



Лекция № 4

Обмен углеводов. Гликолиз. Пентозофосфатный путь окисления ГЛЮКОЗЫ.





ПЛАН ЛЕКЦИИ:

- 1. Обмен углеводов.**
- 2. Гликолиз.**
- 3. Пентозофосфатный путь окисления глюкозы.**

Обмен углеводов в организме человека складывается из следующих процессов:

- 1. Расщепление** в желудочно-кишечном тракте до моносахаридов поступающих с пищей полисахаридов и дисахаридов. Всасывание моносахаридов из кишечника в кровь.
- 2. Синтез и распад** гликогена.
- 3. Анаэробное и аэробное расщепление** глюкозы. В тканях существует два основных пути распада глюкозы: анаэробный путь гликолиза, который идет без потребления кислорода и аэробный путь прямого окисления глюкозы.
- 4. Пентозофосфатный путь.**
- 5. Аэробный метаболизм пирувата**, включающий окислительное декарбоксилирование пирувата и превращение ацетил-КоА в ЦТК.
- 6. Глюконеогенез**, т. е. образование углеводов из неуглеводных продуктов, таких как пируват, лактат, глицерин, аминокислоты.



ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

**Распад (гликогенолиз)
и синтез (гликогеногенез)
гликогена**

Глюконеогенез

Аэробный гликолиз

**Пентозо-
фосфатный
путь**

**Окислительное
декарбоксилирование
пирувата**

Анаэробный гликолиз

ЦТК





Две основные функции:

- 1. Углеводы – источник углеродов, который необходим для синтеза ряда соединений (белков, нуклеиновых кислот, липидов).**
- 2. Углеводы – обеспечивают до 70% потребности организма в энергии.**



Другие функции:

- 1. Резервная** (крахмал, гликоген).
- 2. Структурная** (полисахариды образуют прочный остов в комплексе с белками и липидами, они входят в состав биомембран).
- 3. Защитная** (кислые гетерополисахариды выполняют роль биологического смазочного материала).
- 4. Специфическая** функция – образование гликопротеидов, гликолипидов. Гликопротеиды – маркеры в процессе узнавания молекулами и клетками друг друга, определяют антигенную специфичность, обуславливают различие групп крови, выполняют рецепторную, каталитическую и другие функции.



Переваривание углеводов в организме

Источником углеводов для организма служат углеводы пищи - **крахмал, сахароза и лактоза.**

Кроме того, глюкоза может образовываться в организме из аминокислот, глицерина.

Углеводы пищи в пищеварительном тракте распадаются на мономеры. В переваривании принимают участие гидролазы.

Специфические гидролазы: мальтаза, сахараза, лактаза вырабатываются клетками кишечника и содержатся в кишечном соке.

Переваривание углеводов

- Амилаза слюны расщепляет α -1,4-гликозидные связи в крахмале. В ротовой полости происходит лишь частичное переваривание крахмала, так как действие фермента на крахмал кратковременно. Основными продуктами переваривания крахмала в ротовой области являются декстрины.
- Желудочный сок не содержит ферментов, расщепляющих пищевые углеводы. Амилаза слюны инактивируется в желудке, так как оптимальное значение рН для ее активности составляет 6,7, а рН желудочного сока равно ~ 2. Лишь внутри пищевого комка этот фермент некоторое время продолжает действовать.

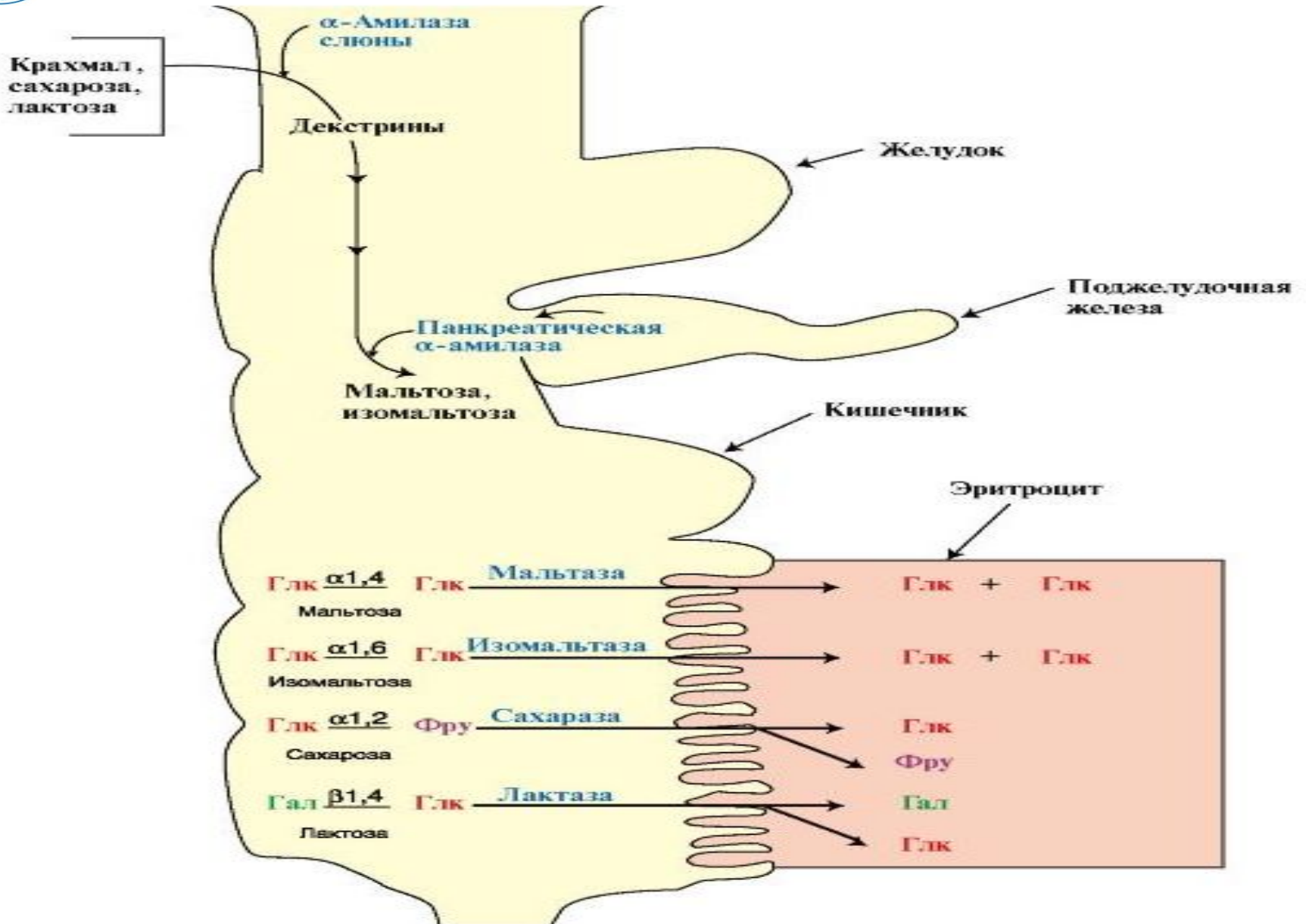
Переваривание углеводов

- Последующее переваривание нерасщепленного или частично расщепленного крахмала происходит в кишечнике. В двенадцатиперстной кишке рН желудочного содержимого нейтрализуется бикарбонатами, содержащимися в секрете поджелудочной железы, и создается оптимальное значение **рН 7,5-8** для действия панкреатической α -амилазы.
- α -Амилаза поджелудочной железы гидролизует в верхнем отделе тонкого кишечника декстрины и оставшиеся нерасщепленными молекулы крахмала, расщепляя α -1,4-гликозидные связи. Гидролиз происходит путем последовательного отщепления дисахаридных остатков. Так как панкреатическая амилаза не гидролизует α -1,6-гликозидные связи, то продуктами реакции являются мальтоза и изомальтоза, в последней два остатка D-глюкозы связаны α -1,6-гликозидной связью.

Переваривание углеводов

- Мальтоза и изомальтоза вместе с другими пищевыми дисахаридами - сахарозой и лактозой - гидролизуются специфическими гликозидазами на поверхности клеток тонкого кишечника (возможно и внутри клеток) до соответствующих мономеров.
- Гликозидазы тонкого кишечника синтезируются в клетках, но не секретируются в просвет кишечника, а образуют на поверхности клеток крупные ферментативные комплексы с различной субстратной специфичностью: сахарозо-изомальтазный (гидролизует связи в сахарозе, изомальтозе, мальтозе), гликоамилазный (проявляет экзоамилазную активность, катализирует гидролиз олигосахаридов, а также расщепляет связи в мальтозе), β -гликозидазный (расщепляет лактозу).
- Целлюлоза - полисахарид растительной пищи - не расщепляется в желудочно-кишечном тракте, так как фермент, способный гидролизовать β -1.4-связи между остатками глюкозы, не вырабатывается у человека, хотя образуется бактериями в толстом кишечнике. Однако непереваренная целлюлоза способствует нормальной перистальтике кишечника.

Переваривание углеводов



Продукты полного переваривания углеводов – глюкоза, галактоза и фруктоза – через клетки кишечника поступают в кровь.

При всасывании из кишечника в кровь моносахариды проникают через клеточные мембраны путем облегченной диффузии и с помощью активного транспорта.

Активный транспорт обеспечивает перенос моносахаридов против градиента концентрации, и поэтому может функционировать тогда, когда концентрация глюкозы или галактозы в кишечнике невелика.

Важнейшие сахара через воротную вену проникают в печень, где идет превращение фруктозы, галактозы и глюкозы.



Гликолиз

- **Гликолиз** (от греч. *glykys* – сладкий, *lysys* – распад) – один из центральных путей катаболизма глюкозы.
- В процессе гликолиза происходит расщепление шестиуглеродной молекулы глюкозы на две трехуглеродные молекулы пирувата.
- **Подготовительная стадия**, которая состоит из пяти этапов. Продуктом первой стадии гликолиза является глицеральдегид-3-фосфат. Подготовительная стадия гликолиза служит для того, чтобы превратить углеродные цепочки всех метаболизируемых гексоз в один общий продукт – глицеральдегид-3-фосфат.
- **Вторая стадия гликолиза**, состоящая из пяти ферментативных реакций сопровождается образованием энергии.

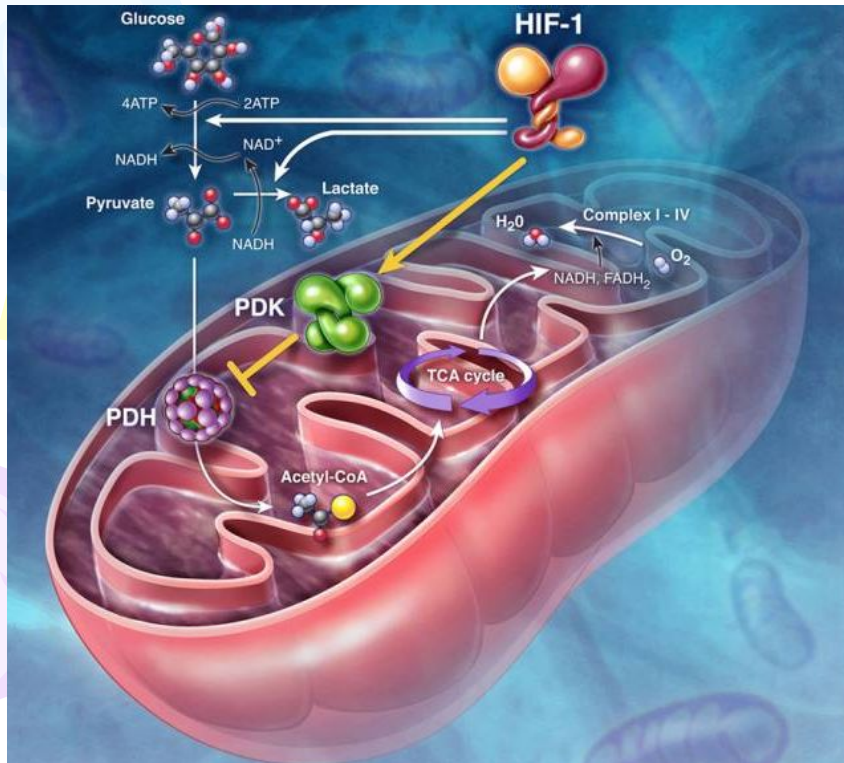


Гликолиз включает превращения трех разных типов:

- **Распад** углеродного скелета глюкозы с образованием пирувата (путь атомов углерода).
- **Фосфорилирование АДФ** высокоэнергетическими фосфорилированными соединениями с образованием АТФ (путь фосфатных групп).
- **Перенос** водородных атомов или электронов.



АЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ - специфический путь катаболизма глюкозы, в результате которого происходит расщепление глюкозы с образованием **двух молекул пирувата** в присутствии **кислорода**.



- Ферменты, катализирующие гликолиз, локализованы в **цитозоле** клетки.



Стадии гликолиза

I. 1 реакция. Фосфорилирование глюкозы:
реакция протекает необратимо,
катализируется **глюкокиназой** или
гексокиназой и требует затраты АТФ.





Ферменты участвующие в фосфорилировании глюкозы.

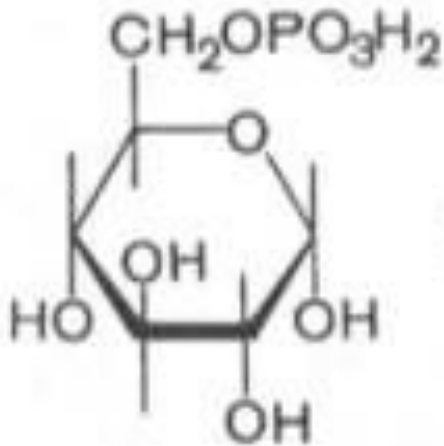
Связывание гексокиназы с гексозой происходит по типу индуцированного соответствия: молекула фермента претерпевает конформационные изменения. Активность гексокиназы ингибируется глю-6-фосфатом.

В печени присутствует другая форма фермента – глюкокиназа. Глюкокиназа специфична в отношении D-глюкозы. Глюкокиназа печени действует при возрастании концентрации глюкозы, например, после приема пищи, богатой углеводами. В этих условиях глюкокиназа действует на избыточную глюкозу крови и переводит ее в глюкозо-6-фосфат для отложения в запас в виде гликогена.

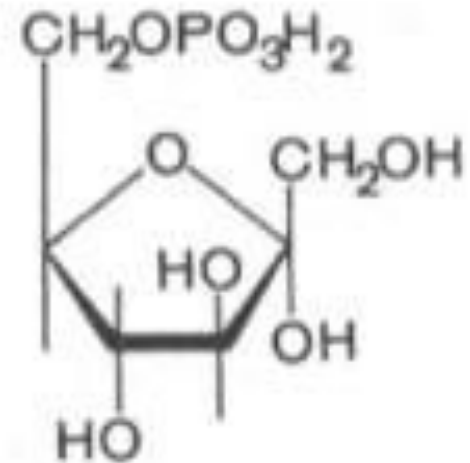
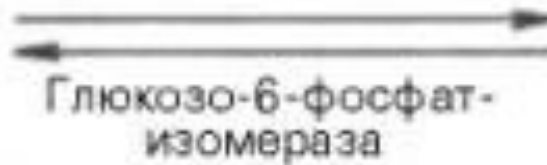
В мышечной ткани глюкокиназа отсутствует.



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



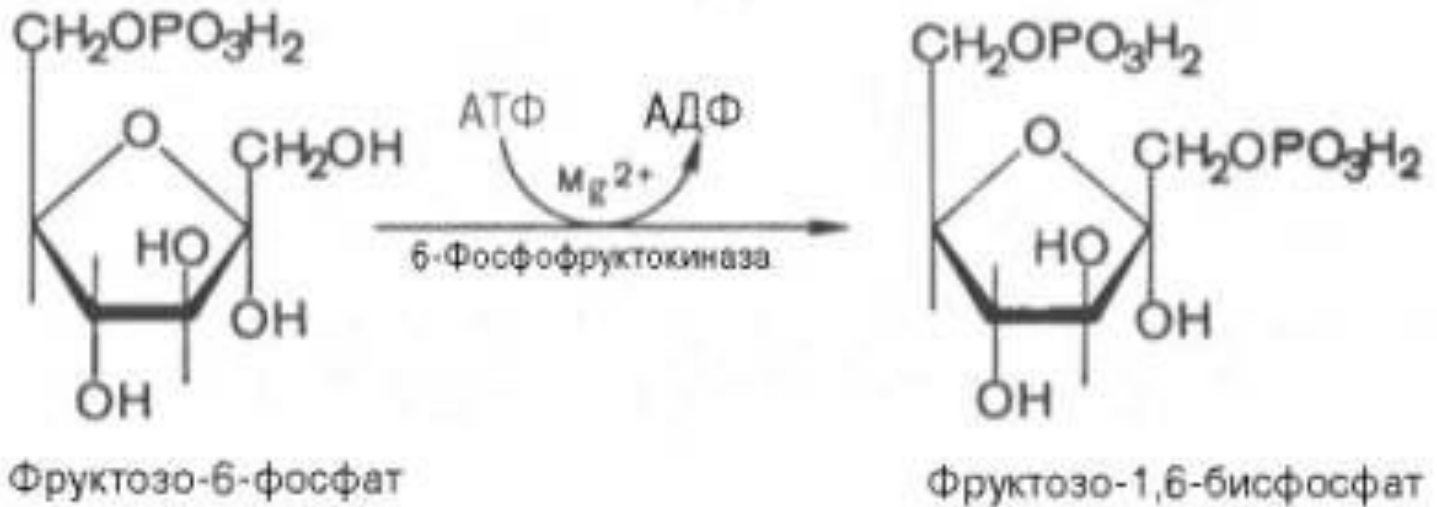
Глюкозо-6-фосфат



Фруктозо-6-фосфат



Третья реакция катализируется ферментом **фосфофруктокиназой**; образовавшийся **фруктозо-6-фосфат** вновь фосфорилируется за счет второй молекулы **АТФ**:



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.



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

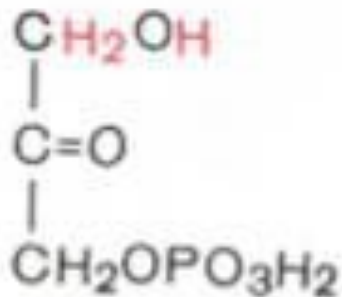


95%

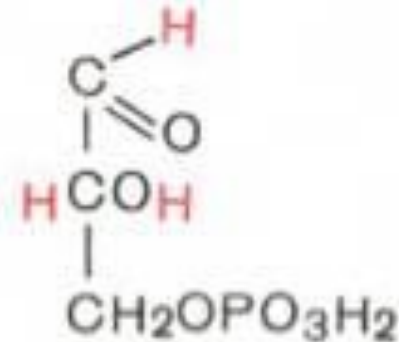
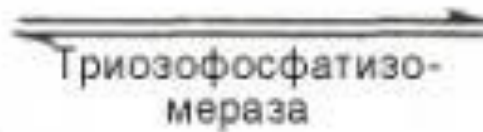
5%



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



Дioксиацетон-
фосфат



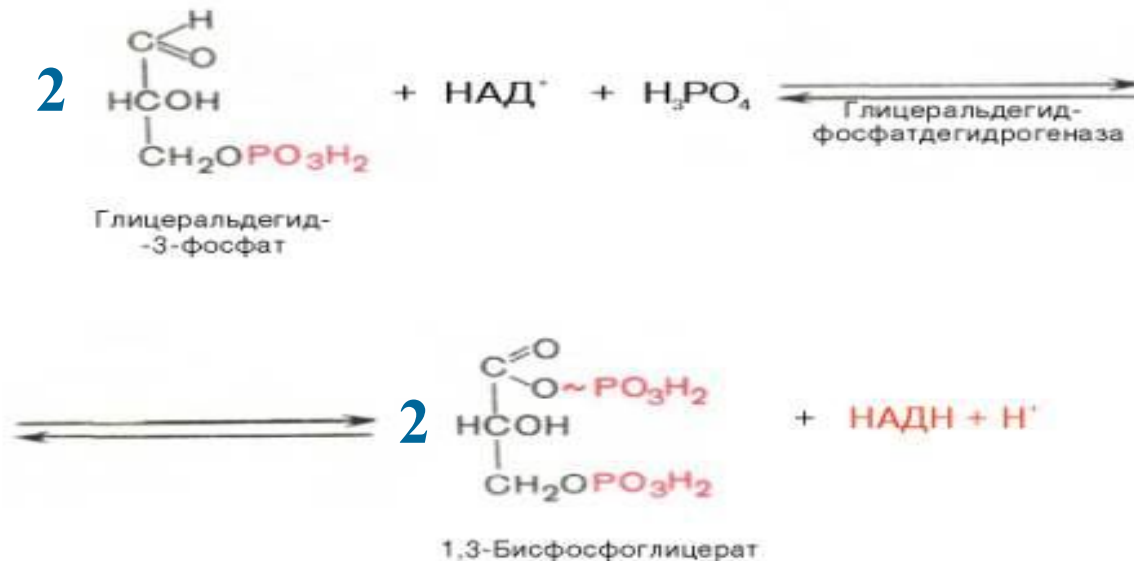
Глицеральдегид-
3-фосфат



II. На второй стадии гликолиза происходит запасание энергии.

Из одной молекулы **ГЛЮ** образуется две молекулы глицеральдегид-3-фосфата, который участвует в дальнейших превращениях.

6 реакция. Окисление глицеральдегид-3-фосфата до 1,3-дифосфоглицерат.



- Коферментом глицеральдегидфосфатдегидрогеназы является НАД^+ . Механизм действия этого фермента очень сложен.



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



- Таким образом, благодаря действию двух ферментов (глицеральдегидфосфатдегидрогеназы и фосфоглицераткиназы) энергия, высвобождающаяся при окислении альдегидной группы глицеральдегид-3-фосфата до карбоксильной группы, запасается в форме энергии АТФ. В отличие от окислительного фосфорилирования образование АТФ из высокоэнергетических соединений называется субстратным фосфорилированием.



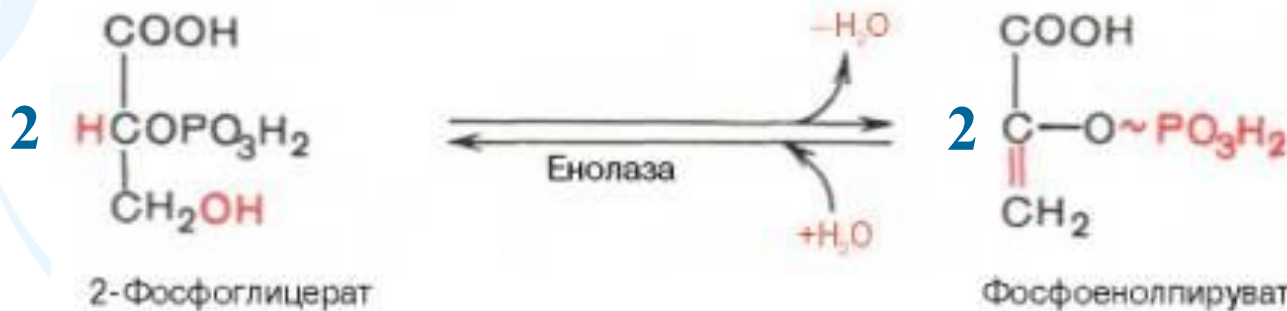
Восьмая реакция сопровождается внутримолекулярным переносом оставшейся фосфатной группы, и 3-фосфоглицерат превращается 2-фосфоглицерат. Фермент – **фосфоглицерамутаза**.



- Реакция легкообратима, протекает в присутствии ионов Mg^{2+} .



Девятая реакция катализируется ферментом **енолазой**, при этом 2-фосфоглицерат в результате отщепления молекулы воды переходит в фосфоенолпируват, а фосфатная связь в положении 2 становится высокоэнергетической.

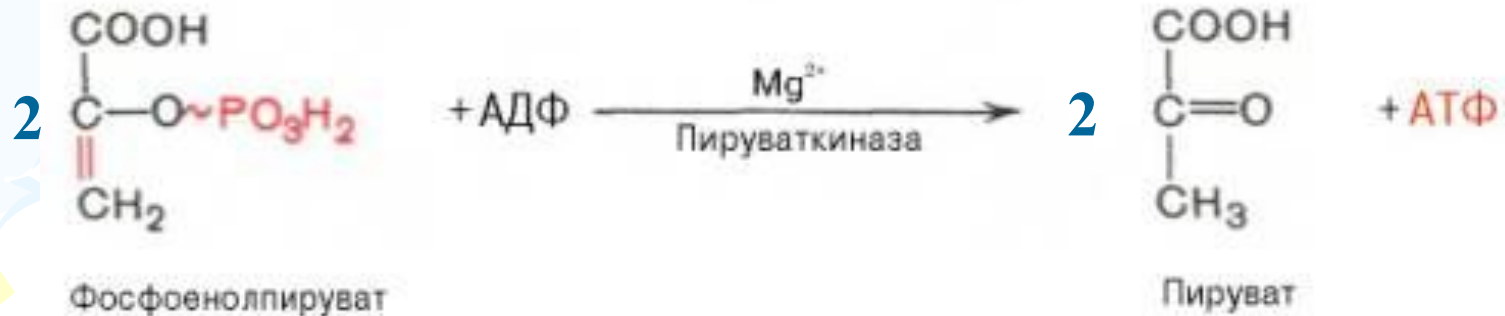


- Енолаза активируется двухвалентными катионами Mg^{2+} или Mn^{2+} и ингибируется фторидом.



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 является практически необратимой.



Конечным продуктом **аэробного гликолиза** является пируват, а энергетический баланс складывается из 2 молекул АТФ образовавшихся в результате субстратного фосфорилирования и остается еще 2 молекулы восстановленного $\text{НАД}\cdot\text{Н} + \text{Н}^+$, от концентрации которого зависит скорость процесса. Для продолжения процесса необходим сброс Н^+ на ферменты дыхательной цепи, но сама молекула $\text{НАД}\cdot\text{Н} + \text{Н}^+$ через мембрану митохондрий проникнуть не может, для этого используются переносчики и перенос осуществляется с помощью 2-х механизмов:

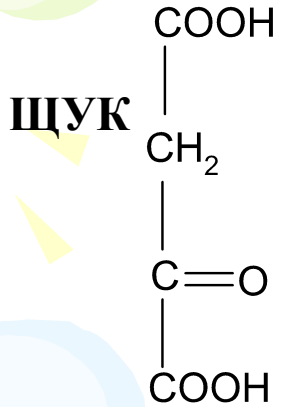
1. Глицерофосфатный челночный механизм;
2. Малат – аспартатный челночный механизм;



Малат-аспартатный челночный механизм

Цитоплазма

Митохондрии

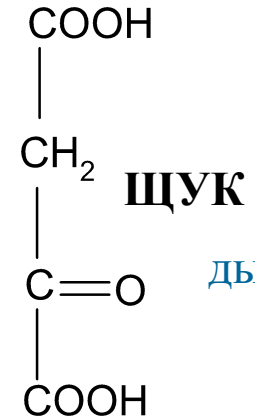


глутамат

глутамат

α -КГ

α -КГ



дых. цепь

НАД·Н + Н⁺

НАД⁺

аспартат

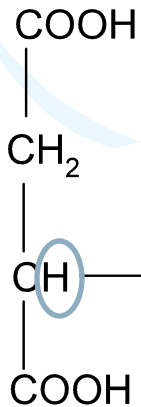
аспартат



малат

НАД·Н + Н⁺

НАД⁺



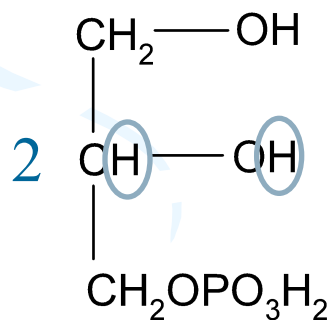
малат

2 НАД → 2*3 АТФ = 6 АТФ



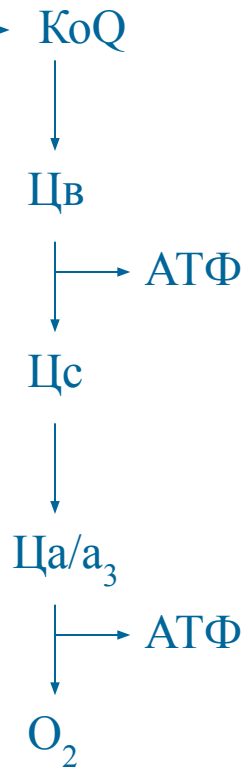
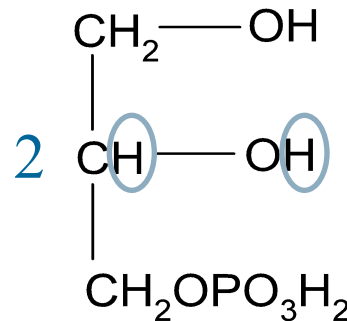
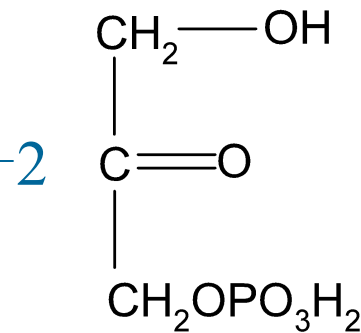
Глицерофосфатный челночный механизм

Цитоплазма



Глицерол-3-фосфат

Митохондрии



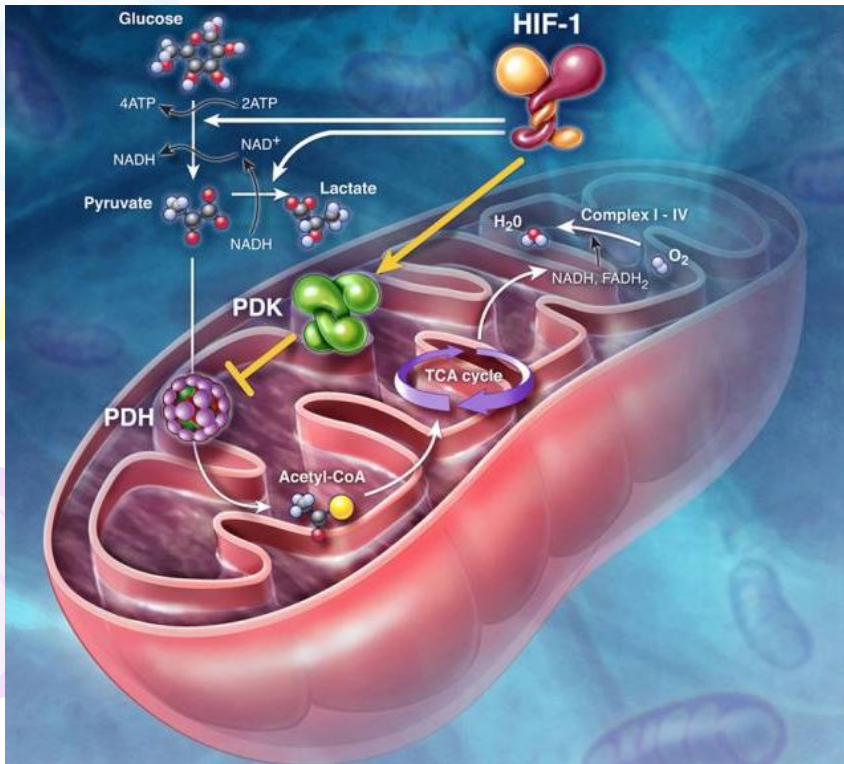


Баланс аэробного гликолиза

- 1 реакция - 1 АТФ
- 3 реакция - 1 АТФ
- 6 реакция + $3*2=6$ / $2*2=4$ АТФ
- 7 реакция + $1*2=2$ АТФ
- 10 реакция + $1*2=2$ АТФ
- ИТОГО: 8/6 АТФ



АНАЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ -
специфический путь катаболизма глюкозы,
в результате которого происходит
расщепление глюкозы с образованием **двух**
молекул лактата без участия кислорода.



- **Отличие анаэробного гликолиза от аэробного заключается в последней 11 реакции.**



Дальше процесс идет в зависимости от наличия или отсутствия **кислорода** в клетке:

При **анаэробных** условиях, например в напряженно работающих скелетных мышцах, пируват превращается в лактат.

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





В этих условиях образовавшийся при гликолизе НАДН регенерируется за счет пирувата, который восстанавливается до лактата.

Электроны, пришедшие сначала от глицеральдегид-3-фосфата к NAD^+ , переносятся в форме $\text{NAD}\cdot\text{H} + \text{H}^+$ на пируват.

С накоплением лактата в скелетных мышцах связано возникновение чувства усталости. ЛДГ представлена 5 различными изоферментами. ЛДГ сердечной мышцы характеризуется низкой K_m для пирувата, а ЛДГ мышечной ткани имеет более высокую величину K_m для пирувата.

Суммарная реакция





Баланс анаэробного гликолиза

- **1 реакция - 1 АТФ**
- **3 реакция - 1 АТФ**
- **6 реакция - нет запасания энергии**
- **7 реакция + $1*2=2$ АТФ**
- **10 реакция + $1*2=2$ АТФ**
- **ИТОГО: 2 АТФ**



Пентозофосфатный путь ОКИСЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ



Локализация: молочная железа, эмбриональная и жировая ткань, эритроциты, легкие, щитовидная железа, мозг, печень, надпочечники.

Все ферменты пентозофосфатного пути локализованы в **ЦИТОЗОЛЕ** клетки.



В пентозофосфатном пути превращения ГЛЮКОЗЫ МОЖНО ВЫДЕЛИТЬ:

• **Окислительный этап**

1. Поставляет клеткам кофермент NADPH (использующийся как донор водорода в реакциях восстановления и гидроксирования)
2. Обеспечивает клетки рибозо-5- фосфатом (который участвует в синтезе нуклеотидов и нуклеиновых кислот).

• **Неокислительный этапы**

1. Изомерные превращения – катализируется ферментами **транскетолазами** (кофактором которых является ТДФ- коферм. форма витамина B_1) и **трансальдолазами**.
2. Эритрозо-4-фосфат является субстратом для биосинтеза фенилаланина и тирозина.



Метаболические функции пентозофосфатного пути



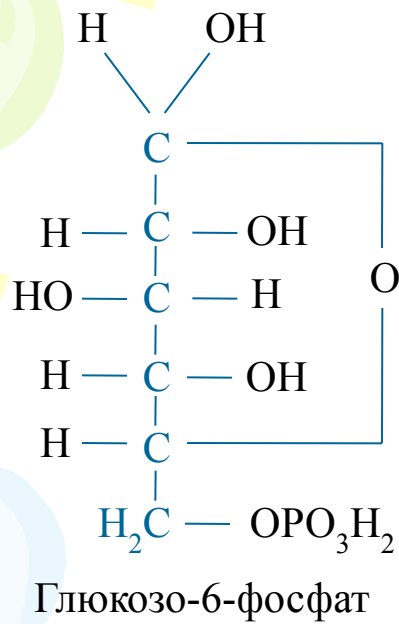


Условия протекания пентозофосфатного пути окисления глюкозы

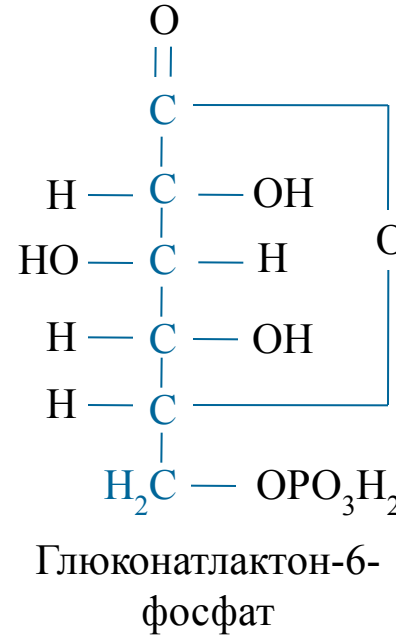
- Судьба глюкозо-6-фосфата — вступит ли он в гликолиз или пентозофосфатный путь — определяется потребностями клетки в данный момент, а также концентрацией NADP^+ в цитозоле.
- Без наличия акцептора электронов первая реакция пентозофосфатного пути (катализируемая глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой) не будет идти. Когда клетка быстро переводит NADPH в NADP^+ в биосинтетических восстановительных реакциях, уровень NADP^+ поднимается, аллостерически стимулируя глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и тем самым увеличивая ток глюкозо-6-фосфата через пентозофосфатный путь.
- Когда потребление NADPH замедляется, уровень NADP^+ снижается, и глюкозо-6-фосфат утилизируется гликолитически.



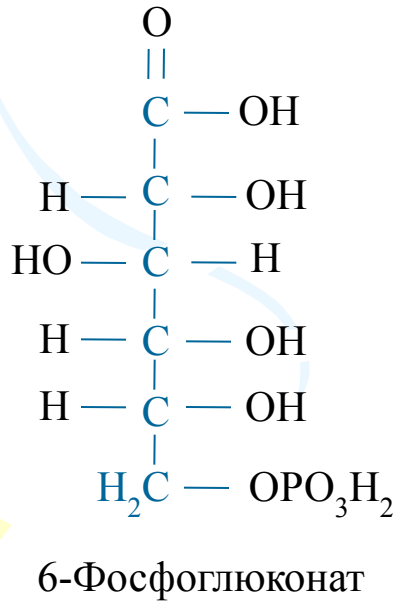
Реакции окислительного этапа пентозофосфатного пути



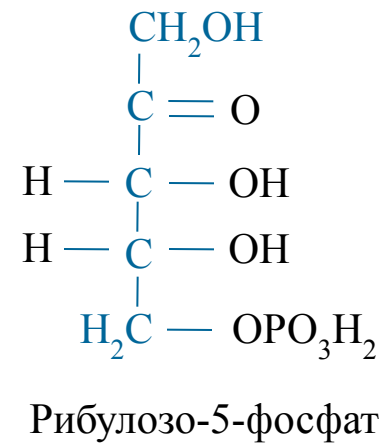
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа



Глюконатлактон-гидратаза



6-Фосфоглюконатдегидрогеназа





Патология пентозофосфатного пути окисления глюкозы

Генетический дефект фермента
глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

является причиной:

1. усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ)
2. гемолиза эритроцитов