



Обмен углеводов

Вопросы к рассмотрению

Понятие об углеводах, распространение в природе и значение для организма животных.

Переваривание и всасывание углеводов.

Катаболизм глюкозы.

Биосинтез гликогена (гликогенез).

Глюконеогенез.

Пентозофосфатный путь превращения углеводов.

Метилмалонатный путь.

Регуляция обмена углеводов.

Нарушения обмена углеводов.

Функции углеводов

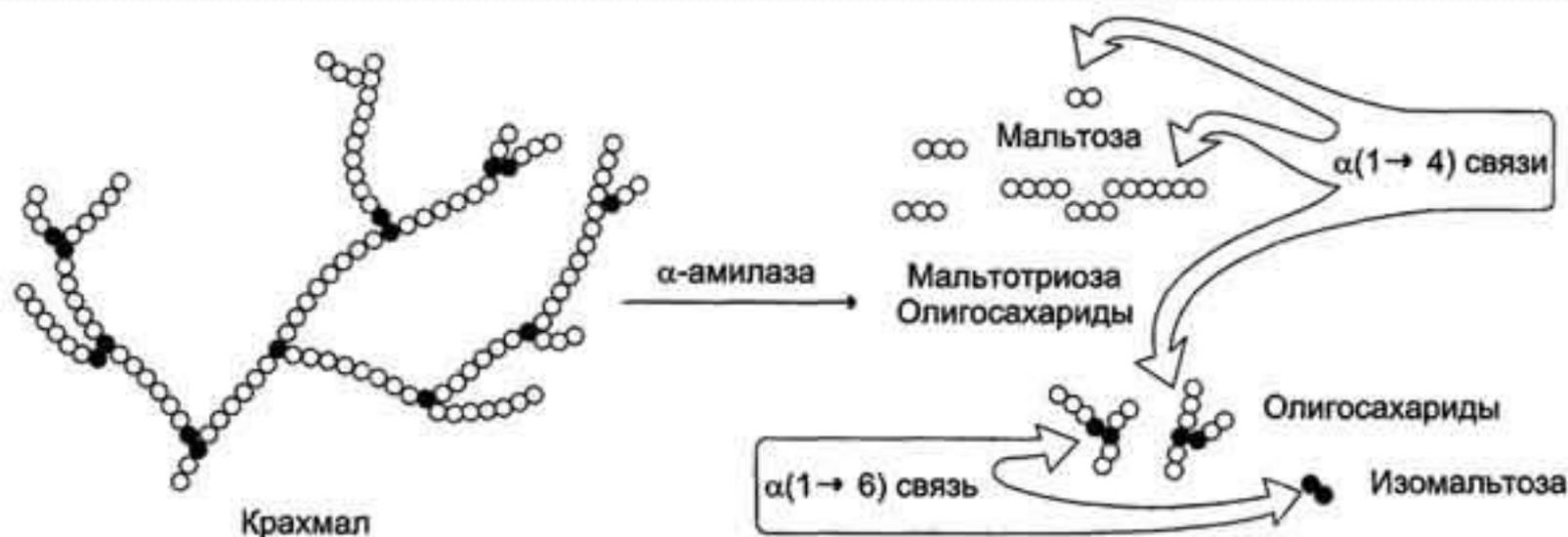
Углеводы – это альдегидо- и кетонпроизводные многоатомных спиртов, их циклические формы и продукты их конденсации.

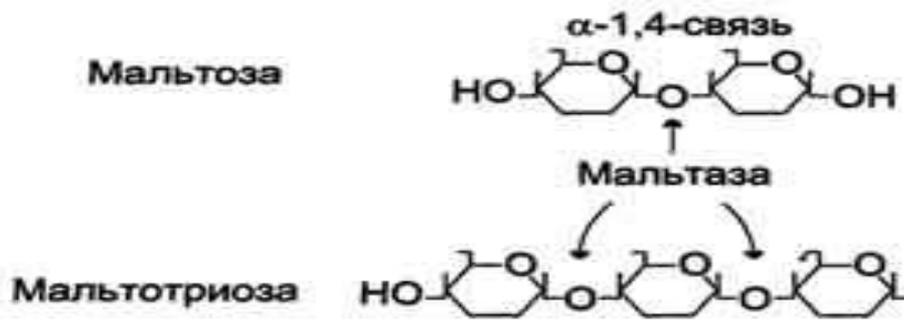
- **Энергетическая** (при окислении 1 г углеводов выделяется 4,3 ккал энергии);
- **структурная** - входят в состав биомолекул (например, рибоза – составной компонент нуклеиновых кислот, нуклеотидов, нуклеозидов, коферментов нуклеотидного строения, ряда макроэргических соединений);
- **защитная** (например, гиалуроновая кислота, выполняя роль «склеивающего, цементирующего» вещества, служит барьером, предохраняющим клетки от проникновения микроорганизмов и ядовитых веществ; антигенная специфичность иммуноглобулинов основана на углеводном компоненте) и др.

В зависимости от химического строения углеводы делятся на простые (моносахариды, не подвергающиеся гидролизу) и сложные (олиго- и полисахариды, дающие при полном гидролизе моносахариды).

В организм животных углеводы поступают в виде *полисахаридов* (крахмал и клетчатка), дисахаридов и в незначительном количестве в виде моносахаридов.

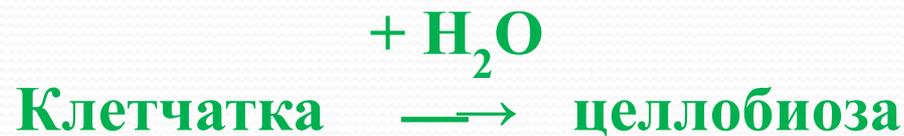
Ди- и полисахариды в желудочно-кишечном тракте подвергаются действию пищеварительных ферментов класса гидролаз, подкласса гликозидаз.



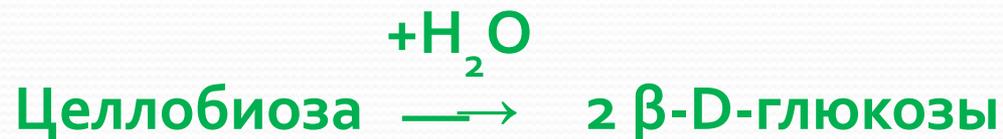


Клетчатка (целлюлоза), состоящая из остатков β -D-глюкозы, соединенных **β -1,4-гликозидными связями**.

Под влиянием фермента **целлюлазы**, вырабатываемого микрофлорой рубца жвачных и слепой кишки лошадей, клетчатка гидролизуется:



Целлобиоза под действием **целлобиазы** (также вырабатывается микрофлорой) расщепляется до **β -D-глюкозы**.



В дальнейшем часть β -D-глюкозы под действием ферментов микроорганизмов подвергается различным видам брожения. При этом образуются летучие жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная, молочная), альдегиды, кетоны, спирты, газы. Основная масса жирных кислот всасывается слизистой оболочкой многокамерного желудка жвачных. Часть из них расходуется на питание микроорганизмов и является материалом для синтеза ими аминокислот, белков, липидов, нуклеиновых кислот и других веществ. Микроорганизмы, перевариваясь в нижележащих участках желудочно-кишечного тракта, служат для получения организмом-хозяином биологически важных соединений. Организм крупного рогатого скота на 40% и более может удовлетворять свои энергетические потребности за счет всосавшихся в преджелудках жирных кислот. У коров половина уксусной кислоты, всосавшейся из преджелудков в кровь, поступает на биосинтез жира молока.

Молочный сахар **лактоза** расщепляется под действием **лактазы**:

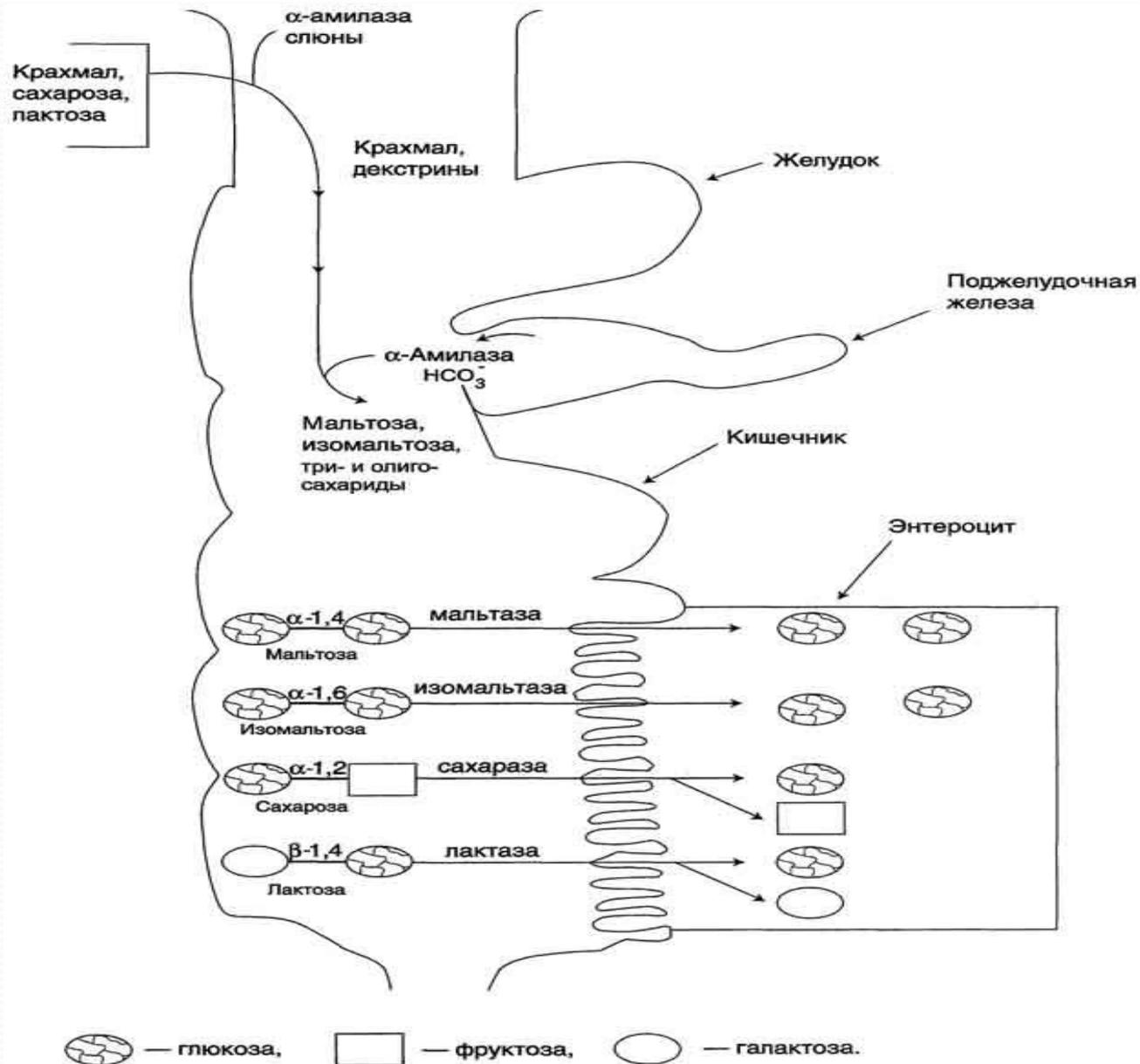


Сахароза подвергается действию фермента **сахаразы**:



Лактаза и сахараза аналогично **мальтазе** продуцируются клетками кишечника, не выделяясь в просвет, а действуют на поверхности клеток (**пристеночное пищеварение**).

Переваривание углеводов



Всасывание углеводов

Всасывание моносахаридов представляет собой сложный биохимический процесс их транспорта через мембраны клеток тонкого кишечника.

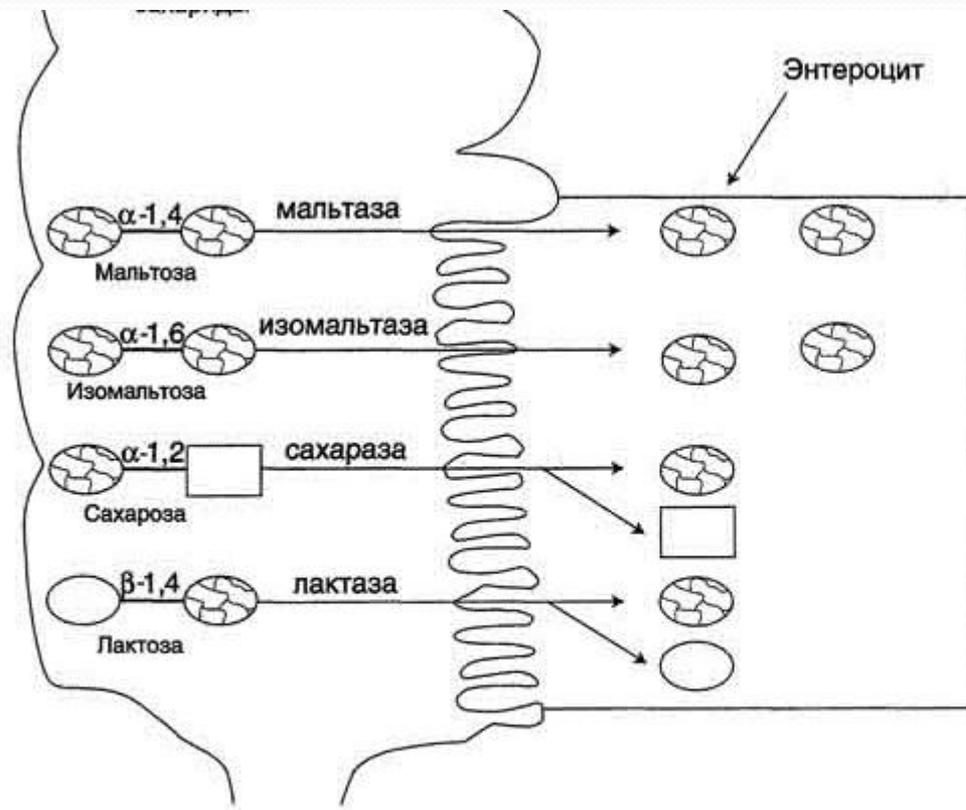
Проникновение моносахаридов через клеточные мембраны происходит путем диффузии и путем активного транспорта с помощью белков-переносчиков.

Если принять скорость всасывания глюкозы за 100 %, то для галактозы этот показатель – 110 %, а для фруктозы – 43 %. Во время всасывания моносахариды фосфорилируются и частично таутомеризуются (галактоза, манноза, фруктоза) в глюкозу.

Таким образом, основной моносахарид, поступающий в кровоток из кишечника, - глюкоза.

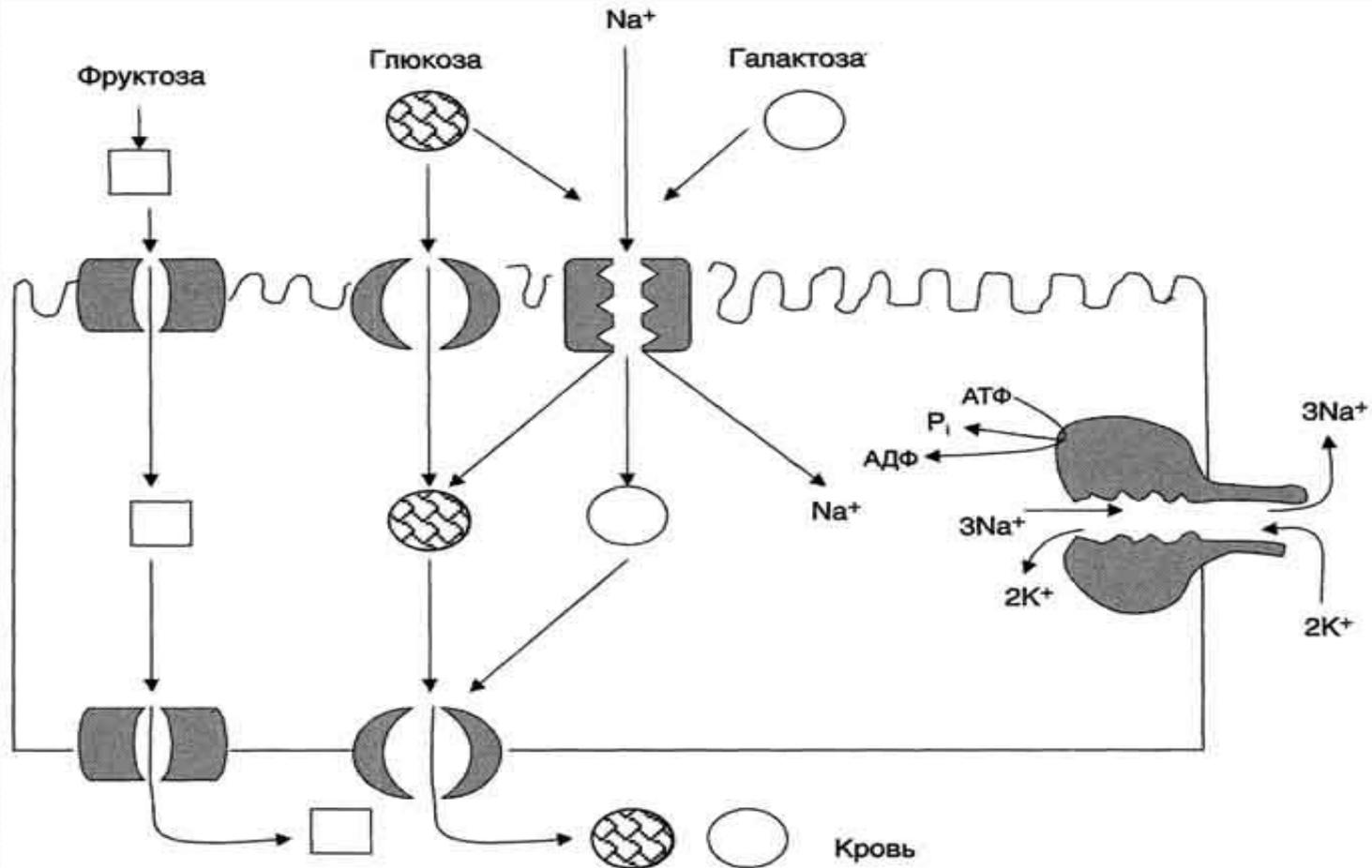
По воротной вене она доставляется в печень, частично задерживается клетками печени (откладываясь про запас в виде гликогена), частично поступает в общий кровоток и извлекается клетками других органов и тканей.

Моносахариды крови используются для энергетических потребностей организма (60-70 %), для синтеза липидов (30 – 35 %), для образования гликогена (3 – 5 %).



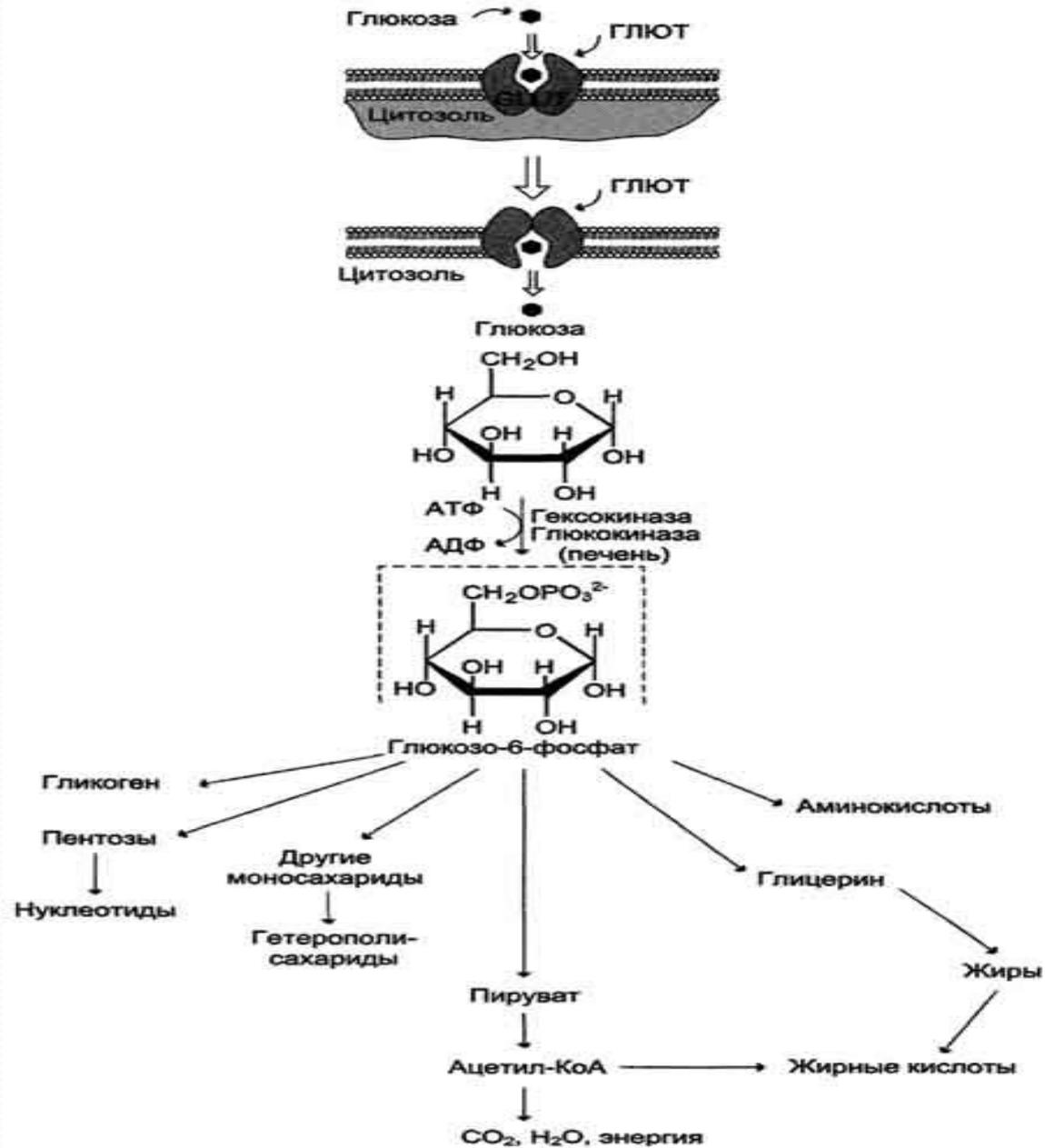
 — глюкоза,
  — фруктоза,
  — галактоза.

Поступление углеводов в энтероциты.



- белки-переносчики (транспортеры) фруктозы;
- белки-переносчики (транспортеры) глюкозы;
- Na⁺-зависимый белок-переносчик;
- Na⁺,K⁺ - АТФ-аза.

Метаболизм глюкозо-6-фосфата

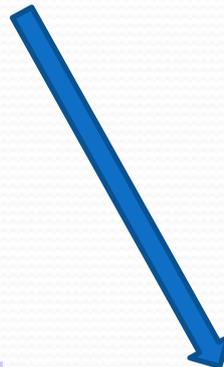
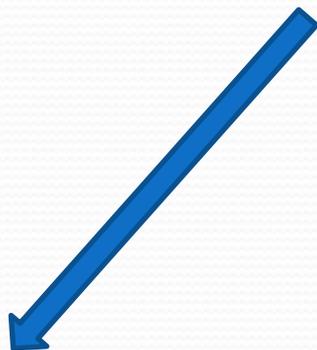


Катаболизм

Глюкоза
ГЛЮКОЗЫ

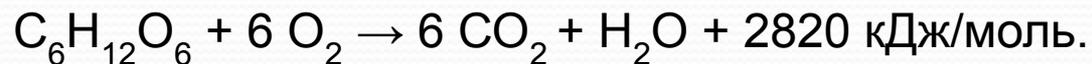


Пируват

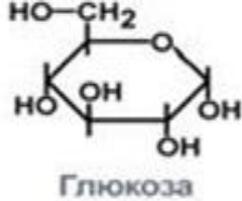


Аэробный этап окисления пирувата до CO_2 и H_2O (цикл Кребса, дыхательная цепь).

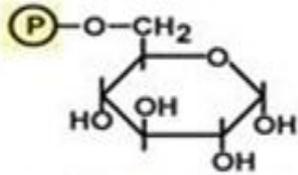
Анаэробный этап окисления пирувата (образование лактата)



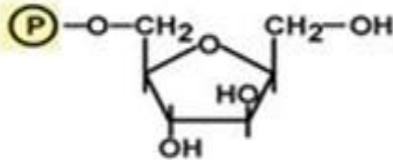
Гликолиз или путь Эмбдена – Мейергофа – Парнаса



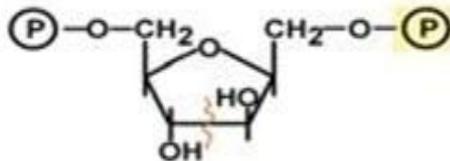
Глюкоза



Глюкозо-6-фосфат



Фруктозо-6-фосфат



Фруктозо-1,6-дифосфат

Гликолиз - анаэробное превращение глюкозы, локализующееся в цитозоле и включающее два этапа из 10 ферментативных реакций.

Первый этап гликолиза

Первая реакция гликолиза сводится к превращению глюкозы в реакционно-способное соединение за счет фосфорилирования 6-го, не включенного в кольцо, атома углерода. Эта реакция является первой в любом превращении глюкозы, катализируется **гексокиназой**.

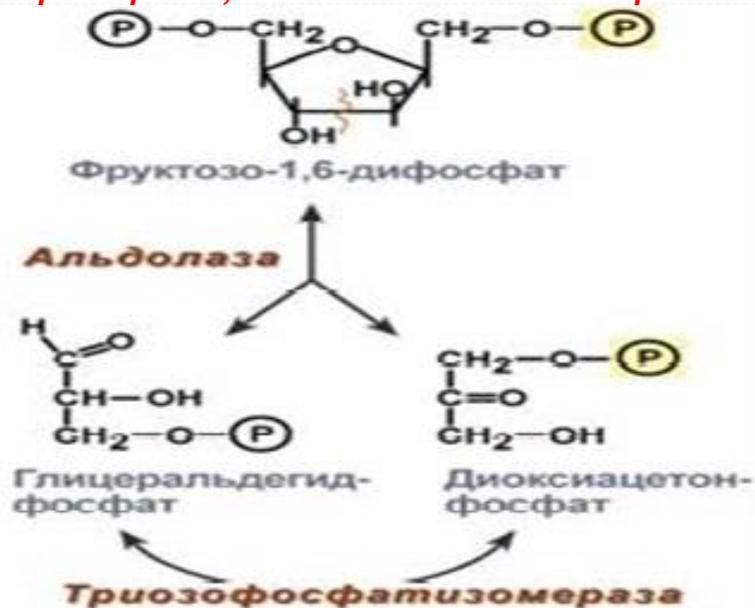
Вторая реакция необходима для выведения еще одного атома углерода из кольца для его последующего фосфорилирования (фермент **изомераза**). В результате образуется фруктозо-6-фосфат.

Третья реакция – фермент **фосфофруктокиназа** фосфорилирует фруктозо-6-фосфат с образованием почти симметричной молекулы фруктозо-1,6-дифосфата. Эта реакция является главной в регуляции скорости гликолиза.

В четвертой реакции фруктозо-1,6-дифосфат разрезается пополам **фруктозо-1,6-дифосфат-альдозой** с образованием двух фосфорилированных триоз-изомеров – альдозы глицеральдегида (ГАФ) и кетозы диоксиацетона (ДАФ). Пятая реакция подготовительного этапа – переход глицеральдегидфосфата и диоксиацетонфосфата друг в друга при участии **триозофосфатизомеразы**.

Равновесие реакции сдвинуто в пользу диоксиацетонфосфата, его доля составляет 97%, доля глицеральдегидфосфата – 3%. Эта реакция, при всей ее простоте, определяет дальнейшую судьбу глюкозы:

при нехватке энергии в клетке и активации окисления глюкозы диоксиацетонфосфат превращается в глицеральдегидфосфат, который далее окисляется на втором этапе гликолиза, при достаточном количестве АТФ, наоборот, глицеральдегидфосфат изомеризуется в диоксиацетонфосфат, и последний отправляется на синтез жиров.

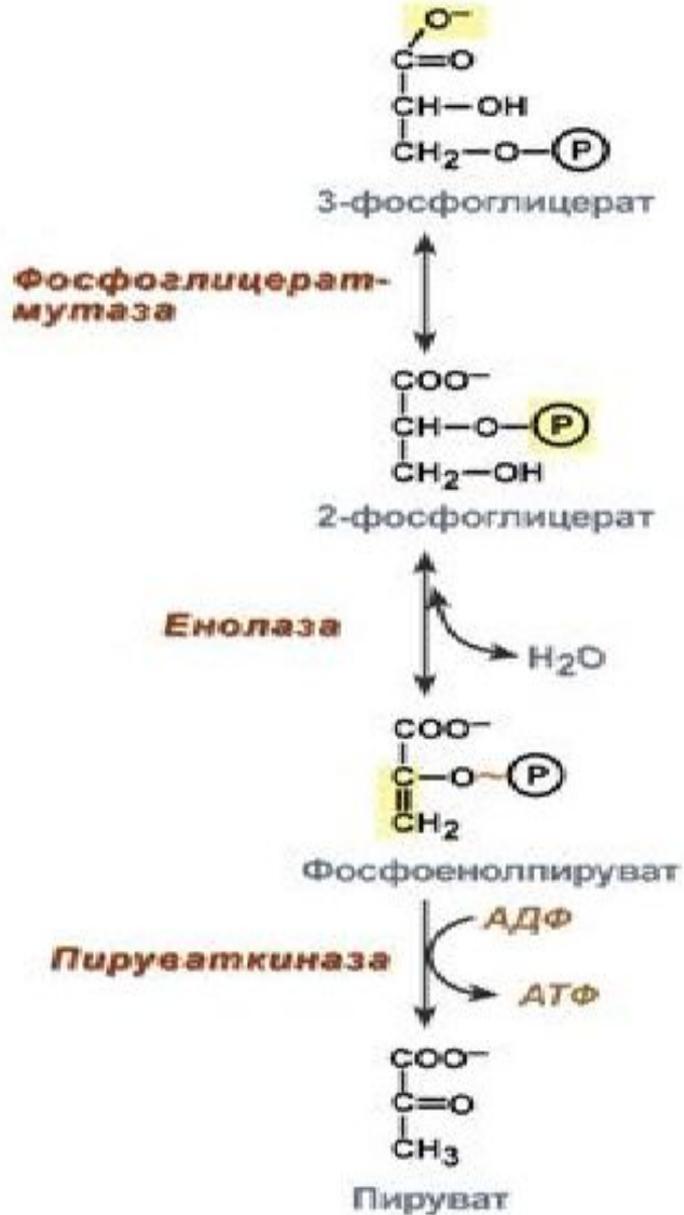


Второй этап гликолиза – это освобождение энергии, содержащейся в глицеральдегидфосфате, и запасание ее в форме АТФ.

Шестая реакция гликолиза (фермент **глицеральдегидфосфат-дегидрогеназа**) – окисление глицеральдегидфосфата и присоединение к нему фосфорной кислоты приводит к образованию макроэргического соединения 1,3-дифосфоглицериновой кислоты и НАДН.



В седьмой реакции (фермент **фосфоглицераткиназа**) энергия фосфоэфирной связи, заключенная в 1,3-дифосфоглицерате тратится на образование АТФ. Реакция получила дополнительное название – реакция **субстратного фосфорилирования**, что уточняет источник энергии для получения макроэргической связи в АТФ (от субстрата реакции) в отличие от окислительного фосфорилирования (от электрохимического градиента ионов водорода на мембране митохондрий).



Восьмая реакция – синтезированный в предыдущей реакции 3-фосфоглицерат под влиянием **фосфоглицератмутазы** **изомеризуется** в 2-фосфоглицерат.

Девятая реакция – фермент **енолаза** отрывает молекулу воды от 2-фосфоглицериновой кислоты и приводит к образованию макроэргической фосфоэфирной связи в составе фосфоенолпирувата.

Десятая реакция гликолиза – еще одна реакция субстратного фосфорилирования – заключается в переносе **пируваткиназой** макроэргического фосфата с фосфоенолпирувата на АДФ и образовании пировиноградной кислоты.

Последняя реакция бескислородного окисления глюкозы, одиннадцатая – образование молочной кислоты из пирувата под действием лактатдегидрогеназы. Важно то, что эта реакция осуществляется только в анаэробных условиях. Эта реакция необходима клетке, так как НАДН, образующийся в 6-й реакции, в отсутствие кислорода не может окисляться в митохондриях.

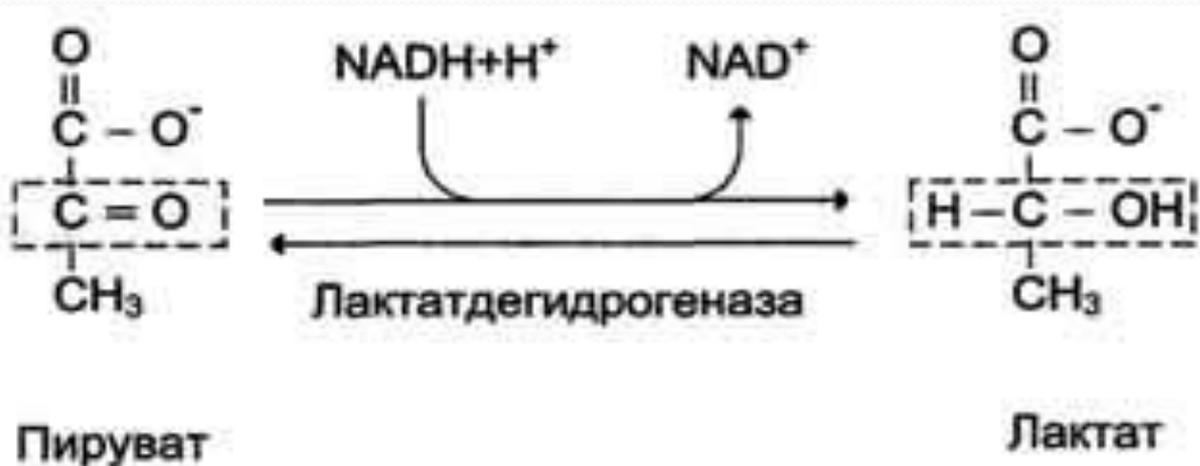
Метаболизм пирувата в анаэробных условиях

В определённых ситуациях обеспечение кислородом тканей может не соответствовать их потребностям. Например, на начальных стадиях интенсивной мышечной работы при стрессе сердечные сокращения могут не достигать нужной частоты, а потребности мышц в кислороде для аэробного распада глюкозы велики. В подобных случаях включается процесс, который протекает без кислорода и заканчивается образованием **лактата из пировиноградной кислоты**.

Этот процесс протекает без использования кислорода и поэтому не зависит от работы митохондриальной дыхательной цепи.

АТФ образуется за счёт реакций субстратного фосфорилирования.

Суммарное уравнение процесса:



Для стабильного протекания гликолиза в бескислородных условиях необходимы ряд простых условий:

- 1) поступление глюкозы,
- 2) наличие минимальных количеств АТФ для активации процесса на первом этапе ;
- 3) наличие минимальных количеств АДФ как акцептора для фосфатов на втором этапе,
- 4) пополнение запасов окисленного НАД для шестой реакции.

Если первые три условия подразумеваются сами собой, то для решения четвертого условия необходимо следующее:

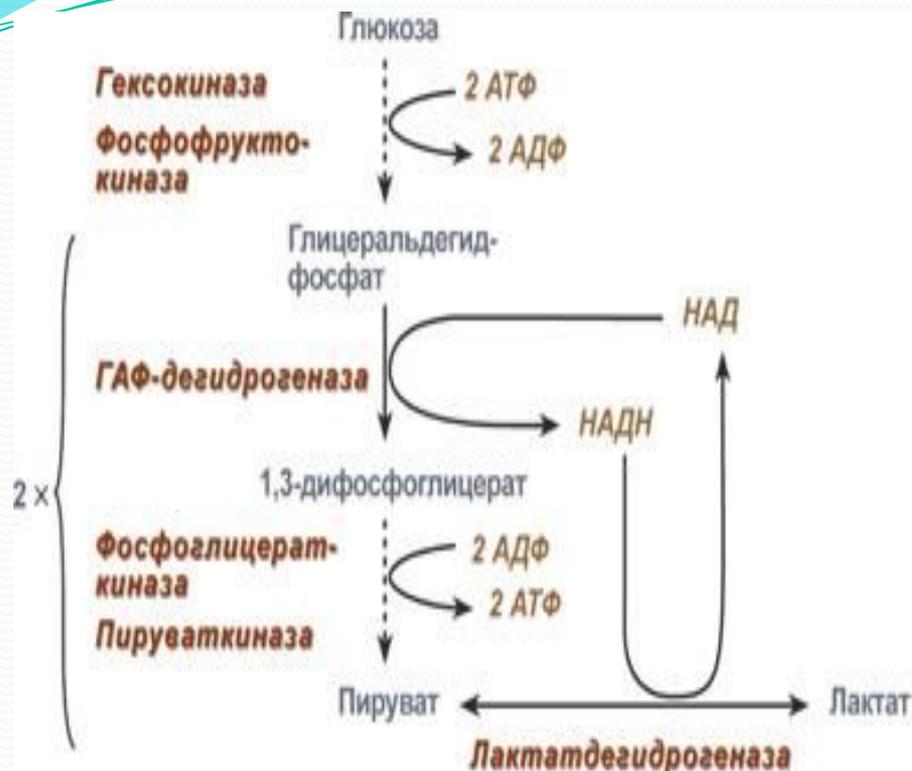
в анаэробных условиях образуемый в шестой стадии глицеральдегидфосфат-дегидрогеназной реакции, НАДН используется в реакции для восстановления пирувата до лактата. образуемый таким образом НАД опять возвращается в шестую реакцию.

Следовательно, клетке не нужны дополнительные источники НАД и дополнительные способы уборки НАДН! Процесс поддерживается самостоятельно.

Процесс циклического восстановления и окисления НАД в реакциях анаэробного окисления глюкозы получил название **гликолитическая оксидоредукция**.



Баланс АТФ при анаэробном распаде глюкозы



	1 этап гликолиза	-1 АТФ	-1 АТФ
	1 этап гликолиза	-1 АТФ	-1 АТФ
2 молекулы глицеральдегид- фосфата	2 этап гликолиза	+1 НАДН	+3 АТФ
	2 этап гликолиза	+1 АТФ	+1 АТФ
	2 этап гликолиза	+1 АТФ	+1 АТФ
	2 этап гликолиза	+1 АТФ	+1 АТФ
	Лактатдегидрогеназа	-1 НАДН	-3 АТФ

Итого: $-2 + 2 \cdot (3+1+1-3) = 2 \text{ АТФ}$

Анаэробный гликолиз по сравнению с аэробным менее эффективен. В этом процессе катаболизм 1 глюкозы без участия митохондриальной дыхательной цепи сопровождается синтезом 2 АТФ и 2 лактата. АТФ образуется за счёт 2 реакций субстратного фосфорилирования. Поскольку глюкоза распадается на 2 фосфотриозы, то с учётом стехиометрического коэффициента, равного 2, количество моль синтезированного АТФ равно 4. Учитывая 2 АТФ, использованных на первом этапе гликолиза, получаем конечный энергетический эффект процесса, равный 2 АТФ. Таким образом, 10 цитозольных ферментов, катализирующих превращение глюкозы в пируват, вместе с **лактатдегидрогеназой** обеспечивают в анаэробном гликолизе синтез 2 АТФ (на 1 глюкозы) без участия кислорода.

Биологическая значимость анаэробного превращения глюкозы

- **Энергетическое.** Анаэробное превращение глюкозы – источник АТФ для биосинтетических процессов (идущих с поглощением энергии), для процессов мышечного сокращения и активного транспорта. В эритроцитах, не имеющих митохондрий, а следовательно и ферментов ЦТК, потребность в АТФ удовлетворяется только за счет анаэробного распада углеводов. *Гликолиз* дает **2 молекулы АТФ**, а *гликогенолиз* - **3 АТФ** в расчете на 1 молекулу глюкозы.

Энергетический баланс гликогенолиза составляет 3 молекулы АТФ в расчете на 1 молекулу глюкозы (+ 4 АТФ на уровне субстратного фосфорилирования в тех же реакциях, что и при гликолизе и – 1 АТФ в фосфофруктокиназной реакции: Ф-6-Ф → Ф-1,6-Ф).

Эффективность использования энергии при гликолизе и гликогенолизе составляет 35 – 40 %, остальные 60 – 65 % рассеиваются в виде тепла. Таким образом, с энергетической точки зрения анаэробное окисление углеводов неэффективно, однако физиологическое его значение велико, так как организм может выполнять свои функции в условиях недостаточного снабжения кислородом;

- **анаболическая** (промежуточные продукты используются для биосинтетических процессов, например, ДАФ – для образования липидов, пируват – для синтеза некоторых аминокислот);

- **регуляторная** (1,3-ДФГ превращается в организме в 2,3-ДФГ, регулирующий сродство гемоглобина к кислороду. Чем выше уровень 2,3-ДФГ, тем ниже сродство и наоборот).

Эффект Пастера

Это снижение потребления глюкозы и прекращение продукции молочной кислоты клеткой в присутствии кислорода. Биохимический механизм эффекта заключается в конкуренции за пируват 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 пировиноградной кислоты. Как только поступление кислорода уменьшается (недостаток кровообращения, тромбоз 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 ингибирует **ПВК-дегидрогеназу**.

В этой ситуации пировиноградной кислоте не остается ничего иного как превращаться в молочную.

При наличии кислорода ингибирование ПВК-дегидрогеназы прекращается и она, обладая большим сродством к пирувату, выигрывает конкуренцию.

Глицеролфосфатный челночный механизм. Челночные системы.



Ключевыми ферментами глицеролфосфатного челнока являются изоферменты **глицерол-3-фосфат-дегидрогеназы** – цитоплазматический и митохондриальный. Они отличаются своими коферментами: у **цитоплазматической формы** – **НАД**, у **митохондриальной** – **ФАД**.

В цитозоле метаболиты гликолиза – диоксиацетонфосфат и НАДН образуют глицерол-3-фосфат, поступающий в матрикс митохондрий. Там он окисляется с образованием ФАДН₂. Далее ФАДН₂ направляется в дыхательную цепь и используется для получения энергии. Таким образом, в результате действий челнока цитозольный НАДН+Н⁺ как бы "превращается" в митохондриальный ФАДН₂.

Этот челнок активен в печени и белых скелетных мышцах и необходим для получения энергии из глюкозы при работе клетки.

Однако, если в клетке имеется избыток энергии (состояние покоя, после еды), то часть глицерол-3 фосфата в митохондрию не пойдет, а будет использоваться в цитозоле гепатоцитов для синтеза фосфолипидов и триацилглицеролов.

Малат-аспартатный челночный механизм

Ключевыми ферментами этого челнока являются изоферменты **малатдегидрогеназы** – цитоплазматический и митохондриальный. Он является распространенным по всем тканям. Этот механизм более сложен: постоянно идущие в цитоплазме реакции трансаминирования аспарагиновой кислоты поставляют оксалоацетат, который под действием цитозольного пула малатдегидрогеназы и за счет "гликолитического" НАДН восстанавливается до яблочной кислоты (малата).

Последняя антипортом с α -кетоглутаратом проникает в митохондрии и, являясь метаболитом ЦТК, окисляется в оксалоацетат с образованием НАДН. Так как мембрана митохондрий непроницаема для оксалоацетата, то он аминируется до аспарагиновой кислоты, которая в обмен на глутамат выходит в цитозоль.

Таким образом, атомы водорода от цитозольного НАДН перемещаются в состав митохондриального НАДН.

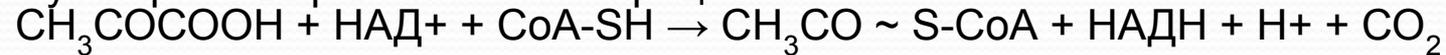


Стадии аэробного метаболизма пирувата

Из цитозоля пировиноградная кислота симпортом с ионами H^+ движется по протонному градиенту в митохондрии.

В митохондриях главный путь преобразования ПВК в аэробных условиях – окислительное декарбоксилирование при помощи **пируватдегидрогеназного мультиферментного комплекса**, составной частью которого является коэнзим А (CoA). В результате образуется ацетил-CoA. Окисление пирувата и образование ацетил-CoA – очень сложный процесс.

Суммарное выражение этого процесса:



Эта реакция идет в клетке постоянно, являясь **анаэробной** (пополняющей) реакцией ЦТК.

Ацетил-S-CoA вовлекается в ЦТК и, окисляясь, дает 3 молекулы НАДН, 1 молекулу ФАДН₂, 1 молекулу ГТФ. Молекулы НАДН и ФАДН₂ движутся в дыхательную цепь, где при их окислении в сумме образуется 11 молекул АТФ. В целом при сгорании одной ацетогруппы в ЦТК образуется 12 молекул АТФ.

Суммируя результаты окисления "гликолитического" и "пируватдегидрогеназного" НАДН, "гликолитический" АТФ, энергетический выход ЦТК и умножая все на 2, получаем 38 молекул АТФ.

Баланс АТФ при аэробном распаде до CO_2 и H_2O



2 молекулы глицеральдегид-фосфата

1 этап гликолиза	-1 АТФ	-1 АТФ
1 этап гликолиза	-1 АТФ	-1 АТФ
2 этап гликолиза	+1 НАДН	+3 АТФ
2 этап гликолиза	+1 АТФ	+1 АТФ
2 этап гликолиза	+1 АТФ	+1 АТФ
2 этап гликолиза	+1 АТФ	+1 АТФ
ПВК-дегидрогеназа	+1 НАДН	+3 АТФ
ЦТК	+1 ГТФ	+1 АТФ
ЦТК	+3 НАДН	+9 АТФ
ЦТК	+1 ФАДН ₂	+2 АТФ

Итого: $-2 + 2 \cdot (3+1+1+3+1+9+2) = 38 \text{ АТФ}$

Физиологический смысл гликолиза

- 1. У аэробных организмов гликолиз является первым, подготовительным этапом дыхания. В процессе гликолиза происходит медленное выделение энергии, часть которой запасается в макроэргических связях синтезируемых молекул АТФ и может использоваться для работы клетки.
- 2. Гликолиз обеспечивает клетку промежуточными метаболитами, из которых могут синтезироваться нуклеиновые кислоты, белки, жиры и углеводы. Например, пировиноградная кислота может аминироваться с образованием аланина – аминокислоты необходимой для синтеза белков.
- 3. В гликолиз способен регулировать ход других физиологических процессов в клетке. Например: образование из каждой молекулы гексозы двух молекул триоз может увеличить осмотический потенциал что повлияет, в свою очередь, на поступление воды в клетку.
- 4. Гликолиз – физиологически наиболее древний способ получения свободной энергии. Для своего осуществления ему не нужны специальные органеллы, и предполагают, что его реакции как-то связаны с мембранами ЭР.
- 5. Еще одной особенностью гликолиза является то, что его реакции образуют линейную последовательность, а не цикл, поэтому они менее саморегулируемы (нет обратной связи).

Глюконеогенез

Это синтез глюкозы из неуглеводных компонентов: лактата, пирувата, глицерола, кетокислот цикла Кребса и других кетокислот, из аминокислот. Все аминокислоты, кроме кетогенных лейцина и лизина, способны участвовать в синтезе глюкозы. Углеродные атомы некоторых из них – глюкогенных – полностью включаются в молекулу глюкозы, некоторых – смешанных – частично.

Кроме получения глюкозы, глюконеогенез обеспечивает и уборку "шлаков" – лактата, постоянно образуемого в эритроцитах или при мышечной работе, и глицерола, являющегося продуктом липолиза в жировой ткани.

Как известно, в гликолизе существуют три необратимые реакции: **пируваткиназная (десятая), фосфофруктокиназная (третья) и гексокиназная (первая).**

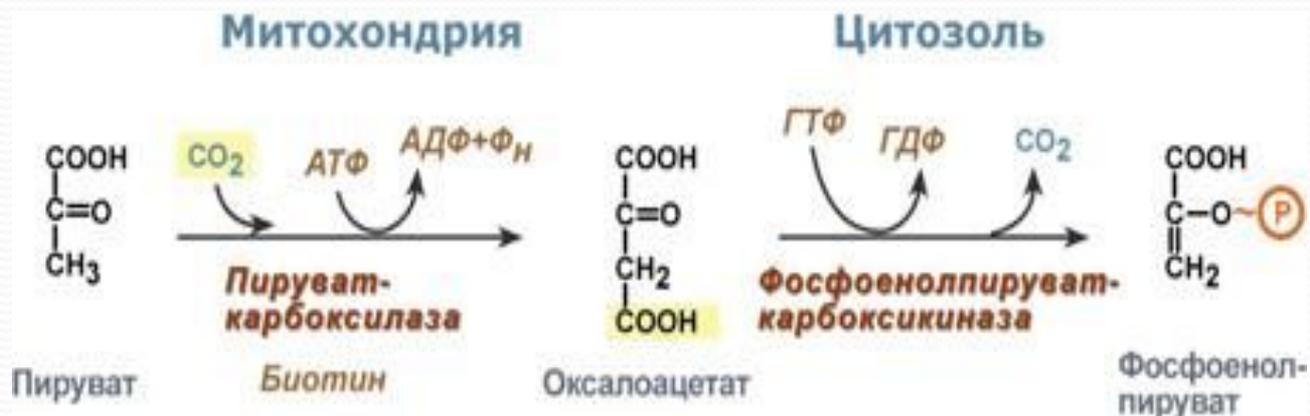
В этих реакциях происходит высвобождение энергии для синтеза АТФ. Поэтому в обратном процессе возникают энергетические барьеры, которые клетка обходит с помощью дополнительных реакций.

Глюконеогенез включает все обратимые реакции гликолиза, и особые обходные пути, т.е. он не полностью повторяет реакции окисления глюкозы. Его реакции способны идти во всех тканях, кроме последней глюкозо-6-фосфатазной реакции, которая идет только в печени и почках. Поэтому, глюконеогенез идет только в этих двух органах.

Обход десятой реакции гликолиза

На этом этапе глюконеогенеза работают два ключевых фермента – в митохондриях **пируваткарбоксилаза** и в цитозоле **фосфоенолпируват-карбоксикиназа**.

В химическом плане обходной путь десятой реакции выглядит достаточно просто:



Упрощенный вариант обхода десятой реакции гликолиза.

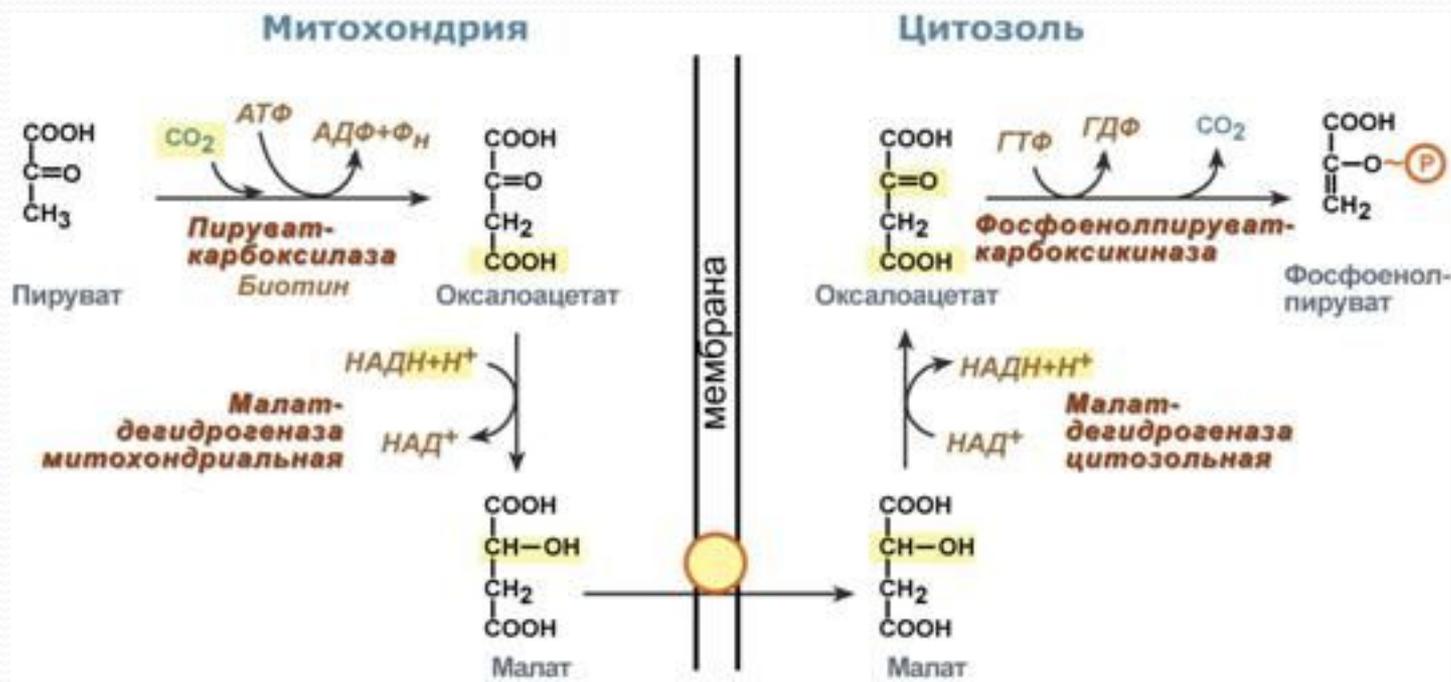
Однако, **пируваткарбоксилаза** находится в митохондрии, а **фосфоенолпируват-карбоксикиназа** – в цитозоле. Дополняет проблему непроницаемость митохондриальной мембраны для оксалоацетата. Однако через мембрану может пройти малат, предшественник оксалоацетата по ЦТК.

1. Из цитозоля пировиноградная кислота симпортом с ионами H^+ движется по протонному градиенту в митохондрии.

2. Далее оксалоацетат мог бы превратиться в фосфоенолпируват, но для этого сначала он должен попасть в цитозоль. Поэтому происходит реакция восстановления оксалоацетата в малат при участии малатдегидрогеназы. В результате малат накапливается, выходит в цитозоль и здесь превращается обратно в оксалоацетат.

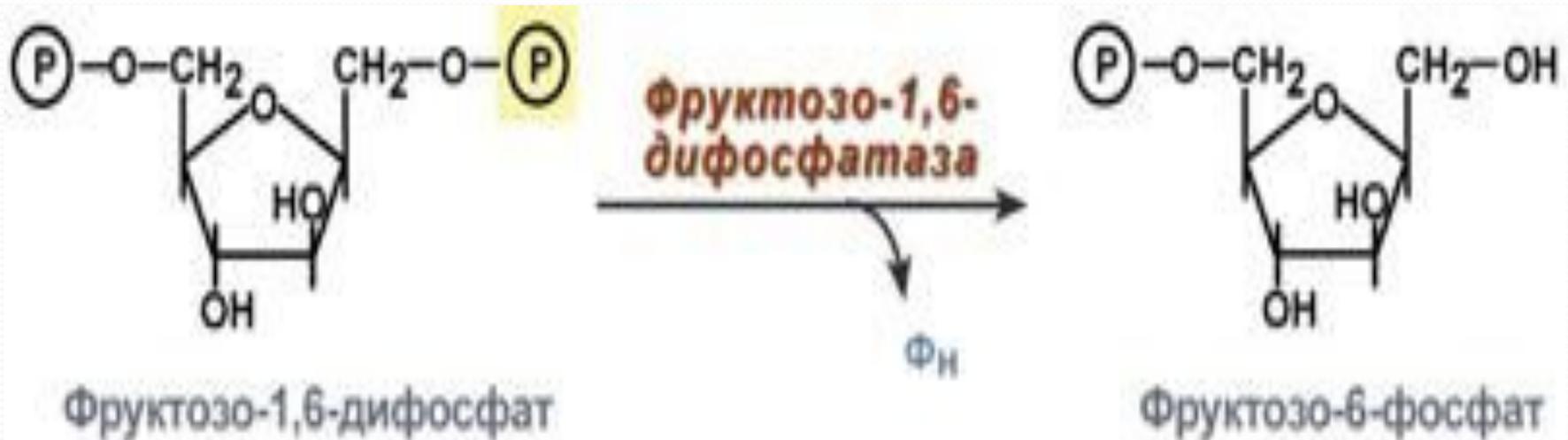
Повернуть малатдегидрогеназную реакцию ЦТК вспять позволяет избыток НАДН в митохондриях. НАДН поступает из β -окисления жирных кислот, активируемого в условиях недостаточности глюкозы в гепатоците.

3. В цитоплазме фосфоенолпируват-карбоксикиназа осуществляет превращение оксалоацетата в фосфоенолпируват, для реакции требуется энергия ГТФ. От молекулы отщепляется тот же углерод, что и присоединяется.



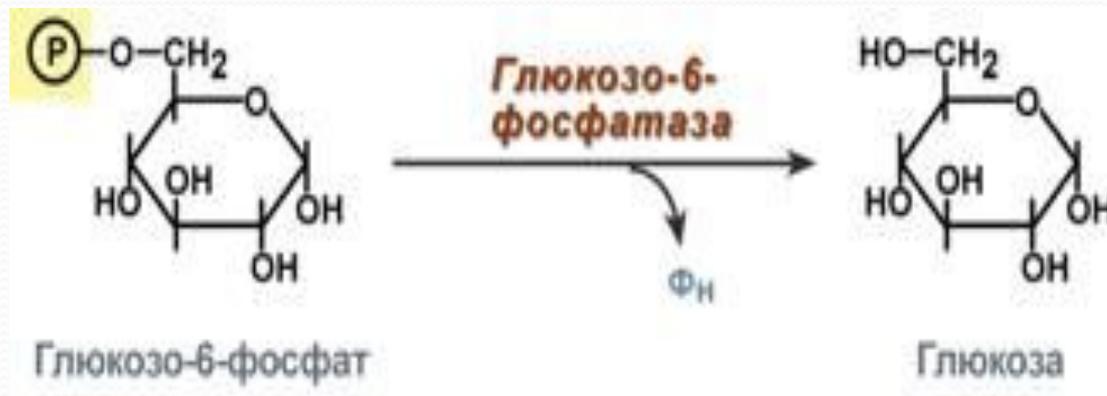
Обход третьей реакции гликолиза

Второе препятствие на пути синтеза глюкозы – фосфофруктокиназная реакция – преодолевается с помощью фермента фруктозо-1,6-дифосфатазы. Этот фермент есть в почках, печени, поперечно-полосатых мышцах. Таким образом, эти ткани способны синтезировать фруктозо-6-фосфат и глюкозо-6-фосфат.



Обход первой реакции гликолиза

Последняя реакция катализируется глюкозо-6-фосфатазой. Она имеется только в печени и почках, следовательно, только эти ткани могут продуцировать свободную глюкозу.



Гликолиз и глюконеогенез дополняют друг друга

Поскольку **гликолитическое окисление** глюкозы является способом получения энергии и в аэробных и в анаэробных условиях, то оно непрерывно происходит во всех клетках и, конечно, должно и будет активировано при усилении работы клетки, например, сокращение миоцита, движение нейтрофилов; источником глицерола и ацетил-SКоА, используемых для синтеза жиров в гепатоцитах и адипоцитах, то такое окисление активируется при избытке глюкозы в клетке.

Глюконеогенез, как образование глюкозы из неуглеводных компонентов, необходим при гипогликемии во время мышечной нагрузки – синтез из молочной кислоты, поступающей из мышц, из глицерола, образующегося при мобилизации жиров; при гипогликемии при голодании – синтез из аминокислот, образующихся при катаболизме белков.

Таким образом, при голодании или физической нагрузке глюконеогенез, идущий в печени, обеспечивает глюкозой все остальные органы (эритроциты, нервная ткань, мышцы и др.), в которых активен гликолиз и другие процессы, производящие энергию. Наличие глюкозы в указанных клетках необходимо, чтобы поддержать концентрацию оксалоацетата и обеспечить сгорание ацетил-SКоА (получаемого также из жирных кислот или кетоновых тел) в цикле трикарбоновых кислот. В целом можно выделить два способа регуляции гликолиза и глюконеогенеза: гормональная при участии гормонов и метаболическая, т.е. при помощи промежуточных или конечных продуктов обмена глюкозы. Существуют три основных участка, на которых происходит регуляция этих процессов:

первая реакция гликолиза,

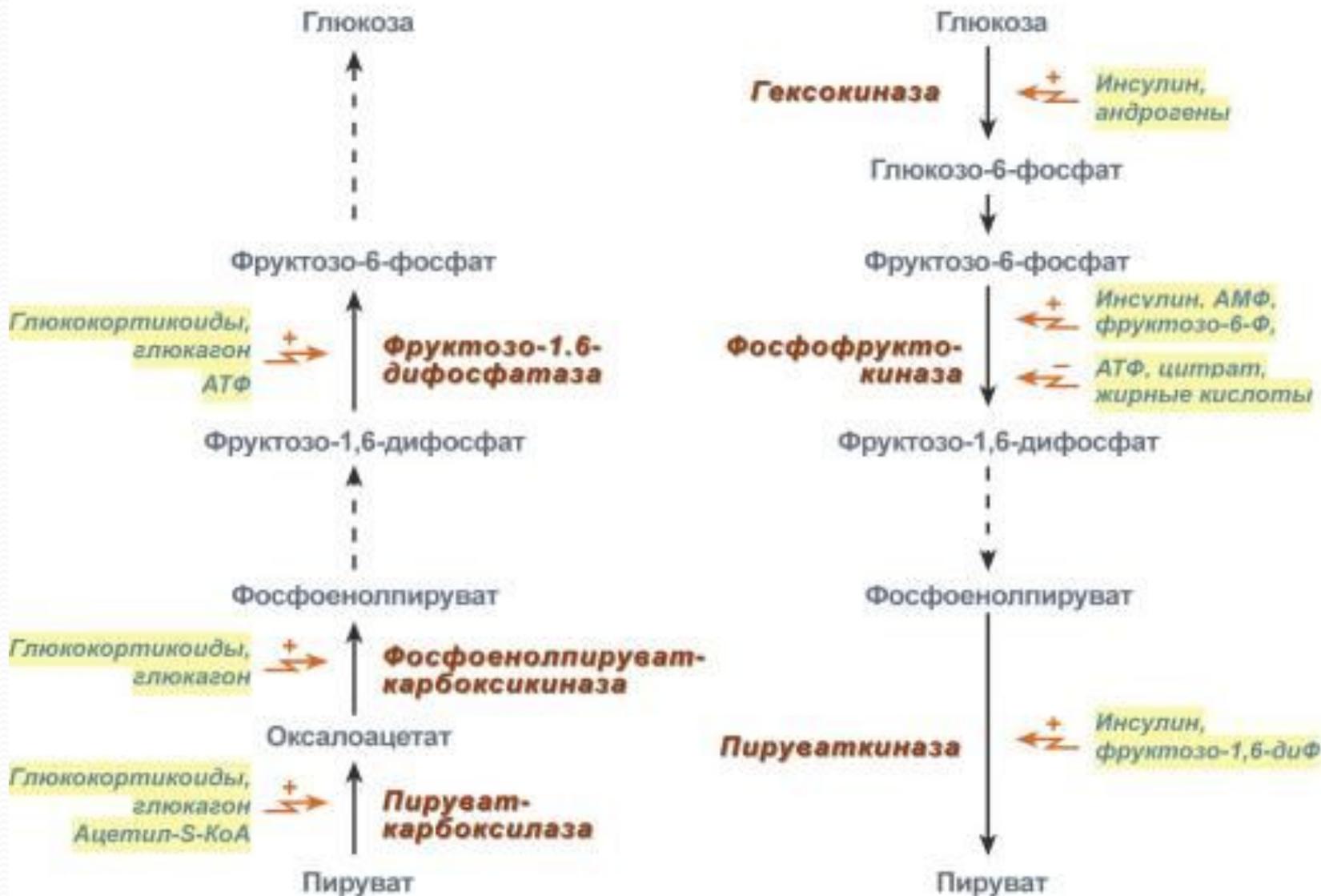
третья реакция гликолиза и обратимая ей,

десятая реакция гликолиза и обратимые ей.

Регуляция гликолиза и глюконеогенеза

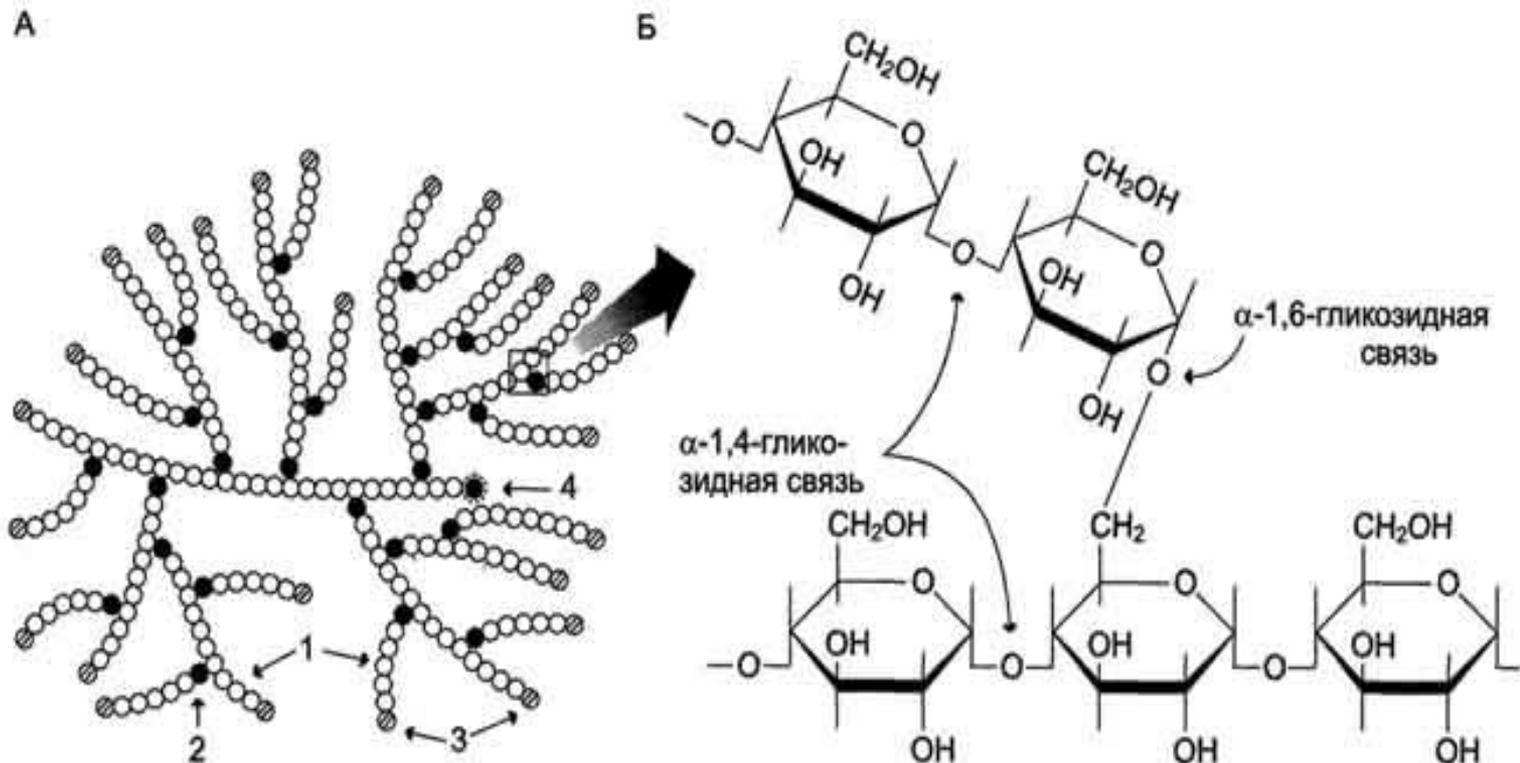
Глюконеогенез

Гликолиз

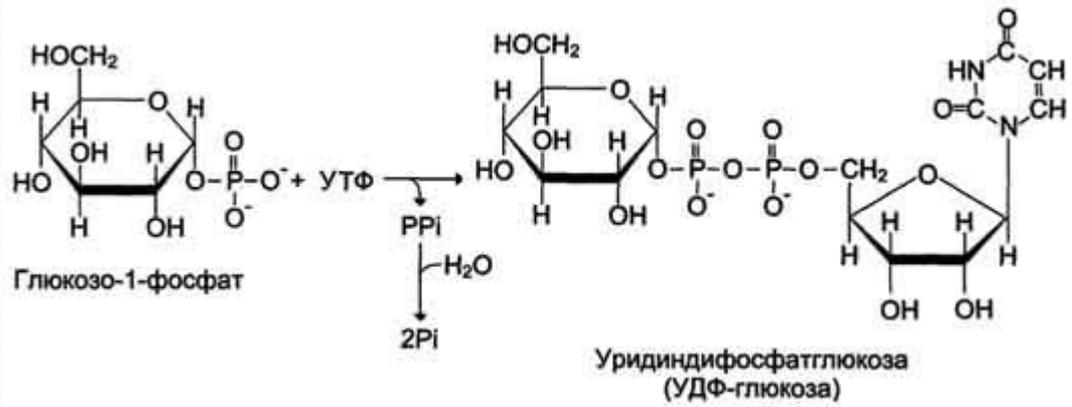
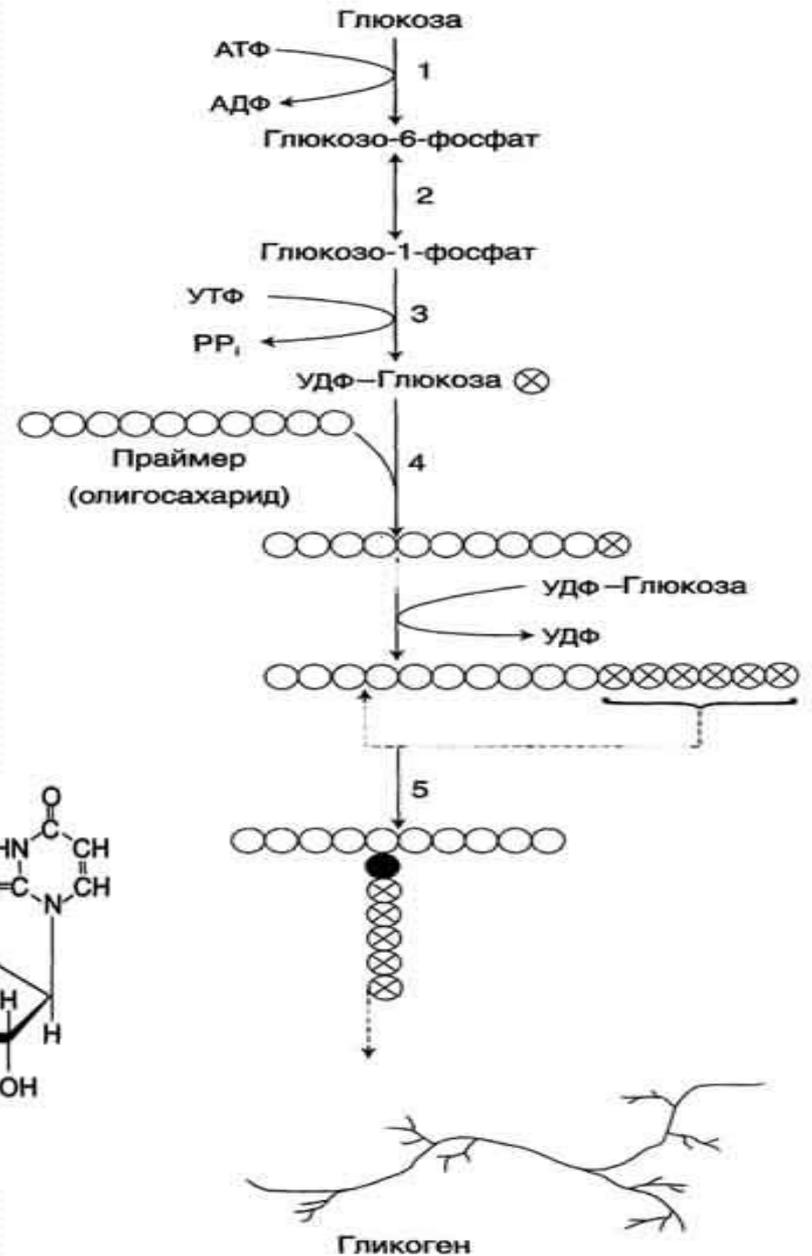
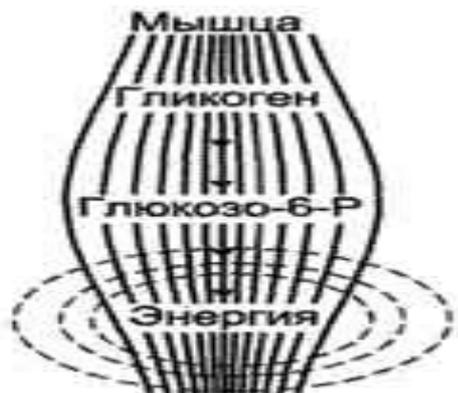
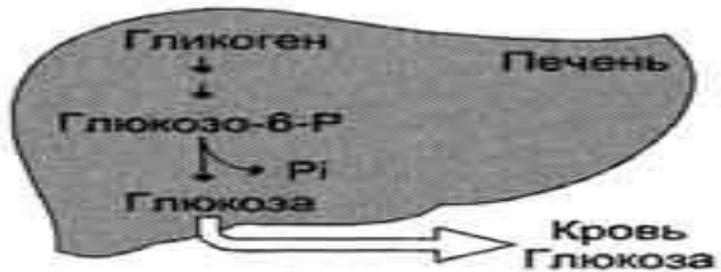


Структура гликогена

Гликоген - разветвлённый гомополимер глюкозы, в котором остатки глюкозы соединены в линейных участках α -1,4-гликозидной связью. В точках ветвления мономеры соединены α -1,6-гликозидными связями. Эти связи образуются примерно с каждым десятым остатком глюкозы. Следовательно, точки ветвления в гликогене встречаются примерно через каждые десять остатков глюкозы. Так возникает древообразная структура с молекулярной массой $>10^7$ Д, что соответствует приблизительно 50 000 остатков глюкозы. Таким образом, в молекуле гликогена имеется только одна свободная аномерная OH-группа и, следовательно, только один восстанавливающий (редуцирующий) конец.



Синтез гликогена (гликогеногенез)

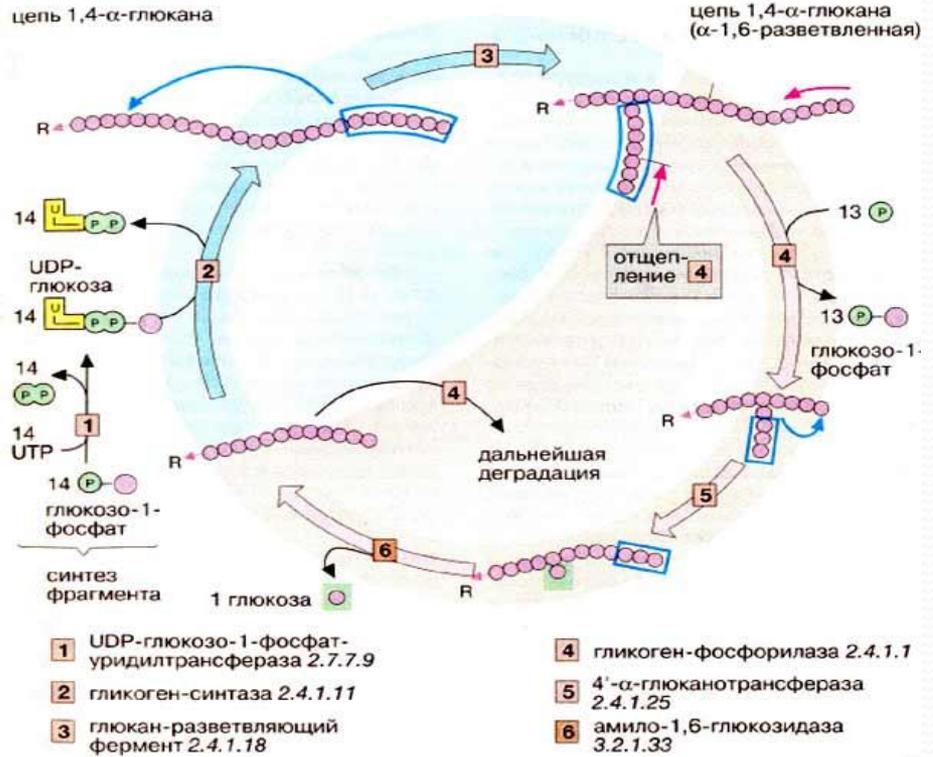
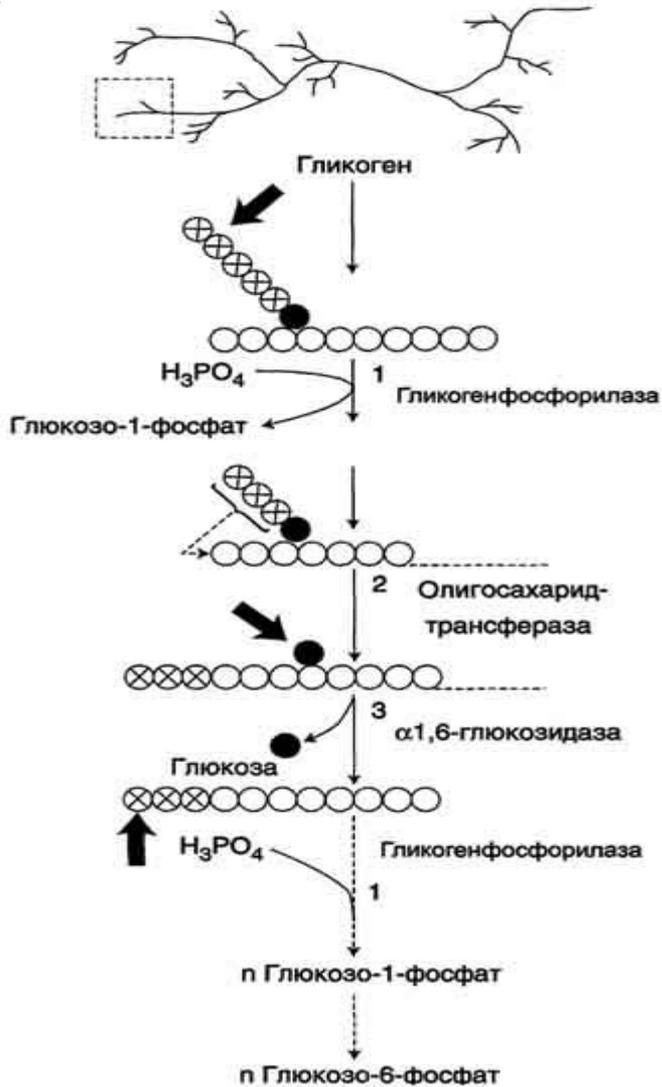


Глюкоза, поступающая в клетку, фосфорилируется при участии АТФ (реакция 1). Затем глюкозо-6-фосфат в ходе обратимой реакции превращается в глюкозо-1-фосфат (реакция 2) под действием фермента фосфоглюкомутазы. Глюкозо-1-фосфат по термодинамическому состоянию мог бы служить субстратом для синтеза гликогена. Но в силу обратимости реакции глюкозо-6-фосфат \leftrightarrow глюкозо-1-фосфат синтез гликогена из глюкозо-1-фосфата и его распад оказались бы также обратимыми и поэтому неконтролируемыми. Чтобы синтез гликогена был термодинамически необратимым, необходима дополнительная стадия образования уридинди-фосфатглюкозы из УТФ и глюкозо-1-фосфата (реакция 3). Фермент, катализирующий эту реакцию, назван по обратной реакции: УДФ-глюкопирофосфорилаза. Однако в клетке обратная реакция не протекает, потому что образовавшийся в ходе прямой реакции пирофосфат очень быстро расщепляется пирофосфатазой на 2 молекулы фосфата.

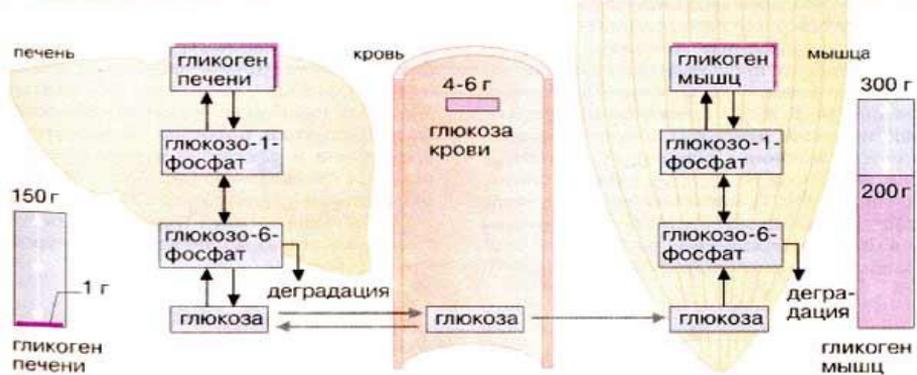
Реакция образования УДФ-глюкозы обуславливает необратимость всей серии реакций, протекающих при синтезе гликогена. Этим же объясняется невозможность протекания распада гликогена путём простого обращения процесса его синтеза.

Образованная УДФ-глюкоза далее используется как донор остатка глюкозы при синтезе гликогена (рис. 7-23, реакция 4). Эту реакцию катализирует фермент гликогенсинтаза (глюкозилтрансфераза). Поскольку в данной реакции не используется АТФ, фермент называют син-тазой, а не синтетазой. Нуклеотидная часть УДФ-глюкозы играет существенную роль в действии гликоген синтазы, выполняя функцию "рукоятки", при помощи которой фермент располагает глюкозу в полисахаридной цепи в нужном положении. Кроме того, нуклеотидная часть УДФ-глюкозы, по-видимому, необходима для узнавания субстрата при катализе.

Гликогенолиз



А. Метаболизм гликогена



Б. Баланс гликогена

Распад гликогена или его мобилизация происходят в ответ на повышение потребности организма в глюкозе. Гликоген печени распадается в основном в интервалах между приёмами пищи, кроме того, этот процесс в печени и мышцах ускоряется во время физической работы.

Распад гликогена (рис. 7-25) происходит путём последовательного отщепления остатков глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата. Гликозидная связь расщепляется с использованием неорганического фосфата, поэтому процесс называется фосфоролизом, а фермент гликогенфосфорилазой. Так же как и синтез, расщепление гликогена начинается с нередуцирующего конца полисахаридной цепи. При этом наличие разветвлённой структуры гликогена облегчает быстрое высвобождение глюкозных остатков, так как чем больше концов имеет молекула гликогена, тем больше молекул гликогенфосфорилазы могут действовать одновременно. Гликогенфосфорилаза расщепляет только α -1,4-гликозидные связи (реакция 1). Последовательное отщепление глюкозных остатков прекращается, когда до точки ветвления остаётся 4 мономера. Подобная особенность в действии гликогенфосфорилазы обусловлена размером и строением её активного центра.

Дальнейший распад гликогена требует участия двух других ферментов. Сначала три оставшихся до точки ветвления глюкозных остатка переносятся при участии олигосахаридтрансферазы (реакция 2) на нередуцирующий конец соседней цепи, удлиняя её и таким образом создавая условия для действия фосфорилазы. Оставшийся в точке ветвления глюкозный остаток гидролитически отщепляется с помощью α -1,6-глюкозидазы в виде свободной глюкозы (реакция 3), после чего неразветвлённый участок гликогена может вновь атакаться фосфорилазой.

Считают, что перенос трёх остатков глюкозы и удаление мономера из точки ветвления (реакции 2 и 3) катализирует один и тот же фермент, который обладает двумя разными ферментативными активностями - трансферазной и гликозидазной. Его называют "деветвящим" ферментом (от англ, debranching enzyme).

Продукт действия гликогенфосфорилазы - глюкозо-1-фосфат - затем изомеризуется в глюкозо-6-фосфат фосфоглюкомутазой. Далее глюкозо-6-фосфат включается в процесс катаболизма или другие метаболические пути. В печени (но не в мышцах) глюкозо-6-фосфат может гидролизоваться с образованием глюкозы, которая выделяется в кровь. Эту реакцию катализирует фермент глюкозо-6-фосфатаза. Реакция протекает в просвете ЭР, куда с помощью специального белка транспортируется глюкозо-6-фосфат. Фермент локализован на мембране ЭР таким образом, что его активный центр обращён в просвет ЭР. Продукты гидролиза (глюкоза и неорганический фосфат) возвращаются в цитоплазму также с помощью транспортных систем

Биологическое значение обмена гликогена в печени и мышцах

Сравнение этих процессов позволяет сделать следующие выводы:

а) синтез и распад гликогена протекают по разным метаболическими путям;

б) печень запасает глюкозу в виде гликогена не столько для собственных нужд, сколько для поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови, и, следовательно, обеспечивает поступление глюкозы в другие ткани. Присутствие в печени глюкозо-6-фосфатазы обуславливает эту главную функцию печени в обмене гликогена;

в) функция мышечного гликогена заключается в освобождении глюкозо-6-фосфата, потребляемого в самой мышце для окисления и использования энергии;

г) синтез гликогена - процесс эндергонический. Так на включение одного остатка глюкозы в полисахаридную цепь используется 1 моль АТФ и 1 моль УТФ;

д) распад гликогена до глюкозо-6-фосфата не требует энергии;

е) необратимость процессов синтеза и распада гликогена обеспечивается их регуляцией.

При анаэробном гликолизе (рис. 7-40) в цитозоле протекают все 10 реакций, идентичных аэробному гликолизу. Лишь 11-я реакция, где происходит восстановление пирувата цитозольным NADH, является специфической для анаэробного гликолиза (рис. 7-41). Восстановление пирувата в лактат катализирует лактатдегидрогеназа (реакция обратимая, и фермент назван по обратной реакции). С помощью этой реакции обеспечивается регенерация NAD⁺ из NADH без участия митохондриальной дыхательной цепи в ситуациях, связанных с недостаточным снабжением клеток кислородом. Роль акцептора водорода от NADH (подобно кислороду в дыхательной цепи) выполняет пируват. Таким образом, значение реакции восстановления пирувата заключается не в образовании лактата, а в том, что данная цитозольная реакция обеспечивает регенерацию NAD⁺. К тому же лактат не является конечным продуктом метаболизма, удаляемым из организма. Это вещество выводится в кровь и утилизируется, превращаясь в печени в глюкозу, или при доступности кислорода превращается в пируват, который вступает в общий путь катаболизма, окисляясь до CO₂ и H₂O. Строение лактатдегидрогеназы, механизм действия и значение определения активности этого фермента для диагностики заболеваний описывались ранее в разделе 2.