

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ
СУМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Л.И.Гребеник, И.Ю. Высоцкий

КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ

**ПО КУРСУ “БИОХИМИЯ”
РАЗДЕЛ “ОБМЕН УГЛЕВОДОВ”**

*для иностранных студентов специальности 7.110101
дневной формы обучения*

СУМЫ ИЗДАТЕЛЬСТВО СУМГУ 2005

ПРЕДИСЛОВИЕ

Написание любого учебного пособия предполагает не только изложение существующих научных фактов, касающихся определенной проблемы. Каждый автор ставит задачи, решение которых считает первостепенным, позволяющим студентам осмыслить и усвоить конкретного объема информацию. При создании этого «Конспекта лекций» мы исходили, в первую очередь, из того, что биохимия человека как фундаментальная теоретическая медицинская наука для большинства студентов всегда была непростой. Очень часто вначале изучения биохимии студентов волнуют вопросы, касающиеся учебников с наиболее доступным изложением материала. Особенно остро эта проблема возникает при рассмотрении вопросов наиболее сложных разделов, в числе которых «Обмен углеводов». Поэтому мы постарались создать пособие с максимально логически продуманными и понятными структурой и формой изложения информации.

Однако, ставя перед собой вышеуказанную задачу, мы не упрощали основные понятия и процессы. В конспекте лекций биохимия углеводов изложена в полном объеме и в соответствии с типовой программой по предмету. Кроме того, мы сделали акцент на некоторых клинических аспектах изучаемых метаболических процессов, подробнее остановившись на биохимии одного из наиболее распространенных заболеваний – сахарного диабета. Последнее, с нашей точки зрения, является крайне важным, т.к. создает условия для формирования клинического мышления будущего врача и понимания того, что в основе патологических изменений в организме лежат нарушения биохимических процессов. Надеемся, что предлагаемый конспект лекций «Обмен углеводов» позволит всем, изучающим биохимию человека, в том числе и иностранным студентам, достаточно быстро освоить основные метаболические превращения углеводов, понять и осмыслить биологическую роль процессов и медицинское значение изучаемых вопросов, сформировать представления о возможных патологических изменениях в организме, связанных с обменом углеводов.

Желаем всем любознательным и трудолюбивым успехов на непростом пути постижения биохимических знаний.

ЛЕКЦИЯ 1 УГЛЕВОДЫ: СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ. АНАЭРОБНЫЙ КАТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ

План

- 1.1 Общая характеристика строения и функций углеводов и их производных.**
- 1.2 Основные пути внутриклеточного метаболизма углеводов.**
- 1.3 Гликолиз: биологическая роль, ферментативные реакции, регуляция.**
- 1.4 Особенности метаболизма глюкозы в эритроците.**
- 1.5 Клинические аспекты метаболизма глюкозы в анаэробных условиях.**

1.1 Общая характеристика строения и функций углеводов и их производных

К углеводам относятся сахара и их производные, общая формула которых - $[C(H_2O)]_n$. Углеводы являются основой существования большинства организмов, т.к. выполняют ряд важных функций:

- энергетическую (углеводы - это важные энергетические субстраты для клеток организма, которые по сравнению с другими веществами для продукции энергии используются в первую очередь);
- структурную (некоторые углеводы входят в состав неуглеводных молекул: пентозы - в состав нуклеиновых кислот, олигосахариды - в состав гликопротеинов, выполняющих ферментативную, гормональную и транспортную функции);
- пластическую (из промежуточных продуктов катаболизма глюкозы могут, например, синтезироваться липиды);

- детоксикационную (в процессе обезвреживания ксенобиотиков и некоторых эндогенных субстратов принимает участие глюкуроновая кислота);
- антигенную (эту функцию выполняют полисахариды плазматической мембраны клеток).

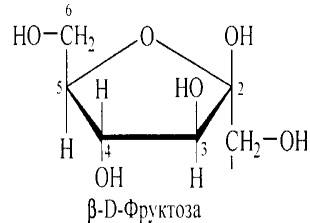
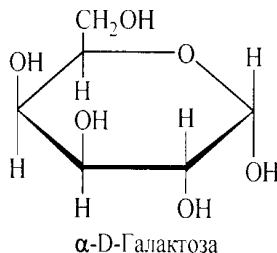
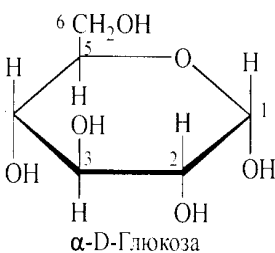
В химическом плане углеводы можно определить как альдозные или кетозные производные полиатомных (содержащих более одной OH-группы) спиртов или как соединения, при гидролизе которых образуются эти производные.

Классифицируют углеводы с учетом их структурных особенностей и физико-химических свойств.

Классы:

1 Моносахариды (простые сахара) представлены одним полигидроксиальдегидом или полигидроксикетоном с различным количеством углеродных атомов ($n=6$ - гексозы, $n=5$ - пентозы и т.д.)

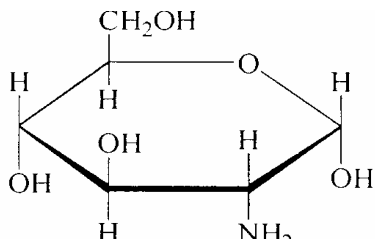
Из числа этих сахаров в организме человека преобладают гексозы - глюкоза, галактоза, фруктоза:



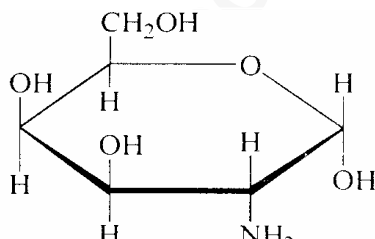
Из пентоз наиболее значимыми являются рибоза и дезоксирибоза; триозы, тетрозы и гептозы - это минорные компоненты клеток, которые являются промежуточными

метаболитами. Биологическую роль этих углеводов можно определить как энергетическую и пластическую.

К биологически важным моносахаридам относятся их аминокпроизводные - аminosахара. Наиболее распространенными являются глюкозамин и галактозамин:

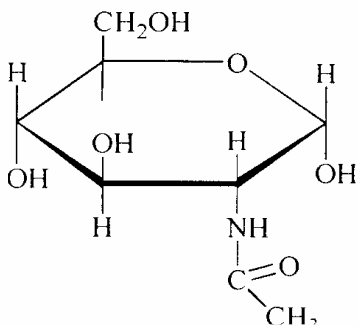


D-Глюкозамин (хитозамин)

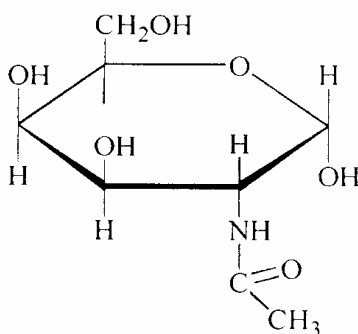


D-Галактозамин (хондрозамин)

N-ацетилированными производными этих гексозаминов являются N-ацетилглюкозамин и N-ацетилгалактозамин:



N-Ацетилглюкозамин



N-Ацетилгалактозамин

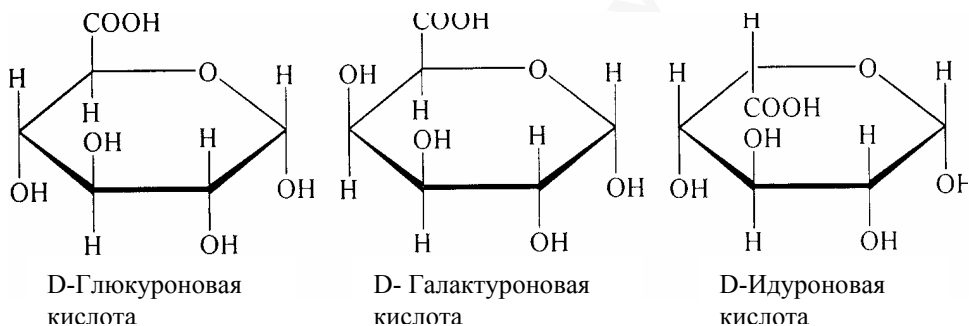
Эти моносахариды входят в состав:

- полисахаридов - гетерополисахаридов (глюкозаминогликанов) соединительной ткани;
- олигосахаридных компонентов гликопротеинов и гликолипидов.

Биологически важным аминокпроизводным моносахаридов является *нейраминовая кислота*. N- и O-ацильные

производные этой кислоты называются *сиаловыми кислотами*. Нейраминная и сиаловые кислоты - это структурные компоненты гликолипидов биомембран (ганглиозидов), гликопротеинов и протеогликанов биологических жидкостей, слизи, соединительной ткани.

Другими производными моносахаридов являются *уроновые кислоты* - это продукты окисления первичной гидроксильной группы альдоз. К ним относятся глюкуроновая, галактуроновая и идуроновая кислоты, роль которых заключается в участии в процессах детоксикации (глюкуроновая кислота) и построении гетерополисахаридов (галактуроновая и идуроновая кислоты):

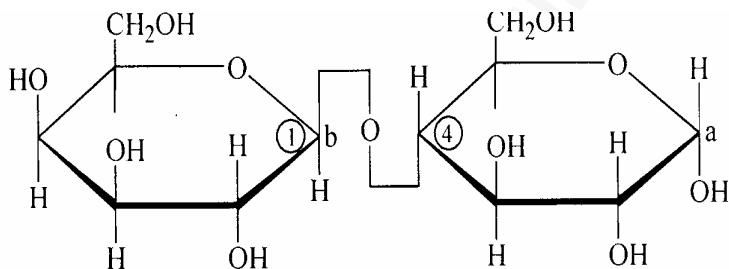


Среди производных моносахаридов можно выделить гликаровые, альдоновые кислоты, аскорбиновую кислоту.

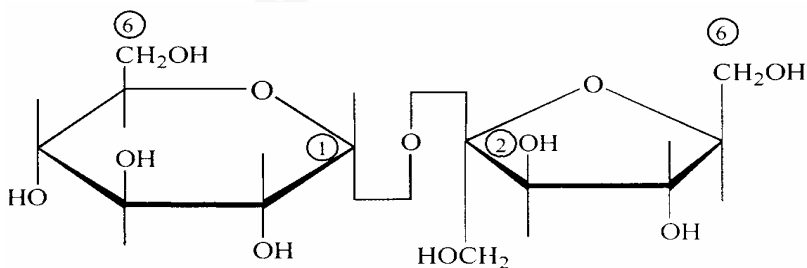
Моносахариды образуют также более сложные производные, которые являются результатом их конденсации с неуглеводными компонентами. Такими производными являются *гликозиды*, неуглеводный компонент которых называется агликоном и может быть представлен спиртами или фенолами (остатки ментола, глицерол, стерол, фенол). В зависимости от типа связи между углеводным компонентом и агликоном выделяют О- и N-гликозиды, образованные О- и N-гликозидными связями соответственно. К О-гликозидам относятся растительные стероидсодержащие гликозиды. Они имеют кардиотоническое действие и в медицинской практике известны как сердечные гликозиды (стимулируют деятельность

миокарда при сердечной недостаточности). N-гликозидами являются нуклеозиды (углеводный компонент - пентоза, агликон - азотистое основание) - структурные компоненты нуклеиновых кислот и некоторых коферментов.

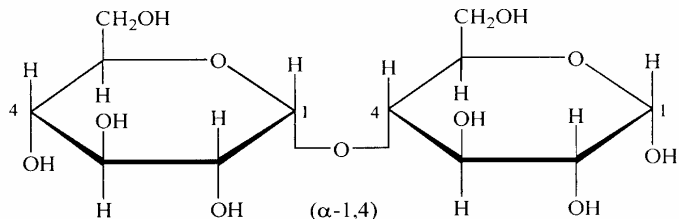
2 Олигосахариды - это углеводы, состоящие из от 2 до 10 звеньев моносахаридов, которые соединены гликозидными связями. Для организма человека наибольшее биологическое значение имеют дисахариды, такие, как лактоза (галактоза + глюкоза), сахароза (глюкоза + фруктоза), мальтоза (глюкоза + глюкоза).



Лактоза (β -D-галактозидо-1,4- α -D-глюкоза)



Сахароза (α -D-глюкозил-1,2- β -D-фруктозид)



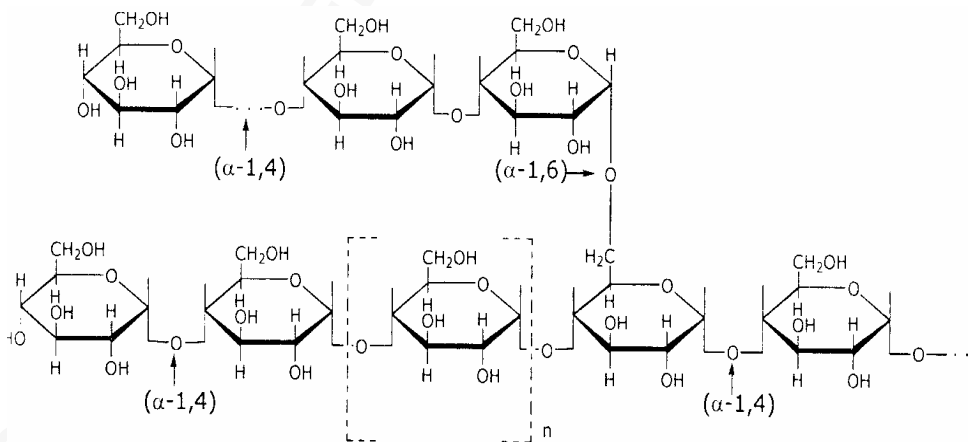
Мальтоза (α -D-глюкозил-1,4- α -D-глюкоза)

Биологическая роль олигосахаридов состоит в том, что они:

- являются важными компонентами питания человека;
- входят в состав гликопротеинов биомембран, отвечающих за процессы клеточного узнавания.

3 Полисахариды - это биополимеры, которые состоят из нескольких тысяч углеводных мономеров. Они подразделяются на две группы:

- Гомополисахариды - состоят из повторяющегося моносахарида одного вида. Наибольшее значение для организма человека имеют такие гомополисахариды, как крахмал, гликоген и целлюлоза, повторяющимся моносахаридом в которых является глюкоза.



Фрагмент молекулы гликогена

Кроме того, к гомополисахаридам относятся пектины, инулин, декстран, хитин. Основная роль биологически значимых для организма человека гомополисахаридов - энергетическая.

- Гетерополисахариды - состоят из разных моносахаридов двух видов, т.е. повторяющимся элементом их строения является дисахарид. Для организма человека наибольшее значение имеют гликозаминогликаны (мукополисахариды). Моносахаридными компонентами этих полисахаридов являются гексуриновые кислоты (глюкуроновая, идуриновая и др.) и N-ацетилпроизводные гексозаминов (глюкозамин, галактозамин).

Биологическая роль гликозаминогликанов:

а) гиалуриновая кислота, хондроитинсульфат, гепарансульфат, дерматансульфат, кератансульфат входят в состав межклеточного матрикса соединительной ткани, эти гетерополисахариды находятся в комплексе с белками, т.е. в составе протеогликанов;

б) гепарин является природным антикоагулянтом.

1.2 Основные пути внутриклеточного метаболизма углеводов

Наиболее метаболически активным и соответственно значимым углеводом для организма человека является глюкоза. Она поступает в организм с пищей, образуется при распаде полисахаридов (гликогена и крахмала), превращении других моносахаридов (фруктозы и галактозы), а также может синтезироваться из неуглеводных соединений. Наряду с этим глюкоза вступает в целый ряд метаболических превращений, являясь субстратом для синтеза других веществ (углеводных и неуглеводных). Можно выделить следующие пути внутриклеточного метаболизма углеводов:

- аэробное окисление глюкозы;
- гликолиз - катаболизм глюкозы в анаэробных условиях;
- синтез и распад гликогена;
- глюконеогенез - синтез глюкозы из неуглеводных продуктов;
- пентозо-фосфатный путь окисления глюкозы;
- метаболизм галактозы и фруктозы;
- образование глюкуроновой кислоты из глюкозы.

1.3 Гликолиз: биологическая роль, ферментативные реакции, регуляция

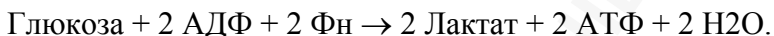
Гликолиз - это процесс анаэробного распада глюкозы до лактата, который крайне важен для метаболизма скелетных мышц, мозговой части почек, эритроцитов, частично ЖКТ, кожи, сетчатки глаза. Гликолиз активно протекает во внутренней части быстрорастущих злокачественных опухолей, что объясняется дефицитом кислорода вследствие недостаточного кровоснабжения этих быстропрогрессирующих образований.

Биологическая роль этого процесса:

- *Энергетическая.* В биомедицинском отношении способность гликолиза генерировать энергию невелика - 2 АТФ при распаде 1 молекулы глюкозы. Однако в условиях недостаточного снабжения кислородом гликолиз может быть единственным процессом, способным обеспечить клетки энергией.
- *Амфиболическая.* Некоторые промежуточные продукты этого катаболического пути могут поступать в анаболические процессы и использоваться для синтеза других веществ. Например:
глицеральдегид-3-фосфат → *глицерол-3-фосфат* → **синтез триацилглицеролов и фосфолипидов;**
пируват → *синтез аминокислоты.*
- *Анаплеротическая.* Гликолиз является анаплеротическим (пополняющим) для ЦЛК: ***ПВК*** → *оксалоацетат* → **в ЦЛК.**

Отдельные реакции гликолиза катализируют 11 ферментов, которые локализованы в цитозоле клетки и образуют мультиферментную систему. Ферментативные реакции этого процесса были подробно изучены до 1940 г. немецкими биохимиками Эмбденом и Мейергоффом, советским биохимиком Парнасом, поэтому гликолиз называют путем Эмбдена-Мейергоффа-Парнаса.

Суммарное уравнение реакций гликолиза можно представить следующим образом:



Гликолиз протекает в *две стадии*.

I стадия характеризуется распадом шестиуглеродной молекулы глюкозы до двух молекул триозофосфатов - глицеральдегид-3-фосфата и диоксиацетонфосфата; она протекает с затратой 2 АТФ.

II стадия включает реакции распада двух молекул триозофосфатов до двух молекул лактата, в результате генерируется 4 АТФ (в реакциях субстратного фосфорилирования).

Ферментативные реакции гликолиза

Глюкоза проникает в клетки с помощью активного транспорта или с участием специфических белков-переносчиков. Первая реакция, в которую вступает молекула глюкозы, однозначна - это фосфорилирование с образованием глюкозо-6-фосфата. Фосфорилирование глюкозы препятствует ее обратному транспорту из клетки и обеспечивает образование метаболически активной формы этого моносахарида. Реакцию катализирует гексокиназа, в печени существует изоферментная форма - глюкокиназа. Образование глюкозо-6-фосфата является важной реакцией метаболизма глюкозы не только как одна из реакций гликолиза. Глюкозо-6-фосфат - это активная форма глюкозы, которая образуется перед вступлением глюкозы в

любые метаболические превращения. Схематически реакции гликолиза представлены ниже (рис.1).

В этой последовательности реакций следует обратить внимание на то, что:

- а)** Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназная реакция является реакцией *гликолитической оксидоредукции*, т.к. в этой реакции гликолиза происходит восстановление НАД до НАДН·Н⁺. Судьба НАДН·Н⁺ отличается в анаэробных и аэробных условиях. В анаэробных условиях он вступает в лактатдегидрогеназную реакцию, где подвергается окислению. Далее окисленный НАД вновь возвращается в глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназную реакцию для восстановления. При аэробном распаде глюкозы НАДН·Н⁺ направляется в окислительное фосфорилирование, в котором происходит его окисление и синтез 3 АТФ.
- б)** В гликолизе есть две *реакции субстратного фосфорилирования* - это реакции второй стадии, в которых происходит образование АТФ - фосфоглицераткиназная и пируваткиназная реакции.
- в)** Энергетический баланс анаэробного расщепления 1 молекулы глюкозы составляет 2 АТФ. При расчете суммарного количества АТФ, которое образуется в гликолизе, следует учитывать затраты 2 АТФ на I стадии (гексокиназная и ФФК реакции) и образование 4АТФ во II стадии (фосфоглицераткиназная и пируваткиназная реакции - по 2 АТФ в каждой, т.к. на II стадии идет распад двух молекул глицеральдегид-3-фосфата).

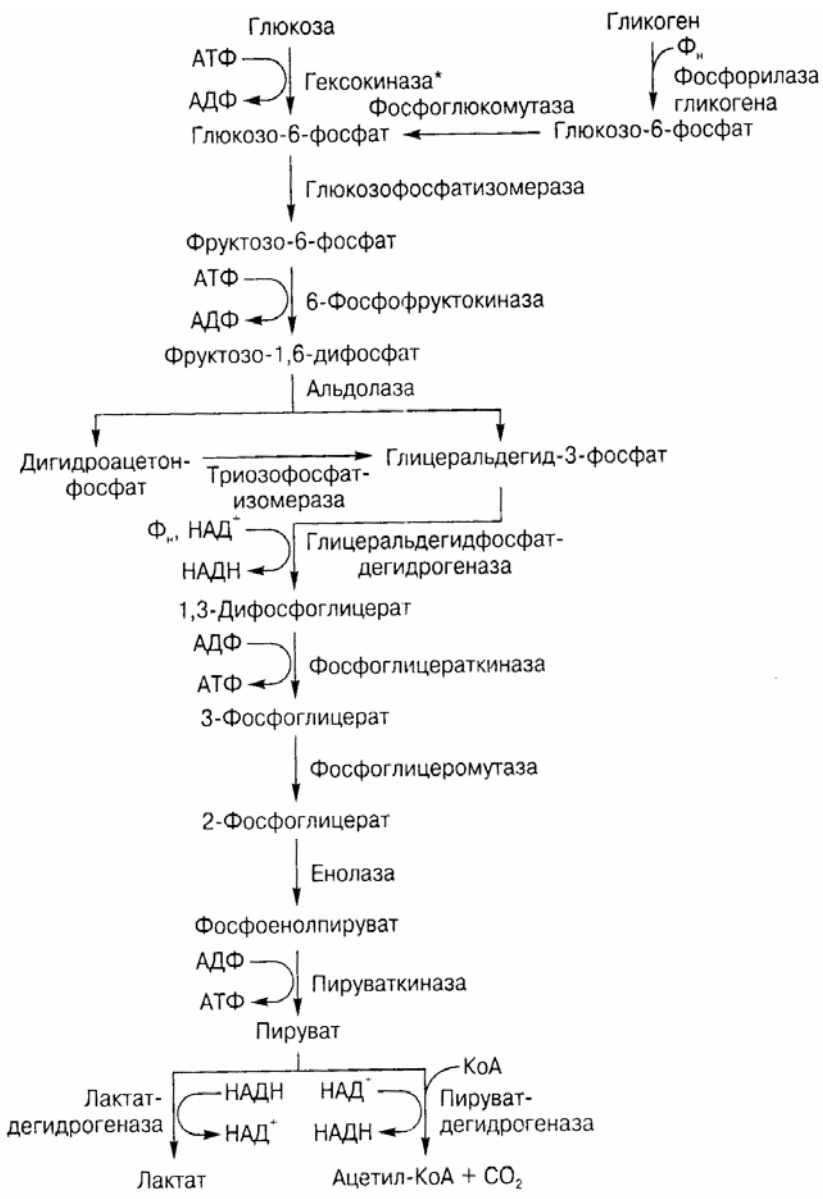


Рисунок 1 - Схема реакций гликолиза

Регуляция гликолиза

В гликолизе три реакции являются физиологически необратимыми и рассматриваются как ключевые. Эти реакции катализируют регуляторные ферменты - *гексокиназа*, *ФФК* и *пируваткиназа*. Эфффекторами для этих ферментов являются:

- для *гексокиназы* - активатор - инсулин; ингибитор - глюкозо-6-фосфат (продукт реакции);
- для *ФФК* - активаторы - фруктозо-6-фосфат (субстрат), фруктозо-2,6-дифосфат, АМФ; ингибиторы - цитрат, АТФ (которые в избытке образуются в клетке при усилении окислительных процессов, что обеспечивает сохранение глюкозы в клетке). Таким образом, ФФК наиболее активна при низких соотношениях $[АТФ]/[АДФ]$ и малой концентрации цитрата;
- для *пируваткиназы* - ингибиторы - АТФ, ацетил-КоА, жирные кислоты. Печеночная пируваткиназа регулируется путем обратимой ковалентной модификации: активируется фосфорилированием, ингибируется дефосфорилированием. Кроме того, в печени может происходить индукция синтеза этого фермента под действием инсулина и повышением концентрации глюкозы в крови после приема пищи.

1.4 Особенности метаболизма глюкозы в эритроците

Для эритроцитов, основная функция которых - транспорт кислорода в ткани, характерны анаэробные механизмы выработки энергии: более 90% используемой эритроцитами глюкозы подвергается гликолизу.

Побочным продуктом гликолиза, который обнаруживается в эритроцитах в высоких концентрациях, является *2,3-дифосфоглицерат*.

Это соединение выполняет ряд важных функций:

- а) связывается с гемоглобином, уменьшая его сродство к кислороду и, таким образом, облегчает освобождение O_2 в тканях;

- б) является важным анионом, который уравнивает внутриклеточные катионы и действует также в качестве буферного агента;
- в) служит резервом энергии при чрезвычайных обстоятельствах, когда в клетке нет запасов гликогена или креатинфосфата.

Установлено, что нарушения гликолиза могут оказать серьезное влияние на транспорт кислорода. Известны наследственные нарушения гликолиза, которые в эритроцитах влияют на степень сродства гемоглобина к кислороду.

У больных с *недостаточностью гексокиназы* концентрация промежуточных продуктов гликолиза находится на низком уровне, следовательно, снижена концентрация 2,3-дифосфоглицерата. Поэтому гемоглобин у таких больных обладает ненормально высоким сродством к кислороду.

При *дефиците пируваткиназы*, наоборот, концентрация промежуточных продуктов повышена и содержание 2,3-дифосфоглицерата в два раза превышает норму, что обуславливает низкое сродство гемоглобина к кислороду.

В гликолизе также образуется $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$, который в эритроцитах необходим для восстановления избытка метгемоглобина, образующегося под влиянием окисляющих агентов.

Активность пентозофосфатного пути в норме невелика. Однако в случае повышенной потребности в $\text{НАДФН}\cdot\text{H}$ скорость реакций этого процесса может возрасти в несколько раз. $\text{НАДФН}\cdot\text{H}$ необходим для восстановления глутатиона, участвующего в процессах защиты клетки от действия активных форм кислорода.

1.5 Клинические аспекты метаболизма глюкозы в анаэробных условиях

- У негров США и Карибских островов, креолов Маврикии и японцев описан наследственный дефект глюкокиназы. При наличии этого дефекта воспроизводится картина инсулинозависимого сахарного диабета: глюкоза не удерживается клетками печени, что приводит к

гипергликемии; избыток глюкозы в крови способствует усилению липогенеза в адипоцитах, результатом чего является развитие тучности.

- Существует наследственная недостаточность мышечного изофермента ФФК. При этом гликолиз в скелетных мышцах поддерживается за счет синтеза небольшого количества печеночного изофермента ФФК, активность которого в мышцах невелика. Поэтому для такой наследственной патологии характерна интолерантность к физическим нагрузкам.
- Известен наследственный дефект пируваткиназы. У человека он является одной из причин гемолитической анемии, провоцируемой окислителями.

Выводы

- 1 Углеводы являются важными энергетическими субстратами в организме человека.
- 2 Глюкоза – это центральный углеводный метаболит, который обеспечивает выполнение многих биохимических и физиологических функций.
- 3 В условиях недостаточного поступления кислорода в клетки обеспечение энергией происходит исключительно за счет анаэробного катаболизма глюкозы – гликолиза.

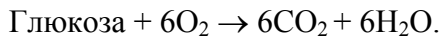
ЛЕКЦИЯ 2 АЭРОБНЫЙ КАТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ. МЕТАБОЛИЗМ ПИРУВАТА

План

- 2.1 Этапы аэробного катаболизма глюкозы.
- 2.2 Челночные механизмы транспорта гликолитического НАДН·Н⁺.
- 2.3 Метаболизм пирувата.
- 2.4 Окислительное декарбоксилирование пирувата.
- 2.5 Клинические аспекты метаболизма пирувата.

2.1 Этапы аэробного катаболизма глюкозы

Для большинства тканей организма человека характерен аэробный распад глюкозы, суммарное уравнение реакций которого можно представить следующим образом:



Окисление глюкозы происходит в три этапа.

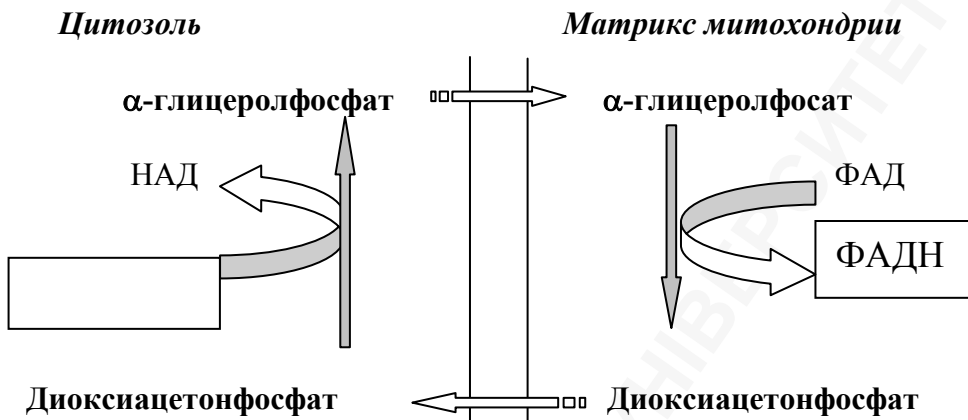
I Глюкоза \rightarrow 2 ПВК (реакции этой стадии локализованы в цитозоле). На этом этапе образуются 2НАДН·Н⁺ (эквивалентно 2·3АТФ = 6АТФ) и 2АТФ, т.о. энергетический потенциал этой стадии с учетом ОФ составляет **8АТФ**.

II 2 ПВК \rightarrow 2 Ацетил-КоА (реакции этой стадии протекают в митохондриях). На этом этапе образуется 2 НАДН·Н⁺, что эквивалентно 2·3АТФ= 6АТФ, т.о. энергетический потенциал этой стадии с учетом ОФ составляет **6АТФ**.

III 2 Ацетил-КоА \rightarrow ЦЛК и ОФ (реакции этой стадии протекают в митохондриях). В расчете на 1 Ацетил-КоА на этом этапе образуются - 3НАДН·Н⁺(эквивалентно 3·3 АТФ = 9АТФ), ФАДН₂ (эквивалентно 2АТФ), ГТФ (эквивалентно 1АТФ). Поэтому энергетический эффект этой стадии (для двух молекул Ацетил-КоА) составляет

$$2 \cdot (3 \cdot 3\text{АТФ} + 2\text{АТФ} + 1\text{АТФ}) = 2 \cdot 12\text{АТФ} = \mathbf{24 \text{ АТФ}}.$$

При суммировании количества АТФ, которое образуется на каждой стадии, получаем энергетический эффект полного аэробного катаболизма глюкозы - **8+6+24=38 АТФ**. Однако следует учитывать тот факт, что для реализации энергетического потенциала I этапа необходимо транспортировать НАДН·Н⁺ из цитозоля в митохондрии, где в расчете на каждую молекулу НАДН·Н⁺ образуется 3 АТФ. Транспорт НАДН·Н⁺ из цитозоля в матрикс митохондрий обеспечивают две основные челночные системы - малатаспартатная и глицерофосфатная. При транспорте НАДН·Н⁺ с участием малатаспартатной челночной системы не происходит потерь АТФ, поэтому энергетический баланс



Анализ функционирования челночных систем позволяет сделать следующие выводы:

- при переносе восстановительных эквивалентов (H^+) по малат-аспартатному механизму протоны транспортируются от $НАДН \cdot H^+$ на $НАД$;
- при функционировании глицерофосфатной челночной системы протоны переносятся с $НАДН \cdot H^+$ на $ФАД$;
- реализация энергии, аккумулированной в $НАДН \cdot H^+$ и $ФАДН_2$, происходит в дыхательной цепи, где при переносе электронов от $НАДН \cdot H^+$ синтезируется 3 АТФ, от $ФАДН_2$ - 2 АТФ.

Таким образом, при транспорте протонов $НАДН \cdot H^+$ из цитозоля в матрикс митохондрий через глицерофосфатный челночный механизм наблюдается потеря энергии, т.к. количество энергии восстановительных эквивалентов $ФАДН_2$ составляет только 2 АТФ по сравнению с $НАДН \cdot H^+$ (3 АТФ).

Вернемся теперь к расчету энергетического баланса аэробного катаболизма глюкозы и уточним, почему при функционировании глицерофосфатного челночного механизма он составляет только 36 АТФ.

На первом этапе аэробного распада глюкозы происходит образование 2 НАДН·Н⁺. Если перенос протонов от НАДН·Н⁺ обеспечивает малатаспартатный челнок, то эти восстановительные эквиваленты транспортируются на НАД. После реализации энергии в дыхательной цепи в расчете на каждую молекулу НАДН·Н⁺ синтезируются 3 АТФ. Соответственно энергетический эффект 2 НАДН·Н⁺, который восстановился на первом этапе аэробного катаболизма глюкозы, равен - 2·3=6 АТФ.

При функционировании глицерофосфатного челночного механизма в матриксе митохондрий происходит восстановление ФАД. Каждая ФАДН₂ после включения в дыхательную цепь дает только 2 АТФ. Поэтому после переноса протонов НАДН·Н⁺ в матрикс митохондрий энергетический эффект первого этапа аэробного катаболизма глюкозы в этом случае будет составлять 2·2=4 АТФ. Следовательно, общий выход энергии при распаде одной молекулы глюкозы уменьшится на 2 АТФ и будет равен 36 АТФ.

2.3 Метаболизм пирувата

Пировиноградная кислота занимает центральное место в метаболизме углеводов. При отсутствии O₂ пируват превращается в лактат. В присутствии кислорода ПВК полностью окисляется в цикле Кребса и ОФ с образованием достаточно большого количества энергии. Если произвести расчет полного аэробного катаболизма одной молекулы пирувата, то он будет выглядеть следующим образом:

1 этап ПВК → Ацетил-КоА: НАДН·Н⁺ ⇒ 3 АТФ.

2 этап Ацетил-КоА → в ЦЛК и ОФ: 12 АТФ.

Общий энергетический выход окисления ПВК составляет
АТФ + 12 АТФ = **15 АТФ.**

Кроме того, пируват может карбоксилироваться, превращаясь в оксалоацетат. Эта реакция имеет большое

значение, в связи с тем, что образовавшийся оксалоацетат может поддерживать работу двух процессов – ЦЛК или глюконеогенеза (рис. 2).

Помимо функций, которые относятся к метаболизму углеводов, существуют многочисленные пути взаимопревращений неуглеводных соединений с участием пирувата. ПВК участвует в метаболизме аминокислот и сам образуется в ходе этих процессов (реакции трансаминирования). Пировиноградная кислота участвует в малатдегидрогеназной реакции, которая наряду с ПФП является одним из источников НАДФН·Н⁺ для восстановительных синтезов (в том числе синтеза липидов) в клетке:



Таким образом, пируват можно рассматривать в качестве ключевого метаболита, связывающего метаболические пути обмена углеводов, липидов и белков.

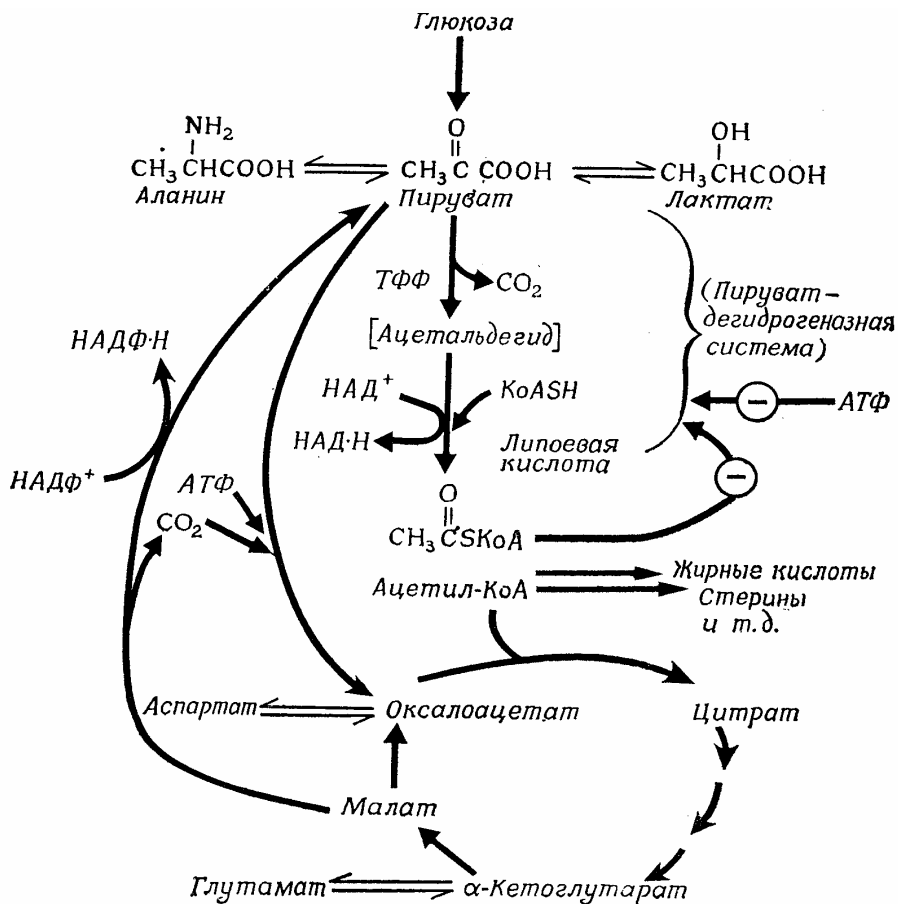


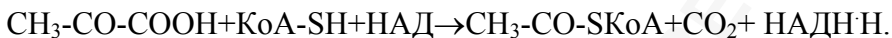
Рисунок 2 - Метаболические пути превращения пирувата

2.4 Окислительное декарбоксилирование пирувата

Вторым этапом аэробного катаболизма глюкозы является окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты, в результате которого образуется ацетил-КоА. Пируват является промежуточным продуктом распада не только глюкозы. Он также образуется при использовании аминокислот и липидов в качестве энергетических субстратов.

Реакцию окислительного декарбоксилирования ПВК катализирует пируватдегидрогеназа, которая является мультиферментным комплексом, поэтому чаще называется пируватдегидрогеназным комплексом (ПДГ-комплекс). Этот фермент встроен во внутреннюю мембрану митохондрий.

Балансовое уравнение реакции, которую катализирует ПДГ-комплекс, можно записать в таком виде:

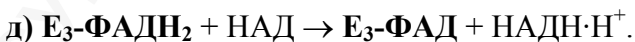
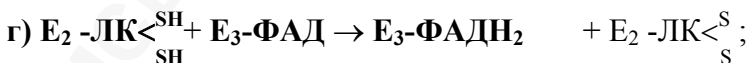
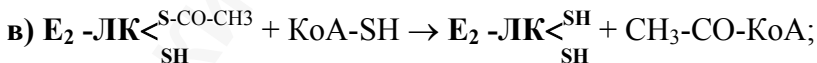
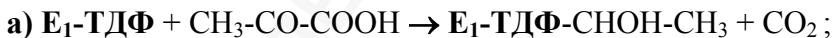


В реакции участвуют витаминные коферменты: ТДФ (вит. В₁), ФАД (вит. В₂), НАД (вит. РР), CoA-SH (вит. В₃), амид липоевой кислоты.

В состав ПДГ-комплекса входят три фермента.

- 1 Пируватдегидрогеназа (содержит ТДФ; обозначение фермента - E₁-ТДФ).
- 2 Дигидролипоилтрансацилаза (содержит липоевую кислоту; обозначение фермента - E₂-ЛК^S_S).
- 3 Дигидролипоилдегидрогеназа (содержит ФАД, обозначение фермента - E₃-ФАД).

Выделяют пять стадий окисления ПВК:



Процесс окислительного декарбоксилирования ПВК в физиологических условиях необратим.

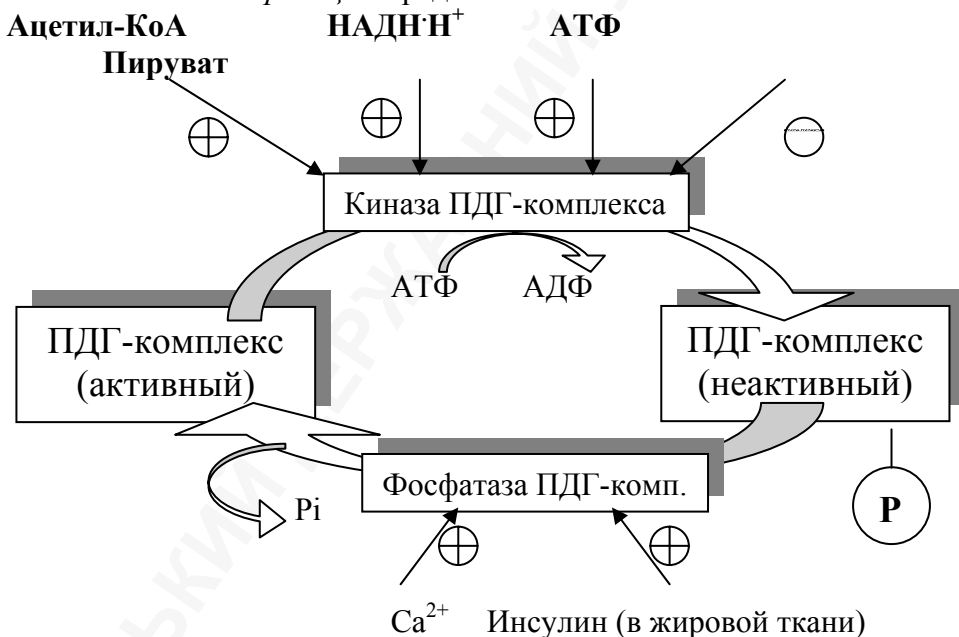
Регуляция ПДГ-комплекса

Существуют два способа регуляции ПДГ-комплекса:

- а) аллостерическая- путем ингибирования конечным продуктом;
- б) обратимая ковалентная модификация - путем фосфорилирования / дефосфорилирования.

Аллостерическая регуляция реализуется при повышении концентрации конечных продуктов - НАДН·Н и Ацетил-КоА, которые по принципу отрицательной обратной связи ингибируют активность ПДГ-комплекса.

Механизм регуляции ПДГ-комплекса *путем обратимой ковалентной модификации* представлен схематически:



Таким образом, активность ПДГ-комплекса ингибируется при усилении окисления жирных кислот, именно в этом случае увеличивается концентрация Ацетил-КоА, НАДН·Н, АТФ. При усилении действия инсулина активность ПДГ-комплекса в жировой ткани (но не в печени) также увеличивается. Наоборот,

при голодании наблюдается снижение активности ПДГ-комплекса.

2.5 Клинические аспекты метаболизма пирувата

Ингибиторами ПДГ-комплекса являются вещества - SH-комплексоны, т.е. образующие связи с SH-группами. Ионы ртути образуют комплексы с SH-группами липоевой кислоты в составе ПДГ-комплекса, что приводит к ингибированию работы этого фермента. К классическим ядам для ПДГ-комплекса относится мышьяк.

Работа ПДГ-комплекса чувствительна к витаминному голоду. Недостаточность витамина В₁ приводит к торможению функционирования фермента, следствием чего является накопление пирувата. Дефицит витамина В₁ наблюдается у алкоголиков с нарушенным режимом питания. При введении больным глюкозы происходит увеличение в крови концентрации пирувата и лактата, это приводит к лактоацидозу нередко с летальным исходом.

Описана врожденная недостаточность ПДГ-комплекса, которая также сопровождается развитием лактоацидоза (особенно после глюкозной нагрузки).

Выводы

- 1 В организме человека глюкоза является основным энергетическим субстратом, использование которого для энергообеспечения клеток (по сравнению с другими субстратами) происходит в первую очередь.
- 2 Аэробный катаболизм глюкозы дает большее количество энергии по сравнению с гликолизом. В условиях достаточного поступления кислорода при окислении одной молекулы глюкозы образуется 38 АТФ или 36 АТФ.
- 3 Пировиноградная кислота (пируват) – это ключевой метаболит обмена основных биомолекул (белков, липидов и углеводов). Он может быть использован как в реакциях катаболизма (для получения энергии), так и в анаболических процессах (глюконеогенез, образование аминокислот).

ЛЕКЦИЯ 3 ОБМЕН ГЛИКОГЕНА И ГЛИКОКОНЬЮГАТОВ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОГЕНА И ГЛИКОКОНЬЮГАТОВ

План

3.1 Метаболизм гликогена

3.2 Регуляция метаболизма гликогена

3.3 Генетические нарушения метаболизма гликогена

3.4 Метаболизм углеводных компонентов гликоконьюгатов

3.5 Некоторые клинические аспекты метаболизма гликоконьюгатов

3.1 Метаболизм гликогена

В организме человека углеводы запасаются в виде гликогена. Основное депо гликогена - это печень, содержание гликогена в которой составляет около 5-7% от ее массы. Некоторое количество этого полисахарида находится и в других органах. Так, например, метаболическая роль гликогена значительна для скелетных мышц, где его содержание составляет приблизительно 1 %.

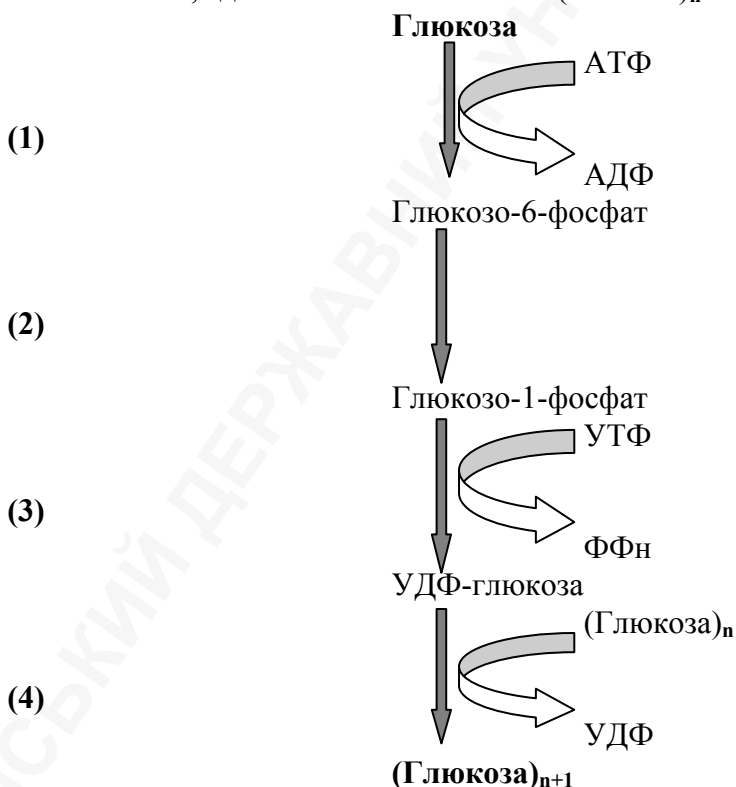
Если сравнивать использование гликогена печени и мышц следует обратить внимание на его биологическую роль в этих тканях. Гликоген печени необходим для поддержания постоянства концентрации глюкозы в крови. Поэтому гликоген печени при необходимости распадается до свободной глюкозы, которая выходит в кровь. Установлено, что запасов гликогена в печени достаточно для поддержания концентрации глюкозы в крови в пределах нормы при голодании на протяжении 18-24 ч.

При гидролизе гликогена в мышцах свободная глюкоза не образуется. В мышцах гликоген расщепляется только до глюкозо-6-фосфата, который далее может вступать в метаболические превращения, исходя из требований мышечной ткани. Разница использования гликогена в печени и мышцах

объясняется особенностями метаболизма в этих тканях, которые будут рассмотрены ниже.

Процесс синтеза гликогена - это *гликогенез*, процесс распада - *гликогенолиз*. Остановимся подробнее на каждом из этих процессов.

Гликогенез начинается с продукции белка гликогенина, к тирозиновому остатку которого присоединяется первая молекула глюкозы. Далее происходит образование молекулы гликогена путем повторения последовательности реакций, изображенных ниже, где гликоген записан как $(\text{глюкоза})_n$:



Ферменты гликогенеза:

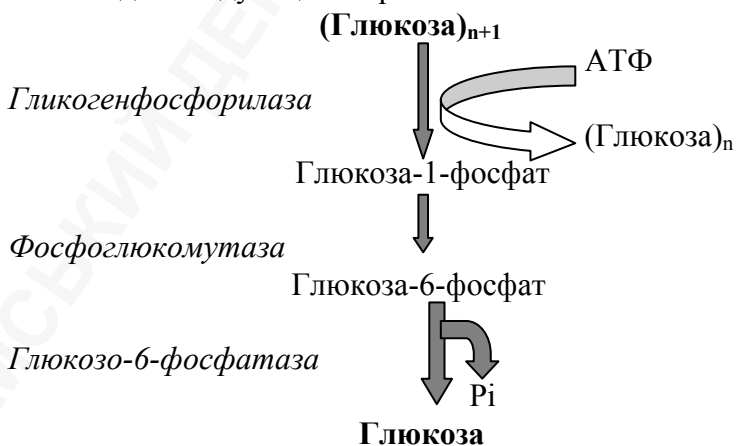
- (1) - глюкокиназа (в печени) или гексокиназа (в мышцах);
- (2) - фосфоглюкомутаза;

- (3) - УДФ-глюкозопирофосфорилаза;
- (4) - гликогенсинтаза.

Гликогенсинтаза переносит глюкозу от УДФ-глюкозы на С-4 ОН-группу терминального остатка глюкозы и образуется α 1,4-гликозидная связь. Эта связь обеспечивает формирование линейной цепочки из молекул глюкозы. После того, как длина этой цепочки достигает как минимум 11 остатков глюкозы, в работу вступает особый фермент - *ветвящий фермент (бранчинг-фермент)*. Он осуществляет внутримолекулярные перестройки - переносит линейный фрагмент в 6 остатков глюкозы на соседнюю цепь. Присоединение этого фрагмента происходит путем образования α 1,6-гликозидной связи.

Гликогенолиз (мобилизация гликогена) происходит с участием двух основных ферментов - *гликогенфосфорилазы* (фосфорилаза) и *деветвящего фермента* (дебранчинг-фермент). Первый из которых осуществляет гидролиз α 1,4-гликозидных связей, второй - α 1,6-гликозидных связей. В участке ветвления фосфорилаза может работать только после удаления ветви, т.е. только после работы дебранчинг-фермента.

Последовательность реакций процесса распада гликогена в печени выглядит следующим образом:



В *мышцах* гликогенолиз заканчивается образованием глюкозо-6-фосфата. Свободная глюкоза не образуется. Это объясняется отсутствием в мышцах фермента глюкозо-6-фосфатазы. Поэтому, несмотря на то, что в мышцах достаточно высокое содержание гликогена, они в отличие от печени не могут принимать участие в регуляции концентрации глюкозы в крови. Гликоген мышц используется только мышцами.

Таким образом, основным путем мобилизации гликогена в печени и мышцах является процесс *фосфоролиза*, т.е. расщепление гликогена ортофосфатом (в отличие от гидролиза, означающего расщепление водой).

3.2 Регуляция метаболизма гликогена

Регуляция метаболизма гликогена может осуществляться на молекулярном уровне (путем изменения активности ключевых ферментов) и на уровне клеток и тканей (гормональная регуляция).

Молекулярный уровень регуляции. Основными ферментами, которые принимают участие в регуляции метаболизма гликогена, являются *гликогенфосфорилаза* и *гликогенсинтаза*.

Активность этих ферментов регулируется реципрокно, т.е. скоординировано. Указанные ферменты катализируют разнонаправленные процессы (один - гликогенолиз, второй - гликогенез), поэтому если активность одного из них высокая, то второй - ингибирован. Такая регуляция и логически очевидна. Одновременно синтез и распад гликогена с одинаковой интенсивностью происходить не могут. Если усилен гликогенолиз (например, при голодании), гликогенез будет угнетен, и наоборот.

Существуют два основных механизма регуляции каталитической активности ключевых ферментов метаболизма гликогена:

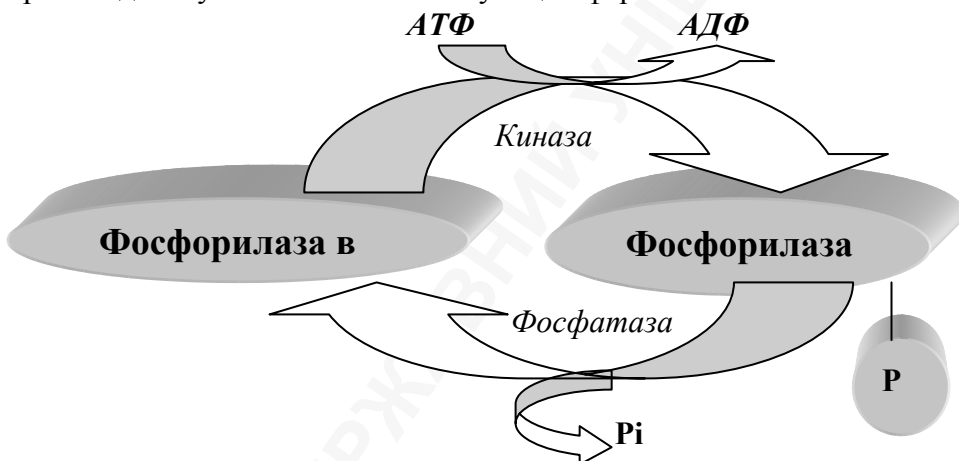
- а) обратимая ковалентная модификация;
- б) аллостерическая регуляция.

Рассмотрим, каким образом реализуются указанные механизмы при регуляции активности ключевых ферментов гликогенолиза и гликогенеза.

Гликогенфосфорилаза (фосфорилаза).

1 Этот фермент может находиться в двух формах:
фосфорилаза а - активная (фосфорилированная)
фосфорилаза в - неактивная (дефосфорилированная).

Переход активной в неактивную форму, и наоборот, происходит в участии соответствующих ферментов:



Запуск реакций фосфорилирования и дефосфорилирования осуществляется гормонами и представляет собой каскадный механизм. Этот процесс представляет собой последовательность реакций активации определенных ферментов, конечной целью которых является активация фосфорилазы и массивный распад гликогена.

На каждом последующем этапе такого каскада происходит активация большого количества молекул ферментов, которые в свою очередь активируют ферменты следующего этапа. Итогом такого каскада является активация достаточно большого количества молекул гликогенфосфорилазы. Схематически каскадный механизм активации гликогенфосфорилазы показан на рис. 4.

В мышцах активности киназы, фосфоорилазы и гликогенфосфоорилазы могут регулироваться не только путем фосфоорилирования/дефосфоорилирования. В состав указанных ферментов входит регуляторная субъединица, которая может связывать Ca^{2+} . Связывание ионов Ca^{2+} приводит к активации фермента, который при этом продолжает оставаться в дефосфоорилированном виде. Такой механизм активации реализуется сразу же после сокращения мышцы и гликогенолиз возрастает в несколько раз.

В мышцах гликогенфосфоорилаза регулируется аллостерически при изменении соотношения концентрации адениловых нуклеотидов, которые участвуют в энергообмене клеток. Активатором фермента является АМФ, концентрация которого возрастает при длительной физической нагрузке.

Гликогенсинтаза.

1 Этот фермент может существовать в двух молекулярных формах:

гликогенсинтаза а - активная (дефосфоорилированная),

гликогенсинтаза в - неактивная (фосфоорилированная).

Таким образом, при запуске системы фосфоорилирования ферментов в клетке происходит одновременная активация гликогенфосфоорилазы (фермент гликогенолиза) и инактивация гликогенсинтазы (фермент гликогенеза). Этот процесс показан на рис. 4, который является иллюстрацией реципрокной регуляции гликогенолиза и гликогенеза.

2 Для гликогенсинтазы существуют также аллостерические модуляторы. Активатором является глюкозо-6-фосфат, ингибитором - гликоген (как конечный продукт реакции).

Гормональная регуляция

В мышцах адреналин и тиреоидные гормоны стимулируют гликогенолиз и угнетают гликогенез. Действие этих гормонов реализуется через запуск каскадного механизма активации гликогенфосфоорилазы и ингибирования гликогенсинтазы (рис.4). Инсулин, наоборот, стимулирует синтез гликогена и угнетает его распад.

Это объясняется тем, что инсулин:

- а) увеличивает проницаемость клеточных мембран для глюкозы;
 б) снижает концентрацию цАМФ, т.к. активирует фосфодиэстеразу (этот фермент расщепляет цАМФ до АМФ).

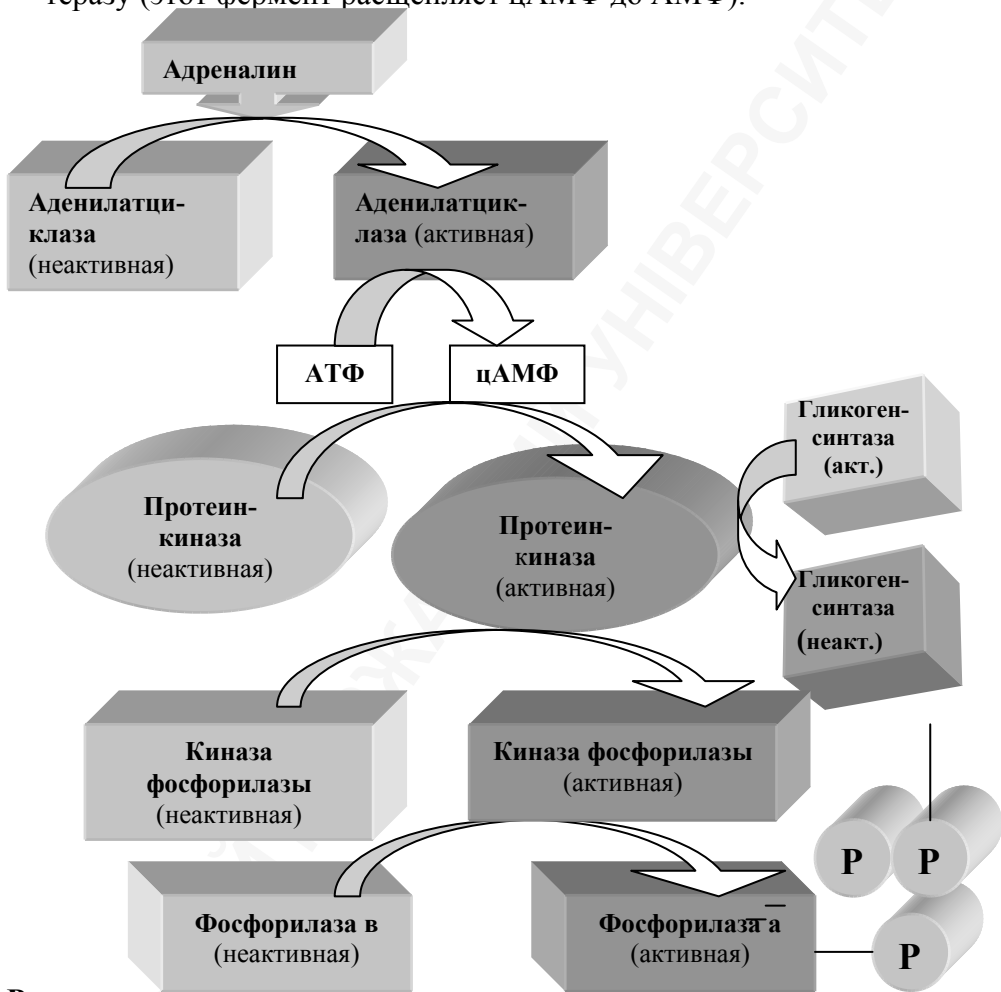


Рисунок 4 - Каскад регуляции метаболизма гликогена адреналином

В печени адреналин, тиреоидные гормоны и глюкагон, как и в мышцах, стимулируют распад гликогена и угнетают его синтез. Кроме того, вазопрессин, окситоцин, ангиотензин II вызывают цАМФ-независимый гликогенолиз при участии Ca^{2+} .

Установлено, что при гипоксии усиливается мобилизация гликогена. Это приводит к исчезновению гранул гликогена в клетках, что является признаком ранней стадии гипоксического некробиоза.

3.3 Генетические нарушения метаболизма гликогена

Гликоgenoзы - это группа наследственных энзимопатий, для которых характерно отложение в тканях либо ненормально большого количества гликогена, либо необычных его видов.

При гликоgenoзах могут наблюдаться нарушения процессов:

- поддержания концентрации глюкозы в крови;
- генерации энергии.

Первые случаи гликоgenoзов были описаны в 1922г. швейцарскими врачами Парнасом и Вагнером. Сам термин «гликоgenoз» ввели супруги Кори, которым удалось раскрыть природу одного из этих энзиматических дефектов.

В настоящее время доминирует патогенетическое деление гликоgenoзов на группы:

- печеночные;
- мышечные;
- смешанные формы.

Традиционно гликоgenoзы классифицируют с указанием номера.

При *печеночных* гликоgenoзах нарушены процессы утилизации гликогена в печени, происходит избыточное накопление гликогена в этом органе. К ним относятся:

- 1 Гликоgenoз I типа (*болезнь Гирке*). Это заболевание вызвано врожденным дефектом глюкозо-6-фосфатазы (полным или частичным). При этом наблюдается: отложение гликогена в печени и частично в извитых почечных канальцах, гипокликемия, отсутствие повышения глюкозы в крови в ответ на введение адреналина и глюкагона.

- 2 Гликогеноз III типа (*болезнь Форбса-Кори*). Причиной этого заболевания является отсутствие деветвящего фермента, поэтому наблюдается накопление характерного разветвленного полисахарида в печени. Как и для всех печеночных гликогенозов, для этой болезни характерна гепатомегалия. Однако этот гликогеноз имеет более доброкачественный характер течения. Болезнь Форбса-Кори является одним из наиболее распространенных типов гликогенозов - около 1/4 всех случаев приходится именно на эту энзимопатию.
- 3 Гликогеноз IV типа (*болезнь Андерсена*). Развитие этого заболевания связано с отсутствием ветвящего фермента. Следствием этого является образование в печени полисахарида с незначительным числом ветвей. При болезни Андерсена содержание гликогена в печени нормально или почти нормально, однако его структура патологична. Данное заболевание сопровождается циррозом печени и очень быстро приводит к смерти.
- 4 Гликогеноз VI (*болезнь Херса*). Заболевание вызвано недостаточностью фосфорилазы, поэтому в гепатоцитах происходит накопление гликогена нормальной структуры. Дефицит указанного фермента не позволяет печени участвовать в поддержании постоянства концентрации глюкозы в крови, поэтому наблюдается гипогликемия. Это редчайший гликогеноз.

Мышечные гликогенозы выявляются при физических нагрузках и характеризуются нарушением энергоснабжения скелетной мускулатуры. Общими симптомами являются - мышечная слабость, судороги, миоглобулинурия, ферментемия мышечными ферментами. К ним относятся:

- 1 Гликогеноз V типа (*болезнь Мак-Арделя*). Указанное заболевание развивается вследствие отсутствия мышечной фосфорилазы. Гипогликемические состояния не характерны для этого гликогеноза. Болезнь Мак-Арделя - это один из наиболее редких гликогенозов.

2 Гликогеноз VII типа (*болезнь Таруи*). Этот гликогеноз вызван очень низкой активностью фосфофруктокиназы (ФФК) в мышцах - 1-3% от нормальной. Больные способны переносить умеренные физические нагрузки.

К *смешанным формам* гликогенозов относится:

Гликогеноз II типа (*болезнь Помпе*). Данное заболевание поражает все гликогенсодержащие клетки. Гликогеноз развивается по причине отсутствия α 1,4- и α 1,6- гликозидаз. Около 10% случаев гликогенозов приходится именно на эту энзимопатию. Болезнь Помпе является наиболее злокачественной формой и не имеет эффективного лечения. Ведущим клиническим признаком заболевания является увеличение сердца в грудном возрасте, что в дальнейшем приводит к развитию сердечной недостаточности. Кроме того, наблюдаются поражение печени и значительные поражения скелетных мышц.

Агликогеноз - это наследственное заболевание, вызванное дефектом гликогенсинтазы. В тканях больных отсутствуют запасы гликогена. Несмотря на это, болезнь совместима с жизнью, однако дети нуждаются в частом кормлении.

3.4 Метаболизм углеводных компонентов гликоконъюгатов

Гликоконъюгаты - это сложные молекулы, которые образуются в результате гликозилирования (гликирования) неуглеводных молекул, т.е. это гликопротеины, гликолипиды, протеогликаны. В организме человека к гликоконъюгатам относятся:

- белки плазмы (кроме альбумина);
- белки клеточных мембран;
- компоненты групп крови;
- некоторые гормоны (например, хорионический гонадотропин);
- ферменты.

Биосинтез гликоконъюгатов

Процесс присоединения углеводных компонентов катализируют гликозилтрансферазы, которые локализованы в ЭПР и аппарате Гольджи. Наиболее детально процесс гликирования изучен при синтезе гликопротеинов.

Выделяют О- и N-связанные гликопротеины, название которых происходит от типа связи между белковым и углеводным компонентами. Эти сложные белки отличаются не только по строению, существуют принципиальные различия в последовательности реакций их синтеза.

О-связанные гликопротеины являются комплексом белка и углеводной части, которые соединены О-гликозидной связью. Эта связь образуется между ОН-группой Сер или Тре белковой части и углеводным компонентом. В состав углеводного компонента гликопротеина могут входить: N-ацетилгалактозамин (**GalNAc**), галактоза (**Gal**), N-ацетилнейраминовая кислота (**NeuAc**). Активными формами этих сахаров, которые принимают участие в синтезе гликопротеинов, являются: УДФ-**GalNAc**, УДФ-**Gal**, УДФ-**Glc**, ЦМФ-**NeuAc**.

Этапы синтеза:

- а) УДФ-**GalNAc** + ОН-*протеин* → **GalNAc-О-протеин** + УДФ;
- б) ЦМФ-**NeuAc** + **GalNAc-О-протеин** → **NeuAc-GalNAc-О-про-теин** + ЦМФ.

Таким образом, синтез О-связанных гликопротеинов осуществляется путем последовательного присоединения моносахаридов к белковой части и формирования олигосахаридной цепочки.

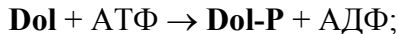
К О-связанным гликопротеинам относятся гликопротеины слюны (муцины) и сиалогликопротеины мембран эритроцитов человека.

N-связанные гликопротеины образуются в результате соединения белковой и углеводной частей посредством N-гликозидной связи. Эта связь формируется между N-амидной группой Асн белка и сахарным остатком.

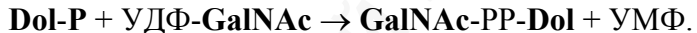
Синтез N-связанных гликопротеинов протекает с участием высокомолекулярного спирта изопреноидной природы - *долихола (Dol)*. Он является промежуточным переносчиком олигосахаридных фрагментов. Dol локализован в мембране, на нем происходит сборка олигосахаридного фрагмента, который далее переносится на белок.

Этапы:

- а) фосфорилирование **Dol** с образованием долихолфосфата - **Dol-P** (фермент *долихолкиназа*)



- б) формирование олигосахаридного фрагмента на долихоле путем последовательного присоединения моносахародов (фермент *гликозилтрансфераза*)



Далее уже к GalNAc-PP-Dol присоединяется следующий моносахарид. Так происходит до тех пор пока не синтезируется нужный олигосахарид. В состав этого сахара наряду с **GalNAc** может входить манноза.

Синтезированный олигосахарид переносится на белок и присоединяется через Асн посредством N-гликозидной связи. Этот процесс осуществляет мембраносвязанный фермент - *олигосахаридтрансфераза*.

Синтез гликолипидов

Рассмотрим синтез этих гликоконъюгатов на примере гликофинголипидов. Основной фермент синтеза - *гликозилтрансфераза*. Важным участником процесса является спирт *церамид (Cer)*.

Этапы:

- а) УДФ-Gal + *Cer* → **Gal-Cer** + УДФ;

- б) УДФ-GalNAc + **Gal-Cer** → **GalNAc-Gal-Cer** + УДФ.

Так, например, синтезируются гликолипиды мембран эритроцитов - антигенные детерминанты групп крови человека.

Катаболизм гликоконъюгатов

Ферменты, которые осуществляют расщепление углеводных компонентов гликоконъюгатов, называются *гликозидазы*. Выделяют:

- эндогликозидазы;
- экзогликозидазы;
- сульфатазы.

Наиболее распространенными из них являются:

- а) гиалуронидаза - расщепляет гиалуроновую кислоту и хондроитинсульфат;
- б) β -глюкуронидаза (экзогликозидаза) - отщепляет глюконовую и идуроновую кислоты от гетерополисахаридов;
- в) β -галактозидаза (эндогликозидаза) - расщепляет внутренние β -галактозидные связи в гетерополисахаридах;
- г) α -L-идуронидаза (экзогликозидаза) - отщепляет терминальные остатки L-идуроновой кислоты;
- д) β -D-ацетилгексозаминидаза (экзогликозидаза) – отщепляет терминальные GlcNAc и GalNAc.

3.5 Некоторые клинические аспекты метаболизма гликоконъюгатов

Выделяют группу наследственных нарушений метаболизма гетерополисахаридов, которые входят в состав гликоконъюгатов. Эти заболевания называются *гликозидозы* и являются болезнями накопления, т.к. в органах и тканях организма происходит отложение нерасщепившихся гликоконъюгатов или их углеводных компонентов. К гликозидозам относятся:

- а) *мукополисахаридозы* - это гликозидозы, при которых нарушен синтез ферментов, обеспечивающих расщепление мукополисахаридов (гликозаминогликанов) - углеводных компонентов протеогликанов;
- б) *гликолипидозы* (муколипидозы или сфинголипидозы) - это гликолипидозы с нарушением синтеза ферментов, которые расщепляют углеводные компоненты гликолипидов.

Для *мукополисахаридозов* характерно отложение в различных тканях организма мукополисахаридов. Клиническими проявлениями заболевания являются изменения скелета, суставов, поражения печени, сердца, селезенки, кровеносных сосудов, развитие катаракты. К этим заболеваниям относятся:

- *Синдром Гурлера*, развитие которого связано с недостаточностью α -L-идуронидазы. Это наиболее прогрессирующий мукополисахаридоз, поэтому дети погибают, не достигнув десятилетнего возраста. Для данного заболевания характерна повышенная экскреция с мочой дерматан- и гепарансульфата.
- *Синдром Гунтера* развивается вследствие недостаточности идуронатсульфатазы, которая отщепляет сульфатный остаток от идуроновой кислоты. С мочей экскретируются дерматансульфат и гепарансульфат.
- *Синдром Моркио* характеризуется дефицитом галактозо-6-сульфатазы, которая расщепляет связи в кератансульфате. Поэтому диагностическим признаком данного заболевания является экскреция с мочой кератансульфата.

К *гликолипидозам* относятся:

- *болезнь Тея-Сакса*, которая является следствием недостаточности β -D-ацетилгексозамидазы. Заболевание наследуется по рецессивному типу, наиболее часто болеют еврейские мальчики. Характерным признаком этого гликолипидоза является накопление ганглиозидов в головном мозге, что приводит к нарушениям функций мозга, развитию слепоты и гибели ребенка.
- *болезнь Гоше* - это тяжелый глюкоцереброзидоз, при котором наблюдаются необратимые изменения в ЦНС.

К сожалению, не существует эффективных методов профилактики или терапии гликозидозов. Однако знание причин

и последствий этих заболеваний крайне важно, так как возможна пренатальная диагностика у женщин, в анамнезе которых есть указание на существование врожденных расстройств в семье.

Выводы

- 1 Гликоген является гомополисахаридом, который принимает активное участие в метаболических превращениях в организме человека. Он является основным депо метаболической энергии.
- 2 Процесс синтеза гликогена называется гликогенезом, распад гликогена – гликогенолизом. Основная масса гликогена депонируется в печени и мышцах.
- 3 Гликоген печени необходим для поддержания постоянства концентрации глюкозы в крови. В мышцах гликоген используется только для получения энергии в самих миоцитах. Такие различия объясняются особенностями метаболизма в этих тканях, в частности, отсутствием фермента глюкозо-6-фосфатазы.
- 4 Известны наследственные нарушения обмена гликогена – гликогенозы, которые относятся к болезням накопления.
- 5 Гликоконъюгаты – это комплексы углеводных и неуглеводных компонентов (белков, липидов). Наиболее изучен метаболизм гликопротеинов. Синтез О- и N-связанных гликопротеинов имеет свои принципиальные отличия.
- 6 При образовании О-связанных гликопротеинов образование олигосахаридного компонента происходит в результате последовательного присоединения активных форм моносахаридов к протеину.
- 7 Синтез N-связанных гликопротеинов происходит с участием спирта долихола (Dol), на котором происходит образование олигосахаридов. Далее синтезированный олигосахарид переносится на белковую часть с образованием функционально активного гликопротеина.

ЛЕКЦИЯ 4 АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ. МЕТАБОЛИЗМ ФРУКТОЗЫ И ГАЛАКТОЗЫ. БИОХИМИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

План

- 4.1 Пентозо-фосфатный путь окисления глюкозы (ПФП).**
- 4.2 Глюконеогенез: общая характеристика, реакции. Транспорт оксалоацетата из митохондрий в цитозоль.**
- 4.3 Регуляция глюконеогенеза. Некоторые клинические аспекты.**
- 4.4 Метаболические пути превращения фруктозы и галактозы.**
- 4.5 Наследственные энзимопатии обмена фруктозы и галактозы.**
- 4.6 Механизмы регуляции концентрации глюкозы в крови.**
- 4.7 Биохимия сахарного диабета и его осложнений.**

4.1 Пентозо-фосфатный путь окисления глюкозы (ПФП)

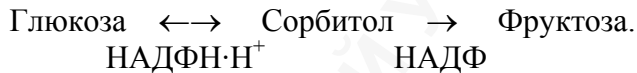
Глюкоза является одним из основных энергетических субстратов организма человека. Наряду с этим существует процесс катаболизма глюкозы, в котором не происходит образование энергии - это ПФП. Биологическая роль ПФП состоит в следующем.

1 В ПФП происходит восстановление НАДФ до $\text{НАДФН}\cdot\text{H}^+$, который крайне важен для прохождения целого ряда процессов в организме. ПФП - это наиболее мощный генератор $\text{НАДФН}\cdot\text{H}^+$ - около 1/2 пула $\text{НАДФН}\cdot\text{H}^+$ организма обеспечивает именно ПФП. $\text{НАДФН}\cdot\text{H}^+$ активно используется в целом ряде реакций:

- восстановительного синтеза (жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов, желчных кислот, аминокислот);

- обезвреживания ксенобиотиков при функционировании ферментов микросомального окисления. Так, например, альтернативным путем метаболизма этанола является его превращение в ацетальдегид с участием цитохрома P₄₅₀. У здоровых людей этот процесс малоактивен. При хроническом алкоголизме метаболизм этанола по этому пути происходит достаточно активно. Это объясняет ускорение метаболизма алкоголя при этом заболевании;

- метаболизм сорбитола также предполагает использование НАДФН·Н⁺:



Реакцию превращения глюкозы в сорбитол катализирует фермент альдоредуктаза;

- восстановление метгемоглобина до гемоглобина катализирует НАДФН-диафизарная система, для работы которой необходим НАДФН·Н⁺;

- катаболизм гема до билирубина протекает с использованием НАДФН·Н⁺ в гемоксигеназной системе;

- в эритроцитах НАДФН·Н⁺ участвует в функционировании ферментативной системы, которая обезвреживает перекиси и защищает фосфолипиды биомембран от повреждающего действия активных форм кислорода (фермент -глутатионредуктаза).

2 В ПФП также происходит образование **рибозо-5-фосфата**, который необходим для синтеза нуклеотидов, коферментов (НАД и НАДФ, КоА, ФАД), циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ).

Общая характеристика ПФП

Ферменты ПФП локализованы в цитозоле клеток. Наиболее активно он протекает в тканях с повышенной потребностью в НАДФН·Н⁺, а именно:

- а) в тканях с интенсивным синтезом жирных кислот и стероидов - жировой ткани, коре надпочечников, половых железах, молочной железе в период лактации;
- б) в печени, где происходит микросомальное окисление ксенобиотиков и эндогенных субстратов;
- в) в эритроцитах НАДФН·Н⁺ необходим для противодействия перекисному окислению фосфолипидов биомембран и восстановлению метгемоглобина до гемоглобина.

В тканях, в которых преобладает окислительный метаболизм активность ПФП минимальна, например, в скелетных мышцах.

Реакции ПФП

Реакции процесса подразделяют на две стадии:

1 Окислительная.

На этой стадии активная форма глюкозы дегидрируется и декарбоксилируется - образуется рибулозо-5-фосфат и восстанавливается НАДФ. Последовательность реакций этой стадии представлена на рис. 5.

II Неокислительная (стадия изомерных превращений).

Субстратом этой стадии является рибулозо-5-фосфат, образовавшаяся в I стадии. Стадия включает целый ряд превращений, которые катализируются ферментами, наиболее специфичными из которых являются транскетолаза (кофермент - ТПФ - производное витамина В₁) и трансальдолаза.

Эту стадию можно рассматривать как анаплеротическую (пополняющую) для гликолиза, т.к. здесь образуются соединения, которые являются промежуточными продуктами гликолиза - это глицеральдегид-3-фосфат, фруктозо-6-фосфат, фруктозо-1,6-дифосфат, диоксиацетонфосфат (ДАФ). Они могут быть направлены в гликолиз и, таким образом, усилить его.

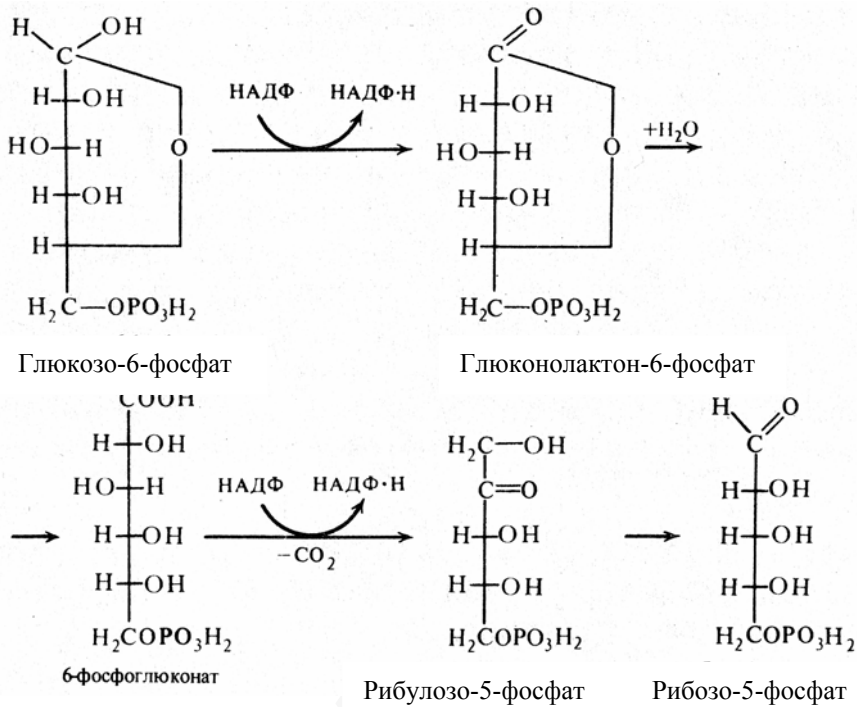


Рисунок 5 - Окислительная стадия ПФП

Регуляция ПФП

Ключевые ферменты ПФП - это дегидрогеназы окислительной стадии. Эти ферменты относятся к адаптивным - их активность повышается в условиях хорошего питания, при введении инсулина больным сахарным диабетом. В тоже время при голодании и сахарном диабете эти ферменты малоактивны.

Каталитическая активность дегидрогеназ ПФП зависит от соотношения концентраций $[\text{НАДФН} \cdot \text{H}^+]/[\text{НАДФ}]$. При снижении значения этого соотношения (т.е. при повышении концентрации НАДФ), ПФП активируется. В случае увеличения величины соотношения указанных концентраций (при повышении $[\text{НАДФН} \cdot \text{H}^+]$) процесс ингибируется - реализуется механизм регуляции по принципу отрицательной обратной связи - избытком продукта реакции.

Некоторые клинические аспекты метаболизма глюкозы в ПФП

Существует наследственная энзимопатия, связанная с недостатком синтеза глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Основным клиническим признаком этой патологии - гемолитическая анемия. Однако у некоторых людей нет клинических проявлений. Первые симптомы заболевания могут проявиться только после приема препаратов, которые действуют как оксиданты - примахин (антималярийное средство), сульфаниламиды, аспирин. В странах Африки и Азии достаточно распространенным заболеванием является «фавизм», развитие которого связано с повышенной чувствительностью к конским бобам рода *Vicia fava*, что также приводит к проявлению дефицита указанной дегидрогеназы.

Гемолиз эритроцитов и сокращение времени их жизни при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы объясняются усилением перекисного окисления липидов плазматической мембраны эритроцитов, т.к. снижена продукция НАДФН·Н⁺ и нарушено функционирование ферментативной системы обезвреживающей перекиси.

4.2 Глюконеогенез: общая характеристика, реакции.

Транспорт оксалоацетата из митохондрий в цитозоль

Наряду с поступлением с пищей и образованием при гликогенолизе важным источником глюкозы является ее эндогенный синтез - глюконеогенез. Глюконеогенез - это синтез глюкозы из неуглеводных продуктов. Субстратами для глюконеогенеза являются:

- лактат, который образуется в результате анаэробного гликолиза как в самой печени, так и в других тканях (например, мышцах);

- пируват, оксалоацетат и другие промежуточные продукты ЦЛК (кроме цитрата);
- глицерол, образующийся в результате липолиза;
- глюкогенные аминокислоты (все, кроме лейцина).

В организме здорового человека (в печени, почках, кишечнике) за сутки синтезируется около 80 г глюкозы.

Биологическая роль глюконеогенеза состоит в:

- а) обеспечении организма глюкозой при патологиях и состояниях, которые имеют тенденцию к развитию гипогликемии или при увеличении потребности тканей в глюкозе. Например, усиление синтеза глюкозы наблюдается при голодании и сахарном диабете;
- б) утилизации лактата, который образуется при работе скелетных мышц и является «метаболическим шлаком». (Молочная кислота из мышц направляется главным образом в печень, где используется для глюконеогенеза).

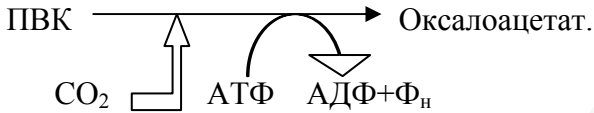
Глюконеогенез - это процесс, обратный гликолизу, т.е. большинство реакций этих двух процессов совпадают, но имеют разное направление. Исключение составляют три реакции гликолиза, которые необратимы:

- а) гексокиназная (глюкоза → глюкозо-6-фосфат);
- б) фосфофруктокиназная (фруктозо-6-фосфат → фруктозо-1,6-дифосфат);
- в) пируваткиназная (ФЕП → пируват).

Таким образом, в глюконеогенезе существуют реакции, которые являются «обходными» путями необратимых реакций гликолиза.

1 Превращение ПВК в ФЕП последовательно катализируют два фермента, т.е. процесс происходит в две реакции.

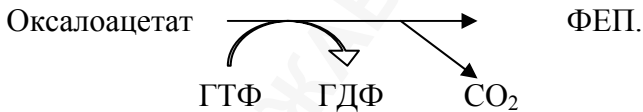
Первая реакция протекает в митохондриях:



Фермент - пируваткарбоксилаза. Коферментом этого фермента является карбоксибиотин.

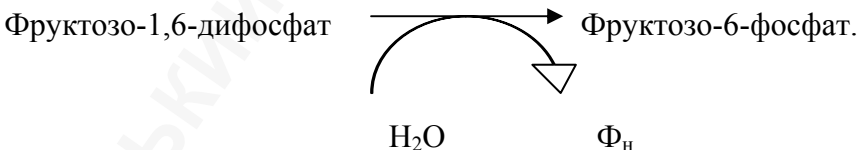
Образовавшийся оксалоацетат далее транспортируется в цитозоль. Транспорт обеспечивают специальные челночные системы, функционирование которых будет рассмотрено ниже.

Вторая реакция протекает в цитозоле:



Фермент - ФЕП-карбоксилаза.

2 Превращение фруктозо-1,6-дифосфата в фруктозо-6-фосфат катализирует *фермент - фруктозо-1,6-дифосфатаза:*



Известна наследственная болезнь, связанная с дефицитом этого фермента - фруктозо-1,6-дифосфатазы, которая приводит к невозможности использовать в реакциях глюконеогенеза лактат, глицерол и аланин. Поддержание уровня глюкозы в крови у больных требует постоянного притока экзогенной глюкозы.

3 Превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу катализирует фермент - глюкозо-6-фосфатаза:

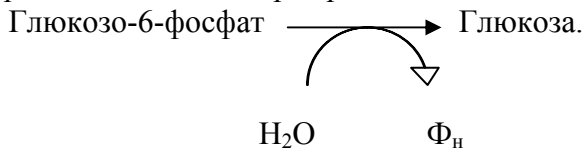


Схема последовательности реакций гликолиза и глюконеогенеза, “обходных” путей глюконеогенеза изображена на рис. 6.

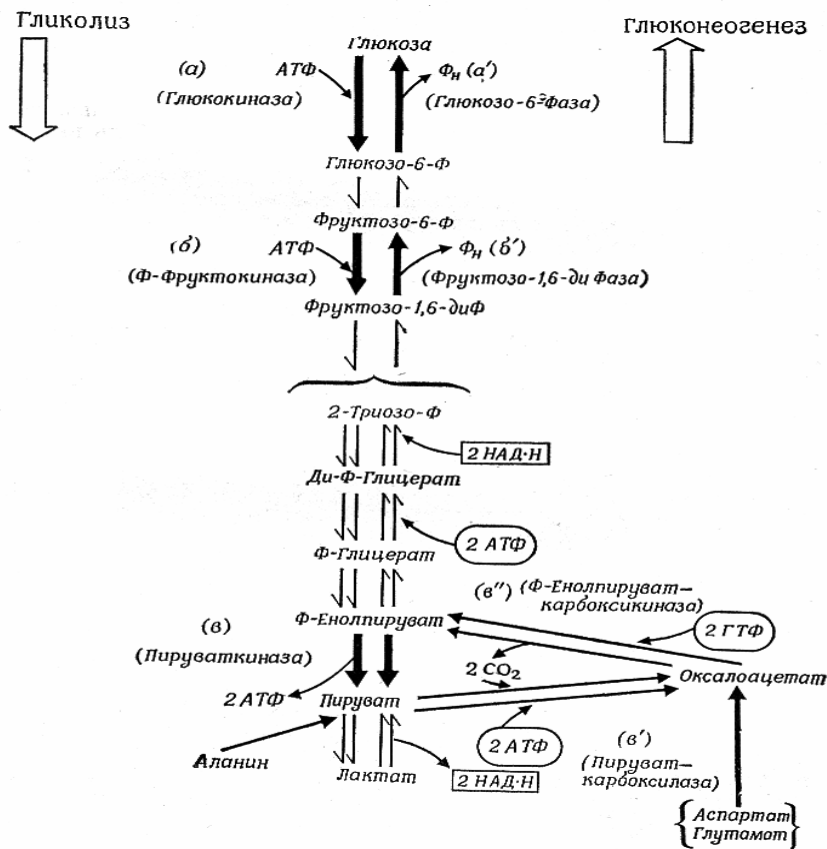


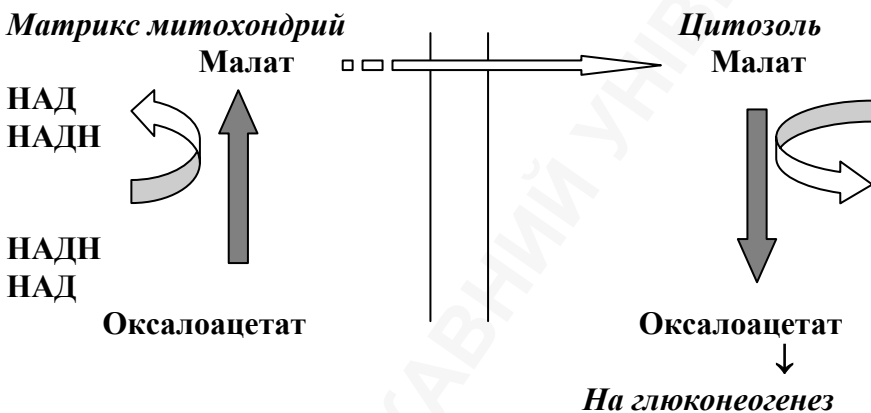
Рисунок 6 - Схема реакций гликолиза и глюконеогенеза

Транспорт оксалоацетата из митохондрий в цитозоль

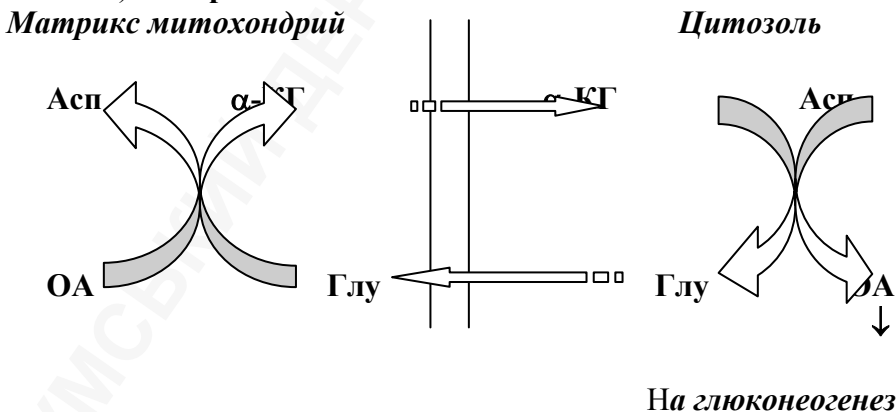
Образование оксалоацетата из пирувата происходит в митохондриях. Все остальные реакции глюконеогенеза протекают в цитозоле. Поэтому для транспорта оксалоацетата в цитозоль существуют специальные челночные механизмы.

Известны три транспортных системы, основной из которых является малатная.

а) **Малатная челночная система** функционирует как изображено на схеме:

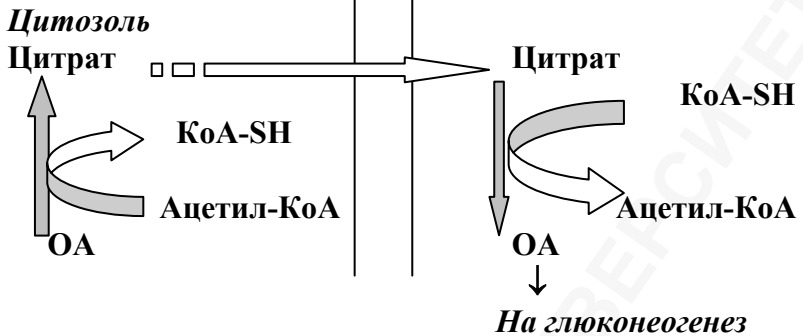


б) **Аспартатная челночная система:**



в) **Цитратная челночная система:**

Матрикс митохондрий



Суммарное уравнение синтеза глюкозы из ПВК представлено ниже:



Таким образом, для синтеза одной молекулы глюкозы необходима энергия шести макроэргических связей.

Лактат также следует рассматривать как важный субстрат глюконеогенеза. Последовательность его превращений в глюкозу включает превращение лактата в пируват с участием фермента ЛДГ. Далее пируват превращается в глюкозу как описано выше. Синтез глюкозы из лактата - это один из фрагментов циклического процесса, который называется *циклом Кори* (цикл молочной кислоты, глюкозо-лактатный цикл). В этот процесс включаются мышцы и печень. Его функционирование обеспечивает не только утилизацию лактата, но и синтез дополнительного количества глюкозы, которая используется мышцами как энергетический субстрат. Глюкозо-лактатный цикл изображен на рис.7.

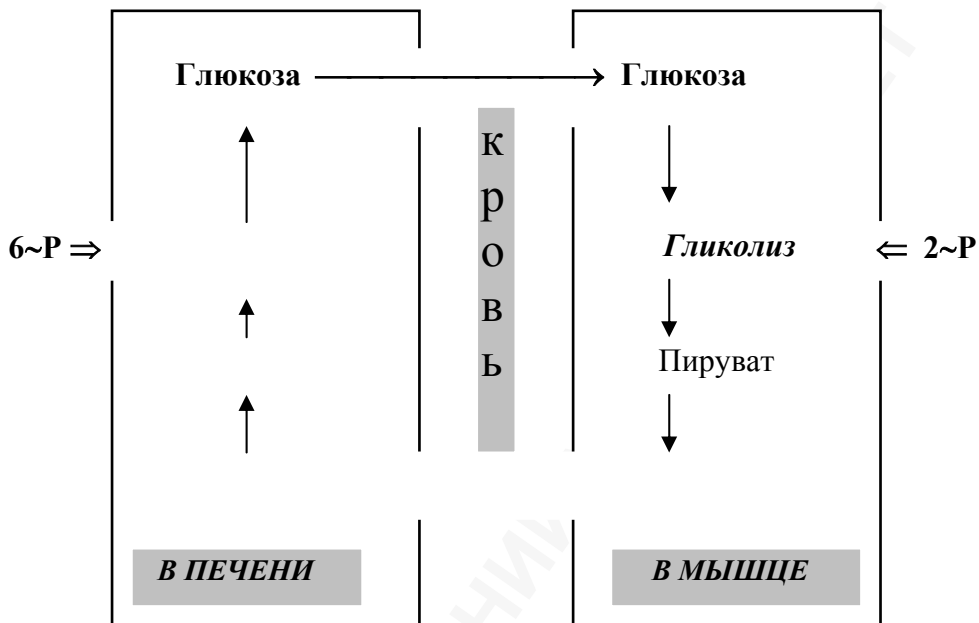


Рисунок 7 - Цикл Кори (цикл молочной кислоты)

Образовавшийся при работе скелетных мышц лактат утилизируется не только в печени. При физических нагрузках лактат является дополнительным энергетическим субстратом для сердечной мышцы. В кардиомиоцитах поступающий лактат превращается в пируват, далее образуется Ацетил-КоА, который направляется в ЦЛК. Схематически метаболизм молочной кислоты показан на рис. 8

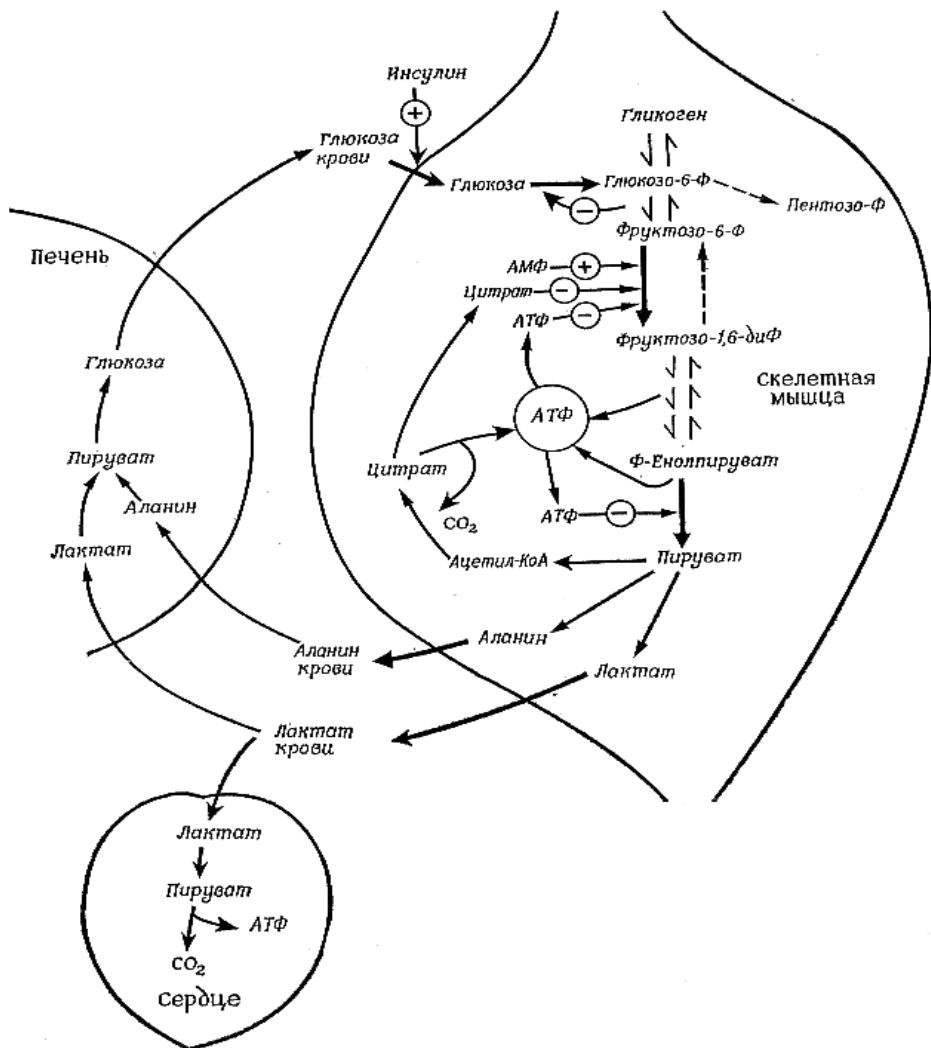


Рисунок 8 - Метаболизм углеводов в мышце

В качестве субстратов для глюконеогенеза используются также гликогенные аминокислоты. При физической работе из скелетных мышц в кровь выделяется большое количество аланина, который утилизируется в печени, вступая в глюконеогенез. Образовавшаяся глюкоза выходит в кровь и направляется в мышцы как энергетический субстрат.

Описанный процесс является циклическим и называется глюкозо-аланиновым циклом. Функционирование этого цикла также изображено на рис. 8.

4.3 Регуляция глюконеогенеза

Ключевые ферменты глюконеогенеза катализируют «обходные» пути:

- а) пируваткарбоксилаза;
- б) ФЕПкарбоксикиназа;
- в) фруктозо-1,6-дифосфатаза;
- г) глюкозо-6-фосфатаза.

Рассмотрим механизмы, благодаря которым происходит изменение активности этих ферментов.

Активность *пируваткарбоксилазы* регулируется аллостерически. Активатором является ацетил-КоА. При его отсутствии этот фермент практически неактивен. Кроме того, скорость синтеза фермента зависит от действия гормонов: кортизол и глюкагон стимулируют синтез фермента, инсулин обладает противоположным действием.

Скорость синтеза *ФЕПкарбоксикиназы* регулируется гормонально: индукторы - глюкагон и кортизол, угнетает синтез инсулин.

Фруктозо-1,6-дифосфатаза регулируется аллостерически: активаторы - АТФ и жирные кислоты, ингибиторы - АМФ, фруктозо-1,6-дифосфат, фруктозо-2,6-дифосфат. При избытке глюкозы в клетке концентрация фруктозо-2,6-дифосфата возрастает. В таких условиях этот метаболит активирует гликолиз (через ФФК) и ингибирует глюконеогенез (через фруктозо-1,6-дифосфатазу). Кроме того, синтез фруктозо-1,6-дифосфатазы индуцируют гормоны - глюкагон и глюкокортикоиды.

Для *глюкозо-6-фосфатазы* основной механизм регуляции активности - это изменение скорости синтеза под влиянием глюкагона и кортизола, которые стимулируют синтез этого энзима.

Таким образом, глюконеогенез активируется при снижении концентрации глюкозы, о чем свидетельствует повышение концентрации ацетил-КоА, а также в условиях достаточного количества энергии. Стимуляторами глюконеогенеза являются такие гормоны, как глюкагон и кортизол.

Снижение интенсивности глюконеогенеза происходит при снижении концентрации АТФ и повышении количества АМФ и АДФ. Гормоном, который тормозит скорость глюконеогенеза, является инсулин.

Некоторые клинические аспекты. При патологических процессах, которые сопровождаются повышенной продукцией контринсулярных гормонов-активаторов глюконеогенеза или снижением продукции инсулина, происходит усиление синтеза глюкозы. Такие изменения метаболизма наблюдаются при болезни и синдроме Иценко-Кушинга (вследствие усиления продукции глюкокортикоидов), при акромегалии (по причине повышения синтеза СТГ), при сахарном диабете (при снижении синтеза или действия инсулина).

4.4 Метаболические пути превращения фруктозы и галактозы

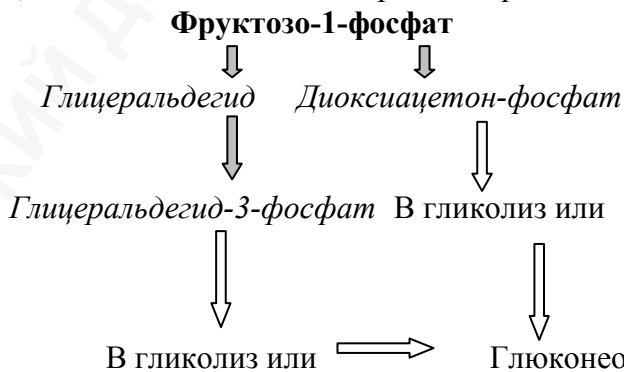
Фруктоза и галактоза - это важные энергетические субстраты, которые поступают в организм человека с пищей. *Фруктоза* входит в состав пищевых продуктов как самостоятельный моносахарид, так и как компонент дисахарида сахарозы, которая гидролизуется в кишечнике до фруктозы и глюкозы. Установлено, что прием большого количества фруктозы небезопасен, т.к. может вызвать снижения уровня адениловых нуклеотидов в печени и привести к некротическому поражению этого органа. *Галактоза* поступает в организм в основном в составе молочного сахара - лактозы, которая под действием лактазы кишечного сока расщепляется до галактозы и глюкозы.

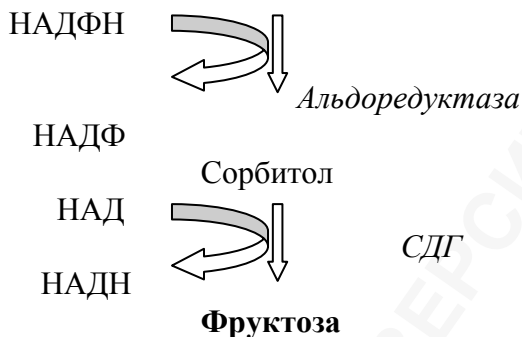
Метаболизм фруктозы

Вовлечение фруктозы в метаболические превращения обеспечивают два фермента, которые фосфорилируют указанный моносахарид - это:

- а) гексокиназа, которая может фосфорилировать целый ряд моносахаридов - глюкозу, маннозу, фруктозу. В результате, в частности, фруктоза превращается во фруктозо-6-фосфат. Однако, сродство этого фермента к глюкозе гораздо выше, чем к фруктозе. Поэтому считается, что гексокиназная реакция фосфорилирования фруктозы не является основной для большинства тканей. Наиболее активно процесс фосфорилирования фруктозы протекает в мышцах и почках. Далее образовавшаяся фруктозо-6-фосфат включается в гликолиз и расщепляется до конечных продуктов.
- б) фруктокиназа фосфорилирует фруктозу с образованием фруктозо-1-фосфата. Этот фермент обнаружен в печени, почках и кишечнике и является высокоспецифичным по отношению к фруктозе. На активность фруктокиназы не влияют изменения концентрации инсулина или голодание. Поэтому у больных сахарным диабетом выведение фруктозы из крови происходит с нормальной скоростью. Фруктокиназная реакция - это основной путь фосфорилирования фруктозы.

Далее фруктозо-1-фосфат подвергается метаболическим превращениям, последовательность которых изображена ниже:





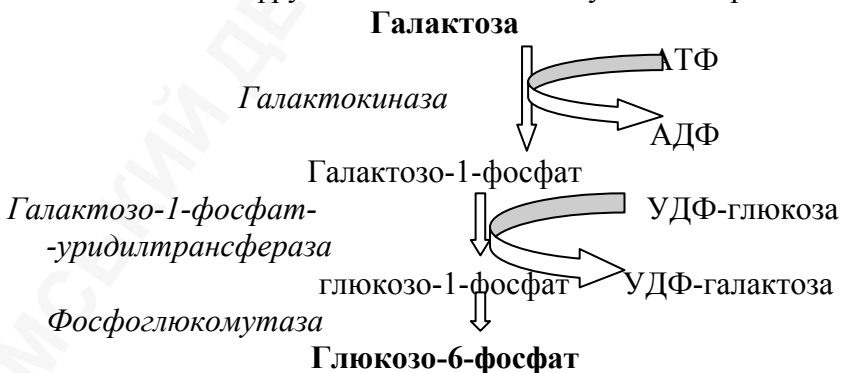
Изображенный процесс наиболее активно протекает в:

а) семенниках, где фруктоза используется как энергетический субстрат для движения сперматозоидов (процесс окисления фруктозы - фруктолиз);

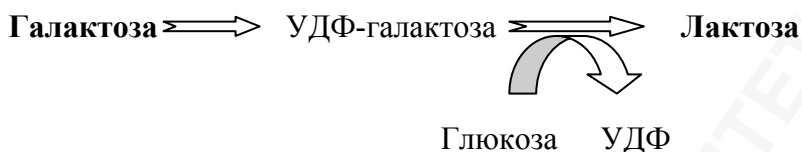
б) хрусталике глаза; здесь синтез фруктозы интенсифицируется при сахарном диабете, это приводит к накоплению фруктозы и сорбитола и является причиной развития диабетической катаракты.

Метаболизм галактозы

Галактоза, поступающая в организм человека с пищей, превращается в глюкозо-6-фосфат и может включаться в метаболические превращения, описанные выше. Схематически процесс метаболизма фруктозы выглядит следующим образом:



В молочной железе с участием фермента лактосинтазы (2) галактоза используется для синтеза лактозы:



4.5 Наследственные энзимопатии обмена фруктозы и галактозы

Обмен фруктозы:

1 Врожденная непереносимость фруктозы. Заболевание проявляется у детей после перехода на кормление продуктами, содержащими сахарозу. Основными клиническими симптомами являются рвота и судороги после еды. Патология связана с недостаточностью *фруктозо-1-фосфат-альдозазы* при этом накапливается фруктозо-1-фосфатом, что приводит к следующему:

- фруктозо-1-фосфат ингибирует гликогенфосфорилазу, поэтому после приема пищи, содержащей фруктозу, развивается гипогликемия;
- развиваются фруктоземия и фруктозурия;
- выявляются гепатомегалия, возможно развитие желтухи;
- наблюдается задержка физического развития ребенка, изменений в формировании интеллектуальных способностей не наблюдается.

Избежать указанных биохимических изменений и клинических симптомов возможно, если исключить из пищи продукты, содержащие фруктозу.

2 Фруктоземия. Эта наследственная патология вызвана дефицитом фруктокиназы. Поэтому фруктоза, поступающая с пищей, не метаболизирует в организме. После приема пищи наблюдается фруктоземия и фруктозурия. Других клинических признаков не наблюдается. Заболевание не представляет опасности для здоровья человека.

Обмен галактозы.

Известны наследственные нарушения обмена галактозы, вызванные дефицитом ферментов метаболизма этого моносахарида.

Снижение активности *галактокиназы* и *эпимеразы* не являются серьезными врожденными патологиями, т.к. не сопровождаются какими-либо клиническими проявлениями.

Наиболее существенные сдвиги метаболизма наблюдаются при недостаточности *галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы*. Эта патология называется **галактоземия**. В этом случае галактоза не превращается в глюкозу, поэтому в крови и внутренних органах накапливаются галактоза и галактозо-1-фосфат. При этом могут ингибироваться другие ферменты - глюкозо-6-фосфатаза, фосфоглюкомутаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Болезнь проявляется сразу после рождения при употреблении молока. Ребенок отказывается от еды, наблюдаются рвота, диарея, гепатомегалия, катаракта, задержка умственного развития, гипогликемия вплоть до гипогликемических кризов. Развитие заболевания может быть приостановлено изменениями в диете - исключением из пищи продуктов, содержащих галактозу.

Рассмотрим причины возникновения некоторых патологических изменений при галактоземии:

- Катаракта развивается вследствие накопления в хрусталике галактотиола, который образуется при восстановлении галактозы под действием альдоредуктазы.
- В печени и мозге нарушения связаны с накоплением галактозо-1-фосфата и снижением концентрации неорганического фосфата.

Установлено, что если активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы составляет не менее 50% клинических проявлений заболевания может не наблюдаться.

4.6 Механизмы регуляции концентрации глюкозы в крови

В норме у человека в период между приемами пищи концентрация глюкозы в крови составляет - 3,33-5,55 ммоль/л. После приема пищи, богатой углеводами, это значение может увеличиваться до 8-9 ммоль/л (алиментарная гипергликемия). Через 2 часа уровень гликемии возвращается к норме.

Основными источниками глюкозы крови являются:

1 Углеводы пищи.

Гликоген и крахмал пищи в ЖКТ гидролизуются до глюкозы, которая поступает в кровь. Галактоза и фруктоза, которые поступают в организм с пищей, в печени превращаются в глюкозу, которая также направляется в кровь.

2 Глюконеогенез.

3 Гликоген печени.

Поддержание концентрации глюкозы в крови на постоянном уровне обеспечивают:

- печень;
- внепеченочные ткани;
- некоторые гормоны.

Можно выделить три уровня регуляции концентрации глюкозы в крови:

- а) нервная;
- б) органная;
- в) гормональная.

Нервная регуляция связана с функционированием «сахарного центра» на дне четвертого желудочка продолговатого мозга и составляет предмет изучения физиологии. С точки зрения биохимии интерес представляют органная и гормональная регуляции уровня гликемии.

Органная регуляция обеспечивается участием печени и почек в обмене углеводов.

В печени при изменении концентрации глюкозы в крови изменяется интенсивность гликогенеза, гликогенолиза и глюконеогенеза. Рассмотрим, как реагируют молекулярные процессы в гепатоцитах на изменения концентрации глюкозы в крови.

При снижении уровня гликемии стимулируется секреция глюкагона, что приводит к усилению распада гликогена в печени (запасов которого может хватить на 24 часа полного голодания). Через 5-6 часов после приема пищи активируется глюконеогенез, активность которого максимальна через 24 часа. Стимуляцию глюконеогенеза обеспечивают глюкокортикоиды, а именно:

а) они усиливают гидролиз белков до аминокислот во внепеченочных тканях;

б) стимулируют синтез ферментов глюконеогенеза в печени, где аминокислоты используются в качестве субстратов для синтеза глюкозы.

Глюкоза, которая образовалась в результате гликогенолиза и/или глюконеогенеза, поступает в кровь, что предотвращает снижение ее концентрации ниже границы нормальных значений.

В случае увеличения концентрации глюкозы в крови (например, при алиментарной гипергликемии) выход ее из гепатоцитов прекращается, начинается обратный процесс - поступление глюкозы в печень. В этих условиях повышается активность глюкокиназы, активация которой не ингибируется продуктом реакции - глюкозо-6-фосфатом. Образовавшийся глюкозо-6-фосфат активно направляется в гликогенолиз, гликолиз, пентозо-фосфатный путь. В наибольшей степени усиливается первый из указанных процессов - синтез гликогена. В итоге стимуляция утилизации глюкозы в печени позволяет достаточно быстро нормализовать уровень гликемии. Так, например, после приема пищи концентрация глюкозы в крови возвращается к нормальным значениям в среднем через 2 часа.

Основная роль *почек* в поддержании нормального уровня гликемии состоит в выведении из организма с мочой избытка глюкозы. Почки включаются в процесс регуляции при достижении достаточно высоких значений концентрации глюкозы в крови. Уровень глюкозы в крови, при которой начинается глюкозурия, - «почечный порог» для глюкозы. Его величина индивидуальна и в среднем составляет 8-10 ммоль/л.

Гормональную регуляцию концентрации глюкозы в крови обеспечивают такие гормоны, как инсулин, адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, соматотропин.

Инсулин играет центральную роль в регуляции уровня гликемии. При гипергликемии его продукция увеличивается, что приводит к повышению проницаемости клеточных мембран инсулинозависимых органов к глюкозе и усилению ее транспорта, главным образом, в жировую ткань и мышцы. На проницаемость мембран гепатоцитов инсулин не оказывает прямого действия. Тем не менее как в клетках печени, так и во внепеченочных инсулинозависимых клетках этот гормон стимулирует процессы утилизации глюкозы - гликогенез, гликолиз, ПФП и ингибирует ее продукцию в гликогенолизе и глюконеогенезе.

Все остальные указанные выше гормоны являются контринсулярными и в результате их действия уровень глюкозы в крови повышается.

Гипергликемический эффект большинства гормонов достигается через стимуляцию ими определенных процессов в печени: адреналин усиливает гликогенолиз, глюкокортикоиды - глюконеогенез (и снижают утилизацию глюкозы другими тканями), глюкагон - гликогенолиз и глюконеогенез, тиреоидные гормоны - гликогенолиз. Кроме того, тиреоидные гормоны повышают всасывание глюкозы в кишечнике и активируют инсулиназу, которая инактивирует инсулин. Поэтому при тиреотоксикозе наблюдается постоянное повышение концентрации глюкозы в крови, что со временем может привести к развитию диабета. Антагонистом действия инсулина является также соматотропин, который угнетает ассимиляцию глюкозы тканями, ингибирует гексокиназу и активирует инсулиназу. Именно поэтому в большинстве случаев акромегалия сопровождается развитием гипергликемии, которая со временем может стать причиной возникновения диабета (гипофизарный диабет).

4.7 Биохимия сахарного диабета и его осложнений

Сахарный диабет (СД) – заболевание, известное с давних времен. Еще в папирусе Эберса (1500 лет до н.э., Египет) были описаны основные симптомы этой патологии.

За последние 10 лет во всех странах мира отмечен рост заболеваемости СД. В настоящее время по данным статистики больные СД составляют более 5 % населения; среди пожилых СД болен почти каждый пятый.

СД – это хроническое мультигормональное расстройство всех видов метаболизма, характеризующееся нарастающей гипергликемией, глюкозурией, развитием осложнений. Выделяют инсулинозависимый диабет (диабет I типа) и инсулинонезависимый диабет (диабет II типа). При диабете I типа происходит нарушение секреции инсулина вследствие прогрессирующей гибели В-клеток панкреатических островков. Диабет II типа не сопровождается нарушением синтеза инсулина, в этом случае нарушены другие звенья инсулиновой регуляции.

Особенности метаболизма при всех формах диабета имеют много общего, т.к. в основном они обусловлены недостаточным действием инсулина на клетки-мишени. В связи с этим метаболические нарушения при СД характеризуются рядом общих черт:

- Нарушается транспорт глюкозы в мио- и адипоцитах и снижается поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью после еды.
- В гепатоцитах, миоцитах и адипоцитах происходит угнетение гликолиза и ПФП.
- В гепатоцитах усиливается гликогенолиз (вследствие активации фосфорилазы и ингибирования гликогенсинтазы).
- В гепатоцитах активируется глюкозо-6-фосфатаза и ингибируется глюкокиназа, поэтому усиливается процесс образования свободной глюкозы из глюкозо-6-фосфата; нейтральная молекула глюкозы легко покидает гепатоцит.

- Усиливается глюконеогенез вследствие активации ключевых ферментов глюконеогенеза под действием глюкагона.
- Нарушается полноценная работа ЦЛК, т.к. снижается активность ферментов цикла, субстраты ЦЛК (оксалоацетат и α -кетоглутарат) активно отвлекаются в глюконеогенез, концентрация ПВК снижена (ингибирован гликолиз).

Результатом указанных изменений углеводного метаболизма является развитие *гипергликемии*. Когда концентрация глюкозы в крови превысит почечный порог (8 - 10 ммоль/л), начинается *глюкозурия*. Это вызывает осмотический диурез – развивается *полиурия* (до 8 –12 л/сут). Именно она зачастую рассматривается как первый симптом СД. Вследствие этого потребление воды у больных увеличивается (*полидипсия*). При тяжелых формах диабета может наступить *дегидратация* организма.

При СД в печени активно синтезируются кетоновые тела, которые в условиях плохого усвоения глюкозы клетками, используются как источники энергии. Однако СД сопровождается гиперпродукцией кетоновых тел, поэтому развиваются *кетонемия* и кетонурия. Кетоновые тела – это кислоты, поэтому при их высоких концентрациях снижается буферная емкость крови, снижают рН крови – возникает ацидоз, который называют *кетоацидозом*.

Дегидратация и ацидоз – наиболее грозные симптомы диабета, которые являются предшественниками *диабетической комы* – резкого нарушения всех функций организма с потерей сознания.

Наиболее частыми *осложнениями диабета* являются поражения кровеносных сосудов (микро- и макроангиопатии). Капилляры и артериолы поражаются чаще всего в особо предрасположенных местах, к которым относятся: почечные клубочки, сетчатка глаза, дистальные отделы нижних конечностей, кожа и скелетные мышцы. Базальные мембраны могут поражаться и в несосудистых структурах (капсула Боумена-Шумлянского, каналцы почек, периферические нервы, а также плацента). В связи с этим развиваются: нефропатия,

ретинопатия, нейропатия (как следствия микроангиопатий); ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, атеросклероз (как следствия макроангиопатий).

Развитие указанных осложнений связано с гипергликоземией, которая является одним из основных симптомов СД. Ключевое значение имеет действие гипергликемии на белки, в результате происходит их неферментативное гликозилирование (современный термин – гликирование). Цепочка реакций гликирования начинается со взаимодействия альдегидной группы глюкозы (СНО) и аминогруппы белка (NH₂) с образованием основания Шиффа. Это нестабильное соединение далее перестраивается в более стабильное – «продукт Амадори» (оно еще способно к обратимому превращению). Если в организме гликированный белок не распадается в течение нескольких месяцев или лет, указанные продукты дегидратируются с образованием конечных продуктов необратимого гликирования (КПНГ). КПНГ оказывают разнообразные патогенные эффекты на соединительную ткань и сосуды.

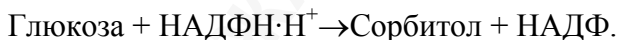
При нормальной концентрации глюкозы скорость этих реакций невелика. При диабете вследствие гипергликемии скорость реакций гликирования увеличивается:

- возрастает активность гликозилтрансфераз и усиливается синтез гликопротеинов;
- повышается количество гликопротеинов в базальной мембране, что вызывает ее последующее утолщение. Наблюдается усиление гликирования коллагена. Поражения почек при диабете, сопровождающиеся нарушением фильтрации в клубочках, связаны именно с развитием указанных изменений.
- возрастает синтез нейтральных гликозаминогликанов, увеличивается их содержание в крови и их отложение в сосудах;
- происходит гликозилирование сывороточных белков. Например, в крови больных СД концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в 2-3 раза выше

по сравнению с нормой (4-7%). Гликозилированный гемоглобин имеет повышенное сродство к кислороду. Поэтому у диабетиков в капиллярах затрудняется отщепление кислорода от Hb и переход кислорода в ткани, развивается гипоксия;

- могут гликозилироваться и клеточные белки. В хрусталике гликируются медленно метаболизирующие белки – кристаллины. Гликозилированные производные кристаллинов образуют многомолекулярные агрегаты, которые рассеивают свет, уменьшают прозрачность хрусталика – развивается катаракта. Также происходит гликирование проренина, что препятствует его переходу в ренин. Это может вносить определенный вклад в нарушение почечного кровотока;
- при СД увеличивается вязкость крови, что объясняется усилением синтеза в печени белков крови, которые являются гликопротеинами.

Существует еще один механизм неблагоприятного влияния высоких концентраций глюкозы в крови, который связан с превращением глюкозы в шестиатомный спирт сорбитол:



Сорбитол далее дегидрируется и превращается во фруктозу. Этот процесс протекает в клетках артериальной стенки, в эритроцитах, в хрусталике и сетчатке глаза, в семенниках, клетках Шванна. Таким образом, сорбитоловый путь резко активен в инсулинонезависимых клетках. При СД в этих клетках концентрация сорбитола повышена. Накопление сорбитола (а затем и фруктозы) приводит к осмотическому набуханию клеток и нарушению их функций. В частности, одной из причин катаракты при СД является набухание хрусталика, вызванное накоплением сорбитола.

Для диагностики СД наиболее часто используют комбинацию биохимических тестов, среди которых: определения концентрации глюкозы в крови, наличия глюкозы в моче, «оральный глюкозотолерантный тест» (метод сахарной

нагрузки), концентрация инсулина в крови (индивидуально - определения уровня контринсулярных гормонов).

Наилучшими показателями контроля уровня гликемии являются определения концентраций фруктозамина (показатель кратковременного баланса гликемии – за 1-2 недели) и гликозилированного гемоглобина (показатель долговременной метаболической компенсации – за 3 месяца). Чем выше концентрация этих соединений, тем хуже компенсация диабета за указанные периоды. Оба показателя зависят от прямого гликирования белков и коррелируют с темпами развития ретино- и нефропатии.

Выводы

- 1 Пентозо-фосфатный путь (ПФП) относится к альтернативным путям окисления глюкозы, в котором не образуется энергии; это основной источник НАДФН·Н⁺, т.о. ПФП необходимо для прохождения целого ряда анаболических процессов.
- 2 Метаболизм фруктозы и галактозы тесно связаны с метаболическими превращениями глюкозы. В связи с этим наследственные нарушения метаболизма этих моносахаридов небезопасны для здоровья человека.
- 3 В регуляции постоянства концентрации глюкозы в крови принимают участие нервная и эндокринная системы. Кроме того, функционирование печени и почек обеспечивает органную регуляцию уровня гликемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. - 507 с.
2. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. - 735 с.

3. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. - М. : Медицина, 1983. - 752 с.
4. Бышевский А.Ш., Терсенов О. А. Биохимия для врача. - Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. - 384 с.
5. Ленинджер А. Биохимия. - М.: Мир, 1974. - 957 с.
6. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3 т. - М.: Мир, 1985. - 1056 с.
7. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека. – М.: Мир, 1980.- 366 с.
8. Николаев А. Я. Биологическая химия. - М.: Медицинское информационное агенство, 1998. - 496 с.