КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АЛЬ-ФАРАБИ

ОСНОВЫ БИОХИМИИ / ЛЕКЦИЯ № 8

Введение в обмен веществ. Обмен углеводов: переваривание, всасывание, промежуточный обмен. Глюкостатическая функция печени.

Лектор: к.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.

Цель и задачи лекции

Цель

Сформировать целостное представление о путях превращения глюкозы, их регуляции и энергетической роли.

01 Объяснять последовательность 10 реакций гликолиза

02 Рассчитывать энергетический баланс гликолиза и аэробного окисления

03 Характеризовать глюконеогенез и обходные реакции

04 Сравнивать гликолиз и пентозофосфатный путь

Карта метаболизма глюкозы



Один исходный метаболит — несколько направлений использования углерода и энергии.

Гликолиз: главное за одну минуту

Где и как?

Протекает в цитозоле. Содержит 10 ферментативных реакций. Не требует непосредственного участия O_2.

Что получается?

Из 1 молекулы глюкозы образуются 2 пирувата, чистая прибыль 2 АТФ и 2 НАДН.

Инвестиционная фаза

Расщепление на две триозы

Фаза получения энергии

При недостатке O_2 пируват может восстанавливаться до лактата с регенерацией $НАД^+$.

Гликолиз: последовательность 10 реакций

1	**Глюкоза → Г6Ф**
2	Г6Ф → Ф6Ф
3	**Ф6Ф → Ф1,6БФ**
4	Ф1,6БФ → ГАФ + ДГАФ
5	ДГАФ ⇄ ГАФ
6	ГАФ → 1,3-БФГ
7	1,3-БФГ → 3-ФГ
8	3-ФГ → 2-ФГ
9	2-ФГ → ФЕП
10	**ФЕП → пируват**

Три необратимые стадии: 1 (гексокиназа), 3 (ФФК-1) и 10 (пируваткиназа).

Инвестиционная фаза: реакции 1–3

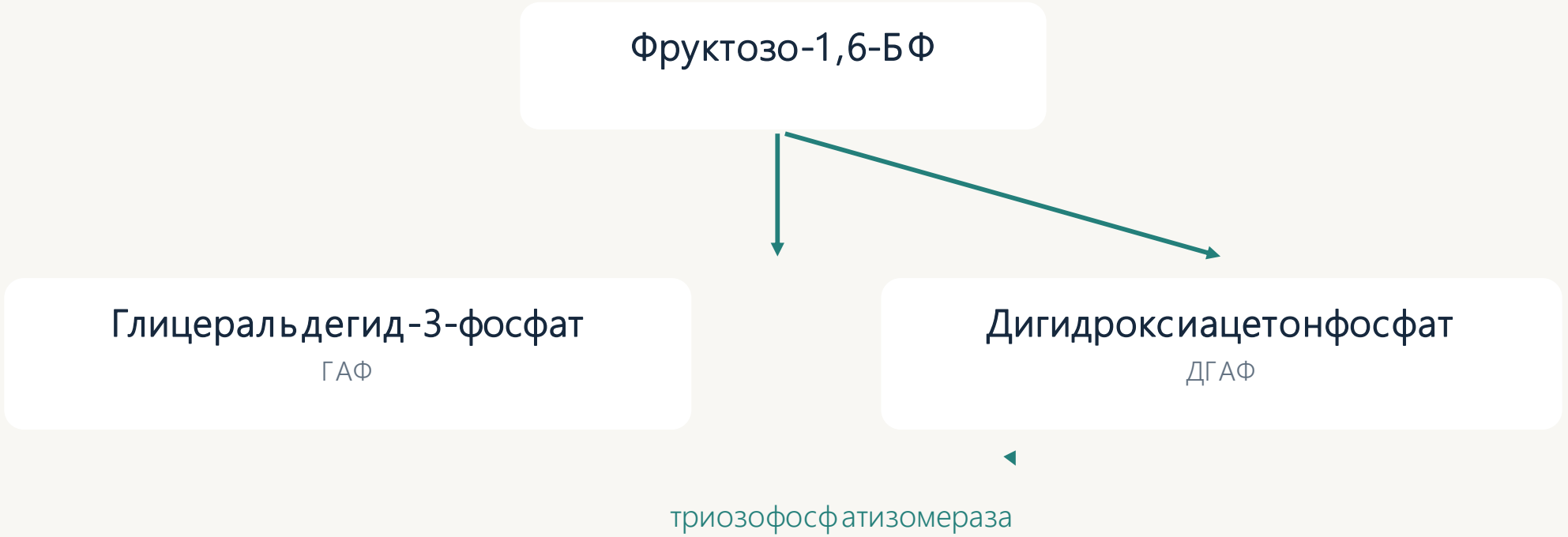
Глюкоза → **Глюкозо-6-Ф** (гексокиназа / глюкокиназа) → **Фруктозо-6-Ф** (фосфоглюкоизомераза)

АТФ → АДФ

Фруктозо-6-Ф + АТФ → Фруктозо-1,6-бисфосфат + АДФ

Фосфофруктокиназа-1 (ФФК-1) — ключевой регулятор гликолиза.

Расщепление гексозы: реакции 4–5



После изомеризации обе фосфотриозы продолжают путь как 2 молекулы ГАФ.

Окисление и образование НАДН: реакция 6

2 × ГАФ
глицеральдегид-3-фосфат

2 × 1,3-БФГ
высокоэнергетический интермедиат

$$2\ НАД^{+} + 2\ Pi \rightarrow 2\ НАДН + 2\ H^{+}$$

Фермент: глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа.

Первый синтез АТФ: реакция 7



2 АДФ → 2 АТФ

Фосфоглицераткиназа осуществляет субстратное фосфорилирование.

Подготовка второй генерации АТФ: реакции 8–9

2 × 3-ФГ
фосфоглицератмутаза

→

2 × 2-ФГ
енолаза: −2H_2O

→

2 × ФЕП
фосфоенолпируват

Почему ФЕП важен?

Дегидратация формирует соединение с высоким потенциалом переноса фосфатной группы.

Второй синтез АТФ: реакция 10

2 × ФЕП

фосфоенолпируват

→

2 × Пируват

пируваткиназа

2 АДФ → 2 АТФ

Реакция необратима в физиологических условиях; суммарно синтезировано 4 АТФ.

Энергетический баланс гликолиза

Показатель	На 1 молекулу глюкозы
Затрачено АТФ	−2
Образовано АТФ	+4
Чистый выход АТФ	+2
Образовано НАДН	2
Образовано пирувата	2

Чистый выход АТФ = 4 − 2 = 2; дополнительно формируются 2 цитозольных НАДН.

Судьба пирувата: зависит от условий

2 Пирувата

При ограничении кислорода

Пируват → лактат; НАДН → НАД⁺. Это поддерживает продолжение гликолиза.

При наличии кислорода

Пируват → ацетил-КоА → цикл трикарбоновых кислот и дыхательная цепь.

Сам гликолиз проходит в цитозоле и не потребляет O_2 непосредственно.

Анаэробный гликолиз и образование лактата

2 Пирувата

лактатдегидрогеназа

→

2 Лактата

регенерация НАД⁺

$$2\ НАДН + 2\ H^+ \rightarrow 2\ НАД^+$$

Анаэробная конверсия 1 глюкозы в 2 лактата обеспечивает чисто 2 АТФ.

Зачем организму анаэробный гликолиз?

Эритроциты

Не содержат митохондрий; АТФ образуется за счёт гликолиза.

Интенсивная мышечная работа

При высокой нагрузке скорость образования пирувата и лактата может возрастать.

Гипоксия

Гликолиз остаётся доступным источником АТФ при ограничении окислительного фосфорилирования.

Биосинтез

Промежуточные соединения служат предшественниками других метаболитов.

Вопрос аудитории: что произойдёт с НАД⁺?

Почему клетка должна восстанавливать запас НАД⁺ при анаэробном гликолизе?

- НАД⁺ необходим для реакции глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы.
- Без регенерации НАД⁺ окислительная стадия гликолиза остановится.
- Лактатдегидрогеназа обеспечивает окисление НАДН в НАД⁺.

Глюконеогенез: зачем синтезировать глюкозу?

Определение

Образование глюкозы из неуглеводных предшественников: лактата, глицерола и глюкогенных аминокислот.

Локализация

Преимущественно печень; существенный вклад вносит кора почек, особенно при длительном голодании.

Поддержание гликемии

Питание глюкозозависимых тканей

Переработка лактата

Глюконеогенез — не простое обращение всех реакций гликолиза.

Три обхода необратимых реакций

Необратимый этап гликолиза	Обход при глюконеогенезе
Пируват → ФЕП	Пируваткарбоксилаза + ФЕП-карбоксикиназа
Фруктозо-6-Ф → Ф1,6-БФ	Фруктозо-1,6-бисфосфатаза
Глюкоза → глюкозо-6-Ф	Глюкозо-6-фосфатаза

Отдельные ферменты позволяют обойти термодинамически необратимые стадии гликолиза.

Первый обход: пируват → ФЕП

Пируват
митохондрии

→

Оксалоацетат
пируваткарбоксилаза

→

ФЕП
ФЕП-карбоксикиназа

Энергетические затраты

Для карбоксилирования используется АТФ, а при образовании ФЕП расходуется ГТФ.

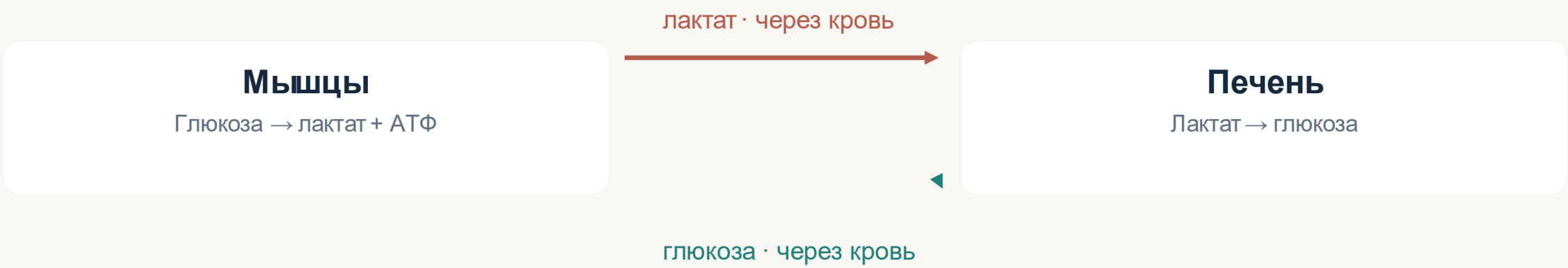
Глюконеогенез: энергетическая цена

2 пирувата → 1 глюкоза

4 АТФ	расходуются при двух обходных и обратимых реакциях
2 ГТФ	используются при образовании ФЕП
2 НАДН	необходимы для восстановления 1,3-бисфосфоглицерата

Указанные затраты относятся к синтезу глюкозы из 2 молекул пирувата.

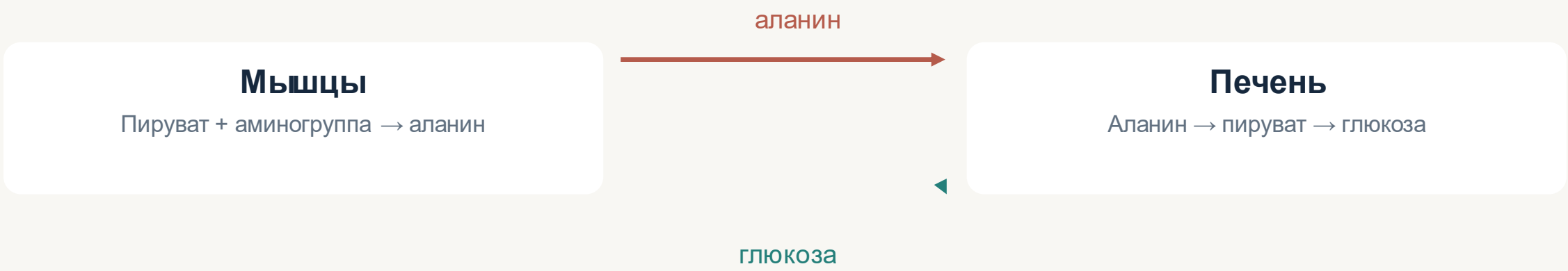
Цикл Кори: обмен между мышцами и печенью



Физиологическое значение

Перенос углерода лактата в печень и поддержание поступления глюкозы в ткани.

Глюкозо-аланиновый цикл



Две функции цикла

Транспорт углеродных скелетов для глюконеогенеза и перенос азота из мышц в печень.

Аэробное окисление глюкозы: общая схема

01

Гликолиз

цитозоль

▸

02

Пируват → ацетил-КоА

митохондрии

▸

03

Цикл Кребса

матрица

▸

04

Дыхательная цепь

внутренняя мембрана

▸

05

Синтез АТФ

АТФ-синтаза

Кислород — конечный акцептор электронов дыхательной цепи, а не субстрат гликолиза.

Аэробное окисление: современный выход АТФ

Этап	АТФ-эквиваленты
Субстратное фосфорилирование в гликолизе	2
2 цитозольных НАДН	3–5
Окислительное декарбоксилирование пирувата	5
Цикл трикарбоновых кислот	20
ИТОГО	30–32

Диапазон 30–32 АТФ зависит от способа переноса восстановительных эквивалентов в митохондрии.

Почему в старых учебниках встречается 36–38 АТФ?

Исторический расчёт

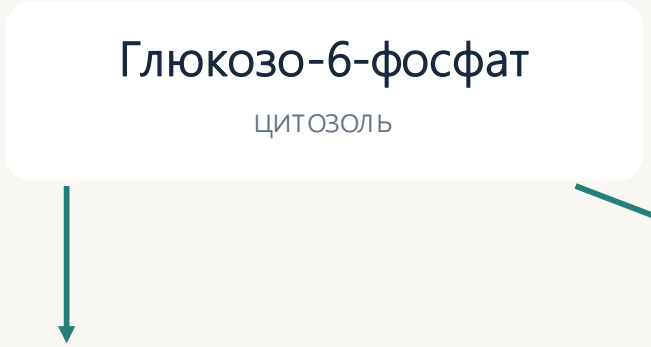
Использовались коэффициенты 3 АТФ на НАДН и 2 АТФ на $ФАДН_2$; получали 36–38 АТФ.

Принятая сегодня оценка

Обычно применяют около 2,5 АТФ на НАДН и 1,5 АТФ на $ФАДН_2$: 30–32 АТФ.

В лекции далее используется современная оценка 30–32 АТФ на молекулу глюкозы.

Пентозофосфатный путь: два главных продукта



НАДФН

Восстановительный биосинтез и поддержание восстановленного глутатиона.

Рибозо-5-фосфат

Исходный материал для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

В отличие от гликолиза, непосредственное образование АТФ не является функцией пути.

Пентозофосфатный путь: две фазы

01 Окислительная фаза

Глюкозо-6-фосфат → рибулозо-5-фосфат + CO_2; образуются 2 НАДФН на 1 Г6Ф.

02 Неокислительная фаза

Взаимопревращение сахарофосфатов с участием транскетолазы и трансальдолазы.

Г6Ф-дегидрогеназа

Транскетолаза (ТПФ · витамин B_1)

Связь с гликолизом

Окислительная фаза пентозофосфатного пути

Глюкозо-6-Ф
Г6Ф-дегидрогеназа

→

6-фосфоглюконат
после гидролиза лактона

→

Рибулозо-5-Ф
окислительное декарбоксилирование

$$2\ НАДФ^+ \rightarrow 2\ НАДФН + 2\ H^+ \quad | \quad + CO_2$$

Продукты показаны в расчёте на 1 молекулу глюкозо-6-фосфата.

Неокислительная фаза: обмен углеродными скелетами

Пентозофосфаты
5 атомов углерода

→

Перегруппировки
транскетолаза, трансальдолаза

→

Ф6Ф + ГАФ
возврат в гликолиз

Метаболическая гибкость

Клетка изменяет соотношение синтеза НАДФН, рибозо-5-фосфата и промежуточных продуктов гликолиза.

Физиологическое значение НАДФН

Восстановительный синтез

Жирные кислоты, холестерин и другие соединения.

Антиоксидантная защита

Восстановление глутатиона с помощью глутатионредуктазы.

Биотрансформация

Восстановительные реакции систем детоксикации.

Клеточный ответ

Работа НАДФН-оксидазы фагоцитов.

Гликолиз и пентозофосфатный путь: сравнение

Критерий	Гликолиз	Пентозофосфатный путь
Локализация	Цитозоль	Цитозоль
Основной продукт	Пируват	НАДФН, рибозо-5-Ф
АТФ	Чистый выход +2	Непосредственно не образуется
Нуклеотидный кофермент	$НАД^+$ / НАДН	$НАДФ^+$ / НАДФН
Главная роль	Получение энергии	Биосинтез и антиоксидантная защита

Выделение конечных продуктов обмена

CO_2
образуется при декарбоксилировании

H_2O
образуется в дыхательной цепи

Организм

- CO_2 преимущественно удаляется через лёгкие.
- Вода используется в обменных реакциях и выводится почками, кожей и с выдыхаемым воздухом.

Итоги лекции: четыре опорных вывода

- Гликолиз включает 10 реакций и даёт чистый выход 2 АТФ и 2 НАДН.
- Лактатдегидрогеназа регенерирует $НАД^+$ при превращении пирувата в лактат.
- Глюконеогенез обходит три необратимые стадии гликолиза и требует энергии.
- Пентозофосфатный путь обеспечивает клетку НАДФН и рибозо-5-фосфатом.

Полное аэробное окисление одной молекулы глюкозы: ориентировочно 30–32 АТФ.