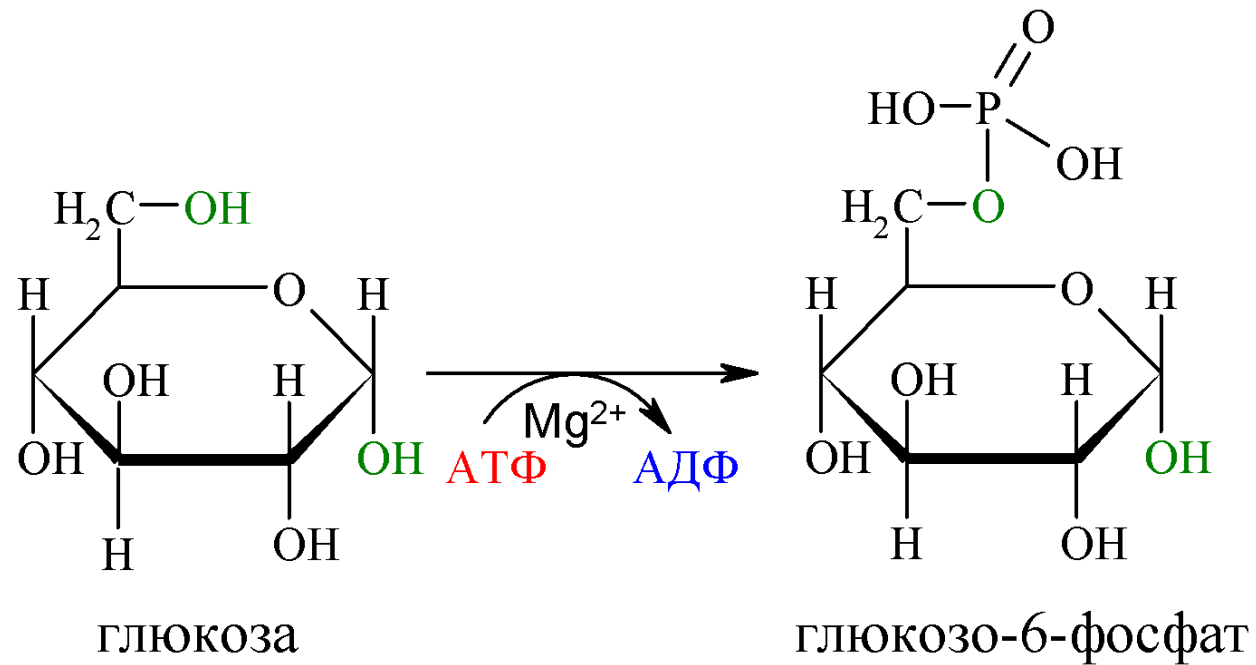


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра біохімії
Непорада К.С.

Метаболізм вуглеводів - 1.
Гліколіз, аеробне окислення глюкози; альтернативні
шляхи обміну моносахаридів.



План лекції

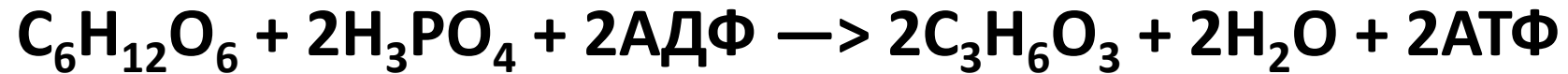
- Шляхи метаболізму глюкози
- Анаеробне окислення глюкози
- Аеробне окислення глюкози
- Альтернативні шляхи обміну глюкози (ПФШ)
- Глюкуронатний шлях обміну глюкози
- Метаболізм галактози
- Метаболізм фруктози

Шляхи метаболізму глюкози

- Енергетичні шляхи:
 - анаеробне окислення глюкози (гліколіз) *2 АТФ субстратне фосфорилування*
 - аеробне окислення глюкози *36-38 АТФ окисне фосфорилування*
- Структурні шляхи:
 - пентозофосфатний шлях
 - шлях уронових кислот (глюкуронатний)
 - аміноацидогенез (біосинтез замісних амінокислот)
- Депонуючі шляхи:
 - біосинтез глікогену
 - ліпідогенез

Анаеробне окислення глюкози

- Сумарне рівняння анаеробного окислення глюкози

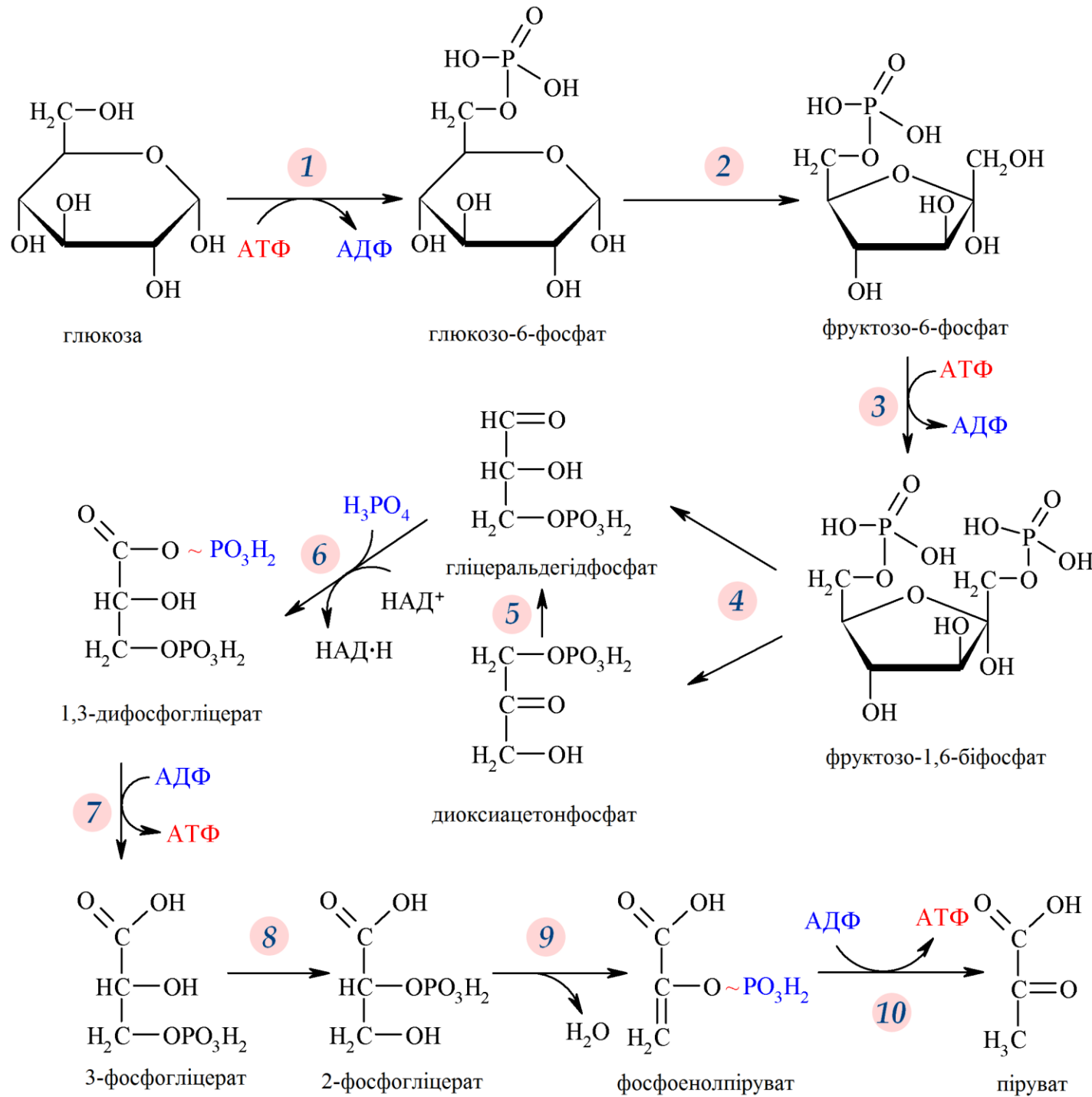


Єдиний шлях метаболізму, який в анаеробних умов забезпечує клітину енергією за рахунок субстратного фосфорилування.

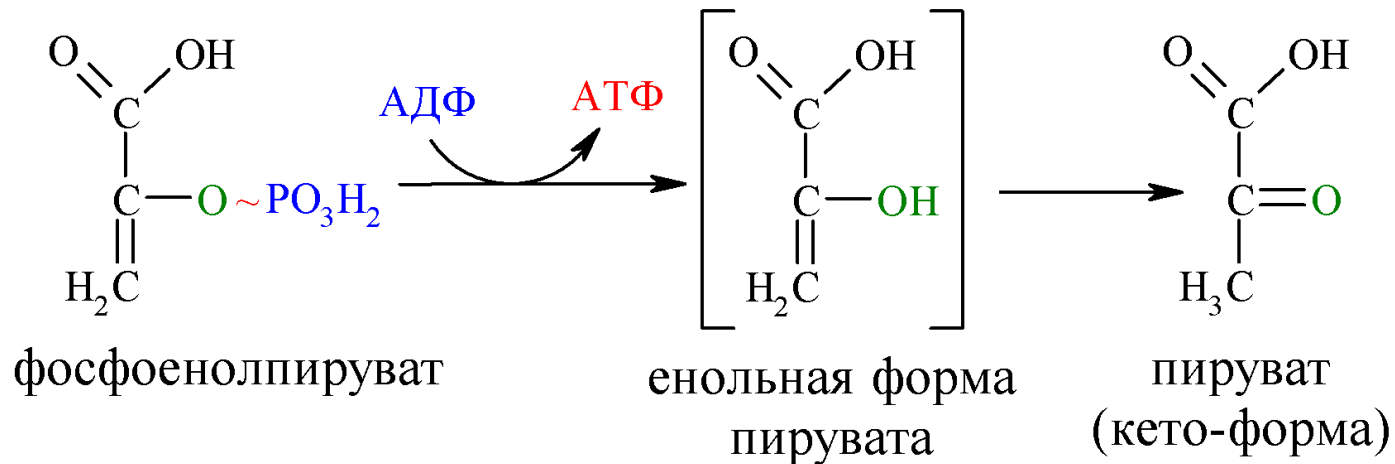
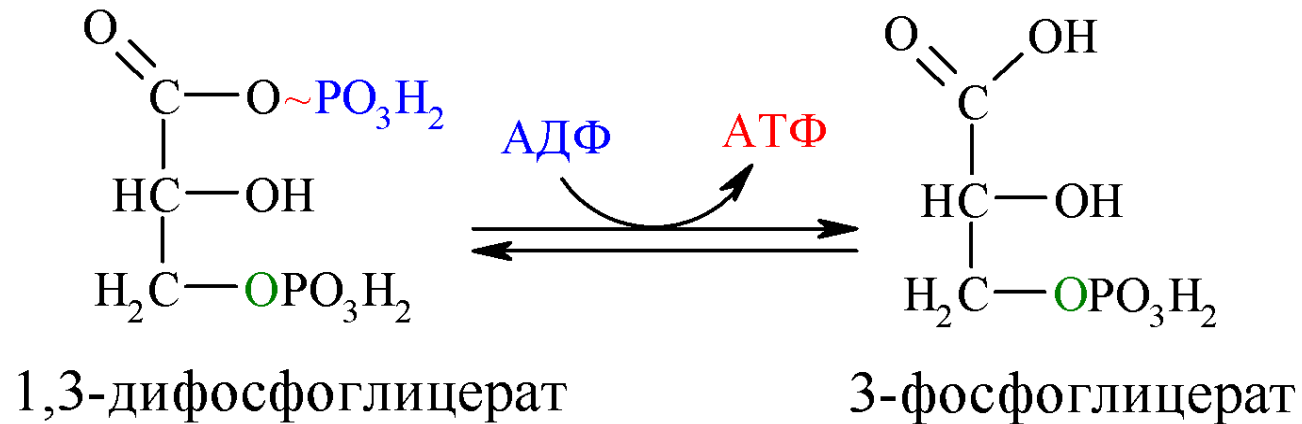
Макроергічні субстрати гліколізу:

Фосфоенолпіруват

1,3 - дифосфогліцерат

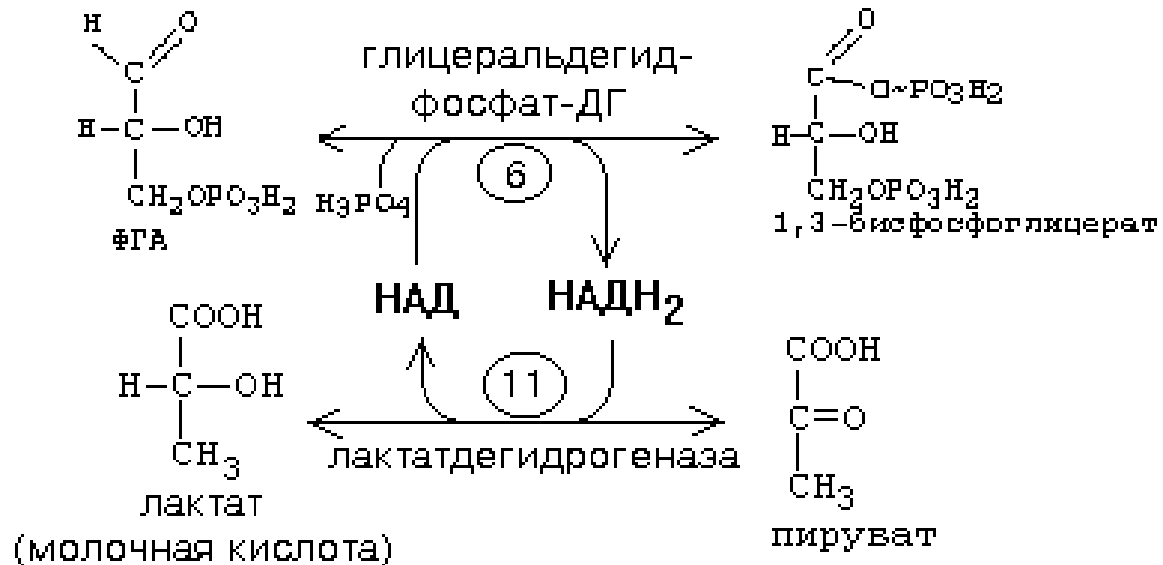


Реакції субстратного фосфорилування (7, 10)



Гліколітична оксидоредукція

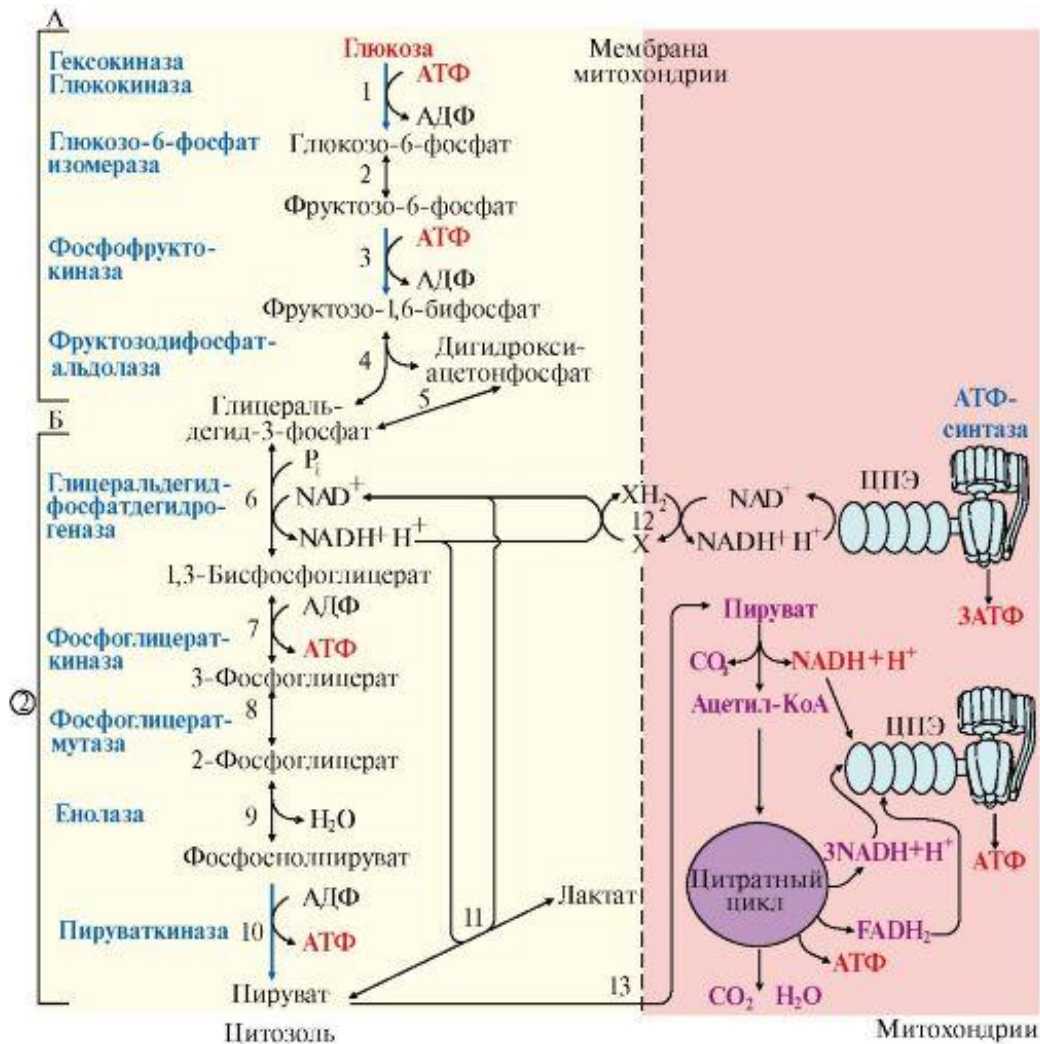
Гликолитическая оксидоредукция



Гліколітична оксидоредукція - це процес циклічного відновлення НАД та окиснення НАДН в анаеробних умовах. Дефіцит Оксигену як кінцевого акцептора Гідрогену у тканинному диханні, унеможливорює окиснення відновленого еквіваленту (НАДН), який утворився в 6 реакції, тому виникає вимушене відновлення пірувату на лактат.

Тобто відновлення пірувату в лактат – це вимушений захід в умовах дефіциту кисню, бо в аеробних умовах НАДН, через човникові системи, потрапить до мітохондрій у дихальний ланцюг.

Регуляція гліколізу



- Гексокіназа (всі клітини)

Константа Міхаеліса (K_m) – $\leq 0,1$ ммоль/л

Інгібітор: глюкозо-6 фосфат

- Глюкокіназа (гепатоцити)

Константа Міхаеліса (K_m) – 10 ммоль/л

- Фосфофруктокіназа

Інгібітори: цитрат, АТФ, НАДН

Активатори: фруктозо-6-фосфат, АМФ

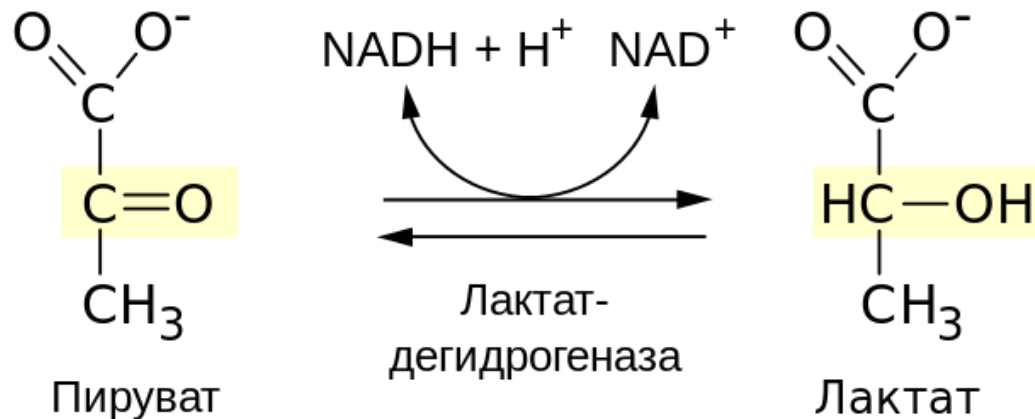
- Піруваткіназа

Інгібітори: АТФ, ацетил-коА, НАДН

Причини та наслідки гіперлактатемії. Шляхи утилізації лактату.

ЛАКТАТ – «ТУПИК» МЕТАБОЛІЗМУ

Вміст лактату - 0,5-2,2 ммоль/л



• Причини гіперлактатемії:

- Гіпоксія
- Печінкова недостатність (гепатит, цироз)
- Тривале фізичне навантаження
- Декомпенсований цукровий діабет
- Глікогенози
- Анемія
- Лейкози
- Судоми (епілепсія, правець)
- Гострі крововтрати
- Злоякісні новоутворення (ефект Варбурга)
- Інтоксикації
- Хронічний алкоголізм

• Наслідки гіперлактатемії:

Розвиток метаболічного ацидозу (лактатацидоз)

• Шляхи утилізації лактату:

Печінка – головний орган, який відповідає за утилізацію лактату з кровообігу. У гепатоцитах, головним чином, лактат через окислення до пірувату в умовах гіперлактатемії використовується у гліуконеогенезі. Також, лактат утилізується нирками.

Причини та наслідки гіперлактатемії.

Гіперлактатемія виникає внаслідок її гіперпродукції чи порушення елімінації або поєднанні обох причин.

Вміст лактату за умов критичних станів:

- помірне зростання: 3.5 - 4.5 ммоль/л;
- значне зростання > 4.5 ммоль/л;
- збільшення лактату > 8.0 ммоль/л - летальність зростає до 90% !

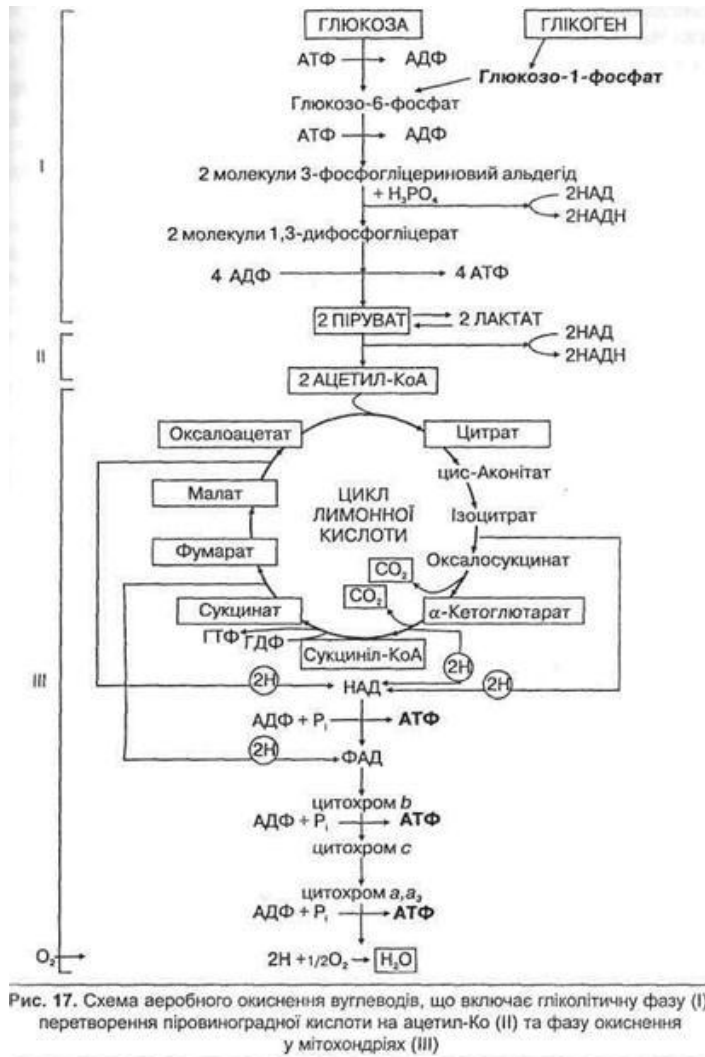
Типи лактатацидозу: А, В.

Тип А (анаеробно-гіпоксичний) розвивається у випадках глибокої тканинної гіпоксії, що виникає при таких станах: інфаркт міокарда, кардіогенний шок або тяжкий сепсис внаслідок активації ана-еробного метаболізму.

Тип В (аеробний) зустрічається рідше і пов'язаний з розвитком системних захворювань, використанням деяких ліків чи первинними ензимопатіями. Має 3 підтипи (В1, В2, В3).

Таблиця 1. Причини лактатацидозу (Хейтц У., Горн М., 2009, з доповненнями)	
Тип А (анаеробно-гіпоксичний)	Тип В (аеробний)
Шок: <ul style="list-style-type: none">• кардіогенний• гіповолемічний• геморагічний• інфекційно-токсичний Серцева недостатність Лейкоз Асфіксія Отруєння оксидом вуглецю Сепсис Синдром тривалого здавлювання/ роздавлювання	Системні захворювання (тип В1): <ul style="list-style-type: none">• цукровий діабет• неоплазія• хвороби печінки• алкоголізм Ліки/токсини (тип В2): <ul style="list-style-type: none">• бігуаніди• спирти (етанол, метанол)• саліцилати Вроджені вади метаболізму (тип В3): <ul style="list-style-type: none">• дефіцит фруктозо-1,6-дифосфатази• дефіцит піруватдегідрогенази

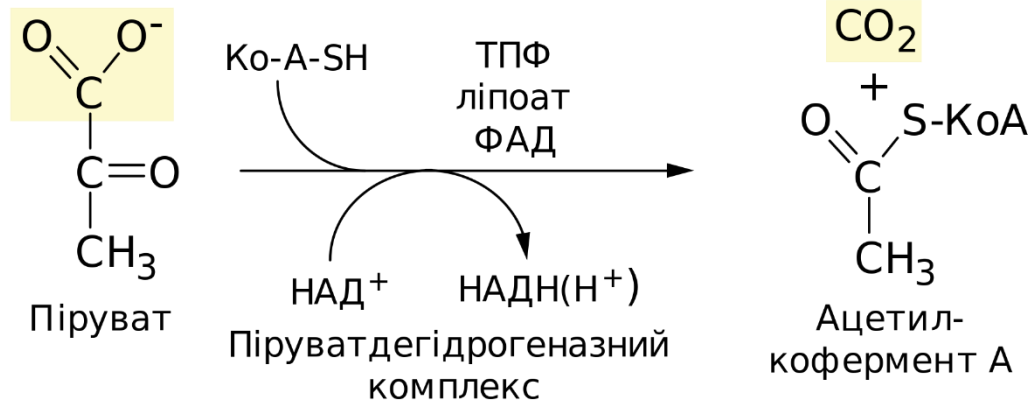
Аеробне окислення глюкози



Стадії аеробного окислення глюкози:

1. Аеробний гліколіз
2. Окисне декарбоксилювання пірувату
3. Загальний шлях катаболізму
 - Цикл Кребса
 - Тканинне дихання

Окисне декарбоксилювання пірувату



Окислювальне декарбоксилювання пірувату каталізується **піруватдегідрогеназним комплексом** — мультиферментною системою, яка в клітинах міститься в матриці мітохондрій. До складу цього комплексу входять **три ферменти**, що каталізують три послідовні стадії перетворення пірувату на ацетил-КоА:

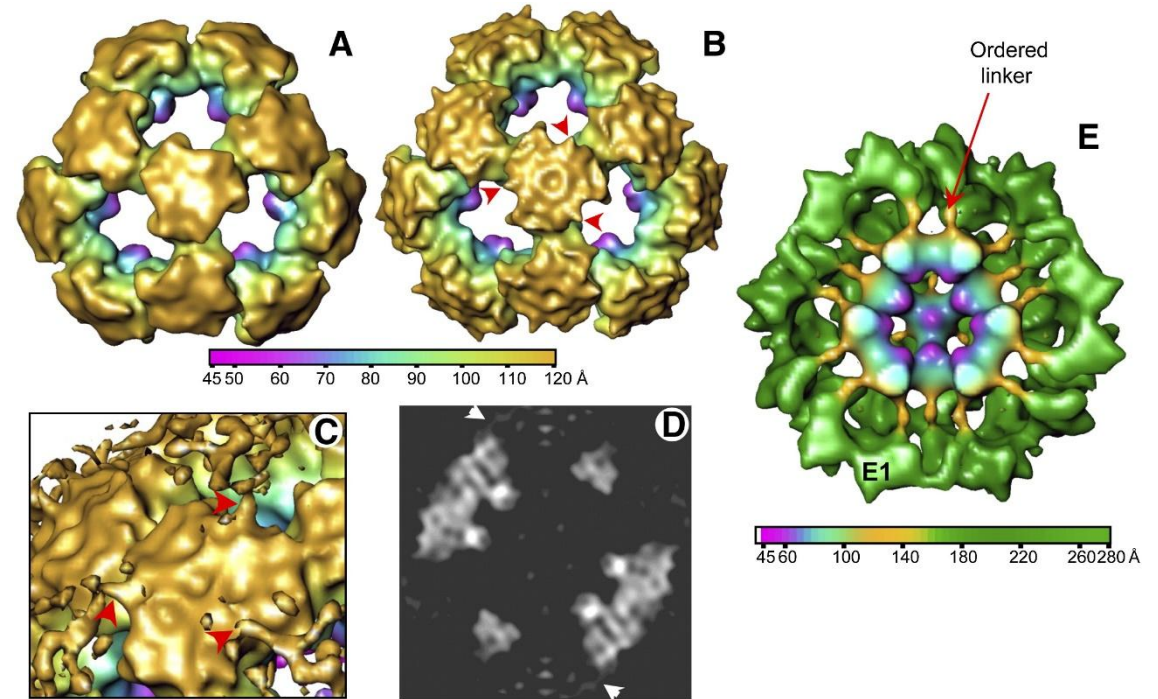
- піруватдегідрогеназу [КФ 1.2.4.1];
- дигідроліпоїлацетилтрансферазу [КФ 2.3.1.12];
- дигідроліпоїлдегідрогеназу [КФ 1.8.1.4]

і п'ять кофакторів:

- тіаміндифосфат (ТДФ, або ТПФ);
- ліпоєву кислоту;
- HS-CoA ;
- ФАД;
- НАД.

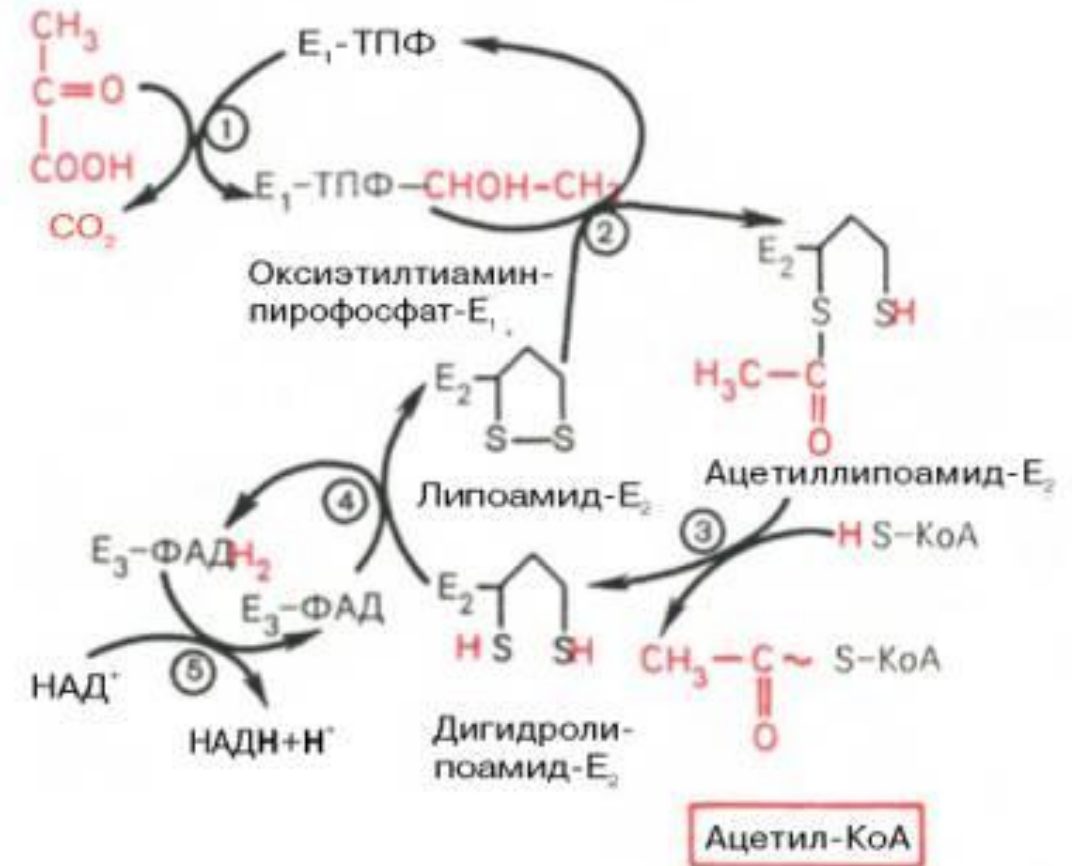
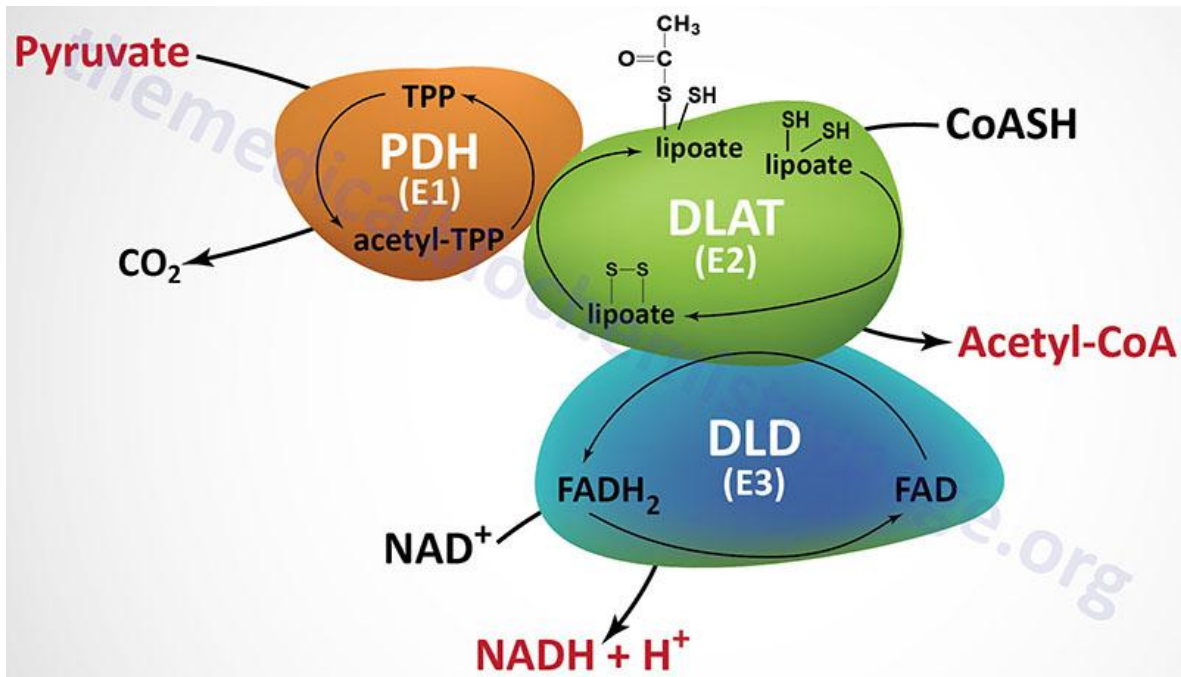
Будова мультиферментного піруватдегідрогеназного комплексу

Ферменти	Абрев.	Кофактори	кількість субодиниць у еукаріотів
Піруватдегідрогеназа [КФ 1.2.4.1]	E1	ТПФ	30
Дигідроліпоїлацетил-трансфераза [КФ 2.3.1.12]	E2	Ліпоєва кислота HS-коА	60
Дигідроліпоїлдегідрогеназа [КФ 1.8.1.4]	E3	ФАД НАД	12



<https://doi.org/10.1016/j.str.2007.10.024>

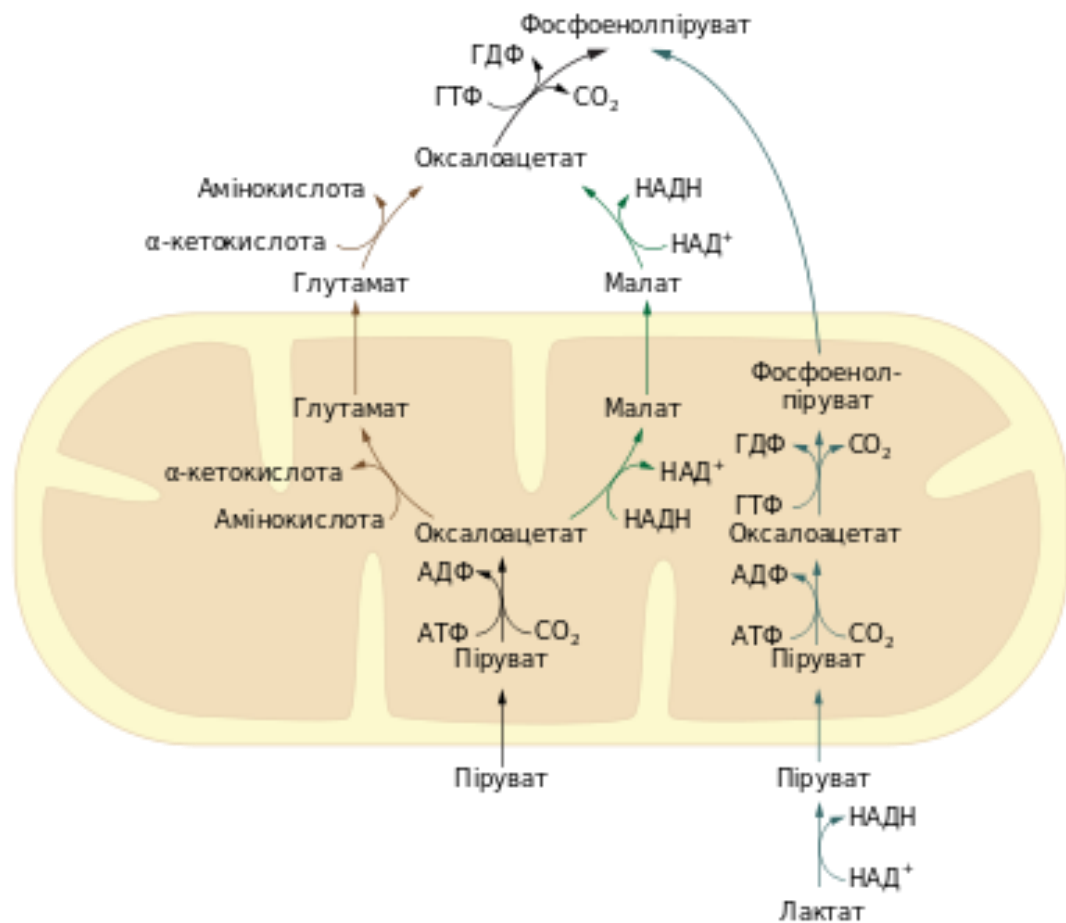
Окисне декарбоксилювання пірувату



<https://themedicalbiochemistrypage.org/the-pyruvate-dehydrogenase-complex-and-the-tca-cycle/>

Причини гіперпіруватемії

Норма ПВК - 0,03-0,1 ммоль/л



- **Первинні:**
 - Мітохондріальні захворювання
 - Дефіцит піруватдегідрогенази
 - Дефіцит піруваткарбоксилази
 - Вроджений лактатацидоз
- **Вторинні:**
 - Декомпенсований цукровий діабет
 - Гіпо- та авітаміноз тіаміну, рибофлавіну, пантотенату, ліпоату, ніацину
 - Печінкова недостатність
 - Гіпоксія

Пентозофосфатний шлях (ПФШ)

Біологічна роль

- утворення **НАДФН**, що використовується у відновлювальних реакціях анаболізму жирних кислот, холестеролу, кетонів тіл;
- **НАДФН** є коферментом глутатіонредуктази яка входить у глутатіонову антиоксидантну систему клітин захисту від активних форм кисню, що запобігає перекисному окисненню ліпідів мембран. При дефіциті глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази виникає підвищений гемоліз, що призводить до розвитку гемолітичної жовтяниці.
- **НАДФН** входить у мітосомальну електронотранспортну систему яка приймає участь у дезінтоксикації ксенобіотиків (I фаза) та біосинтезу стероїдів (гормонів, жовчних кислот);
- **НАДФН** використовується у реакціях відновлювального амінування кетокислот та є кофактор редуктаз біосинтезу дезоксирибонуклеотидів (мономерів ДНК)
- утворення **рибозо-5-фосфату**, який використовується для біосинтезу нуклеотидів ДНК та РНК, коферментів НАД (НАДФ), ФАД, HS-CoA, месенджерів - ц-АМФ та ц-ГМФ;
- за рахунок шунтування гліколізу ПФШ (фруктозо-6-фосфат, гліцеральдегід-фосфат) може мати енергетичне значення;

Найбільш активно перебігає у тканинах із вираженим анаболізмом, у клітинах яких найбільш інтенсивно відбуваються біосинтез ліпідів, вільних нуклеотидів та нуклеїнових кислот — у жировій тканині, печінці, молочній залозі в період лактації, корі надниркових залоз, сім'яниках.

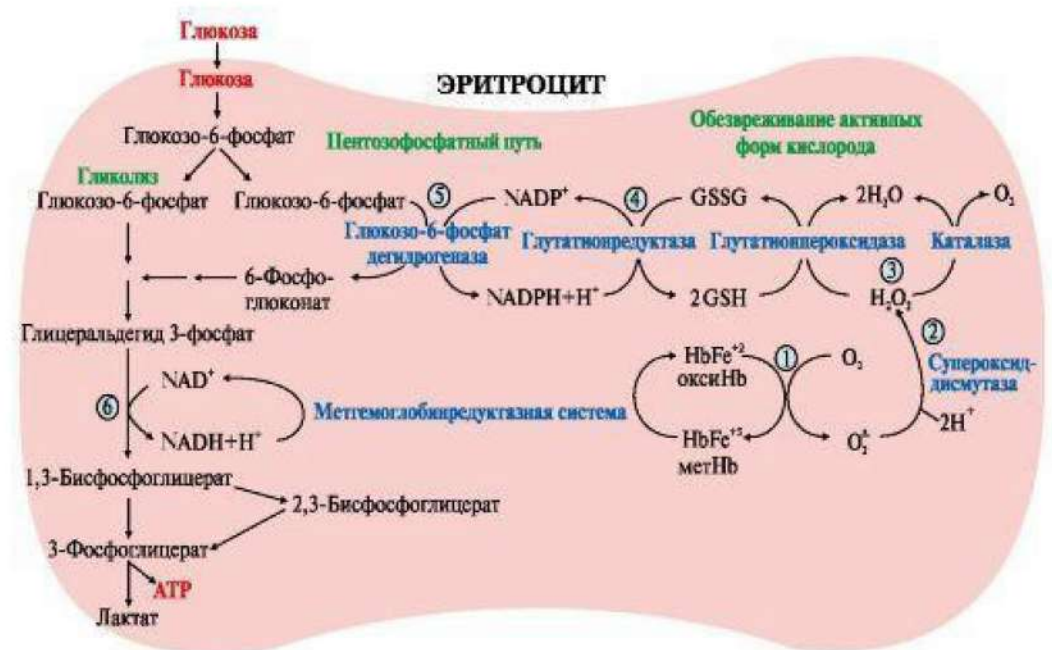
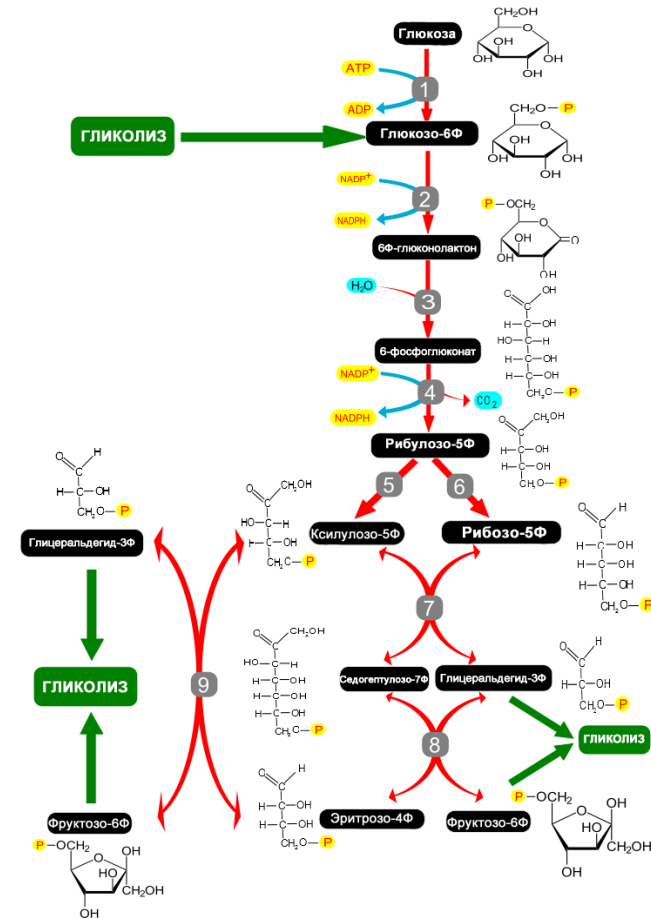
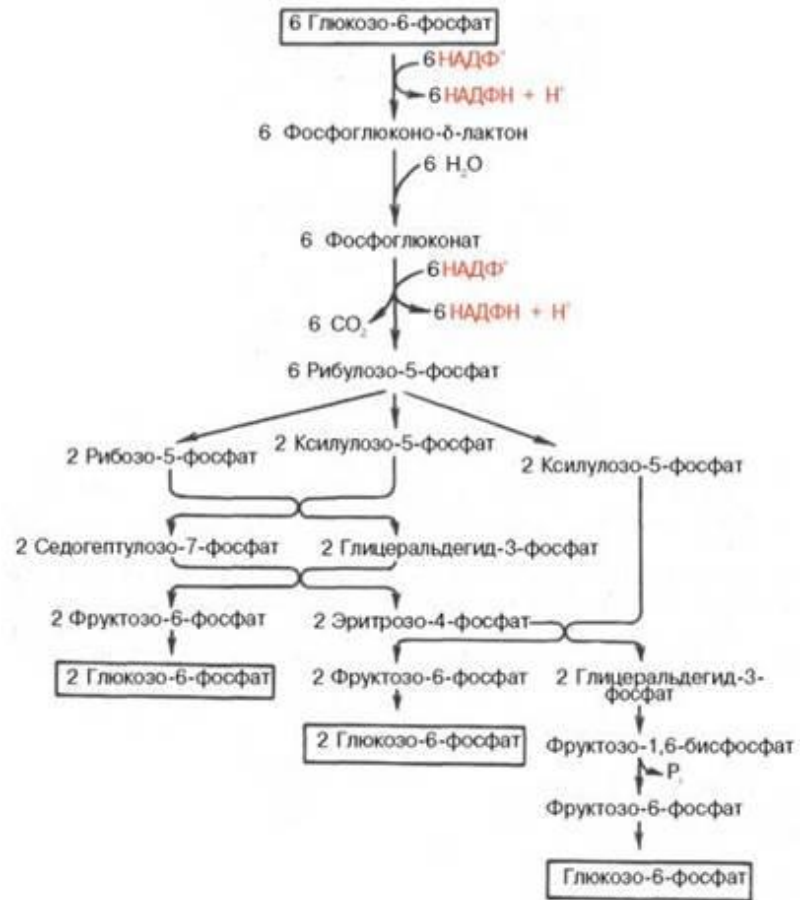


Схема пентозофосфатного шляху

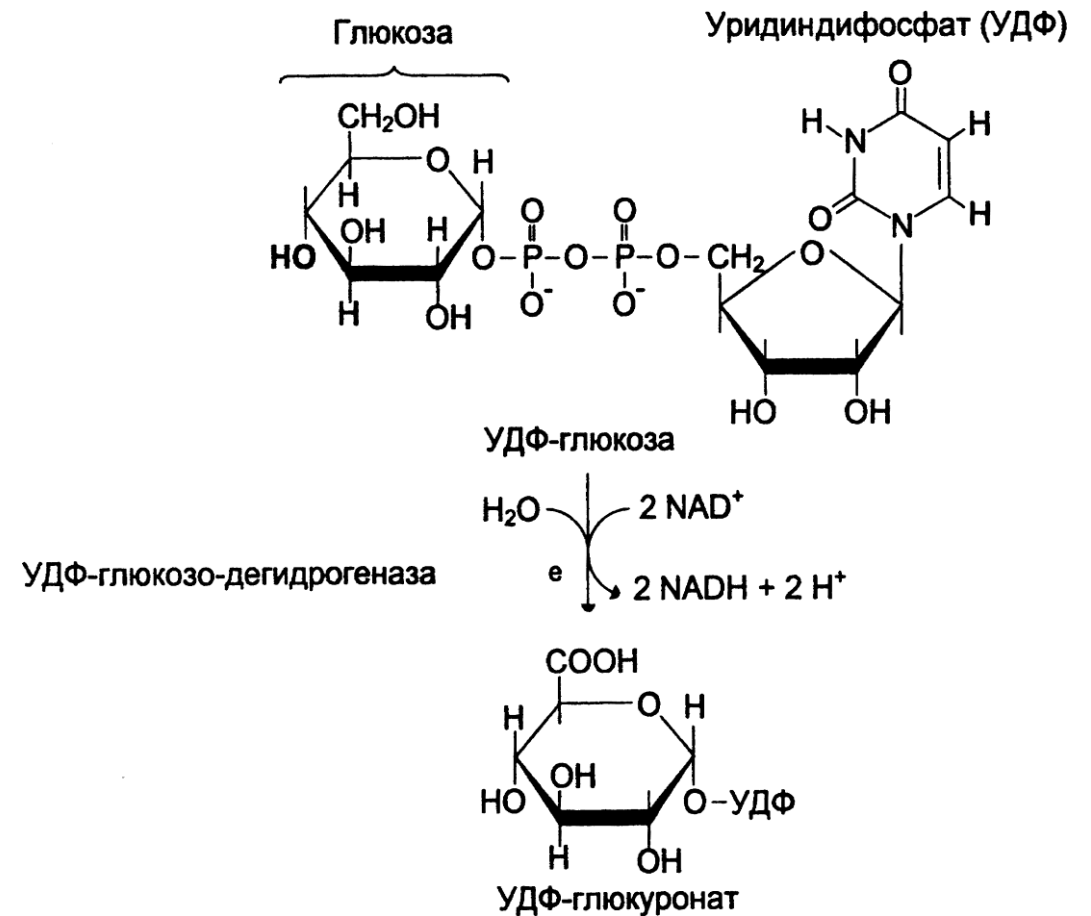


Alejandro_Porto - Pentose phosphate pathway-es.png, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=37849756>

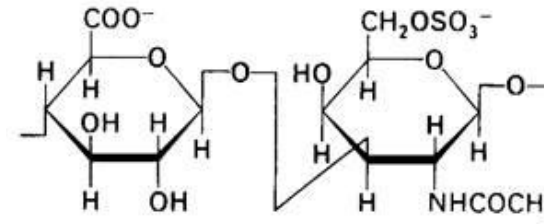
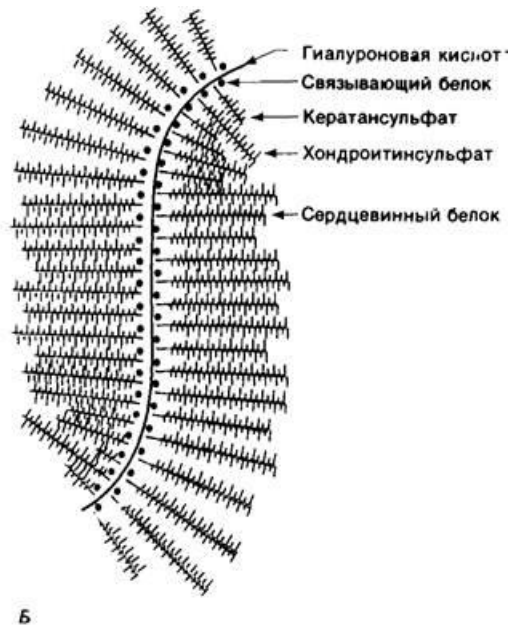
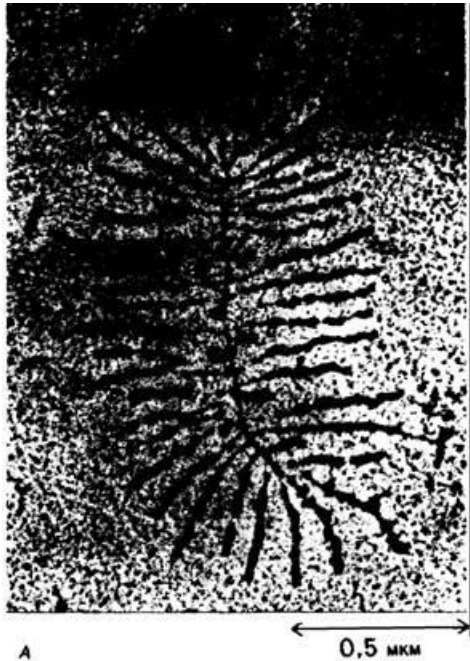
Глюкуронатний шлях обміну ГЛЮКОЗИ

Біологічна роль:

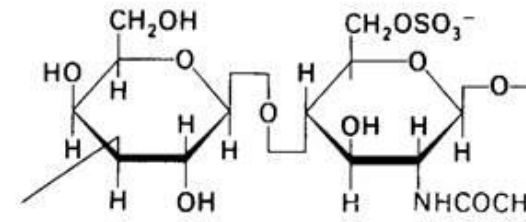
- УДФ-глюкуронат приймає участь у дезінтоксикації ксенобіотиків (II фаза) шляхом кон'югації з утворенням глюкуронидів (бар'єрна функція печінки);
- УДФ-глюкуронат використовується для біосинтезу глікозаміногліканів (ГАГ) які входять до складу глікокон'югатів міжклітинного матриксу сполучної тканини



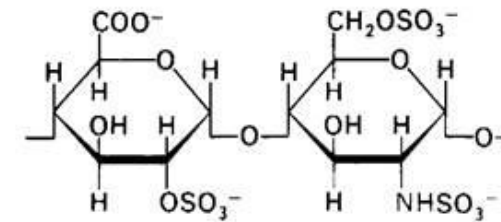
Глюкуроновый шлях обміну ГЛЮКОЗИ ТИПИ ГАГ



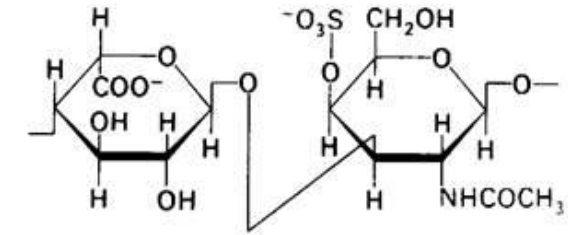
Хондроитин-6-сульфат



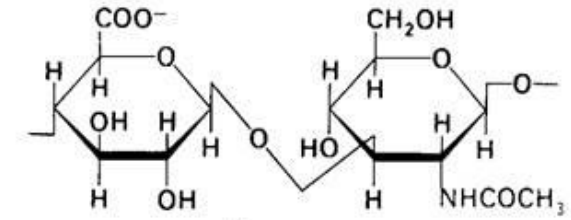
Кератансульфат



Гепарин

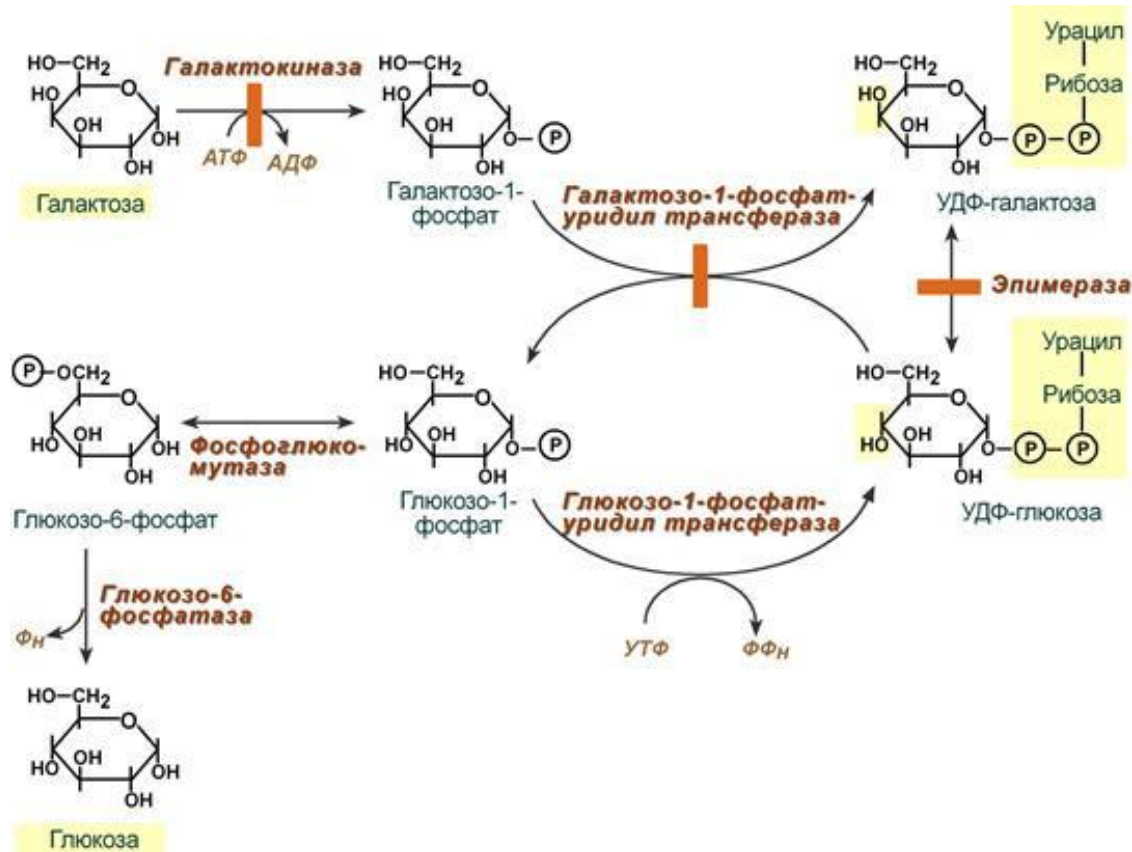


Дерматансульфат



Гиалуронат

Метаболізм галактози



Генетичний дефект ферментів конвертації галактози у глюкозу (галактокінази, галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази, УДФ-галактозо-4-епімеразі) викликає розвиток **галактоземії**.

Частота дефекту:

1/40000 - *дефект галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази*

1/500000 - *дефект галактокінази*

1/1 млн *дефект - епімеразі*

Метаболізм фруктози

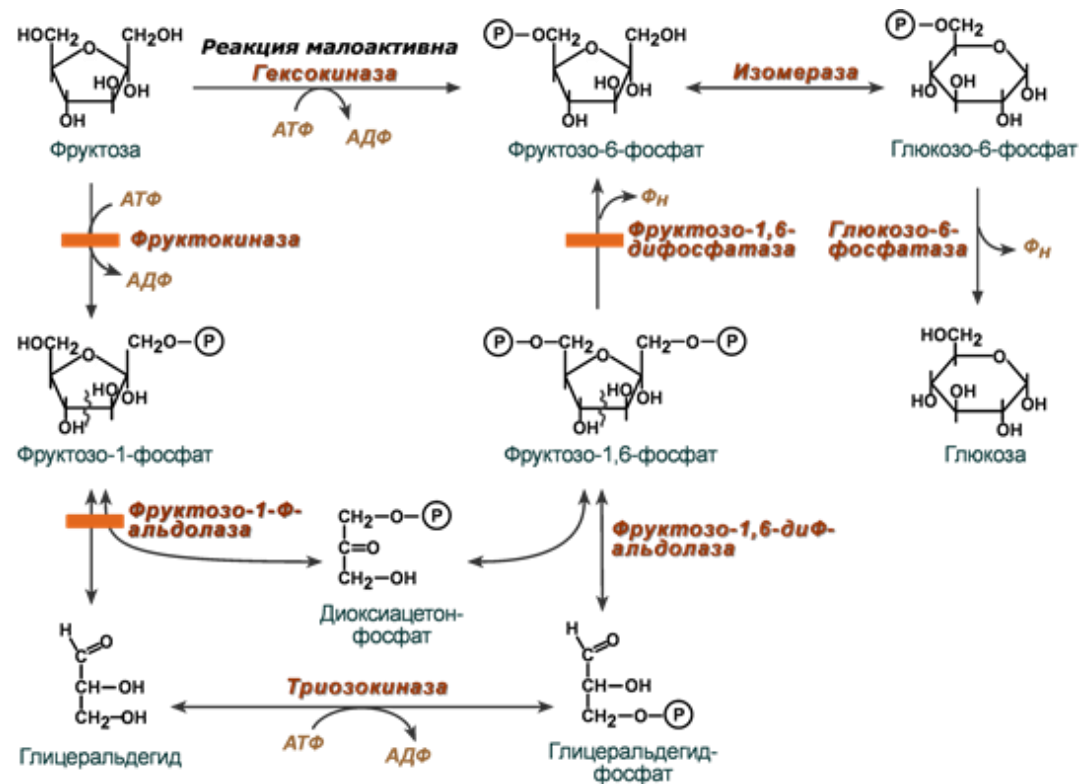
Первинні ензимопатії метаболізму фруктози

- Фруктоземія

Дефіцит фруктокінази

- Непереносимість фруктози

Дефіцит фруктозо-1-фосфат-альдолази



Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 1 Біоорганічна хімія / [Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В. та ін.]; за ред. Б.С. Зіменковського – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 272 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
3. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
5. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
6. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.