

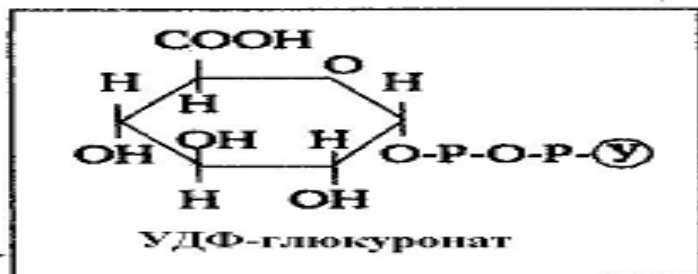
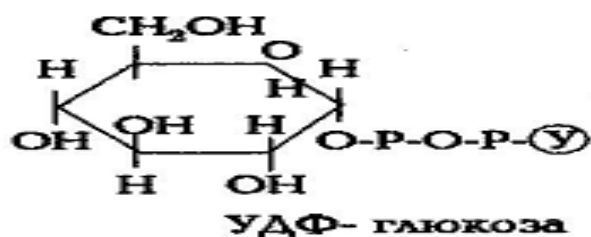
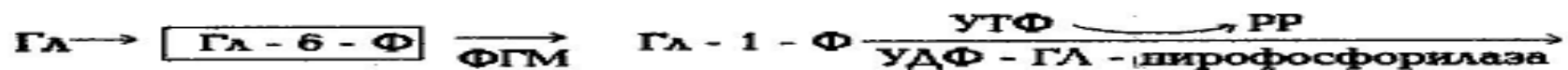
УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН - III

**Зав. кафедрой биохимии
профессор В.В. Лелевич**



Вторичный путь метаболизма глюкозы

(путь глюкуроновой кислоты)



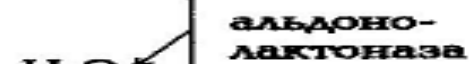
Детоксикация

Включение в протеогликаны

Глюкуронат



L-гулонат

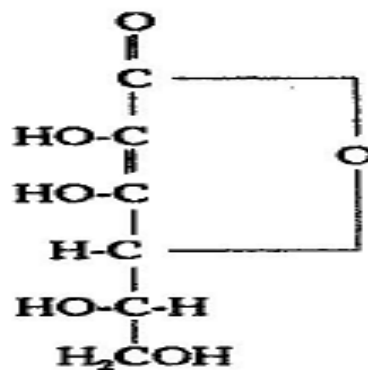


L-гулонолактон



ПФП

ксилулоза



L-аскорбиновая к-та

- ❑ **Доля глюкозы, вовлекаемой в метаболизм по пути глюкуроновой кислоты очень невелика** по сравнению с гликолизом или синтезом гликогена. Однако продукты этого вторичного пути метаболизма глюкозы жизненно необходимы организму.
- ❑ УДФ-глюкуронат участвует в обезвреживании ксенобиотиков и лекарственных препаратов, синтезе гиалуроновой кислоты и гепарина.
- ❑ **В организме человека, морской свинки и некоторых видов обезьян аскорбиновая кислота (Vit C) не синтезируется** из-за отсутствия фермента гулонолактон-оксидазы. Эти виды должны получать витамин С с пищей.

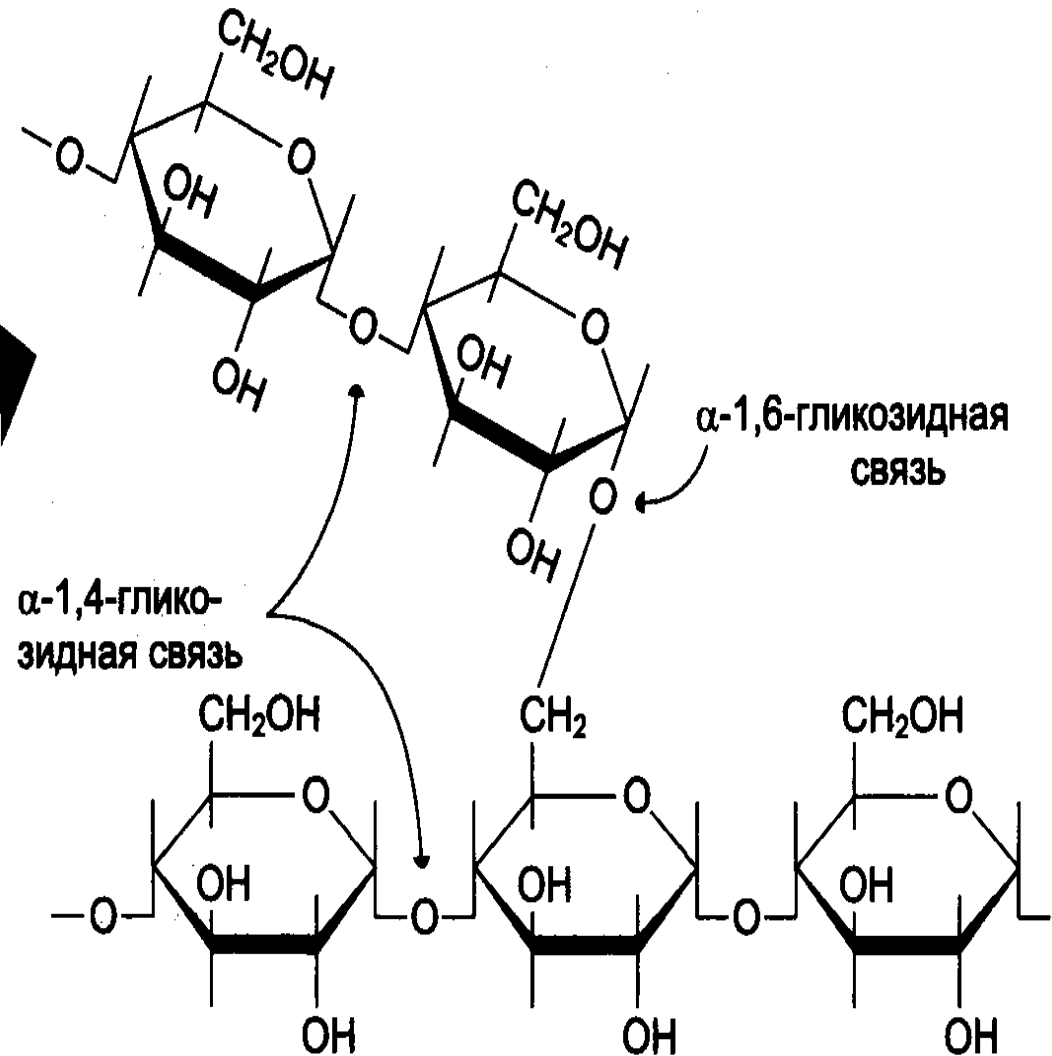
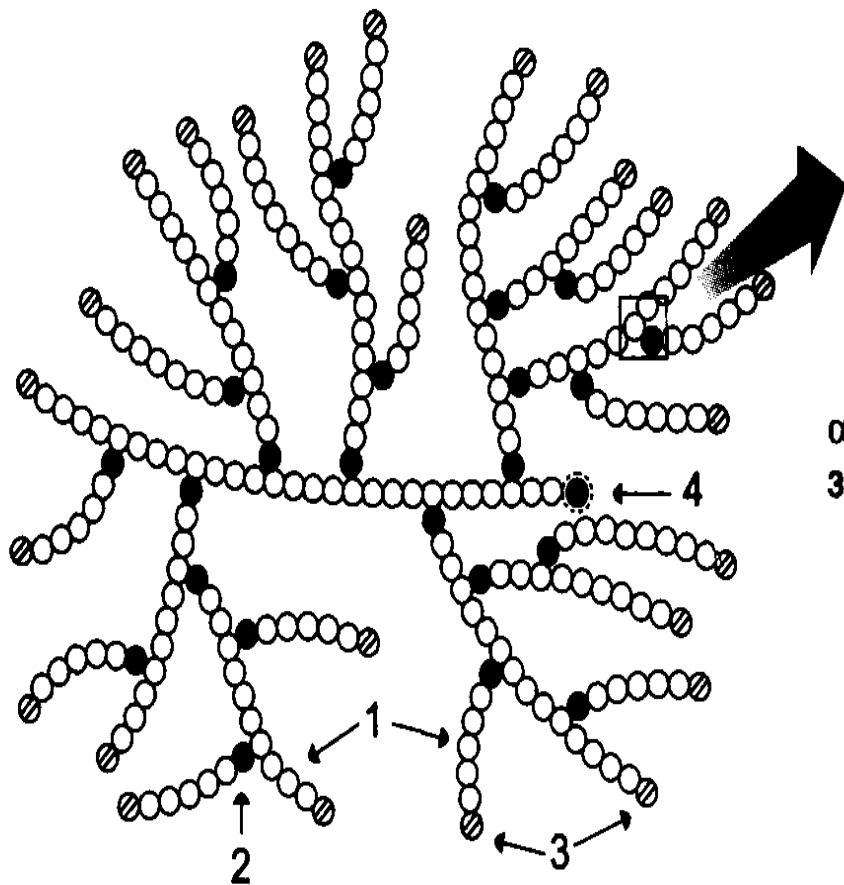
Гликоген – резервный полисахарид, выполняющий роль депо глюкозы в организме.

В организме человека может содержаться до 400 гр гликогена.

**Содержание гликогена в тканях
(% от массы ткани)**

- **Печень – до 5 %**
- **Мышцы – до 1 %**
- **Остальные ткани – десятые доли процента**

Структура гликогена



- ❑ **Гликоген** – разветвленный гомополимер глюкозы. В линейных участках глюкоза соединена α -1,4-гликозидными связями, в точках ветвления – α -1,6-гликозидными связями.
- ❑ Точки ветвления в гликогене встречаются примерно через каждые 10 остатков глюкозы. Так возникает древообразная структура с молекулярной массой $> 10^7$ Д, что соответствует приблизительно **50 000 остатков глюкозы.**

□ Гликоген хранится в цитозоле клетки в форме гранул диаметром 10-40 нм.

С гранулами связаны некоторые ферменты, участвующие в метаболизме гликогена, что облегчает их взаимодействие с субстратом

Синтез гликогена – происходит в период пищеварения, через 1-2 часа после приема углеводной пищи.

**Образование α -1,4-гликозидных связей –
гликогенсинтаза**

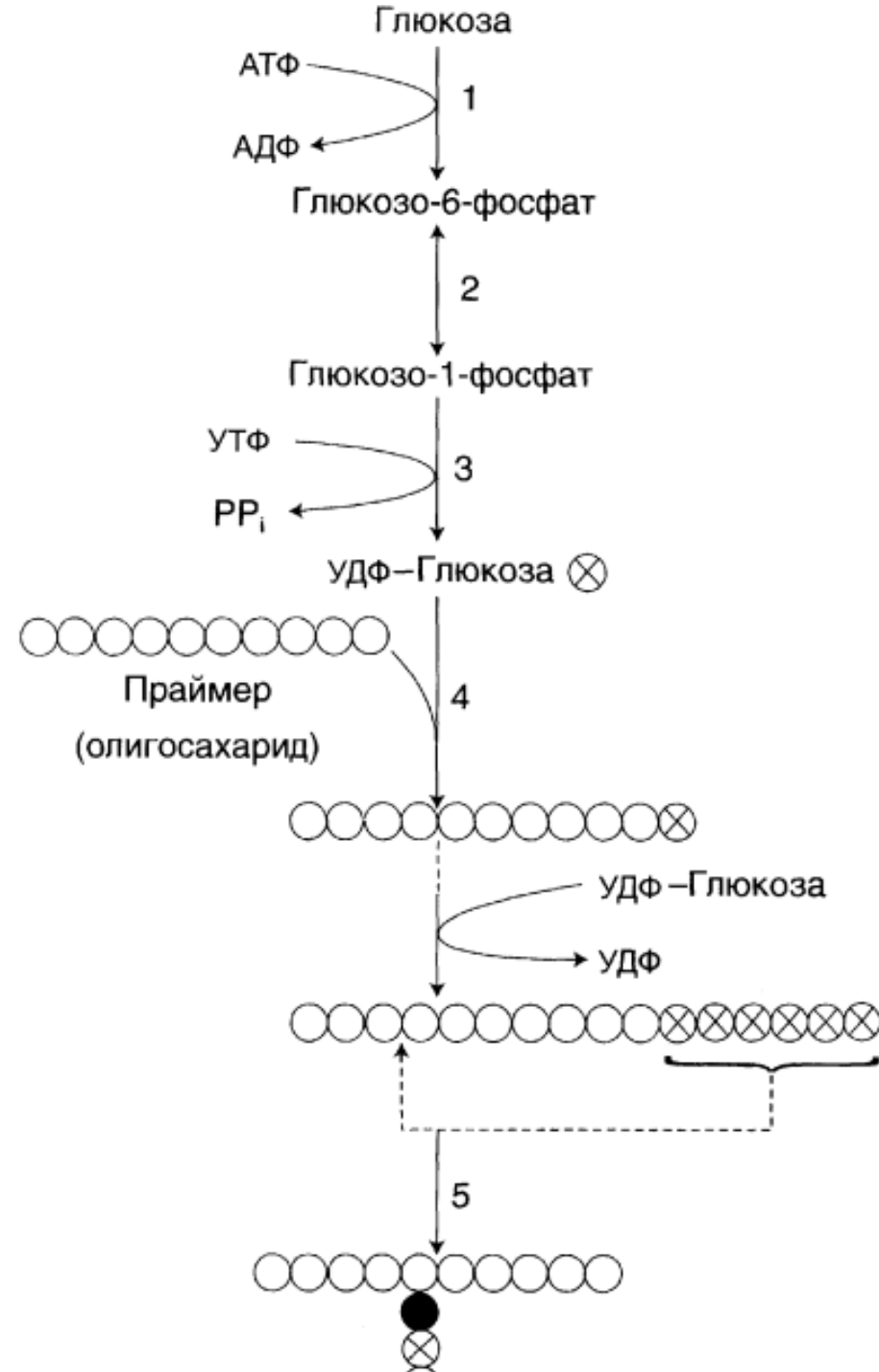
**Образование α -1,6-гликозидных связей –
амило 1,4-1,6 трансглюкозидаза (ветвящий
или бранчинг фермент)**

□ Синтез гликогена – процесс **эндергонический**. На включение одного остатка глюкозы в полисахаридную цепь используется 1 моль **АТФ** и 1 моль **УТФ**.

- ❑ Так как гликоген в клетке никогда не расщепляется полностью, синтез гликогена осуществляется путем удлинения уже имеющейся молекулы полисахарида, называемой **«затравка»** или **«праймер»**.
- ❑ В состав «затравки» входит белок **ГЛИКОГЕНИН**, в котором к ОН-группе одного из тирозиновых остатков присоединена олигосахаридная цепочка (приблизительно 8 остатков глюкозы).

Синтез гликогена

- 1 – гексокиназа и глюкокиназа
- 2 – фосфоглюкомутаза
- 3 – УДФ-глюкопирофосфорилаза
- 4 – гликогенсинтаза
- 5 – фермент «ветвления»



Глюкагон

Адреналин



Аденилатциклаза

неактивная



Аденилатциклаза

активная



ц-АМФ



АТФ



Протеинкиназа

неактивная



Протеинкиназа

активная



АТФ

АДФ



**Гликоген_n
+ УДФ-глюкоза**

**Гликогенсинтаза
a**

**Гликогенсинтаза
b**

**Гликоген_(n+1)
+ УДФ**

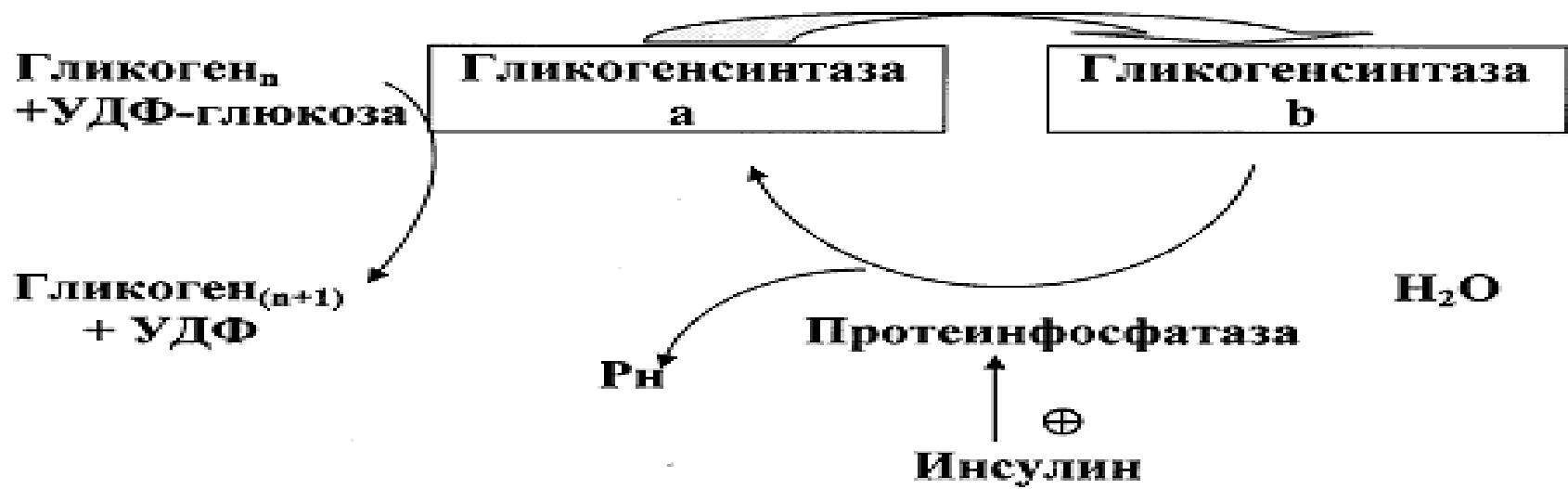
P_n

Протеинфосфатаза



Инсулин

H₂O



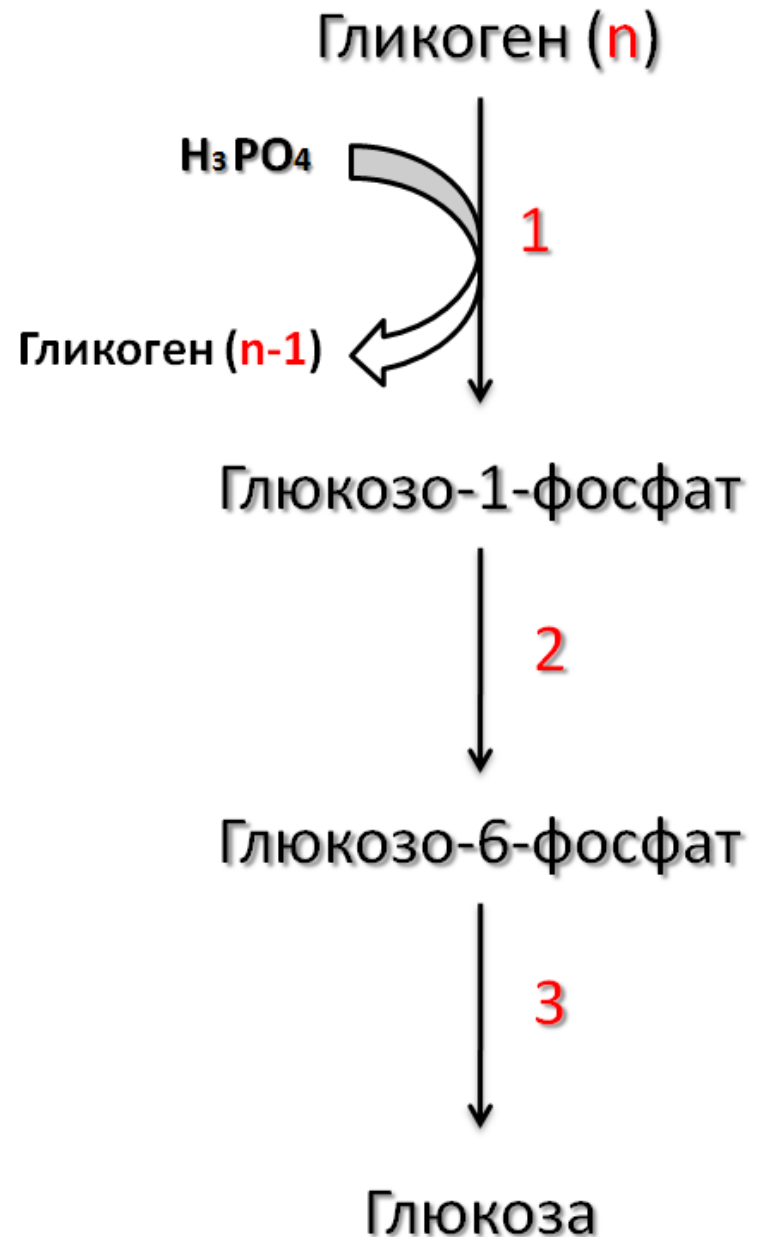
РАСПАД ГЛИКОГЕНА (ГЛИКОГЕНОЛИЗ)

Может проходить 2 путями:

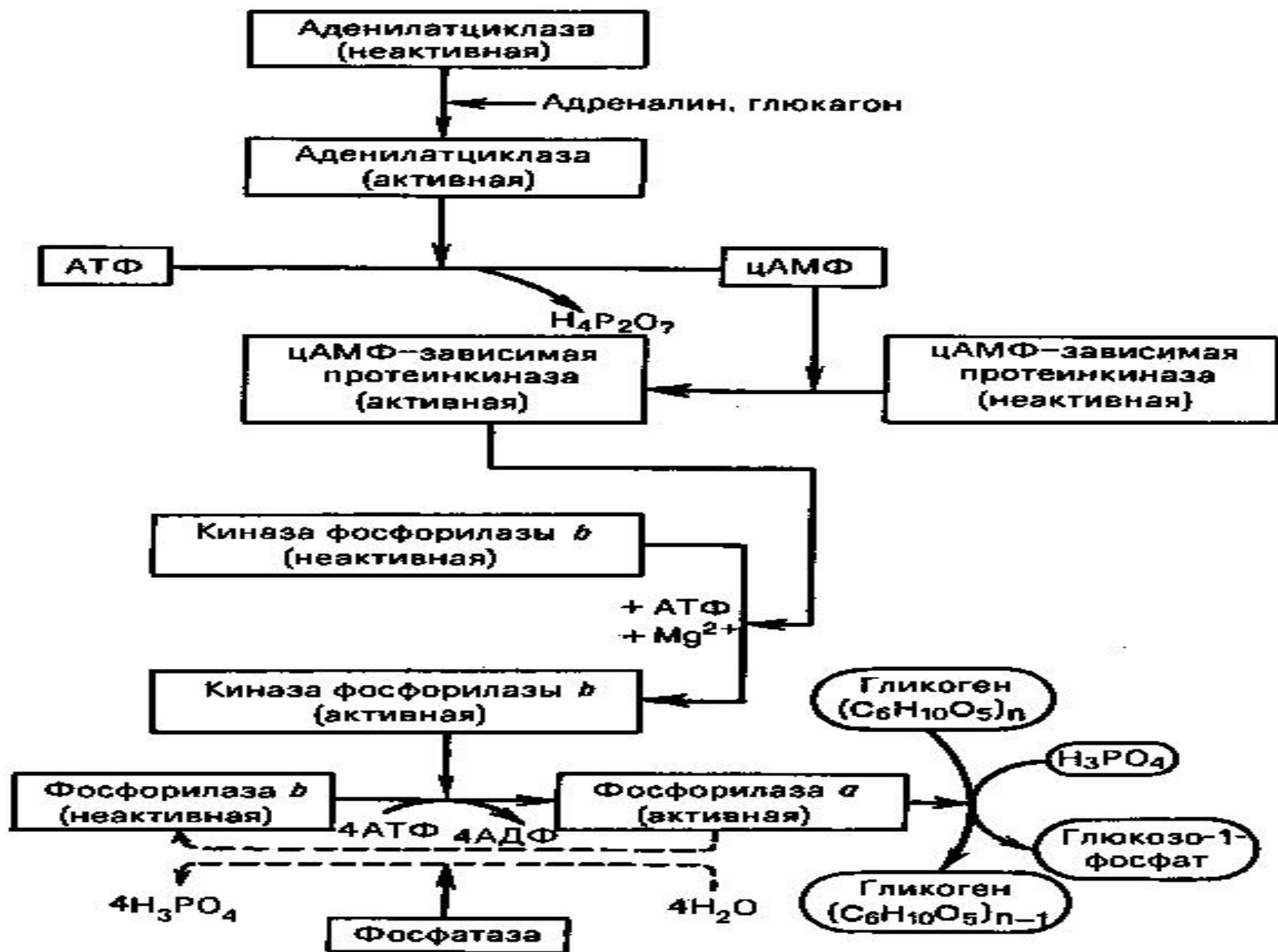
- 1. Гидролитический** – при участии **амилазы** с образованием декстринов и даже свободной глюкозы.
- 2. Фосфоролитический** – под действием **фосфоорилазы** с образованием глюкозо-1-фосфата. Это основной путь распада гликогена.

Распад гликогена (гликогенолиз)

- 1 – гликогенфосфорилаза
- 2 – фосфоглюкомутаза
- 3 – глюкозо-6-фосфатаза

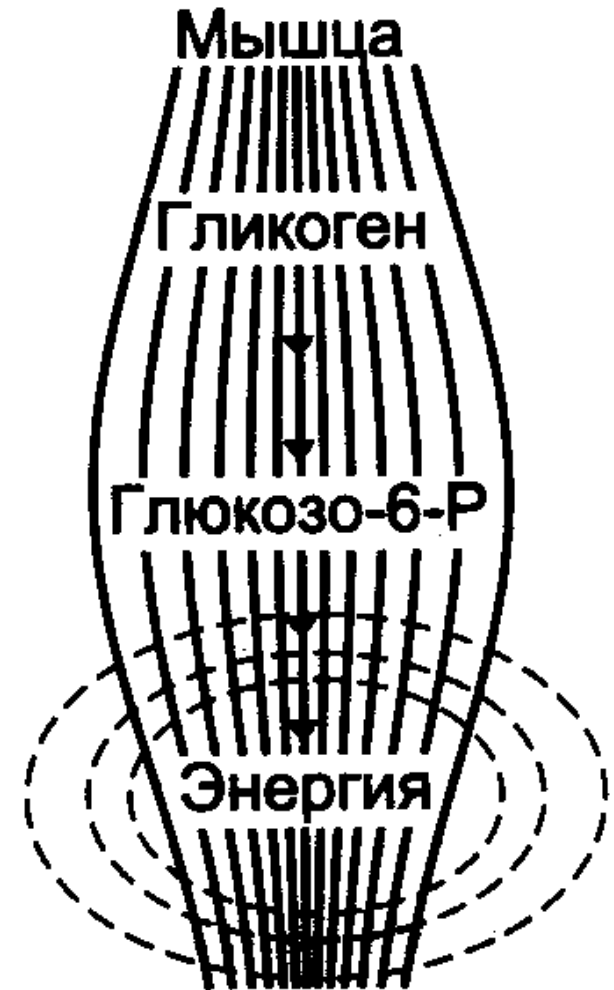
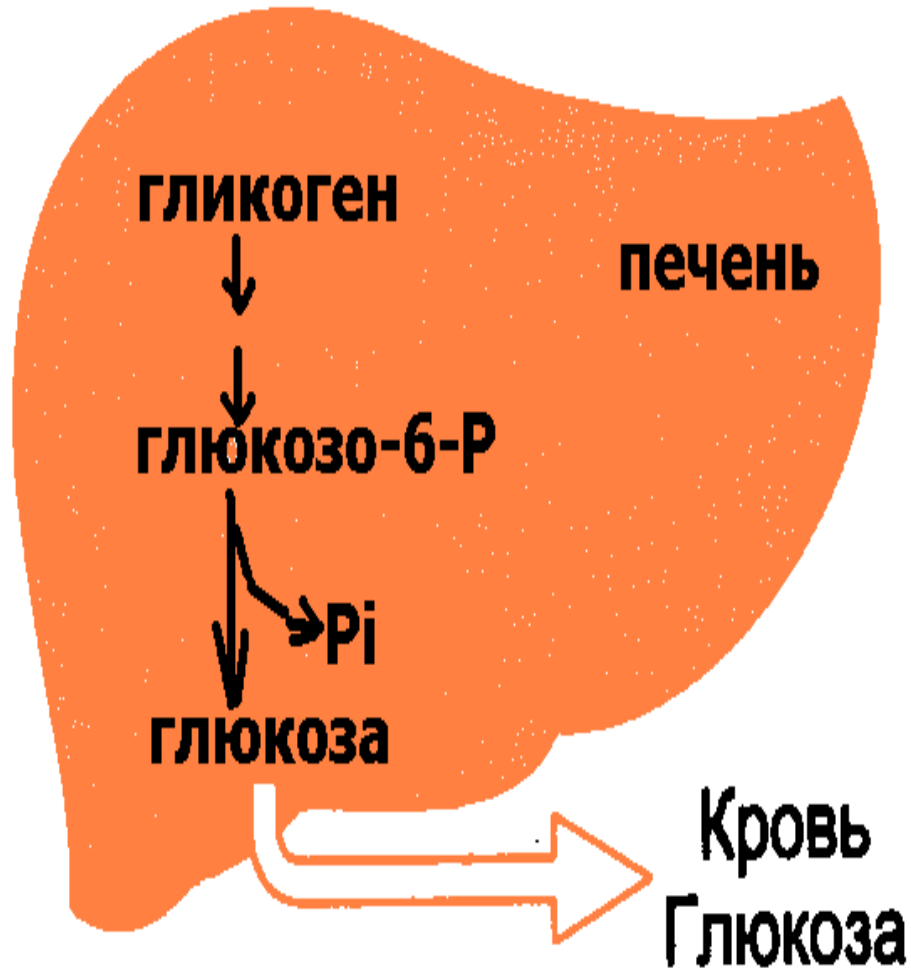


Регуляция распада гликогена



- ❑ Распад **гликогена печени** служит в основном для поддержания уровня **глюкозы в крови** в постабсорбтивном периоде.
- ❑ **Гликоген мышц** служит резервом глюкозы – источником **энергии при мышечном сокращении**. Мышечный гликоген не используется для поддержания уровня глюкозы в крови.

Функции гликогена в печени и мышцах



РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОГЕНА

- ❑ **Процессы накопления глюкозы в виде гликогена и его распада согласуются с потребностями организма в глюкозе как источнике энергии.**
- ❑ **Одновременное протекание этих метаболических путей невозможно, т.к. в этом случае образуется «холостой» цикл, который приводит только к бесполезной трате АТФ.**

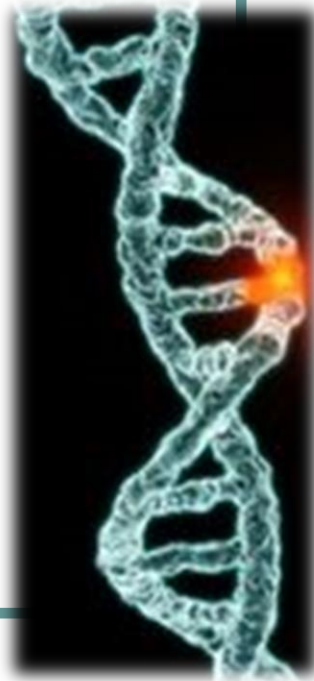
РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОГЕНА

- ❑ **Переключение процессов синтеза и распада гликогена происходит при смене абсорбтивного периода на постабсорбтивный или состояния покоя организма на режим физической активности.**

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛИКОГЕНА

Гликогеновые болезни – группа наследственных нарушений, в основе которых лежит снижение или отсутствие активности ферментов синтеза или распада гликогена.

К данным нарушения относятся **гликогенозы и агликогенозы.**



Гликогенозы –

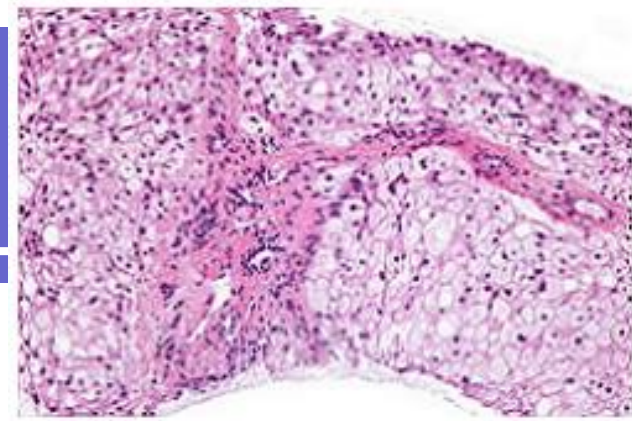
заболевания, обусловленные дефектом ферментов, участвующих в распаде гликогена. Они проявляются или необычной структурой гликогена, или его избыточным накоплением в печени, мышцах и других тканях.

В настоящее время предлагается деление гликогенозов на 2 группы:

- Печеночные
- мышечные



Гепатомегалия при гликогенозе

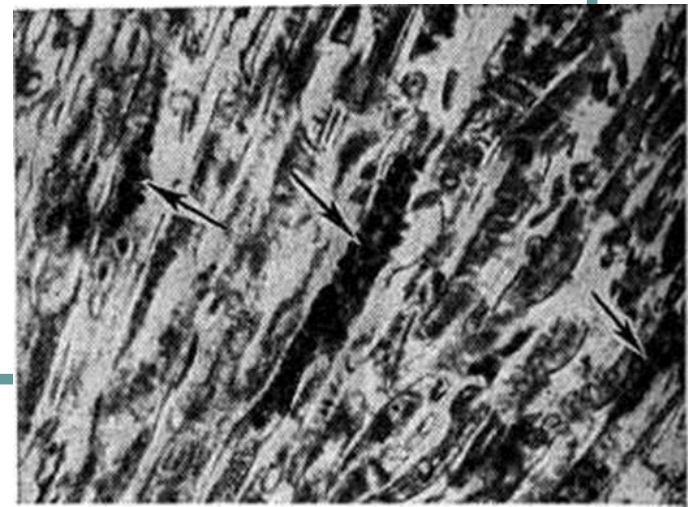


Печеночные формы гликогенозов

проявляются в нарушении использования гликогена для поддержания уровня глюкозы в крови. Общий симптом этих форм – гипогликемия в постабсорбционный период. К этой группе относятся гликогенозы I, III, IV, VI, IX и X типов по нумерации Кори.

Мышечные формы гликогенозов

характеризуются нарушениями в энергоснабжении скелетных мышц. Эти болезни проявляются при физических нагрузках и сопровождаются болями и судорогами в мышцах, слабостью и быстрой утомляемостью. К ним относятся **гликогенозы V и VII типов.**



отложение гликогена в кардиомицитах

Гликогенозы

форма гликогеноза	дефектный фермент	проявления болезни	тип, название болезни
Печёночная	<p>Глюкозо-6-фосфатаза</p> <p>Амило-1,6-глюкозидаза («деветвящий» фермент)</p> <p>Амило-1,4→1,6-глюкозилтрансфераза («ветвящий» фермент)</p>	<p>Гипогликемия, гиперацилглицеролемиа, гиперурикемия, ацидоз (вследствие накопления лактата), характерное выражение лица («лицо китайской куклы»).</p> <p>Накопление гликогена с короткими внешними ветвями (лимитодекстрин). Остальные проявления менее выражены, чем при типе I.</p> <p>Накопление структурно изменённого гликогена с очень длинными наружными ветвями и редкими точками ветвления.</p>	<p>I Болезнь Гирке</p> <p>III Болезнь Форбса–Кори, лимитодекстриноз</p> <p>IV Болезнь Андерсена</p>

Гликогенозы

Мышечные	Гликогенфосфорилаза	Боли в мышцах, судороги при физической нагрузке (даже умеренной). Накопление в мышцах гликогена нормальной структуры.	V Болезнь МакАрдла
	Фосфофруктокиназа Фосфоглицеромутаза Лактатдегидрогеназа (М-протомер)	Аналогичны V типу Аналогичны V типу Аналогичны V типу	VII
Смешанные	Лизосомная α -1,4-гликозидаза	Генерализованное накопление гликогена в лизосомах, а затем в цитозоле	II Болезнь Помпе



Агликогеноз (гликогеноз O по классификации) – заболевание, возникающее в результате дефекта гликогенсинтазы.

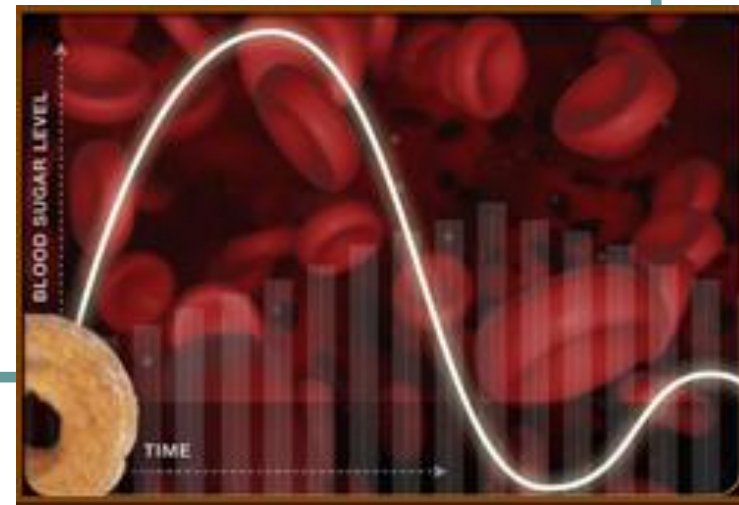
- **В печени и других тканях наблюдается очень низкое содержание гликогена. Это проявляется резко выраженной гипогликемией в постабсорбтивном периоде.**
- **Характерным симптомом является судороги, особенно по утрам. Болезнь совместима с жизнью, но пациенты нуждаются в частом кормлении.**

ГЛИКЕМИЯ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

3,33 – 6,4 ммоль/л – нормальное содержание глюкозы в крови у взрослых

Источники глюкозы в крови

- Углеводы пищи
- Гликоген печени
- Глюконеогенез



РЕГУЛЯЦИЯ ГЛИКЕМИИ В АБСОРБТИВНОМ ИЛИ ПОСТАБСОРБТИВНОМ ПЕРИОДАХ

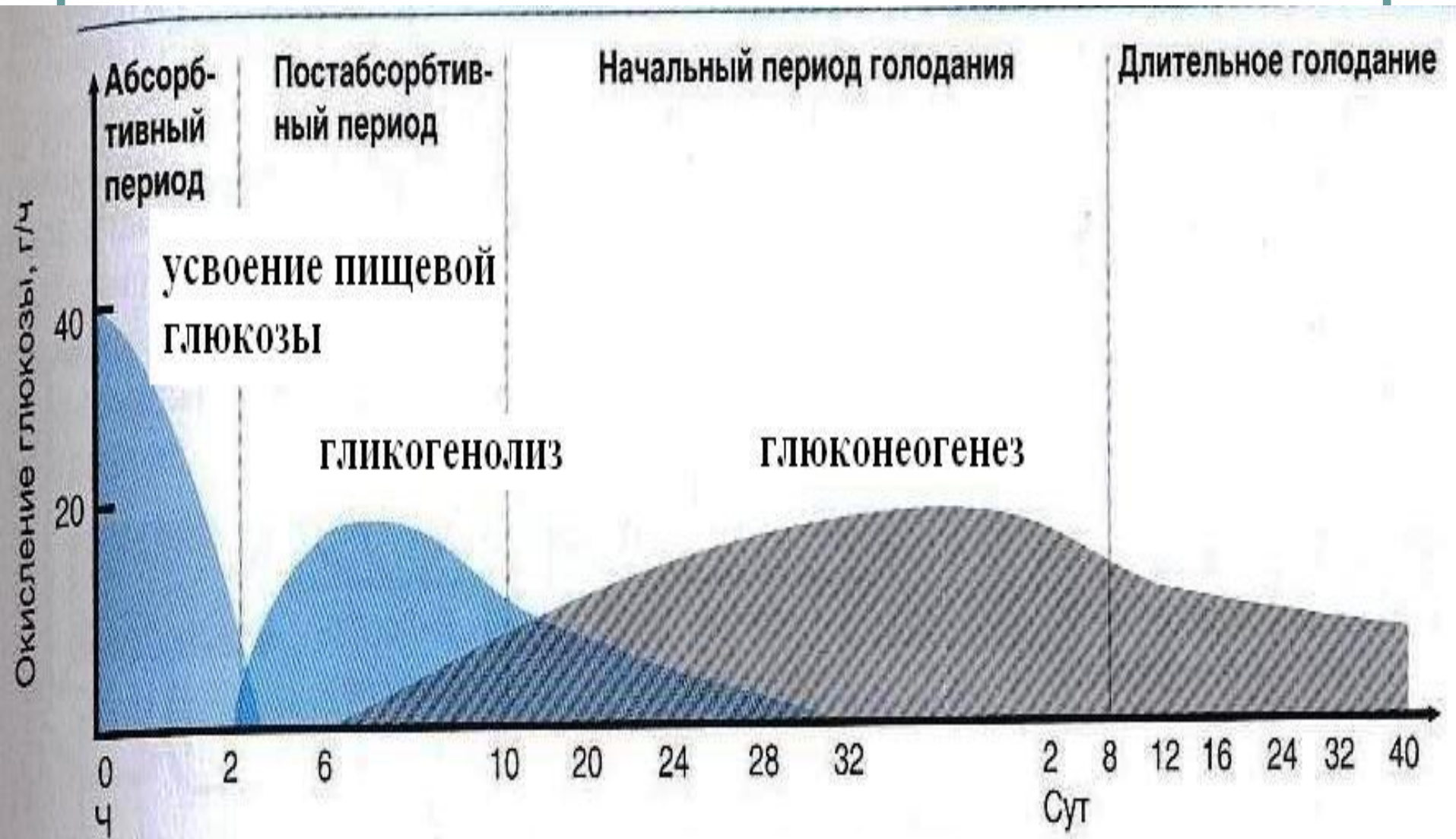
- ❑ Более половины всей глюкозы (**60%**), поступающей из кишечника в воротную вену, поглощается **печенью**. Около $2/3$ этого количества идет на синтез гликогена, остальная часть превращается в жиры и окисляется, обеспечивая синтез АТФ.
- ❑ Другая часть глюкозы, поступающей из кишечника, попадает в общий кровоток.

Примерно **$2/3$** этого количества поглощается **мышцами** или **жировой тканью (инсулинзависимые ткани)**. Остальная часть глюкозы общего кровотока поглощается другими клетками **(инсулиннезависимыми)**.

РЕГУЛЯЦИЯ ГЛИКЕМИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ГОЛОДАНИИ

- ❑ При голодании в течение **первых суток** источником глюкозы крови является гликоген печени.
- ❑ Начиная со **2-х суток голодания** источником глюкозы является только **глюконеогенез**. Глюконеогенез при этом ускоряется (**100 г глюкозы в сутки**), а гликолиз замедляется вследствие низкой концентрации **инсулина** и высокой – **глюкагона**.
- ❑ **Через 2-е суток голодания** начинает проявляться и другой механизм регуляции – **индукция синтеза ферментов глюконеогенеза** и **репрессия синтеза ферментов гликолиза**.

Источники глюкозы в крови в период пищеварения и во время голодания



ГОРМОНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ГОМЕОСТАЗЕ ГЛЮКОЗЫ

Гормон	Основное действие	Ткани
Инсулин	<p>Увеличивает: захват глюкозы клеткой синтез гликогена синтез белка синтез жирных кислот и триглицеридов</p> <p>Уменьшает: глюконеогенез кетогенез липолиз протеолиз</p>	<p>М, Ж П, М П, М П, Ж</p> <p>П П Ж М</p>
Глюкагон	<p>Увеличивает: гликогенолиз глюконеогенез кетогенез липолиз</p> <p>П – печень М – скелетная мышца Ж – жировая ткань</p>	П

ГОРМОНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ГОМЕОСТАЗЕ ГЛЮКОЗЫ

Гормон	Основное действие	Ткани
Адреналин	Увеличивает: гликогенолиз липолиз	П, М Ж
Гормон роста	Увеличивает: глюконеогенез липолиз	П Ж
Кортизол	Увеличивает: глюконеогенез синтез гликогена протеолиз Уменьшает: захват глюкозы клетками П – печень М – скелетная мышца Ж – жировая ткань	П П М М, П



**Сахарный диабет (СД) –
заболевание, характеризующееся
абсолютным или относительным
дефицитом инсулина.**



Диабет I типа (инсулинзависимый)

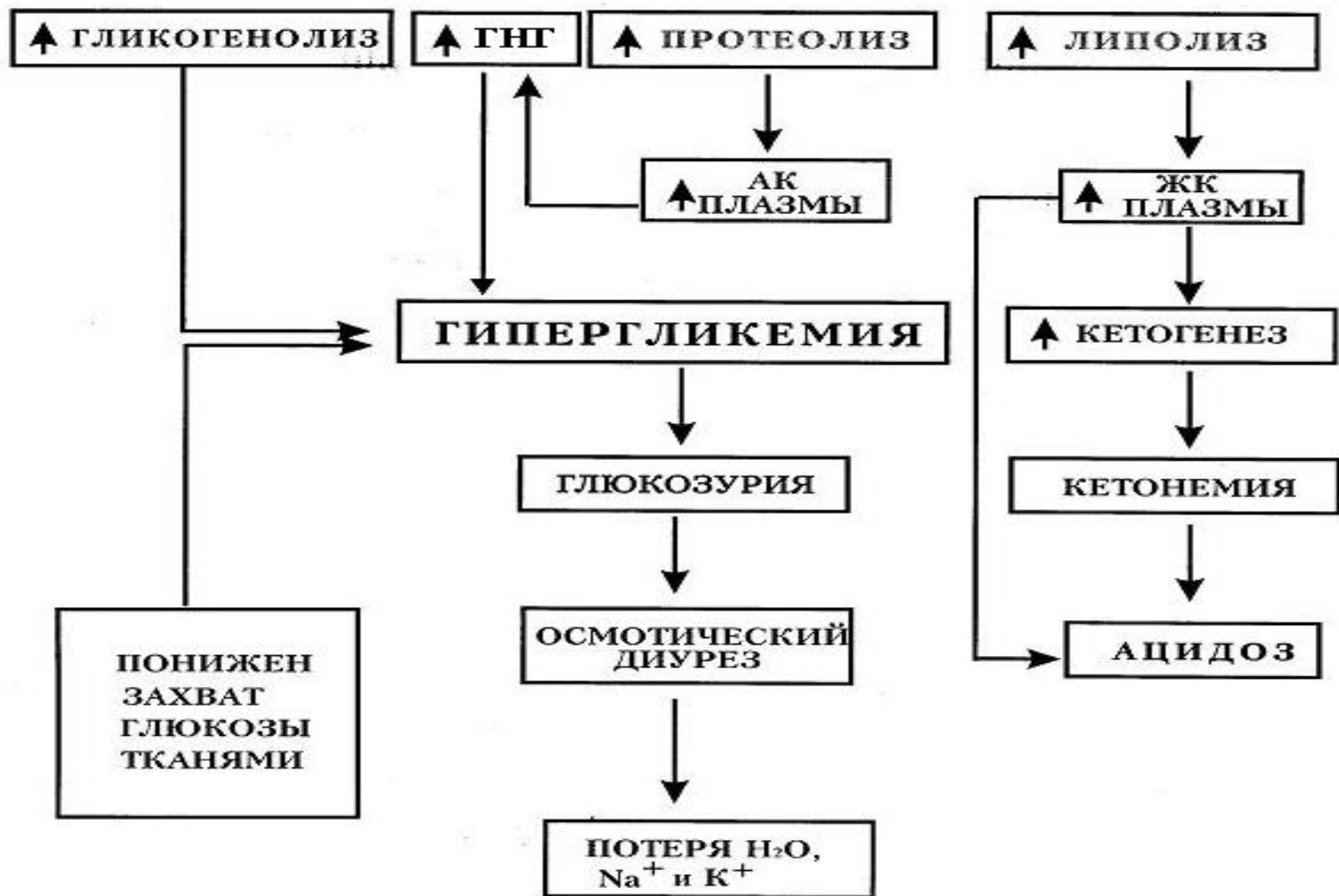
– вызван разрушением β -клеток островков Лангерганса. На его долю приходится примерно 25-30 % всех случаев СД.





Диабет II типа (инсулиннезависимый) –
развивается в результате относительного
дефицита инсулина, который может
возникать вследствие нарушения его
секреции, превращения проинсулина в
инсулин, повреждения механизмов
передачи инсулинового сигнала на клетки
мишени. Развивается у людей как
правило старше 40 лет и характеризуется
высокой частотой семейных форм.

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

