

УГЛЕВОДЫ: СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ.

- ◉ УГЛЕВОДЫ - органические соединения, содержащиеся во всех тканях организма в собственном виде в соединениях с липидами и белками и являющиеся основным источником энергии.
- ◉ Впервые термин «углеводы» был предложен профессором Дерптского (ныне Тартуского) университета К.Г. Шмидтом в 1844 г. В то время предполагали, что все углеводы имеют общую формулу $C_m(H_2O)_n$, т.е. углевод + вода. Отсюда название «углеводы».

Химия углеводов занимает одно из ведущих мест в истории развития органической химии. Тростниковый сахар можно считать первым органическим соединением, выделенным в химически чистом виде. Химическая структура простейших углеводов была выяснена в конце XIX в. в результате фундаментальных исследований Э. Фишера. Значительный вклад в изучение углеводов внесли отечественные ученые А.А. Колли, П.П. Шорыгин, Н.К. Кочетков и др.

В 20-е годы нынешнего столетия работами английского исследователя У. Хеуорса были заложены основы структурной химии полисахаридов.

Со второй половины XX в. происходит стремительное развитие химии и биохимии углеводов, обусловленное их важным биологическим значением

Функции углеводов в организме:

- Энергетическая - преимущество углеводов состоит в способности глюкозы окисляться как в аэробных, так и в анаэробных условиях;
- Защитно-механическая - основное вещество трущихся поверхностей суставов, в сосудах, слизистых;
- Опорная - целлюлоза в растениях, хондроитинсульфат в кости;
- Структурная - в соединительной ткани, оболочке бактериальных клеток;
- Гидроосмотическая и ионрегулирующая - мукополисахариды обладают высокой гидрофильностью, отрицательным зарядом и, таким образом, удерживают H_2O , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^{+} , в межклеточном веществе и определяют тургор кожи, упругость тканей;
- Кофакторная - гепарин является кофактором липопроотеинлипазы плазмы крови и ферментов свертывания крови (инактивирует тромбокиназу).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Углеводы можно определить как альдегидные или кетонные производные полиатомных (содержащих более одной ОН-группы) спиртов или как соединения, при гидролизе которых образуются эти производные.

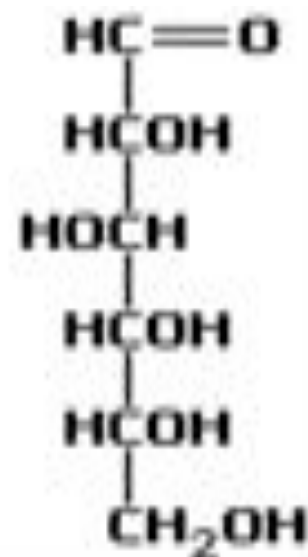
Углеводы делят на 3 основных класса:
моносахариды, дисахариды и полисахариды.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Мономерные формы, содержат от трех до восьми атомов углерода и делят на две основные группы: кетозы и альдозы.

В кетозах кетогруппа расположена в любой части молекулы кроме ее концов, а в альдозах занимает концевое положение, что наглядно демонстрируют структуры фруктозы (кетоза) и глюкозы (альдоза).

Рис. 1. D-Фруктоза (1), D-Глюкоза (2)

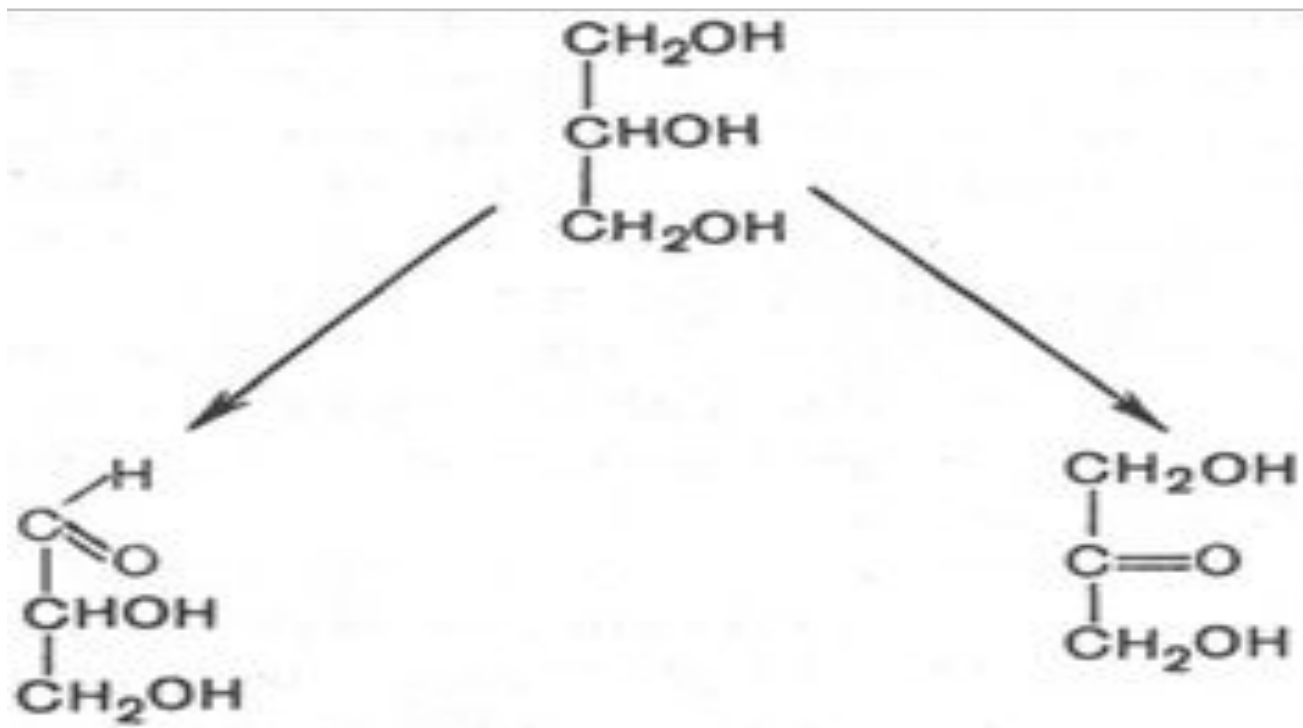


Моносахариды — углеводы, которые не могут быть расщеплены до более простых форм (глюкоза, фруктоза). Их можно рассматривать как производные многоатомных спиртов, содержащие карбонильную (альдегидную или кетонную) группу. Если карбонильная группа находится в конце цепи, то моносахарид представляет собой альдегид и называется альдозой; при любом другом положении этой группы моносахарид является кетоном и называется кетозой.

В зависимости от числа содержащихся в их молекуле атомов углерода: триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы, октозы:

МОНОСАХАРИДЫ

Простейшие представители моносахаридов- триозы: глицеральдегид и диоксиацетон. При окислении первичной спиртовой группы трехатомного спирта - глицерола- образуется глицеральдегид (альдоза), а окисление вторичной спиртовой группы приводит к образованию диоксиацетона (кетоза).



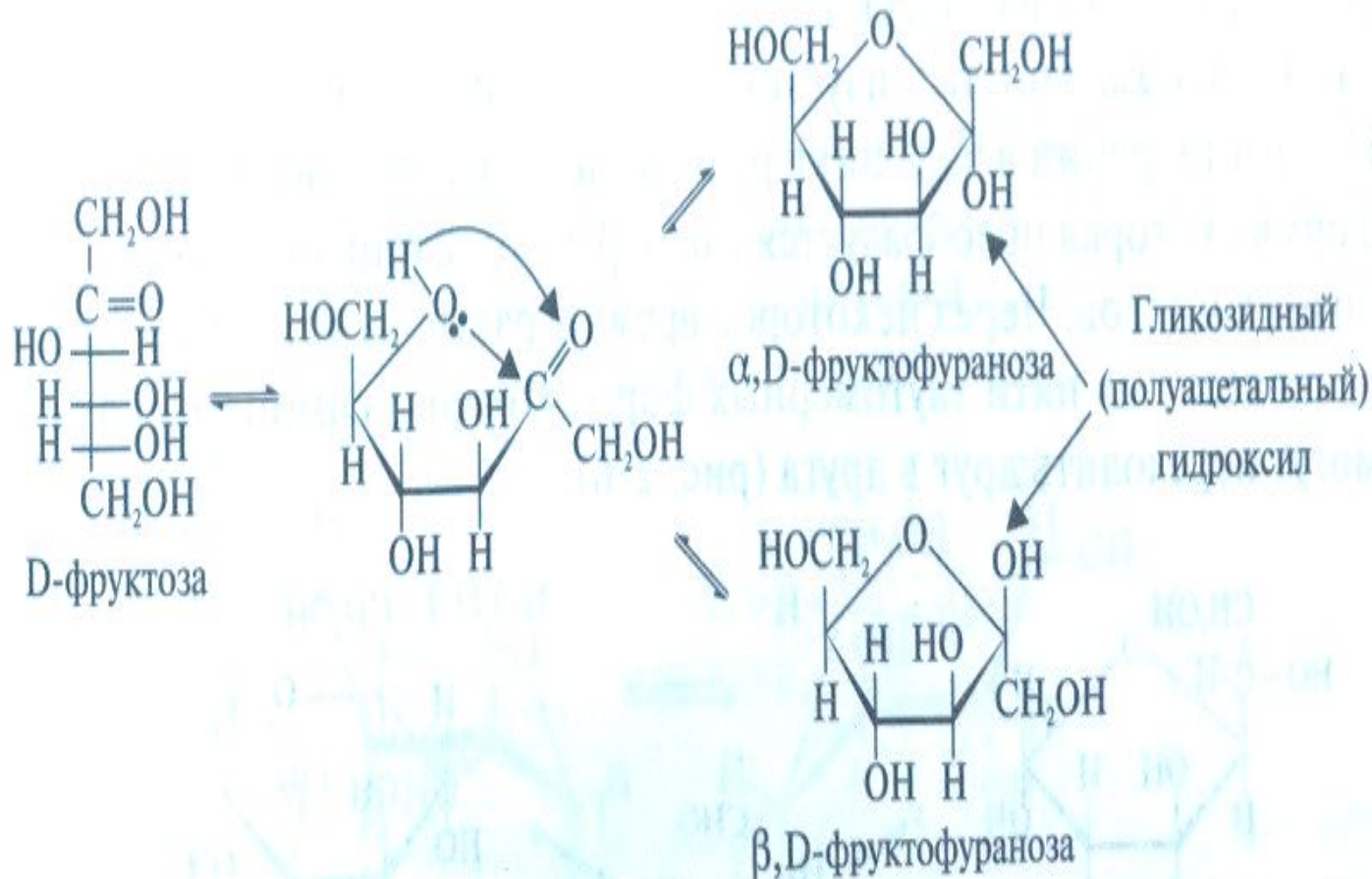
МОНОСАХАРИДЫ

Моносахариды образуют два вида оптических изомеров: D и L формы. D стереоизомер вращает плоскость поляризованного света вправо, а L форма влево. В организме человека и животных используется D изомеры, которые встречаются, в основном, в циклической форме.

Моносахариды могут поступать в организм в свободной форме с пищей или образовываться из полисахаридов в процессе их ферментативного гидролиза в желудочно-кишечном тракте или клетках. В крови они присутствуют в свободном виде, а в клетках преимущественно содержатся фосфорилированные формы.

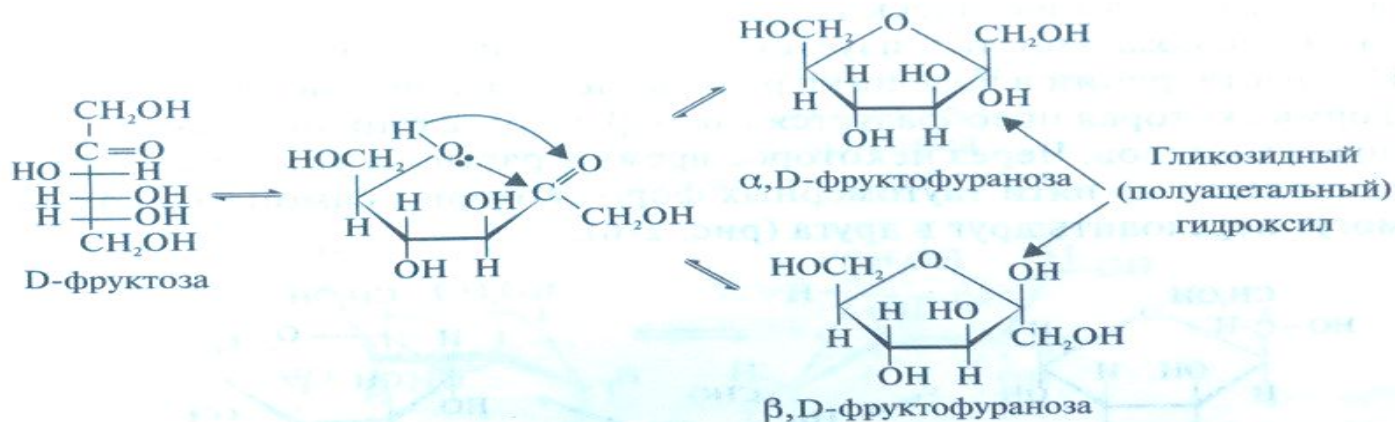
ЦИКЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МОНОСАХАРИДОВ

Пентозы и гексозы существуют обычно в циклической форме, которая образуется в результате нуклеофильной атаки атома углерода карбоксильной группы атомом кислорода достаточно удаленной гидроксильной группы



ЦИКЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МОНОСАХАРИДОВ

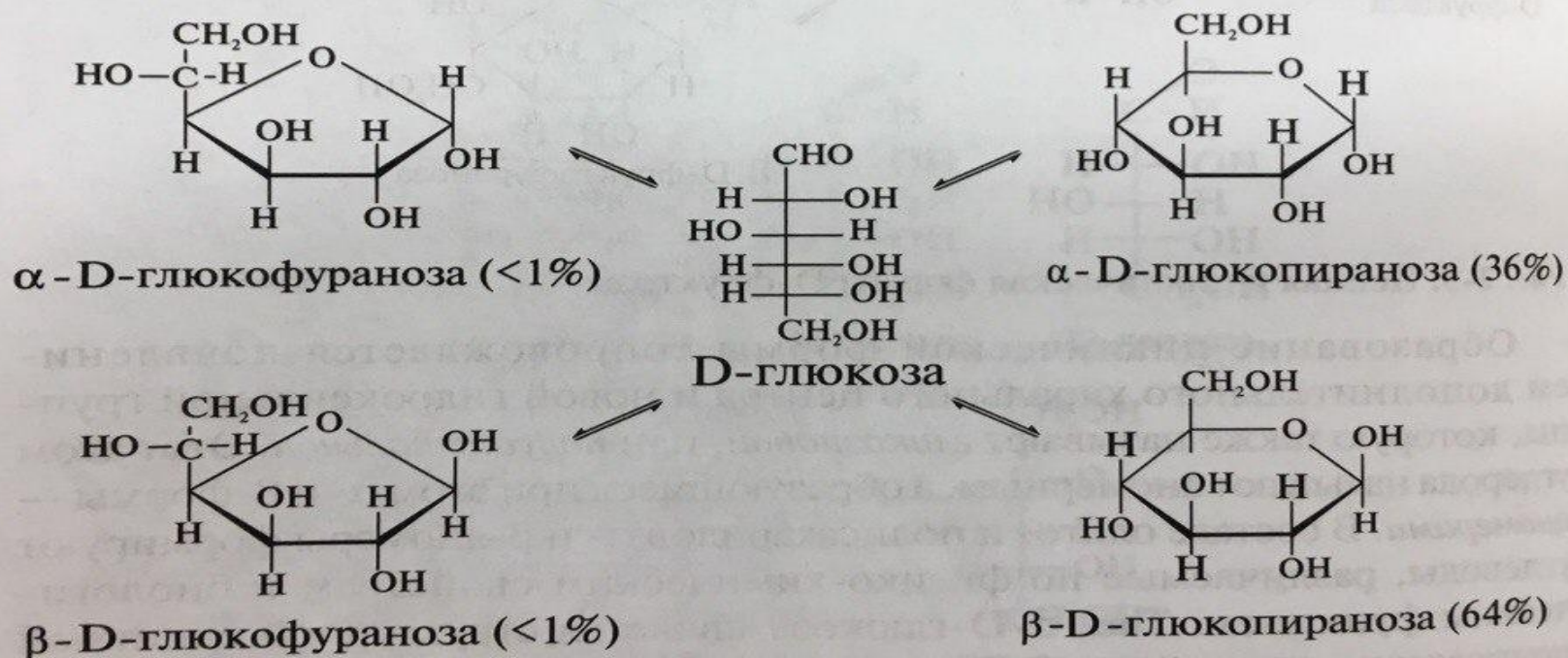
Образование циклической формы сопровождается появлением дополнительного хирального центра и новой гидроксильной группы, которую называют **гликозидной**. Этот атом углерода называют аномерным. Аномеры α - и β -аномеры формируют углеводы, различаемые по физико-химическим свойствам и биологическим функциям. Например: α -D-глюкоза является структурной единицей полисахарида амилозы, а β -D-глюкоза-целлюлозы



ТАУТОМЕРИЯ МОНОСАХАРИДОВ

Если в образовании цикла участвует гидроксильная группа пятого атома углерода, то образуются шестичленные циклы. Их называют **пиранозными**. Если в образовании цикла участвует гидроксильная группа четвертого атома углерода, то образуются пятичленные циклы. Их называют **фуранозными**. В кристаллическом виде моносахариды существуют в одной из циклических форм, а в растворе устанавливается равновесие из пяти таумерных форм. Которые могут самопроизвольно переходить друг в друга.

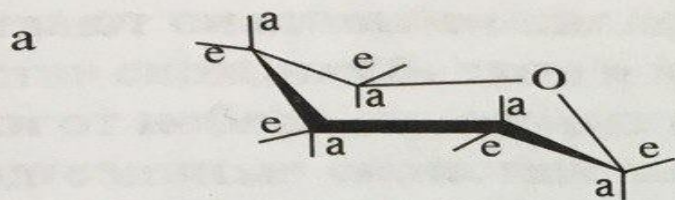
Рис. таумерные формы D-глюкозы



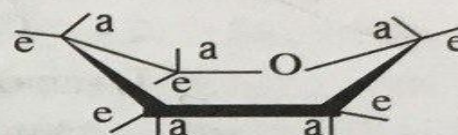
КОНФОРМАЦИЯ МОНОСАХАРИДОВ

Это свободное вращение атомных групп вокруг простых одинарных связей или при наличии цикла в результате изменения положения отдельных частей цикла пиранозы.

Моносахариды существуют главным образом в виде менее напряженной формы кресла. Расположение групп в экваториальном положении обеспечивает стабильность молекулы. Этими свойствами обладает β -D-глюкоза

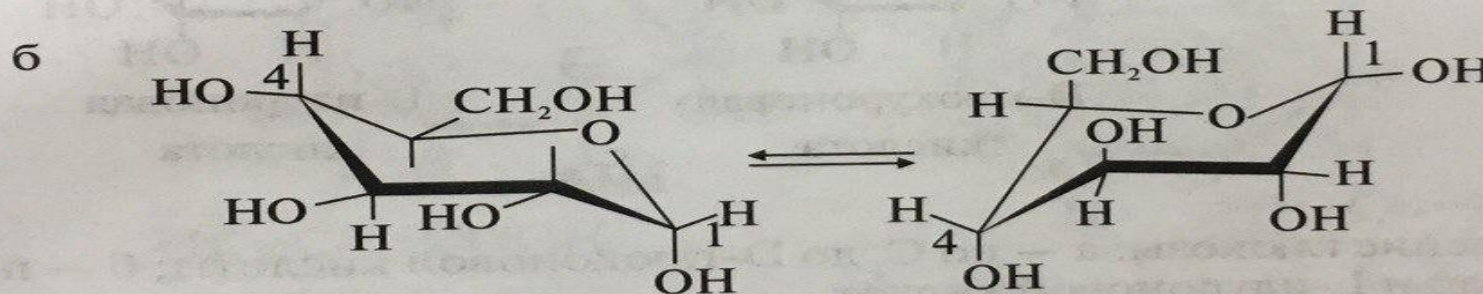


Конформация «кресло» С
(от англ. *chair*)



Конформация «лодка» В
(от англ. *boat*)

а — аксиальное положение связей
е — экваториальное положение связей



α -D-глюкопираноза

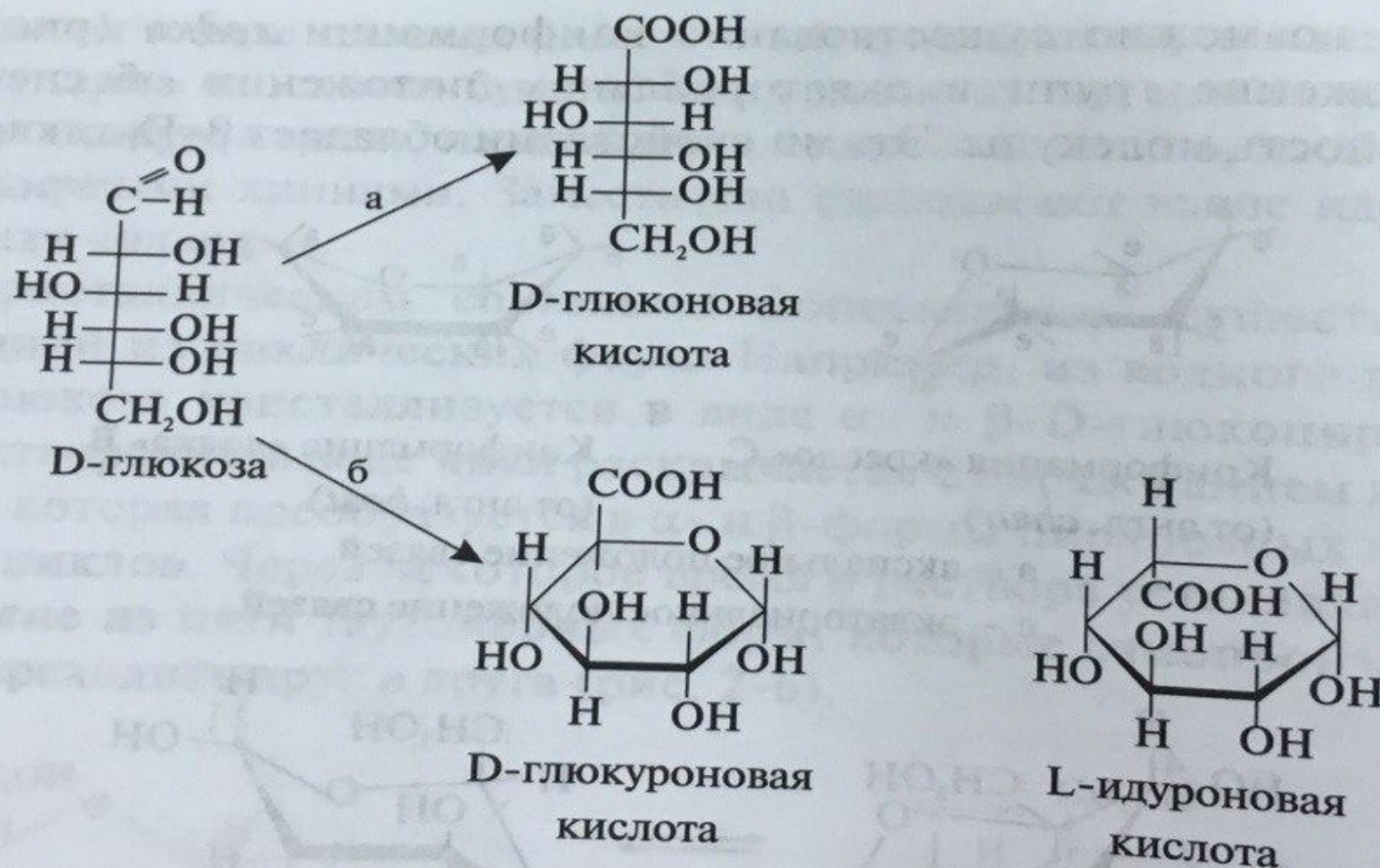
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОНОСАХАРИДОВ

Моносахариды вступают в химические реакции, характерные для содержащихся в их составе функциональных групп. Как спирты они могут превращаться в простые эфиры, реагировать с кислотами и их производными с образованием сложных эфиров.

По карбоксильной группе- легко окисляются и восстанавливаются, вступают в реакцию нуклеофильного присоединения.

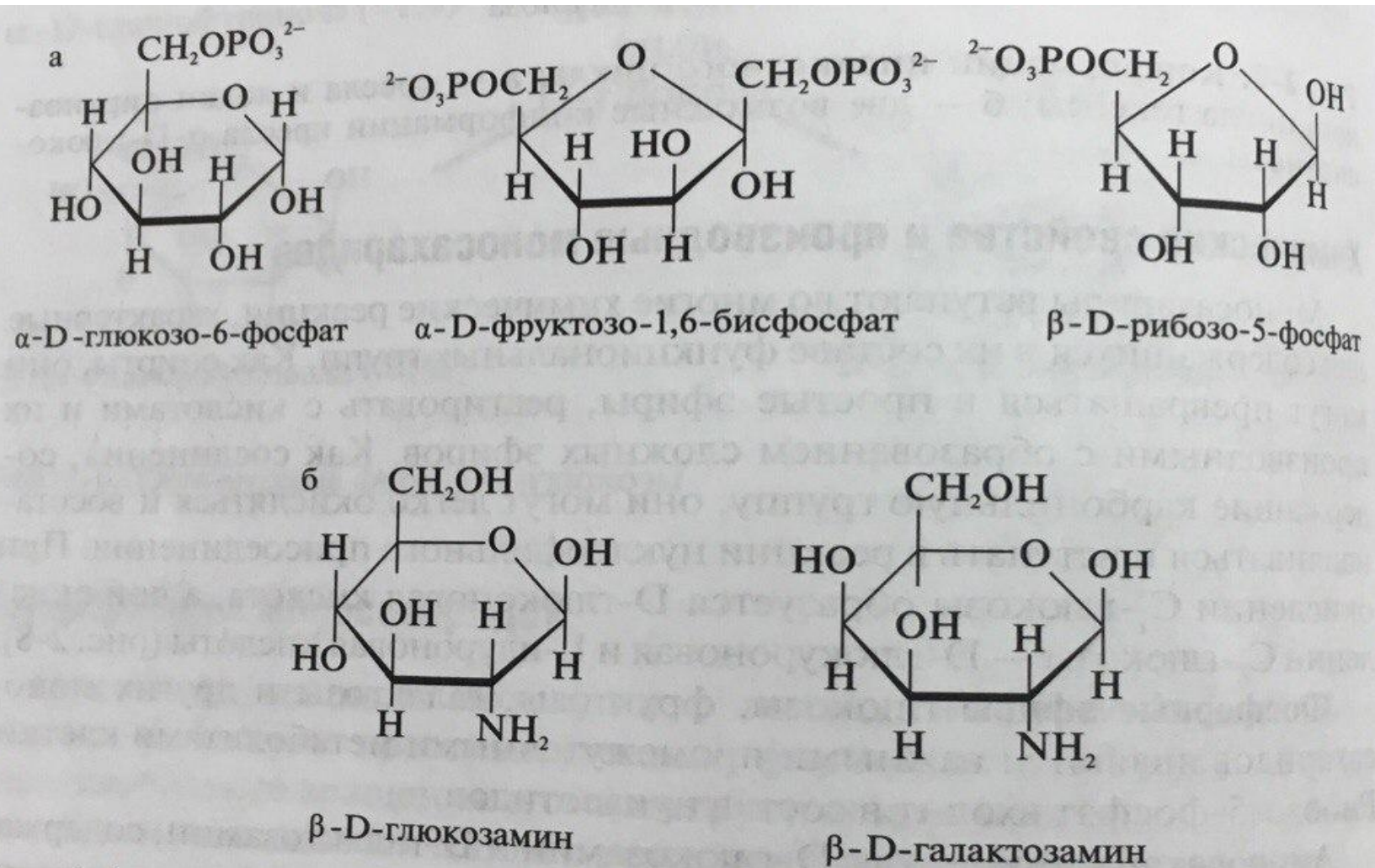
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОНОСАХАРИДОВ

Рис. Окисление глюкозы:
а-по C1 до D-глюконовой кислоты, б-по C6 до D-глюкуроновой и L-идуруновой кислот



ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОНОСАХАРИДОВ

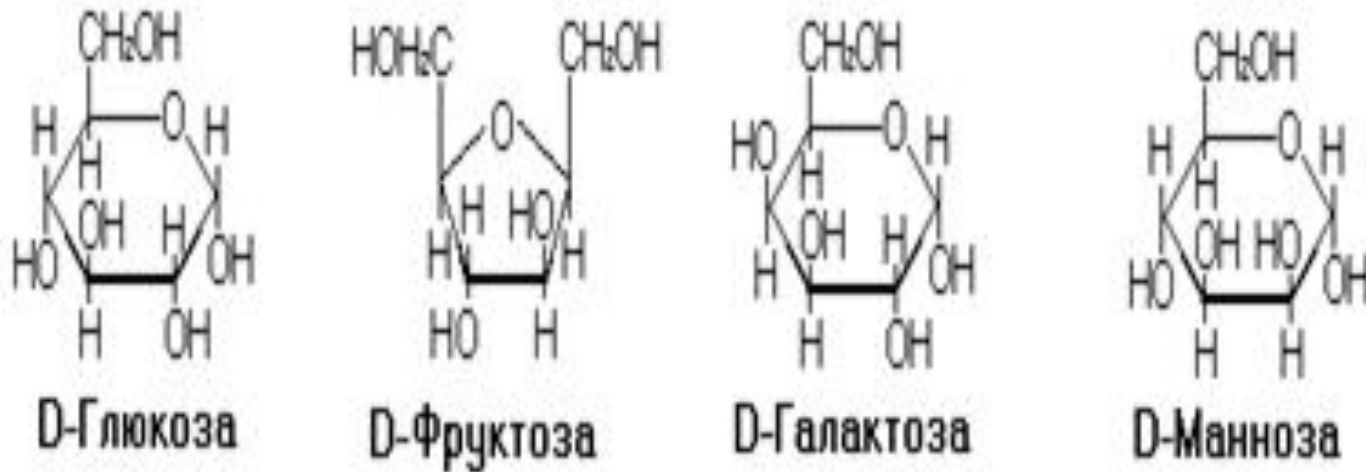
Рис. Структура: α-фосфорных эфиров некоторых моносахаридов, β-аминосахаров.



ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОНОСАХАРИДОВ

Фосфорилирование углеводов, осуществляемое с участием АТФ как донора фосфатной группы, повышает их энергетический потенциал и делает возможным их дальнейшее превращение. С другой стороны, остатки фосфата превращают углевод в ион, что препятствует их обратной диффузии из клеток в интерстиций.

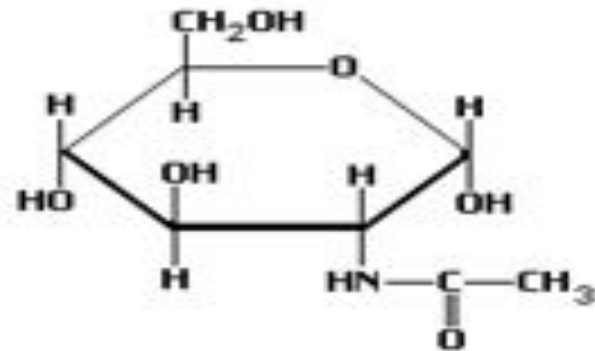
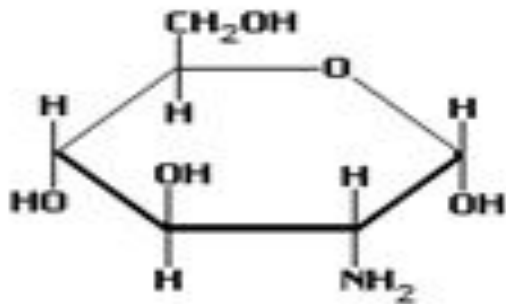
Рис. Основные гексозы организма человека



МОНОСАХАРИДЫ

При окислении альдегидных групп альдоз образуется карбоксильная группа, а при их **восстановлении** — спиртовая группа. Через окисление глюкозы в организме образуется глюкуроновая кислота, а через восстановление — многоатомные спирты (сорбитол, инозитол). При замещении гидроксильной группы на аминогруппу образуются аminosахара, которые входят в состав олигосахаридного компонента гликопротеидов и ганглиозидов. В ряде случаев аминогруппа ацилирована остатком ацетата.

Рис. Глюкозамин (1), N-ацетилглюкозамин (2)



МОНОСАХАРИДЫ

Основной моносахарид человека и животных — глюкоза. Норма в крови составляет — 3,3 - 6,1 ммоль/л. Постоянство концентрации поддерживается нейрогуморально. Избыток глюкозы крови удаляется за счет включения ее в энергетический обмен или в разные синтезы (гликогенез, синтез жирных кислот и т.д.).

При снижении концентрации глюкозы в крови усиливается ее высвобождение из гликогена (гликогенолиз), хранящегося в гепатоцитах, или синтеза из продуктов различных обменов (глюконеогенез), протекающего как в печени, так и в корковом веществе почки.

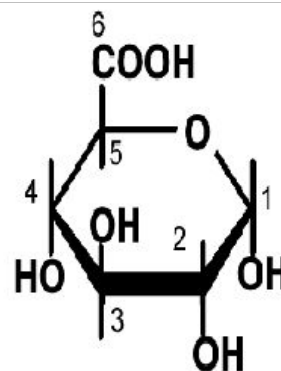
Производные моносахаридов

В природе существует огромное количество производных как перечисленных выше моносахаров, так и других.

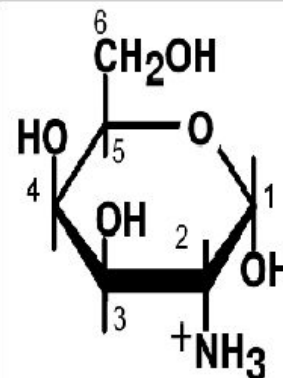
Уроновые кислоты – дериваты гексоз, имеющие в 6 положении карбоксильные группы, например, глюкуроновая, галактуроновая, идуроновая, аскорбиновая кислоты.

Аминосахара – производные моносахаров, содержащие аминогруппы, например, глюкозамин или галактозамин. Эти производные обязательно входят в состав дисахаридных компонентов протеогликановых полисахаридов. Ряд антибиотиков (**эритромицин, карбомицин**) содержат в своем составе аminosахара.

Гликозиды – соединения, образующиеся путем конденсации моносахарида (свободного или в составе полисахарида) с гидроксильной группой другого соединения, которым может быть любой моносахарид или вещество не углеводной природы (агликон), например, метанол, глицерол, стерол, фенол. Важное клиническое значение имеют входящие в состав наперстянки **сердечные гликозиды**. В качестве агликона они содержат стероиды. Известный антибиотик **стрептомицин** также является гликозидом.



Глюкуроновая кислота

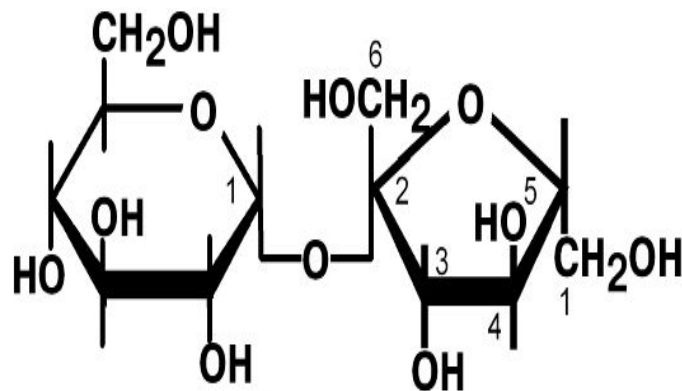


Галактозамин

ДИСАХАРИДЫ

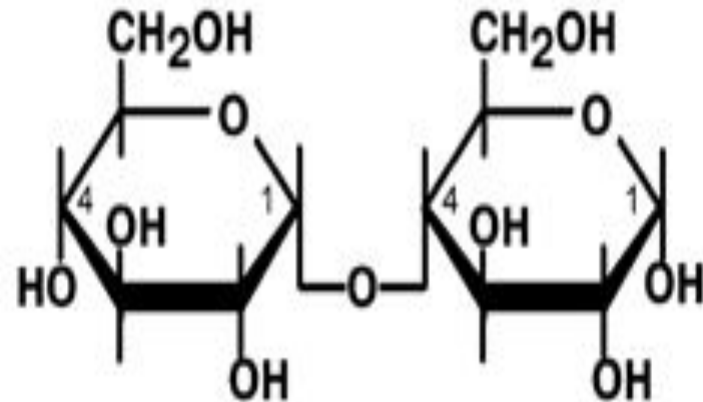
Дисахариды - это углеводы, которые при гидролизе дают две одинаковые или различные молекулы моносахарида.

При конденсации моносахаридов или распаде полисахаридов образуются ди-, олиго- и полисахариды с укороченной цепью. К важнейшим дисахаридам относятся: сахароза, мальтоза и лактоза.



Сахароза

α -D-глюкопиранозил-(1-2)-β-D-фруктофураноза



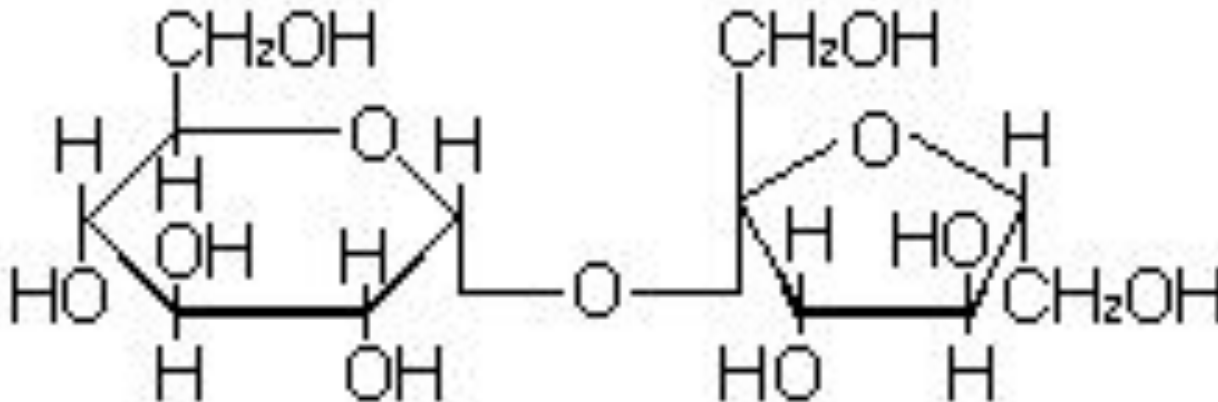
Мальтоза

α -D-глюкопиранозил-(1-4)-α-D-глюкопираноза

ДИСАХАРИДЫ

Сахароза — дисахарид, построенный из остатка глюкозы который связан α, β -1,2 гликозидной связью с молекулой фруктозы. Этот дисахарид поступает в организм с продуктами растительного происхождения или в рафинированном виде (свекловичный или тростниковый сахар), используется организмом после гидролиза в тонком кишечнике ферментом сахаразой до моносахаридов.

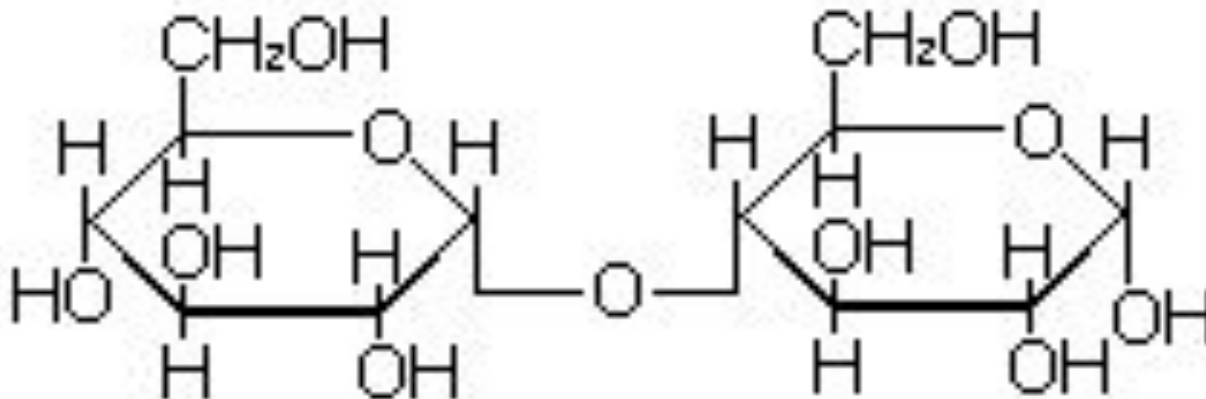
Рис. Сахароза



ДИСАХАРИДЫ

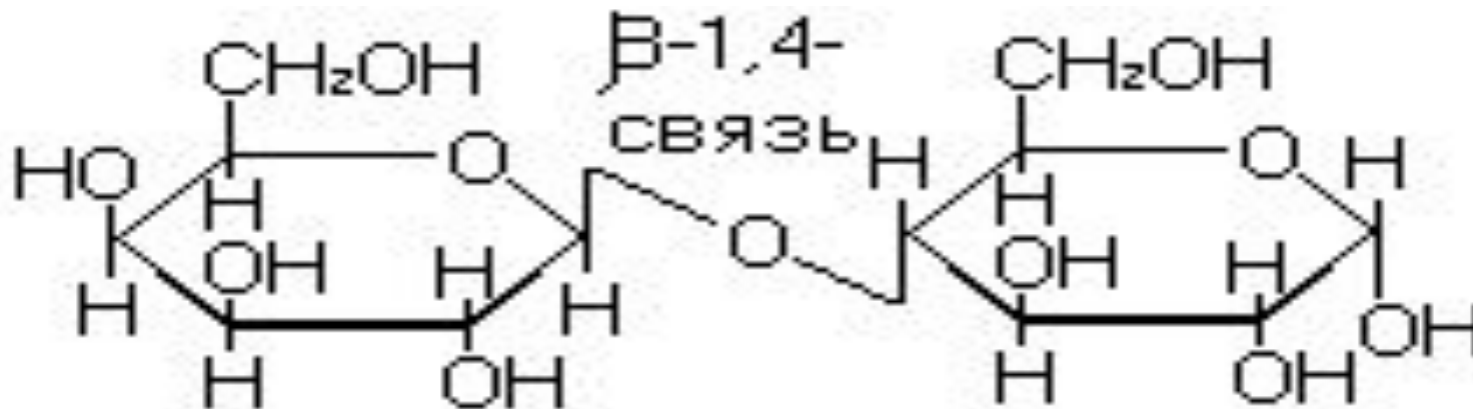
Мальтоза, образуется в ротовой полости или в тонком кишечнике при воздействии, α -амилазы слюны или панкреатической α -амилазы на крахмал или гликоген. Состоит из двух остатков глюкозы, связанных между собой α -1,4 гликозидной связью. Может быть использована организмом после гидролиза в тонком кишечнике до двух остатков глюкозы с участием фермента мальтазы.

Рис. Мальтоза



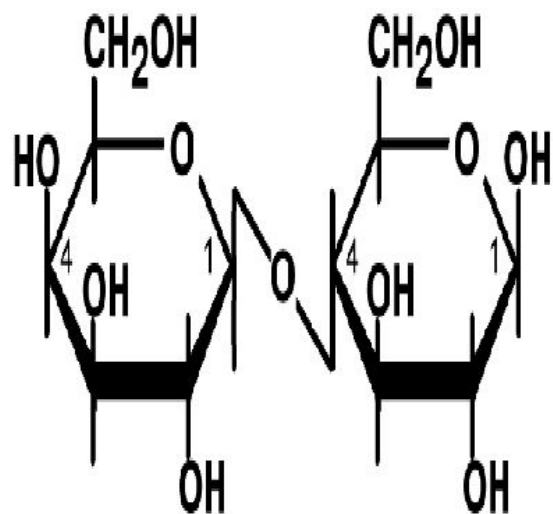
Лактоза — дисахарид, состоящий из остатков глюкозы и галактозы, связанных между собой β -1,4-гликозидной связью.

Рис. Лактоза



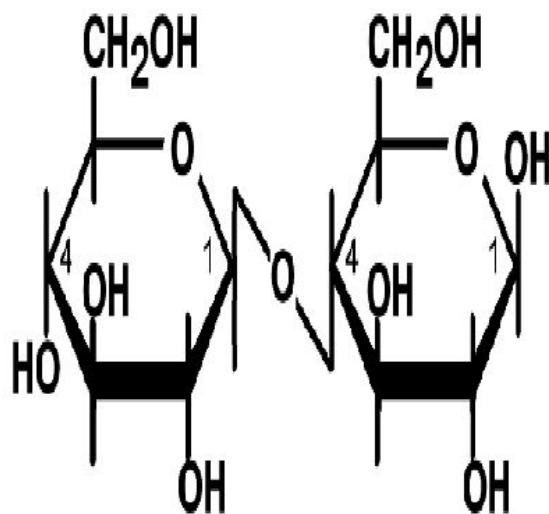
В основном, лактоза поступает в организм человека с молоком, гидролизуется лактазой тонкого кишечника. В отличие от вышеназванных дисахаридов, может синтезироваться у человека и других млекопитающих в секреторных клетках молочных желез в период лактации.

Целлобиоза – промежуточный продукт гидролиза целлюлозы. Здоровая микрофлора кишечника способна гидролизовать до $\frac{3}{4}$ поступающей сюда целлюлозы до свободной глюкозы, которая либо потребляется самими микроорганизмами, либо всасывается в кровь.



Лактоза

β -D-галактопиранозил-(1-4)- β -D-глюкопираноза



Целлобиоза

β -D-глюкопиранозил-(1-4)- β -D-глюкопираноза

ПОЛИСАХАРИДЫ

Полисахариды – углеводы, которые при гидролизе дают более шести молекул моносахаридов (крахмал, гликоген, клетчатка). В полисахаридах остатки моносахаридов связаны между собой гликозидными связями.

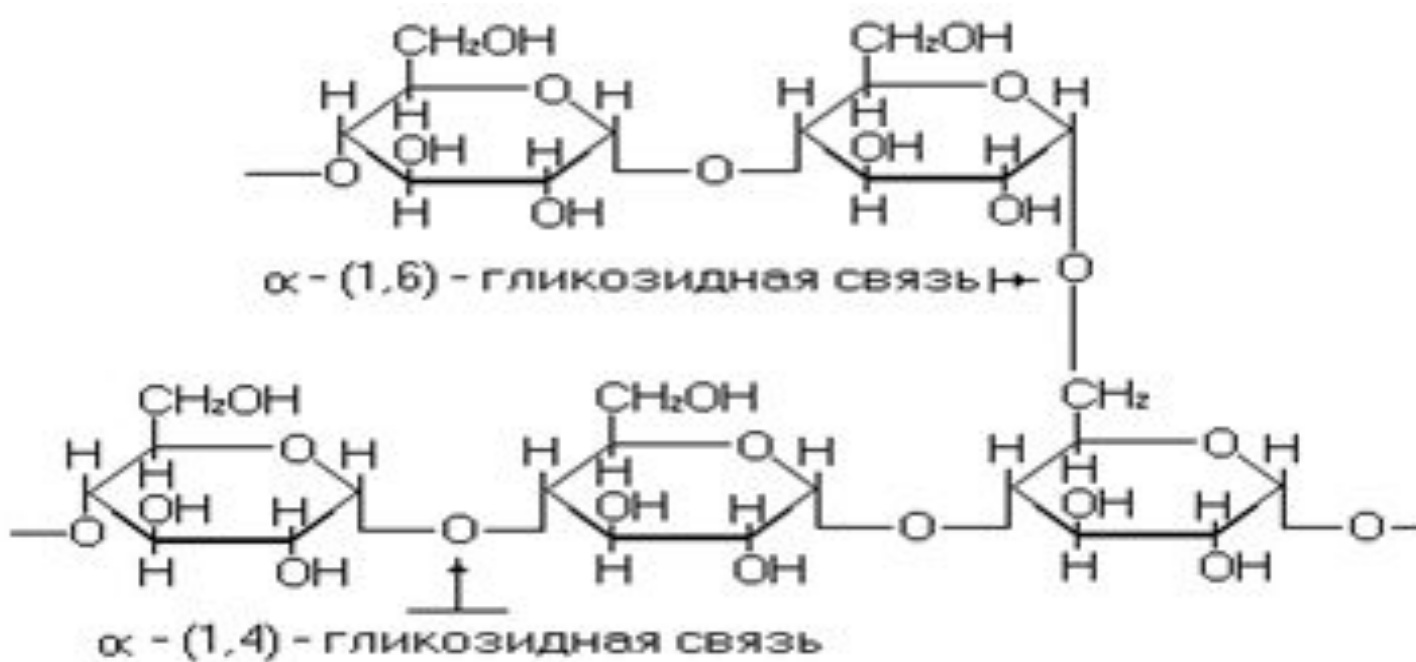
Образуют две группы: гомополисахариды и гетерополисахариды.

В гомополисахаридах мономером является определенный моносахарид.

ПОЛИСАХАРИДЫ

Важнейшими представителями этого класса являются полимеры D-глюкозы: крахмал, гликоген, декстраны, целлюлоза.

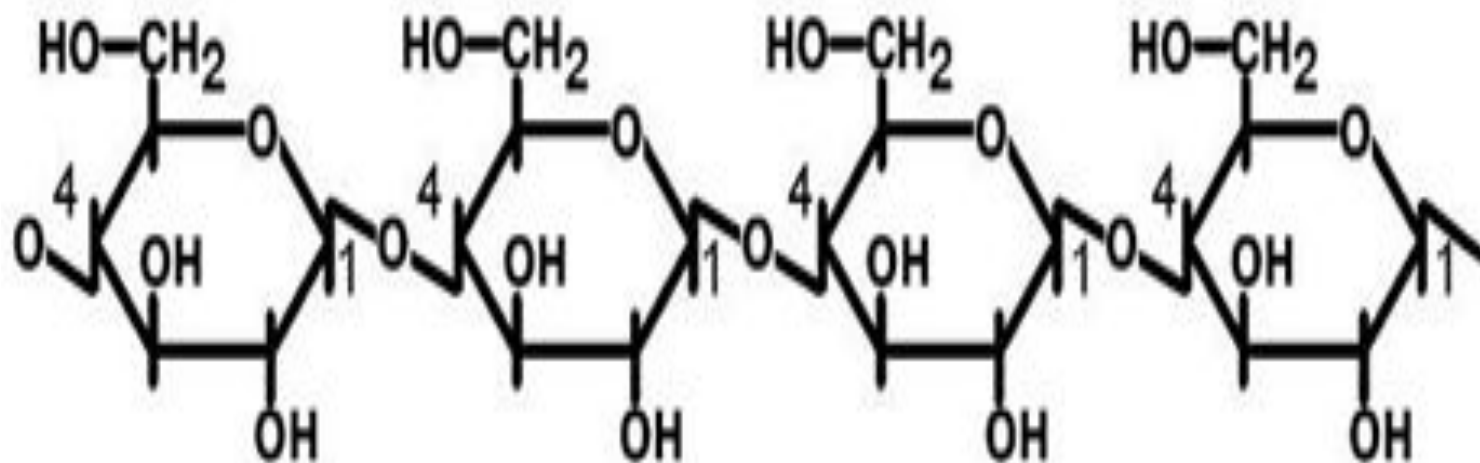
Рис. Участок молекулы крахмала (амилопектин) или гликогена



ПОЛИСАХАРИДЫ

Крахмал — растительный резервный сахар, включающий две формы гомополисахаридов: **неразветвленная α -амилоза с молекулярной массой от 50.000 до 500.000 и разветвленная молекула амилопектина с молекулярной массой более миллиона дальтон.** Обе формы встречаются в одних и тех же клетках, хотя могут встречаться и раздельно. На долю α -амилозы в крахмале приходится около 15-20 %, а амилопектина — 80-85%. **В амилозе остатки глюкозы связаны α -1,4-гликозидной связью, а в амилопектине в линейных участках α -1,4-гликозидная связь, а в точках ветвления — α -1,6-гликозидной связью.** В растениях крахмал выполняет функцию резервного сахара. В организм человека данное соединение поступает вместе с пищей растительного происхождения и является главным источником экзогенной глюкозы. Крахмал утилизируется в организме после гидролиза гликозидазами желудочно-кишечного тракта до глюкозы.

Целлюлоза является наиболее распространенным органическим соединением биосферы. Около половины всего углерода Земли находится в ее составе. В отличие от предыдущих полисахаридов она является внеклеточной молекулой, имеет волокнистую структуру и абсолютно нерастворима в воде. **Единственной связью в ней является β -1-4-гликозидная связь.**



Целлюлоза

Гликоген — резервный полисахарид некоторых животных клеток. По структуре гликоген близок к амилопектину, но в отличие от последнего имеет более разветвленную структуру (в 2 раза) и более высокую молекулярную массу — до 100 млн. дальтон.

В организме человека этот сахар активно синтезируется в печени и мышцах в процессе гликогенеза, менее активно в других органах. Запасы гликогена печени, в основном, расходуются для поддержания нормального уровня глюкозы крови, а в мышцах как энергетическое топливо для поддержания мышечного сокращения и других клеточных нужд. Человек получает гликоген с пищей животного происхождения. Гидролиз гликогена в желудочно-кишечном тракте осуществляется с участием тех же ферментов, что и для крахмала.

В грибах и некоторых растениях встречается **инулин** - полимер фруктозы. Организмом человека этот углевод не усваивается из-за отсутствия ферментов участвующих в его. Является легко растворимым соединением. В медицинской практике используется для определения очистительной способности почек - клиренса.

Декстраны - резервный полисахарид дрожжей и бактерий. Основным типом связи является α -1-6-гликозидная, а в местах ветвления - α -1-4-гликозидные связи, также встречаются α -1-2- и α -1-3-гликозидные связи. В медицине декстраны используются как компонент крове- заменителей, например, в виде вязкого рас- твора на 0,9% NaCl - реополиглюкина.

ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ

Гетерополисахариды, в отличие от гомополисахаридов, в качестве повторяющейся единицы содержат димер. В димере моносахариды связаны β (1,3)-гликозидной связью, а димеры между собой β (1,4)-гликозидной связью.

К этим углеводам относят: гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфаты, гепарин, гепарансульфат, дерматансульфат, кератансульфат.

Димер гиалуроновой кислоты содержит глюкуроновую кислоту, связанную с N-ацетилглюкозамином.

ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ

В хондроитинсульфатах, N-ацетилглюкозамин заменен на N-ацетилгалактозамин, связанный с остатком серной кислоты в четвертом или шестом положении. Гепарансульфат и дерматансульфат, наряду с глюкуроновой кислотой, содержат идуроновую кислоту.

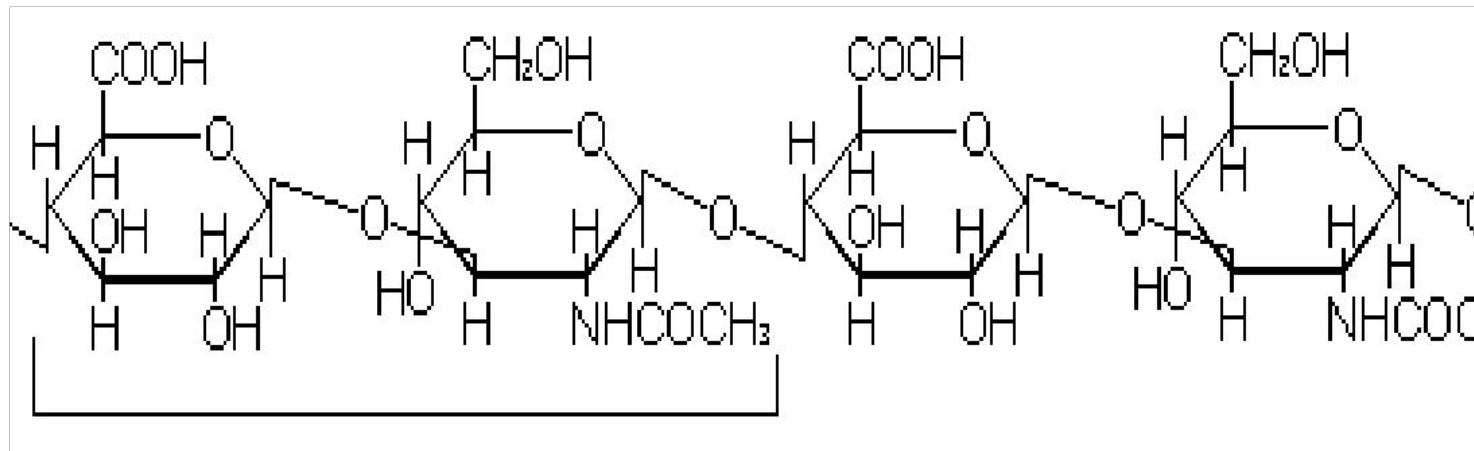


Рис. 9. Гиалуроновая кислота (участок молекулы, скобкой выделен димер)

ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ

При физиологических значениях pH карбоксильная группа уроновых кислот и остаток серной кислоты хондроитинсульфатов находятся в диссоциированной форме (заряжены отрицательно). Следовательно, обозначенные выше углеводы являются полианионами и легко вступают во взаимодействие с катионами (натрия, калия, магния, кальция и др.) и водой. В водных растворах эти соединения сильно гидратированы и образуют гели.

Полианионная природа гетерополисахаридов делает возможным их участие в водно-электролитном обмене между кровью и внеклеточным веществом с одной стороны и между клетками и внеклеточным веществом с другой стороны.

Одна из основных функций гепарина — антисвертывающая (антикоагулянт). Гепарин синтезируется тучными клетками, а другие гетерополисахариды, в основном, фибробластами.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ.

В составе пищевого рациона человека значительную долю занимают углеводы, поступающие главным образом, с продуктами растительного происхождения (картофель, крупы, хлеб, овощи, фрукты и продукты, полученные из них). В меньшем количестве углеводы содержатся в продуктах животного происхождения (молоко, мясо, печень, рыба). От растений человек получает крахмал, сахарозу, целлюлозу, гемицеллюлозу, инулин, целлобиозу, глюкозу, фруктозу и другие углеводы. С продуктами животного происхождения поступают лактоза, гликоген, глюкоза, олигосахариды гликопротеинов и гликолипидов.

Некоторые растительные углеводы (целлюлоза, гемицеллюлоза, инулин, целлобиоза) не усваиваются организмом в связи с отсутствием ферментов участвующих в их деградации в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ.

Пищеварение углеводов в ЖКТ заключается в последовательном гидролизе олиго- и полисахаридов до моносахаридов с участием различных гликозидаз (ферментов класса гидролаз). Гидролиз крахмала и гликогена начинается в ротовой полости, с участием α -амилазы слюны (рН 6,8-7,0). Фермент расщепляет α -1,4-гликозидные связи в линейных участках этих полисахаридов. В результате образуются дисахарид мальтоза и декстрины. Действие α -амилазы слюны прекращается в желудке в ходе пропитывания пищевого комка желудочным соком с кислым рН.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ.

Пищеварение углеводов в тонком кишечнике заключается в гидролизе с участием α -амилазы поджелудочной железы и содержащимися на поверхности энтероцитов различными дисахаридазами. Фермент расщепляет α -1,6-гликозидные связи в амилопектине.

Дальнейший гидролиз α -1,4-гликозидных связей в полисахаридах и декстринов приводит к высвобождению олигосахаридов- мальтотриозы, мальтозы и изомальтозы.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ В КИШЕЧНИКЕ.

Образующиеся в процессе расщепления мальтоза и изомальтоза в кишечнике участвуют в гидролизе с участием α -амилазы поджелудочной железы и содержащимися на поверхности энтероцитов различными дисахаридазами. Фермент расщепляет α -1,6-гликозидные связи в амилопектине.

Дальнейший гидролиз α -1,4-гликозидных связей в полисахаридах и декстринов приводит к высвобождению олигосахаридов- мальтотриозы, мальтозы и изомальтозы.

- **Известны 3 вида амилаз**, которые различаются главным образом по конечным продуктам их ферментативного действия: ***α-амилаза, β-амилаза и γ-амилаза.***
- ***α-амилаза*** расщепляет в полисахаридах внутренние α-1,4-связи, поэтому ее иногда называют эндоамилазой. Молекула α-амилазы содержит в своих активных ионах иона Ca^{2+} , необходимые для ферментативной активности. Кроме того, характерной особенностью α-амилазы животного происхождения является способность активироваться одновалентными анионами, прежде всего ионами хлора.

- Под действием В-амилазы от крахмала отщепляется дисахарид мальтоза, т.е. В-амилаза является экзоамилазой. Она обнаружена у высших растений, где выполняет важную роль в мобилизации резервного (запасного) крахмала.

- γ -амилаза отщепляет один за другим глюкозные остатки от конца полигликозидной цепочки. Различают кислые и нейтральные γ -амилазы в зависимости от того, в какой области pH они проявляют максимальную активность. В органах и тканях человека и млекопитающих кислая γ -амилаза локализована в лизосомах, а нейтральная - в микросомах. Амилаза слюны является α -амилазой. Под влиянием этого фермента происходят первые фазы распада крахмала (или гликогена) с образованием декстринов (в небольшом количестве образуется и мальтоза). Затем пища, смешанная со слюной, попадает в желудок.

- Желудочный сок не содержит ферментов, расщепляющих сложные углеводы. В желудке действие α -амилазы слюны прекращается, так как желудочное содержимое имеет резко кислую реакцию (рН 1,5 – 2,5). Однако в более глубоких слоях пищевого комка, куда не сразу проникает желудочный сок, действие амилазы некоторое время продолжается и происходит расщепление полисахаридов с образованием декстринов и мальтозы. Наиболее важная фаза распада крахмала (и гликогена) протекает в двенадцатиперстной кишке под действием α -амилазы поджелудочного сока.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ.

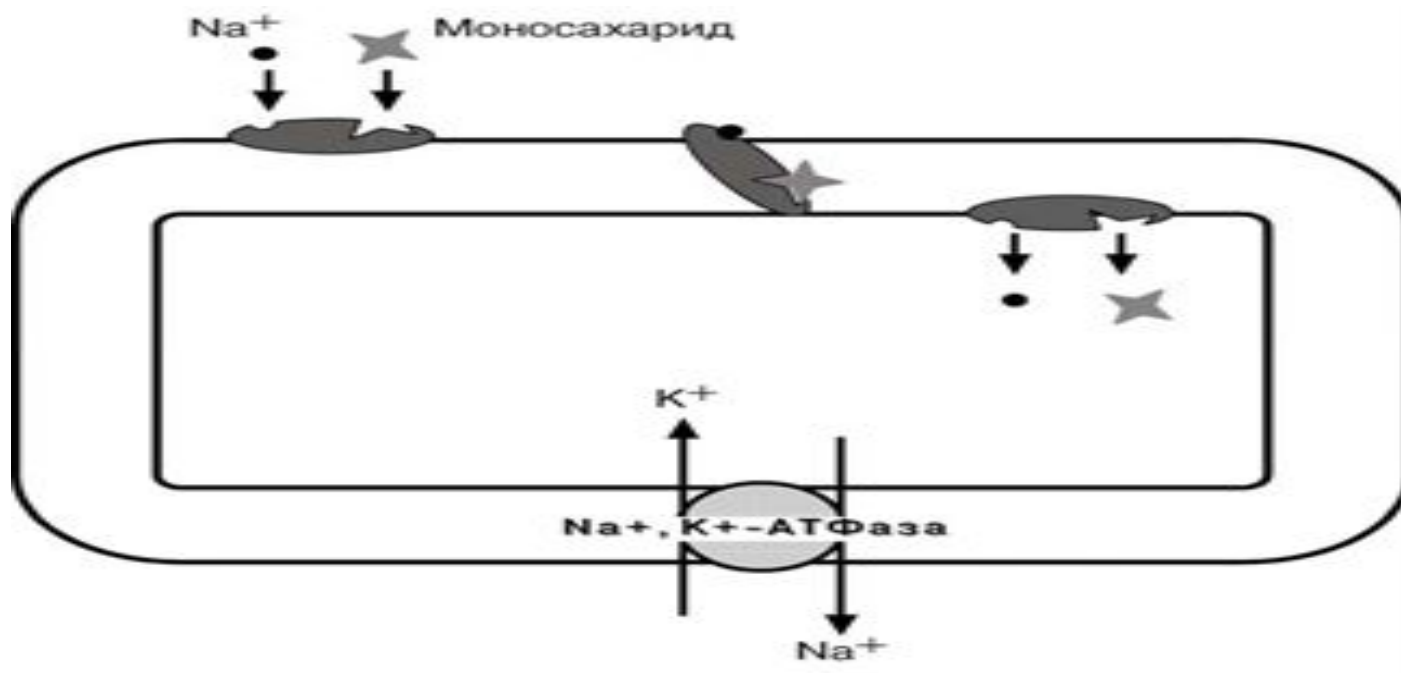
Последующий гидролиз мальтозы и декстринов, образовавшихся с участием α -амилазы слюны, происходит в тонком кишечнике. Мальтоза расщепляется мальтазой, (фермент образуется в эпителиоцитах и встраивается в мембрану, обращенную в просвет кишечника) до двух молекул глюкозы. В гидролизе декстринов участвуют α -амилаза панкреаса, которая расщепляет α -1,4-гликозидные связи с той же специфичностью как α -амилаза слюны. Расщепление α -1,6-гликозидных связей в точках ветвления декстринов осуществляется кишечной изомальтазой, а в маленьких олигосахаридах γ -амилазой

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ.

- Оба фермента локализованы в мембранах эпителиоцитов тонкого кишечника. В этих мембранах присутствуют также сахараза (участвует в гидролизе сахарозы на глюкозу и фруктозу), лактаза (расщепляет молочный сахар лактозу до глюкозы и галактозы), трегалаза (катализирует реакцию гидролиза трегалозы до двух молекул глюкозы). Совокупное действие перечисленных ферментов приводит к образованию моносахаридов, которые сначала транспортируются в энтероциты, а далее в кровь.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ.

Глюкоза и галактоза поступают в энтероциты по градиенту концентрации при участии специальных белков – переносчиков ГЛЮТ. В тканях человека известно 5 типов транспортеров глюкозы:



ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ. ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ

Различают 5 видов транспортеров глюкозы:

ГлюТ 1- обнаружен в эритроцитах

ГлюТ 2 —в гепатоцитах, энтероцитах, проксимальных тубулярных клетках почек, на поверхности β -клеток островков Лангерганса . Он обеспечивает быстрый захват глюкозы клетками печени при высокой концентрации её в плазме крови и стимулирует секрецию инсулина.

ГлюТ 3- во многих тканях, включая мозг, плаценту и почки

ГлюТ 4- содержится в инсулинозависимых тканях- мышечной и жировой,

ГлюТ 5- синтезируется эпителием кишечника и обеспечивает вторично-активный транспорт глюкозы, образовавшейся в результате переваривания углеводов.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ. ПЕРЕНОС ГЛЮКОЗЫ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ.

Всасывание моносахаридов происходит по механизму вторичного активного транспорта. Это значит, что затрата энергии при переносе сахаров происходит, но тратится она не непосредственно на транспорт сахара, а на создание градиента концентрации другого вещества. Используя этот градиент, сахар проникает внутрь клетки. В случае глюкозы таким веществом является натрий. Особый фермент K^+, Na^+ -АТФаза — постоянно, в обмен на калий, выкачивает ионы натрия из клетки, именно этот транспорт требует затрат энергии. В просвете кишечника содержание натрия относительно высоко и он связывается со специфическим белком, имеющим два центра связывания: один для натрия, другой для сахара. Примечательно то, что сахар связывается с белком только после того, как с ним свяжется натрий. Белок-транспортер свободно мигрирует в толще мембраны. При контакте белка с цитоплазмой натрий быстро отделяется от него и сразу отделяется сахар. Результатом является накопление сахара в клетке, а ионы натрия вновь выкачиваются K^+, Na^+ -АТФазой.

ПЕРЕНОС ГЛЮКОЗЫ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

Фруктоза транспортируется за счет облегченной диффузии. При высоких концентрациях глюкозы и галактозы в просвете кишечника, они могут поступать в клетки за счет облегченной диффузии. Большой частью галактоза и фруктоза в энтероцитах трансформируются в глюкозу. Всосавшиеся моносариды через воротную вену поступают в печень, где избыток сахаров превращается в гликоген или нейтральные жиры. Это препятствует развитию ярко выраженной пищевой гипергликемии.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ

Наиболее часто встречающимся дефектом пищеварения углеводов у человека является снижение выработки лактазы. В этом случае непереваренная лактоза поступает в толстый кишечник, препятствуя в нем реабсорбции воды из просвета кишечника, что выражается диареей. Кроме того, дисахарид включается в метаболизм микрофлоры кишечника, что приводит к газообразованию (CO_2 , H_2).

Нарушения пищеварения и всасывания углеводов могут иметь место в случае наследуемых мутаций в генах определяющих структуру того или иного фермента или переносчика, однако такие нарушения встречаются гораздо реже. Нарушения пищеварения и всасывания моносахаридов имеют место при поражениях слизистой тонкого кишечника (энтериты, колиты).

РЕАКЦИИ ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ САХАРОВ

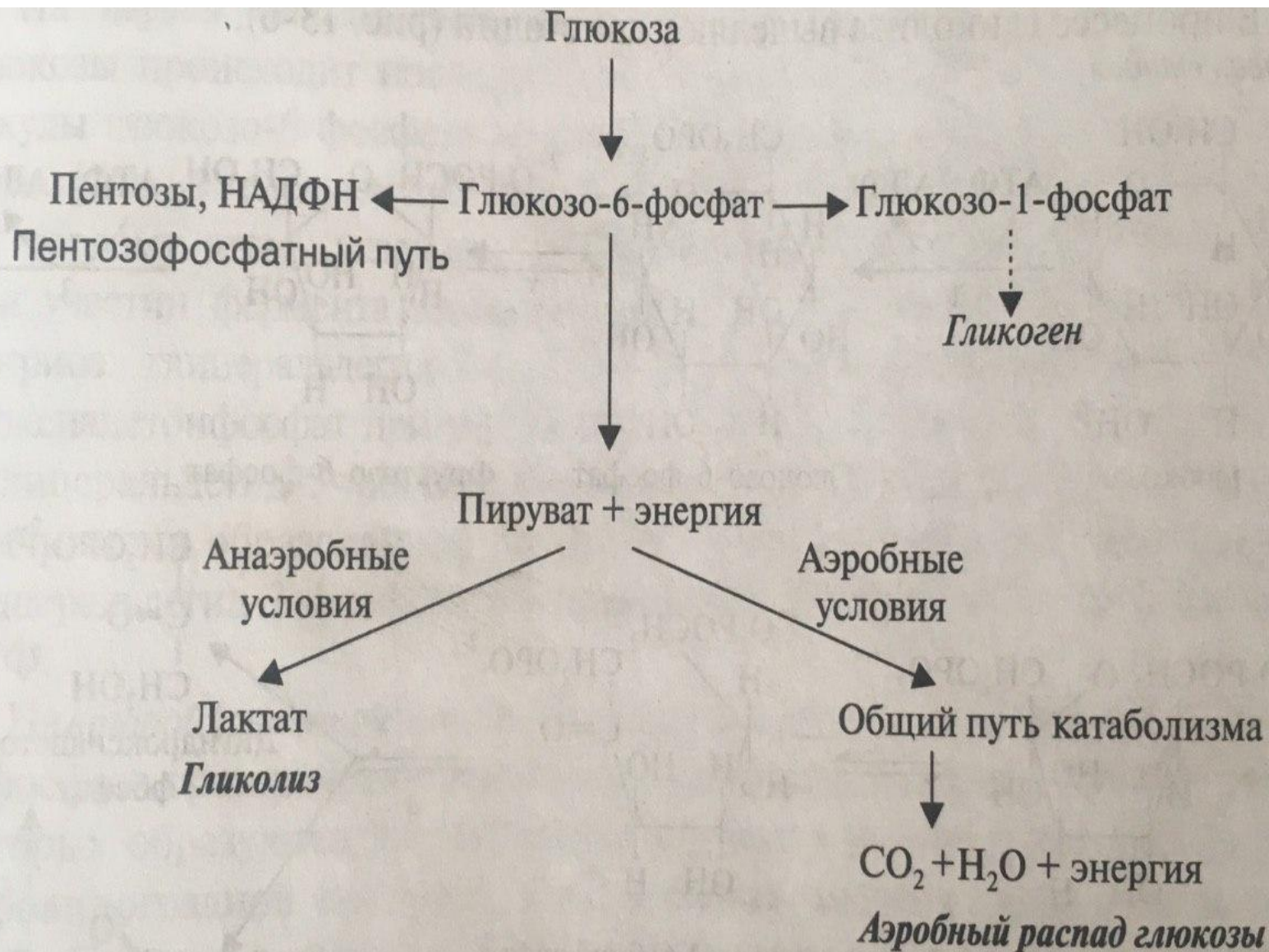
Поскольку в кишечнике всасываются все моносахариды, поступающие с пищей, то перед организмом встает задача превратить их в глюкозу, так как **в реакциях метаболизма используется в основном глюкоза**. Этот процесс получил название взаимопревращение сахаров. Цель его – создание только одного субстрата для реакций метаболизма, а именно α -D-глюкозы, что позволяет сэкономить ресурсы, не образовывать множество ферментов для каждого вида сахара

СУДЬБА ГЛЮКОЗЫ В КЛЕТКЕ

Попав в клетку, глюкоза сразу же фосфорилируется с образованием глюкозо-6-фосфата. Донором фосфорильной группы в этой реакции является молекула АТФ. Катализирует реакцию во всех тканях фермент гексокиназа. Он обладает высоким сродством к глюкозе ($K_m \leq 0,1$ ммоль/л) и катализирует практически необратимую реакцию. Фосфорилирование глюкозы решает сразу несколько задач:

1. фосфатный эфир глюкозы не в состоянии выйти из клетки, так как молекула отрицательно заряжена и отталкивается от фосфолипидной поверхности мембраны;
2. наличие заряженной группы обеспечивает правильную ориентацию молекулы в активном центре фермента;
3. уменьшается концентрация свободной (нефосфорилированной) глюкозы, что способствует диффузии новых молекул из крови.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТА В КЛЕТКЕ



СУДЬБА ГЛЮКОЗЫ В КЛЕТКЕ



ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Катаболизм глюкозы до CO_2 и H_2O

Основным направлением использования глюкозы в организме является её окисление до конечных продуктов (CO_2 и H_2O) с целью извлечения энергии для последующего использования. В эритроцитах глюкоза единственный источник энергетического топлива, а в головном мозге основной источник. Другие органы и ткани менее зависимы от глюкозы и могут при её недостатке окислять другие соединения.

Полное окисление глюкозы включает: аэробный гликолиз, окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты или её карбоксилирование, цикл Кребса, цепь переноса электронов. Рассмотрим эти процессы в предложенной последовательности.

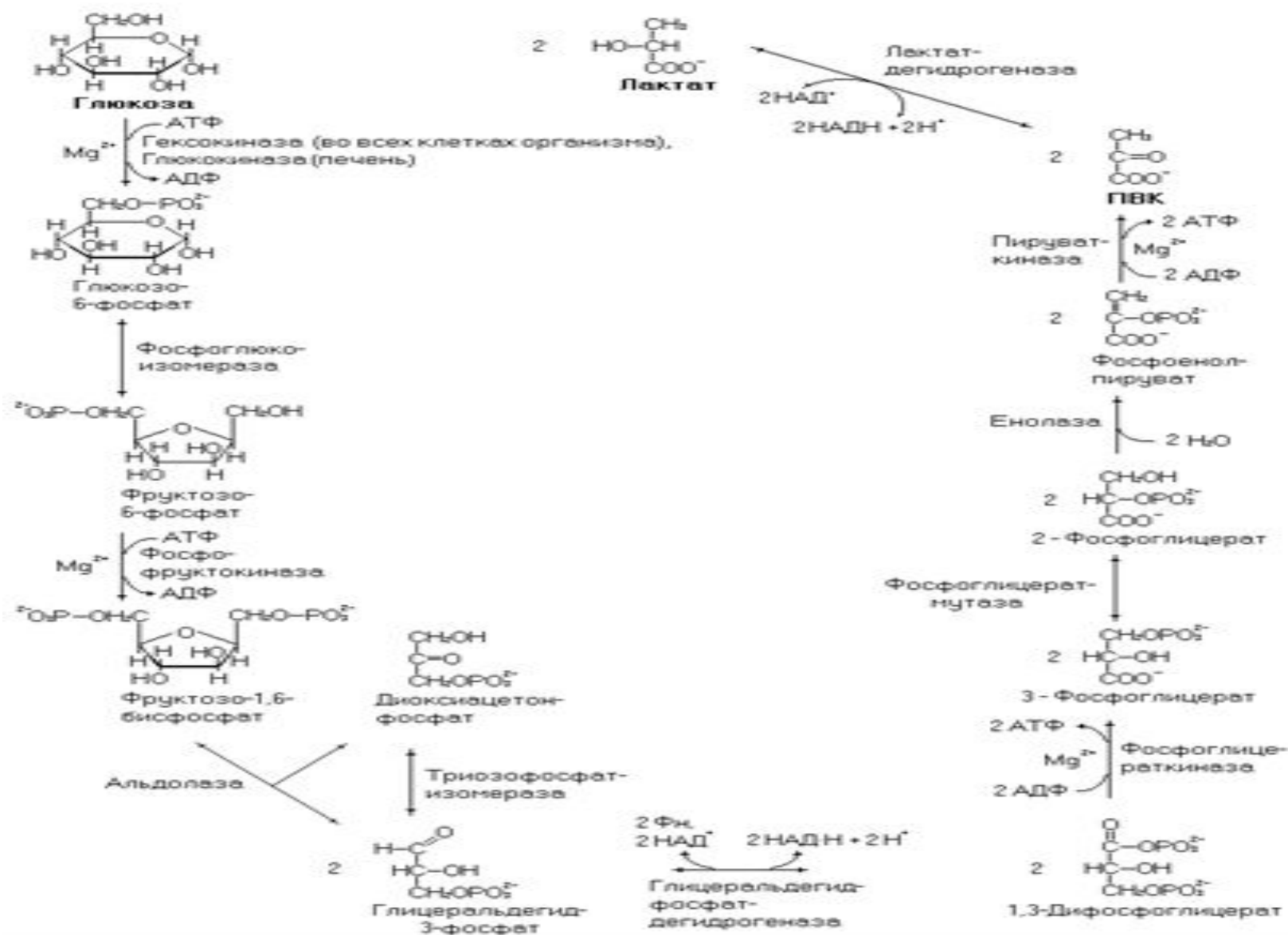
ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Гликолиз

В тканях (в том числе в печени) распад глюкозы происходит двумя основными путями: **анаэробным** (при отсутствии кислорода) и **аэробным**, для осуществления которого необходим кислород.

Гликолиз осуществляется во всех клетках, но в зависимости от типа клеток может иметь свои особенности. **В мышечных клетках** этот процесс может осуществляться как по аэробному, так и по анаэробному пути (при гипоксии). **В клетках нервной ткани** используется только аэробный гликолиз, а в эритроцитах только анаэробный. **В эритроцитах**, в отличие от других клеток, в качестве промежуточного продукта образуется 2,3-дифосфоглицерат, который выполняет специфическую функцию — снижение сродства гемоглобина к кислороду.

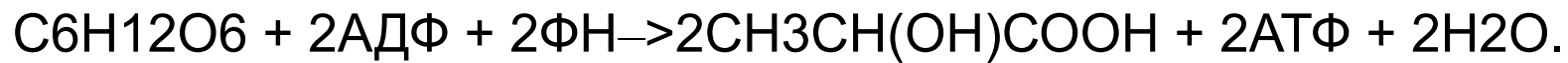
ГЛИКОЛИЗ (АЭРОБНЫЙ ДО ПВК, АНАЭРОБНЫЙ ДО ЛАКТАТА)



ГЛИКОЛИЗ

В растворимой части цитоплазмы клетки молекула глюко-6-фосфата расщепляется с высвобождением 2-х молекул пировиноградной кислоты. В бескислородных условиях пировиноградная кислота восстанавливается с образованием молочной кислоты. Анаэробный гликолиз – сложный ферментативный процесс распада глюкозы, протекающий в тканях человека и животных без потребления кислорода. В процессе гликолиза образуется АТФ.

Суммарное уравнение гликолиза можно представить следующим образом:



Глюкоза

Молочная кислота

У облигатных (анаэробных) микроорганизмов и некоторых клетках животных и человека гликолиз – единственный процесс, поставляющий энергию.

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Анаэробный гликолиз— распад глюкозы до пирувата необходимая стадия для дальнейшего получения в матриксе митохондрий молекул ацетил-КоА, поступление которых в цикл трикарбоновых кислот и приводит к высвобождению основного количества энергии, углекислого газа и эндогенной воды. Высвобождается большое количество энергии (2880 кДж/моль), при этом только 40 % свободной энергии запасается в виде АТФ. Остальное аккумулируется в молекулах НАДН и ФАДН₂. Эволюционно, анаэробный гликолиз предшествовал аэробному варианту.

Аэробный гликолиз (в присутствии кислорода)

Таблица.

Количество АТФ, образуемого в процесс аэробного

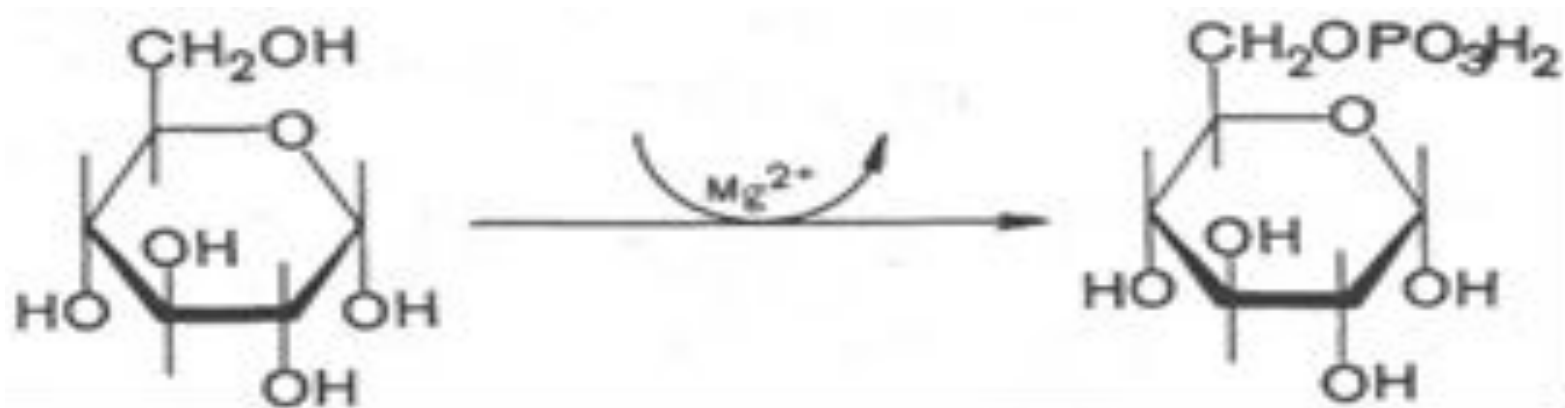
Реакции	Количество АТФ*, моль
Глюкоза → 2 пирувата. Субстратное фосфорилирование (4АДФ+4Ф _Н)	4
Перенос электронов от цитоплазматического НАДН + Н ⁺ : малат-аспартатный челночный механизм, акцептор НАД ⁺ митохондриальный (3АДФ+3Ф _Н) × 2 или глицеролфосфатный челночный механизм, акцептор убихинон (2АДФ + 2Ф _Н) × 2	6 или 4
Окислительное декарбоксилирование пирувата: 2 пируват → 2 ацетил-КоА+СО ₂ +2НАДН+2Н ⁺ (3АДФ+3Ф _Н) × 2	6
Цитратный цикл: субстратное фосфорилирование (ГДФ+Ф _Н →ГТФ→АТФ) × 2; окислительное фосфорилирование (11 АДФ+11 Ф _Н) × 2	2 22
Фосфорилирование глюкозы и фруктозо-6-фосфата	-2
Итого	38 или 36

* Примечание. Количество АТФ рассчитано, исходя из того, что при окислении НАДН и ФАДН₂ в дыхательной цепи образуется 3 и 2 молекулы АТФ, соответственно.

Аэробный гликолиз

Последовательность реакций аэробного гликолиза хорошо изучена. Процесс гликолиза катализируется **одиннадцатью ферментами и протекает в цитозоле клетки.**

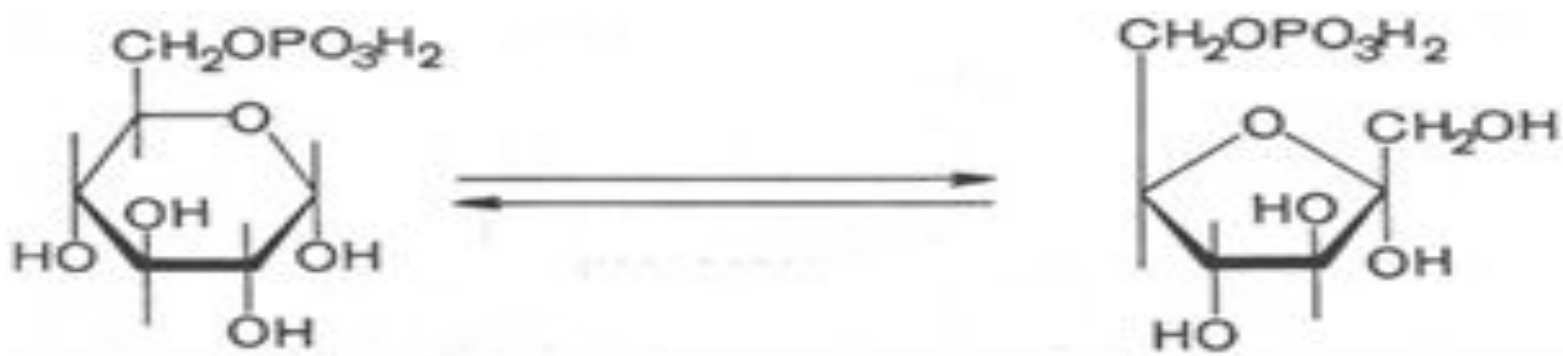
Первой ферментативной реакцией гликолиза является **фосфорилирование**, т.е. перенос остатка ортофосфата на глюкозу за счет АТФ. **Реакция катализируется ферментом гексокиназой.** Однако, в печени и поджелудочной железе эта реакция катализируется как гексокиназой (при низких концентрациях глюкозы), так и глюкокиназой (при высоких концентрациях глюкозы).



ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

Второй реакцией гликолиза является превращение глюкозо-6-фосфата под действием фермента **глюкозо-6-фосфат-изомеразы** во фруктозо-6-фосфат:



Эта реакция протекает легко в обоих направлениях, и для нее не требуется каких-либо кофакторов.

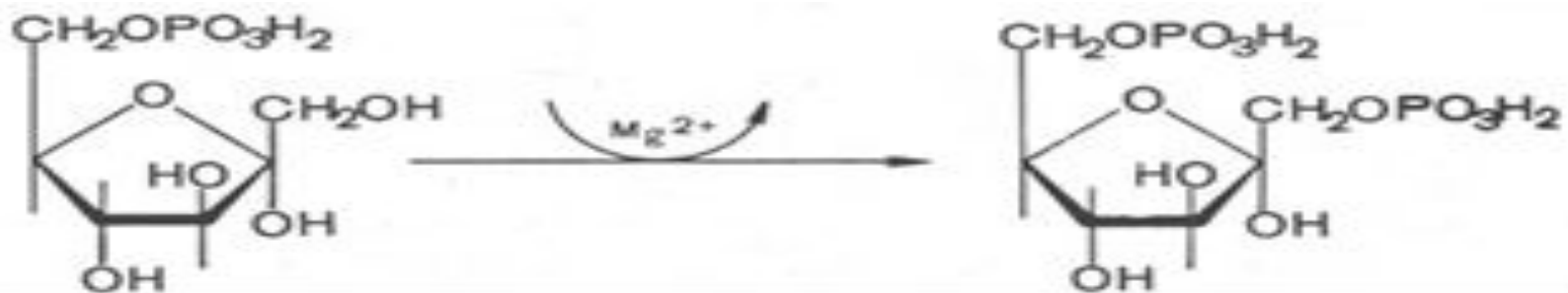
ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

Третья реакция катализируется ферментом фосфофруктокиназой; образовавшийся фруктозо-6-фосфат вновь фосфорилируется за счет второй молекулы АТФ:

Фруктозо-6-фосфат

Фруктозо-1,6-бисфосфат



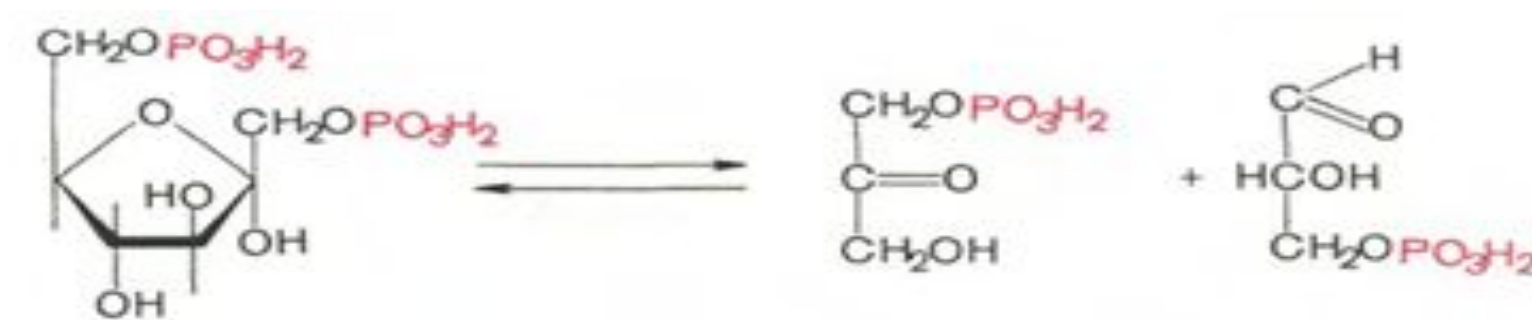
Данная реакция аналогично гексокиназной практически необратима, протекает в присутствии ионов магния и является наиболее медленно текущей реакцией гликолиза. Фактически эта реакция определяет скорость гликолиза в целом.

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

Четвертую реакцию гликолиза катализирует фермент **альдолаза**. Под влиянием этого фермента фруктозо-1,6-бисфосфат расщепляется на две фосфотриозы:

Диоксиацетон-фосфа Глицеральдеид-3-фосфат



Эта реакция обратима. В зависимости от температуры равновесие устанавливается на различном уровне. При повышении температуры реакция сдвигается в сторону большего образования триозофосфатов

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

Пятая реакция – это реакция изомеризации триозофосфатов. Катализируется ферментом триозофосфатизомеразой:

Диоксиацетон- фосфат

Глицеральдегид- 3-фосфат

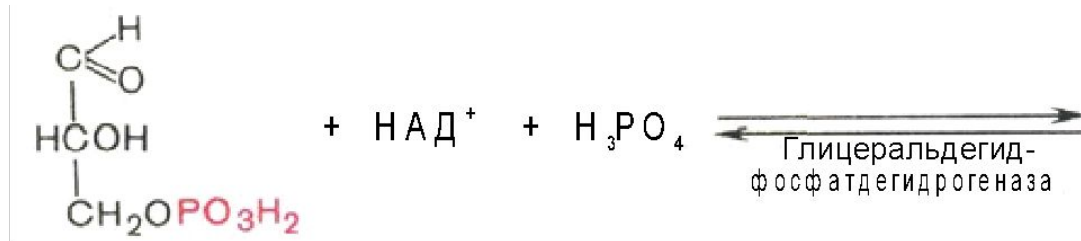


Равновесие реакции смещено в сторону дигидроксиацетонфосфата: 95% дигидроксиацетонфосфата и около 5% глицеральдегид-3-фосфата. В последующие реакции гликолиза может включаться только глицеральдегид-3-фосфат.

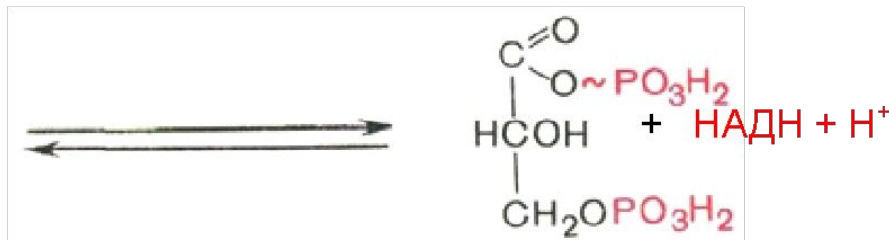
Образованием глицеральдегид-3-фосфата как бы завершается первая стадия гликолиза.

Аэробный гликолиз

Шестая реакция — глицеральдегид-3-фосфат в присутствии фермента глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, кофермента НАД и неорганического фосфата подвергается своеобразному окислению с образованием 1,3-бисфосфоглицериновой кислоты и восстановленной формы НАД (НАДН). Эта реакция блокируется йод- или бромацетатом, протекает в несколько этапов:



Глицеральдегид-3-фосфат



1,3-Бисфосфоглицерат

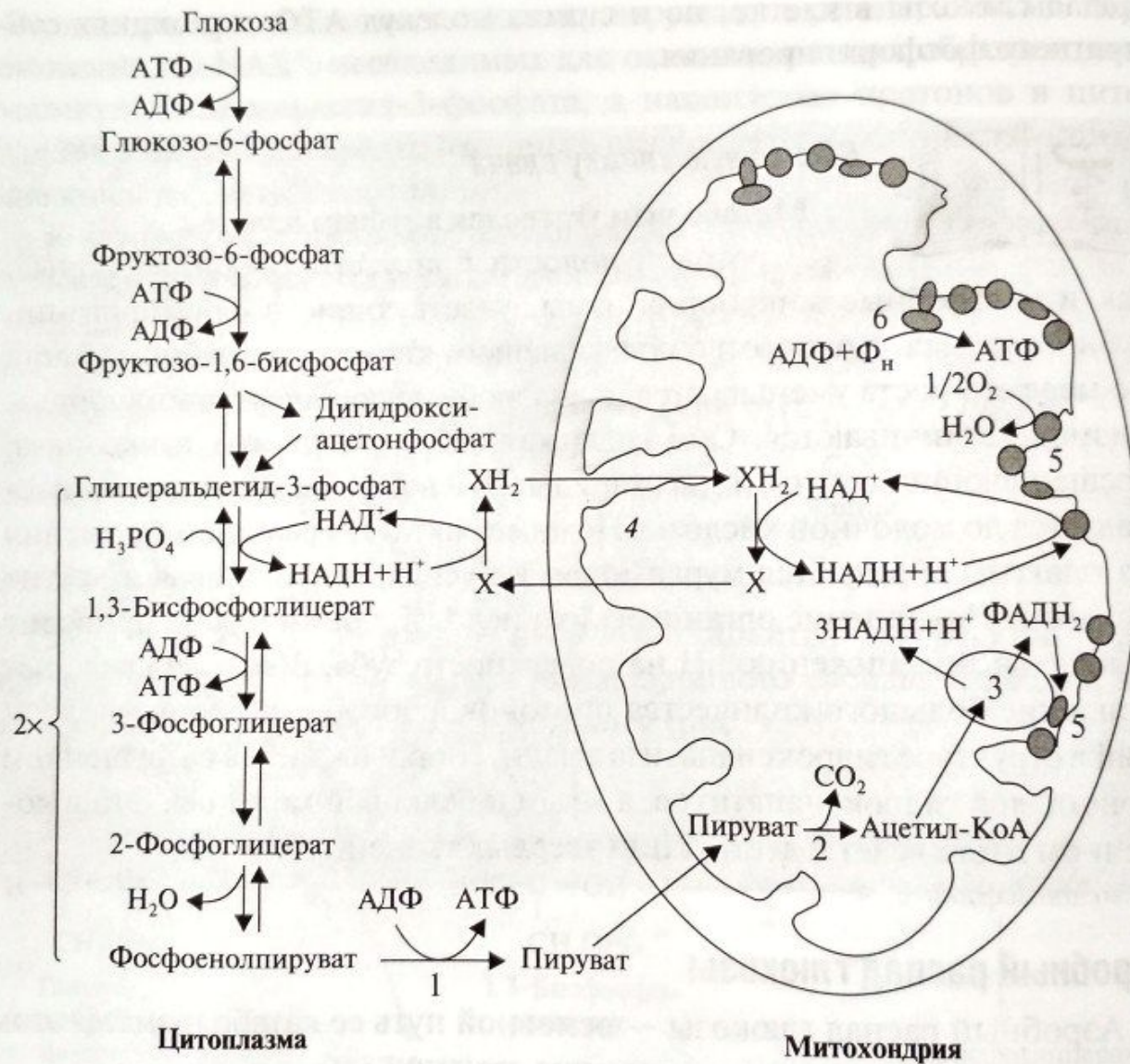
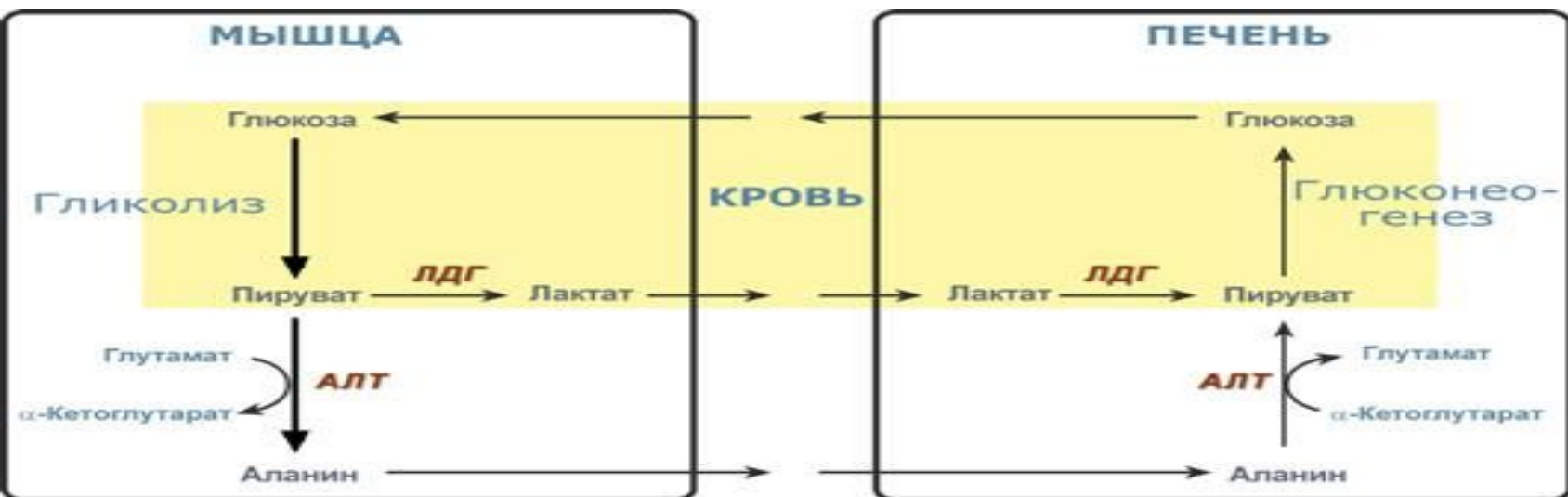


Рис. 13-9. Аэробный распад глюкозы (схема): 1 — распад глюкозы в цитоплазме; 2 — окислительное декарбоксилирование пирувата; 3 — цикл трикарбоновых кислот; 4 — челночный механизм; 5 — цепь переноса электронов; 6 — синтез АТФ в реакции окислительного фосфорилирования

Метаболизм лактата: цикл Кори

Лактат постоянно образуется из глюкозы в процессе анаэробного гликолиза в эритроцитах, сетчатке и мозговом веществе почек. Этот лактат снова превращается в глюкозу в цикле Кори. Лактат переносится в печень и превращается в глюкозу в процессе глюконеогенеза. Образование глюкозы из лактата требует затраты 6 молекул АТФ. Если из-за поражения печени цикл Кори блокируется, в организме накапливается лактат и развивается гиперлактатемия. Гиперлактатемия часто протекает бессимптомно, и это весьма распространенное состояние, не представляющее угрозы для жизни. Лишь в редких случаях развивается опасный лактаацидоз, с которым не справляются буферные системы организма.



АНАЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ ГЛЮКОЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ, 2,3-БФГ И ЭФФЕКТ БОРА

Функция эритроцитов — транспорт кислорода ко всем органам и тканям организма. По иронии судьбы, эритроциты не могут использовать кислород, который транспортируют. Источником энергии для эритроцитов служит глюкоза, при окислении которой в ходе анаэробного гликолиза в эритроцитах образуется АТФ. Аэробное окисление глюкозы в эритроцитах невозможно, так как в них отсутствуют митохондрии и вместе с ними все ферменты цикла Кребса. Кроме того, в них отсутствуют также ферменты, необходимые для окисления жирных кислот и использования кетоновых тел.

Гемоглобин эритроцита прочно связывается с кислородом, образуя оксигемоглобин. Однако в периферических тканях эритроциты должны отдать этот кислород другим клеткам. Это осуществляется благодаря явлению, известному под названием эффекта Бора. Эффект Бора создается благодаря двум факторам: протонам и 2,3- бисфосфоглицерату.

АНАЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ ГЛЮКОЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ, 2,3-БФГ И ЭФФЕКТ БОРА

1. Протоны вытесняют кислород из оксигемоглобина. Работающим мышцам необходим АТФ, и поэтому в них интенсивно функционирует цикл Кребса. В цикле Кребса образуется диоксид углерода, который проникает в эритроциты и реагирует с водой, образуя угольную кислоту (эту реакцию катализирует карбоангидраза). Угольная кислота самопроизвольно диссоциирует, образуя бикарбонат и протон, что приводит к местному возрастанию концентрации протонов (H^+), т.е. понижению рН. Протоны высвобождают кислород из гемоглобина, и кислород диффундирует из эритроцитов в периферические ткани. Здесь он связывается с миоглобином и переносит кислород в дыхательную цепь, где он используется для синтеза АТФ путем окислительного фосфорилирования.

АНАЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ ГЛЮКОЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ, 2,3-БФГ И ЭФФЕКТ БОРА

2. Высвобождение кислорода в периферических тканях: 2,3-бисфосфоглицерат(2,3-БФГ) образуется в анаэробных условиях в эритроцитах и стабилизирует структуру дезоксигемоглобина, не позволяя ему захватывать кислород от соседней молекулы оксигемоглобина. Процесс образования 2,3-БФГ происходит в дополнительной реакции гликолиза, получившей название шунт Рапопорта—Люберинга.

Связывание гемоглобина с кислородом в легких. Эритроциты переносят дезоксигемоглобин и связанный с ним CO_2 в легкие. Поскольку в легких имеет место высокое парциальное давление кислорода, он вытесняет CO_2 из гемоглобина, и CO_2 выходит из легких при выдохе. Кислород связывается с гемоглобином, образуя оксигемоглобин. 2,3-БФГ вытесняется, и эритроциты переносят к периферическим тканям следующую порцию кислорода.

Митохондриальные мембраны

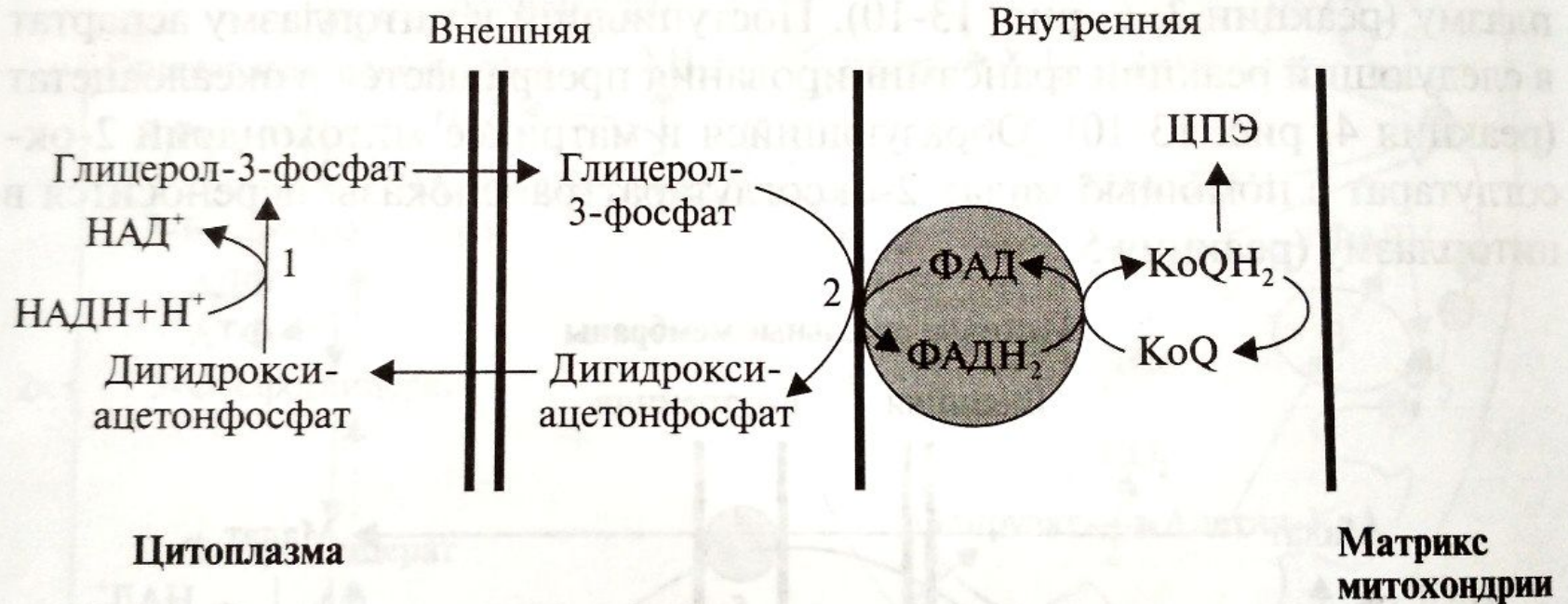
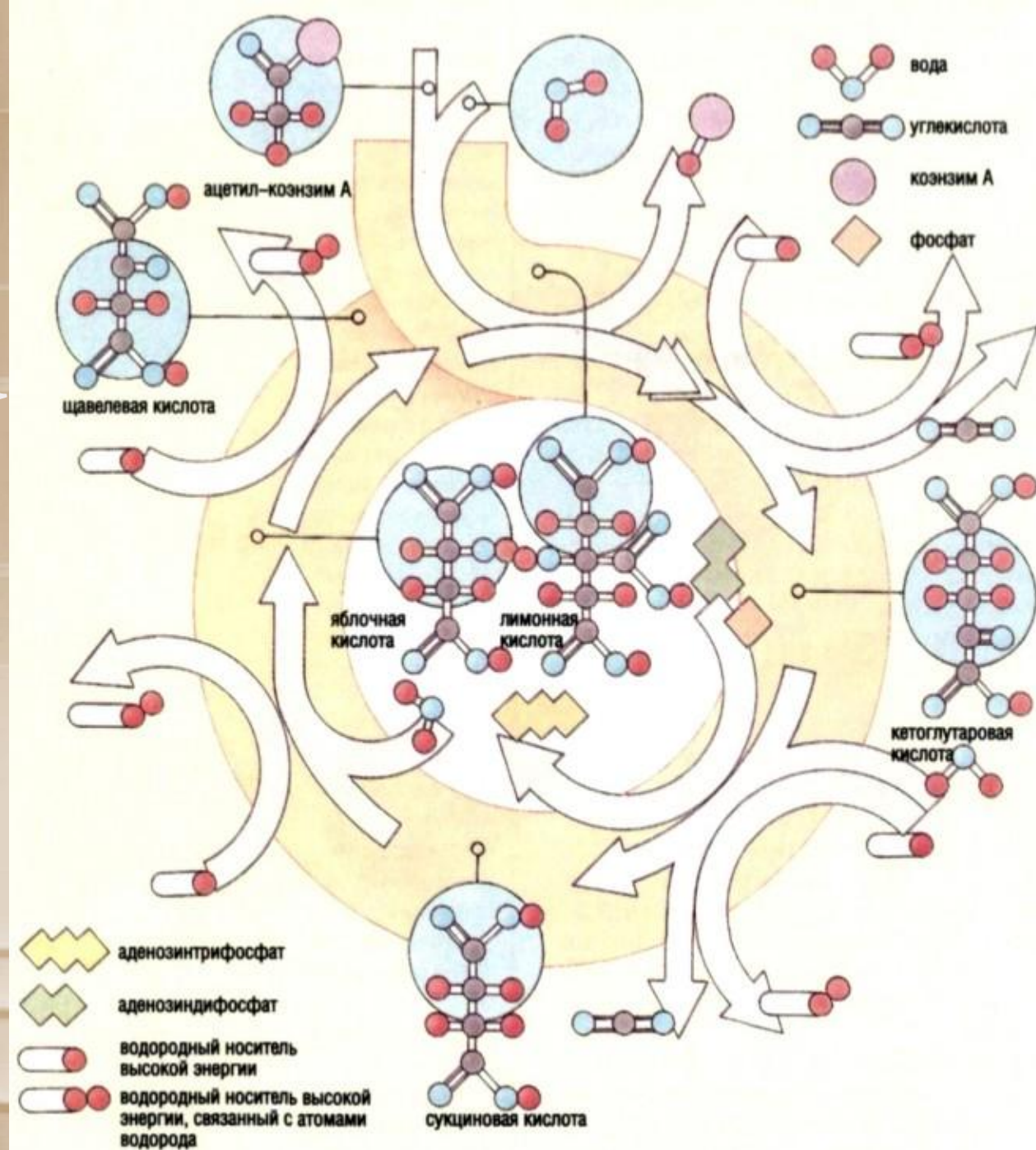
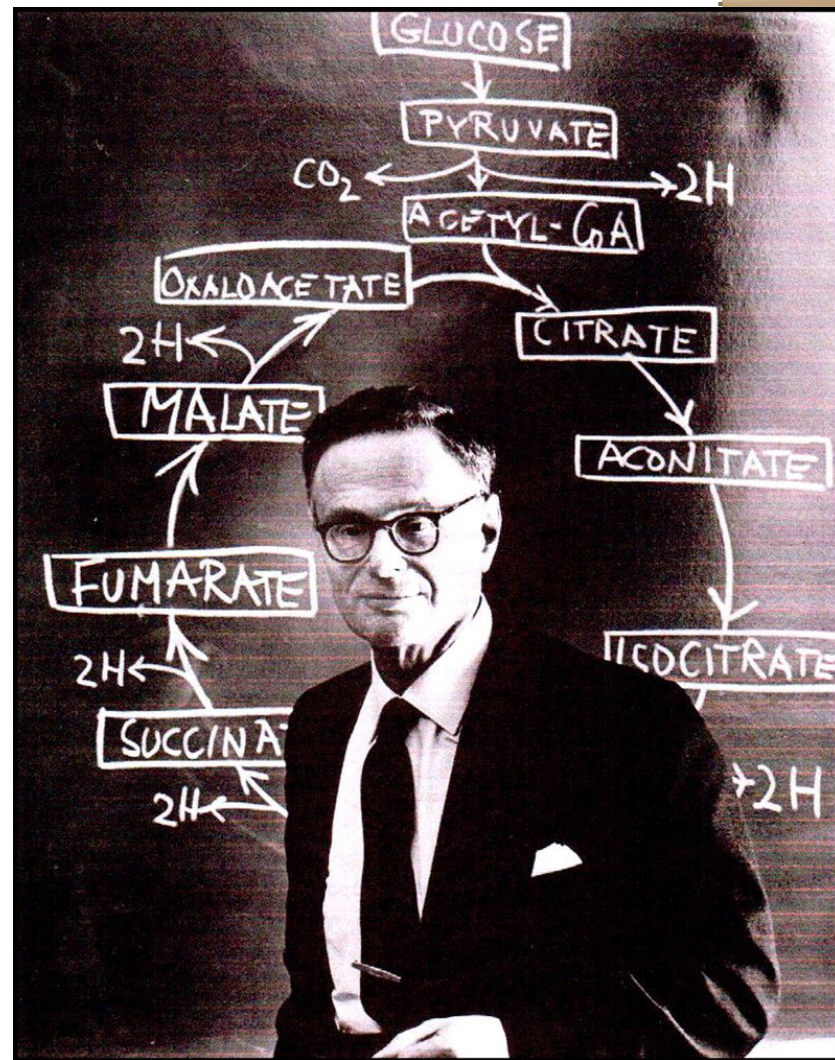


Рис. 13-11. Глицеролфосфатный челночный механизм (схема). Ферменты: 1 — глицерол-3-фосфатдегидрогеназа цитоплазматическая; 2 — глицерол-3-фосфатдегидрогеназа митохондриальная. ЦПЭ — цепь переноса электронов, включающая комплексы III и IV

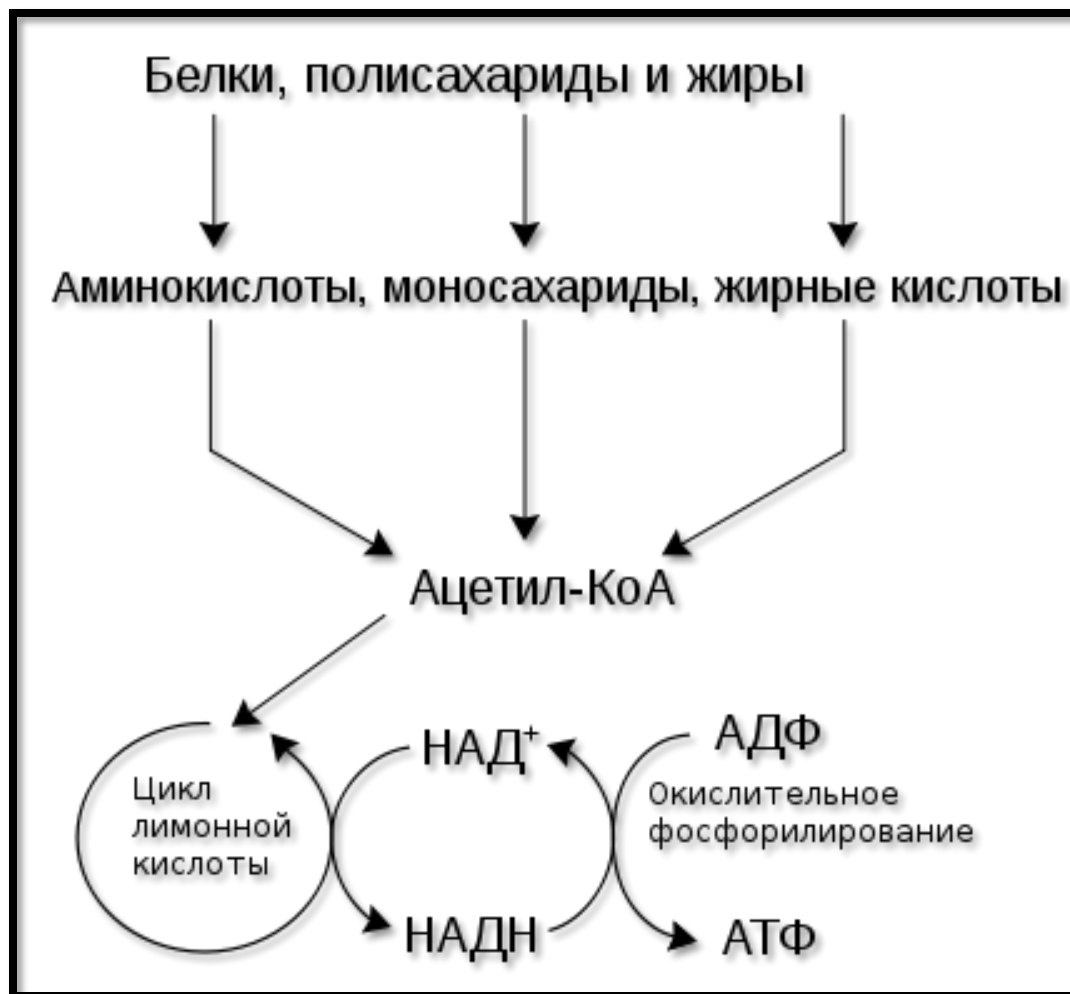
Цикл Кребса



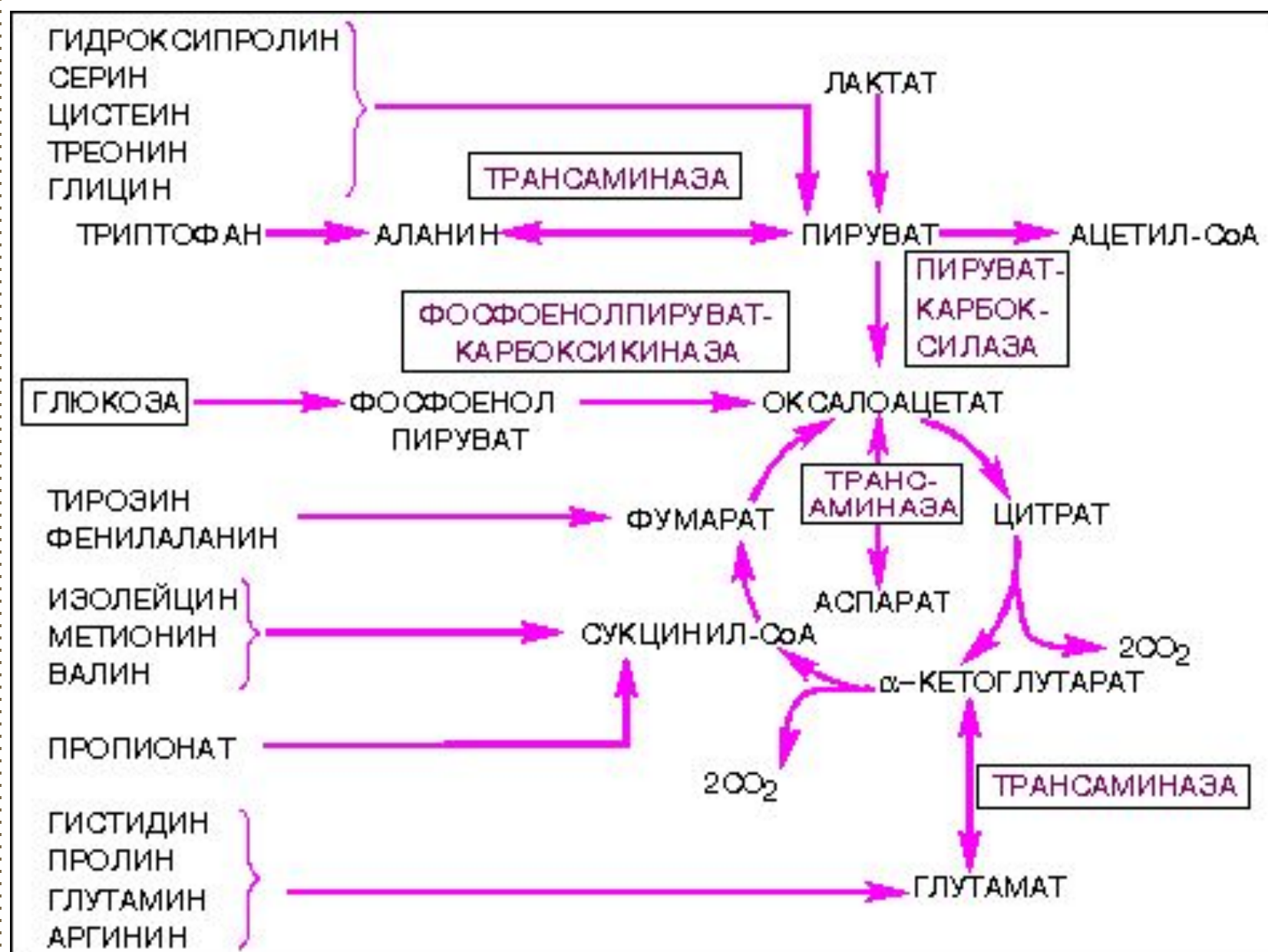
- Цикл превращения лимонной кислоты в живых клетках был открыт и изучен немецким биохимиком Хансом Кребсом, за эту работу он (совместно с Ф. Липманом) был удостоен Нобелевской премии (1953 год).



- Цикл Кребса — это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме.

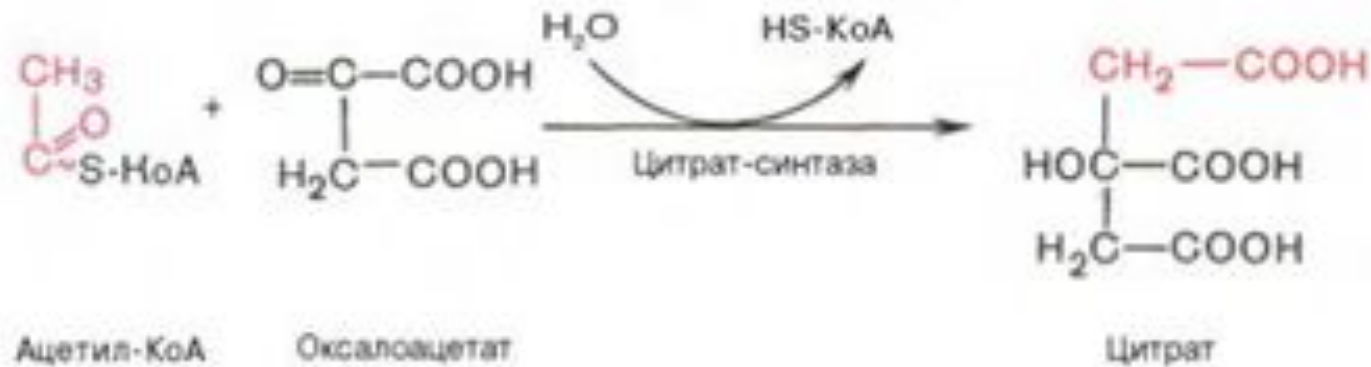


- У **эукариот** все реакции цикла Кребса протекают **внутри митохондрий**, причём катализирующие их ферменты, кроме одного, находятся в свободном состоянии в митохондриальном матриксе.
- У **прокариот** реакции цикла протекают в **цитоплазме**.
- При работе цикла Кребса окисляются различные продукты обмена, в частности токсичные недоокисленные продукты распада алкоголя, поэтому стимуляцию цикла Кребса можно рассматривать как меру биохимической детоксикации.

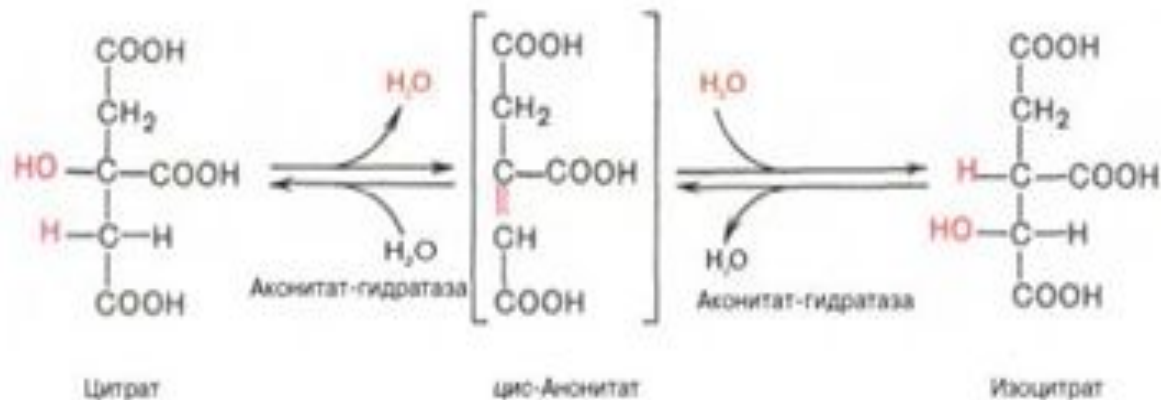


цикл Кребса: Цикл происходит в матриксе митохондрий и состоит из восьми последовательных реакций.

1 реакция:



2 реакция:



3 реакция:



4 реакция:



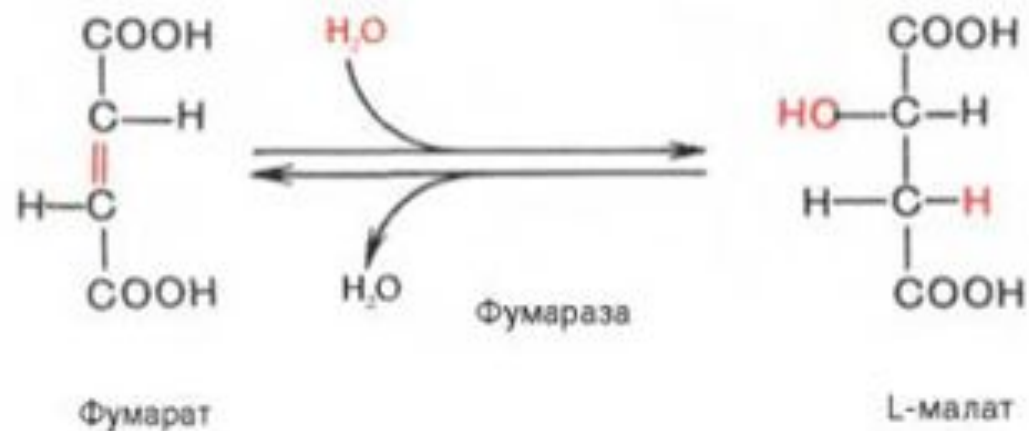
5 реакция:



6 реакция:



реакция 7.



Реакция 8.



Стадии цикла Кребса

	Субстраты	Продукты	Фермент	Тип реакции	Комментарий
1	Оксалоацетат + Ацетил-CoA + H_2O	Цитрат + CoA-SH	Цитратсинтаза	Альдольная конденсация	лимитирующая стадия, превращает C_4 оксалоацетат в C_6
2	Цитрат	<i>цис</i> -аконитат + H_2O		аконитаза	
3	<i>цис</i> -акониат + H_2O	изоцитрат	гидратация		Окисление
4	Изоцитрат + NAD^+	Оксалосукцинат + $NADH + H^+$		изоцитратдегидрогеназа декарбоксилирующая	
5	Оксалосукцинат	α -кетоглутарат + CO_2	декарбоксилирование	необратимая стадия, образуется	

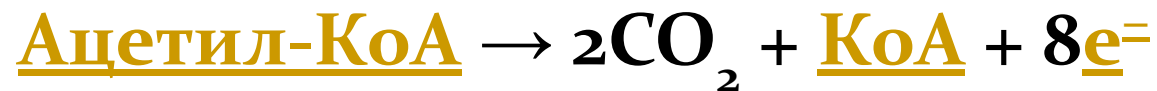
Стадии цикла Кребса

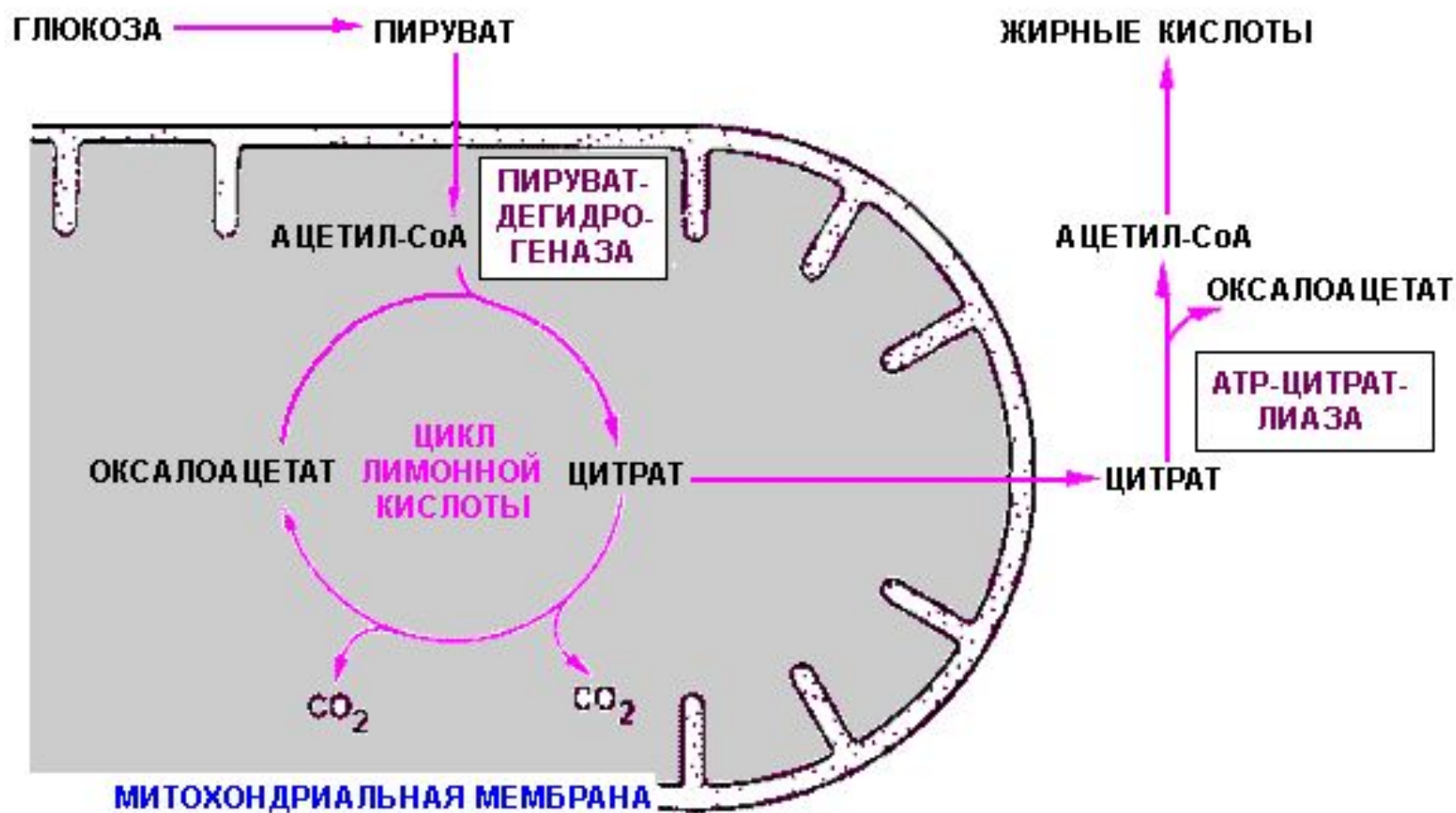
	Субстраты	Продукты	Фермент	Тип реакции	Комментарий
6	α -кетоглутарат + NAD^+ + CoA-SH	сукцинил-CoA + $\text{NADH} + \text{H}^+$ + CO_2	альфакетоглутаратдегидрогеназный комплекс (3 фермента)	Окислительное декарбоксилирование	образуется NADH (эквивалентно 2.5 АТФ), регенерация C_4 цепи (освобождается CoA-SH)
7	сукцинил-CoA + $\text{GDP} + \text{P}_i$	сукцинат + CoA-SH + GTP	сукцинилкофермент А синтетаза	субстратное фосфорилирование	АДФ- $\rightarrow$ АТФ, образуется 1 АТФ (или 1 GTF)
8	сукцинат + убихинон (Q)	фумарат + убихинол (QH ₂)	сукцинатдегидрогеназа	Окисление	используется FAD как простетическая группа ($\text{FAD} \rightarrow \text{FADH}_2$ на первой стадии реакции) в

Стадии цикла Кребса

	Субстраты	Продукты	Фермент	Тип реакции	Комментарий
9	фумарат + H_2O	L-малат	фумараза	H_2O -присоединение	
10	L-малат + NAD^+	оксалоацетат + $NADH + H^+$	малатдегидрогеназа	окисление	образуется $NADH$ (эквивалентно 2.5 АТФ)

Общее уравнение одного оборота цикла Кребса:





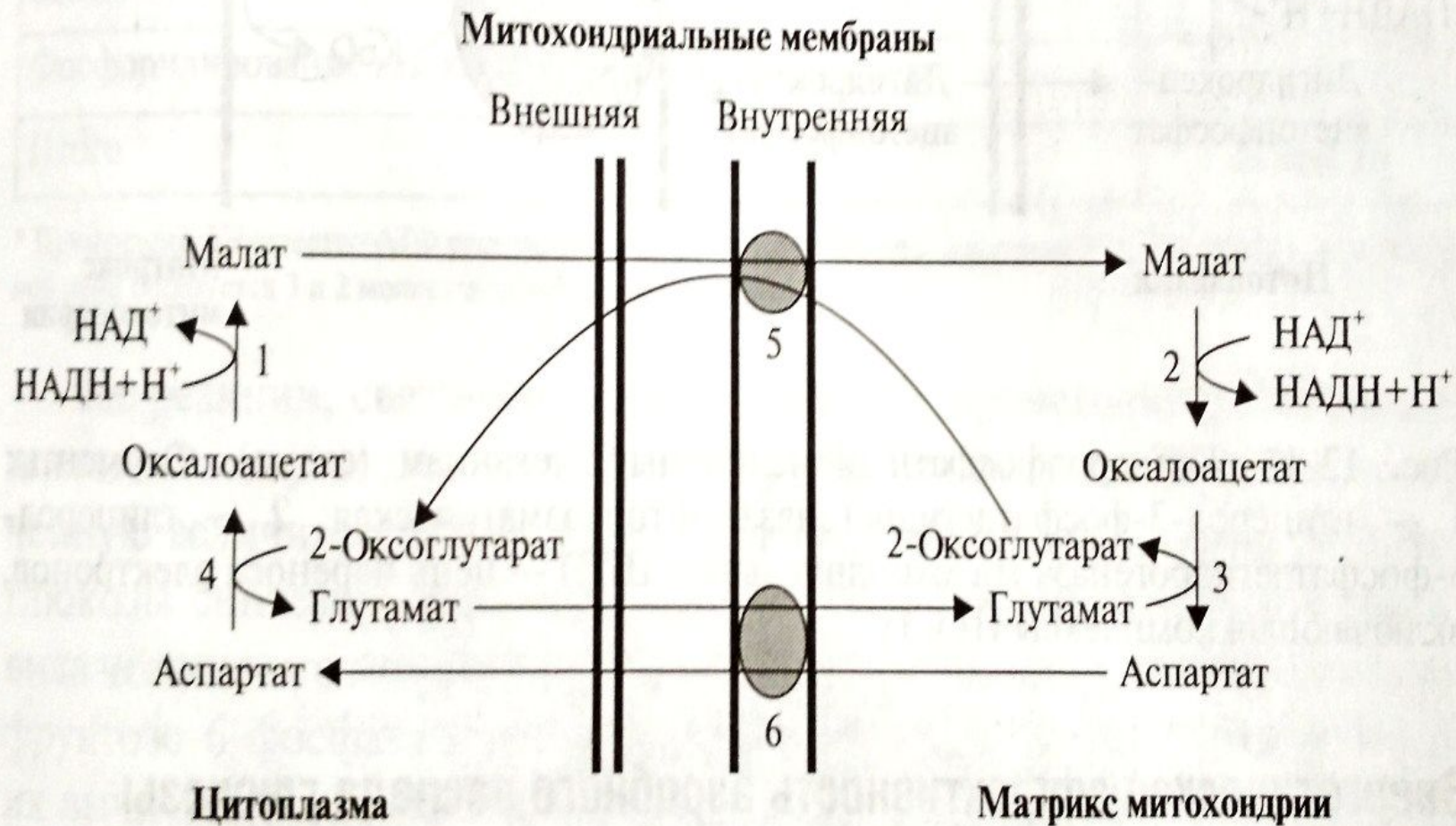


Рис. 13-10. Малат-аспартатный челночный механизм. Ферменты: 1 — малатдегидрогеназа цитоплазматическая; 2 — малатдегидрогеназа митохондриальная; 3 — аспартатаминотрансфераза митохондриальная; 4 — аспартатаминотрансфераза цитоплазматическая; 5 — малат-2-оксоглутараттранслоказа; 6 — аспартат-глутаматтранслоказа

Регуляция цикла

- Цикл Кребса регулируется «по механизму отрицательной обратной связи», при наличии большого количества субстратов, цикл активно работает, а при избытке продуктов реакции тормозится.
- Регуляция осуществляется и при помощи гормонов. Такими гормонами являются: инсулин и адреналин. Глюкагон стимулирует синтез глюкозы и ингибирует реакции цикла Кребса.
- Как правило работа цикла Кребса не прерывается за счёт анаплеротических реакций, которые пополняют цикл субстратами: $\text{Пирuvat} + \text{CO}_2 + \text{АТФ} = \text{Оксалацетат(субстрат Цикла Кребса)} + \text{АДФ} + \text{ФН}$.

Функции цикла

1. Интегративная функция — цикл является связующим звеном между реакциями анаболизма и катаболизма.
2. Катаболическая функция — превращение различных веществ в субстраты цикла:
Жирные кислоты, пируват, Лей, Фен — Ацетил-КоА.
Арг, Гис, Глу — α -кетоглутарат.
Фен, тир — фумарат.
3. Анаболическая функция — использование субстратов цикла на синтез органических веществ:
Оксалацетат — глюкоза, Асп, Асн.
Сукцинил-КоА — синтез гема.
 CO_2 — реакции карбоксилирования.

Функции цикла

1. Водорододонорная функция — цикл Кребса поставляет на дыхательную цепь митохондрий протоны в виде трех НАДН. H^+ и одного ФАДН₂.
2. Энергетическая функция — 3 НАДН. H^+ дает 7.5 моль АТФ, 1 ФАДН₂ дает 1.5 моль АТФ на дыхательной цепи. Кроме того в цикле путем субстратного фосфорилирования синтезируется 1 ГТФ, а затем из него синтезируется АТФ посредством трансфосфорилирования: $\text{ГТФ} + \text{АДФ} = \text{АТФ} + \text{ГДФ}$.

Амфиболические функции цикла трикарбоновых кислот

ЦТК связывает катаболические и анаболические процессы через общие для них метаболитические. Часть метаболитов образуется в цитратном цикле, а другие включаются в него и являются начальным продуктами других метаболитических путей (глюконеогенеза, трансаминирование, дезаминирование и др).

Анаболическая роль ЦТК

Заключается в том, что из промежуточных метаболитов этого процесса могут синтезироваться другие вещества.

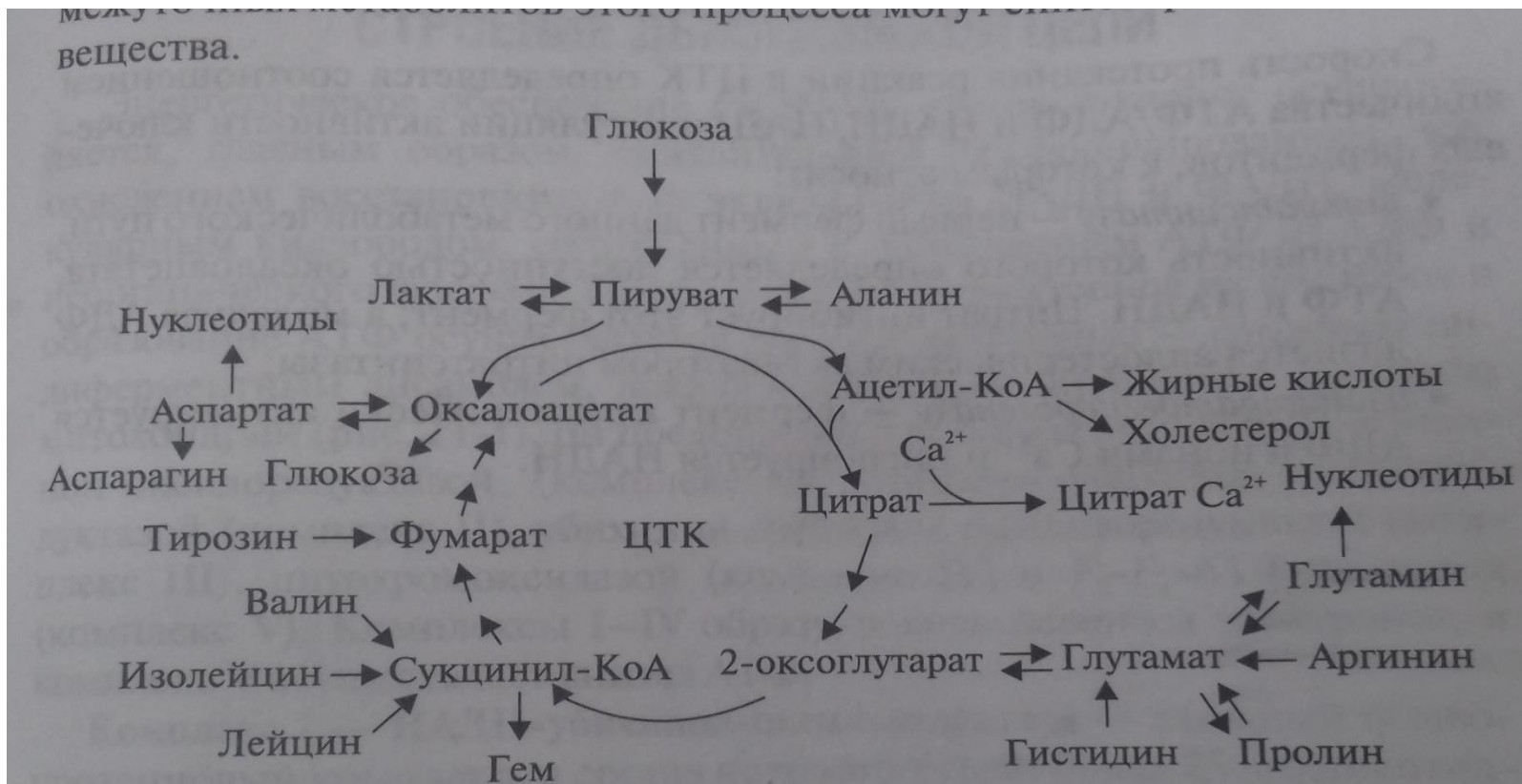


Рис. 10-5. Амфиболическая роль цикла трикарбоновых кислот

- Цитрат, 2-оксоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат в ЦТК превра-

- Цитрат, 2-оксоглутарат, сукцинил – КоА, фумарат в ЦТК превращаются в оксалоацетат, а из оксалоацетата может образоваться глюкоза.
- Цитрат участвует в переносе ацетильных групп ацетил- КоА в цитоплазму для синтеза липидов.
- Цитрат способен связывать ионы кальция и участвовать в процессах их переноса и отложения.
- В реакции трансаминирования из оксалоацетата образуется аспарагиновая кислота, а из 2-оксоглутарата – глутаминовая кислота .
- Сукцинил – КоА участвует в синтезе порфиринов (гема)
- Сукцинил – КоА является донором HS-КоА в реакции превращение ацетоацетата, в активную форму – ацетоацетил- КоА.

Катаболическая роль ЦТК

- заключается в образовании конечного продукта метаболизма – CO_2 и наработке восстановленных молекул НАД и ФАД, поставляющих восстановительные эквиваленты в дыхательную цепь.

РЕГУЛЯЦИЯ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Скорость протекания реакция в ЦТК определяется соотношением количества АТФ/ АДФ и НАД/НАД⁺ и регуляции активности ключевых ферментов, к которым относят:

- Цитратсинтазу- первый фермент данного метаболического пути, активность которого определяется доступностью оксалоацетата. АТФ и НАДН. Цитрат ингибирует тот фермент, а молекула АДФ является аллостерическим активатором цитратсинтазы

- ИЗОЦИТРАТДЕГИДРОГЕНАЗУ

фермент аллостерически активируется АДФ и ионами Ca^{+2} и ингибируется НАДН.

ПОСТУПЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ.

- Поступление глюкозы во все клетки тканей, за исключением мозга, происходит при участии гормона инсулина: на поверхности цитоплазматических мембран клеток-мишеней имеются белки-рецепторы для взаимодействия с инсулином, благодаря чему происходит открытие «канальцев» и проникновение глюкозы внутрь клеток. На поверхности цитоплазматических мембран клеток мозга отсутствуют белки-рецепторы для взаимодействия с инсулином, и клетки мозга получают глюкозу из крови путем простой диффузии.

- Поступившая в клетки тканей глюкоза под влиянием гексокиназы ($K_T=0,1$ ммоль/л) превращается в глюкозо-6-фосфат и не выходит из клеток. Исключение составляют гепатоциты, в которых имеется фермент глюгокиназа $K_T=10$ ммоль/л, поэтому фосфолирование глюкозы в гепатоцитах начинается при высокой концентрации глюкозы в крови и образовавшийся при этом глюкозо-6-фосфат идет на биосинтез гликогена в печени.

БИОСИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА В ПЕЧЕНИ И МЫШЦАХ.

- Прежде всего глюкоза подвергается фосфорилированию при участии фермента гексокиназы в мышцах и глюкокиназы в печени. Далее глюкозо-6-фосфат под влиянием фермента фосфоглюкомутазы переходит в глюкозо-1-фосфат. Последняя вступает до взаимодействия с УТФ, образуя уридиндифосфатглюкозу (УДФ-глюкоза) и пироглюконат. данная реакция катализируется ферментом глюкозо-1-фосфатуридилтрансферазой.

- На последней стадии происходит перенос остатка глюкозы, входящего в состав УДФ-глюкозы, на гликозидную цепь гликогена («затравочное» количество) под действием фермента гликогенсинтазы. Образование гликозидных связей катализирует фермент ветвления.

РАСПАД ГЛИКОГЕНА.

- В присутствии гликогенфосфорилазы «а» гликоген распадается до глюкозо-1-фосфата, который под действием фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-6-фосфат (в мышцах). В печени же расщепление гликогена протекает до свободной глюкозы под влиянием фосфотазы, которая отсутствует в мышцах. Биосинтез и распад гликогена регулируются гормонами: адреналином, глюкагоном и инсулином. При голодании за 24 часа запас гликогена весь расходуется.

- Расщепление глюкозы по гликолитическому дихотомическому пути - гликолиз. Гликолиз - основной процесс образования энергии путем окисления глюкозы. Он представляет собой сложный ферментативный процесс последовательных превращений глюкозы, протекающий во всех клетках при использовании кислорода (аэробный гликолиз) или в его отсутствие (анаэробный гликолиз). Локализован в цитозоле клетки.

- Аэробный гликолиз включает 10 реакций: 5 реакций подготовленных и 5 реакций, приводящих к образованию энергии. Конечным продуктом аэробного гликолиза является пировиноградная кислота (ПВК). Гликолитический путь превращения глюкозы начинается с ее фосфорилирования в глюкозо-6-фосфат под действием гексокиназы (мышцы и другой ткани) и глюкокиназы (печень) с затратой энергии в виде АТФ.
- - конечный продукт аэробного расщепления глюкозы - 2 молекулы лактата.

Челночные механизмы переноса
восстановленных эквивалентов из цитозоля
в митохондрии:

1. В печени, почках, сердце - общий итог аэробного гликолиза - 38 АТФ.
2. В мозге, мышцах - общий итог аэробного гликолиза - 36 АТФ.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ.

- ◉ Инсулин - активирует гликолиз, активируя ферменты гексокиназу и глюкокиназу (1-я реакция), фосфогексокиназу (3-я реакция) и пироватакиназу (10-я реакция).

- ⦿ Глюкагон - ингибирует гликолиз, инактивируя фермент пируваткиназу (10-я реакция гликолиза).

- ⦿ Адреналин - активирует гликолиз, активируя фермент фосфофруктокиназу (3-я реакция).

- Кортизол - ингибирует гликолиз в печени за счет активации фермента фосфатазы, которая затем ингибирует гликогенфосфорилазу и активирует гликогенсиназу, поэтому биосинтез гликогена в печени усиливается и снижается количество глюкозы, которая может подвергаться расщеплению по пути гликолиза. В мышцах кортизол активирует распад гликогена и аэробный гликолиз.

РАСЩЕПЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ ПО ПЕНТОЗОФОСФАТНОМУ АЛОТОМИЧЕСКОМУ ПУТИ.

Пентозофосфатный путь - алотомический
путь расщепления глюкозы - можно
разделить на 2 ветви (фазы):

1. Окислительную
2. Неокислительную

- Окислительная ветвь приводит к образованию восстановленных эквивалентов НАДФН + H^+ , пентоз и углекислого газа, который в гликолизе не образуется. Окисление глюкозо-6-фосфата по пентозофосфатному пути катализируется глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой НАДФ⁺ - зависимой, а не НАД⁺ - зависимой.

- Хотя энергетическая ценность НАДФН + H⁺ равна 52,6 ккал/моль, но НАДФН + H⁺ используется в биосинтезах ВЖК и ХС без трансформации в АТФ.

- В процессе неокислительной ветви пентозофосфатного пути 6 молекул рибулез-5-фосфат превращаются в 5 молекул глюкозо-6-фосфат с участием ферментов транскетолазы и трансальдолазы.

- Реакции, составляющие неокислительную ветвь, являются обратными, поэтому путь превращения пентоз в гексозы и путь образования пентоз из гексоз вместе составляют циклический процесс - пентофосфатный цикл.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕНТОФОСФАТНОГО ПУТИ (ПФП).

- Высокий уровень активности ПФП проявляется в печени, жировой ткани, в коре надпочечников, эритроцитах, активирующей в молочной железе. Низкий уровень - в скелетных мышцах, щитовидной железе, легких, сердце.

- Биологическое значение пентофосфатного пути прежде всего состоит в том, что он является единственным источником восстановленных эквивалентов НАДФН + H⁺ в организме, которые используются в реакциях синтеза жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов, желчных кислот, витамина D₃ и т.д. в эритроцитах молекулы НАДФН + H⁺ поддерживают высокий уровень восстановленного глутатиона, который предохраняет ненасыщенные жирные кислоты мембран от перекисного окисления (ПОЛ).

- ⦿ Недостаток в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к нарушению образования НАДФН + H^+ , в результате - гемолиз эритроцитов.

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ.

- Глюкоза является одним из главных источников энергии клеток. Мозг обеспечивается энергией почти полностью за счет диффузно поступающей глюкозы, так как ВЖК в клетки мозга не проникает через гематоэнцефалитический барьер. Поэтому при понижении концентрации глюкозы в крови нарушается функционирование мозга. В анаэробных условиях глюкоза является единственным источником энергии для работы скелетной мышцы. Образовавшийся из глюкозы лактат затем поступает с кровью в печень, где превращается в глюкозу, которая затем возвращается в мышцу (цикл Кори).

- Биологическое значение глюконеогеназа заключается не только в возвращении лактата в метаболический фонд, но и в поддержании концентрации глюкозы на достаточном уровне при недостатке углеводов в организме, например при углеводном или полном голодании и сахарном диабете. Это достигается непрерывным синтезом D-глюкозы в организме из неуглеводных компонентов, таких, как пируват, лактат, глицерин.

- Глюконеогенез протекает главным образом в печени и корковом веществе почек. В мышцах синтез глюкозы не происходит, так как отсутствуют ферменты обходимых реакций глюконеогенеза.

- Глюконеогенез в основном протекает по тому же пути, что и гликолиз, но в обратном направлении. При этом следует учесть, что фермент глюкозо-6-фосфатаза отсутствует в мышцах, клетках мозга и жировых тканях, поэтому они не поставляют в кровь свободную глюкозу.

- В процессе глюконеогенеза имеются 2 «холостые» реакции (2-я и 3-я обходные стадии), в результате которых отщепляется фосфорная кислота, но АТФ не образуется, т.е. происходит потеря энергии (она рассеивается в организме в виде тепла).

- Суммарная реакция глюконеогенеза: $2\text{ПВК} + 4\text{АТФ} + 2\text{ГТФ} + 2\text{НАДН} + \text{H}^+ + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{глюкоза} + 2\text{НАД}^+ + 4\text{АДФ} + 2\text{ГДФ} + 6\text{H}_3\text{PO}_4$.

Таким образом:

- ◉ Обходные стадии глюконеогенеза необратимые, следовательно, путь превращения пирувата в глюкозу неидентичен соответствующему катаболическому пути распада глюкозы (гликолизу);
- ◉ Синтез глюкозы обходится организму «дорого», так как на образование каждой молекулы глюкозы, в зависимости от исходного субстрата, расходуется до 6 макроэргов и 2 восстановленных эквивалентов НАДФН + H^+ .
- ◉ Глюконеогенез и гликолиз регулируются реципрокно;
- ◉ Процесс глюконеогенеза препятствует накоплению лактата в напряжению работающих мышцах;
- ◉ Потребление больших количеств алкоголя резко тормозит глюконеогенез в печени, в результате чего понижается содержание глюкозы в крови, что оказывает неблагоприятное влияние на функции мозга;
- ◉ За сутки в здоровом организме синтезируется до 80г глюкозы;
- ◉ Скорость глюконеогенеза увеличивается в следующих состояниях: при голодании, усиленном белковом питании, недостаточном поступлении углеводов с пищей, сахарном диабете.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ.

- Основные пути поступления глюкозы в кровь следующие: гидролиз сложных углеводов пищи; глюконеогенез; распад гликогена.

- Основные пути расходования глюкозы крови: распад глюкозы в клетках тканей и органов для получения энергии; использование глюкозы на биосинтез гликогена, в основном в печени и скелетных мышцах (запасание энергетического материала); на биосинтез в клетках различных олигосахаридов и гетерополисахаридов; на биосинтез липидов в жировой ткани и др.

Значение гомеостаза глюкозы

Нормальная концентрация глюкозы в крови натошак 3,5 - 5,5 ммоль/л. После приема пищи концентрация глюкозы резко возрастает примерно до 9 ммоль/л, но через 2 ч она возвращается к прежнему уровню. Даже при длительном голодании или при энергичной физической нагрузке уровень глюкозы в крови не опускается ниже 3,5 ммоль/л. У спринтеров и марафонцев, несмотря на резкое увеличение потребления глюкозы мышцами, в крови поддерживается нормальный уровень глюкозы. Если бы не эта замечательная способность, то при снижении концентрации глюкозы в крови головной мозг лишился бы своего источника энергии — глюкозы и наступила бы смерть. Головной мозг не может использовать жирные кислоты в качестве источника энергии. Жирные кислоты в крови связаны с альбумином: только так они могут транспортироваться в водной среде. Но этот белок слишком велик, чтобы преодолеть гематоэнцефалический барьер.

Головной мозг может использовать кетоновые тела в качестве источника энергии. Если человек не ест больше двух дней, головной мозг адаптируется к использованию кетоновых тел в качестве источника энергии. При голодании в печени из жирных кислот образуются кетоновые тела.

Во время голодания белки тканей распадаются до аминокислот, происходит атрофия тканей. В печени из гликогенных аминокислот в ходе глюконеогенеза образуется глюкоза, а из кетогенных аминокислот — кетоновые тела. Некоторые аминокислоты являются одновременно и гликогенными, и кетогенными.

Глюкоза не может образоваться из жирных кислот. Таким образом, когда кончаются запасы гликогена, главными субстратами синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза становятся аминокислоты, образующиеся при распаде тканей.

- Гормоном, снижающим содержание глюкозы в крови, является инсулин. Все остальные гормоны (адреналин, глюкагон, кортизол, тироксин и др.) повышает уровень глюкозы в крови.

Основные пути нарушения обмена углеводов в организме следующие:

- Нарушение переваривания и всасывания углеводов в ЖКТ - происходит из-за отсутствия или недостатка ферментов слизистой кишечника: лактазы, мальтазы, сахаразы.
- Гипергликемии (повышение содержания глюкозы в крови $> 5,5$ ммоль/л).
- Гипогликемии (понижение содержания глюкозы в крови $< 3,3$ ммоль/л).
- Врожденные нарушения углеводного обмена (наследственные).
- Нарушение углеводного обмена при гипоксии и других патологических состояниях.

Гипергликемии:

1. Алиментарная - поступление с пищей большого количества углеводов;
2. Стрессовая - понижение утилизации глюкозы клетками тканей вследствие дефицита инсулина - сахарный диабет;
3. Патологическая. Основные причины: увеличение концентрации глюкозы в крови вследствие:
 - ◉ Усиления распада гликогена (гиперсекреция адреналина, глюкагона в следующих ситуациях: стресс, физическая травма, опухоль мозгового слоя надпочечников, инфекция, панкреатит, гепатит и др.)
 - ◉ Усиления глюконеогенеза (гиперсекреция кортизола при наличии опухоли коркового слоя надпочечников или опухоли гипофиза, продуцирующего АКТГ и т.д.).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- Сахарный диабет - это заболевание , обусловленное дефицитом инсулина (гормона поджелудочной железы) или недостаточностью его действия.

Различают диабет 2 основных типов:

- ◉ Инсулинозависимый (нарушен биосинтез инсулина);
- ◉ Инсулиннезависимый (б/с инсулина не нарушен, но увеличен б/с глюкагона). Для различения инсулинозависимого сахарного диабета от инсулиннезависимого необходимо проведение глюкозотолерантного теста.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ:

- ⊙ Гипергликемия и гликозурия;
- ⊙ Кетонемия и кетонурия;
- ⊙ Азотемия и азотурия;
- ⊙ Полидипсия (жажда, потребление большого количества воды);
- ⊙ Полиурия (выделение большого количества мочи);
- ⊙ Ацидоз.

Гипогликемии:

- ◉ Алиментарная - неполное или полное голодание;
- ◉ Патологическая. Основные причины:
повышение утилизации глюкозы клетками (введение больших доз инсулина, гиперфункция Р-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы);
снижение продукции глюкозы клетками тканей и органов вследствие ослабления глюконеогеназа (уменьшение секреции кортизола из-за нарушения функций коркового слоя надпочечников - болезнь Аддисона).

Наследственные нарушения углеводного обмена (врожденные):

1. Фруктоземия (отсутствие фермента фруктокиназы);
2. Галактоземия (отсутствие фермента галактоза-1-фосфатуридилилтрансферазы);
3. Врожденное отсутствие фермента пентозофосфатного пути НАДФ-зависимой глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
4. Гликогеназы (отсутствие или снижение активности ферментов распада гликогена см. таблицу).
5. Гликозидозы (отсутствие ферментов распада гетерополисахаридов):
 - ◉ Болезнь Слая (дефект фермента распада хондроининсульфата - P-глюкуронидазы);
 - ◉ Болезнь Моркио - Ульриха (отсутствие фермента расщепления кератансульфата).

Изменения углеводного обмена при гипоксии:

- Не образуется АТФ.
- Идет накопление НАДН + H^+ .
- НАДН + H^+ ингибируют два фермента гликолиза: фосфруктокиназу (3-я реакция) и пируваткиназу (10-я реакция), поэтому гликолиз ослаблен.
- НАДН + H^+ ингибирует 4 фермента ЦТК: ПДК, цитратсинтазу, изоцитратдегидрогеназу декарбоксилирующую, оксетоглуторатдегидрогеназный комплекс.
- Кетокислоты в ЦТК превращаются в оксикислоты.

ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ.

Тип гликогеназа	Дефект отсутствие фермента	или Пораженный орган, ткань
1	2	3
I. Болезнь Гирке	Глюкозо-6-фосфотаза	Печень, почки
II. Болезнь Помпе	а-1,4-глюкозидаза (кислая) в лизосомах	Во всех органах и тканях
III. Болезнь Кори или Фораса	Амило-1,6-глюкозидаза	Печень, сердечная и скелетные мышцы, лейкоциты, эритроциты
IV. Болезнь Андерсона	Фермент ветвления	печень, мышцы, почки, лейкоциты
V. Болезнь Мак-Ардля	Фосфотаза (мышечная)	Мышцы
VI. Болезнь Херса	Фосфорилаза (печеночная)	Печень
VII. Болезнь Томсона	Фосфоглюкомутаза (в мышцах)	Мышцы, печень
VIII. Болезнь Таруи	Фосфоглюкомутаза (в мышцах)	Мышцы, эритроциты
IX. Болезнь Хага	Киназа	Печень, кровь

ГЛИКОЗИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН.

- Гликозированный гемоглобин образуется в результате медленного неферментативного присоединения глюкозы к гемоглобину, содержащемуся в эритроцитах. Скорость этой реакции и количество образующегося гликолизированного гемоглобина зависят от среднего уровня глюкозы в крови на протяжении срока жизни эритроцитов (в среднем этот период составляет 60-90 дней). То есть чем выше уровень гликолизированного гемоглобина, тем выше была гликемия за последние три месяца и, соответственно, больше риск развития осложнений сахарного диабета.

- У больных сахарным диабетом уровень HbA1c может быть повышен в 2-3 раза. Нормализация уровня гликолизированного гемоглобина в крови происходит на 4-6 неделе после достижения нормального уровня глюкозы.

Повышение значений:

- Сахарный диабет и другие состояния с нарушенной толерантностью к глюкозе. Определение уровня компенсации:
 - 5,5-8% - хорошо компенсированный сахарный диабет
 - 8-10% - достаточно хорошо компенсированный сахарный диабет
 - 10-12 % - частично компенсированный сахарный диабет
 - >12% - некомпенсированный сахарный диабет
- Дефицит железа

Ложное повышение может быть обусловлено высокой концентрацией фетального гемоглобина (HbF).

Снижение значений:

- ⦿ Гипогликемия
- ⦿ Гемолитическая анемия
- ⦿ Кровотечения
- ⦿ Переливание крови

ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ.

- Глюкозотолерантный тест проводится пациентам, если концентрация сахара в крови натощак составляет от 5,7 до 6,9 ммоль\л, а также, если имеются факторы риска развития сахарного диабета (избыточный вес, гипертоническая болезнь, рождение крупного плода и наличие сахарного диабета у близких родственников).

- В течение 3-х суток перед исследованием пациент придерживается сбалансированной диеты, содержащей не менее 125 грамм углеводов. В день исследования исключается прием пищи и жидкости. Срок голодания перед исследованием должен составлять не менее 10 часов. Вначале проводится забор крови и определяется уровень глюкозы. Далее обследуемый принимает 75 грамм сахара, растворенного в 200 мл воды. Через 30, 60, 90 и 120 минут берут кровь и исследуется уровень глюкозы.

- Если уровень глюкозы в крови 7,0 ммоль\л и более в пробе, которая взята натощак, а через 2 часа составляет 11 ммоль\л и более, то это характерно для сахарного диабета. Если уровень глюкозы в крови натощак менее 7,0 ммоль\л, а через 2 часа составляет от 8 до 11 7,0 ммоль\л, то данное состояние носит название нарушение толерантности к глюкоз, что может говорить о скрытом, латентном течении диабета.

- **Молочная кислота (лактат)** - продукт анаэробного метаболизма глюкозы (гликогена), в ходе которого она образуется из пирувата под действием лактатдегидрогеназы. При достаточном поступлении кислорода пируват подвергается метаболизму в митохондриях до воды и углекислоты. В анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат. Основное количество молочной кислоты поступает в кровь из скелетных мышц, мозга и эритроцитов.

- Клиренс лактата (исчезновение его из крови) связан, главным образом, с метаболизмом его в печени и почках. Поглощение лактата печенью является насыщаемым процессом. Существует понятие «лактатного порога», при достижении которого плавный рост концентрации молочной кислоты при ее повышенной продукции переходит в скачкообразный.

- Концентрация лактата при физической нагрузке коррелирует с развитием утомления. В патологии лактоацидоз (закисление крови вследствие накопления лактата) чаще всего наблюдается при уменьшении доставки кислорода к тканям (тип А), вследствие снижения кровотока (тяжелые заболевания легких, задержка дыхания). Лактативный ацидоз - один из вариантов метаболического ацидоза, который можно заподозрить при высоком анионном дефиците (разность между концентрацией натрия и суммарной концентрацией хлорида и бикарбонатов > 18 ммоль\л) и отсутствии других причин, таких как почечная недостаточность, прием салицилатов, отравление метанолом, злоупотребление этанолом, значительная кетонемия.

ГЛЮКОЗА.

- Больше половины энергии, расходуемой здоровым организмом, образуется за счет окисления глюкозы. Концентрация глюкозы в крови является производной активности процессов гликогенеза, гликогенолиза, глюконеогенеза и гликолиза. Концентрация глюкозы в крови регулируется гормонами: инсулин является основным гипогликемическим фактором, а другие гормоны - глюкагон, соматотропин (СТГ), тиреотропин (ТТГ), гормоны щитовидной железы (Т3 и Т4), кортизол и адреналин вызывают гипергликемию (контринсулярное действие). Концентрация глюкозы в артериальной крови выше, чем венозной, так как происходит постоянная утилизация глюкозы тканям. С мочой глюкоза в норме не выводится.

- Измерение глюкозы в крови является основным лабораторным методом в диагностике диабета. Текущие критерии диагностического использования измерения глюкозы крови: сочетание клинических симптомов диабета и случайного (то есть независимого от времени предыдущего приема пищи) обнаружения глюкозы плазмы порядка 11,1 ммоль\л и выше; обнаружение глюкозы натощак 7,0 ммоль\л и выше; уровень глюкозы в плазме через 2 часа после введения в пероральном глюкозотолерантном тесте - 11,1 ммоль\л и выше.

- Натощак, не менее через 8 часов (!) после последнего приема пищи. Желательно брать кровь в утренние часы. Необходимо исключить повышенные психо-эмоциональные и физические нагрузки. Глюкоза во взятой пробе крови продолжает потребляться клетками крови (эритроцитами, лейкоцитами, особенно при высоком количестве лейкоцитов). Поэтому необходимо отделить плазму (сыворотку) от клеток не позже чем через 2 часа после взятия пробы или использовать пробирки с ингибиторами гликолиза. При несоблюдении этих условий могут наблюдаться ложно заниженные результаты.