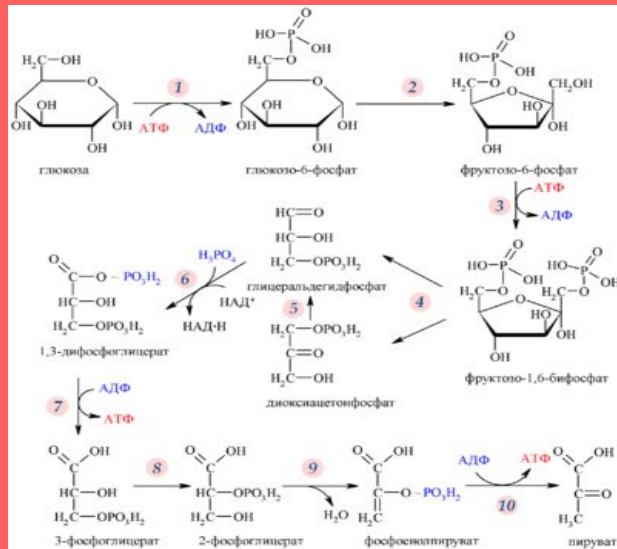


# ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

## ■ ЛЕКЦИЯ – 2



Лектор: профессор  
**Шарапов В.И.**  
2016г.

- Гликогенолиз
- Глюконеогенез
- Сахар крови, его регуляция
- Биохимия сахарного диабета

**31.05.03 – Стоматология**  
**Б1.Б.8 – Биологическая химия, биохимия полости рта**

**Стоматологический факультет**

# ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

## ■ АКТУАЛЬНОСТЬ

**Для постоянного синтеза в клетке энергии необходима согласованная работа метаболических путей, обеспечивающих, при меняющихся условиях, «энергетический гомеостаз»**

## ■ ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ:

**■ Дать представления о механизмах субстратной и гормональной регуляции углеводного обмена в организме человека**

# ПЛАН ЛЕКЦИИ

- 1. Гликогеногенез. Гликогенолиз. Регуляция.
- 2. Глюконеогенез. Ход процесса.
- 3. Сахар крови, его регуляция
- 4. Биохимия сахарного диабета

# ГЛИКОГЕНОГЕНЕЗ - СИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА

## А. ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЕ ЭТАПЫ:

**1-й ЭТАП** - Фосфорилирование глюкозы

**ГЛЮКОЗА + АТФ → ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ  
+ АДФ**

*гексокиназа*

**2-й ЭТАП** - фосфоглюкомутазная реакция:

**ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ → ГЛЮКОЗО-1-  
ФОСФАТ**

*фосфоглюкомутаза*

# ГЛИКОГЕНОГЕНЕЗ

(продолжение)

## Б. СИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА:

1-я стадия синтеза:

**ГЛЮКОЗО-1-ФОСФАТ + УТФ → УДФ-  
глюкоза + РР**

*УДФ-глюкопирофосфорилаза*

2-я стадия синтеза:

**УДФ-глюкоза +  $(C_6H_{10}O_5)_n$  → УДФ +  
 $(C_6H_{10}O_5)_{n+1}$**

*гликогенсинтаза*

**УДФ + АТФ → УТФ + АДФ**  
*нуклеозиддифосфаткиназа*

# МЕХАНИЗМЫ ВЕТВЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА

- ВЕТВЯЩИЙ ФЕРМЕНТ:

**амило-1,4→1,6-трансглюкозидаза** - переносит фрагмент цепи (6 остатков глюкозы) из линейной цепи и присоединяет его α-1,6-глюкозидной связью.

# **ГЛИКОГЕНОЛИЗ - распад ГЛИКОГЕНА**

## **ПУТИ МОБИЛИЗАЦИИ (РАСПАДА) ГЛИКОГЕНА:**

### **1. ФОСФОРОЛИТИЧЕСКИЙ ПУТЬ -**

расщепление  $\alpha$ -1,4-глюкозидных связей -

фермент - гликогенфосфорилаза

### **2. ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ ПУТЬ -**

расщепление  $\alpha$ -1,6-глюкозидных связей -

ферменты: амило-1,6-глюкозидаза (клетки),  
 $\alpha, \beta, \gamma$ -амилазы,  $\alpha$ -1,6-глюкозидазы  
(кишечник).

# ГЛИКОГЕНОЛИЗ - распад ГЛИКОГЕНА

МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ ГЛИКОГЕНОЛИЗА

**Аденилатциклаза  
(неактивная)**

*Адреналин, глюкагон* → ↓

**Аденилатциклаза (активная)**

**АТФ → цАМФ**



протеинкиназа неакт. → протеинкиназа акт.





# ГЛИКОГЕНОЛИЗ

## (продолжение)

Киназа фосфорилазы НА → Киназа фосфорилазы А



Гликогенфосфорилаза А ← Гликогенфосфорилаза НА



Гликоген  $(C_6H_{10}O_5)_n \rightarrow (C_6H_{10}O_5)_{n-1} + \rightarrow$

Глюкозо-1-ф → Глюкозо-6-ф → Глюкоза

*фосфоглюкомутаза*

*фосфатаза*



**кровь**

# МЕХАНИЗМЫ ДЕВЕТВЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА

- **ДЕВЕТВЛЯЩИЕ ФЕРМЕНТЫ:**

**$\alpha$ -1,4 $\rightarrow$   $\alpha$ -1,4-глюкантрансфераза**

(переносит трисахаридный фрагмент на другую цепь в  $\alpha$ -1,4 положение)

**амило-1,6-глюкозидаза**

(отщепляет от места ветвления остаток глюкозы в  $\alpha$ -1,6 положении)

# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ (ГНГ)

- **ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ - СИНТЕЗ ГЛЮКОЗЫ ИЗ НЕУГЛЕВОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**
- **СУБСТРАТЫ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА:**
  - пируват,
  - лактат,
  - глицерин,
  - аминокислоты
- **МЕСТО ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА:**
  - основное - печень,
  - менее интенсивно - почки, слизистая кишечника

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

- **МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА - ЭТО МОДИФИКАЦИЯ ПУТЕЙ ГЛИКОЛИЗА И ЦИКЛА КРЕБСА**
- **ПРОСТОЕ ОБРАЩЕНИЕ РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА НЕВОЗМОЖНО. ЭТОМУ ПРЕПЯТСТВУЮТ НЕОБРАТИМЫЕ РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА:**
  - пируваткиназная (фосфоенолпируват → пируват)
  - фосфофруктокиназная (фр-6-ф → фр-1,6-диф)
  - гексокиназная (глюкоза → глюкозо-6-фосфат)

# КЛЮЧЕВЫЕ ФЕРМЕНТЫ ГНГ

- НЕОБРАТИМЫЕ РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА ПРЕОДОЛЕВАЮТСЯ С УЧАСТИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ (КЛЮЧЕВЫХ) ФЕРМЕНТОВ:

**1. ПИРУВАТКАРБОКСИЛАЗА**

**2. ФОСФОЕНОЛПИРУВАТКАРБОКСИКИНАЗА**

**3. ФРУКТОЗО-1,6-БИСФОСФАТАЗА**

**4. ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТАЗА**

# ХОД РЕАКЦИЙ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

лактатдегидрогеназа

ПИРУВАТ ↔ ЛАКТАТ

+CO<sub>2</sub> + АТФ + БИОТИН ↓ пируваткарбоксилаза

- CO<sub>2</sub> + ГТФ ОКСАЛОАЦЕТАТ ↔ МАЛАТ

↓ фосфоенолпируваткарбоксикиназа

ФОСФОЕНОЛПИРУВАТ

↑↓ енолаза

# ХОД РЕАКЦИЙ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА (продолжение)

**2-ФОСФОГЛИЦЕРАТ**

↑↓ фосфоглицеромутаза

**3-ФОСФОГЛИЦЕРАТ**

**АТФ** → ↑↓ фосфоглицераткиназа

**1,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТ**

**НАДН** → ↑↓ ГлД-ф-дегидрогеназа  
триозофосфатизомераза

**ГЛИЦЕРАЛЬДЕГИД-3-Ф** ↔ **ДИГИДРОКСИАЦЕТОНФОСФАТ**

↑↓ альдолаза

# **ХОД РЕАКЦИЙ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА (продолжение)**

**ФРУКТОЗО-1,6-БИФОСФАТ**

↓ **фруктозо-1,6-бисфосфотаза**

**ФРУКТОЗО-6-ФОСФАТ**

↑↓ **гексозофосфатизомераза**

**ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ**

↓ **глюкозо-6-фосфатаза**

**ГЛЮКОЗА → КРОВЬ**



# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ из АМИНОКИСЛОТ

- В РЕЗУЛЬТАТЕ ПЕРЕАМИНИРОВАНИЯ и ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТЫ ПРЕВРАЩАЮТСЯ в ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА и ЦИКЛА КРЕБСА:
- В ПИРУВАТ - триптофан, аланин, серин, гидроксипролин, цистеин, треонин, глицин
- В ГЛУТАМАТ →  $\alpha$ -КЕТОГЛУТАРАТ- пролин, аргинин, глутамин, гистидин

# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ из АМИНОКИСЛОТ (продолжение)

- В СУКЦИНИЛ КоА - изолейцин, метионин,  
валин
- В ФУМАРАТ - тирозин, фенилаланин
- В ОКСАЛОАЦЕТАТ - аспарагин

# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ ИЗ ГЛИЦЕРИНА

## ■ ГЛИЦЕРИН:

- 1. Глицерин + АТФ → глицерол-3-фосфат + АДФ**  
**глицеролкиназа**
- 2. Глицерол-3-фосфат → дигидроксиацетонфосфат**  
**глицерол-3-фосфатдегидрогеназа**
- 3. Дигидроксиацетонфосфат ↔ ГЛИЦЕРАЛЬДЕГИД-3-Ф**  
**триозофосфатизомераза**
- 4. ГЛИЦЕРАЛЬДЕГИД-3-Ф → ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ**

# РЕГУЛЯЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

- **РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ,  
ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ  
ПОДДЕРЖАНИЕ ПОСТОЯННОГО  
УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ**
- **(3,3 - 5,5 ммоль/л):**
  - Субстратная регуляция** (молекулярный уровень регуляции),
  - Гормональная регуляция** (системный уровень регуляции).

# СУБСТРАТНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

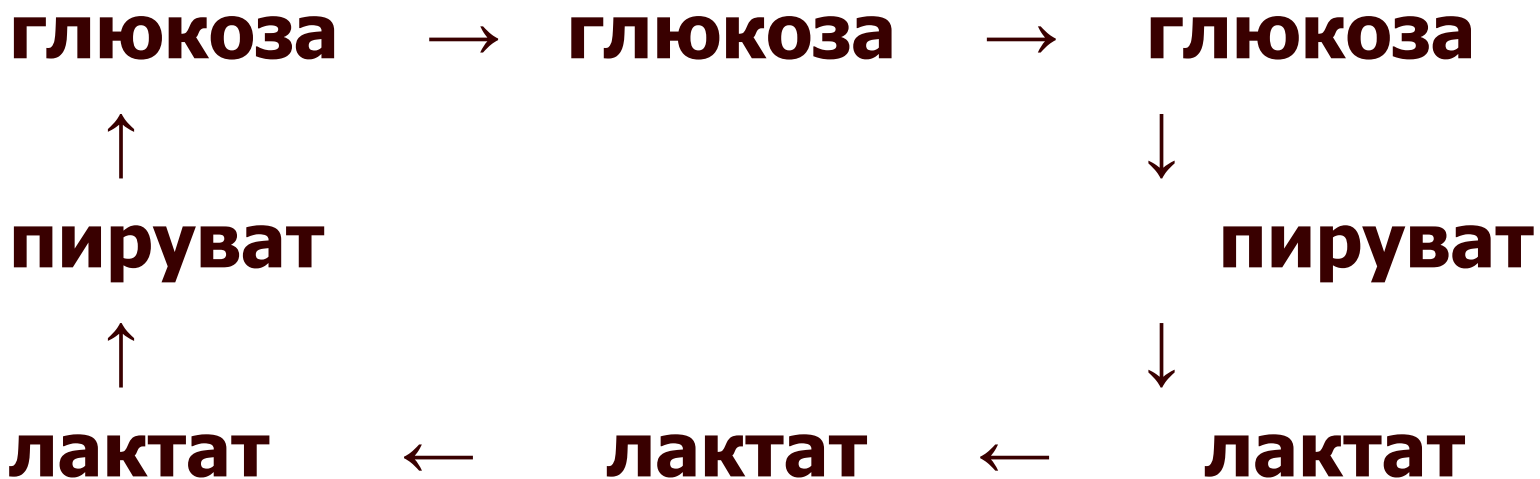
## ГЛЮКОЗО-ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ ЦИКЛ (ЦИКЛ РЭНДЛА)

ГЛЮКОЗА КРОВИ ↓ → ЛИПОЛИЗ ↑ →  
ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ↑ → АЦЕТИЛ-КоА,  
ЦИТРАТ ↑ → ФОСФОФРУКТОКИНАЗА ↓ →  
ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТ ↑ → ГЕКСОКИНАЗА ↓  
→ ГЛИКОЛИЗ ↓ → ГЛЮКОЗА КРОВИ ↑

# ГЛЮКОЗО-ЛАКТАТНЫЙ ЦИКЛ (цикл КОРИ)

МЕЖОРГАННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ЦИКЛ:

**ПЕЧЕНЬ** | **КРОВЬ** | **МЫШЦЫ**



# ГЛЮКОЗО-АЛАНИНОВЫЙ ЦИКЛ



# ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

МЕХАНИЗМЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ:

## А. КОНТРОЛЬ **АКТИВНОСТИ** ФЕРМЕНТА

- ковалентная модификация фермента путем фосфорилирования/дефосфорилирования

## Б. КОНТРОЛЬ **КОЛИЧЕСТВА** ФЕРМЕНТА

ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ГОРМОНАМИ ЧЕРЕЗ  
КОНТРОЛЬ СИНТЕЗА ФЕРМЕНТОВ



# ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (продолжение)

## РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

### БИОСИНТЕЗ

### УТИЛИЗАЦИЯ

повышение глюкозы

снижение глюкозы

**быстрая**

адреналин

инсулин

**регуляция**

глюкагон

**медленная**

глюкокор-

инсулин

**регуляция**

ТИКОИДЫ

# БИОСИНТЕЗ ГЛЮКОЗЫ

**Адреналин, глюкагон**

рецептор ↓

акт. аденилатциклазы ↓

синтез цАМФ ↑



акт протеинкиназы



↓ гликогенсинтаза

гликогенфосфорилаза ↑

↓ гликогеногенез

гликогенолиз ↑

# БИОСИНТЕЗ ГЛЮКОЗЫ

## ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

рецептор ↓

гормон-рецепторный комплекс ↓

взаимодействие с ДНК ↓

↓

индукция синтеза

ключевых ферментов ГНГ ↓

↓ **гликолиз**

**глюконеогенез** ↑

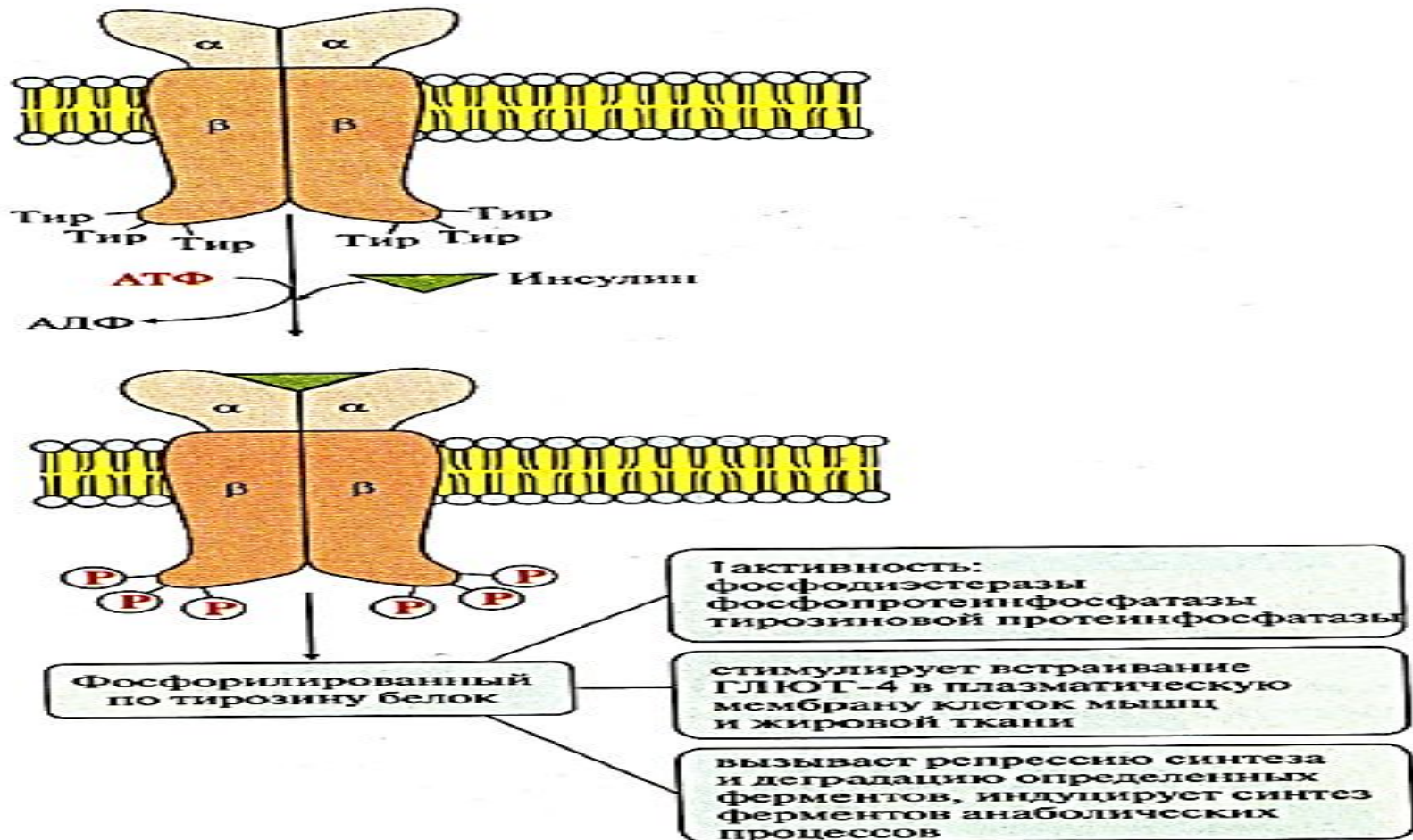
# УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ

## ■ ИНСУЛИН

- быстрая регуляция  
(фосфорилирование \  
дефосфорилирование ферментов)

- медленная регуляция  
(индукция синтеза м-РНК)

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА

## МЕХАНИЗМ БЫСТРОЙ РЕГУЛЯЦИИ:

- Рецептор инсулина – тирозиновая протеинкиназа
- Тир-ПК фосфорилирует по тирозину белки:  
**Фосфопротеинфосфотазы** – отщепляет  $H_3PO_4$  от серина и треонина в белках,
- **Фосфодиэстеразы** – превращает цАМФ в АМФ,
- **Тирозиновые протеинфосфатазы** – дефосфорилирует рецептор инсулина,

# **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА (продолжение)**

**встраивает ГЛЮТ-4 в мембрану:**

- активируется перенос глюкозы через плазматическую мембрану в клетку,**
- активирует гексокиназу, глюкокиназу (гл-6-ф запирается в клетке),**
- активирует фосфодиэстеразу → расщепляет цАМФ → ингибируется цАМФ-зависимая протеинкиназа → блокируется фосфорилирование ферментов →**
  - активируется ГЛИКОГЕНСИНТАЗА,**
  - ингибируется глюконеогенез и липолиз**

# **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА (продолжение)**

**МЕХАНИЗМ МЕДЛЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ:  
АКТИВИРУЕТ регуляторные белки ядра -  
повышает экспрессию генов,  
индуцирует синтез ферментов  
гликолиза:**

**- глюкокиназу, пируваткиназу,**

**Активирует:**

**- фосфофруктокиназу,**

**- пируватдегидрогеназный комплекс,**



# **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА (продолжение)**

**Индукцирует ферменты липогенеза:**

- пальмитатсинтазу,**
- ацетил-КоА-карбоксилазу,**
- цитратлиазу,**
- Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (ПФЦ)**



**В ЦЕЛОМ: активируется УТИЛИЗАЦИЯ  
глюкозы клеткой → уровень глюкозы в  
крови снижается**

# САХАРНАЯ КРИВАЯ

абсорбционный

инсулин адреналин

постабсорбционный периоды

кортизол



2 часа



# САХАРНАЯ КРИВАЯ

- После приема углеводов развивается алиментарная гипергликемия → выбрасывается инсулин
- Уровень глюкозы крови через 2 часа приходит к норме
- При голодании активируется гликогенолиз (в первые 12 часов), затем глюконеогенез

# ГИПОГЛИКЕМИЯ

Нормальное содержание глюкозы в плазме  
3.3-5.5 ммоль/л.

ГИПОГЛИКЕМИЯ - снижение концентрации  
глюкозы ниже **3.3 ммоль/л**,

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА -  
снижение концентрации глюкозы ниже  
**2.7 ммоль/л**

# ГИПОГЛИКЕМИЯ (продолжение)

## Физиологическая гипогликемия:

- развивается вслед за алиментарной гипергликемией (компенсаторный выброс инсулина),
- после тяжелой и длительной мышечной работы (некомпенсированный расход углеводов),
- в период лактации у женщин.

# **ГИПОГЛИКЕМИЯ (продолжение)**

## **Патологическая гипогликемия:**

- **передозировка инсулина,**
- **гиперинсулинизм при опухолях ПЖ,**
- **заболевание почек со снижением сахарного порога,**
- **нарушения всасывания сахаров**

# **ГИПОГЛИКЕМИЯ (продолжение)**

- **заболевания печени с нарушением процессов синтеза гликогена и глюконеогенеза,**
- **недостаточность надпочечников (дефицит глюкокортикоидов),**
- **галактоземия и гликогенозы,**
- **алиментарная гипогликемия (голодание, отсутствие углеводов в пище),**
- **семейная гипогликемия.**

# ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

**ГИПЕРГЛИКЕМИЯ** - превышение

концентрации глюкозы **6.0 ммоль/л**,

**ГЛЮКОЗУРИЯ** - превышение концентрации

глюкозы в крови **10.0 ммоль/л**,

**ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА** -

повышение концентрации глюкозы до

**22.0 ммоль/л** и выше



# ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

## **Физиологическая гипергликемия:**

- алиментарная (после приема углеводистой пищи),
- нейрогенная (выброс катехоламинов, активирующих распад гликогена)

# ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

## **Патологическая гипергликемия:**

- **сахарный диабет** (недостаток инсулина),
- **повышенная секреция контринсулярных гормонов - СТГ, АКТГ** (опухоли гипофиза, болезнь Иценко-Кушинга, акромегалия),
- **опухоли надпочечников** (повышенная продукция глюкокортикоидов),

# ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

- Поражения мозга
- Гиперфункция щитовидной железы,
- Патология печени (нарушение депонирования гликогена)

# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I ТИПА -  
инсулинзависимый**

Абсолютная недостаточность инсулина  
(ювенильный, юношеский диабет)

- **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ II ТИПА -  
инсулиннезависимый**

Относительная недостаточность инсулина  
(молекулярные дефекты инсулина)

# ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТА

- ГИПЕРГЛИКЕМИЯ
- ГЛЮКОЗУРИЯ и ПОЛИУРИЯ
- КЕТОНЕМИЯ и КЕТОНУРИЯ
- КЕТОАЦИДОЗ - нарушение кислотно-щелочного баланса в организме
- ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ АЗОТИСТЫЙ БАЛАНС
- ГИПЕРОСМОТИЧЕСКАЯ ДЕГИДРАТАЦИЯ

# БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТЕ

недостаток **инсулина**



**глюкоза** не поступает в клетку



**ГИПЕРГЛИКЕМИЯ и ГЛЮКОЗУРИЯ**



снижение **глюкозо-6-фосфата** в клетке



снижение пирувата, оксалоацетата



снижение активности **цикла Кребса**



снижение **синтеза АТФ** в клетке



тотальный энергодефицит



выброс адреналина и глюкагона



распад гликогена в печени и мышцах



нарастание гипергликемии



выброс глюкокортикоидов





активация глюконеогенеза



нарастание гипергликемии



**активация липолиза**



увеличение **жирных кислот** в крови



**избыток ацетил-КоА**



**активация синтеза кетоновых тел**  
(ацетоуксусная, бета-оксимасляная  
кислоты, ацетон)



**КЕТОНЕМИЯ (КЕТОЗ) и КЕТОНУРИЯ**



метаболический **КЕТОАЦИДОЗ**



**кетоацидотическая кома**

# отрицательный азотистый баланс

Избыток глюкокортикоидов



активация распада белка до аминокислот



увеличение свободных аминокислот



активация глюконеогенеза



# Гиперосмотическая дегидратация

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ, ГЛЮКОЗУРИЯ



ГИПЕРОСМОЛЯРНОСТЬ ПЛАЗМЫ И МОЧИ



ВЫХОД ЖИДКОСТИ ИЗ ТКАНЕЙ И КЛЕТОК



ОБЕЗВОЖИВАНИЕ (ДЕГИДРАТАЦИЯ)

# ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

- Глюкозурия → полиурия → дегидратация
- Избыток глюкозы → образование сорбитала → гиперосмолярность тканевой жидкости → дегидратация клеток
- Избыток глюкозы → неферментативное гликозилирование белков (альбуминов, гемоглобина, эндотелия, почечного эпителия)

# ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЕ БЕЛКИ

- Повышенная антигенная активность
- Укорочен период полужизни,
- Нарушение функции белков (гемоглобина, эндотелия сосудов, почечного эпителия) → анемия, гипоальбуминемия, нарушение микроциркуляции и трофики тканей

# ЛИТЕРАТУРА

- Биохимия тканей и жидкостей полости рта [Электронный ресурс] : учеб. пособие для студентов мед. вузов / Т. П. Вавилова. - б/м : б/и, 2012. - 208 с.
- Биохимия: Гриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России./ Под ред. Северина Е.С., Е.С. Северин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012.