

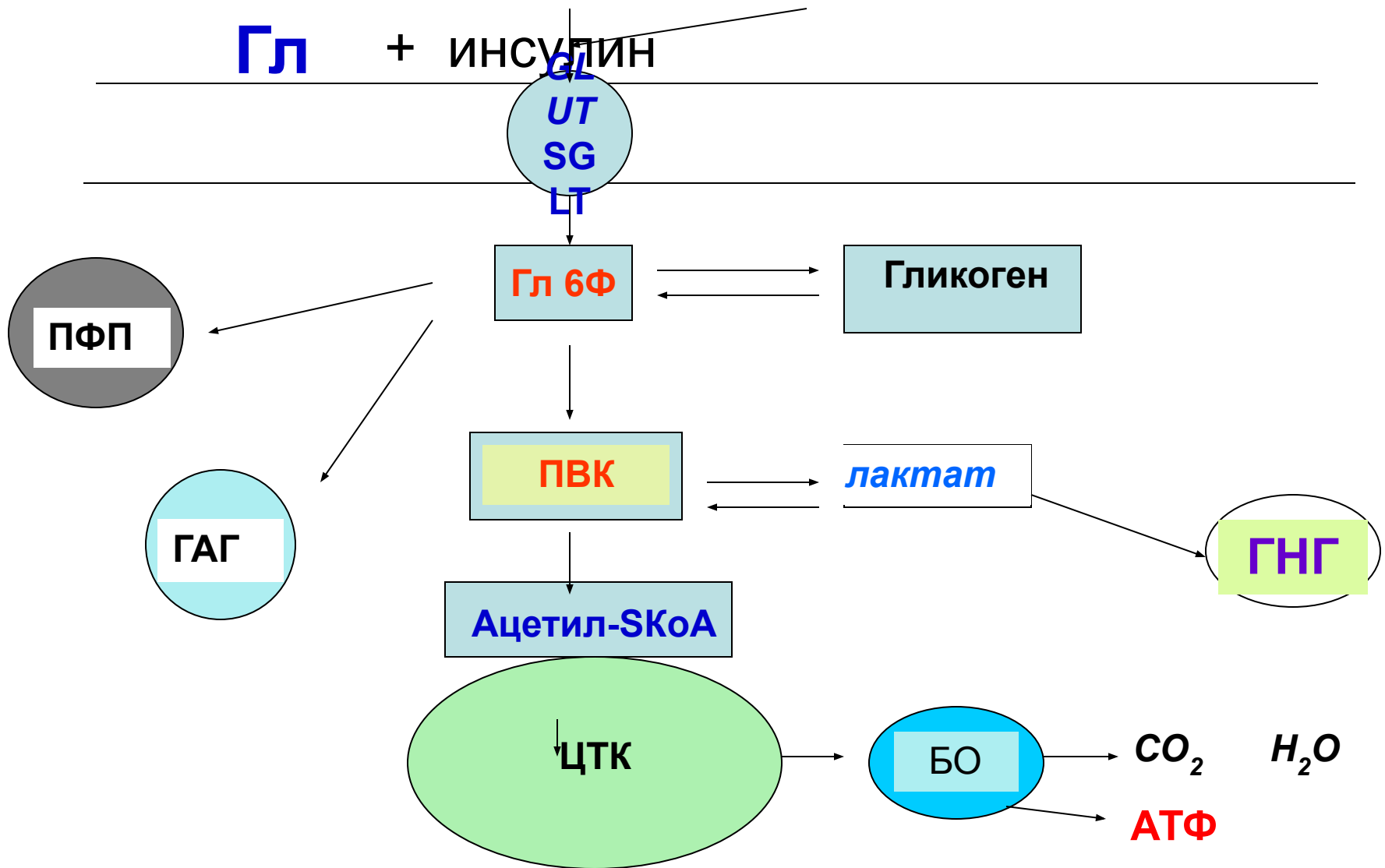
Углеводы - 3

дмн, проф. А.И. Грицук

Содержание:

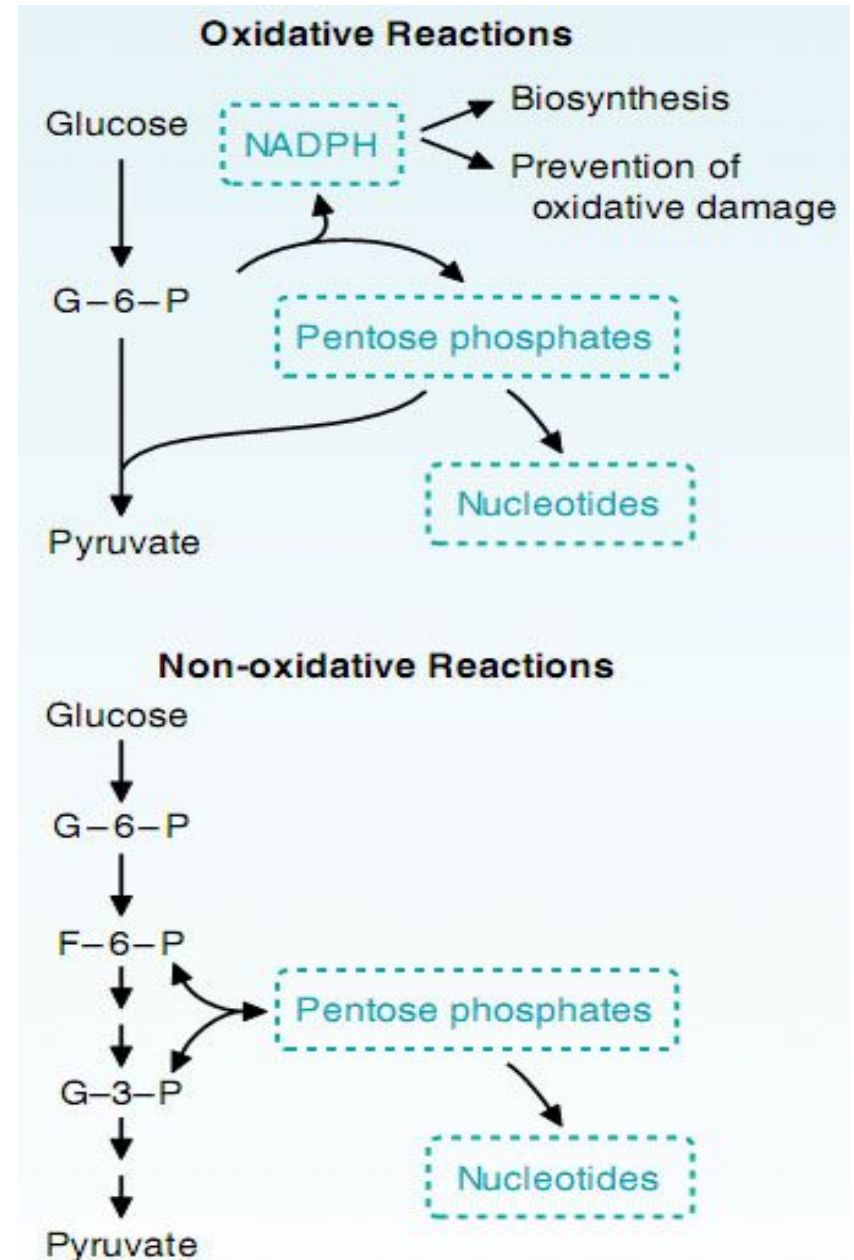
1. Пути обмена Гл-6-ф
2. Пентозный цикл (ПФП)
3. Глюконеогенез (ГНГ)
4. Биосинтез глюкозаминогликанов (ГАГ)
5. Механизмы регуляции уровня глюкозы в крови

Пути метаболизма глюкозы

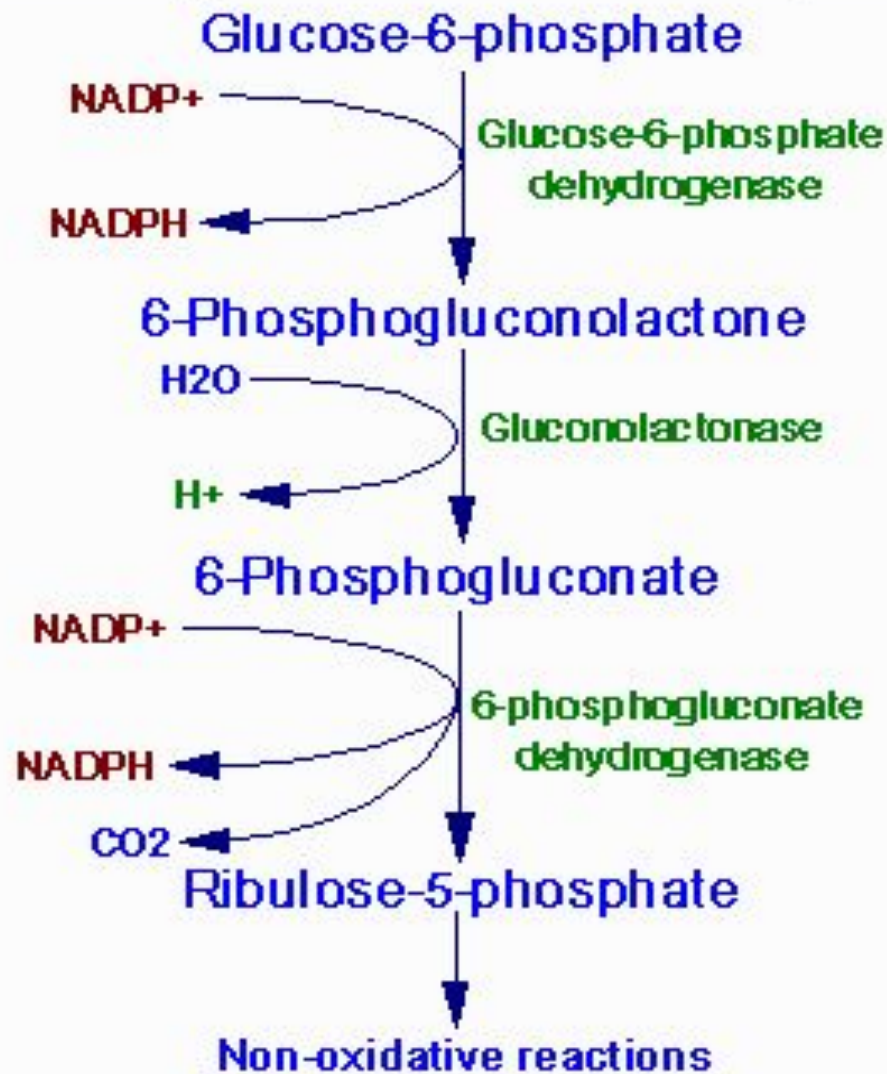


Обзор ПФП

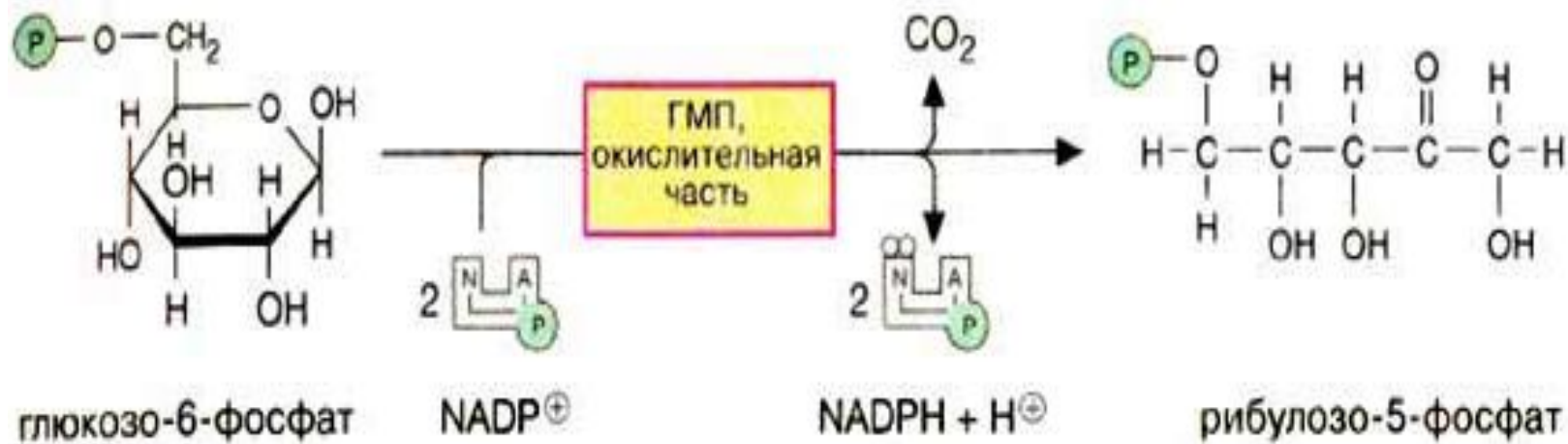
- Окислительные реакции продуцируют *NADPH* и *пентозофосфаты*.
- Неокислительные реакции продуцируют только *пентозофосфаты*.

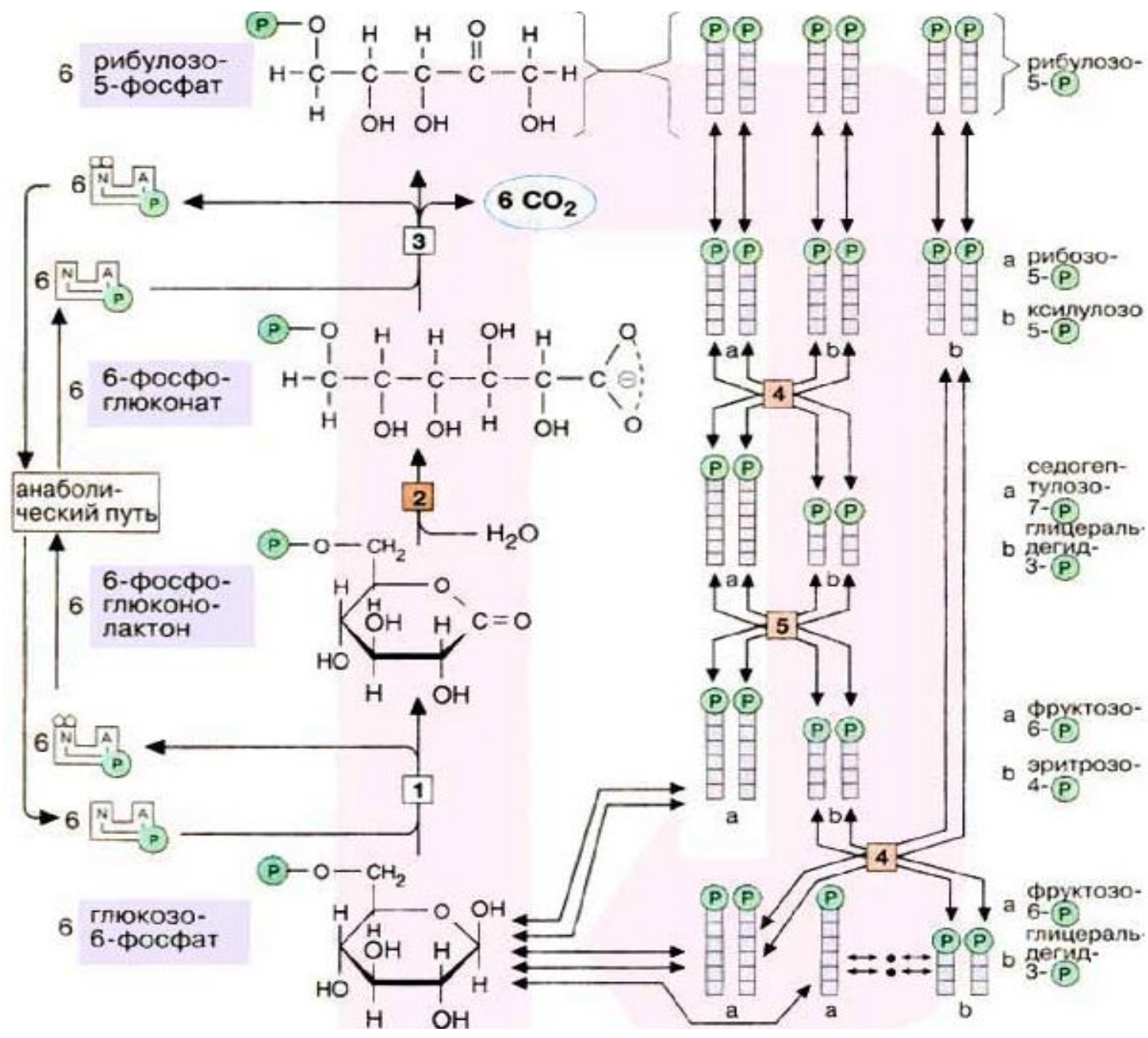


Oxidative Stage of Pentose Phosphate Pathway

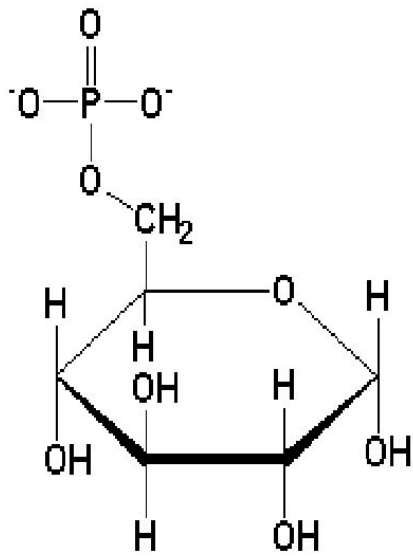


**ЭЛЬНАЯ
ИЯ**

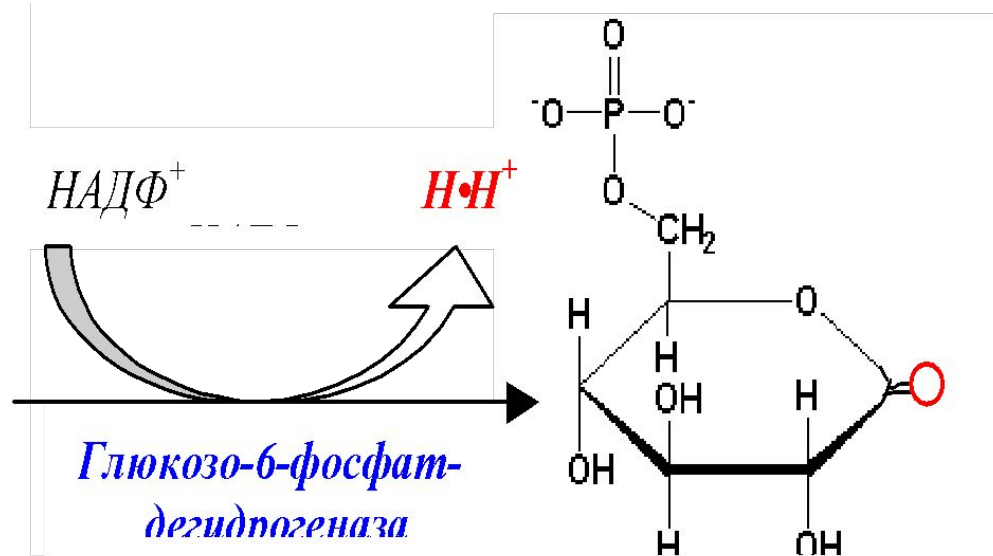




Пентозный цикл (окислительная часть)



Глюкозо-6-фосфат

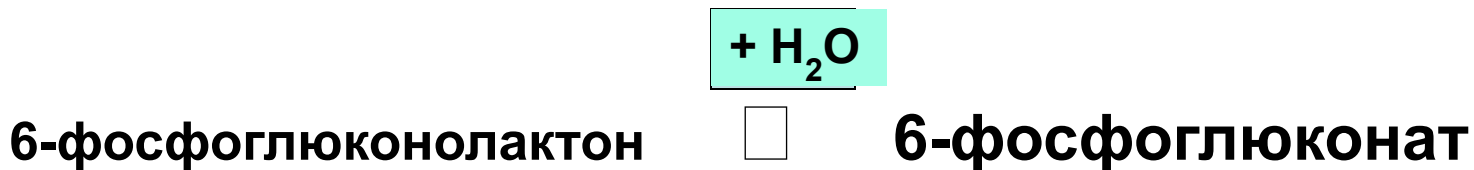


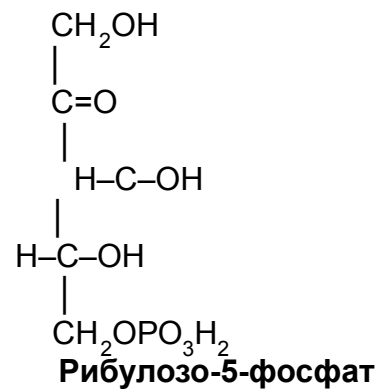
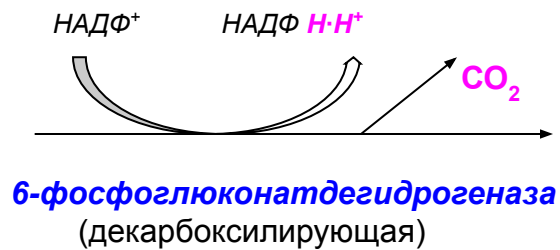
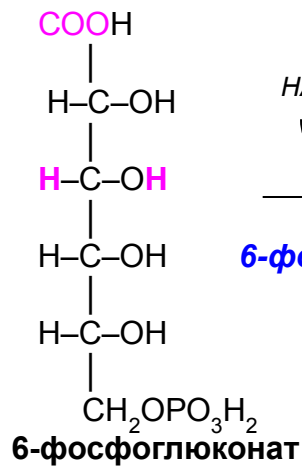
6-фосфоглюконо-

Вторая реакция

гидролиз 6-фглюконолактона
глюконолактонгидролазой.

глюконолактоназа





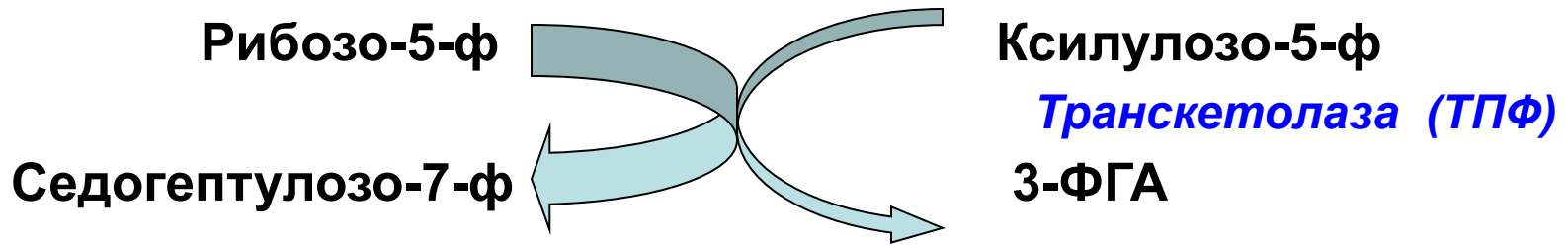
Неокислительная часть.

В отличие от первой, окислительной, все реакции этой части ПФП обратимы.

- Рибулозо-5-ф может изомеризоваться (фермент – **кетоизомераза**) в рибозу-5-ф и эпимеризоваться (фермент – **эпимераза**) в ксилулозо-5-ф.
- Далее следуют 2 реакции: транскетолазная и трансальдолазная.

- В неокислительной части рибулозо-5ф превращается в различные *моносахариды с С3, 4, 5, 6, 7 и 8-ю;*
- конечными продуктами являются фр-6-ф и 3-ФГА.

- **Транскетолаза** (кофермент – **ТПФ**) отщепляет 2С-фрагмент и переносит его на другие сахара (см. схему). В реакции переносится 2С-фрагмент от ксилулозо-5-ф на рибозо-5-ф.
- **Трансальдолаза** способна переносить 3С-фрагменты.

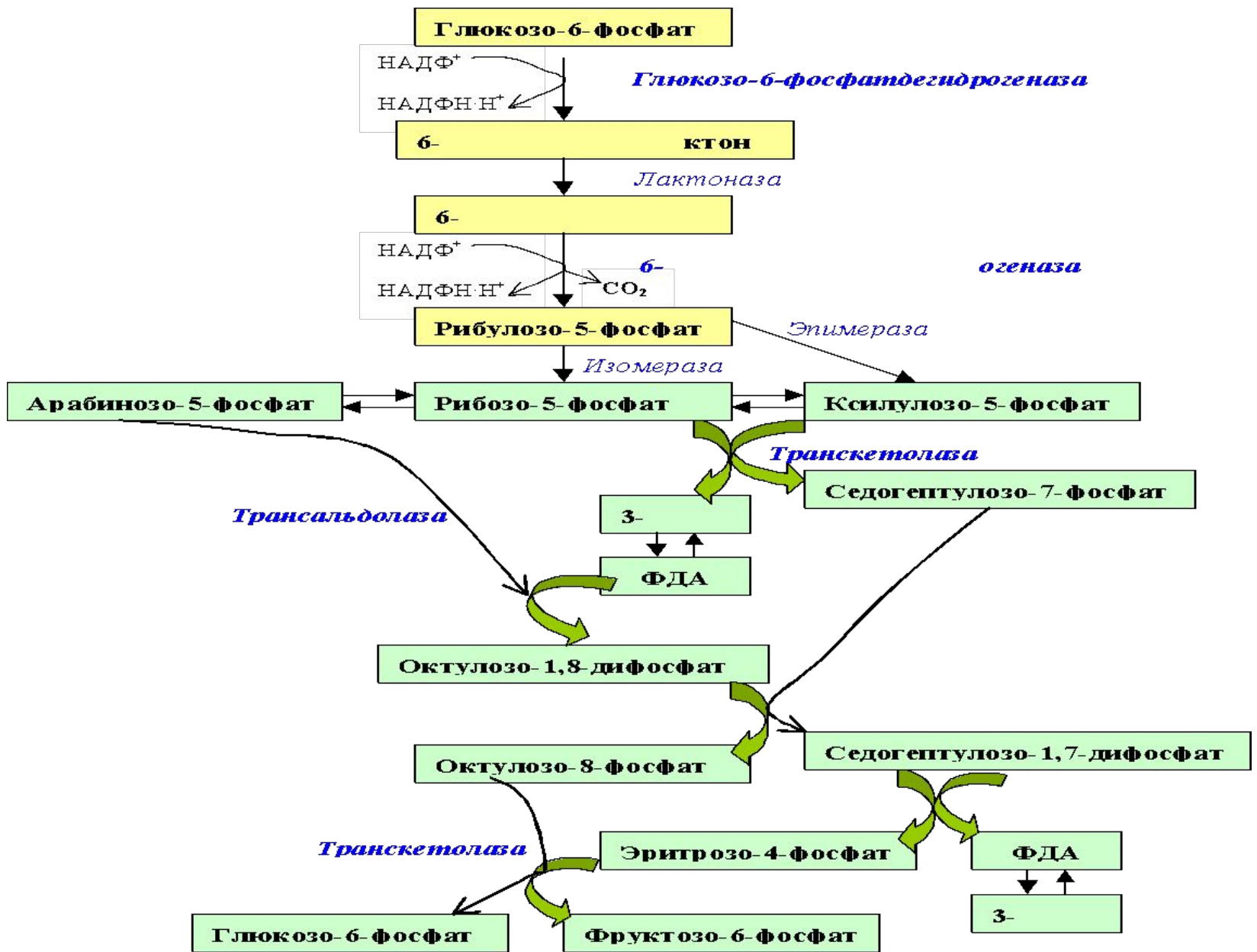


ТРАНСКЕТОЛАЗА (КОФЕРМЕНТ – ТПФ)

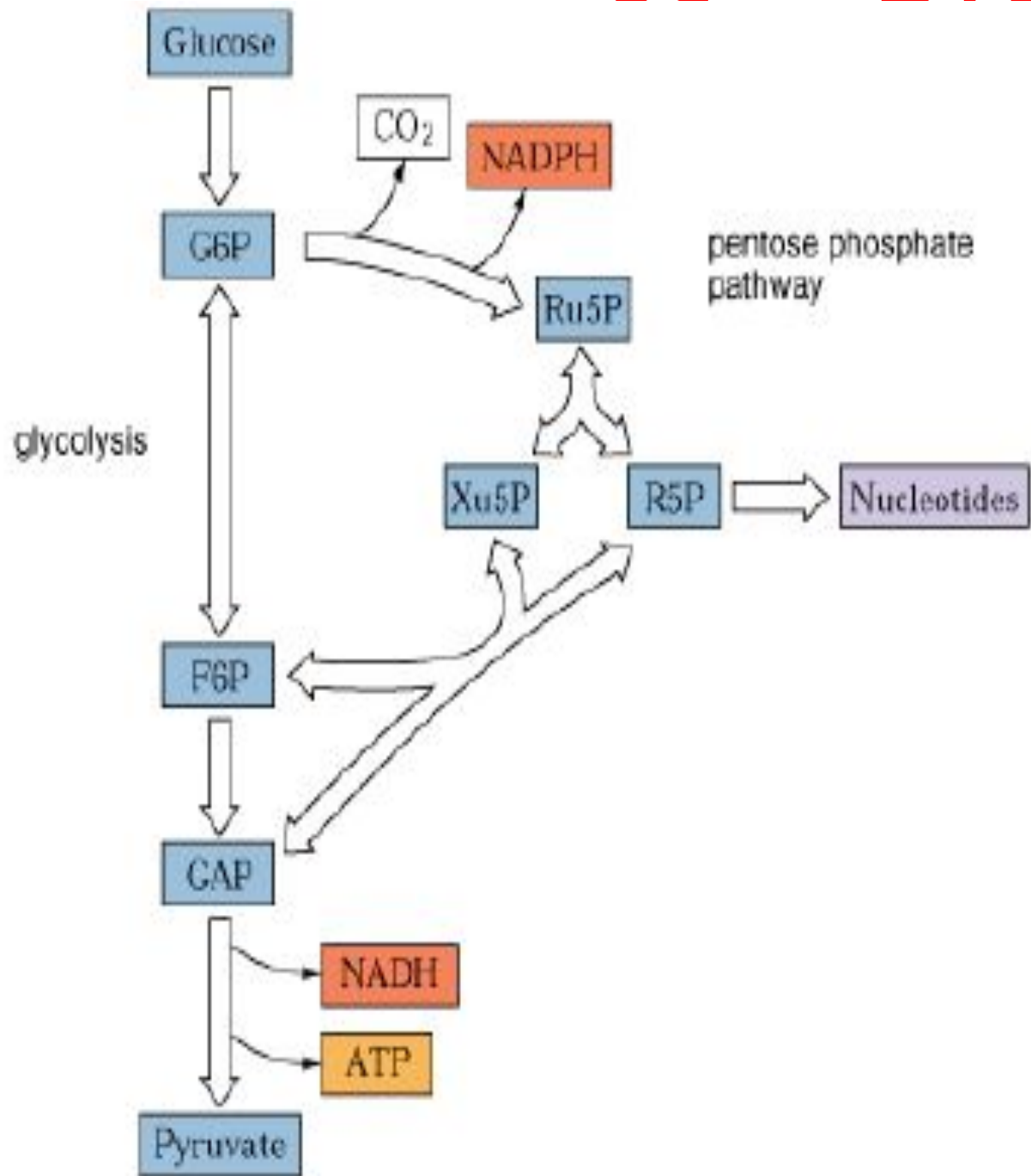
- ОТЩЕПЛЯЕТ 2С-ФРАГМЕНТ И ПЕРЕНОСИТ ЕГО НА ДРУГИЕ САХАРА
- В ДАННОЙ РЕАКЦИИ ПЕРЕНОСИТСЯ 2С-ФРАГМЕНТ ОТ КСИЛУЛОЗО-5-Ф НА РИБОЗО-5-Ф.

- Затем два образовавшиеся соединения реагируют друг с другом в трансальдозной реакции; при этом в результате переноса 3С-фрагмента от седогептулозо-7-фосфата на 3-ФГА (3-фосфоглицериновый альдегид) образуются эритрозо-4-фосфат и фруктозо-6-фосфат.

- *Однако реакция может идти и по другому пути.* В этом случае в трансальдозной реакции образуется октулозо-1,8-дифосфат.



1. Рибозо-5Ф
предшественник
б/с нуклеотидов
2. Превращение
Кси-5Ф рибозо-5Ф
во Ф-6Ф и 3ФГА
зависит от
потребности
клетки в
нуклеотидах
3. ПФП активен в
быстроделющихся
клетках (Эмбр,
регенерирующие,
опухолевые)



Итоговое уравнение ПФП



Биологическая роль ПЦ

ПЦ протекает в цитоплазме и $NADPH_2$ не может проникать и окисляться в Мх, поэтому он не имеет энергетического значения и выполняет только пластическую роль.

В процессе ПЦ образуется **50% всего $NADPH_2$** , который обслуживает все биосинтетические процессы:

NADPH+H⁺

1. Микросомальное окисление
2. Б/с ЖК
3. Б/с ХС и стероидов (*гормоны, вит D*)
4. Б/с аминокислот, гормонов, биогенных аминов
5. реакции фагоцитоза
6. АОЗ → регенерация GSH
7. Восстановление *metHb* (**Fe³⁺** → **Fe²⁺**)

Пентозы (рибоза, дезоксирибоза, ксилоза и др.)

ПЦ поставляет пентозы для синтеза:

- Моно- (FMN, АМФ, АДФ, АТФ и аналогов)
- Ди (NAD, NADP, FAD) и
- полинуклеотидов (ДНК и РНК)
- синтез ГАГ (гликозаминогликанов).

CO₂ используется в реакциях →

- биосинтеза ЖК, ГНГ и др.
- создания щелочного резерва крови и регуляции КОС:



H⁺ регулирует содержание Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺.

HCO₃⁻ регулирует содержание Cl⁻

- *ПЦ принимает участие в электрогенезе в нейронах (гиперполяризация -торможение).*

Регуляция ПЦ

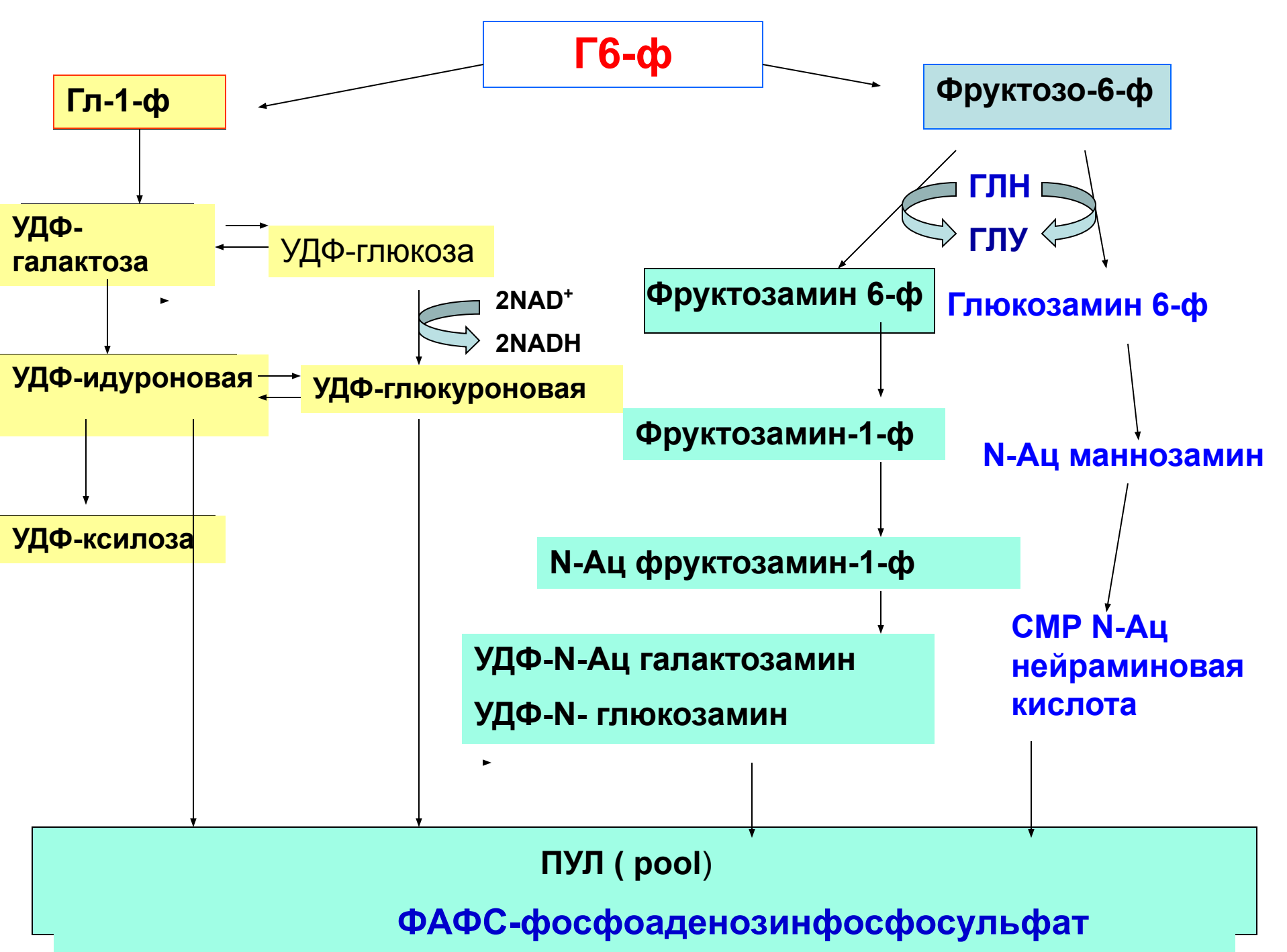
- Г6ф- ДГ имеет высокую K_M для Г6-ф, поэтому активность ПЦ зависит от [Г6-ф]. Чем она \uparrow , тем активнее ПЦ.

При \uparrow [АТФ] \longrightarrow блок гликолиза \uparrow Г6-ф \longrightarrow
активация ПЦ

- *Активирует* \uparrow [АТФ], инсулин

Биосинтез ГАГ

- Синтез ГАГ протекает во всех тканях, в том числе и в хрящевой.
- ГАГ состоят из 2 углеводных остатков (димеров):
 - *Уроновая (идуроновая) кислота,*
 - *N-ацетилглюкозамин (N-ацетилгалактозамин)*

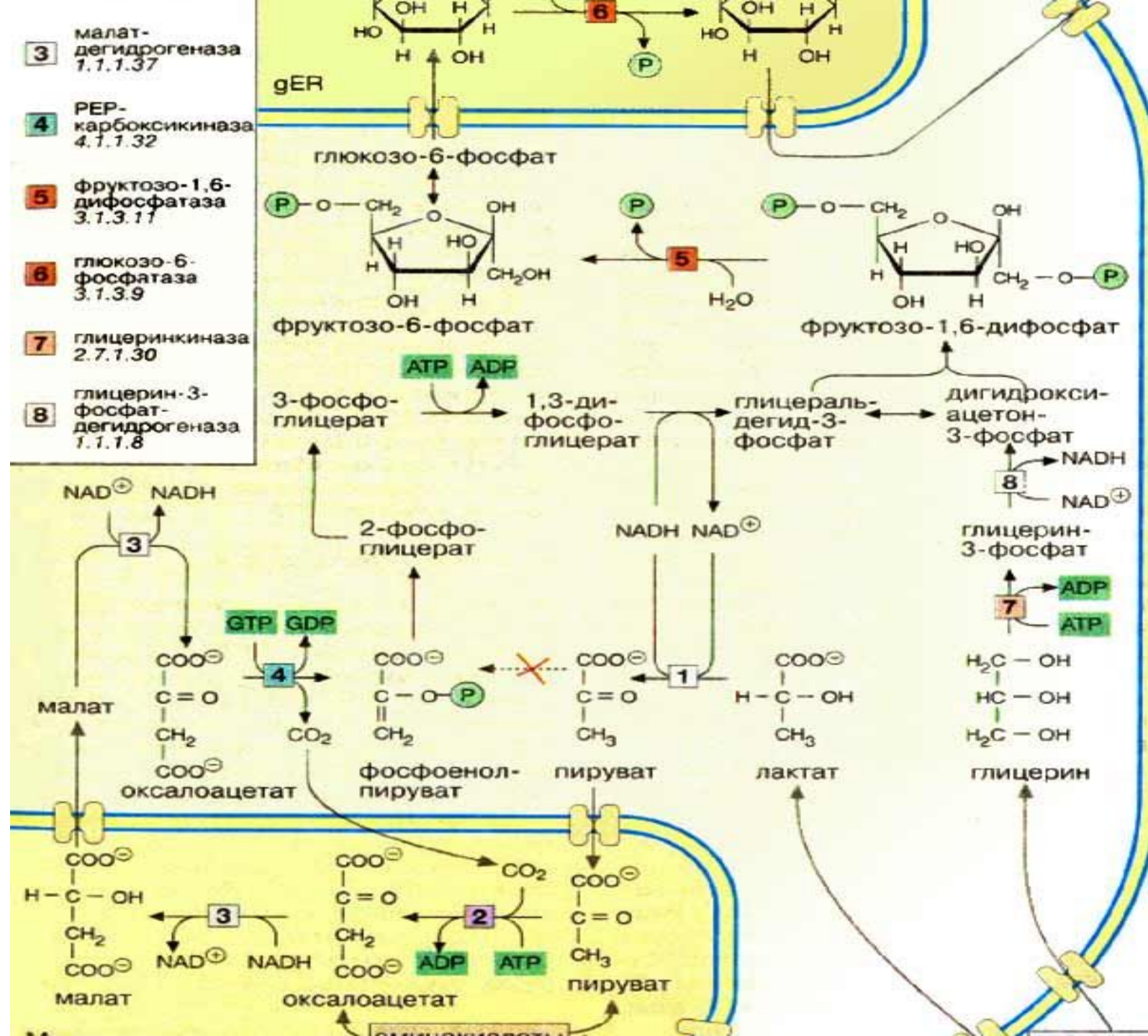


Глюконеогенез – ГНГ

*образование глюкозы из неуглеводных компонентов
(глицерина, АК, лактата, ПВКа и др. кислот)*

- ГНГ снабжает глюкозой прежде всего, мозг и эритроциты.
- ГНГ протекает в высокоэнергизированных тканях, с большой Мх активностью
- ГНГ это синтетический процесс, требующий большое количество энергии: для синтеза 1 молекулы глюкозы нужно **6 молекул АТФ**
- ГНГ протекает в цитоплазме

- 3** малат-дегидрогеназа 1.1.1.37
- 4** PEP-карбоксикиназа 4.1.1.32
- 5** фруктозо-1,6-дифосфатаза 3.1.3.11
- 6** глюкозо-6-фосфатаза 3.1.3.9
- 7** глицеринкиназа 2.7.1.30
- 8** глицерин-3-фосфат-дегидрогеназа 1.1.1.8

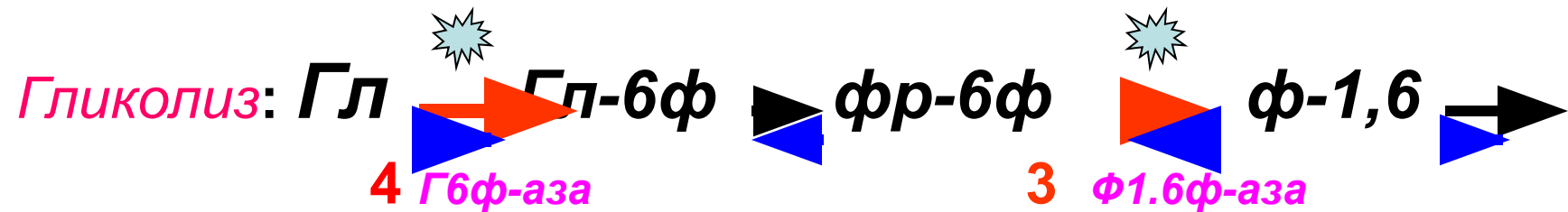


ГНГ – альтернатива гликолизу

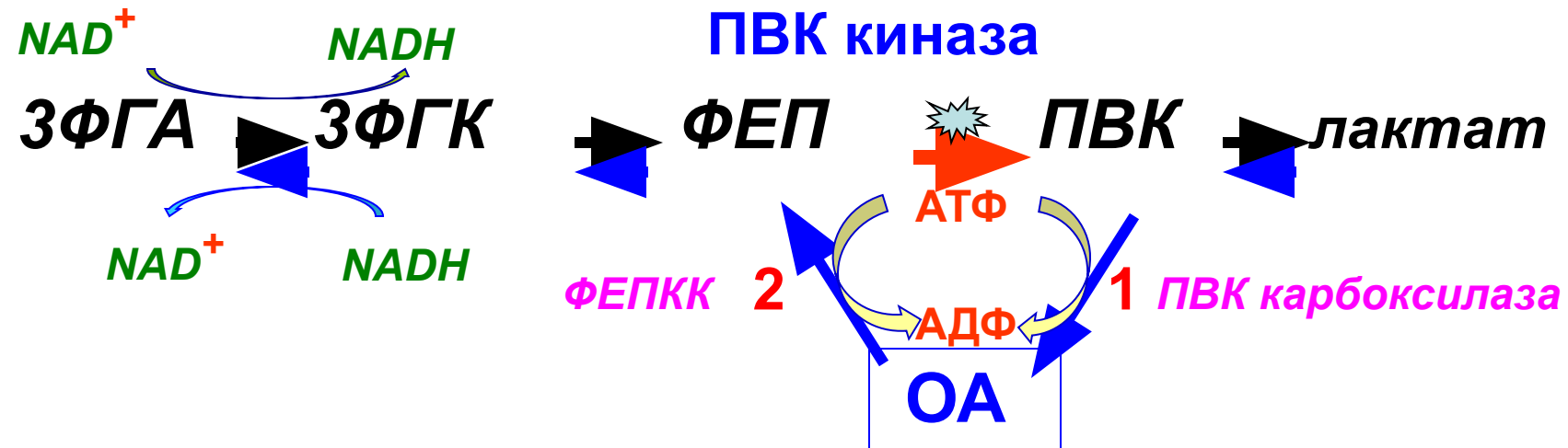
общие обратимые реакции гликолиза (в обратном направлении) и ГНГ:

гексокиназа

ФФК

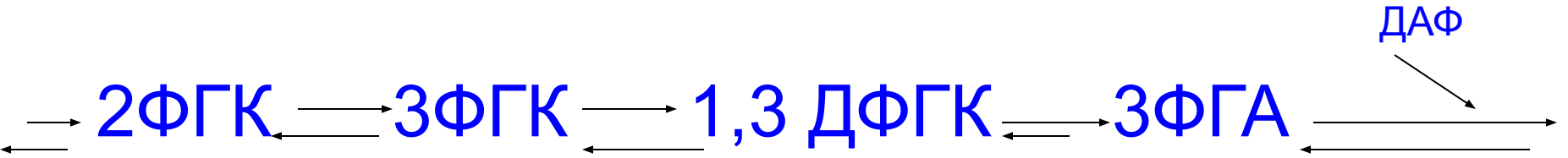


ПВК киназа



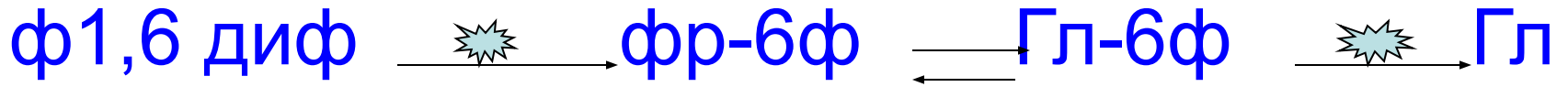
ПВК карбоксилаза

ФЕП-КК

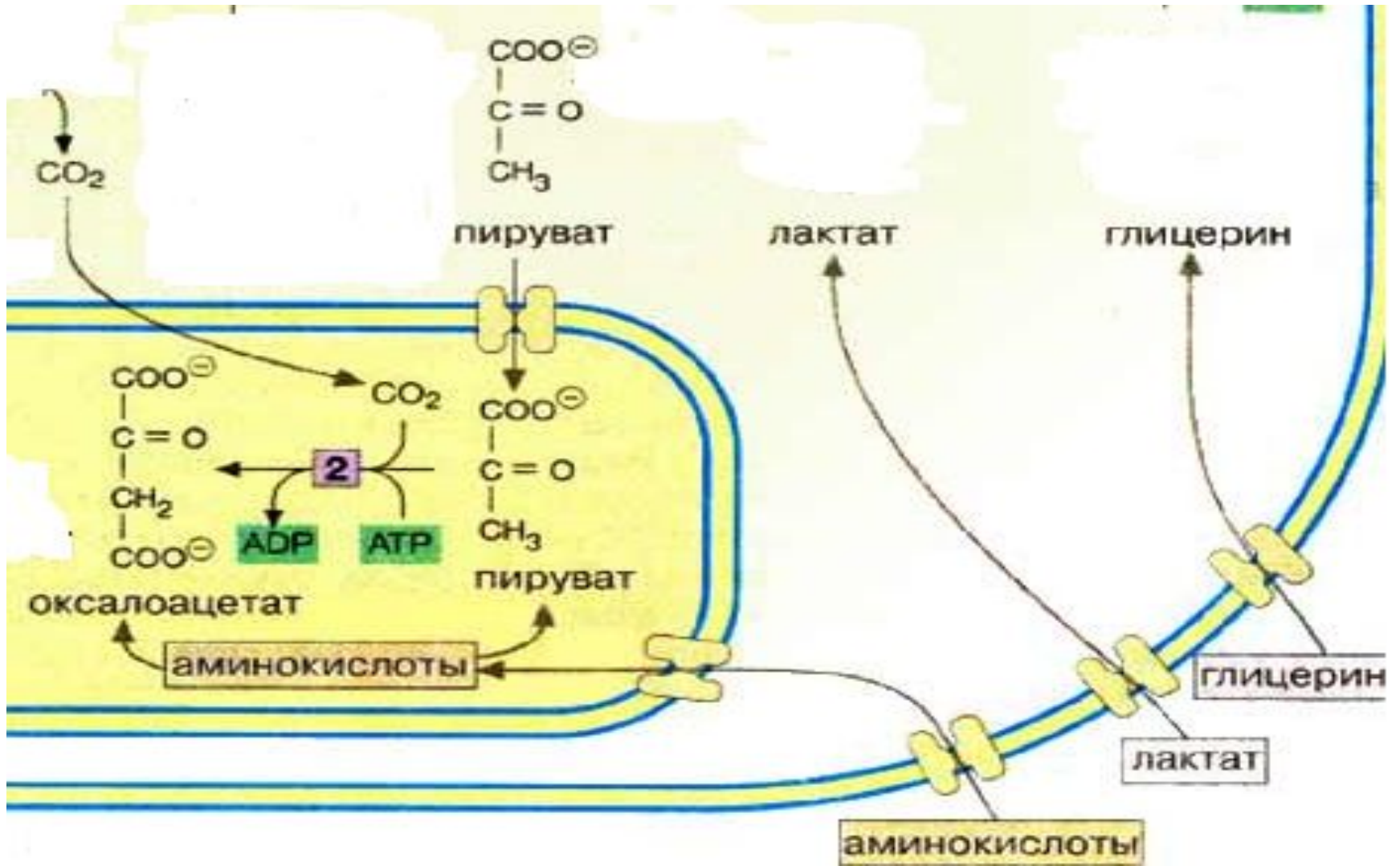


Ф1,6-аза

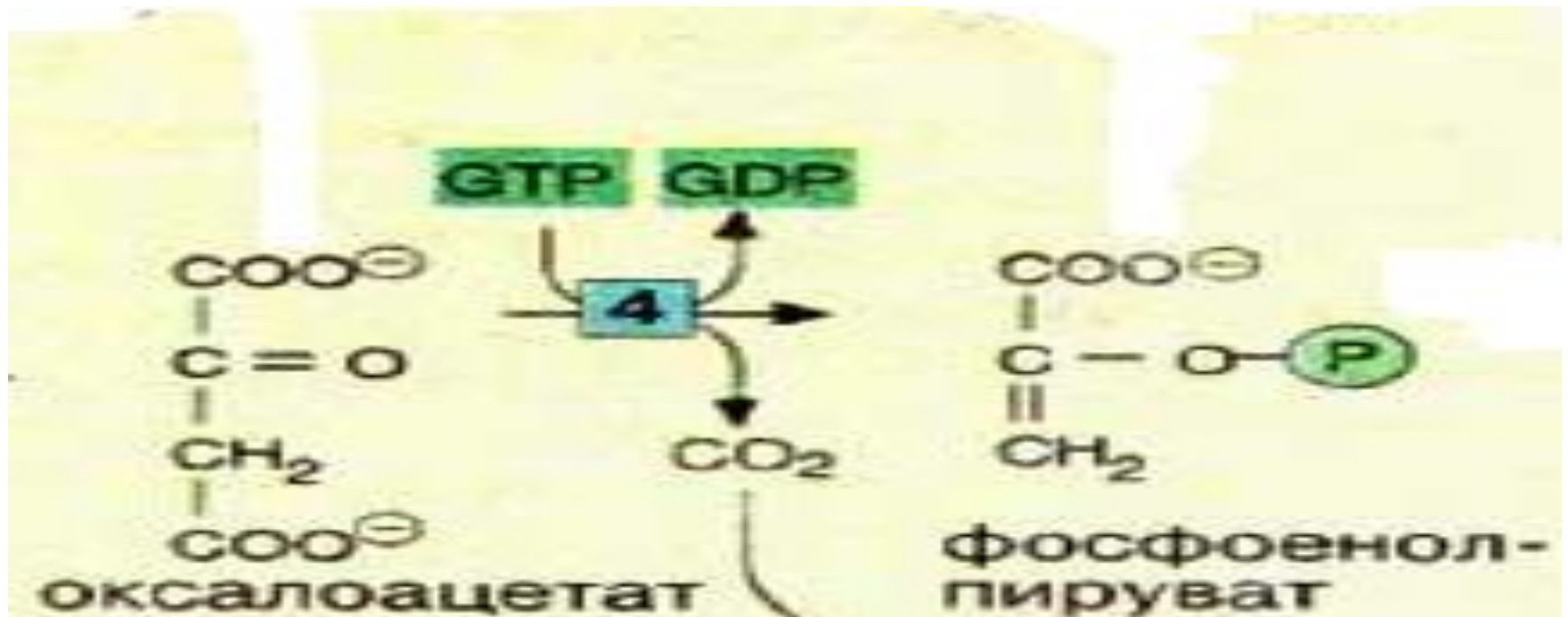
Г6Ф-аза



- Все реакции гликолиза, кроме **гексокиназной, фосфофруктокиназной и пируваткиназной** обратимы, поэтому в ГНГ они идут в обратном направлении, с теми же ферментами, что и в гликолизе.
- Эти три киназные **необратимые реакции гликолиза**, в ГНГ они «*обращаются*» другими ферментами, отличными от тех, которые катализируют их в гликолизе. Это специфические реакции



2-я реакция ПВК---ЩУК локализуется в митохондриях.
 Пируваткарбоксилаза- аллостерический, митохондриальный фермент,
 активируется ацетил-КоА



Мембрана митохондрий непроницаема для образовавшейся **ЦУК**, поэтому она восстанавливается в малат, для которого мембрана проницаема. Это связано с тем, что в митохондрии отношение **NADH₂/NAD** относительно велико, поэтому ЦУК легко переходит в малат.

В цитоплазме отношение **NADH₂/NAD** ↓, поэтому малат легко окисляется снова в **ЦУК**.

Регуляция ГНГ

и гликолиза осуществляется теми же факторами, но с обратным знаком.

- факторы, **активирующие гликолиз** (*АМФ, АДФ, глюкоза*), **ингибируют ГНГ** и наоборот
- Факторы **ингибирующие гликолиз** (*АТФ, ЖК, цитрат*) **активируют ГНГ**.

ГНГ

- ингибируется АДФ, АМФ, Ca^{++} , NAD^+ , P_n ,
- активируется АТФ, цитратом, ЖК, ацетил-КоА, глицерином, O_2 , NADH и контринсулярными гормонами (ГК, T_3 , T_4 и др.)

Главная роль ГНГ- поддержание уровня глюкозы в крови при:

- *длительных промежутках между приемами пищи*
- *экстремальных ситуациях*
- *сахарном диабете и др.*

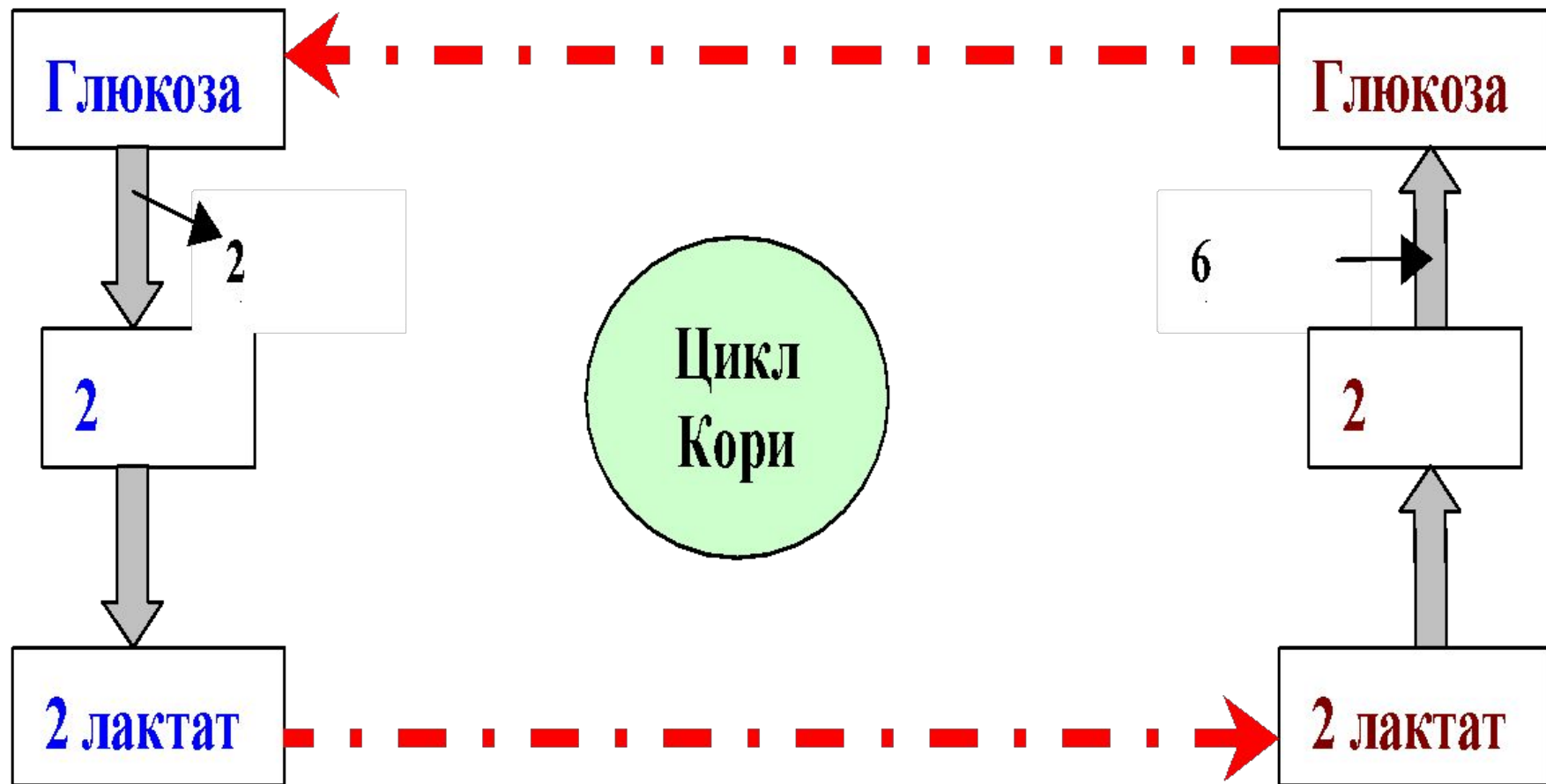
Межорганные метаболические циклы

- При интенсивной физической работе в мышцах в результате *гликолиза* образуется много **ПВК**, которая:
- превращается в **лактат**, поступающий с кровотоком в печень, где в реакциях ГНГ регенерирует в глюкозу (*цикл Кори*)
- превращается в **аланин**, поступающий с кровотоком в печень, где в реакциях ГНГ регенерирует в глюкозу (*цикл Фелига*)

Скелетная мышца

Кровь

Печень



Регуляция уровня глюкозы в крови

- Нормальный уровень глюкозы в крови (*нормогликемия*) составляет 3.5-6.1 ммоль/л.
- *Гипогликемия* - снижение уровня Гл в крови. *Различают физиологическую и патологическую гипогликемию.*
- *Гипергликемия* - увеличение уровня Гл в крови

Причины физиологической гипогликемии:

1. Физическая и др. нагрузка (увеличение расхода Гл)
2. Беременность и лактация
3. Умеренное голодание
4. Сочетание этих причин

Причины патологической гипогликемии:

1. Нарушение депонирования Гл в печени
2. Нарушение мобилизации гликогена(при циррозе)
3. Нарушение всасывания углеводов в ЖКТ
4. Гиперинсулинизм
5. Дефицит контринсулярных гормонов- КС, глюкагона, Т3 и Т4 и др.
6. Алкогольная интоксикация (этанол блокирует ГНГ)

Гиперинсулинизм

возникает по двум причинам:

- опухоли β -клеток островков Лангерганса
- передозировки инсулина больным диабетом

Причины гипергликемии:

1. Переедание углеводов
2. Эмоциональная (нервно-псих. напряжение, стресс (↑↑) уровень адреналина)
3. Избыток контринсулярных гормонов, которые препятствуют утилизации Гл мышечной тканью и одновременно стимулируют ГНГ (гипертиреоз)
4. Гипоинсулинизм:
 - абсолютный, связанный с патологией pancreas
 - относительный (когда ИНС есть в крови, но его уровень, не соответствует уровню сахара).

5. Стрессовые воздействия

6. Беременность

7. Травмы мозга и др.

Регуляция уровня глюкозы в крови

- Уровень ГЛ в крови является одним из гомеостатических параметров.
- Регуляция ГЛ в крови – сложный комплекс механизмов, обеспечивающих постоянство энергетического гомеостаза для жизненно важных органов: *мозга, сетчатки, мозгового слоя почек и эритроцитов.*

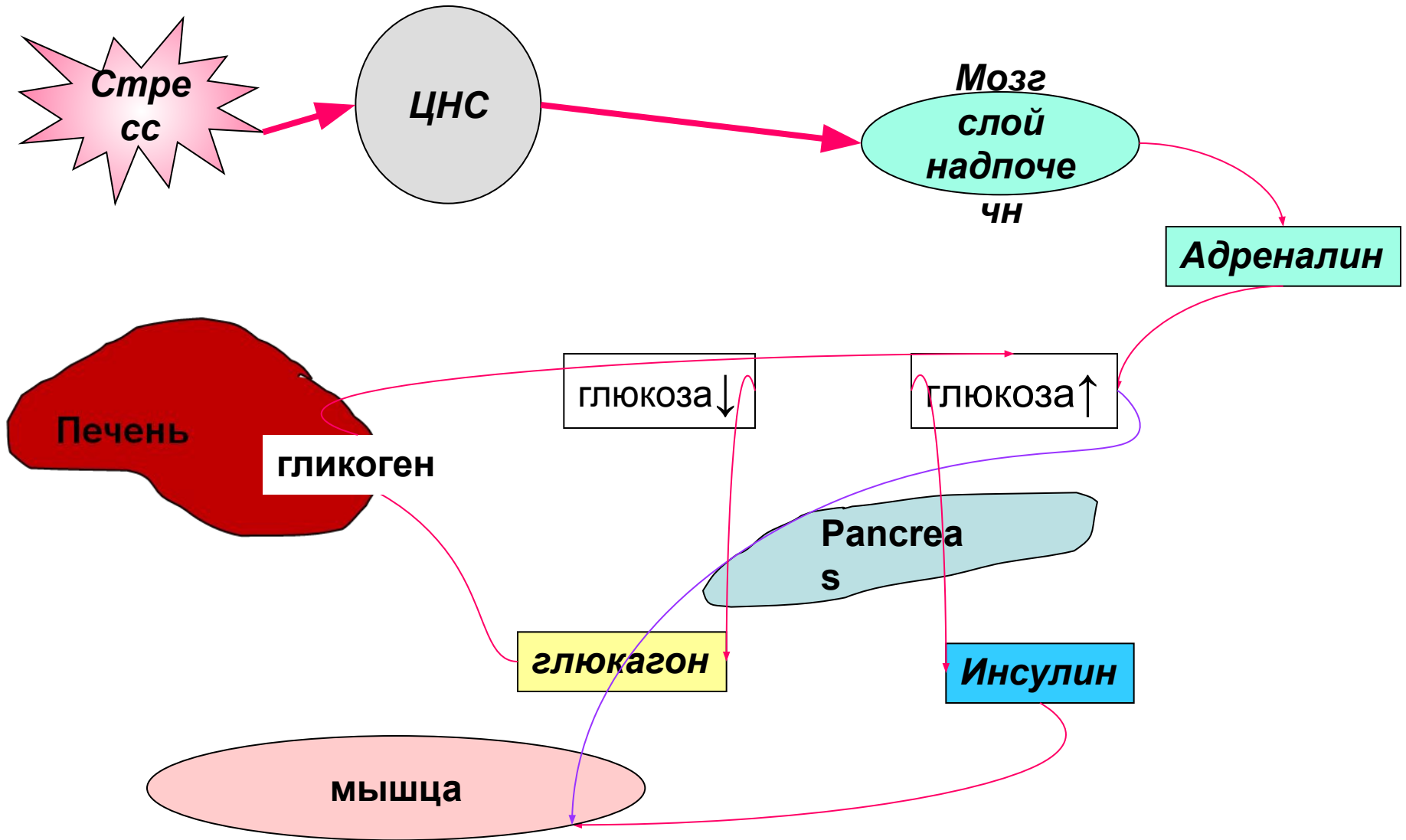
Существуют 2 механизма регуляции:

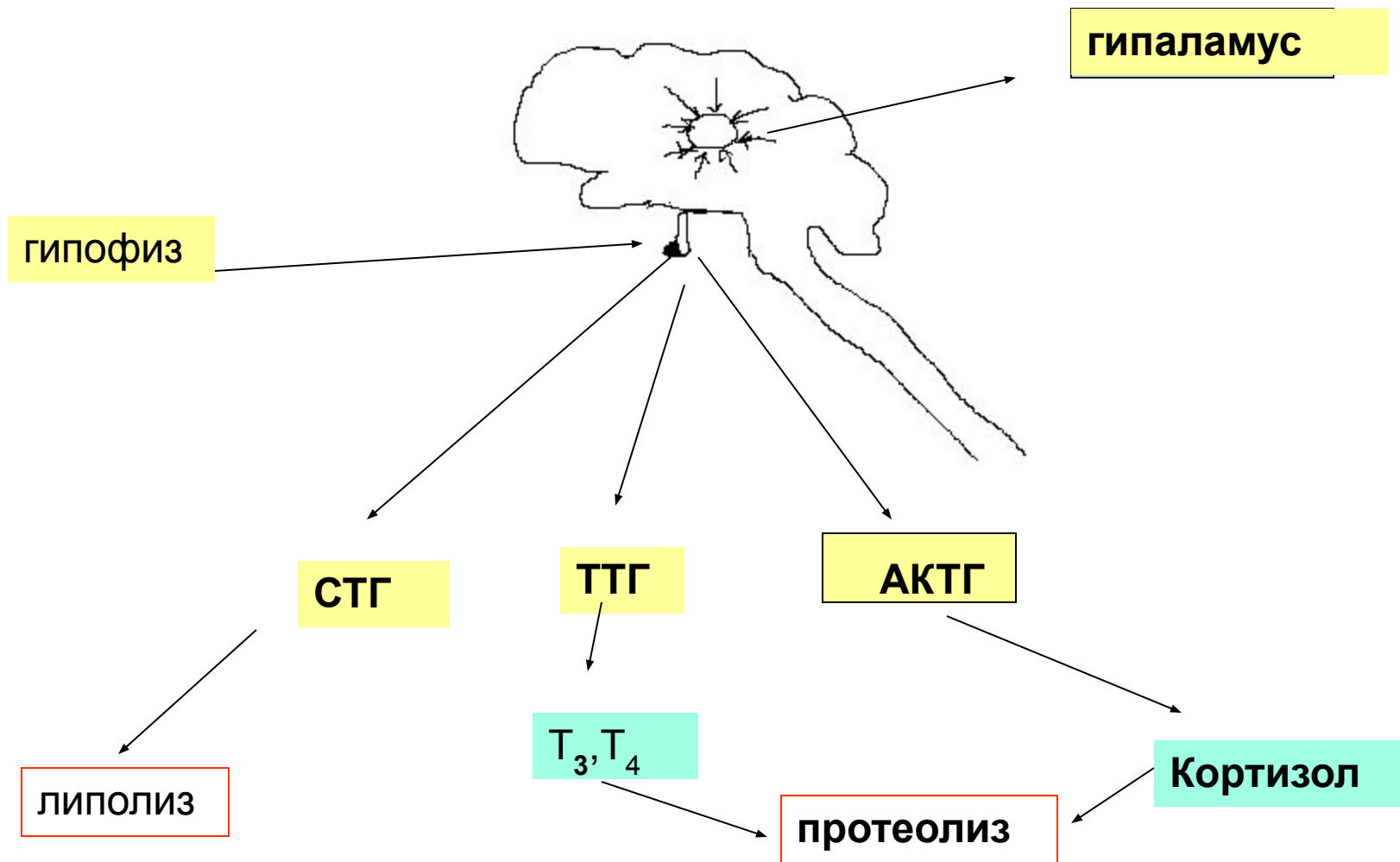
1. Срочный (через СНС)
2. Постоянный (гормональным путем)

Срочный механизм

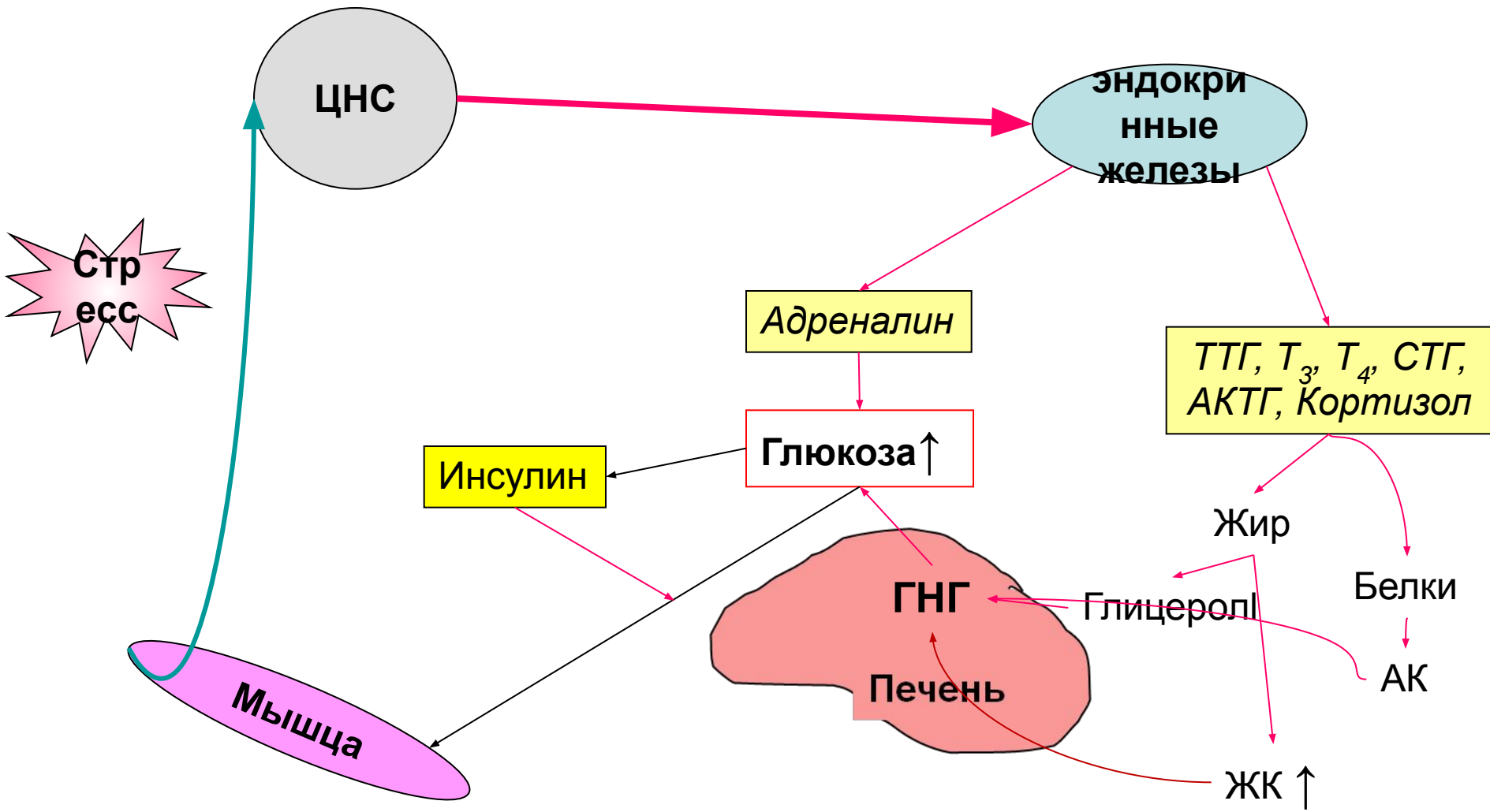
- срабатывает при действии на организм любых экстремальных факторов (например при стрессе, травме и др.,
- реализуется на начальных стадиях заболеваний

Срочный механизм





Постоянный механизм



Он осуществляется по классической схеме:-
жертва-хищник.

-через зрительный анализатор воспринимается информация об опасности. Возбуждение из одного очага в коре распространяется по всем зонам коры. Далее возбуждение передается на **гипоталамус**, где находится центр симпатической НС. По спинному мозгу импульсы поступают в синаптический ствол, и далее по постганглионарным волокнам к коре надпочечников. При этом происходит выброс адреналина, который запускает **аденилитциклазный механизм** мобилизации гликогена.

Мобилизация может осуществляться через инозитол-3-фосфатный механизм (посредством ионов Ca^{++}).

Срочный механизм поддерживает стабильную гликемию на протяжении 24 часов. В дальнейшем запас гликогена истощается, и уже спустя 16-18 часов, подключается постоянный механизм, в основе которого лежит ГНГ.

После истощения гликогена, возбужденная кора продолжает посылать импульсы в **гипоталамус**.

Гипоталамус –это гибрид нервной и эндокринной систем, который преобразует, полученный им сигнал, в секрецию *либеринов*. Последние с током крови заносятся в переднюю долю гипофиза, которая в свою очередь синтезирует в кровотоке- СТГ, АКТГ, ТТГ.

Эти гормоны в свою очередь стимулируют выброс T_3 , T_4 , кортизола и кортизона.

Эти же гормоны, в частности T_3 , T_4 , активируют липолиз (распад жиров до глицерина и жирных кислот-ЖК).

Тиреотропный гормон и кортизол активируют протеолиз, в результате чего образуются свободные аминокислоты, которые как и продукты липолиза используются в ГНГ и ЦТК.

Причем для протеолиза расходуются прежде всего дефектные белки, что имеет исключительное значение- **гормоны блокируют воспалительные процессы.**

В ответ на повышение уровня Гл в крови, происходит выброс ИНС. Однако, вследствие того, что ЖК и выделяемые гормоны выключают **гликолиз** в мышечной ткани, потребление ГЛ мышцами не происходит. Вся Гл сохраняется для мозга и эритроцитов.

В условиях длительного воздействия отрицательных факторов на организм (постоянный стресс) может возникнуть дефицит ИНС, что и является одной из причин сахарного диабета-СД.

