

Кафедра химии

Дисциплина: «Биохимия.

Биологическая химия - биохимия полости рта»

Лектор: к.б.н., доцент кафедры химии Гирина Л.В.

**АЭРОБНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ.**

**ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ ОКИСЛЕНИЯ  
ГЛЮКОЗЫ. ОБМЕН ФРУКТОЗЫ И ГАЛАКТОЗЫ**

# Аэробное окисление глюкозы (АОГ)

- Это последовательное ферментативное окисление молекулы глюкозы до конечных продуктов ( $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ ), при этом происходит максимальное выделение свободной энергии (90%), часть которой запасается в виде АТФ (40%) – 2880 кДЖ/моль.

# Локализация процесса

АОГ характерно для ЦНС, особенно интенсивно протекает в клетках головного мозга, идет в сердце, почках, а также в скелетной мускулатуре в период покоя



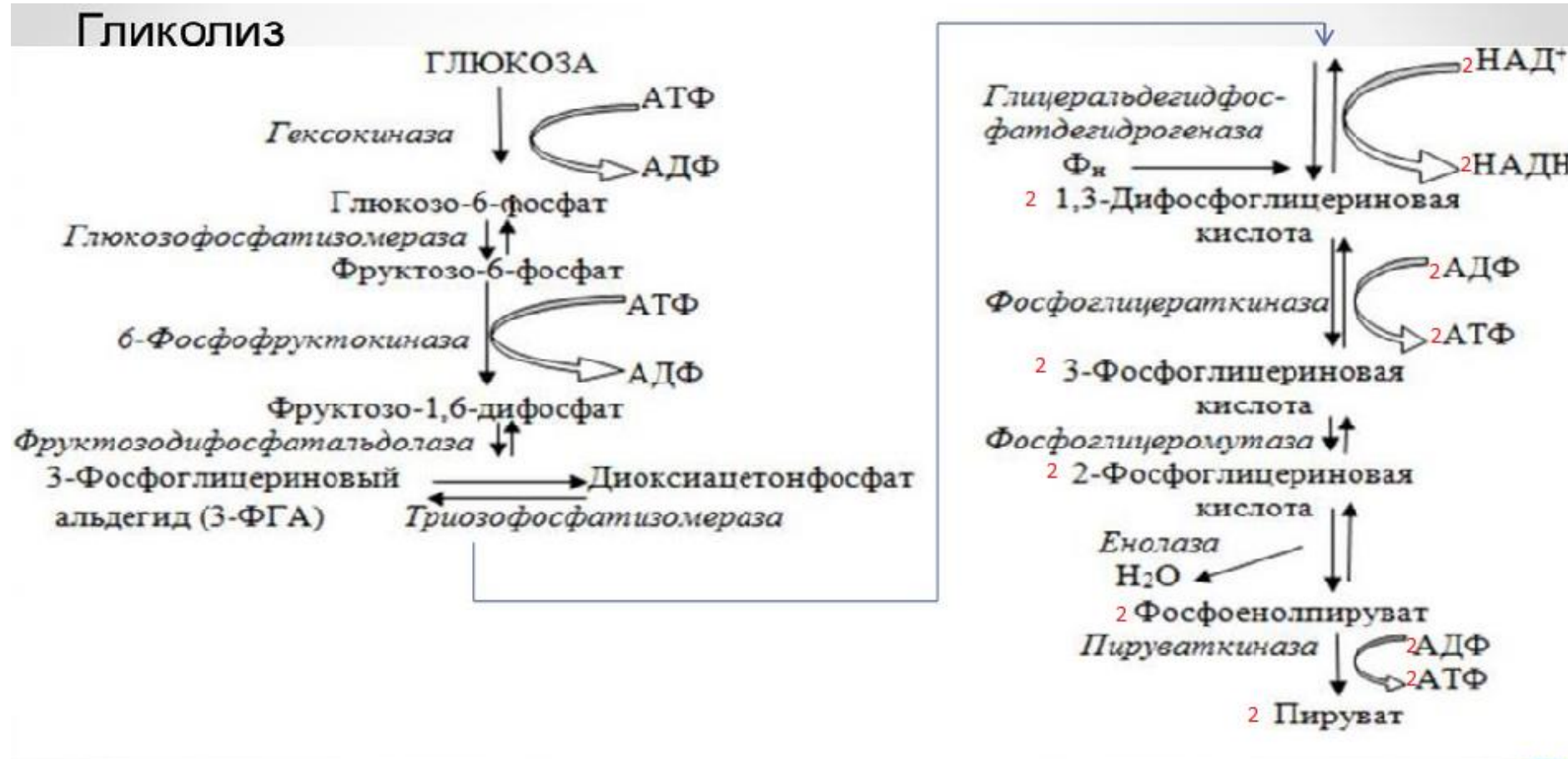
# Этапы аэробного окисления глюкозы

I этап – специфический путь окисления глюкозы (гликолиз), заканчивается образованием 2 молекул ПВК (цитозоль)

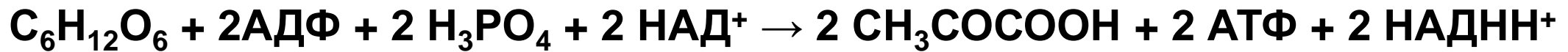
II этап – общий путь катаболизма – окислительное декарбоксилирование ПВК, заканчивается образованием 2 молекул ацетил CoA (матрикс митохондрии)

III этап – общий путь катаболизма - ЦТК, который сопряжен с процессами тканевого дыхания и синтезом АТФ (матрикс митохондрии + внутренняя мембрана митохондрии)

# I этап – специфический путь окисления глюкозы (гликолиз). Общая схема



# I этап – специфический путь окисления глюкозы (аэробный гликолиз)

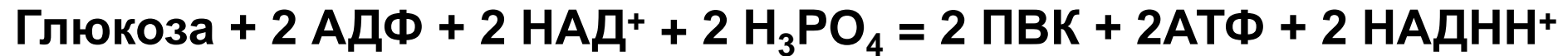


На I этапе, в ходе дихотомического аэробного окисления глюкозы, образуется 2 молекулы ПВК, 2 молекулы АТФ, 2 молекулы НАДНН<sup>+</sup>

В аэробных условиях:

- Молекулы ПВК, совместно с ионами водорода, транспортируется в матрикс МТХ при помощи специфического белка-транспортера, и там окисляются
- Молекулы НАДНН<sup>+</sup> с помощью челночных механизмов (малат-аспартатный и глицерофосфатный) переносят богатые энергией атомы водорода на дыхательные цепи, и там окисляются

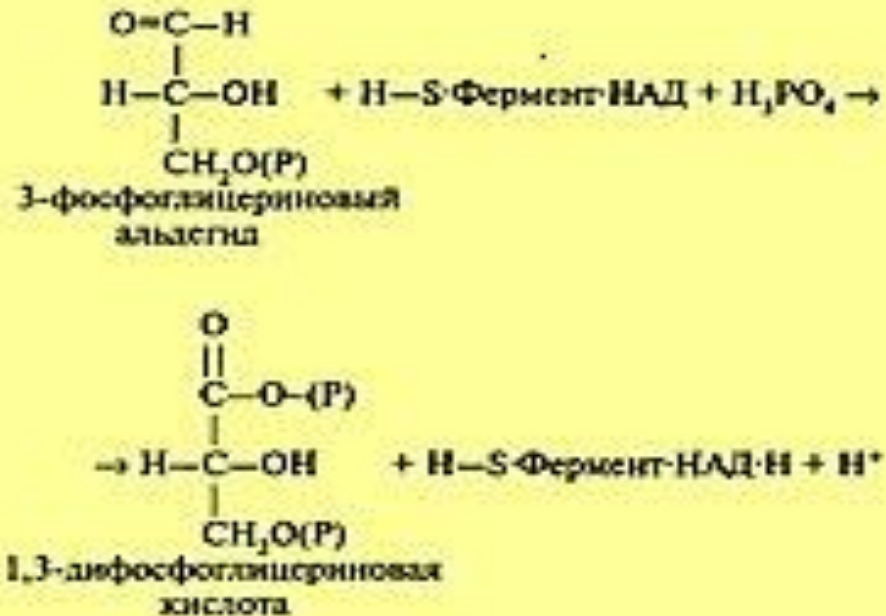
# Отличие гликолиза в аэробных и анаэробных условиях



Процесс циклического восстановления и окисления НАД в реакциях анаэробного окисления глюкозы получил название **гликолитическая оксидоредукция**.

В **аэробных условиях** гликолитической оксидоредукции **не происходит**, НАДНН<sup>+</sup> отдает свои атомы водорода на челночные системы для их передачи в дыхательную цепь митохондрий.

# «СУДЬБА» восстановленных кофакторов (НАДН<sup>+</sup>), образовавшихся в гликолизе

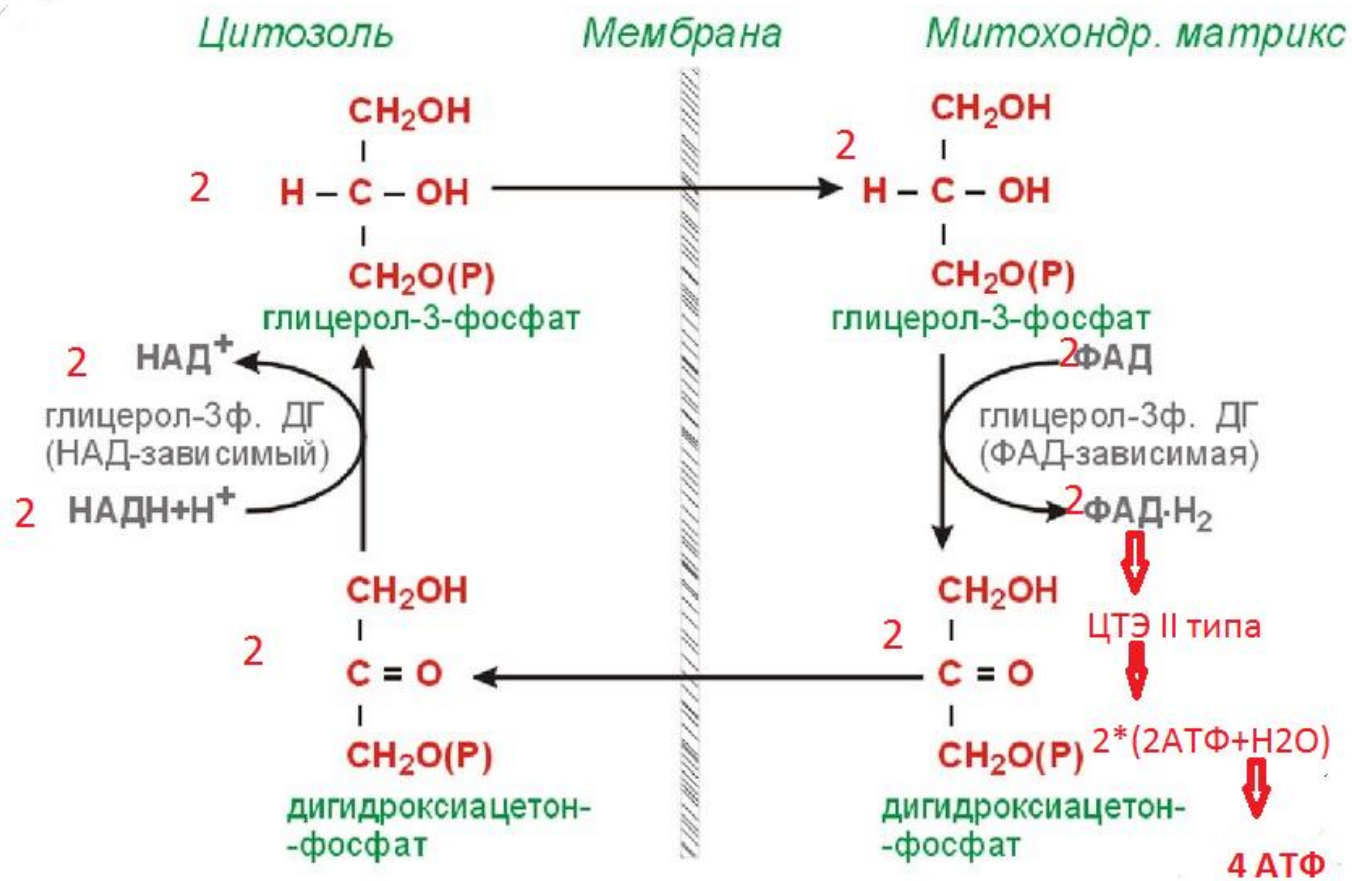


Так как сама молекула НАДН<sup>+</sup> через мембрану не проходит, то существуют специальные системы, принимающие атомы водорода от НАДН<sup>+</sup> в цитоплазме и отдающие их в матриксе митохондрий. Эти системы получили название челночные системы.



# Глицерофосфатная челночная система (головной мозг, в белых мышцах и гепатоцитах).

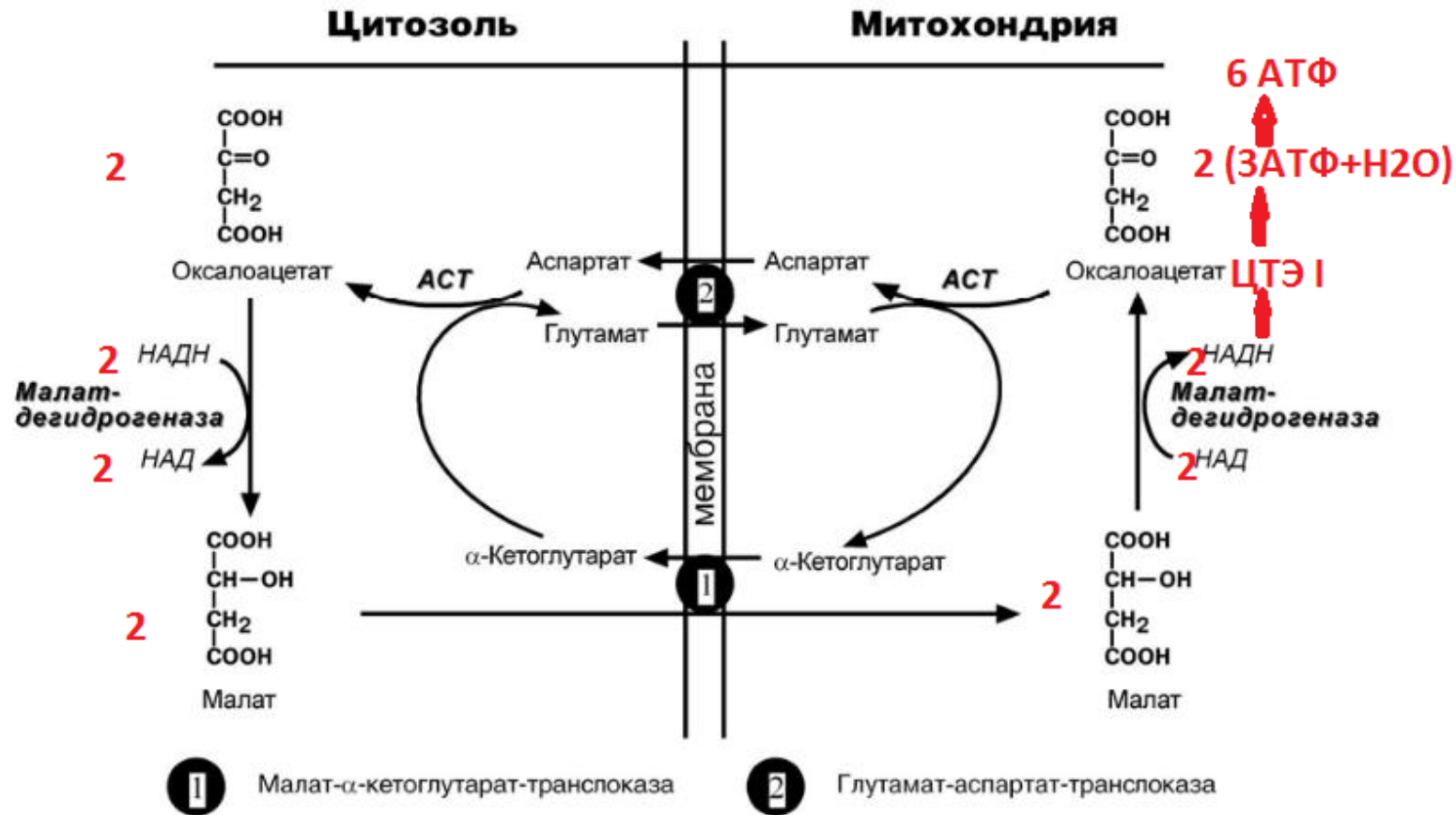
$$P/O = 2$$



# Глицерофосфатная челночная система

- Глицеролфосфатный шунт функционирует, главным образом, в скелетной мускулатуре и мозге
- Шунт приводит к образованию 4 АТФ при перерасчете на 2 молекулы НАДНН<sup>+</sup>
- Цитозольная форма НАДНН<sup>+</sup> используется для восстановления дигидроксиацетонфосфата в глицерол-3-фосфат (фермент глицерол-3 фосфат ДГ)
- Глицерол-3-фосфат поступает в митохондрию, где обратно окисляется в дигидроксиацетон фосфат митохондриальной формой глицерол-3 фосфат ДГ, использующей в качестве кофактора ФАД
- 2 молекулы ФАДН<sub>2</sub> отдавая электроны в ЦТЭ II типа через убихинон, приводят к образованию 4 молекул АТФ
- Дигидроксиацетон фосфат возвращается в цитозоль

# Малат-аспартатная челночная система (сердечная мышца, почки). P/O = 3



# Малат-аспартатная челночная система

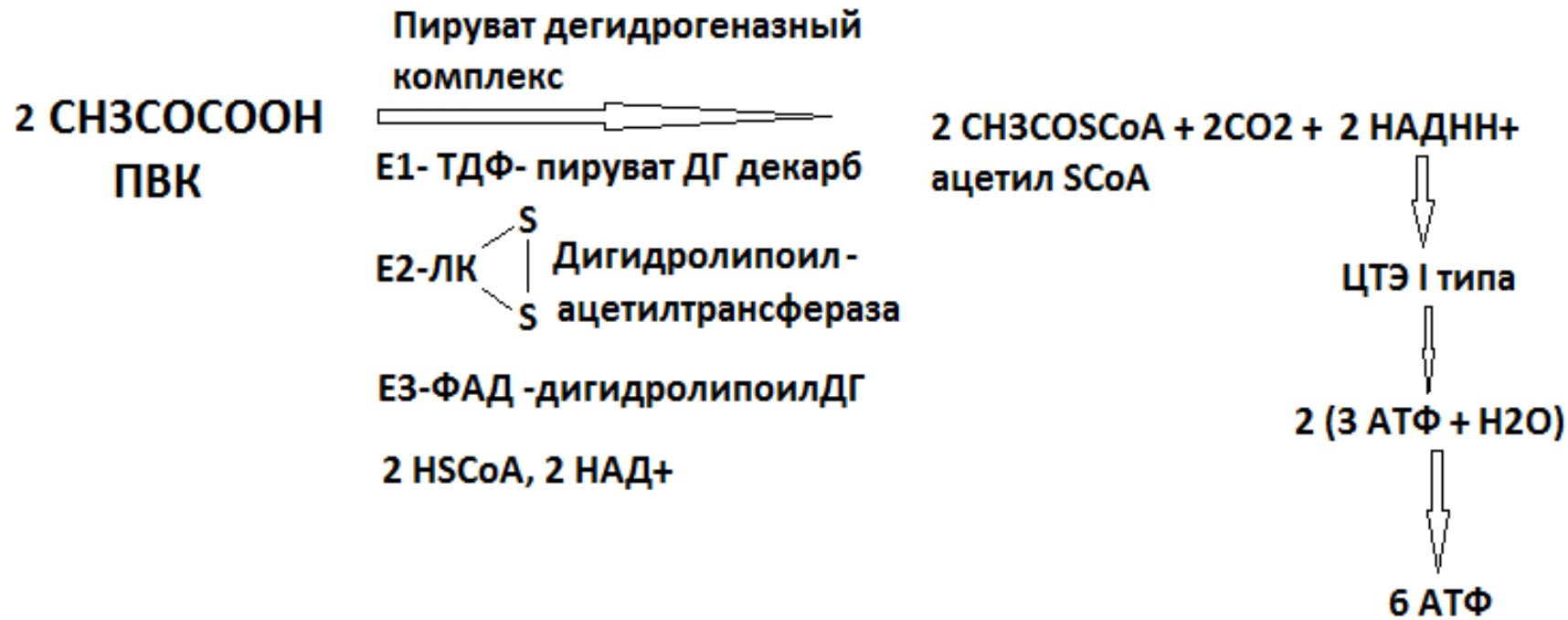
- Малат-аспартатная челночная система, главным образом, функционирует в сердечной мышце и почках
- Шунт приводит к образованию 6 молекул АТФ при перерасчете на 1 молекулу НАДНН<sup>+</sup>
- Цитозольный НАДНН<sup>+</sup> используется для восстановления оксалоацетата в малат
- Малат поступает в МТХ (при помощи малат-  $\alpha$ -кетоглутарат транслоказы) и окисляется обратно в оксалоацетат митохондриальной МДГ, которая в качестве кофермента использует НАДНН<sup>+</sup>
- 2 молекулы НАДНН<sup>+</sup>, окисляясь в ЦТЭ I типа, синтезируют 6 молекул АТФ
- Оксалоацетат транспортируется обратно через митохондриальную мембрану в форме аспартата
- Превращение оксалоацетата в аспартат катализирует митохондриальная АсАТ
- После транспорта аспартата в цитозоль (при помощи глутамат-аспартат транслоказы) цитозольная АсАТ превращает аспартат обратно в оксалоацетат

# Энергетический выход I этапа аэробного окисления глюкозы

- 2 молекулы АТФ по механизму субстратного фосфорилирования непосредственно в ходе самого гликолиза
- 4 молекулы АТФ при работе глицерофосфатного челнока /либо 6 молекул АТФ при работе малат-аспартатного челнока по механизму окислительного фосфорилирования

**Суммарный энергетический выход I фазы аэробного окисления глюкозы = 6 или 8 молекул АТФ, в зависимости от челночного механизма!**

# II этап – общий путь катаболизма – окислительное декарбоксилирование ПВК



Энергетический выход II этапа аэробного окисления глюкозы 6 молекул АТФ

# III этап – общий путь катаболизма - ЦТК



↓  
ЦТЭ I

↓  
ЦТЭ II

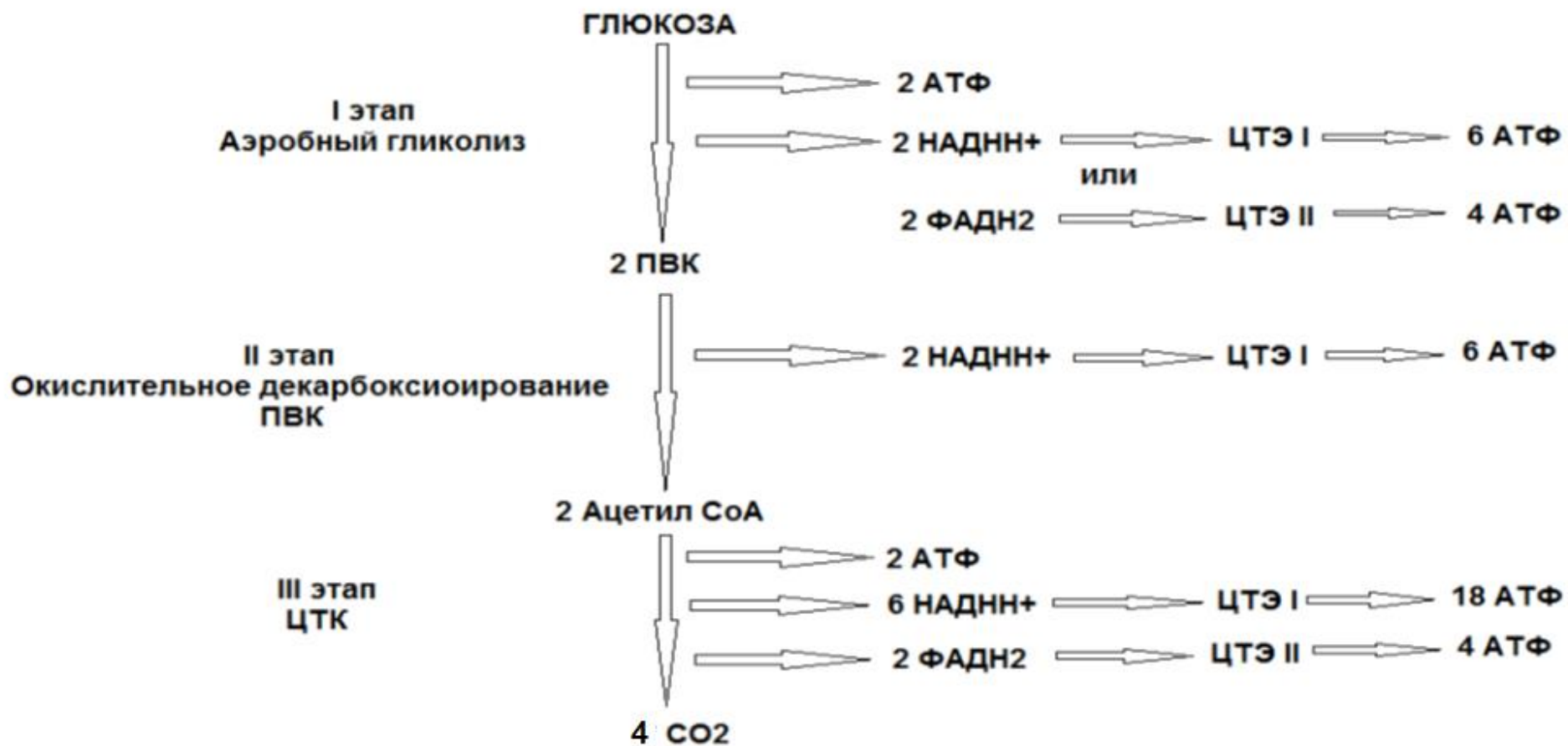
↓  
2 АТФ

↓  
18 АТФ

↓  
4 АТФ

Суммарный энергетический выход III этапа аэробного окисления глюкозы равен 24 АТФ

# Суммарный энергетический выход аэробного окисления глюкозы



Суммарный энергетический выход окисления глюкозы в аэробных условиях = 36 – 38 АТФ



# Суммарное уравнение аэробного окисления глюкозы



# Биологическая значимость аэробного окисления глюкозы

- Энергетическая функция. При аэробном окислении выделяется гораздо больше энергии чем в анаэробных условиях. В головном мозге, сердце, корковом слое почек – это главный энергетический путь
- Анаболическая функция. Метаболиты, которые образуются в ходе аэробного окисления глюкозы, могут использоваться для синтеза нуклеиновых кислот, липидов, заменимых аминокислот, макроэргических соединений

# Пентозофосфатный путь окисления глюкозы (ПФП)

Иначе называемый апотомический, фосфоглюконатный или гексозомонофосфатный путь прямого окисления глюкозы.

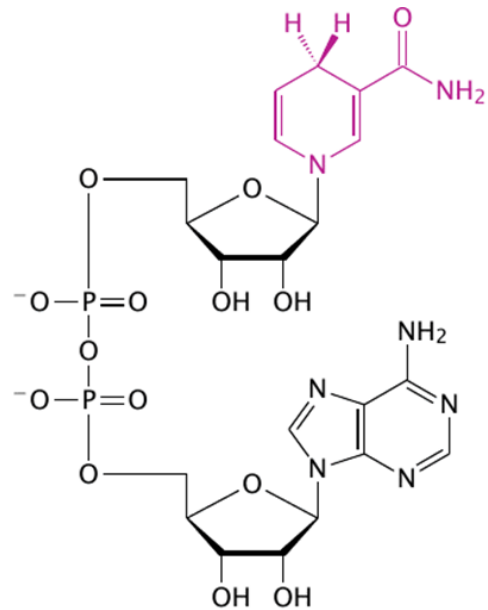
**Локализация:** молочная железа, эмбриональная, жировая ткани, легкие, щитовидная железа, мозг, печень, надпочечники, кожа, слизистая кишечника, клетки костного мозга, т.е. во всех быстроделющихся клетках.

Все ферменты ПФП локализованы в **цитозоле** клетки.

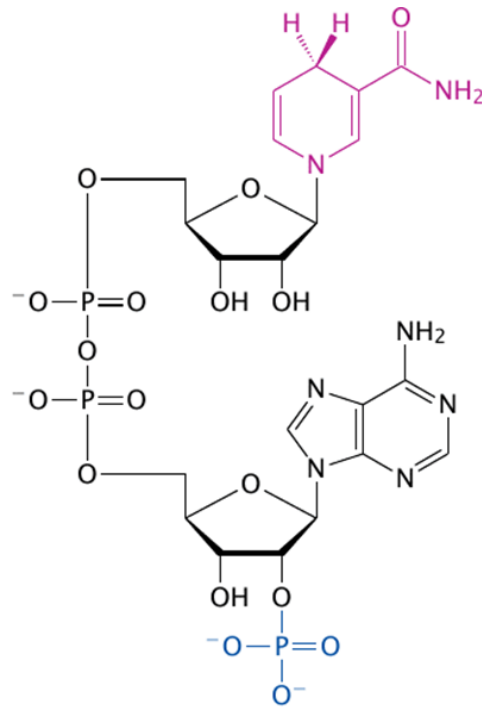
# Особенности ПФП окисления глюкозы

- Это аэробный путь окисления глюкозы
- Окисляется не свободная глюкоза, а глюкозо-6-фосфат
- Кофактором ферментов ДГ ПФП является НАДФ<sup>+</sup>
- Этот путь не имеет энергетического значения у взрослого человека
- ПФП является поставщиком пентоз и НАДФНН<sup>+</sup>

# Биологическая роль НАДНН<sup>+</sup> и НАДФНН<sup>+</sup> в организме



НАДНН<sup>+</sup>



НАДФНН<sup>+</sup>

- Оба являются коферментами ОВР
- Оба содержат в составе витамин РР (никотинамид)
- НАДФНН<sup>+</sup> :
  - используется в реакциях образования сложных веществ из более простых (анаболизм), например в синтезе ВЖК или холестерина из ацетил-КоА
  - участвует в защите клетки от активных форм кислорода
- НАДНН<sup>+</sup> используется в реакциях распада сложных веществ до более простых (катаболизм), например в гликолизе, ЦТК, β-окислении ВЖК

# В ПФП превращения глюкозы можно выделить :

## • Окислительный этап

1. Поставляет клеткам кофермент НАДФН<sup>+</sup> (используемый клетками как донор водорода в реакциях восстановления и гидроксирования)
2. Обеспечивает клетки рибозо-5-фосфатом (который участвует в синтезе нуклеотидов и нуклеиновых кислот)

## • Неокислительный этап

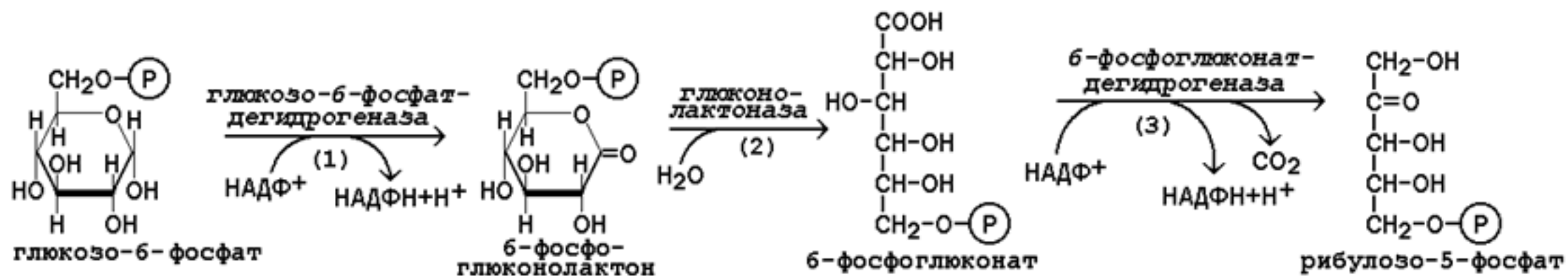
1. Изомерные превращения - катализируются ферментами транскетолазами (кофактором которых является ТДФ – коферментная форма вит. В1) и трансальдолазами
2. Эритрозо-4-фосфат является субстратом для синтеза фенилаланина и тирозина

# Условия протекания ПФП окисления глюкозы

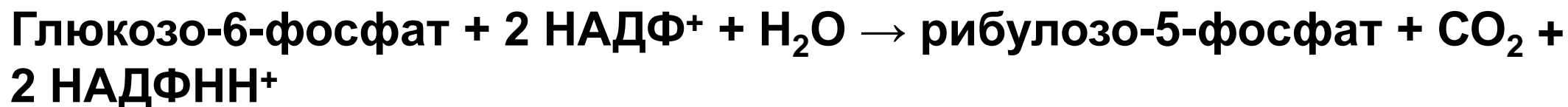
- Судьба глюкозо-6-фосфата – вступит ли он в гликолиз или в ПФП – определяется потребностями клетки в данный момент, а также концентрацией НАДФ<sup>+</sup>
- Без наличия акцепторов электронов первая реакция ПФП (катализируемая глюкозо-6-фосфат ДГ) не будет идти. Когда клетка быстро переводит НАДФН<sup>+</sup> в НАДФ<sup>+</sup> в биосинтетических восстановительных реакциях, уровень НАДФ<sup>+</sup> поднимается, аллостерически стимулируя глюкозо-6-фосфат ДГ, и, тем самым увеличивается скорость окисления глюкозо-6-фосфат в ПФП
- Когда потребление НАДФН<sup>+</sup> замедляется, уровень НАДФ<sup>+</sup> снижается и глюкоза утилизируется гликолитически

**ПФП и гликолиз взаимосвязаны и могут переключаться друг на друга в зависимости от концентрации промежуточных продуктов.**

# Окислительный этап ПФП

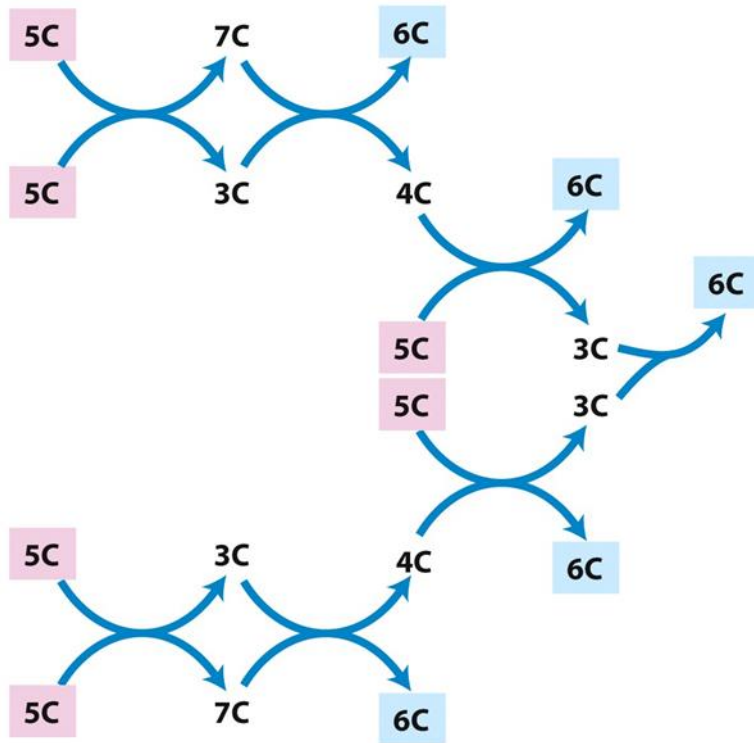


Суммарное уравнение окислительной фазы:





# Неокислительный этап ПФП



- Целью неокислительной стадии является превращение нескольких 5-углеродных молекул в 6-углеродные, чтобы они снова могли вступить в пентозофосфатный путь
- Поэтому на схеме показано только количество атомов С в метаболитах неокислительной стадии
- Реакции представляют собой перенос фрагментов, содержащих 2 или 3 атома С, с одной молекулы на другую
- Над каждой реакцией подписано, какой фрагмент переносится (содержащий 2 или 3 атома углерода)
- В результате путем перестановок 2- и 3-углеродных фрагментов удается получить несколько 6-углеродных сахаров
- Выгода такого способа в том, что он не требует затраты энергии (Самым простым способом превратить 5-углеродное соединение в 6-углеродное является добавление 1 атома С, т.е. карбоксилирование. Но оно всегда требует расходования АТФ)
- Ферменты неокислительной стадии:
  - Транскетолаза (перенос 2-углеродных фрагментов).  
Кофермент: ТПФ (тиаминпирофосфат, из вит. В1 тиамин)
  - Трансальдолаза (перенос 3-углеродных фрагментов)

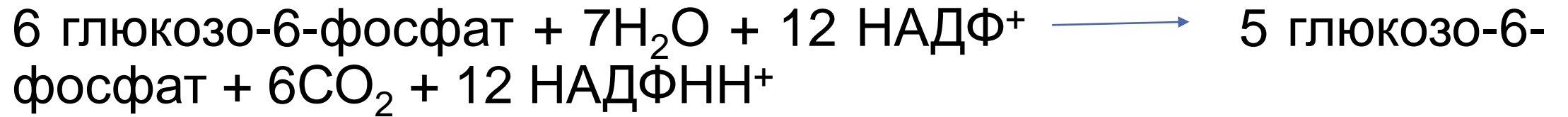


# Тканевые особенности пентозофосфатного пути, или шунта, или цикла

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

- В жировой ткани, эритроцитах. При ПФШ или ПФЦ в качестве продукта образуются только НАДФНН<sup>+</sup>. Пентозы в данном случае не являются конечным продуктом, они превращаются в фосфогексозы, которые замыкают цикл или уходят в гликолиз, завершая шунт.
- В головном мозге, печени. Продуктами ПФП являются пентозы и НАДФНН<sup>+</sup>
- В скелетной мускулатуре. В тканях, которые не испытывают потребности в НАДФНН<sup>+</sup>, функционирует только неокислительная стадия ПФП, при чем ее реакции идут в обратную сторону, начиная с фруктозо-6-фосфат до фосфопентоз.

# Суммарное уравнение ПФП окисления глюкозы



- В ПФП вступает сразу 6 молекул глюкозо-6-фосфат и образуется 5 молекул глюкозо-6-фосфат и 6  $\text{CO}_2$  (одна молекула полностью «сгорает»)



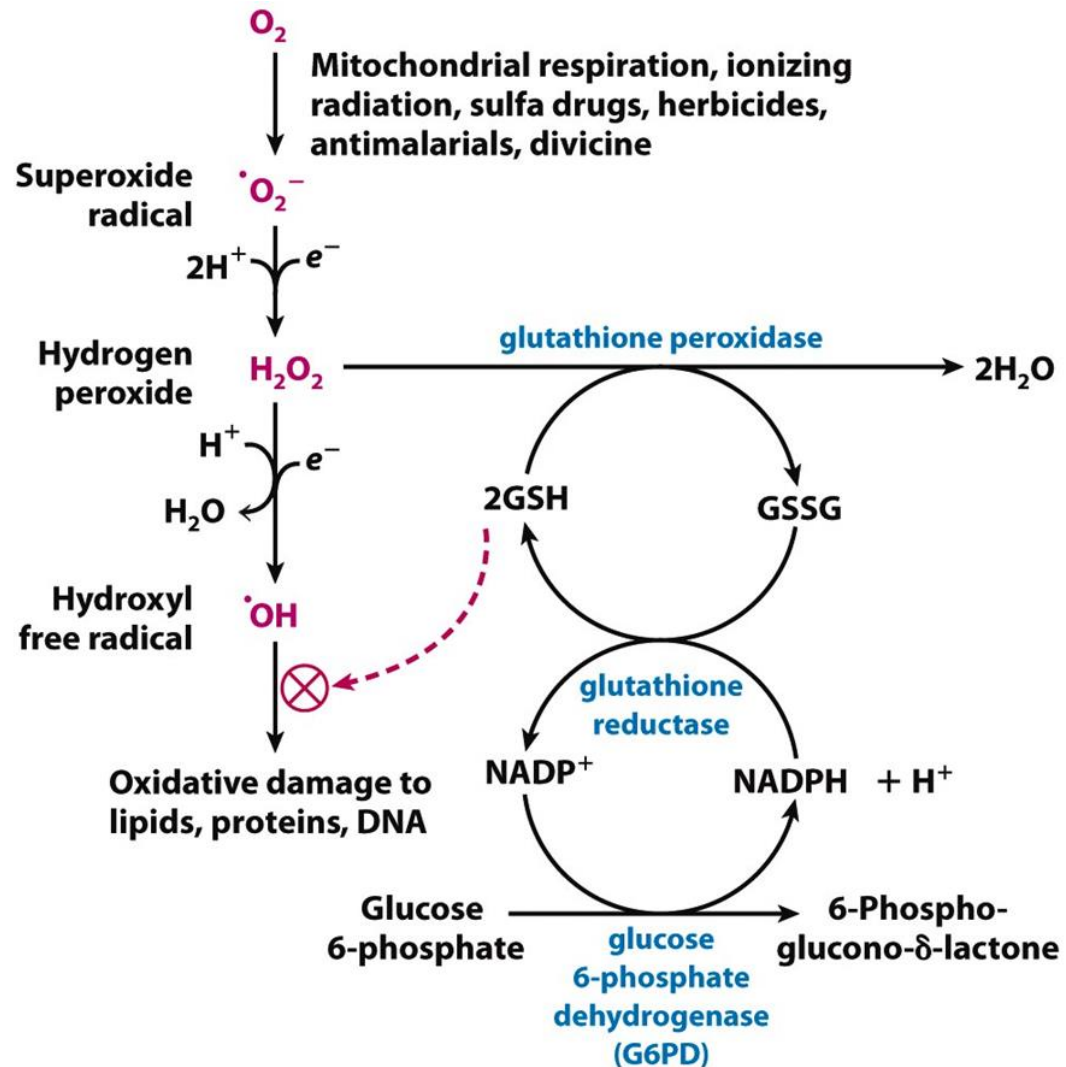
# Биологическая роль ПФЦ

- Амфиболическая функция (двойственная): с одной стороны выделяется  $\text{CO}_2$ , с другой – анаболическая функция, которая обусловлена образованием 2-х веществ: рибозо-5 ф и НАДФНН+.
- Детоксикационная функция
- Косвенно, через метаболиты 2 фазы, играет энергетическую роль.

# Нарушения пентозофосфатного пути

- Наследственное заболевание, связанное с нарушением работы пентозофосфатного пути: лекарственная гемолитическая анемия
- Фермент, снижение активности которого наблюдается: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
- Последствия: снижение количества НАДФН и, как следствие этого, восстановленного глутатиона в эритроцитах
- Недостаток восстановленного глутатиона приводит к тому, что при увеличении количества свободных радикалов клетка не может с ними справиться
- В результате клетка разрушается, в случае эритроцитов это выглядит как гемолиз
- Повышение количества свободных радикалов может быть вызвано приемом лекарственных препаратов или употреблением в пищу некоторых растений (бобов)

# Участие глутатиона и пентозофосфатного пути в защите от свободных радикалов



1. Глутатионпероксидаза при участии глутатиона иактивирует перекись водорода (одна из активных форм кислорода)
  2. При этом восстановленный глутатион превращается в окисленный
  3. Для восстановления и повторного использования глутатиона необходим НАДФН<sup>+</sup>
  4. Источником НАДФН<sup>+</sup> является пентозофосфатный путь
- Если  $H_2O_2$  не инактивируется, то это в конечном итоге приводит к повреждению и гибели клеток



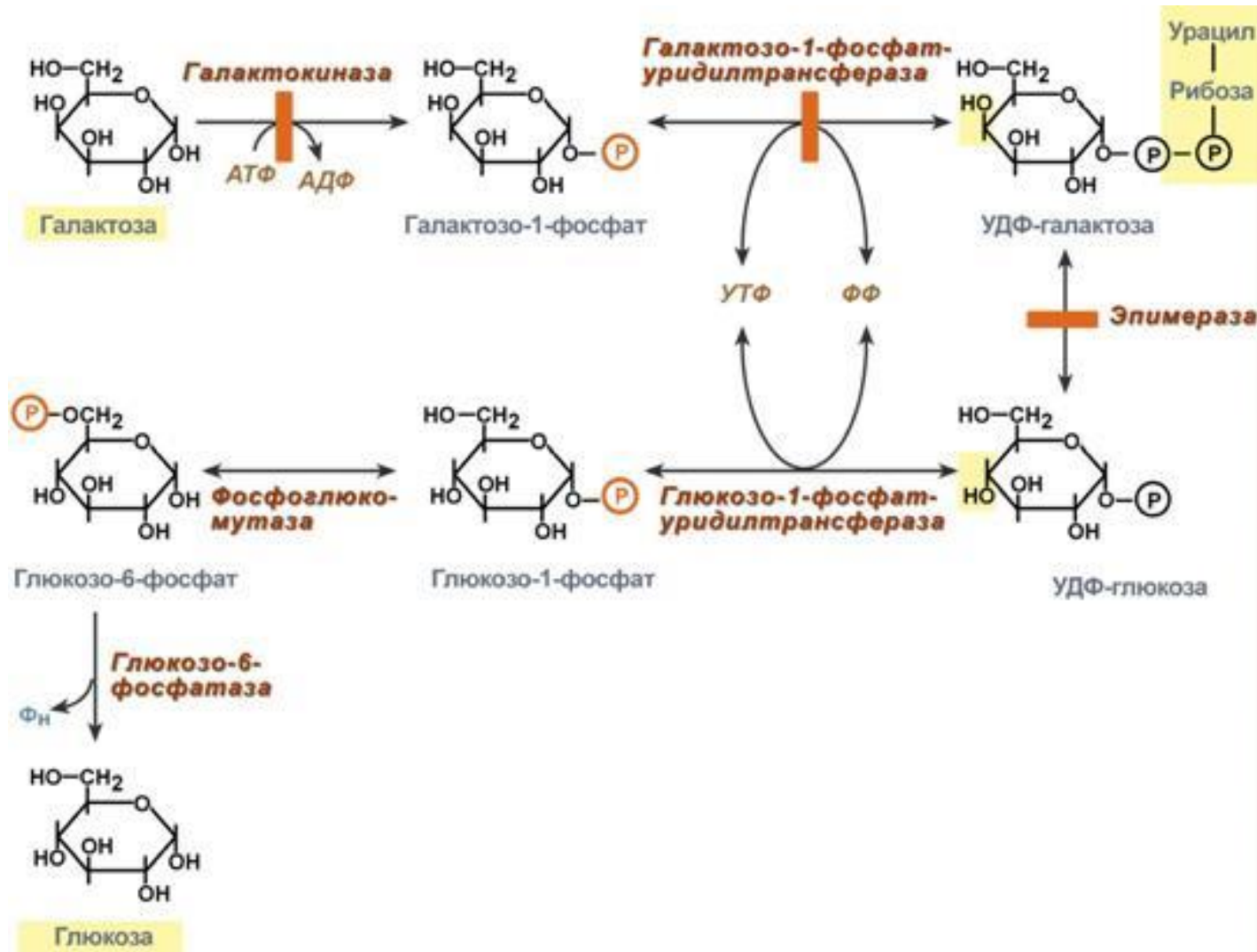
# Обмен фруктозы и галактозы

- Поскольку в кишечнике всасываются все поступающие с пищей моносахариды (фруктоза, галактоза, манноза и т.п.), то перед организмом встает задача превратить полученные гексозы в глюкозу для ее дальнейшего использования в реакциях метаболизма. Этот процесс получил название **взаимопревращение сахаров**.
- Цель этого процесса – *создание только одного субстрата для реакций метаболизма*, а именно  **$\alpha$ -D-глюкозы**, что позволяет сэкономить ресурсы, не образовывать множество ферментов для каждого вида моносахарида. Реакции протекают в эпителии **кишечника** и, в основном, в **гепатоцитах**.
- У детей некоторое время после рождения, даже при гипогликемии, в крови отмечается относительный избыток других моносахаридов, например, фруктозы и галактозы, что обычно связано с функциональной незрелостью печени.

# Превращение галактозы

Галактоза сначала подвергается фосфорилированию по 1-му атому углерода. Отличительной особенностью является превращение в глюкозу не напрямую, а через синтез УДФ-галактозы из галактозо-1-фосфата, которая впоследствии изомеризуется в УДФ-глюкозу и далее в двух реакциях превращается в глюкозу.

# Превращение галактозы в глюкозу



# Нарушения превращения галактозы

Нарушения обмена галактозы могут быть вызваны генетическим дефектом одного из ферментов:

- **галактокиназы**, частота дефекта 1:500000,
- **галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы**, частота дефекта 1:40000,
- **эпимеразы**, частота дефекта менее 1:1000000.

Заболевание, возникающее при этих нарушениях, получило название **галактоземия**.

**Диагностика.** Дети отказываются от еды. Концентрация галактозы в крови возрастает до 11,1-16,6 ммоль/л (норма 0,3-0,5 ммоль/л), в крови появляется галактозо-1-фосфат. К лабораторным критериям относятся также билирубинемия, галактозурия, протеинурия, гипераминоацидурия, накопление гликозилированного гемоглобина.

# Патогенез галактоземии

- Избыток галактозы превращается в спирт **галактитол** (дульцитол), накапливающийся в хрусталике и осмотически привлекающий сюда воду. Изменяется солевой состав, нарушается конформация белков хрусталика, что приводит к **катаракте** в молодом возрасте. Катаракта возможна даже у плодов матерей с галактоземией, употреблявших молоко во время беременности.
- При дефекте галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазы АТФ постоянно расходуется на фосфорилирование галактозы и дефицит энергии угнетает активность многих ферментов, "токсически" действуя на нейроны, гепатоциты, нефроциты. Как результат возможны задержка психомоторного развития, умственная отсталость, некроз гепатоцитов и цирроз печени. В почках и кишечнике избыток галактозы и ее метаболитов ингибирует всасывание аминокислот.
- **Основы лечения.** Исключение из рациона молока и других источников галактозы позволяет предотвратить развитие патологических симптомов. Однако сохранность интеллекта может быть достигнута только при ранней, не позднее первых 2 месяцев жизни, диагностике и вовремя начатом лечении.

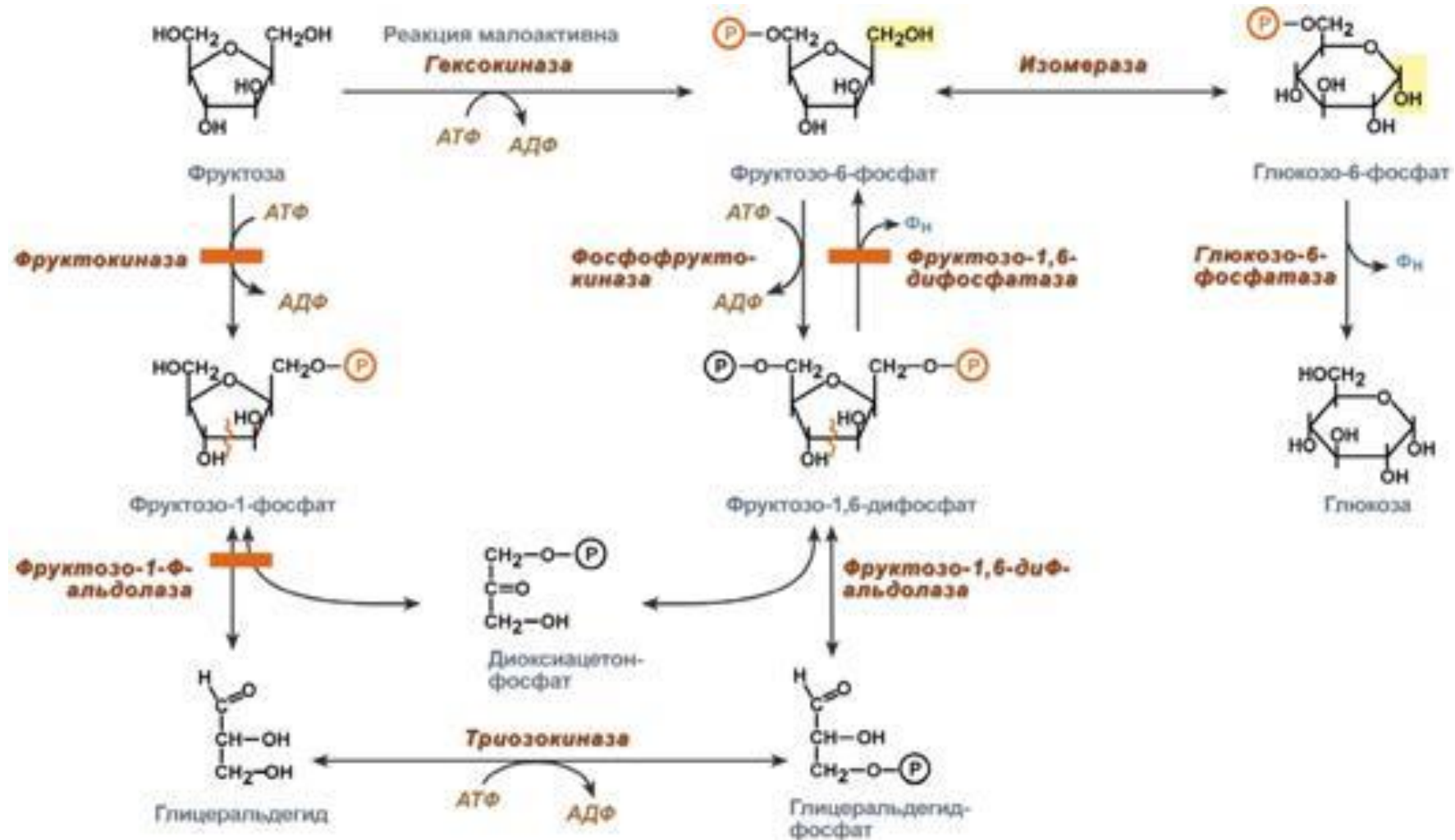
# Превращение фруктозы

- Реакции перехода фруктозы в глюкозу достаточно просты. Сначала происходит активация фруктозы посредством фосфорилирования 6-го атома углерода. В печени реакцию могут катализировать два фермента – **гексокиназа** и **фруктокиназа**, но гексокиназа имеет гораздо более низкое сродство к фруктозе.
- Фруктозо-6-фосфат далее изомеризуется и глюкозо-6-фосфатаза отщепляет уже ненужный фосфат. Если образуется фруктозо-1-фосфат, под действием соответствующей альдолазы он превращается в глицеральдегид и диоксиацетонфосфат, которые в дальнейших реакциях либо используются в **гликолизе**, либо в реакциях **глюконеогенеза** превращаются в фруктозо-6-фосфат и далее в глюкозу.

# Особенности метаболизма фруктозы

- Особенностью метаболизма фруктозы является то, что фермент **фруктокиназа** является **инсулин-независимым**. В результате превращение фруктозы в пирувиноградную кислоту и ацетил-SКоА происходит быстрее, чем для глюкозы.
- Это объясняется "игнорированием" лимитирующей реакции метаболизма глюкозы, катализируемой фосфофруктокиназой. Дальнейший метаболизм ацетил-SКоА в данном случае может привести к избыточному образованию жирных кислот и триацилглицеролов.

# Пути метаболизма фруктозы и ее превращение в глюкозу





# Нарушения метаболизма фруктозы

## Эссенциальная фруктозурия

- Генетический дефект **фруктокиназы** приводит к доброкачественной **эссенциальной фруктозурии**, протекающей безо всяких отрицательных СИМПТОМОВ.

## Наследственная фруктозурия

- Заболевание формируется вследствие наследственных аутосомно-рецессивных дефектов других ферментов обмена фруктозы. Дефект **фруктозо-1-фосфатальдолазы** проявляется после введения в рацион младенца соков и фруктов, содержащих фруктозу.
- **Патогенез** связан со снижением концентрации фосфора в крови, гиперфруктоземией, с тяжелой постпрандиальной гипогликемией. Отмечается вялость, нарушения сознания, почечный канальцевый ацидоз.
- **Диагноз** ставится исходя из "непонятного" заболевания печени, гипофосфатемии, гиперурикемии, гипогликемии и фруктозурии. Для подтверждения проводят тест толерантности к фруктозе.
- **Лечение** включает диету с ограничением сладостей, фруктов, овощей.

**Дефект фруктозо-1,6-дифосфатазы** проявляется сходно с предыдущим, но не так тяжело.

# Список рекомендуемой литературы:

## ОСНОВНАЯ УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Биологическая химия: учебник / под ред. чл.-корр. РАН, проф. С.Е. Северина.-М.:ГЭОТАР - Медиа, 2020.- 624 с.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия : учебник для вузов/ под ред.Л.А. Даниловой.- С.-Пет: СпецЛит, 2020-333с.
2. Чиркин, А.А. Биохимия / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко.- М.: Медицинская литература, 2010.- 605 с.