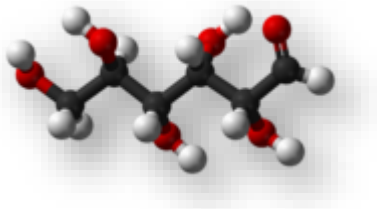
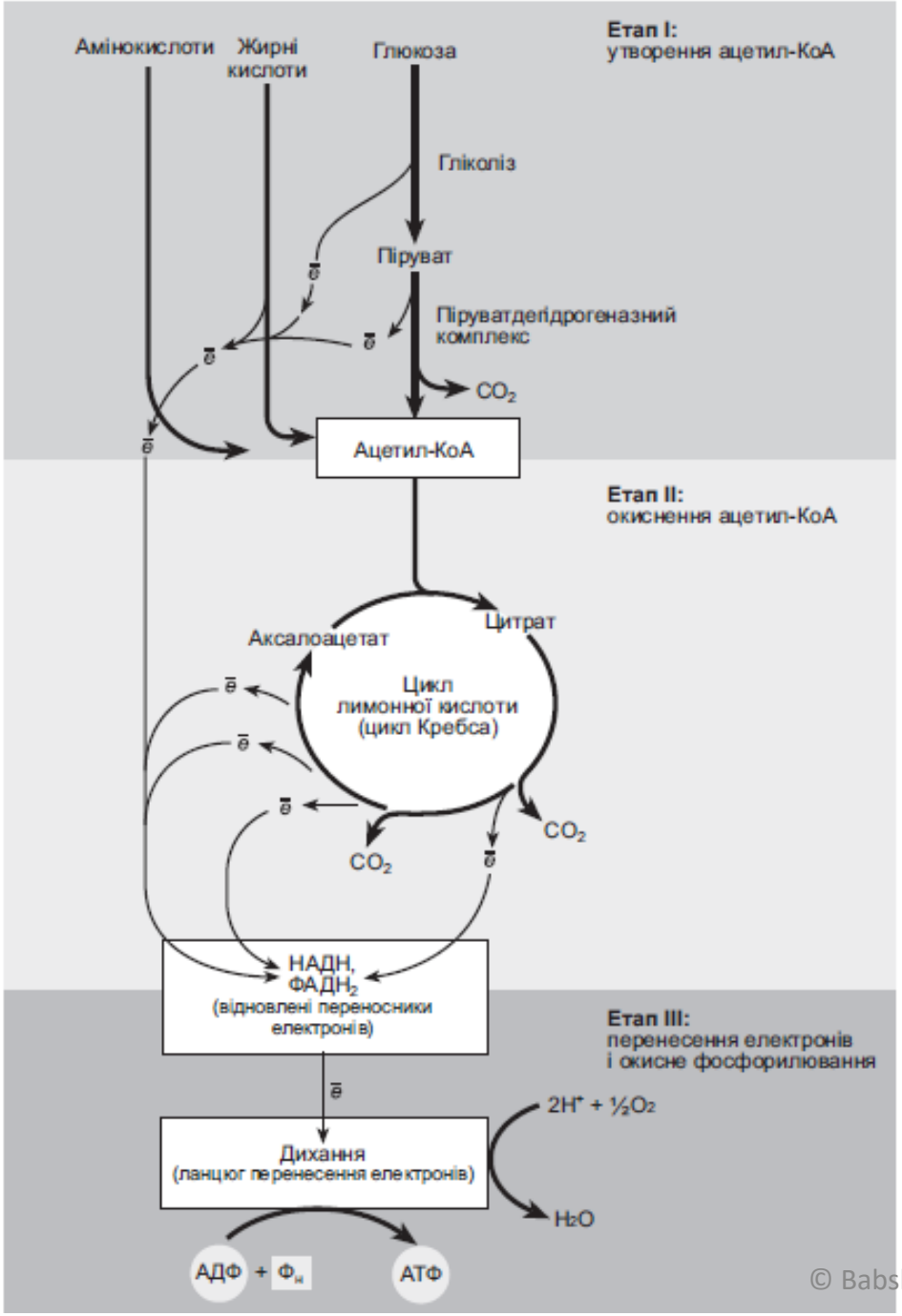
Тема: Гліколіз і катаболізм гексоз

План

1. Гліколіз
2. Дві стадії гліколізу
3. Перетворення пірувату
4. Утворення АТФ у ході гліколізу
5. Катаболізм глюкози у ракових тканинах
6. Гліколіз за умов нестачі кисню
7. Пентозофосфатний шлях окислення глюкози



© Babsky A

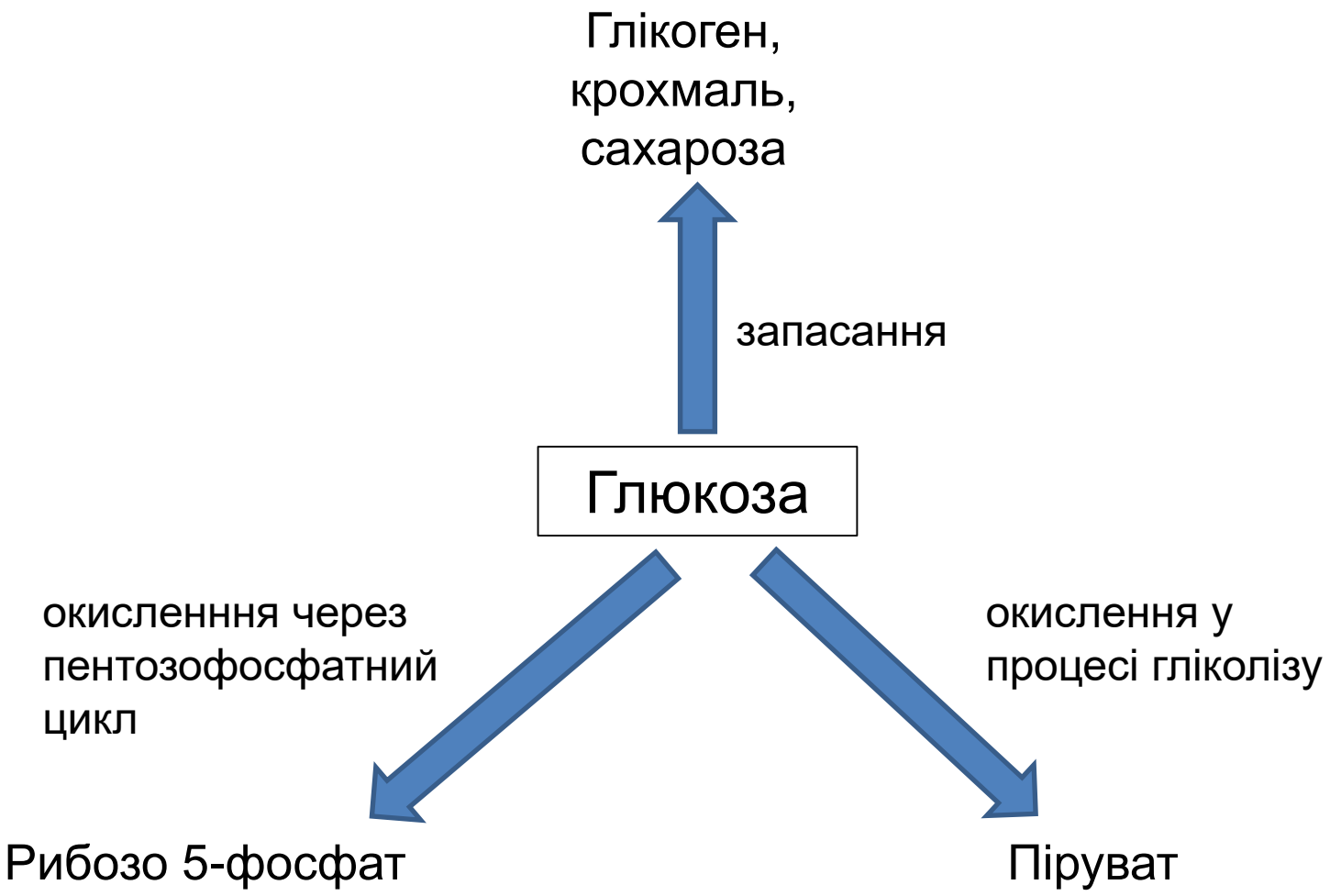


Три основних етапи енергетичних процесів у клітині

за Нельсоном і Коксом, 2015

© Babsky A

Основні шляхи утилізації глюкози



© Babsky A

Автори циклу Ембдена – Меєргофа - Парнаса

Gustav Embden,
1874–1933

Otto Meyerhof,
1884–1951

Jakub K.Parnas,
1884-1949

- «... перенесення окремих хімічних груп з молекули на молекулу без стадії „вільного існування”. Такі „трансреакції” дозволяють здійснюватись реакціям без теплової деградації хімічного потенціалу. Реакції трансфосфорилювання, трансамінування, трансметилювання широко відомі нині в біохімії» [Парнас Я.О. Избранные труды. М: изд-во АН СССР. 1960].

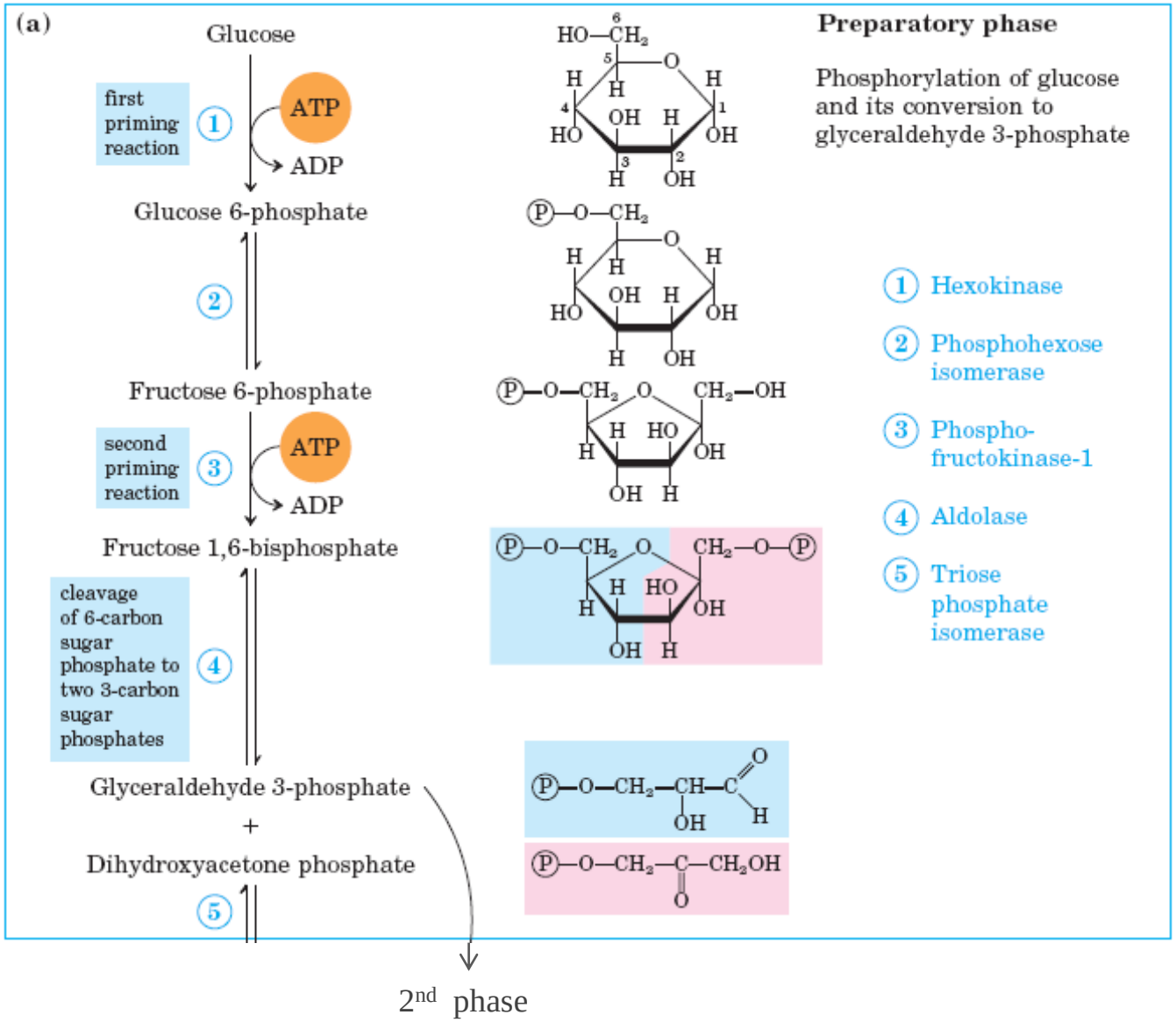
© Babsky A

Проф. Я. Парнас (сидить у центрі) серед співробітників кафедри фізіологічної хімії Львівського університету, Львів, 1929 р.

Яків Парнас у львівський період життя. 1920-ті роки

© Babsky A

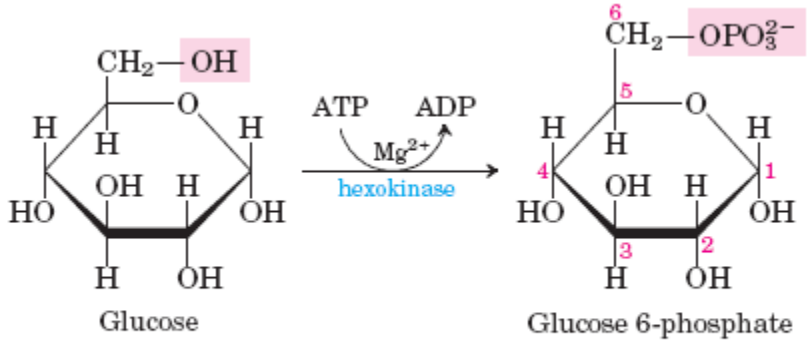
Перша фаза гліколізу



- Із кожної молекули глюкози утворюється дві молекули гліцеральдегід-3-фосфату, які використовуються у другій фазі. При цьому дві АТФ використовуються у цій фазі.

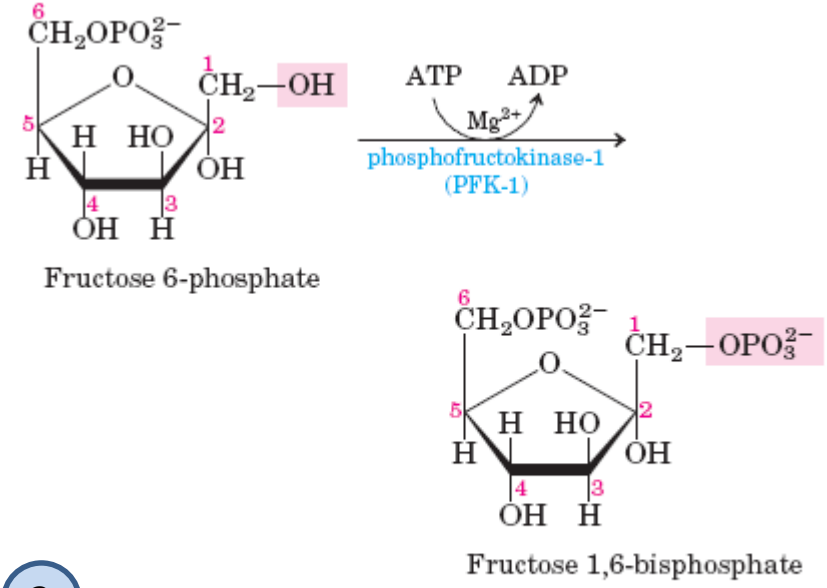
© Rabsha A

Реакції активації першої стадії гліколізу



- Активування глюкози через її фосфорилювання у положенні С-6 і утворення глюкозо-6-фосфату
- Каталізатор – **гексокіназа** + Mg^{2+}

1

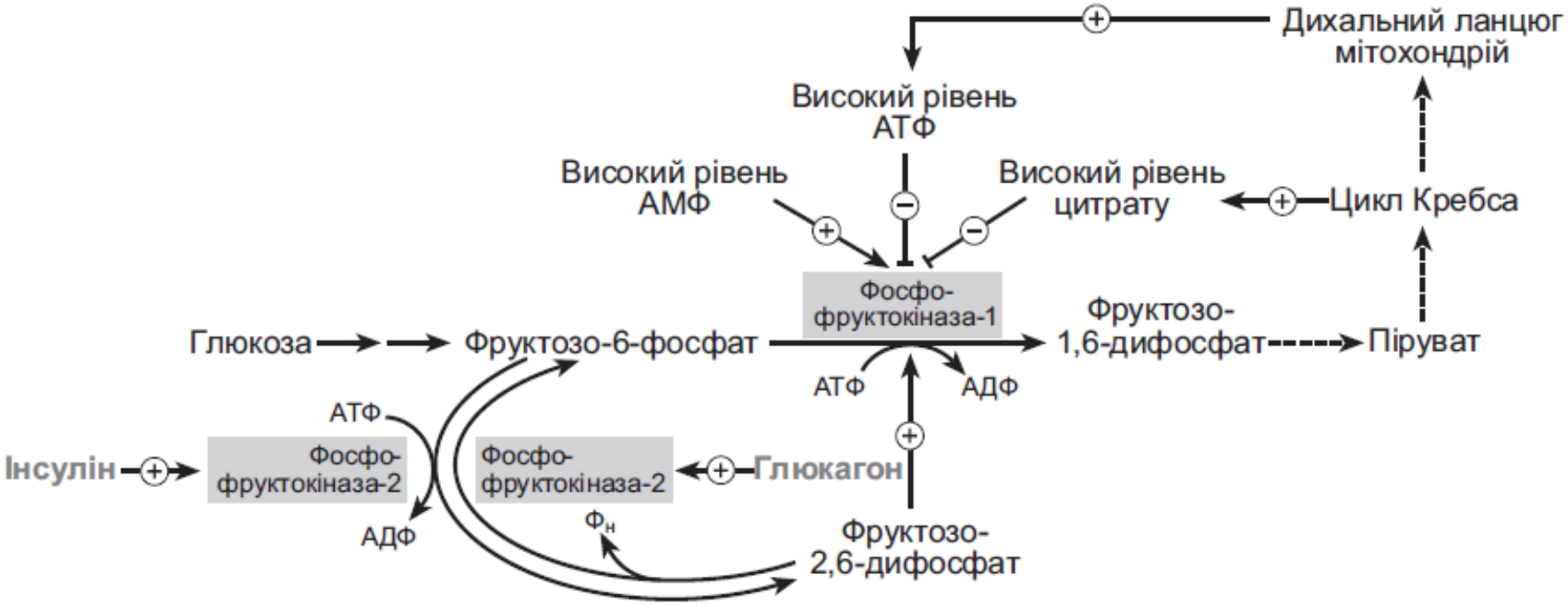


- **Фосфофруктокіназа–1** (ФФК-1) переносить фосфорильну групу від АТФ на фруктозо-6-фосфат з утворенням фруктозо-1,6-дифосфату. Ця реакція практично незворотня.
- ФФК-1 виконує роль основного регулятора гліколізу. Як тільки у клітині вичерпуються запаси АТФ або накопичуються у надлишку продукти розщеплення АТФ, активність ФФК-1 зростає, і навпаки.

3

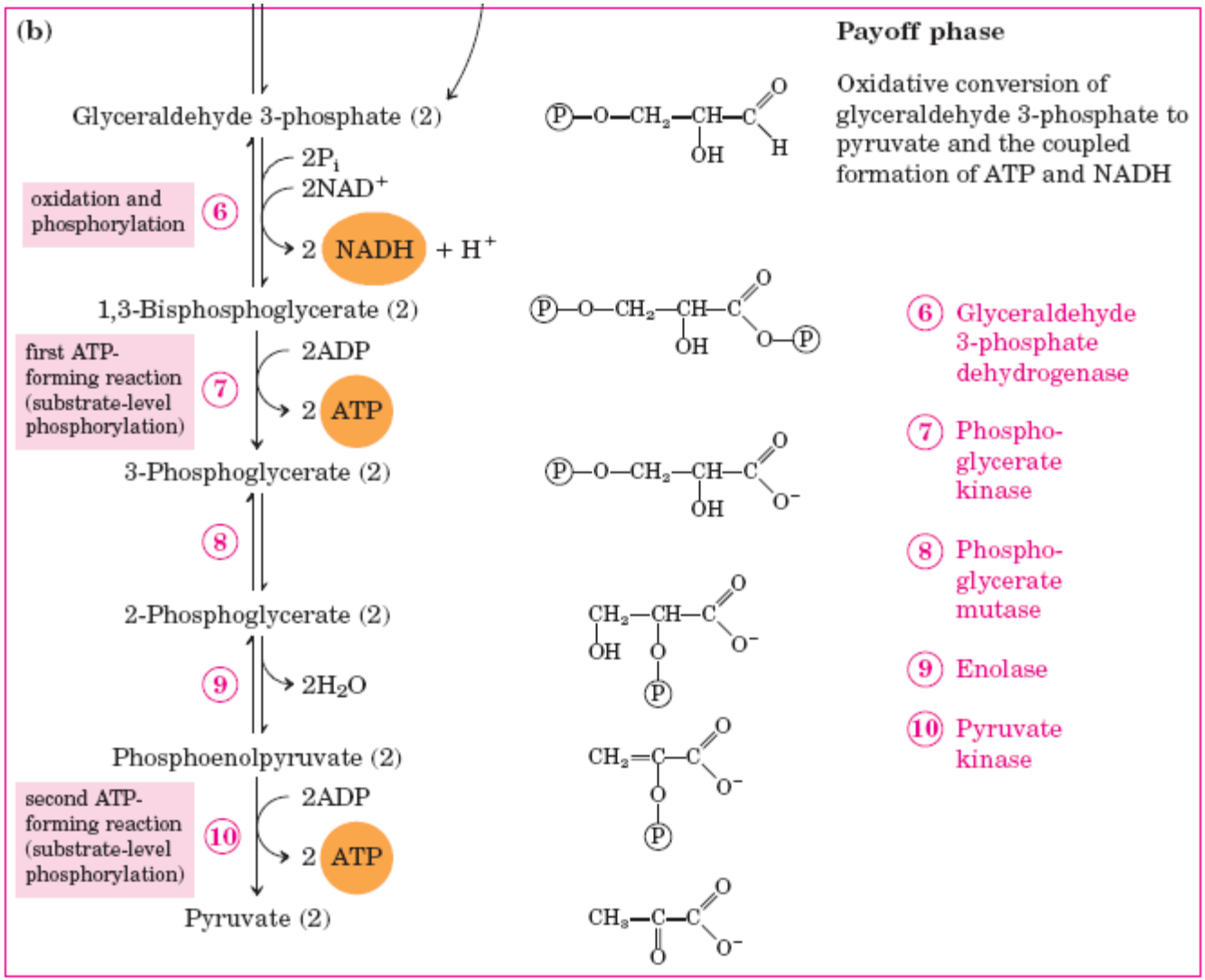
© Babsky A

Алостерична регуляція першої стадії глікозу



© Babsky A

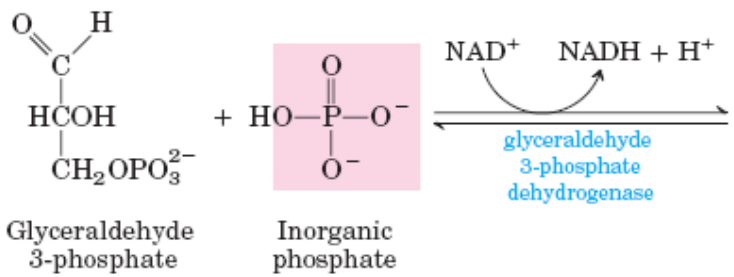
Друга фаза гліколізу



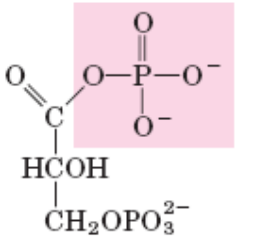
Піруват є кінцевим продуктом другої фази. Чотири АТФ утворюється із розрахунку - дві АТФ на молекулу глюкози розщепленої до піруватy. Кожна фосфорильна група має два негативних заряди ($-PO_3^{2-}$).

© Babsky A

Реакція окислення і фосфорилювання другої фази гліколізу



$\Delta G = \Delta G'^0 + RT \ln [1,3\text{-ДФГт}][\text{НАДН}]/[\text{Га-3-Ф}][\Phi_H][\text{НАД}^+]$



1,3-Bisphosphoglycerate

$\Delta G'^0 = 6.3$ kJ/mol

Альдегідна група **гліцеральдегід-3-фосфат (**Га-3-Ф) дегідрогенізується і утворюється змішаний ангідрид карбонової та фосфорної кислот – **ацилфосфат** з високим значенням $\Delta G'^0$ = -49,3 кДж/моль.

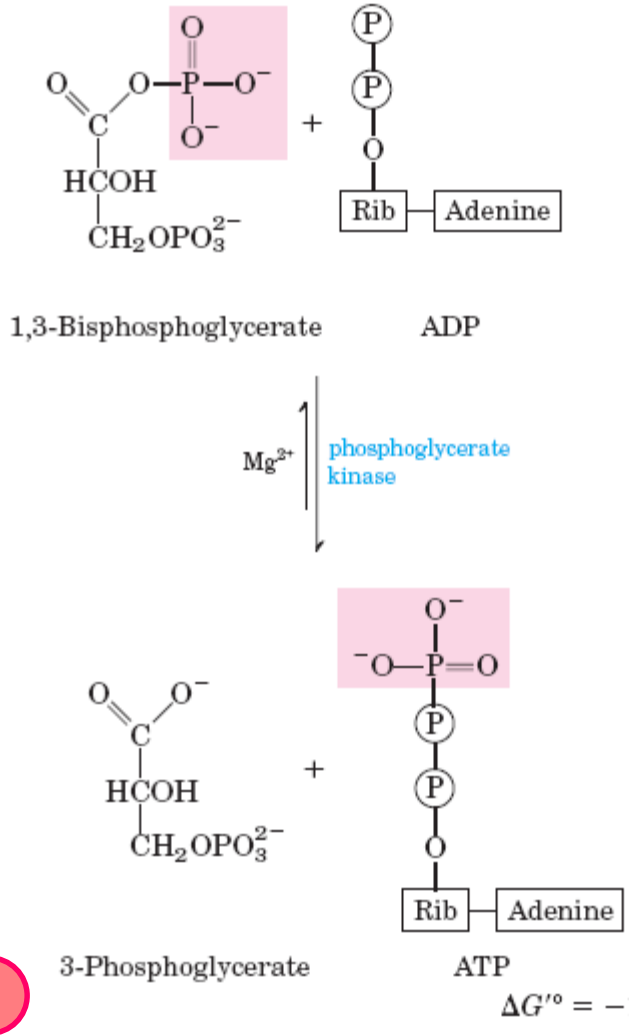
Акцептором водню є НАД$^+$. Гідрид-йон (:H$^-$) переноситься від альдегідної групи Га-3-Ф до нікотинамідного кільця у складі НАД$^+$ і утворюється відновлений кофермент НАДН.

Другий атом водню вивільнюється у середовище у вигляді H$^+$.

- Га-3-Ф ковалентно зв’язується з ферментом через SH-групи цистеїну, який входить до складу активого центра фермента.
- Га-3-Ф-дегідрогеназа пригнічується йодацетатом.
- НАДН, утворюваний на цьому етапі гліколізу, швидко переходить в окислену форму, що підтримує перебіг гліколізу.

© Babsky A

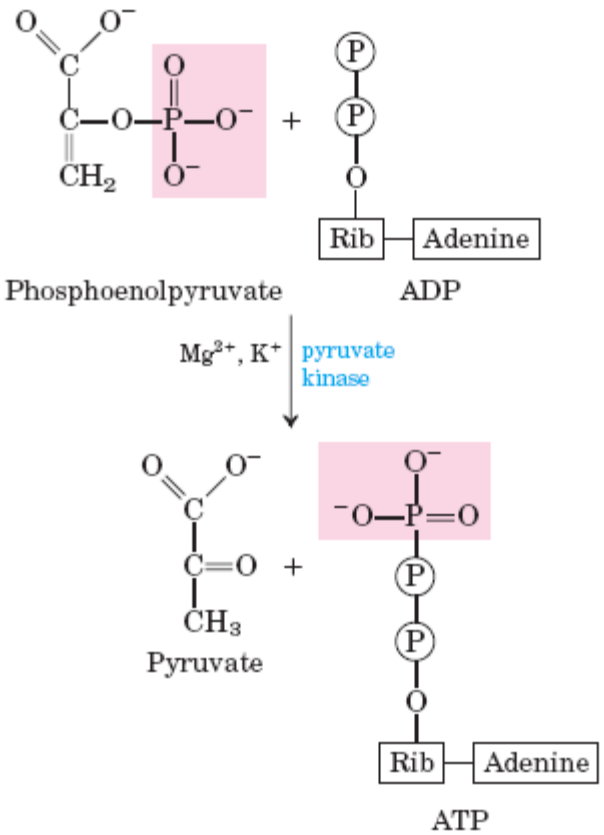
Перенесення фосфорильної групи від 1,3-дифосфогліцерату на АДФ



- **Фосфогліцераткіназа** каталізує перенесення високоенергетичної фосфорильної групи від карбоксильної групи **1,3-дифосфогліцерату** (1,3-ДФГт) на АДФ з утворенням АТФ та **3-фосфогліцерату** (3-ФГт).
- Фермент названий за зворотньою реакцією. Реакції 6 та 7 спряжені через спільний проміжний продукт 1,3-ДФГт.
- Утворення АТФ шляхом перенесення фосфорильної групи від 1,3-ДФГт, наз. **субстратним фосфорилюванням.**

© Babsky A

Перенесення фосфорильної групи від фосфоенолпірувату на АДФ

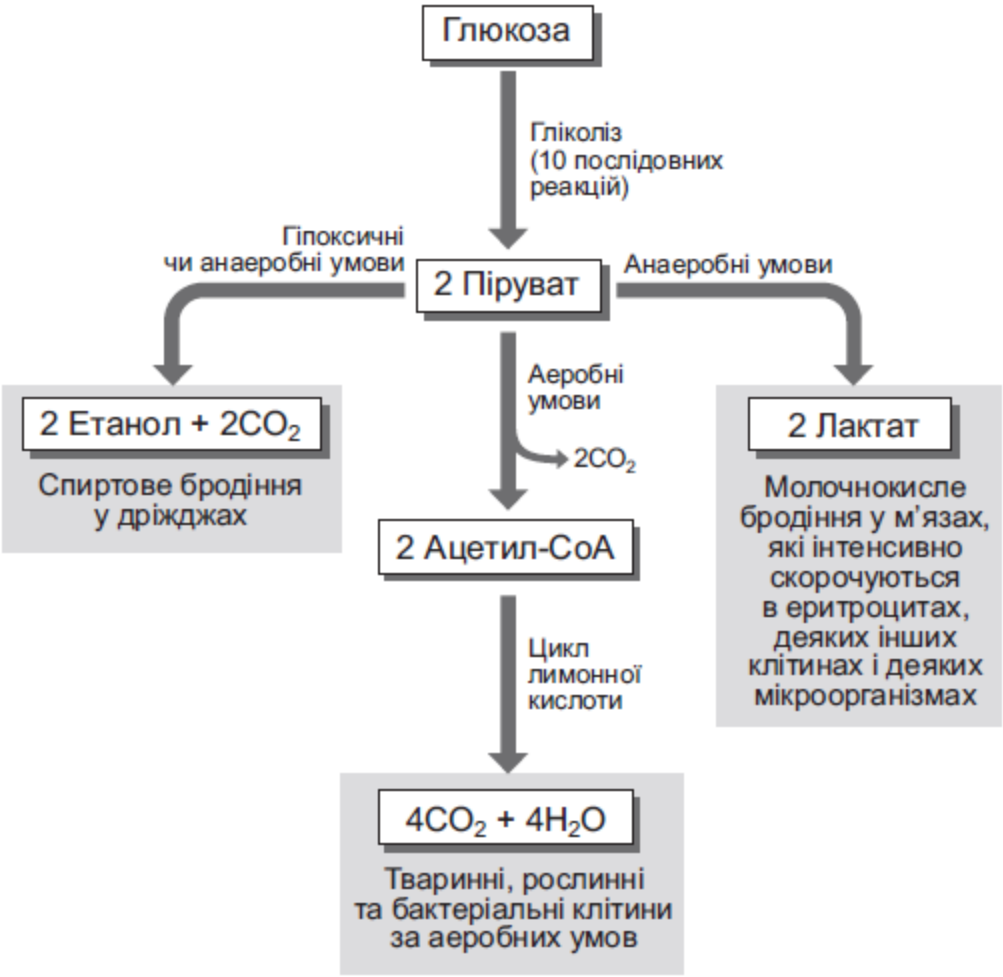


$\Delta G'^{\circ} = -31.4$ kJ/mol

- Реакцію каталізує піруваткіназа у присутності іонів K^+ та Mg^{2+}
- Спочатку утворюється енольна форма (ФЕП), яка швидко і неферментативно таутомеризується в кетоформу (піруват).
- Сумарна реакція характеризується дуже високою від'ємною $\Delta G'^0$: –61,9 кДж/моль. Приблизно половина цієї енергії зберігається у фосфоангідридному зв'язку у складі АТФ ($\Delta G'^0$ = -30,5 кДж/моль), а решта (-31,4 кДж/моль) витрачається на спрямування реакції у бік утворення АТФ.
- Піруваткіназна реакція є практично незворотньою.

© Babsky A

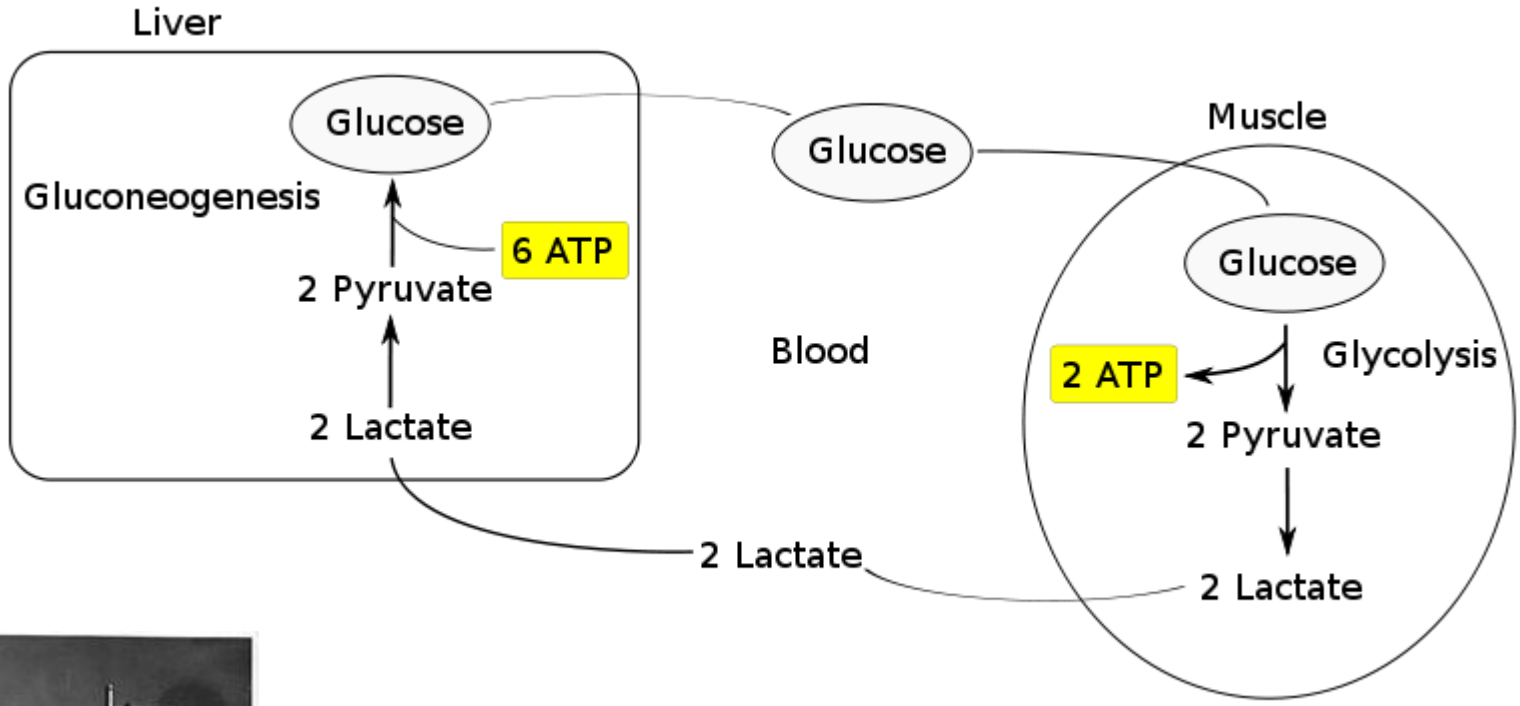
Три можливі катаболічні варіанти для пірувату утвореного в процесі гліколізу



- Піруват також використовується як попередник у багатьох анаболічних реакціях

© Babsky A

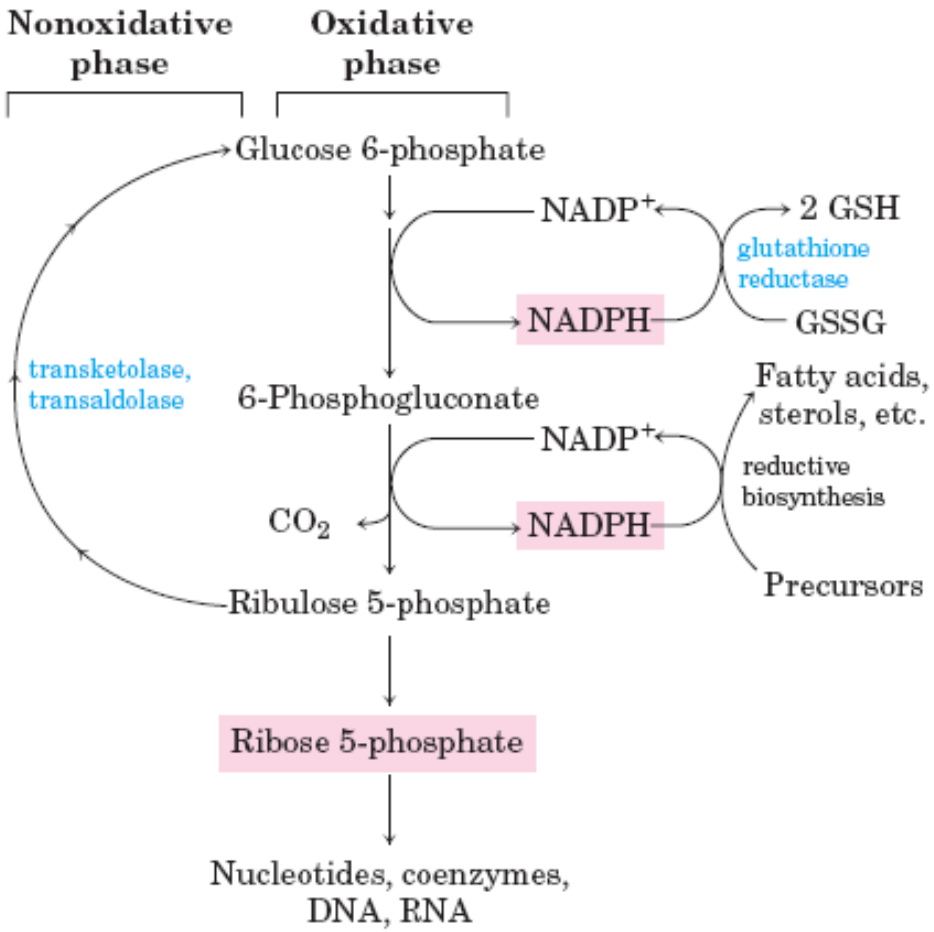
Цикл Корі



- Ферментативні транспортні процеси транспорту лактата з м’язів в печінку з наступним синтезом глюкози із лактата в процесі глюконеогенезу
- Функціонує за інтенсивної м’язової роботи
- У печінці розташовані ферменти глюконеогенезу
- Реакція перетворення лактата в піруват каталізується лактатдегідрогеназою, далі піруват піддається окисному декарбоксилюванню або бродінню

© Babsky A

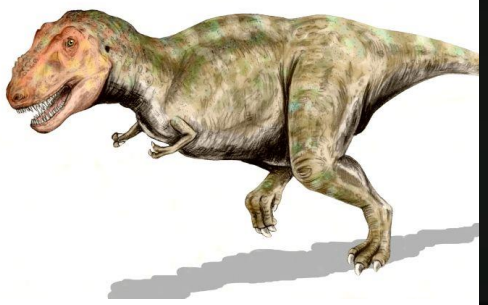
Загальна схема пентозофосфатного шляху



- Утворений в оксидативній фазі НАДФН використовується для зменшення глутатіону (GSSG) і пригнічення біосинтезу жирів. Інший продукт оксидативної фази рибозо-5-фосфат (Р-5-Ф) слугує попередником нуклеотидів, коензимів та нуклеїнових кислот.
- У клітинах, які не використовують Р-5-Ф для біосинтезів, в неоксидативній фазі шість пентоз конвертуються в п’ять гексоз (Г-6-Ф), що дозволяє продовжити продукування НАД(Ф)Н і перетворення Г-6-Ф (в 6-ти циклах) до CO_2 (Nelson, Cox, 1999)

© Babsky A

Гліколіз в умовах нестачі кисню: атлети, алігатори та глибоководні мешканці



- У більшості хребетних глюкоза перетворюється анаеробно до лактату лише протягом короткого відрізку часу
- Бурхливі спалахи активності у крокодилів та алігаторів є короткочасними і супроводжуються довгим періодом відновлення
- Процес молочнокислого бродіння був, скоріш за все, джерелом постачання енергії для роботи м’язів і у динозаврів
- В тканинах примітивного *колакану*, крупної риби, що живе на глибині 4000м, переважають анаеробні метаболічні перетворення, зокрема, відбувається перетворення вуглеводів на лактат, більша частина якого виводиться з організму

© Babsky A

Додаткова література

1. Бабський А, Іккерт О, Манько В. Основи біоенергетики. Львів: ЛНУ імені Івана Франка, 2019. – 312 с. (С. 81-100)
2. Нельсон ДЛ, Кокс ММ. Основи біохімії за Ленінджером. – Львів: Бак, 2015. – 1256 с.
3. Шноль СЭ. Герои и злодеи российской науки. – М.: КРОН-ПРЕСС, 1997. – 464с.
4. Romano AH, Conway T. (1996) Evolution of carbohydrate metabolic pathways. *Res Microbiol.* 147(6-7):448-55
5. Lane AN, Fan TW-M, Higashi RM (2009) Metabolic acidosis and the importance of balanced equations. *Metabolomics* **5** (2): 163–165.
6. Selig M, Xavier KB, Santos H, Schönheit P. (1997) Comparative analysis of Embden-Meyerhof and Entner-Doudoroff glycolytic pathways in hyperthermophilic archaea and the bacterium *Thermotoga*. *Arch Microbiol* **167** (4): 217–232.
7. Garrett R, Grisham, CM. (2005). *Biochemistry* (3rd ed.). Belmont, CA: Thomson Brooks/Cole. p. 584.

© Babsky A