

Метаболизм углеводов

Углеводы – это альдегиды или кетоны многоатомных спиртов, а также их производные.

Углеводы – это класс органических молекул, включающий в себя моносахариды и вещества, гидролизуемые до моносахаридов.

Общая формула углеводов – $(\text{C}\text{H}_2\text{O})_n$

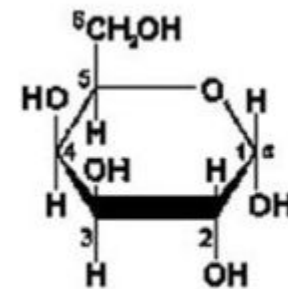
Функции углеводов

- Энергетическая (крахмал, гликоген)
- Структурная и защитная (нерастворимые высокомолекулярные углеводы в соединительных тканях человека и в клеточных стенках бактерий и растений)
- Информационная (олигосахариды гликопротеинов и гликолипидов мембран играют главную роль в процессах клеточного узнавания, адгезии, иммунном ответе, свертывании крови, перемещении клеток в процессе их созревания и т.д.)

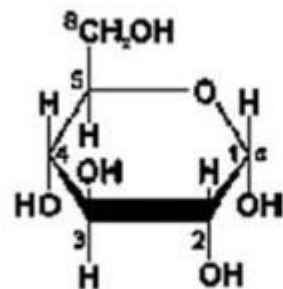
Классификация углеводов

1) Моносахариды

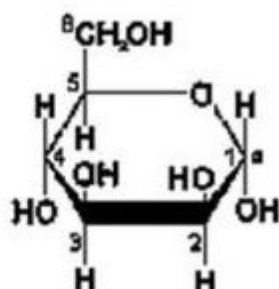
Наиболее важные гексозы и пентозы



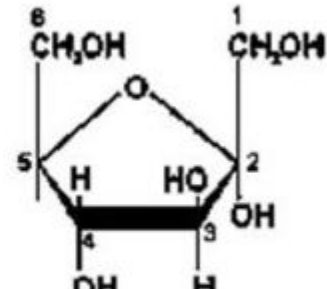
α -D-Галактоза



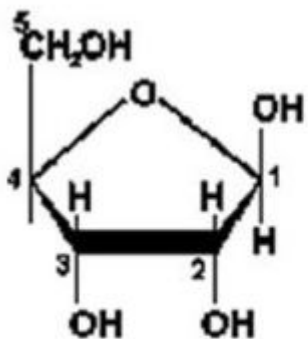
α -D-Глюкоза



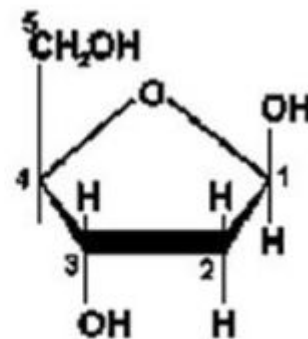
α -D-Манноза



α -D-Фруктоза

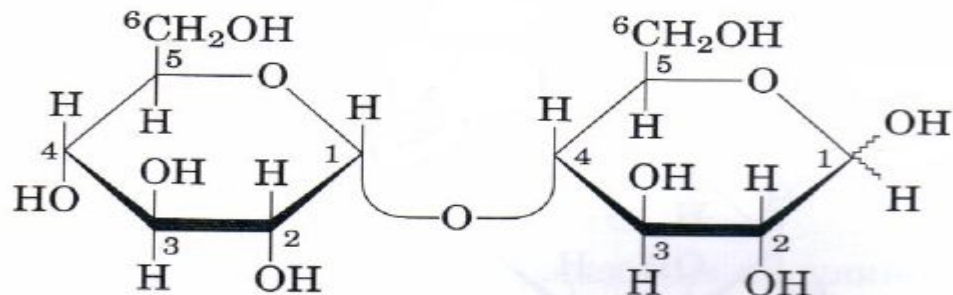


β -D-рибоза



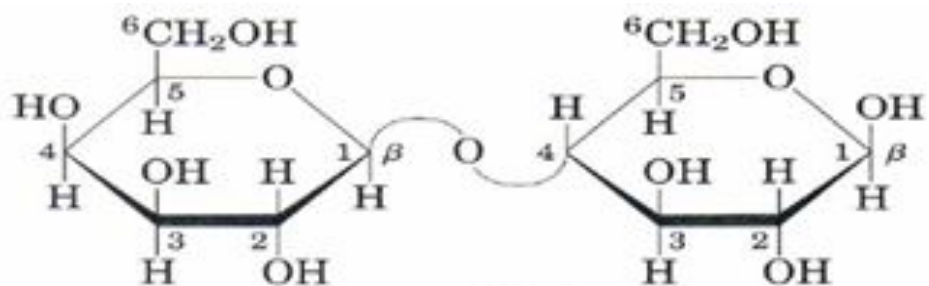
β -D-дезоксирибоза

2) Олигосахариды (содержат от 2 до 20 моносахаридных остатков)



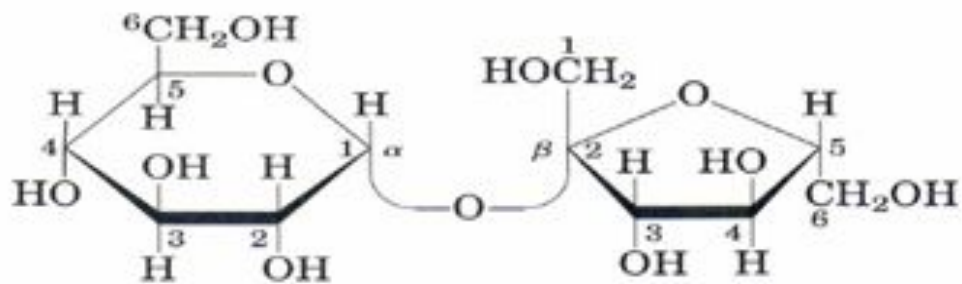
Мальтоза

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



Лактоза (β -форма)

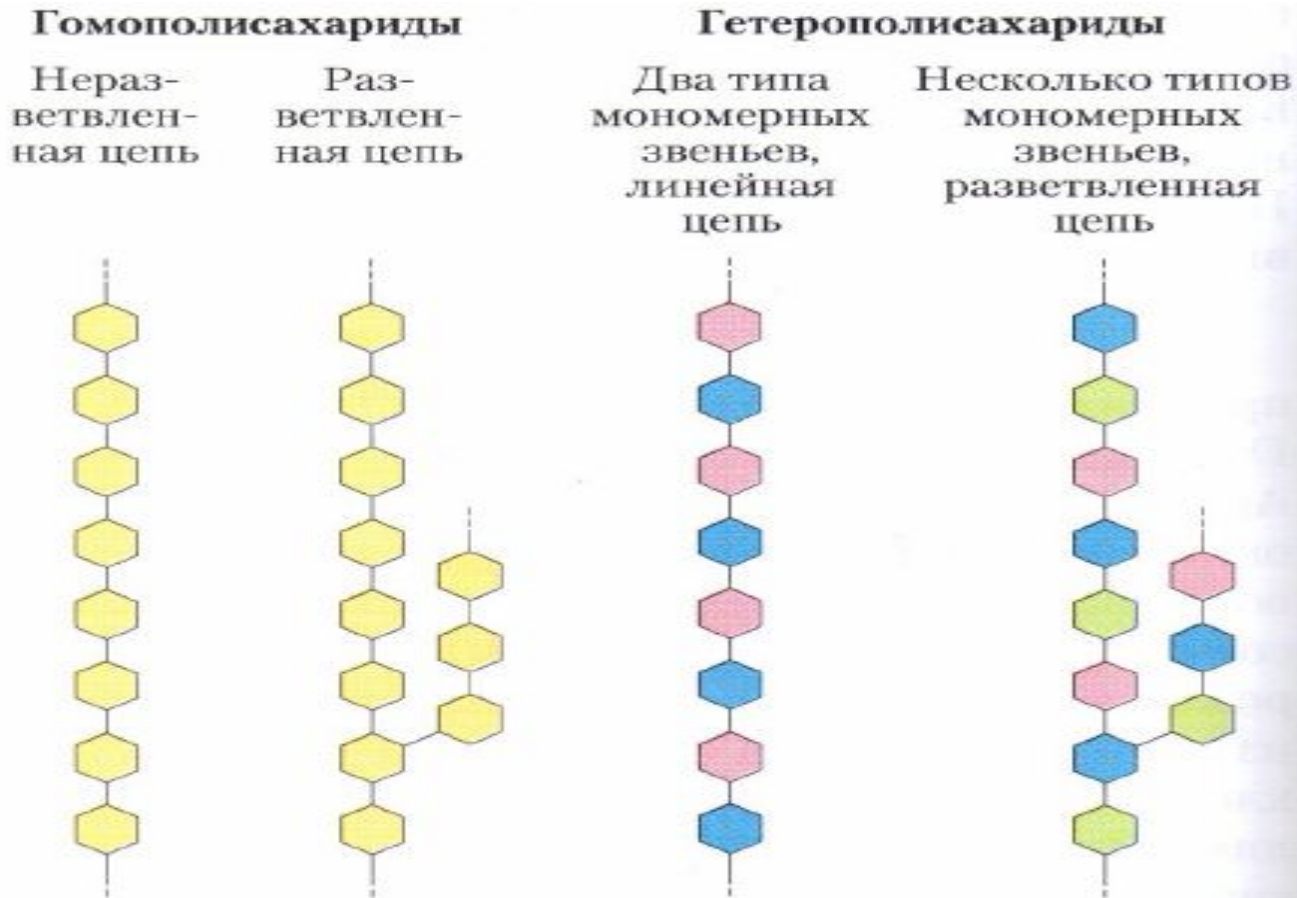
β -D-галактопиранозил-(1 \rightarrow 4)- β -D-глюкопираноза



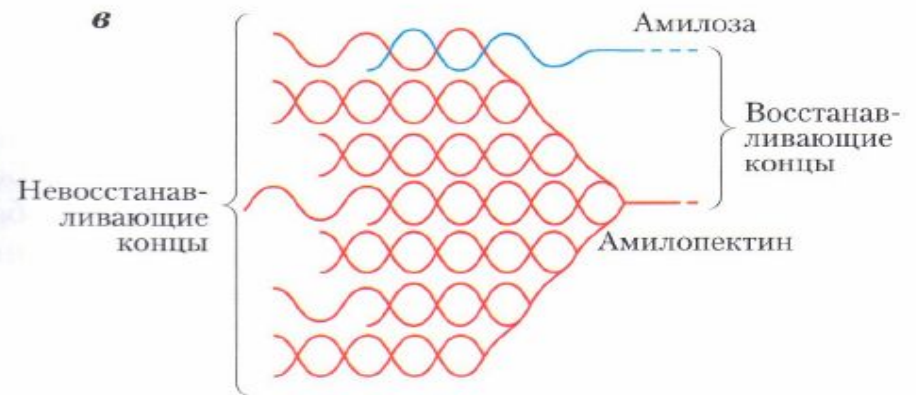
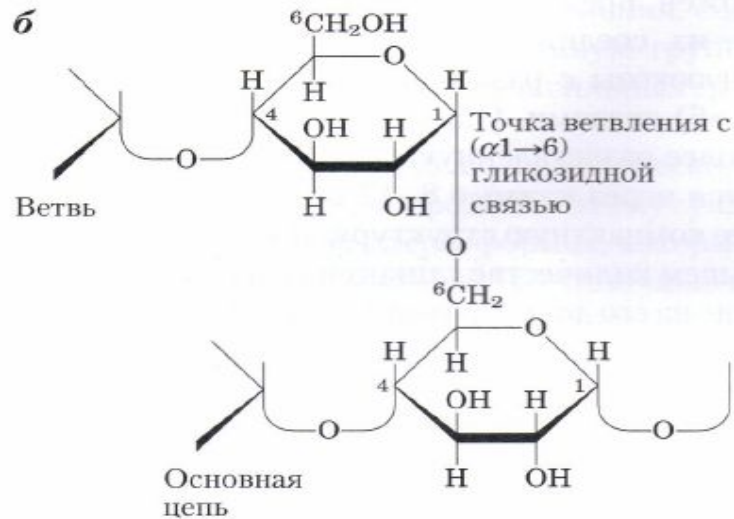
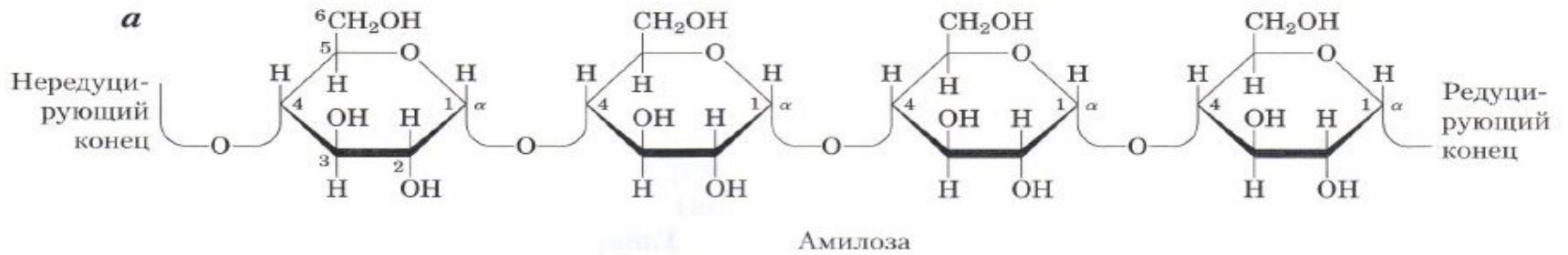
Сахароза

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

3) Полисахариды



Гомо- и гетерополисахариды. Полисахариды могут состоять из одного, двух или нескольких типов моносахаридных звеньев, соединенных в линейные или разветвленные цепи разной длины.

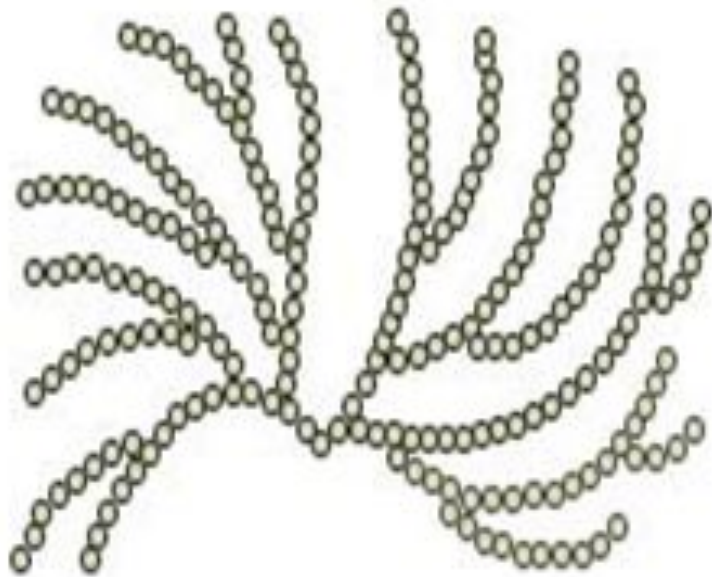


Гликоген и крахмал. а) Короткий фрагмент амилозы — линейного полимера, состоящего из остатков D-глюкозы, соединенных $(\alpha 1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями. Единственная цепь амилозы содержит несколько тысяч остатков глюкозы.

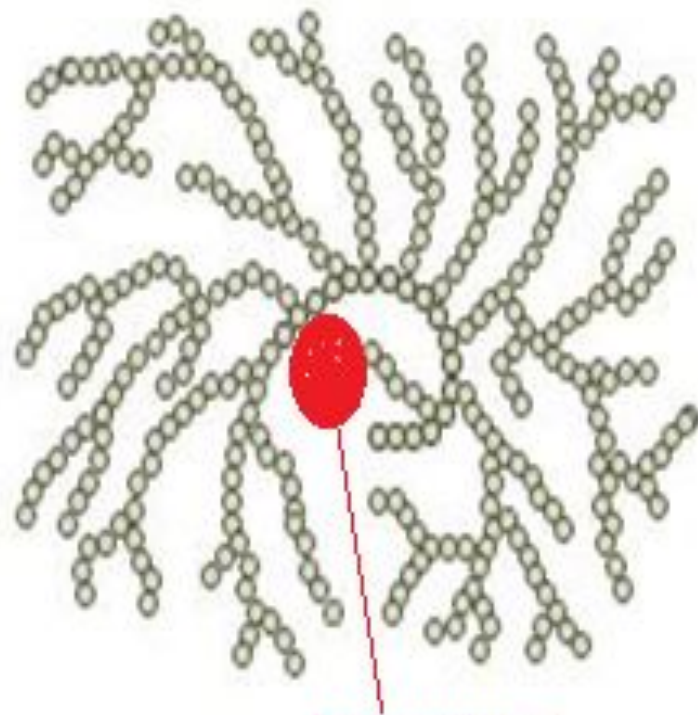
б) Точка ветвления в молекуле амилопектина, в которой мономерные звенья связаны $(\alpha 1 \rightarrow 6)$ -гликозидной связью. в) Фрагмент гранулы крахмала, состоящего из нитей амилозы и амилопектина. Нити амилопектина (изображены красным цветом) образуют двойные спирали друг с другом или с молекулами амилозы (изображена синим цветом). В клетке при использовании крахмала для получения энергии остатки глюкозы на невосстанавливающих концах внешних ветвей отщепляются ферментативным путем. Гликоген имеет сходное строение, но его молекулы более компактны и сильнее разветвлены.



Amylose

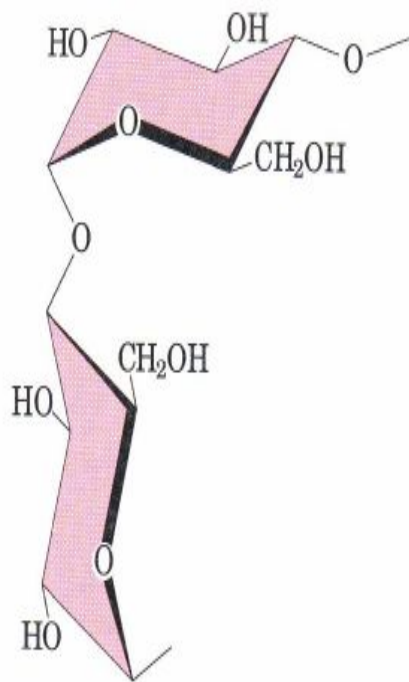


Amylopectin



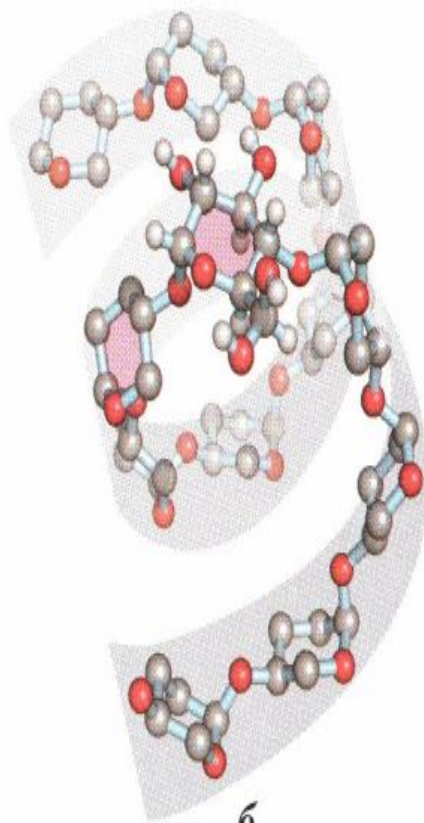
ГЛИКОГЕНИН

Glycogen



Остатки D-глюкозы,
соединенные ($\alpha 1 \rightarrow 4$)-связями

a

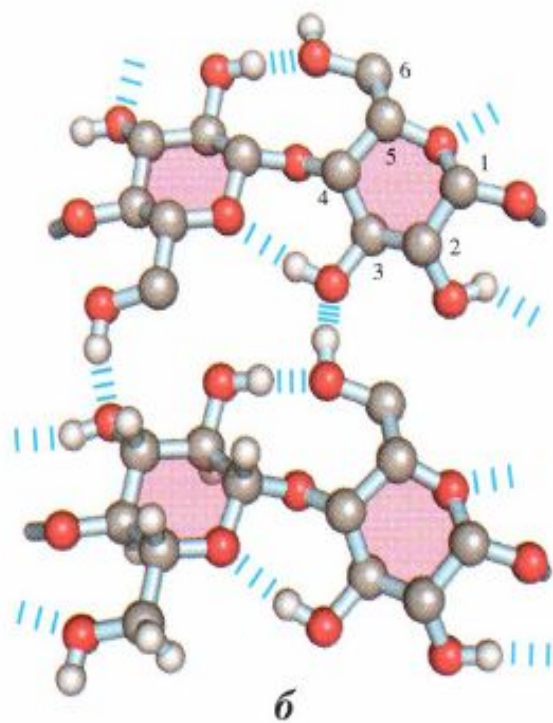
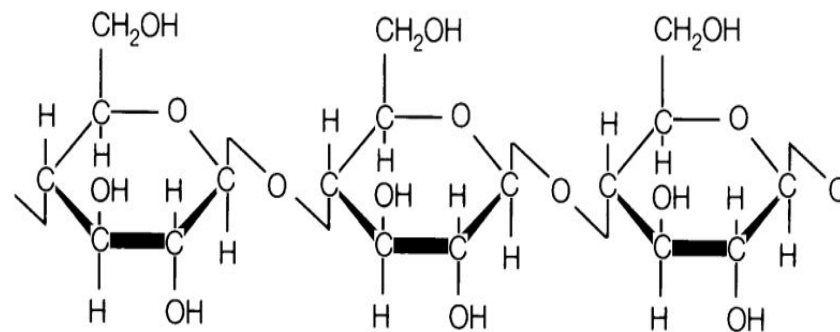
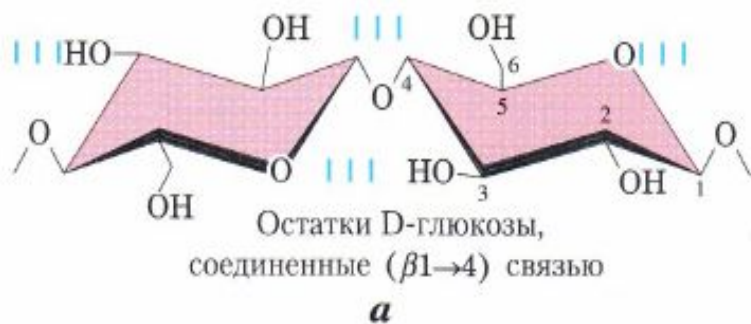


б

Структура крахмала (амилозы).

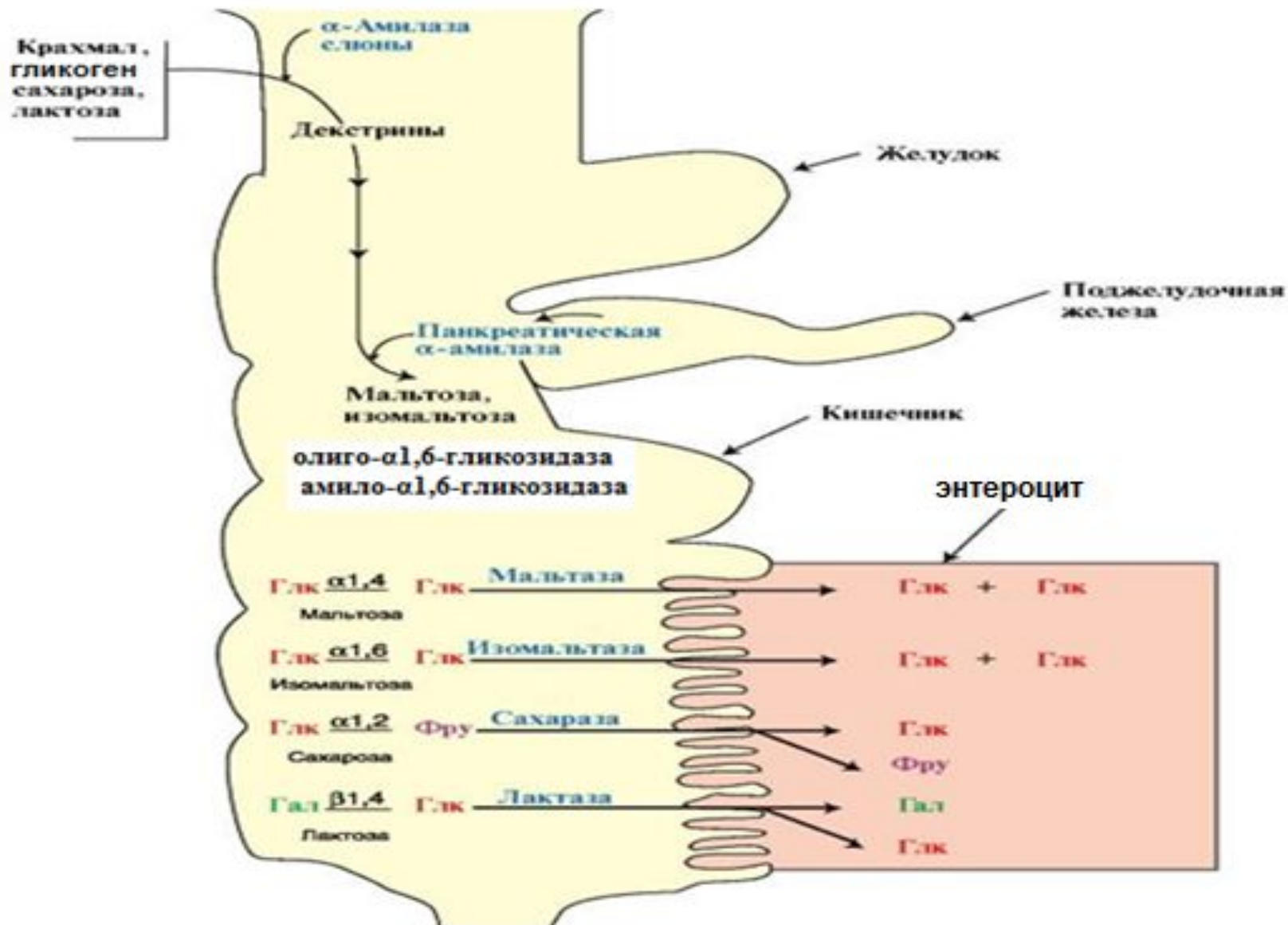
a) В наиболее устойчивом состоянии полимерная цепь амилозы, состоящая из остатков, жестко зафиксированных в конформации кресла, образует спираль, что отличает ее от целлюлозы, образующей прямые протяженные волокна

б) Изображение участка спирали амилозы в масштабе. Благодаря наличию ($\alpha 1 \rightarrow 4$)-связей амилоза, амилопектин и гликоген приобретают сильно спирализованную компактную структуру. Эта структура является основой плотных запасных гранул крахмала и гликогена во многих клетках

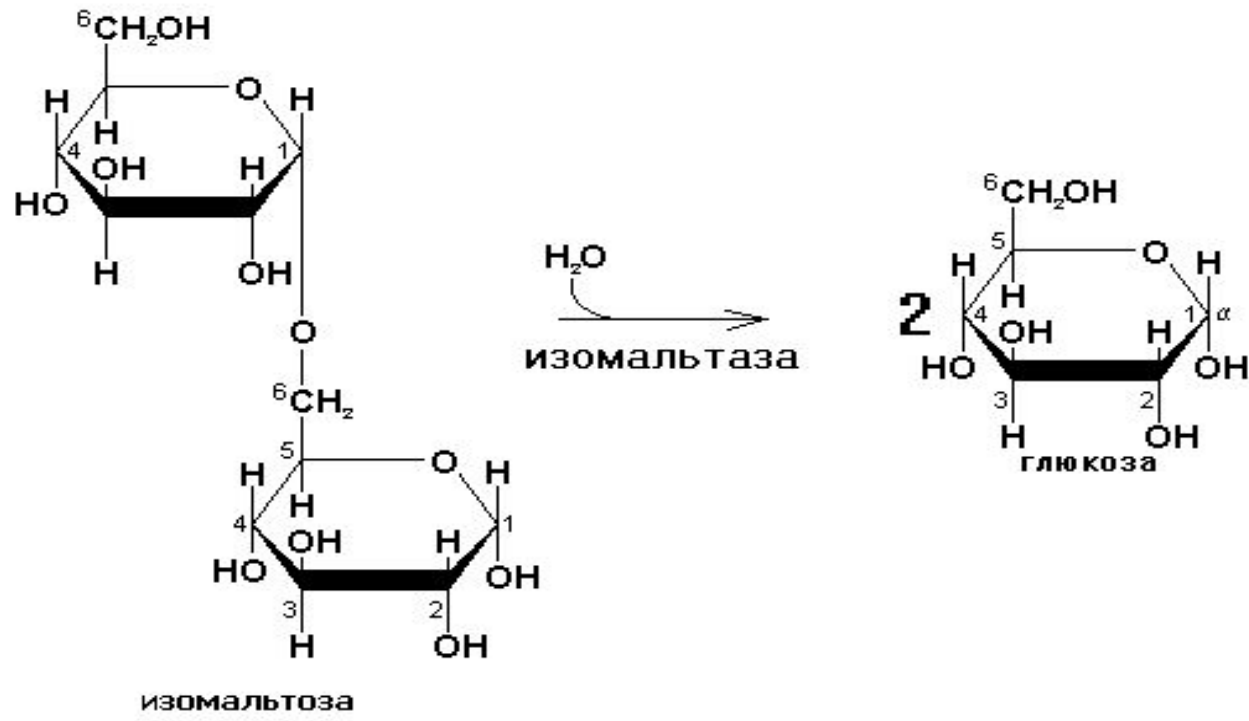
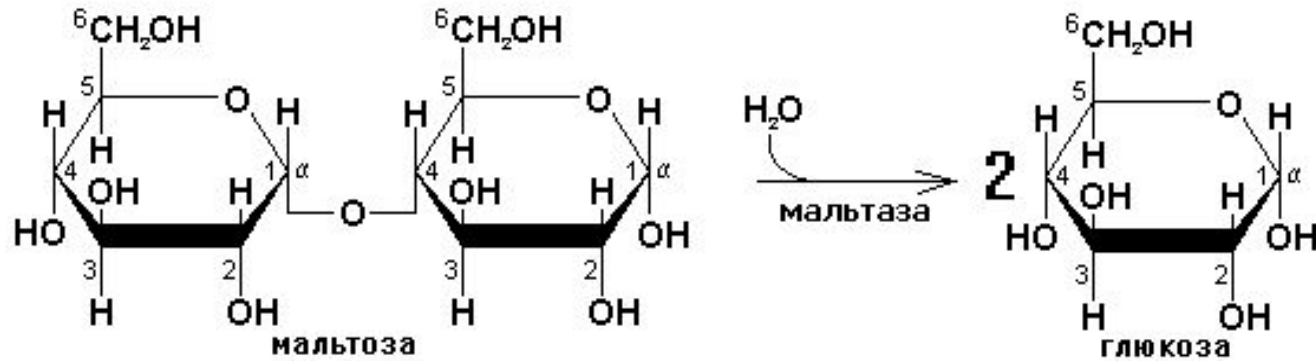


Структура целлюлозы. а) Два мономерных звена целлюлозной цепи — остатки D-глюкозы, соединенные ($\beta 1 \rightarrow 4$)-связью. Звенья зафиксированы в конфигурации кресла, но могут поворачиваться друг относительно друга. б) Изображение в масштабе участков двух параллельных волокон целлюлозы, демонстрирующее конформацию остатков D-глюкозы и наличие перекрестных водородных связей.

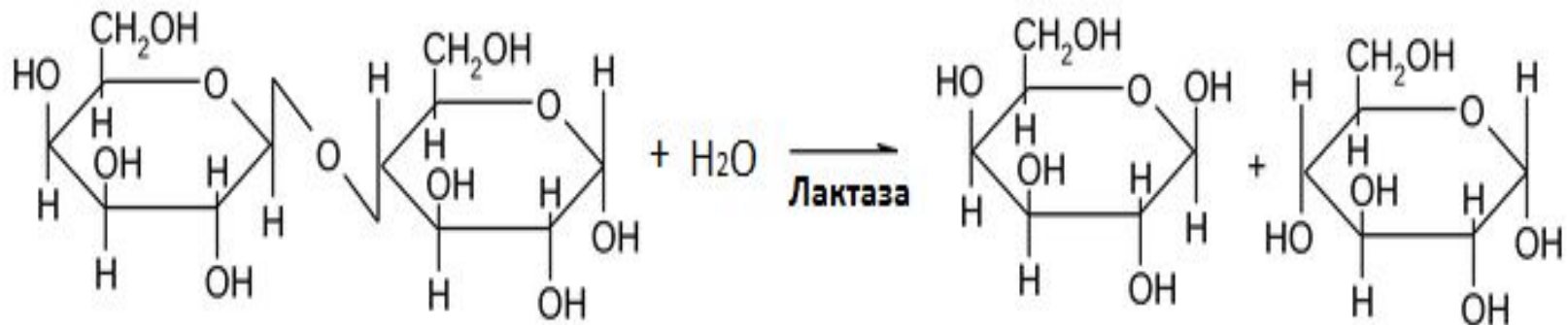
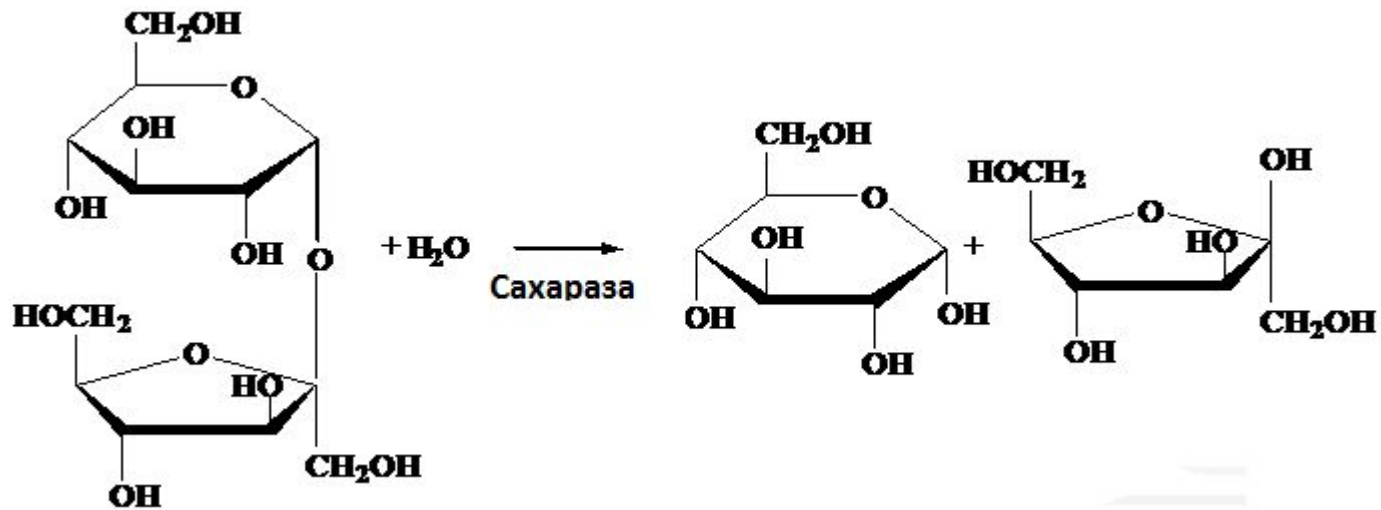
Переваривание углеводов в желудочно-кишечном тракте



Пристеночное переваривание углеводов



Пристеночное переваривание углеводов



Транспорт глюкозы через биологические мембраны

Глюкозные транспортеры

Na^+ -глюкозные ко-транспортеры (симпортеры): почечные каналцы, кишечник

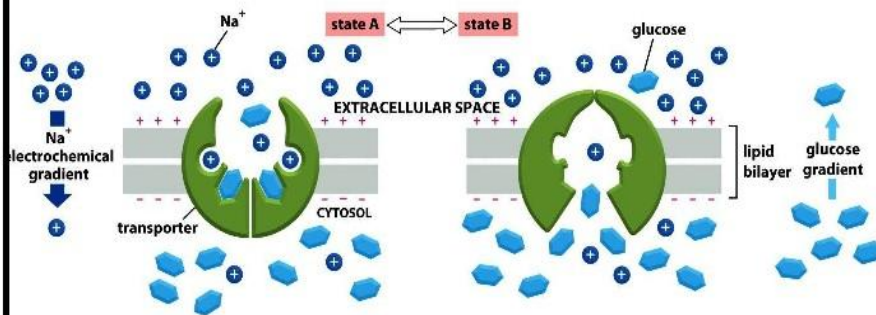
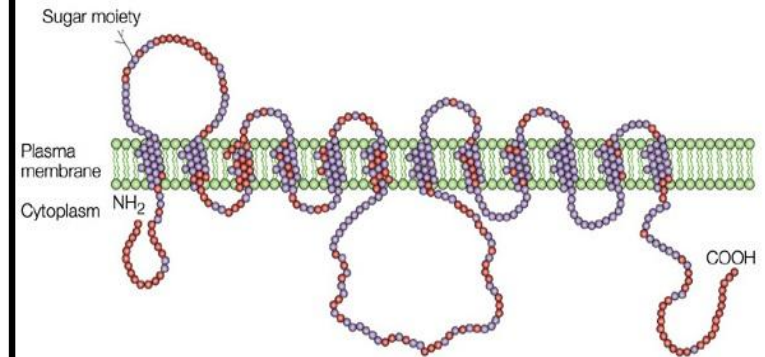


Figure 12-17 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Транспортные белки семейства ГЛЮТ (облегчённая диффузия)



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Разновидности ГЛЮТ

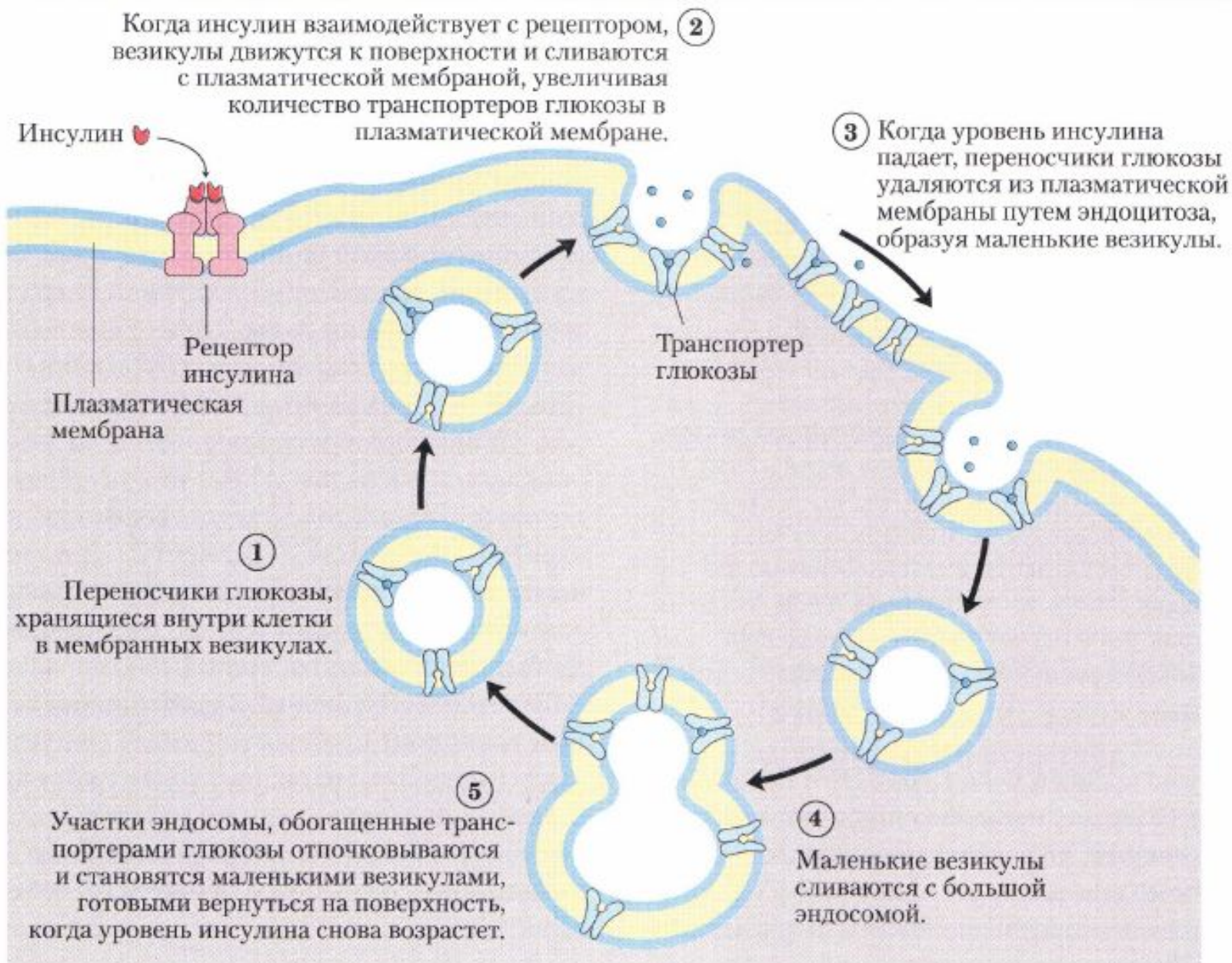
ГЛЮТ-1 (эритроцитарный тип) - эритроциты, клетки нейроглии

ГЛЮТ-2 (печёночный тип) - гепатоциты, энтероциты, В-клетки поджелудочной железы (кроме глюкозы, способен транспортировать галактозу и фруктозу!)

ГЛЮТ-3 (мозговой тип) - нервная ткань

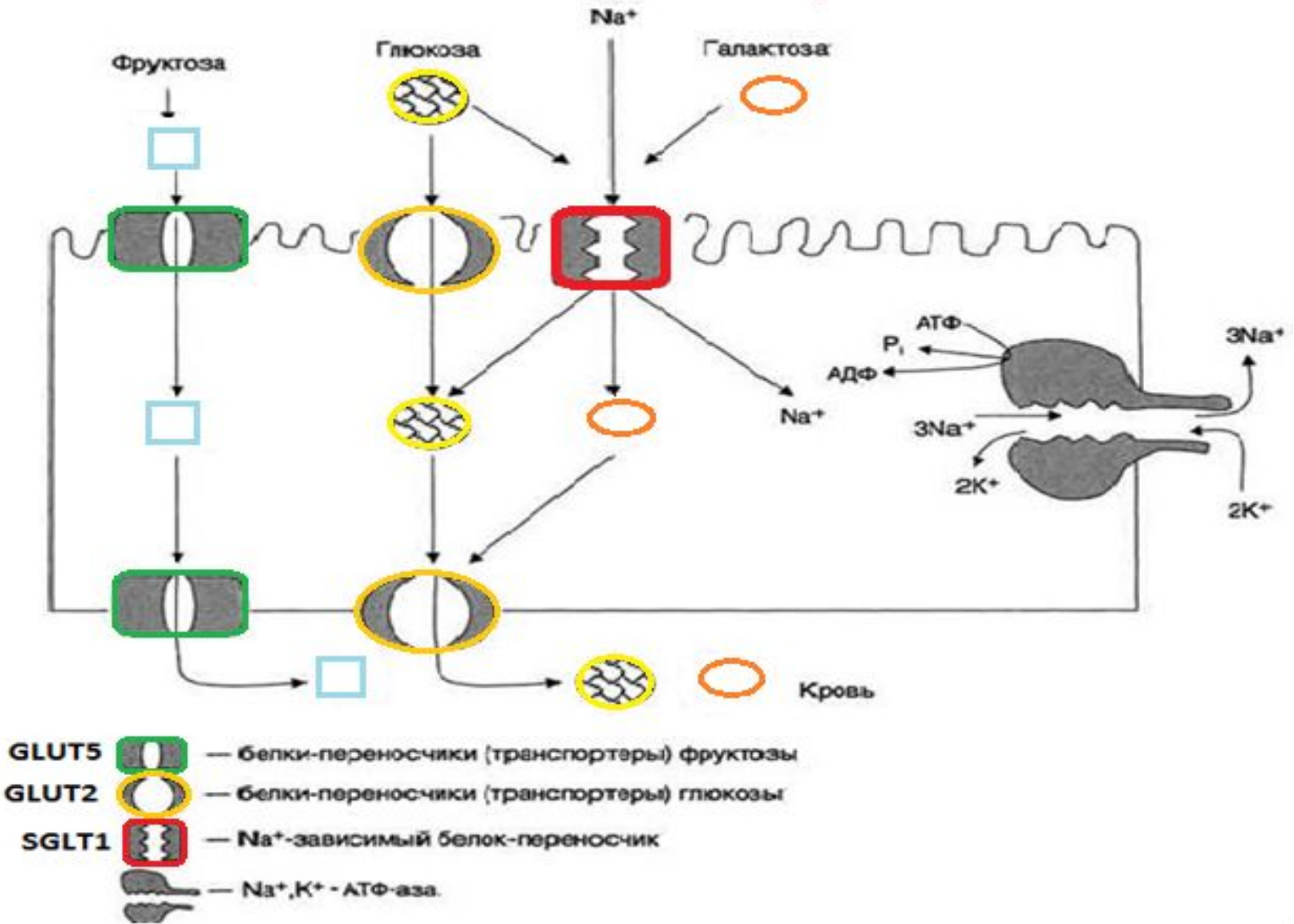
ГЛЮТ-4 (мышечно-жировой тип) - миоциты, адипоциты (инсулинзависимый!)

ГЛЮТ-5 (кишечный тип) - энтероциты (транспорт фруктозы!)



Регуляция инсулином переноса глюкозы в миоцит с помощью GLUT4.

Всасывание сахаров



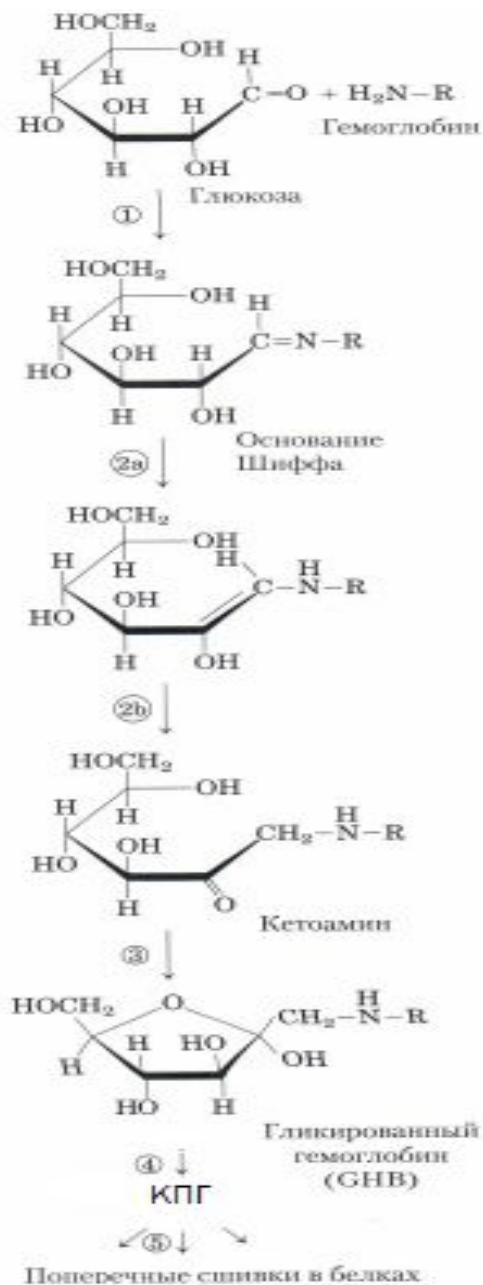
Концентрация глюкозы в крови в норме:
3,5-5,5 ммоль/л



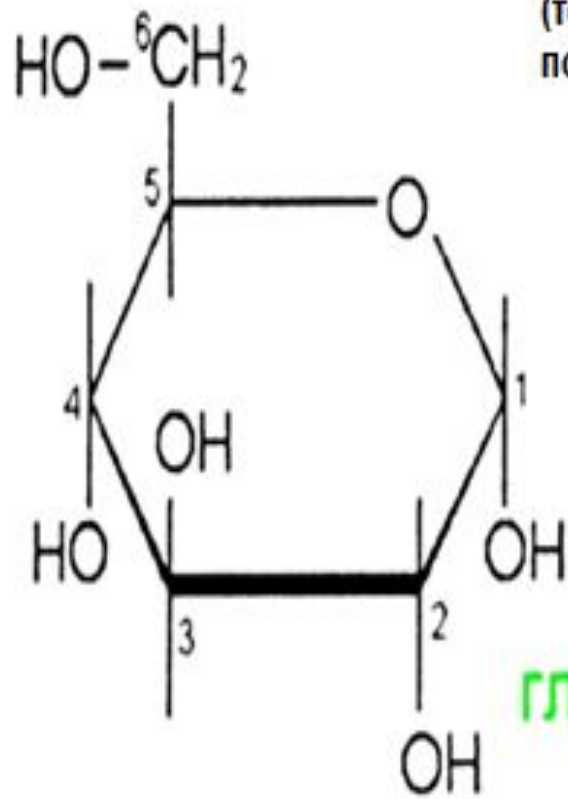
Реакция, катализируемая глюкозооксидазой, используется для определения концентрации глюкозы в крови. Второй фермент — пероксидаза — катализирует реакцию H_2O_2 с бесцветным субстратом, приводящую к образованию окрашенного продукта, концентрацию которого измеряют с помощью спектрофотометра.

ОПАСНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

- **Осмотический эффект.** При гипергликемии возрастает осмотическое давление крови, что приводит к диффузии воды из клеток в кровь и усиленному диурезу. Дегидратация клеток головного мозга может привести к коме
- **Образование АФК.** При гипергликемии усиливается выработка АФК, которые повреждают липиды, белки, ДНК
- **Гликирование белков.** При умеренном повышении концентрации глюкозы в крови происходит неферментативное гликозилирование клеточных и внеклеточных белков. Гликирование белков – причина развития хронических осложнений сахарного диабета: нейропатия, нефропатия, ангиопатия, ретинопатия.



Неферментативная реакция глюкозы с первичной аминогруппой в гемоглобине: 1) образование основания Шиффа; 2) перегруппировка Амадори с образованием устойчивого продукта; 3) циклизация кетоамин с образованием GHb; 4) в последующих реакциях возникают конечные продукты гликирования (КПГ), такие как ε-N-карбоксиметиллизин и метилглиоксаль; 5) эти вещества могут мешать функционированию других белков, образуя с ними перекрестные сшивки, что вызывает серьезные патологические изменения в организме: (повреждение почек, сетчатки глаза, сердечно-сосудистой системы)



глюкоза

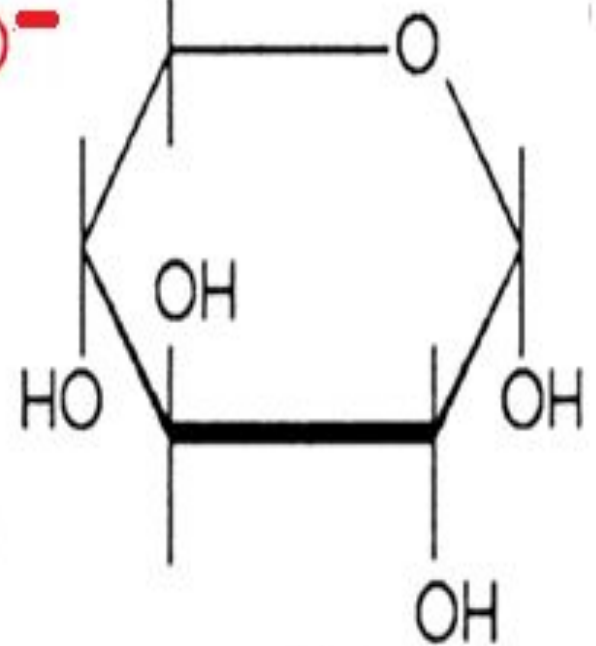
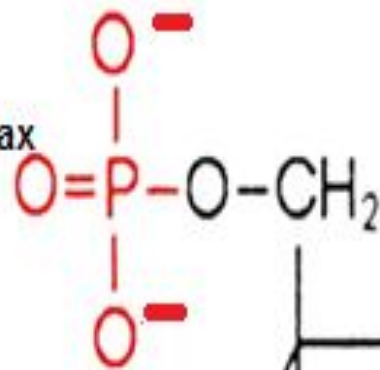
глюкокиназа
(только в печени и бетта-клетках
поджелудочной железы)

гексокиназа
(во всех клетках)



глюкозо-6-фосфатаза

(в печени, почках,
энтероцитах)



глюкозо-6-фосфат

Метаболизм глюкозы в клетках

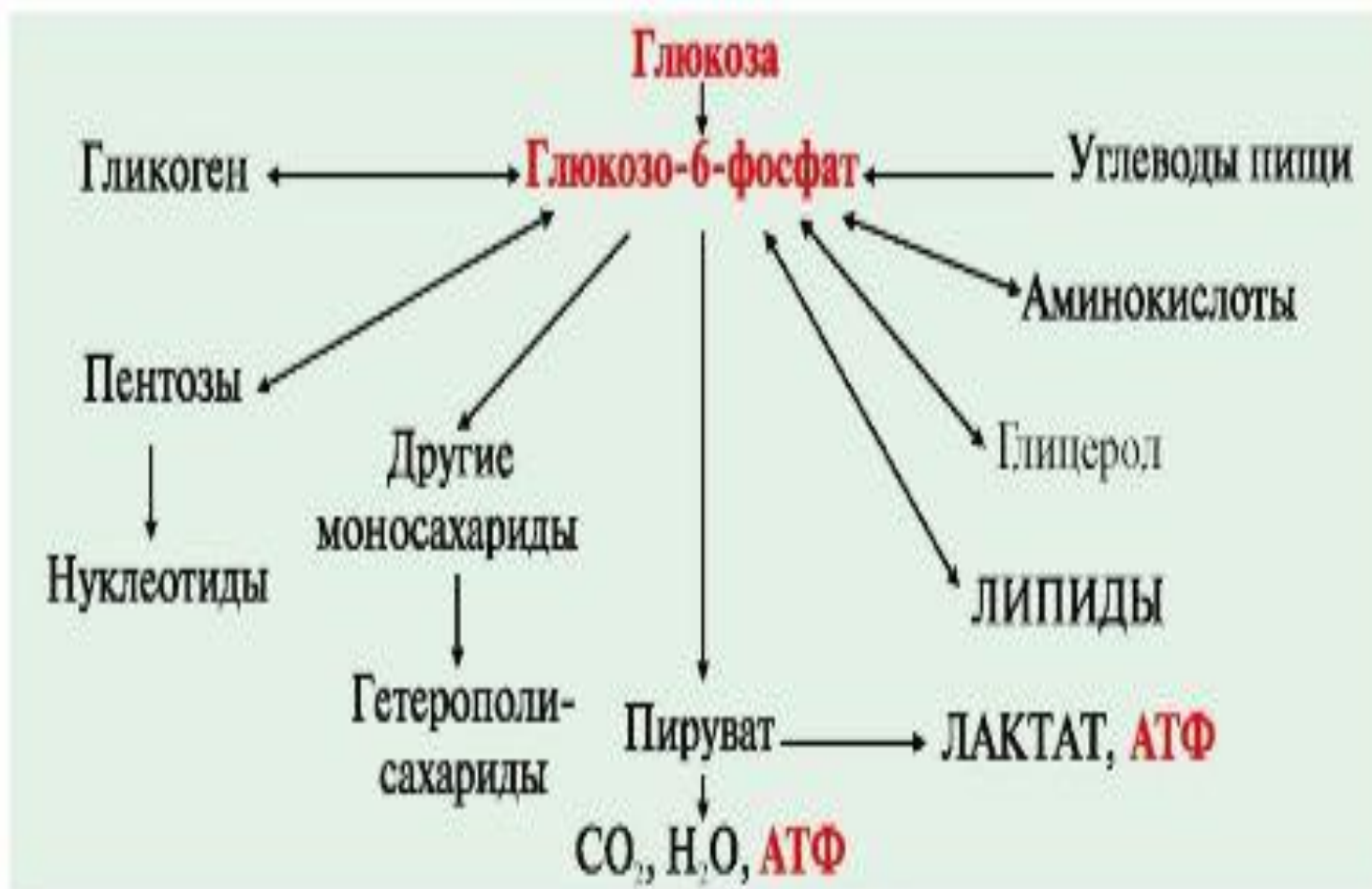
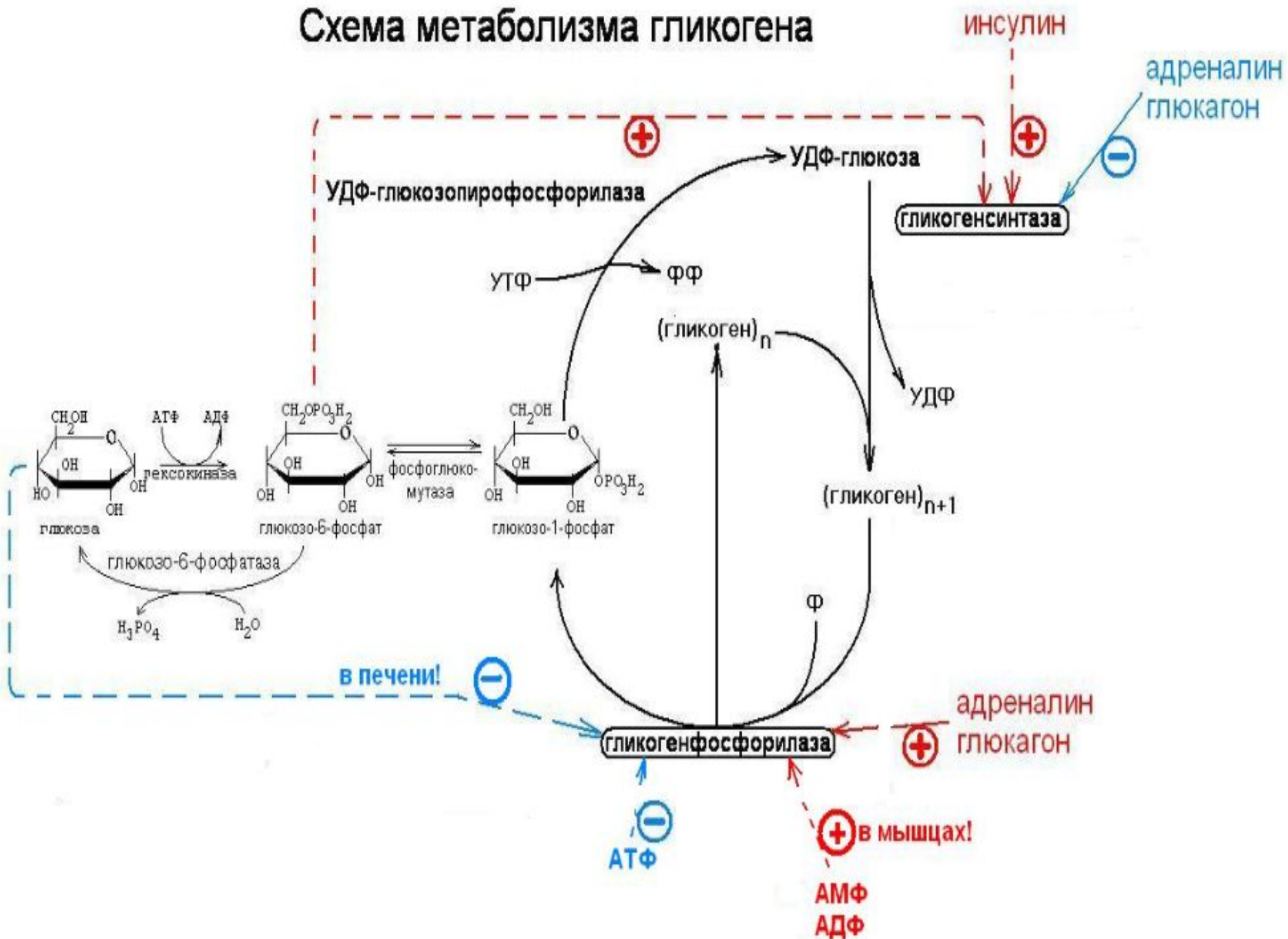
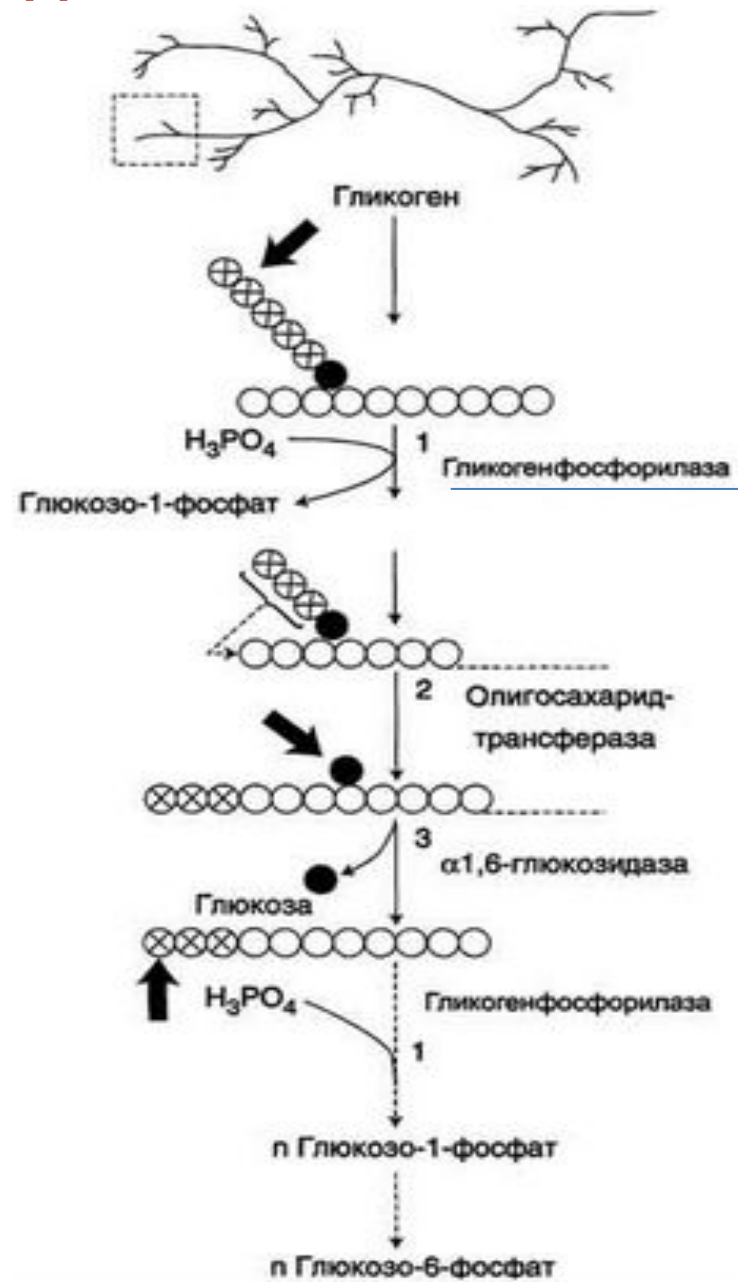
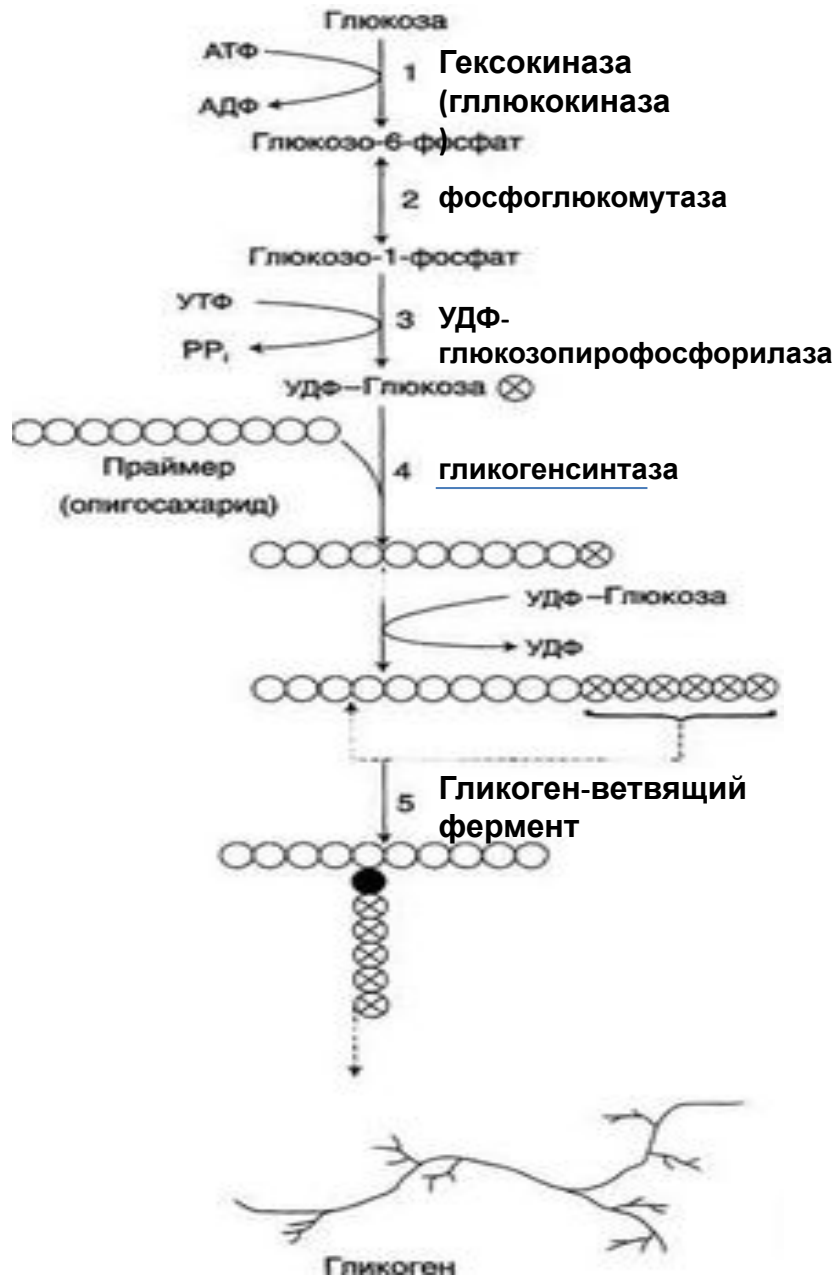


Схема метаболизма гликогена



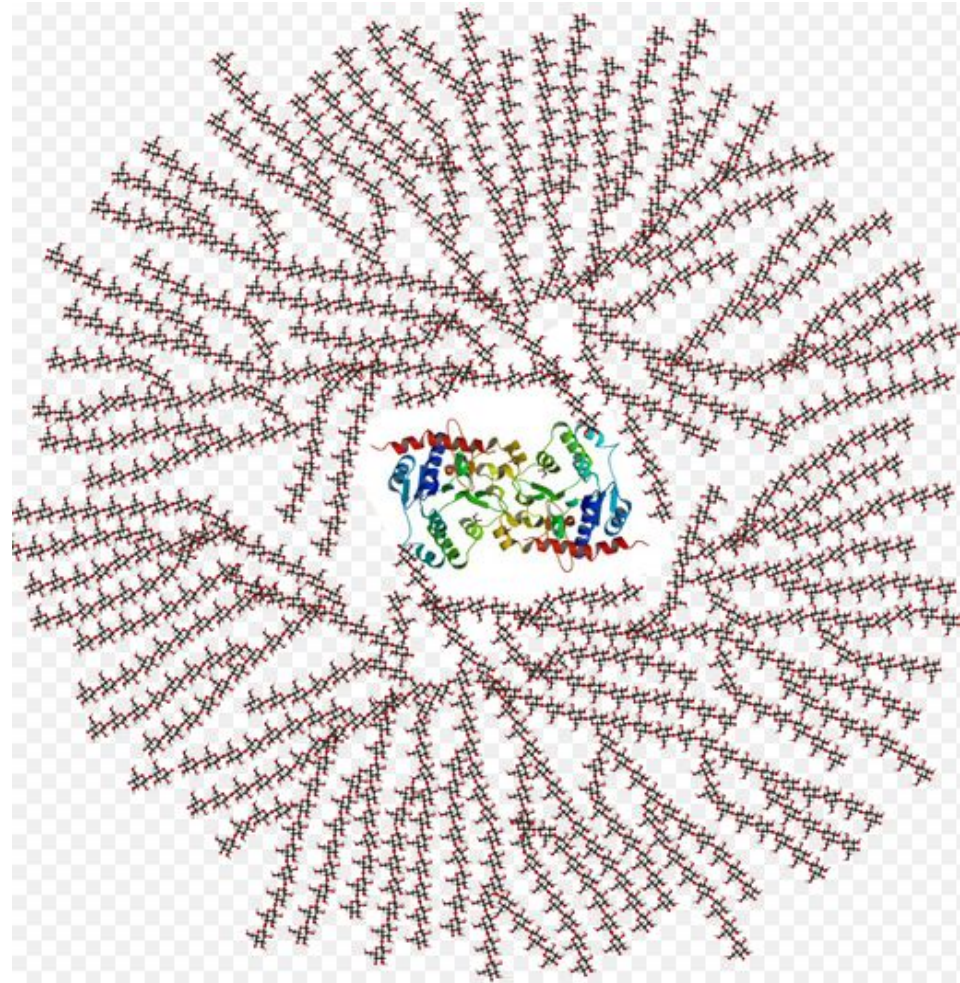
Синтез и распад гликогена



Гликогениновый димер, окруженный двумя молекулами гликогена

Для инициирования синтеза гликогена *de novo* используется уникальный фермент – гликогенин, который одновременно является и праймером, на котором собирается новая цепочка из остатков глюкозы и сам катализирует процесс сборки новой цепочки глюкозильных остатков.

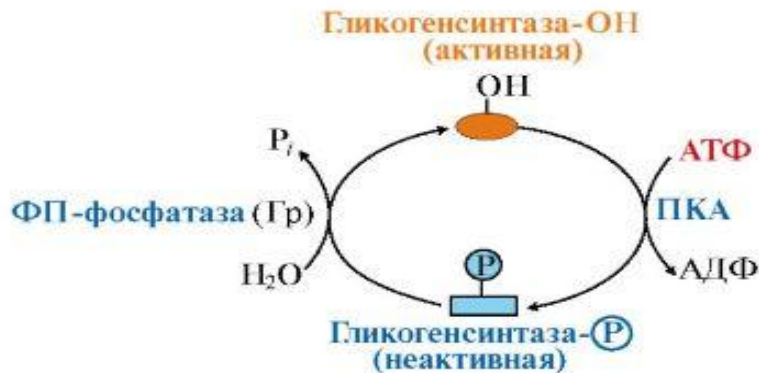
Первый этап синтеза новой молекулы гликогена заключается в переносе остатка глюкозы от UDP-глюкозы на гидроксильную группу Tyr194 молекулы гликогенина в реакции катализируемой собственной глюкозилтрансферазной активностью белка. Новая цепь растет путем последовательного добавления более семи остатков глюкозы, донором которых является UDP-глюкоза. Реакция протекает благодаря каталитической активности гликогенина. На этой стадии к процессу синтеза гликогена подключается гликогенсинтаза. Гликогенин остается погруженным в гликогеновую частицу оставаясь ковалентно связанным с единственным восстанавливающим концом молекулы гликогена.



Переключение процессов синтеза и мобилизации гликогена в печени и мышцах

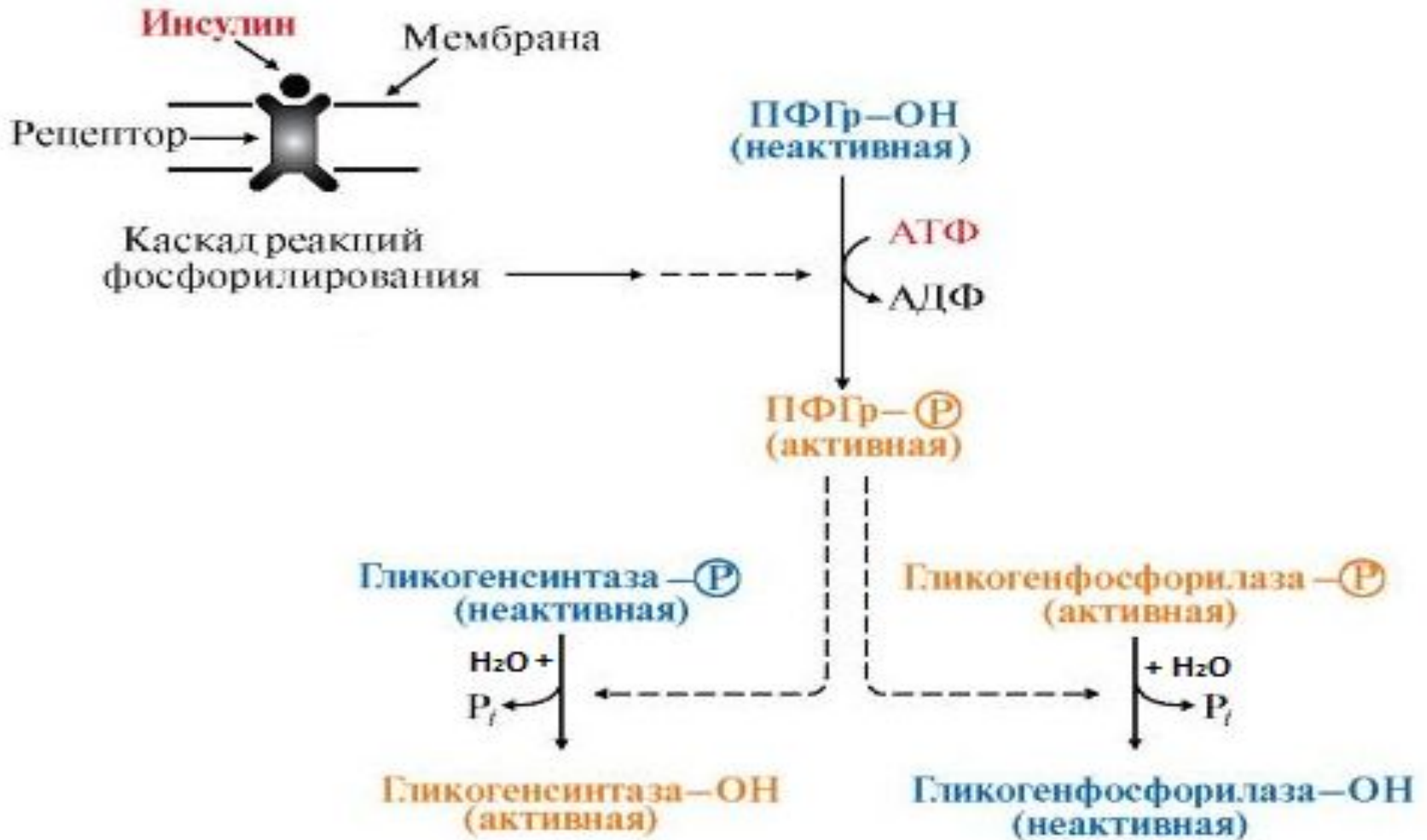
происходит при переходе из абсорбтивного состояния в постабсорбтивное и из состояния покоя в режим физической работы. В переключении этих метаболических путей в печени участвуют **инсулин, глюкагон и адреналин**, а в мышцах - **инсулин и адреналин**.

Влияние этих гормонов на синтез и распад гликогена осуществляется путем изменения в противоположном направлении активности двух ключевых ферментов: **гликогенсинтазы** и **гликогенфосфорилазы** с помощью их фосфорилирования и дефосфорилирования



Влияние инсулина на активность гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы:

ФП-фосфатаза (Гр) - фосфопротеинфосфатаза гранул гликогена

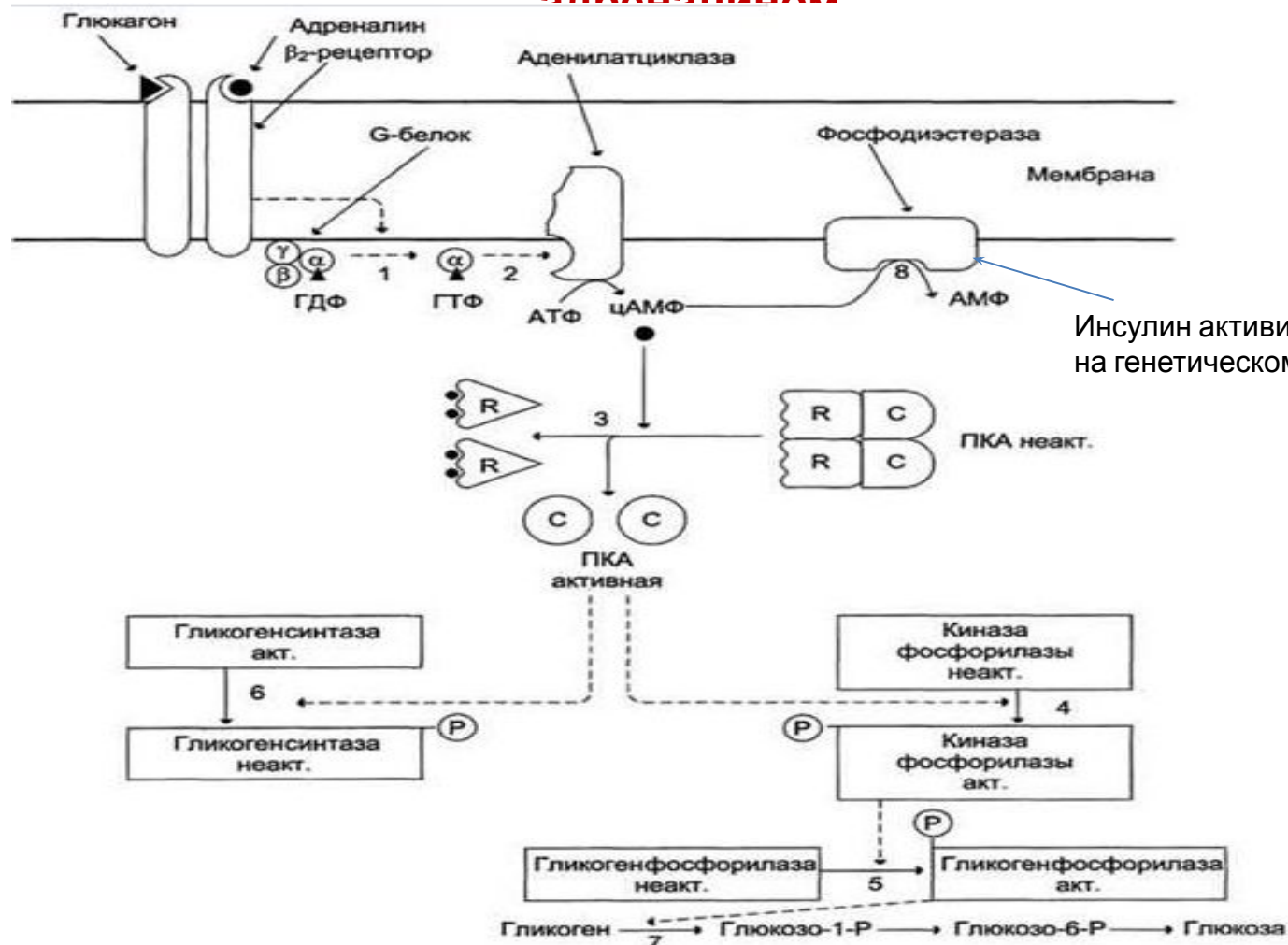


Инсулин также усиливает биосинтез гликогенсинтазы, т.е. активирует ее на генетическом уровне

В постабсорбтивном периоде инсулин-глюкагоновый индекс снижается и решающим является влияние **глюкагона**, который синтезируется в ответ на снижение концентрации глюкозы в крови и стимулирует распад гликогена в печени. Механизм действия глюкагона заключается в том, что он «запускает» аденилатциклазный каскад реакций, приводящий к активации гликогенфосфорилазы и ингибированию гликогенсинтазы

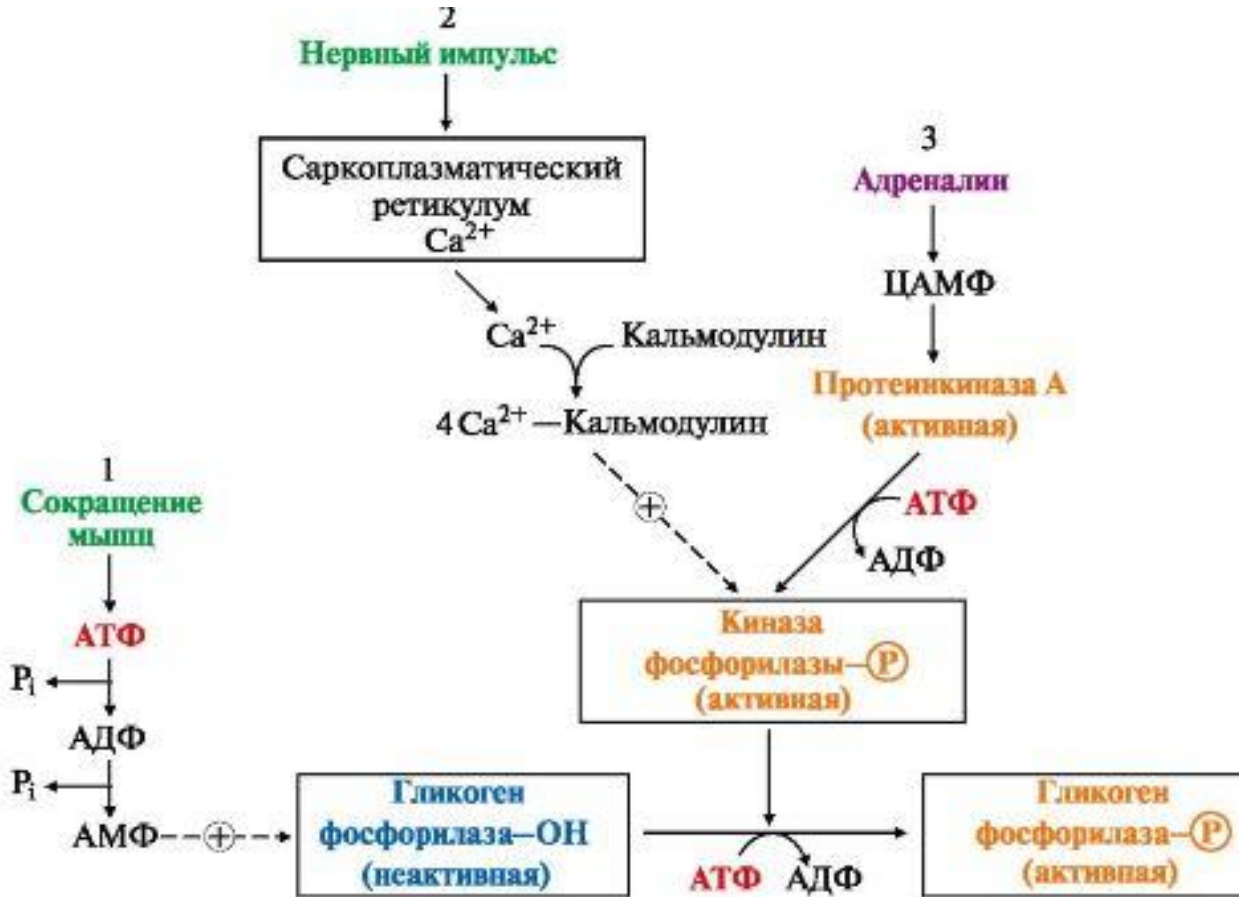
Регуляция синтеза и распада гликогена в печени глюкагоном и

адреналином



адреналином мышечной гликогенфосфорилазы происходит несколько иначе, так как распад гликогена в скелетных мышцах стимулируется мышечными сокращениями

- 1 - аллостерическая активация гликогенфосфорилазы. В процессе мышечного сокращения происходит превращение АТФ в АМФ, который является аллостерическим активатором дефосфорилированной и малоактивной формы гликогенфосфорилазы;
- 2 - нервный импульс инициирует высвобождение из саркоплазматического ретикулаuma ионы Ca^{2+} , образующие комплекс с кальмодулином, способный активировать киназу фосфорилазы, которая в свою очередь фосфорилирует и активирует гликогенфосфорилазу;
- 3 - активация гликогенфосфорилазы адреналином посредством аденилатциклазной



Особенности мобилизации гликогена в печени и в мышцах

	Печень	Мышцы
Схема процесса	Гликоген ↓ Глюкозо-1-фосфат ↓ Глюкозо-6-фосфат Глюкозо-6-фосфатаза ↓ → H_3PO_4 Глюкоза ↓ В кровь	Гликоген ↓ Глюкозо-1-фосфат ↓ Глюкозо-6-фосфат ↓ Катаболизм ↓ ↓ CO_2, H_2O Лактат
Особенности процессов	Глюкозо-6-фосфатаза катализирует дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата. Свободная глюкоза поступает в кровь	Глюкозо-6-фосфатаза отсутствует, а фосфорилированная глюкоза не может пройти через мембрану и используется только в самих клетках мышц
Физиологическое значение	Гликоген используется для поддержания концентрации глюкозы в крови и снабжения глюкозой других органов в период между едой	Гликоген используется для энергообеспечения только самих мышц

Аэробный распад углеводов (Аэробный гликолиз, ГБФ-путь)

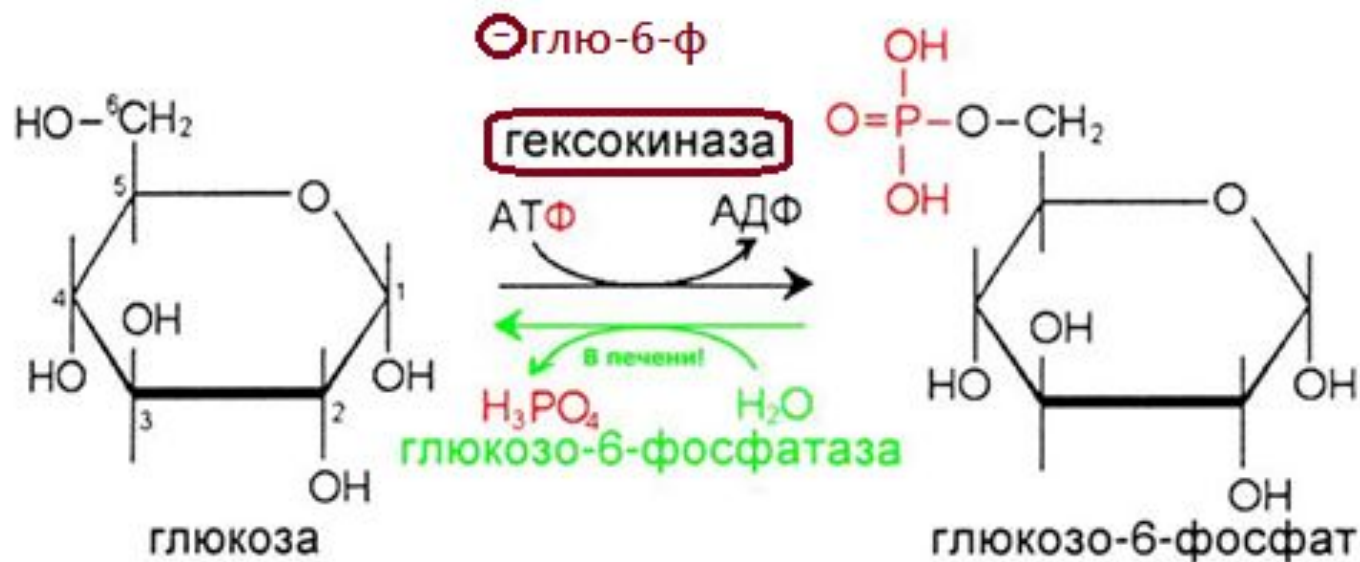
Биологическая роль: образование АТФ

Выделяют три этапа

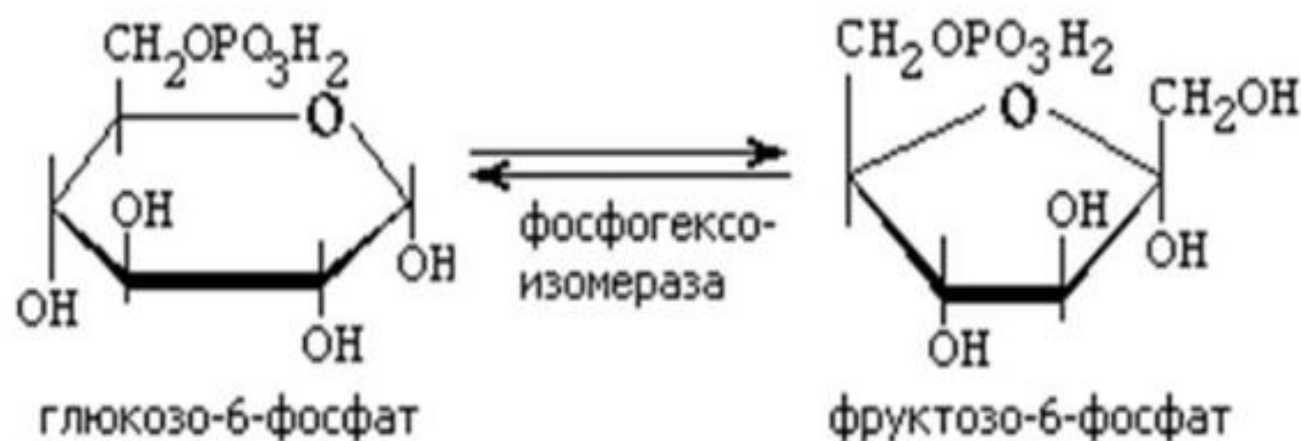
- I этап – цитоплазматический. Вступают глюкоза или гликоген. Заканчивается образованием двух молекул пирувата в расчете на одну молекулу глюкозы или один глюкозный фрагмент гликогена.
- II этап протекает в митохондриях. Окислительное декарбоксилирование пирувата с образованием Ацетил-КоА.
- III этап, тоже митохондриальный - цикл трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса). Ацетильные остатки полностью «сгорают» до конечных продуктов – CO_2 и H_2O .

Первая реакция – гексокиназная.

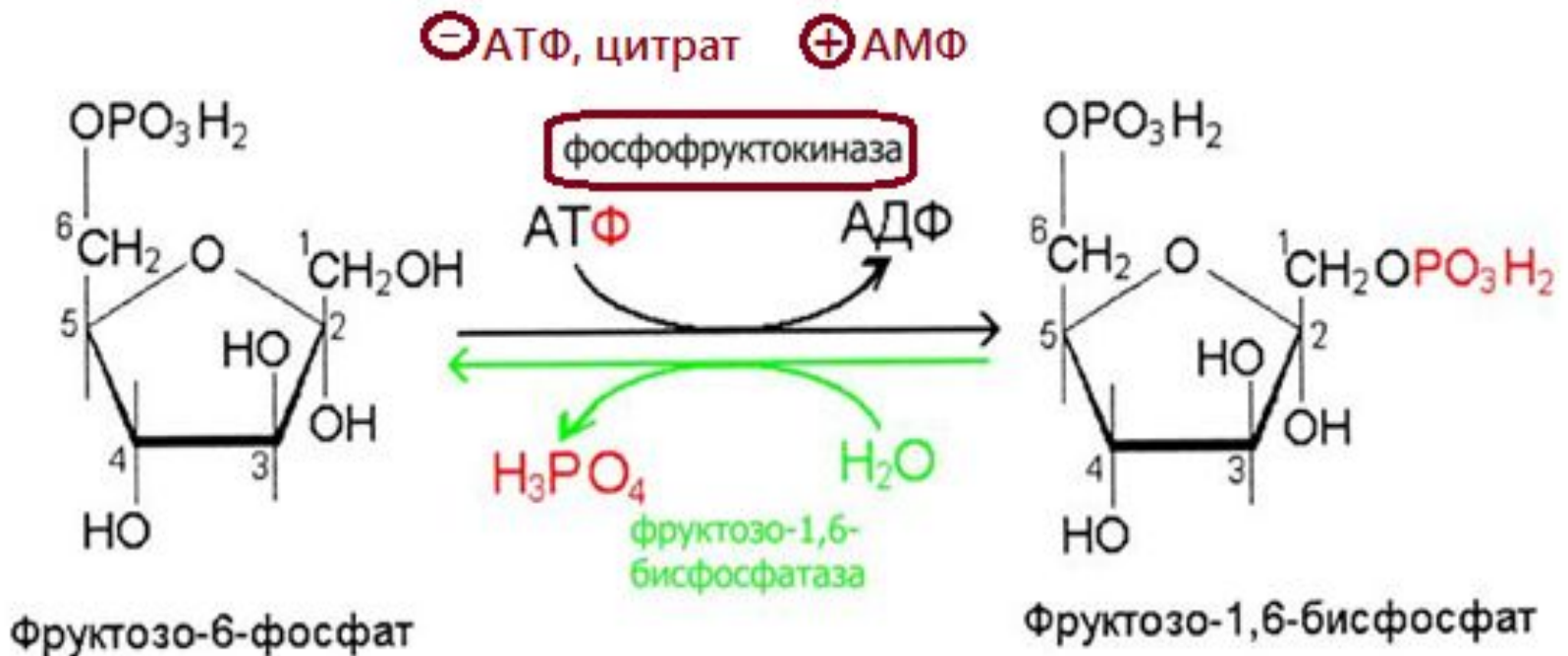
Реакция необратима, но существует обходная обратная стадия (в печени) .



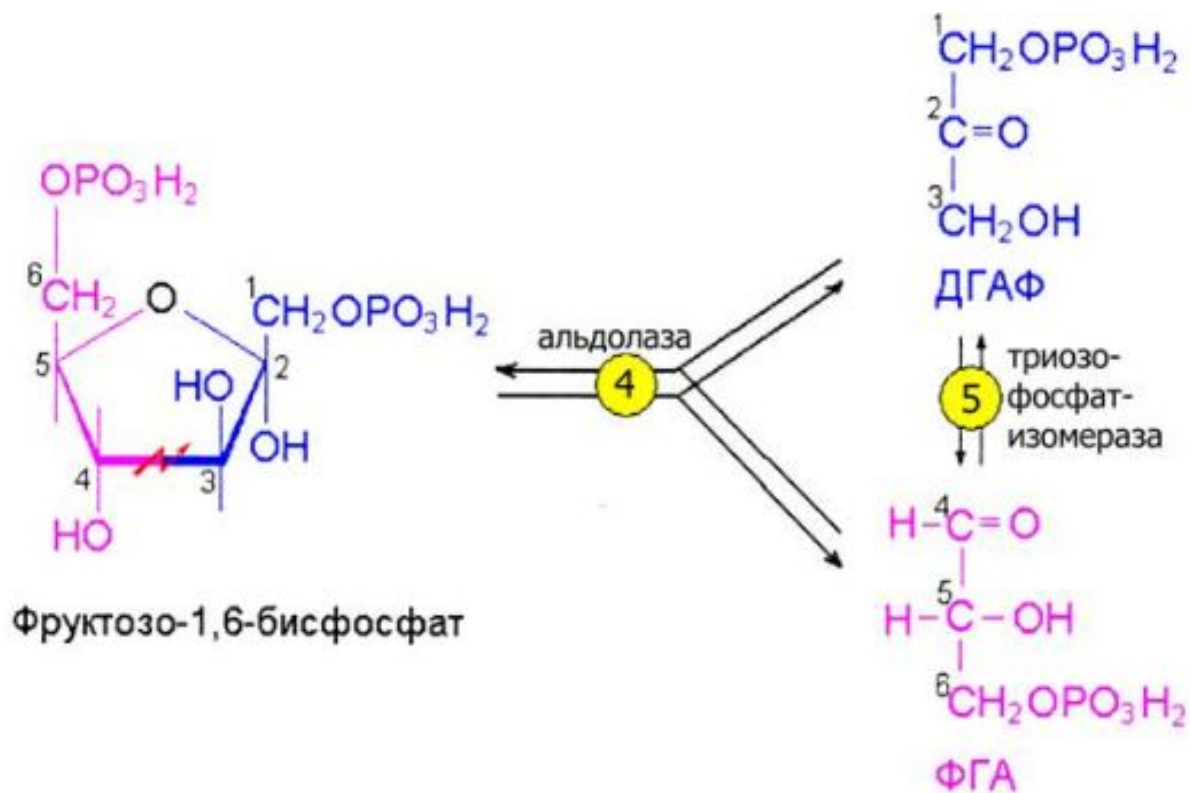
Вторая реакция 1-го этапа – стадия изомеризации. Обратима.



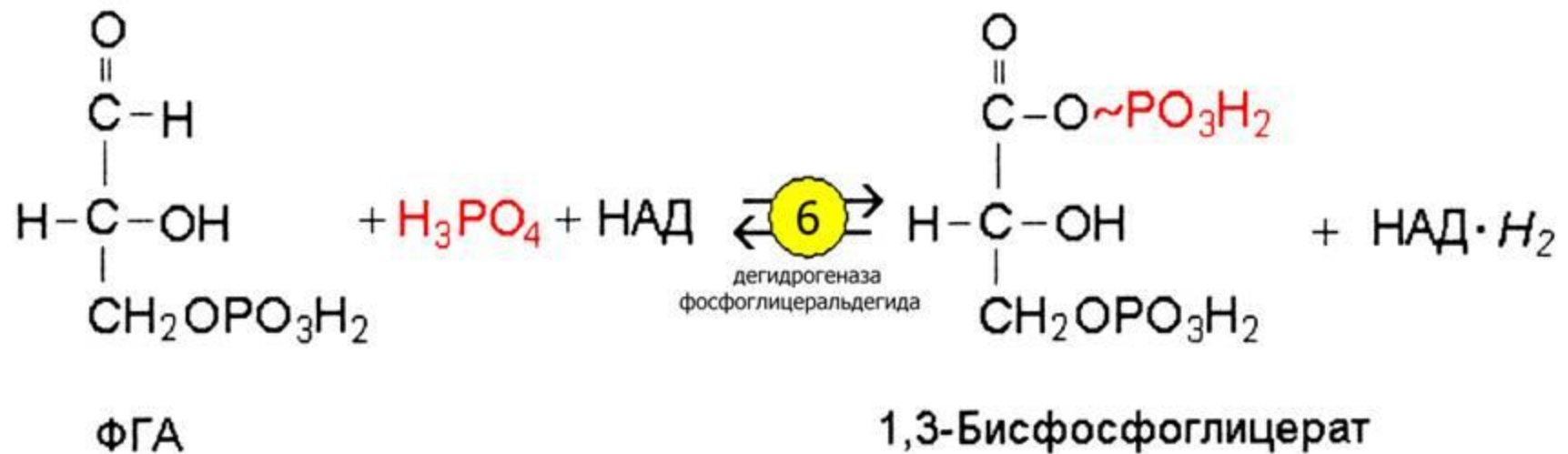
3-я стадия – повторное фосфорилирование глюкозы. Реакция необратима, но существует обходная обратная стадия.



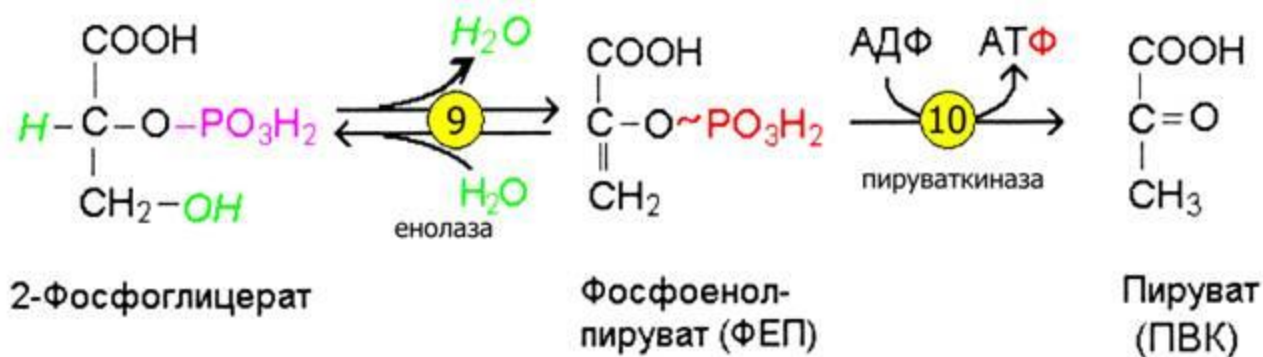
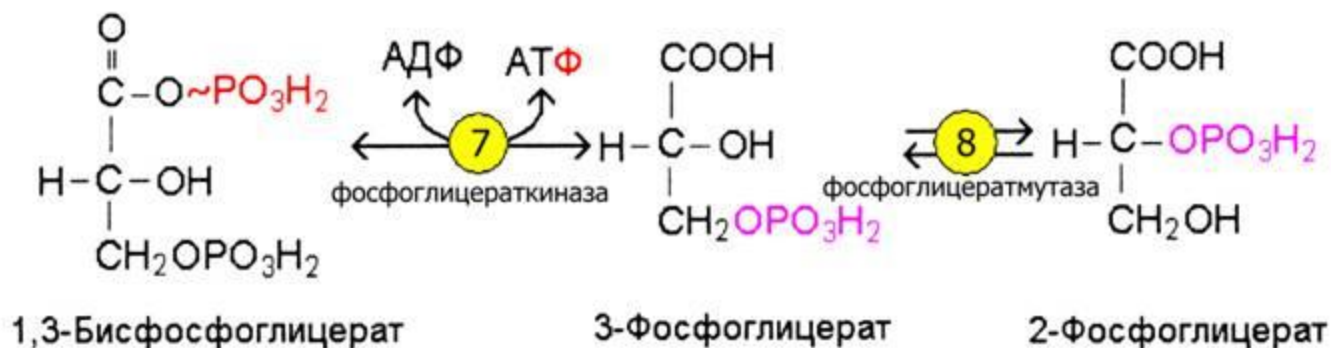
4-я и 5-я реакции 1-го этапа полностью обратимы



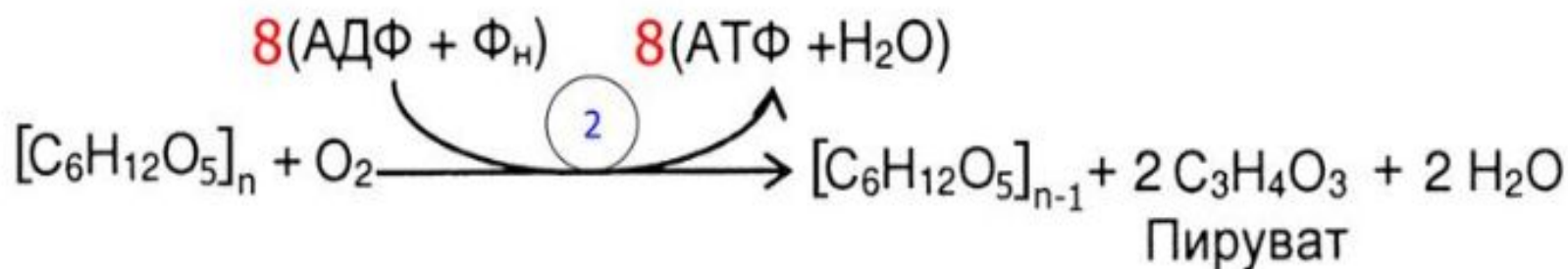
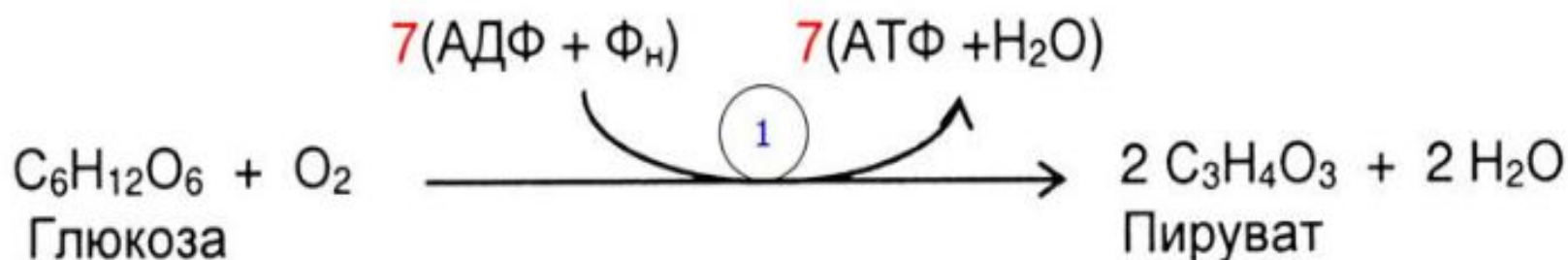
Окисление ФГА (6-я реакция)



7, 8, 9 и 10-я реакции 1-го этапа.



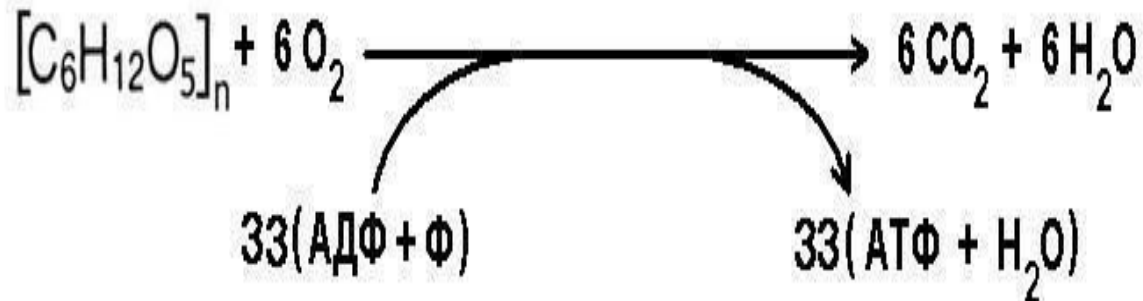
Итоговые уравнения 1-го этапа аэробного распада углеводов в случае распада глюкозы (1) и глюкозного фрагмента гликогена (2)



Итоговое уравнение аэробного распада молекулы глюкозы



Итоговое уравнение аэробного распада глюкозного фрагмента гликогена

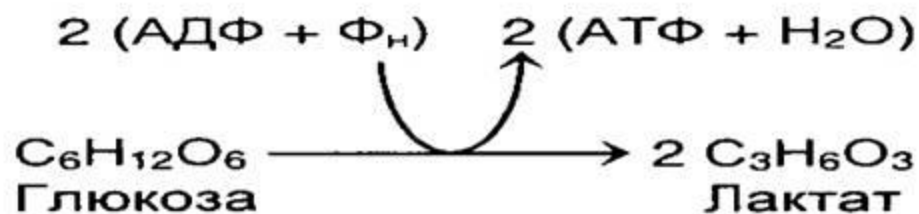
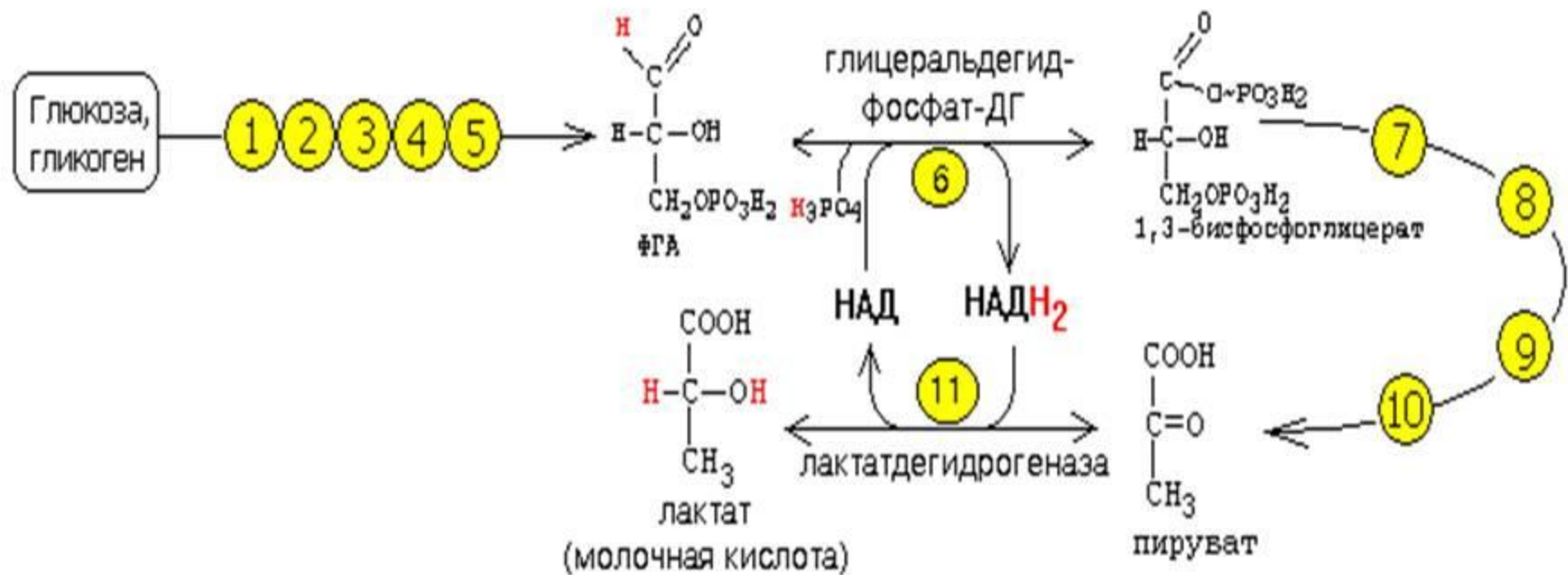


Анаэробный гликолиз (гликолиз)

- Это анаэробный распад глюкозы до двух молекул молочной кислоты
- Биологическая роль: синтез двух молекул АТФ (субстратным фосфорилированием)

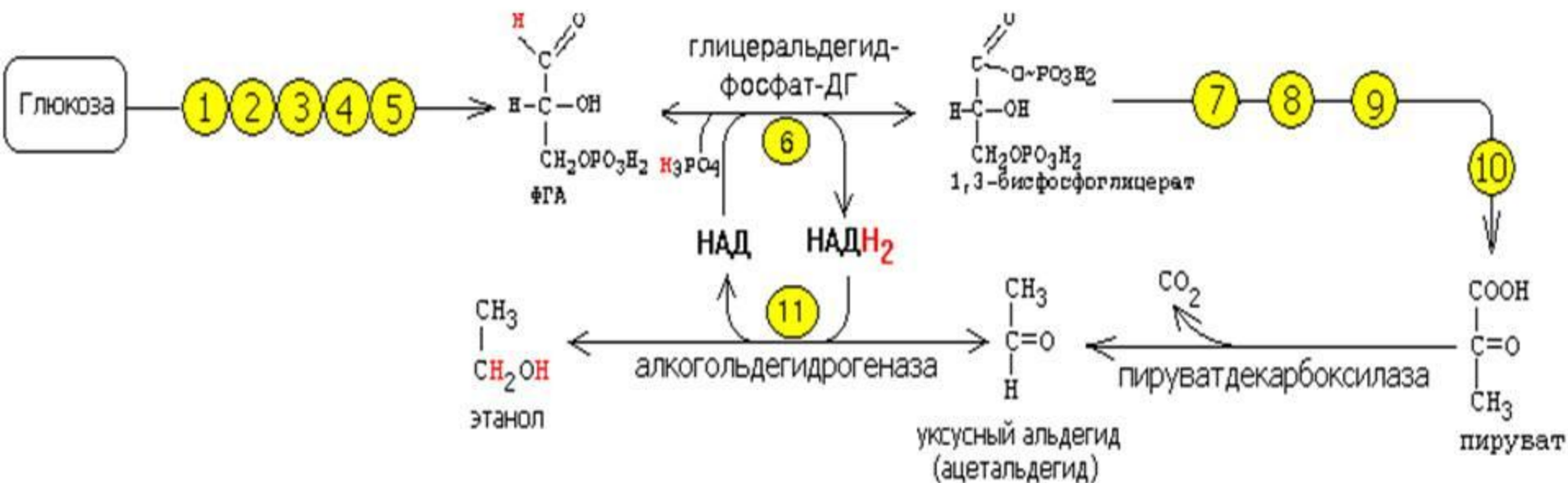
Гликолиз.

Реакции гликолитической оксидоредукции



Итоговое уравнение гликолиза.

Спиртовое брожение



продукции молочной кислоты клеткой в присутствии кислорода. Биохимическая основа эффекта заключается в конкуренции за субстрат между пируватдегидрогеназой, превращающей пируват в ацетил-S-CoA, и лактатдегидрогеназой, превращающей пируват в лактат.

У пируватдегидрогеназы сродство гораздо выше и в обычных аэробных условиях она окисляет большую часть пирувиноградной кислоты. Как только поступление кислорода уменьшается (анемии, нарушение кровообращения, спазм сосудов, тромбозы и т.п.)

происходит следующее:

внутримитохондриальные процессы дыхания не идут и НАДН в дыхательной цепи не окисляется,

моментально накапливающийся в митохондриях НАДН тормозит цикл трикарбоновых кислот,

ацетил-S-CoA не входит в ЦТК и вместе с НАДН ингибирует ПВК-дегидрогеназу.

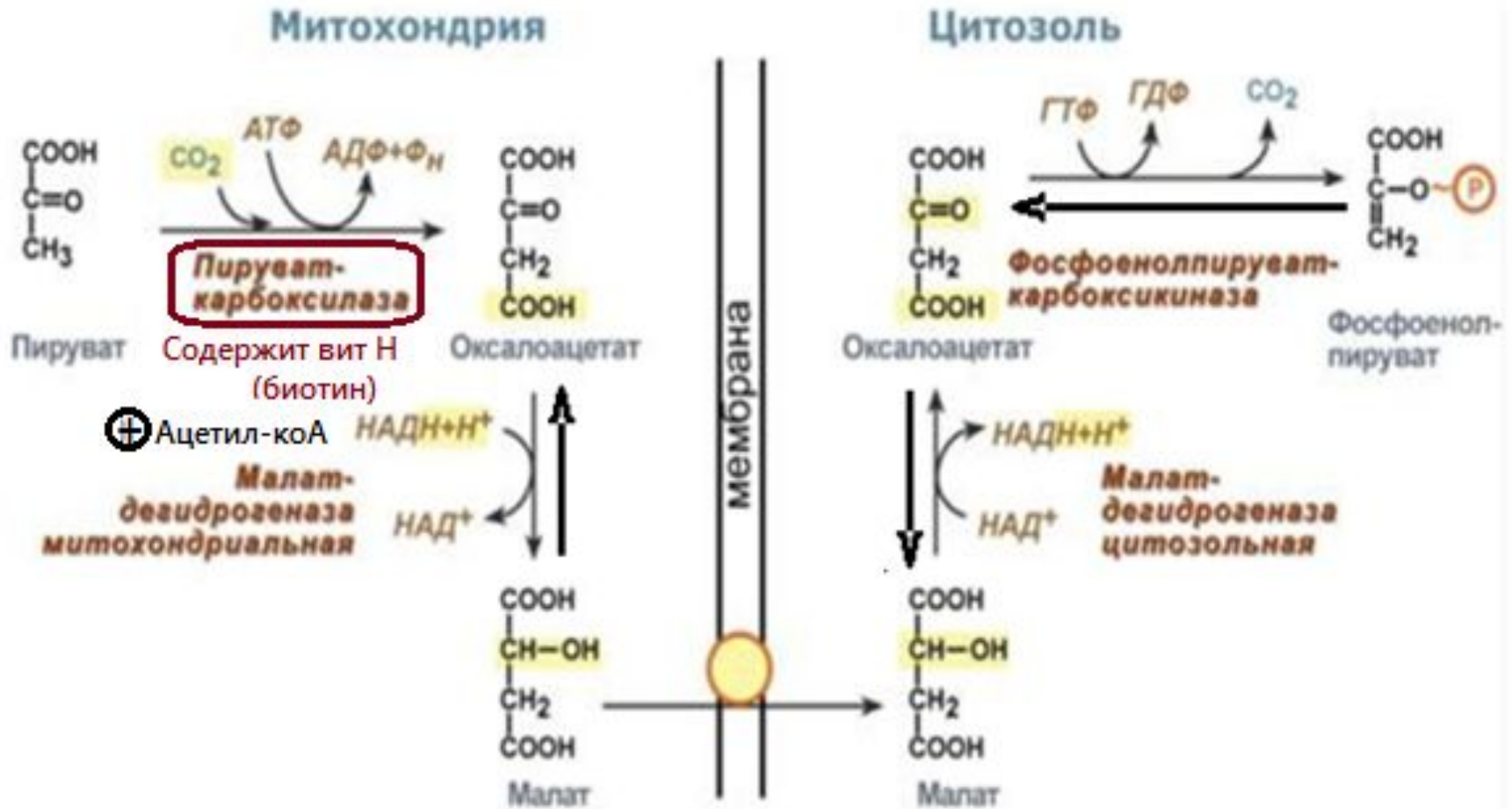
В этой ситуации пирувиноградной кислоте не остается ничего иного как превращаться в

При наличии кислорода
больш

дается и она, обладая
энцию.

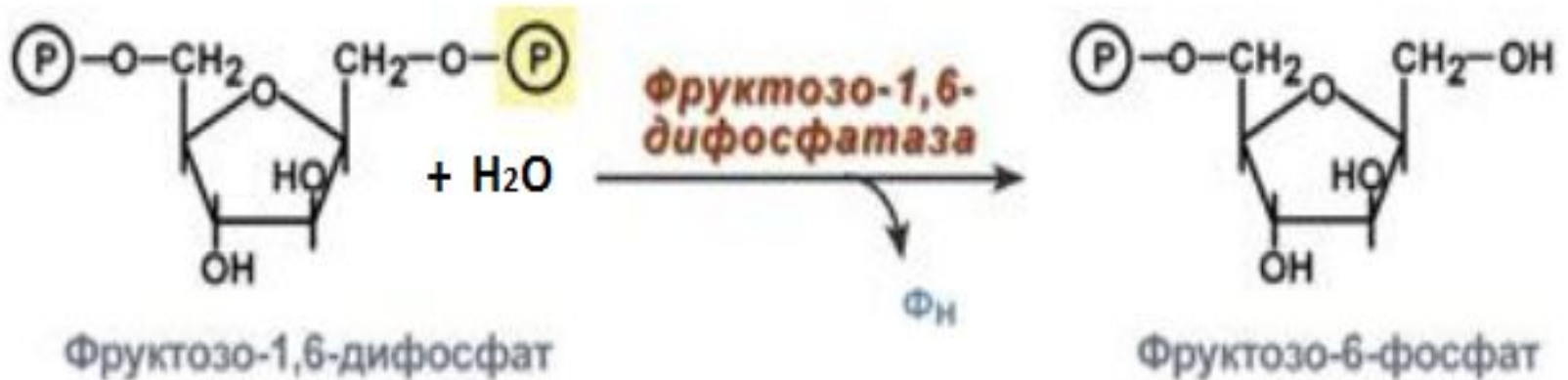
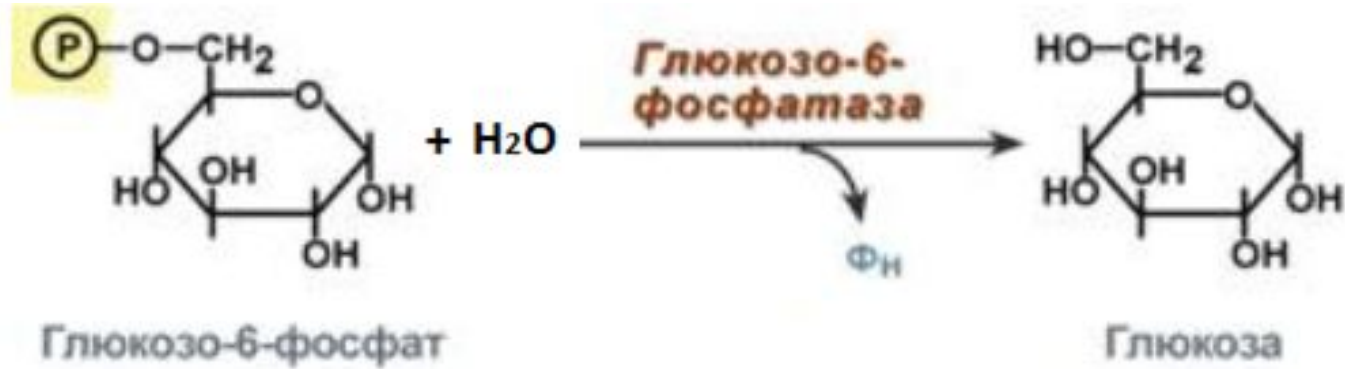


Синтез глюкозы в печени и почках:
 из лактата – **обращение гликолиза**,
 из молекул неуглеводного происхождения
 (аминокислот, глицерина) - **глюконеогенез**

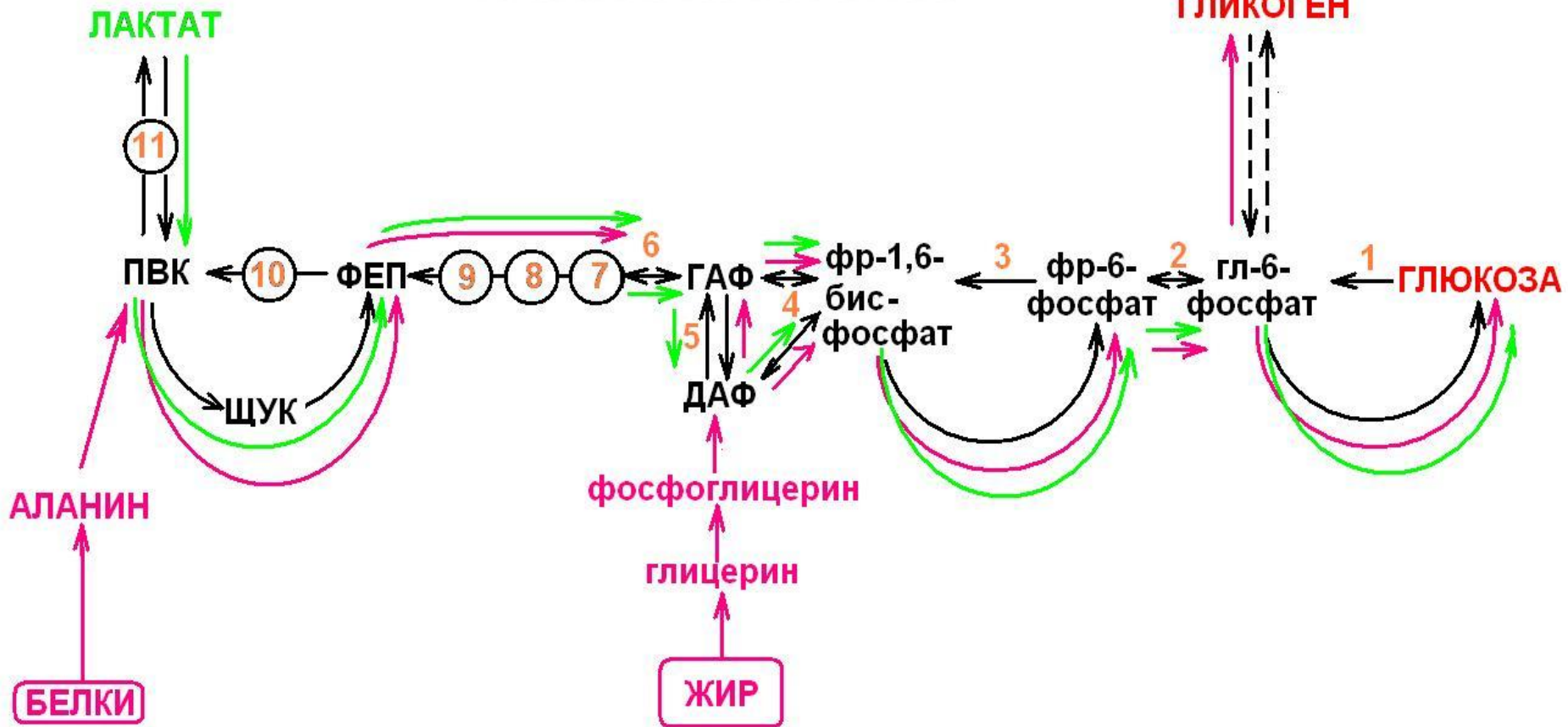


Обход десятой реакции гликолиза

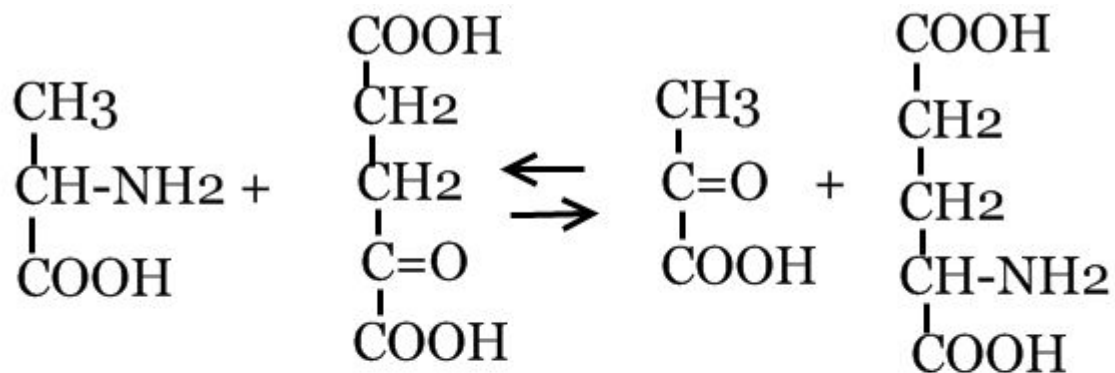
Для обходных реакций необратимых стадий 1-го этапа ГДФ-пути существуют специальные ферменты: для 1-й - глюкозо-6-фосфатаза (только в печени!), для 3-й - фруктозо-1,6-бисфосфатаза.



Обращение гликолиза → и глюконеогенез →



Реакции, катализируемые аланинтрансаминазой и аспартаттрансаминазой

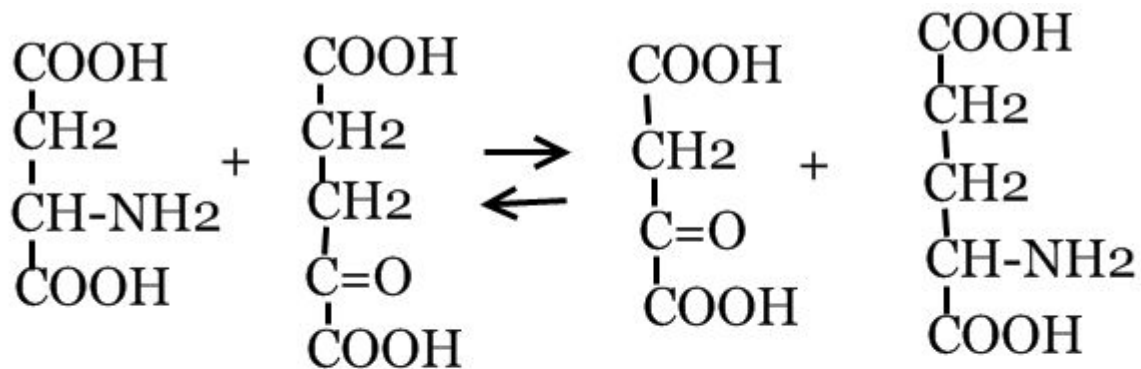


Аланин

α-Кетоглутарат

ПВК

Глутамат



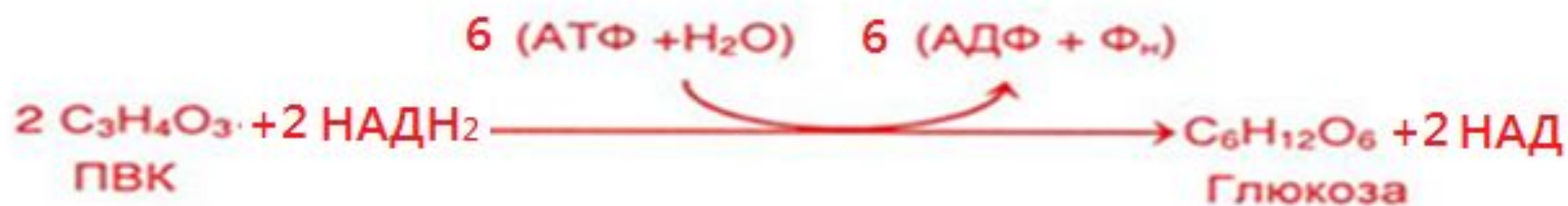
Аспартат

α-Кетоглутарат

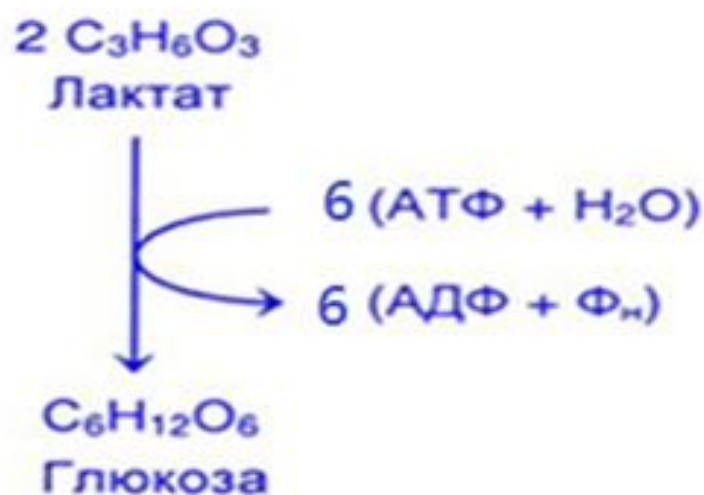
ЩУК

Глутамат

Итоговые уравнения глюконеогенеза из пирувата и обращения гликолиза



Итоговое уравнение синтеза глюкозы из пирувата (глюконеогенез).



Итоговое уравнение обращения гликолиза.

Автономная регуляция углеводного обмена

ферменты	Особенности	Аллостерический ингибитор	Аллостерический активатор
Гексокиназа	Ключевой	Глюкозо-6-фосфат	Нет сведений
Изоцитратдегидрогеназа Цитратсинтаза	Ключевой Регуляторный	НАДН ₂ , АТФ АТФ, сукцинил-КоА, ацил-КоА	АДФ Нет сведений
α-кетоглутарат-ДГ- комплекс	Регуляторный	↑ ЭЗК, НАДН ₂ , сукцинил-КоА	Нет сведений
Гликогенсинтаза	Ключевой	Нет сведений	Глюкозо-6-фосфат
Гликогенфосфорилаза	Ключевой	АТФ (мышцы), избыток свободной глюкозы (печень)	АМФ
Фосфофруктокиназа	Ключевой	АТФ, цитрат	АМФ
Пируваткарбоксилаза	Ключевой	Нет сведений	Ацетил-КоА