

УГЛЕВОДЫ: СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ.

- ◎ УГЛЕВОДЫ – класс гетерофункциональных органических соединений, объединенных общей формулой $(\text{C}\text{H}_2\text{O})_n$.

Углеводы входят в состав всех клеток и тканей растительного и животного происхождения в собственном виде, в соединениях с липидами и белками.

Впервые термин «углеводы» был предложен профессором Дерптского (ныне Тартуского) университета К.Г. Шмидтом в 1844 г.

Химия углеводов занимает одно из ведущих мест в истории развития органической химии. Тростниковый сахар можно считать первым органическим соединением, выделенным в химически чистом виде. Химическая структура простейших углеводов была выяснена в конце XIX в. в результате фундаментальных исследований Э. Фишера. Значительный вклад в изучение углеводов внесли отечественные ученые А.А. Колли, П.П. Шорыгин, Н. К. Кочетков и др.

В 20-е годы нынешнего столетия работами английского исследователя У. Хеурса были заложены основы структурной химии полисахаридов.

Со второй половины XX в. происходит стремительное развитие химии и биохимии углеводов, обусловленное их важным биологическим значением

Функции углеводов в организме:

- Энергетическая – преимущество углеводов состоит в способности глюкозы окисляться как в аэробных, так и в анаэробных условиях;
- Защитно-механическая – основное вещество трущихся поверхностей суставов, в сосудах, слизистых;
- Опорная – являются компонентами биологических молекул-гликопротеинов, протеогликанов, гликолипидов, нуклеотидов, участвующих в образовании цитоскелета, внеклеточного матрикса (целлюлоза в растениях, хондроитинсульфат в кости)
- Структурная – в соединительной ткани, оболочке бактериальных клеток;
- Гидроосмотическая и ионрегулирующая – мукополисахариды обладают высокой гидрофильностью, отрицательным зарядом и, таким образом, удерживают H_2O , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , в межклеточном веществе и определяют тургор кожи, упругость тканей;
- Кофакторная – гепарин является кофактором липопротеинлипазы плазмы крови и ферментов свертывания крови (инактивирует тромбокиназу).

Также углеводы поставляют атомы углерода для синтеза других соединений, в частности липидов и заменимых аминокислот.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Все углеводы по способности к гидролизу подразделяют на три большие группы: моносахариды(и их производные) – не подвергающиеся гидролизу и олигосахариды и полисахариды, подвергающиеся гидролизу

Моносахариды – содержат от 3 до 9 С-атомов,

Олигосахариды –содержат от 2 до 10 моносахаридных остатков

Полисахариды - содержат более 10 моносахаридных остатков. Их подразделяют на:

-гомополисахариды (состоят из одинаковых моносахаридных остатков)

-гетерополисахариды (состоят из разных моносахаридных остатков)

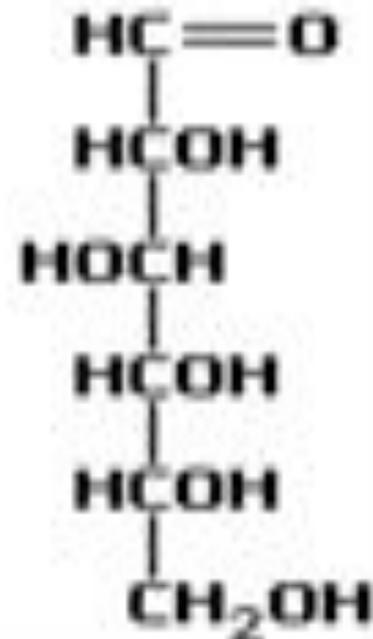
КЛАССИФИКАЦИЯ

Мономерные формы делят на две основные группы: кетозы и альдозы.

В кетозах кетогруппа расположена в любой части молекулы кроме ее концов, а в альдозах занимает концевое положение, что наглядно демонстрируют структуры фруктозы (кетоза) и глюкозы (альдоза).

Рис. 1. D-Фруктоза (1),

D-Глюкоза (2)



Моносахариды – углеводы, которые не могут быть расщеплены до более простых форм (глюкоза, фруктоза).

В зависимости от числа содержащихся в их молекуле атомов углерода: триозы(3С), тетрозы(4С), пентозы(5С), гексозы(6С), гептозы (7С) и т.д.

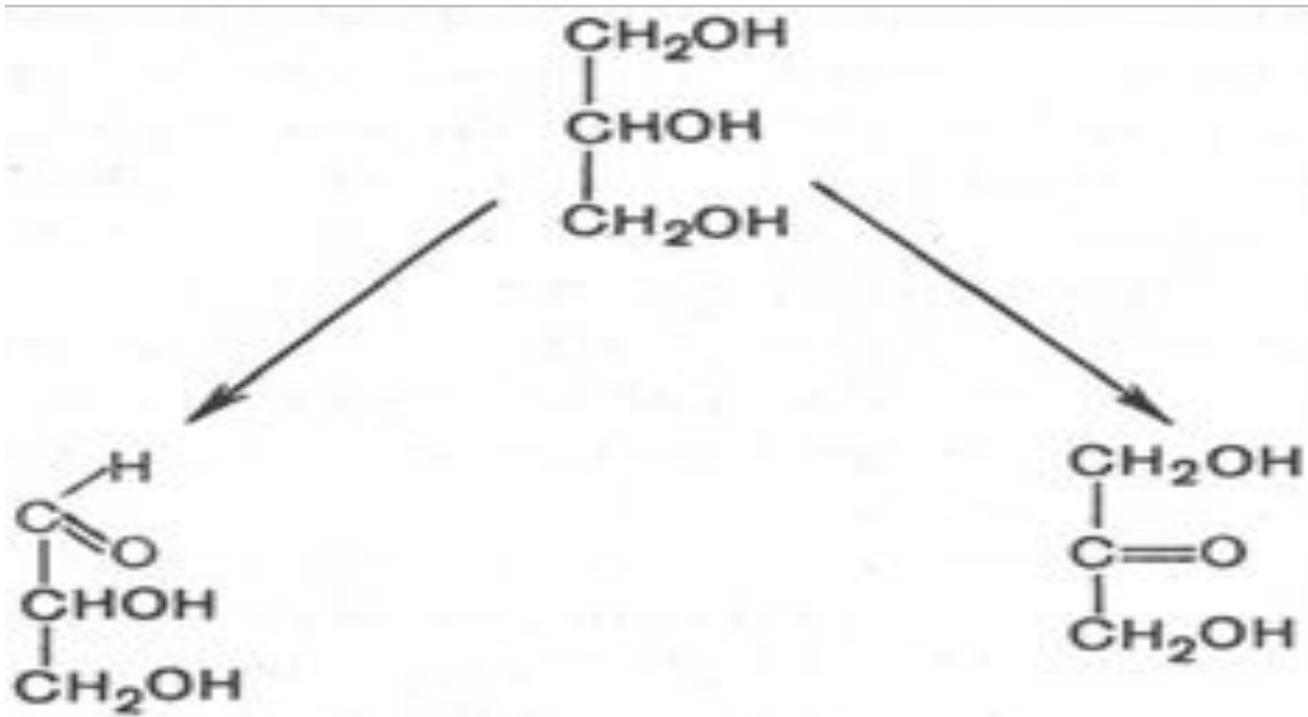
В живых организмах более распространены пентозы и гексозы.

В основу наименований моносахаридов положены тривиальные названия, которые имеют окончания –*оза*; *глюкоза*, *рибоза*. Для обозначения кетоз используют окончания-*улоза*.

Моносахариды хорошо растворимы в воде и имеют сладкий вкус.

МОНОСАХАРИДЫ

Простейшие представители моносахаридов- триозы: глицеральдегид и диоксиацетон. При окислении первичной спиртовой группы трехатомного спирта - глицерола- образуется глицеральдегид (альдоза), а окисление вторичной спиртовой группы приводит к образованию диоксиацетона (кетоза).



МОНОСАХАРИДЫ

Моносахариды содержат несколько хиральных центров-асимметрических атомов углерода. К числу которых относятся атомы, соединенные с четырьмя различными заместителями. Наличие хиральных центров определяет существование большого количества стереоизомеров.

Стереоизомеры, которые относятся друг к другу, как предмет к его зеркальному изображению. Называют **энантиоизомерами**. Принадлежность D- и L-стереохимическому ряду определяется путем сравнения конфигураций последнего асимметрического атома углерода и оптического эталона D- глицеринового альдегида. D-стереоизомер вращает плоскость поляризованного света вправо, а L-форма влево. В организме человека и животных используется D изомеры, которые встречаются, в основном, в циклической форме.

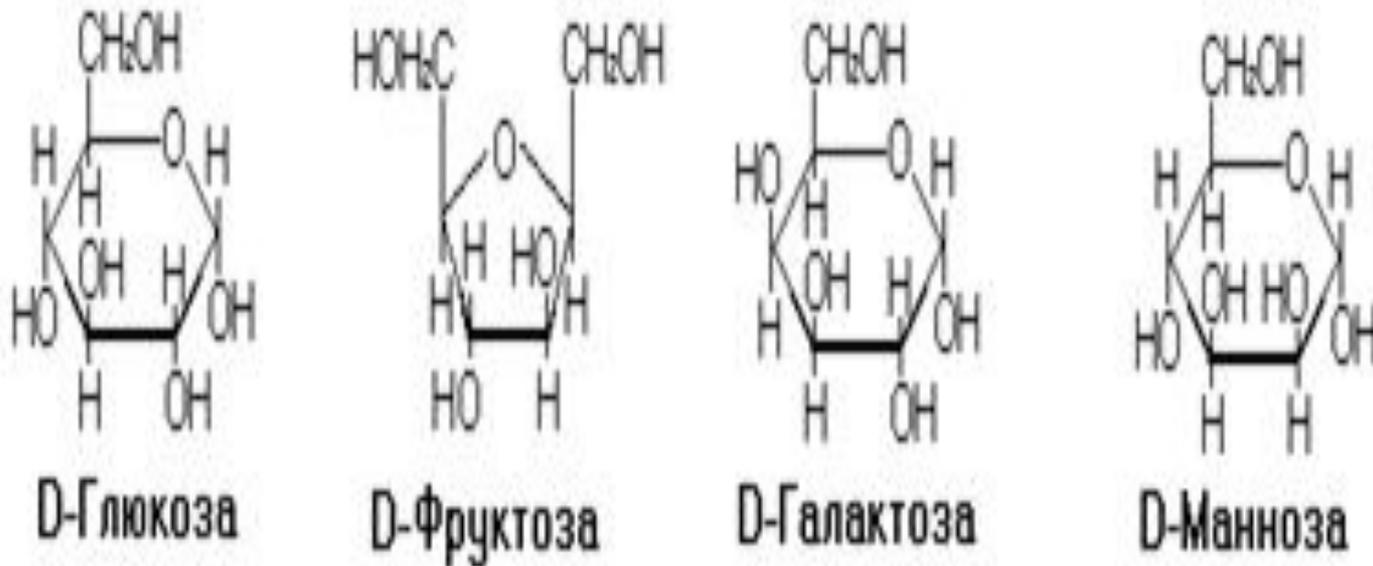
МОНОСАХАРИДЫ

Моносахариды могут поступать в организм в свободной форме с пищей или образовываться из полисахаридов в процессе их ферментативного гидролиза в желудочно-кишечном тракте или клетках. В крови они присутствуют в свободном виде, а в клетках преимущественно содержатся фосфорилированные формы.

МОНОСАХАРИДЫ

Фосфорилирование углеводов, осуществляемое с участием АТФ как донора фосфатной группы, повышает их энергетический потенциал и делает возможным их дальнейшее превращение. С другой стороны, остатки фосфата превращают углевод в ион, что препятствует их обратной диффузии из клеток в интерстиций.

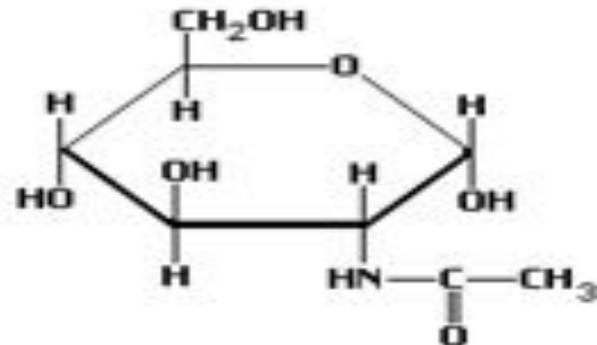
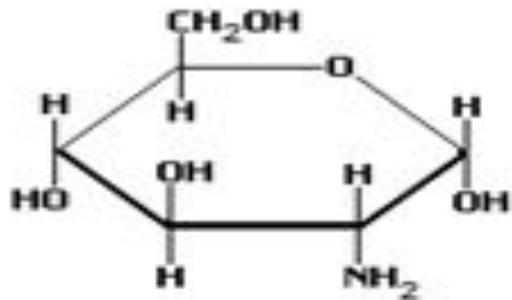
Рис. Основные гексозы организма человека



МОНОСАХАРИДЫ

При окислении альдегидных групп альдоз образуется карбоксильная группа, а при их **восстановлении** — спиртовая группа. Через окисление глюкозы в организме образуется глюкуроновая кислота, а через восстановление — многоатомные спирты (сорбитол, инозитол). При замещении гидроксильной группы на аминогруппу образуются аminosахара, которые входят в состав олигосахаридного компонента гликопротеидов и ганглиозидов. В ряде случаев аминогруппа ацилирована остатком ацетата.

Рис. Глюкозамин (1), N-ацетилглюкозамин (2)



МОНОСАХАРИДЫ

В организме моносахариды используются как клеточное топливо или как источник углеродных атомов для различных синтезов. Основной моносахарид человека и животных – глюкоза. Норма в крови составляет - 3,3 - 6,1 ммоль/л. Постоянство концентрации поддерживается нейрогуморально. Избыток глюкозы крови удаляется за счет включения ее в энергетический обмен или в разные синтезы (гликогенез, синтез жирных кислот и т.д.). При снижении концентрации глюкозы в крови усиливается ее высвобождение из гликогена (гликогенолиз), хранящегося в гепатоцитах, или синтеза из продуктов различных обменов (глюконеогенез), протекающего как в печени, так и в корковом веществе почки.

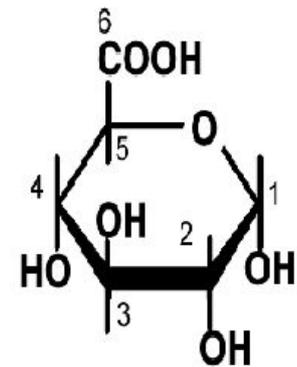
Производные моносахаридов

В природе существует огромное количество производных как перечисленных выше моносахаров, так и других.

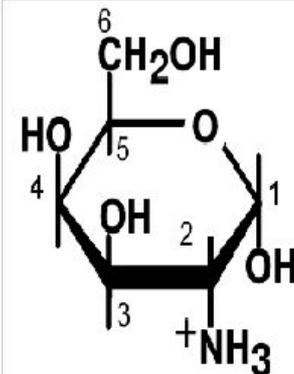
Уроновые кислоты – дериваты гексоз, имеющие в 6 положении карбоксильные группы, например, глюкуроновая, галактуроновая, идуроновая, аскорбиновая кислоты.

Аминосахара – производные моносахаров, содержащие аминогруппы, например, глюкозамин или галактозамин. Эти производные обязательно входят в состав дисахаридных компонентов протеогликановых полисахаридов. Ряд антибиотиков (**эритромицин, карбомицин**) содержат в своем составе аminosахара.

Гликозиды – соединения, образующиеся путем конденсации моносахарида (свободного или в составе полисахарида) с гидроксильной группой другого соединения, которым может быть любой моносахарид или вещество не углеводной природы (агликон), например, метанол, глицерол, стерол, фенол. Важное клиническое значение имеют входящие в состав наперстянки **сердечные гликозиды**. В качестве агликона они содержат стероиды. Известный антибиотик **стрептомицин** также является гликозидом.



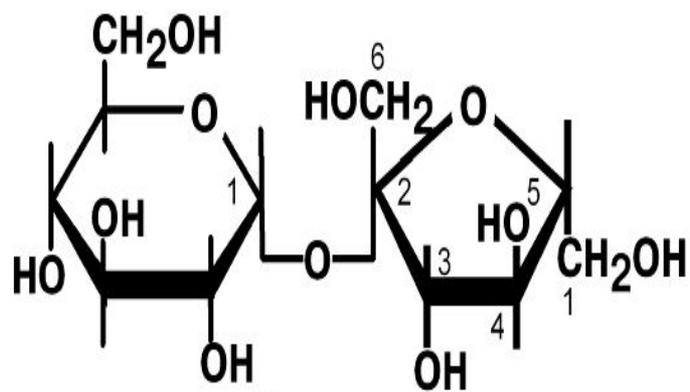
Глюкуроновая кислота



Галактозамин

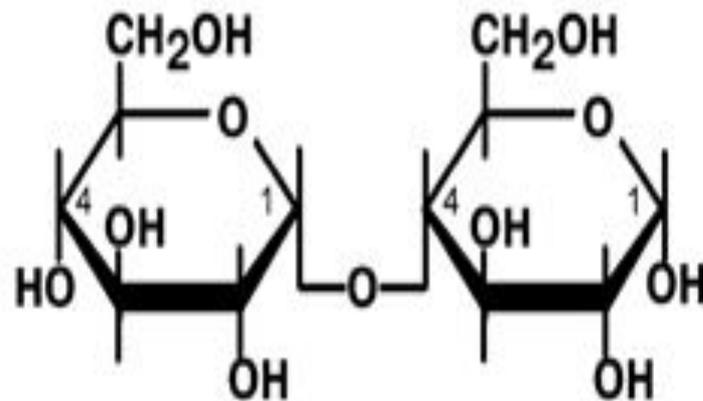
ОЛИГОСАХАРИДЫ

Олигосахариды - это углеводы, которые построены из остатков моносахаридов соединенных гликозидными связями. Каждый моносахаридный остаток в олигосахариде может находиться в альфа- или бета-форме, в виде фуранозного или пиранозного цикла и соединяется с любой гидроксильной группой соседнего остатка.



Сахароза

α -D-глюкопиранозил-(1-2)- β -D-фруктофураноза



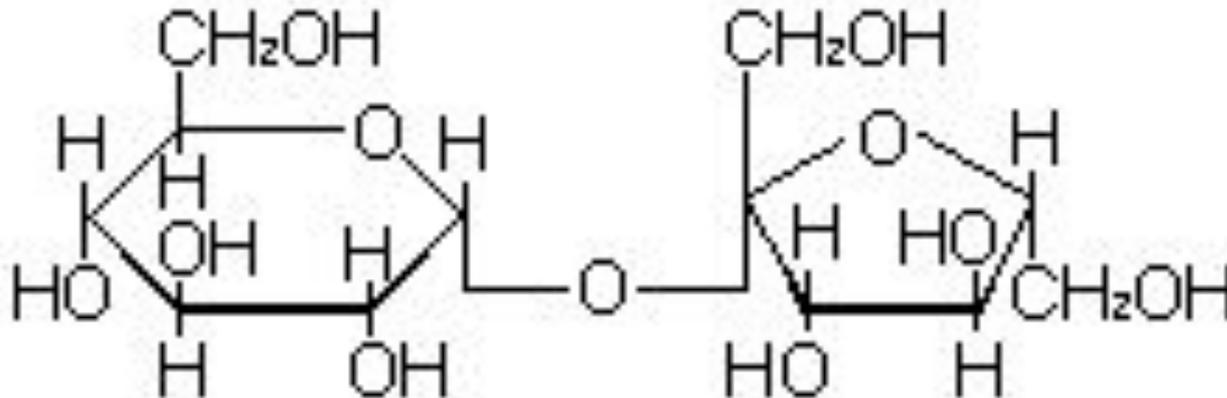
Мальтоза

α -D-глюкопиранозил-(1-4)- α -D-глюкопираноза

ДИСАХАРИДЫ

Сахароза — дисахарид, построенный из остатка глюкозы который связан α, β -1,2 гликозидной связью с молекулой фруктозы. Этот дисахарид поступает в организм с продуктами растительного происхождения или в рафинированном виде (свекловичный или тростниковый сахар), используется организмом после гидролиза в тонком кишечнике ферментом сахаразой до моносахаридов.

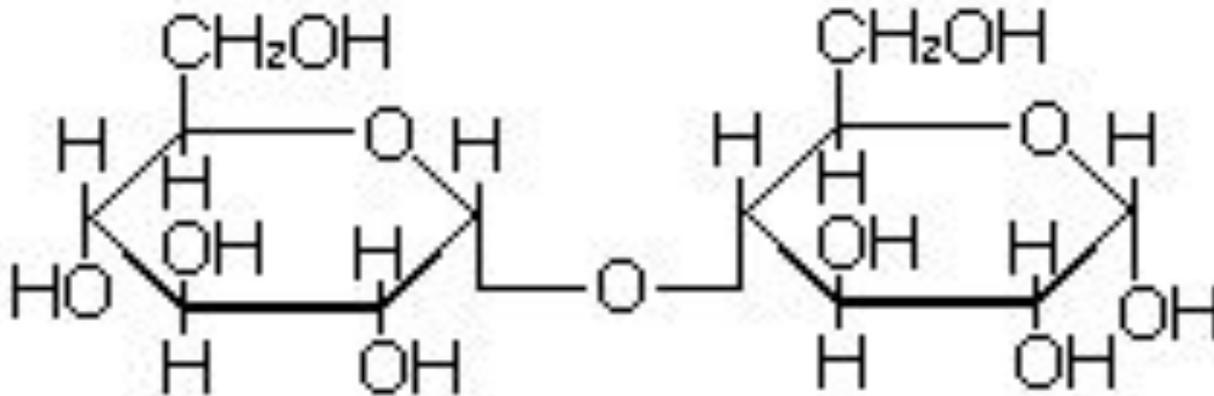
Рис. Сахароза



ДИСАХАРИДЫ

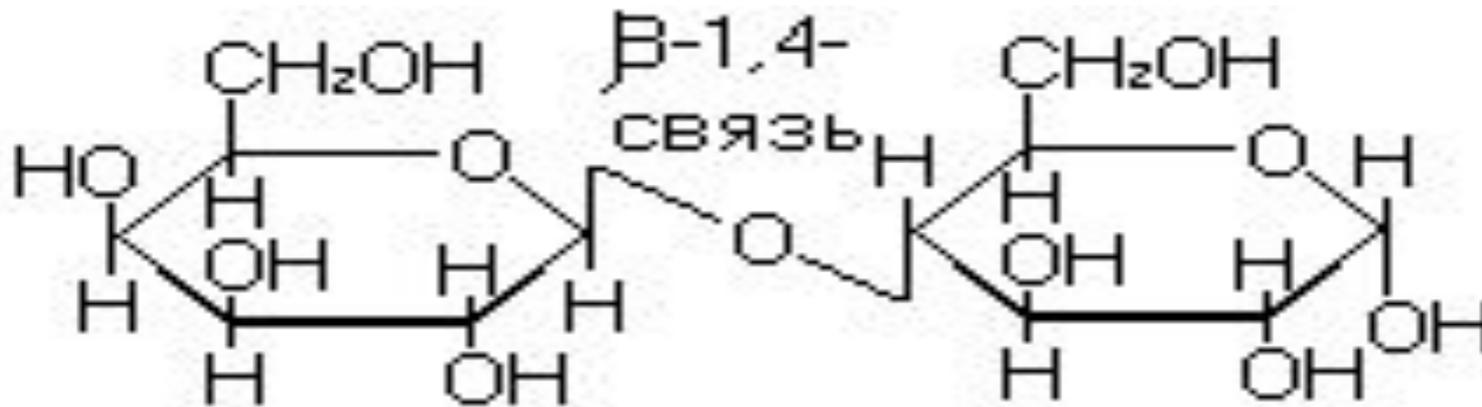
Мальтоза, образуется в ротовой полости или в тонком кишечнике при воздействии, α -амилазы слюны или панкреатической α -амилазы на крахмал или гликоген. Состоит из двух остатков глюкозы, связанных между собой α -1,4 гликозидной связью. Может быть использована организмом после гидролиза в тонком кишечнике до двух остатков глюкозы с участием фермента мальтазы.

Рис. Мальтоза



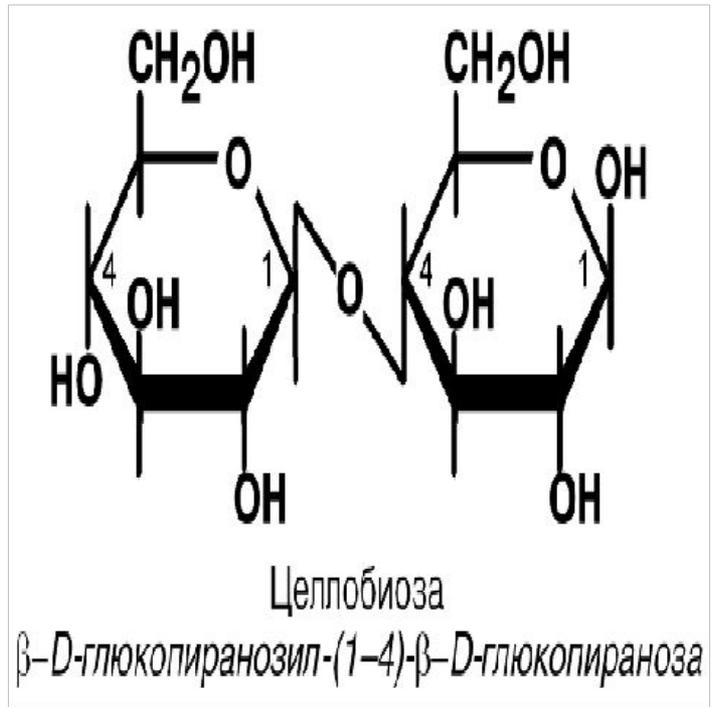
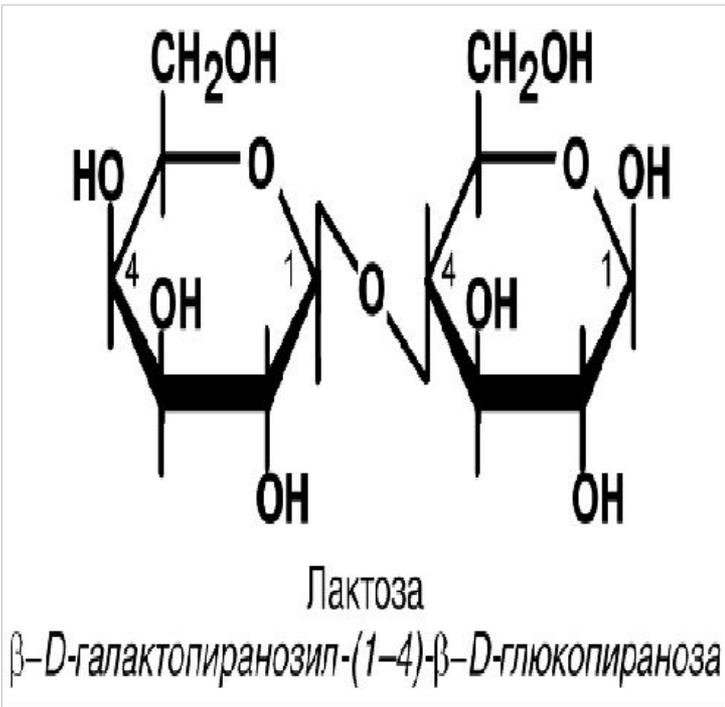
Лактоза – дисахарид, состоящий из остатков глюкозы и галактозы, связанных между собой

Рис. Лактоза



с молоком, гидролизуется лактазой тонкого кишечника. В отличие от вышеназванных дисахаридов, может синтезироваться у человека и других млекопитающих в секреторных клетках молочных желез в период лактации.

Целлобиоза – промежуточный продукт гидролиза целлюлозы. Здоровая микрофлора кишечника способна гидролизовать до 3/4 поступающей сюда целлюлозы до свободной глюкозы, которая либо потребляется самими микроорганизмами, либо всасывается в кровь.



ПОЛИСАХАРИДЫ

Полисахариды – углеводы, которые при гидролизе дают более шести молекул моносахаридов (крахмал, гликоген, клетчатка). В полисахаридах остатки моносахаридов связаны между собой гликозидными связями. Линейные полисахариды имеют по одному восстанавливающему и невосстанавливающему концу. В разветвленных полисахаридах имеется только один восстанавливающий конец и много невосстанавливающихся. Восстанавливающий конец содержит свободный полуацетальный гидроксил, и именно к нему могут присоединяться молекулы неуглеродной природы-пептиды, белки и липиды.

ПОЛИСАХАРИДЫ

Все полисахариды выполняют две важные биологические функции: структурную и резервную.

Структурные делят на группы:

- 1) полисахариды, образующие волокнистые структуры (в клеточных стенках бактериальных и растительных клеток образуют протяжные цепи и укладываются в плотные волокна или пластины). Особенность этой группы – наличие β -гликозидной связи. Примеры- целлюлозы хитин и др.
- 2) Гелеобразующие – к ним относятся полисахариды с разнообразными гликозидными связями. Эта группа обеспечивает эластичность клеточных стенок и межклеточную адгезию в тканях. Примеры- различные гликозаминопротеогликаны.

Резервные полисахариды являются для клетки источником энергии и метаболитов. Это крахмал и гликоген. Быстрой мобилизации резервных полисахаридов способствует наличие в них лабильных α -гликозидных связей.

ГОМОПОЛИСАХАРИДЫ

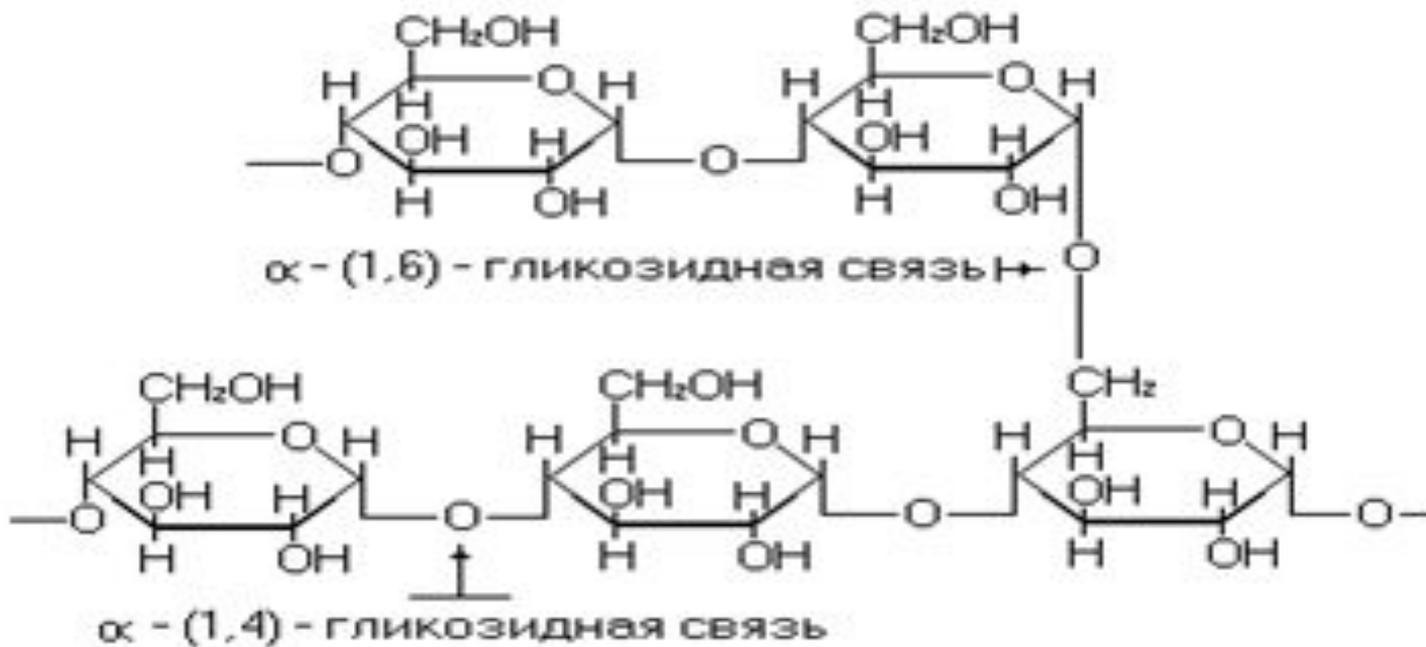
В зависимости от состава все полисахариды делят на две большие группы: гомополисахариды и гетерополисахариды .

Гомополисахариды- построены из идентичных моносахаридов.

ПОЛИСАХАРИДЫ

Крахмал-резервный полисахарид растений, представлен двумя фракциями- амилозой и амилопектином.

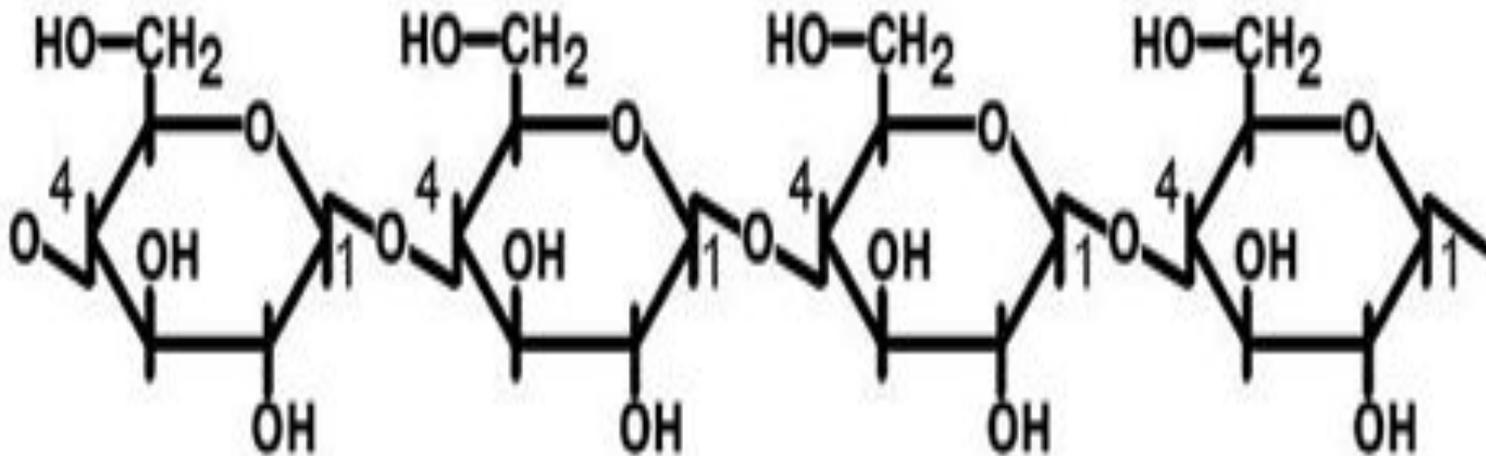
Рис. Участок молекулы крахмала (амилопектин)



ПОЛИСАХАРИДЫ

На долю α -амилозы в крахмале приходится около 15-20 %, а амилопектина — 80-85%. В амилозе остатки глюкозы связаны α -1,4-гликозидной связью, а в амилопектине в линейных участках α -1,4-гликозидная связь, а в точках ветвления — α -1,6-гликозидной связью. В организм человека данное соединение поступает вместе с пищей растительного происхождения и является главным источником экзогенной глюкозы. Крахмал утилизируется в организме после гидролиза гликозидазами желудочно-кишечного тракта до глюкозы.

Целлюлоза является наиболее распространенным органическим соединением биосферы. Около половины всего углерода Земли находится в ее составе. В отличие от предыдущих полисахаридов она является внеклеточной молекулой, имеет волокнистую структуру и абсолютно нерастворима в воде. **Единственной связью в ней является β -1-4-гликозидная связь.**



Целлюлоза

Гликоген — резервный полисахарид некоторых животных клеток. По структуре гликоген близок к амилопектину, но в отличие от последнего имеет более разветвленную структуру (в 2 раза) и более высокую молекулярную массу — до 100 млн. дальтон.

В организме человека этот сахар активно синтезируется в печени и мышцах в процессе гликогенеза, менее активно в других органах. Запасы гликогена печени, в основном, расходуются для поддержания нормального уровня глюкозы крови, а в мышцах как энергетическое топливо для поддержания мышечного сокращения и других клеточных нужд. Человек получает гликоген с пищей животного происхождения. Гидролиз гликогена в желудочно-кишечном тракте осуществляется с участием тех же ферментов, что и для крахмала.

В грибах и некоторых растениях встречается **инулин** - полимер фруктозы. Организмом человека этот углевод не усваивается из-за отсутствия ферментов участвующих в его. Является легко растворимым соединением. В медицинской практике используется для определения очистительной способности почек - клиренса.

Декстраны - резервный полисахарид дрожжей и бактерий. Основным типом связи является α -1-6-гликозидная, а в местах ветвления - α -1-4-гликозидные связи, также встречаются α -1-2- и α -1-3-гликозидные связи. В медицине декстраны используются как компонент крове-заменителей, например, в виде вязкого раствора на 0,9% NaCl - реополиглюкина.

ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ

Гетерополисахариды, в отличие от гомополисахаридов, в качестве повторяющейся единицы содержат димер. В димере моносахариды связаны β (1,3)-гликозидной связью, а димеры между собой β (1,4)-гликозидной связью.

К этим углеводам относят: гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфаты, гепарин, гепарансульфат, дерматансульфат, кератансульфат.

Димер гиалуроновой кислоты содержит глюкуроновую кислоту, связанную с N-ацетилглюкозамином.

ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ

В хондроитинсульфатах, N-ацетилглюкозамин заменен на N-ацетилгалактозамин, связанный с остатком серной кислоты в четвертом или шестом положении. Гепарансульфат и дерматансульфат, наряду с глюкуроновой кислотой, содержат идуроновую кислоту.

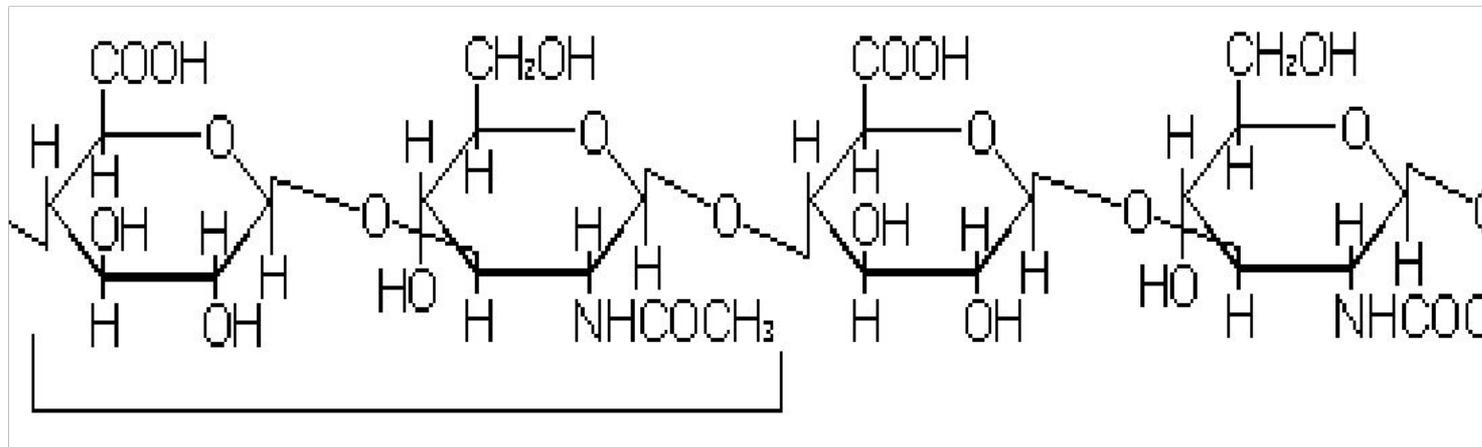


Рис. 9. Гиалуроновая кислота (участок молекулы, скобкой выделен димер)

ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ

При физиологических значениях рН карбоксильная группа уроновых кислот и остаток серной кислоты хондроитинсульфатов находятся в диссоциированной форме (заряжены отрицательно). Следовательно, обозначенные выше углеводы являются полианионами и легко вступают во взаимодействие с катионами (натрия, калия, магния, кальция и др.) и водой. В водных растворах эти соединения сильно гидратированы и образуют гели.

Полианионная природа гетерополисахаридов делает возможным их участие в водно-электролитном обмене между кровью и внеклеточным веществом с одной стороны и между клетками и внеклеточным веществом с другой стороны.

Одна из основных функций гепарина — антисвертывающая (антикоагулянт). Гепарин синтезируется тучными клетками, а другие гетерополисахариды, в основном, фибробластами.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ.

В составе пищевого рациона человека значительную долю занимают углеводы, поступающие главным образом, с продуктами растительного происхождения (картофель, крупы, хлеб, овощи, фрукты и продукты, полученные из них). В меньшем количестве углеводы содержатся в продуктах животного происхождения (молоко, мясо, печень, рыба). От растений человек получает крахмал, сахарозу, целлюлозу, гемицеллюлозу, инулин, целлобиозу, глюкозу, фруктозу и другие углеводы. С продуктами животного происхождения поступают лактоза, гликоген, глюкоза, олигосахариды гликопротеинов и гликолипидов.

Некоторые растительные углеводы (целлюлоза, гемицеллюлоза, инулин, целлобиоза) не усваиваются организмом в связи с отсутствием ферментов участвующих в их деградации в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

ПЕРЕВАРИВАНИЕ В ПОЛОСТИ РТА

Пищеварение углеводов в ЖКТ заключается в последовательном гидролизе олиго- и полисахаридов различной длины (декстринов) с участием различных гликозидаз (ферментов класса гидролаз).

ПЕРЕВАРИВАНИЕ В ПОЛОСТИ РТА

Пищеварение углеводов в ЖКТ заключается в последовательном гидролизе олиго- и полисахаридов до моносахаридов с участием различных гликозидаз (ферментов класса гидролаз). Гидролиз крахмала и гликогена начинается в ротовой полости, с участием **α -амилазы слюны**. Фермент расщепляет **α -1,4-гликозидные связи в линейных участках** этих полисахаридов. В результате образуются дисахарид мальтоза и декстрины.

- **Известны 3 вида амилаз**, которые различаются главным образом по конечным продуктам их ферментативного действия: ***α-амилаза, β-амилаза и γ-амилаза.***
- ***α-амилаза*** расщепляет в полисахаридах внутренние α-1,4-связи, поэтому ее иногда называют эндоамилазой. Молекула α-амилазы содержит в своих активных ионах иона Ca^{2+} , необходимые для ферментативной активности. Кроме того, характерной особенностью α-амилазы животного происхождения является способность активироваться одновалентными анионами, прежде всего ионами хлора.

- Под действием В-амилазы от крахмала отщепляется дисахарид мальтоза, т.е. В-амилаза является экзоамилазой. Она обнаружена у высших растений, где выполняет важную роль в мобилизации резервного (запасного) крахмала.

γ -амилаза отщепляет один за другим глюкозные остатки от конца полигликозидной цепочки. Различают кислые и нейтральные γ -амилазы в зависимости от того, в какой области рН они проявляют максимальную активность. В органах и тканях человека и млекопитающих кислая γ -амилаза локализована в лизосомах, а нейтральная - в микросомах. Амилаза слюны является α -амилазой. Под влиянием этого фермента происходят первые фазы распада крахмала (или гликогена) с образованием декстринов (в небольшом количестве образуется и мальтоза). Затем пища, смешанная со слюной, попадает в желудок.

Желудочный сок не содержит ферментов, расщепляющих сложные углеводы. В желудке действие α -амилазы слюны прекращается, так как желудочное содержимое имеет резко кислую реакцию (рН 1,5 - 2,5). Однако в более глубоких слоях пищевого комка, куда не сразу проникает желудочный сок, действие амилазы некоторое время продолжается и происходит расщепление полисахаридов с образованием декстринов и мальтозы. Наиболее важная фаза распада крахмала (и гликогена) протекает в двенадцатиперстной кишке под действием α -амилазы поджелудочного сока.

ГИДРОЛИЗ УГЛЕВОДОВ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ.

Основным местом расщепления углеводов является тонкая кишка, где они гидролизуются α -амилазы поджелудочной железы и содержащимися на поверхности энтероцитов кишечника различными дисахаридазами. Слюнная и панкреатическая α -амилаза расщепляет только α -1,4-гликозидные, но не расщепляет α -1,6-гликозидных связей в точках ветвления.

ГИДРОЛИЗ ДИСАХАРИДОВ В КИШЕЧНИКЕ

Образующиеся в процессе расщепления полисахаридов мальтоза и изомальтоза, а также поступившие с пищей лактоза и сахароза гидролизуются специфическими дисахаридазами кишечника. Эти ферменты синтезируются в энтероцитах в виде белковых комплексов, которые пронизывают цитоплазматическую мембрану клеток и выступают в просвет кишечника.

Сахаразо-изомальтазный комплекс гидролизует изомальтозу, мальтозу и мальтотриозу до остатков глюкозы, а сахарозу до глюкозы и фруктозы. Совокупное действие перечисленных ферментов приводит к образованию моносахаридов, которые сначала транспортируются в энтероциты, а далее в кровь.

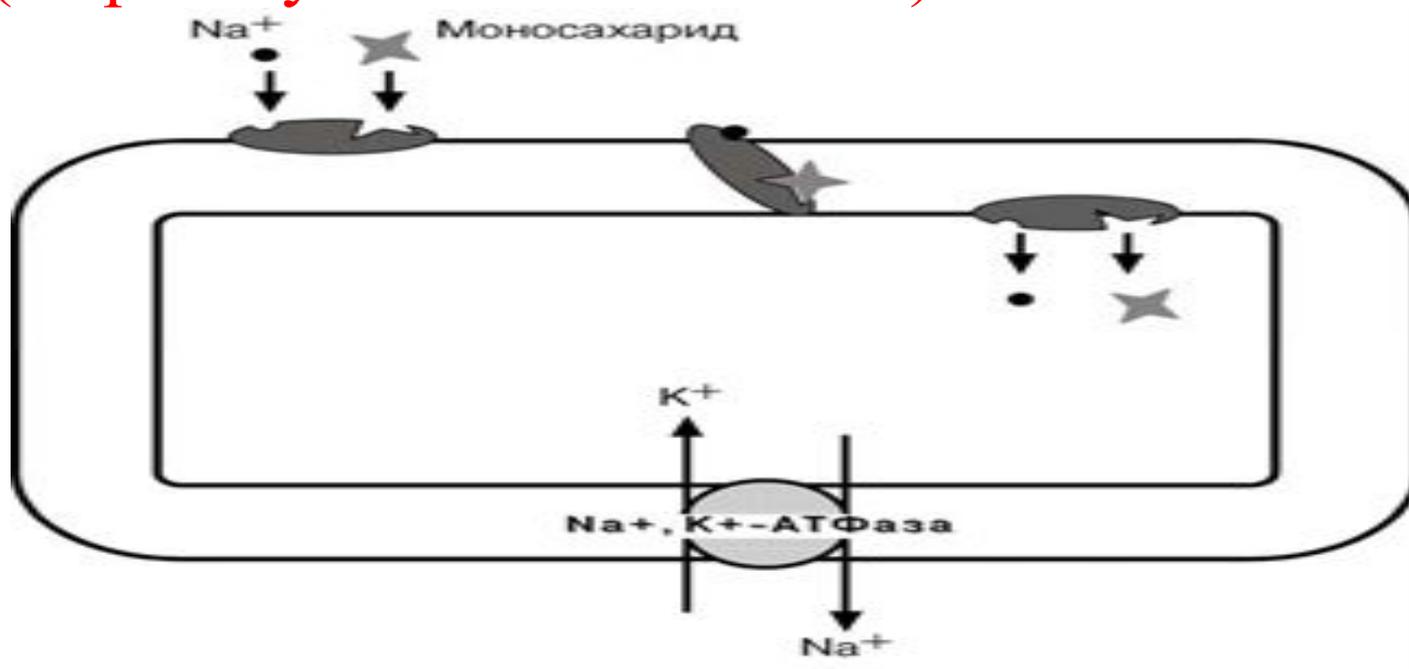
ОБЩАЯ СХЕМА ГИДРОЛИЗА УГЛЕВОДОВ

Общая схема гидролиза углеводов полисахаридов мальтоза и изомальтоза, а также поступившие с пищей лактоза и сахароза гидролизуются специфическими дисахаридазами кишечника. Эти ферменты синтезируются в энтероцитах в виде белковых комплексов, которые пронизывают цитоплазматическую мембрану клеток и выступают в просвет кишечника.

Сахаразо-изомальтазный комплекс гидролизует изомальтозу, мальтозу и мальтотриозу до остатков глюкозы, а сахарозу до глюкозы и фруктозы. Совокупное действие перечисленных ферментов приводит к образованию моносахаридов, которые сначала транспортируются в энтероциты, а далее в кровь.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ.

Глюкоза и галактоза поступают в энтероциты, главным образом, за счет симпорта с ионом натрия, с участием белкового переносчика. Транспорт вторично активный, так как для выведения натрия из клетки затрачивается АТФ (на работу Na^+/K^+ - АТФ-азы).



ПЕРЕНОС ГЛЮКОЗЫ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

Концентрация глюкозы в плазме крови составляет 3,3-5,5 ммоль/л, а в цитоплазме животных клеток содержание свободной глюкозы значительно меньше. Именно потому поступление глюкозы из крови в клетку происходит за счет облегченной диффузии при участии специальных белков переносчиков ГЛЮТ. При высоких концентрациях глюкозы и галактозы в просвете кишечника, они могут поступать в клетки за счет облегченной диффузии. большей частью галактоза и фруктоза в энтероцитах трансформируются в глюкозу. Всосавшиеся моносахариды через воротную вену поступают в печень, где избыток сахаров превращается в гликоген или нейтральные жиры. Это препятствует развитию ярко выраженной пищевой гипергликемии.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ. ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ

Различают 5 видов транспортеров глюкозы ГлюТ 1, ГлюТ 2, ГлюТ 3, ГлюТ 4, ГлюТ 5. Глюкозные транспортеры расположены на мембранах всех клеток.

Например, на поверхности β -клеток островков Лангерганса находится ГлюТ 2, благодаря ему генерируется сигнал для увеличения или снижения выработки инсулина.

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. Данные ткани получили название инсулинзависимых.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ. ПЕРЕНОС ГЛЮКОЗЫ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ.

Таже сасывание моносахаридов происходит **по механизму вторичного активного транспорта**. Это значит, что затрата энергии при переносе сахаров происходит, но тратится она не непосредственно на транспорт сахара, а на создание градиента концентрации другого вещества. Используя этот градиент, сахар проникает внутрь клетки. В случае глюкозы таким веществом является натрий. Особый **фермент K^+, Na^+ -АТФаза** – постоянно, в **обмен на калий**, выкачивает **ионы натрия** из клетки, именно этот транспорт требует затрат энергии. В просвете кишечника содержание натрия относительно высоко и он связывается со специфическим белком, имеющим два центра связывания: один для натрия, другой для сахара. Примечательно то, что сахар связывается с белком только после того, как с ним свяжется натрий. Белок-транспортер свободно мигрирует в толще мембраны. При контакте белка с цитоплазмой натрий быстро отделяется от него и сразу отделяется сахар. **Результатом является накопление сахара в клетке, а ионы натрия вновь выкачиваются K^+, Na^+ -АТФазой.**

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ

Наиболее часто встречающимся дефектом пищеварения углеводов у человека является снижение выработки лактазы. В этом случае непереваренная лактоза поступает в толстый кишечник, препятствуя в нем реабсорбции воды из просвета кишечника, что выражается диареей. Кроме того, дисахарид включается в метаболизм микрофлоры кишечника, что приводит к газообразованию (CO_2 , H_2).

Нарушения пищеварения и всасывания углеводов могут иметь место в случае наследуемых мутаций в генах определяющих структуру того или иного фермента или переносчика, однако такие нарушения встречаются гораздо реже. Нарушения пищеварения и всасывания моносахаридов имеют место при поражениях слизистой тонкого кишечника (энтериты, колиты).

РЕАКЦИИ ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ САХАРОВ

Поскольку в кишечнике всасываются все моносахариды, поступающие с пищей, то перед организмом встает задача превратить их в глюкозу, так как **в реакциях метаболизма используется в основном глюкоза**. Этот процесс получил название **взаимопревращение сахаров**. Цель его – создание только одного субстрата для реакций метаболизма, а именно **α-D-глюкозы**, что позволяет **экономить ресурсы**, не образовывать множество ферментов для каждого вида сахара

СУДЬБА ГЛЮКОЗЫ В КЛЕТКЕ

Попав в клетку, глюкоза сразу же **фосфорилируется**.

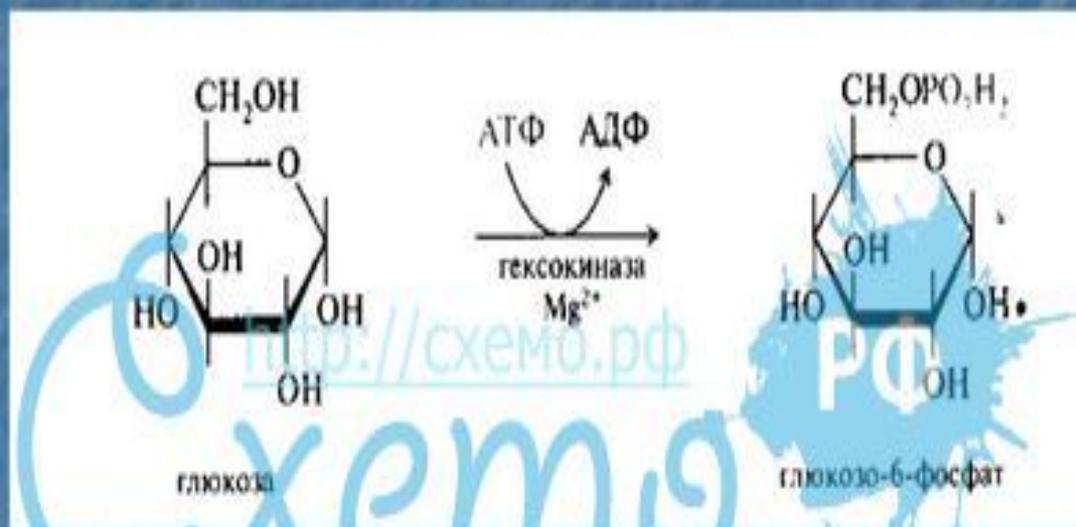
Фосфорилирование глюкозы решает сразу несколько задач:

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;

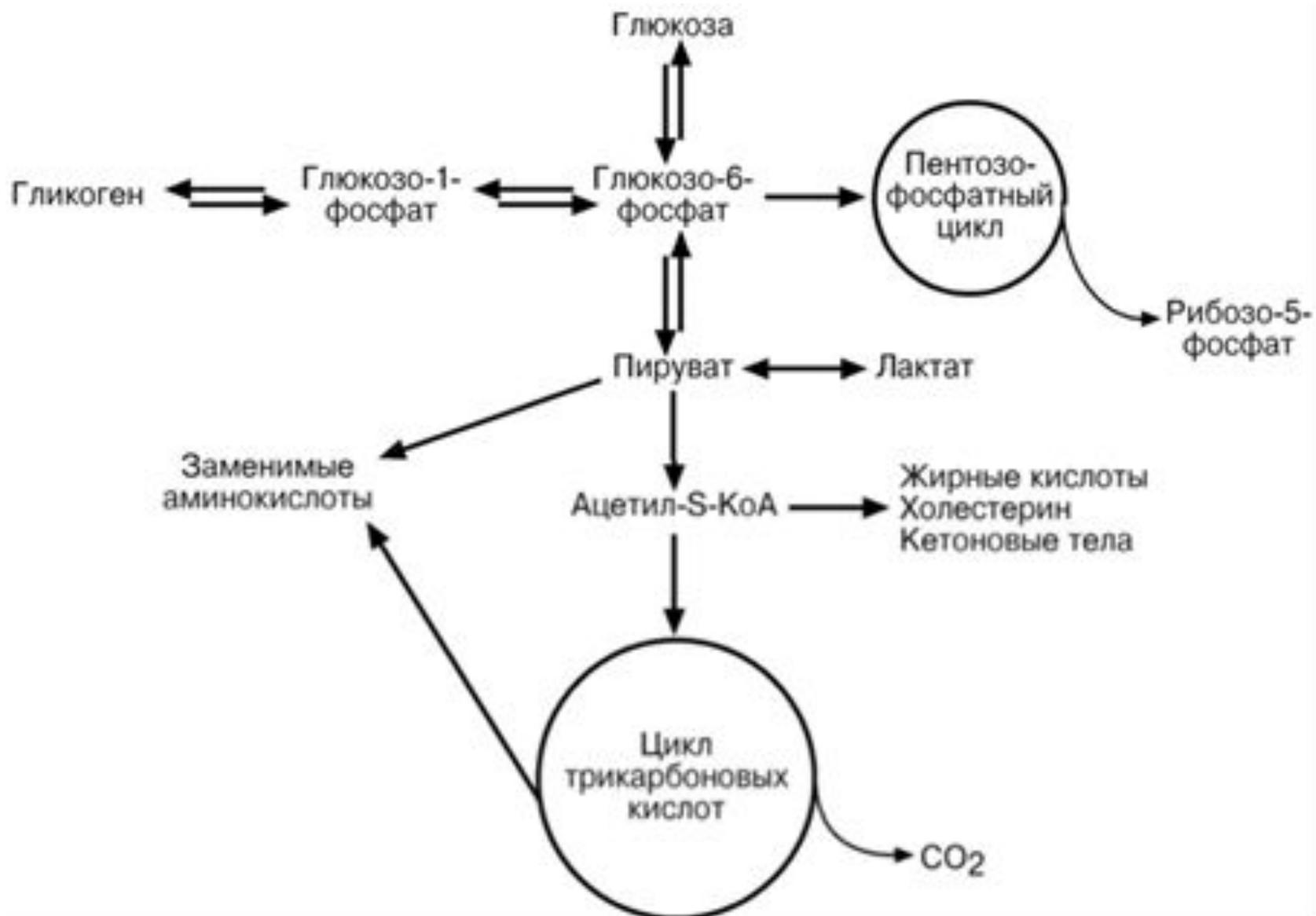
уменьшается концентрация свободной (нефосфорилированной) глюкозы, что способствует диффузии новых молекул из крови.

Фосфорилирование глюкозы



Синтез гликогена начинается с затраты молекулы АТФ для фосфорилирования глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата. Фосфорилирование свободной глюкозы в мышцах идет при участии фермента гексокиназы, а в печени – глюкокиназы.

СУДЬБА ГЛЮКОЗЫ В КЛЕТКЕ



ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Наибольшие запасы гликогена имеются в печени и скелетных мышцах, но вообще гликоген способен синтезироваться во всех тканях. Резервы гликогена в клетках используются в зависимости от функциональных особенностей клеток.

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 после физической нагрузки – длительной и напряженной. В печени гликоген накапливается после еды.

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Такие отличия печени и мышц обусловлены наличием различных изоферментов гексокиназы, фермента, который фосфорилирует глюкозу в глюкозо- 6-фосфат.

Для печени характерен изо- фермент, получивший собственное название – глюкокиназа. Он отличается от других гексокиназ низким сродством к глюкозе, что ведет к захвату глюкозы печенью только при ее высокой концентрации в крови (после еды);

Благодаря этим отличиям гепатоцит может эффективно захватывать глюкозу после еды и метаболизировать ее в любом направлении.

Например, при переполнении запасов гликогена накапливающийся глюкозо-6- фосфат не подавляет глюкокиназу и усвоение глюкозы, а просто идет на окисление до ацетил-S-CoA и в пентозофосфатный цикл, что в целом увеличивает синтез липидов.

Регуляция глюкокиназы: активация – андрогены и инсулин, подавление – глюкокортикоиды и эстрогены.

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Катаболизм глюкозы до CO_2 и H_2O

Основным направлением использования глюкозы в организме является её окисление до конечных продуктов (CO_2 и H_2O) с целью извлечения энергии для последующего использования в эндэргонических процессах. В эритроцитах глюкоза единственный источник энергетического топлива, а в головном мозге основной источник. Другие органы и ткани менее зависимы от глюкозы и могут при её недостатке окислять другие соединения.

Полное окисление глюкозы включает: аэробный гликолиз, окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты или её карбоксилирование, цикл Кребса, цепь переноса электронов. Рассмотрим эти процессы в предложенной последовательности.

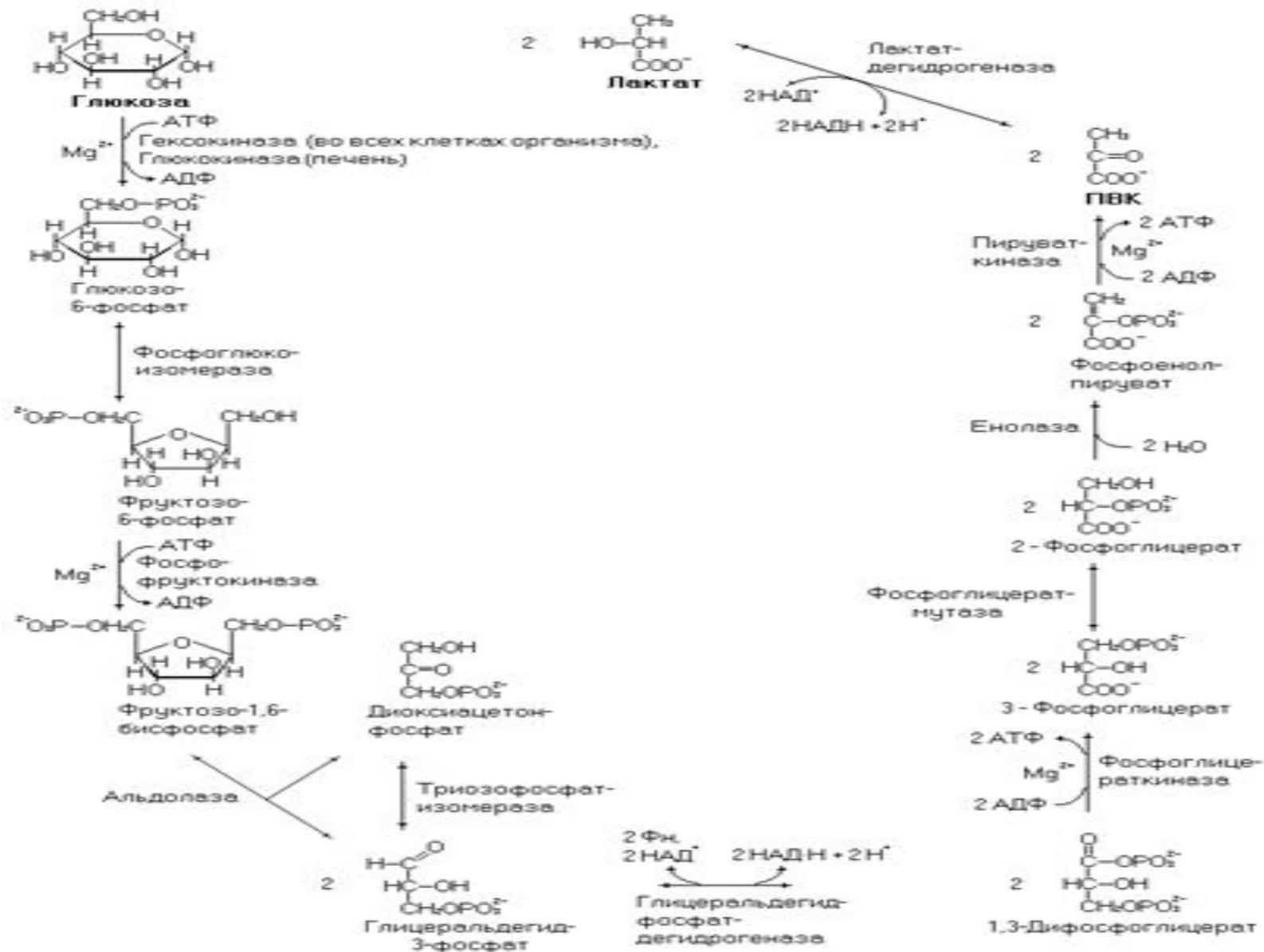
ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Гликолиз

В тканях (в том числе в печени) распад глюкозы происходит двумя основными путями: **анаэробным** (при отсутствии кислорода) и **аэробным**, для осуществления которого необходим кислород.

Гликолиз осуществляется во всех клетках, но в зависимости от типа клеток может иметь свои особенности. **В мышечных клетках** этот процесс может осуществляться как по аэробному, так и по анаэробному пути (при гипоксии). **В клетках нервной ткани** используется только аэробный гликолиз, а в эритроцитах только анаэробный. **В эритроцитах**, в отличие от других клеток, в качестве промежуточного продукта образуется 2,3-дифосфоглицерат, который выполняет специфическую функцию — снижение сродства гемоглобина к кислороду.

ГЛИКОЛИЗИС (АЭРОБНЫЙ ДО ПВК, АНАЭРОБНЫЙ ДО ЛАКТАТА)



ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Анаэробный гликолиз – сложный ферментативный процесс распада глюкозы, протекающий в тканях человека и животных без потребления кислорода. Конечным продуктом гликолиза является молочная кислота. **В процессе гликолиза образуется АТФ.**

Суммарное уравнение гликолиза можно представить следующим образом:



В анаэробных условиях гликолиз – единственный процесс в животном организме, поставляющий энергию.

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Анаэробный гликолиз

выполняет энергетическую функцию. При анаэробном гликолизе в двух реакциях субстратного фосфорилирования образуется АТФ, который может быть единственным источником энергии для клетки. **Энергетический выход анаэробного гликолиза — 2 АТФ.** Эволюционно, анаэробный гликолиз предшествовал аэробному варианту. Ряд микроорганизмов использует его как основной путь запасания энергии (облигатные анаэробы), другие используют оба варианта гликолиза. **В организме человека чисто анаэробный гликолиз используют только эритроциты.**

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

Последовательность реакций аэробного гликолиза хорошо изучена. Процесс гликолиза катализируется **одиннадцатью ферментами и протекает в гиалоплазме (цитозоле) клетки.**

В аэробных условиях гликолиз необходим как подготовительный этап для более полного извлечения энергии, заключенной в химических связях углеводов и трансформации их в химическую энергию АТФ через окислительное фосфорилирование.

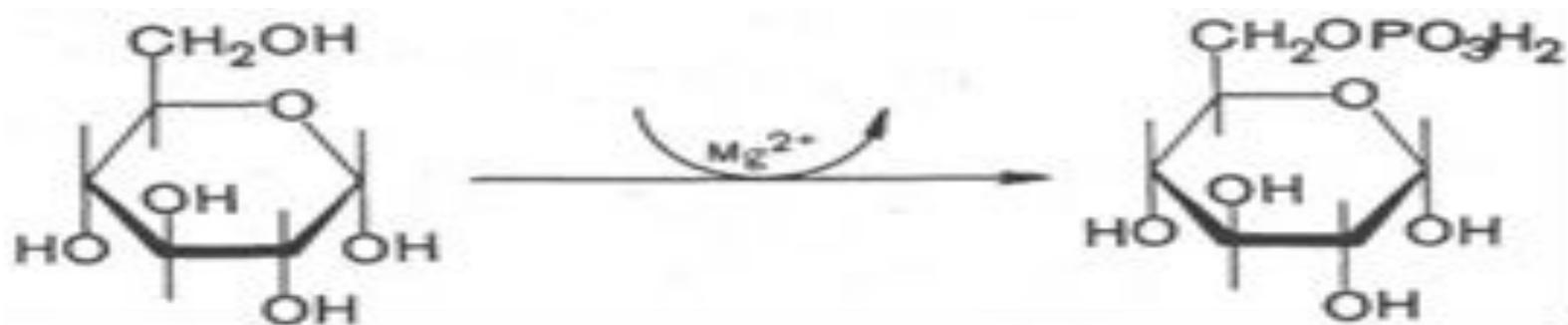
ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

Первой ферментативной реакцией гликолиза является **фосфорилирование**, т.е. перенос остатка ортофосфата на глюкозу за счет АТФ. Реакция катализируется ферментом **гексокиназой**. Однако, в печени и поджелудочной железе эта реакция катализируется как гексокиназой (при низких концентрациях глюкозы), так и глюкокиназой (при высоких концентрациях глюкозы).

Глюкоза

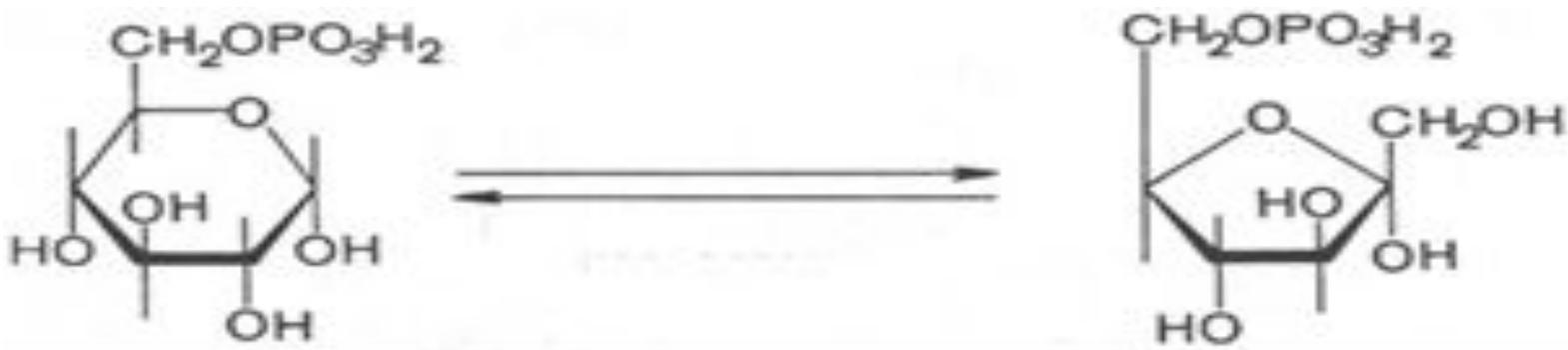
Глюкозо-6-фосфат



ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

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



Эта реакция протекает легко в обоих направлениях, и для нее не требуется каких-либо кофакторов.

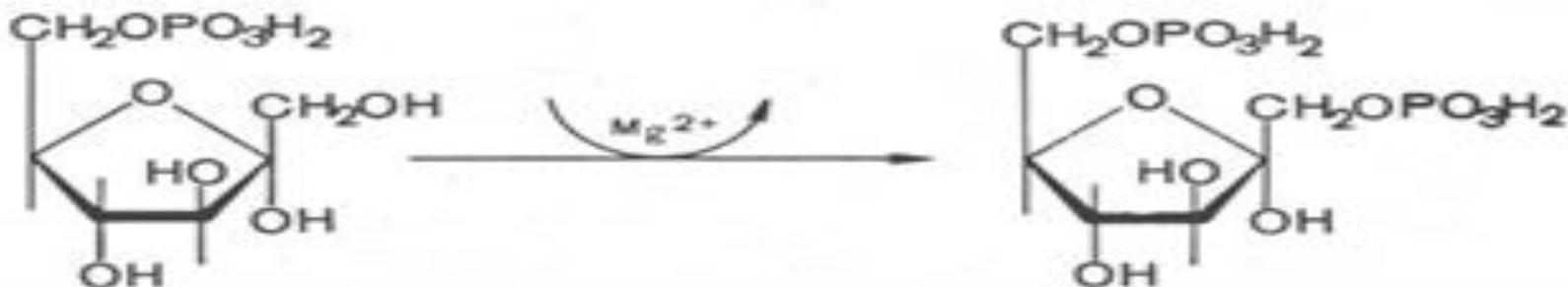
ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

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

Фруктозо-6-фосфат

Фруктозо-1,6-бисфосфат



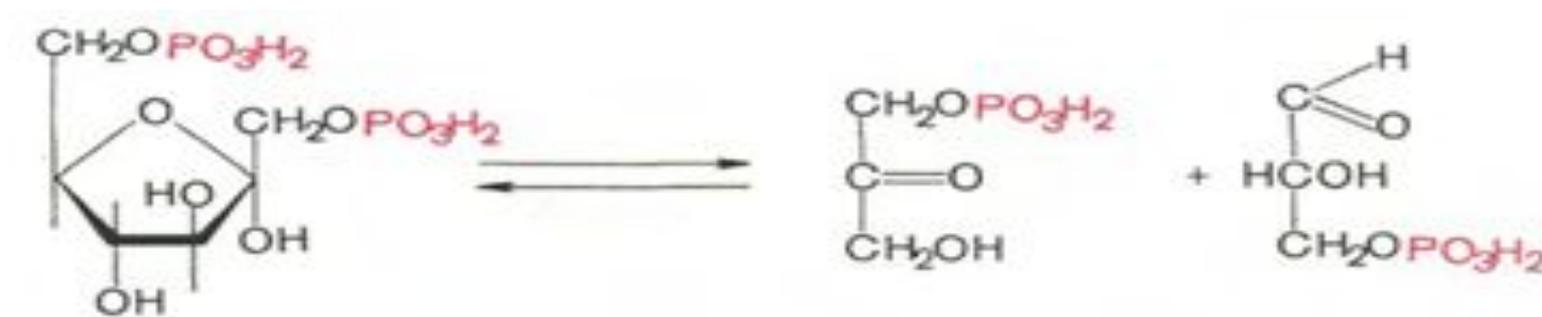
Данная реакция аналогично гексокиназной практически необратима, протекает в присутствии ионов магния и является наиболее медленно текущей реакцией гликолиза. Фактически эта реакция определяет скорость гликолиза в целом.

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

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

Диоксиацетон-фосфат Глицеральдеид-3-фосфат



Эта реакция обратима. В зависимости от температуры равновесие устанавливается на различном уровне. При повышении температуры реакция сдвигается в сторону большего образования триозофосфатов

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

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

Диоксиацетон- фосфат

Глицеральдегид- 3-фосфат



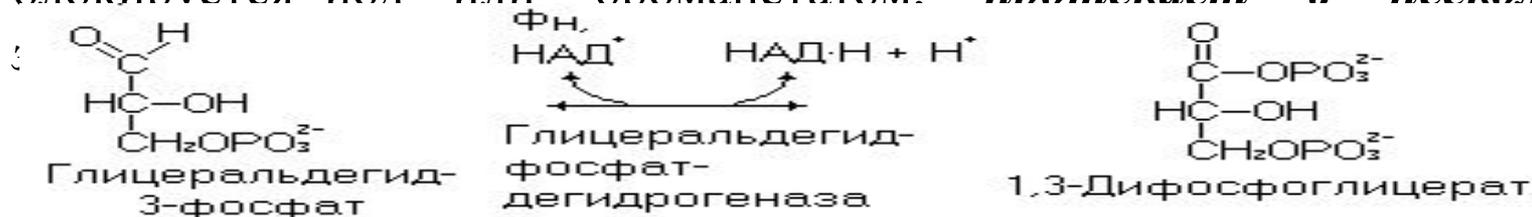
Равновесие реакции смещено в сторону дигидроксиацетонфосфата: 95% дигидроксиацетонфосфата и около 5% глицеральдегид-3-фосфата. В последующие реакции гликолиза может включаться только глицеральдегид-3-фосфат.

Образованием глицеральдегид-3-фосфата как бы завершается первая стадия гликолиза.

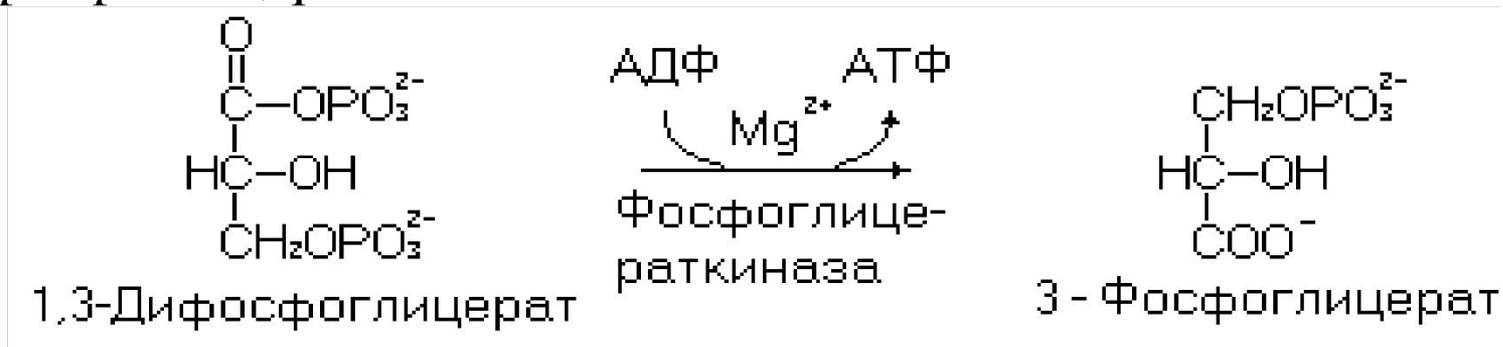
ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

В результате шестой реакции и глицеральдегид-3-фосфат в присутствии фермента глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, кофермента НАД и неорганического фосфата подвергается своеобразному окислению с образованием 1,3-бисфосфоглицериновой кислоты и восстановленной формы НАД (НАДН). Эта реакция блокируется йод- или броманетатом. *протекает в несколько*



В следующей реакции 1,3-дифосфоглицерат превращается в 3-фосфоглицерат



ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

Седьмая реакция катализируется фосфоглицераткиназой, при этом происходит передача богатого энергией фосфатного остатка (фосфатной группы в положении 1) на АДФ с образованием АТФ и 3-фосфоглицериновой кислоты (3-фосфоглицерат).

Восьмая реакция сопровождается внутримолекулярным переносом оставшейся фосфатной группы, и 3-фосфоглицериновая кислота превращается в 2-фосфоглицериновую кислоту (2-фосфоглицерат). Реакция легкообратима, протекает в присутствии ионов Mg^{2+} . Кофактором фермента является также 2,3-бисфосфоглицериновая кислота аналогично тому, как в фосфоглюкомутазной реакции роль кофактора выполняет глюкозо-1,6-бисфосфат.

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

Девятая реакция катализируется ферментом енолазой, при этом 2-фосфоглицериновая кислота в результате отщепления молекулы воды переходит в фосфоенолпировиноградную кислоту (фосфоенолпируват), а фосфатная связь в положении 2 становится высокоэнергетической. Енолаза активируется двухвалентными катионами Mg^{2+} или Mn^{2+} и ингибируется фторидом.

Десятая реакция характеризуется разрывом высокоэнергетической связи и переносом фосфатного остатка от фосфоенолпирувата на АДФ (субстратное фосфорилирование). Катализируется ферментом пируваткиназой. Для действия пируваткиназы необходимы ионы Mg^{2+} , а также одновалентные катионы щелочных металлов (K^+ или др.). Внутри клетки реакция

ПОЛНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Аэробный гликолиз

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



Важно, что пировиноградная кислота является для клетки токсичным веществом, и клетке необходимо избавиться от нее каким угодно образом. Так как через мембраны она не проходит, то обезвреживание достигается превращением пирувата 1) в лактат; 2) в ацетил-S-КоА; 3) валанин, 4) в оксалоацетат.

Иллюстрацией к сказанному служит отличие изоферментов лактатдегидрогеназ (ЛДГ) друг от друга. Сердечный изофермент ЛДГ-1 обладает высоким сродством к молочной кислоте и "стремится" поднять концентрацию пирувата с целью его включения в ЦТК и получения энергии для деятельности миокарда. Большое количество митохондрий и поступление сюда лактата из других органов обеспечивает работу сердца при аэробных условиях. При нехватке кислорода свойства ЛДГ-1 не изменятся, он по-прежнему будет сдвигать реакцию в сторону продукции пировиноградной кислоты. Изофермент скелетной мышцы ЛДГ-5 обладает высоким сродством к пирувату, при отсутствии кислорода в клетке быстро и эффективно превращает его в лактат, легко проникающий сквозь мембраны. Таким образом, в анаэробных условиях сильнее будет страдать сердечная мышца, что и наблюдается в медицинской практике.

Биологическое значение процесса гликолиза заключается прежде всего в образовании богатых энергией фосфорных соединений. На первых стадиях гликолиза затрачиваются 2 молекулы АТФ (гексокиназная и фосфофруктокиназная реакции). На последующих образуются 4 молекулы АТФ (фосфоглицераткиназная и пируваткиназная реакции).

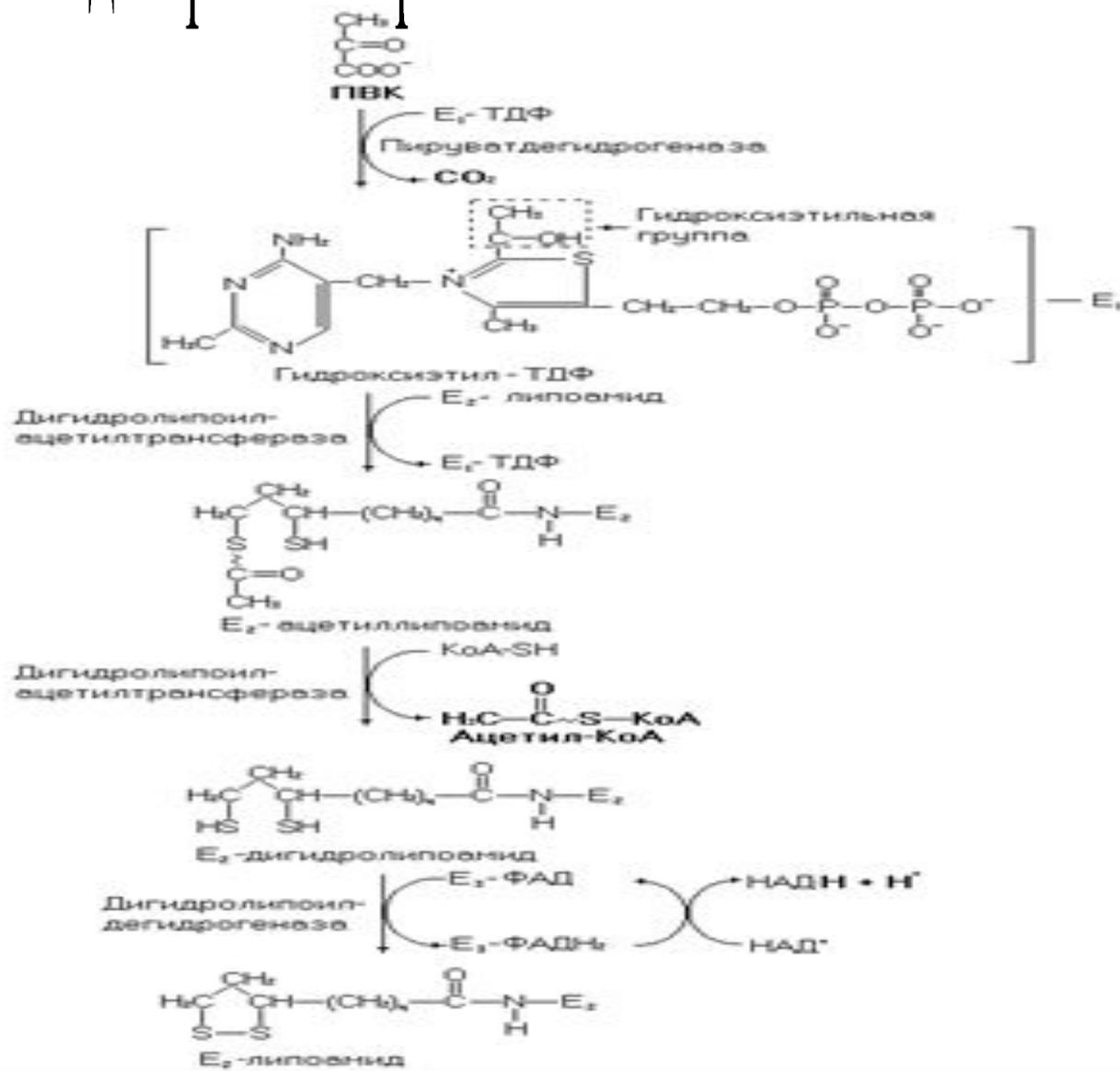
Таким образом, энергетическая эффективность гликолиза в анаэробных условиях составляет 2 молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы.

АЭРОБНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПИРУВАТА

Клетки, недостаточно снабжаемые кислородом, могут частично или полностью существовать за счет энергии гликолиза. Однако большинство животных и растительных клеток в норме находится в аэробных условиях и свое органическое «топливо» окисляет полностью до CO_2 и H_2O . В этих условиях пируват, образовавшийся при расщеплении глюкозы, не восстанавливается до лактата, а постепенно окисляется до CO_2 и H_2O в аэробной стадии катаболизма, при этом первоначально происходит окислительное декарбоксилирование пирувата с образованием ацетил-КоА.

Процесс осуществляется с участием мультиферментного пируватдегидрогеназного комплекса.

. Окислительное декарбоксилирование ПВК



ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ПИРУВАТА

Суммарную реакцию, катализируемую пируватдегидрогеназным комплексом, можно представить следующим образом:



Реакция сопровождается значительным уменьшением стандартной свободной энергии и практически необратима.

При недостатке витаминов В1, В2, В5, пантотеата (предшественники ТДФ, ФАД, НАД⁺ и КоА-SH соответственно) снижается скорость окисления пирувата. Накопление пирувата в клетке сдвигает равновесие лактатдегидрогеназной реакции (гликолиз) в сторону образования лактата. Лактат из клеток перемещается в кровь, что может привести к развитию лактацидоза. Окисление ацетил-КоА осуществляется в **цикле Кребса**.

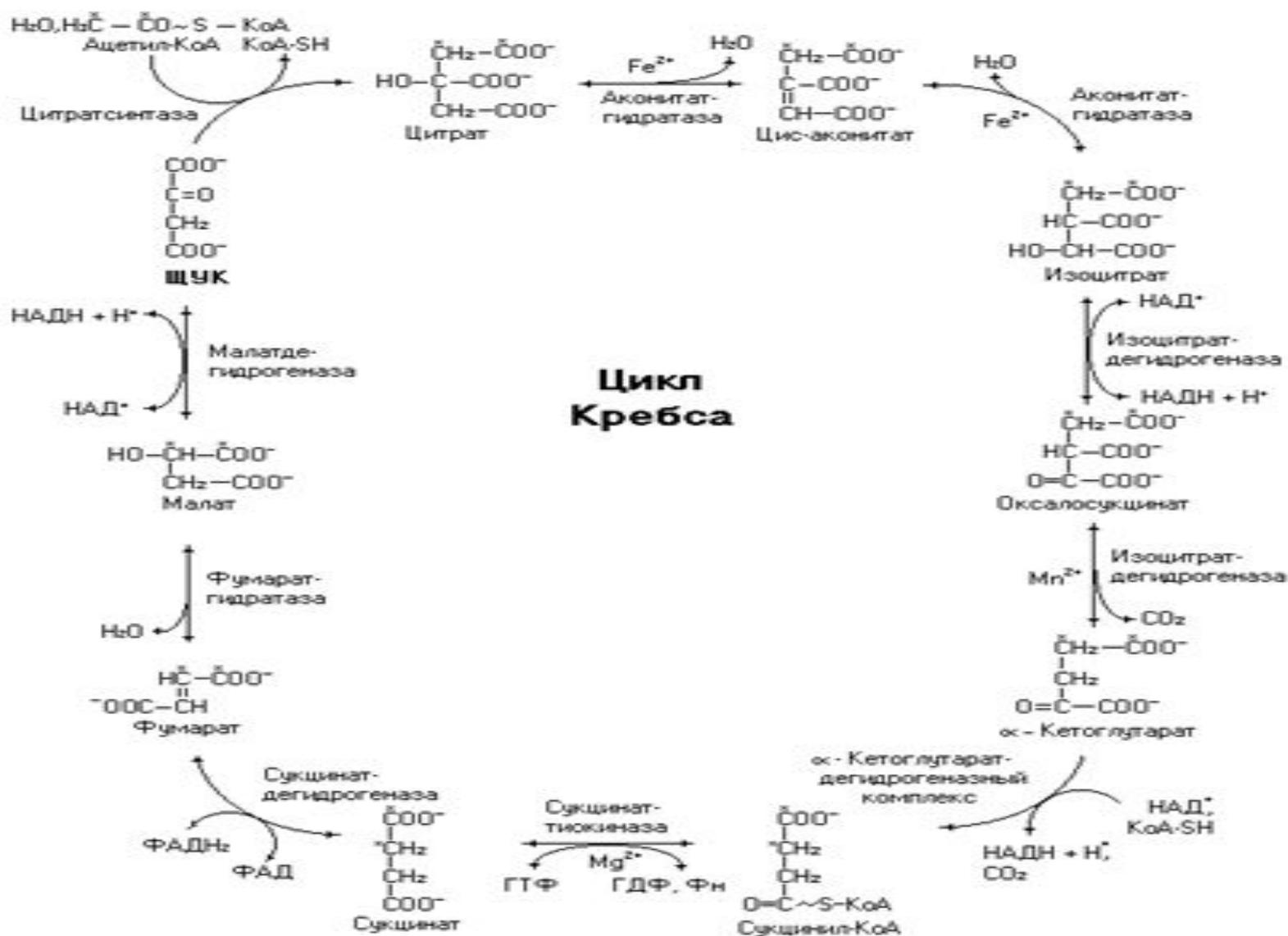
ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

Цикл трикарбонных кислот впервые был открыт английским биохимиком Г. Кребсом. За это выдающееся открытие Г. Кребс получил Нобелевскую премию в 1953 г. (совместно с Ф. Липманом). Цикл трикарбонных кислот часто называют его именем - цикл Кребса (цикл лимонной кислоты Кребса, цикл трикарбонных кислот). Он первым постулировал значение данного цикла для полного сгорания пирувата, главным источником которого является гликолитическое превращение углеводов. В дальнейшем было показано, что цикл трикарбонных кислот является тем центром, в котором сходятся практически все метаболические пути.

Через реакции цикла Кребса идет завершающая стадия катаболизма не только углеводов, но и других энергосубстратов (белки, липиды, частично нуклеиновые кислоты).

Данный цикл происходит в матриксе митохондрий и состоит из восьми последовательных реакций

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)



Примечание: * - углеродные атомы ацетата из ацетил-КоА

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

Катаболическая функция этого пути заключается в извлечении энергии химических связей окисляемых субстратов в форме восстановленных коферментов (НАДН + H⁺, ФАДН₂) и ГТФ.

Анаболическая функция цикла Кребса опосредуется через извлечение его промежуточных продуктов и их участия в реакциях синтеза глюкозы (глюконеогенез), аминокислот и ряда других соединений. Окисление энергосубстратов может осуществляться не только с конденсации ЩУК и ацетил-КоА, но и с других промежуточных метаболитов. НАД·Н и ФАД·Н₂ отдают электроны и протоны в цепь переноса электронов (ЦПЭ), где электроны, переходя от одной редокс-пары к другой, спускаются на более низкие энергетические уровни, а выделяющаяся при этом энергия используется на создание трансмембранного электрохимического потенциала.

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

Начинается цикл с присоединения ацетил-КоА к оксалоацетату и образования лимонной кислоты (цитрата). Затем лимонная кислота (шестиуглеродное соединение) путем ряда дегидрирований (отнятие водорода) и двух декарбоксилирований (отщепление CO_2) теряет два углеродных атома и снова в цикле Кребса превращается в оксалоацетат (четыреуглеродное соединение), т.е. **в результате полного оборота цикла одна молекула ацетил-КоА сгорает до CO_2 и H_2O , а молекула оксалоацетата регенерируется.**

Рассмотрим все восемь последовательных реакций (этапов) цикла Кребса.

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

Первая реакция катализируется ферментом цитратсинтазой, при этом ацетильная группа ацетил-КоА конденсируется с оксалоацетатом, в результате чего образуется лимонная кислота:



Цитрат-синтаза

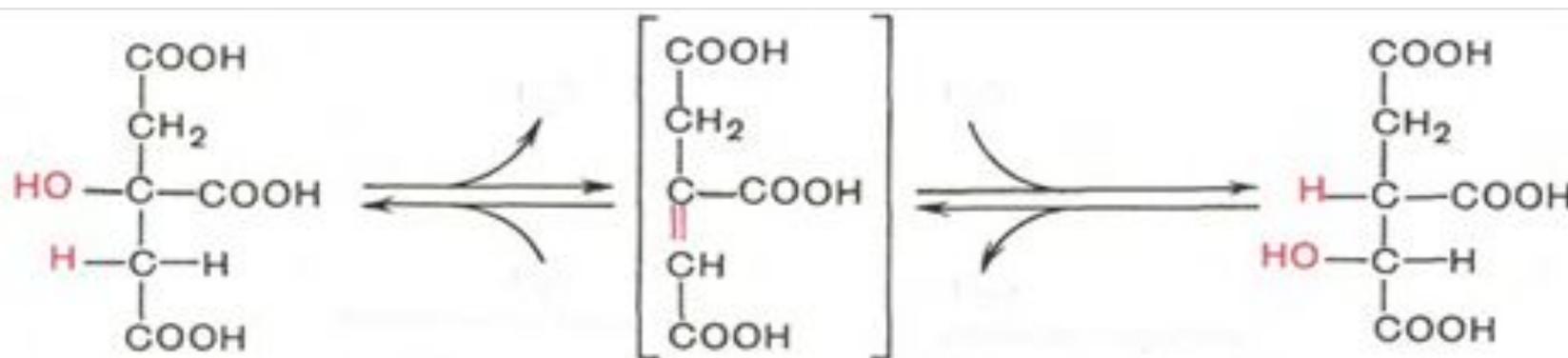
Ацетил-КоА Оксалоацетат

Цитрат

В данной реакции в качестве промежуточного продукта образуется связанный с ферментом цитрил-КоА. Затем последний самопроизвольно и необратимо гидролизуется с образованием цитрата и HS-КоА.

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

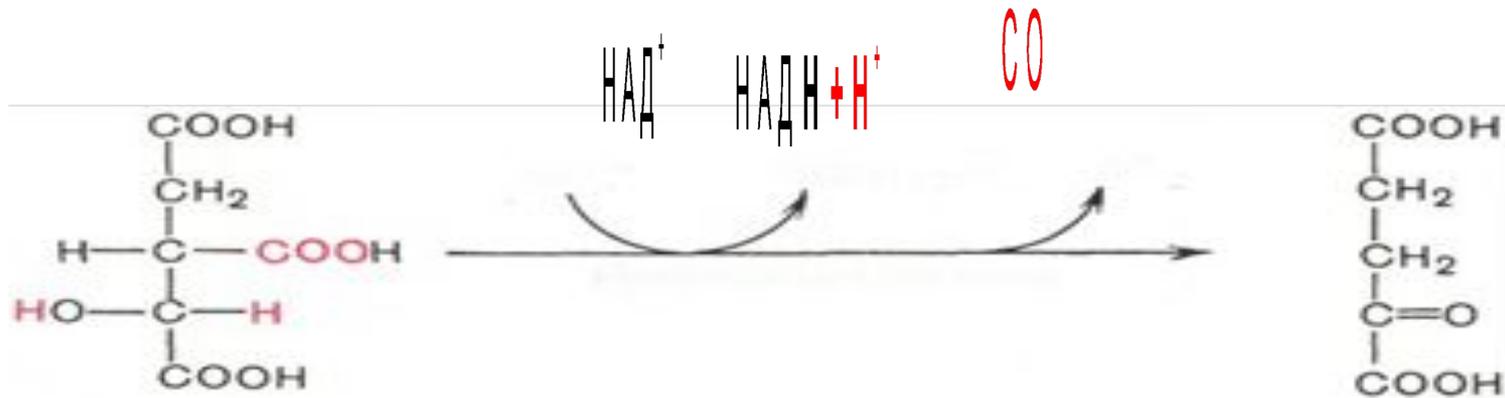
Вторая реакция: образовавшаяся лимонная кислота подвергается дегидратированию с образованием цис-аконитовой кислоты, которая, присоединяя молекулу воды, переходит в изолимонную кислоту (изоцитрат). Катализирует эти обратимые реакции гидратации и дегидратации фермент аконитатгидратаза (аконитаза). В результате происходит взаимоперемещение H и OH в молекуле цитрата:



Цитрат Аконитат-гидратаза цис-Анонитат Аконитат-гидратаза Изоцитрат

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

Третья реакция: изолимонная кислота дегидрируется в присутствии НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы. В ходе изоцитратдегидрогеназной реакции изолимонная кислота одновременно декарбоксилируется. НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа является аллостерическим ферментом, которому в качестве специфического активатора необходим АДФ. Кроме того, фермент для проявления своей активности нуждается в ионах Mg^{2+} или Mn^{2+} .



изоцитрат

изоцитратдегидрогеназа

α -Кетоглутарат

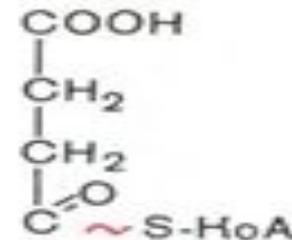
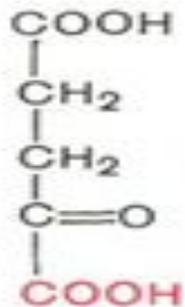
Во время **четвертой реакции** происходит окислительное декарбоксилирование α -кетоглутаровой кислоты с образованием высокоэнергетического соединения сукцинил-КоА. Механизм этой реакции сходен с таковым реакции окислительного декарбоксилирования пирувата до ацетил-КоА, α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс напоминает по своей структуре пируватдегидрогеназный комплекс. Как в одном, так и в другом случае в реакции принимают участие 5 коферментов:

ТПФ, амид липоевой кислоты, HS-КоА, ФАД и НАД⁺

α -Кетоглутарат

α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс

Сукцинил-КоА



ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

Пятая реакция: катализируется ферментом сукцинил-КоА-синтетазой. Сукцинил-КоА при участии ГТФ и неорганического фосфата превращается в янтарную кислоту (сукцинат). Одновременно происходит образование высокоэнергетической фосфатной связи ГТФ за счет высокоэнергетической тиоэфирной связи сукцинил-КоА:

Сукцинил-КоА-синтетаза



Сукцинил-КоА

Сукцинат

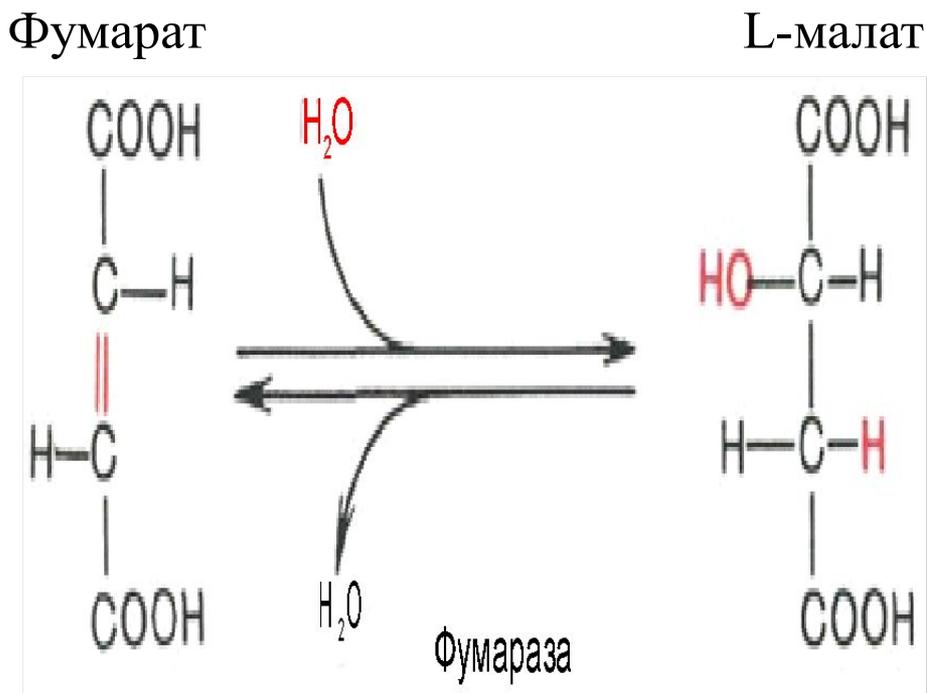
ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

Шестая реакция: сукцинат дегидрируется в фумаровую кислоту. Окисление сукцината катализируется сукцинатдегидрогеназой, в молекуле которой с белком прочно (ковалентно) связан кофермент ФАД. В свою очередь сукцинатдегидрогеназа прочно связана с внутренней митохондриальной мембраной:



ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

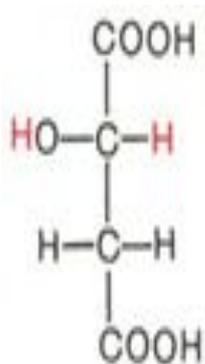
Седьмая реакция осуществляется под влиянием фермента фумаратгидратазы (фумаразы). Образовавшаяся при этом фумаровая кислота гидратируется, продуктом реакции является L-яблочная кислота (малат) :



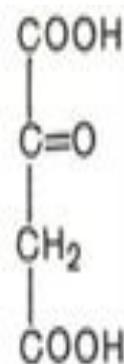
ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

Восьмая реакция: под влиянием митохондриальной НАД-зависимой малатдегидрогеназы происходит окисление L-малата в оксалоацетат:

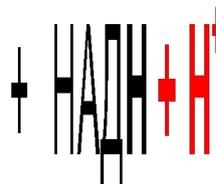
Малатдегидрогеназа



L- малат



Оксалоацетат



ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

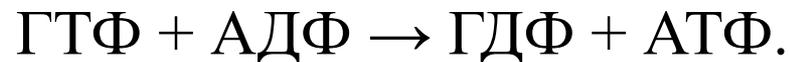
За один оборот цикла, состоящего из восьми ферментативных реакций, происходит полное окисление («сгорание») одной молекулы ацетил-КоА. Для непрерывной работы цикла необходимо постоянное поступление в систему ацетил-КоА, а коферменты (НАД⁺ и ФАД), перешедшие в восстановленное состояние, должны снова и снова окисляться. Это окисление осуществляется в системе переносчиков электронов в дыхательной цепи (в цепи дыхательных ферментов), локализованной в мембране митохондрий. Образовавшийся ФАДН₂ прочно связан с сукцинатдегидрогеназой (СДГ), поэтому он передает атомы водорода через КоQ. Освобождающаяся в результате окисления ацетил-КоА энергия в значительной мере сосредотачивается в макроэргических фосфатных связях АТФ.

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ЦИКЛ КРЕБСА)

Восстановленные коферменты ($\text{НАДН} + \text{H}^+$, ФАДН_2) регенерируют в окисленные формы (НАД^+ и ФАД) отдавая электроны и протоны в цепь переноса электронов. В результате сопряжения дыхания и фосфорилирования (окислительное фосфорилирование) синтезируется АТФ из расчета 2,5 АТФ при поступлении электронов и протонов от $\text{НАДН} + \text{H}^+$ и 1,5 АТФ от ФАДН_2 .

С учетом того, что в цикле Кребса образуются 3 молекулы $\text{НАДН} + 3 \text{H}^+$ и 1 ФАДН_2 , то это составит 9 АТФ.

Ещё один АТФ образуется при регенерации ГТФ до ГДФ в реакции.



Итого энергетический баланс процесса выразится образованием 10 АТФ.

Челночные системы—механизм доставки образованных в гликолизе ионов H^+ (в составе НАДН) из цитозоля в митохондрию.

Так как сама молекула НАДН через мембрану не проходит, природа позаботилась о том, чтобы создать системы, принимающие этот водород в цитоплазме и отдающие его в матриксе митохондрий.

Определены две основные челночные системы— глицеролфосфатная и малат-аспартатная.

Глицеролфосфатный челнок активен в печени в быстрых мышечных волокнах. Его ключевыми ферментами являются изоферменты глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, цитоплазматический и митохондриальный. Они отличаются своими коферментами: у цитоплазматической формы— НАД, у митохондриальной— ФАД.

Метаболиты гликолиза диоксиацетонфосфат и НАДН образуют глицерол-3-фосфат, поступающий в матрикс митохондрий, где он окисляется с образованием ФАДН₂. Далее ФАДН₂ направляется в дыхательную цепь и используется для получения энергии.

Малат-аспартатный челнок более сложен:

постоянно идущие в цитоплазме-

акции трансаминирования аспартата поставляют оксалоацета

Малат-аспартатный челнок более сложен: постоянно идущие в цитоплазме реакции трансаминирования аспартата поставляют оксалоацетат, который под действием цитозольного пула малатдегидрогеназы восстанавливается до яблочной кислоты. Последняя антипортом с α -кетоглутаратом проникает в митохондрии, являясь метаболитом ЦТК, окисляется в оксалоацетат с образованием НАДН. Так как мембрана митохондрий непроницаема для оксалоацетата, то он аминируется до аспарагиновой кислоты, которая в обмен на глутамат выходит в цитозоль.

Оригинальный текст мнемонического стихотворения с правильным выделением названий веществ:

**ЩУКу АЦЕТИЛ ЛИМОНил,
Но нарЦИСсА КОНЬ боялся,
Он над ним ИЗОЛИМОННО
АЛЬФА-КЕТОГЛУТАРался.
СУКЦИНИЛся КОЭНЗИМом,
ЯНТАРился ФУМАРОВО,
ЯБЛОЧек припас на зиму,
Обернулся ЩУКой снова.**

Здесь последовательно зашифрованы субстраты реакций цикла трикарбоновых кислот: ЩУК (щавелевоуксусная кислота), АЦЕТИЛ-коэнзим А, ЛИМОНная кислота, ЦИС-АКОНитовая кислота, ИЗОЛИМОНная кислота, АЛЬФА-КЕТОГЛУТАРовая кислота, СУКЦИНИЛ-КОЭНЗИМ А, ЯНТАРная кислота, ФУМАРОВАя кислота, ЯБЛОЧная кислота, ЩУК (щавелевоуксусная кислота).

Челночные механизмы переноса
восстановленных эквивалентов из цитозоля
в митохондрии:

1. В печени, почках, сердце - общий итог
аэробного гликолиза - 38 АТФ.
2. В мозге, мышцах - общий итог аэробного
гликолиза - 36 АТФ.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ.

- ◉ Инсулин - активирует гликолиз, активируя ферменты гексокиназу и глюкокиназу (1-я реакция), фосфороктокиназу (3-я реакция) и пировактиназу (10-я реакция).

- ⦿ Глюкагон - ингибирует гликолиз, инактивируя фермент пируваткиназу (10-я реакция гликолиза).

- ⦿ Адреналин - активирует гликолиз, активируя фермент фосфофруктокиназу (3-я реакция).

- Кортизол - ингибирует гликолиз в печени за счет активации фермента фосфатазы, которая затем ингибирует гликогенфосфорилазу и активирует гликогенсиназу, поэтому биосинтез гликогена в печени усиливается и снижается количество глюкозы, которая может подвергаться расщеплению по пути гликолиза. В мышцах кортизол активирует распад гликогена и аэробный гликолиз.

Анаэробный гликолиз включает 11 реакций, из которых 10 первых реакций:

- Общие с аэробным гликолизом. 11-я реакция - биосинтез лактата (молочной кислоты) за счет взаимодействия ПВК с НАДН + H⁺ (из 6-й реакции гликолиза) под влиянием лактатдегидрогеназы (ЛДГ); протекает в скелетных мышцах при недостатке O₂. Энергетический эффект окисления 1 молекулы глюкозы
- 2 молекулы АТФ

- Лактат не выбрасывается из организма, а возвращается из скелетных мышц в печень, окисляется в ПВК, которая используется на биосинтез глюкозы в процессе глюконеогенеза (цикл Кори), а НАДН + H⁺ образует в ЦПЭ энергию в виде АТФ.

РАСЩЕПЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ ПО ПЕНТОЗОФОСФАТНОМУ АЛОТОМИЧЕСКОМУ ПУТИ.

Пентозофосфатный путь - алотомический
путь расщепления глюкозы - можно
разделить на 2 ветви (фазы):

1. Окислительную
2. Неокислительную

- Окислительная ветвь приводит к образованию восстановленных эквивалентов НАДФН + H⁺, пентоз и углекислого газа, который в гликолизе не образуется. Окисление глюкозо-6-фосфата по пентозофосфатному пути катализируется глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой НАДФ⁺ - зависимой, а не НАД⁺ - зависимой.

- Хотя энергетическая ценность НАДФН + Н⁺ равна 52,6 ккал/моль, но НАДФН + Н⁺ используется в биосинтезах ВЖК и ХС без трансформации в АТФ.

- В процессе неокислительной ветви пентозофосфатного пути 6 молекул рибулез-5-фосфат превращаются в 5 молекул глюкозо-6-фосфат с участием ферментов транкетотазы и трансальдозы.

- Реакции, составляющие неокислительную ветвь, являются обратными, поэтому путь превращения пентоз в гексозы и путь образования пентоз из гексоз вместе составляют циклический процесс - пентофосфатный цикл.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕНТОФОСФАТНОГО ПУТИ (ПФП).

- Высокий уровень активности ПФП проявляется в печени, жировой ткани, в коре надпочечников, эритроцитах, активирующей в молочной железе. Низкий уровень - в скелетных мышцах, щитовидной железе, легких, сердце.

- Биологическое значение пентофосфатного пути прежде всего состоит в том, что он является единственным источником восстановленных эквивалентов НАДФН + H⁺ в организме, которые используются в реакциях синтеза жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов, желчных кислот, витамина D₃ и т.д. в эритроцитах молекулы НАДФН + H⁺ поддерживают высокий уровень восстановленного глутатиона, который предохраняет ненасыщенные жирные кислоты мембран от перекисного окисления (ПОЛ).

- Недостаток в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к нарушению образования НАДФН + H⁺, в результате - гемолиз эритроцитов.

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ.

- Глюкоза является одним из главных источников энергии клеток. Мозг обеспечивается энергией почти полностью за счет диффузно поступающей глюкозы, так как ВЖК в клетки мозга не проникает через гематоэнцефалитический барьер. Поэтому при понижении концентрации глюкозы в крови нарушается функционирование мозга. В анаэробных условиях глюкоза является единственным источником энергии для работы скелетной мышцы. Образовавшийся из глюкозы лактат затем поступает с кровью в печень, где превращается в глюкозу, которая затем возвращается в мышцу (цикл Кори).

- Биологическое значение глюконеогеназа заключается не только в возвращении лактата в метаболический фонд, но и в поддержании концентрации глюкозы на достаточном уровне при недостатке углеводов в организме, например при углеводном или полном голодании и сахарном диабете. Это достигается непрерывным синтезом D-глюкозы в организме из неуглеводных компонентов, таких, как пируват, лактат, глицерин.

- Глюконеогенез протекает главным образом в печени и корковом веществе почек. В мышцах синтез глюкозы не происходит, так как отсутствуют ферменты обходимых реакций глюконеогенеза.

- Глюконеогенез в основном протекает по тому же пути, что и гликолиз, но в обратном направлении. При этом следует учесть, что фермент глюкозо-6-фосфатаза отсутствует в мышцах, клетках мозга и жировых тканях, поэтому они не поставляют в кровь свободную глюкозу.

- В процессе глюконеогенеза имеются 2 «холостые» реакции (2-я и 3-я обходные стадии), в результате которых отщепляется фосфорная кислота, но АТФ не образуется, т.е. происходит потеря энергии (она рассеивается в организме в виде тепла).

- Суммарная реакция глюконеогенеза: $2\text{ПВК} + 4\text{АТФ} + 2\text{ГТФ} + 2\text{НАДН} + \text{H}^+ + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow$
глюкоза + $2\text{НАД}^+ + 4\text{АДФ} + 2\text{ГДФ} + 6\text{H}_3\text{PO}_4$.

Таким образом:

- Обходные стадии глюконеогенеза необратимые, следовательно, путь превращения пирувата в глюкозу неидентичен соответствующему катаболическому пути распада глюкозы (гликолизу);
- Синтез глюкозы обходится организму «дорого», так как на образование каждой молекулы глюкозы, в зависимости от исходного субстрата, расходуется до 6 макроэргов и 2 восстановленных эквивалентов НАДФН + H⁺.
- Глюконеогенез и гликолиз регулируются реципрокно;
- Процесс глюконеогенеза препятствует накоплению лактата в напряжению работающих мышц;
- Потребление больших количеств алкоголя резко тормозит глюконеогенез в печени, в результате чего понижается содержание глюкозы в крови, что оказывает неблагоприятное влияние на функции мозга;
- За сутки в здоровом организме синтезируется до 80г глюкозы;
- Скорость глюконеогенеза увеличивается в следующих состояниях: при голодании, усиленном белковом питании, недостаточном поступлении углеводов с пищей, сахарном диабете.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ.

- Основные пути поступления глюкозы в кровь следующие: гидролиз сложных углеводов пищи; глюконеогенез; распад гликогена.

- Основные пути расщепления глюкозы крови: распад глюкозы в клетках тканей и органов для получения энергии; использование глюкозы на биосинтез гликогена, в основном в печени и скелетных мышцах (запасание энергетического материала); на биосинтез в клетках различных олигосахаридов и гетерополисахаридов; на биосинтез липидов в жировой ткани и др.

- Важное значение для организма имеет поддержание глюкозы в крови на определенном постоянном уровне (3,3-5,5 ммоль/л), так как глюкоза является основным энергетическим субстратом для многих органов и тканей, особенно для нервной ткани.

- Гормоном, снижающим содержание глюкозы в крови, является инсулин. Все остальные гормоны (адреналин, глюкагон, кортизол, тироксин и др.) повышает уровень глюкозы в крови.

Основные пути нарушения обмена углеводов в организме следующие:

- Нарушение переваривания и всасывания углеводов в ЖКТ - происходит из-за отсутствия или недостатка ферментов слизистой кишечника: лактазы, мальтазы, сахаразы.
- Гипергликемии (повышение содержания глюкозы в крови $> 5,5$ ммоль/л).
- Гипогликемии (понижение содержания глюкозы в крови $< 3,3$ ммоль/л).
- Врожденные нарушения углеводного обмена (наследственные).
- Нарушение углеводного обмена при гипоксии и других патологических состояниях.

Гипергликемии:

1. Алиментарная - поступление с пищей большого количества углеводов;
2. Стрессовая - понижение утилизации глюкозы клетками тканей вследствие дефицита инсулина - сахарный диабет;
3. Патологическая. Основные причины: увеличение концентрации глюкозы в крови вследствие:
 - ⊙ Усиления распада гликогена (гиперсекреция адреналина, глюкагона в следующих ситуациях: стресс, физическая травма, опухоль мозгового слоя надпочечников, инфекция, панкреатит, гепатит и др.)
 - ⊙ Усиления глюконеогенеза (гиперсекреция кортизола при наличии опухоли коркового слоя надпочечников или опухоли гипофиза, продуцирующего АКТГ и т.д.).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- Сахарный диабет - это заболевание , обусловленное дефицитом инсулина (гормона поджелудочной железы) или недостаточностью его действия.

Различают диабет 2 основных типов:

- Инсулинозависимый (нарушен биосинтез инсулина);
- Инсулиннезависимый (б/с инсулина не нарушен, но увеличен б/с глюкагона). Для различения инсулинозависимого сахарного диабета от инсулиннезависимого необходимо проведение глюкозотолерантного теста.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ:

- ⊙ Гипергликемия и гликозурия;
- ⊙ Кетонемия и кетонурия;
- ⊙ Азотемия и азотурия;
- ⊙ Полидипсия (жажда, потребление большого количества воды);
- ⊙ Полиурия (выделение большого количества мочи);
- ⊙ Ацидоз.

Гипогликемии:

- Алиментарная - неполное или полное голодание;
- Патологическая. Основные причины: повышение утилизации глюкозы клетками (введение больших доз инсулина, гиперфункция Р-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы); снижение продукции глюкозы клетками тканей и органов вследствие ослабления глюконеогеназа (уменьшение секреции кортизола из-за нарушения функций коркового слоя надпочечников - болезнь Аддисона).

Наследственные нарушения углеводного обмена (врожденные):

1. Фруктоземия (отсутствие фермента фруктокиназы);
2. Галактоземия (отсутствие фермента галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы);
3. Врожденное отсутствие фермента пентозофосфатного пути НАДФ-зависимой глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
4. Гликогеназы (отсутствие или снижение активности ферментов распада гликогена см. таблицу).
5. Гликозидозы (отсутствие ферментов распада гетерополисахаридов):
 - ◉ Болезнь Слая (дефект фермента распада хондроининсульфата - P-глюкуронидазы);
 - ◉ Болезнь Моркио - Ульриха (отсутствие фермента расщепления кератансульфата).

Изменения углеводного обмена при гипоксии:

- Не образуется АТФ.
- Идет накопление НАДН + H⁺.
- НАДН + H⁺ ингибируют два фермента гликолиза: фосфруктокиназу (3-я реакция) и пируваткиназу (10-я реакция), поэтому гликолиз ослаблен.
- НАДН + H⁺ ингибирует 4 фермента ЦТК: ПДК, цитратсинтазу, изоцитратдегидрогеназу декарбоксилирующую, оксалоацетатдегидрогеназный комплекс.
- Кетокислоты в ЦТК превращаются в оксикислоты.

ТИПЫ ГЛИКОГЕНОЗОВ.

Тип гликогеназа	Дефект отсутствие фермента	или	Пораженный орган, ткань
1	2	3	
I. Болезнь Гирке	Глюкозо-6-фосфотаза		Печень, почки
II. Болезнь Помпе	а-1,4-гликозидаза (кислая) в лизосомах		Во всех органах и тканях
III. Болезнь Кори или Фораса	Амило-1,6-глюкозидаза		Печень, сердечная и скелетные мышцы, лейкоциты, эритроциты
IV. Болезнь Андерсона	Фермент ветвления		печень, мышцы, почки, лейкоциты
V. Болезнь Мак-Ардля	Фосфотаза (мышечная)		Мышцы
VI. Болезнь Херса	Фосфорилаза (печеночная)		Печень
VII. Болезнь Томсона	Фосфоглюкомутаза (в мышцах)		Мышцы, печень
VIII. Болезнь Таруи	Фосфоглюкомутаза (в мышцах)		Мышцы, эритроциты
IX. Болезнь Хага	Киназа		Печень, кровь

ГЛИКОЗИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН.

- Гликозированный гемоглобин образуется в результате медленного неферментативного присоединения глюкозы к гемоглобину, содержащиеся в эритроцитах. Скорость этой реакции и количество образующегося гликолизированного гемоглобина зависят от среднего уровня глюкозы в крови на протяжении срока жизни эритроцитов (в среднем этот период составляет 60-90 дней). То есть чем выше уровень гликолизированного гемоглобина, тем выше была гликемия за последние три месяца и, соответственно, больше риск развития осложнений сахарного диабета.

- У больных сахарным диабетом уровень HbA1c может быть повышен в 2-3 раза. Нормализация уровня гликолизированного гемоглобина в крови происходит на 4-6 неделе после достижения нормального уровня глюкозы.

Повышение значений:

- Сахарный диабет и другие состояния с нарушенной толерантностью к глюкозе. Определение уровня компенсации:
 - 5,5-8% - хорошо компенсированный сахарный диабет
 - 8-10% - достаточно хорошо компенсированный сахарный диабет
 - 10-12 % - частично компенсированный сахарный диабет
 - >12% - некомпенсированный сахарный диабет
- Дефицит железа

Ложное повышение может быть обусловлено высокой концентрацией фетального гемоглобина (HbF).

Снижение значений:

- ⦿ Гипогликемия
- ⦿ Гемолитическая анемия
- ⦿ Кровотечения
- ⦿ Переливание крови

ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ.

- Глюкозотолерантный тест проводится пациентам, если концентрация сахара в крови натощак составляет от 5,7 до 6,9 ммоль\л, а также, если имеются факторы риска развития сахарного диабета (избыточный вес, гипертоническая болезнь, рождение крупного плода и наличие сахарного диабета у близких родственников).

- В течение 3-х суток перед исследованием пациент придерживается сбалансированной диеты, содержащей не менее 125 грамм углеводов. В день исследования исключается прием пищи и жидкости. Срок голодания перед исследованием должен составлять не менее 10 часов. Вначале проводится забор крови и определяется уровень глюкозы. Далее обследуемый принимает 75 грамм сахара, растворенного в 200 мл воды. Через 30, 60, 90 и 120 минут берут кровь и исследуется уровень глюкозы.

- Если уровень глюкозы в крови 7,0 ммоль\л и более в пробе, которая взята натощак, а через 2 часа составляет 11 ммоль\л и более, то это характерно для сахарного диабета. Если уровень глюкозы в крови натощак менее 7,0 ммоль\л, а через 2 часа составляет от 8 до 11 7,0 ммоль\л, то данное состояние ноносит название нарушение толерантности к глюкоз, что может говорить о скрытом, латентном течении диабета.

- ◎ **Молочная кислота (лактат)** - продукт анаэробного метаболизма глюкозы (гликогена), в ходе которого она образуется из пирувата под действием лактатдегидрогеназы. При достаточном поступлении кислорода пируват подвергается метаболизму в митохондриях до воды и углекислоты. В анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат. Основное количество молочной кислоты поступает в кровь из скелетных мышц, мозга и эритроцитов.

- Клиренс лактата (исчезновение его из крови) связан, главным образом, с метаболизмом его в печени и почках. Поглощение лактата печенью является насыщаемым процессом. Существует понятие «лактатного порога», при достижении которого плавный рост концентрации молочной кислоты при ее повышенной продукции переходит в скачкообразный.

- Концентрация лактата при физической нагрузке коррелирует с развитием утомления. В патологии лактоацидоз (закисление крови вследствие накопления лактата) чаще всего наблюдается при уменьшении доставки кислорода к тканям (тип А), вследствие снижения кровотока (тяжелые заболевания легких, задержка дыхания). Лактативный ацидоз - один из вариантов метаболического ацидоза, который можно заподозрить при высоком анионном дефиците (разность между концентрацией натрия и суммарной концентрацией хлорида и бикарбонатов > 18 ммоль\л) и отсутствии других причин, таких как почечная недостаточность, прием салицилатов, отравление метанолом, злоупотребление этанолом, значительная кетонемия.

ГЛЮКОЗА.

- Больше половины энергии, расходуемой здоровым организмом, образуется за счет окисления глюкозы. Концентрация глюкозы в крови является производной активности процессов гликогенеза, гликогенолиза, глюконеогенеза и гликолиза. Концентрация глюкозы в крови регулируется гормонами: инсулин является основным гипогликемическим фактором, а другие гормоны - глюкагон, соматотропин (СТГ), тиреотропин (ТТГ), гормоны щитовидной железы (Т3 и Т4), кортизол и адреналин вызывают гипергликемию (контринсулярное действие). Концентрация глюкозы в артериальной крови выше, чем венозной, так как происходит постоянная утилизация глюкозы тканям. С мочой глюкоза в норме не выводится.

- Измерение глюкозы в крови является основным лабораторным тестом в диагностике диабета. Текущие критерии диагностического использования измерения глюкозы крови: сочетание клинических симптомов диабета и случайного (то есть независимого от времени предыдущего приема пищи) обнаружения глюкозы плазмы порядка 11,1 ммоль\л и выше; обнаружение глюкозы натощак 7,0 ммоль\л и выше; уровень глюкозы в плазме через 2 часа после введения в пероральном глюкозотолерантном тесте - 11,1 ммоль\л и выше.

- Натощак, не менее через 8 часов (!) после последнего приема пищи. Желательно брать кровь в утренние часы. Необходимо исключить повышенные психо-эмоциональные и физические нагрузки. Глюкоза во взятой пробе крови продолжает потребляться клетками крови (эритроцитами, лейкоцитами, особенно при высоком количестве лейкоцитов). Поэтому необходимо отделить плазму (сыворотку) от клеток не позже чем через 2 часа после взятия пробы или использовать пробирки с ингибиторами гликолиза. При несоблюдении этих условий могут наблюдаться ложно заниженные результаты.