

**Углеводный обмен (II): основные этапы полного аэробного окисления глюкозы, характеристика; энергетическая ценность ПАОГ**

Пути превращения  
иных гексоз в глюкозу.  
Галактоземии.

# Основные этапы ПАОГ

- 1. Гликолиз с последующим превращением 2 моль лактата в 2 моль ПВК и челночным транспортом протонов в митохондрию(малат-аспартатный челнок)
- 2. Окислительное декарбоксилирование 2 моль пирувата в митохондриях с образованием 2 моль ацетилСоА

# Основные этапы ПАОГ

- 3. Сгорание ацетильного остатка в цикле Кребса (2 оборота цикла Кребса)
- 4. Тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование: используются НАДН\*Н<sup>+</sup> и ФАДН<sub>2</sub>, генерированные в цикле Кребса, окислительном декарбоксилировании пирувата и перенесенные с помощью малатного челнока из цитоплазмы

# Этапы катаболизма на примере ПАОГ

- Гликолиз, работа малатного челнока, окислительное декарбоксилирование пирувата – пример межуточного обмена (II этап)
- Цикл Кребса – III этап
- Тканевое дыхание и сопряженное с ним окислительное фосфорилирование – IV этап (митохондриальный синтез АТФ)

# Ключевые соединения в обмене глюкозы

- 1. Из глюкозы образуется пируват (2 моль)
- 2. Из пирувата образуется ацетилСоА

Всего из 1 моль глюкозы может быть получено 2 моль ацетилСоА.

# Ключевые соединения в обмене глюкозы

ПВК как ключевое соединение всегда образуется из глюкозы, а дальнейшее преобразование в ацетилСоА возможно только при митохондриальном процессе

Поэтому принято считать ПВК ключевым соединением, образующимся из моносахаров

## Окислительное декарбоксилирование ПВК

- Протекает в митохондриях, с участием 3 ферментов и 5 коферментов, объединенных в **мультиферментный комплекс пируватдегидрогеназы**
- Мультиферментные комплексы – это мембраносвязанные ферменты, последовательно передающие промежуточный продукт друг другу, до образования полного продукта пути.



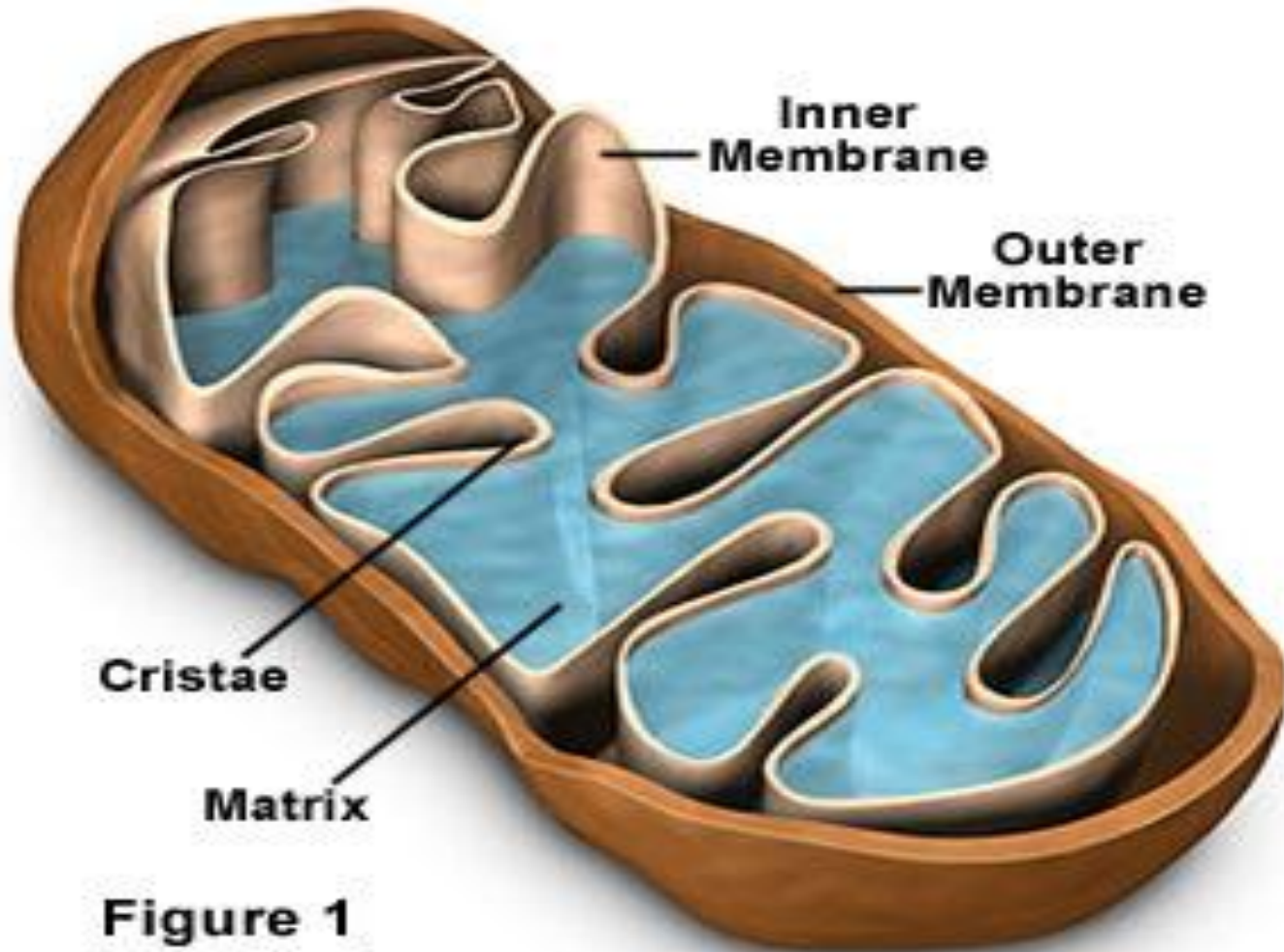
Medsity.com



# Окислительное декарбоксилирование ПВК

- В ходе работы МФК промежуточные продукты не уходят в среду, поэтому процесс идет гораздо быстрее.
- МФК пируватдегидрогеназы локализован на внутренней мембране митохондрий, на кристах, обращенных в матрикс.
- Нарушение митохондриальных мембран вызывает гибель МФК пируватдегидрогеназы

## Mitochondria Inner Structure



# Состав МФК пируватдегидрогеназы

- Ферменты

1. Пируватдегидрогеназа
2. Дигидролипоил-трансацетилаза (ацетилтрансфераза)
3. Дигидролипоил-дегидрогеназа (дегидрогеназа дигидролипоевой кислоты)

- Коферменты

1. Тиаминпирофосфат (ТПФ) – производное витамина  $B_1$
2. Липоевая кислота
3. ФАД (производное витамина  $B_2$ )
4. НАД<sup>+</sup> (производное витамина РР)
5. HSCoA (производное пантотеновой кислоты)

# Пространственная характеристика комплекса

- В каждый комплекс входят:
- 12 димерных молекул пируватдегидрогеназы и такое же количество молекул тиаминпирофосфата
- 24 молекулы ацетилтрансферазы
- 6 димерных молекул дегидрогеназы дигидролипоевой кислоты
- Общая масса комплекса:  $4 \cdot 10^6$  кДа – это очень крупная частица

## Суммарное уравнение работы МФК пируватдегидрогеназы



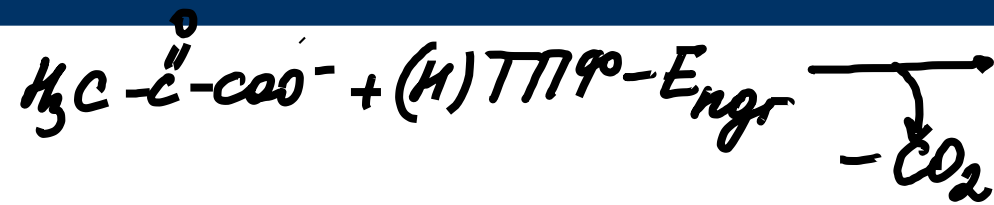
Далее ацетилCoA идет в цикл Кребса, а НАДН\*H<sup>+</sup> в тканевое дыхание

# Детальная схема работы МФК

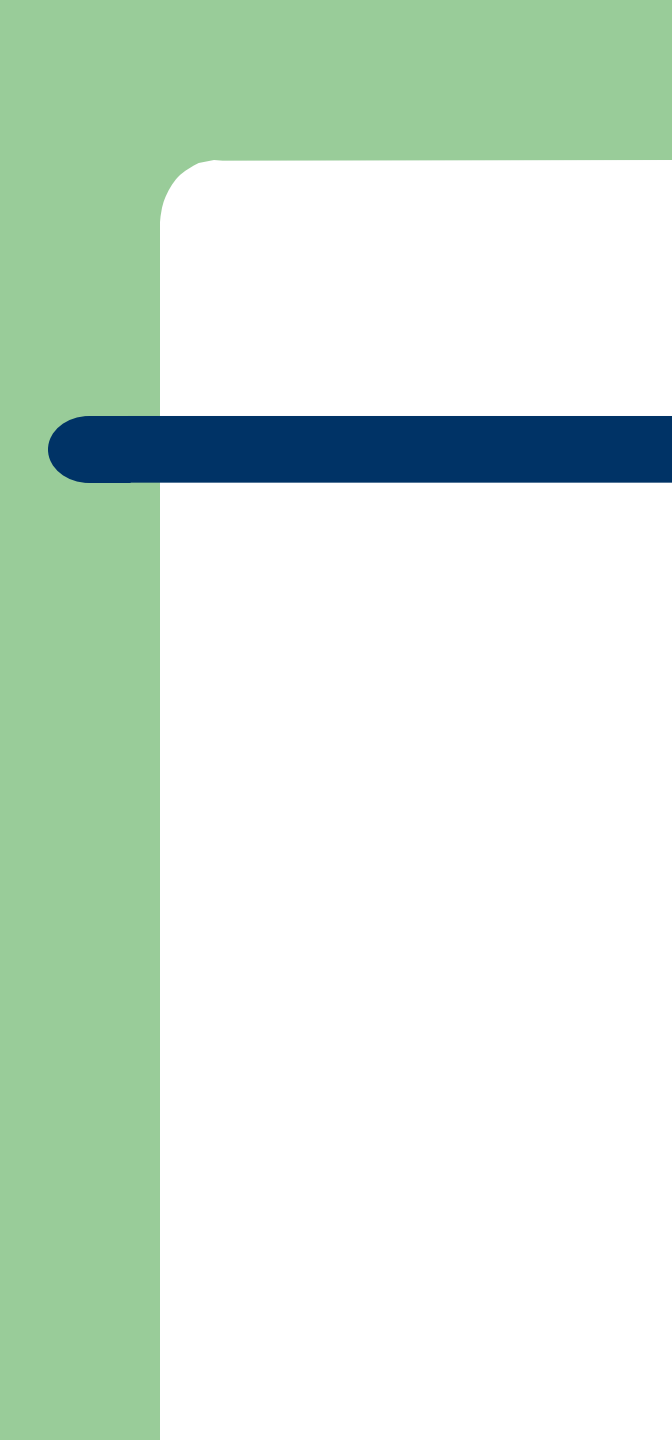
- Знание этой схемы объясняет высокую зависимость углеводного обмена от тиамин (витамина В1), рибофлавина (витамина В2) и никотиновой кислоты (витамина РР)

# Детальная схема работы МФК

- Окисление пирувата до ацетилСоА и образование сукцинилСоА из  $\alpha$ -кетоглутарата протекает практически идентично, только первый фермент комплекса называется кетоглутаратдегидрогеназа
- Реакции окислительного декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот объясняют высокую потребность тканей, богатых митохондриями, в липоевой кислоте







# Расчет энергетической ценности ПАОГ по этапам

- Гликолиз – 2 АТФ (субстратное фосфорилирование)
- Малатный челнок –  $2 \text{ НАДН} \cdot \text{Н}^+ = 6 \text{ АТФ}$
- Окислительное декарбоксилирование 2 моль ПВК –  $2 \text{ НАДН} \cdot \text{Н}^+ = 6 \text{ АТФ}$
- Цикл Кребса (с учетом ТД и ОФ) –  $12 \cdot 2 = 24$  моль АТФ при сгорании 2 ацетильных остатков
- ИТОГО: 38 моль АТФ при полном сгорании 1 моль глюкозы

# Регуляция работы МФК пируватдегидрогеназы

- Ингибирование АТФ
- Цитрат
- АцетилСоА
- НАДН\*Н<sup>+</sup>

- Активация АДФ
- Глюкозо-6-фосфат
- Фруктозо-1,6-дифосфат

# Гормональная регуляция

- Инсулин – мощный активатор ПАОГ
- Стимулирует все этапы аэробного окисления
- Активация как на уровне транскрипции генов, так и с использованием каскадных механизмов для аллостерической активации ферментов ПАОГ

# Превращение гексоз в глюкозу

- Для энергетического обмена важнее всего получить глюкозу. Поэтому в клетках существует набор ферментов, превращающих иные гексозы в глюкозу или промежуточные продукты гликолитического пути.

## Использование маннозы в энергетическом обмене

- Манноза фосфорилируется ГЕКСОКИНАЗОЙ с образованием маннозо-6-фосфата
- С помощью ФОСФОМАННОИЗОМЕРАЗЫ превращается во фруктозо-6-фосфат
- Обычно далее фруктозо-6-фосфат идет в ключевую реакцию гликолиза и превращается во фруктозо-1,6-дифосфат



# Использование фруктозы в энергетическом обмене

- Фруктоза с помощью ГЕКСОКИНАЗЫ превращается во фруктозо-6-фосфат
- Далее следует превращение во фруктозо-1,6-дифосфат с помощью фосфофруктокиназы (необратимая реакция гликолиза)



# Превращение галактозы

- Суммарное уравнение:  
 $2 \text{ галактоза} + 2\text{АТФ} + \text{УТФ} \rightarrow \text{УДФ-галактоза} + \text{глюкозо-1-фосфат} + \text{РРi} + 2\text{АДФ}$
- 1. Галактокиназа дает галактозо-1-фосфат, поэтому прямая изомеризация невозможна
- 2. С участием УТФ и фермента УДФ-галактозопирофосфорилазы образуется УДФ-галактоза

# Преобразование галактозы

- 3. УДФ-гал превращается в УДФ-глю с участием эпимеразы
- 4. УДФ-глю с помощью галактозофосфат-уридилтрансферазы передает остаток УДФ на новую молекулу галактозо-1-фосфата, а сама превращается в глюкозо-1-фосфат

# Галактоземия

- Дефект гена галактозофосфат-уридилтрансферазы – самая частая причина галактоземии

# Галактоземия

- При большом поступлении галактозы накапливается галактоза и галактозо-1-фосфат.
- Из них легко образуется спирт галактитол (дульцит), нарушающий миелиновые структуры

- Поскольку речь идет о врожденном заболевании, то фактически дульцит нарушает миелинизацию цнс и нарушение умственного развития
- 50% моносахаров, поступающих с молоком в организм младенца – это галактоза.
- Если нарушен путь преобразования галактозы в глюкозу, то на 50% снижается энергетическая ценность молока, развивается гипогликемия, дополнительно повреждающая мозг ребенка

# Диагностика галактоземии

- 1. гипогликемия через 1-2 часа после кормления молоком; могут быть судороги
- 2. в моче при этом + реакция Ниландера
- 3. в крови присутствует галактоза после кормления молоком в количестве, сопоставимом с уровнем глюкозы
- 4. при хроматографии в моче обнаруживаются галактоза и галактитол (дульцит)

# Лечение галактоземии

- После постановки диагноза ребенка кормят специальной смесью, не содержащей ни лактозы, ни галактозы
- По мере роста ребенка диета расширяется, но продукты, содержащие галактозу, не дают до 12-14 лет
- Если диагноз был поставлен вовремя, ребенок вырастает практически здоровым

# Проявления галактоземии

- 1. Степень дефекта гена галактозофосфат-уридилтрансферазы может сильно варьировать, поэтому уровень галактозы, галактозо-1-фосфата и дульцита также бывает разным
- 2. Чаще всего встречаются:
  - помутнение хрусталика (катаракта) в детстве
  - Умственная отсталость (от легкой до крайне тяжелой)
  - Увеличение размеров печени (гепатомегалия) и развитие токсического гепатита (действие дульцита)
  - Судорожные припадки, обычно связанные с употреблением галактозы или лактозы



