

УГЛЕВОДЫ

- ✦ Номенклатура и классификация
- ✦ Моносахариды
- ✦ Изомерия и стереохимия
- ✦ Химические свойства и реакции
- ✦ Олигосахариды
- ✦ Полисахариды
- ✦ Производные



Номенклатура

Моносахариды
(простые) x 1

Альдозы

Кетозы

✓ Триозы

- глицеральдегид
- дигидроксиацетон

✓ Тетрозы

Пентозы

✓ Рибоза
✓ Гексозы

- глюкоза
- фруктоза

Олигосахариды
x 2-10

♦ Дисахариды
♦ Полисахариды
крупные

олигосахариды

- сахароза
- лактоза
- мальтоза
- изомальтоза
- трегалоза

Полисахариды
(гликаны)
>10

♦ Гомо-

♦ Гетеро-

• Резервные

- крахмал
- гликоген
- декстран

• Структурные

- целлюлоза
- агароза
- хитин
- гликозаминогликаны

Глико-
конъюгаты
:

♦ Гликопротеиды

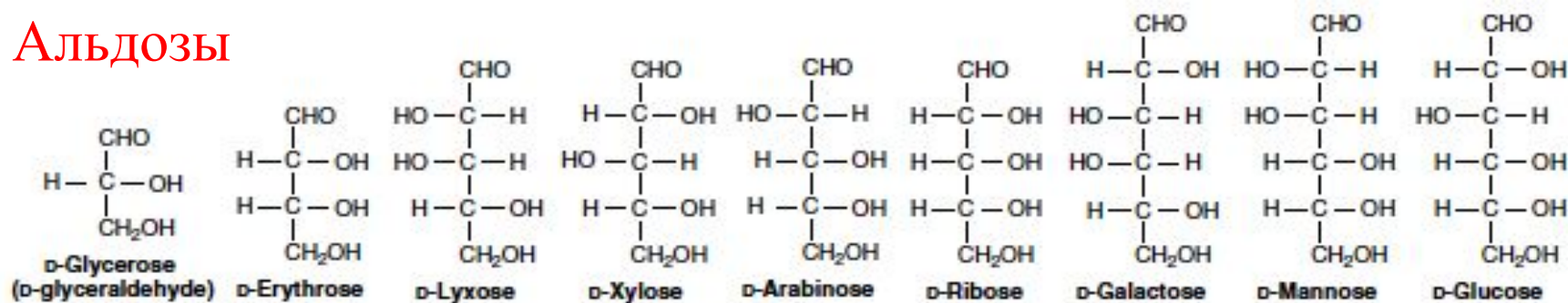
♦ Протеогликаны

♦ Гликолипиды

♦ Липополисахариды

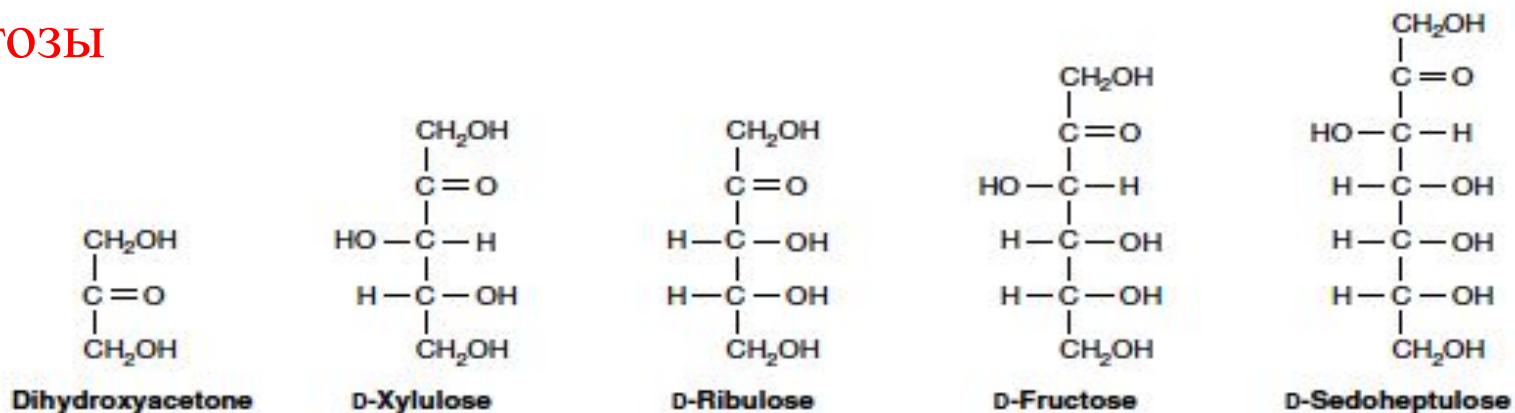
Моносахариды

Альдозы

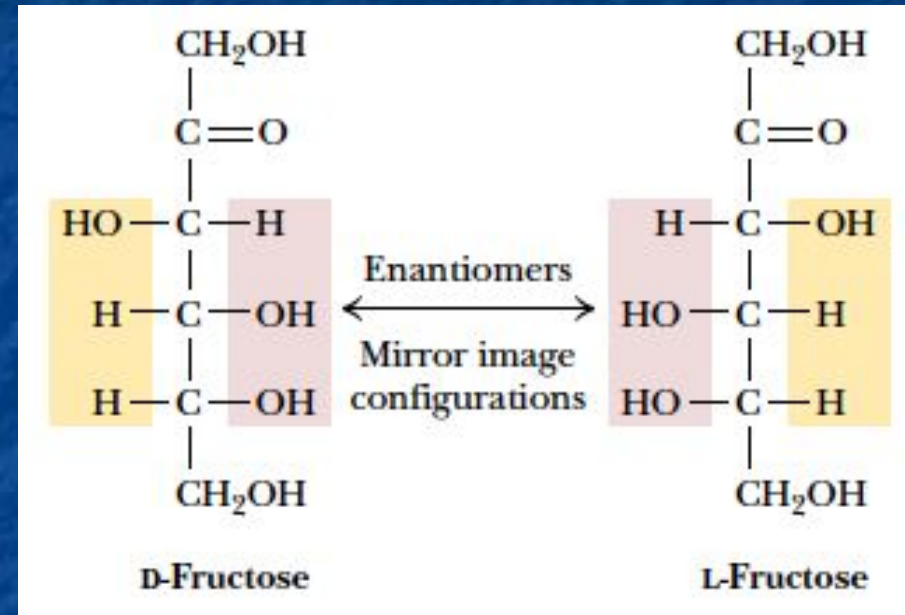
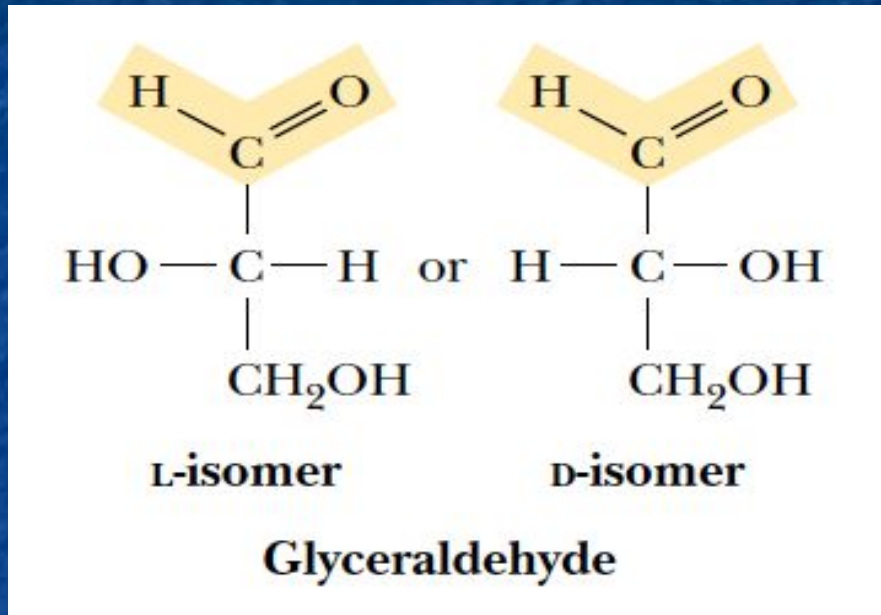


Ряды альдоз и кетоз

Кетозы



Стереоизомерия



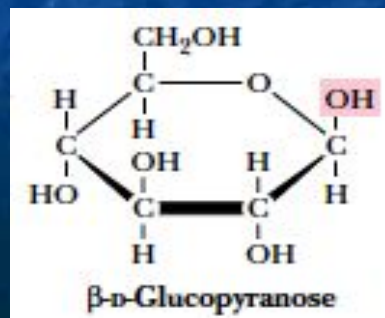
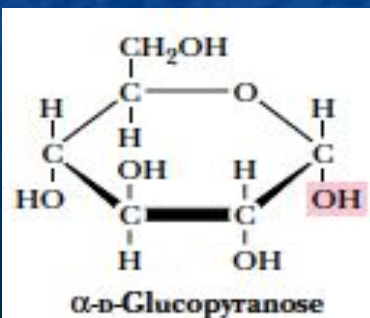
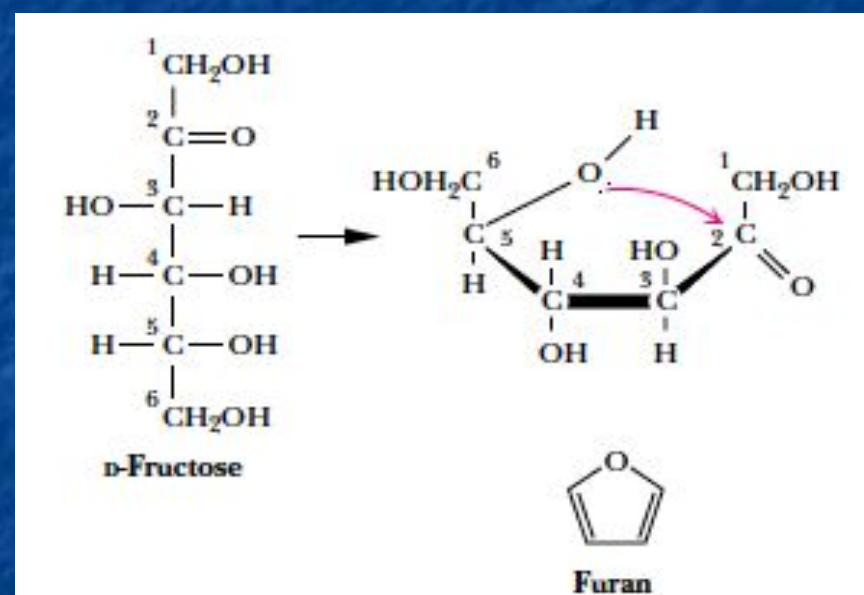
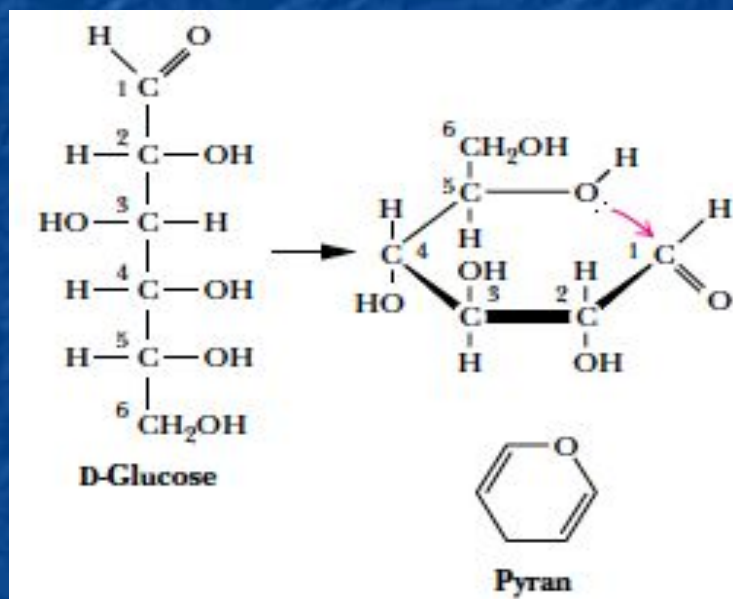
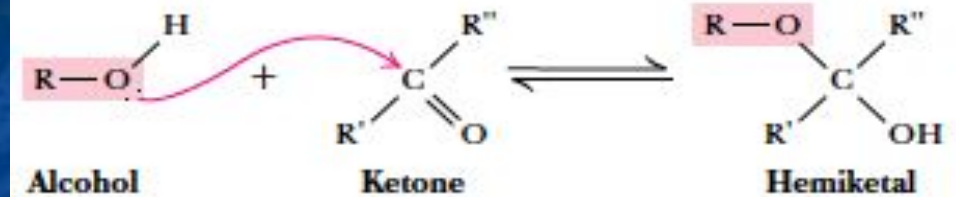
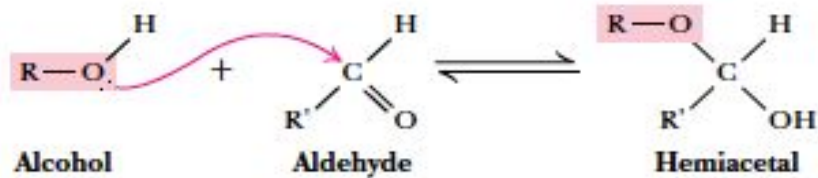
Энантиомеры – зеркальные отражения

Диастереомеры – не зеркальные, но разные при ≥ 1 хиральном центре

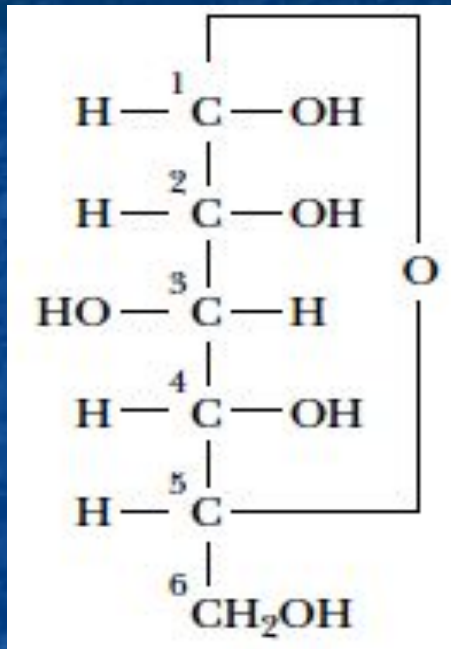
Эпимеры – разные только по 1 центру

+ и - означают оптическое вращение, но не имеют отношения к D и L

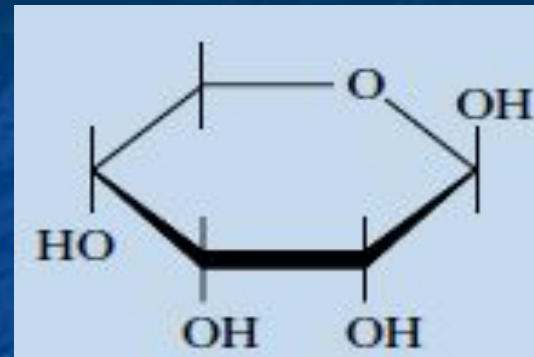
Аномерия



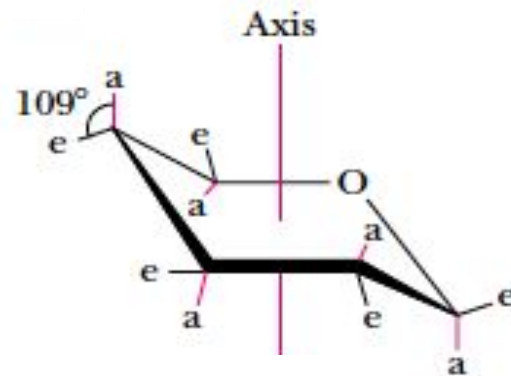
Изображения и конформации



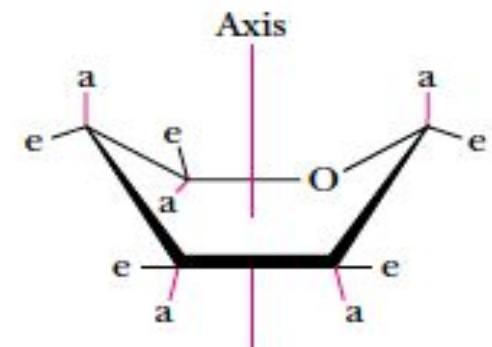
Fisher



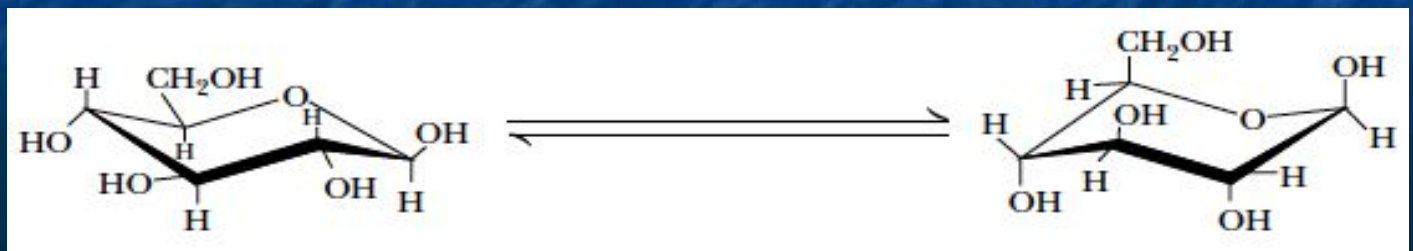
Haworth



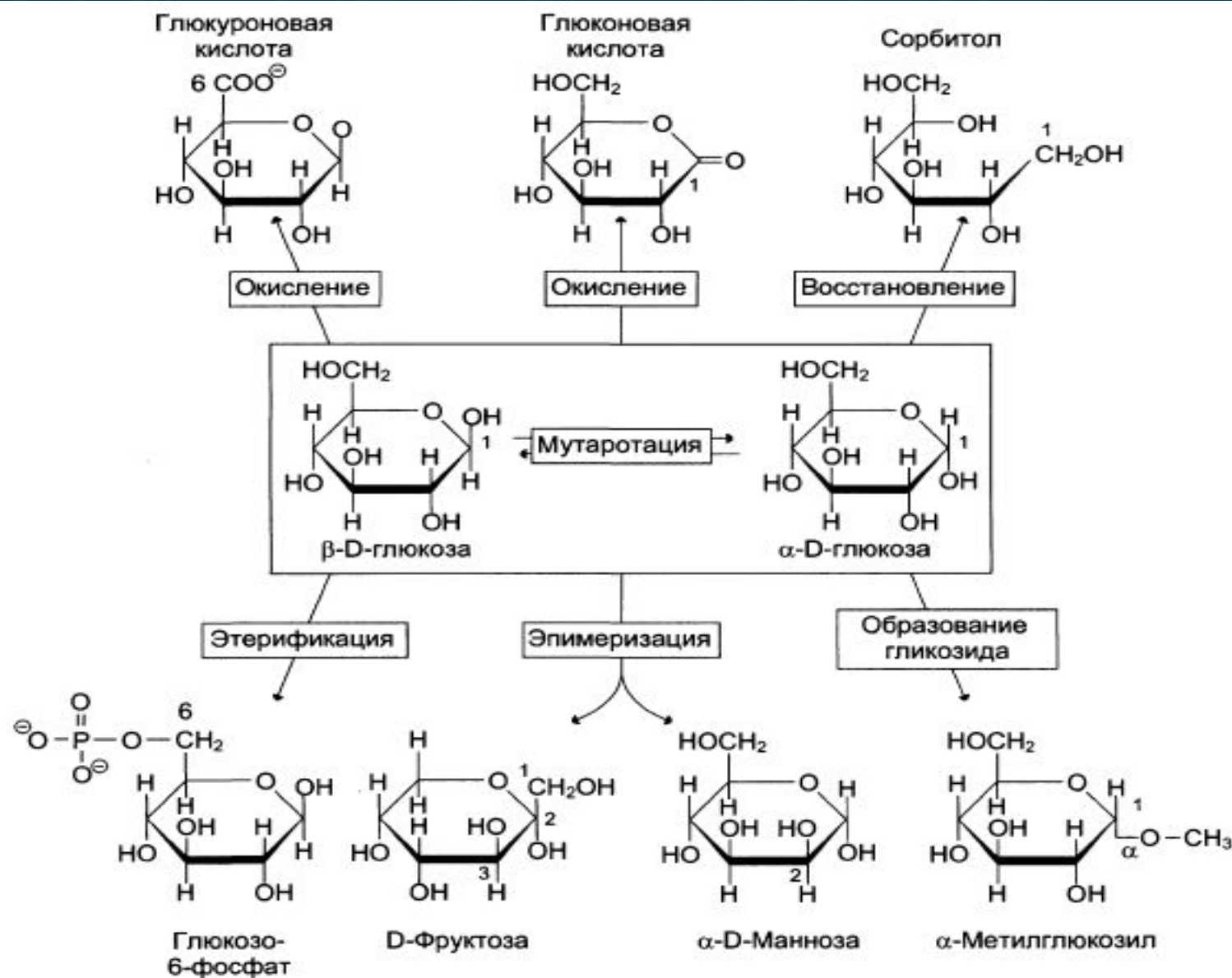
Кресло



Ванна

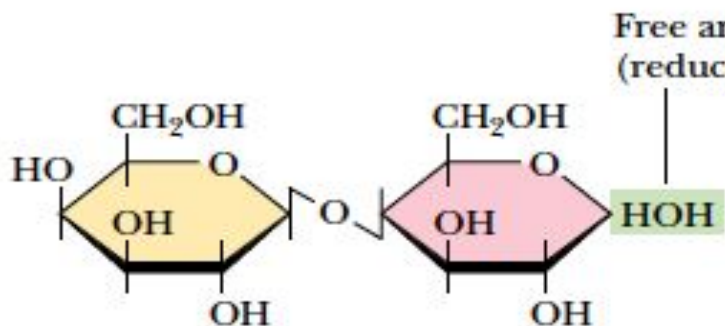


Реакции моносахаридов

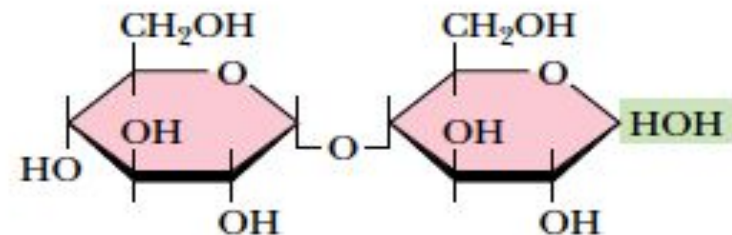


Дисахариды

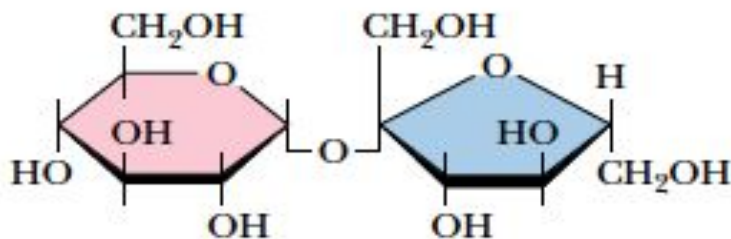
- Редуцирующий и нередуцирующий концы; α и β аномерные формы



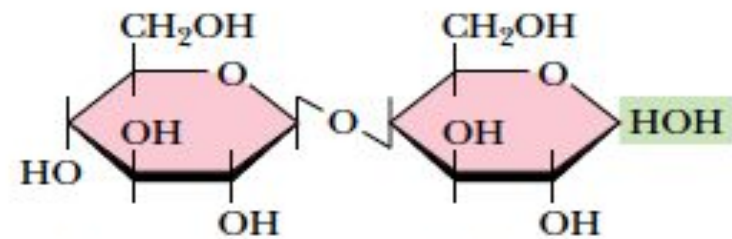
Lactose (galactose- β -1,4-glucose)



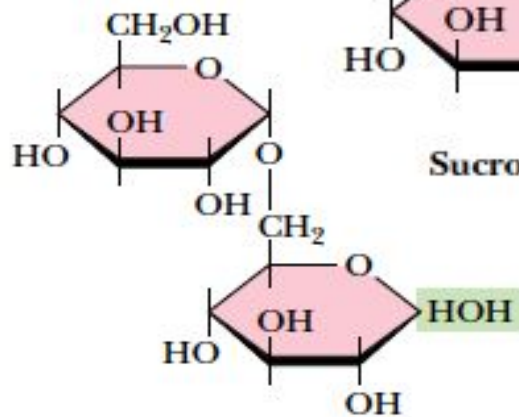
Maltose (glucose- α -1,4-glucose)



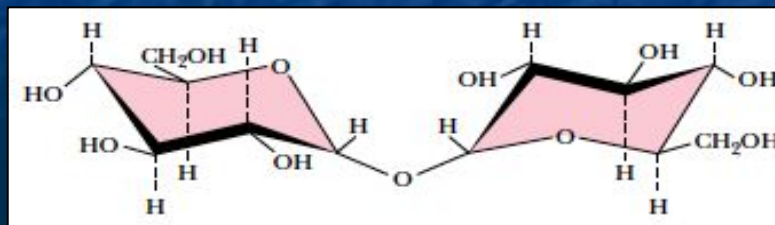
Sucrose (glucose- α -1,2-fructose)



Cellobiose (glucose- β -1,4-glucose)



Isomaltose (glucose- α -1,6-glucose)



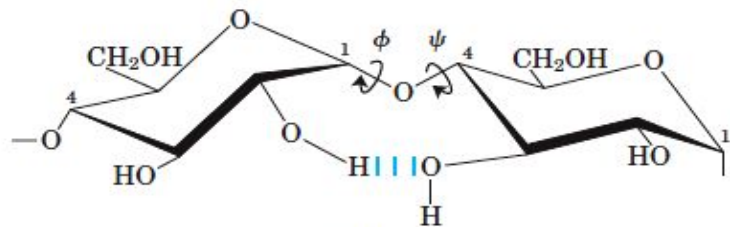
Glc-(α 1-1 α)-Glc
(трегалоза) –
криопротектор ?

Резервные полисахариды (гликаны)

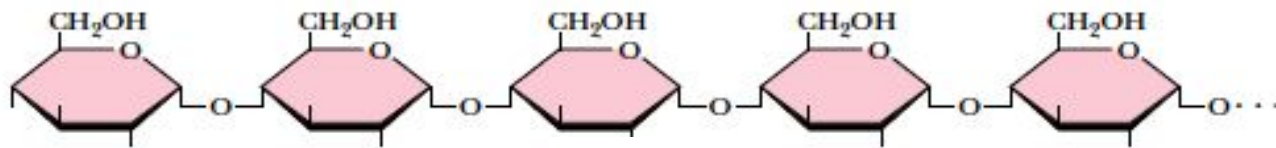
Крахма

л

=



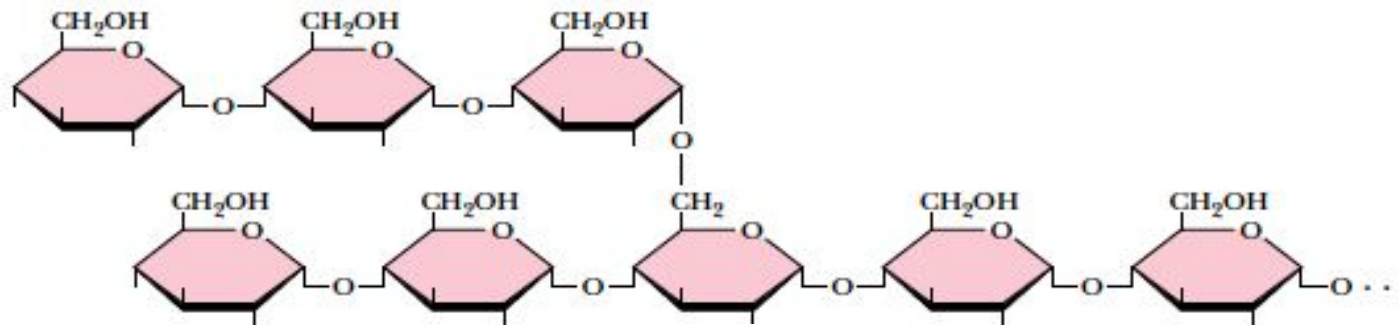
Amylose
($\alpha 1 \rightarrow 4$)Glc repeats



Амилоз

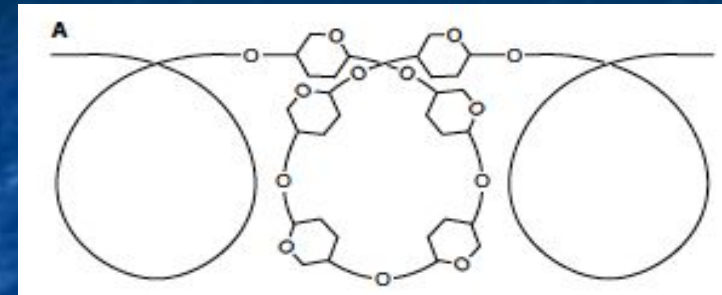
а

+



Амилопекти

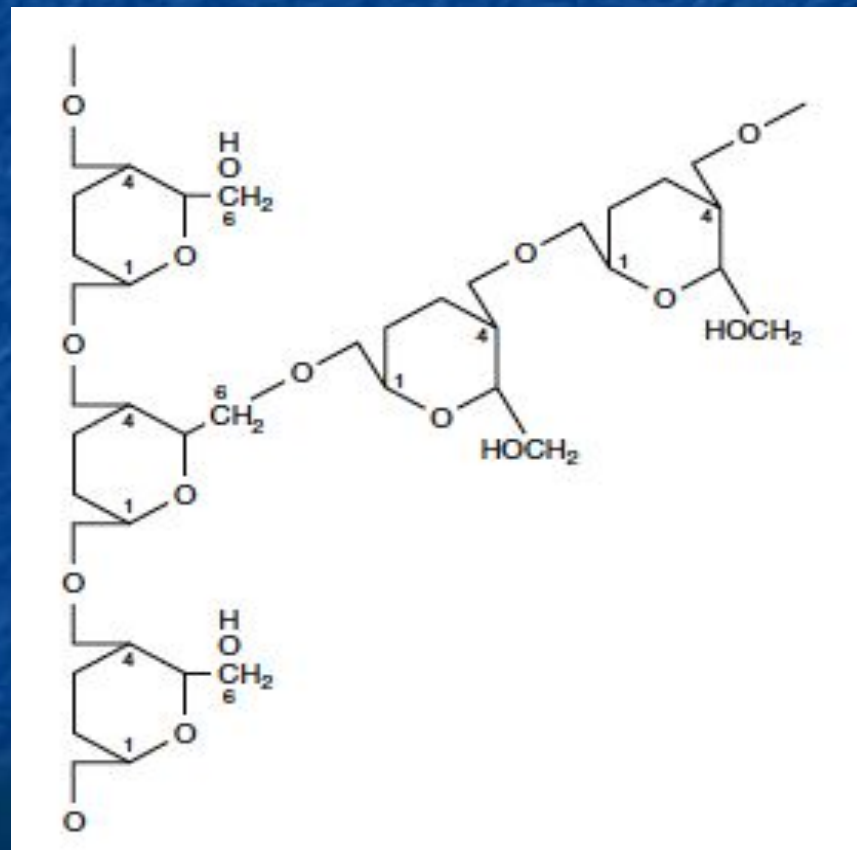
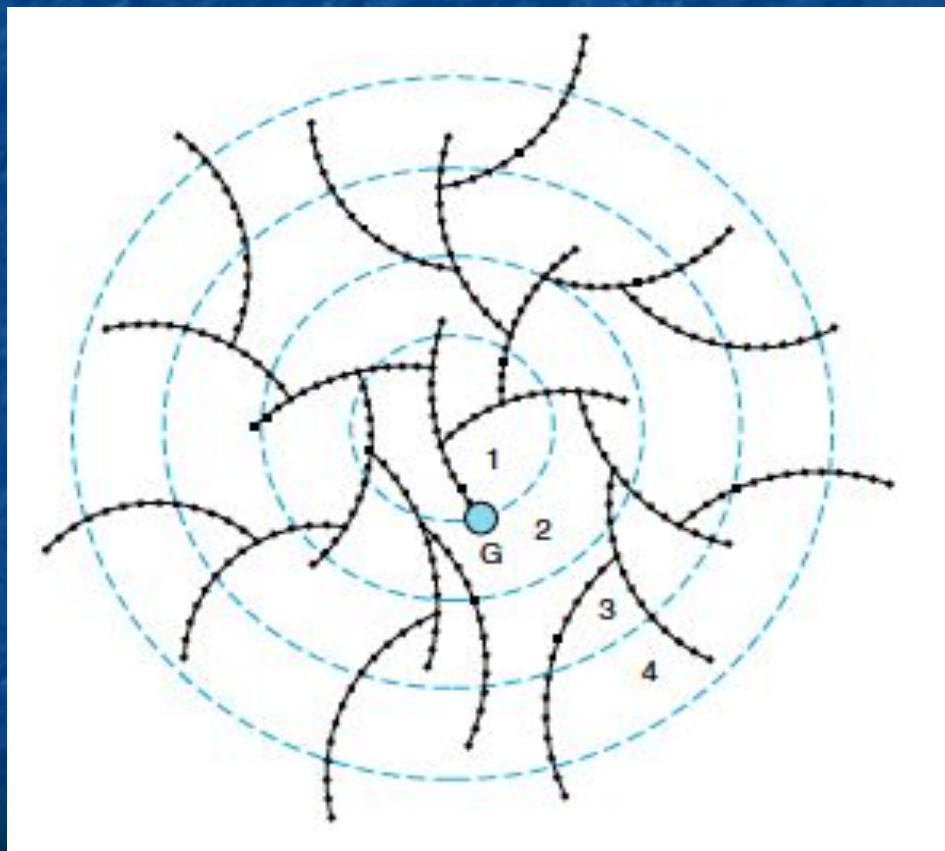
н



Резервные полисахариды (гликаны)

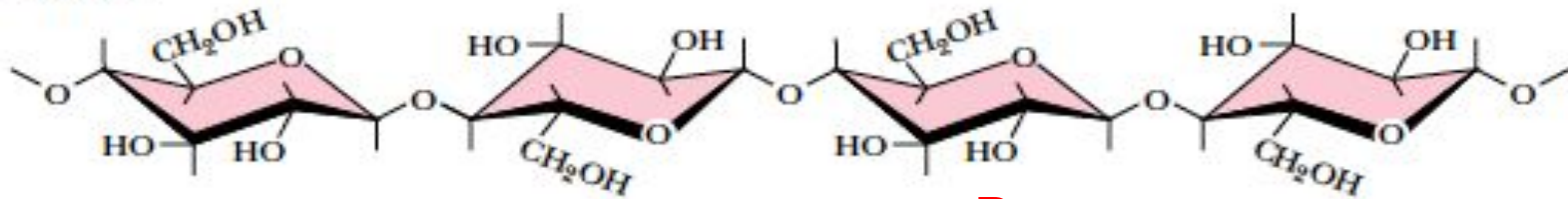
Гликоге

Н



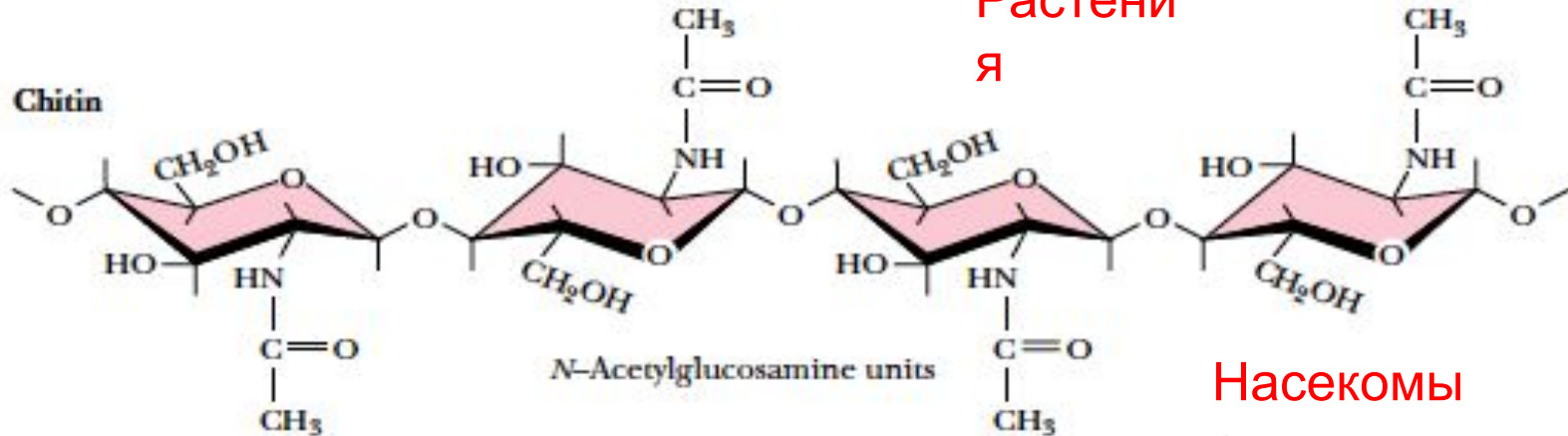
Структурные полисахариды

Cellulose



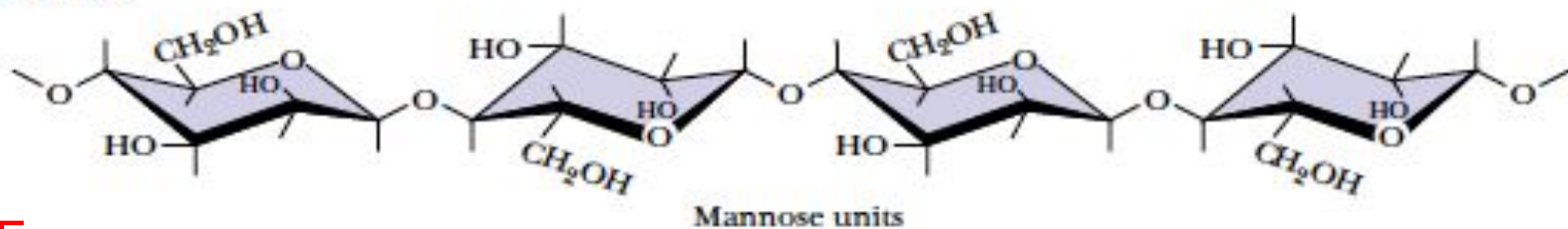
Растения

Chitin



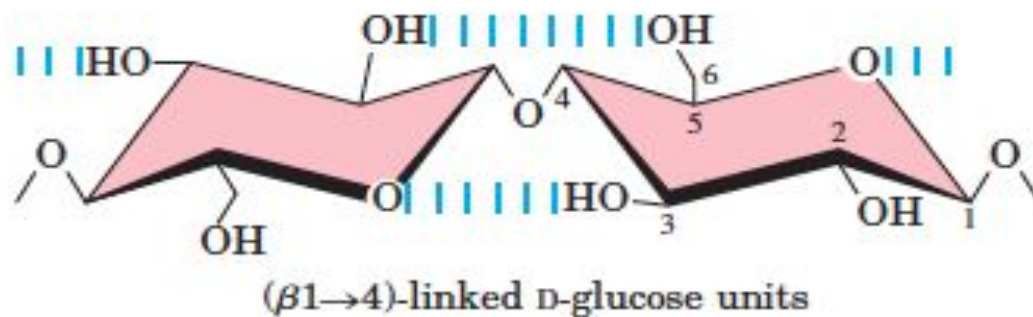
Насекомые

Mannan

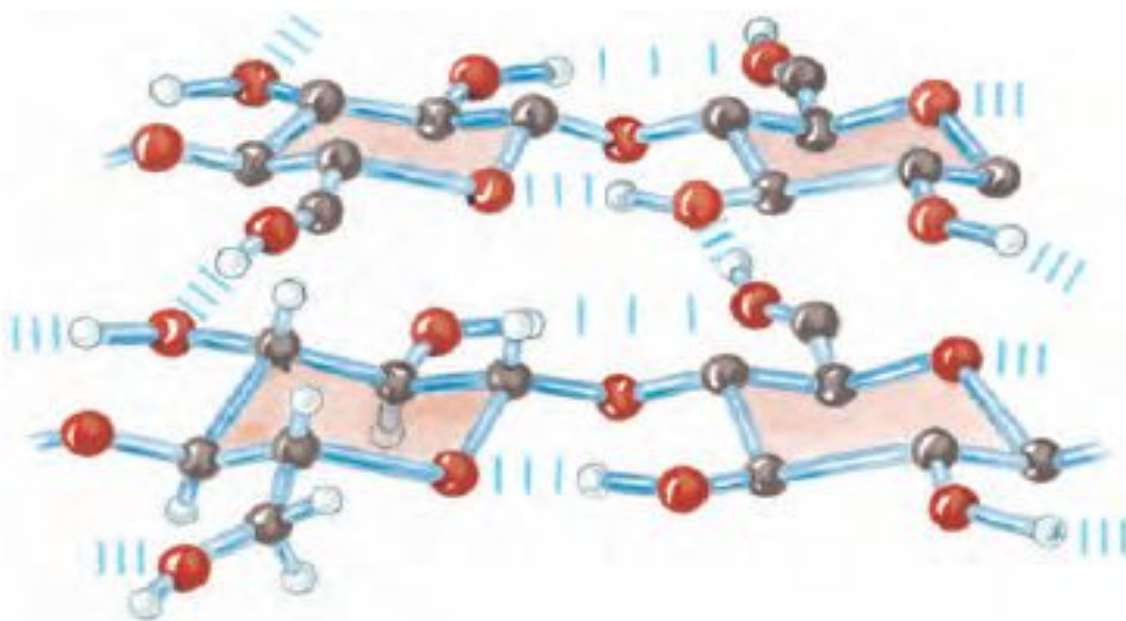


Бурые
водоросли

Целлюлоза

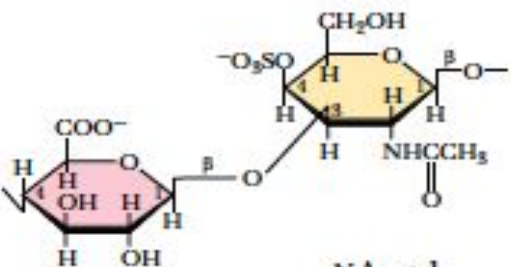
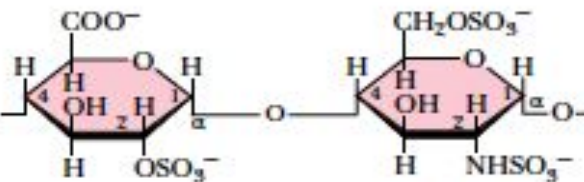
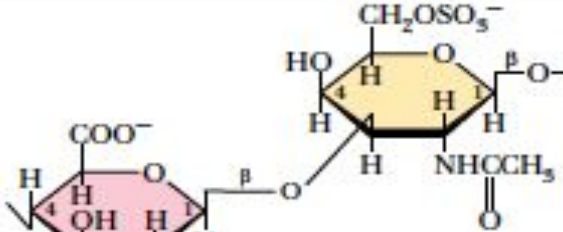
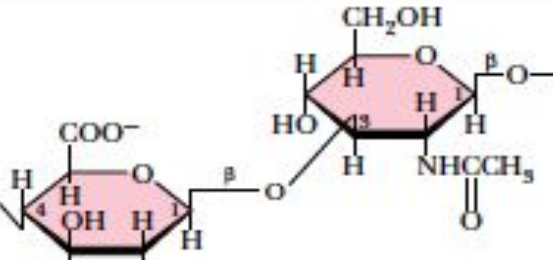
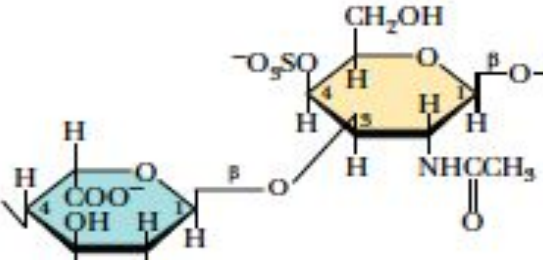
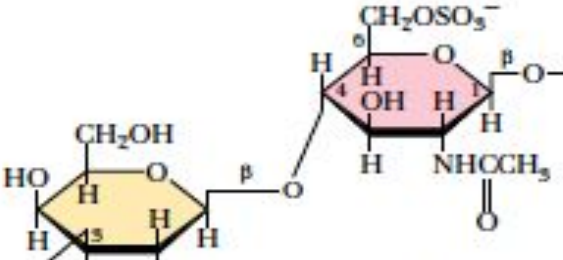


(a)

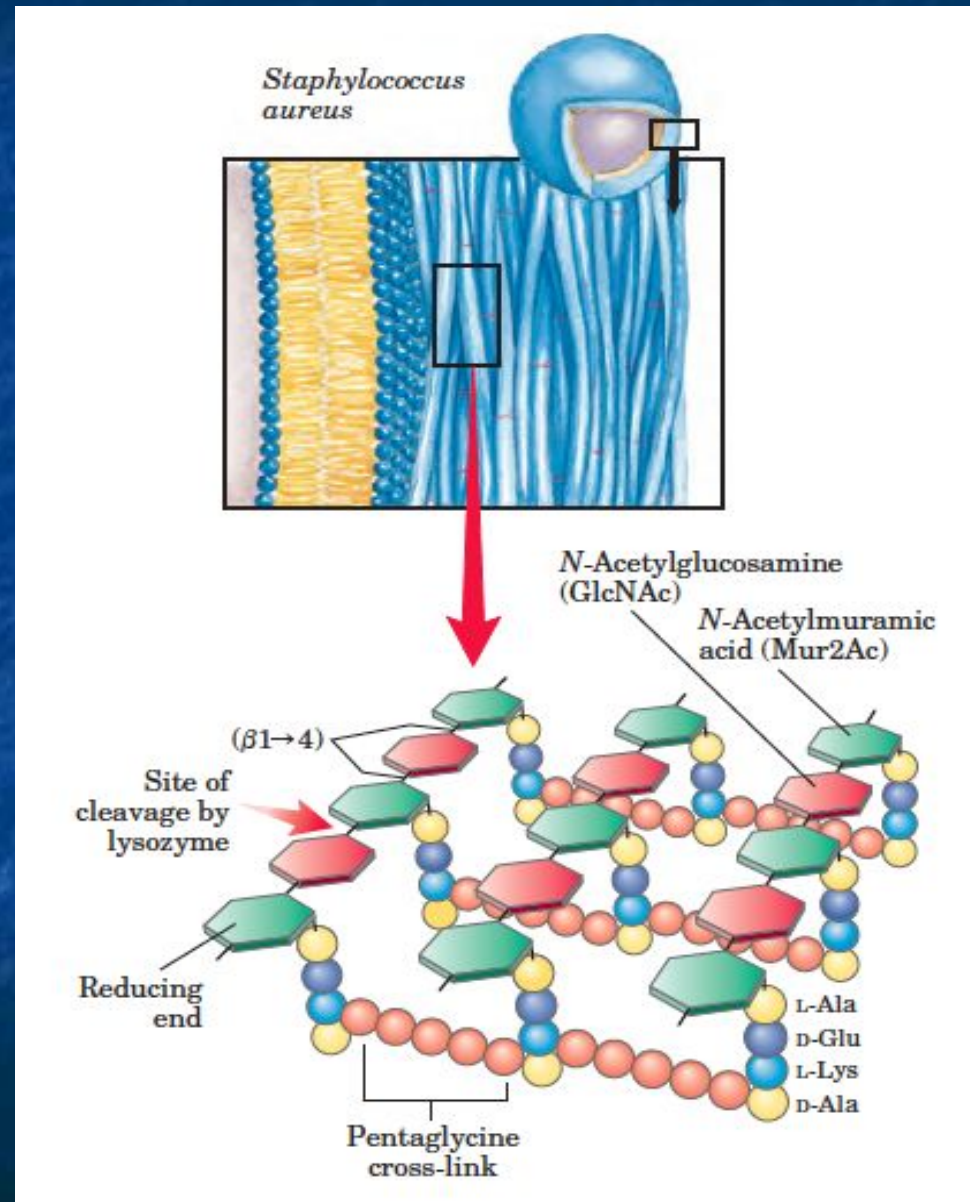


(b)

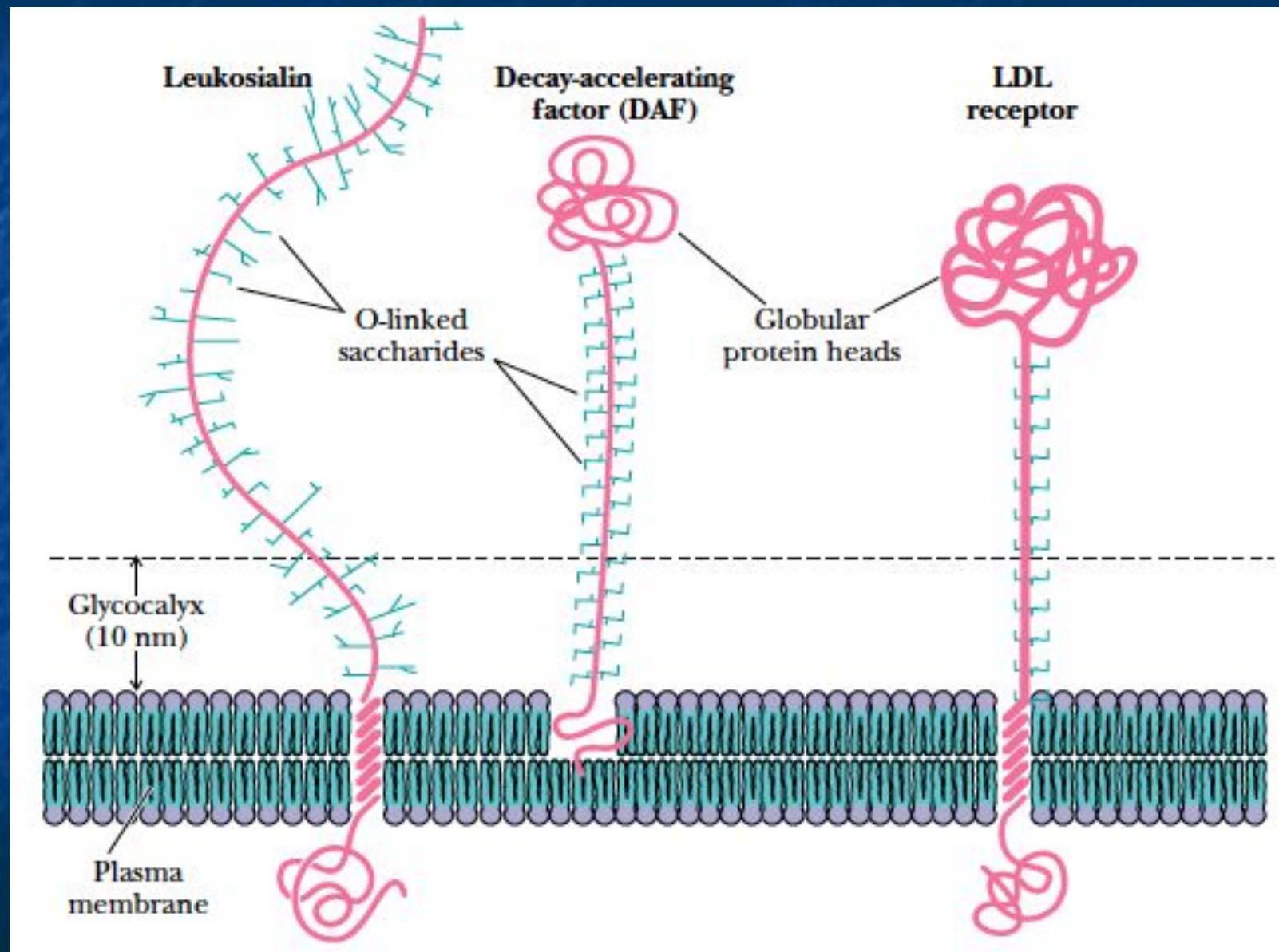
Гликозаминогликаны

 D-Glucuronate N-Acetyl-D-galactosamine-4-sulfate	 D-Glucuronate-2-sulfate N-Sulfo-D-glucosamine-6-sulfate	 D-Glucuronate N-Acetyl-D-galactosamine-6-sulfate
Chondroitin-4-sulfate	Heparin	Chondroitin-6-sulfate
 D-Glucuronate N-Acetyl-D-glucosamine	 L-Iduronate N-Acetyl-D-galactosamine-4-sulfate	 D-Galactose N-Acetyl-D-glucosamine-6-sulfate
Hyaluronate	Dermatan sulfate	Keratan sulfate

Пептидогликаны грамм(+) стафилококков



Гликопротеины



Протеогликаны

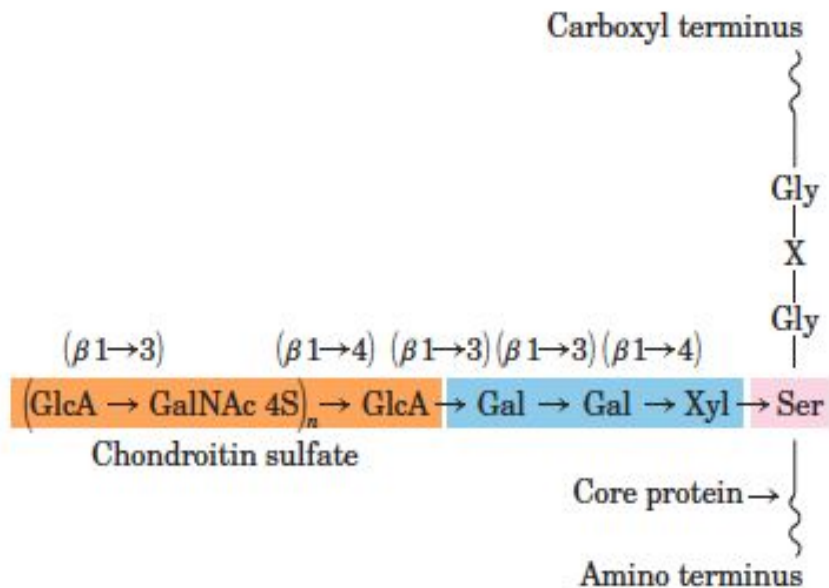
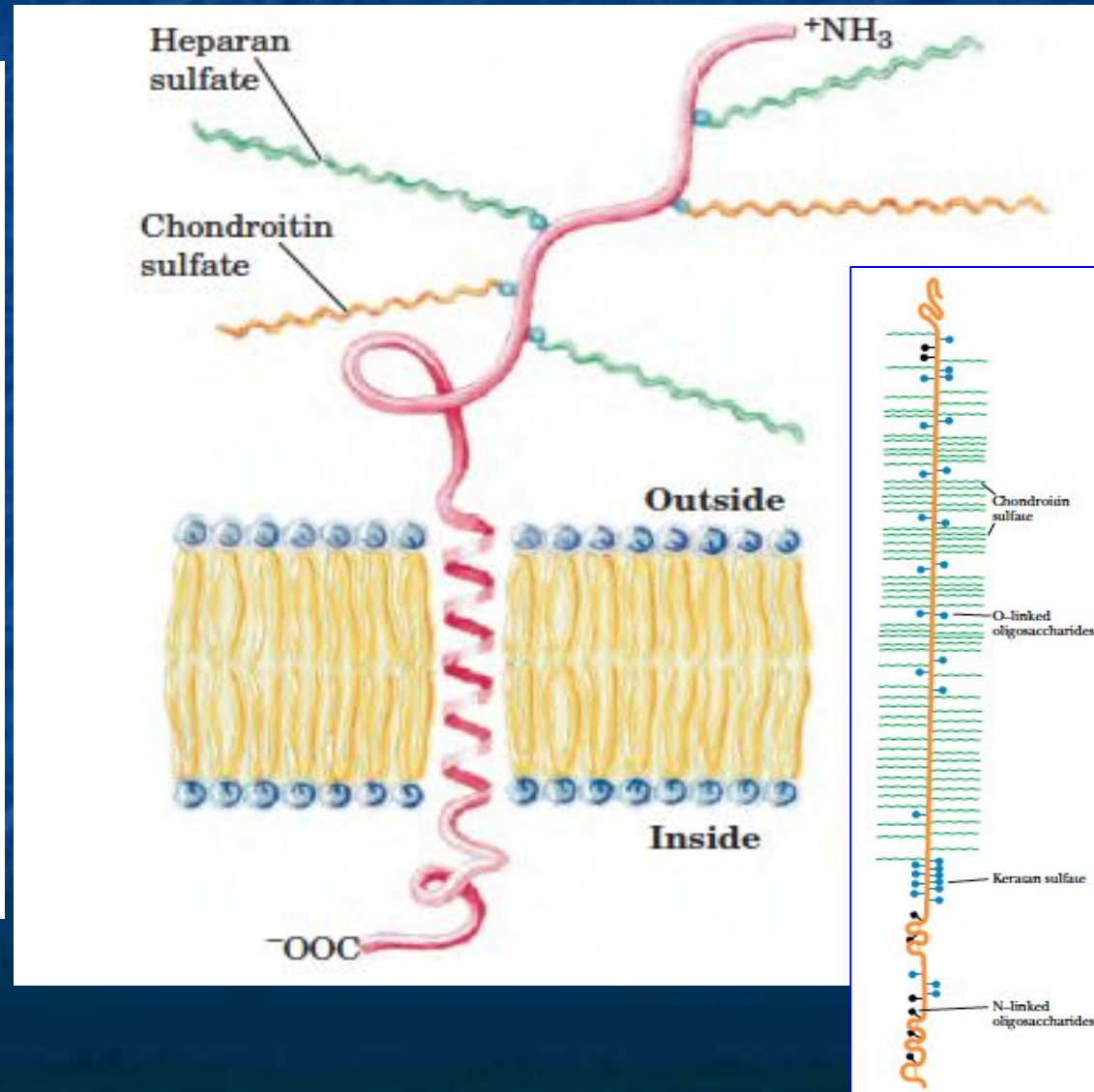
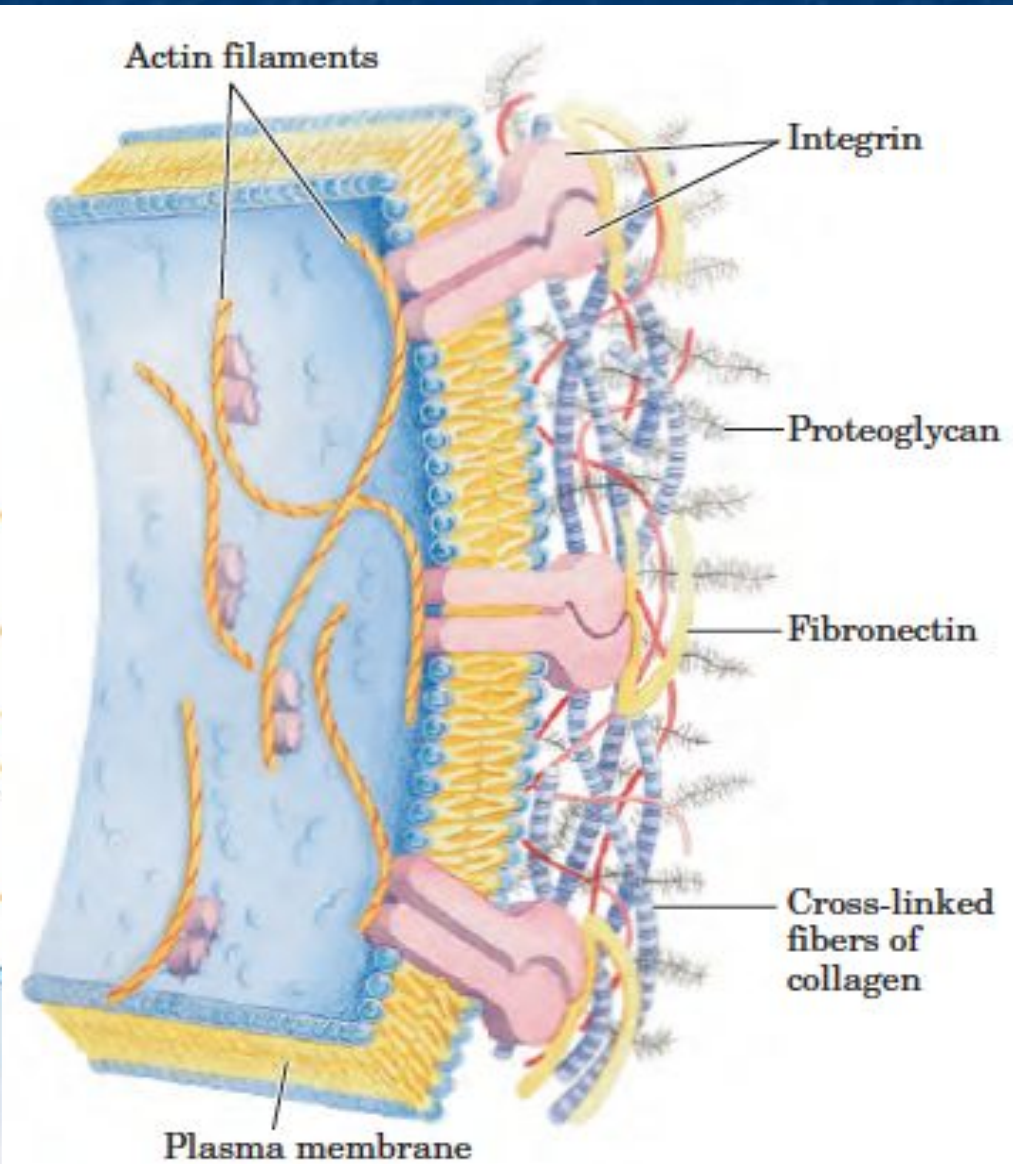
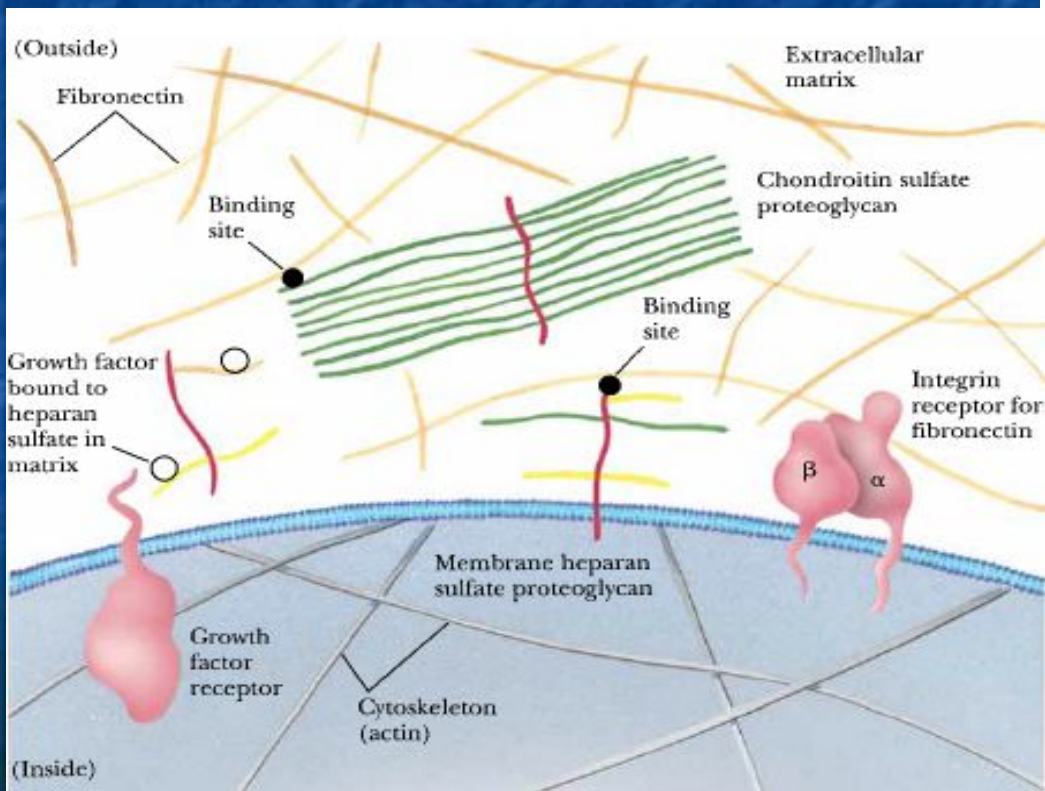


FIGURE 7-26 Proteoglycan structure, showing the trisaccharide bridge. A typical trisaccharide linker (blue) connects a glycosaminoglycan—in this case chondroitin sulfate (orange)—to a Ser residue (red) in the core protein. The xylose residue at the reducing end of the linker is joined by its anomeric carbon to the hydroxyl of the Ser residue.

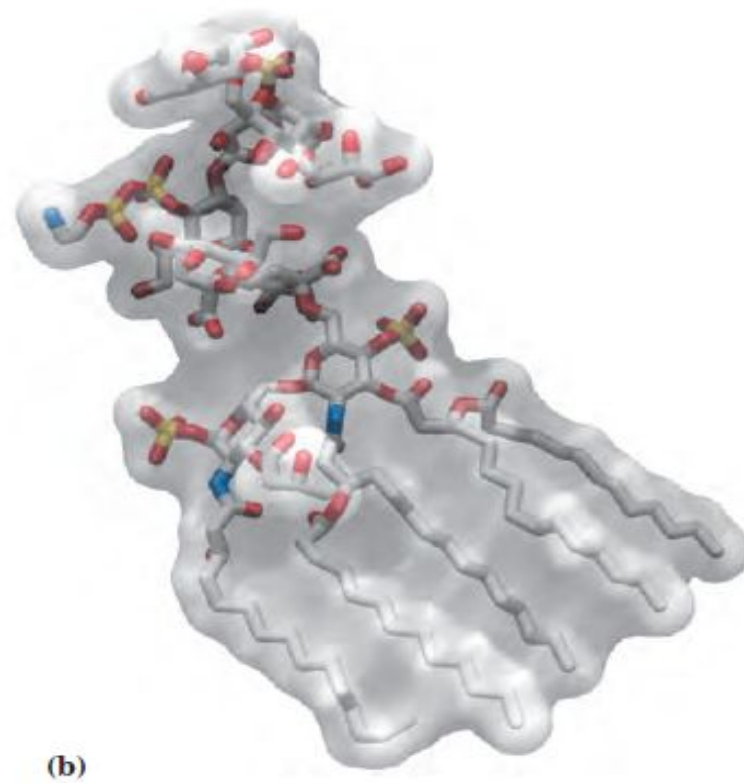
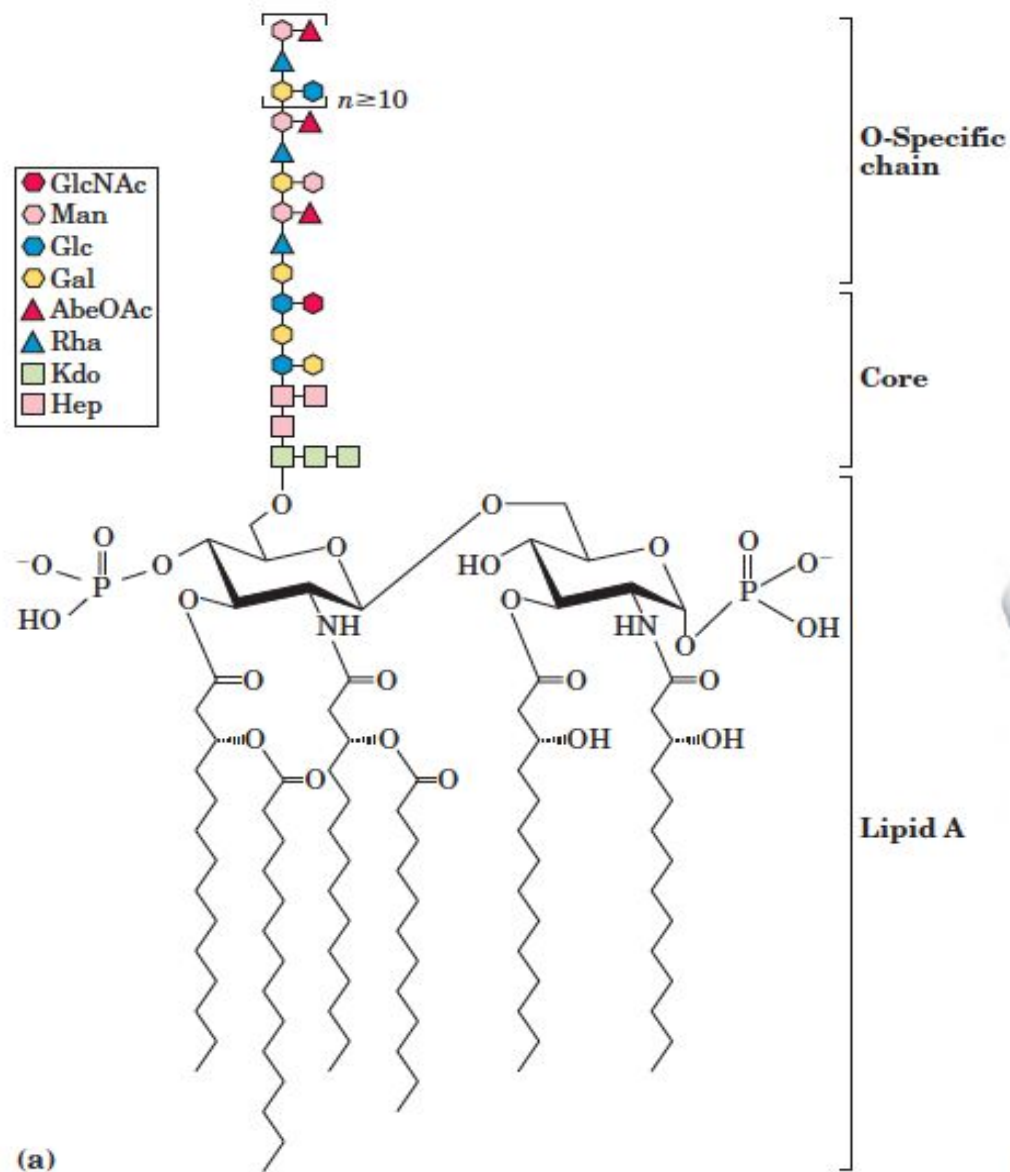


Протеогликаны

Гликокали КС



ЛПС внешней мембраны грамм(-) бактерий



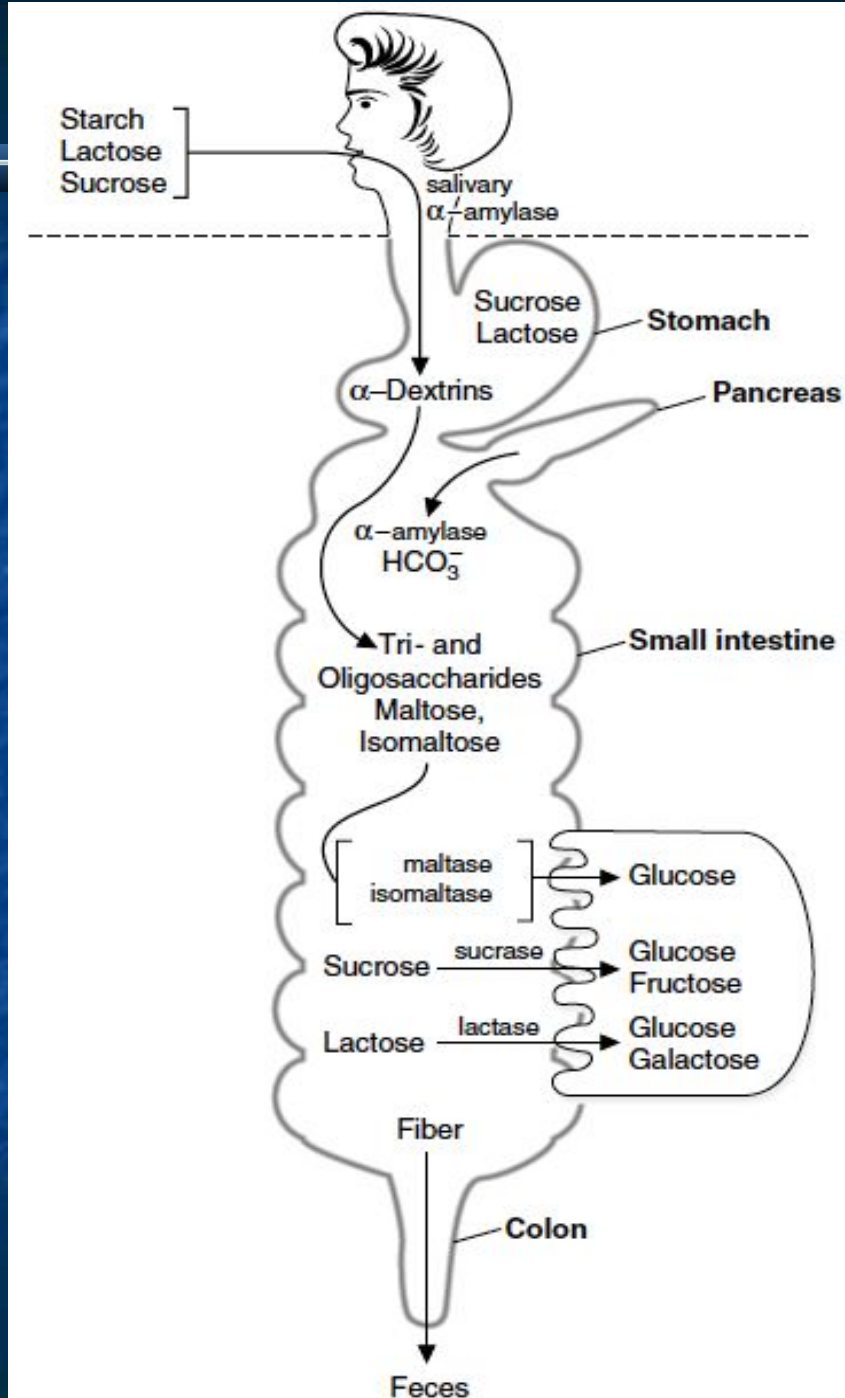
ПИЩЕВАРЕНИЕ УГЛЕВОДОВ



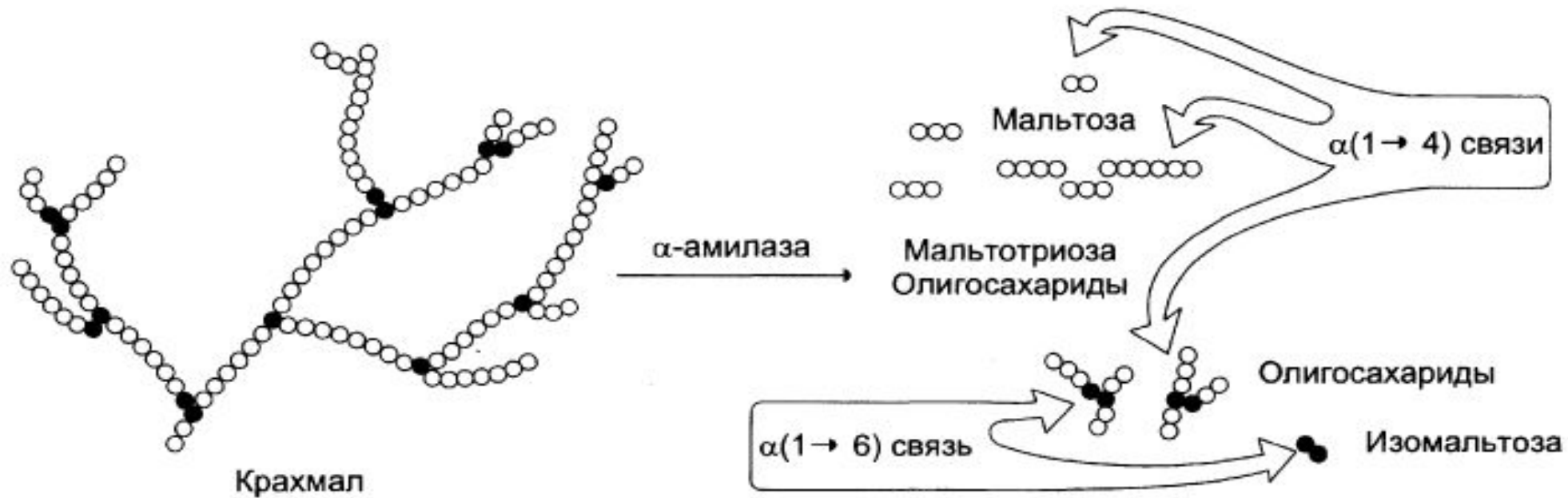
- ◆ Отделы ЖКТ
- ◆ Ферменты
- ◆ Субстраты и расщепляемые связи
- ◆ Транспорт моносахаридов через мембраны
- ◆ Нарушения пищеварения углеводов

Переваривание углеводов

- ✓ α -амилаза слюны
- ✓ Панкреатическая α -амилаза
- ✓ Сахаразо-изомальтазный комплекс
- ✓ Гликоамилазный комплекс
- ✓ Лактаза, трегалаза

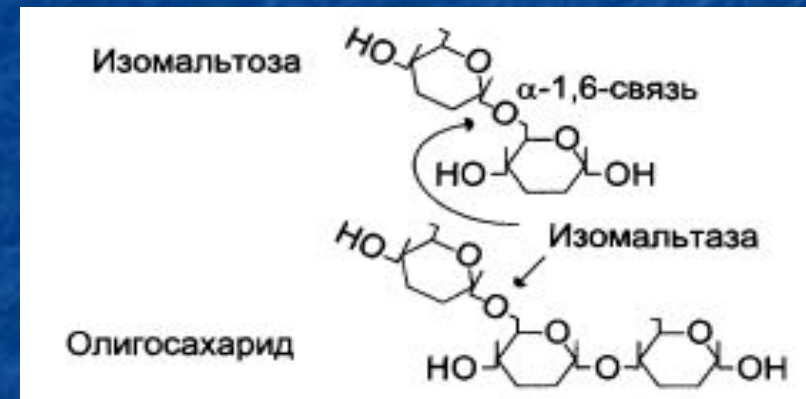
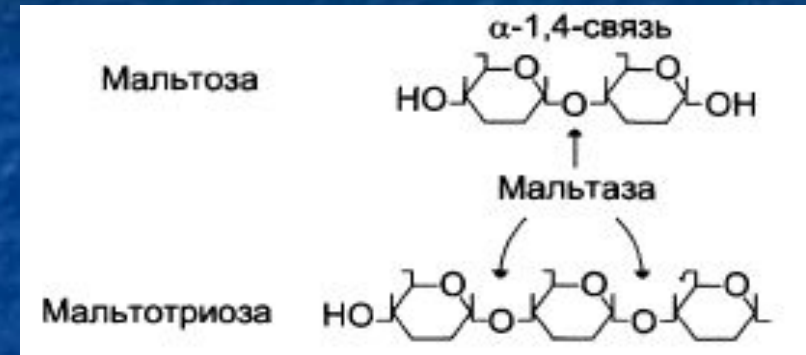
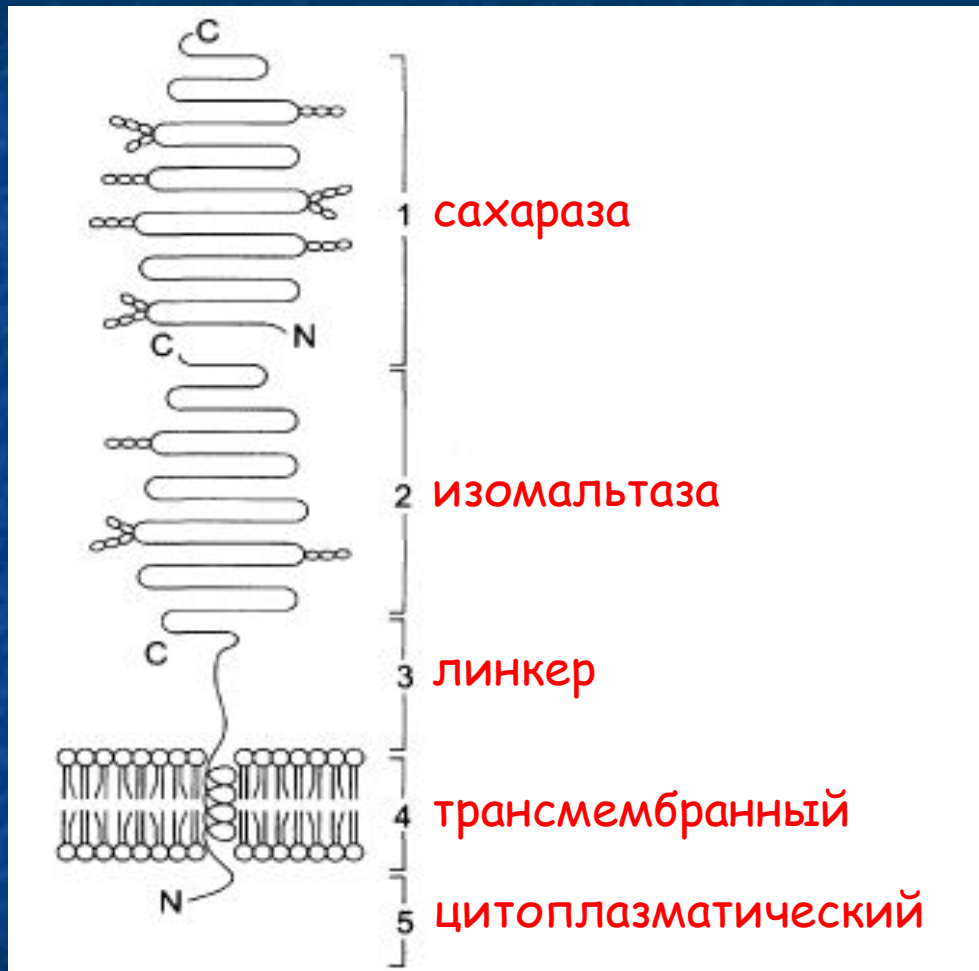


Панкреатическая амилаза



Гидролизует α -1,4-гликозидные связи,
не гидролизует α -1,6 и β -1,4

Сахарозо-изомальтазный комплекс



Гидролизует сахарозу (α -1,2) и изомальтозу (α -1,6),
меньше мальтозу (α -1,4), не гидролизует β -1,4

Остальные ферменты

Гликоамилазный комплекс

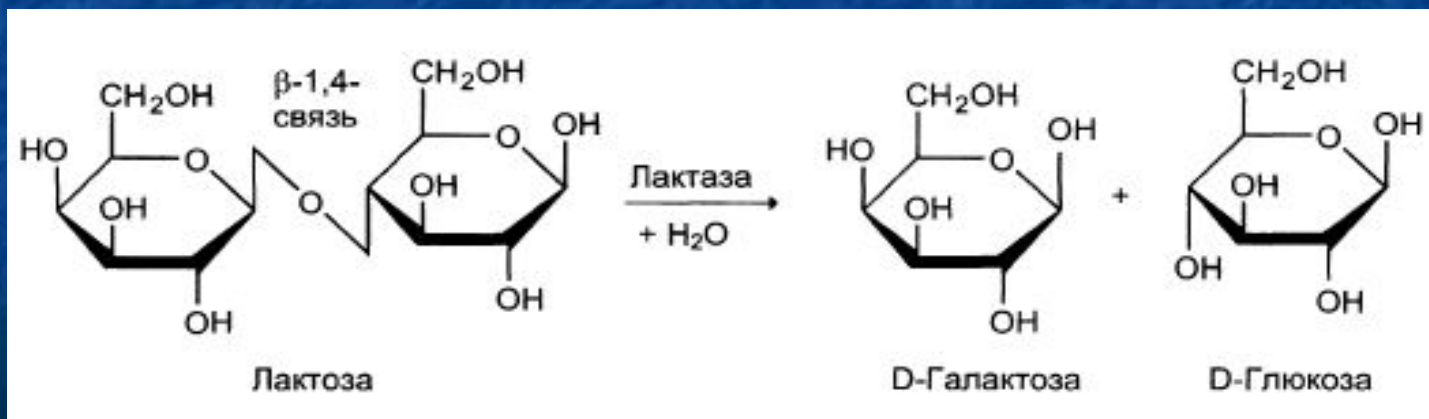
(олиго)мальтоза (α -1,4)

Лактаза

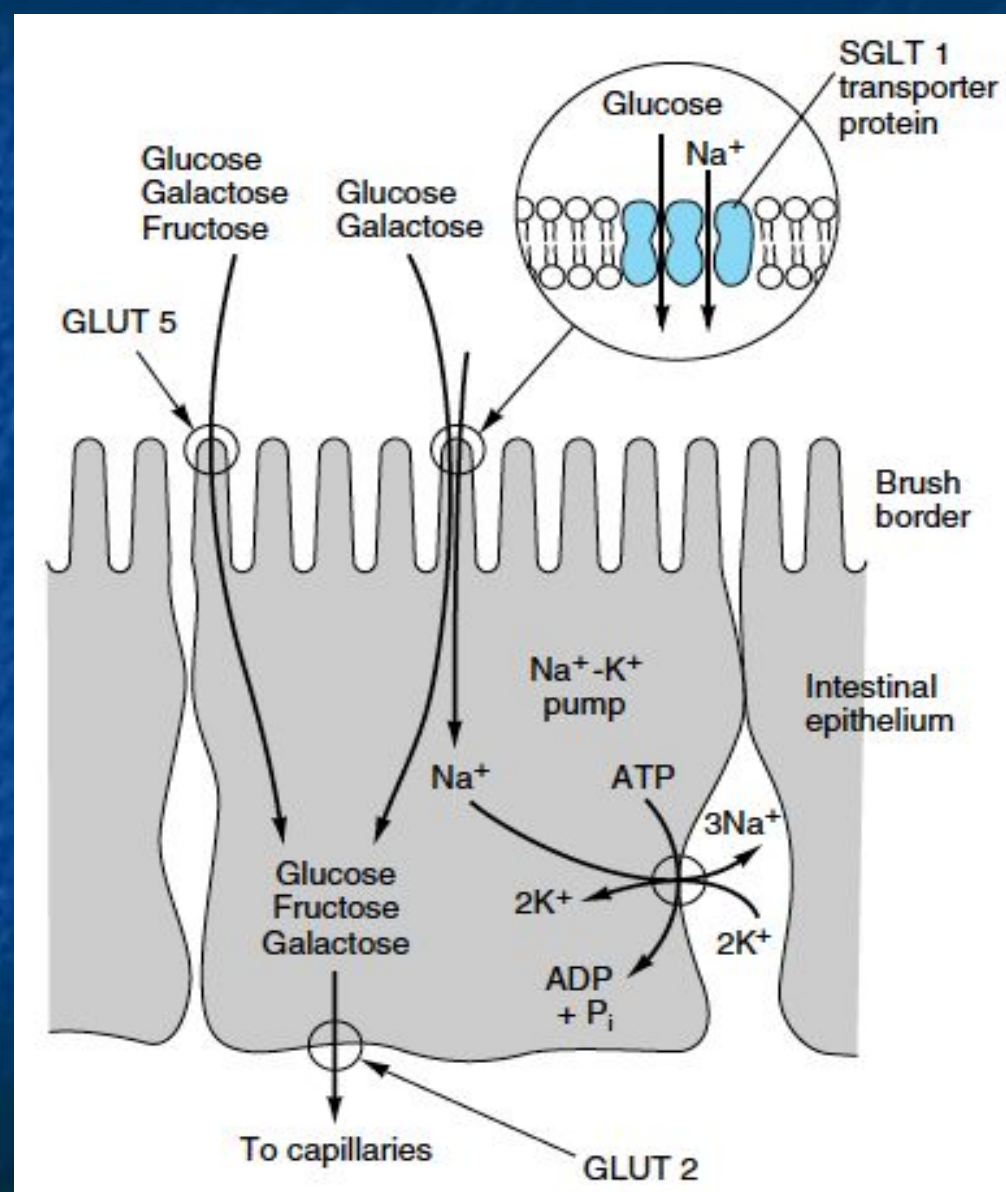
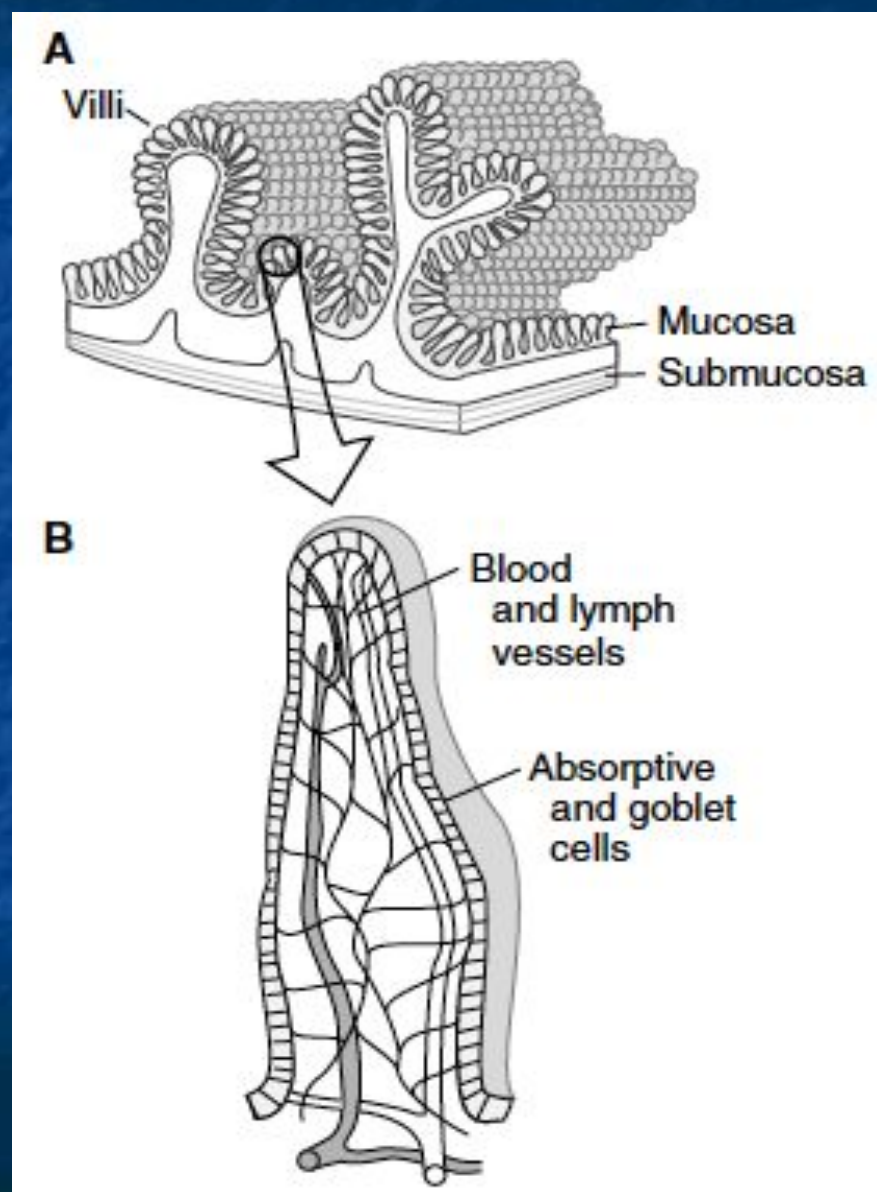
лактоза (β -1,4)

Трегалаза

трегалоza (α -1,1)



Транспорт моносахаридов через кишечный эпителий

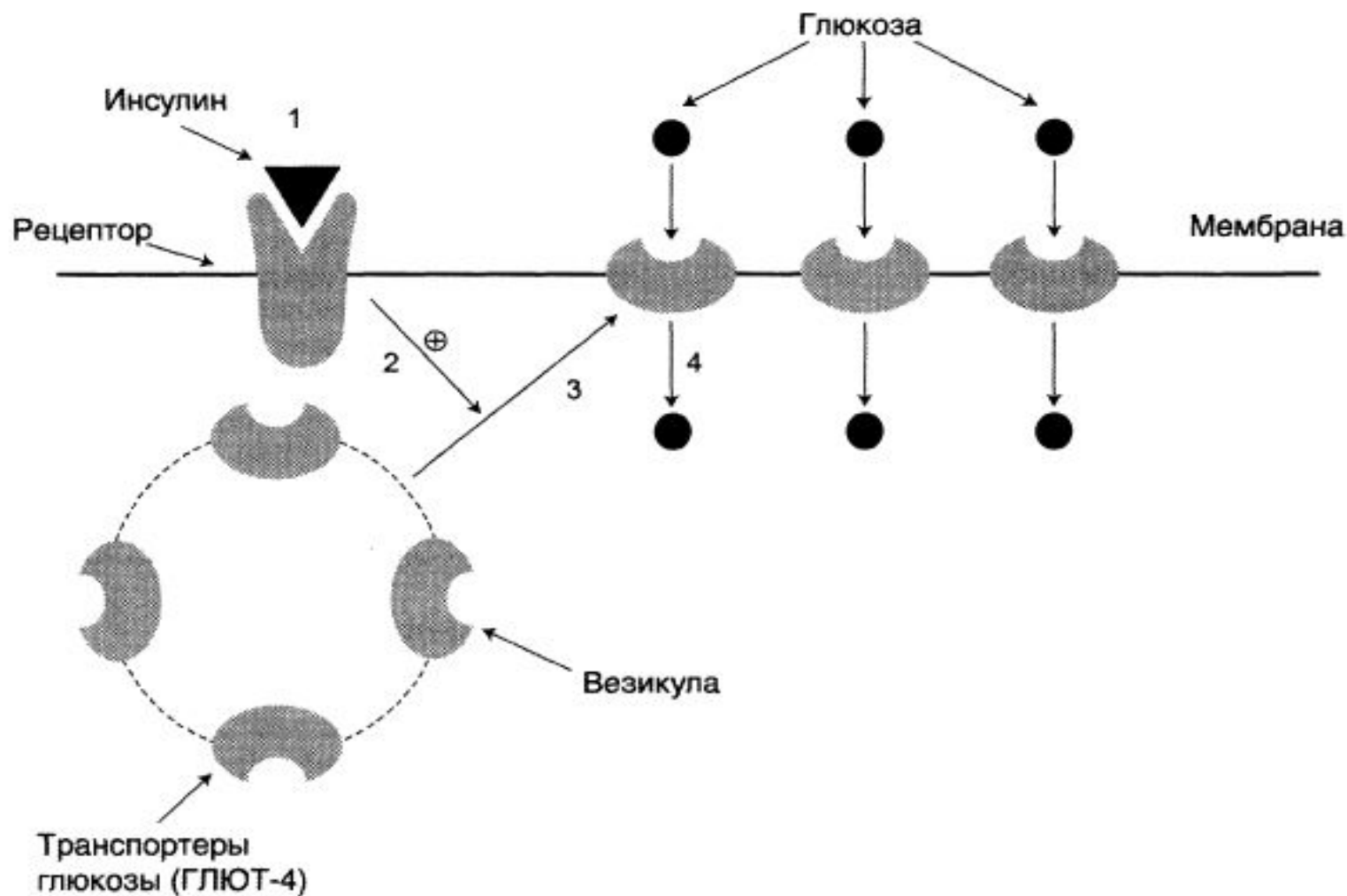


Транспорт глюкозы из крови в клетки

Типы ГЛЮТ	Локализация в органах
ГЛЮТ-1	Преимущественно в мозге, плаценте, почках, толстом кишечнике
ГЛЮТ-2	Преимущественно в печени, почках, β -клетках островков Лангерханса, энтероцитах
ГЛЮТ-3	Во многих тканях, включая мозг, плаценту, почки
ГЛЮТ-4 (инсулинзависимый)	В мышцах (скелетной, сердечной), жировой ткани Содержится в отсутствие инсулина почти полностью в цитоплазме
ГЛЮТ-5	В тонком кишечнике. Возможно, является переносчиком фруктозы.

- ✓ GLUT-1 – транспорт глюкозы в мозг
- ✓ GLUT-2 – основной
- ✓ GLUT-3 – нервная ткань, больше сродство чем у GLUT-1
- ✓ GLUT-4 – мышцы, адипоциты, **зависит от инсулина**
- ✓ GLUT-5 – тонкий кишечник, наименее изучен

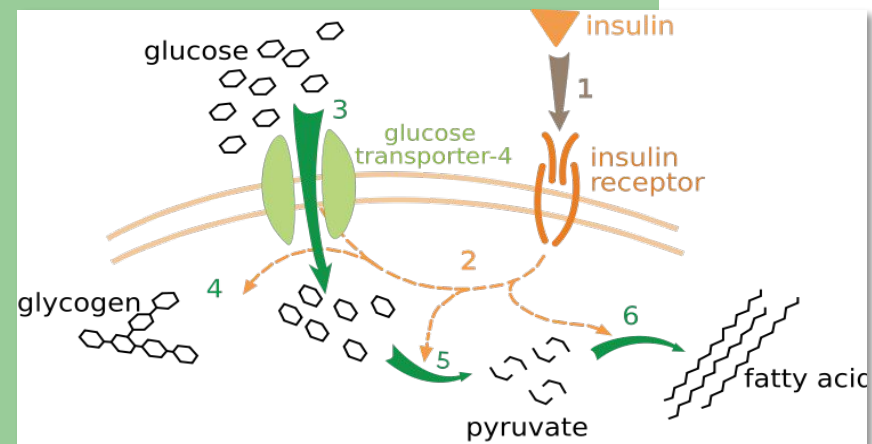
Механизм регуляции GLUT-4 инсулином



Нарушения переваривания углеводов

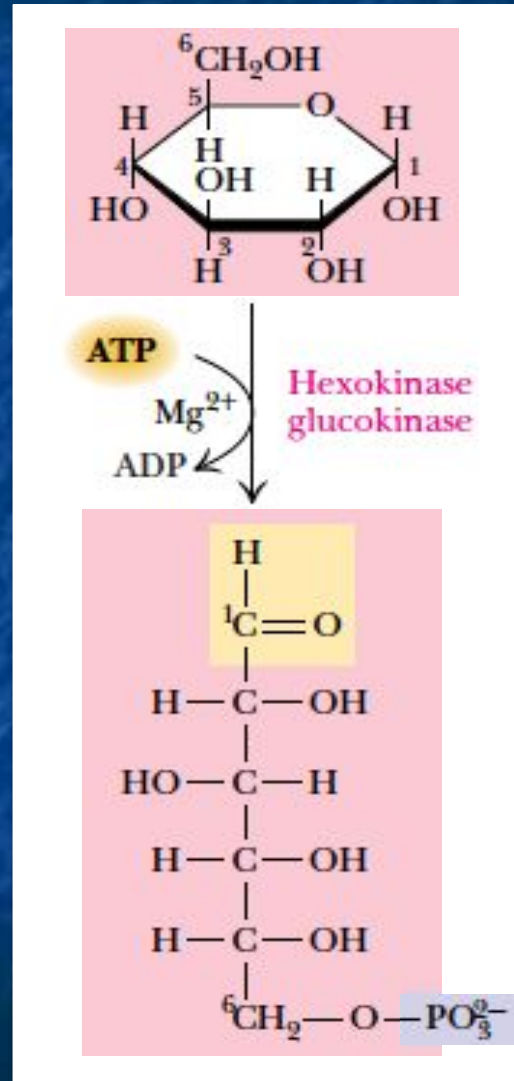
Причина заболевания	Клинические проявления и лабораторные данные
Наследственный дефицит лактазы	Встречается относительно редко. После приёма молока наблюдаются рвота, диарея, спазмы и боли в животе, метеоризм. Симптомы развиваются сразу после рождения.
Недостаточность лактазы вследствие снижения экспрессии гена фермента в онтогенезе	Характерна для взрослых и детей старшего возраста. Является следствием возрастного снижения количества лактазы. Симптомы непереносимости молока аналогичны наследственной форме дефицита лактозы.
Недостаточность лактазы вторичного характера	Это временная, приобретённая форма. Непереносимость молока может быть следствием кишечных заболеваний, например, колитов, гастритов. Кроме того, временный дефицит лактазы может быть следствием операций на ЖКТ.
Наследственная недостаточность сахарозо-изомальтазного комплекса	Проявляется, когда в рацион детей добавляют сахарозу и крахмал. Больные дети обычно неохотно едят сладкое. После нагрузки сахарозой отмечается незначительная гипергликемия. Другие сахара (глюкоза, фруктоза, лактоза) переносятся хорошо.
Приобретённая недостаточность сахарозо-изомальтазного комплекса	Может возникать вследствие кишечных заболеваний. Проявляется диспепсией, провоцируемой крупами, крахмалом, а также пивом и другими напитками на основе солода.

СУДЬБА ГЛЮКОЗЫ В КЛЕТКЕ



- ♦ Пути использования
- ♦ Фосфорилирование глюкозы
- ♦ Гексокиназа и глюкокиназа

Основные пути утилизации глюкозы в клетке



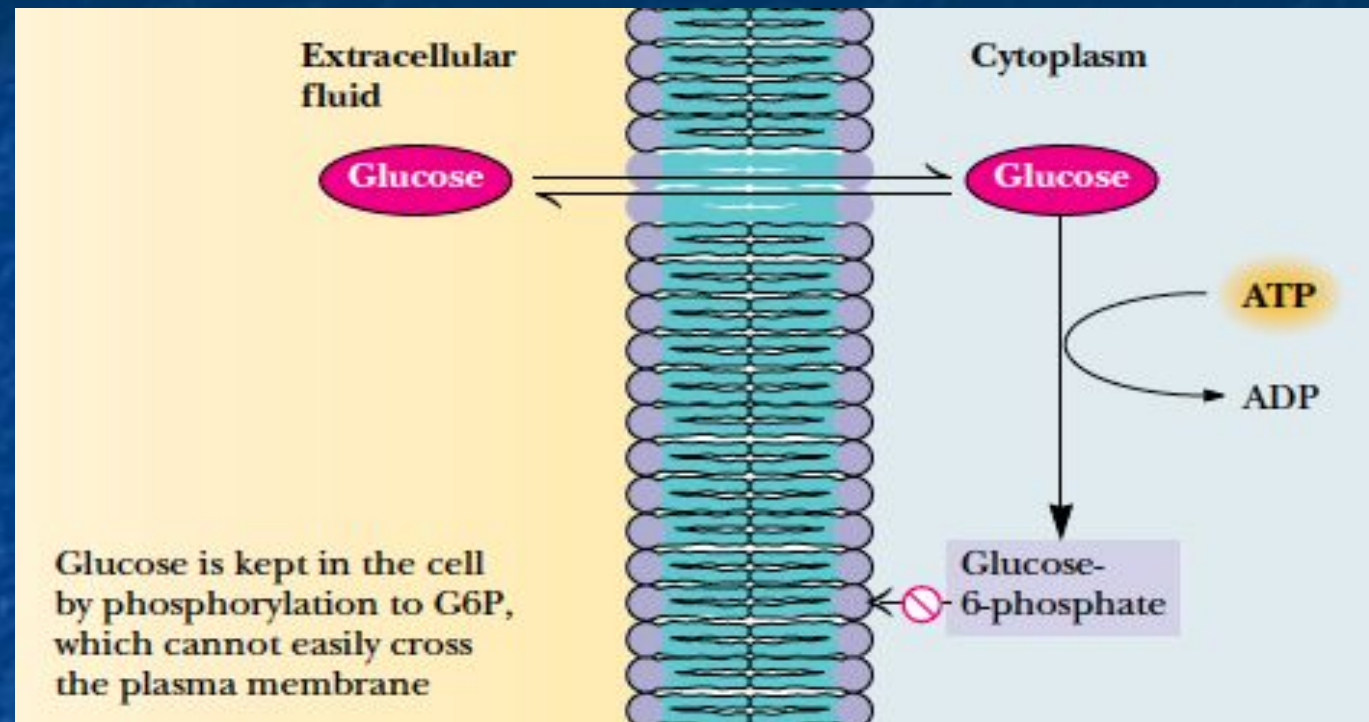
запасание
(гликоген,
... жиры)

энергия
(гликолиз)

структура
(гликозили-
рование)

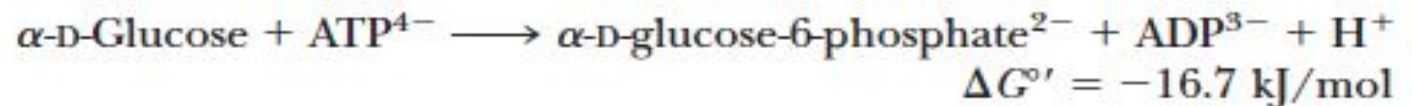
анаболизм
(пентозный
путь)

Фосфорилирование глюкозы



Steady-State Concentrations of Glycolytic Metabolites in Erythrocytes

Metabolite	mM
Glucose	5.0
Glucose-6-phosphate	0.083
Fructose-6-phosphate	0.014
Fructose-1,6-bisphosphate	0.031
Dihydroxyacetone phosphate	0.14
Glyceraldehyde-3-phosphate	0.019
1,3-Bisphosphoglycerate	0.001
2,3-Bisphosphoglycerate	4.0
3-Phosphoglycerate	0.12
2-Phosphoglycerate	0.030
Phosphoenolpyruvate	0.023
Pyruvate	0.051
Lactate	2.9
ATP	1.85
ADP	0.14
P _i	1.0



$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \left(\frac{[\text{G-6-P}][\text{ADP}]}{[\text{Glu}][\text{ATP}]} \right)$$

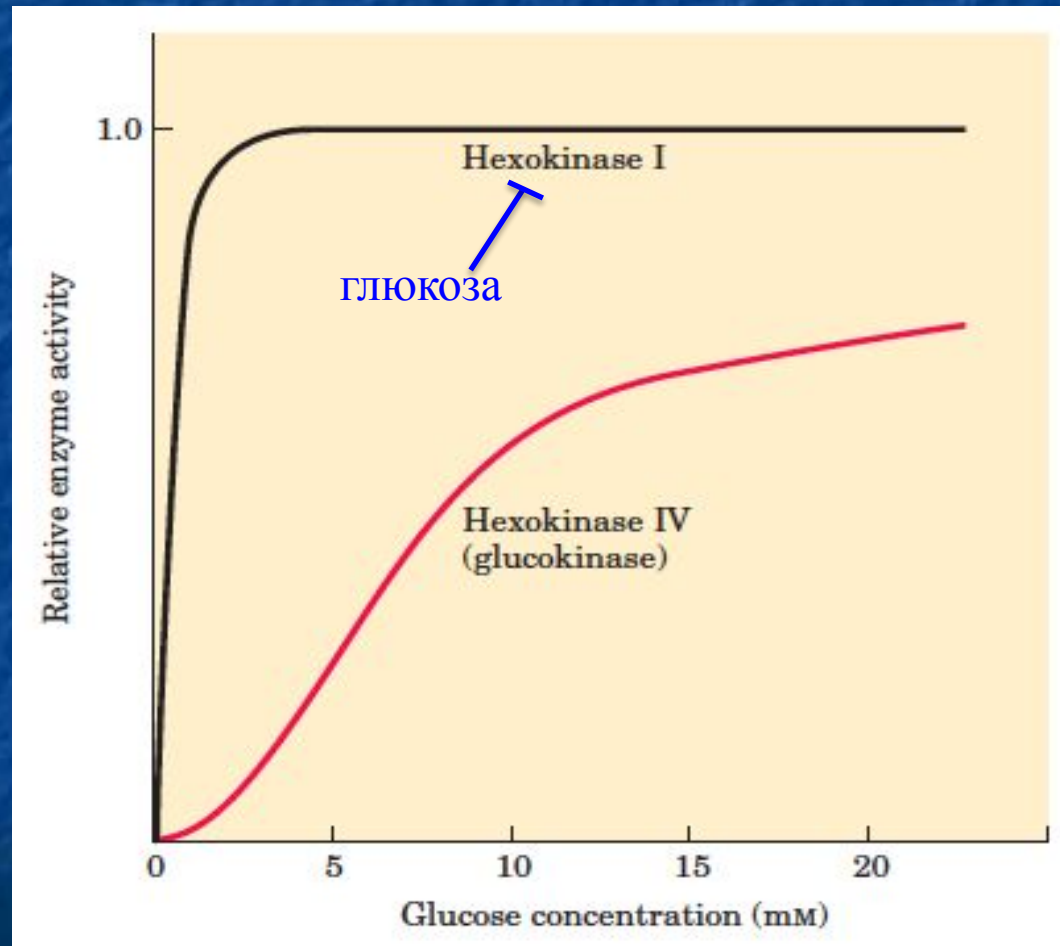
$$\Delta G = -16.7 \text{ kJ/mol} + (8.314 \text{ J/mol} \cdot \text{K})(310 \text{ K}) \ln \left(\frac{[0.083][0.14]}{[5.0][1.85]} \right)$$

$$\Delta G = -33.9 \text{ kJ/mol}$$

Гексокиназа и глюкокиназа

Ткани :

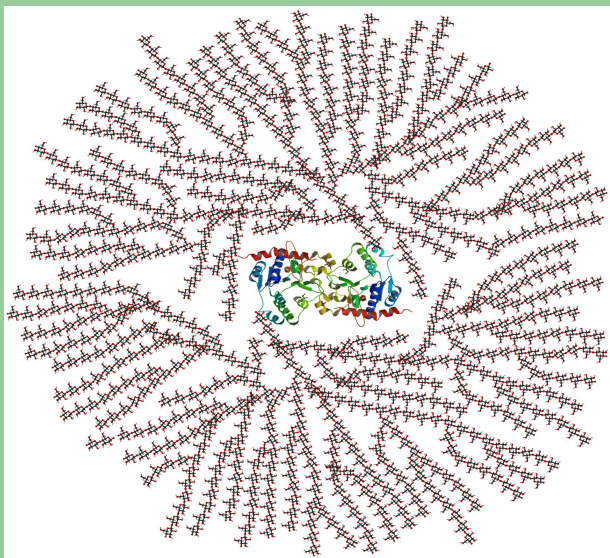
Гексокиназа



Печень :

Глюкокиназа
+
Гексокиназа
+
Глюкозо-6-фосфатаза

ОБМЕН ГЛИКОГЕНА



- ✦ Биологический смысл
- ✦ Реакции и ферменты
- ✦ Энергетический баланс
- ✦ Регуляция

Биомедицинское значение

Поддержание уровня глюкозы в крови

Абсорбтивный период

Постабсорбтивный период



Локализация в

Печень 40%

Мышцы 60%

Ключевые участники

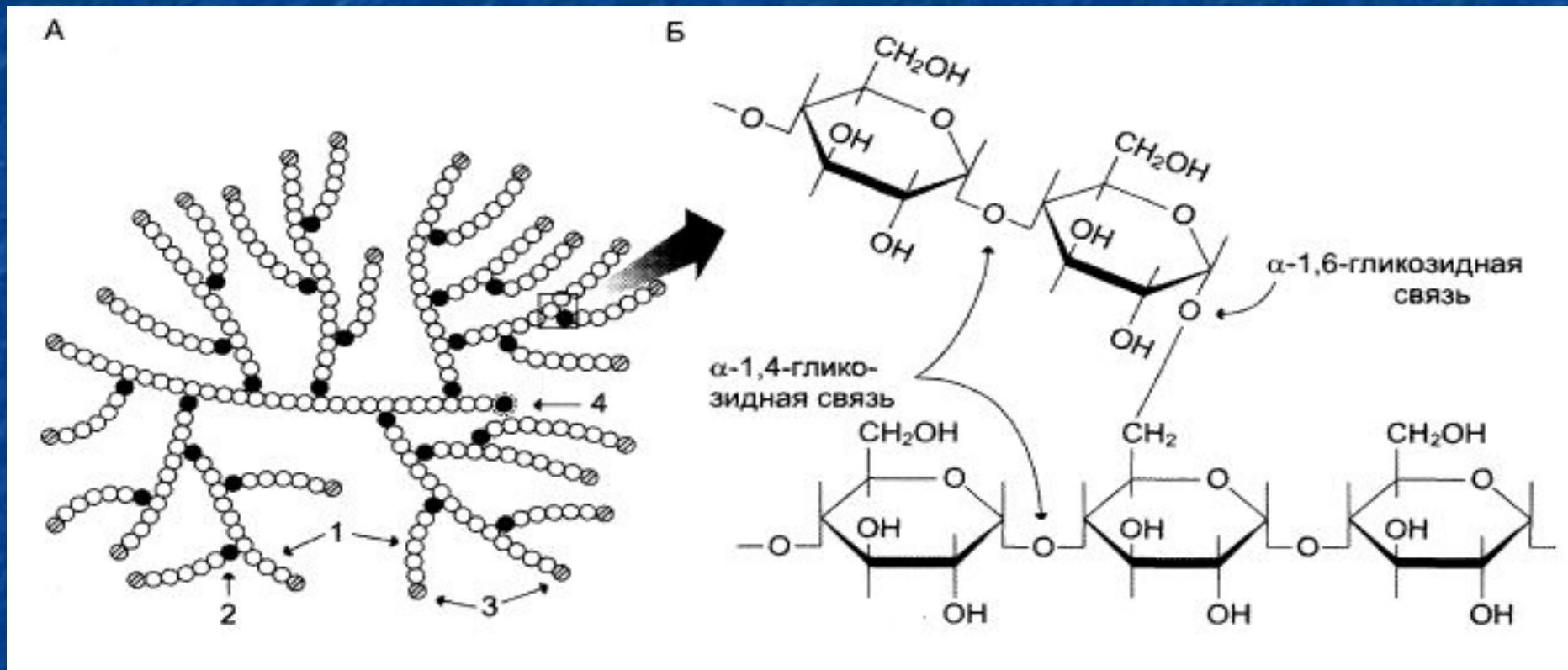
Глюкозо-6-

гексокиназа

Ветвящие

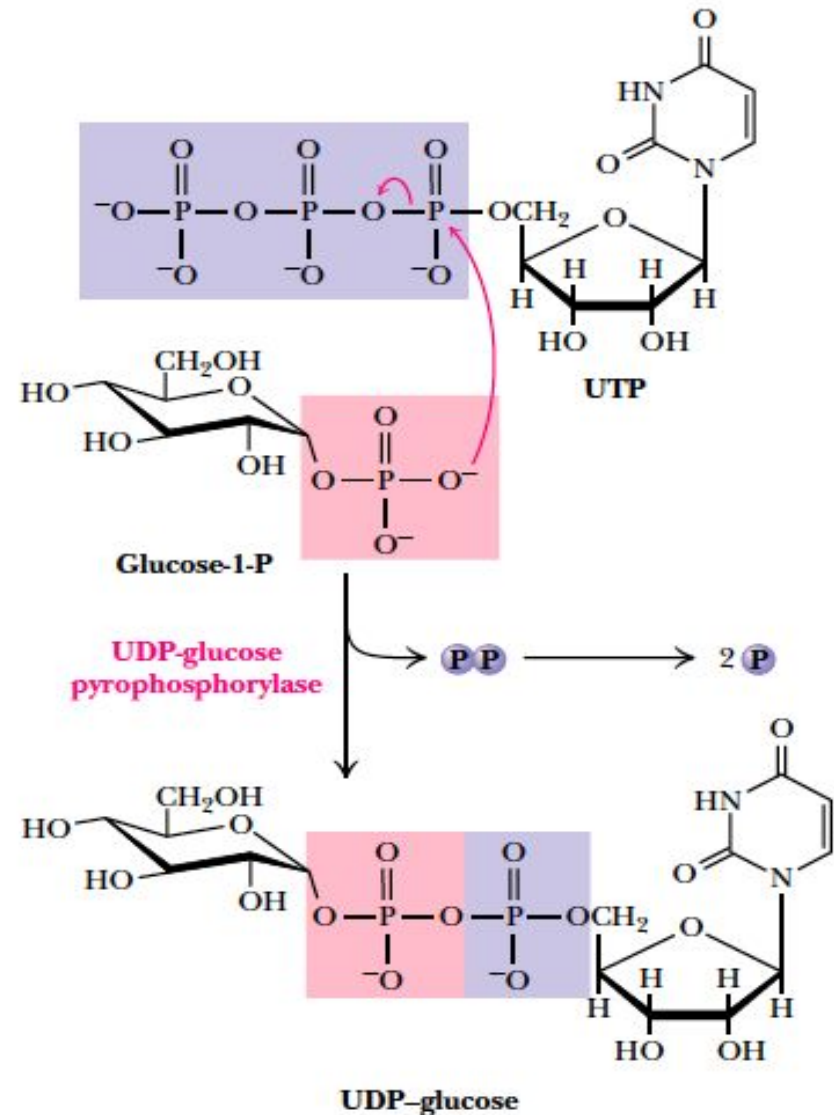
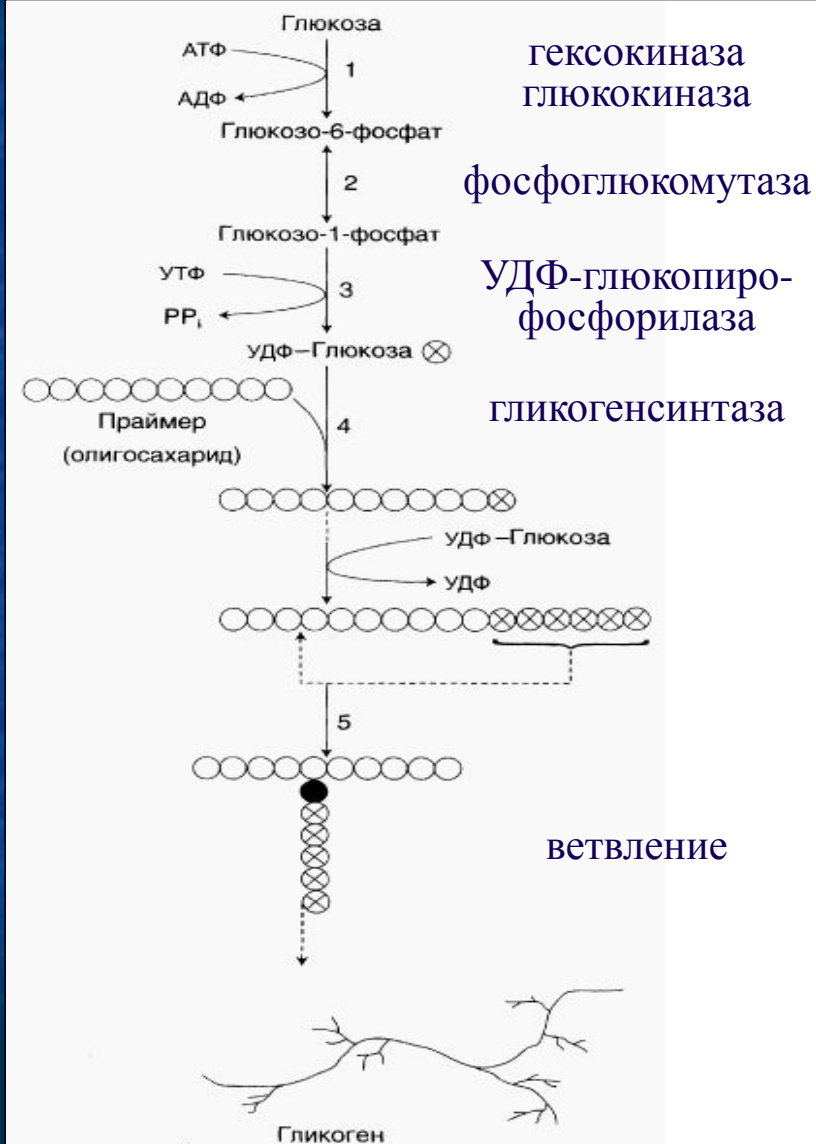
глюкокиназа
глюкогенсинтаза
глюкогенфосфорилаза

Строение гликогена

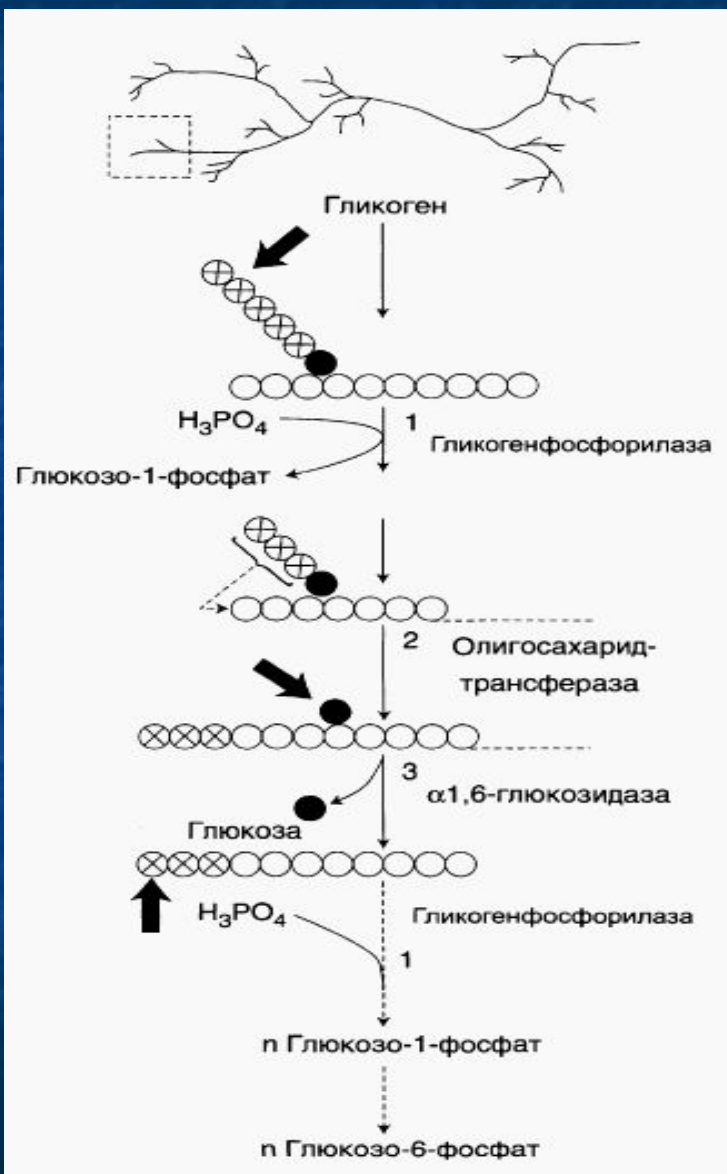


Значение разветвленной
структуры

Синтез гликогена



Распад гликогена

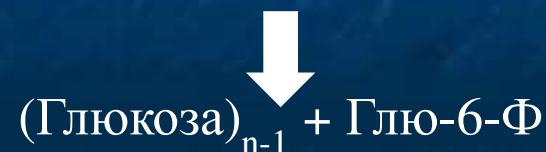
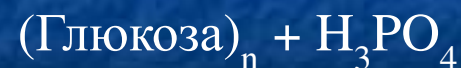


→ $DG^{0'} = +3,1 \text{ кДж/моль}$

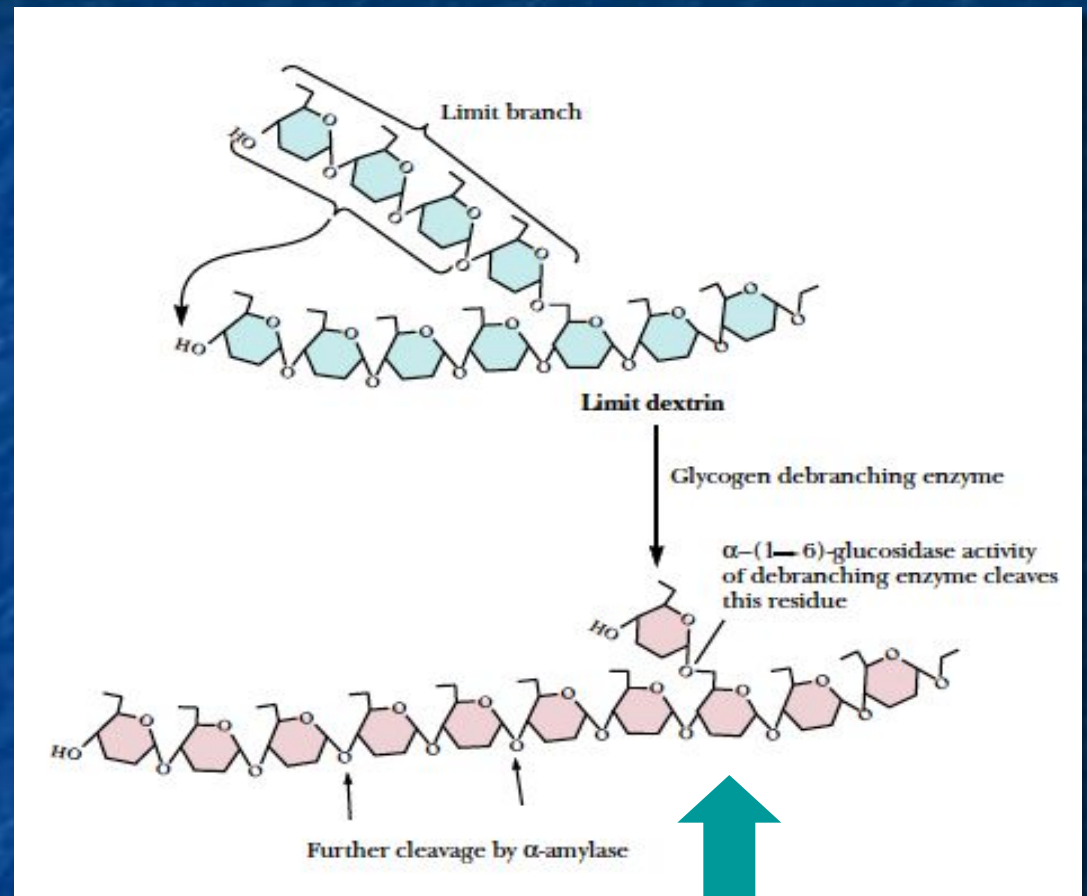
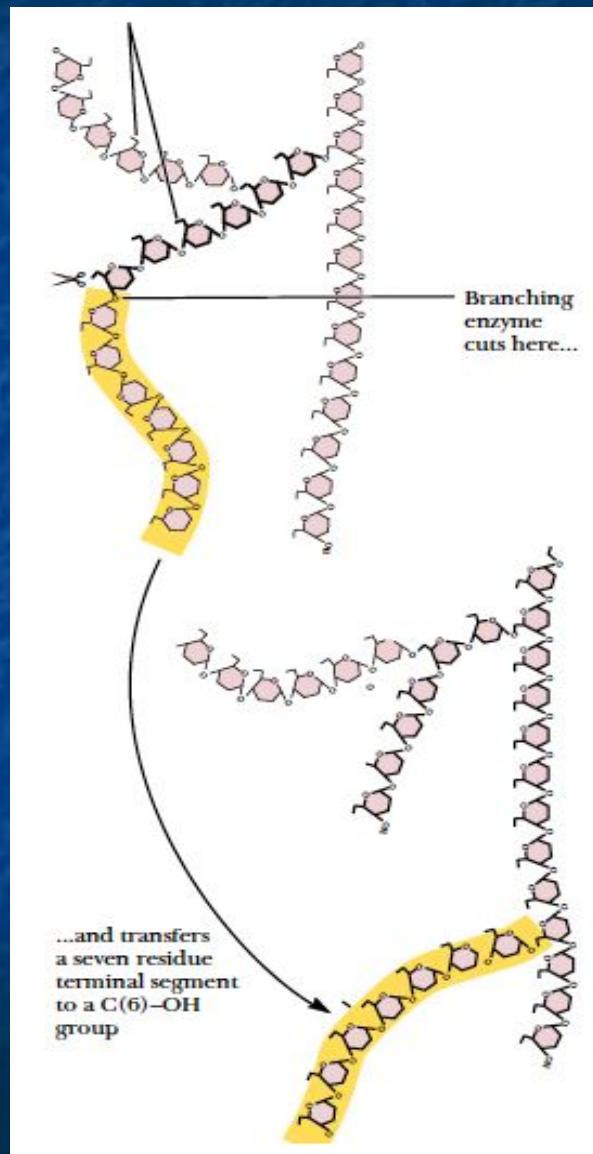
$100 \Phi_i : 1 \text{ глюкозо-1-}\Phi$



$DG = -6 \text{ кДж/моль}$



Особенности ветвления и деветвления

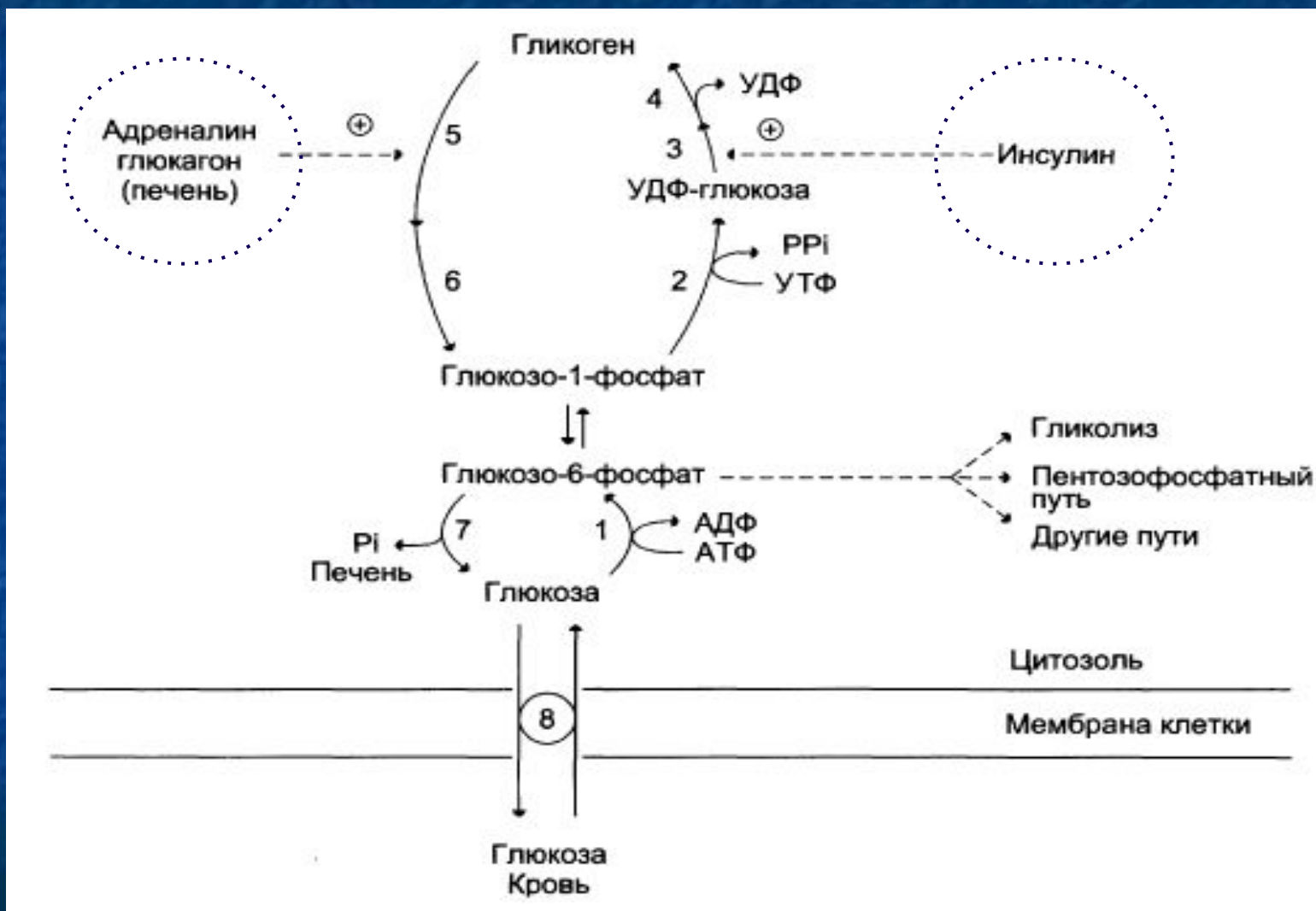


Для дебранчинга нужны
две ферментативных
активности

Нарушения обмена гликогена (гликогенозы)

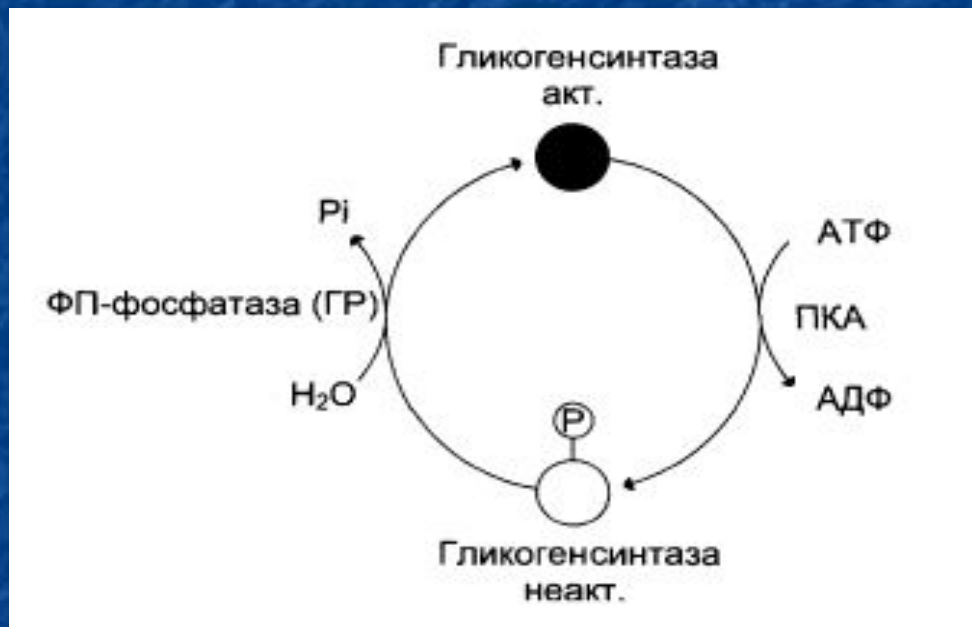
Гликогенозы			
форма гликогеноза	дефектный фермент	проявления болезни	тип, название болезни
Печёночная	Глюкозо-6-фосфатаза	Гипогликемия, гиперацилглицеролемия, гиперурикемия, ацидоз (вследствие накопления лактата), характерное выражение лица («лицо китайской куклы»).	I Болезнь Гирке
	Амило-1,6-глюкозидаза («деветящий» фермент)	Накопление гликогена с короткими внешними ветвями (лимито-декстрин). Остальные проявления менее выражены, чем при типе I.	III Болезнь Форбса-Кори, лимито-декстриноз
	Амило-1,4→1,6 глюкозилтрансфераза («ветвящий» фермент)	Накопление структурно изменённого гликогена с очень длинными наружными ветвями и редкими точками ветвления.	IV Болезнь Андерсена
	Фосфорилаза	Накопление гликогена нормальной структуры. Умеренная гипогликемия, гепатомегалия, клинические проявления похожи, но менее выражены, чем при гликогенозах I и III типов.	VI Болезнь Херса
Мышечные	Киназа фосфорилазы	Аналогичны VI типу	IX
	Протеинкиназа A	Аналогичны VI типу	X
	Гликогенфосфорилаза	Боли в мышцах, судороги при физической нагрузке (даже умеренной). Накопление в мышцах гликогена нормальной структуры.	V Болезнь МакАрда
Смешанные	Фосфофруктокиназа	Аналогичны V типу	VII
	Фосфоглицеромутаза	Аналогичны V типу	
	Лактатдегидрогеназа (M-промоер)	Аналогичны V типу	
	Лизосомная α-1,4-глюкозидаза	Генерализованное накопление гликогена в лизосомах, а затем в цитозоле	II Болезнь Помпе

Регуляция обмена гликогена: физиологическая роль



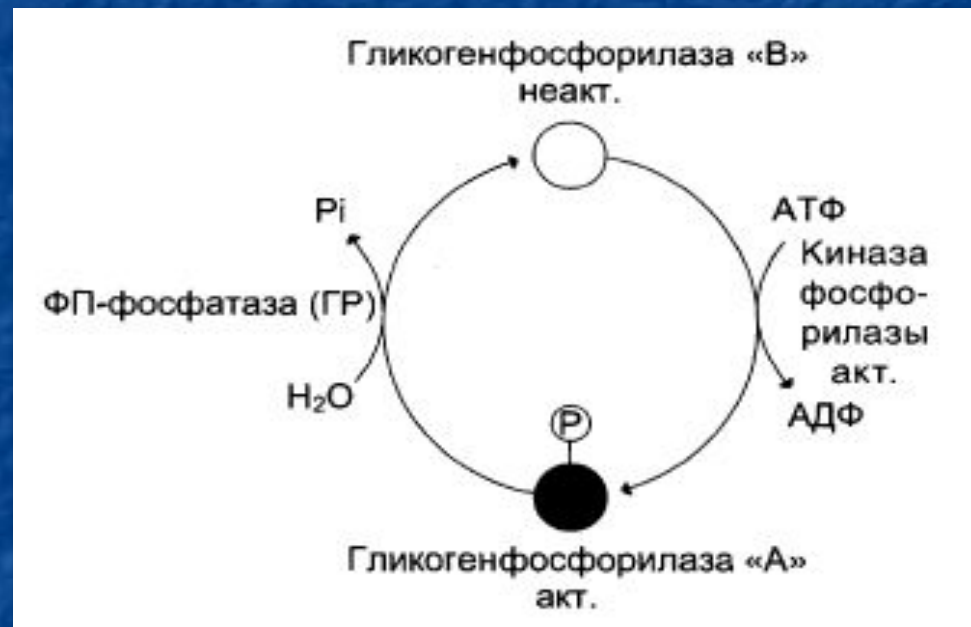
Активность гликогенсинтазы и фосфорилазы регулируется фосфорилированием

синтез



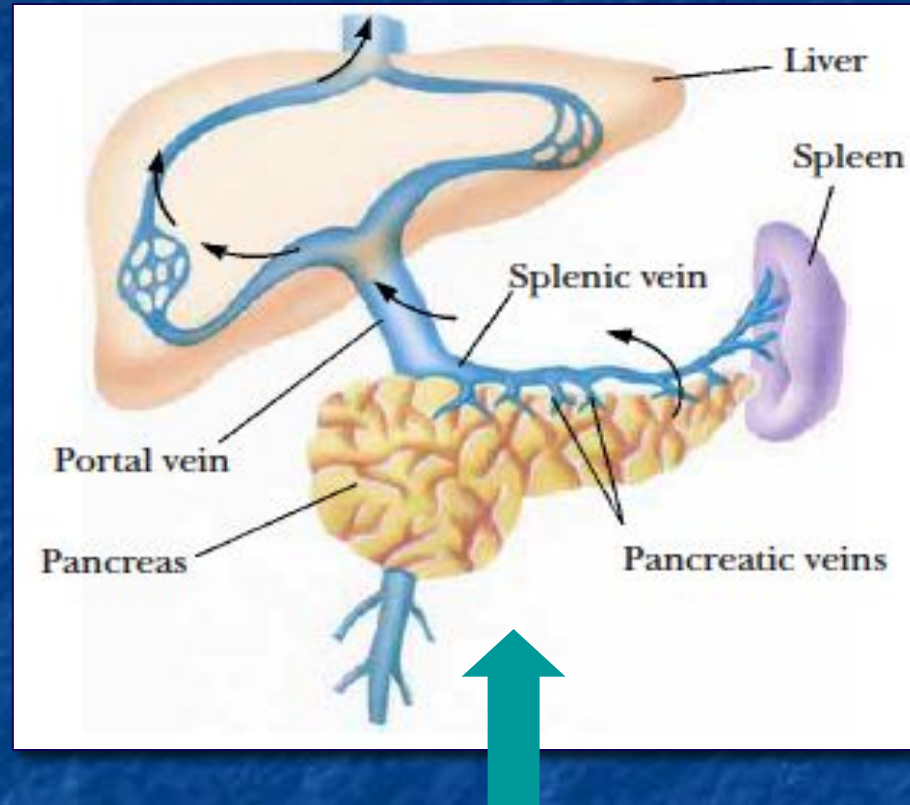
распад

синтез



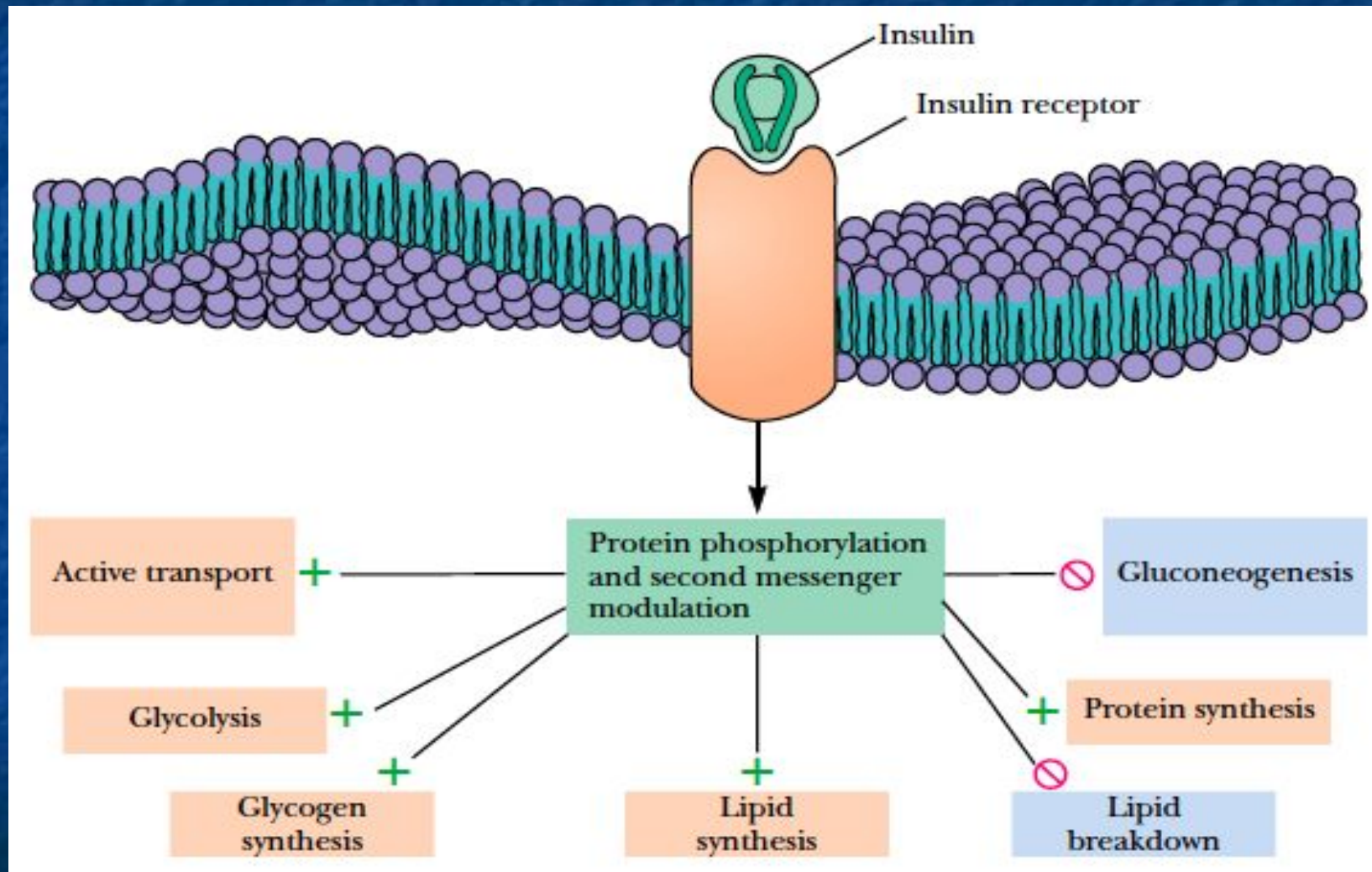
распад

Печень - первичная мишень действия инсулина

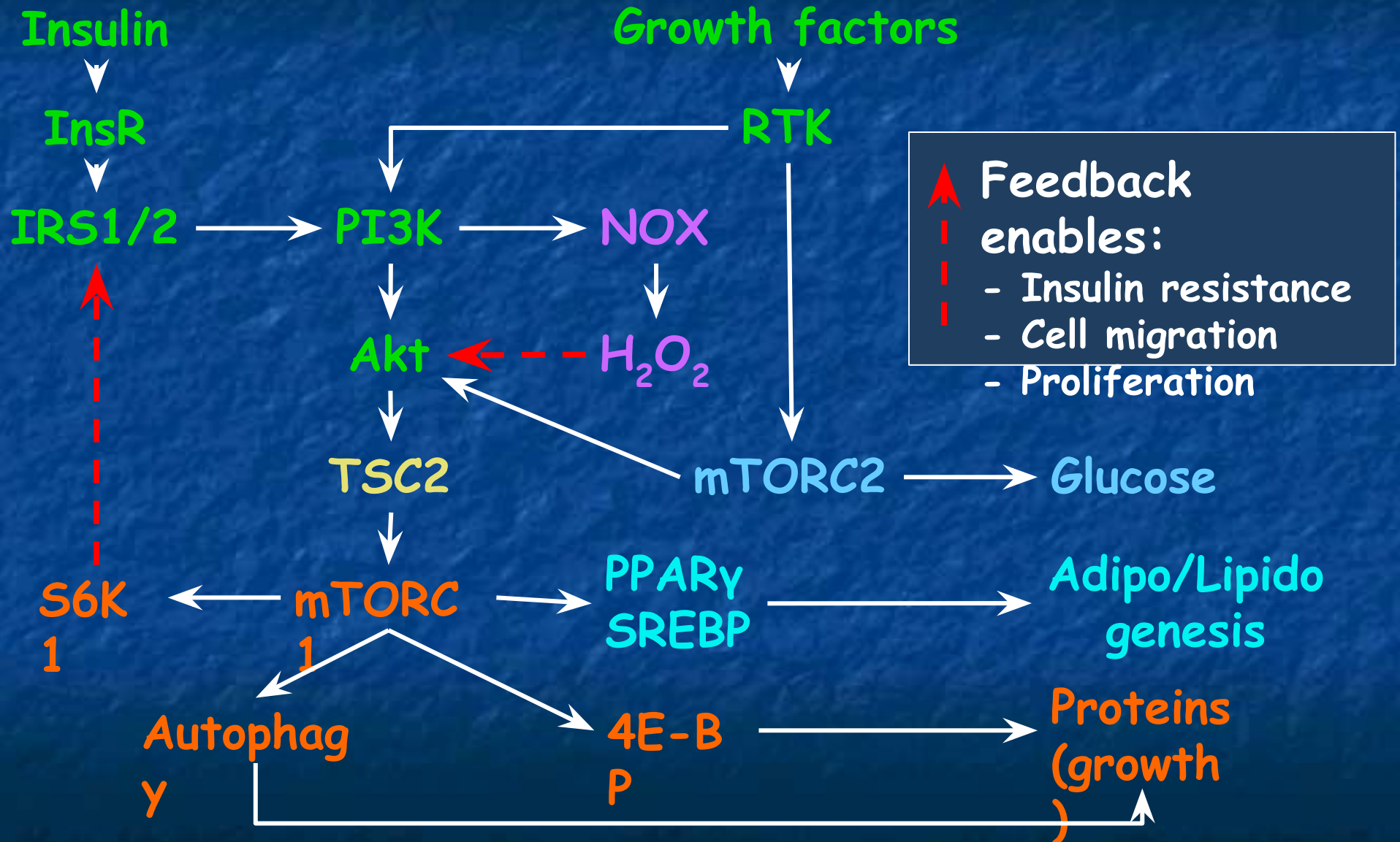


Из поджелудочной железы инсулин сначала попадает в печень через портальную вену, и лишь затем в системную циркуляцию

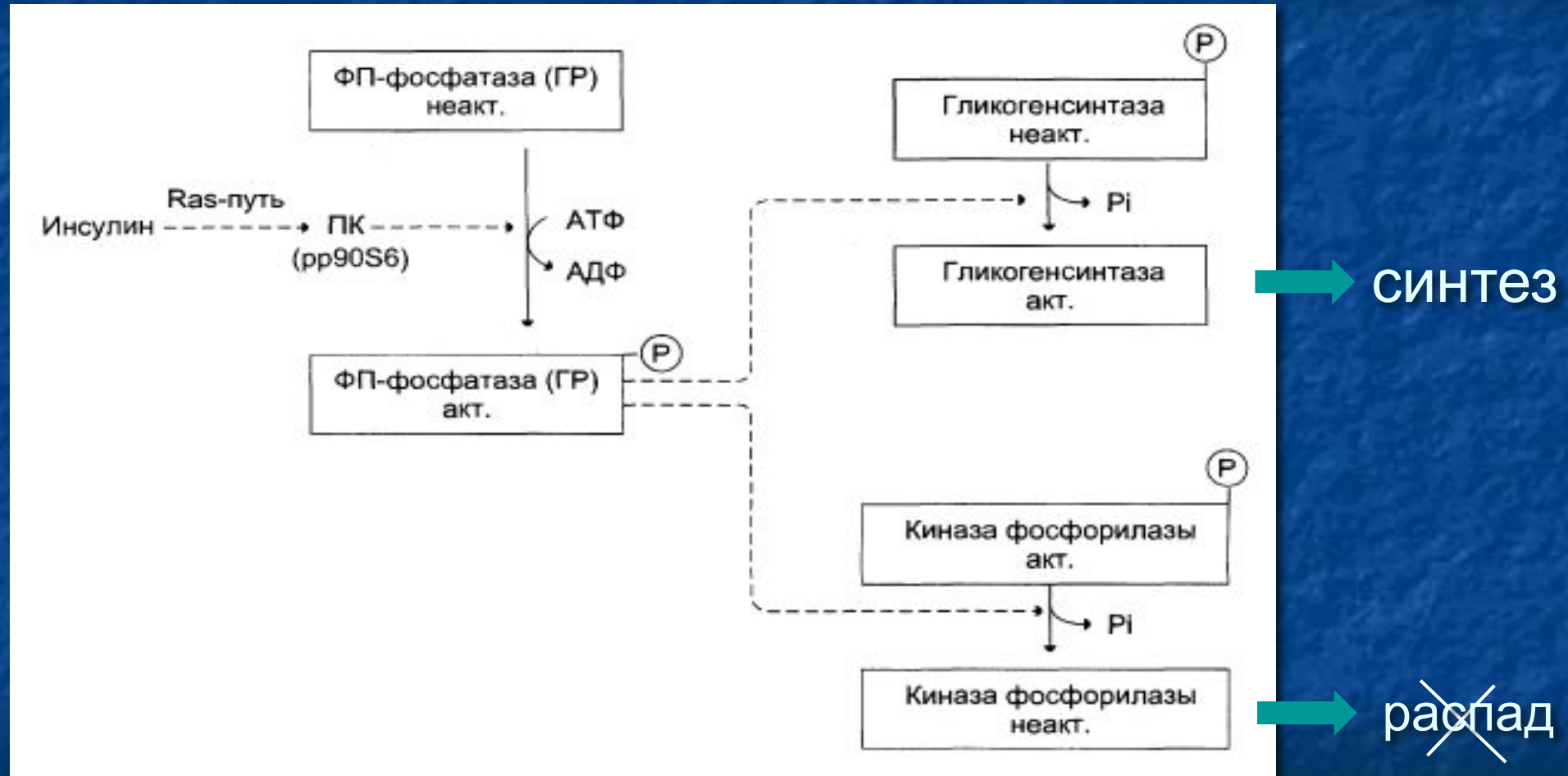
Механизм действия инсулина на общий метаболизм



Глобальная регуляция метаболизма

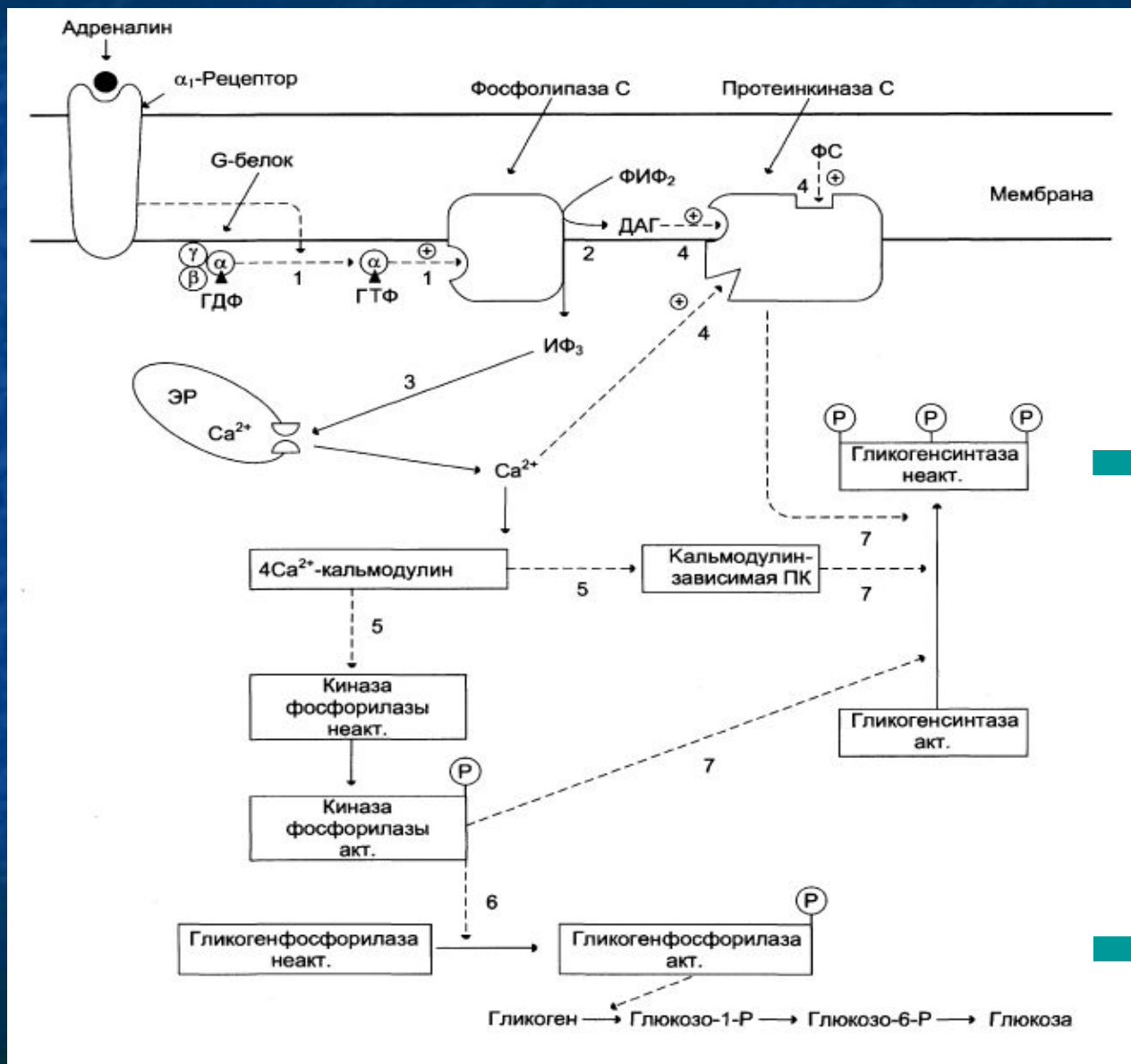


Механизм регуляции синтеза гликогена инсулином





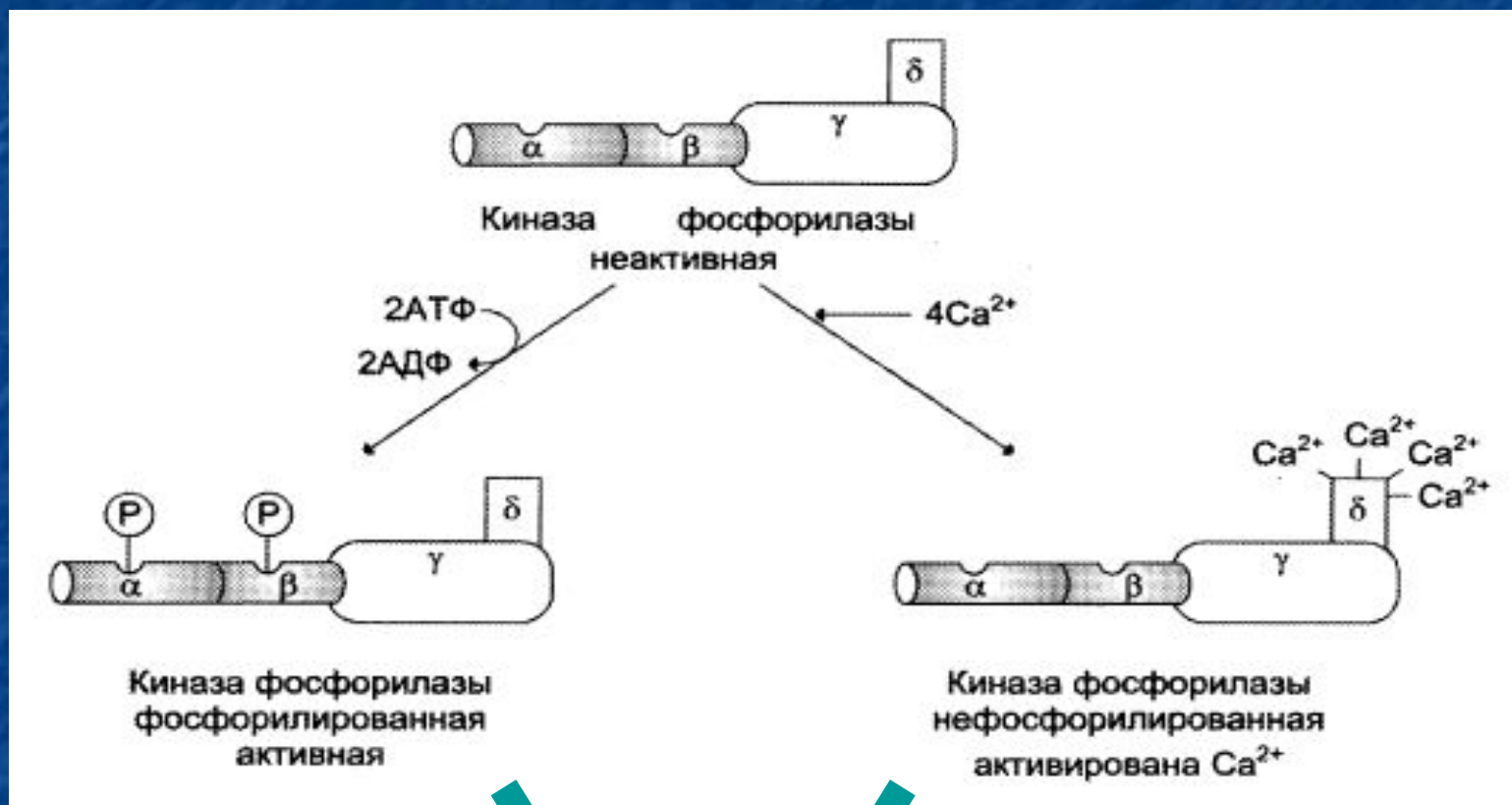
Действие адреналина через α_1 -рецепторы



~~синтез~~

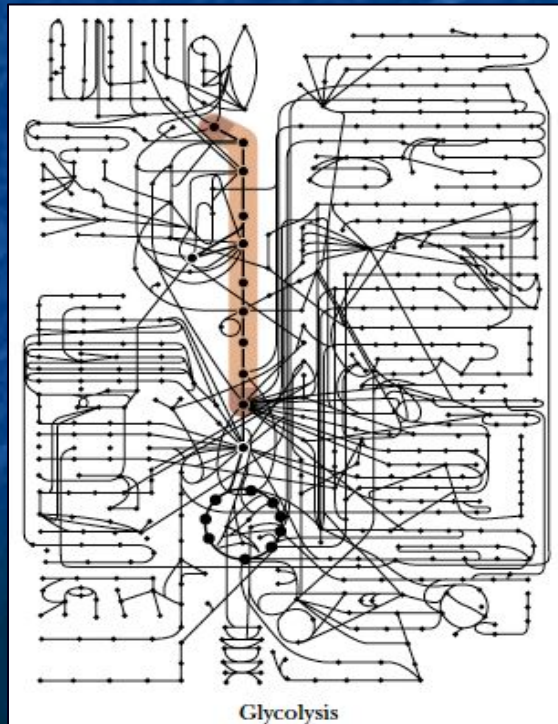
распад

Связывание Ca^{2+} имитирует фосфорилирование



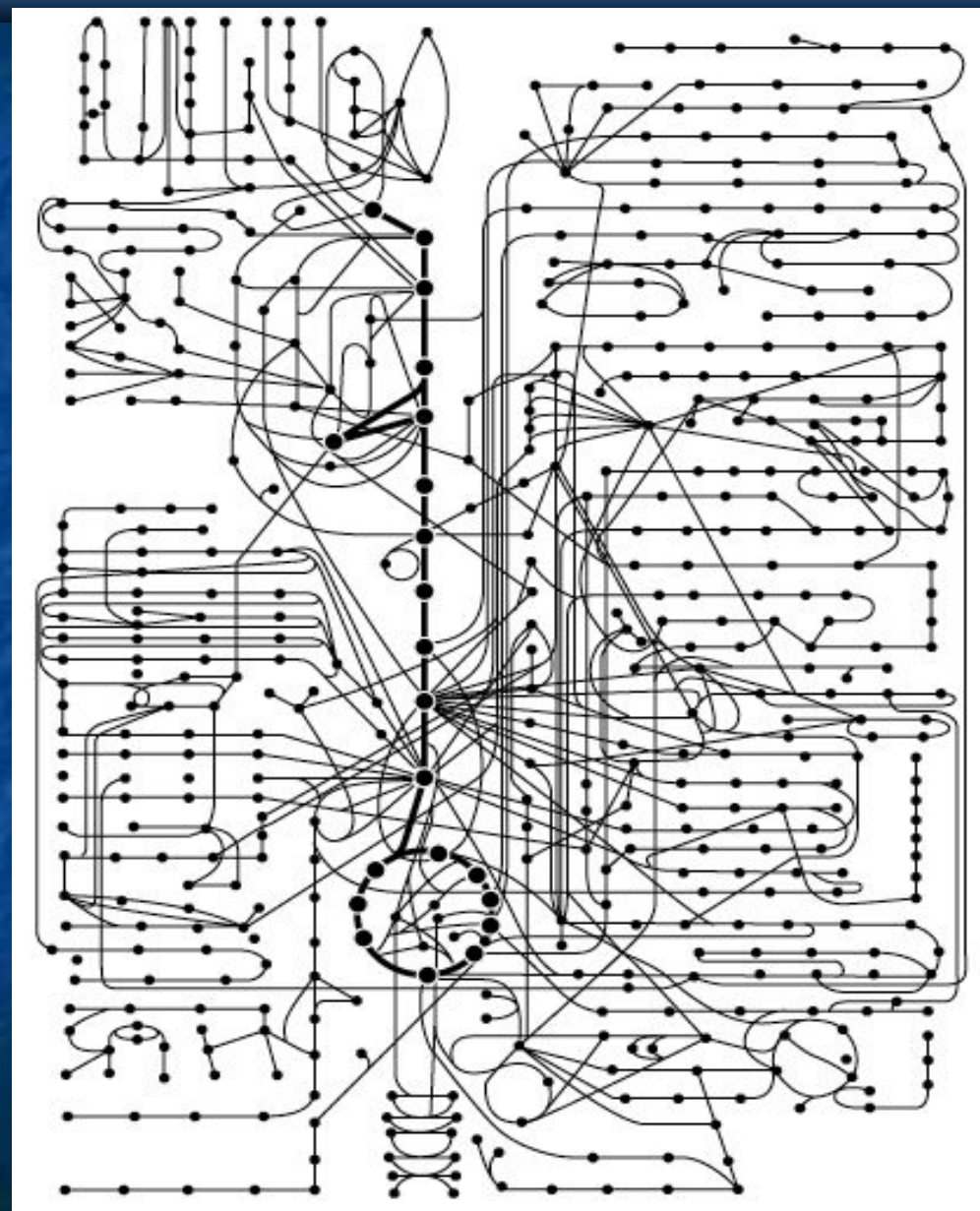
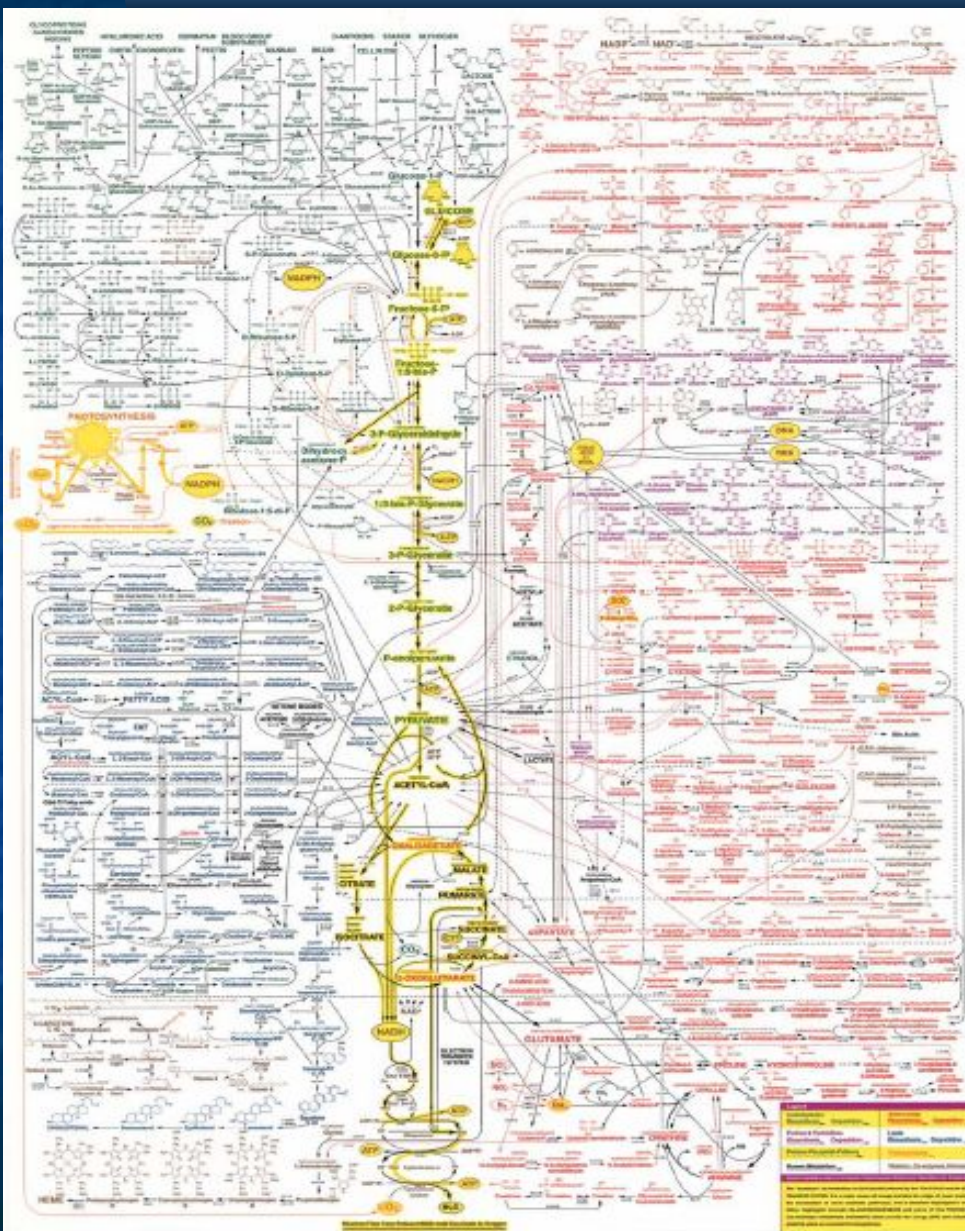
синтез
гликогена

ГЛИКОЛИЗ

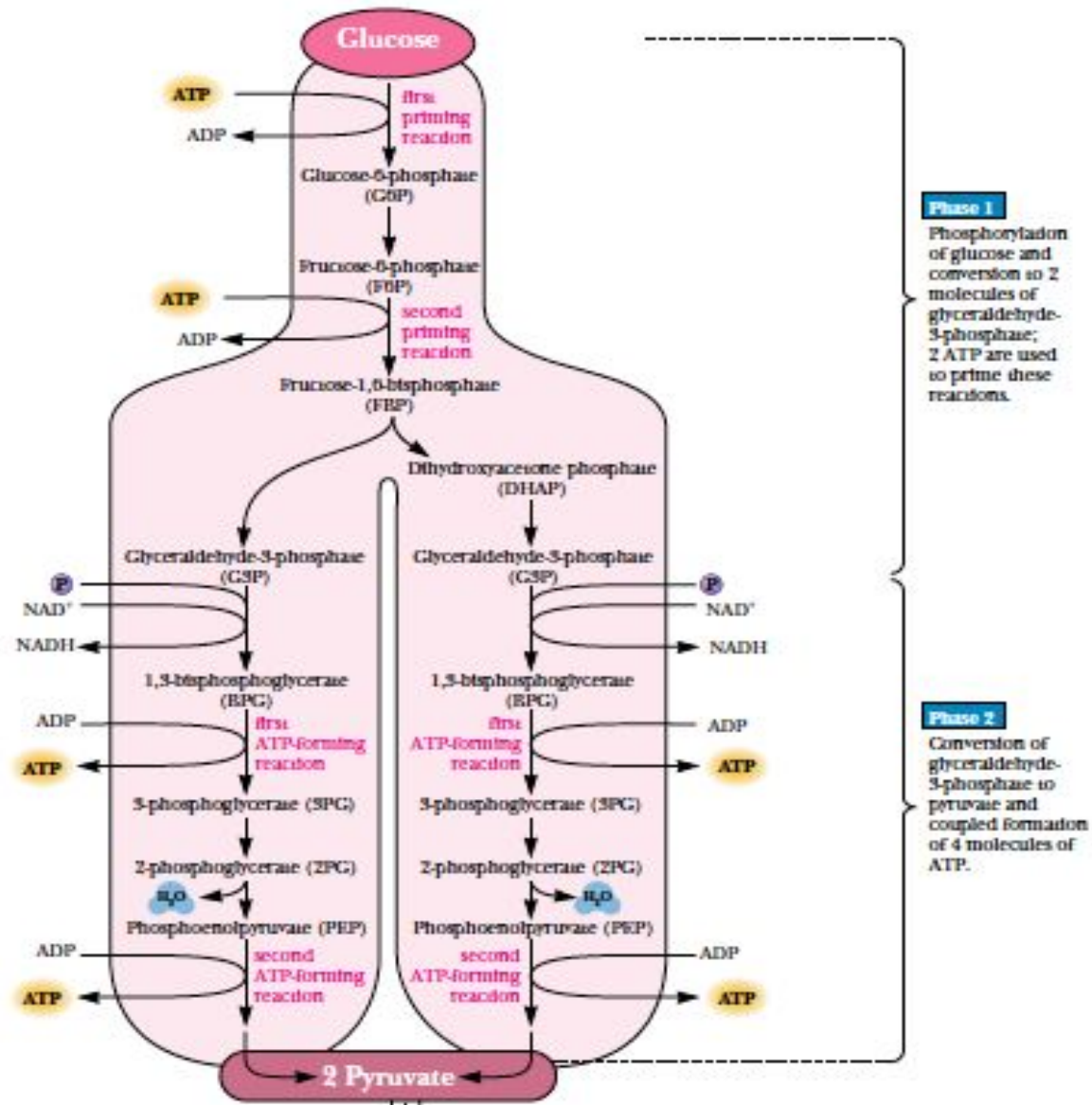


- ◆ Биологический смысл
- ◆ Реакции первой и второй фаз
- ◆ Сопряженность реакций
- ◆ Анаэробный и аэробный
- ◆ Другие углеводные субстраты
- ◆ Энергетический баланс
- ◆ Регуляция

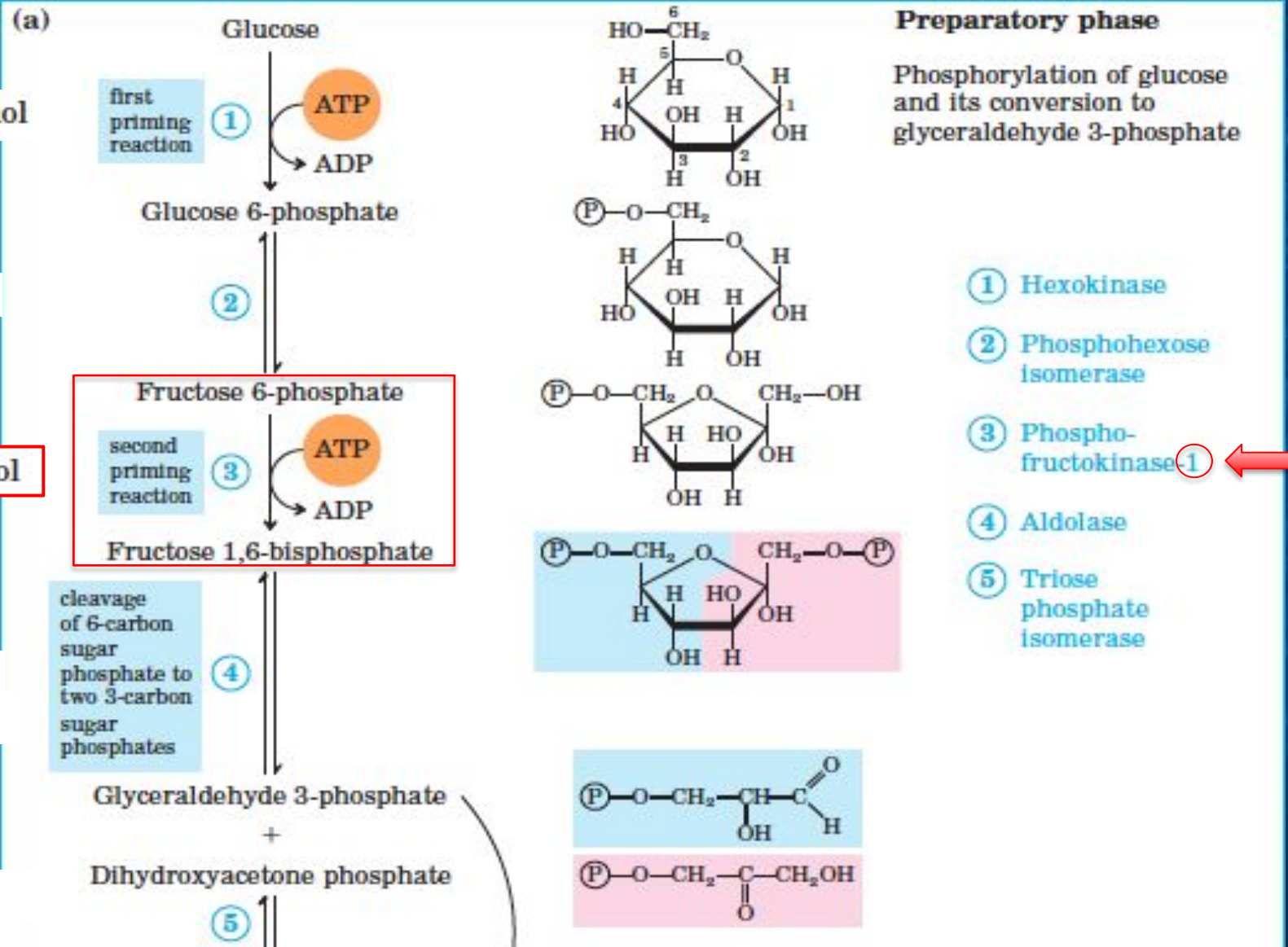
Центральное место в метаболизме



Общий вид и 2 фазы



Первая фаза гликолиза



$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G'^{\circ} = 1.7 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G'^{\circ} = -14.2 \text{ kJ/mol}$$

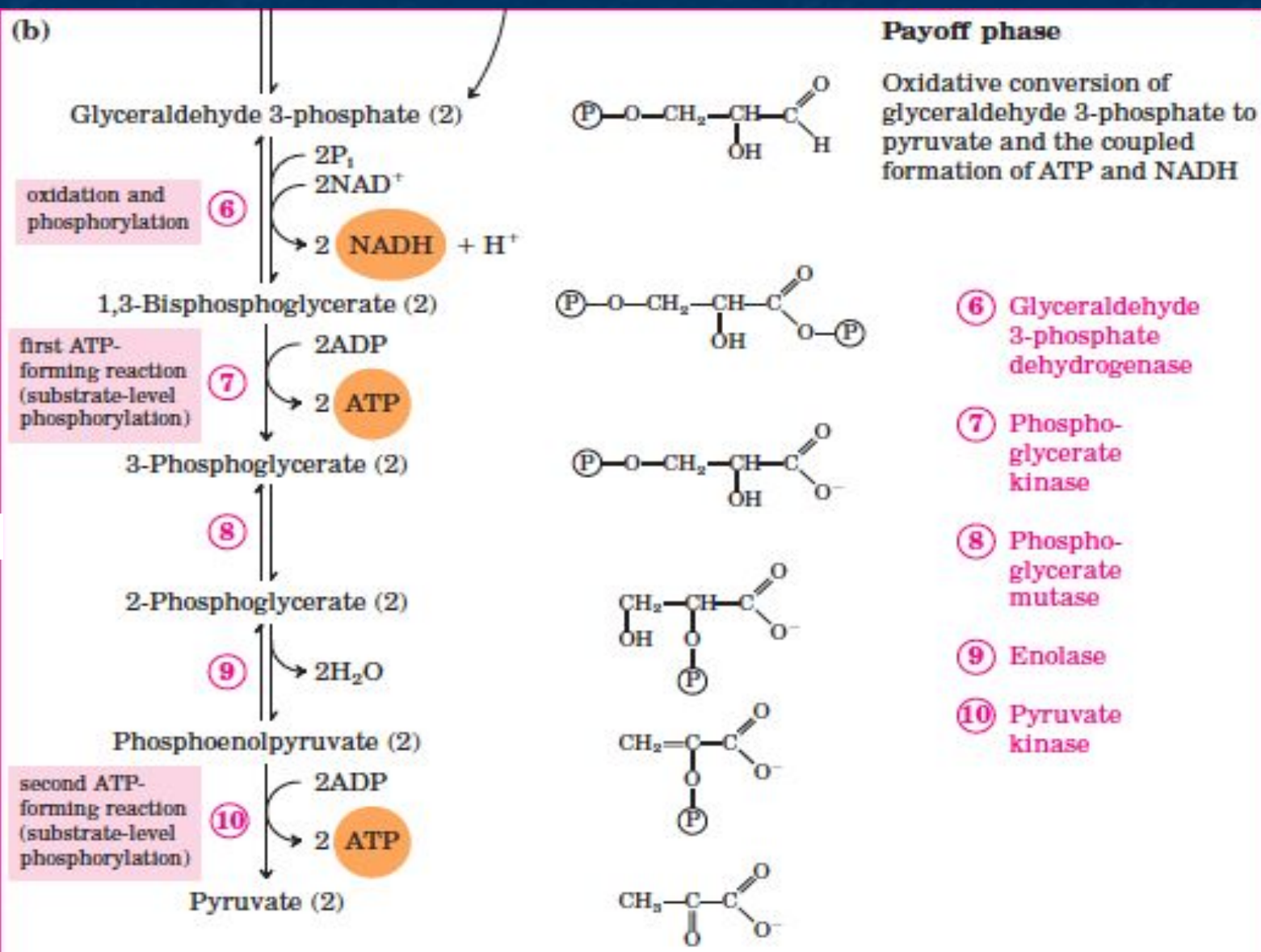
$$\Delta G'^{\circ} = 23.8 \text{ kJ/mol}$$

($\Delta G' \sim 0$)

$$\Delta G'^{\circ} = 7.5 \text{ kJ/mol}$$

($\Delta G' \sim 0$)

Вторая фаза гликолиза



$$\Delta G'^{\circ} = 6.3 \text{ kJ/mol}$$

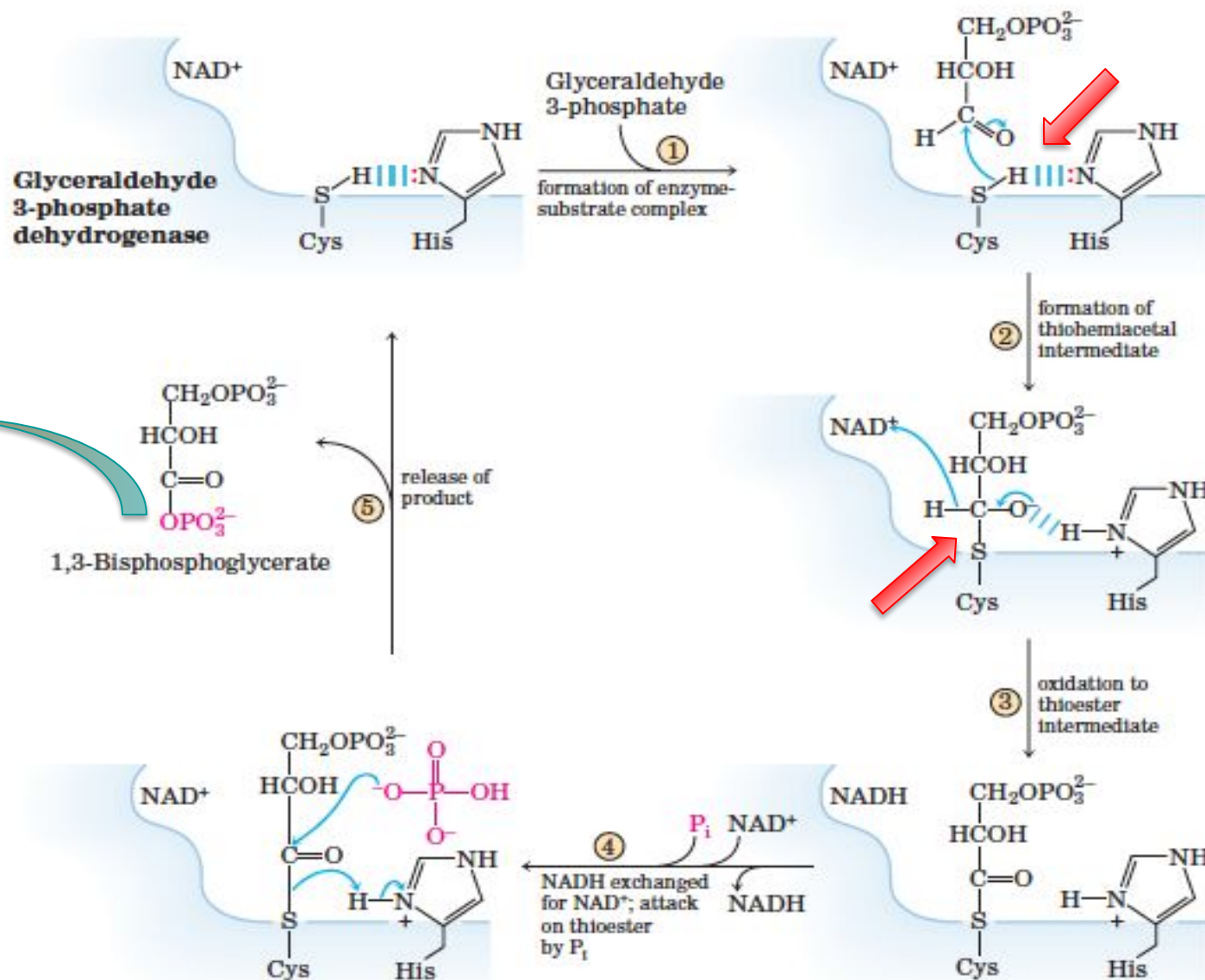
$$\Delta G'^{\circ} = -18.5 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G'^{\circ} = 4.4 \text{ kJ/mol}$$

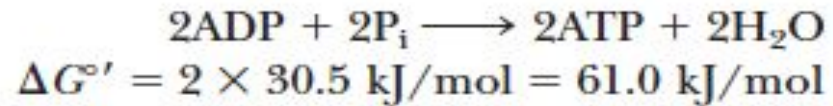
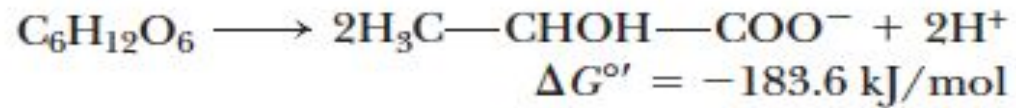
$$\Delta G'^{\circ} = 7.5 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G'^{\circ} = -31.4 \text{ kJ/mol}$$

ГАФД : КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЙ И КОВАЛЕНТНЫЙ КАТАЛИЗ

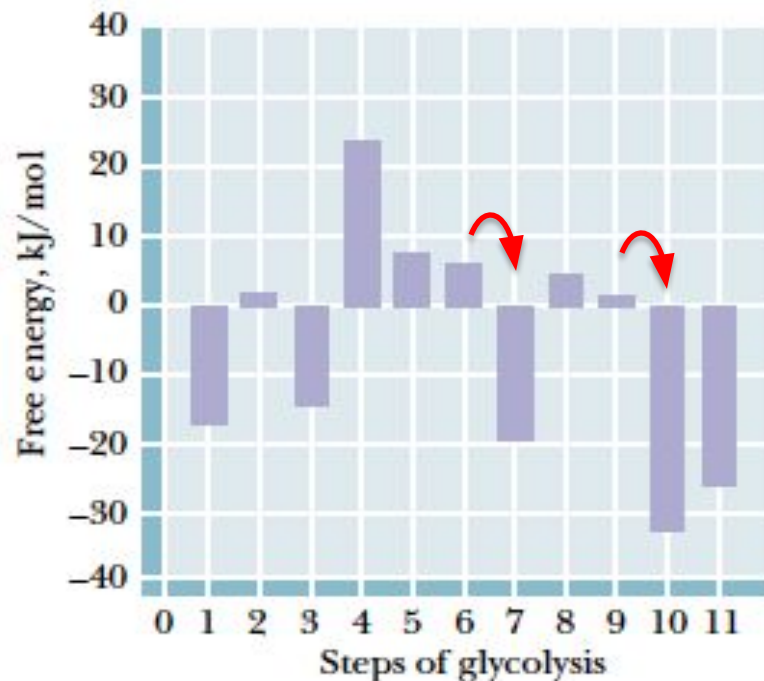


Энергетика гликолиза и сопряженные реакции

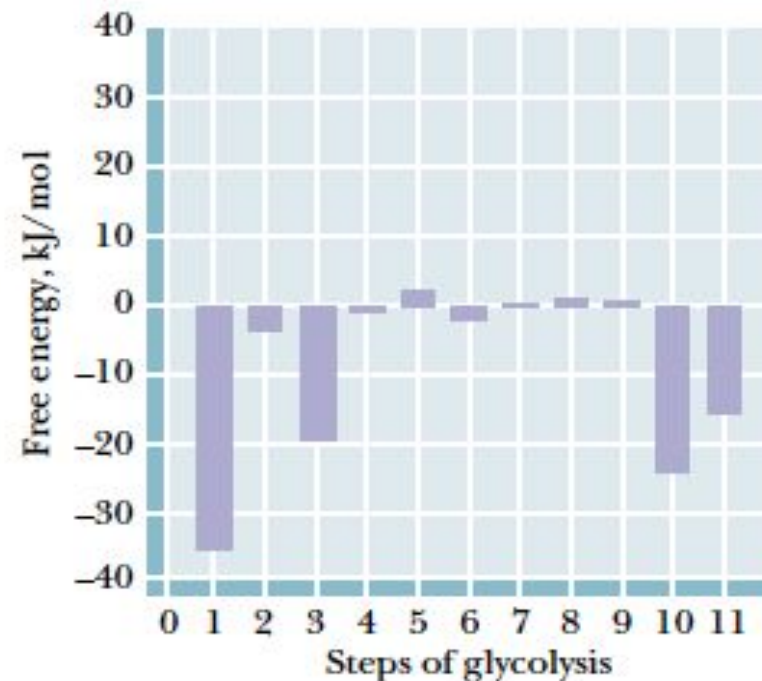


$\Delta = -120 \text{ kJ/mol}$
(~4 АТФ)

(a) ΔG at standard state ($\Delta G^{\circ'}$)



(b) ΔG in erythrocytes (ΔG)



Реальная цена гликолиза – КПД $\geq 60\%$

The Free Energy of Hydrolysis of ATP within Cells: The Real Cost of Doing Metabolic Business

The standard free energy of hydrolysis of ATP is -30.5 kJ/mol. In the cell, however, the concentrations of ATP, ADP, and P_i are not only unequal but much lower than the standard 1 M concentrations (see Table 13-5). Moreover, the cellular pH may differ somewhat from the standard pH of 7.0 . Thus the *actual* free energy of hydrolysis of ATP under intracellular conditions (ΔG_p) differs from the standard free-energy change, ΔG° . We can easily calculate ΔG_p .

In human erythrocytes, for example, the concentrations of ATP, ADP, and P_i are 2.25 , 0.25 , and 1.65 mM, respectively. Let us assume for simplicity that the pH is 7.0 and the temperature is 25°C , the standard pH and temperature. The actual free energy of hydrolysis of ATP in the erythrocyte under these conditions is given by the relationship

$$\Delta G_p = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[\text{ADP}][P_i]}{[\text{ATP}]}$$

Substituting the appropriate values we obtain

$$\Delta G_p = -30.5 \text{ kJ/mol} +$$

$$\left[(8.315 \text{ J/mol} \cdot \text{K})(298 \text{ K}) \ln \frac{(0.25 \times 10^{-3})(1.65 \times 10^{-3})}{2.25 \times 10^{-3}} \right]$$

$$= -30.5 \text{ kJ/mol} + (2.48 \text{ kJ/mol}) \ln 1.8 \times 10^{-4}$$

$$= -30.5 \text{ kJ/mol} - 21 \text{ kJ/mol}$$

$$= -52 \text{ kJ/mol}$$

Thus ΔG_p , the actual free-energy change for ATP hydrolysis in the intact erythrocyte (-52 kJ/mol), is

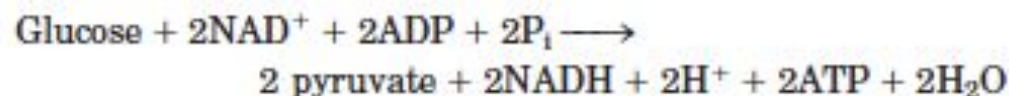
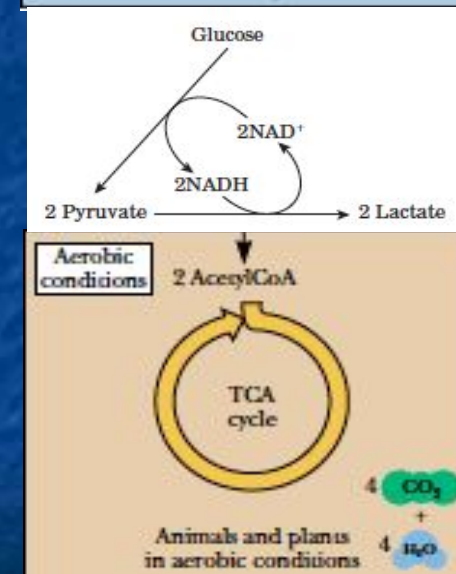
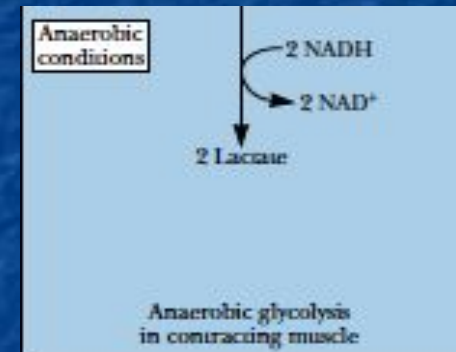
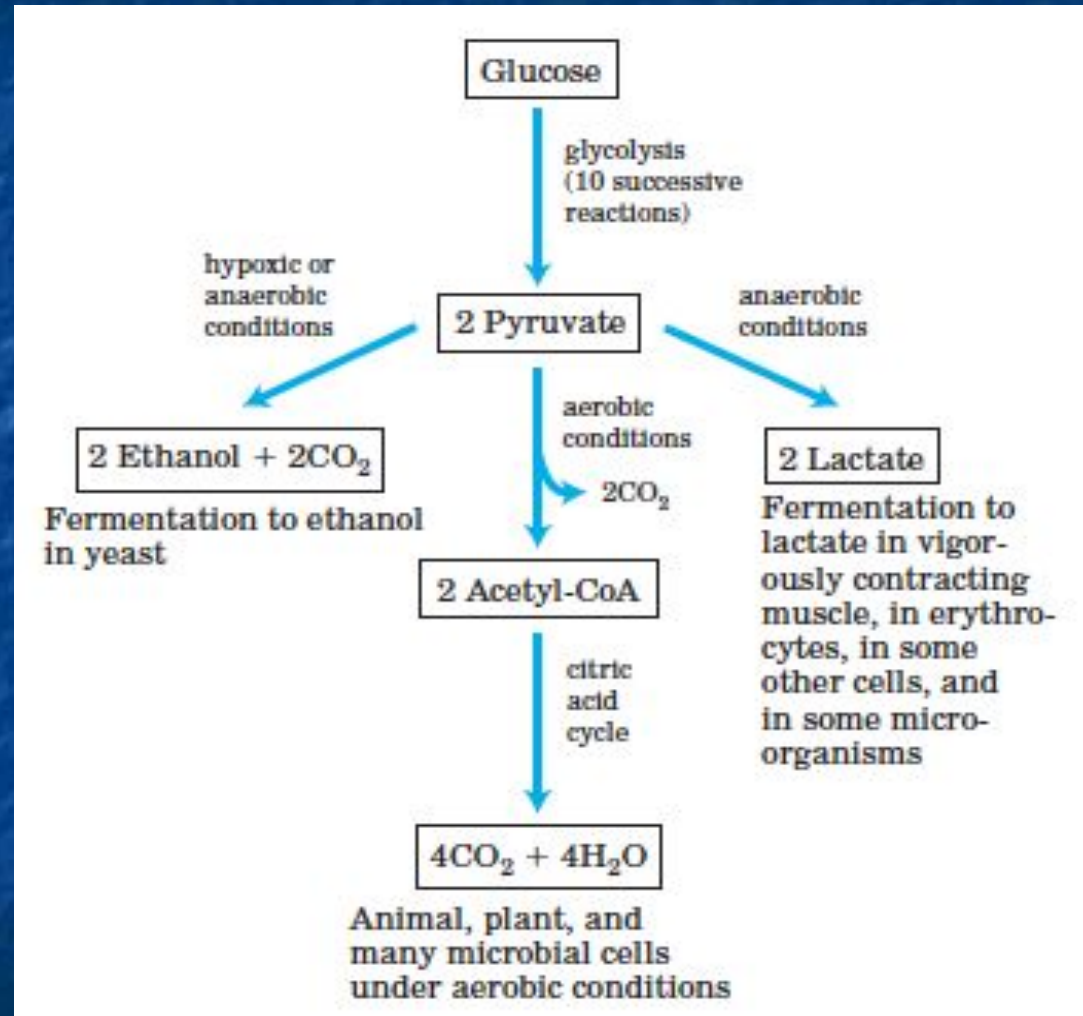
much larger than the standard free-energy change (-30.5 kJ/mol). By the same token, the free energy required to *synthesize* ATP from ADP and P_i under the conditions prevailing in the erythrocyte would be 52 kJ/mol.

Because the concentrations of ATP, ADP, and P_i differ from one cell type to another (see Table 13-5), ΔG_p for ATP hydrolysis likewise differs among cells. Moreover, in any given cell, ΔG_p can vary from time to time, depending on the metabolic conditions in the cell and how they influence the concentrations of ATP, ADP, P_i , and H^+ (pH). We can calculate the actual free-energy change for any given metabolic reaction as it occurs in the cell, providing we know the concentrations of all the reactants and products of the reaction and know about the other factors (such as pH, temperature, and concentration of Mg^{2+}) that may affect the ΔG° and thus the calculated free-energy change, ΔG_p .

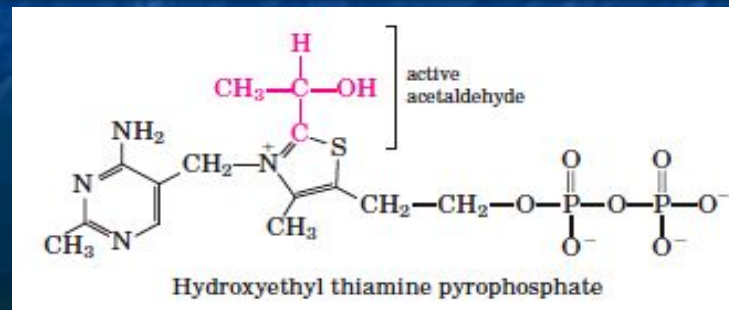
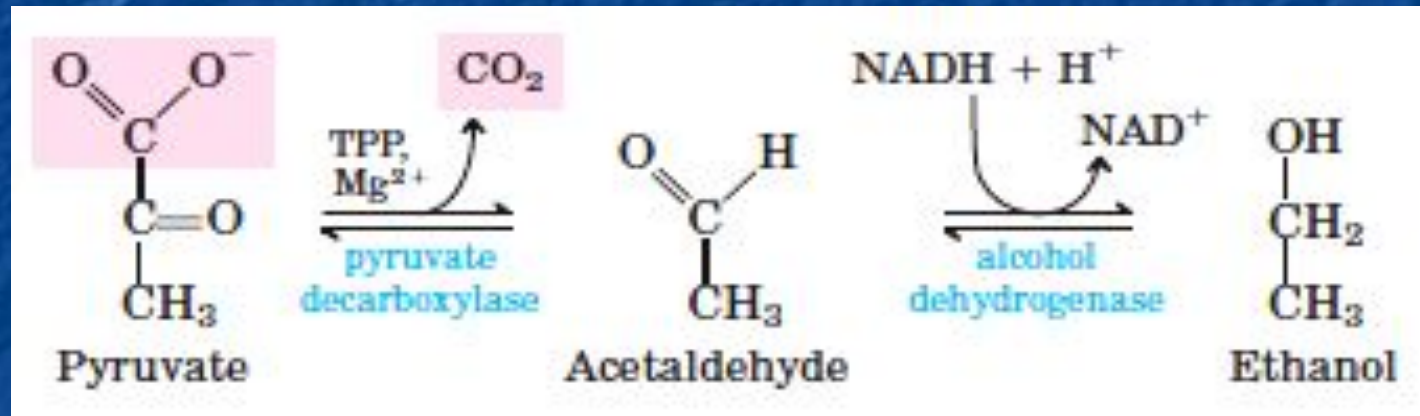
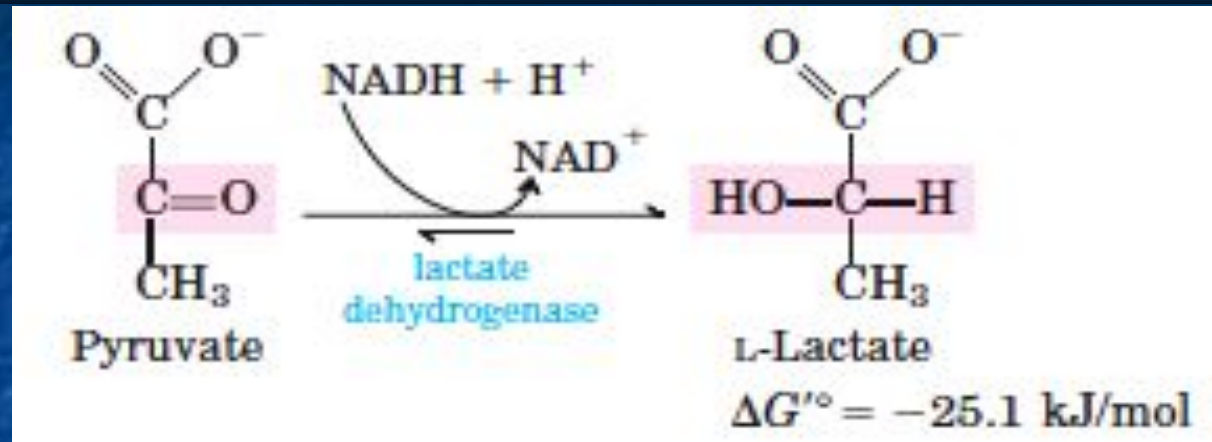
To further complicate the issue, the total concentrations of ATP, ADP, P_i , and H^+ may be substantially higher than the *free* concentrations, which are the thermodynamically relevant values. The difference is due to tight binding of ATP, ADP, and P_i to cellular proteins. For example, the concentration of free ADP in resting muscle has been variously estimated at between 1 and 37 μM . Using the value 25 μM in the calculation outlined above, we get a ΔG_p of -58 kJ/mol.

Calculation of the exact value of ΔG_p is perhaps less instructive than the generalization we can make about actual free-energy changes: *in vivo*, the energy released by ATP hydrolysis is greater than the standard free-energy change, ΔG° .

Аэробный и анаэробный гликолиз



Молочнокислое и спиртовое брожение



Malt



Brewing Beer

Brewers prepare beer by ethanol fermentation of the carbohydrates in cereal grains (seeds) such as barley, carried out by yeast glycolytic enzymes. The carbohydrates, largely polysaccharides, must first be degraded to disaccharides and monosaccharides. In a process called malting, the barley seeds are allowed to germinate until they form the hydrolytic enzymes required to break down their polysaccharides, at which point germination is stopped by controlled heating. The product is malt, which contains enzymes that catalyze the hydrolysis of the β linkages of cellulose and other cell wall polysaccharides of the barley husks, and enzymes such as α -amylase and maltase.

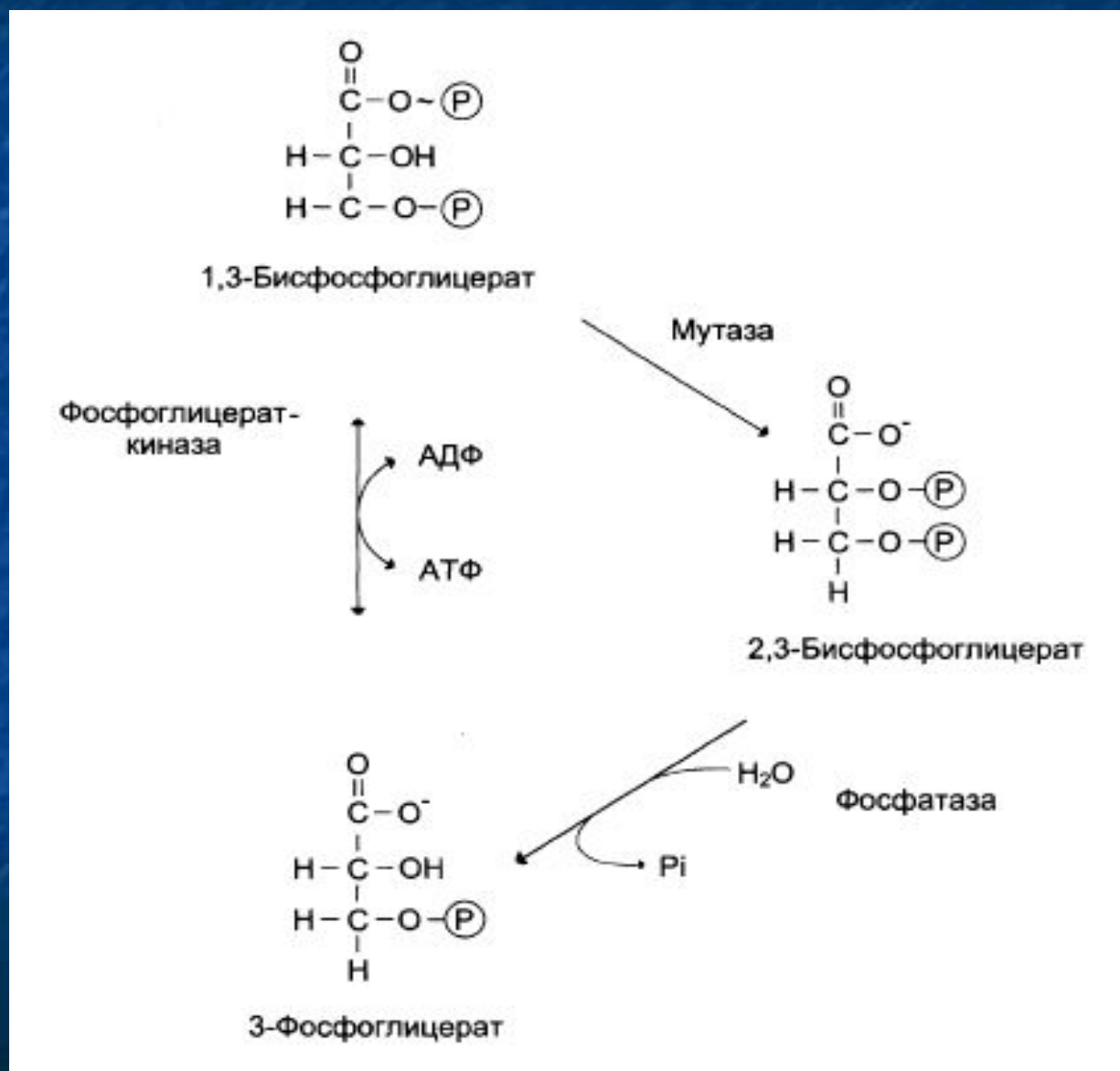
The brewer next prepares the wort, the nutrient medium required for fermentation by yeast cells. The malt is mixed with water and then mashed or crushed. This allows the enzymes formed in the malting process to act on the cereal polysaccharides to form maltose, glucose, and other simple sugars, which are soluble in the aqueous medium. The remaining cell matter is then separated, and the liquid wort is boiled with hops to give flavor. The wort is cooled and then aerated.



Now the yeast cells are added. In the aerobic wort the yeast grows and reproduces very rapidly, using energy obtained from available sugars. No ethanol forms during this stage, because the yeast, amply supplied with oxygen, oxidizes the pyruvate formed by glycolysis to CO_2 and H_2O via the citric acid cycle. When all the dissolved oxygen in the vat of wort has been consumed, the yeast cells switch to anaerobic metabolism, and from this point they ferment the sugars into ethanol and CO_2 . The fermentation process is controlled in part by the concentration of the ethanol formed, by the pH, and by the amount of remaining sugar. After fermentation has been stopped, the cells are removed and the "raw" beer is ready for final processing.

In the final steps of brewing, the amount of foam or head on the beer, which results from dissolved proteins, is adjusted. Normally this is controlled by proteolytic enzymes that arise in the malting process. If these enzymes act on the proteins too long, the beer will have very little head and will be flat; if they do not act long enough, the beer will not be clear when it is cold. Sometimes proteolytic enzymes from other sources are added to control the head.

Эритроциты и 2,3-бисфосфоглицератный цикл

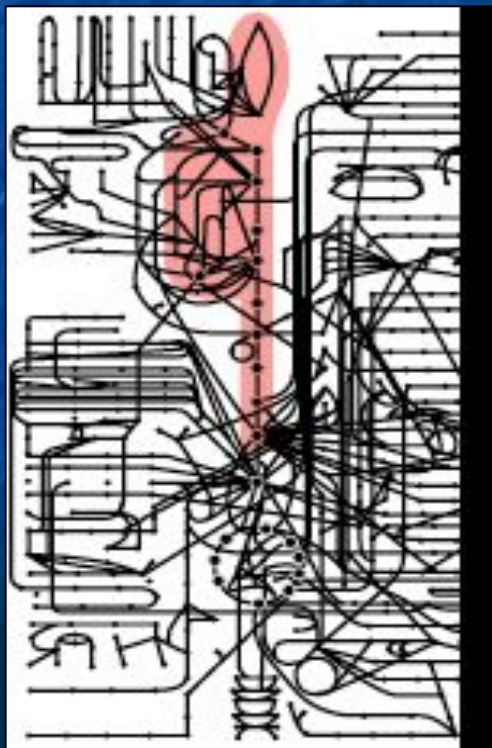




Регуляция гликолиза

1. За счет концентраций субстрата/продукта
2. Метаболитами (АТФ-АДФ, НАДН-НАД⁺)
3. Ковалентная модификация (гормональная)
4. Аллостерически (2,6-БФГ)
5. Изоформный состав (гексокиназа, ЛДГ)

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ



- ◆ Биологический смысл
- ◆ Последовательность превращений
- ◆ Энергетический баланс
- ◆ Регуляция

Биомедицинское значение

Поддержание уровня глюкозы в крови

Абсорбтивный период

Постабсорбтивный период

Голодание



Локализация в организме

Печень 90 %

Почки 10 %

Субстраты глюконеогенеза

Пируват

Глицерин

Интермедиаты ЦТК

~~Ацетил-КоА~~

Лактат

Аминокислоты

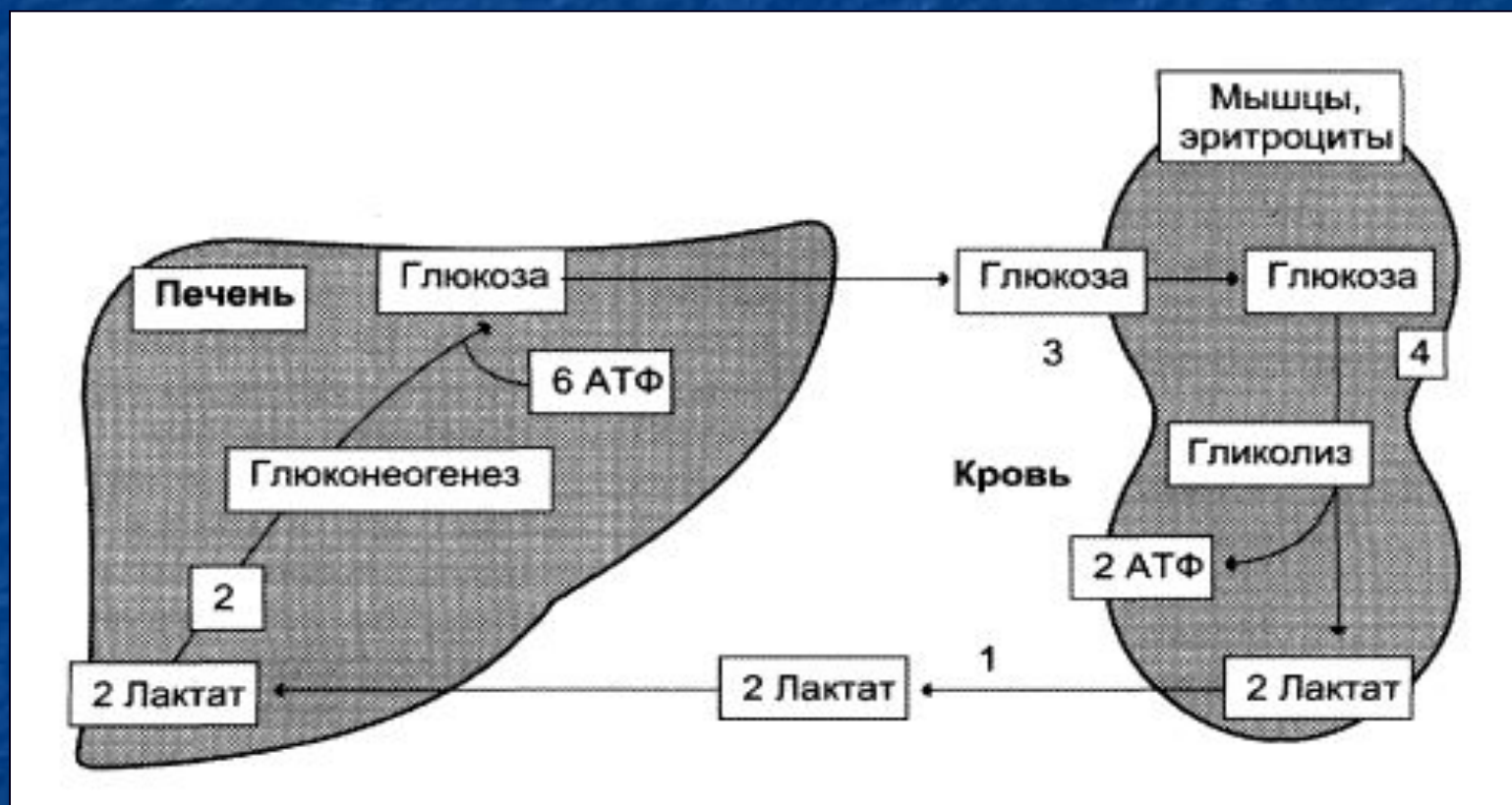
аланин

~~лизин~~

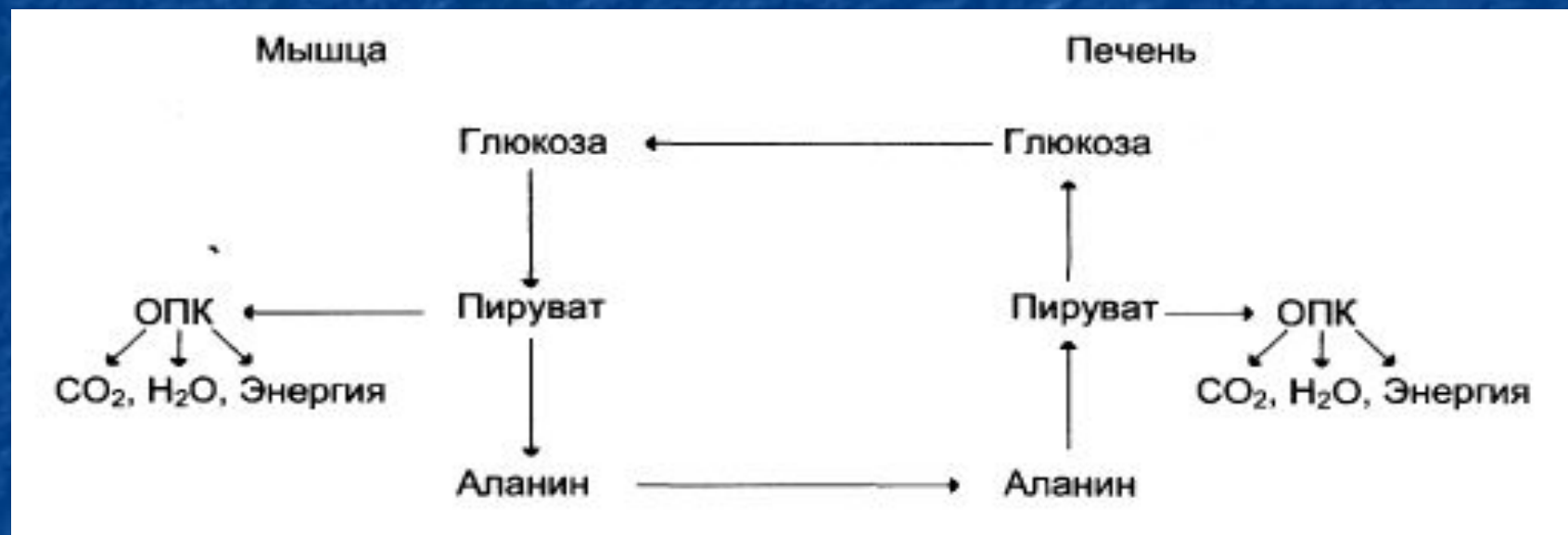
~~лейцин~~

~~Жиры~~

Цикл Кори

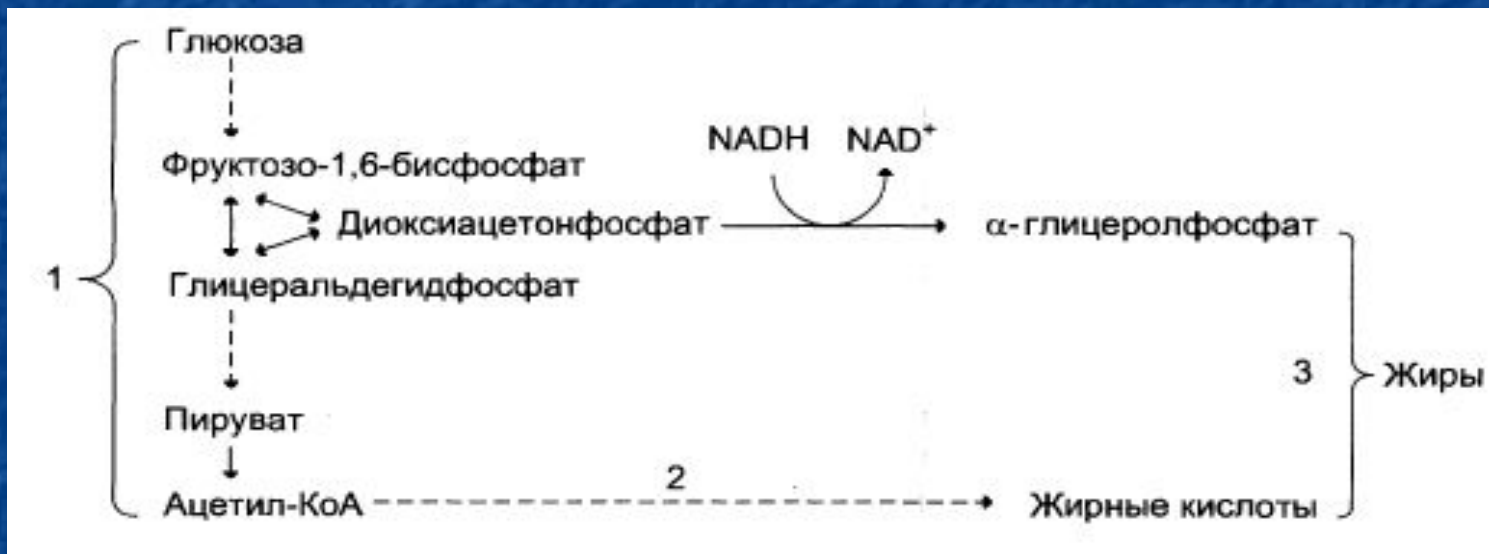


Глюкозо-аланиновый цикл



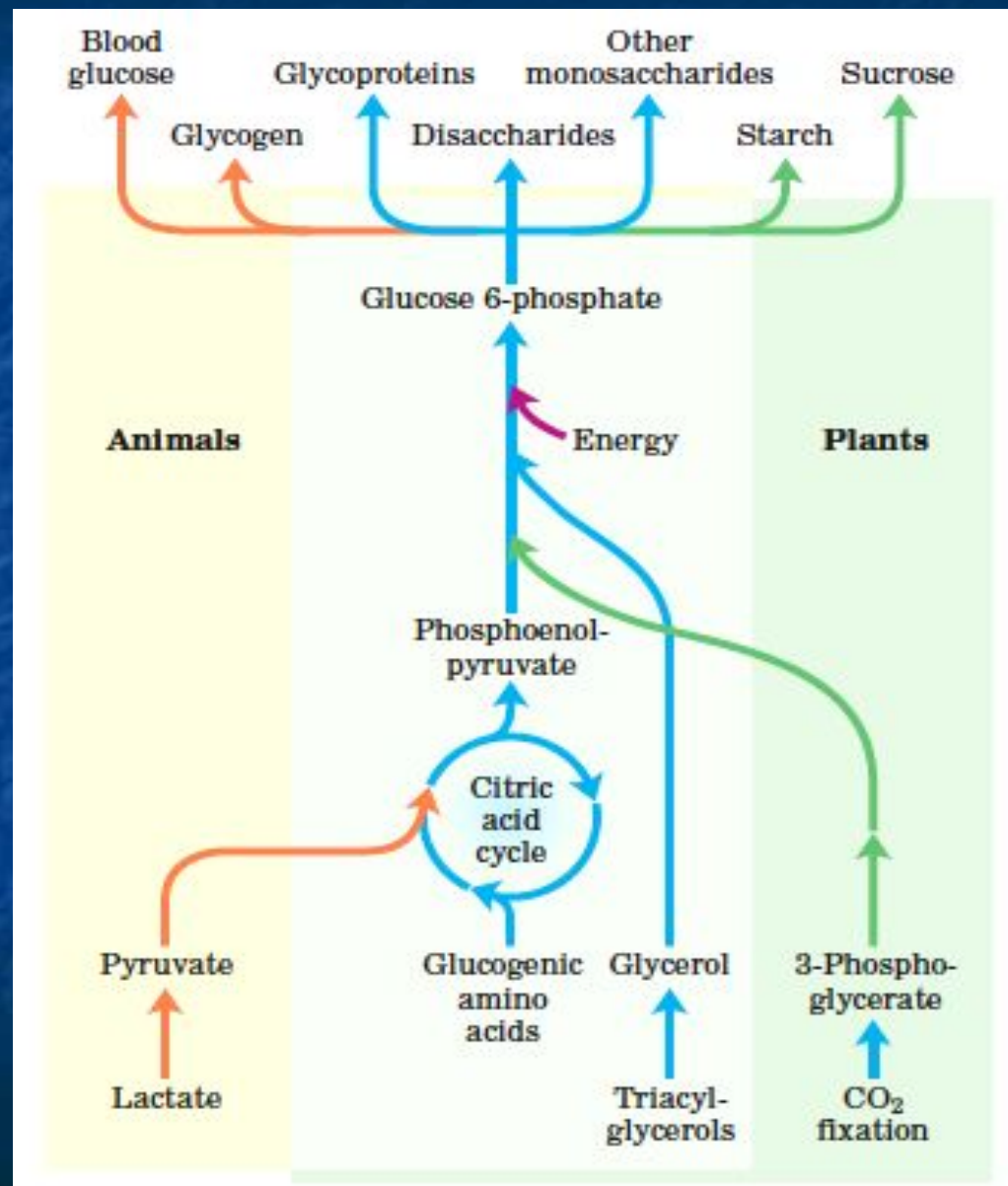
Пагубные последствия пребывания в MacDonald's

Синтез жиров из углеводов

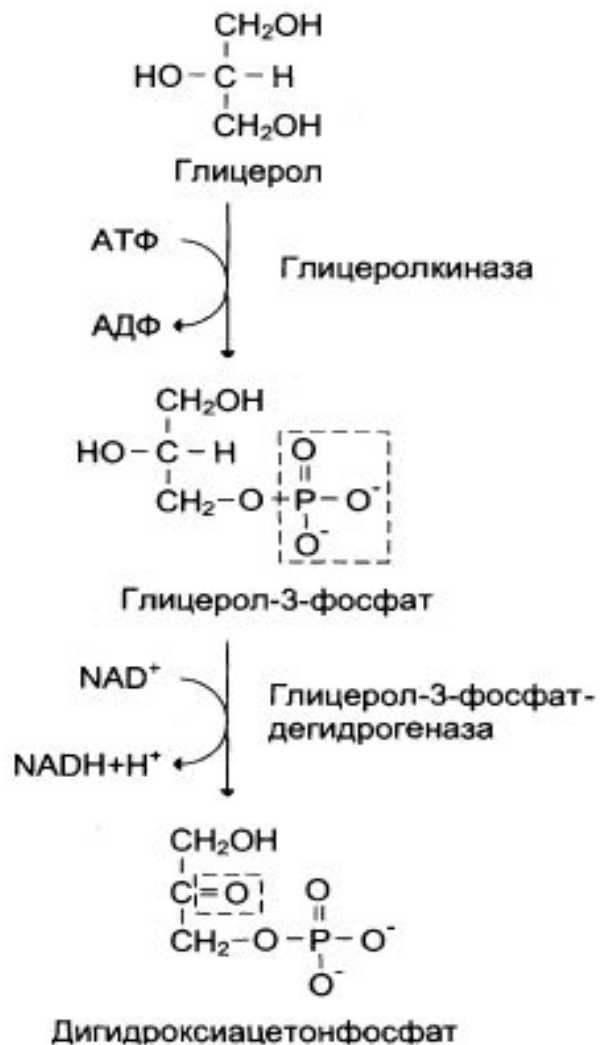


Синтез глюкозы из ацетил-КоА возможен только теоретически через цикл Кребса, но этого в клетках не происходит

Субстраты глюконеогенеза



Синтез глюкозы из глицерина



жировая ткань
из триглицеридов

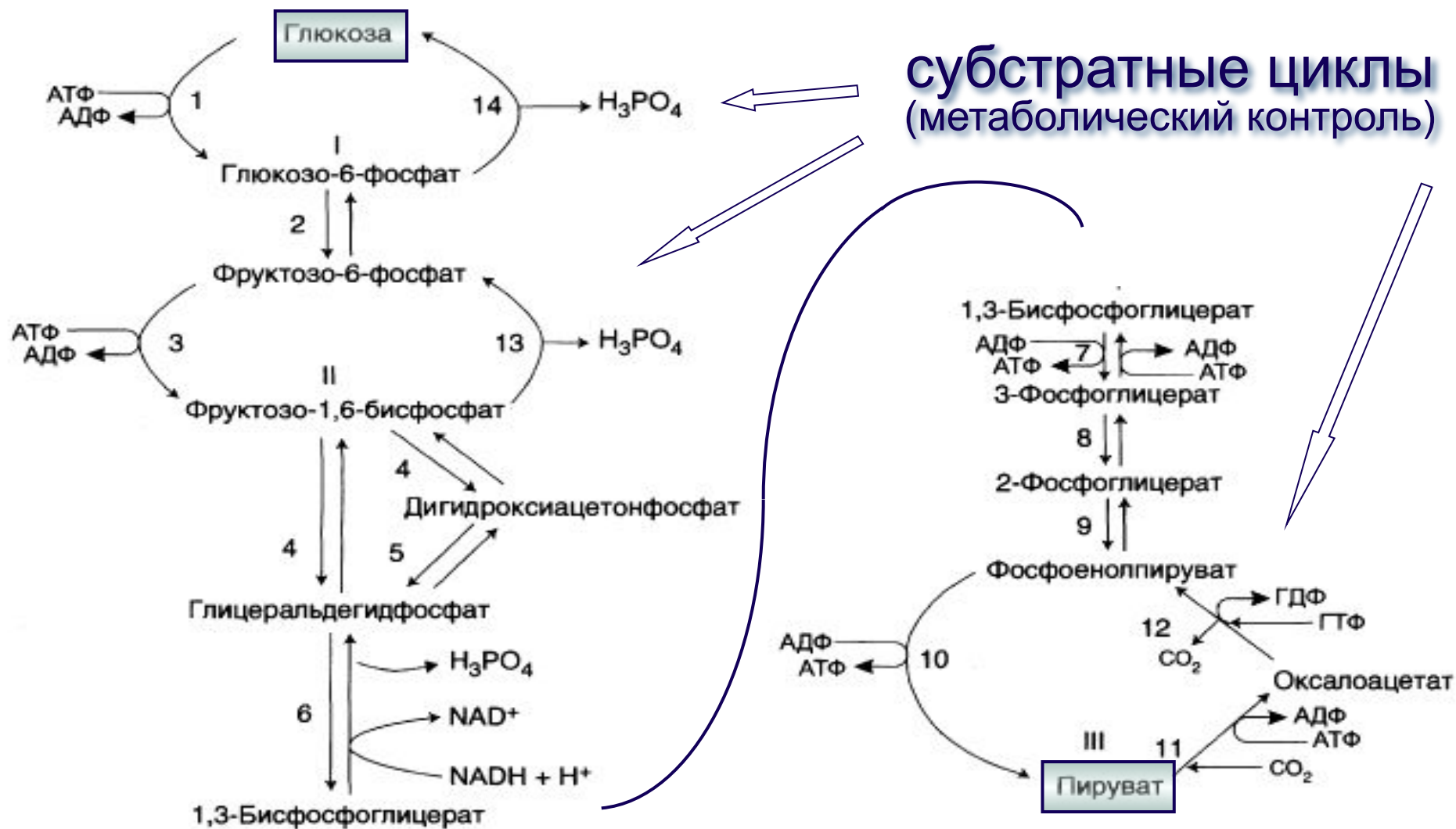


только в печени и почках



глюкоза

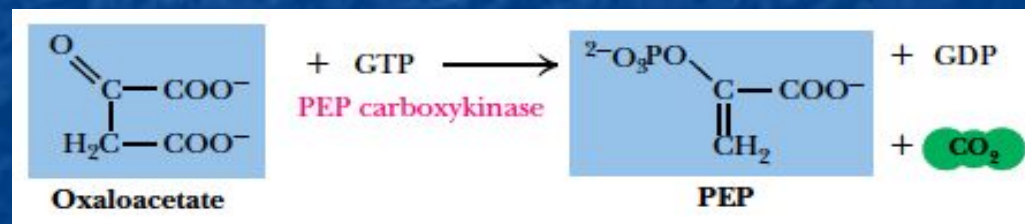
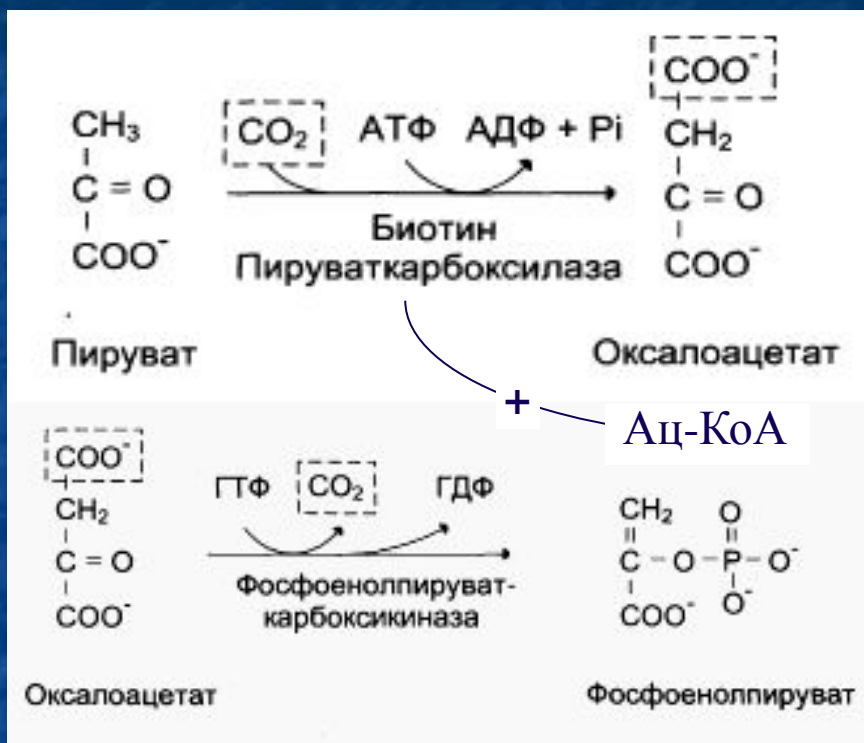
Глюконеогенез - частичное обращение гликолиза



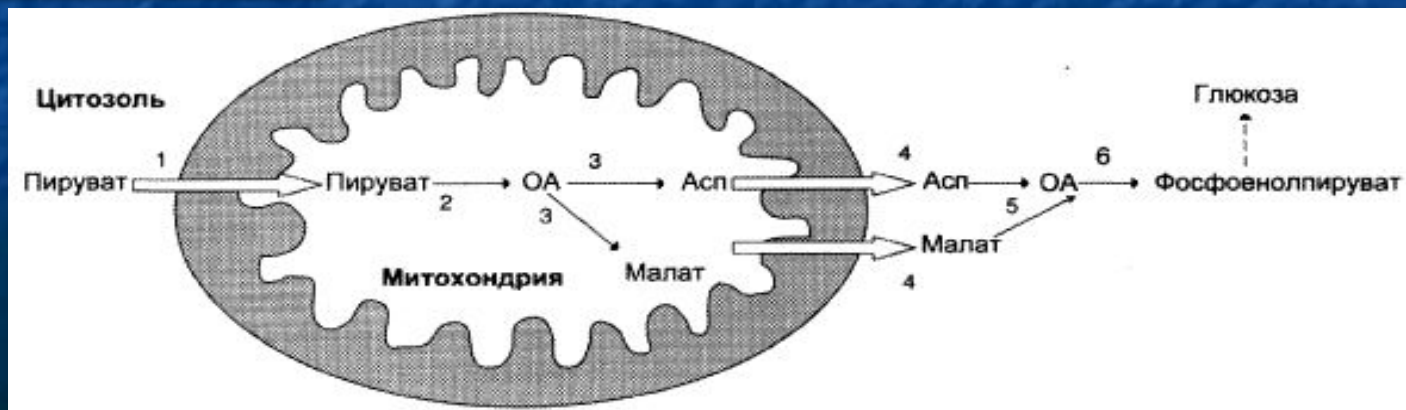
Уникальные реакции глюконеогенеза - III цикл

2 макроэргических эквивалента

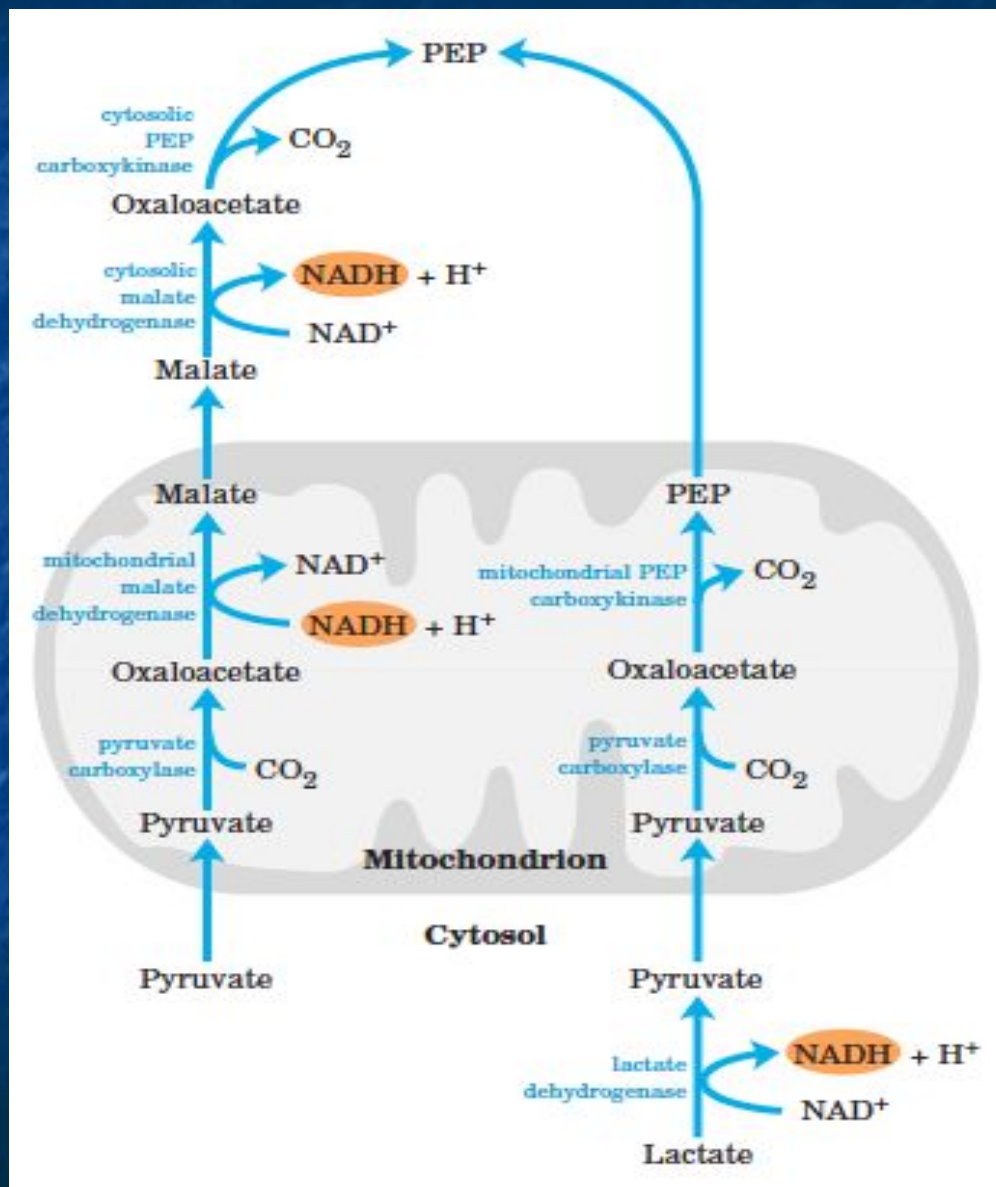
$$\Delta G'^{\circ} = 0.9 \text{ kJ/mol}$$



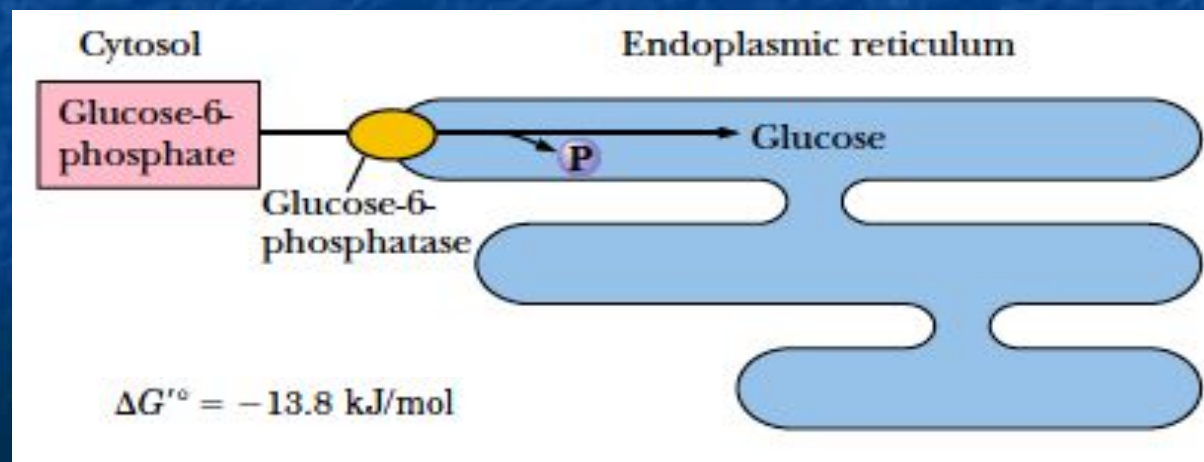
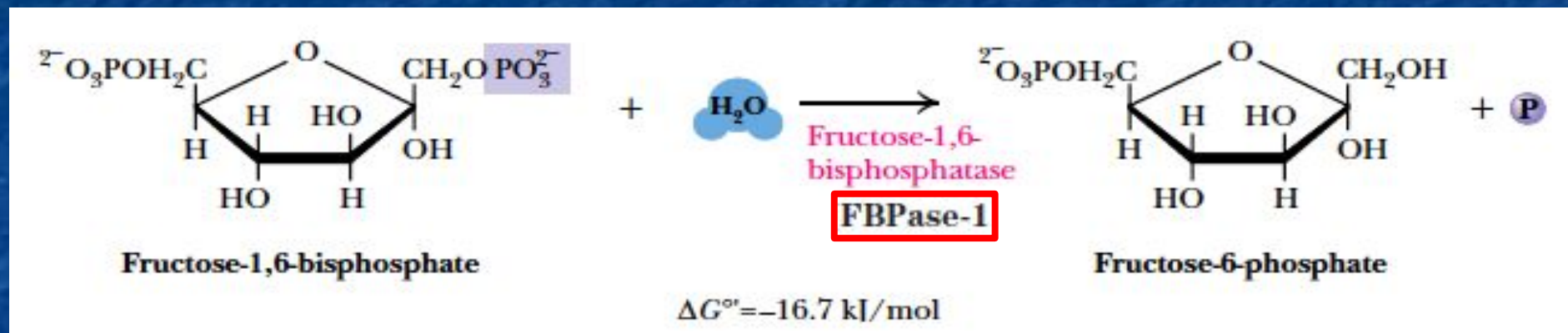
внутриклеточная локализация и необходимость транспорта



Альтернативные пути образования ФЕП

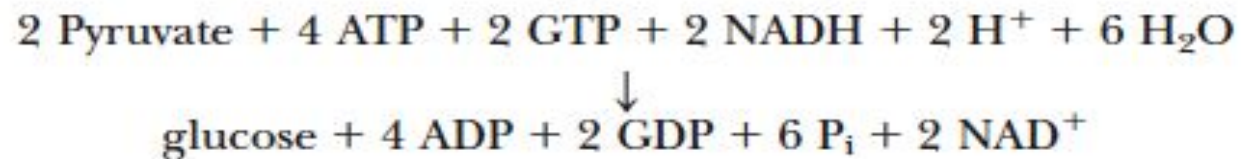


Уникальные реакции глюконеогенеза - I и II ЦИКЛЫ



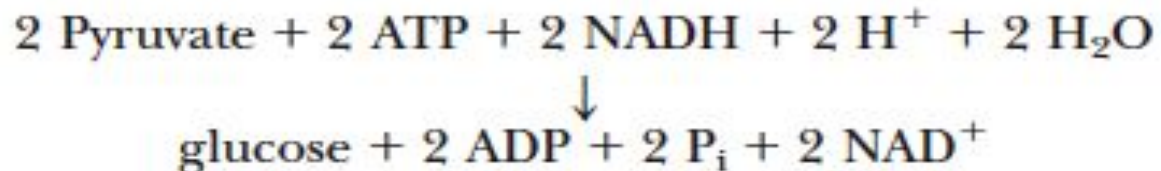
Энергетический баланс глюконеогенеза

Сопряжение с гидролизом АТФ/ГТФ “тянет” глюконеогенез:



$$\begin{array}{l} \Delta G^{0'} = -37,7 \\ \text{кДж/моль} \\ (\Delta G = -15,6) \end{array}$$

Простое обращение гликолиза энергетически невозможно:



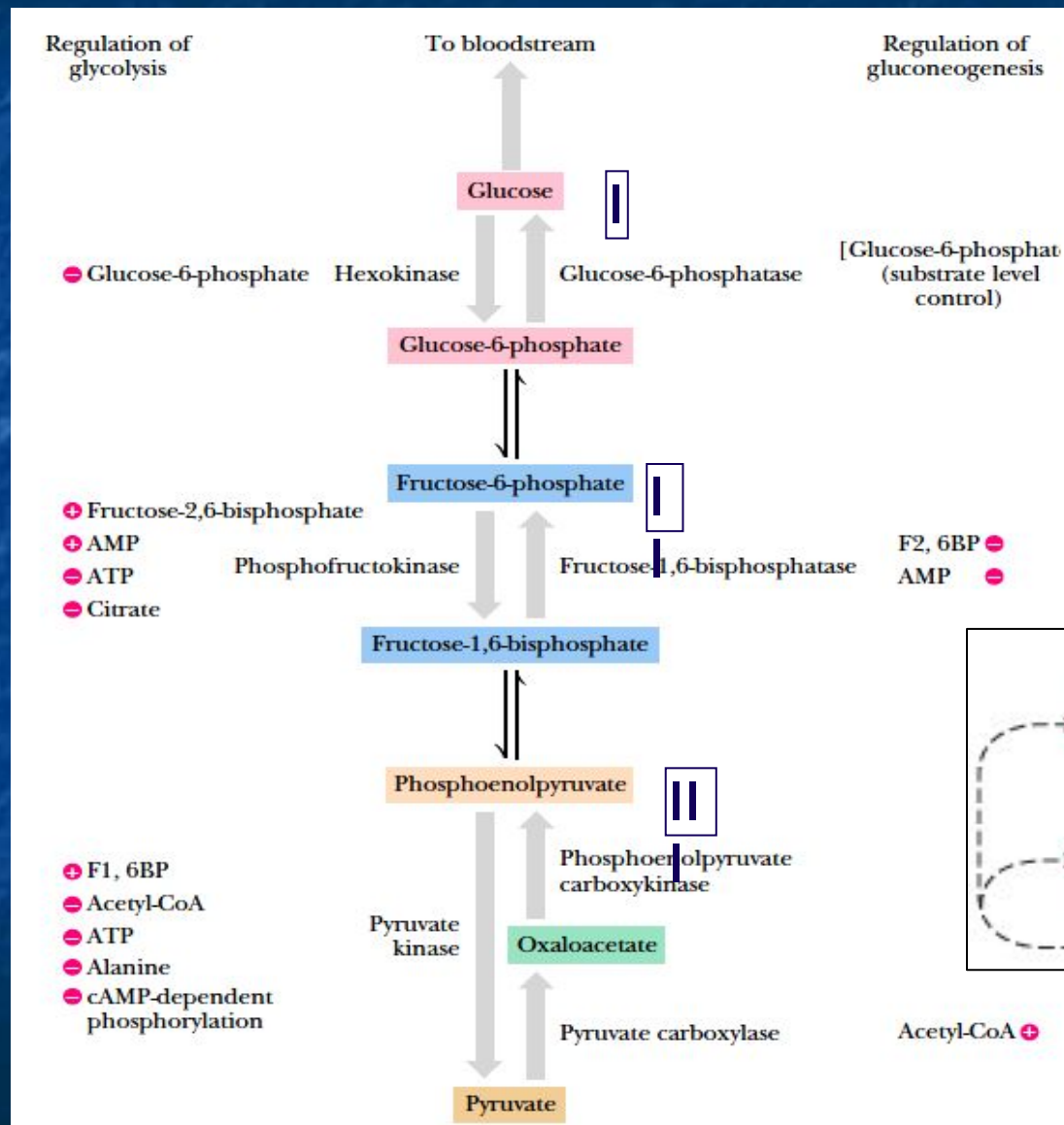
$$\begin{array}{l} \Delta G^{0'} = 74,0 \\ \text{кДж/моль} \end{array}$$

Регуляция глюконеогенеза

субстратная
регуляция

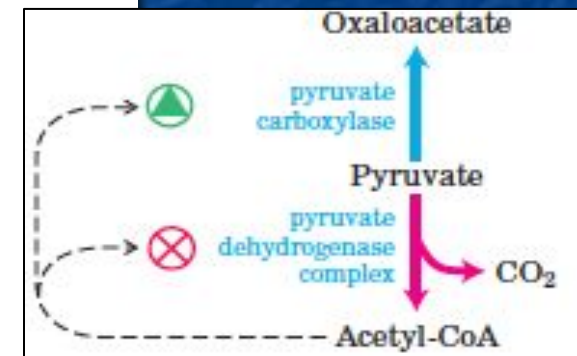
аллостерическая
регуляция

аллостерическая
регуляция



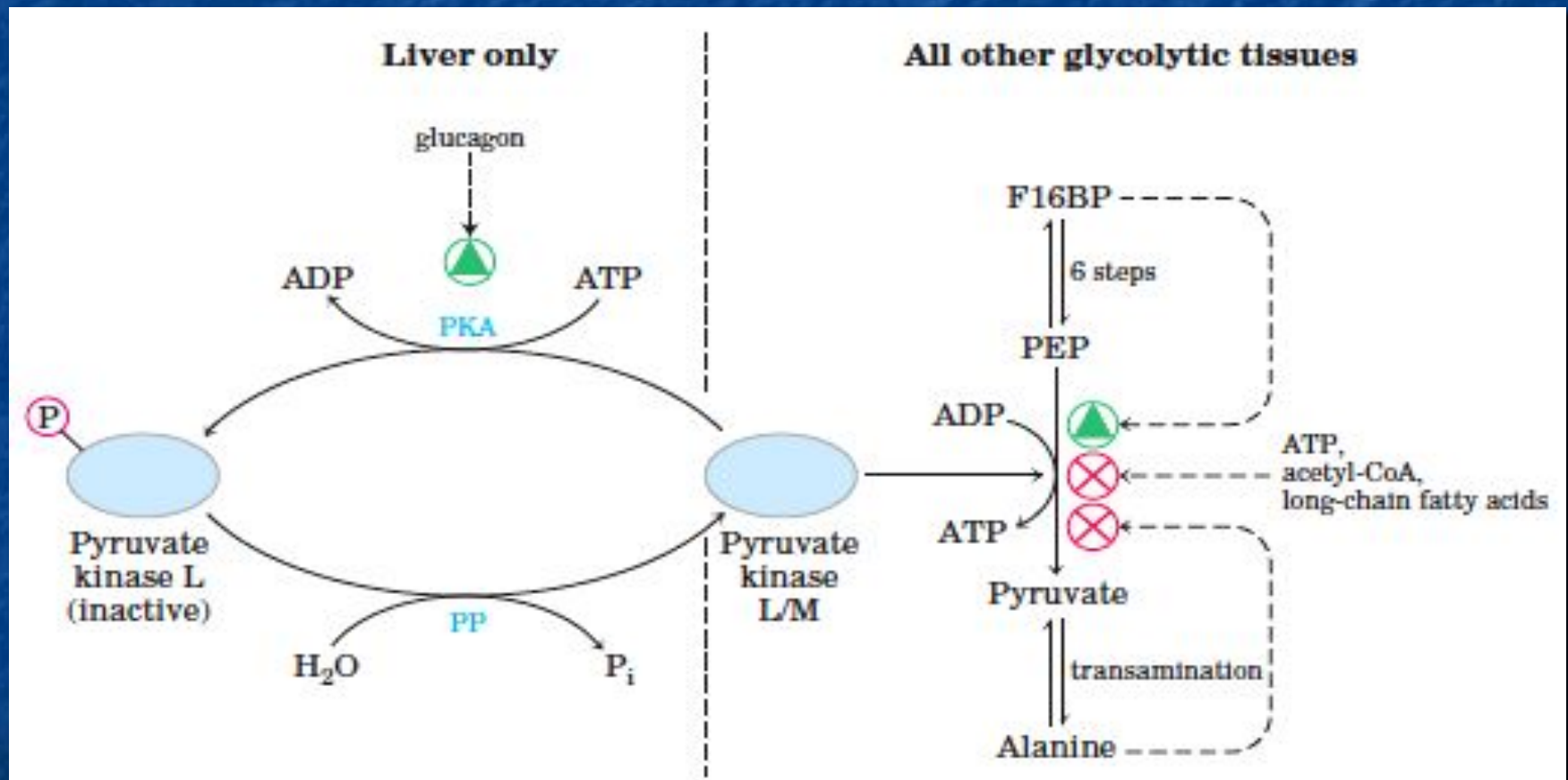
субстратная
регуляция

аллостерическая
регуляция

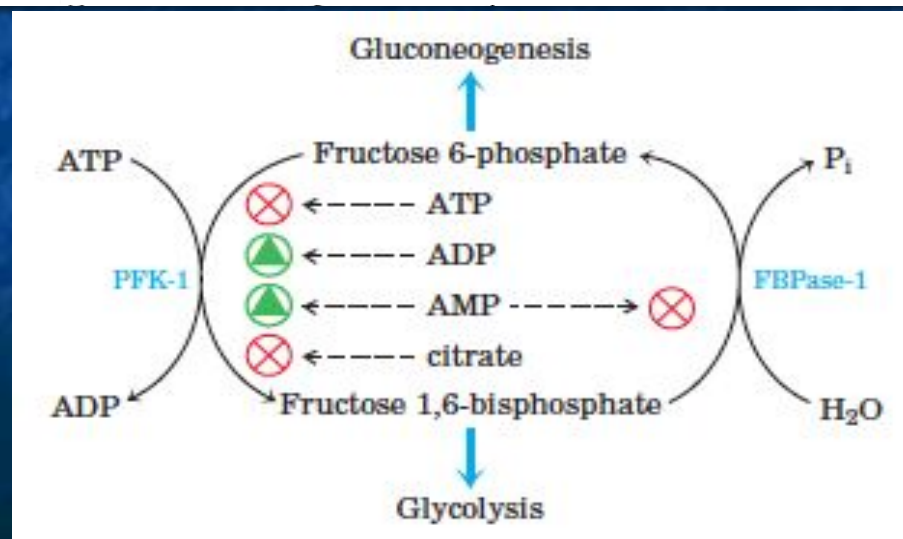
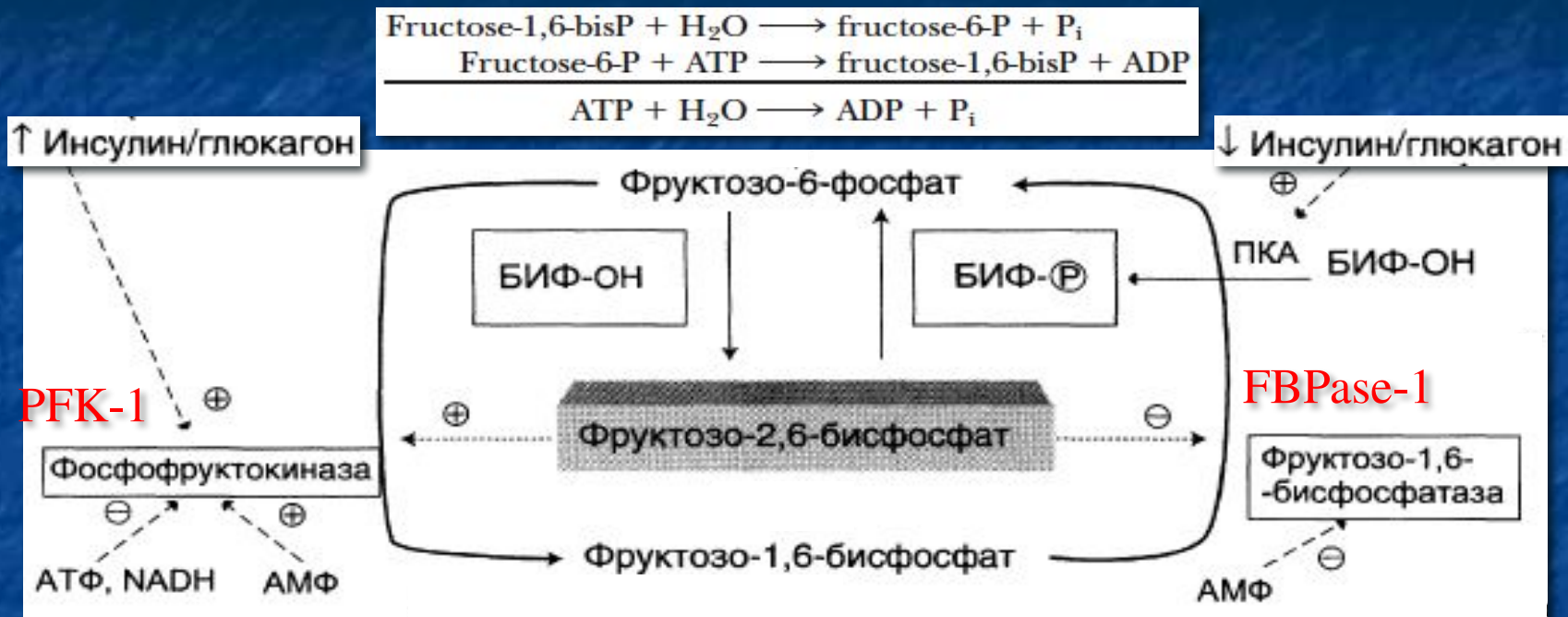


аллостерическая
регуляция

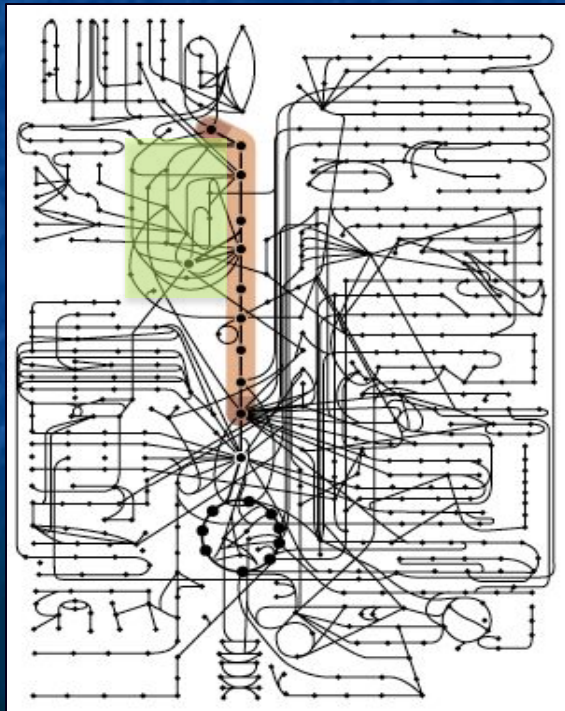
Регуляция пируваткиназы в III цикле



Регуляция II субстратного (“футильного”) цикла

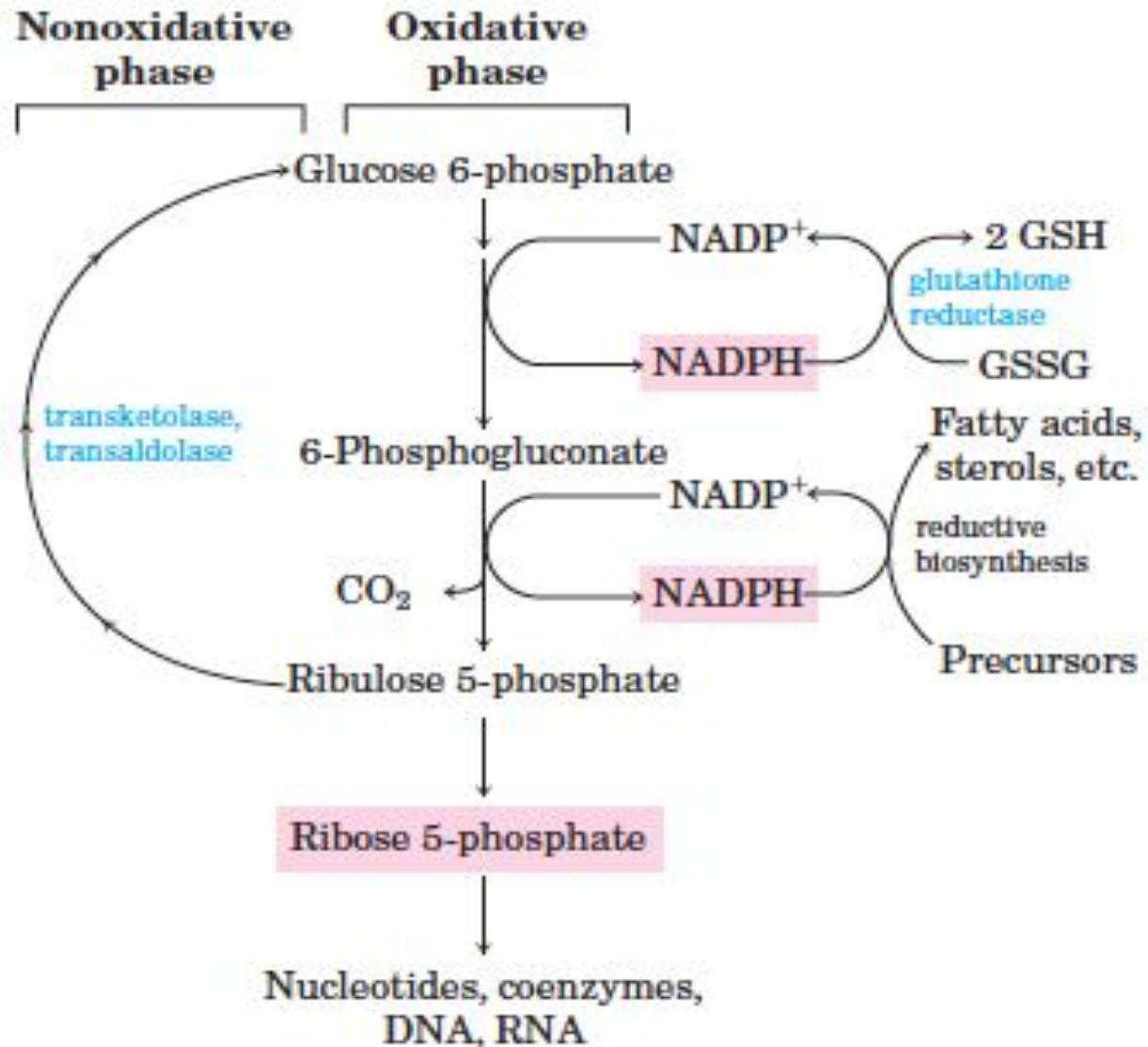


ПЕНТОЗНЫЙ ПУТЬ



- ◆ Биологический смысл
- ◆ Последовательность превращений
- ◆ Энергетический баланс
- ◆ Регуляция

Суммарная схема ПФП



Биологическое значение и энергетический баланс

Образование восстановительных эквивалентов

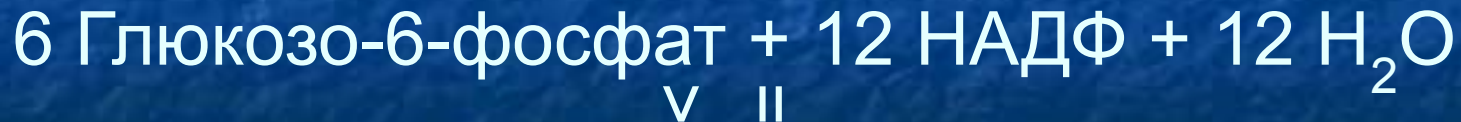
НАДФН+Н⁺

Образование рибозы для синтеза
пуриновых и перимидиновых оснований

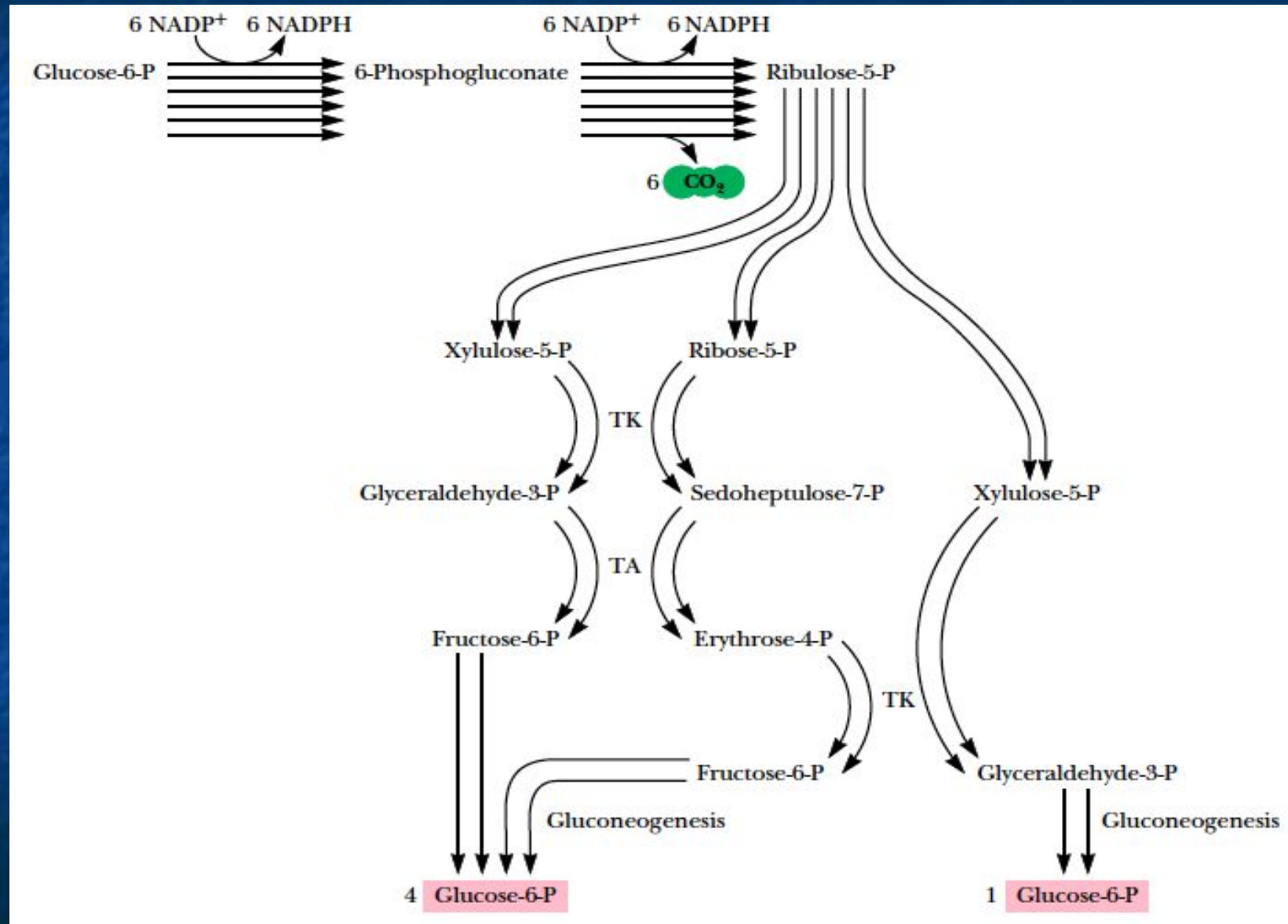
Синтез нуклеотидов

Метаболизм других моносахаридов

Структурные компоненты клетки

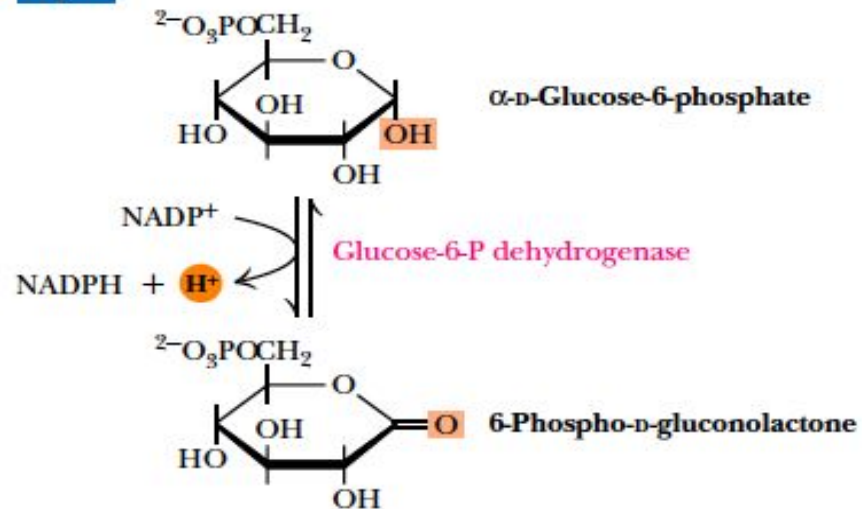


Метаболические превращения

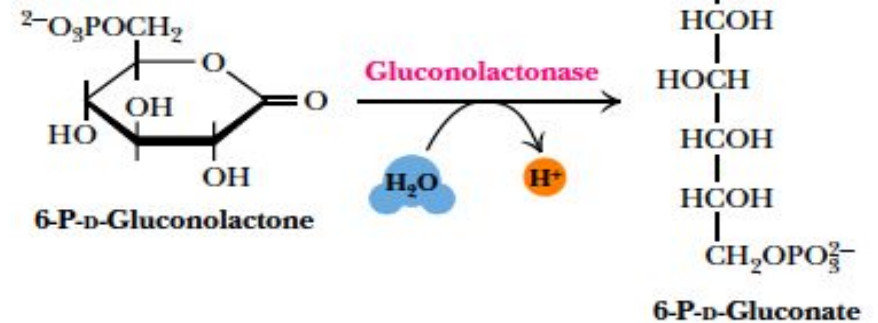


Окислительный этап

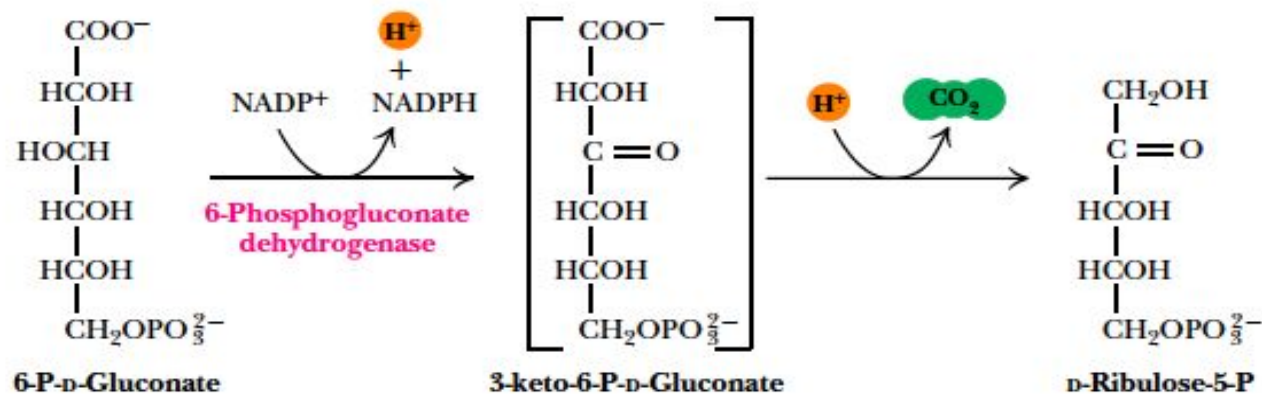
Step 1



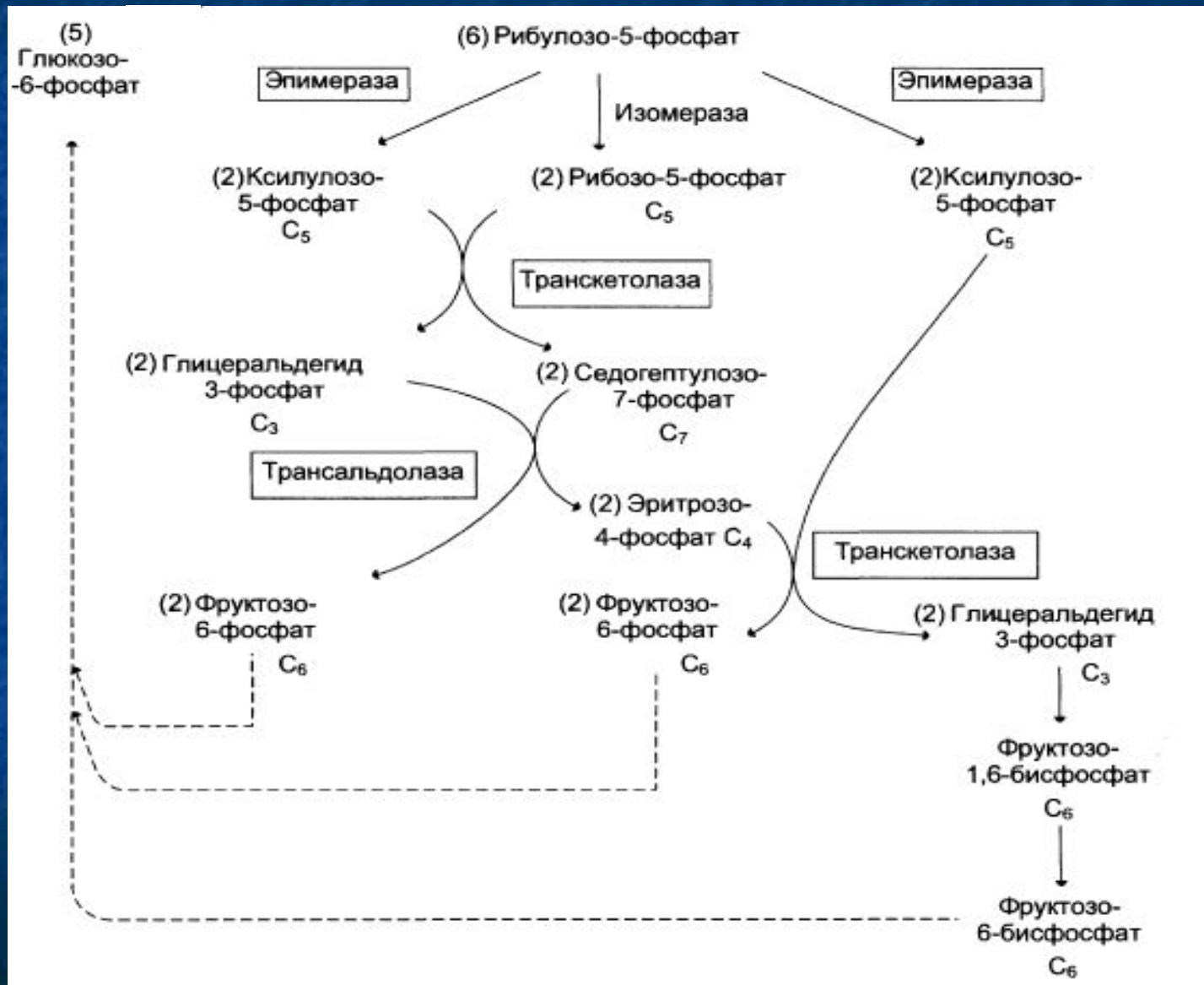
Step 2



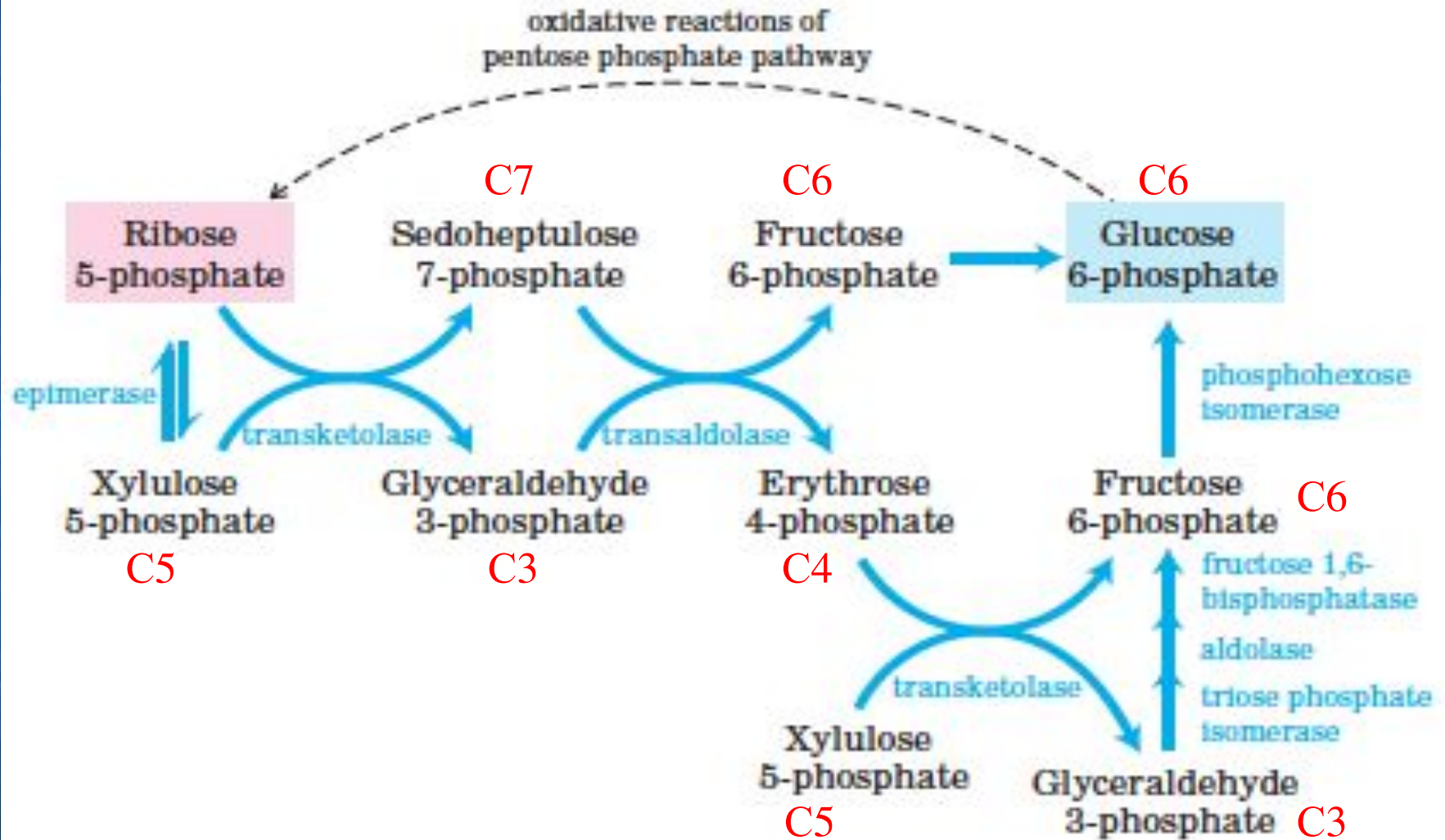
Step 3



Неокислительный этап (пентозный цикл)

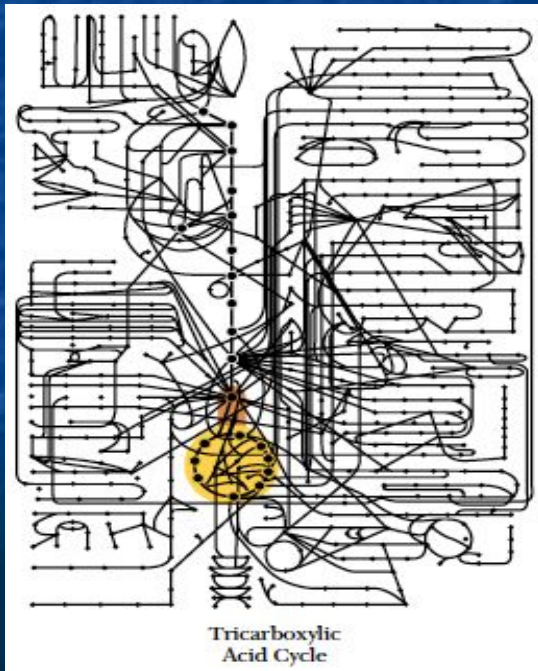


Неокислительный этап (пентозный цикл)



ОБЩИЙ ПУТЬ КАТАБОЛИЗМА

- 3 стадии катаболизма
- Биологический смысл
ОПК
- ОПК: ЦТК + ДЦ + ОФ



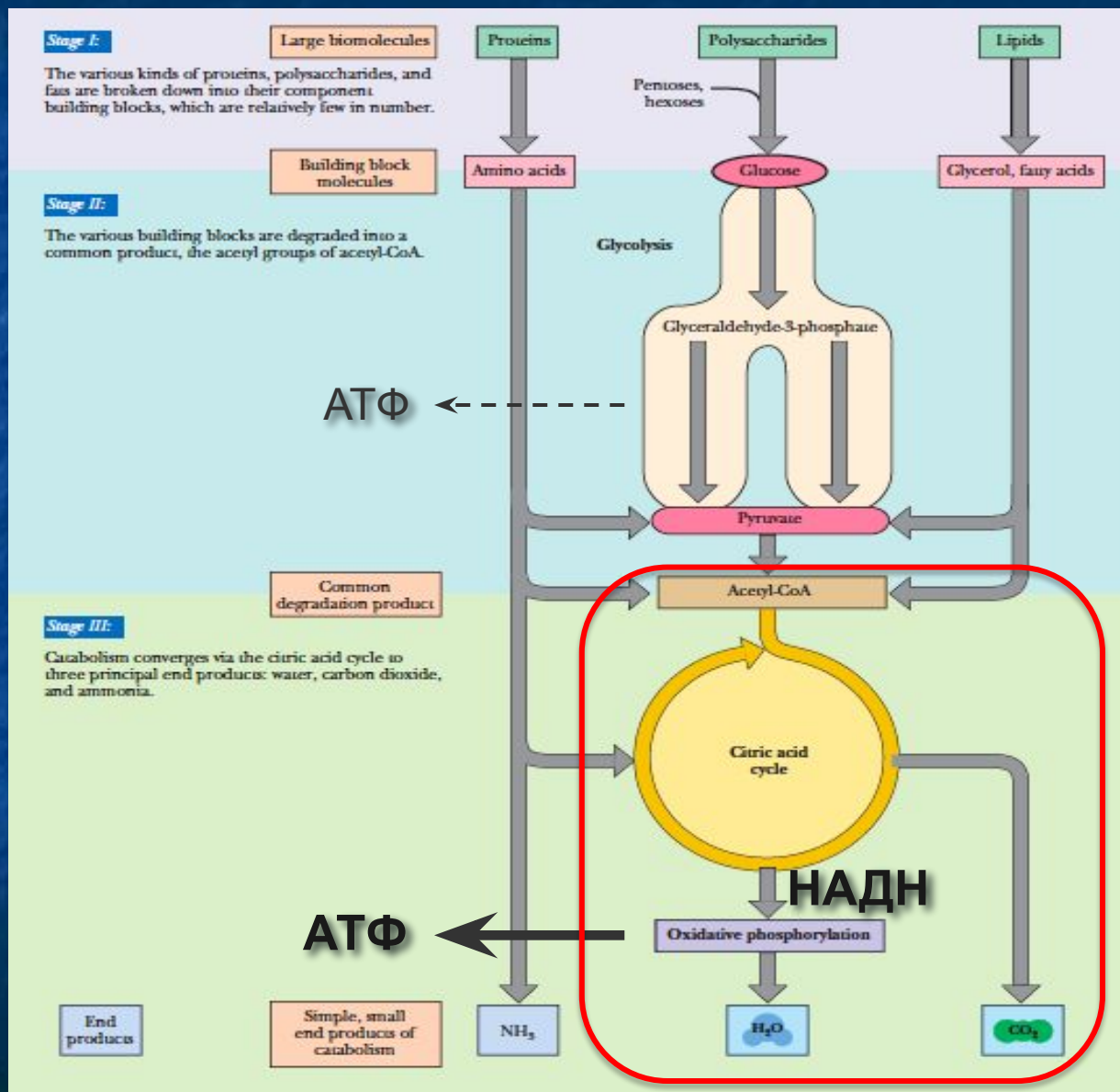
3 стадии и место ОПК в общем катаболизме

Стадия 1.
Общие блоки

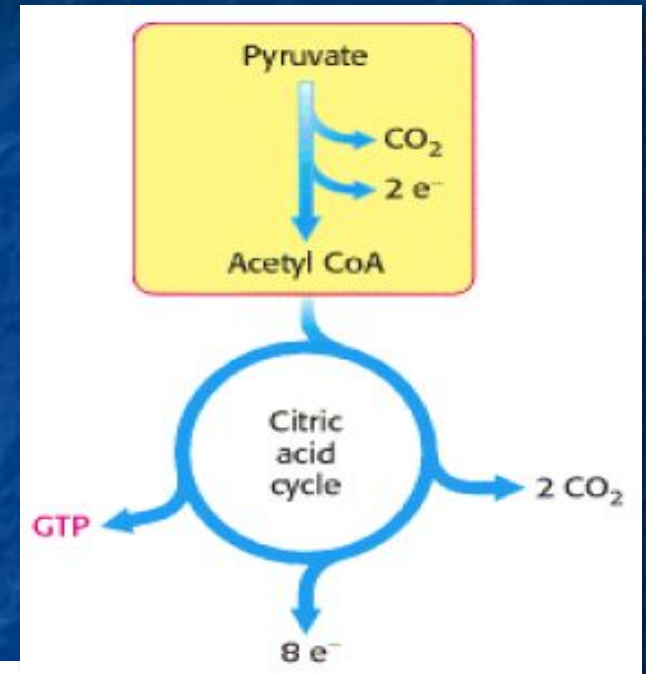
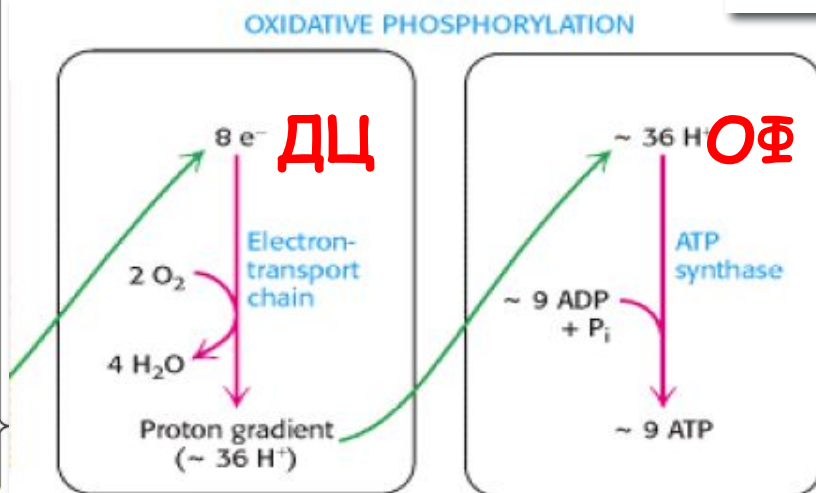
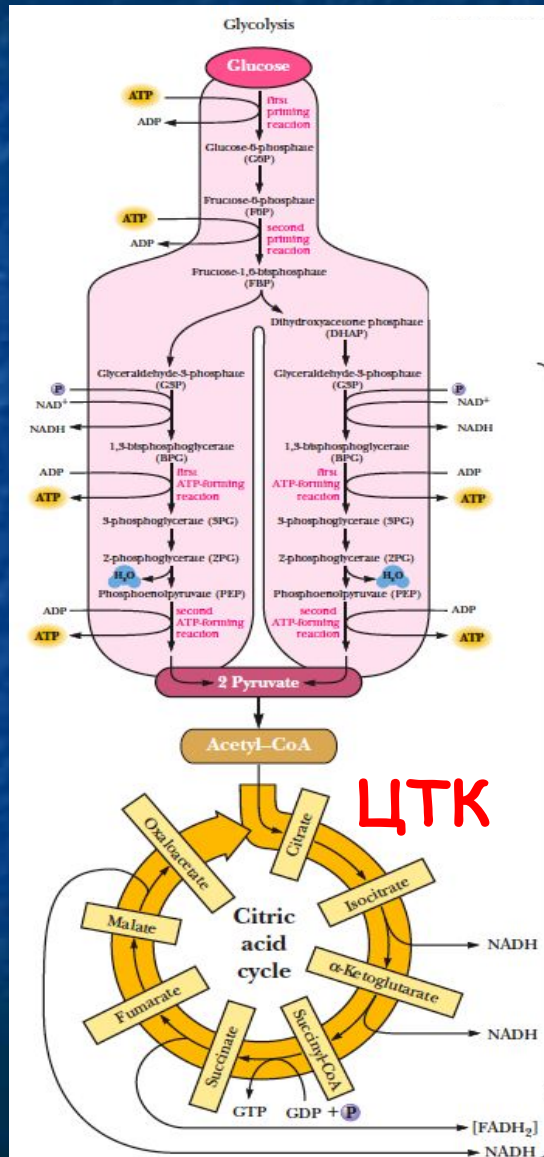
Стадия 2.
Общий продукт
Ацетил-КоА

Стадия 3.
Общий Путь
Катаболизма
(ОПК)

Конечные
продукты

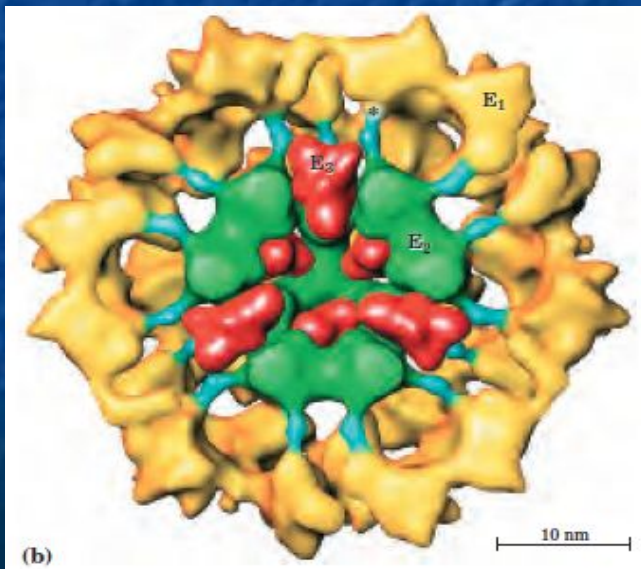


ЦТК есть первая стадия ОПК

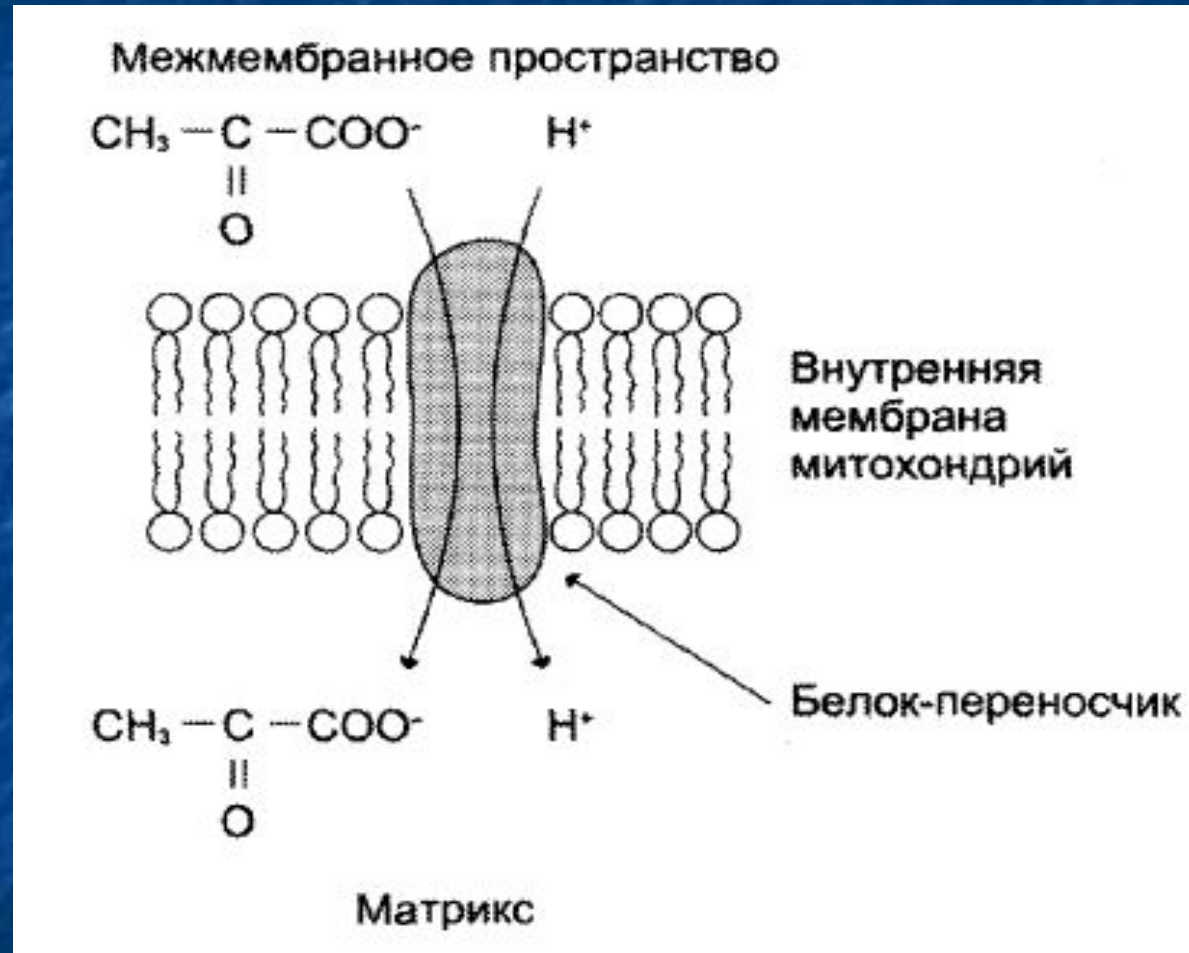


ОБРАЗОВАНИЕ Ацетил-КоА ИЗ ПИРУВАТА

- Транспорт пирувата
- Устройство и механизм ПДК
 - Коферменты
- Сопряженные реакции
 - Стехиометрия
 - Регуляция

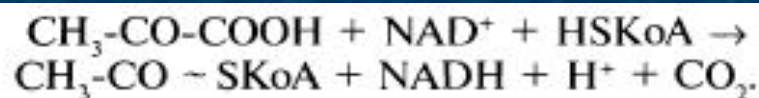


Перенос пирувата в митохондри

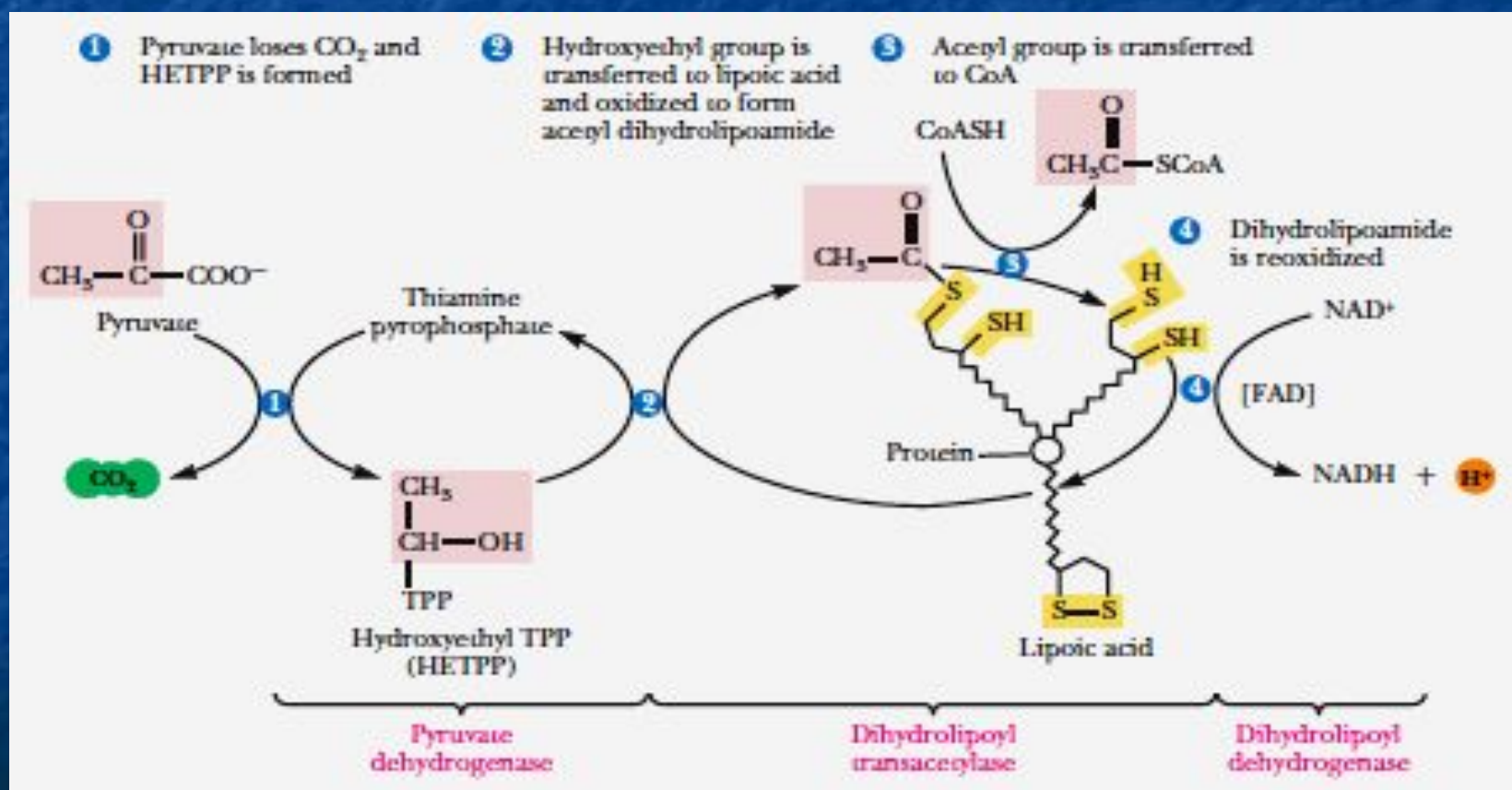


За счет электрохимического градиента

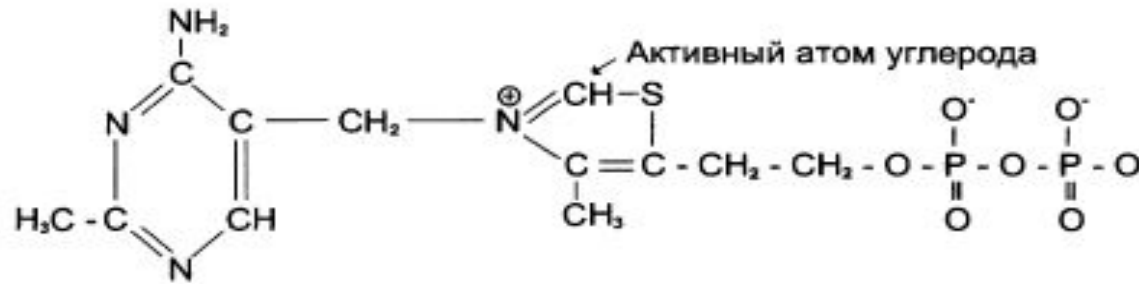
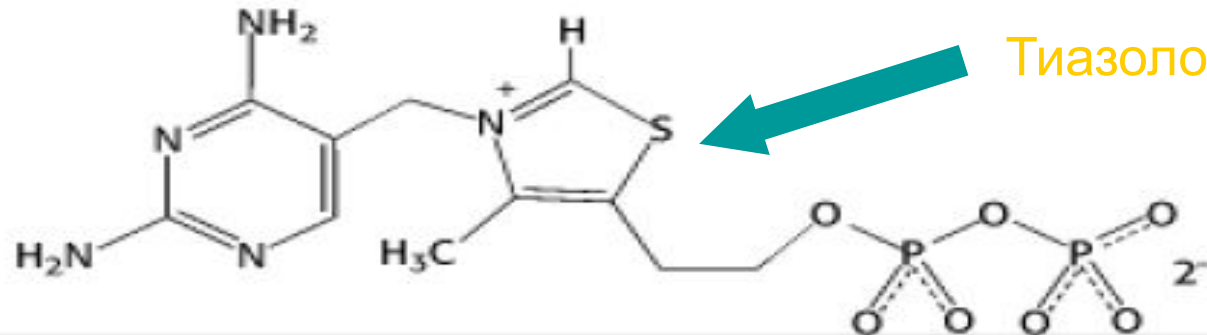
Механизм окислительного декарбоксилирования пирувата



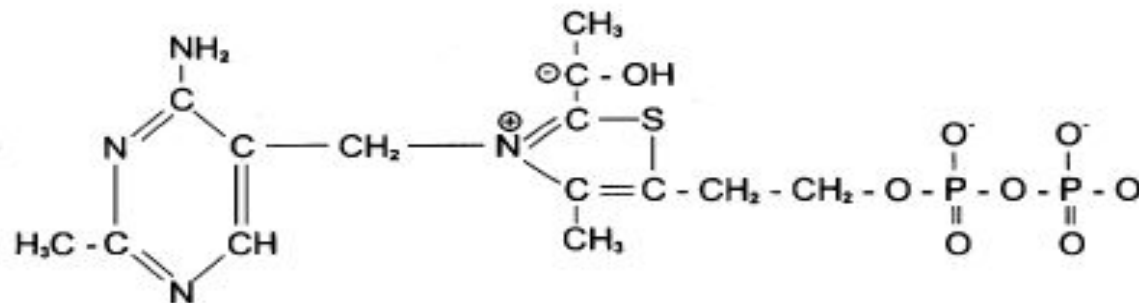
$$\Delta G^0 = -33,5 \text{ кДж/моль}$$



Механизм действия тиаминового кофермента

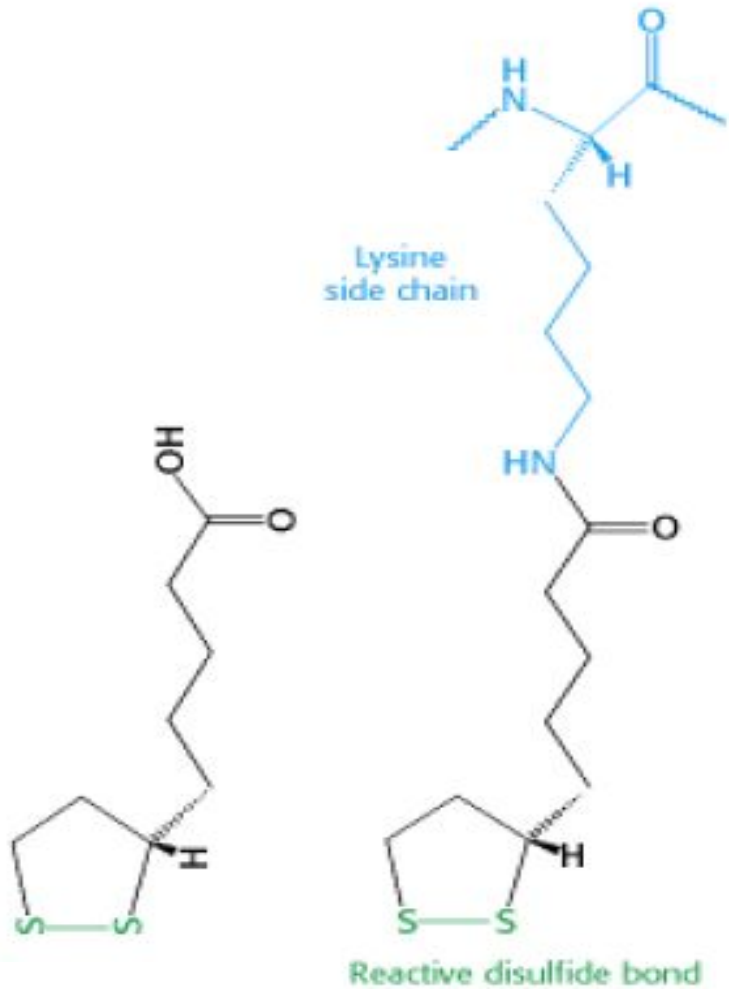


Тиаминдифосфат (ТДФ)



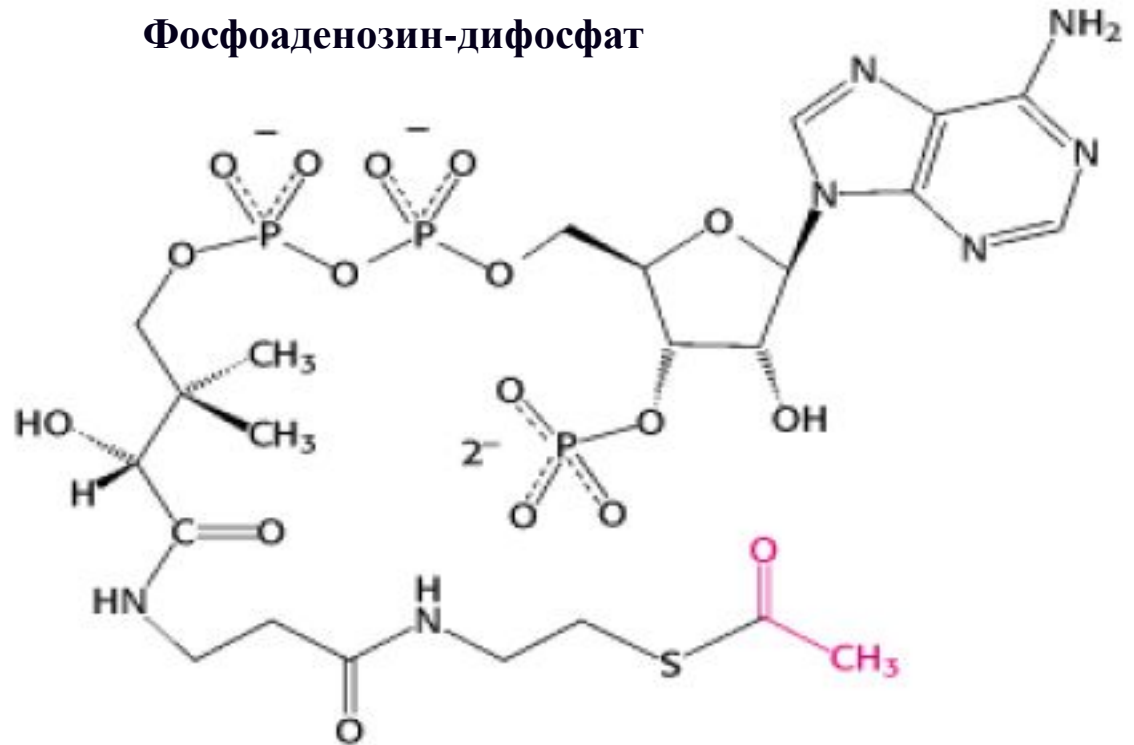
Гидроксиэтил-ТДФ

Липоевая кислота и кофермент А



Липоамид

Пантотеновая к-та



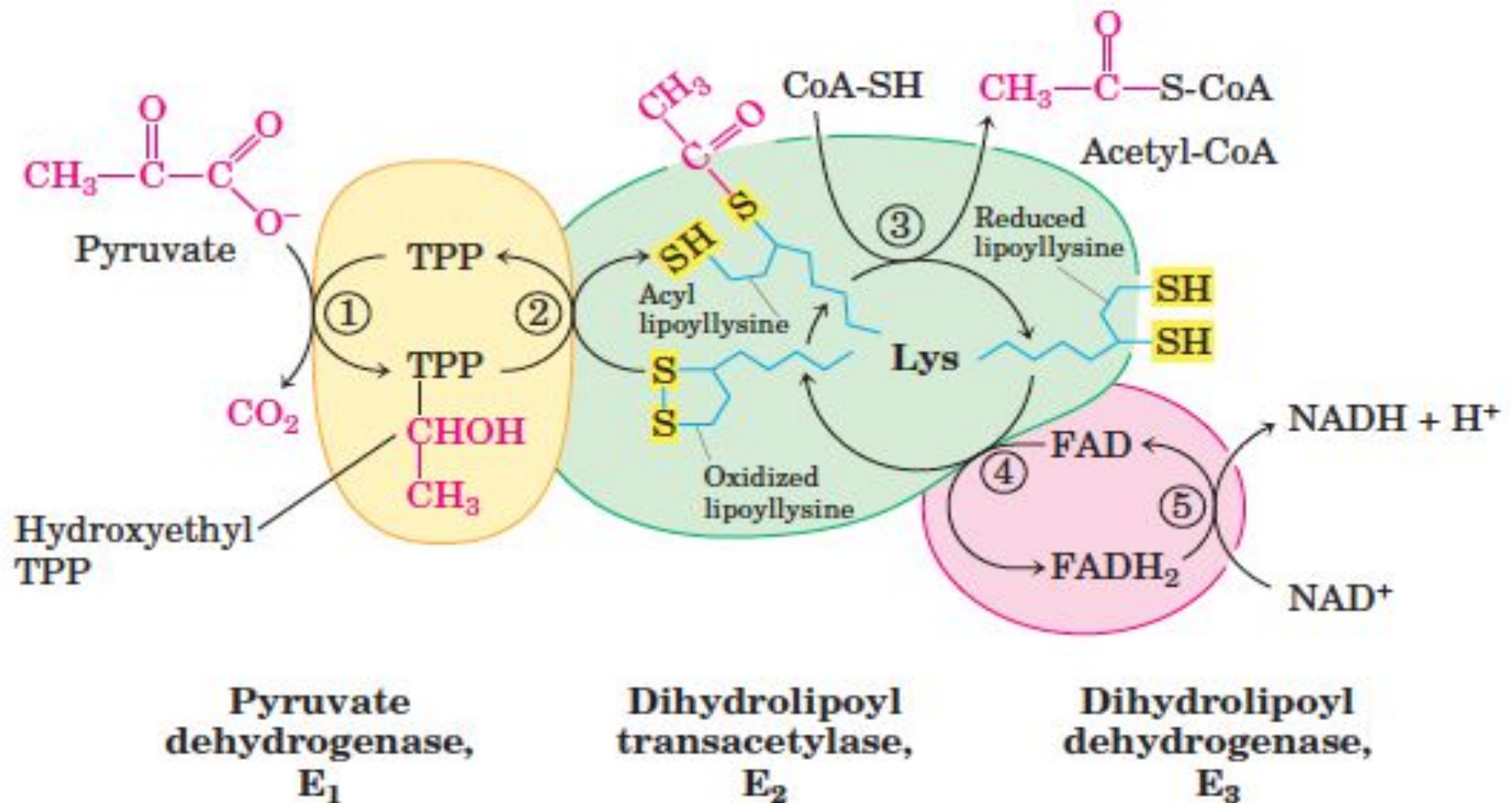
β-меркаптоэтиламин

Ацетил

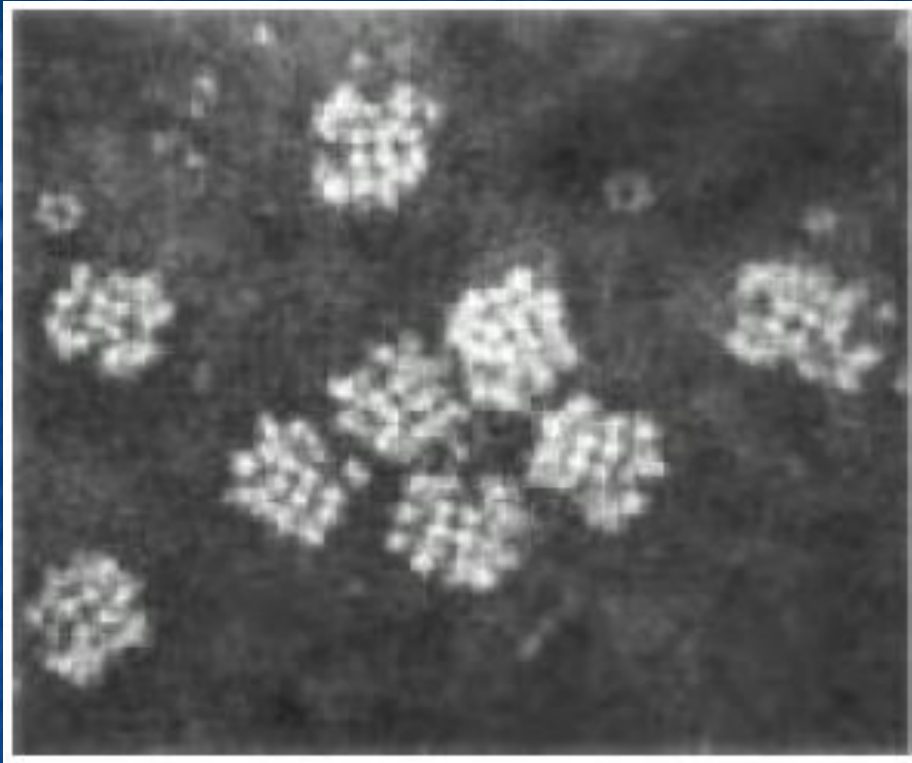
Ацетил-Кофермент-А
(Ац-КоА)

Тунелирование субстрата

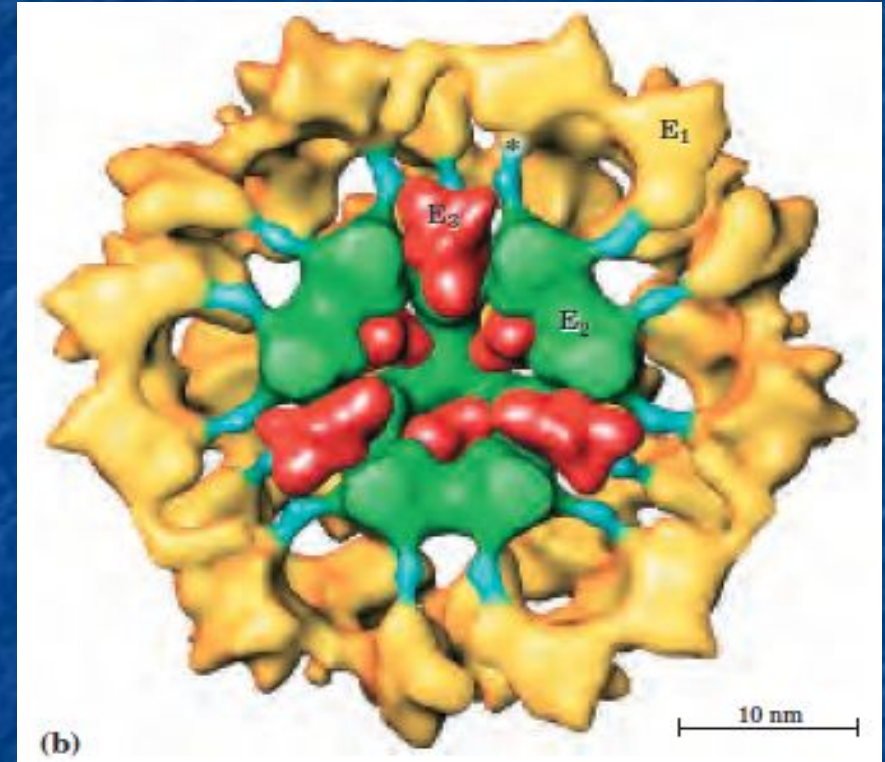
Интермедиаты «передаются с рук на руки» и никогда не покидают поверхности ферментов



Электронная микроскопия ПДК



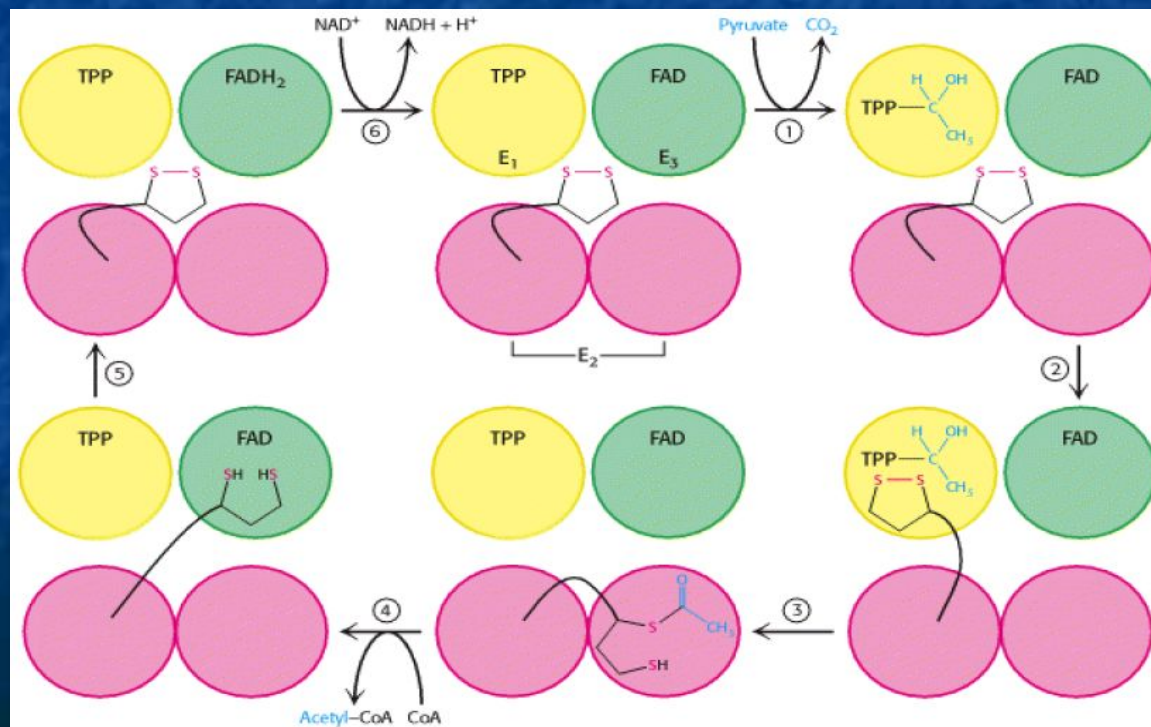
Электронная
микрофотография



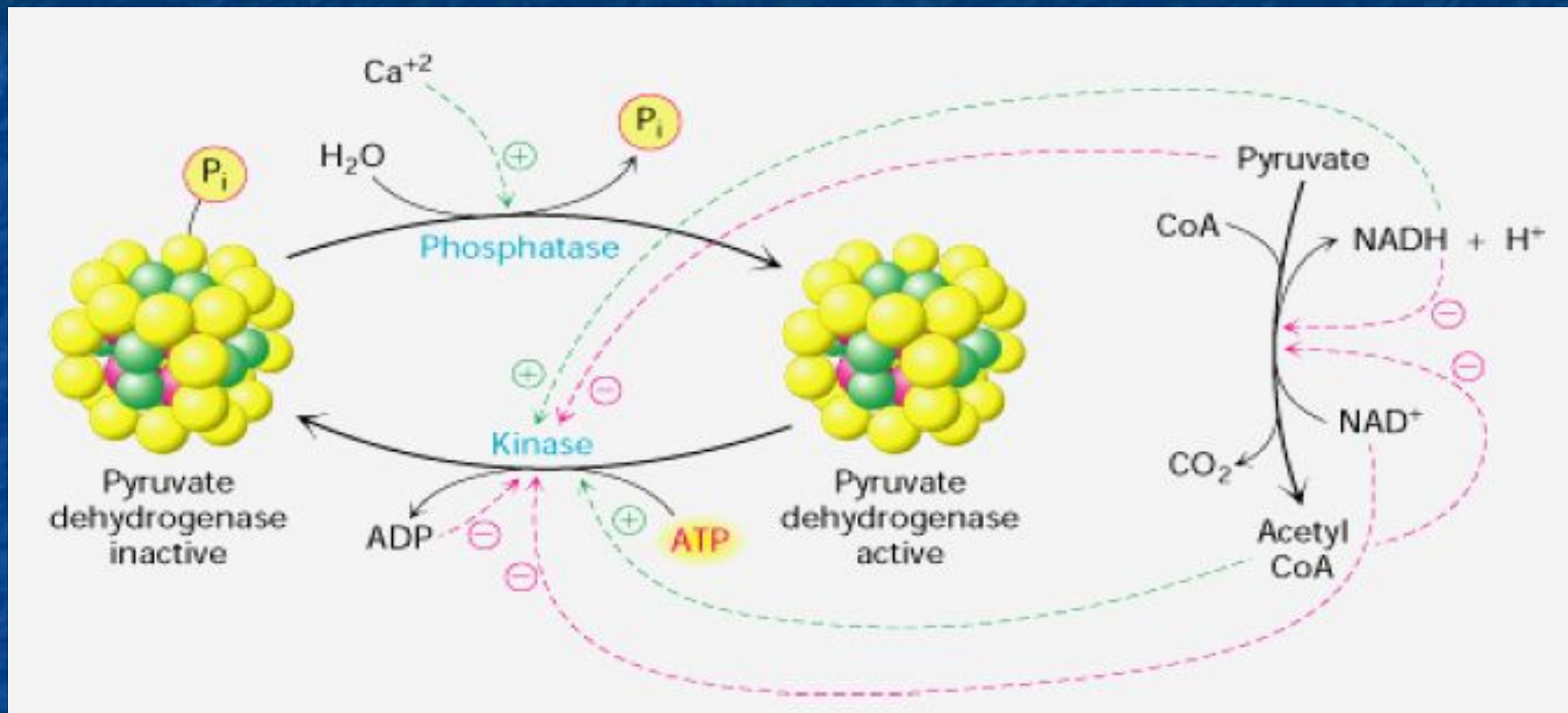
3D-image
reconstruction

Неравная стехиометрия и состав ПДК

Фермент		Число мономеров	Кофермент	Витамин
1. Пируватдекарбоксилаза (пируватдегидрогеназа)	E ₁	120 (30 тетрамеров)	ТДФ	B ₁
2. Дигидролипоилтранс- ацетилаза	E ₂	180 (60 тримеров)	Липоамид КоА	Липоевая кислота (ЛК) Пантотеновая кислота
3. Дигидро- липоилдегидрогеназа	E ₃	12 (6 димеров)	FAD NAD ⁺	B ₂ PP



Регуляция пируватдегидрогеназы

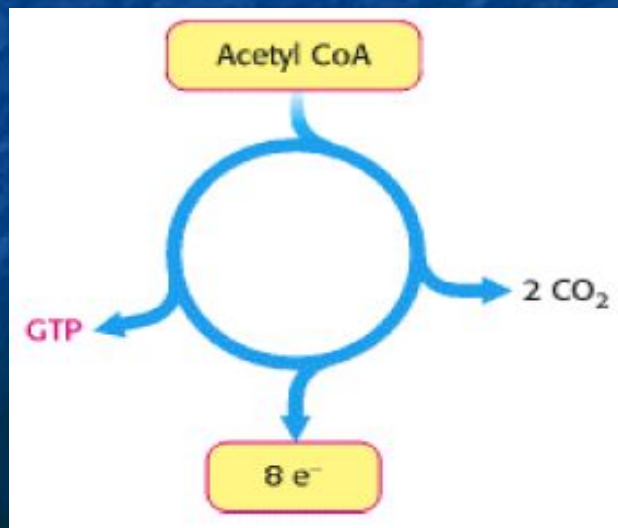


Регуляция метаболитами: субстраты активируют (пируват, НАД $^+$, АТФ), продукты ингибируют (Ац-КоА, НАДН).

Регуляция идет через киназу ПДК

ЦИКЛ КРЕБСА (ЦТК)

- История открытия
- Последовательность событий
 - Энергетика
 - Термодинамика
- Ключевые механизмы
 - Регуляция

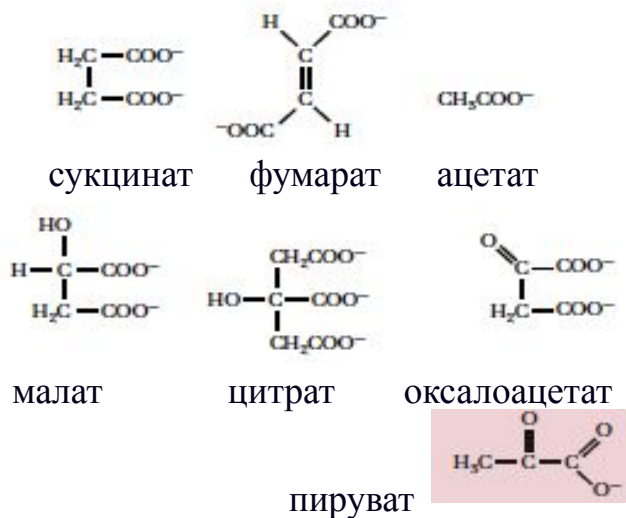


История открытия

1932. Hans Krebs.

Только некоторые малые органические кислоты окисляются экстрактами почек и печени.

Оксалоацетат образуется из пирувата.

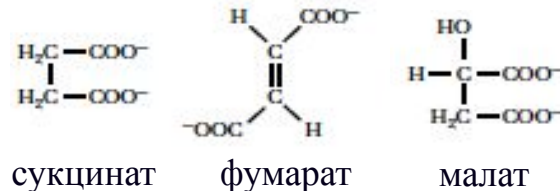


1935. Albert Szent-Gyorgyi.

Добавление любой из трех дикарбоновых кислот к экстрактам мышц повышало потребление кислорода существенно больше, чем требовалось только для их окисления.

Лимитирующие вещества.

Окисление сукцината - скорость-лимитирующая стадия (ингибирование малонатом)

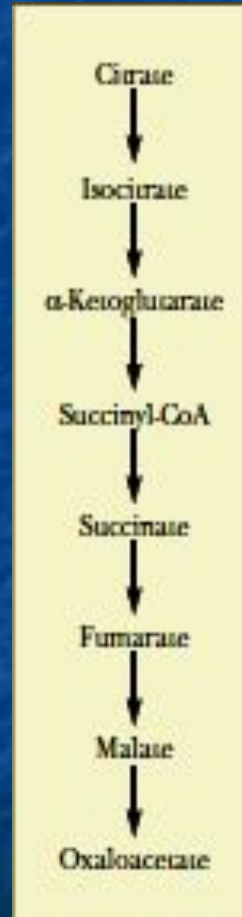


Karl Martius Franz Knoop.

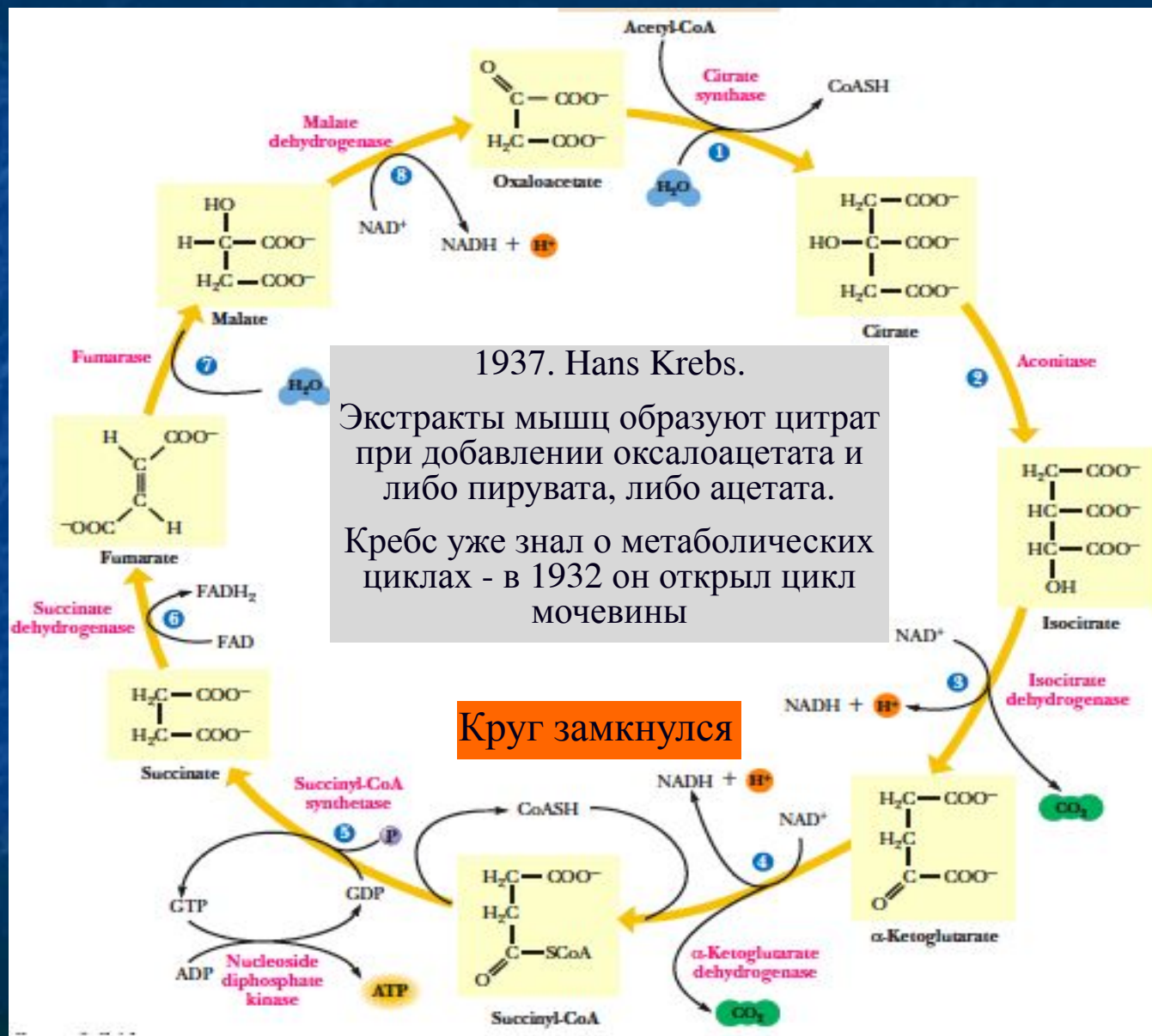
Цитрат > изоцитрат > α-кетоглутарат

Было известно: α-КГ > сукцинат

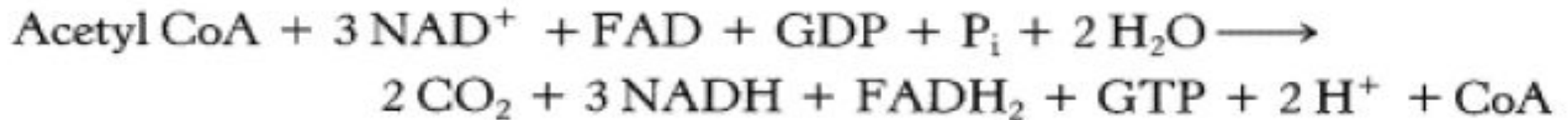
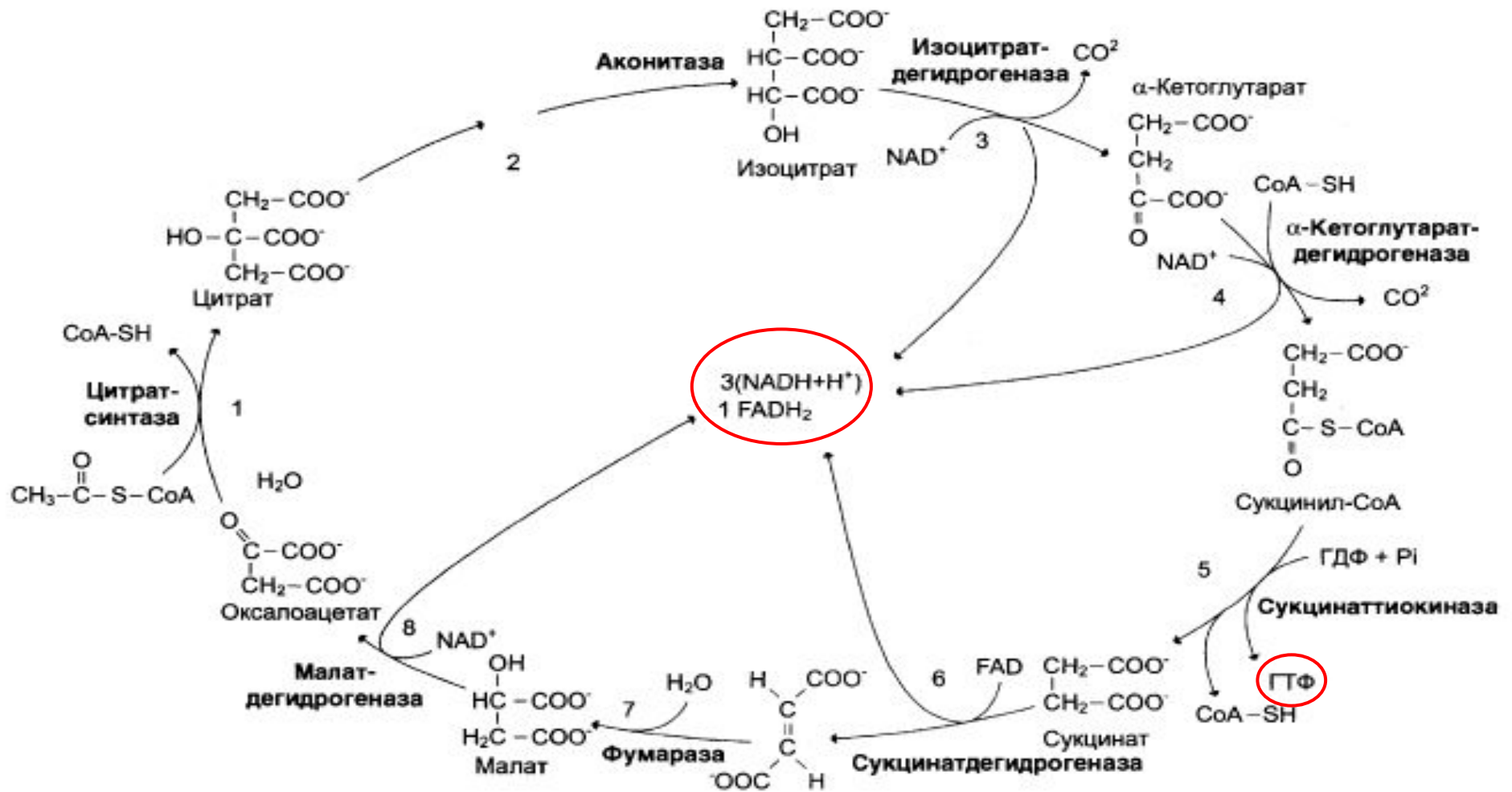
Последовательность реакций определилась



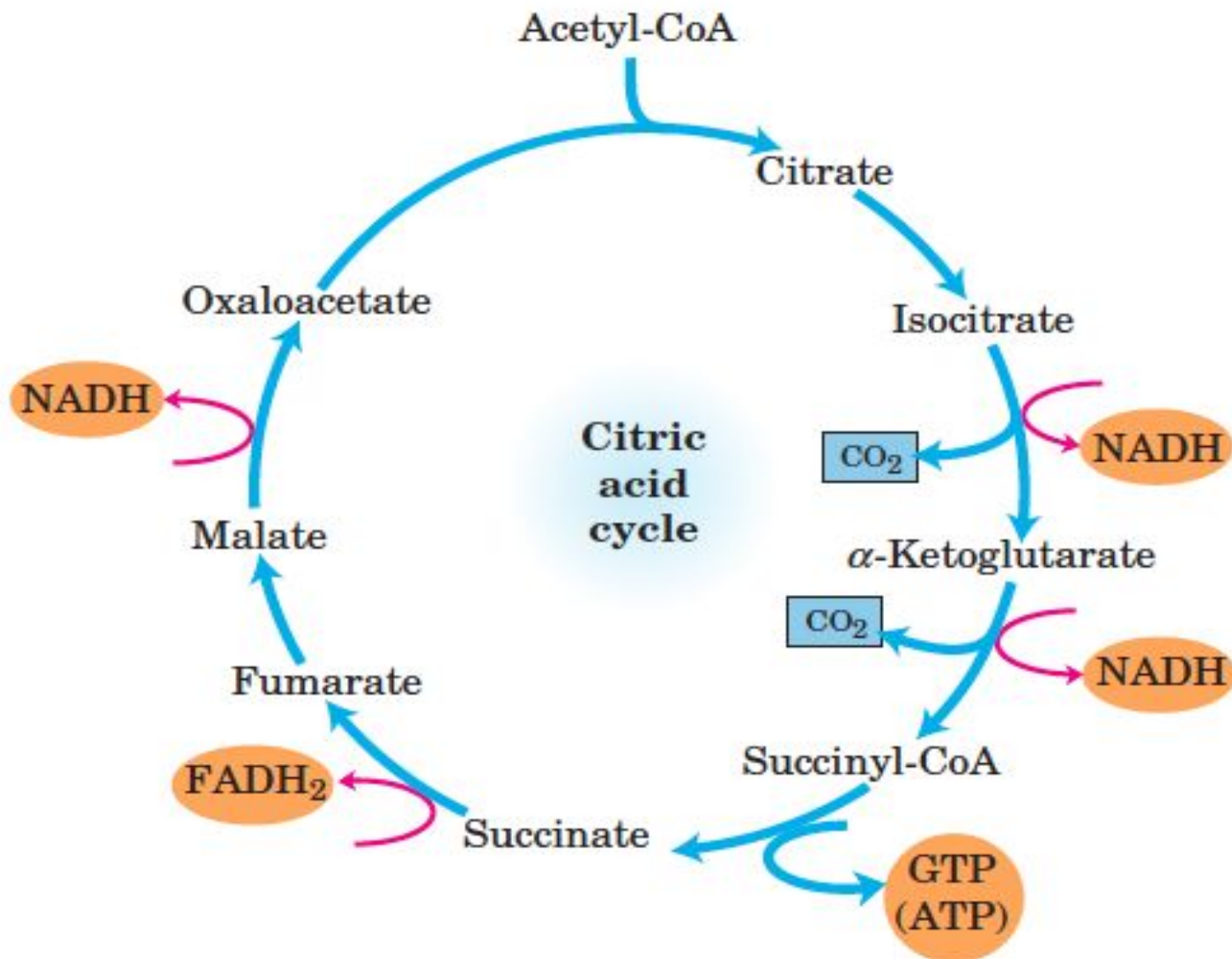
История открытия



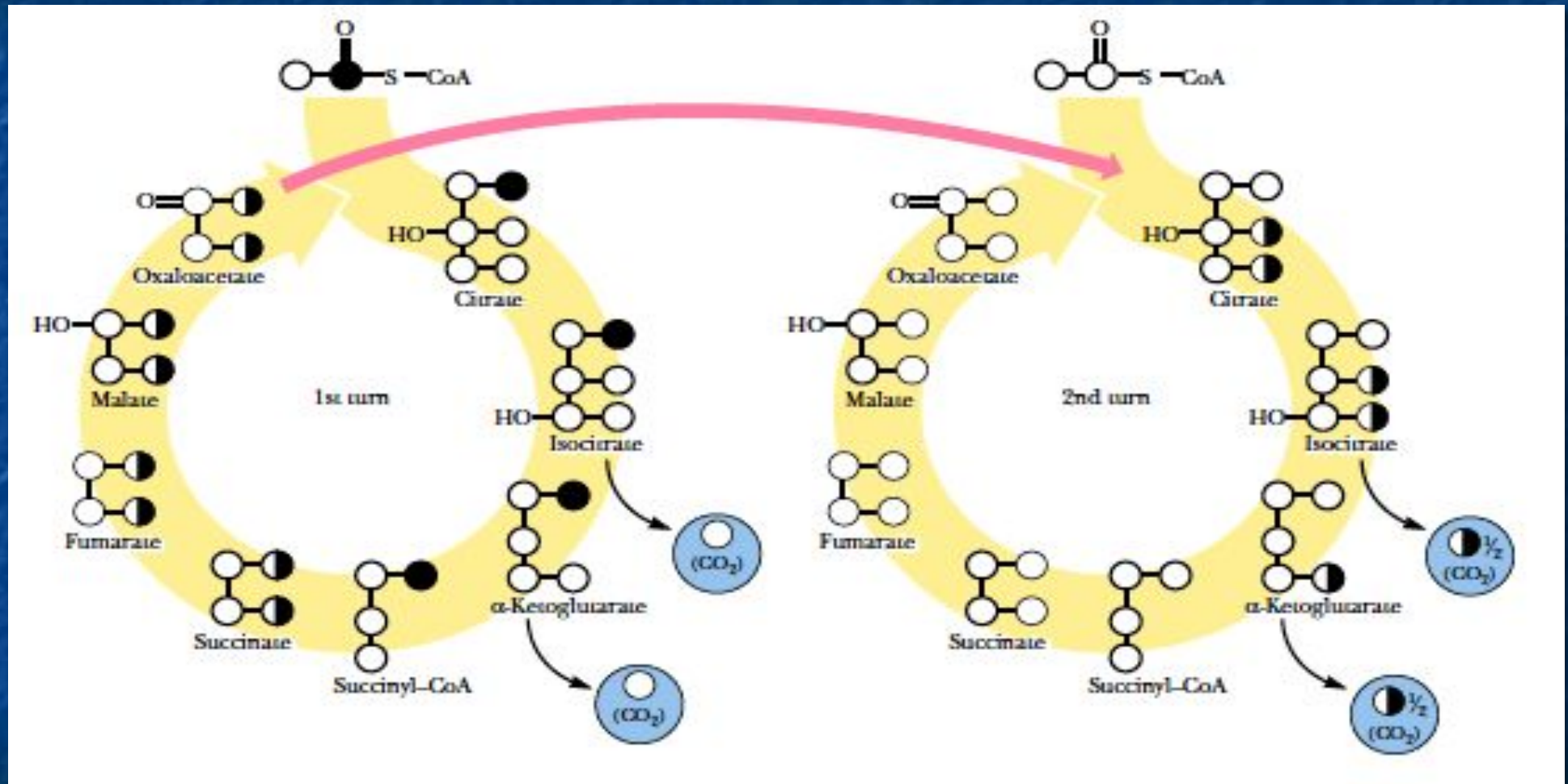
Последовательность реакций и энергетика



Еще раз про энергетический баланс



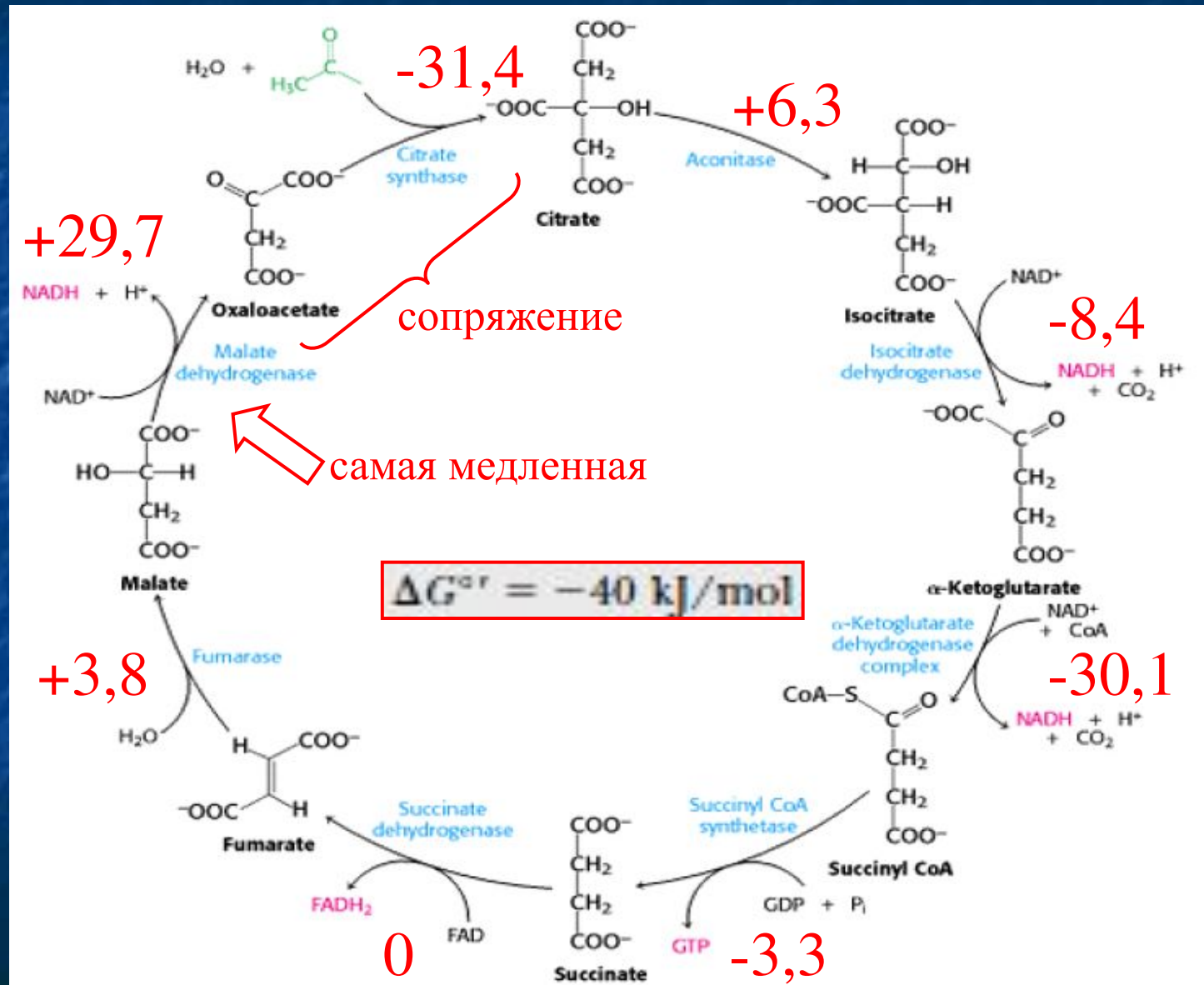
Асимметрия цикла



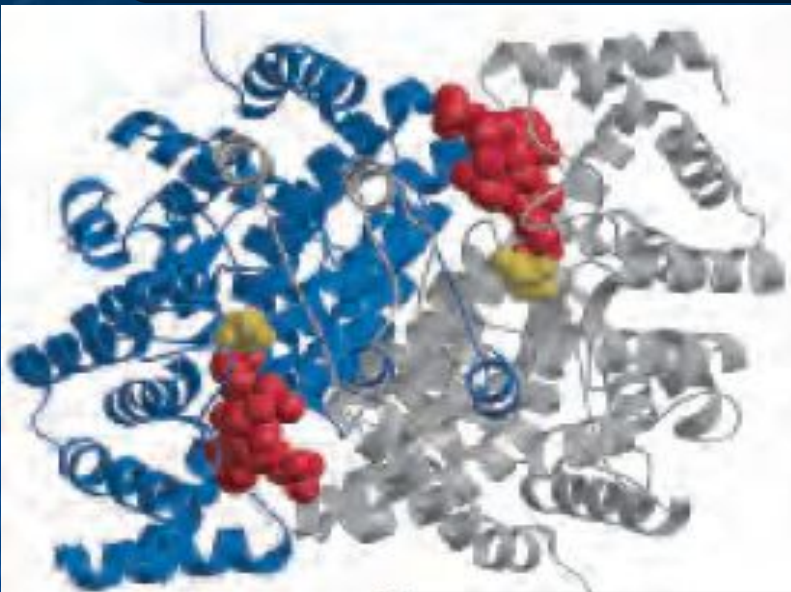
Вводимая карбоксильная группа удаляется на втором цикле

Термодинамика цикла

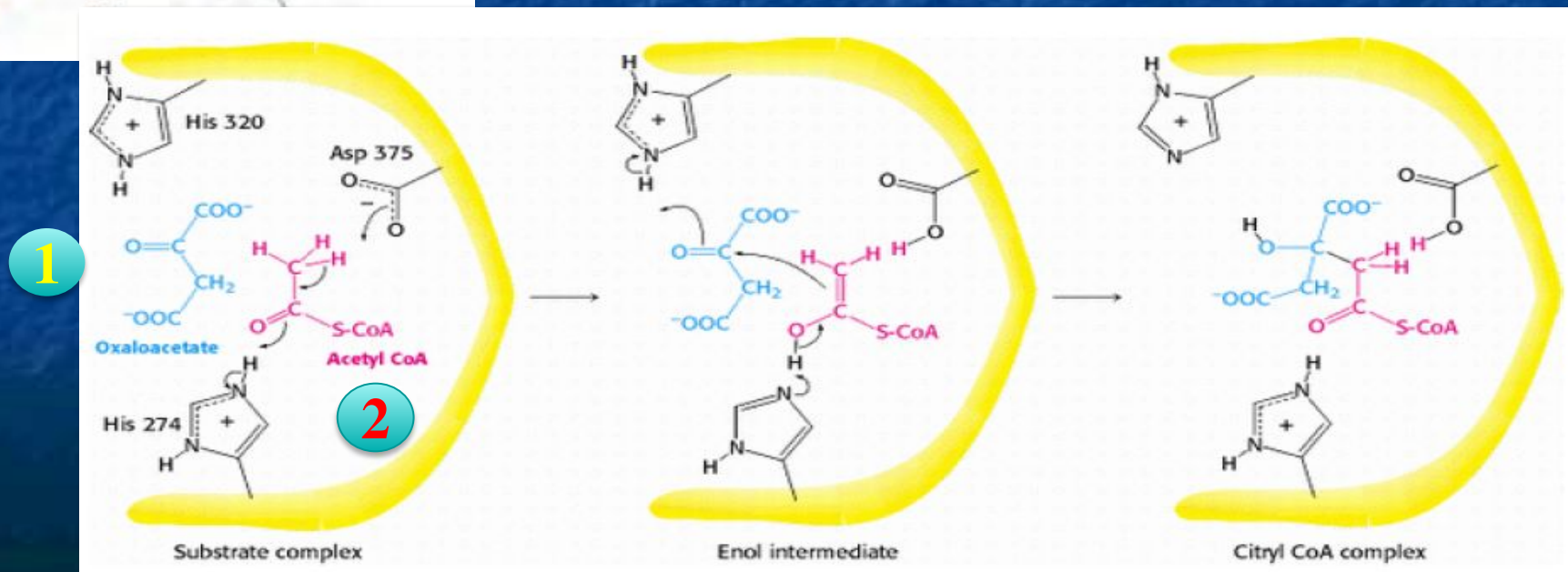
Величины
 ΔG^0 ,
кДж/моль



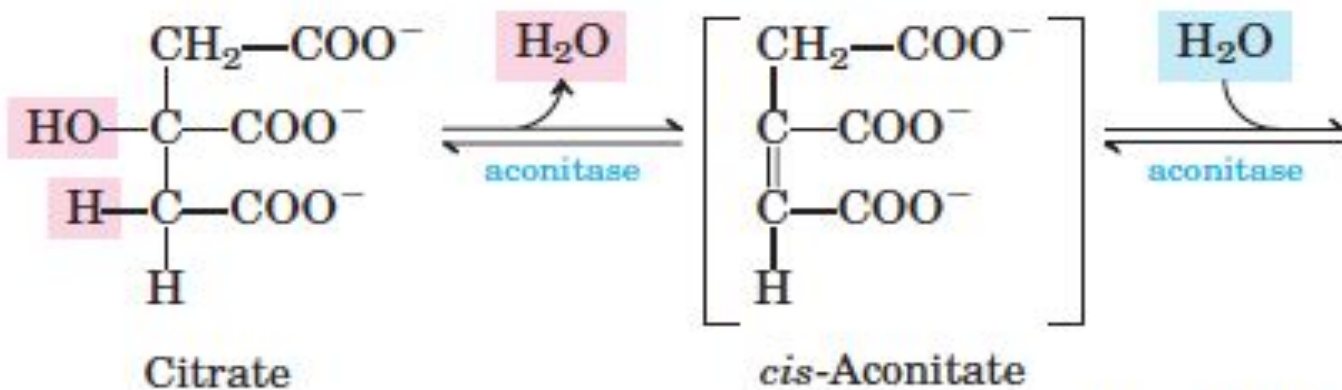
Механизм цитратсинтазной реакции



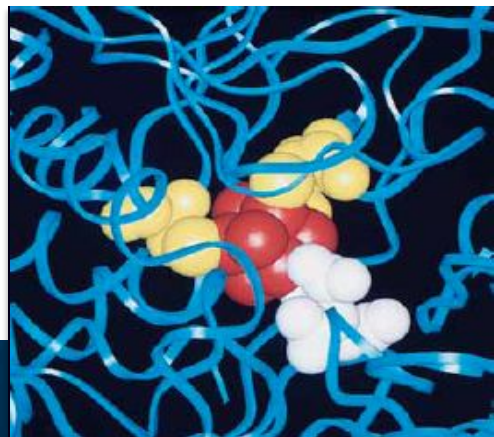
Последовательная упорядоченная
двусубстратная реакция
(ordered single displacement)



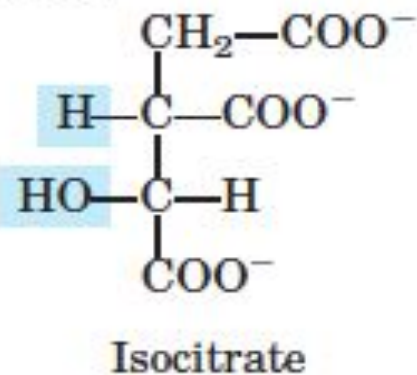
Аконитазная реакция



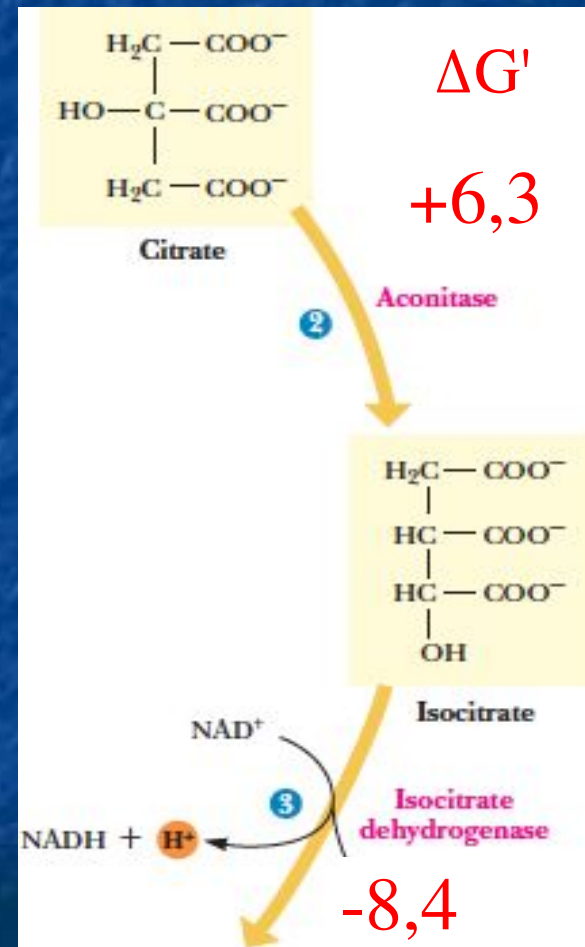
Аконитат гидратаза



ЦИСТЕИН
FeS кластер
изоцитрат

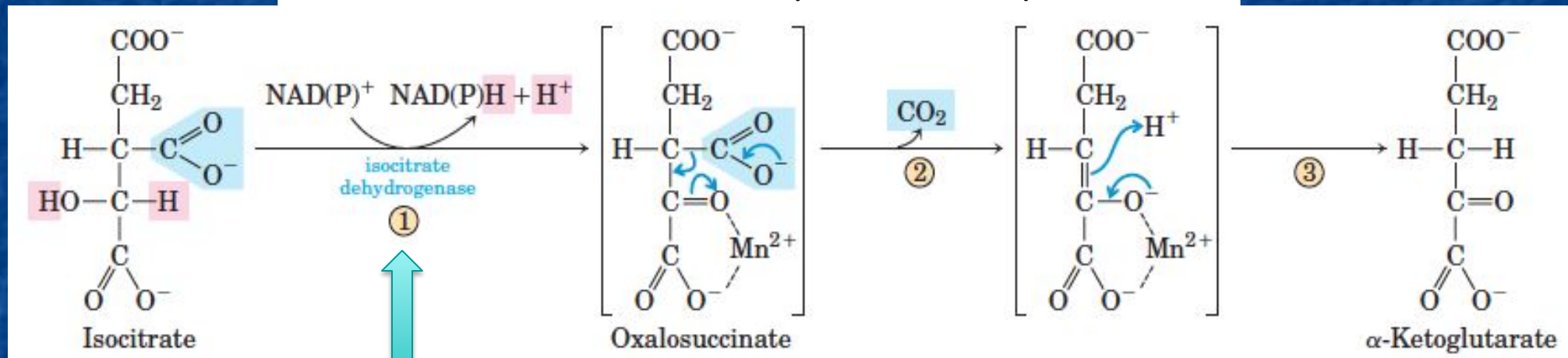


$$\Delta G'^{\circ} = 13.3 \text{ kJ/mol}$$



Первое окисление: изоцитрат-ДГ

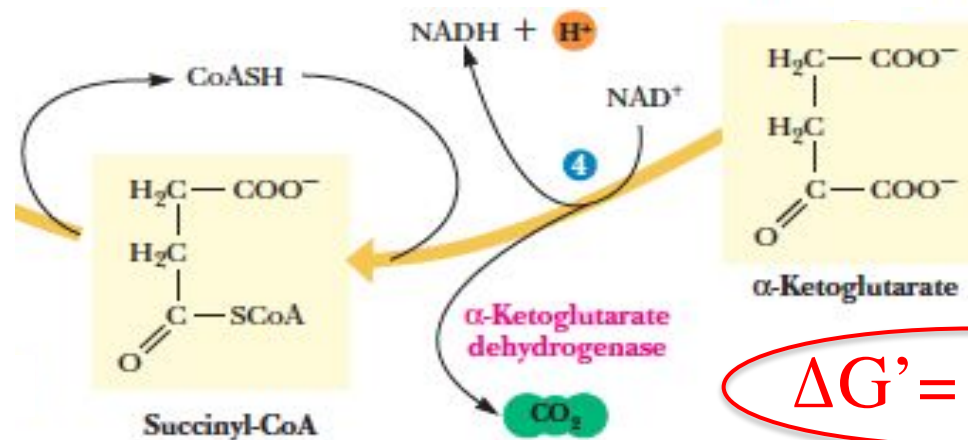
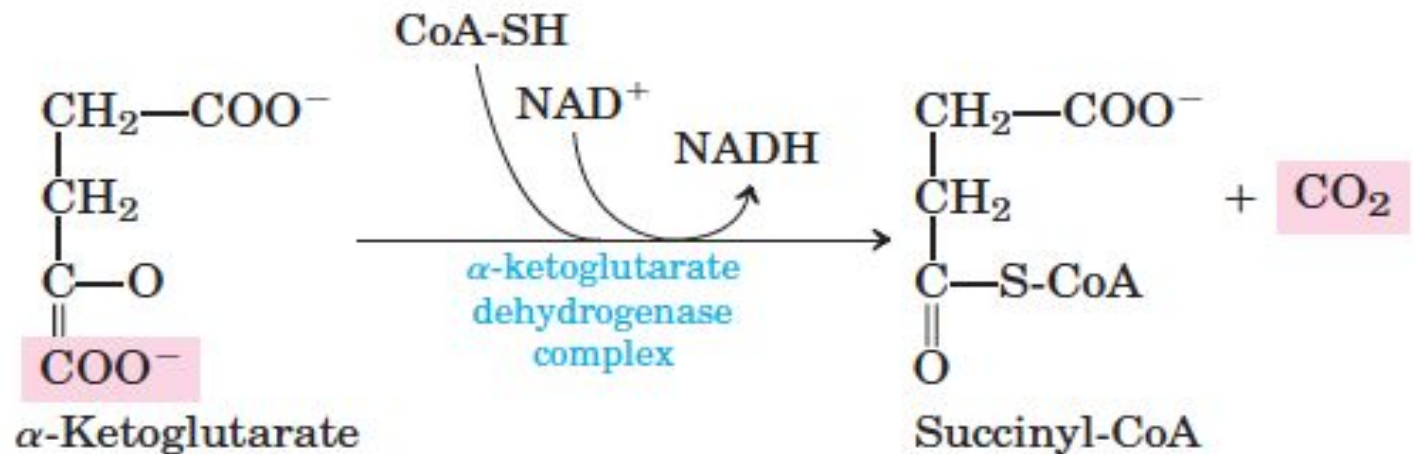
Окислительное декарбоксилирование



Две формы фермента:

NAD^+ -зависимый - в матриксе митохондрий
и NADP^+ -зависимый - в матриксе и цитозоле

Второе окисление: α-кетоглутарат-ДГ



$$\Delta G' = -30,1$$

Самая «движущая» реакция

α-кетоглутарат-ДГ – аналог ПДК

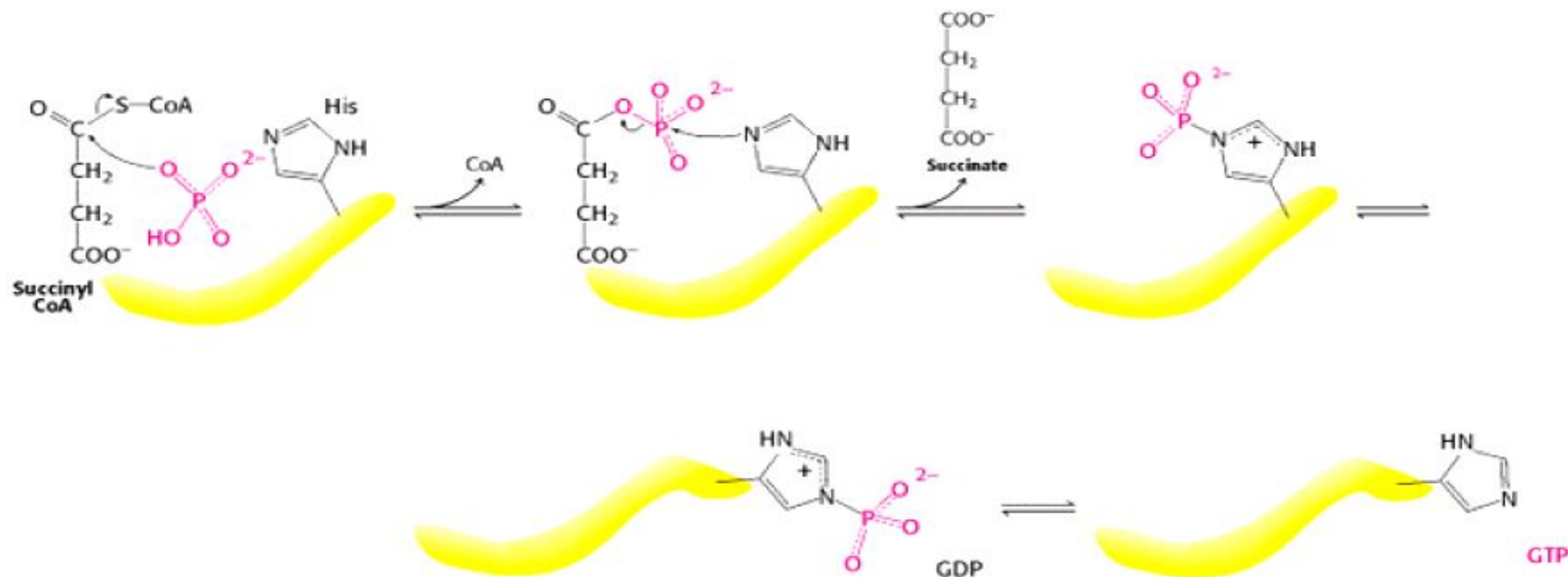
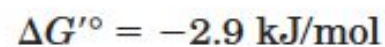
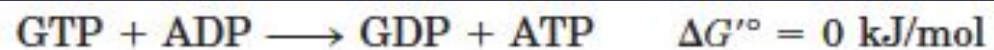
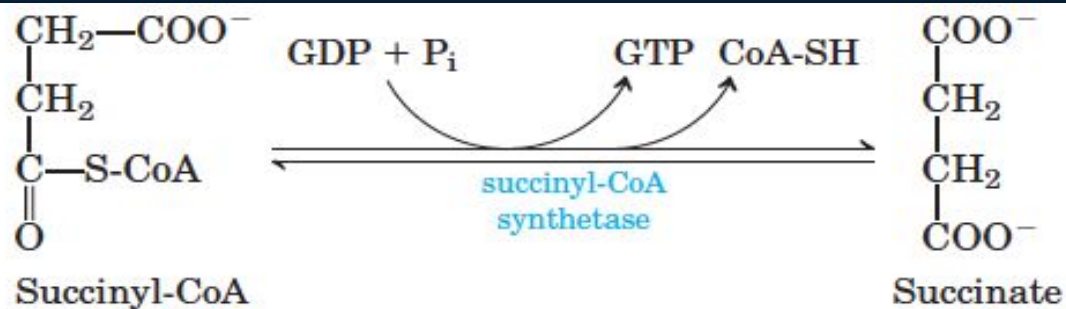
Механизм практически идентичен ПДК: комплекс из 3 ферментов и тех же 5 коферментов

НО: первичная структура белков отлична

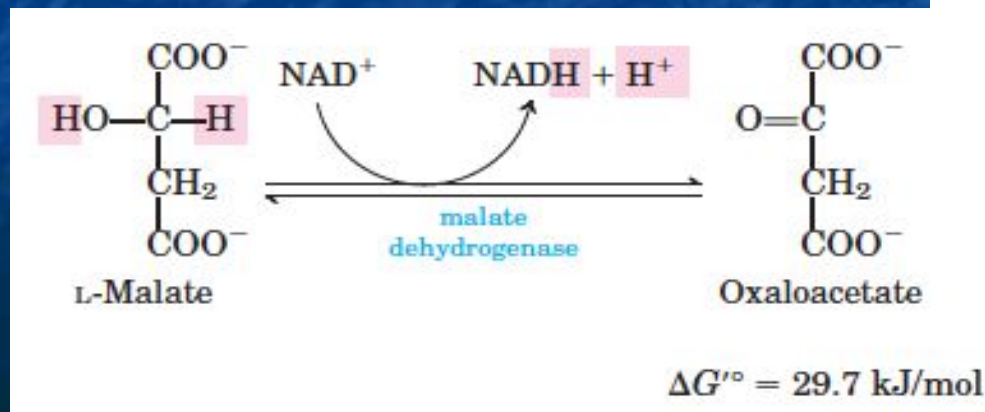
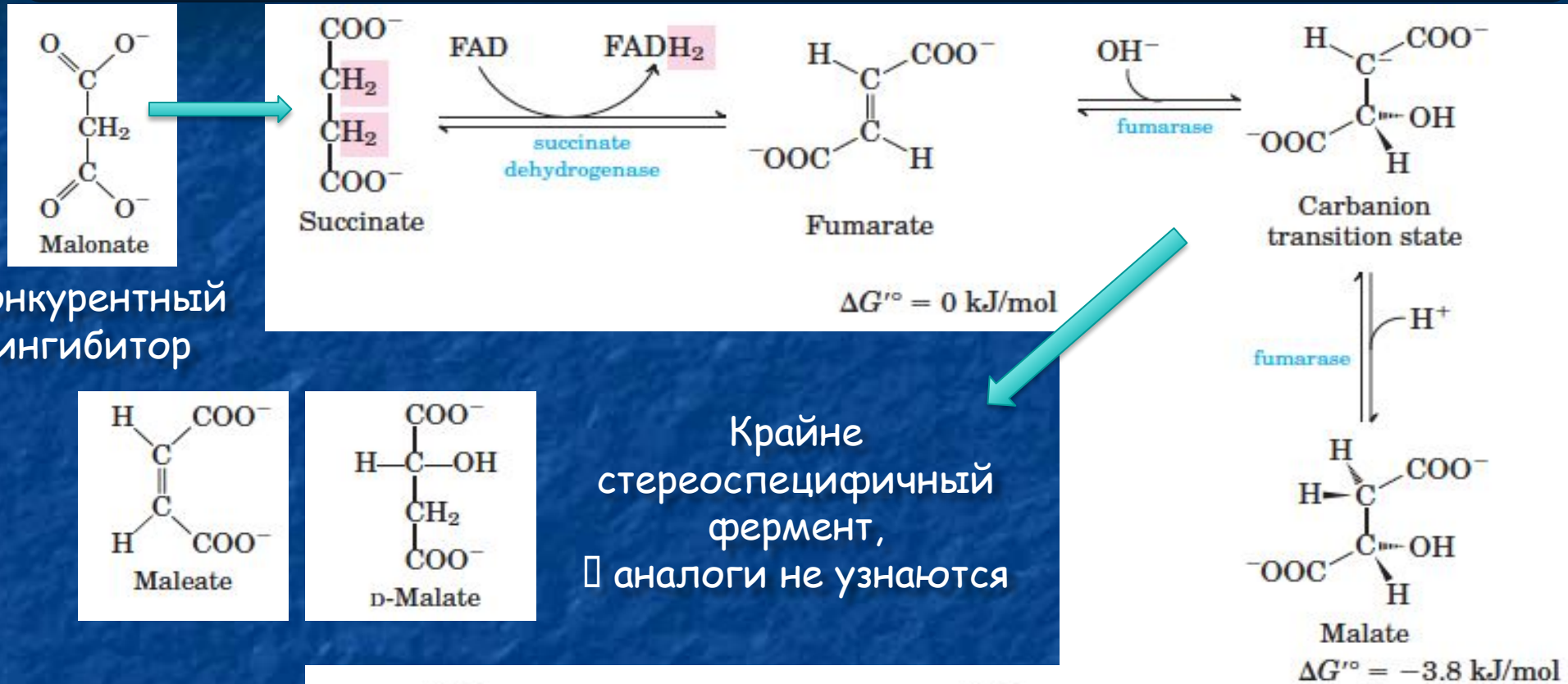
Composition of the α -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex from *E. coli*

Enzyme	Coenzyme	Enzyme M_r	Number of Subunits	Subunit M_r	Number of Subunits per Complex
α -Ketoglutarate dehydrogenase	Thiamine pyrophosphate	192,000	2	96,000	24
Dihydrolipoyl transsuccinylase	Lipoic acid, CoASH	1,700,000	24	70,000	24
Dihydrolipoyl dehydrogenase	FAD, NAD ⁺	112,000	2	56,000	12

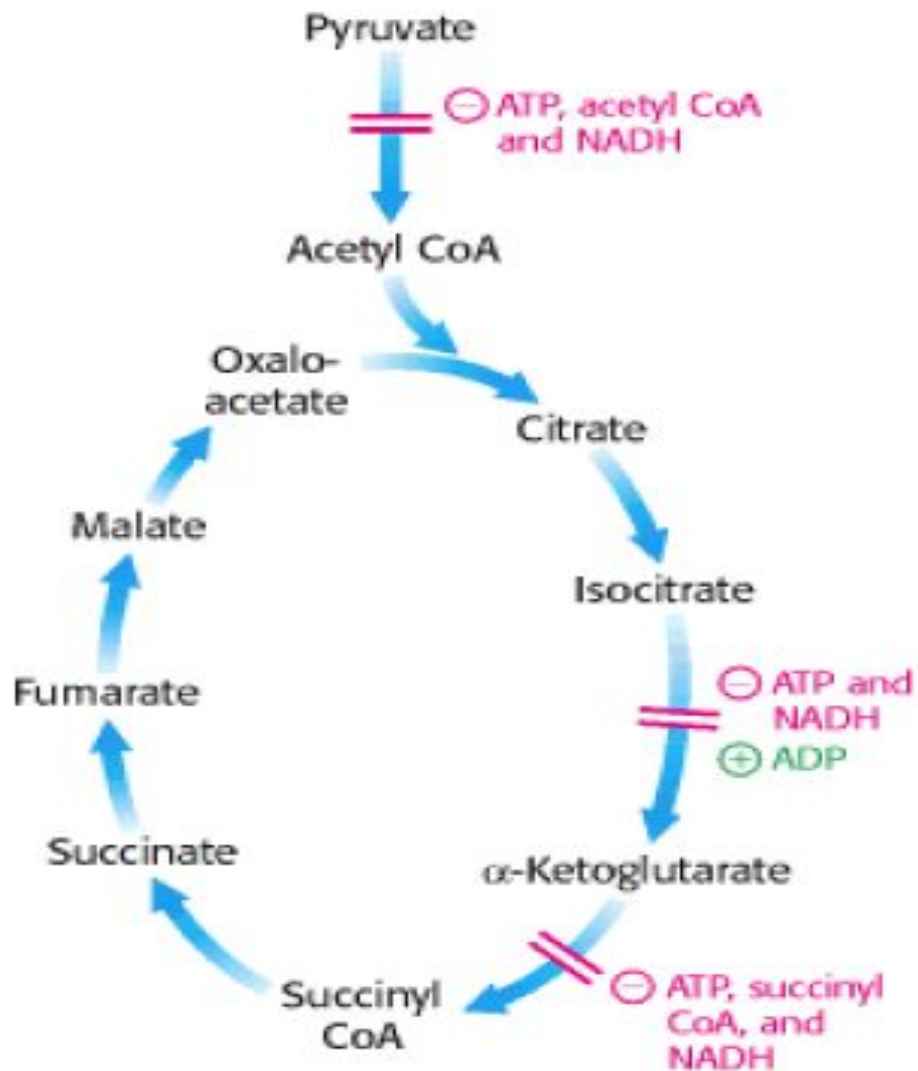
Механизм сукцинаттиокиназной реакции



"Защипывающие" реакции

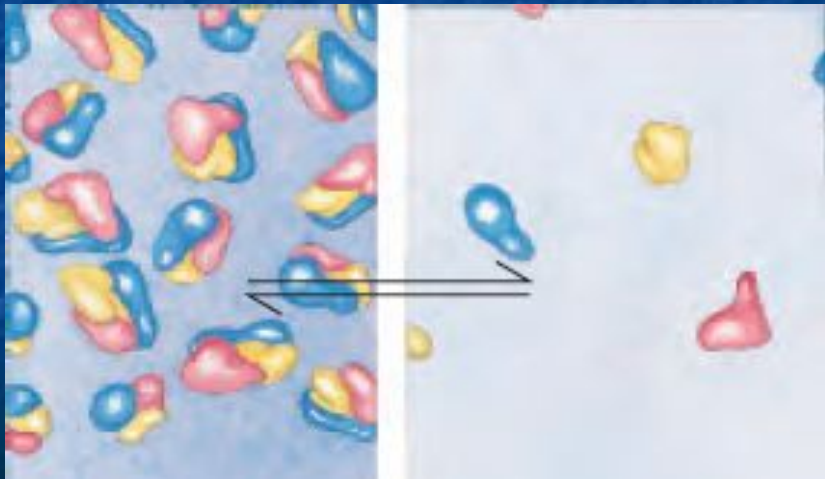


Регуляция ЦТК



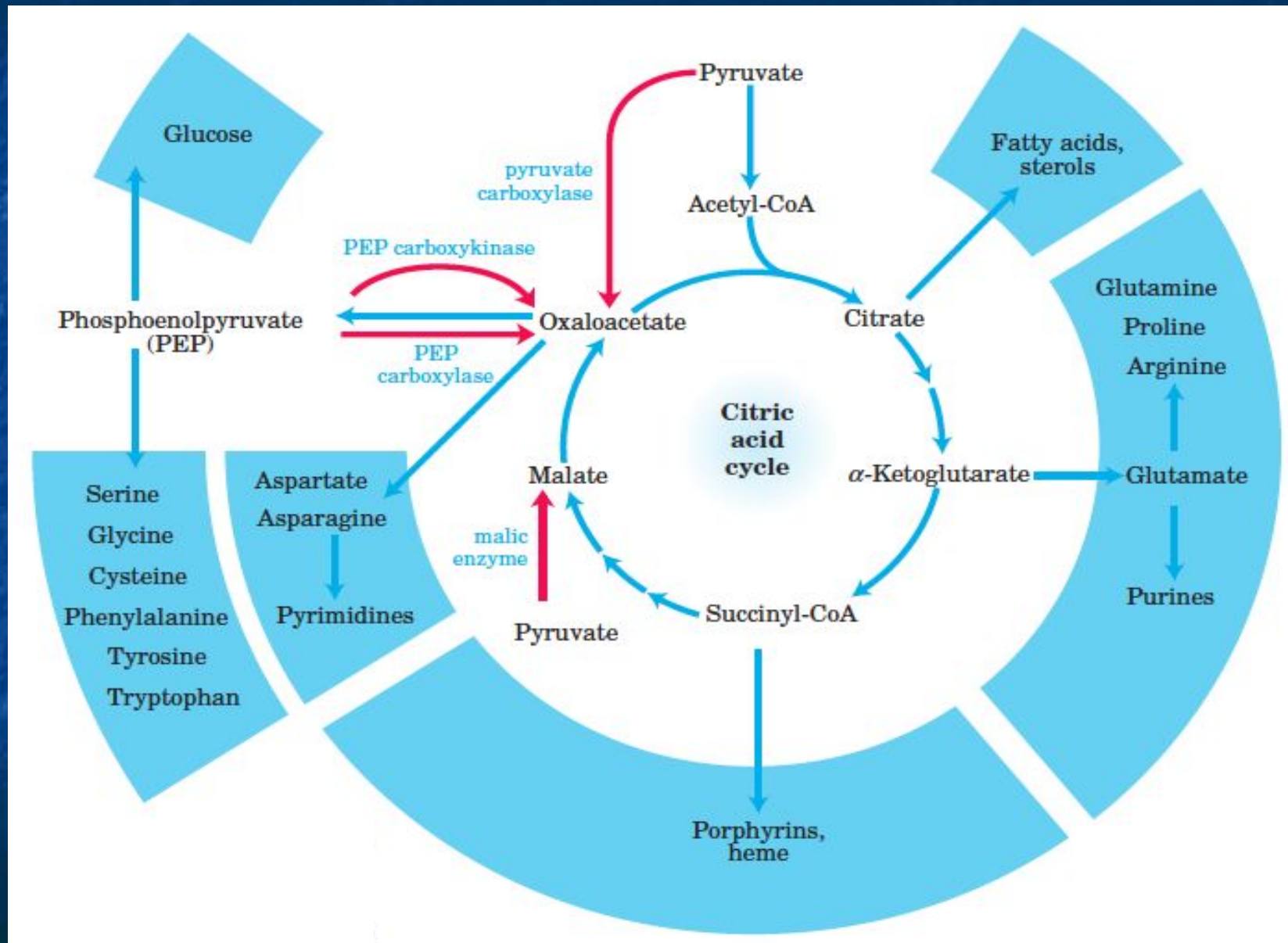
Регуляция метаболитами:
преимущественно
за счет АТФ и НАДН -
продуктов ЦТК

Другие функции ЦТК

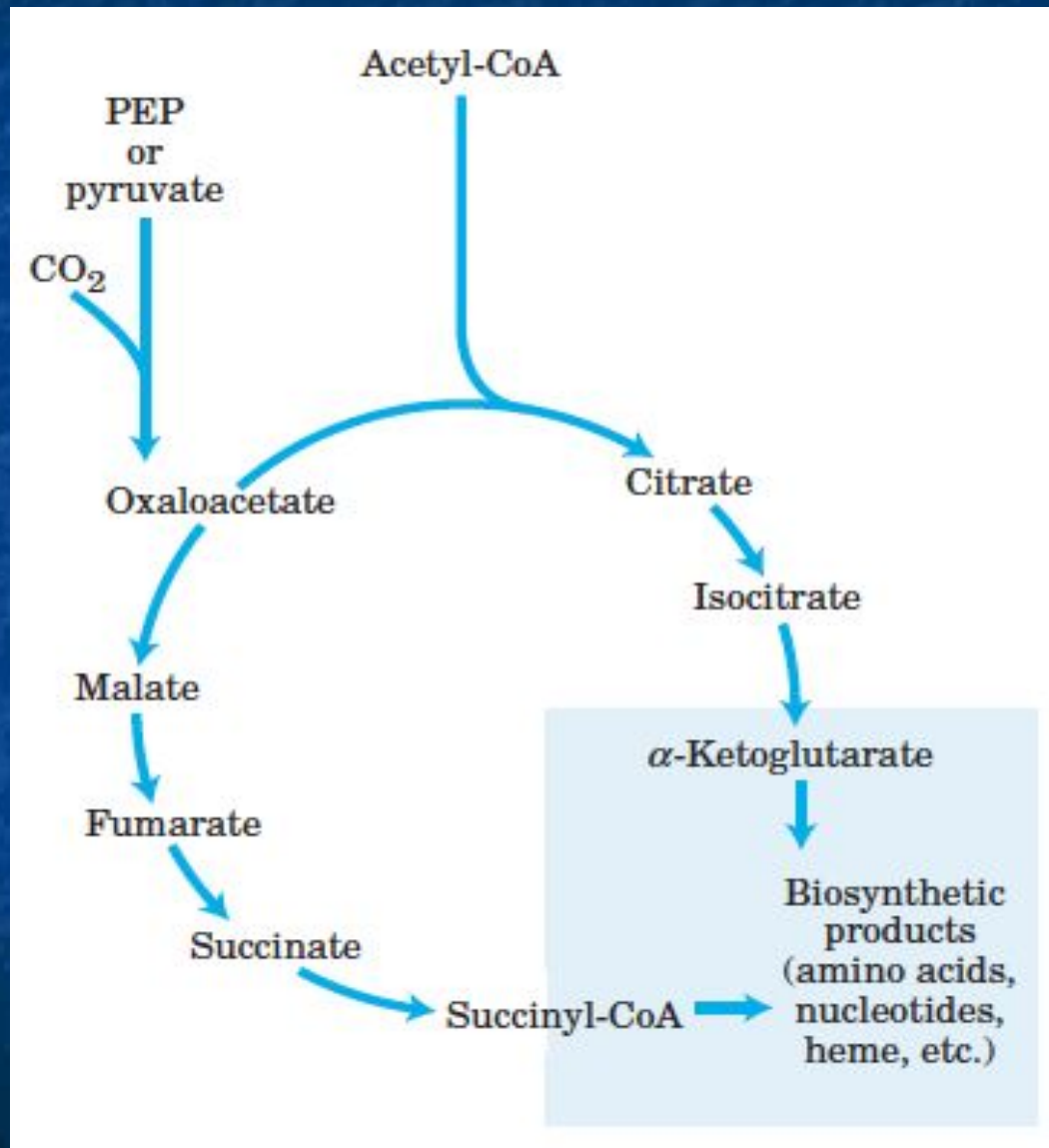


- Анаболические функции
- Анаплеротические реакции

Анаболическая функция ЦТК



Биосинтез у анаэробов



У них нет
 α -КГ-ДГ

Анаплеротические реакции

Восполнение
компонентов цикла
и компенсация
оксалоацетата

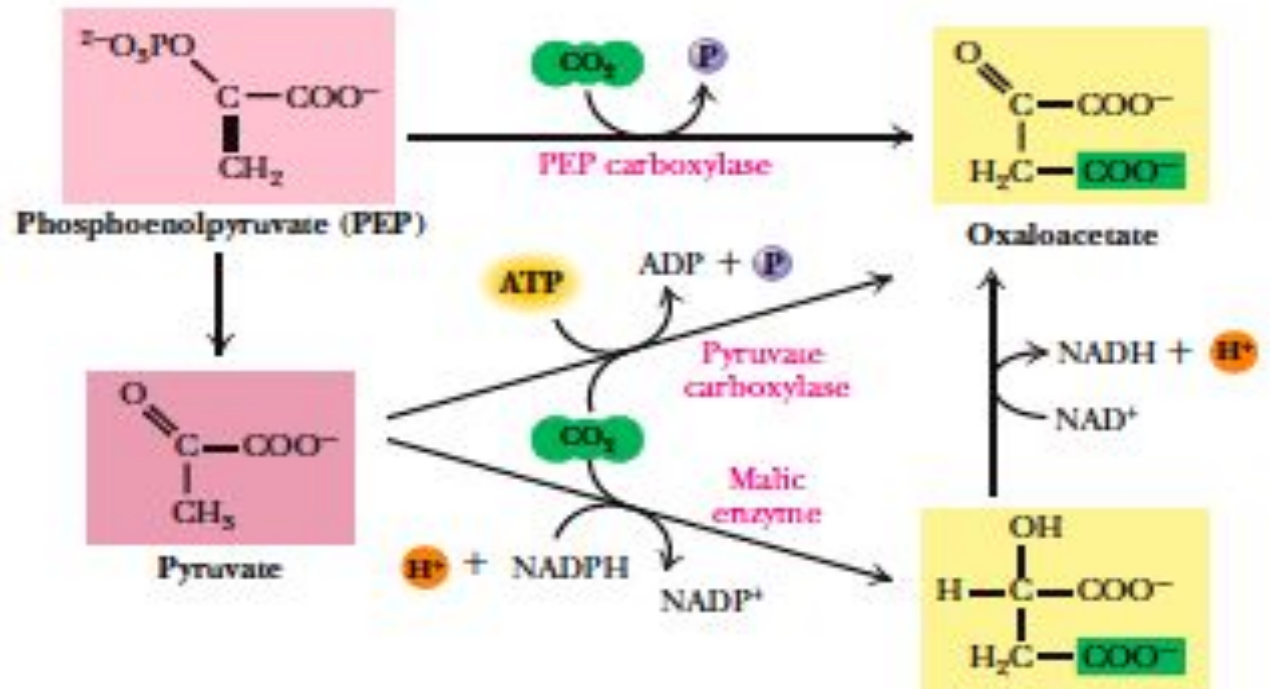
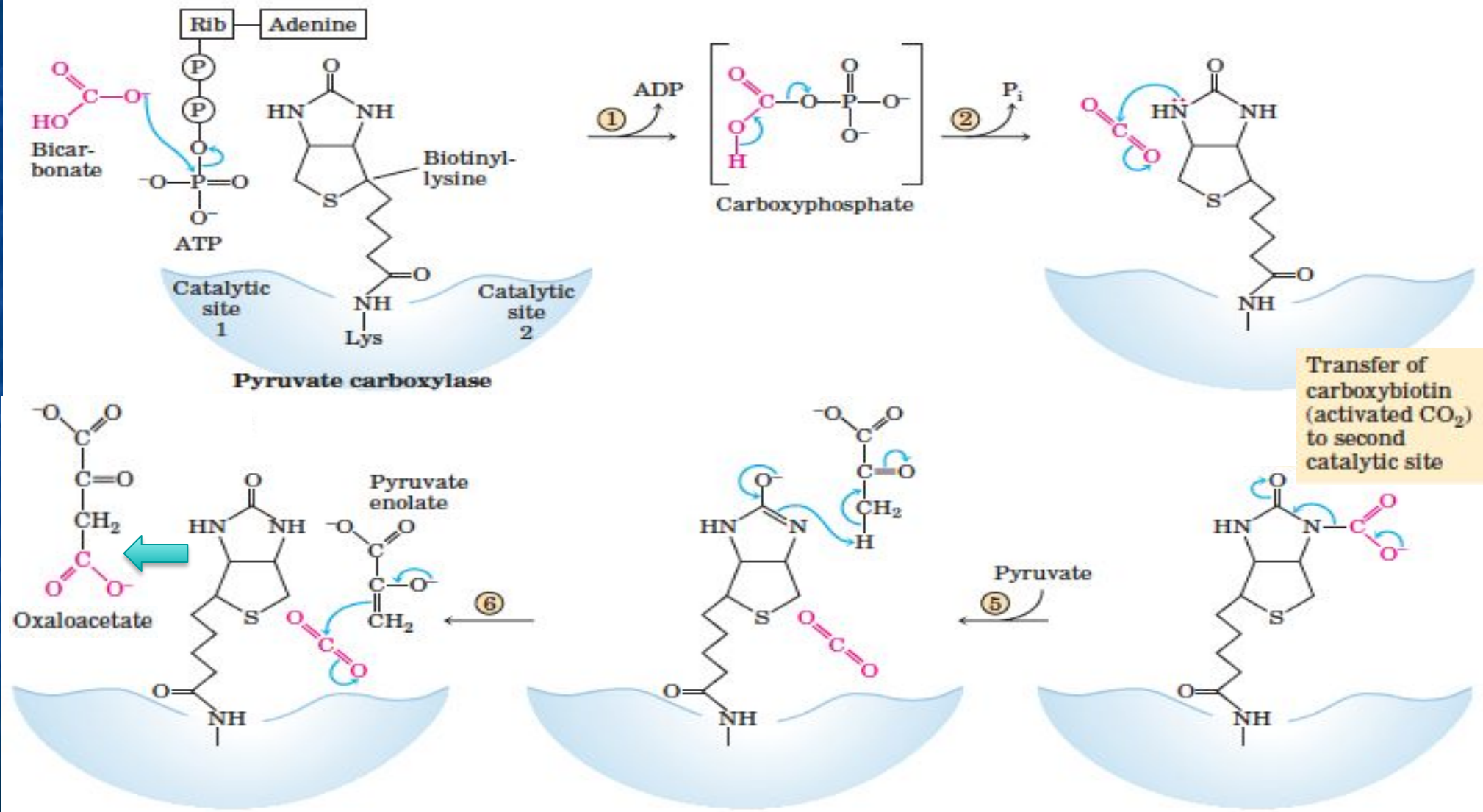


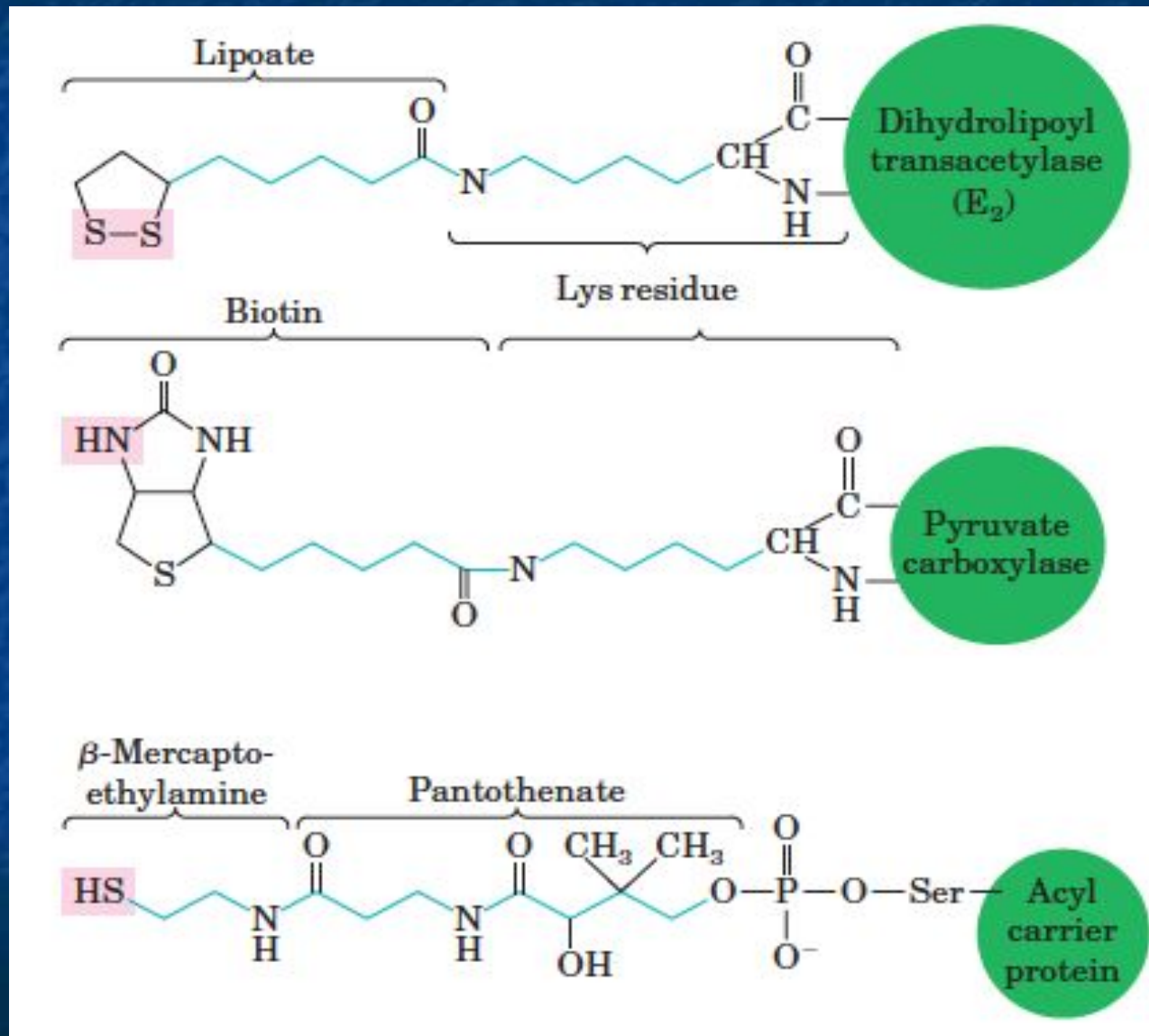
TABLE 16-2 Anaplerotic Reactions

Reaction	Tissue(s)/organism(s)
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{pyruvate carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{ADP} + \text{P}_i$	Liver, kidney
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxykinase}} \text{oxaloacetate} + \text{GTP}$	Heart, skeletal muscle
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{P}_i$	Higher plants, yeast, bacteria
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{NAD(P)H} \xrightleftharpoons{\text{malic enzyme}} \text{malate} + \text{NAD(P)}^+$	Widely distributed in eukaryotes and prokaryotes

Пируваткарбоксилаза, биотин и оксалоацетат



Общая стратегия для решения сходных задач



Ацетат

CO₂

Ацил

Челночный механизм транспорта ацетил-КоА

Экспорт цитрата из митохондрий и возврат малата и пирувата

