

МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ

(Продолжение)

Спиртовое брожение

Спиртовое брожение осуществляется так называемыми дрожжеподобными организмами, а также некоторыми плесневыми грибами.

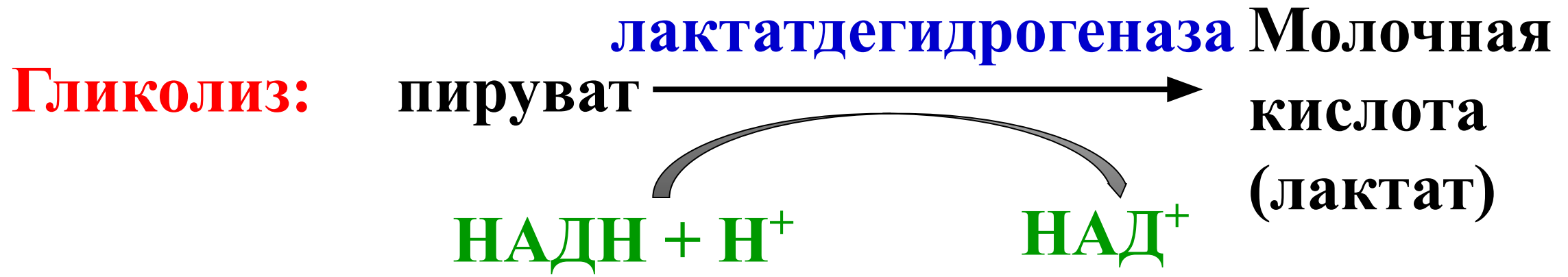
Суммарную реакцию спиртового брожения можно изобразить следующим образом:



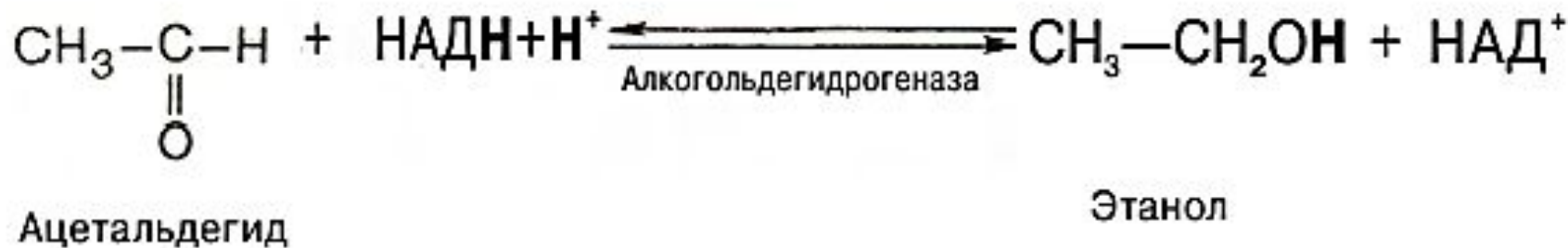
Механизм реакции спиртового брожения чрезвычайно близок к гликолизу. Расхождение начинается лишь после этапа образования пирувата.

При гликолизе пируват при участии фермента ЛДГ и кофермента НАДН восстанавливается в лактат.

При спиртовом брожении этот конечный этап заменен двумя другими ферментативными реакциями – пируватдекарбоксилазной и алкогольдегидрогеназой.



Спиртовое брожение:



Таким образом, конечными продуктами спиртового брожения являются этанол и CO_2 , а не молочная кислота, как при гликолизе.

Существуют и другие виды брожения, конечными продуктами которых могут являться пропионовая, масляная и янтарная кислоты, а также другие соединения.

Цикл трикарбонновых кислот

= цикл Кребса

= цикл лимонной кислоты

= цитратный цикл

Цикл трикарбонновых кислот впервые был открыт английским биохимиком Г. Кребсом

За это выдающееся открытие Г. Кребс получил Нобелевскую премию в 1953 г. (совместно с Ф. Липманом).

Цикл трикарбонновых кислот часто называют его именем – цикл Кребса

цикл Кребса – общий конечный путь окисления ацетильных групп (в виде ацетил-КоА), в которые превращается в процессе катаболизма большая часть органических молекул, играющих роль «клеточного топлива»: углеводов, жирных кислот и аминокислот.

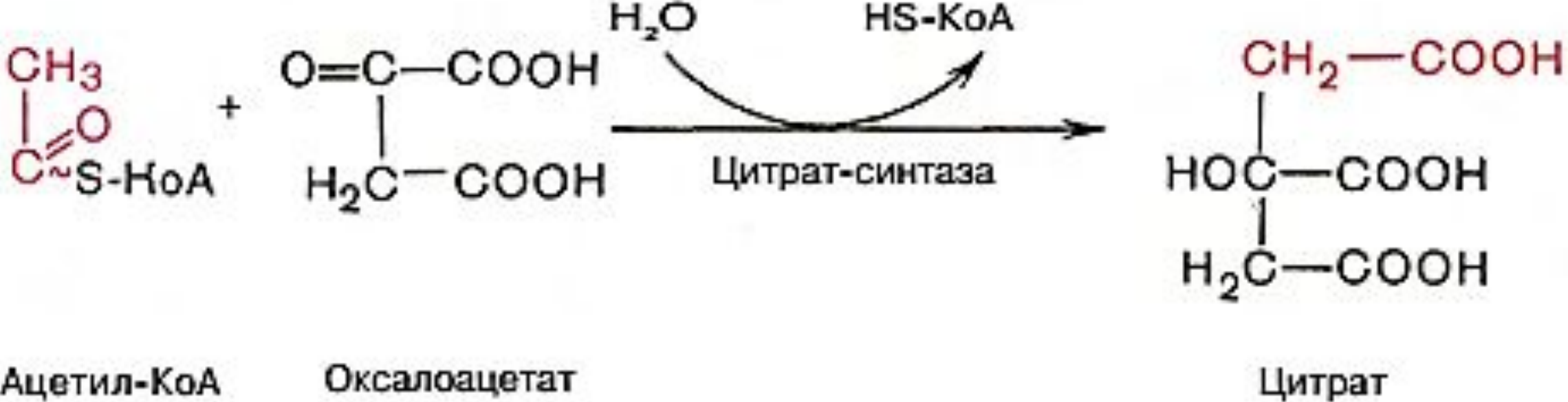
Образовавшийся в результате окислительного декарбоксилирования пирувата в митохондриях ацетил-КоА вступает в цикл Кребса.

Данный цикл происходит в матриксе митохондрий и состоит из *восьми* последовательных реакций

Начинается цикл с присоединения ацетил-КоА к оксалоацетату и образования лимонной кислоты (цитрата).

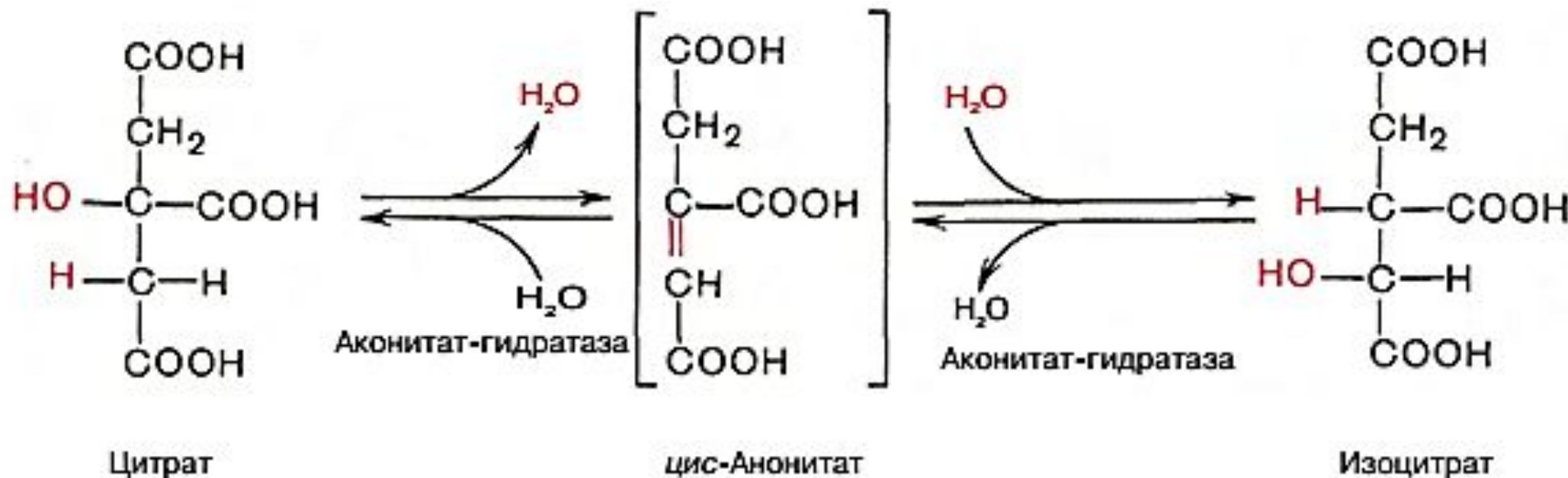
Затем лимонная кислота (шестиуглеродное соединение) путем ряда дегидрирований (отнятие водорода) и двух декарбоксилирований (отщепление CO_2) теряет два углеродных атома и снова в цикле Кребса превращается в оксалоацетат (четыреуглеродное соединение), т.е. в результате полного оборота цикла одна молекула ацетил-КоА сгорает до CO_2 и H_2 .

Первая реакция катализируется ферментом **цитрат-синтазой**, при этом ацетильная группа ацетил-КоА конденсируется с оксалоацетатом, в результате чего образуется лимонная кислота:



В результате второй реакции образовавшаяся лимонная кислота подвергается дегидратированию с образованием *цис*-аконитовой кислоты, которая, присоединяя молекулу воды, переходит в изолимонную кислоту (изоцитрат).

Фермент – аконитатгидратаза (аконитаза).



Третья реакция лимитирует скорость цикла Кребса.
Изолимонная кислота дегидрируется в присутствии
НАД-зависимой **изоцитратдегидрогеназы**



Четвертая реакция – окислительное декарбоксилирование α -кетоглутаровой кислоты с образованием высокоэнергетического соединения сукцинил-КоА.

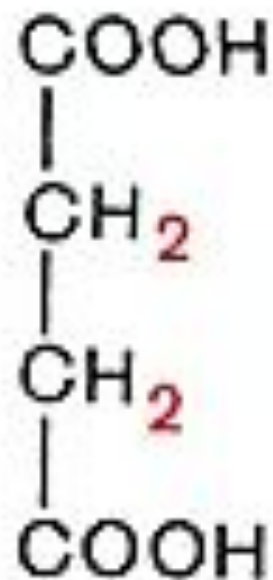


Пятая реакция – сукцинил-КоА при участии ГТФ и неорганического фосфата превращается в янтарную кислоту (сукцинат).

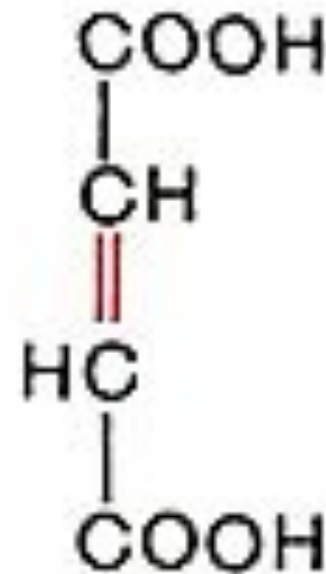
Одновременно происходит образование высокоэнергетической фосфатной связи ГТФ за счет высокоэнергетической тиоэфирной связи сукцинил-КоА:



Шестая реакция – сукцинат дегидрируется в фумаровую кислоту. Окисление сукцината катализируется **сукцинатдегидрогеназой**, в молекуле которой с белком прочно связан **кофермент ФАД**.

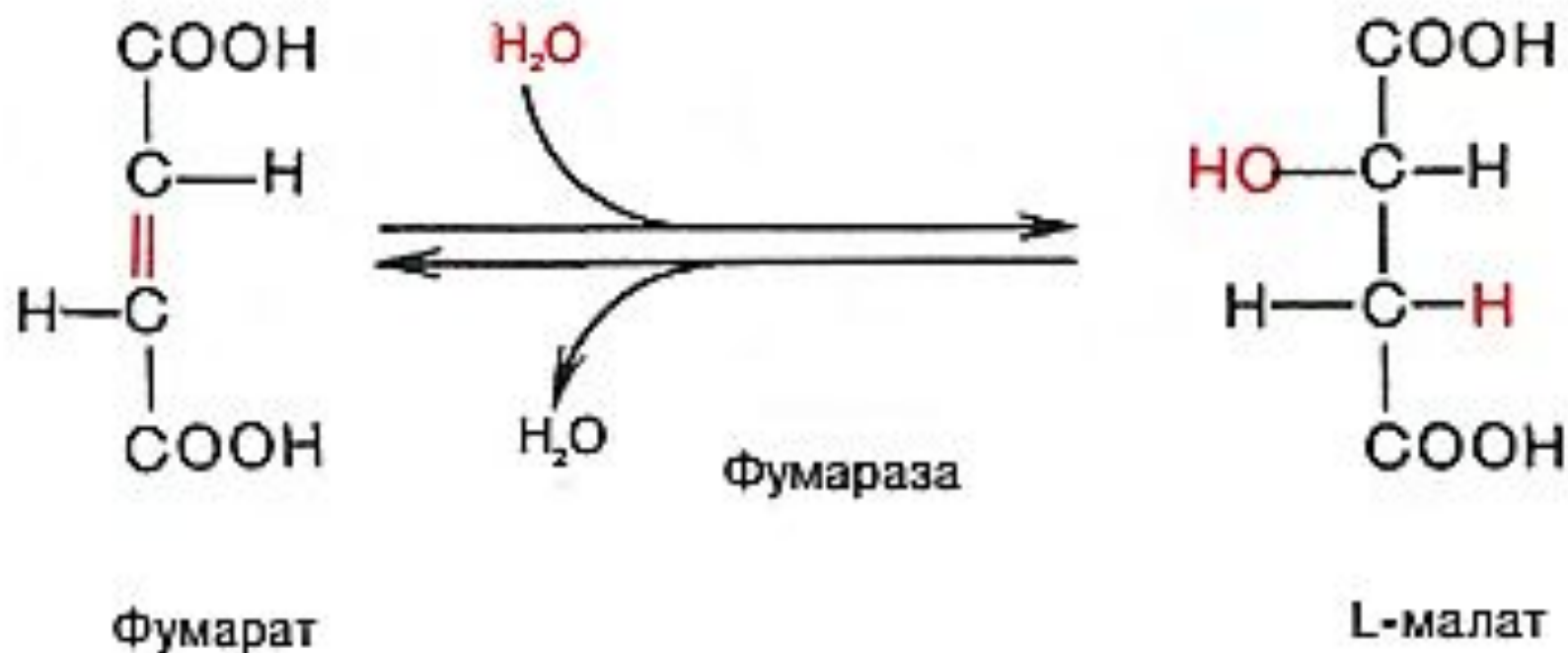


Сукцинат



Фумарат

Седьмая реакция осуществляется под влиянием фермента **фумаратгидратазы** (фумаразы). Образовавшаяся при этом фумаровая кислота гидратируется, продуктом реакции является яблочная кислота (малат).



Восьмая реакция – под влиянием митохондриальной НАД-зависимой **малатдегидрогеназы** происходит окисление L-малата в оксалоацетат:



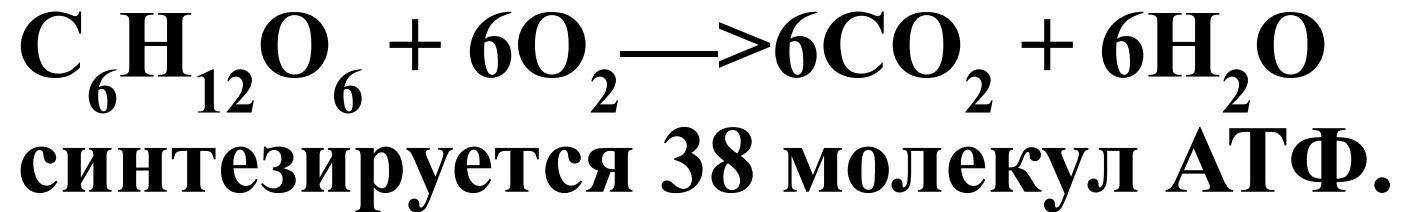
За один оборот цикла, состоящего из восьми ферментативных реакций, происходит полное окисление («сгорание») одной молекулы ацетил-КоА.

Для непрерывной работы цикла необходимо постоянное поступление в систему ацетил-КоА, а коферменты (НАД⁺ и ФАД), перешедшие в восстановленное состояние, должны снова и снова окисляться.

Это окисление осуществляется в системе переносчиков электронов в дыхательной цепи (в цепи дыхательных ферментов), локализованной в мембране митохондрий

при окислении одной молекулы ацетил-КоА в цикле Кребса и системе окислительного фосфорилирования может образоваться 12 молекул АТФ

при расщеплении в тканях одной молекулы глюкозы по уравнению



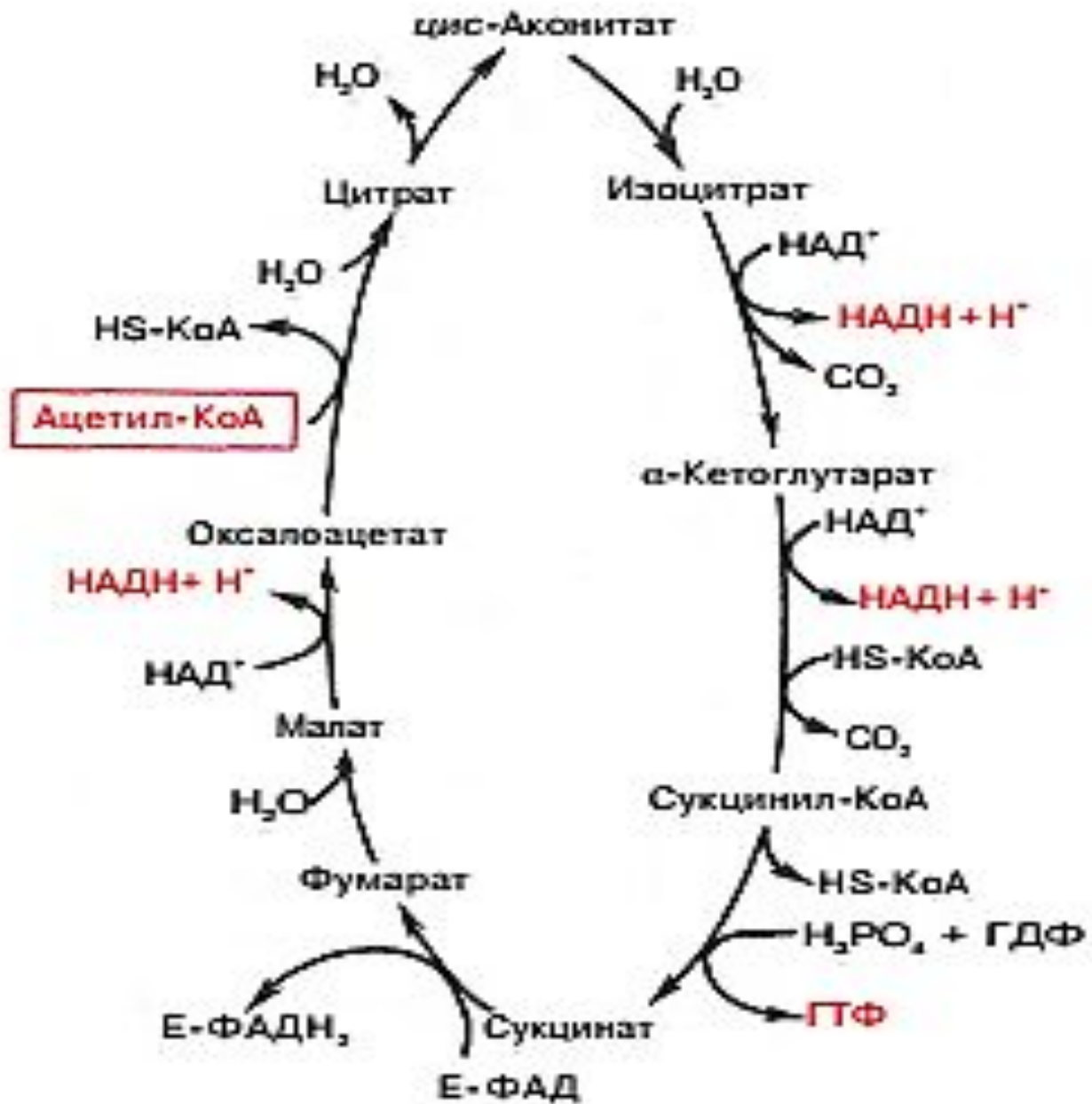
Несомненно, что в энергетическом отношении полное расщепление глюкозы является более эффективным процессом, чем анаэробный гликолиз.

Таблица 10.1. Образование высокоэнергетических фосфатных связей в ходе катаболизма глюкозы

Метаболический путь	Фермент	Место образования АТФ (точнее, высокоэнергетической связи) и сопряженный процесс	Число АТФ, образовавшихся на 1 моль глюкозы
Гликолиз	Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа	Окисление 2НАДН в дыхательной цепи	6*
	Фосфоглицераткиназа	Фосфорилирование на уровне субстрата (субстратное фосфорилирование)	2
	Пируваткиназа	То же	2
		Итого...	10
С учетом расходования АТФ в реакциях, катализируемых гексокиназой и фосфофруктокиназой			-2
		Итого...	8

Окислительное декарбоксилирование пирувинуградной кислоты	Пируватдегидрогеназа (пируватдегидрогеназный комплекс)	Окисление 2НАДН в дыхательной цепи	6
		Итого...	6
Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)	Изоцитратдегидрогеназа	Окисление 2НАДН в дыхательной цепи	6
	α -Кетоглутаратдегидрогеназа	То же	6
	Сукцинил-КоА-синтетаза (сукцинатттиокиназа)	Фосфорилирование на уровне субстрата (субстратное фосфорилирование)	2
	Сукцинатдегидрогеназа	Окисление 2 ФАДН ₂ в дыхательной цепи	4
	Малатдегидрогеназа	Окисление 2НАДН в дыхательной цепи	6
		Итого...	24
Всего на 1 моль глюкозы в аэробных условиях...			38 АТФ

Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса).



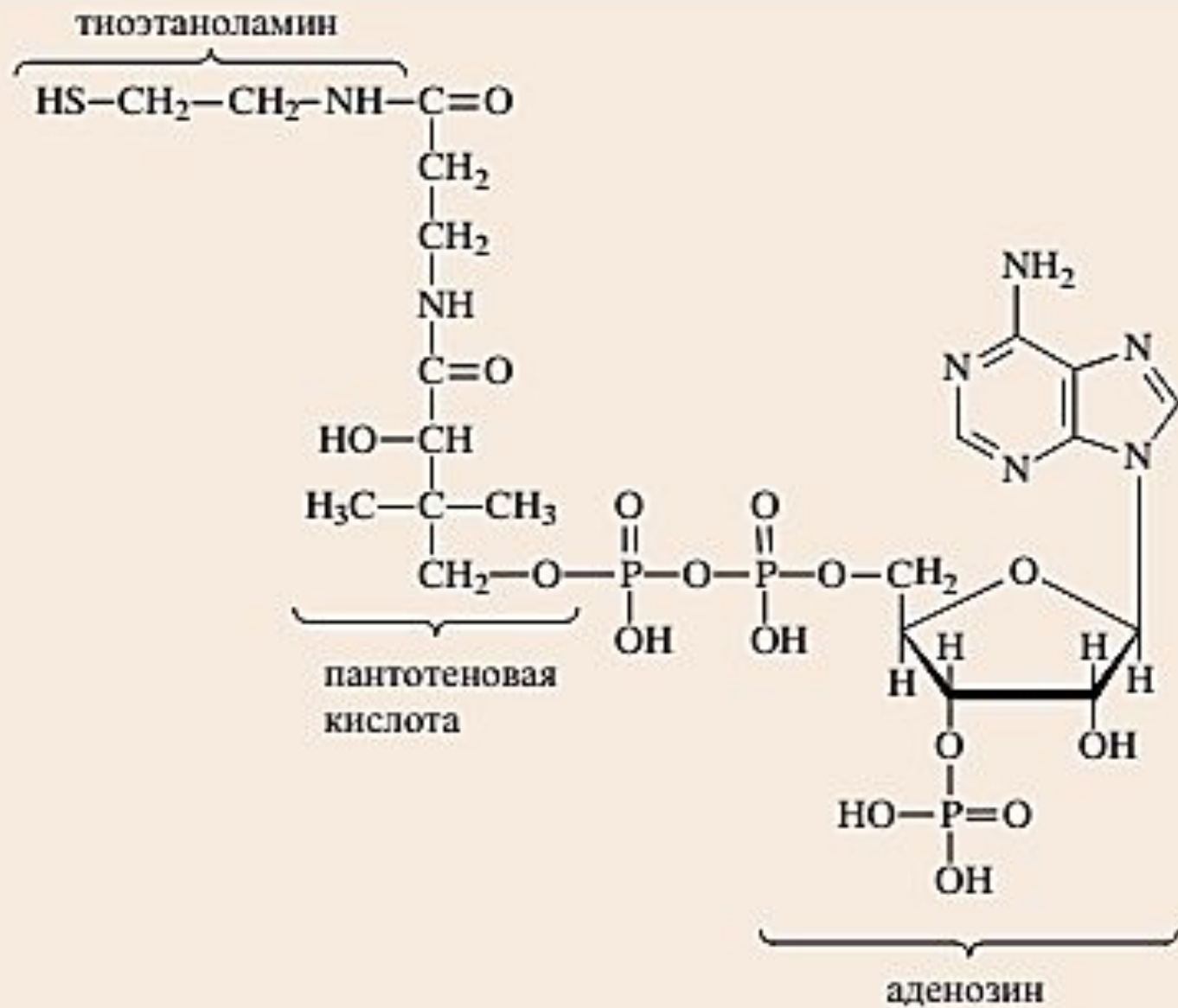


Рис. 7.5. Строение HS-КоА

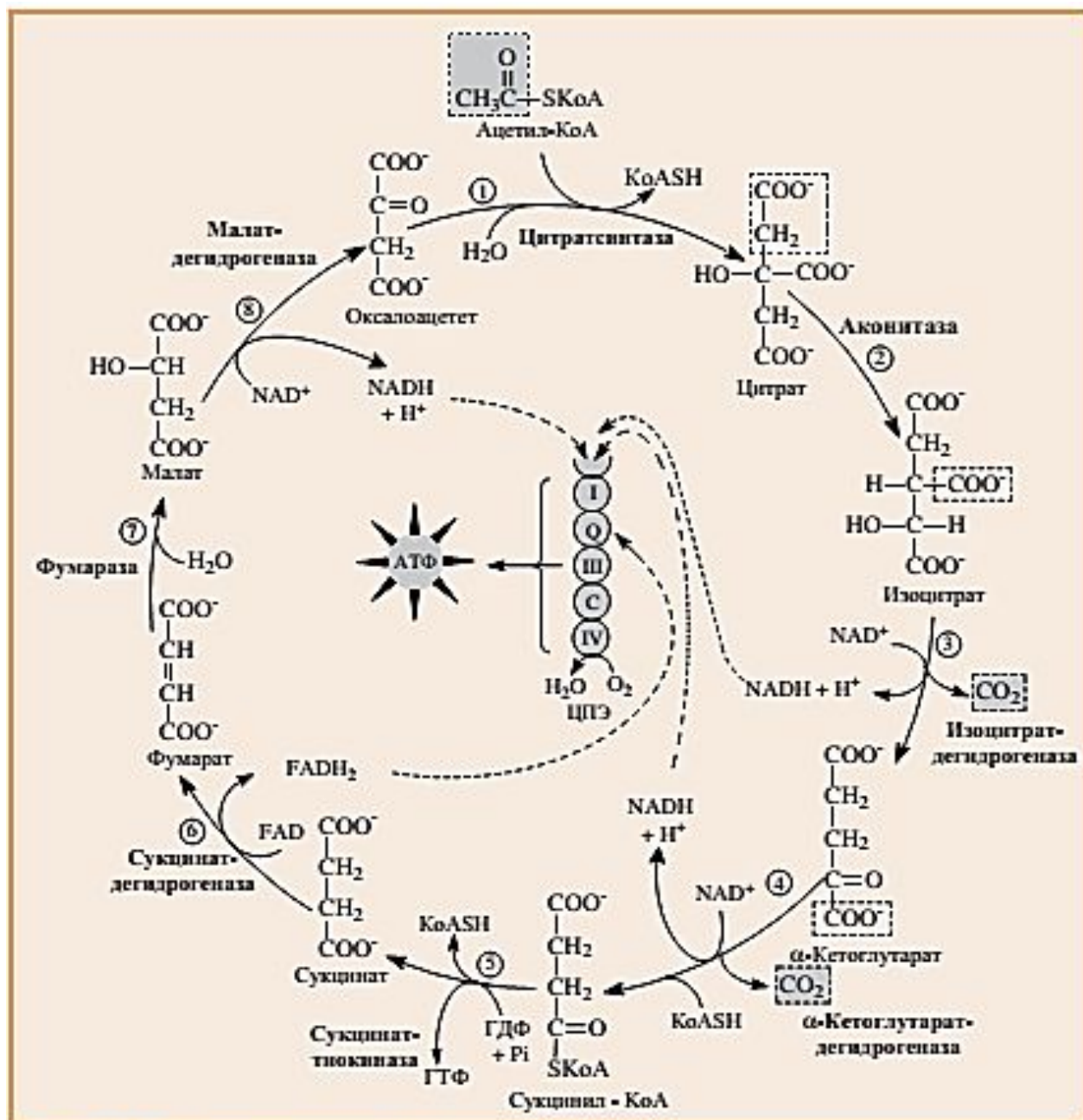
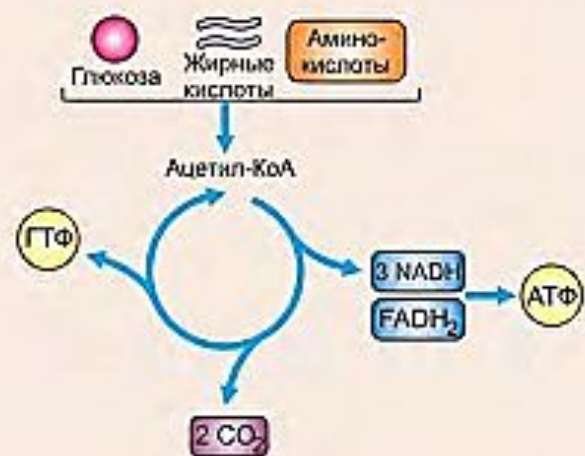


Рис. 7.6. Схема цитратного цикла:

I, III, IV — ферментативные комплексы в ЦПЭ; Q — кофермент Q;

C — цитохром C

А



Б

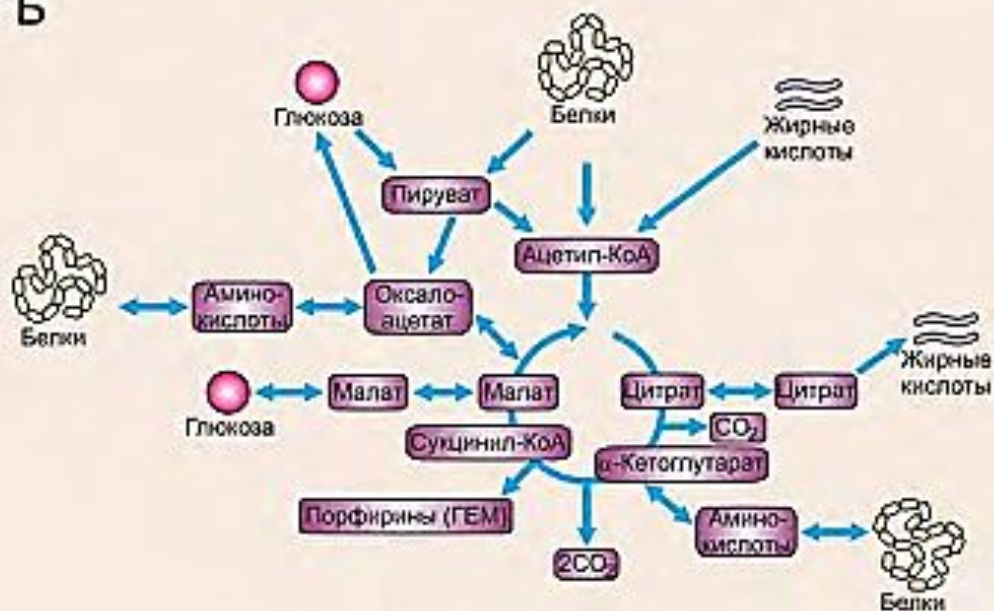


Рис. 7.9. Амфиболическое значение общих путей катаболизма:
 А — энергетическая роль ОПК; Б — анаболическое значение ОПК

Общий путь катаболизма (ОПК) выполняет как энергетическую, так и анаболическую функцию (рис. 7.9).

Анаболическая функция ОПК проявляется в том, что ряд промежуточных продуктов используется для синтеза необходимых организму веществ.

Так пируват, α -кетоглутарат и оксалоацетат являются кетокислотами, которые путем трансаминирования могут превращаться в аланин, глутаминовую и аспарагиновую кислоты соответственно.

Сукцинил-КоА используется для синтеза гема, а пируват и оксалоацетат могут включаться в процесс синтеза глюкозы.

Выведение хотя бы одного метаболита цикла нарушает его работу, так как уменьшает регенерацию оксалоацетата.

Для компенсации убыли метаболитов цикла в митохондриях происходит реакция карбоксилирования пирувата с образованием оксалоацетата.

Пируват включается в цитратный цикл двумя путями: *окислительным декарбоксилированием* с образованием ацетил-КоА и *карбоксилированием* с образованием оксалоацетата.

Последнюю реакцию катализирует пируваткарбоксилаза

Пентозофосфатный путь

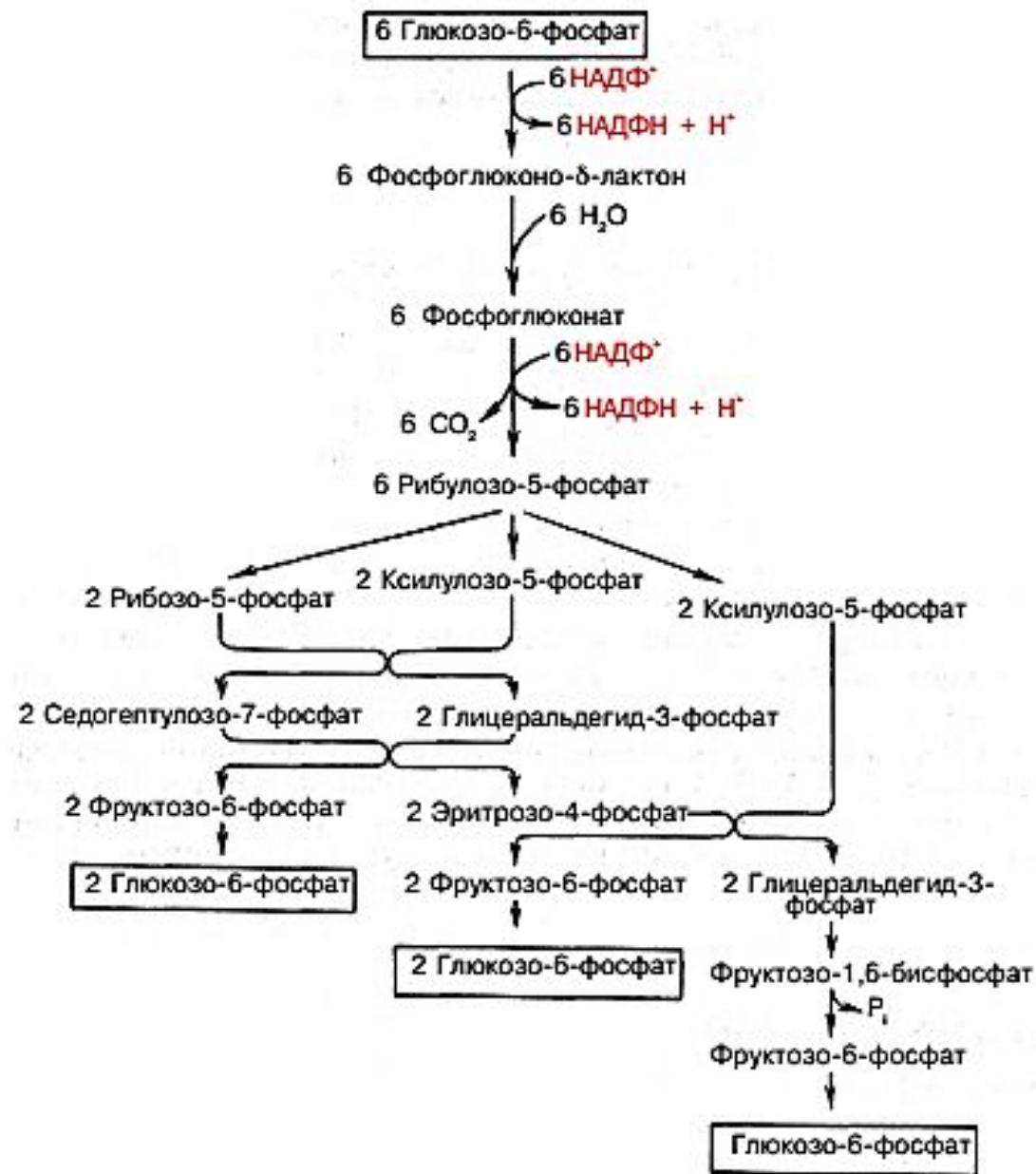
Открытие пути прямого окисления углеводов, или, как его называют, пентозофосфатного цикла, принадлежит О. Варбургу, Ф. Липману, Ф. Дикенсу и В.А. Энгельгарду. Расхождение путей окисления углеводов—классического (цикл трикарбоновых кислот, или цикл Кребса) и пентозофосфатного—начинается со стадии образования гексозомонофосфата. Если глюкозо-6-фосфат изомеризуется во фруктозо-6-фосфат, который фосфорилируется второй раз и превращается во фруктозо-1,6-бисфосфат, то в этом случае дальнейший распад углеводов происходит по обычному гликолитическому пути с образованием пировиноградной кислоты, которая, окисляясь до ацетил-КоА, затем «сгорает» в цикле Кребса.

Если второго фосфорилирования гексозо-6-монофосфата не происходит, то фосфорилированная глюкоза может подвергаться прямому окислению до фосфопентоз. В норме доля пентозофосфатного пути в количественном превращении глюкозы обычно невелика, варьирует у разных организмов и зависит от типа ткани и ее функционального состояния.

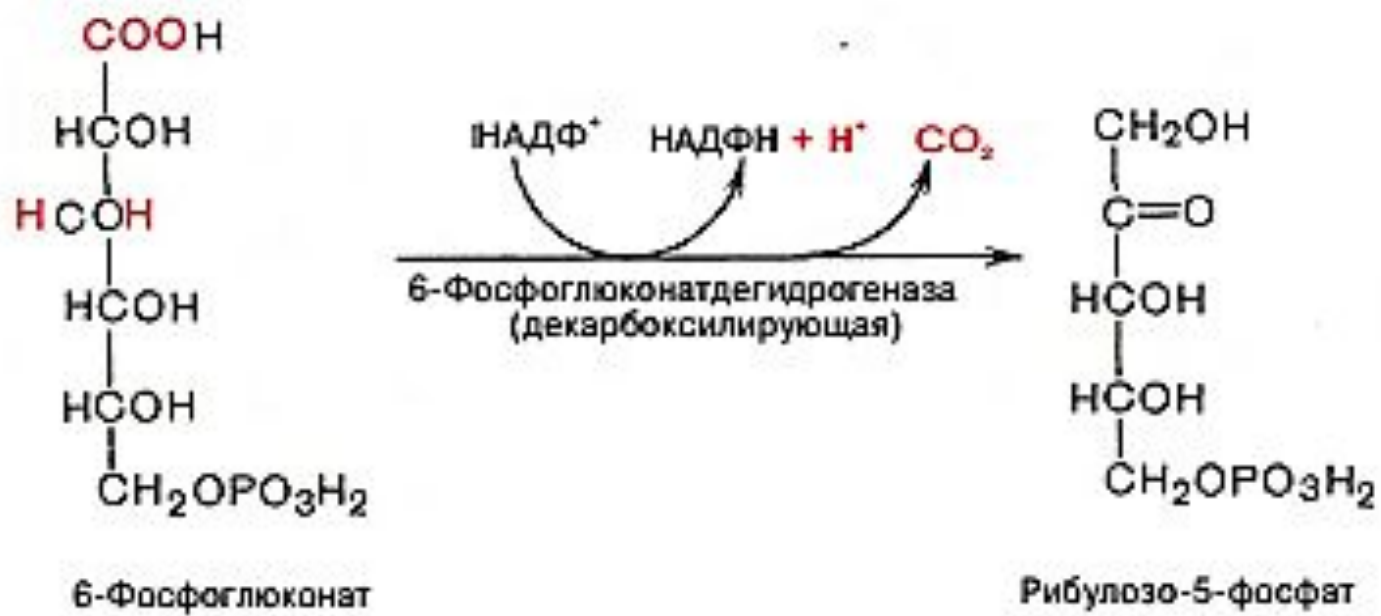
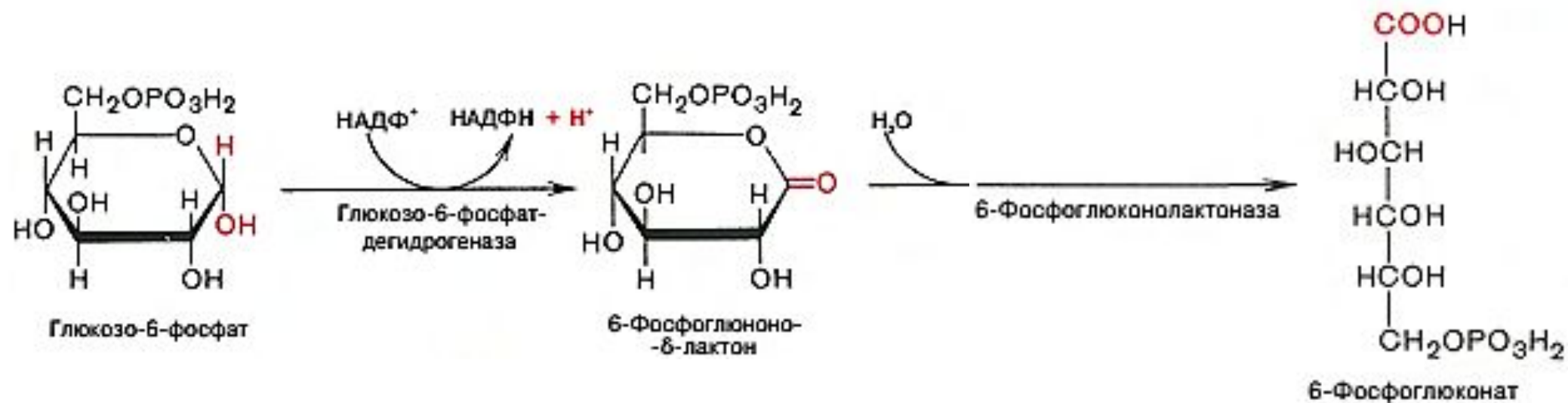
У млекопитающих активность пентозофосфатного цикла относительно высока в печени, надпочечниках, эмбриональной ткани и молочной железе в период лактации. Значение этого пути в обмене веществ велико. Он поставляет восстановленный НАДФН, необходимый для биосинтеза жирных кислот, холестерина и т.д. За счет пентозофосфатного цикла примерно на 50% покрывается потребность организма в НАДФН.

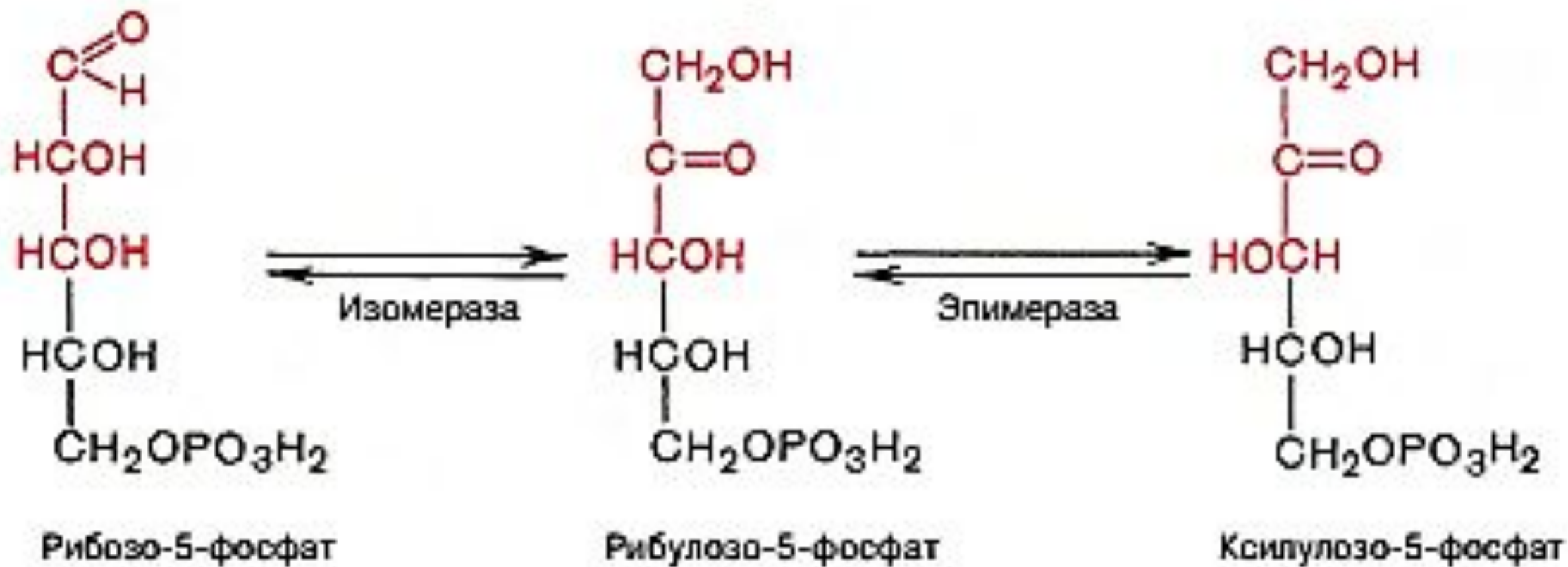
Другая функция пентозофосфатного цикла заключается в том, что он поставляет пентозофосфаты для синтеза нуклеиновых кислот и многих коферментов. При ряде патологических состояний удельный вес пентозофосфатного пути окисления глюкозы возрастает. Механизм реакций пентозофосфатного цикла достаточно расшифрован.

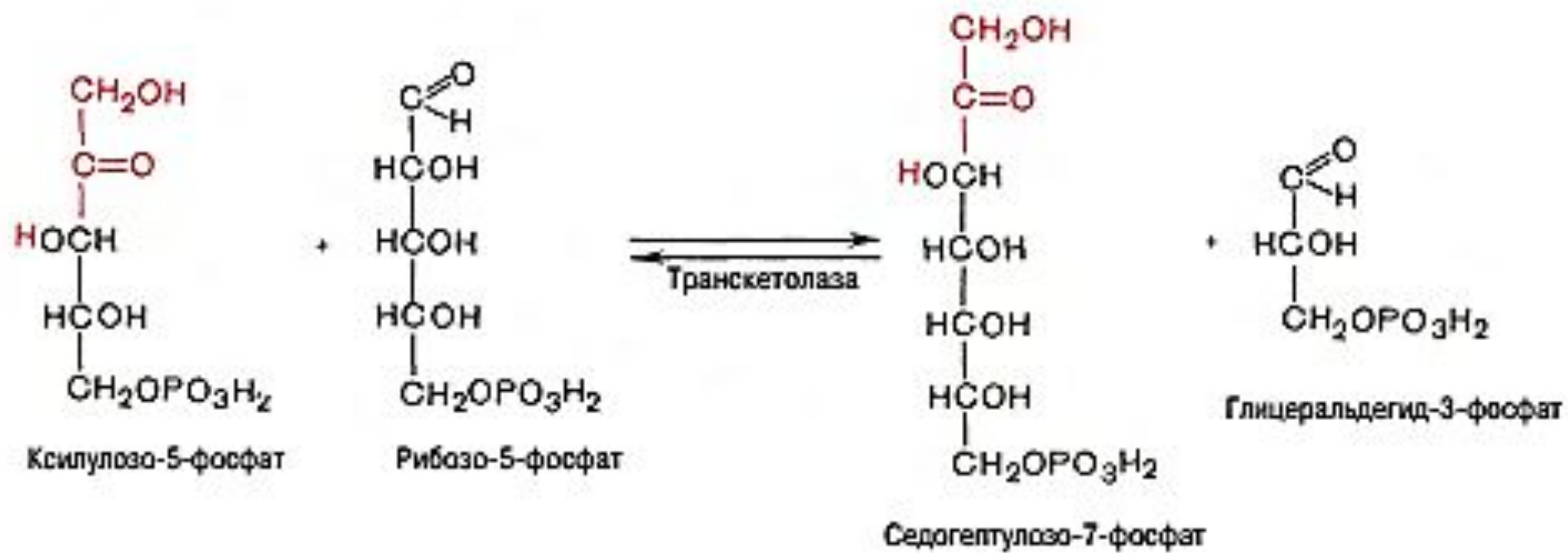
Пентозофосфатный цикл начинается с окисления глюкозо-6-фосфата и последующего окислительного декарбоксилирования продукта (в результате от гексозофосфата отщепляется первый атом углерода). Это первая, так называемая окислительная, стадия пентозофосфатного цикла. Вторая стадия включает неокислительные превращения пентозофосфатов с образованием исходного глюкозо-6-фосфата (рис. 10.12). Реакции пентозофосфатного цикла протекают в цитозоле клетки.

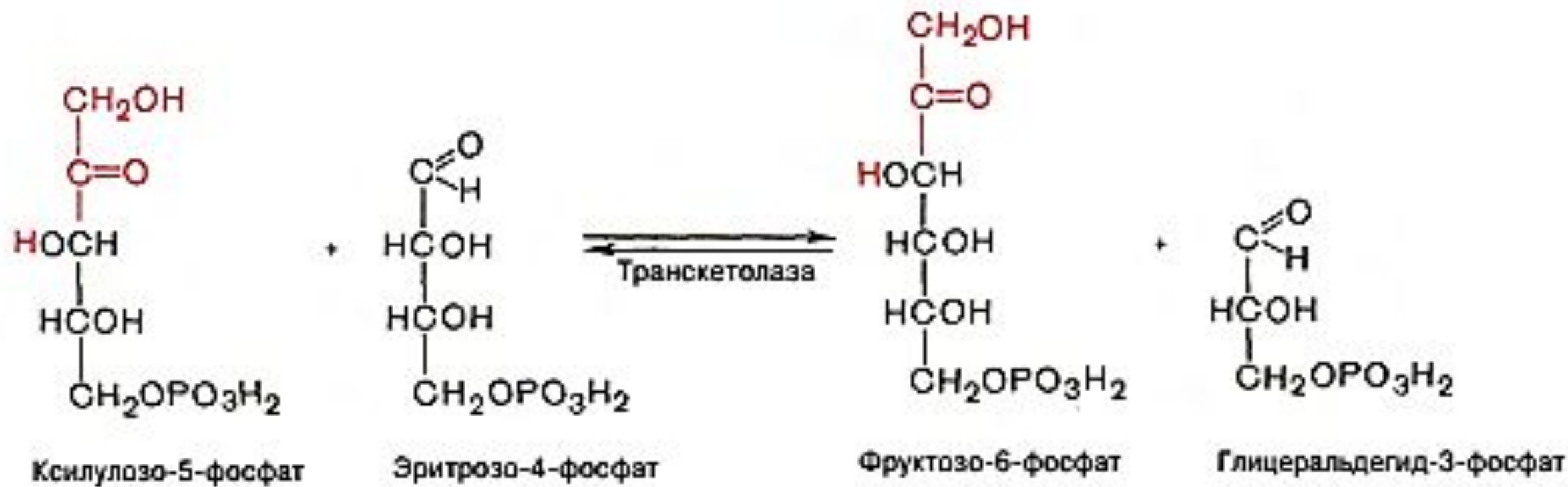


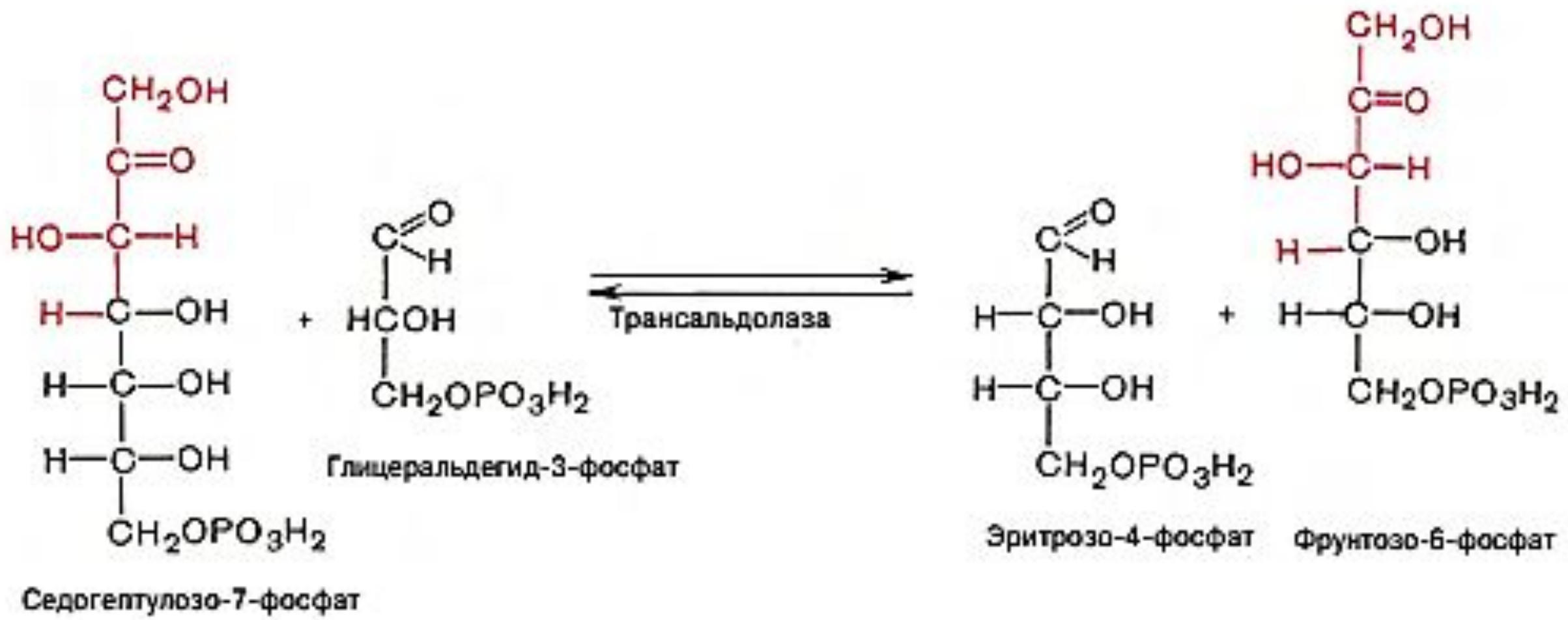
10.12. Пентозофосфатный путь окисления углеводов.



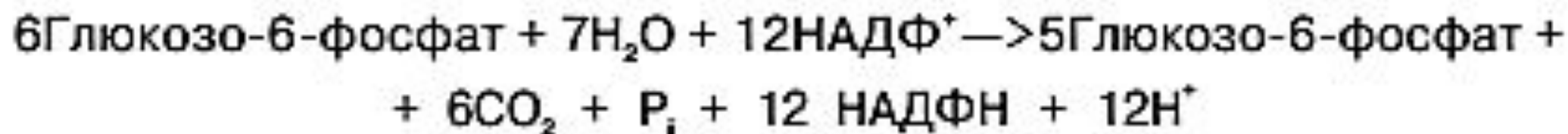








Валовое уравнение окислительной и неокислительной стадий пентозофосфатного цикла можно представить в следующем виде:



или

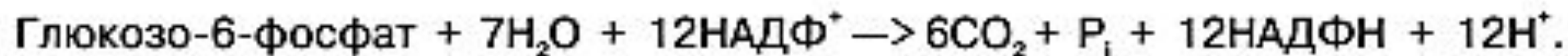




Рис. 10.13. Современная схема пентозофосфатного пути окисления углеводов, отражающая его связь с гликолизом (по Херсу).

1 - транскетолаза; 2 - трансальдолаза; 3 - альдолаза; 4 - фосфофруктокиназа; 5 - фруктозо-1,6-бисфосфатаза; 6 - гексокиназа; 7 - глюкозофосфатизомераза; 8 - триозофосфатизомераза; 9 - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; 10 - 6-фосфоглюконолактоназа; 11 - 6-фосфоглюконатдегидрогеназа; 12 - изомераза; 13 - эпимераза; 14 - лактатдегидрогеназа.

Глюконеогенез

Глюконеогенез – синтез глюкозы из неуглеводных продуктов (это молочная и пировиноградная кислоты, так называемые гликогенные аминокислоты, глицерол и ряд других соединений).

Предшественники глюкозы в глюконеогенезе: пируват или любое соединение, превращающееся в процессе катаболизма в пируват или один из промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот.

У позвоночных наиболее интенсивно глюконеогенез протекает в клетках печени и почек (в корковом

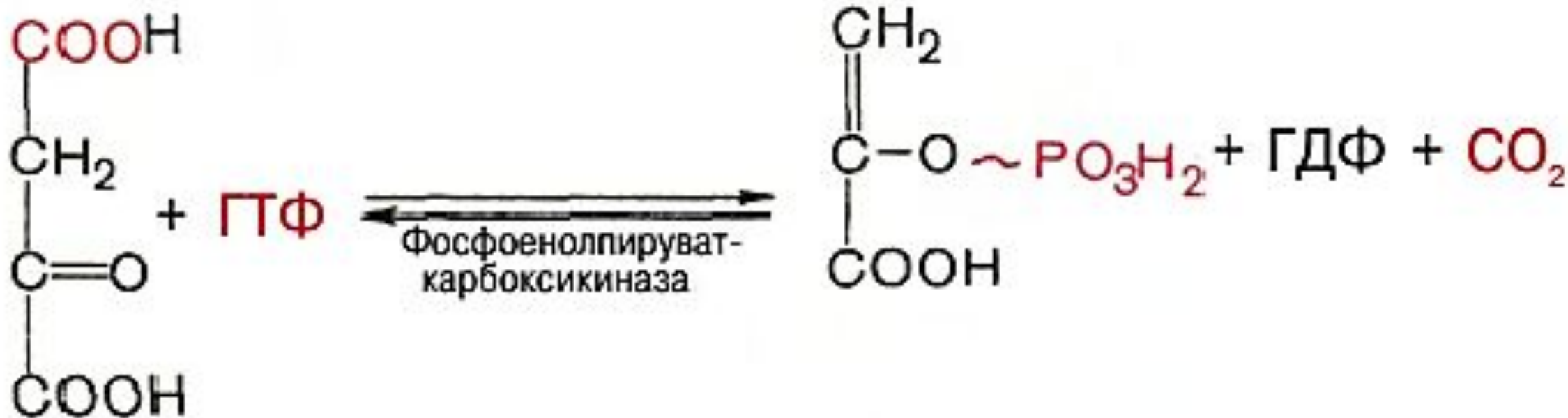
□ Образование фосфоенолпирувата из пирувата.

Синтез фосфоенолпирувата осуществляется в несколько этапов

Первоначально пируват под влиянием **пируваткарбоксилазы** и при участии CO_2 и АТФ карбоксилируется с образованием оксалоацетата:



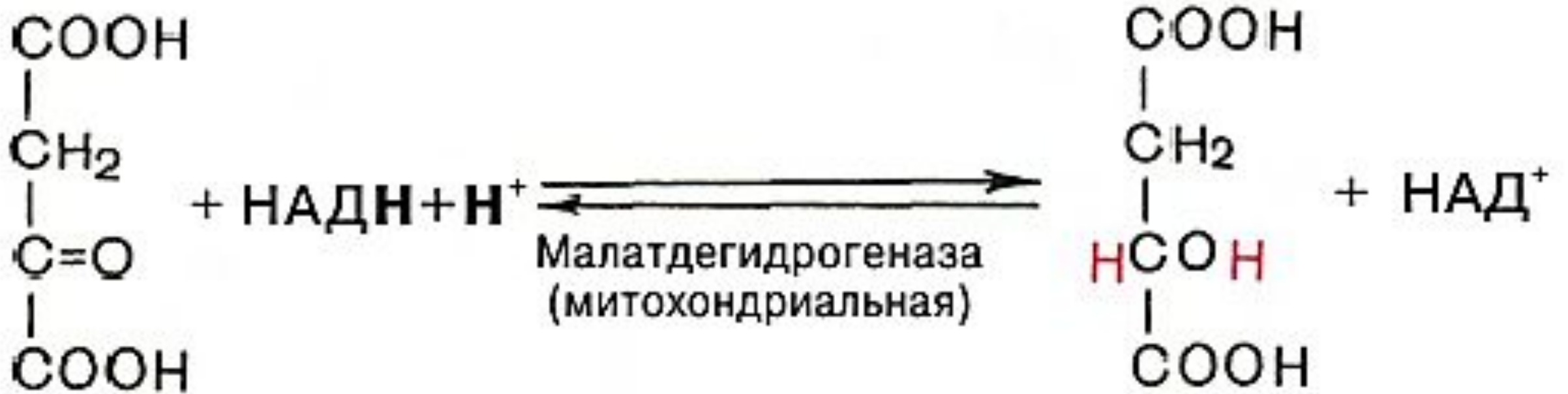
Затем оксалоацетат в результате декарбоксилирования и фосфорилирования под влиянием фермента **фосфоенолпируваткарбоксилазы** превращается в фосфоенолпируват. Донором фосфатного остатка в реакции служит гуанозинтрифосфат (ГТФ):



Оксалоацетат

Фосфоенолпируват

Первый этап синтеза протекает в митохондриях.



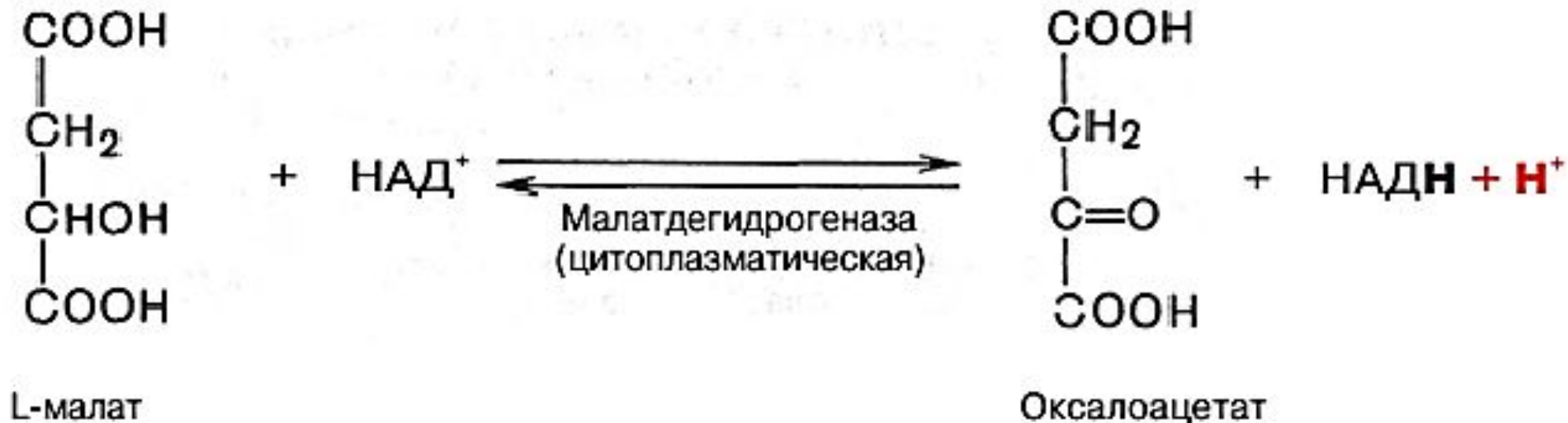
Оксалоацетат

Малат

Реакция протекает при участии митохондриальной НАД-зависимой малатдегидрогеназы.

В митохондриях отношение $\text{НАДН}/\text{НАД}^+$ относительно велико, в связи с чем внутримитохондриальный оксалоацетат легко восстанавливается в малат, который легко выходит из митохондрии через митохондриальную мембрану.

В цитозоле отношение НАДН/НАД + очень мало, и малат вновь окисляется при участии цитоплазматической НАД-зависимой малатдегидрогеназы:



Дальнейшее превращение оксалоацетата в фосфоенолпируват происходит в цитозоле клетки.

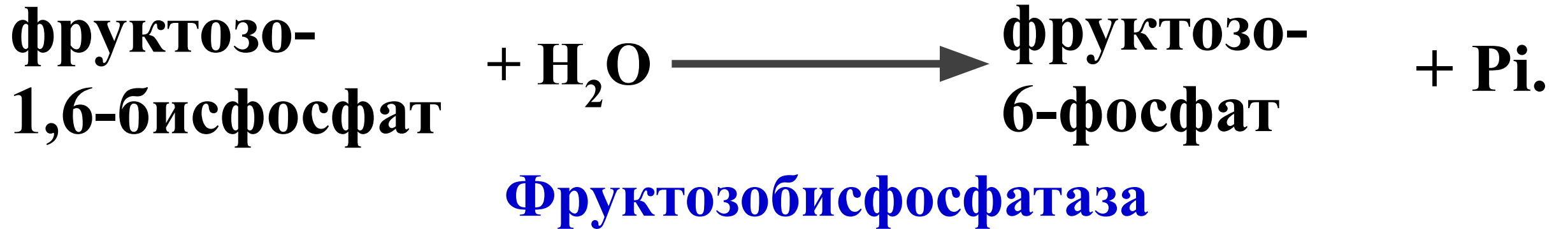
□ Превращение фруктозо-1,6-бисфосфата во фруктозо-6-фосфат.

Фосфоенолпируват, образовавшийся из пирувата, в результате ряда обратимых реакций гликолиза превращается во фруктозо-1,6-бисфосфат.

Далее следует фосфофруктокиназная реакция, которая необратима.

Глюконеогенез идет в обход этой эндергонической реакции.

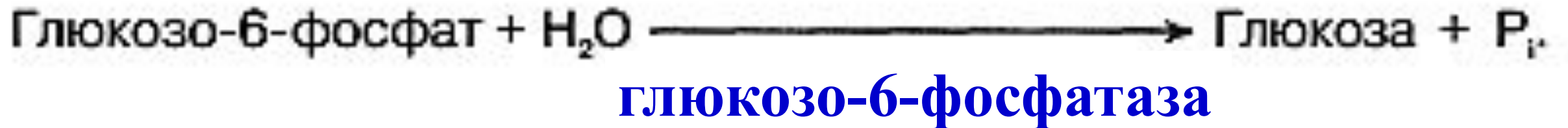
Превращение фруктозо-1,6-бисфосфата во фруктозо-6-фосфат катализируется специфической фосфатазой:

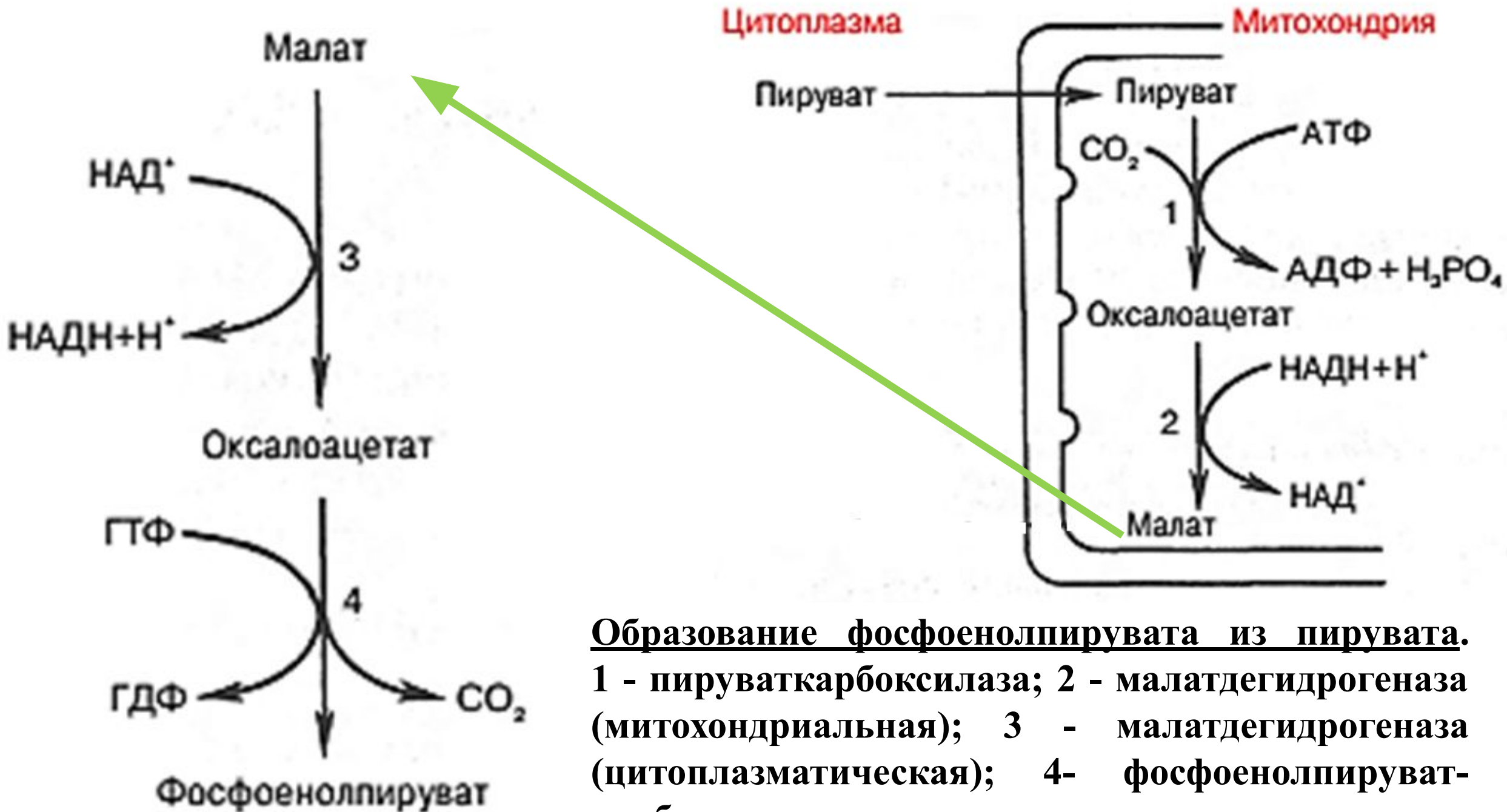


□ Образование глюкозы из глюкозо-6-фосфата

В последующей обратимой стадии биосинтеза глюкозы фруктозо-6-фосфат превращается в глюкозо-6-фосфат.

Последний может дефосфорилироваться (т.е. реакция идет в обход гексокиназной реакции) под влиянием фермента **глюкозо-6-фосфатазы**:





Образование фосфоенолпирувата из пирувата.
 1 - пируваткарбоксилаза; 2 - малатдегидрогеназа (митохондриальная); 3 - малатдегидрогеназа (цитоплазматическая); 4- фосфоенолпируват-карбоксикина

Аэробный метаболизм пирувата

Клетки, недостаточно снабжаемые кислородом, могут частично или полностью существовать за счет энергии гликолиза.

Большинство животных и растительных клеток в норме находится в аэробных условиях и свое органическое «топливо» окисляет полностью до CO_2 и H_2O .

В этих условиях пируват, образовавшийся при расщеплении глюкозы, не восстанавливается до лактата, а постепенно окисляется до CO_2 и H_2O в аэробной стадии катаболизма, при этом первоначально происходит окислительное декарбоксилирование пирувата с образованием ацетил-КоА.

Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты

Окисление пирувата до ацетил-КоА происходит при участии ряда ферментов и коферментов, объединенных структурно в мультиферментную систему, получившую название «пируватдегидрогеназный комплекс».

На *I стадии* этого процесса пируват теряет свою карбоксильную группу в результате взаимодействия с тиаминпирофосфатом (ТПФ) в составе активного центра фермента **пируватдегидрогеназы (E1)**.

На *II стадии* оксиэтильная группа комплекса E1–ТПФ–СНОН–СНЗ окисляется с образованием ацетильной группы, которая одновременно переносится на **амид липоевой кислоты** (кофермент), связанной с ферментом **дигидролипоилацетил-трансферазой (E2)**.

Этот фермент катализирует *III стадию* – перенос ацетильной группы на коэнзим КоА (HS-КоА) с образованием конечного продукта ацетил-КоА, который является высокоэнергетическим (макроэргическим) соединением.

На *IV стадии* регенерируется окисленная форма липоамида из восстановленного комплекса дигидролипоамид – E2.

При участии фермента **дигидролипоил-дегидрогеназы (E3)** осуществляется перенос атомов водорода от восстановленных сульфгидрильных групп дигидролипоамида на ФАД, который выполняет роль простетической группы данного фермента и прочно с ним связан.

На *V стадии* восстановленный ФАДН₂ **дигидролипоилдегидрогеназы** передает водород на кофермент НАД с образованием НАДН + Н⁺.

Процесс окислительного декарбоксилирования пирувата происходит в матриксе митохондрий.

В нем в составе сложного мультиферментного комплекса принимают участие:

3 фермента

- ✓ пируватдегидрогеназа;**
- ✓ дигидролипоилацетилтрансфераза;**
- ✓ дигидролипоилдегидрогеназа.**

5 коферментов:

- ✓ ТПФ;
- ✓ амид липоевой кислоты;
- ✓ коэнзим А;
- ✓ ФАД;
- ✓ НАД.

Суммарную реакцию, катализируемую пируватдегидрогеназным комплексом, можно представить следующим образом:

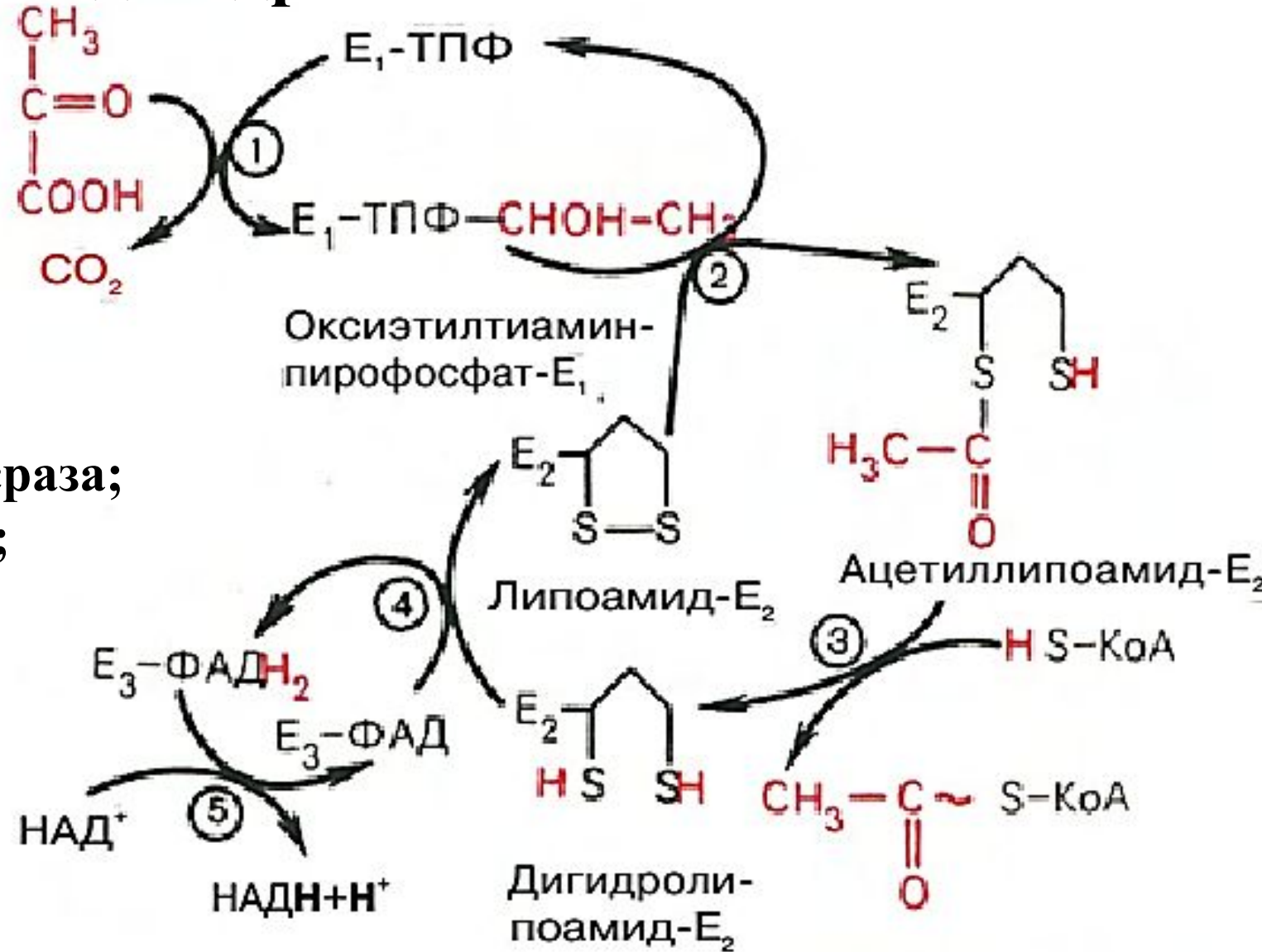


Образовавшийся в процессе окислительного декарбоксилирования ацетил-CoA подвергается дальнейшему окислению с образованием CO₂ и H₂O.

Полное окисление ацетил-CoA происходит в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса).

Механизм действия пируватдегидрогеназного комплекса

- Е1 - пируватдегидрогеназа;
- Е2-дигидролипоилацетилтрансфераза;
- Е3- дигидролипоилдегидрогеназа;



цифры в кружках обозначают стадии процесса.

Ацетил-КоА