

**Расширенный материал для
студентов ЛФС по ЛЕКЦИЯМ
«УГЛЕВОДЫ»
«БИОЭНЕРГЕТИКА»**

**Кафедра биохимии и молекулярной
биологии с курсом КЛД СибГМУ**

Углеводы – многоатомные
альдегидоспирты или кетоспирты

Термин введён в 1876 г Шмидтом.

Другой термин – глициды.

Для большинства углеводов общая формула
 $(\text{CH}_2\text{O})_n$, $n > 3$ – **соединения углерода с водой**.
Эмпирическая формула глюкозы **$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 = (\text{CH}_2\text{O})_6$**

Углеводы – основа существования большинства организмов, т.к. все органические вещества берут начало от углеводов, образующихся в фотосинтезе.

В биосфере углеводов больше, чем других органических веществ.

Биологическая роль углеводов

- Энергетическая (распад→CO₂ H₂O АТФ)
- Пластическая (хондроитинсульфат)
- Резервная (гликоген)
- Защитная (мембраны, смазка суставов)
- Регуляторная (контакты)
- Гидроосмотическая (ГАГ)
- Кофакторная (гепарин, аскорбат)
- Специфическая (рецепторы)

Классификация углеводов

В зависимости от сложности строения делят на 3 класса:

- **моно**сахариды
- **олиго**сахариды
- **поли**сахариды

моносахарид



дисахарид

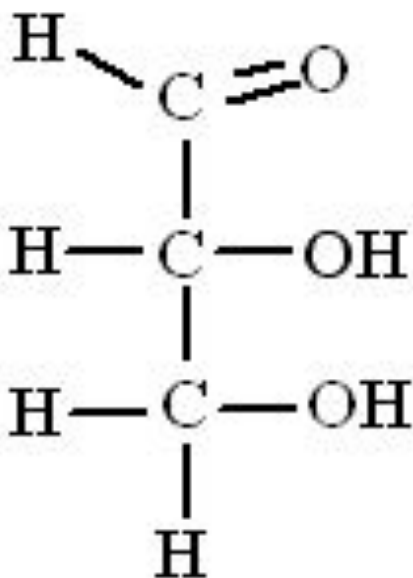


полисахарид

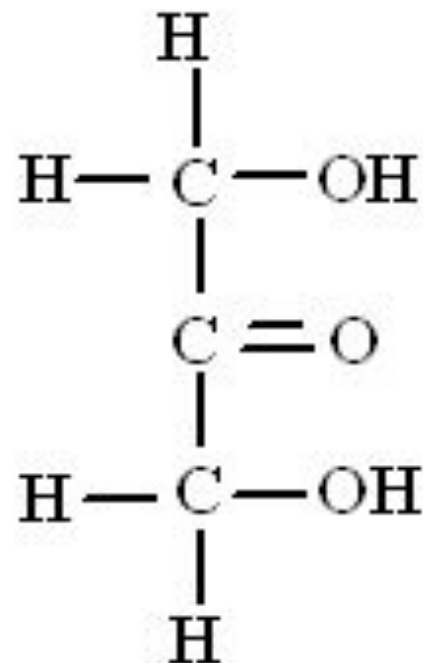
Моносахариды

- **МОНОСАХАРИД (МОНОЗА)** – минимальная структурная единица углеводов, при дроблении которой исчезают свойства сахаров
- **В зависимости от числа атомов углерода в молекуле** моносахариды делят на: **триозы** ($C_3H_6O_3$), **тетрозы** ($C_4H_8O_4$), **пентозы** ($C_5H_{10}O_5$), **гексозы** ($C_6H_{12}O_6$), **гептозы** ($C_7H_{14}O_7$).
- Других моносахаридов в природе нет, но могут быть синтезированы.

По строению функциональной группы делят на альдозы и кетозы



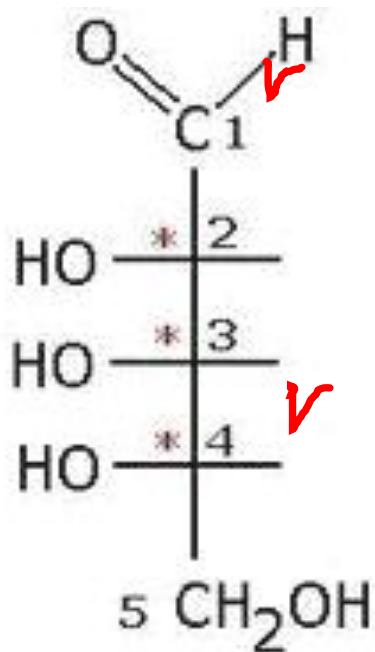
Глицериновый альдегид



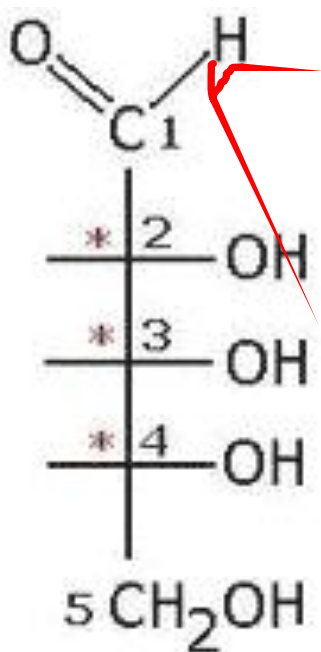
Диоксиацетон

Самый простой сахар - глицериновый альдегид

В проекционных формулах **Фишера** **сверху** – старшая функциональная группа (**начало нумерации цепи**).



L-рибоза



D-рибоза

(три асимметрических центра- $2^3 = 8$ теоретически возможных изомеров)

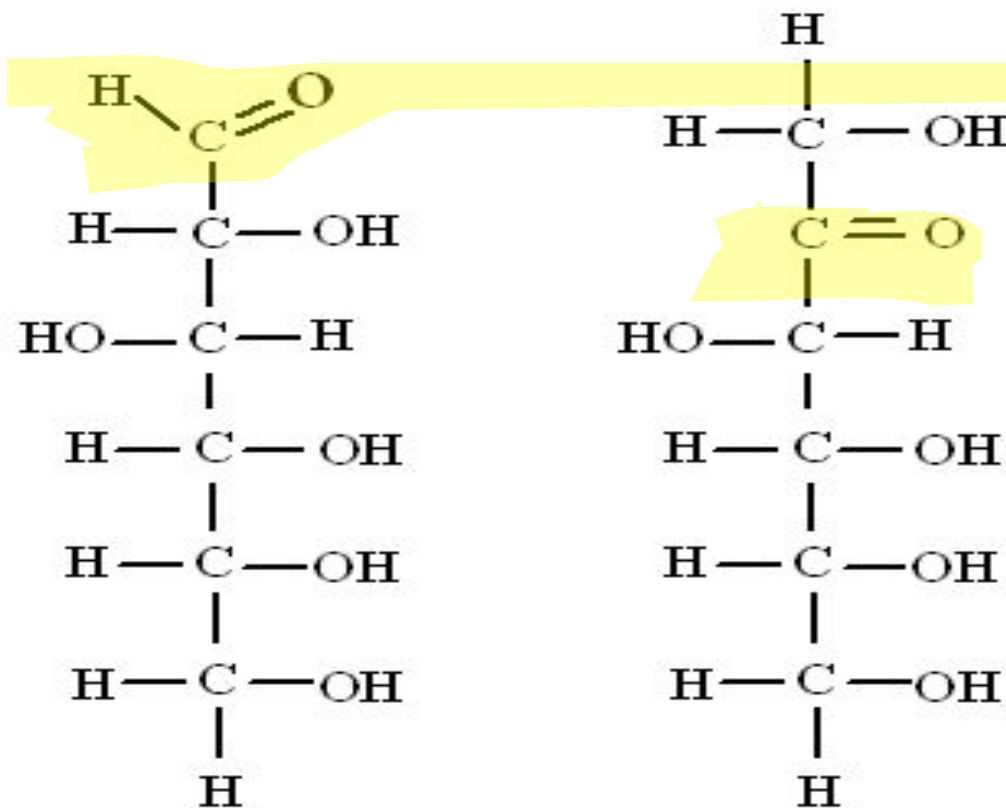
Моносахариды – стереоизомеры. D- и L-форма определяется ориентацией Н- и ОН-групп при атоме С, соседнем с концевым (нижним) углеродом, содержащим ОН-группу. Если она справа – D-ряд, если слева – L-ряд.

- Большинство моносахаридов у млекопитающих имеет D-конфигурацию. Именно к ней специфичны ферменты, ответственные за метаболизм моноз, поэтому организм человека может усваивать лишь D-форму моносахаров

Физиологически важные моносахара:

- 1) Триозы – **ФГА и ДОАФ** образуются в процессе распада глюкозы
- 2) Пентозы – **рибоза и дезоксирибоза** являются важными компонентами нуклеотидов, нуклеиновых кислот, коферментов
- 3) Гексозы – **глюкоза, галактоза, фруктоза и манноза**. Глюкоза и фруктоза – основные энергетические субстраты организма человека

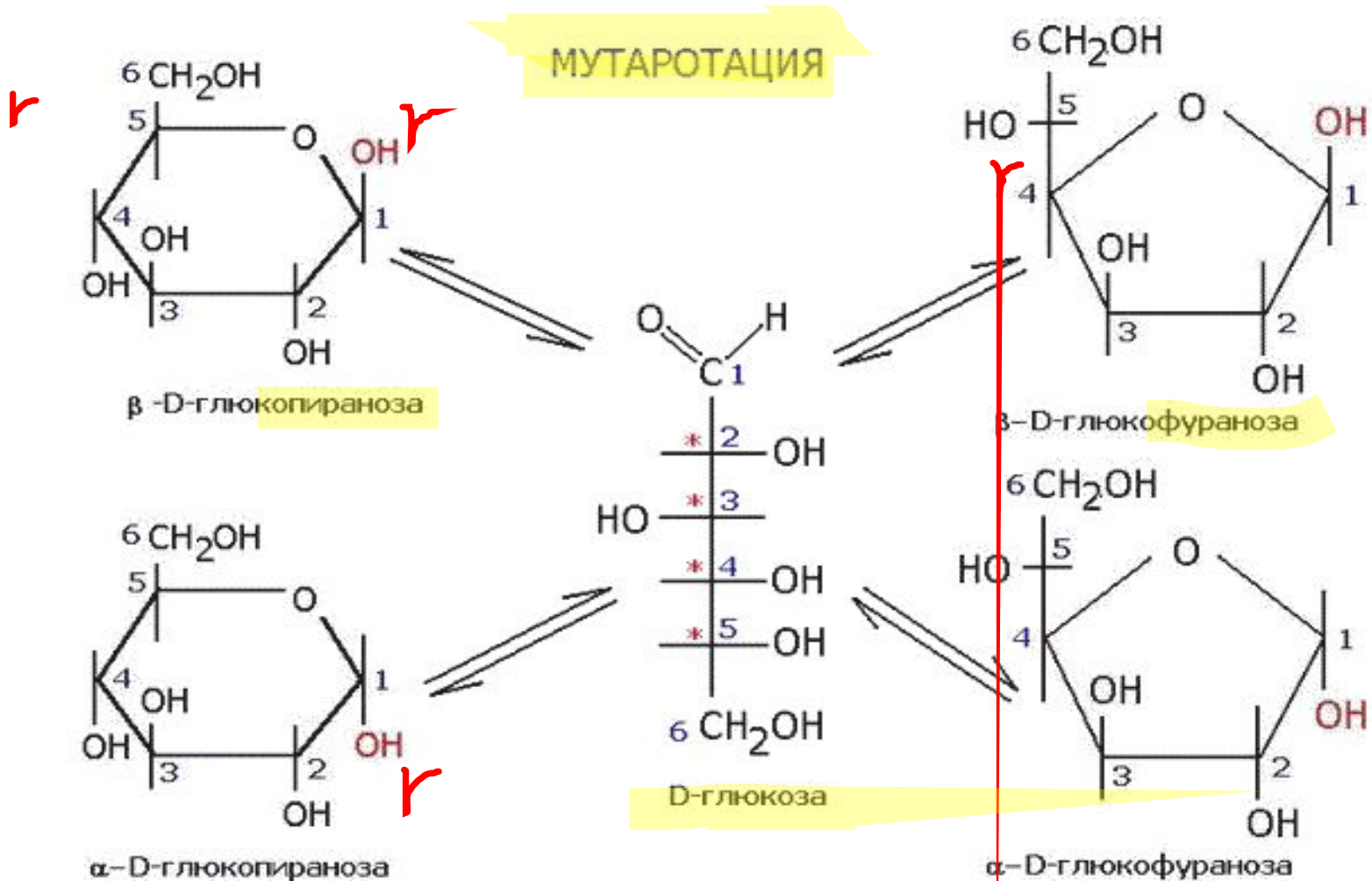
Молекулярный состав **глюкозы и фруктозы** одинаков ($C_6H_{12}O_6$), но структура функциональных групп разная (альдоза и кетоза)



Глюкоза

Фруктоза

Основная форма существования углеводов в растворах – циклическая (результат внутримолекулярной реакции)



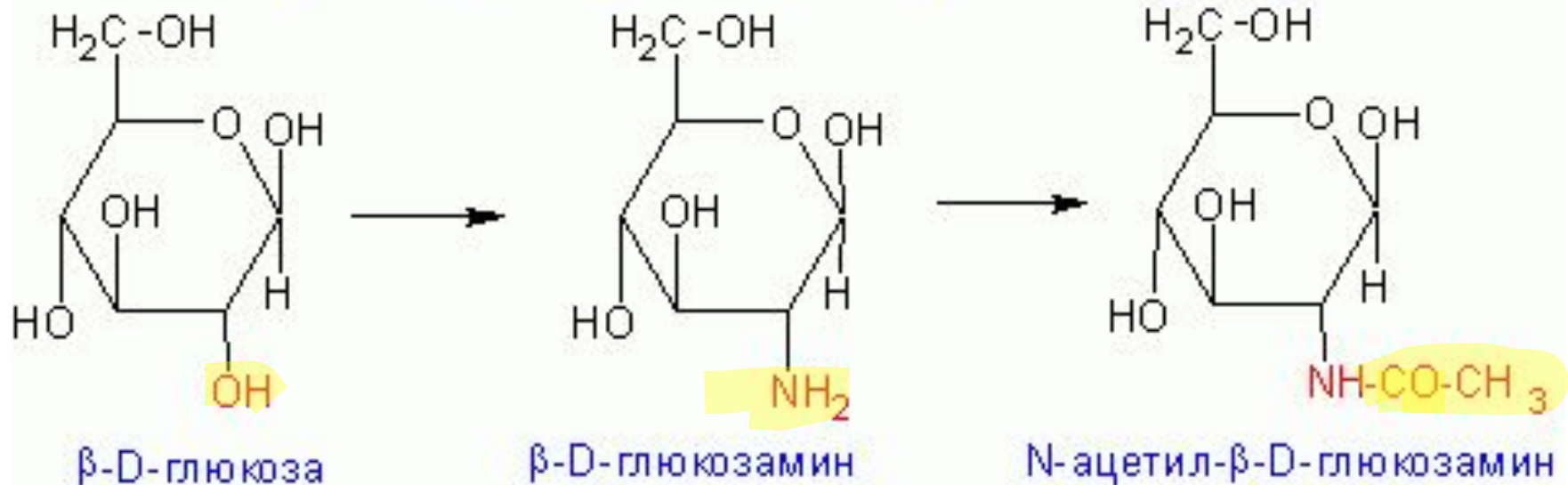
"мутаротация" – взаимопревращение форм глюкозы друг в друга через образование линейной конформации

- Циклические формы моносахаридов приобретают активные **ОН-группы** при **C1** или **C2** или **C4** атомах.

Гликозидные гидроксилы участвуют в образовании ди- и полисахаридов, фосфорных эфиров.

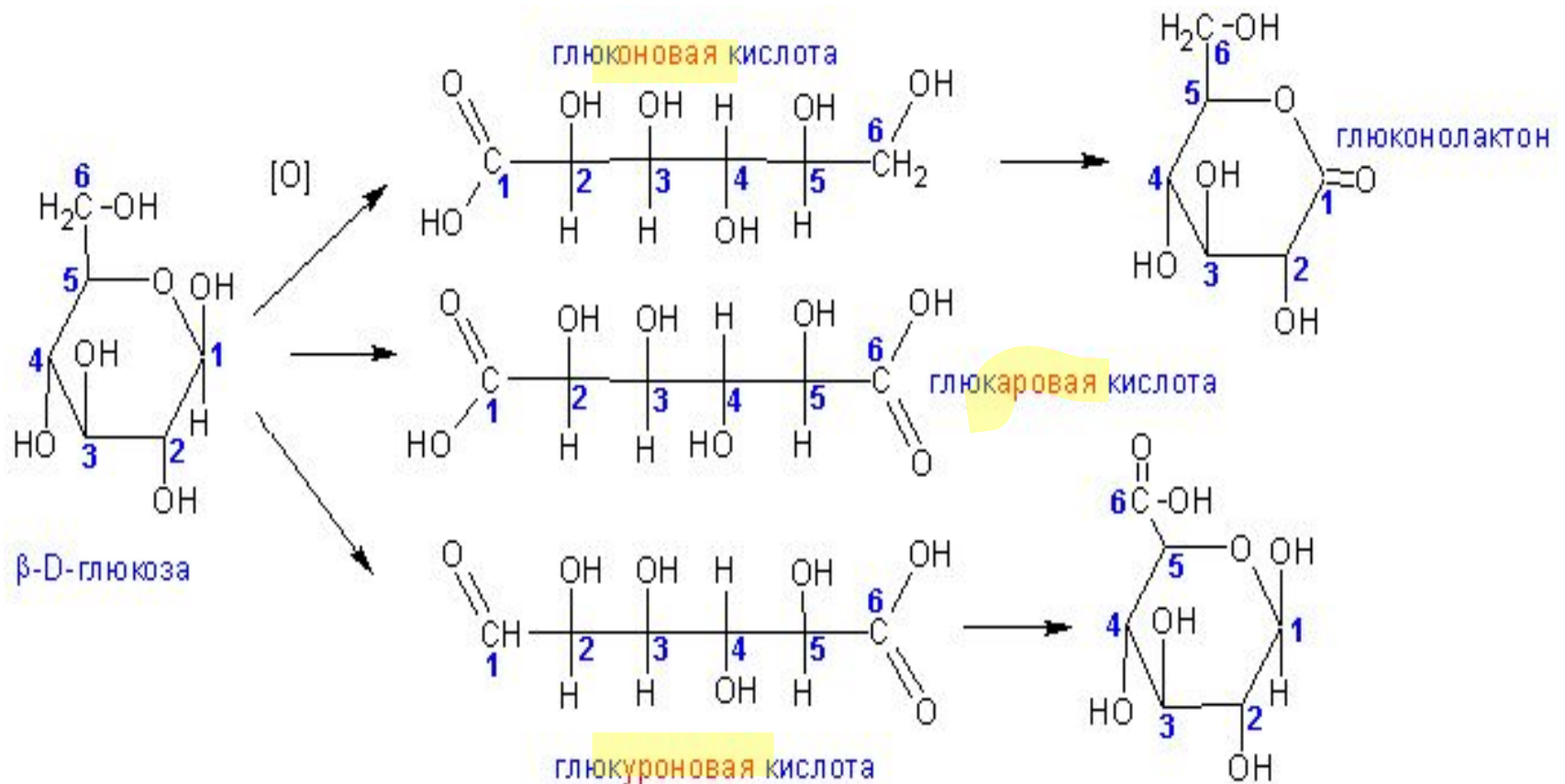
- Моносахариды реже встречаются в организме в свободном виде, чем их более важные производные — **олигосахариды и полисахариды**
- **ПРОИЗВОДНЫЕ УГЛЕВОДОВ (моносахаридов)**
 - 1) **ГЛИКОЗИДЫ** = углевод + агликон
в гликозидах моносахара связаны с молекулами любых органических соединений через их ОН-группу.
 - 2) **АМИНОСАХАРА**
 - 3) **САХАРНЫЕ КИСЛОТЫ**
 - 4) **САХАРНЫЕ СПИРТЫ**

производные углеводов (аминосахара)



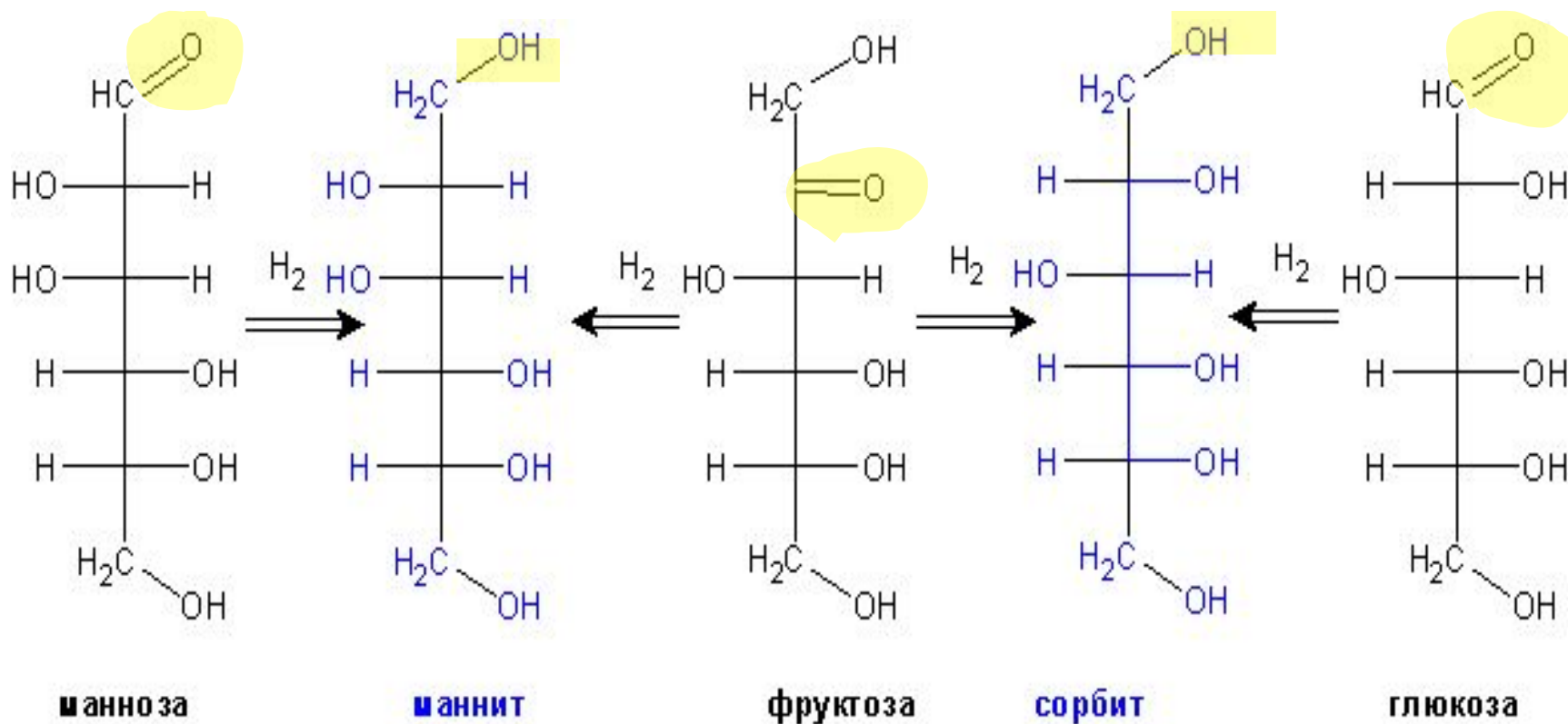
- Образуются при замещении OH -групп у C_2 на NH_2 -группу. Наиболее важны **глюкозамин** и **галактозамин**, их аминогруппа часто ацетилирована.
- Входят в состав: 1) сложных углеводов **гликозаминогликанов (мукополисахаридов)**, которые выполняют защитную и специфическую функции, характерные для слизи, стекловидного тела глаза, синовиальной жидкости суставов, системы свертывания крови и др., также есть в составе тканей зуба, пародонта; 2) олигосахаридных цепочек сложных белков **гликопротеинов**.

- Сахарные кислоты** (глюкаровые, глюконовые, глюкуроновые), аскорбиновая кислота (не у человека!) **получаются из глюкозы при воздействии окислителей.** Мономеры природного полимера **пектина** представлены сахарными кислотами



• САХАРНЫЕ СПИРТЫ

При восстановлении моносахаров образуются многоатомные спирты: из глюкозы **сорбит**, из маннозы **маннит**, из фруктозы **сорбит** и **маннит** одновременно

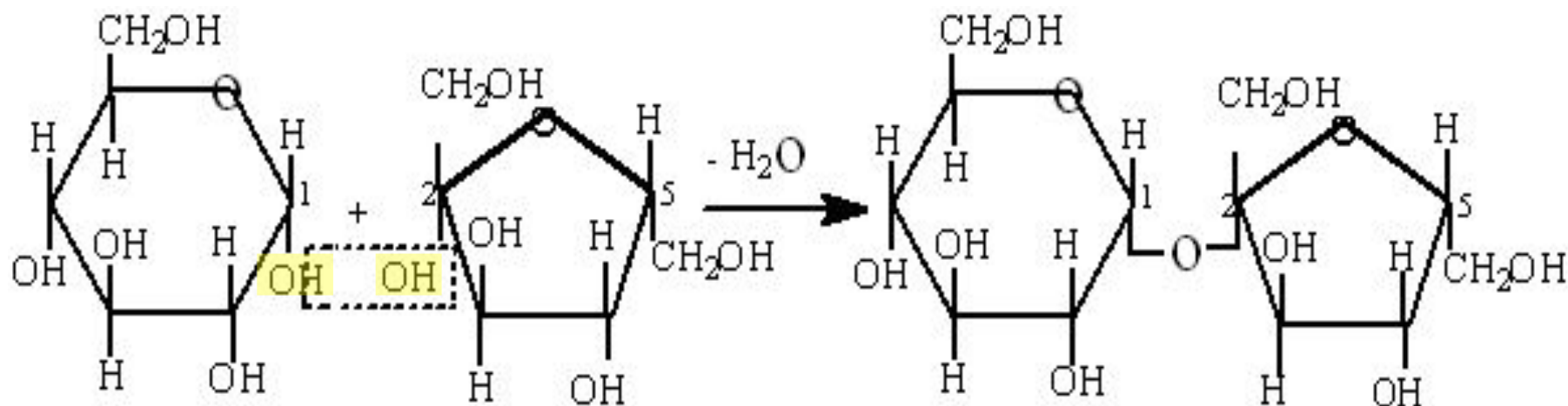


ОЛИГОСАХАРИДЫ

- включают от 2 до 10 остатков моносахаридов, соединены 1,4- или 1,2-гликозидными связями, образуются между двумя спиртами с получением простых эфиров: $R-O-R'$.
- Основные дисахариды:
сахароза, мальтоза, лактоза.
Их молекулярная формула $C_{12}H_{22}O_{12}$.

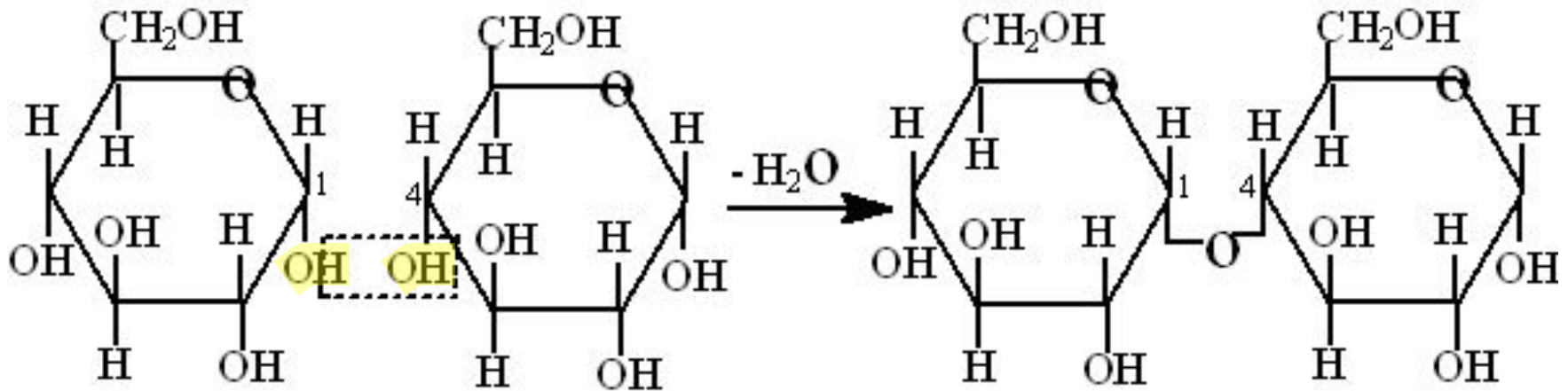
Сахароза (тростниковый или свекловичный сахар) –

Это глюкоза и фруктоза, соединённые α -1,2-гликозидной связью. Расщепляет сахарозу фермент сахараза (сахаразоизомальтазный комплекс пристеночного пищеварения)



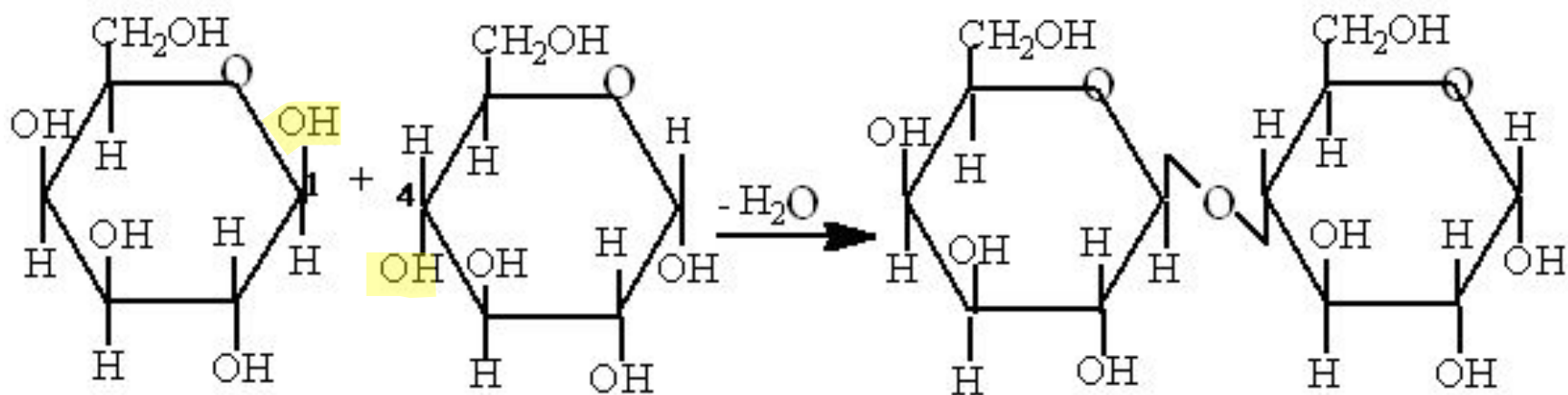
Мальтоза (фруктовый сахар)

2 молекулы глюкозы, соединены α -1,4-гликозидной связью. Образуется в ЖКТ при гидролизе пищевого крахмала. Расщепляет мальтаза (глюкоамилазный комплекс пристеночного пищеварения).



Лактоза (молочный сахар)

- молекулы глюкозы и галактозы, соединены **β -1,4-гликозидной связью**. Синтезируется в период лактации. Поступление лактозы с пищей способствует развитию молочнокислых бактерий, подавляющих развитие гнилостных процессов. **Расщепляется лактазой (β -гликозидазный комплекс пристеночного пищеварения).**



ПОЛИСАХАРИДЫ

Большинство природных углеводов – полимеры, число моносахаридных остатков от 10 до десятков тысяч

- **По функциональным свойствам:**
 - структурные** – придают клеткам, органам и в целом организму механическую прочность.
 - гидрофильные растворимые** – высоко гидратированы и сохраняют от высыхания клетки и ткани.
 - резервные** – энергетический ресурс, поставляющий моносахариды для использования в качестве клеточного "топлива". Благодаря полимерной природе резервные полисахариды осмотически неактивны, поэтому накапливаются в клетках в больших количествах.
- **По строению:** **линейные, разветвлённые**

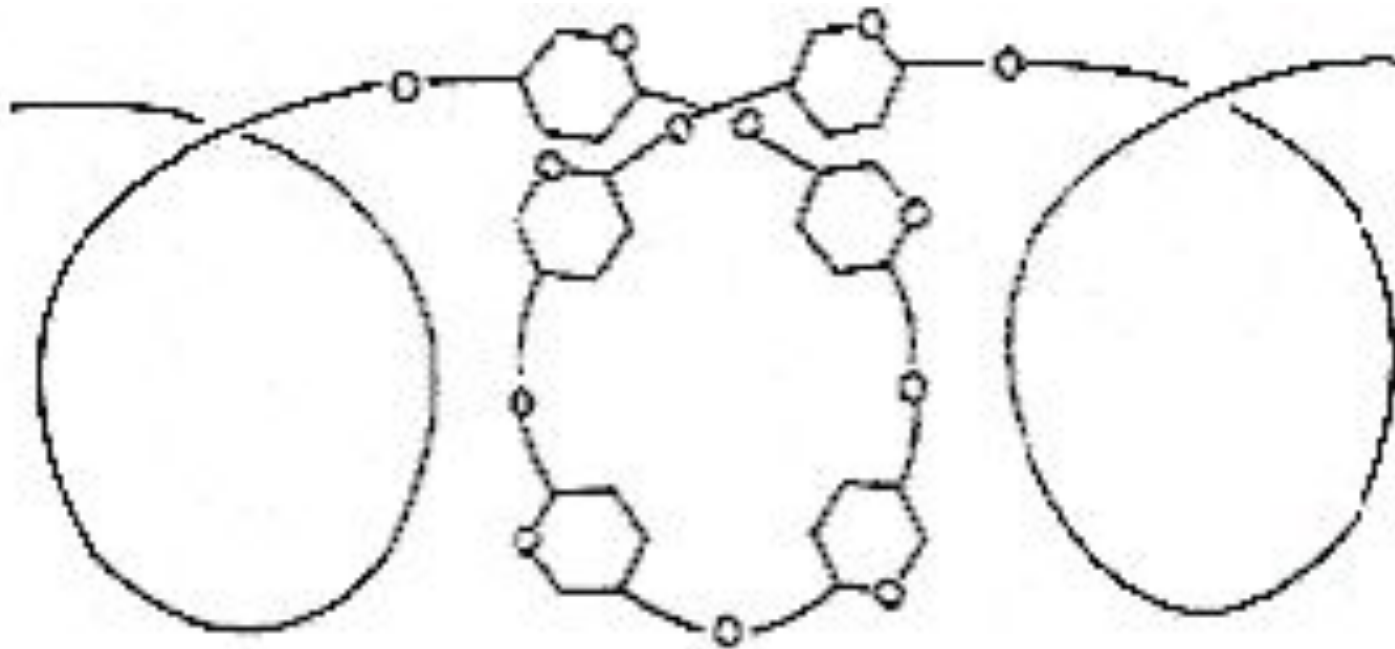
По составу: гомо-, гетерополисахариды

Гомополисахариды (гомогликаны) состоят из моносахаридных звеньев одного типа. Основные представители – **крахмал, гликоген, клетчатка**.

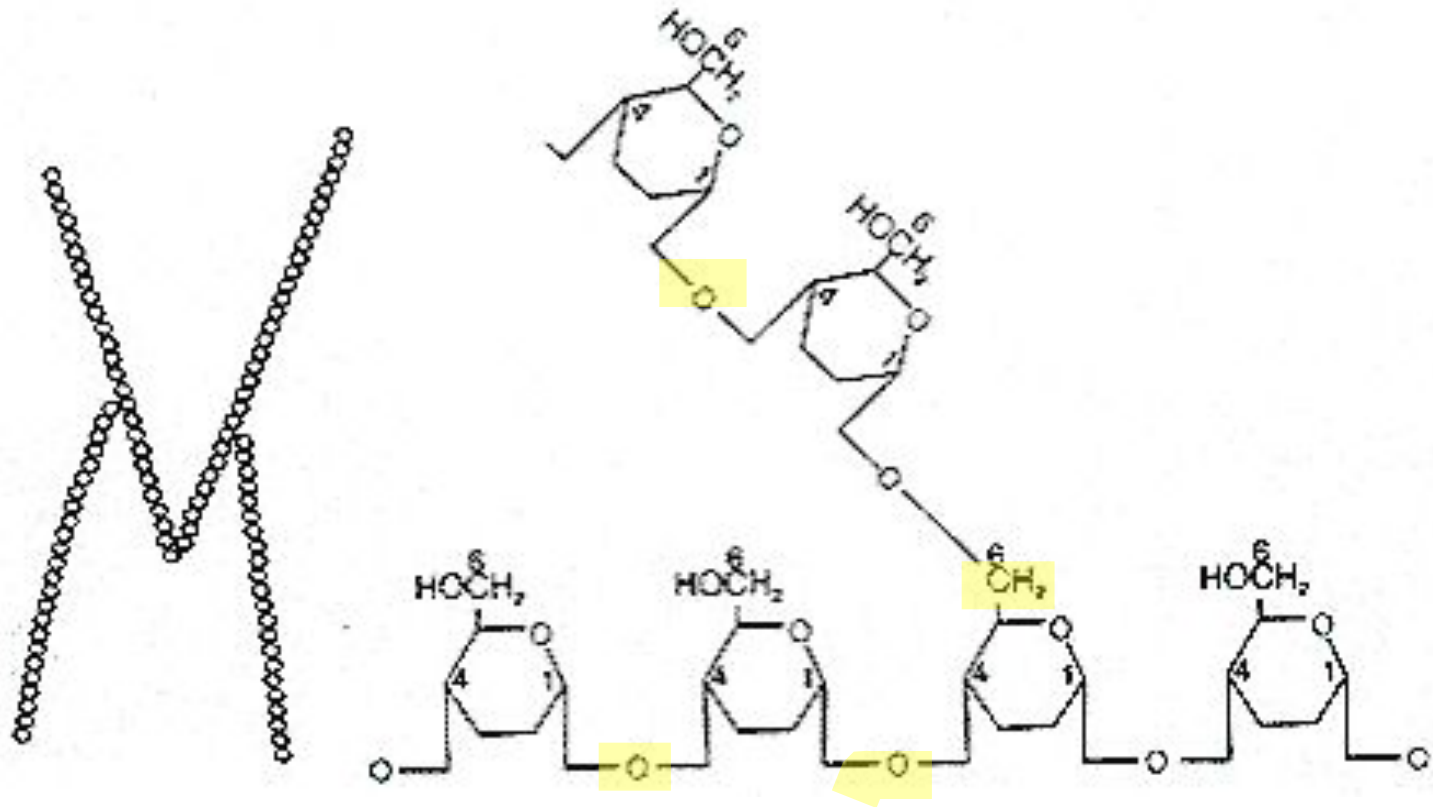
- **Крахмал** – резервное питательное вещество растений, состоит из амилозы и амилопектина.

Продукты гидролиза крахмала называют **декстринами**. Они бывают разной длины, с укорочением постепенно теряют йодофильность (способность окрашиваться йодом в синий цвет).

- **Амилоза** обладает **линейной структурой**, все **глюкозные остатки соединены $\alpha(1-4)$ -гликозидной связью**. В молекуле амилозы $\approx 100-1000$ остатков глюкозы. **Составляет $\approx 15-20\%$ всего крахмала**.

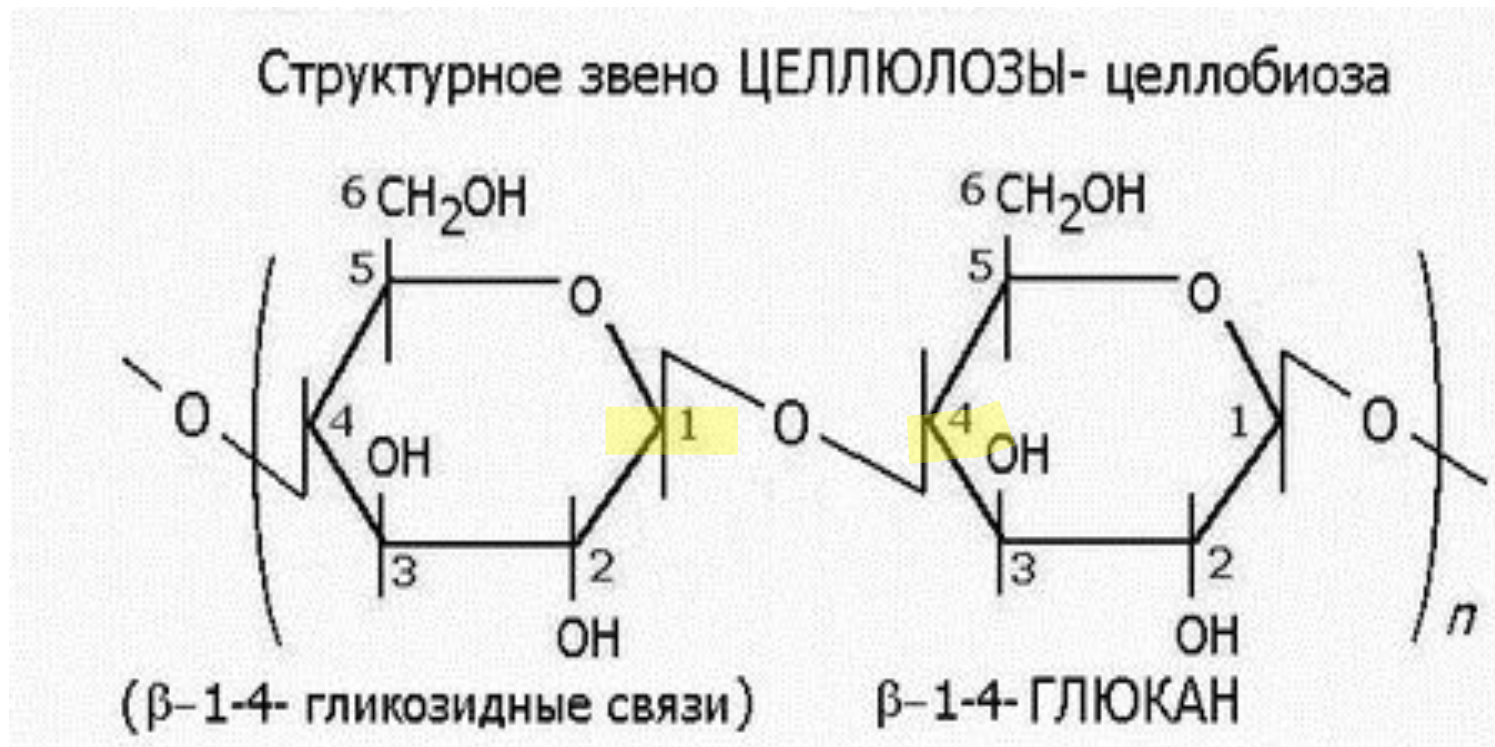


Амилопектин разветвлен, имеет через каждые 24-30 остатков глюкозы, соединённых альфа(1-4)-связями, небольшое число альфа(1-6)-связей. В составе амилопектина $\approx 600-6000$ остатков глюкозы, молекулярная масса до 3-х млн. Содержание амилопектина в крахмале – 75-85%.



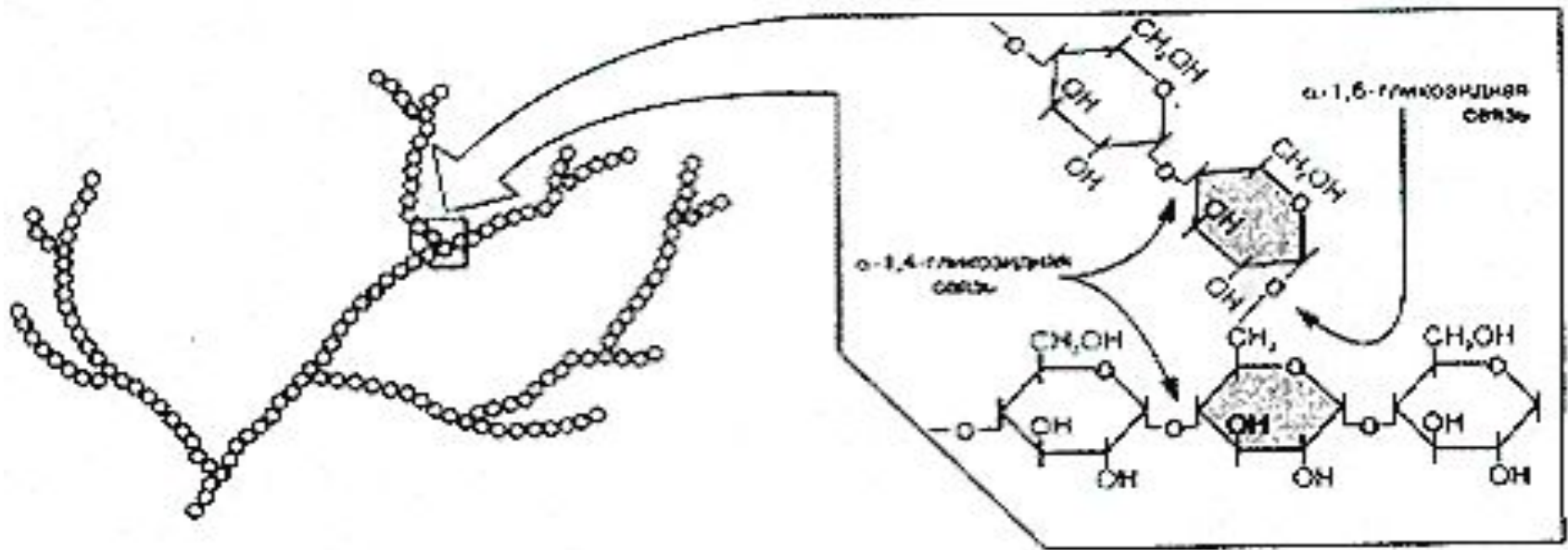
Клетчатка (целлюлоза)

- основная составная часть клеточной стенки растений. Состоит из $\approx 2000-11000$ остатков глюкозы, в отличие от крахмала соединенных **β -(1-4)-гликозидной связью**.



Гликоген – животный крахмал

Содержит 6.000 – 300.000 остатков глюкозы. **Более разветвлен, чем амилопектин: $\alpha(1-6)$ -связи в гликогене через каждые 8-11 остатков глюкозы, соединенных $\alpha(1-4)$ -связью. Резервный источник энергии - запасается в печени, мышцах, сердце.**



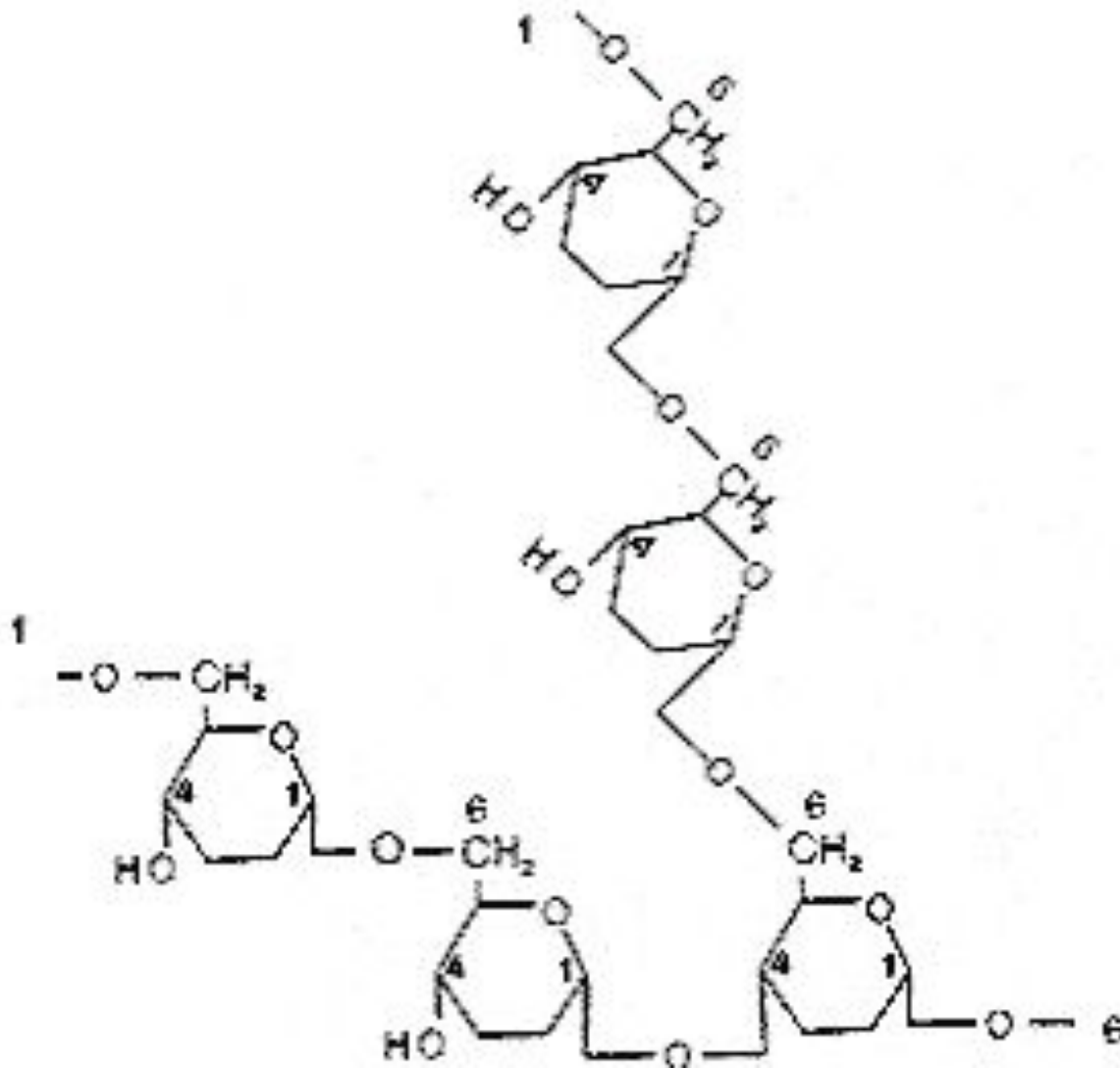
Другие резервные полисахариды

Бактерии ротовой полости способны расщеплять сахарозу: **сахароза → глюкоза + фруктоза**

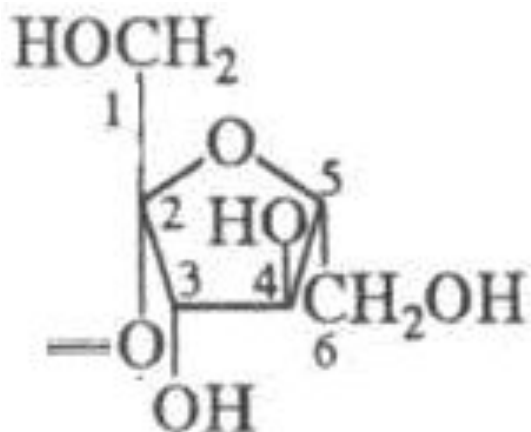
- 1) **Декстран** – главный резервный полисахарид дрожжей, бактерий, состоит **из остатков Д-глюкозы**. Основные связи между мономерами **α -(1-6)**-гликозидные, в местах ветвления **α -(1-4)**-гликозидные, а также **α -(1-2)**- и **α -(1-3)**-гликозидные. Занимает центральное место в структуре матрикса зубного налёта. Образуется стрептококками главным образом **из сахарозы**.
- Декстран обладает выраженными адгезивными свойствами, что очень существенно для фиксации и роста зубной бляшки. Он плохо растворим и устойчив в присутствии микроорганизмов.
- В медицине декстраны используют как кровезаменитель, например, в виде реополиглюкина – вязкого раствора на 0,9% NaCl.

Вариант СТРОЕНИЯ ДЕКСТРАНА

В локализации $\alpha(1-6)$ - и $\alpha(1-4)$ -гликозидных связей в линейной части и местах ветвления у декстрана отмечается антагонизм с амилопектином



- 2) **Леваны** – резервные гомополисахариды из остатков **D-фруктозы**, т.е. являются **фруктанами**
- Бактерии ротовой полости, расщепляя сахарозу, из **фруктозы** синтезируют **полимерные леваны**, которые включаются в **матрикс зубного налёта** или локализуются **внутриклеточно** (для обеспечения микробов энергией). Леваны также содержатся в растениях. Например, инулин состоит из остатков D-фруктозы, соединённых β -(2-1)-связями.
- 3) **Маннаны** – резервные гомополисахариды из остатков **маннозы**. Их содержат бактерии, дрожжи, плесневые грибы, высшие растения. Фрагменты маннанов могут встречаться в **составе зубного налёта**.
- 4) **Ксиланы, арабинаны** – разновидности резервных гомополисахаридов растений.

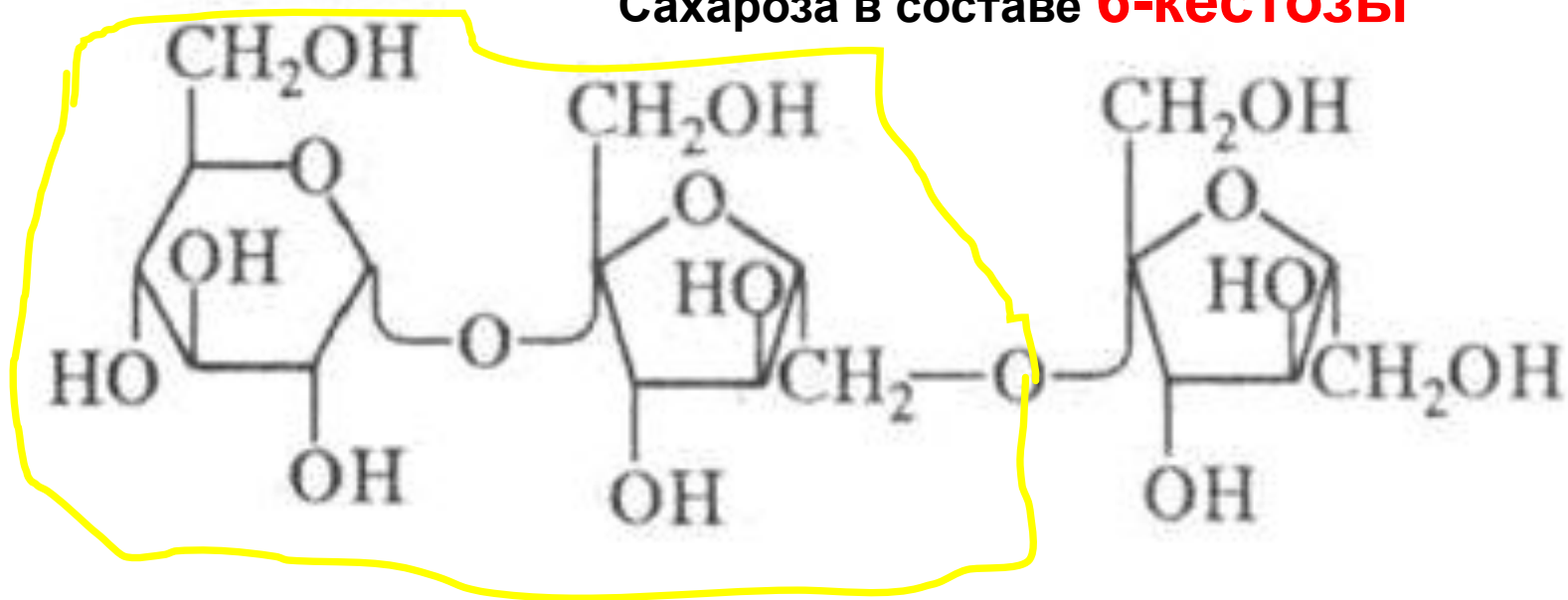


Нумерация С-атомов
фруктозы
в составе сахарозы

Синтез левана микрофлорой ПР

Первая молекула фруктозы присоединяется к молекуле сахарозы с получением трисахарида **6-кестозы**. Новые молекулы β-D-фруктофуранозы присоединяются к фруктозному остатку 6-кестозы β(2-6)-гликозидными связями с образованием линейного полимера

Сахароза в составе **6-кестозы**



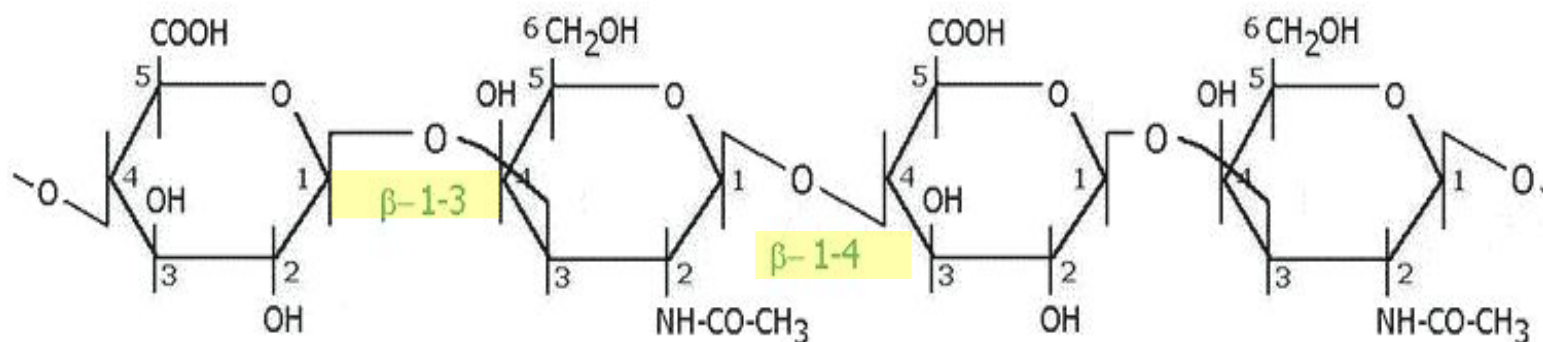
Гетерополисахариды (гетерогликаны)

сложные углеводы, состоят из 2-х и более типов моносахаридов (аминосахара, уроновые кислоты), чаще всего связаны с белками или липидами

- **Гликозаминогликаны (мукополисахариды)**
хондроитин-, кератан- и дерматансульфаты, гиалуроновая кислота, гепарин.

Представлены в составе основного скрепляющего вещества соединительной ткани. Их функция состоит в удержании большого количества воды и заполнении межклеточного пространства. Они служат смягчающим и смазочным материалом для разного рода тканевых структур, входят в состав костной и зубных тканей

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА



- **Гиалуроновая кислота** – **линейный полимер из глюконовой кислоты и ацетилглюкозамина.**

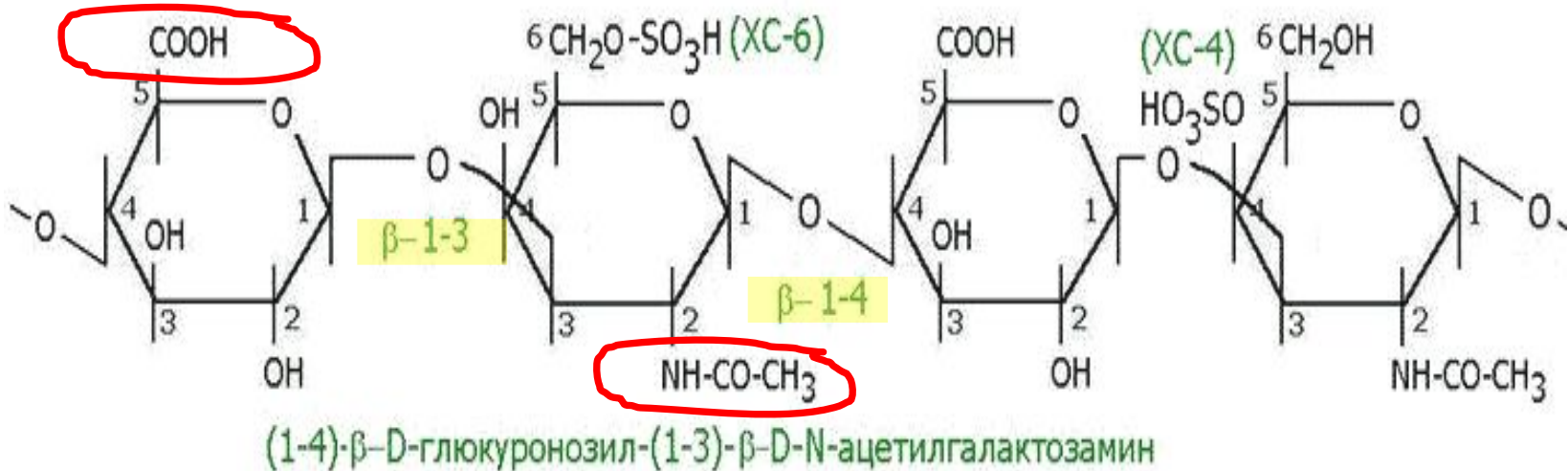
Входит в состав клеточных стенок, синовиальной жидкости, стекловидного тела глаза, обволакивает внутренние органы, является желеобразной бактерицидной смазкой. Важный составной элемент кожи, хрящей, сухожилий, костей, зубов ... основное вещество послеоперационных рубцов (спайки, рубцы – препарат «гиалуронидаза»)

Хондроитинсульфаты –

разветвленные сульфатированные полимеры из **глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина**.

Основные структурные компоненты хрящей, сухожилий, роговицы глаза, содержатся в коже, костях, зубах, тканях пародонта.

ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТЫ- 6 И -4



Гликопротеины и гликолипиды

- 1) Комплексы белка с углеводами, существует 2 вида: **гликопротеины и протеогликины**. Отличаются по количеству, составу, регулярности строения углеводного компонента.
- 2) Гликолипидов много в клеточных мембранах нервной ткани. В основном – **гликосфинголипиды**, главный из которых галактозилцерамид (церамид = аминоспирт сфингозин + жирная кислота). В других тканях больше глюкозилцерамида. Вместе с сиаловыми кислотами он есть в составе **ганглиозидов** нервной ткани.

Норма углеводов в питании

- Запас углеводов в организме не превышает 2-3% от массы тела. За счет них энергетические потребности человека могут покрываться не более 12-14 ч.
- Потребность организма в глюкозе зависит от уровня энергозатрат.
- Минимальная норма углеводов в пище 400 г в сутки. 65% углеводов поступают в виде крахмала (хлеб, крупы, макаронные изделия), 35% в виде более простых сахаров (сахароза, лактоза, глюкоза, фруктоза, мед, пектиновые вещества).

ВНЕШНИЙ ОБМЕН УГЛЕВОДОВ (переваривание)

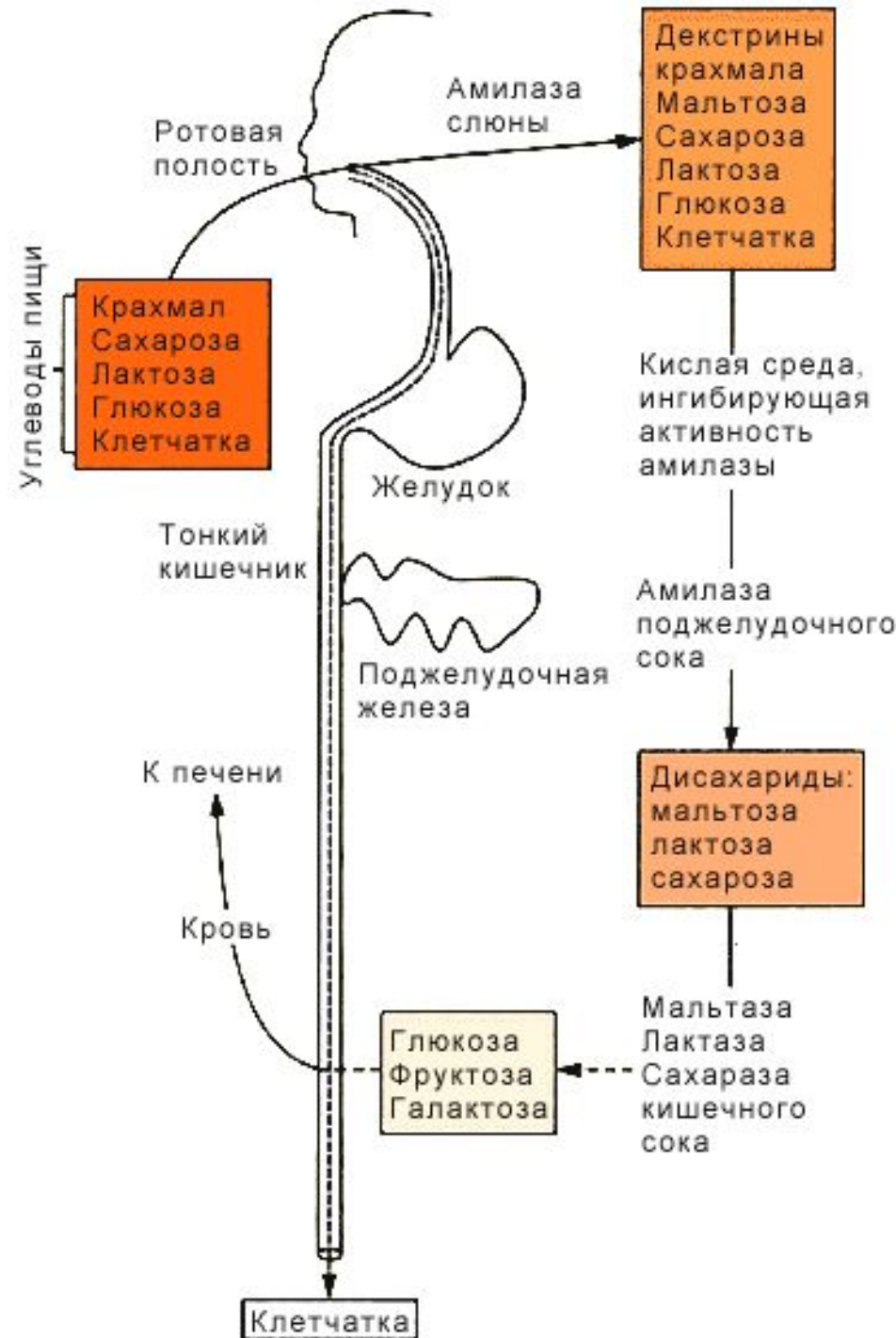
Переваривание – совокупность процессов ферментативного гидролиза поступающих с пищей макромолекул полисахаридов, белков, жиров, нуклеиновых кислот до более мелких молекул, которые могут всасываться и подвергаться дальнейшим метаболическим превращениям

- **Различают пищеварение:**
 - 1) **полостное**
 - 2) **пристеночное**
- **Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта – естественный барьер для поступления в организм крупных чужеродных молекул, в том числе углеводной природы**

Усвоение олиго- и полисахаридов идёт при их гидролитическом расщеплении до моносахаров.

Гликозидазы атакуют 1-4 и 1-6 α -гликозидные связи полисахаридов.

Простые моноуглеводы пищеварению не подвергаются, может происходить брожение некоторой части непереваренных или невсосавшихся углеводных молекул в толстом кишечнике под действием ферментов микрофлоры.



ПОЛОСТНОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ

- Переваривание полисахаридов начинается в ротовой полости, где крахмалы подвергаются хаотичному действию α -амилазы слюны по $\alpha(1-4)$ -связям (групповая специфичность). Продукты гидролиза крахмала амилазой S (S-слюнная) – это декстрины разной длины. Амилазу слюны активируют ионы Cl, её оптимум в слабощелочной среде (pH=7,1-7,2).
- В желудке, где среда резко кислая, крахмал и крупные декстрины могут продолжить перевариваться амилазой только в глубине пищевого комка.
- Пепсин желудочного сока расщепляет саму амилазу как обычный белок.

Далее пища идёт в 12-ПК и кишечник (значения pH нейтральные) и вновь подвергается действию

1) амилаз поджелудочной железы (амилазы Р).

Различают панкреатические α -, β -, γ -амилазы

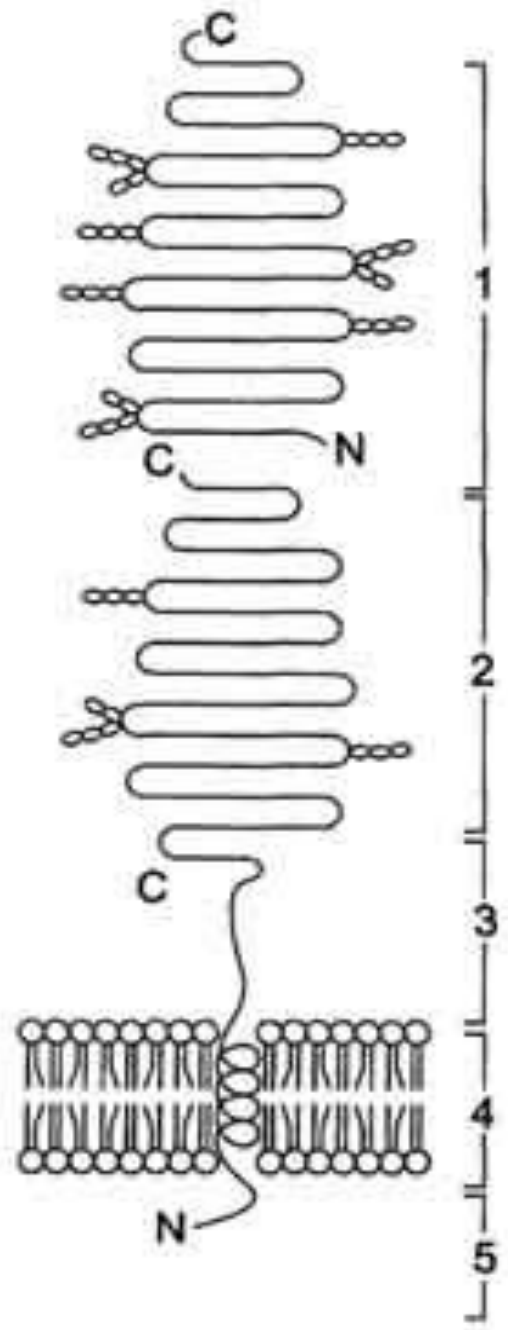
- **Альфа-амилаза** представлена более широко, расщепляет крахмал и крупные декстрины до мелких декстринов и мальтозы
- **Бета-амилаза** расщепляет мелкие декстрины до дисахарида мальтозы
- **Гамма-амилаза** отщепляет отдельные концевые молекулы глюкозы от крахмала или декстринов

2) олиго-1,6-глюкозидазы – действует на точки ветвления крахмала и гликогена

Конечный продукт гидролиза – дисахарид мальтоза и немного глюкозы

ПРИСТЕНОЧНОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ

- Гидролиз **дисахаридов** происходит не в просвете кишечника, а на поверхности клеток слизистой оболочки под специальной тонкой пленкой - **гликокаликсом**
- Дисахариды расщепляются под действием
 - 1) «мальтазы» - **глюкоамилазного комплекса, содержащего мальтазу** (α -1,4-гликозидные связи **мальтозы**)
 - 2) «сахаразы» - **сахаразо-изомальтазного комплекса, содержащего сахаразу и изомальтазу** (α -1,2- и α -1,6-гликозидные связи **сахарозы и изомальтозы**)
 - 3) «лактазы» - **β -гликозидазного комплекса, содержащего лактазу** (β -1,4- α -гликозидные связи **лактозы**)
- **Продукты гидролиза дисахаридов – моносахариды глюкоза, галактоза, фруктоза**



Строение пристеночных ферментов

- пример: **сахаразо-изомальтазный комплекс**.
1- сахараза,
2 - изомальтаза,
3 - связывающий домен,
4 - трансмембранный домен,
5 - цитоплазматический домен.
- Каталитический центр фермента выступает в полость кишечника
- N - конец полипептида встроен в мембрану эпителиальной клетки микроворсинок тонкого кишечника.

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ УГЛЕВОДОВ

- Лактоза поступает в организм с молоком.
- У ребёнка при недостаточной активности «лактазы»:
 - лактоза, которой очень много в женском молоке, не успевает перевариться, задерживается в кишечнике, притягивая воду, и способствует мощному развитию нежелательной микрофлоры кишечника.
У ребенка возникает диспепсия ("несварение", приводящее к поносам и рвоте). Рекомендован переход на кормление коровьим молоком или смесями с сахарозой.
- У взрослых людей при недостаточности «лактазы» (10-12% у белой расы, 80-95% у народов Азии и Африки) встречаются такие же явления:
- большой осмотический эффект невсосавшейся лактозы вызывает приток жидкости в тонкий кишечник, активацию микрофлоры.
Поэтому клинические симптомы непереносимости лактозы (и молока) – это вздутие живота, тошнота, судороги, боль и понос.

- Кроме **лактазной недостаточности** распространена **недостаточность «сахаразы»** (симптомы похожи).
- Если симптомы патологии «лактазы» видны уже после первых кормлений, то дефекты «сахаразы» проявляются только после введения в рацион ребёнка сладкого.

Лечение непереносимости углеводов.

Диета с исключением из рациона:

в первом случае – молока,

во втором случае – продуктов, содержащих сахарозу

Целлюлоза в организме человека

У человека нет ферментов для расщепления $\beta(1-4)$ -гликозидной связи целлюлозы.

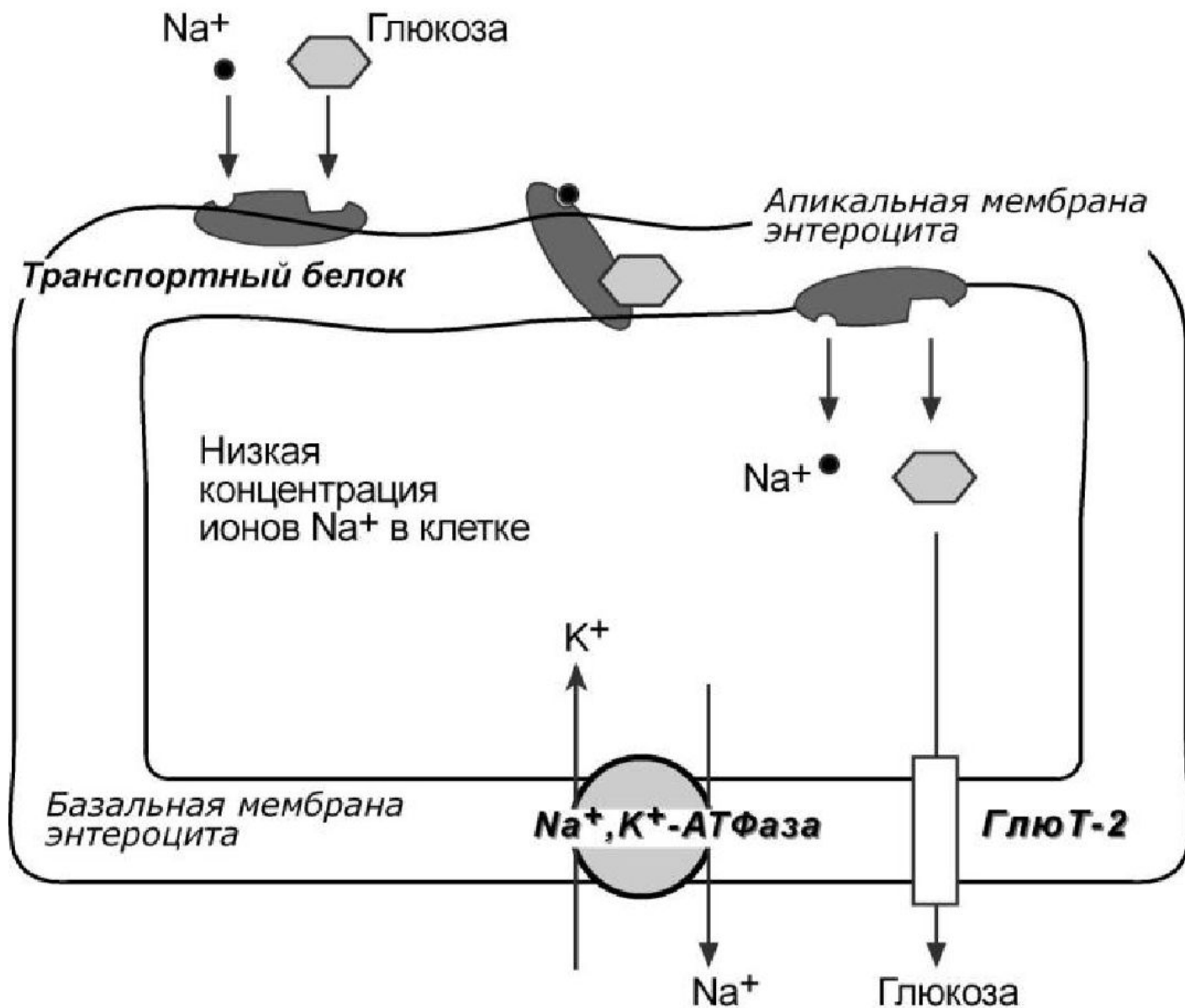
Однако микрофлора толстого кишечника может гидролизовать часть целлюлозы до целлобиозы и глюкозы (так называемая «переваримая клетчатка»), неизменной у человека остаётся «непериваримая клетчатка»

Функции целлюлозы:

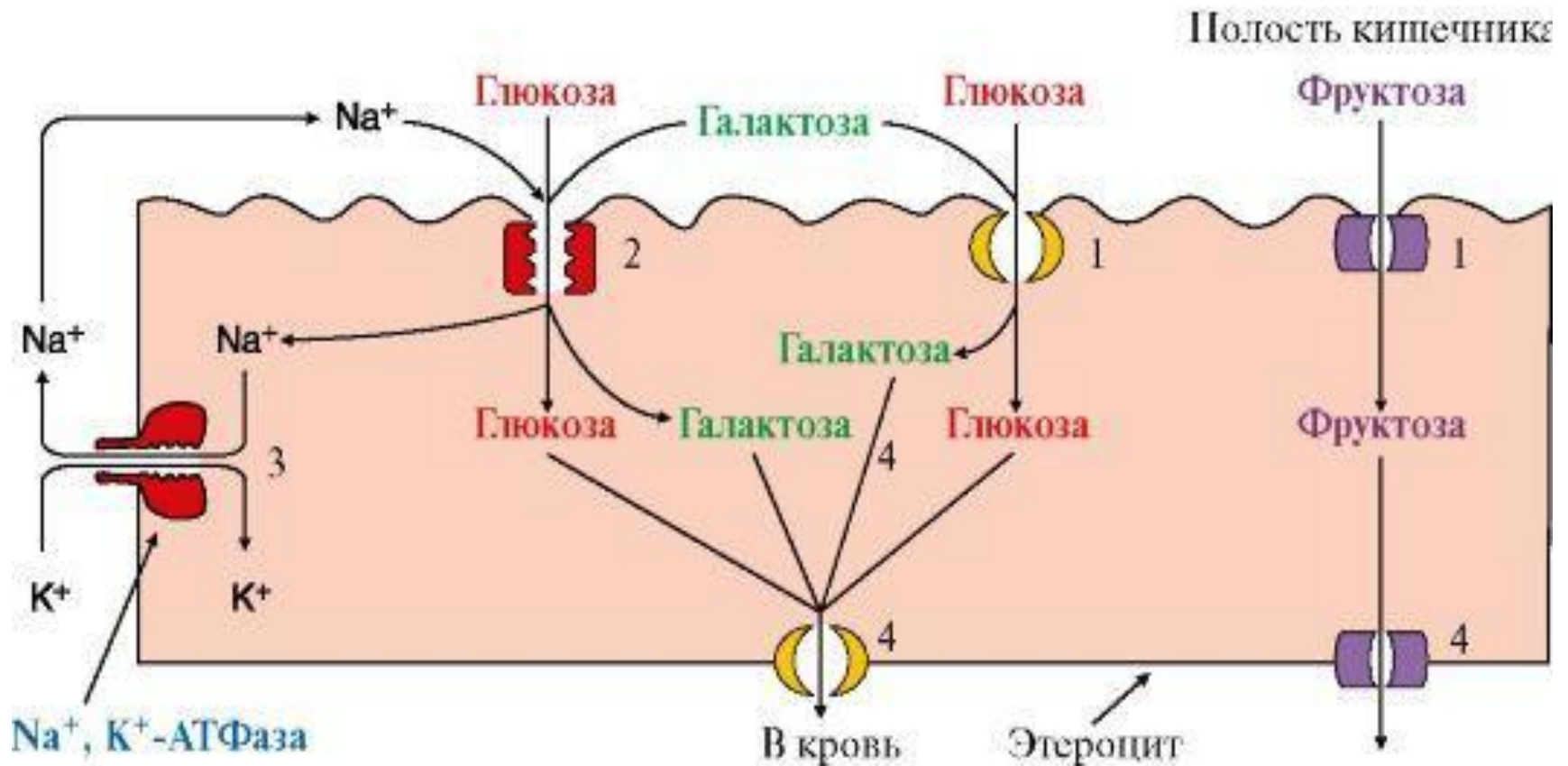
- 1) стимуляция перистальтики кишечника и отделения желчи
- 2) адсорбция ряда веществ (холестерол, токсины и др.) со снижением их всасывания
- 3) матрица для развития нормальной микрофлоры
- 4) формирование каловых масс

Всасываются в кишечнике только **моносахара** (глюкоза, галактоза, фруктоза)

- Их перенос в энтероциты происходит:
 - 1)** путём **пассивной диффузии по градиенту концентрации** из просвета кишечника, где концентрация сахаров после еды выше, в клетки кишечника, где она ниже.
 - 2)** способом **против градиента концентрации** с использованием специальных белков-переносчиков и **с опосредованной затратой энергии** (рисунок см. ниже)



Транспорт моносахаров в кишечнике человека

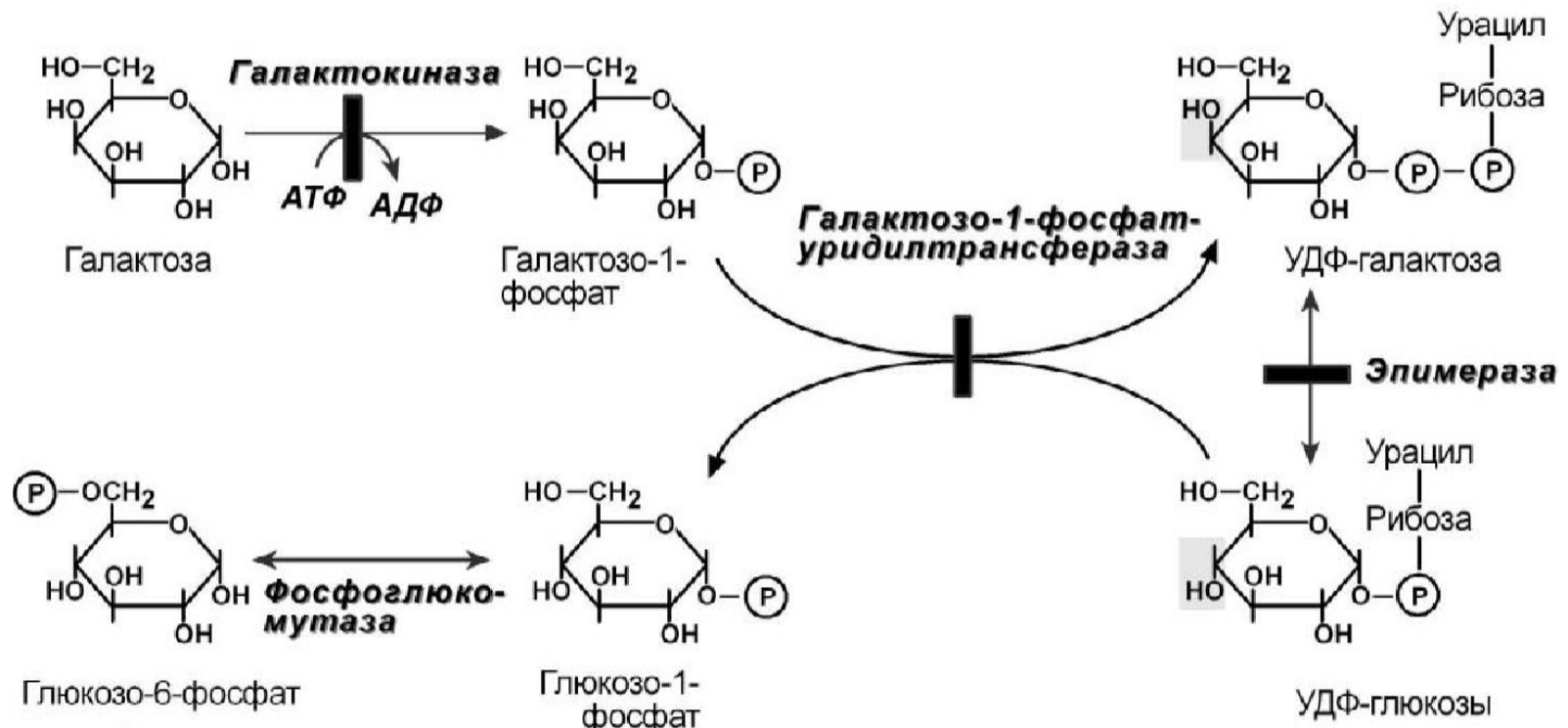


ДАЛЬНЕЙШИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ САХАРОВ В ОРГАНИЗМЕ

- В результате переваривания углеводов и частичной инверсии сахаров в энтероцитах кишечника в глюкозу **основным моносахаридом оказывается глюкоза + немного иных моносахаров**
- Все они поступают из энтероцитов в воротную вену и далее с током крови в печень

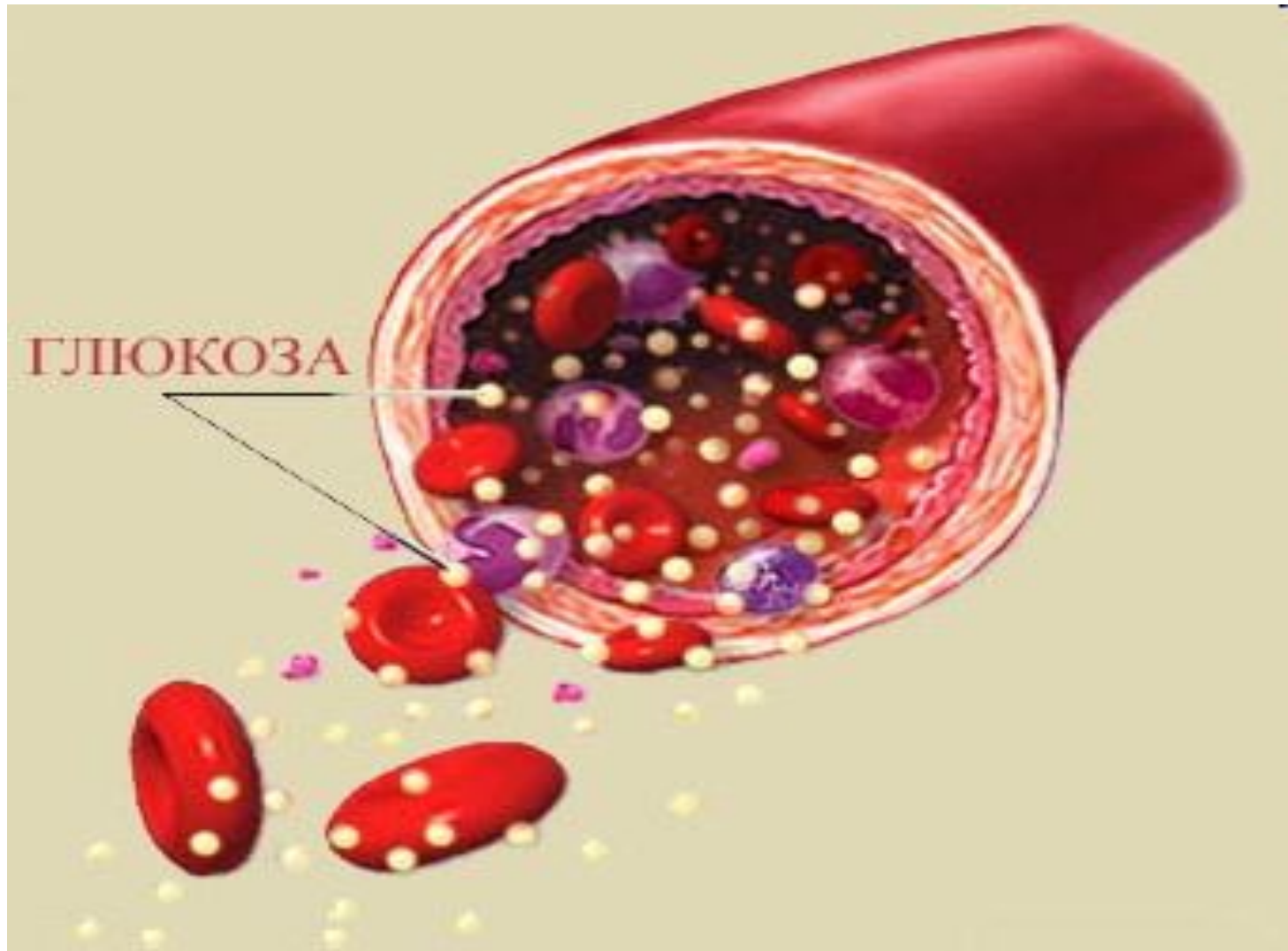
Взаимопревращения сахаров в эпителии кишечника и гепатоцитах

- Цель создать 1 субстрат (α -D-глюкозу) для экономии ресурсов при метаболизме. Пример для галактозы:



- При дефекте хотя бы 1 из 3 ферментов – **галактоземия** с характерными нарушениями обмена и клиническими проявлениями

После печени в общий кровоток поступает только



Роль печени в обмене глюкозы

- Регуляция уровня глюкозы в крови
- Депонирование глюкозы (гликоген)
- Синтез глюкозы (de novo - из неуглеводных субстр.)
- В фазе резорбции – избыток глюкозы в крови. Из крови её **35%** поглощает **печень** (на **гликоген** – **10%**, на **синтез жира** – **30-40%**, на **окисление** – **40-50%**), остальные **65%** глюкозы поступают в большой круг кровообращения и **утилизируются тканями**.
- В фазе пострезорбции (**голодания**) при дефиците глюкозы в крови печень повышает её уровень сначала за счет **гликогенолиза**, затем путём преобразования в **глюкозу иных сахаров** (*фруктозы, галактозы, рибозы* и др.), далее идёт процесс **глюконеогенеза** – синтез глюкозы из неуглеводных продуктов промежуточного метаболизма (*лактата, глицерола, аминокислот*).

Если поступление глюкозы в гепатоциты выше их возможностей полимеризовать глюкозу в гликоген, то в крови будет **гипергликемия** - состояние, когда содержание глюкозы выше **нормы 3,3-5,5(5,8) ммоль/л**

Избыток глюкозы в крови стимулирует:

- 1) синтез гликогена в печени, мышцах,
- 2) синтез жиров, холестерина из глюкозы

В клетках различных органов глюкоза:

- либо сразу включается в реакции распада с целью **обеспечения клетки энергией**
- либо участвует в **пластическом обмене**: синтез гликогена, нуклеиновых кислот, гетерополисахаридов (ГАГ), гликолипидов, заменимых аминокислот и т.д.

Почечный порог для глюкозы.

Если в крови глюкозы **~10 ммоль/л и выше**, то почки уже не могут реабсорбировать из первичной мочи всю глюкозу, и она появляется во вторичной моче

Транспорт глюкозы из крови в клетки

1) Пассивная диффузия, т.е. прохождение глюкозы через клеточную мембрану **по градиенту концентрации** (механизм – **простая диффузия**). Благодаря пассивной диффузии глюкоза быстро переходит через кровь в печень и другие ткани, а в крови уровень глюкозы после еды быстро ↓↓↓.

2) Облегчённая диффузия – основной механизм, отличается от пассивной тем, что перенос гидрофильных веществ через гидрофобный слой мембраны осуществляется за счёт уникальных **белков-переносчиков**. Такая диффузия, хотя и идёт с помощью белка-переносчика, но **без затраты АТФ и по градиенту концентрации**, поэтому относится к **пассивному транспорту**

Для облегченной диффузии характерна
высокая избирательность.

Облегчённая диффузия (ГлюТ)

Этот вид транспорта особо важен

для эритроцитов и нервных клеток.

- В клетки мозга из-за наличия гемато-энцефалического барьера не проникают крупные молекулы жиров, жирных кислот, поэтому в норме для энергетических нужд мозг использует лишь глюкозу.
- Для эритроцитов анаэробный распад глюкозы – единственный источник энергии. Преобразование глюкозы в пентозном пути – источник НАДФН для защиты мембраны эритроцитов от окисления и гемолиза.

Влияние инсулина на транспортёры глюкозы (белки-переносчики "ГлюТ")

Различают 12 типов транспортеров глюкозы на мембранах различных клеток. Наиболее важны:

- **ГлюТ-2** присутствует на мембране клеток **печени и эпителия кишечника**, обладает способностью пропускать глюкозу в обе стороны – внутрь клетки и наружу
- **ГлюТ-4** присутствует на мембране клеток мышц, жировой ткани, Только он чувствителен к действию инсулина. Данные ткани называют **инсулинЗависимыми**
- Нервная ткань, стекловидное тело, хрусталик, сетчатка, эритроциты, клетки клубочков почек, эндотелиоциты, семенники к действию инсулина нечувствительны, называются **инсулинНЕзависимыми**
- Плазматическая мембрана **большинства клеток** организма имеет разные типы транспортеров. Такие ткани занимают **промежуточное положение по отношению к инсулину.**

Облегчённая диффузия имеет принципиальное значение для мышц и жировой ткани, которые имеют белки-переносчики типа **ГлюТ-4** для **инсулин-зависимого транспорта глюкозы**

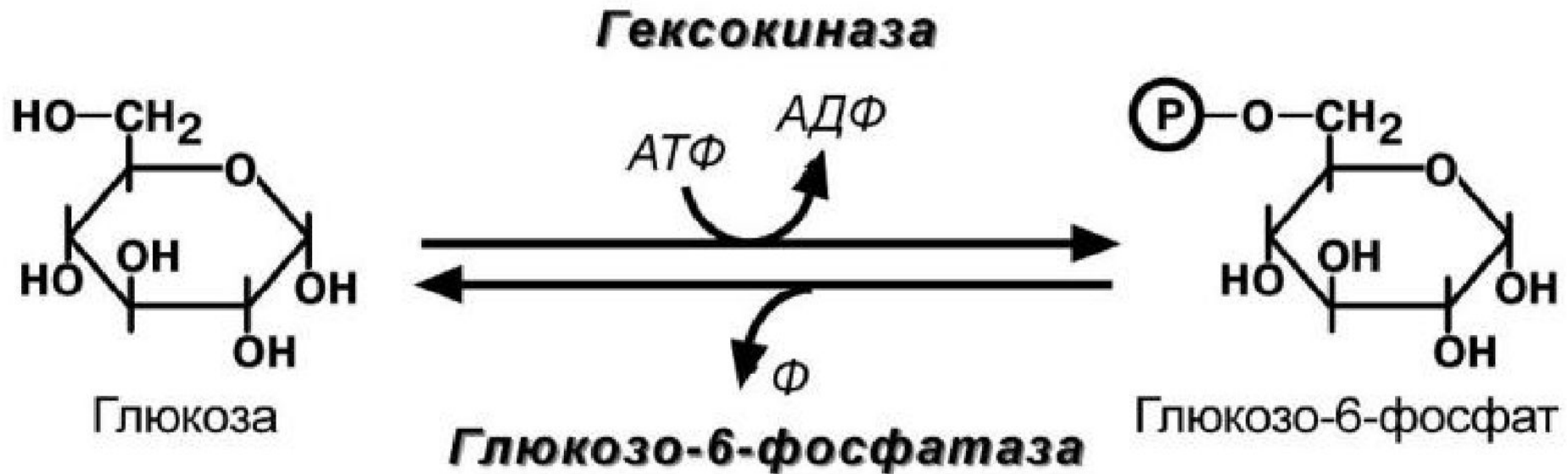
Действие **инсулина** на транспорт глюкозы осуществляется через **рецептор на поверхности клеток**. Связываясь со своим рецептором-ферментом, инсулин меняет его конформацию.

Рецептор сближается с белком-переносчиком ГлюТ-4 и фосфорилирует его. ГлюТ-4 всплывает в мембране и существенно облегчает транспорт глюкозы в клетку.

Дальнейшая судьба глюкозы в организме

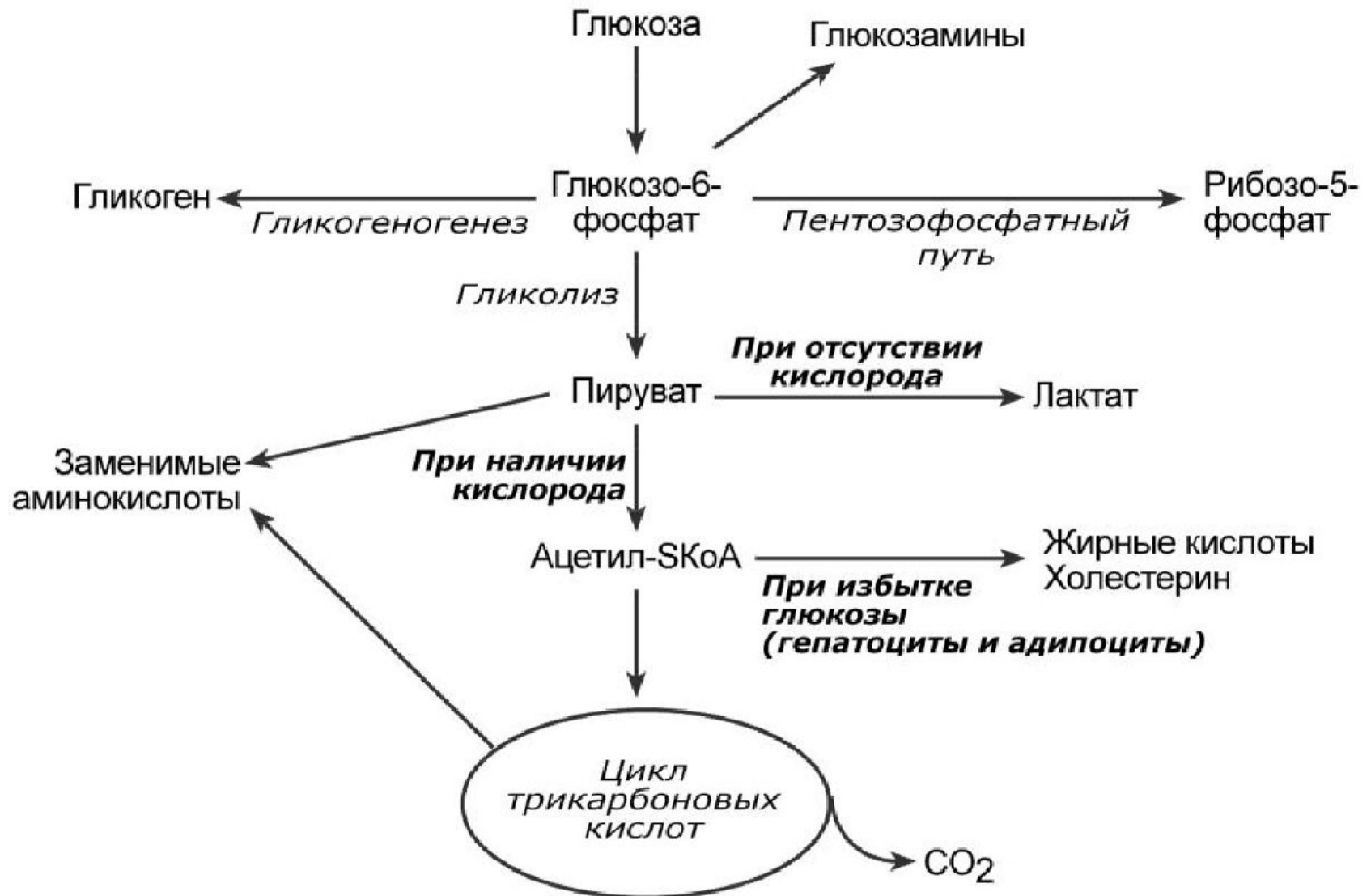
- В клетке глюкоза прежде всего **фосфорилируется**, в результате чего приобретает заряд и уже не может покинуть клетку.
- Снижение концентрации свободной (нефосфорилированной) глюкозы способствует диффузии новых молекул из крови
- Следует запомнить: **фосфорилирование является первой стадией любых превращений моносахаридов**

В клетках печени есть два изофермента, которые могут фосфорилировать глюкозу: **глюкокиназа и гексокиназа**. В других органах – лишь **гексокиназа**.



Дефосфорилирование осуществляет **глюкозо-6-фосфатаза**, которая есть только в печени (поддержание постоянства уровня глюкозы в крови при голоде и работе мышц) и почках (реабсорбция глюкозы, кетокислот).

Пути использования глюкозы в клетке



Если в клетке образовался избыток **Глюкозо-6-Ф**, она начинает запасать глюкозу в виде гликогена.

- 1) Сначала **фосфоглюкомутаза** (класс изомеразы) превращает **глюкозо-6-Ф** в **глюкозо-1-Ф**, который уже нацелен на синтез α -1,4-связей глюкозы в гликогене
- 2) **УДФ-глюкопирофосфорилаза** активирует **Гл-1-Ф** до **УДФ-глюкозы** путём переноса нуклеотида УМФ из состава **УТФ**, затрачивая на синтез обе его макроэргические связи.
- 3) В клетке всегда существует хотя бы очень малое количество гликогена, который выполняет роль "затравки". **Гликогенсинтаза** наращивает молекулу гликогена, присоединяя глюкозу α -1,4-связью и высвобождая УДФ:



Метаболизм гликогена

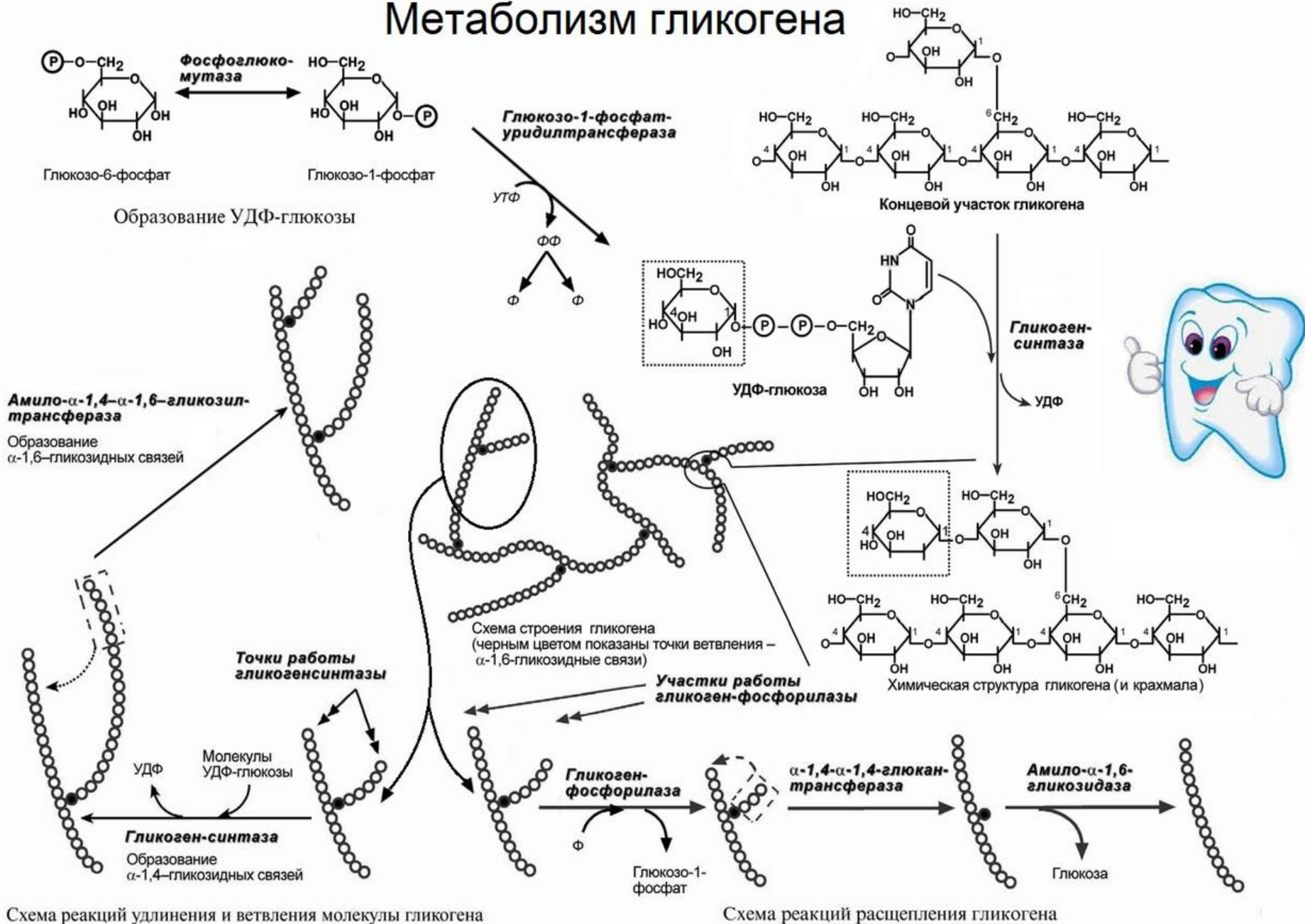


Схема реакций удлинения и ветвления молекулы гликогена

Схема реакций расщепления гликогена

Гликоген образуется почти во всех клетках организма, но **там** его концентрация в печени и мышцах. **Запасы гликогена в печени ≈ 200 г, в мышцах ≈ 400 г, в крови ≈ 10 г.**

- **Обмен гликогена в печени и в мышцах**

имеет отличительные особенности:

1) Покоящаяся мышца накапливает не более **0,5-2%** гликогена от своей массы; печень - **2-6%**. Масса мышц значительно больше массы печени, поэтому в скелетных мышцах сосредоточено $\sim 2/3$ от общего количества гликогена

2) Мышца расщепляет гликоген исключительно быстро и только для себя, когда появляется потребность в АТФ при мышечной работе.

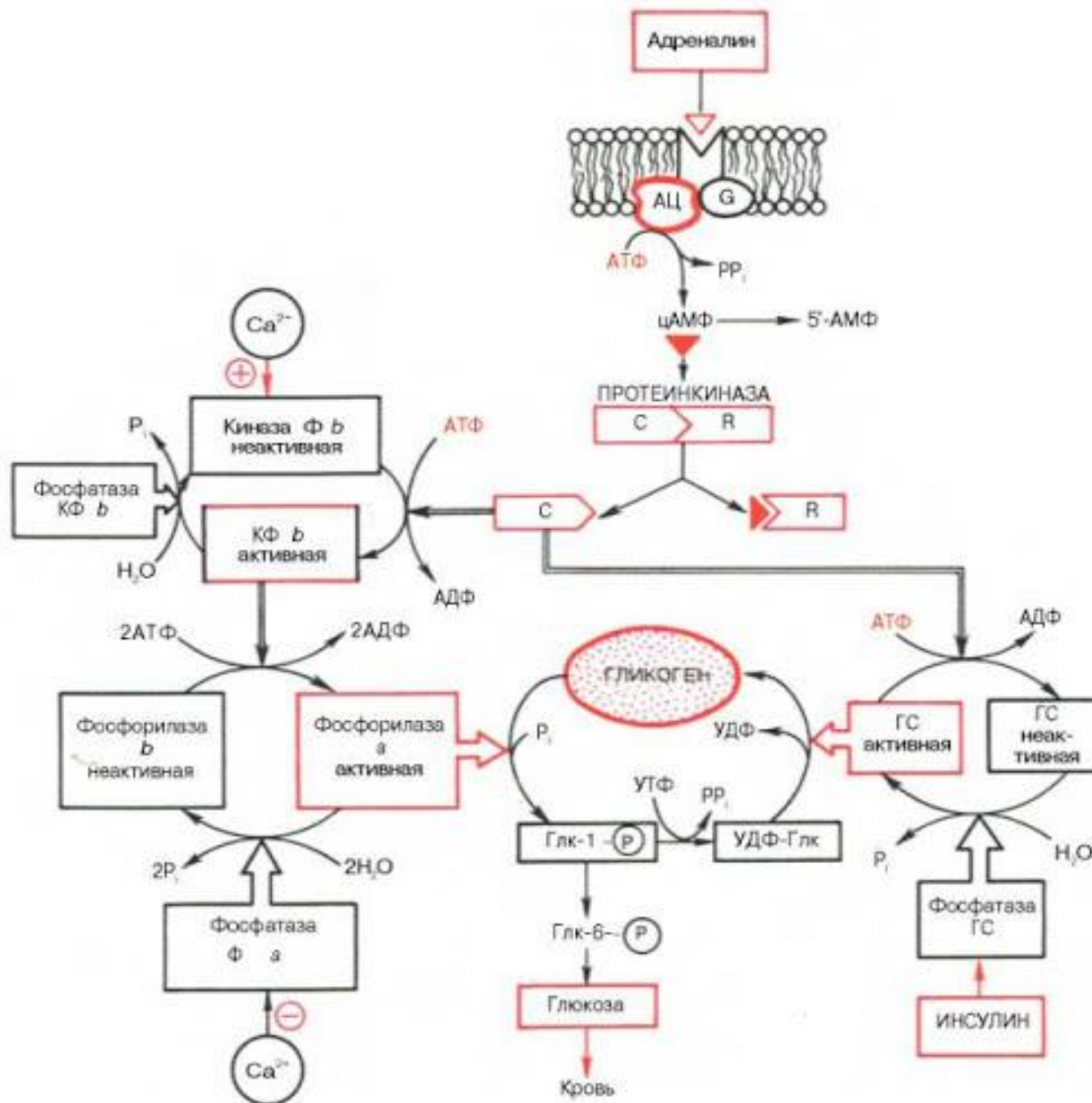
3) В печени гликоген расщепляется тогда, когда в крови снижается уровень глюкозы и надо его быстро поднять до нормального. Но скорость процесса всё равно ниже, чем скорость распада гликогена в мышцах.

- **Расщепление гликогена – гликогенолиз.**

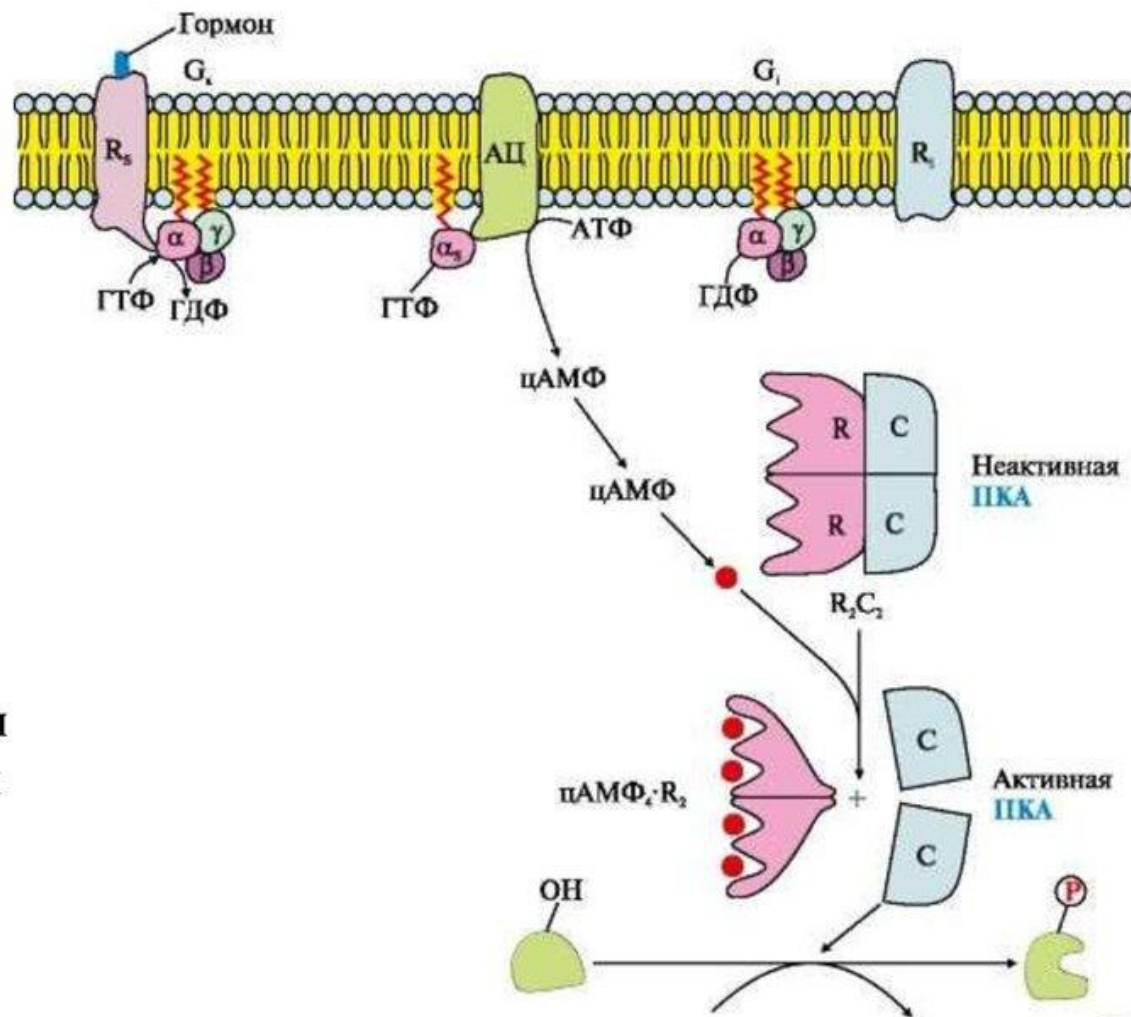
ГЛИКОГЕНОЛИЗ

- Распад гликогена до молочной кислоты может идти при недостатке кислорода.
- Гликоген присутствует в клетках в виде гранул, которые содержат ферменты его синтеза, распада и ферменты регуляции.
Реакции синтеза и распада различны, что обеспечивает гибкость процесса.
- В клетках печени, мышц гликоген расщепляют:
 - 1) **гликогенфосфорилаза** по $\alpha(1-4)$ -связям отщепляет глюкозу сразу в виде глюкозо-1-фосфата не тратя АТФ.
 - 2) **амило-1,6-глюкозидаза** по $\alpha(1-6)$ -связям, т.к. через каждые 8-11 остатков глюкозы в молекуле гликогена есть места ветвления (деветвящий фермент)

Схема
гормональной
регуляции
работы
гликоген-
синтазы
и
гликоген-
фосфорилазы

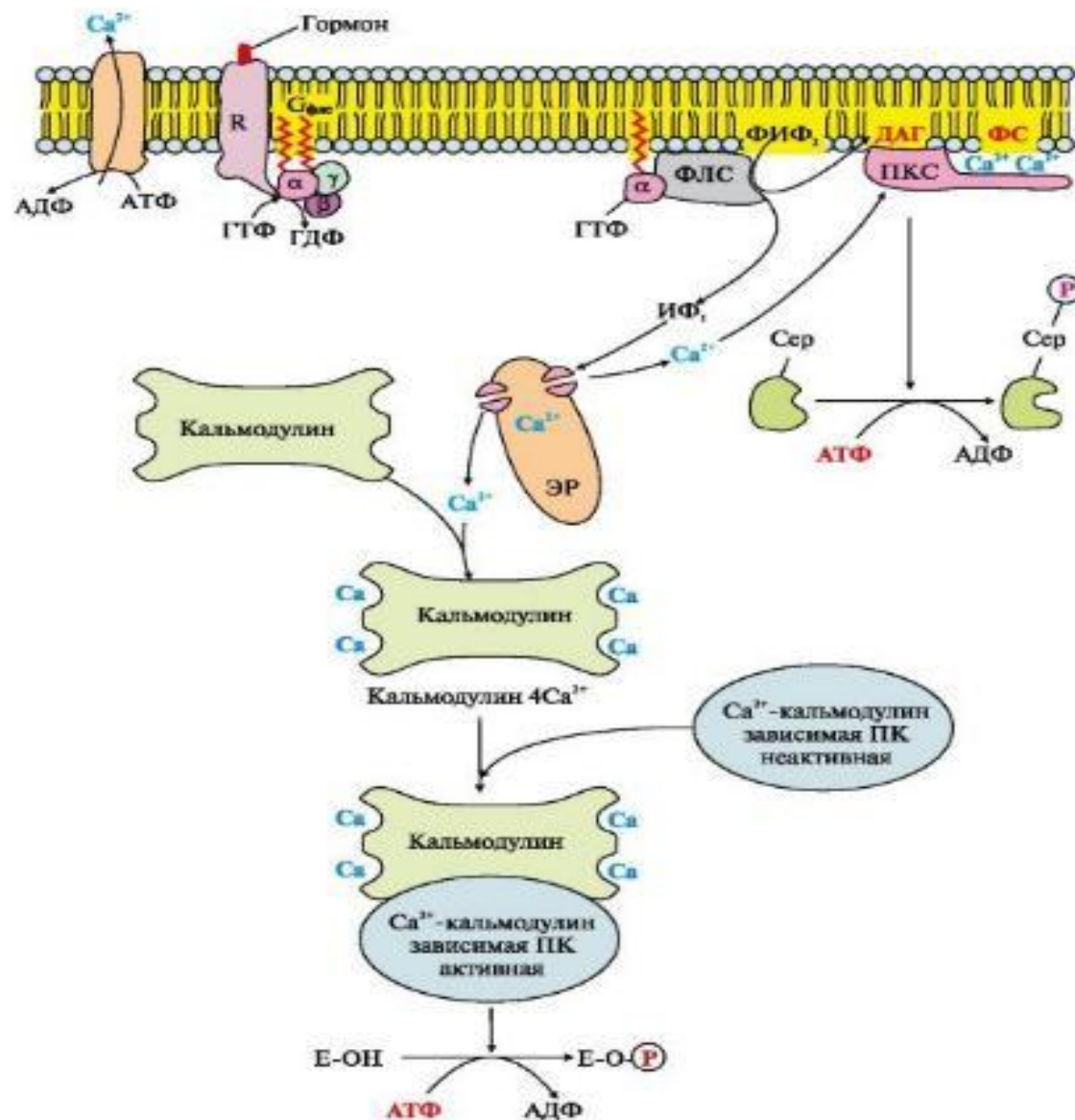


Поверхностно-мембранный механизм действия гормонов (аденилатциклазный)



- Адреналин
- Глюкагон
- АКТГ
- Вазопрессин
- Кальцитонин
- Паратгормон

Усиление сигнала адреналина в клетку через инозитолфосфатную систему



Распад гликогена регулируют гормоны – адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды.

Инсулин оказывает противоположный эффект – активирует синтез гликогена.

Адреналин и глюкагон не проникают в свои клетки-мишени.

Они связываются с рецептором на плазматической мембране.

G-белок (α -субъединица в комплексе с ГТФ) передаёт информацию от гормон-рецепторного комплекса для активации мембранной аденилатциклазы. Активная аденилатциклаза преобразует АТФ (**АТФ**  **цАМФ + PPi + H⁺**)

Циклизация в цАМФ идёт через фосфат по 3'-5'-атомам С рибозы

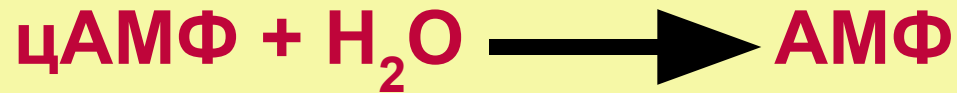
цАМФ передаёт сигнал на протеинкиназы (протеинкиназу А $\rightarrow$ киназу фосфорилазы)

В печени **фосфорилаза** находится в 2 формах:
активной и **неактивной**

Протеинкиназа, присоединяя к ферменту фосфорную кислоту, превращает его в **активную фосфорилазу а**

Специфическая фосфатаза (**протеинфосфатаза-1**, которую **активирует инсулин**) удаляет фосфат, превращая фермент в **неактивную фосфорилазу b**

цАМФ в клетке существует недолго. **Фосфодиэстераза** быстро превращает его в АМФ :



В присутствии ингибиторов фосфодиэстеразы (в том числе кофеин кофе, теин чая) цАМФ не может разрушаться, накапливается в клетке → действие **подобно адреналину**.

Один из эффектов **инсулина** на клетку – активация **фосфодиэстеразы**, которая разрушает цАМФ и блокирует эффекты всех контр-инсулярных гормонов, активирующих распад гликогена

- В тот момент, когда "включается" *фосфорилаза*, одновременно происходит "выключение" *гликоген-синтазы*.
- Это имеет очень глубокий биологический смысл:
фосфорилирование/дефосфорилирование сразу 2-х ферментов переключает хорошо скоординированную систему **регуляции синтеза и расщепления гликогена**.

Обратное превращение фосфорилазы *a* в неактивную *b* форму происходит при действии **фосфатазы фосфорилазы**, которую стимулирует **инсулин**.

Одновременно фермент удаляет фосфорную группу из молекулы **гликоген-синтазы *b***, переводя в активную **гликоген-синтазу *a***.

Инактивирование фосфорилазы прекращает распад гликогена, а активная гликоген-синтаза **начинает его синтез**.

При недостатке в крови глюкозы активируется фосфорилаза, идёт распад гликогена.

При избытке в крови глюкозы активируются (путём дефосфорилирования) ферменты синтеза гликогена.

Отщепившаяся от гликогена молекула
глюкозо-1-Ф изомеризуется
с образованием глюкозо-6-Ф



- Когда самой клетке нужна энергия, то идёт распад глюкозо-6-Ф по пути анаэробного гликолиза или с участием аэробных механизмов.
- Если глюкоза нужна другим клеткам, то глюкозо-6-фосфатаза (в печени и почках!) отщепляет фосфат от глюкозо-6-Ф, и свободная глюкоза выходит в кровоток

Гликогенозы – болезни гликогена

При наследственной недостаточности или отсутствии ферментов, необходимых для обмена гликогена, в тканях откладывается либо ненормально большое количество гликогена, либо его аномальные формы.

В итоге возникают заболевания **«ГЛИКОГЕНОЗЫ»**. Механизмы развития и клинические проявления у них разные, но есть общие черты: физическая и умственная отсталость развития, огромные печень, селезёнка и мышечная слабость.

«агликогенозы» возникают, когда полимеризация глюкозы практически невозможна и гликогена нет. У таких пациентов большие проблемы с питанием и даже малой мышечной активностью.

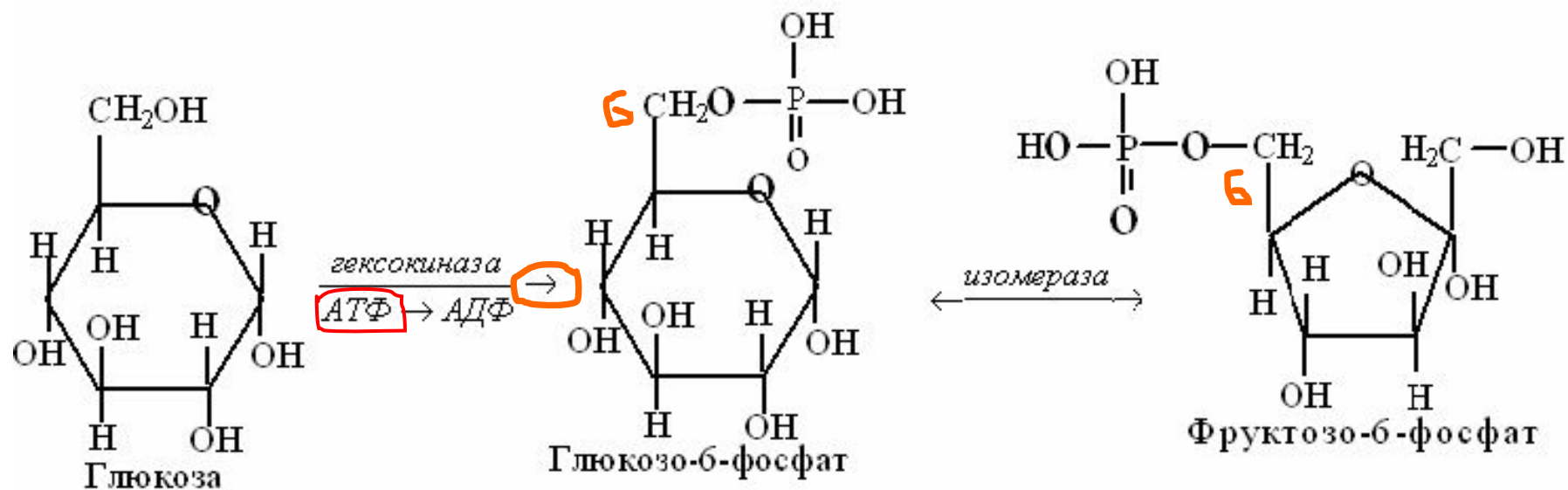
АНАЭРОБНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ УГЛЕВОДОВ

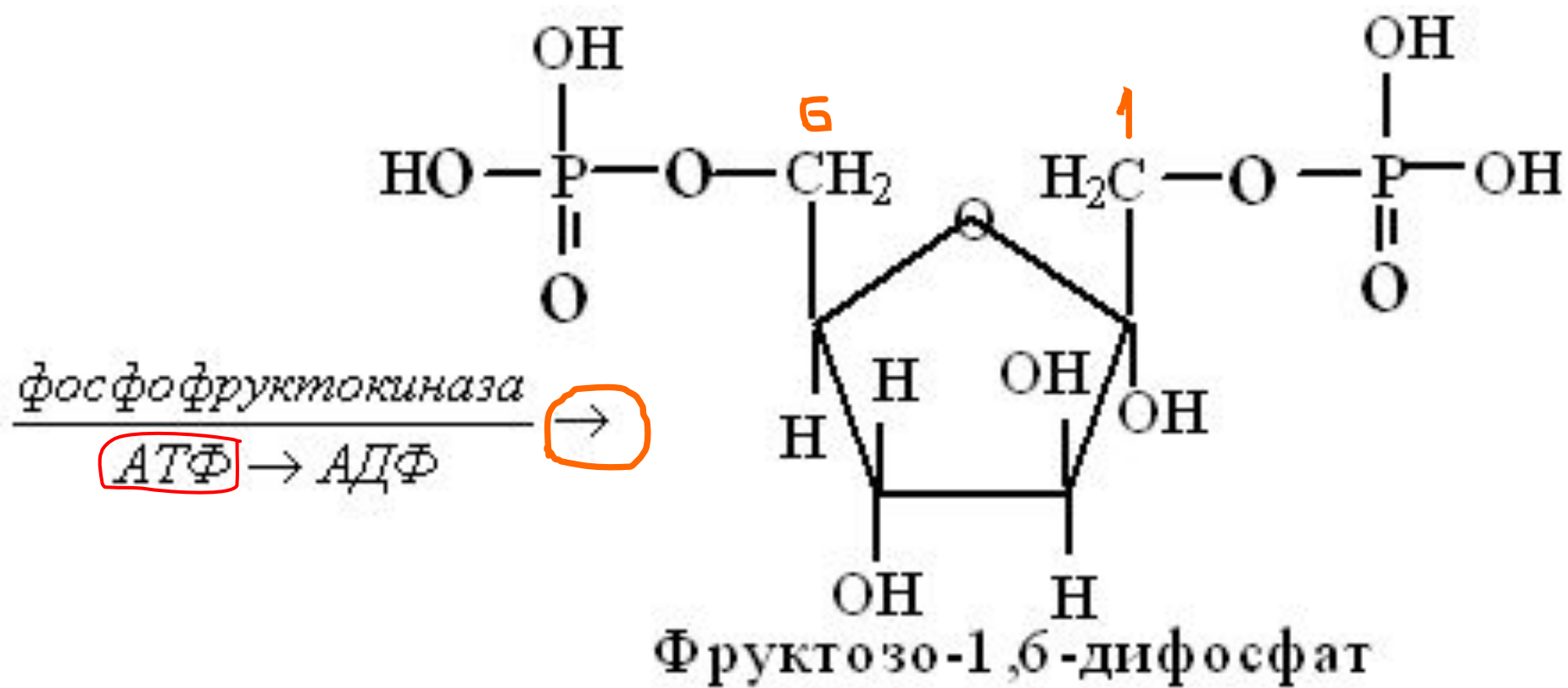
- 1) гликогеногенез**
- 2) гликогенолиз**
- 3) гликолиз**
- 4) глюконеогенез**
- 5) спиртовое (и др.) брожение**
(для микроорганизмов)

ГЛИКОЛИЗ

- главный анаэробный путь
утилизации глюкозы

- 1) Протекает во всех клетках
 - 2) Для эритроцитов – единственный
источник энергии
 - 3) Преобладает в опухолевых клетках –
источник ацидоза
- В гликолизе **11 реакций**, продукт каждой является субстратом для последующей.
Конечный продукт гликолиза – лактат





лимитирующая реакция

фосфофруктокиназа

Весь ход гликолиза лимитируется уровнем активности этого фермента

Это аллостерический фермент

Его ингибируют: АТФ,
лимонная кислота,
жирные кислоты

Его активируют: АДФ и АМФ

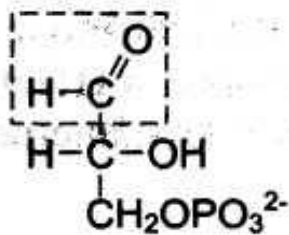
Образованием Фр-1,6-диФ первая стадия гликолиза заканчивается.

Вторую стадию начинает альдолаза, расщепляя Фр-1,6-диФ на 2 триозы

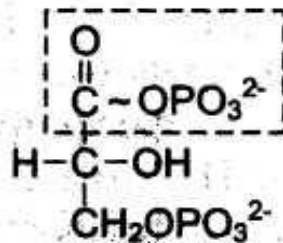
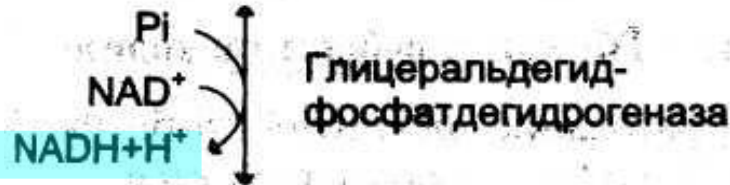
Расщепление 6С на 3С+3С



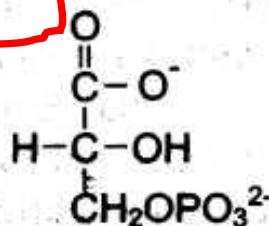
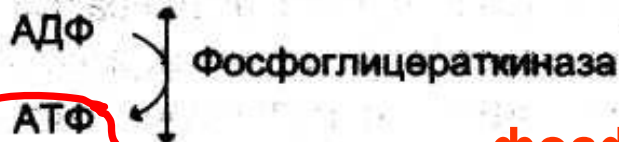
Второй этап гликолиза – освобождение энергии, заключённой в ФГА, и запасание её в виде АТФ



Глицеральдегид-3-фосфат

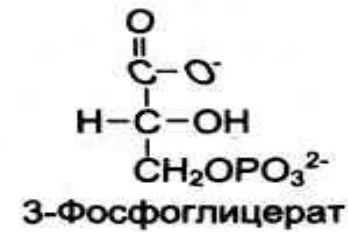


1,3-Бисфосфоглицерат

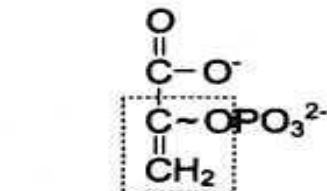
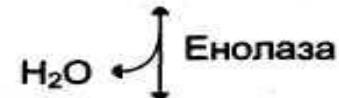
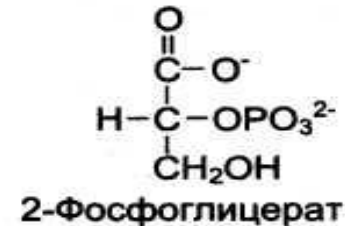


3-Фосфоглицерат

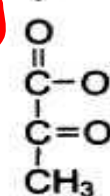
фосфорилирование
 АДФ с образованием
 АТФ идёт за счет
 переноса ~P энергии
 вместе с фосфатом
 из состава субстрата



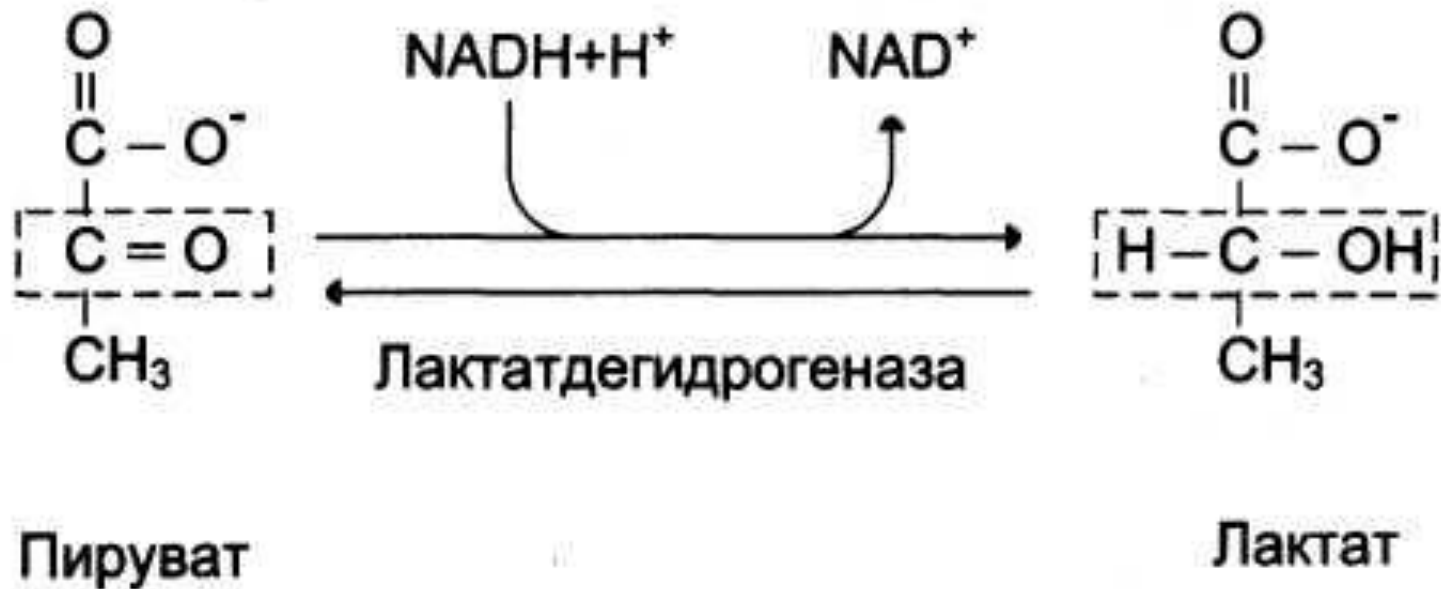
Фосфоглицератмутаза



Фосфоенолпируват



Пируват



Если окисление глюкозы идёт по **анаэробному пути**, то **акцептором ё (и H^+)** становится **МОЛОЧНАЯ КИСЛОТА**

Если на уровне пирувата анаэробные процессы переключаются на **аэробные**, то работает более сильный **конечный акцептор ё – O_2** .

Энергетический баланс гликолиза



- **1) расход** по 1 АТФ в ходе первых 2-х киназных реакций (гексокиназа и фосфофруктокиназа),
→ всего расходуется **- 2 АТФ**

Гексоза преобразуется в 2 триозы

- **2) образование** АТФ в дальнейших киназных реакциях (фосфоглицерат- и пируват-киназы) распад каждой триозы (ГАФ и ДОАФ), даёт по 2 АТФ → всего образуется **+ 4 АТФ**
- **3) НАДН·Н** образуется (на уровне 3ФГА) и расходуется (на уровне пируват-лактат) **0 АТФ**

ИТОГО: 4 АТФ – 2 АТФ = 2 АТФ

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС **гликогенолиза**

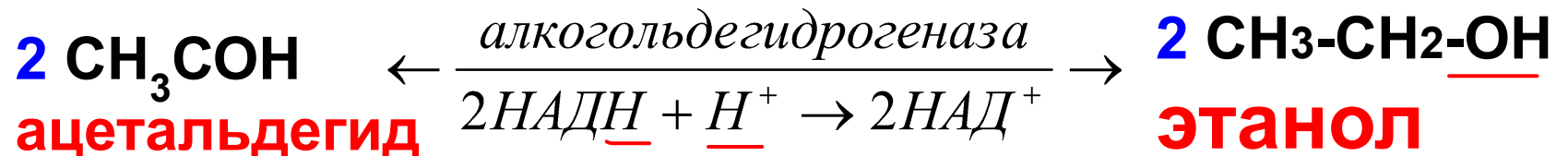
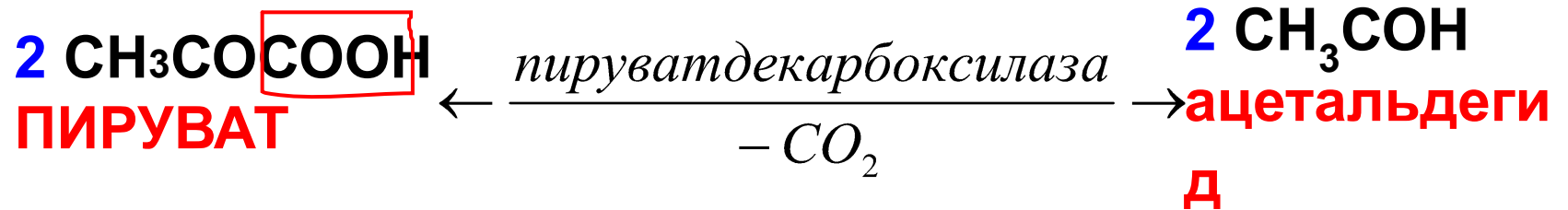
$$4\text{АТФ} - 1\text{АТФ} = 3\text{АТФ}$$

На 1 молекулу АТФ больше, чем в гликолизе

- Фосфоролитическое расщепление гликогена выгодно энергетически, так как сразу получается глюкозо-Ф. Здесь исключён этап расхода АТФ на фосфорилирование свободной молекулы глюкозы в гексокиназной реакции

Спиртовое БРОЖЕНИЕ

- Микроорганизмы, в первую очередь дрожжи, осуществляют не молочнокислое, а спиртовое брожение глюкозы в анаэробных условиях
- До пирувата все реакции идут как в гликолизе. После пирувата второй этап - индивидуальный



Энергетический баланс
спиртового
брожения как в гликолизе: 2
АТФ

Микрофлора полости рта может расщеплять
 ПИРУВАТ на уксусную и муравьиную кислоты
 с помощью фермента пируватформатлиазы

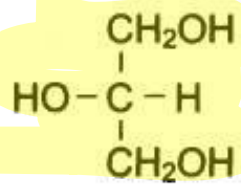
Глюконеогенез

Глюконеогенез – синтез глюкозы *de novo* из неуглеводных компонентов. Протекает в печени и $\approx 10\%$ в почках.

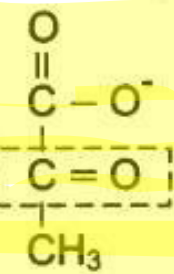
- **Предшественники** для реакций глюконеогенеза:
 - **лактат** (главный),
 - **глицерол** (второй),
 - **аминокислоты** (третий) – в условиях длительного голодания.
- **Физиологическое значение**



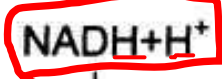
**Места поступления субстратов
(предшественников) для
ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА**



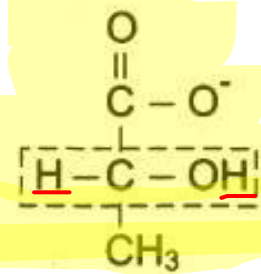
Глицерол



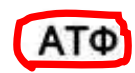
Пируват



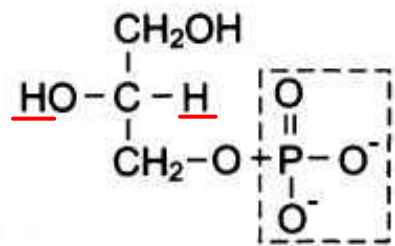
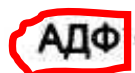
Лактатдегидрогеназа



Лактат



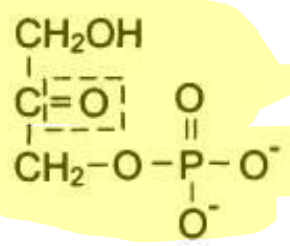
Глицеролкиназа



Глицерол-3-фосфат



Глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа

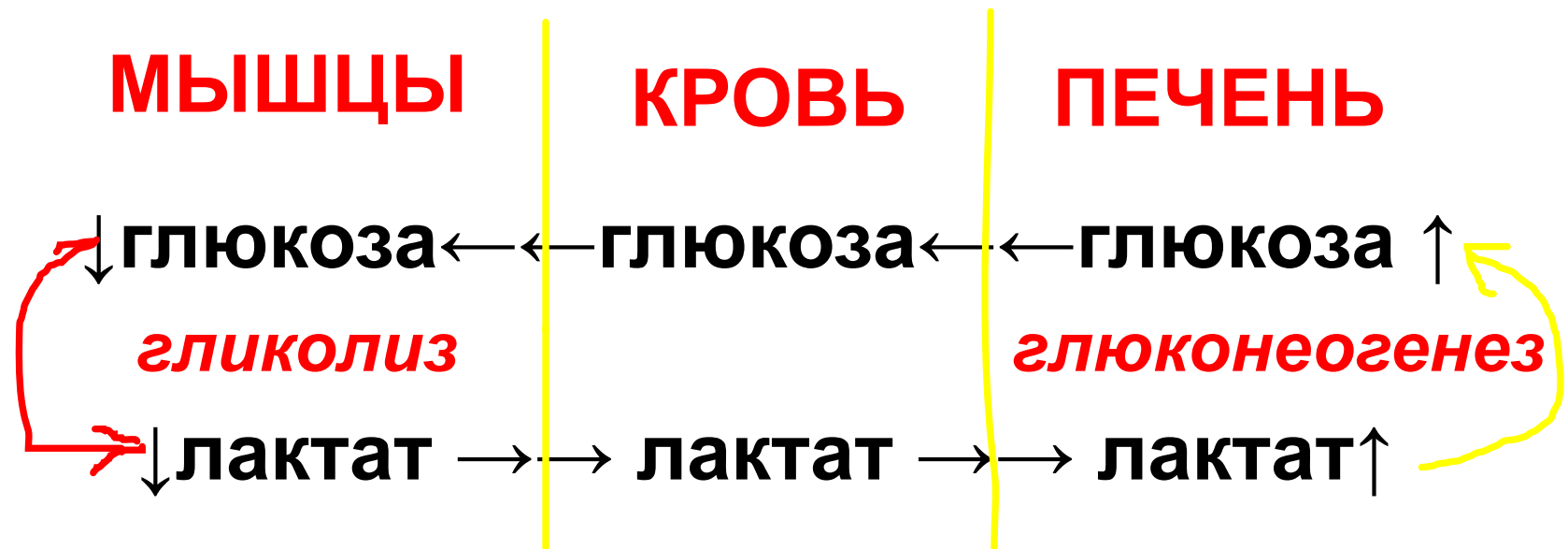


Дигидроксиацетонфосфат

Лактат
преобразуется
обратно в пируват
Жиры (глицерол)
включаются
на уровне ДОАФ

ЦИКЛ КОРИ

- Метаболический груз работающей мышцы (лактат) передается в печень, где соотношение НАДН/НАД⁺ ниже, чем в сокращающейся мышце



В мышцах нет Глюкозо-6-фосфатазы, поэтому гликоген, распадающийся в миоцитах, используют только они сами, т.к. фосфорилированная глюкоза не может выйти из клетки

Источники глюконеогенеза - только гликогенные аминокислоты

- В **пируват** – **ала**, сер, цис, гли

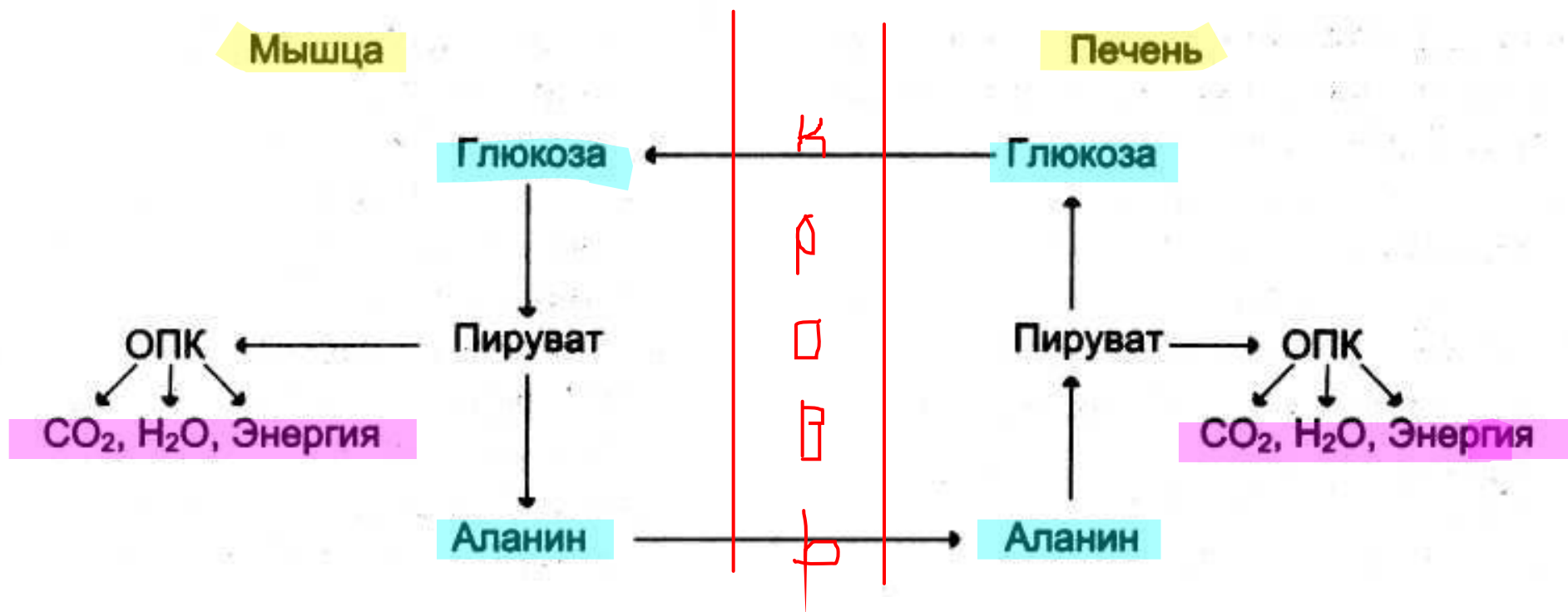
Большинство аминокислот преобразуется в промежуточные продукты цикла Кребса:

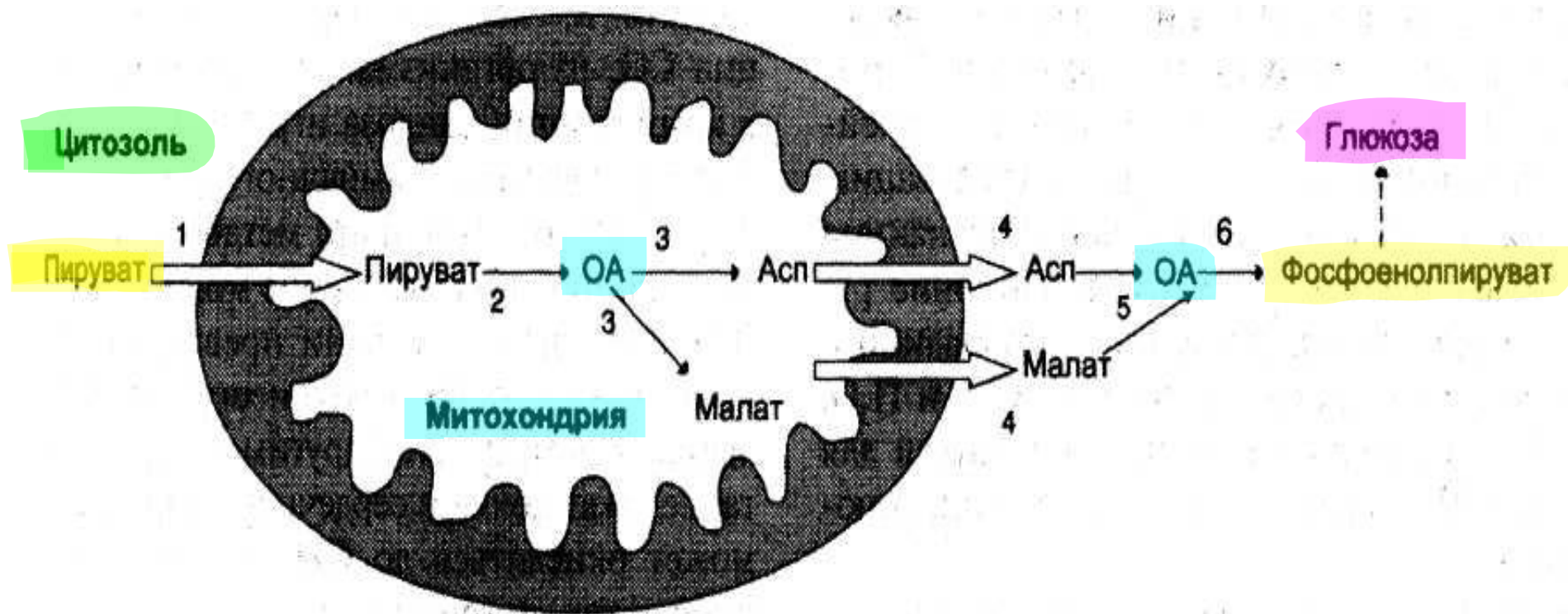
- В **оксалоацетат** или **фумарат** – асп, асн
- В **фумарат** – аминокислоты
тир, фен, тре, вал, мет, иле,
гли, про, арг, глу, глн, гис

Анаплеротические реакции – реакции для пополнения количества метаболитов в ЦТК

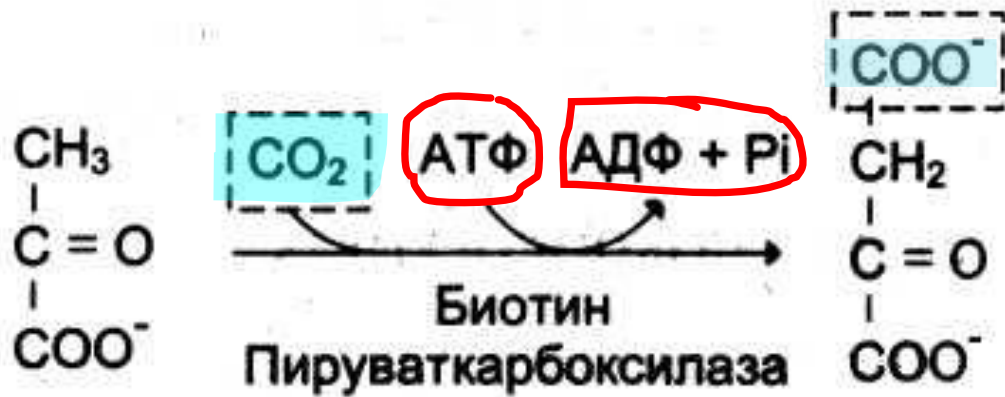
30% аминокислот, поступающих в печень – аланин

Биологический смысл глюкозо-аланинового цикла – транспорт аминного азота из мышц и предотвращение лактоацидоза





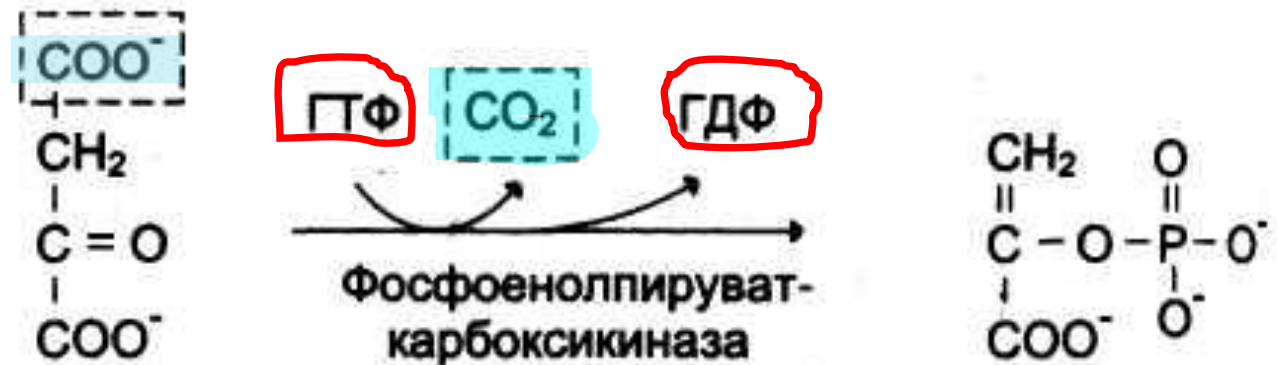
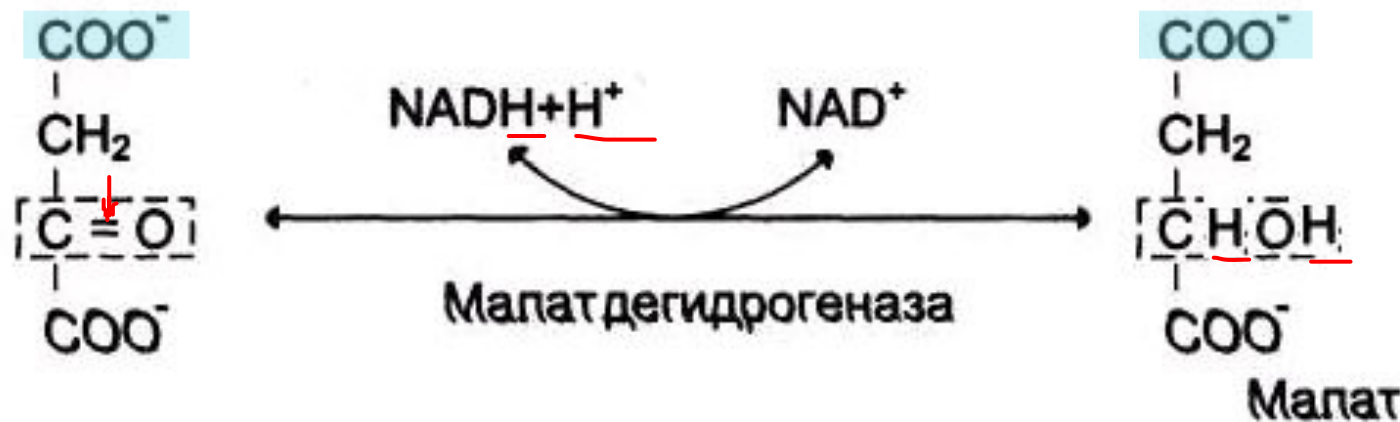
**Стадии превращения пирувата
в фосфоенолпируват**



оксалоацетат

Пируват

В виде **малата** транспортируется через мембрану митохондрии, а затем снова преобразуется в оксалоацетат



Оксалоацетат

Фосфоенолпируват

процесс ГНГ обратный гликолизу, но в
местах 3-х необратимых реакций используются
4 обходных фермента:

Ферменты
необратимых

реакций гликолиза

1 Гексокиназа

2 Фосфофруктокиназа

3 Пируваткиназа

Ферменты

обходных реакций

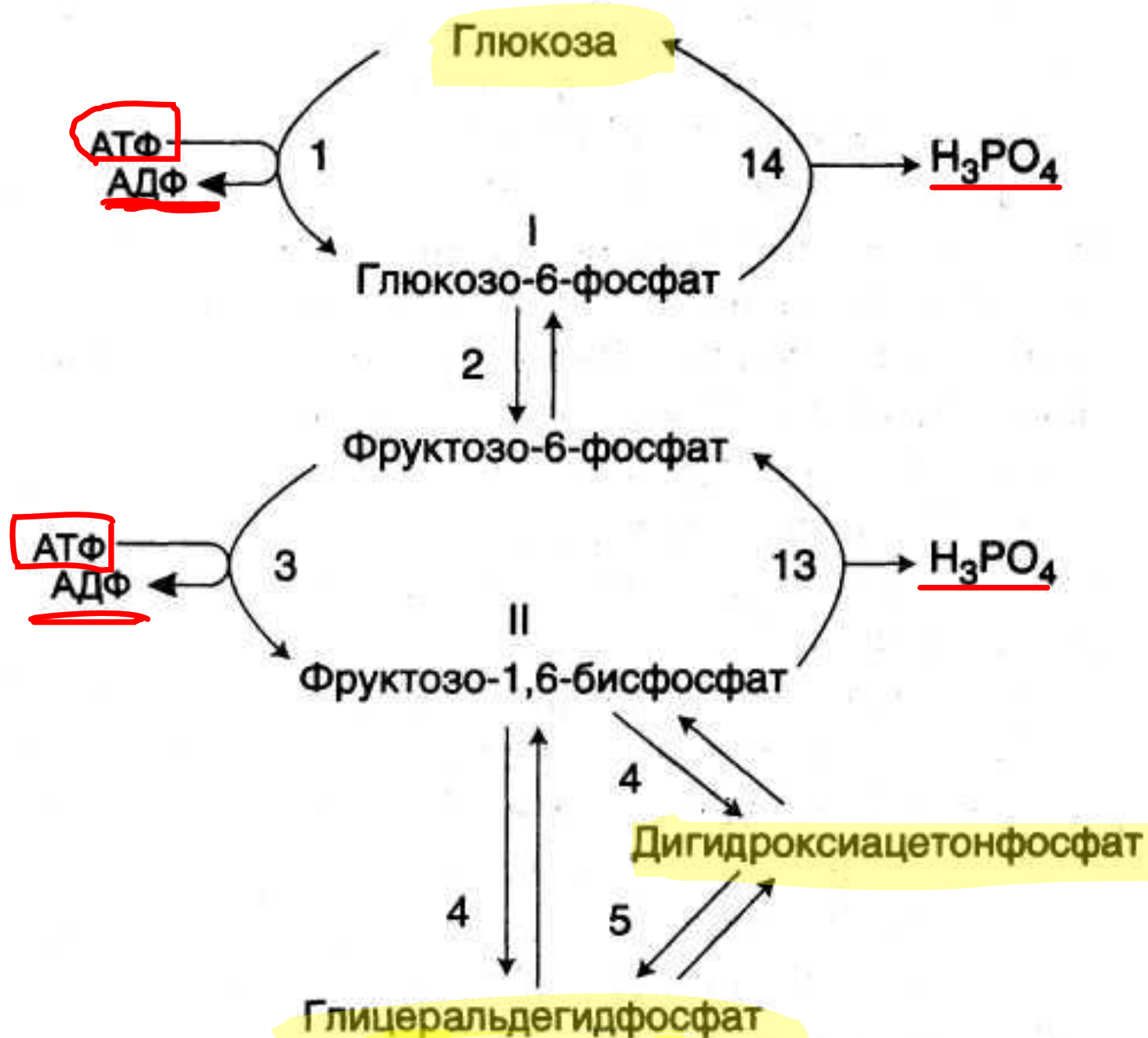
глюконеогенеза

4 Глюкозо-6-фосфатаза

3 Фруктозо-1,6-бифосфатаза

2 Фосфоэнолпируват-
карбоксикиназа, ОА→ФЕП

1 Пируваткарбоксилаза,
ПВК→ОА



Синтез глюкозы в результате глюконеогенеза энергозависим

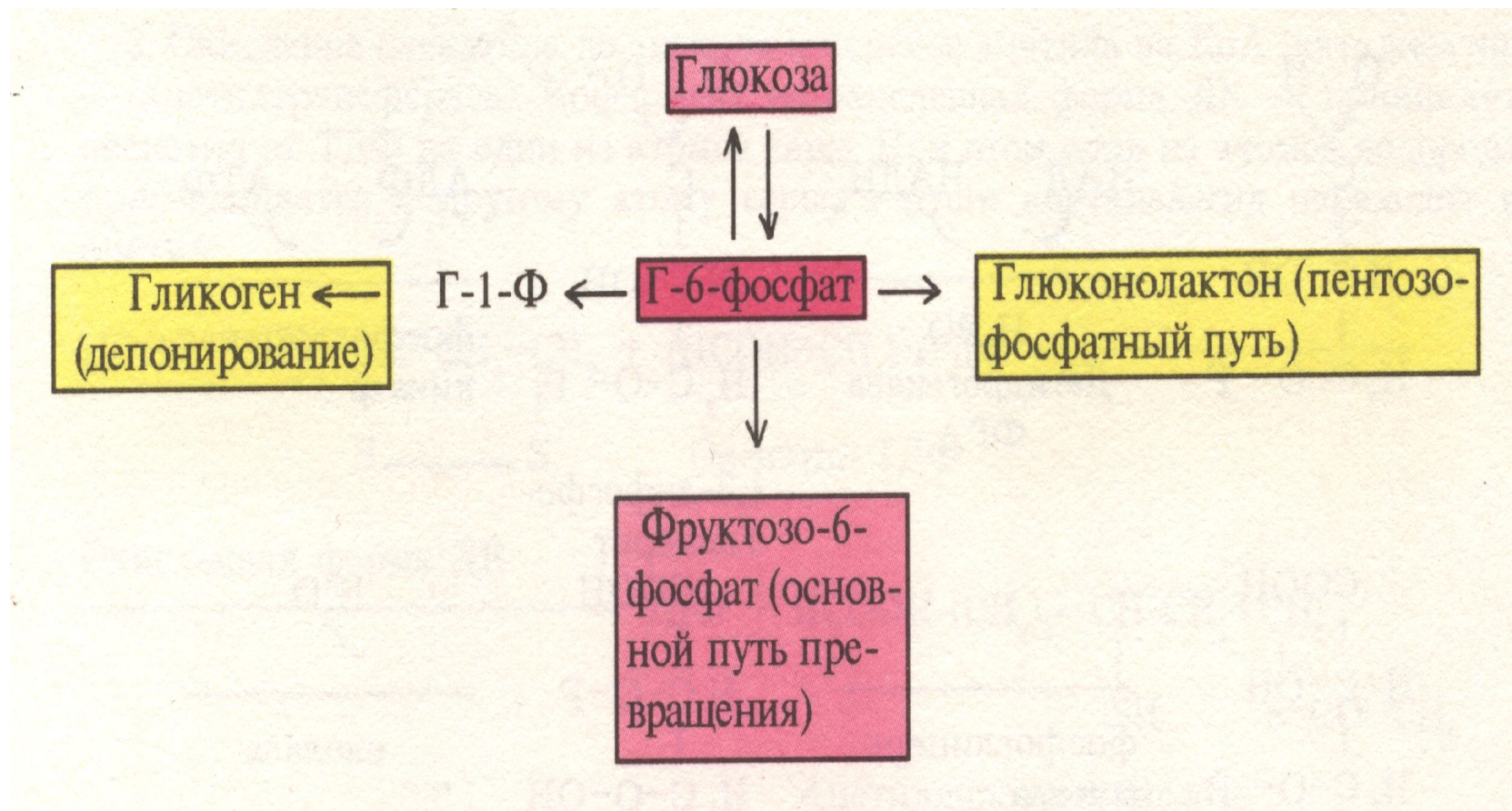
При синтезе 1 глюкозы из 2 лактатов
лактат + лактат $\rightarrow$ 1 молекула глюкозы
расходуется энергия 4 АТФ и 2 ГТФ

- пируваткарбоксилаза – 2 АТФ,
- фосфоенолпируваткарбоксикиназа – 2 ГТФ
- на этапе обратимой киназной реакции гликолиза при глюконеогенезе идёт уже не образование, а расход АТФ – 2 АТФ

АЭРОБНЫЕ ПРОЦЕССЫ углеводного обмена

**Прямой – пентозофосфатный путь,
Непрямой – переключение гликолиза
на уровне пирувата на общие
аэробные пути катаболизма**

- При распаде гликогена **освобождающийся глюкозо-1-фосфат (Г-1-Ф), фосфоглюкомутаза превращает в Г-6-Ф**
- **Свободная глюкоза крови, попадая в клетку, фосфорилируется тоже до Г-6-Ф**



Пути использования глюкозо-6-Ф

- 1) Гл-6-Ф может распадаться в процессе гликолиза и служить источником энергии для клеток
- 2) Гл-6-Ф может в печени превратиться в свободную глюкозу - глюконеогенез
- 3) Гл-6-Ф может подвергаться прямому окислению в пентозофосфатном пути
- 4) избыток Гл-6-Ф может превратиться в глюкозо-1-Ф, далее – синтез гликогена (депо энергетических субстратов)
- 5) на другие синтезы (ГАГ, гликопротеины...)

Пентозофосфатный путь

Другие названия:

пентозный шунт (или цикл)

гексозомонофосфатный путь

фосфоглюконатный окислительный путь

апотомический («усекновение главы») путь

Все эти названия имеют равное значение

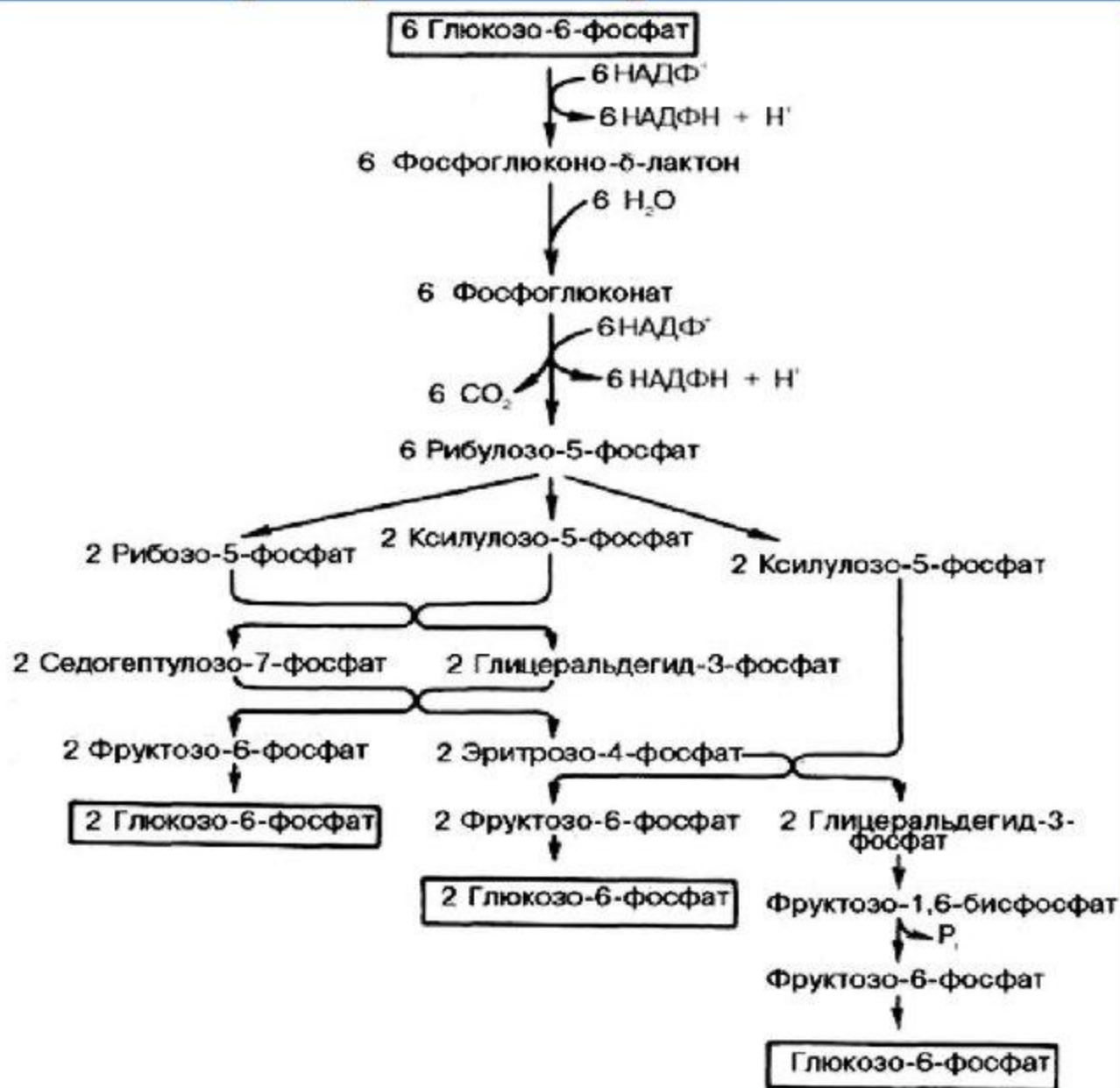
- **ПФП интенсивно идет в сетчатке глаза, эритроцитах, лейкоцитах, корковом веществе надпочечников, сперматозоидах, лактирующей молочной железе.**

Роль ПФП: синтез пентоз и НАДФН в процессе окисления глюкозы.

- Возникает качественно новый тип метаболической энергии – восстановительная способность (НАДФН), когда часть электронов и ионов водорода напрямую используется для биосинтезов, а не переносится на O_2 с образованием H_2O и АТФ.
- **НАДФН** – легкодоступный источник таких восстановительных эквивалентов в клетках. Т.е. в НАДФН аккумулирована энергия для восстановительных биосинтезов

Все процессы ПФП протекают в цитозоле клетки и тесно связаны с синтезом жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов и т.д. (жировая ткань, половые железы, надпочечники)

Схема пентозофосфатного пути окисления глюкозы



ПФП состоит из 2 стадий(ветвей)

I-я стадия ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ, её роль:

1) генерация НАДФН + H^+ –

восстановительные эквиваленты, которые используются как донор H^+ и e^- при восстановительных биосинтезах

2) синтез рибозы –

нужна для синтеза КоА, НАД, ФАД, АТФ,
нуклеотидов ДНК, РНК

2-я стадия НЕОКИСЛИТЕЛЬНАЯ :

1) идёт перенос (ферменты - трансферазы)

2-углеродного компонента **-CO-CH₂OH**

транскетолазой

3-углеродного компонента **-HOCH-CO-CH₂OH**

трансальдолазой

2) работает эпимераза (класс - изомеразы)

Образуются разные сахара
с количеством углеродных атомов
от **3** до **7**

Следовательно, этот этап ПФП обеспечивает
взаимопревращение 3-, 4-, 5-, 6-, 7-углеродных
сахаров (**система структурной перестройки**)

Пентозофосфатный путь превращения углеводов

Реакции	Ферменты
Окислительная ветвь	
Глюкозо-6-Ф + НАДФ $\longrightarrow$ 6-фосфоглюконолактон + НАДФ · Н ₂	Г-6-Ф-дегидрогеназа
6-фосфоглюконолактон + Н ₂ О $\longrightarrow$ 6-фосфоглюконат + Н ⁺	Лактоназа
6-фосфоглюконат + НАДФ $\longrightarrow$ рибулозо-5-фосфат + СО ₂ + НАДФ · Н ₂	6-фосфоглюконат-дегидрогеназа
Неокислительная ветвь	
Рибулозо-5-фосфат $\longrightarrow$ <u>рибозо-5-фосфат</u>	Пентозофосфат-изомераза
Рибулозо-5-фосфат $\longrightarrow$ <u>ксилулозо-5-фосфат</u>	Пентозофосфат-эпимераза
Ксилулозо-5-фосфат + рибозо-5-фосфат $\longrightarrow$ <u>седогептулозо-7-фосфат</u> + <u>глицеральдегид-3-фосфат</u>	Транскетолаза
Седогептулозо-7-фосфат + глицеральдегид-3-фосфат $\longrightarrow$ фруктозо-6-фосфат + эритрозо-4-фосфат	Транскетолаза
Ксилулозо-5-фосфат + эритрозо-4-фосфат $\longrightarrow$ <u>фруктозо-6-фосфат</u> + <u>глицеральдегид-3-фосфат</u>	

Конечный продукт перестройки неокислительной ветви — **глюкозо-6-Ф**

Для синтезов клеткам нужно много НАДФН,
а рибозы для включения в нуклеотиды и
нуклеиновые кислоты требуется гораздо меньше,

ПОЭТОМУ

роль II-й **неокислительной** ветви ПФП

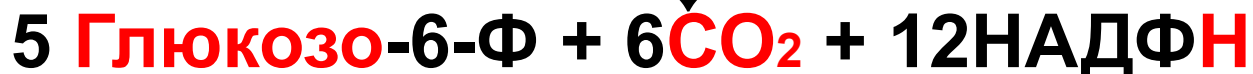
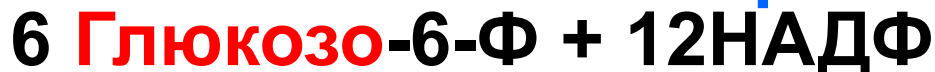
- 1) Излишек рибозо-5-ф переключён на
ресинтез более нужного **ГЛЮКОЗО-6-Ф**.
- 2) Через промежуточные продукты
(глицеральдегид-3-Ф, фруктозо-6-Ф)
идёт переключение на реакции
гликолиза/глюконеогенеза

Суммарные реакции ПФП

- I-я стадия (с образованием рибозы):



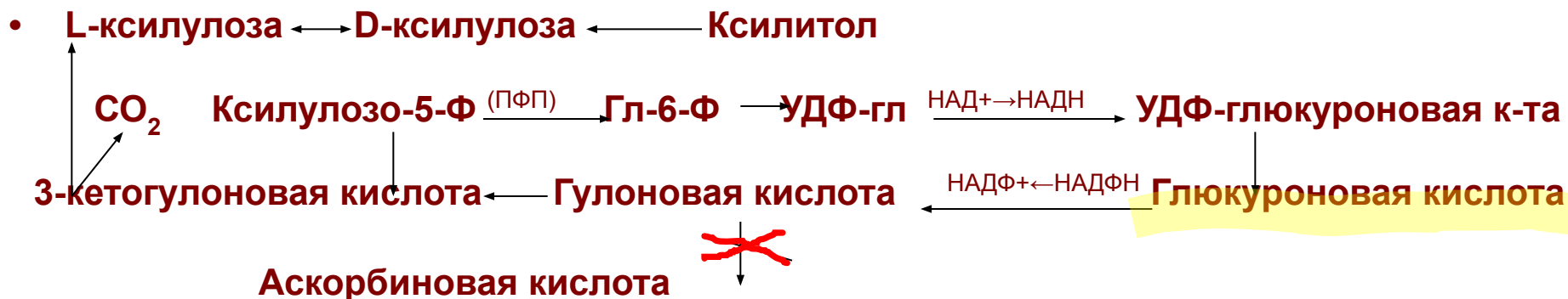
- Обе стадии (в случае переключения на ресинтез глюкозы из рибозы):



Из **6** молекул Гл-6-Ф, поступающих в ПФП, в ходе отщепления **6** CO_2 и синтеза **12** НАДФН сгорает **1** молекула глюкозы, а остальные **5** молекул Гл-6-Ф образуются снова

ГЛЮКУРОНОВЫЙ ПУТЬ

- «Путь уроновых кислот» идёт в печени и клетках соединительной ткани.
- Первый этап (до синтеза УДФ-глюкозы) совпадает с реакциями синтеза гликогена, а заключительный этап (от ксилулозо-5-ф до гл-6-ф) – с неокислительным этапом ПФП.



Значение пути:

- 1. Образование активированного глюкуроната.** В гепатоцитах УДФ-глюкуронат используется в обезвреживании (реакции конъюгации с билирубином, продуктами гниения белков, лекарствами и др.). В фибробластах УДФ-глюкуронат идёт на синтез гетерополисахаридов (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарин).
- 2. Дополнительный источник пентоз.**
- 3. Путь включения пищевого ксилитола в метаболизм.**
- 4. Поставляет гулоновую кислоту на синтез аскорбата у многих видов животных организмов.** Аскорбат синтезируется из гулоновой кислоты с участием двух специфических ферментов. Один из этих ферментов отсутствует у человека, высших приматов, морской свинки и индийской летучей мыши. Поэтому аскорбат не синтезируется и должен поступать с пищей.

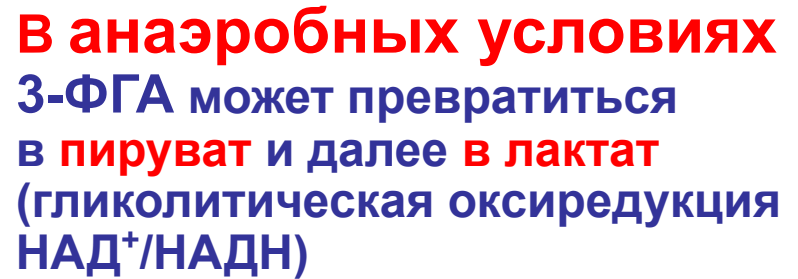
Генетическая недостаточность глюкозо-6Ф-дегидрогеназы - причина лекарственных гемолитических анемий

- У этих людей в 10 раз меньше активность фермента и резко снижено количество НАДФН в эритроцитах, где ПФП – его единственный источник. НАДФН поддерживает уровень SH-глутатиона, защищающего мембраны эритроцитов от перекисей.
- При приёме препаратов с оксидантным эффектом (аспирин, противомаларийные...):
 - резко снижается уровень гемоглобина,
 - идёт разрушение эритроцитов,
 - возникает гемолитическая желтуха.

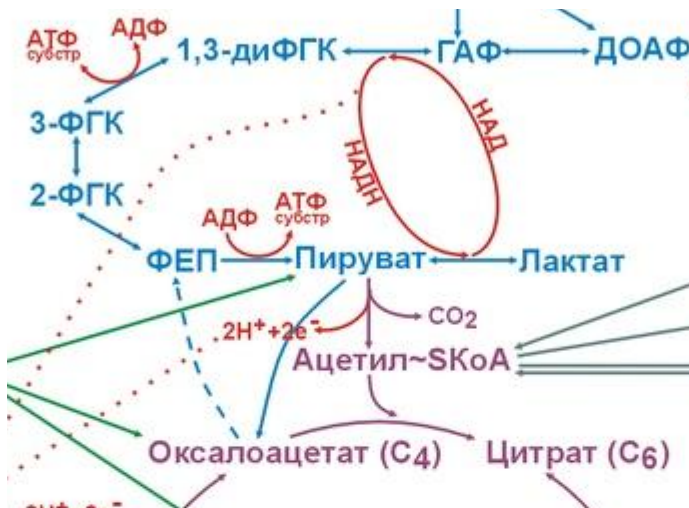
Синдром Вернике-Корсакова

- У таких людей генетически **снижено сродство транскетолазы к витамину В₁ в 10 раз**, им необходим повышенный уровень тиамина в рационе питания. Тиаминдифосфат (ТПФ, кокарбоксилаза) как кофермент транскетолазы и декарбоксилаз участвует в окислительном декарбоксилировании и переносе COO^-
Важно! – в детоксикации ПВК
- Синдром также развивается:
 - у некоторого числа алкоголиков
 - у лиц с длительным нарушением сбалансированности питания

Глюкоза



В аэробных условиях сродство НАДН к O_2 выше, чем к пирувату, поэтому для синтеза лактата нет шансов, и **НАДН идёт** в дыхательную цепь, где Н окисляются до H_2O с образованием АТФ, а **пируват идёт** по пути окислительного декарбоксилирования **в ПДГ-комплексе** и дальнейшего распада **в ЦТК**, также выступая в качестве источника АТФ



Пируватдегидрогеназный комплекс

- **3 фермента:**

пируват**дегидрогеназа**,
дегидролипоилацетил**трансфераза**,
дигидролипоил**дегидрогеназа**

- **5 коферментов:**

B₁ - тиаминпирофосфат(ТПФ,кокарбоксилаза)

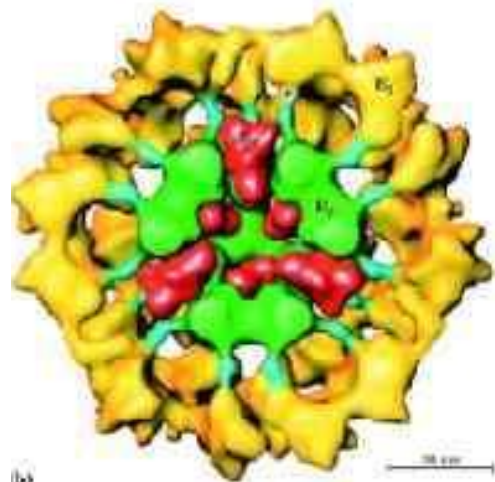
N - липоевая кислота(ЛК—S),

B₃ - SH-коэнзим A,

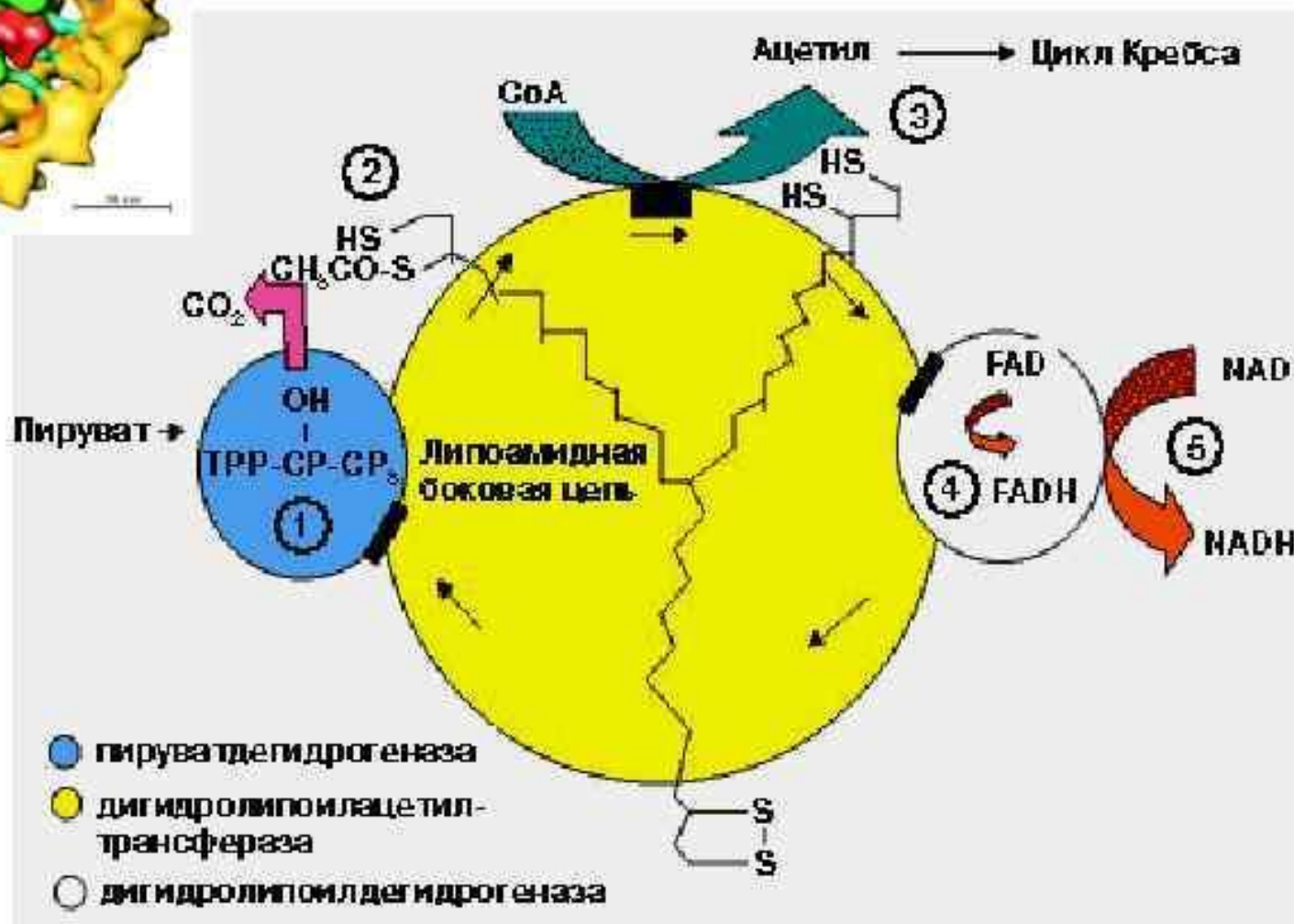
B₂ - флавинадениндинуклеотид (ФАД),

B₅ - никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺)



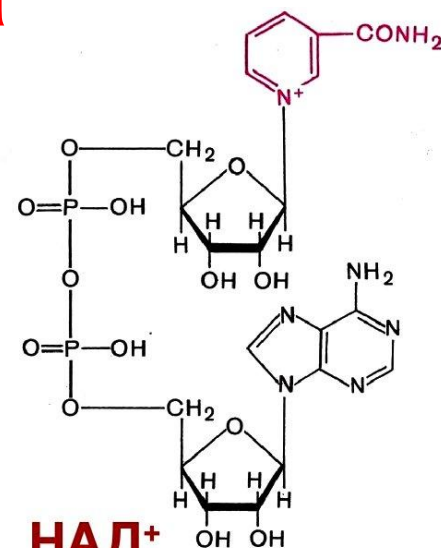
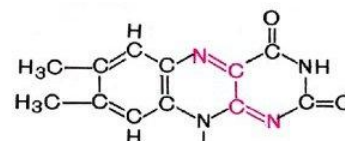
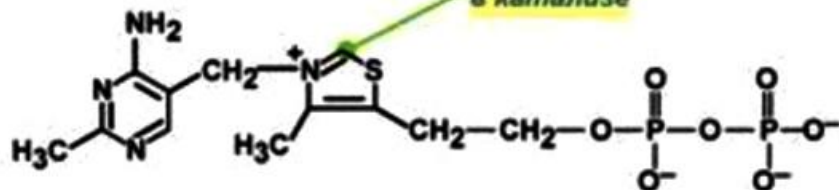


Пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК)



Коферменты ПДГ-комплекса

ТПФ



ФАД

НАД+

Окисленная форма

Восстановленная форма

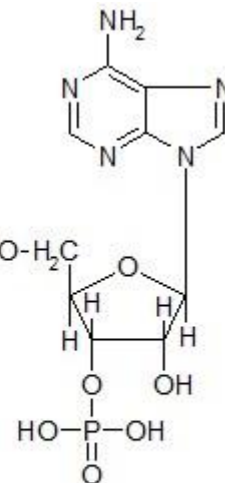
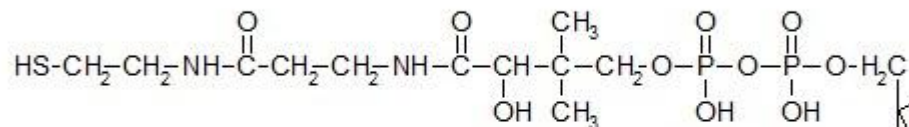
Ацетилированная форма

Липоевая кислота

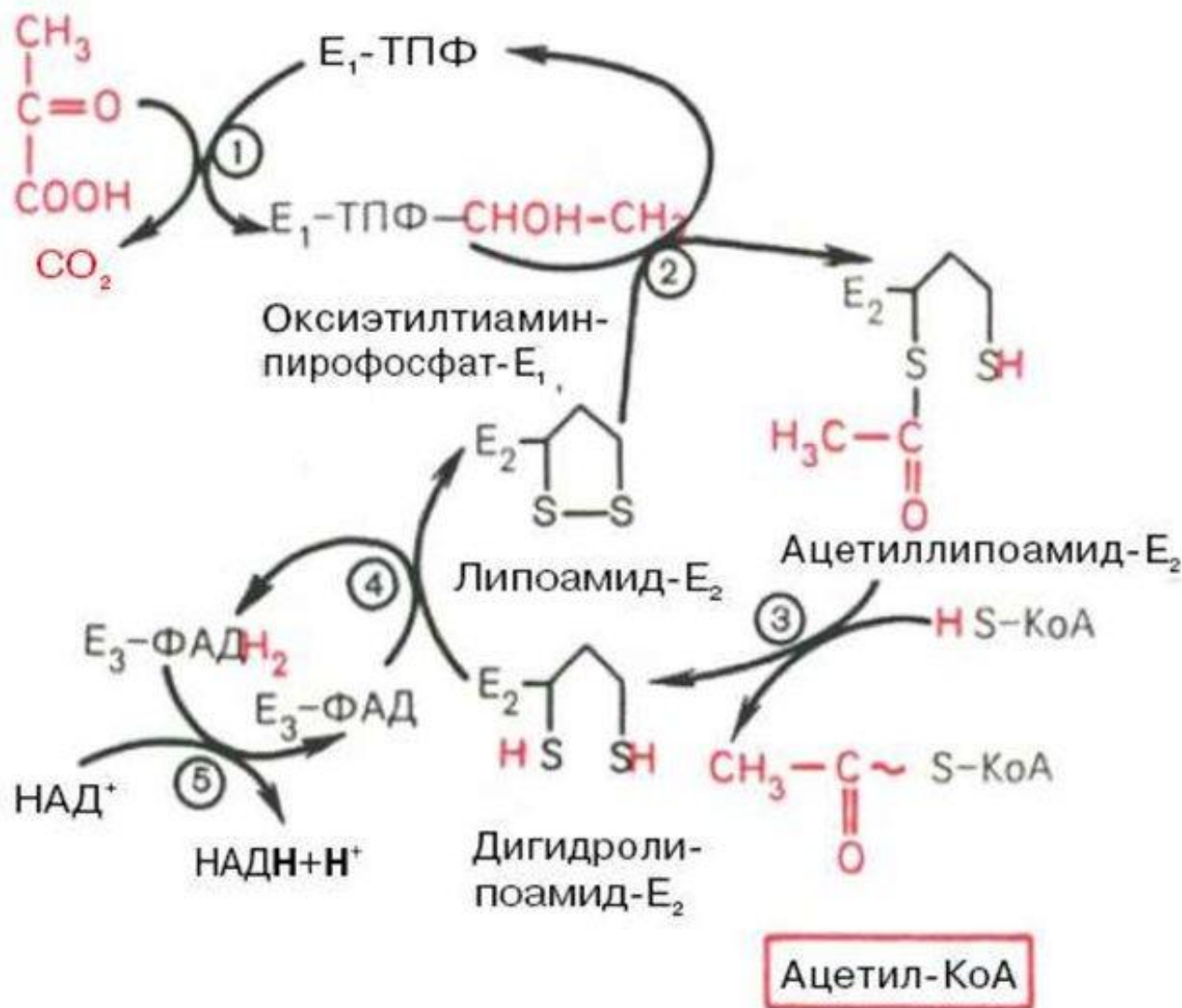
Лизин фермента

Полипептидная цепь фермента

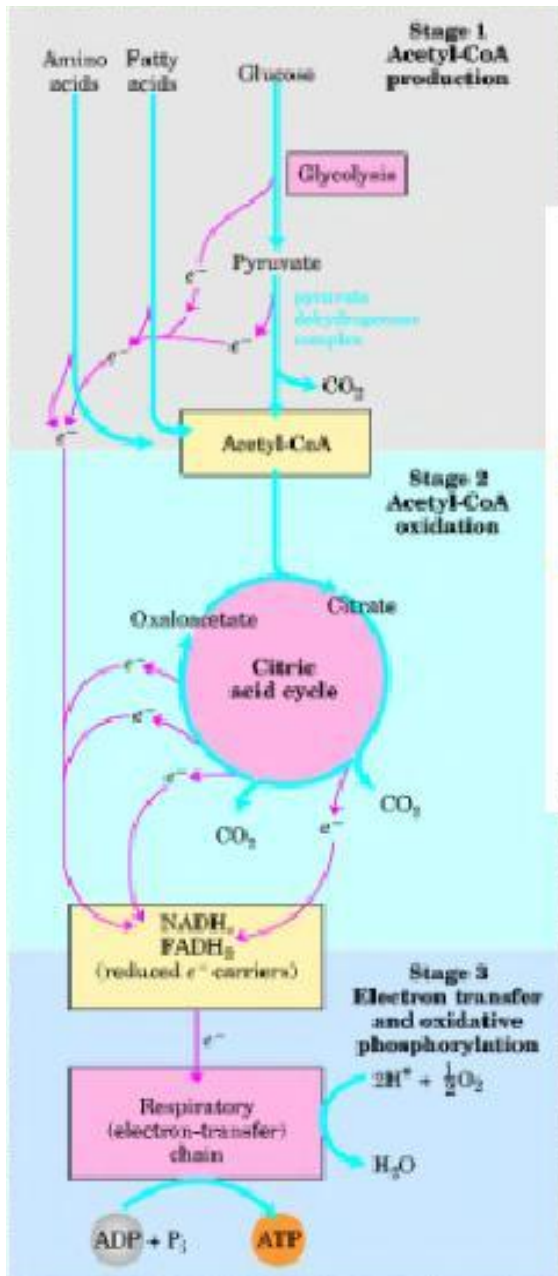
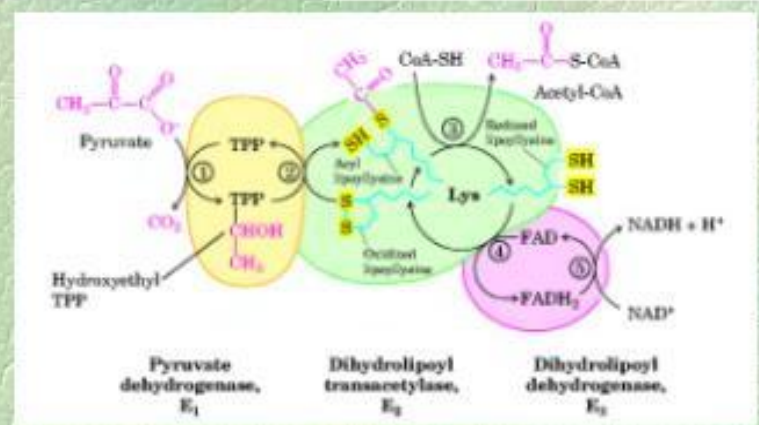
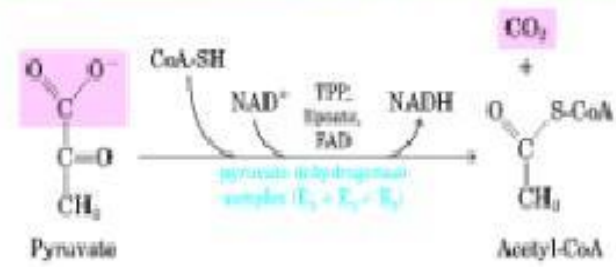
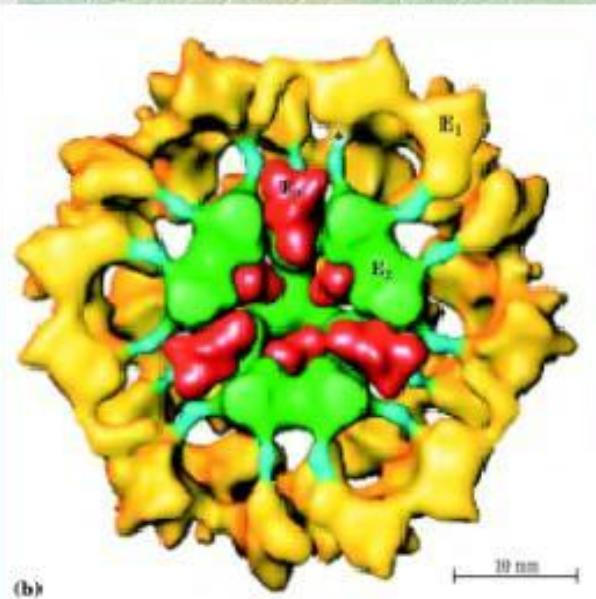
HS-KoA



Пируватдегидрогеназный комплекс



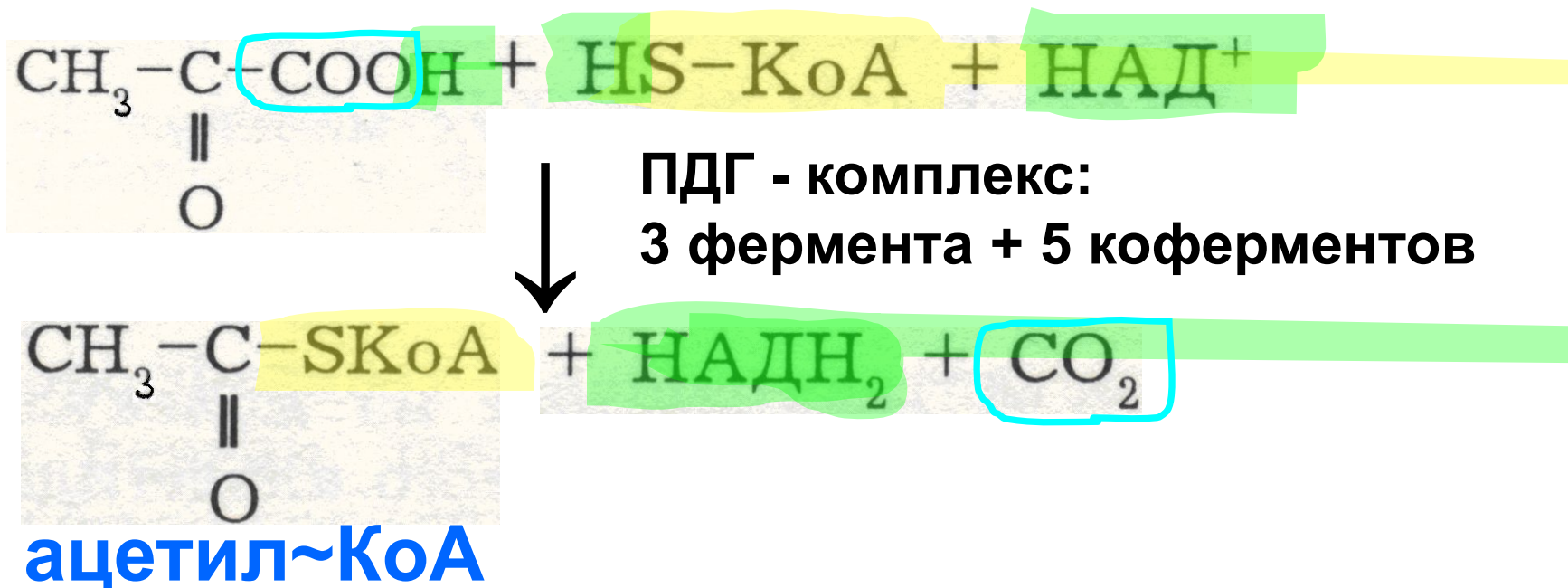
Пируватдегидрогеназный



Образование ацетил~КоА из ПВК – ключевой необратимый этап метаболизма

Животные не могут превращать ацетил~КоА обратно в глюкозу.
С этим связана невозможность преобразования жиров в глюкозу.

- Суммарная реакция взаимодействия
ПДГ-комплекса с пируватом:



регуляция активности ПДГ-комплекса

1. Ингибирование продуктами реакции.

Ацетил~КоА и НАДН (продукты окисления ПВК) ингибируют ферментный комплекс. Ингибирование обратимо, снимается избытком КоА и НАД⁺

2. Регуляция нуклеотидами (принцип обратной связи)

Активность ферментного комплекса регулируется энергетическим зарядом: ингибируется ГТФ, активируется АМФ

Активность комплекса снижается, когда клетка богата легкодоступной энергией

3. Регуляция путем ковалентной модификации.

Комплекс инактивируется при фосфорилировании и вновь активируется при дефосфорилировании

4. Регуляция гормонами.

Инсулин активирует процесс образования ацетил~КоА из ПВК

Биологическая роль окислительного декарбоксилирования ПВК

определяется тем, какой будет дальнейшая судьба продуктов этого процесса:

НАДН может генерировать энергию

1 НАДН = образование **3 АТФ**

Ацетил~КоА поступает:

- 1) на синтез липидов, кетоновых тел
- 2) в систему **ЦТК** → дых.цепь МХ, где сгорает до 2CO_2 с образованием **12 АТФ**

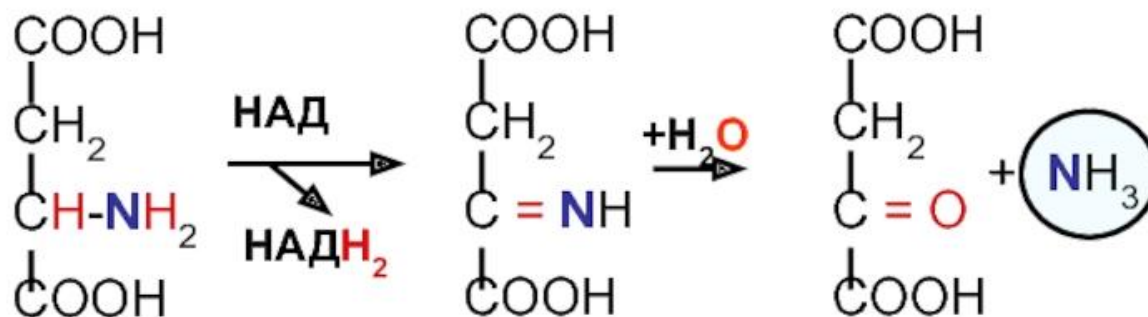
Для запуска **ЦТК** необходим
«катализатор» оксалоацетат

Синтез оксалоацетата

1) карбоксилирование ПВК (расход **АТФ**):



2) окислительное дезаминирование АСП



Цикл трикарбоновых кислот

**(=цикл лимонной кислоты,
=цикл Кребса)**

**Ганс Кребс – лауреат Нобелевской
премии 1953 г**

- Реакции ЦТК протекают
в матриксе митохондрий**
- ЦТК состоит из 8 последовательных
ферментативных этапов (10 реакций)**

ЭТАПЫ ЦТК

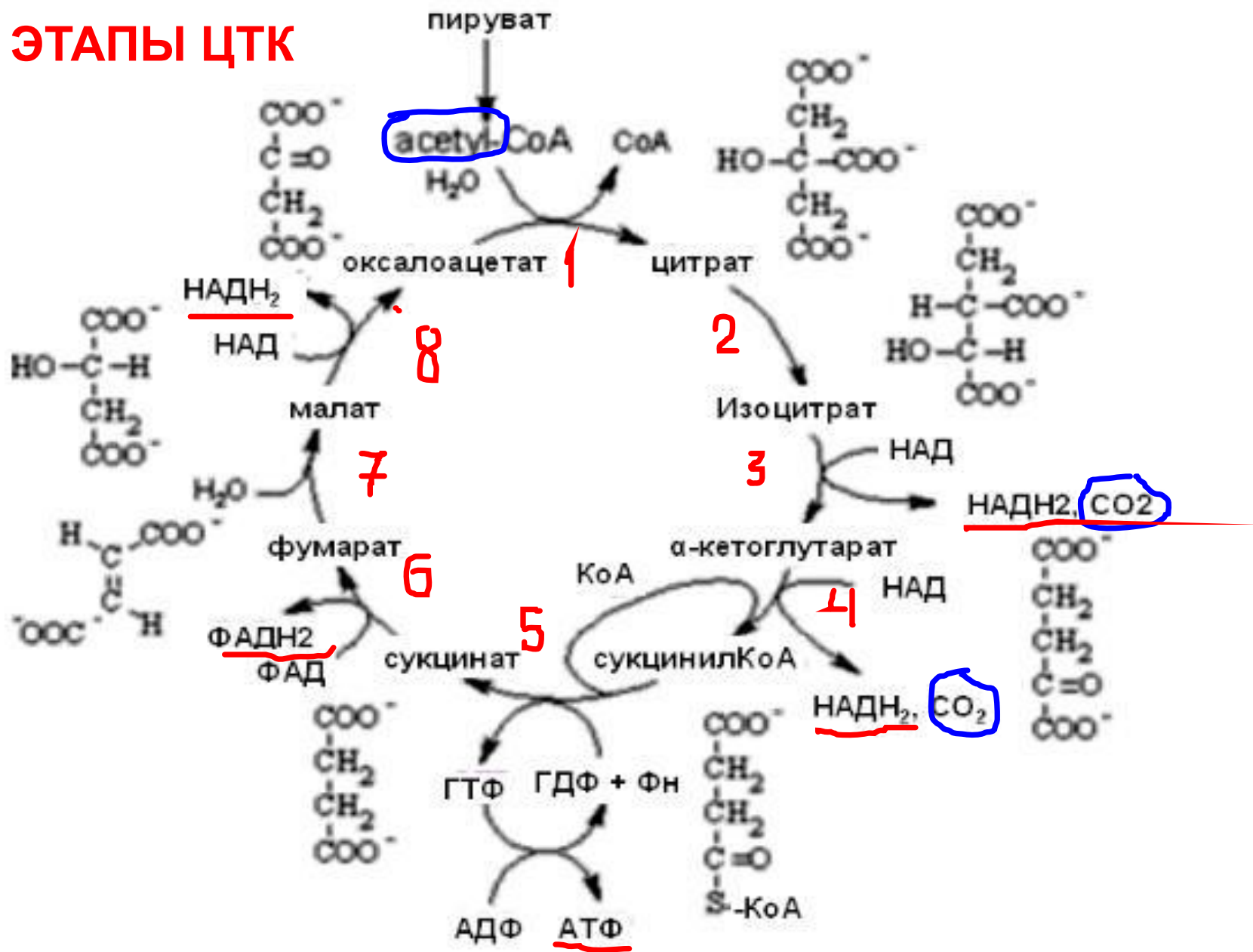
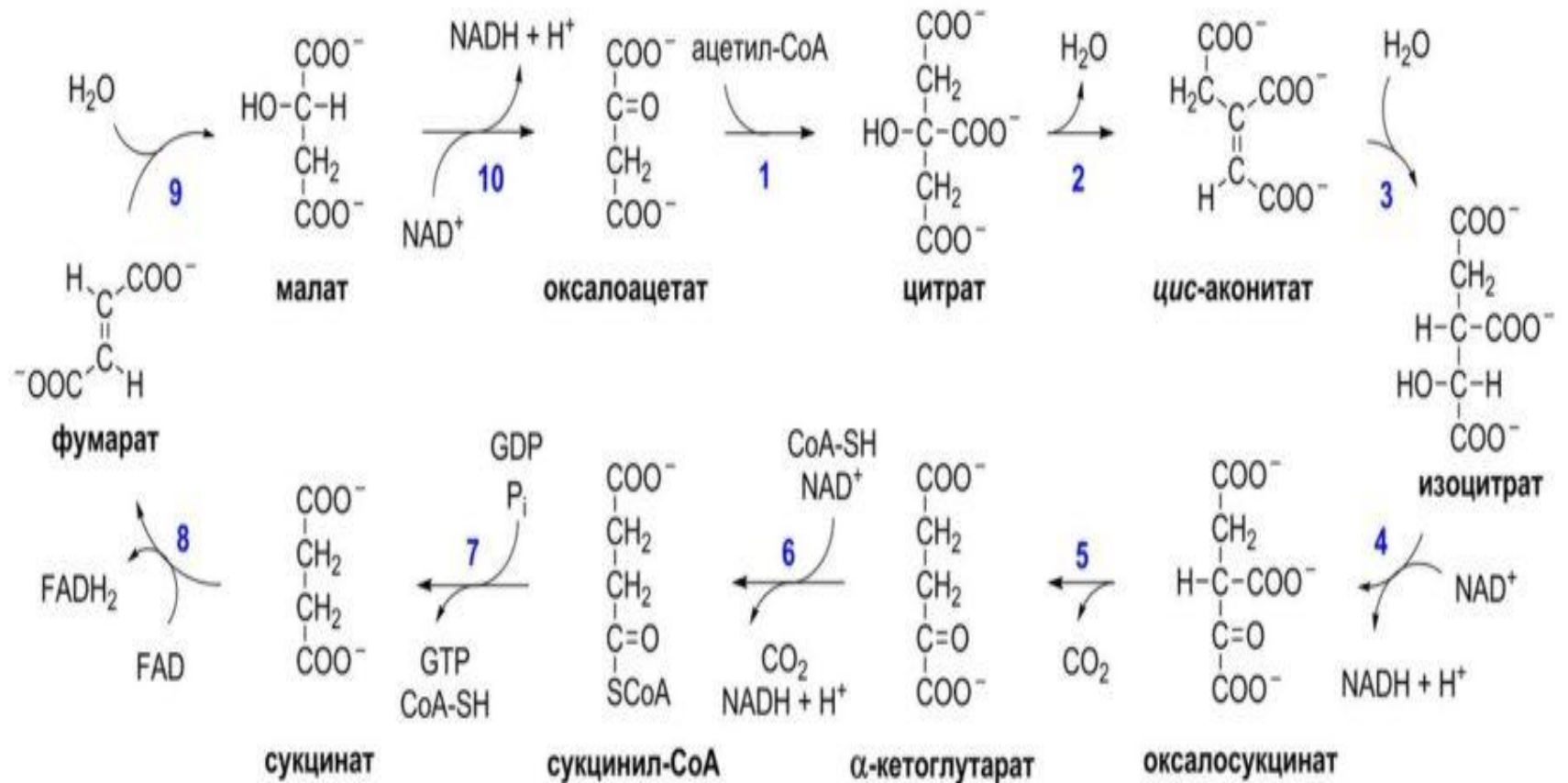
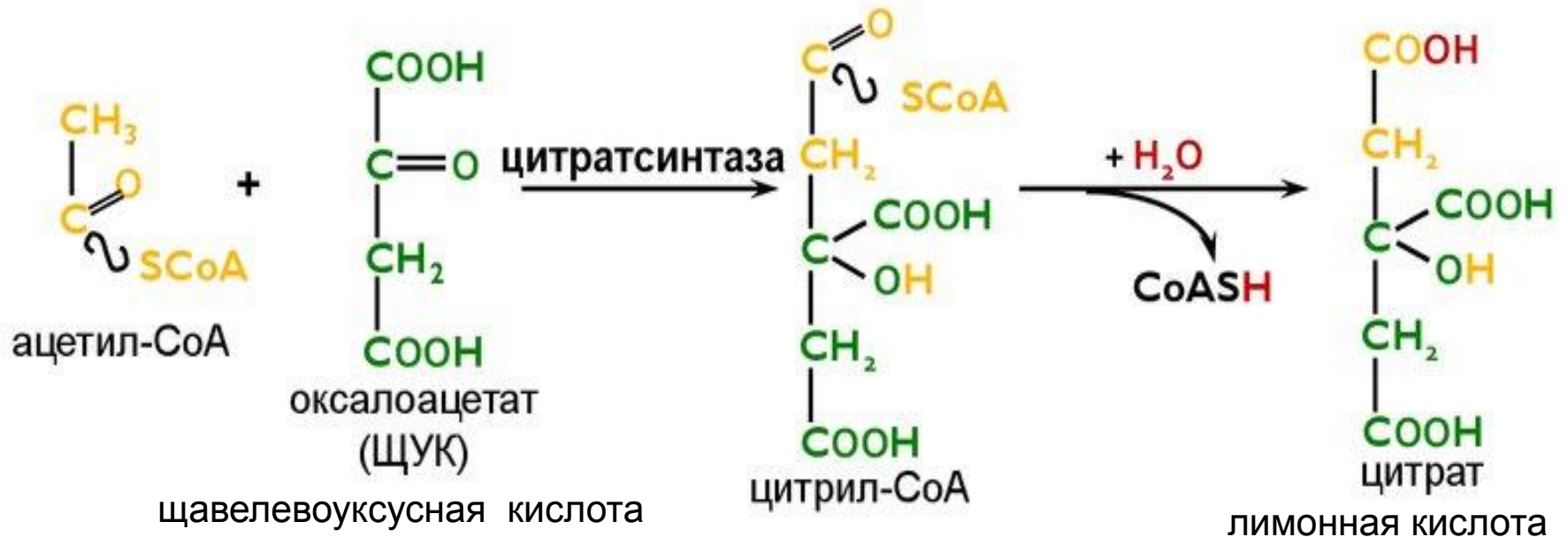


Схема реакций цикла трикарбоновых кислот



1 этап ЦТК: синтез цитрата (этап необратим)

1) реакция конденсации АЦЕТИЛ~SКоА и ОКСАЛОАЦЕТАТА в ЦИТРАТ цитратсинтазой (VI класс, с затратой ~ связи Ac~КоА)



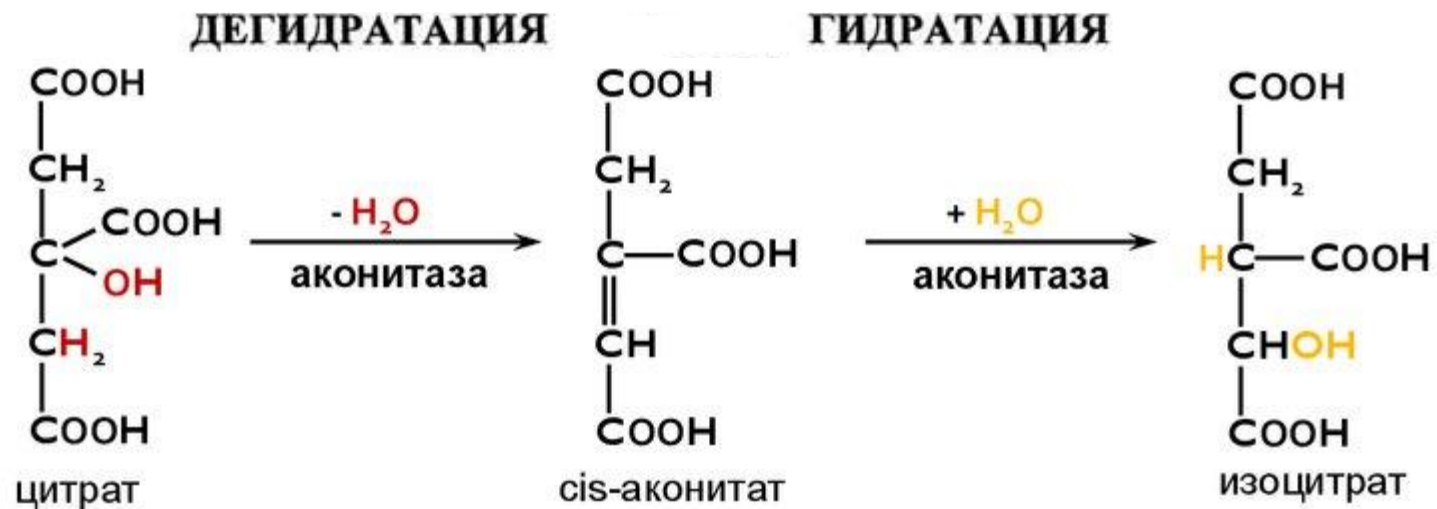
Субстрат – ацетилКоА и оксалоацетат
Продукт – цитрат и CoASH
Фермент – цитратсинтаза
Кофермент – нет
Энергетическая эффективность – нет
Механизм образования АТФ – нет

Регуляция -
активаторы ЩУК, инсулин, витамин Д₃
ингибиторы АТФ, цитрат, сукцинилКоА,
жирные кислоты

2 этап ЦТК: изомеризация цитрата (2,3 реакции)

2) цис-аконитаза удаляет H_2O с образованием промежуточной цис-аконитовой формы лимонной кислоты.

3) фермент вновь присоединяет H_2O к цис-аконитату и получается **изоцитрат**



Субстрат – цитрат
Продукт – изоцитрат
Фермент – аконитаза
Кофермент – нет

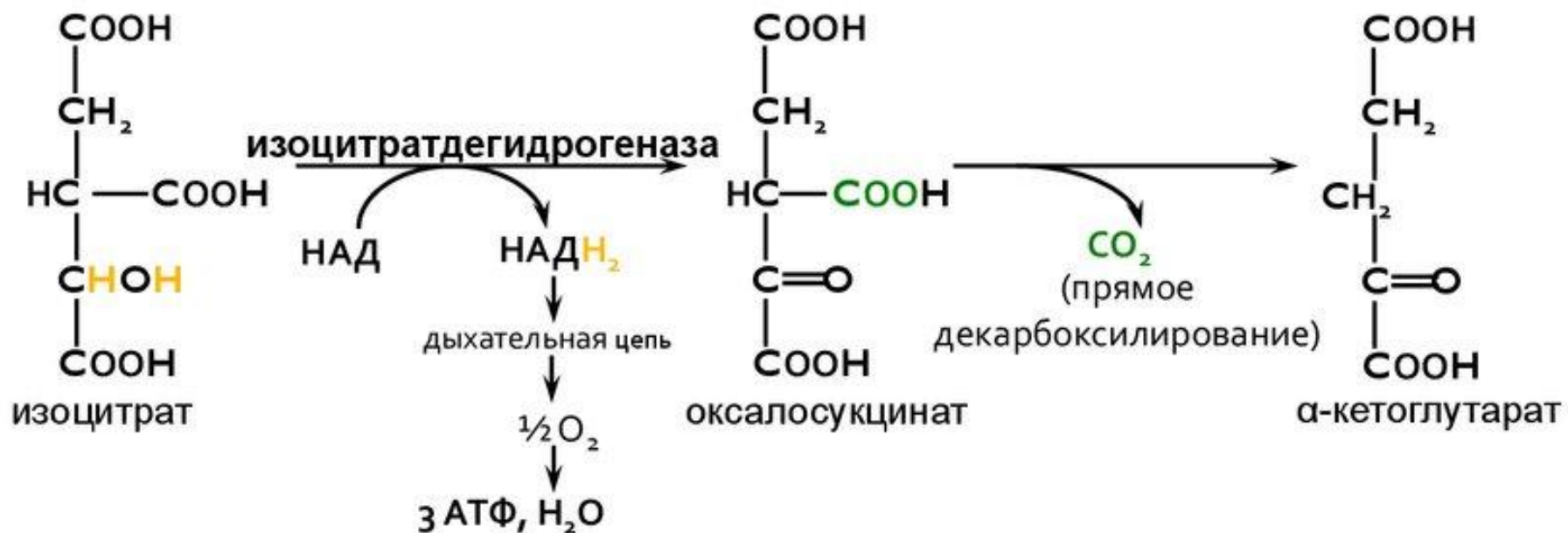
Энергетическая эффективность – нет
Механизм образования АТФ – нет
Регуляция - нет

3 этап ЦТК: окислительное декарбоксилирование **Изоцитрата** (4,5 реакции)
фермент **изоцитратдегидрогеназа**

4) получение **НАДН+Н⁺**
Это первая **редокс-реакция** ЦТК

5) промежуточный продукт оксалосукцинат
быстро теряет **CO₂** (эквивалентно удалению 1-го атома **C**, поступившего в ЦТК в составе **CH₃CO~SKoA**)
и получается **альфа-кетоглутарат**

3 этап необратим! скорость регулируется путём
изменения активности аллостерического фермента
изоцитратдегидрогеназы



Субстрат – изоцитрат

Продукт – α-кетоглутарат

Фермент – изоцитратдегидрогеназа

Кофермент – НАД

Энергетическая эффективность – 3 АТФ

Механизм образования АТФ – окислительное фосфорилирование

Регуляция - активаторы АДФ, Mg^{2+} , Mn^{2+} ;
ингибиторы НАДН₂, паратгормон

4 этап ЦТК: окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата (6 реакция)

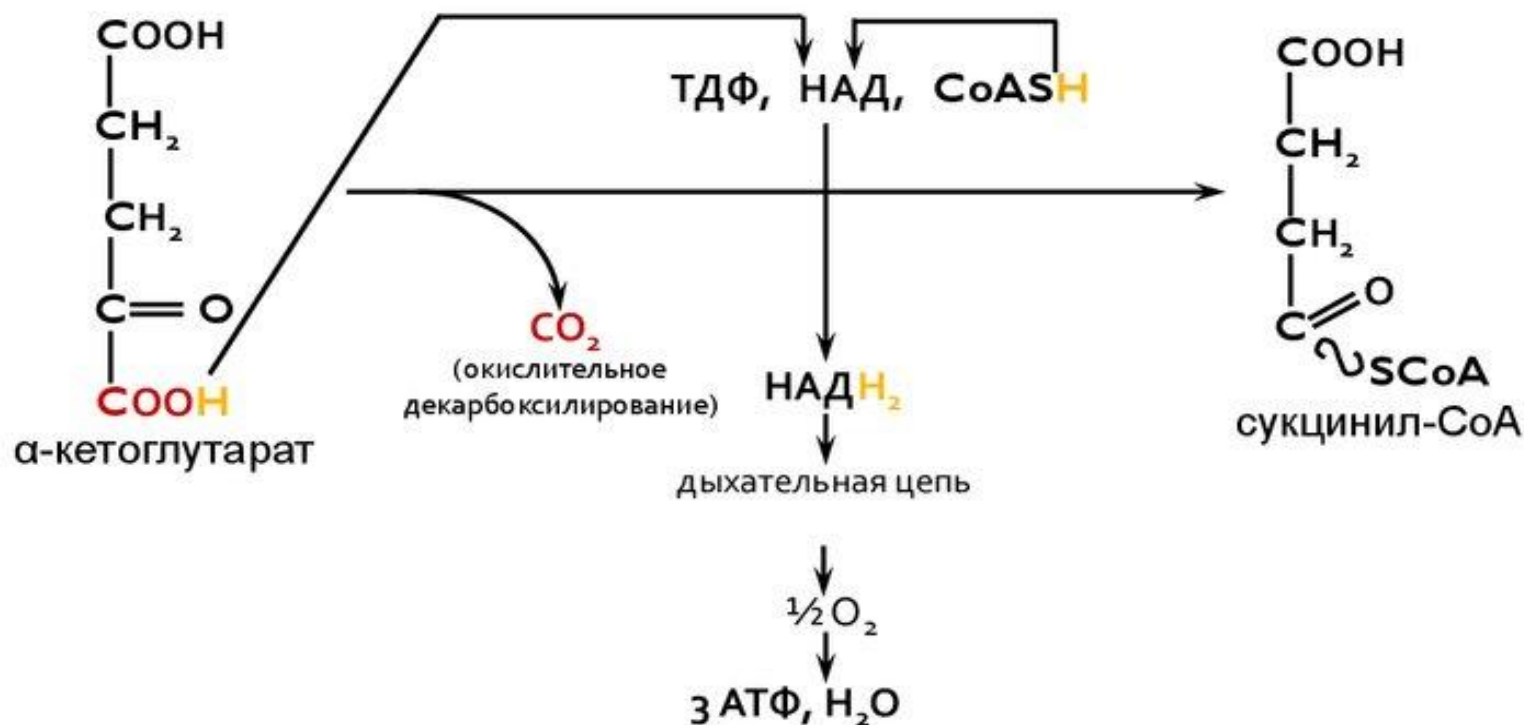
6) процесс окислительного декарбоксилирования α -кетоглутарата катализирует мультиферментный **α -кетоглутарат-дегидрогеназный комплекс**, сходный по строению и механизму действия с пируват-дегидрогеназным комплексом (3 фермента и 5 коферментов – ТДФ, липоамид, HSKoA, ФАД, НАД⁺).

Итогом работы комплекса является получение **НАДН+Н⁺**. Следовательно, это 2-ая **редокс-реакция** ЦТК.

НАДН идёт в дыхательную цепь МХ.

При работе комплекса образуются: 1) **сукцинил~КоА**
2) **СО₂** (эквивалентно удалению 2-го атома углерода, поступившего в ЦТК в составе **СН₃СО~SKoA**)

4 этап ЦТК 6 реакция α -кетоглутаратдегидрогеназная (кратко комплекс называют α -кетоглутаратдегидрогеназа и КоЕ не указывают)



Субстрат – α -кетоглутарат

Продукт – сукцинилCoA, CO₂

Фермент – α -кетоглутаратдекарбоксилаза, сукцинилтрансфераза, дигидролипоилдегидрогеназа

Кофермент – НАД, ФАД, ТДФ, CoASH, амид липоевой кислоты

Энергетическая эффективность – 3 АТФ

Механизм образования АТФ – окислительное фосфорилирование

5 этап ЦТК: получение сукцината -
(7 реакция), сукцинаттиокиназная реакция
легко обратима.

7) Сукцинил~КоА в сукцинат превращает фермент сукцинил~КоА-синтетаза (или сукцинаттиокиназа, или сукцинат:НКоА-лигаза (ГТФ-ГДФ+Ф)).

- ✓ Это - единственная стадия ЦТК, в ходе которой генерируется высокоэнергетическая фосфатная связь на субстратном уровне;
- ✓ Это реакция субстратного фосфорилирования.

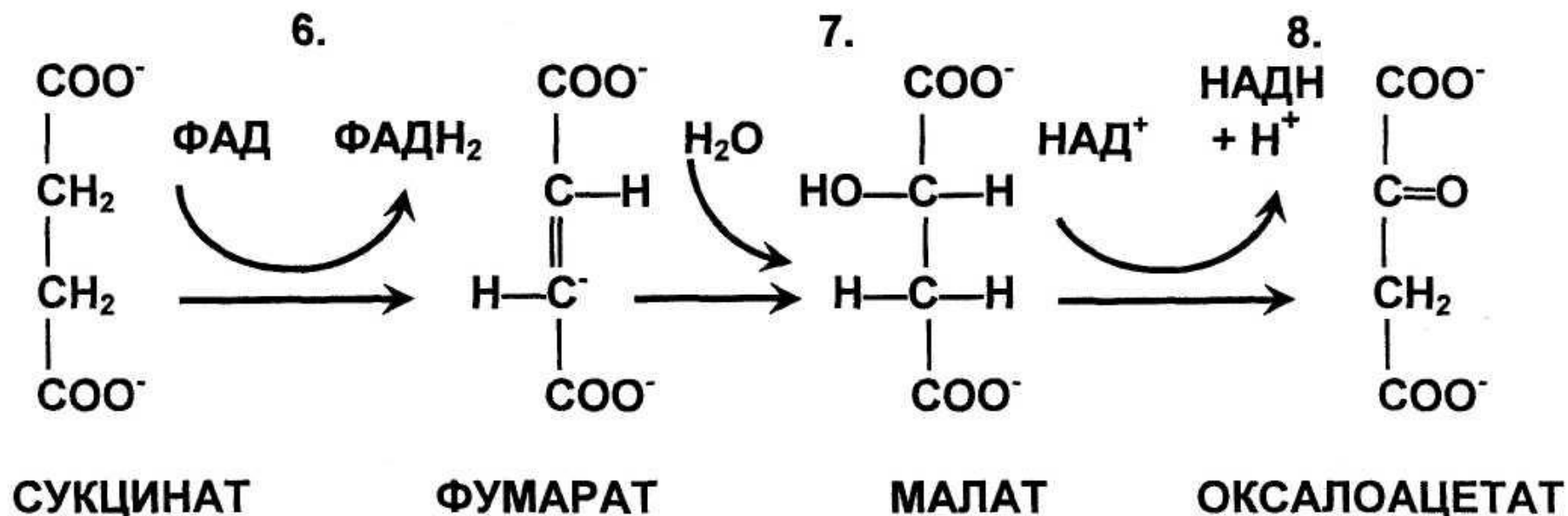
Идёт фосфорилирование гуанозиндифосфата.
Далее фосфорильная группа ГТФ под влиянием фермента нуклеозиддифосфаткиназы легко переносится на АДФ с образованием АТФ.

Образование **высокоэнергетической фосфатной связи ГТФ** из **сукцинил~КоА** – есть пример **субстратного фосфорилирования**.

Это единственная реакция ЦТК, ведущая к образованию высокоэнергетической фосфатной связи непосредственно за счёт энергии субстрата ~.

В противоположность этой реакции **образование АТФ при окислении Н**, доставляемого **НАДН** и **ФАДН₂**, происходит опосредованно и требует участия **дыхательной цепи по транспорту Н (Н⁺, ê) к конечному акцептору 1/2О₂** (**окислительное фосфорилирование**).

**ВТОРАЯ СТАДИЯ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ:
(РЕГЕНЕРИРОВАНИЕ ОКСАЛОАЦЕТАТА)**



6 этап - **ОКИСЛЕНИЯ**

7 этап - **ГИДРАТАЦИИ**

8 этап - **ОКИСЛЕНИЯ**

(СУКЦИНАТ-ДЕГИДРОГЕНАЗА)

(ФУМАРАЗА)

(МАЛАТ - ДЕГИДРОГЕНАЗА)

6 этап ЦТК: получение сукцината (8 реакция),
3-я редокс-реакция, сукцинат:ФАД-оксидоредуктаза



Субстрат – сукцинат

Продукт – фумарат

Фермент – сукцинатдегидрогеназа

Кофермент – ФАД

Энергетическая эффективность – 2 АТФ

Механизм образования АТФ – окислительное фосфорилирование

Регуляция - нет **Ингибитор: ЩУК и Сукцинил–КоА.**

7 этап ЦТК: получение малата (яблочной кислоты)
(9 реакция), фумараза гидратирует C=C связь



Субстрат – фумарат, вода

Продукт – малат

Фермент – фумараза

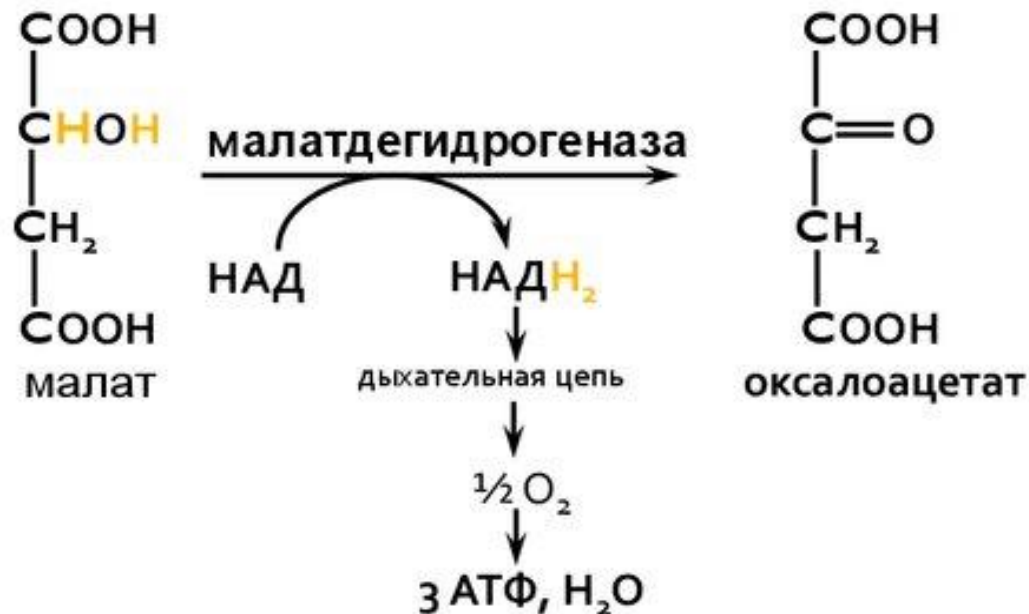
Кофермент – нет

Энергетическая эффективность – нет

Механизм образования АТФ – нет

Регуляция - нет

8 этап ЦТК: окисление малата до ОА(10 реакция),
4-я редокс-реакция, малат:НАД-оксидоредуктаза



Субстрат – малат

Продукт – оксалоацетат (щавелевоуксусная кислота, ЩУК)

Фермент – малатдегидрогеназа

Кофермент – НАД

Энергетическая эффективность – 3 АТФ

Механизм образования АТФ – окислительное фосфорилирование

Регуляция - активатор НАД, ингибитор НАДН₂

Суммарное уравнение ЦТК:



Кратко: $\text{CH}_3\text{COOH} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{CO}_2 + 8\text{H}$,
т.е. идёт дегидрирование ацетата
с образованием 2CO_2 и 4-х пар H^+

При сгорании в ЦТК 1 молекулы Ацетил-КоА
образуется 12 молекул АТФ
при участии $\bar{\text{e}}$ -транспортной цепи МХ

Подсчёт энергетики ЦТК

В ЦТК за 1 цикл сгорает 1 **ацетил~КоА**

- при этом образуются 3 молекулы НАДН и 1 молекула ФАДН₂

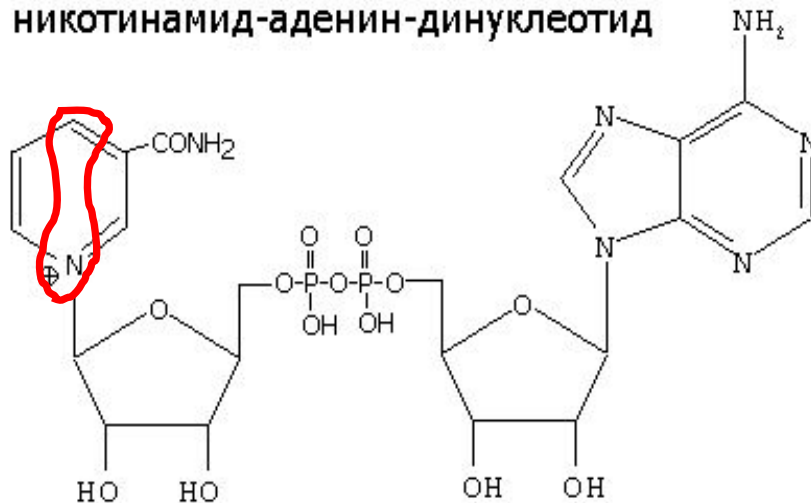
Эти восстановительные эквиваленты передаются в дыхательную **ē-транспортную цепь** внутренней мембраны митохондрий, где идёт образование из каждой НАДН 3-х молекул АТФ (**3x3 = 9АТФ**), каждой ФАДН₂ 2-х молекул АТФ (**1x2 = 2АТФ**)

- Еще один высокоэнергетический фосфат производится на субстратном уровне при превращении сукцинил~КоА в сукцинат (**1ГТФ → 1АТФ**).

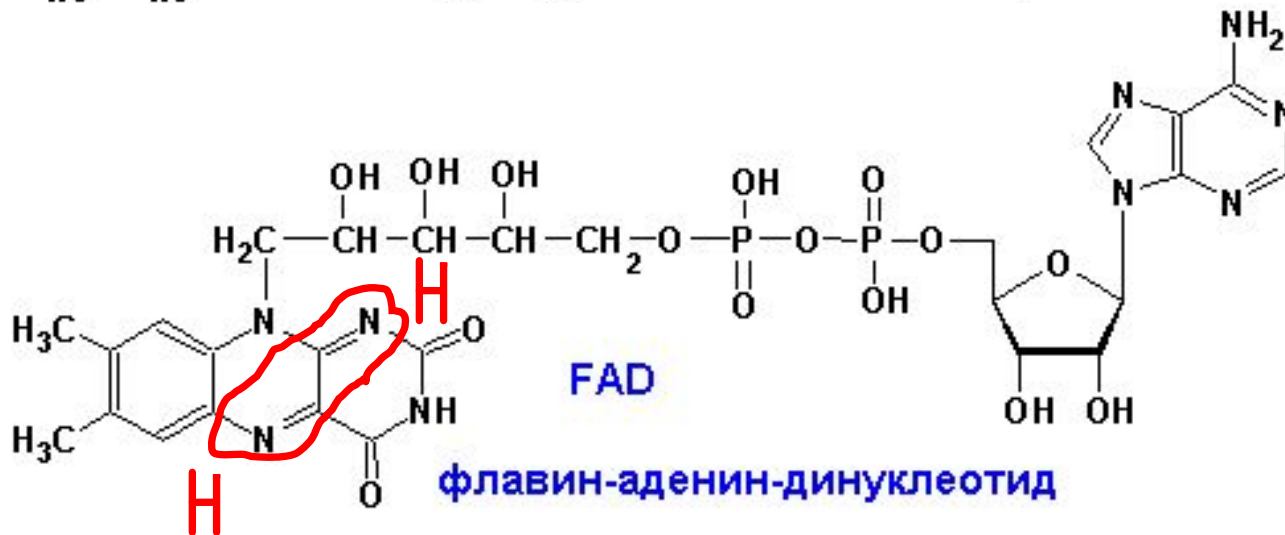
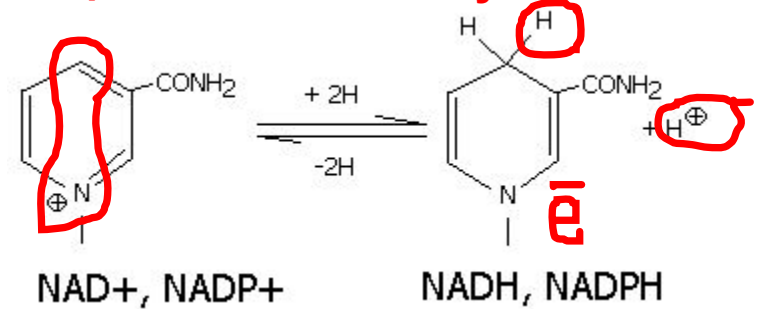
Таким образом, из 1 ацетила за 1 круг ЦТК образуется **12 молекул АТФ**

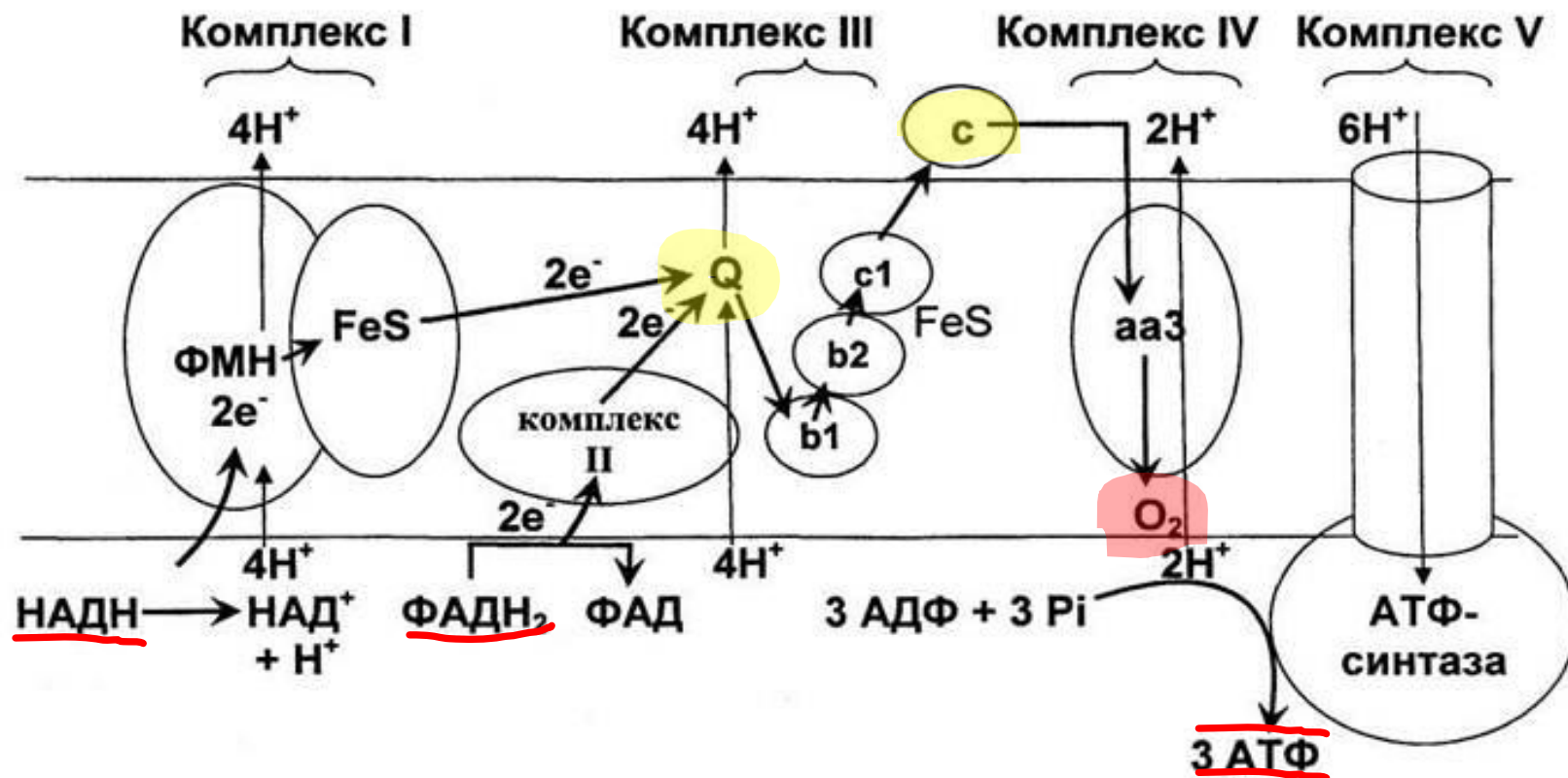
Роль дыхательной цепи МХ: синтез АТФ за счёт окисления Н до воды

никотинамид-аденин-динуклеотид

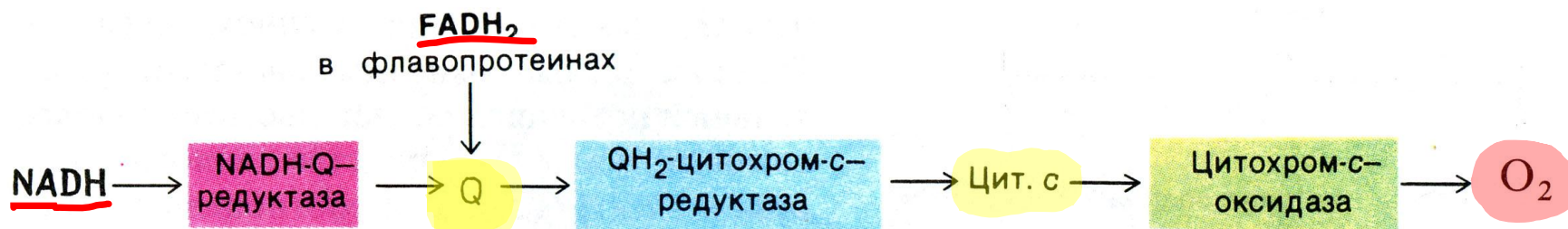


АТОМ ВОДОРОДА $H = H^+ + e^-$
НАД⁺ и ФАД переносят атомы Н из ЦТК в дыхательную цепь МХ

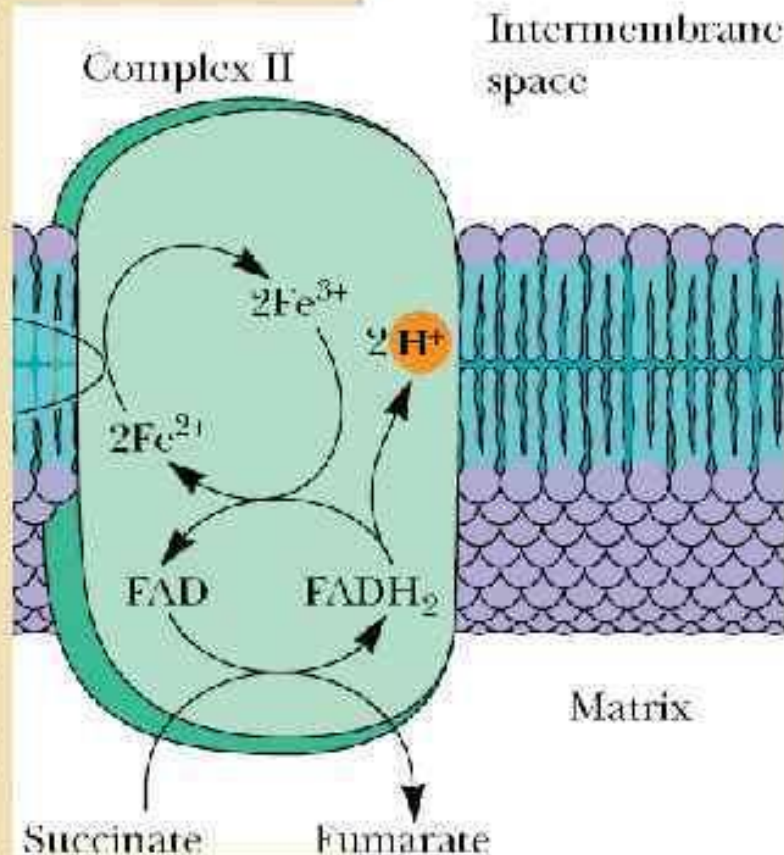




Компоненты дыхательной цепи – ферментативные комплексы (I-IV)



Комплекс II (Сукцинат-КоQ редуктаза) или СДГ

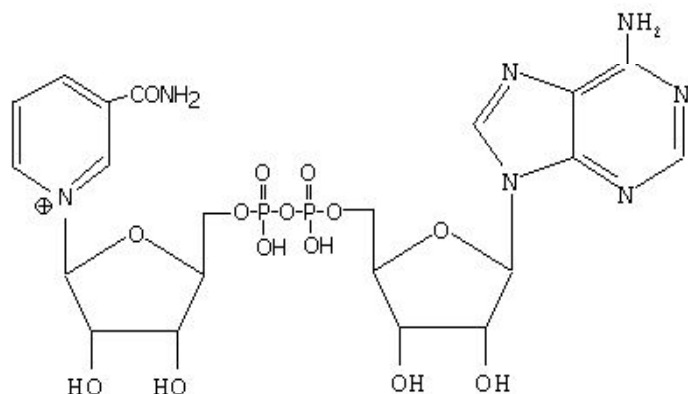


- **Комплекс II** содержит FAD и 7-8 Fe-S белков в 3 кластерах
- **Комплекс II** СДГ, одновременно фермент ЦТК и интегральный белок внутренней мембраны Мх
- Масса СДГ от 100 до 140 kD

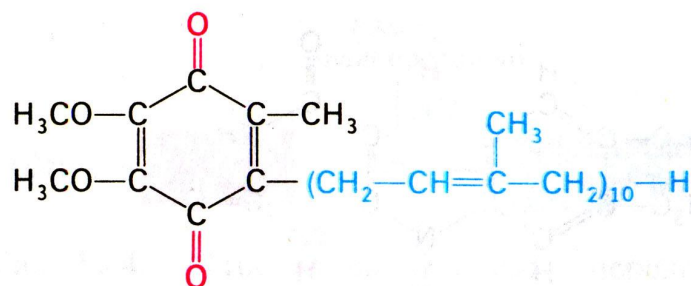
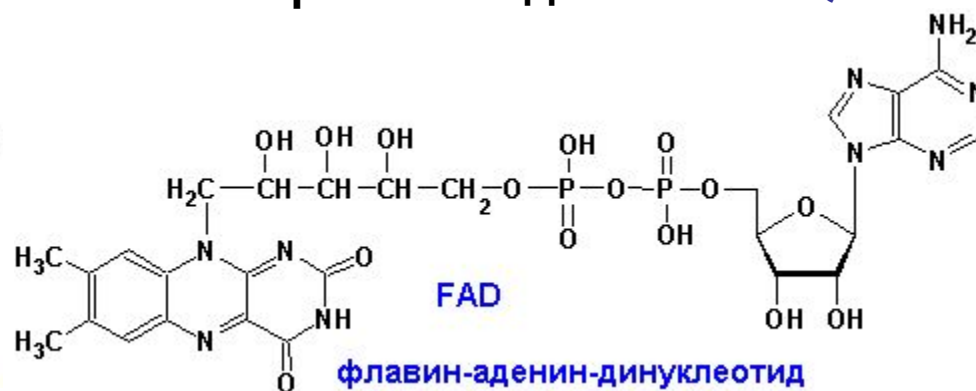
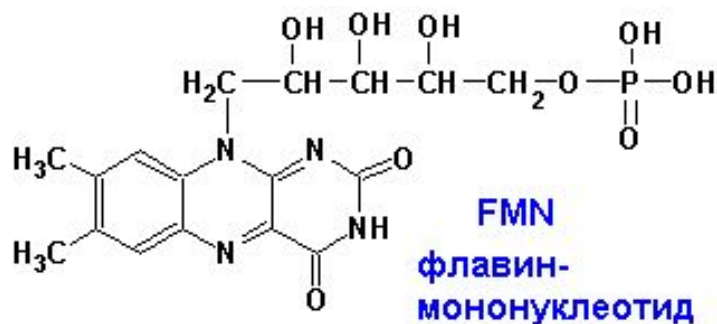
NAD⁺-зависимые дегидрогеназы (в форме **NADH+H⁺) передают энергию в виде **H** и **e⁻** на **ФМН**, забирая из окружающей среды**

H⁺ для дополнения второго атома **H**.

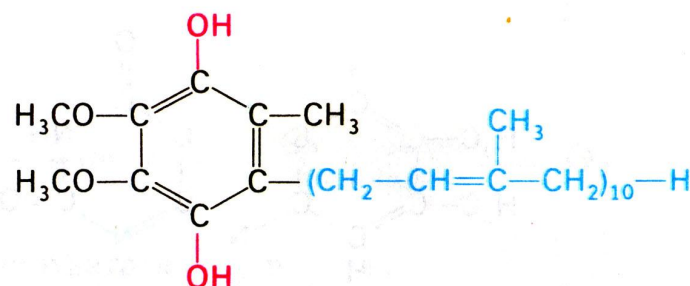
H⁺ с **ФМН•H₂** идут в межмембранное пространство МХ, а **e⁻** на **КоQ**



ФАД-зависимые дегидрогеназы (в форме **ФАДH₂) передают энергию в виде **2H** на **КоQ****

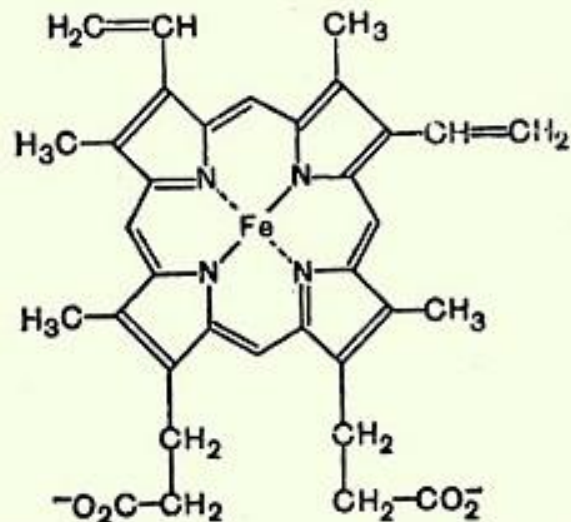


Окисленная форма кофермента Q₁₀

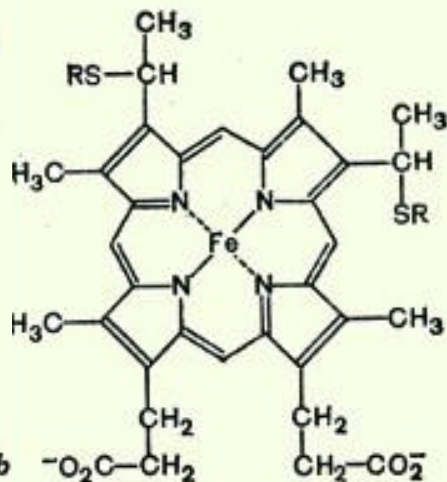


Восстановленная форма кофермента Q₁₀

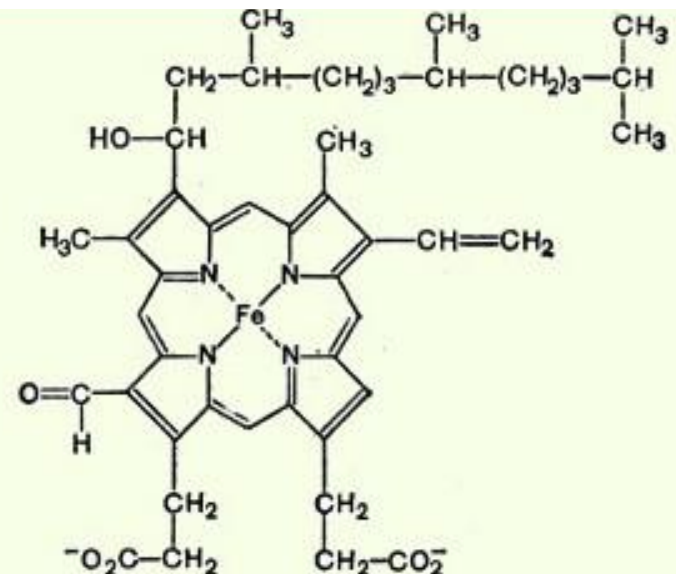
От KoQH_2 $\hat{e}$ по цепи цитохромов $(v_1/v_2c_1) \rightarrow c \rightarrow (aa_3)$, постепенно расходуя энергию, поступают на конечный акцептор $\frac{1}{2}\text{O}_2$. Энергия $\hat{e}$ затрачивается на перекачивание H^+ из матрикса в межмембранное пространство с целью создания градиента H^+ для работы АТФ-синтазы по фосфорилированию АДФ до **АТФ**.



Простетическая группа цитохрома *b*



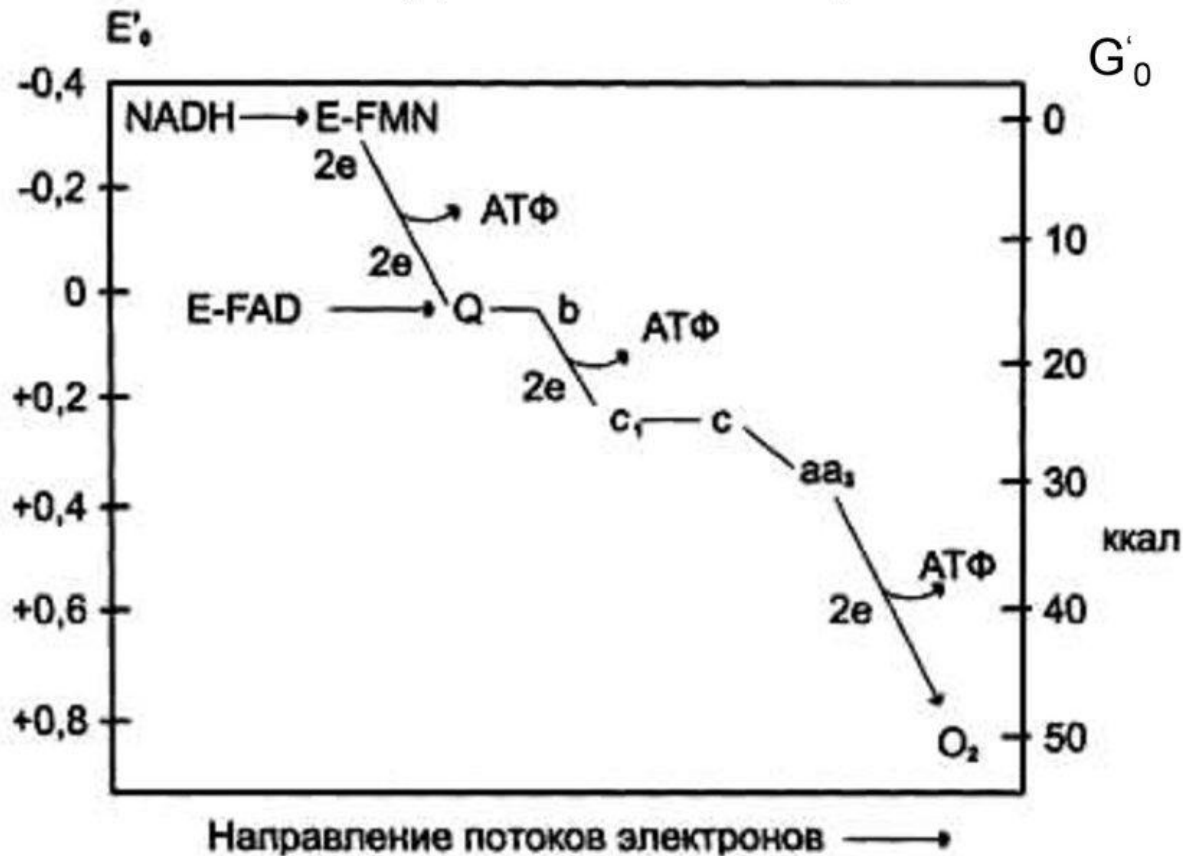
Простетическая группа цитохрома *c*



Простетическая группа цитохрома *a*

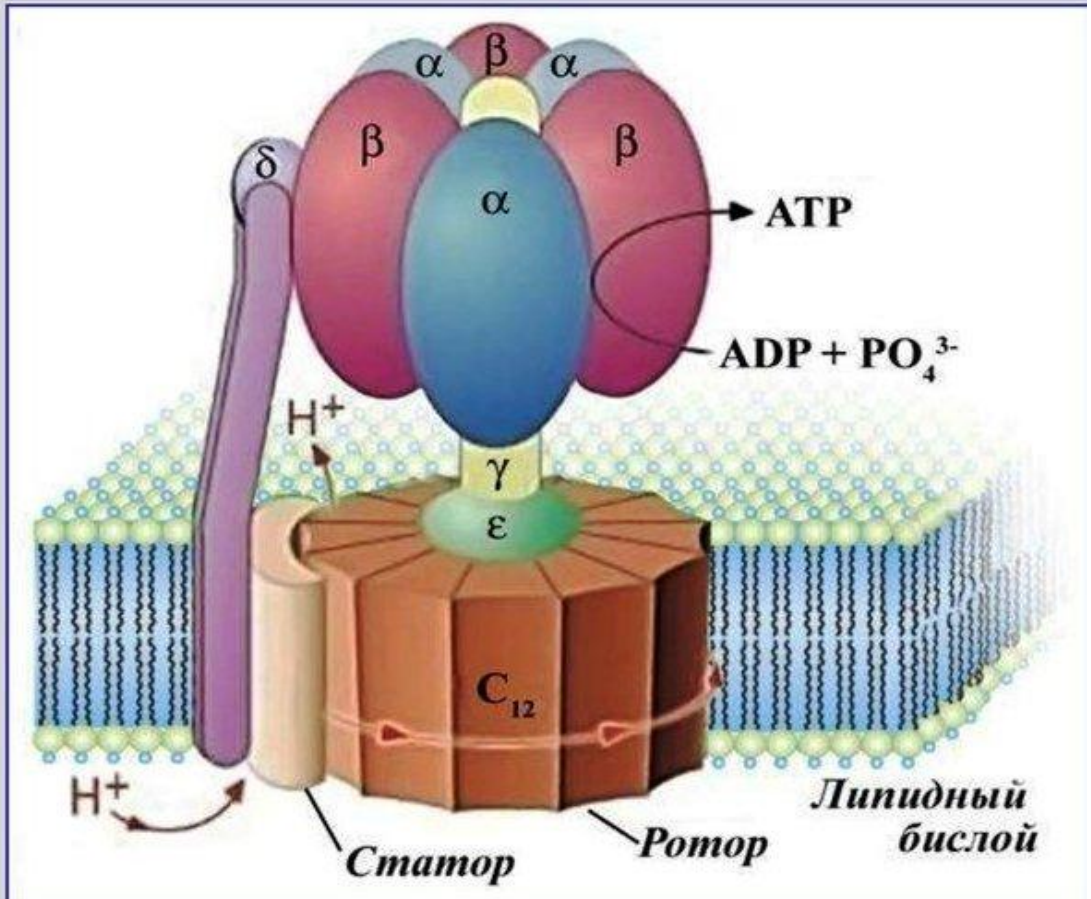
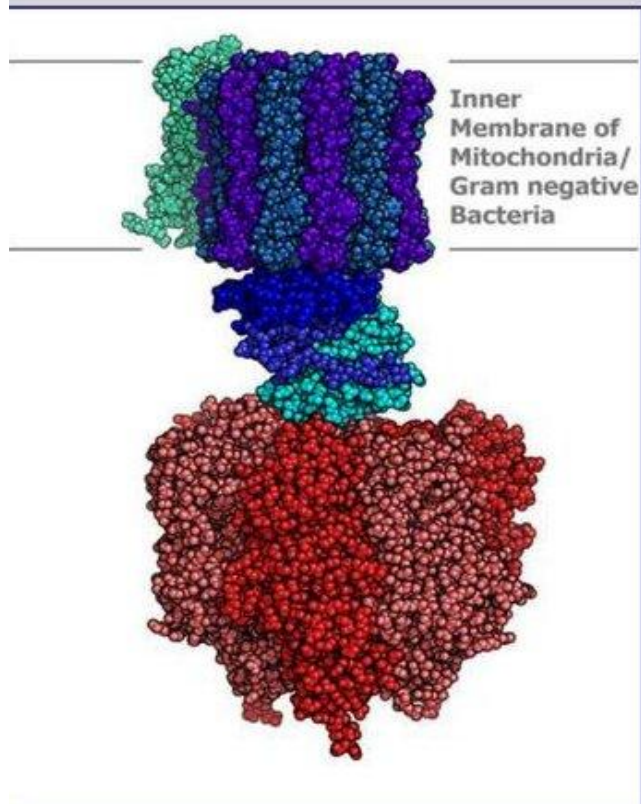
Изменение редокс-потенциала и свободной энергии при транспорте электронов по дыхательной цепи

H^+



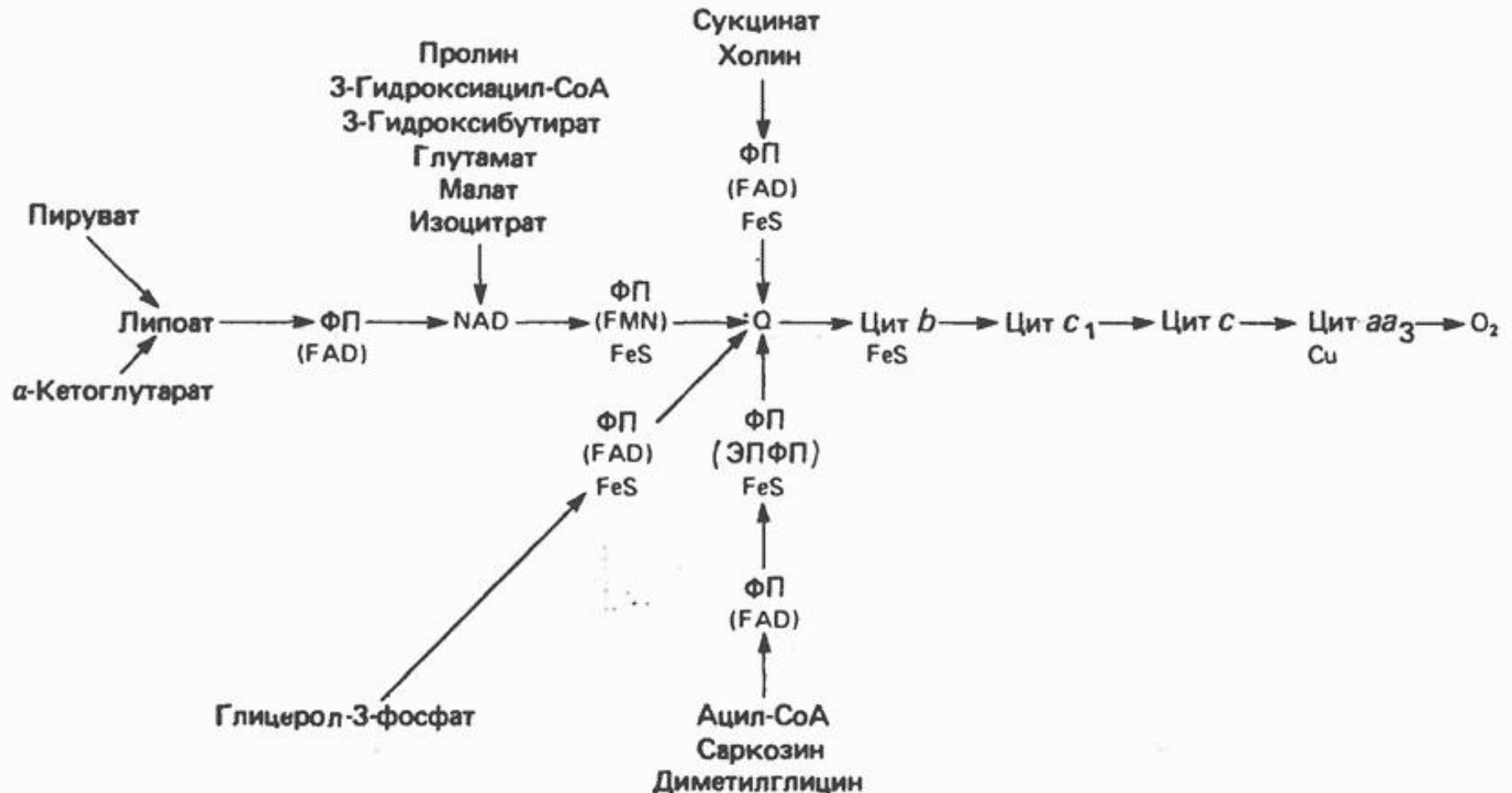
Энергия, высвобождаемая из $\bar{e}$, идёт на создание градиента H^+ путём их перекачки из матрикса в межмембранное пространство митохондрий

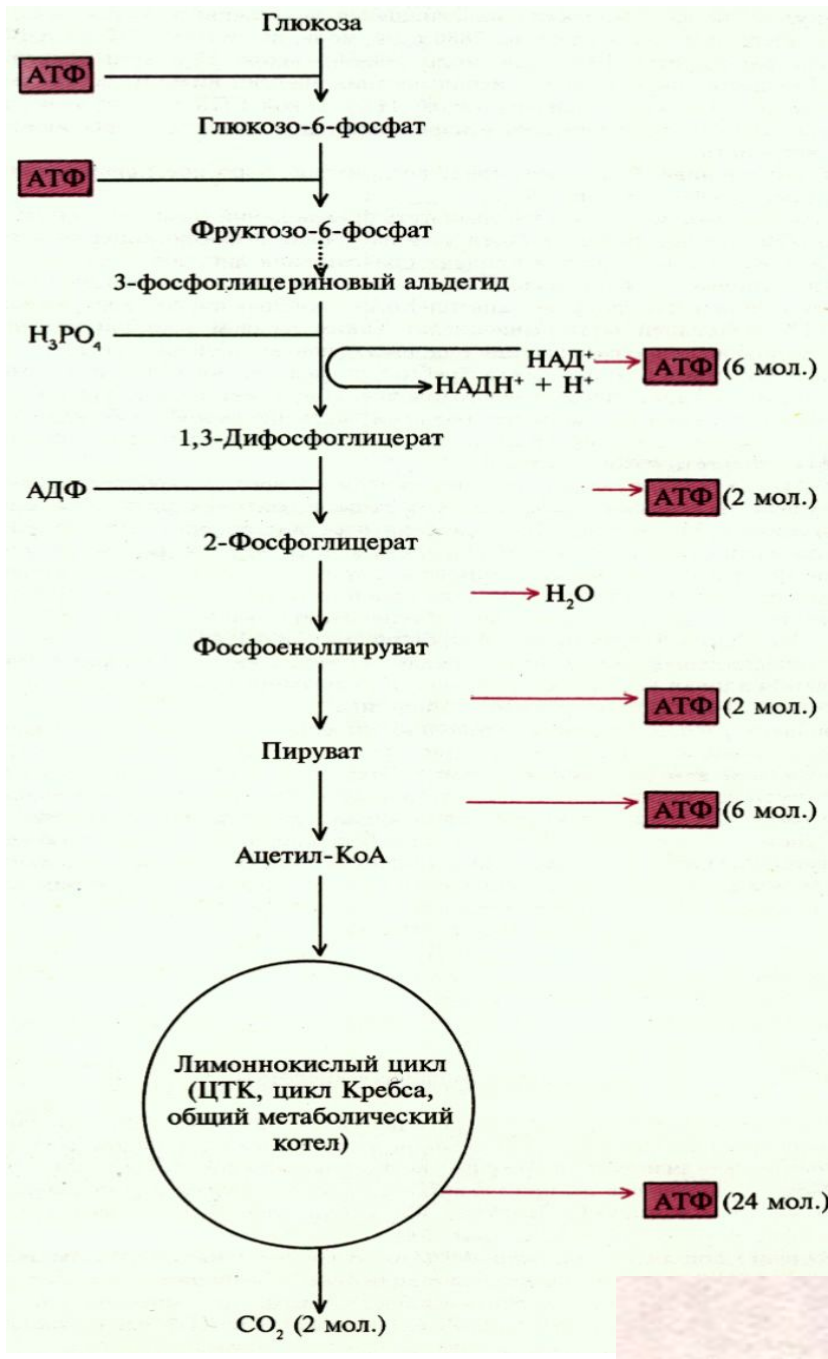
АТФ-синтаза



АТФ-синтаза расходует энергию создаваемого **градиентом H⁺** митохондриального потенциала ($\Delta\mu\text{H} = \Delta\Psi + \Delta p\text{H}$) на синтез **АТФ**
 $\Delta\mu\text{H}$ = концентрационный ($\Delta\Psi$) + электрохимический ($\Delta p\text{H}$) компоненты

Разнообразие энергетических субстратов и **ё-транспортная цепь МХ**





Полное аэробное окисление глюкозы:

«-» расход АТФ

2 АТФ на активацию глюкозы

«+» СИНТЕЗ АТФ

4 АТФ при субстратном фосфорилировании (2x2)

6 АТФ от 2НАДН (2 триозы)

6 АТФ от 2НАДН (2 ПДГкомпл)

24 АТФ (12x2 ац~КоА в ЦТК)

ВСЕГО: 40 – 2 = 38 АТФ

(НАДН из цитоплазмы в МХ → малат-аспартатный шунт). Если глицеролфосфатный шунт, то 36 АТФ.

Роль ЦТК

1) энергетическая ценность общий путь полного окисления топливных молекул – жирных кислот, углеводов, аминокислот. Большинство топливных молекул идут в ЦТК после превращения в ацетил~КоА. Продукты ЦТК: энергетические (3NADH , FADH_2 , ГТФ), конечные (2CO_2).

2) метаболическая ценность – источник промежуточных метаболитов, дающих начало новым метаболическим путям (глюконеогенез, переаминирование и дезаминирование аминокислот, синтез жирных кислот, холестерина). ЩУК и α -КГ важны как предшественники АК: сначала в цитоплазму из Мх выводятся малат и изоцитрат, где из них образуются ЩУК и α -КГ, далее с помощью трансаминаз из ЩУК образуется аспартат, а из α -КГ - глутамат.

3) источник цитрата для костной ткани (связь Са при remodelировании остеонов #альвеол челюст.кости)

Регуляция ЦТК

- Скорость производства и утилизации энергии непостоянна в течение жизни клетки. Производство энергии изменяется всегда, когда надо компенсировать изменяющийся расход энергии.

1) за счет изменения количества энергии.

Цикл Кребса активируется, когда в клетке много АДФ и АМФ и мало АТФ, это означает, что клетка интенсивно работает, и ей не хватает энергии.

Активность ЦТК снижается, когда возрастает количество АТФ и уменьшается АДФ и АМФ, потребность клетки в энергии снижается. Клетка переходит в состояние покоя.

2) за счет изменения содержания НАД⁺/НАДН.

Концентрацией НАДН и НАД⁺ определяется другой набор сигналов:

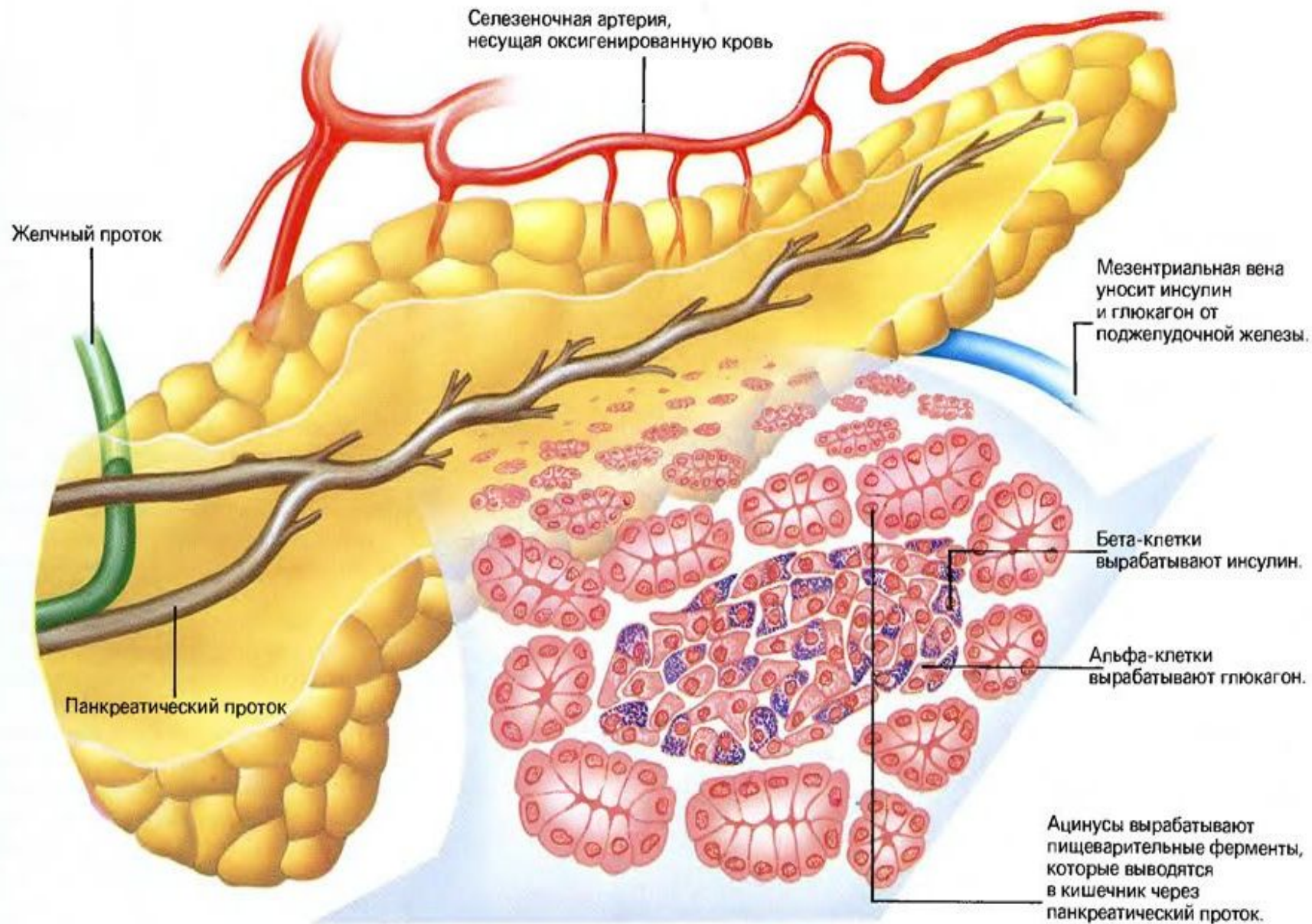
При активной работе клетки в ней высокий уровень НАД⁺ и низкий НАДН, поскольку чем быстрее образуется НАДН, тем быстрее он окисляется до НАД⁺. Это приводит к активации ЦТК.

В состоянии покоя, наоборот, снижается уровень НАД⁺ и повышается уровень НАДН. Высокий уровень НАДН тормозит активность цикла Кребса.

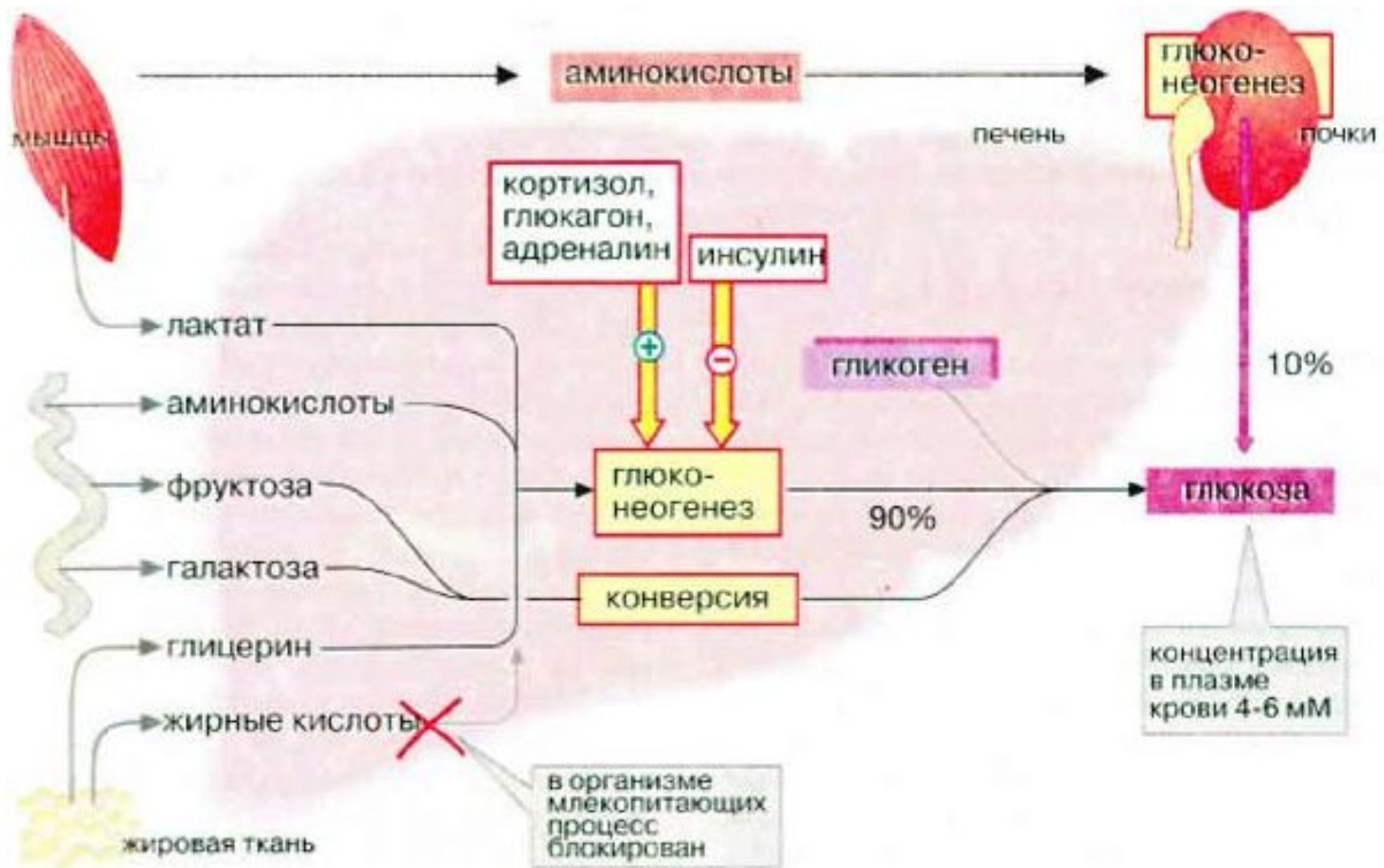
3) за счет гормонов.

для регуляции ЦТК важен инсулин, который его активирует. Это надо обязательно запомнить, т.к. это важно для понимания патологических сдвигов у больных сахарным диабетом 1 типа. У них продукция инсулина резко снижена.

Как в организме вырабатывается инсулин



Регуляция уровня глюкозы крови



Нарушения углеводного обмена:

- голодание

гипогликемия, глюкагон/адреналин мобилизуют ТАГ и ↑ глюконеогенез из глицерола, СЖК идут на образование ацетил-КоА и кетоновых тел

- стресс

влияние катехоламинов (адреналин – ↑ распад гликогена, ↑ глюконеогенез); глюкокортикоидов (кортизол - ↑ синтез ферментов глюконеогенеза)

- **инсулинозависимый** сахарный диабет

снижение синтеза инсулина в β -клетках

поджелудочной железы → каскад эффектов: см↓

- Гипергликемия. После преодоления почечного порога присоединяется глюкозурия
- Снижен транспорт глюкозы в клетку (в том числе за счёт ↓ синтеза молекул GLUT)
- Снижен гликолиз и ↓ аэробные процессы, клетке не хватает энергии (в том числе для синтеза белков и др.)
- Угнетение пентозофосфатного пути (↓ синтез НАДФН)
- Снижен синтез гликогена и постоянно активированы ферменты распада гликогена
- Постоянно активирован глюконеогенез (особенно из АК и глицерола, а избыток СЖК идёт на кетоновые тела)
- Активированы нерегулируемые инсулином пути усвоения глюкозы в клетке: глюкуронатный путь образования ГАГ, синтез гликопротеинов (в том числе избыточное гликозилирование белков), восстановление в сорбат и др.

- Если человек тебе сделал ЗЛО — ты дай ему конфетку, он тебе ЗЛО — ты ему конфетку...

И так до тех пор,
пока у этой твари
не разовьётся
сахарный диабет.

- (Фаина Раневская)



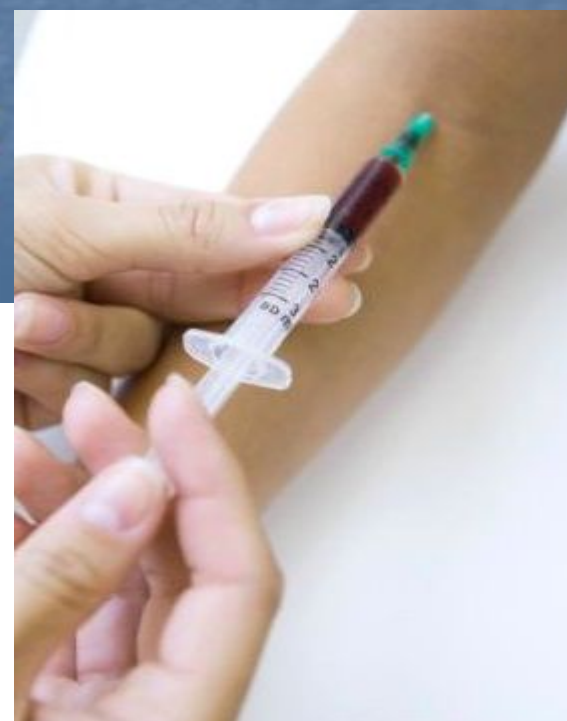
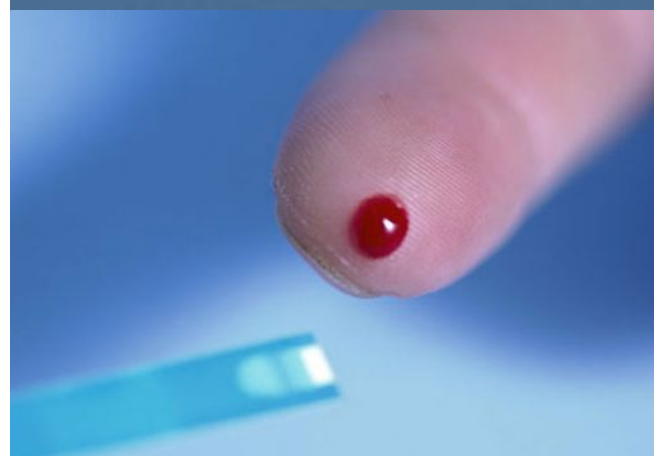
инсулинонезависимый сахарный диабет

- При длительном переедании и избыточном потреблении лёгких углеводов с возрастом постепенно ↓ способность рецепторов реагировать на инсулин, развивается толерантность к глюкозе.
- Внеклеточно много инсулина и глюкозы, но внутрь клетки глюкоза уже «не идёт». Клетки сигнализируют об энергетическом голоде → включаются глюконеогенез, распад ТАГ в жировых депо.
- Усиливается гипергликемия, в том числе до появления глюкозурии, а избыток СЖК идёт на синтез кетоновых тел и холестерина. Возникают и иные характерные для любого сахарного диабета проблемы: с обменом гликогена и др. Так формируются основные механизмы сахарного диабета II типа (инсулинонезависимого) – диабет пожилых.
- В этом случае **в тандеме инсулин↔рецептор нарушен второй компонент**. Избыточный синтез инсулина поджелудочной железой с целью усиления воздействия на теряющие чувствительность рецепторы приводит к постепенному истощению β -клеток, которые всё больше снижают синтез этого гормона, пока к сахарному диабету II типа не присоединится сахарный диабет I типа со всеми его особенностями.

Нормы глюкозы крови (ВОЗ, 1999)

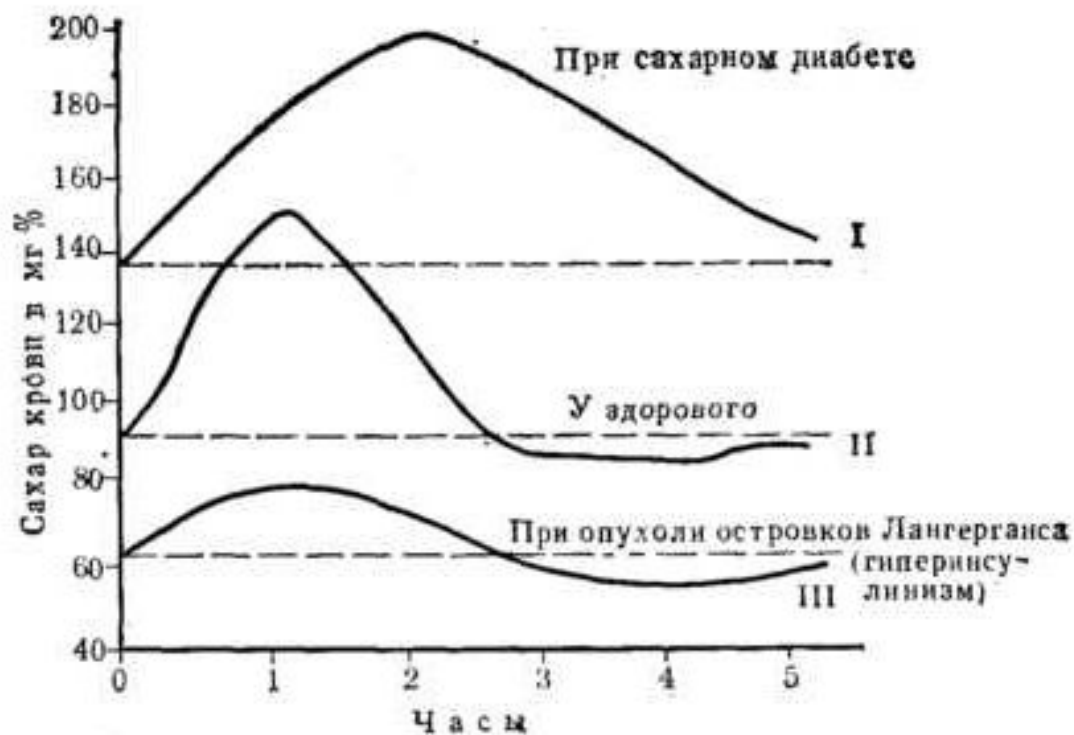
- Капиллярная кровь натощак:
- **<5.5** мм (**100** мг%) - норма,
- **≥6.1** мм (**110** мг%) - СД
- Венозная (плазма) натощак:
- **<6.1** мм (**110** мг%) - норма,
- **≥7.0** мм (**126** мг%) - СД

- $1 \text{ мг\%} = 1 \text{ ммоль/л} \times 18$
- Не зависит от возраста!



- **Экспресс-анализ крови «на сахар» →**

Сахарная кривая при нарушениях углеводного обмена ↓



Экспресс-анализ мочи при сахарном диабете



- **Объективно:** анализ экспресс-полосок на АНАЛИЗАТОРЕ МОЧИ «ЛАУРА SMART», включая глюкозу, кетоны.

экспресс-анализ

