

# **ХИМИЯ И ОБМЕН УГЛЕВОДОВ**

**ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ  
СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»  
(ЗАОЧНОЕ)**

**Доцент кафедры биохимии медицинского факультета  
РУДН**

**к. биол.н.**

**Лобаева Т.А.**

# УГЛЕВОДЫ КАК ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Углеводы являются наиболее распространенным классом природных органических соединений, который можно рассматривать как основу существования растительных и животных организмов.

По своему строению углеводы являются многоатомными спиртами с альдегидной или кетонной группой (**полигидроксиальдегиды и полигидроксикетоны**).

Наиболее известные углеводы (крахмал, глюкоза, гликоген) обладают эмпирической формулой  $(\text{C}\text{H}_2\text{O})_n$ . Другие представители класса не соответствуют данному соотношению, и даже могут включать атомы азота, серы, фосфора.



# ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ:

- **Энергетическая** – преимущество углеводов состоит в их способности окисляться как в аэробных, так и в анаэробных условиях (глюкоза),
- **Защитно-механическая** – основное вещество поверхностей суставов, находятся в сосудах и слизистых оболочках (гиалуроновая кислота и другие гликозаминогликаны),
- **Опорно-структурная** – целлюлоза в растениях, гликозаминогликаны в составе протеогликанов, например, хондроитинсульфат в соединительной ткани,
- **Гидроосмотическая и ионрегулирующая** – гетерополисахариды обладают высокой гидрофильностью, отрицательным зарядом и, таким образом, удерживают  $H_2O$ , ионы  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$  в межклеточном веществе, обеспечивают тургор кожи, упругость тканей,
- **Кофакторная** – гепарин является кофактором липопроотеинлипазы плазмы крови и ферментов свертывания крови (инактивирует тромбокиназу).



# КЛАССИФИКАЦИЯ УГЛЕВОДОВ

Согласно современной классификации углеводы подразделяются на три основные группы:

- **моносахариды,**
- **олигосахариды;**
- **полисахариды.**



# КЛАССИФИКАЦИЯ УГЛЕВОДОВ (СХЕМА)



# МОНОСАХАРИДЫ - ЭТО СТРУКТУРНАЯ ЕДИНИЦА ЛЮБЫХ УГЛЕВОДОВ

Моносахариды — это углеводы, которые не могут быть гидролизованы до более простых форм углеводов.

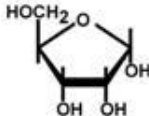
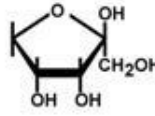
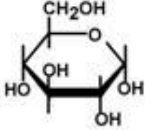
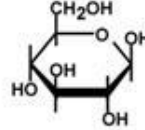
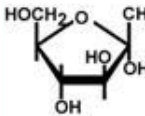
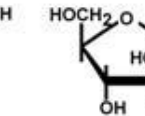
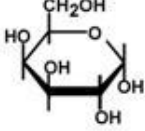
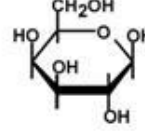
## Классификация моносахаридов

Моносахариды подразделяются:

- на стереоизомеры по конформации асимметричных атомов углерода — например, **L- и D-формы**,
- в зависимости от конформации -ОН-группы первого атома углерода —  **$\alpha$ - и  $\beta$ -формы**,
- в зависимости от числа содержащихся в их молекуле атомов углерода — **триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы, октозы**,
- в зависимости от присутствия альдегидной или кетонной группы — **кетозы и альдозы**.



# СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ МОНОСАХАРИДОВ

	<b>Альдозы</b>	<b>Кетозы</b>
<b>Триозы</b>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ <p>Глицеральдегид</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ <p>Диоксиацетон</p>
<b>Тетрозы</b>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ <p>Эритроза</p>	
<b>Пентозы</b>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ <p>Рибоза</p>  <p>Рибоза</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ <p>Рибулоза</p>  <p>Рибулоза</p>
<b>Гексозы</b>	 <p><math>\alpha</math>-Глюкоза</p>  <p><math>\beta</math>-Глюкоза</p>	 <p><math>\alpha</math>-Фруктоза</p>  <p><math>\beta</math>-Фруктоза</p>
	 <p><math>\alpha</math>-Галактоза</p>  <p><math>\beta</math>-Галактоза</p>	



# ПРОИЗВОДНЫЕ МОНОСАХАРИДОВ

В природе существуют многочисленные производные моносахаров.

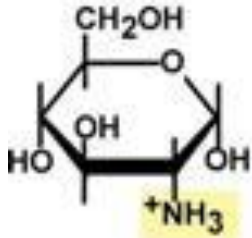
К ним, например, относятся:

- 1) **Уроновые кислоты** – дериваты гексоз, имеющие в 6 положении карбоксильные группы, например, глюкуроновая, галактуроновая, идуроновая, аскорбиновая кислоты.

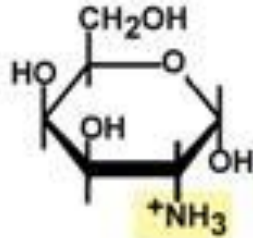




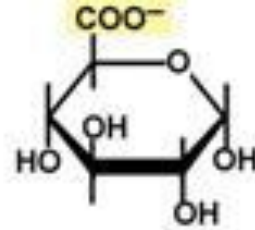
# СТРОЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОСАХАРИДОВ



Глюкозамин



Галактозамин



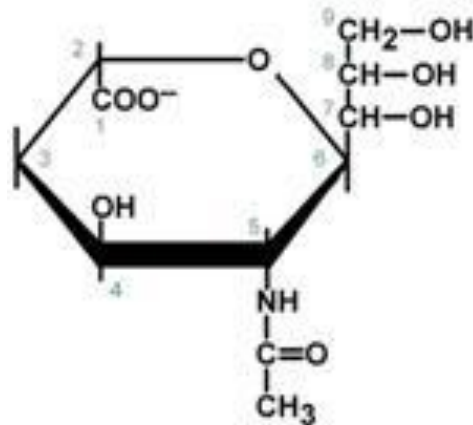
Глюкуроновая кислота

**2) Аминосахара** – производные моносахаров, содержащие аминогруппы, например, глюкозамин или галактозамин.



# СИАЛОВЫЕ КИСЛОТЫ

3) **Сиаловые кислоты** являются **N-** или **O-** ацилпроизводными **нейраминовой кислоты**, которую можно рассматривать как производное глюкозы.



N-ацетилнейраминная  
кислота



# ГЛИКОЗИДЫ

**4) Гликозиды** – соединения, образующиеся путем конденсации моносахарида (свободного или в составе полисахарида) с гидроксильной группой другого соединения, которым может быть любой моносахарид или вещество неуглеводной природы (агликон), например, метанол, глицерол, стерол, фенол.



# ДИСАХАРИДЫ

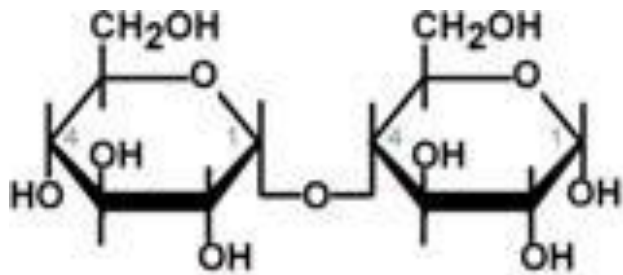
## Дисахариды часто присутствуют в пище

Дисахариды – это углеводы, которые при гидролизе дают две одинаковые или различные молекулы моносахарида и связаны друг с другом гликозидной связью.

- ▣ **Сахароза** – пищевой сахар, в которой остатки глюкозы и фруктозы связаны  $\alpha$ -1,2-гликозидной связью. В наибольшем количестве содержится в сахарной свекле и тростнике, моркови, ананасах, сорго.
- ▣ **Мальтоза** – продукт гидролиза крахмала и гликогена, два остатка глюкозы связаны  $\alpha$ -1,4-гликозидной связью, содержится в солоде, проростках злаков.

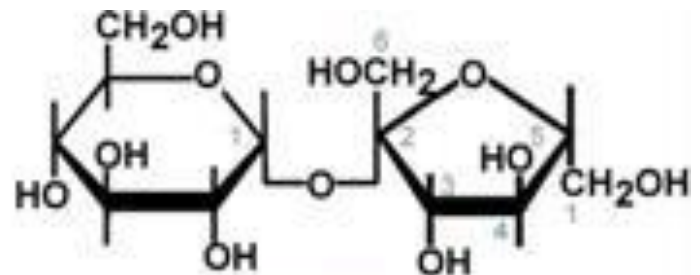


# ДИСАХАРИДЫ МАЛЬТОЗА И САХАРОЗА



Мальтоза

$\alpha$ -D-глюкопиранозил-(1-4)-  
 $\alpha$ -D-глюкопираноза



Сахароза

$\alpha$ -D-глюкопиранозил-(1-2)-  
 $\beta$ -D-фруктофуранозид

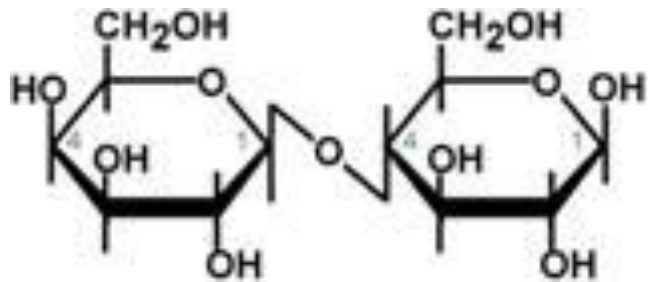


# ЛАКТОЗА И ЦЕЛЛОБИОЗА

- **Лактоза** – молочный сахар, остаток галактозы связан с глюкозой  $\beta$ -1,4-гликозидной связью, содержится в молоке. В некоторых ситуациях (например, при беременности) может появляться в моче.
- **Целлобиоза** – промежуточный продукт гидролиза целлюлозы в кишечнике, в котором остатки глюкозы связаны  $\beta$ -1,4-гликозидной связью. Здоровая микрофлора кишечника способна гидролизовать до  $3/4$  поступающей сюда целлюлозы до свободной глюкозы, которая либо потребляется самими микроорганизмами, либо всасывается в кровь.

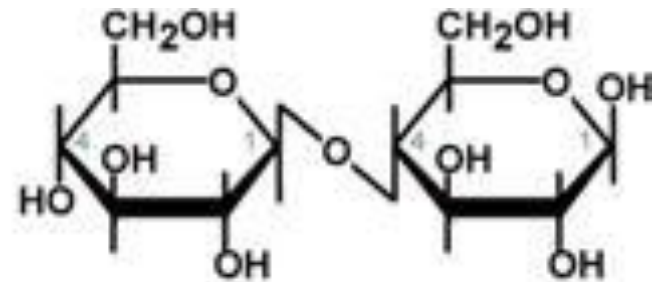


# ДИСАХАРИДЫ ЛАКТОЗА И ЦЕЛЛОБИОЗА



Лактоза

$\beta$ -D-галактопиранозил-(1-4)-  
 $\beta$ -D-глюкопираноза



Целлобиоза

$\beta$ -D-глюкопиранозил-(1-4)-  
 $\beta$ -D-глюкопираноза



# ПОЛИСАХАРИДЫ

Выделяют гомополисахариды, состоящие из одинаковых остатков моносахаров (крахмал, гликоген, целлюлоза) и гетерополисахариды (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты), включающие разные моносахара.

## Гомополисахариды

**Крахмал** – гомополимер  $\alpha$ -D-глюкозы. Находится в злаках, бобовых, картофеле и некоторых других овощах.

Синтезировать крахмал способны почти все растения.

Двумя основными компонентами крахмала являются амилоза (15-20%) и амилопектин (80-85%).

**Гликоген** – резервный полисахарид животных тканей, в наибольшей мере содержится в печени и мышцах.

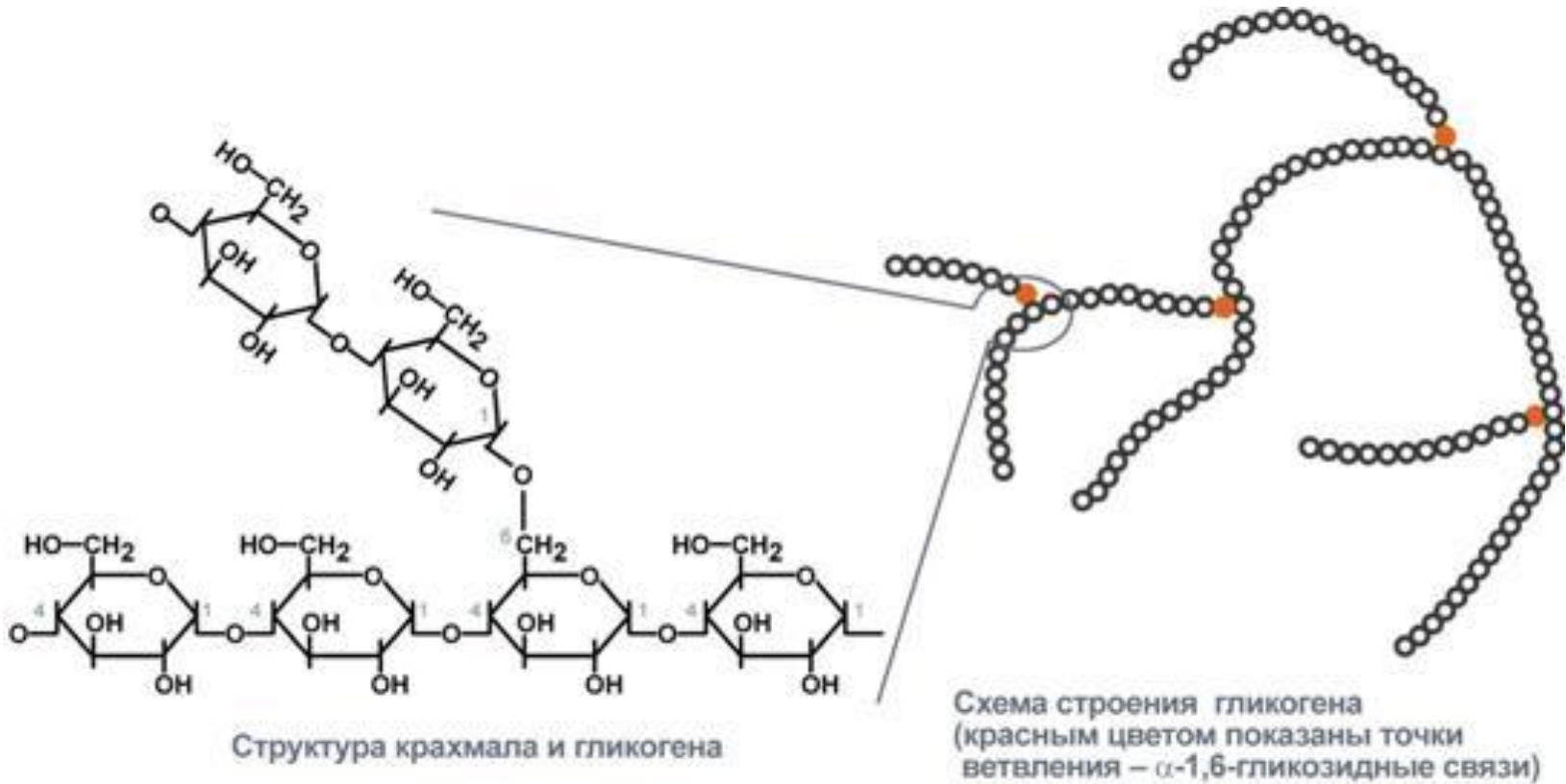
Структурно он схож с амилопектином, но, во-первых, длина веточек меньше – 11-18 остатков глюкозы, во-вторых, более разветвлен – через каждые 8-10 остатков.

За счет этих особенностей гликоген более компактно уложен, что немаловажно для животной клетки.





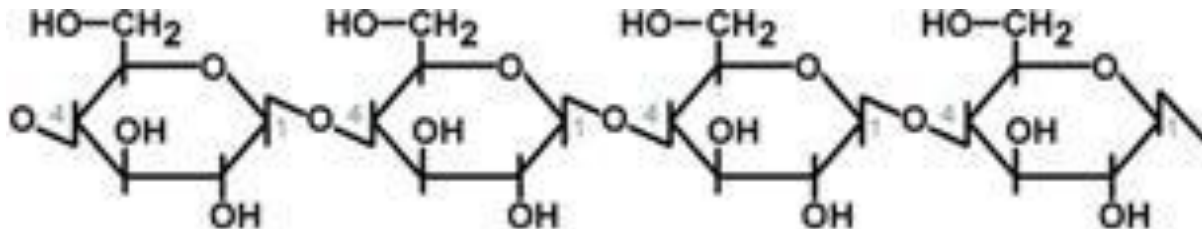
# СТРУКТУРА ГЛИКОГЕНА И КРАХМАЛА



# ЦЕЛЛЮЛОЗА

**Целлюлоза** является наиболее распространенным органическим соединением биосферы.

Единственной связью в ней является  $\beta$ -1,4-гликозидная связь.

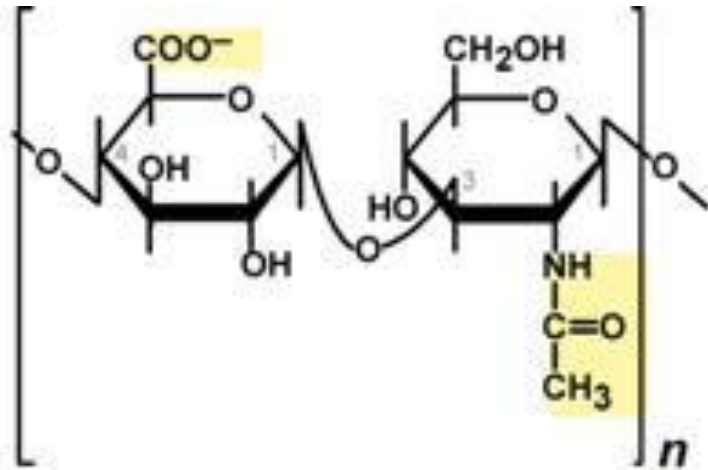


# ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ

- Большинство гетерополисахаридов характеризуется наличием повторяющихся дисахаридных остатков. Эти дисахариды включают в себя **уроновою кислоту** и **аминосахар**. Дублируясь, они образуют олиго- и полисахаридные цепи – **гликаны**.
- Основными представителями гетерополисахаридов (гликозаминогликанов) являются **гиалуроновою кислота, хондроитинсульфаты, кератансульфаты и дерматансульфаты, гепарин**.

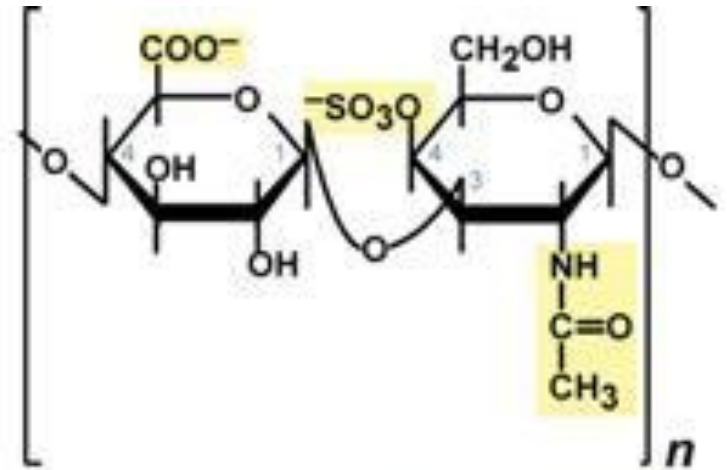


# СТРОЕНИЕ ГИАЛУРОНОВОЙ И ХОНДРОИТИНСЕРНОЙ КИСЛОТ



Гиалуроновая кислота

β-Глюкуронат-(1-3)-N-ацетилглюкозамин



Хондроитин-4-сульфат

β-Глюкуронат-(1-3)-N-ацетилгалактозаминсульфат



# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УГЛЕВОДОВ

## Экспериментальная биология

Для хроматографии используются **декстраны** – резервный полисахарид дрожжей и бактерий

## Лабораторная диагностика

Полисахарид фруктозы **инулин**, содержащийся в корнях георгинов, артишоков, одуванчиков, является легко растворимым соединением. В медицинской практике используется для определения очистительной способности почек – **клиренса**.

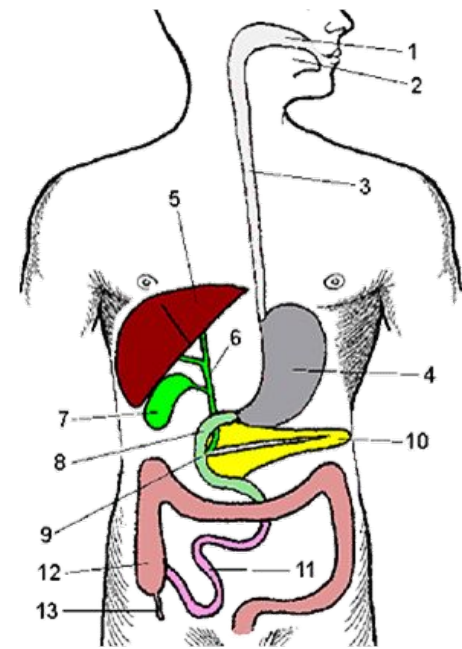
## Клиническая медицина

- ▣ **декстраны** используются как компонент кровезаменителей, например, в виде вязкого раствора на 0,9% NaCl – реополиглюкина,
- ▣ **сердечные гликозиды** и **гепарин** применяются в кардиологии,
- ▣ при заболеваниях позвоночника и суставов широкое применение нашли препараты, содержащие **гиалуроновую кислоту**, **хондроитинсульфат** и **глюкозамины**,
- ▣ при нарушении функции кишечника используются кристаллическая **целлюлоза**, **лактuloза**, **хитин** как стимуляторы **перистальтики**, целлюлоза и хитин могут использоваться и в качестве **адсорбента**,
- ▣ инфекционные заболевания лечатся гликозидными антибактериальными средствами, например, **стрептомицин**, **эритромицин**.



# ПОТРЕБНОСТЬ В УГЛЕВОДАХ

- Потребность в углеводах взрослого организма составляет 350-400 г в сутки, при этом целлюлозы и других пищевых волокон должно быть не менее 30-40 г.
- С пищей в основном поступают крахмал, гликоген, целлюлоза, сахароза, лактоза, мальтоза, глюкоза и фруктоза, рибоза.



# ПЕРЕВАРИВАНИЕ УГЛЕВОДОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

## Ротовая полость

Здесь находится кальций-содержащий фермент  **$\alpha$ -амилаза**. Оптимум ее рН 7,1-7,2, активируется ионами  $\text{Cl}^-$ .

Являясь **эндоамилазой**, она беспорядочно расщепляет внутренние  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи и не влияет на другие типы связей.

В ротовой полости углеводы расщепляются до декстринов и мальтозы. Дисахариды не гидролизуются.



# ПЕРЕВАРИВАНИЕ УГЛЕВОДОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

## Желудок

Из-за низкой рН амилаза инактивируется, хотя некоторое время расщепление углеводов продолжается внутри пищевого комка.

## Кишечник

В полости тонкого кишечника работают совместно панкреатическая  **$\alpha$ -амилаза**, разрывающая внутренние  $\alpha$ -1,4-связи, **изомальтаза**, разрывающая  $\alpha$ -1,6-связи изомальтозы, **олиго-1,6-глюкозидаза**, действующая на точки ветвления крахмала и гликогена.





# ПРИСТЕНОЧНОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ

Кроме полостного, имеется еще и пристеночное пищеварение, которое осуществляют:

- ▣ **сахаразо-изомальтазный комплекс** (рабочее название **сахараза**) – в тощей кишке гидролизует  $\alpha$ -1,2-,  $\alpha$ -1,4-,  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи, расщепляет сахарозу, мальтозу, мальтотриозу, изомальтозу,
- ▣ **гликоамилазный комплекс** – находится в нижних отделах тонкого кишечника и расщепляет  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи в олигосахаридах,
- ▣  **$\beta$ -гликозидазный комплекс** (рабочее название **лактаза**) – гидролизует  $\beta$ -1,4-гликозидные связи между галактозой и глюкозой (лактозу). У детей активность лактазы очень высока уже до рождения и сохраняется на высоком уровне до 5-7 лет, после чего снижается.



# РОЛЬ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ПИЩЕВАРЕНИИ

Целлюлоза ферментами человека не переваривается. Но в толстом кишечнике под действием **микрофлоры** до 75% ее количества гидролизуется с образованием целлобиозы и глюкозы. Глюкоза частично используется самой микрофлорой и окисляется до органических кислот (масляной, молочной), которые стимулируют перистальтику кишечника. Частично глюкоза может всасываться в кровь.

## **Основная роль целлюлозы для человека:**

- стимулирование перистальтики кишечника,
- формирование каловых масс,
- стимуляция желчеотделения,
- абсорбция холестерина и других веществ, что препятствует их всасыванию.



# НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ И САХАРОЗЫ

Существуют две наиболее встречающиеся формы нарушения переваривания дисахаридов в кишечнике – дефект **лактазы** (гликозидазного комплекса) и **сахаразы** (сахаразо-изомальтазного комплекса), которые называются как **непереносимость лактозы и сахарозы**.

## Приобретенная недостаточность

- Приобретенные формы недостаточности переваривания углеводов возникают в результате заболеваний стенок ЖКТ: энтериты, колиты, когда нарушается образование ферментов и их размещение на щеточной каемке энтероцитов. К тому же ухудшается всасывание моносахаров.

## Наследственная недостаточность

- При наследственной (первичной) патологии **лактазы** симптомы проявляются после первых кормлений. Патология **сахаразы** обнаруживается позднее, при введении в рацион сладкого.
- Недостаточность лактазы может проявляться не только у младенцев, но и в подростковом и взрослом возрасте, что является физиологическим возрастным изменением.



# ПАТОГЕНЕЗ ФЕРМЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Отсутствие гидролиза соответствующих дисахаридов приводит к **осмотическому эффекту** и задержке воды в просвете кишечника.

Кроме этого, сахара активно потребляются **микробиотой толстого кишечника** и метаболизируются с образованием органических кислот (масляная, молочная) и газов. Из-за этого симптомами лактазной или сахарозной недостаточности являются диарея, срыгивания, метеоризм, вздутие живота, его спазмы и боли, атопический дерматит.

## Диагностика

Диагноз ферментативной недостаточности ставится на основании анамнеза, симптомов заболевания и анализа кала.

Дифференциальная диагностика нарушений переваривания и всасывания заключается в контроле уровня глюкозы крови после отдельного приема дисахаридов и эквивалентного количества моносахаридов. Незначительный подъем концентрации глюкозы крови в первом случае указывает на нехватку ферментов, во втором – на нарушение всасывания.

## Основы лечения

Использование препаратов содержащих соответствующие ферменты, снижение в рационе содержания молока или продуктов с добавлением сахара в зависимости от типа непереносимого углевода.



# ТРАНСПОРТ МОНОСАХАРОВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

## Всасывание в кишечнике

После переваривания крахмала и гликогена, после расщепления дисахаридов в полости кишечника накапливается **глюкоза** и другие моносахариды, которые должны попасть в кровь. Для этого им необходимо преодолеть, как минимум, апикальную мембрану энтероцита и его базальную мембрану.

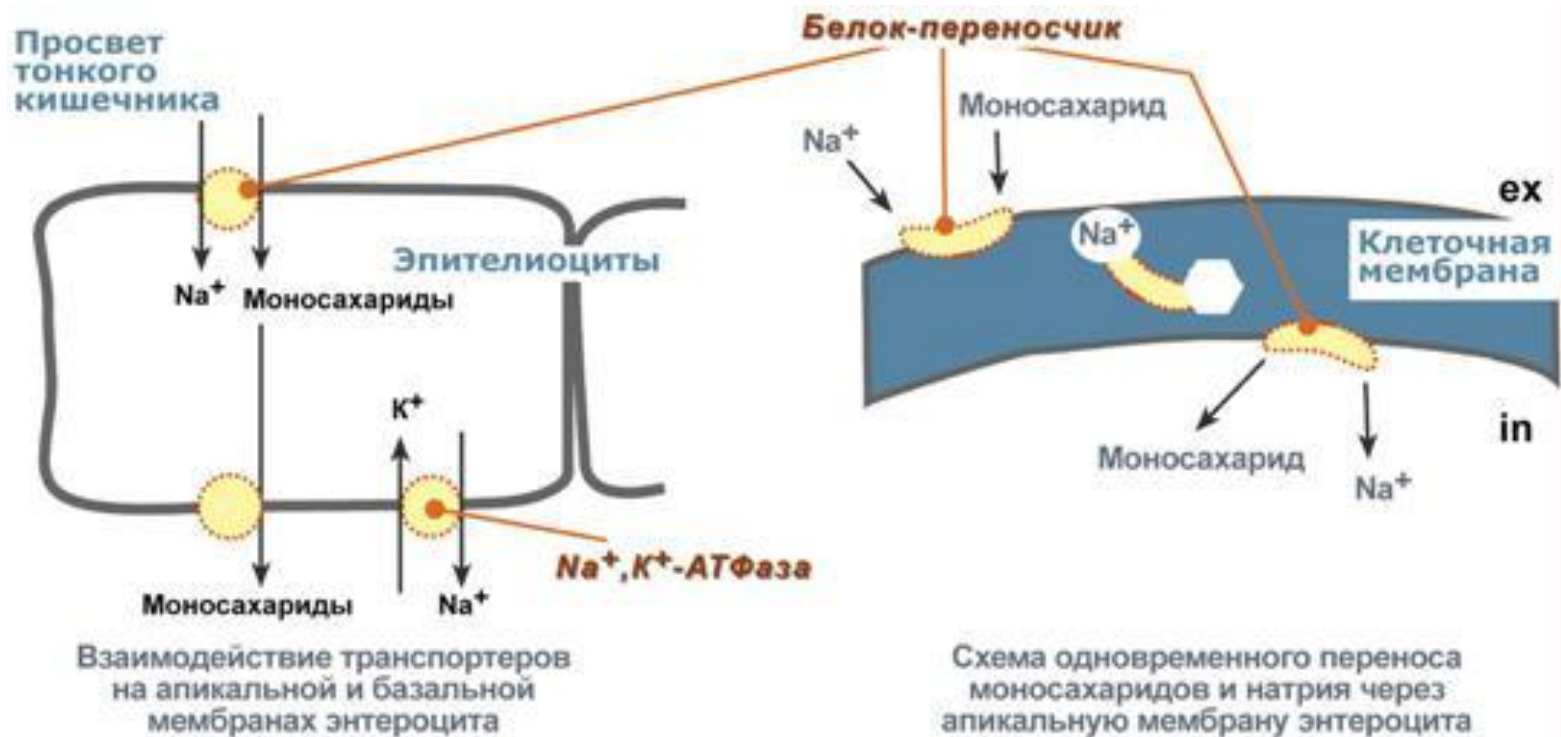
**Всасывание моносахаридов из просвета кишечника происходит по механизму вторичного активного транспорта.** Это значит, что затрата энергии при переносе сахаров происходит, но тратится она не непосредственно на транспорт молекулы, а на создание градиента концентрации другого вещества.

В случае моносахаридов таким веществом является **натрий**. Фермент **Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФаза** постоянно, в обмен на калий, выкачивает ионы натрия из клетки, именно этот транспорт требует затрат энергии. Результатом является накопление сахара в клетке, а ионы натрия выкачиваются Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазой.

**Выход глюкозы из клетки в межклеточное пространство и далее кровь происходит благодаря простой и облегченной диффузии.**



# ТРАНСПОРТ МОНОСАХАРИДОВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ ЭНТЕРОЦИТОВ



# ТРАНСПОРТ ИЗ КРОВИ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ КЛЕТОК

- ❑ После выхода в кровь, отекающую от кишечника, моносахариды движутся по сосудам воротной системы в печень, частично задерживаются в ней, частично выходят в большой круг кровообращения. Следующей их задачей стоит проникновение в клетки органов.
- ❑ Из крови внутрь клеток глюкоза попадает при помощи **облегченной диффузии** по градиенту концентрации с участием **белков-переносчиков** (глюкозных транспортеров "ГлюТ"). Различают 5 видов транспортеров глюкозы ГлюТ 1, ГлюТ 2, ГлюТ 3, ГлюТ 4, ГлюТ 5. Глюкозные транспортеры имеются на мембранах всех клеток.
- ❑ В **мышцах** и **жировой ткани** находится **ГлюТ 4**, только эти транспортеры являются чувствительными к влиянию **инсулина**. При действии инсулина на клетку они поднимаются к поверхности мембраны и переносят глюкозу внутрь. Указанные ткани получили название **инсулинзависимых**.
- ❑ Некоторые ткани совершенно нечувствительны к действию инсулина, их называют **инсулиннезависимыми**. К ним относятся нервная ткань, стекловидное тело, хрусталик, сетчатка, клубочковые клетки почек, эндотелиоциты, семенники и эритроциты.
- ❑ Часть клеток занимает промежуточное положение, т.е. на их мембранах находятся ГлюТ 4 и другие типы транспортеров.



# ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЕ САХАРОВ

- Поскольку в кишечнике всасываются все поступающие с пищей моносахариды (фруктоза, галактоза, манноза и т.п.), то перед организмом встает задача превратить полученные гексозы в глюкозу для ее дальнейшего использования в реакциях метаболизма. Этот процесс получил название **взаимопревращение сахаров**.
- Цель этого процесса – *создание только одного субстрата для реакций метаболизма*, а именно  **$\alpha$ -D-глюкозы**, что позволяет сэкономить ресурсы, не образовывать множество ферментов для каждого вида моносахарида. Реакции протекают в эпителии **кишечника** и, в основном, в **гепатоцитах**.
- У детей некоторое время после рождения, даже при гипогликемии, в крови отмечается относительный избыток других моносахаридов, например, фруктозы и галактозы, что обычно связано с функциональной незрелостью печени.



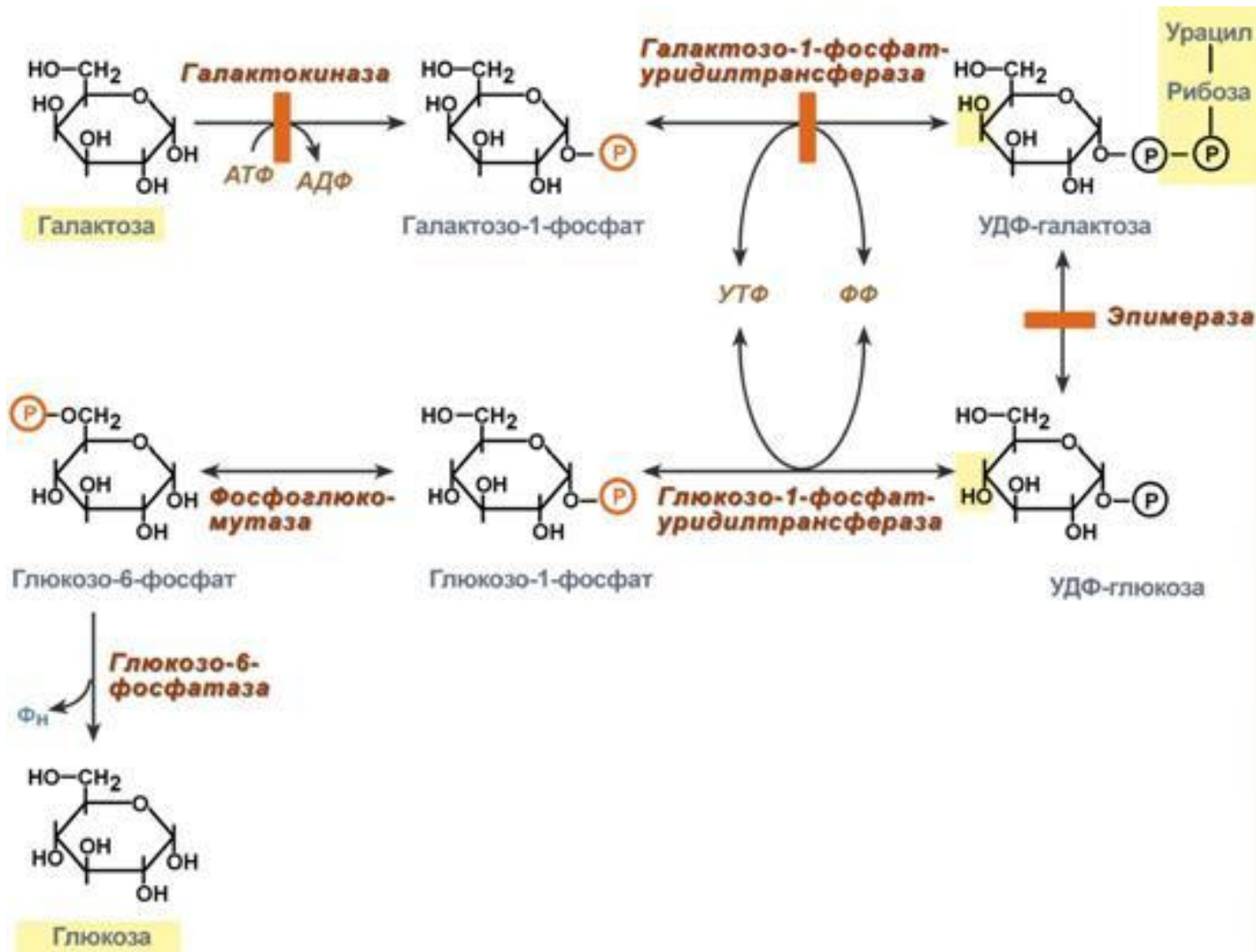


# ПРЕВРАЩЕНИЕ ГАЛАКТОЗЫ

Галактоза сначала подвергается фосфорилированию по 1-му атому углерода. Отличительной особенностью является превращение в глюкозу не напрямую, а через синтез УДФ-галактозы из галактозо-1-фосфата, которая впоследствии изомеризуется в УДФ-глюкозу и далее в двух реакциях превращается в глюкозу.



# ПРЕВРАЩЕНИЕ ГАЛАКТОЗЫ В ГЛЮКОЗУ



# НАРУШЕНИЯ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГАЛАКТОЗЫ

Нарушения обмена галактозы могут быть вызваны генетическим дефектом одного из ферментов:

- ▣ **галактокиназы**, частота дефекта 1:500000,
- ▣ **галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы**, частота дефекта 1:40000,
- ▣ **эпимеразы**, частота дефекта менее 1:1000000.

Заболевание, возникающее при этих нарушениях, получило название **галактоземия**.

**Диагностика.** Дети отказываются от еды. Концентрация галактозы в крови возрастает до 11,1-16,6 ммоль/л (норма 0,3-0,5 ммоль/л), в крови появляется галактозо-1-фосфат. К лабораторным критериям относятся также билирубинемия, галактозурия, протеинурия, гипераминоацидурия, накопление гликозилированного гемоглобина.



# ПАТОГЕНЕЗ ГАЛАКТОЗЕМИИ.

- Избыток галактозы превращается в спирт **галактитол** (дульцитол), накапливающийся в хрусталике и осмотически привлекающий сюда воду. Изменяется солевой состав, нарушается конформация белков хрусталика, что приводит к **катаракте** в молодом возрасте. Катаракта возможна даже у плодов матерей с галактоземией, употреблявших молоко во время беременности.
- При дефекте галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазы АТФ постоянно расходуется на фосфорилирование галактозы и дефицит энергии угнетает активность многих ферментов, "токсически" действуя на нейроны, гепатоциты, нефроциты. Как результат возможны задержка психомоторного развития, умственная отсталость, некроз гепатоцитов и цирроз печени. В почках и кишечнике избыток галактозы и ее метаболитов ингибирует всасывание аминокислот.
- **Основы лечения.** Исключение из рациона молока и других источников галактозы позволяет предотвратить развитие патологических симптомов. Однако сохранность интеллекта может быть достигнута только при ранней, не позднее первых 2 месяцев жизни, диагностике и вовремя начатом лечении.



# ПРЕВРАЩЕНИЕ ФРУКТОЗЫ

Реакции перехода фруктозы в глюкозу достаточно просты.

Сначала происходит активация фруктозы посредством фосфорилирования 6-го атома углерода. В печени реакцию могут катализировать два фермента – **гексокиназа** и **фруктокиназа**, но гексокиназа имеет гораздо более низкое сродство к фруктозе.

Фруктозо-6-фосфат далее изомеризуется и глюкозо-6-фосфатаза отщепляет уже ненужный фосфат. Если образуется фруктозо-1-фосфат, под действием соответствующей альдолазы он превращается в глицеральдегид и диоксиацетонфосфат, которые в дальнейших реакциях либо используются в **гликолизе**, либо в реакциях **глюконеогенеза** превращаются в фруктозо-6-фосфат и далее в глюкозу



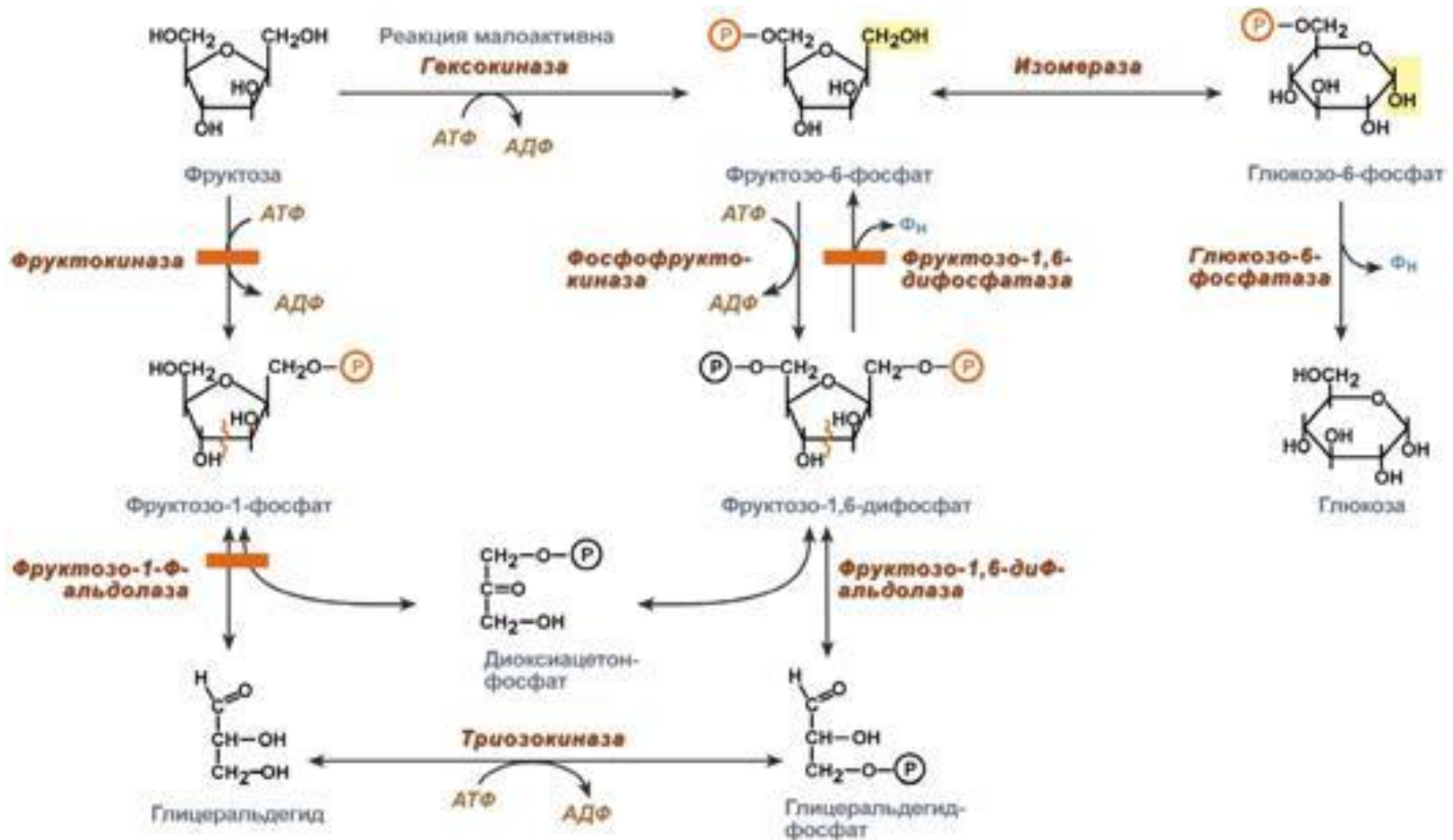
# ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ФРУКТОЗЫ

Особенностью метаболизма фруктозы является то, что фермент **фруктокиназа** является **инсулин-независимым**. В результате превращение фруктозы в пирувиноградную кислоту и ацетил-SКоА происходит быстрее, чем для глюкозы.

Это объясняется "игнорированием" лимитирующей реакции метаболизма глюкозы, катализируемой фосфофруктокиназой. Это объясняется "игнорированием" лимитирующей реакции метаболизма глюкозы, катализируемой фосфофруктокиназой. Дальнейший метаболизм ацетил-SКоА в данном случае может привести к избыточному образованию жирных кислот и триацилглицеролов.



# ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ФРУКТОЗЫ И ЕЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ В ГЛЮКОЗУ



# НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ФРУКТОЗЫ

## Эссенциальная фруктозурия

- Генетический дефект **фруктокиназы** приводит к доброкачественной **эссенциальной фруктозурии**, протекающей безо всяких отрицательных симптомов.

## Наследственная фруктозурия

- Заболевание формируется вследствие наследственных аутосомно-рецессивных дефектов других ферментов обмена фруктозы. Дефект **фруктозо-1-фосфатальдолазы** проявляется после введения в рацион младенца соков и фруктов, содержащих фруктозу.
- **Патогенез** связан со снижением концентрации фосфора в крови, гиперфруктоземией, с тяжелой постпрандиальной гипогликемией. Отмечается вялость, нарушения сознания, почечный канальцевый ацидоз.
- **Диагноз** ставится исходя из "непонятного" заболевания печени, гипофосфатемии, гиперурикемии, гипогликемии и фруктозурии. Для подтверждения проводят тест толерантности к фруктозе.
- **Лечение** включает диету с ограничением сладостей, фруктов, овощей.

**Дефект фруктозо-1,6-дифосфатазы** проявляется сходно с предыдущим, но не так тяжело.





# АКТИВАЦИЯ (ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ) ГЛЮКОЗЫ

Наличие глюкозы в клетке обеспечивается, в первую очередь, проникновением ее **из крови**.

## Активация глюкозы

После перемещения через мембраны глюкоза в цитозоле немедленно **фосфорилируется** ферментом **гексокиназой**, в связи с чем ее образно называют "**ловушка глюкозы**".

Фосфорилирование глюкозы решает несколько задач:

- **фосфатный эфир глюкозы не в состоянии выйти из клетки, так как молекула отрицательно заряжена и отталкивается от фосфолипидной поверхности мембраны,**
- **наличие заряженной группы обеспечивает правильную ориентацию молекулы в активном центре фермента,**
- **уменьшается концентрация свободной (нефосфорилированной) глюкозы, что способствует диффузии новых молекул из крови.**



# ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ

**Дефосфорилирование** глюкозы осуществляется **глюкозо-6-фосфатазой**. Этот фермент есть только в печени и почках.

В эпителии канальцев почек работа фермента связана с реабсорбцией глюкозы.

В гепатоцитах фермент необходим, когда печень поддерживает гомеостаз глюкозы в крови.

Также почти все клетки имеют запасы **гликогена**, который используется как внутриклеточный резерв глюкозы.

Печеночные клетки и почки обладают способностью синтезировать глюкозу из неуглеводных компонентов (**глюконеогенез**).



# РЕАКЦИИ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ И ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ



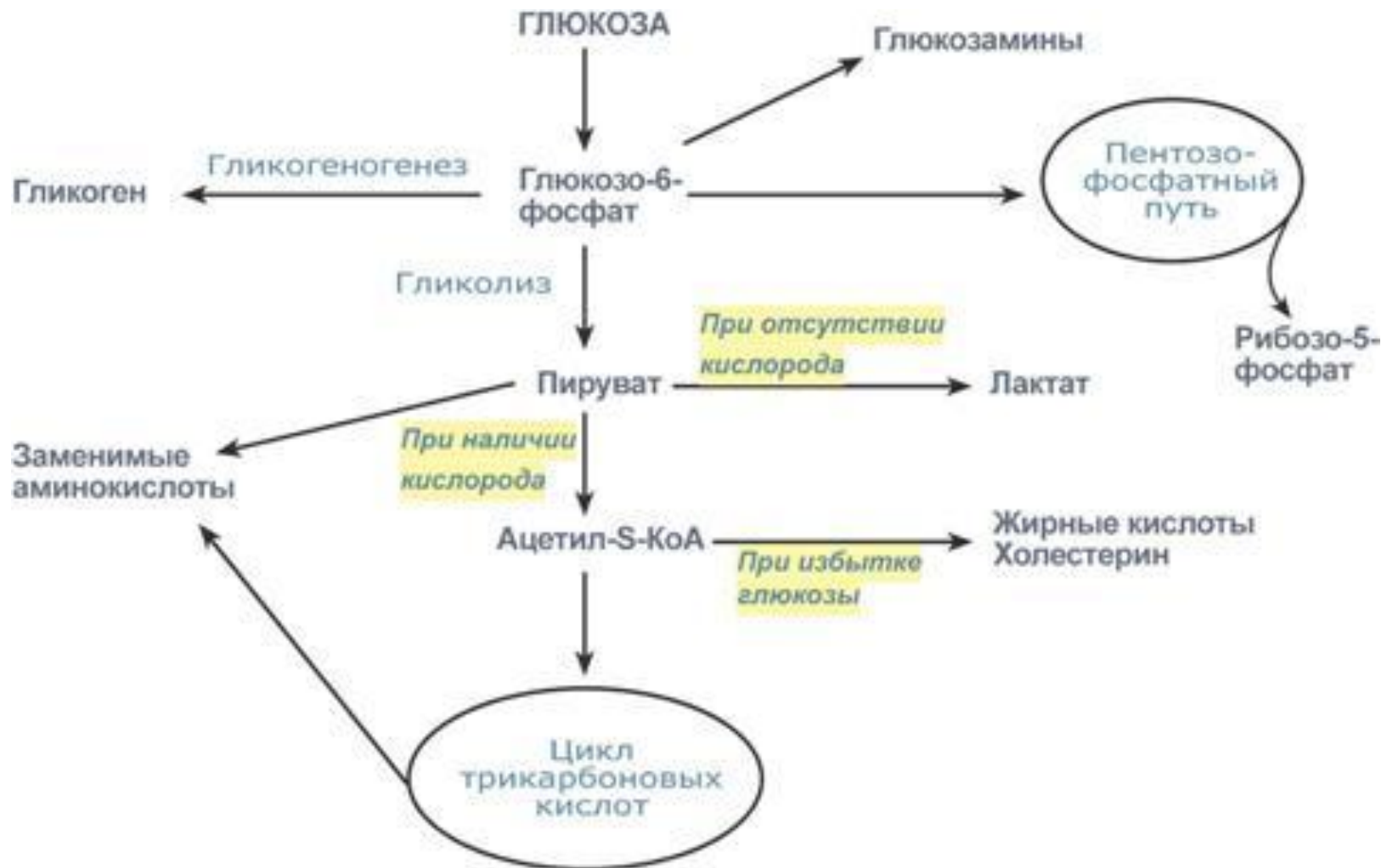
# СУДЬБА ГЛЮКОЗЫ

**После активации (фосфорилирования) глюкоза в зависимости от условий и вида клетки превращается по различным направлениям:**

- часть глюкозы обязательно используется в **энергетическом** обмене, она сгорает в реакциях катаболизма для синтеза АТФ,
- при достаточно большом количестве в клетке глюкоза запасается в виде **гликогена**, к синтезу гликогена способны большинство тканей,
- в гепатоцитах (при высокой концентрации) и в адипоцитах глюкоза перенаправляется на синтез **триацилглицеролов** и в печени на синтез **холестерола**,
- при определенных условиях часть глюкозы идет в реакции пентозофосфатного пути, в котором образуются **рибозо-5-фосфат** и НАДФН,
- некоторая доля глюкозы используется для синтеза **гликозаминов** и далее структурных или иных гетерополисахаридов.



# РЕАКЦИИ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КЛЕТКЕ



# МЕТАБОЛИЗМ ГЛИКОГЕНА. ГЛИКОГЕНОЛИЗ.

## Мобилизация гликогена (гликогенолиз)

Резервы гликогена используются по-разному в зависимости от функциональных особенностей клетки.

Гликоген **печени** расщепляется при снижении концентрации глюкозы в крови, прежде всего между приемами пищи. Через 12-18 часов голодания запасы гликогена в печени полностью истощаются.

В **мышцах** количество гликогена снижается обычно только во время физической нагрузки – длительной и/или напряженной.

Мобилизация (распад) гликогена или **гликогенолиз** активируется при недостатке свободной глюкозы в клетке, а значит и в крови (голодание, мышечная работа). При этом **уровень глюкозы крови** "целенаправленно" поддерживает только **печень**, в которой имеется глюкозо-6-фосфатаза, гидролизующая фосфатный эфир глюкозы. Образующаяся в гепатоците свободная глюкоза выходит через плазматическую мембрану в кровь. Остальные органы используют гликоген только для собственных нужд.



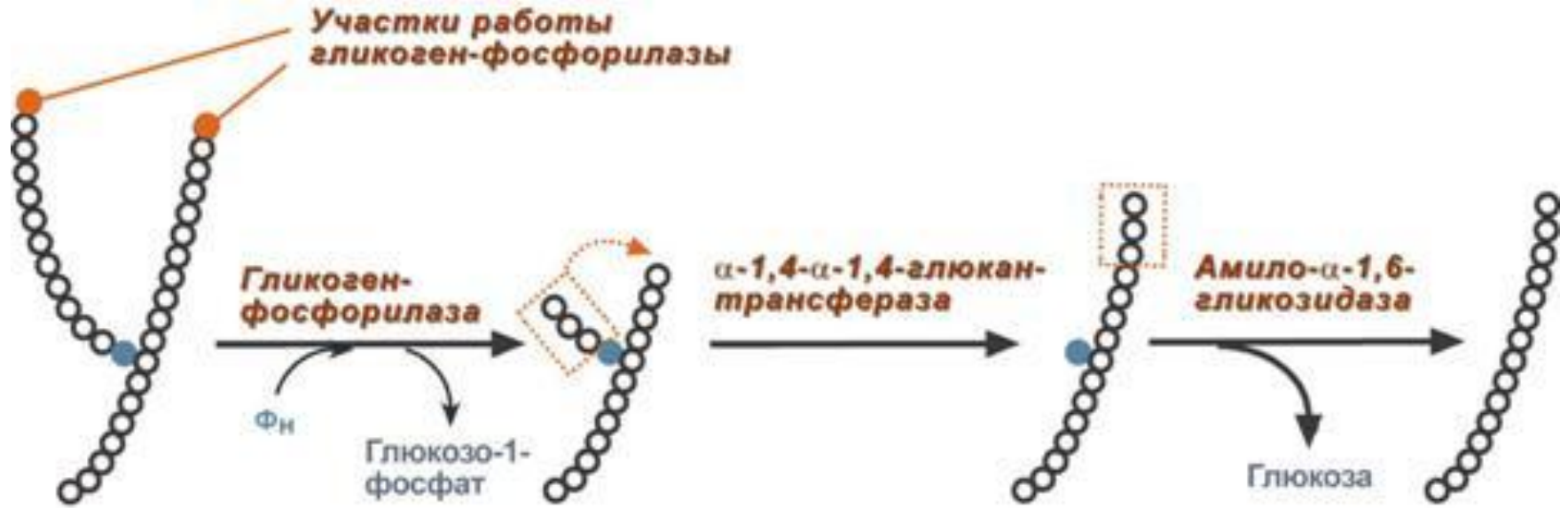
# ГЛИКОГЕНОЛИЗ

В гликогенолизе непосредственно участвуют три фермента:

1. **Фосфорилаза гликогена** (кофермент пиридоксальфосфат) – расщепляет  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи с образованием глюкозо-1-фосфата. Фермент работает до тех пор, пока до точки ветвления ( $\alpha$ -1,6-связи) не останется 4 остатка глюкозы.
2.  **$\alpha(1,4)$ - $\alpha(1,6)$ -Глюкантрансфераза** – фермент, переносящий фрагмент из трех остатков глюкозы на другую цепь с образованием новой  $\alpha$ -1,4-гликозидной связи. При этом на прежнем месте остается один остаток глюкозы и "открытая" доступная  $\alpha$ -1,6-гликозидная связь.
3. **Амилло- $\alpha$ -1,6-глюкозидаза**, ("деветвящий" фермент) – гидролизует  $\alpha$ -1,6-гликозидную связь с высвобождением **свободной** (нефосфорилированной) глюкозы. В результате образуется цепь без ветвлений, вновь служащая субстратом для фосфорилазы.



# РОЛЬ ФЕРМЕНТОВ В РАСЩЕПЛЕНИИ ГЛИКОГЕНА





# СИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА

- Гликоген способен синтезироваться почти во всех тканях, но наибольшие запасы гликогена находятся в печени и скелетных мышцах.
- Накопление гликогена в **мышцах** отмечается в период восстановления после работы, особенно при приеме богатой углеводами пищи.
- В **печени** гликоген накапливается только после еды, при гипергликемии. Такие отличия печени и мышц обусловлены наличием различных **изоферментов гексокиназы**, фосфорилирующей глюкозу в глюкозо-6-фосфат.



# ГЛЮКОКИНАЗА ПЕЧЕНИ

- Для **печени** характерен изофермент, получивший собственное название – **глюкокиназа**. Отличиями этого фермента от других гексокиназ являются:
- низкое сродство к глюкозе (в 1000 раз меньше), что ведет к захвату глюкозы печенью только при ее высокой концентрации в крови (после еды),
- продукт реакции (глюкозо-6-фосфат) не ингибирует фермент, в то время как в других тканях гексокиназа чувствительна к такому влиянию. Это позволяет гепатоциту в единицу времени захватывать глюкозы больше, чем он может сразу же утилизировать.
- Благодаря особенностям глюкокиназы гепатоцит эффективно захватывает глюкозу после еды и впоследствии метаболизирует ее в любом направлении. При нормальных концентрациях глюкозы в крови ее захват печенью не производится.



# ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА ГЛИКОГЕНА

Непосредственно синтез гликогена осуществляют следующие ферменты:

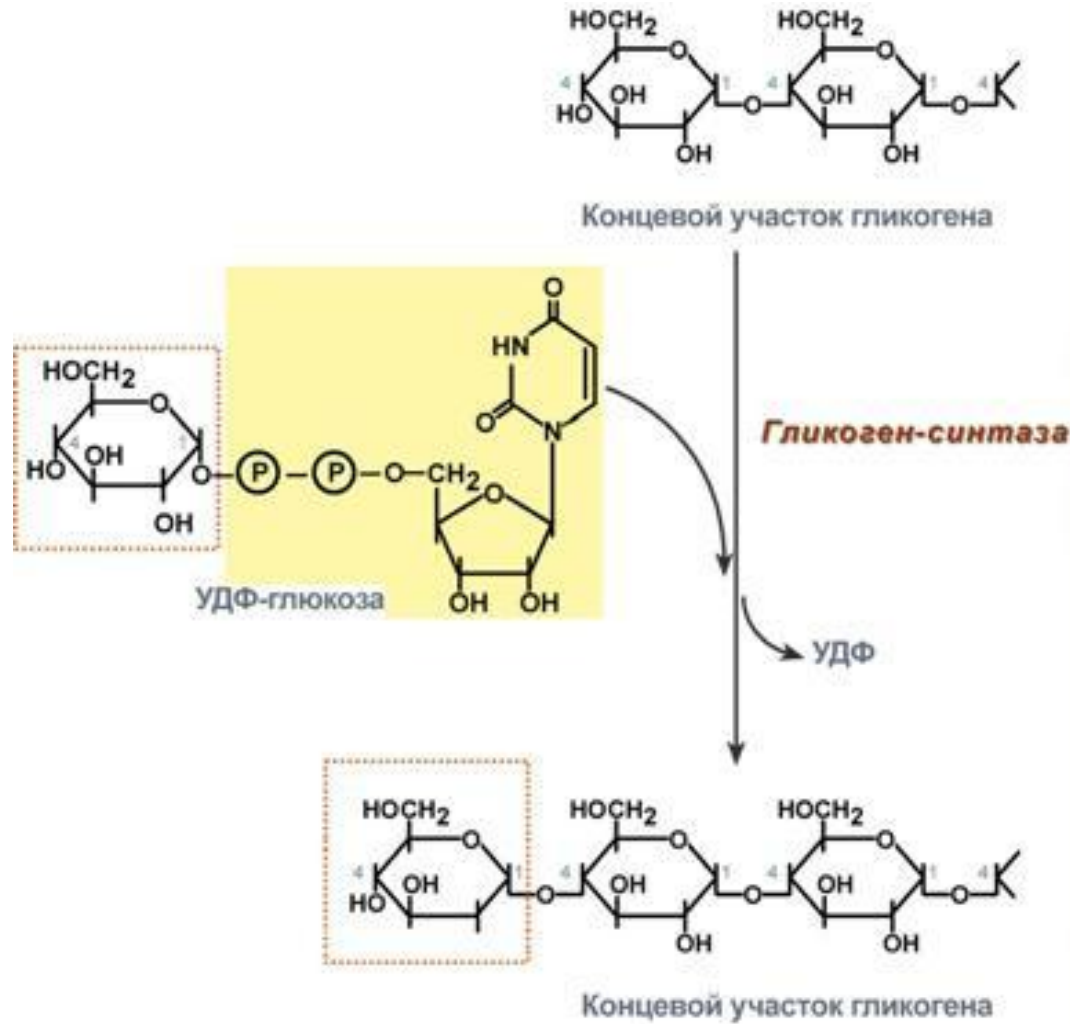
1. **Фосфоглюкомутаза** — превращает глюкозо-6-фосфат в глюкозо-1-фосфат;
2. **Глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза** — фермент, осуществляющий ключевую реакцию синтеза. Необратимость этой реакции обеспечивается гидролизом образующегося дифосфата;
3. **Гликогенсинтаза** — образует  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи и удлиняет гликогеновую цепочку, присоединяя активированный  $C^1$  УДФ-глюкозы к  $C^4$  концевых остатков гликогена;
4. **Амило- $\alpha$ 1,4- $\alpha$ 1,6-гликозилтрансфераза**, "гликоген-ветвящий" фермент — переносит фрагмент с минимальной длиной в 6 остатков глюкозы на соседнюю цепь с образованием  $\alpha$ 1,6-гликозидной связи.



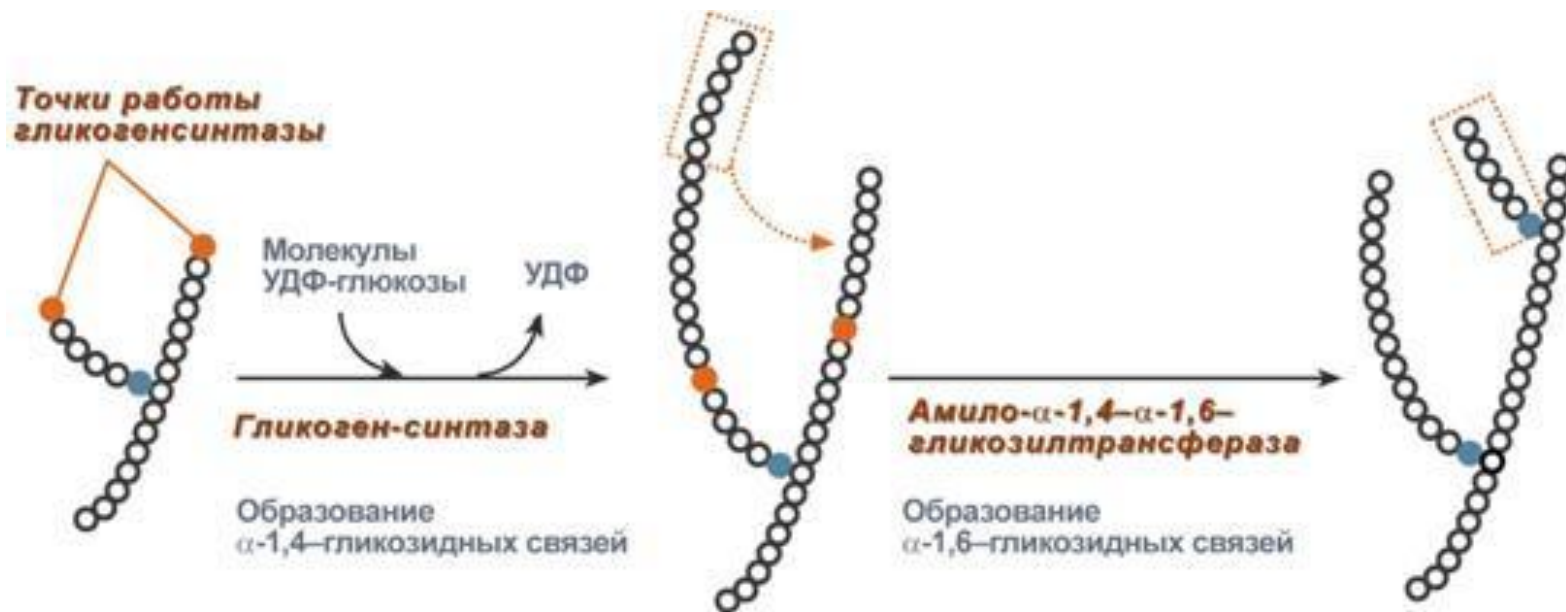
# РЕАКЦИИ СИНТЕЗА УДФ-ГЛЮКОЗЫ



# ХИМИЗМ РЕАКЦИИ ГЛИКОГЕНСИНТАЗЫ



# РОЛЬ ГЛИКОГЕНСИНТАЗЫ И ГЛИКОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ В СИНТЕЗЕ ГЛИКОГЕНА



# РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И РАСПАДА ГЛИКОГЕНА

- Метаболизм гликогена в печени, мышцах и других клетках регулируется несколькими гормонами, одни из которых активируют синтез гликогена, а другие – распад гликогена.
- При этом **в одной клетке** не могут идти одновременно синтез и распад гликогена – это противоположные процессы с совершенно с разными задачами. **Синтез и распад исключают друг друга или, по-другому, они реципрокны.**
- Активность ключевых ферментов метаболизма гликогена **гликогенфосфорилазы** и **гликогенсинтазы** изменяется в зависимости наличия в составе фермента фосфорной кислоты – они активны либо в **фосфорилированной**, либо в **дефосфорилированной** форме.



# РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И РАСПАДА ГЛИКОГЕНА (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Присоединение фосфатов к ферменту производят **протеинкиназы**, источником фосфора является АТФ:

- ▣ **фосфорилаза** гликогена активируется после присоединения фосфатной группы,
- ▣ **синтаза** гликогена после присоединения фосфата инактивируется.

Скорость фосфорилирования указанных ферментов повышается после воздействия на клетку **адреналина, глюкагона** и некоторых других гормонов. В результате адреналин и глюкагон вызывают **гликогенолиз**, активируя фосфорилазу гликогена.

Например, во время мышечной работы адреналин вызывает фосфорилирование внутримышечных ферментов обмена гликогена. В результате фосфорилаза гликогена активируется, синтаза инактивируется. В мышце происходит распад гликогена, образуется глюкоза для обеспечения энергией мышечного сокращения.





# ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ОБМЕНА ГЛИКОГЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ

ПОТРЕБНОСТЬ В ЭНЕРГИИ



ИЗБЫТОК ЭНЕРГИИ



# СПОСОБЫ АКТИВАЦИИ СИНТАЗЫ И ФОСФОРИЛАЗЫ ГЛИКОГЕНА

## 1) Способы активации синтазы гликогена.

Гликогенсинтаза активна в дефосфорилированном виде, т.е. при аденилатциклезном каскаде она прекращает работу. Удаление фосфата от ферментов осуществляют **протеинфосфатазы**. Активатором протеинфосфатаз выступает **инсулин** – он повышает синтез гликогена.

Вместе с этим, **инсулин** и **глюкокортикоиды** ускоряют синтез гликогена, увеличивая **количество молекул** гликогенсинтазы.

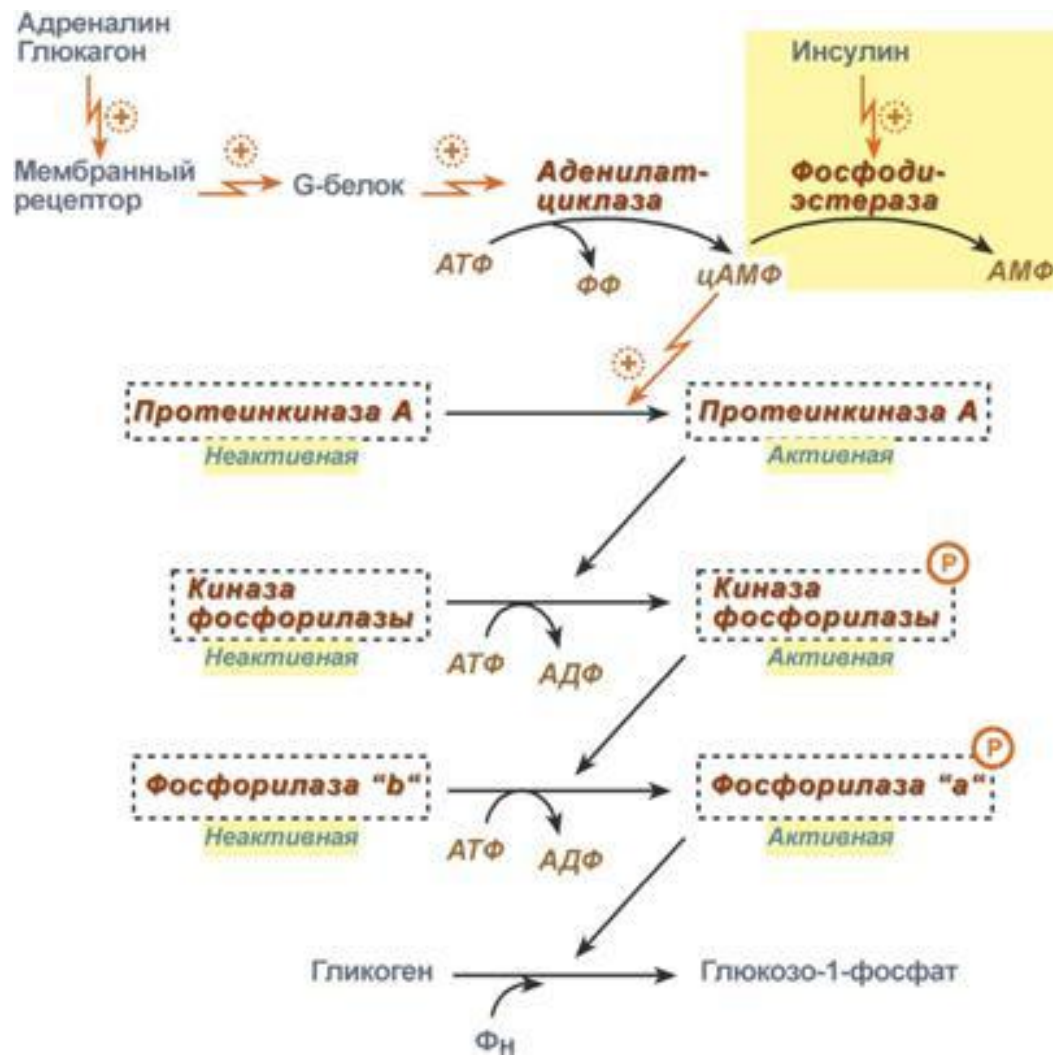
## 2) Способы активации фосфоорилазы гликогена

Скорость гликогенолиза лимитируется только скоростью работы фосфоорилазы гликогена. Ее активность может изменяться тремя способами:

- ковалентная модификация,
- кальций-зависимая активация и
- аллостерическая активация с помощью АМФ.



# АКТИВАЦИИ ФОСФОРИЛАЗЫ ГЛИКОГЕНА



# СУММАРНАЯ СХЕМА СПОСОБОВ АКТИВАЦИИ ФОСФОРИЛАЗЫ



# ГЛИКОГЕНОЗЫ

**Гликогеновые болезни** – это наследственные заболевания, обусловленные недостаточностью каких-либо ферментов, отвечающих за метаболизм гликогена.

Могут быть нарушены обе стороны обмена: как синтез гликогена, так и его распад. Средняя частота встречаемости составляет 1:40000.

## **Гликогенозы**

В настоящее время гликогенозы делят по патогенетическому признаку на **печеночные, мышечные и смешанные** формы. Следует отметить, что при гликогенозах количество гликогена не всегда изменено, изменения могут быть только в структуре его молекулы.



# ПЕЧЕНОЧНЫЕ ГЛИКОГЕНОЗЫ

Самый частый гликогеноз I типа или болезнь фон Гирке обусловлен аутосомно-рецессивным дефектом глюкозо-6-фосфатазы. Из-за того, что этот фермент есть только в печени и почках, преимущественно страдают эти органы, и болезнь носит еще одно название – гепаторенальный гликогеноз.

Даже у новорожденных детей наблюдаются гепатомегалия и нефромегалия, обусловленные накоплением гликогена не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток. Кроме этого, активируется синтез липидов с возникновением стеатоза печени. Так как фермент необходим для дефосфорилирования глюкозо-6-фосфата с последующим выходом глюкозы в кровь, у больных отмечается гипогликемия и, как следствие, ацетонемия, метаболический ацидоз, ацетонурия.



# ГЛИКОГЕНОЗЫ

- **Гликогеноз III типа** или болезнь **Форбса-Кори** или лимит-декстриноз – это аутосомно-рецессивный дефект **амило- $\alpha$ 1,6-глюкозидазы**, "деветвящего" фермента, гидролизующего  $\alpha$ -1,6-гликозидную связь. Болезнь имеет более доброкачественное течение, и частота ее составляет примерно 25% от всех гликогенозов. Для больных характерна гепатомегалия, умеренная задержка физического развития, в подростковом возрасте возможна небольшая миопатия.
- Еще два печеночных гликогеноза – **гликогеноз IV типа** (болезнь **Андерсена**), связанный с дефектом ветвящего фермента и **гликогеноз VI типа** (болезнь **Херса**), связанный с дефицитом печеночной фосфорилазы гликогена встречаются довольно редко.



# МЫШЕЧНЫЕ ГЛИКОГЕНОЗЫ

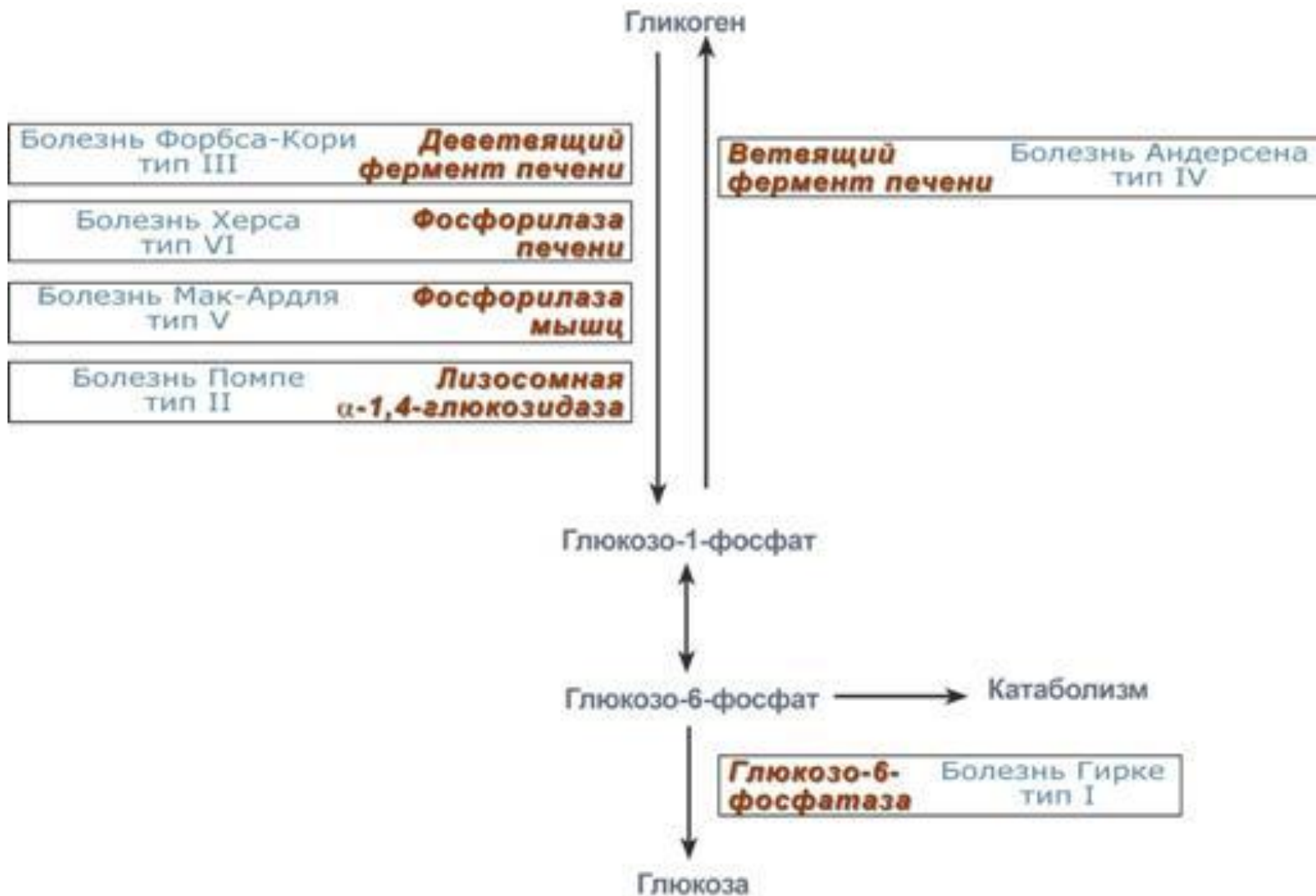
Для этой группы гликогенозов характерны изменения ферментов мышечной ткани. Это приводит к нарушению энергообеспечения мышц при физической нагрузке, к болям в мышцах, судорогам.

**Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардля)** – отсутствие мышечной фосфоорилазы. При тяжелой мышечной нагрузке возникают судороги, миоглобинурия, хотя легкая работа не вызывает каких-либо проблем.





# СХЕМАТИЧНОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ ДЕФЕКТНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЛИКОГЕНОЗАХ



# СМЕШАННЫЕ ГЛИКОГЕНОЗЫ

Эти заболевания касаются и печени, и мышц, и других органов.

**Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)** – поражаются все гликогенсодержащие клетки из-за отсутствия лизосомальной  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы, поэтому данная болезнь относится к **лизосомным болезням накопления**. Происходит накопление гликогена в лизосомах и в цитоплазме. Заболевание составляет почти 10% всех гликогенозов и является наиболее злокачественным. Больные умирают в грудном возрасте из-за кардиомегалии и тяжелой сердечной недостаточности.



# АГЛИКОГЕНОЗЫ

Агликогенозы – состояния, связанные с отсутствием гликогена. В качестве примера агликогеноза можно привести наследственный аутосомно-рецессивный **дефицит гликоген-синтазы**.

Симптомами является резкая гипогликемия натощак, особенно утром, появляется рвота, судороги, потеря сознания. В результате гипогликемии наблюдается задержка психомоторного развития, умственная отсталость. Болезнь несмертельна при адекватном лечении (частое кормление), хотя и опасна.



# ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

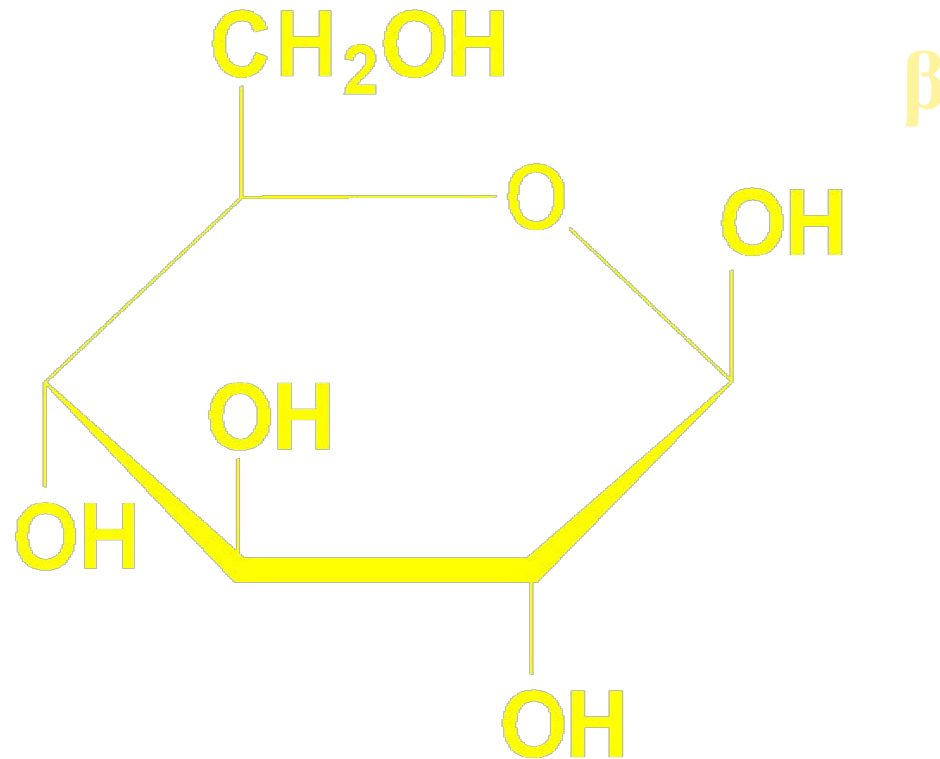
Энергетика любой клетки нашего организма основана на окислении глюкозы.

Окисление глюкозы происходит по двум направлениям:

- 1) Пути метаболизма пирувата в присутствии и в отсутствии кислорода (связан с получением энергии)**
- 2) Окисление с образованием пентоз: рибозы, рибулозы, ксилулозы. Этот путь называется пентозофосфатный шунт и не связан с получением энергии**



# ГЛЮКОЗА – ЦЕНТРАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ



С нее начинается путь к АТФ



# ОКИСЛЕНИЕ С ПОЛУЧЕНИЕМ ЭНЕРГИИ.

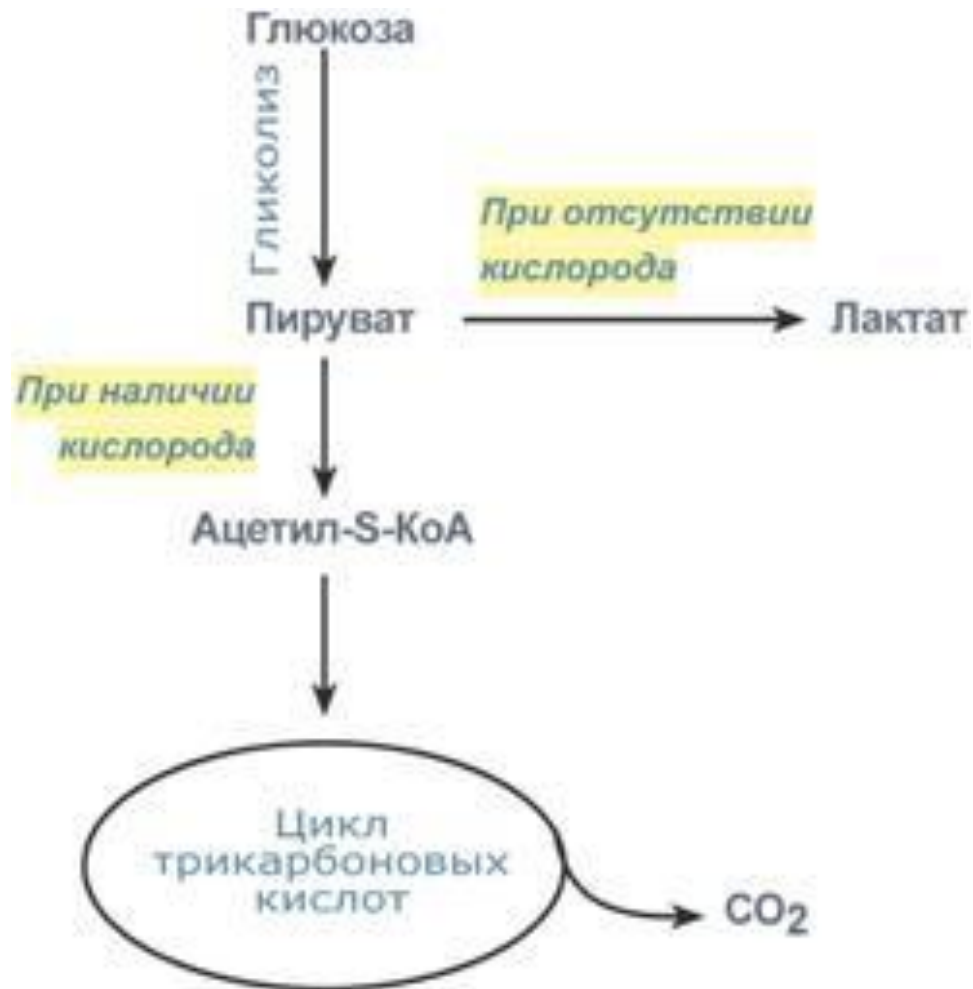
Путь, по которому глюкоза окисляется для получения энергии, называется **гликолиз** (греч. *glykos* — сладкий и греч. *lysis* — растворение).

Конечным продуктом гликолиза является **пировиноградная кислота** (пируват).

В зависимости от дальнейшей судьбы пирувата различают **аэробное** и **анаэробное** окисление глюкозы. Целью обоих типов окисления является получение **АТФ**.



# ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ПИРУВАТА



# АЭРОБНЫЙ ПРОЦЕСС

В **аэробном процессе** пировиноградная кислота превращается в ацетил-SКоА и далее сгорает в реакциях цикла трикарбоновых кислот до  $\text{CO}_2$ .

Общее уравнение аэробного окисления глюкозы:





# АНАЭРОБНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

В **анаэробном процессе** пировиноградная кислота восстанавливается до молочной кислоты (лактата).

Лактат является метаболическим **тупиком** и далее ни во что не превращается, единственная возможность утилизировать лактат — это окислить его обратно в пируват.

В микробиологии анаэробный гликолиз называют **молочнокислым брожением**. Суммарное уравнение анаэробного гликолиза имеет вид:



# ГЛЮКОЗА – ЭТО ИСТОЧНИК ОКСАЛОАЦЕТАТА

- После того как пируват синтезировался, он обязательно превращается в ацетил-SКоА. Существенное значение имеет его способность карбоксилироваться в оксалоацетат, особенно эта реакция активна в печени. Наличие избытка оксалоацетата "подталкивает" реакции ЦТК, ускоряет связывание ацетильной группы, ее окисление и производство энергии.
- При **голодании** отсутствие глюкозы в клетках и активация глюконеогенеза в гепатоцитах, ухудшение окисления глюкозы до пирувата при **сахарном диабете** влечет за собой **недостаточное количество** оксалоацетата. Это сопровождается гипоэнергетическим состоянием клетки и активацией синтеза кетоновых тел в печени.



# БЕСКИСЛОРОДНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ ВКЛЮЧАЕТ ДВА ЭТАПА

Многие клетки организма способны к анаэробному окислению глюкозы. Для **эритроцитов** он является единственным источником энергии. Клетки **скелетной мускулатуры** за счет бескислородного расщепления глюкозы способны выполнять мощную, быструю, интенсивную работу, как, например, бег на короткие дистанции, напряжение в силовых видах спорта. Бескислородное окисление глюкозы усиливается при **гипоксии** клеток при **анемиях, нарушении кровообращения** в тканях.



# ЭТАПЫ АНАЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА

Анаэробное превращение глюкозы локализуется в **цитозоле** и включает два этапа из 11 ферментативных реакций.

## Первый этап гликолиза

Первый этап гликолиза – **подготовительный**, здесь происходит затрата энергии АТФ, активация глюкозы и образование из нее **тризофосфатов**.

- ▣ **Первая реакция** гликолиза сводится к превращению глюкозы в реакционно-способное соединение за счет фосфорилирования 6-го, не включенного в кольцо, атома углерода. Эта реакция является первой в любом превращении глюкозы, катализируется **гексокиназой**.
- ▣ **Вторая реакция** необходима для выведения еще одного атома углерода из кольца для его последующего фосфорилирования (фермент **изомераза**). В результате образуется **фруктозо-6-фосфат**.

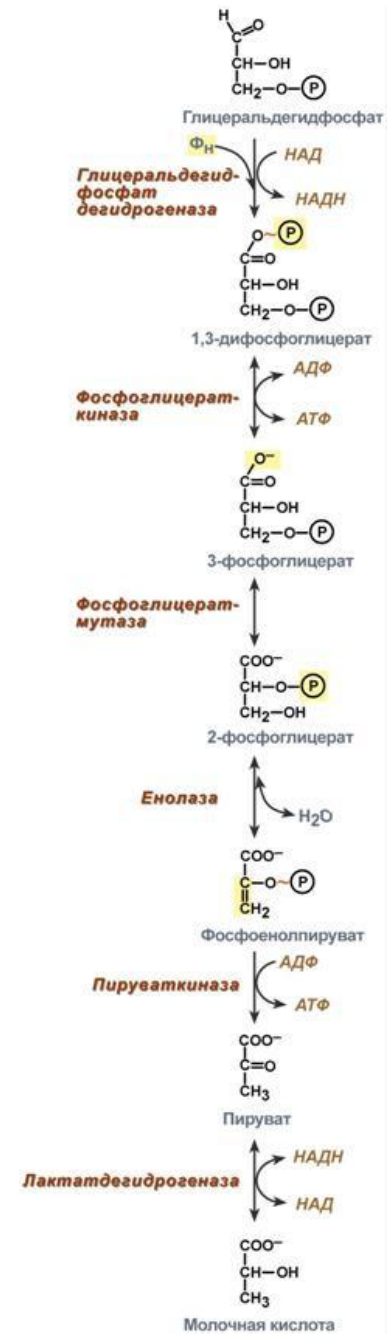
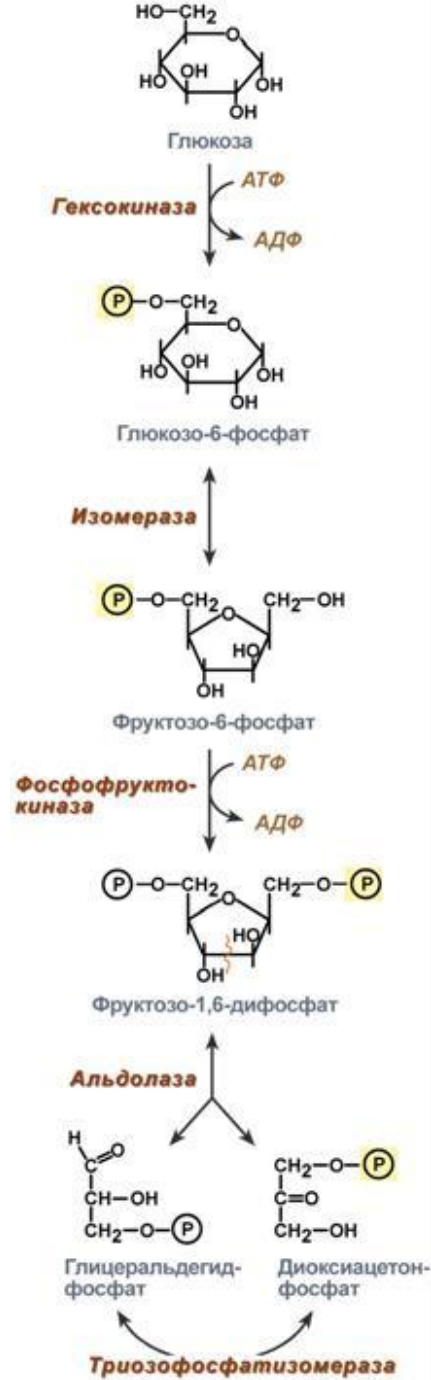


# ПЕРВЫЙ ЭТАП ГЛИКОЛИЗА (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- ▣ **Третья реакция** – фермент **фосфофруктокиназа** фосфорилирует фруктозо-6-фосфат с образованием почти симметричной молекулы фруктозо-1,6-дифосфата. Эта реакция является главной в регуляции скорости гликолиза.
- ▣ В **четвертой реакции** фруктозо-1,6-дифосфат разрезается пополам **фруктозо-1,6-дифосфат-альдозазой** с образованием двух фосфорилированных триоз-изомеров – альдозы **глицеральдегида (ГАФ)** и кетозы **диоксиацетона (ДАФ)**.



# ГЛИКОЛИЗИЗ



# ПЕРВЫЙ ЭТАП (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

## ПЯТАЯ РЕАКЦИЯ

- ▣ **Пятая реакция** подготовительного этапа – переход глицеральдегидфосфата и диоксиацетонфосфата друг в друга при участии **триозофосфатизомеразы**. Равновесие реакции сдвинуто в пользу диоксиацетонфосфата, его доля составляет 97%, доля глицеральдегидфосфата – 3%.

**Эта реакция, при всей ее простоте, определяет дальнейшую судьбу глюкозы:**

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



## ВТОРОЙ ЭТАП ГЛИКОЛИЗА

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

- **Шестая реакция** гликолиза (фермент **глицеральдегидфосфат-дегидрогеназа**) – окисление глицеральдегидфосфата и присоединение к нему фосфорной кислоты приводит к образованию макроэргического соединения 1,3-дифосфоглицериновой кислоты и НАДН.
- В **седьмой реакции** (фермент **фосфоглицераткиназа**) энергия фосфоэфирной связи, заключенная в 1,3-дифосфоглицерате тратится на образование АТФ. Реакция получила дополнительное название – **реакция субстратного фосфорилирования**, что уточняет источник энергии для получения макроэргической связи в АТФ (от субстрата реакции) в отличие от окислительного фосфорилирования (от электрохимического градиента ионов водорода на мембране митохондрий).





# ВТОРОЙ ЭТАП ГЛИКОЛИЗА (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- ▣ **Восьмая реакция** – синтезированный в предыдущей реакции 3-фосфоглицерат под влиянием **фосфоглицератмутазы** изомеризуется в 2-фосфоглицерат.
- ▣ **Девятая реакция** – фермент **енолаза** отрывает молекулу воды от 2-фосфоглицериновой кислоты и приводит к образованию макроэргической фосфоэфирной связи в составе фосфоенолпирувата.
- ▣ **Десятая реакция** гликолиза – еще одна **реакция субстратного фосфорилирования** – заключается в переносе пируваткиназой макроэргического фосфата с фосфоенолпирувата на АДФ и образовании пировиноградной кислоты.



# 11-АЯ РЕАКЦИЯ

Последняя реакция бескислородного окисления глюкозы, **одиннадцатая** – образование молочной кислоты из пирувата под действием **лактатдегидрогеназы**.

- Важно то, что эта реакция осуществляется **только в анаэробных условиях**. Эта реакция необходима клетке, так как НАДН, образующийся в 6-й реакции, в отсутствие кислорода не может окисляться в митохондриях.
- *У плода и детей первых месяцев жизни преобладает анаэробный распад глюкозы, в связи с чем уровень лактата у них выше по сравнению со взрослыми.*
- *При наличии кислорода пировиноградная кислота переходит в митохондрию и превращается в ацетил-S-КоА.*



# УСЛОВИЯ ДЛЯ ПРОТЕКАНИЯ АНАЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА

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

- поступление глюкозы,
- наличие минимальных количеств АТФ для активации процесса на первом этапе и АДФ как акцептора для фосфатов на втором этапе,
- пополнение запасов окисленного НАД для шестой реакции.



# СХЕМА ГЛИКОЛИТИЧЕСКОЙ ОКСИДОРЕДУКЦИИ НАД-НАДН



В **аэробных условиях** гликолитической оксидоредукции **не** происходит, НАДН отдает свои атомы водорода на челночные системы для их передачи в дыхательную цепь митохондрий



# РАСЧЁТ АТФ ПРИ ОКИСЛЕНИИ ГЛЮКОЗЫ

Для расчета количества АТФ, образованной при окислении глюкозы необходимо учитывать:

- Реакции, идущие с затратой или образованием АТФ и ГТФ,
- Реакции, продуцирующие НАДН и ФАДН<sub>2</sub> и использующие их,
- Так как глюкоза образует две триозы, то все соединения, образующиеся ниже ГАФ-дегидрогеназной реакции, образуются в двойном (относительно глюкозы) количестве.

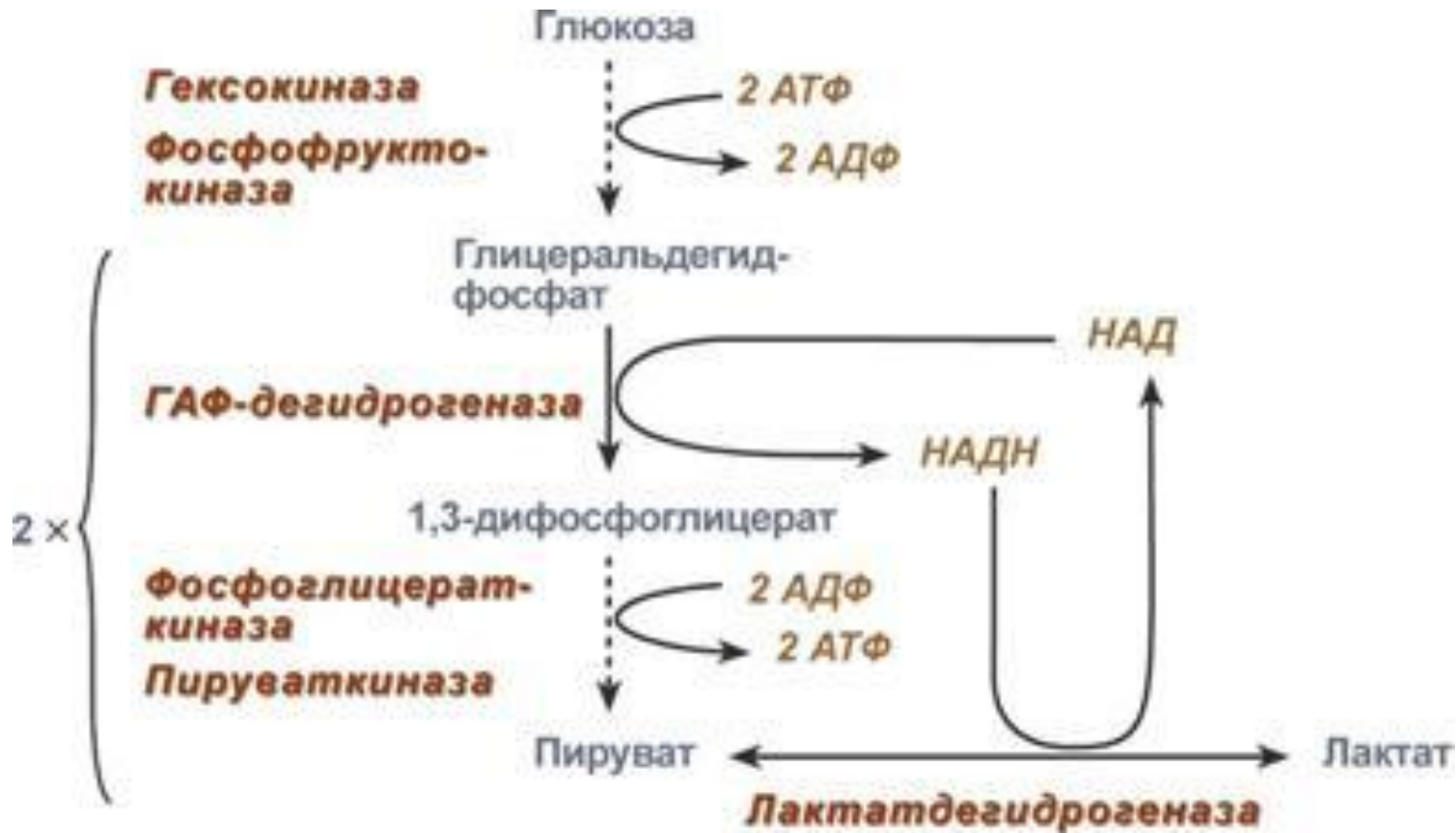


# РАСЧЕТ АТФ ПРИ АНАЭРОБНОМ ОКИСЛЕНИИ

- На подготовительном этапе на активацию глюкозы **затрачивается 2** молекулы АТФ, фосфат каждой из которых оказывается на триозе – глицеральдегидфосфате и диоксиацетонфосфате.
- В следующий второй этап входят две молекулы глицеральдегидфосфата, каждая из которых окисляется до пирувата с образованием 2-х молекул АТФ в **седьмой** и **десятой** реакциях – реакциях субстратного фосфорилирования. Таким образом, суммируя, получаем, что на пути от глюкозы до пирувата в чистом виде образуется 2 молекулы АТФ.
- Однако надо иметь в виду и **пятую**, глицеральдегидфосфат-дегидрогеназную, реакцию, из которой выходит НАДН. Если условия **анаэробные**, то он используется в лактатдегидрогеназной реакции, где окисляется для образования лактата и в получении АТФ **не участвует**.



# УЧАСТКИ ГЛИКОЛИЗА, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ И ЗАТРАТОЙ ЭНЕРГИИ



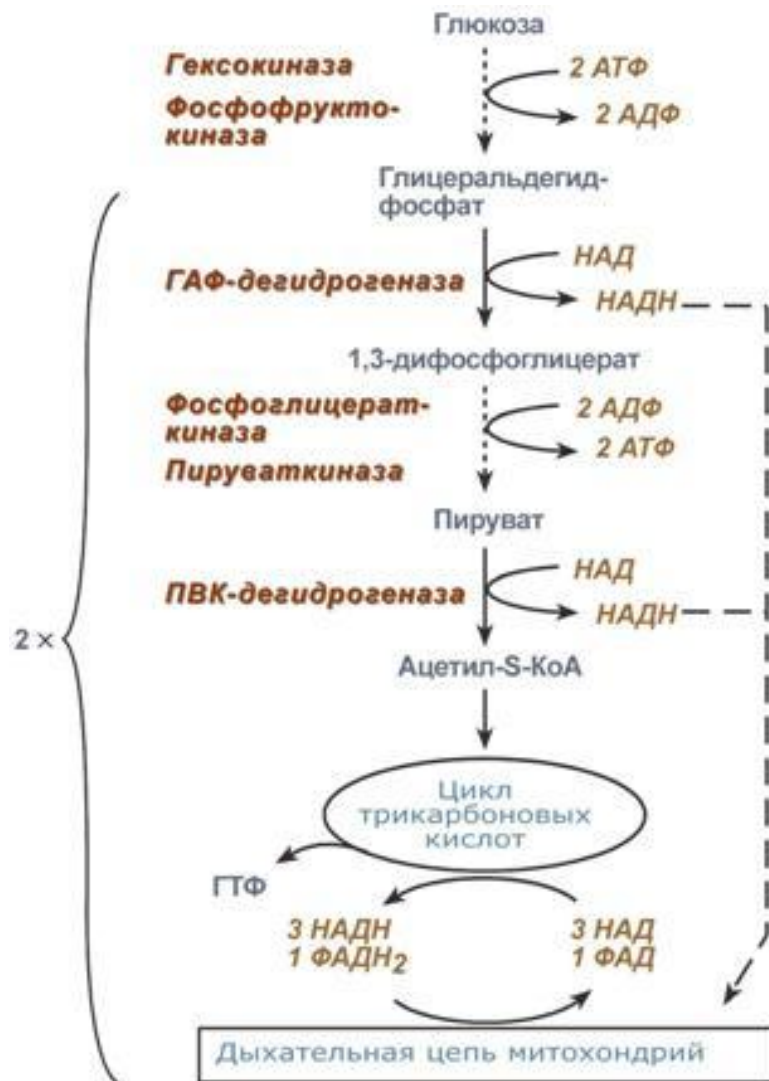
# АЭРОБНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

- Если в клетке имеется кислород, то **НАДН** из гликолиза направляется в митохондрию, на процессы окислительного фосфорилирования, и там его окисление приносит три молекулы АТФ.
- Образовавшийся в гликолизе пируват в аэробных условиях превращается в ПВК-дегидрогеназном комплексе в ацетил-S-КоА, при этом образуется **1 молекула НАДН**.
- Ацетил-S-КоА вовлекается в **ЦТК** и, окисляясь, дает 3 молекулы НАДН, 1 молекулу ФАДН<sub>2</sub>, 1 молекулу ГТФ. Молекулы **НАДН** и **ФАДН<sub>2</sub>** движутся в дыхательную цепь, где при их окислении в сумме образуется 11 молекул АТФ. В целом при сгорании одной ацетогруппы в ЦТК образуется 12 молекул АТФ.
- Суммируя результаты окисления "гликолитического" и "пируватдегидрогеназного" НАДН, "гликолитический" АТФ, энергетический выход ЦТК и умножая все на 2, получаем 38 молекул АТФ.





# СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ ЭНЕРГИИ

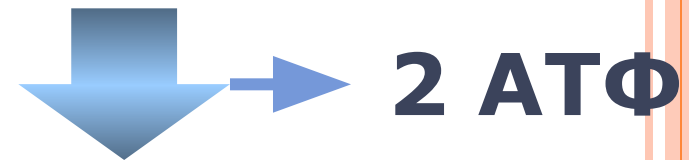


# ЭТАПЫ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ (ОКИСЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ)

## 1. Бескислородный этап

В цитоплазме

Г Л Ю К О З А



П В К

## 2. Кислородный этап

В митохондриях



СО<sub>2</sub>

- Цикл Кребса – матрикс
- Окислительное фосфорилирование – внутренняя мембрана МХ

38 АТФ



# АТФ В ЦИФРАХ

- Время жизни – несколько секунд
- Человек затрачивает ~ 2 300 ккал энергии в сутки.
- Для этого надо расщепить **166 кг** АТФ
- На самом деле в организме содержится только ~ **50 г** АТФ
- Поэтому каждая молекула АТФ должна вновь синтезироваться  $166 \text{ кг} : 50 \text{ г} \approx \mathbf{3320}$  раз в сутки.



# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

В клетках организма всегда существует потребность в глюкозе:

- для **эритроцитов** глюкоза является единственным источником энергии,
- **нервная ткань** потребляет около 120 г глюкозы в сутки и эта величина практически не зависит от интенсивности ее работы. Только в экстремальных ситуациях (длительное голодание) она способна получать энергию из неуглеводных источников,
- глюкоза играет весомую роль для поддержания необходимых концентраций метаболитов **цикла трикарбоновых кислот** (в первую очередь **оксалоацетата**).



# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Таким образом, при определенных ситуациях – при низком содержании углеводов в пище, голодании, длительной физической работе, т.е. когда глюкоза крови расходуется и наступает **гипогликемия**, организм должен иметь возможность синтезировать глюкозу и нормализовать ее концентрацию в крови. Это достигается реакциями **глюконеогенеза**

**Глюконеогенез** – это синтез глюкозы из неуглеводных компонентов: лактата, пирувата, глицерола, кетокислот цикла Кребса и других кетокислот, из аминокислот.

Необходимость глюконеогенеза в организме демонстрируют два цикла – **ГЛЮКОЗО-ЛАКТАТНЫЙ** и **ГЛЮКОЗО-АЛАНИНОВЫЙ**.



# ГЛЮКОЗО-ЛАКТАТНЫЙ ЦИКЛ (ЦИКЛ КОРИ)

**Глюкозо-лактатный цикл (цикл Кори)** – это циклический процесс, объединяющий реакции глюконеогенеза и реакции анаэробного гликолиза. Глюконеогенез происходит в печени, субстратом для синтеза глюкозы является лактат, поступающий в основном из **эритроцитов** или **мышечной ткани**.

- В **эритроцитах** молочная кислота образуется непрерывно, так как для них анаэробный гликолиз является единственным способом образования энергии.
- В **скелетных мышцах** высокое накопление молочной кислоты (лактата) является следствием гликолиза при очень интенсивной, субмаксимальной мощности, работе. Но даже при работе низкой и средней интенсивности в скелетной мышце всегда образуется некоторое количество лактата.



# ЦИКЛ КОРИ

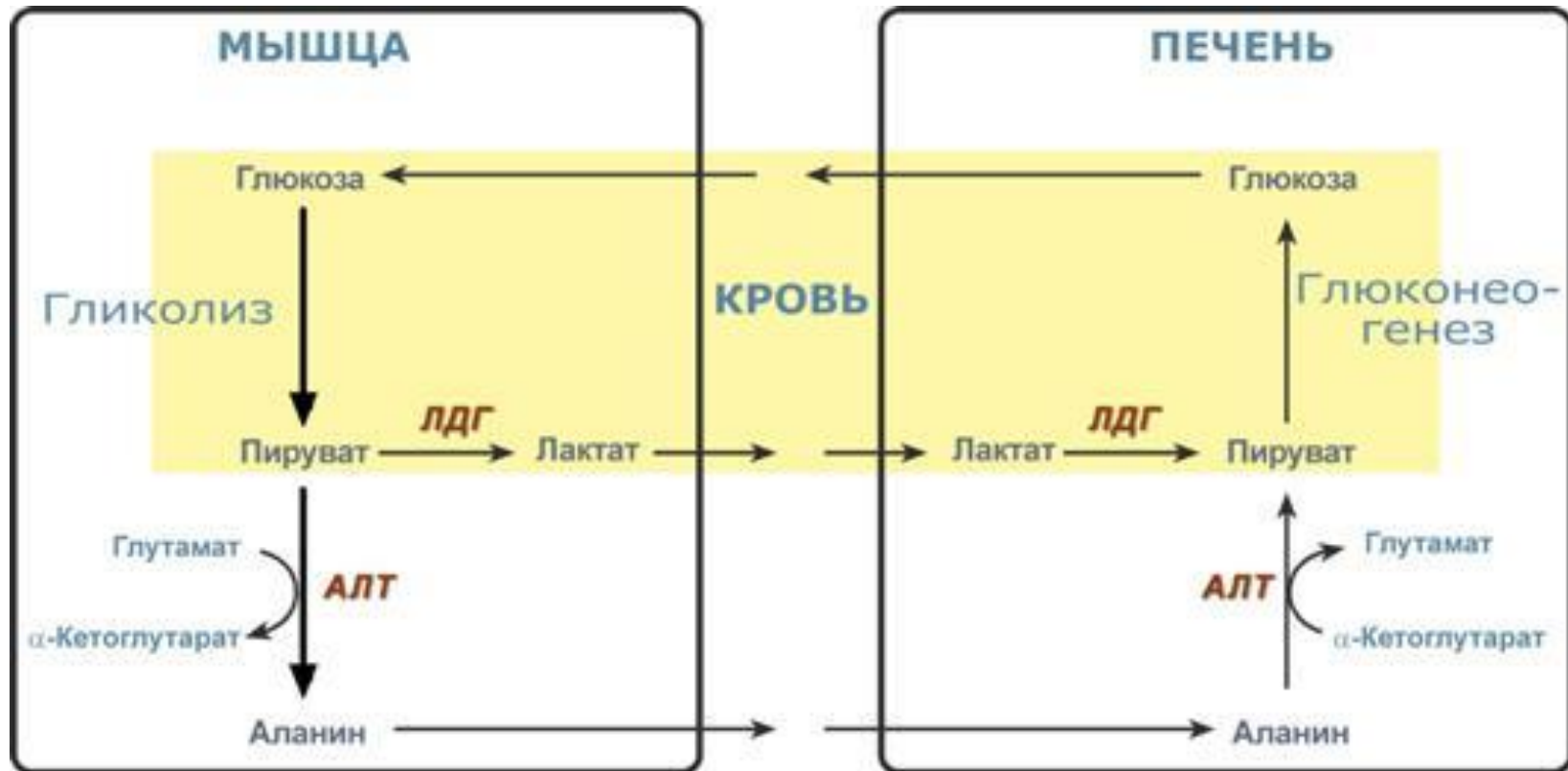
**Убрать молочную кислоту можно только одним способом – превратить ее в пировиноградную кислоту.** Однако сама мышечная клетка ни при работе, ни во время отдыха не способна превратить лактат в пируват из-за особенностей изофермента лактатдегидрогеназы-5.

Зато клеточная мембрана высоко проницаема для лактата и он движется по градиенту концентрации наружу. Поэтому во время и после нагрузки (при восстановлении) лактат легко удаляется из мышцы. Это происходит довольно быстро, всего через 0,5-1,5 часа в мышце лактата уже нет. Малая часть молочной кислоты выводится с мочой.

**Большая часть лактата крови захватывается гепатоцитами, окисляется в пировиноградную кислоту и вступает на путь глюконеогенеза.** Глюкоза, образованная в печени используется самим гепатоцитом или возвращается обратно в мышцы, восстанавливая во время отдыха запасы гликогена. Также она может распределиться по другим органам.



# ГЛЮКОЗО-ЛАКТАТНЫЙ (ВЫДЕЛЕН ЖЕЛТЫМ) И ГЛЮКОЗО-АЛАНИНОВЫЙ ЦИКЛЫ





# ГЛЮКОЗО-АЛАНИНОВЫЙ ЦИКЛ

Целью глюкозо-аланинового цикла также является уборка пирувата, но, кроме этого решается еще одна немаловажная задача – **уборка лишнего азота** из мышцы.

При **мышечной работе** и в **покое** в миоците распадаются белки и образуемые аминокислоты трансаминируются с  $\alpha$ -кетоглутаратом. Полученный глутамат взаимодействует с пируватом. Образующийся аланин является транспортной формой азота и пирувата из мышцы в печень. В гепатоците идет обратная реакция трансаминирования, аминогруппа передается на синтез мочевины, пируват используется для синтеза глюкозы.

Кроме мышечной работы, глюкозо-аланиновый цикл активируется во время **голодания**, когда мышечные белки распадаются и многие аминокислоты используются в качестве источника энергии, а их азот необходимо доставить в печень.

