Авторський пілотний проект

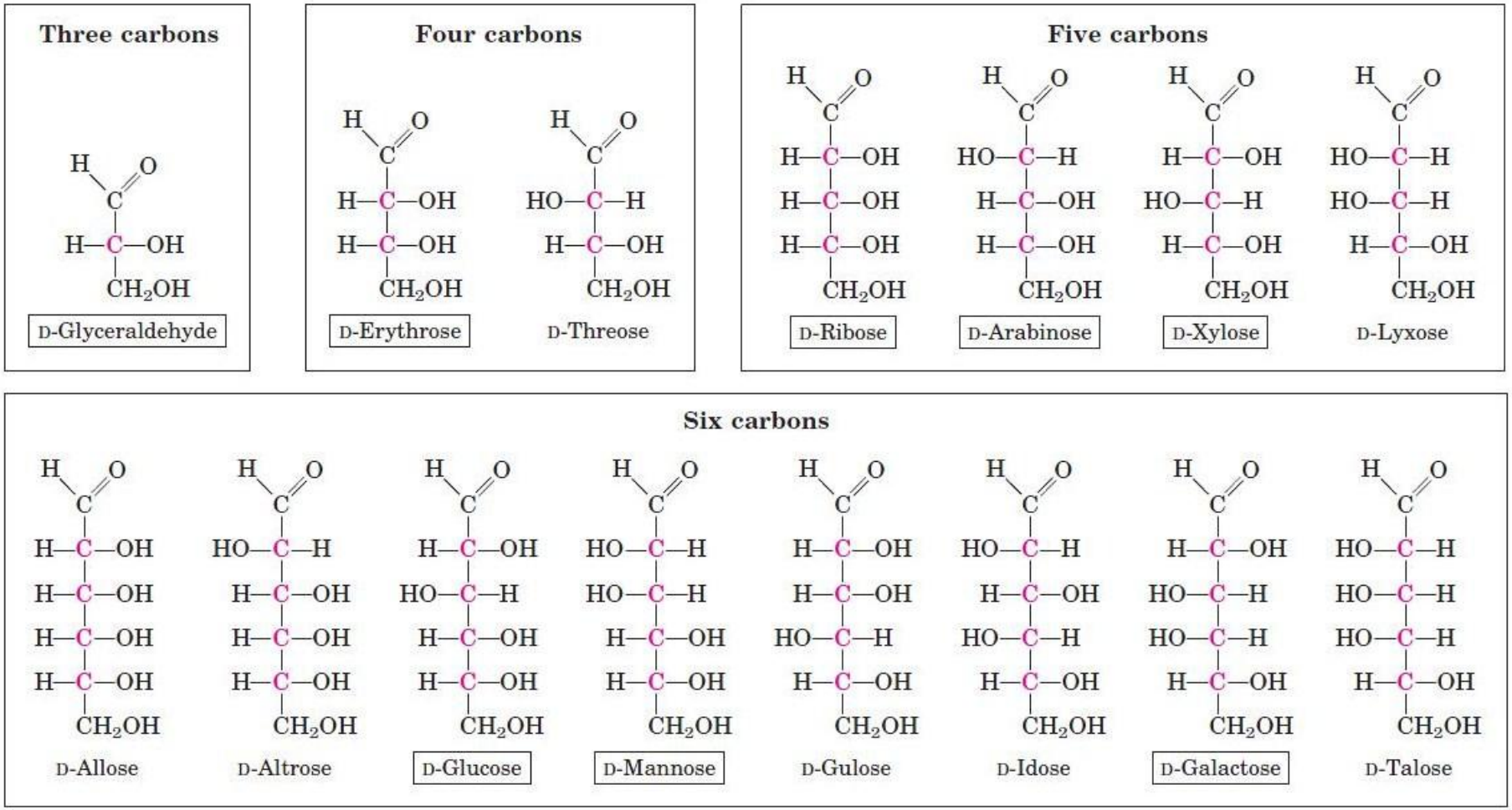
Частина 1. Клітинна біохімія

Лекція 1. Метаболізм вуглеводів

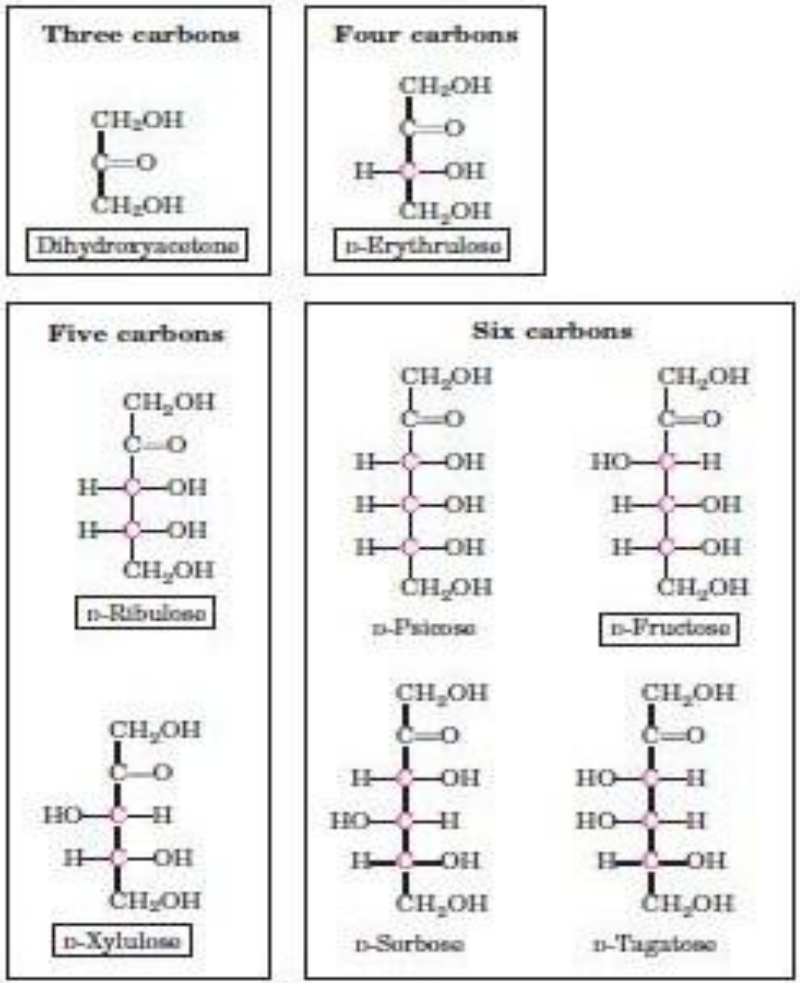
Вуглеводи

Вуглеводи – це органічні хімічні сполуки, що мають загальну формулу $C_nH_{2n}O_n$, молярну масу 30х ммоль/л, гідрофільні (мономери) або гідрофобні (полімери), полярні, осмотично активні, оптично активні.

Залежно від кількості атомів Карбону, вуглеводи ділять на тріози (3С), тетрози (4С), пентози (5С), гексози (6С), гептози (7С) і т.д.



Залежно від активних груп в вуглеводах, вони поділяються на **альдози** (наявна альдегідна група) та **кетози** (наявна кетонова гру



Цікавий факт!

Форміловий альдегід – не вуглевод, але фізичні та хімічні властивості його зустрічаються у всіх вуглеводів-альдоз. Це зумовлено тим, що всі альдози мають альдегідну групу у «першому положенні»

Ізомери

Ізомер – це речовина, яка має спільну з іншою речовиною молекулярну будову, але при цьому ці речовини різняться між собою якимось параметром.

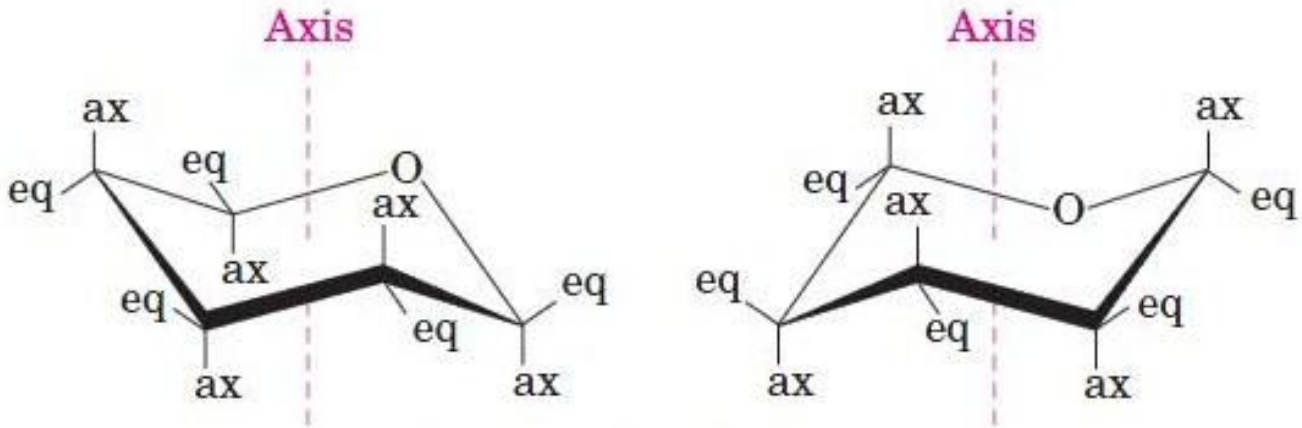
Ізомери у вуглеводів можуть класифікуватися

- За положенням радикалів у просторі
- За оптичними властивостями
- За видом зв’язків у межах речовини

Оптична активність

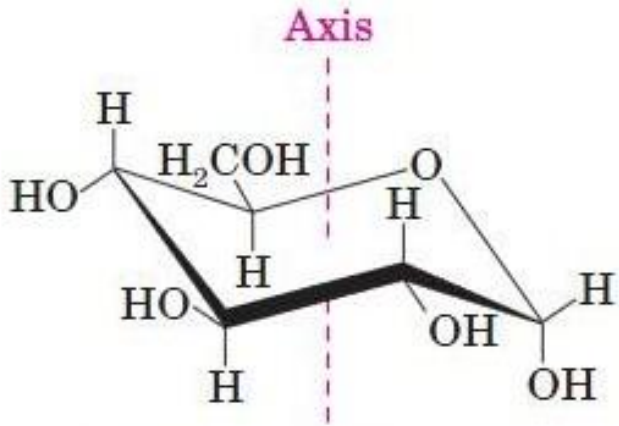
Вуглеводи – оптично активні речовини. Це значить, що вони можуть поляризувати світло, що проходить через розчинник.

В залежності від того, в яку сторону вони повертають світлові хвилі, вуглеводи поділяються на **правообертаючі ізомери (D [dextrous] або R [right-rotating])** та **лівообертаючі ізомери (S [sinistrous] або L [left-rotating])**



Two possible chair forms

(a)



α-D-Glucopyranose

(b)

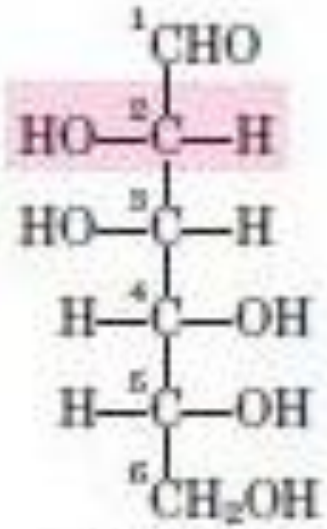
Важливо знати!

У природі зустрічаються обидва типи оптичних ізомерів, але людським організмом засвоюються і включаються до метаболізму **лише один ізомер для кожного вуглевода!**

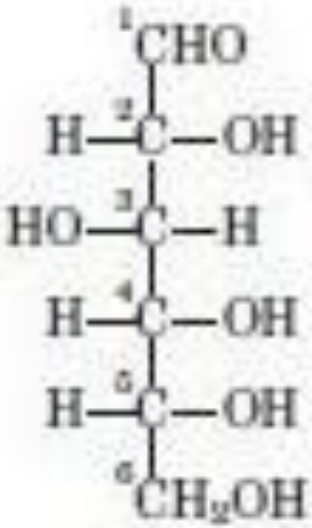
Переважно це – правообертаючі ізомери, хоча є і виключення.

Лівообертаючі ізомери здебільшого проходять через організм неперетравленими.

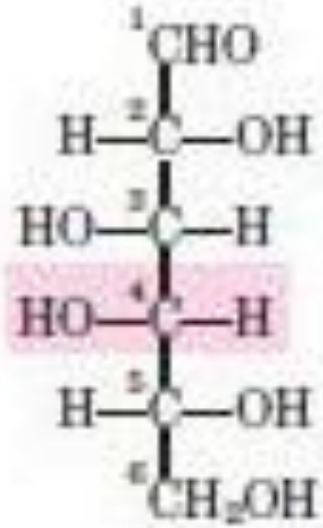
Епімери



D-Mannose
(epimer at C-2)

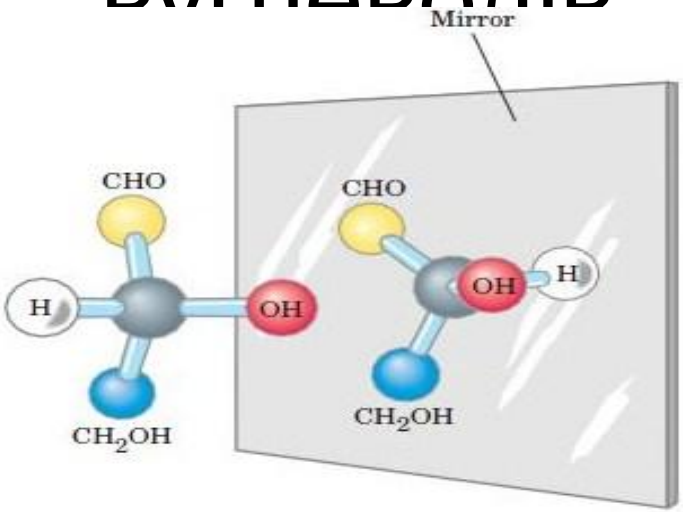


D-Glucose



D-Galactose
(epimer at C-4)

Схематичне зображення вуглеводів



Ball-and-stick models

Fischer projection formulas

Perspective formulas

Глюкоза

- Скорочена формула: $C_6H_{12}O_6$
- Молекулярна маса: 180 г/моль
- Тип вуглеводу: альдогексоза
- Оптичний ізомер у людини: D
- Додаткова інформація: основне джерело електронів для метаболічних процесів в організмі.

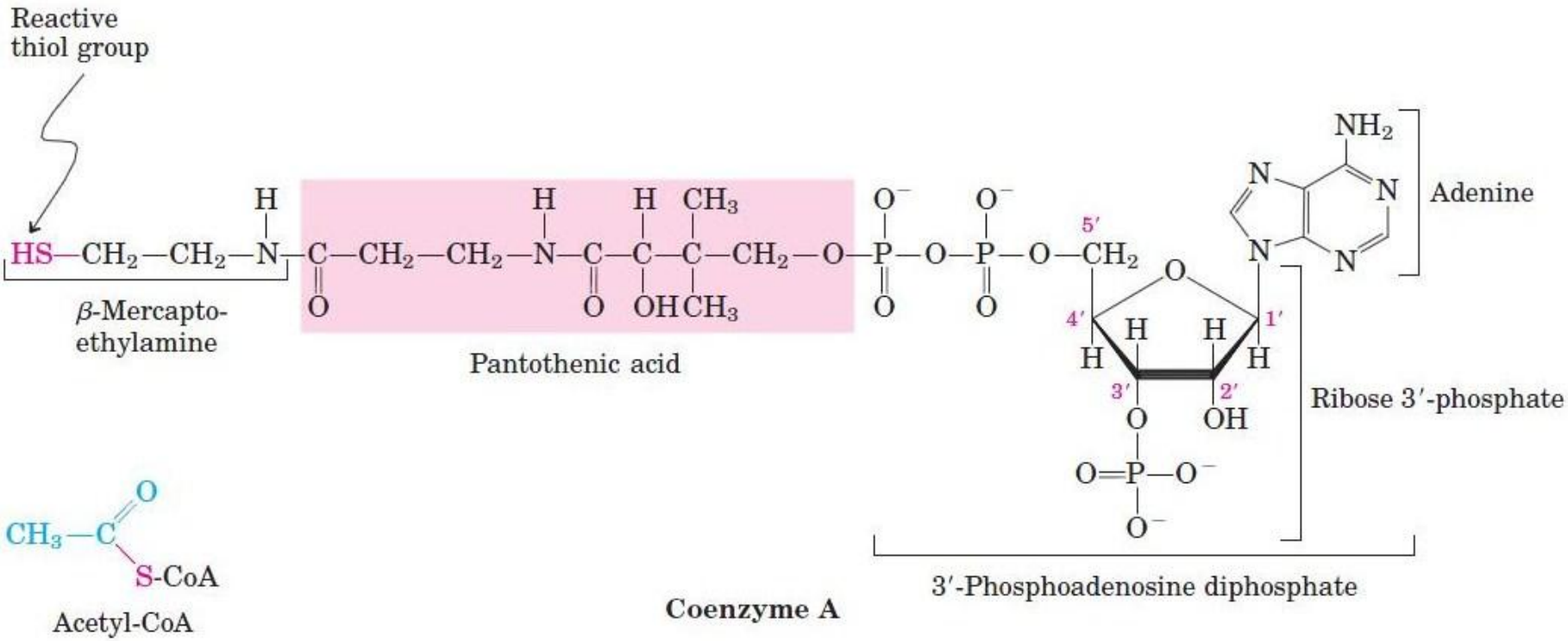
Отже, назад до мітохондрії

В мітохондрії відбувається метаболізм всіх поживних речовин, які надходять до організму.

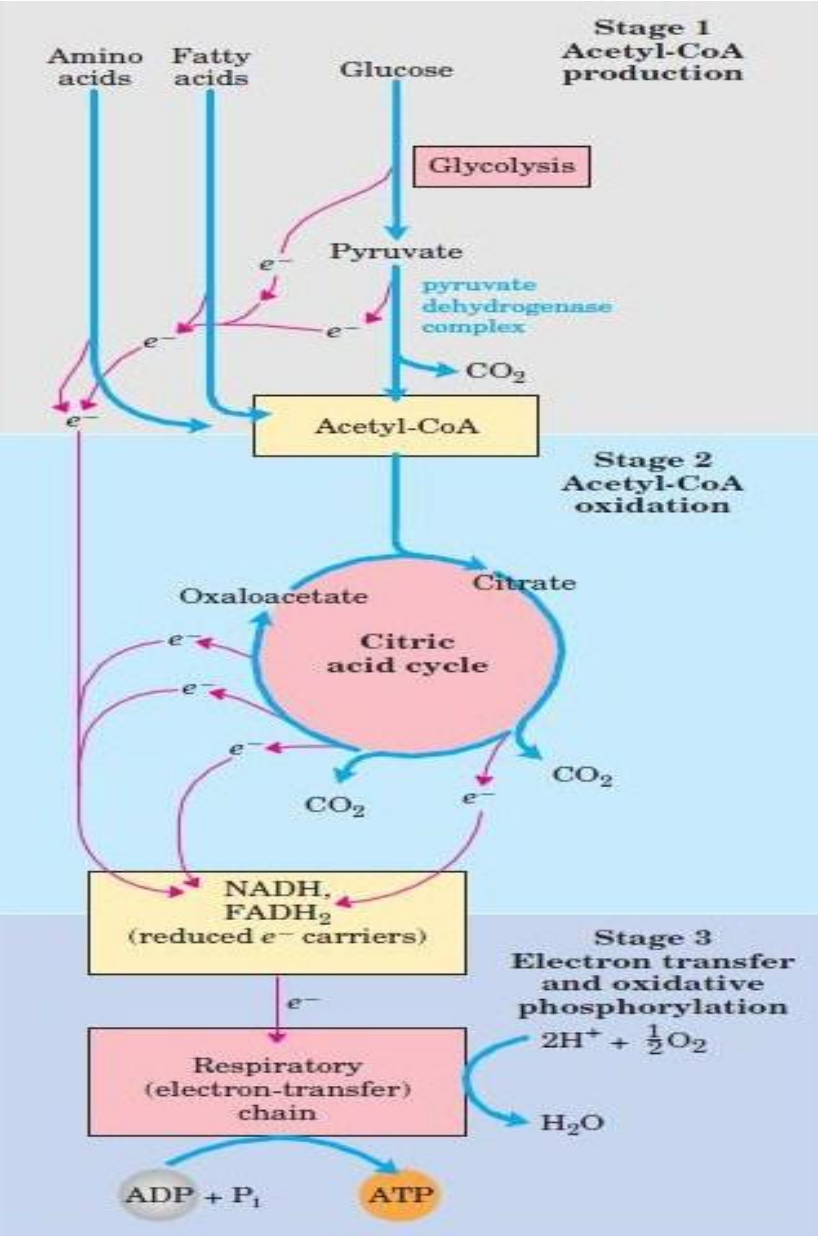
Але перш ніж вони зможуть бути задіяні у клітинному метаболізмі, вони повинні бути перетворені на речовину під назвою…

Ацетил-Коензим-Аденозин

Ацетил-Коензим-Аденозин



Біохімічна карта метаболізму

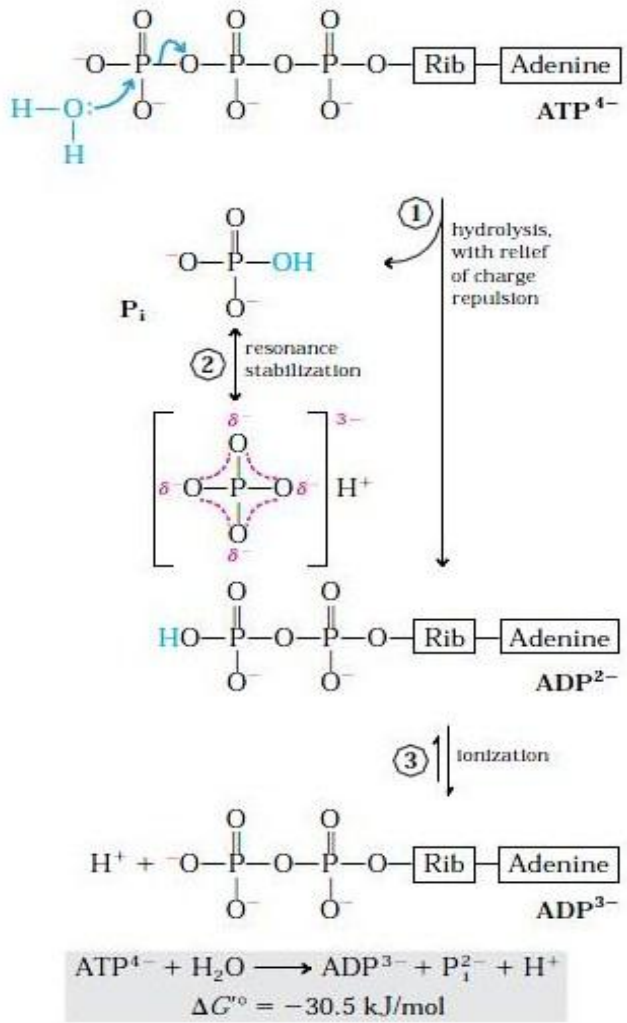


Процес перетворення вуглеводів на АКоА складається з 2 етапів:

1. Гліколіз. Фінальний продукт цієї стадії – піровиноградна кислота (ПВК).
2. Окисне декарбоксилювання ПВК. В результаті цього процесу утворюється Ацетил-Коензим-Аденозин

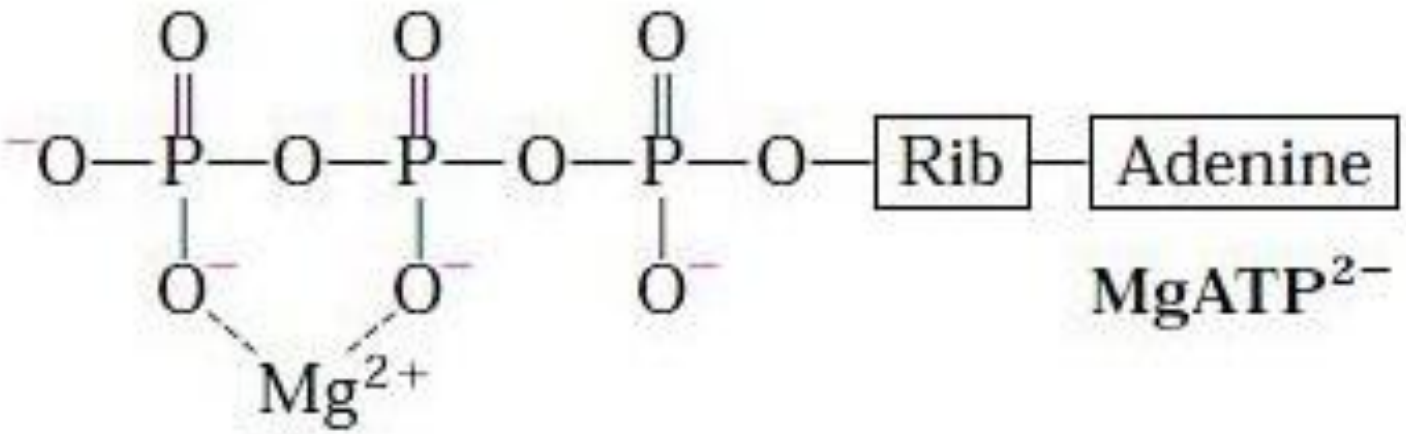
Але спочатку…

Кілька слів про енергетичнозалежні реакції

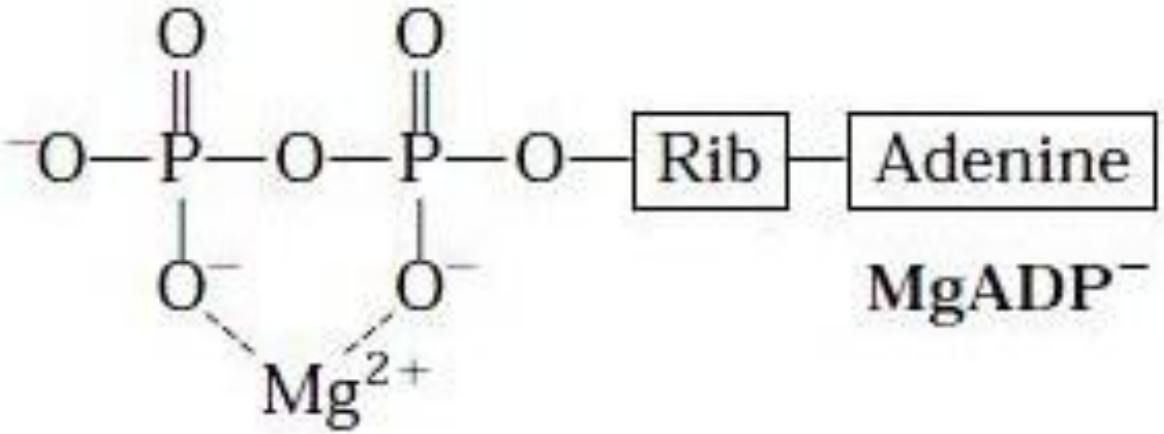


Перед вами

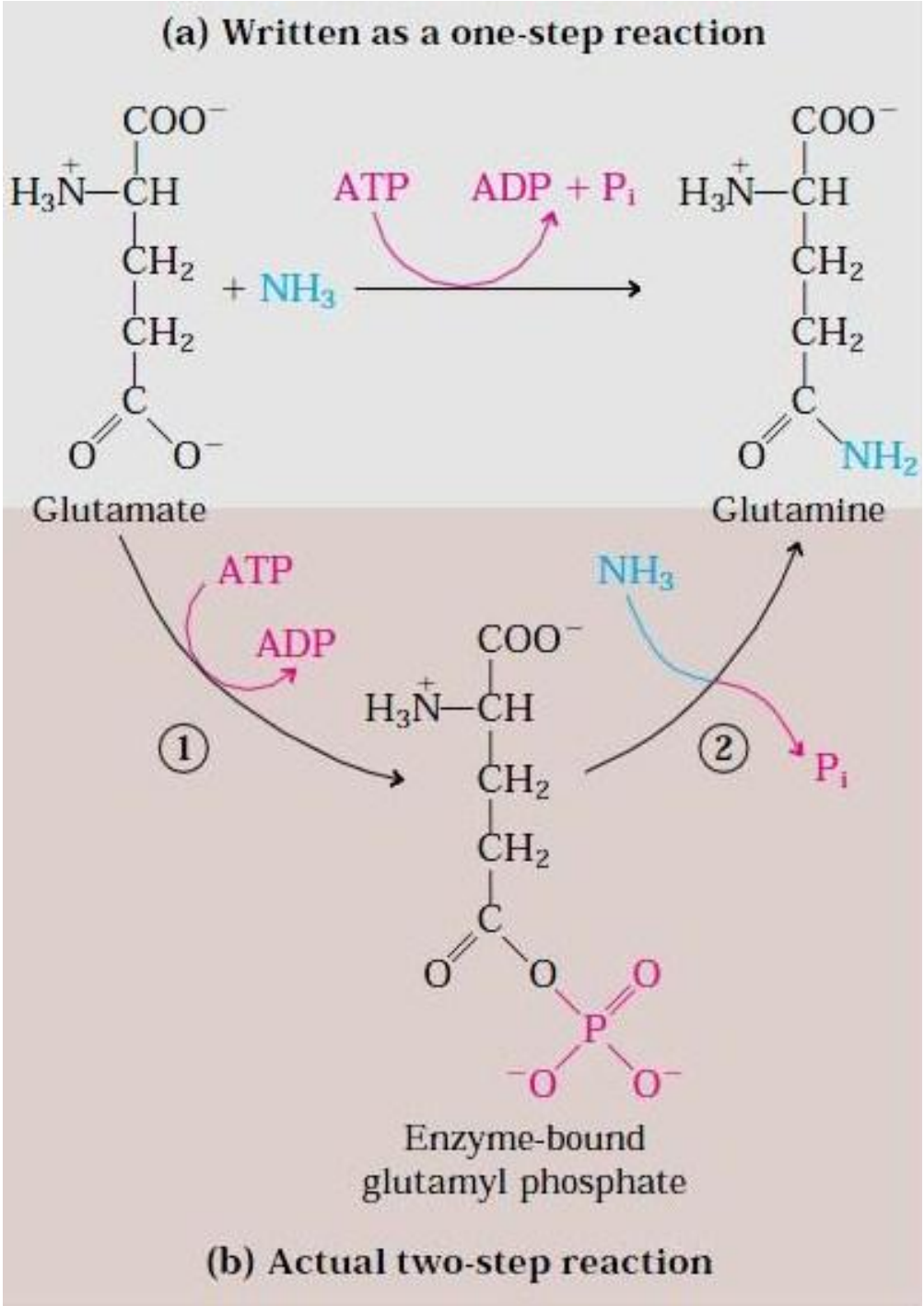
Аденозитрифосфат!



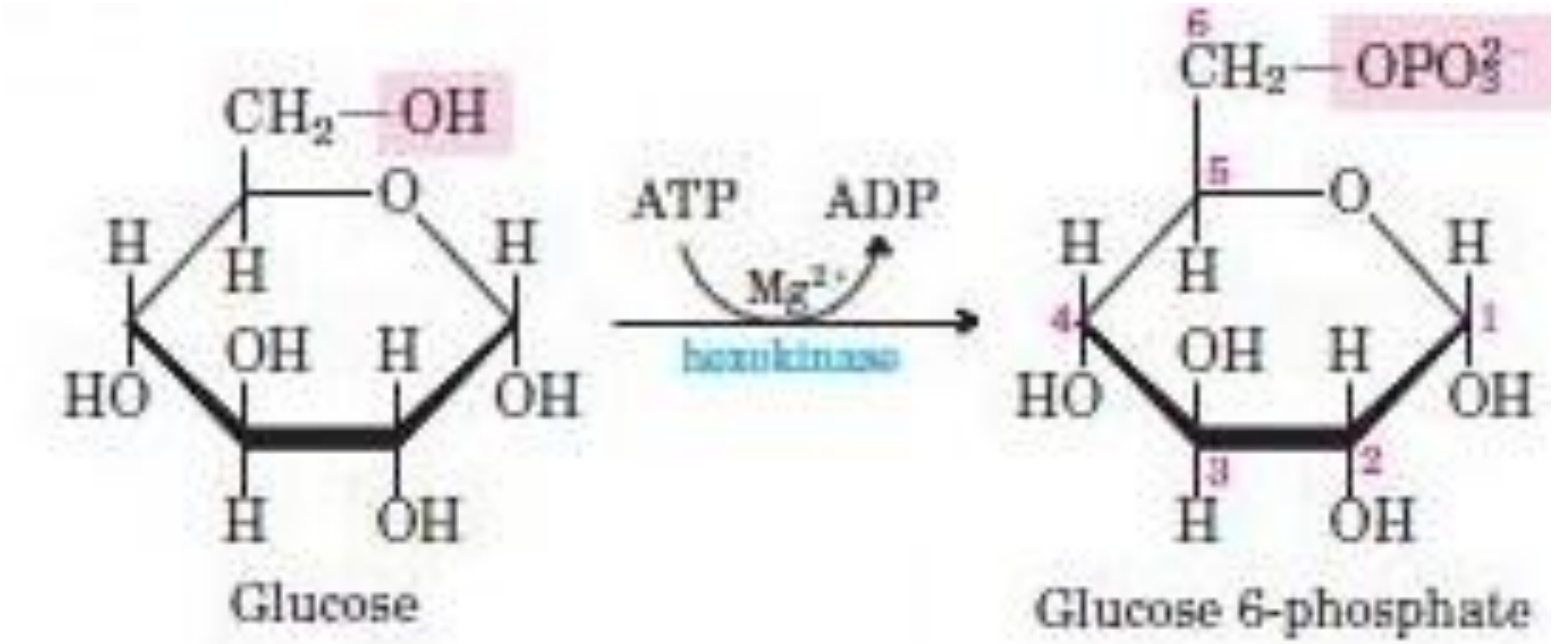
MgATP^{2-}

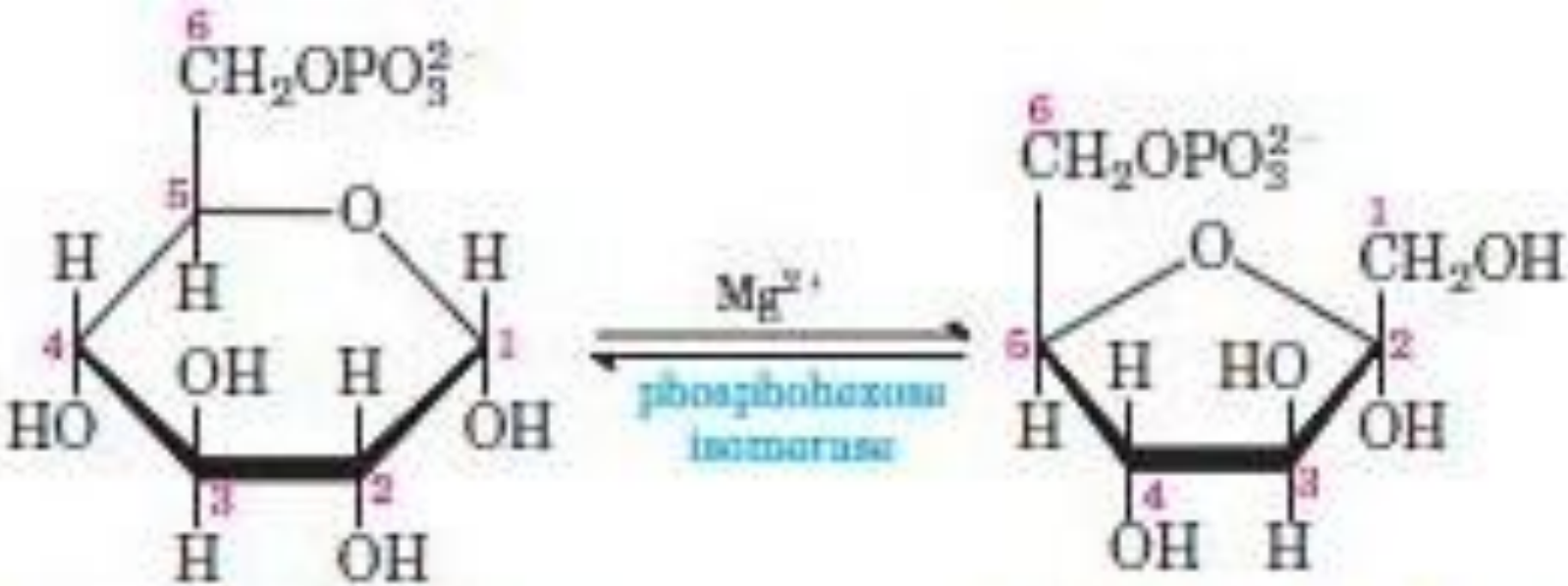


MgADP^{-}


(a) Written as a one-step reaction
ATP
ADP + Pi
+ NH3
Glutamate
Glutamine
ATP
ADP
NH3
Pi
1
2
Enzyme-bound
glutamyl phosphate
(b) Actual two-step reaction

Отже, гліколіз...

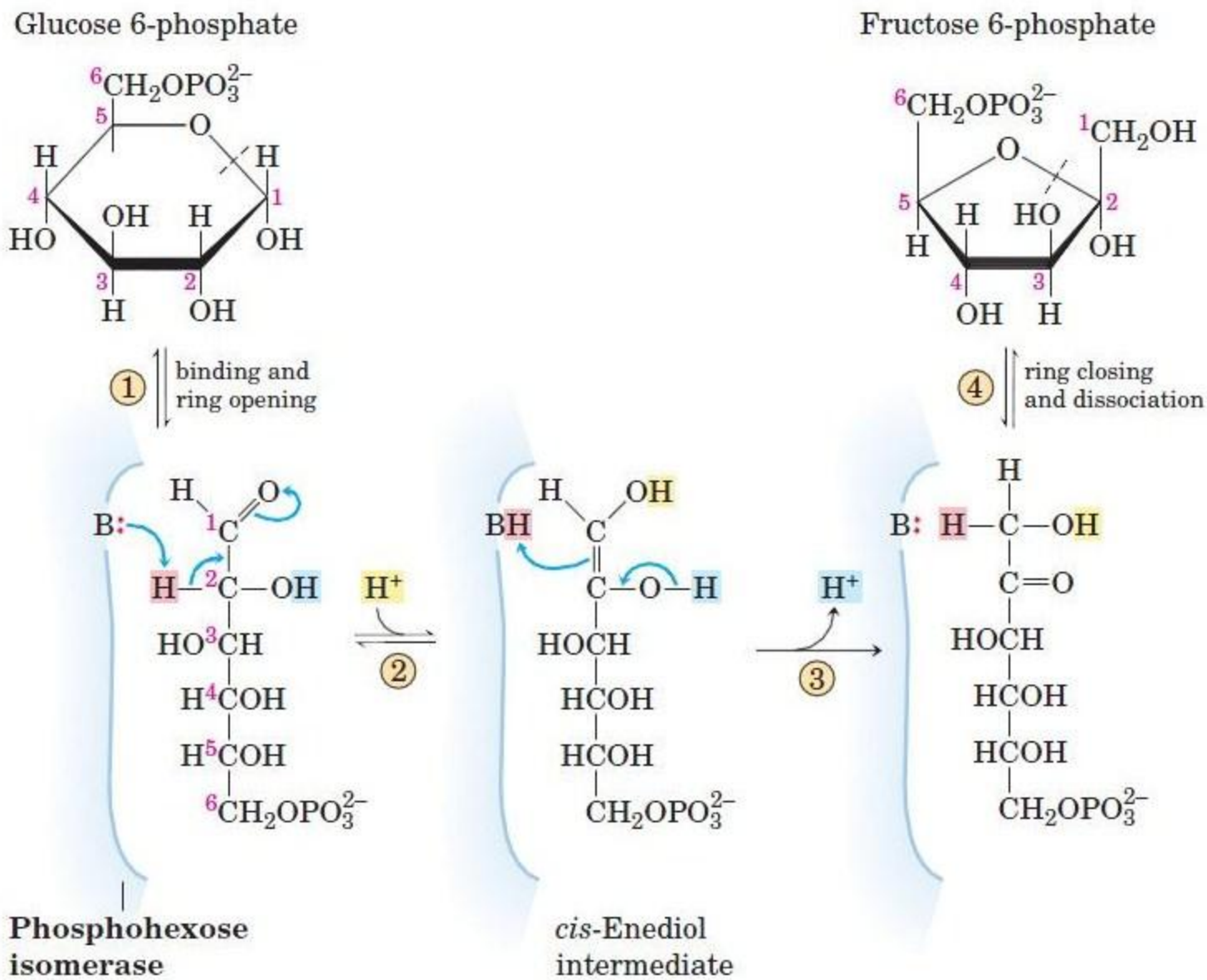


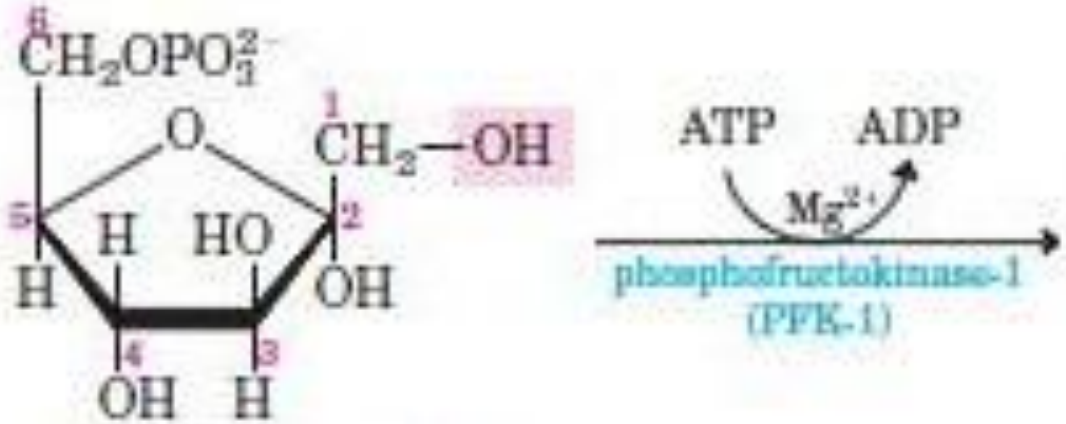


Glucose 6-phosphate

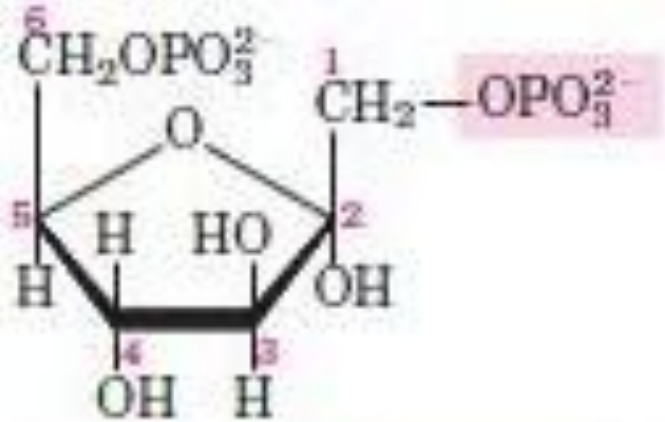
Fructose 6-phosphate

$\Delta G^{\circ\prime} = 1.7$ kJ/mol


Glucose 6-phosphate
Fructose 6-phosphate
binding and ring opening
ring closing and dissociation
Phosphohexose isomerase
cis-Enediol intermediate

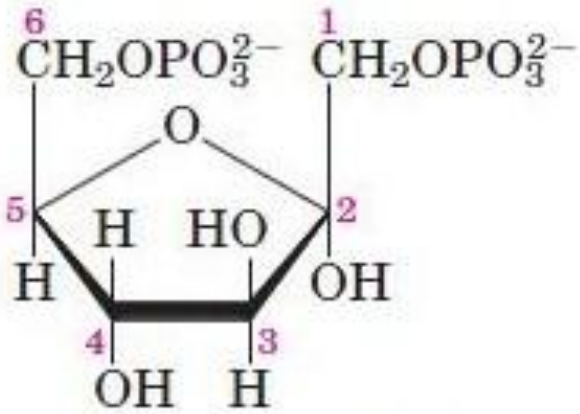


Fructose 6-phosphate



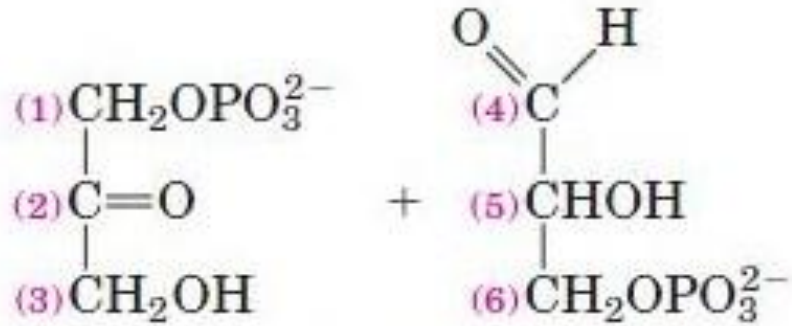
Fructose 1,6-bisphosphate

$\Delta G'^{\circ} = -14.2$ kJ/mol



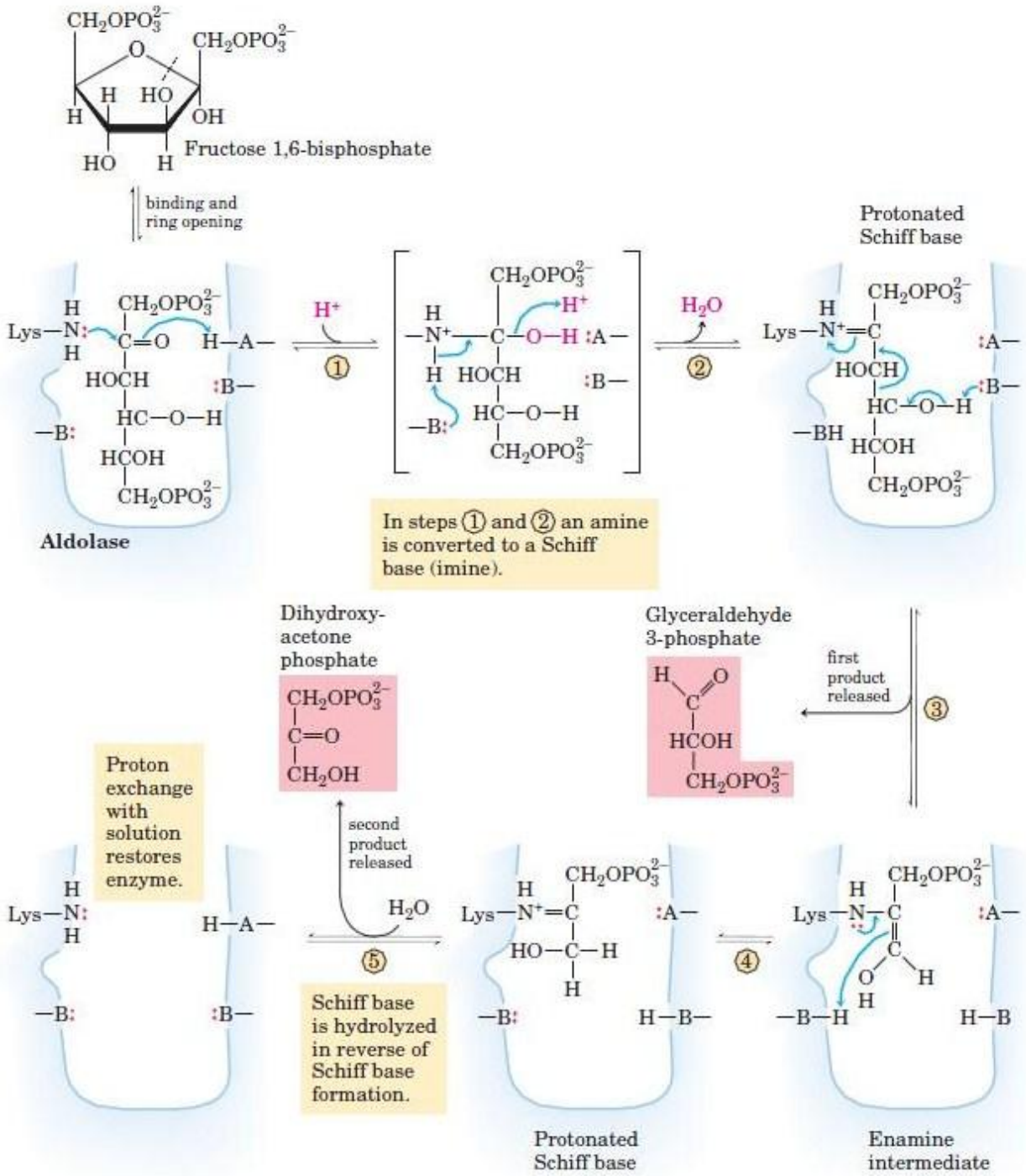
Fructose 1,6-bisphosphate

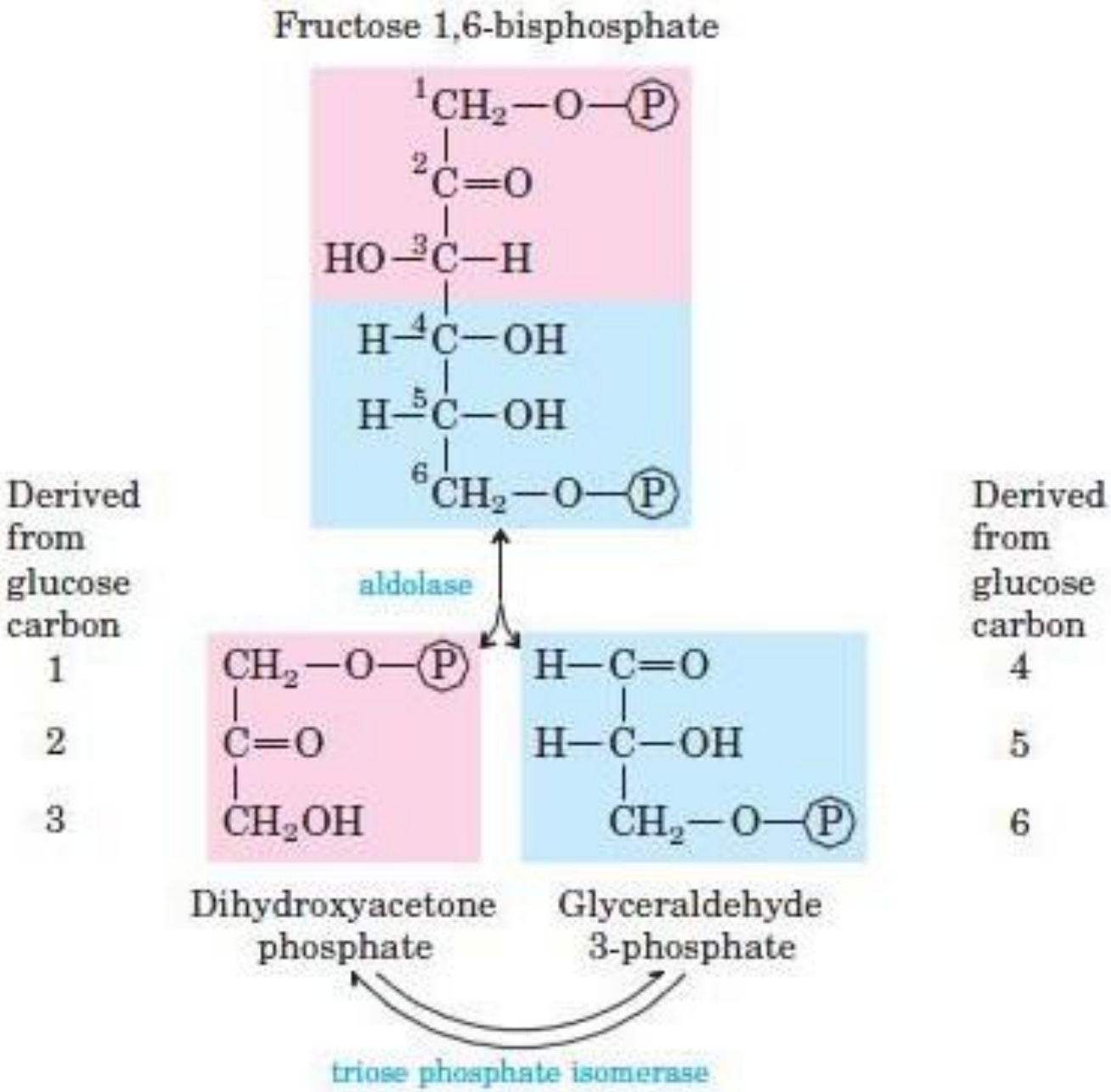
$\rightleftharpoons$ aldolase

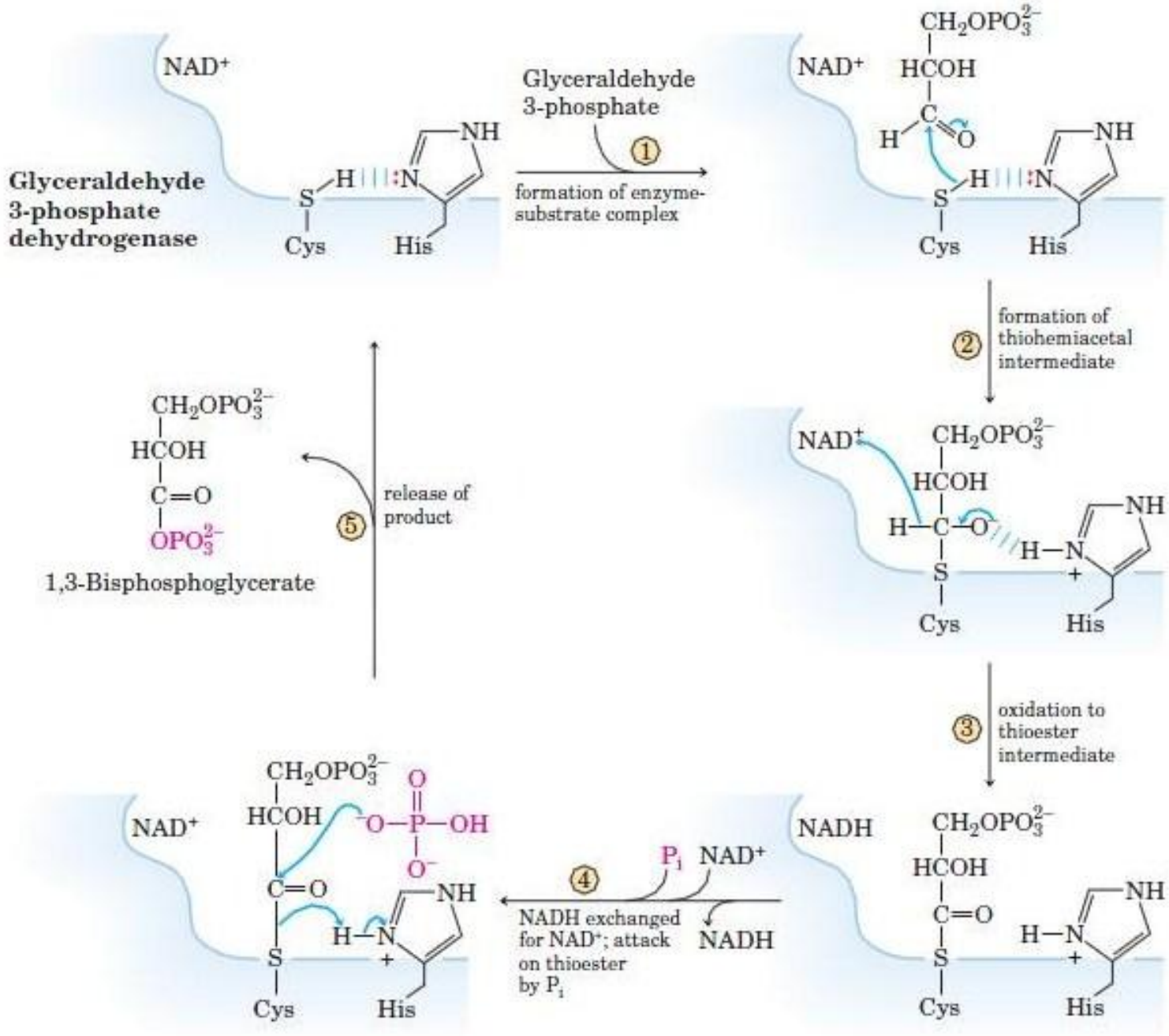


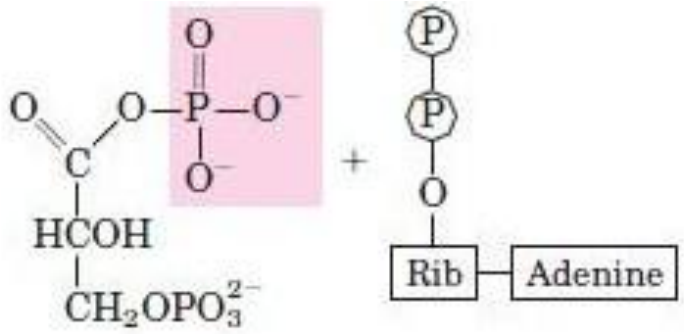
Dihydroxyacetone phosphate + Glyceraldehyde 3-phosphate

$\Delta G'^{\circ} = 23.8$ kJ/mol


Fructose 1,6-bisphosphate
binding and ring opening
Aldolase
Protonated Schiff base
In steps 1 and 2 an amine is converted to a Schiff base (imine).
Glyceraldehyde 3-phosphate
first product released
Dihydroxy-acetone phosphate
second product released
Proton exchange with solution restores enzyme.
Schiff base is hydrolyzed in reverse of Schiff base formation.
Protonated Schiff base
Enamine intermediate

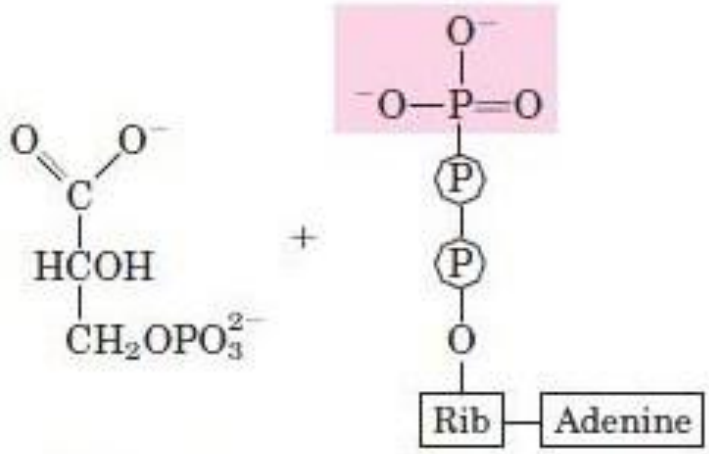

Fructose 1,6-bisphosphate
Derived from glucose carbon
1
2
3
aldolase
Dihydroxyacetone phosphate
Glyceraldehyde 3-phosphate
Derived from glucose carbon
4
5
6
triose phosphate isomerase


Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
NAD+
Cys
His
Glyceraldehyde 3-phosphate
1
formation of enzyme-substrate complex
formation of thiohemiacetal intermediate
2
oxidation to thioester intermediate
3
NADH
NADH exchanged for NAD+; attack on thioester by Pi
4
Pi
release of product
5
1,3-Bisphosphoglycerate



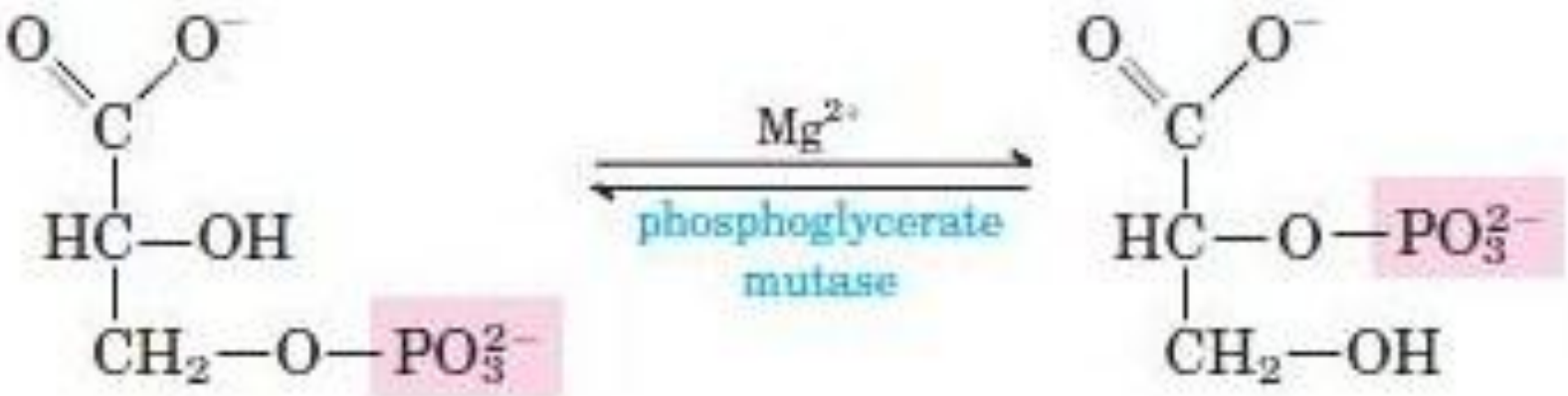
1,3-Bisphosphoglycerate ADP

Mg^{2+} phosphoglycerate kinase



3-Phosphoglycerate ATP

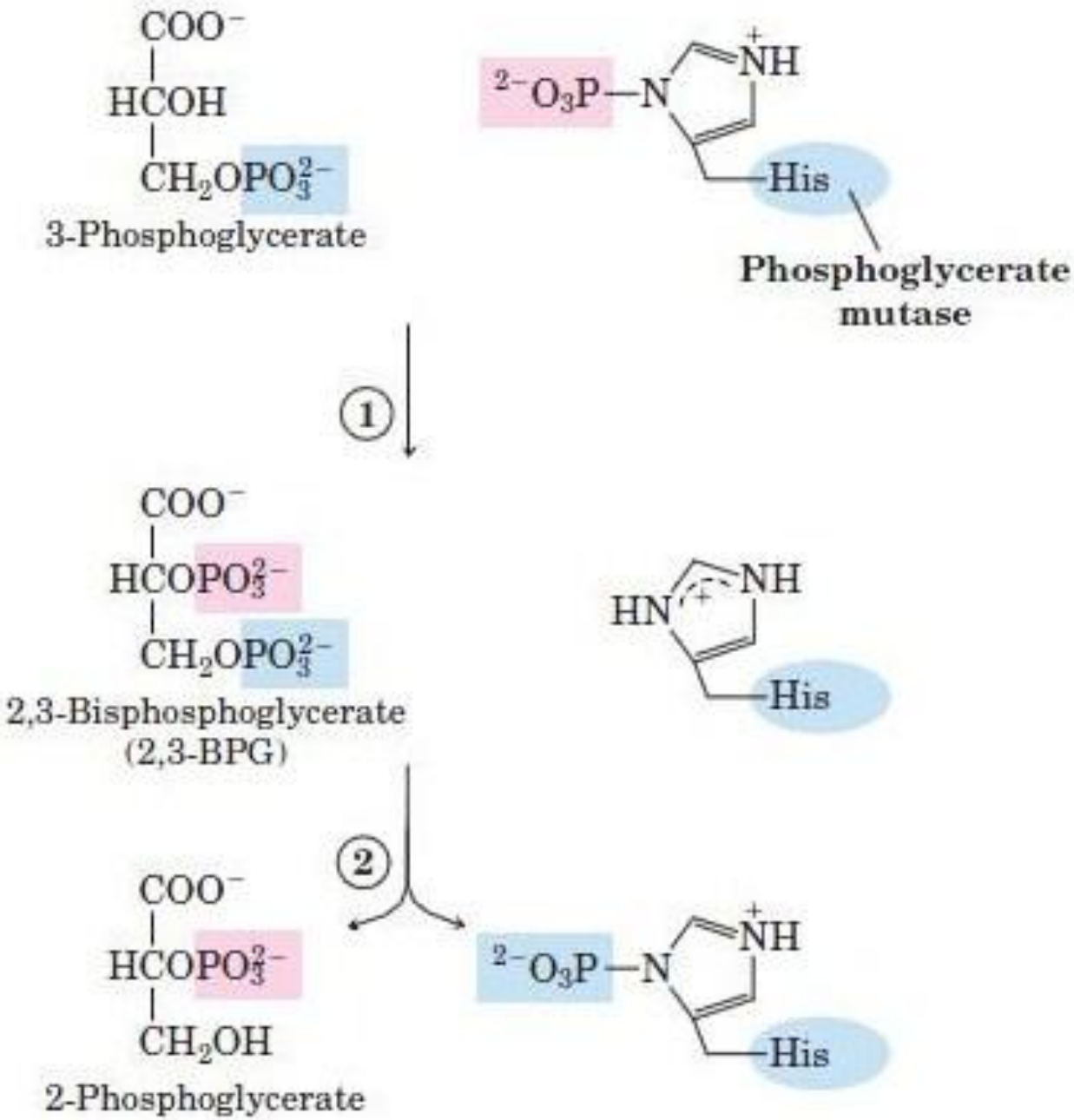
$\Delta G'^{\circ} = -18.5$ kJ/mol

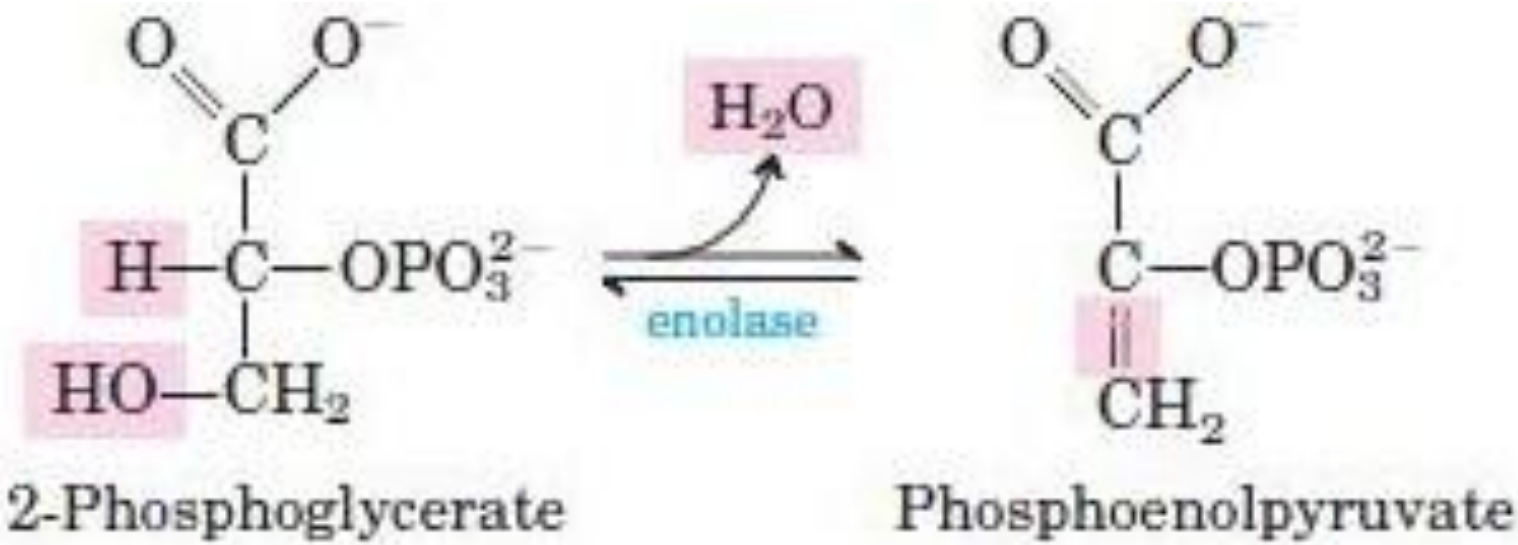


3-Phosphoglycerate

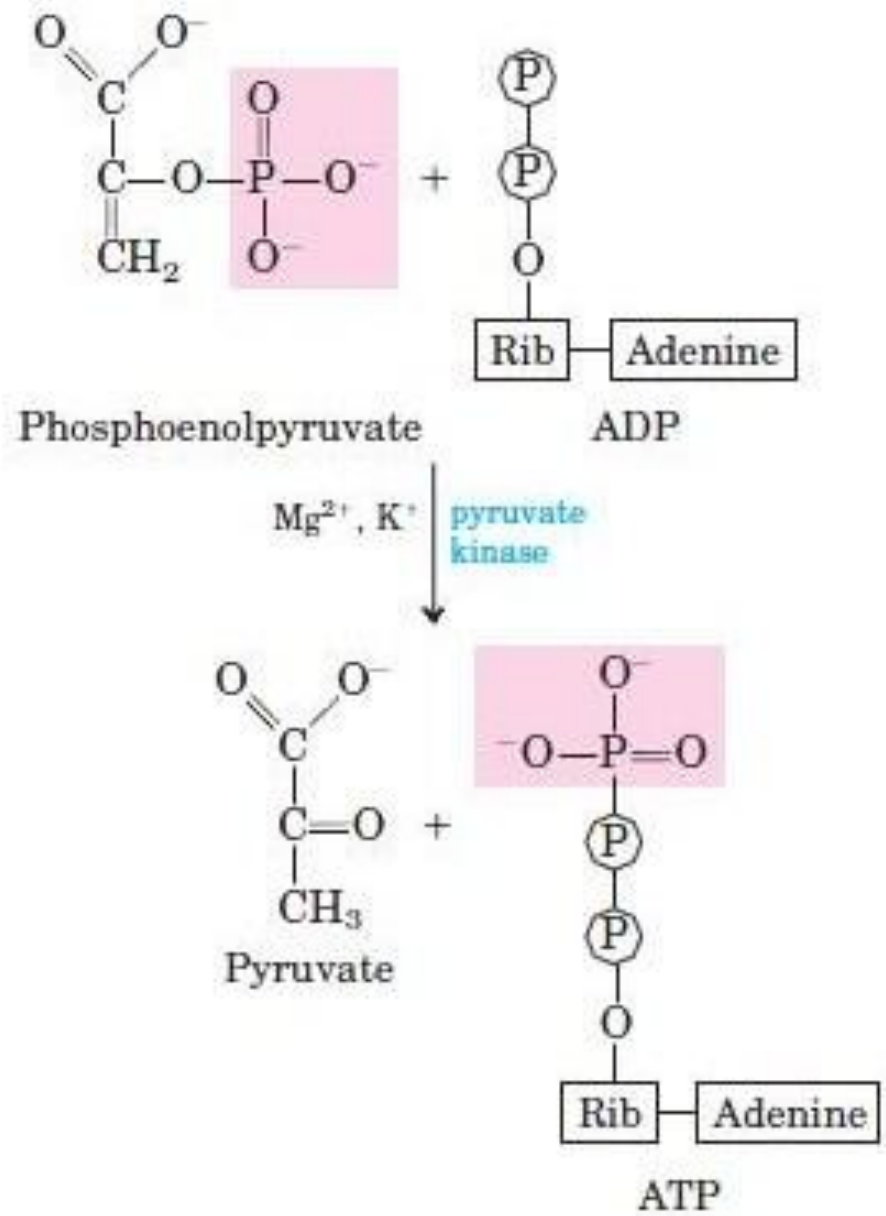
2-Phosphoglycerate

$\Delta G'^{\circ} = 4.4$ kJ/mol

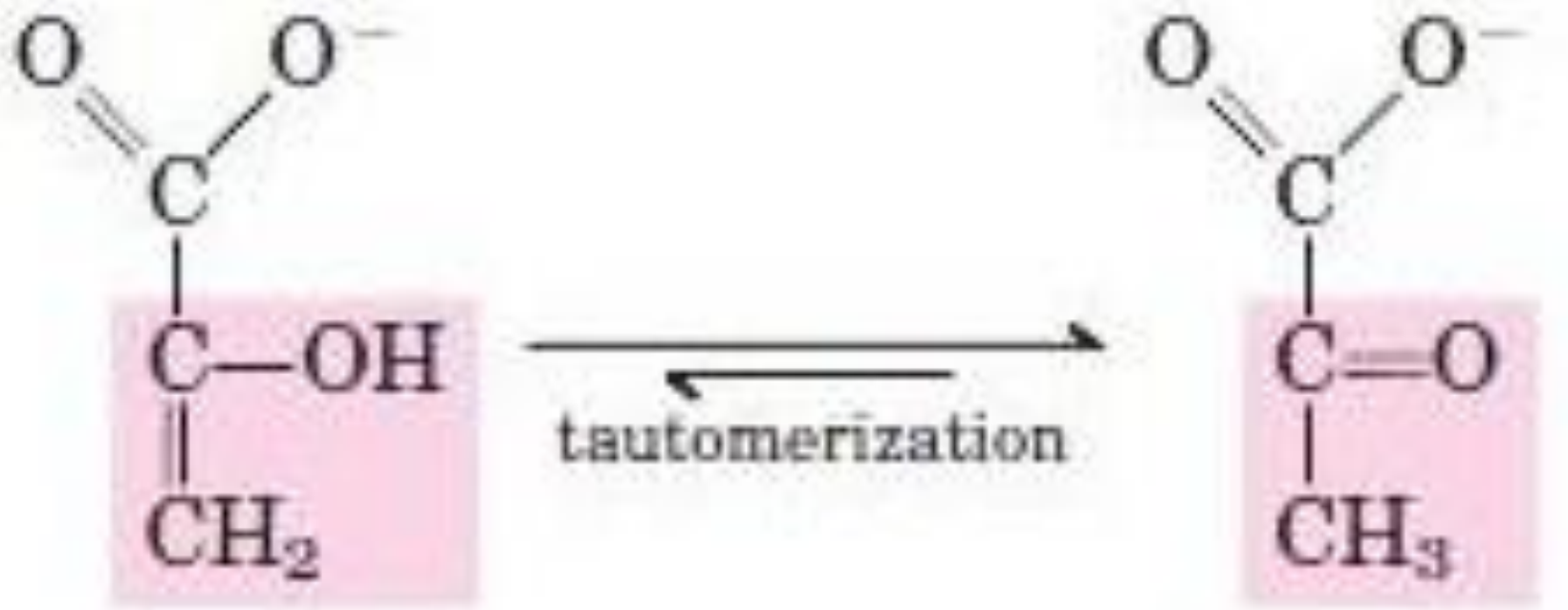

COO⁻
HCOH
CH2OPO3 2−
3-Phosphoglycerate
2−O3P—N
NH
His
Phosphoglycerate mutase
1
COO⁻
HCOPO3 2−
CH2OPO3 2−
2,3-Bisphosphoglycerate (2,3-BPG)
HN
NH
His
2
COO⁻
HCOPO3 2−
CH2OH
2-Phosphoglycerate
2−O3P—N
NH
His



$\Delta G'^{\circ} = 7.5$ kJ/mol

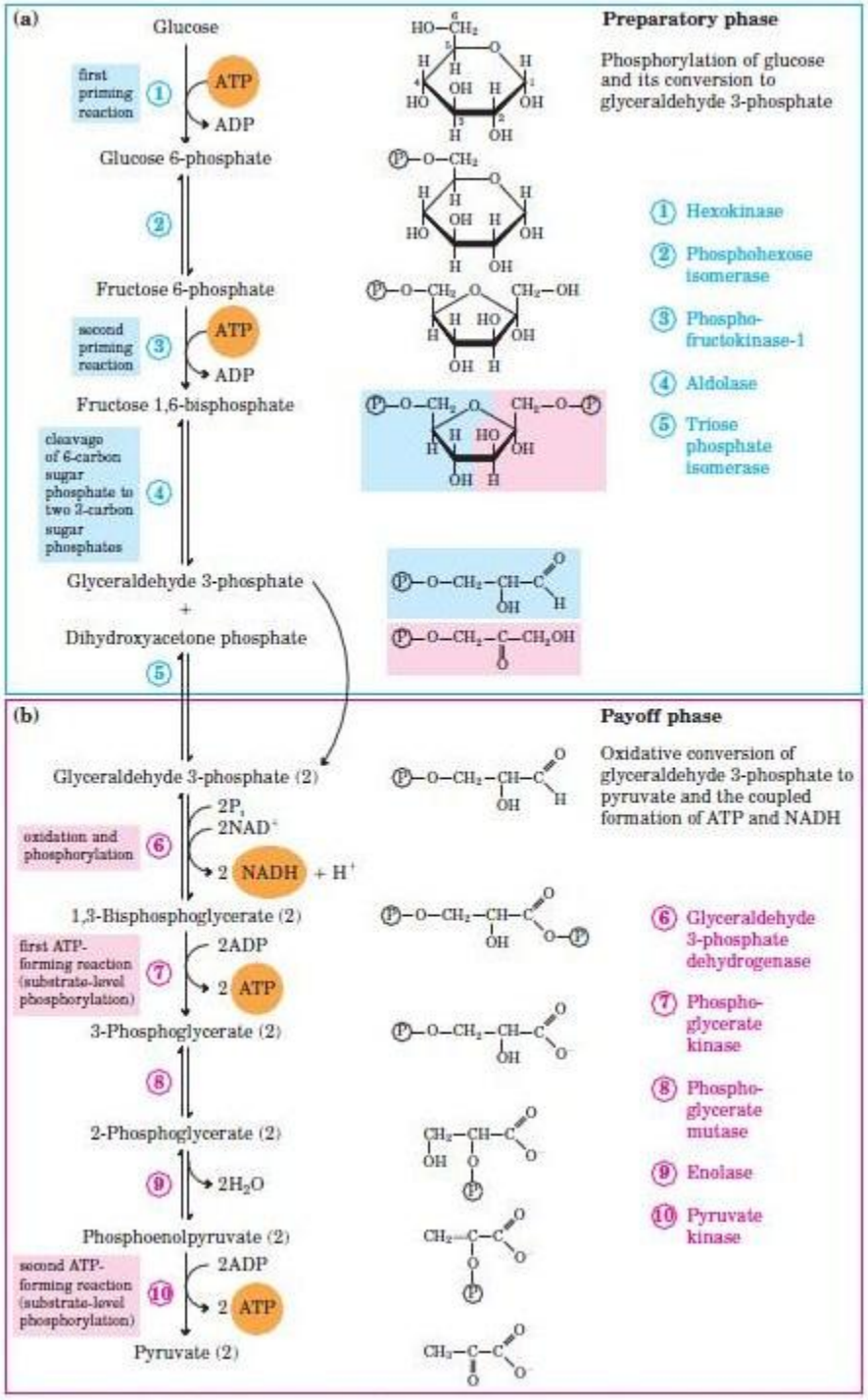


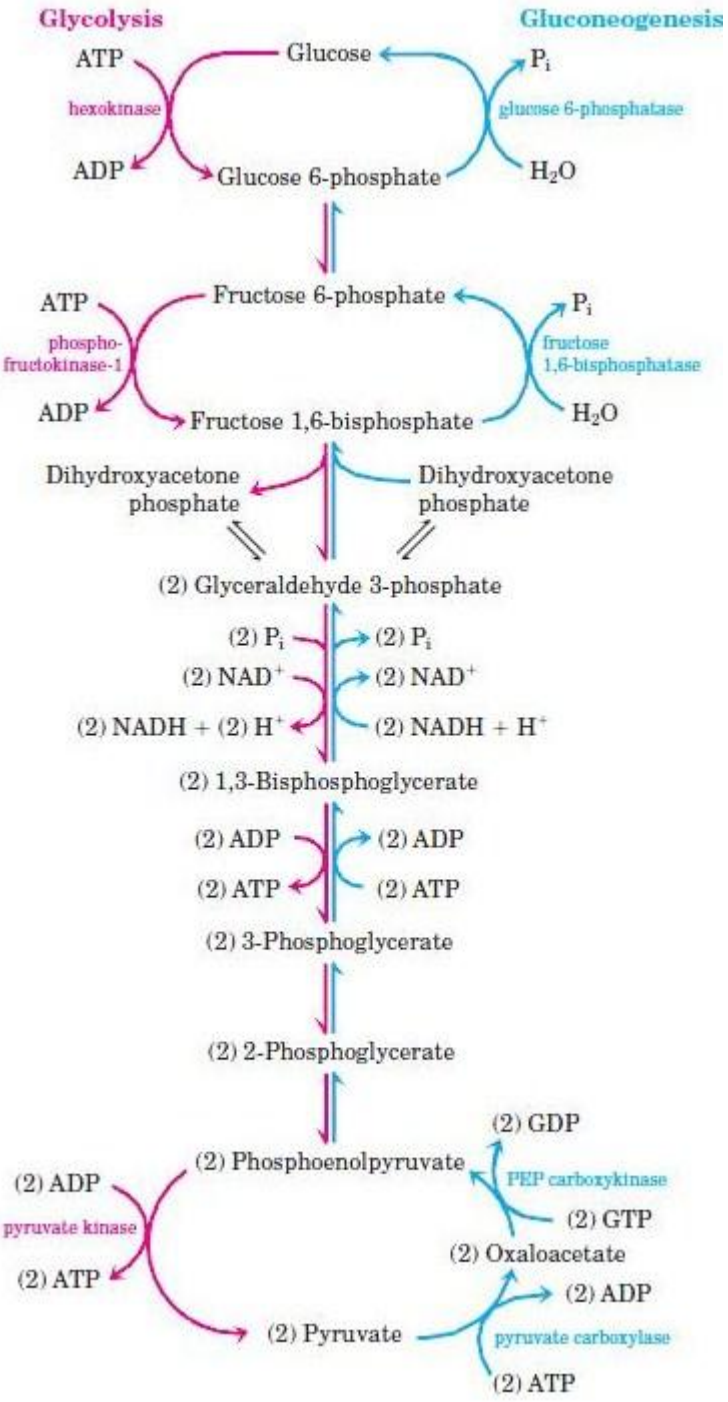
$\Delta G'^{\circ} = -31.4$ kJ/mol



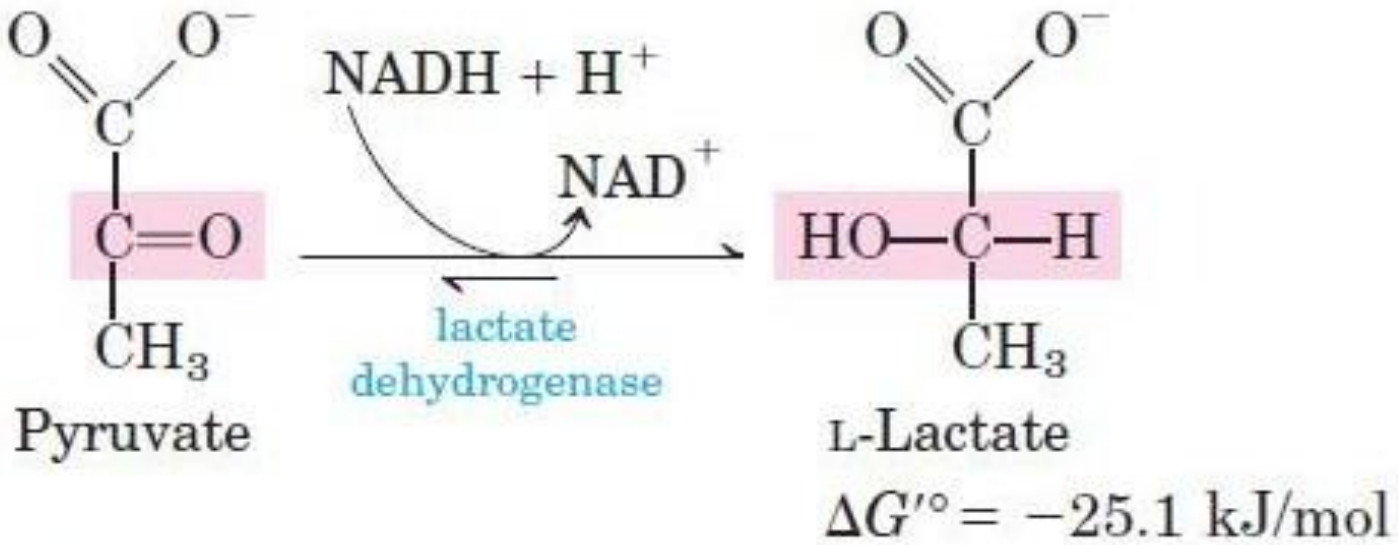
Pyruvate (enol form)

Pyruvate (keto form)

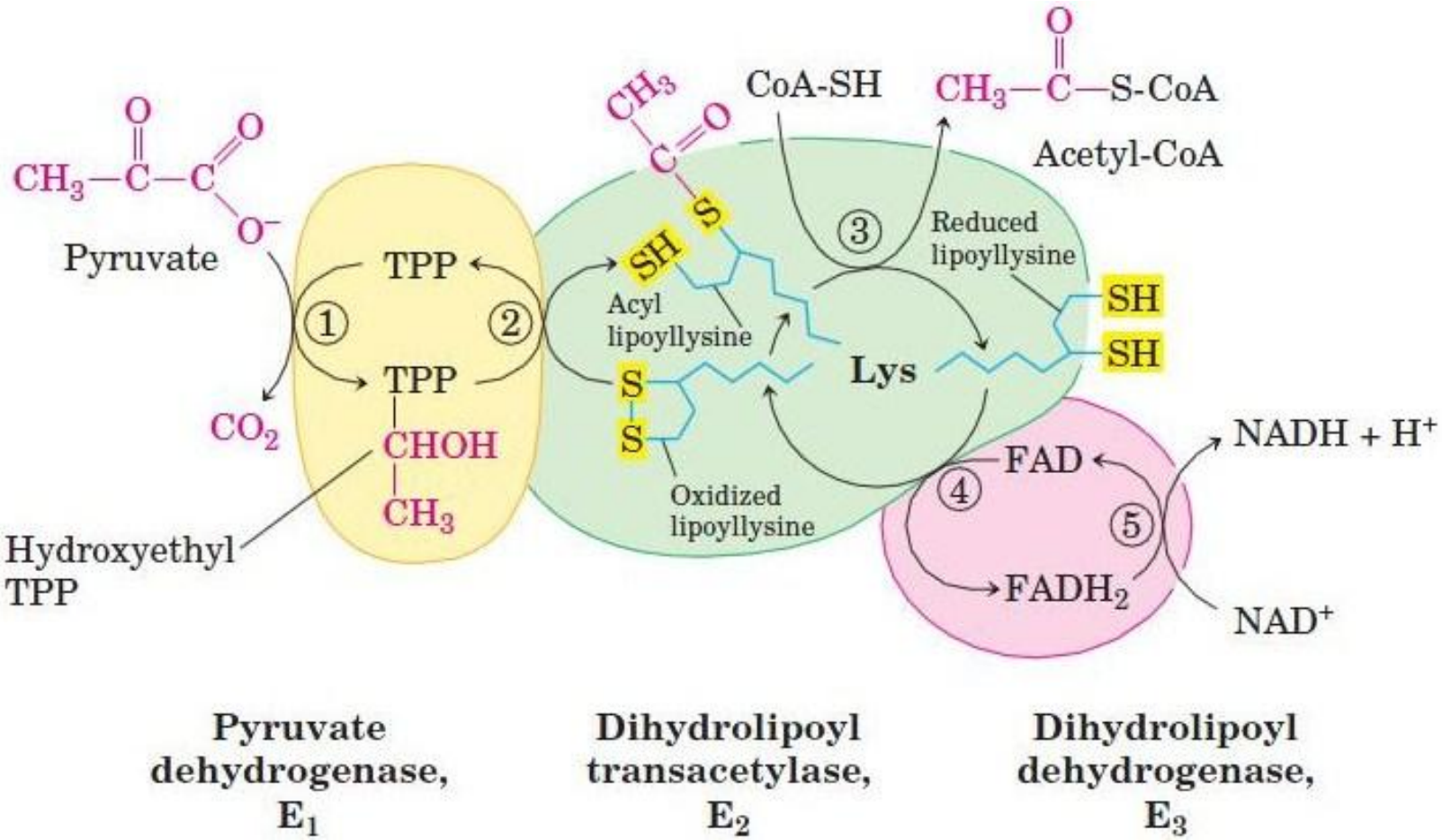

(a)
Glucose
first priming reaction
ATP
ADP
Glucose 6-phosphate
Fructose 6-phosphate
second priming reaction
ATP
ADP
Fructose 1,6-bisphosphate
cleavage of 6-carbon sugar phosphate to two 3-carbon sugar phosphates
Glyceraldehyde 3-phosphate
+
Dihydroxyacetone phosphate
Preparatory phase
Phosphorylation of glucose and its conversion to glyceraldehyde 3-phosphate
1 Hexokinase
2 Phosphohexose isomerase
3 Phospho-fructokinase-1
4 Aldolase
5 Triose phosphate isomerase
(b)
Glyceraldehyde 3-phosphate (2)
oxidation and phosphorylation
2Pi
2NAD+
2 NADH + H+
1,3-Bisphosphoglycerate (2)
first ATP-forming reaction (substrate-level phosphorylation)
2ADP
2 ATP
3-Phosphoglycerate (2)
2-Phosphoglycerate (2)
2H2O
Phosphoenolpyruvate (2)
second ATP-forming reaction (substrate-level phosphorylation)
2ADP
2 ATP
Pyruvate (2)
Payoff phase
Oxidative conversion of glyceraldehyde 3-phosphate to pyruvate and the coupled formation of ATP and NADH
6 Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
7 Phospho-glycerate kinase
8 Phospho-glycerate mutase
9 Enolase
10 Pyruvate kinase


Glycolysis
Gluconeogenesis
ATP
Glucose
Pi
hexokinase
glucose 6-phosphatase
ADP
Glucose 6-phosphate
H2O
ATP
Fructose 6-phosphate
Pi
phospho-fructokinase-1
fructose 1,6-bisphosphatase
ADP
Fructose 1,6-bisphosphate
H2O
Dihydroxyacetone phosphate
Dihydroxyacetone phosphate
(2) Glyceraldehyde 3-phosphate
(2) Pi
(2) Pi
(2) NAD+
(2) NAD+
(2) NADH + (2) H+
(2) NADH + H+
(2) 1,3-Bisphosphoglycerate
(2) ADP
(2) ADP
(2) ATP
(2) ATP
(2) 3-Phosphoglycerate
(2) 2-Phosphoglycerate
(2) GDP
(2) Phosphoenolpyruvate
PEP carboxykinase
(2) ADP
(2) GTP
pyruvate kinase
(2) Oxaloacetate
(2) ATP
(2) ADP
(2) Pyruvate
pyruvate carboxylase
(2) ATP

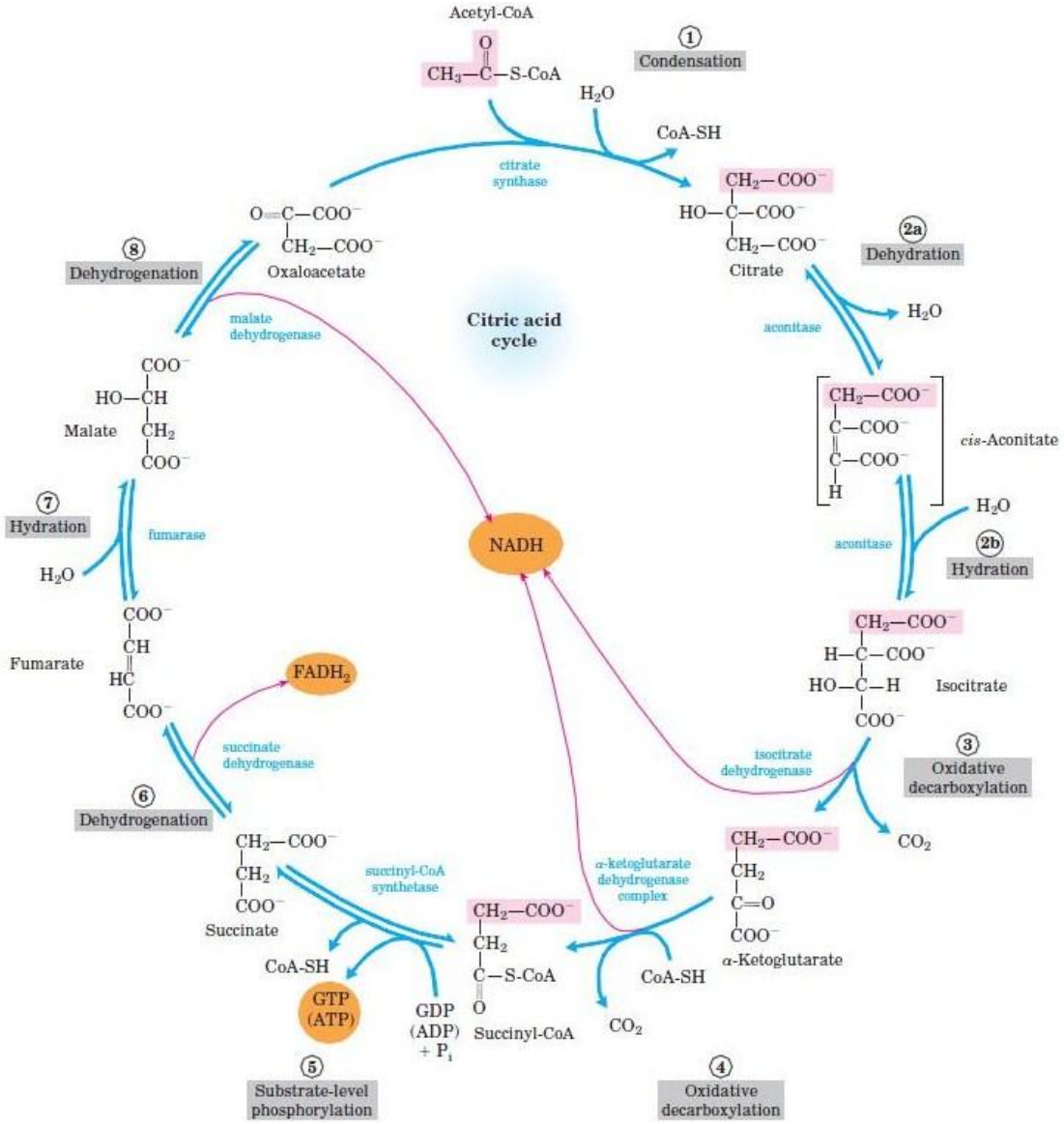
Анаеробний шлях

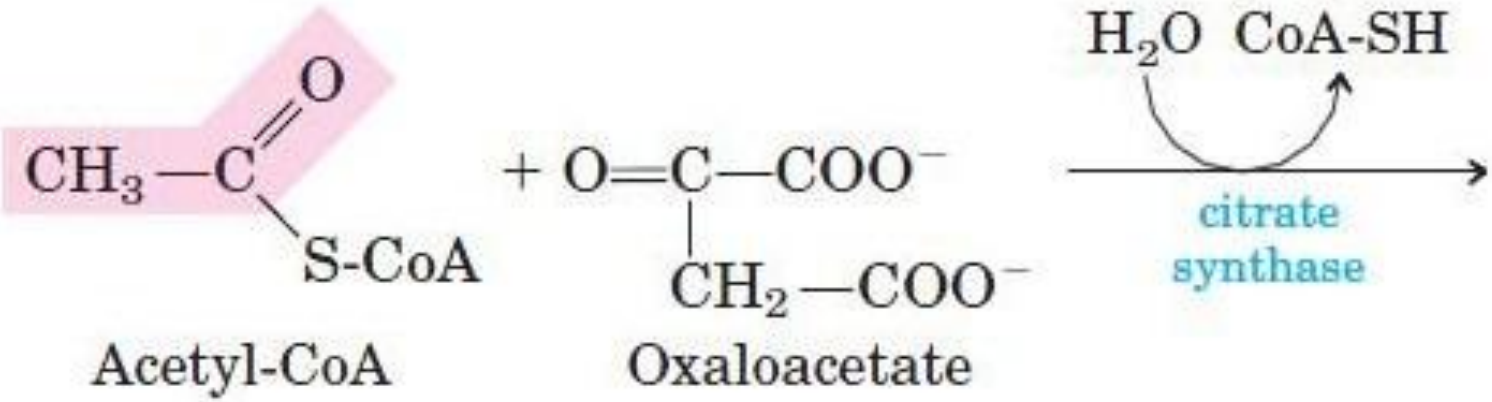


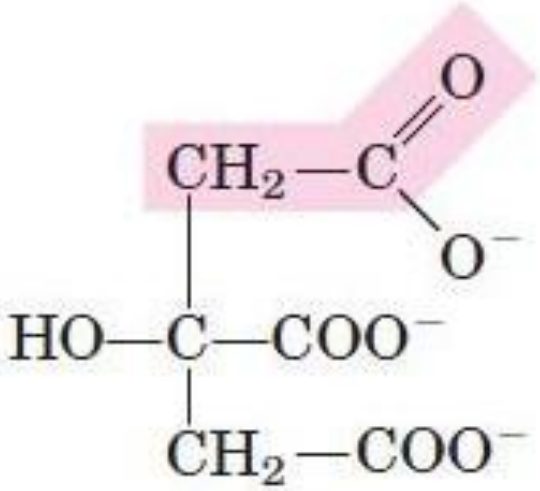
Декарбоксилювання ПВК



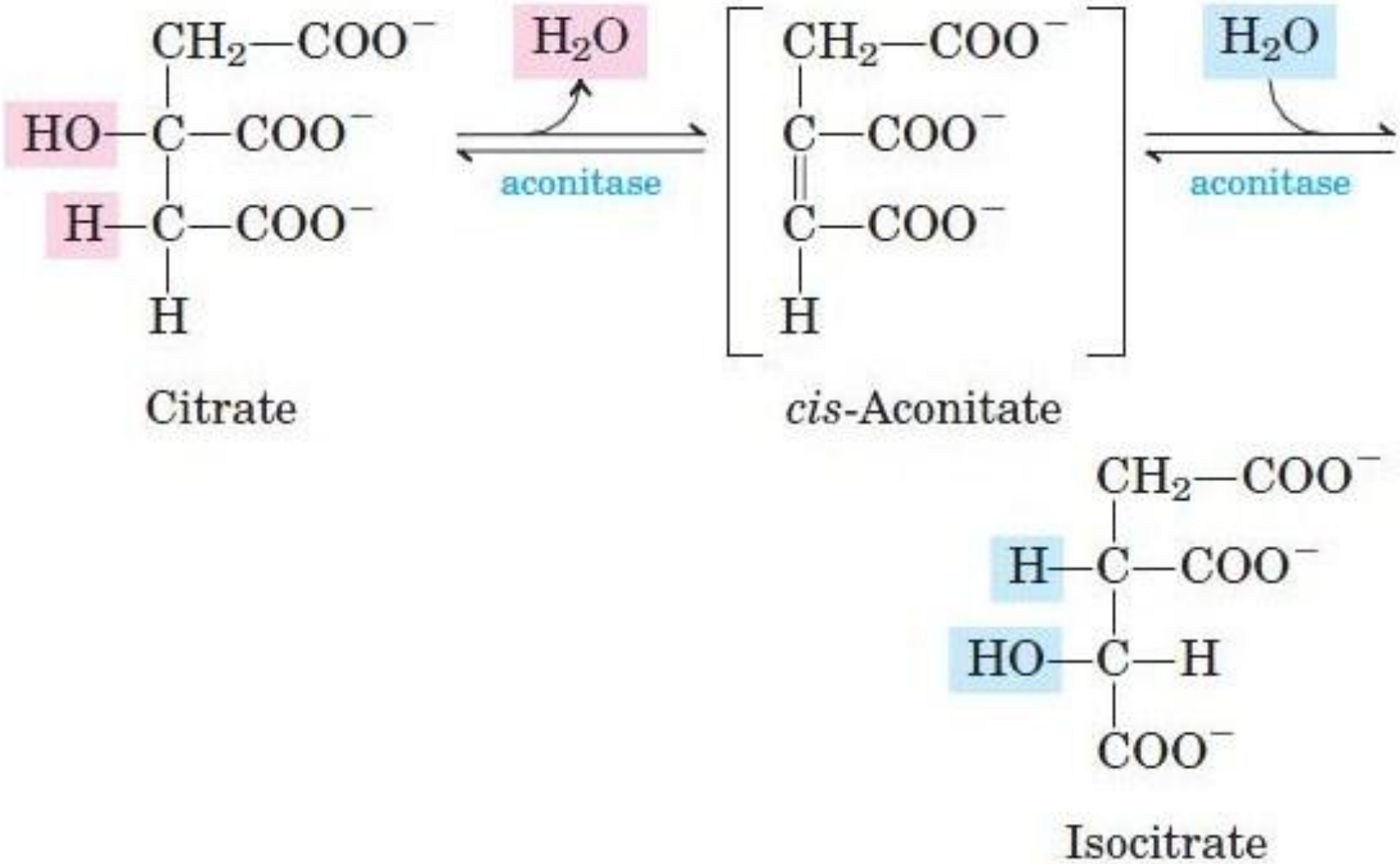
Цикл лимонної кислоти



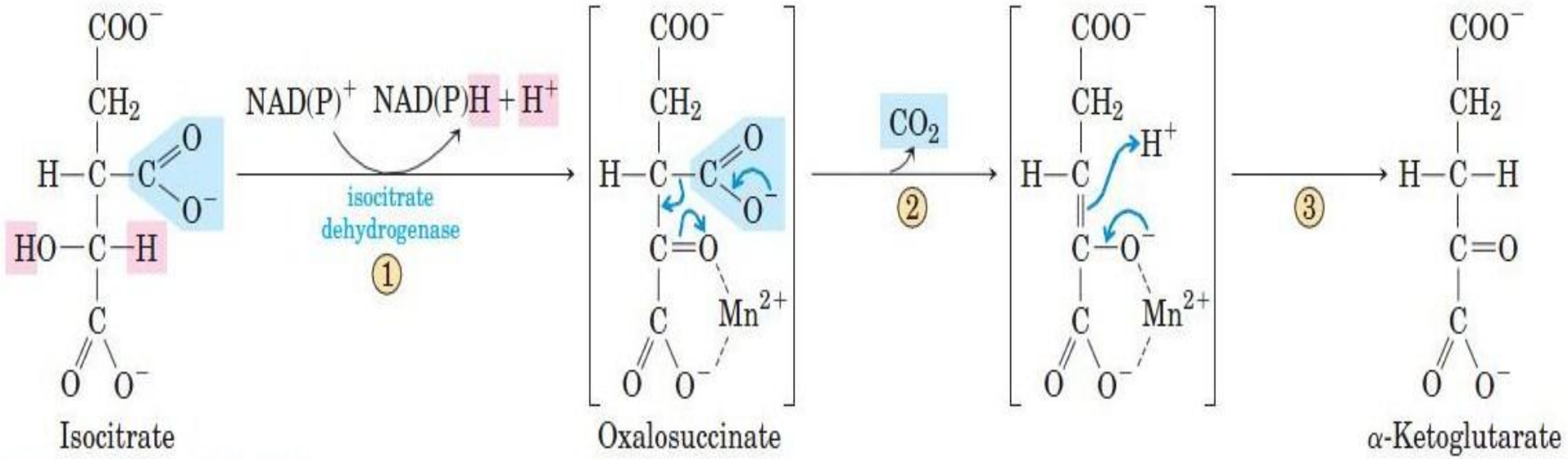


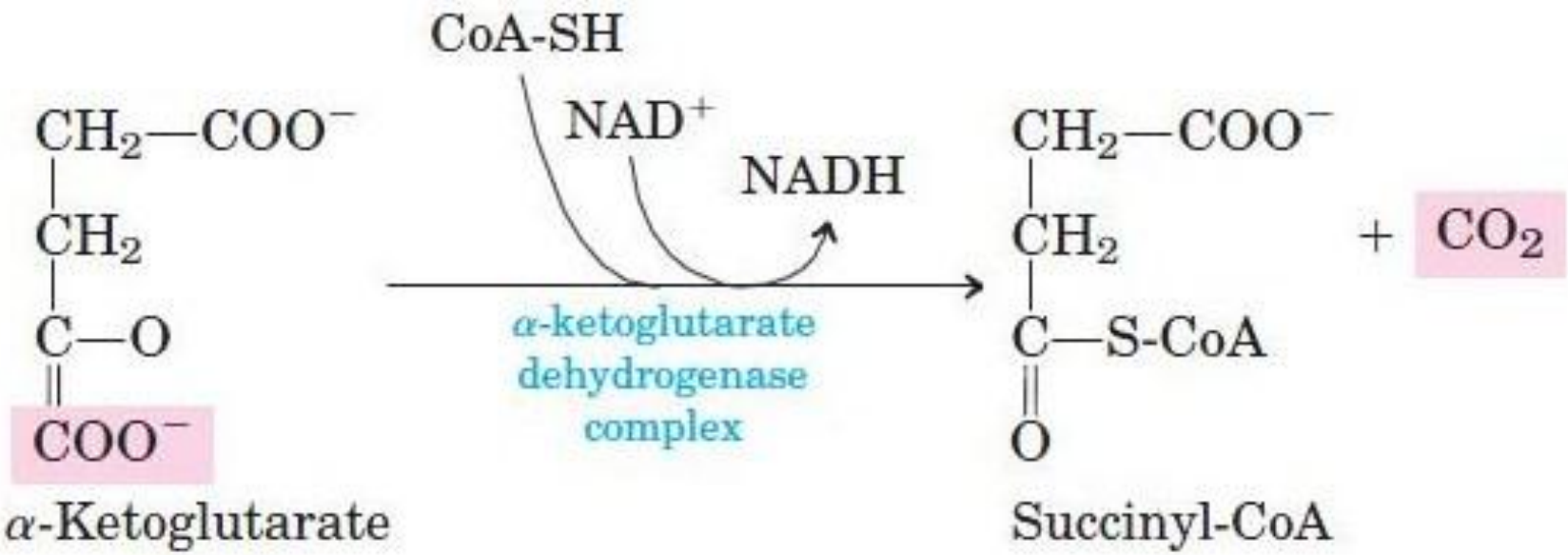


$\Delta G'^\circ = -32.2$ kJ/mol

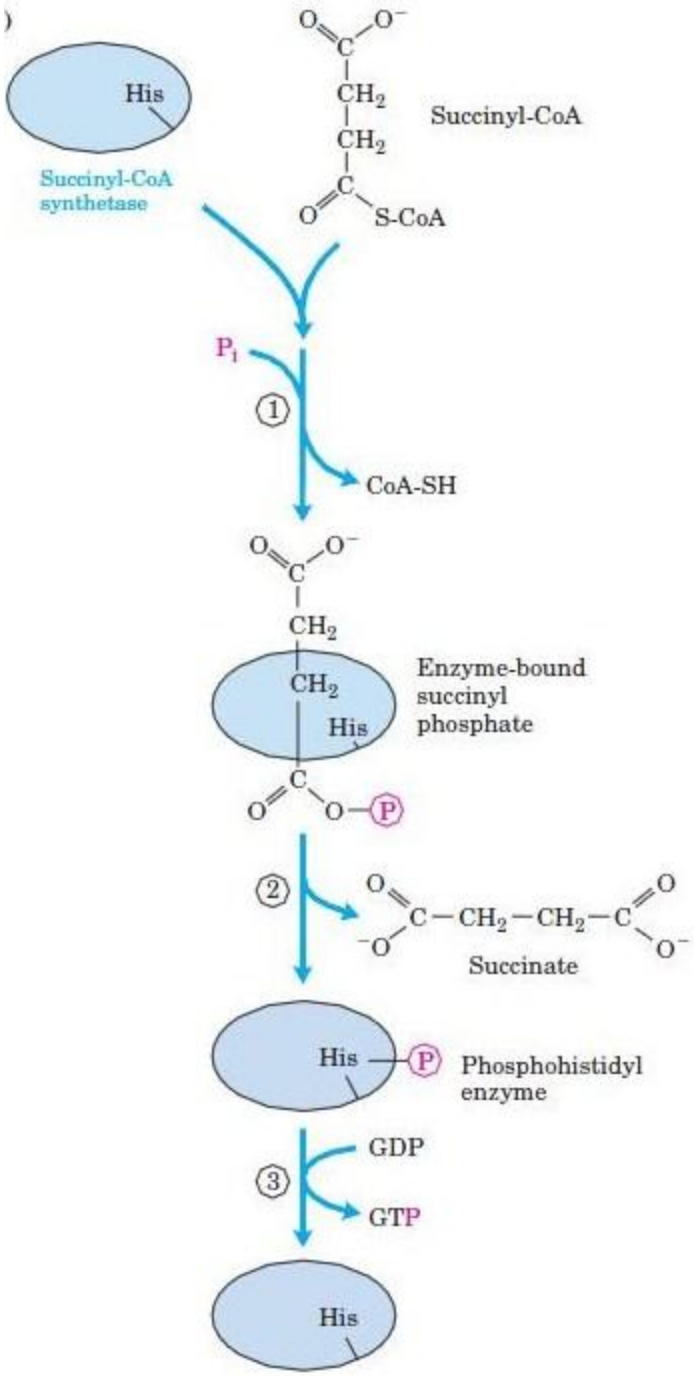


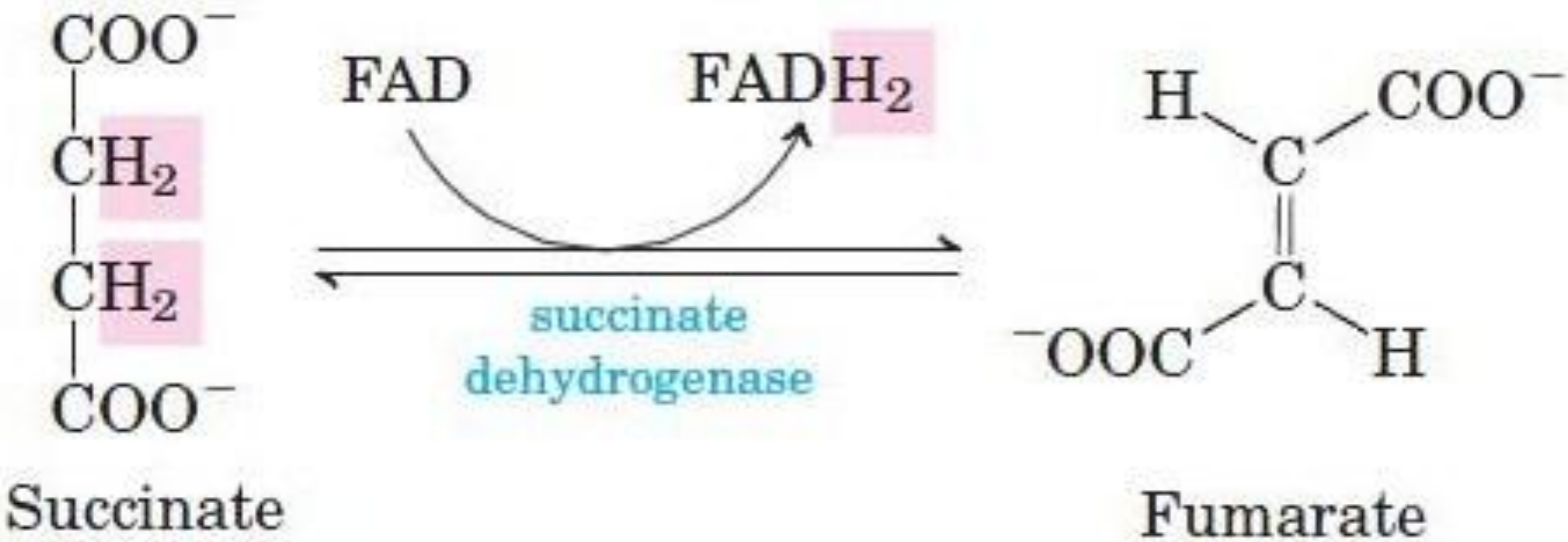
$\Delta G'^{\circ} = 13.3$ kJ/mol


COO⁻
CH2
H—C—C
O
O⁻
HO—C—H
C
O O⁻
Isocitrate
NAD(P)+ NAD(P)H + H+
isocitrate dehydrogenase
1
Mn2+
Oxalosuccinate
CO2
2
H+
3
α-Ketoglutarate

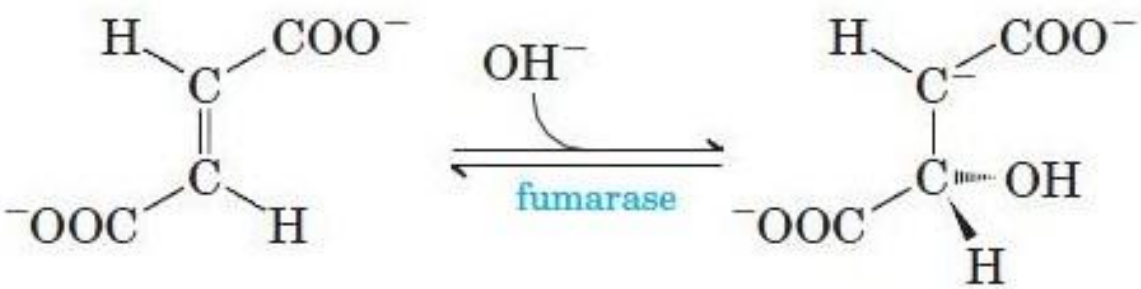


$\Delta G'^{\circ} = -33.5$ kJ/mol


His
Succinyl-CoA synthetase
Succinyl-CoA
S-CoA
P_i
1
CoA-SH
Enzyme-bound succinyl phosphate
His
2
Succinate
His
Phosphohistidyl enzyme
GDP
3
GTP
His

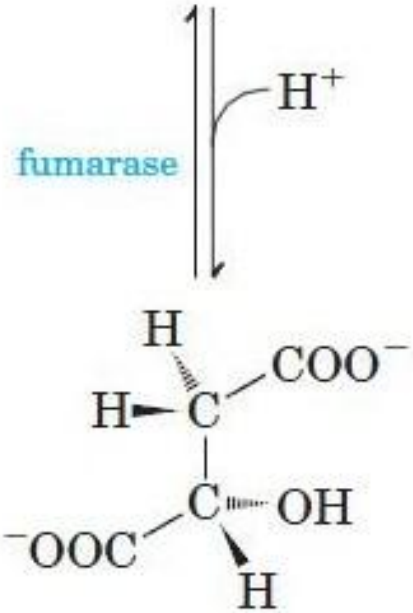


$\Delta G'^{\circ} = 0$ kJ/mol



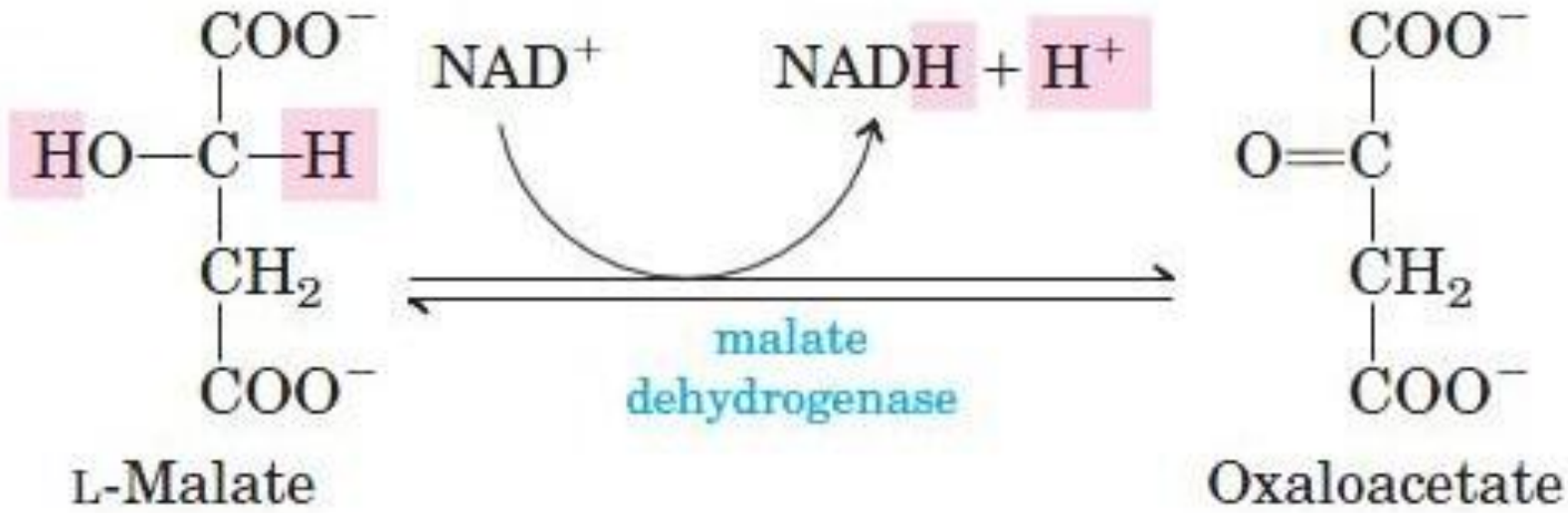
Fumarate

Carbanion
transition state

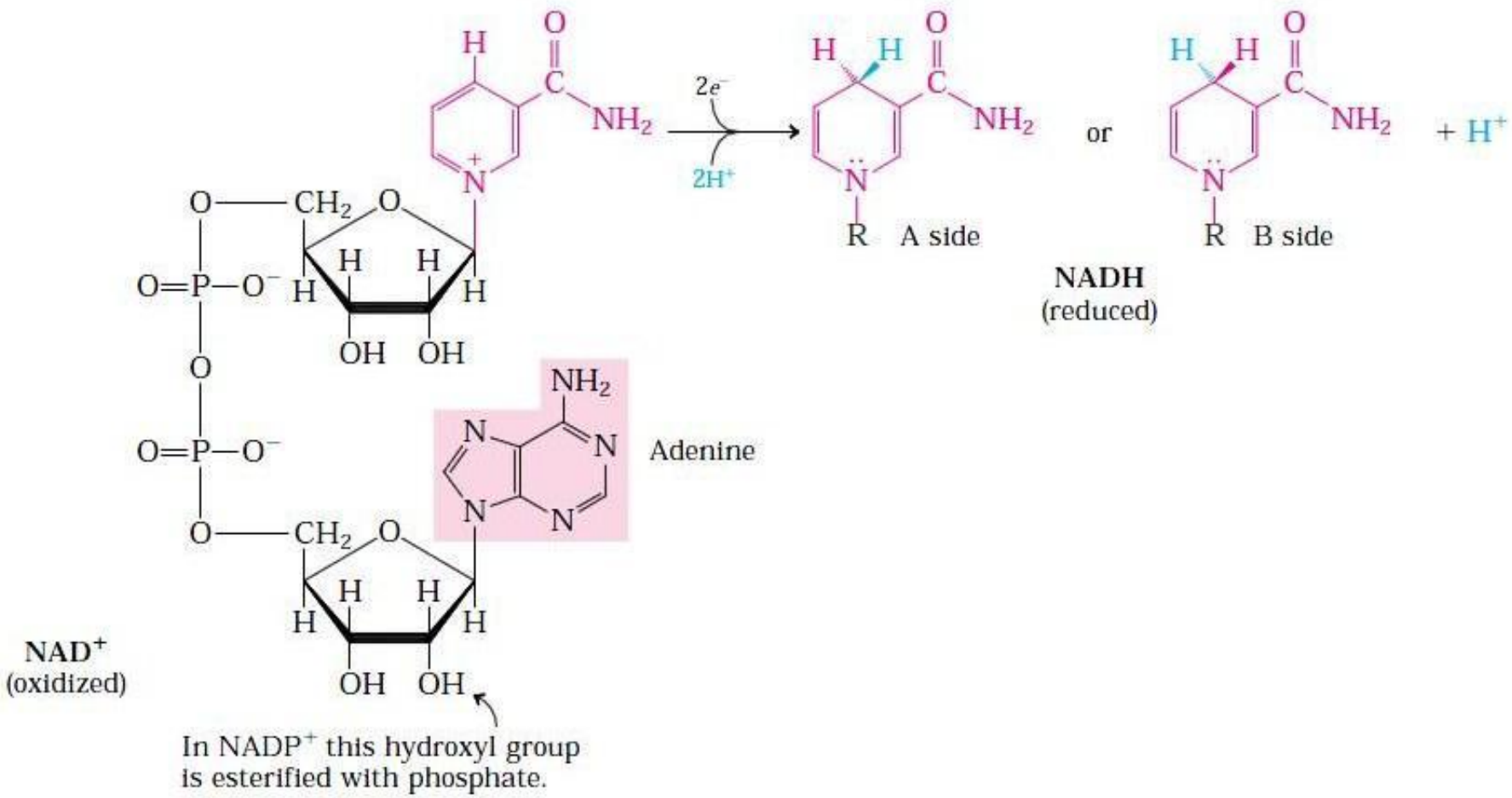


Malate

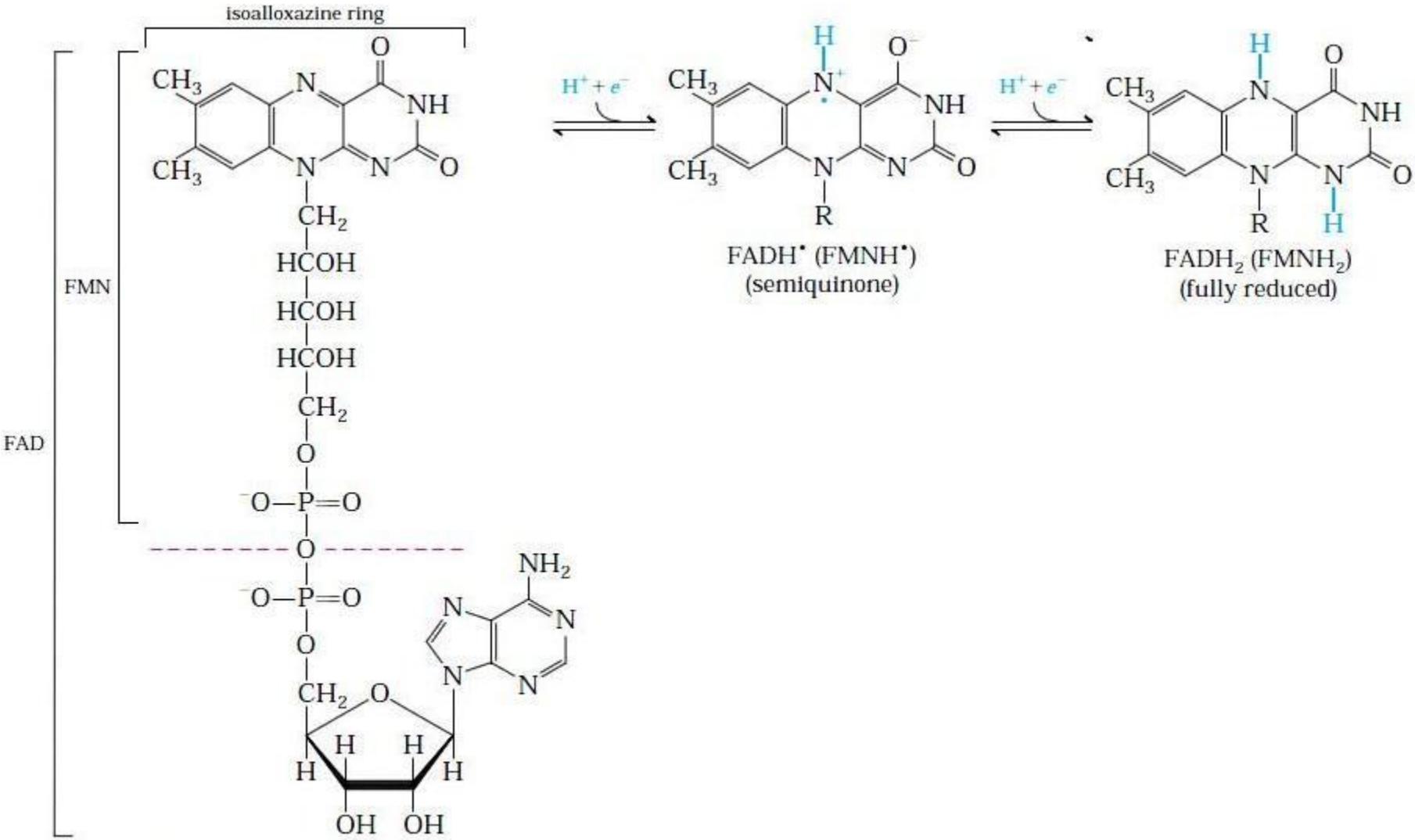
$\Delta G'^{\circ} = -3.8$ kJ/mol



$\Delta G'^{\circ} = 29.7$ kJ/mol

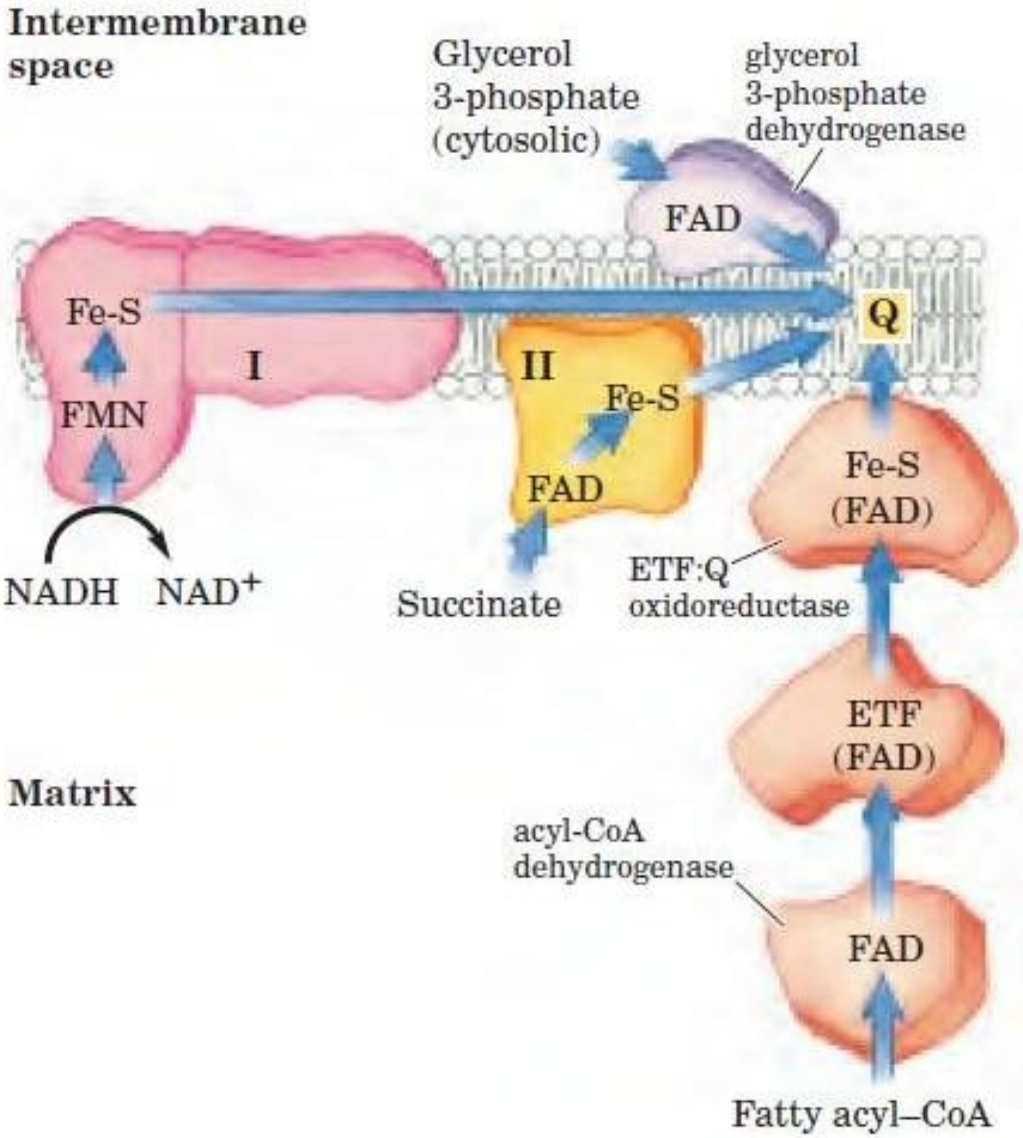

2e⁻
2H⁺
A side
or
B side
+ H⁺
NADH
(reduced)
Adenine
NAD⁺
(oxidized)
In NADP⁺ this hydroxyl group
is esterified with phosphate.

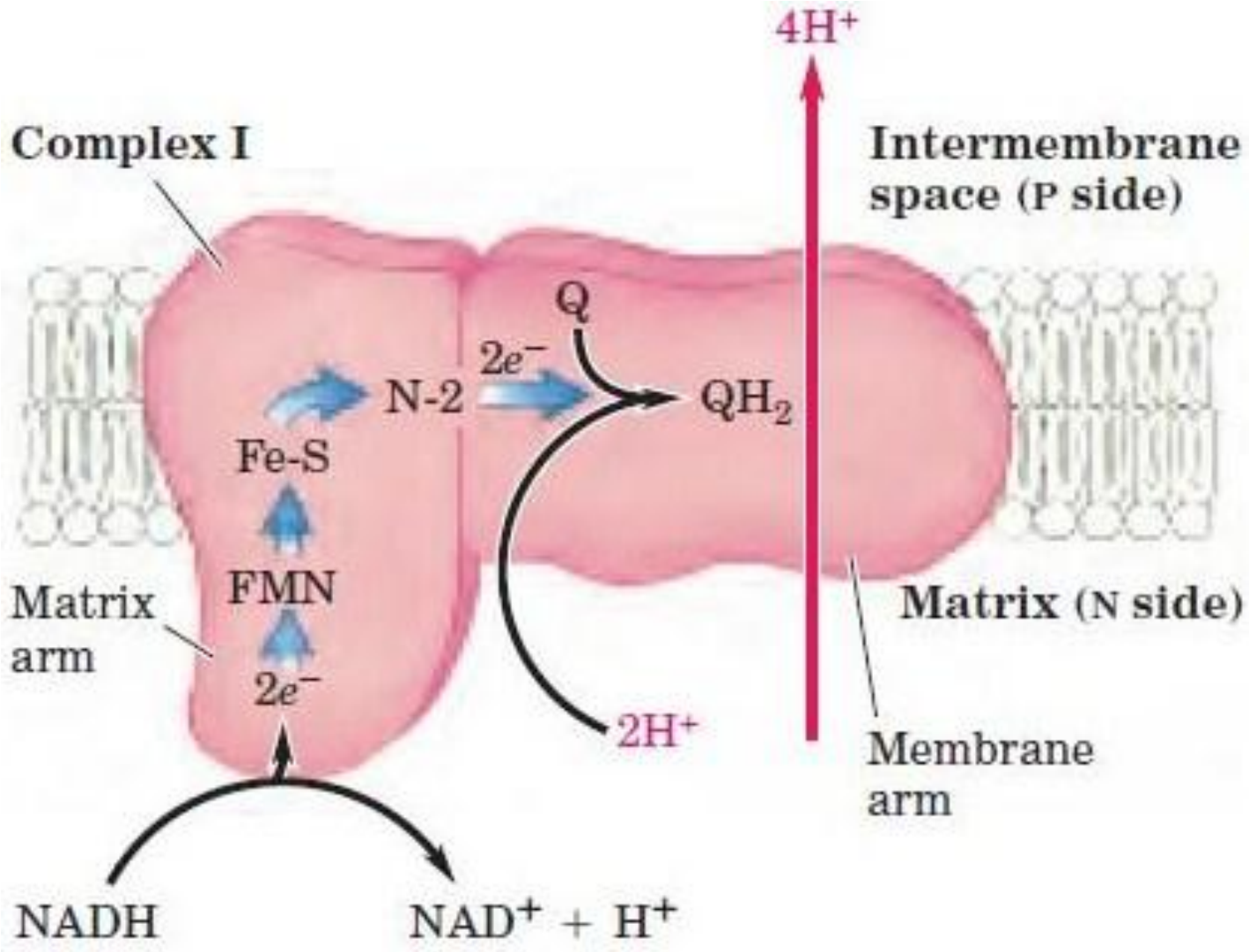
(a)

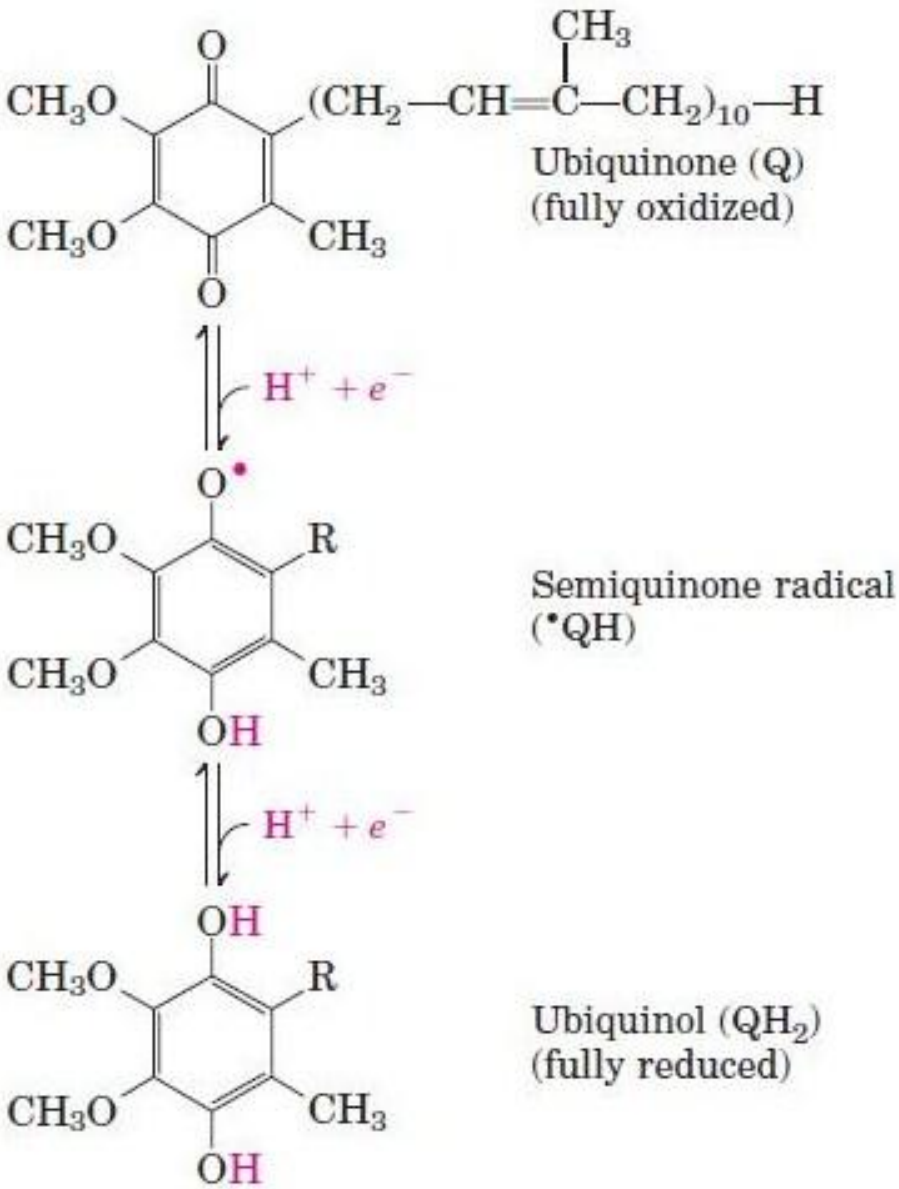


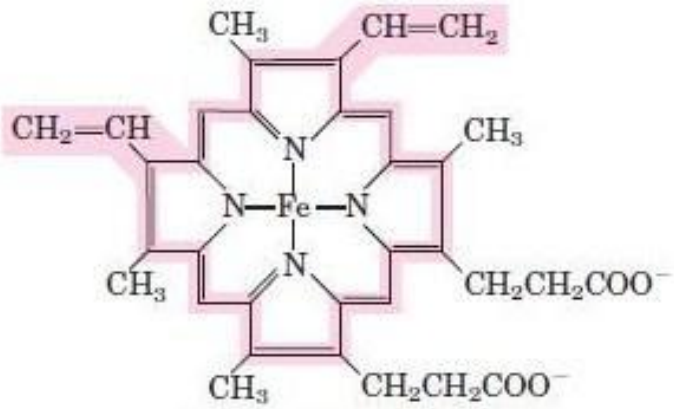
Flavin adenine dinucleotide (FAD) and flavin mononucleotide (FMN)

Дихальний ланцюг

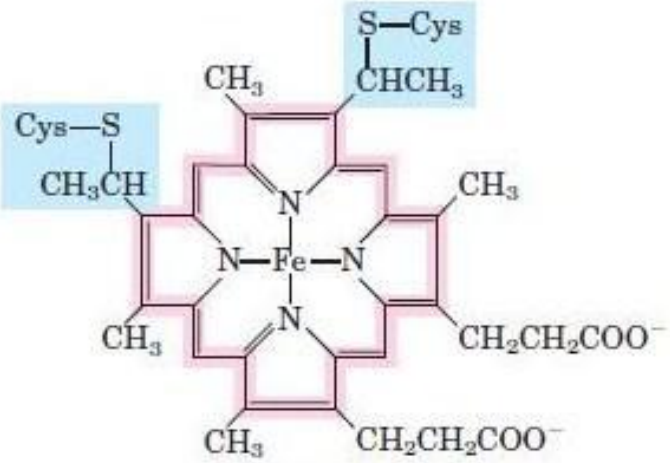



4H+
Complex I
Intermembrane space (P side)
Q
2e−
N-2
QH2
Fe-S
FMN
Matrix arm
2e−
Matrix (N side)
2H+
Membrane arm
NADH
NAD+ + H+

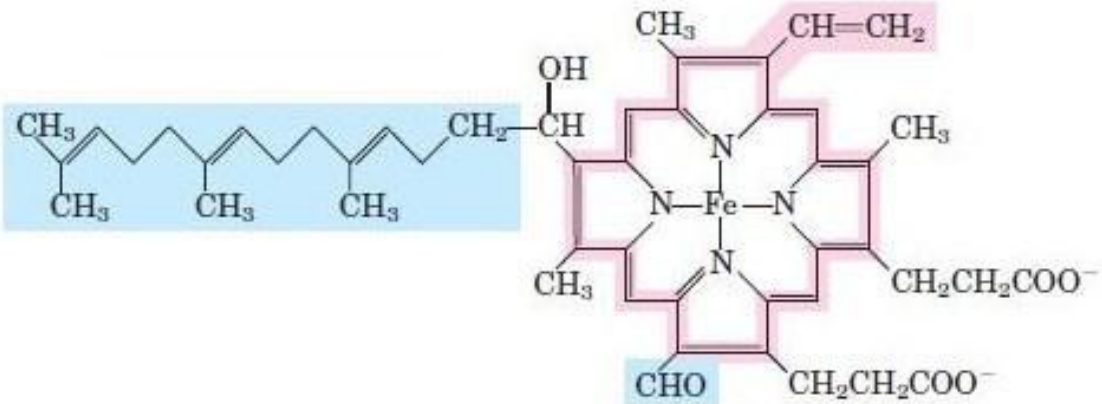

Ubiquinone (Q)
(fully oxidized)
Semiquinone radical
(•QH)
Ubiquinol (QH2)
(fully reduced)



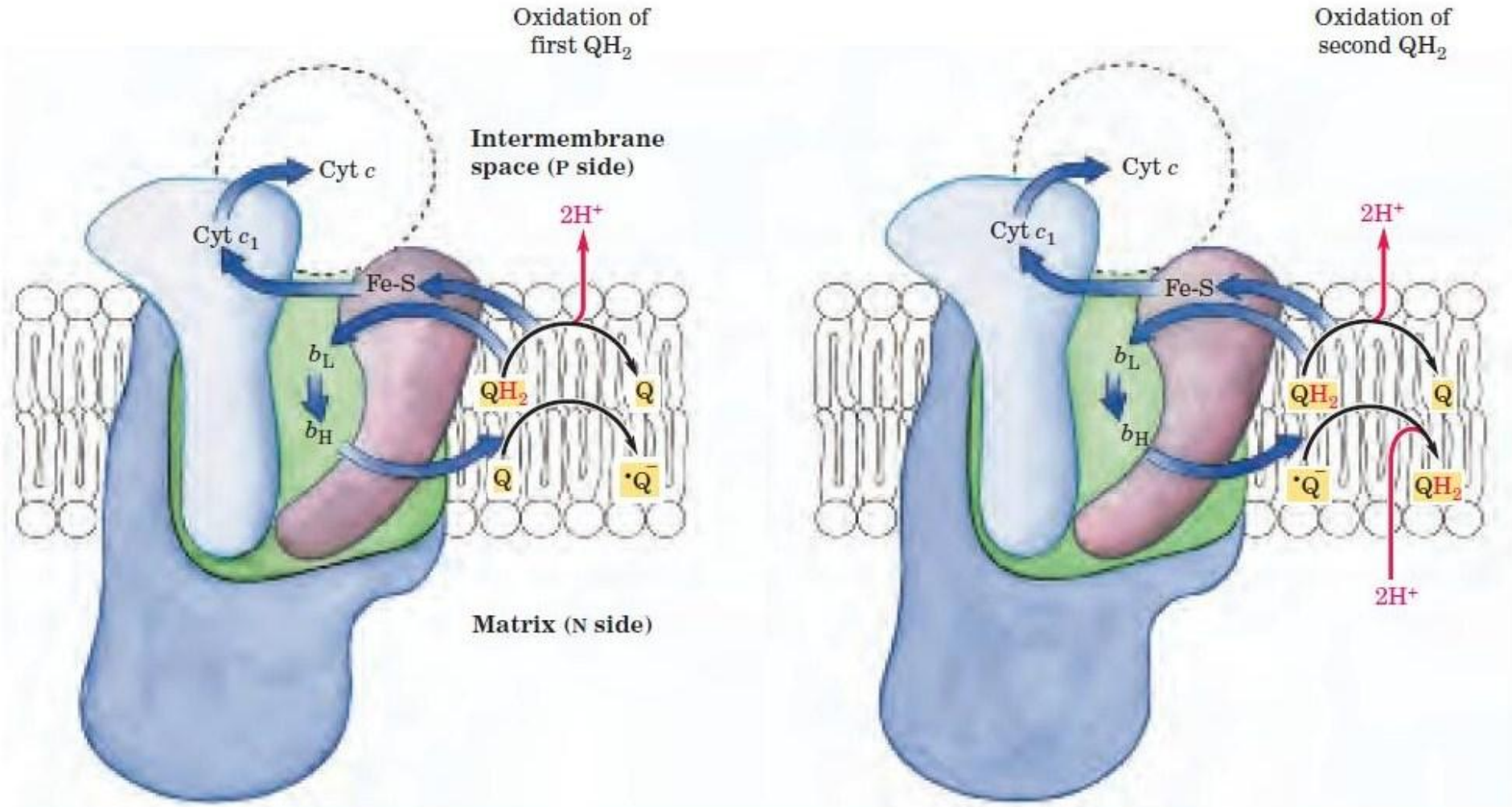
Iron protoporphyrin IX
(in *b*-type cytochromes)



Heme C
(in *c*-type cytochromes)



Heme A
(in *a*-type cytochromes)

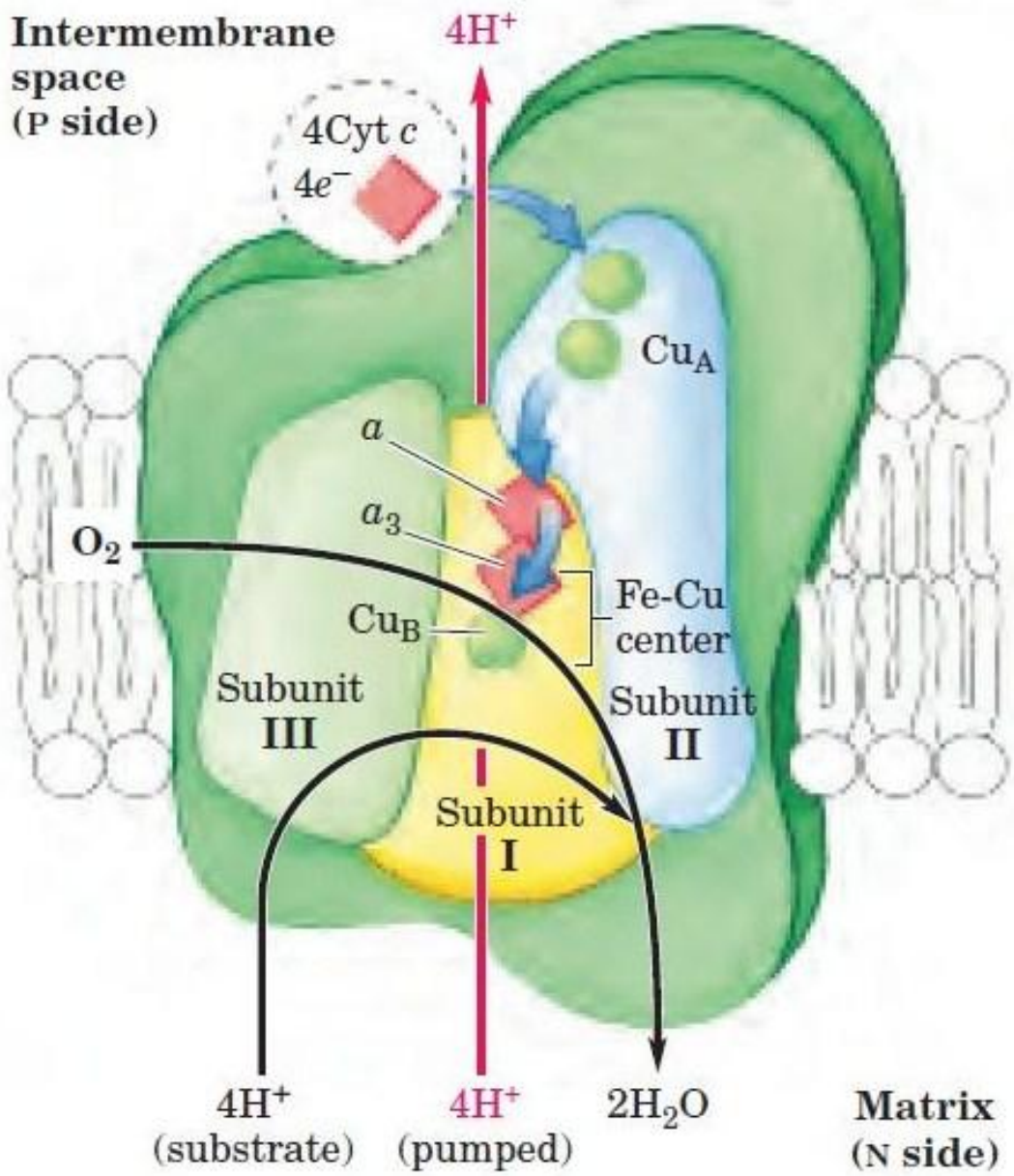


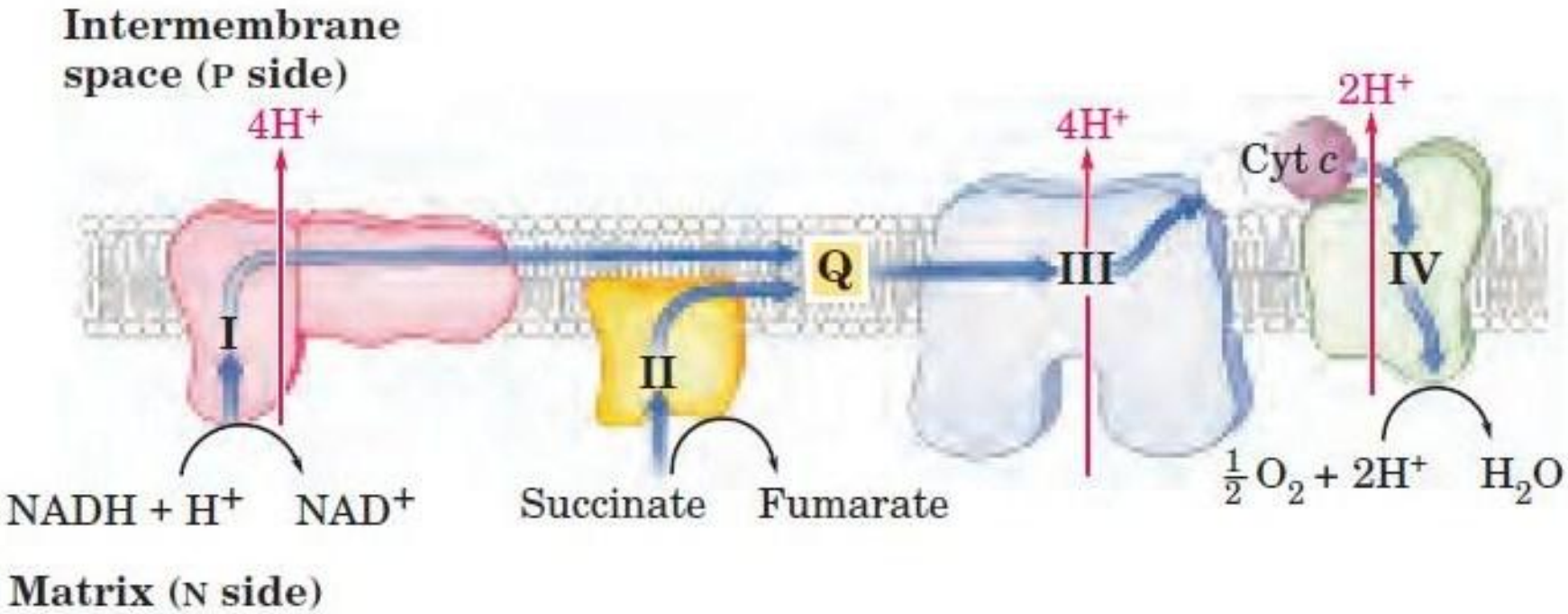
$$QH_2 + \text{cyt } c_1\,(\text{oxidized}) \longrightarrow {}^{\bullet}Q^- + 2H_P^+ + \text{cyt } c_1\,(\text{reduced})$$

$$QH_2 + {}^{\bullet}Q^- + 2H_N^+ + \text{cyt } c_1\,(\text{oxidized}) \longrightarrow QH_2 + 2H_P^+ + Q + \text{cyt } c_1\,(\text{reduced})$$

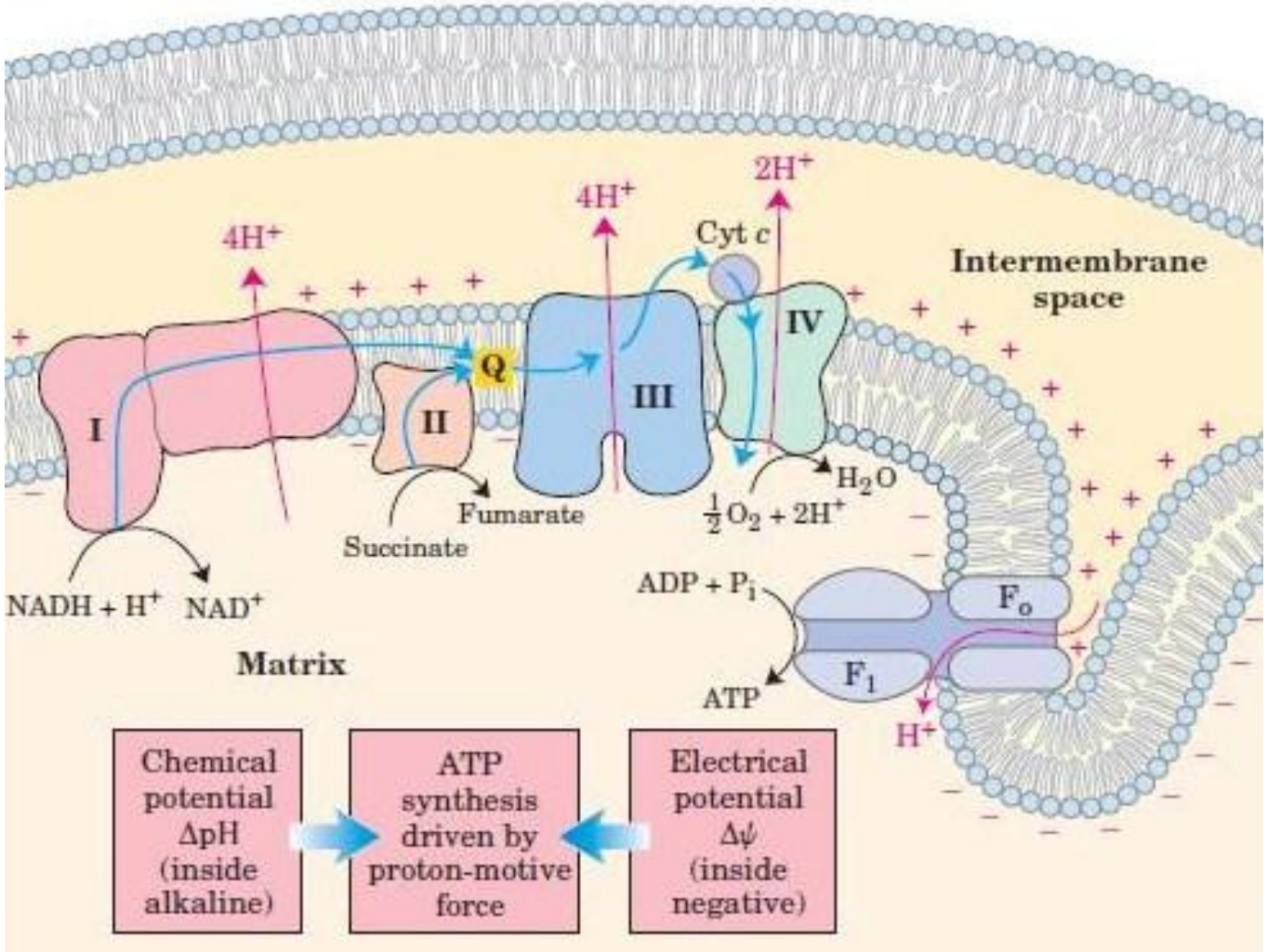
Net equation:

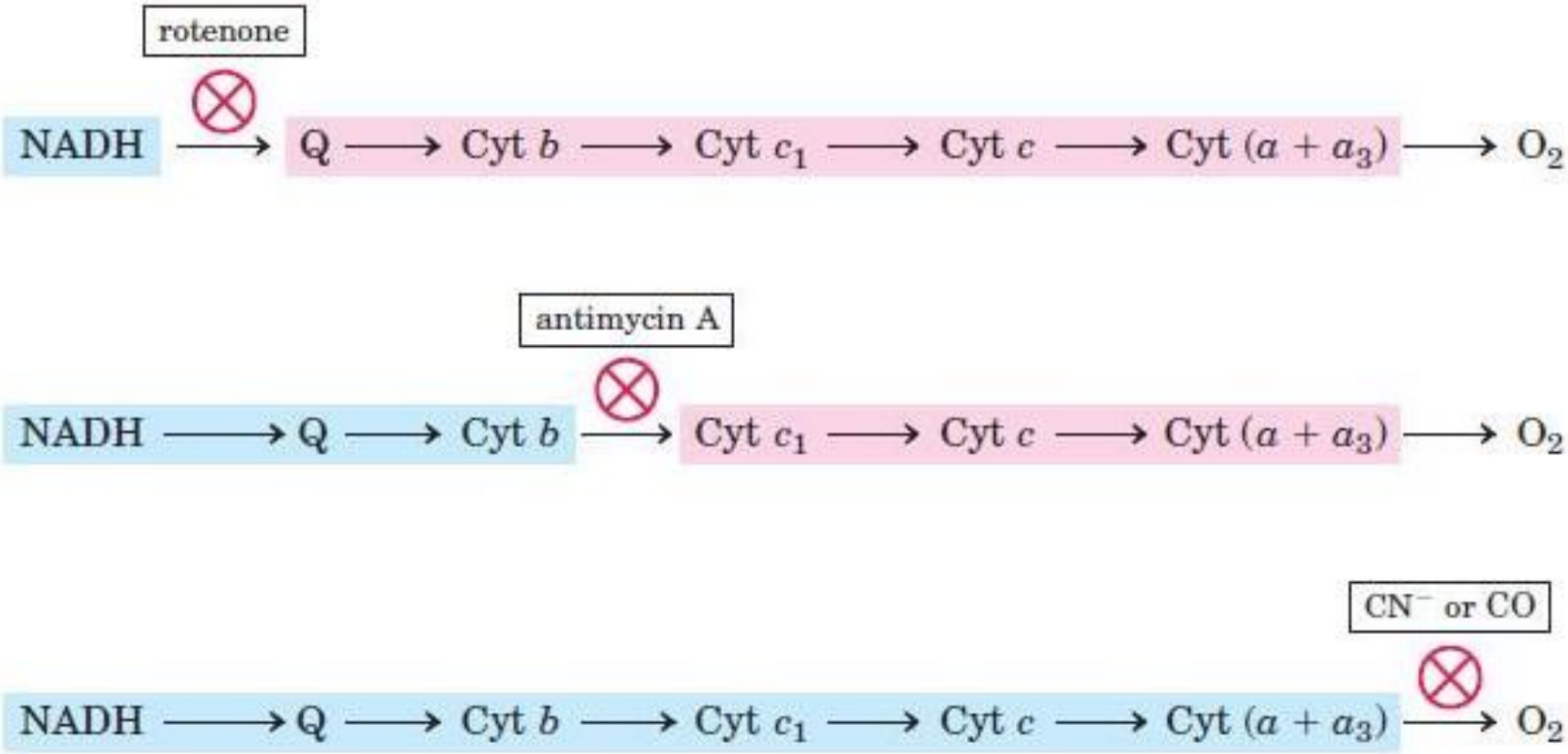
$$QH_2 + 2\text{ cyt } c_1\,(\text{oxidized}) + 2H_N^+ \longrightarrow Q + 2\text{ cyt } c_1\,(\text{reduced}) + 4H_P^+$$


Intermembrane space (P side)
4H+
4Cyt c
4e−
CuA
a
a3
O2
CuB
Fe-Cu center
Subunit III
Subunit II
Subunit I
4H+ (substrate)
4H+ (pumped)
2H2O
Matrix (N side)


Intermembrane space (P side)
4H+
4H+
2H+
Cyt c
Q
III
IV
I
II
NADH + H+
NAD+
Succinate
Fumarate
½ O2 + 2H+
H2O
Matrix (N side)

ЦЛК + ДЛ = «Тканинне дихання»




rotenone
NADH → Q → Cyt b → Cyt c1 → Cyt c → Cyt (a + a3) → O2
antimycin A
NADH → Q → Cyt b → Cyt c1 → Cyt c → Cyt (a + a3) → O2
CN⁻ or CO
NADH → Q → Cyt b → Cyt c1 → Cyt c → Cyt (a + a3) → O2

Сумарна формула

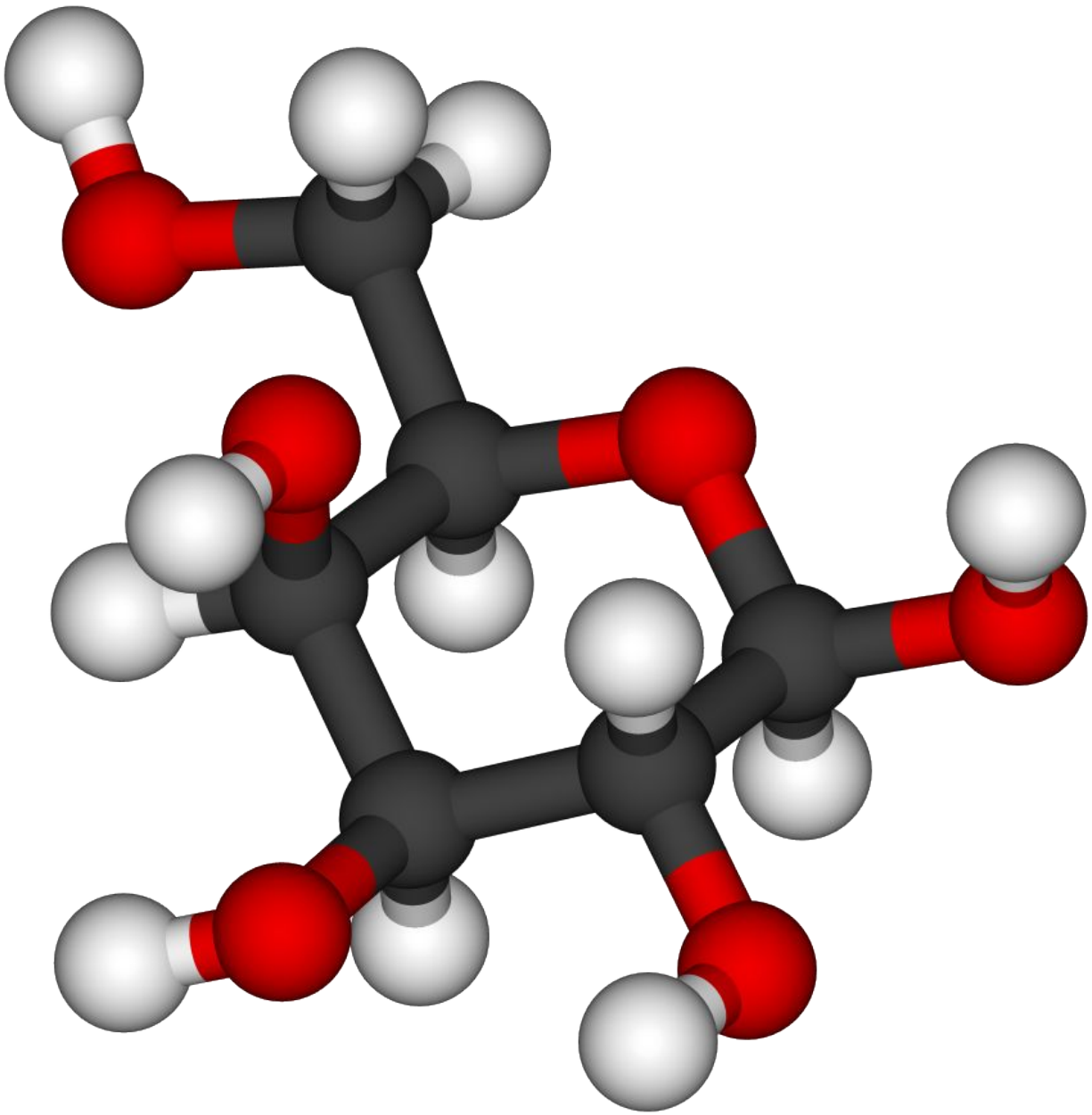
$$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 + 38\ ADP + 38\ Pi$$

$$=$$

$$6\ CO_2 + 6\ H_2O + 38\ ATP$$

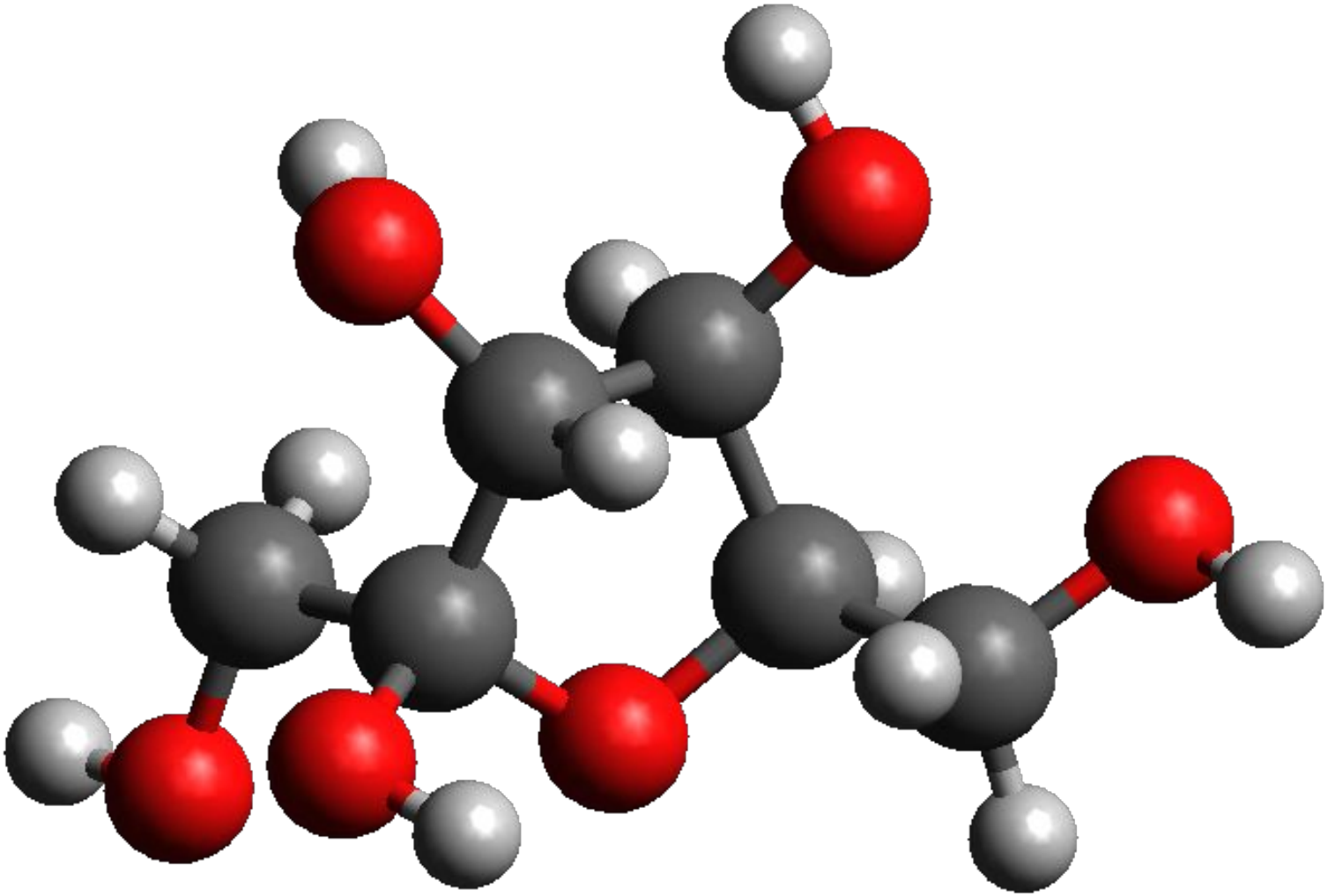
Галактоза

- Скорочена формула: $C_6H_{12}O_6$
- Молекулярна маса: 180 г/моль
- Тип вуглеводу: альдогексоза
- Оптичний ізомер у людини: D
- Додаткова інформація: основний мономерний вуглевод у молочних продуктах.

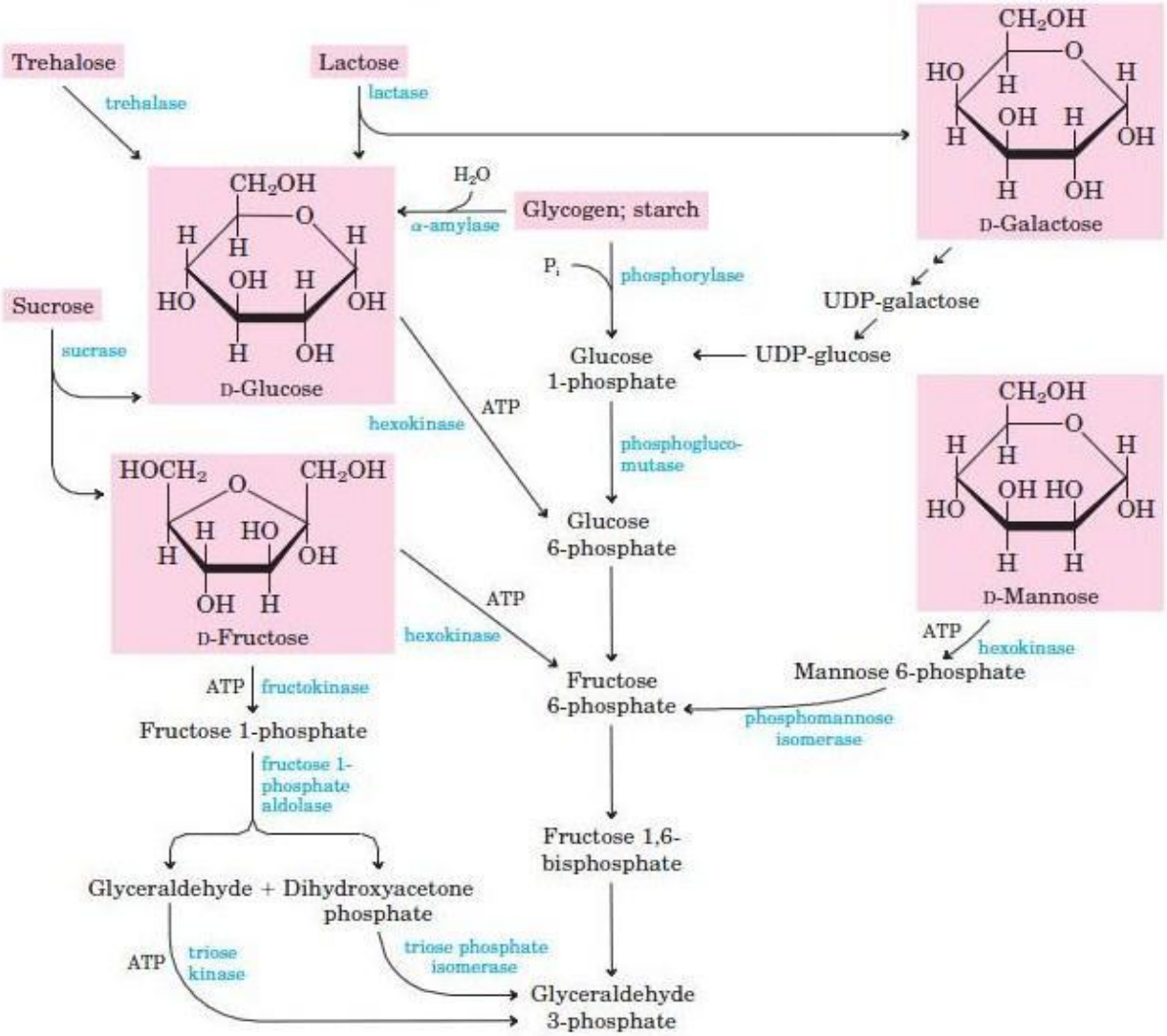


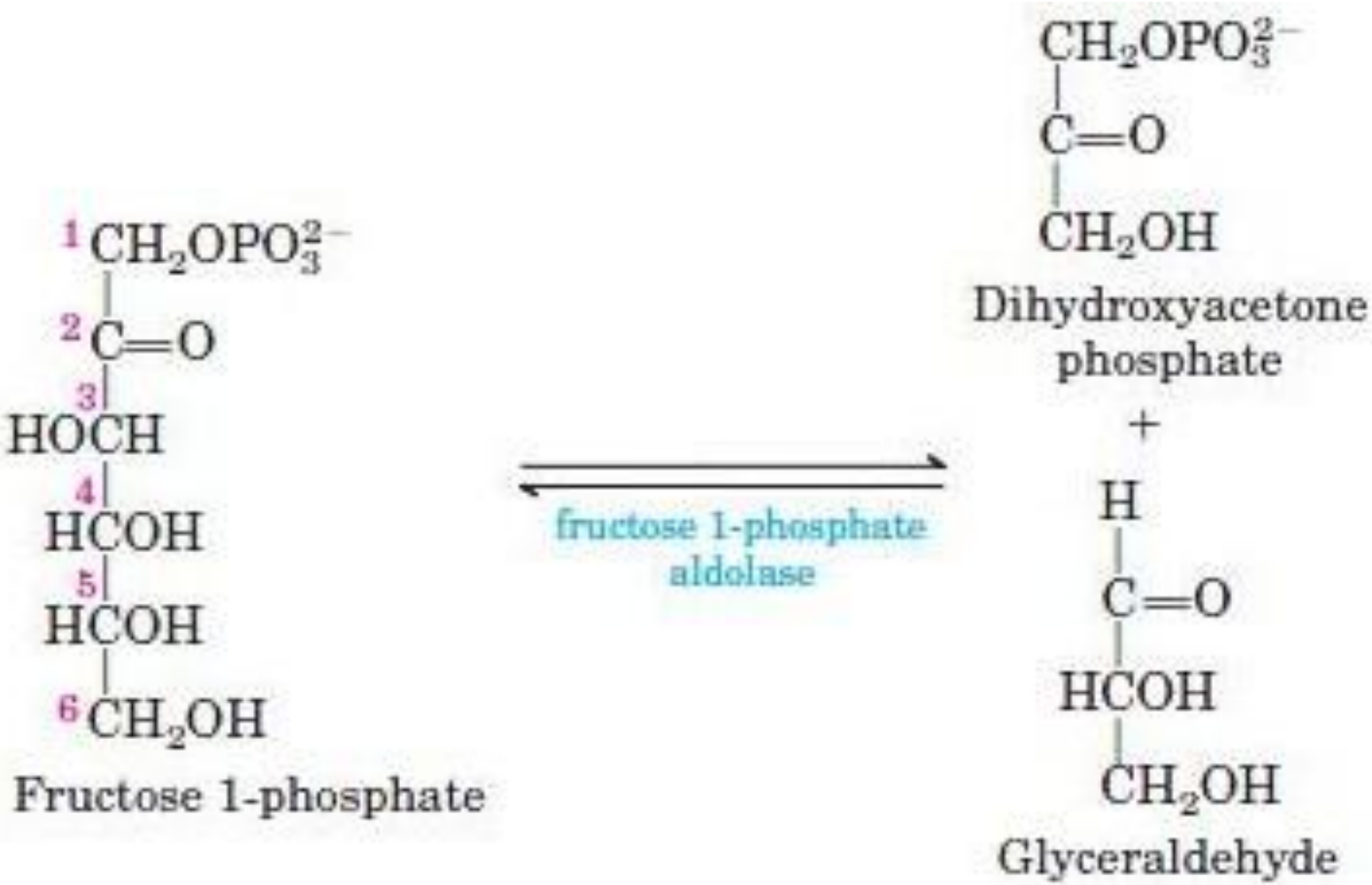
Фруктоза

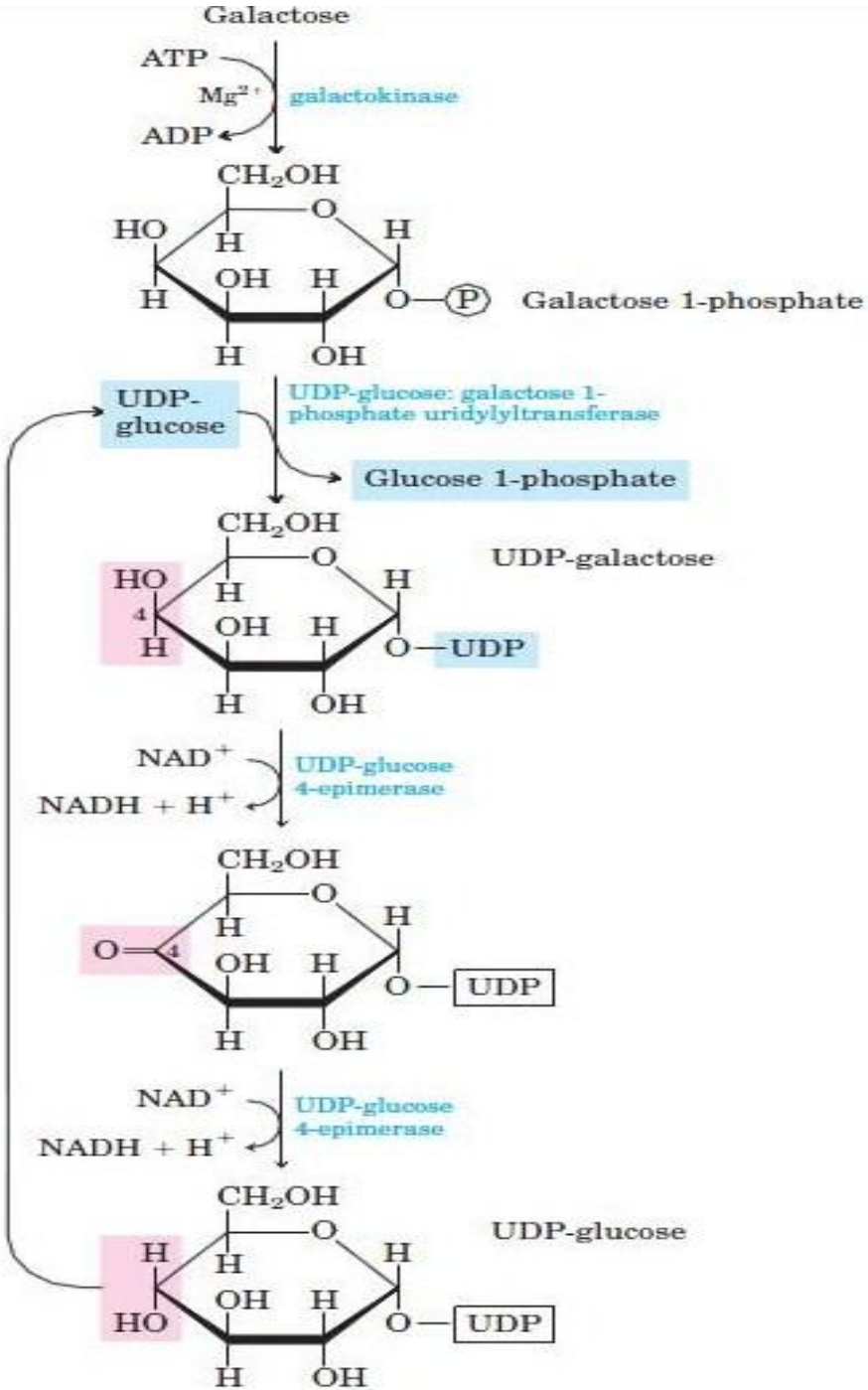
- Скорочена формула: $C_6H_{12}O_6$
- Молекулярна маса: 180 г/моль
- Тип вуглеводу: кетогексоза
- Оптичний ізомер у людини: D
- Додаткова інформація: основний мономерний вуглевод у всіх покритонасінних (у плодах).



Фруктоза і галактоза у гліколізі



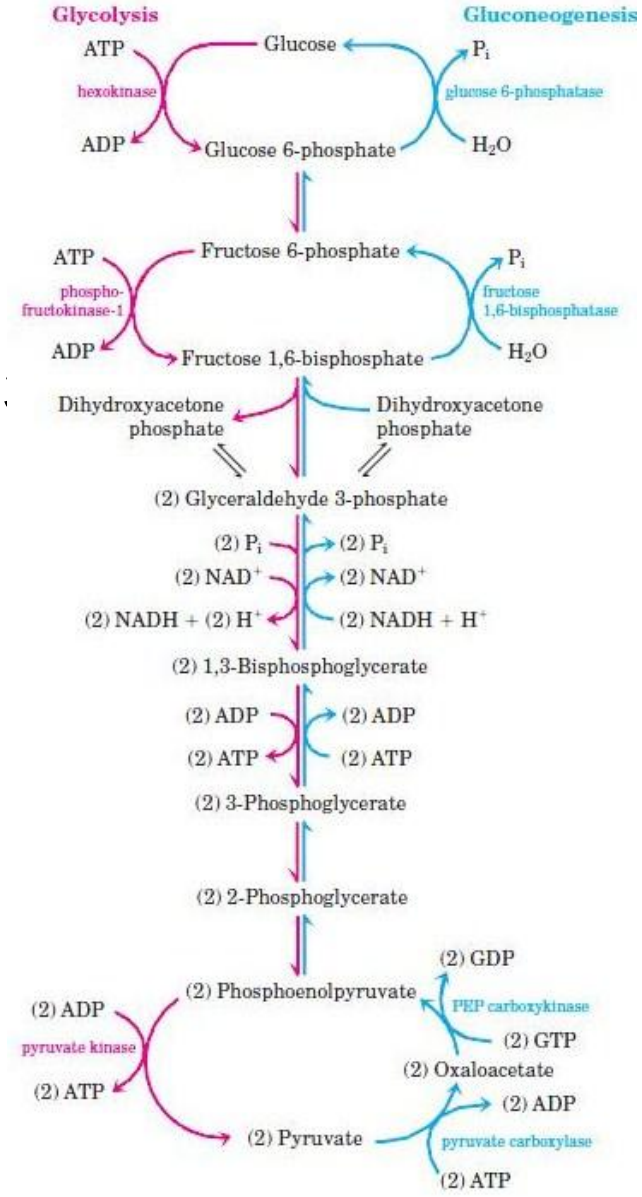

1 CH2OPO3 2−
2 C=O
3 HOCH
4 HCOH
5 HCOH
6 CH2OH
Fructose 1-phosphate
fructose 1-phosphate aldolase
CH2OPO3 2−
C=O
CH2OH
Dihydroxyacetone phosphate
+
H
C=O
HCOH
CH2OH
Glyceraldehyde

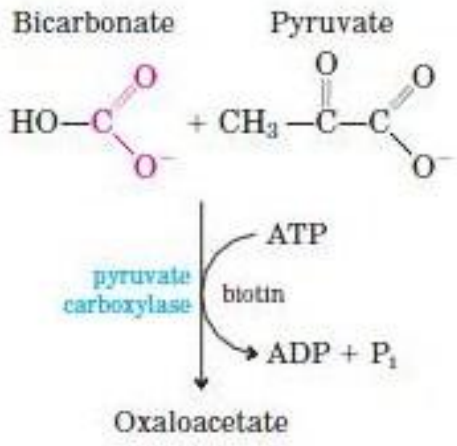

Galactose
ATP
Mg2+
galactokinase
ADP
CH2OH
HO
H
OH
O—P
Galactose 1-phosphate
UDP-glucose
UDP-glucose: galactose 1-phosphate uridylyltransferase
Glucose 1-phosphate
UDP-galactose
O—UDP
NAD+
NADH + H+
UDP-glucose 4-epimerase
O=
UDP
UDP-glucose

«Відкат» гліколізу

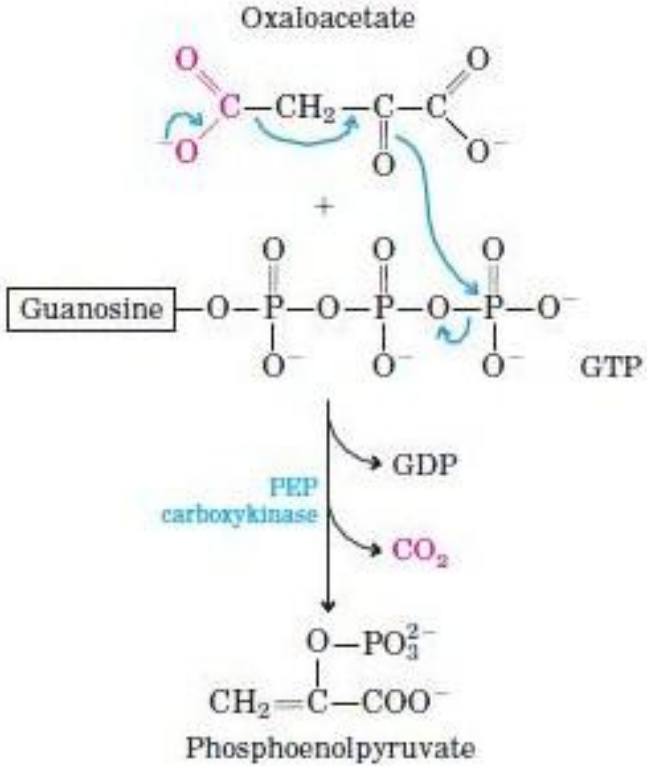
Синонім:

Глюконеогене

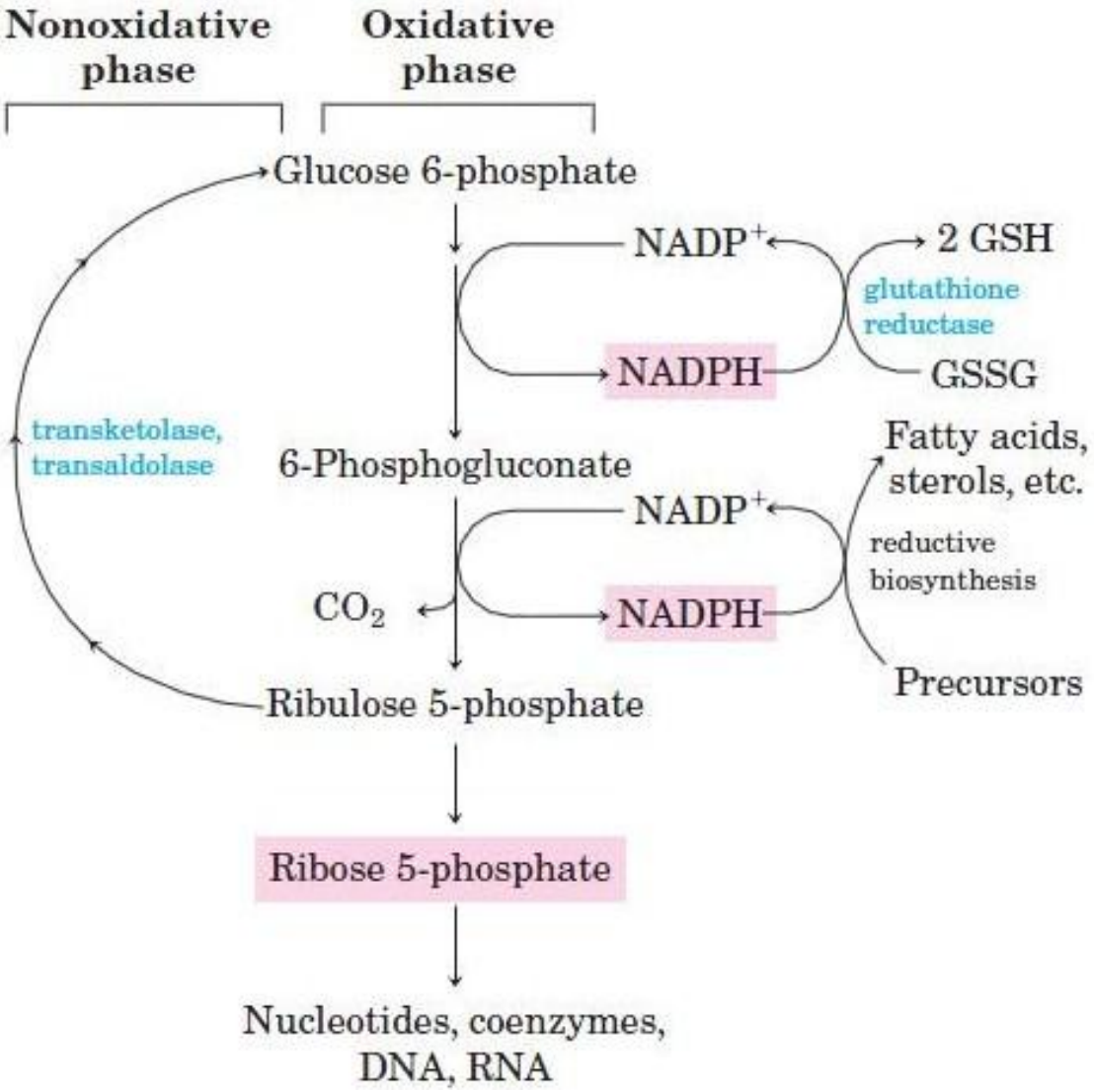


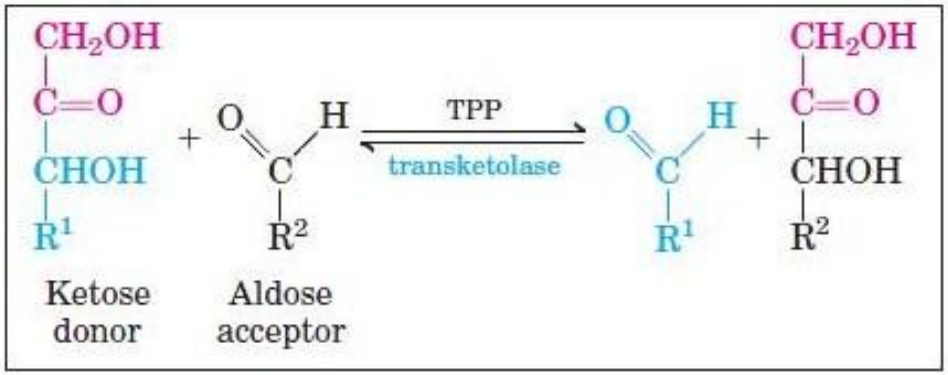

Bicarbonate
Pyruvate
ATP
pyruvate carboxylase
biotin
ADP + P_i
Oxaloacetate

(a)

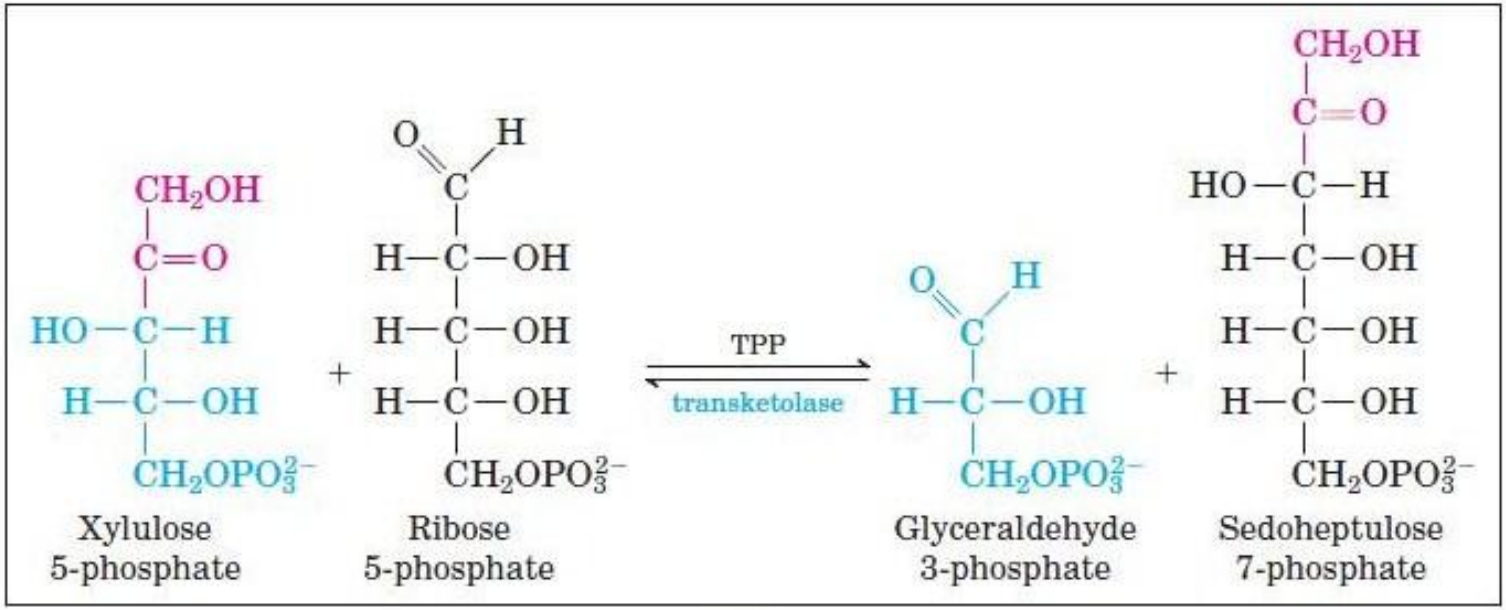

Oxaloacetate
Guanosine
GTP
GDP
PEP carboxykinase
CO_2
Phosphoenolpyruvate

Пентозо-фосафтний цикл

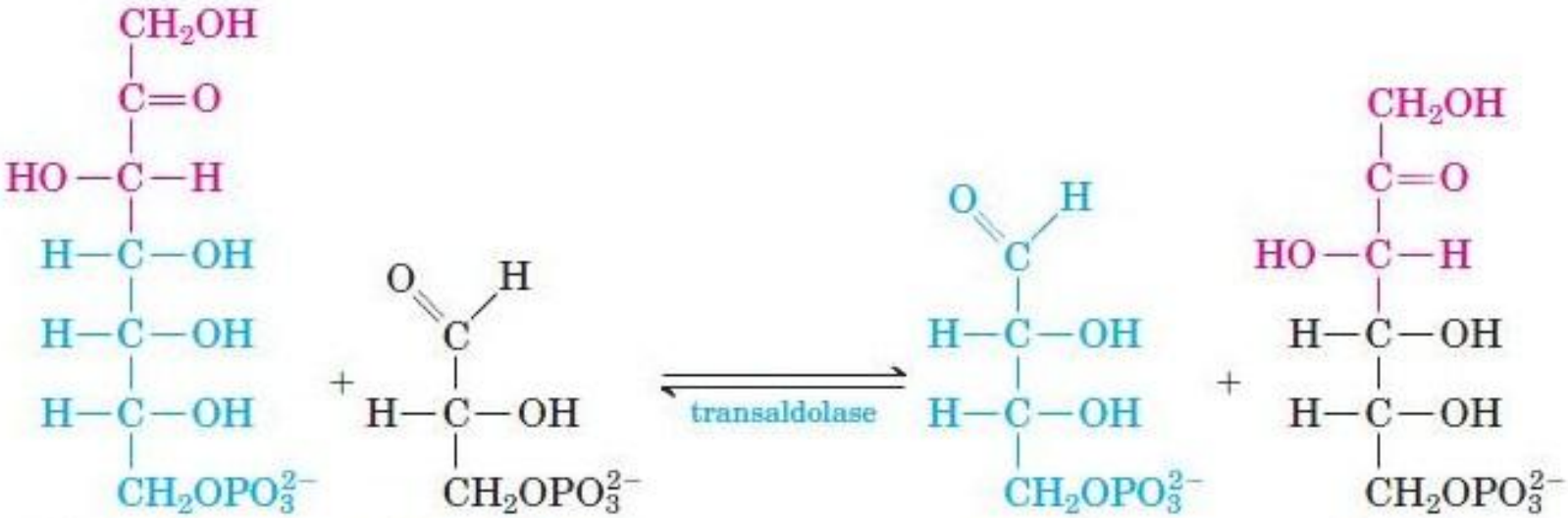



CH2OH
C=O
CHOH
R1
Ketose donor
O H
C
R2
Aldose acceptor
TPP
transketolase
O H
C
R1
CH2OH
C=O
CHOH
R2

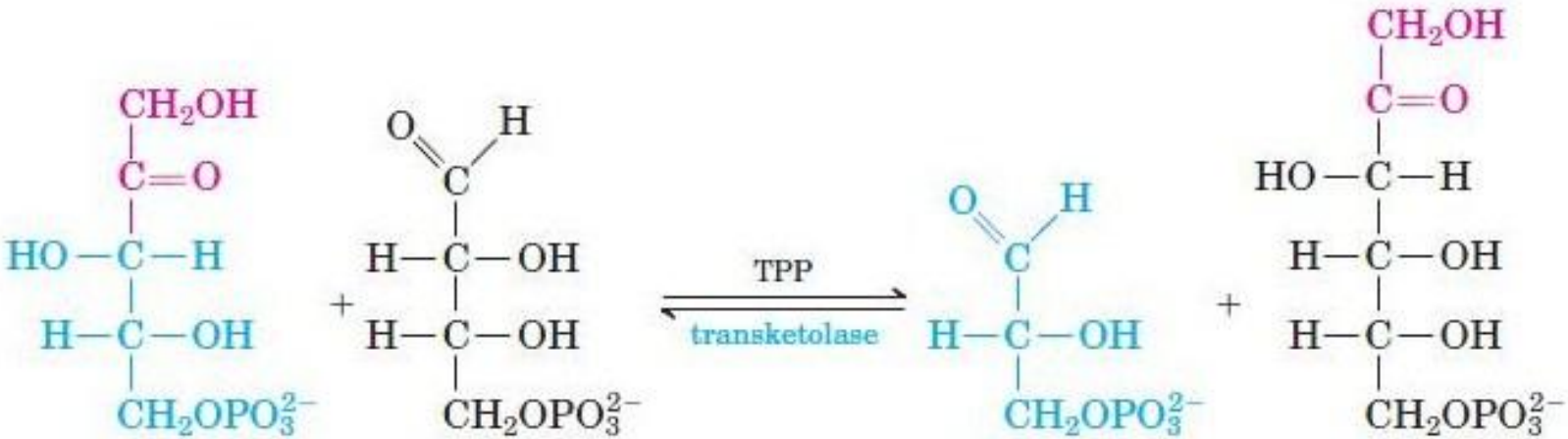
(a)


CH2OH
C=O
HO—C—H
H—C—OH
CH2OPO3 2−
Xylulose 5-phosphate
O H
C
H—C—OH
H—C—OH
H—C—OH
CH2OPO3 2−
Ribose 5-phosphate
TPP
transketolase
O H
C
H—C—OH
CH2OPO3 2−
Glyceraldehyde 3-phosphate
CH2OH
C=O
HO—C—H
H—C—OH
H—C—OH
H—C—OH
CH2OPO3 2−
Sedoheptulose 7-phosphate

(b)



Sedoheptulose 7-phosphate + Glyceraldehyde 3-phosphate ⇌ Erythrose 4-phosphate + Fructose 6-phosphate



Xylulose 5-phosphate + Erythrose 4-phosphate ⇌ Glyceraldehyde 3-phosphate + Fructose 6-phosphate

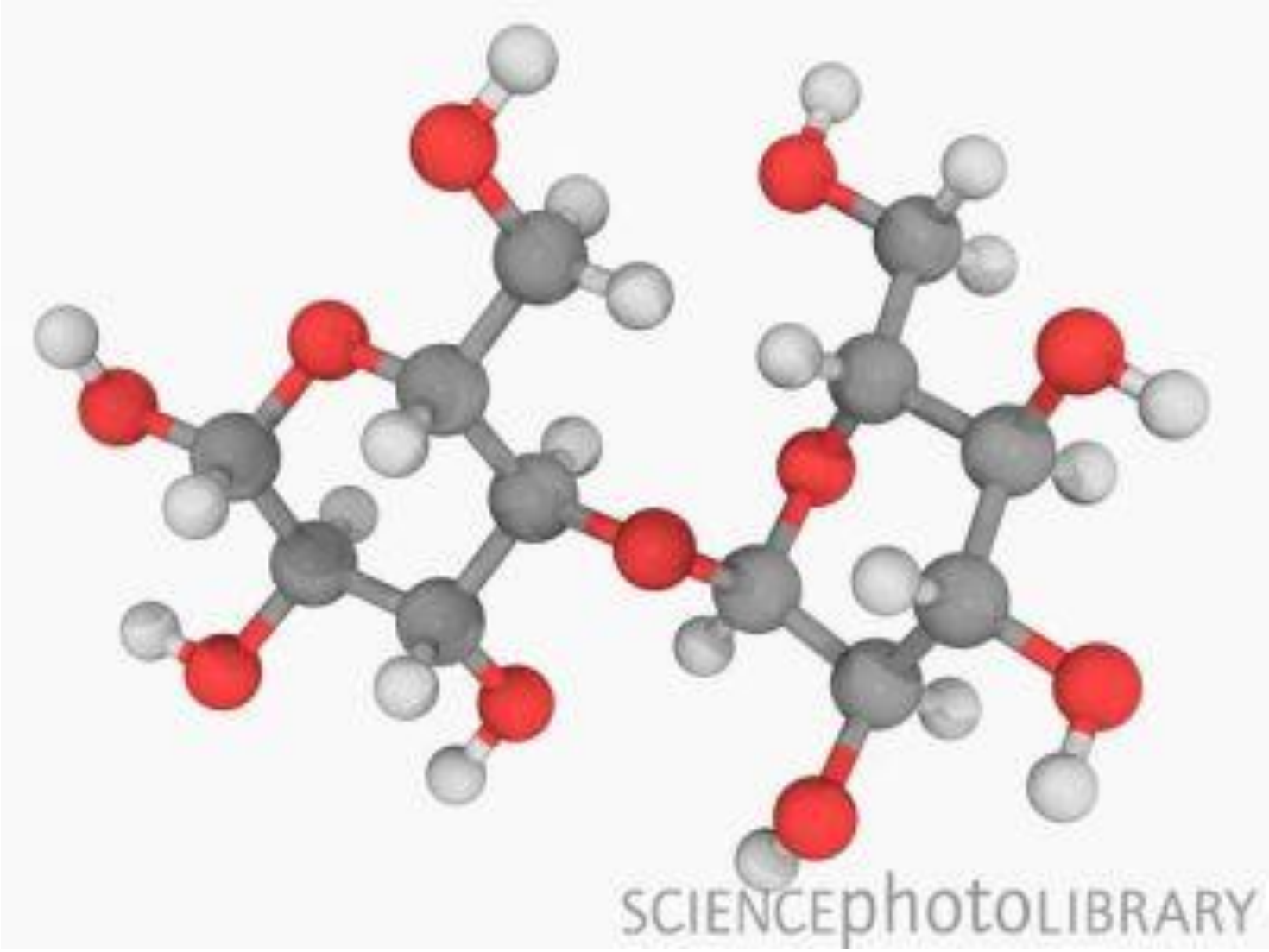
Полімери вуглеводів

Полімери вуглеводів – це речовини, що містять за свою основу один чи декілька мономерних вуглеводів, що можуть повторюватися в певній послідовності у межах молекули.

Полімери, які містять у ланцюгу не більше 10 вуглеводів, часто іменують **олігополімерами**. В більшості випадків послідовність мономерів в них не повторюється.

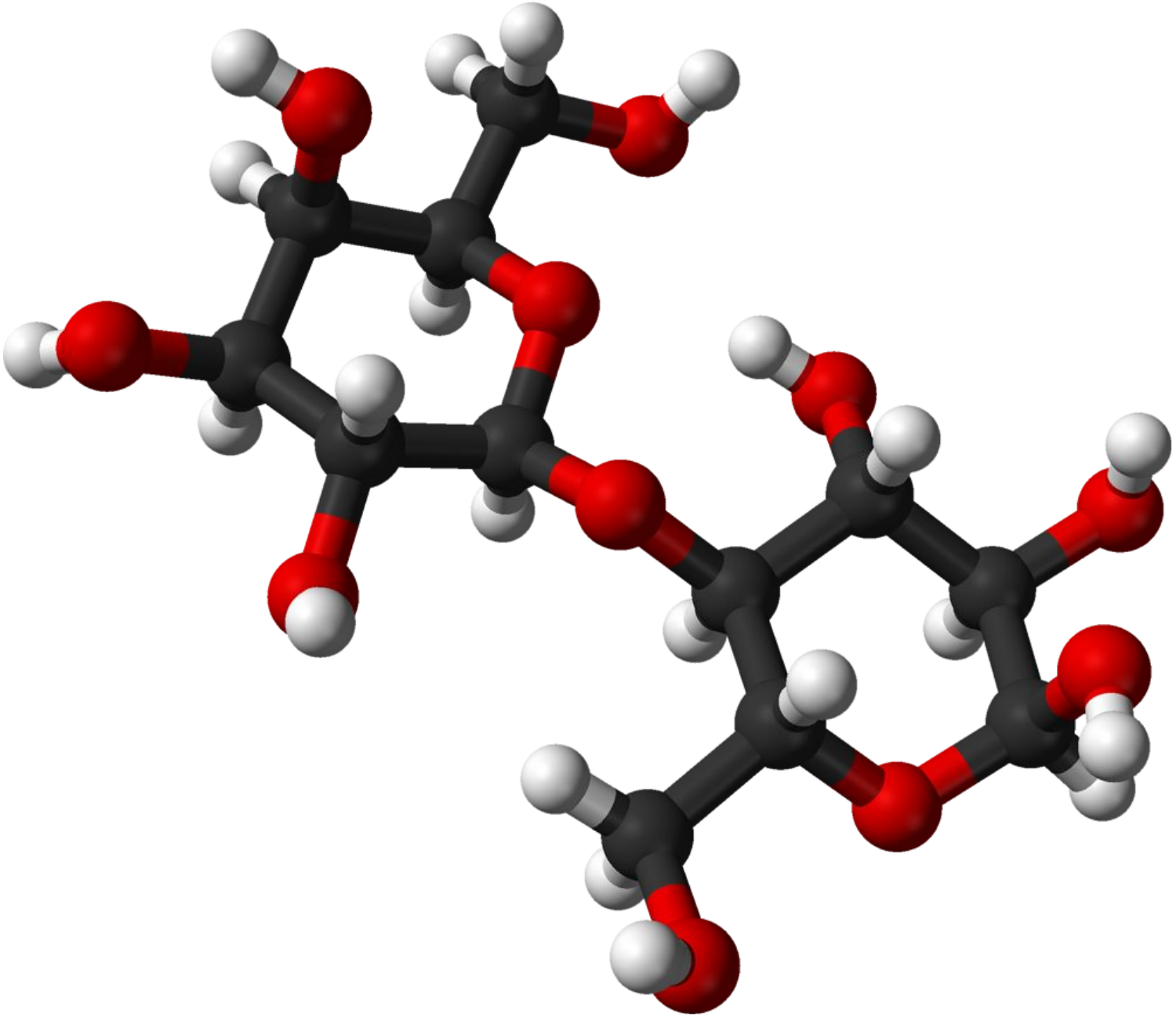
Мальтоза

- Скорочена формула: $C_{12}H_{22}O_{11}$
- Молекулярна маса: 342 г/моль
- Оптичний ізомер у людини: D
- Тип полімеру: димер
- Задіяні мономери: Глюкоза+Глюкоза
- Полімерний тип зв’язку: альфа-1-6, бета-1-6


SCIENCEphotoLIBRARY

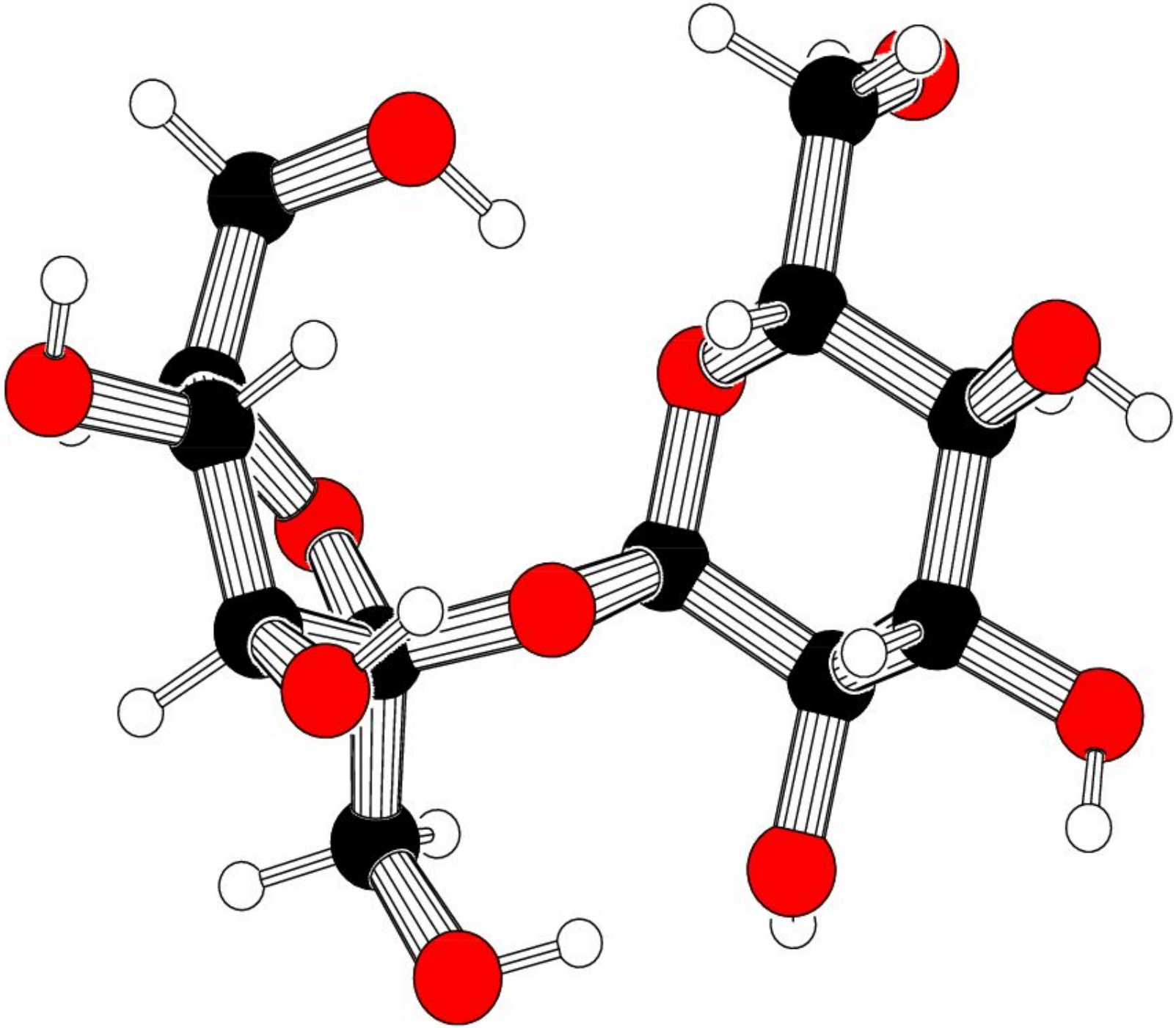
Лактоза

- Скорочена формула: $C_{12}H_{22}O_{11}$
- Молекулярна маса: 342 г/моль
- Оптичний ізомер у людини: D
- Тип полімеру: димер
- Задіяні мономери: Глюкоза+Галактоза
- Полімерний тип зв’язку: альфа-1-6, бета-1-6



Сахароза

- Скорочена формула: $C_{12}H_{22}O_{11}$
- Молекулярна маса: 342 г/моль
- Оптичний ізомер у людини: D
- Тип полімеру: димер
- Задіяні мономери: Глюкоза+Фруктоза
- Полімерний тип зв’язку: альфа-1-5, бета-1-5



Крохмаль

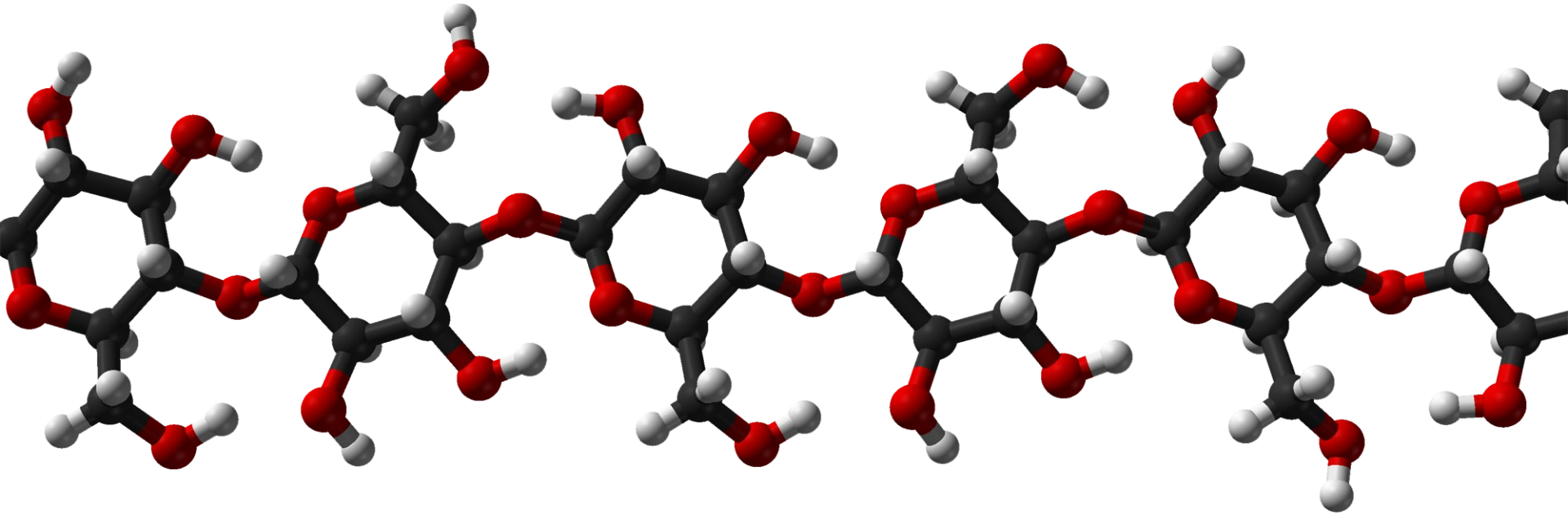
- Скорочена формула: $[C_6H_{10}O_5]_n$
- Молекулярна маса: 162n г/моль
- Оптичний ізомер у людини: D
- Задіяні мономери: Глюкоза
- Тип зв’язку в основному ланцюгу: альфа-1-6
- Тип зв’язку у розгалуженні: альфа-1-4
- Частота розгалужень: кожні 12 мономерів

Глікоген

- Скорочена формула: $[C_6H_{10}O_5]_n$
- Молекулярна маса: 162n г/моль
- Оптичний ізомер у людини: D
- Задіяні мономери: Глюкоза
- Тип зв’язку в основному ланцюгу: альфа-1-6
- Тип зв’язку у розгалуженні: альфа-1-4
- Частота розгалужень: кожні 24 мономери

Целюлоза

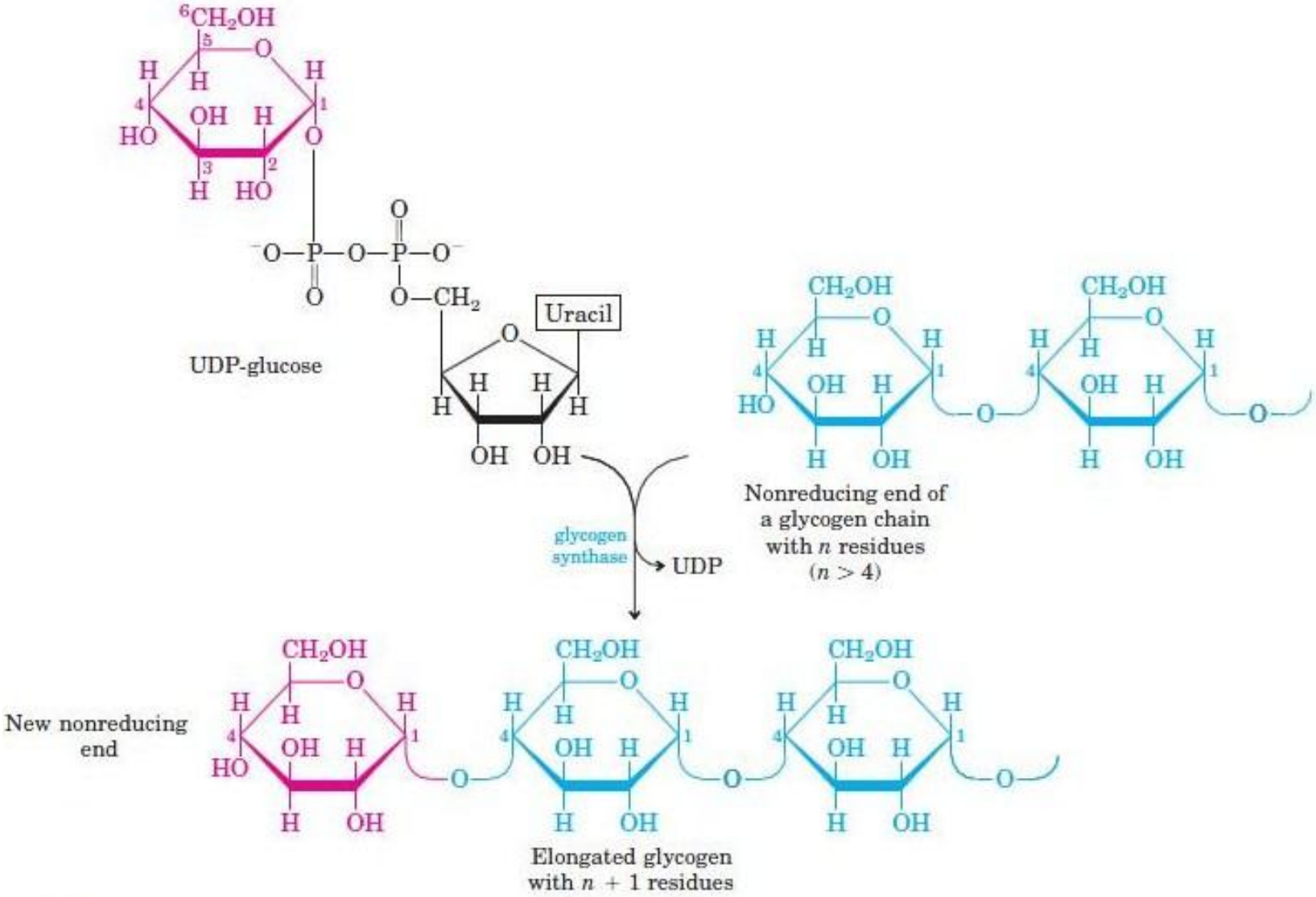
- Скорочена формула: $[C_6H_{10}O_5]_n$
- Молекулярна маса: 162n г/моль
- Оптичний ізомер у людини: D
- Задіяні мономери: Глюкоза
- Тип зв’язку в основному ланцюгу: альфа-1-6
- Тип зв’язку у розгалуженні: бета-1-4
- Частота розгалужень: кожні 18 мономерів

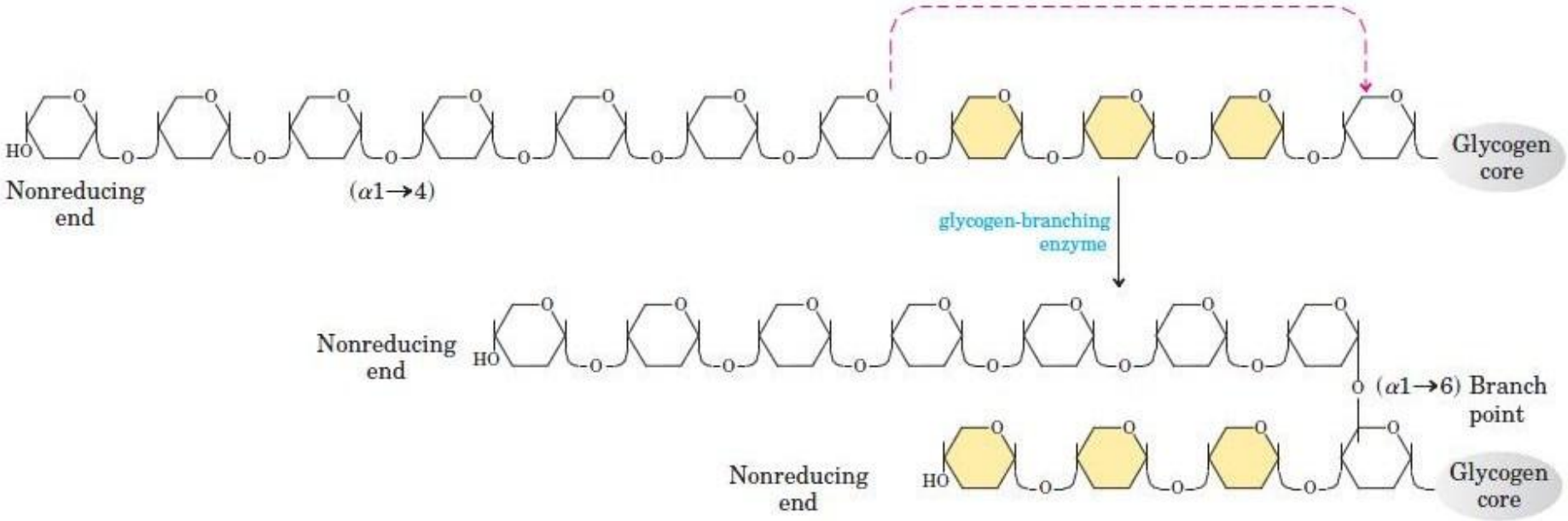


Глікогенез

Глікогенез – процес утворення полімерного вуглеводу глікогену з мономерних вуглеводів.

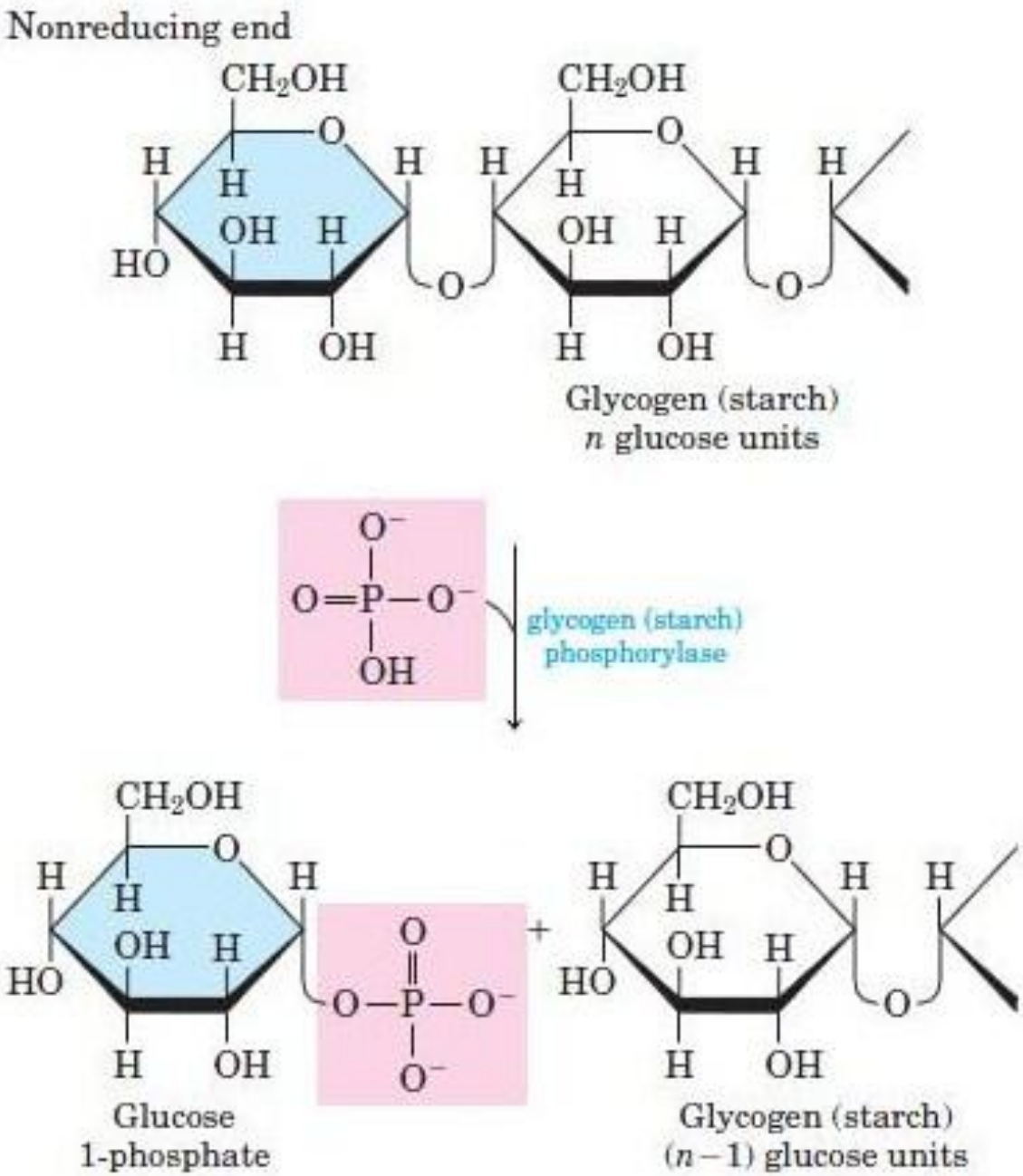
Процес відбувається в усіх клітинах, але найінтенсивніше протікає у гепатоцитах (клітинах печінки), скелетних м’язах та атипових клітинах серцевого м’яза


UDP-glucose
Uracil
glycogen synthase
UDP
Nonreducing end of a glycogen chain with n residues ($n > 4$)
New nonreducing end
Elongated glycogen with $n + 1$ residues


Nonreducing end
(α1→4)
Glycogen core
glycogen-branching enzyme
Nonreducing end
(α1→6) Branch point
Nonreducing end
Glycogen core

Глікогеноліз

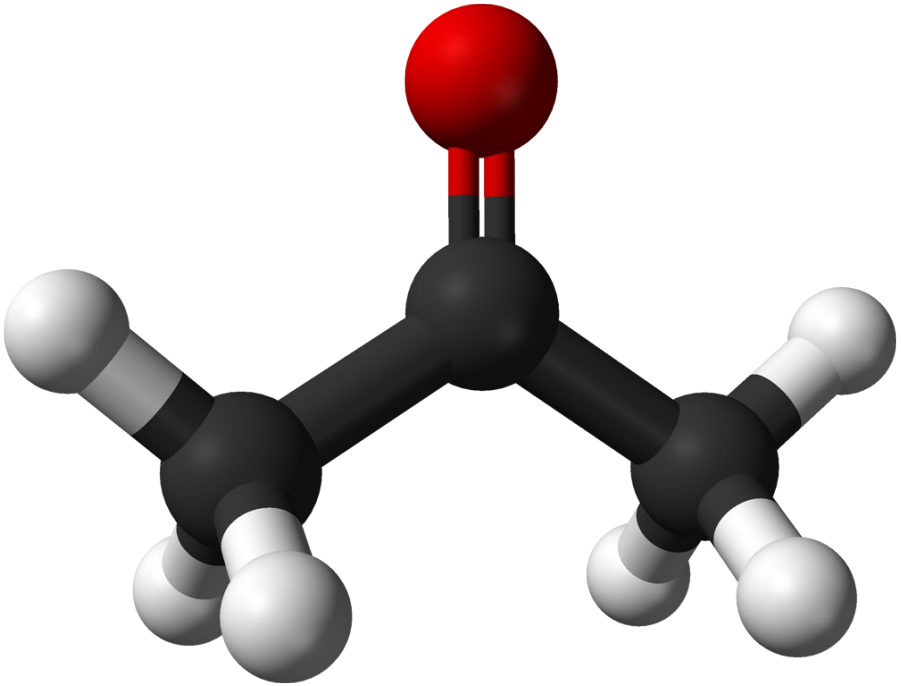
Глікогеноліз – процес, зворотний до глікогенезу. Відбувається для того, щоб поповнити кількість мономерних вуглеводів в організмі при умові їх виснаження

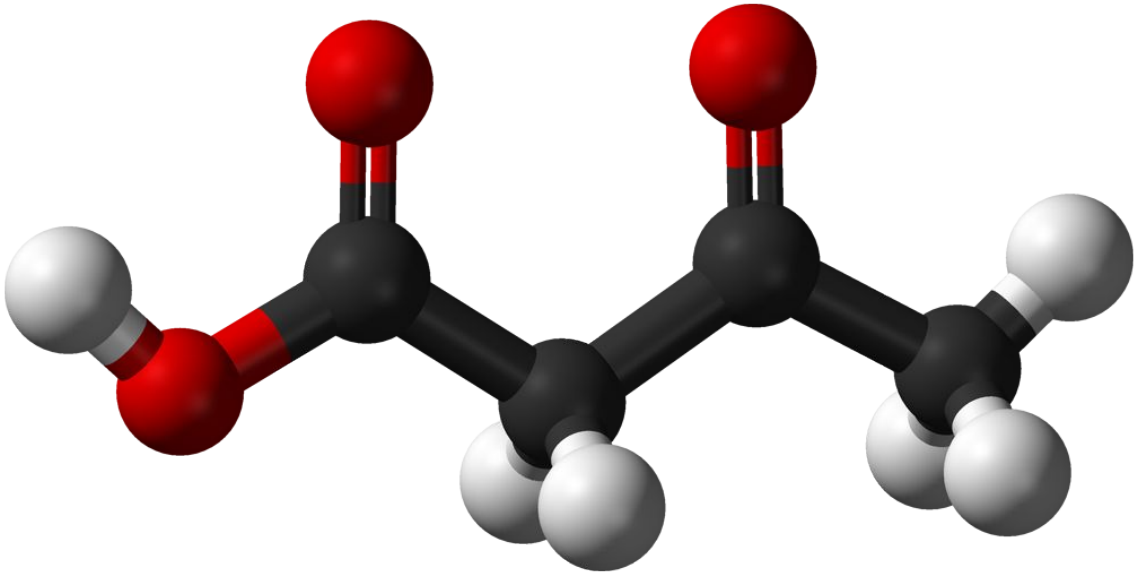

Nonreducing end
Glycogen (starch)
n glucose units
glycogen (starch)
phosphorylase
Glucose
1-phosphate
Glycogen (starch)
(n − 1) glucose units

Кетогенез

Кетогенез – процес утворення кетонових тіл. Кетонові тіла утворюються в організмі тоді, коли є недостаток мономерних вуглеводів, і наявний надлишок АКоА. В даному випадку його треба “ліквідувати” – і АКоА спонтанно декарбоксилюється, запускаючи кетогенез.

В організмі людини виділяють 3 основних кетонових тіла: ацетон, ацетооцтова кислота, гамма-оксимасляна кислота (γ-оксибутаноат)





Наступна лекція

Тема: «Метаболізм жирів та білків»

Дата проведення: 5 вересня 2014 року

Пропозиції та побажання, а також заохочення та підтримку кидайте в ***урну***