

# **Углеводы- 2**

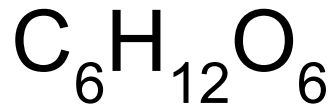
**Лекция № 9**

**презентация подготовлена доц.  
Свергун В.Т.**

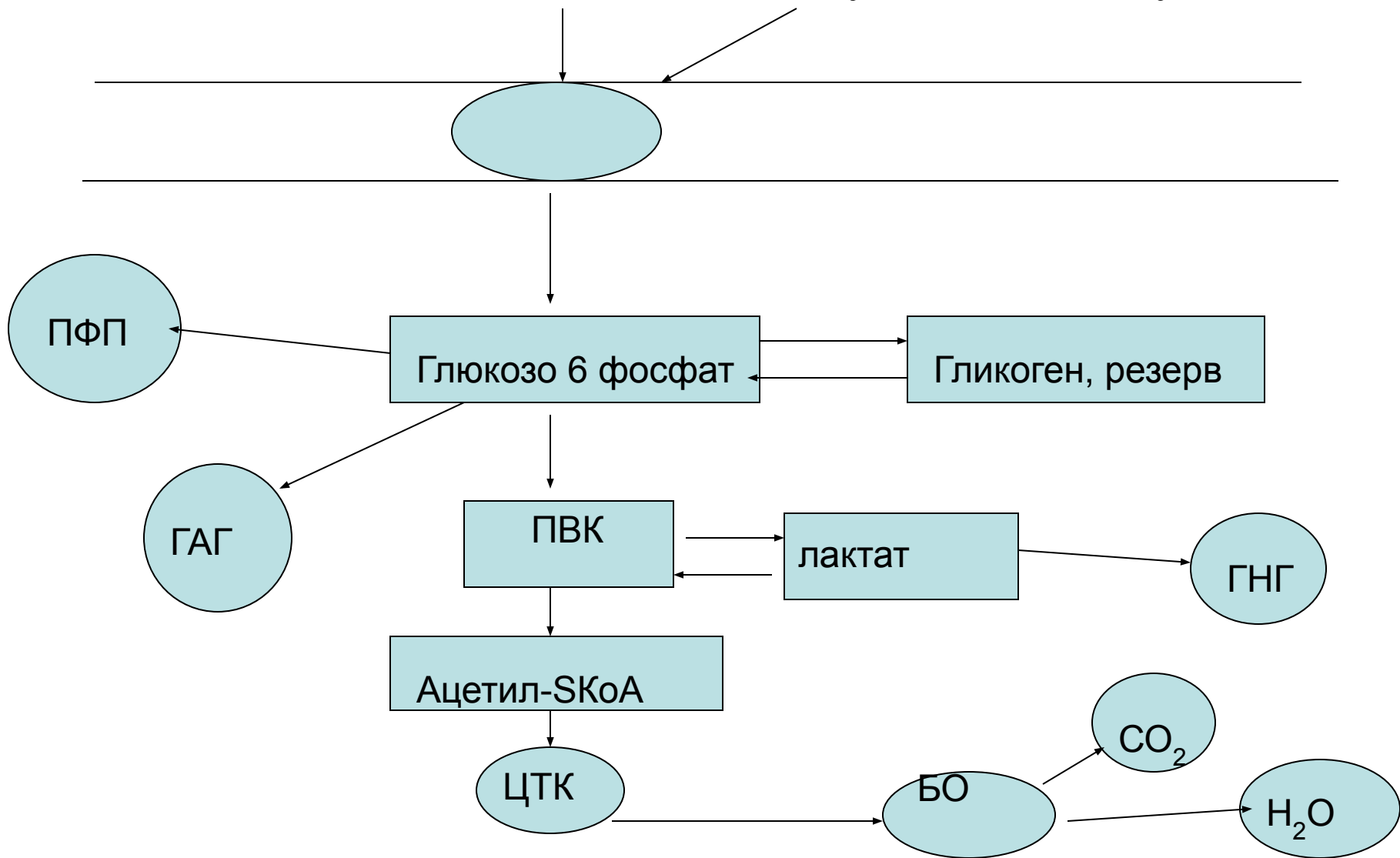
## Содержание :

1. Пути обмена глюкозо-6 фосфата в тканях
2. Анаэробное расщепление глюкозы
3. Спиртовое брожение
4. Аэробный гликолиз
5. Регуляция гликолиза и гликогенолиза
6. Энергетический баланс окисления углеводов.

# Пути метаболизма глюкозы



+ инсулиновый стимул

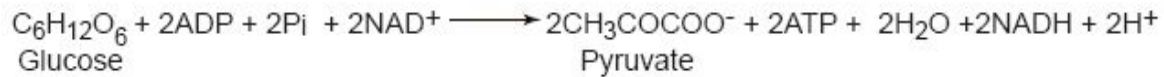
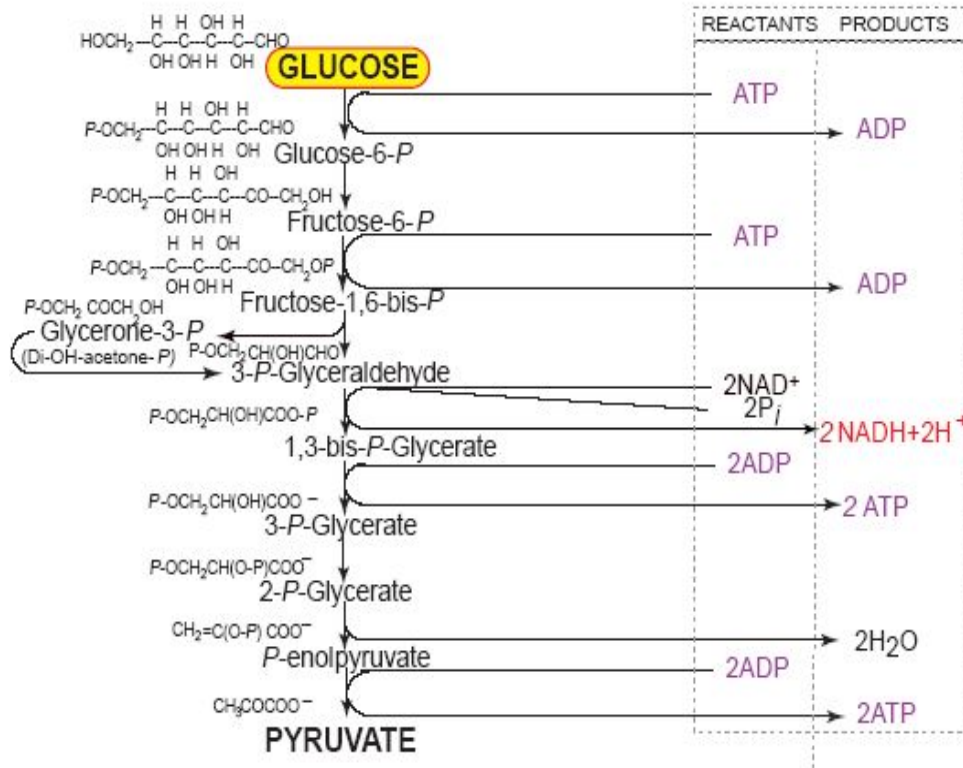


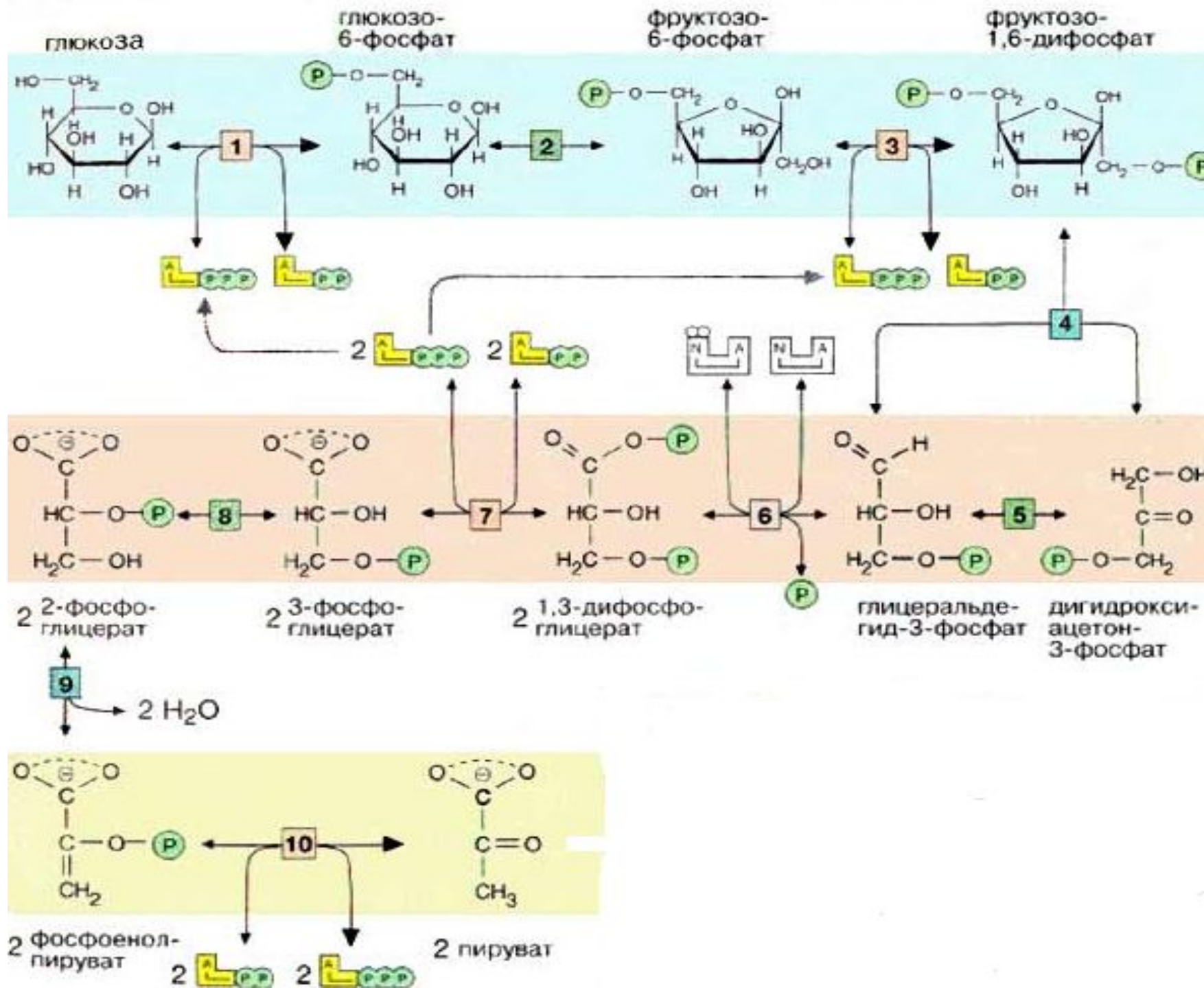
# Гликолиз

Это центральный путь энергетического обмена протекает без окислительных реакций.

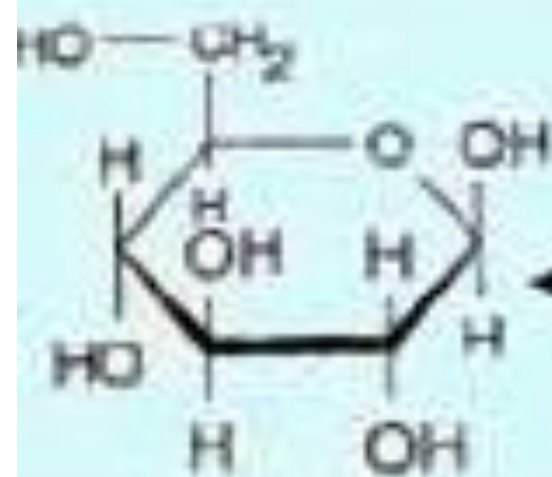
В анаэробных условиях – гликолиз единственный процесс, поставляющий энергию. Протекает практически во всех тканях. Уровень активности зависит от аэрации и оксигенации тканей

# GLYCOLYSIS

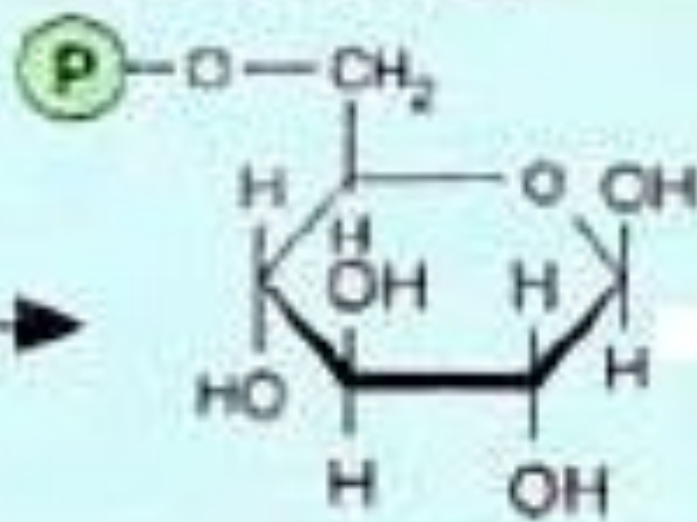




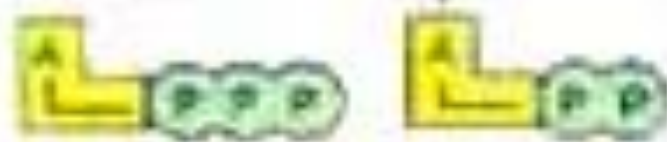
глюкоза



глюкозо-  
6-фосфат



1



- Первой реакцией гликолиза является фосфорилирование Гл.
- В результате этой реакции образуется большое количество энергии, которая сразу рассеивается, поэтому р-я необратима.
- **Гексокиназа**- аллостерический ферментом и ингибируется Гл-6-ф. Она также может фосфорилировать фруктозу и маннозу.
- **Гексокиназа** есть во всех клетках организма  
 $K_M$  от 0.01-01ммоль/л

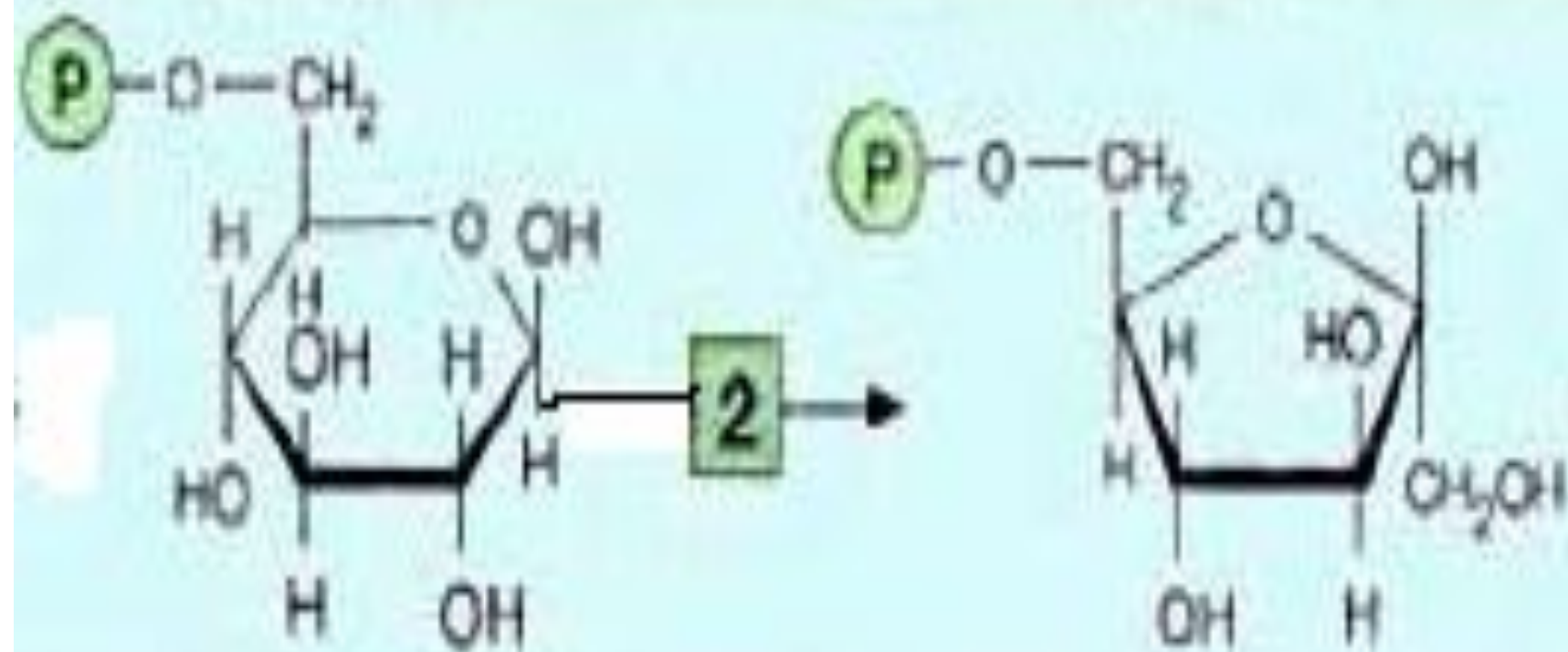


В печени, почках, поджелудочной железе есть **глюкокиназа**, которая катализирует только фосфорилирование глюкозы. Она не ингибируется Гл-6-ф. и имеет высокую  $K_M$  для глюкозы ( 10 ммоль/л).

**2-я реакция идет в присутствии фосфогексоизомеразы.**

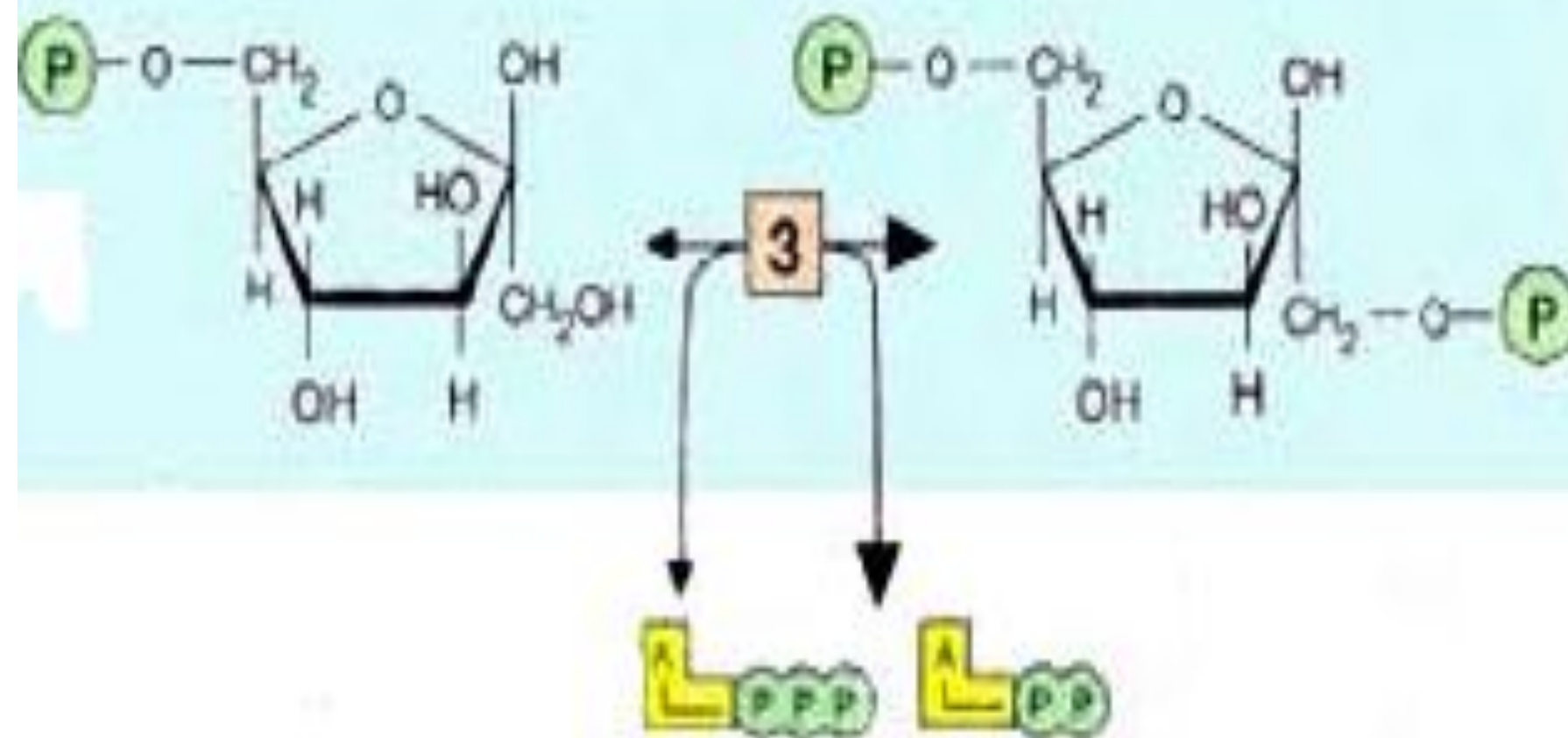
ГЛЮКОЗО-  
6-Фосфат

ФРУКТОЗО-  
6-Фосфат



фруктозо-  
6-фосфат

фруктозо-  
1,6-дифосфат



**3-я реакция** - Фосфофруктокиназная (**ФФК**) реакция определяет скорость гликолиза в целом( т.е. является лимитирующей).

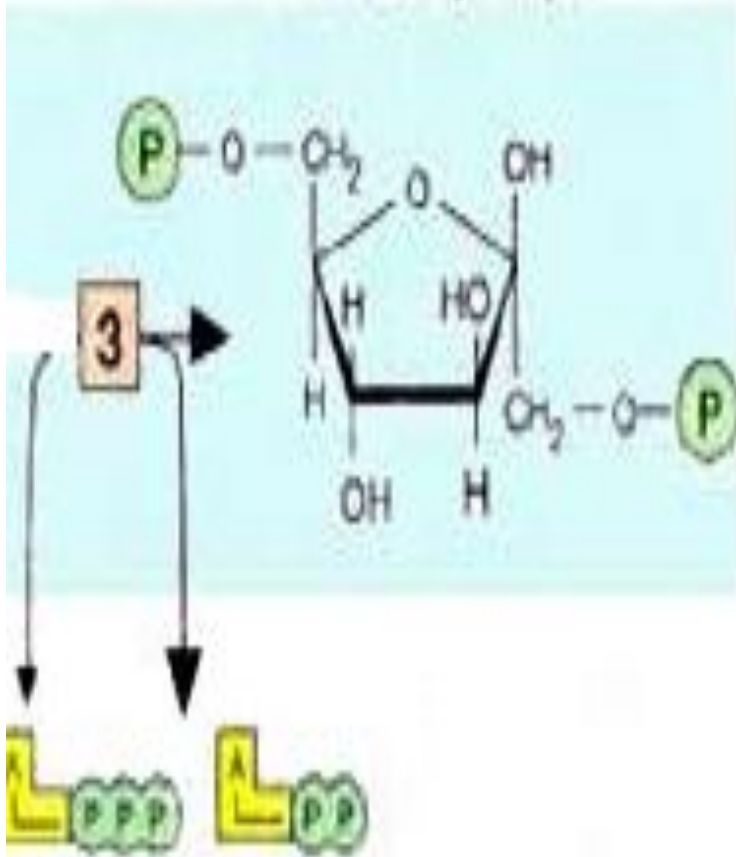
**ФФК** относится к числу аллостерических ферментов.. Она ингибирует АТФ и стимулирует АДФ и АМФ.

АТФ в данном случае является и субстратом и аллостерическим регулятором для ФФК

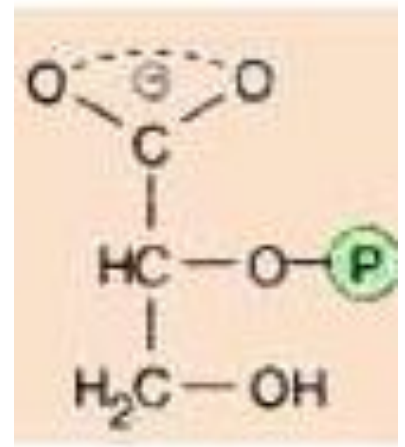
- Различают регуляторную и субстратную концентрацию АТФ. Км для субстратного и регуляторного центров ФФК будут различны, и фермент будет отслеживать уровень АТФ в более высоких концентрациях, чем АТФ в качестве субстрата. Поэтому и идет ингибирование.
- При значительных величинах АТФ/АДФ активность ФФК снижается и гликолиз замедляется↓.

- При снижении этого коэффициента интенсивность гликолиза увеличивается. Так в неработающей мышце ( АТФ) ↑, гликолиз снижается.
- Во время работы (АТФ) ↑.
- ФФК ингибируется цитратом, активируется ионами  $Ca^{++}$ . Жирные кислоты, и их ацил-КоА –производные, яв-ся ингибитрами ФФК.

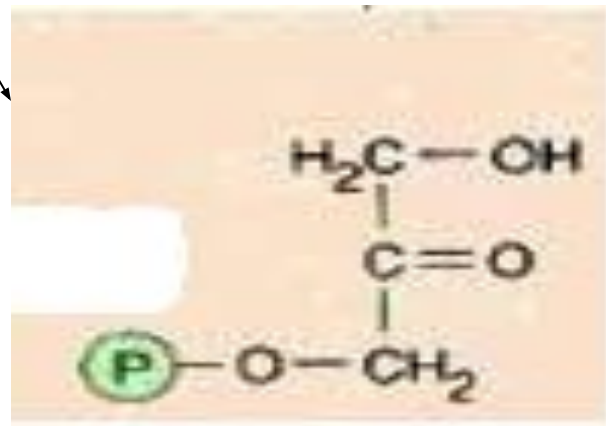
фруктозо-  
1,6-дифосфат



4



2 2-Фосфо-  
глицерат

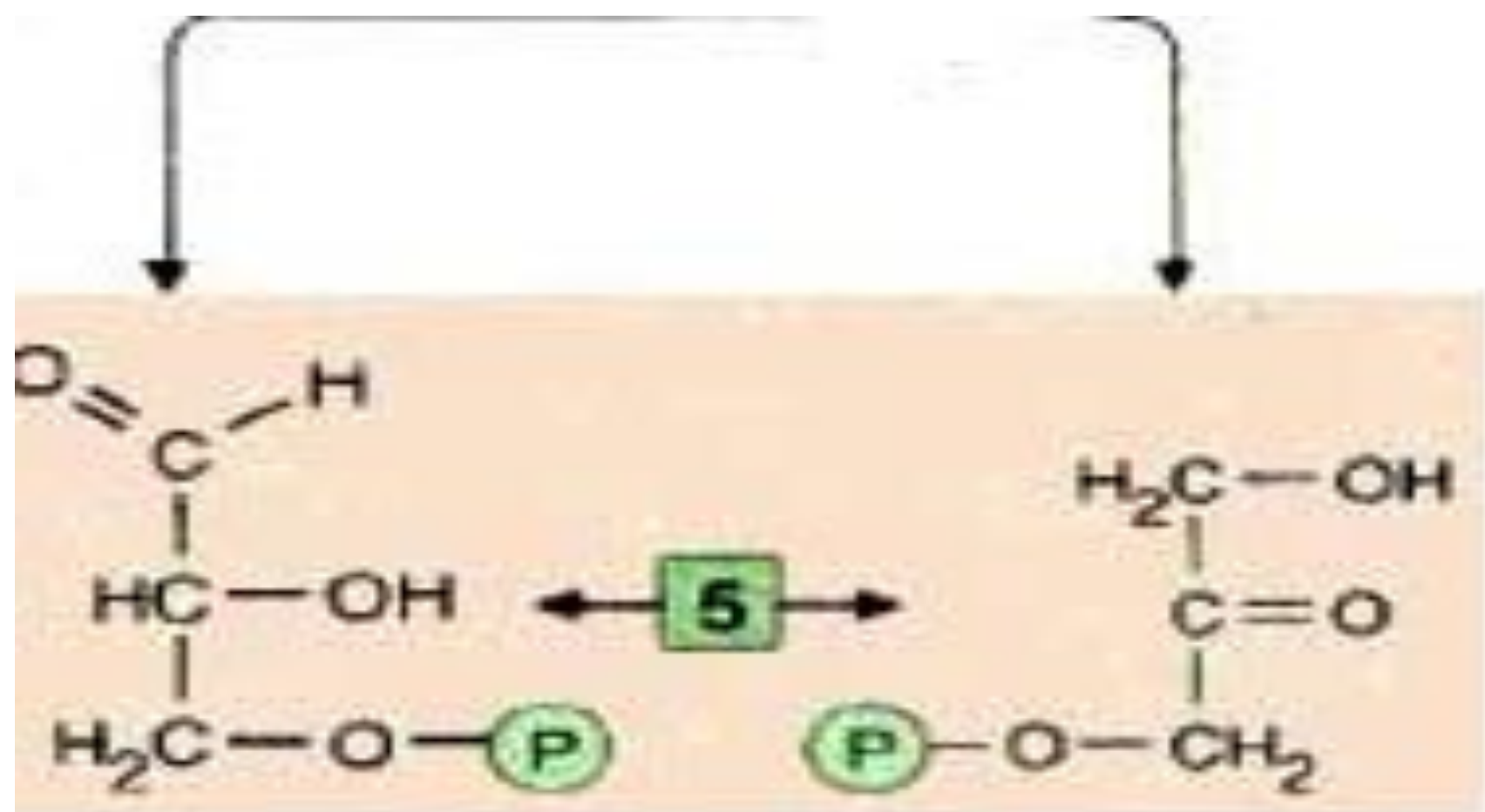


дигидрокси-  
ацетон-  
3-фосфат

- **4-я реакция** обратима. Фермент-альдолаза Разрыв связи происходит в результате напряжения между атомами  $C_3$  и  $C_4$ . Расщепляется альдоль – фруктозо-1,6-дифосфат. Равновесие реакции сдвинуто в сторону распада фруктозо-1,6-дифосфата, поскольку образующийся **3-ФГА** расходуется в дальнейших реакциях гликолиза.





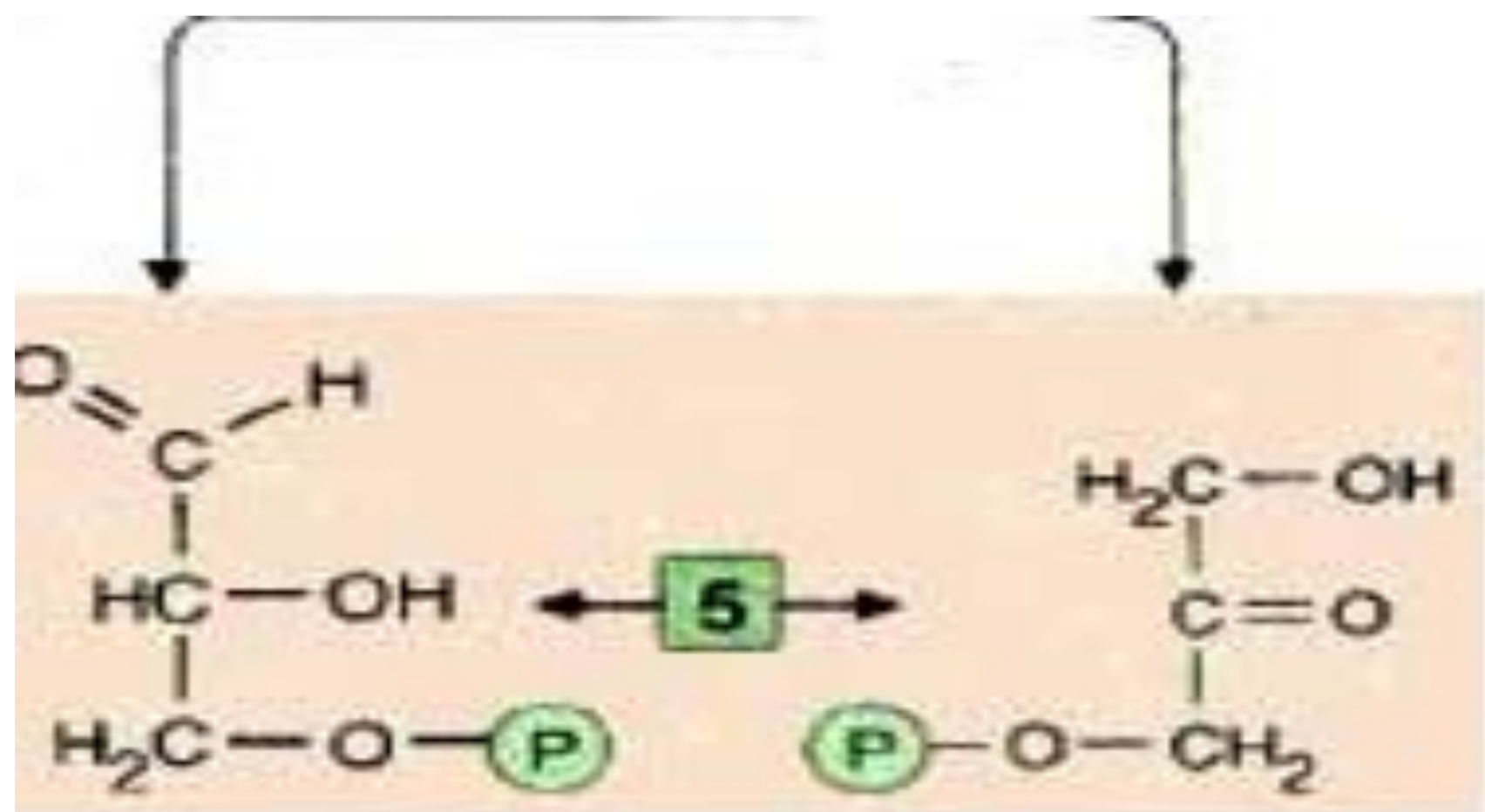


глицеральде-  
гид-3-фосфат

дигидрокси-  
ацетон-  
3-фосфат

Именно в силу последнего обстоятельства, обратимая триозофосфатизомеразная реакция также смещается в сторону образования 3-ФГА( дальнейшие реакции гликолиза)

Эти фрагменты —  
глицеральдегид-3-фосфат и  
дигидроксиацетонфосфат —  
превращаются один в другой  
*триозофосфатизомеразой* [5].



глицеральде-  
гид-3-фосфат

дигидрокси-  
ацетон-  
3-фосфат

Определение активности альдолазы используют в энзимодиагностике при заболеваниях, связанных с повреждением или гибелью клеток: так, при остром гепатите активность этого фермента может увеличиваться в 5-20 раз, при ИМ в 3-10 раз, при миодистрофии в 4-10 раз.

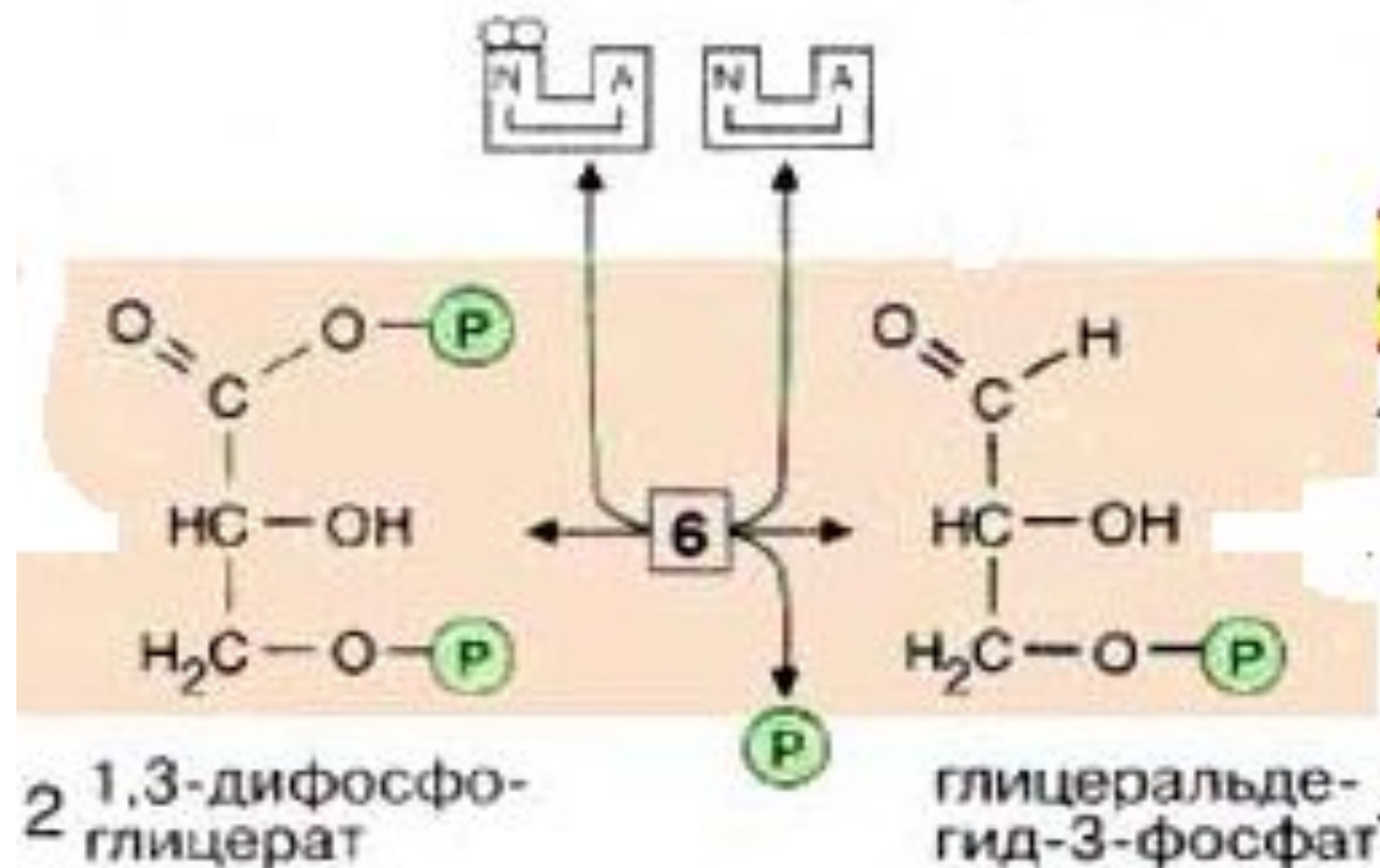
Таким образом заканчивается первый подготовительный и энергопотребляющий этап гликолиза, связанный с вкладыванием энергии в процесс активации субстратов.

На этом этапе ***гликолиза фактически образуется 2 молекулы 3-ФГА.***

II этап гликолиза – *гликолитическая оксидоредукция.*

Глицеральдегид-3-фосфат затем окисляется *глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой* [6] с образованием  $\text{НАДН} + \text{H}^+$ .

Реакция контролируется  $\text{НАД}^+$  и  $\text{НАДН} + \text{H}^+$ . **Эту реакцию контролирует**  
 $\uparrow \text{НАД}^+$  и  $\downarrow \text{НАДН} + \text{H}^+$



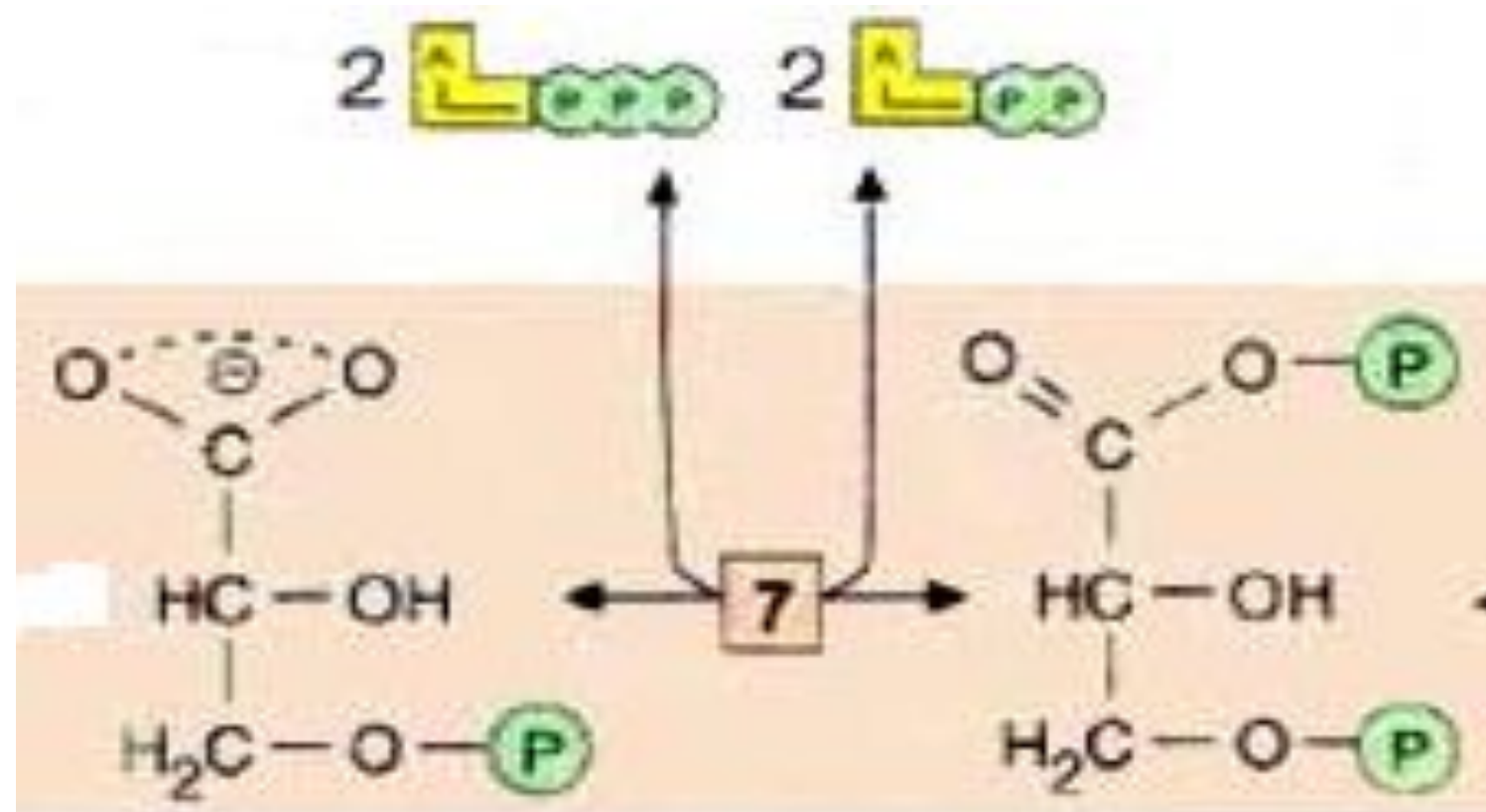


В этой реакции в молекулу включается неорганический фосфат (*«субстратное фосфорилирование»*), с образованием **1,3-дифосфоглицерата-1,3ДФГ**.

Такое промежуточное соединение содержит смешанную ангидридную связь, расщепление которой является высоко экзоэргическим процессом.

На следующей стадии (катализируемой *фосфоглицераткиназой* [7]), гидролиз этого соединения сопряжен с образованием АТФ.

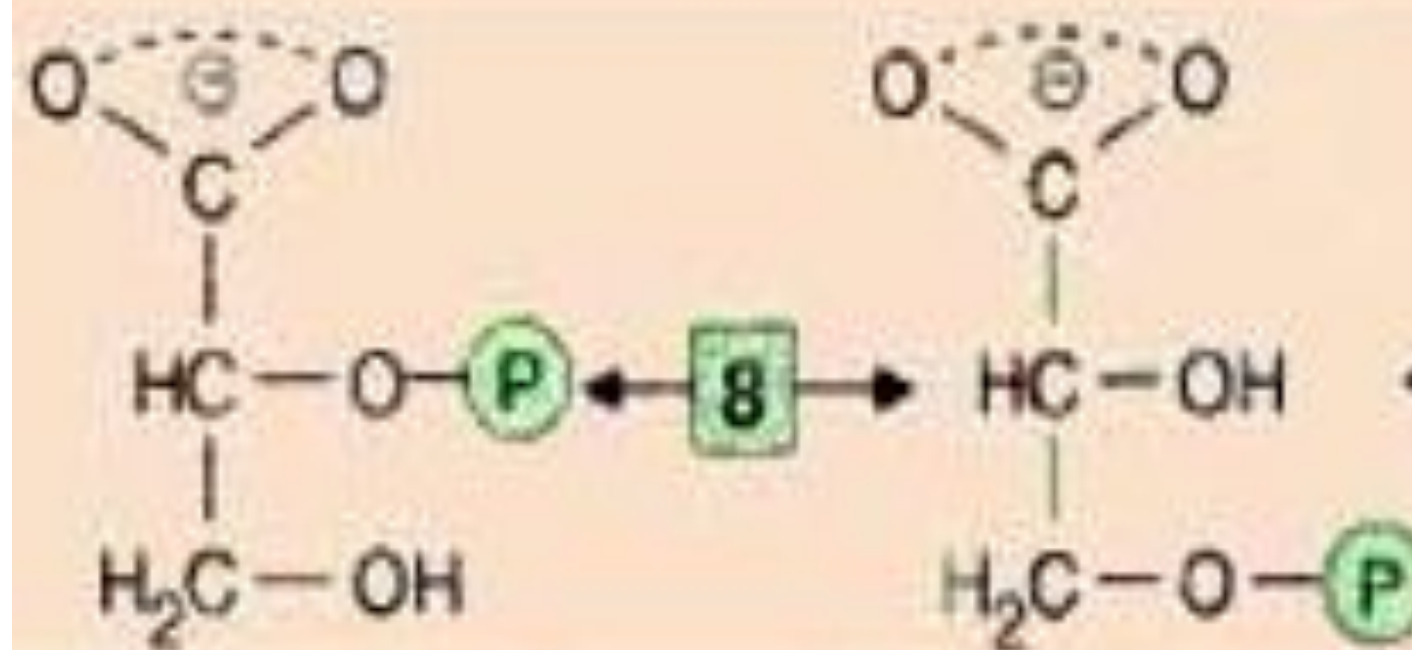
Эта реакция является **-киназой** и регулируется *фосфоглицераткиназой* (фосфотрансфераза).



2 3-фосфо-  
глицерат

2 1,3-дифосфо-  
глицерат

Следующий промежуточный продукт, гидролиз которого может быть сопряжен с синтезом АТФ, образуется в реакции изомеризации **3-фосфоглицерата**, полученного в результате реакции [7], в **2-фосфоглицерат** (фермент: *фосфоглицератмутаза* [8])



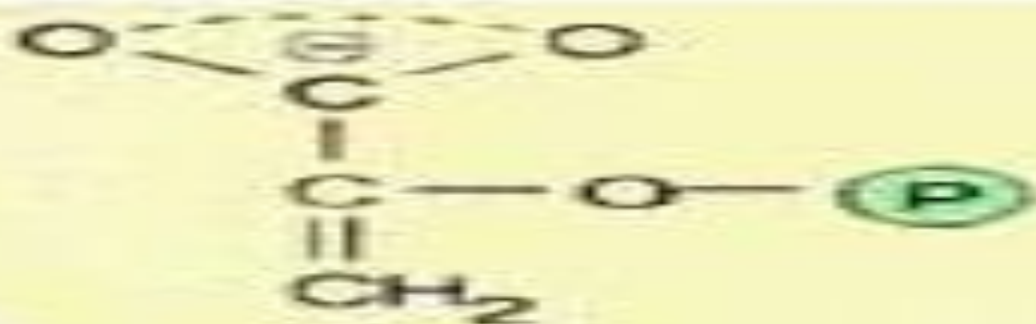
2 2-фосфо-  
глицерат

2 3-фосфо-  
глицерат

Далее происходит отщепление воды (фермент: *енолаза* [9]). Продукт представляет собой сложный эфир фосфорной кислоты и *енольной формы* пирувата и потому называется **фосфоенолпируватом (PEP)**.



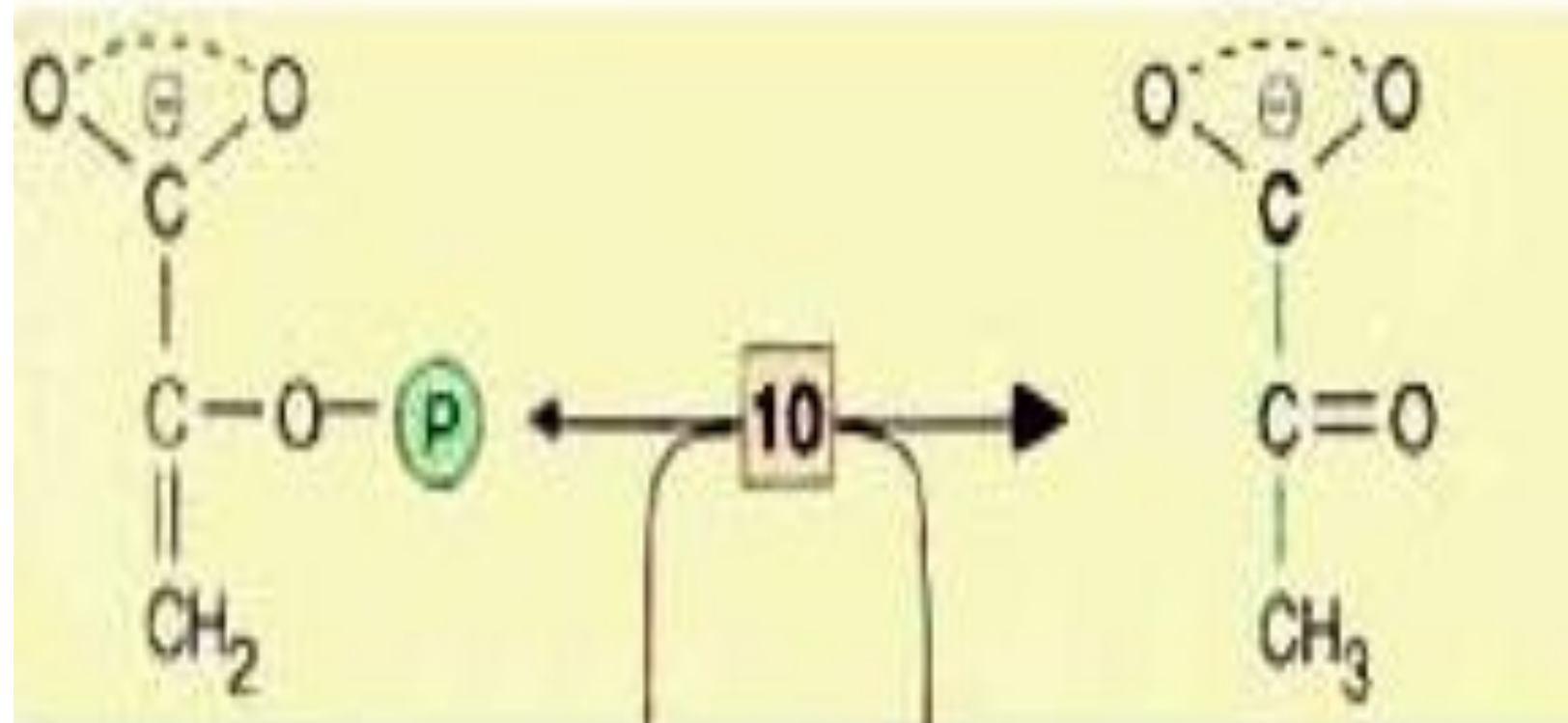
2 2-Фосфо-  
глицерат



2 Фосфоенол-  
пируват

На последней стадии, которая катализируется *пируваткиназой* [10], образуются пируват и АТФ. Наряду со *стадией* [6] и *тиокиназной реакцией* в ЦТК, это третья реакция, позволяющая клеткам синтезировать АТФ независимо от дыхательной цепи. Несмотря на образование АТФ она высоко *экзоэргична* и потому необратима.





2 фосфоенол-пируват

2 пируват



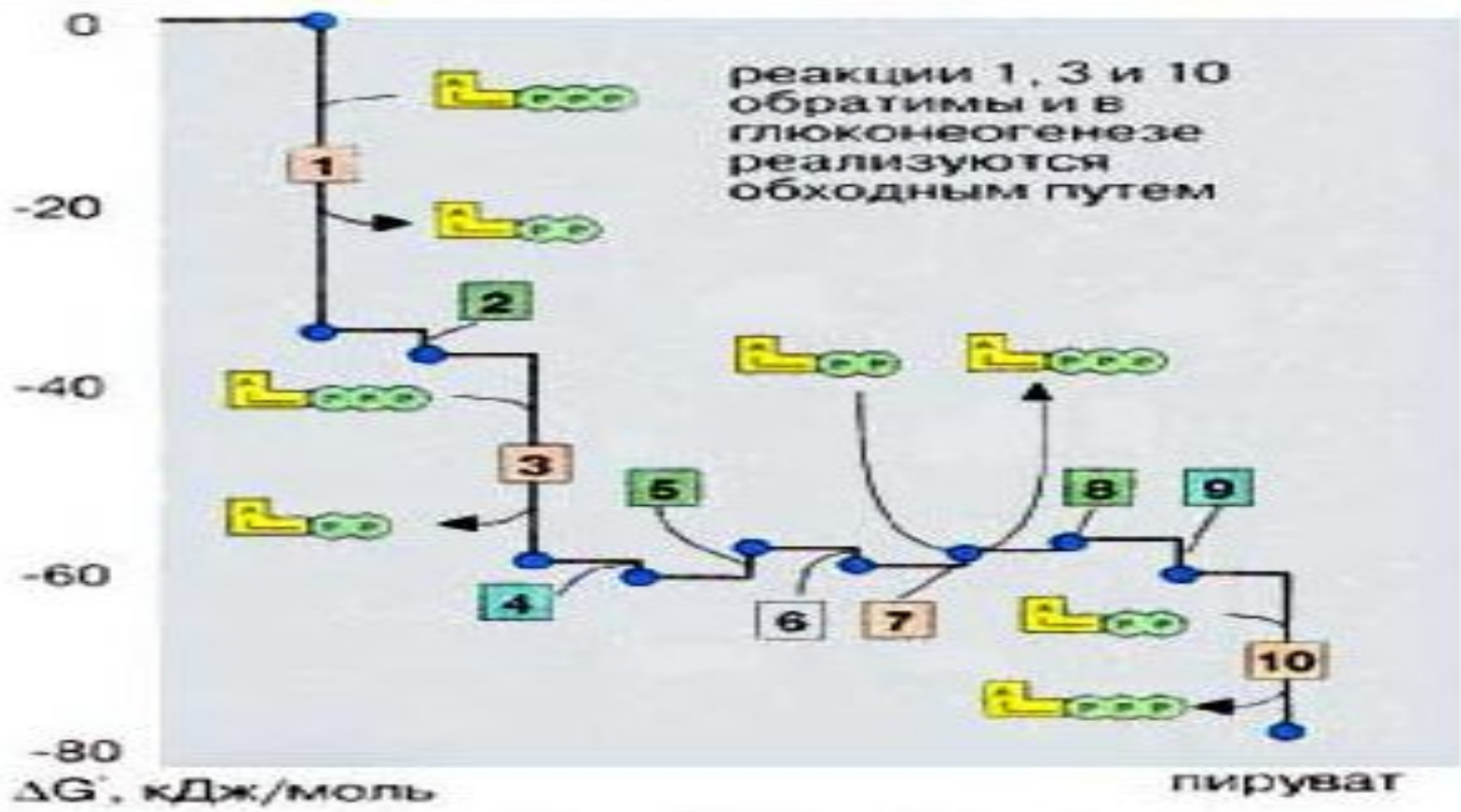
При гликолизе на активацию одной молекулы глюкозы потребляется 2 молекулы АТФ. В то же время при метаболическом превращении каждого  $C_3$ -фрагмента образуются 2 молекулы АТФ.

В результате выигрыш энергии составляет 2 моля АТФ на моль глюкозы.

# Ферменты гликолиза, кроме альдолазы нуждаются ионах $Mg^{++}$

- |   |                                     |    |                                               |
|---|-------------------------------------|----|-----------------------------------------------|
| 1 | гексокиназа 2.7.1.1                 | 6  | глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа 1.2.1.12 |
| 2 | глюкозо-6-фосфат-изомераза 5.3.1.9  | 7  | фосфоглицераткиназа 2.7.2.3                   |
| 3 | 6-фосфофруктокиназа 2.7.1.11        | 8  | фосфоглицерат-мутаза 5.4.2.1                  |
| 4 | фруктозодифосфат-альдолаза 4.1.2.13 | 9  | фосфопируват-гидратаза 4.2.1.11               |
| 5 | триозофосфат-изомераза 5.3.1.1      | 10 | пируваткиназа 2.7.1.40                        |

# Изменение энергии системы



# Энергетический баланс гликолиза

В 1-й стадии гликолиза затрачивается 2 молекулы АТФ ( **гексокиназная** и **фосфофруктокиназная** реакции).

Во 2-й стадии образуется 4 молекулы АТФ( **фосфоглицераткиназная** и **пируваткиназная** реакции).

Т.о. энергетическая эффективность гликолиза составляет 2 мол. АТФ на 1 молекулу глюкозы.

# Биологическое значение гликолиза

1. Филогенетически самый древний способ получения энергии
2. Для клеток с малым числом митохондрий его значение особенно велико.
3. Гликолиз является источником углеродных радикалов для биосинтезов (липидов, аминокислот, глюкозы).

#### 4. Роль гликолиза для отдельных клеток.

В **мышцах** гликолиз поставляет АТФ.

В **гепатоцитах** фрагменты гликолиза

используются в **ГНГ**

(**глюконеогенезе**), а избыток глюкозы

переходит в липиды.

В **клетках мозга** гликолиз является

фрагментом *аэробного* пути

окисления.

В эритроцитах гликолиз это *единственный* путь получения энергии, поскольку в эритроцитах нет митохондрий.

Наследственный дефект **пируваткиназы** является причиной гемолитической анемии. Если эритроциты имеют менее 25% активности фермента, то скорость гликолиза снижается.



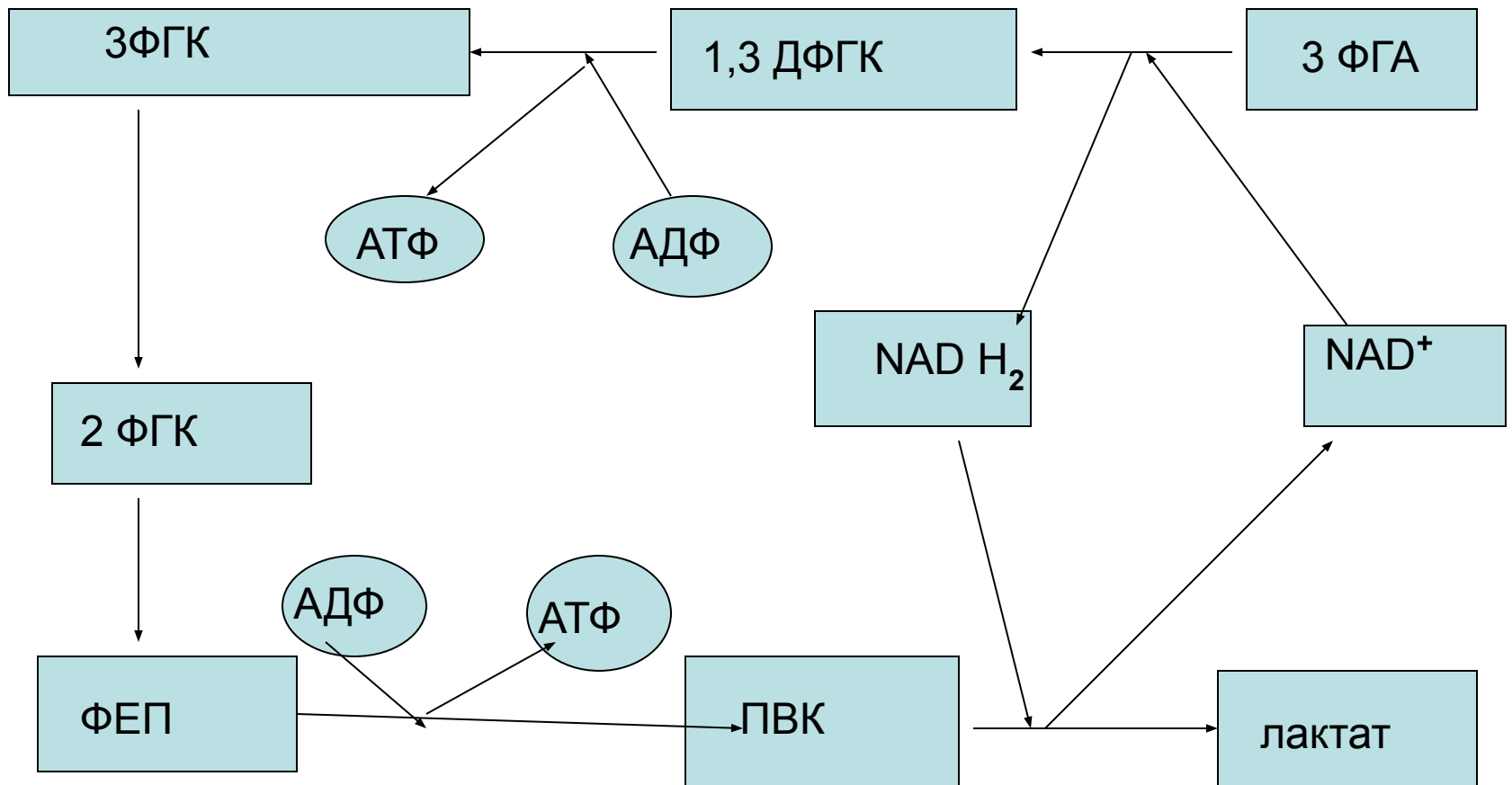
Контроль гликолиза осуществляется ЛДГ и ее изоферментами.

В тканях с аэробным метаболизмом ( сердце, почки) преобладают ЛДГ<sub>1</sub> и ЛДГ<sub>2</sub>. Эти ферменты ингибируют даже небольшие концентрации ПВК, что препятствует образованию лактата и способствует более полному окислению ПВК в ЦТК.

В анаэробных тканях( печень, мышцы) преобладает ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub>. Активность ЛДГ<sub>5</sub> максимальна при той концентрации ПВК, которая ингибирует ЛДГ<sub>1</sub>.

ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub> обеспечивают интенсивное превращение ПВК в лактат.

**Механизм гликолитической  
оксидоредукции.  
Субстратное  
фосфорилирование**



Это цикл гликолитической **оксидоредукции**. Ключевое значение имеет реакция **3ФГА**----□ **1,3 ДФГК**, механизм которой расшифрован.

Здесь также указаны пункты образования АТФ путем фосфорилирования. Они соответствуют 2-м киназным реакциям- **фосфоглицераткиназной** и **пируваткиназной**.

Кроме этих двух существует еще 2 киназные реакции, в них АТФ не образуется, а расходуется.

Киназные реакции гликолиза являются фосфотрансферазными, т.е. осуществляется перенос макроэргического фосфата с **S** на АДФ в **фосфоглицераткиназной** и **пируваткиназной** реакциях, а также с АТФ на **S** в **гексокиназной** и **фосфофруктокиназной** р-ях.

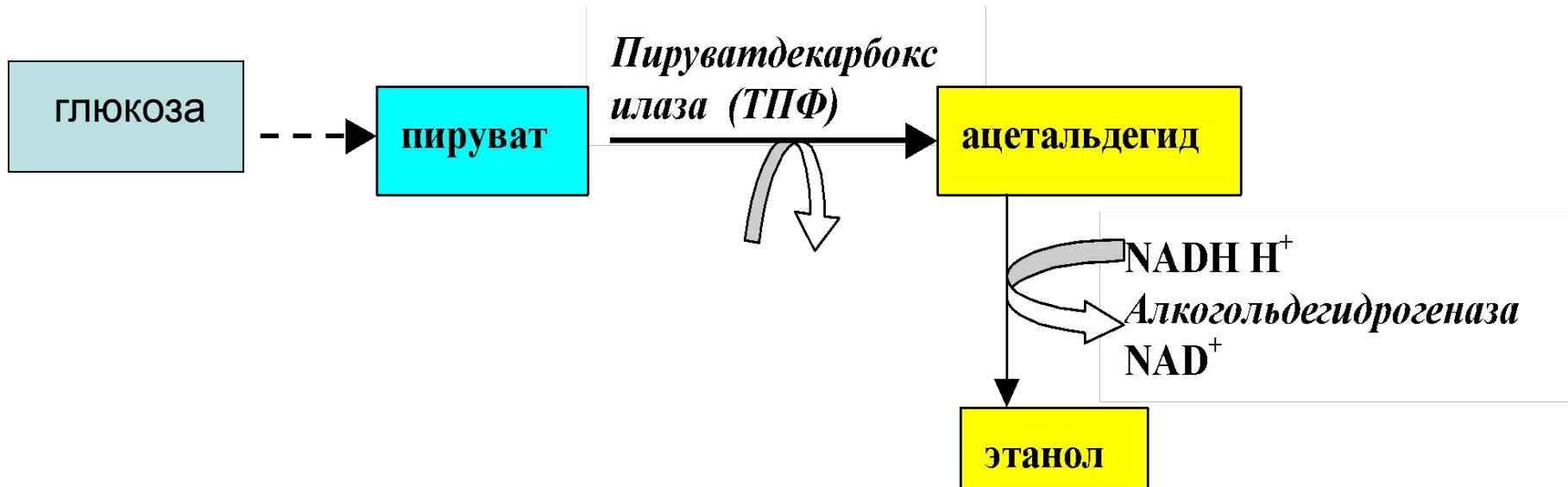
# Спиртовое брожение

В тканях различных организмов имеются ферменты, расщепляющие глюкозу до этанола. Этот процесс называется **спиртовым брожением**.

Суммарное уравнение :



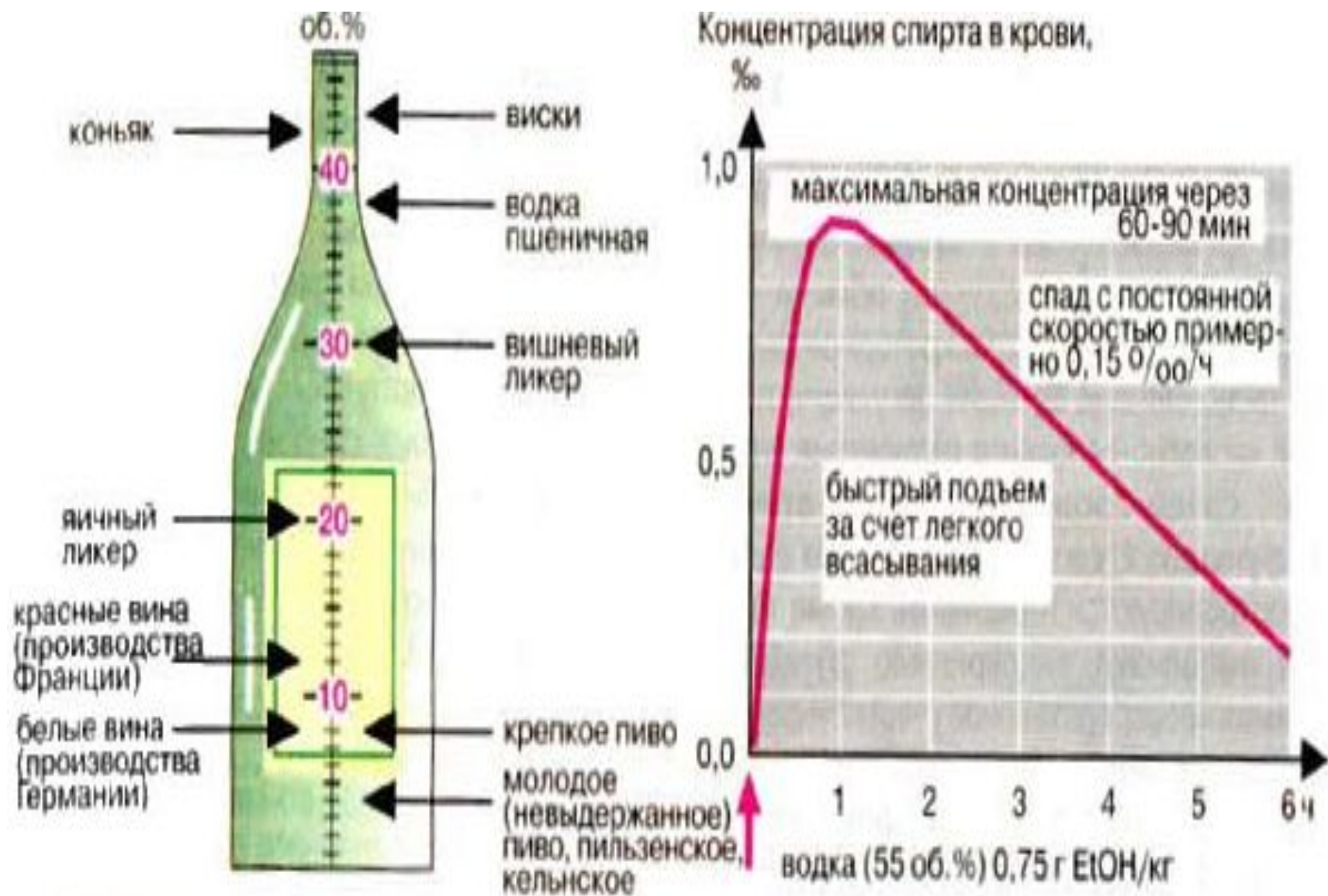
По своему механизму СБ очень близок к гликолизу. **Расхождение** начинается лишь после образования ПВК.





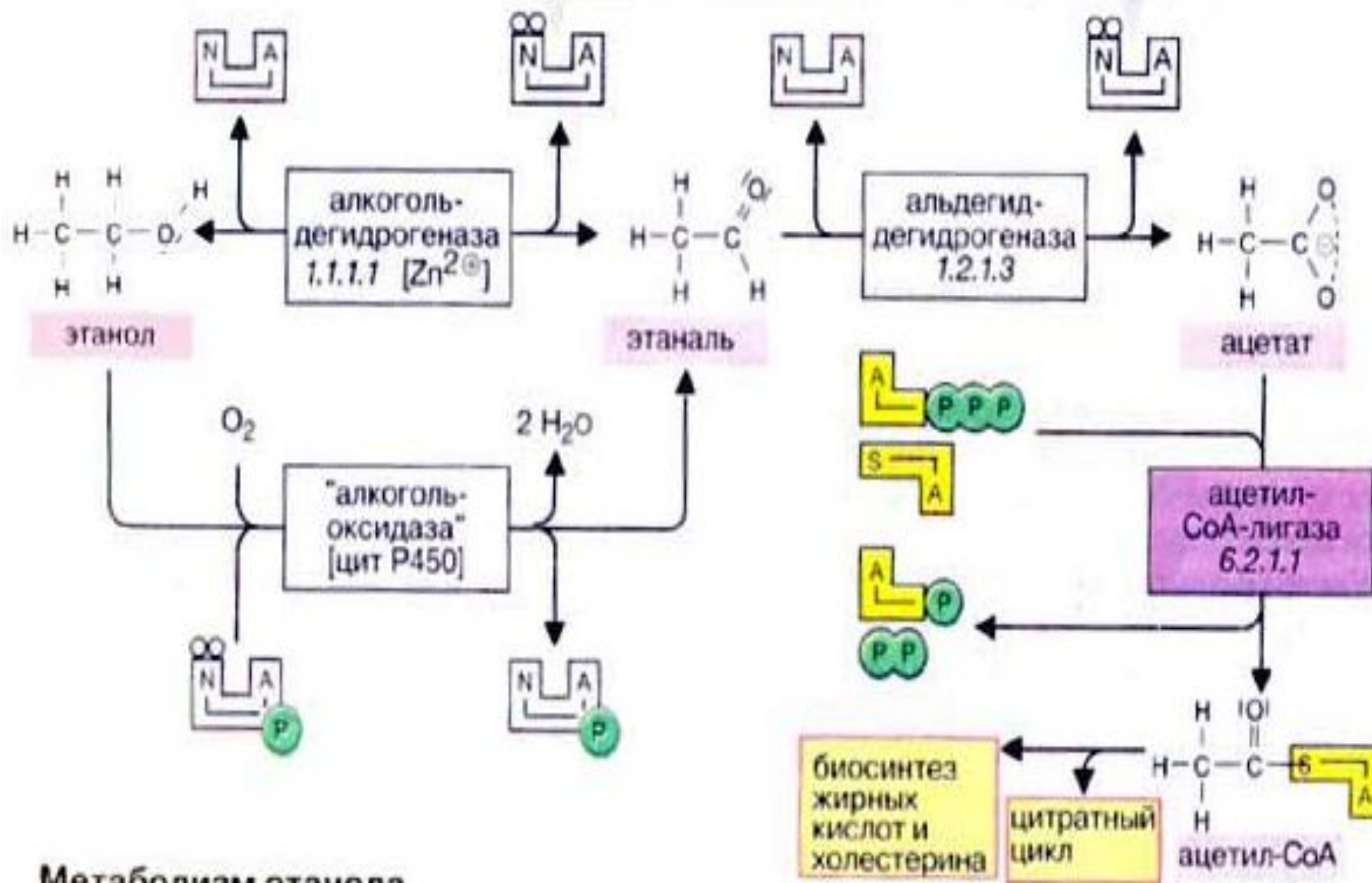
Этанол является уникальным веществом, т.к. представлен в двух видах:

1. В роли эндогенного метаболита. Его концентрация в крови =  $2 \times 10^{-4}$  до  $2 \times 10^{-5}$  моль/л - это нормальная *эндогенная* концентрация.
2. При употреблении в больших дозах этанол выступает как *ксенобиотик-чужеродный для организма агент*.



**А. Содержание этанола в алкогольных напитках и в организме человека**

накопление

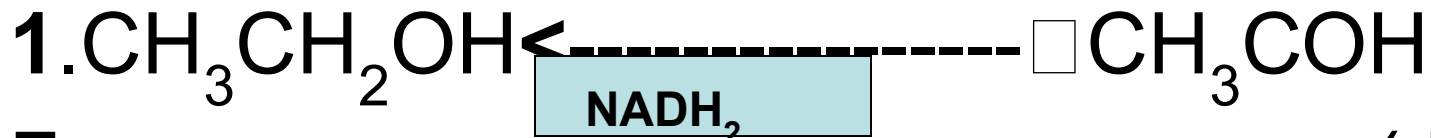


Метаболизм этанола

Введение этанола приводит к сдвигам в нервной системе, которые обусловлены образованием продуктов конденсации  $\text{CH}_3\text{COH}$  с биогенными аминами (шиффровые основания), которые являются патологическими медиаторами по структуре сходными с препаратом Папаверином и называются папаверолинами.

# Пути метаболизма этанола

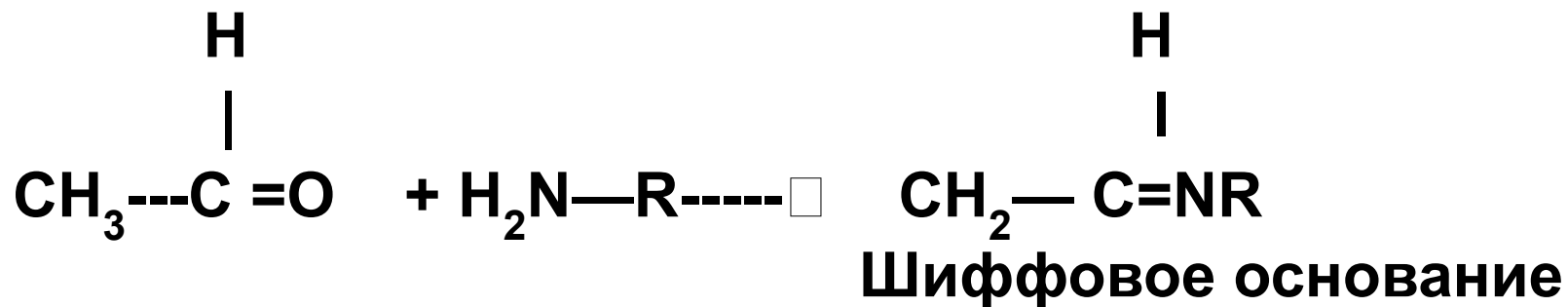
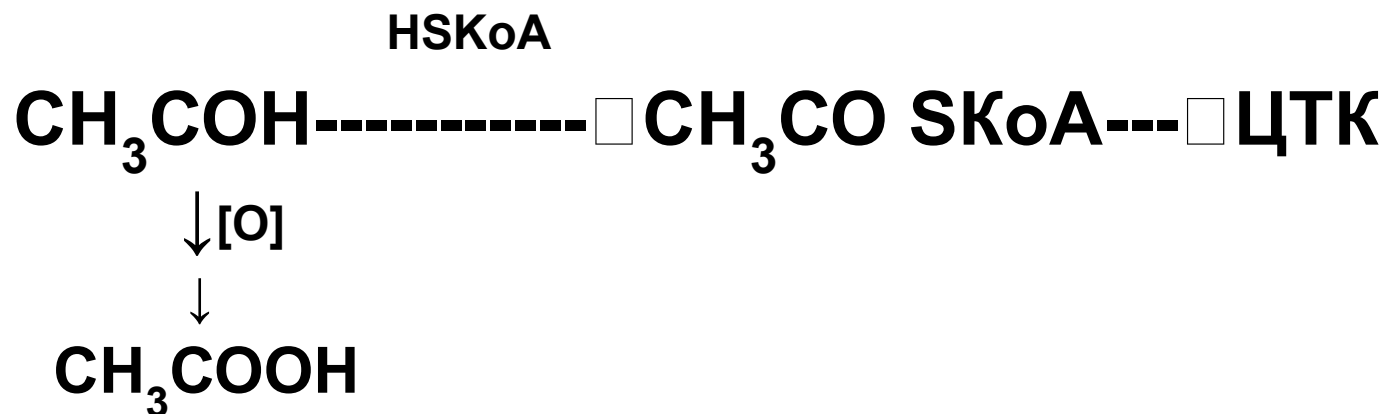
NAD<sup>+</sup>; АлДГ



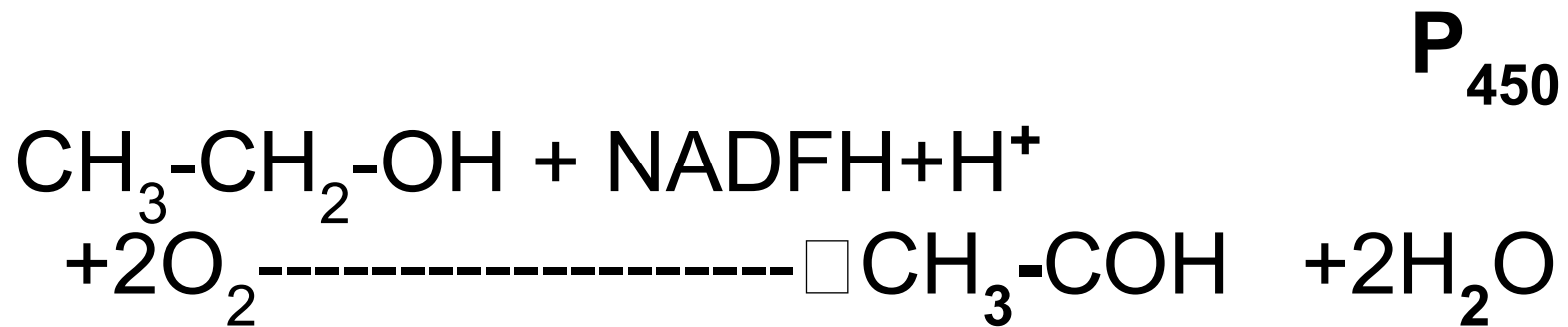
Где АлДГ- алкогольдегидрогеназа ( NAD зависимая)

$\text{CH}_3\text{COH}$  – это центральный фигурант токсических эффектов этанола

Дальнейшее окисление ацетальдегида:



- **2. Путь обезвреживания этанола через Микросомальную систему окисления в ЭПС.**



### 3. путь обезвреживания этанола – пероксидазный, минорный каталазный



где \* - каталаза

*Ацетальдегид* нацелен на аминогруппы(-NH<sub>2</sub>), с которыми он может образовывать **шиффовые основания**. За счет двойных связей происходят реакции полимеризации и образуются пигменты, обладающие **морфиноподобным** действием.



# Метаболические последствия интоксикации этанолом

Этанол лимитирует основной фонд  $NAD^+$ , переводя его в  $NADH$ , и это приводит к блокированию **I комплекса ДЦ**. Клетки, чтобы не погибнуть от гипоксии вынуждены переключаться на  $FAD$ -зависимое окисление, а именно переходить на **эндогенное** производство **сукцината** из **ГЛУ**.

Побочными продуктами **ГЛУ** являются ГАМК и ГОМК- медиаторы торможения.

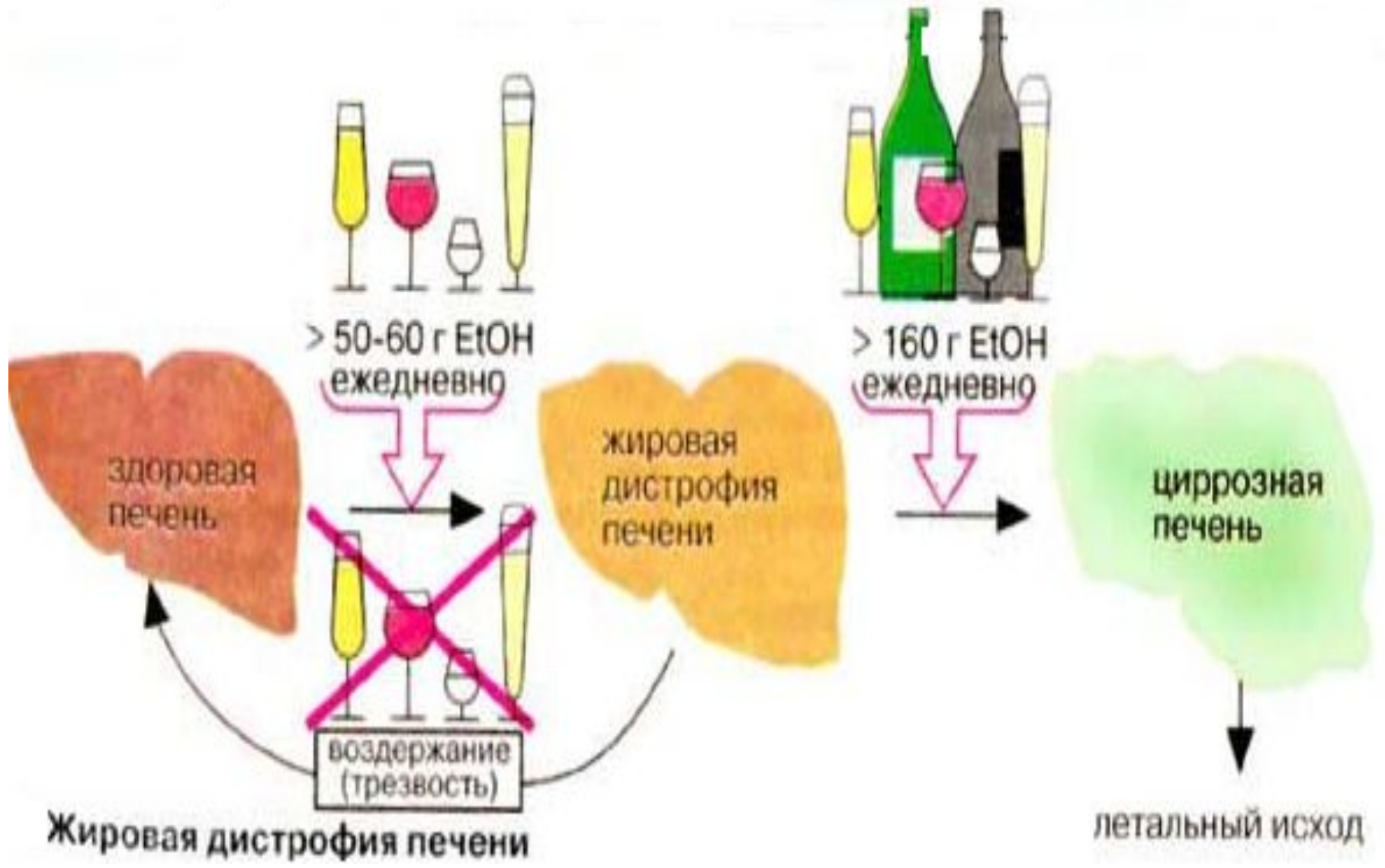
При приеме этанола увеличивается активность каталазы, которая провоцирует перекисные процессы, следствием чего является развитие патологии печени, сердца, НС.

При хронической алкогольной интоксикации развивается жировая инфильтрация и дегенерация печени.

Этанол хорошо растворяется в воде и липидах. Он растворим в клеточных мембранах, и увеличивает их текучесть. Введение этанола создает экстремальную ситуацию, которая **во-первых**, сопровождается выбросом **адреналина**, а значит активирует липолиз, повышает содержание жирных кислот( ЖК ), которые поступают в печень .

ЖК должны окисляться под действием **NAD-зависимых** ДГ, но эти реакции блокируются.

При длительном использовании этанола, печень просто не успевает утилизировать ЖК для биосинтеза ФЛ. Поэтому ЖК накапливаются в печени.



**Второй причиной** яв-ся образование ацетил-КоА, из этанола, который также идет на биосинтез ЖК, тем самым усугубляя ситуацию.

Аналогичные процесс протекают и в миокарде, при этом развивается синдром «жирового» сердца (слой кардиоцитов чередуется с адипоцитами).

Однако, прием этанола обеспечивает устойчивость организма к другим ядам.

**Аэробный гликолиз.**

**Окислительное  
декарбоксилирование  
ПВК**

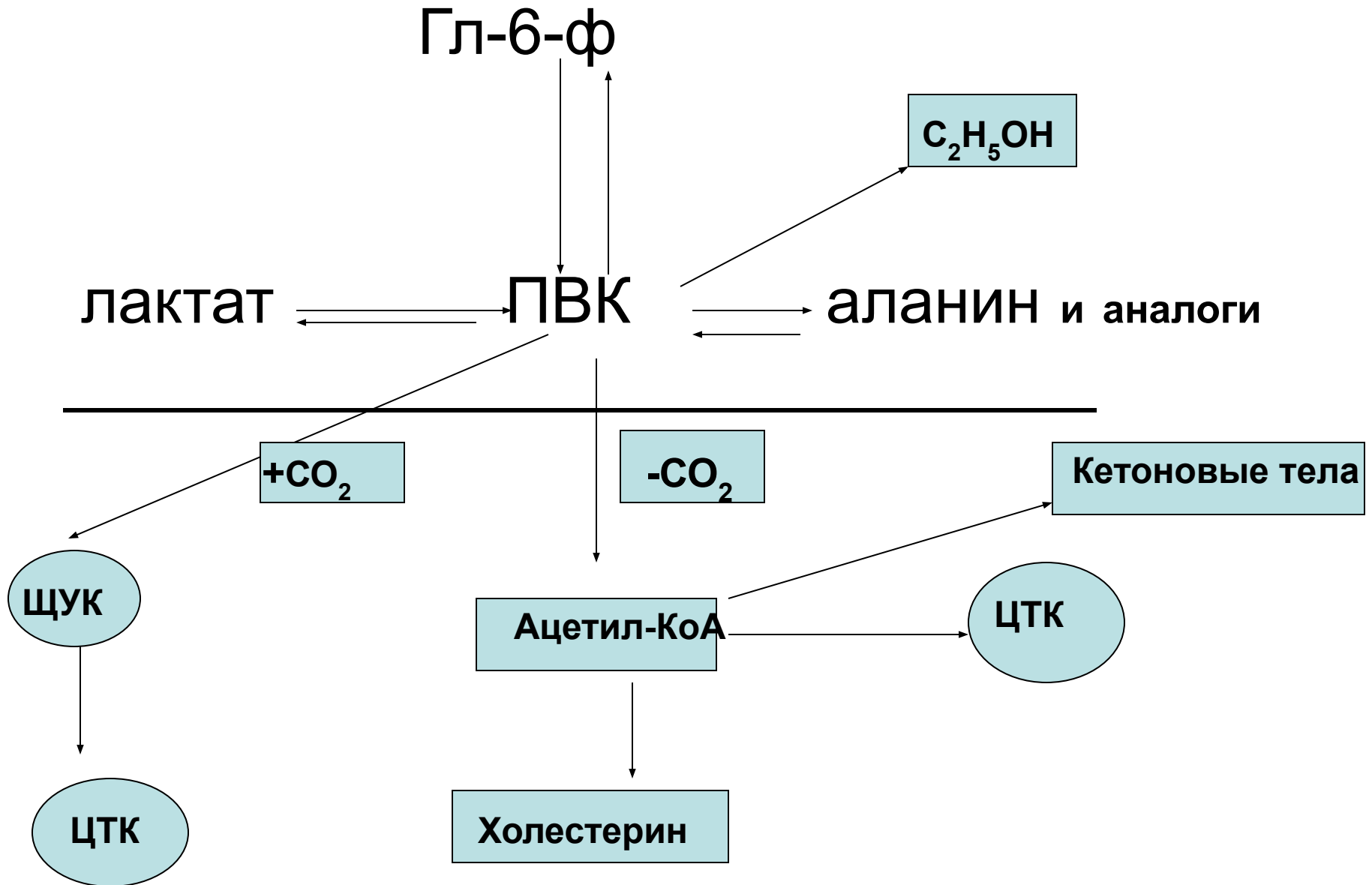
# Аэробный гликолиз.

При анаэробном гликолизе ПВК превращается в лактат, в случае **аэробного гликолиза** ПВК подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием Ацетил –SКоА.

**Аэробный гликолиз** совпадает с анаэробным до стадии образования ПВК, а в дальнейшем протекает окислительное декарбоксилирование (ОД) ПВК.



# Метаболизм ПВК



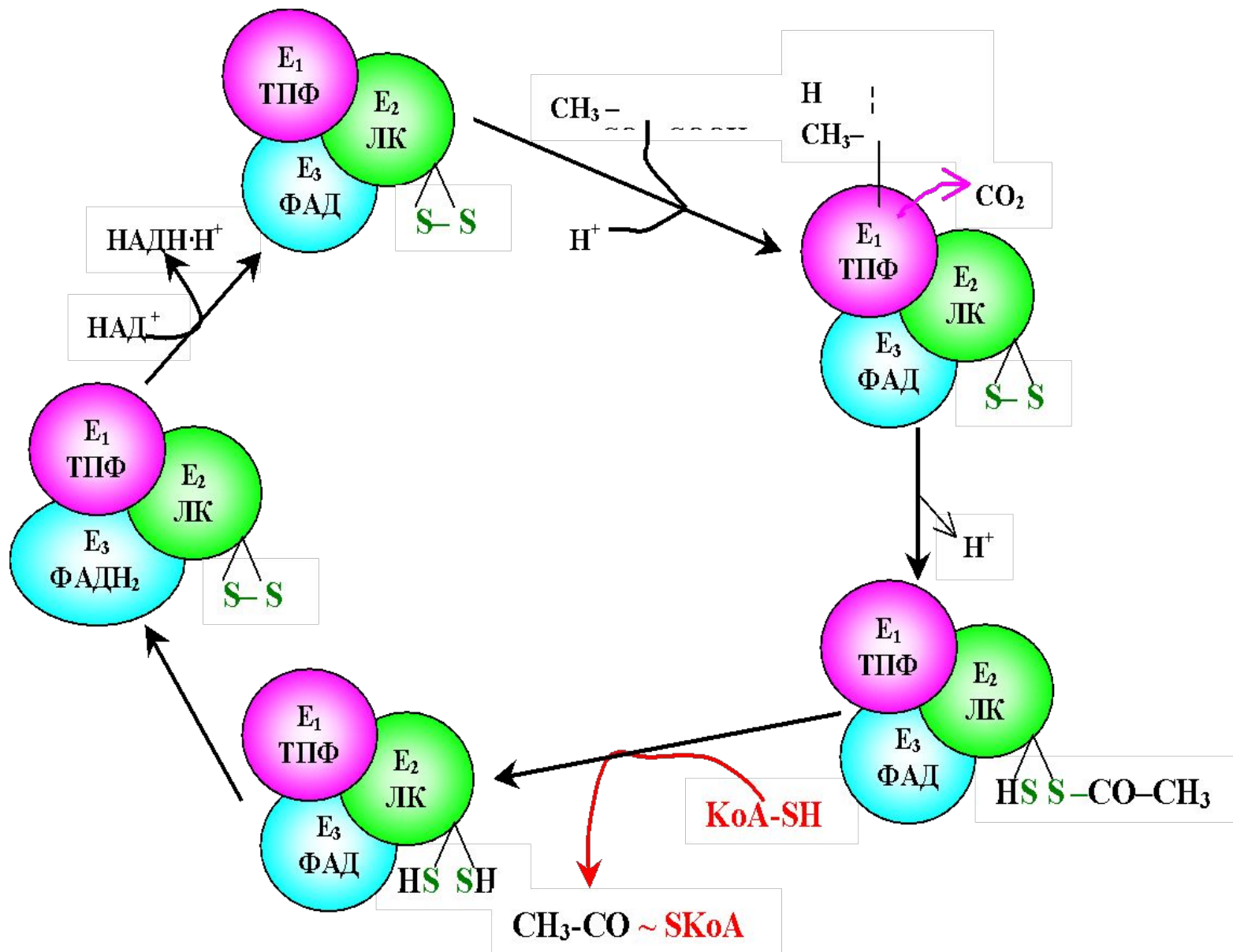
- Пируват, образовавшийся в реакциях гликолиза (в цитоплазме), должен быть транспортирован в митохондрии. Транспорт осуществляется специальной «челночной» системой. В матриксе митохондрии, прикрепившись к её внутренней мембране, находится сложный полиферментный комплекс – пируватдегидрогеназа.

Пируватдегидрогеназный комплекс  
включает три фермента:

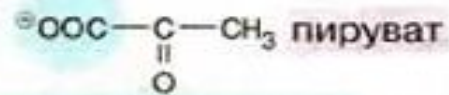
пируватдегидрогеназу, липоатацетил-  
трансферазу

липоамиддегидрогеназу

и пять коферментов- NAD, FAD,  
тиаминдифосфат (ТРР), КоА, амид  
липоевой кислоты



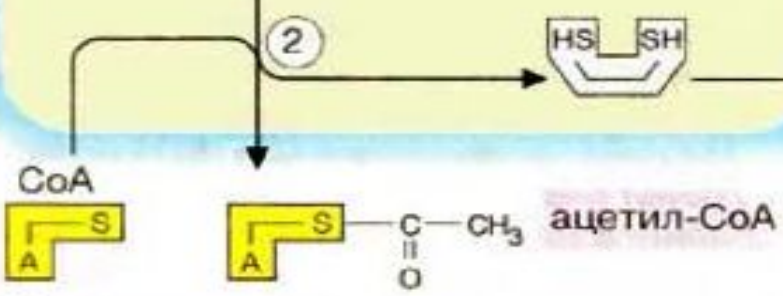
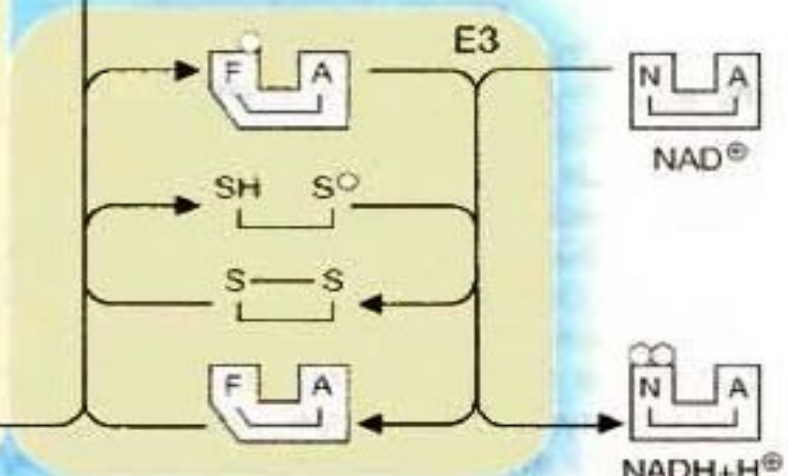
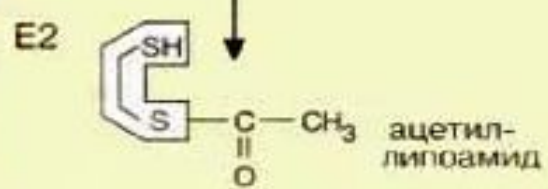
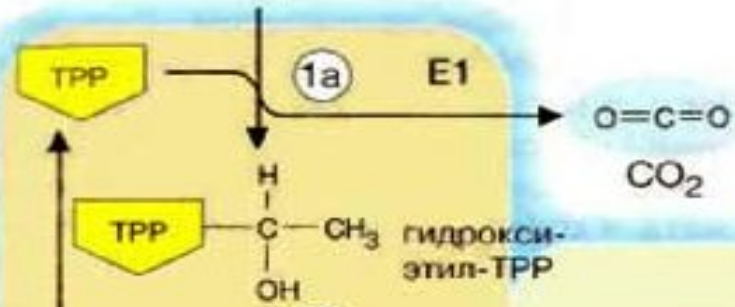
Пируватдегидрогеназа состоит из 60 полипептидных цепей, которые можно разделить на 3 основных фермента: E1 – собственно пируватдегидрогеназа (состоит из 24 субъединиц); E2 – дигидролипоилтрансацилаза (также 24 субъединицы); E3 – дигидролипоилдегидрогеназа (12 субъединиц)



**E1** пируватдегидрогеназа 1.2.4.1

**E2** дигидролипоамид-ацетилтрансфераза 2.3.1.12

**E3** дигидролипоамид-дегидрогеназа 1.8.1.4



3

**Пируватдегидрогеназа**

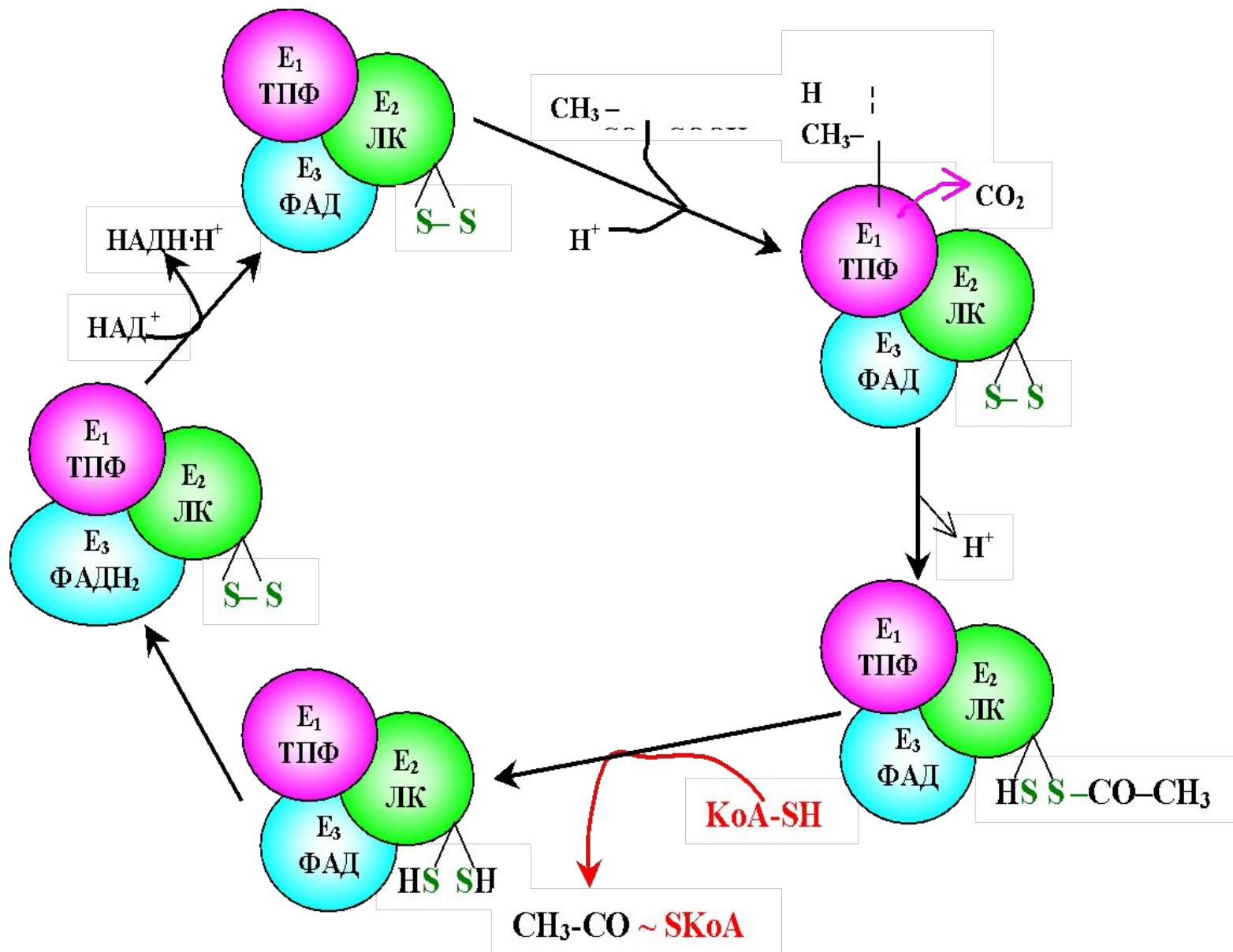
- **E1** катализирует декарбоксилирование ПВК с участием кофермента тиаминпирофосфата (ТРР). Образовавшийся продукт реакции (гидроксиэтильное производное ТРР) при участии **E2** реагирует с окисленной липоевой кислотой. Липоевая кислота – низкомолекулярное *азотсодержащее соединение* – является коферментом **E2**.

- Дисульфидная группа липоевой кислоты способна восстанавливаться и ацетилироваться. В реакции, катализируемой дигидролипоилтрансацилазой (E2), образуется ацетиллипоевая кислота. Далее это соединение реагирует с коэнзимом А (КоА-SH не является собственным коферментом E2) – при этом образуется восстановленная форма липоевой кислоты (дигидролипооевая кислота) и ацетил-КоА.



Наконец, начинает функционировать **E3**, коферментом которого является ФАД: кофермент окисляет дигидролипоевую кислоту и сам при этом восстанавливается (ФАДН<sub>2</sub>) . Восстановленный флавиновый кофермент реагирует с митохондриальным НАД<sup>+</sup>, в свою очередь, восстанавливая его (НАДН · Н<sup>+</sup>).

Таким образом, в окислительном декарбоксилировании ПВК участвует фактически **3 фермента**, составляющих единый пируватдегидрогеназный комплекс, и **5 коферментов**: **TPP**, **липоевая кислота** и **FAD** – собственные коферменты комплекса, **CoA-SH** и **NAD+** – внешние, приходящие «извне».



Образующийся ацетил-КоА затем окисляется в цикле Кребса, а водород с  $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$  поступает в дыхательную цепь митохондрий.

- ПВК-ДГ отличается большим отрицательным редокс-потенциалом, который способен обеспечить не только восстановление  $\text{NAD}^+$ , но и способствовать образованию высокоэнергетической тиоэфирной связи в ацетил-КоА ( $\text{CH}_3\text{-CO} \sim \text{SkoA}$ ).

При недостаточном содержании в диете входящих в состав ПВК-ДГ витаминов, в первую очередь ТРР, активность фермента снижается. Это приводит к накоплению в крови и тканях пирувата и лактата и развитию метаболического ацидоза

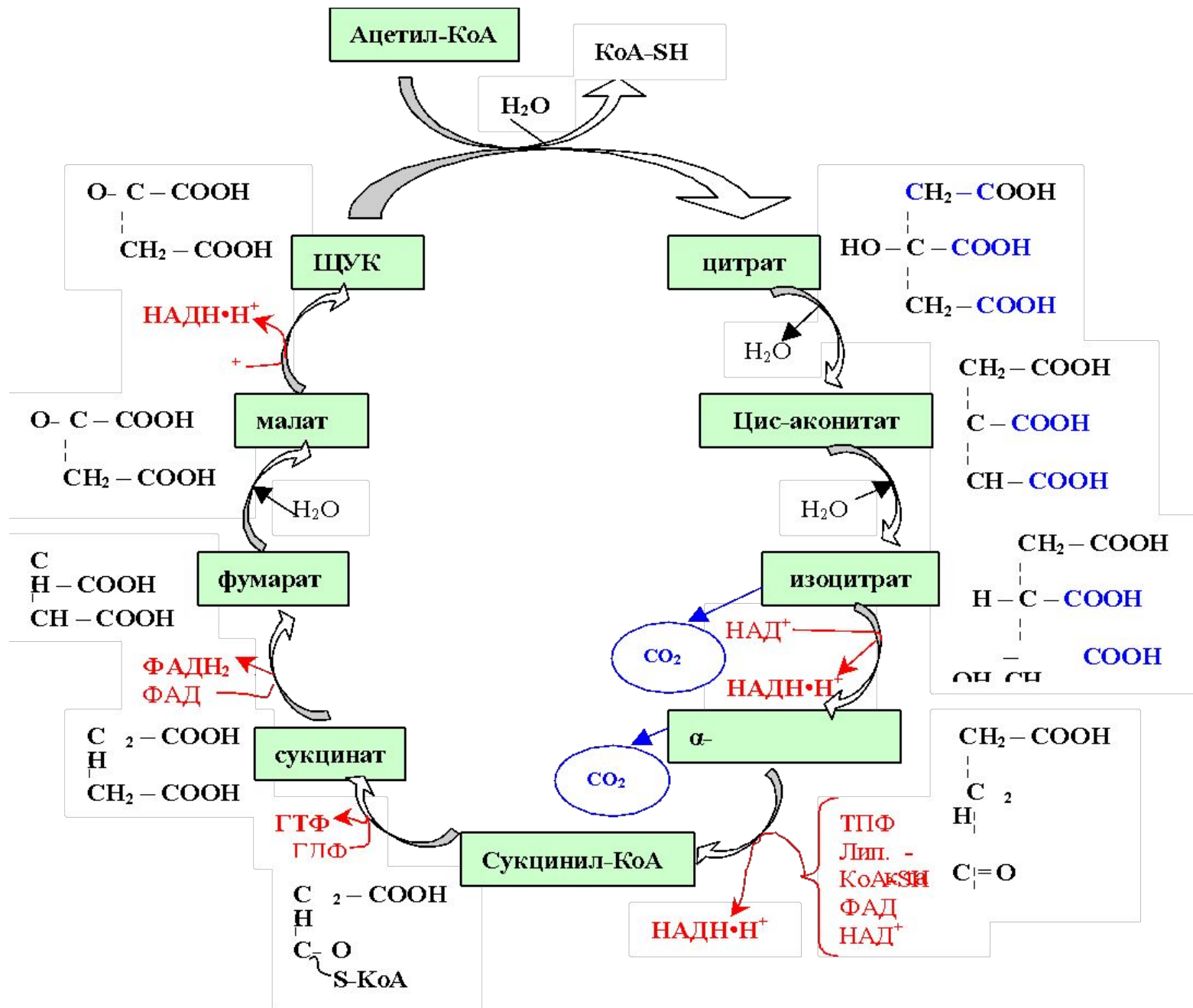
- При выраженном дефиците тиамина развивается некомпенсированный ацидоз, который без лечения приводит к летальному исходу.

- При низкой концентрации инсулина и высоком уровне энергообеспеченности клетки ( $\uparrow$  АТФ,  $\uparrow$  ацетил-КоА и  $\uparrow$  NADH·H<sup>+</sup>) этот комплекс находится в неактивном состоянии. Активирование ПВК-ДГ комплекса индуцируется инсулином, КоА-SH, пируватом, АДФ и ионами Mg<sup>++</sup>.

# Цикл Кребса – центральный путь обмена веществ.

- Своё название этот метаболический путь получил по имени открывшего его автора – Ганса Кребса, получившего (совместно с Ф. Липманом) за это открытие в 1953 г. Нобелевскую премию.





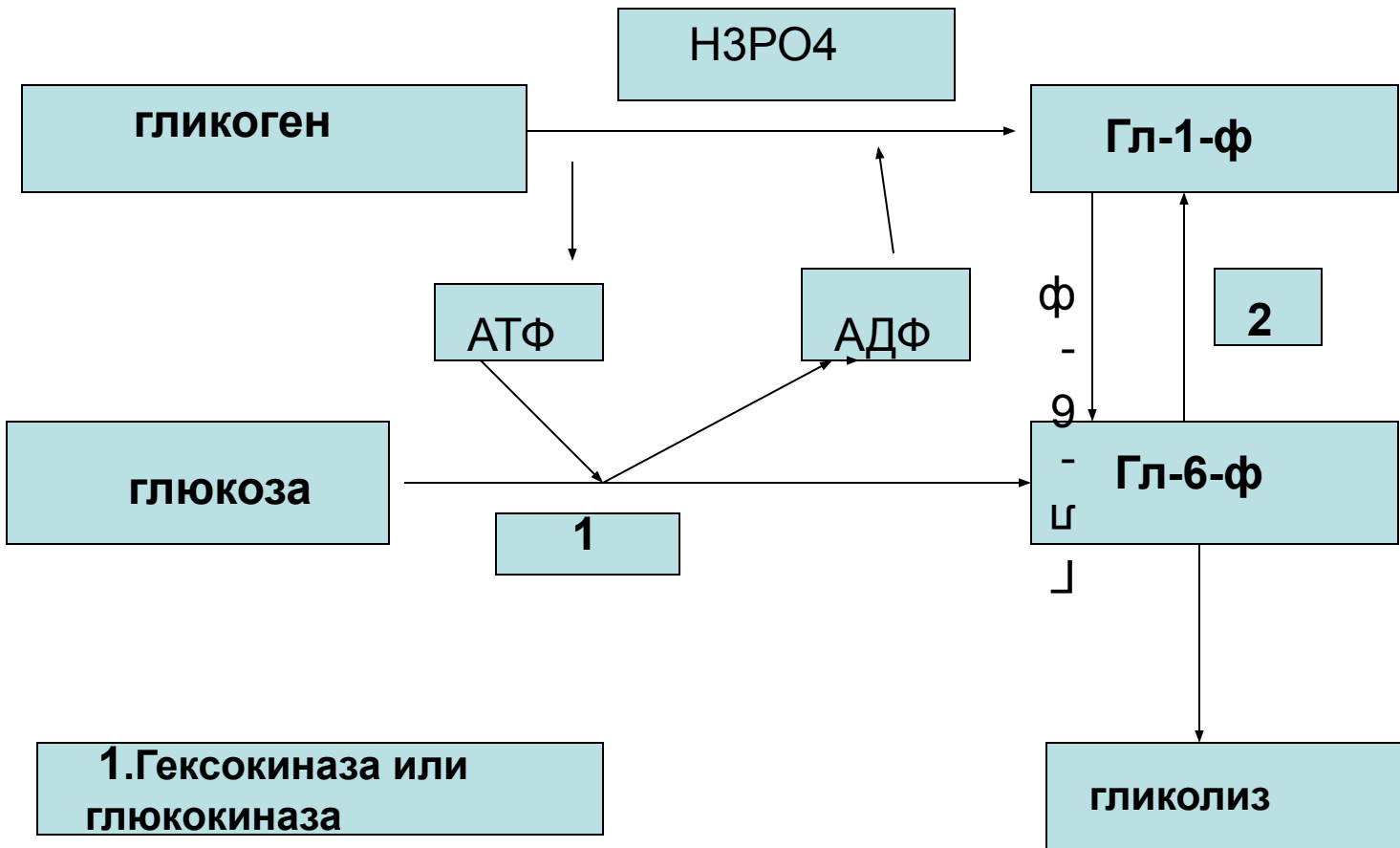
- **Эффект Пастера** –подавление гликолиза дыханием впервые было обнаружено у микроорганизмов.
- **Эффект Кретбри**- преобладание анаэробного гликолиза, например в опухолевых клетках , при канцерогенезе.

## Гликогенолиз и гликолиз

Процесс анаэробного распада гликогена получил название гликогенолиза.

Образовавшийся в ходе фосфоглюкомутазной реакции Гл-6-ф, включается в процесс гликолиза.

После образования Гл-6-ф, дальнейшие пути гликолиза и гликогенолиза полностью совпадают:



**1. Гексокиназа или глюкокиназа**

**2. фосфоглюкомутаза**

В процессе гликогенолиза в виде макроэргических соединений накапливается не две, а три молекулы АТФ, т.к. не расходуется АТФ на образование Гл-6 ф.

На первый взгляд кажется, что гликогенолиз энергетически более выгодный процесс. Но во время синтеза гликогена расходуется АТФ, поэтому гликогенолиз и гликолиз энергетически равноценны.

- **Заключение.** Т.о. в отсутствие кислорода клетка может синтезировать АТФ только за счет гликолитического разрушения глюкозы, и дает незначительное количество энергии. При аэробном окислении глюкозы АТФ образуется исключительно за счет окислительного фосфорилирования