

# *Военно-медицинская Академия*

***Кафедра клинической биохимии  
и лабораторной  
диагностики***

*Аэробное окисление  
углеводов*

# Содержание

- 1. «Аэробное окисление глюкозы»  
/дихотомический путь/
  - -окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты;
  - - цикл трикарбоновых кислот
- 2. Пентозный цикл
- 3. Взаимосвязь процессов углеводного обмена

# 1.Аэробное окисление глюкозы

**Валовое уравнение:  $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \Rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + W$**

Полный выход энергии (W) при распаде глюкозы 2880 кДж

Запас: =1569 кДж (около 50% всей энергии) в форме АТФ

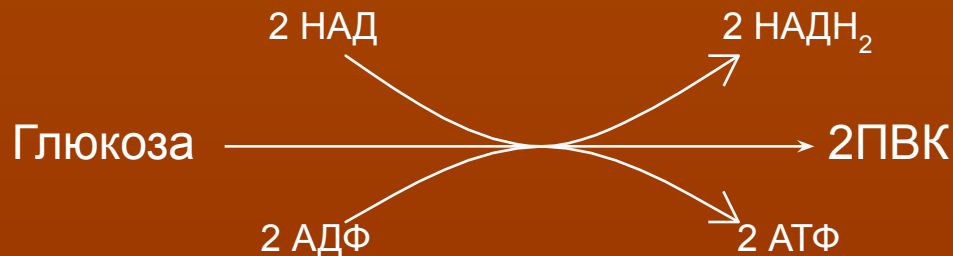
При  $\uparrow$   $pO_2$

ПВК  $\xrightarrow{\times}$  Лактат

↓  
Окислительное декарбоксилирование (матрикс митохондрий)

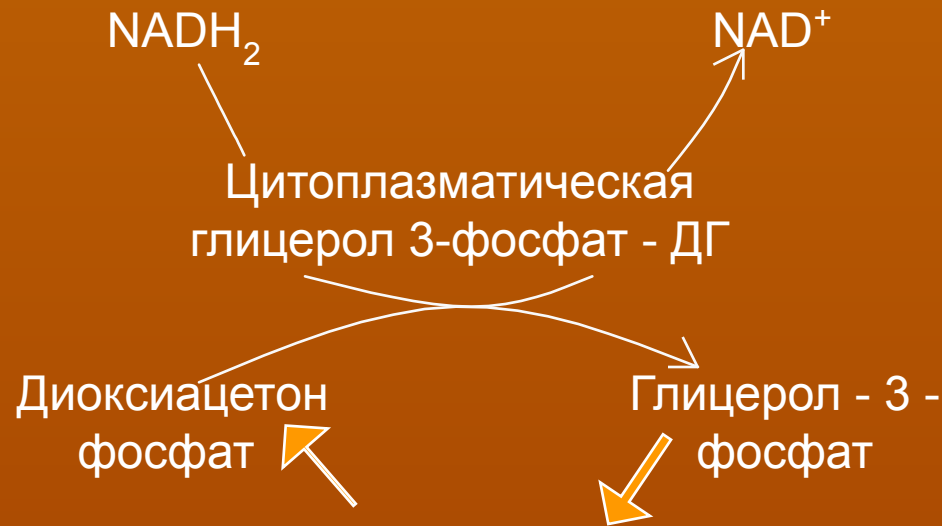
Выделяют три этапа окисления глюкозы.

## 1 Этап. Окисление глюкозы до ПВК.



Итог первого этапа: 2 АТФ + 4(6) АТФ = 6(8) АТФ

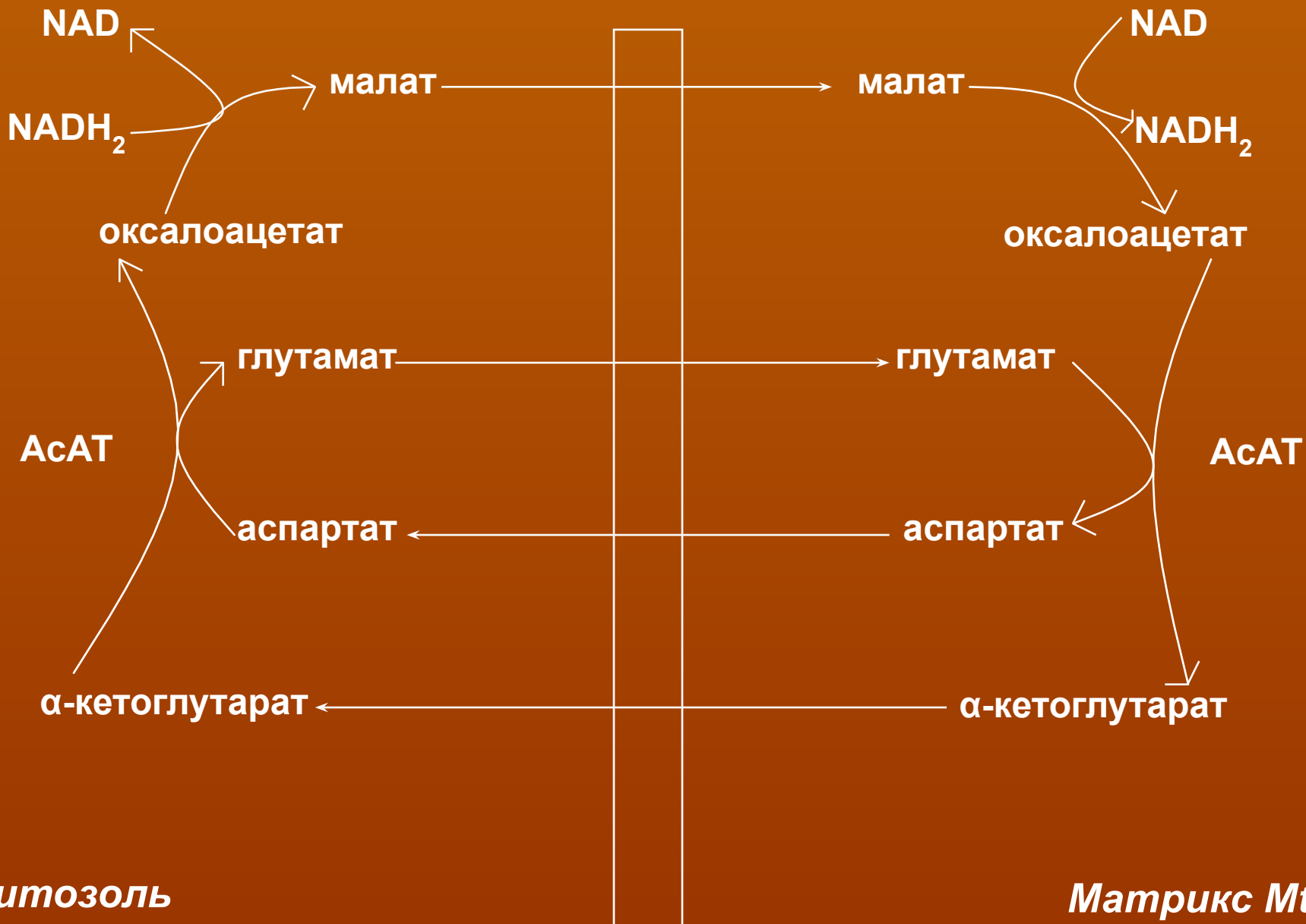
# Глицерофосфатный челночный механизм.



Митохондрия

# Малат-аспаратный челночный механизм

Внутренняя мембрана митохондрии

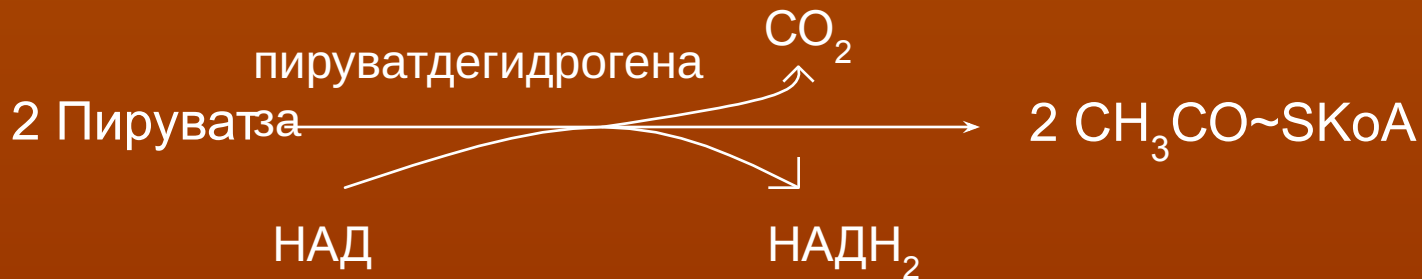


При гликолизе пировиноградная кислота восстанавливается и превращается в молочную кислоту – конечный продукт анаэробного обмена, а в случае же аэробного окисления глюкозы образовавшаяся пировиноградная кислота подвергается окислительному декарбоксилированию с последующим образованием в ацетил-КоА и  $\text{CO}_2$

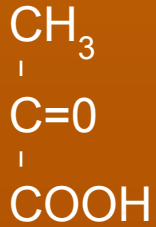
## 2 Этап. Окисление пирувата до ацетил-КоА (окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты)

Данный процесс катализируется мультиферментной системой и протекает в несколько стадий, в которых принимает участие три фермента (пируватдегидрогеназа, липоацетил-трансфераза, дигидро-липоацетилдегидрогеназа) и пять коферментов (НАД, ФАД, тиаминдифосфат, амид липоевой кислоты и коэнзим А).

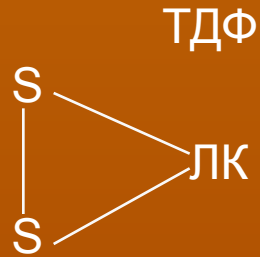
### **Суммарно:**



# Окислительное декарбоксилирование пирувата (Mt)



пируват (ПВК)



HS-КоА

NAD; ФАД;

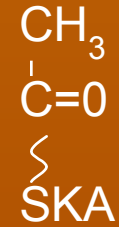
ферменты

Пируватдигидрогеназного  
комплекса:

E<sub>1</sub>-пируватдегидрогеназа

E<sub>2</sub>-дигидролипоилацетил-  
трансфераза

E<sub>3</sub>-дигидролипоилдегидро-  
геназа



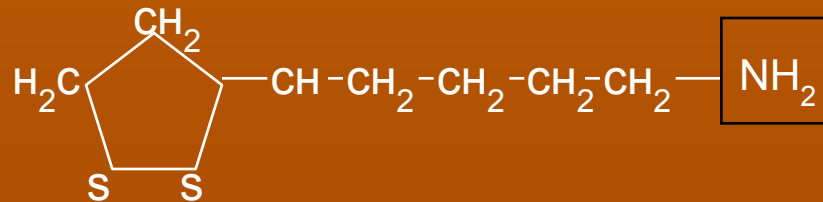
Ацетил-КоА

+

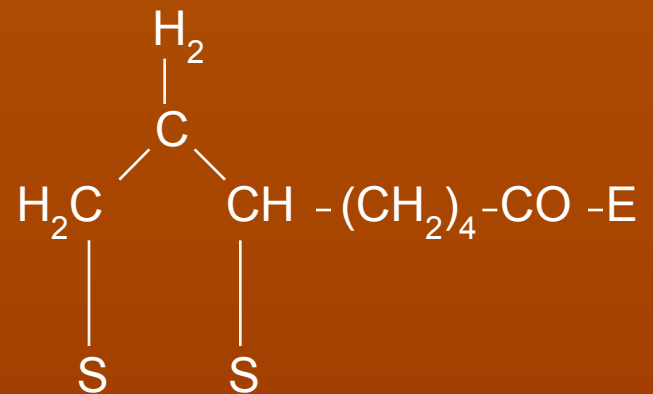
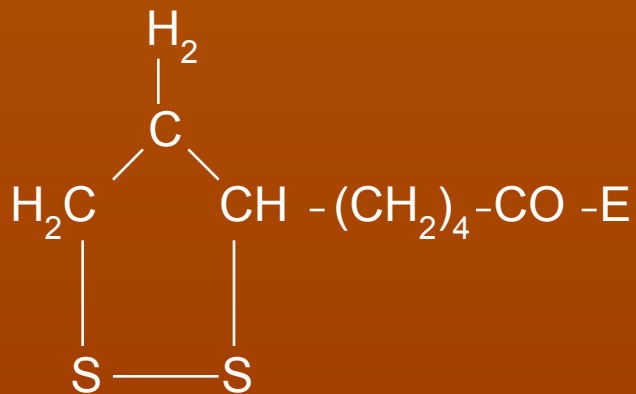
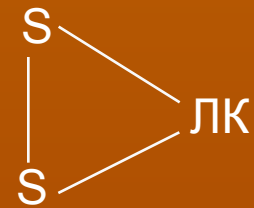
CO<sub>2</sub>



# Амид липоевой кислоты



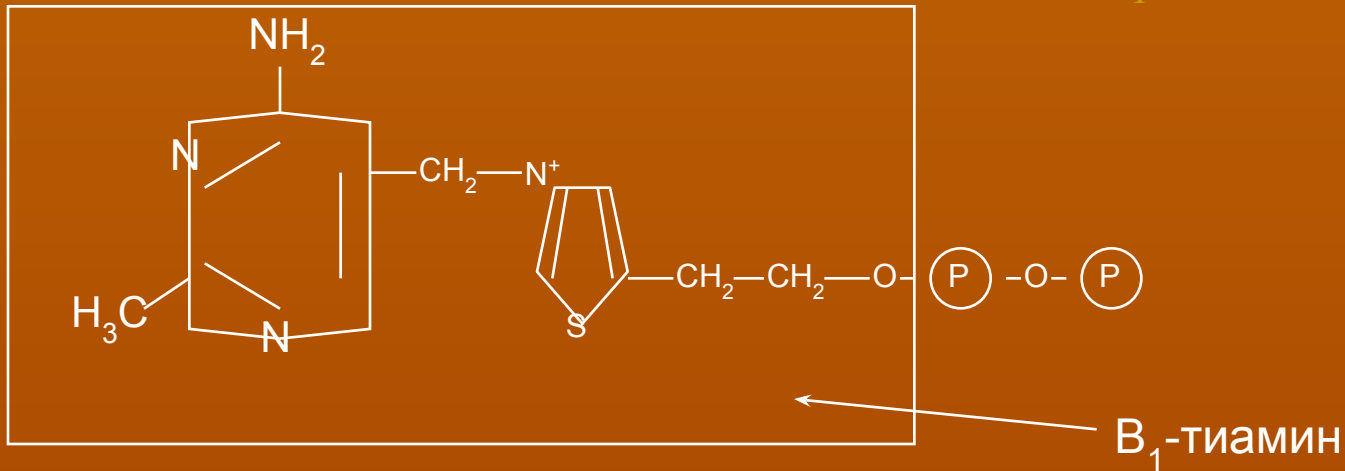
или



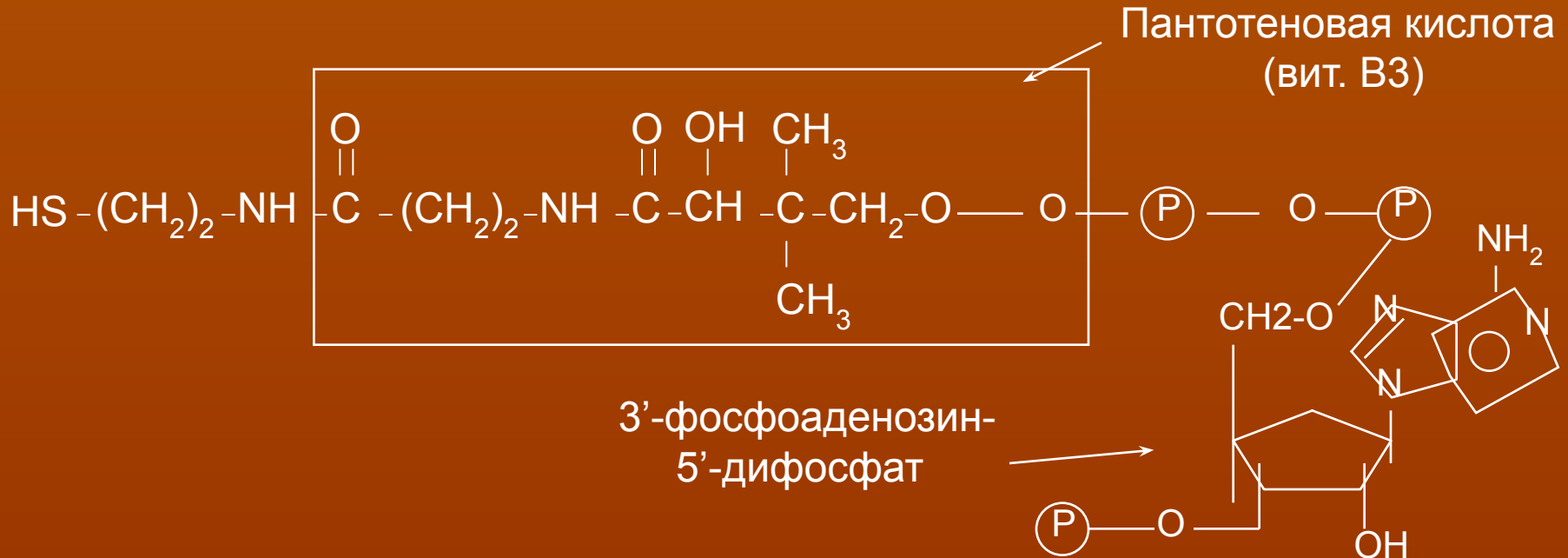
Окисленная форма

Восстановленная форма

# Тиаминдифосфат (ТДФ) или E<sub>1</sub>-ТПФ

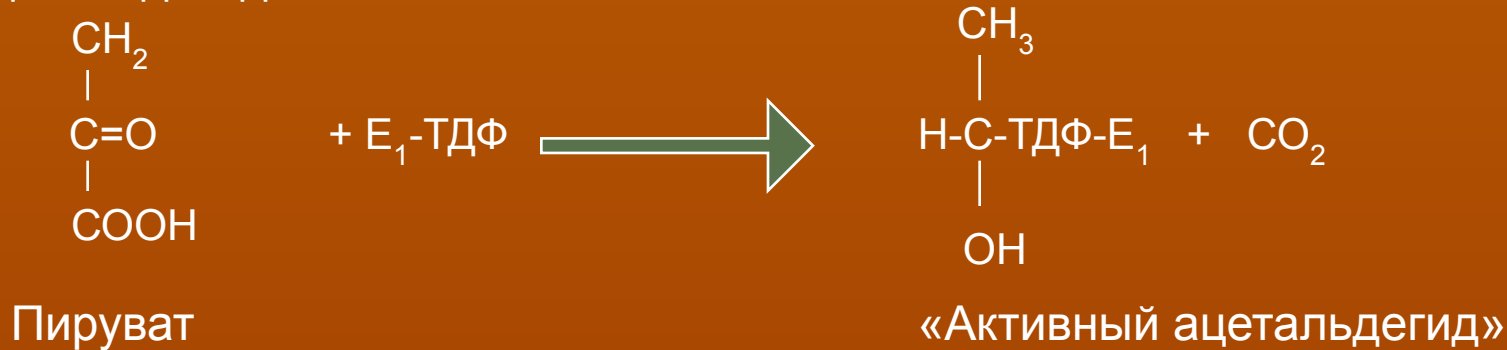


# Коэнзим А (HS-КоА)



# Стадии окислительного декарбоксилирования пирувата:

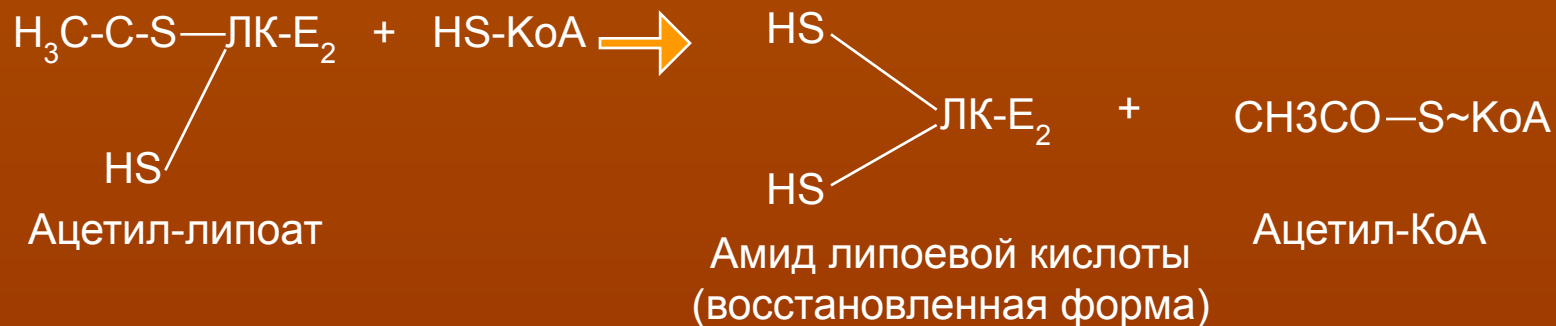
Первая стадия катализируется пируватдегидрогеназой ( $E_1$ ), коферментом служит ТДФ. В результате данной реакции происходит отщепление  $CO_2$  и из пирувата образуется оксиэтильное производное ТДФ, или «активный ацетальдегид»:



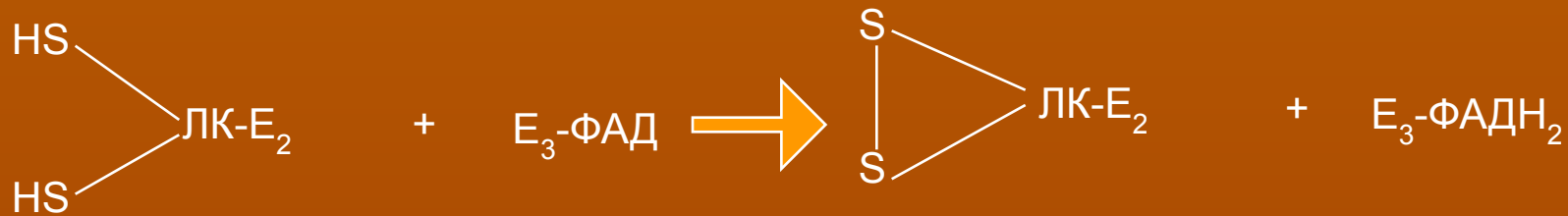
На второй стадии процесса оксиэтильная группа комплекса  $E_1$ -ТДФ-СНОН- $CH_3$  переносится на амид липоевой кислоты, который в свою очередь связан с ферментом липоатацетил-трансферазой ( $E_2$ ). Образуется ацетил, связанный с восстановленной формой амида липоевой кислоты, и освобождает ТДФ- $E_1$ :



В третьей стадии ацетил-липоат (связанный с ферментным комплексом) взаимодействует с коэнзимом А. Реакция катализируется ферментом дигидролипоил-трансацилазой (E<sub>2</sub>). Образуется ацетил-КоА, который отделяется от ферментного комплекса:



На четвертой стадии происходит окисление восстановленной липоевой кислоты до ее дисульфидной формы. Реакция катализируется ферментом дигидро-липоилдегидрогеназой ( $E_3$ ), которая содержит кофермент ФАД, способный к восстановлению :



Амид липоевой кислоты  
(восстановленная форма)

Амид липоевой кислот  
(окисленная форма)

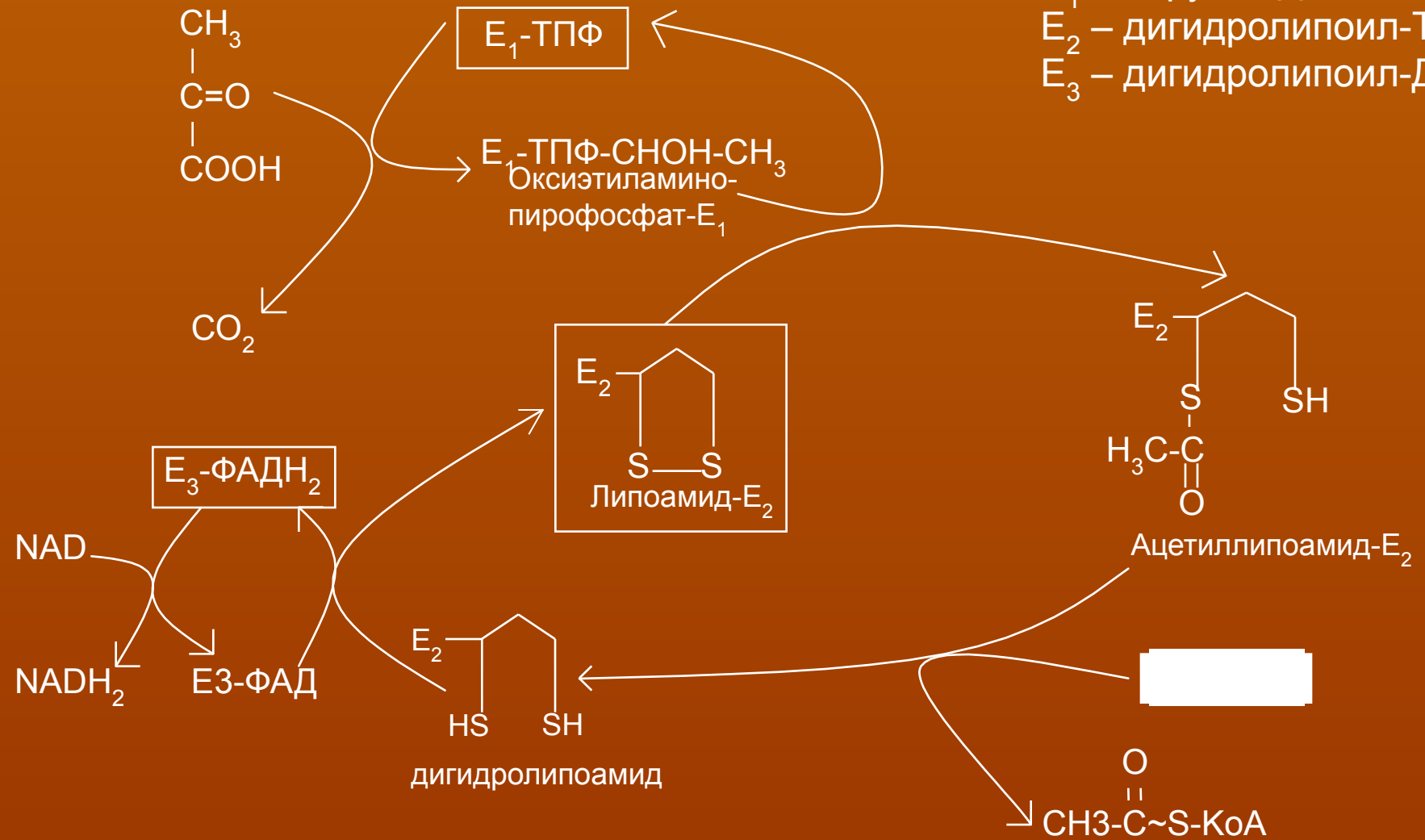
Наконец, на пятой стадии  $E_3\text{-ФАДН}_2$  реокисляется за счет НАД. В результате реакции регенирирует окисленная форма  $E_3\text{-ФАД}$  и образуется  $\text{НАДН}_2$ :



В целом процесс окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты может быть представлен в виде следующей схемы:

# Пируватдегидрогеназный комплекс

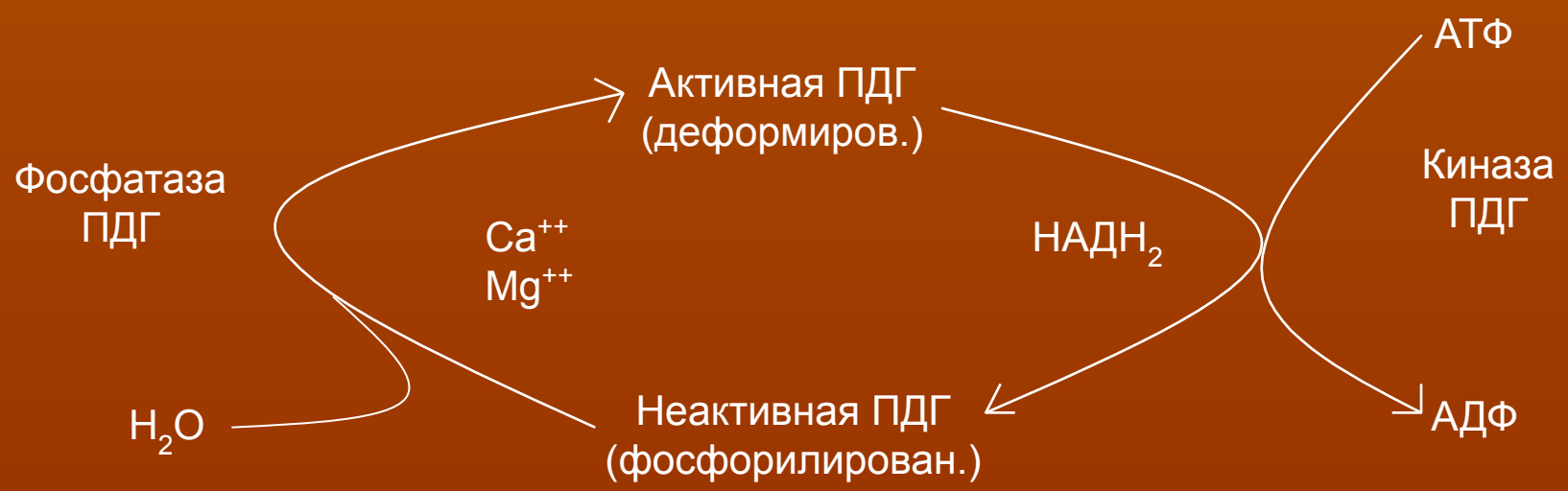
$E_1$  – пируват-ДГ  
 $E_2$  – дигидролипоил-ТФ  
 $E_3$  – дигидролипоил-ДГ



Образовавшийся в процессе окислительного декарбоксилирования ацетил-КоА подвергается дальше окислению с образованием в конечном счете  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Иными словами, полное окисление ацетил-КоА происходит в цикле трикарбоновых кислот или цикле Кребса. Этот процесс так же, как и окислительное декарбоксилирование пирувата, происходит в митохондриях клеток.

Все эти ферменты и коферменты структурно организованы в единый комплекс, благодаря чему простетические группы сближены, и промежуточные продукты реакции быстро взаимодействуют друг с другом. Если бы эти крупные ферментные молекулы были разобщены и свободно перемещались, то им бы пришлось в процессе диффузии преодолевать немалые расстояния.

Следует отметить, что этот процесс необратим, регулируется следующим образом: когда концентрация АТФ в митохондриях велика и достаточна концентрация ацетил-КоА, образование ацетил-КоА приостанавливается :

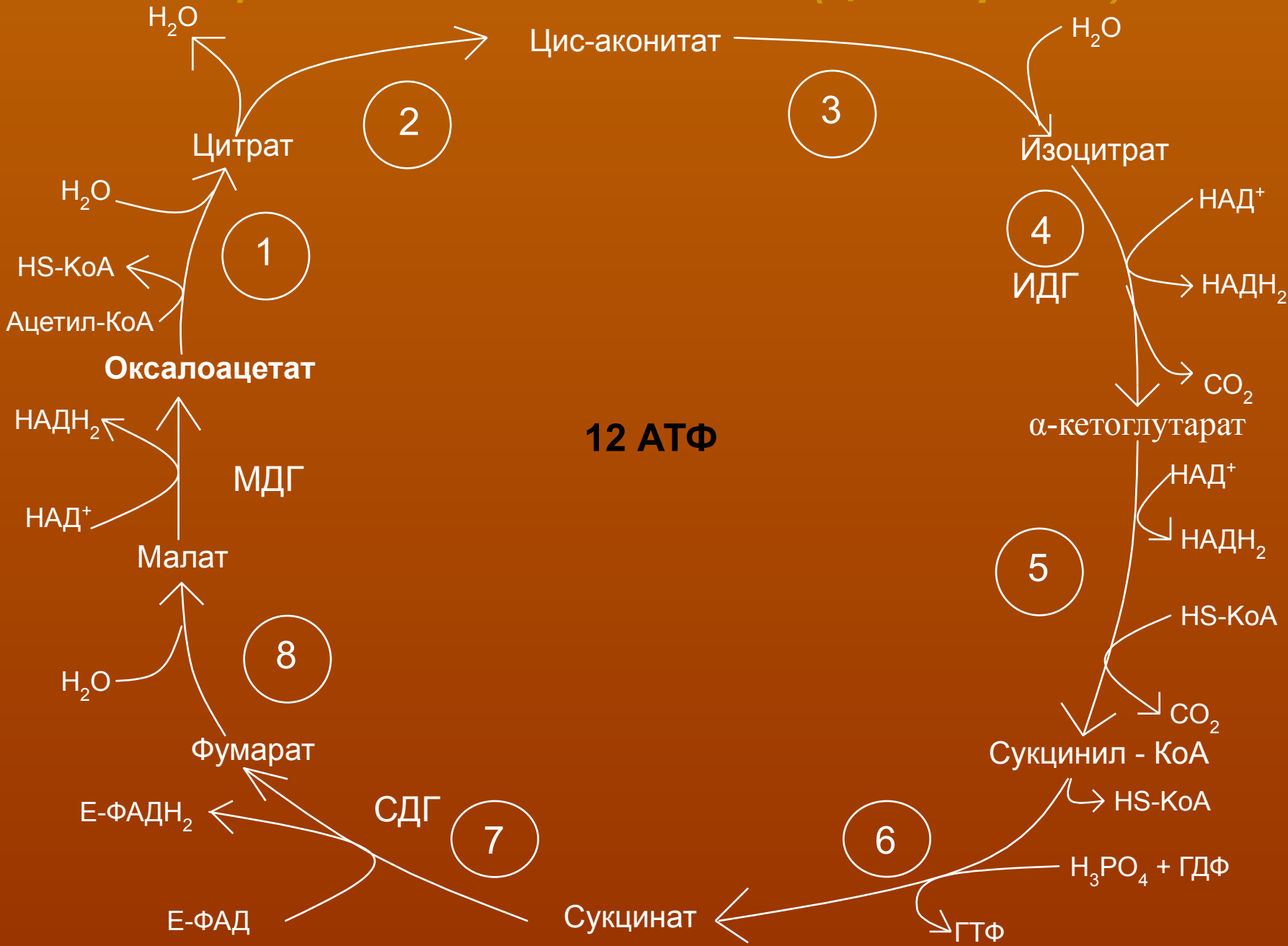


### 3 этап. Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

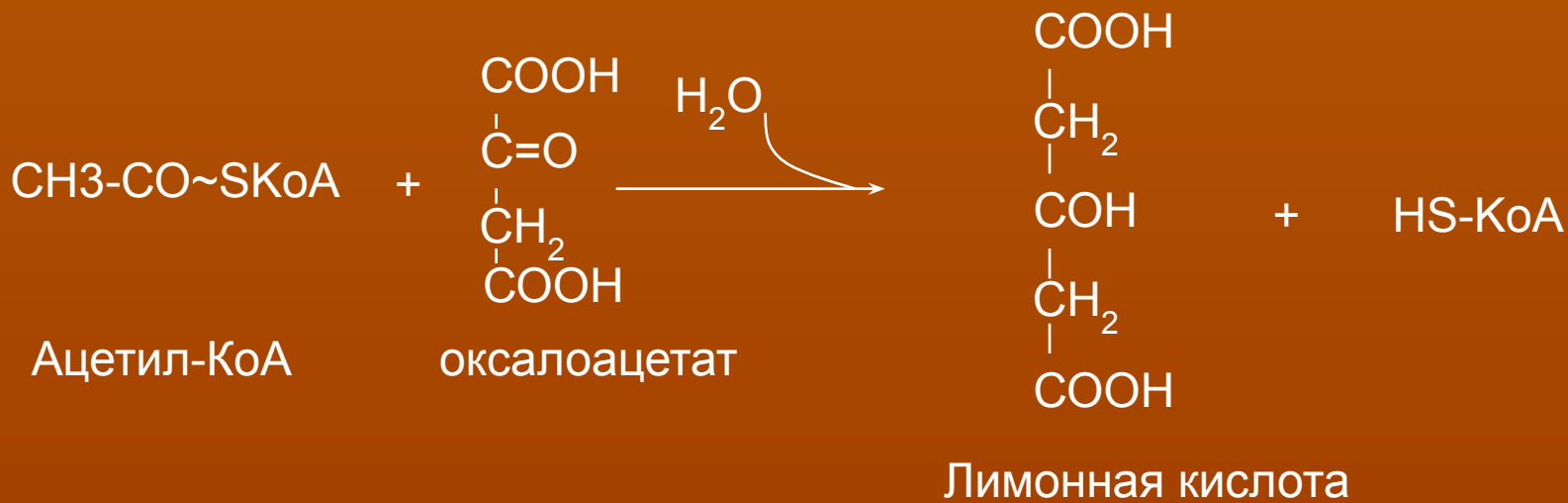
Итак, образовавшийся в результате окислительного декарбоксилирования пирувата ацетил-КоА вступает в цикл Кребса. Данный цикл состоит из 8 последовательных реакций. Начинается цикл с конденсации ацетил-КоА с оксалоацетатом и образования лимонной кислоты. Затем лимонная кислота путем ряда дегидрирований и декарбоксилирований теряет два углеродных атома и снова в цикле Кребса появляется оксалоацетат, т.е. в результате полного оборота цикла молекула ацетил-КоА сгорает до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , а молекула оксалоацетата регенирируется.



# Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса).

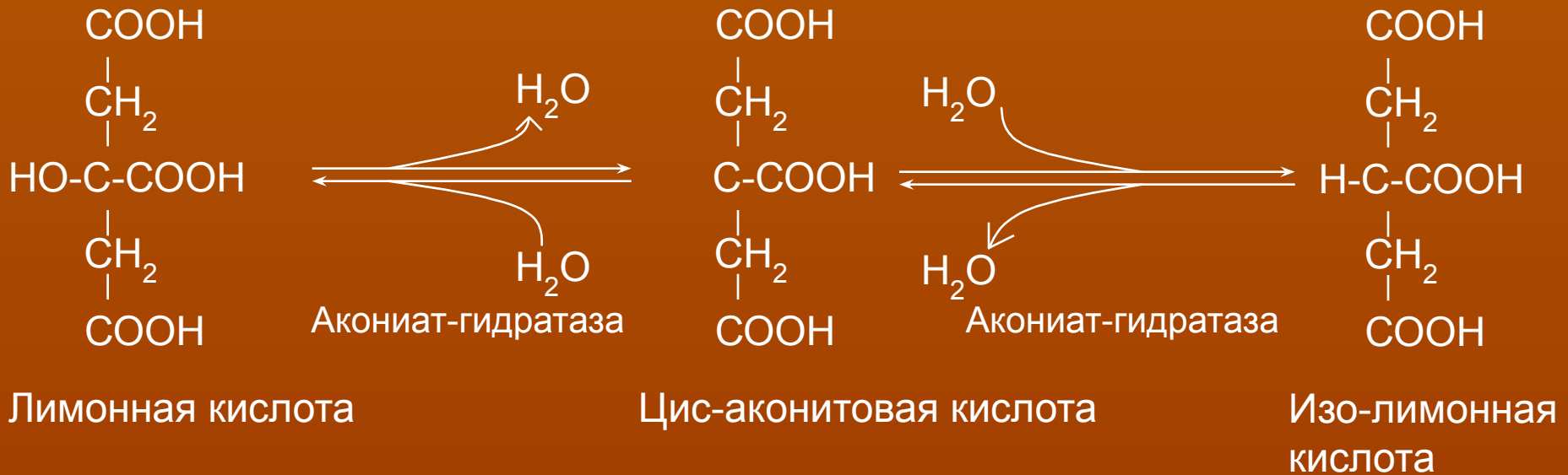


В первой реакции, катализируемой ферментом цитрат-синтазой, происходит конденсация ацетил-КоА с оксалоацетатом. В результате образуется лимонная кислота :



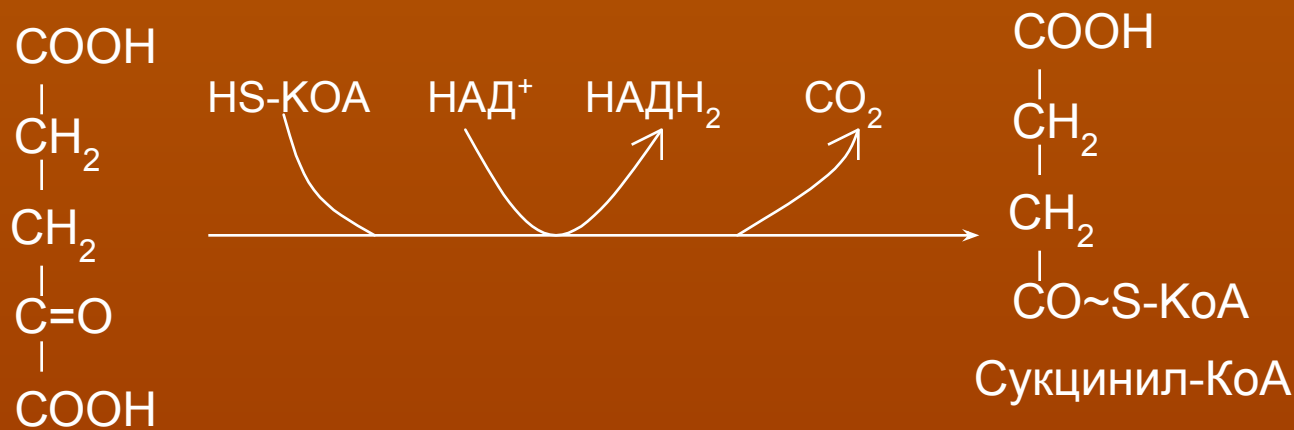
По-видимому, в процессе данной реакции в качестве промежуточного продукта образуется связанный с ферментом цитрил-КоА. Затем последний самопроизвольно и необратимо гидролизуется с образованием цитрила и HS-КоА.

Во второй реакции цикла образовавшаяся лимонная кислота подвергается дегидратированию с образованием цис-аконитовой кислоты. Последняя, присоединяя молекулу воды, переходит в изолимонную кислоту. Катализируют эти обратимые реакции гидратации-дегидратации фермент аконитаза :



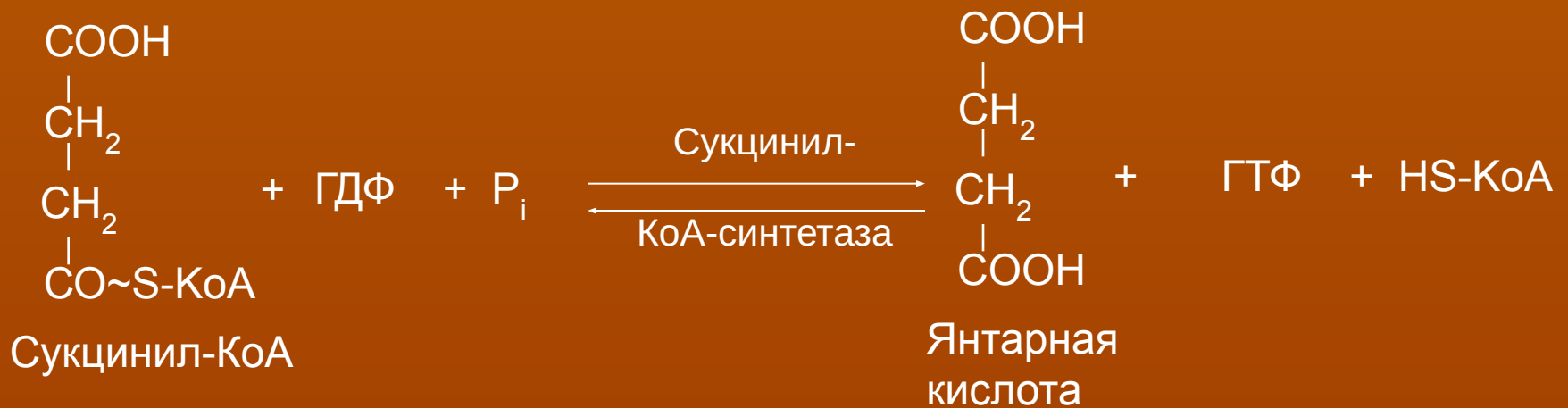


В четвертой реакции происходит окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты до сукцинил-КоА. Механизм этой реакции сходен с реакцией окислительного декарбоксилирования пирувата до ацетил-КоА. Альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс напоминает по своей структуре пируватдегидрогеназный комплекс. Как в том, так и в этом случае в ходе реакции принимает участие пять коферментов: ТПФ, амид липоевой кислоты, HS-КоА, ФАД и НАД<sup>+</sup> :



$\alpha$ -кетоглутаровая  
кислота

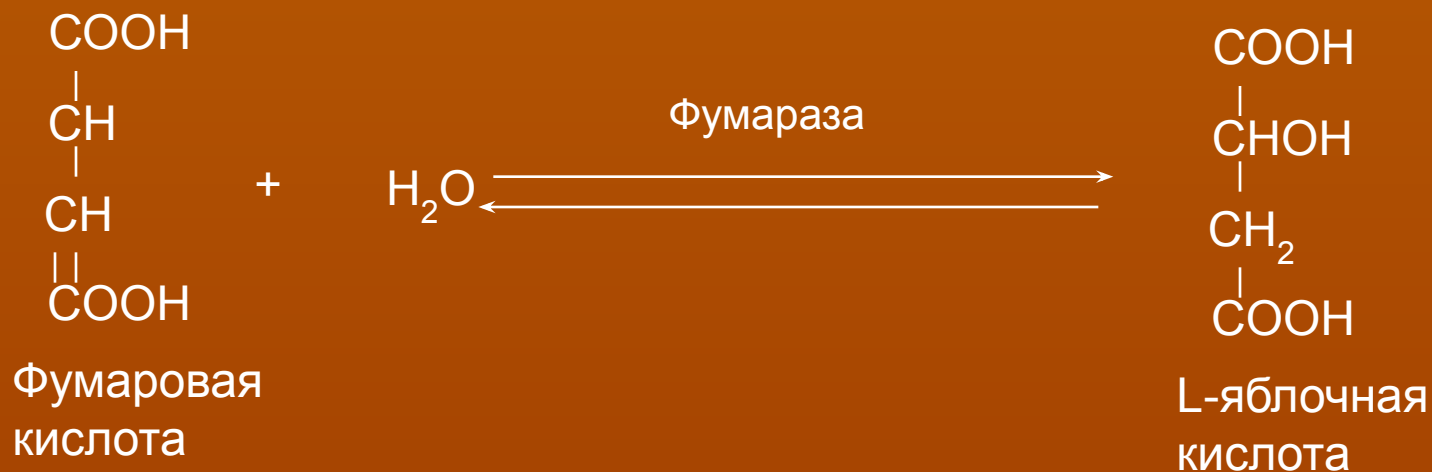
В пятой реакции сукцинил-КоА при участии ГТФ и неорганического фосфата превращается в янтарную кислоту. Одновременно происходит образование высокоэнергетической связи ГТФ за счет высокоэнергетической тиоэфирной связи сукцинил-КоА. Субстратное фосфорилирование катализируется ферментом сукцинил-КоА-синтетазой :



В шестой реакции янтарная кислота дегидрируется в фумаровую кислоту. Данная реакция катализируется сукцинатдегидрогеназой, в молекуле которой с белком прочно связан кофермент ФАД. В свою очередь сукцинатдегидрогеназа прочно связана с внутренней митохондриальной мембраной :



В седьмой реакции образовавшаяся фумаровая кислота гидратируется под влиянием фермента фумаразы. Продуктом данной реакции является яблочная кислота. Фумараза обладает стереоспецифичностью, в ходе данной реакции образуется L-яблочная кислота :





В восьмой реакции цикла трикарбоновых кислот под влиянием митохондриальной НАД-зависимой малатдегидрогеназы происходит окисление L-яблочной кислоты в оксалоацетат :



Как видно, за один оборот цикла происходит полное окисление (сгорание) одной молекулы ацетил-КоА. Для непрерывной работы цикла необходимо постоянное поступление в систему ацетил-КоА, а коферменты (НАД, ФАД), перешедшие в восстановленное состояние, должны снова и снова окисляться. Это окисление осуществляется в системе переносчиков электронов (или в цепи дыхательных ферментов), локализованных в митохондриях.

Освобождающаяся в результате окисления ацетил-КоА энергия в значительной мере сосредоточивается в макроэргических фосфатных связях АТФ. Из четырех пар атомов водорода три пары переносятся через систему транспорта электронов, при этом в расчете на каждую пару в системе биологического окисления

образуется 3 молекулы АТФ (в процессе сопряженного окислительного фосфорилирования), а всего, следовательно, 9 молекул АТФ. Одна пара атомов попадает в систему транспорта электронов через ФАД, в результате образуется 2 молекулы АТФ. В ходе реакции цикла Кребса синтезируется 1 молекула ГТФ, что равнозначно одной молекуле АТФ. Итак, в процессе окисления ацетил-КоА в цикле Кребса образуется 12 молекул АТФ.

Если же подсчитать энергетический эффект при окислении одной молекулы глюкозы до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , то он окажется значительно большим.

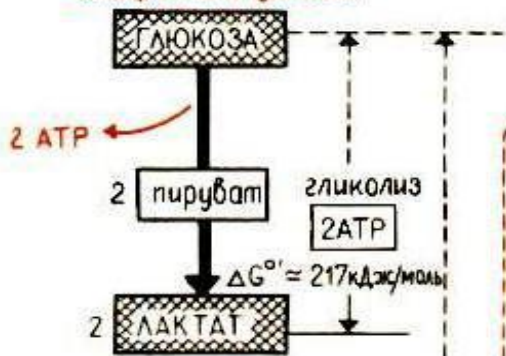
Как уже отмечалось, одна молекула НАД- $\text{H}_2$  (3 АТФ) образуется при окислительном декарбоксилировании пирувата в ацетил-КоА. Так как при окислении одной молекулы глюкозы образуется две молекулы пирувата, то при окислении их до двух молекул ацетил-КоА и последующих двух оборотах цикла трикарбоновых кислот синтезируется 30 молекул АТФ (следовательно, окисление одной молекулы пирувата до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  дает 15 молекул АТФ).

К этому надо добавить 2 молекулы АТФ, синтезировавшихся в анаэробной фазе дыхания, и 6 молекул АТФ, синтезировавшихся за счет окисления двух молекул НАДН<sub>2</sub>, которые образуются при окислении двух молекул глицеральдегида-3-фосфата в дегидрогеназной реакции. Итого получим, что при окислении в тканях одной молекулы глюкозы по уравнению:

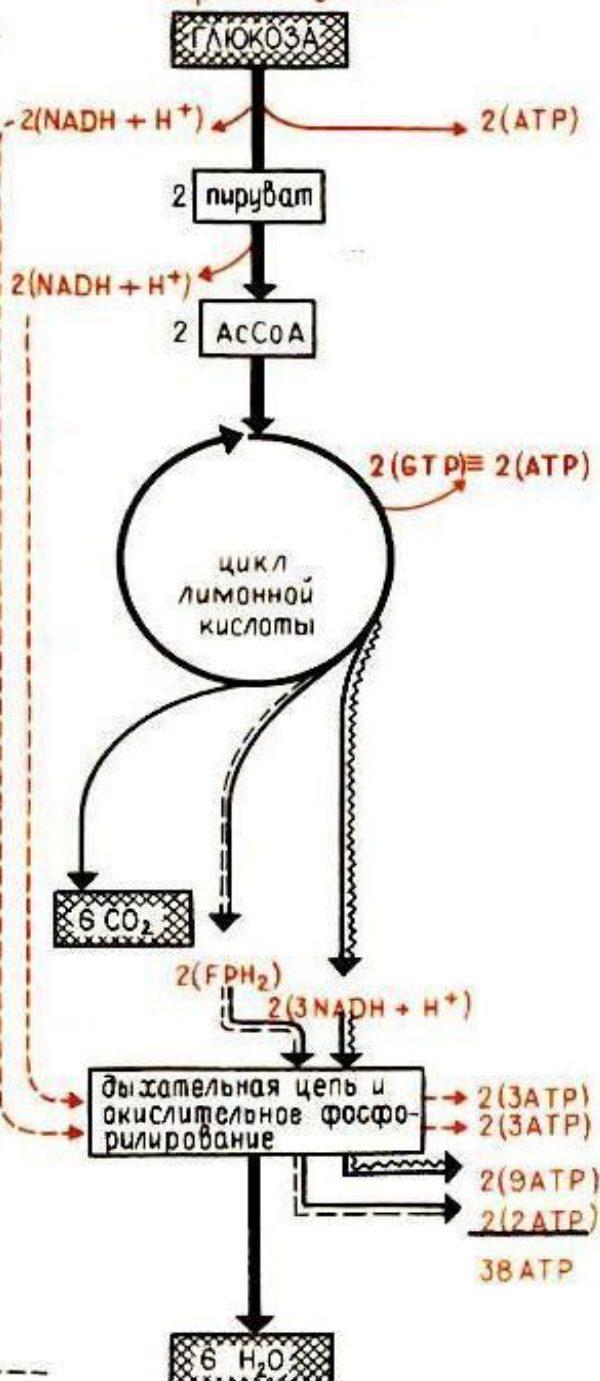


Синтезируется 36/38 молекул АТФ, что соответствует накоплению макроэнергетических фосфатных связей аденозинтрифосфата. Другими словами, из всей освобождающейся при аэробном окислении глюкозы свободной энергии (около

**анаэробные условия**



**аэробные условия**



гликолиз  
+  
цикл АК  
+  
дыхательная цепь и  
окислительное фосфор-  
илирование

**38 АТФ**

$\Delta G^{\circ} \approx 2847 \text{ кДж/моль}$

2840 кДж до 50% ее аккумулируется в митохондриях в форме, которая может быть использована для выполнения различных физиологических функций. Несомненно, что в энергетическом отношении аэробное окисление глюкозы является более эффективным процессом, чем гликолиз. КПД=50%

## *Пентозофосфатный путь окисления углеводов*

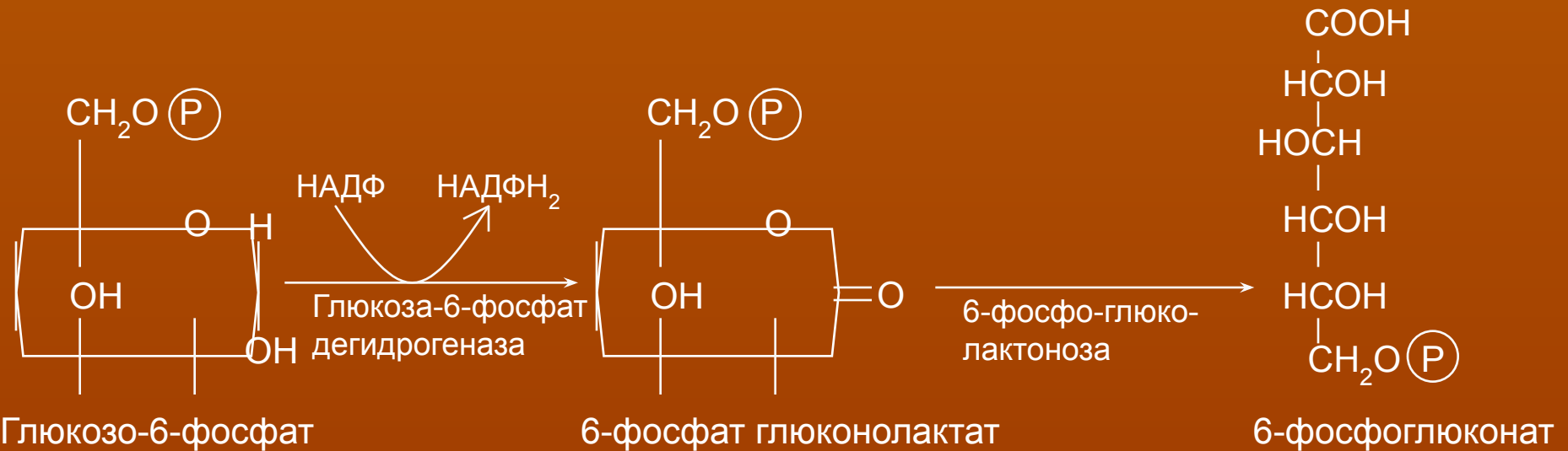
Расхождение путей окисления глюкозы классического ( через цикл Кребса) и пентозофосфатного начинается со стадии образования гексозомонофосфата.

Он поставляет восстановленный НАДФН<sub>2</sub>, необходимый для биосинтеза жирных кислот, холестерина и т.д.

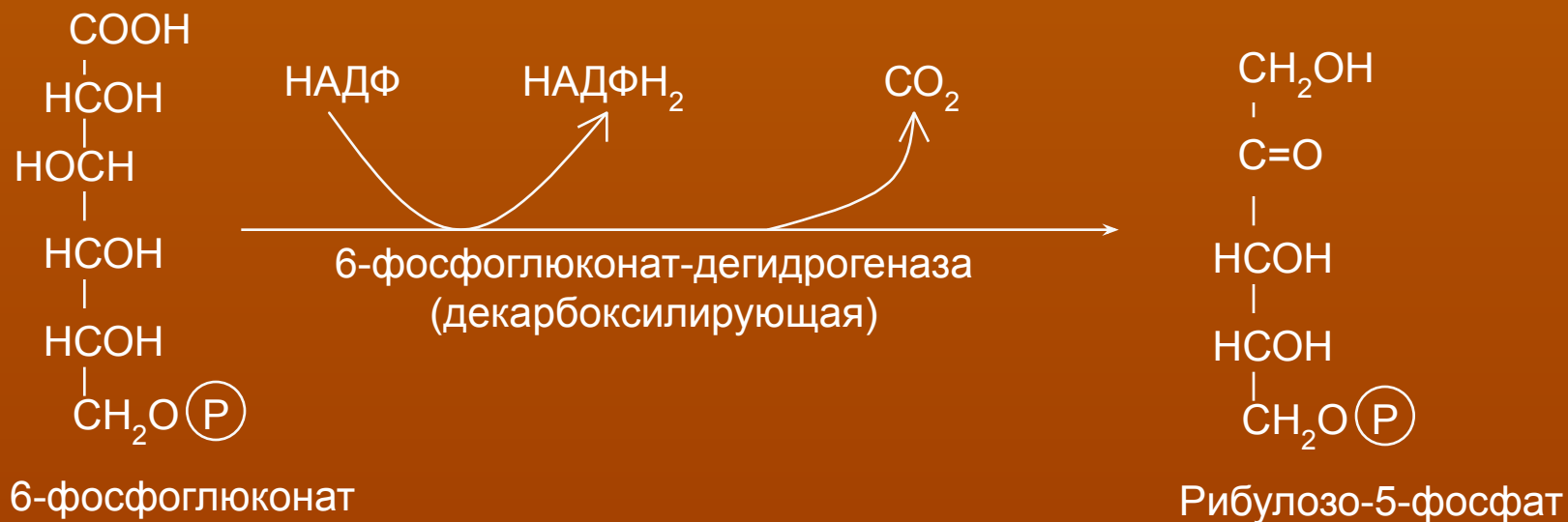
Вторая функция пентозофосфатного цикла заключается в том, что он поставляет пентозофосфаты для синтеза нуклеиновых кислот и многих коферментов.

Первая стадия включает неокислительные превращения пентозофосфатов с образованием исходного глюкозо-6-фосфата.

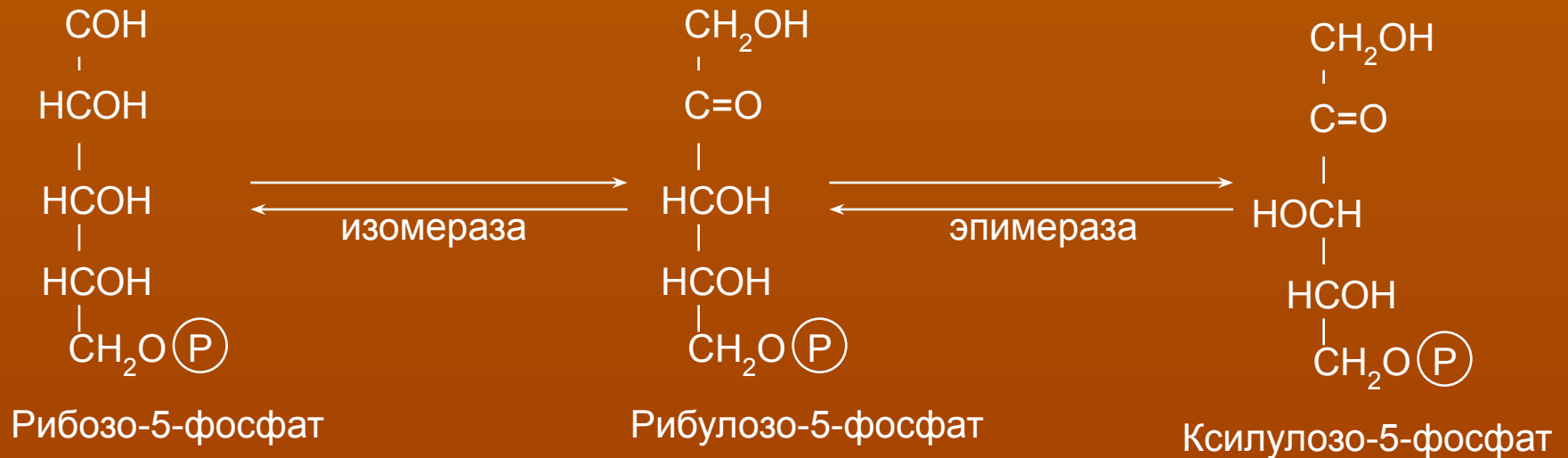
Первая реакция – дегидрирование глюкозо-6-фосфата при участии фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и кофермента НАДФ+. 6-фосфоглюконо-лактон соединение нестабильное, и с большой скоростью гидролизуется либо спонтанно, либо с помощью фермента 6-фосфоглюконолактоназы с образованием 6-фосфоглюконовой кислоты (6-фосфоглюконата):



В следующей окислительной реакции, катализируемой 6-фосфоглюконат-дегидрогеназой (декарбоксилирующей), 6-фосфоглюконат дегидрируется и декарбоксилируется. В результате образуется фосфорилированная кето-пентоза–Д-рибулозо-5-фосфат и еще 1 молекула НАДФН<sub>2</sub> :

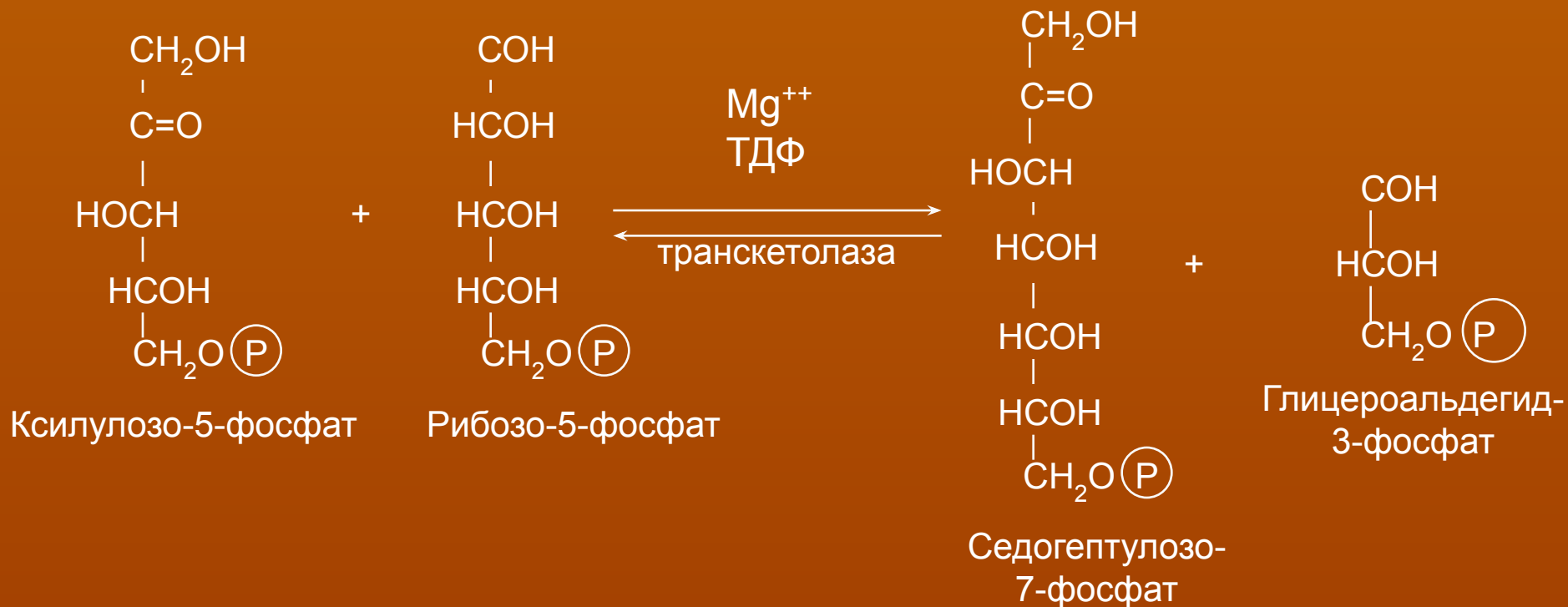


Под действием соответствующей эпимеразы из рибулозо-5-фосфата может образоваться другая фосфопентоза – ксилулозо-5-фосфат. Кроме того, рибулозо-5-фосфат под влиянием особой изомеразы легко превращается в рибозо-5-фосфат. Между этими формами пентозофосфатов устанавливается состояние подвижного равновесия :



При определенных условиях пентозофосфатный путь на этом этапе может быть завершен. Однако при других условиях наступает так называемый неокислительный этап (стадия) пентозофосфатного цикла. Реакции этого этапа не связаны с использованием кислорода и протекают в анаэробных условиях. При этом частично образуются вещества, характерные для первой стадии гликолиза (фруктозо-6-фосфат, фруктозо-1, 6-бисфосфат, фосфотриозы), а частично – специфические для пентозофосфатного пути (седо-гептулозо-7-фосфат, пентозо-5-фосфаты, эритрозо-4-фосфат).

Основными реакциями неокислительной стадии пентозофосфатного цикла являются транскетолазная и трансальдолазная. Эти реакции катализируют превращение **изомерных пентозо-5-фосфатов:**

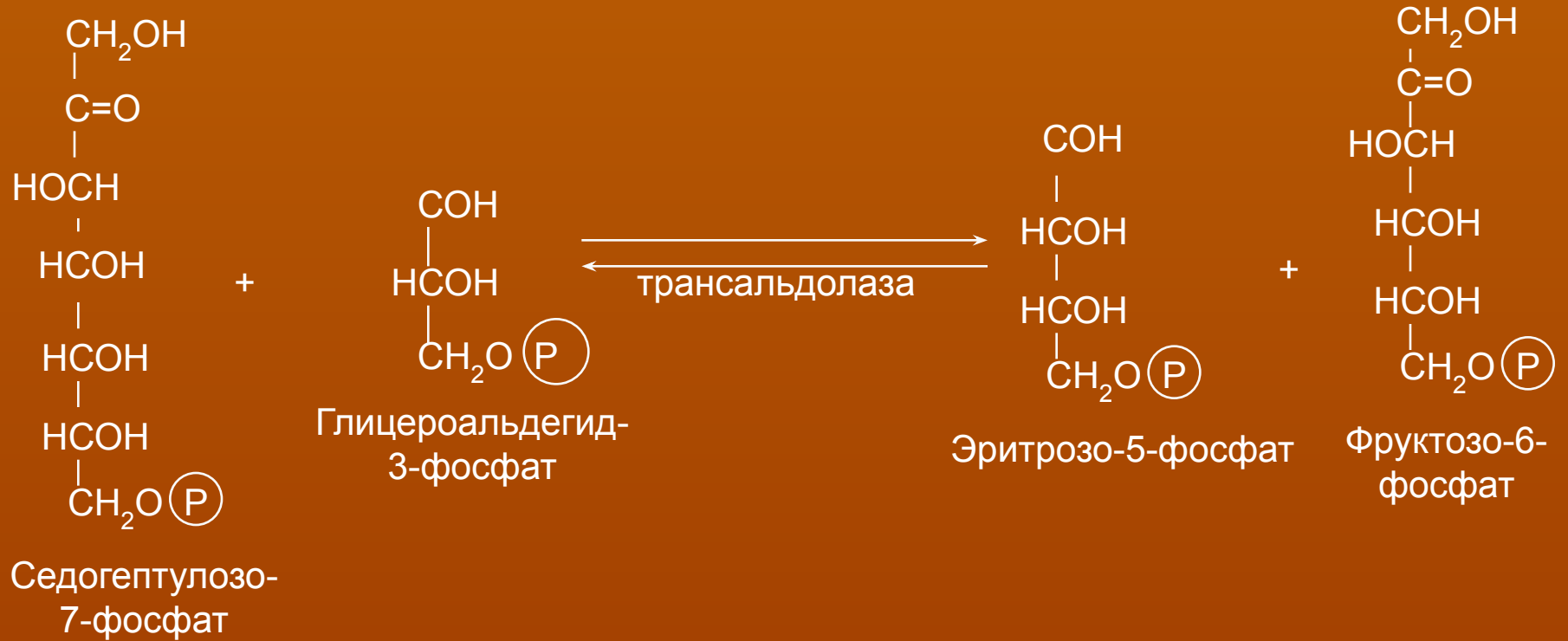


Коферментом в транскетолазной реакции служит ТДФ, играющий роль промежуточного переносчика гликольальдегидной группы от ксилулозо-5-фосфата к рибозо-5-фосфату. В результате образуется семиуглеродный моносахарид – седогептулозо-7-фосфат и глицероальдегид-3-фосфат.

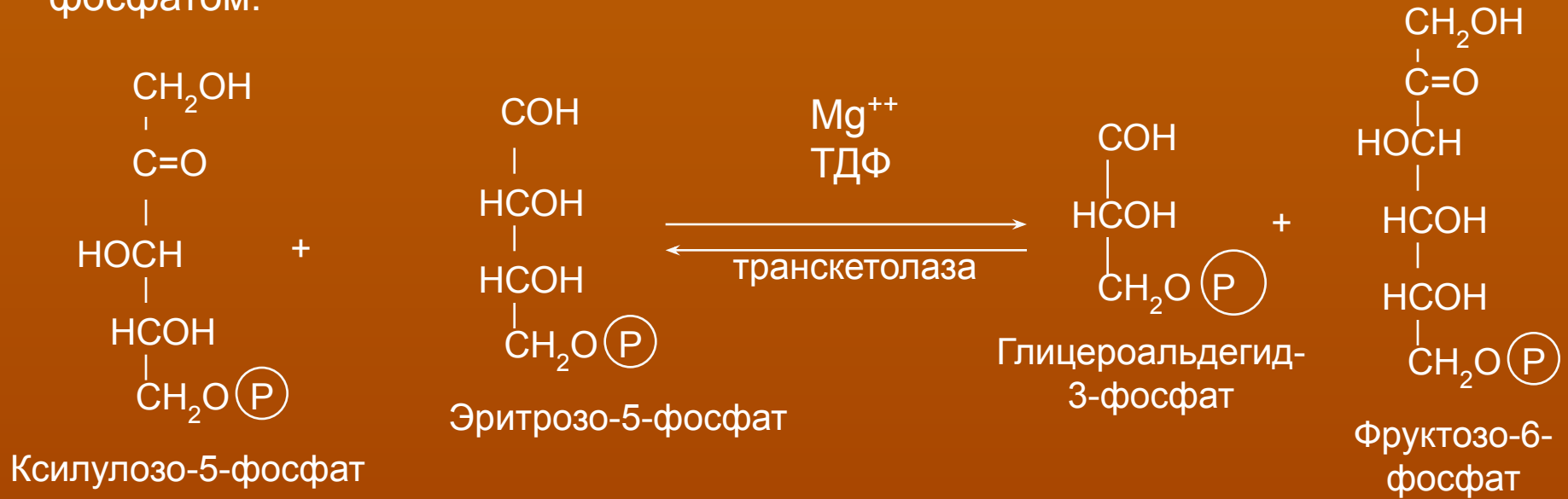
Транскетолазная реакция в пентозном цикле встречается дважды, второй раз – при образовании фруктозо-6-фосфата и триозофосфата в результате взаимодействия второй молекулы ксилулозо-5-фосфата с эритро-4-фосфатом:

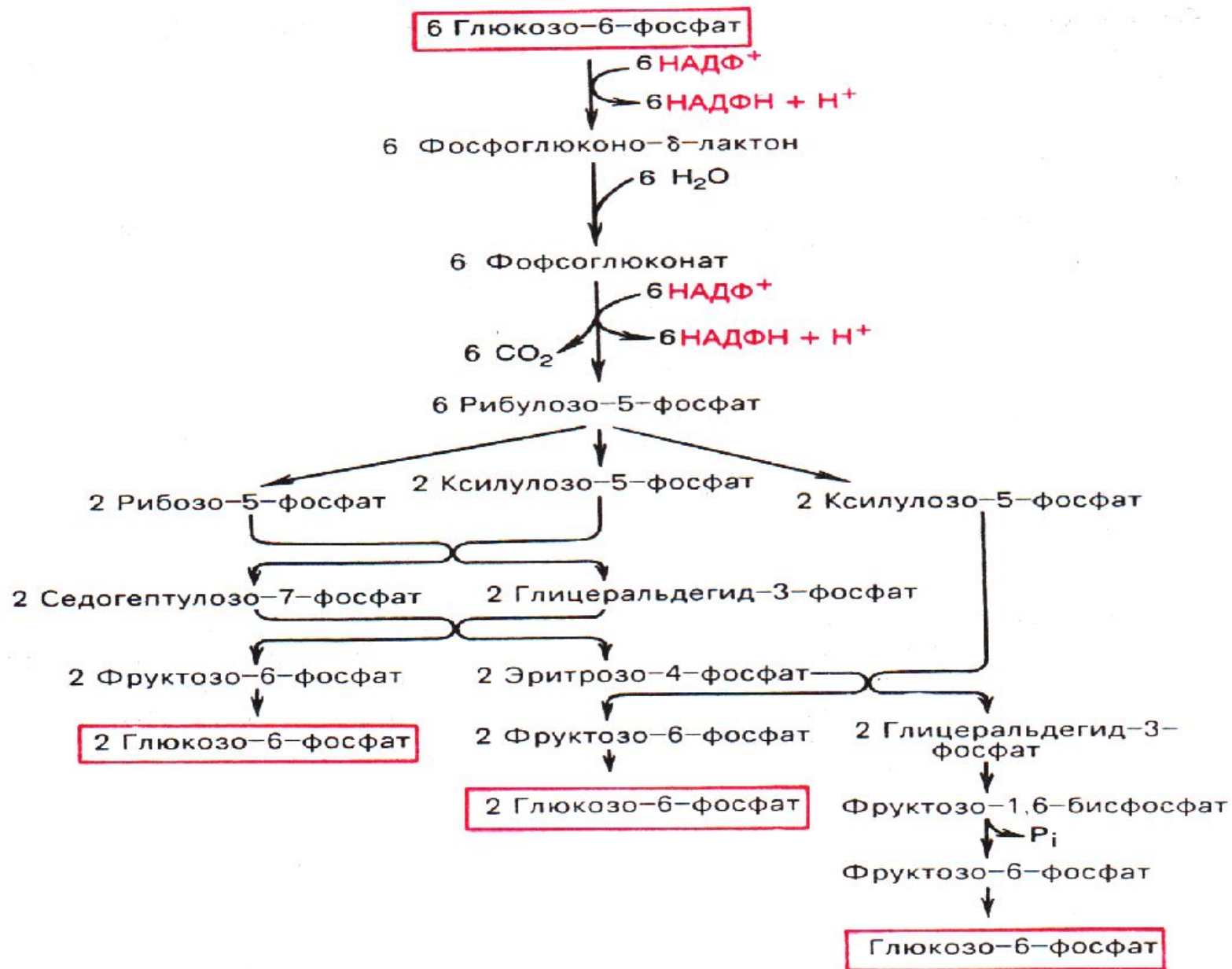


Фермент трансальдолаза катализирует перенос остатка диоксиацетона (но не свободного диоксиацетона) от седугептулозо-7-фосфата на глицеральдегид-3-фосфат:



Транскетолазная реакция в пентозном цикле встречается дважды, второй раз при образовании фруктозо-6-фосфата и триозофосфата в результате взаимодействия второй молекулы ксилулозо-5-фосфата с эритрозо-4-фосфатом:





Как видно, 6 молекул глюкозо-6-фосфата, вступая в пентозофосфатный цикл, образуют 6 молекул рибулозо-5-фосфата и 6 молекул CO<sub>2</sub>, после чего из 6 молекул рибулозо-5-фосфата снова регенерируются 5 молекул глюкозо-6-фосфата. Но это не означает, что молекула глюкозо-6-фосфата, вступающая в цикл, полностью окисляется. Все 6 молекул CO<sub>2</sub> образуются из C-1 атомов шести молекул глюкозо-6-фосфата. Валовое уравнение окислительной и неокислительной стадий пентозофосфатного цикла можно представить в следующем виде:



Или



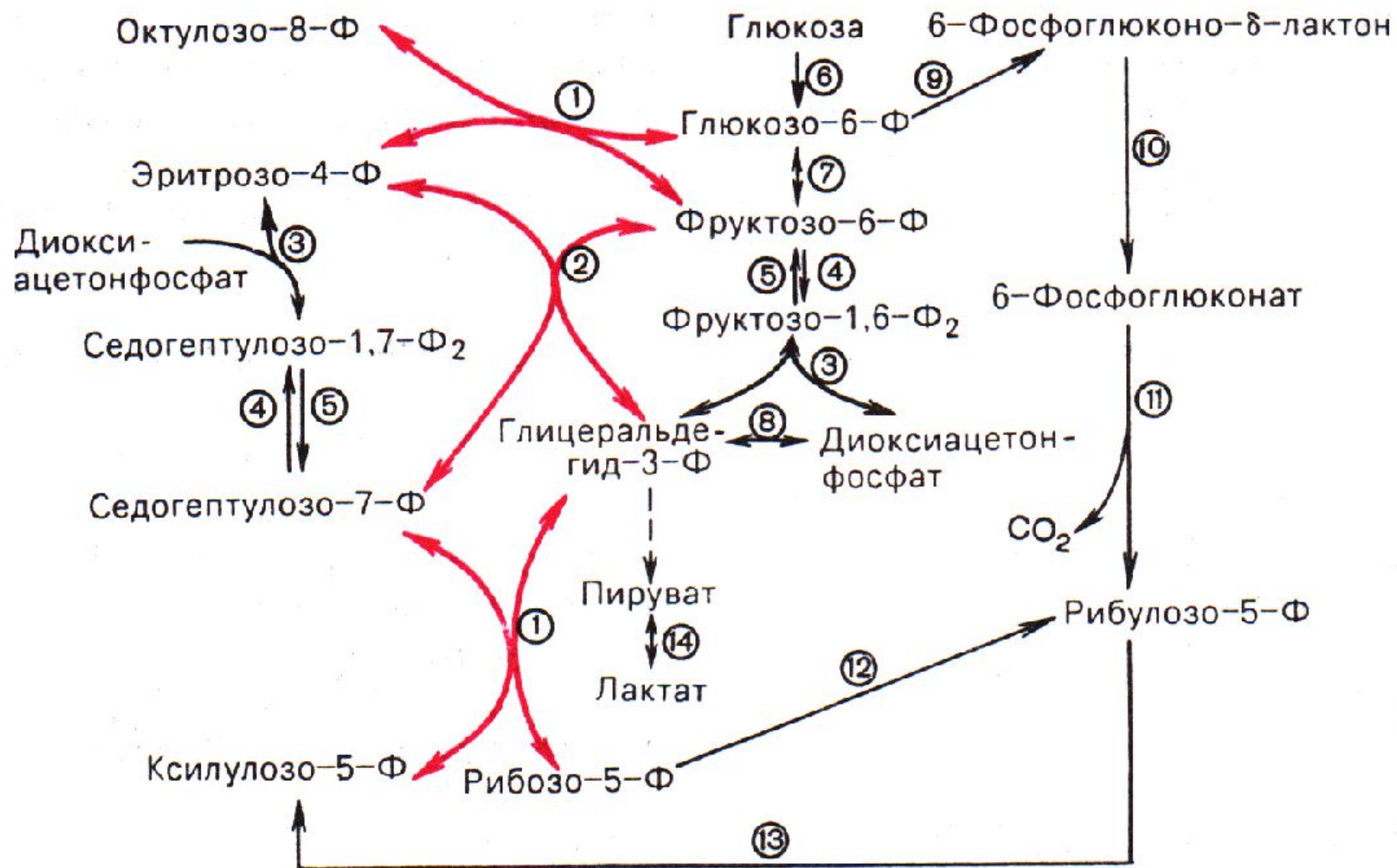
Образовавшийся НАДФН<sub>2</sub> используется в цитоллизе на восстановительные синтезы и, как правило, не участвует в окислительном фосфорилировании, протекающем в митохондриях.

В последние годы появились работы, которые дают основание предполагать, что в некоторых тканях схема пентозофосфатного превращения углеводов сложнее, чем это представлено на рисунке. Согласно этой более полной схеме пентозофосфатного пути первые этапы превращения совпадают с прежней схемой, однако после первой транскетолазной реакции начинаются некоторые отклонения.

Неокислительная стадия  
пентозофосфатного  
пути

Гликолиз

Окислительная стадия  
пентозофосфатного  
пути



Современная схема пути окисления углеводов, отражающая его связь с гликолизом ( по Херсу ).

1 – транскетолаза

2 – трансальдолаза

3 – альдолаза

4 – фосфофруктокиназа

5 – фрукто-1,6-бисфосфатаза

6 – гексокиназа

7 – глюкозофосфатизомераза

8 – триозофосфатизомераза

9 – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

10 – фосфоглюконолактоназа

11 – 6-фосфоглюконатдегидрогеназа

12 – изомераза

13 – эпимераза

14 – лактатдегидрогеназа