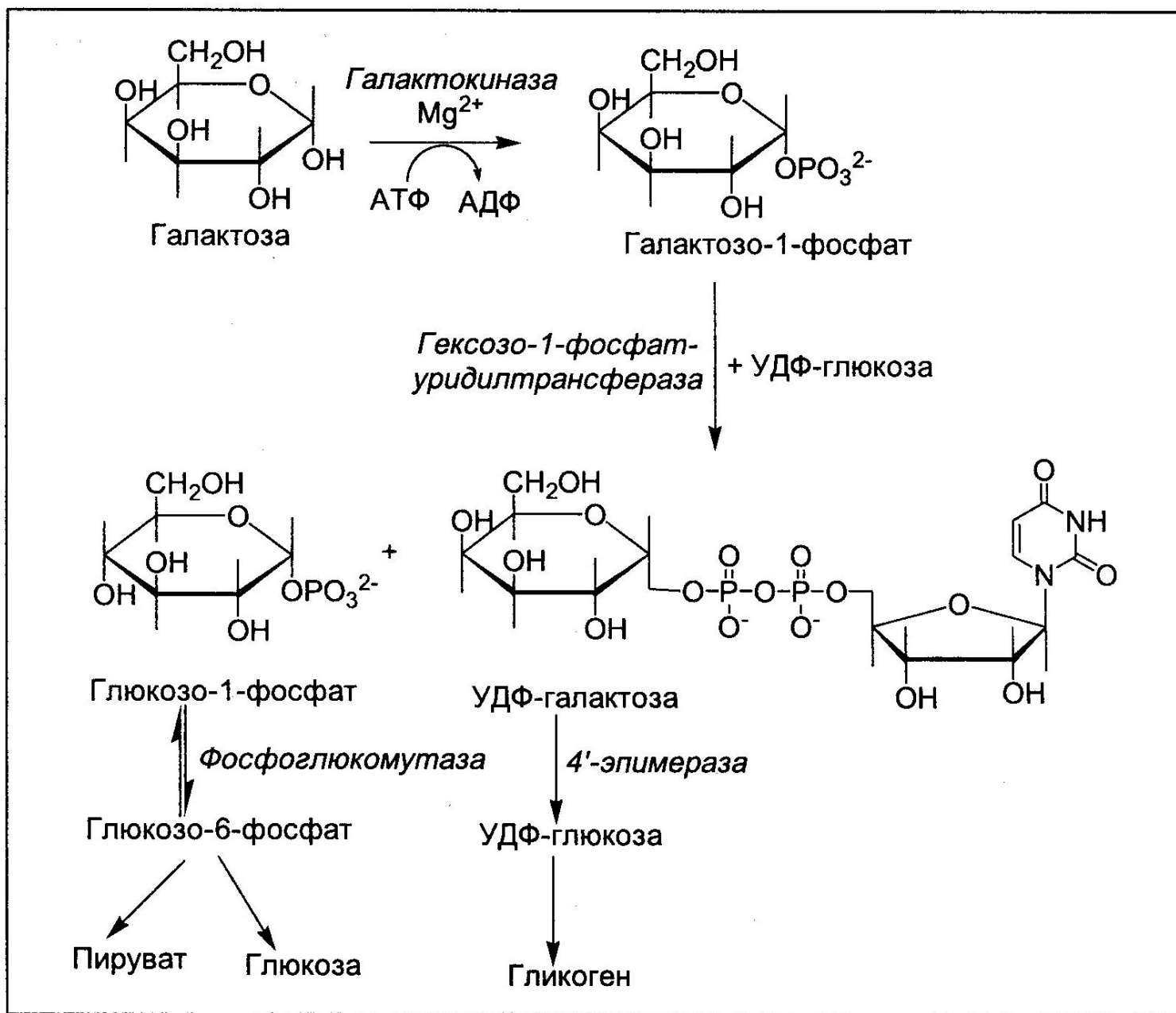


Рис. 14.10. Превращение галактозы в глюкозу.

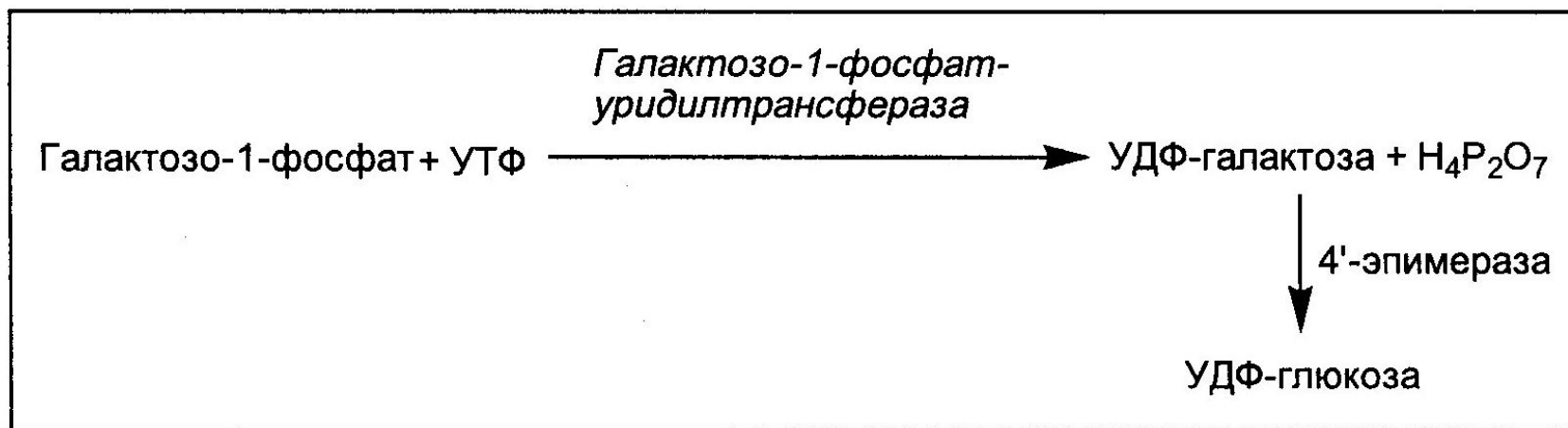


Рис. 14.11. Альтернативный путь метаболизма галактозы.

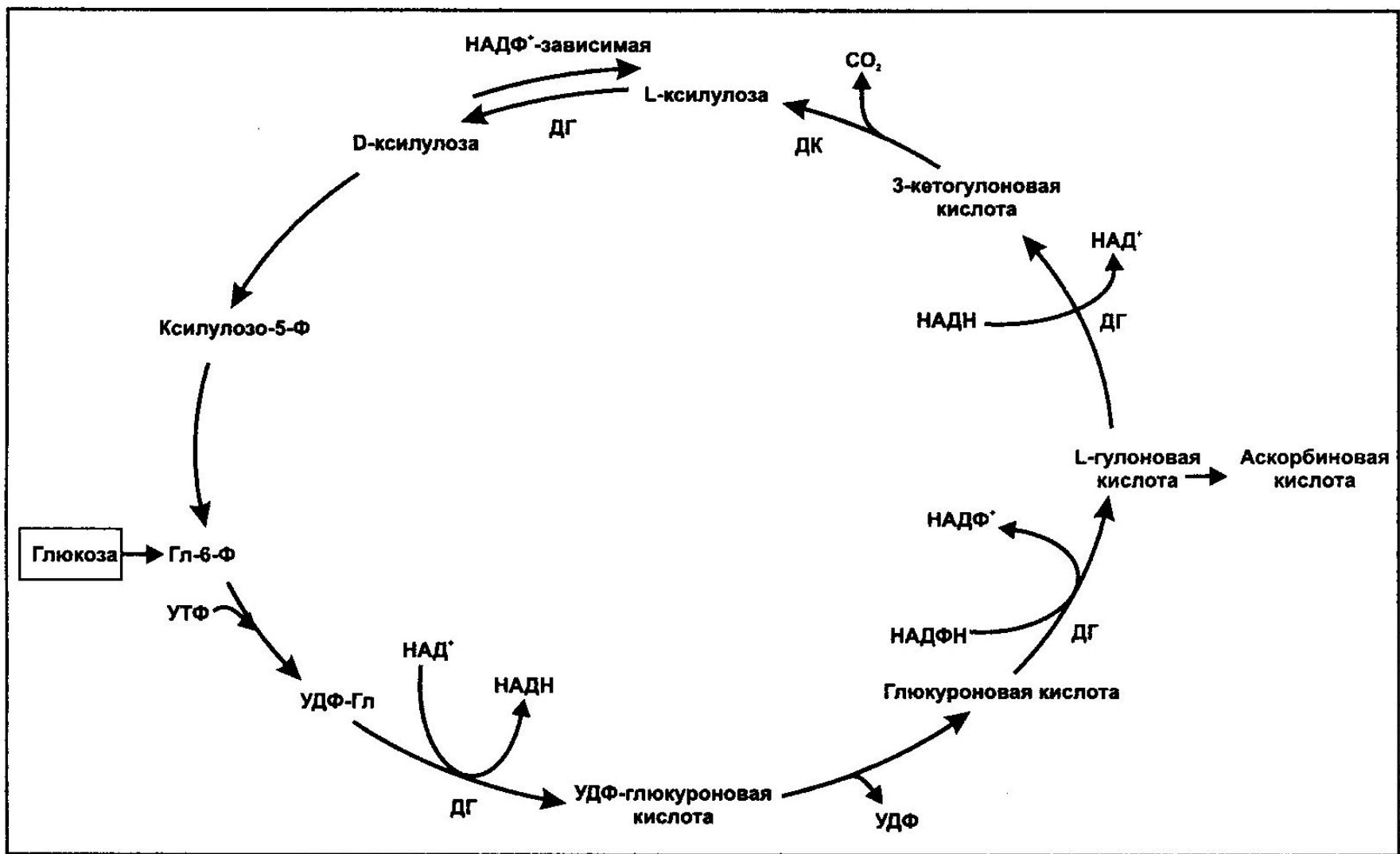


Рис. 14.12. Глюкуроновый путь обмена глюкозы (В.К. Кухта и др., 2008).
 ДГ – дегидрогеназа, ДК – декарбоксилаза.