

Биохимия углеводов

лекция № 8

доцент кафедры Свергун В.Т.

Содержание:

- 1.Классификация, свойства и биологическая роль углеводов**
- 2.Переваривание и всасывание углеводов**
- 3.Транспорт глюкозы в клетки.**
- 4.Метаболизм гликогена**

Углеводы - группа природных полигидроксиальдегидов и полигидроксикетонов с общей формулой $(\text{C}\text{H}_2\text{O})_n$

Углеводы являются важным компонентом питания, резервным полисахаридом, строительным материалом для клеток, компонентом системы иммунитета

Углеводы рассматривают с позиций :

-химического строения;

-функций, которые они выполняют

Традиционно наиболее знакомые нам углеводы:

- моносахариды;

- олигосахариды (2-10 моносахаридов);

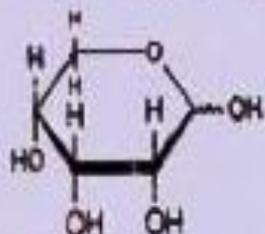
- полисахариды (более 10 моносахаридов)

-гетерополисахариды- **Гликопротеиды**
и **Протеогликаны**

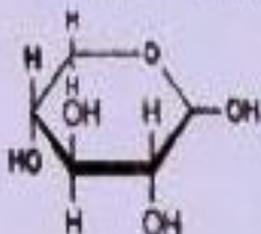
Моносахара

1 Альдозы

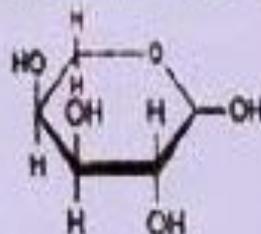
D-рибоза (Rib)



D-ксилоза (Xyl)

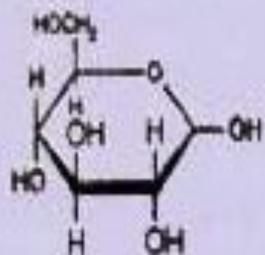


L-арабиноза (Ara)

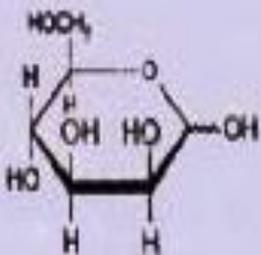


Пентозы

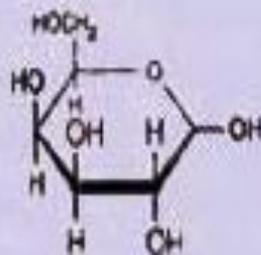
D-глюкоза (Glc)



D-манноза (Man)



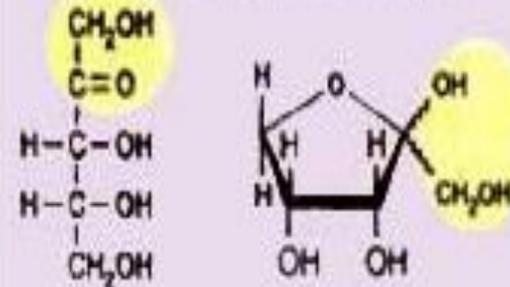
D-галактоза (Gal)



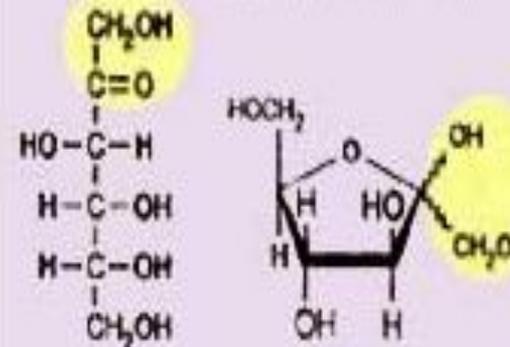
Гексозы

2 Кетозы

D-рибулоза (Rub)

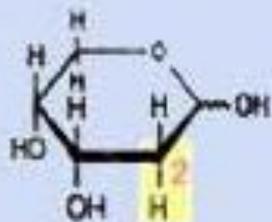


D-фруктоза (Fru)

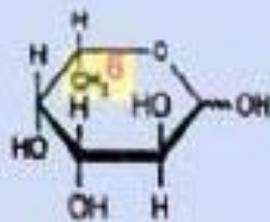


③ Дезоксиальдозы

2-дезоксид-
D-рибоза (dRib)

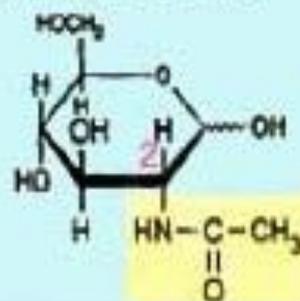


L-фукоза (Fuc)

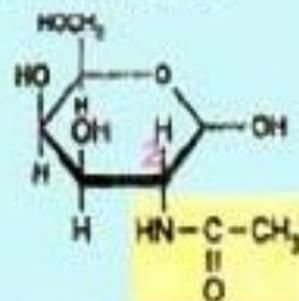


④ Ацетилированные аминсахара

N-ацетил-D-глюкоз-
амин (GlcNAc)

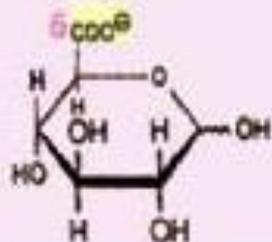


N-ацетил-D-галактоз-
амин (GalNAc)

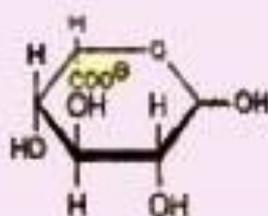


⑤ Кислые моносахариды

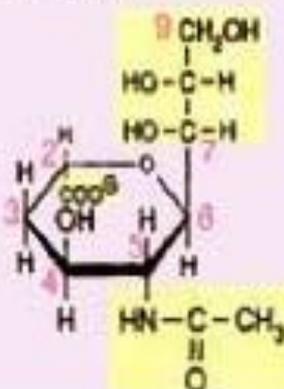
D-глюкуроновая
кислота
(GlcUA)



L-идуроночная
кислота
(IduUA)

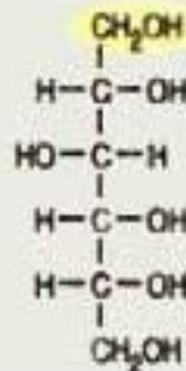


N-ацетилнейрамини-
новая кислота
(NeuAc)

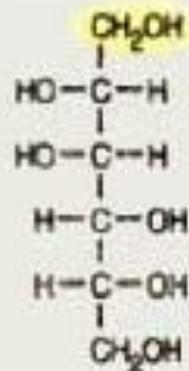


⑥ Сахароспирты

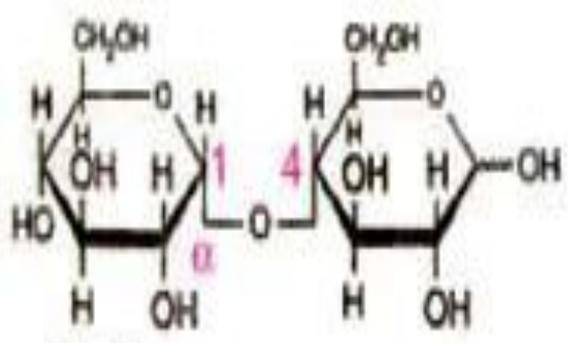
D-сорбит



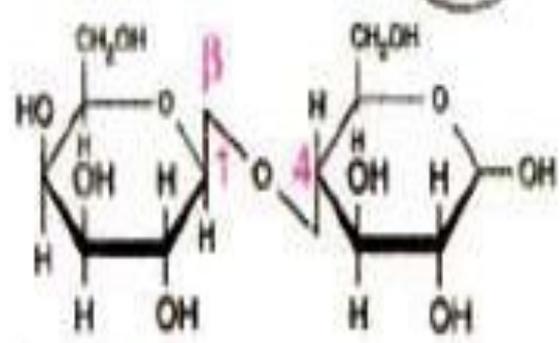
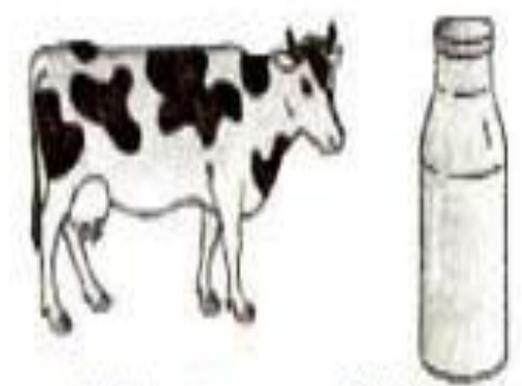
D-маннит



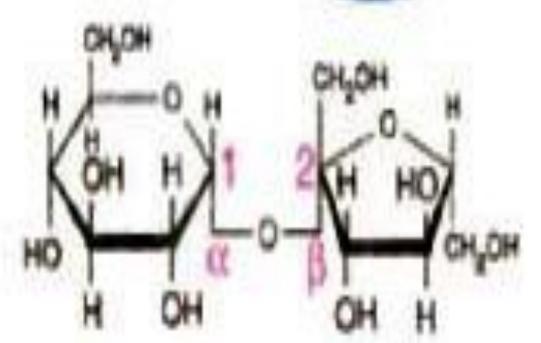
A. Важнейшие представители моносахаридов



1. Мальтоза,
 α -D-глюкопиранозил-
(1 \rightarrow 4)-D-глюкопиранозид



2. Лактоза.
 β -D-галактопиранозил-
(1 \rightarrow 4)-D-глюкопиранозид



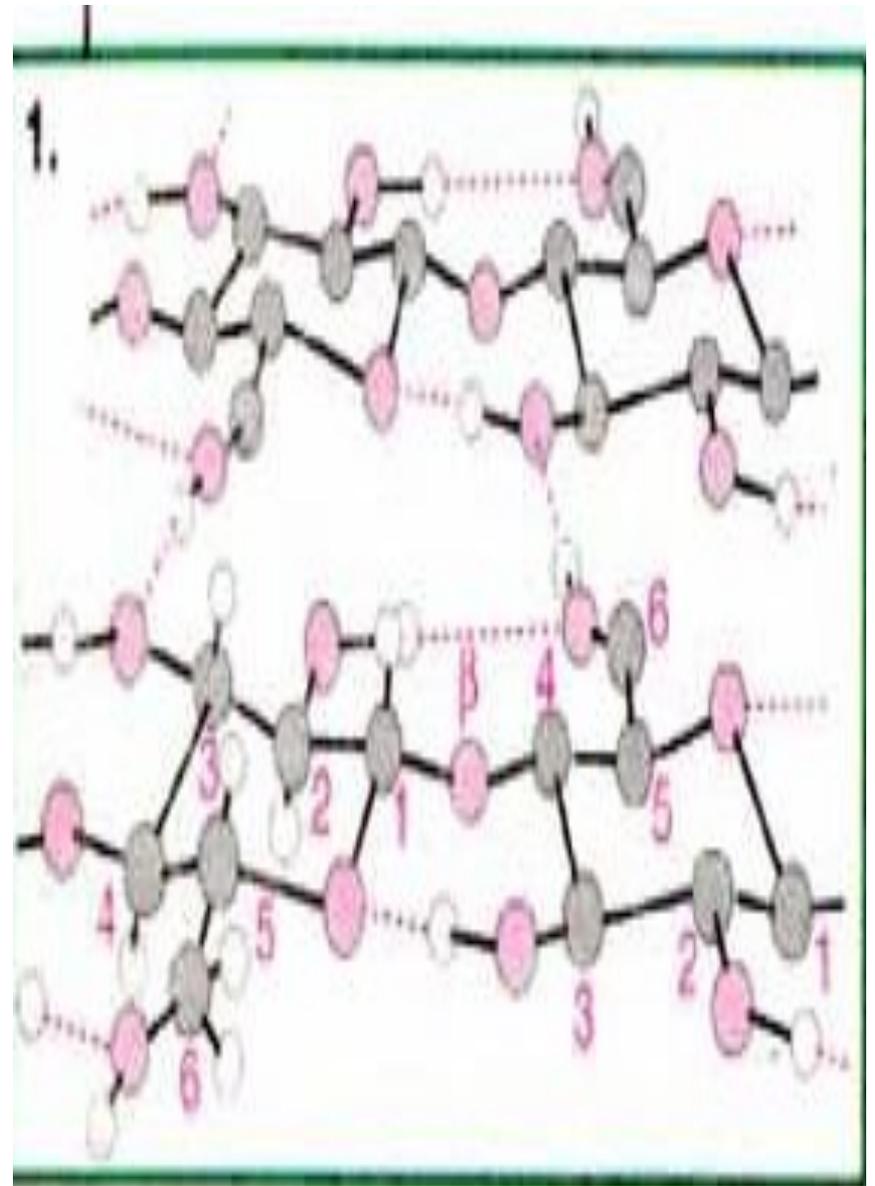
3. Сахароза,
 α -D-глюкопиранозил-
(1 \leftrightarrow 2)- β -D-фруктопиранозид

Б. Дисахариды

В клеточных стенках растений целлюлоза составляет 40-50%, а в хлопке 98%.

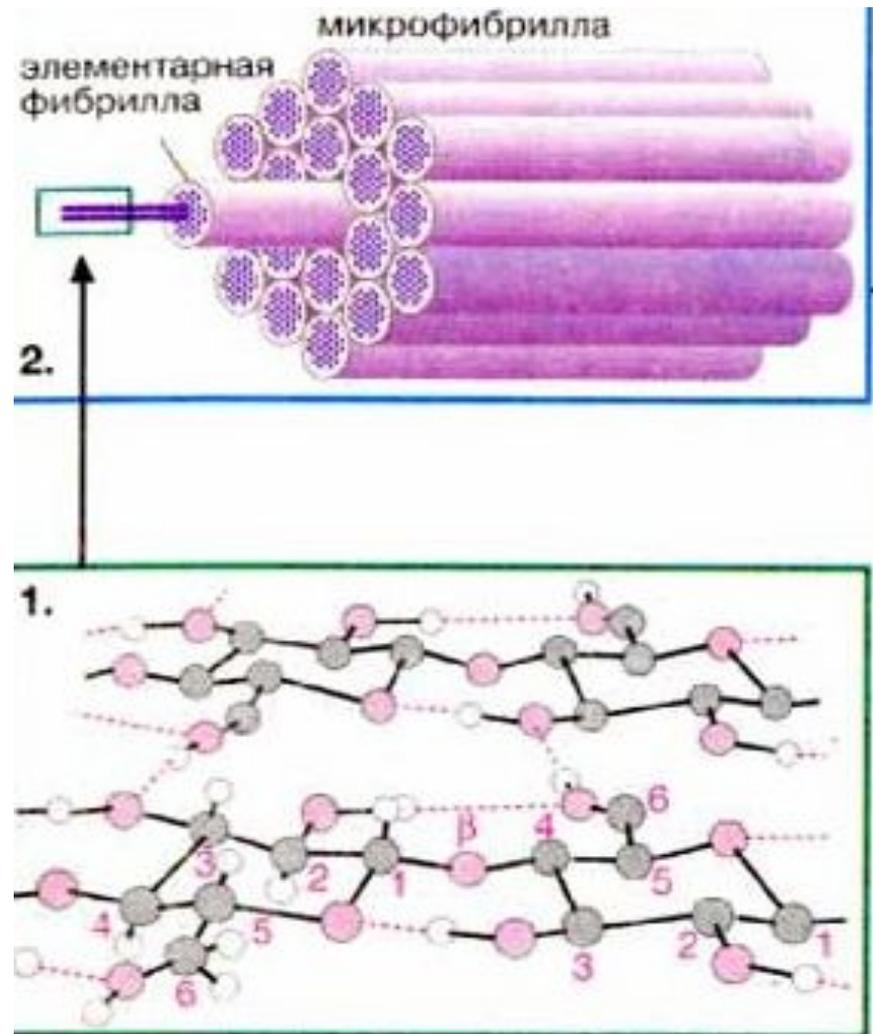
Молекулы целлюлозы содержат не менее 10^4 остатков глюкозы

Природная целлюлоза имеет высокую механическую прочность, устойчива к химическому и ферментативному гидролизу

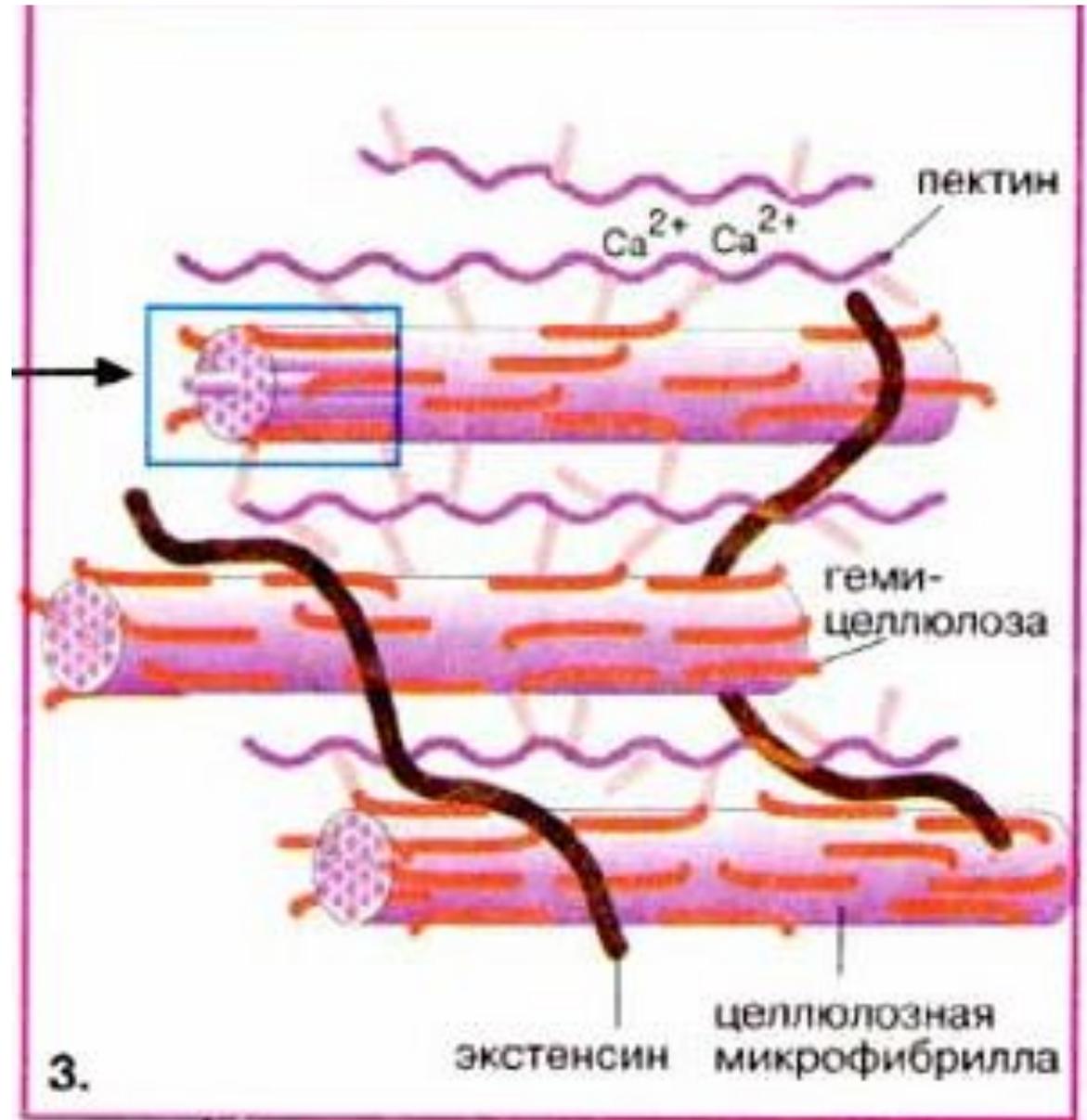


В процессе биосинтеза ассоциаты из 10-100 молекул объединяются в элементарные фибриллы диаметром около 4 нм.

Примерно 20 таких фибрилл формируют микрофибриллу



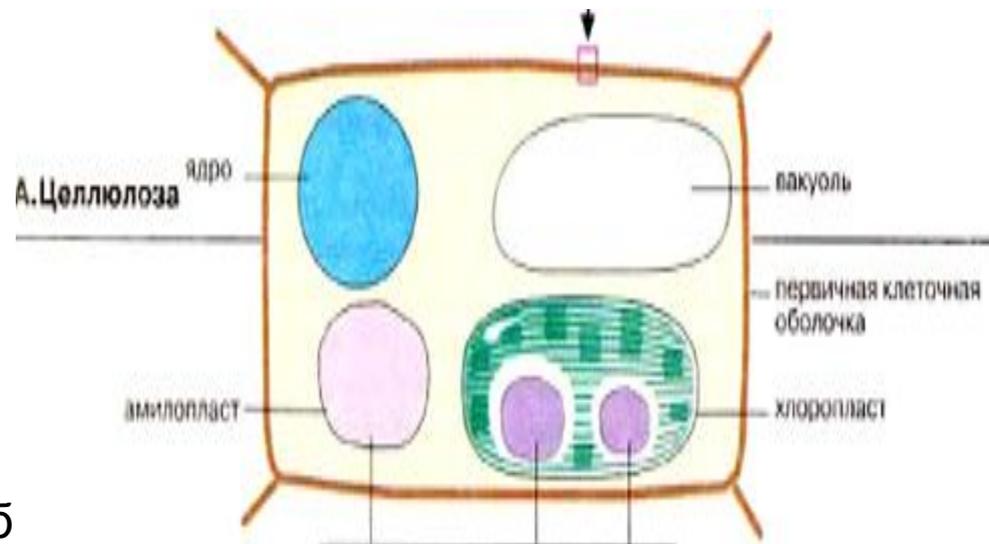
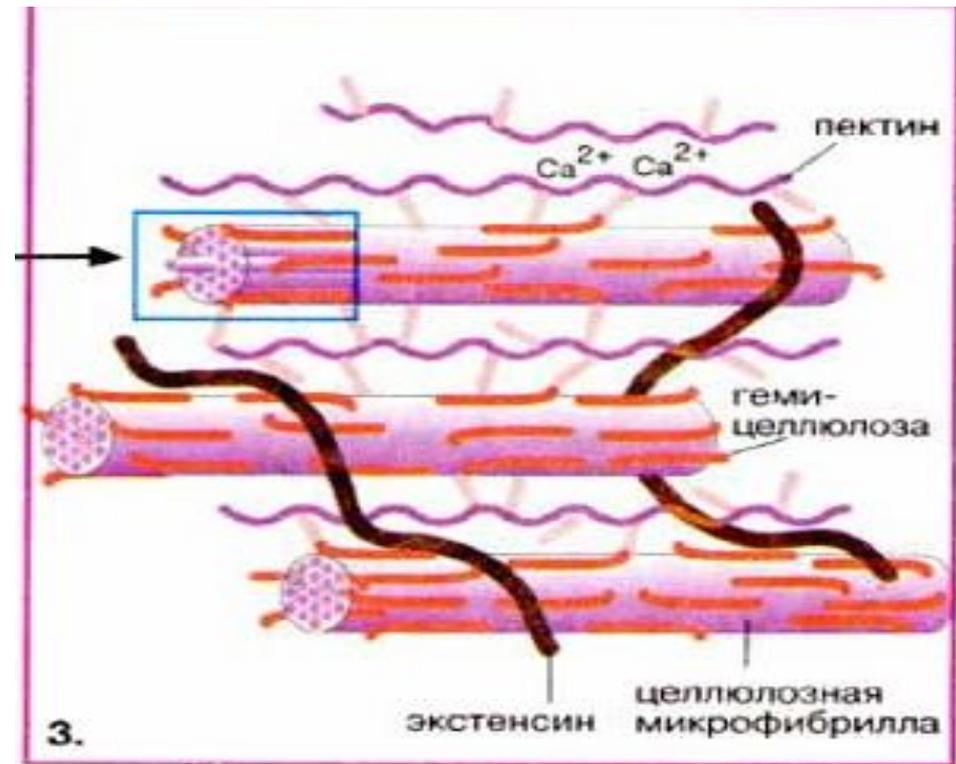
- Микрофибриллы образуют каркас растительных клеток, где они создают сложную сетку вместе с другими полисахаридами.
- Микрофибриллы включают гемицеллюлозу-
- смесь
- нейтральных гетерогликанов
- (ксилан ксилогликан, галактан)



Гемицеллюлоза связана с целлюлозными микрофибриллами за счет нековалентных связей

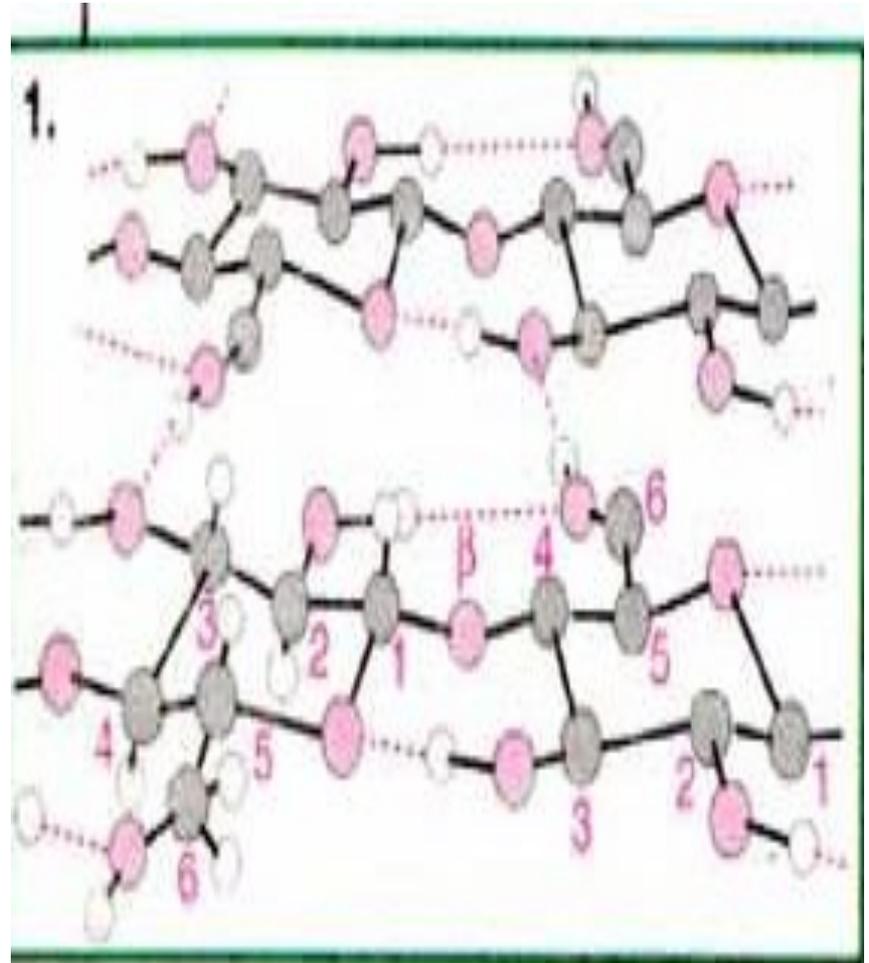
Эти комплексы связаны с нейтральными и кислыми пектинами, построенными из галактуроновой кислоты

Экстенсин- это белок наружной оболочки растений

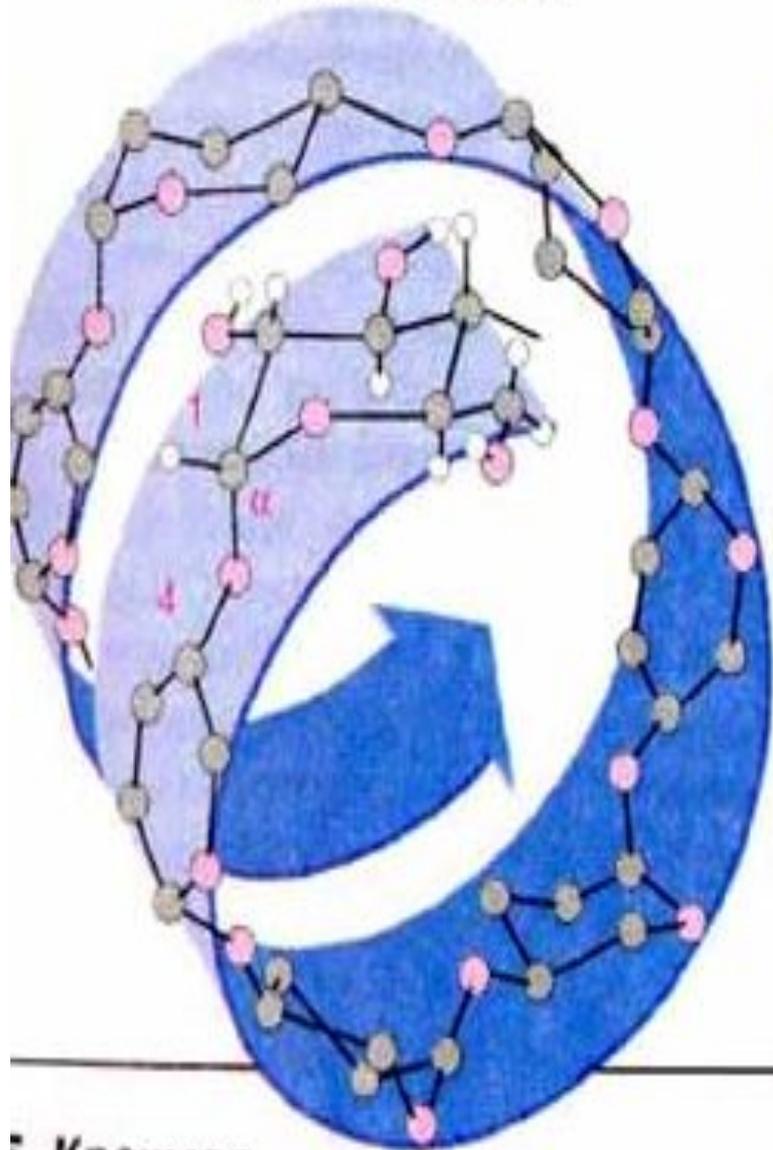


У человека и высших животных целлюлоза не усваивается

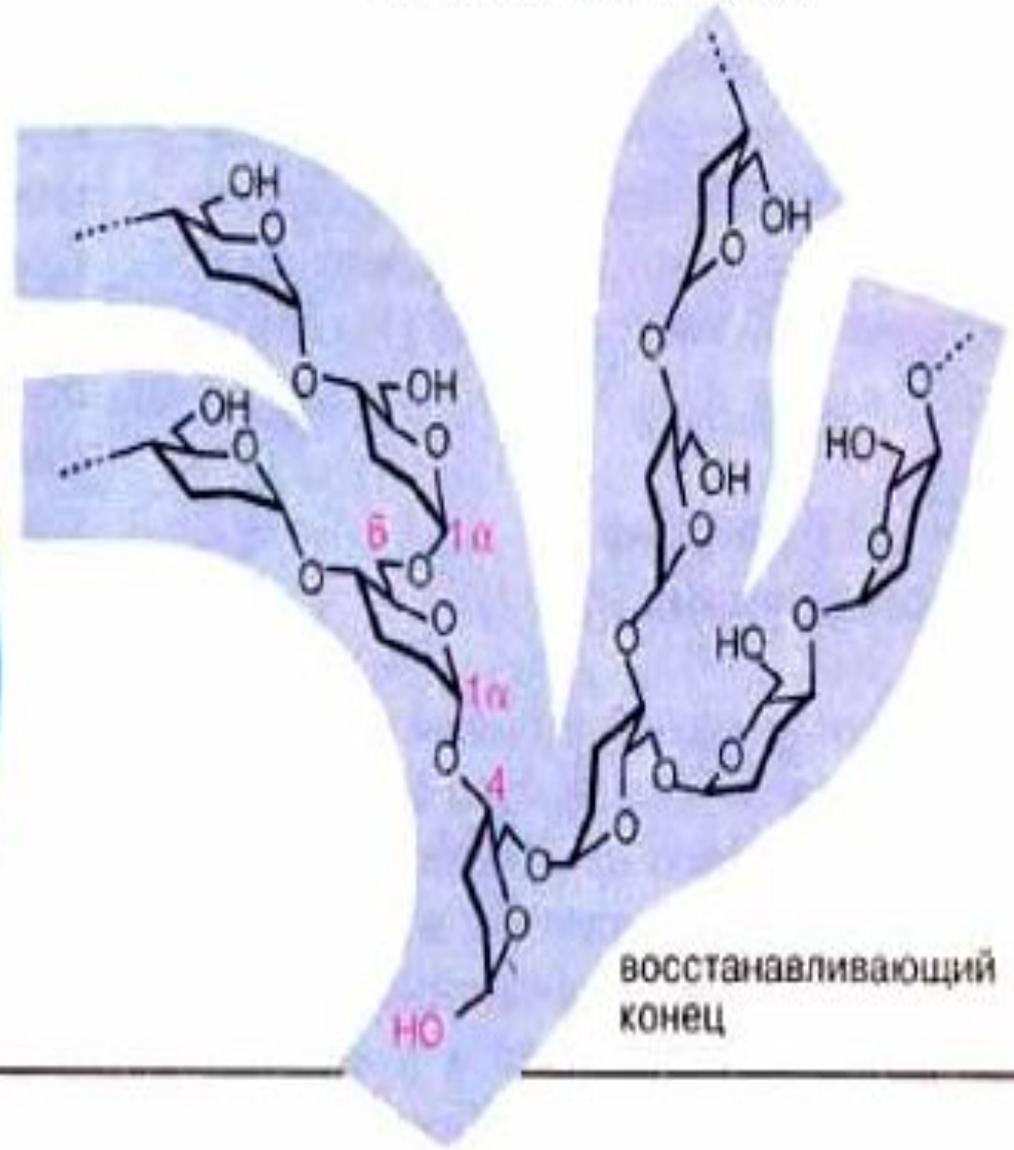
Травоядные переваривают Целлюлозу с помощью симбиотических бактерий



1. Амилоза 20%



2. Амилопектин 80%



Белково- углеводные комплексы

БУК классифицируют по критериям:

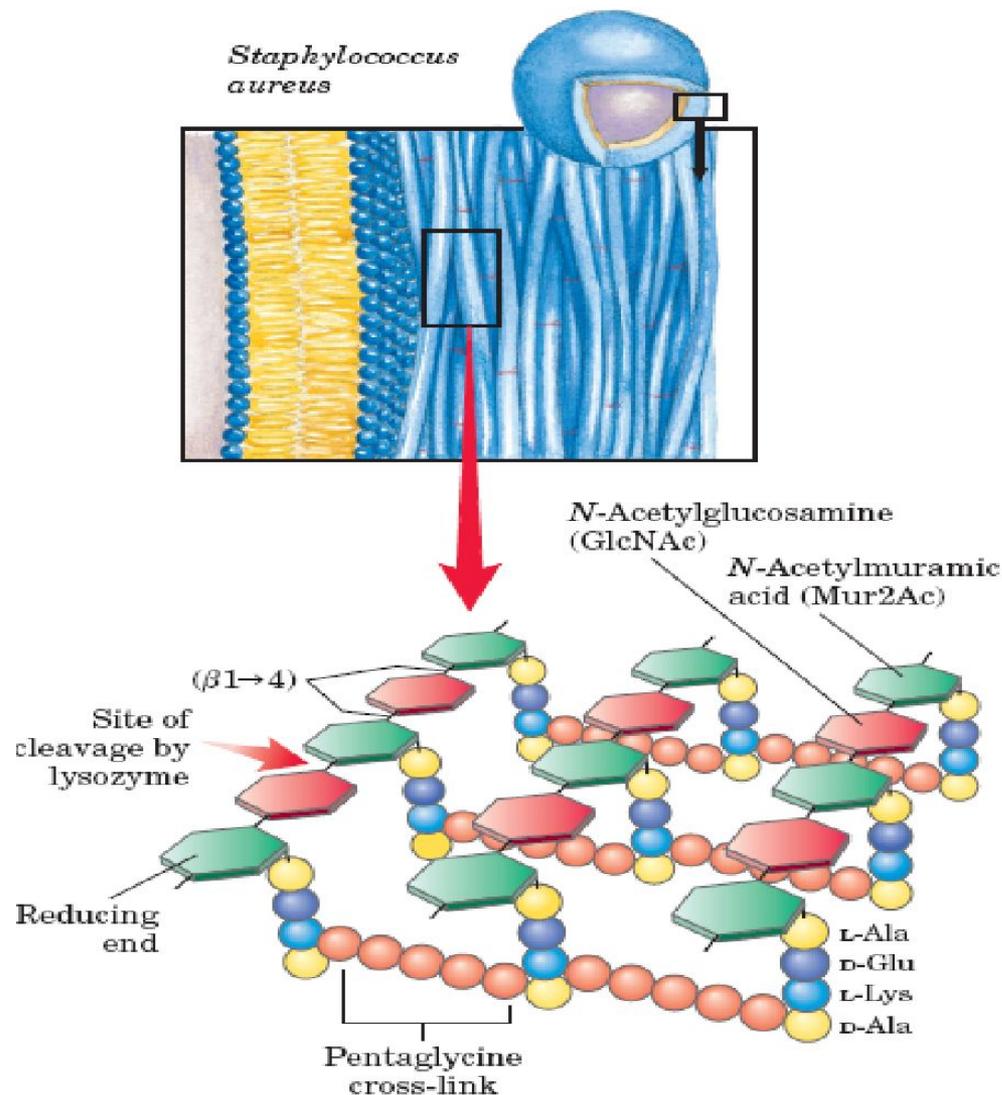
1. количеству углеводов в комплексе
2. качественному моносахаридному составу.

Различают:

Протеогликаны(> 95% углеводов);

Мукопротеины(10-50% углеводов)

и Гликопротеины(< 10% углеводов)



Сложные углеводы протеогликаны

Протеогликаны связаны
(ГАГ)-

Глюкозаминогликанами,
большинство которых
содержат:

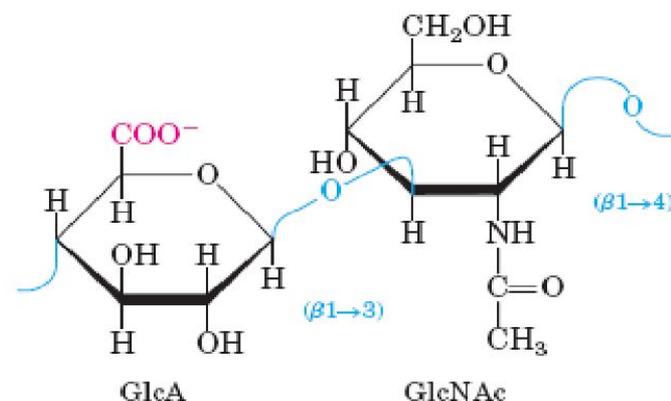
- Сульфатированный сахар
- Имеют разные дисахаридные единицы
- -один из 2х остатков-
- N-ацетилглюкозамин
- или N-ацетилгалактозамин
- -второй сахар глюкуроновые или идуроновые кислоты

Glycosaminoglycan

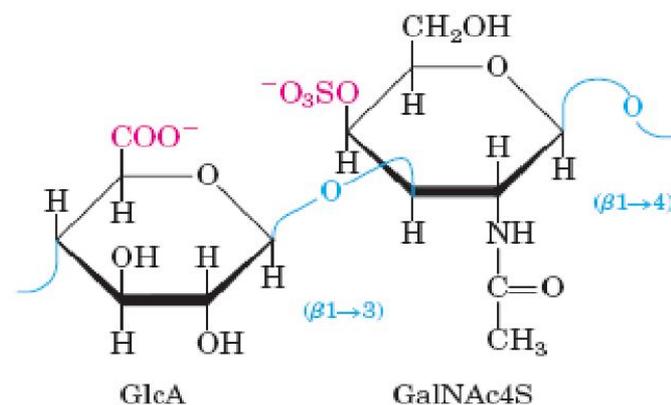
Repeating disaccharide

Number of
disaccharides
per chain

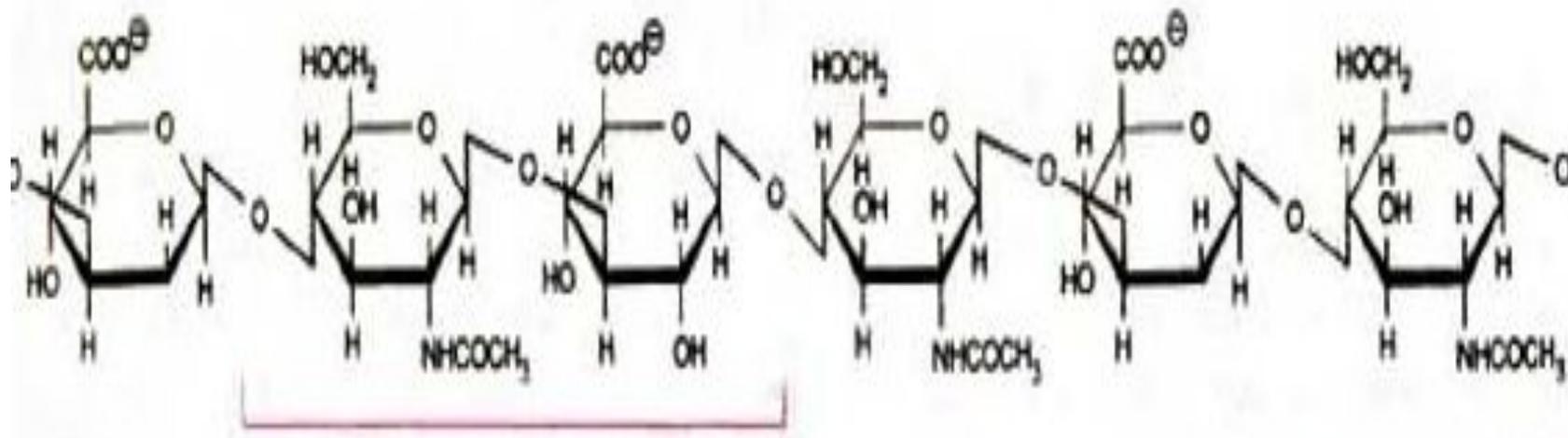
Hyaluronate
~50,000



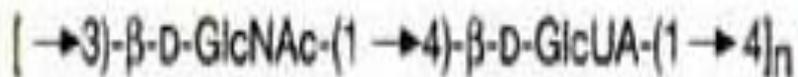
Chondroitin
4-sulfate
20-60



Самый простой представитель из ГАГ



дисахаридное звено



Гиалуроновая кислота

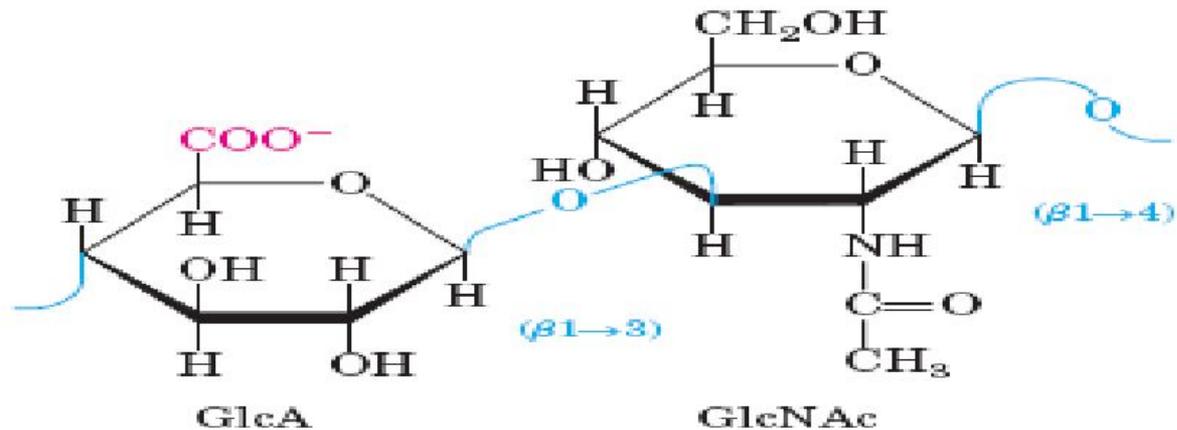
Гликозаминогликаны

Glycosaminoglycan

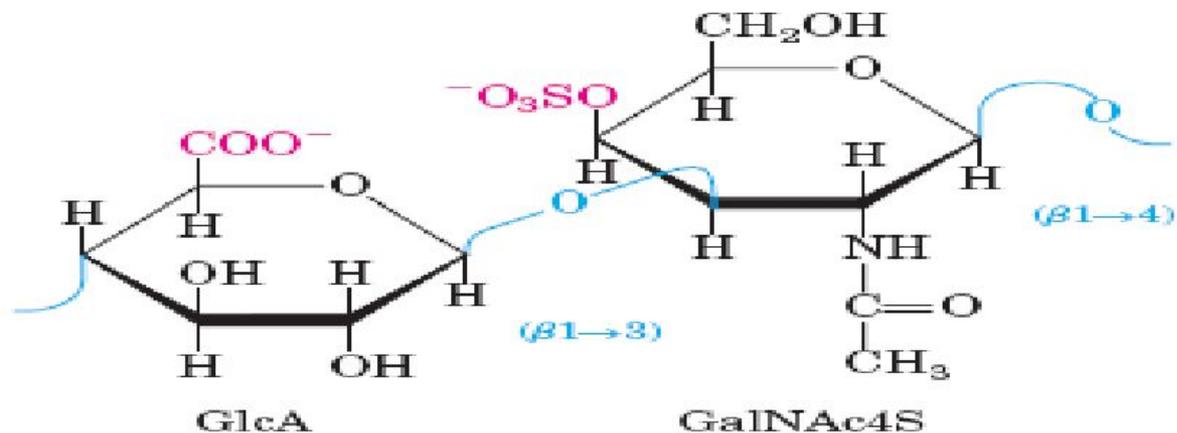
Repeating disaccharide

Number of
disaccharides
per chain

Hyaluronate
~50,000



Chondroitin
4-sulfate
20-60



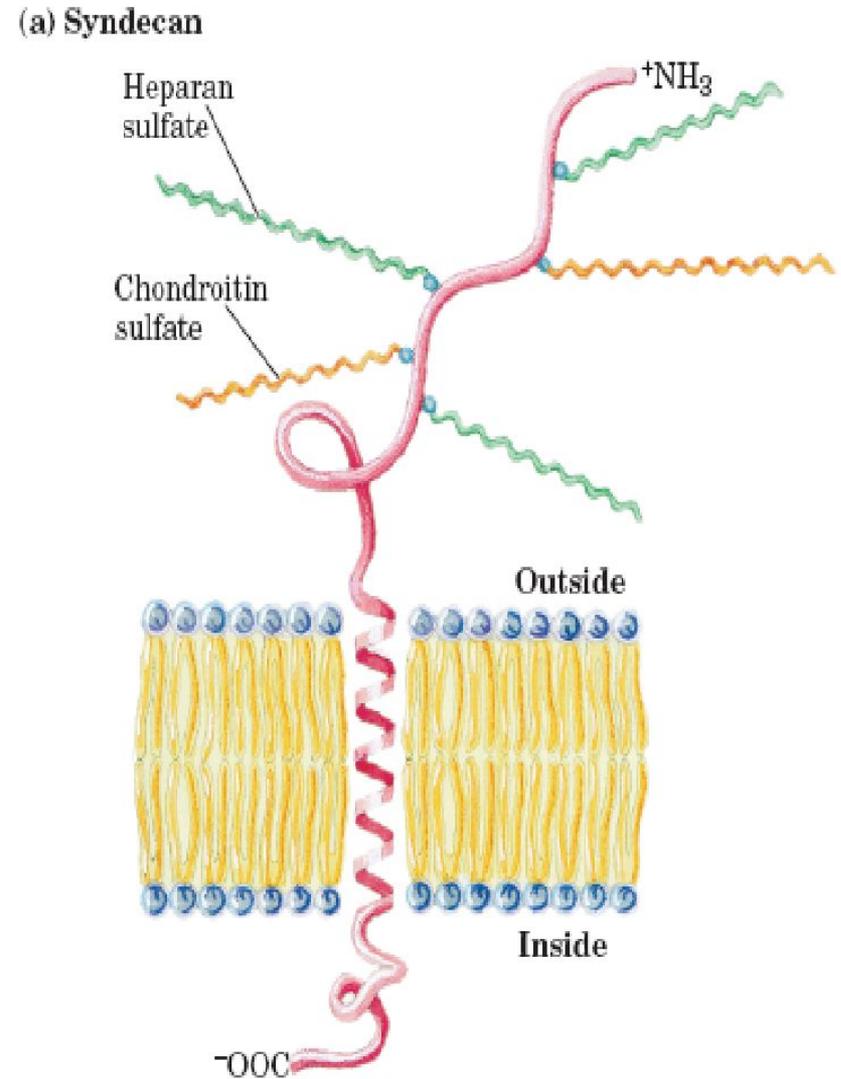
**Хондроитинсульфаты
локализуются в местах
кальцификации в
эндохондральной кости.
Обнаружены в нейронах.**

**Гепарансульфаты на
клеточной поверхности**

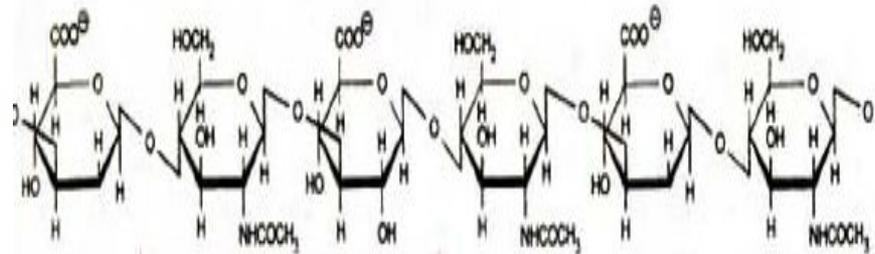
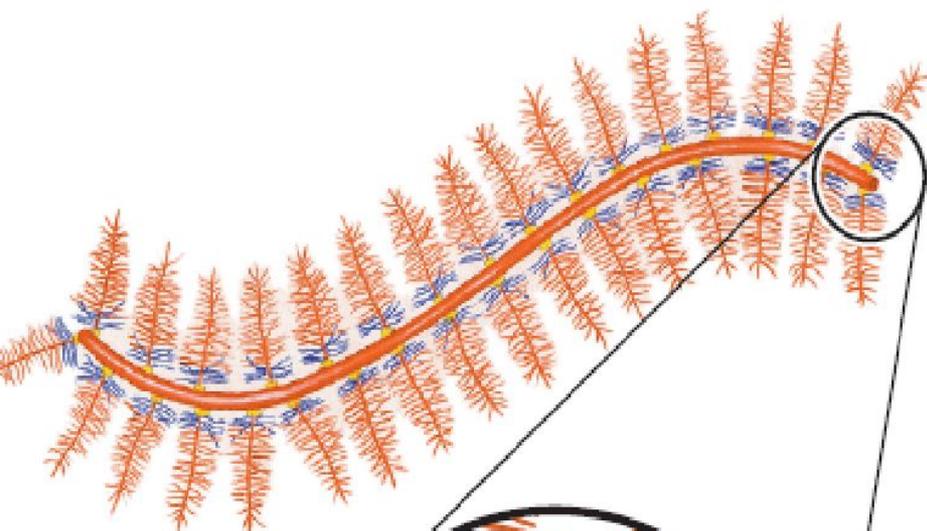
**Дерматансульфат
содержит идуроновую
кислоту, придает форму
глаза и создает прочность
склеры**

**Кератансульфат I есть в
роговице глаза**

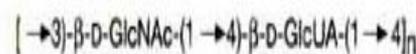
**Гепарин –антикоагулянт,
связан с факторами
свертывания IX и XI, и
антитромбином III**



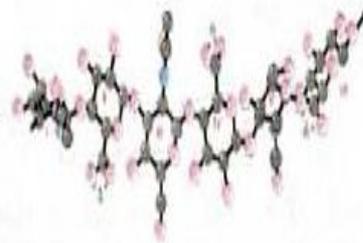
(b) Heparan sulfate



дисахаридное звено



Гиалуроновая кислота



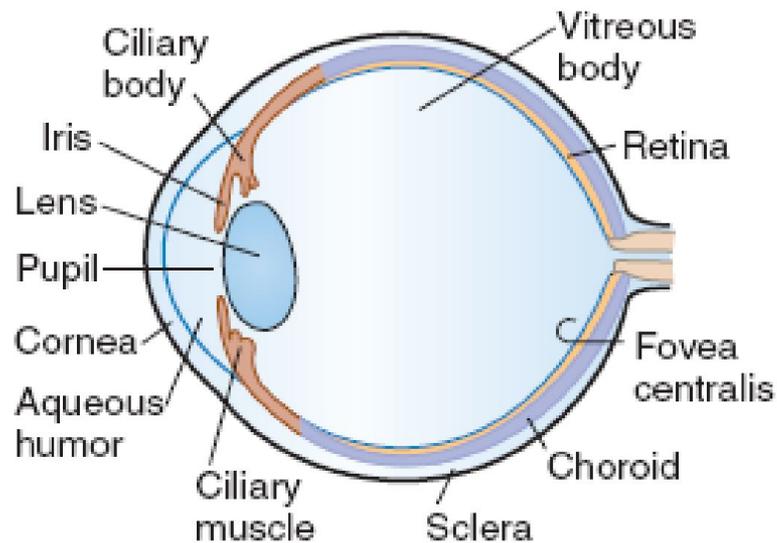
Hyaluronate
(up to 50,000
repeating
disaccharides)

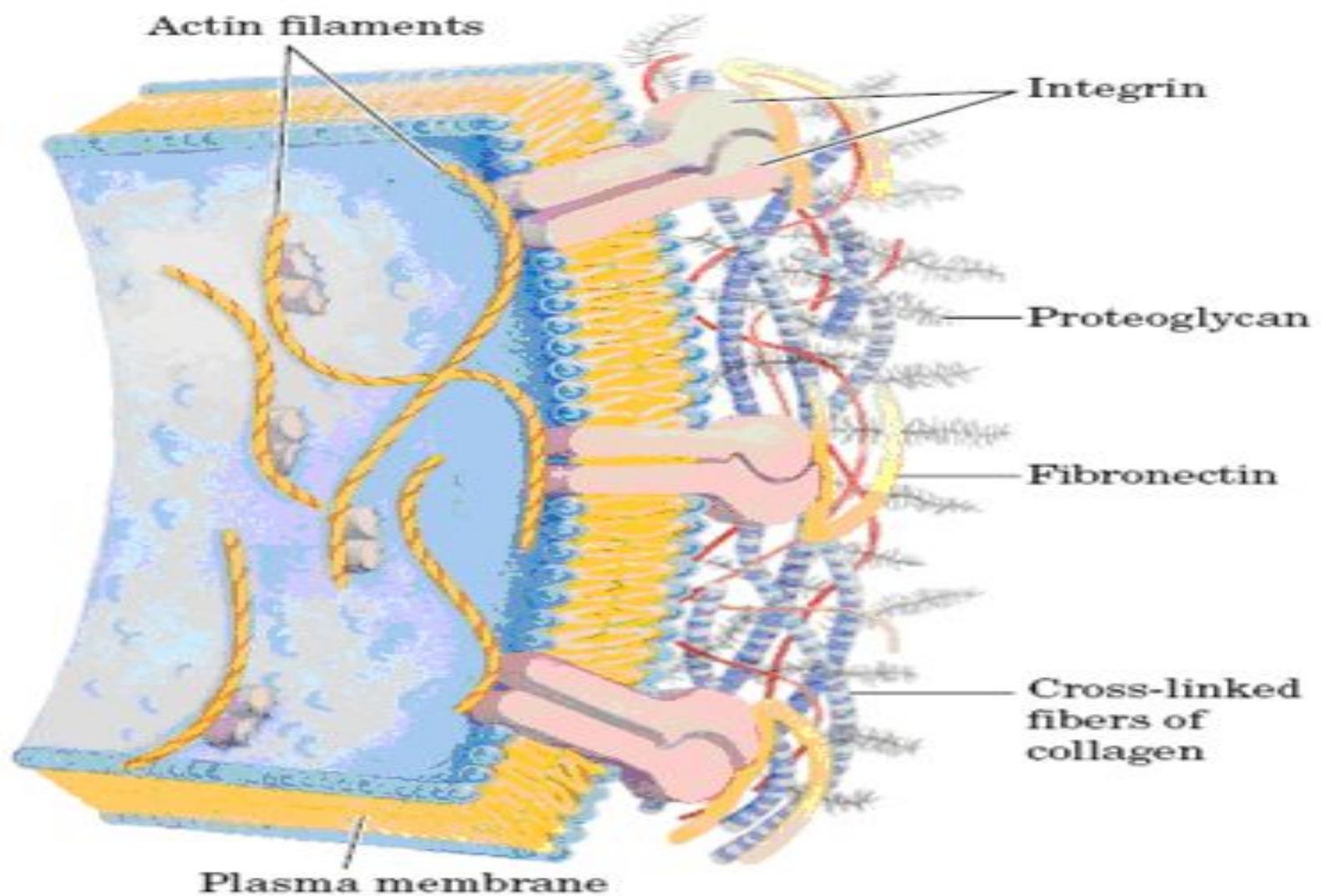
Keratan
sulfate

Chondroitin
sulfate

Link
proteins

Aggrecan
core protein



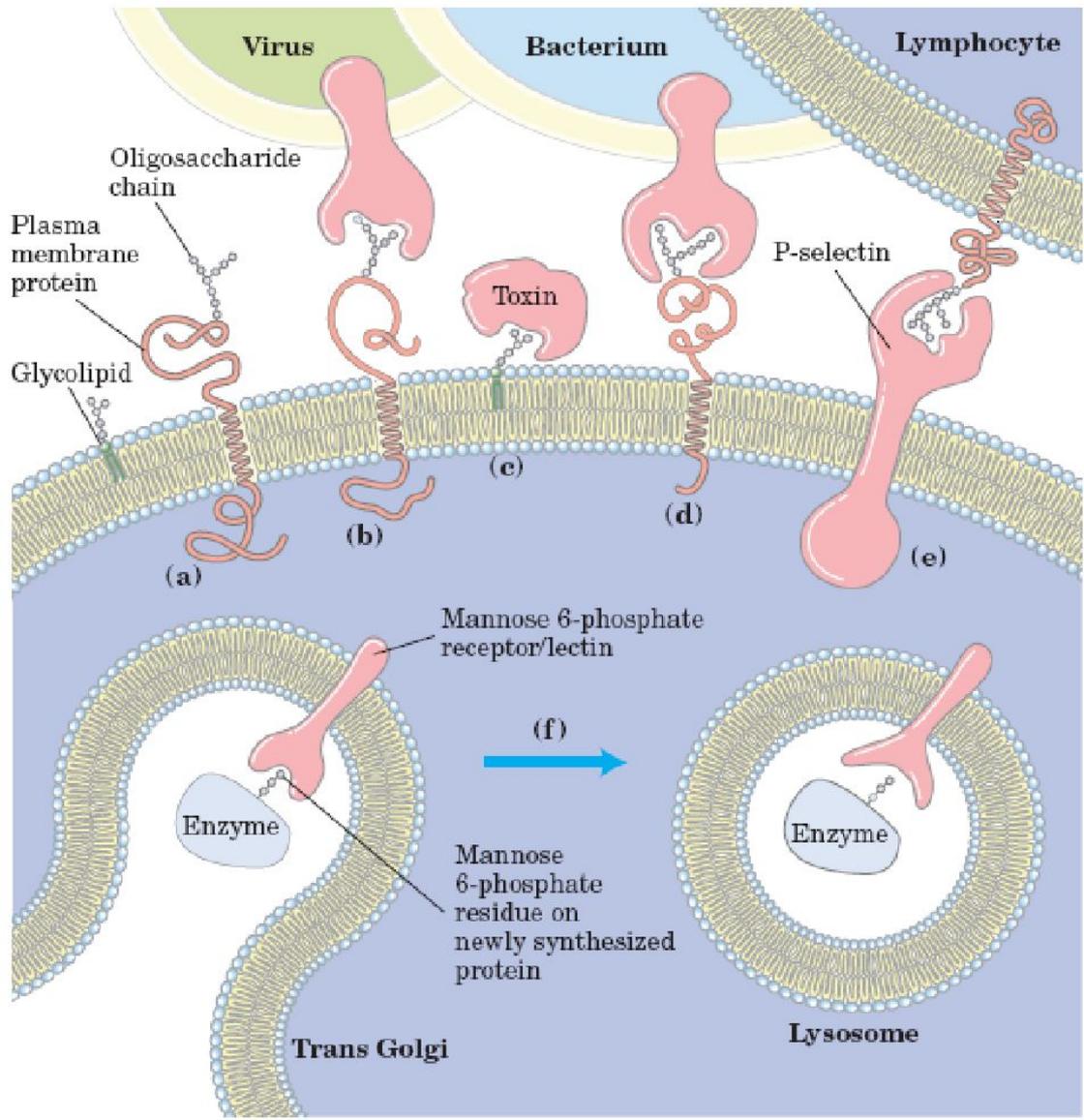


Interactions between cells and the extracellular matrix. The association between cells and the proteoglycan of the extracellular matrix is mediated by a membrane protein (integrin) and by an extracellular protein (fibronectin in this example) with binding sites for both integrin and the proteoglycan. Note the close association of collagen fibers with the fibronectin and proteoglycan.

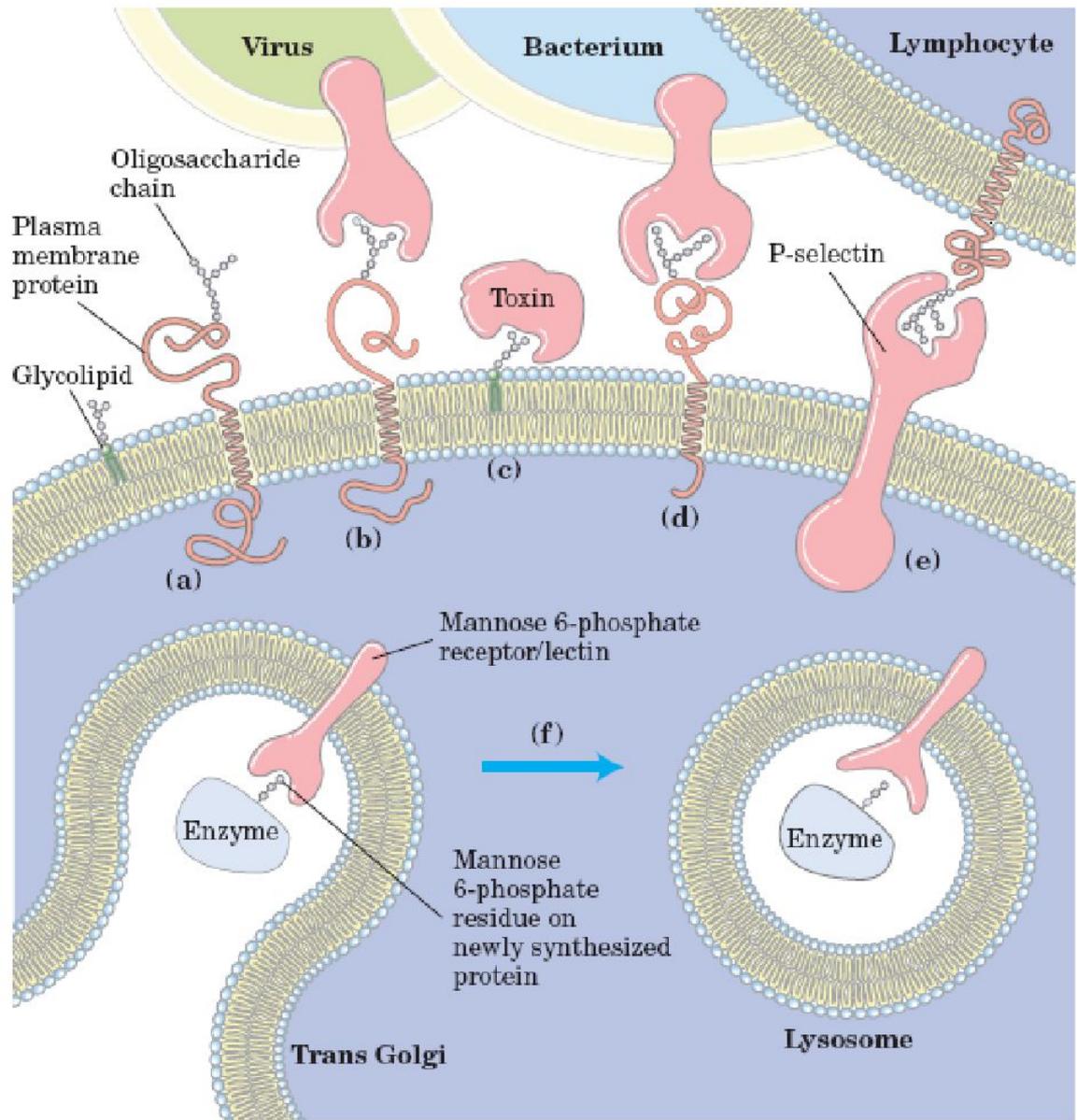
Селектины (лектины)

- **Селектины** являются лектинами плазматической мембраны, которые связывают углеводные цепи внеклеточного матрикса или на *поверхности других клеток*, создают поток информации между клетками или **клеткой и матриксом**
- **В некоторых случаях селектины сами являются гликопротеинами**

- Селектины - олигосахариды с уникальными структурными компонентами различных гликолипидов и гликопротеинов на внешней поверхности плазматических мембран. Взаимодействуют с высокой специфичностью и сродством с лектинами внеклеточной поверхности**



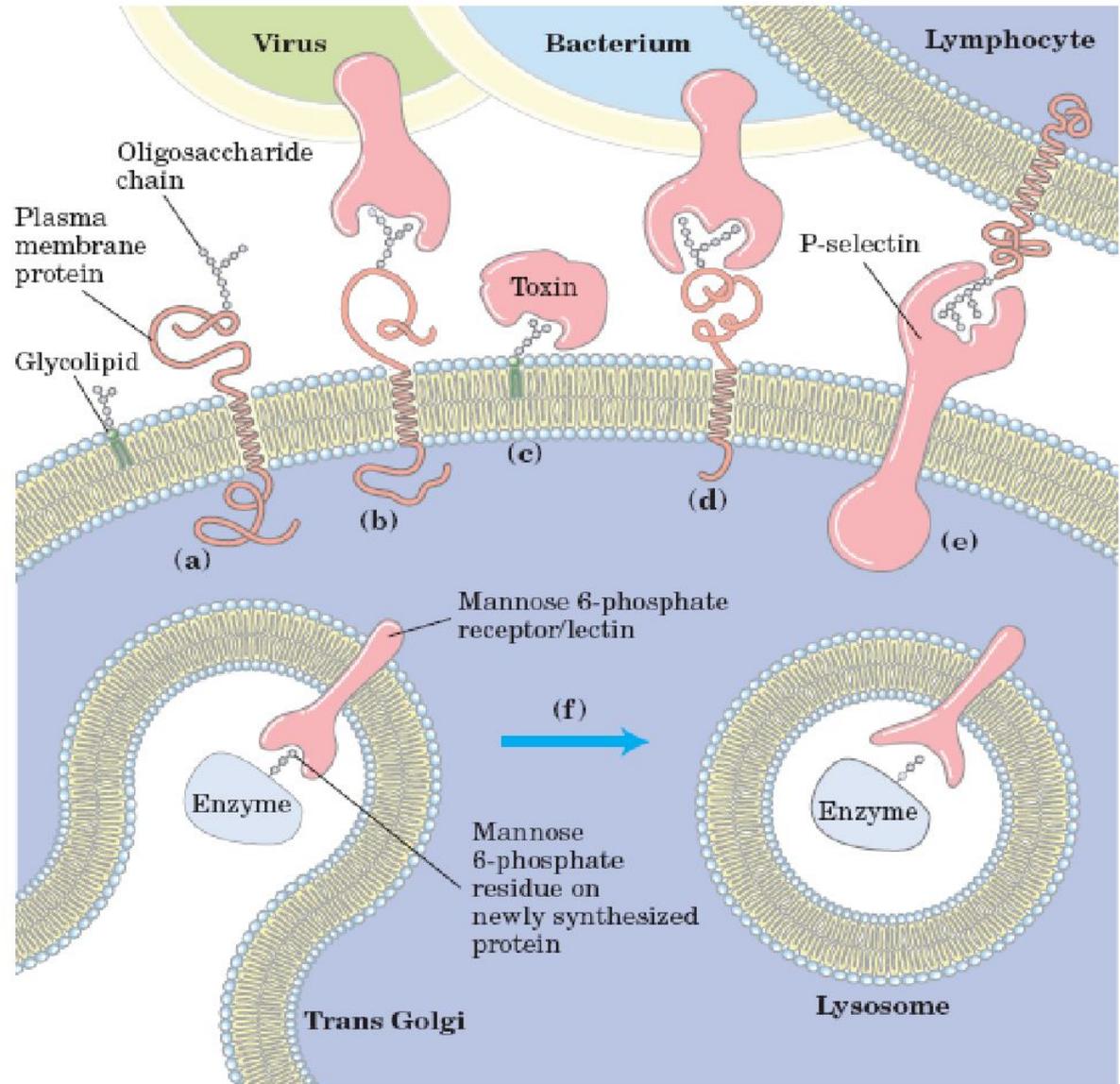
- **Вирусы инфицируют клеточные стенки - так вирус гриппа связывает поверхностные гликопротеины - это первый шаг на пути инфекции (b)**



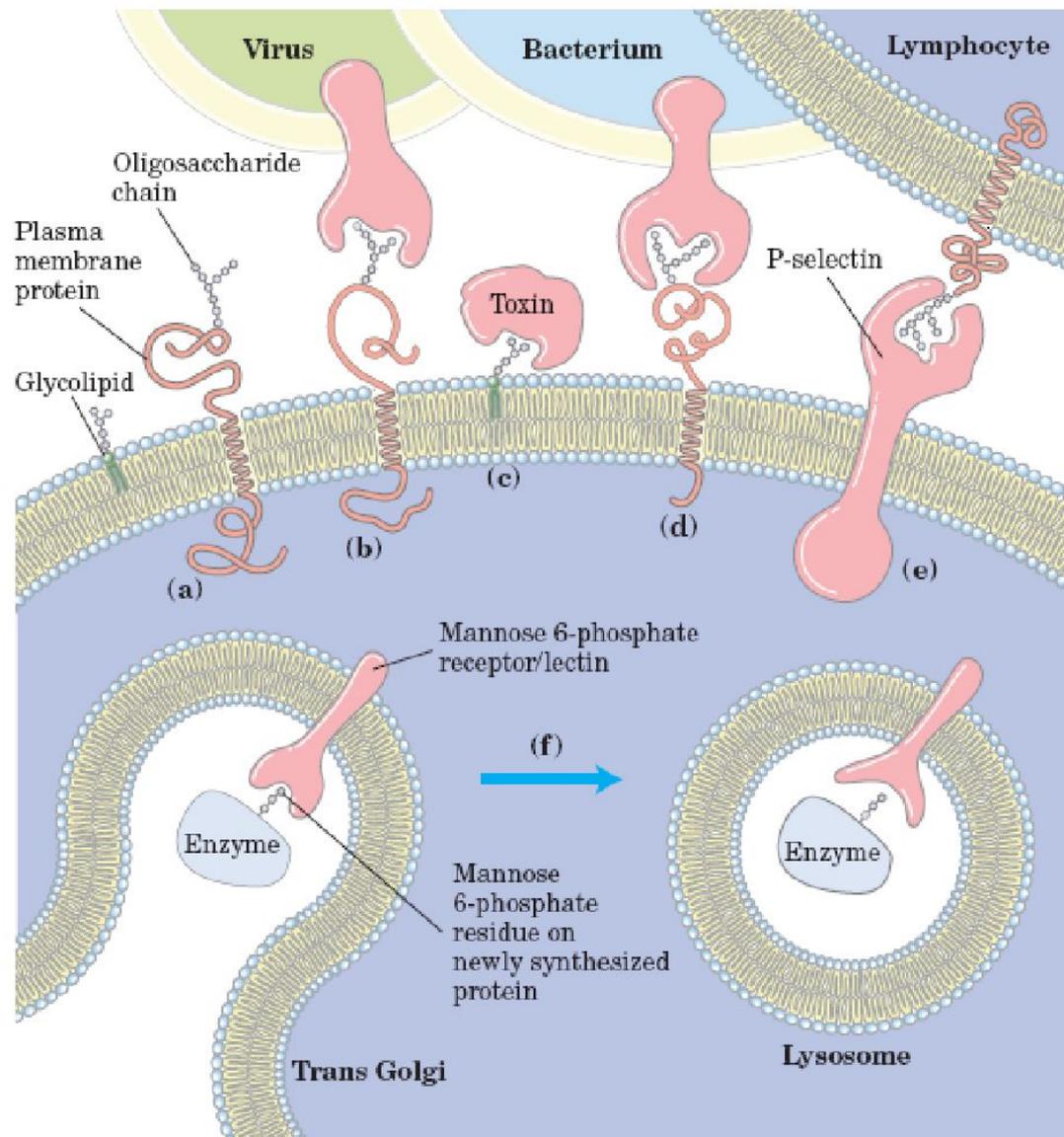
Бактериальные токсины, такие как холера, вирус коклюша связывают

поверхностные гликолипиды перед входом в клетку (d)

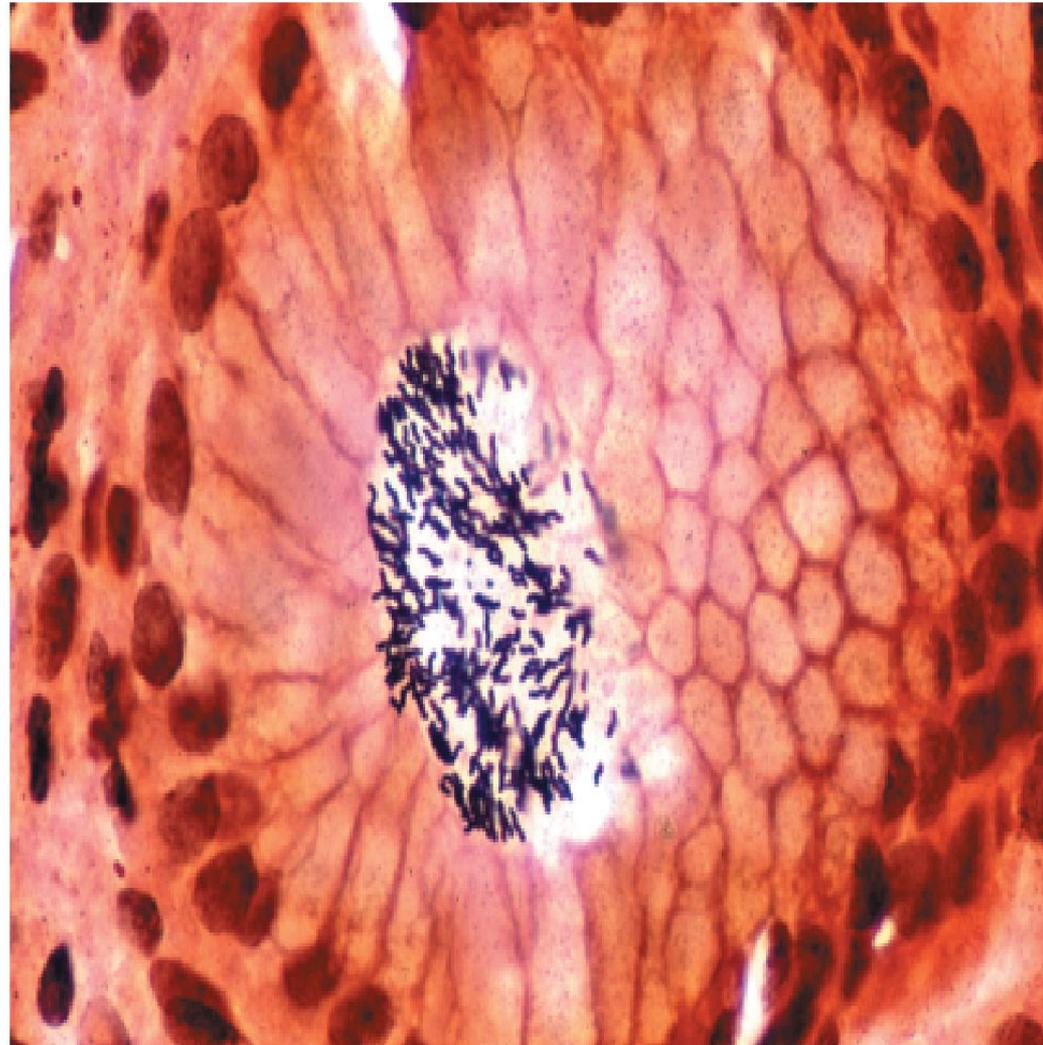
- **Некоторые бактерии, такие как Helicobacter pylori, колонизирует, закрепляется и инфицирует клетки (e)**



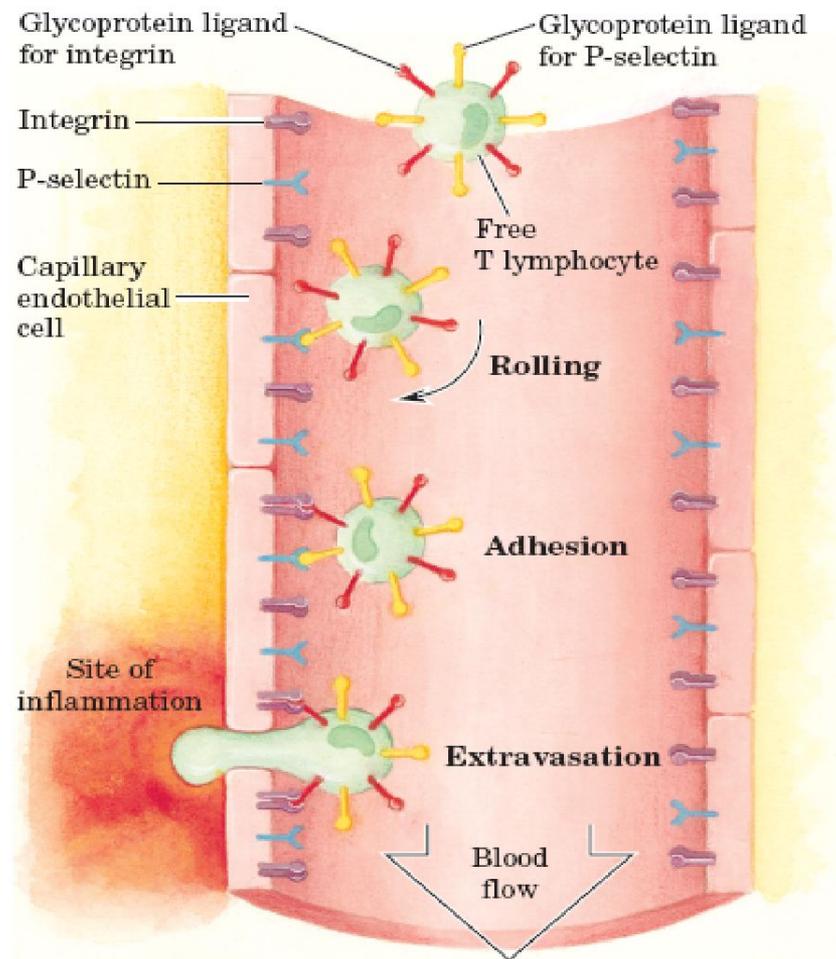
- Селектины (лектины) плазматических мембран определенных клеток являются посредниками клеточных взаимодействий
- Так Т-лимфоциты эндотелиальных клеток инициируют взаимодействие (с). Маннозо-6-ф-ный рецептор лектина из комплекса Гольджи связывает олигосахариды с лизосомальными ферментами..... Для переноса в лизосому



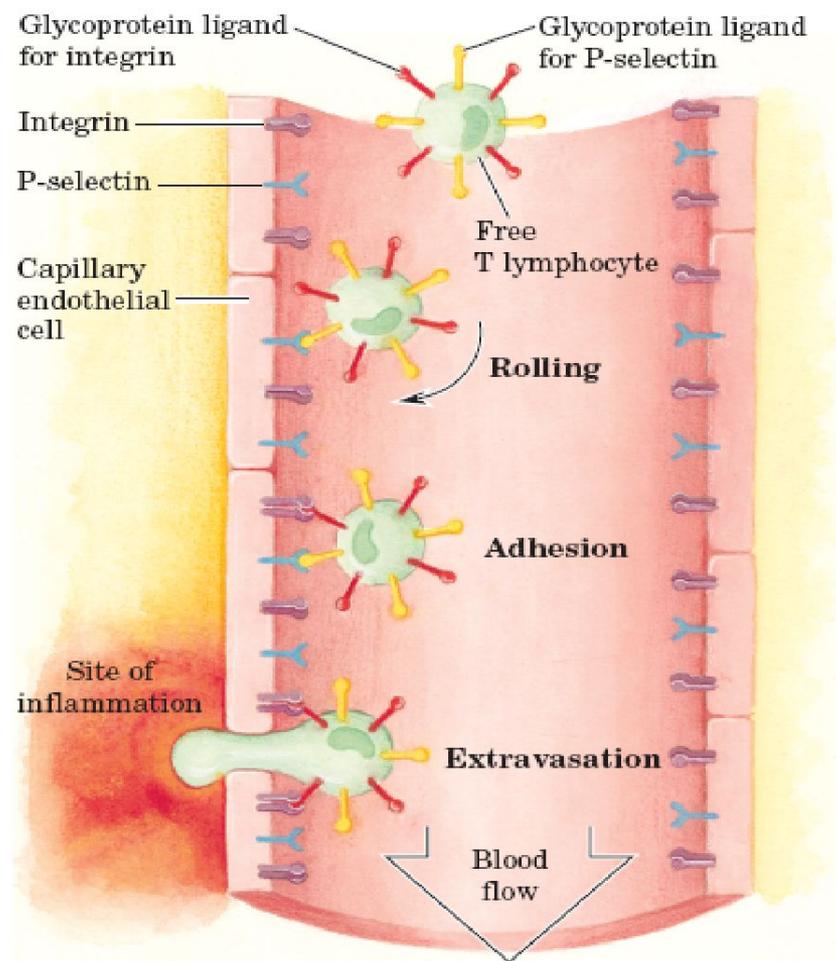
- Некоторые микробные патогены имеют лектины, создающие среду для бактериальной адгезии клеток или токсинов, проникающих в клетки. Бактерии отвечают за большинство кишечных язв.
- *Helico bacter pylory* адгезирует на внутренней поверхности желудка за счет взаимодействия между лектинами бактериальной мембраны и специфическими олигосахаридами мембранных гликопротеидов в эпителии клеток кишечника



- Роль лигандов селектина в направлении движения лимфоцитов к месту повреждения
- Лимфоцит циркулирует через капилляр, являясь транзитной формой при взаимодействии между молекулами Р-селектина в плазматической мембране клеток и лигандами гликопротеина для Р селектина на поверхности клеток

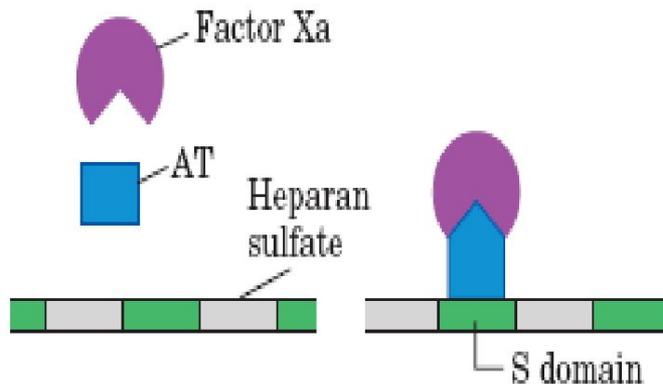


- Т-клетки двигаются
вращаясь **ВДОЛЬ**
поверхности капилляра.
Вблизи места воспаления
идет сильная реакция
между интегрином
поверхности капилляра и
его лигандом на
поверхности Т-клетки, что
ведет к плотной адгезии. Т-
клетка перестает вращаться
и под влиянием сигналов, с
места воспаления начинает
двигаться через капилляр



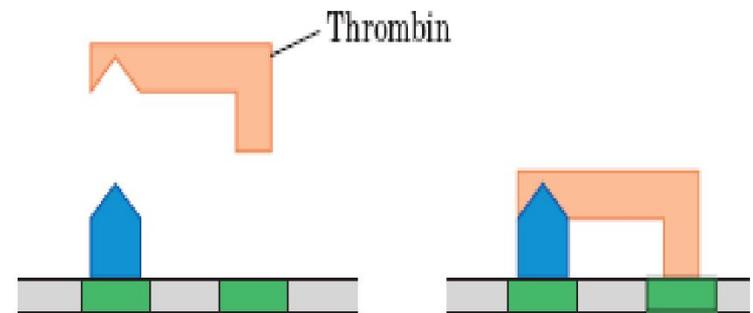
Четыре типа взаимодействия с S доменами гепаран сульфата

(a) Conformational activation



A conformational change induced in the protein antithrombin (AT) on binding a specific pentasaccharide S domain allows its interaction with Factor Xa, a blood clotting factor, preventing clotting.

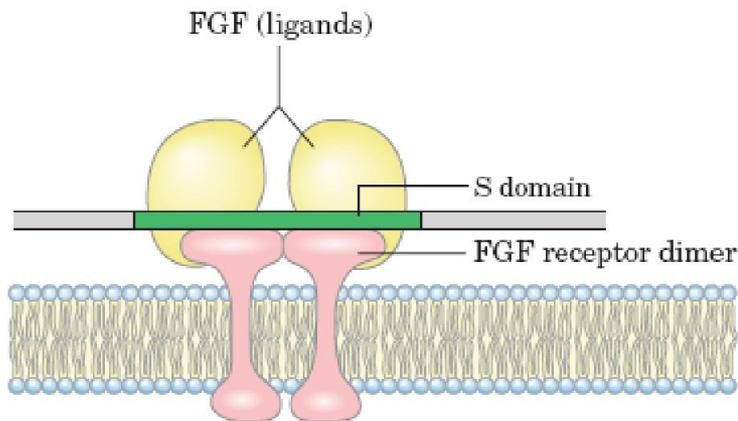
(b) Enhanced protein-protein interaction



Binding of AT and thrombin to two adjacent S domains brings the two proteins into close proximity, favoring their interaction, which inhibits blood clotting.

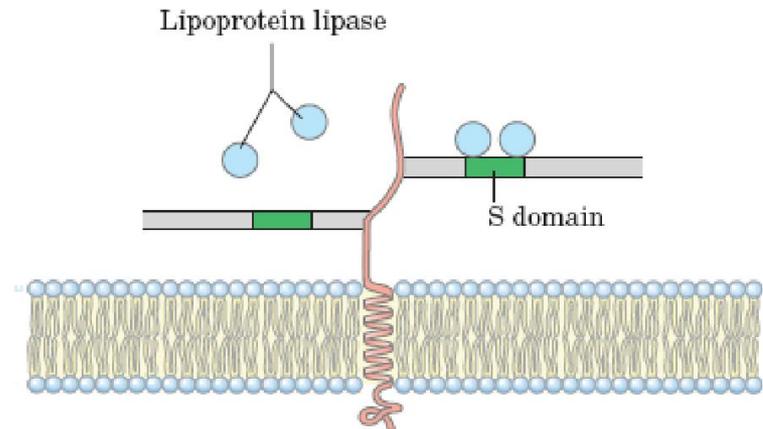
Четыре типа взаимодействия с S доменами гепаран сульфата

(c) Coreceptor for extracellular ligands



S domains interact with both the fibroblast growth factor (FGF) and its receptor, bringing the oligomeric complex together and increasing the effectiveness of a low concentration of FGF.

(d) Cell surface localization/concentration

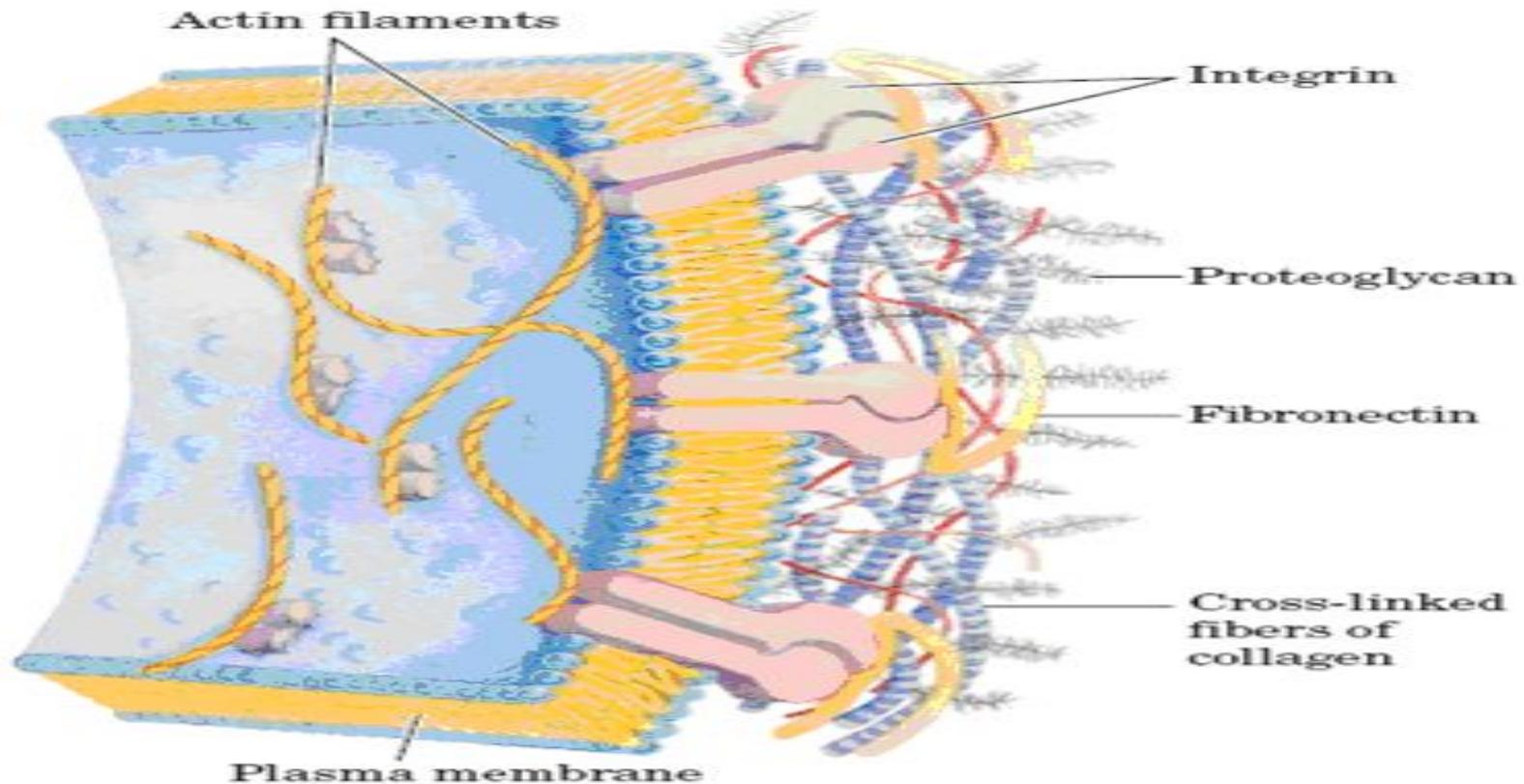


The high density of negative charges in heparan sulfate brings positively charged molecules of lipoprotein lipase into the vicinity and holds them by electrostatic interactions as well as by sequence-specific interactions with S domains. Such interactions are also central in the first step in the entry of certain viruses (such as herpes simplex viruses HSV-1 and HSV-2) into cells.

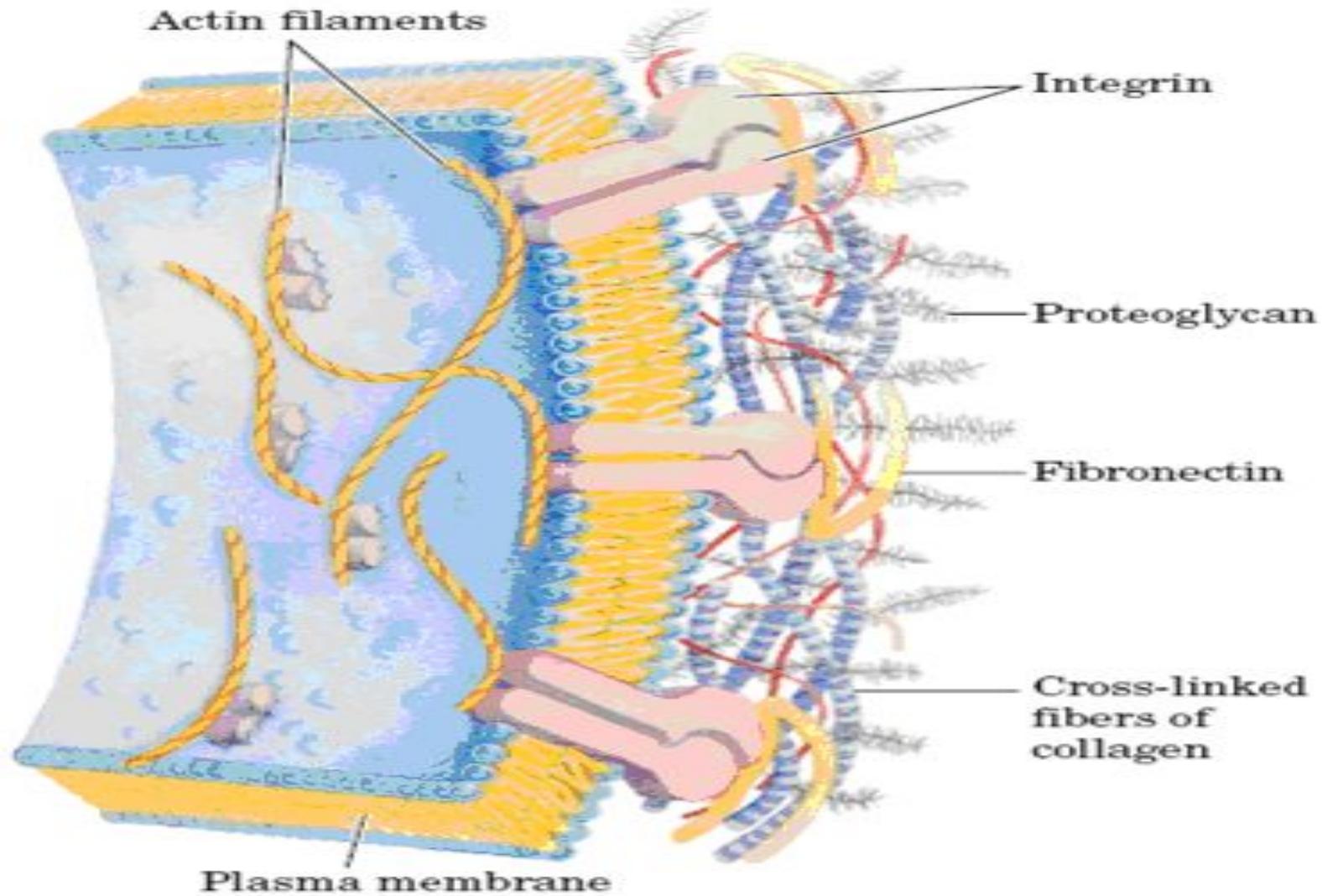
Ф у н к ц и и г л и к о и м у к о п р о т е и н о в

- 1. Структурные компоненты мембран
клеток: коллагеновых, фибриновых, эластиновых,
костного матрикса**
- 2. Защитные белки - муцин и лизоцим слюны**
- 3. Транспортные молекулы для витаминов, липидов,
микроэлементов**
- 4. Иммуноглобулины, антигены совместимости,
комплемент, интерферон**
- 5. Гормоны-гликопротеины-тиротропин, хорионический
гонадотропин**
- 6. Факторы свертывания, ферменты глико и
мукопротеиновой природы**

Компоненты мембран клеток- коллагеновых, эластиновых, фибриновых, костного матрикса

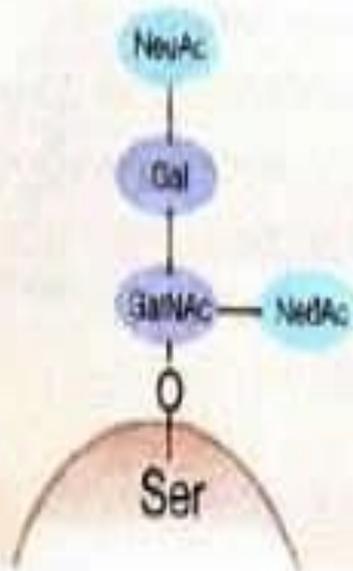


Interactions between cells and the extracellular matrix. The association between cells and the proteoglycan of the extracellular matrix is mediated by a membrane protein (integrin) and by an extracellular protein (fibronectin in this example) with binding sites for both integrin and the proteoglycan. Note the close association of collagen fibers with the fibronectin and proteoglycan.

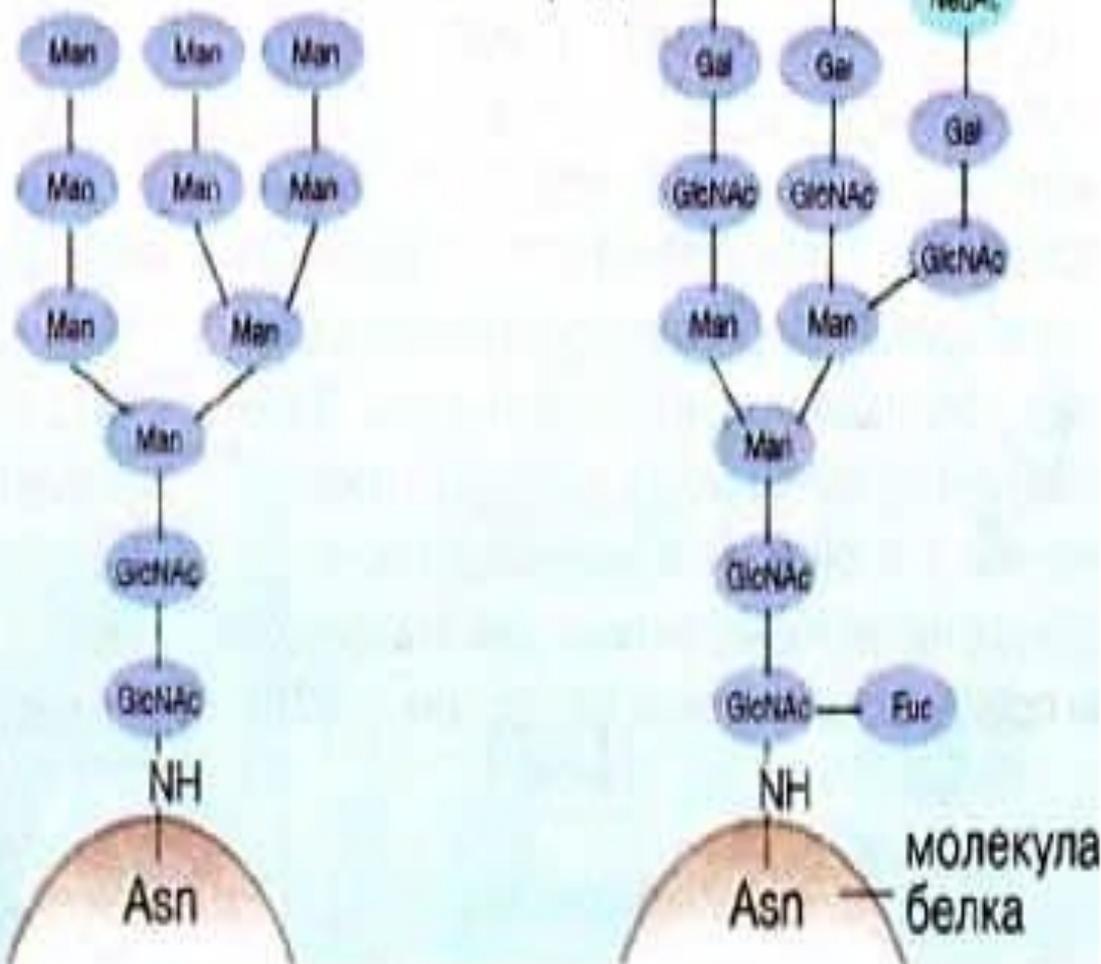


Interactions between cells and the extracellular matrix. The association between cells and the proteoglycan of the extracellular matrix is mediated by a membrane protein (integrin) and by an extracellular protein (fibronectin in this example) with binding sites for both integrin and the proteoglycan. Note the close association of collagen fibers with the fibronectin and proteoglycan.

О-гликозидный
олигосахарид



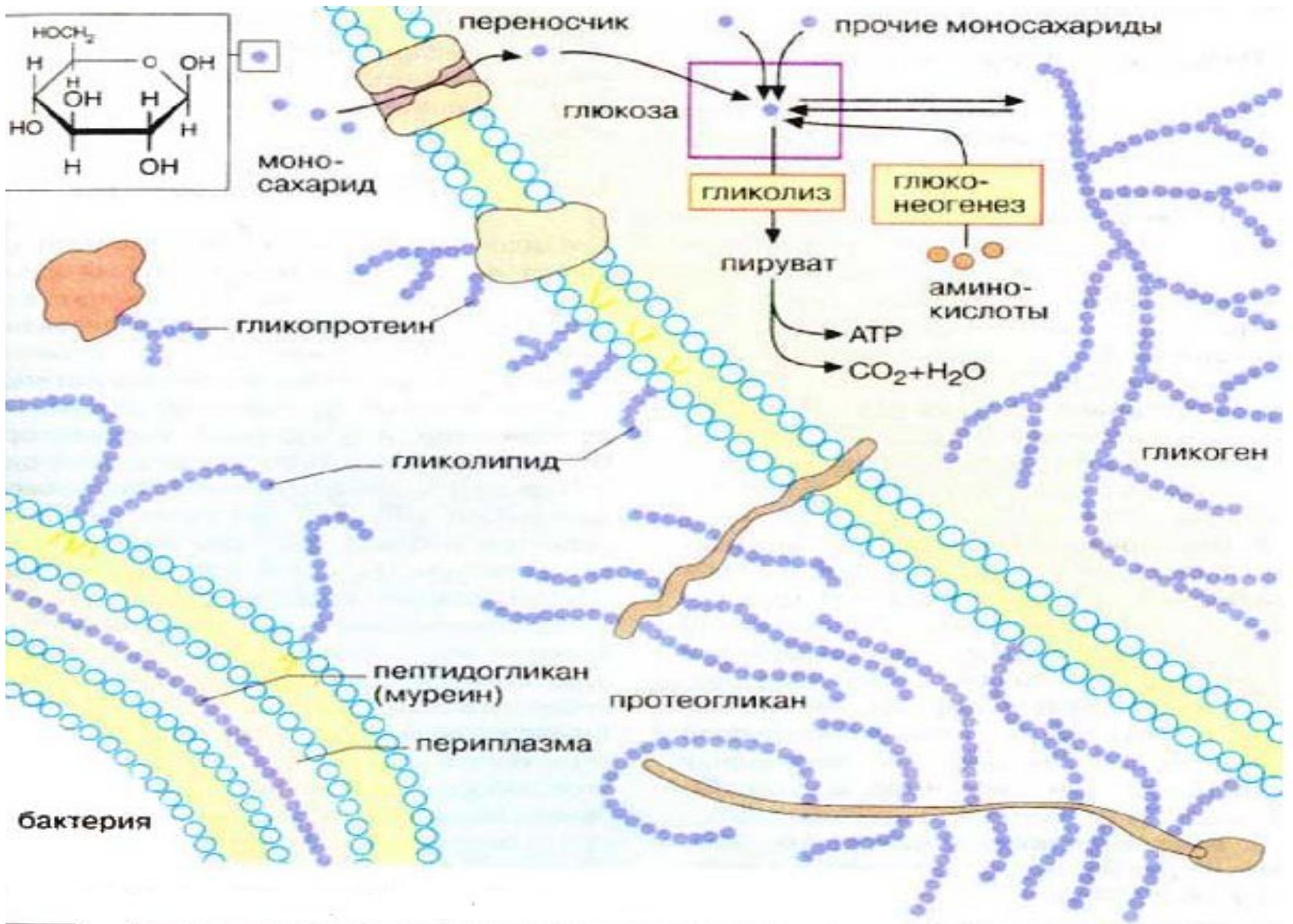
N-гликозидные
олигосахариды



обогащенный маннозой

сложный (комплексный)

Различные типы олигосахаридов в гликопротеинах



Углеводы в питании

В питании основную биологическую ценность из углеводов составляют *крахмал и гликоген*, которые легко усваиваются организмом с высвобождением энергии при их распаде

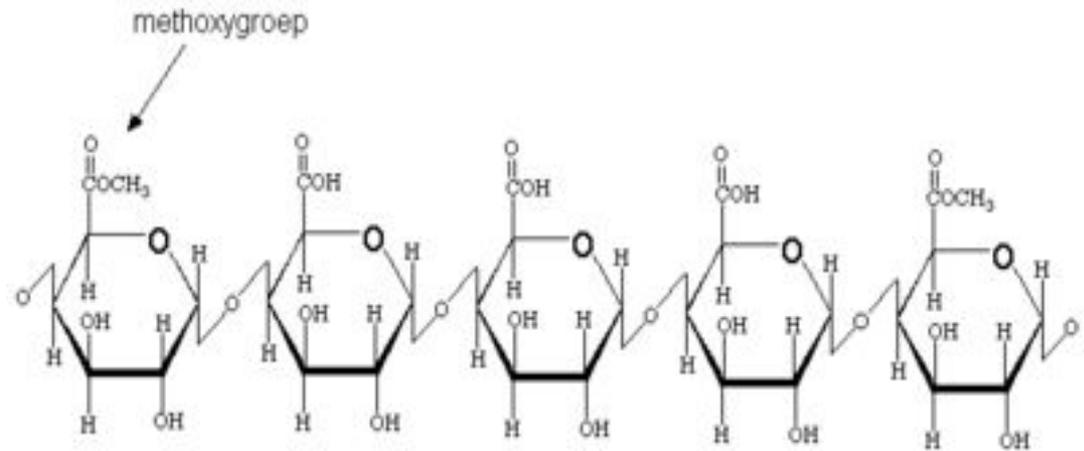
Клетчатка и гетерополисахарид пектин, хотя и не расщепляются ферментами кишечника, также весьма важны для пищеварения



Клетчатка стимулирует перистальтику кишечника, выделение желчи, удерживает воду и увеличивает объём каловых масс, предупреждая тем самым появление запоров (профилактика рака прямой кишки). Кроме того, *клетчатка* препятствует всасыванию холестерина пищи, а адсорбция клетчаткой желчных кислот ослабляет их канцерогенный эффект на слизистую оболочку толстого кишечника

**Пектин способен
связывать
тяжёлые металлы,
в том числе и
радионуклиды,
что уменьшает их
поступление в
ткани организма**

**Пектином богаты
бананы, яблоки,
красная и чёрная
смородина**



- Пектины *практически* не усваиваются пищеварительной системой человека, являются энтеросорбентами

Пекти́новые вещества́, или пектины (от др.-греч. πηκτός — свернувшийся, замёрзший) — полисахариды, образованные остатками **галактуроновой кислоты**.

Есть во всех высших растениях, особенно во фруктах, и в некоторых водорослях.

Пектины, являясь структурным элементом растительных тканей, способствуют **поддержанию в них тургора, повышают засухоустойчивость растений, устойчивость овощей и фруктов при хранении.**

Используются в пищевой промышленности — в качестве структурообразователей (гелеобразователей), загустителей, **а в медицинской и фармацевтической промышленности как физиологически активные вещества а с полезными для организма человека свойствами.**

В промышленности пектиновые вещества получают из **яблочных и цитрусовых выжимок, жома сахарной свёклы, корзинок подсолнечника.**

Биологическая ценность углеводов не исчерпывается их энергетической значимостью
Особо отметим, что глюкоза является основным поставщиком энергии для нервной ткани и коркового вещества почек, а для эритроцитов – и единственным

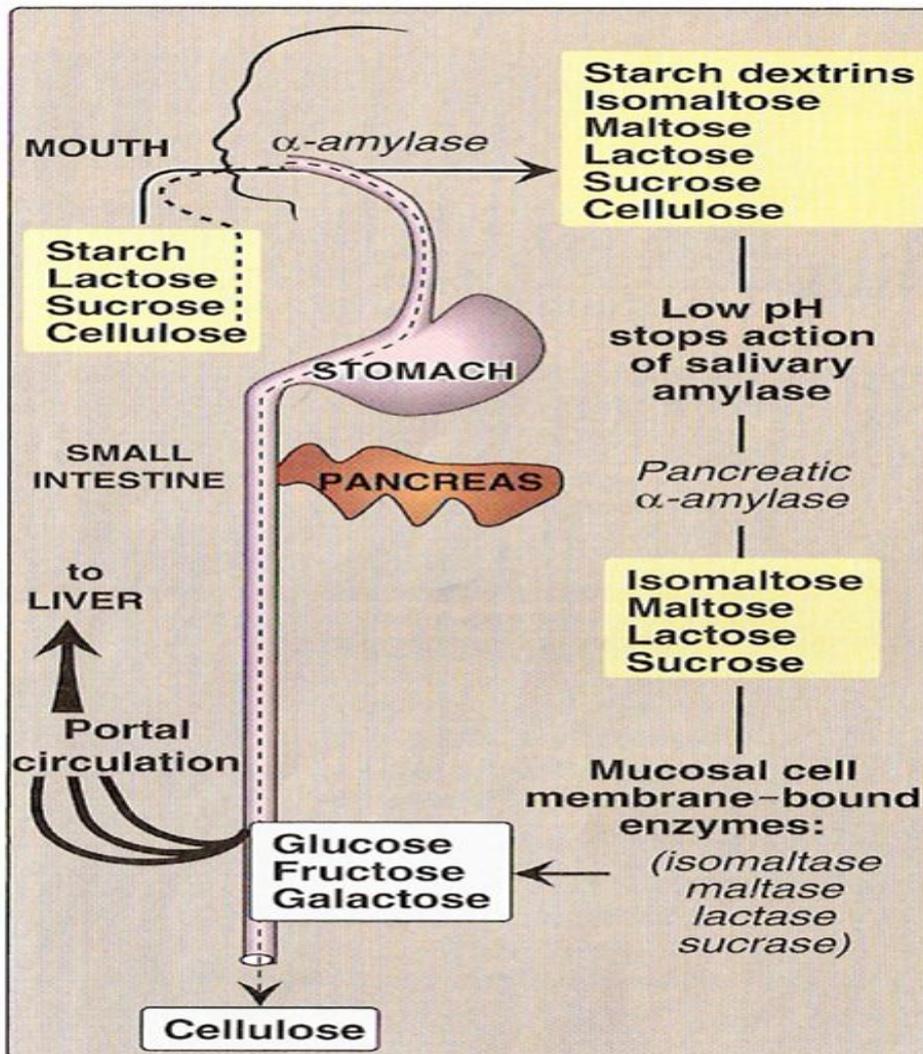
Анаболическая функция

углеводов заключается в том, что они являются основным источником для синтеза **жирных кислот**, а продукты распада глюкозы (**кетокислоты**) служат субстратом синтеза **гликогенных аминокислот**

Обезвреживающая функция углеводов также существенна: УДФ-глюкуроновая кислота в печени связывает многие токсические соединения, придавая им большую гидрофильность и способность растворяться в желчи

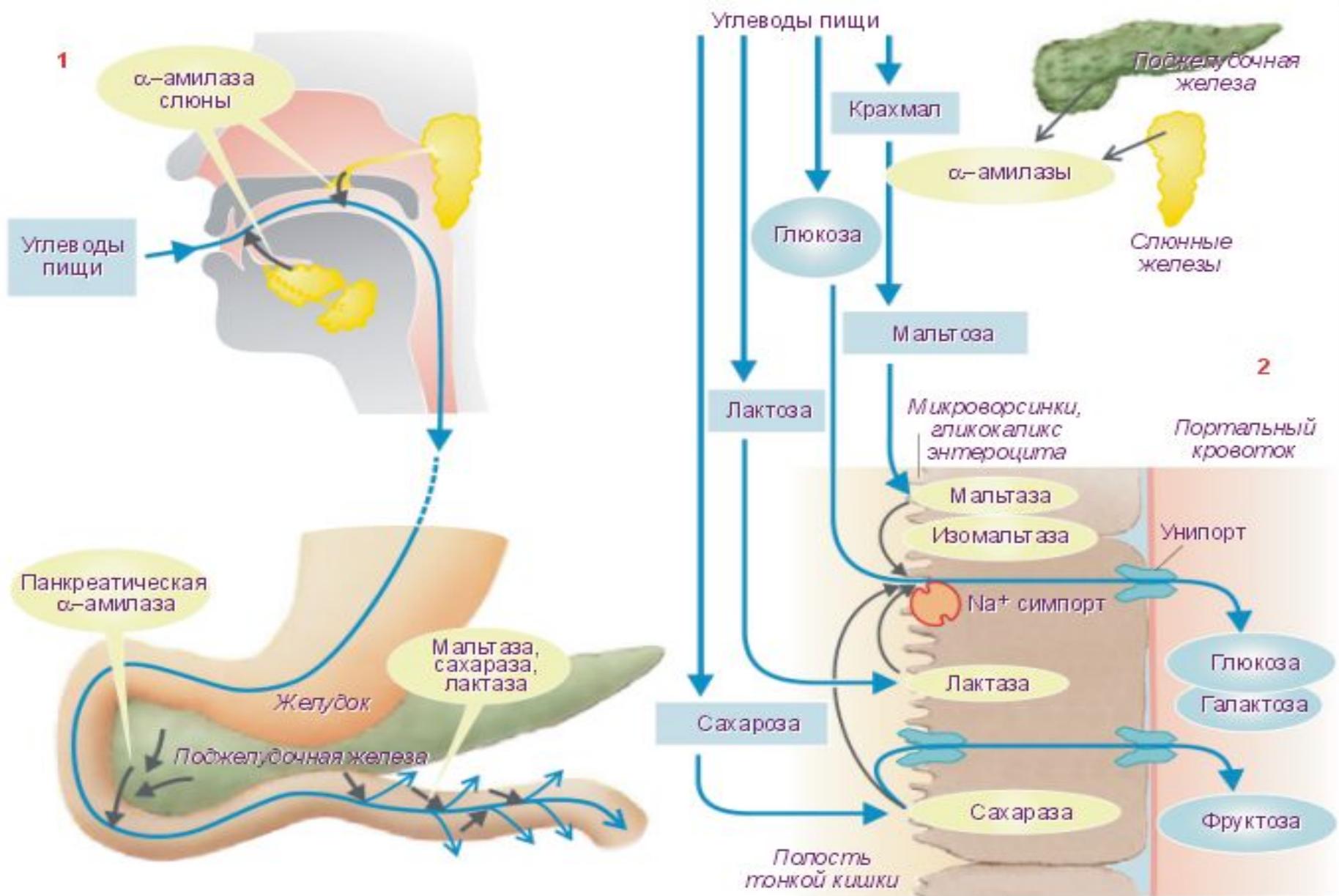
Исключительно важна *рецепторная* функция углеводов – являясь составной частью многочисленных антител, они обеспечивают «**узнавание**» своих антигенов; углеводы входят в **состав рецепторов гормонов и нейромедиаторов**, участвуя в регуляции жизнедеятельности клеток.

Переваривание углеводов

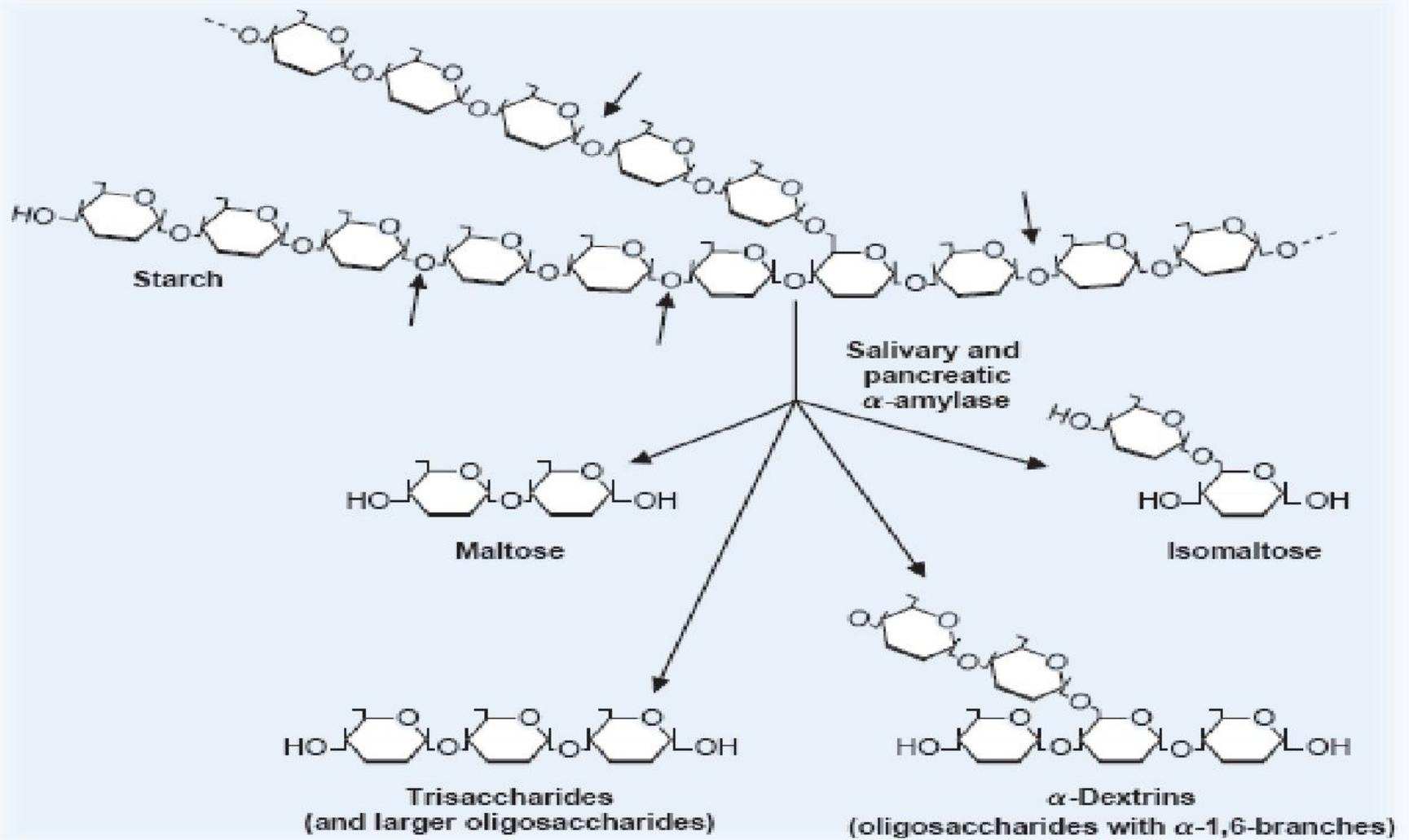


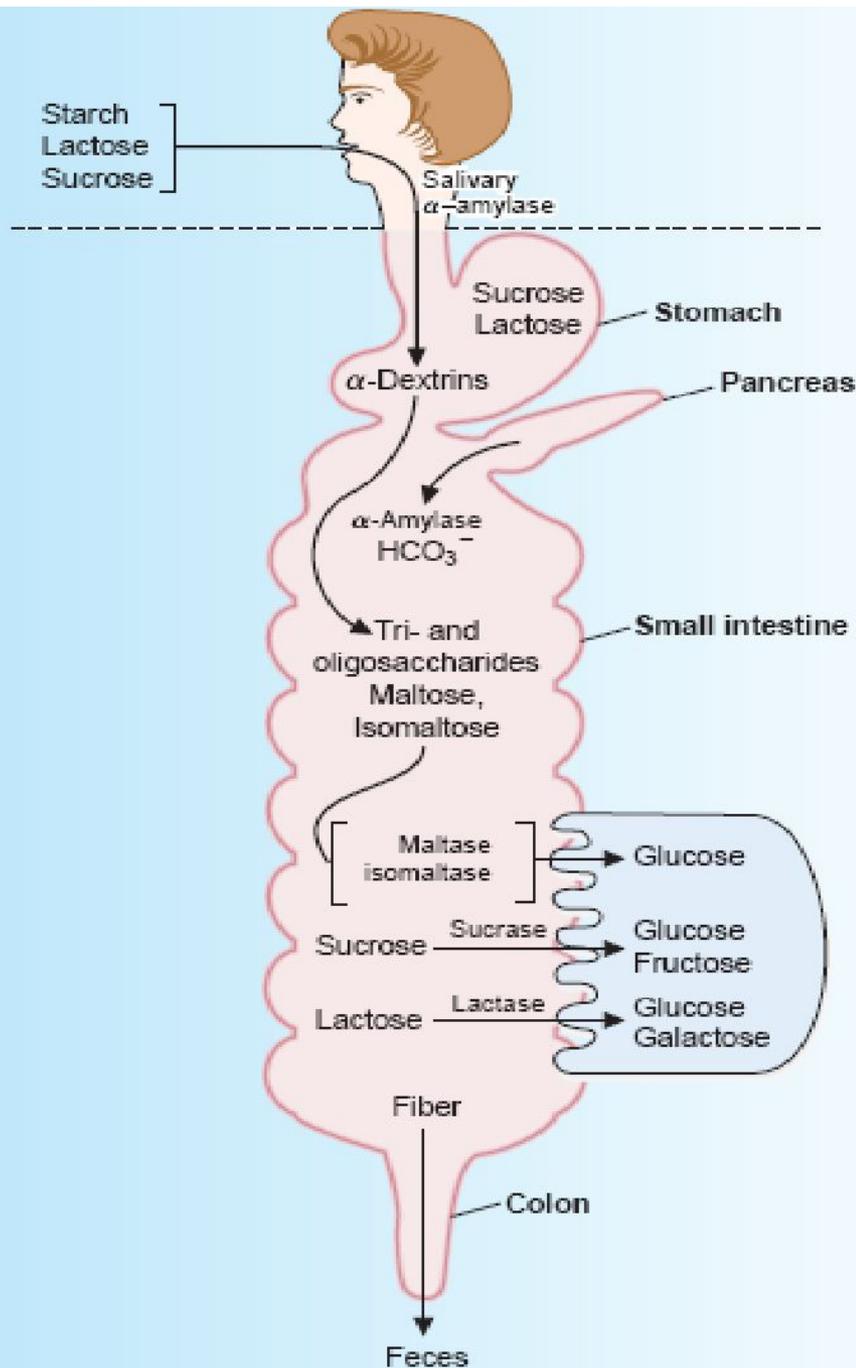
В ротовой полости углеводы перевариваются ферментом слюны α -амилазой (гликозид-гидролаза)

Фермент расщепляет внутренние $\alpha(1 \rightarrow 4)$ гликозидные связи и относится к эндогликозидазам. Амилаза легко проходит через клеточные барьеры, активность ее высока как в крови, так и в моче.



Действие панкреатической α -амилазы и α -амилазы слюны





При этом образуются продукты неполного гидролиза крахмала (или гликогена) – декстрины

В небольшом количестве образуется и мальтоза

В активном центре α -амилазы находятся ионы Ca^{++} .

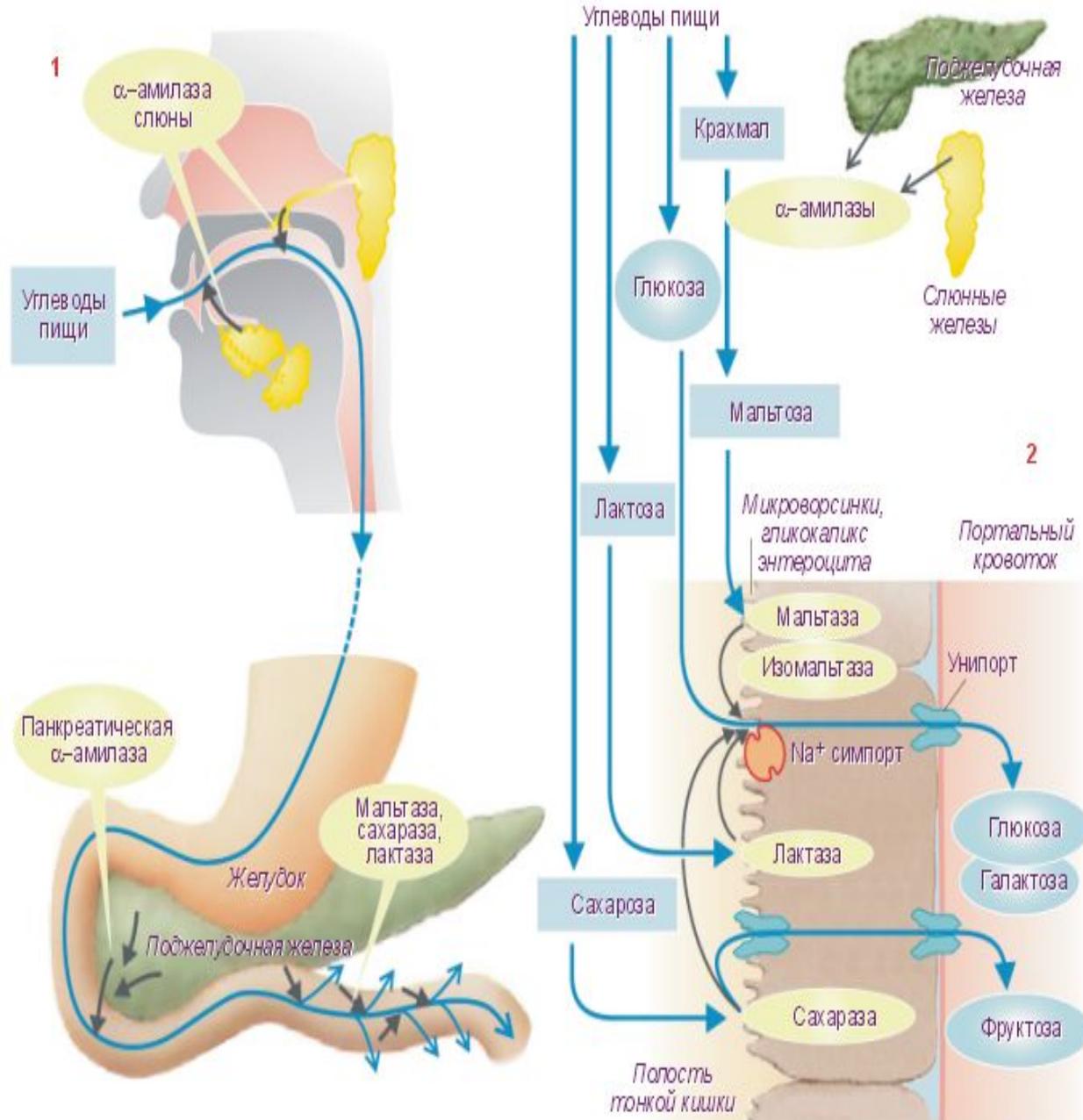
α -амилазы животного происхождения также активируется ионами Cl^- .

Кроме α -амилазы
существуют еще 2
вида амилаз – β - и
 γ амилазы

Они содержатся в
тканях

β –амилаза
гидролизует
крахмал с
отщеплением
мальтазы, т.е.

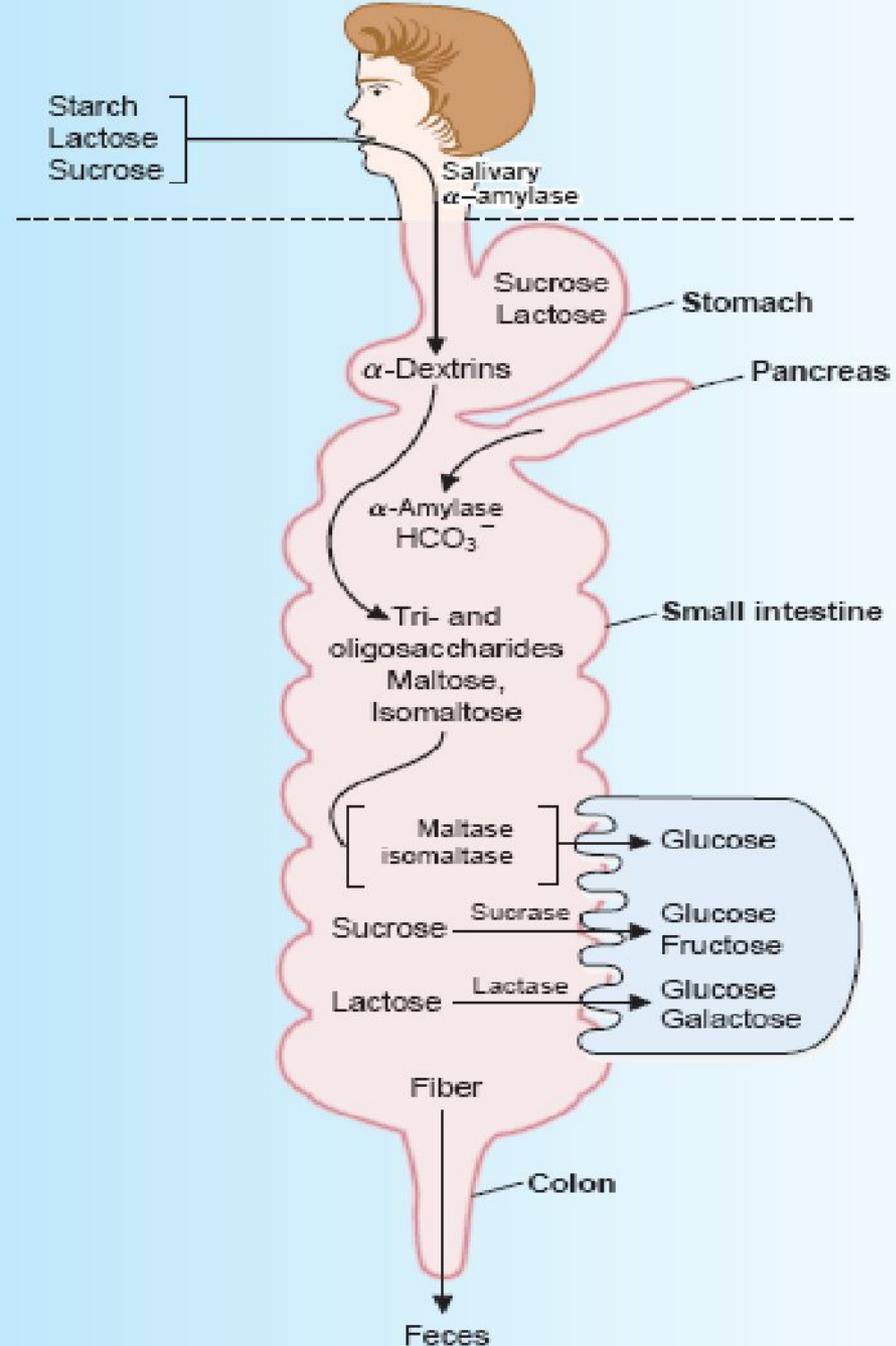
является
экзогликозидазой



γ амилаза
отщепляет от
крахмала
гликозидные
остатки

Различают
кислую и
нейтральную **γ**
амилазы, в
зависимости от
того в какой
области pH они
проявляют свое
действие.

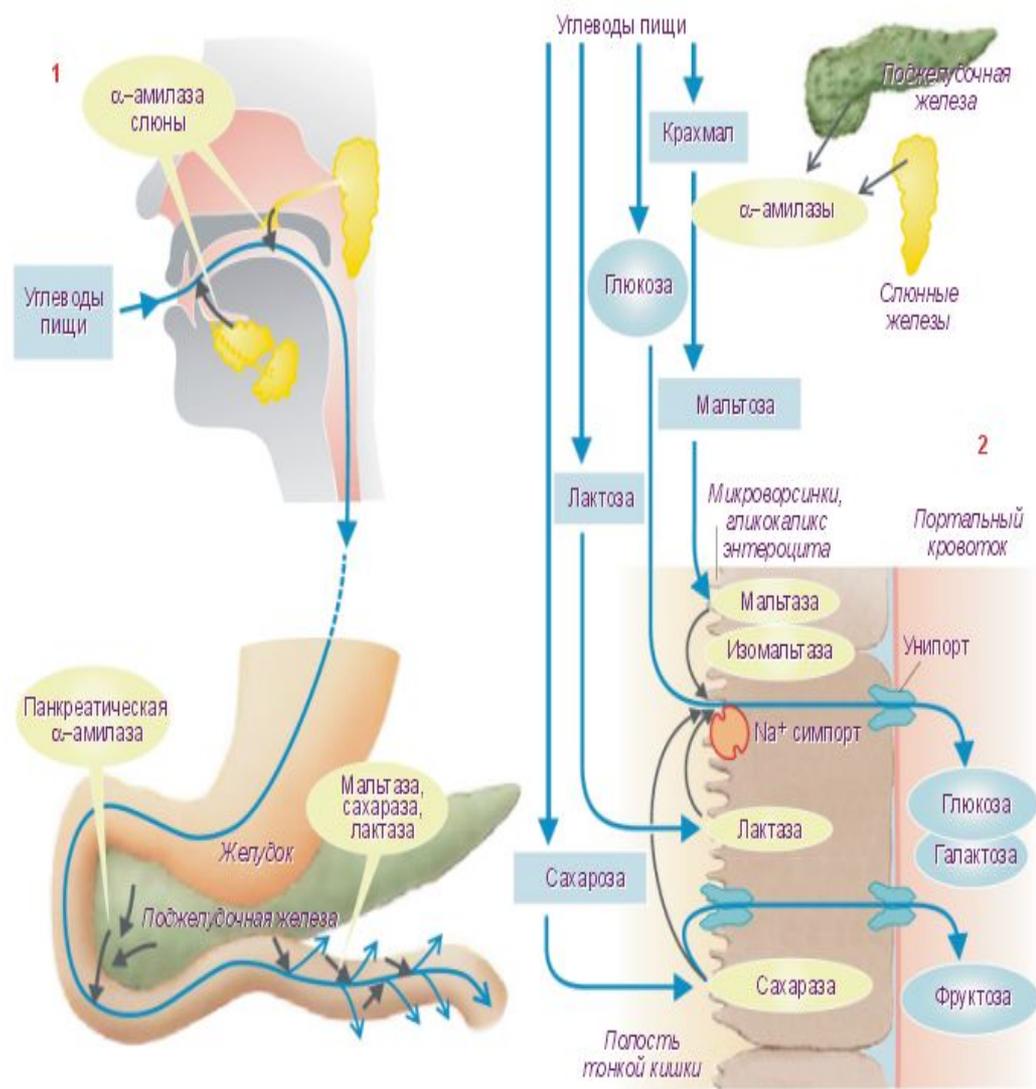
Кислая –
лизосомная.
Щелочная
локализуется в
гиалоплазме
клеток.



Главное место переваривания углеводов – 12-перстная кишка, куда выделяется в составе панкреатического сока α -амилаза

(панкреатическая)

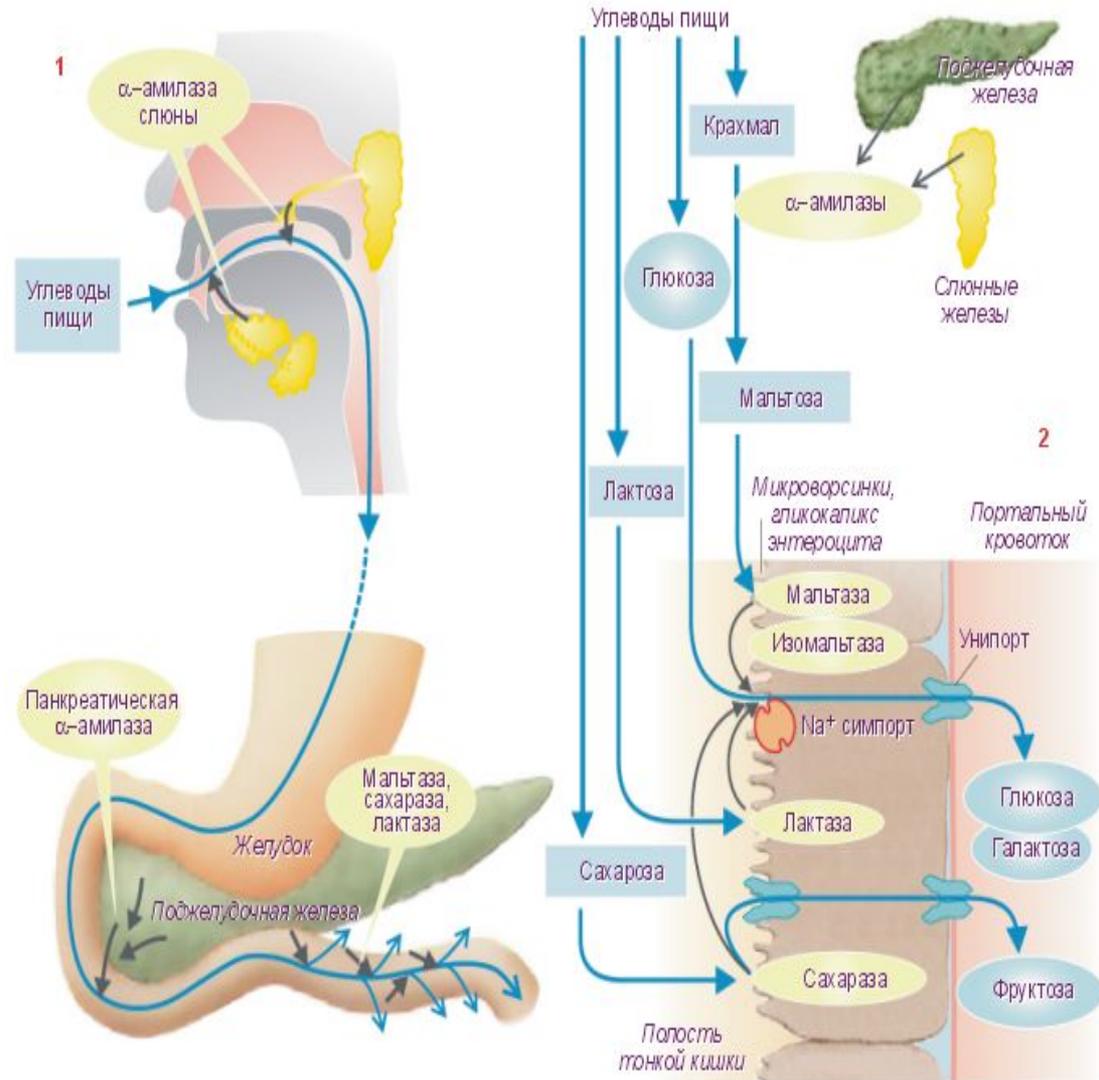
Этот фермент завершает расщепление крахмала и гликогена, начатое амилазой слюны, до мальтозы



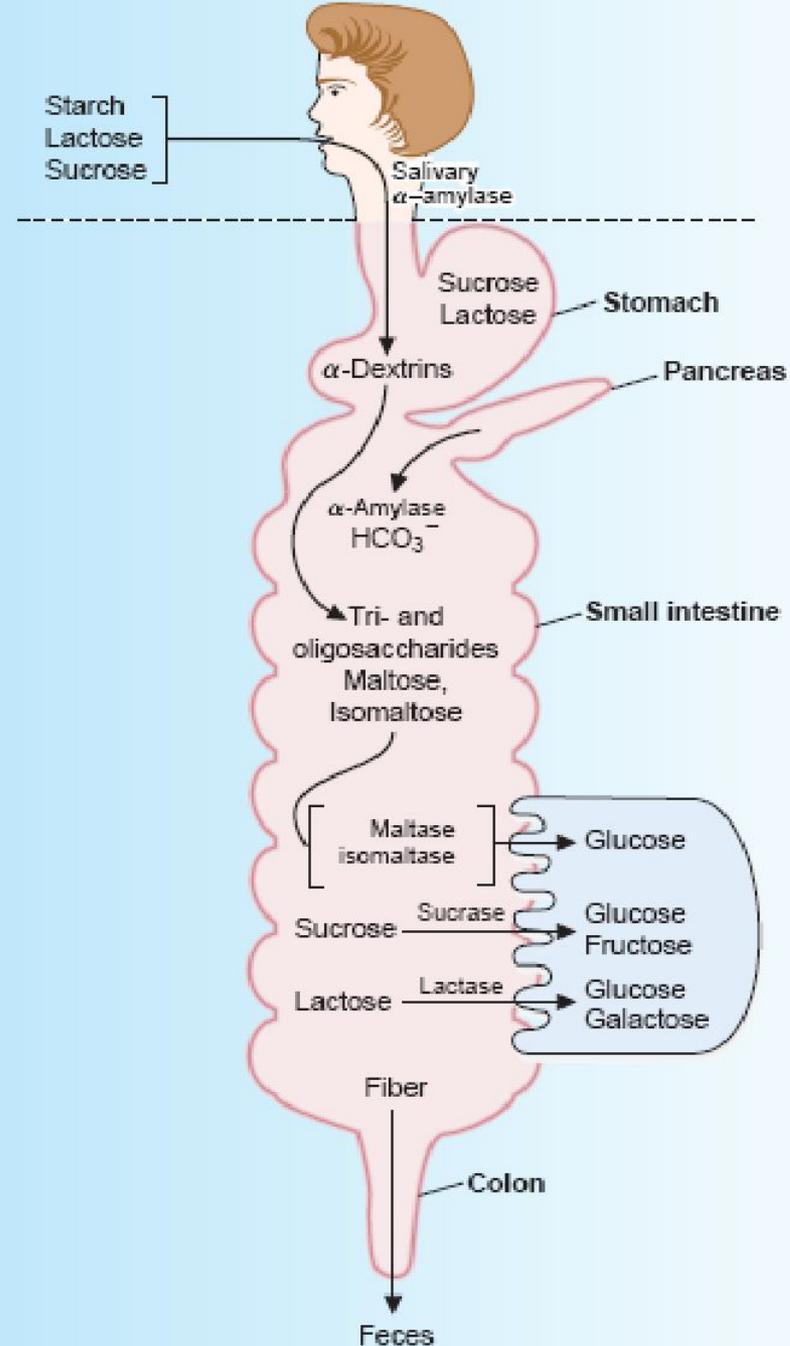
Гидролиз $\alpha(1\rightarrow6)$ гликозидной связи осуществляется ферментами кишечника **амило-1,6-глюко시다зой и олиго-1,6-глюко시다зой**

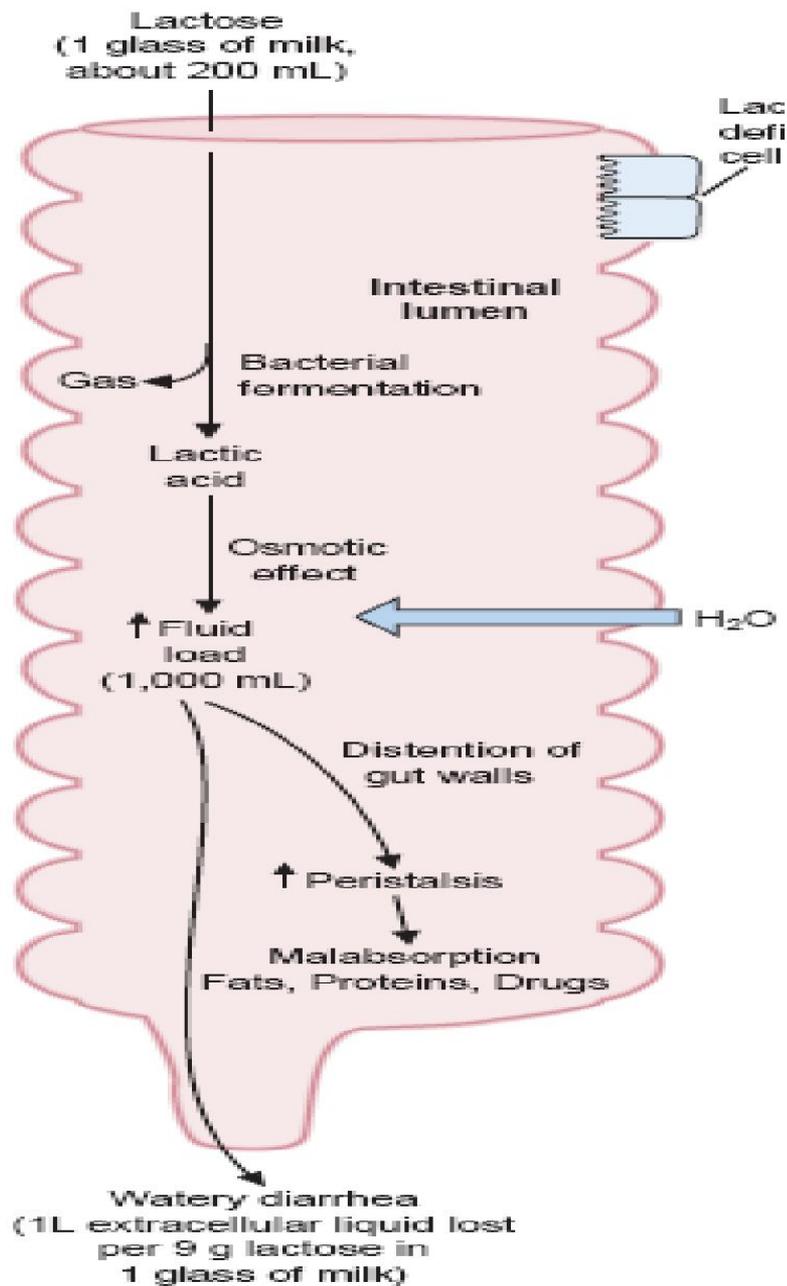
Образовавшаяся мальтоза быстро распадается на 2 молекулы глюкозы с помощью **мальтазы**

В кишечном соке содержится также **сахараза**, вызывающая распад **сахаразы** с образованием **глюкозы и фруктозы**



Молочный сахар лактоза расщепляется лактазой до глюкозы и галактозы. Мальтоза, сахароза и лактоза гидролизуются в гликокаликсе энтероцитов (пристеночное пищеварение).





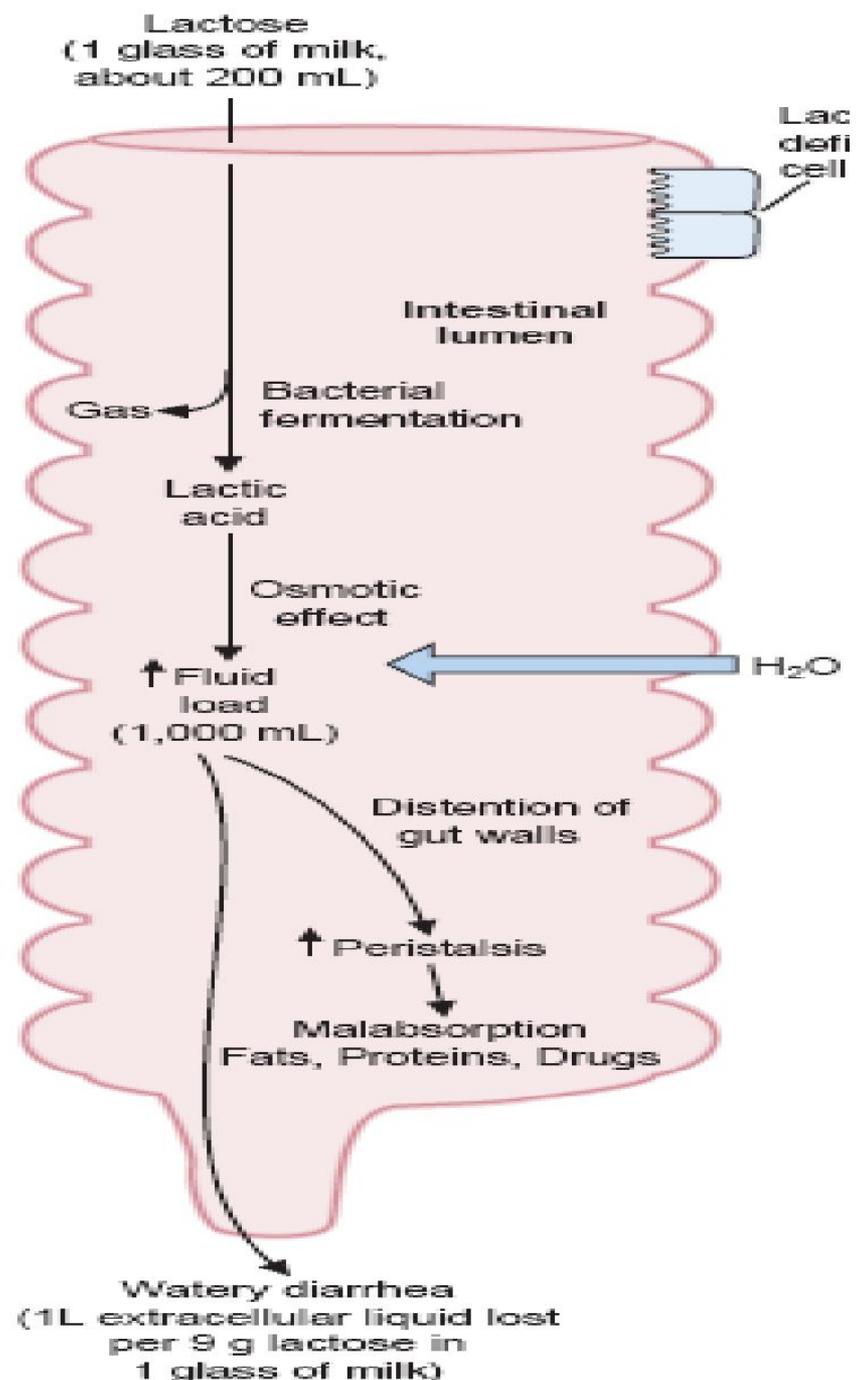
Поскольку молоко является ценным продуктом питания, а для грудных детей – особо важным, от него не следует отказываться, но необходимо перейти на потребление кисломолочных продуктов (в них под действием **лактазы** микроорганизмо в молочный сахар разрушается)

Непереносимость некоторыми людьми молока, проявляющаяся болями в животе, его вздутием (метеоризм) и поносом, обусловлена снижением активности **лактазы**

У младенцев этот фермент, как правило, весьма активен, но к периоду отнятия от груди синтез его прекращается у 15% детей стран Европы и 80% детей стран Востока, Азии, Африки, Японии (врождённый, генетический, дефект.

11/16/2022

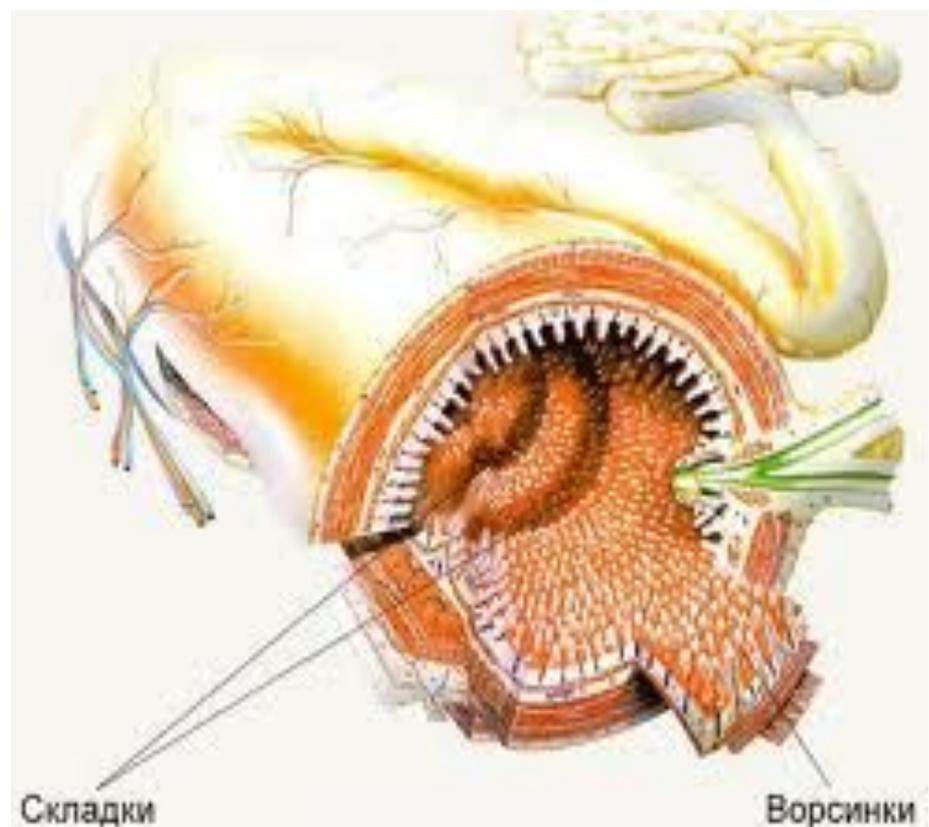
кафедра био»



Виды пищеварения

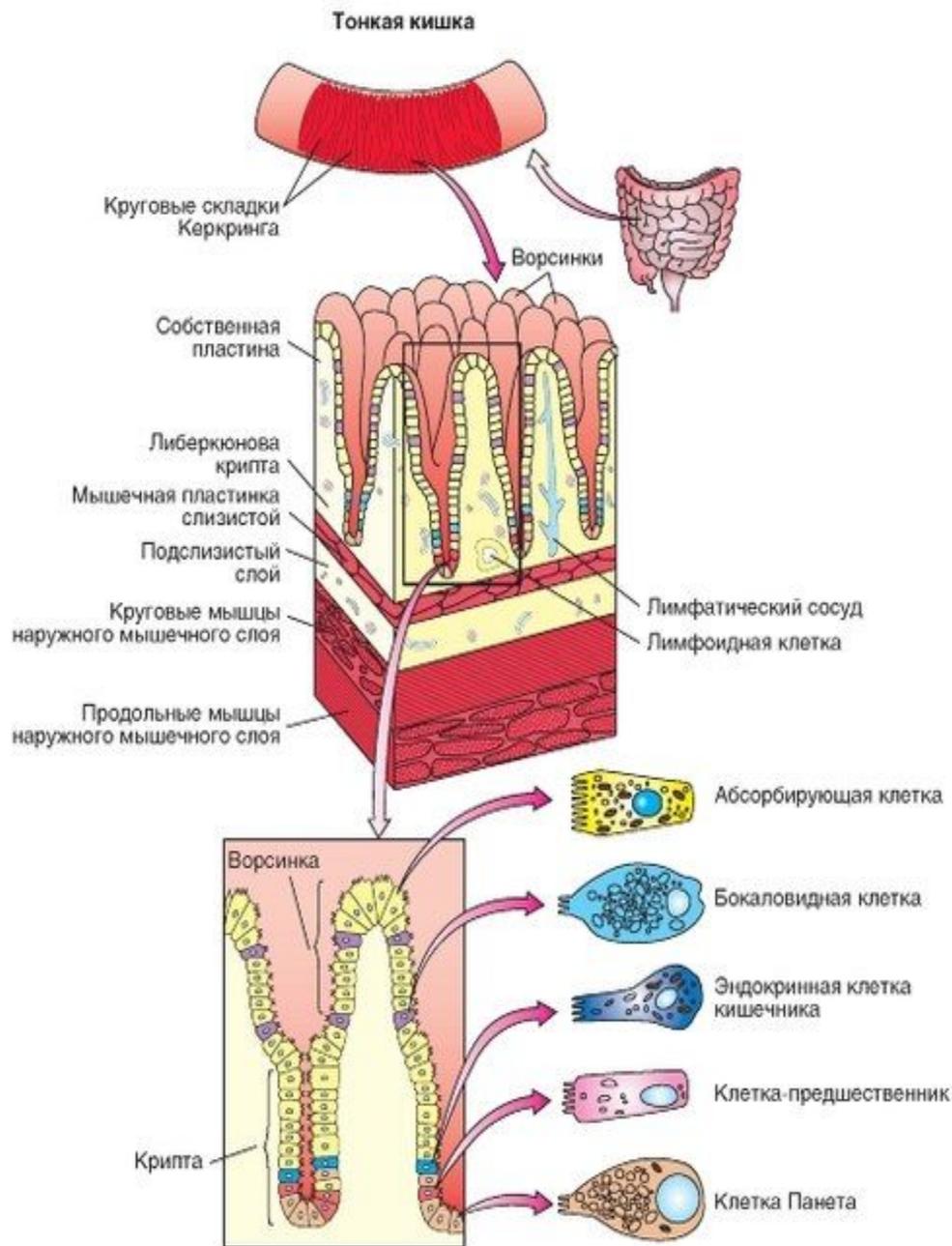
1. **Полостное**
пищеварение-
неэффективно, т.к.
вероятность встречи **F**
и **S** невелика и
подчиняется –закону
Броуновского
движения.

Кроме того микрофлора
захватывает **S**, и эта
вероятность еще
больше снижается.

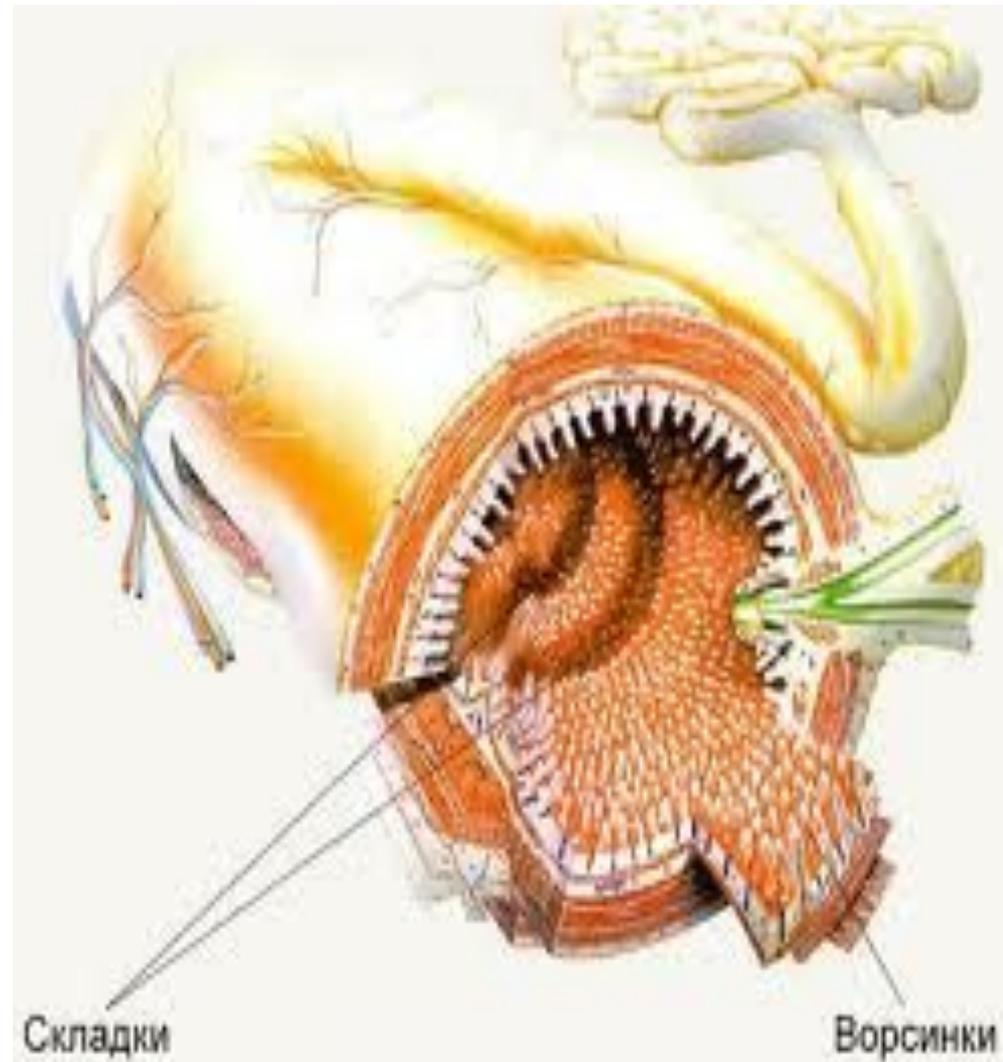


• Пристеночное пищеварение

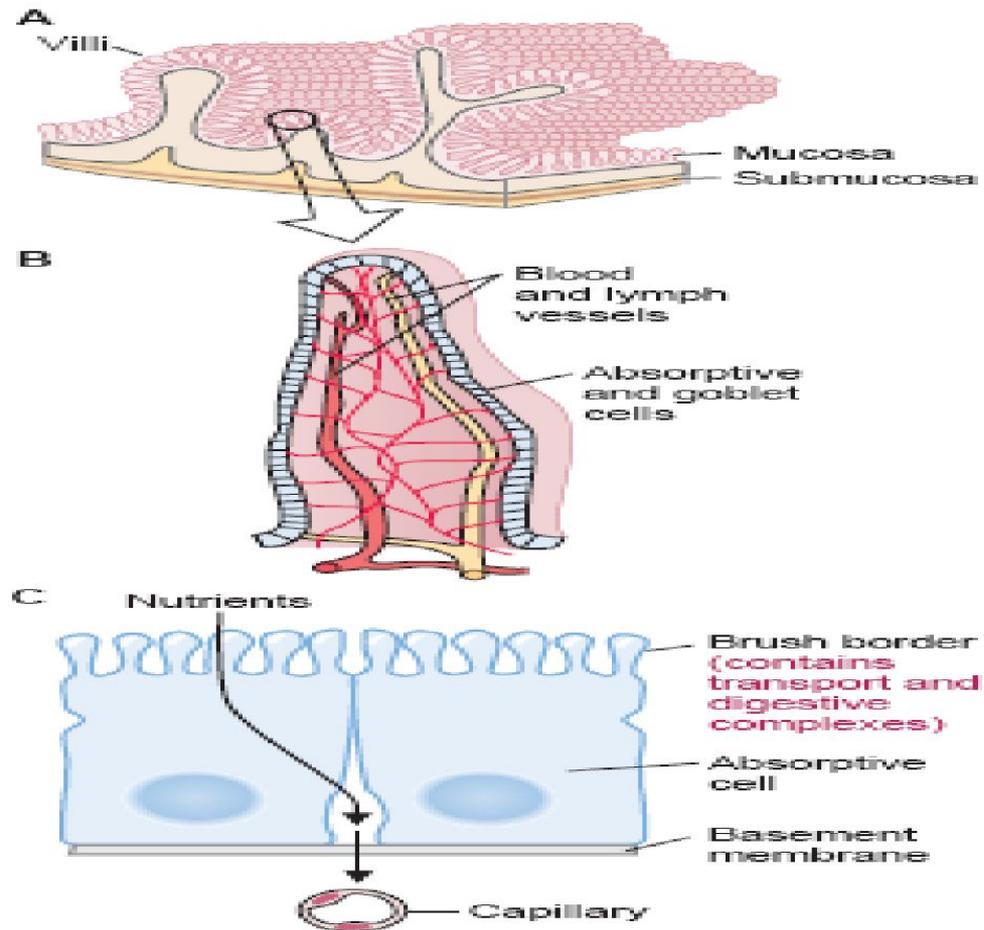
- осуществляется в гликокаликсе, который представляет собой гликопротеиновый комплекс, локализованный над и под микроворсинками тонкой кишки



**Внутриклеточное
пищеварение
осуществляется по
механизму фаго и
пиноцитоза
Является
несовершенным,
поэтому может
приводить к
развитию
аллергических
реакций**

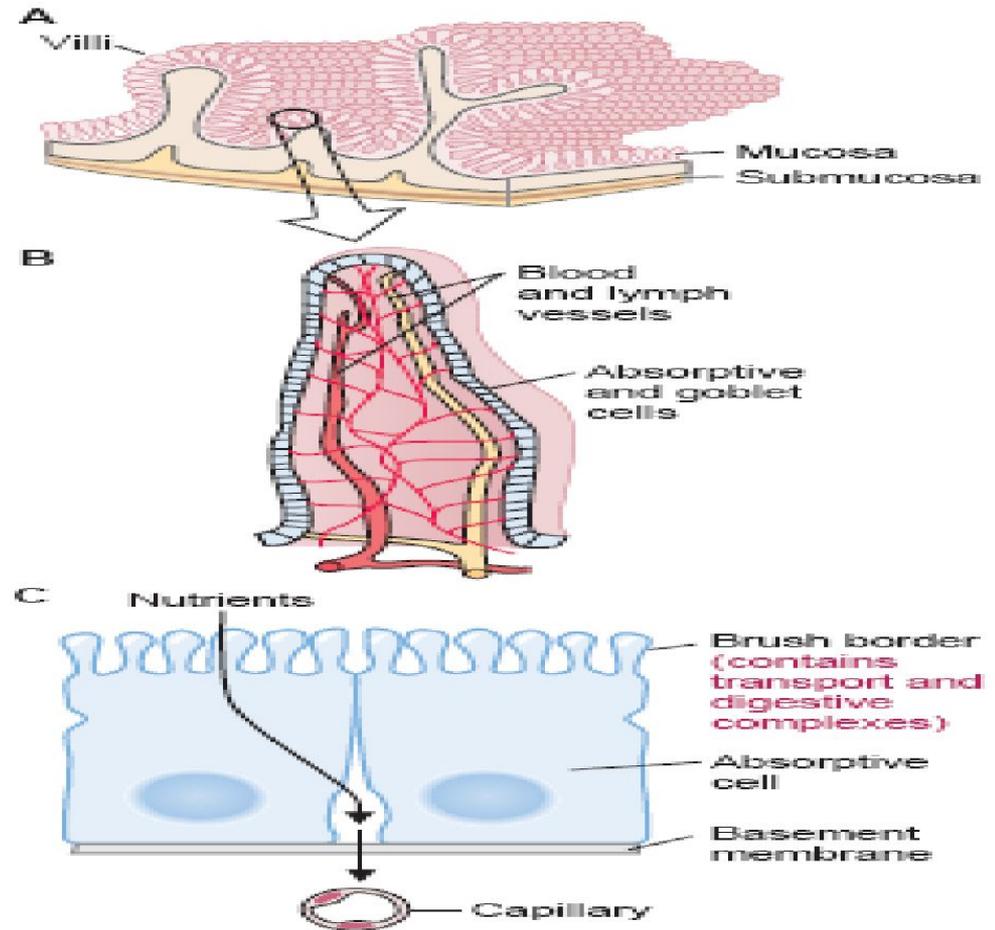


Локализация дисахаридных комплексов в кишечной стенке

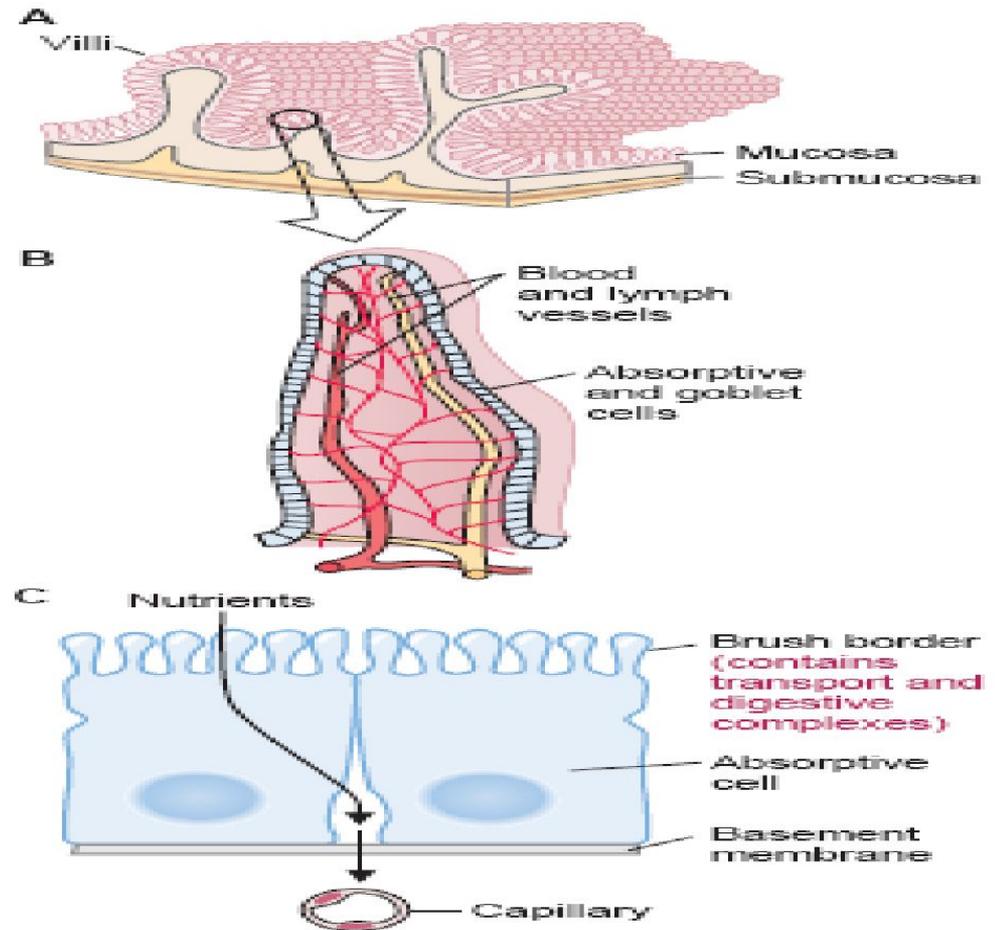


**Пристеночное
пищеварение- составная
часть транспортного
конвейера.**

**Пищевой транспортный
конвейер- совокупность
процессов переваривания
сопряженных с
механизмами транспорта
веществ через мембраны,
где локализованы
иммобилизованные
ферменты**



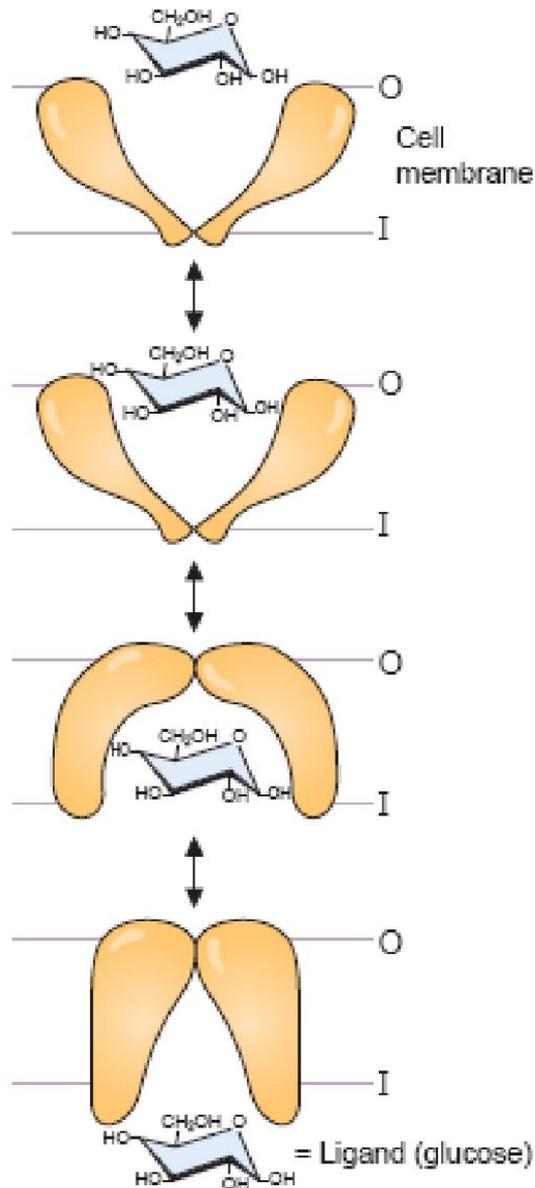
За счет этого
пищевое
транспортного
конвейера-
обеспечивает-ся
направленное
поступление
компонентов пищи
из ЖКТ в кровь



Всасывание углеводов

Осуществляется тремя путями:

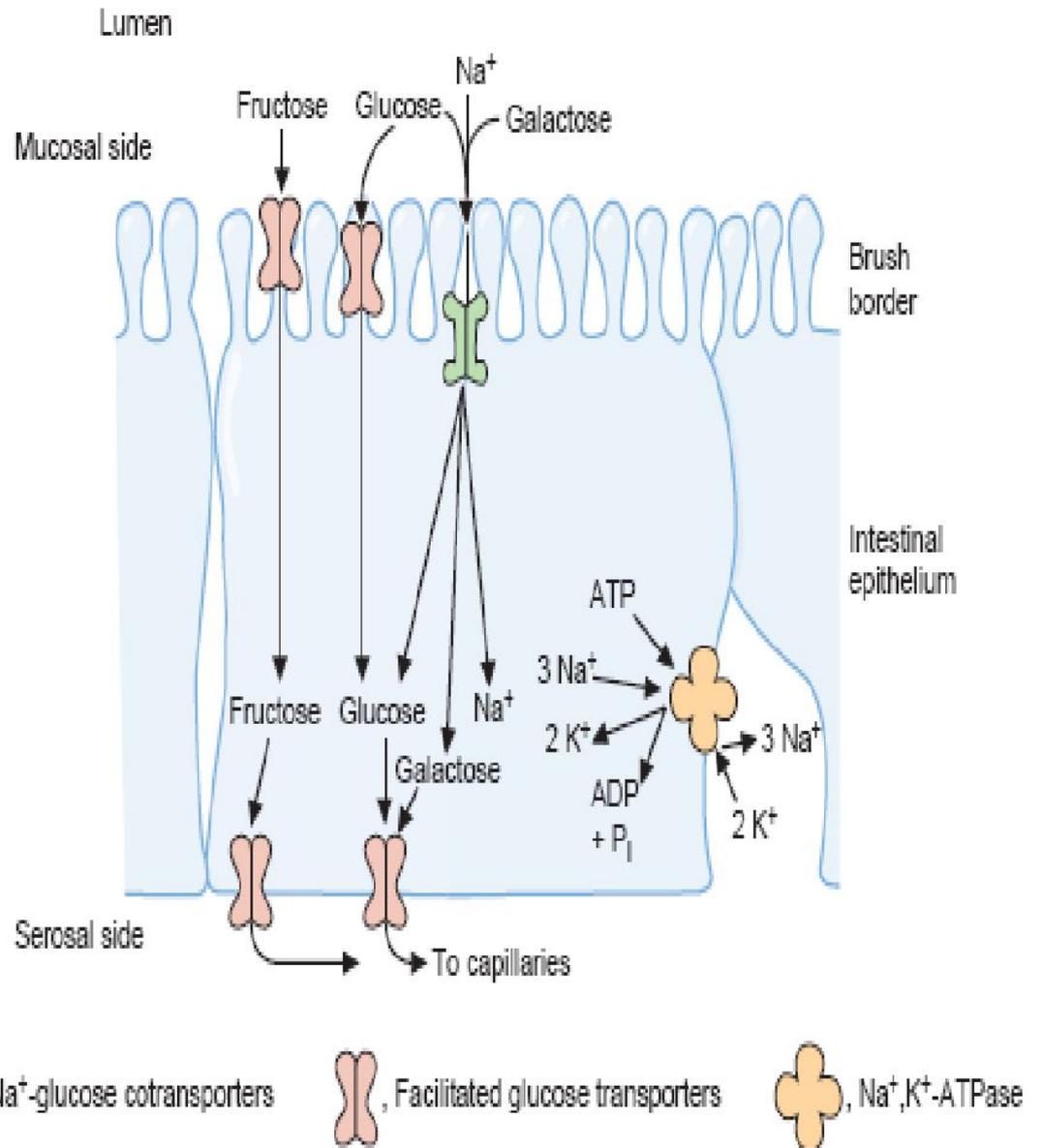
- 1. Пассивная диффузия** (по градиенту концентрации). Так переносятся **манноза, арабиноза и ксилоза**
- 2. Облегченная диффузия** (путем образования гидрофобных **каналов** и **пор** при контакте мембран с транспортируемым веществом).

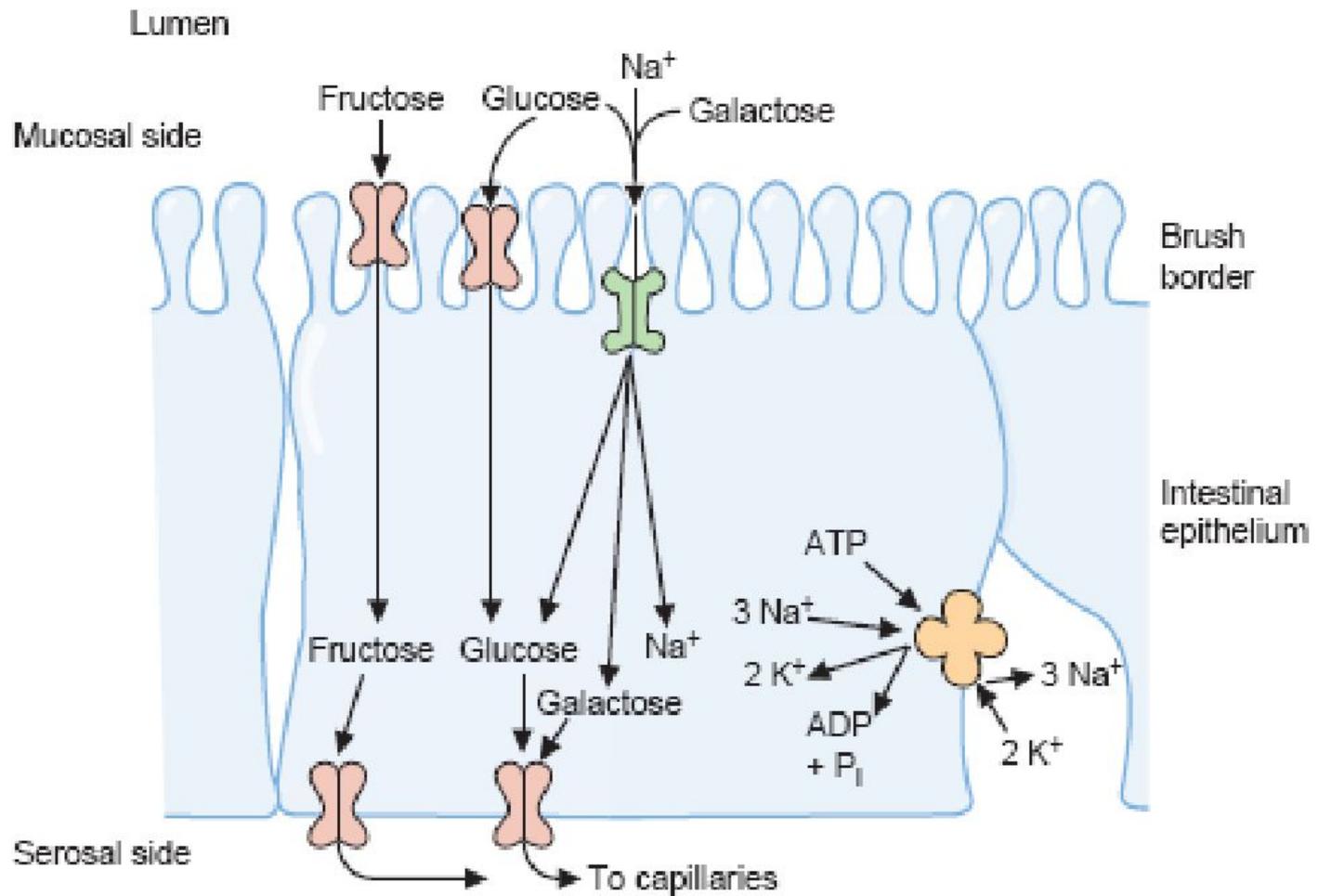


Глюкоза как конечный продукт распада крахмала и гликогена всасывается из кишечника двумя способами:

1. либо путём облегчённой диффузии (Na⁺-независимый транспорт с участием специального, транспортирующего глюкозу, белка глут 5);

- 2. либо – при низкой концентрации глюкозы в кишечнике – путём активного транспорта с затратой энергии АТФ, с использованием натриевого насоса (включение механизма $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -АТФ-азы).**
Всасывание пентоз происходит путём простой диффузии



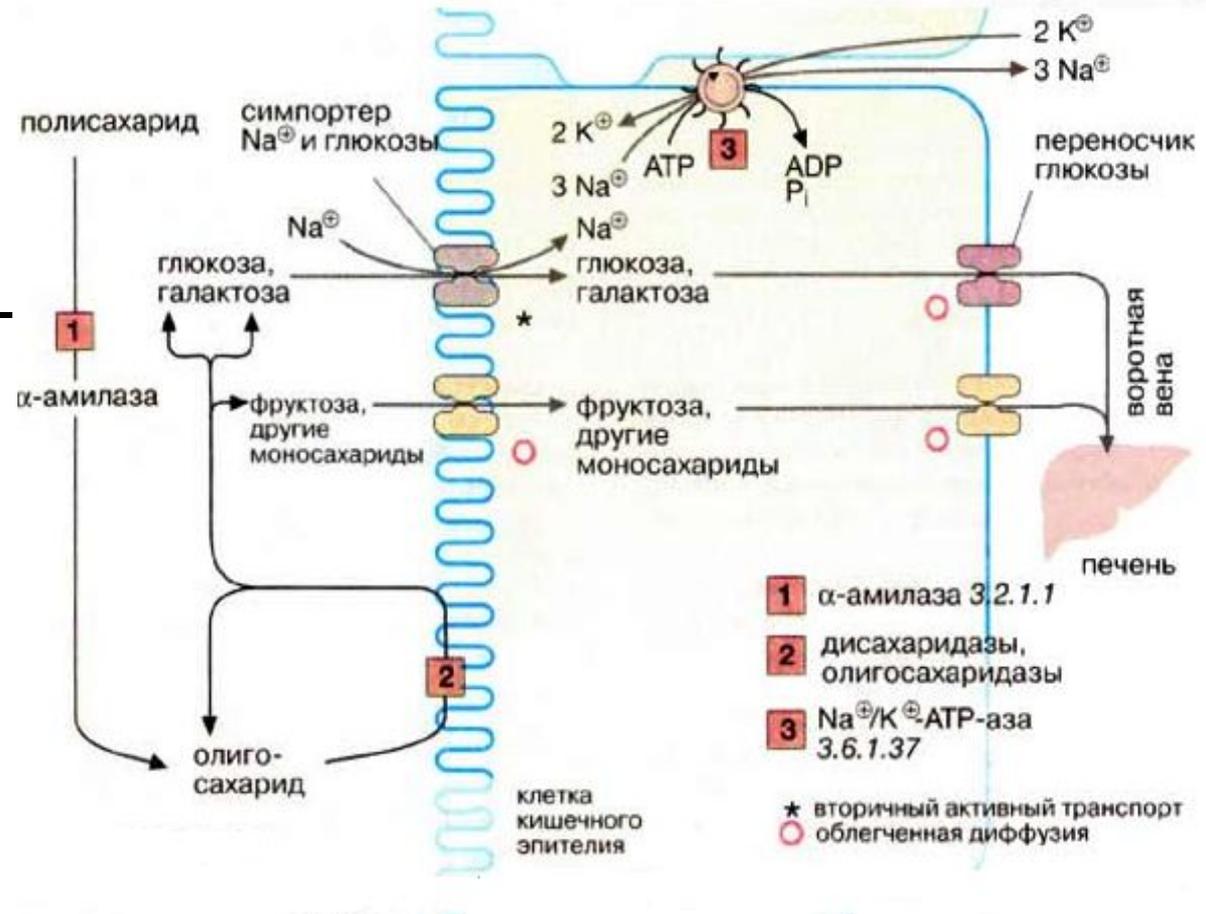


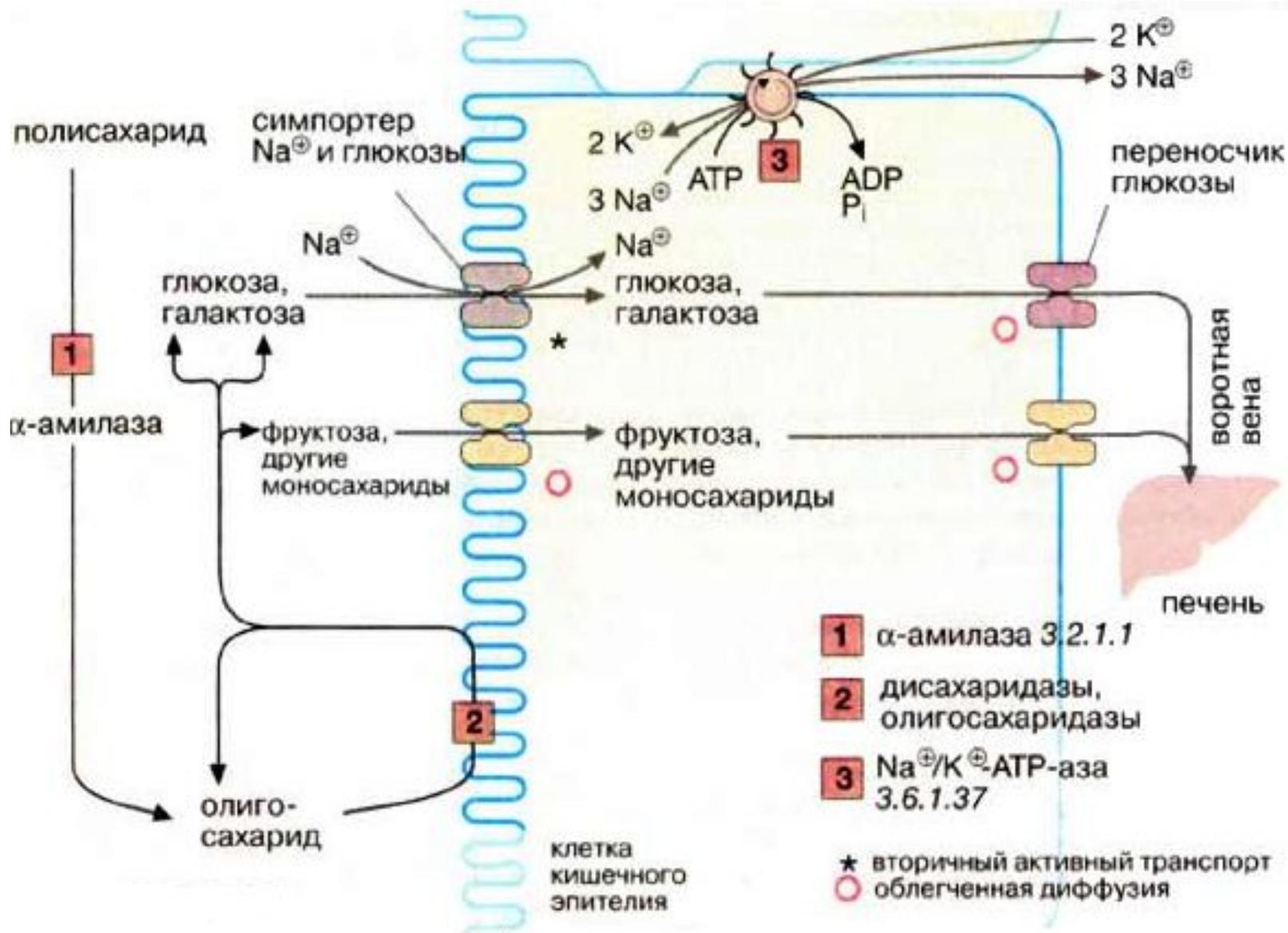
 , Na^+ -glucose cotransporters

 , Facilitated glucose transporters

 , Na^+ , K^+ -ATPase

Подавляющее количество моносахаридов поступает в портальную систему кровообращения и в печень, незначительная часть – в лимфатическую систему и малый круг кровообращения. В печени избыток глюкозы откладывается «про запас» в виде гликогена.





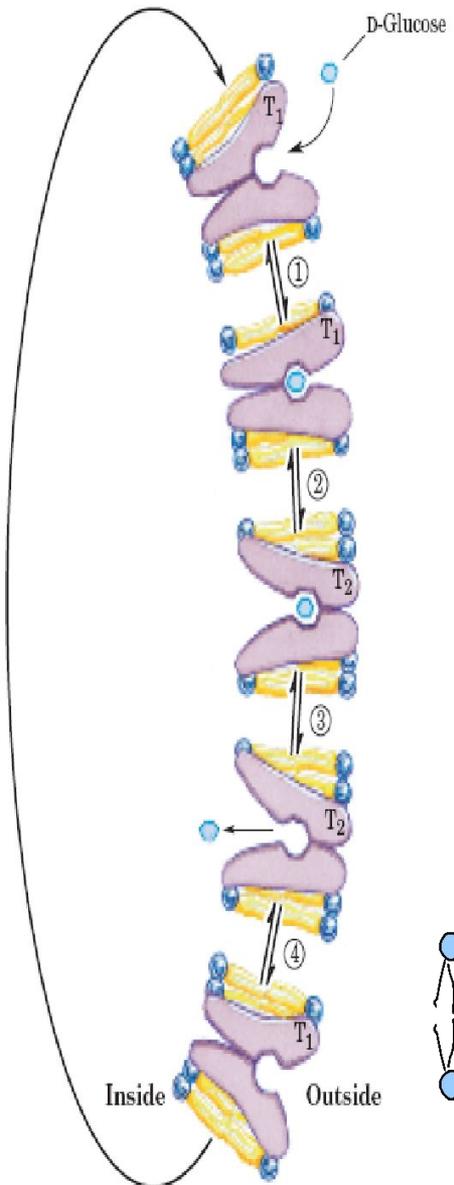
Пути проникновения глюкозы в клетку:

Путь проникновения глюкозы в клетки тканей сложен

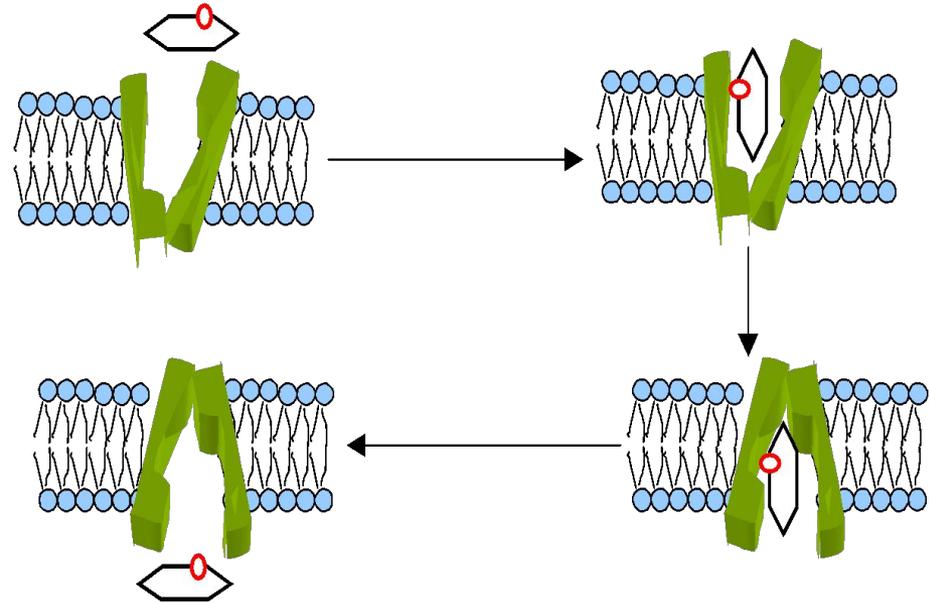
Её переносит локализованный в плазматической мембране специальный белок-переносчик глюкозы – *глют*

Всего выделено 5 типов таких белков для разных тканей

Наиболее хорошо изученным является эритроцитарный белок-переносчик глют 1.



Модели транспорта глюкозы



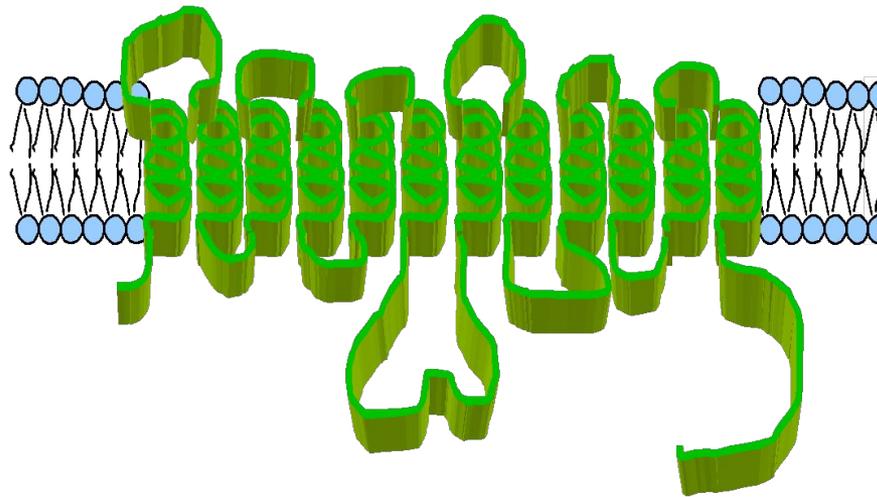
GLUT 1

Белок-переносчик глюкозы
эритроцитарный

**Этот белок
представляет
собой
полипептидную
цепь (α -спираль),
содержащую до
500 аминокислот.**

**Цепь пересекает
мембрану 12 раз.**

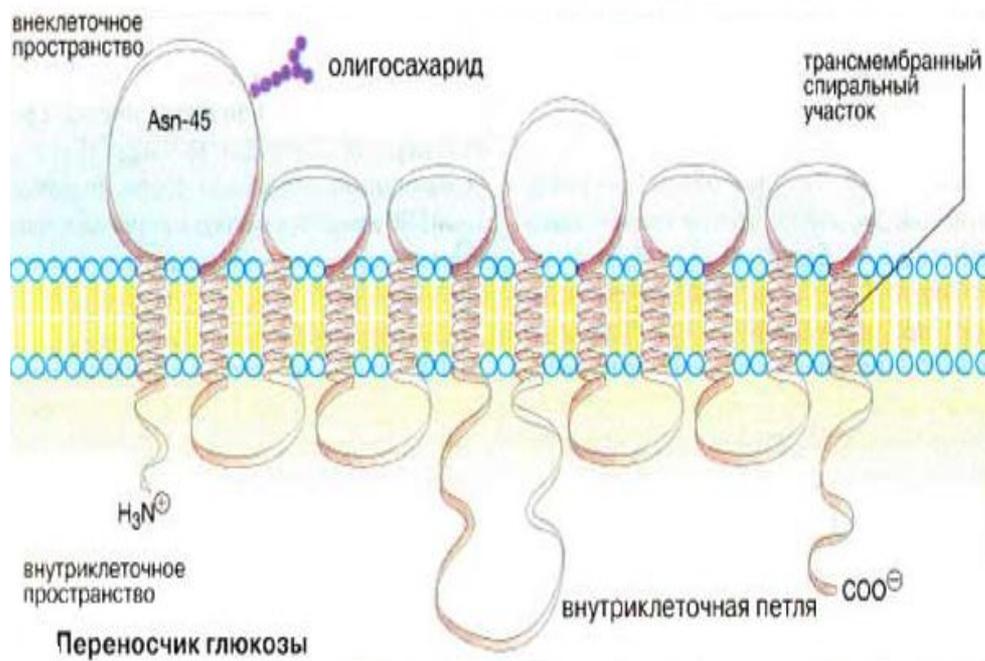
**Места
пересечения
формируют
сегменты –
«ворота», которые
попеременно
открываясь и
закрываясь,
пропускают
глюкозу внутрь
клетки**



GLUT 1
Белок-переносчик глюкозы
эритроцитарный

Распределение белков-транспортеров ГЛЮКОЗЫ

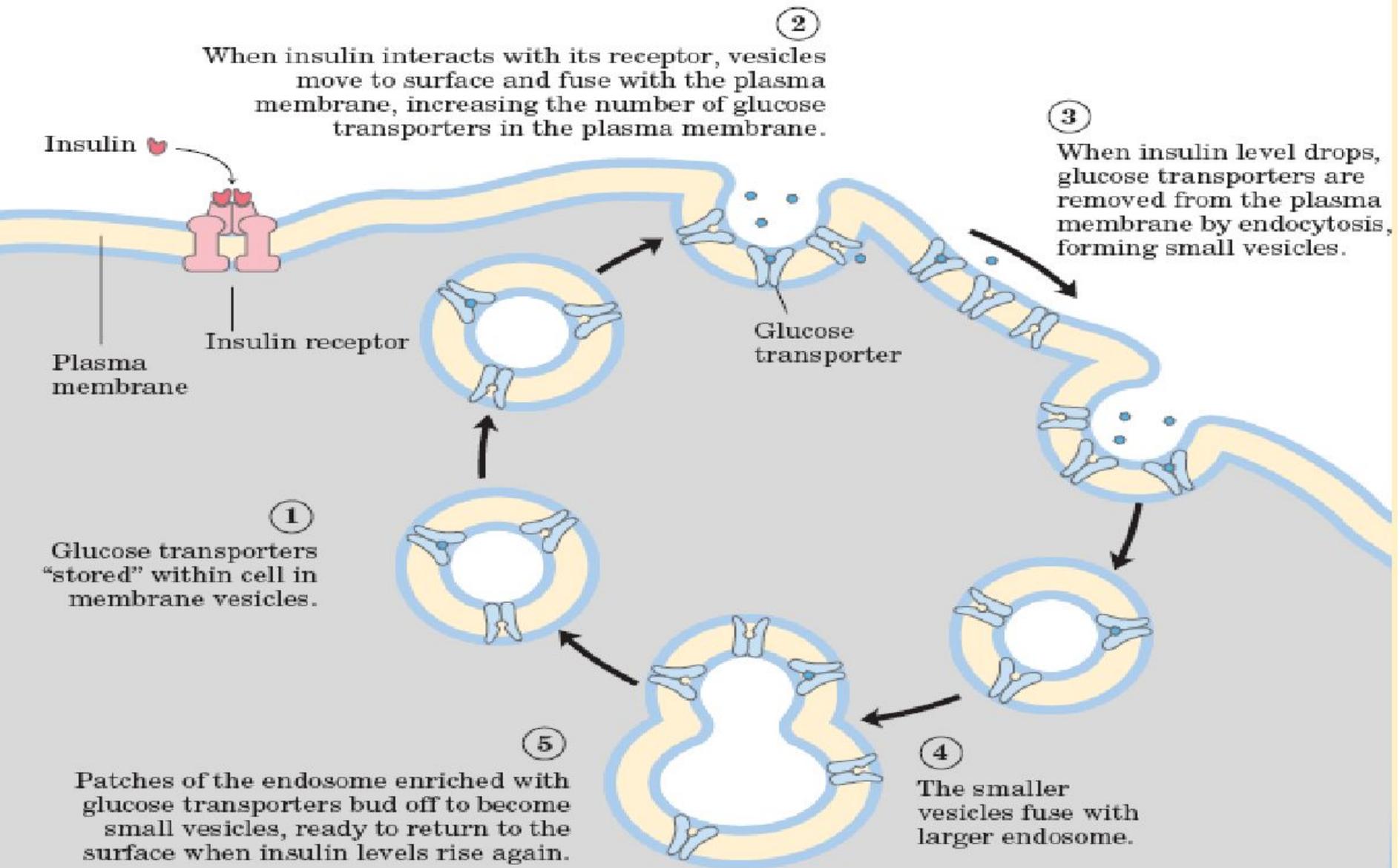
Тип ГЛЮТ	Локализация в органах
ГЛЮТ-1	Преимущественно в плаценте, мозге, почках, толстой кишке, меньше в жировой ткани, мышцах
ГЛЮТ-2	Преимущественно в печени, β -клетках островков Лангерганса, эритроцитах
ГЛЮТ-3	Во многих тканях, включая мозг, плаценту, почки
ГЛЮТ-4, инсулинзависимый	В мышцах (скелетных, сердечной), жировой ткани, находится почти полностью в цитоплазме
ГЛЮТ-5	В тонкой кишке, в меньшей мере в почках, скелетных мышцах, жировой ткани, мозге. Переносчик фруктозы



- Все переносчики глюкозы (**Glut 1-5**) представляют собой семейство структурно близких мембранных белков с различными функциями.
- Так **Glut 1 и 3** имеют высокое сродство к глюкозе и обнаружены почти во всех клетках, нуждающихся в постоянном поступлении глюкозы.

- В присутствии инсулина скорость переноса глюкозы резко возрастает.
- Под действием инсулина часть резервных **Glut**, хранящиеся в цитозоле клетки «про запас», перебрасывается к плазматической мембране и встраивается в неё.
- Затем, когда содержание глюкозы в крови падает и секреция инсулина ослабляется, мобилизованные **Glut** возвращаются к месту исходной локализации.

Инсулин регулирует транспорт глюкозы с помощью Glut-4 в миоцитах



- **Glut 2** найден в *клетках печени и поджелудочной железы*. Этот переносчик имеет гораздо меньшее сродство к глюкозе.
- Связывание глюкозы **Glut 2** пропорционально ее концентрации в крови.

- Поступление глюкозы в *клетки печени, почек, тонкой кишки, β -клетки поджелудочной железы* при помощи нечувствительного к инсулину **Glut 2**
- **Glut 5** синтезируется *энтероцитами* и обеспечивает симпорт глюкозы и Na^+

Поступление глюкозы в *клетки скелетных мышц, сердца и жировой ткани* регулируется инсулином (при помощи чувствительного к инсулину **Glut 4**).

- В **клетки мозга** транспорт глюкозы происходит при помощи нечувствительного к инсулину **Glut 3**
- *Скорость поступления глюкозы в мозг, печень, почки, эритроциты определяется уровнем гликемии.*
- **В норме содержание глюкозы в крови 3,3-5,5 ммоль/л.**

Транспортеры глюкозы генома человека

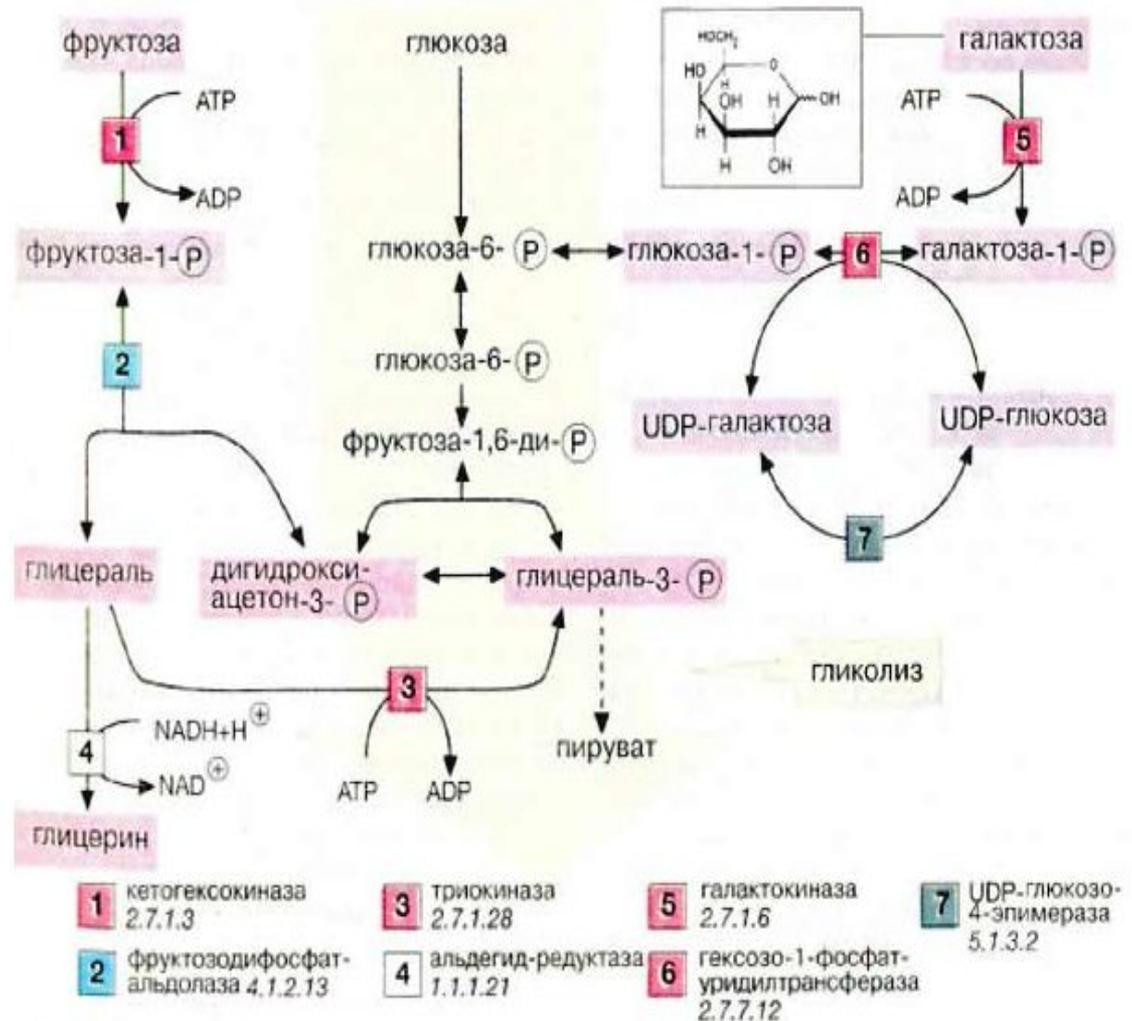
<i>Transporter</i>	<i>Tissue(s) where expressed</i>	<i>Gene</i>	<i>Role*</i>
GLUT1	Ubiquitous	SLC2A1	Basal glucose uptake
GLUT2	Liver, pancreatic islets, intestine	SLC2A2	In liver, removal of excess glucose from blood; in pancreas, regulation of insulin release
GLUT3	Brain (neuronal)	SLC2A3	Basal glucose uptake
GLUT4	Muscle, fat, heart	SLC2A4	Activity increased by insulin
GLUT5	Intestine, testis, kidney, sperm	SLC2A5	Primarily fructose transport
GLUT6	Spleen, leukocytes, brain	SLC2A6	Possibly no transporter function
GLUT7	Liver microsomes	SLC2A7	–
GLUT8	Testis, blastocyst, brain	SLC2A8	–
GLUT9	Liver, kidney	SLC2A9	–
GLUT10	Liver, pancreas	SLC2A10	–
GLUT11	Heart, skeletal muscle	SLC2A11	–
GLUT12	Skeletal muscle, adipose, small intestine	SLC2A12	–

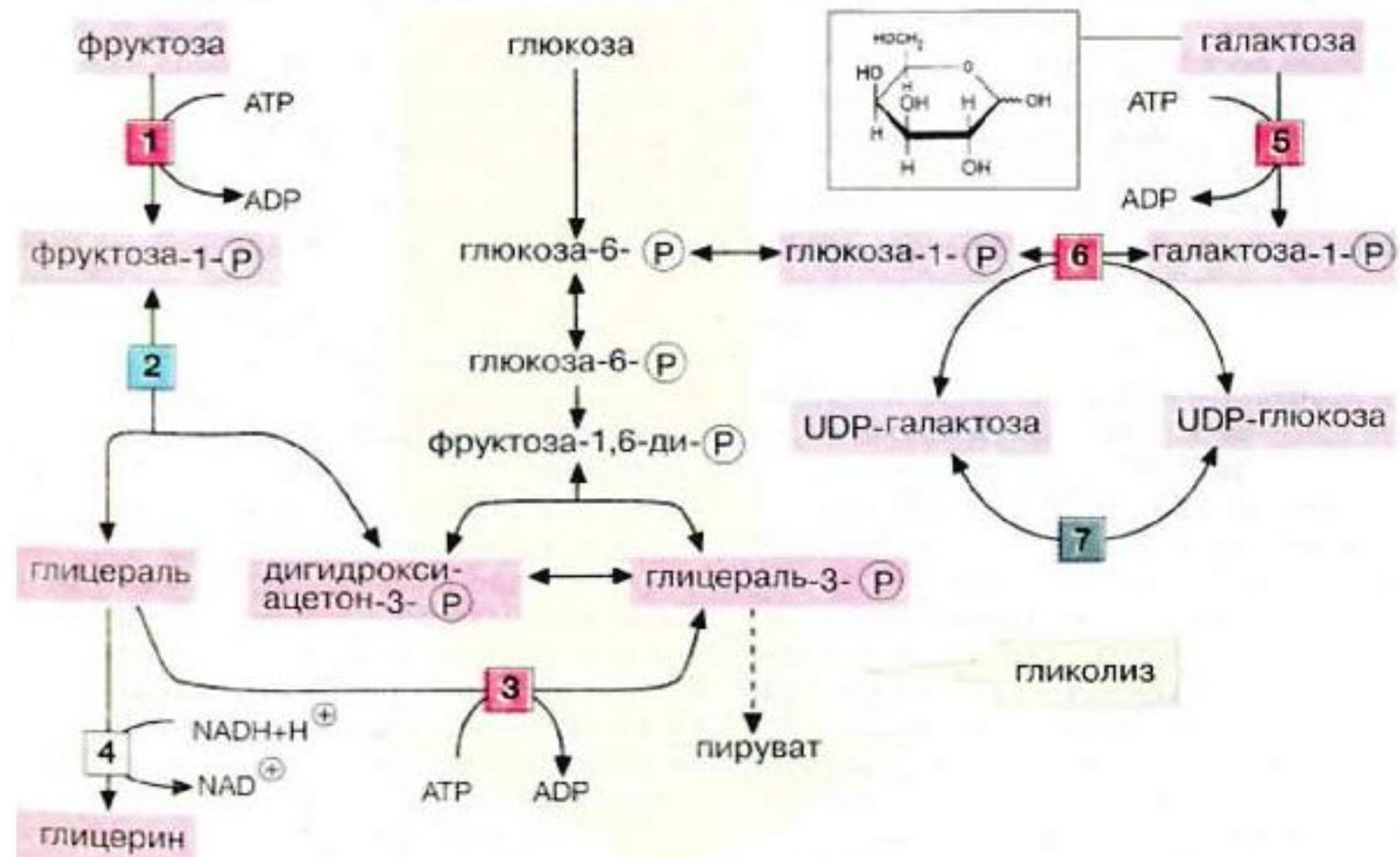
Значение фосфорилирования глюкозы

1. При фосфорилировании **Глюкоза** приобретает заряд, облегчающий ее взаимодействие с активными центрами ферментов, катализирующих последующие реакции.
2. Отрицательный заряд **Г6ф** препятствует его выходу из клетки, т.е. срабатывает эффект - «запирания».
3. Фосфат **Г6ф** в реакциях гликолиза становится макроэргическим.

Фруктоза и галактоза превращаются в глюкозу

- Фруктоза образуется в кишечнике при гидролизе сахарозы сахаразой; кроме того, в состав фруктов и мёда входит свободная фруктоза, которая легко всасывается. Поступая с током крови в различные органы, фруктоза подвергается следующим превращениям





1 кетогексокиназа
2.7.1.3

2 фруктозодифосфат-альдолаза
4.1.2.13

3 триокиназа
2.7.1.28

4 альдегид-редуктаза
1.1.1.21

5 галактокиназа
2.7.1.6

6 гексозо-1-фосфат-уридилтрансфераза
2.7.7.12

7 UDP-глюкозо-4-эпимераза
5.1.3.2

Фосфорилируется гексокиназой с образованием фруктозо-6-фосфата, который изомеризуется в глюкозо-6-фосфат – центральный метаболит обмена глюкозы

У человека фруктоза в свободном, т.е. нефосфорилированном виде, находится только в семенной жидкости.

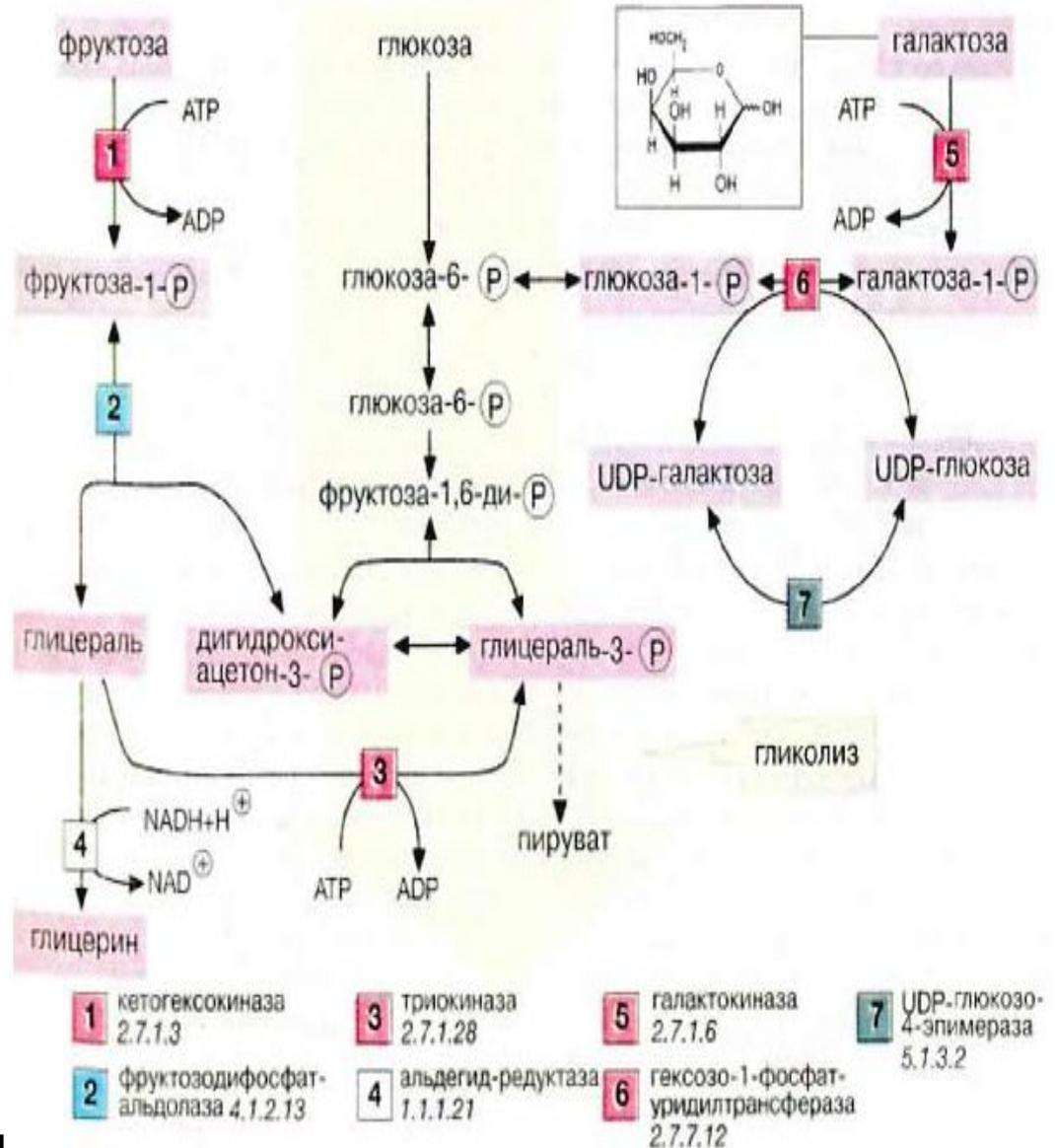
В печени

фосфорилируется
фруктокиназой
(кетогексокиназой)

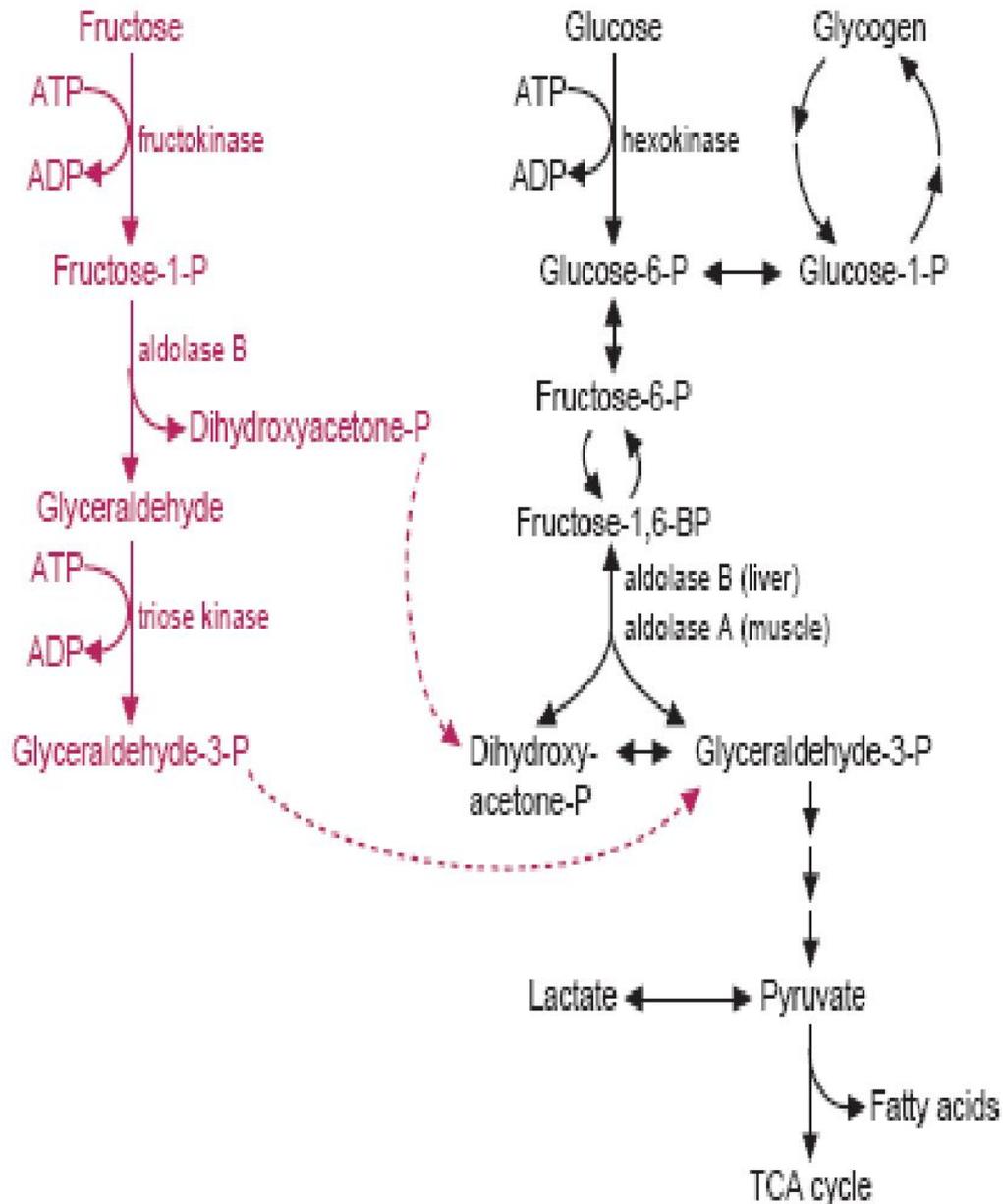
с образованием
фруктозо-1-
фосфата, который
может либо ещё
раз

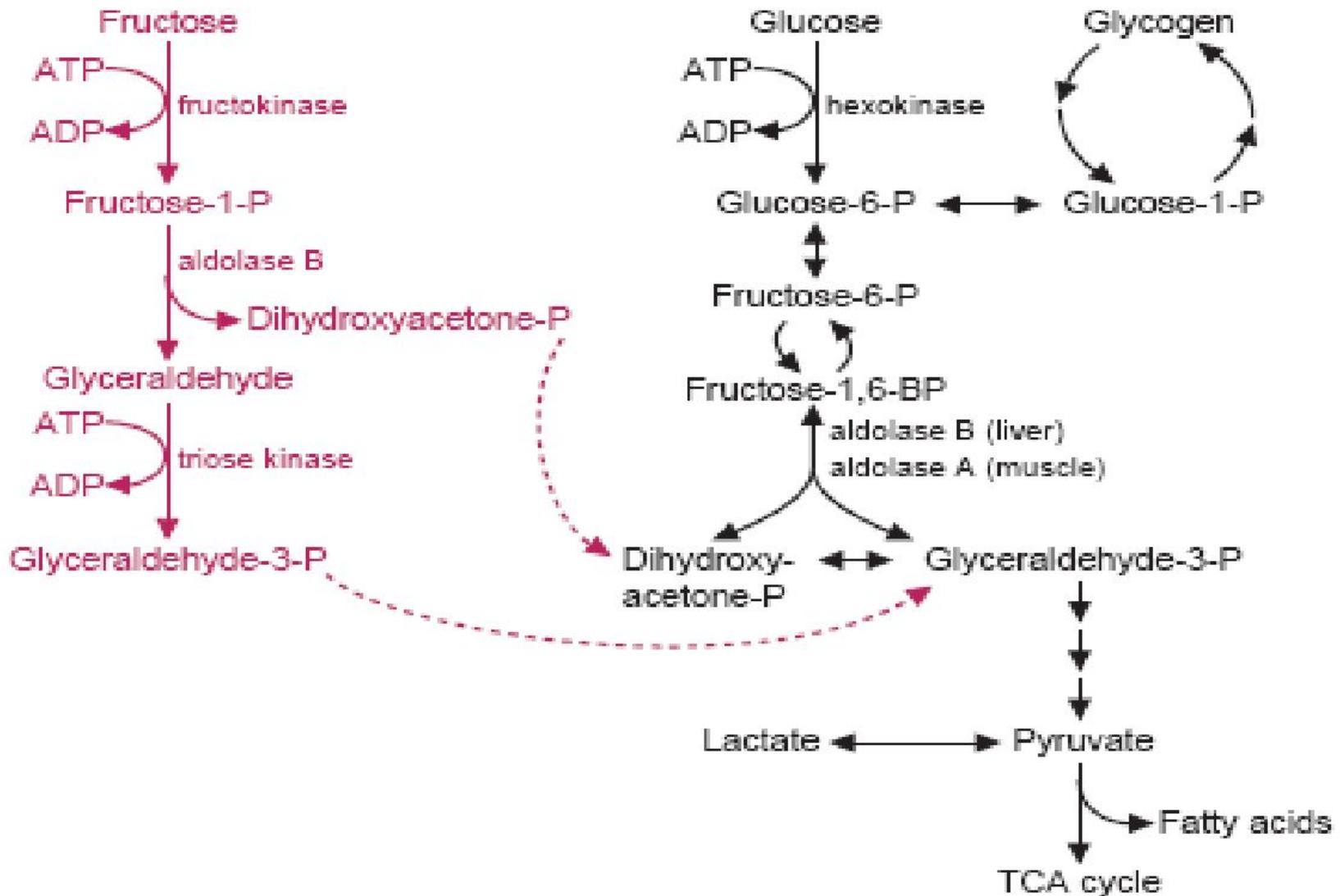
фосфорилироваться
(при этом
образуется

фруктозо-1,6-
дифосфат), либо
расщепляться
альдозазой В на
две триозы

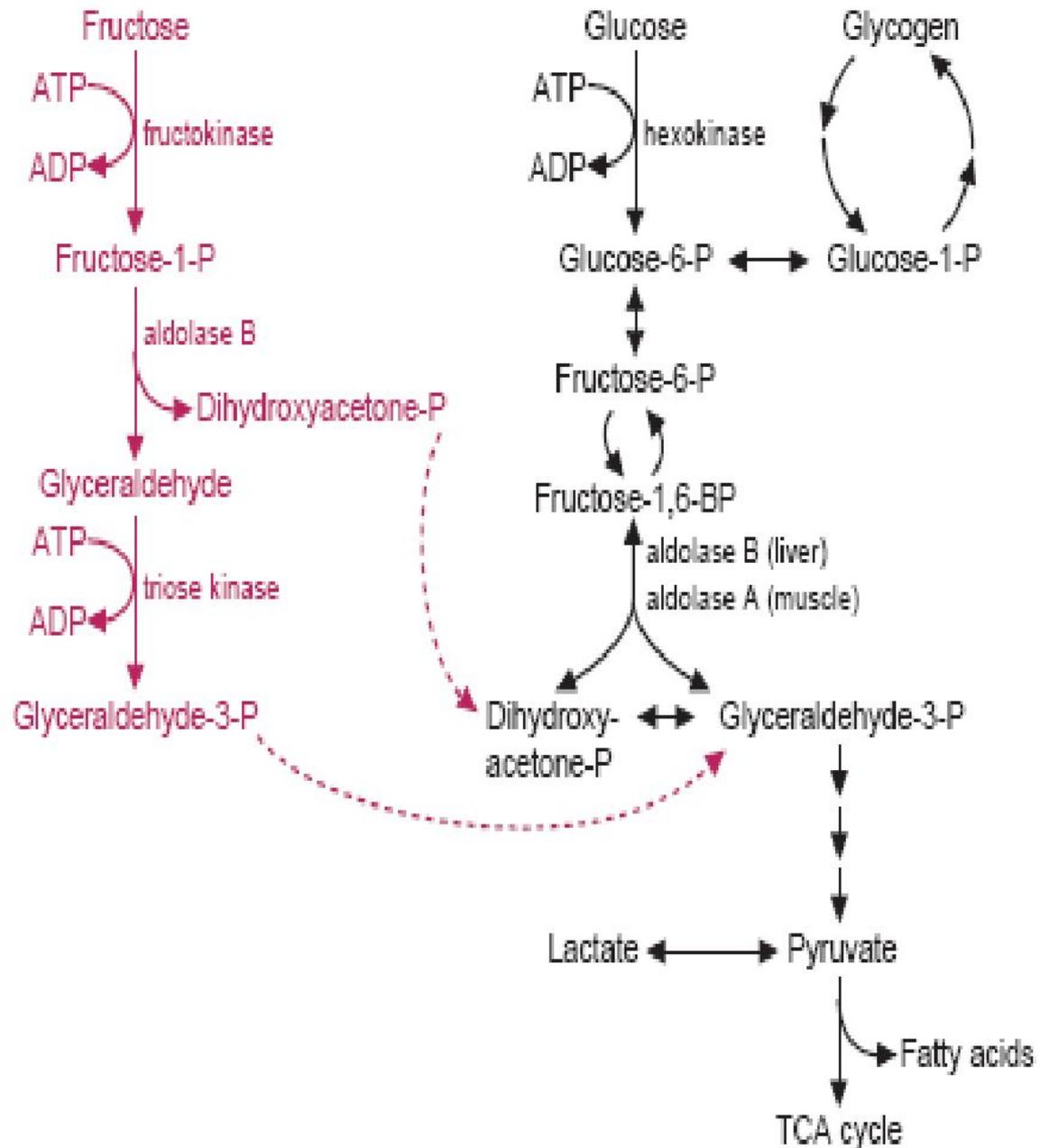


При врождённом недостатке фруктокиназы нарушается образование фруктозо-1-фосфата
В связи с блоком этого фермента возможно протекание только гексокиназной реакции, которая приводит к образованию фруктозо-6-фосфата

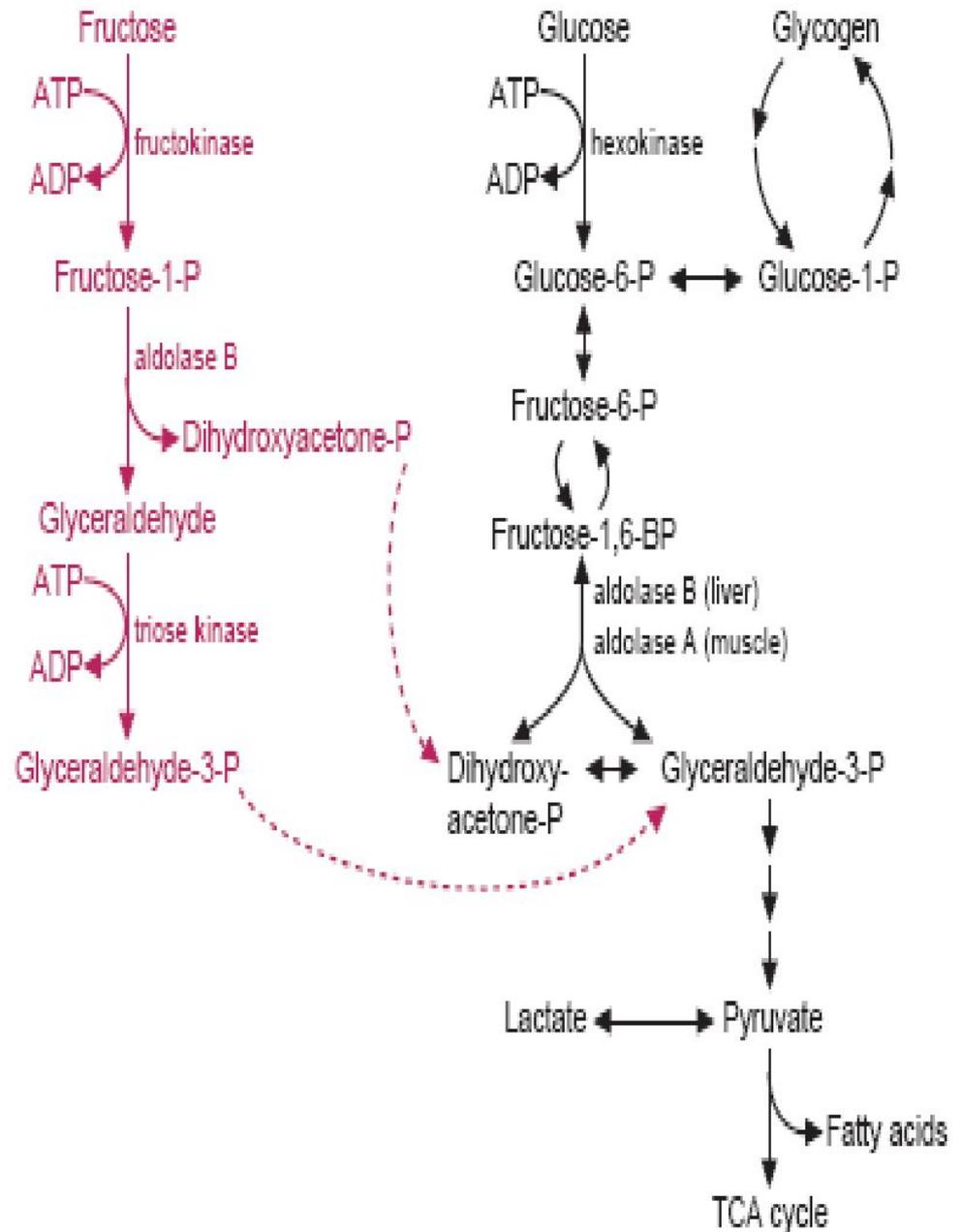




Однако **гексокиназа ингибируется глюкозой, поэтому фруктоза накапливается в крови и выделяется с мочой** (почечный порог для фруктозы низок) – развивается **эссенциальная фруктозурия**



При недостаточности альдолазы В (фруктозо-1-фосфат-альдолазы) в тканях накапливается фруктозо-1-фосфат, являющийся ингибитором альдолазы А. Дефект альдолаз приводит к нарушениям реакций гликолиза и глюконеогенеза (глицерин может образовываться при распаде липидов)

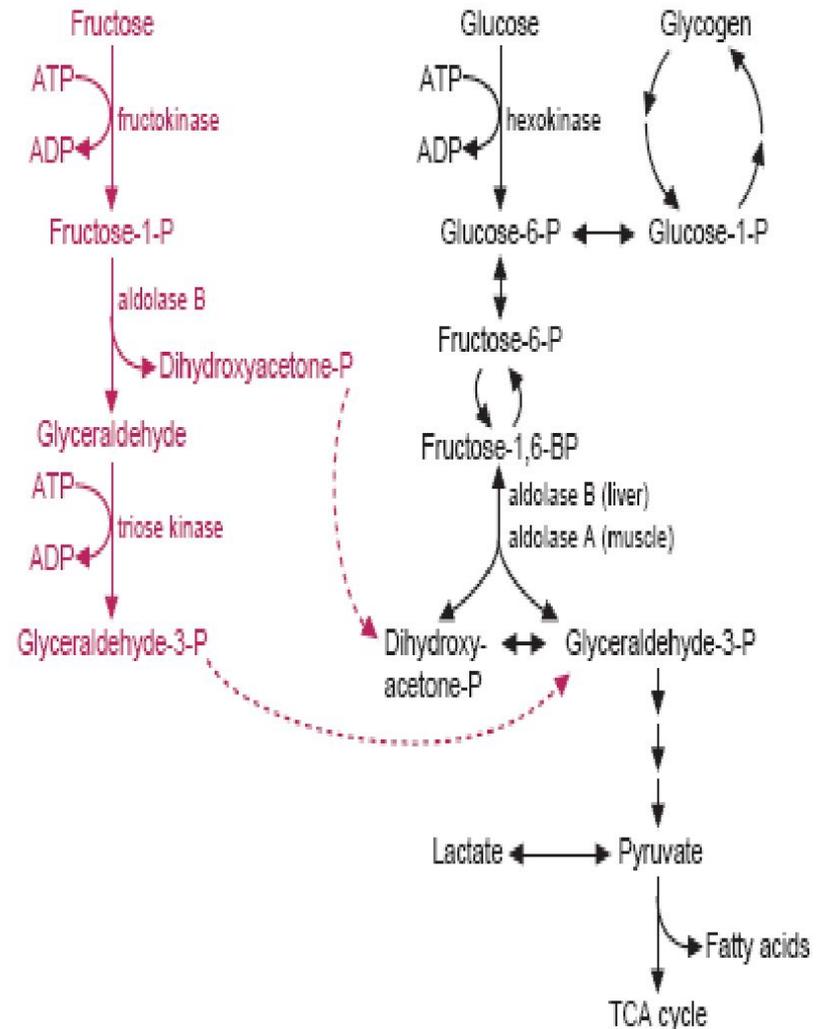


Клинически

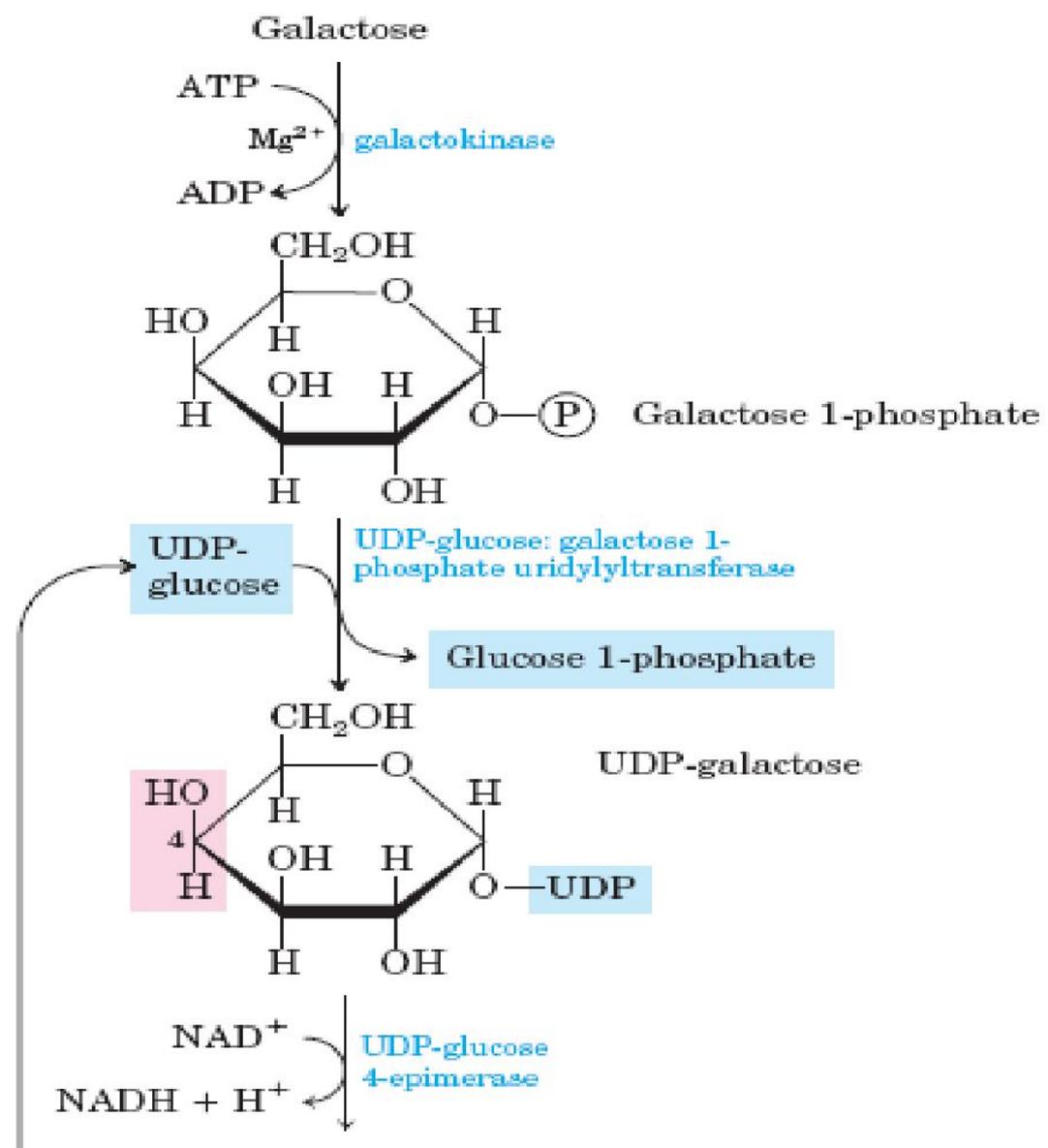
недостаточность альдолаз проявляется гипогликемией после приёма содержащей фруктозу пищи, в том числе сладких блюд, так как в них кладут сахар (сахарозу)

Для гипогликемического синдрома характерны рвота через 30 мин после приёма пищи, холодный пот, судороги, боль в животе, понос

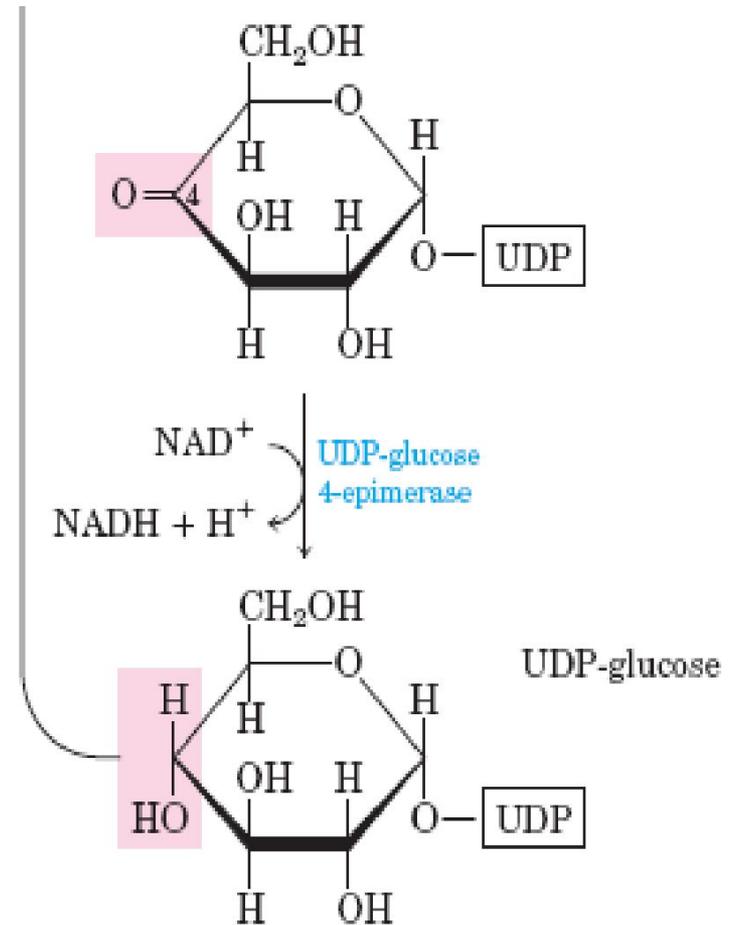
При длительном потреблении небольших количеств фруктозы наблюдаются увеличение печени общая гипотрофия



- Галактоза входит в состав молочного сахара **лактозы**
- В печени галактоза фосфорилируется галактокиназой с образованием галактозо-1-фосфата



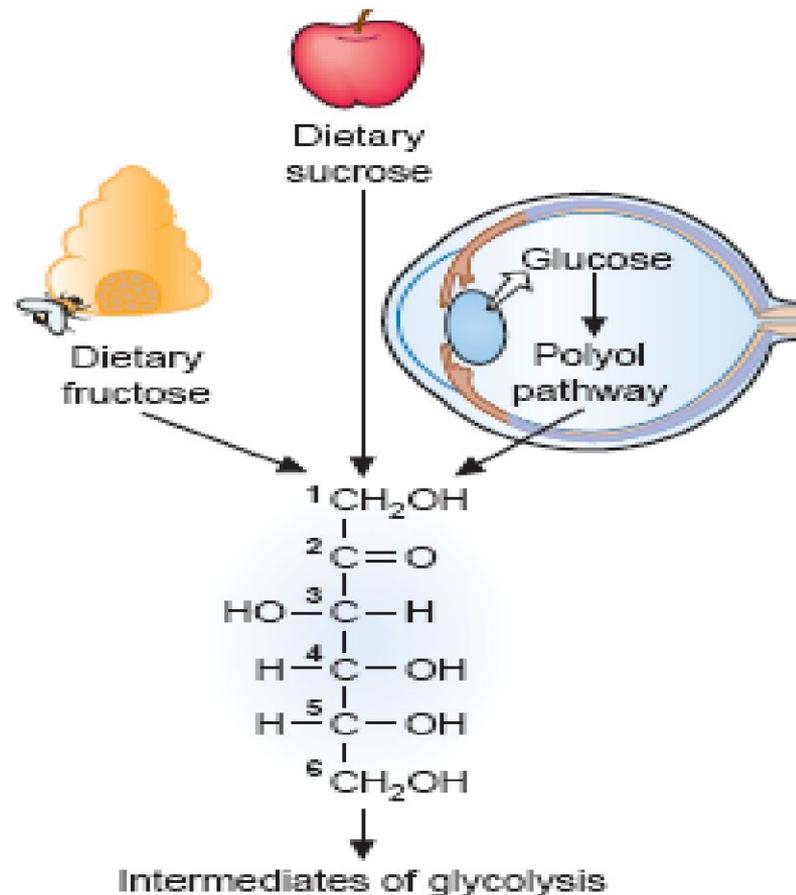
Следующая реакция
катализируется
**уридилтранс-
феразой,**
переносящей УДФ от
УДФ-глюкозы на
галактозо-1-фосфат
Наконец, УДФ-
галактоза
эпимеризуется
(эпимераза) в **УДФ-
глюкозу**, которая
может превращаться
в глюкозо-1-фосфат
ферментом
пирофосфорилазой



Недостаточность галактокиназы проявляется катарактой (галактитол – осмотически активное соединение, вызывающее помутнение хрусталика глаза)

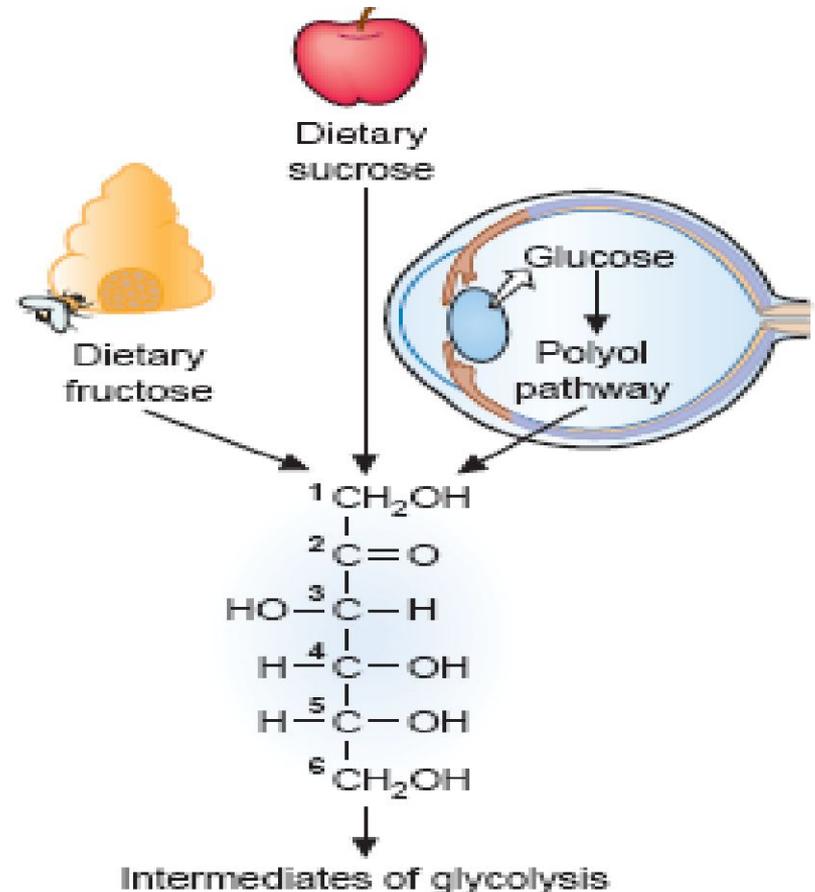
Наиболее распространённым и тяжёлым является врождённый дефект **уридилтрансферазы** (галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы).

ates glucose 1-phosphate (glucose 1-P). Classical galactosemia, a deficiency of galactosyl uridylyltransferase, results in the accumulation of galactose 1-P in the liver and the inhibition of hepatic glycogen metabolism and other pathways that require UDP-sugars. Cataracts can occur from accumulation of galactose in the blood, which is converted to galactitol (the sugar alcohol of galactose) in the lens of the eye.



Он проявляется
синдромом
галактоземии

При этом заболевании
из-за недостаточности
уридилтрансферазы в
крови резко
повышается
содержание
галактозо-1-фосфата и
галактозы, дающие
положительную
реакцию на «сахар»
крови.



Сахар обнаруживается в моче

(галактозурия)

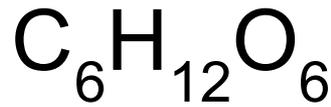
Синдром галактоземии проявляется

**желтухой новорождённых,
гепатомегалией, задержкой
психического развития**

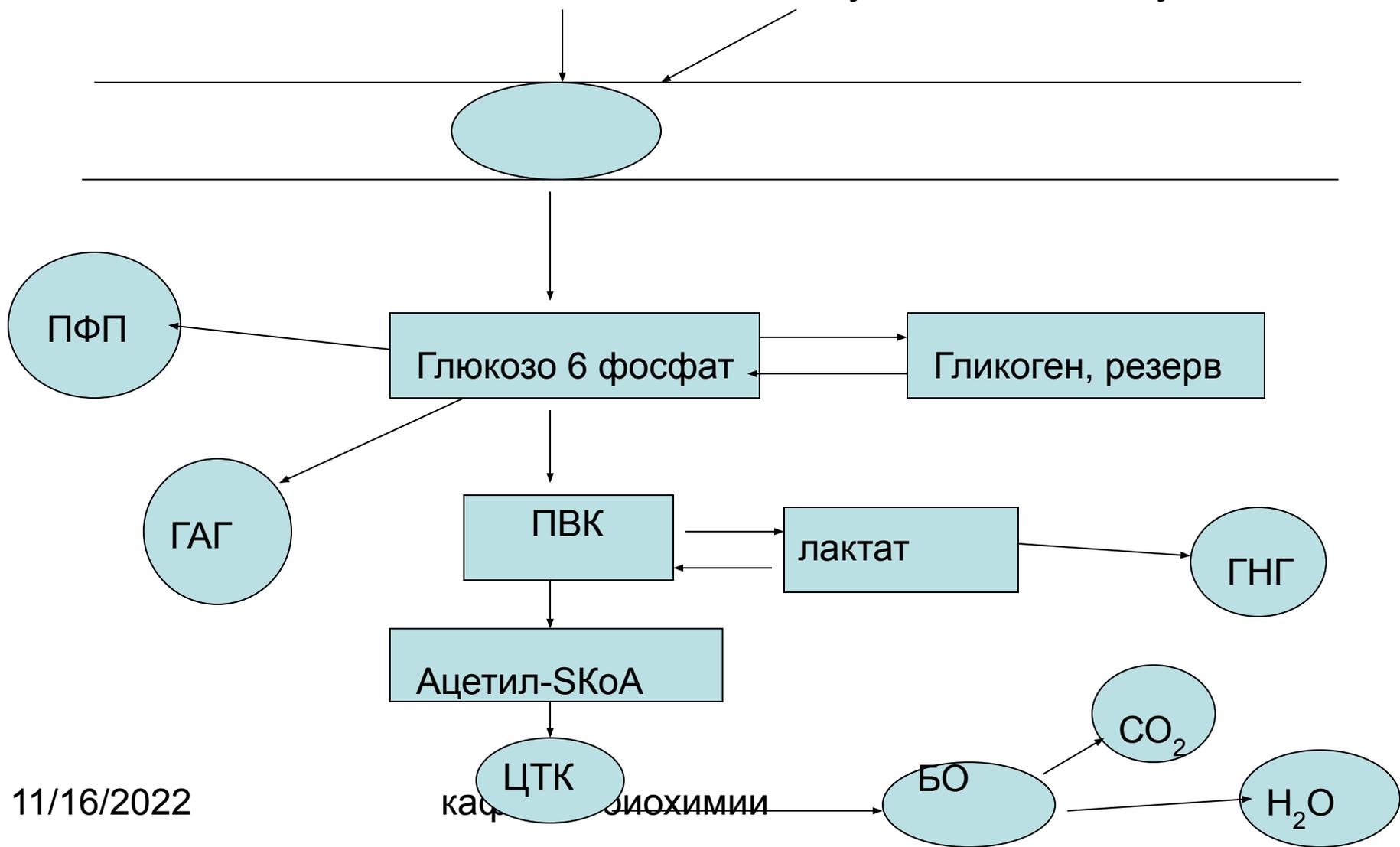
Заподозрить этот дефект можно на основании рвоты, возникающей после кормления ребёнка грудью, поноса, прогрессирующей катаракты.

При исключении из рациона галактозы (молока) проявления заболевания значительно уменьшаются, однако катаракта не исчезает

Пути метаболизма глюкозы



+ инсулиновый стимул



Все метаболические пути
глюкозы находятся под
влиянием инсулина, т.е.

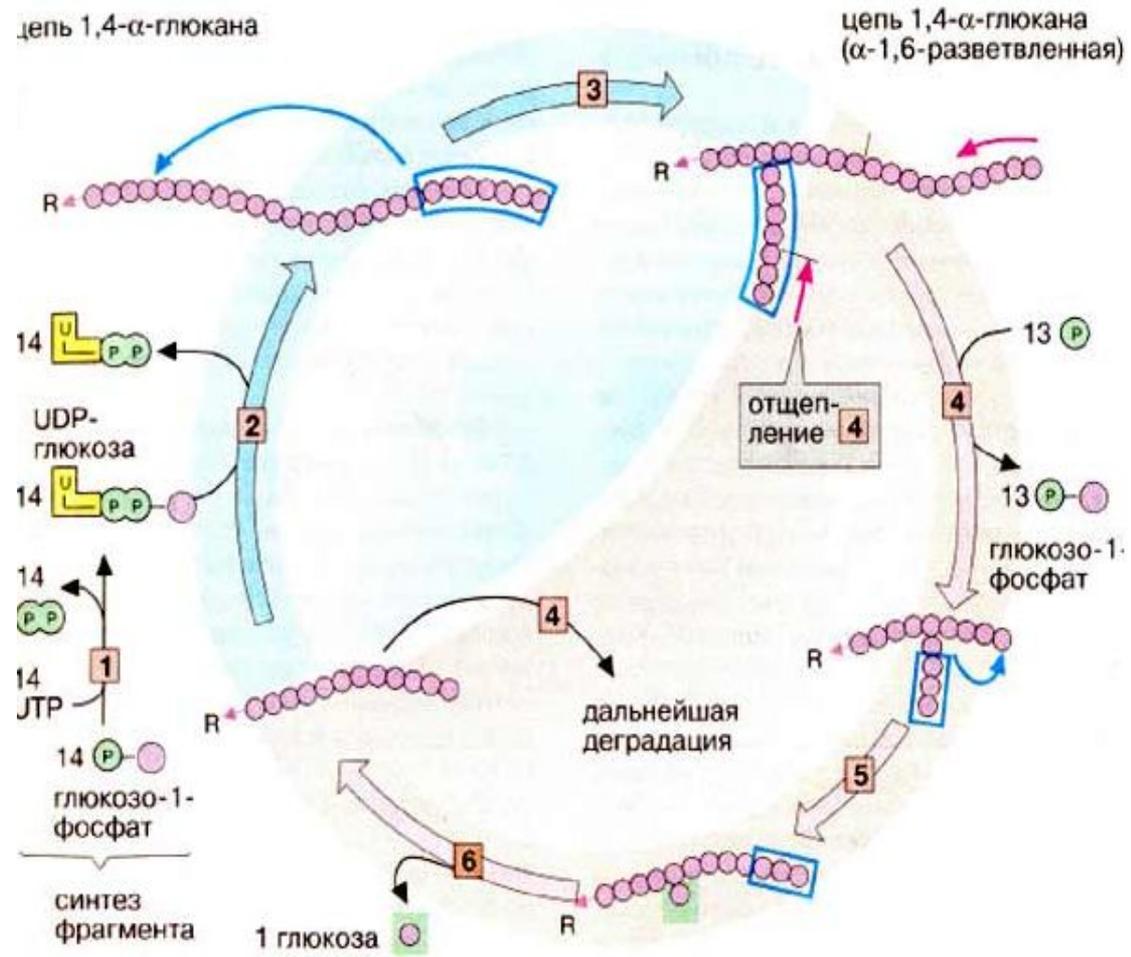
инсулинзависимы

(инсулин в крови = 1.3×10^{-14}
моль/л).

Глюкоза запасается в клетках в форме гликогена

Гликоген – большая ветвистая молекула с молекулярной массой 106-107 дальтон

Линейные участки молекулы гликогена связаны $\alpha(1 \rightarrow 4)$ связью, точки ветвления представлены $\alpha(1 \rightarrow 6)$ гликозидной СВЯЗЬЮ



- | | |
|---|--|
| 1 UDP-глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза 2.7.7.9 | 4 гликоген-фосфорилаза 2.4.1.1 |
| 2 гликоген-синтаза 2.4.1.11 | 5 4'- α -глюканотрансфераза 2.4.1.25 |
| 3 глюкан-разветвляющий фермент 2.4.1.18 | 6 амило-1,6-глюкозидаза 3.2.1.33 |

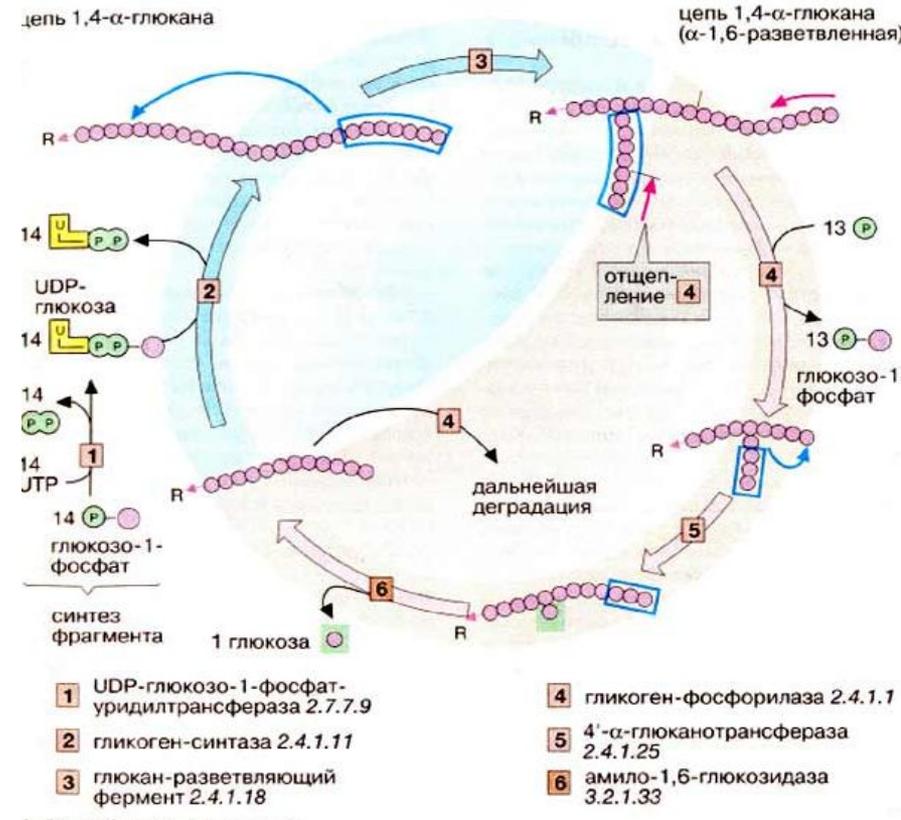
Синтез гликогена

(гликогенез) осуществляется почти во всех клетках, но депо гликогена – печень, запасаящая его в количестве, составляющем до 10 % массы органа

При углеводном голодании распад гликогена осуществляется очень быстро, образуемая при этом глюкоза поступает в кровоток и используется для нужд нервной и других тканей организма

В мышцах содержится до 1% гликогена, но этот гликоген расходуется исключительно для работы самой мышечной ткани

В отличие от гликогена печени, гликоген мышц достаточно стабилен



Синтез гликогена

Глюкоза

Глюко-6-



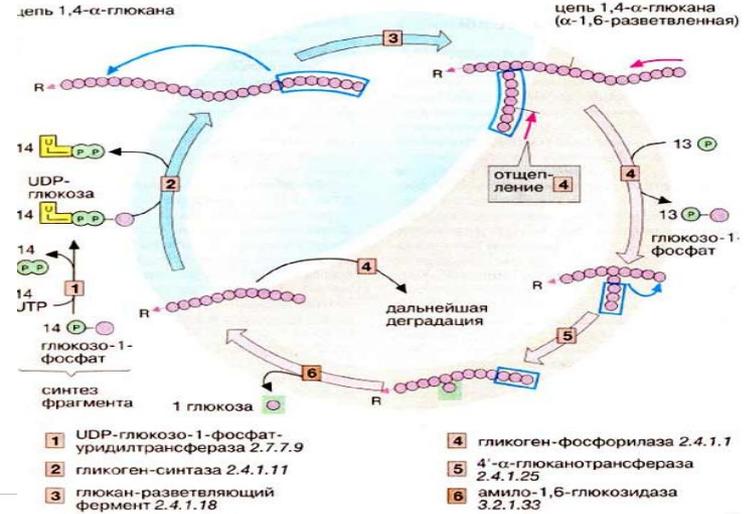
Фосфоглюкомутаза

Глюко-1-

УДФ-глюкоза

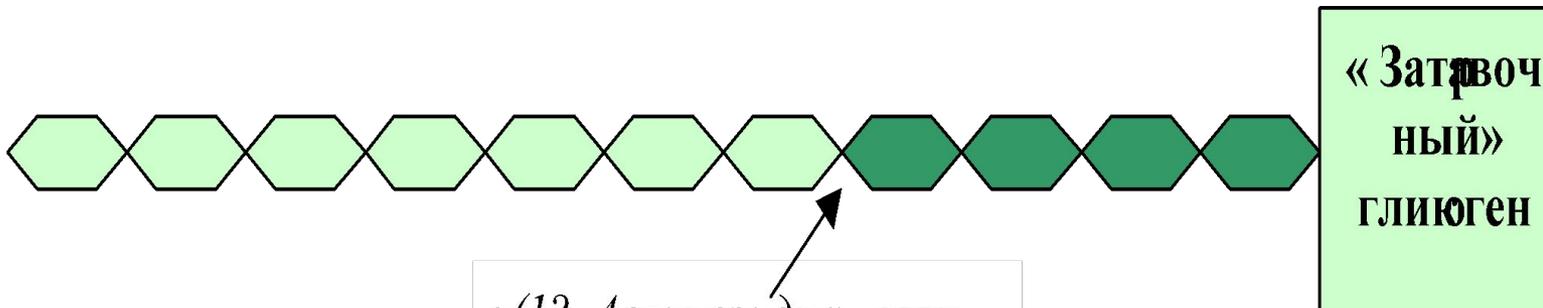
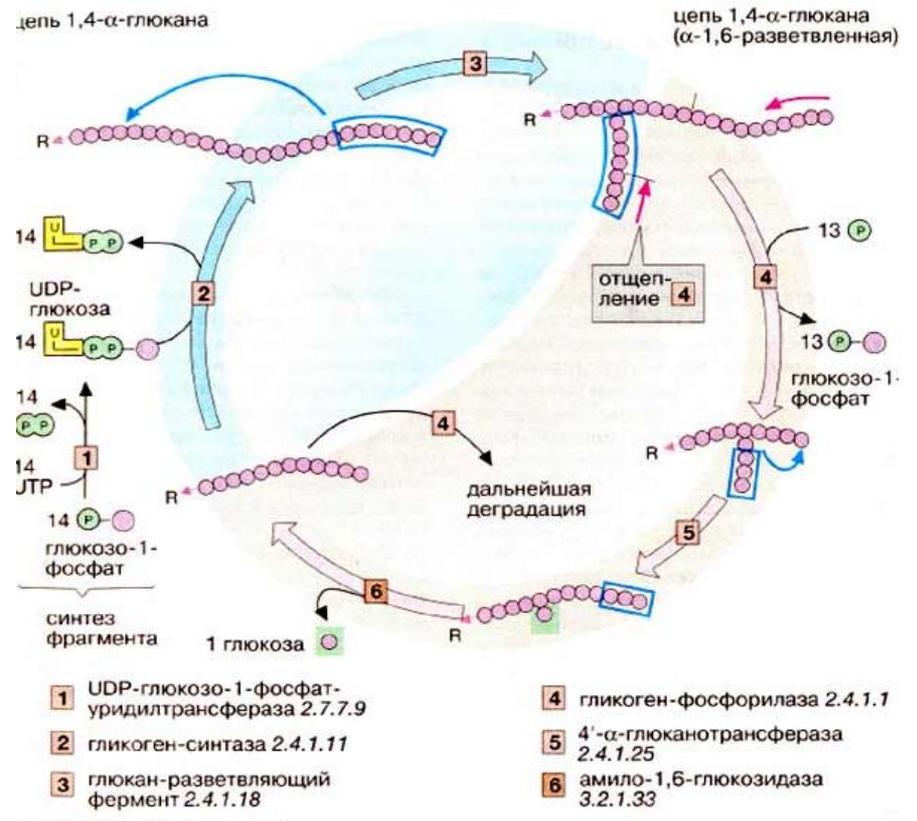
$\text{UTP} \rightarrow \text{PP}_n + \text{UDF}$
УДФ-глюкозопирофосфорилаза

$(\text{оген})_n$
Гликогенсинтаза

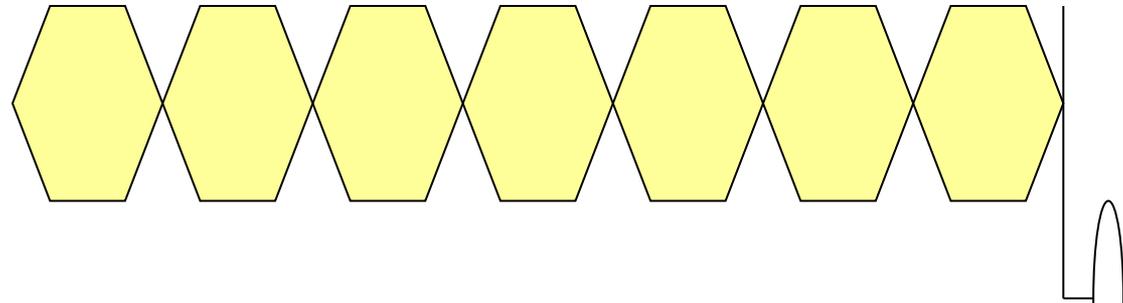


Гликогенсинтаза образует $\alpha(1\rightarrow4)$ гликозидные связи, присоединяя 7 остатков глюкозы к ветви «затравочного гликогена», содержащей 4 остатка глюкозы.

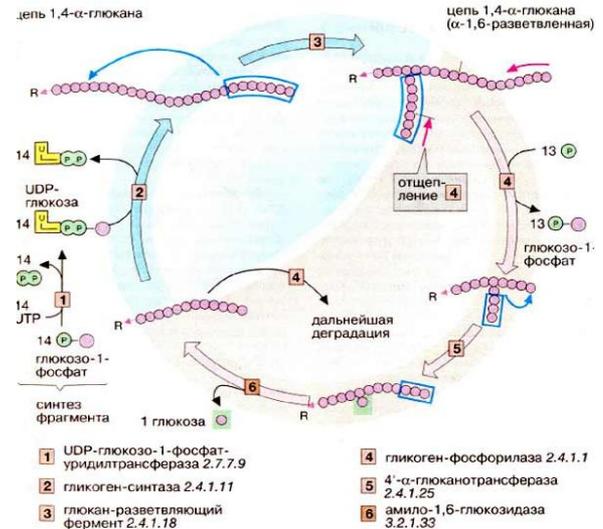
$\alpha(1\rightarrow4)$ гликозидная связь



Так как молекула гликогена является ветвистой, то в реакция синтеза гликогена участвует фермент ветвления – амило-(1,4→1,6)-трансглюкозидаз а: фермент образует (1→6) гликозидную связь, перенося 7 остатков глюкозы с одной из длинных боковых цепей гликогена и формирует новую ветвь

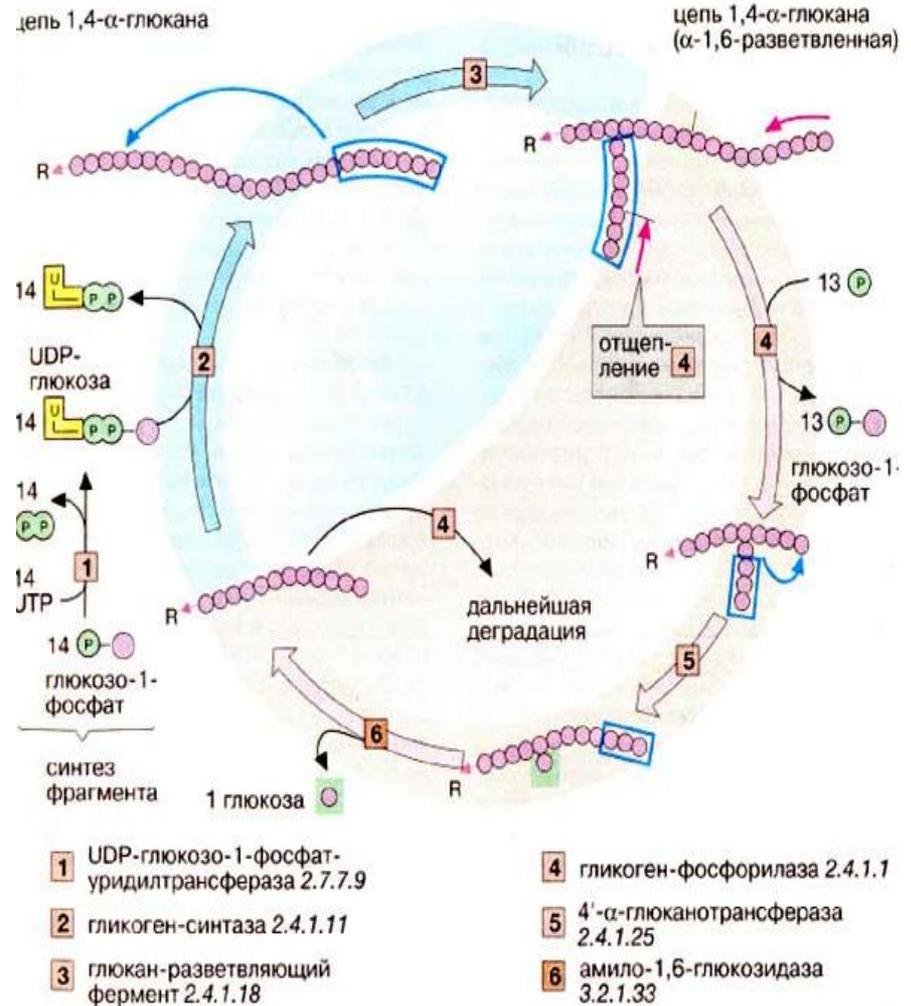


$\alpha(1\rightarrow6)$ гликозидная связь

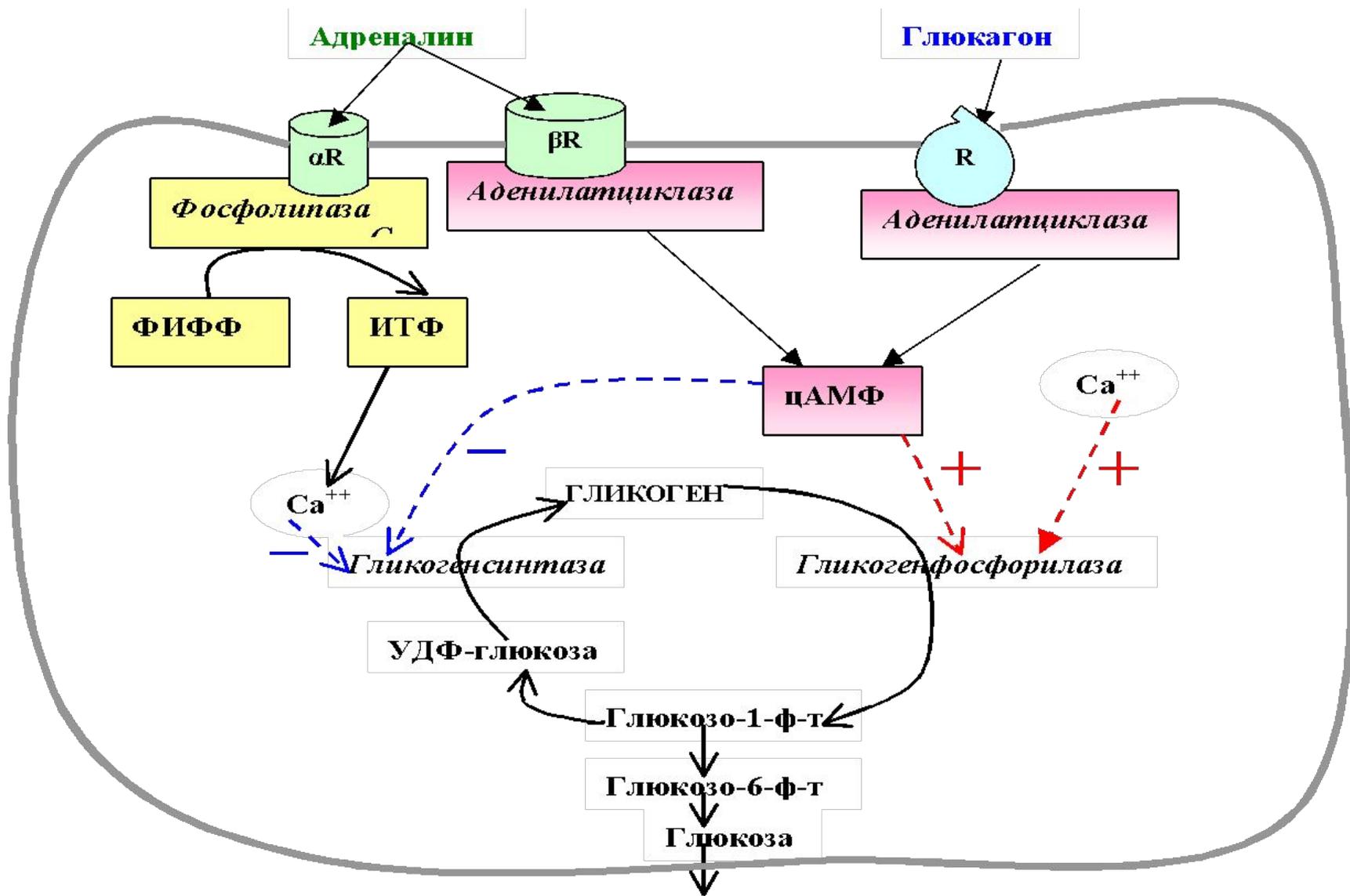


Скорость синтеза гликогена определяется активностью **гликоген-синтазы**, в то время как расщепление катализируется **гликоген-фосфорилазой**

Оба фермента действуют на поверхности нерастворимых частиц гликогена, где они в зависимости от состояния обмена веществ могут находиться в активной или неактивной форме



Неактивная форма фермента, состоящая из 2-х субъединиц, превращается в активную, состоящую из 4-х субъединиц, с помощью *киназы фосфоорилазы b*

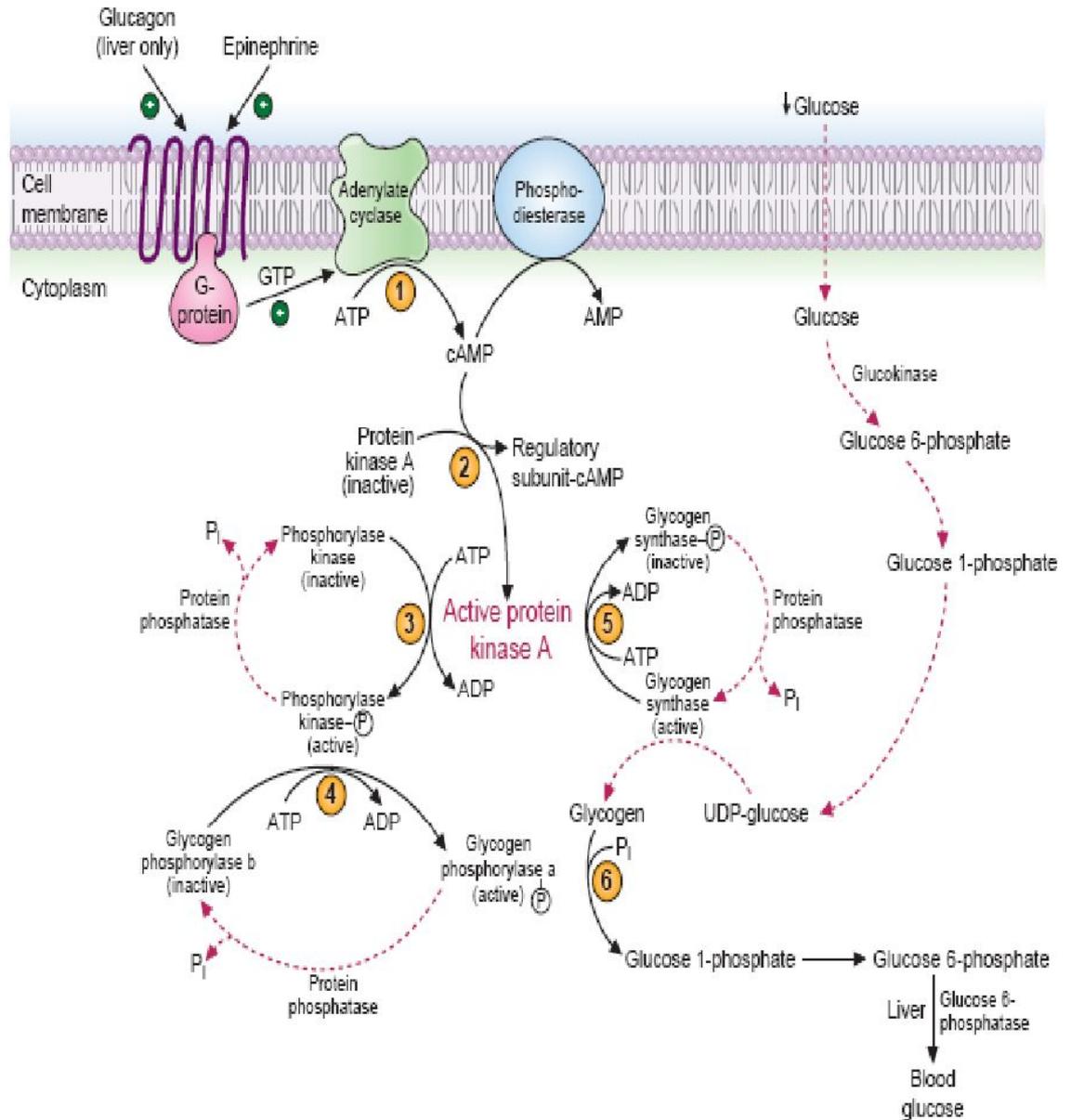


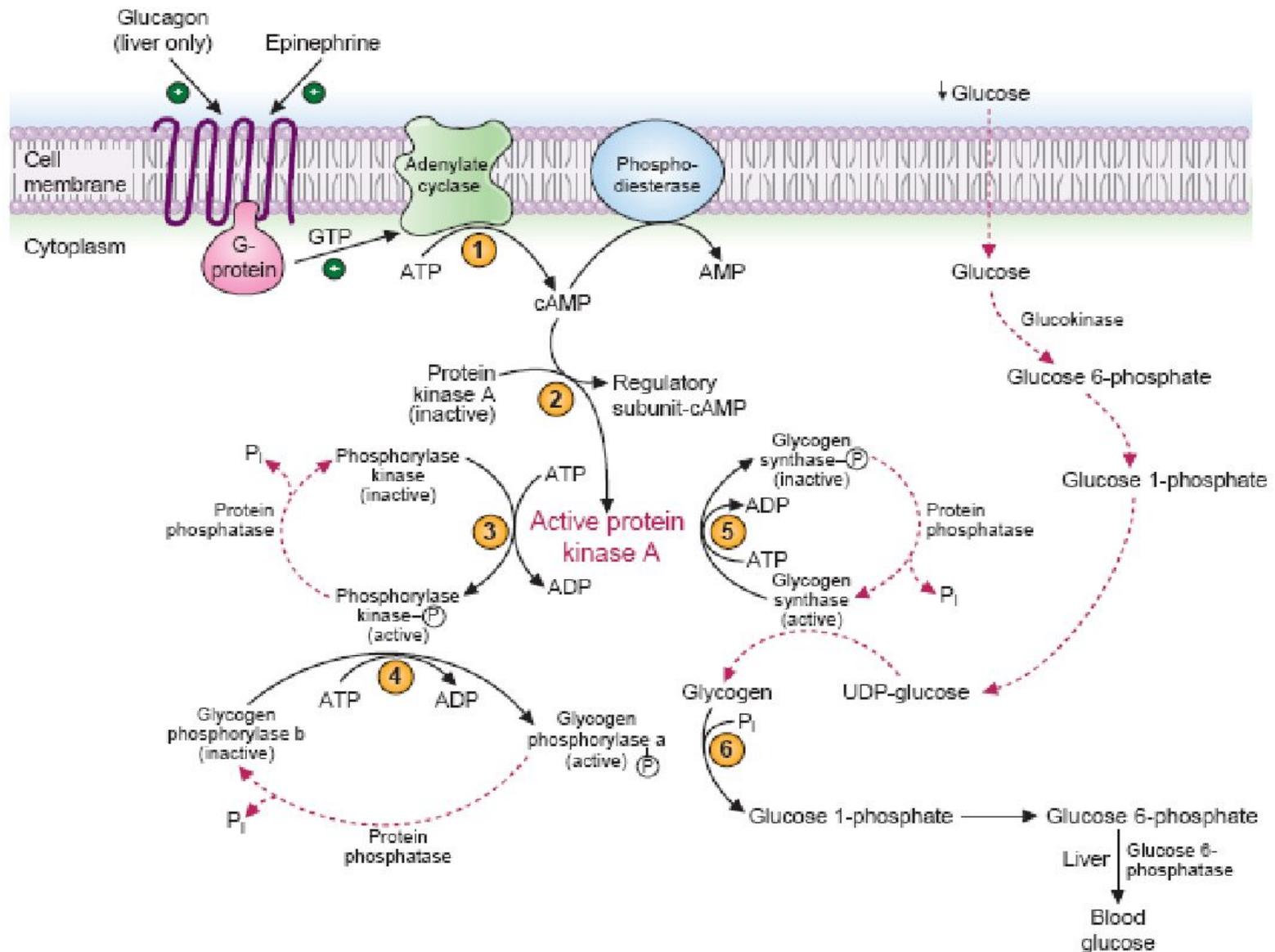
При голодании или в стрессовых ситуациях (борьба, бег) возрастает потребность организма в глюкозе

В таких случаях выделяются гормоны адреналин и глюкагон.

Они активируют расщепление и ингибируют синтез гликогена

Адреналин действует в мышцах и печени, а глюкагон — только в печени





Активация гликогенфосфоорилазы мышц

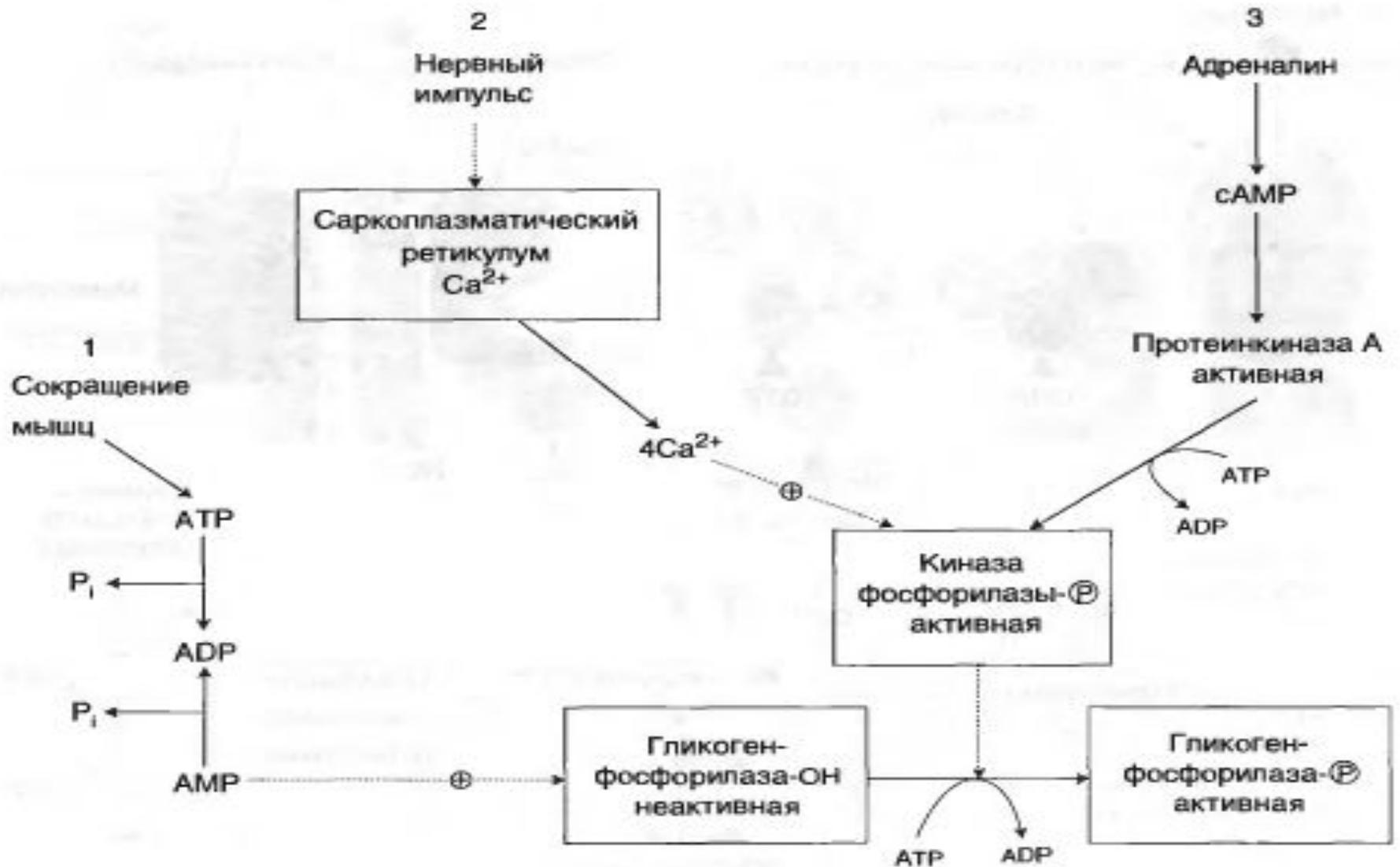
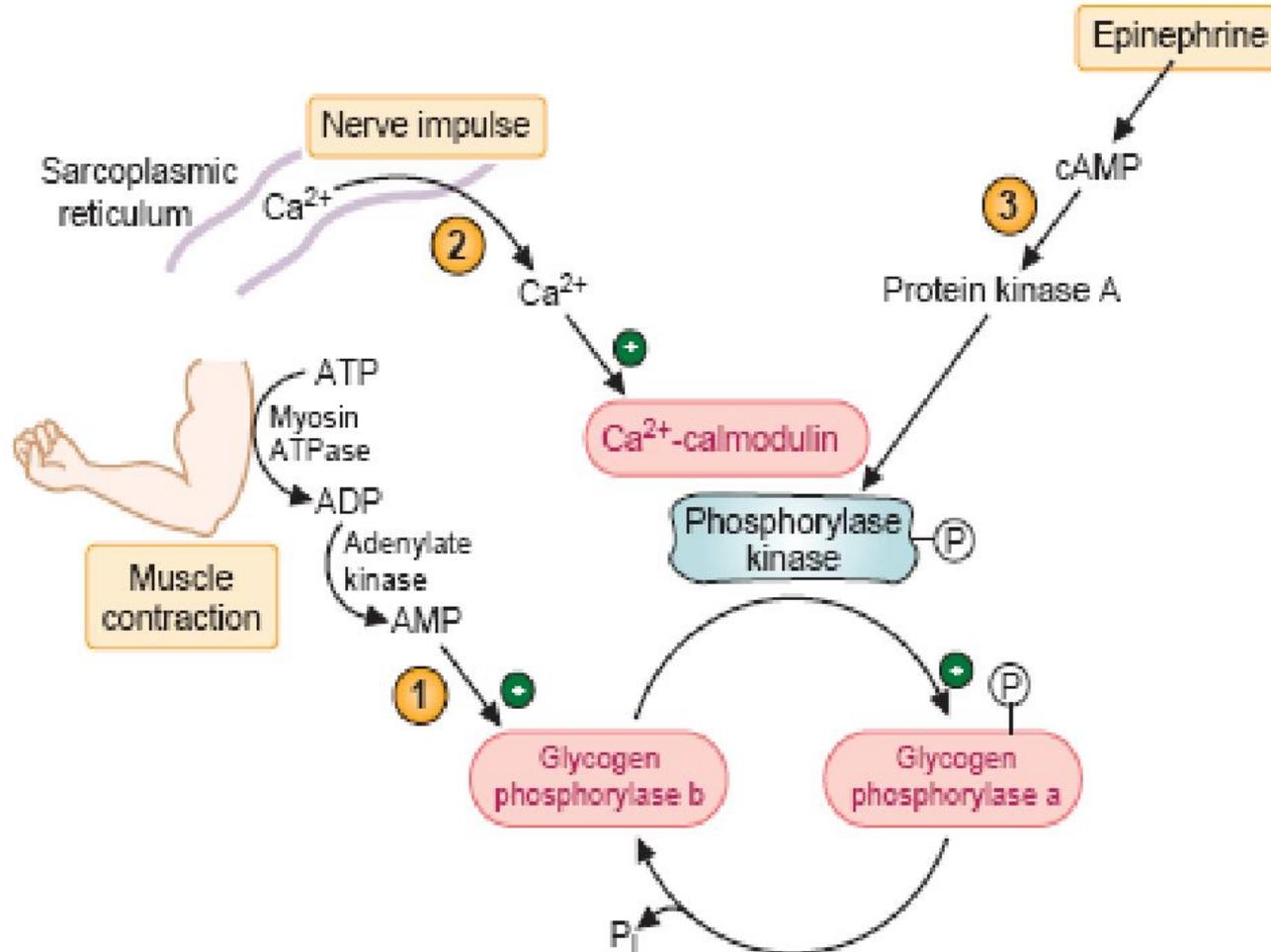
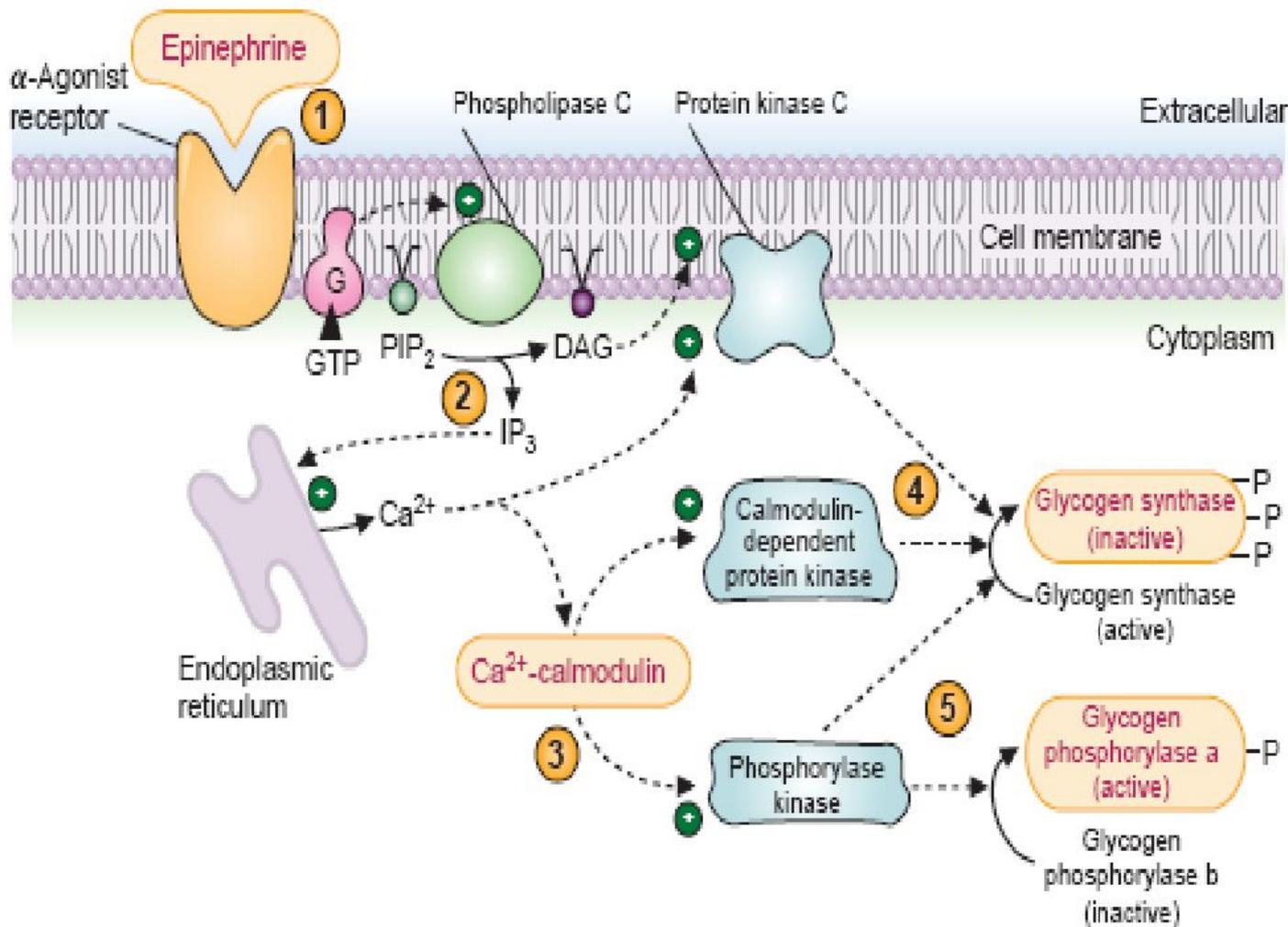


FIG. 28.10. Activation of muscle glycogen phosphorylase during exercise. Glycogenolysis in skeletal muscle is initiated by muscle contraction, neural impulses, and epinephrine. 1. AMP produced from the degradation of ATP during muscular contraction allosterically activates glycogen phosphorylase b. 2. The neural impulses that initiate contraction release Ca^{2+} from the sarcoplasmic reticulum. The Ca^{2+} binds to calmodulin, which is a modifier protein that activates phosphorylase kinase. 3. Phosphorylase kinase is also activated through phosphorylation by PKA. The formation of cAMP and the resultant activation of PKA are initiated by the binding of epinephrine to plasma membrane receptors.

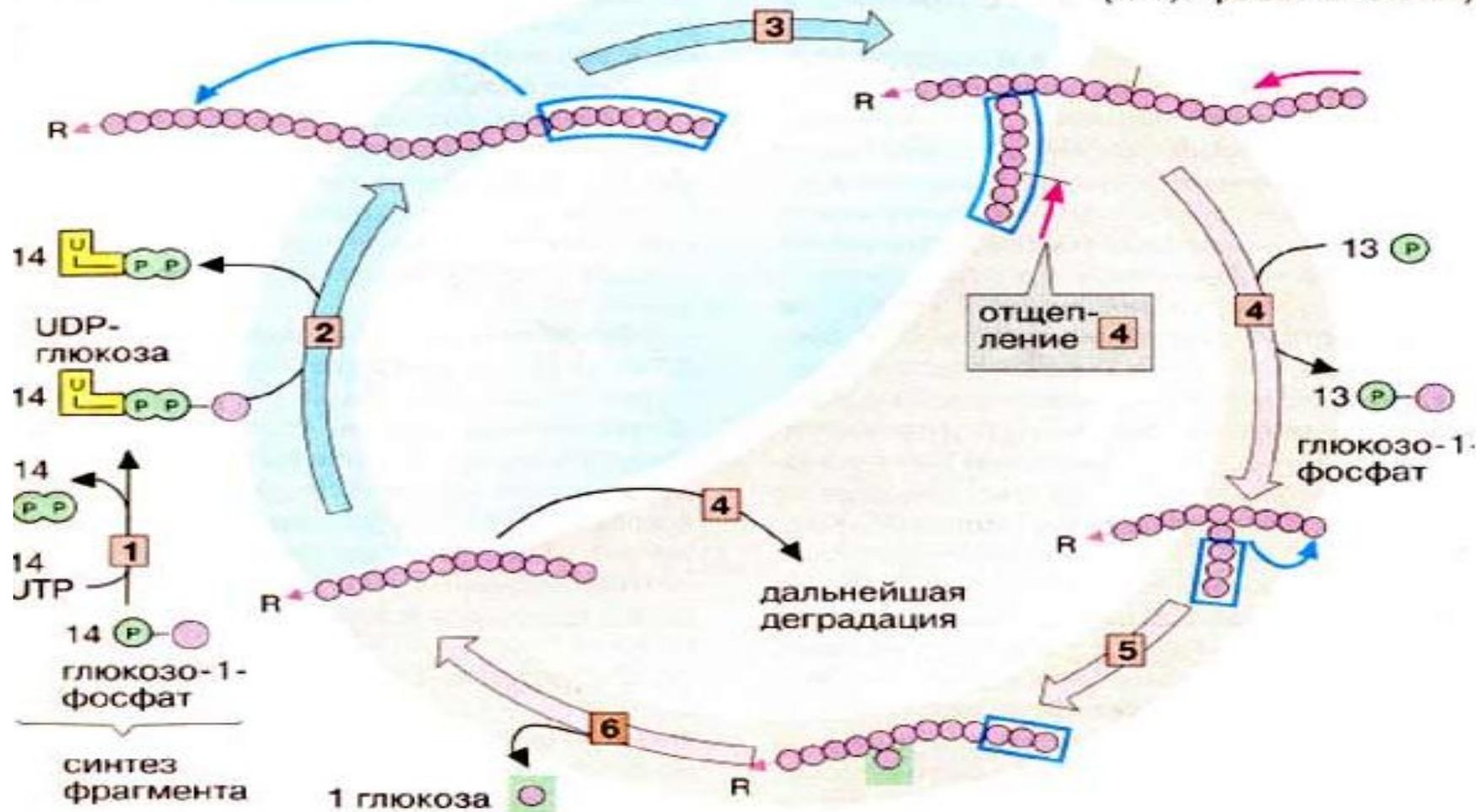


Регуляция синтеза и распада гликогена адреналином и ионами кальция



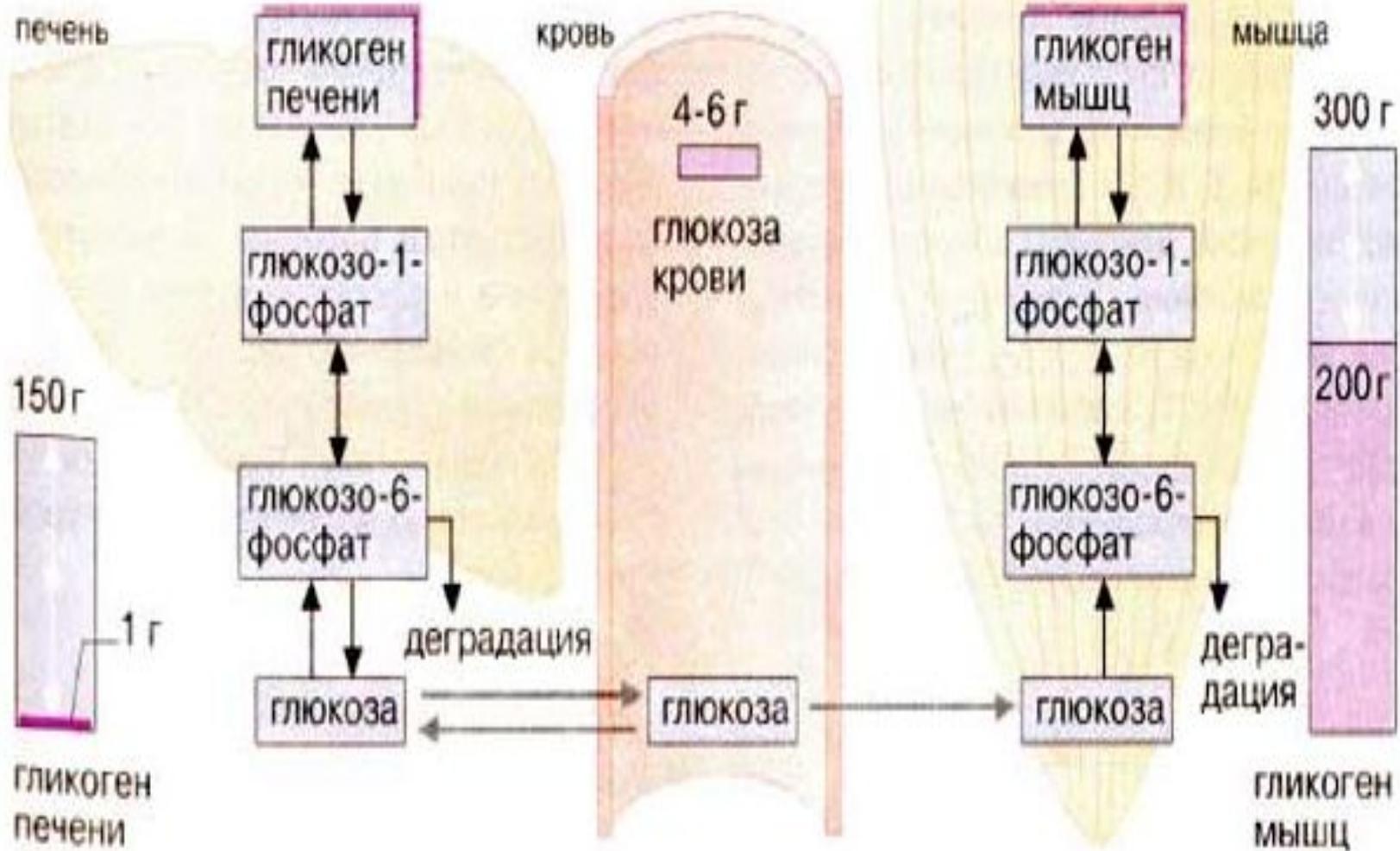
цепь 1,4- α -глюкана

цепь 1,4- α -глюкана
(α -1,6-разветвленная)

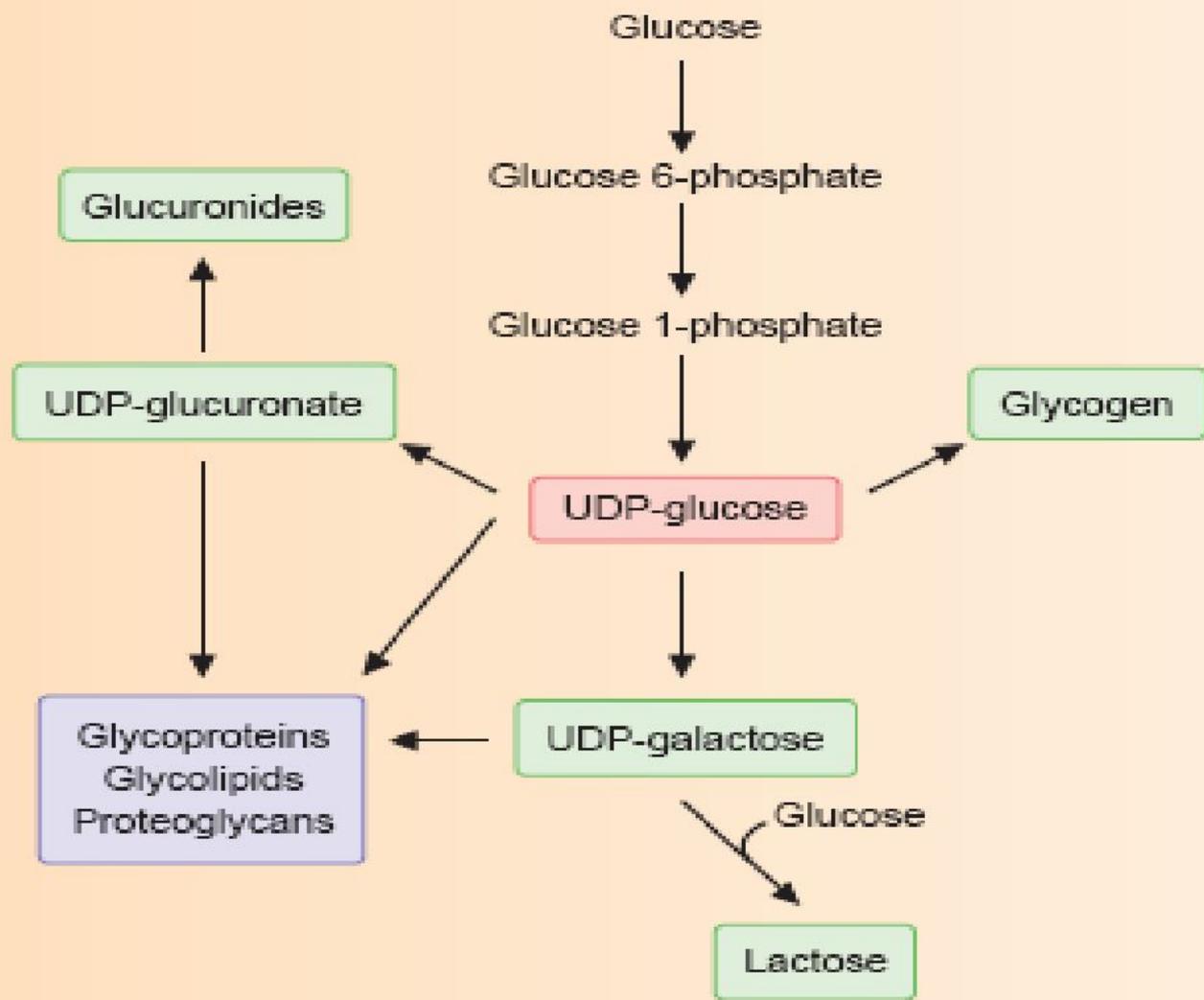


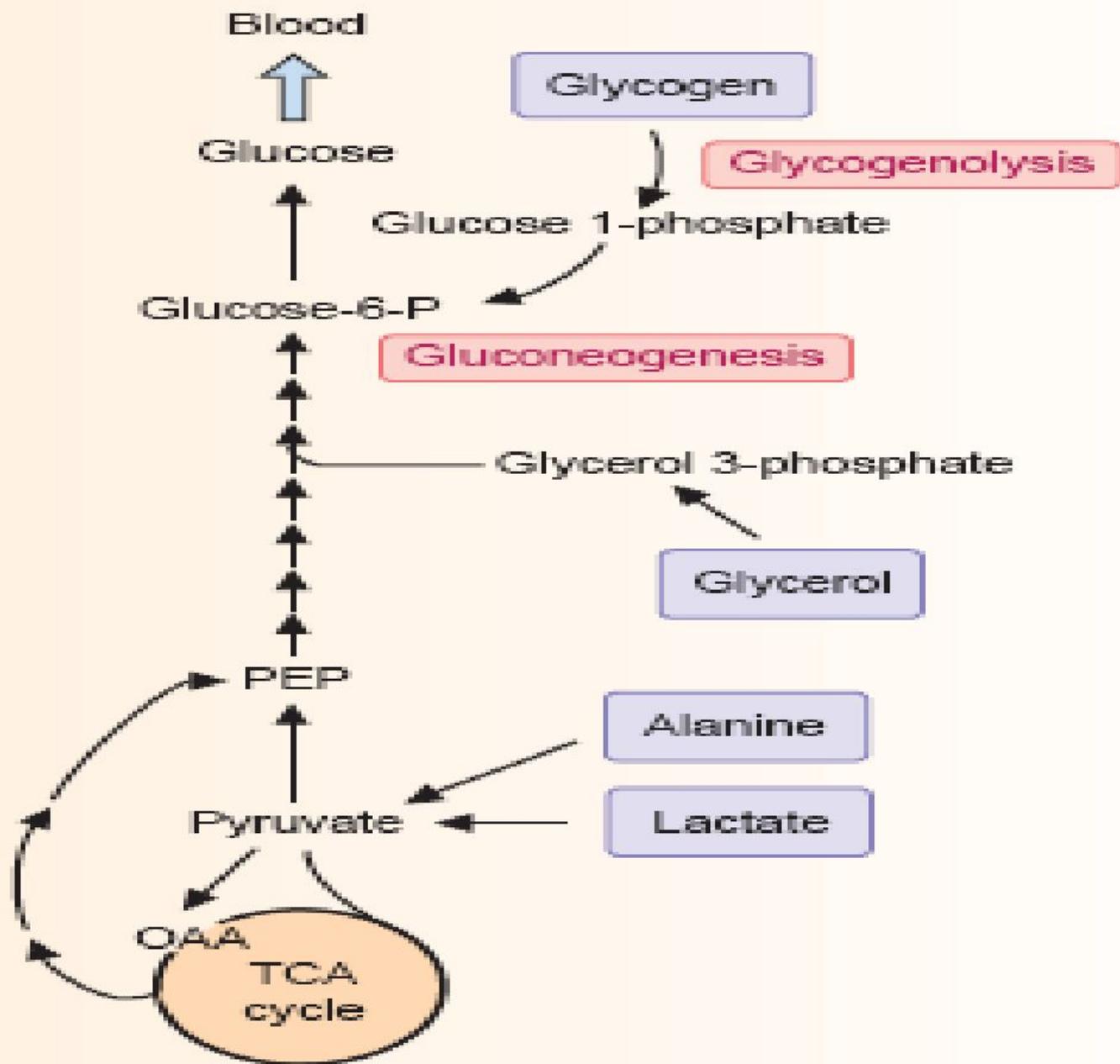
- 1** UDP-глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза 2.7.7.9
- 2** гликоген-синтаза 2.4.1.11
- 3** глюкан-разветвляющий фермент 2.4.1.18

- 4** гликоген-фосфорилаза 2.4.1.1
- 5** 4'- α -глюканотрансфераза 2.4.1.25
- 6** амило-1,6-глюкозидаза 3.2.1.33

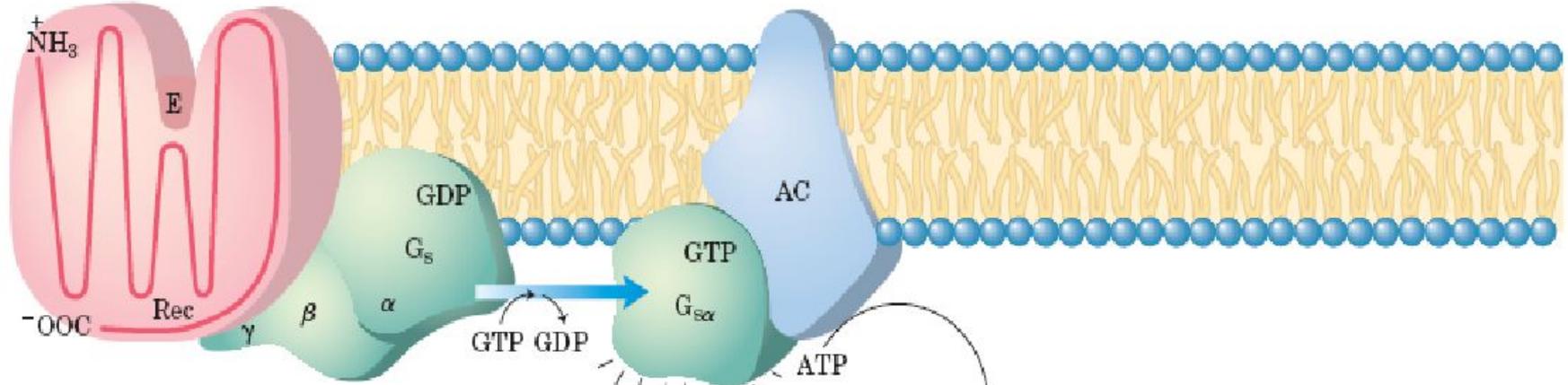


Баланс гликогена





①
Epinephrine binds to its specific receptor.



②
The occupied receptor causes replacement of the GDP bound to G_s by GTP, activating G_s .

③
 G_s (α subunit) moves to adenylyl cyclase and activates it.

④
Adenylyl cyclase catalyzes the formation of cAMP.

⑤
cAMP activates PKA.

⑥
Phosphorylation of cellular proteins by PKA causes the cellular response to epinephrine.

FIGURE 12-12 Transduction of the epinephrine signal: the β -adrenergic pathway. The seven steps of the mechanism that couples binding of epinephrine (E) to its receptor (Rec) with activation of adenylyl cyclase (AC) are discussed further in the text. The same adenylyl cyclase molecule in the plasma membrane may be regulated by a stimulatory G protein (G_s), as shown, or an inhibitory G protein (G_i , not shown). G_s and G_i are under the influence of different hormones. Hormones that induce GTP binding to G_i cause *inhibition* of adenylyl cyclase, resulting in lower cellular [cAMP].

cyclic nucleotide phosphodiesterase

5'-AMP

⑦
cAMP is degraded, reversing the activation of PKA.

FIG. 28.9. Regulation of glycogen synthesis and degradation by epinephrine and Ca^{2+} . 1. The effect of epinephrine binding to α -agonist receptors in the liver transmits a signal via G proteins to phospholipase C, which hydrolyzes PIP_2 to DAG and IP_3 . 2. IP_3 stimulates the release of Ca^{2+} from the endoplasmic reticulum. 3. Ca^{2+} binds to the modifier protein calmodulin, which activates calmodulin-dependent protein kinase and phosphorylase kinase. Both Ca^{2+} and DAG activate protein kinase C. 4. These three kinases phosphorylate glycogen synthase at different sites and decrease its activity. 5. Phosphorylase kinase phosphorylates glycogen phosphorylase b to the active form. It therefore activates glycogenolysis as well as inhibiting glycogen synthesis.

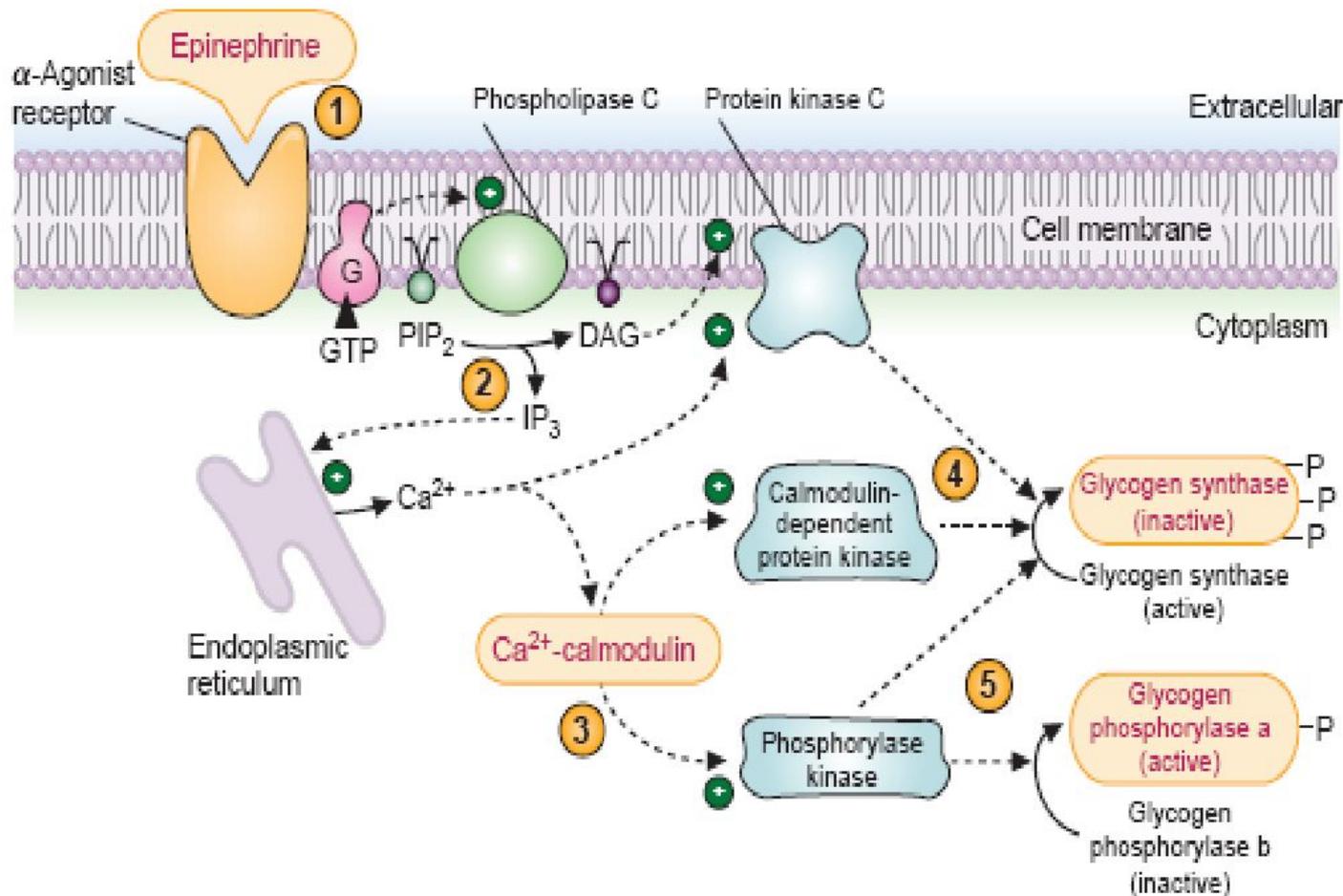
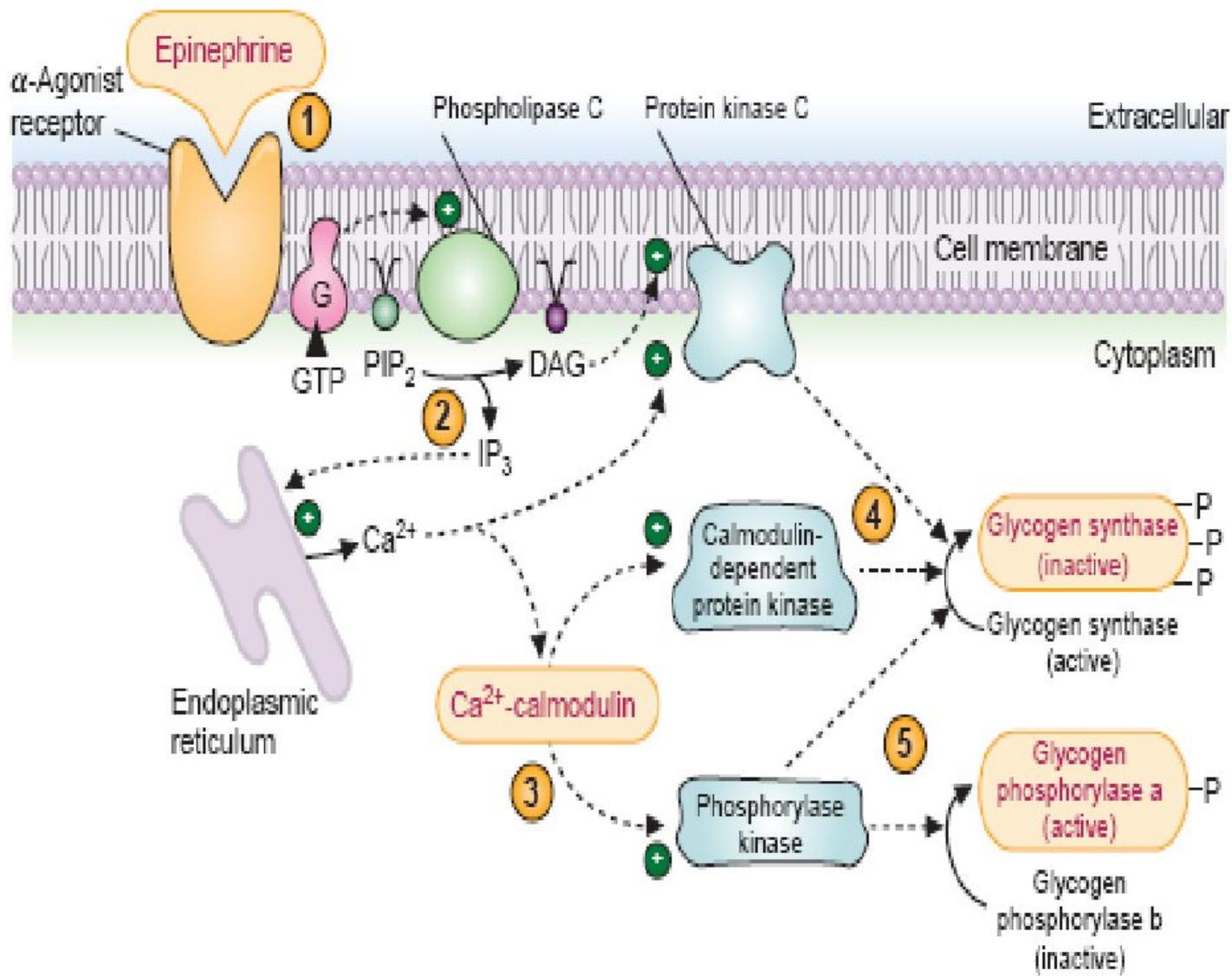


FIG. 28.8. Regulation of glycogen synthesis and degradation in the liver. 1. Glucagon binding to the serpentine glucagon receptor or epinephrine binding to a serpentine β -receptor in the liver activates adenylate cyclase via G proteins, which synthesizes cAMP from ATP. 2. cAMP binds to PKA (cAMP-dependent protein kinase), thereby activating the catalytic subunits. 3. PKA activates phosphorylase kinase by phosphorylation. 4. Phosphorylase kinase adds a phosphate to specific serine residues on glycogen phosphorylase b, thereby converting it to the active glycogen phosphorylase a. 5. PKA also phosphorylates glycogen synthase thereby decreasing its activity. 6. Because of the inhibition of glycogen synthase and the activation of glycogen phosphorylase, glycogen is degraded to glucose 1-phosphate. The *red dashed lines* denote reactions that are decreased in the livers of fasting individuals.

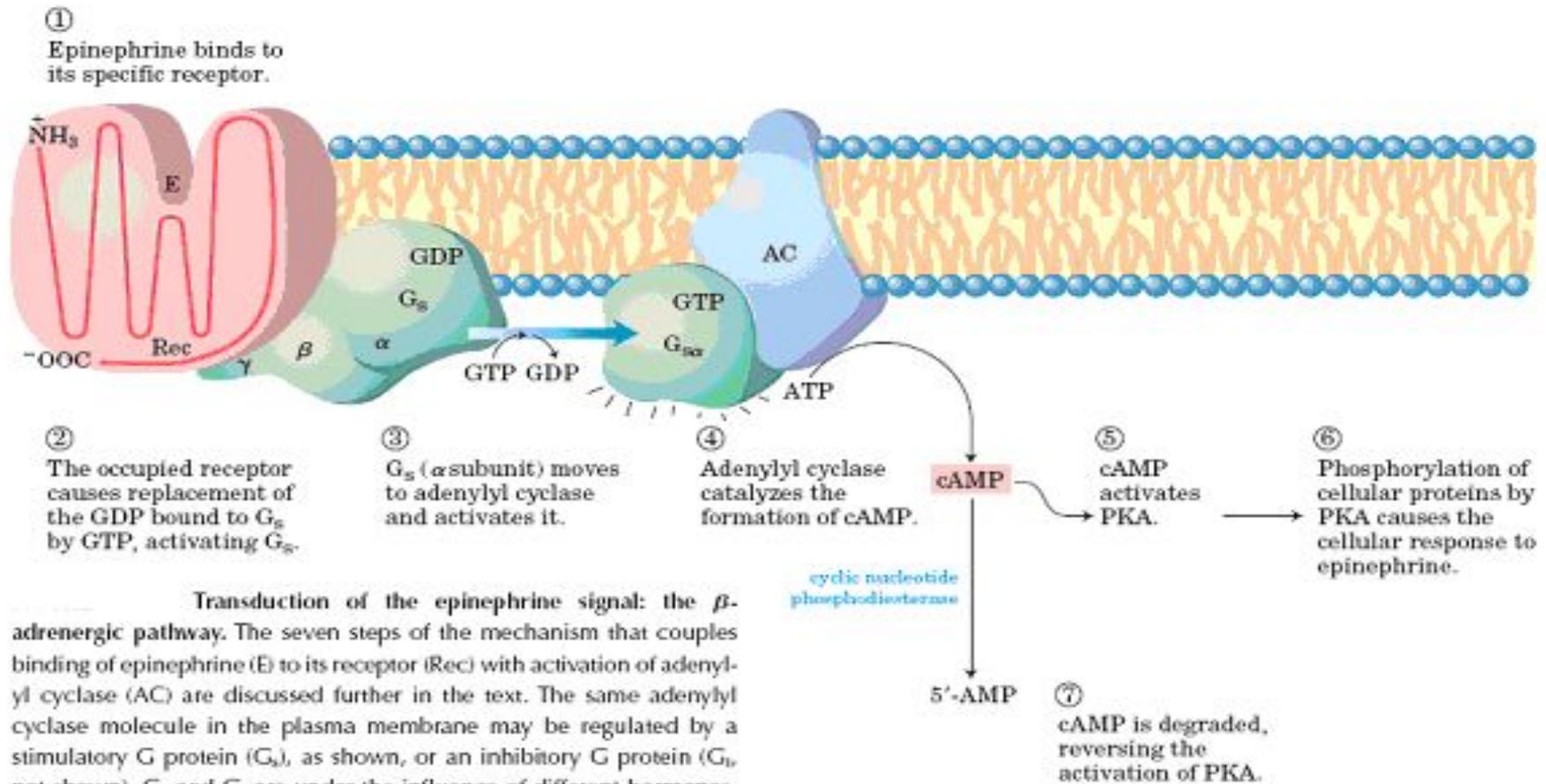
FIG. 28.8. Regulation of glycogen synthesis and degradation in the liver. 1. Glucagon binding to the serpentine glucagon receptor or epinephrine binding to a serpentine β -receptor in the liver activates adenylate cyclase via G proteins, which synthesizes cAMP from ATP. 2. cAMP binds to PKA (cAMP-dependent protein kinase), thereby activating the catalytic subunits. 3. PKA activates phosphorylase kinase by phosphorylation. 4. Phosphorylase kinase adds a phosphate to specific serine residues on glycogen phosphorylase b, thereby converting it to the active glycogen phosphorylase a. 5. PKA also phosphorylates glycogen synthase thereby decreasing its activity. 6. Because of the inhibition of glycogen synthase and the activation of glycogen phosphorylase, glycogen is degraded to glucose 1-phosphate. The *red dashed lines* denote reactions that are decreased in the livers of fasting individuals.



Дефект фермента- это гликогеноз

Фермент	Локализация дефектного фермента	Название болезни
Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки	Болезнь Гирке
α 1,4-Глюкозидаза	Все органы	Болезнь Помпе
Амило-1,6-глюкозидаза (расщепляет связи в местах ветвления)	Мышцы, печень	Болезнь Кори
Ветвящий фермент (амило-1,4 \rightarrow 1,6-глизозил-трансфераза)	Печень, селезенка	Болезнь Андерсена
Фосфорилаза	Мышцы	Болезнь Мак-Ардла
Фосфорилаза	Печень	Болезнь Херса
сАМР-зависимая протеинкиназа	Печень	
Киназа гликогенфосфорилазы	Печень	
Гликогенсинтаза	Печень	

Передача сигнала через адренергическую систему

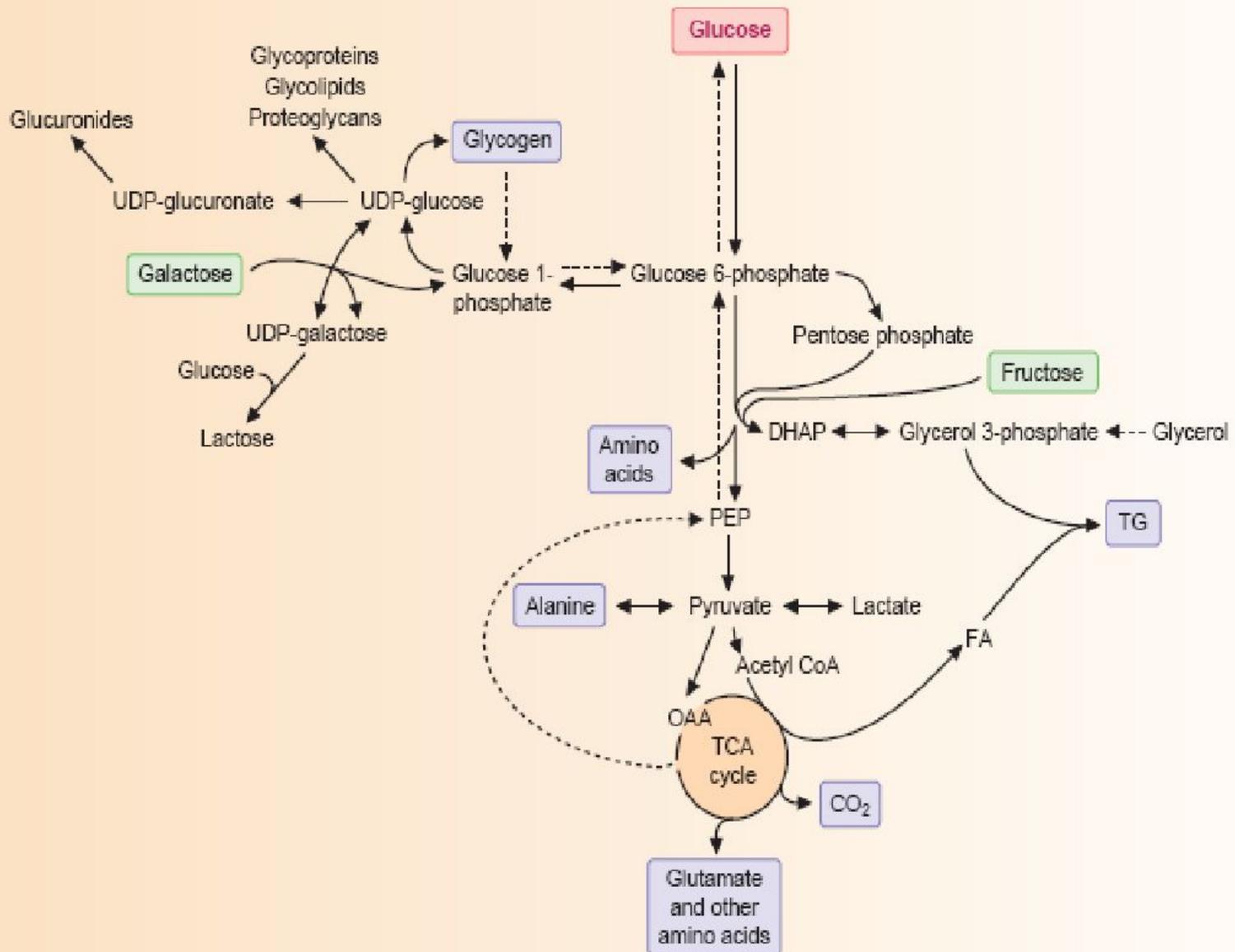


Заключение.

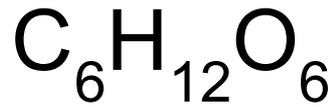
Т.о. глюкоза, поступившая в клетки с помощью транспортных систем приобретает заряд (-2) и начинается дальнейшее окисление эфира-глюкозо-6 фосфата.

Метаболизм глюкозо-6 фосфата включает следующие направления:

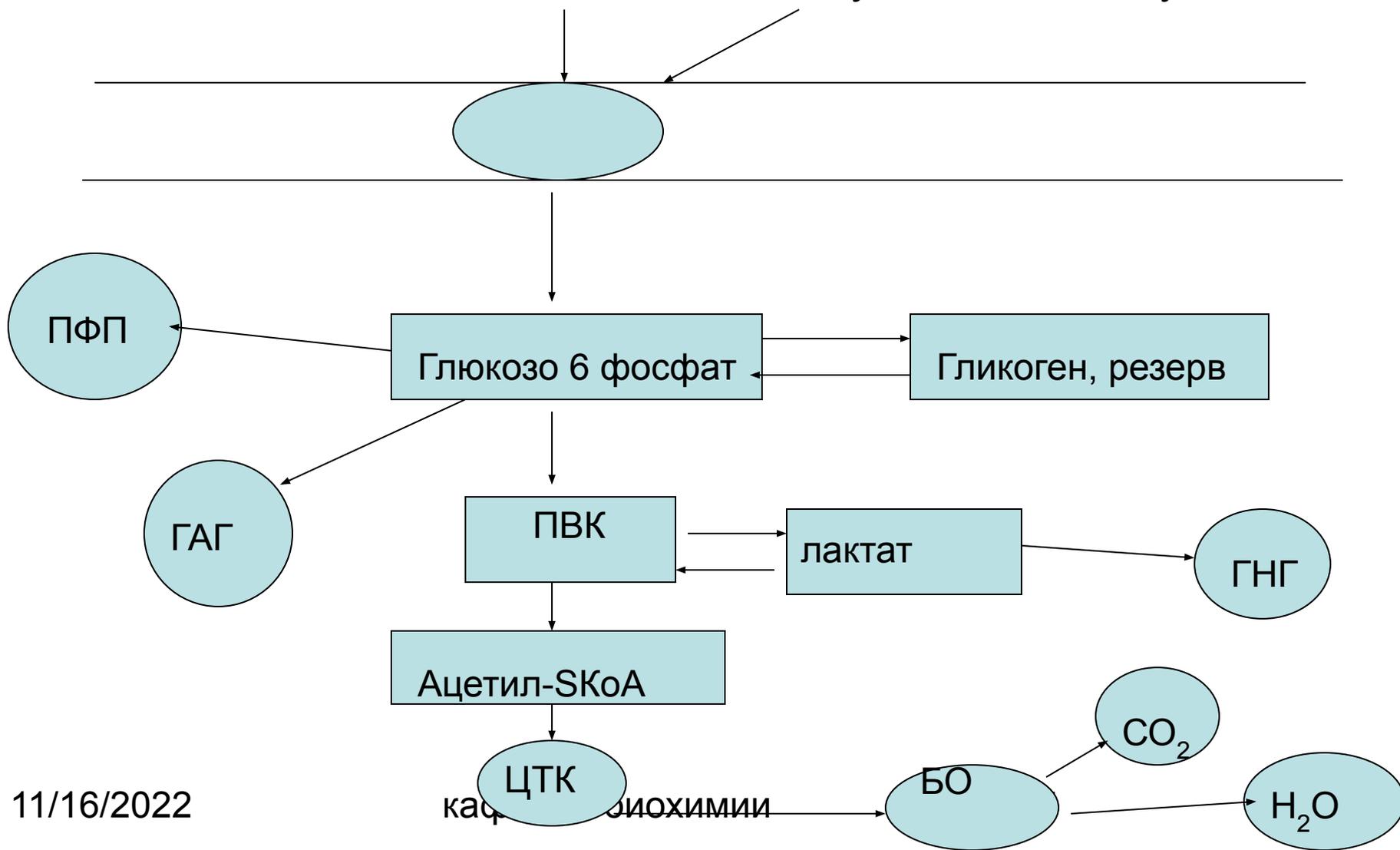
- 1. Анаэробное окисление.**
- 2. Аэробное окисление**
- 3. Резервное накопление гликогена**
- 4. Пентозофосфатный путь**
- 5. Биосинтез сложных углеводов- ГАГ**



Пути метаболизма глюкозы



+ инсулиновый стимул



11/16/2022

каф. биохимии