

-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА СПЕЦИАЛЬНЫХ ЕСТЕСТВЕННО-НАУЧНЫХ ДИСЦИПЛИН

Э.М. КУЧУК

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

(Обмен углеводов)

ЧАСТЬ II

Учебное пособие

Бишкек 2000

УДК 571.1.

К 88

Э.М. Кучук

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ (Обмен углеводов). Часть II. Учебное пособие. /Кыргызско-Российский Славянский университет. - Бишкек, 2000. – 86 с.

Данное учебное пособие представляет собой продолжение ч. I. "Биологическое окисление. Энергетика клетки".

В нем рассматривается биохимия углеводного обмена, освещенная в трех темах лабораторно-практических и семинарских занятий. Рассчитано на студентов, изучающих биохимию.

Рецензенты: докт. биол. наук, проф. В.Н.Кобзарь
докт. мед. наук, проф. А.И.Романенко

Печатается по решению кафедры специальных естественно-научных дисциплин и РИСО КРСУ.

© КРСУ, 2000 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Одно из характернейших свойств живого мира - структурно-функциональное взаимодействие его молекул: самоудвоение наследуемого материала клетки, образование под его управлением клеточных белков-катализаторов и системы энергообеспечения.

Несмотря на сложность организации и пространственную разобщенность различных клеточных компартментов, все они связаны друг с другом в единое целое благодаря упорядоченности разветвленной системы метаболических процессов в ядре, митохондриях, цитоплазме, лизосомах и т.д.

В данном учебном пособии, которое является продолжением разработки "Биологическое окисление. Энергетика клетки", рассматриваются процессы, лежащие в основе превращений углеводов, липидов, белков и аминокислот в организме. Дается детальный обзор путей взаимосвязи и взаимопревращений метаболитов углеводного, липидного и аминокислотного обмена в различных компартментах клетки, описываются механизмы регуляции и нарушения их обмена в плане химической композиции клеточных структур и их изменений под воздействием различных факторов. Рассматривается ряд вопросов клинической биохимии.

Рассматриваемый материал предоставлен тремя частями - ч. II - Обмен углеводов, ч. III - Обмен липидов и ч. IV - Обмен белков и аминокислот.

В ч. II "Обмен углеводов" большое внимание уделено вопросам регуляции и нарушения обмена углеводов, транспорта углеводов в клетки, путям превращения углеводов, характеристике и механизму действия ферментов отдельных биохимических процессов, включению углеводов в структуры клеточных мембран и отдельных биомолекул, роли их в функциональной активности этих структур и биомолекул в норме и механизме возникновения и развития нарушений обмена веществ.

В ч. III "Обмен липидов", наряду с общими вопросами, рассматриваются вопросы регуляции и нарушения липидного обмена, роль перекисного окисления липидов в функционировании клетки, антиоксидантные механизмы защиты, образование эйкозаноидов - простагланди-

нов, простацклинов, тромбоксанов, лейкотриенов, их значение в регуляции активности клеточных структур.

В ч.IV "Обмен белков и аминокислот" отражены вопросы транспорта аминокислот в клетки, ферментативные процессы превращений аминокислот, образование активных соединений, токсических продуктов обмена аминокислот и их обезвреживания. Особое место занимают вопросы обмена отдельных аминокислот, их роли в синтезе различных соединений - медиаторов, гормонов, нуклеотидов, гема, углеводов и др. Рассматриваются наследуемые нарушения обмена аминокислот, вследствие генетически обусловленных ферментопатий.

Цель данной работы - создание учебного пособия, отвечающего требованиям современного уровня развития науки в области биохимии углеводного, липидного и белково-аминокислотного обмена, где прослеживаются пути их взаимосвязи и приуроченность к определенным клеточным структурам.

ТЕМА: УГЛЕВОДЫ. ОСНОВНЫЕ ПУТИ ОБМЕНА. ГЛИКОЛИЗ

Целевые задачи

1. Углеводы, их роль в организме.
2. Переваривание и всасывание углеводов.
3. Механизм трансмембранного переноса моносахаридов в клетки организма.
4. Фосфорилирование моносахаридов. Гексокиназы. Взаимопревращения гексоз.
5. Основные пути превращения глюкозо-6-фосфата.
6. Синтез и мобилизация гликогена.
7. Углеводные компоненты сложных клеточных и внеклеточных биомолекул.
8. Гликолиз - центральный путь катаболизма глюкозо-6-фосфата.
9. Молочно-кислое и спиртовое брожение.

Литература

1. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.* Биологическая химия, 1990. - С. 226-254.
2. *Николаев А.Я.* Биологическая химия, 1989. - С. 232-243, 246-256.
3. *Строев Е.А.* Биологическая химия, 1986, - С. 176-178, 189, 219-233.
4. *Ленинджер А.Л.* Основы биохимии, 1985. Т.2. - С. 439-476.
5. *Страйер Л.* Биохимия, 1985. - Т.2. - С. 23-45, 115-130.

УГЛЕВОДЫ, ИХ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

Углеводами называют полиоксикарбоновые соединения (альдегиды и кетоны многоатомных спиртов) и полимеры этих соединений.

Углеводы образуются первично в зеленом растении из двуокиси углерода и воды в процессе фотосинтеза за счет энергии солнечного света и дают начало другим органическим веществам живых организмов.

КЛАССИФИКАЦИЯ УГЛЕВОДОВ

В организме человека и животных имеется несколько десятков разных моносахаридов и порядка нескольких тысяч разных олиго- и полисахаридов. Классификация углеводов основана на структуре и физико-химических свойствах. Согласно структурной классификации углеводы подразделяются на три основные группы: моносахариды, олигосахариды и полисахариды. По физико-химическим свойствам углеводы подразделяются на нейтральные, содержащие только гидроксильные и карбонильные группы; основные, содержащие, кроме того, аминогруппу (аминосакхара); кислые, включающие также карбоксильную группу.

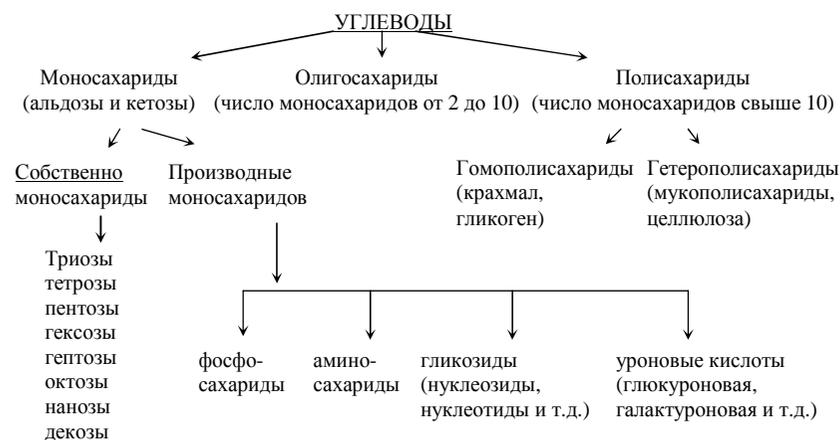


Схема 1. Структурная классификация углеводов.

1. Моносахариды и их производные. В клетках моносахариды используются как источник энергии. Некоторые из производных моносахаридов являются промежуточными продуктами обмена веществ. Моносахариды и их производные участвуют в построении разнообразных биомолекул. Рибоза и дезоксирибоза входят в состав нуклеозидов и нуклеотидов, уоновые кислоты - глюконовая, идуроновая, маннуоновая - в состав кислых полисахаридов, аминсахара - в состав структурных полисахаридов - гиалуроновой кислоты, хитина, хондритинсульфатов; производное Д-маннозамина N-ацетилнейраминавая (сиаловая) кислота является важнейшим компонентом клеточных гликопротеидов, гликолипидов тканей человека и животных. Повышение содержания глюкозы является физиологическим стимулятором синтеза и секреции инсулина.

2. Олигосахариды в клетках и биологических жидкостях находятся как в свободном виде, так и в составе смешанных углевод-липидных, углевод-белковых биомолекул - гликопротеидов, выполняющих функции рецепторов клеточных мембран, гормонов, иммуноглобулинов. Как составная часть ряда гликопротеинов олигосахариды служат маркерами в процессах узнавания молекулами и клетками друг друга, определяют антигенную специфичность, обуславливают различия групп крови, межклеточную адгезию.

3. Полисахариды в тканях и биологических жидкостях находятся только в связанном состоянии с белками и образуют углевод-белковые комплексы - протеогликаны с преобладанием углеводного компонента (до 90-95%) и гликопротеиды, у которых углеводный компонент значительно меньше, чем белковый. К наиболее важным функциям полисахаридов относятся:

а) энергетическая. Ее выполняют резервные гомополисахариды - крахмал в растениях и гликоген в клетках организма человека и животных. Крахмал и гликоген - это депо глюкозы в клетке, за счет окисления которой обеспечивается около половины потребности организма в энергии. При окислении 1 г углеводов высвобождается примерно 16,9 кДж энергии (4,1 ккал);

б) структурная, или связывающая функция - кислые гетерополисахариды (гиалуроновая и хондриотинсерная кислоты) являются структурными межклеточными веществами.

Кислые гетерополисахариды, ковалентно связанные с белковой основой, содержатся в коже, костной ткани, хрящах, тканях трахеи, аорты, артерий, фасциях, стекловидном теле глаза, синовиальной жидкости, являются их структурными компонентами и обеспечивают ряд специфических функций;

в) специфические функции. Кератансульфат вместе с хондроитином составляют основное вещество роговицы и обуславливают ее оптическую прозрачность.

Содержащийся в аорте дерматансульфат обладает антикоагулирующими свойствами.

Гепарин и гепарансульфат не являются структурными компонентами межклеточного вещества. Они вырабатываются тучными клетками соединительной ткани и выделяются в межклеточную среду и кровеносное русло. В крови гепарин, соединяясь со специфическими белками образует активные белок-полисахаридные комплексы, где гепарин выполняет роль кофактора. Один из комплексов проявляет анти-

свертывающую функцию, комплекс гепарина с ферментом липопротеидлипазой обуславливает антилипемический эффект;

г) ионрегулирующая и гидроосмотическая функции. Гликозаминогликаны представляют собой поливалентные анионы, способные связывать большое количество катионов и воды. Это свойство определяет участие межклеточного вещества в регуляции водно-солевого обмена и поддержании межклеточного осмотического давления;

д) пластическая функция. Из промежуточных продуктов углеводного обмена в организме могут синтезироваться соединения других классов - органические кислоты, а из них - липиды, заменимые аминокислоты.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ ПИЩИ

С пищей в организм поступают углеводы растительного происхождения - крахмал, клетчатка, сахароза, углеводы животного происхождения - гликоген, лактоза и мукополисахариды.

Поступившие с пищей углеводы подвергаются химическим превращениям, и обмен их в организме складывается из следующих процессов:

- 1) ферментативный гидролиз в желудочно-кишечном тракте полисахаридов и дисахаридов до моносахаридов;
- 2) всасывание моносахаридов и транспорт их к клеткам органов и тканей;
- 3) трансмембранный перенос моносахаридов в клетки. Фосфорилирование и взаимопревращения моносахаридов в клетках;
- 4) синтез и распад гликогена в тканях;
- 5) катаболизм моносахаридов в клетках. Гликолиз и пентозо-фосфатный путь превращения глюкозо-6-фосфата;
- 6) аэробный метаболизм пирувата - как завершающая стадия гликолиза;
- 7) глюконеогенез (образование углеводов из неуглеводных продуктов) пировиноградной и молочной кислот, глицерина, аминокислот;
- 8) синтез из промежуточных продуктов углеводного обмена липидов и заменимых аминокислот;
- 9) включение углеводов в структуры клеточных и внеклеточных биомолекул.

Расщепление крахмала и гликогена начинается в ротовой полости под действием фермента альфа-амилазы слюны (α -1,4-гликозидаза), расщепляющей α -1,4-гликозидные связи. Молекула α -амилазы в своих активных центрах содержит ионы кальция, необходимые для осуществ-

ления ферментативной активности. Активаторами α -амилазы являются одновалентные анионы, прежде всего ионы хлора.

В качестве главного конечного продукта гидролиза крахмала (гликогена) α -амилазой является мальтоза, так как в дисахаридах 1,4-связи под действием α -амилазы не гидролизуются. В ротовой полости крахмал (гликоген) расщепляется лишь частично с образованием декстринов вследствие небольшой продолжительности пребывания там пищи.

При поступлении пищи в полость желудка действие α -амилазы слюны прекращается, так как желудочное содержимое имеет резко кислую реакцию.

Основным местом интенсивного переваривания крахмала, гликогена, декстринов служит тонкий кишечник, где они расщепляются под действием трех ферментов - панкреатической α -амилазы, амило-1,6-гликозидазы, олиго-1,6-гликозидазы и мальтазы. Дисахариды - мальтоза (1,4-гликозидная связь), изомальтоза (1,6-гликозидная связь), лактоза и сахароза гидролизуются специфическими гликозидазами - мальтазой, изомальтазой, лактазой и сахаразой. Эти ферменты синтезируются в клетках слизистой кишечника, но в просвет кишечника не выделяются. Гидролиз дисахаридов происходит на поверхности клеток кишечника, а возможно, и внутри клеток кишечника (пристеночное пищеварение).

В эпителиальных клетках, выстилающих тонкий кишечник, Д-фруктоза, Д-галактоза и Д-манноза частично превращаются в Д-глюкозу. Скорость всасывания отдельных моносахаридов различна. Глюкоза и галактоза всасываются быстрее, чем другие моносахариды. Всасывание маннозы, ксилозы и арабинозы осуществляется преимущественно путем облегченной диффузии.

Всасывание большинства других моносахаридов происходит за счет вторичного активного транспорта. Активный транспорт моносахаридов по механизму симпорта за счет градиента концентрации ионов натрия, который создается Na^+ , K^+ -АТФ-азой, осуществляется за счет участия специальных белков-переносчиков, локализованных на обращенной в просвет кишечника стороне эпителиальной клетки. На другой стороне клетки локализован электрогенный натриевый насос, который "откачивает" ионы Na^+ из клеток, так что внеклеточная концентрация всегда выше, чем внутриклеточная. При наличии такого направленного внутрь клетки градиента концентрации ионов Na^+ ионы, связанные с переносчиком, будут стремиться двигаться внутрь, т.е. по градиенту концентрации натрия. Поскольку переносчик связан также с глюкозой, перенос ионов натрия в клетку будет сопровождаться и переносом глюкозы.

Таким образом, благодаря работе натриевого насоса, концентрирование глюкозы в клетке против градиента концентрации Na^+ будет превосходить направленный наружу градиент глюкозы (рис. 1).

Переносчик глюкозы физически не зависит от натриевого насоса. Такой насос называется "несопряженным".

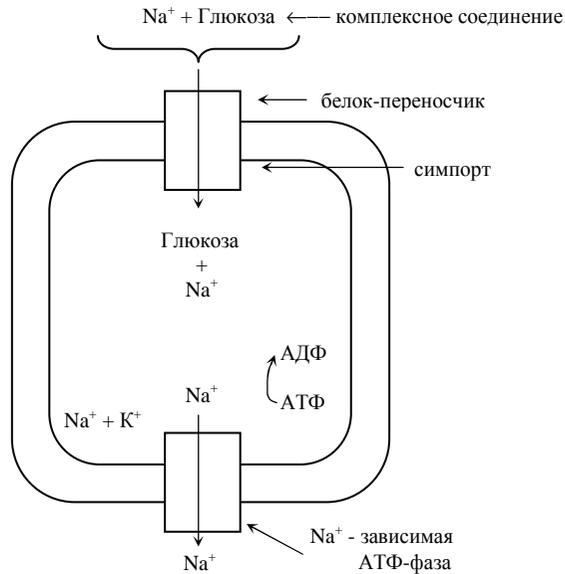


Рис. 1. Согласованный перенос (симпорт) глюкозы и ионов натрия специфическим транспортным белком в клетку.

Эта система симпорта свойственна плазматическим мембранам кишечника и почек.

Моносахариды, всосавшиеся в кишечнике, через капилляры кишечных ворсинок попадают в кровеносную систему и с током крови через воротную вену доставляются прежде всего в печень. Здесь значительная часть всосавшейся глюкозы фосфорилируется и используется для синтеза гликогена. Часть глюкозы, прошедшая через печень в неизменном виде, а также глюкоза, образуемая в печени при расщеплении гликогена в процессе фосфоорилиза, поступает в большой круг кровообращения и разносится с током крови ко всем органам и тканям. Главными потребителями глюкозы, помимо печени, являются головной мозг, скелетные мышцы.

ТРАНСПОРТ МОНОСАХАРИДОВ В КЛЕТКИ И ПУТИ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

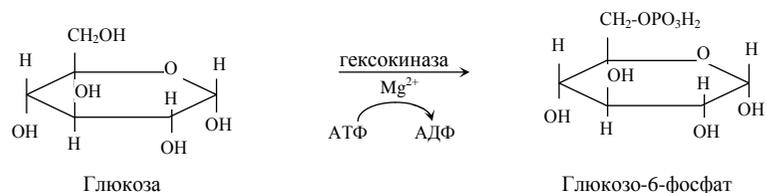
Транспорт глюкозы из крови в клетки большинства органов и тканей, за исключением мозга и в меньшей мере миокарда и печени, зависит от гормона поджелудочной железы - инсулина. Поступающий в кровь инсулин находится в свободной и связанной с белками плазмы формах. Свободный инсулин влияет на метаболизм всех инсулинчувствительных тканей, а связанный - только на жировую. В механизме действия инсулина на молекулярном уровне ключевую роль играют рецепторы на поверхности клеточных мембран инсулинозависимых тканей. Рецептор инсулина – высокомолекулярный гликопротеидный комплекс состоит из 2α -субъединиц и 2β -субъединиц. Наружу клетки экспонированы α -субъединицы рецептора, имеющие участки специфического связывания инсулина. β -субъединицы пронизывают мембрану и имеют большой внутриклеточный участок, обладающий тирозиновой протеинкиназной активностью. В результате связывания инсулина с рецептором происходит аутофосфорилирование тирозина β -субъединицы рецептора, что играет ведущую роль в регуляции фосфорилирования многих клеточных белков.

Инсулин-рецепторный комплекс изменяет проницаемость клеточных мембран для глюкозы, аминокислот, ионов Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , а именно: ускоряет вторичный активный транспорт этих веществ внутрь клеток. Действие инсулина на внутриклеточный метаболизм реализуется через внутриклеточных посредников. Инсулин облегчает проникновение Ca^{2+} в клетки и благодаря этому, очевидно, увеличивается активность растворимой гуанилатциклазы и синтез цГМФ. С другой стороны, ионы Ca^{2+} снижают содержание цАМФ, активируя фосфодиэстеразу, которая расщепляет цАМФ. Одним из основных звеньев действия инсулина на многие стороны обмена веществ является изменение активности ферментов путем индукции их синтеза или посттрансляционной модификации, путем стимуляции синтеза мембранных систем переноса глюкозы, митохондриальной пируватдегидрогеназы, глюкокиназы в печени.

Фосфорилирование моносахаридов

Клетки практически всех органов и тканей - мышечной, жировой, печени и других - при недостатке инсулина не способны использовать глюкозу даже при высоком ее содержании в крови. Это явление получило название "голод среди изобилия". Исключением являются

клетки мозга и миокарда, в которых по мере нарастания гипергликемии усиливается утилизация глюкозы. Первым химическим превращением моносахаридов в клетке является фосфорилирование их в результате взаимодействия с комплексом АТФ- Mg^{2+} при участии фермента гексокиназы



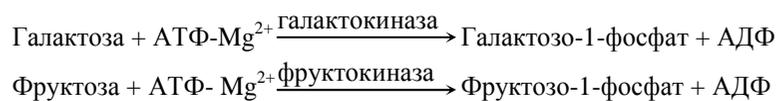
Гексокиназа присутствует в клетках организма в виде четырех типов изоферментов (I, II, III, IV), которые обладают разной специфичностью к субстратам. Гексокиназы II и IV реагируют на действие инсулина. В клетках печени имеется весь набор изоферментов гексокиназ.

Гексокиназа IV - глюкокиназа - имеется только в клетках печени, отличается высокой специфичностью к глюкозе и не участвует в фосфорилировании других гексоз. Глюкокиназа включается в фосфорилирование свободной глюкозы, когда в крови воротной вены концентрация глюкозы может превысить 10 ммоль/л, т.е. при высоком значении K_m (константа Михаэлиса), и не ингибируется глюкозо-6-фосфатом.

Увеличение глюкокиназной реакции способствует задержке в печени значительной части глюкозы и предотвращает чрезмерное повышение концентрации глюкозы и периферической крови, что наблюдается при обильном всасывании глюкозы из кишечника.

Остальные гексокиназы фосфорилируют не только глюкозу, но и другие гексозы (D-глюкозу, D-маннозу и др.). Гексокиназа обладает высоким сродством к глюкозе ($K_m < 0,1$ ммоль/л), что обуславливает максимум скорости реакции при обычных концентрациях глюкозы в клетках. Глюкозо-6-фосфат ингибирует гексокиназу. Гексокиназа I особенно активна в почках и печени; гексокиназа II - в мышечной и жировой тканях, гексокиназа III - в печени и селезенке.

Галактоза и фруктоза, поступающие из кишечного тракта в печень, при участии галактокиназы и фруктокиназы фосфорилируются по первому углеродному атому:



Фосфорилирование моносахаридов служит первой стадией любых их дальнейших превращений. Свободная глюкоза способна проходить через клеточные мембраны, в то время как для глюкозо-6-фосфата мембраны непроницаемы. В печени, почках и клетках эпителия кишечника возможно обратное превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу и неорганический фосфат под действием фермента глюкозо-6-фосфатазы:



В других органах и тканях глюкозо-6-фосфатаза отсутствует и, следовательно, поступление глюкозы в клетки этих тканей в форме глюкозо-6-фосфат необратимо. Нефосфорилированная глюкоза практически в обменные процессы не вовлекается: она в клетках не является субстратом биохимических реакций.

При сахарном диабете вследствие нарушения фосфорилирования глюкозы в тканях и органах повышается содержание свободной глюкозы, что является причиной усиления процессов гликолизирования белков. Это изменяет их структуру и функциональную активность. Нарушается, например, транспорт кислорода к тканям молекулами гликолизированного гемоглобина.

Взаимопревращения гексоз

В клетках печени, куда из крови воротной вены поступает основная масса моносахаридов, на фоне высокой концентрации глюкозы и высокой активности глюкокиназы образуется глюкозо-6-фосфат, которая обратимо ингибирует действие гексокиназ.

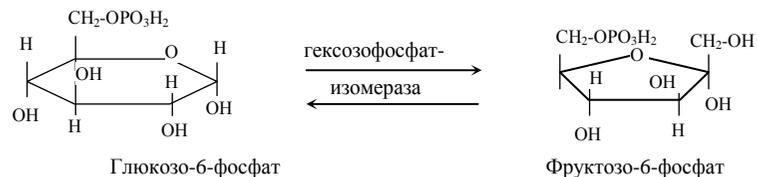
Как отмечено выше, при поступлении в клетки печени галактоза и фруктоза при участии галактокиназы и фруктокиназы фосфорилируется по первому углеродному атому с образованием галактозо-1-фосфат и фруктозо-1-фосфат.

В клетках мышечной ткани и в почках, где концентрация глюкозы-6-фосфат значительно ниже, фруктоза и манноза фосфорилируются в присутствии неспецифической гексокиназы по шестому углеродному атому с образованием фруктозо-6-фосфата и маннозо-6-фосфата.

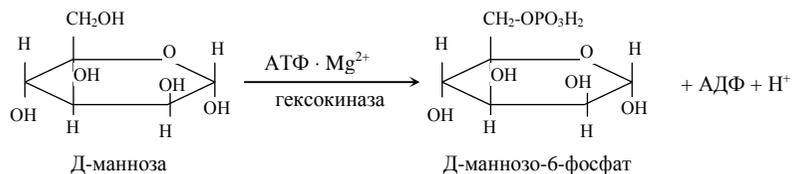
В процессе фосфоролитического расщепления гликогена под действием фосфорилазы образуется глюкозо-1-фосфат.

В дальнейшем фосфорные эфиры гексоз прежде, чем включиться в определенный биохимический процесс, подвергаются реакциям взаимопревращений.

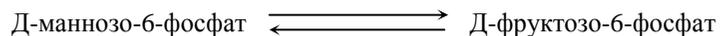
1. Изомеризация глюкозо-6-фосфата во фруктозо-6-фосфат. Эта реакция катализируется ферментом глюкозофосфатизомеразой. Она обратима и протекает по уравнению:



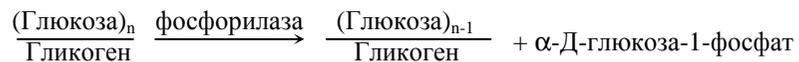
2. D-манноза, которая образуется при переваривании различных полисахаридов и гликопротеинов пищи, фосфорилируется в шестом положении под действием фермента гексокиназы:



Затем фермент - фосфоманноизомераза катализирует изомери-зацию D-маннозо-6-фосфата с образованием D-фруктозо-6-фосфата.



3. Гликоген-фосфоорилаза катализирует реакцию расщепления гликогена с образованием глюкозо-1-фосфат.



Под действием фермента фосфоглюкомутаза глюкозо-1-фосфат превращается в глюкозо-6-фосфат.

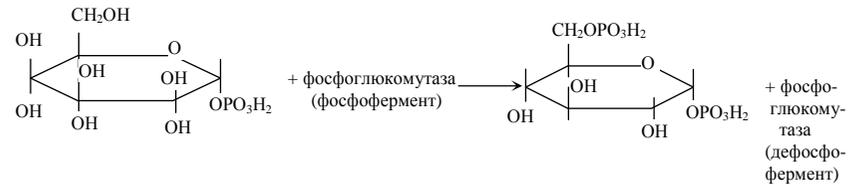
Фосфоглюкомутаза в активном центре содержит остаток аминокислоты серина, необходимой для каталитической активности. Фермент пребывает попеременно в одной из двух форм - фосфорилированной и нефосфорилированной. Фосфоглюкомутаза катализирует обратимую

реакцию превращения глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат путем переноса фосфатной группы из положения 1 в положение 6.

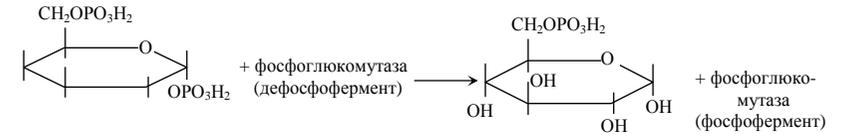
Кофактором, необходимым для действия фосфоглюкомутазы, является α -D-глюкозо-1,6-дифосфат. Остаток серина фосфоглюкомутазы участвует во взаимодействии с глюкозо-1,6-дифосфатом - его гидроксильная группа этерифицируется фосфорной кислотой.

Реакция превращения глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат протекает в два этапа:

а) глюкозо-1-фосфат фосфорилируется в положение 6

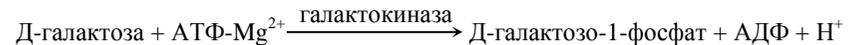


б) глюкозо-1,6-дифосфат дефосфорилируется в положении 1



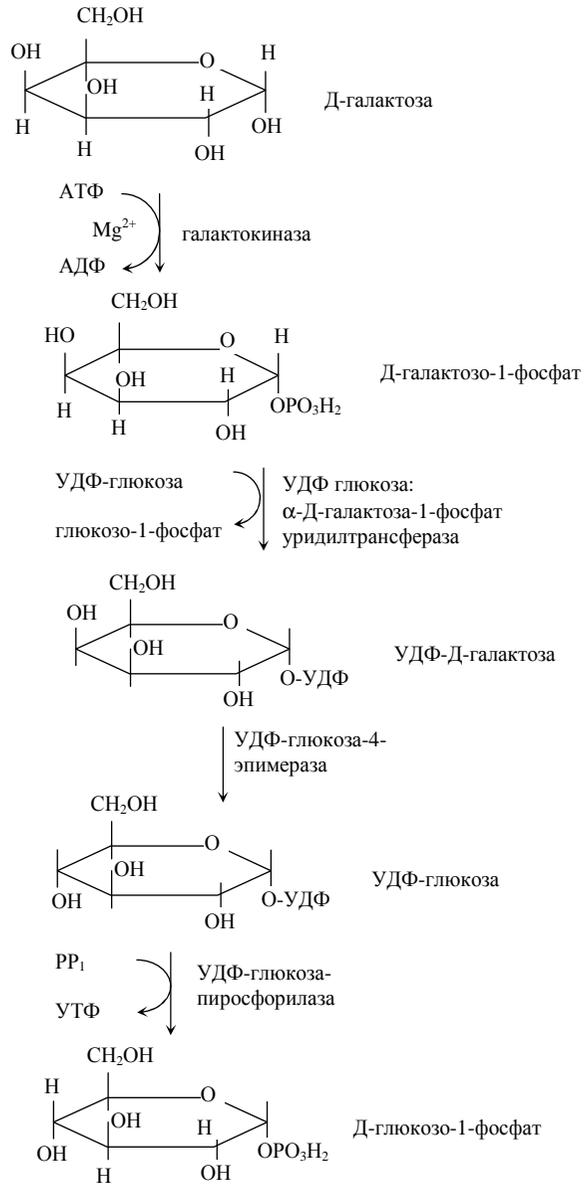
4. Реакции превращения D-галактозы-1-фосфат в α -D-глюкозу-1-фосфат.

D-галактоза образуется в результате гидролиза дисахарида лактозы, под действием фермента галактокиназы фосфорилируется по 1 атому углерода за счет АТФ:



D-галактозо-1-фосфат в печени взаимодействует с УДФ-глюкозой, что приводит к образованию УДФ-галактозы и глюкозы-1-фосфат. Реакция катализируется ферментом УДФ-глюкоза: α -D-галактозо-1-фосфат уридилтрансферазой. Остаток галактозы в молекуле УДФ-D-галактозы под действием УДФ-глюкозо-эпимеразы претерпевает эпимиризацию при 4-м углеродном атоме, в результате его образуется УДФ-D-глюкоза, которая под действием фермента УДФ глюкозапирофосфорилаза расщепляется с образованием D-глюкозо-1-фосфата.

Превращение D-галактозы в D-глюкозу.



Эти реакции в молочных железах используются и для обратного процесса - синтеза Д-галактозы из глюкозы.

5. Превращение производного Д-глюкозы Д-глюкуроновой кислоты в L-аскорбиновую кислоту.

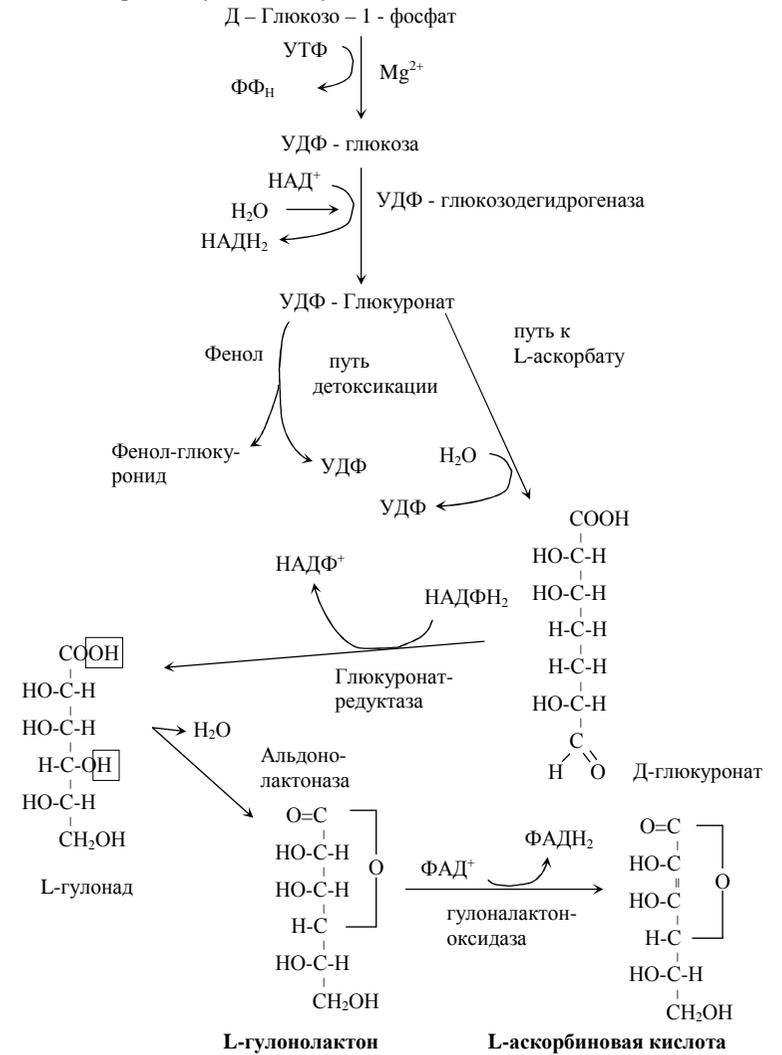


Схема 2. Образование L-аскорбиновой кислоты.

Как отмечено выше, углеводы, потребляемые с пищевыми продуктами, представлены главным образом крахмалом (резервный полисахарид растений, как и гликоген организма, состоит из глюкозы), сахарозой (дисахарид, состоящий из глюкозы и фруктозы) и лактозой (молочный сахар, состоящий из галактозы и глюкозы).

Организм человека не нуждается в определенных углеводах, так как ряд важных углеводов (галактоза и пентоза) синтезируются в организме и их поступление с пищей необязательно.

Единственным производным глюкозы, которое должно быть обязательно представлено в рационе человека является аскорбиновая кислота. Производное D-глюкозы D-глюкуроновая кислота играет роль промежуточного продукта в синтезе L-аскорбиновой кислоты.

В ходе трех ферментативных реакций с участием глюкуро-натредуктазы, альдолактоназы и флавопротеида гулонолактон-оксидазы D-глюкуроновая кислота превращается в витамин С.

В организме человека, приматов, морской свинки, некоторых видов птиц и плодоягодной летучей мыши витамин С не синтезируется, так как у них отсутствует фермент гулонолактон-оксидаза. Это явление представляет собой тип наследуемого нарушения обмена веществ, которое возникает в результате мутации в ходе эволюции человека, приматов и некоторых других видов.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА МОНОСАХАРИДОВ В ОРГАНИЗМЕ

Углеводы - наиболее распространенные питательные вещества, в результате их окисления в организме образуется основная часть энергии, они служат предшественниками в биосинтезе многих компонентов клеток.

Направленность реакций превращения моносахаридов в клетках определяется образованием сопутствующих фосфорных эфиров гексоз. Глюкозо-6-фосфату принадлежит центральная роль в обмене моносахаридов в клетке.

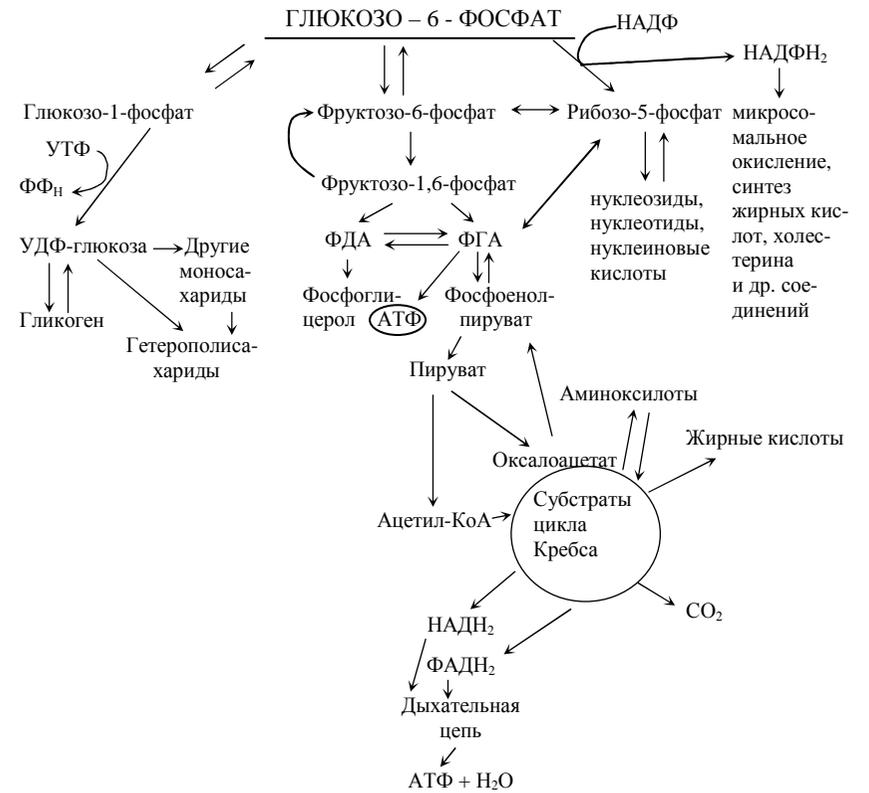


Схема 3. Основные пути метаболизма глюкозо-6-фосфата в клетках организма.

СИНТЕЗ И МОБИЛИЗАЦИЯ ГЛИКОГЕНА

Биосинтез гликогена

Гликоген - резервный полисахарид, используемый организмом в интервалах между приемами пищи. Путь биосинтеза гликогена отличается от пути его расщепления. В организме человека и животных гликоген синтезируется практически во всех тканях, но особенно активно протекают реакции синтеза в клетках печени и скелетных мышцах.

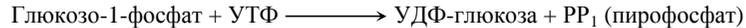
Значительная часть поступающей в клетки глюкозы после приема пищи превращается в гликоген. Синтез гликогена из свободной глюкозы начинается с гексокиназной реакции, т.е. фосфорилирования глюкозы при ее поступлении в клетку. При участии фермента гексокиназы, а в печени - и глюкокиназы - глюкоза фосфорилируется:



Глюкозо-6-фосфат под влиянием фермента фосфоглюкомутазы обратимо превращается в глюкозо-1-фосфат.



Далее следует ключевая реакция биосинтеза гликогена - глюкозо-1-фосфат вступает во взаимодействие с УТФ, образуя уридинфосфат-глюкозу (УДФ-глюкозу) и пиррофосфат. Реакция катализируется ферментом глюкозо-1-фосфат-уридинтрансферазой (УДФ-пиррофосфорилазой).

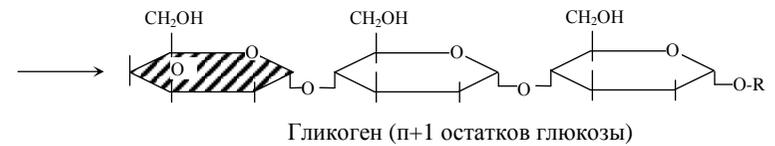


Реакция смещена вправо, так как под действием пиррофосфатазы пиррофосфат (PP₁) гидролизруется до ортофосфата (P₁).

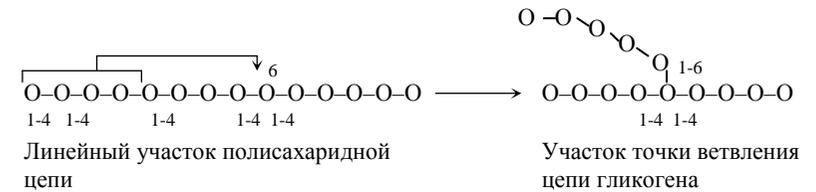
УДФ-глюкоза служит непосредственным донором гликозильных групп при синтезе гликогена.

Во второй стадии синтеза гликогена, катализируемой ферментом гликоген-синтазой (гликозил-трансфераза), происходит перенос глюкозного остатка от УДФ-глюкозы на нередуцирующий конец разветвленной молекулы гликогена. В этой реакции образуется α(1-4)-связь между первым углеродным атомом добавляемого остатка глюкозы и 4-м углеродным атомом концевой остатка глюкозы линейных участков цепи гликогена.





Образование α -(1-6)-связи, имеющейся в точках ветвления цепей гликогена, катализируется специальным ферментом, получившим название - фермент "ветвления". "Ветвящий" фермент - гликозил-(4-6)-трансфераза катализирует перенос конечного олигосахаридного фрагмента из пяти-семи остатков глюкозы с конца линейного участка ближе к его середине и образует α -1-6-гликозидные связи (точки ветвления).



В дальнейшем оба конца удлиняются при участии гликогенсинтазы и на них вновь возникают ветвления. Таким путем синтезируются огромные молекулы, содержащие от 10000 до 1 млн. остатков глюкозы. Резервирование глюкозы в форме нерастворимого гликогена обусловлено тем, что накопление свободной глюкозы в клетках могло бы привести к осмотическому шоку-разрушению клеточной мембраны вследствие высокой гидрофильности молекул глюкозы и повышения осмотического давления в клетке.

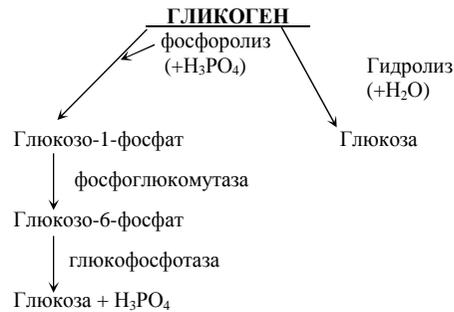
Мобилизация гликогена

Постоянство концентрации глюкозы в крови - наибольшее значение имеет для питания мозга, что связано, во-первых, с тем, что основным источником энергии для клеток мозга является глюкоза, во-вторых, поступление глюкозы в клетки мозга зависит от ее концентрации в крови, так как проникновение глюкозы в клетки мозга происходит путем диффузии по градиенту концентрации.

В норме в постабсорбтивном состоянии концентрация глюкозы в крови составляет 3,5-5,5 ммоль/л (60-100 мг/дл) и может сохраняться на этом уровне в течение нескольких дней голодания. Основным источ-

ником глюкозы в крови является глюкоза пищи, а в постабсорбтивном состоянии - гликоген печени и новообразование глюкозы (глюконеогенез) из аминокислот и промежуточных продуктов обмена веществ в печени и почках.

Глюкоза, депонированная в форме гликогена, в печени освобождается от него в процессе распада, называемом гликогенолизом. Распад гликогена происходит путем фосфоролиза и гидролиза.



Для каждого из этих процессов имеются свои ферменты.

Гидролиз гликогена (амилолиз) происходит с участием α -амилазы и γ -амилазы (α -гликозидазы). Под действием α -амилазы гликоген расщепляется на олигосахариды, γ -амилаза отщепляет концевые остатки глюкозы, связанные в полисахариде как α -1,4-, так и α -1,6-гликозидными связями. Свободная глюкоза поступает в кровь.

Однако ведущая роль в расщеплении гликогена в клетках различных органов и тканей принадлежит фосфорилазам. Фермент фосфорилаза существует в двух формах - активная фосфорилаза А-тетрамер (мол. масса - 360000 Д) и неактивная фосфорилаза В-димер (мол. масса - 180000 Д). В состав фосфорилаз входит пиридоксальфосфат, стабилизирующий молекулы ферментов.

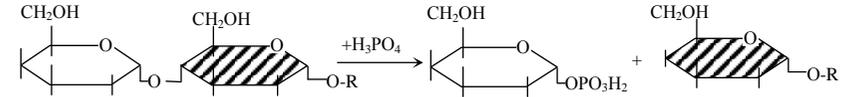
Активация фосфорилазы В в фосфорилазу А осуществляется фосфорилированием белка под действием фермента киназы фосфорилазы В.



Образование активной формы фосфорилазы А и мобилизация гликогена управляется аденилатциклязным каскадным механизмом, запускаемым в печени глюкагоном и адреналином.

Адреналин действует не только на клетки печени, но и на скелетные мышцы и сердце, где он стимулирует распад гликогена также путем стимуляции мышечной гликоген-фосфорилазы.

Гликоген-фосфорилаза катализирует фосфоролитический распад 1,4-гликозидной связи нередуцирующих концов гликогена:



Глюкозный остаток отщепляется в форме глюкозо-1-фосфата. В точках разветвления 1,6-гликозидная связь расщепляется олиго-1,6-гликозидазой и амило-1,6-гликозидазой гидролитически с образованием свободной глюкозы. Глюкозо-1-фосфат, образовавшийся из гликогена, под действием фермента фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-6-фосфат.



Глюкозо-6-фосфат в клетках печени и почек при участии фермента глюкозо-6-фосфатазы превращается в глюкозу, которая выходит в кровь и используется в других органах и тканях. Так как в мышцах фермент глюкозо-6-фосфатаза отсутствует, глюкозо-6-фосфат используется здесь же в мышцах.

Регуляция синтеза и мобилизация гликогена

Интенсивность синтеза и распада углеводов в разных тканях организма неодинакова и определяется особенностями обмена каждой ткани и органа и наличием в них соответствующих ферментов.

В ходе распада углеводов освобождается энергия и образуются необходимые для других биохимических процессов промежуточные продукты. Синтез углеводов служит для восполнения запасов резервных полимеров или обновления структурных углеводов.

Поскольку глюкоза является основным энергетическим субстратом для нервной ткани, процессы синтеза и распада гликогена в печени играют наиболее важное значение для поддержания постоянного уровня глюкозы в крови. Ключевую роль в регуляции синтеза и расщепления гликогена играют ферменты - гликогенсинтаза и гликогенфосфорилаза,

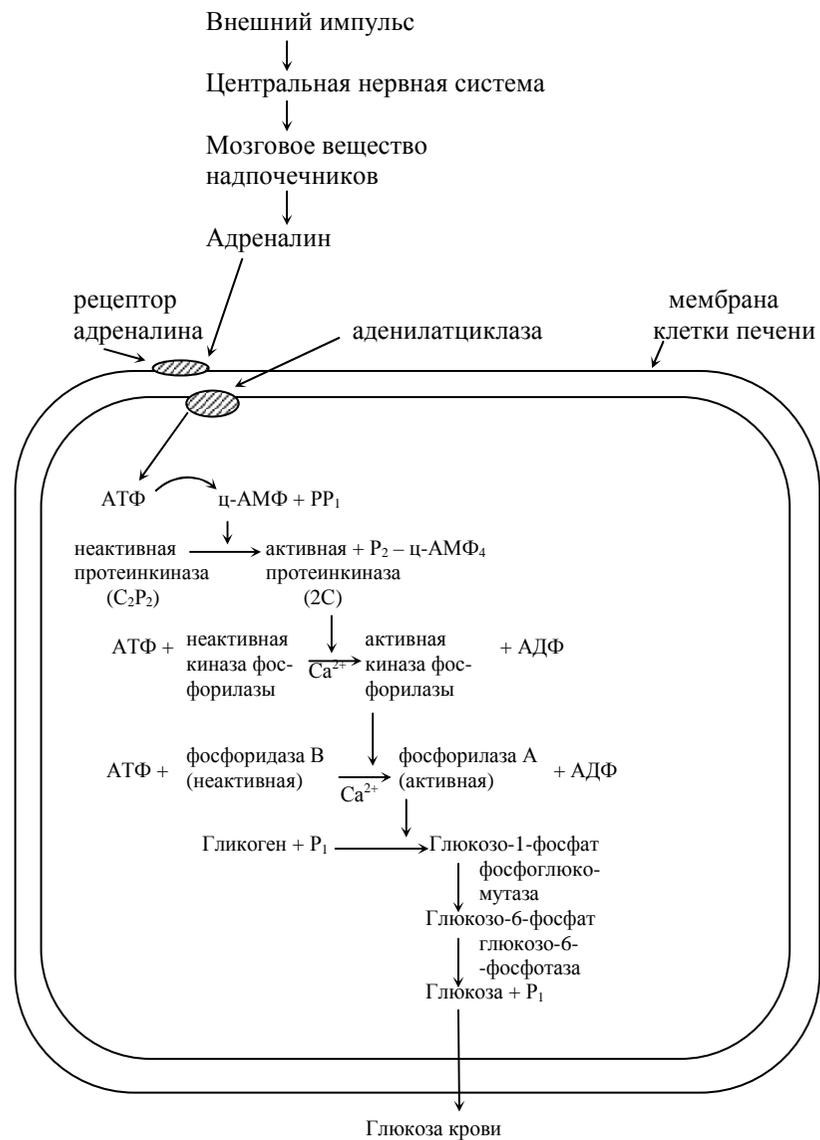


Рис. 2. Гормональная регуляция фосфоролитического расщепления гликогена.

изменение активности которых происходит под действием гормонов в результате их фосфорилирования и деформирования.

На обмен гликогена большое влияние оказывают гормоны. Инсулин повышает интенсивность синтеза гликогена. Многие из метаболических эффектов инсулина, особенно те, которые возникают быстро, опосредованы его влиянием на реакции фосфорилирования и дефосфорилирования белков-ферментов, что, в свою очередь, влияет на их активность. Взаимодействие инсулина с рецепторами на плазматической мембране запускает многие быстро развивающиеся эффекты - активный транспорт глюкозы и аминокислот через мембрану, активацию тканевых гексокиназ и глюкокиназ печени, активацию ц-АМФ-фосфодиэстеразы, что приводит к снижению активности ц-АМФ-зависимых протеинкиназ и способствует активации гликогенсинтаз и инактивации фосфорилазы вследствие снижения активности киназы фосфорилазы и активации фосфатаз фосфопротеинов.

Гормоны глюкагон поджелудочной железы и адреналин мозгового слоя надпочечников, эффект которых противоположен эффекту инсулина, стимулируют распад гликогена.

Адреналин выражено активирует расщепление гликогена в мышцах и в меньшей степени - в печени. Печень более чувствительна к глюкагону, который, стимулируя расщепление гликогена в ней, повышает содержание глюкозы в крови.

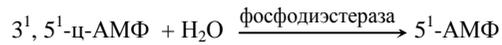
Ключевым в механизме действия адреналина и глюкагона является реакция образования вторичного внутриклеточного посредника - ц-АМФ из АТФ, катализируемая ферментом плазматической мембраны аденилатциклазой.

Образование ц-АМФ запускает "каскадный механизм" фосфорилирования гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы. В результате катализируемого протеинкиназой фосфорилирования за счет АТФ по двум гидроксильным группам серина гликоген-синтаза "а" превращается в менее активную форму гликоген-синтазу "в":



Из-за снижения секреции адреналина и глюкагона на плазматической мембране миоцитов и клеток печени уменьшается связывание рецепторами гормонов, аденилатциклаза возвращается в неактивное состояние, прекращается образование ц-АМФ. Молекулы ц-АМФ, оставшиеся в клетке, разрушаются под действием фосфодиэстеразы.

фермента, гидролизующего 3¹-фосфатные связи в ц-АМФ с образованием свободного 5¹-АМФ (5¹-аденозинмонофосфата).



По мере уменьшения содержания ц-АМФ в цитозоле клеток происходит высвобождение регуляторных субъединиц протеинкиназы, которые вновь соединяются с каталитическими, и протеинкиназы переходят в неактивную форму. Под действием фосфотаз дефосфорилируются и инактивируются киназа фосфорилазы, фосфорилаза А, одновременно активируется гликогенсинтаза путем ее дефосфорилирования. В ряде тканей фосфодиэстераза активируется ионами Ca²⁺ - кальмодулин присоединяется к фосфодиэстеразе и активирует ее.

Таким образом, в сложной системе механизма взаимосвязи синтеза и распада гликогена фосфорилирование гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы приводит к противоположным изменениям их активности: гликогенсинтаза инактивируется, а гликогенфосфорилаза активируется. При дефосфорилировании ферментов под действием фосфопротеинфосфатаз, катализирующих гидролитическое отщепление фосфатных остатков, активность гликогенсинтазы повышается, а гликогенфосфорилазы снижается.

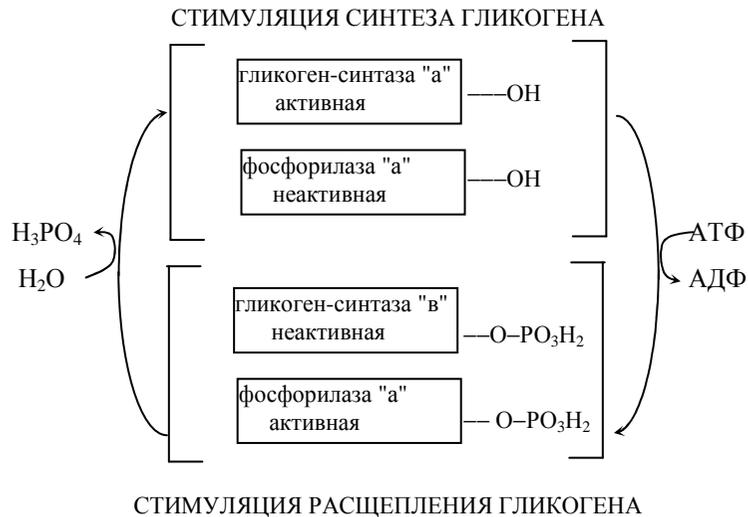


Рис.3. Реципрокная регуляция гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы путем фосфорилирования и дефосфорилирования.

УГЛЕВОДНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СЛОЖНЫХ КЛЕТОЧНЫХ И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ БИОМОЛЕКУЛ

Углеводы и их производные содержатся в качестве составной части гликопротеинов и гликолипидов, молекул, выполняющих структурные и специальные функции в мембранах клеток, а также немембранных биомолекул. Плазматические мембраны, существенным элементом которых являются гликопротеиды, представляют собой высокоорганизованные структуры, выполняющие рецепторные функции, отвечающие за взаимодействие клеток, установление межклеточных контактов, обеспечение трансмембранного переноса веществ. Гликопротеины плазматических мембран обладают важной антигенной активностью.

Большая часть секретируемых клеткой белков является гликопротеинами: гормоны (гонадотропин, тиротропин), ферменты (β -глюкуронидаза, γ -глутамилтрансфераза, липопроteidлипаза, триацилглицерол-липаза, рибонуклеаза, ферроксидаза и др.), ряд функционально активных белков, циркулирующих в плазме крови (за исключением альбуминов) -трансферин, эритропоэтин, гаптоглобин, церулоплазмин, иммуноглобулины класса JgG, JgM, JgA и JgE. Гликопротеины наряду с гликолипидами играют важную роль в иммунологических процессах. Своими антигенными свойствами они обязаны гетерополисахаридному компоненту и, прежде всего, наличию в их составе сиаловой кислоты и фукозы, включенных в состав тяжелых цепей γ , μ , α , и E-цепей иммуноглобулинов.

Специфичность антигенов определяется размером и формой их углеводного компонента.

Сиалосодержащий гликопротеид мембран эритроцитов гликофорин обуславливает M и N-группоспецифическую активность.

В эритроцитах секретеров - людей, способных выделить в растворимом состоянии в составе секретов соответствующие группоспецифические вещества крови - ABO(H)-активностью, наряду с гликолипидами, имеются водорастворимые гликопротеины. У секретеров АВН - специфичность слюны, желудочного сока, спермы, вагинальной слизи, амниотической жидкости, молока также детерминирована гликопротеидами.

Углеводная часть немембранных гликопротеинов предохраняет их от действия протеолитических ферментов, обеспечивает специфичность связывания молекул. Изменение структуры олигосахарида изменяет полупериод жизни гликопротеинов, запускает определенные реакции. Так, молекулы гликопротеинов крови, утратившие N-ацетилней-

раминовою кислоту, захватываются клетками печени и разрушаются. При некоторых заболеваниях печени эта ее функция нарушается, в крови увеличивается концентрация асиалогликопротеинов, что может служить диагностическим тестом заболеваний печени.

Углеводная часть гликопротеинов является своеобразным маркером, в котором определенный состав моносахаридов определяет программу действия и адрес их следования.

Обычно гликопротеин содержит одну или несколько олигосахаридных групп, присоединенных к аспарагиновым боковым цепям N-гликозидными связями. К сериновым или треониновым боковым цепям углеводные компоненты присоединяются O-гликозидными связями. Многие гликопротеины плазмы крови содержат на концах углеводной части сиаловую кислоту:

N-ацетилнейраминовая кислота - галактоза-N-ацетил-глюкоза- (Ней-N-ацетил-Гал-N-ацетил-)

Гликолипиды высших организмов представлены производными сфингозина с одним или более остатками моносахаридов.

Гликолипиды встречаются главным образом в плазматической мембране, тогда как гликопротеины – в мембранах, цитозоле, жидкостях организма.

СИНТЕЗ УГЛЕВОДНОЙ ЧАСТИ

В гликопротеинах содержатся самые разнообразные олигосахариды. В отличие от гликозаминогликанов (гиалуроновой кислоты, хондритинсульфатов и др.) в олигосахаридных цепях гликопротеинов отсутствует строго определенная последовательность мономеров. Однако при большом разнообразии структуры углеводных компонентов у многих гликопротеинов прослеживается определенная последовательность взаиморасположения моносахаров: полипептидная цепь -- N-ацетилглюкозамин → манноза → сиаловая кислота (или фукоза). Гетерополисахаридные цепи в основном синтезируются за счет последовательного переноса моносахаридных остатков к белковому акцептору. Синтез олиго- и полисахаридов происходит при участии ферментов гликозилтрансфераз, от разнообразия и специфичности действия которых в каждой клетке зависит образование тех или иных типов гетерогликанов. Донорами моносахаридных остатков служат УДФ-производные глюкозы, галактозы, N-ацетилглюкозамина, N-ацетил-галактозамина, глюкуроновой кислоты и ксилозы; ГДФ-производные маннозы и фукозы; ЦДФ-производные сиаловой кислоты (гликозаминогликаны соединя-

тельной ткани содержат глюкуроновую, идуоновую кислоты, ксилозу, сульфатированные производные N-ацетилглюкозамина и N-ацетилгалактозамина).

Синтез нуклеозиддифосфатсахаров осуществляется энзимами, локализованными, по-видимому, на внешней поверхности мембран эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, гликолизующие ферменты расположены на внутренней поверхности этих мембран, причем последние не проницаемы для нуклеозиддифосфатсахаров. Остатки сахаров от УДФ-глюкозы, УДФ-N-ацетилглюкозамина и ГДФ-маннозы транспортируются через мембрану с помощью специальных липидных переносчиков - полипренолфосфатов (долихофосфатов).

Синтез полисахаридов, присоединенных N-гликозидной связью, первоначально идет на молекуле промежуточного носителя олигосахарида долихофосфат-липиде, содержащего около двадцати изопреновых C₅ остатков, погруженного в мембрану. Выступающая концевая фосфатная группа служит акцептором первого моносахарида - G1cN-Ac (N-ацетилглюкозамина). При действии серии специфических гликозилтрансфераз моносахаридные остатки от нуклеозиддифосфатсахаров присоединяются к фосфатной группе долихофосфатлипида. Затем синтезированный олигосахарид при участии специальной трансферазы переносится на амидную группу аспарагина в составе пептидной цепи:

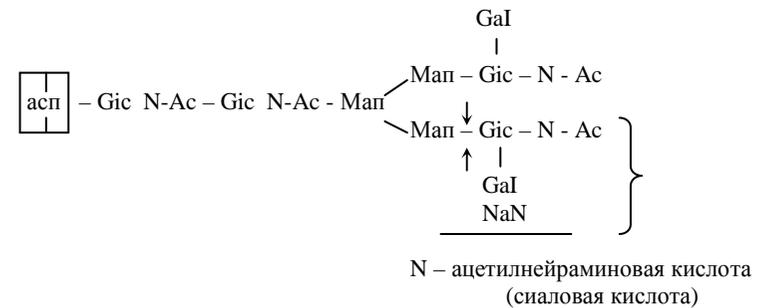


Рис. 4. Структура олигосахаридного остатка, связанного с аспарагином в человеческом иммуноглобулине.

Синтез углеводной части гликопротеинов, объединенных с белком O-гликозидной связью N-ацетилгалактозамина или ксилозы с OH-группой серина или треонина, галактозы с OH-группой гидроксизина происходит также, как и в случае синтеза гликолипидов.

Формирование углеводного компонента немембранных гликопротеинов в комплексе Гольджи завершается присоединением сиаловой кислоты и фукозы. Накапливаясь в секреторных гранулах, они затем выделяются путем экзоцитоза во внешнюю среду или ток крови.

Введение в структуру белков углеводного компонента значительно увеличивает их информационный потенциал - служит своеобразным пропуском, обеспечивающим их транспорт через клеточные мембраны, обеспечивает специфичность взаимодействия молекул и т.д. Изменение углеводного компонента гликопротеина приводит к быстрому выведению его из кровеносного русла с последующей его деградацией.

Окончательное формирование мембранных гликопротеинов происходит лишь при включении их в плазматическую мембрану.

Генетический аппарат клетки обеспечивает постоянство и специфичность синтезируемых полисахаридных цепей гликопротеинов. Это достигается путем контроля за синтезом ферментов, катализирующих полимеризацию олигосахаридов.

РАСПАД УГЛЕВОДОВ В ТКАНЯХ

В тканях организма превращения углеводов складываются из ферментативных процессов, ведущих к распаду углеводов, сопровождающихся освобождением энергии и образованием промежуточных продуктов, необходимых для других биохимических процессов или реакций, ведущих к синтезу углеводов из неуглеводных компонентов.

В клетках тканей и органов существует несколько путей распада углеводов.

Гликолиз - один из центральных путей катаболизма глюкозы.

Второй путь распада углеводов в тканях, получивший название пентозо-фосфатного пути (гексозомонофосфатный или фосфоглюконатный шунт), является полифункциональным процессом, обеспечивающим генерирование НАДФН₂ и синтез рибозо-5-фосфата в цитозоле. НАДФН₂ участвует в восстановительных биосинтезах различных веществ, обезвреживании лекарств и ядов в печени, нейтрализации перекисных соединений в клетках, гидроксिलировании ряда молекул. Рибозо-5-фосфат используется в синтезе гистидина, нуклеозидов и нуклеотидов, нуклеотидных ферментов (НАД, НАДФ, ФАД) и полинуклеотидов (ДНК, РНК).

Гликолиз

(путь Эмбдена-Мейергофа-Парнаса)

Гетеротрофные организмы получают энергию в результате окислительно-восстановительных реакций расщепления органических соединений. Главным клеточным топливом служат шестиуглеродные сахара, в первую очередь, Д-глюкоза.

Большинство ныне живущих аэробных организмов в процессе эволюционного развития сохранило способность извлекать энергию из глюкозы путем ее гликолитического расщепления.

Гликолиз - это специфический для глюкозы процесс последовательных ферментативных реакций, протекающих в тканях человека и животных без участия в этих реакциях кислорода и приводящих к превращению глюкозы в пируват с одновременным образованием АТФ.



Реакции гликолиза катализируются группой ферментов, локализованных в растворимой части цитоплазмы, где однако определенные ферменты связаны с плазматической мембраной, миофибриллами и митохондриями.

Гликолиз включает две стадии (рис. 5).

На первой стадии (подготовительной) глюкоза фосфорилируется и расщепляется с образованием глицеральдегид-3-фосфата (альдозы) и дигидроксиацетонфосфата (кетозы).

На второй стадии гликолиза, состоящей из пяти ферментативных реакций, при превращении двух молекул глицеральдегид-3-фосфата в две молекулы пирувата высвобождается энергия, которая запасается в виде четырех молекул АТФ. Однако общий выход АТФ в процессе гликолиза равен двум молекулам АТФ в расчете на молекулу глюкозы, поскольку на первой стадии активации глюкозы были израсходованы две молекулы АТФ.

В дальнейшем фаза анаэробного расщепления глюкозо-6-фосфата переходит в фазу аэробного окисления продукта гликолиза пирувата, но уже в матриксе митохондрий клеток.

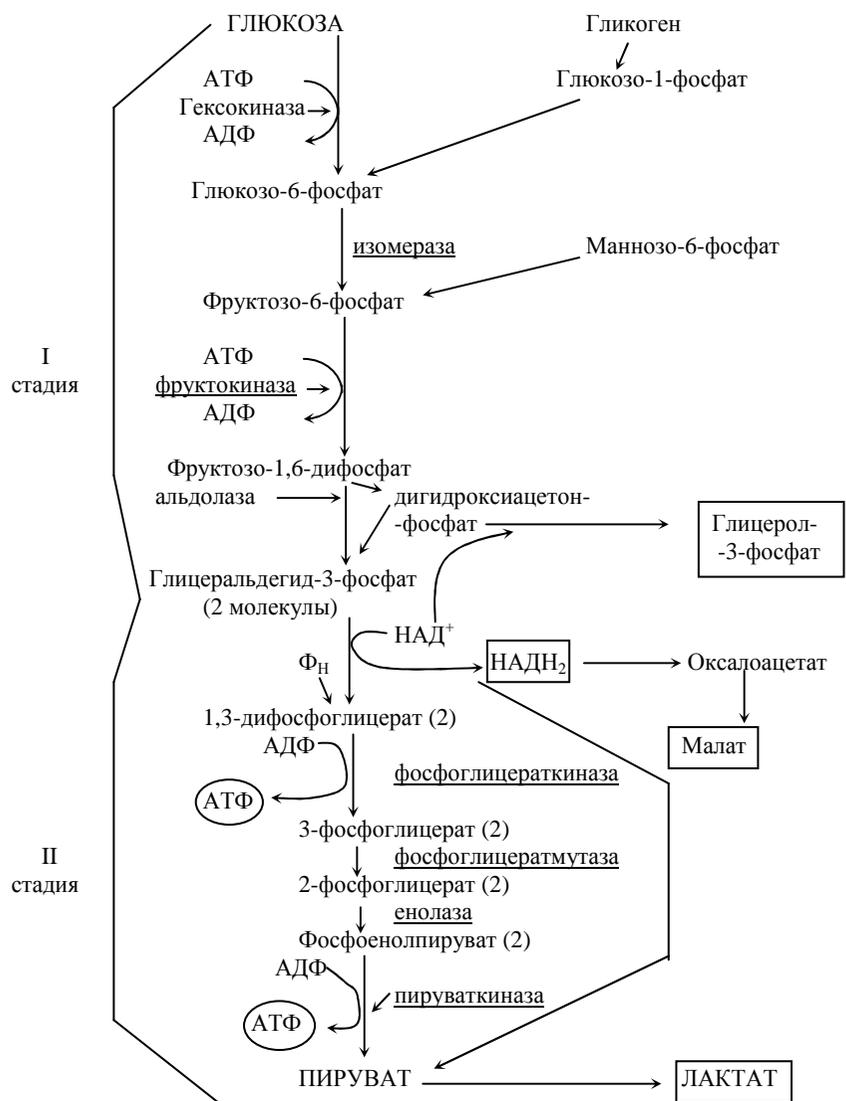
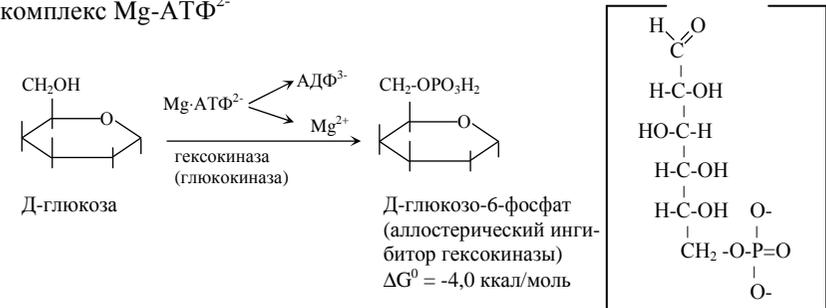


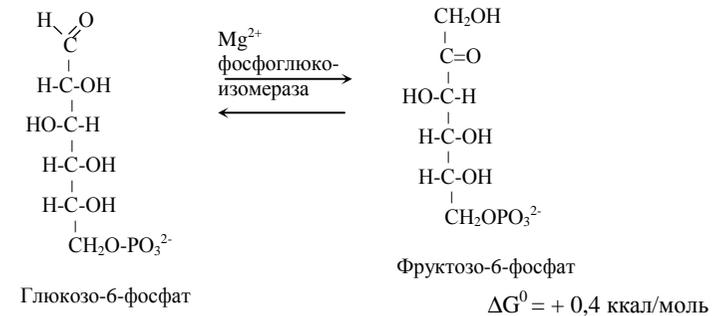
Рис. 5. Две стадии гликолиза.

Первая стадия гликолиза - расщепление углеродного скелета глюкозы и образование триозофосфатов

1. Молекула Д-глюкозы активируется путем фосфорилирования за счет АТФ с образованием глюкозо-6-фосфата. Реакция катализируется необратимо ферментом гексокиназой, субстратом которого служит комплекс $Mg\text{-ATP}^{2-}$



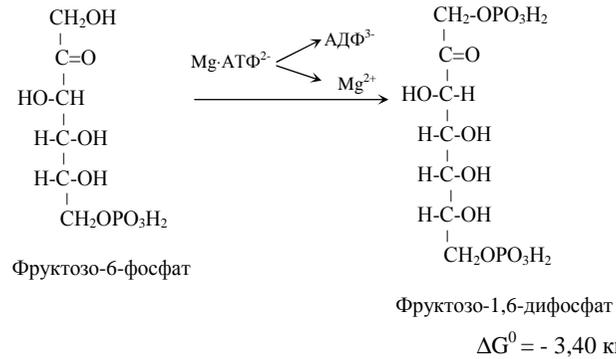
2. Превращение глюкозо-6-фосфата во фруктозо-6-фосфат. Обратимая реакция изомеризации катализируется ферментом фосфоглюкоизомеразой, обладающей специфичностью в отношении глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата.



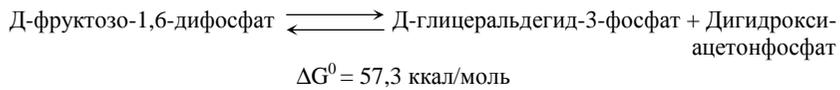
Реакция легко протекает в обоих направлениях, поскольку сопровождается относительно небольшим изменением стандартной свободной энергии.

3. Третья реакция фосфорилирования фруктозо-6-фосфата катализируется ферментом фосфофруктокиназой - ключевым ферментом гликолиза, который катализирует перенос фосфатной группы от комплекса $Mg\text{ATP}^{2-}$ в положение 1 Д-фруктозо-6-фосфата и в результате

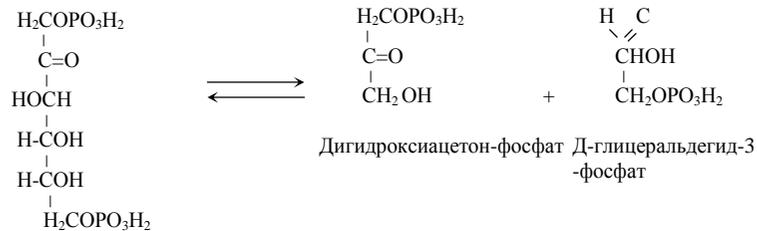
образуется фруктозо-1,6-дифосфат. Реакция необратима и определяет скорость гликолиза в целом.



4. Расщепление фруктозо-1,6-дифосфата. Реакция обратимо катализируется ферментом фруктозо-1,6-дифосфата-альдозазой с образованием двух триозофосфатов: глициральдегид-3-фосфата (альдозы) и дигидроксиацетонфосфата (кетозы)



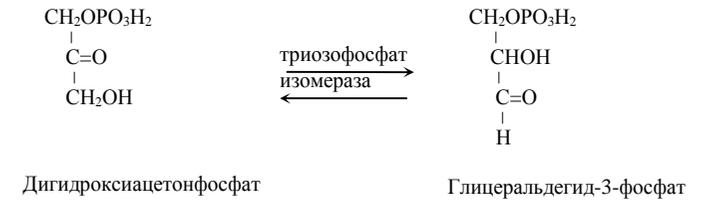
Хотя ΔG^0 альдозазной реакции выражается большой положительной величиной, при внутриклеточных значениях pH и концентрации метаболитов реакция легко обратима.



Д-фруктозо-1, 6-дифосфат

5. Реакция взаимопревращения триозоосфатов. Этой реакцией завершается первая стадия гликолиза. Равновесие реакции смещено в сторону образования диоксиацетонфосфата (95%). Глициральдегид-3-

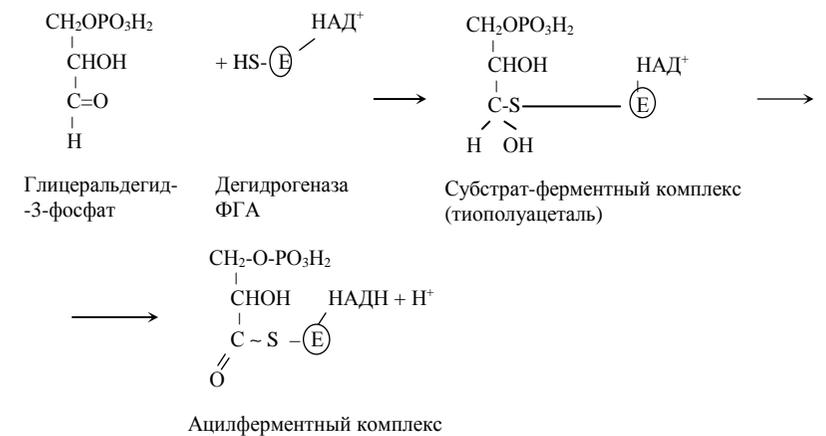
фосфат подвергается расщеплению в реакциях гликолиза. Однако концентрация его поддерживается за счет обратимого превращения дигидроксиацетонфосфата в глицеральдегид-3-фосфат под действием фермента триозофосфатизомеразы.



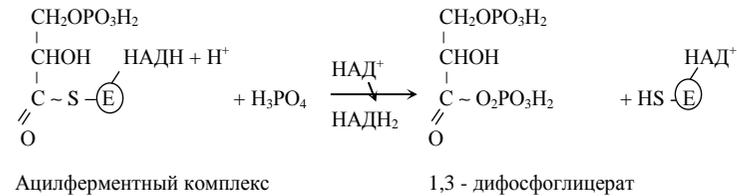
Второй этап распада глюкозы включает реакции субстратного фосфорилирования, связанные с высвобождением энергии молекулы глюкозы и запасанием ее в форме АТФ.

6. Реакция окисления Д-глицеральдегид-3-фосфата (реакция гликолитической оксидоредукции) протекает в несколько этапов. Фермент Д-глицеральдегидфосфатдегидрогеназа катализирует обратимую реакцию окисления альдегидной группы Д-глицеральдегид-3-фосфата, сопряженную с субстратным фосфорилированием и образованием АТФ.

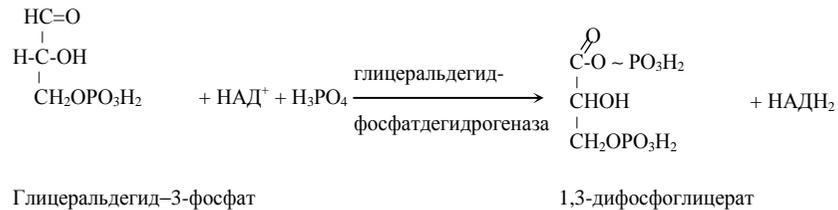
При взаимодействии субстрата с HS-группой цистеина - активного центра фермента образуется субстратферментный комплекс (тиополуацеталь). От ковалентно связанного субстрата на кофермент НАД⁺ переносится гидрид ион. В ходе процесса возникает высокоэнергетический ацилферментный комплекс (тиоэфир) и восстановленный НАДН + Н⁺.



Ацилферментный комплекс взаимодействует с неорганическим фосфатом и свободным коферментом НАД⁺, в результате образуется 1,3-дифосфоглицерат-ацилфосфатное соединение, которое характеризуется высоким значением ΔG⁰ гидролиза (-11,8 ккал/моль)

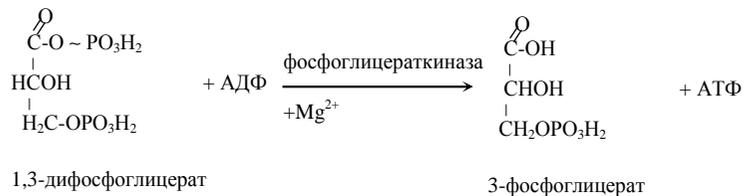


Суммарно реакцию гликолитической оксидоредукции можно изобразить следующим образом:

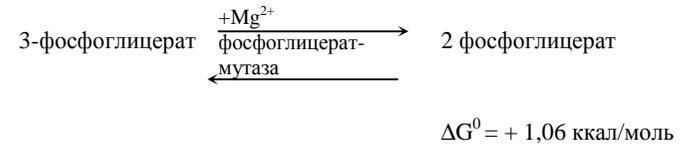


1,3-дифосфоглицерат и НАДН₂ - аллостерические ингибиторы глицеральдегидфосфатдегидрогеназы.

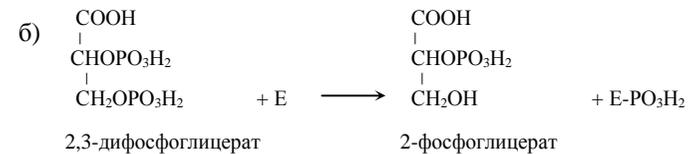
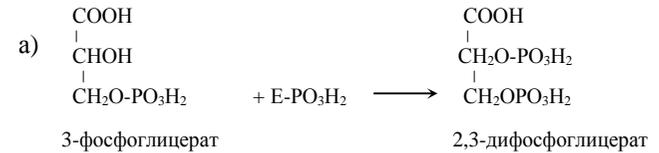
7. Перенос фосфатной группы с 1,3-дифосфоглицерата на АДФ с образованием АТФ и 3-фосфоглицерата. Реакция переноса высокоэнергетической фосфатной группы от карбоксильной группы 1,3-дифосфоглицерата на АДФ с образованием АТФ и 3-фосфоглицерата катализируется ферментом фосфоглицераткиназой.



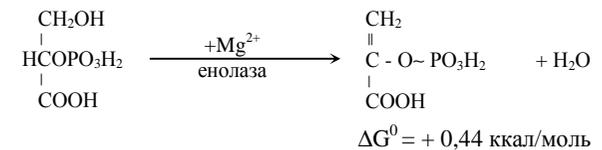
8. Превращение 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат. Обратимая реакция переноса фосфатной группы из положения 3 в положение 2, в пределах молекулы субстрата катализируется ферментом фосфоглицератмутазой.



Кофактором фосфоглицератмутазы является 2,3-дифосфоглицерат, который образуется за счет фосфорилирования 3-фосфоглицерата, затем, дефосфорилируясь, превращается в 2-фосфоглицерат.

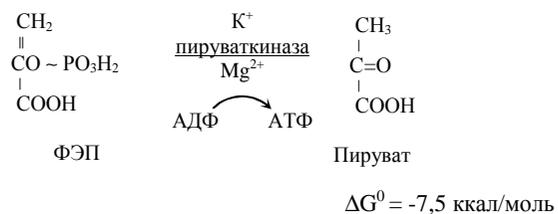


9. Дегидратация 2-фосфоглицерата с образованием фосфоенолпирувата. Реакция отщепления воды от 2-фосфоглицерата обратимо катализируется ферментом енолазой. В результате реакции образуется высокоэнергетическое соединение фосфоенолпируват.



Общее содержание энергии в 2-фосфоглицерате и фосфоенолпирувате почти одинаково, однако отщепление молекулы воды от 2-фосфоглицерата вызывает перераспределение энергии внутри молекулы. Этим объясняется тот факт, что величины стандартной свободной энергии (ΔG^0) гидролиза фосфатных групп - 2-фосфоглицерата и фосфоенолпирувата различаются очень сильно. Для 2-фосфоглицерата эта величина составляет - 4,2 ккал/моль, для фосфоенолпирувата - 14,8 ккал/моль.

10. Перенос фосфатной группы от фосфоенолпирувата на АДФ. Реакция катализируется ферментом пируваткиназой. Реакция необратима, так как протекает с большим изменением стандартной свободной энергии при гидролизе фосфоенолпирувата - 14,8 ккал/моль. Приблизительно половина этой энергии запасается в форме АТФ ($\Delta G^0 = -7,3$ ккал/моль)



У аэробных организмов пируват, образовавшийся в процессе гликолиза, в митохондриях вступает в общий путь катаболизма, где подвергается реакциям окислительного декарбоксилирования (см. Биологическое окисление. Энергетика клетки. - Ч. 1. - С.16-20).

НАДН₂, образующийся в ходе гликолиза, передает электроны и протоны на дыхательную цепь. Поскольку митохондриальная мембрана непроницаема для НАДН₂, перенос водорода с цитозольного НАДН₂ в матрикс митохондрий осуществляется при участии специальных челночных механизмов.

Челночные механизмы

Существует несколько механизмов трансмембранного переноса электронов и протонов из цитозоля в матрикс митохондрий. Наиболее важным из них является малатаспартатный челночный механизм, действующий в митохондриях печени, почек и сердца и опосредуется двумя мембранными переносчиками и четырьмя ферментами. Суть этого механизма сводится к тому, что НАДН₂ в цитозоле при участии малатдегидрогеназы восстанавливает оксалоацетат в малат. С помощью переносчика малат проникает через митохондриальную мембрану, обмениваясь с α-кетоглутаратом, который выходит из митохондрий. В митохондриях малат окисляется при участии малатдегидрогеназы, восстанавливая внутримитохондриальный НАД⁺.

Образовавшийся в матриксе митохондрий оксалоацетат не проникает через внутреннюю митохондриальную мембрану, превращается в результате реакции трансаминирования с L-глутаматом в аспартат. По-

следний путем антипорта с глутаминовой кислотой переходит в цитоплазму, где в процессе переаминирования с α -кетоглутаратом превращается в оксалоацетат, цикл замыкается. При переносе электронов от НАДН_2 к митохондриальной дыхательной цепи с помощью данного механизма на каждую транспортируемую молекулу НАДН_2 синтезируется три молекулы АТФ. Малат-аспаратный челночный механизм транспорта водорода возможен только при условии, что отношение $[\text{НАДН}_2]/[\text{НАД}^+]$ в цитозоле выше, чем в матриксе митохондрий.

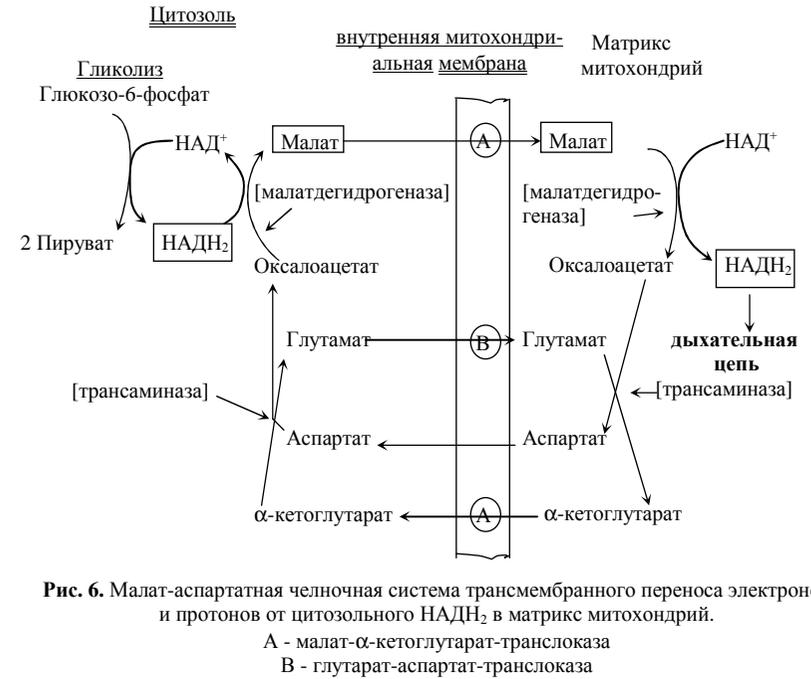


Рис. 6. Малат-аспаратная челночная система трансмембранного переноса электронов и протонов от цитозольного НАДН_2 в матрикс митохондрий.
 А - малат- α -кетоглутарат-транслоказа
 В - глутарат-аспарат-транслоказа

В скелетных мышцах, мозгу, печени и летательных мышцах насекомых перенос восстановительных эквивалентов $[2\text{H}^+ + 2\text{e}^-]$ от НАДН_2 осуществляется глицеролфосфатной челночной системой. Переносчиком протонов и электронов является глицерол-3-фосфат, который легко проходит через наружную митохондриальную мембрану.

Реакция переноса электронов и протонов от цитозольного НАДН_2 на дигидроксиацетонфосфат с образованием глицерол-3-фосфата катализируется НАД^+ -зависимой глицерол-3-фосфатдегидрогеназой. Глицерол-3-фосфат в митохондриях окисляется в дигидроксиацетон-

фосфат при участии ФАД-зависимой дегидрогеназы, которая связана с внутренней митохондриальной мембраной. Восстановленный ФАДН₂ внутри митохондрий переносит электроны на дыхательную цепь на уровне кофермента Q, при этом образуются две молекулы АТФ, а не три, как при НАДН₂. Использование ФАД делает возможным перенос электронов и протонов в митохондрии от цитоплазматического НАДН₂ против градиента концентрации НАДН₂.

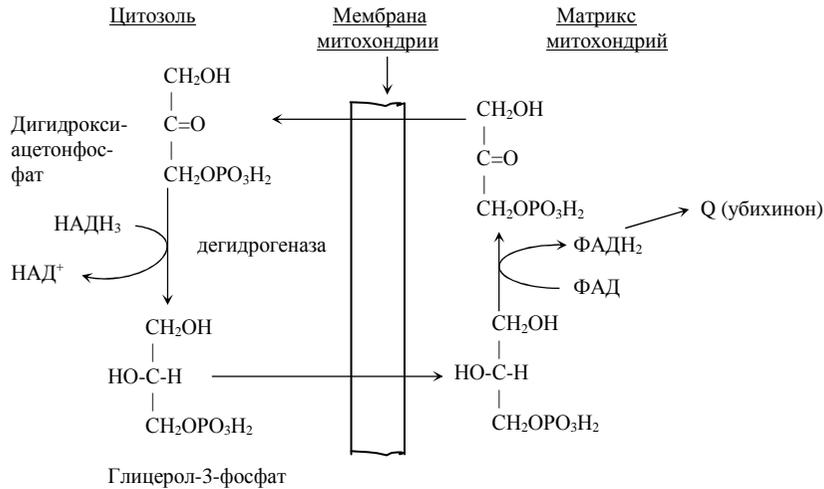


Рис. 7. Глицеролфосфатный челночный механизм.

В кардиомиоцитах активен и имеет место транспорт водорода НАДН₂ из цитоплазмы в митохондрии в составе лактата-лактатный челночный механизм, что позволяет использовать цитоплазматический лактат в матриксе митохондрий как субстрат окисления и источник НАДН₂ для образования АТФ в дыхательной цепи.

Анаэробный гликолиз

При аэробных условиях продуктом гликолиза является пируват, важная роль которого в метаболизме углеводов определяется тем, что это соединение - центральное звено в точке пересечения различных каталитических путей, и второе НАДН₂, образовавшийся при окислении глицеральдегид-3-фосфата, реокисляется за счет молекулярного кислорода.

Анаэробный гликолиз у животных и человека может проходить во многих типах клеток, но его значение для различных клеток неоднозначно. В работающих скелетных мышцах анаэробный гликолиз особенно большое значение имеет при кратковременной интенсивной работе, когда в течение 30-50 сек. с до 90% используемой энергии АТФ обеспечивается за счет гликолиза. Скорость анаэробного гликолиза в течение 4-5 мин. уменьшается вдвое, а аэробного распада - соответственно увеличивается. Уже через 30 мин. энергия в клетках поставляется почти целиком за счет аэробного процесса, причем как субстрат - окисления в большей мере используются жирные кислоты, пируват же используется для синтеза оксалоацетата - ключевого регулятора цикла Кребса.

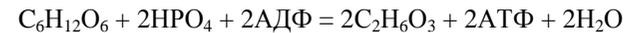
В напряженно-работающих скелетных мышцах образовавшийся при дегидрировании глицеральдегид-3-фосфата НАДН₂ реокисляется не за счет молекулярного кислорода, а за счет пирувата, восстанавливающегося при этом в лактат. Реакция катализируется ферментом - лактат-дегидрогеназой.



$$\Delta G^0 = -6,0 \text{ ккал/моль}$$

Равновесие реакции сдвинуто вправо, о чем свидетельствует большая отрицательная величина ΔG^0 .

Суммарный результат гликолиза выражается следующим уравнением:



В белых мышечных волокнах и сетчатке глаз, где очень мало митохондрий, в опухолевых клетках, где нарушена активность цитоплазматической фосфоглицеролдегидрогеназы, резко увеличен анаэробный синтез АТФ, в клетках этих тканей накапливается молочная кислота. В эритроцитах, где нет митохондрий, потребность в АТФ целиком удовлетворяется за счет анаэробного гликолиза.

В клетках органов и тканей интенсивность анаэробного гликолиза усиливается при нарушении транспорта кислорода, что имеет место при заболеваниях органов дыхания, анемиях и ингибировании ферментов дыхательной цепи.

Энергетический баланс гликолиза и его биологические функции

Гликолиз для большинства организмов является одним из центральных метаболических путей, когда в ходе реакций превращения глюкозы в две молекулы пирувата и две молекулы НАДН₂ клетка получает энергию в форме АТФ.

Как аэробный, так и анаэробный процесс превращения глюкозы имеют одинаковый механизм вплоть до образования пирувата. Энергетический баланс также одинаков: 2 молекулы АТФ на молекулу глюкозы. При анаэробных условиях образующийся НАДН₂ окисляется, восстанавливая пируват в лактат. В аэробных условиях две молекулы НАДН₂ окисляются с участием челночных механизмов, приводя в дыхательной цепи к образованию 6 молекул АТФ. Две молекулы пирувата в процессе окислительного декарбоксилирования превращаются в две молекулы ацетил-КоА и две молекулы восстановленного НАДН₂. 2НАДН₂ подвергаются окислению в дыхательной цепи, давая еще шесть молекул АТФ. Дальнейшие превращения двух молекул ацетил-КоА в цитратном цикле дают две молекулы ГТФ, шесть молекул НАДН₂ и две молекулы ФАДН₂. Окисление этих восстановленных коферментов в дыхательной цепи и сопутствующее окислительное фосфорилирование приводит к образованию двух молекул АТФ при окислении молекулы ФАДН₂ (т.е. четырех молекул АТФ на молекулу глюкозы) и трех молекул АТФ при окислении молекулы НАДН₂ (т.е. 18 молекул АТФ на молекулу глюкозы).

Таким образом, в процессе аэробного окисления молекулы глюкозы синтезируется 38 молекул АТФ, в анаэробных условиях - 2 молекулы АТФ.

В клетках большинства тканей (мышечной, нервной, соединительной и других) гликолиз представляет собой практически необратимый процесс. В анаэробных условиях, а также в клетках, где отсутствуют митохондрии (эритроциты), гликолиз является единственным механизмом, обеспечивающим энергетические потребности клетки.

Аэробный распад глюкозы происходит во всех органах и тканях, но исключительно важное значение он имеет в клетках нервной ткани, где основным источником энергии служит глюкоза, тогда как клетки многих органов используют и другие источники энергии (жирные кислоты, кетоновые тела). Чувствительны к недостатку глюкозы, и особенно кислорода клетки центральной нервной системы, что проявляется головокружением, потерей сознания, судорогами.

Анаэробные условия ьных метаболических путей обмена углеводов
Глюкозо-6-фосфат их органов и тканей, гликолиз, интегрируя с
образует единую систему с пентозофосфатным

2НАДН₂

гликолиз

2 АТФ

42

2 ПИРУВАТ

2 ЛАКТАТ

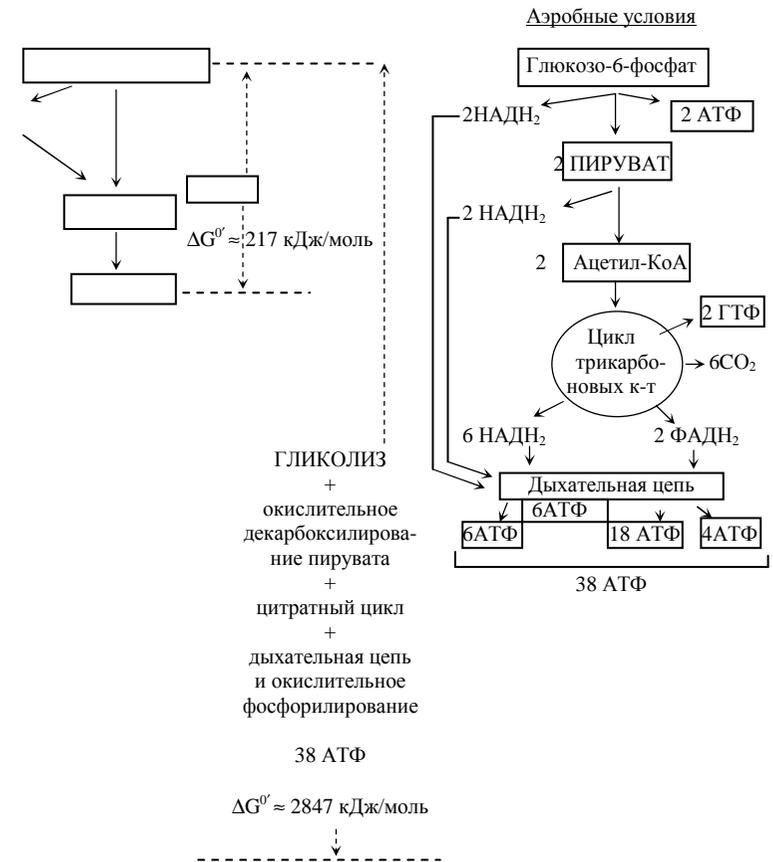


Рис. 8. Энергетический баланс анаэробного и аэробного расщепления глюкозы и других гексоз.

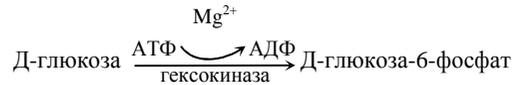
Ферменты гликолиза

Свободные (нефосфорилированные) моносахара практически в биохимические процессы не вовлекаются. Все промежуточные продукты гликолиза, расположенные в гликолитической последовательности между глюкозой и пируватом, находятся в фосфорилированной форме. Фосфорилированные группы в этих соединениях связаны эфирной или ангидридной связью.

Фосфорилирование моносахаридов является началом любых их дальнейших превращений.

Реакции активации (фосфорилирования) моносахаридов осуществляются в клетках органов и тканей при участии ферментов киназ:

1. Перенос фосфатного остатка от АТФ к гексозам (Д-глюкозе, Д-фруктозе, Д-галактозе, Д-маннозе) катализируется ферментами - гексокиназами. Гексокиназные реакции практически необратимы.



Подобно другим киназам, гексокиназа для проявления своей активности нуждается в ионе Mg^{2+} (или Mn^{2+}). Двухвалентные ионы образуют комплекс с АТФ.

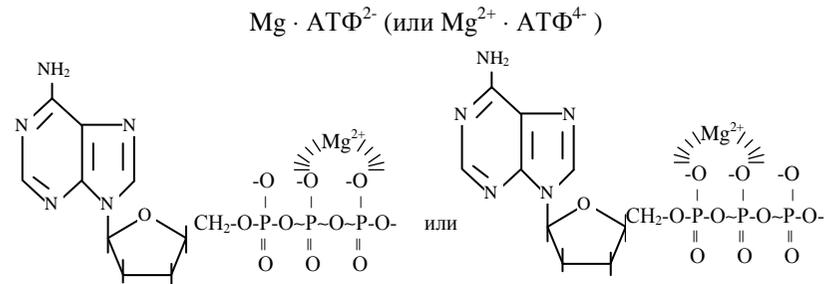


Рис. 9. Способы связывания Mg^{2+} с АТФ.

Гексокиназы в клетках организма представлены четырьмя типами изоферментов (I, II, III, IV). Изоферменты обладают разной специфичностью к субстратам и разной активностью.

Необходимо отметить, что в печени имеется весь набор изоферментов гексокиназ, что говорит о разнообразии возможностей печеночной клетки использовать и утилизировать глюкозу.

Глюкокиназа (гексокиназа IV), имеющаяся только в паренхиматозных клетках печени, отличается от гексокиназ I, II и III высоким значением K_m для глюкозы - $2 \cdot 10^{-2}$ М, не ингибируется глюкозо-6-фосфатом и на полную мощность включается в работу по фосфорилированию свободной глюкозы, когда в крови воротной вены концентрация глюкозы повышена (9-10 ммоль/л).

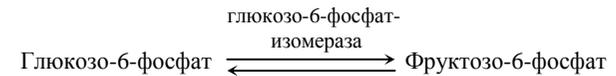
Гексокиназы I, II и III фосфорилируют не только глюкозу, но и другие гексозы (Д-фруктозу, Д-маннозу, Д-глюкозамин). Гексокиназа

обладает высоким сродством к глюкозе ($K_m < 0,1$ ммоль/л) и фосфорилирует глюкозу и другие гексозы при их обычных концентрациях в клетках.

Активность гексокиназы I обычно высока в почках и печени; гексокиназы II - в мышцах и жировой ткани; гексокиназы III - в печени и селезенке.

Гексокиназы II и IV инсулинзависимы, что позволяет их считать приспособительными ферментами.

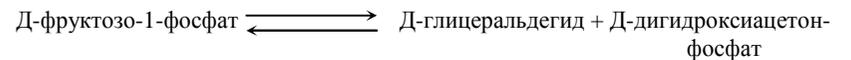
2. Следующий этап гликолиза - это изомеризация глюкозо-6-фосфата во фруктозо-6-фосфат, что представляет собой превращение альдозы в кетозу. Эта реакция обратимо катализируется специфичным ферментом глюкозофосфатизомеразой, который действует на глюкозо-6-фосфат (прямая реакция) и фруктозо-6-фосфат (обратная реакция).



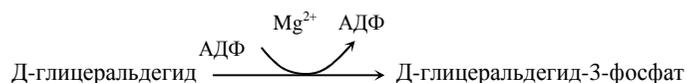
3. За стадией изомеризации следует реакция фосфорилирования фруктозо-6-фосфата с использованием АТФ и Mg^{2+} с образованием фруктозо-1,6-дифосфата. Реакция катализируется ферментом фосфофруктокиназой. Реакция необратима вследствие значительного снижения свободной энергии. Скорость гликолиза лимитируется уровнем активности фосфофруктокиназы - сложного аллостерического фермента, управляемого многими положительными и отрицательными модуляторами. В скелетных мышцах в качестве положительных регуляторов являются АМФ и фруктозо-1,6-дифосфат, а главными отрицательными модуляторами - АТФ и цитрат. Очень важны также в качестве регуляторов АДФ, фосфат, ионы Mg^{2+} , фруктозо-6-фосфат.

4. На следующем этапе фруктозо-1,6-дифосфат расщепляется с образованием глицеральдегид-3-фосфата и дигидроксиацетонфосфата. Это превращение катализируется ферментом альдолазой (фруктозо-1,6-дифосфат-лиаза). Связь углерод-углерод расщепляется в результате обращения реакции альдольной конденсации.

Альдолаза - фермент четвертичной структуры. У человека и животных имеется три типа изоферментов альдолаз: мышечный (A_4), печеночный (B_4), мозговой (C_4), которые отличаются по аминокислотному составу полипептидных цепей. Каждый из изоферментов состоит из одинаковых типов субъединиц. В клетках печени присутствует также специфическая фруктозо-1-фосфат-альдолаза, которая катализирует обратимую реакцию.



Образовавшийся Д-глицеральдегид под влиянием фермента триозокиназы фосфорилируется в глицеральдегид-3-фосфат и может включиться в гликолитический процесс.



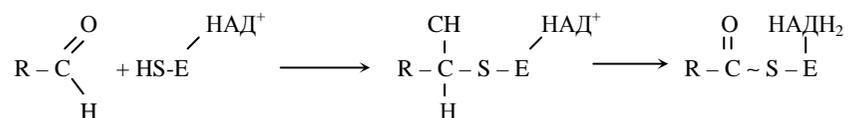
5. В реакциях гликолиза используется глицеральдегид-3-фосфат. Дигидроксиацетонфосфат под действием фермента триозофосфатизомеразы изомеризуется в глицеральдегид-3-фосфат. Реакция характеризуется большой быстротой и обратимостью. Превращение дигидроксиацетонфосфата в глицеральдегид-3-фосфат протекает легко при эффективном удалении последнего из среды.

6. Вторая стадия гликолиза - стадия окислительно-восстановительных реакций и генерирования высокоэнергетических фосфатных соединений. Начальная реакция представляет собой превращение глицеральдегид-3-фосфата в 1,3-дифосфоглицерат, катализируемое ферментом глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназой.

Глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа состоит из четырех одинаковых субъединиц (мол. масса фермента 140000 Д). В составе фермента имеется НАД⁺. Важную роль в катализе играет SH-группа активного центра фермента. Фермент катализирует окислительное фосфорилирование своего альдегидного субстрата.



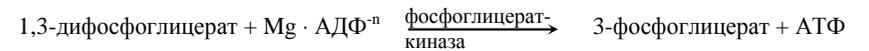
В процессе превращения альдегида в ацил-фосфат сначала происходит окисление альдегидной группы



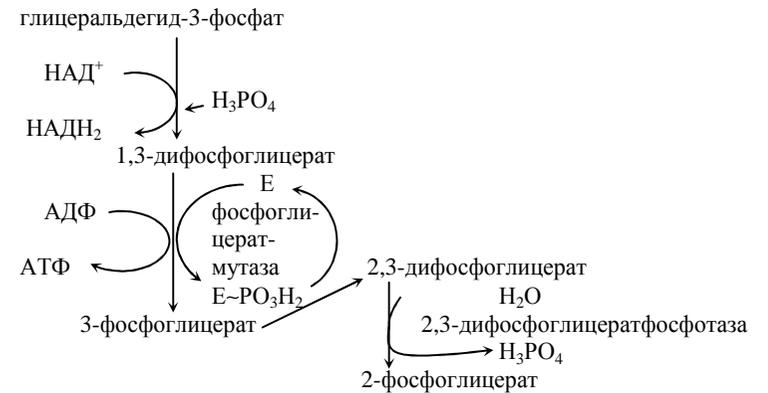
Эта реакция требует удаления гидрида (:H⁻), который представляет собой ядро атома водорода с двумя электронами. Отделение гидрида от альдегида сопряжено с преодолением мощного барьера, обусловленного биполярным характером карбонильной группы. Отделение гидрида достигается образованием субстратферментного комплекса путем соединения сульфгидрильной группы активного центра фермента с углеродным атомом альдегида и акцепцией гидрид-иона мо-

лекулой НАД⁺. В силу этого свободная энергия окисления накапливается в ацильном промежуточном продукте. Присоединение ортофосфата к этому богатому энергией промежуточному продукту приводит к образованию макроэнергетического ацилфосфата-1,3-дифосфоглицерата.

7. Передача богатого энергией фосфата от 1,3-дифосфоглицериновой кислоты на АДФ с образованием АТФ и 3-фосфоглицерата катализируется ферментом фосфоглицераткиназой. Реакция сопровождается значительным падением свободной энергии, и поэтому равновесие ее смещено вправо. При избытке 3-фосфоглицерата (при 3-ФГ > 1,3-дифосфоглицерат) фосфоглицераткиназная реакция обратима.



8. 3-фосфоглицериновая кислота под действием фосфоглицератмутазы превращается в 2-фосфоглицерат. Кофактором этого фермента является 2,3-дифосфоглицерат, который сначала дефосфорилируется у третьего углеродного атома, превращаясь в 2-фосфоглицерат, а затем восполняется фосфорилированием 3-фосфоглицерата за счет 1,3-дифосфоглицерата. Мутаза одновременно связывает 1,3-дифосфоглицерат и 3-фосфоглицерат. В этом тройном комплексе происходит перенос фосфорильной группы от С-1 1,3-дифосфоглицерата на С-2 3-фосфоглицерата - образуется 2,3-дифосфоглицерат. Реакция обратима, протекает с небольшим падением свободной энергии и требует ионов Mg²⁺.



В эритроцитах 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) служит регулятором степени окисигенирования гемоглобина. Чем выше концентрация 2,3-дифосфоглицерата в клетке, тем ниже сродство гемоглобина к

кислороду. Гликолиз в эритроцитах и транспорт кислорода эритроцитами связаны между собой участием в обоих процессах 2,3-дифосфоглицерата (2,3 ДФГ). Наследственные нарушения ряда ферментов гликолиза в эритроцитах приводят к изменениям транспорта кислорода. Так, при недостаточности гексокиназы концентрация промежуточных продуктов гликолиза в эритроцитах снижается, падает и концентрация 2,3-дифосфатглицерата, что обуславливает высокое сродство гемоглобина к кислороду и, как следствие, снижение снабжения тканей кислородом. При недостаточности пируваткиназы в эритроцитах увеличивается концентрация 2,3-ДФГ. Превышая нормальные величины, 2,3-ДФГ снижает сродство гемоглобина к кислороду и его доставку к клеткам тканей.

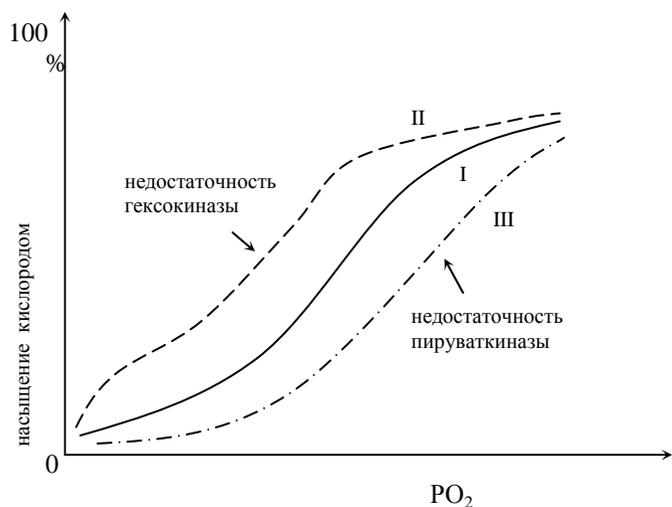
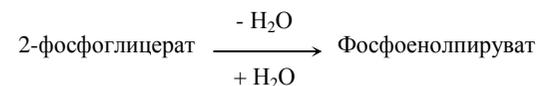


Рис. 10. Кривая диссоциации кислорода для нормальных эритроцитов I, (—) эритроцитов больного с недостаточностью гексокиназы II (- - -) и эритроцитов больного с недостаточностью пируваткиназы III (- · - · - · - ·).

9. 2-фосфоглицериновая кислота в результате дегидратации переходит в фосфоенолпировиноградную кислоту. В ходе реакции образуется высокоэнергетическая фосфатная связь в положении 2. Реакция катализируется ферментом енолазой (мол. масса 85000 Д), которая активируется двухвалентными катионами Mg^{2+} или Mn^{2+} и ингибируется фосфатом, связывающим ионы Mg^{2+} . Реакция протекает с небольшим изменением свободной энергии и поэтому обратима.

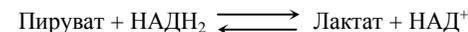


10. Последним этапом гликолиза является перенос высокоэнергетической фосфатной группы от фосфоенолпирувата на АДФ.



Реакция катализируется ферментом пируваткиназой (мол. масса 250000 Д). Фермент состоит из четырех субъединиц. Известны два изофермента - М (мышечная форма) и L (печеночная форма). Активируется фермент ионами K^+ , Mg^{2+} (Mn^{2+}), Na^+ . Пируваткиназа - регуляторный фермент - угнетается АТФ, пируватом и ионами Ca^{2+} .

11. В тканях человека и животных в условиях анаэробного окисления углеводов лактатдегидрогеназа катализирует обратимые превращения пируватной кислоты в молочную.



Лактатдегидрогеназа представляет собой тетрамер, содержащий субъединицы двух типов - Н (heart - сердце) и М (muscle - мышца). Известно пять изоферментов, различающихся набором субъединиц:

Н-типы – ЛДГ₁ (Н₄) и ЛДГ₂ (Н₃М);

М-типы – ЛДГ₅ (М₄) и ЛДГ₄ (М₃Н) и смешанный тип ЛДГ₃ (М₂Н₂).

Изоферментный состав разных органов неодинаков - в сердечной мышце преобладают Н-типы (ЛДГ₁ и ЛДГ₂), в печени и скелетных мышцах - ЛДГ₄ и ЛДГ₅ (М-тип). Изоферменты ЛДГ₁ и ЛДГ₂ работают эффективно в аэробных условиях, когда пируват быстро окисляется, а не восстанавливается в лактат, как это имеет место при анаэробных условиях. При ряде заболеваний в крови увеличивается содержание изоферментов лактатдегидрогеназы. По составу изоферментов в крови можно узнать какой орган поражен.

Необходимо отметить, что из 10 реакций гликолиза семь близки по величине изменения свободной энергии и близки к равновесию, а три реакции (гексокиназная, фосфофруктокиназная, пируваткиназная) со-

проводятся значительным уменьшением свободной энергии и являются необратимыми.

Регуляция гликолиза осуществляется на нескольких уровнях.

1. Включение глюкозы в процесс гликолиза обеспечивается двумя регуляторными ферментами: гексокиназой, катализирующей фосфорилирование глюкозы, и гликоген-фосфорилазой, обуславливающей расщепление гликогена на глюкозу-1-фосфат с дальнейшим ее превращением в глюкозу-6-фосфат.

2. Сама последовательность гликолитических реакций регулируется на двух главных этапах: ферментами фосфофруктокиназой и пируваткиназой, которые принадлежат к числу аллостерических ферментов.

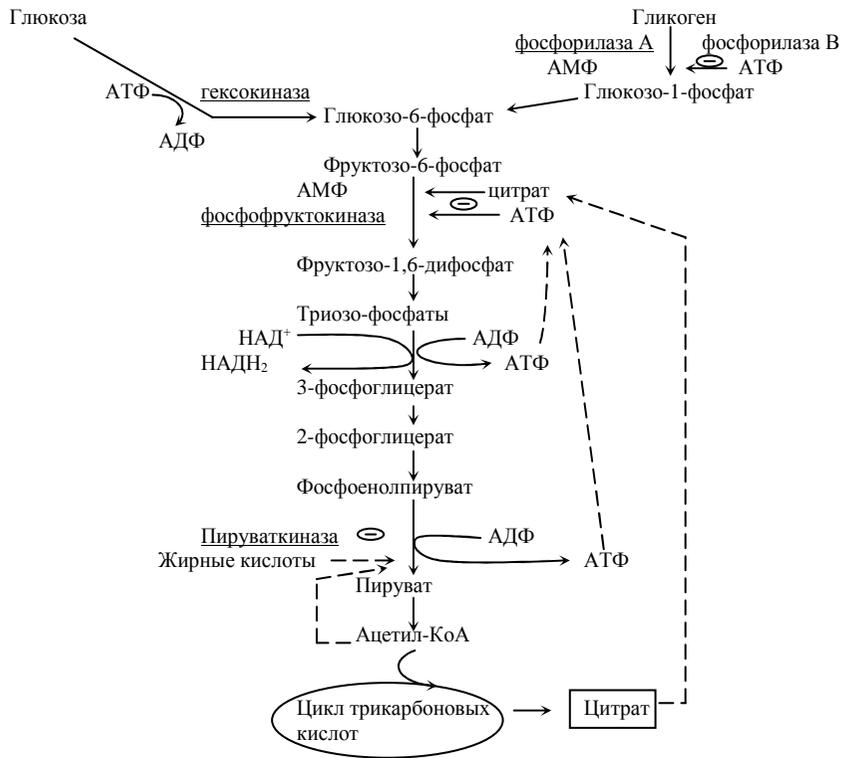
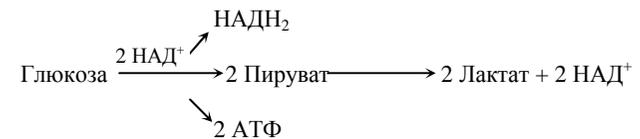


Рис. 11. Механизм регуляции гликолиза.

Молочно-кислое и спиртовое брожение

В клетках органов и тканей человека и животных в процессе анаэробного гликолиза десять цитозольных ферментов, превращающих глюкозу в пируват, совместно с лактатдегидрогеназой способны обеспечить синтез АТФ и образование конечного продукта - лактата.

Аналогичный процесс у бактерий называется молочно-кислым брожением.



Для дрожжей и некоторых микроорганизмов характерно спиртовое брожение, которое отличается от гликолиза последними этапами превращения пирувата.

Этанол образуется из пирувата в процессе его декарбоксилирования с образованием уксусного альдегида, который затем восстанавливается в этиловый спирт.

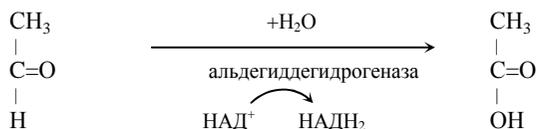


На последнем этапе спиртового брожения ацетальдегид восстанавливается до этанола за счет НАДН₂, образовавшегося при окислении глицеральдегид-3-фосфата. Эта реакция катализируется алкогольдегидрогеназой.

В тканях человека пируват окисляется до ацетил-КоА под действием пируватдегидрогеназного комплекса, поэтому эндогенный этанол может образоваться только как побочный продукт.

Метаболизм этилового спирта и его влияние на обмен углеводов

Окисление этанола в организме человека происходит в основном в печени под действием алкогольдегидрогеназы. Образовавшийся ацетальдегид в дальнейшем вовлекается в обмен с помощью альдегиддегидрогеназы и преобразуется в ацетат.



Ацетат после превращения в ацетил-КоА включается в цикл Кребса.



В цикле Кребса окисляется около 90%, поступившего в организм спирта. Меньшая часть этанола окисляется под действием ферментов митохондриального окисления. Окисление этанола требует больших концентраций свободных НАД⁺. После приема алкоголя уменьшается отношение НАД⁺/НАДН₂, что ведет в печени, в первую очередь, к нарушению реакций дегидрирования лактата и вследствие снижения концентрации пирувата - к нарушению процессов глюконеогенеза и развитию гипогликемии.

Тема: ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ. ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

Теоретические вопросы

1. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы как генератор восстановительных эквивалентов НАДФН₂ и пентозо-5-фосфатов в тканях с активным биосинтезом.
2. Этапы пентозофосфатного пути окисления глюкозо-6-фосфата:
 - а) окислительный (фосфоглюконатный) путь. Ферменты и коферменты. Роль продуктов реакции;
 - б) неокислительный путь. Ферменты и коферменты. Сопряжение пентозофосфатного шунта с гликолизом. Обратимость реакций неокислительного пути. Роль продуктов реакции.
3. Пути превращения глюкозо-6-фосфата (фруктозо-6-фосфата) в зависимости от потребности клетки в НАДФН₂, рибозо-5-фосфате и АТФ.
4. Нарушения активности ферментов пентозофосфатного пути:
 - а) недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
 - б) снижение активности транскетолазы вследствие нарушения связывания ТПФ с апоферментом.
5. Глюконеогенез:
 - а) схема путей глюконеогенеза;
 - б) ключевые ферменты реакций гликолиза и глюконеогенеза;
 - в) общность ряда ферментов и реакций гликолиза и глюконеогенеза;
 - г) предшественники глюкозы-аминокислоты, продукты аминокислотного обмена, лактат, глицерол;
 - д) глюкозо-лактатный цикл (цикл Кори), глюкозо-аланиновый цикл.
6. Регуляция глюконеогенеза, роль глюкокортикоидов.

Литература

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия, 1990. - С. 255-259.
2. Николаев А.Я. Биологическая химия, 1989. - С. 246-248, 256-260.
3. Строев Е.А. Биологическая химия, 1986. - С. 246-254.
4. Ленинджер Л. Основы биохимии, 1985. - Т. 2. - С. 498-500, 601-612.
5. Страйер Л. Биохимия, 1985. - Т.2. - С. 95-114, 284-285.

ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ (ГЕКСОЗОМОНОФОСФАТНЫЙ ШУНТ)

В клетках органов и тканей человека и животных большая часть глюкозы расщепляется по гликолитическому пути. В процессе гликолиза, окислительного декарбоксилирования пирувата и цикла Кребса, выполняющих в основном энергетическую функцию, образуется также ряд общих унифицированных продуктов обмена, которые включаются в общие метаболические пути обмена.

Наряду с центральным гликолитическим путем распада глюкозы существуют и другие пути катаболизма глюкозы, имеющие специальное значение. В клетках многих тканей одновременно с гликолизом с разной степенью интенсивности протекают реакции пентозофосфатного превращения глюкозы (цикл Варбурга-Липмана-Дикенса-Хорекера-Энгельгардта).

Биологические функции пентозо-фосфатного пути связаны с генерированием НАДФН₂, который служит донором водорода и электронов при восстановительных биосинтезах, и метаболита-рибозо-5-фосфата, используемого как строительный материал в синтезе различных веществ.

НАДФН₂ используется:

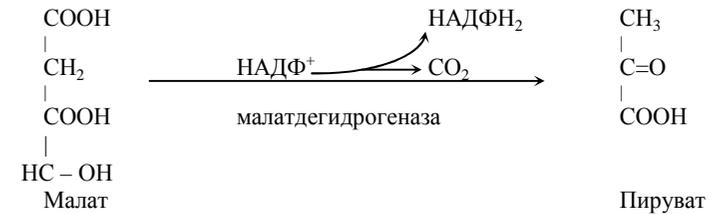
- 1) в синтезе жирных кислот и других структурных и резервных липидов;
- 2) в синтезе холестерина и его производных - стероидных гормонов (мужские и женские половые гормоны, кортикостероиды), витаминов Д, желчных кислот;
- 3) в реакциях микросомального окисления веществ, в обезвреживании лекарств и ядов в монооксигеназной цепи окисления эндоплазматической сети печени;
- 4) в обезвреживании аммиака при восстановительном аминировании;
- 5) в реакциях восстановления глутатиона, одного из косубстратов ферментов антиоксидантной системы.

Рибозо-5-фосфат используется в синтезе нуклеозидов и нуклеотидов, нуклеотидных коферментов (НАД, НАДФ, ФАД, Н⁺КоА), олигонуклеотидов, полинуклеотидов - ДНК и РНК, в синтезе гистидина.

Активность пентозо-фосфатного цикла высока в тех органах и тканях, в которых требуется интенсивное использование НАДФН₂, в реакциях восстановительных синтезов и рибозо-5-фосфата в синтезе нуклеотидов и нуклеиновых кислот. У млекопитающих пентозофосфатный путь превращения углеводов активен в печени, жировой ткани, мо-

лочной железе в период лактации, в эмбриональной и лимфоидной тканях, надпочечниках, половых железах, костном мозгу.

Пентозофосфатный путь в печени, надпочечниках и ряде других органов почти на 50% покрывает потребность в НАДФН₂, необходимой для восстановительных синтезов. Другая часть необходимой НАДФН₂ восполняется имеющимися в цитозоле и митохондриях НАДФ-зависимыми малатдегидрогеназами и изоцитратгидрогеназами, катализирующие одновременно с дегидрированием и декарбоксилированием соответствующих субстратов.



В эритроцитах относительно высокая активность дегидрогеназ фосфоглюконатного пути окисления глюкозо-6-фосфата обеспечивает поддержание нормальной структуры мембран эритроцитов и сохранения гемоглобина в ферроформе, что обусловлено поддержанием восстановительных форм глутатиона. В скелетных мышцах пентозофосфатный путь практически отсутствует.

Пентозофосфатный путь и гликолиз, протекающие в цитозоле, взаимосвязаны и способны переключаться друг на друга в зависимости от соотношения концентраций промежуточных продуктов, образовавшихся в клетке.

В пентозофосфатном пути можно выделить три этапа.

1. Окислительный (необратимый) этап или фосфоглюконатный путь генерирования НАДФН₂ при окислении глюкозо-6-фосфата в рибозо-5-фосфат.

2. Неокислительный этап образования фосфопентоз.

3. Обратимые реакции неокислительного пути как этап превращения пентоз в гексозы.

Окислительный (фосфоглюконатный) путь образования фосфопентоз и обратные реакции неокислительного этапа, обеспечивающие превращение пентоз в гексозы, вместе составляют циклический процесс, где один оборот из шести молекул глюкозы одна молекула полностью распадается до СО₂. Цикл обеспечивает генерирование НАДФН₂.

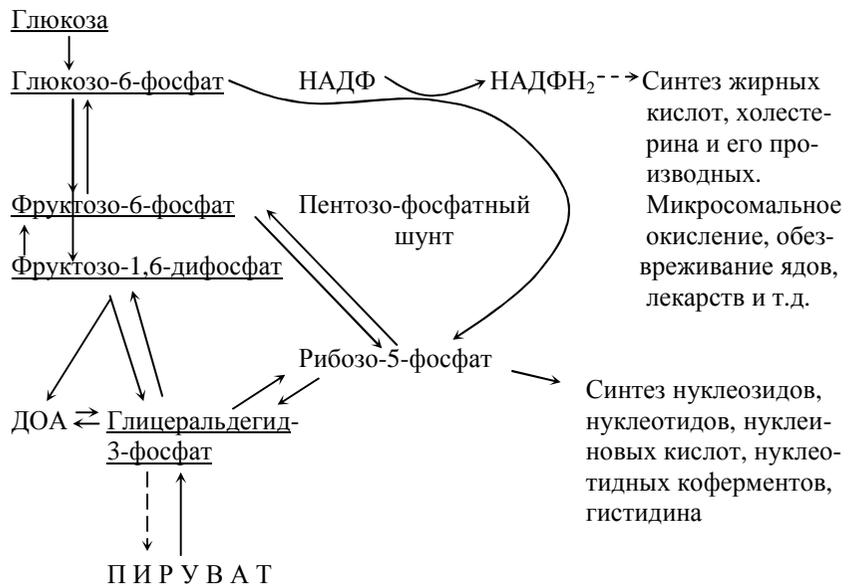


Рис. 12. Пентозофосфатный шунт, взаимосвязь с гликолизом, роль в синтезе веществ.

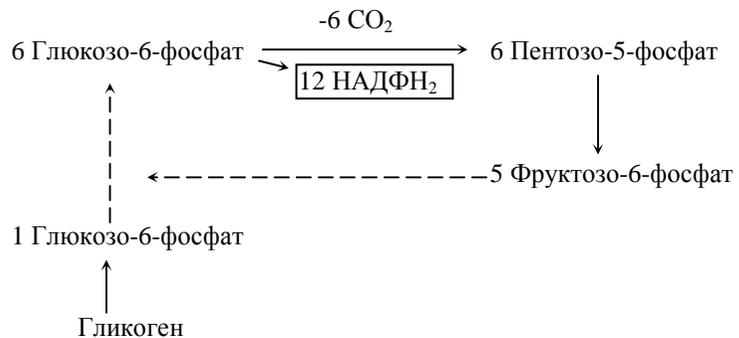
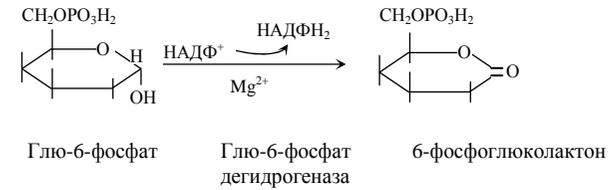


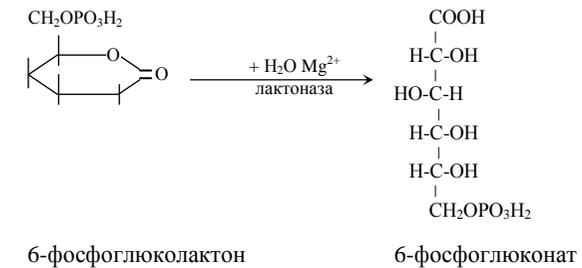
Рис. 13. Пентозофосфатный шунт.

Окислительный (фосфоглюконатный) путь

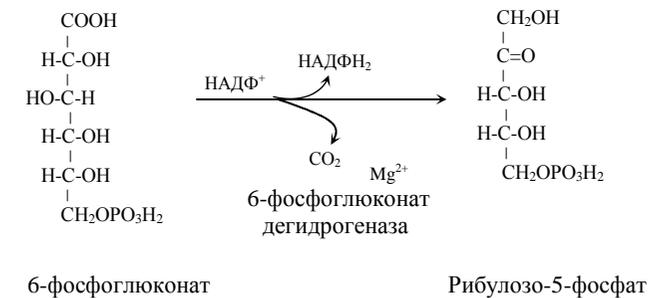
1. Первой реакцией фосфоглюконатного пути является ферментативное дегидрирование глюкозо-6-фосфата, катализируемое НАДФ-зависимой глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой.



2. 6-фосфоглюколактон гидролизуется под действием специфической лактоназы

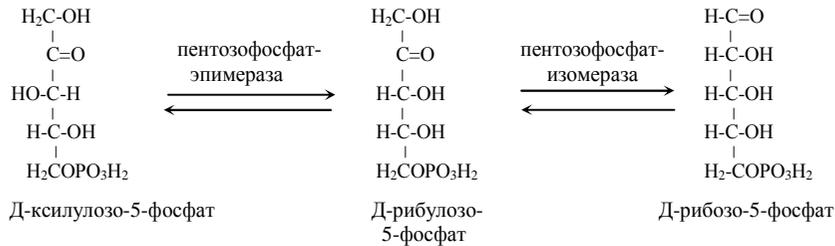


3. Под действием 6-фосфоглюконатдегидрогеназы 6-фосфоглюконат подвергается дегидрированию и декарбоксилированию. Реакция приводит к образованию кетопентозы Д-рибулозо-5-фосфата



Образующийся НАДФН₂ используется в реакциях восстановительного биосинтеза и детоксикации пероксидов.

4. Взаимопревращения пентозофосфатов



Фосфопентозоизомераза катализирует превращение Д-рибулозо-5-фосфата в его альдоизомер, Д-рибозо-5-фосфат, который может использоваться при биосинтезе рибонуклеотидов и дезоксирибонуклеотидов; пентозофосфат-эпимераза катализирует превращение Д-рибулозо-5-фосфата в Д-ксилулозо-5-фосфат.

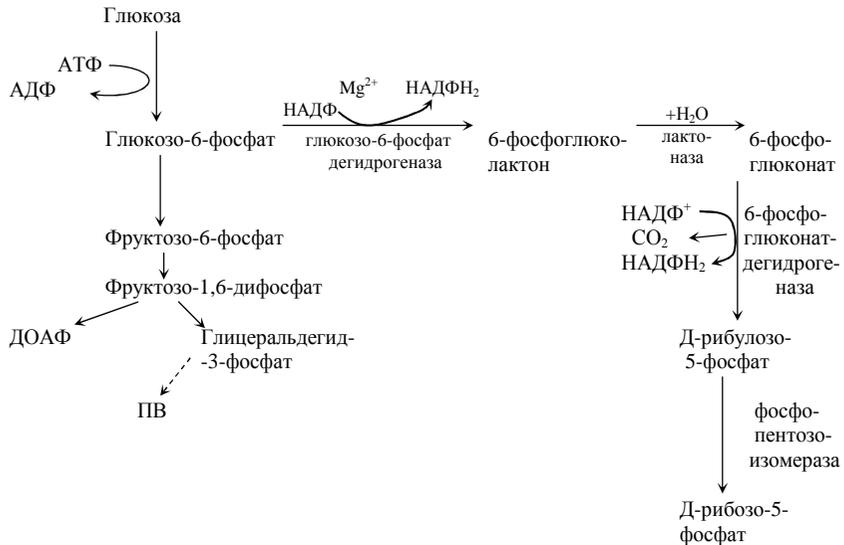


Рис. 14. Схема окислительной ветви пентозофосфатного пути. (ДОАФ – диоксиацетонфосфат; ПВ – пируват).

Окислительный (фосфоглюконатный) этап пентозофосфатного пути активен и в эритроцитах человека. Образующийся в эритроцитах

НАДФН₂ предохраняет ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран от взаимодействия с активными формами кислорода. НАДФН₂ в эритроцитах восстанавливает дисульфидные формы глутатиона в сульфгидридную форму. Восстановленная форма глутатиона имеет важное значение в процессе детоксикации, реагируя с перекисью водорода и органическими перекисями: R-O-OH + 2Г-SH → Г-S-S-Г + H₂O + R-OH. Наследуемая, имеющая генетическую основу, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах приводит к снижению содержания НАДФН₂, что является причиной нарушения структуры мембран эритроцитов и повышенной чувствительности их к гемолизу под действием препаратов, подобных памахинолу, которые, повышая образование токсических перекисей, вызывают изменение структуры мембран эритроцитов.

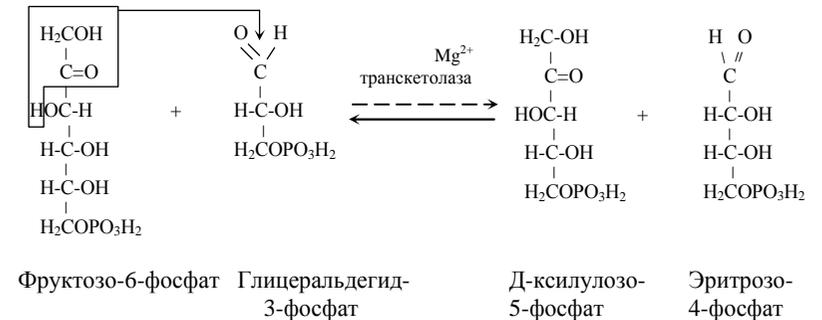
Неокислительный путь

Неокислительный этап пентозофосфатного превращения моносахаридов сопряжен с начальными реакциями гликолиза через общие метаболиты - фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Неокислительный путь образования фосфопентоз в силу обратимости реакций служит также для превращения пентоз в гексозы.

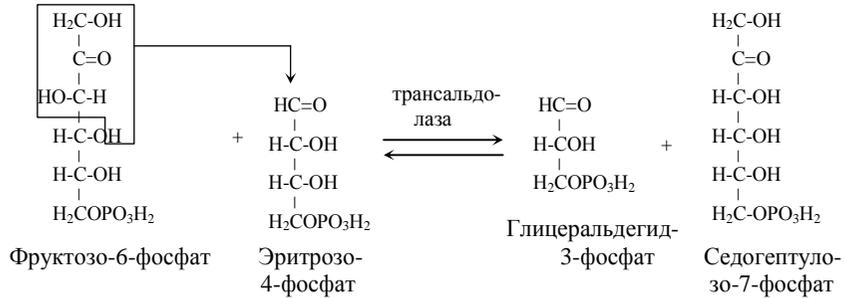
Обратимые реакции неокислительного этапа катализируются ферментами транскетолазой и трансальдолазой. Эти ферменты создают обратимую связь между пентозофосфатным путем и гликолизом.

Исходным веществом реакции синтеза пентоз является глицеральдегид-3-фосфат и фруктозо-6-фосфат, образующиеся из глюкозы.

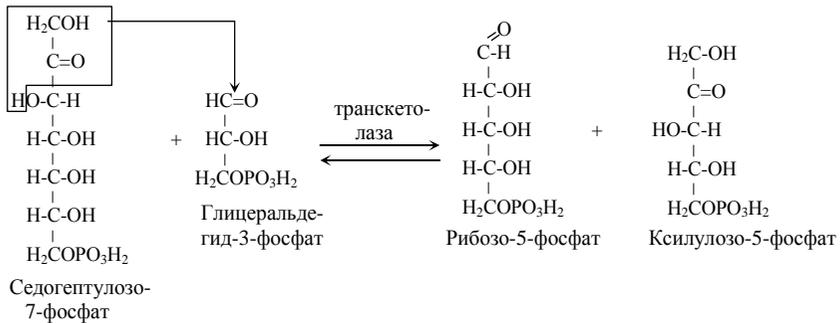
1. Фермент транскетолаза, содержащий тесно связанный с ним кофермент тиаминпирофосфат, и нуждающийся в ионах Mg²⁺, осуществляет перенос гликоальдегидной группы (CH₂OH-COH-) от фруктозо-6-фосфата к глицеральдегид-3-фосфату в прямой реакции:



2. Эритрозо-4-фосфат, образовавшийся в первой реакции при участии трансальдозы, взаимодействует с другой молекулой фруктозо-6-фосфата и в процессе переноса дигидроксиацетонового фрагмента преобразуется в седогептулозо-7-фосфат, который в последующей реакции становится донором гликолевого альдегида.



3. Перенос гликолевого альдегида с седогептулозо-7-фосфата на глицеральдегид-3-фосфат. Эта реакция катализируется тем же ферментом, только донором гликолевого альдегида является седогептулозо-7-фосфат.



Ксилулозо-5-фосфат в результате двух реакций изомеризации превращается в рибозо-5-фосфат.

В процессе неокислительного пути преобразования пять молекул глюкозо-6-фосфата превращаются в шесть молекул рибозо-5-фосфат. Так как все реакции неокислительного пути образования пентоз обратимы, этим способом могут утилизироваться пентозы, образующиеся при распаде нуклеотидов или образовавшиеся в процессе окислительного этапа пентозофосфатного пути.

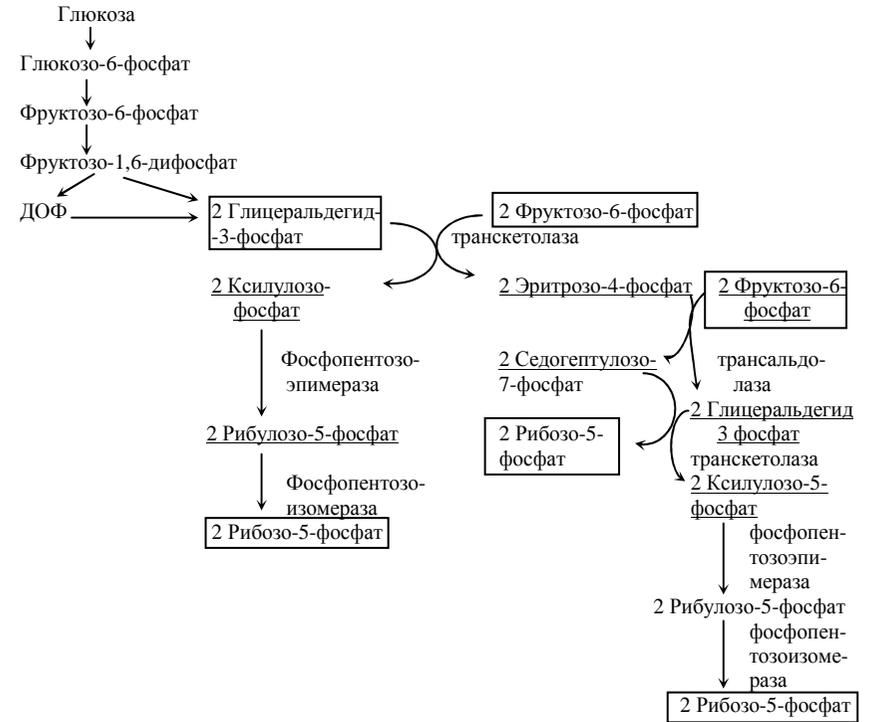


Рис. 15. Неокислительный путь образования пентоз.

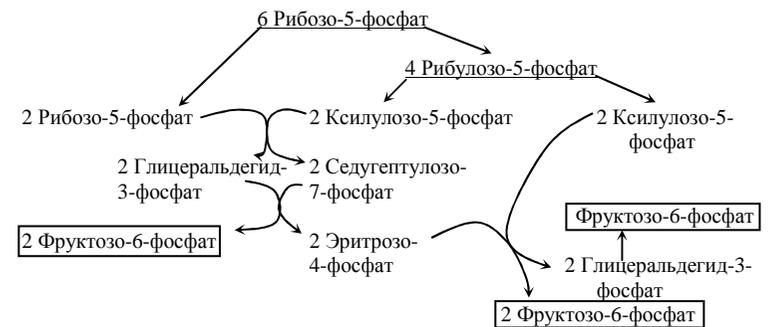


Рис. 16. Схема превращения рибозо-5-фосфата во фруктозо-6-фосфат в процессе обращенных реакций неокислительного пути.

В процессе обратных реакций неокислительного этапа пентозофосфатного пути шесть молекул рибозо-5-фосфата преобразуется в пять молекул фруктозо-6-фосфата. Итак, избыток рибозо-5-фосфата, образованный в окислительном (фосфоглюконатном) пути и при распаде нуклеотидов, может количественно превращаться в промежуточные продукты гликолиза - глицеральдегид-3-фосфат и фруктозо-6-фосфат.

Взаимосвязь пентозного цикла и гликолиза

В нижеприведенных схемах отражены взаимосвязь окислительной и неокислительной ветвей пентозофосфатного пути и гликолиза, прослежена реакция глюкозо-6-фосфата в четырех различных ситуациях.

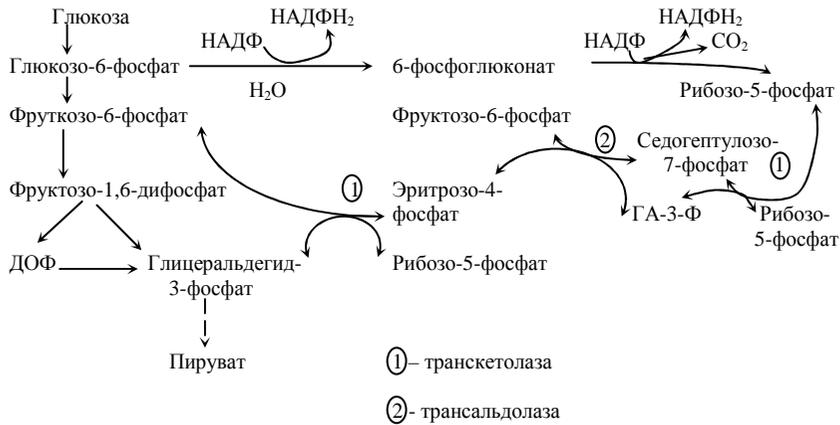


Рис. 17. Интеграция гликолиза и пентозофосфатного пути.

Четыре механизма превращения глюкозо-6-фосфата в пентозофосфатном цикле в различных ситуациях

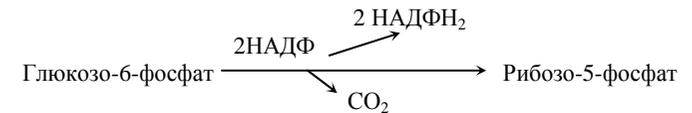
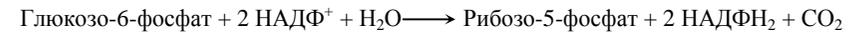
1. Потребность в рибозо-5-фосфате значительно превышает потребность в НАДФН₂.

Большая часть глюкозо-6-фосфата превращается во фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат по гликолитическому пути. Затем две молекулы фруктозо-6-фосфата и одна молекула глицеральдегид-3-фосфата превращается под действием транскетолазы в три молекулы рибозо-5-фосфата по неокислительной ветви пентозофосфатного пути.



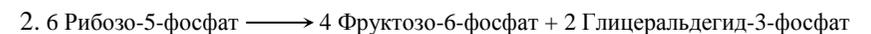
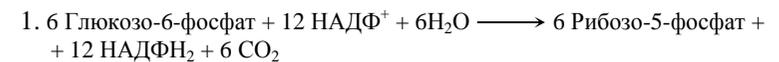
Механизм 1

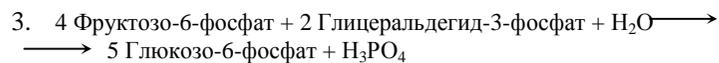
2. Потребность в НАДФН₂ и рибозо-5-фосфате сбалансирована. При таких условиях преобладающей реакцией является образование двух молекул НАДФН₂ и одной молекулы рибозо-5-фосфата из одной молекулы глюкозо-6-фосфата по окислительной ветви пентозофасфатного пути. Уравнение реакции:



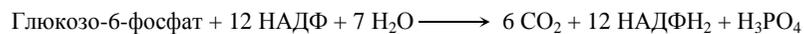
Механизм 2

3. Потребность в НАДФН₂ значительно превышает потребность в рибозо-5-фосфате: глюкозо-6-фосфат полностью окисляется в CO₂. В этой ситуации активно протекает три группы реакций. Во-первых, по окислительной ветви пентозофосфатного пути образуются две молекулы НАДФН₂ и одна рибозо-5-фосфата. Далее рибозо-5-фосфат под действием транскетолазы и трансальдолазы неокислительной ветви превращается во фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Далее из глицеральдегид-3-фосфата ресинтезируется глюкозо-6-фосфат по пути глюконеогенеза. Уравнения реакций:

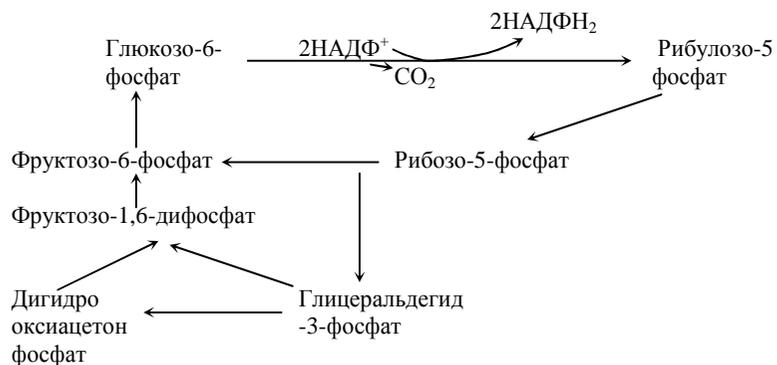




Суммируя эти реакции получаем:



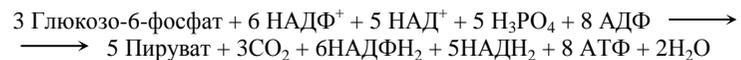
Таким образом, пентозофосфатный цикл обеспечивает полное окисление глюкозо-6-фосфата до CO_2 с одновременным генерированием НАДФН_2

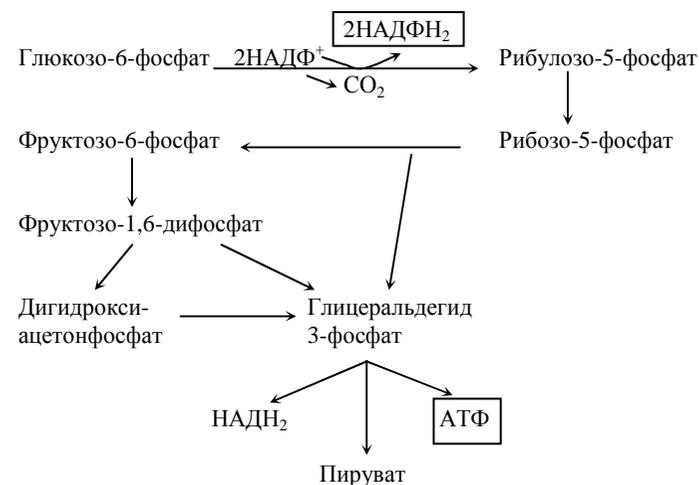


Механизм 3

4. Потребность в НАДФН_2 значительно превышает потребность в рибозо-5-фосфате. Рибозо-5-фосфат, образовавшийся по окислительной ветви пентозофосфатного пути, превращается в пируват (вступает на гликолитический путь обмена).

Уравнения реакций:





Механизм 4

Нарушения транскетолазной активности

Генетически обусловленное нарушение способности транскетолазы связывать тиаминпирофосфат при низкой его концентрации в клетках организма является причиной нервно-психического расстройства - синдрома Вернике-Корсакова. У больных с таким заболеванием способность транскетолазы связывать тиаминпирофосфат в 10 раз ниже, чем у фермента здоровых людей. Нарушение активности транскетолазы клинически проявляется в том случае, когда содержание тиаминпирофосфата оказывается слишком низким для насыщения фермента. Заболевание характеризуется парезом глазодвигательного нерва, нарушением психики, дезориентацией и ослаблением памяти, ненормальной осанкой и походкой.

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

(Биосинтез глюкозы в клетках организма)

Главным источником топлива для нервной системы, почек, семенников, эритроцитов и всех тканей эмбриона является глюкоза. Мозг человека потребляет в сутки более 120 г глюкозы, что составляет три четверти общей потребности организма в глюкозе. Резервы глюкозы в

организме составляют немногим более 210-220 г глюкозы в форме гликогена печени (190 г), свободной глюкозы жидкостей тела - 20 г. Этих резервов глюкозы достаточно для обеспечения потребностей организма в глюкозе в течение одних суток.

Для обеспечения жизнедеятельности организма глюкозой при голодании, в периоды интенсивной физической нагрузки в клетках тканей активируются процессы биосинтеза различных углеводов из неуглеводных предшественников - пирувата, лактата, глицерола, гликогенных аминокислот, промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот.

Биосинтез D-глюкозы в животных тканях из неуглеводных предшественников называют глюконеогенезом. Глюконеогенез у животных протекает главным образом в печени, менее интенсивно - в почках. Незначительный глюконеогенез имеет место в клетках других тканей - мозгу, скелетной и сердечной мышцах.

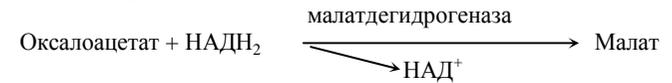
При гликолизе глюкоза превращается в пируват. Центральным путем глюконеогенеза является превращение пирувата в глюкозу. Хотя большинство этапов глюконеогенеза включает семь обращенных ферментативных реакций гликолиза, пути эти неидентичны, так как на трех необратимых стадиях гликолиза, катализируемых гексокиназой, фосфофруктокиназой и пируваткиназой происходит уменьшение свободной энергии.

В процессе глюконеогенеза используются обходные реакции, катализируемые другими ферментами.

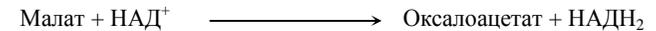
Первый обходной этап в глюконеогенезе - это превращение пирувата в фосфоенолпируват через оксалоацетат. Реакции катализируются совместным действием двух ферментов. Первая реакция катализируется митохондриальной пируваткарбоксилазой. Этот биотинсодержащий фермент катализирует анаплеротическую реакцию синтеза оксалоацетата из пирувата. Пируваткарбоксилаза - регуляторный фермент. Положительным модулятором пируваткарбоксилазы является избыток ацетил-КоА



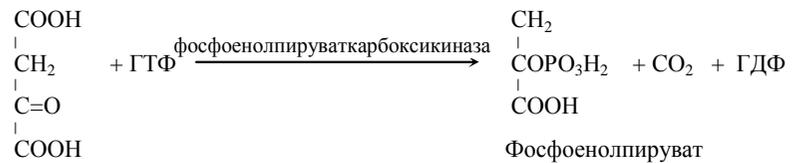
Оксалоацетат, образующийся в митохондриях из пирувата, восстанавливается в малат при участии НАДН₂ под действием митохондриальной малатдегидрогеназы.



Малат по челночному механизму переходит из митохондрий в цитоплазму, где реокисляется под действием цитозольной формы НАД⁺ (НАДФ) - зависимой дегидрогеназы с образованием оксалоацетата.

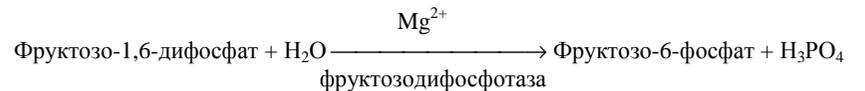


В дальнейшем оксалоацетат под действием фосфоенолпируваткарбоксикиназы (фосфопируваткарбоксилазы) превращается в фосфоенолпируват. В этой Mg²⁺ зависимой реакции донором фосфатной группы служит гуанозинтрифосфат (ГТФ)



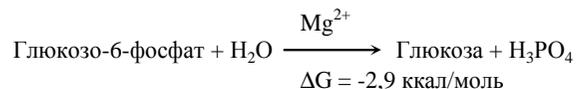
В дальнейшем, в ходе реакций, представляющих собой обращение реакций гликолиза, фосфоенолпируват превращается во фруктозо-1,6-дифосфат. Эта последовательность начинается реакцией, катализируемой енолазой (фосфоенолпируватгидратазой), и завершается стадией, катализируемой альдолазой.

Второй обходной путь - это превращение фруктозо-1,6-дифосфата во фруктозо-6-фосфат. Реакция катализируется специфическим ферментом фруктозодифосфатазой, который катализирует практически необратимый гидролиз фруктозо-1,6-дифосфата с отщеплением фосфатной группы в положении 1 и с образованием фруктозо-6-фосфата.



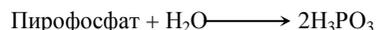
Фруктозо-дифосфатаза - регуляторный фермент, положительным модулятором его служит АТФ.

Третий обходной путь - это реакция дефосфорилирования глюкозо-6-фосфата при участии фермента глюкозо-6-фосфатазы, катализирующей необратимую гидролитическую реакцию

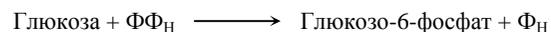


Глюкозо-6-фосфатаза – Mg^{2+} зависимый фермент эндоплазматической сети клеток печени, почек и клеток слизистой кишечника позвоночных. Глюкозо-6-фосфатаза отсутствует в клетках мозга и мышц, поэтому из клеток этих тканей глюкоза в кровь не поступает.

Глюкозо-6-фосфатаза может действовать как гидролитическая пирофосфатаза:



Кроме того, фермент может катализировать необычную реакцию - фосфорилирование глюкозы за счет пирофосфата:



В процессе глюконеогенеза на каждую молекулу глюкозы, образующуюся из пирувата, расходуется шесть высокоэнергетических фосфатных групп - четыре от АТФ и две от ГТФ.

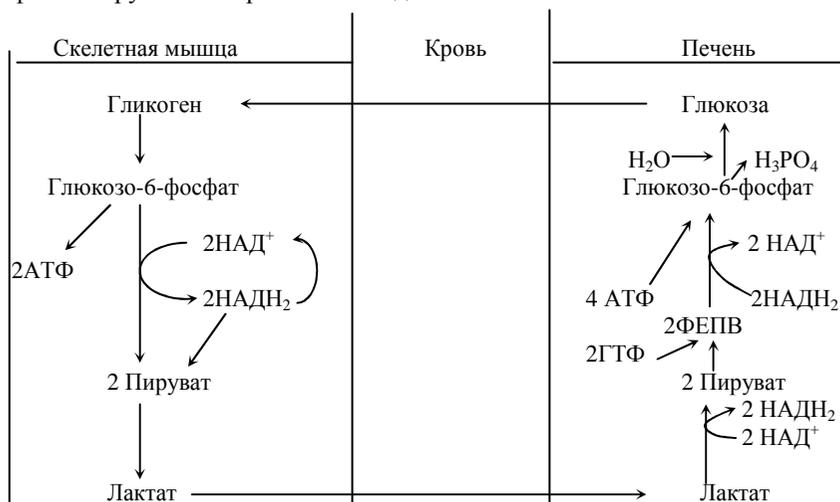


Рис. 18. Глюкозо-лактатный цикл.

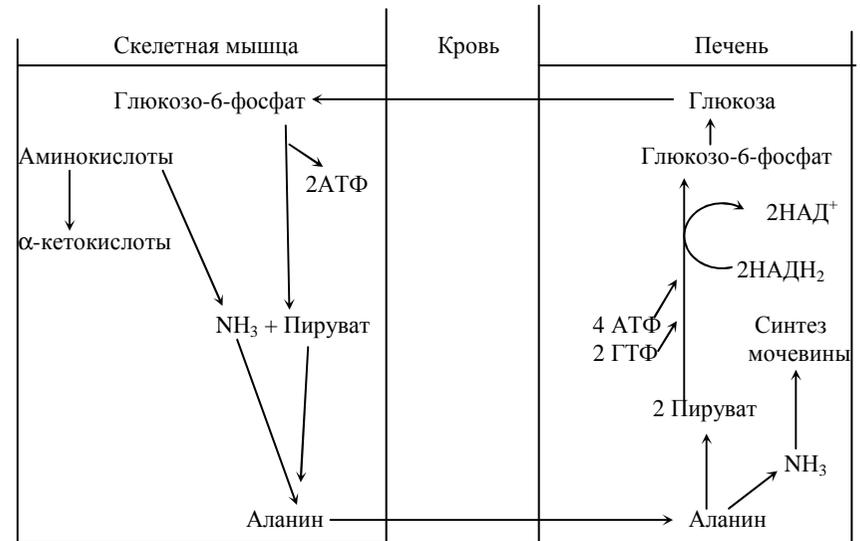


Рис. 19. Глюкозо-аланиновый цикл.

Схема интеграции гликолиза и глюконеогенеза представлена на рис. 20 (стр.70).

РЕЦИПРОКНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА И ГЛИКОЛИЗА

Противоположно направленные пути гликолиза и глюконеогенеза регулируются координированным образом, реципрокно, путем ингибирования и активации ключевых ферментных систем их аллостерическими модуляторами.

Первым регуляторным пунктом в глюконеогенезе является реакция, катализируемая регуляторным ферментом - пируваткарбоксилазой. Положительным аллостерическим модулятором этого фермента является ацетил-КоА. Вместе с тем ацетил-КоА служит отрицательным модулятором пируватдегидрогеназного комплекса, что замедляет окислительное декарбоксилирование пирувата и способствует биосинтезу глюкозы из пирувата.

Вторым регуляторным пунктом глюконеогенеза является реакция, катализируемая фруктозодифосфатазой. Она активируется высоким энергетическим зарядом (АТФ) при избытке промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот и ингибируется АМФ и АДФ (активаторы

Рис. 20. Схема интеграции гликолиза и глюконеогенеза
(сокращения: ФГА - фосфоглицериновый альдегид; ДГАФ – дигидроксиацетонфосфат).

фосфофруктокиназы). Существенная роль в регуляции глюконеогенеза в постабсорбтивном состоянии по мере снижения запасов гликогена в печени принадлежит глюкокортикоидам. В печени кортизол стимулирует синтез белков-ферментов, участвующих в глюконеогенезе, одновременно сильно тормозит синтез белков в мышечной и других тканях. При голодании активируются тканевые катепсины в соединительной и лимфоидной тканях. Вследствие этого концентрация аминокислот в крови повышается, они используются для глюконеогенеза в печени и почках.

Тема: РЕГУЛЯЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ОБРАЗОВАНИЕ ЭНЕРГИИ В ОРГАНИЗМЕ. НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Целевые задачи:

I. Компартиментация (пространственное разделение), ключевые регуляторные ферменты, гормоны и другие эффекторы - важнейшие факторы регуляции биохимических превращений углеводов и образования энергии в клетках организма.

1. Механизм активного транспорта и фосфорилирования глюкозы в клетках (инсулинзависимые и инсулиннезависимые ткани).

2. Цитоплазма клетки:

а) гликоген как резерв и источник глюкозы в клетках организма.

Гормональная регуляция синтеза и мобилизация гликогена. Особенности мобилизации гликогена в мышцах и печени. Глюкоземия;

б) регуляция гликолиза и глюконеогенеза. Механизм регуляции.

Гормональные и нуклеотидные эффекторы;

в) регуляция гексозомонофосфатного пути превращения глюкозо-6-фосфата.

3. Матрикс митохондрий:

а) окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты и синтез оксалоацетата. Механизм регуляции. Эффекторы;

б) цикл трикарбоновых кислот. Механизм регуляции. Эффекторы.

4. Внутренняя мембрана митохондрий:

а) ферменты дыхательной цепи. Сопряжение дыхания и фосфорилирования;

б) регуляция - дыхательный контроль. Ингибиторы дыхания и фосфорилирования. Разобщители окислительного фосфорилирования. Ингибиторы АТФ-синтазы.

II. Нарушения углеводного обмена.

1. Гипогликемия, гипергликемия, глюкозурия, почечный порог для глюкозы, сахарные кривые и их диагностическое значение.

2. Виды глюкозурии. Сахарный диабет. Механизм его развития.
3. Наследственные ферментопатии. Галактоземия, фруктозурия, непереносимость лактозы, гликогенозы, гликозидозы.

Л и т е р а т у р а

1. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.* Биохимия, 1990.
2. *Николаев А.Я.* Биохимия, 1989.
3. *Строев Е.А.* Биохимия, 1985.
4. *Ленинджер А.* Основы биохимии, 1985.
5. *Страйер Л.* Биохимия, 1985.
6. *Кучук Э.М.* Биологическое окисление. Энергетика клетки, 1997.

РЕГУЛЯЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Регуляция - это управление какими-либо процессами для достижения определенной цели. Каковы же цели регуляции углеводного обмена? На уровне целостного организма основная цель регуляции углеводного обмена в обычных условиях жизни - это обеспечение относительно постоянного уровня глюкозы в крови. Если уровень сахара в крови становится выше 150 мг%, то глюкоза начинает выделяться с мочой и теряется для организма. Если уровень сахара в крови ниже 50 мг%, возникает гипогликемия, нарушается питание головного мозга глюкозой, являющейся основным энергетическим материалом для его работы. Низкий уровень глюкозы в крови (гипогликемия) вызывает серьезные нарушения в центральной нервной системе - до потери сознания и судорожных припадков. Повторные приступы гипогликемии у детей могут вести к слабоумию и другим тяжелым последствиям. Поэтому организм борется за поддержание постоянного уровня сахара в крови, особенно против возникновения гипогликемии.

Постоянство уровня сахара в крови обеспечивается:

- 1) регуляцией потребления пищи вследствие возникновения чувства голода или чувства насыщения;
- 2) превращением избытка пищевой глюкозы в гликоген печени и мышц, а также в жиры и другие вещества путем обратного превращения гликогена печени в глюкозу крови при снижении ее уровня в крови;
- 3) превращением аминокислот, образующихся из белков пищи или из белков тканей, в глюкозу (при недостатке глюкозы в пище или нарушениях ее усвоения тканями);

4) ограничением захвата глюкозы из крови основными потребителями: мышечной и жировой тканью, а также печенью с тем, чтобы глюкоза использовалась преимущественно тканью мозга;

5) удалением избытка глюкозы (при гипергликемии) с мочой.

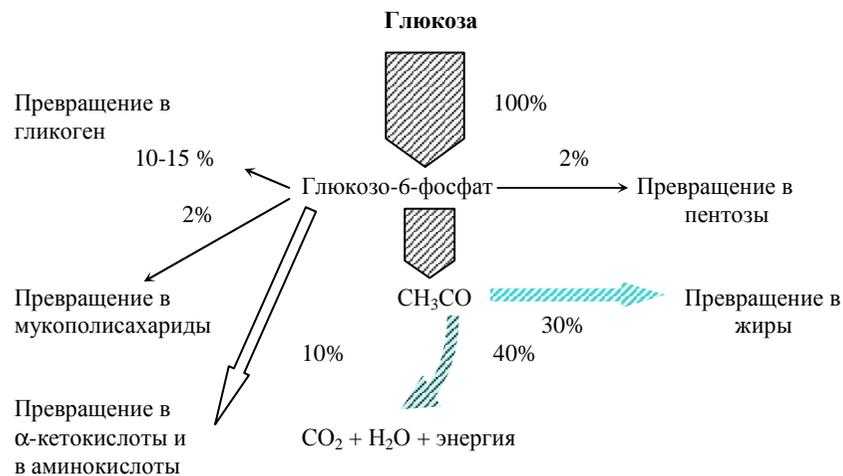
Возникновение чувства голода, формируемого гипоталамическим пищевым центром, связано со снижением в крови концентрации глюкозы и, возможно, других питательных веществ. "Голодная кровь" возбуждает центр голода и вызывает появление чувства голода. Наоборот, после еды, под влиянием самого акта еды, чувства наполнения желудка и рефлекторного и гормонального повышения уровня сахара в крови (за счет ускорения гликогенолиза в печени), центр голода угнетается, возникает чувство насыщения - еще до того, как в кровь из кишечника начинает поступать глюкоза, образовавшаяся из съеденных пищевых продуктов.

Регуляция углеводного обмена, помимо описанного нервного механизма голода и насыщения, осуществляется с помощью гормонов. Здесь мы встречаемся с двумя основными механизмами:

1) после еды, когда в кровь поступает много пищевой глюкозы, увеличивается выделение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы и тормозится секреция гормонов глюкокортикоидов надпочечниками и глюкагона α -клетками поджелудочной железы;

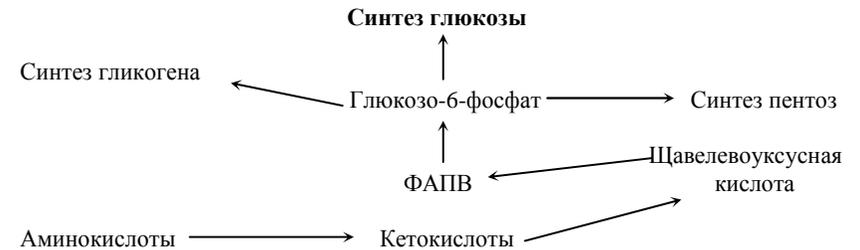
2) в промежутках между приемами пищи, когда организм голодает, секреция инсулина снижается, а секреция глюкокортикоидов, наоборот, увеличивается.

Секреция инсулина прямо стимулируется глюкозой при повышении ее уровня в крови и, наоборот, снижается при гипогликемии. Сложнее механизм изменения глюкокортикоидов (увеличение их секреции при голодании обусловлено при возбуждении центра голода, увеличением секреции гипоталамического и гипофизарного гормонов, усиливающих эндокринную функцию коры надпочечников по выработке и секреции глюкокортикоидов). После еды, богатой углеводами пищи, в кровь поступает много пищевой глюкозы и много инсулина. Под влиянием инсулина ускоряется активный переход глюкозы через мембраны клеток мышечной и жировой ткани. В клетках печени, чья проницаемость для глюкозы всегда достаточно высокая, инсулин активирует фермент гексокиназу, превращающий глюкозу в глюкозо-6-фосфат и фермент гликоген-синтазу. Во всех этих тканях под влиянием инсулина ускоряется поступление глюкозы в клетки и ее превращение в глюкозо-6-фосфат. Вследствие этого ускоряется превращение глюкозо-6-фосфата по всем направлениям.



Следовательно, на фоне высокого уровня глюкозы в крови инсулин смещает углеводный обмен в сторону ускоренного и усиленного окисления глюкозы в мышцах, жировой ткани, печени и других органах и за счет энергии этого окисления обеспечивает значительный синтез запасных веществ - жира (в жировой ткани и печени) и гликогена (в мышцах, печени, почках, а также других веществ клеточ-мукополисахаридов, пентоз, аминокислот, кето-кислот и др.).

При голодании, когда уровень сахара в крови низкий, секреция инсулина угнетена и преобладает действие глюкокортикоидов. Эти гормоны часто называют контринсулярными. Действительно, они тормозят переход глюкозы в клетки мышечной и жировой ткани и угнетают активность гексокиназы в печени, т.е. тормозят захват глюкозы и ее превращение в глюкозо-6-фосфат в этих тканях. В результате глюкоза в крови сберегается для обеспечения работы мозга. Кроме того, глюкокортикоиды увеличивают синтез ферментов или активируют ферменты, участвующие в глюконеогенезе углеводов из аминокислот (т.е. из белков). В результате при голодании уровень глюкозы в крови постоянно пополняется за счет распада белков тканей, а направление углеводного обмена меняется в сторону синтеза углеводов (особенно в печени).



Энергетические потребности мышечной и других тканей, а также печени в условиях голодания в основном удовлетворяются за счет окисления жиров, так как глюкокортикоиды ускоряют липолиз жира жировой ткани и тем ускоряют окисление жиров.

В некоторых обстоятельствах (мышечная работа, эмоции гнева, страха), при которых возникает необходимость в более быстрой доставке глюкозы к мозговой и мышечной тканям, целью регуляции углеводного обмена становится поддержание высокого уровня сахара в крови за счет быстрого разрушения гликогена в печени. В этих случаях возбуждение симпатического отдела нервной системы подкрепляется увеличенной секрецией гормона адреналина в мозговом слое надпочечников. Этот гормон активирует фермент фосфорилазу в печени, расщепляющий гликоген до глюкозо-1-фосфата, который затем превращается в глюкозо-6-фосфат и глюкозу. Глюкоза выходит из печени в кровь



Регуляция углеводного обмена на уровне клетки подчиняется трем целям: 1) обеспечению вышеперечисленных ответных реакций всего организма путем изменения обмена в мышечных, жировых клетках и клетках печени; 2) обеспечению специфических путей обмена клеток той или иной ткани, опять-таки в интересах всего организма; 3) обеспечению относительно постоянного уровня АТФ в клетке.

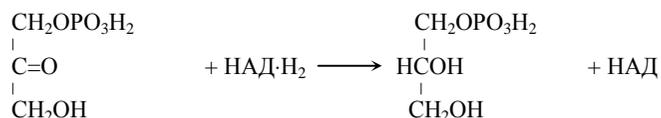
Первая цель, как мы видим, достигается изменениями захвата глюкозы мембранами клеток или изменениями направления углеводного обмена путем активирования или угнетения ключевых ферментов.

Во втором случае клетки разных тканей синтезируют разное количество ключевых ферментов. Так, мышечные клетки синтезируют

очень мало фосфатазы глюкозо-6-фосфата. В результате гликоген мышц не может превратиться в глюкозу и уйти из мышц, а превращается только в глюкозо-6-фосфат, для которого мембраны клеток непроницаемы и который может окисляться только по пути полного окисления до CO_2 и воды, так как в мышцах мало ферментов пентозного цикла. Углеводный обмен в мышцах приспособлен к получению энергии за счет окисления углеводов.

В клетках жировой ткани, наоборот, синтезируется довольно много ферментов пентозного цикла, генерирующих НАДФН_2 , нужный для синтеза жирных кислот из глюкозы, а также ферментов, участвующих в образовании фосфоглицерина из глюкозы. Фосфоглицерин нужен для синтеза жиров (триглицеридов высших жирных кислот). Этот процесс синтеза фосфоглицерина из глюкозы идет вначале с помощью ферментов гликолиза до стадии образования фосфодиоксиацетона и фосфоглицеринового альдегида (из фруктозо-1-6-дифосфата).

Далее фосфодиоксиацетон восстанавливается в фосфоглицерин:



Углеводный обмен в жировых клетках приспособлен к синтезу жиров из углеводов. Особыми наборами ферментов углеводного обмена располагают, например, нервные клетки, не способные синтезировать гликоген и поэтому нуждающиеся в постоянном снабжении глюкозой.

Особенности обмена в разных видах клеток predeterminedены тем, что их генетический аппарат по-разному обеспечивает синтез разных белков-ферментов, участников тех или других путей в углеводном обмене.

Третья цель регуляции углеводного обмена в клетках - это обеспечение относительно постоянного соотношения АТФ, АДФ и АМФ.

Ранее мы указывали, что накопление в клетках АТФ тормозит тканевое дыхание и, следовательно, тормозит превращение АДФ в АТФ. Наоборот, при быстром расходе АТФ и снижении ее концентрации (а значит, при повышении концентрации АДФ и АМФ) тканевое дыхание стимулируется, вследствие чего ускоряется окисление углеводов (по пути гликолиза и цикла Кребса) и других веществ, увеличивается образование АТФ.

Повышение концентрации АТФ выше известной нормы тормозит окисление углеводов еще одним путем. АТФ аллостерически пара-

лизует ключевой фермент гликолиза-фосфофруктокиназу и прерывает гликолиз, ограничивает работу цикла Кребса по генерации АТФ.

Фермент фосфофруктокиназа аллостерически угнетается лимонной кислотой, которая образуется в цикле Кребса из продуктов обмена углеводов (щавелевоуксусная кислота и ацетил-радикал). Следовательно, угнетая фосфофруктокиназу, лимонная кислота тормозит свой собственный синтез, здесь также обратная отрицательная связь.

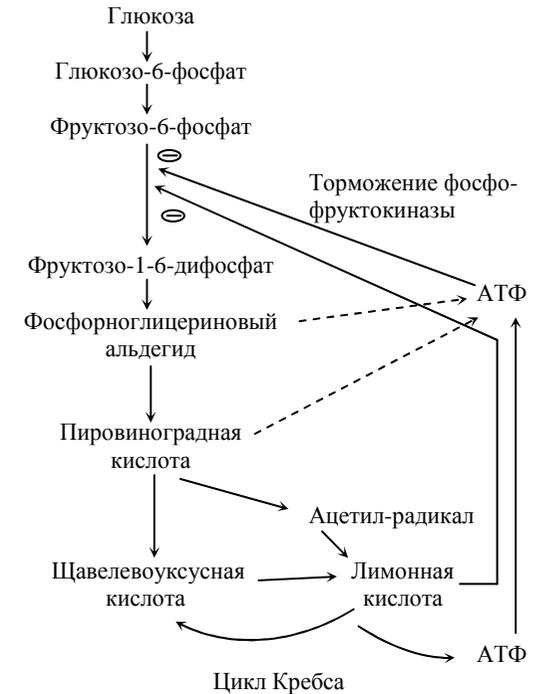


Схема аллостерического торможения фосфофруктокиназы.

Нарушения углеводного обмена

На любых уровнях организации живого организма роль углеводов и их производных крайне разнообразна - они используются как источники энергии, участвуют в построении ряда свободных гликопротеинов - гормонов, гликопротеинов - ферментов, белков-переносчиков, а

также гликопротеинов, гликолипидов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот - важнейших компонентов клеточных структур.

Углеводы играют большое значение в энергетике клетки, особенно нервной ткани. Постоянство содержания глюкозы и других моносахаридов и их производных в крови является одним из показателей стабильности не только энергетического обмена в клетках, но и стабильности структур и функций сложных углеводсодержащих свободных биомолекул и компонентов клеточных мембран и межклеточного матрикса.

В регуляции углеводного обмена особая роль отводится ЦНС и подчиненной ей эндокринной системе. Гормоны участвуют в регуляции активности ферментов углеводного обмена, контроле трансмембранного переноса глюкозы, включении моносахаридов в различные биохимические процессы - гликолиз, пентозофосфатное окисление, синтез гликогена, включение моносахаридов и их производных в структуру сложных белков (гликопротеинов), гликолипидов и других соединений.

Нарушения углеводного обмена наблюдаются на любых уровнях организации живого организма и обусловлены, в первую очередь, нарушением механизмов гормон-рецепторного связывания, регуляции активности ферментов вследствие генетических дефектов их структур, ингибирующего действие специфических и неспецифических парализаторов и т.д.

Нарушения обмена фруктозы

При наследуемой недостаточности фруктозо-1-фосфата альдозазы, расщепляющего фруктозо-1-фосфат на фосфодиоксиацетон и глицериновый альдегид, в тканях накапливается фруктозо-1-фосфат, который ингибирует альдозазу фруктозо-1,6-дифосфата. Это приводит к нарушению реакций расщепления и синтеза глюкозы.

Фруктозо-1-фосфат ингибирует также фосфорилазу гликогена. Эти нарушения активности приводят к снижению уровня глюкозы в крови после приема пищи, содержащую фруктозу или сахарозу.

Поскольку главным источником фруктозо-1-фосфата служит пища, это врожденное нарушение обмена проявляется в раннем детском возрасте после перехода с грудного кормления на пищу, содержащую сахарозу. Болезнь проявляется приступами рвоты и судорог после еды.

Нарушения обмена галактозы

Другим примером заболевания является галактоземия, при котором в организме человека вследствие генетической аномалии отсутствует фермент УДФ-глюкоза: α -Д-галактозо-1-фосфат уридинтрансфераза, что обуславливает нарушение превращения Д-галактозы в Д-глюкозу. Вследствие этого Д-галактоза и Д-галактозо-1-фосфат накапливаются в крови и тканях, что, очевидно, является одним из факторов, усиливающих процессы гликолизирования белков-ферментов, белков плазматических мембран клеток и, как следствие, изменение их функциональной активности. Болезнь обнаруживается с первых дней после рождения, поскольку главным источником Д-галактозы является грудное молоко. Новорожденные отказываются от еды, появляется рвота, понос. Печень и некоторые другие органы увеличиваются, нарушается зрение из-за помутнения хрусталика (катаракта). Задерживается умственное развитие. Устранение из рациона больного ребенка молока существенно смягчает проявление болезни.

Сахарный диабет

Чрезвычайно важное значение для организма имеет поддержание постоянного уровня глюкозы в крови, поскольку глюкоза является основным энергетическим субстратом для нервной ткани.

Уровень глюкозы в крови находится под контролем нервнo-гормональных механизмов. Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы, усиление секреции глюкагона, адреналина, глюкокортикоидов повышает уровень глюкозы в крови. Возбуждение парасимпатического отдела, усиление секреции гормона инсулина снижает содержание глюкозы в крови.

Инсулин стимулирует транспорт глюкозы внутрь клеток, ее распад в процессе гликолиза и пентозо-фосфатного окисления, стимулирует синтез гликогена, синтез триацилглицеринов и заменимых аминокислот из промежуточных продуктов углеводного обмена. Инсулин контролирует эти процессы и на генетическом уровне как индуктор синтеза ключевых ферментов гликолиза: гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы, а также фермента гликогенсинтазы. Одновременно инсулин ингибирует синтез ключевого фермента глюконеогенеза – фосфоенолпируваткарбоксикиназы в печени и почках.

Нарушение секреции инсулина и механизмов инсулин-рецепторного взаимодействия приводит к возникновению заболевания - сахарного диабета. Установлено, что в его основе лежит множество различных молекулярных дефектов:

1. Нарушение превращения проинсулина в инсулин вследствие мутаций, затрагивающих остатки аминокислот в участке соединения А-

цепи (или В-цепи) с С-пептидом в проинсулине с образованием между ними прочной связи. В плазме крови таких больных высок уровень неактивного проинсулина.

2. Нарушение молекулярной структуры инсулина, обусловленное неразрешенной заменой аминокислотных остатков в активном центре молекулы инсулина. Так, замена фенилаланина на лейцин вблизи карбоксильного конца В-цепи инсулина снижает активность гормона в 10 раз. Этот участок молекулы инсулина эволюционно не изменен для всех видов животных.

3. Дефект рецепторов инсулина в плазматической мембране приводит к нарушению связывания инсулина с клетками-мишенями.

4. Нарушение сопряжения между инсулин-рецепторным и следующим компонентом в цепи передачи гормонального сигнала.

При сахарном диабете снижается проницаемость мембраны мышечных клеток для глюкозы, утрачивается их способность утилизировать глюкозу, уменьшается синтез гликогена, снижаются его запасы в печени и других тканях, повышается концентрация глюкозы в крови (гипергликемия), появляется глюкоза в моче (глюкозурия).

В печени, на фоне снижения интенсивности синтеза белков и липопротеидов, усиливается синтез ферментов глюконеогенеза. В клетках инсулинзависимых тканей усиливается катаболизм аминокислот, в клетках мышечной и других тканей - утилизация жиров, активируются процессы β -окисления жирных кислот. Интенсификация процессов окисления жирных кислот в печени приводит к усилению синтеза кетонных тел: β -гидроксиасляной и ацетоуксусной кислот, которые используются как субстраты окисления в реакциях цикла Кребса клеток мышечной, почечной и ряда других тканей. Однако скорость утилизации кетонных тел отстает от синтеза, что приводит к развитию кетонемии и кетонурии, накоплению кетонных тел в тканях (кетоз).

Поступление в кровь больших количеств кетонных тел из печени обуславливает увеличение кислотности крови у больных с тяжелой формой сахарного диабета - наблюдается сильное снижение рН крови до 6,9-7,0 при норме рН 7,4, что свидетельствует о глубоких изменениях кислотно-основного равновесия в организме. В результате компенсаторного ускорения диссоциации угольной кислоты и выведения CO_2 в легких, в организме снижается концентрация H_2CO_3 - одного из компонентов бикарбонатной буферной системы. Снижение суммарной концентрации HCO_3^- и H_2CO_3 приводит к значительному уменьшению буферной емкости крови.

Для диабета тяжелой формы характерно увеличение экскреции мочевины, обусловленное усилением окислительного распада аминокислот, резким возрастанием скорости глюконеогенеза. Отсутствие инсулина способствует выводу глюкозы из печени в кровь вследствие

повышения активности глюкозо-6-фосфатазы и образования свободной глюкозы. Запасы гликогена в печени истощаются.

У больных диабетом концентрация глюкозы в крови обычно повышена, особенно в очень тяжелых случаях некомпенсированного диабета. При диабете средней тяжести концентрация глюкозы в крови иногда мало отличается от нормы. В этом случае чувствительным диагностическим тестом является проба с сахарной нагрузкой. У обследуемого проводится измерение содержания глюкозы в крови до и через каждые 30 мин. в течение 3-4ч. после приема внутрь стакана воды, в котором растворено 100 г глюкозы. У здорового человека уровень глюкозы в крови после сахарной нагрузки возрастает не более чем до 9-10 ммоль, поскольку инсулин увеличивает скорость утилизации глюкозы тканями и в течение 1,5-2 ч. концентрация глюкозы в крови возвращается к исходным данным.

У больных сахарным диабетом наблюдается снижение толерантности к глюкозе. Уровень глюкозы в крови после сахарной нагрузки может намного превысить пороговую для почек концентрацию, равную 10 мм, и остается повышенным в течение нескольких часов, что свидетельствует о нарушении секреции инсулина или мембранных механизмов передачи гормонального сигнала.

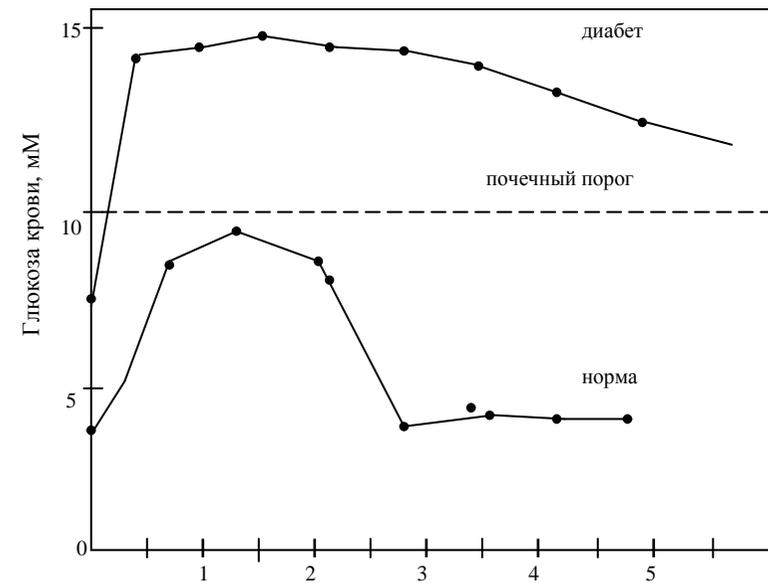


Рис. 21. Кривые сахарной нагрузки у здоровых и больных диабетом людей.

Для оценки гликемических кривых учитывается несколько показателей: время максимального подъема, высота подъема и время возврата концентрации глюкозы к исходному уровню. Одним из показателей, имеющих важное значение, является коэффициент Бодуэна:

$$\frac{B - A}{A} \cdot 100\% ,$$

где А - содержание глюкозы в крови натощак,

В - максимальный уровень глюкозы в крови после сахарной нагрузки.

В норме этот коэффициент составляет около 50%.

Таким образом, основными симптомами СД являются:

1. Гипергликемия и глюкозурия. Необходимо отметить, что гипергликемия - довольно частый симптом различных болезней, прежде всего связанных с поражением эндокринных желез, участвующих в регуляции углеводного обмена. Так, например, гипергликемия может наблюдаться при опухолях коркового вещества надпочечников, когда под действием глюкокортикоидов в печени и почках усиливаются процессы глюконеогенеза из аминокислот (стероидный диабет). Гипергликемия отмечается при гиперфункции щитовидной железы, опухолях мозгового слоя надпочечников (феохромоцитомах) - адреналовая гипергликемия; органических поражениях печени и ЦНС.

Глюкозурия - один из ведущих симптомов сахарного диабета, реже при нарушении резорбции глюкозы в почечных канальцах и ряде других патологий.

2. Кетонемия и кетонурия – интенсивность синтеза кетоновых тел обусловлена относительной избыточностью гормона глюкагона, когда в постабсорбтивном состоянии снижена секреция инсулина (что также характерно для сахарного диабета). В этих условиях интенсивное окисление жирных кислот в печени стимулирует образование кетоновых тел, которое обеспечивает значительную часть потребностей организма в энергии, на фоне гипогликемии или инсулиновой недостаточности. При сахарном диабете накопление кетоновых тел в организме является причиной ацидоза.

3. Азотемия и азотурия - следствие снижения синтеза белков, усиления распада аминокислот и увеличения синтеза мочевины на фоне недостаточности инсулина.

4. Полнурия и полидипсия - характерные симптомы сахарного диабета, обусловленные гипергликемией, кетонемией и гипераммониемией. Для выведения больших количеств глюкозы, кетоновых тел и мо-

чевины при диабете требуются большие количества воды. Соответственно увеличивается потребление воды (полидипсия). Выделение больших количеств воды из организма уменьшает объем крови, что в дальнейшем приводит к дегидратации тканей вследствие поступления воды в кровеносное русло из межклеточной жидкости.

Ацидоз и дегидратация являются грозной предтечей диабетической комы.

Для тяжелых форм сахарного диабета характерны глубокие структурные и функциональные нарушения сложных биомолекул крови и мембран клеток тканей.

Резкое увеличение концентрации глюкозы в крови и клетках органов и тканей при сахарном диабете усиливает неферментативное гликолизирование белков. Гликолизирование изменяет структуру и свойства белков, нарушает их функции. Так, гликолизирование гемоглобина нарушает связывание и транспорт кислорода к тканям.

При высокой концентрации глюкозы в клетках увеличивается ферментативное превращение глюкозы в другие моносахара, усиливается гликолизирование структурных белков клеток капилляров, что также способствует нарушению снабжения тканей кислородом.

При диабете в клетках артериальных стенок, в эритроцитах, в сетчатке и хрусталике, клетках Швана, в семенниках высокая концентрация глюкозы стимулирует собственное превращение в шестиуглеродный спирт сорбитол и последнего во фруктозу. Сорбитол плохо проникает через клеточные мембраны, что способствует повышению его концентрации в клетках. Накопление сорбитола и фруктозы приводит к осмотическому набуханию клеток и нарушению их функций. При галактоземии сорбитол, образующийся из галактозы, является, очевидно, первопричиной катаракты.

Многие белки плазмы крови, синтезирующиеся в печени, представляют собой гликопротеины. При гиперглюкоземии синтез гликопротеинов усиливается. Повышение концентрации этих белков в плазме является одной из причин увеличения вязкости и ухудшения кровообращения в капиллярах.

Гликогеновые болезни

Ряд наследственных нарушений обмена гликогена обусловлены генетическим дефектом какого-либо из ферментов, участвующих в этом процессе.

Гликогенозы - болезни, связанные с нарушением мобилизации гликогена.

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке). Наиболее часто встречающийся гликогеноз связан с наследственным дефектом синтеза фермента глюкозо-6-фосфатазы. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному признаку. Отсутствие фермента в печени и почках является причиной нарушения образования свободной глюкозы и ее выхода из этих органов в кровь. Симптомы болезни проявляются уже на первом году жизни - увеличена печень и незначительно - почки. В крови снижена концентрация глюкозы, что является причиной обморочных состояний, появления судорог; увеличена концентрация лактата и пирувата в крови и клетках тканей.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе). Ведет к фатальным последствиям. Болезнь характеризуется отсутствием лизосомальной α -(1 \rightarrow 4) гликозидазы, функцией которой является деградация гликогена, предотвращающая его накопление в лизосомах клеток всех тканей. Лизосомы перегружены гликогеном.

Гликогеноз III типа (болезнь Форбса или болезнь Кори). Характеризуется отсутствием девятящего фермента (амило-(1 \rightarrow 6)-глюкозидазы), в результате накапливается характерный разветвленный полисахарид в печени, мышцах, лейкоцитах.

Гликогеноз IV типа (амилопектиноз, болезнь Андерсена). Характеризуется отсутствием ветвящего фермента (1,4-глюкан-6- α -глюкозилтрансферазы), в результате чего в клетках печени накапливается полисахарид, содержащий незначительное число ветвей. Обычно летальный исход наступает в первый год жизни из-за сердечной или печеночной недостаточности.

Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Арделя). В клетках скелетной мускулатуры отсутствует фермент фосфоорилаза. У больных наблюдается пониженная выносливость к физическим нагрузкам. В скелетных мышцах у них содержится аномально высокое количество гликогена (2,5-4,0%), в крови после физической нагрузки лактат почти не обнаруживается.

Агликогенозы. Болезни, связанные с нарушением синтеза гликогена (вследствие дефекта гликогенсинтазы). Содержание гликогена в клетках снижено. Характерные симптомы - гипоглюкоземия натощак, особенно после перерыва в кормлении и как следствие рвота, потеря сознания. Постоянное углеводное голодание клеток мозга приводит к отставанию в умственном развитии больного ребенка.

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
Предисловие	3
Тема: Углеводы. Основные пути обмена. Гликолиз	5
Углеводы, их роль в организме	5
Классификация углеводов	6
Переваривание и всасывание углеводов пищи	8
Транспорт моносахаридов в клетки и пути их превращения	11
Фосфорилирование моносахаридов	11
Взаимопреращение гексоз	13
Основные пути метаболизма моносахаридов в организме	18
Синтез и мобилизация гликогена	19
Биосинтез гликогена	19
Мобилизация гликогена	21
Регуляция синтеза и мобилизация гликогена	23
Углеводные компоненты сложных клеточных и внеклеточных биомолекул	27
Синтез углеводной части	28
Распад углеводов в тканях	30
Гликолиз	31
Челночные механизмы	38
Анаэробный гликолиз	40
Энергетический баланс гликолиза и его биологические функции	42
Ферменты гликолиза	43
Молочно-кислое и спиртовое брожение	51
Метаболизм этилового спирта и его влияние на обмен углеводов	52
Тема: Пентозофосфатный путь. Глюконеогенез	53
Пентозофосфатный путь превращения глюкозы (гексозомонофосфатный шунт)	54
Окислительный (фосфоглюконатный) путь	57
Неокислительный путь	59
Взаимосвязь пентозного цикла и гликолиза	62
Нарушение транскетолазной активности	65
Глюконеогенез	65

Реципрокная регуляция глюконеогенеза и гликолиза	69
Тема: Регуляция углеводного обмена и образование энергии в организме. Нарушение углеводного обмена	71
Регуляция углеводного обмена	72
Нарушение углеводного обмена	77
Нарушения обмена фруктозы	78
Нарушения обмена галактозы	79
Сахарный диабет	79
Гликогеновые болезни	83

Э.М.Кучук

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ
(Обмен углеводов)

Часть II

Учебное пособие

Редактор Л.М.Стрельникова
Технический редактор Э.К.Гаврина.
Корректор О.А.Матвеева
Компьютерная верстка Е.Г.Шевёлкина

Подписано к печати 2.02.2000. Формат 60×84 ¹/₁₆.
Печать офсетная. Объем 5,4 п.л.
Тираж 150 экз. Заказ 396\2.

Издательство Славянского университета

Отпечатано в типографии КРСУ, г.Бишкек, ул.Шопокова, 68.