

# Лекция №3

## Энергетический обмен.

## Взаимосвязь обмена

## вещества и энергии



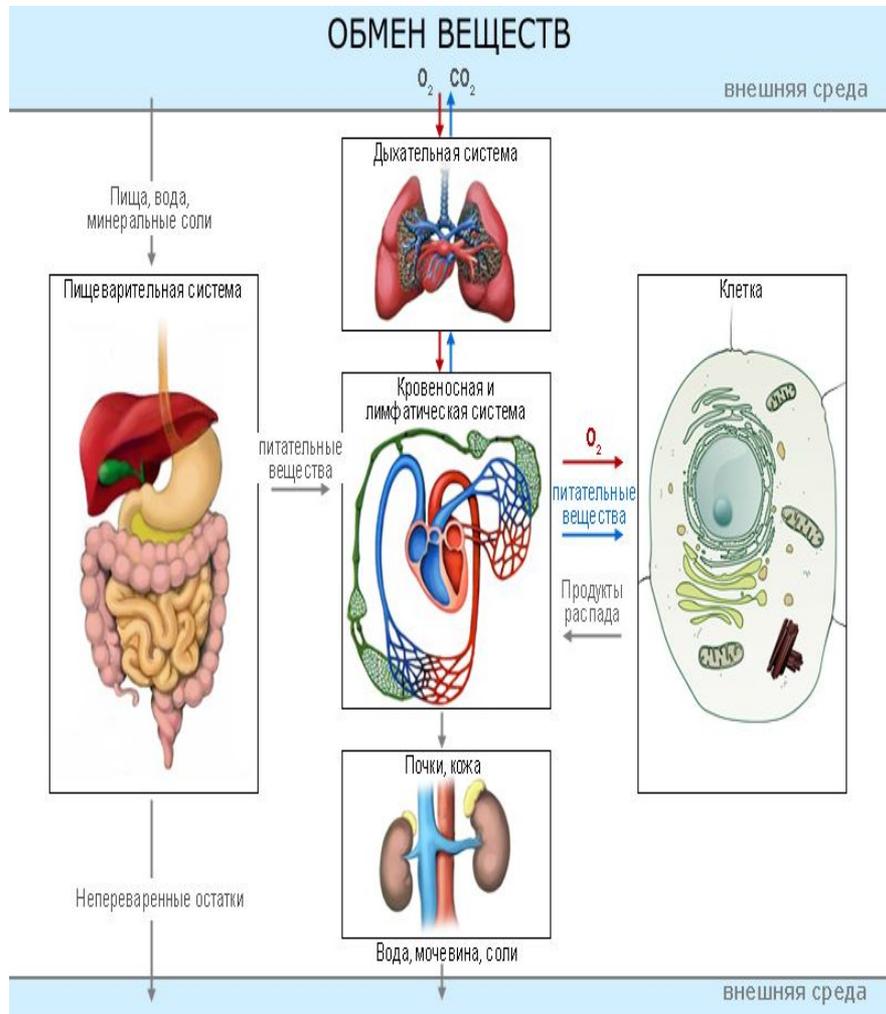


# План лекции:

- 1. Общие закономерности метаболизма.**
- 2. Этапы катаболизма.**
- 3. Цепь переноса электронов (ЦПЭ), состав, строение компонентов дыхательной цепи.**
- 4. Механизм синтеза АТФ.**
- 5. Ингибиторы ЦПЭ.**
- 6. Разобщение процессов дыхания и фосфорилирования.**



# ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



**«ОБМЕН ВЕЩЕСТВ или метаболизм - совокупность всех химических изменений и всех видов превращений веществ и энергии в организмах, обеспечивающих развитие, жизнедеятельность и самовоспроизведение организмов, их связь с окружающей средой и адаптацию к изменениям внешних условий».**

«Большая энциклопедия Кирилла и Мефодия».



# Промежуточный обмен (внутриклеточный метаболизм)

**включает два типа реакций:**

1. **Катаболизм** – биосинтетические процессы расщепления органических молекул до конечных продуктов с образованием свободной энергии (**экзэргонические реакции**).

**В процессе катаболизма происходит упрощение структуры высокомолекулярных веществ.**



# Промежуточный обмен (внутриклеточный метаболизм) включает два типа реакций:

2. Анаболизм - биосинтетические процессы, в которых простые строительные блоки соединяются в сложные макромолекулы, необходимые для организма, с затратой свободной энергии живой системы.

Энергия, выделившаяся в процессе катаболизма, используется для синтеза новых веществ, т.е. в процессе анаболизма (эндэргонические реакции).



# Схема обмена веществ





# Биологическое окисление -

способ извлечения энергии химических связей  
(окислительно-восстановительные реакции под влиянием ферментов)



- **Процессы окисления протекают в организме и вне организма. Эти процессы имеют сходства и различия.**



# **Сходство между окислением в организме и вне организма.**

- 1. В результате окисления образуются одинаковые конечные продукты  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .**
- 2. Выделяется одинаковое количество энергии.**



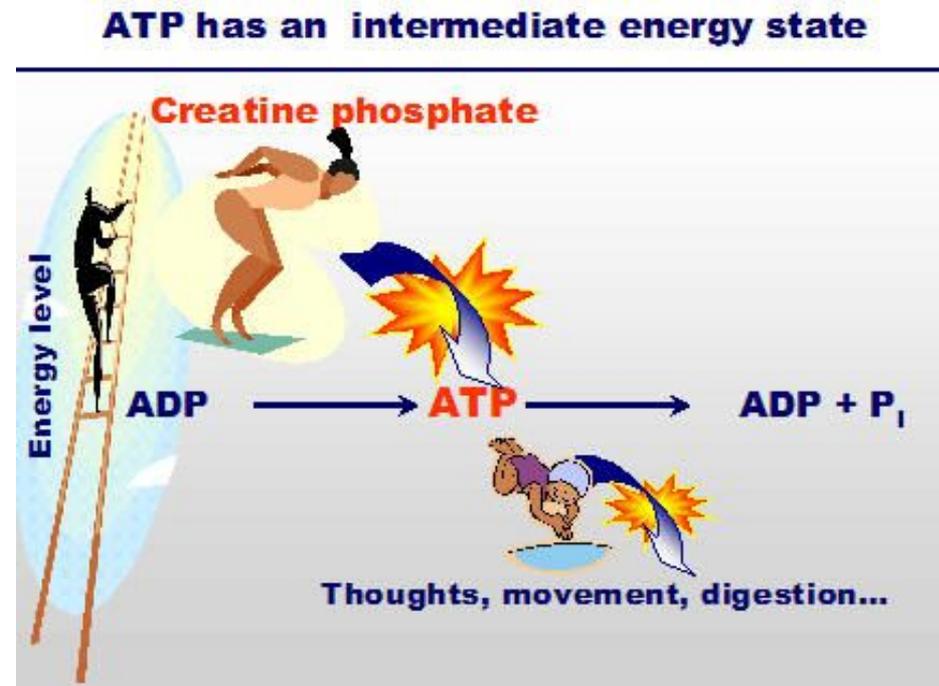
# Различия между окислением в организме и вне организма.

- 1. Вне организма энергия выделяется за счет окисления атомов углерода, а в организме за счет окисления атомов водорода.**
- 2. Вне организма кислород соединяется с окисляемым субстратом. В организме кислород не соединяется с субстратом.**



# Различия между окислением в организме и вне организма.

3. Вне организма энергия выделяется одновременно и не аккумулируется, т. е. не запасается. В организме энергия выделяется порциями, «каскадно» и аккумулируется (запасается). «Каскадное» выделение энергии предохраняет клетку от





# Различия между окислением в организме и вне организма.

- 4. Основной реакцией окисления в организме является реакция дегидрирования, т.е. отщепление водорода (протонов).  
Вспомогательными реакциями являются реакции дегидратации и декарбоксилирования.**
- 5. Процесс окисления в организме многоступенчатый, ферментативный процесс.**



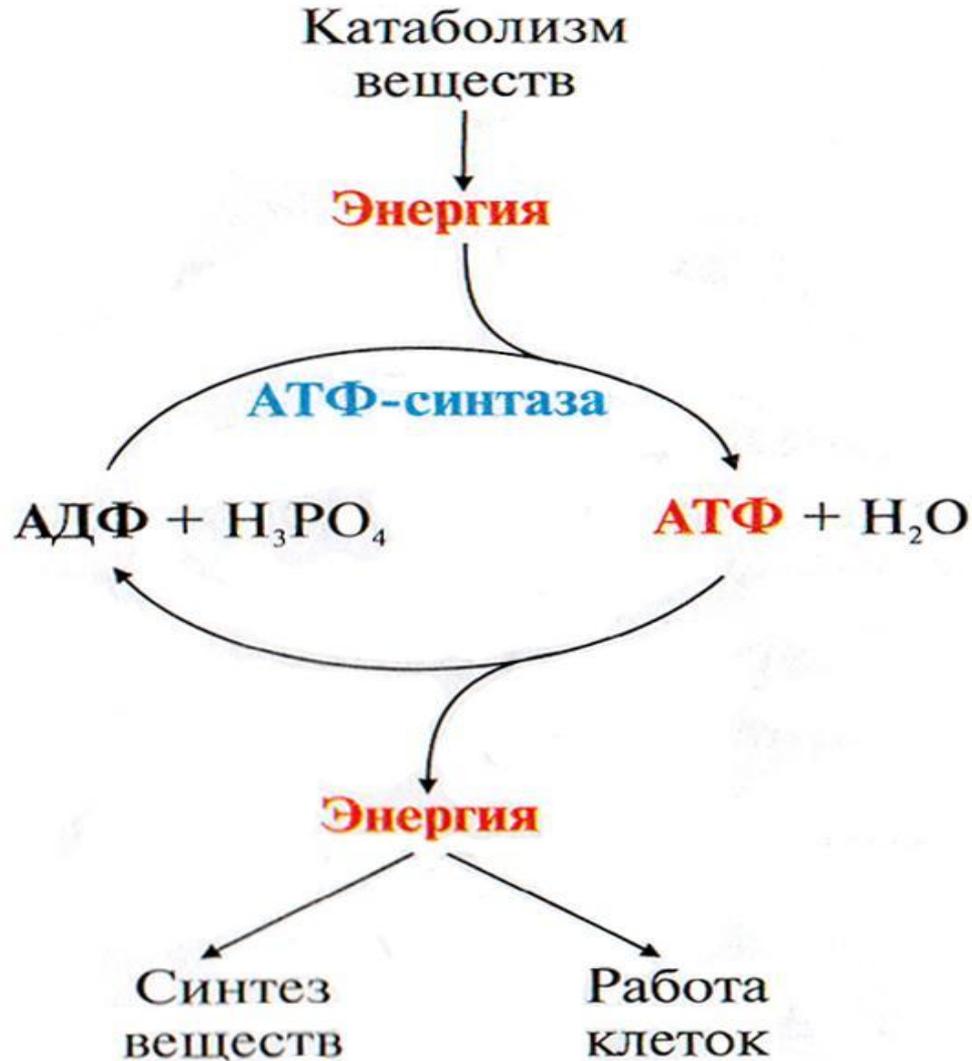
## Утилизация энергии в виде макроэргических связей

1. При **разрыве** макроэргической связи образуется более **30 кДж/моль** свободной энергии (выполнение биологической работы);
2. Для **синтеза** макроэргической связи надо столько же энергии;
3. Свободную энергию **используют ферменты** в реакциях химического сопряжения (экзо- и эндоэргические реакции)

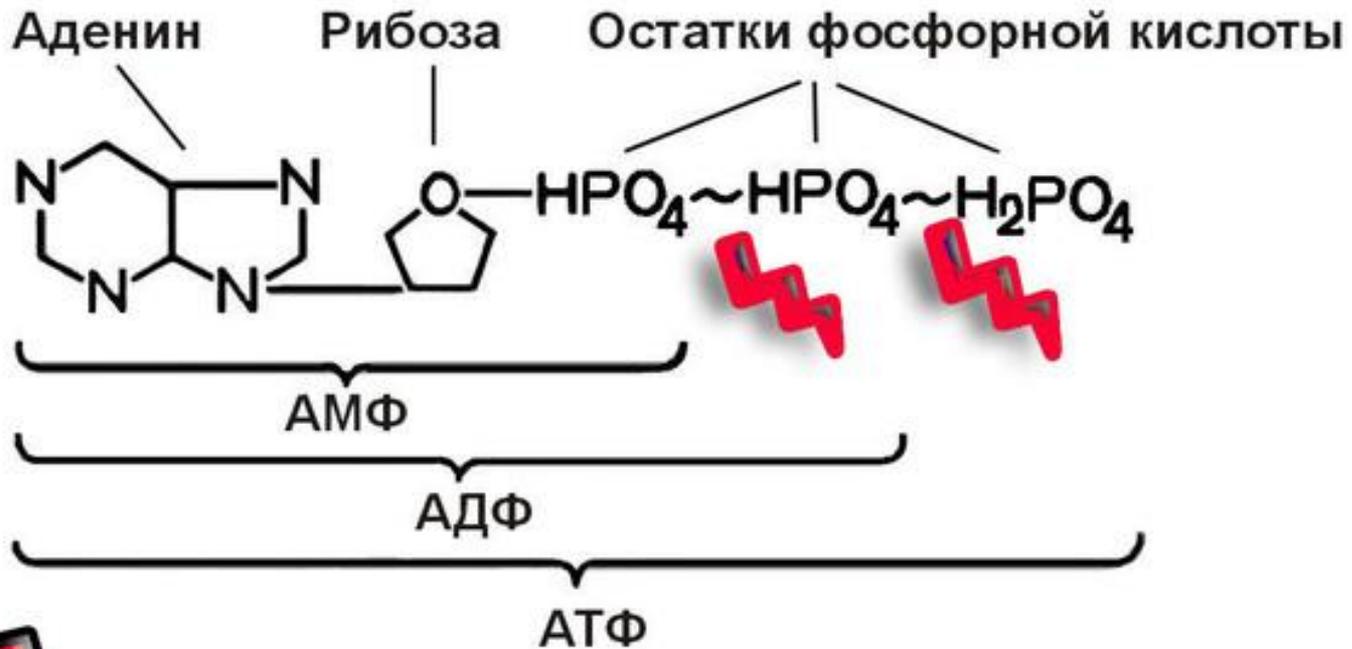




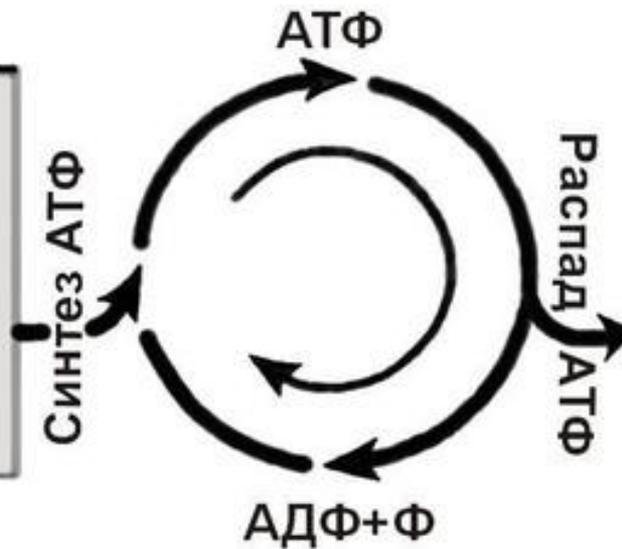
# Центральную роль в энергетическом обмене играет АТФ



- Фосфорилирование АДФ в клетках происходит путем присоединения неорганического фосфата  $H_3PO_4$ . Реакция идет с затратой энергии.



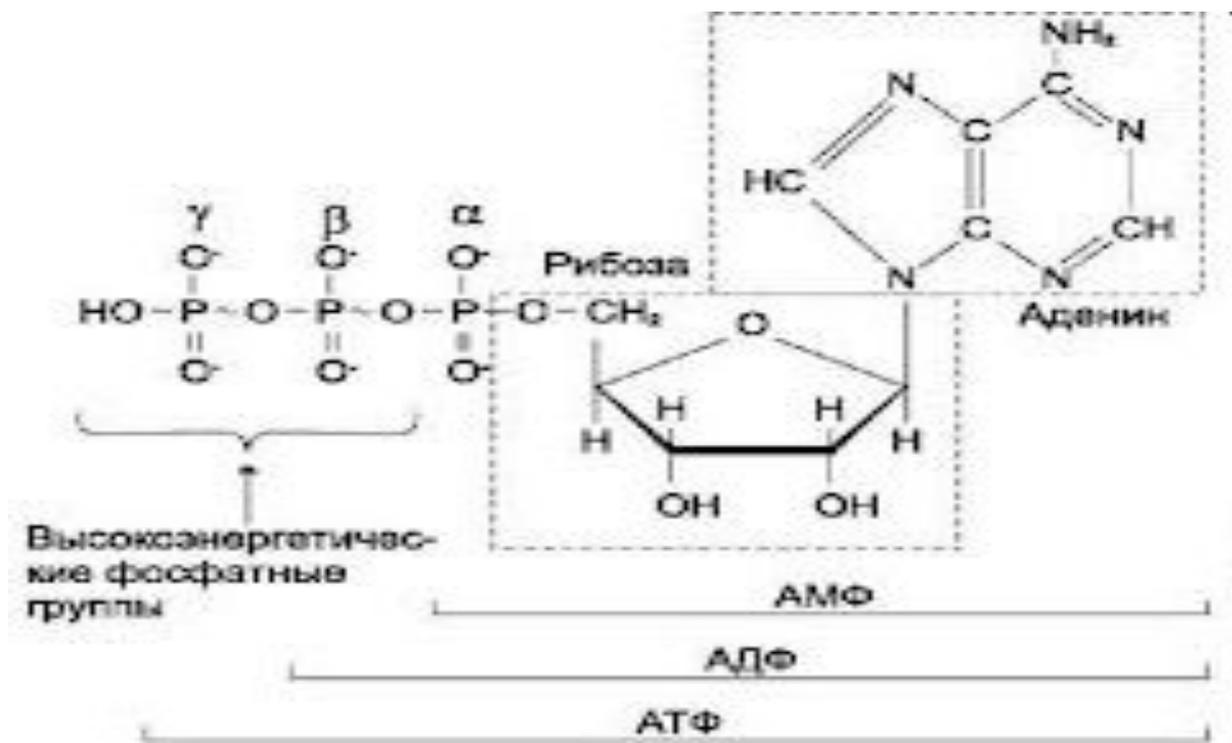
Поглощение  
внешней энергии  
(свет, окисление  
веществ)



Освобождение  
энергии для работы  
(синтезы,  
транспорт,  
движение)



# Аденозинтрифосфорная кислота АТФ



АТФ функционирует как **общий промежуточный продукт**, переносящий энергию от реакций, сопровождающихся выделением свободной энергии, с теми, в которых потребляется энергия.

За сутки в организме образуется и распадается около 60 кг АТФ. Однако в клетке АТФ не накапливается, а расходуется в течении 1 минуты, после образования, что требует ее непрерывно пополнения (АТФ – АДФ цикл).



# Типы фосфорилирования АДФ

**В зависимости от источника энергии, обеспечивающего присоединение фосфатного участка, выделяют два типа фосфорилирования АДФ:**

- 1. субстратное**
- 2. окислительное**



# Субстратное фосфорилирование -

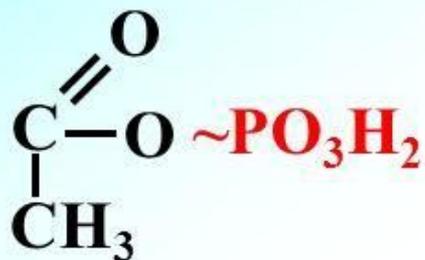
- это процесс синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата за счет энергии, выделившийся при разрыве макроэргической связи высокоэнергетического соединения, вне зависимости от наличия  $O_2$ .
- Процесс протекает как в матриксе **МИТОХОНДРИЙ**, так и в **ЦИТОПЛАЗМЕ** клеток.
- При субстратном фосфорилировании синтезируется только **1 АТФ**



## Макроэргические фосфорные соединения (продолжение)



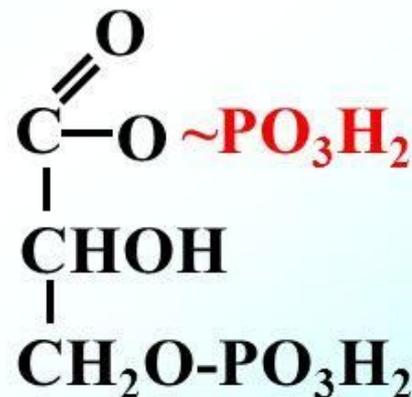
Креатинфосфат  
(КФ)



Ацетилфосфат



Фосфоино-  
виноградная  
кислота



1,3 дифосфоглицериновая  
кислота



# Окислительное фосфорилирование АДФ - синтез АТФ из АДФ и $\text{H}_3\text{PO}_4$ за счет переноса электронов по ЦПЭ в присутствии кислорода

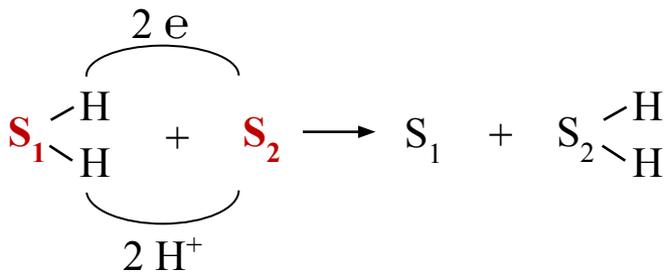
- Превращение АДФ в АТФ происходит с использованием энергии переноса электронов от органических веществ к кислороду.
- Энергию для окислительного фосфорилирования поставляют окислительно-восстановительные реакции.
- Процесс протекает в матриксе **митохондрий**, и только в **присутствии кислорода** (аэробные



# Типы биологического окисления

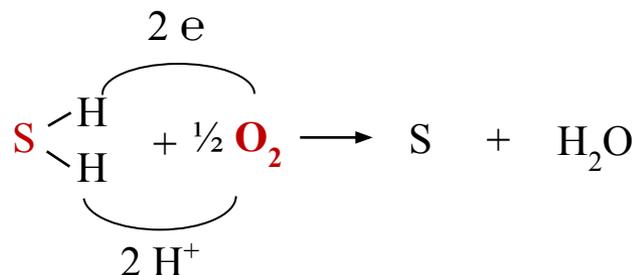
## анаэробное окисление

(акцептором  $\text{H}^+$  и  $\bar{e}$  служит не  $\text{O}_2$ , а другой субстрат *«субстратное окисление»*)



## аэробное окисление

(акцептором  $\text{H}^+$  и  $\bar{e}$  является  $\text{O}_2$  и образуется  $\text{H}_2\text{O}$  – называют *«тканевое дыхание»*)





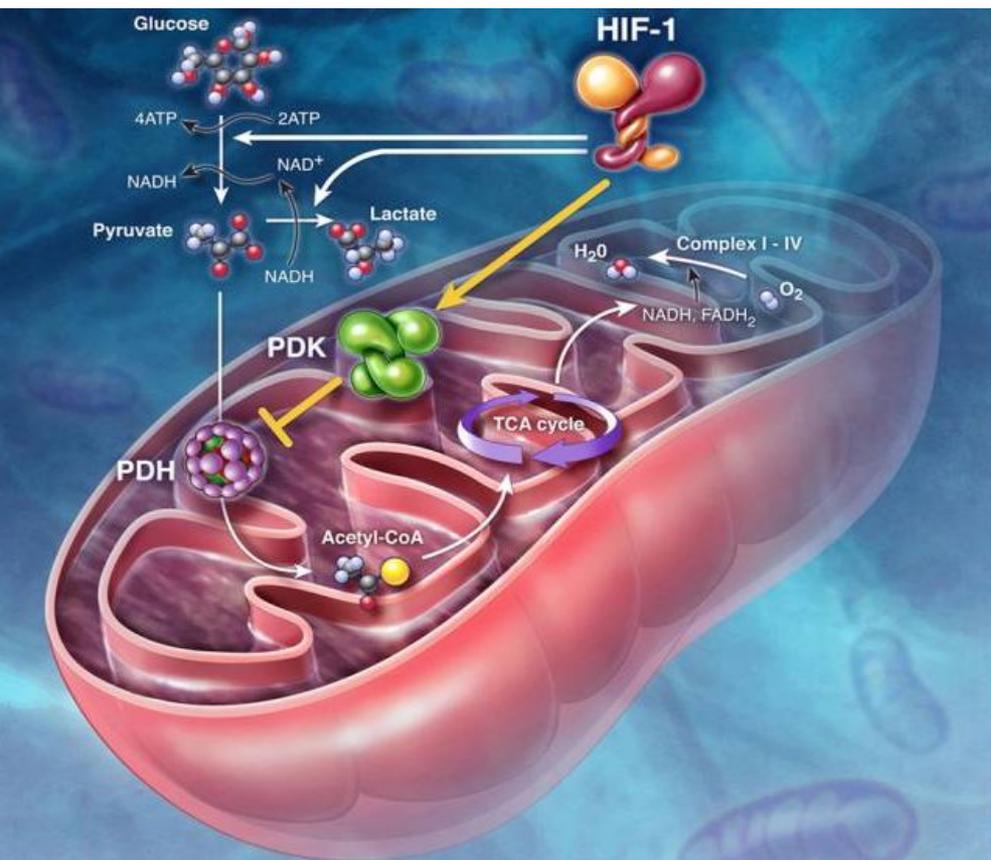
# Тканевое дыхание

- **Тканевым дыханием являются реакции окисления органических веществ, в которых используется кислород и образуется вода и  $\text{CO}_2$ .**
- **Тканевое дыхание – многоступенчатый ферментативный процесс, в котором конечным акцептором электронов является кислород.**
- **В процессе тканевого дыхания участвуют ферменты – оксидоредуктазы, образующие ЦПЭ.**



# Цепь переноса электронов (ЦПЭ)

- ЦПЭ – это комплекс оксидоредуктаз, локализованных на внутренней мембране митохондрий, участвующих в переносе протонов и электронов от окисляемого субстрата к кислороду.
- Универсальным донором водорода в ЦПЭ является восстановленный субстрат.
- Универсальным акцептором электронов и протонов в ЦПЭ является кислород.





# Первичные акцепторы водорода

Никотинамидзависимые дегидрогеназы (NAD, NADP)  
(находятся в матриксе митохондрий или в цитозоле)

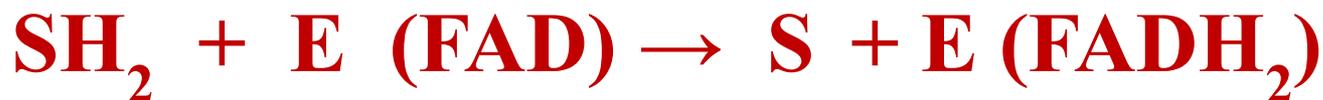
- NAD (NADP) **непрочно** связан с ферментом: в восстановленной форме он отделяется от апофермента и служит донором водорода для другого фермента
- **Обратимость** многих дегидрогеназных реакций;
- Возможность участия в таких реакциях **множества субстратов**;
- Благодаря этим свойствам NAD-зависимые дегидрогеназы - **связывающее звено** между катаболизмом и анаболизмом.



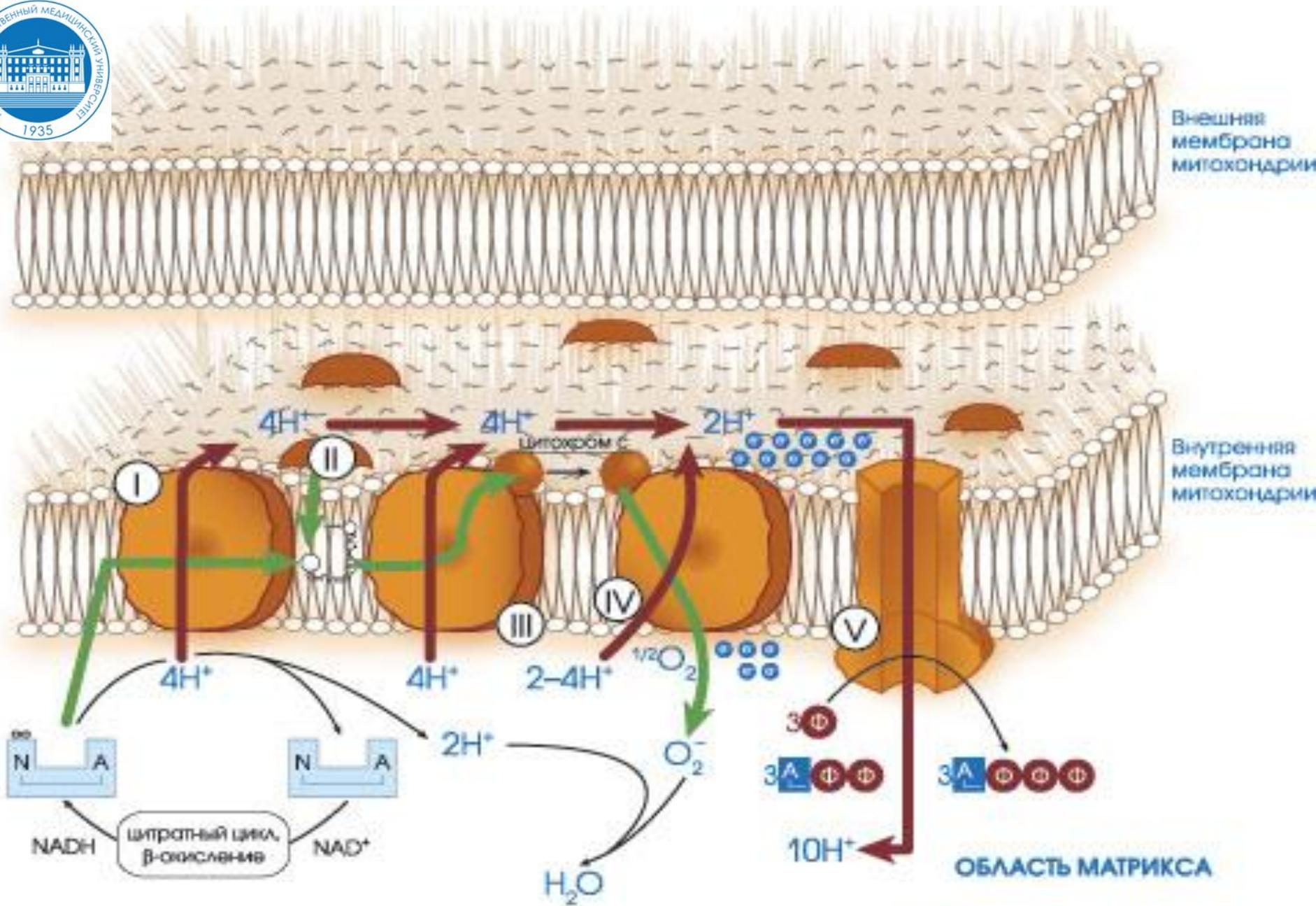


# Первичные акцепторы водорода Флавинзависимые дегидрогеназы (FAD, FMN)

В отличие от NAD FAD соединен **прочно** с белковой частью (простетическая группа), поэтому реакции не являются легкообратимыми, что не позволяет флавопротеидам участвовать в реакциях восстановления.



Большинство FAD – зависимых дегидрогеназ – растворимые белки, находящиеся в матриксе митохондрий. Исключение сукцинатдегидрогеназа (СДГ), находящаяся во внутренней мембране митохондрий.



I – NADH-дегидрогеназа (убихинон); II – сукцинатдегидрогеназа;  
 III – убихинол-цитохром с-редуктаза; IV – цитохром с-оксидаза;  
 V –  $H^+$ -транспортирующая АТФ-синтаза.

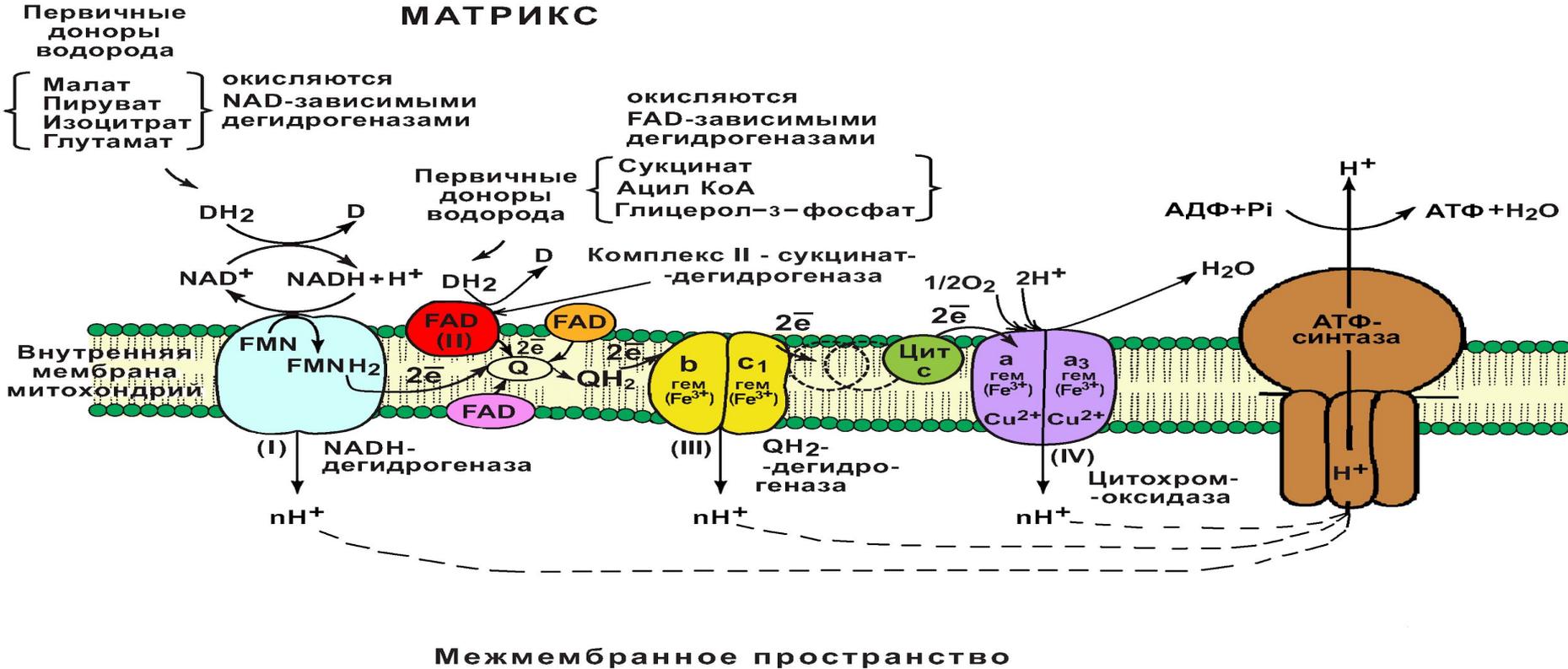
→ Поток электронов

→ Поток протонов

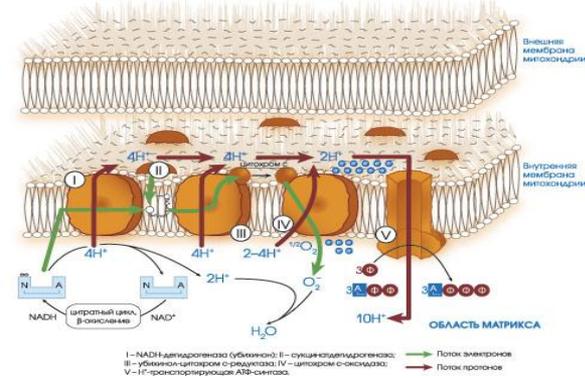


# Состав ЦПЭ

## МАТРИКС



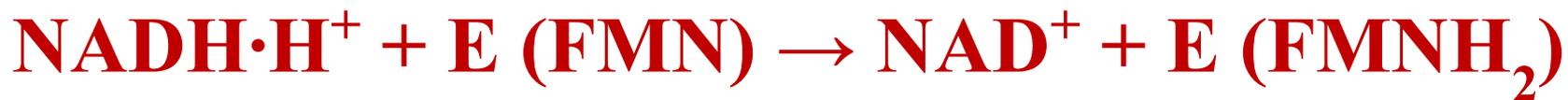
- NADH – дегидрогеназа (**комплекс I**)
- Сукцинатдегидрогеназа – (FAD - кофермент) (**комплекс II**)
- QH<sub>2</sub> – дегидрогеназа (**комплекс III**)
- цитохромоксидаза (**комплекс IV**)
- низкомолекулярные переносчики (кофермент Q и цитохром c)



# NADH – дегидрогеназа (комплекс I)

Комплекс I ЦПЭ содержит ФМН и 5 железосерных белков.

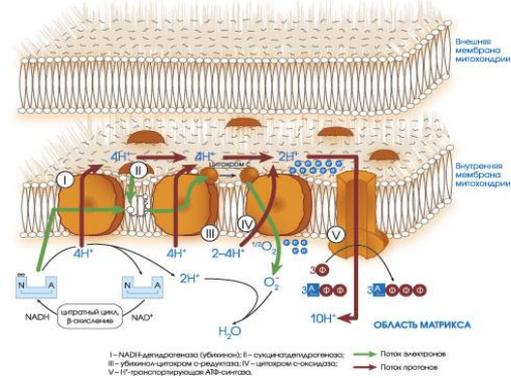
NADH-дегидрогеназа (комплекс I) – несколько полипептидных цепей, роль простетической группы выполняет **FMN**. Донором водорода является  $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$



Затем электроны переносятся на 5 железосерных белков (**FeS**), играющих роль второстепенных



# Сукцинатдегидрогеназа – (FAD - кофермент) (комплекс II)



- Сукцинатдегидрогеназа - СДГ (FAD – зависимая дегидрогеназа) (комплекс II)



- СДГ находится во внутренней мембране митохондрий, передает электроны, минуя **I комплекс ЦПЭ**, сразу на **коэнзим Q** (низкомолекулярный переносчик электронов)

# Низкомолекулярные переносчики электронов

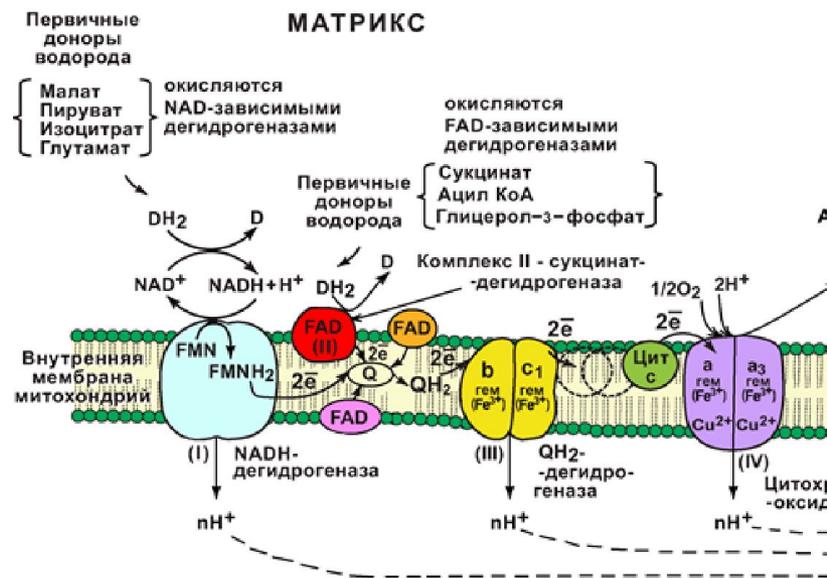
## Убихинон (коэнзим Q<sub>10</sub>).

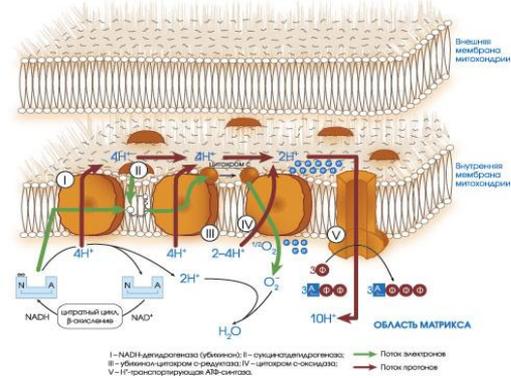


### Бензохиноновое

соединение локализуется во внутренней мембране митохондрий и собирает электроны с комплекса I и со всех FAD-зависимых ферментов, в т.ч. с СДГ (комплекс II) и передает их на III комплекс.

Убихинон выполняет коллекторную функцию в





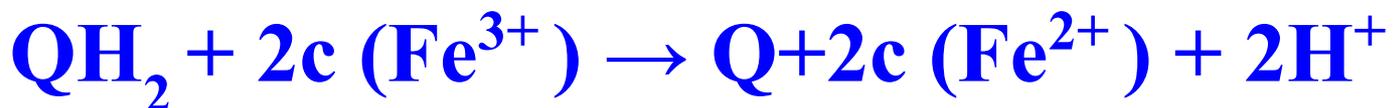
# QH<sub>2</sub> (коэнзим Q –дегидрогеназа) (комплекс III)

Состоит из 2-типов цитохромов (**b** и **c<sub>1</sub>**) и железосерного белка (**FeS**).



Внутри комплекса III электроны передаются от цитохрома **b** на FeS, затем на цитохром **c<sub>1</sub>**.

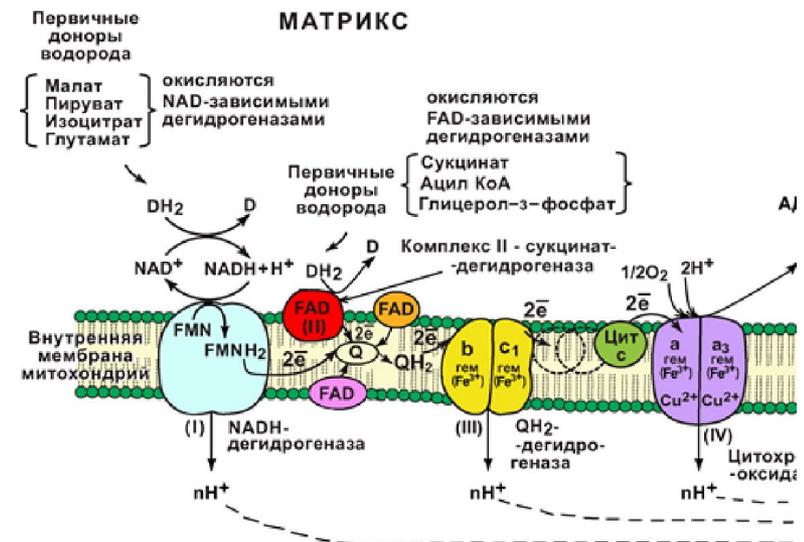
В конечном итоге с QH<sub>2</sub> электроны передаются на **цитохром c** (низкомолекулярный переносчик электронов).



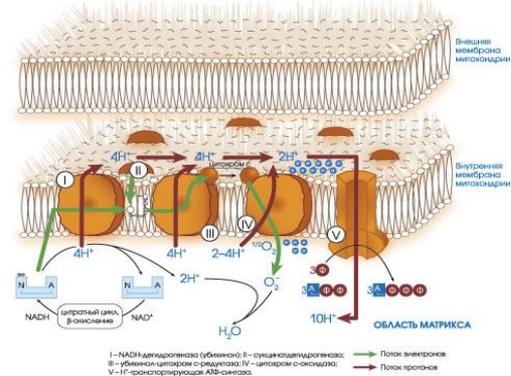
# Низкомолекулярные переносчики электронов

## Цитохром с

- водорастворимый мембранный белок;
- ММ 12,5 кД, одна полипептидная цепь из 100 аминокислотных остатков, соединенных с **гемом** ковалентно;
- передает электроны с комплекса III на комплекс IV цепи переноса электронов (ЦПЭ).



# Цитохром-с-оксидаза (цит а/а<sub>3</sub>) (комплекс IV)



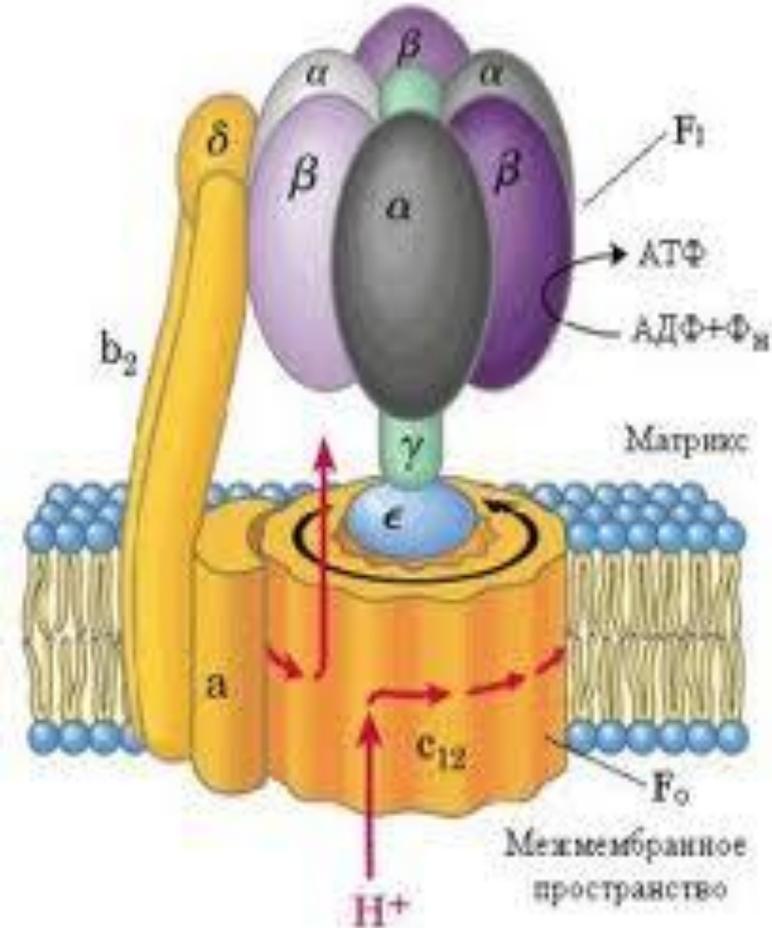
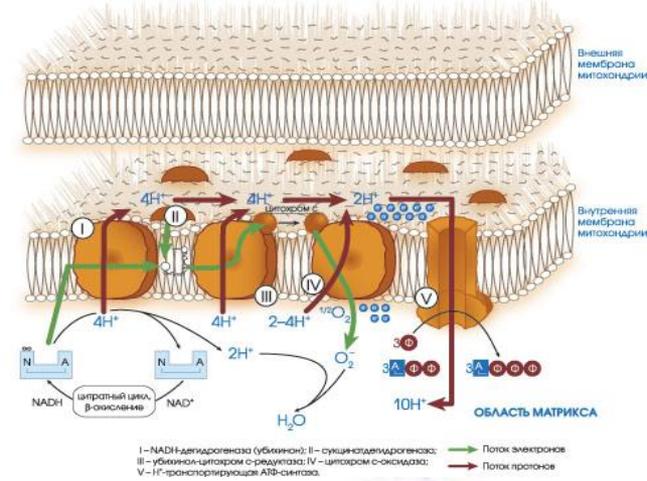
Комплекс **IV** ЦПЭ содержит цитохромы а, а<sub>3</sub>, два иона меди.

Это сложный гемопротейд, несколько белковых частей, 2 химически различных гема, длинная боковая углеводородная цепочка, 2 атома  $\text{Cu}^{2+}$ .

Уникальность в том, что а<sub>3</sub> взаимодействует с  $\text{O}_2$ , при этом участвует 2 атома меди с изменением их валентности ( $\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+}$ ).

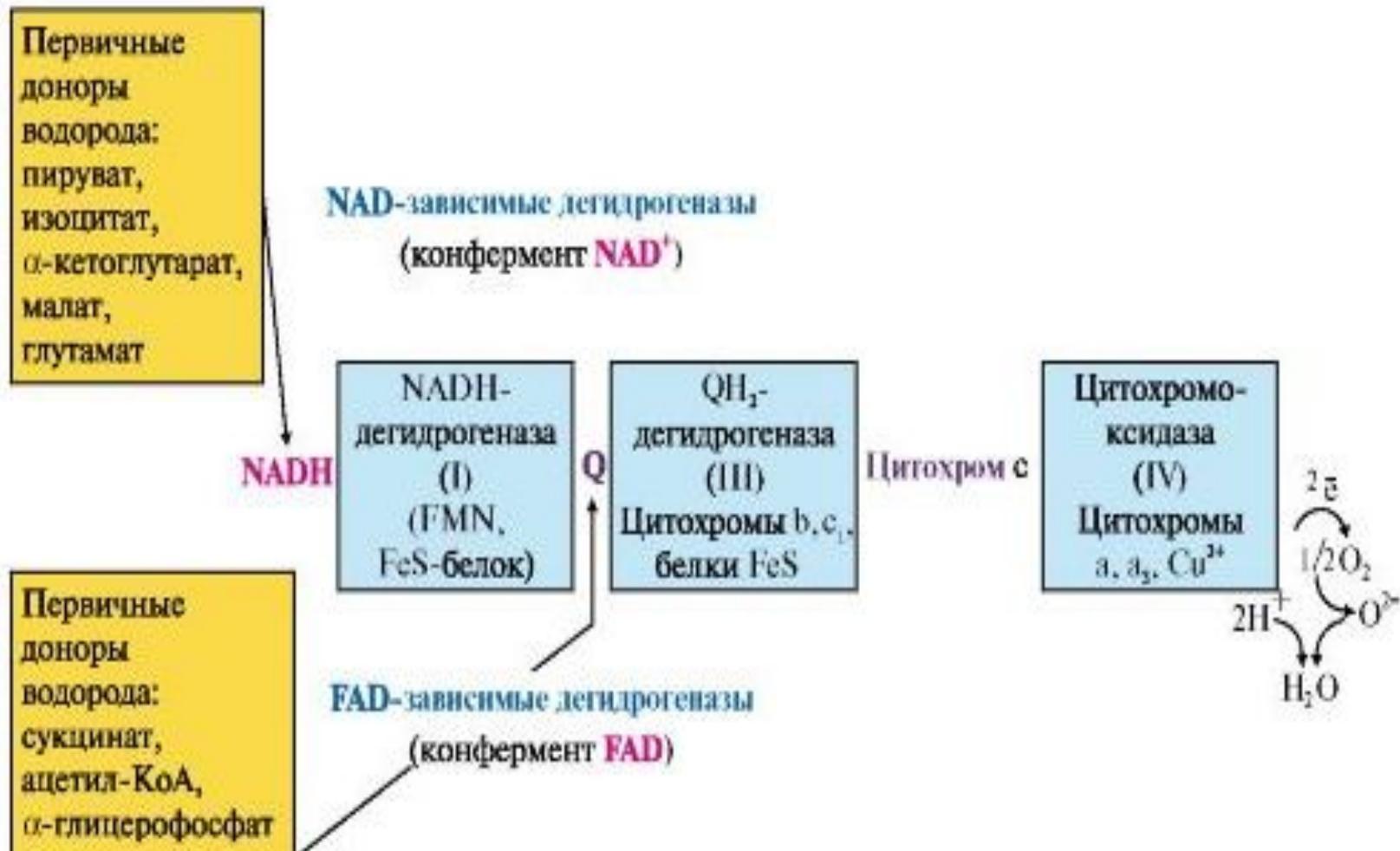
# АТФ-синтаза (комплекс V)

- Возвращение  $H^+$  из межмембранного пространства в матрикс происходит с помощью фермента АТФ-синтаза (комплекс V), имеющего протонный канал  $F_0$ . Протоны межмембранного пространства присоединяются к ферменту, изменяя его заряд и конформацию. Раскрытие протонного канала приводит к переносу  $H^+$  в матрикс по градиенту концентрации и активации поверхности части фермента  $F_1$ , катализирующей реакцию образования АТФ.





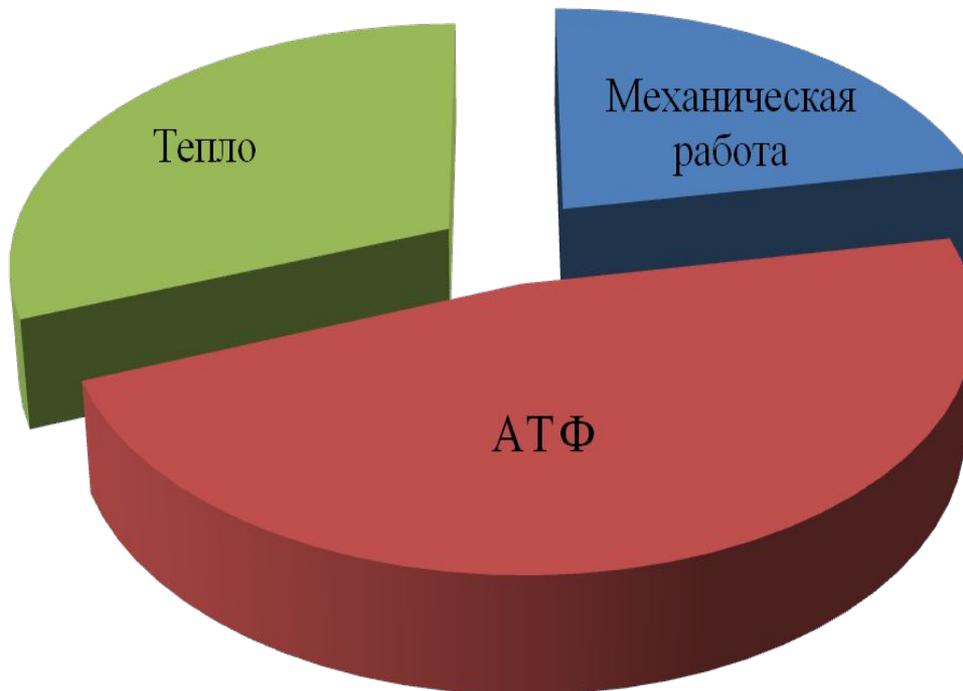
# Пути поступления электронов и протонов в ЦПЭ от первичных доноров





# Распределение энергии, выделяемой ЦПЭ

~ 30%



~ 20%

~ 40-50 %



$E^0$

-0,4  
-0,25  
+0,1  
+0,3  
+0,8

S	НАД	ФМН	ФАД	Q	Цит b	Цит c	Цит a/a <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>
-0,4	-0,32	-0,12	-0,03	+0,04	+0,07	+0,22	+0,55	+0,82

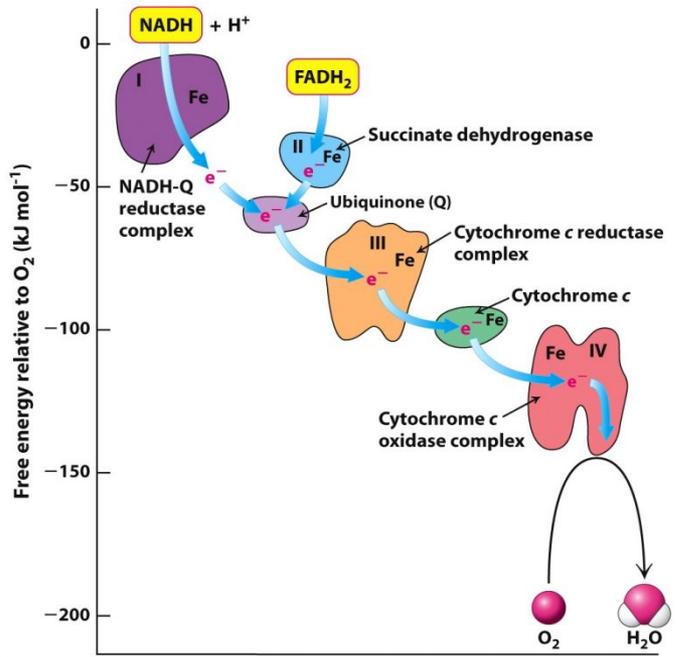


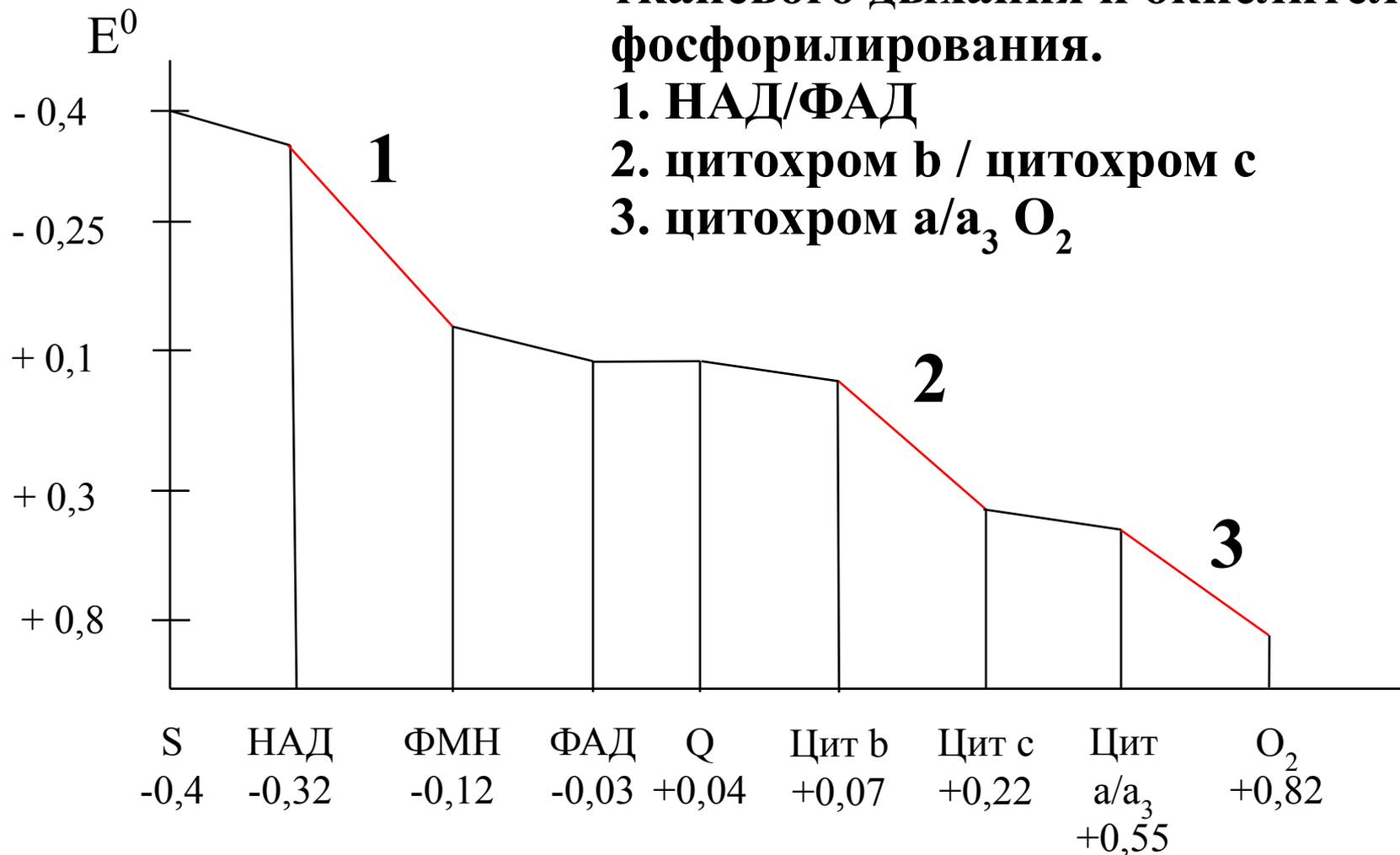
Figure 18.6  
Biochemistry, Seventh Edition  
© 2012 W. H. Freeman and Company

При движении от окисляемого субстрата к кислороду электроны теряют часть своей потенциальной энергии. Эту энергию ферменты ЦПЭ используют для переноса протонов из матрикса в межмембранное пространство против градиента концентрации, т.е. комплексы ЦПЭ работают как протонный насос, перекачивая H<sup>+</sup>.



**В трех пунктах переноса электронов происходит наибольшее изменение свободной энергии и эти пункты называются пунктами сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.**

- 1. НАД/ФАД**
- 2. цитохром b / цитохром c**
- 3. цитохром a/a<sub>3</sub> O<sub>2</sub>**





# Пункты сопряжения постоянны, но их количество зависит от природы окисляемого субстрата.

- При окисления НАД – зависимых субстратов имеет место 3 пункта сопряжения, т.е. выделяется **3 АТФ**,
- При окислении ФАД – зависимых субстратов имеет место 2 пункта сопряжения и выделяется **2 АТФ**,
- При окислении цитохромзависимых субстратов, количество АТФ, зависит от того, на какой цитохром сбрасываются электроны: при сбросе электронов на **цитохром b** выделяется **2 АТФ** в процессе окислительного фосфорилирования, а на **цитохром c** – **1 АТФ**.

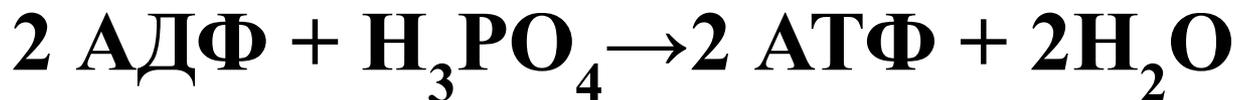
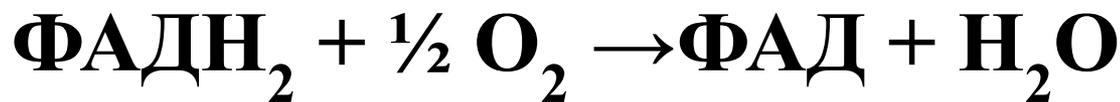
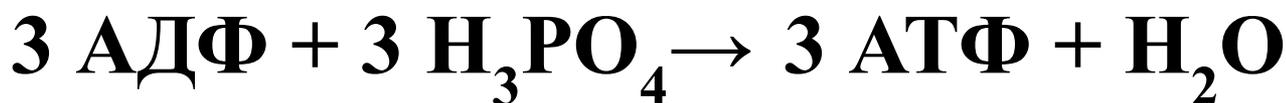
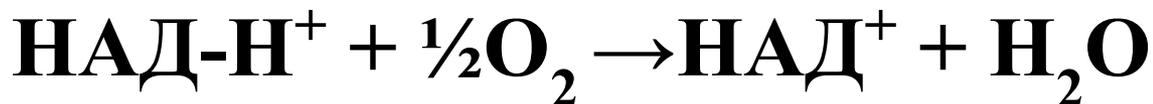


**Коэффициент окислительного фосфорилирования P/O показывает, какое количество неорганического фосфата затрачивается для фосфорилирования АДФ при использовании 1 атома кислорода на образование 1 молекулы воды.**

- Дыхательный контроль – зависимость интенсивности поглощения кислорода от концентрации АДФ.**



# Коэффициент окислительного фосфорилирования



**P/O = 3**

**P/O = 2**

Витамин С восстанавливает  $\text{Fe}^{3+}$  в геме  
цитохромов а-а<sub>3</sub>

**P/O=1**



# Причины нарушения биологического окисления

1. **Недостаток субстрата** (голодание, пищеварение, межуточное нарушение обменов белков, углеводов, липидов);
2. **Недостаток  $O_2$**  (при заболеваниях: сердечно-сосудистых, крови, легких);
3. **Недостаточная активность ферментов дыхательной цепи** (генетические дефекты апоферментов, синтеза кофакторов, недостаток железа, гиповитаминоз);
4. **Ингибиторы дыхания.**



# **Вещества, понижающие интенсивность окислительного фосфолирирования АДФ.**

- 1. Ингибиторы ферментов ЦПЭ**  
подавляют активность ферментных комплексов I, II и IV. Скорость восстановления коферментов  $\text{NAD}^+$  и  $\text{FAD}$  при этом снижается, что уменьшает скорость окислительных процессов, потребление кислорода и коэффициент Р/О:



# Примеры веществ, понижающие интенсивность окислительного фосфолирирования АДФ.

- ингибиторы NADH-дегидрогеназы - лекарственные препараты со снотворным действием – барбитураты (веронал, гексенал, нембутал, амитал); ротенон
- ингибиторы  $QH_2$ -дегидрогеназы – антимицин А
- ингибиторы цитохром-с-оксидазы – цианиды ( $CN^-$ ), угарный газ (CO),



**Вещество, способное полностью  
блокировать тканевое дыхание,**

**синильная кислота**  $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$

- **Синильная кислота является веществом, вызывающим кислородное голодание тканевого типа. При этом наблюдается высокое содержание кислорода как в артериальной, так и в венозной крови и уменьшение таким образом артерио-венозной разницы, резкое понижение потребления кислорода тканями с**



**Вещество, способное полностью  
блокировать тканевое дыхание.**

**синильная кислот  $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$**

- **Соединившись с цианидом, цитохромоксидаза теряет способность переносить электроны на молекулярный кислород. Вследствие выхода из строя конечного звена окисления блокируется вся дыхательная цепь и развивается тканевая гипоксия. Кислород доставляется к тканям в достаточном количестве с артериальной кровью, но ими не усваивается и переходит**



# **Вещества, понижающие интенсивность окислительного фосфолирирования АДФ.**

**2. Ингибиторы АДФ-синтазы  
снижают активность фермента,  
скорость фосфорилирования  
АДФ и коэффициент Р/О**

- **олигомицин,**
- **рутамицин.**



# Вещества, понижающие интенсивность окислительного фосфолирирования АДФ.

- 3. Разобшители окисления и фосфоририрования** – липофильные протонофоры способны легко проникать через липидный слой и переносить протоны через внутреннюю мембрану митохондрии в матрикс, минуя АДФ-синтазу.
- **Эндогенные разобшители** (гормоны щитовидной железы, жирные кислоты с длинной углеводородной цепью, билирубин –действуют при высоких концентрациях), у новорожденных и зимнеспящих животных – белок бурого жира термогенин;
  - **Экзогенные разобшители:** 2-4-динитрофенол, в больших дозах: антикоагулянты - производные дикумарол, стрептомицин, грамицидин, валиномицин.



# Лекция № 4

## Обмен углеводов: значение, переваривание. Гликолиз. Пентозофосфатный путь окисления ГЛЮКОЗЫ.





# ПЛАН ЛЕКЦИИ:

- 1. Обмен углеводов.**
- 2. Гликолиз.**
- 3. Пентозофосфатный путь окисления глюкозы.**

# Обмен углеводов в организме человека складывается из следующих процессов:

- 1. Расщепление** в желудочно-кишечном тракте до моносахаридов поступающих с пищей полисахаридов и дисахаридов. Всасывание моносахаридов из кишечника в кровь.
- 2. Синтез и распад** гликогена.
- 3. Анаэробное и аэробное расщепление** глюкозы. В тканях существует два основных пути распада глюкозы: анаэробный путь гликолиза, который идет без потребления кислорода и аэробный путь прямого окисления глюкозы.
- 4. Пентозофосфатный путь.**
- 5. Аэробный метаболизм пирувата**, включающий окислительное декарбоксилирование пирувата и превращение ацетил-КоА в ЦТК.
- 6. Глюконеогенез**, т. е. образование углеводов из неуглеводных продуктов, таких как пируват, лактат, глицерин, аминокислоты.



# ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

**Распад (гликогенолиз)  
и синтез (гликогеногенез)  
гликогена**

**Глюконеогенез**

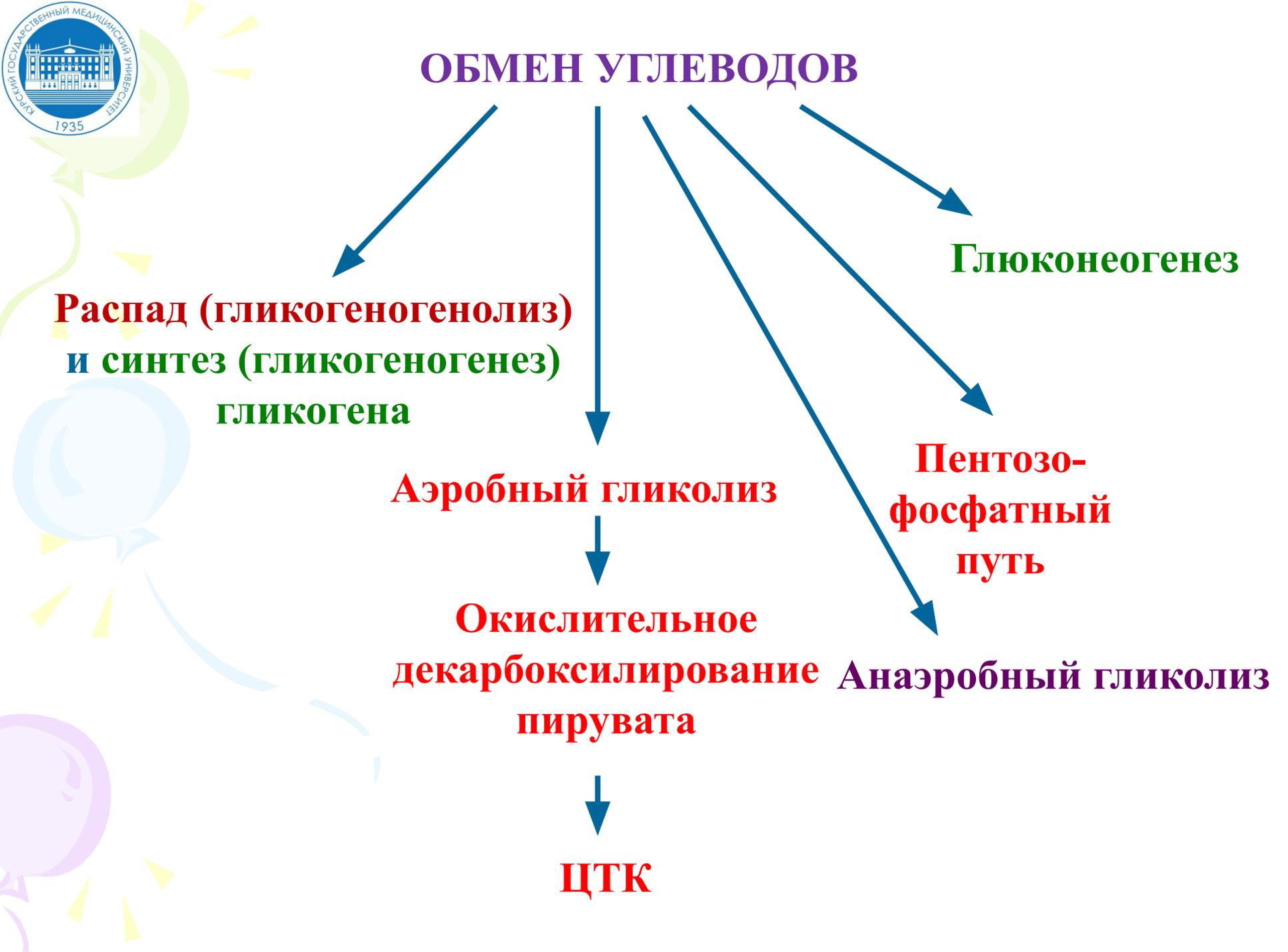
**Аэробный гликолиз**

**Пентозо-  
фосфатный  
путь**

**Окислительное  
декарбоксилирование  
пирувата**

**Анаэробный гликолиз**

**ЦТК**





# Две основные функции:

- 1. Углеводы – источник углеродов, который необходим для синтеза ряда соединений (белков, нуклеиновых кислот, липидов).**
- 2. Углеводы – обеспечивают до 70% потребности организма в энергии.**



# Другие функции:

- 1. Резервная** (крахмал, гликоген).
- 2. Структурная** (полисахариды образуют прочный остов в комплексе с белками и липидами, они входят в состав биомембран).
- 3. Защитная** (кислые гетерополисахариды выполняют роль биологического смазочного материала).
- 4. Специфическая** функция – образование гликопротеидов, гликолипидов. Гликопротеиды – маркеры в процессе узнавания молекулами и клетками друг друга, определяют антигенную специфичность, обуславливают различие групп крови, выполняют рецепторную, каталитическую и другие функции.



# Переваривание углеводов в организме

Источником углеводов для организма служат углеводы пищи - **крахмал, сахароза и лактоза.**

Кроме того, глюкоза может образовываться в организме из аминокислот, глицерина.

Углеводы пищи в пищеварительном тракте распадаются на мономеры. В переваривании принимают участие гидролазы.

Специфические гидролазы: мальтаза, сахараза, лактаза вырабатываются клетками кишечника и содержатся в кишечном соке.

# Переваривание углеводов

- Амилаза слюны расщепляет  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи в крахмале. В ротовой полости происходит лишь частичное переваривание крахмала, так как действие фермента на крахмал кратковременно. Основными продуктами переваривания крахмала в ротовой области являются декстрины.
- Желудочный сок не содержит ферментов, расщепляющих пищевые углеводы. Амилаза слюны инактивируется в желудке, так как оптимальное значение рН для ее активности составляет 6,7, а рН желудочного сока равно ~ 2. Лишь внутри пищевого комка этот фермент некоторое время продолжает действовать.

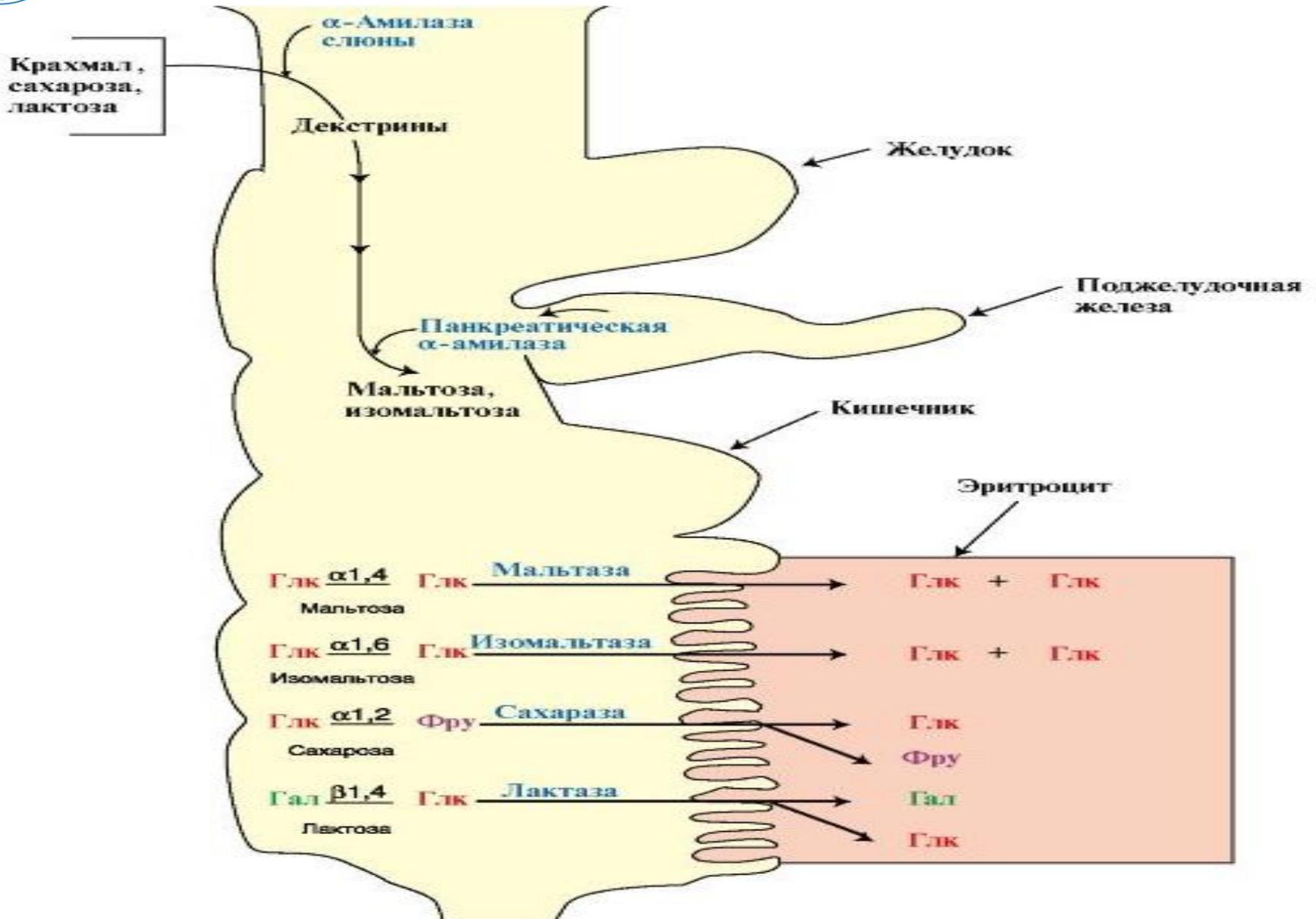
# Переваривание углеводов

- Последующее переваривание нерасщепленного или частично расщепленного крахмала происходит в кишечнике. В двенадцатиперстной кишке рН желудочного содержимого нейтрализуется бикарбонатами, содержащимися в секрете поджелудочной железы, и создается оптимальное значение **рН 7,5-8** для действия панкреатической  $\alpha$ -амилазы.
- $\alpha$ -Амилаза поджелудочной железы гидролизует в верхнем отделе тонкого кишечника декстрины и оставшиеся нерасщепленными молекулы крахмала, расщепляя  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи. Гидролиз происходит путем последовательного отщепления дисахаридных остатков. Так как панкреатическая амилаза не гидролизует  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи, то продуктами реакции являются мальтоза и изомальтоза, в последней два остатка D-глюкозы связаны  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью.

# Переваривание углеводов

- Мальтоза и изомальтоза вместе с другими пищевыми дисахаридами - сахарозой и лактозой - гидролизуются специфическими гликозидазами на поверхности клеток тонкого кишечника (возможно и внутри клеток) до соответствующих мономеров.
- Гликозидазы тонкого кишечника синтезируются в клетках, но не секретируются в просвет кишечника, а образуют на поверхности клеток крупные ферментативные комплексы с различной субстратной специфичностью: сахарозо-изомальтазный (гидролизует связи в сахарозе, изомальтозе, мальтозе), гликоамилазный (проявляет экзоамилазную активность, катализирует гидролиз олигосахаридов, а также расщепляет связи в мальтозе),  $\beta$ -гликозидазный (расщепляет лактозу).
- Целлюлоза - полисахарид растительной пищи - не расщепляется в желудочно-кишечном тракте, так как фермент, способный гидролизовать  $\beta$ -1.4-связи между остатками глюкозы, не вырабатывается у человека, хотя образуется бактериями в толстом кишечнике. Однако непереваренная целлюлоза способствует нормальной перистальтике кишечника.

# Переваривание углеводов



**Продукты полного переваривания углеводов – глюкоза, галактоза и фруктоза – через клетки кишечника поступают в кровь.**

**При всасывании из кишечника в кровь моносахариды проникают через клеточные мембраны путем облегченной диффузии и с помощью активного транспорта.**

**Активный транспорт обеспечивает перенос моносахаридов против градиента концентрации, и поэтому может функционировать тогда, когда концентрация глюкозы или галактозы в кишечнике невелика.**

**Важнейшие сахара через воротную вену проникают в печень, где идет превращение фруктозы, галактозы и глюкозы.**



# Гликолиз

- **Гликолиз** (от греч. glykys – сладкий, lysis – распад) – один из центральных путей катаболизма глюкозы.
- В процессе гликолиза происходит расщепление шестиуглеродной молекулы глюкозы на две трехуглеродные молекулы пирувата.
- **Подготовительная стадия**, которая состоит из пяти этапов. Продуктом первой стадии гликолиза является глицеральдегид-3-фосфат. Подготовительная стадия гликолиза служит для того, чтобы превратить углеродные цепочки всех метаболизируемых гексоз в один общий продукт – глицеральдегид-3-фосфат.
- **Вторая стадия гликолиза**, состоящая из пяти ферментативных реакций сопровождается образованием энергии.

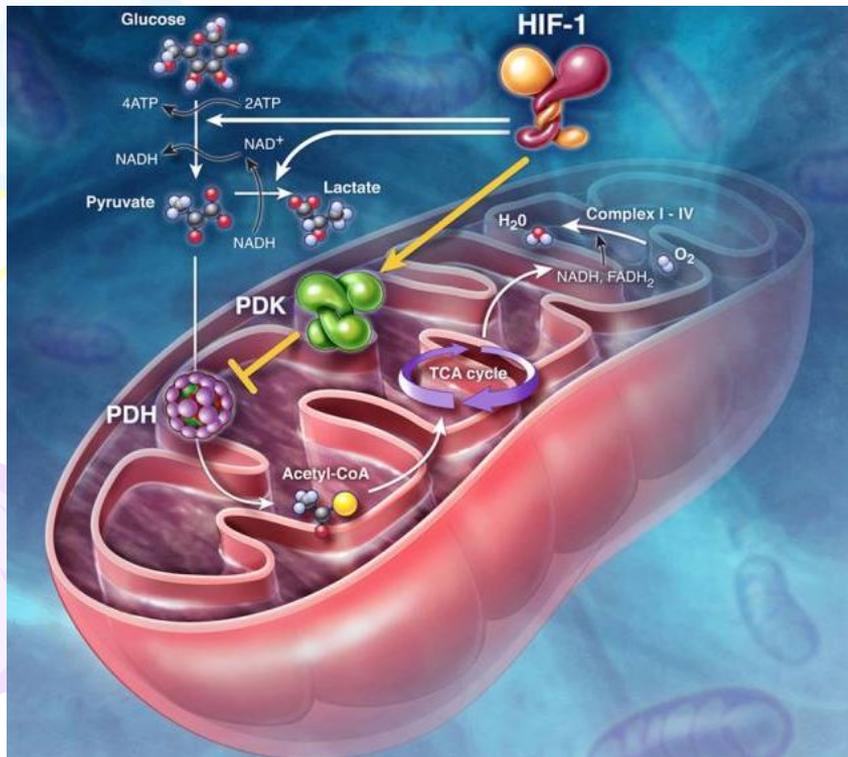


# Гликолиз включает превращения трех разных типов:

- **Распад** углеродного скелета глюкозы с образованием пирувата ( путь атомов углерода ).
- **Фосфорилирование АДФ** высокоэнергетическими фосфорилированными соединениями с образованием АТФ ( путь фосфатных групп ).
- **Перенос** водородных атомов или электронов.



# **АЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ** - специфический путь катаболизма глюкозы, в результате которого происходит расщепление глюкозы с образованием **двух молекул пирувата** в присутствии **кислорода**.

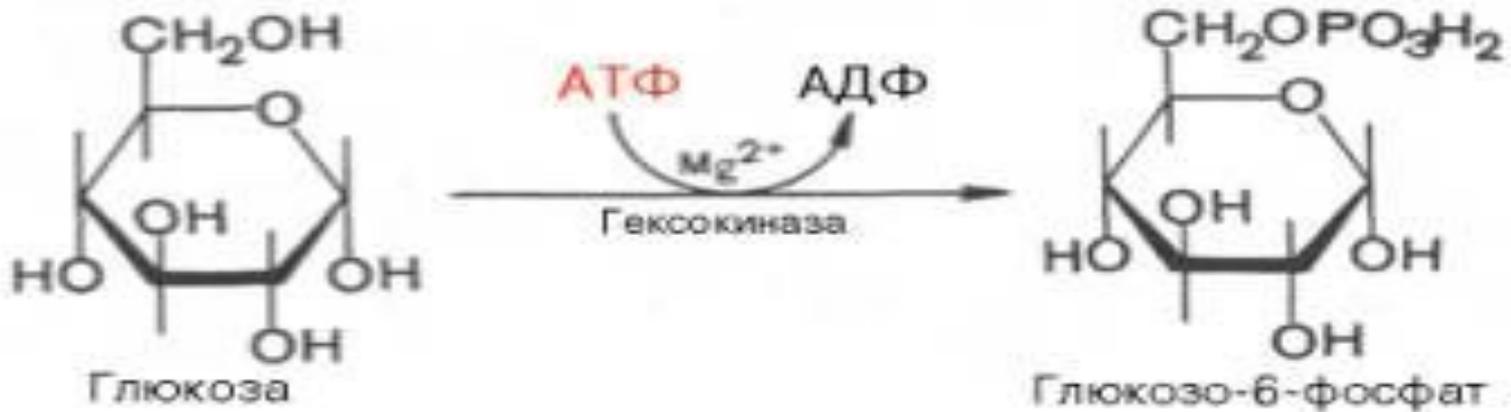


- Ферменты, катализирующие гликолиз, локализованы в **цитозоле** клетки.



# Стадии гликолиза

**I. 1 реакция. Фосфорилирование глюкозы:**  
реакция протекает необратимо,  
катализируется **глюкокиназой** или  
**гексокиназой** и требует затраты АТФ.





# Ферменты участвующие в фосфорилировании глюкозы.

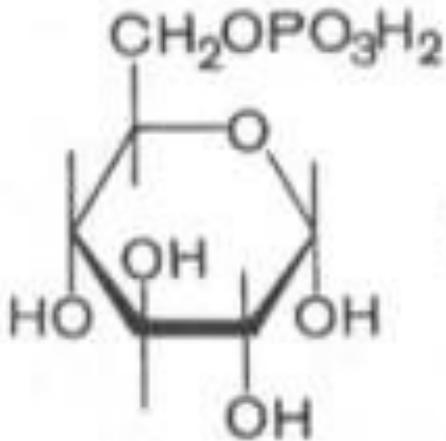
**Связывание гексокиназы с гексозой происходит по типу индуцированного соответствия: молекула фермента претерпевает конформационные изменения. Активность гексокиназы ингибируется глю-6-фосфатом.**

**В печени присутствует другая форма фермента – глюкокиназа. Глюкокиназа специфична в отношении D-глюкозы. Глюкокиназа печени действует при возрастании концентрации глюкозы, например, после приема пищи, богатой углеводами. В этих условиях глюкокиназа действует на избыточную глюкозу крови и переводит ее в глюкозо-6-фосфат для отложения в запас в виде гликогена.**

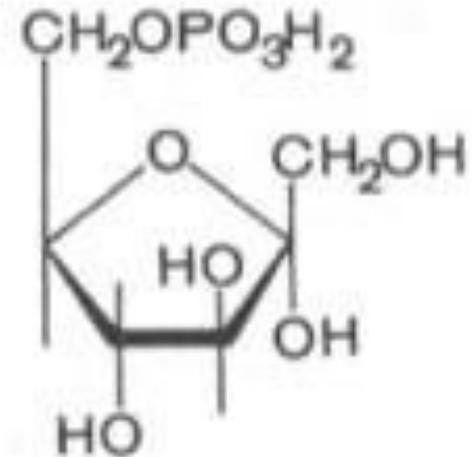
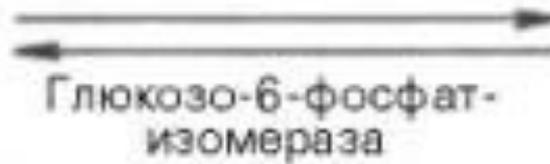
**В мышечной ткани глюкокиназа отсутствует.**



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



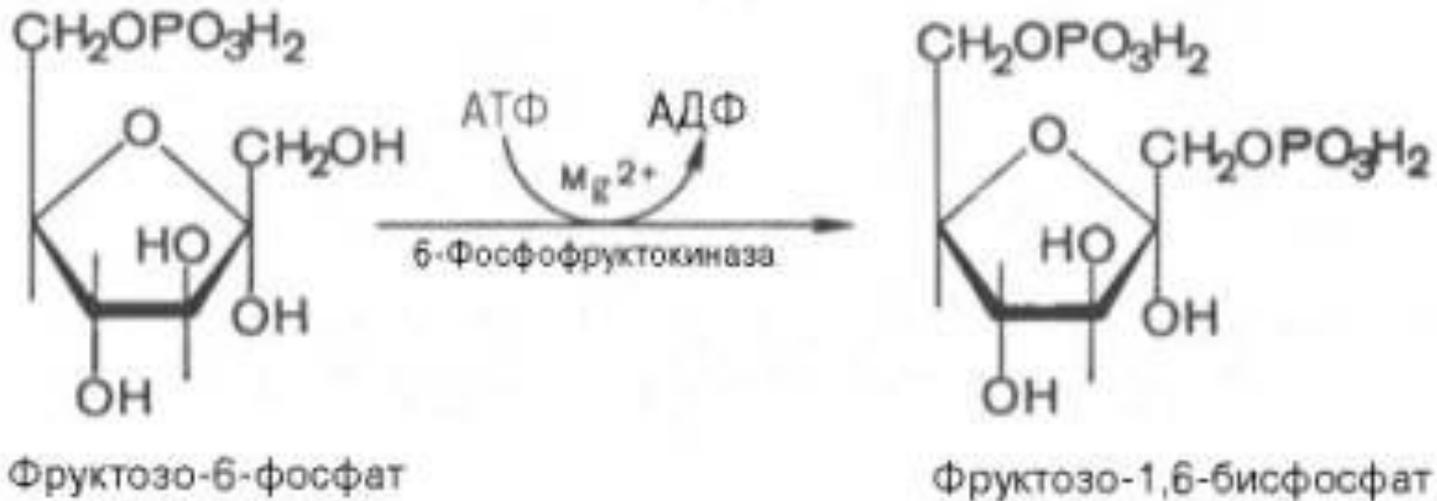
Глюкозо-6-фосфат



Фруктозо-6-фосфат



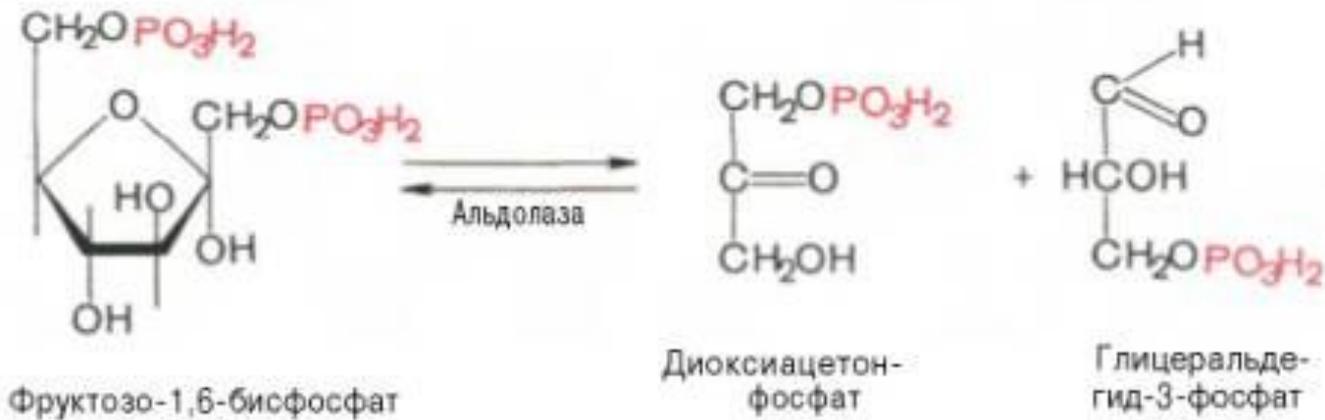
**Третья реакция** катализируется ферментом **фосфофруктокиназой**; образовавшийся **фруктозо-6-фосфат** вновь фосфорилируется за счет второй молекулы **АТФ**:



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



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

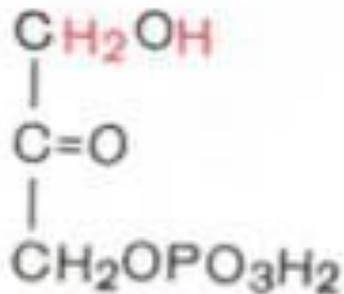


95%

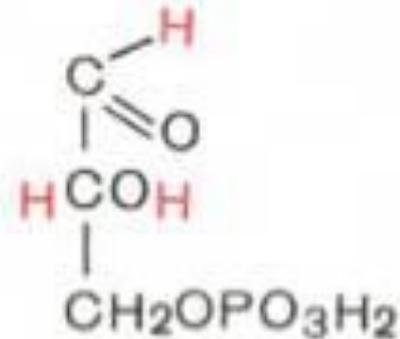
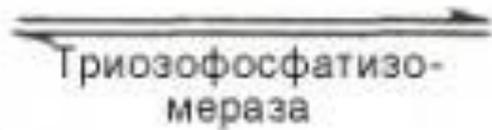
5%



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



Дioксиацетон-  
фосфат



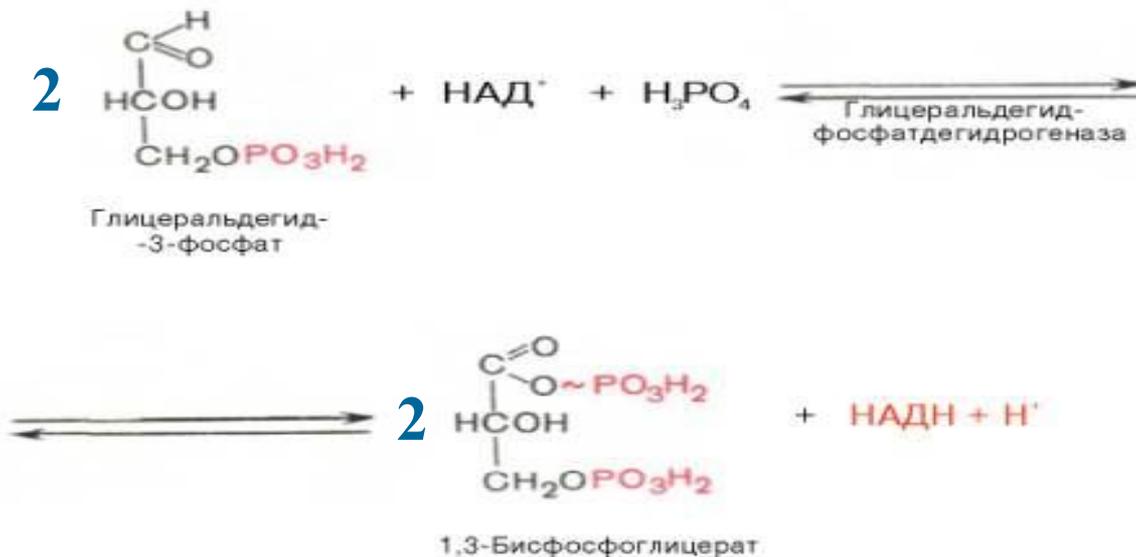
Глицеральдегид-  
3-фосфат



## II. На второй стадии гликолиза происходит запасание энергии.

Из одной молекулы **ГЛЮ** образуется две молекулы глицеральдегид-3-фосфата, который участвует в дальнейших превращениях.

**6 реакция.** Окисление глицеральдегид-3-фосфата до 1,3-дифосфоглицерат.



- Коферментом глицеральдегидфосфатдегидрогеназы является  $\text{НАД}^+$ . Механизм действия этого





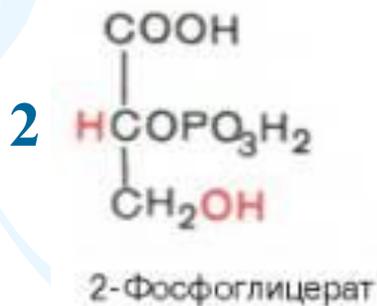
**Восьмая реакция** сопровождается внутримолекулярным переносом оставшейся фосфатной группы, и 3-фосфоглицерат превращается 2-фосфоглицерат. Фермент – **фосфоглицерамутаза**.



- Реакция легкообратима, протекает в присутствии ионов  $\text{Mg}^{2+}$ .



ферментом **енолазой**, при этом 2-фосфоглицерат в результате отщепления молекулы воды переходит в фосфоенолпируват, а фосфатная связь в положении 2 становится высокоэнергической.



- Енолаза активируется двухвалентными катионами  $\text{Mg}^{2+}$  или  $\text{Mn}^{2+}$  и ингибируется фторидом.





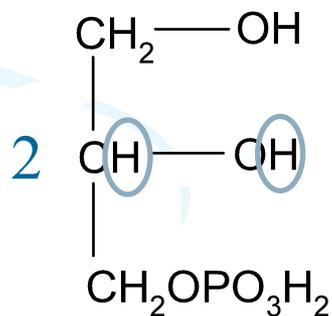
Конечным продуктом **аэробного гликолиза** является пируват, а энергетический баланс складывается из 2 молекул АТФ образовавшихся в результате субстратного фосфорилирования и остается еще 2 молекулы восстановленного  $\text{НАД}\cdot\text{Н} + \text{Н}^+$ , от концентрации которого зависит скорость процесса. Для продолжения процесса необходим сброс  $\text{Н}^+$  на ферменты дыхательной цепи, но сама молекула  $\text{НАД}\cdot\text{Н} + \text{Н}^+$  через мембрану митохондрий проникнуть не может, для этого используются переносчики и перенос осуществляется с помощью 2-х механизмов:

1. Глицерофосфатный челночный механизм;
2. Малат – аспартатный челночный механизм;



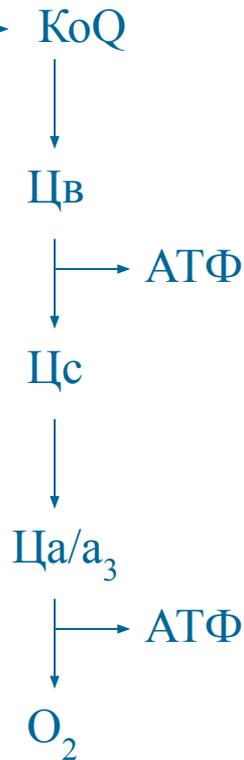
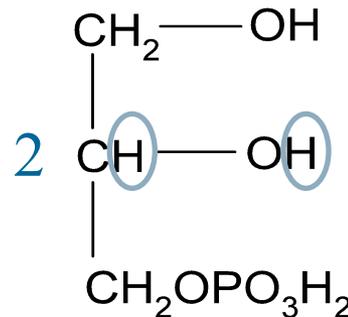
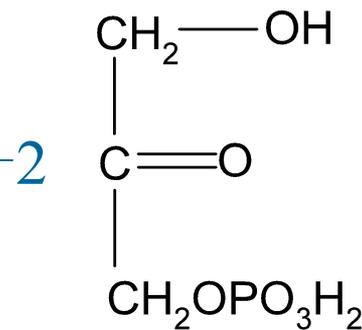
# Глицерофосфатный челночный механизм

## Цитоплазма



Глицерол-3-фосфат

## Митохондрии

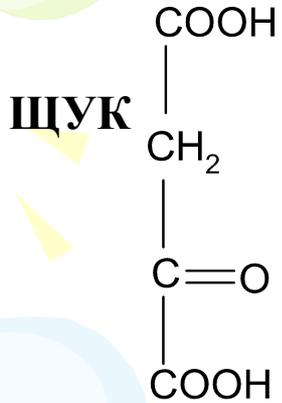




# Малат-аспартатный челночный механизм

**Цитоплазма**

**Митохондрии**



глутамат

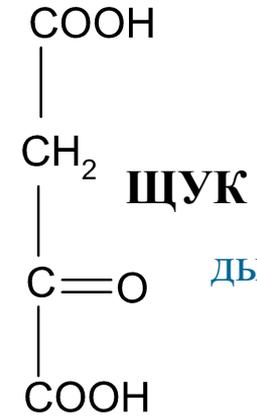
глутамат

$\alpha$ -КГ

$\alpha$ -КГ

аспартат

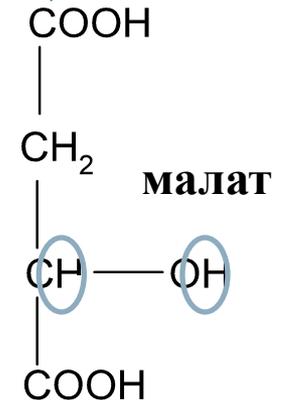
аспартат



дых. цепь

НАД·Н + Н<sup>+</sup>

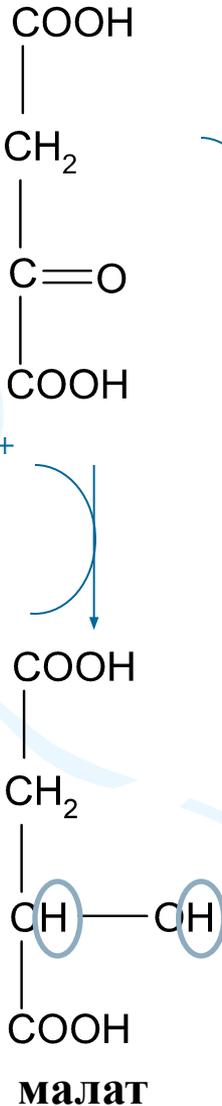
НАД<sup>+</sup>



**2 НАД → 2\*3 АТФ = 6 АТФ**

НАД·Н + Н<sup>+</sup>

НАД<sup>+</sup>



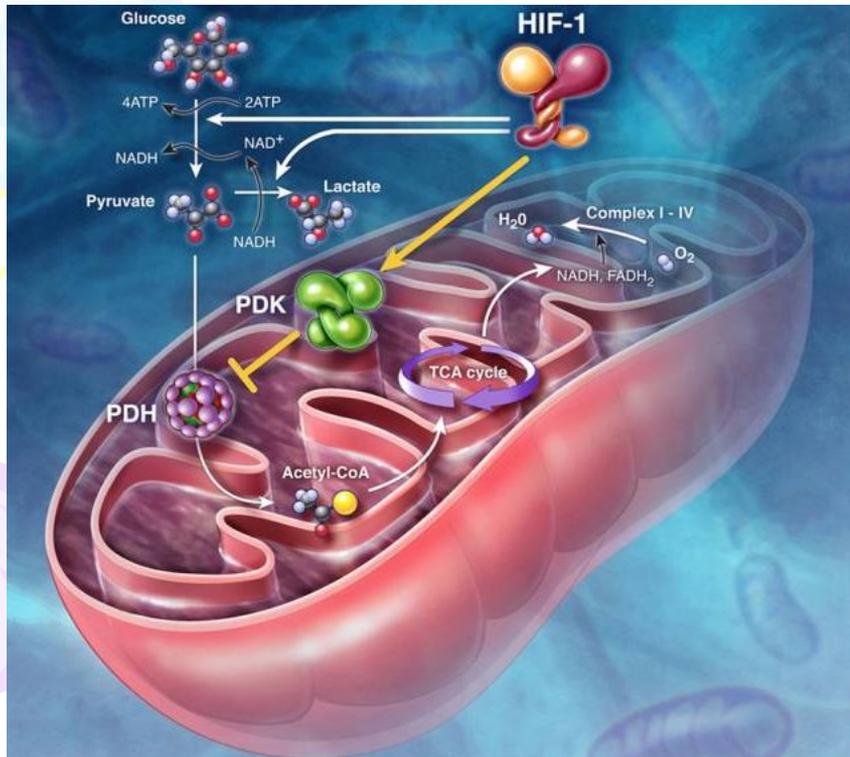


# Баланс аэробного гликолиза

- **1 реакция - 1 АТФ**
- **3 реакция - 1 АТФ**
- **6 реакция +  $3*2=6$  /  $2*2=4$  АТФ**
- **7 реакция +  $1*2=2$  АТФ**
- **10 реакция +  $1*2=2$  АТФ**
- **ИТОГО: 8/6 АТФ**



**специфический путь катаболизма  
глюкозы, в результате которого  
происходит расщепление глюкозы с  
образованием **двух молекул лактата** без  
участия **кислорода**.**



- **Отличие анаэробного гликолиза от аэробного заключается в последней 11 реакции.**



Дальше процесс идет в зависимости от наличия или отсутствия **кислорода** в клетке:

При **анаэробных** условиях, например в напряженно работающих скелетных мышцах, пируват превращается в лактат.

В результате **одиннадцатой реакции** происходит восстановление пирувиноградной кислоты и образуется молочная кислота. Реакция протекает при участии фермента **лактатдегидрогеназы** и кофермента НАДН, образовавшегося в шестой реакции:





**В этих условиях образовавшийся при гликолизе НАДН регенерируется за счет пирувата, который восстанавливается до лактата.**

**Электроны, пришедшие сначала от глицеральдегид-3-фосфата к  $\text{NAD}^+$ , переносятся в форме  $\text{NAD}\cdot\text{H} + \text{H}^+$  на пируват.**

**С накоплением лактата в скелетных мышцах связано возникновение чувства усталости. ЛДГ представлена 5 различными изоферментами. ЛДГ сердечной мышцы характеризуется низкой  $K_m$  для пирувата, а ЛДГ мышечной ткани имеет более высокую величину  $K_m$  для пирувата.**

## **Суммарная реакция**





# Баланс анаэробного гликолиза

- 1 реакция - 1 АТФ
- 3 реакция - 1 АТФ
- 6 реакция - нет запасания энергии
- 7 реакция +  $1*2=2$  АТФ
- 10 реакция +  $1*2=2$  АТФ
- ИТОГО: 2 АТФ



# Пентозофосфатный путь ОКИСЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ



**Локализация:** молочная железа, эмбриональная и жировая ткань, эритроциты, легкие, щитовидная железа, мозг, печень, надпочечники.

Все ферменты пентозофосфатного пути локализованы в **ЦИТОЗОЛЕ** клетки.



# В пентозофосфатном пути превращения глюкозы можно выделить:

## • **Окислительный этап**

1. Поставляет клеткам кофермент NADPH (использующийся как донор водорода в реакциях восстановления и гидроксирования)
2. Обеспечивает клетки рибозо-5- фосфатом (который участвует в синтезе нуклеотидов и нуклеиновых кислот).

## • **Неокислительный этапы**

1. Изомерные превращения – катализируется ферментами **транскетолазами** (кофактором которых является ТДФ- коферм. форма витамина B<sub>1</sub>) и **трансальдолазами**.
2. Эритрозо-4-фосфат является субстратом для биосинтеза фенилаланина и тирозина.



# Метаболические функции пентозофосфатного пути



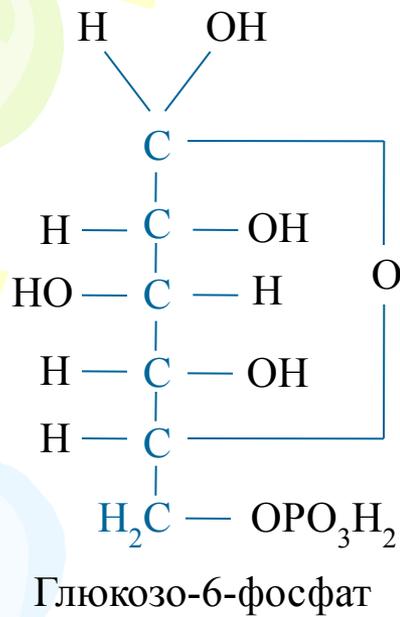


# главный промежуточный продукт пентозофосфатного пути окисления ГЛЮКОЗЫ

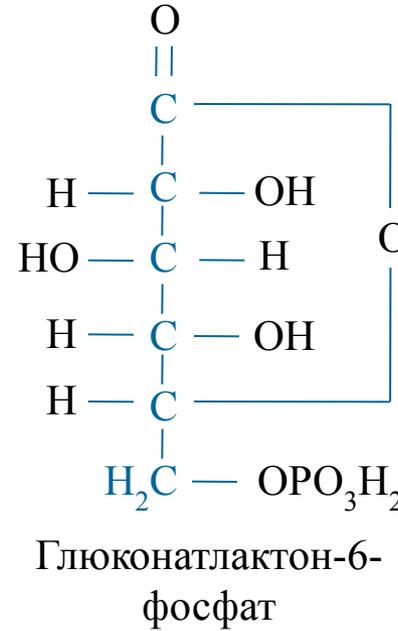
- Судьба глюкозо-6-фосфата — вступит ли он в гликолиз или пентозофосфатный путь — определяется потребностями клетки в данный момент, а также концентрацией  $\text{NADP}^+$  в цитозоле.
- Без наличия акцептора электронов первая реакция пентозофосфатного пути (катализируемая глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой) не будет идти. Когда клетка быстро переводит  $\text{NADPH}$  в  $\text{NADP}^+$  в биосинтетических восстановительных реакциях, уровень  $\text{NADP}^+$  поднимается, аллостерически стимулируя глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и тем самым увеличивая ток глюкозо-6-фосфата через пентозофосфатный путь.
- Когда потребление  $\text{NADPH}$  замедляется, уровень  $\text{NADP}^+$  снижается, и глюкозо-6-фосфат утилизируется гликолитически.



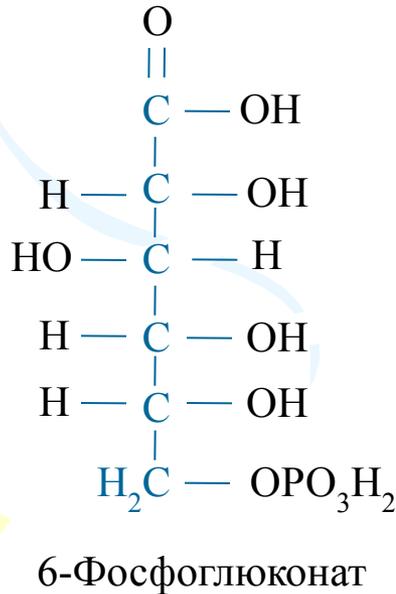
# Реакции окислительного этапа пентозофосфатного пути



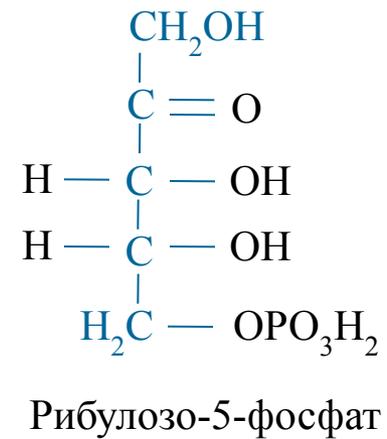
**Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа**



**Глюконатлактон-гидратаза**



**6-Фосфоглюконатдегидрогеназа**





# Патология пентозофосфатного пути окисления глюкозы

Генетический дефект фермента  
**глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы**

является причиной:

1. усиления процессов перекисного окисления  
липидов (ПОЛ)
2. гемолиза эритроцитов

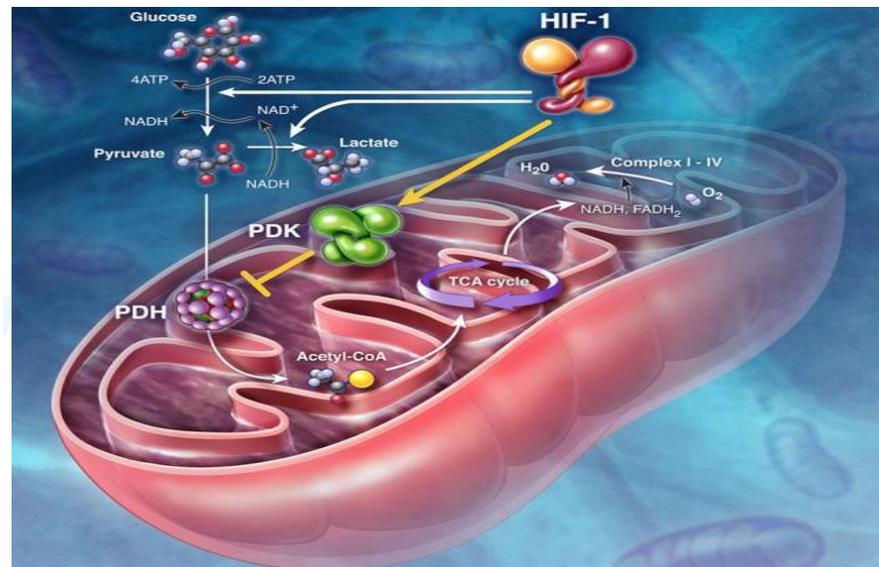


# Лекция № 5

## Специфические пути катаболизма.

### Общий путь катаболизма:

### ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ПИРУВАТА И ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ

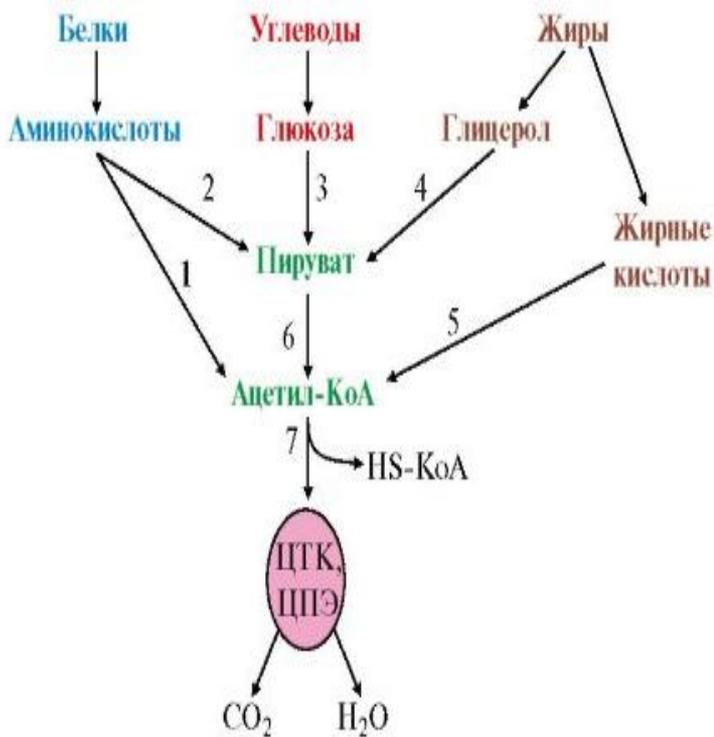




# Специфические и общий пути катаболизма



# Специфические и общий пути катаболизма



1. Начальные этапы катаболизма (специфические пути катаболизма) основных пищевых веществ (белков, жиров и углеводов) происходят при участии ферментов специфических для каждого класса веществ и завершаются образованием двух метаболитов – пирувата (пировиноградной кислоты) (C<sub>3</sub>) и уксусной кислоты (C<sub>2</sub>) в форме ацетил-КоА.

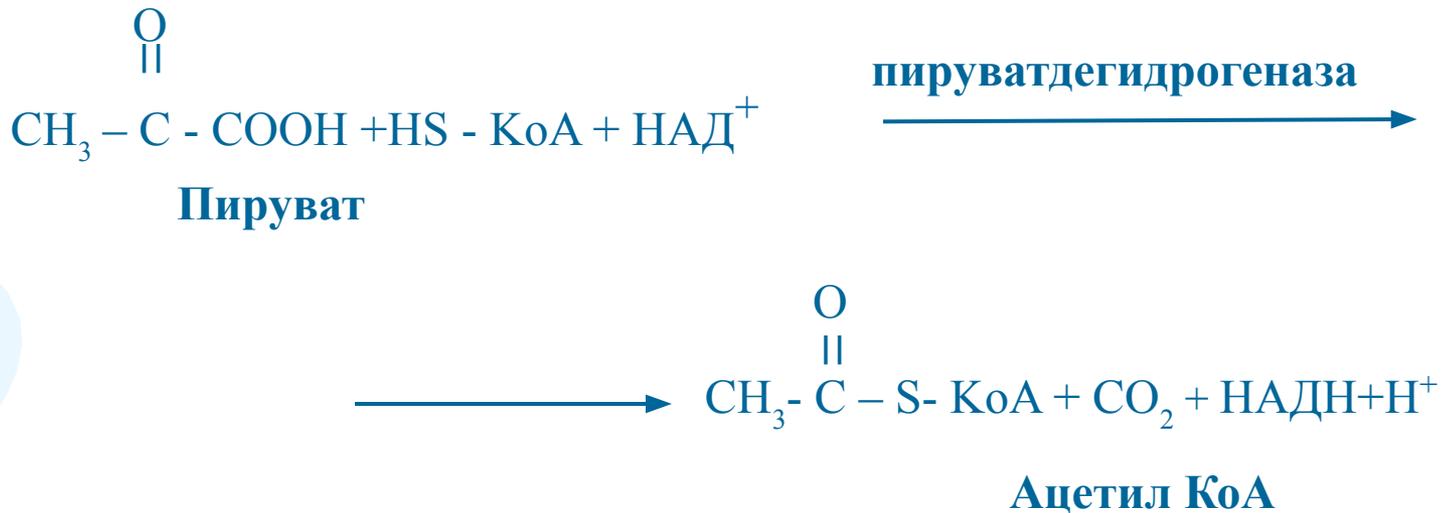
2. После образования пирувата дальнейший путь распада веществ до конечных продуктов CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O происходит через одну и ту же совокупность реакций независимо от того, из каких исходных субстратов образовался пируват [общий путь катаболизма (ОПК)].

Общий путь катаболизма включает:  
- реакцию **окислительного декарбоксилирования пирувата**;  
- **цитратный цикл** (цикл Кребса или цикл трикарбоновых кислот, ЦТК, лимонный цикл).

**1-5** - специфические пути катаболизма; **6** - первый этап общего пути катаболизма; **7** - второй этап общего пути катаболизма (цитратный цикл и ЦПЭ)



# Суммарное уравнение реакции окислительного декарбоксилирования пирувата:



Эту реакцию катализирует сложно организованный пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК). Реакция протекает в **матриксе** митохондрий.

Важным конечным продуктом реакции окислительного декарбоксилирования пирувата является НАДН, так как он поставляет протоны и электроны в ЦПЭ и способствует синтезу 3 моль АТФ путем окислительного фосфорилирования. Основной продукт реакции - **ацетил-КоА** включается далее в ЦТК.



# Состав пируватдегидрогеназного комплекса

## Ферменты:

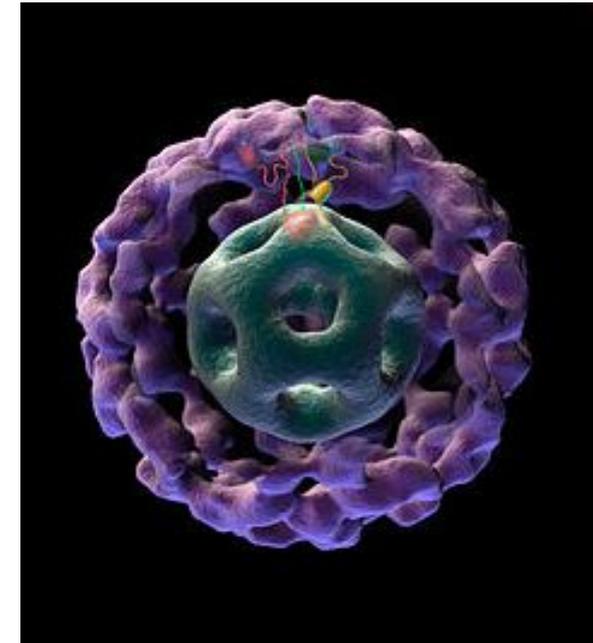
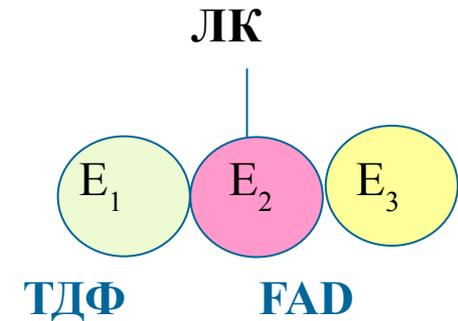
$E_1$  - пируватдекарбоксилаза

$E_2$  - дигидролипоилтрансацилаза

$E_3$  - дигидролипоилдегидрогеназа

## Коферменты:

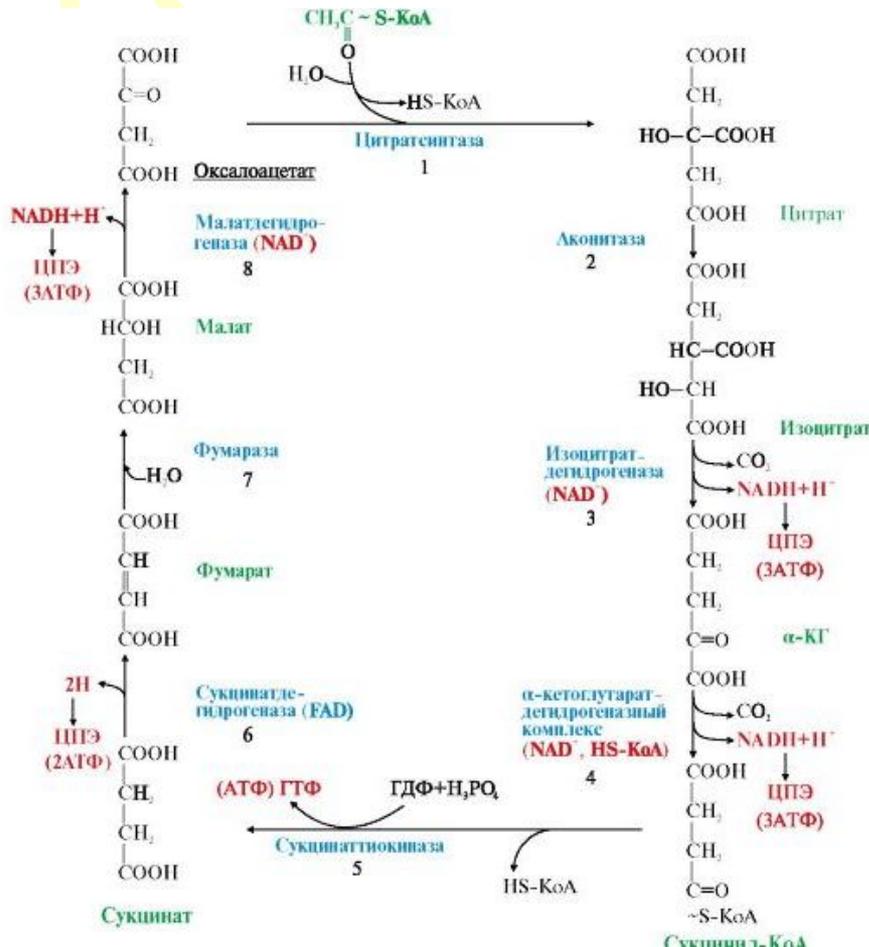
- **ТДФ** – тиаминдифосфат (простетическая группа  $E_1$ ),
- **липоевая кислота** (простетическая группа  $E_2$ ),
- **HS-CoA** – кофермент А (участвует в работе фермента  $E_2$ ),
- **FAD** – флавинадениндинуклеотид (простетическая группа  $E_3$ ),
- **NAD<sup>+</sup>** – никотинамидадениндинуклеотид (участвует в работе фермента  $E_3$ )





# Цикл трикарбоновых кислот

Реакции цитратного цикла происходят в **матриксе** митохондрий.





# Цикл трикарбоновых кислот

- **Цикл Кребса — это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме. Кроме значительной энергетической роли циклу отводится также и существенная пластическая функция, то есть это важный источник молекул-предшественников, из которых в ходе других биохимических превращений синтезируются такие важные для жизнедеятельности клетки соединения как аминокислоты, углеводы, жирные кислоты и др.**
- **Цикл превращения лимонной кислоты в живых клетках был открыт и изучен немецким биохимиком Хансом Кребсом, за эту работу он (совместно с Ф. Липманом) был удостоен Нобелевской премии (1953 год).**



**КРЕБС**  
Ханс Адольф  
1900-1981



# Цитратный цикл

(цикл трикарбоновых кислот)

представляет собой совокупность

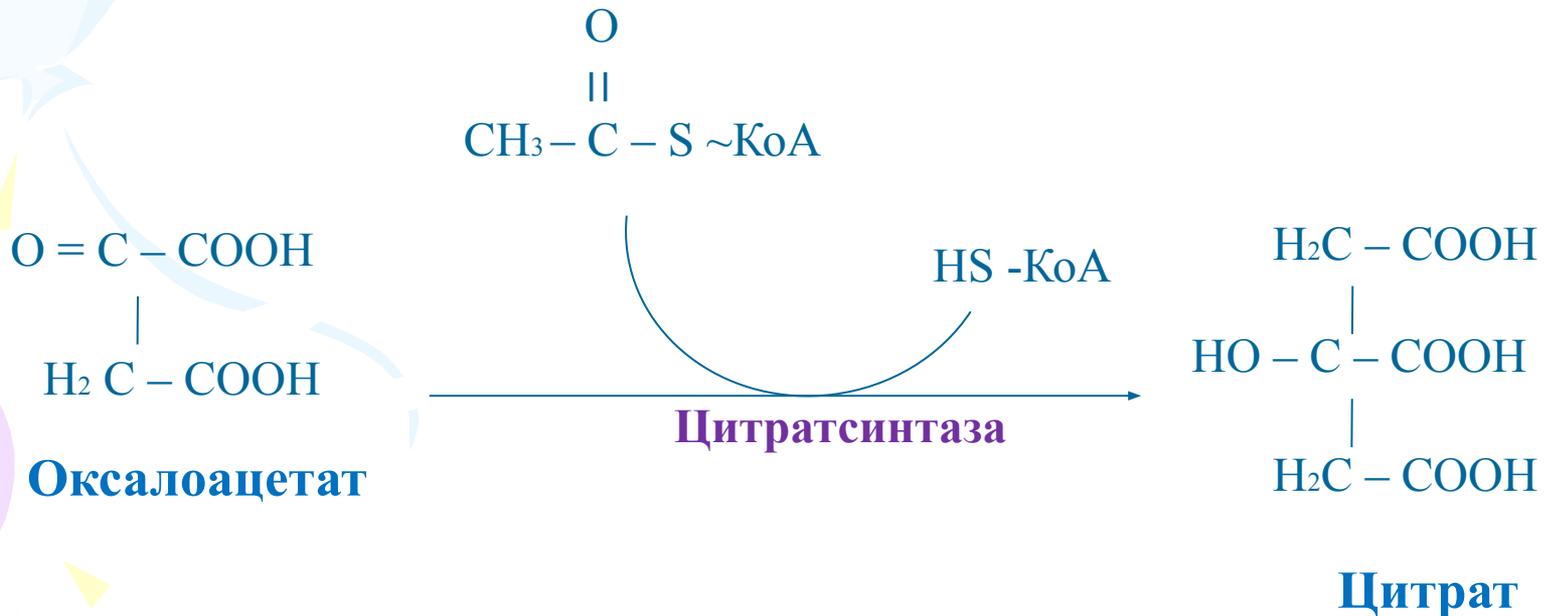
**8 последовательных химических реакций,**

**в ходе которых происходят:**

- распад ацетил-КоА на **2** молекулы  $\text{CO}_2$
- образование доноров водорода для ЦПЭ  $\text{NADH}$  и  $\text{FADH}_2$

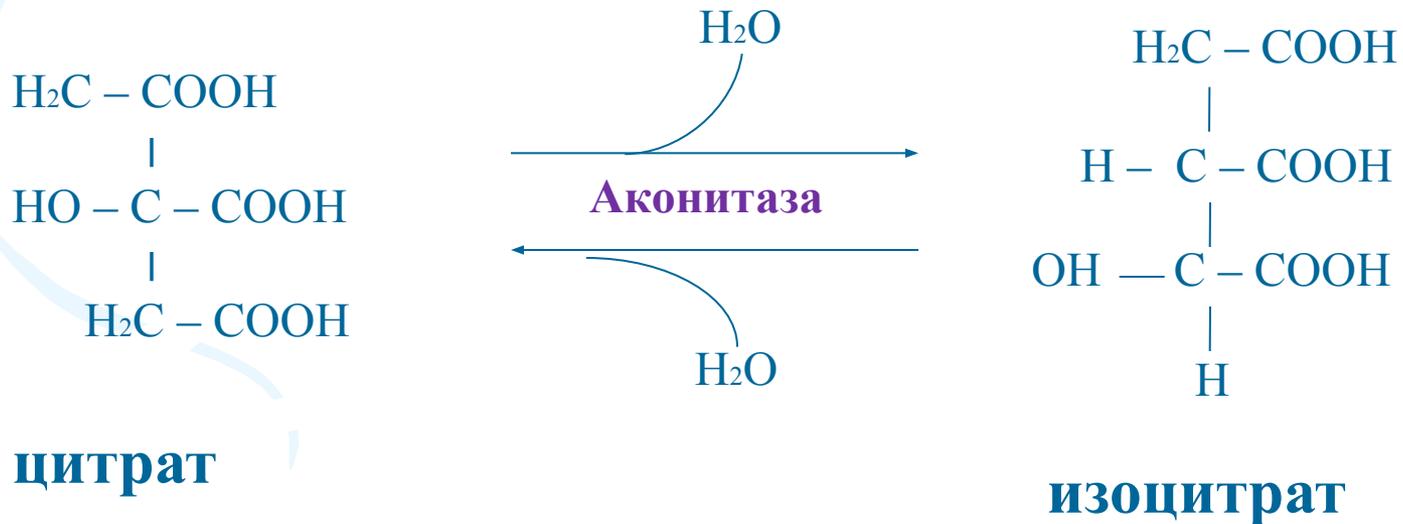


В I-й реакции под действием цитратсинтазы происходят конденсация ацетильного остатка ацетил-КоА с оксалоацетатом (щавелевоуксусная кислота - ЩУК) и образование трикарбоновой кислоты цитрата (лимонная кислота). Реакция **необратимая**.



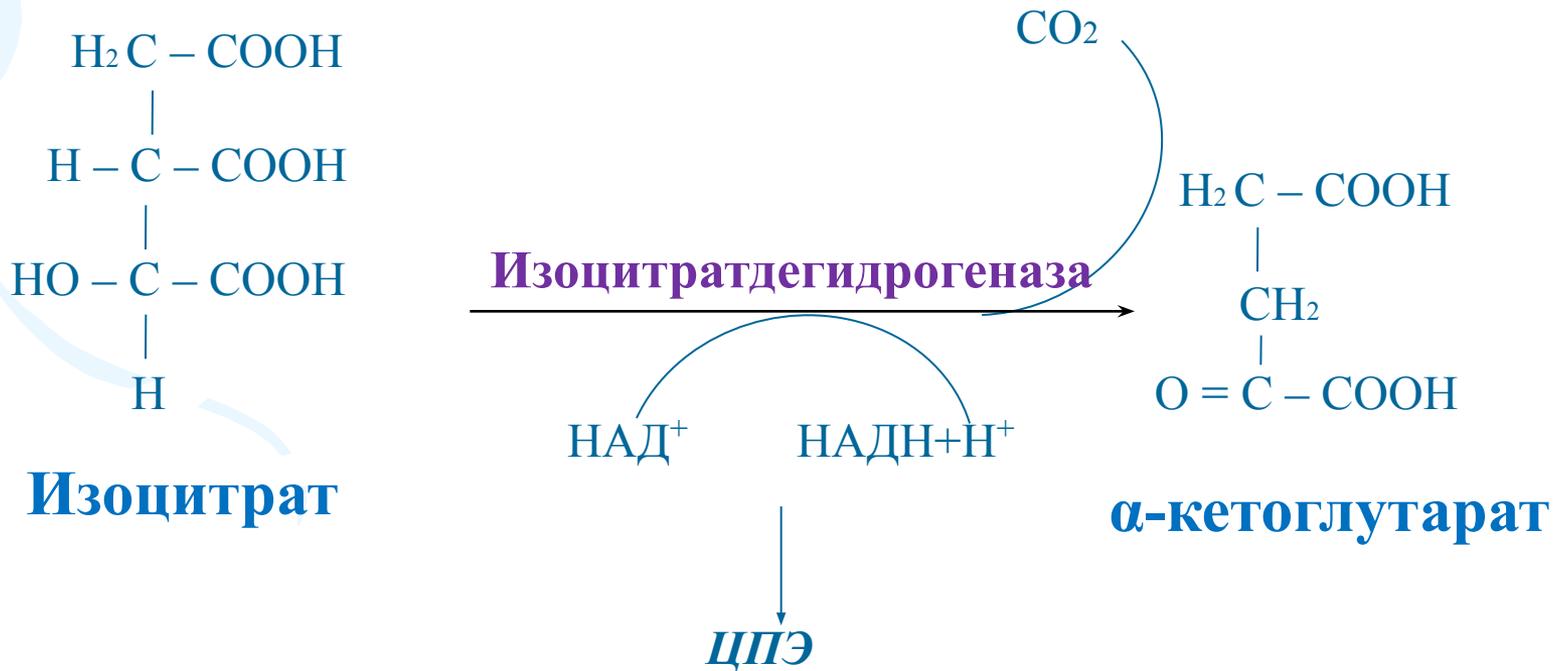


Далее **цитрат** в две стадии (дегидратация и последующая гидратация по двойной связи) превращается в **изоцитрат**. Промежуточным продуктом является ненасыщенная цис – аконитовая кислота, в связи с чем фермент, катализирующий обе стадии, получил название аконитаза.





В III-й реакции под действием НАД<sup>+</sup>-зависимой изоцитратдегидрогеназы происходит окисление и декарбоксилирование изоцитрата с образованием  $\alpha$ -кетоглутарата. В реакции образуются НАДН и молекула CO<sub>2</sub>. Реакция **необратимая**. Реакция окислительного фосфорилирования.



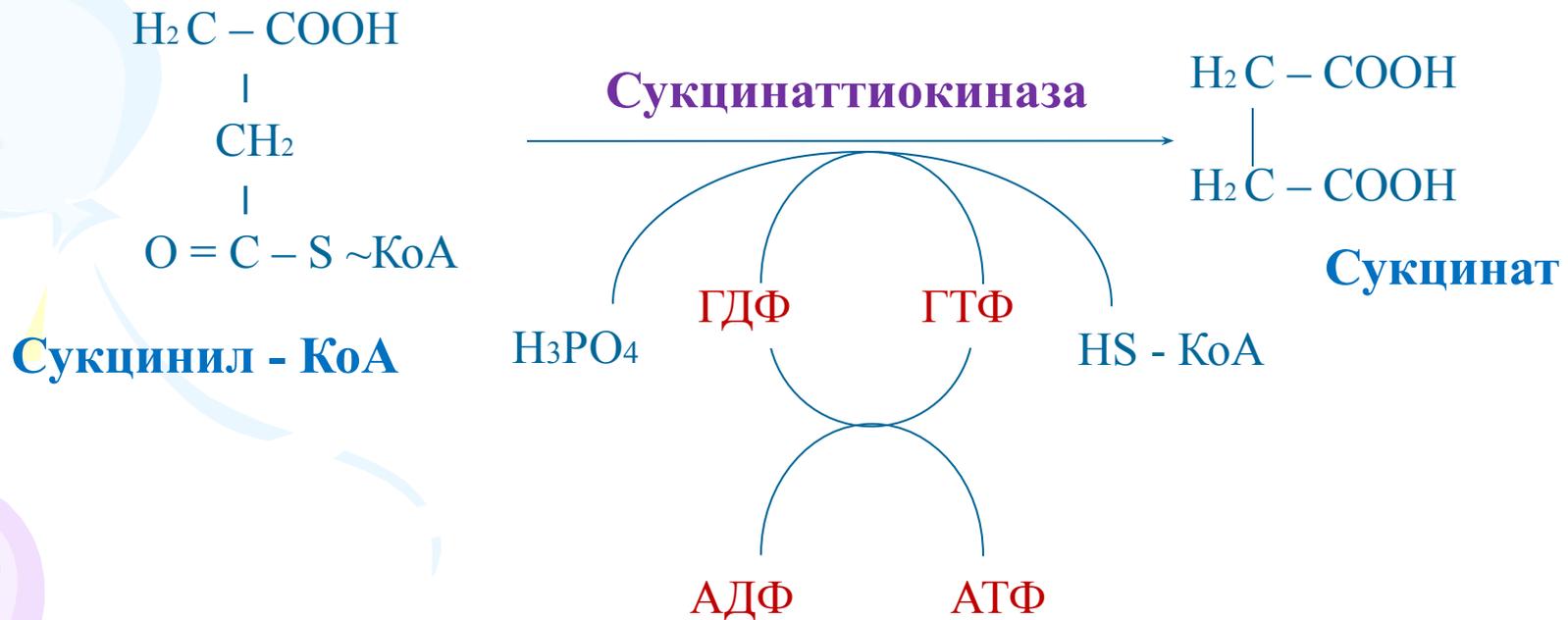


В IV–й реакции происходит окислительное декарбоксилирование  $\alpha$  – кетоглутарата с выделением еще одной молекулы  $\text{CO}_2$  и НАДН. Превращение катализируют ферменты  $\alpha$ –кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, который имеет структурное сходство с ПДК. Продукты реакции: НАДН,  $\text{CO}_2$ , и сукцинил – КоА. Реакция окислительного фосфорилирования.



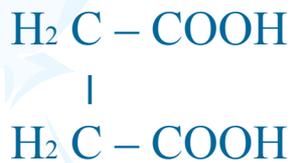


**Вторая половина цикла – V –я реакция превращения сукцинил – КоА в сукцинат (янтарная кислота) , фермент сукцинаттиокиназа. Единственная реакция субстратного фосфорилирования.**





**VI реакция. Сукцинат под действием ФАД – зависимой сукцинатдегидрогеназы превращается в фумарат (фумаровая кислота). Реакция окислительного фосфорилирования.**

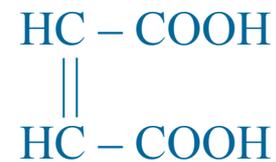


**Сукцинат**

**Сукцинатдегидрогеназа**

ФАД

ФАДН<sub>2</sub>

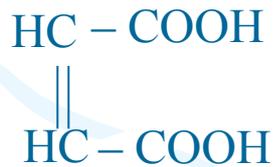


**Фумарат**

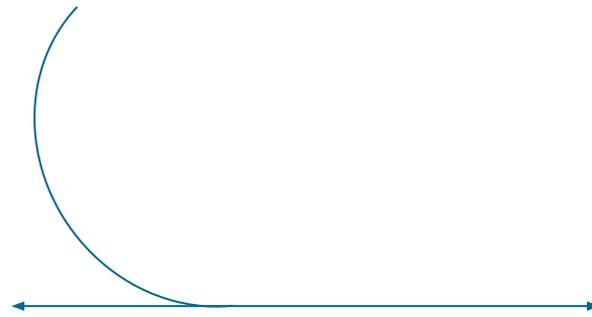
**ЦПЭ**



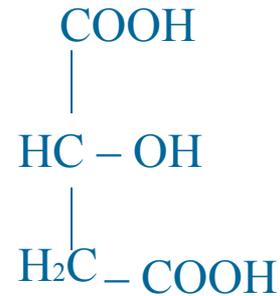
**VII реакция гидратации. К фумарату фермент фумараза (фумаратгидратаза) присоединяет молекулу воды и образуется малат (яблочная кислота).**



**Фумарат**



**Фумараза**

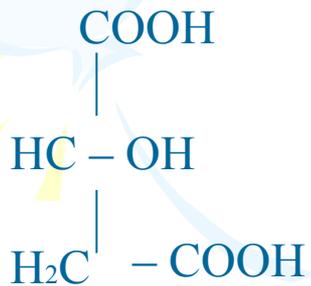


**Малат**



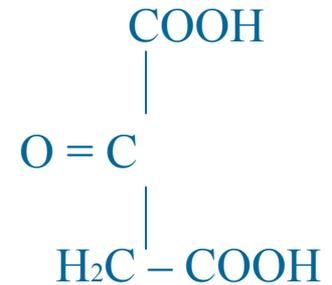
**В заключительной VIII реакции цикла происходит дегидрирование малата  $\text{НАД}^+$  - зависимым ферментом малатдегидрогеназой и образование оксалоацетата.**

**Реакция окислительного фосфорилирования.  
Цикл замыкается.**



**Малат**

**Малатдегидрогеназа**



**Оксалоацетат**



**ЦПЭ**



# Функции цикла ЦТК

- 1. Интегративная функция** — цикл является связующим звеном между реакциями анаболизма и катаболизма.
- 2. Катаболическая функция** — превращение различных веществ в субстраты цикла: Жирные кислоты, пируват, Лей, Фен — Ацетил-КоА. Арг, Гис, Глу —  $\alpha$ -кетоглутарат. Фен, тир — фумарат.
- 3. Анаболическая функция** — использование субстратов цикла на синтез органических веществ: Оксалацетат — глюкоза, Асп, Асн. Сукцинил-КоА — синтез гема.  $\text{CO}_2$  — реакции карбоксилирования.



# Функции цикла ЦТК

- 4. Водорододonorная функция** — цикл Кребса поставляет на дыхательную цепь митохондрий протоны в виде трех  $\text{НАДН} + \text{H}^+$  и одного  $\text{ФАДН}_2$ .
- 5. Энергетическая функция** — 3  $\text{НАДН} + \text{H}^+$  дает 9 моль АТФ, 1  $\text{ФАДН}_2$  дает 2 моль АТФ на дыхательной цепи. Кроме того в цикле путем субстратного фосфорилирования синтезируется 1 ГТФ, а затем из него синтезируется АТФ посредством трансфосфорилирования:  
 $\text{ГТФ} + \text{АДФ} = \text{АТФ} + \text{ГДФ}$ .



Таким образом, в ОПК происходит распад 3 – углеродного соединения пирувата с выделением 3 молекул  $\text{CO}_2$ . ОПК является основным источником  $\text{CO}_2$ . В сутки в организме человека образуется до 500 л  $\text{CO}_2$  и примерно 90% его образуется в реакциях ОПК.

**Суммарное уравнение общего пути катаболизма:**



Пируват





# Баланс АТФ при окислении ГЛЮКОЗЫ до $C_2O$ и $H_2O$

## I. Гликолиз

А) 1. глю → глю-ф-ф – 1 АТФ

3. Фру-6-ф → фру-1,6-фф – 1 АТФ

Б) 6. глицеральдегид-3-ф → 1,3-дифосфоглицерат  
2\*3 АТФ (НАД<sup>+</sup>) / 2\*2 АТФ (ФАД<sup>+</sup>)

7. 1,3-дифосфоглицерат → 3-фосфоглицерат 2\*1 АТФ

10. фосфоенолпируват → пируват 2\*1 АТФ

## II. ОДП

пируват → Ацетил КоА 2\*3 АТФ

## III. ЦТК

3. Изоцитрат → α-кетоглутарат 2\*3 АТФ

4. α-кетоглутарат → Сукцинил - КоА 2\*3 АТФ

5. Сукцинил - КоА → Сукцинат 2\*1 АТФ

6. Сукцинат → Фумарат 2\*2 АТФ

7. Малат → Оксалоацетат 2\*3 АТФ

**Итого: 38 АТФ / 36 АТФ**

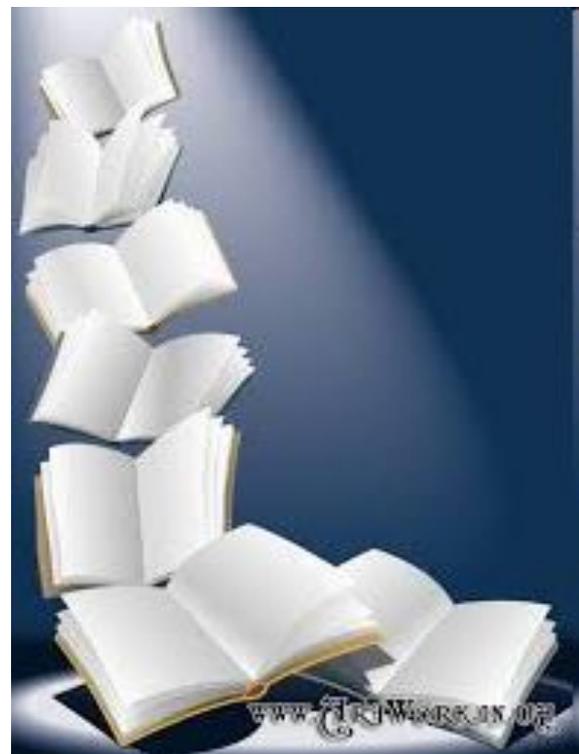


# Мнемоническое правило

- Для более легкого запоминания кислот, участвующих в цикле Кребса, существует мнемоническое правило:

**Целый Ананас И Кусочек Суфле Сегодня  
Фактически Мой Обед,**

**что соответствует ряду — цитрат, цис-аконитат, изоцитрат, альфа-кетоглутарат, сукцинил-СоА, сукцинат, фумарат, малат, оксалоацетат.**



# СИНТЕЗ ГЛЮКОЗЫ - ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ



---

**Глюконеогенез** - это процесс синтеза глюкозы из веществ неуглеводной природы.

**Субстратами глюконеогенеза являются:**

- 1. пируват,**
  - 2. лактат,**
  - 3. глицерол,**
  - 4. аминокислоты.**
-



---

# **Важнейшей функцией глюконеогенеза является:**

- 1. поддержание уровня глюкозы в крови в период длительного голодания**
- 2. интенсивных физических нагрузок.**

**Постоянное поступление глюкозы в качестве источника энергии особенно необходимо для нервной ткани и эритроцитов.**

---



---

# Глюконеогенез протекает

1. **главным образом в печени**
  2. **менее интенсивно - в  
корковом веществе почек,**
  3. **в слизистой оболочке  
кишечника.**
-



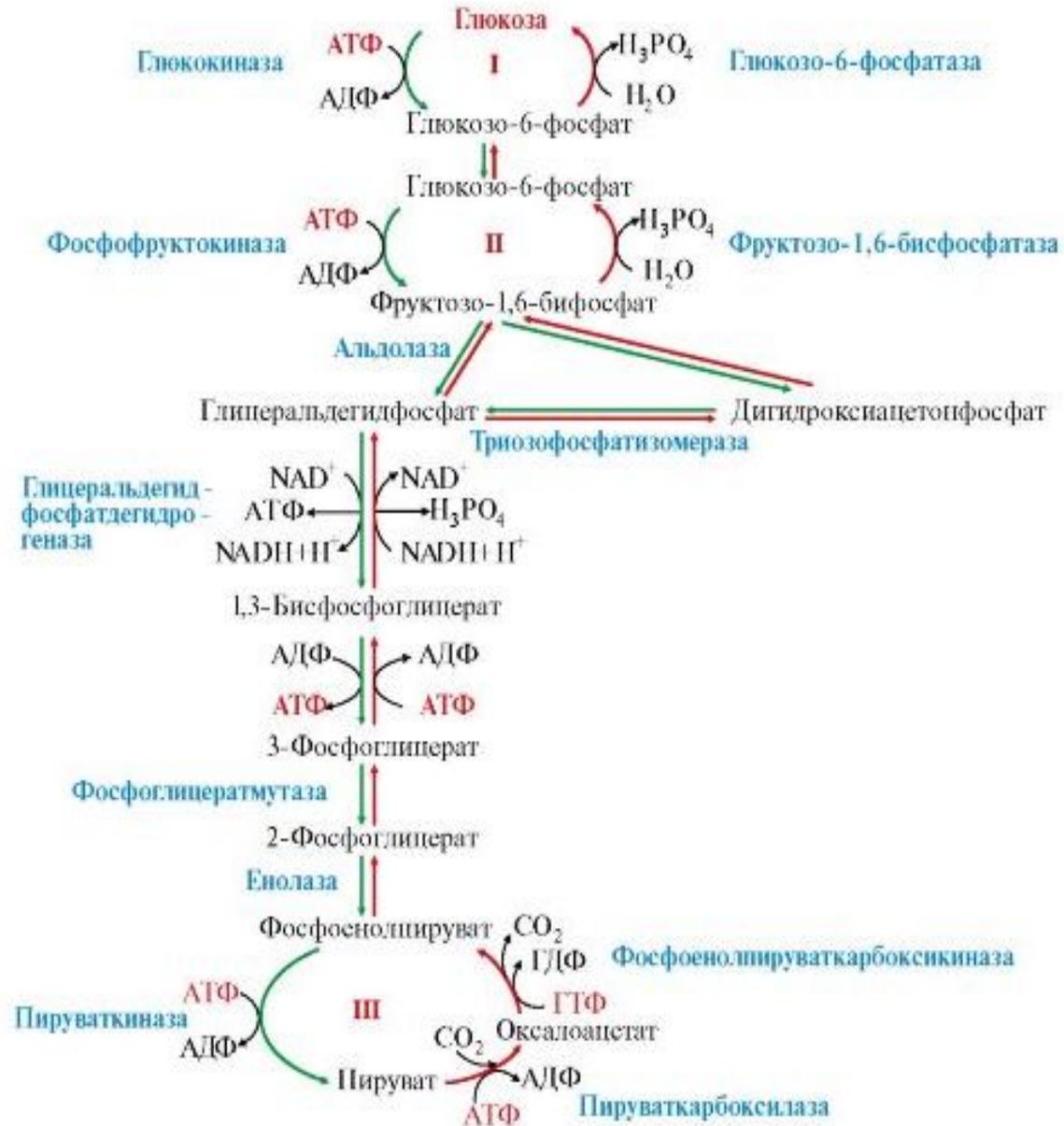
---

## Включение различных субстратов в глюконеогенез зависит от физиологического состояния организма:

1. **лактат** является продуктом анаэробного гликолиза в эритроцитах, работающих мышцах и других тканях с низким содержанием  $O_2$ ;
  2. **глицерол** высвобождается при гидролизе жиров в жировой ткани в постабсорбтивный период или при физической нагрузке;
  3. **аминокислоты** образуются в результате распада белков мышц и соединительной ткани и включаются в глюконеогенез при длительном голодании или продолжительной
-



# Схема гликолиза и глюконеогенеза



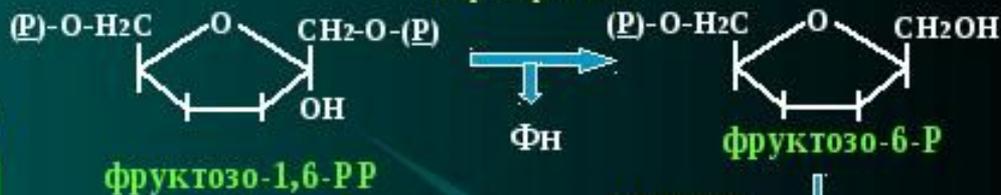
# Глюконеогенез

(печень, почки)

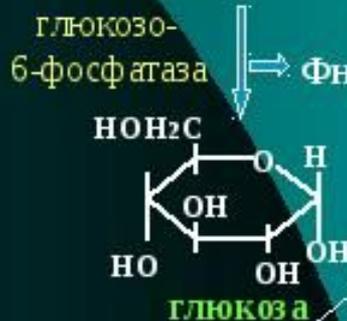
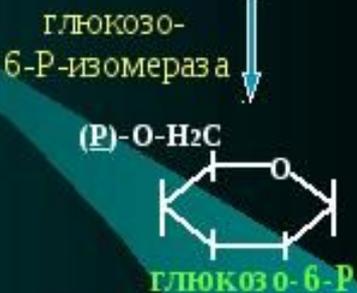
**митохондрия**



фруктозо-  
бифосфатаза



обратные  
реакции  
гликолиза



**цитозоль**



**кровь**

**ГОЛОВНОЙ МОЗГ**



# Глюконеогенез

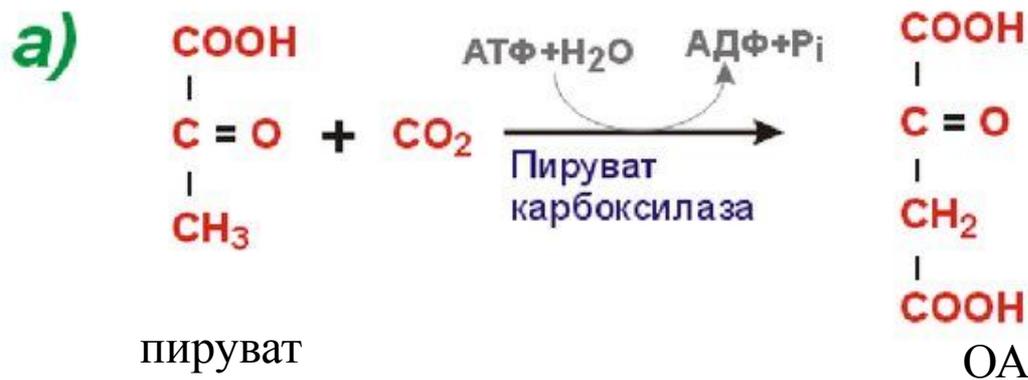


- **Большинство реакций гликолиза и глюконеогенеза являются обратимыми и катализируются одними и теми же ферментами. Четыре реакции глюконеогенеза необратимы. Катализатором превращения пирувата в оксалоацетат является биотинсодержащий митохондриальный фермент –**



# I стадия ПВК → ФЭП

В митохондриях:



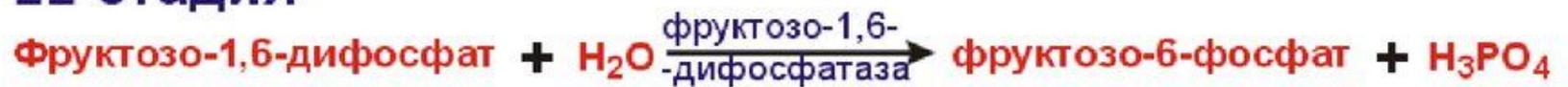


## В цитоплазме





## II стадия



## III стадия





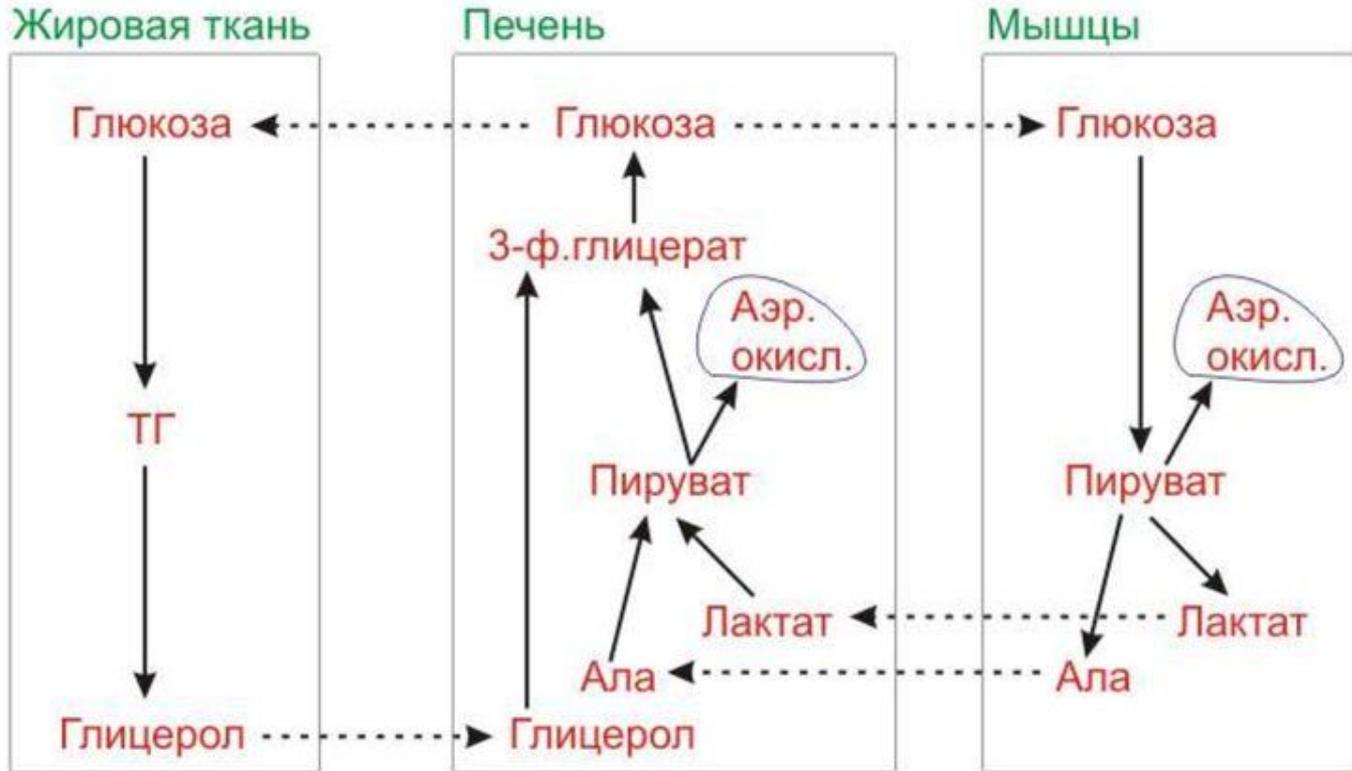
## Суммарное уравнение реакций глюконеогенеза





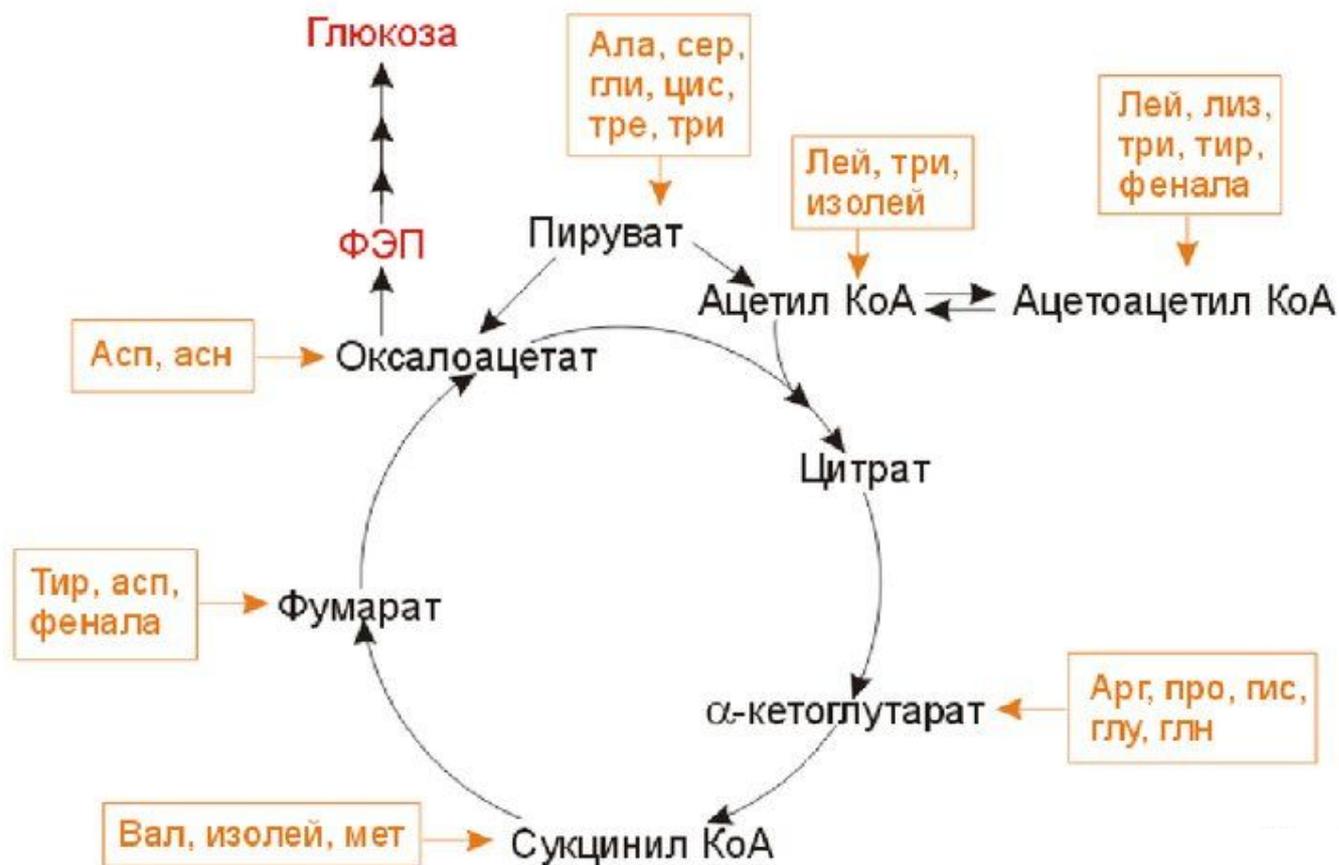
# Координация превращений субстратов и процессов, происходящих в печени, мышцах и жировой ткани

(цикл Кори = взаимосвязь гликолиза в мышцах и глюконеогенеза в печени)





## Введение аминокислот в глюконеогенез и общий путь катаболизма





# цикл Кори

- Использование лактата в качестве субстрата в глюконеогенезе связано с транспортом его в печень и превращением в пируват. В период мышечного сокращения в мышце пируват превращается в лактат, так как направление лактатдегидрогеназной реакции в работающих мышцах и печени обусловлено преобладанием восстановленной формы - NADH над окисленной формой  $NAD^+$  из-за недостатка кислорода. Лактат из мышцы транспортируется в печень, где он



Благодарю за внимание

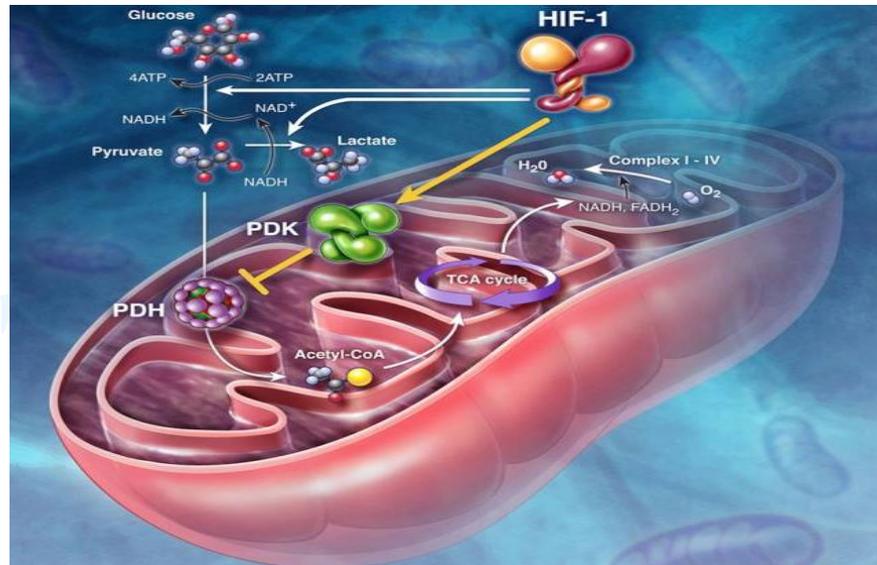


# Лекция № 6

## Глюконеогенез (продолжение).

## Обмен гликогена.

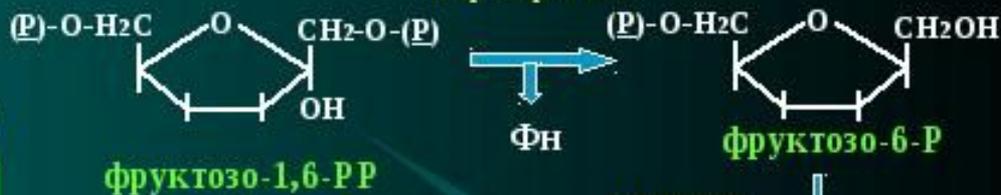
## Особенности обмена углеводов в различных органах и тканях.



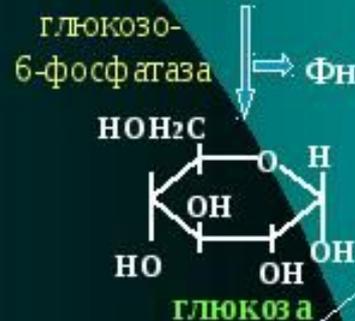
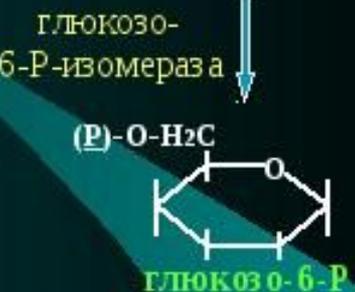
# Глюконеогенез

(печень, почки)

**митохондрия**



обратные  
реакции  
гликолиза

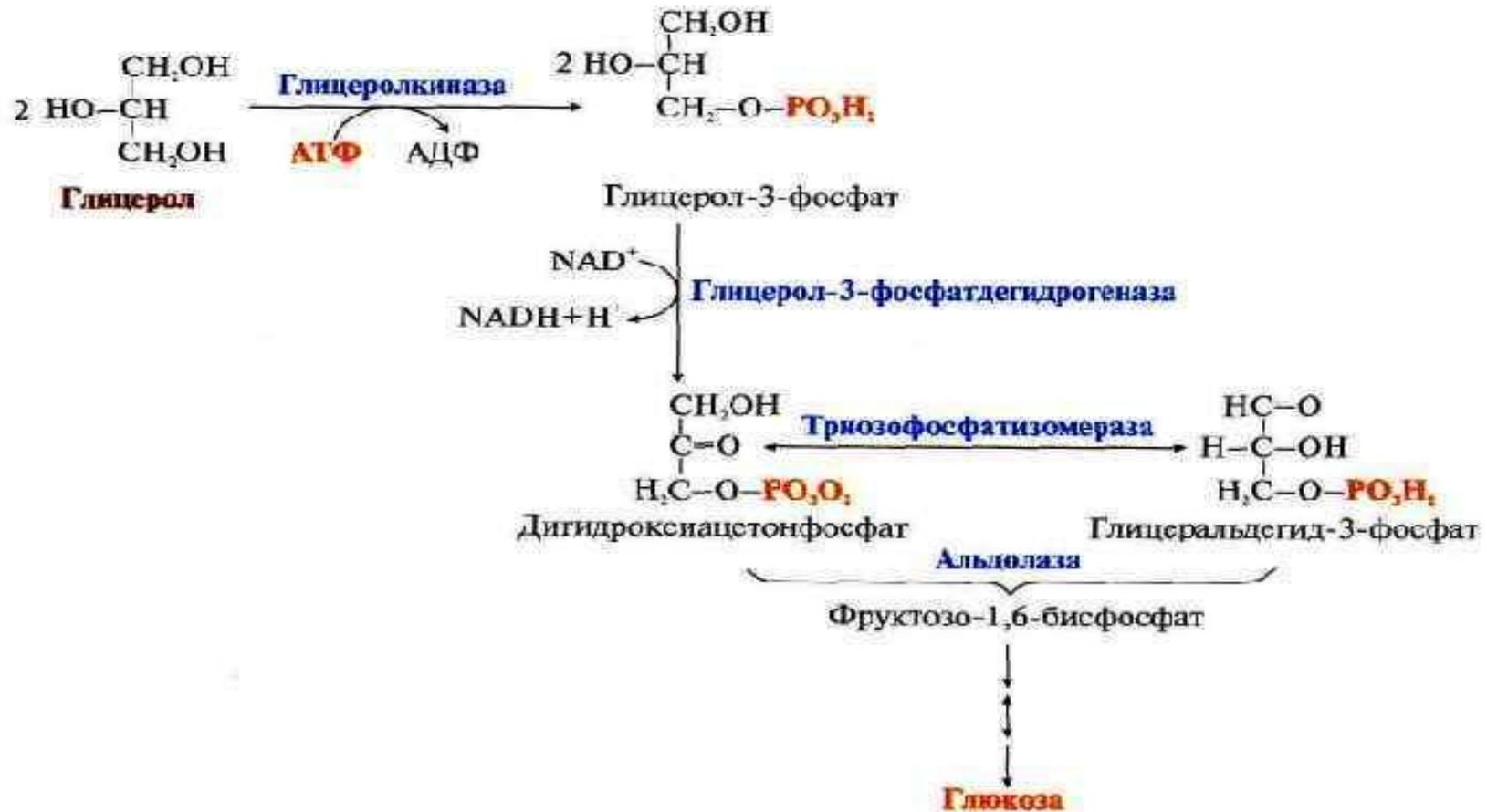


**кровь**

**ГОЛОВНОЙ МОЗГ**



# Включение глицерина в синтез глюкозы





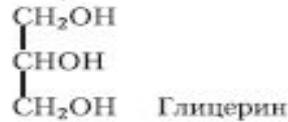
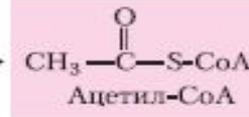
# Включение глицерина в синтез глюкозы



липаза

Жирные  
кислоты

$\beta$ -окисление



глицерин-киназа

ATP

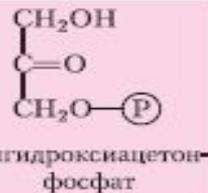
ADP



глицерин-3-фосфат-дегидрогеназа

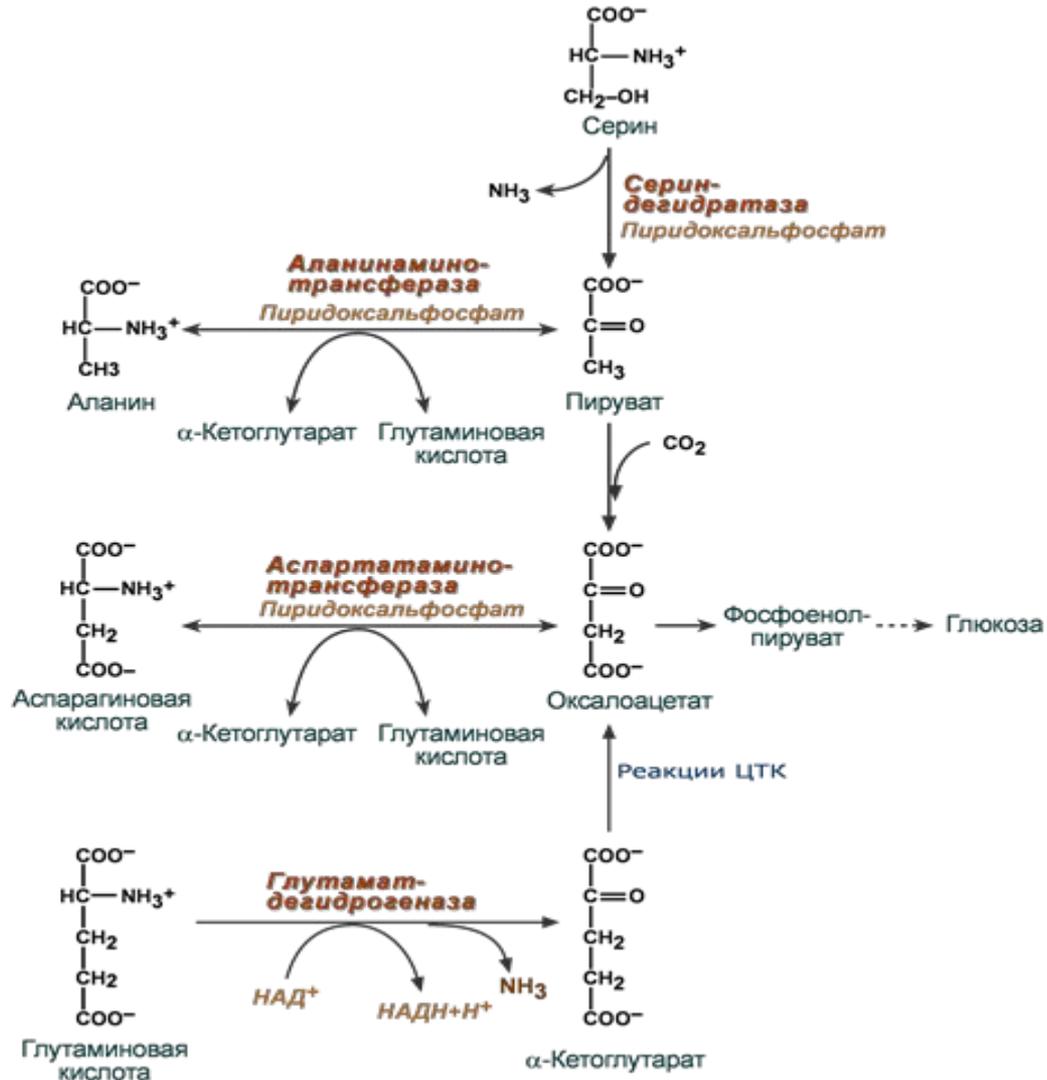
NAD<sup>+</sup>

NADH + H<sup>+</sup>



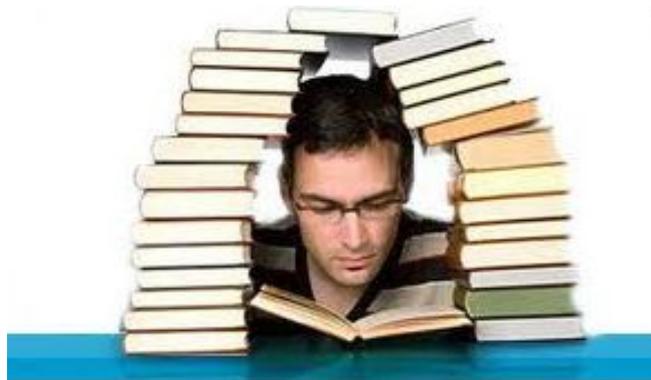


# Включение аминокислот в синтез глюкозы





# СИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА (ГЛИКОГЕНОГЕНЕЗ), МОБИЛИЗАЦИЯ ГЛИКОГЕНА (ГЛИКОГЕНОЛИЗ).

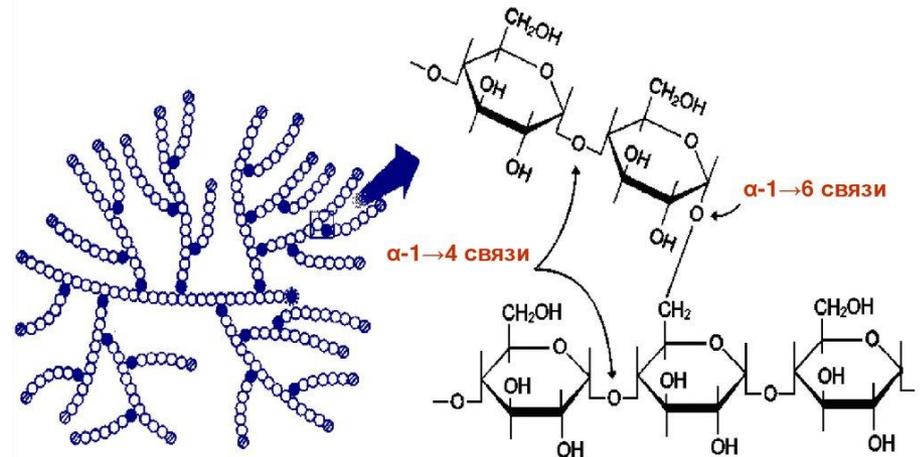




# Гликоген - основной резервный полисахарид в клетках животных

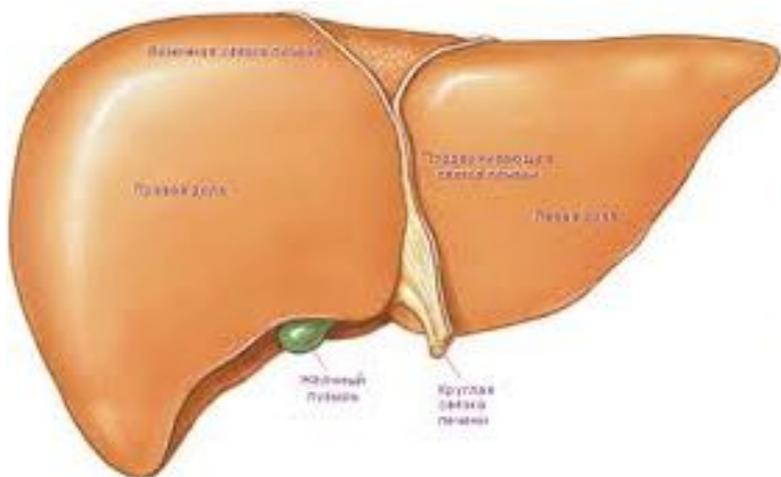
- Гликоген представляет собой разветвленный гомополисахарид, мономером которого является глюкоза. Остатки глюкозы соединены в линейных участках  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями, а в местах разветвления - связями  $\alpha$ -1,6. Молекула гликогена более разветвлена, чем молекула крахмала, точки ветвления встречаются через каждые 8-10 остатков глюкозы. Разветвленная

## Строение гликогена





# Гликоген хранится в цитозоле клеток в форме гранул и депонируется главным образом в печени и скелетных мышцах





**Гранулы гликогена плохо растворимы в воде и не влияют на осмотическое давление в клетке. Это обстоятельство объясняет, почему в клетке депонируется гликоген, а не свободная глюкоза. С гранулами связаны и некоторые ферменты, участвующие в обмене гликогена, что облегчает взаимодействие ферментов с субстратами.**



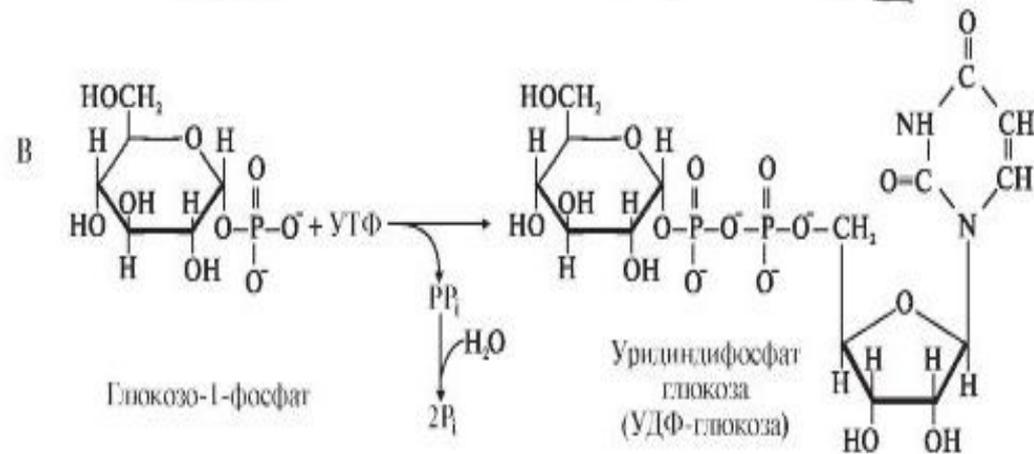
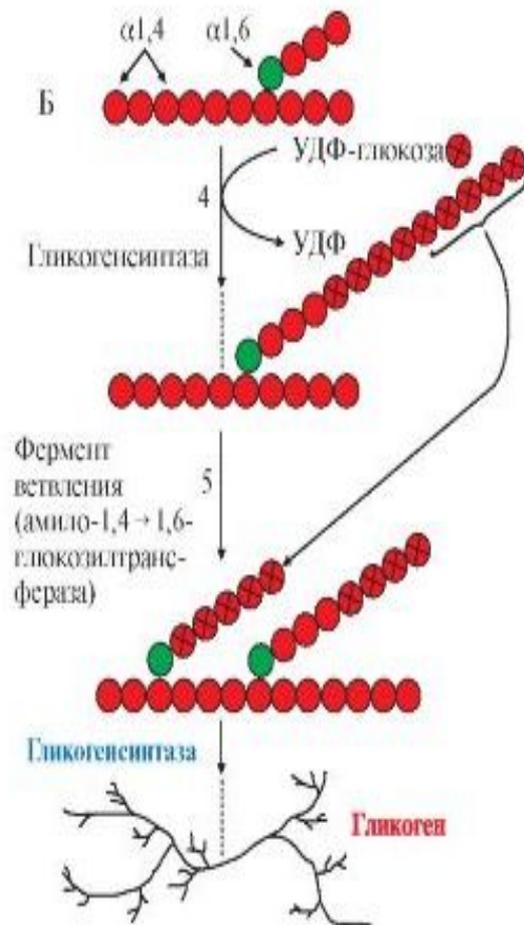
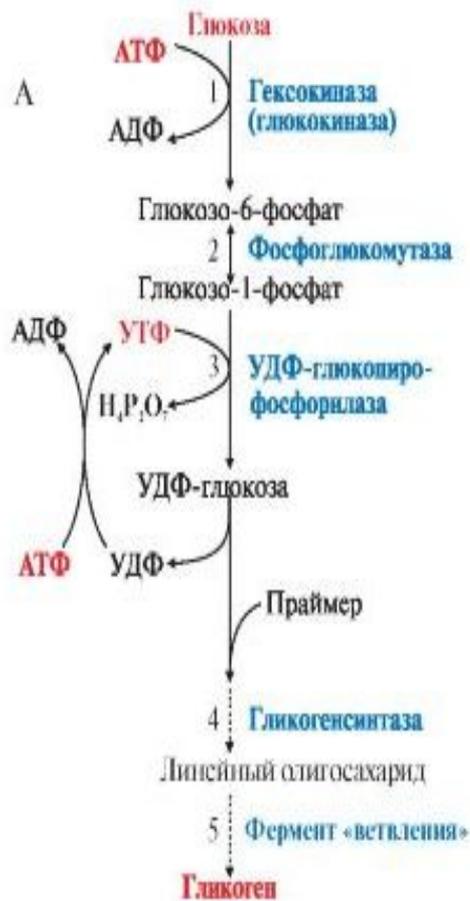
# Синтез гликогена

- Гликоген синтезируется в период пищеварения (абсорбтивный период: 1-2 часа после приема углеводной пищи) в основном в печени и в мышцах. Этот процесс требует затрат энергии, так включение одного мономера в полисахаридную цепь сопряжено с расходом АТФ и УТФ (реакции 1 и 3).
- Образованная УДФ-глюкоза (реакция 3) является субстратом для гликогенсинтазы, которая переносит остаток глюкозы (реакция 4) на праймер (олигосахарид из 4-8 остатков глюкозы) и соединяет его  $\alpha$ -1,4-глюкозной СВЯЗЬЮ.



# Синтез гликогена

- Когда длина синтезируемой цепи увеличивается на 11-12 остатков глюкозы, фермент ветвления - глюкозил- 1,4-1,6-трансфераза (реакция 5) образует боковую цепь путем переноса фрагмента из 5-6 остатков глюкозы на внутренний остаток глюкозы, соединяя его  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью. Затем удлинение цепей и ветвление их повторяется много раз.
- В итоге образуется сильно разветвленная молекула, содержащая до 1 млн глюкозных остатков.



# Синтез гликогена - гликогеногенез

А – синтез гликогена (общая схема); Б – полимеризация и ветвление молекулы гликогена; В – образование УДФ-глюкозы;

●, ● – глюкозные остатки, ● – глюкозные остатки в точках ветвления.

1 – фосфорилирование глюкозы с использованием энергии АТФ и образованием глюкозо-6-фосфата;

2 – изменение положения фосфатной группы и преобразование глюкозо-6-фосфата в глюкозо-1-фосфат;

3 – образование УДФ глюкозы – субстрата для синтеза гликогена с использованием энергии УТФ;

4 – перенос глюкозного остатка на праймер – «затравку» (цепь из 4–8 остатков глюкозы) с участием гликогенсинтазы, которая удлиняет праймер, соединяя остатки глюкозы α1,4-гликозидными связями;

5 – образование разветвлений в молекуле гликогена. Перенос конечного олигосахарида, состоящего из 5–6 остатков, на внутренний остаток глюкозы этой или другой цепи, образуя точку ветвления, где конечной остаток глюкозы соединяется с олигосахаридом α1,6-гликозидной связью



# Мобилизация (распад) гликогена

- Мобилизация (распад) гликогена происходит в интервалах между приемами пищи (постабсорбтивный период) и ускоряется во время физической работы.
- Этот процесс осуществляется путем последовательного отщепления остатков глюкозы, в виде глюкозо-1-фосфата (реакция 1) с помощью гликогенфосфорилазы, расщепляющей  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи. Этот фермент не расщепляет  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи в



# Мобилизация (распад) гликогена

- Мобилизация гликогена в печени отличается от таковой в мышцах одной реакцией (реакция 5), обусловленной наличием в печени фермента глюкозо-6-фосфатазы.
- Присутствие в печени глюкозо-6-фосфатазы обеспечивает главную функцию гликогена печени - высвобождение глюкозы в кровь в интервалах между едой для использования ее другими органами. Таким образом, мобилизация гликогена печени обеспечивает поддержание глюкозы в крови на постоянном уровне 3,3-5,5 ммоль в постабсорбтивном периоде. Это обстоятельство является обязательным условием для работы других органов и особенно мозга. Через 10-18 часов после приема пищи запасы гликогена в печени значительно истощаются, а голодание в течение 24 часов приводит к полному его исчерпанию.

# Мобилизация (распад) гликогена - гликогенолиз

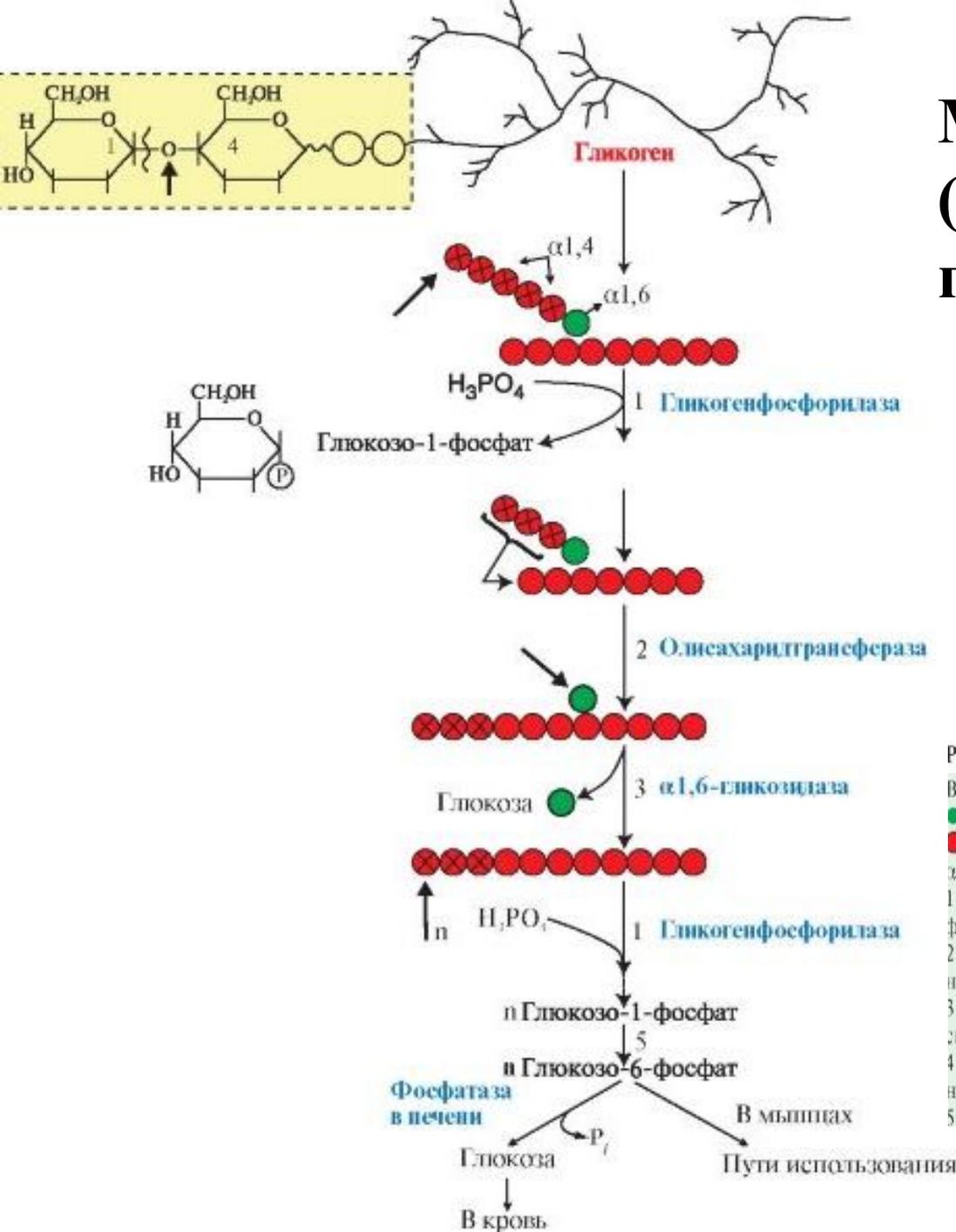


Рис. 6.5. Мобилизация гликогена:

В рамке концевой фрагмент гликогена с точкой действия гликогенфосфорилазы:  
 ● — глюкозный остаток, связанный  $\alpha$ 1,6-гликозидной связью;  
 ●, ● — глюкозные остатки в линейных участках и боковых ветвях, связанные  $\alpha$ 1,4-гликозидной связью;  
 1 — реакция фосфорилаза — отщепление глюкозного остатка в форме глюкозо-1-фосфата. В реакции используется неорганический фосфат;  
 2 — перенос трех мономеров, оставшихся неотщепленными до точки ветвления, на переднюю концевую цепь и удлинение этой цепи;  
 3 — отщепление глюкозного остатка в точке ветвления (гидролиз  $\alpha$ 1,6-гликозидной связи) и образование свободной глюкозы;  
 4 — повторяющееся действие гликогенфосфорилазы и других ферментов с образованием основного продукта — глюкозо-1-фосфата;  
 5 — образование глюкозо-6-фосфата и использование его в печени и мышцах



# Гормоны, обеспечивающие переключение метаболических путей:

• Переключен  
ие  
процессов  
синтеза и  
мобилизации  
и гликогена  
в печени и

- в печени - **инсулин, глюкагон и адреналин,**
- в мышцах - **инсулин и адреналин.**



# Регуляция метаболизма гликогена в печени

**Под влиянием инсулина происходит:**

- **ускорение транспорта глюкозы в клетки инсулинзависимых мышечной и жировой тканей**
- **изменение активности ферментов путем фосфорилирования и дефосфорилирования**
- **активация фосфодиэстеразы и снижается концентрацию цАМФ в клетке**



# Регуляция метаболизма гликогена в печени

## **Под влиянием инсулина происходит:**

- **активация фосфопротейнфосфатазой гранул гликогена, которая дефосфорилирует гликогенсинтазу и переводит ее в активное состояние. Дефосфорилирование гликогенфосфорилазы под влиянием фосфопротейнфосфатазы, напротив, приводит к ее инактивации;**
- **в печени инсулин индуцирует синтез глюкокиназы, ускоряя тем самым фосфорилирование глюкозы.**
- **Все эти свойства инсулина приводят к повышению скорости синтеза гликогена.**



- **Первичным сигналом для синтеза инсулина и глюкагона является изменение концентрации глюкозы в крови.**
- **Инсулин и глюкагон постоянно присутствуют в крови, но при переходе из абсорбтивного периода в постабсорбтивный изменяется их относительная концентрация.**
- **Отношение концентраций инсулина и глюкагона в крови называют инсулин-глюкагоновым**



# Регуляция метаболизма гликогена в печени

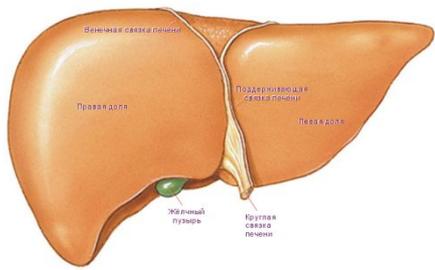
- В период пищеварения концентрация глюкозы в крови повышается до 10-12 ммоль/л, и это является сигналом для синтеза и секреции инсулина.
- Концентрация инсулина увеличивается, и его влияние является преобладающим.
- **Инсулин-глюкагоновый индекс** в этом случае повышается.



# Особенности обмена глюкозы в различных тканях и органах

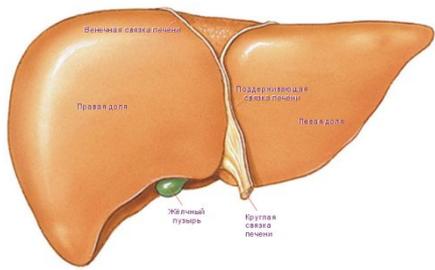
# ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ (ГЕПАТОЦИТЫ)





# Обмен углеводов в печени

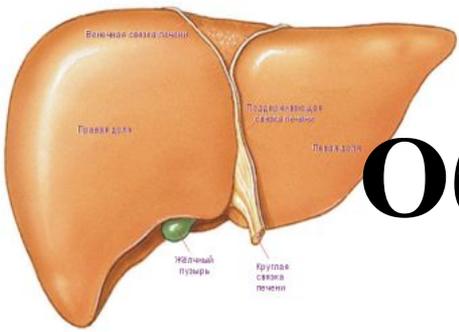
- Одной из важнейших функций печени в процессах обмена веществ является ее участие в поддержании постоянного уровня глюкозы в крови (глюкостатическая функция): глюкоза, поступающая в избытке, превращается в резервную форму, которая используется в период, когда пища поступает в ограниченном количестве.
- Энергетические потребности самой печени, как и других тканей организма, удовлетворяется за счет внутриклеточного катаболизма поступающей глюкозы.



# Обмен углеводов в печени

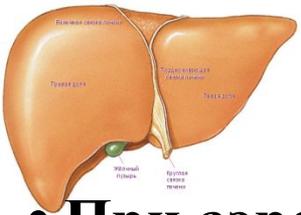
- В печени катаболизм глюкозы представлен 2 процессами: 1) **гликолитический путь** превращения 1 моль глюкозы в 2 моль лактата с образованием 2 моль АТФ и 2) **пентозофосфатный путь** превращения 1 моль глюкозы в 6 моль  $\text{CO}_2$  с образованием 12 моль НАДФН. Оба процесса протекают в анаэробных условиях, обе ферментативные системы содержатся в растворимой части цитоплазмы, оба пути требуют предварительного фосфорилирования глюкозы





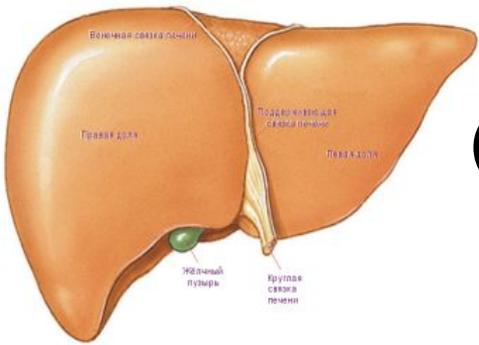
# Обмен углеводов в печени

- **Гликолиз** обеспечивает энергией клеточные реакции фосфорилирования, синтез белка; пентозофосфатный путь служит источником энергии восстановления для синтеза жирных кислот, стероидов.



# Обмен углеводов в печени

- При аэробных условиях происходит сочетание гликолиза, протекающего в цитоплазме и цикла лимонной кислоты с окислительным фосфорилированием в митохондриях достигается максимальный выход энергии в 38 АТФ на 1 моль глюкозы.
- Фосфотриозы, образующиеся в процессе гликолиза, могут быть использованы для синтеза глицерофосфата, необходимого для синтеза жиров.
- Пируват, который образуется при гликолизе, может быть использован для синтеза аланина, аспартата и других соединений, через стадию образования оксалоацетата.
- В печени реакции гликолиза могут протекать в обратном направлении и тогда происходит синтез глюкозы путем глюконеогенеза.
- В пентозофосфатном пути образуются пентозы, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот. В отличие от гликолиза фосфоглюконатный путь необратим и здесь окисляется  $1/3$



# Обмен углеводов в печени

- В печени протекают гликогенез и гликогенолиз. Эти процессы взаимосвязаны и регулируются как внутри – так и внеклеточными соотношениями между поступлением и потреблением глюкозы.

# Обмен углеводов в мышцах

- **Цель мышечной клетки – наиболее эффективно использовать поступающую глюкозу для образования АТФ, необходимого для осуществления механической работы – сокращения. В состоянии покоя значительные количества глюкозы резервируются в форме гликогена.**



# Обмен углеводов в мышцах

- Цитоплазма мышечных клеток содержит в высоких концентрациях ферменты гликолиза, а избыток митохондрий обеспечивает эффективный распад продуктов гликолиза через путь лимонной кислоты и цепь переноса электронов. Лишь в условиях крайнего утомления эти аэробные процессы не справляются с накоплением лактата.



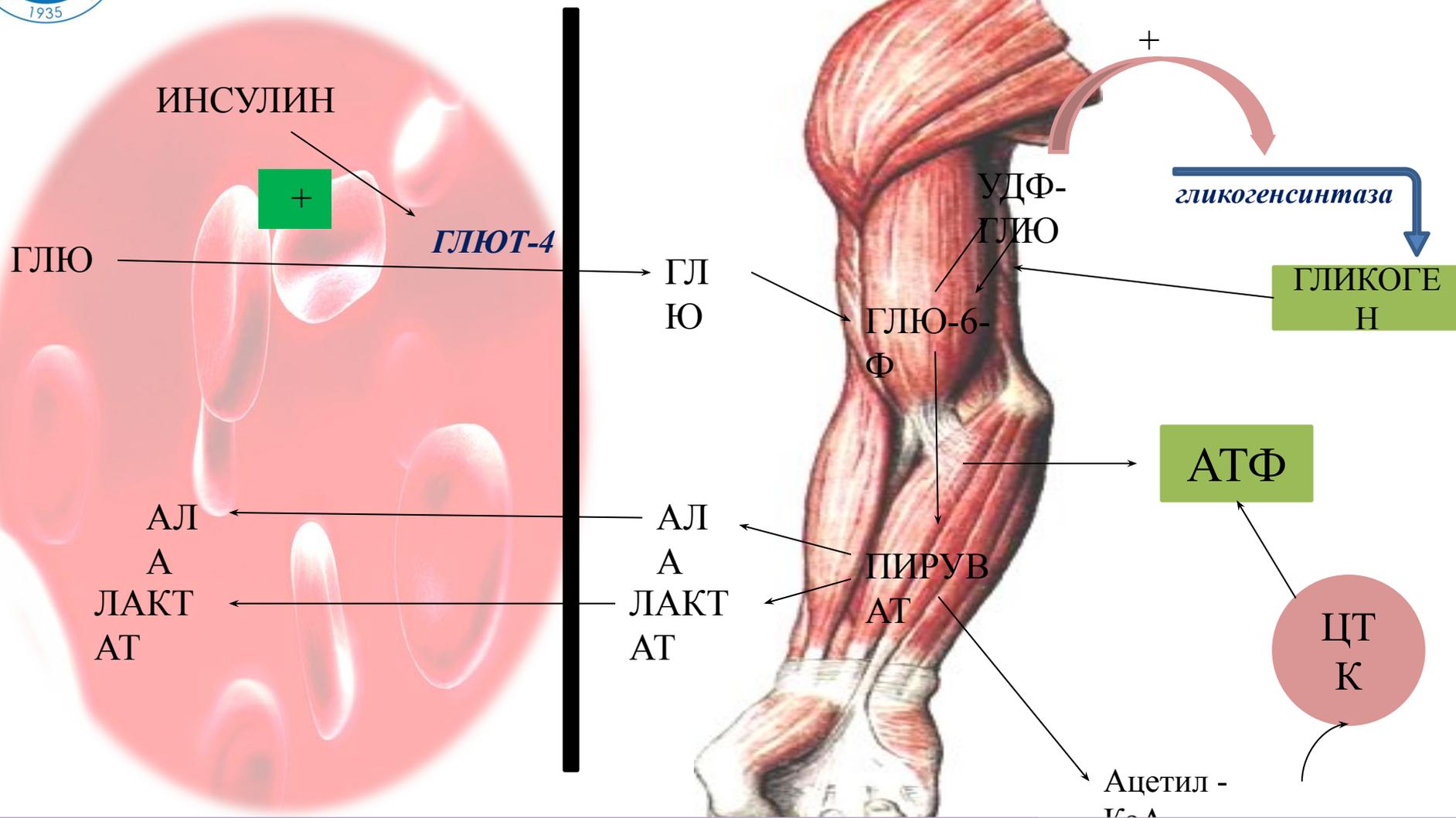
# Обмен углеводов в мышцах



- В мышцах идет **гликогенез**, мышца осуществляет лишь немногие синтетические функции.
- Ключевые ферменты глюконеогенеза в мышцах отсутствуют, и **глюконеогенез** не идет.
- Для восстановительных синтезов в мышце НАДФН не требуется, и **пентозофосфатный путь** почти не функционирует.
- Обмен углеводов в мышцах обеспечивает создание тканевых запасов гликогена в состоянии покоя и использование этих запасов, а также поступающей глюкозы при напряженной работе; основные энергетические потребности всех типов мышц удовлетворяются главным образом за счет окисления продуктов обмена жиров.



# Особенности обмена углеводов в мышцах



4. Участие в глюкозо-лактатном и глюкозо-аланиновом циклах в условиях физической нагрузки и гипоксии

# Обмен углеводов в мышцах

- Фосфорилирование глюкозы в мышцах происходит под действием гексокиназы, в печени этот процесс катализируется глюкокиназой. Эти ферменты отличаются по  $K_m$ .
- $K_m \leq 0,1$  ммоль/л гексокиназы значительно ниже  $K_m = 10$  ммоль/л глюкокиназы.
- Фермент мышц – гексокиназа участвует во внутриклеточной



# Обмен углеводов в сердечной мышце



- Ни медленно сокращающаяся гладкая мышечная ткань, ни сердечная мышца не потребляют глюкозу в значительной мере. Во время напряженной работы сердце обеспечивает себя лактатом для окисления.



# Особенности обмена углеводов в сердце

## КАРДИОМИОЦИТ

ГЛЮ-6-  
Ф

ПИРУВ

АТ

*ЛДГ*

*ЛДГ*

<sup>1</sup>  
*H<sub>4</sub>*

<sup>2</sup>  
*H<sub>3</sub>M*

ЛАКТАТ

1. Активное использование глюкозы в качестве энергетического материала
2. Аэробный гликолиз (изоферменты *ЛДГ<sub>1</sub>* и *ЛДГ<sub>2</sub>*)

ЛАКТАТ

Печень  
(глюконеогенез)

Почки  
(выведение)

## МИОЦИТ

ГЛЮ-6-  
Ф

ПИРУВ

*ЛДГ*

*ЛДГ*

<sup>4</sup>  
*(M<sub>3H</sub>)*

<sup>5</sup>  
*(M<sub>4</sub>)*

ЛАКТАТ

«М» - Muscle (мышца)

«Н» - Heart (сердце)

# Особенности углеводного обмена в мозге

**Кровь**

**Глю**

**Глю-6-ф**

97-98%

10% углеродных атомов глюкозы идет на синтез аминокислот (нейромедиаторы, обезвреживание аммиака)

**Ацетил-КоА**

2-3%

**КТ**

**Кет. тела**

Гликолипиды

ЖК

ГФ

Сфингофосфо-  
липиды

Мембраны  
нейронов  
и миелиновый  
футляр

**Ацетилхолин**

Пентозофосфатный  
путь малоактивен  
(для анаболизма)

CO<sub>2</sub>

**ЦТК**

**АТФ**

**NH<sub>3</sub> (обезвреживание)**

**ГЛ**

**ГЛ**

**У**

**Н**

**ГОМК,**



# Обмен углеводов в мозге

- По сравнению со всеми органами тела функций мозга в наибольшей степени зависит от обмена углеводов. Если в крови, поступающей к мозгу, концентрация глюкозы становится вдвое ниже нормальной, то в течение нескольких секунд наступает потеря сознания, а через несколько минут – смерть. Для того чтобы обеспечить освобождение достаточного количества энергии, катаболизм глюкозы должен осуществляться в соответствии с аэробными механизмами; об этом свидетельствует даже более низкая чувствительность мозга к гипоксии, чем гипогликемии. Метаболизм глюкозы в мозге обеспечивает синтез нейромедиаторов, аминокислот, липидов, компонентов нуклеиновых кислот. Пентозофосфатный путь функционирует в небольшой мере, обеспечивая НАДФН для некоторых из этих синтезов. Основной катаболизм глюкозы в ткани мозга протекает по гликолитическому пути.
- Гексокиназа мозга имеет высокое сродство к глюкозе, что обеспечивает эффективное использование глюкозы мозгом. Активность ферментов гликолиза велика.





# Обмен углеводов в мозге

- **Высокая активность митохондриальных ферментов цикла лимонной кислоты предотвращает накопление лактата в тканях мозга; большая часть пирувата окисляется до Ацетил-КоА. Небольшая часть Ацетил-КоА используется для образования нейромедиатора ацетилхолина. Основное количество Ацетил-КоА подвергается окислению в цикле лимонной кислоты и дает энергию. Метаболизм цикла Кребса используется для синтеза аспартата и глутамата. Эти аминокислоты обеспечивают обезвреживание аммиака в тканях мозга.**
- **Мозг содержит мало гликогена (0,1% от общего веса); этот запас расходуется очень быстро.**
- **В условиях длительного голодания мозг использует как источник энергии **КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА**. В крайних случаях такие аминокислоты как глутамат и аспартат превращаются в соответствующие кетокислоты, которые способны к окислению с образованием энергии.**

# Особенности обмена углеводов в жировой ткани

КРОВЬ

ГЛЮТ

-4/  
+

АДИПОЦИТ

ТА  
Г/

ГЛ  
Ю

ГЛ  
Ю

1. Активный захват глюкозы из крови в период «изобилия»

4. Использование НАДФН<sub>2</sub> (пентозофосфатный путь) для синтеза ацил-КоА в период «изобилия»

ПИРУВ  
АТ

РИБ-5-  
Ф

ГФ

НАДФН  
Н<sup>+</sup>

2. Использование диоксифосфоацетона (ДФА) для синтеза ТАГ

Ацил-  
КоА

К

АТ  
Ф

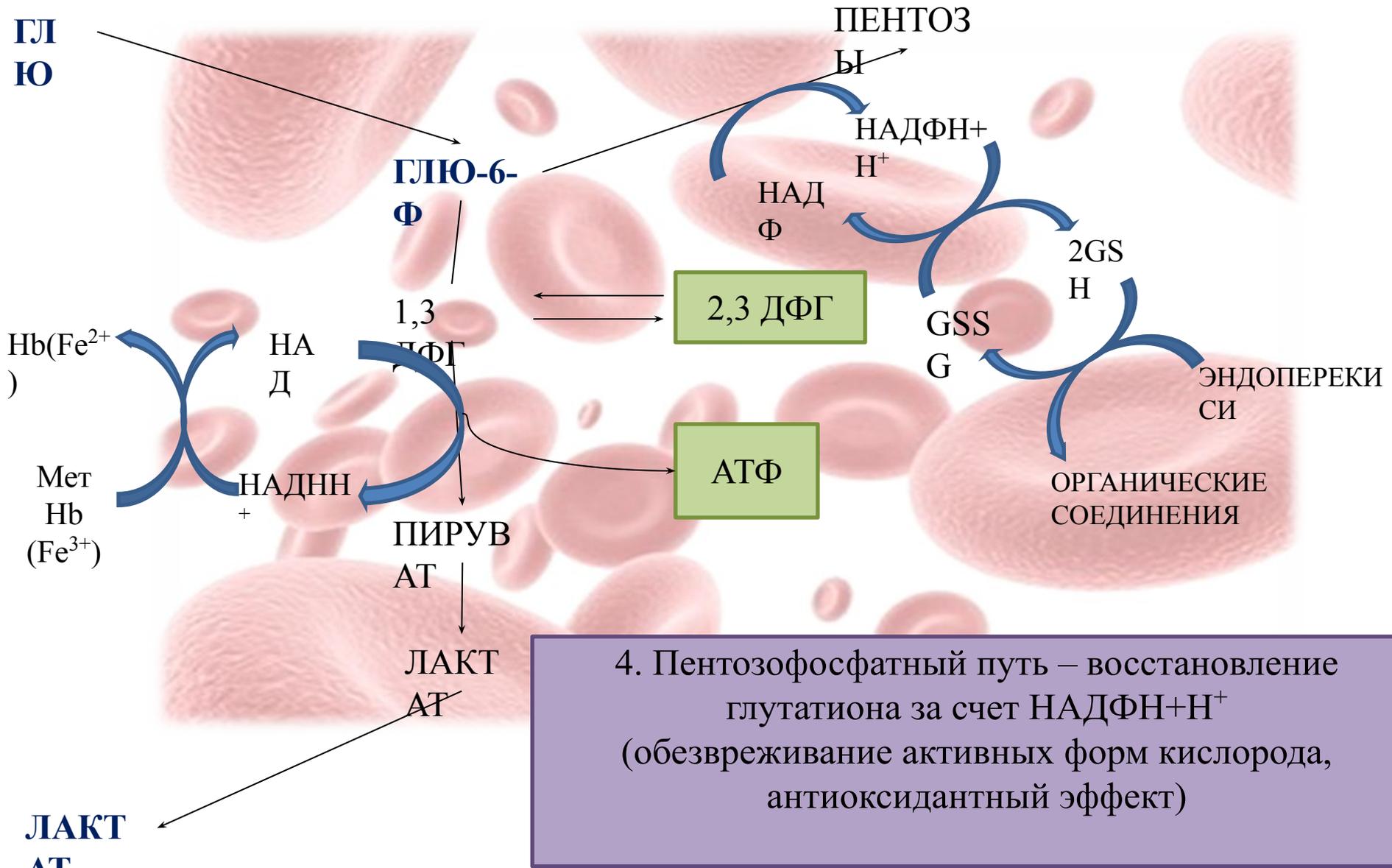




# Обмен углеводов в эритроцитах

- Эритроциты не содержат ядра, митохондрий. В эритроците не идут реакции цикла лимонной кислоты, в них нет ферментов дыхательной цепи. Парадоксальным является тот факт, что эритроцит, перенося кислород для тканей, сам его не использует и получает энергию за счет аэробных процессов.
- Основным процессом в эритроцитах, который дает энергию, является анаэробный гликолиз. При расщеплении фру-6-фп образуется НАДФН, необходимый для восстановления избытка метгемоглобина (окисленной формы гемоглобина, не связывающей  $O_2$ ).
- Побочным продуктом гликолиза в эритроцитах является 2,3-дифосфоглицерат. 2,3-дифосфоглицерат связывается с гемоглобином, уменьшает его сродство к  $O_2$  и, облегчает освобождение кислорода в тканях.
- Пентозофосфатный путь в норме составляет лишь небольшую долю в катаболизме глюкозы. В условиях повышенной потребности в НАДФН этот процесс активизируется. НАДФН необходим для того, чтобы поддерживать внутриклеточный восстановитель, глутатион, в его восстановленной SH-форме. Воздействие агентов, ускоряющих окисление глутатиона в S-S-форму, активирует реакции пентозофосфатного пути, которые обеспечивают образование восстановленных эквивалентов в форме НАДФН+ $H^+$ .

# Особенности обмена углеводов в эритроците

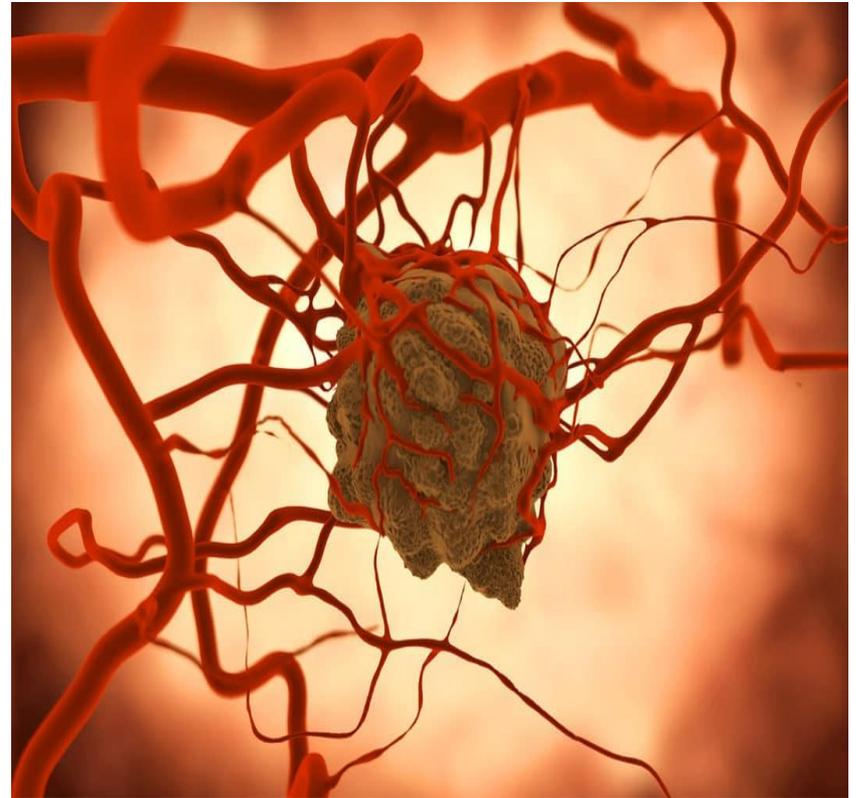


4. Пентозофосфатный путь – восстановление глутатиона за счет НАДФН+Н<sup>+</sup> (обезвреживание активных форм кислорода, антиоксидантный эффект)



# Особенности обмена глюкозы В клетках опухоли

- **В клетках опухоли отмечается повышенная активность гексокиназы, что приводит к быстрому поглощению и окислению глюкозы. Опухолевая клетка является насосом, который выкачивает глюкозу из кровотока. В условиях быстро растущей опухоли система кровеносных сосудов отстает от роста опухоли и в таких клетках протекает анаэробный гликолиз, который и дает энергию для роста клеток. Выход энергии при анаэробном гликолизе составляет 2 моль АТФ и поэтому процесс должен идти с большой скоростью, чтобы обеспечить клетки опухоли энергией. Вследствие быстрого окисления глюкозы возникает гипогликемия. Возникновение гипогликемии вызывает ускорение глюконеогенеза и глюкоза начинает синтезироваться из аминокислот. Следствием синтеза глюкозы из**





# Особенности обмена глюкозы в клетках опухоли

- Мембранная гексокиназа – работает как насос.
- Гипогликемия.
- Анаэробный гликолиз.
- «Принудительный» глюконеогенез.
- Раковая кахексия.



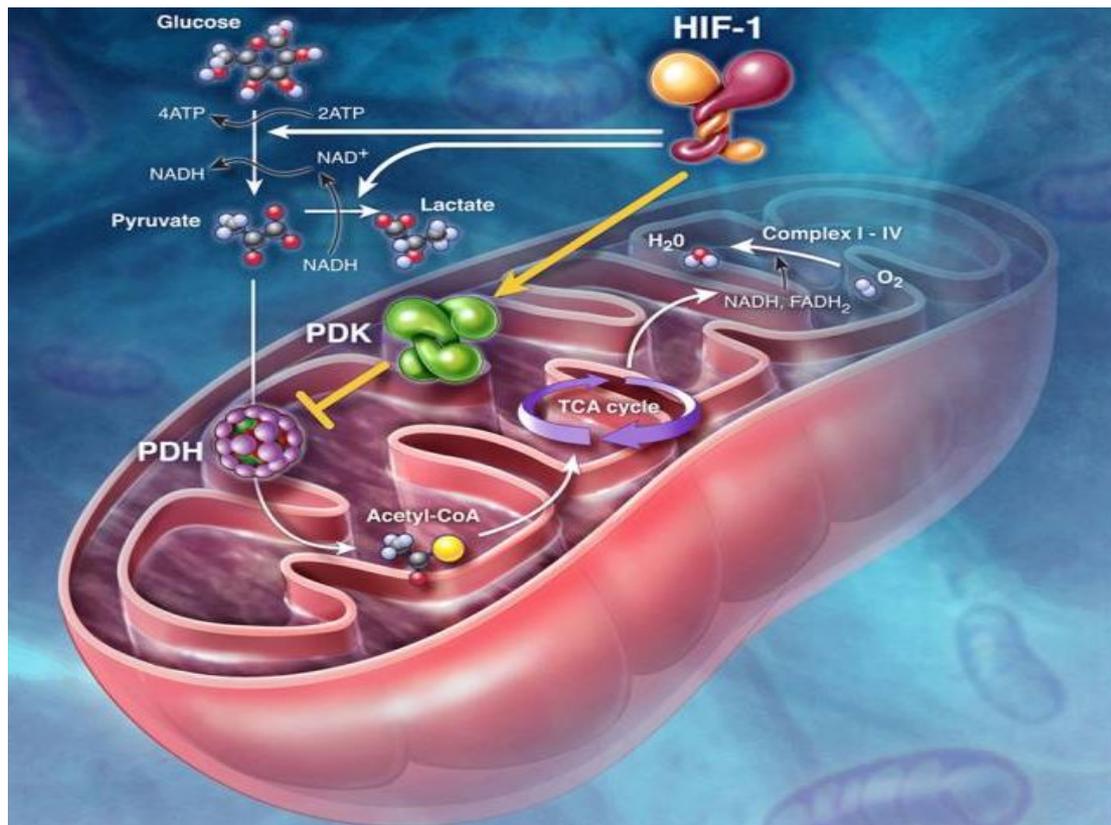


Благодарю за внимание



# Лекция №7

## Регуляция и патология углеводного обмена



# Регуляция обмена углеводов состоит из регуляции:

1. катаболизма глюкозы (гликолиз)
2. пентозофосфатного пути превращения глюкозы
3. синтеза глюкозы (глюконеогенез)
4. синтеза гликогена (гликогеногенез)
5. мобилизации гликогена (гликогенолиз)
6. общего пути катаболизма

**Соотношение между процессами катаболизма и анаболизма глюкозы в клетках печени находятся под контролем целого ряда факторов регуляции:**

- **Концентрация метаболитов и глюкозы**
- **Воздействие гормонов**



# Регуляции гликолиза

Основное значение гликолиза - **синтез АТФ**, поэтому его скорость должна коррелировать с затратами энергии в организме.

Большинство реакций гликолиза обратимы за исключением трех, катализируемых

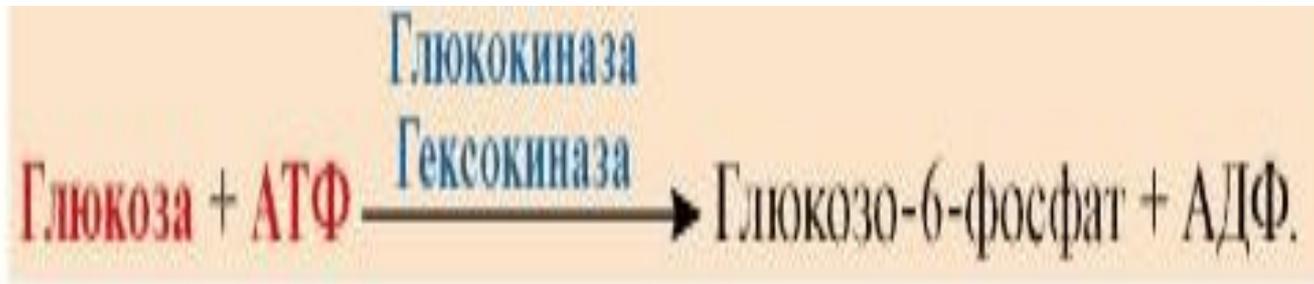
1. **гексокиназой**
2. **фосфофруктокиназой**
3. **пируваткиназой**

Регуляторные факторы, изменяющие скорость гликолиза, а значит, и образование АТФ, направлены на необратимые реакции. Показателем потребления АТФ является накопление АДФ и АМФ - продуктов распада АТФ.

Даже небольшой расход АТФ ведет к заметному увеличению АДФ и АМФ. Отношение уровня АТФ к АДФ и АМФ характеризует энергетический статус клетки, а его составляющие служат аллостерическими регуляторами скорости как общего пути катаболизма, так и гликолиза.



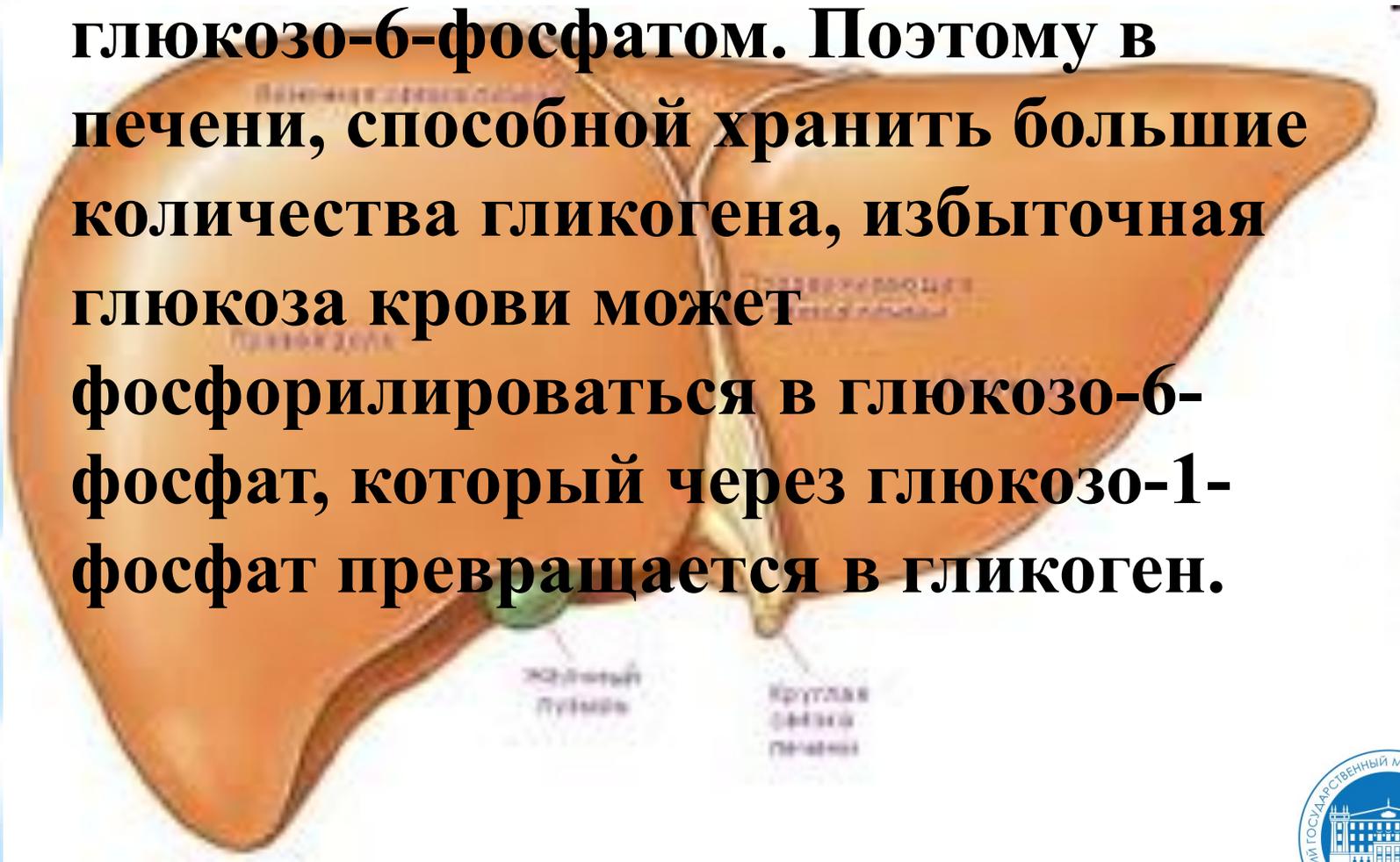
# Регуляции гликолиза



- Вовлечение глюкозных остатков в процесс гликолиза обеспечивает важная реакция и эта реакция контролируется регуляторным ферментом.
- Реакция катализируется **гексокиназой** и активность этого фермента ингибируется **глюкозо-6-фосфатом**. Когда концентрация **глюкозо-6-фосфата** в клетке сильно возрастает, т.е. когда он образуется быстрее, чем потребляется, наступает ингибирование – гексокиназа под действием **глюкозо-6-фосфата** выключается и дальнейшего фосфорилирования глюкозы не происходит до тех пор, пока избыток **глюкозо-6-фосфата** не будет использован.

# Регуляции гликолиза

- В печени преобладает фермент – **глюкокиназа**, которая не ингибируется глюкозо-6-фосфатом. Поэтому в печени, способной хранить большие количества гликогена, избыточная глюкоза крови может фосфорилироваться в глюкозо-6-фосфат, который через глюкозо-1-фосфат превращается в гликоген.



# Регуляции гликолиза

Реакция	Фермент	Активатор	Ингибитор
Глю → Глю-6-ф	Гексокиназа, глюкокиназа	АТФ, $Mg^{2+}$ , НАД <sup>+</sup> , инсулин	НАДН+Н <sup>+</sup> , Глю-6-ф, глюкагон
Фру-6-ф → Фру-1,6-фф	Фосфо- фрукто- киназа	фру-6-ф, АМФ, АДФ, $Mg^{2+}$ , НАД <sup>+</sup> , инсулин	фру-1,6-фф, АТФ, цитрат, НАДН+Н <sup>+</sup> , глюкагон
ФЕП → пируват	пируват- киназа	АДФ, Фн, НАД <sup>+</sup> , $Mg^{2+}$ , фру-1,6-фф, инсулин	АТФ, НАДН+Н <sup>+</sup> , ацил-КоА, жирные кислоты, аланин, $Ca^{2+}$ , глюкагон



# Гормональная регуляция гликолиза

- **Глюкагон и инсулин** влияют на синтез ключевых ферментов, используя системы трансмембранной передачи сигналов, вызывают изменение активности факторов транскрипции, что также приводит к ослаблению или повышению синтеза регуляторных ферментов гликолиза и глюконеогенеза.
- В период пищеварения **инсулин** индуцирует синтез **глюкокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы**, что приводит к **активации гликолиза** и вызывает репрессию **фосфоенолпируваткарбоксикиназы** и замедляет глюконеогенез.



# Регуляции пентозофосфатного пути превращения глюкозы

Реакция	Фермент	Активатор	Ингибитор
Глю-6-ф → 6-фосфо- глюко-лактон	Глюкоза-6- фосфат- дегидро- геназа	НАДФ, Mg <sup>2+</sup> или Ca <sup>2+</sup> , инсулин	НАДФН <sub>2</sub>
6-фосфо- глюконат → D-рибулозо-5- фосфат	6-фосфо- глюконат	НАДФ, Mg <sup>2+</sup> или Ca <sup>2+</sup> , инсулин	НАДФН <sub>2</sub>

# Регуляции глюконеогенеза

Реакция	Фермент	Активатор	Ингибитор
пируват → ЩУК	Пируват-карбоксилаза	НС-КоА, Ацил-КоА, Аланин, ГЛЮКОГОН ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ	инсулин
ЩУК → ФЕП	Фосфоенол-Пируват-карбоксилаза	НС-КоА, Ацетил-КоА, Аланин, ГЛЮКОГОН ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ	инсулин
Фру-1,6-фф → Фру-6-ф	Фруктоза-1,6-бисфосфатаза	ГЛЮКОГОН ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ	АМФ, инсулин
Глю-6-ф → Глю	Глюкоза-6-фосфатаза	ГЛЮКОГОН ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ	инсул



# Гормональная регуляция глюконеогенеза

- В постабсорбтивный период **глюкагон** повышает транскрипцию генов и синтез ключевых ферментов глюконеогенеза - **фосфоенолпируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы**, в результате чего **активируется** глюконеогенез.
- В период длительного голодания особое значение в стимуляции глюконеогенеза имеет стероидный гормон **кортизол**, который вызывает индукцию фермента глюконеогенеза - **фосфоенолпируваткарбоксилазы**



# Регуляция синтеза гликогена (гликогеногенез)

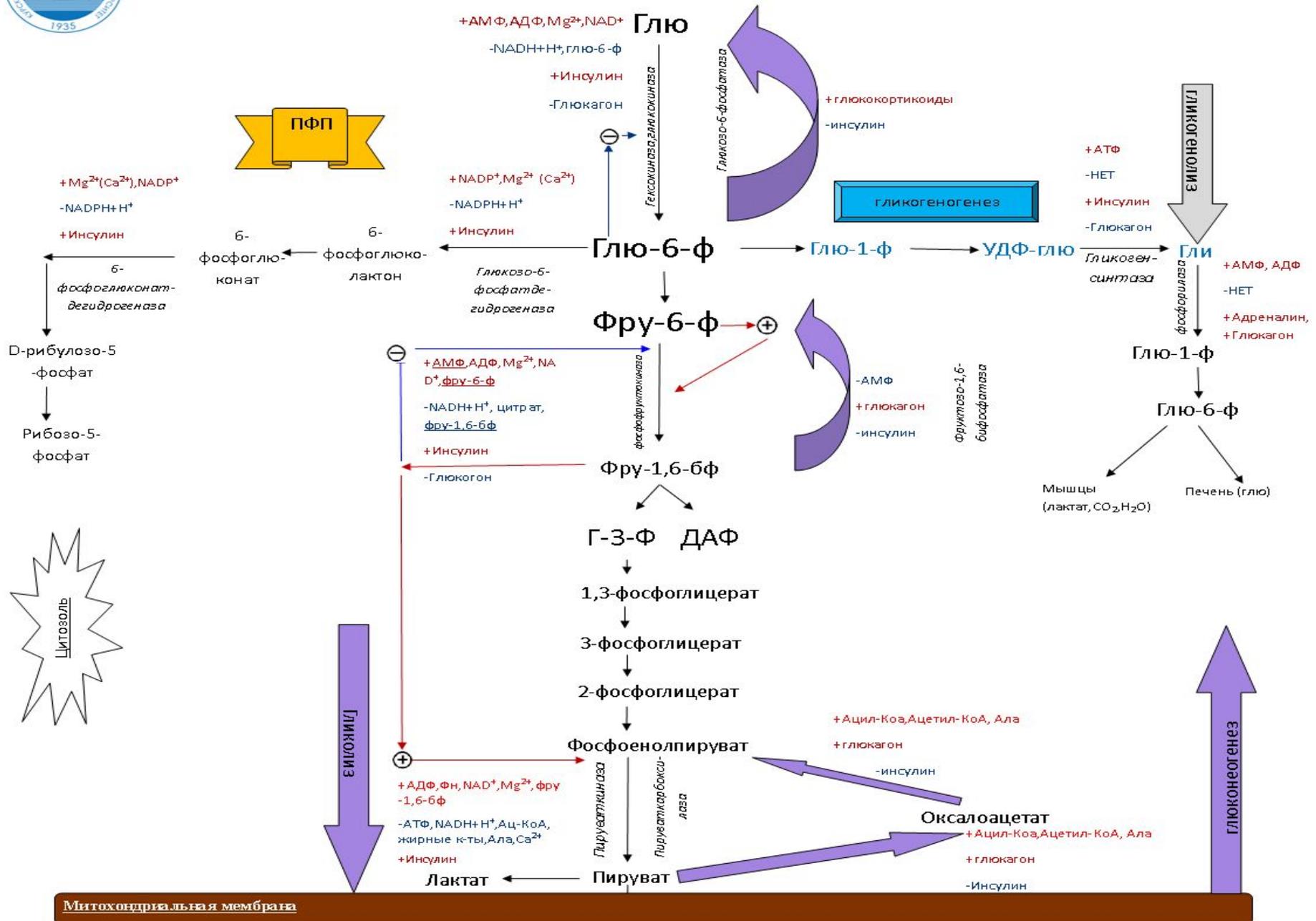
Реакция	Фермент	Активатор	Ингибитор
УДФ-глю → гликоген	Гликоген- синтаза	АТФ, инсулин	глюкагон

# Регуляция мобилизации гликогена (гликогенолиз)

Реакция	Фермент	Активатор	Ингибитор
гликоген → глю-1-ф	Гликоген- фосфорилаза	АТФ, адреналин, глюкагон	нет



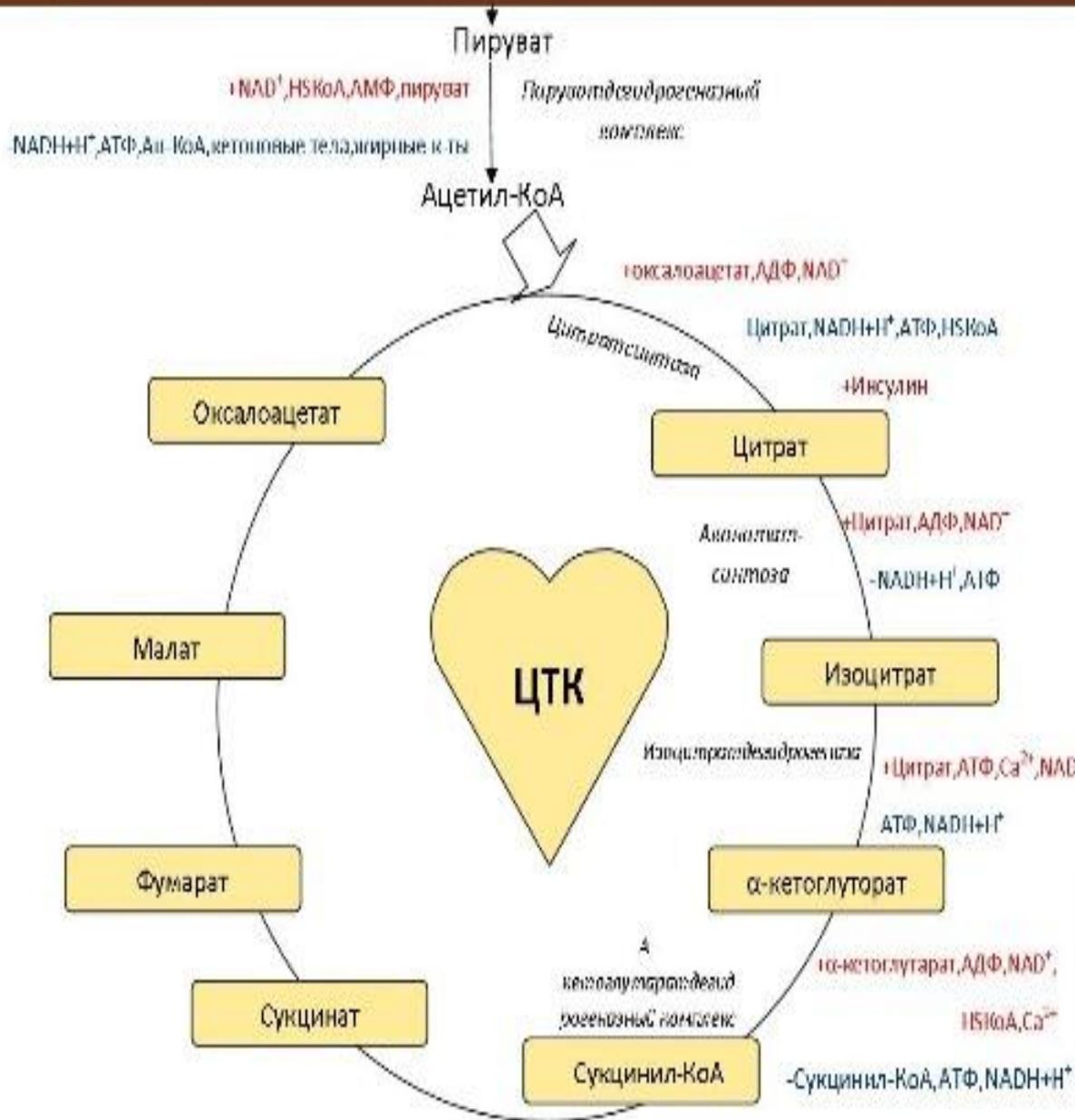
# Регуляция углеводного обмена



# Регуляция общего пути катаболизма

Реакция	Фермент	Активатор	Ингибитор
Пируват → ацетил-КоА	Пируват-дегидрогеназный комплекс	НАД <sup>+</sup> , HS-КоА, АМФ, пируват	АТФ, НАДН+Н <sup>+</sup> , ацетил-КоА, ацил-КоА, кетоновые тела, жирные кислоты
ЩУК + ацетил-КоА → цитрат	цитратсинтаза	НАД <sup>+</sup> , оксалоацетат, АДФ, инсулин	Цитрат, АТФ, НАДН+Н <sup>+</sup> , HS-КоА,
Цитрат → изоцитрат	Аконитат-синтаза	Цитрат, НАД <sup>+</sup> , АДФ	АТФ, НАДН+Н <sup>+</sup>
Изоцитрат → α-кетоглутарат	Изоцитрат-дегидрогеназа	Цитрат, НАД <sup>+</sup> , АДФ, Са <sup>2+</sup>	АТФ, НАДН+Н <sup>+</sup>
α-кетоглутарат → сукцинил-КоА	α-кетоглутарат-дегидрогеназный комплекс	α-кетоглутарат, НАД <sup>+</sup> , HS-КоА, АДФ, Са <sup>2+</sup>	Сукцинил-КоА, АТФ, НА





$+NADP^+$ ,  $Mg$  — активаторы  
 $-NADPH+H^+$  — ингибиторы  
 $+Инулин$  — гормональная регуляция



# **Механизм действия инсулина – гипогликемического гормона**

- 1. Повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, способствуя переходу ее из крови в ткани;**
- 2. Задерживает глюкозу в клетках, активируя гексокиназу («гексокиназная ловушка глюкозы»);**
- 3. Усиливает распад глюкозы в мышцах путем индукции синтеза регуляторных ферментов гликолиза – гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы;**
- 4. В печени активирует гликогенсинтетазу, усиливает синтез гликогена – гликогенез.**



# Механизм действия инсулина

5. Подавляет синтез ферментов глюконеогенеза, препятствует избыточному катаболизму жиров и белков и переходу их в углеводы.
6. Инсулин регулирует активность ферментов на генетическом уровне – является индуктором синтеза ферментов гликолиза и репрессором синтеза ферментов глюконеогенеза.
7. Инсулин активирует дегидрогеназы пентофосфатного пути.



# Инсулин активирует:

- **Ферменты гликолиза:** гексокиназу, фосфофруктокиназу, пируваткиназу.
- **Ферменты пентозофосфатного пути:** глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, 6-фосфоглюконатдегидрогеназу.
- **Ферменты гликогенеза** (синтез гликогена): гликогенсинтазу.
- **Ферменты ЦТК:** цитратсинтазу.

# **Механизм действия адреналина и глюкагона**

- 1. Усиливают распад гликогена в мышцах и печени, активируя фосфорилазу гликогена и переход глюкозы в кровь за счет активизации глюкозо-6-фосфотазы.**
- 2. Адреналин оказывает преимущественное действие на мышечные клетки, а глюкагон – на клетки печени.**



# **Механизм действия ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ**

- **Усиливают глюконеогенез за счет индукции синтеза в клетках печени ключевых ферментов глюконеогенеза – фосфоенолпируваткарбоксилазы, пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-дифосфотазы, глюкозо-6-фосфотазы.**



# Гипергликемические гормоны:

- **Адреналин, глюкогон** – активация фосфоорилазы.
- **Кортикостероиды** – активация (усиление синтеза) ферментов глюконеогенеза: пируваткарбоксилаза, ФЕП-карбоксилаза, фру-1,6-дифосфотаза, глю-6-фосфотаза.
- **Кортикостероиды** - утилизация глюкозы – ингибируют гексокиназу
- **АКТГ** - усиление синтеза гормонов коры надпочечников
- **СТГ** – опосредованное действие, активируя липазу жировых депо и способствуя повышению концентрации НЭЖК в крови (энергетический материал), сберегается глюкоза.



**Регуляция скоростей синтеза и распада гликогена в печени поддерживает постоянство концентрации глюкозы в крови (3,33-5,55 ммоль/л). Регуляция обмена гликогена в мышцах обеспечивает энергетическим материалом как интенсивную работу мышц, так и энергозатраты в состоянии покоя.**





**Основным показателем состояния углеводного обмена является содержание глюкозы в крови.**

**Нормальный уровень глюкозы в крови, взятой из пальца:**

**в цельной крови:**

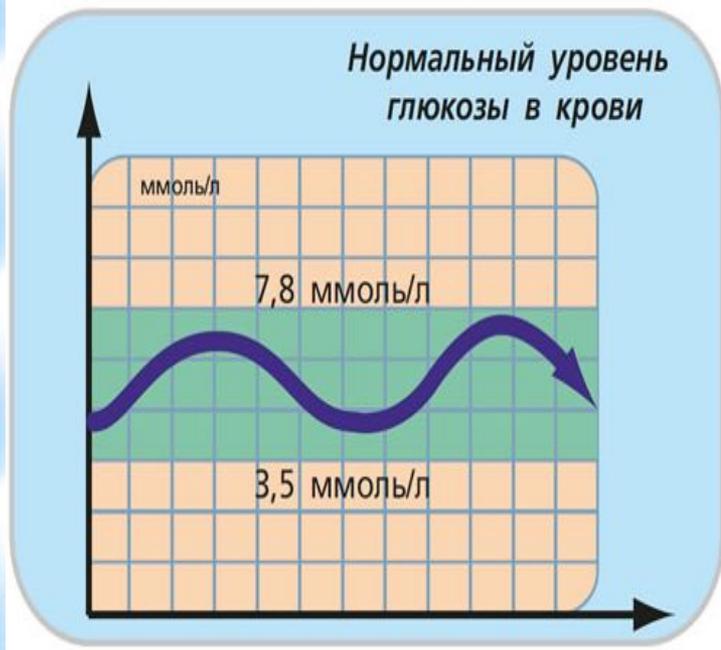
**натощак — от 3,3 до 5,5 ммоль/л;**

**через 2 часа после еды — менее 7,8 ммоль/л;**

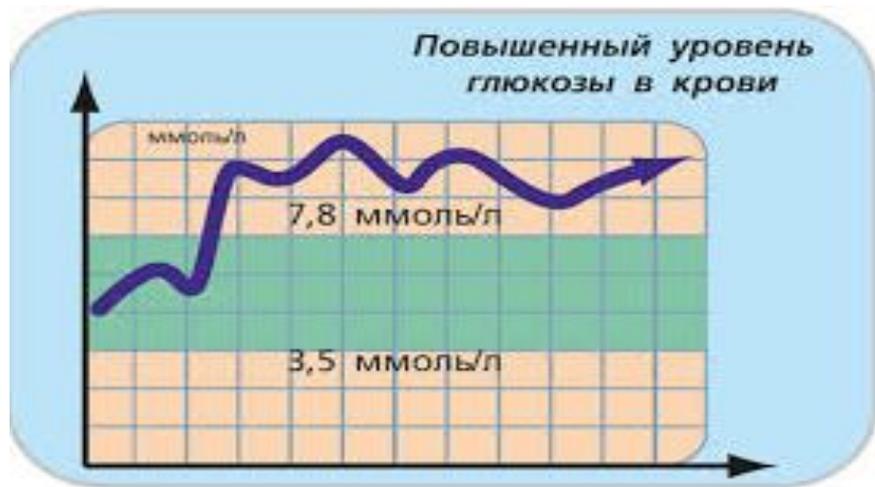
**в плазме:**

**натощак — до 6,1 ммоль/л;**

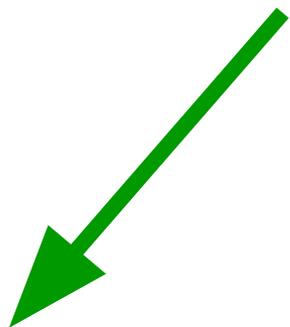
**через 2 часа после еды — менее 7,8 ммоль/л.**



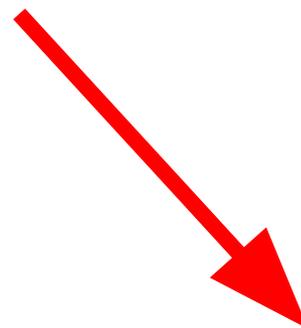
# Патология обмена углеводов



**гипергликемии**



**физиологические**



**патологические**



# Патология обмена углеводов

К физиологическим гипергликемиям относятся:

1. **алиментарные**, возникающие при одномоментном приеме больших количеств углеводов
2. **нейтрогенные**, возникающие при стрессовых ситуациях в результате выброса в кровь больших количеств адреналина.

Физиологические гипергликемии носят транзиторный характер и быстро проходят.



# Патология обмена углеводов

- **Патологические гипергликемии** обусловлены нарушением оптимального соотношения между секрецией гормонов гипо- и гипергликемического действия:
  1. сахарный диабет,
  2. заболеваниям гипофиза, сопровождающимся повышенной секрецией соматотропного гормона и АКТГ (акромегалия, опухоли гипофиза),
  3. опухолями мозгового слоя надпочечников, при которых усилено образование катехоламинов и коркового слоя надпочечников с усиленной продукцией глюкокортикоидов,
  4. гиперфункции щитовидной железы,
  5. некоторым болезням печени (инфекционный гепатит, цирроз печени).



Клинические рекомендации Сахарный диабет 1 типа у взрослых, 2019 [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/286\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/286_2)

Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022

[https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2)

- **Сахарный диабет (СД)** – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и



**В основе сахарного диабета лежат следующие молекулярные дефекты:**

- 1. Нарушение превращения проинсулина в инсулин в результате мутаций, затрагивающих аминокислотные остатки в участке соединения А-цепи (или В-цепи) с С-пептидом в проинсулине. У таких больных в крови высокое содержание проинсулина, лишённого гормональной активности.**
- 2. Нарушение молекулярной структуры инсулина. Замена фен на лей сопровождается снижением гормональной активности в 10 раз.**



# В основе сахарного диабета лежат следующие молекулярные дефекты:

- 3. Дефект рецепторов инсулина.** У ряда больных секретруется нормальный инсулин, но нарушено его связывание с клетками-мишенями в результате дефекта рецепторов инсулина в плазматических мембранах.
- 4. Нарушение сопряжения рецепторов инсулина.** У ряда больных секретруется нормальный инсулин, клетки-мишени содержат обычное количество рецепторов, но отсутствует сопряжение между инсулин-рецепторным комплексом и следующим компонентом в цепи передачи гормонального сигнала.



# Важнейшими биохимическими признаками сахарного диабета являются:

- **Гипергликемия.** В результате недостатка инсулина нарушается проникновение глюкозы в ткани и глюкоза накапливается в крови. В ответ на дефицит глюкозы в клетках печени усиливается распад гликогена и выход свободной глюкозы в кровь, что усугубляет гипергликемию. Возникает возможность развитие гипергликемической комы.
- **Глюкозурия и полиурия.** Когда содержание глюкозы в крови превышает способность почечных канальцев к реабсорбции глюкозы она выделяется с мочой. Вместе с глюкозой выделяется много воды и больной испытывает голод и жажду - **полидипсия.**
- **Кетонемия и кетонурия.** Вследствие дефицита глюкозы в тканях клетки начинают использовать в качестве энергии жиры. При окислении жирных кислот образуется Ацетил-КоА, который не сгорает с ЦТК полностью и из него синтезируются кетоновые тела: ацетоуксусная,  $\beta$ -оксимасляная кислоты и ацетон. Увеличение концентрации кетоновых тел в крови – **кетонемия** и выведение кетоновых тел с мочой – **кетонурия.**
- **Нарушение кислотно-щелочного равновесия с развитием кетоацидоза.**

Кетоновые тела сдвигают рН крови и тканевой жидкости в кислую сторону. Вначале буферные системы компенсируют сдвиг рН – компенсированный ацидоз. При тяжелых состояниях может возникнуть некомпенсированный ацидоз.

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДРУГИХ НАРУШЕНИЙ ГЛИКЕМИИ (ВОЗ, 1999–2013) !!!!!

Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022

[https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<b>НОРМА</b>		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
<b>Сахарный диабет</b>		
Натощак**	≥ 6,1	≥ 7,0
или Через 2 часа после ПГТТ**	≥ 11,1	≥ 11,1
или Случайное определение***	≥ 11,1	≥ 11,1
<b>Нарушенная толерантность к глюкозе</b>		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
и Через 2 часа после ПГТТ	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1

- \* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы
- \*\* Диагноз СД всегда следует подтверждать



# ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДРУГИХ НАРУШЕНИЙ ГЛИКЕМИИ (ВОЗ, 1999–2013) !!!!!

Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022

[https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<b>Нарушенная гликемия натощак</b>		
Натощак и	$\geq 5,6$ и $< 6,1$	$\geq 6,1$ и $< 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	$< 7,8$	$< 7,8$
<b>Норма у беременных</b>		
Натощак		$< 5,1$
и Через 1 час после ПГТТ		$< 10,0$
и Через 2 часа после ПГТТ		$< 8,5$
<b>Гестационный сахарный диабет</b>		
Натощак		$\geq 5,1$ и $< 7,0$
или Через 1 час после ПГТТ		$\geq 10,0$
или Через 2 часа после ПГТТ		$\geq 8,5$ и $< 11,1$

**лабораторных определений уровня глюкозы**

- **\*\* Диагноз СД всегда следует подтверждать**



# Время определения концентрация глюкозы !!!!!

- **Перевод  
глюкозы крови  
из ммоль/л в  
мг/дл:**
  - **1 ммоль/л ×  
18,02 = мг/дл**
- **Натощак** – означает уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.
- **Случайное** – означает уровень глюкозы крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.



**ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.**  
**Проводится в случае сомнительных значений**  
**гликемии для уточнения диагноза. !!!!!**

- **Правила проведения ПГТТ:**

- **ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности.**
- **Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду).**
- **Последний вечерний прием пищи долж**



# **ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

- 1. Диабетический кетоацидоз (дка, диабетическая кетоацидотическая кома)**
- 2. Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ггс)**
- 3. Молочнокислый ацидоз (лактатацидоз)**
- 4. Гипогликемия и гипогликемическая кома**



# 1. Диабетический кетоацидоз (дка, диабетическая кетоацидотическая кома)



- **ДКА** – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация СД, с гипергликемией (уровень глюкозы плазмы  $> 13$  ммоль/л у взрослых и  $> 11$  ммоль/л у детей), гиперкетонемией ( $> 5$  ммоль/л), кетонурией ( $\geq ++$ ), метаболическим ацидозом ( $\text{pH} < 7,3$ ) и различной степенью нарушения сознания или без нее.
- **Основная причина:** абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность.



# Лабораторные изменения:

## диагностика и дифференциальная диагностика ДКА

- **Общий анализ мочи:** Глюкозурия, кетонурия, протеинурия (непостоянно).
- **Биохимический анализ крови:** Гипергликемия, гиперкетонемия.
- **КЩС:** Декомпенсированный метаболический ацидоз.



## 2. ГИПЕРОСМОЛЯРНОЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ (ГГС)!

- **ГГС** – острая декомпенсация СД, с резко выраженной гипергликемией (как правило, уровень ГП  $> 35$  ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией, при отсутствии кетоза и ацидоза.
- **Основная причина:** выраженная относительная инсулиновая недостаточность + резкая дегидратация



# Лабораторные изменения:

## диагностика и дифференциальная диагностика ГГС

- **Общий анализ мочи:** Общий анализ мочи: Массивная глюкозурия, протеинурия (непостоянно); кетонурии нет.
- **Биохимический анализ крови:** Крайне высокая гипергликемия, кетонемии нет.
- **КЩС:** Ацидоза нет:  $\text{pH} > 7,3$ , бикарбонат  $> 15$  ммоль/л, анионная разница  $< 12$  ммоль/л



# 3. МОЛОЧНОКИСЛЫЙ АЦИДОЗ (ЛАКТАТАЦИДОЗ) !

- **Лактатацидоз** – метаболический ацидоз с большой анионной разницей ( $\geq 10$  ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови  $> 4$  ммоль/л (по некоторым определениям – более 2 ммоль/л).
- **Основная причина** – повышенное образование и снижение утилизации лактата и гипоксия.



# Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика лактатацидоза

- **Биохимический анализ крови:** Лактат  $> 4,0$  ммоль/л, реже  $2,2 - 4$  ммоль/л.  
Гликемия: любая, чаще гипергликемия.  
**КЩС:** Декомпенсированный метаболический ацидоз:  $pH < 7,3$ , уровень бикарбоната в сыворотке  $\leq 18$  ммоль/л, анионная разница  $\geq 10-15$  ммоль/л (с коррекцией на гипоальбуминемию).



## 4. ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА !

- **Гипогликемия** – уровень глюкозы плазмы  $< 2,8$  ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой или  $< 2,2$  ммоль/л, независимо от симптомов\*.
- **Основная причина** – повышенное образование и снижение утилизации лактата и гипоксия.
- Мероприятия по купированию



# Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика гипогликемии и гипогликемической комы

- **Биохимический анализ крови:** Глюкоза плазмы  $< 2,8$  ммоль/л (при коме – как правило,  $< 2,2$  ммоль/л).

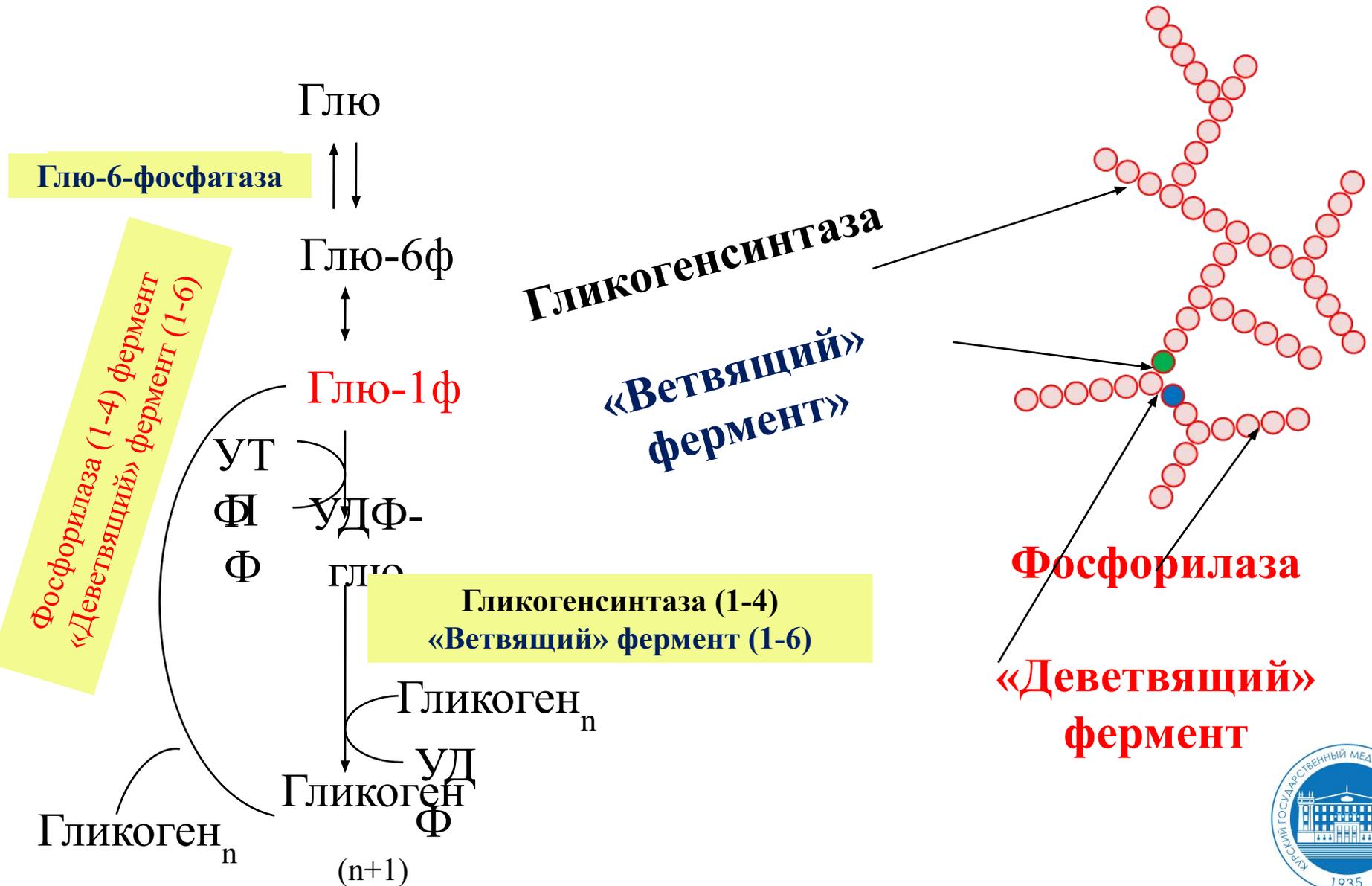


**Гликогеновые болезни** - это группа наследственных заболеваний, причинами которых являются дефекты ферментов, участвующих в синтезе или распаде гликогена, а также в регуляции этих процессов.

- **Гликогенозы** (болезни накопления гликогена) обусловлены дефектом ферментов, участвующих в распаде гликогена. Гликогеноз проявляется избыточным накоплением гликогена в печени, сердечной и скелетных мышцах, почках, легких и других органах. Накапливаемый гликоген может иметь как нормальную структуру, так и



# Гликогенозы (обмен гликогена)





# Гликогенозы

- Всего известно 12 типов гликогенозов. По патогенетическому признаку гликогенозы делят:
- **печеночные** – 0, I, III, IV, VI, VIII, IX, X, XI ТИПОВ,
- **мышечные** – V и VII типов,
- **смешанные** – II типа.



# Печеночные гликогенозы

Название гликогеноза	Вид гликогеноза, генетический дефект фермента, локализация	Признаки	
		Лабораторные	Клинические
<b>I тип</b> <b>болезнь Гирке</b>	<b>Глю-6-фосфатаза</b> в гепатоцитах	<b>Гипогликемия натошак.</b> Увеличение содержания: в гепатоцитах гликогена, в крови лактата, кетоновых тел триацилглицерола, мочевой к-ты. Ацидоз.	Гепатомегалия, гипотрофия, замедление роста, кровоточивость, судороги
<b>III тип</b> <b>болезнь Форбса-Кори</b>	аутосомно-рецессивный дефект <b>амило-<math>\alpha</math>1,6-глюкозидазы</b> , "девятвящего" фермента, гидролизующего $\alpha$ 1,6-гликозидную связь.	гипогликемия натошак, кетоз, липидемия, повышение уровня гликогена в эритроцитах	гепатомегалия, умеренная задержка физического развития, в подростковом возрасте возможна небольшая миопатия.



# Печеночные гликогенозы

Название гликогеноза	Вид гликогеноза, генетический дефект фермента, локализация	Признаки	
		Лабораторные	Клинические
<b>IV тип болезнь Андерсена</b>	дефект <b>ветвящего</b> фермента, образуется гликоген с малым количеством ветвлений, что резко уменьшает скорость гликогенолиза		мышечная слабость, плохая переносимость физической нагрузки, судороги
<b>VI тип болезнь Херса</b>	<b>Гликогенфосфоорилаза</b> в гепатоцитах	<b>Гипогликемия натошак</b> , кетонемия, ацидоз, увеличение содержания в крови лактата, в печени - гликогена	Гепатомегалия, слабовыраженное замедление роста



# Мышечные гликогенозы

Название гликогеноза	Вид гликогеноза, генетический дефект фермента, локализация	Признаки	
		Лабораторные	Клинические
<b>V тип</b> <b>болезнь Мак-Аргля</b>	Развивается в связи с дефицитом мышечной фосфоорилазы. Активность печеночной фосфоорилазы не изменена		Миопатия, болезненные судороги мышц после физической нагрузки
<b>VII тип</b> <b>болезнь Таруи</b>	Дефицит фосфоглюкомутаза в печени и (или) мышцах		Непереносимость физической нагрузки, сопровождающуюся тошнотой и рвотой, болезненными спазмами мышц. Поступление глюкозы не повышает способность совершать физические действия. После употребления пищи симптомы обостряются



# Смешанные гликогенозы

Название гликогеноза	Вид гликогеноза, генетический дефект фермента, локализация	Признаки	
		Лабораторные	Клинические
<b>II тип</b> <b>болезнь Помпе</b>	отсутствия <b>лизосомальной (кислой) <math>\alpha</math>-1,4-глюкозидазы</b>	В сыворотке крови повышено содержание мочевой к-ты, глутамин-щавелево-уксусной трансаминазы и альдолазы; в мышцах, печени, лейкоцитах — дефицит кислой (лизосомальной) альфа-1,4-глюкозидазы, содержание гликогена в печени — 12%, в мышцах — 10%	Происходит накопление гликогена в лизосомах и в цитоплазме. Заболевание составляет почти 10% всех гликогенозов и является наиболее злокачественным. Больные при отсутствии лечения умирают в раннем возрасте из-за кардиомегалии и тяжелой сердечной недостаточности.

Благодарю за внимание

