



План:

- **ХИМИЯ И ОБМЕН УГЛЕВОДОВ**

- 1. Химия углеводов

- Классификация

 - Моносахариды

 - Олигосахариды

 - Полисахариды

- 2. Обмен углеводов

 - Переваривание и всасывание углеводов

 - Синтез гликогена

Распад гликогена и освобождение глюкозы (глюкогенез)

Гликолиз

Спиртовое брожение

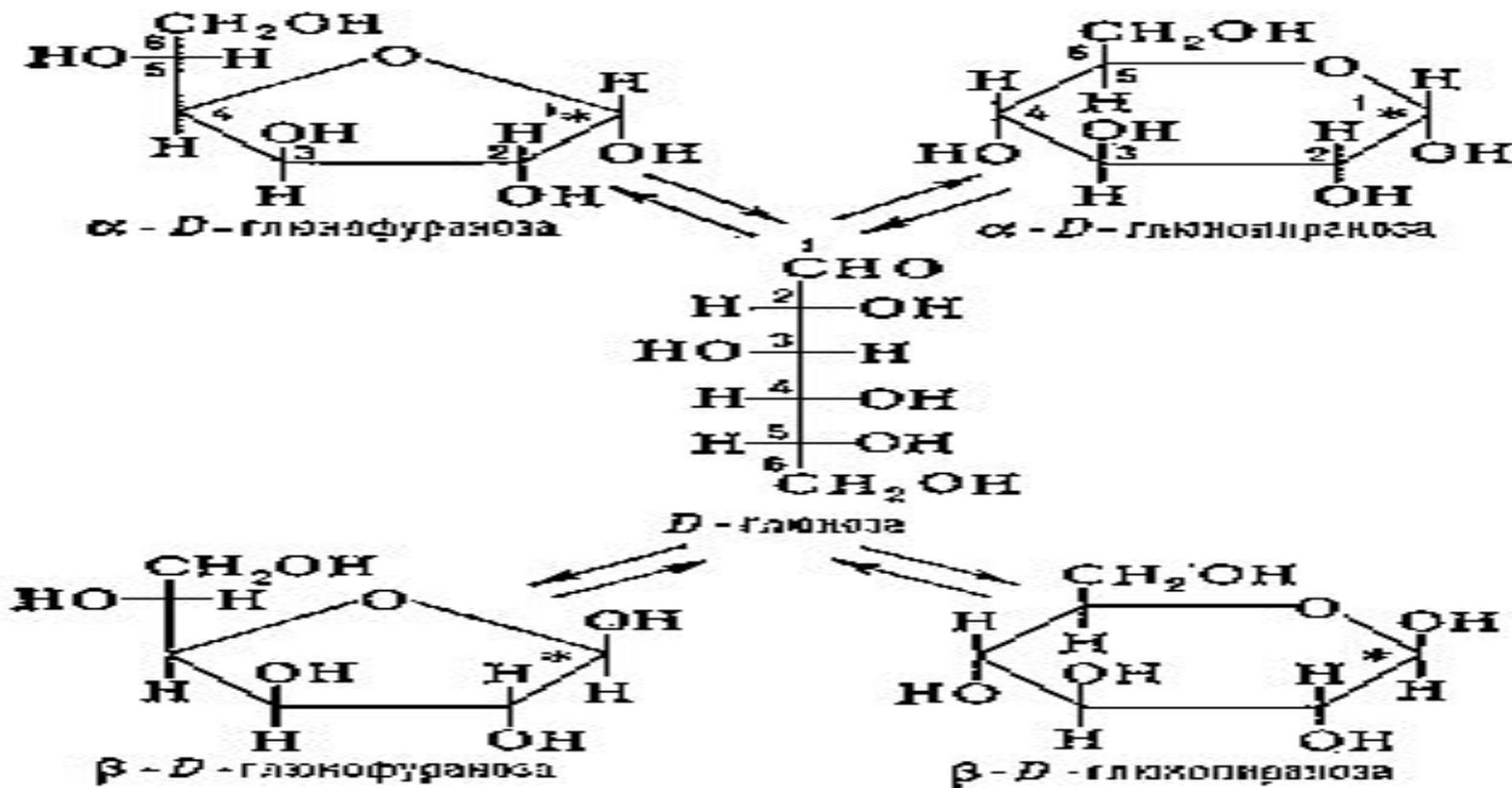
- 3. Включение других углеводов в процесс гликолиза
- 4. Глюконеогенез
- 5. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты
- 6. Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)
- 7. Пентозофосфатный путь окисления углеводов
- 8. Регуляция углеводного обмена
- 9. Нарушение углеводного обмена

- Углеводы, наряду с белками и липидами, являются важнейшими химическими соединениями живых организмов. В организме животных и человека углеводы выполняют весьма важные функции: прежде всего, энергетическую (главный вид клеточного топлива), структурную (обязательный компонент большинства внутриклеточных структур), защитную (участие углеводных компонентов иммуноглобулинов в поддержании иммунитета).

● Углеводы также используются для синтеза нуклеиновых кислот (рибоза и дезоксирибоза), они являются составными компонентами нуклеотидных коферментов, играющих исключительно важную роль в метаболизме живых веществ. В последнее время все большее внимание стали привлекать смешанные биополимеры, содержащие углеводы. К таким смешанным биополимерам относятся, помимо нуклеиновых кислот, гликопептиды и гликопротеины, гликолипиды и липополисахариды, гликолипопротеины и т.д.

Эти вещества выполняют сложные и важные функции в организме. В составе тела человека и животных углеводы присутствуют в меньшем количестве (не более 2 % от сухой массы тела), чем белки и липиды. В растительных организмах за счет целлюлозы на долю углеводов приходится до 80 % сухой массы, поэтому в целом в биосфере углеводов больше, чем всех других органических соединений вместе взятых.

Химия углеводов



● Впервые термин "углеводы" был предложен профессором Дерптского (ныне Тартуского) университета К.Г.Шмидтом в 1844 г. В то время предполагали, что все имеют общую формулу

$C_n(H_2O)_n$ т.е. углерод-вода. Отсюда и название «углеводы». Например, глюкоза и фруктоза имеют формулу $C_6(H_2O)_6$, тростниковый сахар (сахароза) – $C_{12}(H_2O)_n$, крахмал – $[C_6(H_2O)_5]_n$ и т.д. В дальнейшем оказалось, что ряд соединений, принадлежащих по своим свойствам к классу углеводов, содержат водород и кислород в несколько иной пропорции, чем указано в общей формуле (например, дез-оксирибоза – $C_5H_{10}O_4$). В 1927 г Международная комиссия по реформе химической номенклатуры предложила термин "углеводы" заменить термином "глициды", однако он не получил широкого распространения. Старое название "углеводы" укоренилось и продолжает использоваться, являясь общепризнанным.



К.Г.Шмидтом

- Необходимо отметить, что химия углеводов
- занимает одно из ведущих мест в истории развития органической химии. Тростниковый сахар можно считать первым известным органическим веществом. Проведенный в 1961 г. А.М. Бутлеровым синтез (вне организма) углеводов из формальдегида явился первым синтезом представителей одного из трех основных классов веществ (белки, липиды, углеводы), входящих в состав живых организмов. Химическая структура простейших углеводов была выяснена в конце XIX в. в результате фундаментальных исследований Э.Фишера.

Следует

отметить также, что 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

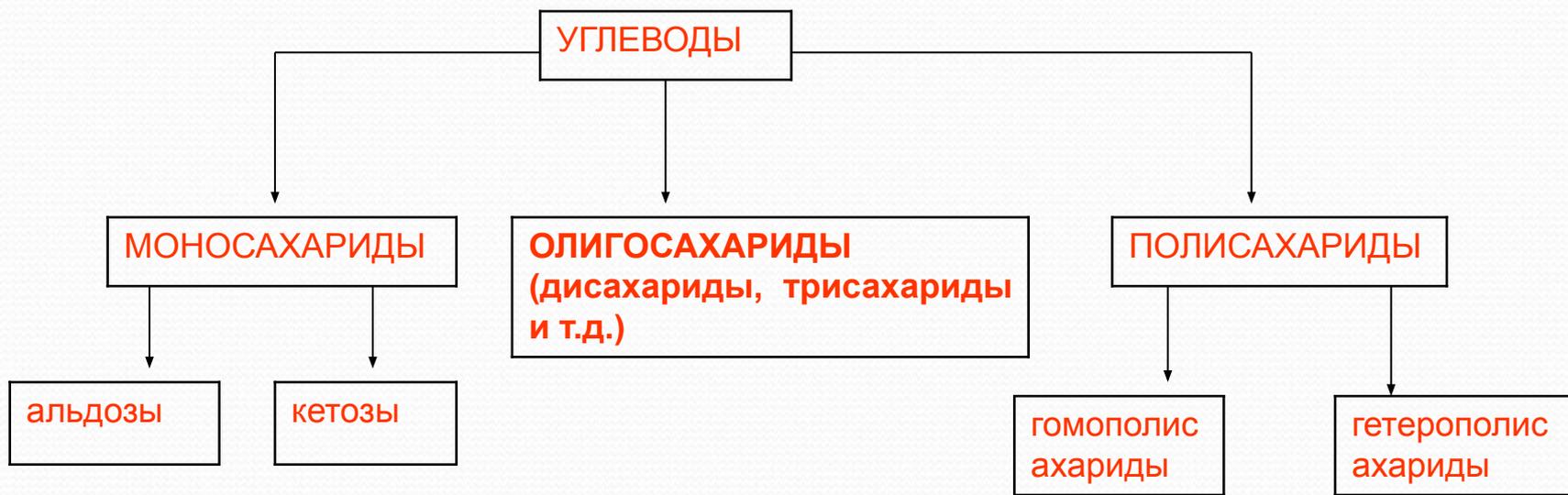
структурной химии полисахаридов. Со второй половины XX в. происходит стремительное развитие химии и биохимии углеводов, обусловленное их важным биологическим значением. Классификация углеводов. Согласно принятой в настоящее время

классификации углеводы подразделяются на три группы — моносахариды, олигосахариды и полисахариды.



Э.Фишера

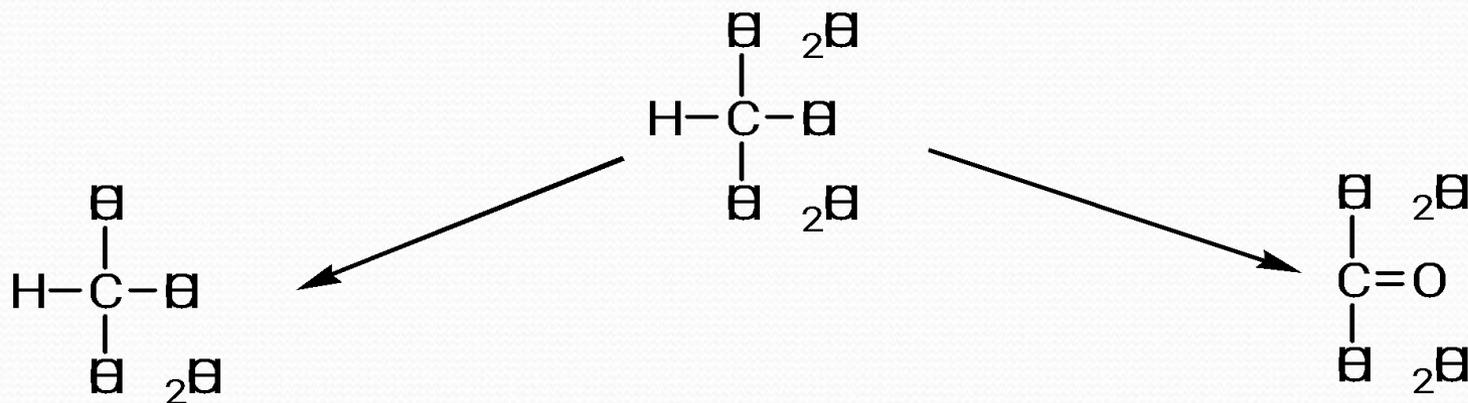
основные



● Моносахариды

- Моносахариды можно рассматривать как производные многоатомных спиртов, содержащих 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**.

- Простейшими представителями моносахаридов являются триозы: глицеральдегид и диоксиацетон. При окислении первичной спиртовой группы трехатомного спирта глицерина образуется глицеральдегид (альдоза), а окисление вторичной спиртовой группы приводит к образованию диоксиацетона (кетозы).



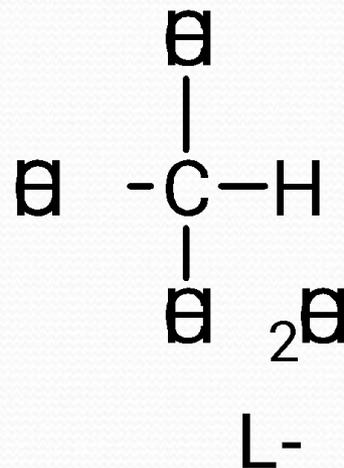
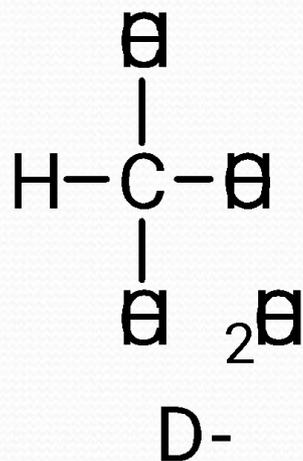
● **Стереохимия моносахаридов.** Все моносахариды содержат один или более асимметричных атомов углерода: альдотриоза – один центр асимметрии, альдотетрозы – два, альдопентозы – три, альдогексозы – 4 . Кетозы содержат на один асимметрический атом меньше, чем альдозы с тем же числом углеродных атомов.

Следовательно, кетотриозы не содержат асимметрических атомов углерода. Все же остальные моносахариды могут существовать в виде различных стереоизомеров.

● Общее количество стереоизомеров для любого моносахарида выражается формулой $N = 2^n$, где N – число стереоизомеров, а n – число асимметрических атомов углерода.

● Глицеральдегид содержит только один асимметрический атом углерода и поэтому может существовать в виде двух различных стереоизомеров.

- Изомер глицеральдегида, у которого при проекции модели на плоскость ОН-группа у асимметричного атома углерода расположена с правой стороны, принято считать D-глицеральдегидом, а зеркальное отражение – L-глицеральдегидом:



Альдогексозы содержат четыре асимметричных атома углерода и могут существовать в виде $2^4=16$ стереоизомеров, представителем которых является глюкоза. Для альдопентоз и альдотетроз число стереоизомеров равно $2^3=8$ и $2^2=4$ соответственно. Все изомеры моносахаридов подразделяются на D- и L- формы (D- и L-конфигурации) по сходству расположения групп атомов у последнего центра асимметрии с расположением групп у D- и L-глицеральдегида. Природные гексозы – глюкоза, фруктоза, манноза и галактоза принадлежат, как правило, по стереохимической конфигурации к соединениям D-ряда.

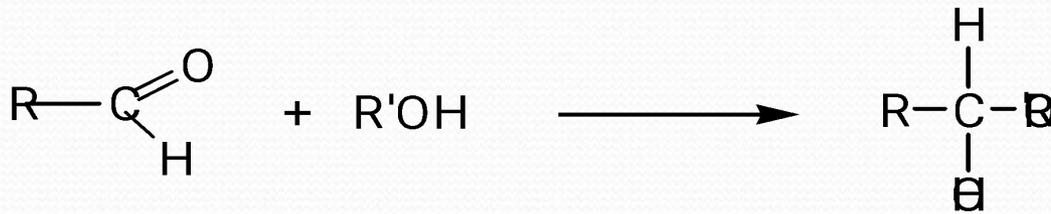
- Известно, что природные моносахариды обладают оптической активностью – способностью вращать плоскость поляризованного луча света – одной из важнейших особенностей веществ (в том числе моносахаридов), молекулы которых асимметричны в целом.

● Свойство вращать плоскость поляризованного луча вправо обозначают знаком (+), а в противоположную сторону – знаком (-). Так, D-глицеральдегид вращает плоскость поляризованного луча вправо, т.е. D-глицеральдегид является D(+)-, а L-глицеральдегид – L(-)-альдотриозой. Однако направление угла вращения поляризованного луча, которое определяется асимметрией молекулы в целом, заранее непредсказуемо. Моносахариды, относящиеся по стереохимической конфигурации к D-ряду, могут быть левовращающими. Так, обычная форма глюкозы, встречающаяся в природе, является правовращающей, а обычная форма фруктозы – левовращающей.

● **Циклические (полуацетальные) формы моносахаридов.** Любой моносахарид, обладая рядом конкретных физических свойств (т. пл., растворимость и т.д.), характеризуется специфической величиной удельного вращения $[\alpha]$ (это угол поворота плоскости поляризованного света при прохождении через кювету толщиной 1 см с раствором вещества, имеющего концентрацию 1 моль/л).).

Установлено, что величина удельного вращения при растворении любого моносахарида постепенно меняется и лишь при длительном стоянии раствора достигает вполне определенного значения. Так, например, свежеприготовленный раствор глюкозы имеет $[\alpha] = +112,2^\circ$, которое после длительного стояния достигает равновесного значения $[\alpha] = +52,5^\circ$.

- Изменение удельного вращения растворов моносахаридов при стоянии (во времени) называется **мутаротацией**. Очевидно, мутаротация должна вызываться изменением асимметрии молекулы, следовательно, трансформацией ее структуры в растворе.
- Явление мутаротации имеет следующее объяснение: известно, что альдегиды и кетоны легко и обратимо реагируют с эквимольным количеством спирта с образованием полуацеталей



полуацеталь

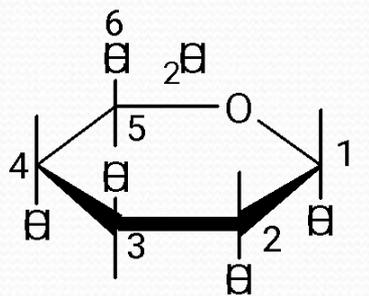
- По теории А.Байера, внутримолекулярное взаимодействие спиртовой и карбонильной групп наиболее благоприятно, если оно приводит к образованию 5- или 6-членного циклов. При образовании полуацеталей возникает новый асимметричный центр (в случае D-глюкозы – это C₁). Шестичленные кольца сахаров называют **пиранозами**, а пятичленные – **фуранозами**.

- α -Форма – это форма, у которой расположение полуацетального гидроксила такое же, как гидроксила у асимметричного углеродного атома, определяющего принадлежность к D- или L-ряду. Иными словами, в формулах с α -модификацией моносахаридов D-ряда полуацетальный гидроксил пишут справа, а в формулах представителей L-ряда – слева. При написании β -формы поступают наоборот. Таким образом, явление мутаротации связано с тем, что каждый твердый препарат углеводов представляет собой какую-либо одну циклическую (полуацетальную) форму, но при растворении и стоянии растворов эта форма через альдегидную превращается в другие таутомерные формы до достижения равновесия..

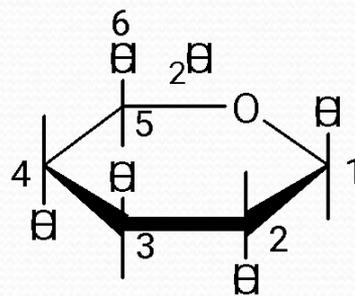
- При этом удельное вращение, характерное для исходной циклической формы, постепенно меняется, и наконец, устанавливается постоянное удельное вращение, характерное для равновесной смеси таутомеров. Например, установлено, что в водных растворах глюкоза находится, главным образом, в виде α - и β -глюкопираноз, в меньшей степени – α - и β -глюкофураноз и совсем небольшое количество – в виде альдегидной формы.
- Следует подчеркнуть, что из различных таутомерных форм глюкозы в свободном состоянии известны лишь α - и β - пиранозы. Существование малых количеств фураноз и альдегидной формы в растворах доказано, но в свободном виде они не могли быть выделены вследствие неустойчивости.
- В 20-х годах У.Хеуорс предложил более совершенный способ написания структурных формул углеводов. Формулы Хеуорса – шести- или пятиугольники, причем они изображены в перспективе: кольцо лежит в горизонтальной плоскости

- Находящиеся ближе к читателю связи изображают более жирными линиями (углеродные атомы цикла не пишут). Заместители, расположенные справа от остова молекулы при ее вертикальном изображении, помещают ниже плоскости кольца. Обратное правило применяют только для того единственного углеродного атома, гидроксильная группа которого участвует в образовании циклического полуацетала. Так у D-сахаров группу CH_2OH пишут в верхнем положении от этого атома углерода, а водородный атом при нем внизу.

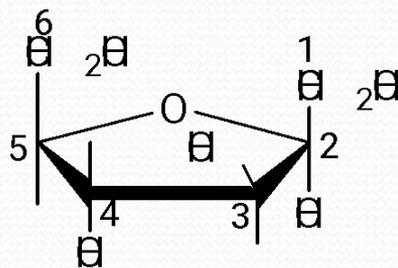
- Наконец, следует помнить, что при написании структурных формул по Хеуорсу гидроксильная группа при C1 будет расположена ниже плоскости кольца в α -форме и выше – в β -форме:



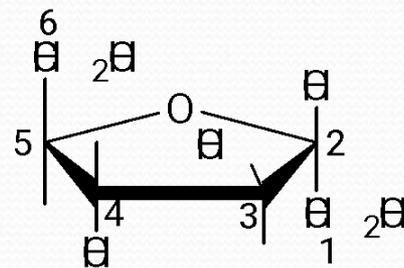
α -D-глюкопираноза



β -D-глюкопираноза



α -D-фруктофураноза

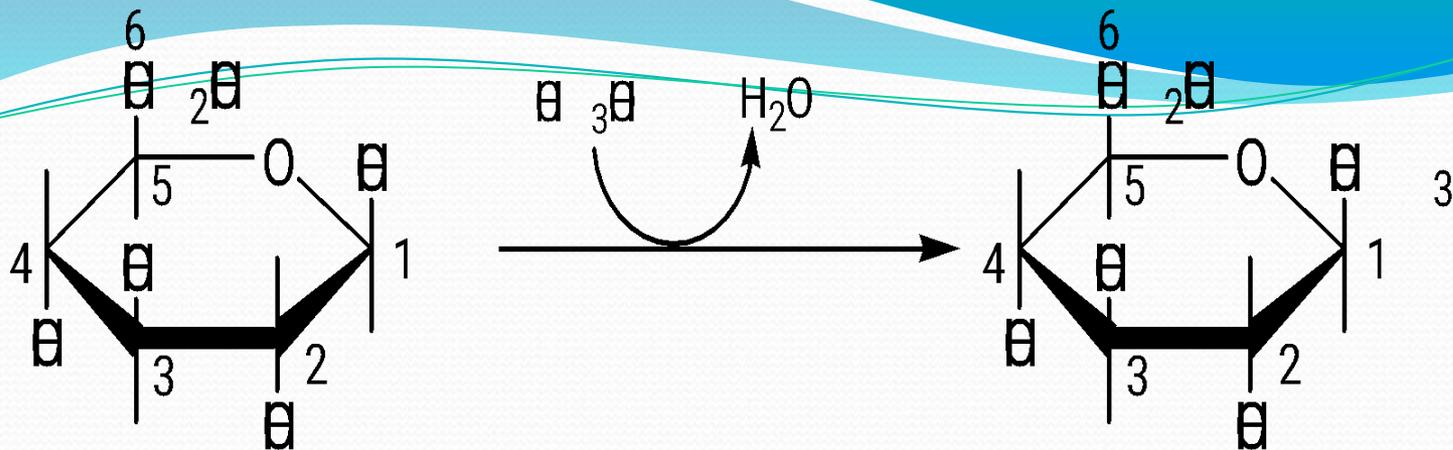


β -D-фруктофураноза

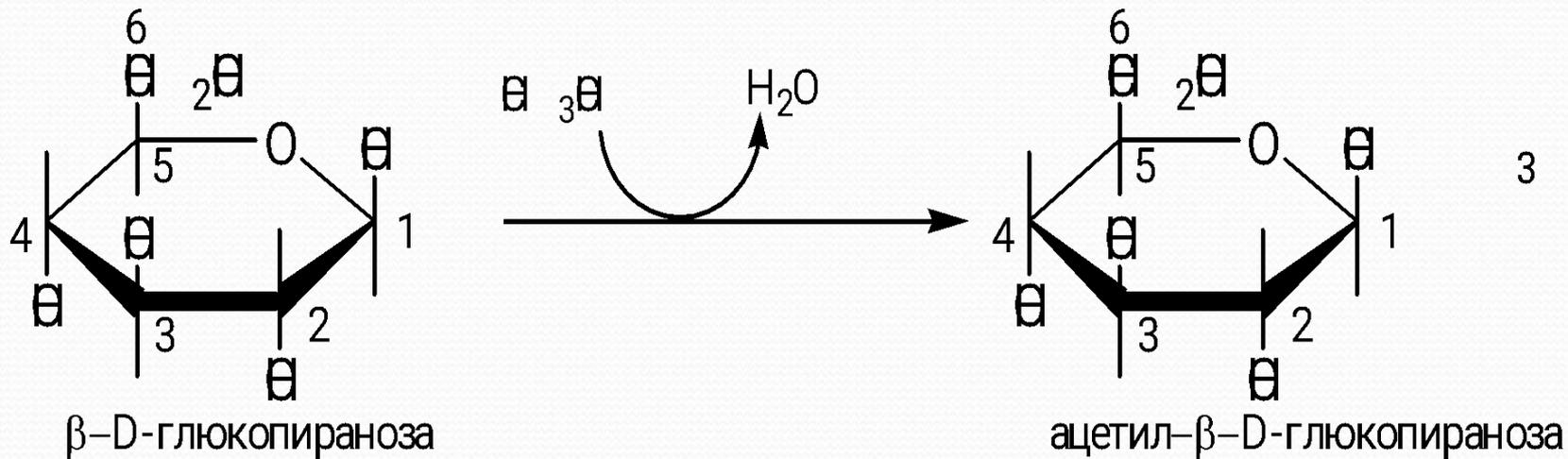
- Проекционные формулы Хеуорса не отражают подлинной конформации моносахаридов. Подобно циклогексану, пиранозное кольцо может принимать две конфигурации – форму кресла и форму ванны (лодки). Конфигурация формы кресла обычно более устойчива, по-видимому, именно она преобладает в большей части природных сахаров.

Основные реакции моносахаридов, продукты реакции и их свойства

- **Реакции полуацетального гидроксила.** Как уже отмечалось, моносахариды, как в кристаллическом состоянии, так и в растворе, в основном, существуют в полуацетальных формах. Полуацетальный гидроксил отличается большей реакционной способностью и может замещаться другими группировками в реакциях со спиртами, карбоновыми кислотами, фенолами и т.д.
- Продукт реакции называют **гликозидом**. Соответственно α - и β -изомерам моносахаридов существуют α - и β -гликозиды. Например, при реакции метанола с глюкозой (допустим, в β -пиранозной форме) в присутствии неорганических кислот образуется продукт алкилирования – метил- β -D-глюкопиранозид

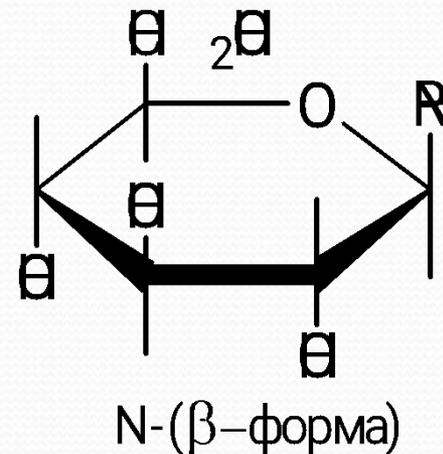
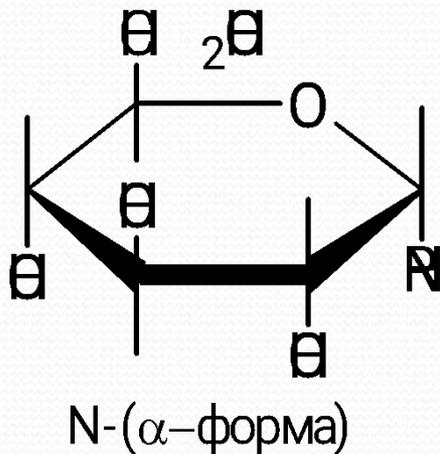


- При действии уксусной кислоты на β -D-глюкопиранозу образуется продукт ацилирования – ацетил- β -D-глюкопиранозид

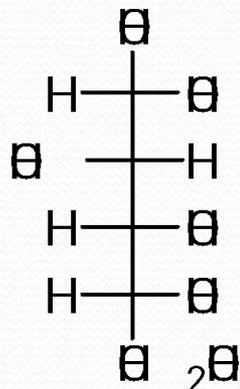


● Ацилированию и метилированию способны подвергаться и остальные группы моносахаридов, хотя это требует намного более жестких условий. В тех случаях, когда в реакцию вступают спирты, фенолы или карбоновые кислоты, продукты реакции называют **O-гликозидами**. Следовательно, метил- β -D-глюкопиранозид и ацетил- β -D-глюкопиранозид являются O-гликозидами. Природные O-гликозиды, большинство которых образуется в результате жизнедеятельности растений, существуют преимущественно в β -форме.

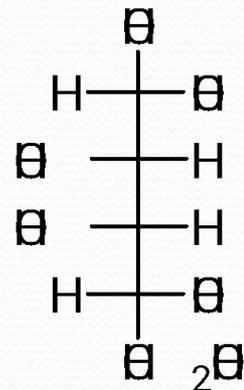
● Важным классом гликозидов являются **N-гликозиды**, в которых гликозидная связь осуществляется через азот, а не через кислород (но есть и S-гликозиды) – горчица, боярышник и др. N-гликозиды рассматривают как производные моносахаридов, у которых гликозидная часть молекулы связана через атом азота с радикалом органического соединения (R), но не являющегося углеводом. Как и O-гликозиды, они могут быть построены как пиранозиды или как фуранозиды и иметь α - и β -форму:



- К N-гликозидам принадлежат исключительно важные в обмене веществ продукты расщепления нуклеиновых кислот и нуклеотидов (нуклеотиды и нуклеозиды) АТФ, НАД, НАДФ, некоторые антибиотики и т.п.
- **Реакции с участием карбонильной группы.** Хотя линейная форма в кристаллических препаратах моносахаридов и их растворах присутствует в незначительных количествах, ее участие в таутомерном равновесии обеспечивает моносахаридам все свойства, присущие альдегидам (в альдозах) или кетонам (в кетозах). Со способностью альдоз и кетоз присоединять спирты мы уже познакомились, рассмотрим теперь некоторые другие свойства.
- **Окисление.** Обработка альдоз слабыми окислителями приводит к превращению альдегидной группы в положении атома С₁ в карбоксильную группу с образованием альдоновых кислот:

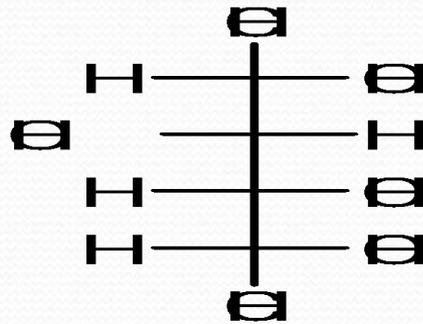


D-глюконовая кислота



D-галактоновая кислота

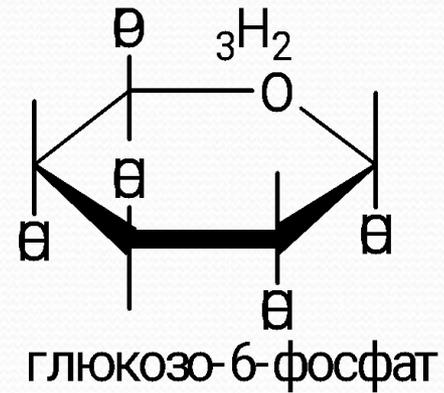
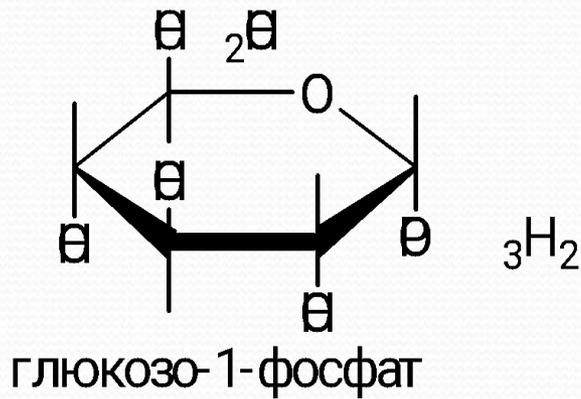
- Другой класс называется **альдуроновыми**, или **уроновыми**, кислотами. В уроновых кислотах окислена первичная спиртовая группа, а альдегидная остается неокисленной

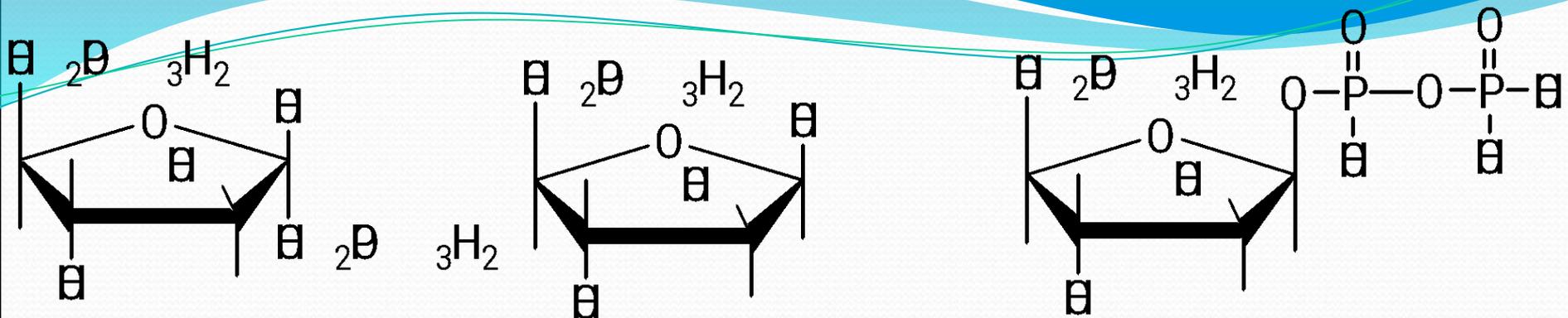


D - глюкоуроновая кислота

- **Восстановление моносахаридов.** Моносахариды легко гидрируются по связям C=O и при этом превращаются в многоатомные спирты. D-глюкоза, например, образует спирт – сорбит, D-манноза – маннит. Восстановление D-фруктозы приводит к эквимольной смеси D-маннита и D-сорбита.
- **Фосфорнокислые эфиры.** Моносахариды, этерифицированные фосфорной кислотой, играют исключительно важную роль в обмене веществ. Первым обнаруженным в природе фосфорнокислым эфиром углевода был фруктозо-1,6-бифосфат, который выявили при брожении сахаров

- Большой интерес представляют пирофосфорные эфиры моносахаридов, например, 5-фосфорибозил-1-пирофосфат (ФРПФ), который участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов:

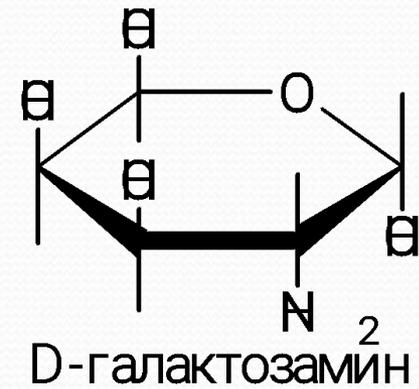
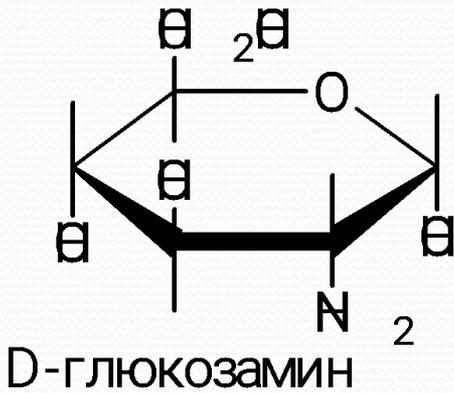




Аминосладкие (Аминосладкие) — это производные фосфатахаридов, гидроксильная группа которых замещена аминогруппой. В зависимости от положения аминогруппы в молекуле моносахарида различают 2-амино-, 3-амино-, 4-амино- и т.д. моносахариды. По числу аминогрупп выделяют моноаминосахара и диаминосахара.

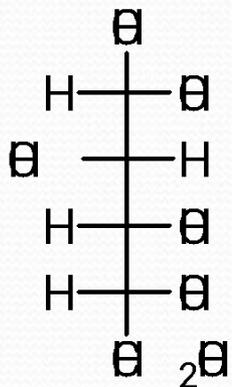
- Аминосакхара обладают всеми свойствами аминов, обычных моносахаров, а также специфическими свойствами, обусловленными пространственной близостью гидроксильных и аминных групп.

- В организме человека и животных аminosахарами являются D-глюкозамин и D-галактозамин:

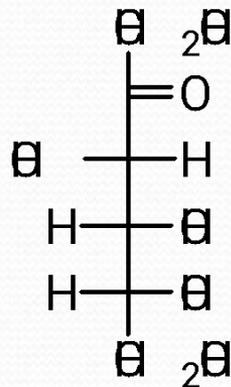


- Аминосахара входят в состав мукополисахаридов животного, растительного и бактериального происхождения, являются углеводными компонентами различных гликопротеинов и гликолипидов. В составе этих высокомолекулярных соединений аминогруппа аminosахара чаще всего ацилирована, а иногда сульфирована.

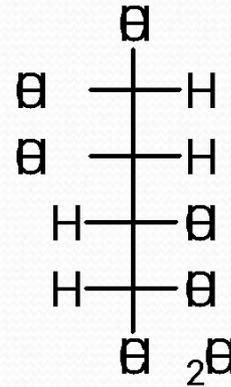
- Наиболее распространенные гексозы и пентозы:



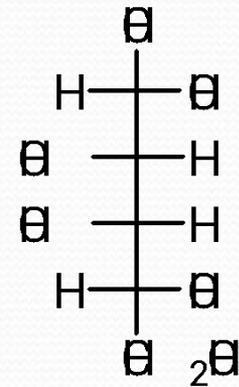
D-глюкоза



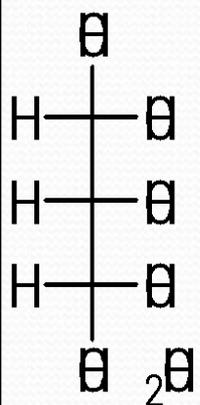
D-фруктоза



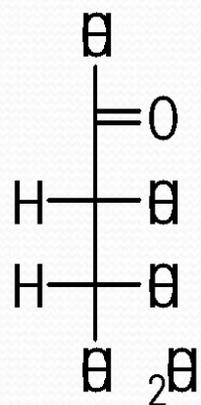
D-манноза



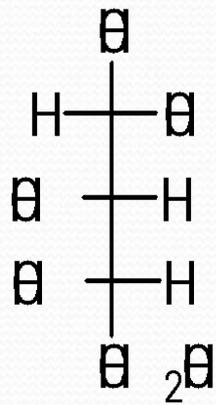
D-галактоза



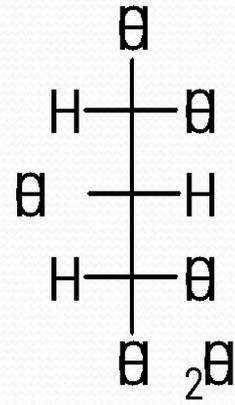
D-рибоза



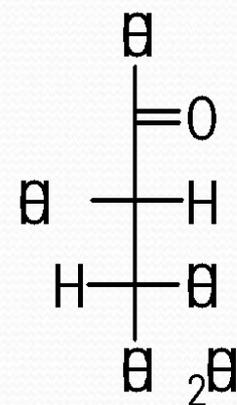
D-рибулоза



D-арабиноза



D-ксилоза

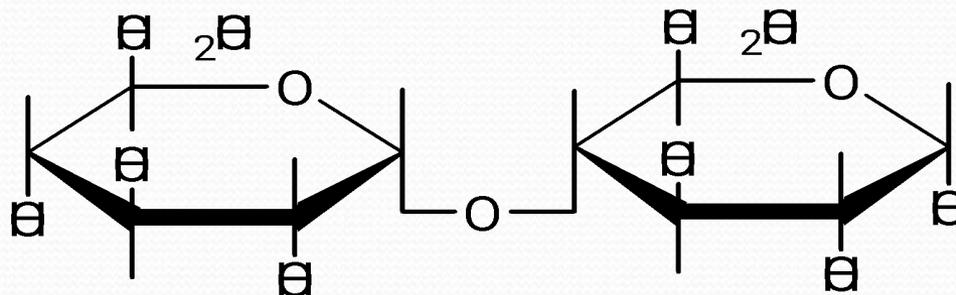


D-ксилулоза

● **Олигосахариды**

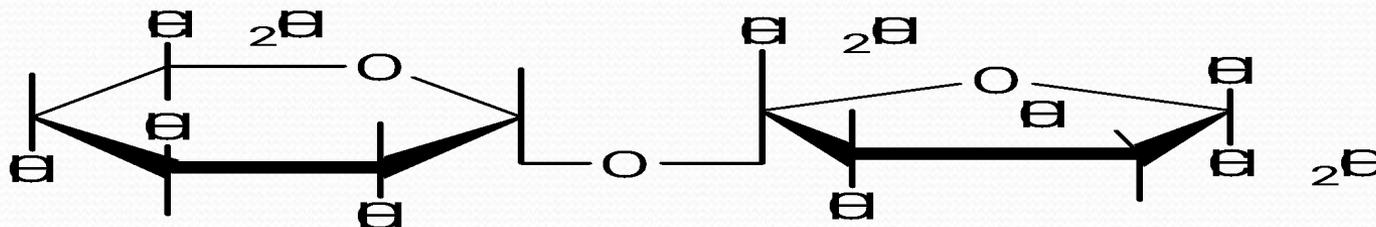
- **Олигосахариды** – углеводы, молекулы которых содержат от 2 до 10 остатков моносахаридов, соединенных гликозидными связями. В соответствии с этим различают дисахариды, трисахариды и т.д.
- **Дисахариды** – сложные сахара, каждая молекула которых при гидролизе распадается на две молекулы моносахаридов. Дисахариды, наряду с полисахаридами, являются одним из источников углеводов в пище человека и животных. По строению дисахариды являются гликозидами, в которых две молекулы моносахаридов соединены гликозидной связью.
- Среди дисахаридов особенно широко известны мальтоза, лактоза и сахароза. Мальтоза, являющаяся α -глюкопиранозил-(1 \rightarrow 4)- α -глюкопиранозой, образуется в качестве промежуточного продукта

- при действии амилаз на крахмал (или гликоген), содержит два остатка α -D-глюкозы (название сахара, полуацетальный гидроксил которого участвует в образовании гликозидной связи, оканчивается на "ил").



мальтоза

- В молекуле мальтозы у второго остатка глюкозы имеется свободный полуацетальный гидроксил. Такие дисахариды обладают восстановительными свойствами. Одним из наиболее распространенных дисахаридов является сахароза – обычный пищевой сахар. Молекула сахарозы состоит из одного остатка D-глюкозы и одного остатка D-фруктозы. Следовательно, это α -глюкопиранозил-(1 \rightarrow 2)-фруктофуранозид



сахароза

- В отличие от большинства дисахаридов сахароза не имеет свободного полуацетального гидроксила и не обладает восстановительными свойствами. Дисахарид лактоза содержится только в молоке и состоит из D-галактозы и D-глюкозы. Это β -галактопиранозил-(1 \rightarrow 4)глюкопираноза. Поскольку в молекуле лактозы имеется свободный полуацетальный гидроксил (в составе глюкозы), она принадлежит к числу редуцирующих дисахаридов.
- Среди природных трисахаридов наиболее известна рафиноза, содержащая остатки фруктозы, глюкозы и галактозы, которая находится в больших количествах в сахарной свекле и во многих других растениях. В целом олигосахариды, присутствующие в растительных тканях, разнообразнее по своему составу, чем олигосахариды животных тканей.

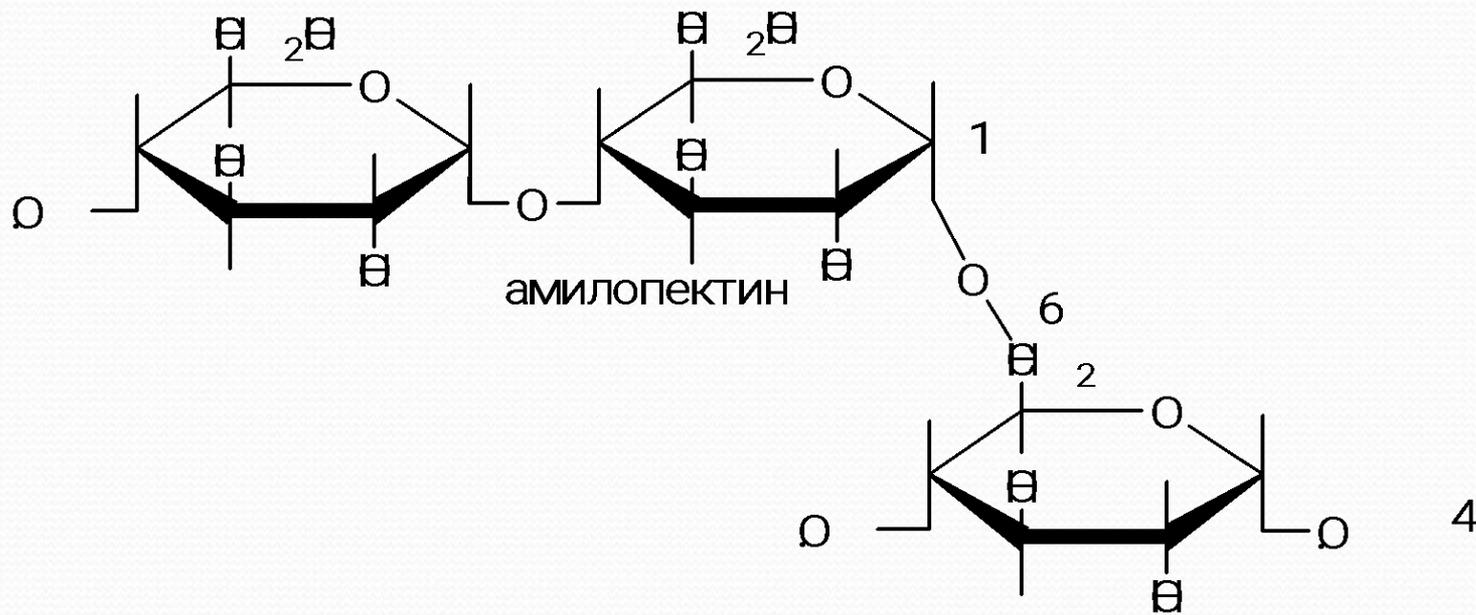
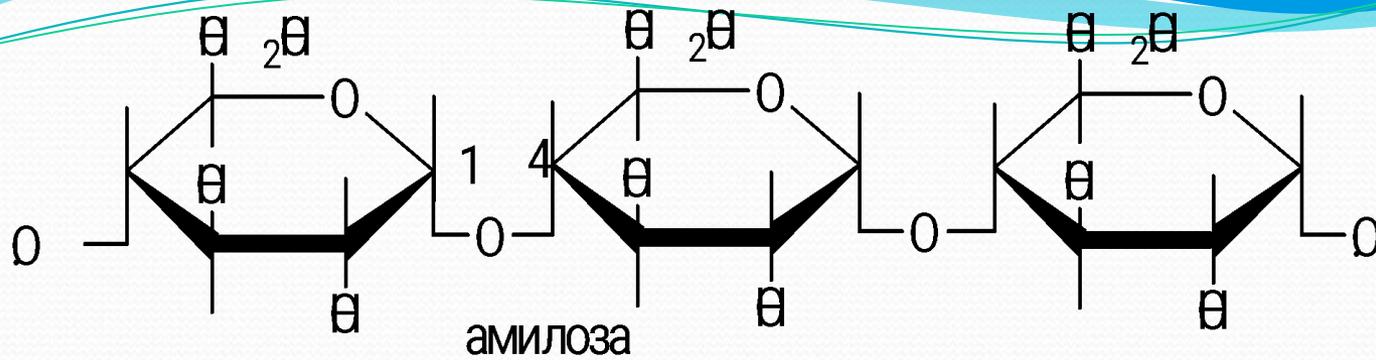
● Полисахариды

- Известны две группы полисахаридов: **гомополисахариды**, состоящие из моносакхаридных единиц только одного типа и **гетерополисахариды**, для которых характерно наличие двух и более типов мономерных звеньев. С точки зрения функционального назначения полисахариды могут быть разделены также на две группы: **структурные и резервные** полисахариды. Важным структурным полисахаридом является целлюлоза, а главными резервными – гликоген и крахмал (у животных и растений соответственно).

Крахмал

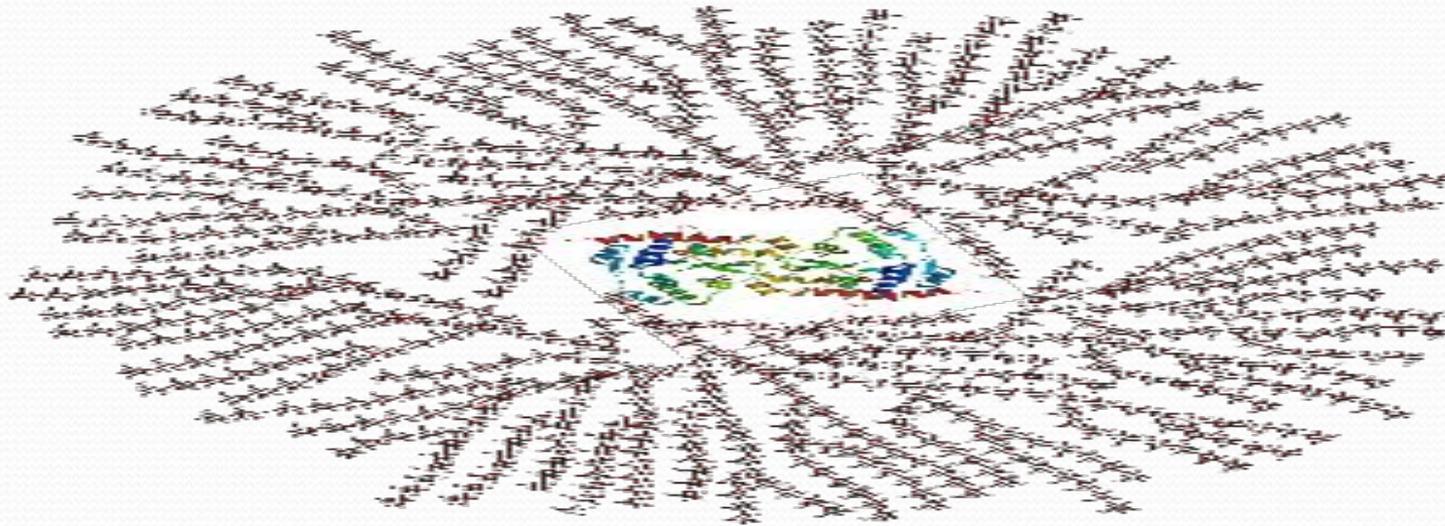


- **Крахмал** представляет собой смесь двух гомополисахаридов: линейного – **амилозы** и разветвленного – **амилопектина**, общая формула которых $(C_6H_{10}O_5)_n$. Как правило, содержание амилозы в крахмале – 10–30 %, амилопектина – 70–90 %. Построены из остатков глюкозы, соединенных в амилозе и линейных цепях амилопектина α -1,4-связями, а в точках ветвления амилопектина – межцепочными α -1,6-связями.



- В молекуле амилозы связано в среднем около 1000 остатков глюкозы, отдельные участки молекулы амилопектина состоят из 20–30 таких единиц. Молекулярная масса 10⁵–10⁷. Крахмала в муке 75–80 %, картофеле – 25 %. При частичном гидролизе образуются декстрины, при полном – глюкоза.

Гликоген

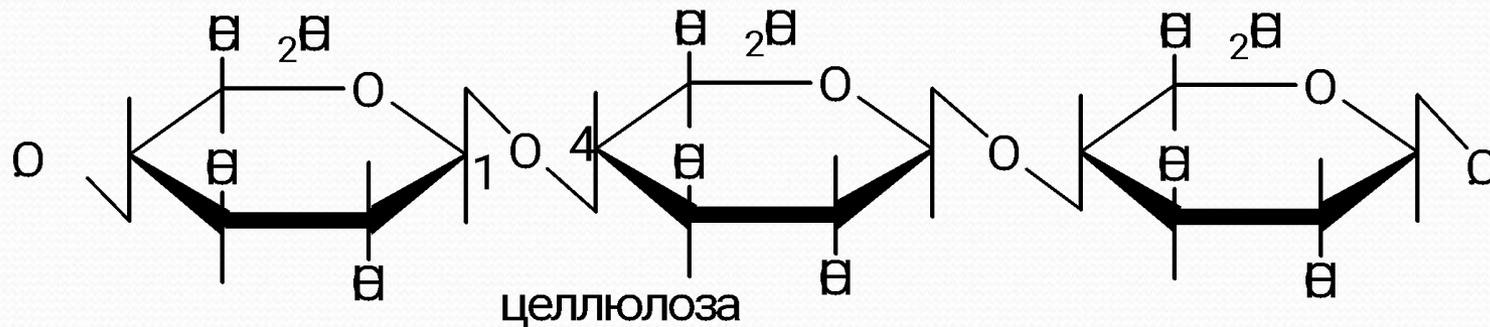


- *Гликоген* – главный резервный полисахарид высших животных и человека, построенный из остатков α -D-глюкозы. Содержится практически во всех органах и тканях, больше всего в печени и мышцах. Молекулярная масса 10⁵–10⁸ и выше. По строению близок к амилопектину. При гидролизе расщепляется с образованием сначала декстринов, затем мальтозы и, наконец, глюкозы.

Целлюлоза

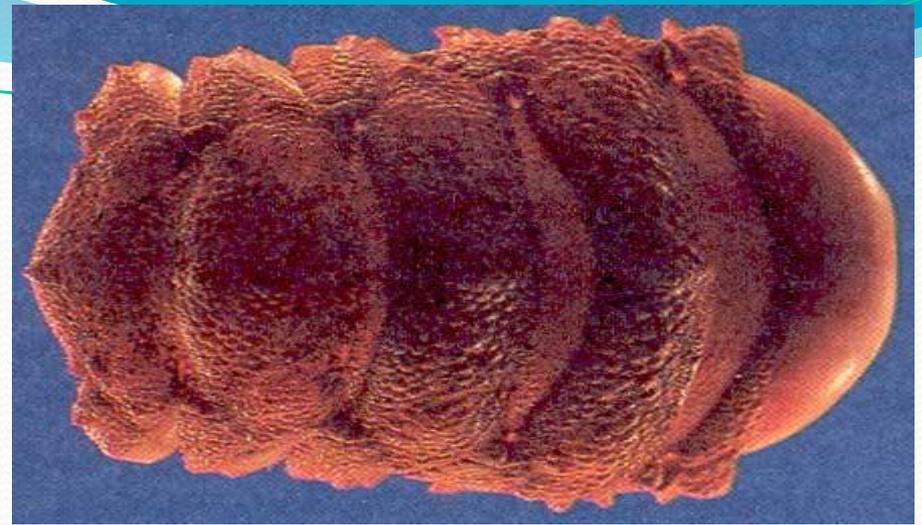


- **Целлюлоза (клетчатка)** – наиболее распространенный структурный полисахарид растительного мира. Она состоит из α -глюкозных остатков в их β -пиранозной форме, т.е. в молекуле целлюлозы β -глюкопиранозные мономерные единицы линейно соединены между собой β -1,4-связями.

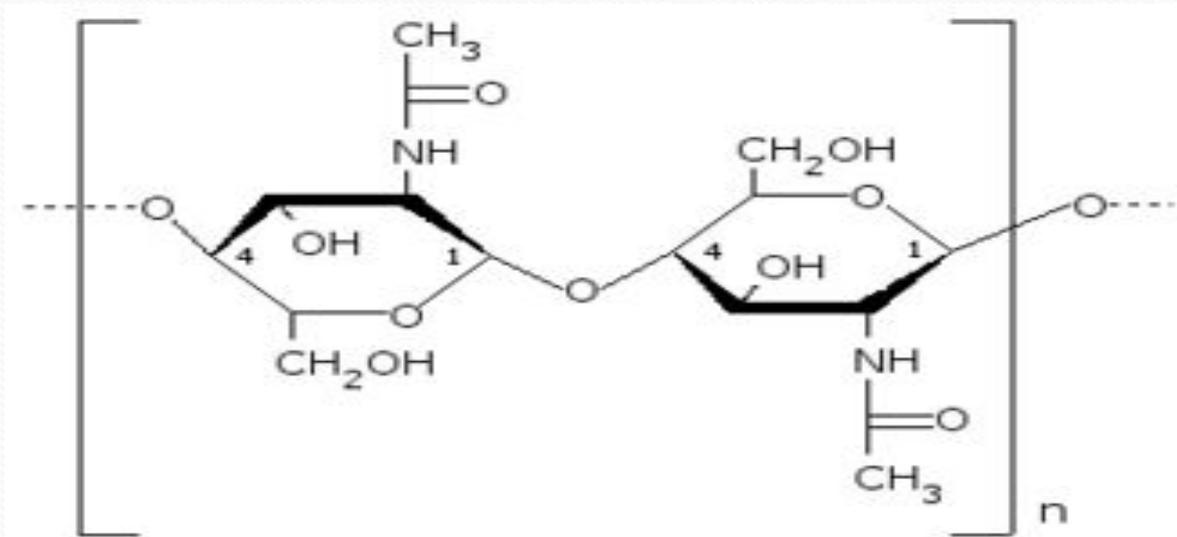


- При частичном гидролизе образуется дисахарид целлобиоза, а при полном – D-глюкоза. Молекулярная масса 1–2 млн. Клетчатка не переваривается ферментами желудочно-кишечного тракта, так как набор этих ферментов у человека не содержит β -глюкооксидазу. Вместе с тем известно, что присутствие оптимального количества клетчатки в пище способствует формированию кала. При полном исключении клетчатки нарушается формирование каловых масс.

Хитин



- **Хитин** – структурный полисахарид низших растений, особенно грибов, а также беспозвоночных животных. Состоит из остатков 2-ацетида-2-дезоксид-Д-глюкозы, связанных между собой β -1,4-связями.



Обмен углеводов

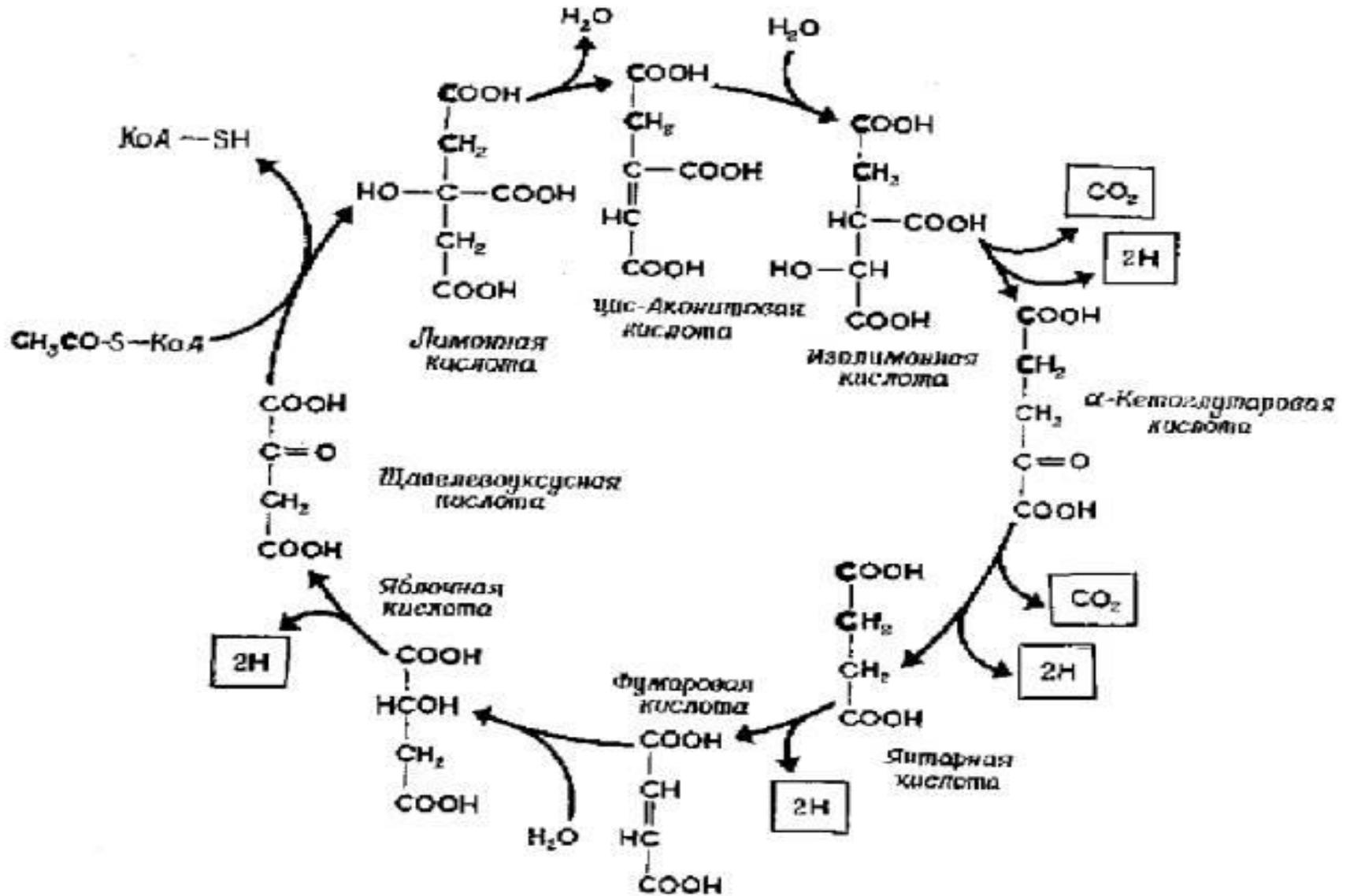


Рисунок 4.11.2. Схема ЦТК (по Ленинджер А.)

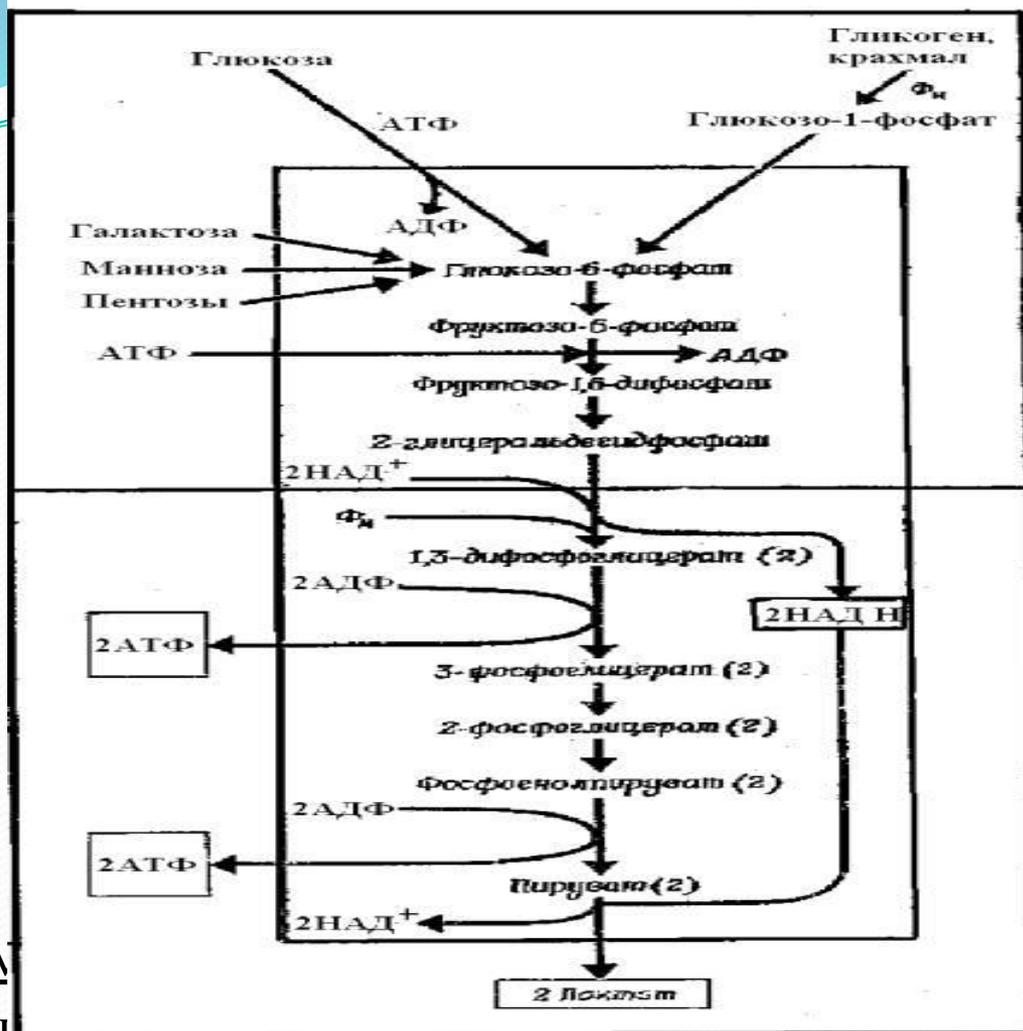


Рисунок 4.11.1. Схема окисления одной молекулы глюкозы до лактата (по Ленинджер А.).

Обм
1.Расш

полисахаридов и дисахаридов до моносахаридов. Всасывание моносахаридов из кишечника в кровь.

2. Синтез и распад гликогена в тканях, прежде всего, в печени.

3. Анаэробное и аэробное расщепление глюкозы. В тканях существуют два основных распада глюкозы – анаэробный путь гликолиза (без потребления кислорода) и аэробный путь прямого окисления глюкозы, или, как его называют, пентозофосфатный путь (пентозный цикл).

4. Взаимопревращение гексоз.

5. Аэробный метаболизм пирувата. Это процесс выходит за рамки углеводного обмена, однако, может рассматриваться как завершающая его стадия: окисление продукта гликолиза – пирувата.

6. Наконец, весьма важным является процесс глюконеогенеза, или образование углеводов из неуглеводных продуктов. Такими продуктами являются, в первую очередь, пировиноградная и молочная кислоты, глицерин, аминокислоты и ряд других соединений.

● Переваривание и всасывание

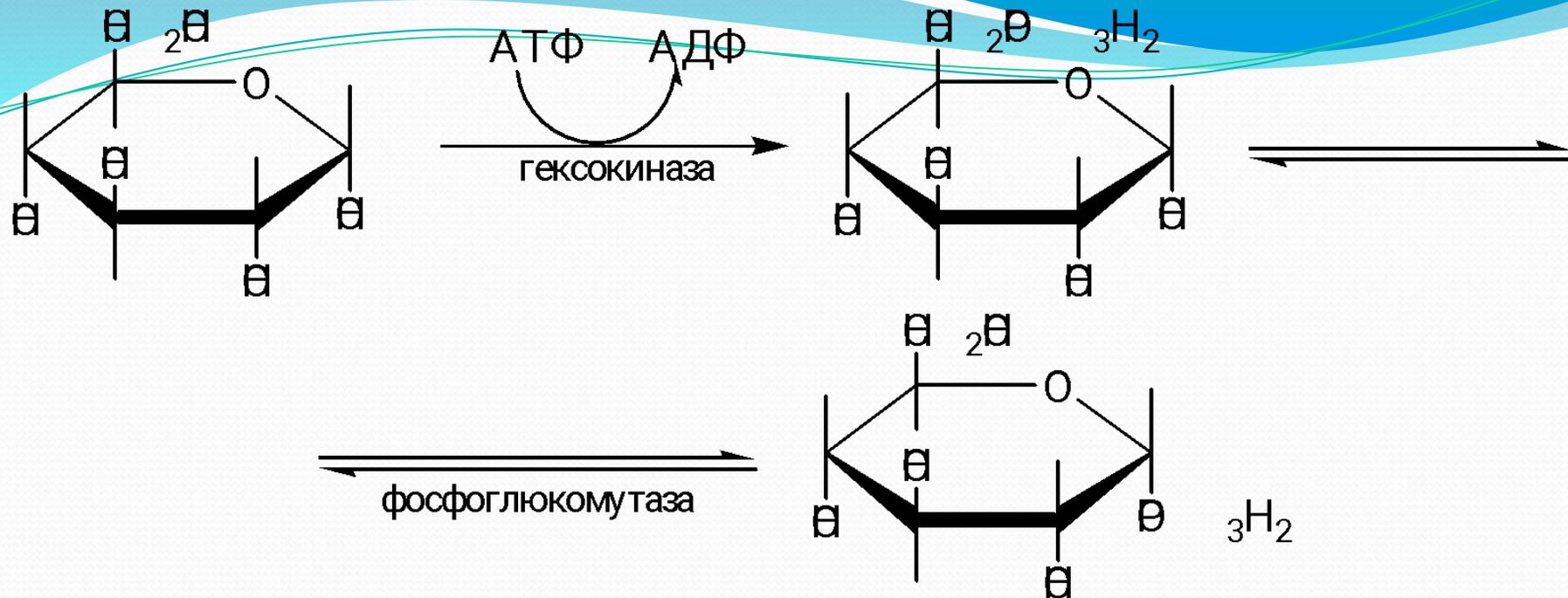
- Расщепление крахмала (и гликогена) начинается в ротовой полости под действием амилазы слюны.
- Имеются **α -**, **β -** и **γ -амилазы**. α -Амилаза расщепляет внутренние α -1,4-связи, поэтому ее иногда называют **эндоамилазой**. Содержит в активных центрах ионы кальция. Активируется одновалентными ионами (ионами хлора).
- Под действием β -амилазы от крахмала отщепляется дисахарид мальтоза, т.е. β -амилаза является **экзоамилазой**.
- γ -Амилаза отщепляет один за другим глюкозные остатки от конца полиглюкозидной цепи. Различают кислые и нейтральные γ -амилазы. γ -Амилаза локализована в лизосомах – кислая, нейтральная – в микросомах и гиалоплазме.

- Под действием α -амилазы проходят первые фазы распада крахмала (гликогена) с образованием декстринов. Затем пища, смешиваясь со слюной, попадает в желудок. В желудке (рН 1,5-2,5) распада практически не происходит. Наиболее важная фаза распада крахмала (и гликогена) протекает в двенадцатиперстной кишке под действием α -амилазы поджелудочного сока. Здесь рН возрастает приблизительно до нейтральных значений, и при этих условиях α -амилаза панкреатического сока обладает максимальной активностью.
- Расщепление крахмала и гликогена до мальтозы происходит в кишечнике под действием трех ферментов – панкреатической α -амилазы, амино-1,6-глюкозидазы и олиго-1,6-глюкозидазы.

- Образующаяся мальтоза оказывается только временным продуктом, так как она быстро гидролизуеться под влиянием фермента **мальтазы** (α -глюкозидазы) на две молекулы глюкозы. Кишечный сок содержит также **активную сахаразу**, под действием которой из сахарозы образуется глюкоза и фруктоза.
- Гидролиз сахарозы сопровождается изменением знака оптического вращения: правовращающая сахароза превращается в левовращающую смесь глюкозы и фруктозы. Эту смесь называли раньше **инвертированным сахаром**.
- Лактоза (в молоке) расщепляется до глюкозы и галактозы ферментом **лактазой** кишечного сока.
- В конце концов, углеводы пищи распадаются на составляющие их моносахариды (глюкоза, фруктоза и галактоза), которые всасываются кишечной стенкой, попадают в кровь и затем в печень. В печени превращаются в гликоген, который откладывается в печеночных клетках в форме своеобразных, видимых под микроскопом блестящих гранул.

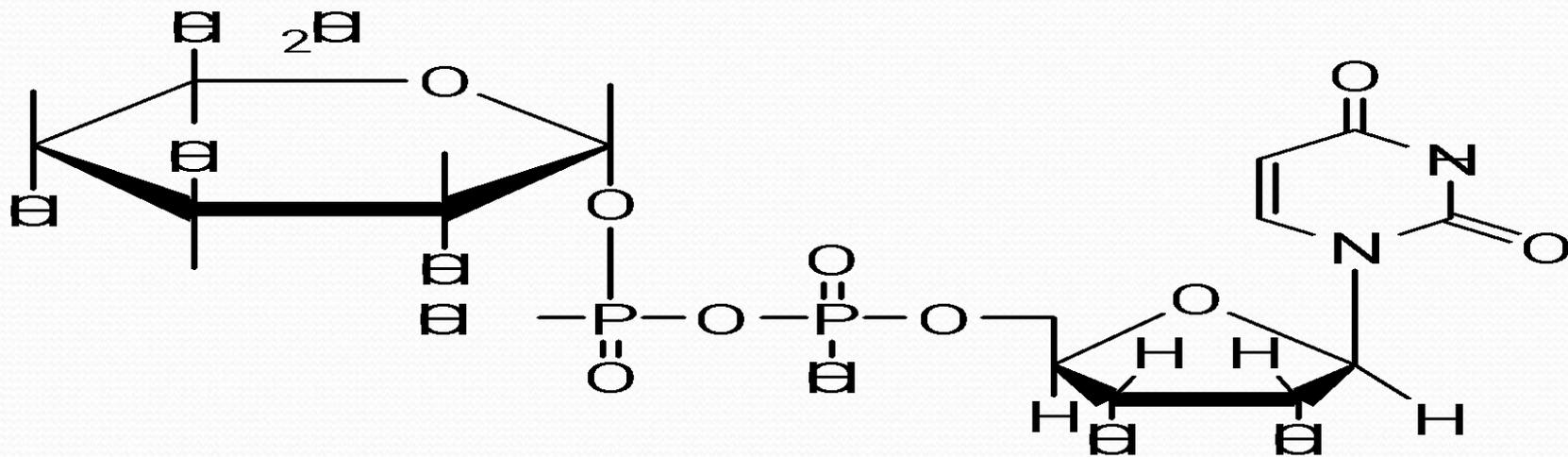
● Синтез гликогена

- Считалось, что гликоген-фосфорилаза (фосфорилаза а) катализирует как распад гликогена, так и его синтез, потому что в опытах было показано, что гликоген-фосфорилазная реакция обратима. Однако потом установили, что в клетке фосфорилаза а катализирует только распад гликогена, синтез же гликогена осуществляется другим путем.
- Прежде всего, глюкоза подвергается фосфорилированию при участии фермента гексокиназы, а в печени – и глюкокиназы. Далее глюкозо-6-фосфат под влиянием фермента фосфоглюкомутазы переходит в глюкозо-1-фосфат.



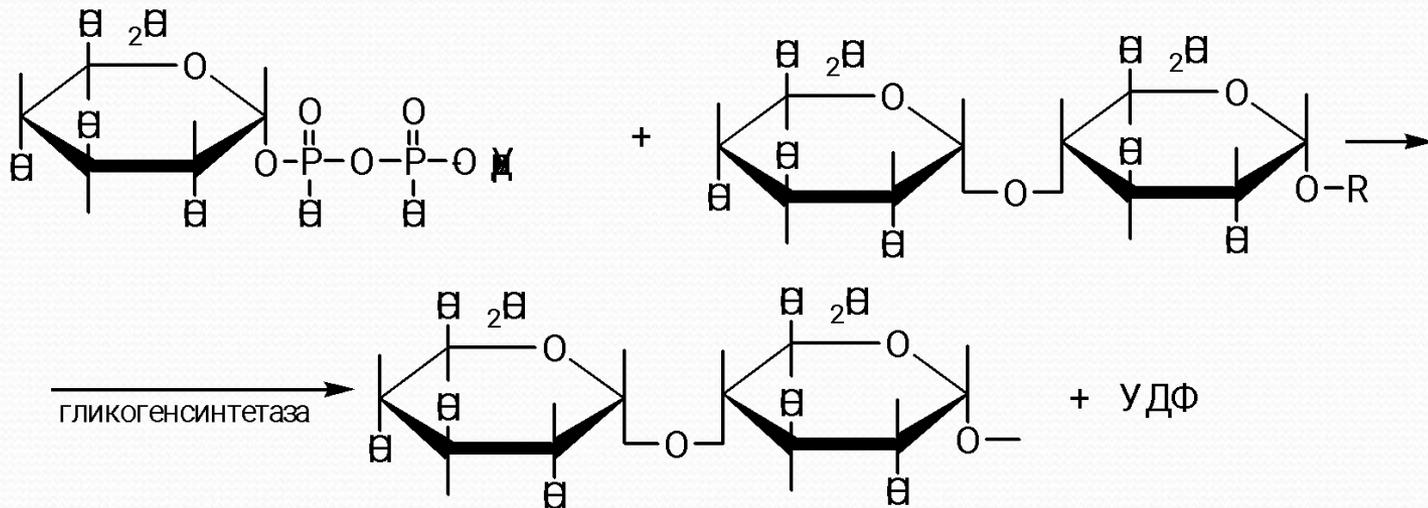
- Образовавшийся глюкозо-1-фосфат уже непосредственно участвует в синтезе гликогена. На первой стадии синтеза он вступает во взаимодействие с УТФ (уридинтрифосфат), образуя уридиндифосфатглюкозу и пирофосфат.

Данная реакция катализируется ферментом **глюкозо-1-фосфатуридин-трансферазой (УДФГ-пирофосфорилазой)**.



уридинфосфатглюкоза (УДФ-глюкоза)

- На второй стадии, приводящей к образованию гликогена, происходит перенос глюкозного остатка, входящего в состав УДФ-глюкозы, на глюкозидную цепь гликогена ("затравочное" количество). При этом образуется α -(1 \rightarrow 4)-связь между первым атомом углерода добавляемого остатка глюкозы и 4-гидроксильной группой остатка глюкозы цепи. Эта реакция катализируется **гликогенсинтетазой**.



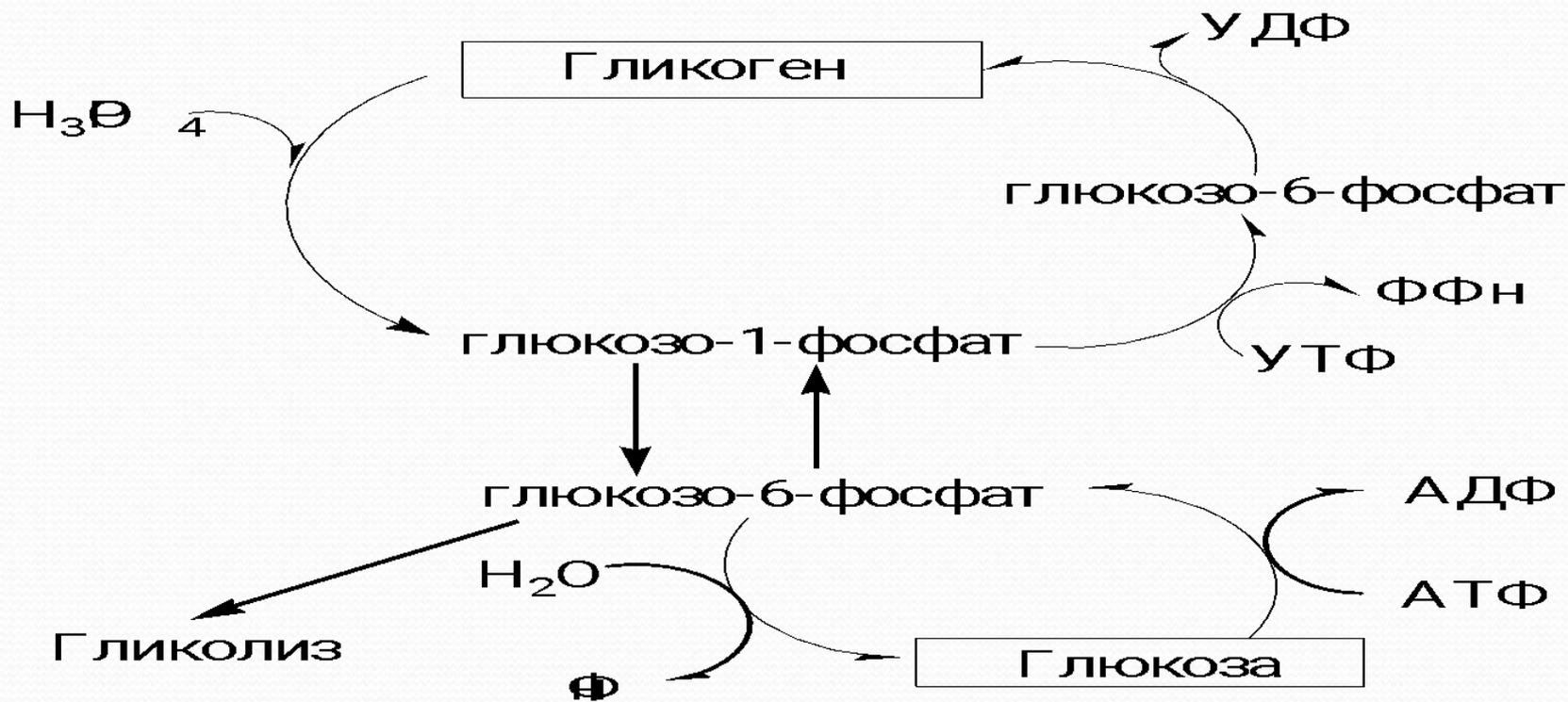
- Образующийся УДФ затем вновь фосфорилируется в УТФ за счет АТФ, и таким образом, весь цикл превращений глюкозо-1-фосфата начинается сначала.

- Распад гликогена и освобождение глюкозы

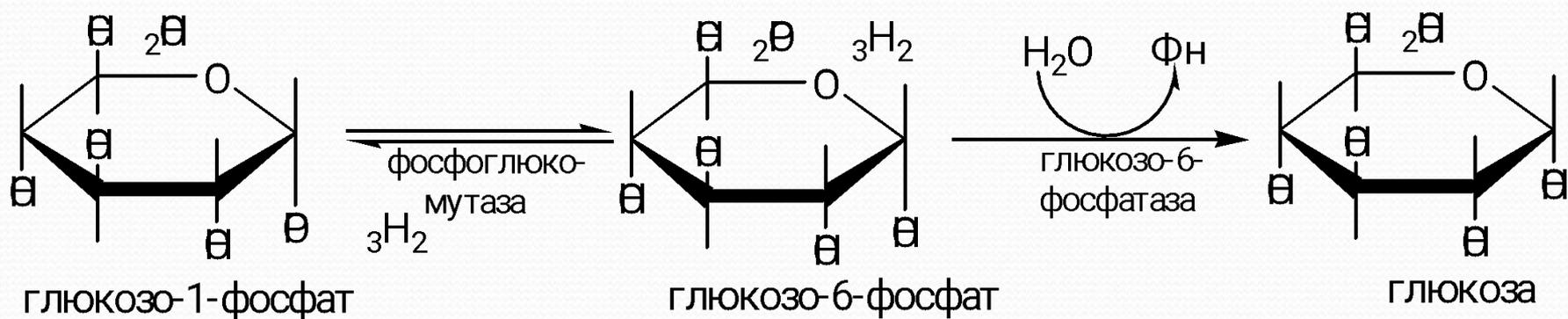
Фосфоорилазы переводят полисахариды (в частности, гликоген) из запасной формы в метаболически активную форму; в присутствии фосфоорилазы гликоген распадается с образованием фосфорного эфира глюкозы (глюкозо-1-фосфат) без расщепления на более крупные обломки молекулы полисахарида.

- $(C_6H_{10}O_5)_n + H_3PO_4 \rightarrow (C_6H_{10}O_5)_{n-1} +$
глюкозо-1-фосфат
- Фермент **фосфоорилаза** существует в двух формах, одна из которых (**фосфоорилаза а**) активна, в то время как другая (**фосфоорилаза в**) обычно неактивна. **Фосфоорилаза в** состоит из двух субъединиц, а **фосфоорилаза а** — из четырех. Превращение **фосфоорилазы в** в **фосфоорилазу а** осуществляется фосфоорилированием белка.
- $2 \text{ фосфоорилаза в} + 4 \text{ АТФ} \rightarrow \text{фосфоорилаза а} + 4 \text{ АДФ}$
- Катализируется эта реакция ферментом, который называется **киназой фосфоорилазы в**.

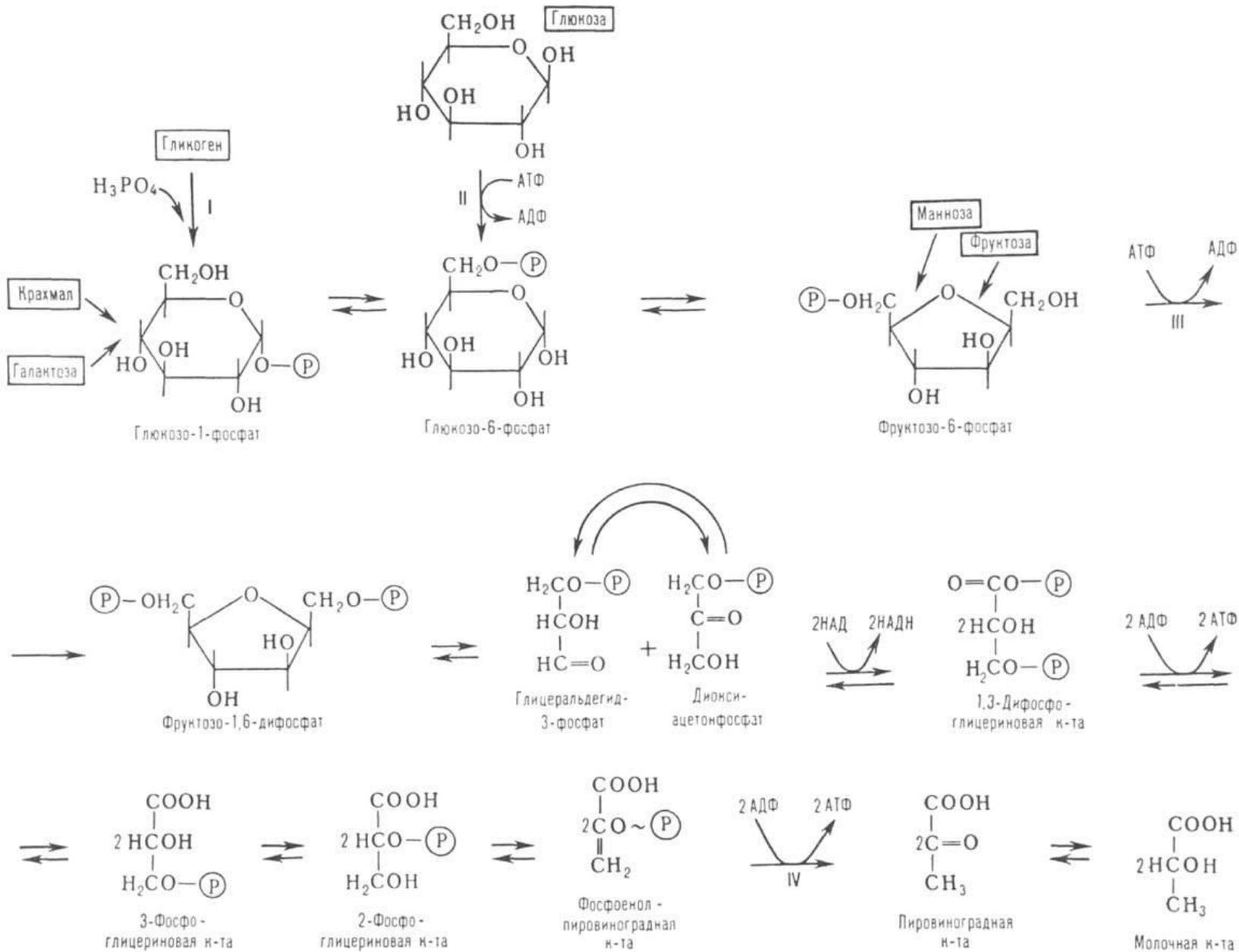
Распад и синтез гликогена (схема)



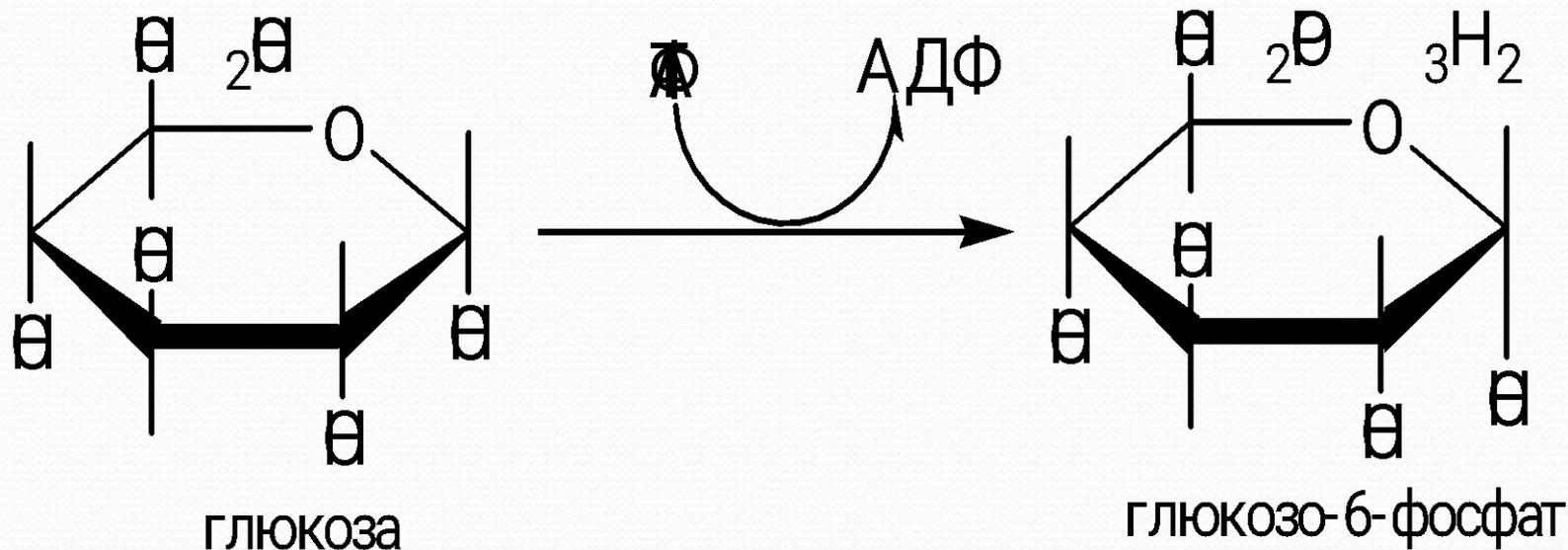
- Образование свободной глюкозы из глюкозо-6-фосфата в печени происходит под влиянием **глюкозо-6-фосфатазы**. Данный фермент катализирует гидролитическое отщепление фосфата



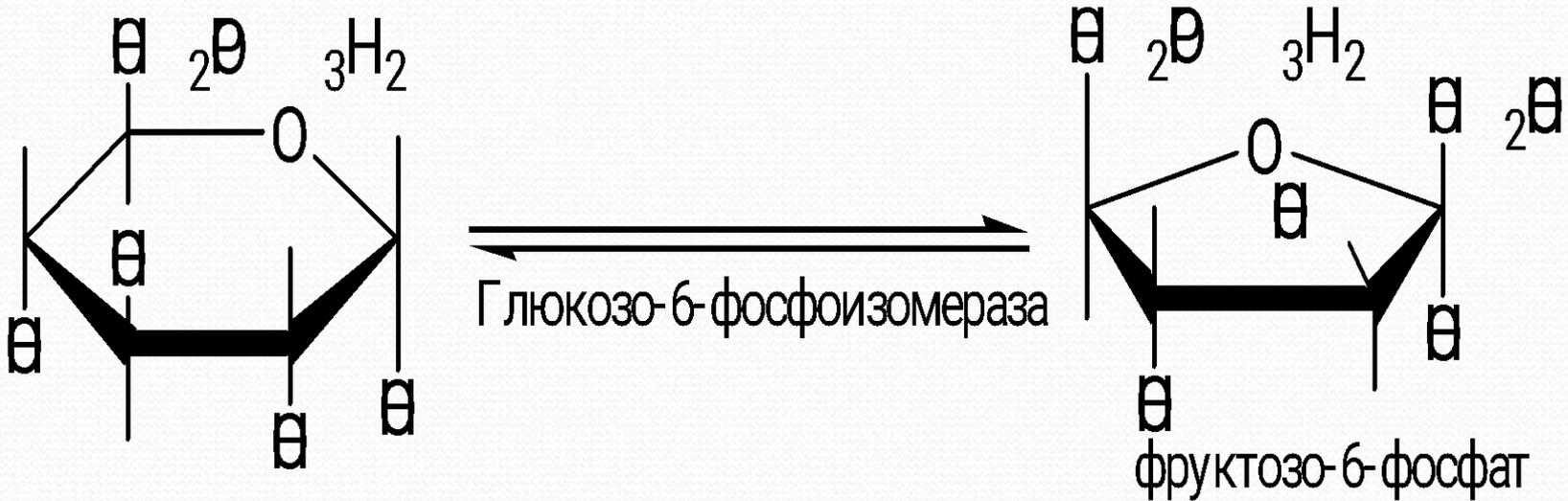
Гликолиз



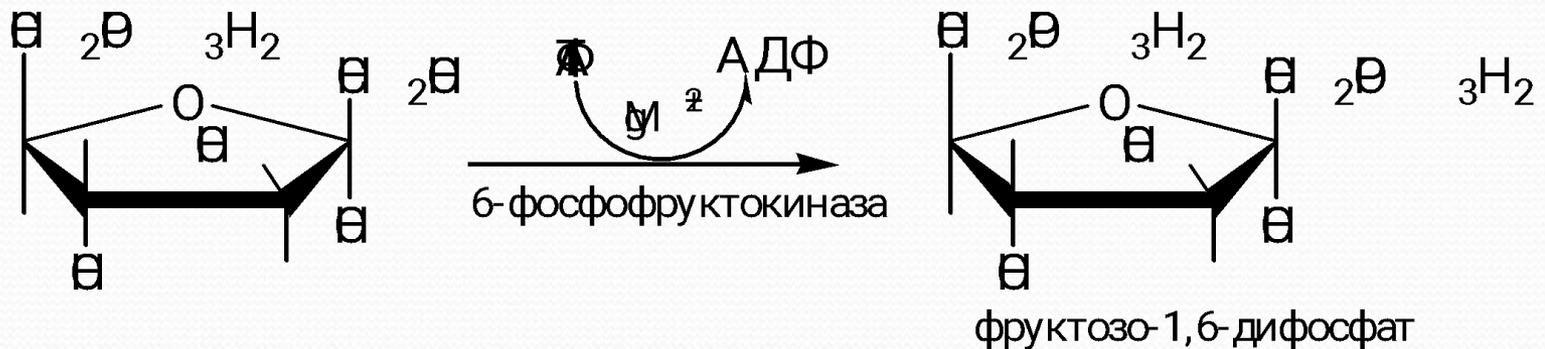
- **Гликолиз** (*glycys* – сладкий и *lysis* – растворение, распад) – сложный ферментативный процесс последовательных превращений глюкозы, протекающий в тканях человека и животных без потребления кислорода. Конечным продуктом гликолиза является молочная кислота. В процессе гликолиза образуются АТФ и молочная кислота
- $C_6H_{12}O_6 + 2ADP + 2P_i \rightarrow 2CH_3CH(OH)COOH + ATP + H_2O$
- В анаэробных условиях гликолиз – единственный процесс в животном организме, поставляющий энергию.
- **1 реакция – фосфорилирование**



- сопровождается освобождением значительного количества свободной энергии.
- **2 реакция** – превращение во фруктозо-6-фосфат (в присутствии кофакторов).

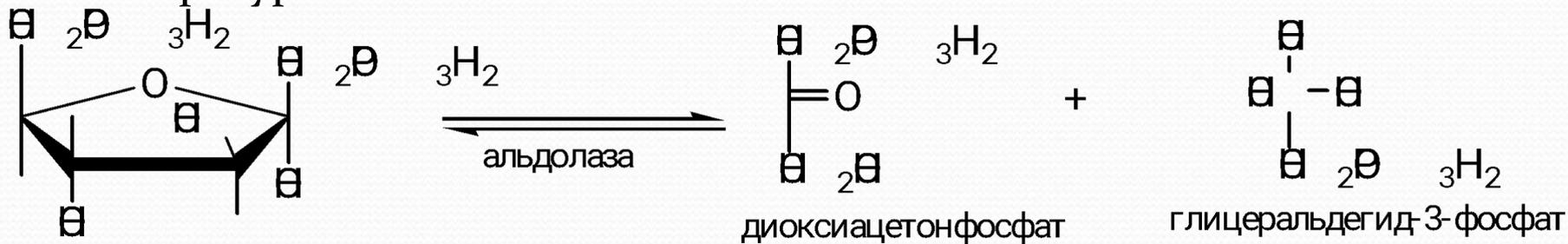


- **3 реакция** катализируется ферментом *фосфофруктокиназой* за счет второй молекулы АТФ

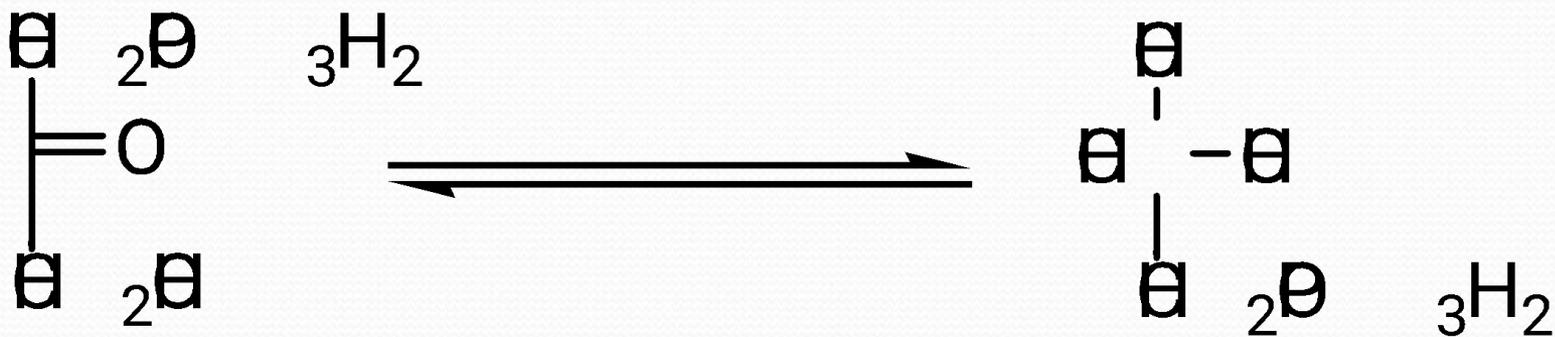


- Это наиболее медленная стадия гликолиза.

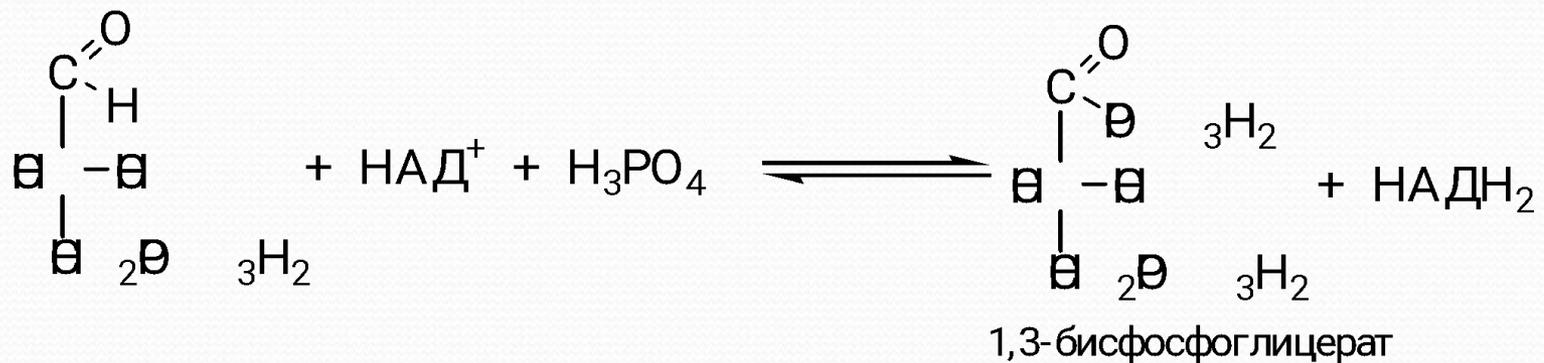
- **4 реакция** катализируется ферментом **альдолазой**. При этом образуются 2 фосфотриозы. Реакция обратима в зависимости от температуры



- **5 реакция** – изомеризация триозофосфатов. Катализируется **триозофосфатизомеразой**.

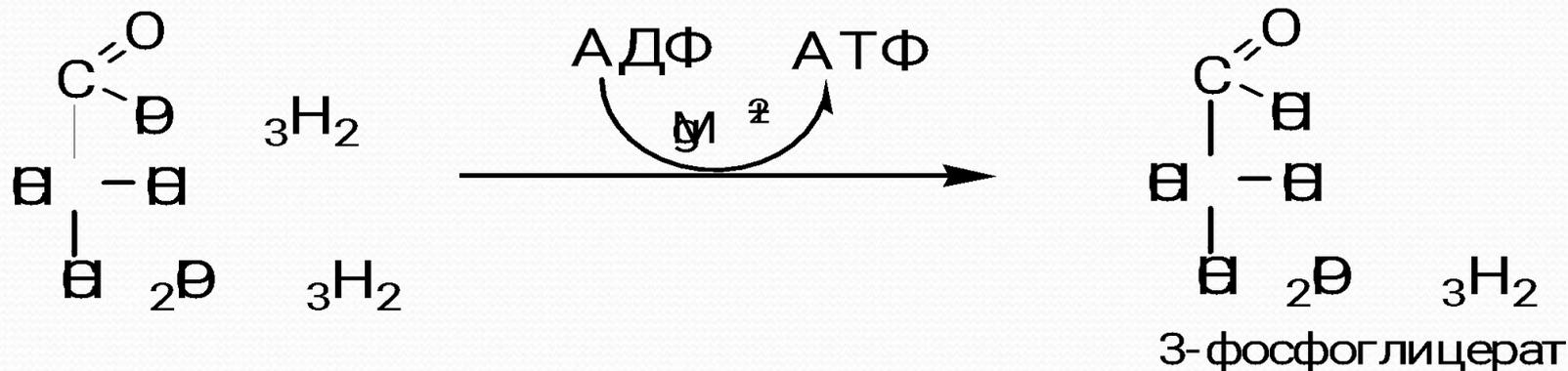


- Равновесие данной изомеразной реакции смещено в сторону диоксиацетонфосфата: 95 % диоксиацетонфосфата и около 5 % глицеральдегид-3-фосфата. Однако в последующие реакции гликолиза может непосредственно включаться только один из двух образующихся триозофосфатов, а именно глицеральдегид-3-фосфат.
- Образование глицеральдегид-3-фосфата как бы завершается первая стадия гликолиза.
- **Вторая стадия** – наиболее сложная и важная. Она включает окислительно-восстановительную реакцию (**реакцию гликолитической оксиредуктации**), сопряженную с субстратным фосфорилированием, в процессе которого образуется АТФ.
- В результате **шестой реакции** глицеральдегид-3-фосфат в присутствии фермента **глицеральдегидфосфогидрогеназы**, кофермента НАД и неорганического фосфата, подвергается своеобразному окислению с образованием 1,3-дифосфатглицериновой кислоты и восстановленной формы НАД (НАДН₂). Эта реакция блокируется иод- или бромацетатом, протекает в несколько этапов.

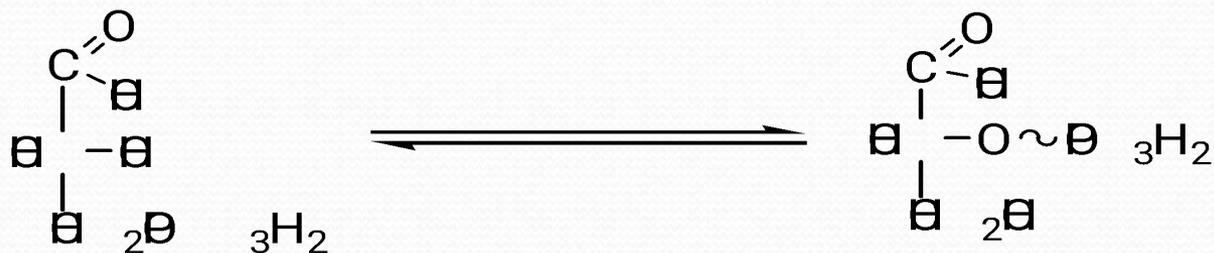


- Это соединение представляет собой высокоэнергетическое соединение.

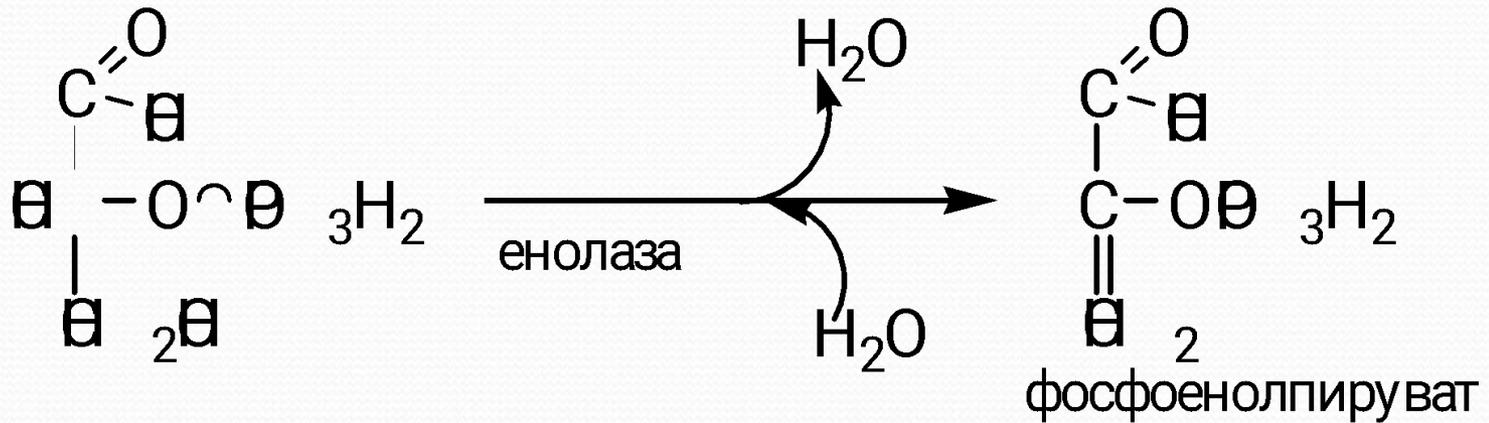
- **7 реакция** катализируется **фосфоглицераткиназой**



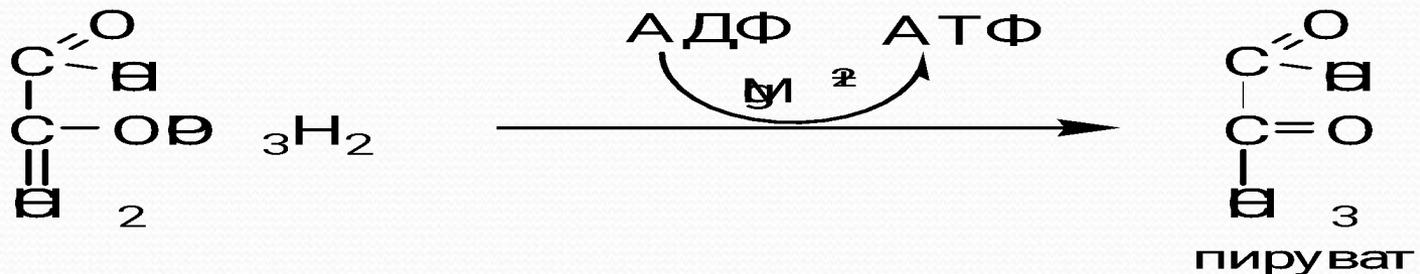
- **8 реакция** сопровождается внутримолекулярным переносом оставшейся фосфатной группы, и 3-фосфоглицериновая кислота превращается в 2-фосфоглицериновую кислоту. Реакция легко обратима, протекает в присутствии ионов Mg^{2+} . Кофактором фермента является также 2,3-бисфосфоглицериновая кислота, аналогично тому, как в фосфоглюкомутазной реакции роль кофактора выполнялась глюко-1,6-бисфосфатом



- **9 реакция** катализируется ферментом **енолазой**, при этом 2-фосфоглицериновая кислота переходит в фосфоенолпировиноградную кислоту (фосфоенолпируват), а фосфатная связь в положении 2 становится высокоэнергичной

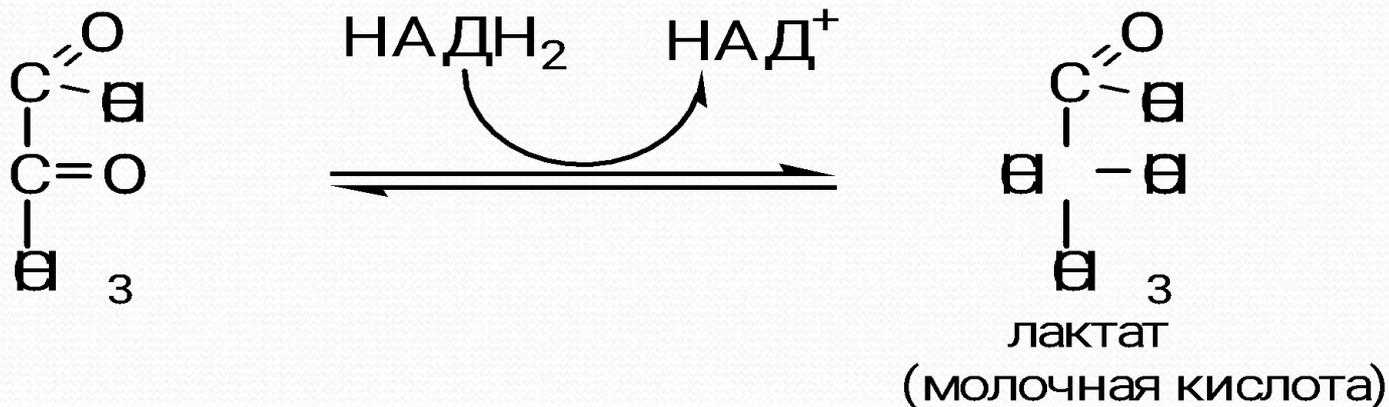


- Активируется двухвалентными катионами Mg^{2+} или Mn^{2+} и ингибируется фторидом.
- **10 реакция** характеризуется разрывом высокоэнергичной связи и переносом фосфатного остатка от фосфопирувата на АДФ (субстративное фосфорилирование). Катализируется **пируваткиназой**



- Для действия пируваткиназы необходимы ионы Mg^{2+} , а также одновалентные катионы металлов (K или др.). Внутри клетки реакция является практически необратимой.

- **11 реакция** – восстановление пировиноградной кислоты и образование молочной кислоты. Катализатор **лактатдегидрогеназа** и кофермент НАДН₂.

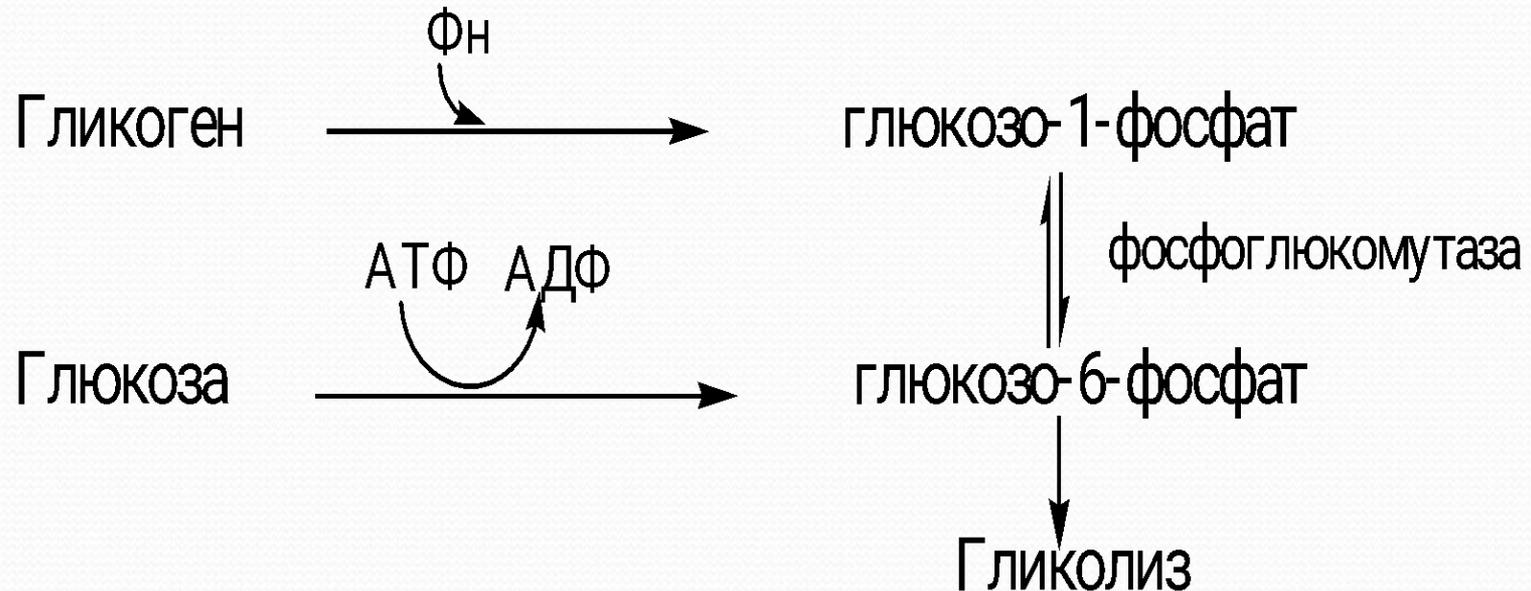


- Известно, что изменение свободной энергии при расщеплении глюкозы до двух молекул молочной кислоты составляет около 210 кДж/моль, из них 126 кДж рассеивается в виде тепла, а 84 кДж накапливается в форме богатых энергией фосфатных связей АТФ.

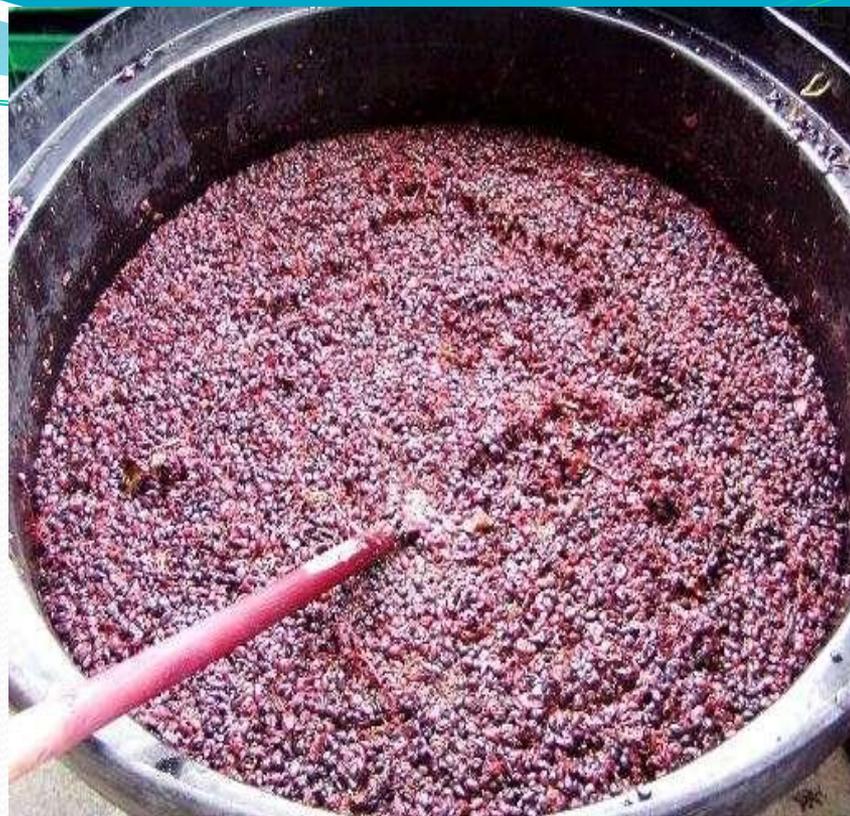
- Таким образом, КПД анаэробного гликолиза близок к 0,4 (84:210).

● Гликогенолиз

- Процесс анаэробного распада гликогена получил название гликогенолиза. Вовлечение D-глюкозных единиц гликогена в процесс гликолиза происходит при участии двух ферментов – **фосфоорилазы а** и **фосфоглюкомутаза**.
- Образовавшийся в результате реакции глюкозо-6-фосфат может включаться в процесс гликолиза.
- После образования глюкозо-6-фосфата дальнейшие пути гликолиза и гликогенолиза полностью совпадают

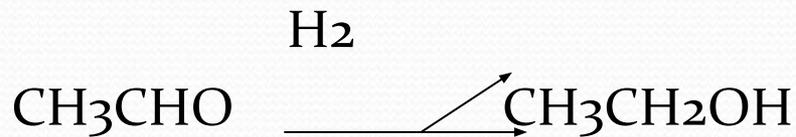


Спиртовое брожение

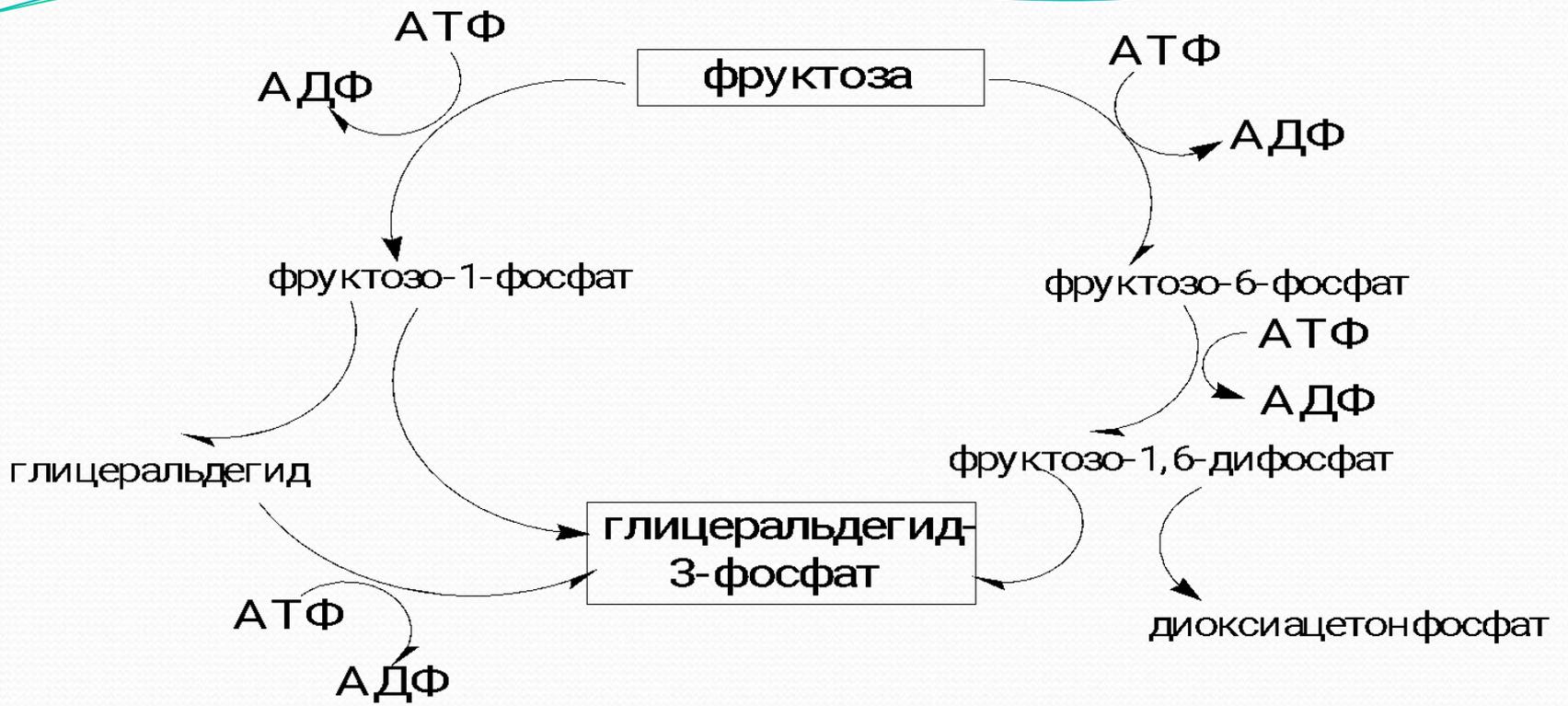


- Спиртовое брожение осуществляется так называемыми дрожжеподобными организмами, а также некоторыми плесневыми грибами
- $C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2C_2H_5OH + 2CO_2$
- Механизм реакции очень схож с гликолизом. Расхождение начинается лишь после этапа образования пирувата. При спиртовом брожении этот конечный этап заменен двумя другими ферментативными реакциями – *пируватдекарбоксилазной и алкогольдегидрогеназой*.
- В дрожжевых клетках пируват вначале подвергается декарбоксилированию, в результате чего образуется ацетальдегид. Данная реакция катализируется ферментом **пируватдекарбоксилазой**, который требует наличия ионов магния (2+) и кофермента тиаминпирофосфата (ТПФ)
- $$CH_3COOH \xrightarrow{CO_2} CH_3CHO$$
- Затем образовавшийся ацетальдегид присоединяет к себе водород, отщепленный от НАДН₂,

- восстанавливаясь при этом в этанол, реакция катализируется ферментом **алкогольдегидрогеназой**



- Таким образом, конечными продуктами спиртового брожения являются этанол и диоксид углерода, а не молочная кислота, как при гликолизе.
- Процесс молочнокислого брожения имеет большое сходство со спиртовым брожением, только пируват при этом восстанавливается.
- Кроме этого, существуют и другие виды брожения, в результате которых образуются: пропионовая, масляная, янтарная кислоты или другие соединения.
- Включение других углеводов в процесс брожения
- Брожение **фруктозы** в конечном итоге приводит к глицеральдегид-3-фосфату и далее идет по пути гликолиза

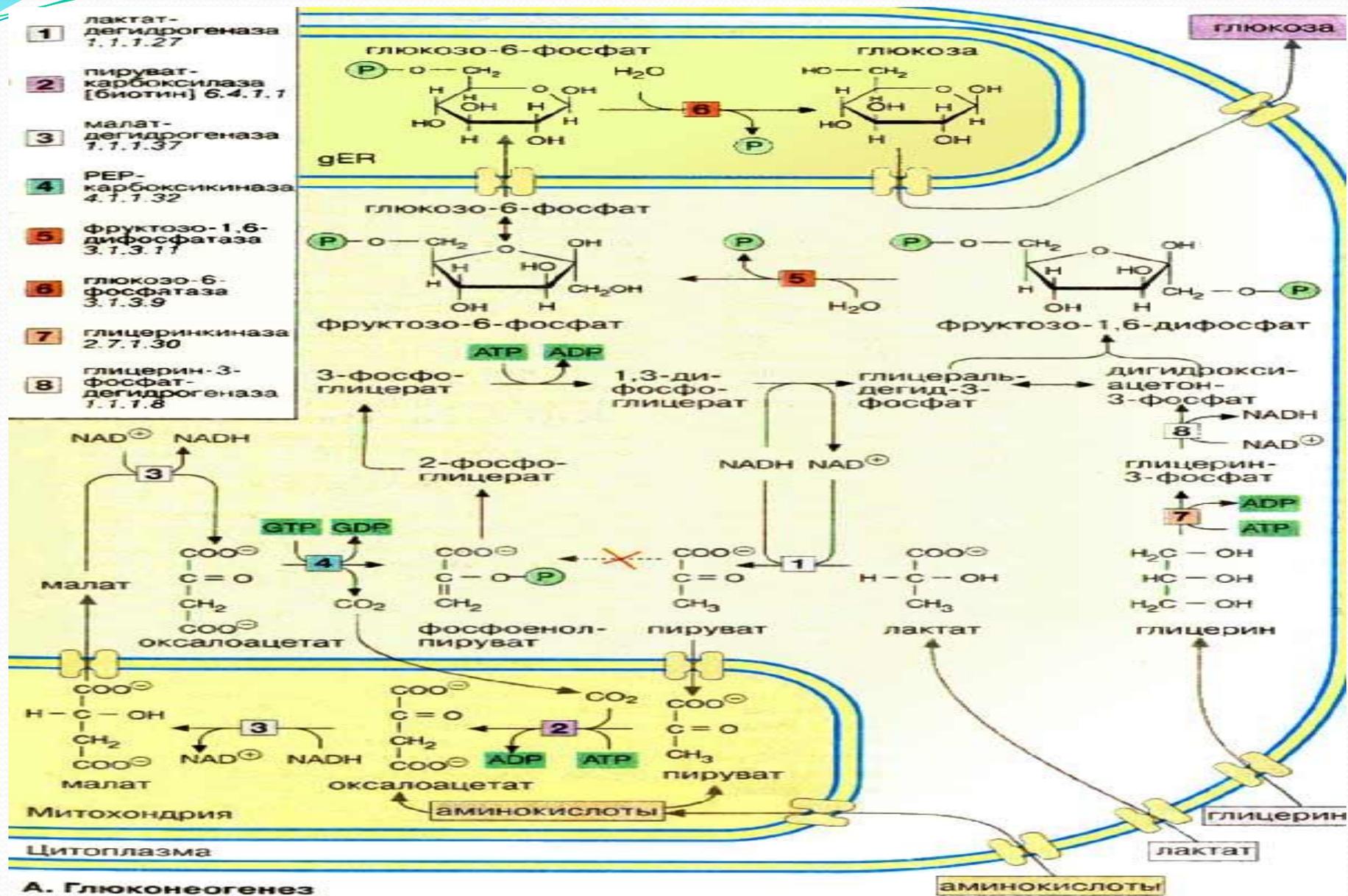


● Галактоза. Основной источник – лактоза пищи. Ее брожение



Глюконеогенез

- 1** лактат-дегидрогеназа 1.1.1.27
- 2** пируват-карбоксилаза [биотин] 6.4.1.1
- 3** малат-дегидрогеназа 1.1.1.37
- 4** PEP-карбоксикиназа 4.1.1.32
- 5** фруктозо-1,6-дифосфатаза 3.1.3.11
- 6** глюкозо-6-фосфатаза 3.1.3.9
- 7** глицеринкиназа 2.7.1.30
- 8** глицерин-3-фосфат-дегидрогеназа 1.1.1.8



А. Глюконеогенез

- **Глюконеогенез** – синтез глюкозы из неуглеводных продуктов. Такими продуктами, или метаболитами, являются в первую очередь молочная и пировиноградная кислоты, так называемые гликогенные аминокислоты, глицерол и ряд других соединений. Процесс идет в печени и почках.
- Большинство стадий глюконеогенеза представляет собой обращение реакций гликолиза. Только три реакции гликолиза (гексокиназная, фосфофруктокиназная и пируваткиназная) необратимы, поэтому в процессе глюконеогенеза на трех этапах используются другие ферменты.
- Образование фосфоенолпирувата из пирувата

Цитоплазма

Митохондрия

Пируват

пируват

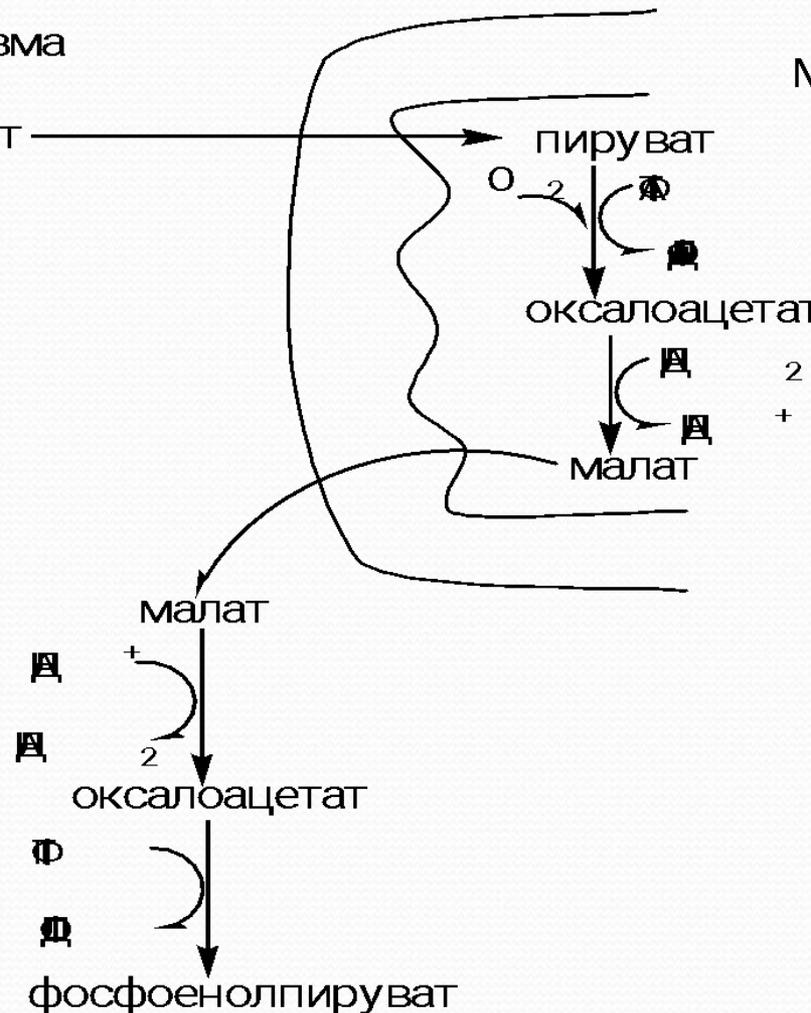
оксалоацетат

малат

малат

оксалоацетат

фосфоенолпируват

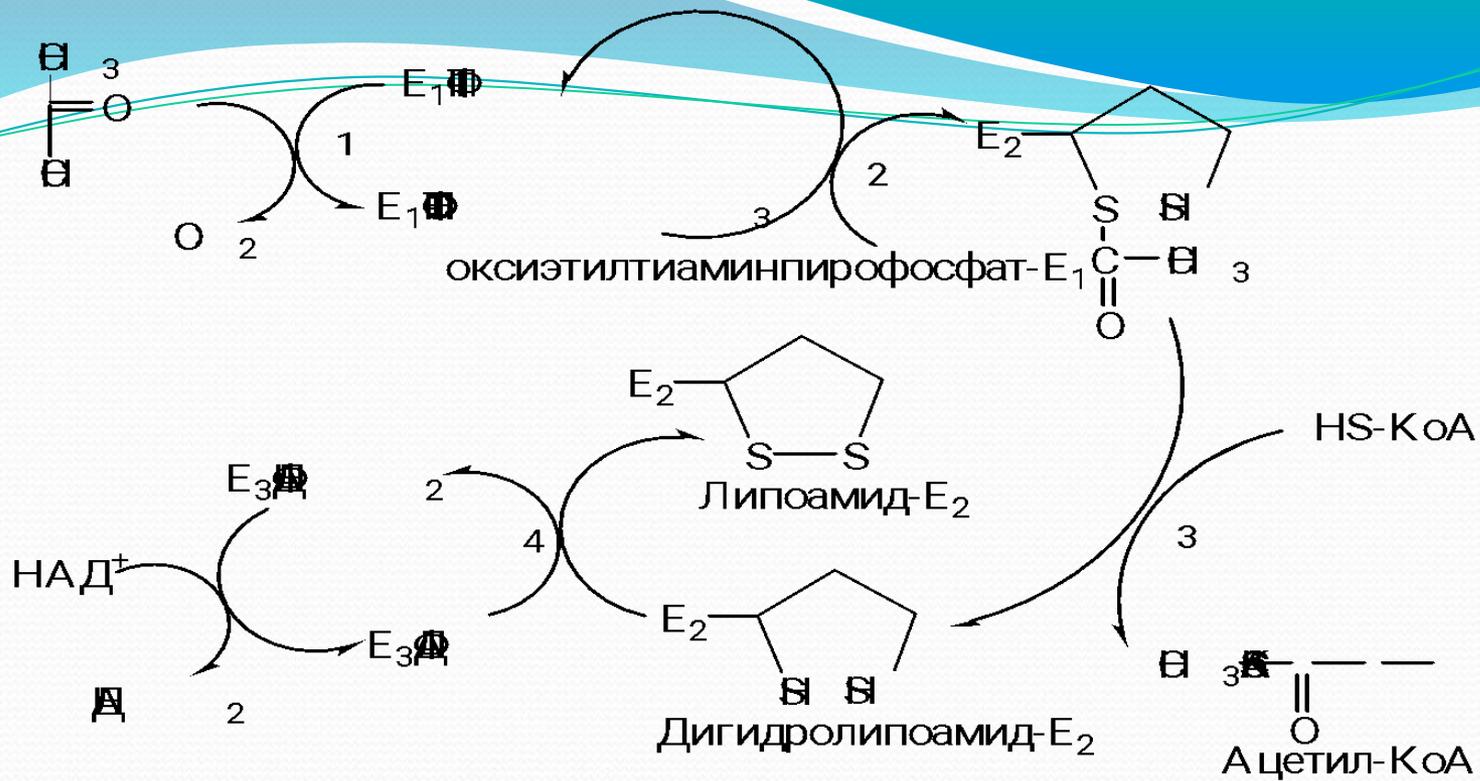


- Между гликолизом, интенсивно протекающим в мышечной ткани при ее активной деятельности, и глюконеогенезом, особенно характерным для печеночной ткани, существует тесная взаимосвязь.
- При максимальной активности мышц в результате усиления гликолиза образуется избыток молочной кислоты, диффундирующей в кровь, и в печени значительная ее часть превращается в глюкозу (глюконеогенез). Образовавшаяся в печени глюкоза затем может быть использована как энергетический субстрат, необходимый для деятельности мышечной ткани.

● Окислительное декарбоксилирование пирувиноградной кислоты

- Окисление пирувата до ацетил-КоА (коэнзим-А) происходит при участии ряда ферментов и коферментов, объединенных структурно в мультиферментную систему, получившую название **пируватдегидрогеназный комплекс**
- На первой стадии этого процесса пируват теряет свою карбоксильную группу в результате взаимодействия с тиаминопирофосфатом (ТПФ) в составе активного центра фермента **пируватдегидрогеназы** (E₁). На второй стадии оксиэтильная группа комплекса E₁-ТПФ-СНОНСН₃ окисляется с образованием ацетильной группы, которая одновременно переносится на амид липоевой кислоты (кофермент), связанный с ферментом **дегидролипоацетилтрансферазой** (E₂). Этот фермент катализирует третью стадию: перенос ацетильной группы на коэнзим-А (HS-КоА) с образованием конечного продукта ацетил-КоА, который является высокоэнергетическим (макроэргическим) соединением.

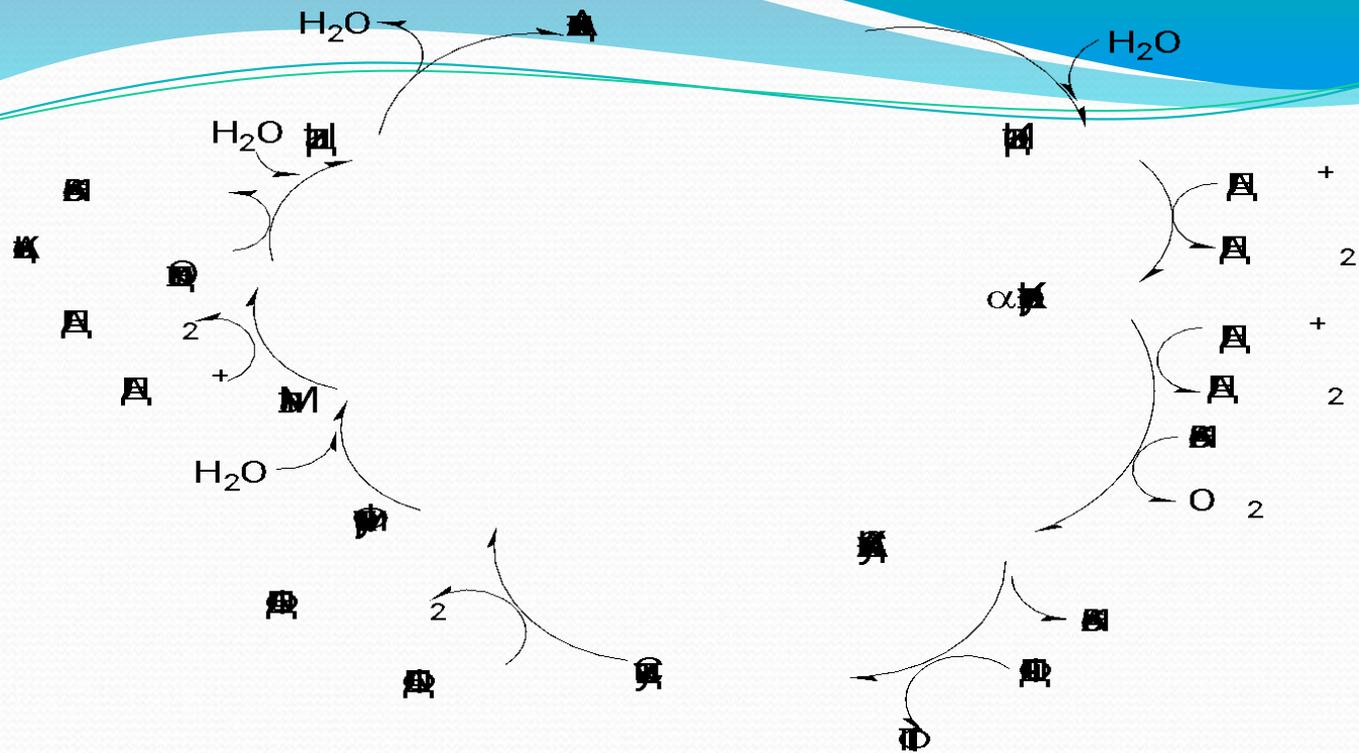
- На четвертой стадии регенерируется окисленная форма липоамида из восстановленного комплекса дигидролипоамида-Е1. При участии фермента **дигидролипоилдегидрогеназы (Е3)** осуществляется перенос атомов водорода от восстановленных сульфгидридных групп дигидролипоамида на ФАД, который выполняет роль простетической группы данного фермента и прочно с ним связан. На пятой стадии восстановленный ФАДН₂ **дигидролиподегидрогеназой** передает водород на кофермент НАД с образованием НАДН₂.
- Суммарно реакцию, катализируемую **пируватдегидрогеназным** комплексом, можно представить следующим образом
- Пируват + НАД⁺ + HS-КоА ацетил-КоА + НАДН₂ + СО₂
- Реакция сопровождается значительным уменьшением стандартной свободной энергии и практически необратима



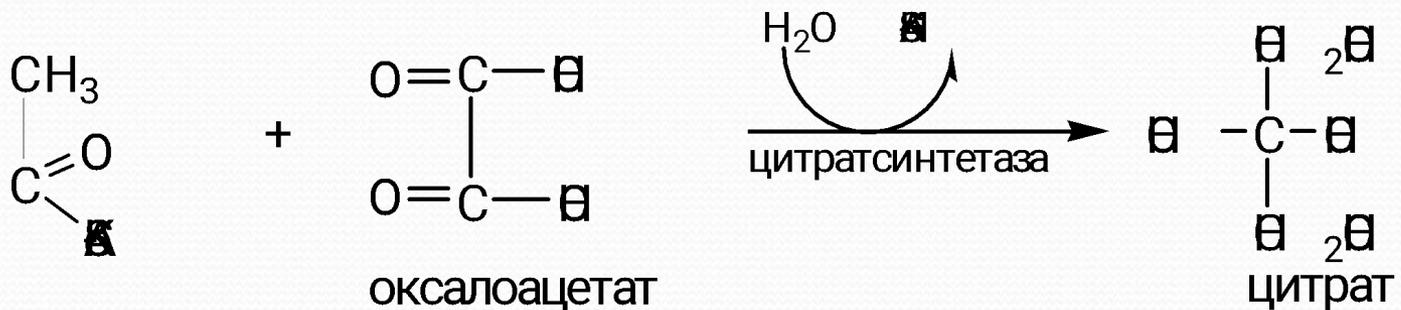
- Образовавшийся в процессе окислительного декарбоксилирования ацетил-КоА подвергается дальнейшему окислению с образованием в конечном итоге CO_2 и H_2O : полное окисление ацетил-КоА происходит в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Этот процесс, так же как и окислительное декарбоксилирование пирувата, происходит в митохондриях клеток.

Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

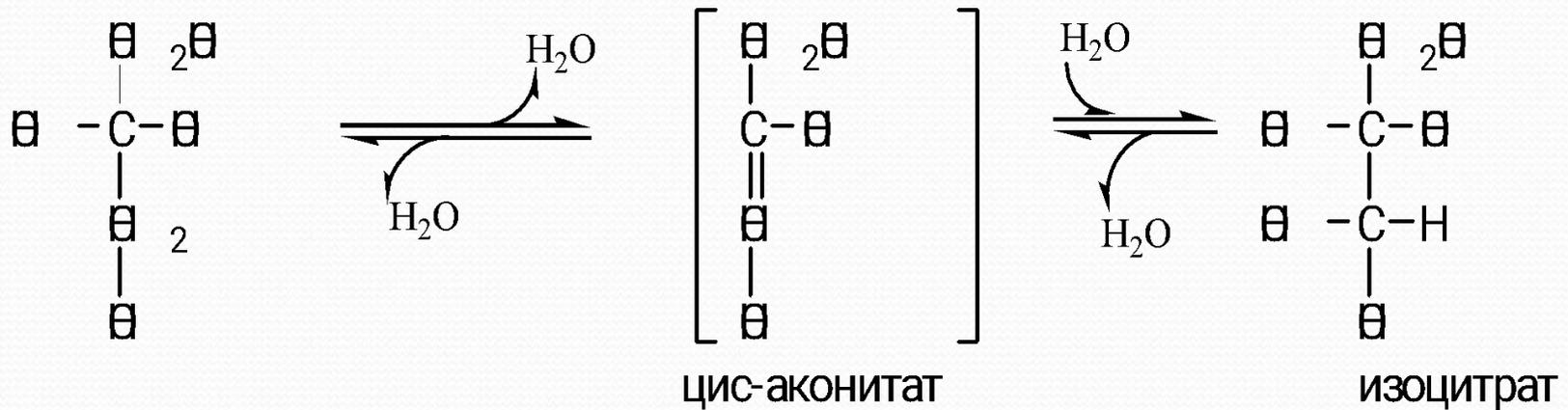
- **Цикл Кребса** – общий конечный путь окисления ацетильных групп (в виде ацетил-КоА), в которые превращается в процессе катаболизма большая часть органических молекул, играющих роль "клеточного топлива" – углеводов, жирных кислот и аминокислот.
- Итак, образовавшийся в результате окислительного декарбоксилирования пирувата в митохондриях, ацетил-КоА вступает в цикл Кребса. Данный цикл происходит в матриксе митохондрий и состоит из восьми последовательных реакций.
- Начинается цикл с конденсации ацетил-КоА с оксалоацетатом и образования лимонной кислоты (цитрата). Затем лимонная кислота путем ряда дегидрирований и двух декарбоксилирований теряет два углеродных атома и снова в цикле Кребса превращается в оксалоацетат, т.е. в результате полного оборота цикла одна молекула ацетил-КоА сгорает до диоксида углерода и воды, а молекула оксалоацетата регенерируется



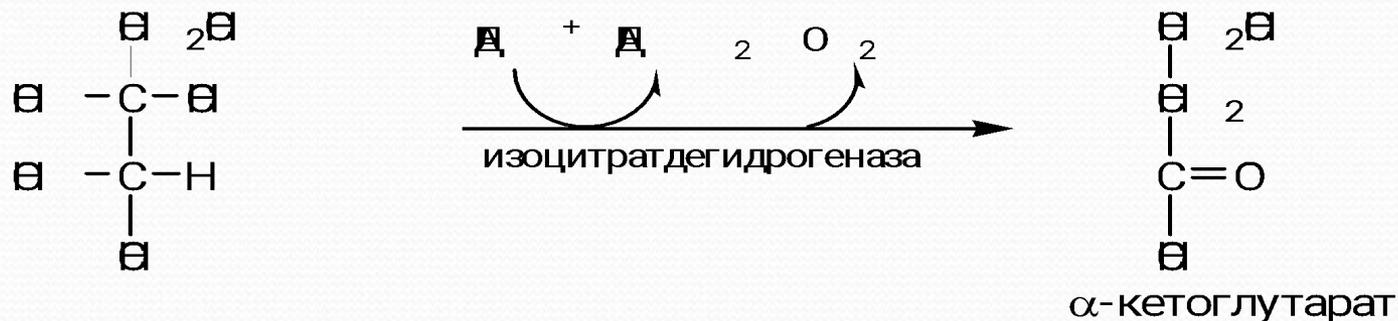
- **Первая реакция** катализируется ферментом **нитратсинтетазой**. При этом ацетильная группа ацетил-КоА конденсируется с оксалоацетатом, в результате чего образуется лимонная кислота



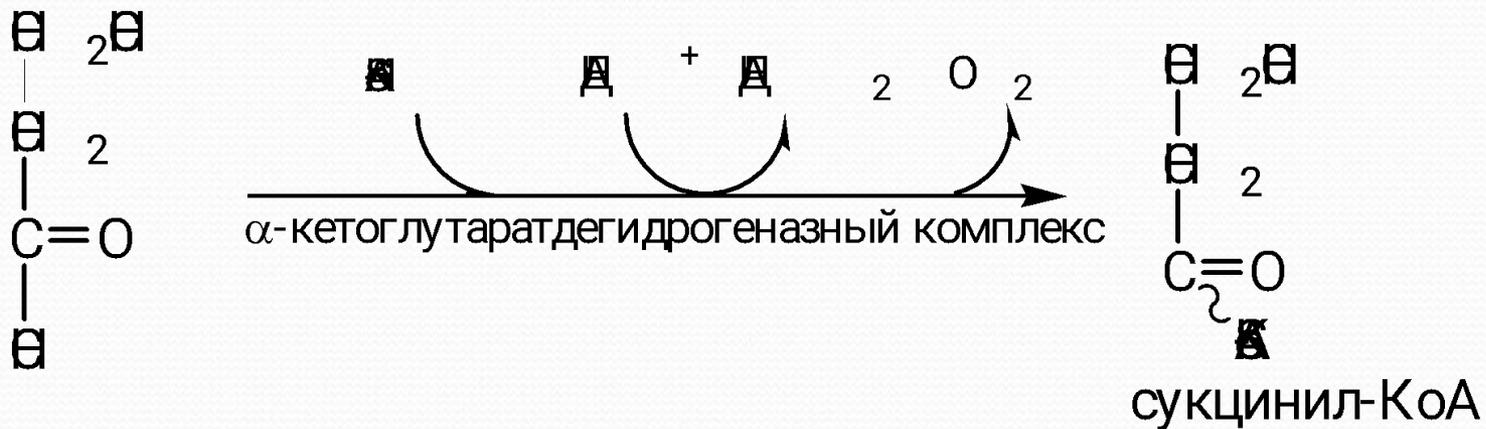
- В результате **второй реакции** образовавшаяся лимонная кислота подвергается дегидратированию с образованием **цис-аконитовой кислоты**, которая, присоединяя молекулу воды, переходит в **изолимонную кислоту (изоцитрат)**. Катализируют эти обратимые реакции гидратации-дегидратации фермент **аконитатгидратаза (аконитаза)**



- Третья реакция**, по-видимому, лимитирует скорость цикла Кребса; изолимонная кислота дегидрируется в присутствии НАД-зависимой **изоцитратдегидрогеназы**



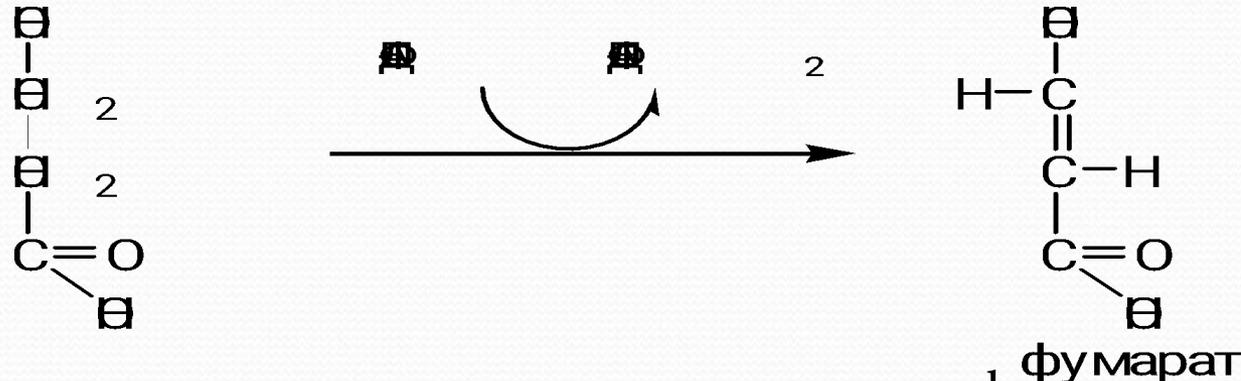
- В ходе изоцитратдегидрогеназной реакции изолимонная кислота одновременно декарбоксилируется. Кроме того, фермент для проявления своей активности нуждается в ионах Mg^{2+} или Mn^{2+} .
- Во время **четвертой реакции** происходит окислительное декарбоксилирование α -кетоглутаровой кислоты с образованием высокоэнергетического соединения – сукцинил-КоА



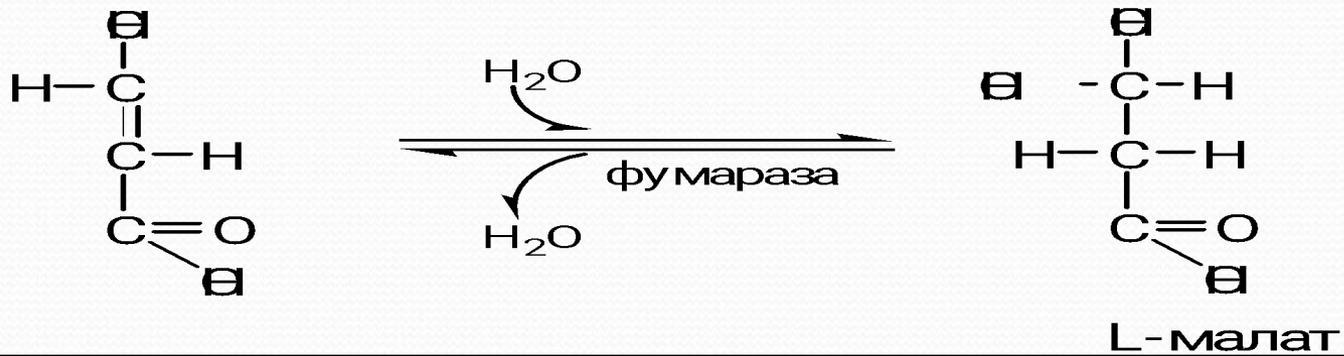
- **Пятая реакция** катализируется ферментом **сукцинил-КоА-синтетазой**. В ходе этой реакции сукцинил-КоА при участии ГДФ и неорганического фосфата превращается в янтарную кислоту (сукцинат). Одновременно происходит образование высокоэнергетической фосфатной связи ГТФ за счет высокоэнергетической тиоэфирной связи сукцинил-КоА



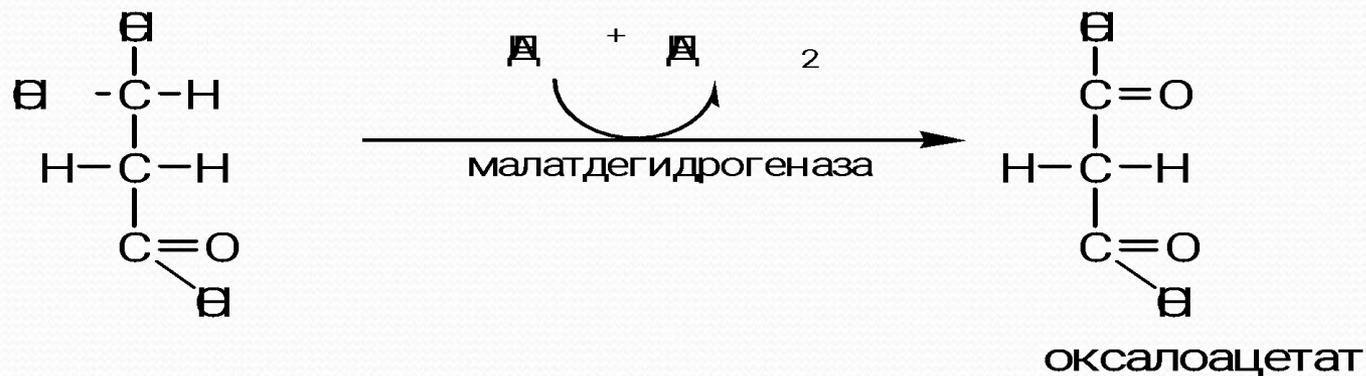
- **Шестая реакция** – сукцинат дегидрируется в фумаровую кислоту.



- **Седьмая реакция** осуществляется под влиянием фермента **фумаратгидратазы (фумаразы)**. Продуктом реакции является яблочная кислота (малат)



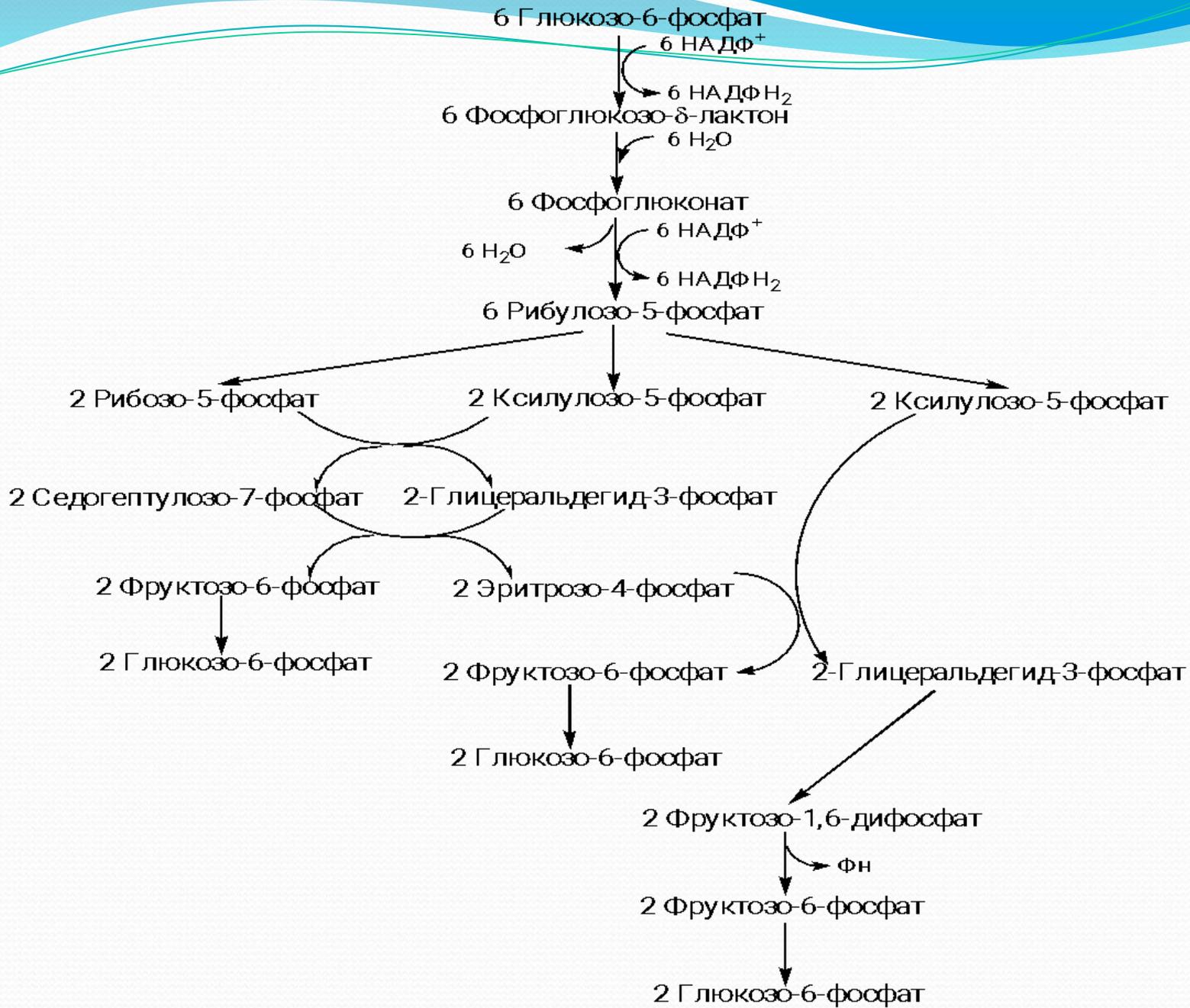
- В ходе **восьмой реакции** цикла трикарбоновых кислот под влиянием митохондриальной НАД-зависимой **малатдегидрогеназы** происходит окисление L-малата в оксалоацетат

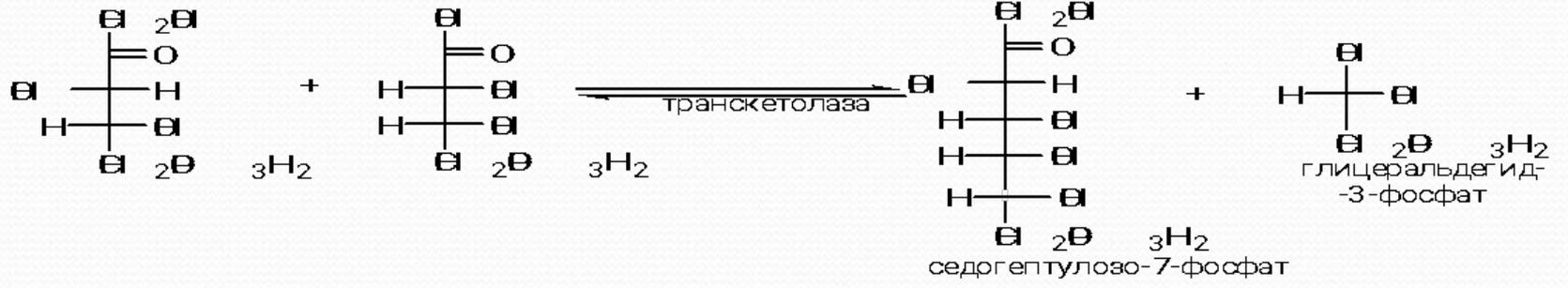
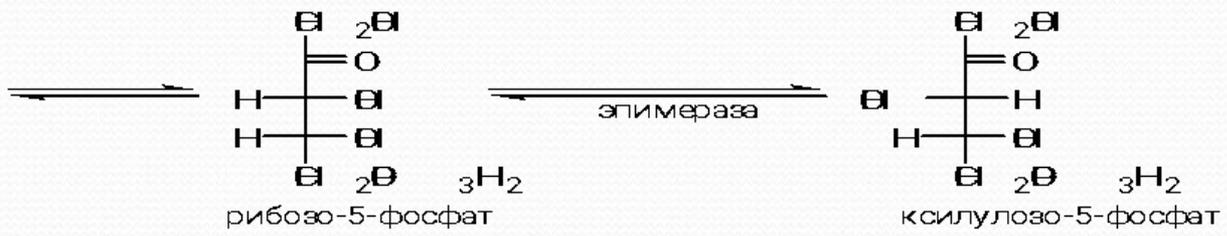
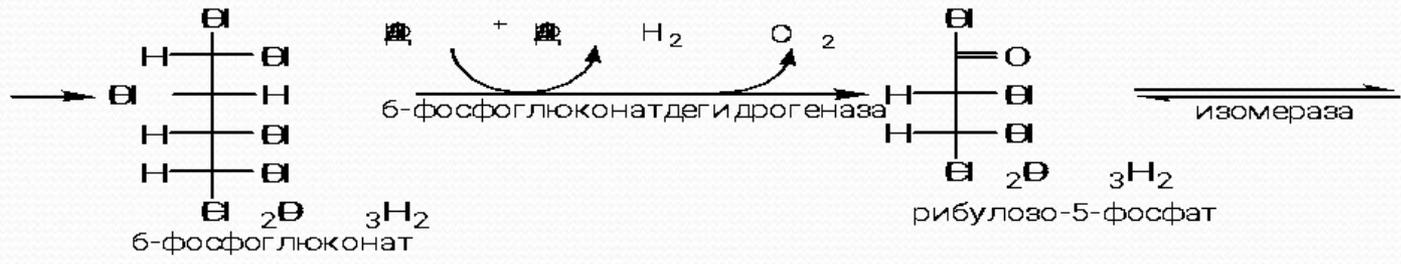
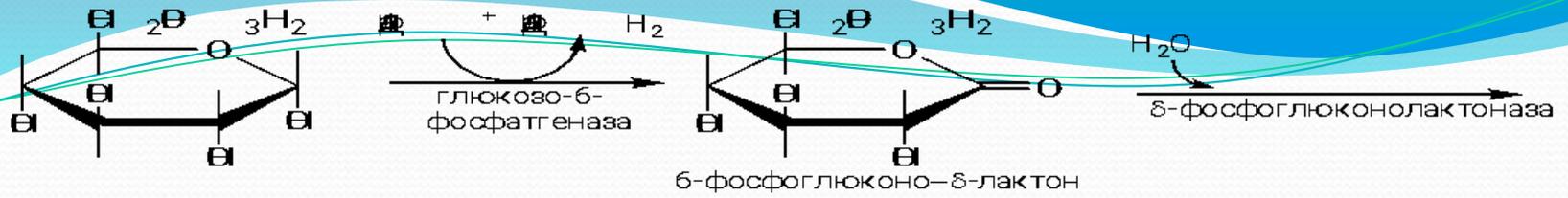


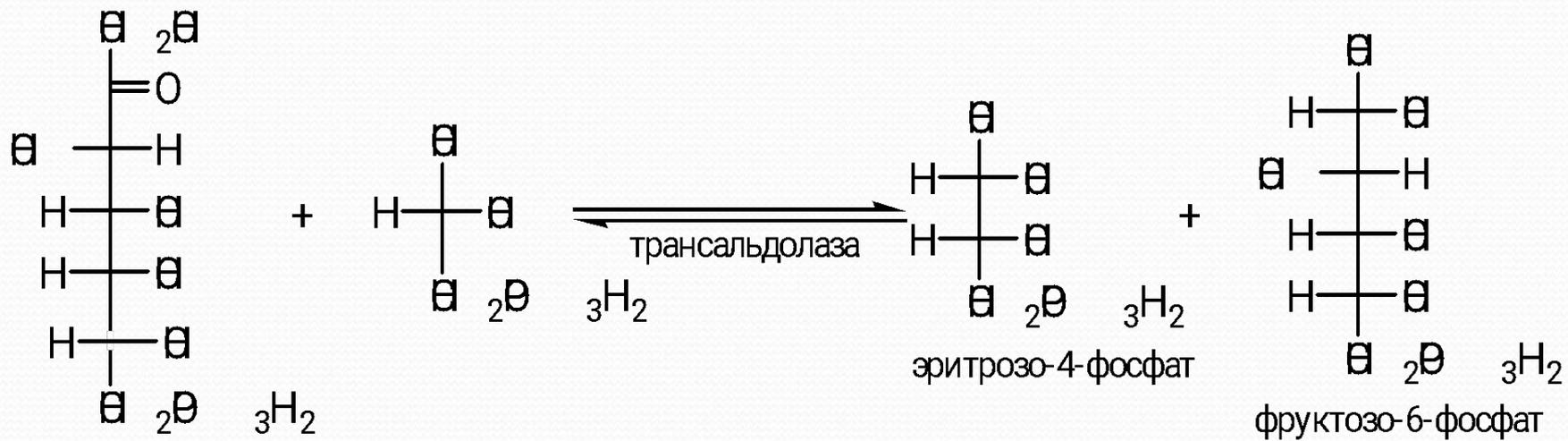
- Как видно, за один оборот цикла, состоящего из восьми ферментативных реакций, происходит полное окисление ("сгорание") одной молекулы ацетил-КоА. Для непрерывной работы цикла необходимо постоянное поступление в систему ацетил-КоА, а коферменты (НАД⁺ и НАДН₂), перешедшие в восстановленное состояние, должны снова и снова окисляться.

● Пентозофосфатный путь окисления углеводов

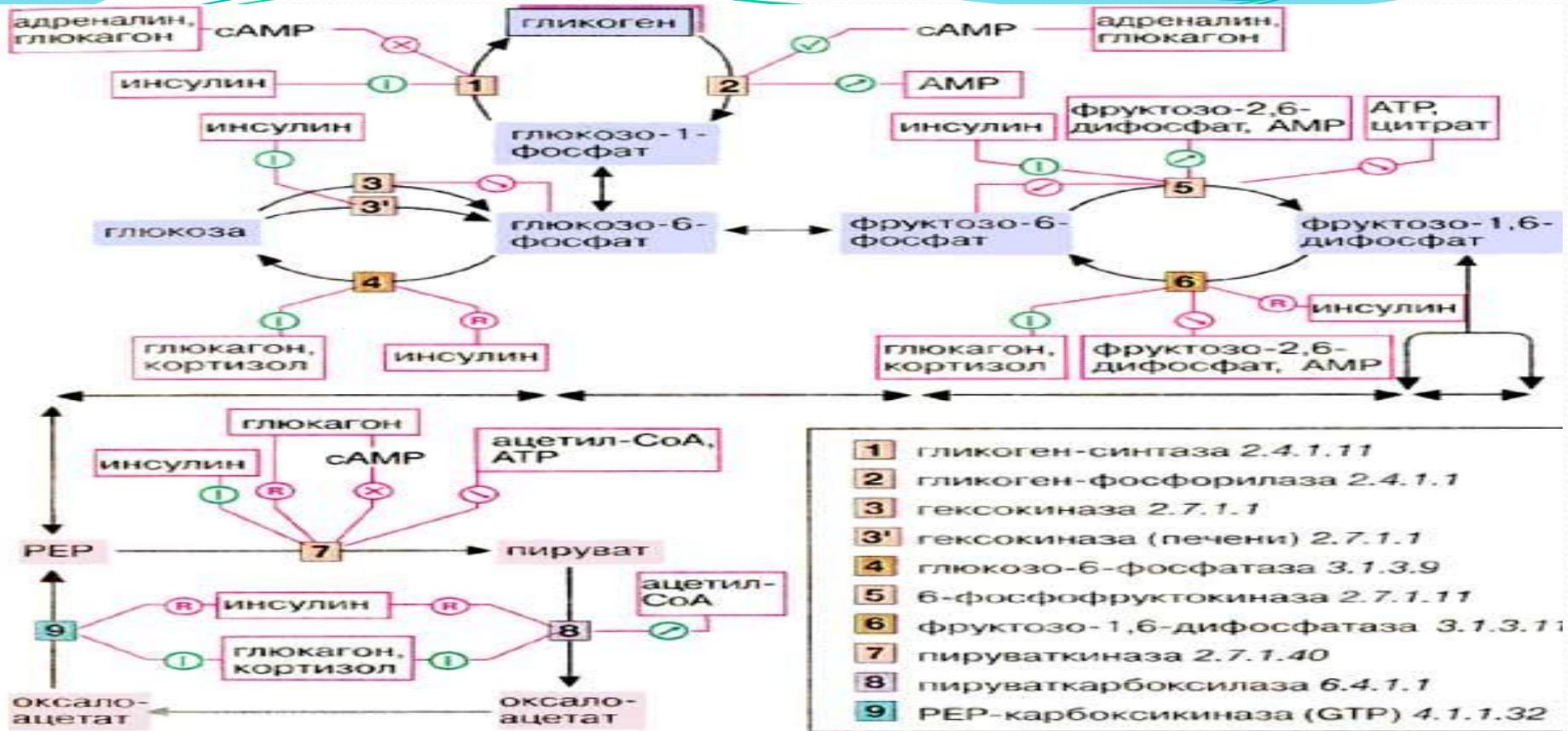
- Расхождение путей окисления углеводов – классического (цикл Кребса) и пентозофосфатного – начинается со стадии образования гексозомонофосфата. Если глюкозо-6-фосфат изомеризуется во фруктозо-6-фосфат, который фосфорилируется второй раз и превращается во фруктозе-1,6-бифосфат, то в этом случае дальнейший расход углеводов происходит по обычному гликолитическому пути с образованием пировиноградной кислоты, которая, окисляясь до ацетил-КоА, затем "сгорает" в цикле Кребса.
- Если же второго фосфорилирования гексозо-6-фосфата не происходит, то фосфорилированная глюкоза может подвергаться прямому окислению до фосфопентоз.



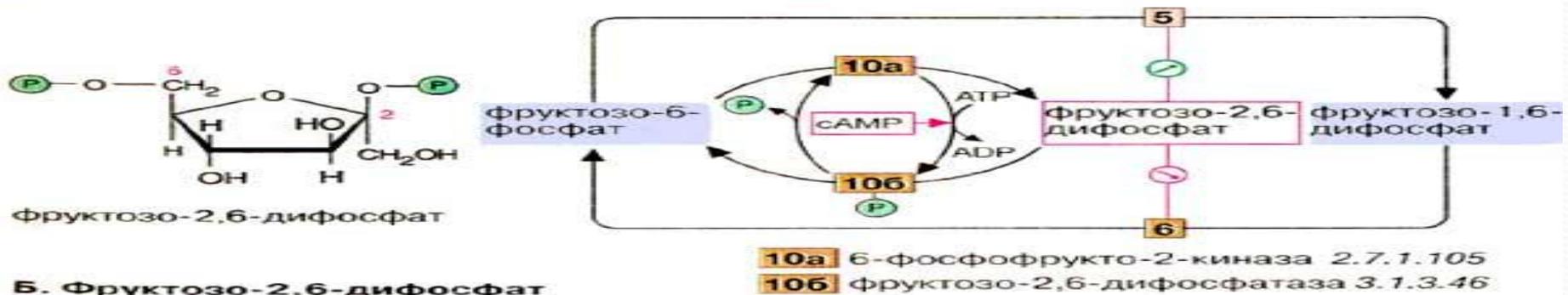




Регуляция углеводного обмена



А. Регуляция углеводного обмена



Б. Фруктозо-2,6-дифосфат

● Регуляция углеводного обмена

- Факторы, влияющие на активность ферментов, участвующих в реакциях углеводного обмена: концентрация субстратов, содержание продуктов (метаболитов) отдельных реакций, кислородный режим, температура, проницаемость биологических мембран, концентрация коферментов, необходимых для отдельных реакций, и т.д.
- У человека и животных на всех стадиях синтеза и распада углеводов регуляция углеводного обмена осуществляется при участии ЦНС и гормонов. В регуляции углеводного обмена особая роль принадлежит высшему отделу ЦНС – коре головного мозга. Наряду с ЦНС, важное влияние на содержание глюкозы в крови оказывают гормональные факторы, т.е. регуляция уровня глюкозы в крови осуществляется ЦНС через ряд эндокринных желез.
- Нарушения углеводного обмена

- При некоторых состояниях можно наблюдать повышение содержания глюкозы в крови – **гипергликемия**, а также понижение концентрации глюкозы – **гипогликемия**. Гипергликемия является довольно частым симптомом при различных заболеваниях, прежде всего, связанных с поражением эндокринной системы.
- **Сахарный диабет**. В регуляции гликолиза и глюконеогенеза большую роль играет инсулин. При недостаточности инсулина возникает заболевание, которое носит название сахарного диабета (гипергликемия).
- При этом мышечная ткань утрачивает способность утилизировать глюкозу крови.

- В печени при общем снижении интенсивности биосинтетических процессов (биосинтеза белков, синтеза жирных кислот из продуктов распада глюкозы) наблюдается усиленный синтез ферментов глюконеогенеза. При введении инсулина больным диабетом происходит коррекция метаболических сдвигов, нормализуется проницаемость мембран мышечных клеток для глюкозы, восстанавливается соотношение между гликолизом и И глюконеогенезом. Инсулин также индуцирует синтез гликогенсинтетазы.
- Гипергликемия возникает при заболеваниях поджелудочной железы, расстройствах других эндокринных желез, возникает иногда при беременности, при органических поражениях ЦНС, расстройствах мозгового кровообращения или сопровождает заболевания печени.
- В норме коэффициент сахарной нагрузки составляет около 50 %.

$$\frac{B - A}{A} = 100 \%$$

- А — уровень глюкозы в крови натощак;
- В — максимальное содержание глюкозы в крови после нагрузки глюкозой.
- **Гипогликемия** нередко связана с понижением функций тех эндокринных желез, повышение функций которых приводит к гипергликемии. Гипогликемия может быть вызвана голоданием, продолжительной физической работой, приемом β -ганглиоблокаторов. Низкий уровень глюкозы в крови иногда отмечается при беременности, лактации.
- **Глюкозурия.** Обычно присутствие глюкозы в моче (глюкозурия) является результатом нарушения углеводного обмена на почве патологических изменений в поджелудочной железе (сахарный диабет, острый панкреатит и т.д.).
- Отравление морфином, стрихнином, хлороформом, фосфором также обычно сопровождается глюкозурией.

- **Изменение углеводного обмена при гипоксических состояниях.** Отставание скорости окисления пирувата от интенсивности гликолиза наблюдается чаще всего при гипоксических состояниях, обусловленных различными нарушениями кровообращения или дыхания, высотной болезнью, анемией, повышением активности системы тканевых окислительных ферментов при некоторых инфекциях и интоксикациях, гипо- и авитаминозах, а также развивается в результате относительной гипоксии при чрезмерной мышечной работе.
- **Гликогенозы.** Ряд исследованных болезней связан с нарушением обмена гликогена. Эти болезни получили название гликогенозов. Они возникают в связи с дефицитом или полным отсутствием ферментов, катализирующих процессы распада или синтеза гликогена, и характеризуются избыточным его накоплением в различных органах и тканях (болезни Гирке, Помпе, Форбса, Кори, Андерсена, Мак-Ардла, Герса, Томсона, Тарди, Хага).
- **Гликогеноз I** (Гирке) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Патологические симптомы проявляются уже на первом году жизни ребенка: увеличена печень, нередко увеличены в размерах почки. Судорога, задержка роста, возможен ацидоз. В крови повышенное количество лактата и пирувата.