

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

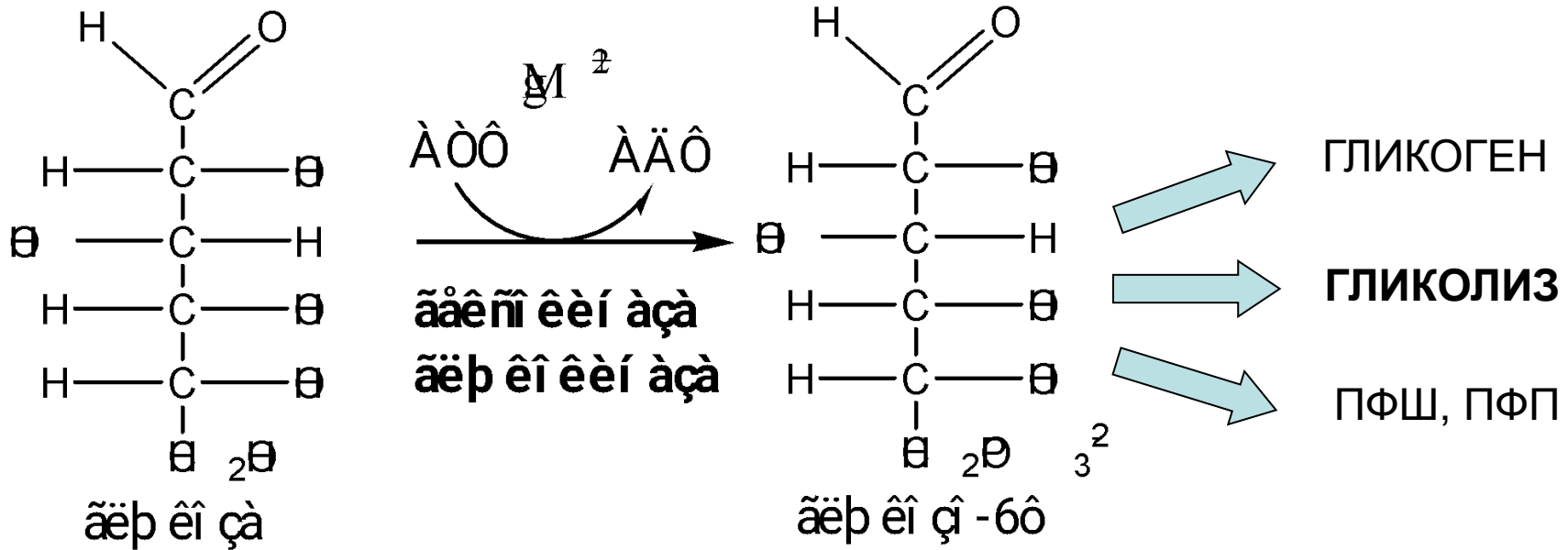
ЛЕКЦИЯ № 7

Метаболизм углеводов

Лектор: Гаврилов И.В.
Факультет: лечебно-профилактический,
Курс: 2

Екатеринбург, 2021

Активация глюкозы



Гексокиназа в мышцах фосфорилирует в основном глюкозу, меньше – фруктозу и галактозу. $K_m < 0,1$ ммоль/л.

Ингибитор глюкозо-6-ф.

Активатор адреналин. Индуктор инсулин.

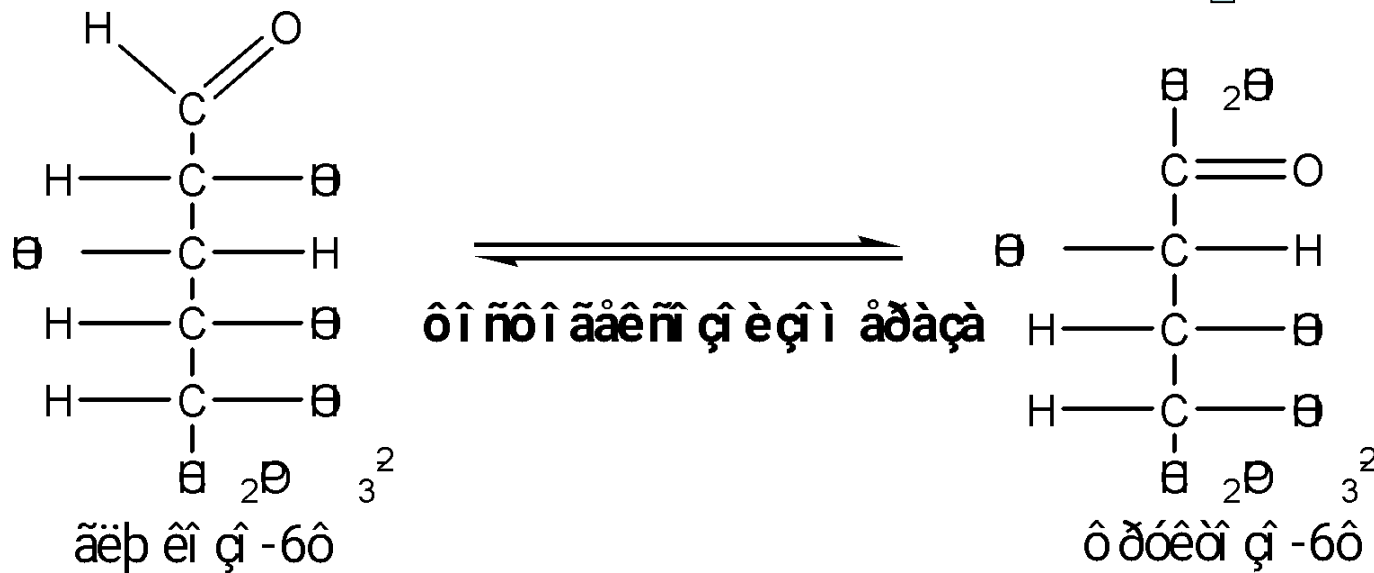
Глюкокиназа фосфорилирует глюкозу. K_m - 10 ммоль/л, активна в печени, β -клетках.

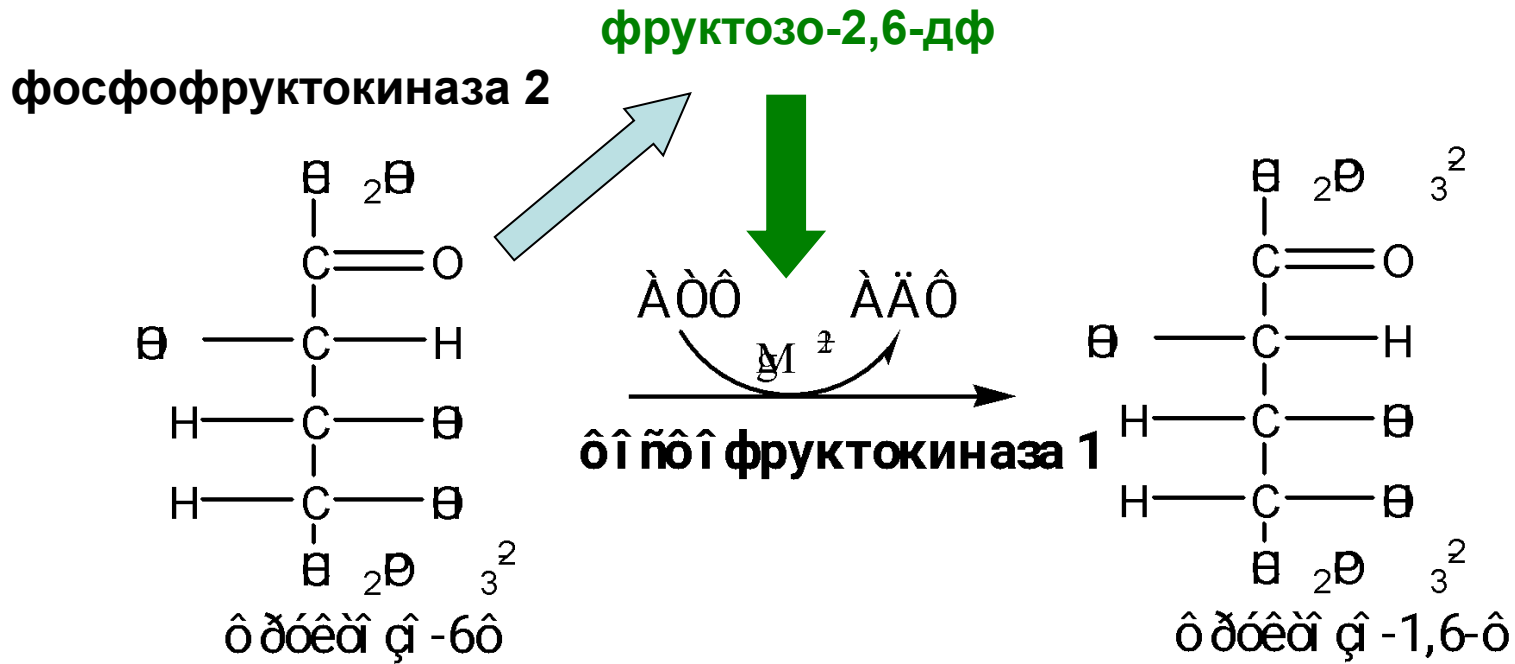
Индуктор инсулин. Не ингибируется глюкозо-6-ф.

Гликолиз

Гликолиз – главный путь катаболизма глюкозы, фруктозы и галактозы. Все его реакции протекают в цитозоле.

рибозо-5-ф



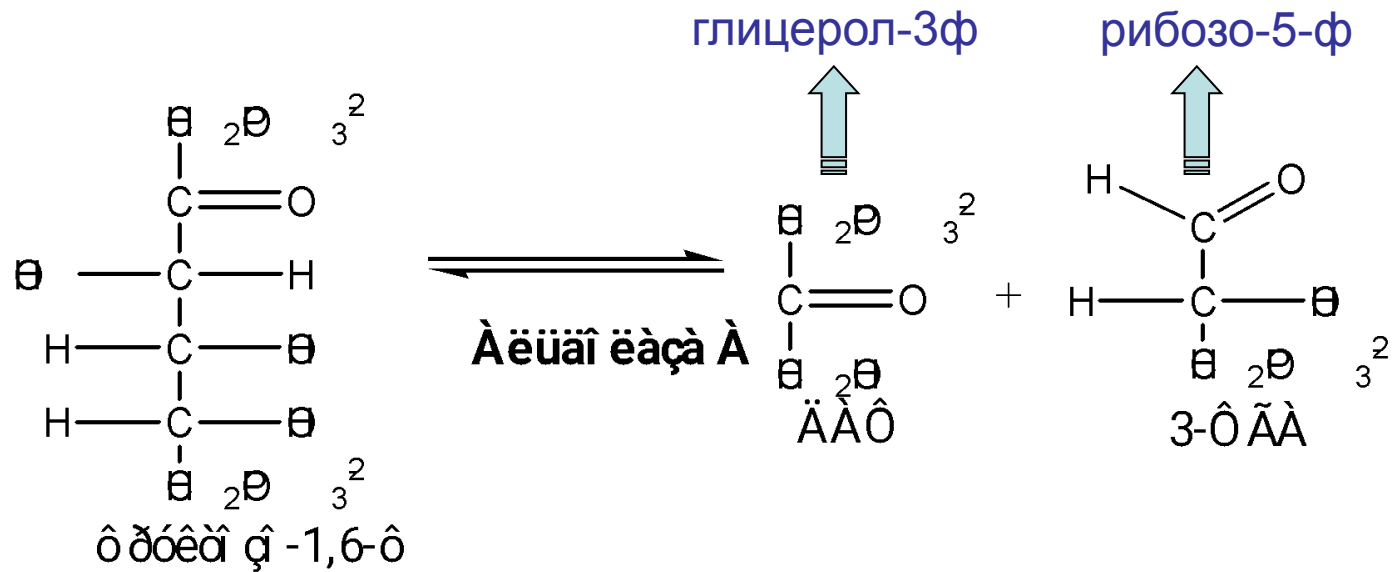


Фосфофруктокиназа 1. Реакция необратима и самая медленная из всех реакций гликолиза, определяет скорость всего гликолиза.

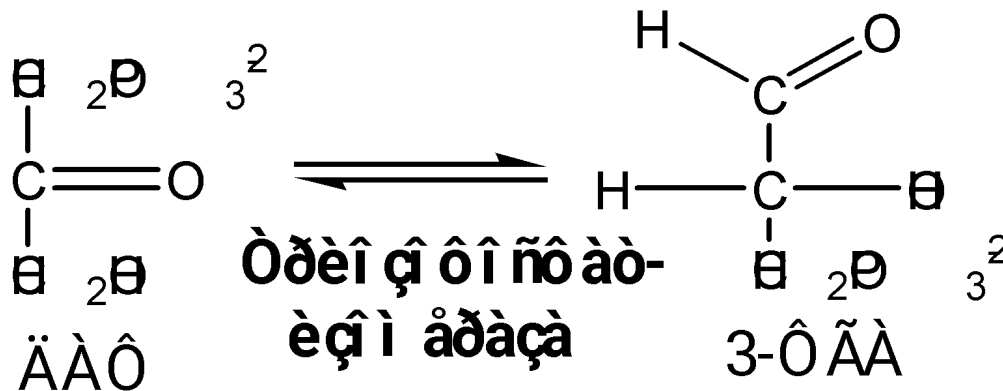
Активатор: фруктозо-2,6-ДФ.

Индуктор: инсулин.

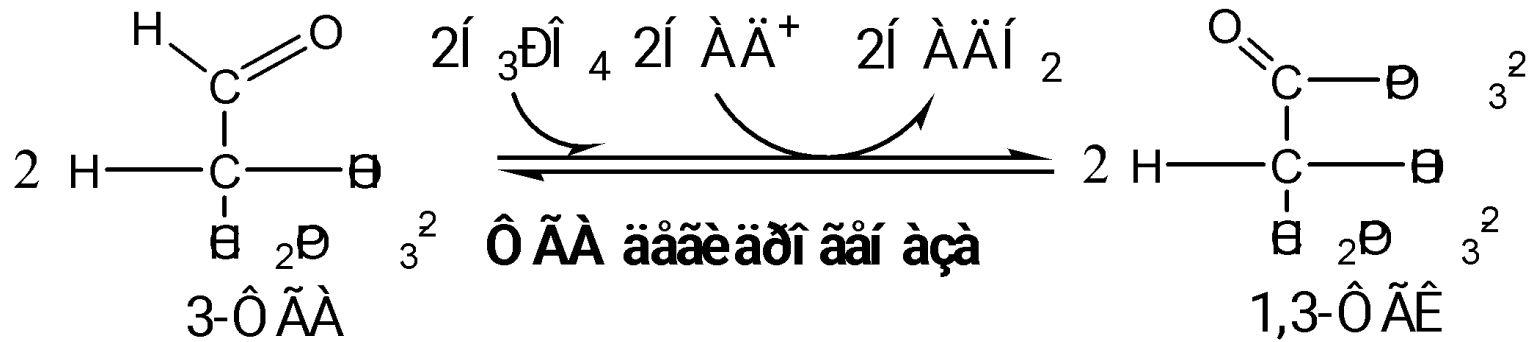
Ингибиторы: глюкагон, цитрат, жирные кислоты



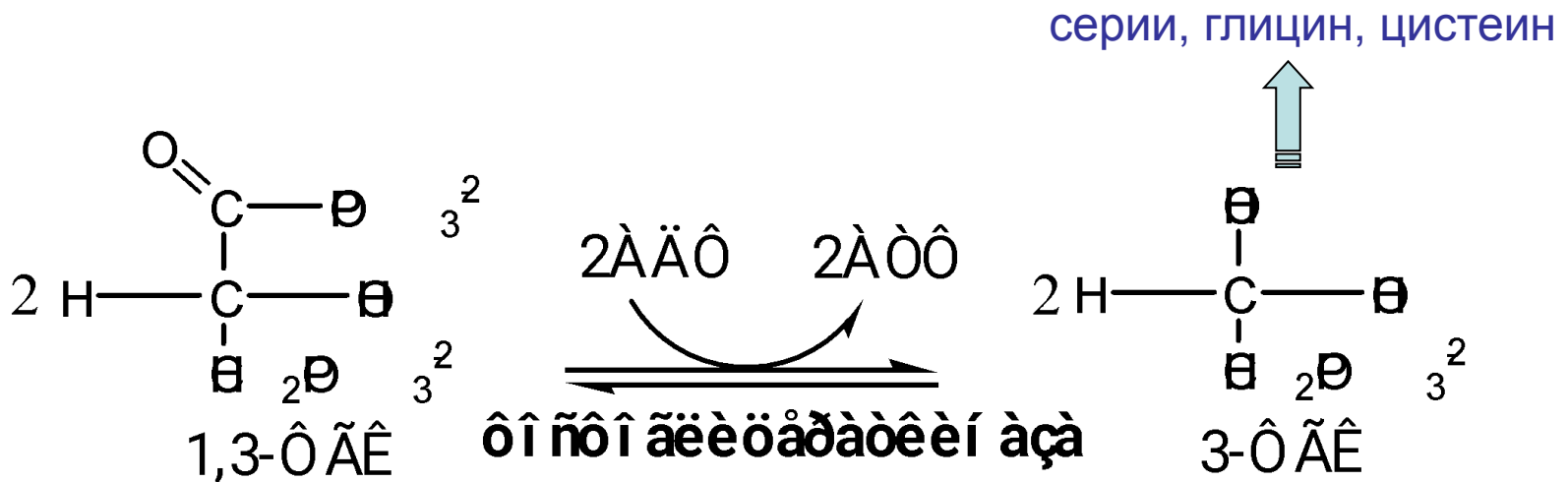
Альдолаза А Альдолазы действуют на открытые формы гексоз, имеют 4 субъединицы, образуют несколько изоформ. В большинстве тканей содержится Альдолаза А. В печени и почках – Альдолаза В.



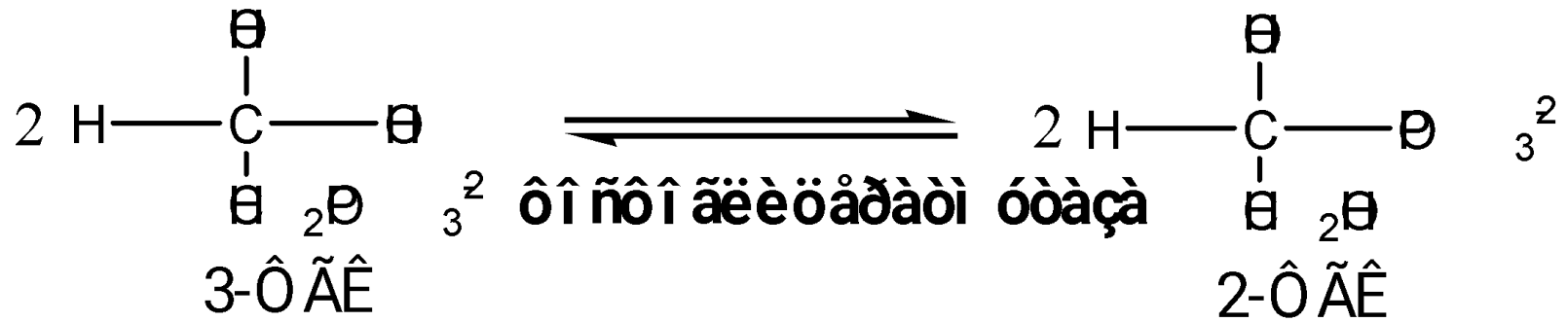
Фосфотриозоизомераза (ДФ-ФГА-изомераза).



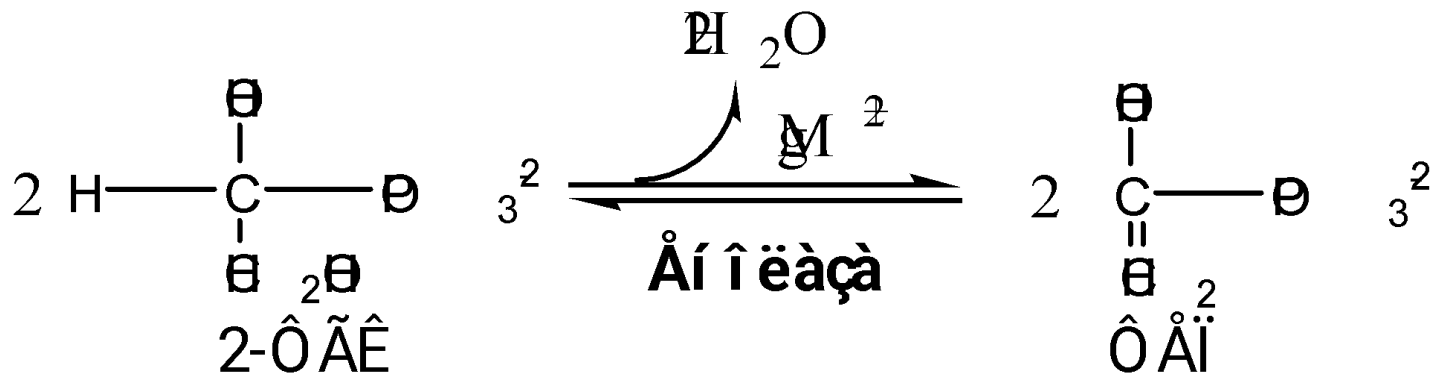
3-ФГА дегидрогеназа Катализирует образование макроэргической связи в 1,3-ФГК и восстановление НАДН₂.



Фосфоглицераткиназа Осуществляет субстратное фосфорилирование АДФ с образованием АТФ.

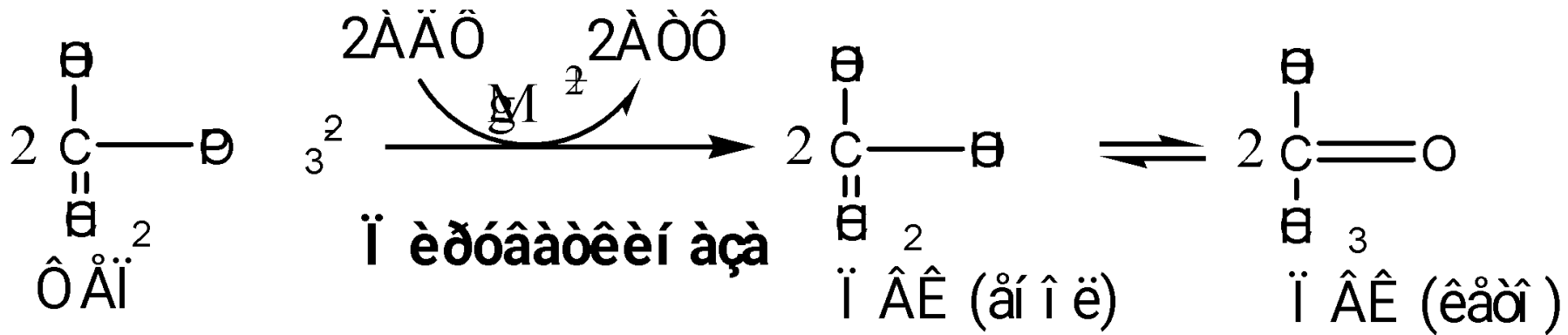


Фосфоглицератмутаза осуществляет перенос фосфатного остатка в ФГК из положения 3 положение 2.



Енолаза отщепляет от 2-ФГК молекулу воды и образует высокоэнергетическую связь у фосфора.

Ингибируется ионами F^- .



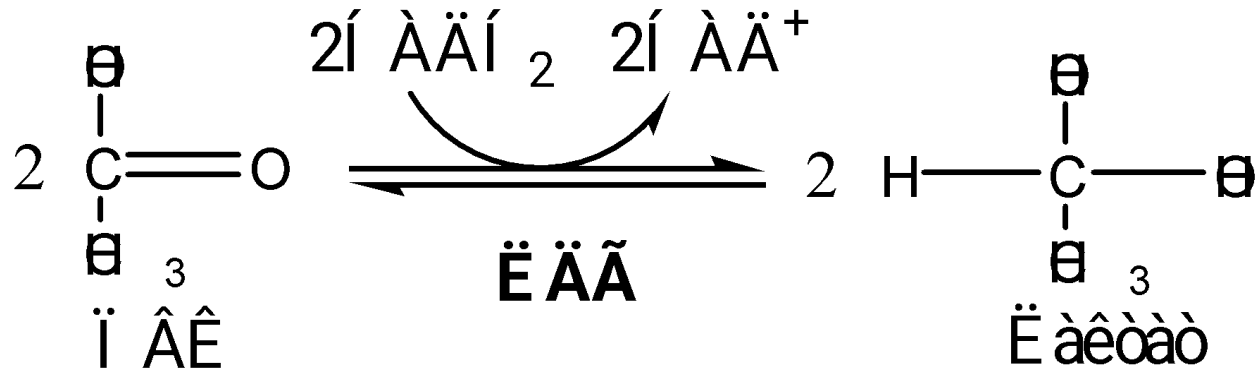
Пируваткиназа осуществляет субстратное фосфорилирование АДФ с образованием АТФ.

Активируется: фруктозо-1,6-дф. Индуктор: инсулин.

Ингибируется АТФ, Ацетил-КоА, глюкагоном, адреналином.

Дальнейший катаболизм 2 ПВК и использование 2 НАДН₂ зависит от наличия O₂

Реакция анаэробного гликолиза



Лактатдегидрогеназа. Стоит из 4 субъединиц, имеет 5 изоформ.

В анаэробных условиях ПВК обеспечивает регенерацию NAD^+ из NADH_2 , что необходимо для продолжения реакций гликолиза.

Лактат не является конечным продуктом метаболизма, удаляемым из организма. Из анаэробной ткани лактат переносится кровью в печень, где превращаясь в глюкозу (Цикл Кори), или в аэробные ткани (миокард), где превращается в ПВК и окисляется до CO_2 и H_2O .

КАТАБОЛИЗМ ПВК В МИТОХОНДРИЯХ

В аэробных условиях ПВК и НАДН_2 транспортируются в матрикс митохондрий.

ПВК проходит симпортом с H^+ , НАДН_2 проходит с помощью малат аспартатного и глицерофосфатного челнока

ПВК в митохондриях используется в 2 реакциях:

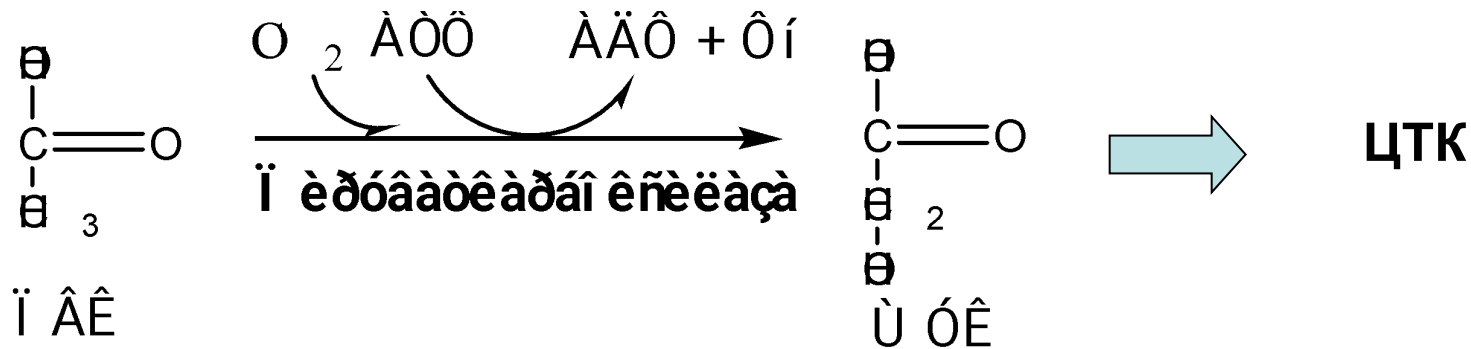


1. Активатор: НАД^+ > HSKoA, АДФ. Индуктор инсулин

2. Ингибитор: НАДН_2 > Ацетил-КоА, АТФ, жирные кислоты, кетоновые тела.

содержит 3 фермента и 5 коферментов:

- Пируватдекарбоксилаза содержит (E1) 120 мономеров и кофермент ТПФ;
- Дигидролипоилтрансацилаза (E2) содержит 180 мономеров и коферменты липоамид и HSKoA;
- Дигидролипоилдегидрогеназа (E3) содержит 12 мономеров и коферменты ФАД и НАД.

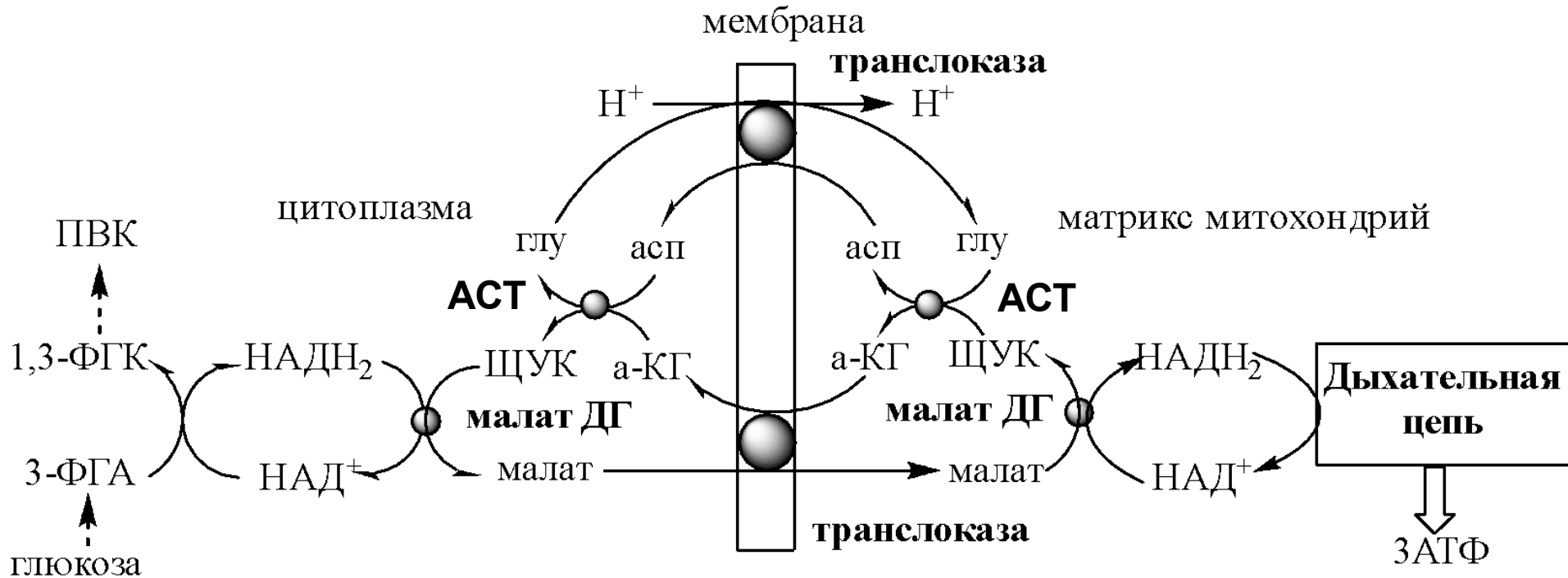


Пируваткарбоксилаза сложный олигомерный фермент, содержит биотин.

Активатор: Ацетил-КоА.

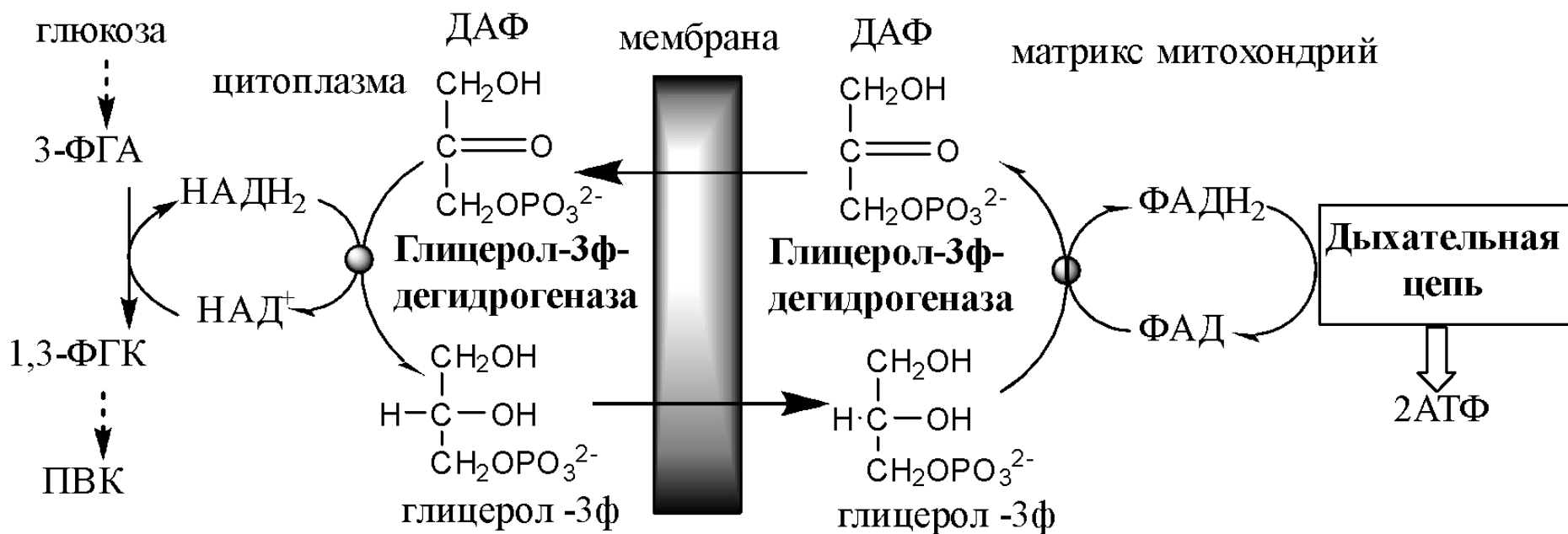
ЧЕЛНОЧНЫЕ СИСТЕМЫ

Малат-аспартатный челнок является универсальным, работает в печени, почках, сердце.



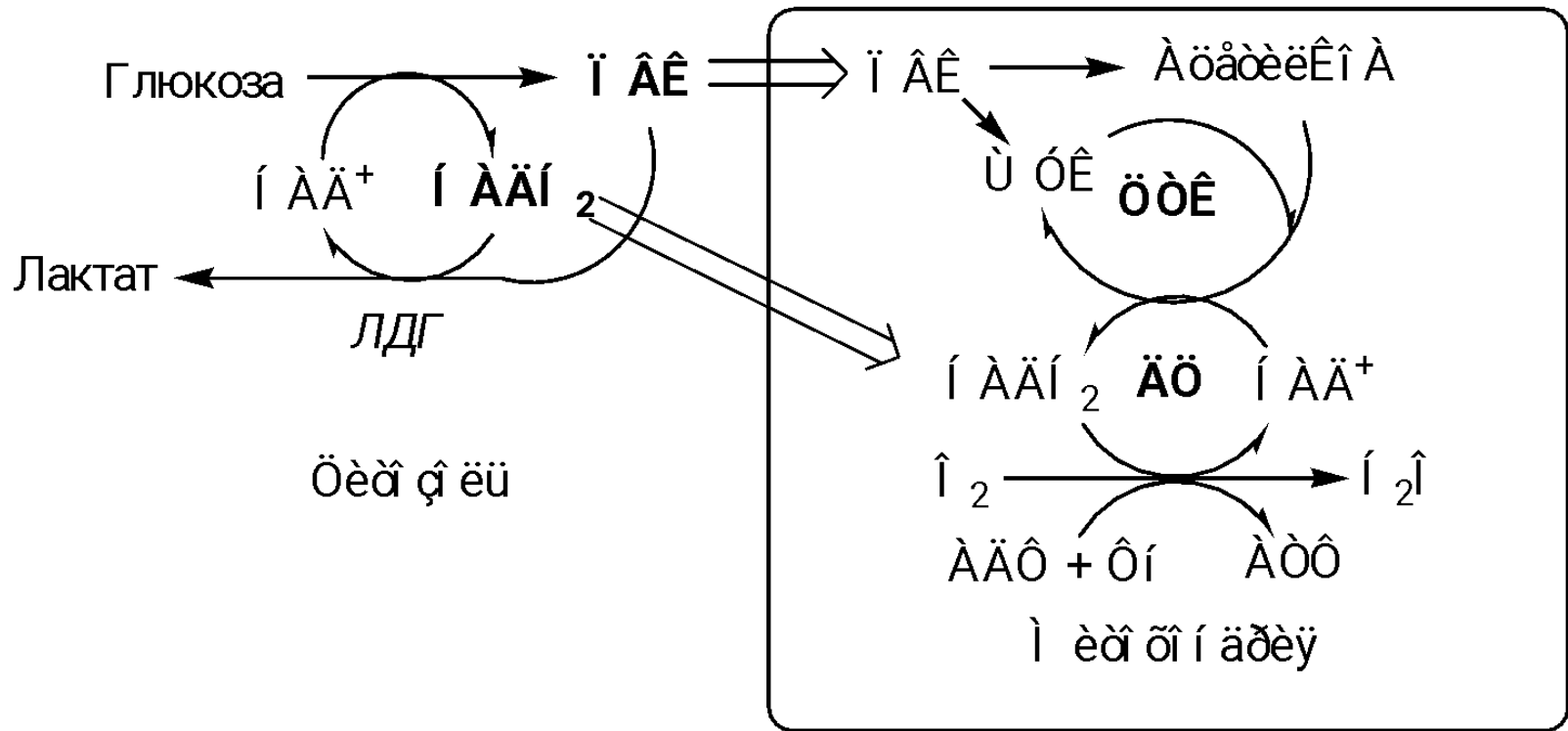
Глицерофосфатный челночный механизм

Работает в белых скелетных мышцах, мозге, в жировой ткани, гепатоцитах.



Регуляция гликолиза

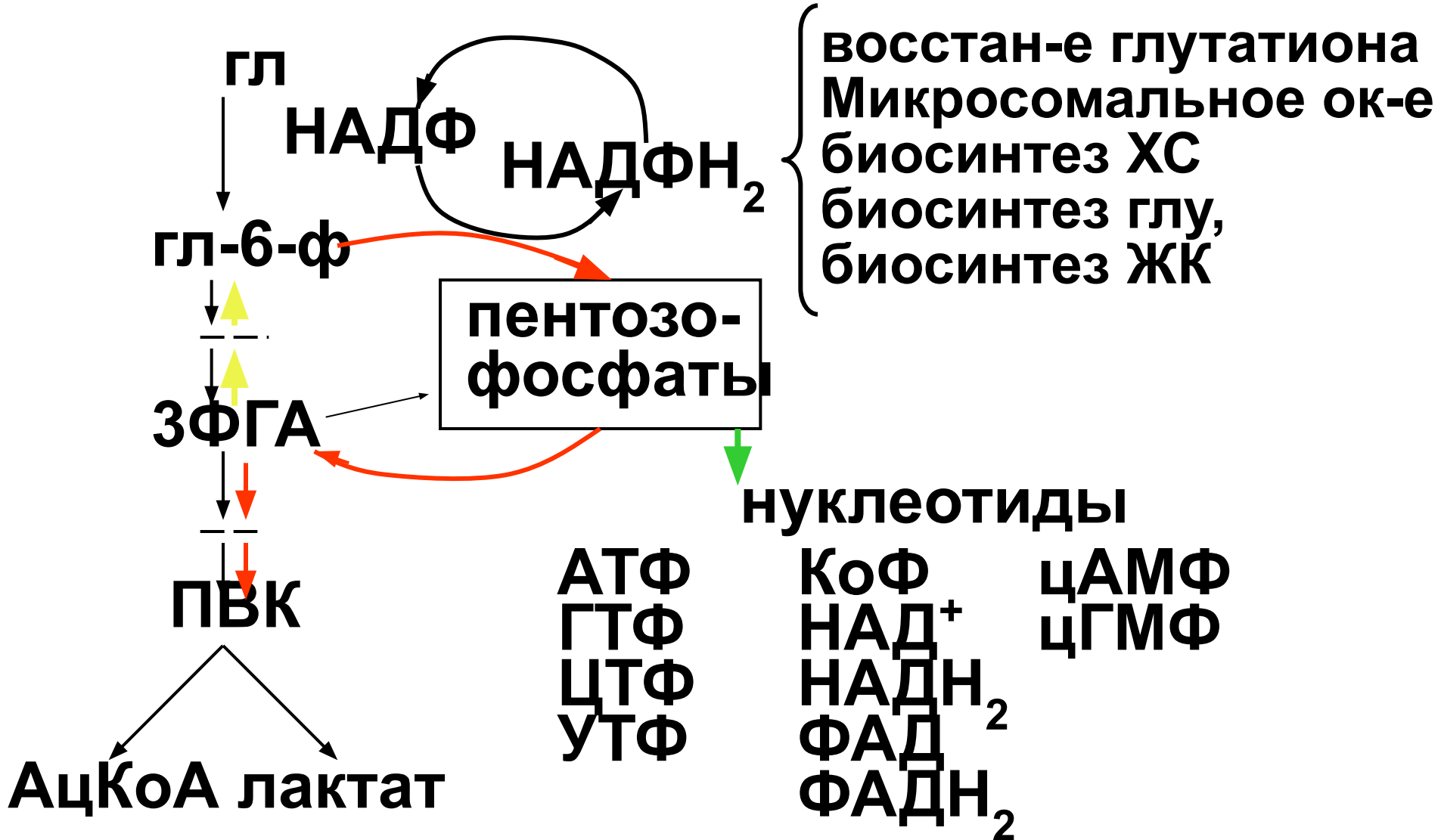
Эффект Пастера – снижение скорости потребления глюкозы и накопления лактата в присутствии кислорода.



Пентозофосфатный процесс (шунт, путь)

- **анаэробный процесс окисления глюкозы**
- **Локализация в организме:** жировая ткань, печень, кора надпочечников, эритроциты, эпителий ЖКТ, лейкоциты, молочная железа, семенники
- **Локализация в клетке:** цитозоль
- **Этапы:** 1 окислительный (восстановление НАДФН₂) и 2 неокислительный (синтез пентоз)

ПФП

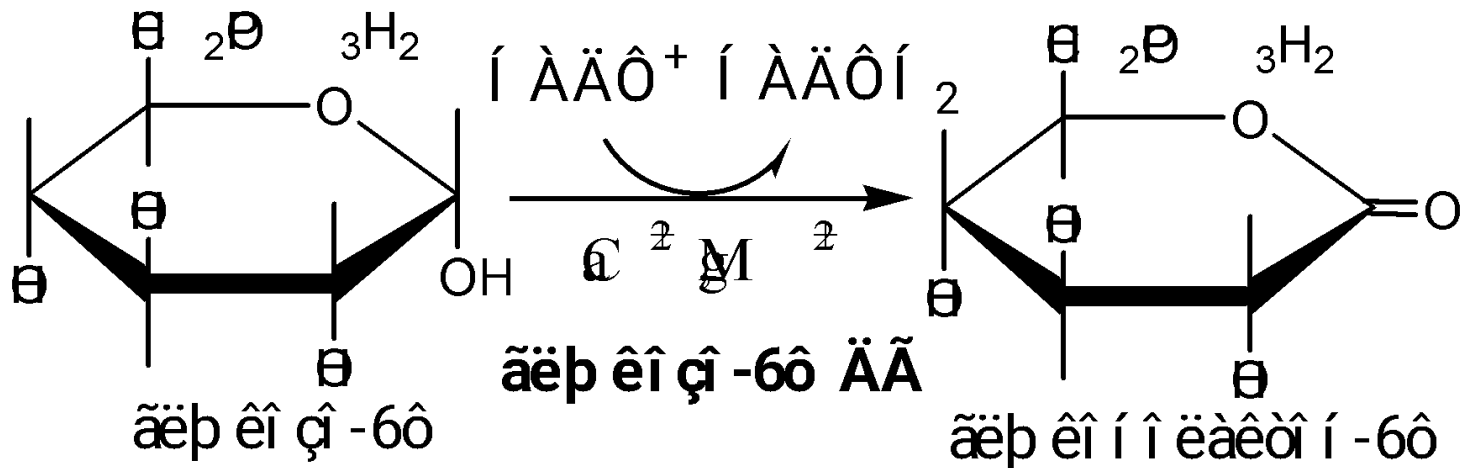


ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ СТАДИЯ

состоит из 3 необратимых реакций:

1). **Глюкозо-6ф дегидрогеназа** (глюкозо-6ф: НАДФ+ оксидоредуктаза).

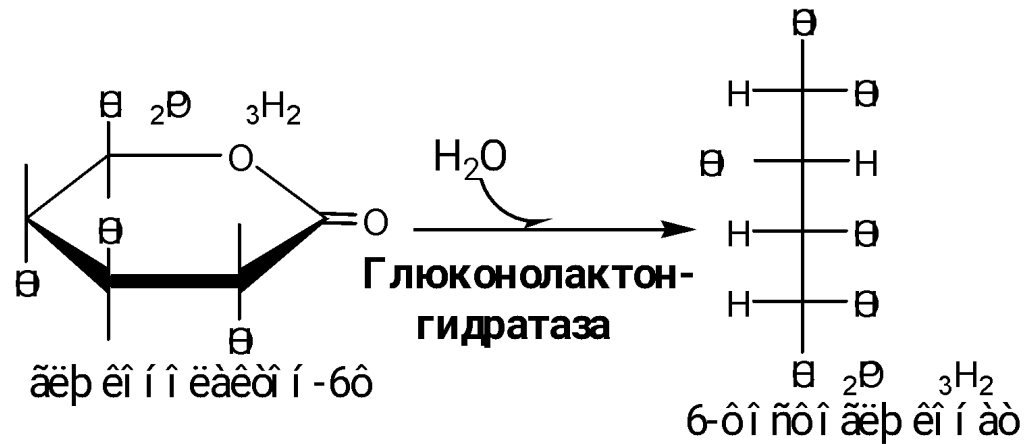
Ингибитор НАДФН₂. Индуктор инсулин.



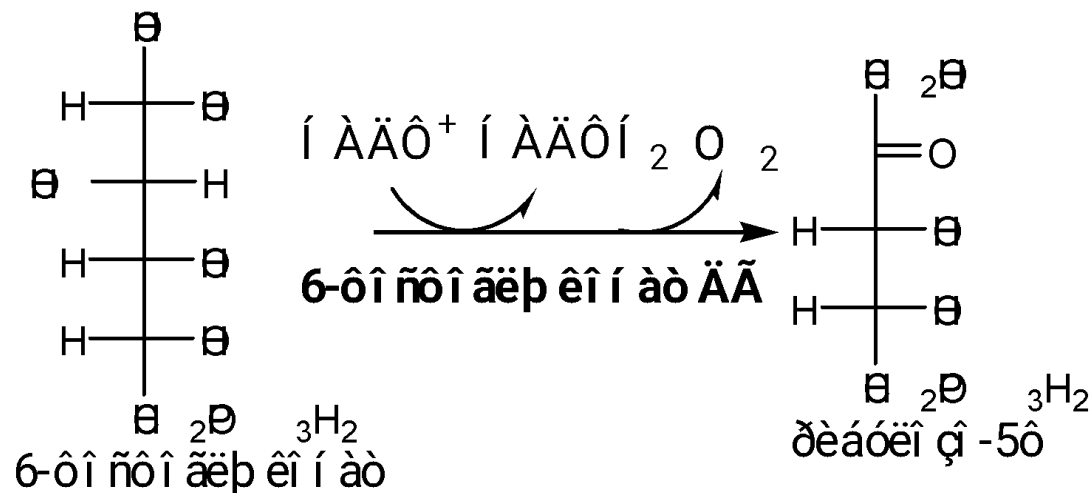
недостаточность гл-6-ф-ДГ

ген. дефект → ↓ гл-6-фосфатДГ →
↓ НАДФН₂ →
↓ восст. глутатиона →
↑ активных форм кислорода →
нарушение мембран эритроцитов →
гемолиз эритроцитов →
приступы гемолитической анемии

2). **Глюконолактонгидратаза** (6-фосфоглюконат: гидро-лиаза).



3). **6-фосфоглюконат дегидрогеназа** (6-фосфоглюконат: НАДФ⁺ оксидоредуктаза (декарбоксилирующая)). Индуктор инсулин.



Неокислительная стадия ПФШ

ÃĚĚÊÎ ĚĚÇ

При ПФШ

5 ô đóêòî ċ -6ô

При ПФЦ

1 äëp êî ċ -6ô

6 äëp êî ċ -6ô

12 Í ÄÄÔÍ 2

6 ÑÍ 2

ĚĚÏ Î ÃÃÍ ĀÇ

î êèñëèòäëüí àÿ
ñòàäèÿ

6 ðèáóëî ċ -5ô

ýí èì áðàçà

ýí èì áðàçà

2 êñëèóëî ċ -5ô

2 ðèáí ċ -5ô

2 êñëèóëî ċ -5ô

í âî êèñëèòäëüí àÿ
ñòàäèÿ

2 Ô ÃÄ

Ä₁

òðáí ñèáòî èàçà

2 ñääî ääî óóëî ċ -7ô

òðáí ñàëüäîî èàçà

При ПФП

ï óðëí î âú ä è
ï èðèè èäëí î âú ä
í óëëäî òèäú

2 ô đóêòî ċ -6ô

2 ýðèòòî ċ -4ô

òðáí ñèáòî èàçà

Ä₁

2 ô đóêòî ċ -6ô

При ПФШ

2 Ô ÃÄ

ÃĚĚÊÎ ĚĚÇ

ô đóêòî ċ -6ô

ô đóêòî ċ -1,6äô

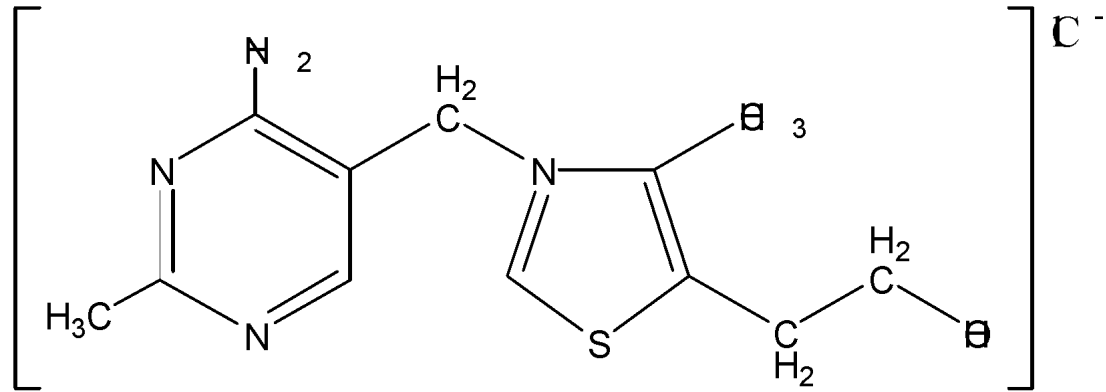
Тканевые особенности функционирования ПФШ, ПФП, ПФЦ

В зависимости от потребности ткани, пентозофосфатный процесс может протекать в виде метаболического цикла, пути или шунта начальных реакций гликолиза:

При ПФЦ или ПФШ в качестве продукта образуется только НАДФН₂. Пентозы в этом случае не являются конечным продуктом, они превращаются в фосфогексозы, которые замыкают цикл, или уходят в гликолиз, завершая шунт. В жировой ткани, эритроцитах. Продуктом ПФП являются НАДФН₂ и пентозы. В печени, костном мозге.

В тканях, которые не испытывают потребность в НАДФН₂, функционирует только неокислительная стадия ПФП, причем ее реакции идут в обратную сторону начиная с фруктозы-6ф до фосфопентоз. В мышцах.

Витамин В1 (тиамин)



В1 распространён в продуктах растительного происхождения (оболочка семян хлебных злаков и риса, горох, фасоль, соя и др.).

ТПФ в организмах животных (образуется из В1 в печени, почках, мозге, сердечной мышце путём фосфорилирования при участии тиаминкиназы и АТФ).

Недостаточность витамина В1

- Недостаточность – болезнь «бери-бери»
- лабораторный показатель недостаточности – снижение активности транскетолазы в эритроцитах

Основной признак недостаточности витамина В1 — полиневрит, в основе которого лежат дегенеративные изменения нервов: Вначале развивается болезненность вдоль нервных стволов, затем — потеря кожной чувствительности и наступает паралич (бери-бери).

Второй важнейший признак заболевания — нарушение сердечной деятельности, что выражается в нарушении сердечного ритма, увеличении размеров сердца и в появлении болей в области сердца.

К характерным признакам недостаточности витамина В1, относят также нарушения секреторной и моторной функций ЖКТ; наблюдают снижение кислотности желудочного сока, потерю аппетита, атонию кишечника.

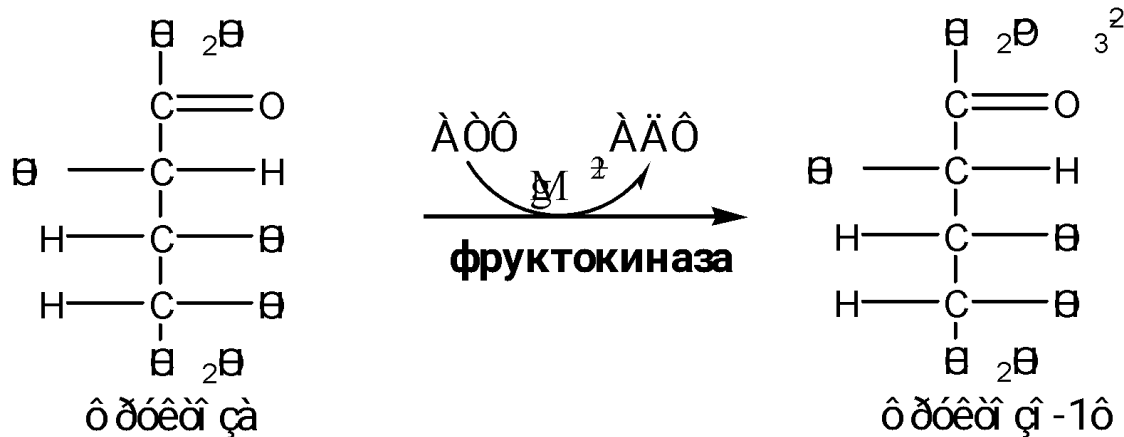
Обмен фруктозы и галактозы

МЕТАБОЛИЗМ ФРУКТОЗЫ И ГАЛАКТОЗЫ

Фруктоза и галактоза наряду с глюкозой используются для получения энергии или синтеза веществ: гликогена, ТГ, ГАГ, лактозы и др.

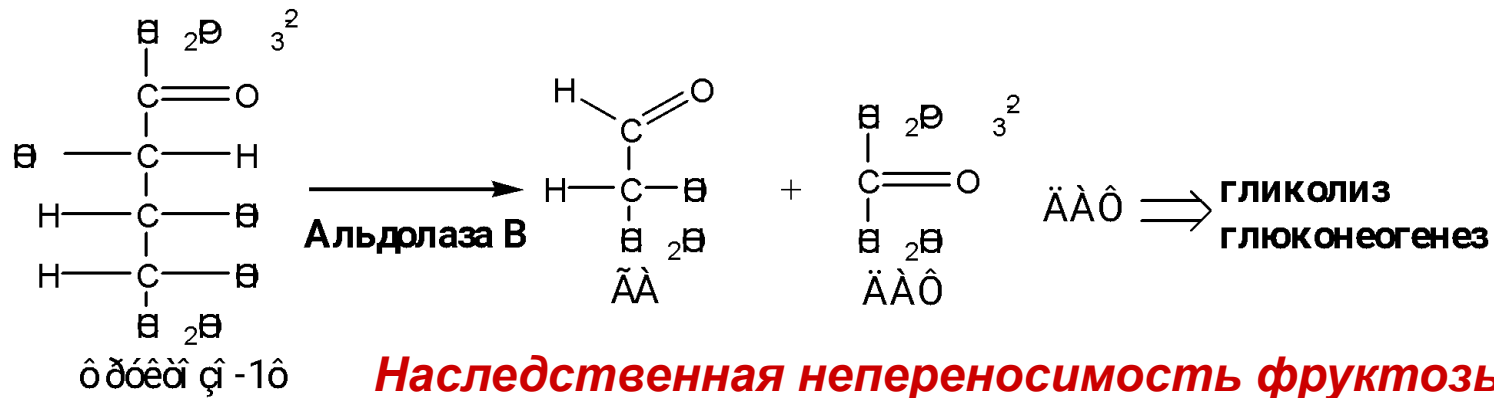
Метаболизм фруктозы

Фруктоза, образуясь при расщеплении сахарозы, превращается в глюкозу уже в клетках кишечника. Часть фруктозы поступает в печень.

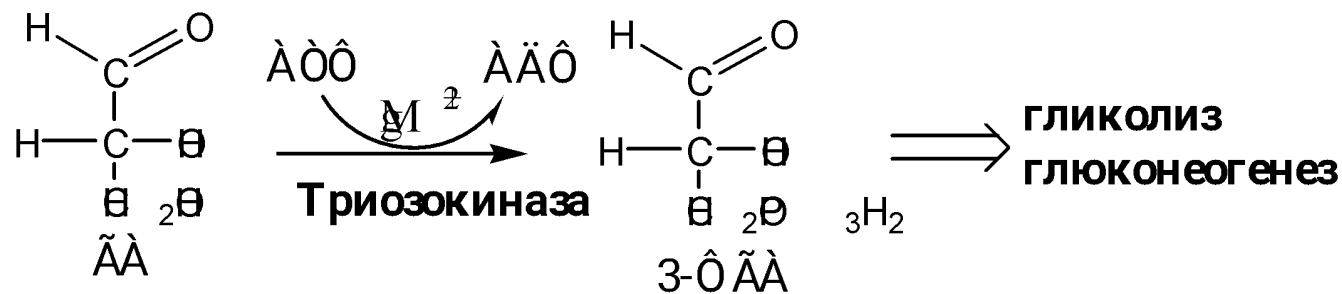


Добркачественная эссенциальная фруктозурия

Фруктокиназа фосфорилирует только фруктозу, имеет к ней высокое сродство. Содержится в печени, почках, кишечнике. Инсулин не влияет на ее активность.



Альдолаза В есть в печени, расщепляет фруктозо-1,6ф (фруктозо-1,6ф) до глицеринового альдегида (ГА) и диоксиацетонфосфата (ДАФ).



Триозокиназа. Много в печени.

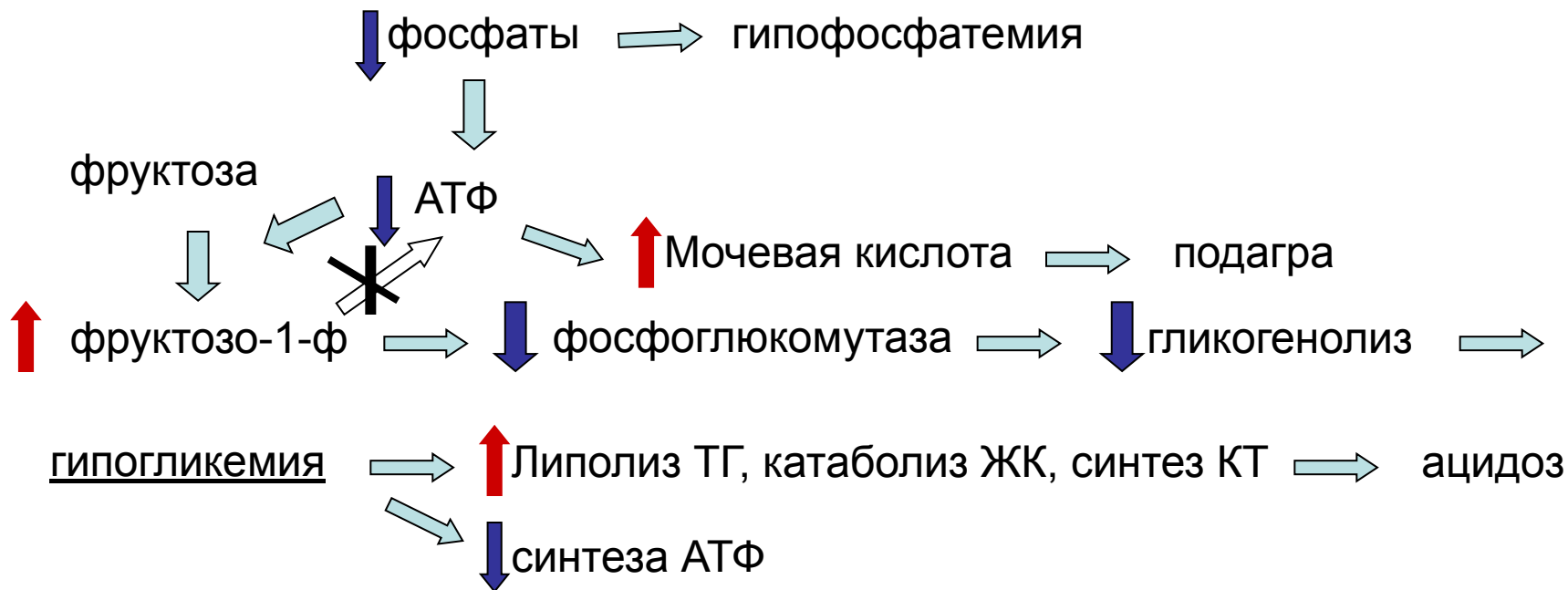
ДАФ и ГА, полученные из фруктозы, включаются в печени в гликолиз. Часть ДАФ может восстанавливаться до глицерол-3-ф и участвовать в синтезе ТГ

Доброкачественная эссенциальная фруктозурия

Связана с недостаточностью фруктокиназы, клинически не проявляется. Фруктоза накапливается в крови и выделяется с мочой, где её можно обнаружить лабораторными методами. Частота 1:130 000.

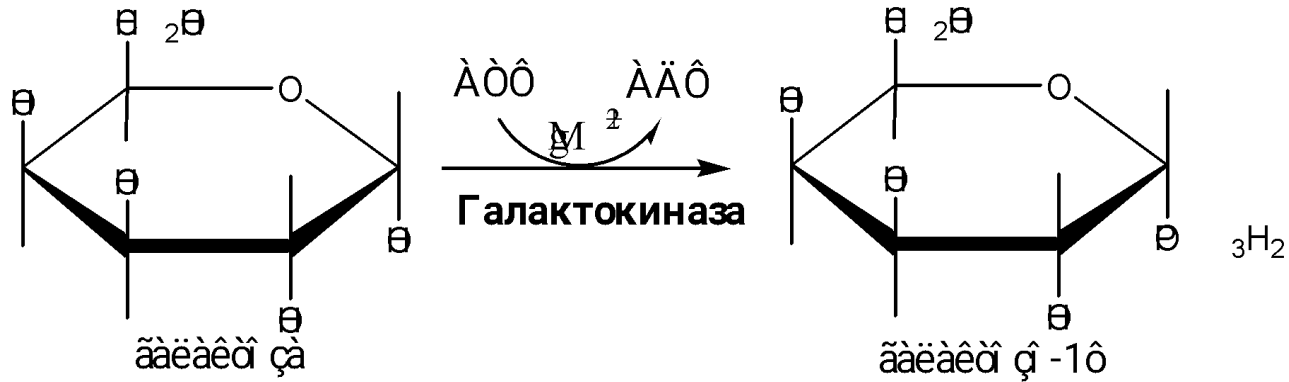
Наследственная непереносимость фруктозы

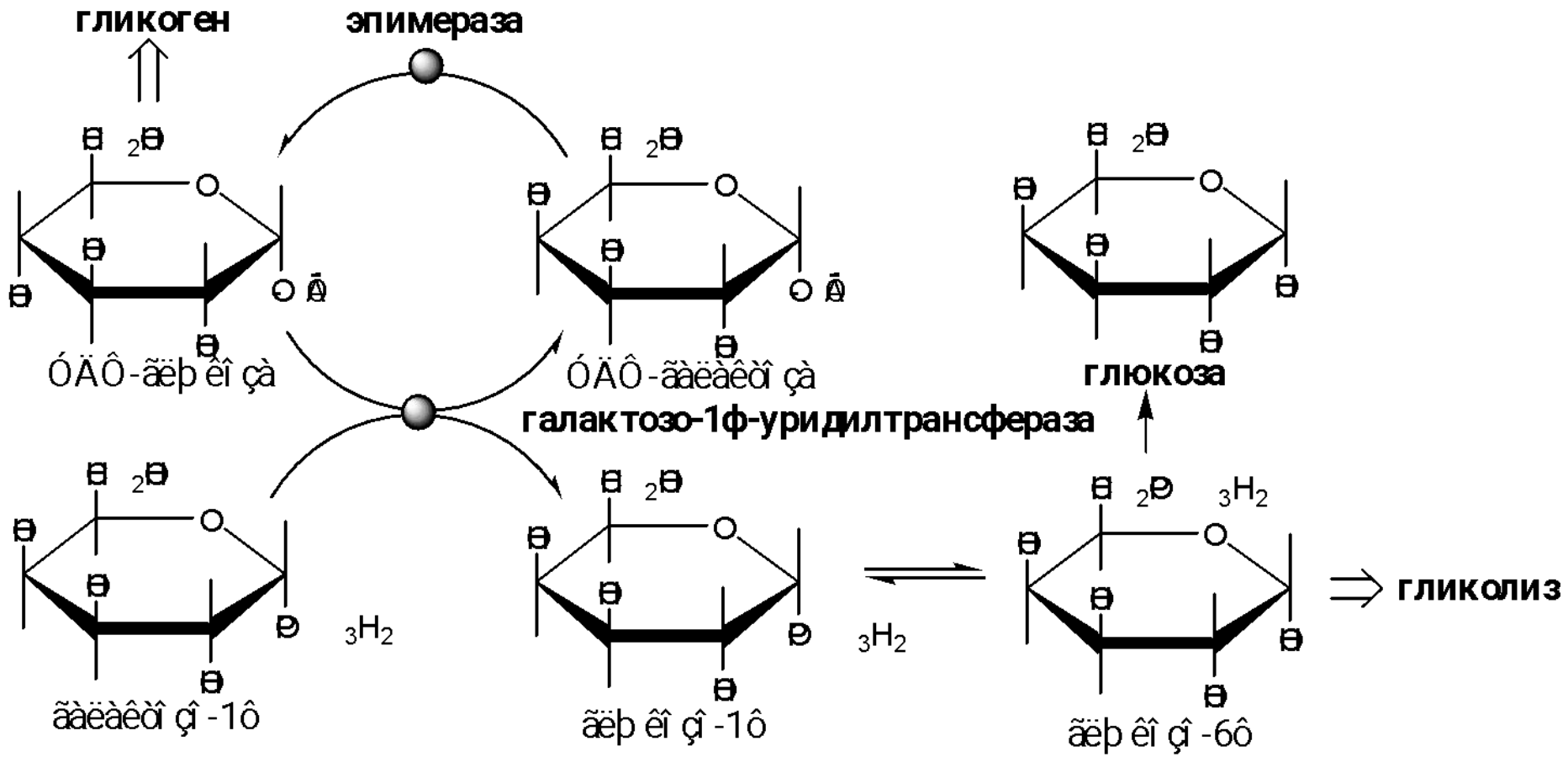
Генетический дефект альдозазы В. Проявляется, когда в рацион добавляют фрукты, соки, сахарозу. После приёма пищи, содержащей фруктозу возникает рвота, боли в животе, диарея, гипогликемия и даже кома и судороги. У детей развиваются хронические нарушения функций печени и почек.



Метаболизм галактозы

Галактоза образуется в кишечнике в результате гидролиза лактозы.
Превращение галактозы в глюкозу происходит в печени





Галактозо-1ф-уридилтрансфераза замещает галактозой остаток глюкозы в УДФ-глюкозе с образованием УДФ-галактозы.

Эпимераза — НАД-зависимый фермент, катализирует эпимеризацию ОН группы по С4 углеродному атому, обеспечивая взаимопревращения галактозы и глюкозы в составе УДФ

Галактоземия

Обусловлена наследственным дефектом любого из трёх ферментов

- Ранние симптомы: рвота, диарея, дегидратация, уменьшение массы тела, желтуха.
- В крови, моче и тканях много галактозы и галактозо-1-ф.
- В хрусталике галактоза восстанавливается альдоредуктазой (НАДФ) с образованием дульцита, который связывает большое количество воды и приводит к катаракте.
- Галактозо-1-ф ингибирует активность ферментов углеводного обмена (фосфоглюкомутазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) → гипогликемия, энергодефицит.
- Галактозо-1ф оказывает токсическое действие на гепатоциты: возникают гепатомегалия, жировая дистрофия.
- Галактитол и галактозо-1-ф вызывают почечную недостаточность. Отмечают нарушения в клетках полушарий головного мозга и мозжечка, в тяжёлых случаях — отёк мозга, задержку умственного развития, возможен летальный исход.

Гликоген

- Разветвленный (связь ветвления α 1-6 через 6-8 остатков) гомополисахарид состоящий из остатков глюкозы, соединенных α 1-4 гликозидной связью;
- депонируется в основном в печени и скелетных мышцах, но также имеется в большинстве тканей и клеток, за исключением эритроцитов и нейронов;
- хранится в цитозоле клеток в виде гранул;
- Общая масса гликогена в организме человека может достигать 500 грамм (примерно 2000 ккал).

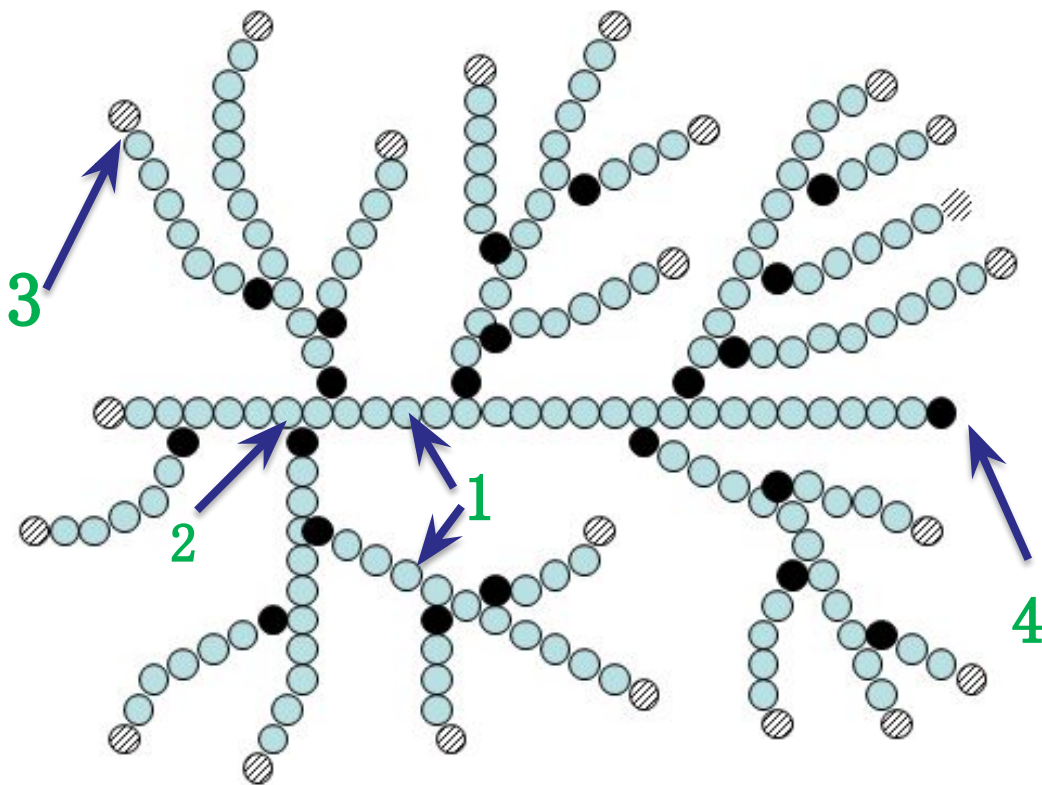
Гликоген

1 - остатки глюкозы, соединенные α -1,4-гликозидной связью

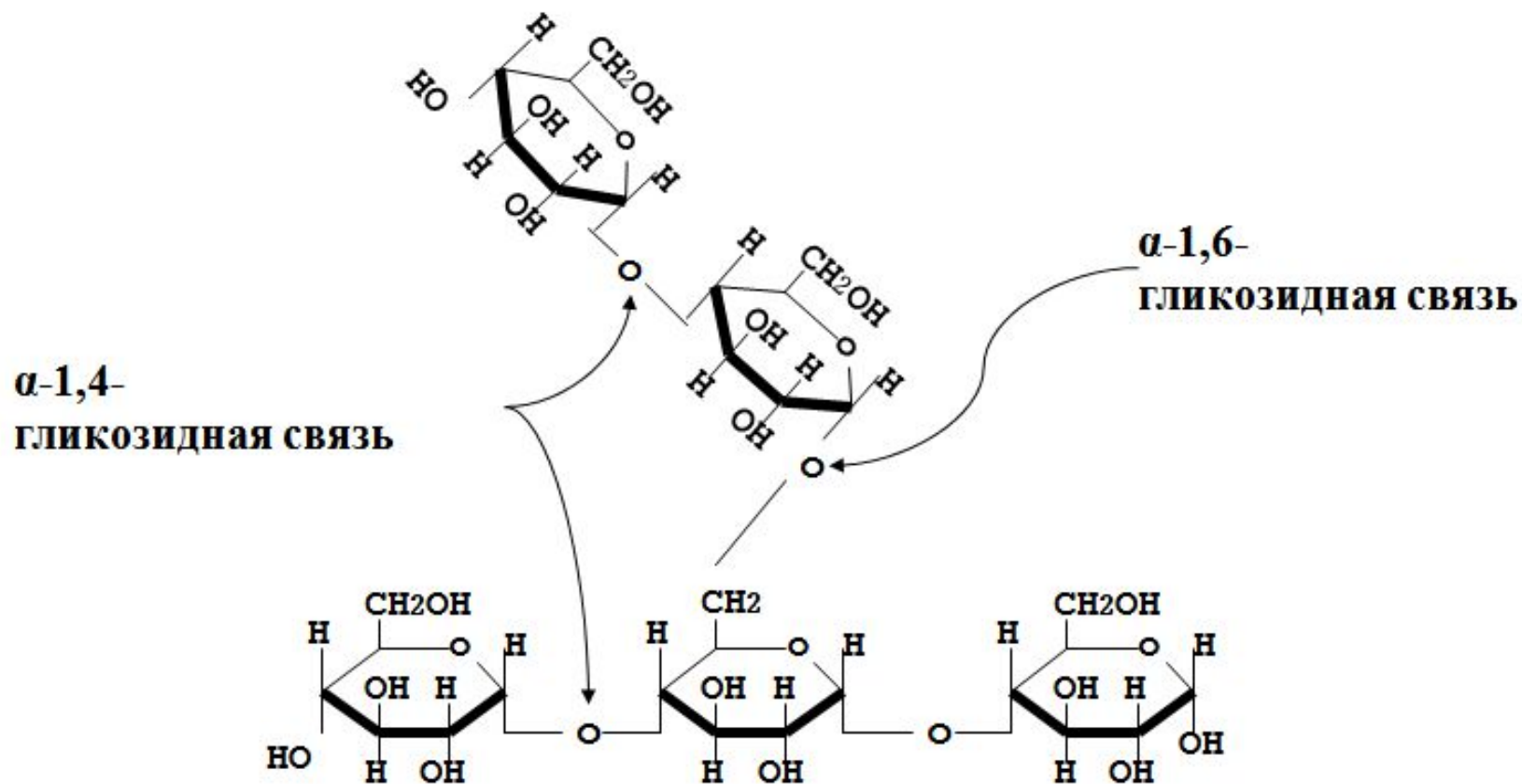
2 - остатки глюкозы, соединенные α -1,6-гликозидной связью

3 - нередуцирующие концевые мономеры

4 - редуцирующий концевой мономер



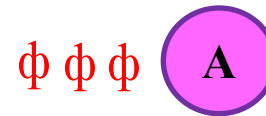
Фрагмент молекулы гликогена



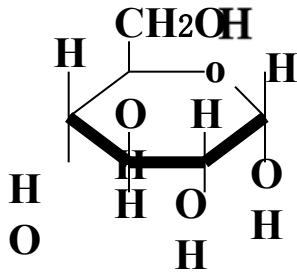
Биологическое значение

Гликоген является основным резервом глюкозы в постабсорбтивный период и при интенсивных физических нагрузках.

Синтез гликогена - гликогенеиз



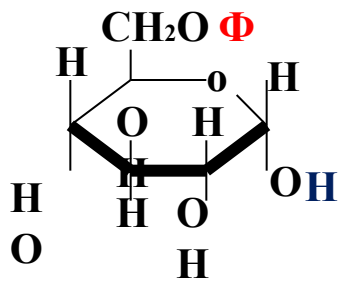
АДФ



Глюкоза-6ф

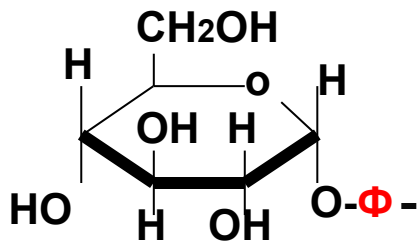
Глюкокиназа (в печени)

Гексокиназа (во всех тканях)

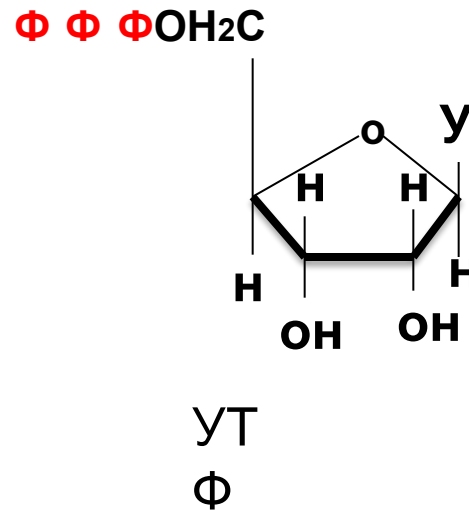


Глюкоза-1-ф

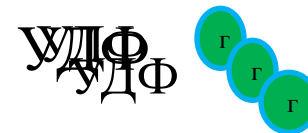
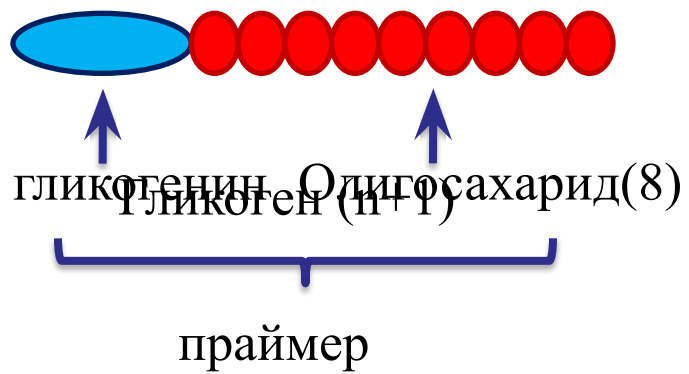
Фосфоглюкомутаза



УДФ-глюкоза



УДФ-глюкопирофосфатаза



ГЛИКОГЕНСИНТАЗА

$\alpha(1-6)$

$\alpha(1-4)$

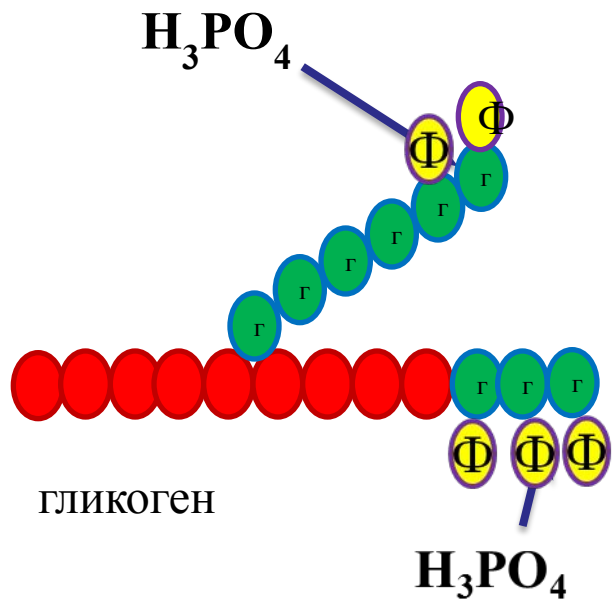


ГЛИКОГЕН



Амило-1,4-глюкозилтрансфераза

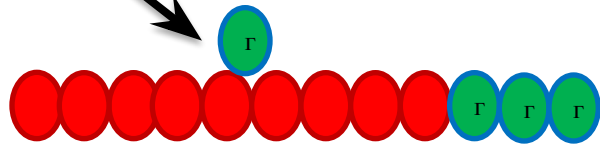
Распад гликогена – гликогенолиз



ГЛЮКОЗО-1-Ф

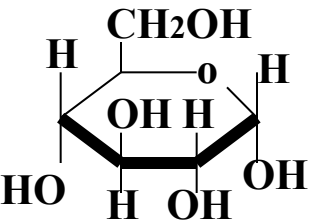
Гликогенфосфорилаза
Олигосахаридтрансфераза

$\alpha(1-6)$



ГЛИКОГЕН

α -1,6-глюкозидаза



Глюкоза

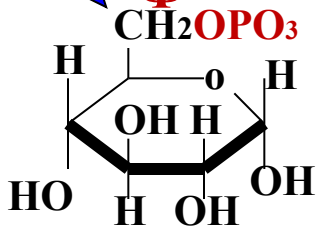
АТФ

Глюкокиназа,
Гексокиназа

АД

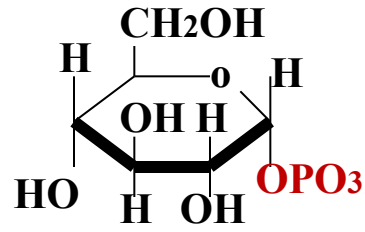
Ф

Глюкозо-6ф



Фосфоглюкомутаза

Глюкозо-1ф



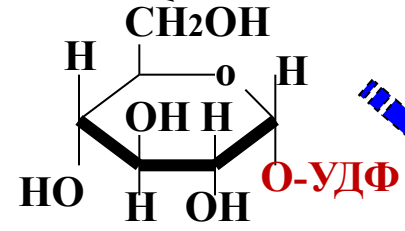
УТ

УДФ-глюкопиро
фосфорилаза

Ф

Ф

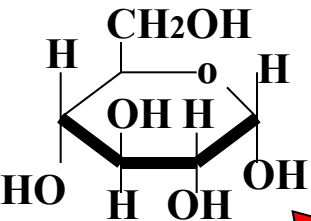
УДФ-глюкоза



Гликоген
синтаза

Гликоген

Дефект в печени гликогенсинтазы 0 тип. Гликогеноз: Гипогликемия в постабсорбтивном периоде, судороги по утрам

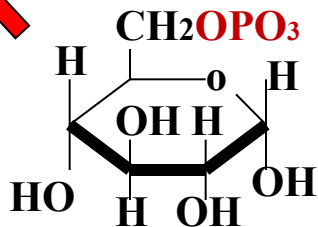
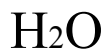


Глюкоза

Дефект в печени
глюкозо-6ф фосфатазы
1 тип. Болезнь Гирке:
Гипогликемия,
Гиперацилглицеролемиа,
ацидоз

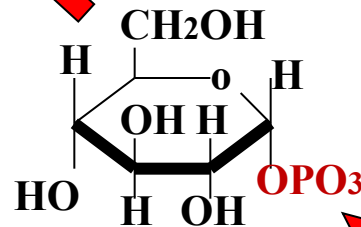


Глюкозо-6ф фосфатаза



Глюкозо-6ф

Фосфоглюкомутаза



Глюкозо-1ф

Гликогенфосфорилаза

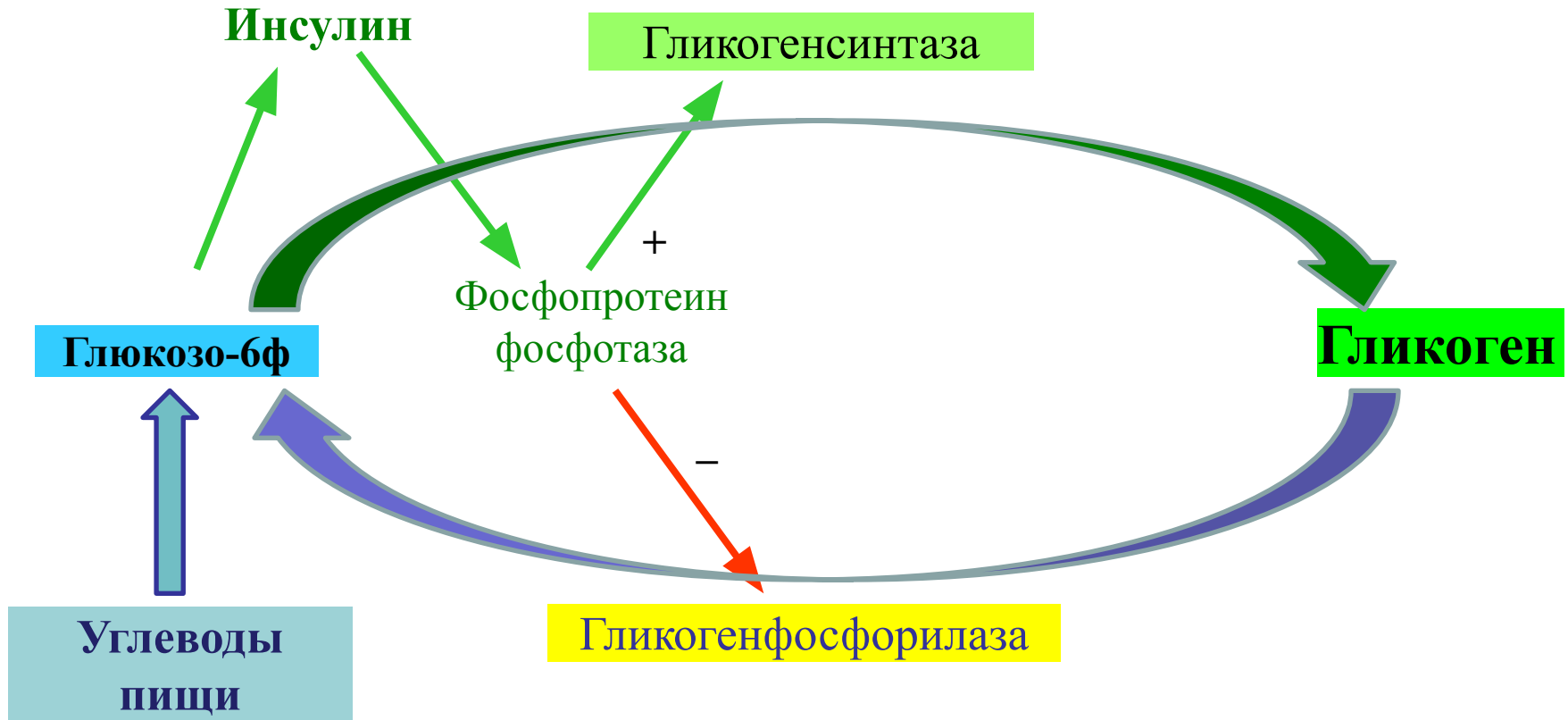
Дефект в мышцах
фосфорилазы
5 тип. Болезнь Мак-Ардла:
Боли в мышцах, судороги при
физ.нагрузке,
Накопление в мышцах
гликогена норм. структуры



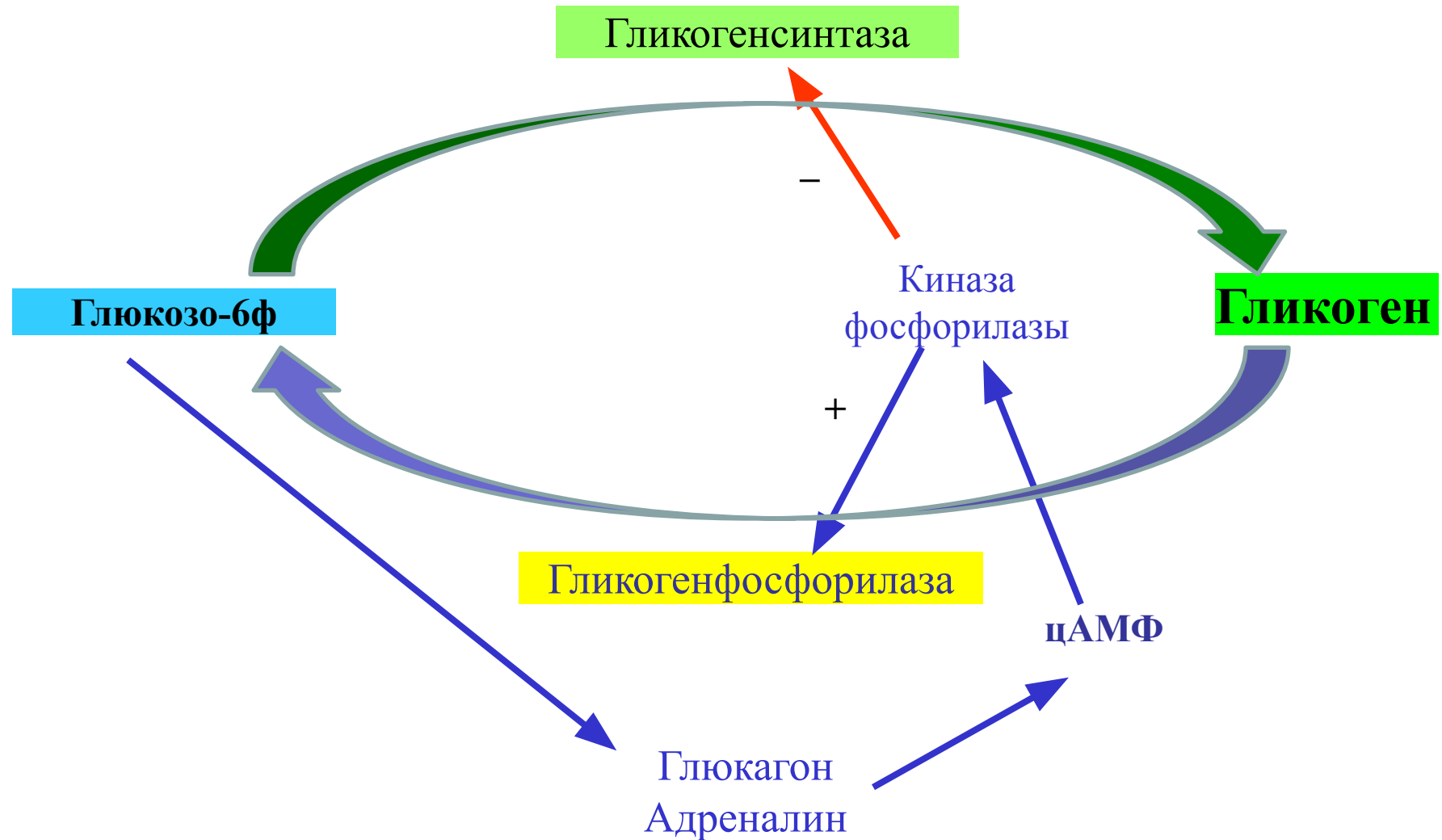
Гликоген

Гормональная регуляция

Абсорбтивный период



Постабсорбтивный период



Нарушения обмена гликогена

Гликогеновые болезни



```
graph TD; A[Гликогеновые болезни] --> B[Гликогенозы]; A --> C[Агликогенозы]; B --> D[Печеночные]; B --> E[Мышечные];
```

Гликогенозы

дефект ферментов распада
гликогена

Печеночные

Нарушение
использования
гликогена для
поддержания уровня
глюкозы в крови

Мышечные

Нарушение
энергоснабжения
скелетных мышц

Агликогенозы

дефект
гликогенсинтазы

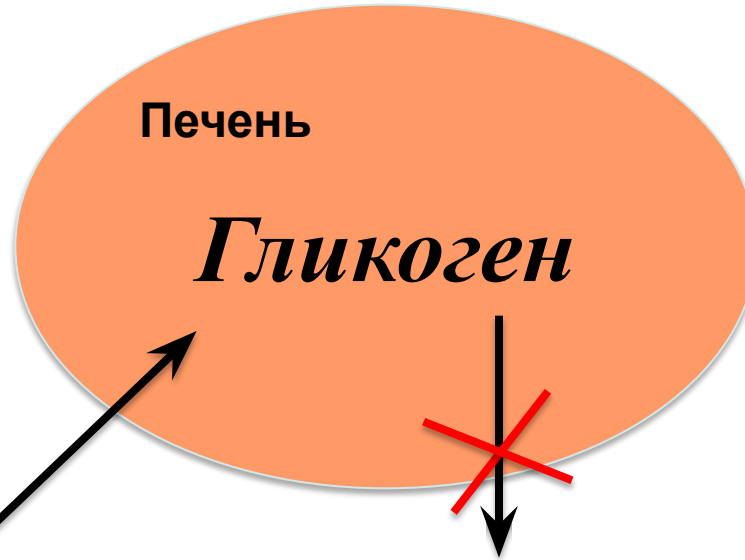
0 (агликогеноз)	Гликогенсинтетаза	Печень
I (болезнь Гирке)	Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки
II (болезнь Помпе)	Кислая α-1,4-глюкозидаза	Печень, почки, селезенка, мышцы, нервная ткань, лейкоциты
III (болезнь Кори)	Амило-1,6-глюкозидаза (деветвящий фермент)	Печень, мышцы, лейкоциты
IV (болезнь Андерсена)	Амило-1,4 ^α 1,6-трансглюкозидаза (ветвящий фермент)	Печень, мышцы, почки, лейкоциты
V (болезнь Мак-Ардла)	Фосфорилаза (миофосфорилаза)	Мышцы
VI (болезнь Герса)	Фосфорилаза	Печень
VII (болезнь Таруи)	Фосфофруктокиназа	Мышцы
VIII (болезнь Томсона)	Фосфорилаза	мышцы
IX (болезнь Хага)	Киназа фосфорилазы	Печень
X	ц-АМФ-зависимая киназа фосфорилазы	Печень, мышцы

Симптомы

Каждый вид имеет свои особенные признаки, но есть и общие симптомы:

- «кукольное лицо»;
- гепатоспленомегалия (одновременное увеличение селезенки и печени);
- цирроз;
- желтуха;
- кахексия (крайнее истощение организма);
- судороги;
- кома;
- пониженный уровень глюкозы в крови, гиперлипидемия;
- повышение в крови уровня жирных кислот, холестерина, мочевой кислоты

Гликогеноз



Гепатоспленомегалия

Цирроз

желтуха

Постабсорбтивный период:

Глюкоза
(Абсорбтивный период)

↓ глюкоза

↑ Кортизол

кома

судороги

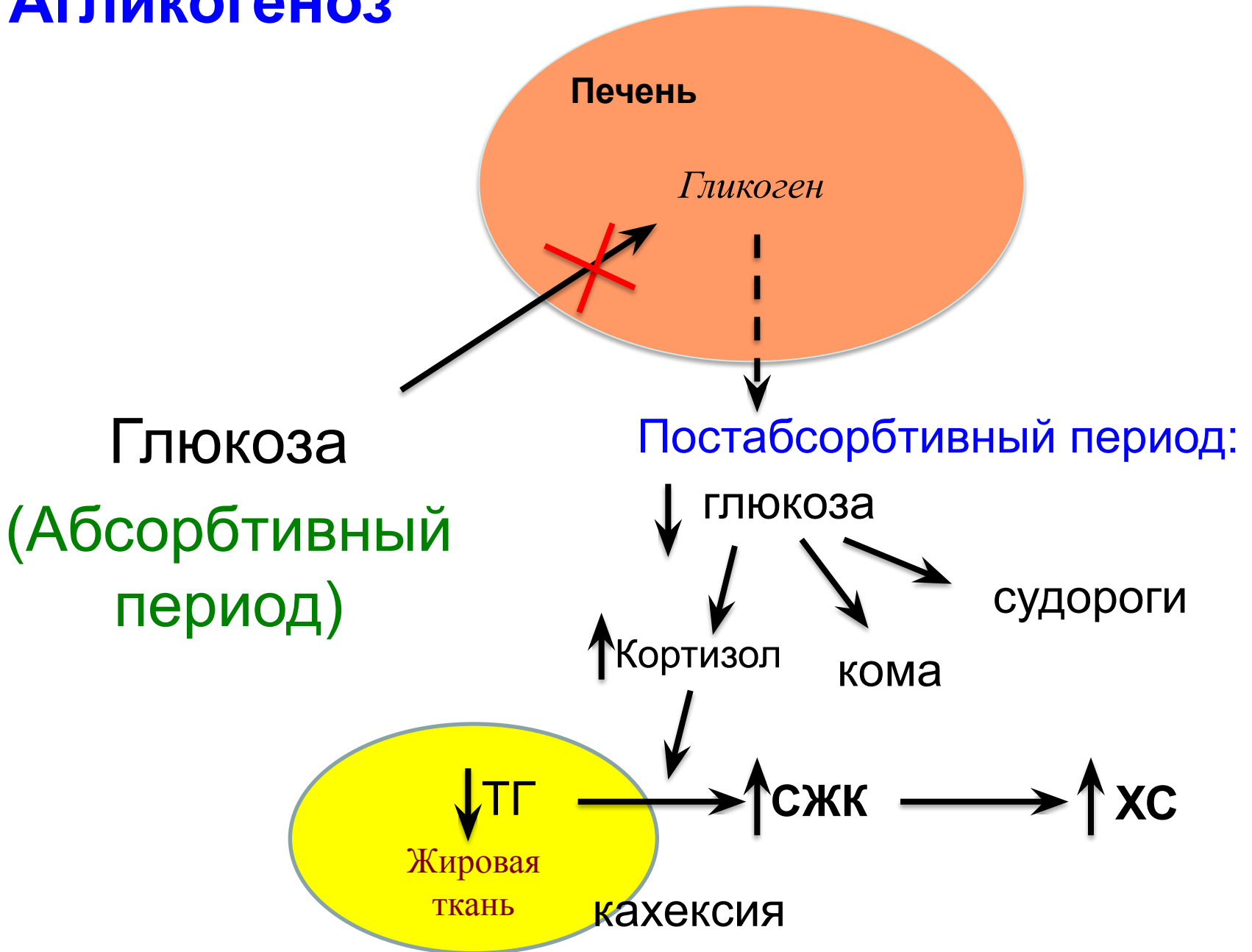


кахексия

↑ сжк

↑ хс

Агликогеноз



ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

- процесс синтеза глюкозы из органических веществ неуглеводной природы
- Локализация в организме – печень (80%), корковое вещество почек (20%)
- Локализация в клетке – цитоплазма, матрикс митохондрий
- **Функция** – поддержание уровня глюкозы в крови в период голодания и физических нагрузок
- **Производительность** - до 80-100г / сут

Субстраты:

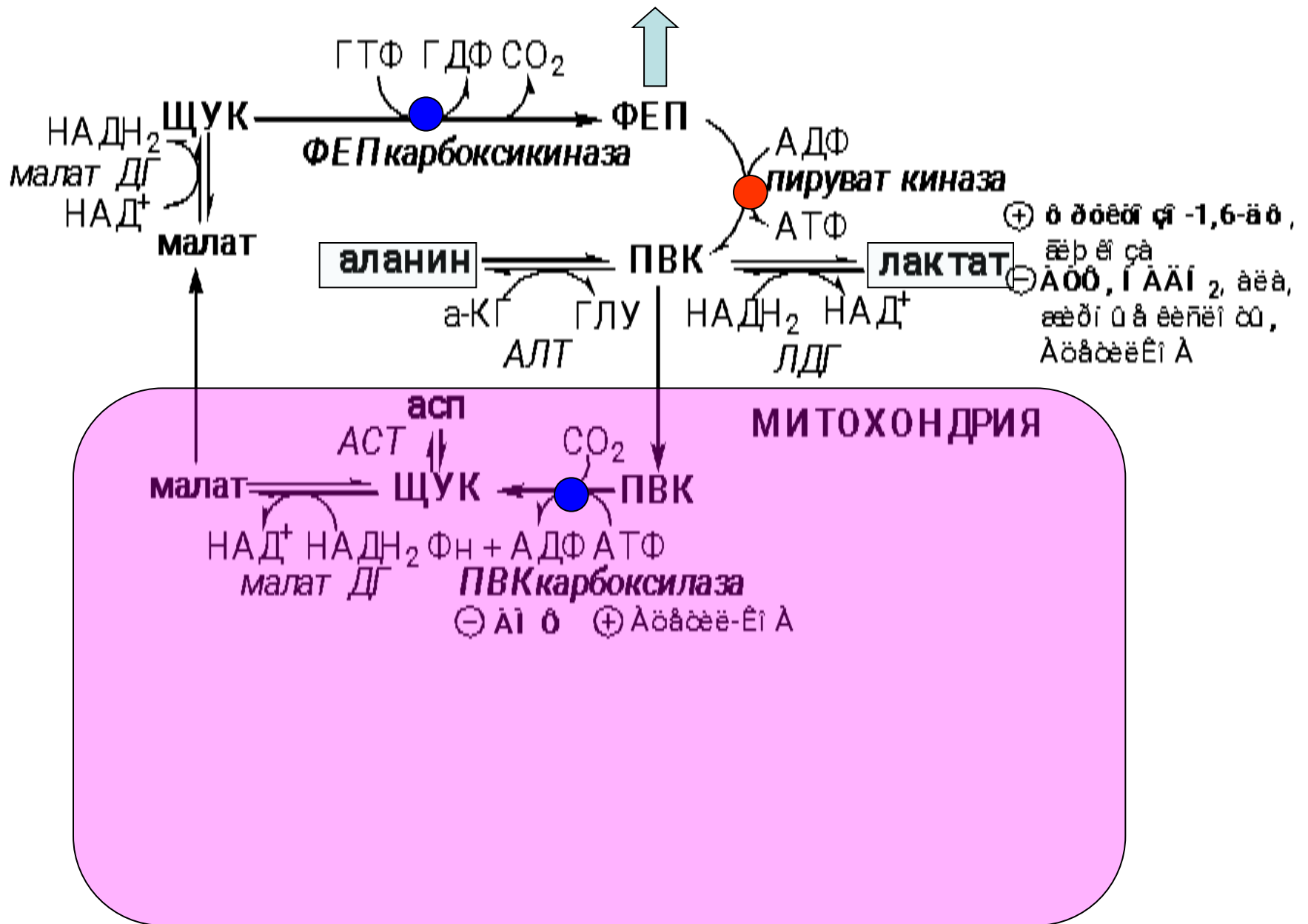
- **Лактат** – продукт анаэробного гликолиза, образуется в эритроцитах и работающих мышцах
- **Глицерол** – высвобождается при гидролизе триглицеридов в жировой ткани (голодание, стресс, физическая нагрузка)
- **Аминокислоты** – образуются в результате распада белков мышц; включаются в ГНГ при голодании, мышечной работе

Ключевые ферменты ГНГ

1. **ПВК-карбоксилаза** (карбоксилирует ПВК. Активатор АцетилКоА, глюкагон. Индуктор: кортизол. **Репрессор: инсулин**)
активность наиболее высока в печени и почках (глюконеогенные ткани), в жировой ткани и лактирующей молочной железе (липогенные ткани) и в островках поджелудочной железы. Активность умеренная в мозге, сердце
2. **Фосфоенолпируваткарбоксикиназа** (в цитоплазме, превращает ЩУК в ФЕП. Активатор: глюкагон. Индуктор: кортизол. **Репрессор: инсулин**)
3. **Фруктозо-1,6-фосфатаза** (дефосфорилирует фруктозо-1,6дф. Активатор: глюкагон. Индуктор: кортизол. Репрессор: инсулин. Ингибирует АМФ, фруктозо-2,6дф. Активатор: цитрат, жирные кислоты)
4. **Гл-6-фосфатаза** (дефосфорилирует глюкозо-6ф. Активатор глюкагон. Индуктор: кортизол. **Репрессор: инсулин**)

Участвующие ферменты:

- 1 фермент ЦТК (малат ДГ),
- 8 ферментов обратимых реакций гликолиза

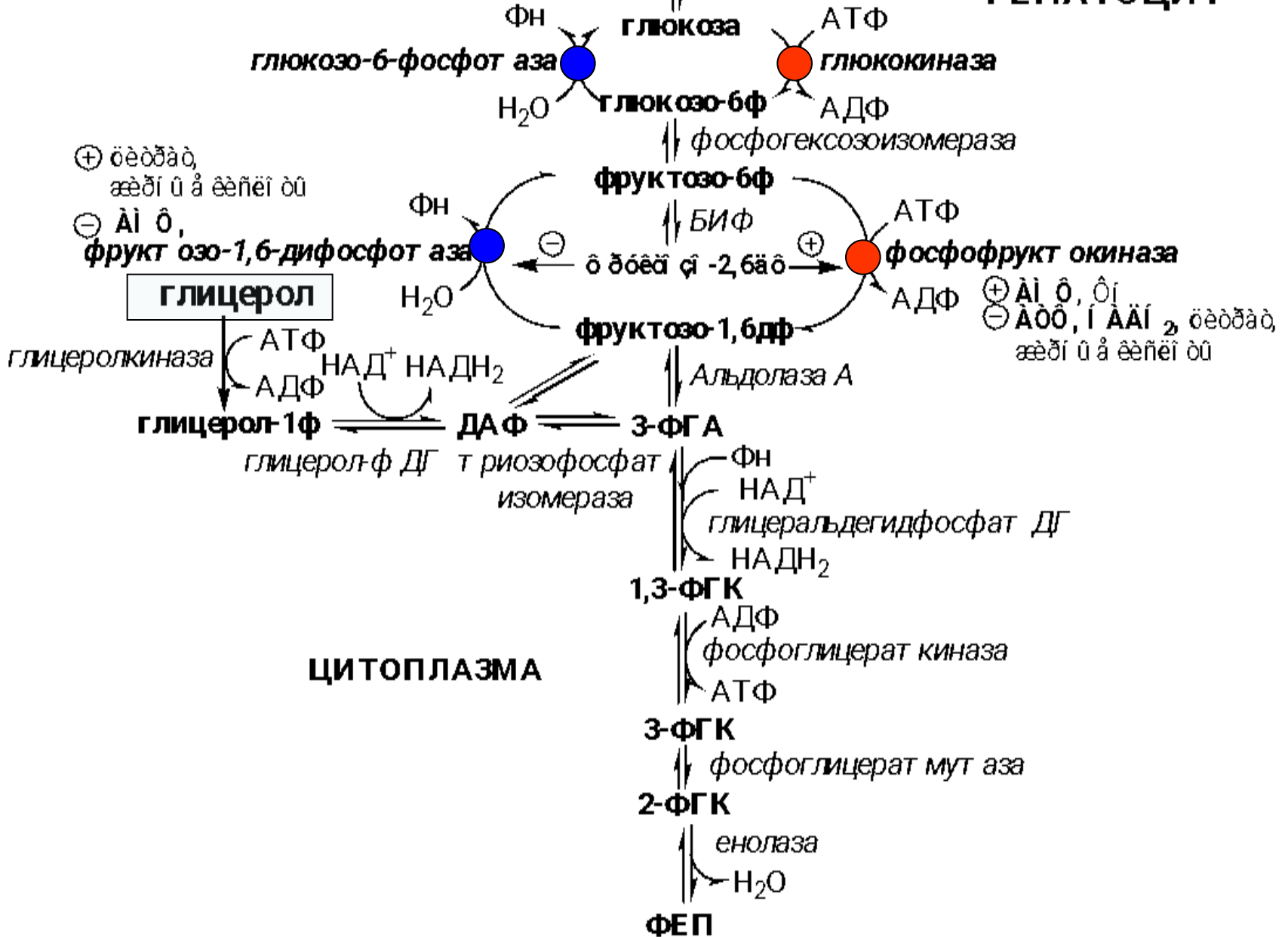


- В абсорбтивный и постабсорбтивный период в цитоплазме НАДН₂ больше, чем в митохондриях. Малат аспартатный челнок переносит протоны и электроны с НАДН₂ цитоплазмы на НАД⁺ матрикса митохондрий.
- При голодании НАДН₂ в цитоплазме меньше чем в митохондриях, и малат-аспартатный челнок начинает работать в обратную сторону. Он переносит малат в цитоплазму и он восстанавливая НАД⁺, превращается в ЩУК.
- ЩУК превращается в ФЕП.

КРОВЬ

ГЛЮКОЗА

ГЕПАТОЦИТ



Гормональная регуляция глюконеогенеза

Осуществляется реципрокно с реакциями гликолиза:

Инсулин:

индуцирует синтез ключ. ферментов гликолиза

репрессирует синтез ключ. ферментов ГНГ

Глюкагон

активирует ключ. ферментов ГНГ

ингибирует ключ. ферментов гликолиза

кортизол

индуцирует синтез ключ. ферментов ГНГ

репрессирует синтез ключ. ферментов гликолиза

аллостерический механизм регуляции на клеточном уровне

- + АМФ, фруктозо-2,6ДФ
- АТФ, НАДН₂, цитрат, жир. кислоты, аланин, Ацетил-КоА

ГЛИКОЛИЗ



ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

- + ацетил-КоА
- АМФ, фруктозо-2,6ДФ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !