

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

**АНАЕРОБНЕ ОКИСЛЕННЯ
ГЛЮКОЗИ (*гліколіз*)
та її БІОСИНТЕЗ
(*глюконеогенез*)**

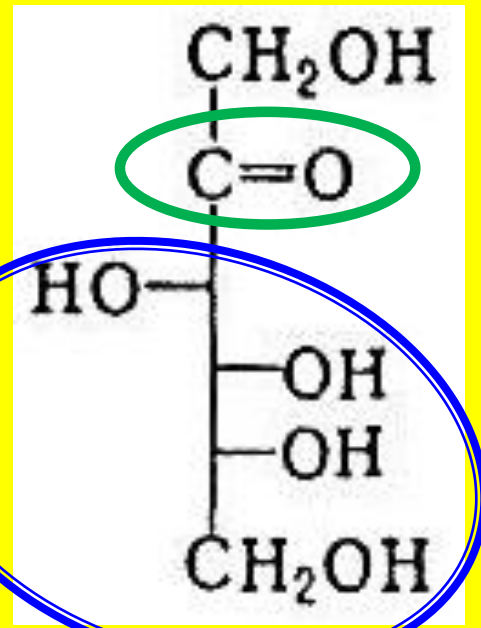
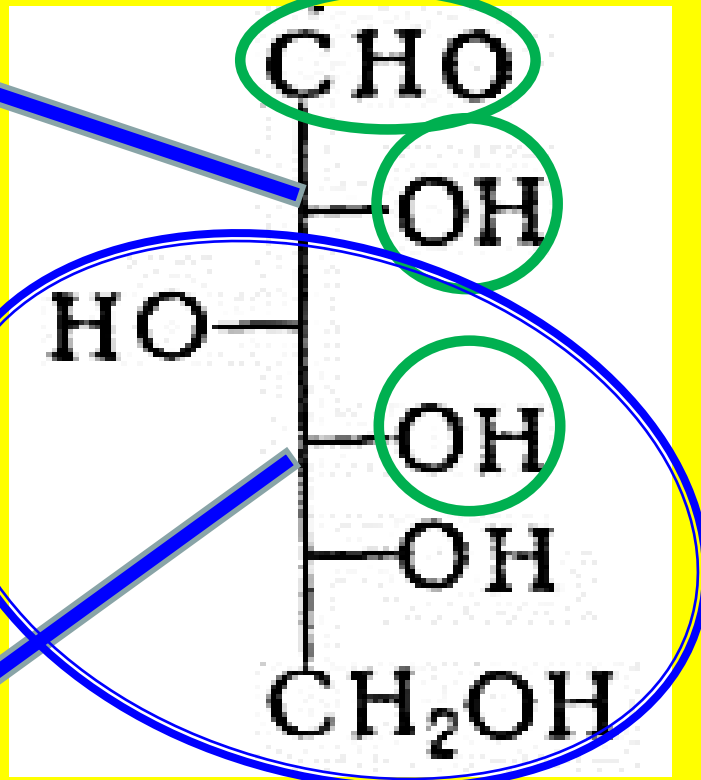
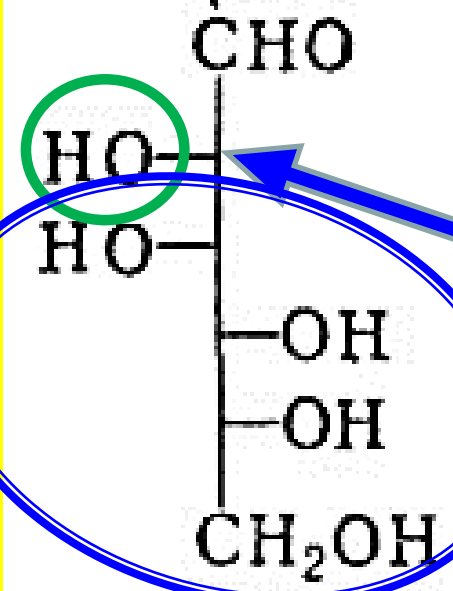
кандидат медичних наук, доцент
Біленький Сергій Андрійович

ЗАПОРІЖЖЯ
2017

Природні гексози (*глюкоза, маноза, фруктоза і галактоза*) використовуються для синтезу гетерополісахаридів (*глікозаміногліканів*), ліпідів, лактози, рибози, відкладаються про запас (*глікоген*) або беруть участь в енергозабезпеченні організму.

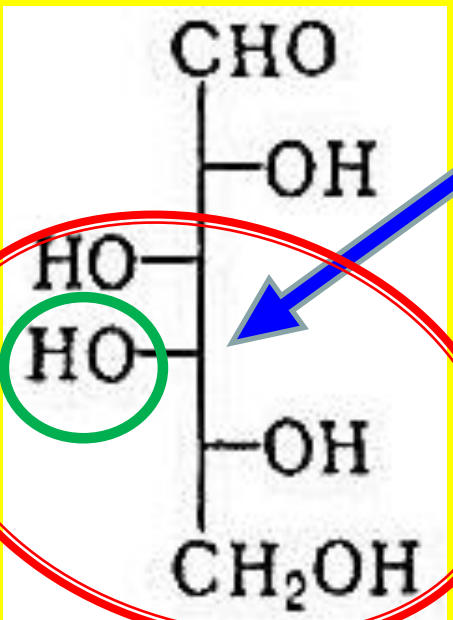
В цьому випадку фруктоза і галактоза перетворюються в глюкозу або в проміжні продукти її метаболізму і разом з нею можуть окислюватись до CO_2 і H_2O з виділенням енергії.

МАННОЗА



ФРУКТОЗА

ГЛЮКОЗА



ГАЛАКТОЗА

Гліколіз
(окислення глюкози)
в анаеробних
та аеробних умовах

Гліколіз – це одна з найдавніших (3,5 млрд. років) систем біохімічних реакцій розщеплення гексоз для отримання енергії, яка сформувалася у гетеротрофних прокариот ще за відсутності в атмосфері Землі O_2 і дісталася «у спадок» всім еукаріотичним організмам. Він включає 10 послідовних ферментативних реакцій, що протікають в цитоплазмі клітин.

У багатьох мікроорганізмів утворення енергії в анаеробних умовах також забезпечується розщепленням глюкози (процеси **бродіння**).

При цьому кінцеві продукти є різні:

молочна, пропіонова, масляна чи лимонна кислоти, етанол, гліцерин

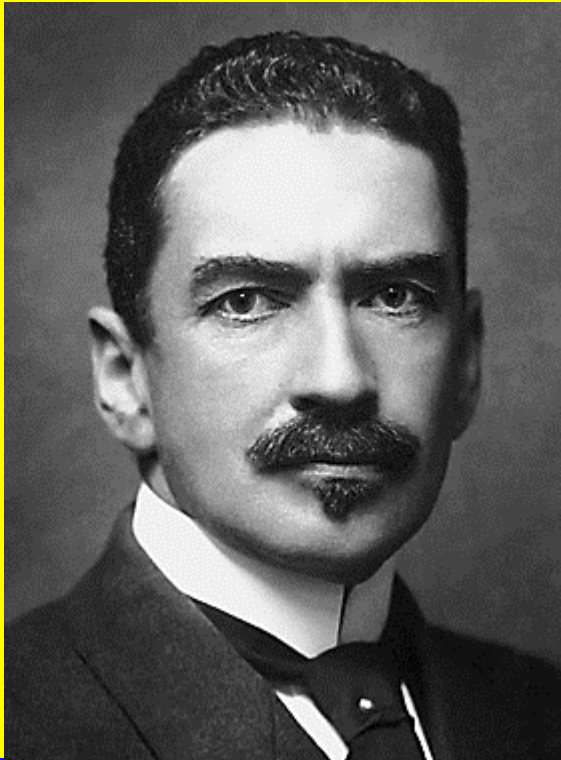
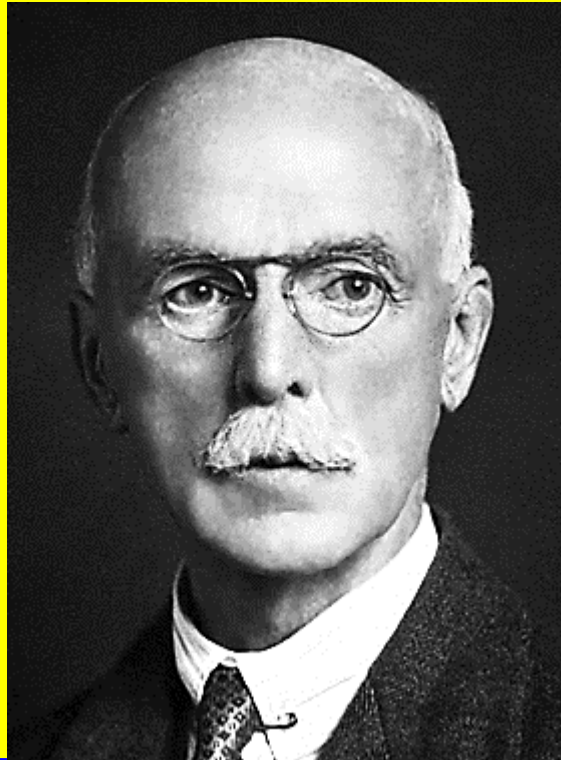
та ін. Молочнокисле бродіння ідентичне анаеробному гліколізу, що має місце в скелетних м'язах людини при напруженій роботі.

Гліколіз – перший відкритий і найдослідженіший метаболічний шлях. **«Побічні» відкриття його вивчення:** винайшли численні методи очищення ферментів, з'ясували центральну роль АТФ і інших фосфорильованих сполук в метаболізмі, відкрили коензими (НАД)

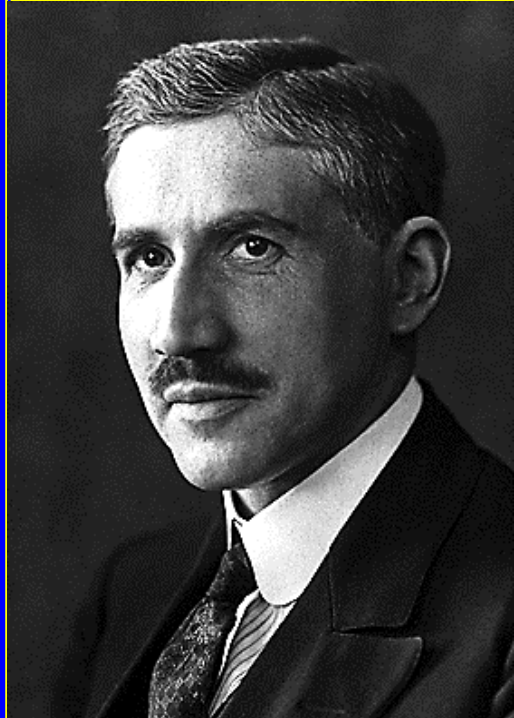


Едуард Бюхнер (німецький хімік і біохімік) –
Нобелівська премія (1907)
за науково-дослідну роботу з біологічної хімії, відкриття позаклітинної ферментації та виділення зімази

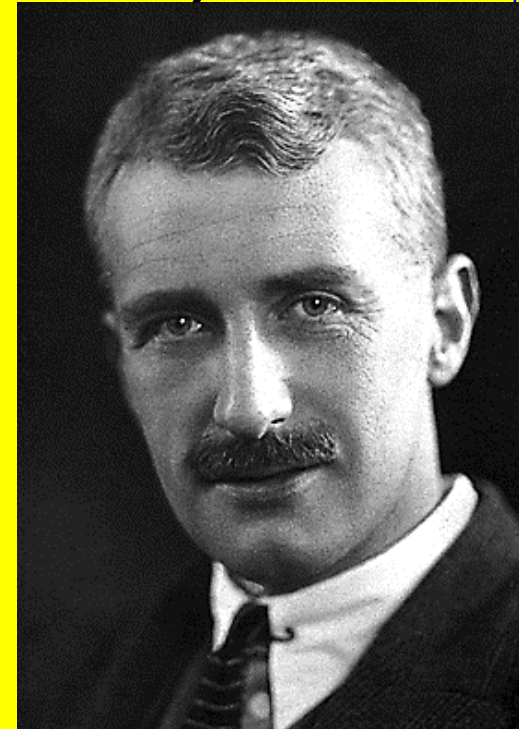
Артур Гарден (*англійський біохімік*)
та **Ганс Карл фон Ейлер-Хельпін**
(*шведський біохімік*) – Нобелівська
премія з хімії (1929) «за дослідження
ферментації цукру і ферментів
бродіння»



Отто Фріц Мейергоф (німецький біохімік і лікар) та **Арчибальд Хілл** (англійський фізіолог, один з основоположників біофізики)



Нобелівська
премія
з фізіології та
медицини (1922)



«за вивчення
м'язового метаболізму (гліколіз,
термодинаміка).

Гліколіз – універсальний шлях катаболізму глюкози майже для всіх клітинних організмів.

В еволюційному плані послідовність гліколітичних реакцій – надзвичайно давній шлях.

Його ферменти у хребетних тварин, дріжджів та рослин дуже схожі за амінокислотними послідовностями і за тривимірною структурою.

Для більшості клітин еукаріот-аеробів **гліколіз створює субстрат (піруват) для подальшого окиснення в мітохондріях**. При цьому виділяється лише 7% всієї енергії (200 кДж/моль), яка може вивільнитись при окисненні глюкози до CO_2 і H_2O (2880 кДж/моль). Ефективність анаеробного гліколізу при фізіологічній концентрації глюкози, лактату, АТФ, АДФ і Φ_H – 60%

Для деяких типів клітин, які не
мають мітохондрій або
перебувають далеко від капілярів
(*еритроцити, клітини кришта-*
лика), гліколіз – практично єдине
джерело енергії.

Клітини **мозкового шару нирок,**
сітківки ока, **лімфоцити,**
сперматозоїди, епітелій шкіри,
клітини **злоякісних пухлин** також
є суттєво залежними від гліколізу.

Для **ГОЛОВНОГО МОЗКУ** ссавців
(за винятком випадків голодування)
характерне досить активне
використання гліколізу навіть за
наявності кисню, особливо під
час **ембріонального нейрогенезу**,
а також при **рості дендритів** та
формуванні синаптичних
контактів в дорослому мозку.

Для скелетних м'язів та інших
тканин при великому їх
навантаженні та гіпоксії гліколіз

вигідний не тільки тому, що просто
забезпечує їх енергією в умовах
нестачі O_2 , але при цьому ще й
сам **синтез АТФ** за рахунок
субстратного фосфорилювання
відбувається в **10,5 разів швидше**,
ніж при аеробному окисненні
речовин.

ГЛІКОЛІЗ –

(від дав.-грец. γλυκός – солодкий та λύσις – розщеплення)

це процес отримання енергії клітиною шляхом окислювального розщеплення молекули глюкози до:

- ❖ двох молекул молочної кислоти (лактат) – **в анаеробних умовах;**
- ❖ двох молекул піровиноградної кислоти (ПВК, піруват) та двох НАД-Н – **в аеробних умовах.**

Гліколіз – складний багатоступеневий процес, під час якого молекула глюкози в десяти послідовних ферментативних реакціях розщеплюється до двох молекул піровиноградної кислоти з виділенням енергії та кумуляцією її в вигляді АТФ.

Проходить в цитоплазмі клітини.
Протікає в дві стадії.

На першій стадії відбувається активація глюкози **шляхом фосфорилювання** за рахунок використання двох молекул АТФ. Кінцевий продукт першої стадії – дві молекули фосфотріози **гліцеральдегід-3-фосфату**.

На другій стадії гліцераль-3-ф окислюється до **ПВК**, при цьому синтезуються чотири молекули АТФ в реакціях **субстратного фосфорилювання (2 x 2)**.

*Перша стадія
гліколізу*

ГЛЮКОЗА

**ГЕКСО-
КІНАЗА**

АТФ

АДФ

ГЛЮКОЗО-6-Ф

**ФОСФО-
ГЛЮКО-
ІЗОМЕРАЗА**

ФРУКТОЗО-6-Ф

**ФОСФО-
ФРУКТО-
КІНАЗА**

АТФ

АДФ

ФРУКТОЗО-1,6-ФФ

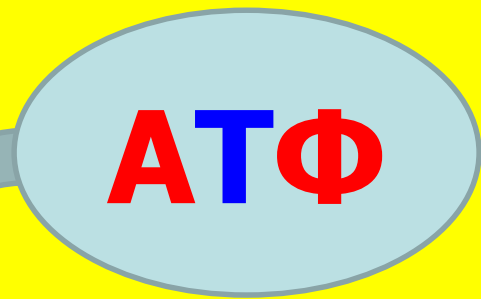
АЛЬДОЛАЗА А

ГЛІЦЕРАЛЬ-3-Ф

**ДИГІДРОКСІ-
АЦЕТОН-3-Ф**

**ТРИОЗОФОСФАТ-
ІЗОМЕРАЗА**

ГЛЮКОЗА



**ГЛЮКОЗО-6-
ФОСФАТ**

**ФРУКТОЗО-1,6-
ДИФОСФАТ**

**ГЕКСОЗА
С-6**

**ФРУКТОЗО-1,6-
ДИФОСФАТ-
АЛЬДОЛАЗА**

**ДИГІДРОКСІ-
АЦЕТОН-
ФОСФАТ**

**ГЛІЦЕРАЛЬ-3-
ФОСФАТ**

ДВІ ТРІОЗИ – 2 x С-3



*Друга стадія
гліколізу*



*Гліколітична
оксидоредукація*

Для безперервного протікання анаеробного розпаду глюкози необхідна постійна регенерація **НАД⁺**. Це відбувається в циклі **гліколітичної оксидоредукції**, при якій **НАД-Н**, що утворився в гліцеральфосфатдегідрогеназній реакції, окислюється знову до **НАД⁺** в лактатдегідрогеназній реакції при відновленні ПВК до лактату.

ГЛІКОЛІТИЧНА ОКСИДОРЕДУКЦІЯ



ГЛІЦЕРАЛЬ-3-ф

**ГЛІЦЕРАЛЬ-3-ф-
ДЕГІДРОГЕНАЗА**

ГЛІЦЕРАТ-1,3-фф



ГЛІЦЕРАТ-3-ф

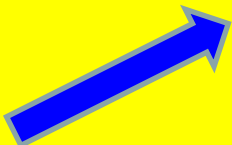
ГЛІЦЕРАТ-2-ф

**ФОСФОЕНОЛ-
ПІРУВАТ**



ЛАКТАТ

ПІРУВАТ



**ЛАКТАТ-
ДЕГІДРОГЕНАЗА**

Регуляція гліколізу

Регуляція гліколізу здійснюється на рівні «**ключових**» ферментів, які каталізують незворотні реакції:

**1. гексокінази
(глюкокінази)**

2. фосфофруктокінази

3. піруваткінази

1. **Гексокіназа** – це регуляторний фермент гліколізу в позапечінкових клітинах. Гексокіназа аллостерично інгібується глюкозо-6-фосфатом (ретроінгібування).

Глюкокіназа (*ізоформа гексокінази IV*) є регуляторним ферментом гліколізу в гепатоцитах. Синтез глюкокінази індукується інсуліном. Вони відрізняються, передусім, за константою Міхаеліса.

2. Фосфофруктокіназа – ключовий фермент, який каталізує реакцію, що лімітує швидкість всього процесу. Її синтез індукується інсуліном. Аллостеричні активатори – **АМФ**, **АДФ**, фруктозо-2,6-дифосфат (*рівень його збільшується під дією інсуліну і зменшується під дією глюкагону*).

Аллостеричні інгібітори – **АТФ** і цитрат, ВЖК, зниження рН.

Біологічна роль гліколізу

1. Енергетичне значення:

утворюється **2 АТФ** за рахунок **субстратного фосфорилювання** та **2 НАД-Н**, який при анаеробному розпаді глюкози відновлює ПВК до лактату (*гліколітична оксидо-редукція*), а при аеробному – надходить в ланцюг тканинного дихання, де є джерелом синтезу АТФ.

3. Піруваткіназа (фермент активний в нефосфорильованій формі).

Інсулін індукує синтез ферменту та активує його, стимулюючи дефосфорилування, а глюкагон (гепатоцити) і адреналін (міоцити) інактивують фермент, стимулюючи його фосфорилування.

Алlostеричний активатор – фруктозо-1,6-фф. **Алlostеричні інгібітори** – АТФ і ацетил-КоА.

Біологічна роль гліколізу

2. Анаболічне значення: його

проміжні продукти використовуються для синтезу інших речовин:

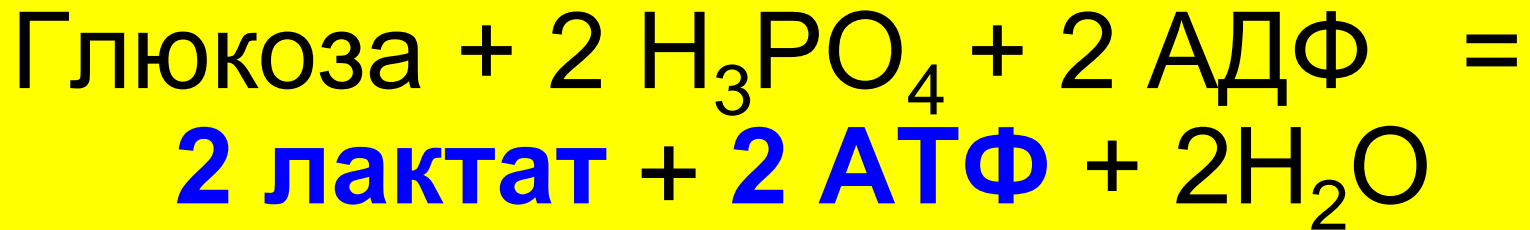
діоксиацетонфосфат – гліцеролфосфат – ліпіди (*жирова тканина, печінка*)

1,3-діфосфогліцерат – 2,3-діфосфогліцерат (в еритроцитах знижує спорідненість гемоглобіну з O_2)

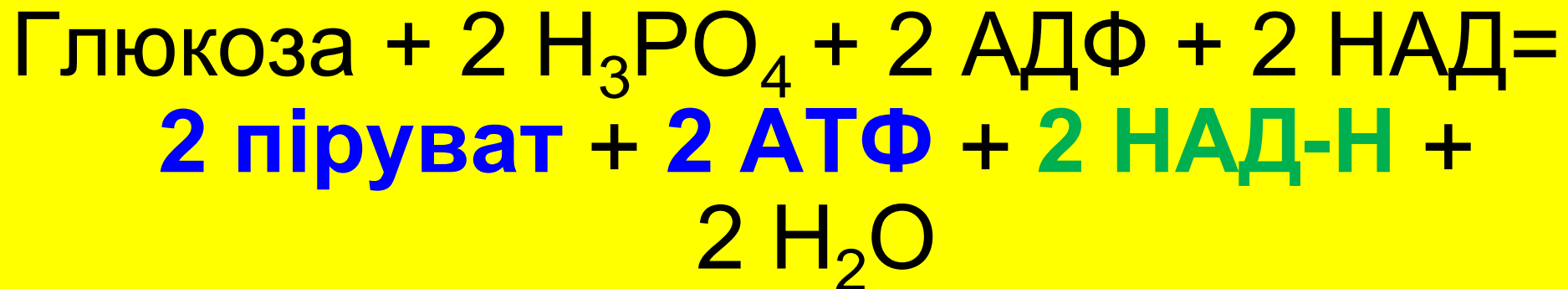
ПВК – аланін

3-фосфогліцерат – серин

Сумарне рівняння анаеробного гліколізу



Сумарне рівняння аеробного гліколізу:



Включення фруктози в метаболізм



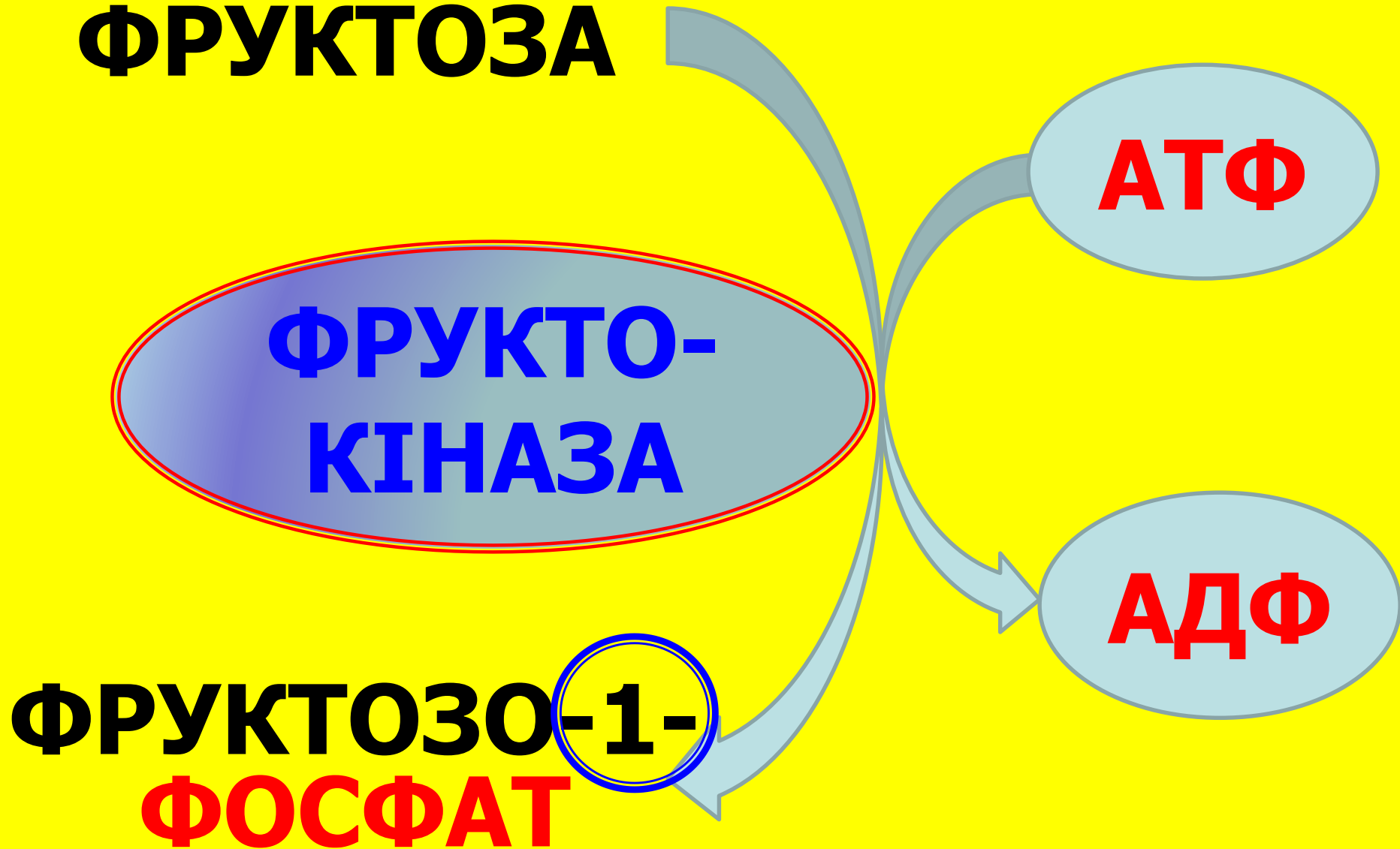
ФРУКТОЗА

**ФРУКТО-
КИНАЗА**

АТФ

АДФ

**ФРУКТОЗО-1-
ФОСФАТ**



**ФРУКТОЗО-1-
ФОСФАТ**

**ФРУКТОЗО-1-
ФОСФАТ-
АЛЬДОЛАЗА**

**ДИГИДРОКСИ-
АЦЕТОН-
3-ФОСФАТ**

ГЛІЦЕРАЛЬ



ФРУКТОЗА

ГЛЮКОЗА

**ФРУКТО
КІНАЗА**

ФРУКТОЗО-1-Ф

**АЛЬДО-
ЛАЗА В**

**ФОСФО-
ФРУКТО-
КІНАЗА**

**ДИГІДРОКСІ-
АЦЕТОН-3-Ф**

+ ГЛІЦЕРАЛЬ-3-Ф

ТРИГЛІЦЕРИДИ

ЦТК

***Включення галактози
в метаболізм***

**ГАЛАКТОЗА-1-
ФОСФАТ**



**УДФ –
ГЛЮКОЗА-1-**

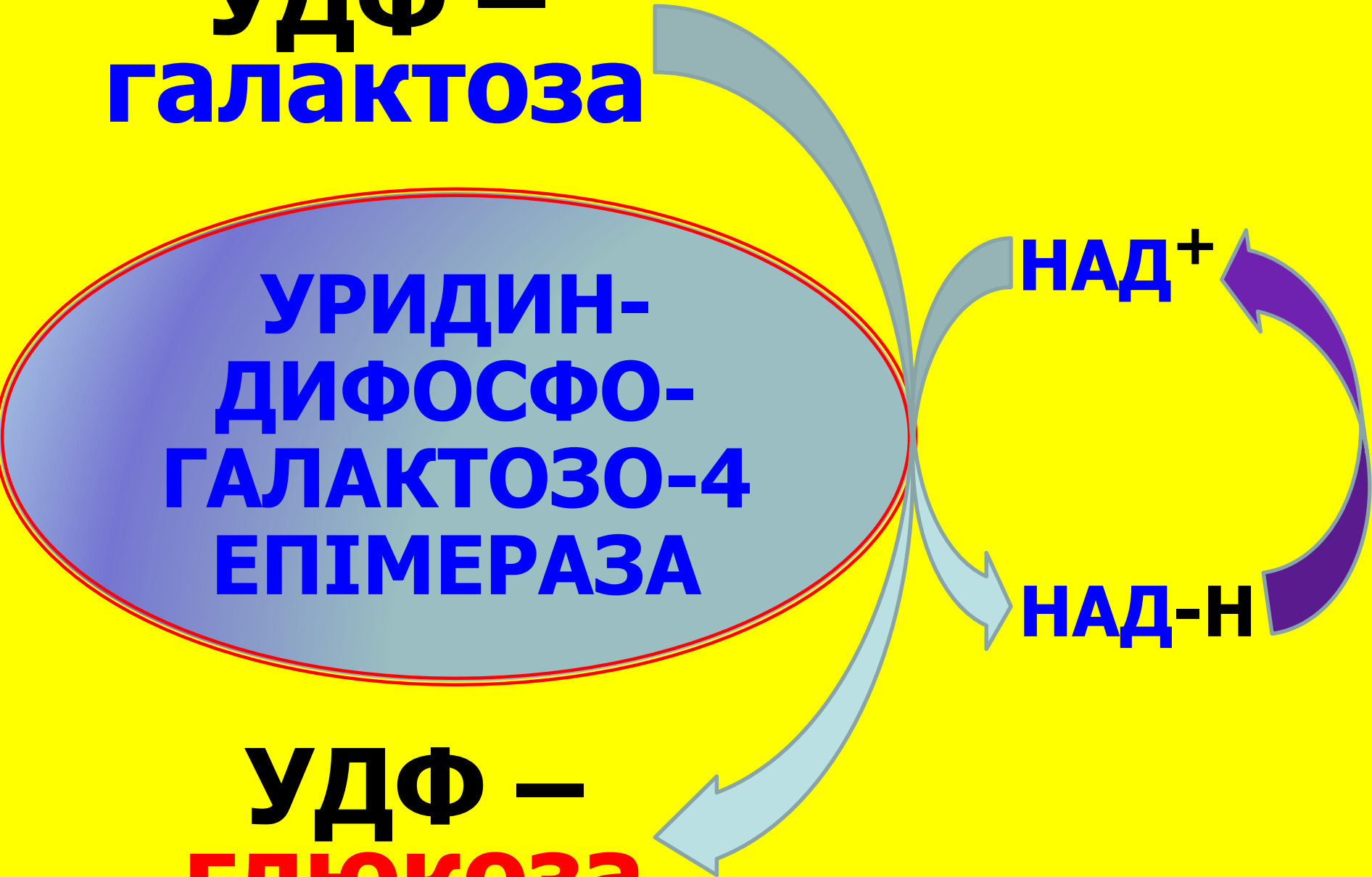
**удф –
галактоза**

**УРИДИН-
ДИФОСФО-
ГАЛАКТОЗО-4
ЕПИМЕРАЗА**

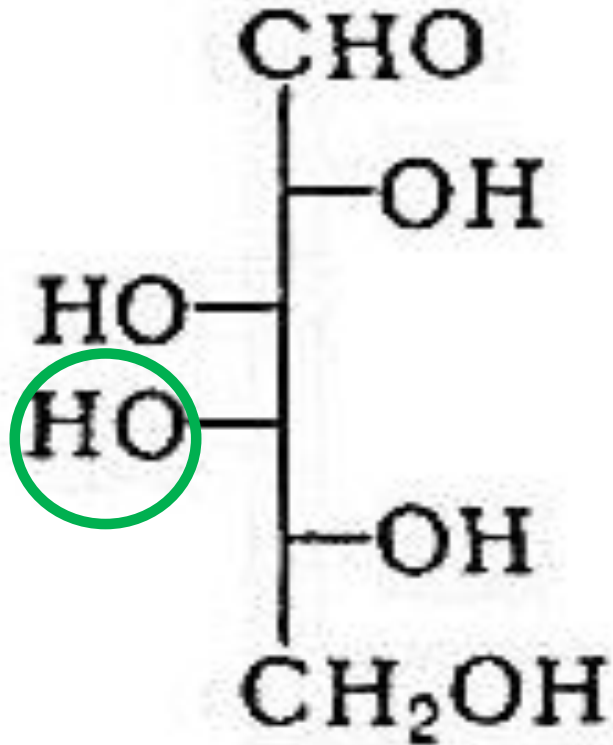
**удф –
глюкоза**

НАД⁺

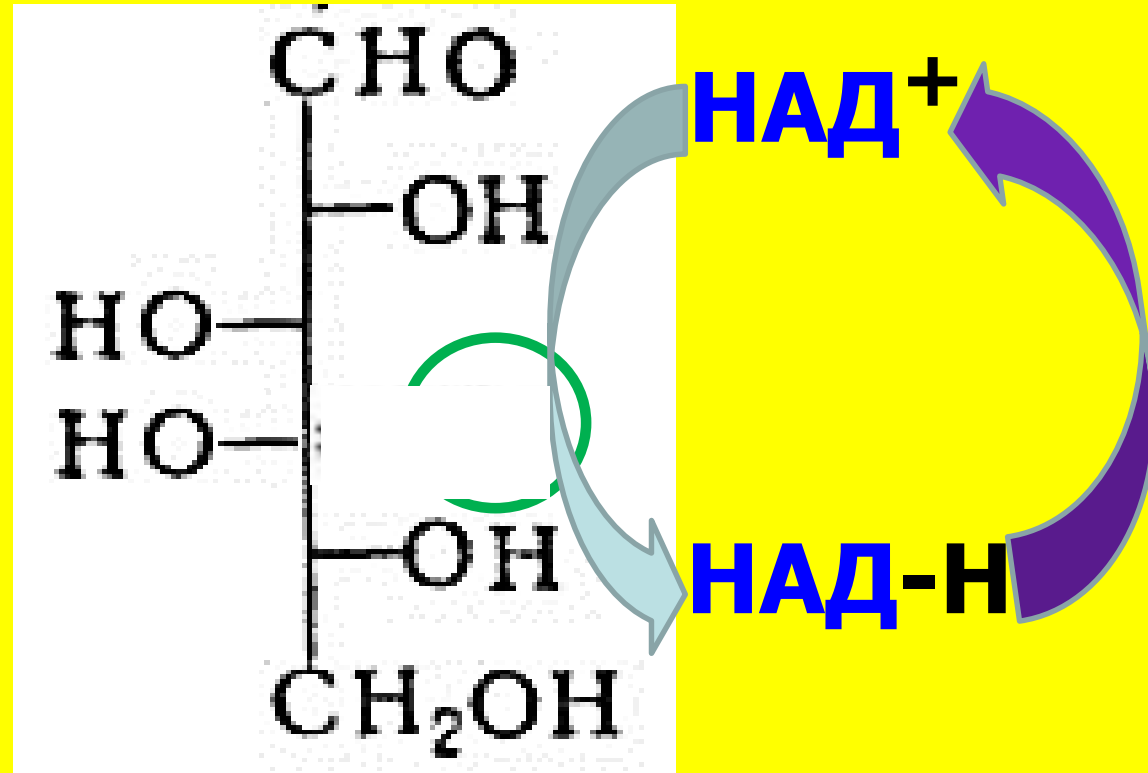
НАД-Н



ЕПІМЕРИЗАЦІЯ МОНОСАХАРІВ



ГАЛАКТОЗА



ГАЛАКТОЗА

Генетичні дефекти зазначених ферментів, необхідних для включення фруктози та галактози в метаболізм (*фрукто- та галактокіназ, альдолаз, галактозо-1-фуріділтрансферази, епімерази*), є причинами розвитку відповідних форм **фруктоземії** та **галактоземії**.

**Синтез глюкози із
невуглеводних сполук
(*глюконеогенез*)**

В періоди між прийомами їжі, довгого голодування або інтенсивних фізичних навантажень запас глюкози в клітинах може вичерпатись, тому існує метаболічний шлях, що забезпечує її утворення з неуглеводних попередників, таких як піруват та близькі три- або чотирикарбонові сполуки. Він є **енергозатратним процесом.**

Глюконеогенез –

це метаболічний шлях утворення (ресинтезу) глюкози з неуглеводних вуглецевих субстратів, таких як:

- **лактат (піруват)**
- **глюкогенні амінокислоти**
- **гліцерол**
- **пропіонат** (*у жуйних тварин*).

Наприклад, молочна кислота, яка утворилась в скелетних м'язах при фізичних навантаженнях переноситься кров'ю до печінки, де перетворюється у глюкозу, яка транспортується назад у м'язи і є там субстратом для синтезу глікогену чи джерелом енергії. Цей метаболічний шлях названий **цикл Корі***.

**Карл та Герті Корі (Нобелівська премія з фізіології та медицини, 1947 – за відкриття каталітичного перетворення глікогену).*

Глюконеогенез відіграє особливе значення під час голодування. Так методом ізотопного мічення було показано, що на **22 годину** утримання від вживання їжі він забезпечує утворення **64%** всієї **глюкози** в крові, а на **46 годину** ця цифра наближається до **100%**.

У ссавців глюконеогенез найінтенсивніше протікає в печінці; окрім цього – в кірковому шарі нирок та в епітелії тонкого кишківника. В організмі людини синтезується до **80 г** глюкози за добу.

Майже всі перетворення глюконеогенезу (як і в гліколізі) локалізуються **в цитоплазмі**, проте перша реакція цього шляху у еукаріот протікає **в мітохондріях**.

Цей метаболічний шлях присутній у представників всіх основних груп живої природи (*бактерій, рослин, грибів і тварин*). Реакції глюконеогенезу однакові у всіх організмів в усіх тканинах.

Глюконеогенез не є **оберненою копією гліколізу**, хоча більшість реакцій (*сім із десяти*) є спільними для обох метаболічних шляхів.

В глюконеогенезі є обхідні шляхи (*шунти*) для трьох незворотніх реакцій гліколізу:

**перетворення глюкози в
глюкозо-6-фосфат**

**перетворення фруктозо-6-фосфа-
ту в фруктозо-1,6-бісфосфат**

**перетворення фосфоенол-
пірувату в піруват.**

Перший обхідний шлях в глюко-неогенезі у еукаріот (перетворення **пірувату** у **фосфосфоенолпіруват**)

складається як мінімум із двох реакцій, і потребує ферментів як мітохондрій, так і цитоплазми.

Протікання цієї стадії відрізняється в залежності від того, піруват чи лактат є попередником в синтезі ГЛЮКОЗИ.

Піруват спочатку поступає в мітохондрії і перетворюється в **оксалоацетат** внаслідок **карбоксилювання піруваткарбоксилазою** (кофермент – **біотин** – носій **бікарбонату**, який попередньо активується шляхом утворення змішаного ангідриду (**карбоксифосфату**) внаслідок перенесення фосфатної групи з АТФ). Реакція супроводжується гідролізом 1 молекули АТФ.

Утворений оксалоацетат не може повернутись до цитозолю, бо мембрана мітохондрій не проникна для нього. Тому **малатдегідрогеназа** (кофермент – **НАД-Н**) відновлює його до **малату**, який покидає мітохондрії і в цитоплазмі знову окиснюється до оксалоацетату (**малатдегідрогеназа**), а він під дією **фосфоенолпіруваткарбокси-кінази** перетворюється в ФЕП.

ОКСАЛО-АЦЕТАТ ← **МАЛАТ** ← **МАЛАТ**

CO₂

ГТФ

МАЛАТДЕГІДРО-ГЕНАЗА

НАД

ГДФ

ФОСФО-ЕНОЛ-ПІРУВАТ-КАРБОКСИКИНАЗА

НАД-Н

ФОСФО-ЕНОЛ-ПІРУВАТ

HCO₃⁻

АДФ

ПІРУВАТ-КАРБОКСИЛАЗА (БІОТИН)

АТФ

ПІРУВАТ

ПІРУВАТ



Дві інші незворотні стадії гліколізу (*кіназні реакції фосфорилування фруктозо-6-фосфату та глюкози*) каталізуються зовсім іншим класом ензимів – відповідними **фосфатазами** (***фруктозо-1,6-бісфосфатазою*** та ***глюкозо-6-фосфатазою***). Ці реакції – це простий гідроліз, одним з продуктів якого є фосфатна кислота.

ГЛЮКОЗА

**ГЛЮКОЗО-6-
ФОСФАТАЗА**



ГЛЮКОЗО-6- Φ

**ФОСФО-
ГЛЮКО-
ІЗОМЕРАЗА**

ФРУКТОЗО-6- Φ

**ФРУКТОЗО-1,6-
БІФОСФАТАЗА**



ФРУКТОЗО-1,6- $\Phi\Phi$

АЛЬДОЛАЗА А

**ДИГІДРОКСІ-
АЦЕТОН-3- Φ**

ГЛІЦЕРАЛЬ-3- Φ

**ТРІОЗОФОСФАТ-
ІЗОМЕРАЗА**

Сумарне рівняння глюконеогезу

