

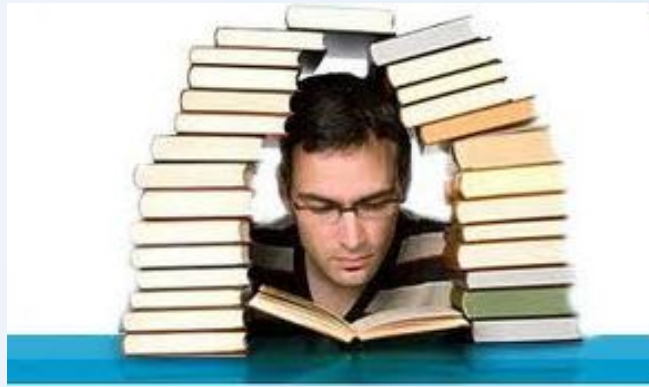


**Обмен гликогена.  
(Гликогеногенез.  
Гликогенолиз)**

**Глюконеогенез.**

**Особенности обмена  
углеводов в различных  
органах и тканях.**

**Лекция № 7**



**СИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА  
(ГЛИКОГЕНОГЕНЕЗ),  
МОБИЛИЗАЦИЯ  
ГЛИКОГЕНА  
(ГЛИКОГЕНОЛИЗ).  
РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ**



# **Гликоген - основной резервный полисахарид в клетках животных**

- Гликоген представляет собой разветвленный гомополисахарид, мономером которого является глюкоза. Остатки глюкозы соединены в линейных участках  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями, а в местах разветвления - связями  $\alpha$ -1,6. Молекула гликогена более разветвлена, чем молекула крахмала, точки ветвления встречаются через каждые 8-10 остатков глюкозы. Разветвленная структура гликогена обеспечивает большое количество концевых мономеров, что способствует работе ферментов, отщепляющих или присоединяющих мономеры, так как эти ферменты могут одновременно работать на многих ветвях молекулы гликогена.**

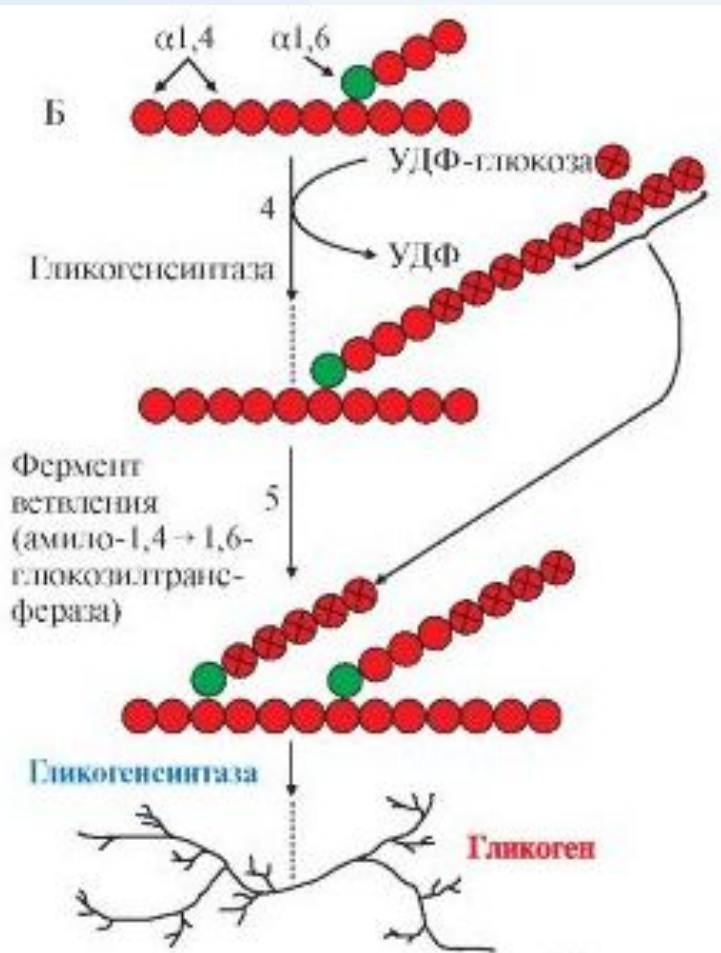
**Гликоген депонируется главным образом в печени и скелетных мышцах и хранится в цитозоле клеток в форме гранул. Гранулы гликогена плохо растворимы в воде и не влияют на осмотическое давление в клетке. Это обстоятельство объясняет, почему в клетке депонируется гликоген, а не свободная глюкоза. С гранулами связаны и некоторые ферменты, участвующие в обмене гликогена, что облегчает взаимодействие ферментов с субстратами.**

# Синтез гликогена



- Гликоген синтезируется в период пищеварения (абсорбтивный период: 1-2 часа после приема углеводной пищи) в основном в печени и в мышцах. Этот процесс требует затрат энергии, так включение одного мономера в полисахаридную цепь сопряжено с расходом АТФ и УТФ (реакции 1 и 3).
- Образованная УДФ-глюкоза (реакция 3) является субстратом для гликогенсинтазы, которая переносит остаток глюкозы (реакция 4) на праймер (олигосахарид из 4-8 остатков глюкозы) и соединяет его  $\alpha$ -1,4-глюкозной связью.

# Синтез гликогена



- Когда длина синтезируемой цепи увеличивается на 11-12 остатков глюкозы, фермент ветвления - глюкозил-1,4-1,6-трансфераза (реакция 5) образует боковую цепь путем переноса фрагмента из 5-6 остатков глюкозы на внутренний остаток глюкозы, соединяя его  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью. Затем удлинение цепей и ветвление их повторяется много раз.
- В итоге образуется сильно разветвленная молекула, содержащая до 1млн глюкозных остатков.



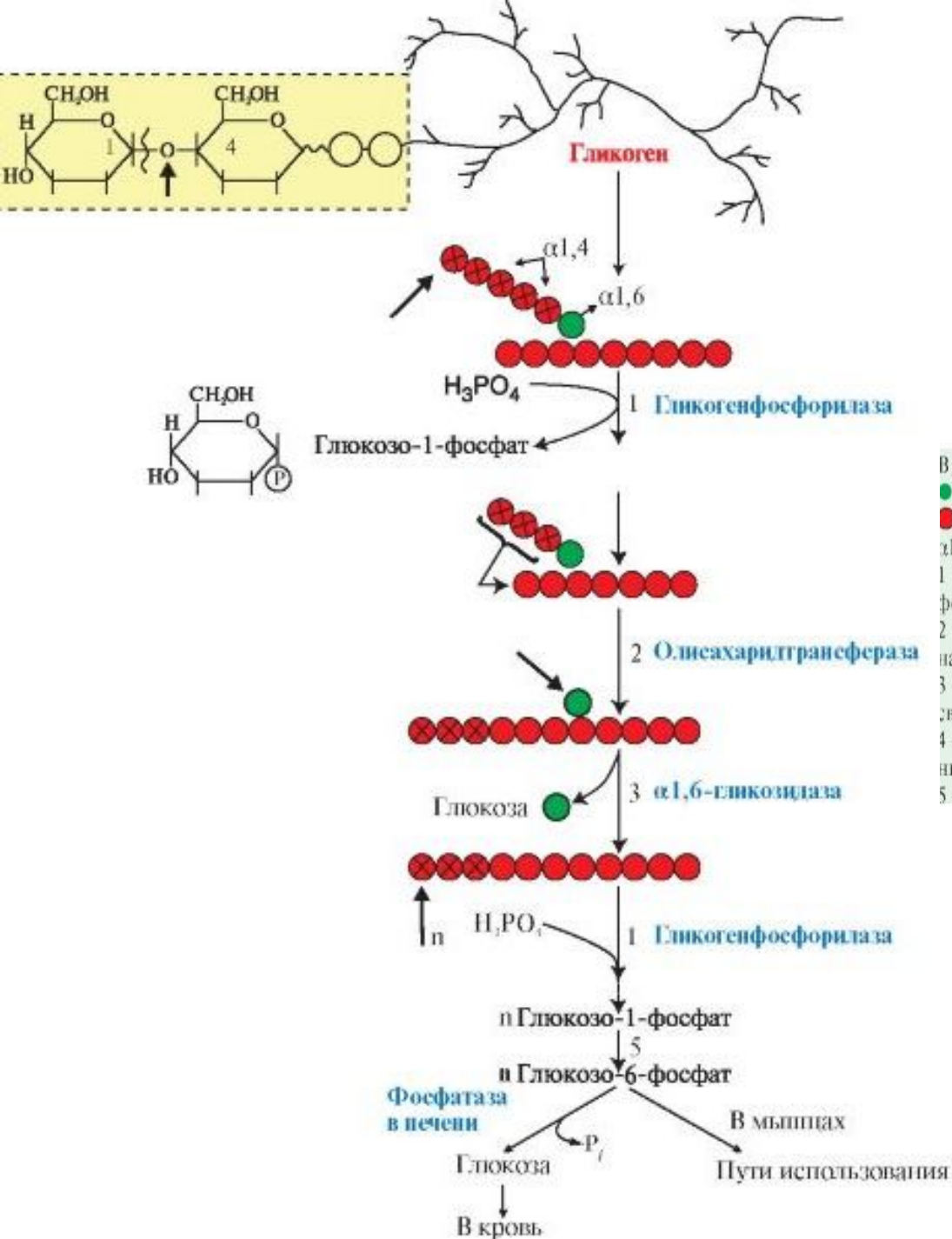


# Мобилизация (распад) гликогена

- Мобилизация (распад) гликогена происходит в интервалах между приемами пищи (**постабсорбтивный период**) и ускоряется во время физической работы. Этот процесс осуществляется путем последовательного отщепления остатков глюкозы, в виде глюкозо-1-фосфата (реакция 1) с помощью гликогенфосфорилазы, расщепляющей  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи. Этот фермент не расщепляет  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи в местах разветвлений, поэтому необходимы еще два фермента, после действия которых остаток глюкозы в точке ветвления освобождается в форме свободной глюкозы (реакции 2 и 3). Гликоген распадается до глюкозо-6-фосфата и свободной глюкозы без затрат АТФ.

# Мобилизация (распад) гликогена

- Мобилизация гликогена в печени отличается от таковой в мышцах одной реакцией (реакция 5), обусловленной наличием в печени фермента глюкозо-6-фосфатазы.
- Присутствие в печени **глюкозо-6-фосфатазы** обеспечивает **главную функцию гликогена печени - высвобождение глюкозы в кровь в интервалах между едой для использования ее другими органами.**
- Таким образом, мобилизация гликогена печени обеспечивает поддержание глюкозы в крови на постоянном уровне 3,3-5,5 ммоль в постабсорбтивном периоде. Это обстоятельство является обязательным условием для работы других органов и особенно мозга. Через 10-18 часов после приема пищи запасы гликогена в печени значительно истощаются, а голодание в течение 24 часов приводит к полному его исчерпанию.



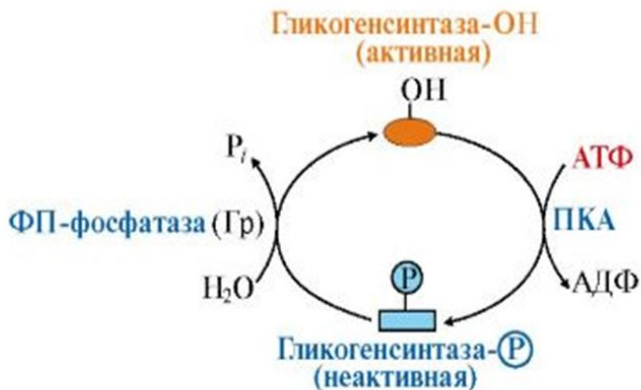
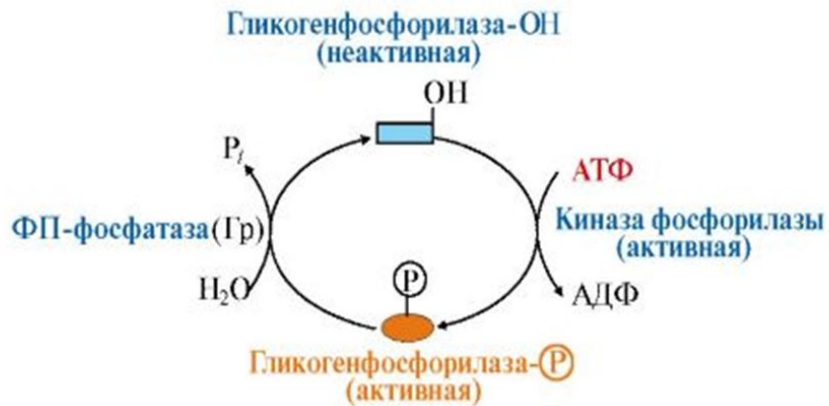
В рамке концевой фрагмент гликогена с точкой действия гликогенфосфорилазы:

- — глюкозный остаток, связанный  $\alpha 1,6$ -гликозидной связью;
- ● — глюкозные остатки в линейных участках и боковых ветвях, связанные  $\alpha 1,4$ -гликозидной связью;

- 1 — реакция фосфорилазы — отщепление глюкозного остатка в форме глюкозо-1-фосфата. В реакции используется неорганический фосфат;
- 2 — перенос трех мономеров, оставшихся неотщепленными до точки ветвления, на нередуцирующий конец цепи и удлинение этой цепи;
- 3 — отщепление глюкозного остатка в точке ветвления (гидролиз  $\alpha 1,6$ -гликозидной связи) и образование свободной глюкозы;
- 4 — повторяющееся действие гликогенфосфорилазы и других ферментов с образованием основного продукта — глюкозо-1-фосфата;
- 5 — образование глюкозо-6-фосфата и использование его в печени и мышцах

- **Переключение процессов синтеза и мобилизации гликогена в печени и мышцах происходит при переходе из абсорбтивного состояния в постабсорбтивное и из состояния покоя в режим физической работы. В переключении этих метаболических путей в печени участвуют инсулин, глюкагон и адреналин, а в мышцах - инсулин и адреналин.**

- Влияние этих гормонов на синтез и распад гликогена осуществляется путем изменения в противоположном направлении активности двух ключевых ферментов: **гликогенсинтазы** и **гликогенфосфорилазы** с помощью их фосфорилирования и дефосфорилирования.



- **Первичным сигналом для синтеза инсулина и глюкагона является изменение концентрации глюкозы в крови. Инсулин и глюкагон постоянно присутствуют в крови, но при переходе из абсорбтивного периода в постабсорбтивный изменяется их относительная концентрация. Отношение концентраций инсулина и глюкагона в крови называют **инсулин-глюкагоновым индексом**, в зависимости от которого изменяется направление метаболизма гликогена в печени.**

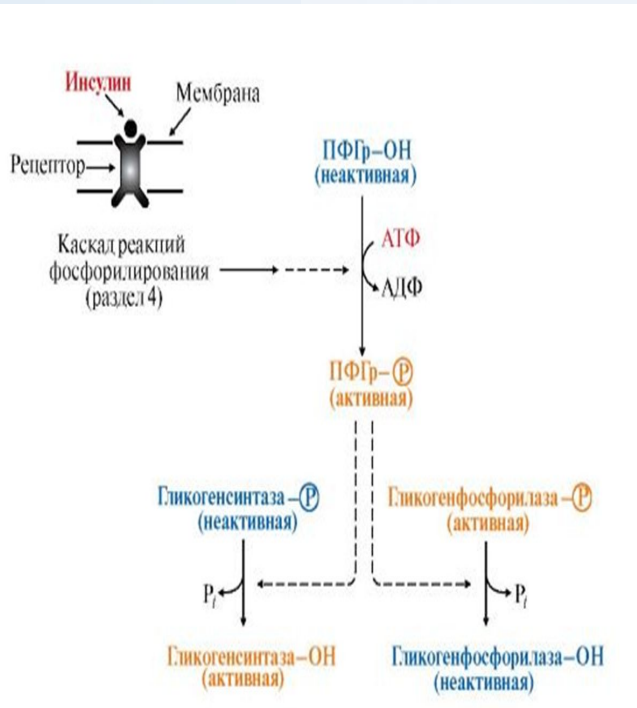
# Регуляция метаболизма гликогена в печени

В период пищеварения концентрация глюкозы в крови повышается до 10-12 ммоль/л, и это является сигналом для синтеза и секреции инсулина.

Концентрация инсулина увеличивается, и его влияние является преобладающим. **Инсулин-глюкагоновый индекс** в этом случае повышается.

# Под влиянием инсулина происходит:

- ускорение транспорта глюкозы в клетки инсулинзависимых мышечной и жировой тканей ;
- изменение активности ферментов путем фосфорилирования и дефосфорилирования. Так, например, инсулин активирует фосфодиэстеразу и снижает концентрацию цАМФ в клетке. Кроме этого, инсулин активирует фосфопроteinфосфатазу гранул гликогена, которая дефосфорилирует гликогенсинтазу и переводит ее в активное состояние. Дефосфорилирование гликогенфосфорилазы под влиянием фосфопроteinфосфатазы, напротив, приводит к ее инактивации;
- изменение количества некоторых ферментов путем индукции и репрессии их синтеза. В печени инсулин индуцирует синтез глюкокиназы, ускоряя тем самым фосфорилирование глюкозы.

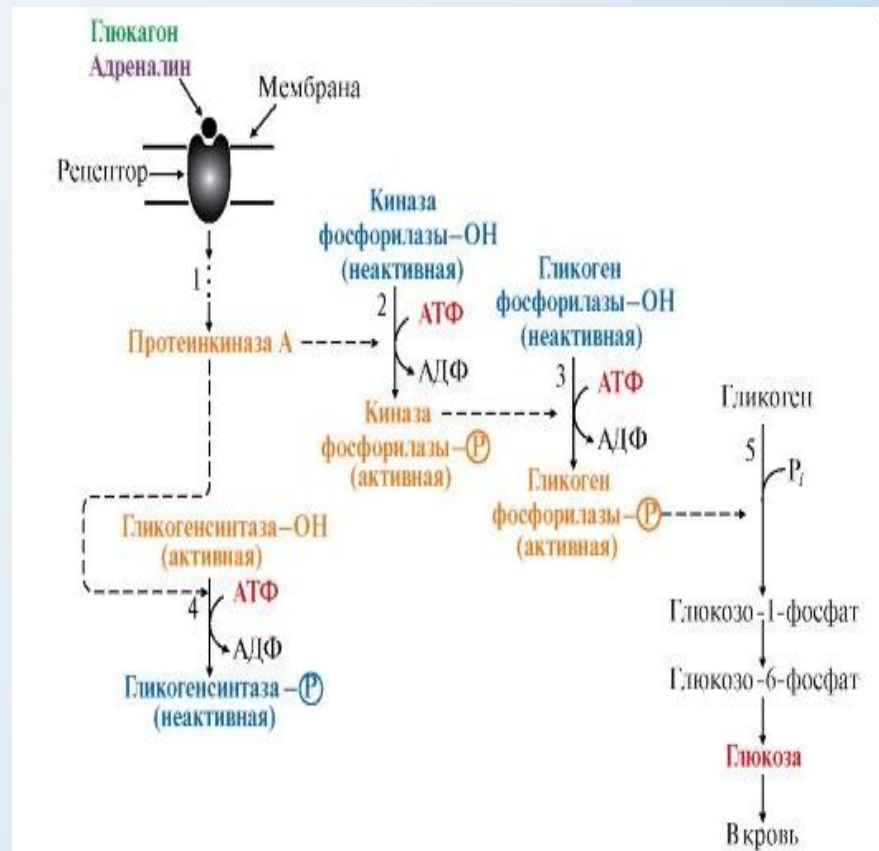


Все эти свойства инсулина приводят к повышению скорости синтеза гликогена.



# Регуляция синтеза и распада гликогена в печени глюкагоном и адреналином

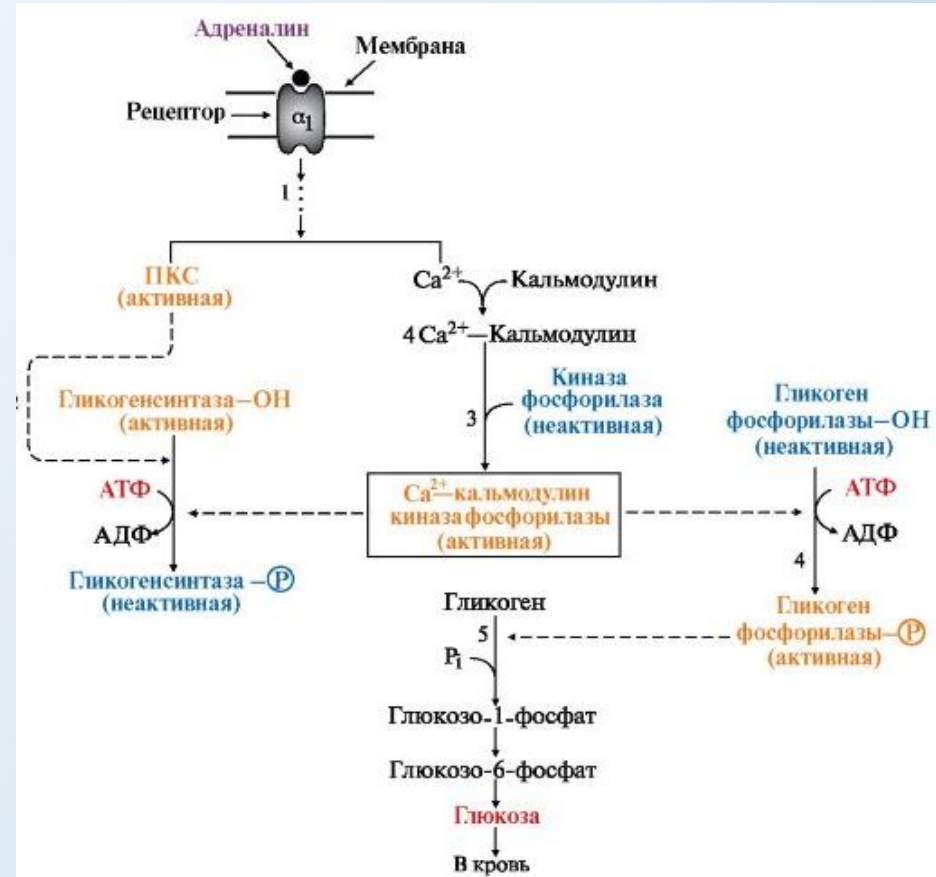
- В постабсорбтивном периоде инсулин-глюкагоновый индекс снижается и решающим является влияние глюкагона, который синтезируется в ответ на снижение концентрации глюкозы в крови и стимулирует распад гликогена в печени. Механизм действия глюкагона заключается в том, что он «запускает» аденилатциклазный каскад реакций, приводящий к активации гликогенфосфорилазы и ингибированию гликогенсинтазы.



- 1 - глюкагон и адреналин взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами. Комплекс гормон-рецептор передает сигнал через аденилатциклазную систему на протеинкиназу А, переводя ее в активное состояние;
- 2 - протеинкиназа А фосфорилирует и активирует киназу фосфорилазы;
- 3 - киназа фосфорилазы фосфорилирует гликогенфосфорилазу, переводя ее в активную форму;
4. - протеинкиназа А фосфорилирует также гликогенсинтазу, переводя ее в неактивное состояние;
- 5 - в результате ингибирования гликогенсинтазы и активации гликогенфосфорилазы ускоряется распад гликогена

# Инозитолфосфатный механизм регуляции синтеза и распада гликогена в печени адреналином и $\text{Ca}^{2+}$

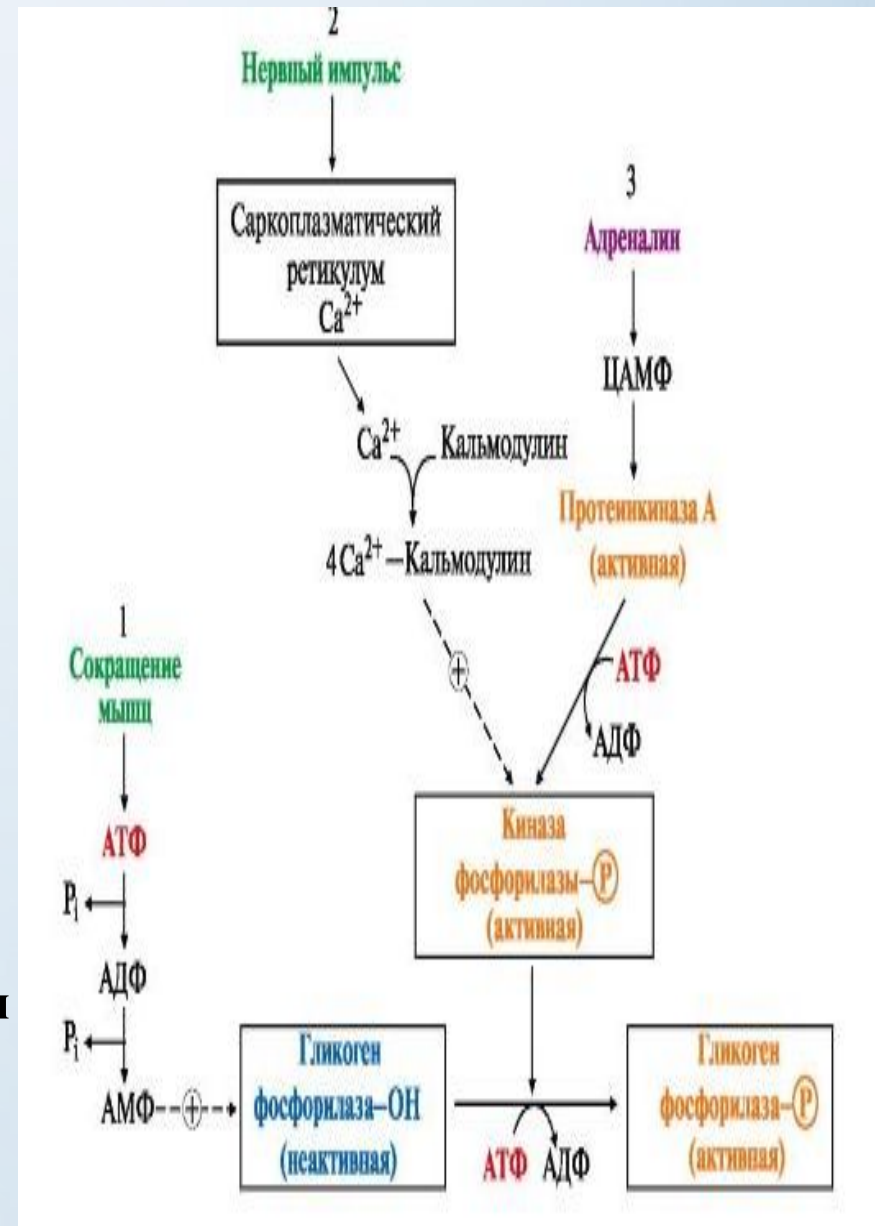
- Адреналин имеет сходный с глюкагоном механизм действия на клетки печени. Но возможно включение и другой эффекторной системы передачи сигнала в клетку печени. Какая система передачи сигнала в клетку будет использована, зависит от типа рецепторов, с которыми взаимодействует адреналин. Так, присоединение адреналина к  $\beta 2$ -рецепторам клеток печени приводит в действие аденилатциклазную систему. Взаимодействие же адреналина с  $\alpha 1$ -рецепторами «включает» инозитолфосфатный механизм трансмембранной передачи гормонального сигнала. Результатом действия обеих систем является фосфорилирование ключевых ферментов, изменение их активности и переключение синтеза гликогена на его распад.



- 1 - взаимодействие адреналина с  $\alpha 1$ -рецептором передает сигнал через инозитолфосфатную систему. Это сопровождается активацией фосфолипазы C, мобилизацией  $\text{Ca}^{2+}$  из ЭР и активацией протеинкиназы C (ПКС).
- 2 - протеинкиназа C фосфорилирует гликогенсинтазу и переводит ее в неактивное состояние.
- 3 - комплекс  $4\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин активирует киназу фосфорилазы и кальмодулинзависимые протеинкиназы.
- 4 - киназа фосфорилазы фосфорилирует гликогенфосфорилазу и тем самым ее активирует.
- 5 - гликогенфосфорилаза катализирует первую реакцию распада гликогена

# Регуляция метаболизма гликогена в мышцах

- Активация адреналином мышечной гликогенфосфорилазы происходит несколько иначе, так как распад гликогена в скелетных мышцах стимулируется мышечными сокращениями
- 1 - аллостерическая активация гликогенфосфорилазы. В процессе мышечного сокращения происходит превращение АТФ в АМФ, который является аллостерическим активатором дефосфорилированной и малоактивной формы гликогенфосфорилазы;
- 2 - нервный импульс инициирует высвобождение из саркоплазматического ретикула ионы  $Ca^{2+}$ , образующие комплекс с кальмодулином, способный активировать киназу фосфорилазы, которая в свою очередь фосфорилирует и активирует гликогенфосфорилазу;
- 3 - активация гликогенфосфорилазы адреналином посредством аденилатциклязной системы.



- При интенсивной мышечной работе киназа фосфоорилазы ( $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая) активируется под влиянием нервного импульса, так как в саркоплазме в этом случае возрастает концентрация ионов кальция. Результатом действия адреналина в мышцах также является активация цАМФ зависимой протеинкиназы (ПКА) и активация гликогенфосфоорилазы путем ее фосфоорилирования (пути 2 и 3).
- При умеренной физической нагрузке и в состоянии покоя, когда уровень цАМФ в клетке низкий и гликогенфосфоорилаза находится в дефосфоорилированном состоянии, в мышцах действует другой механизм активации гликогенфосфоорилазы - аллостерический. Активатором фермента служит АМФ, образующаяся при распаде АТФ (путь 1).

# Значение регуляции обмена гликогена.

- При передаче гормонального сигнала через внутриклеточные посредники происходит значительное его усиление, поэтому активация фосфорилазы гликогена при участии любой системы передачи сигнала в клетку печени позволяет быстро получить большое количество глюкозы из гликогена. Усиление гормонального сигнала в мышцах имеет большое значение для обеспечения энергетическим материалом интенсивной работы в условиях стресса, например при бегстве от опасности.
- При смене постабсорбтивного состояния на абсорбтивное или по окончании мышечной работы вся система возвращается в исходное состояние. Аденилатциклаза и фосфолипаза С инактивируются, цАМФ разрушается фосфодиэстеразой, а фосфопротеинфосфатаза вызывает переход всех внутриклеточных ферментов «каскада» в дефосфорилированную форму.

**Итак, регуляция скоростей синтеза и распада гликогена в печени поддерживает постоянство концентрации глюкозы в крови (3,3-5,5 ммоль/л).**

**Регуляция обмена гликогена в мышцах обеспечивает энергетическим материалом как интенсивную работу мышц, так и энергозатраты в состоянии покоя.**

# СИНТЕЗ ГЛЮКОЗЫ - ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ



**Глюконеогенез** - это процесс синтеза  
глюкозы из веществ неуглеводной  
природы.

**Субстратами глюконеогенеза являются:**

- 1. пируват,**
- 2. лактат,**
- 3. глицерол,**
- 4. аминокислоты.**



**Важнейшей функцией  
глюконеогенеза является  
поддержание уровня глюкозы в  
крови в период длительного  
голодания и интенсивных  
физических нагрузок.  
Постоянное поступление  
глюкозы в качестве источника  
энергии особенно необходимо  
для нервной ткани и  
эритроцитов.**

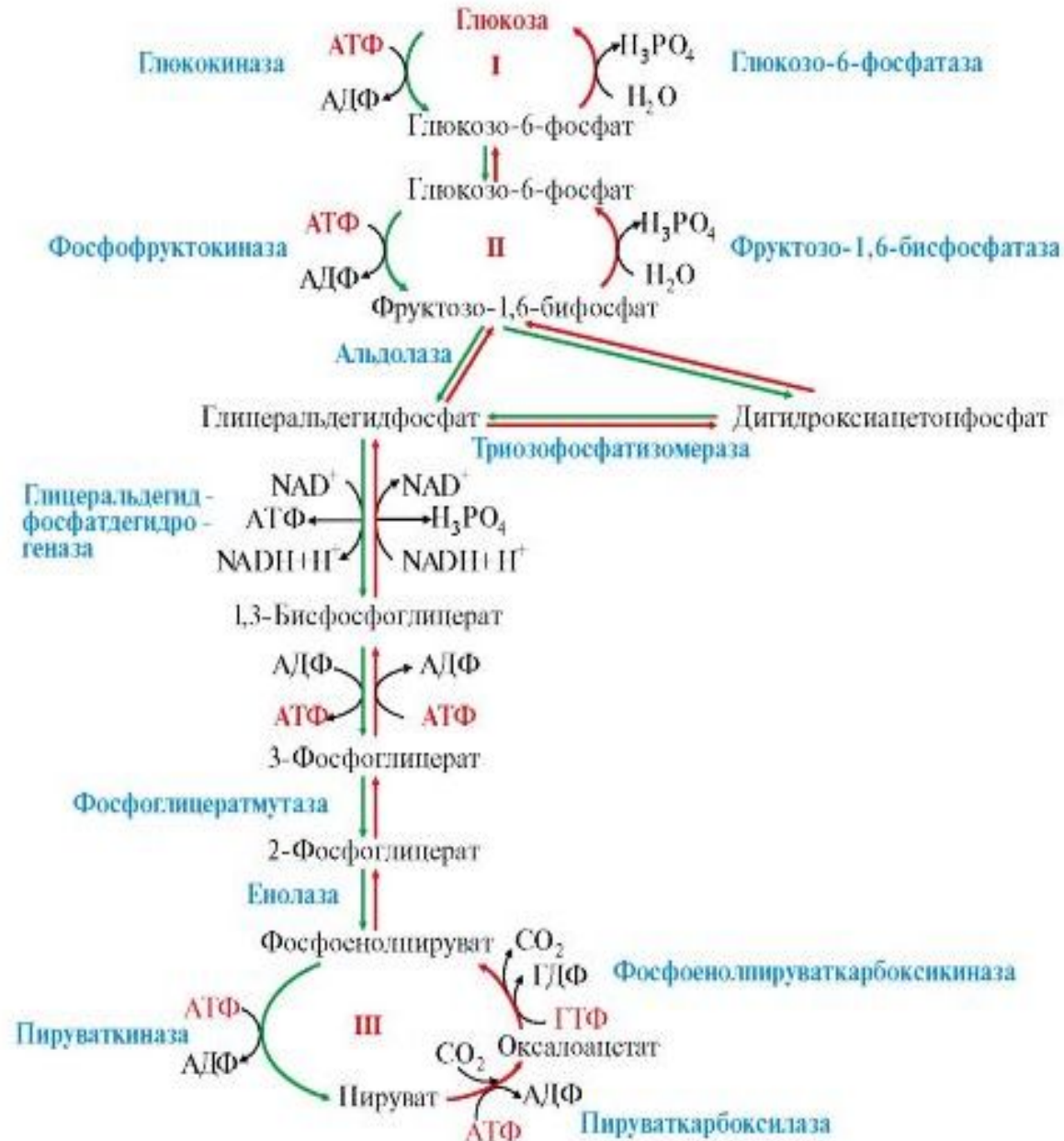
Процесс протекает главным образом в **печени** и менее интенсивно - в корковом веществе почек, а также в слизистой оболочке кишечника.

**Включение различных субстратов в глюконеогенез зависит от физиологического состояния организма:**

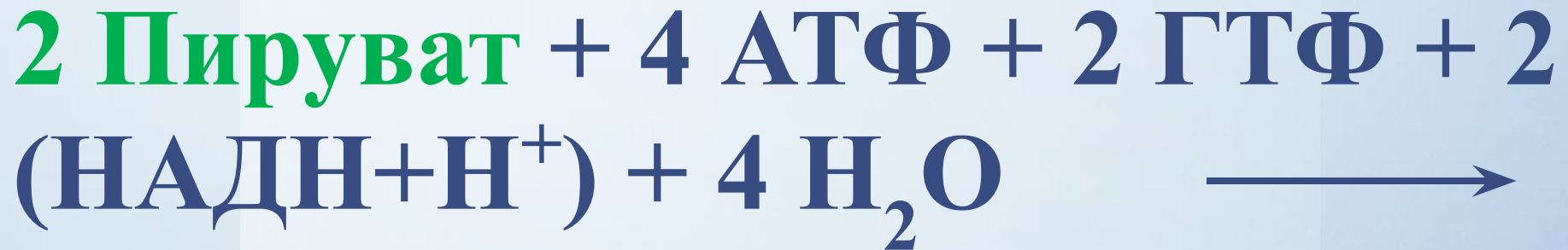
- **лактат** является продуктом анаэробного гликолиза в эритроцитах, работающих мышцах и других тканях с низким содержанием  $O_2$ ;
- **глицерол** высвобождается при гидролизе жиров в жировой ткани в постабсорбтивный период или при физической нагрузке;
- **аминокислоты** образуются в результате распада белков мышц и соединительной ткани и включаются в глюконеогенез при длительном голодании или продолжительной мышечной нагрузке.

Большинство реакций гликолиза и глюконеогенеза являются обратимыми и катализируются одними и теми же ферментами, что и гликолиз. Четыре реакции глюконеогенеза необратимы.

# Схема гликолиза и глюконеогенеза



# Суммарное уравнение глюконеогенеза



# Глюкозолактатный цикл или цикл Кори

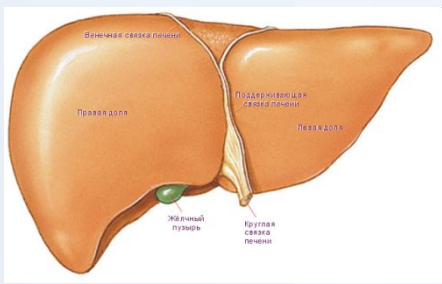
- Использование лактата в качестве субстрата в глюконеогенезе связано с транспортом его в печень и превращением в пируват





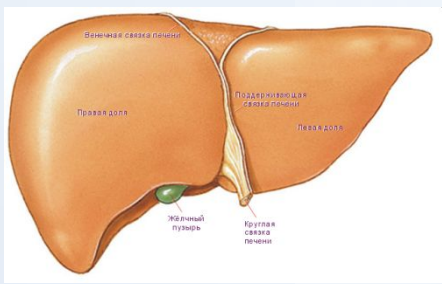
# Особенности обмена ГЛЮКОЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ и органах

# Обмен углеводов в печени



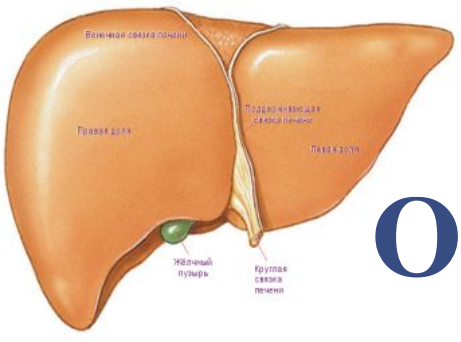
- **Одной из важнейших функций печени в процессах обмена веществ является ее участие в поддержании постоянного уровня глюкозы в крови (глюкостатическая функция): глюкоза, поступающая в избытке, превращается в резервную форму, которая используется в период, когда пища поступает в ограниченном количестве.**
- **Энергетические потребности самой печени, как и других тканей организма, удовлетворяется за счет внутриклеточного катаболизма поступающей глюкозы.**

# Обмен углеводов в печени



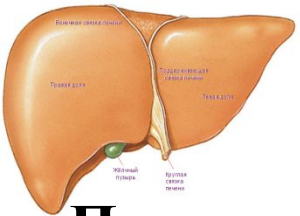
- В печени катаболизм глюкозы представлен 2 процессами: 1) **гликолитический путь** превращения 1 моль глюкозы в 2 моль лактата с образованием 2 моль АТФ и 2) **пентозофосфатный путь** превращения 1 моль глюкозы в 6 моль  $\text{CO}_2$  с образованием 12 моль НАДФН. Оба процесса протекают в анаэробных условиях, обе ферментативные системы содержатся в растворимой части цитоплазмы, оба пути требуют предварительного фосфорилирования глюкозы.





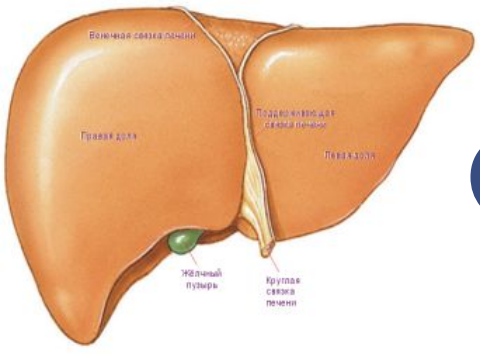
# Обмен углеводов в печени

- **Гликолиз** обеспечивает энергией клеточные реакции фосфорилирования, синтез белка; пентозофосфатный путь служит источником энергии восстановления для синтеза жирных кислот, стероидов.



# Обмен углеводов в печени

- При аэробных условиях происходит сочетание гликолиза, протекающего в цитоплазме и цикла лимонной кислоты с окислительным фосфорилированием в митохондриях достигается максимальный выход энергии в 38 АТФ на 1 моль глюкозы. Фосфотриозы, образующиеся в процессе гликолиза, могут быть использованы для синтеза -глицерофосфата, необходимого для синтеза жиров. Пируват, который образуется при гликолизе, может быть использован для синтеза аланина, аспартата и других соединений, через стадию образования оксалоацетата. В печени реакции гликолиза могут протекать в обратном направлении и тогда происходит синтез глюкозы путем глюконеогенеза. В пентозофосфатном пути образуются пентозы, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот. В отличие от гликолиза фосфоглюконатный путь необратим и здесь окисляется  $1/3$  глюкозы,  $2/3$  глюкозы окисляются по гликолитическому пути.

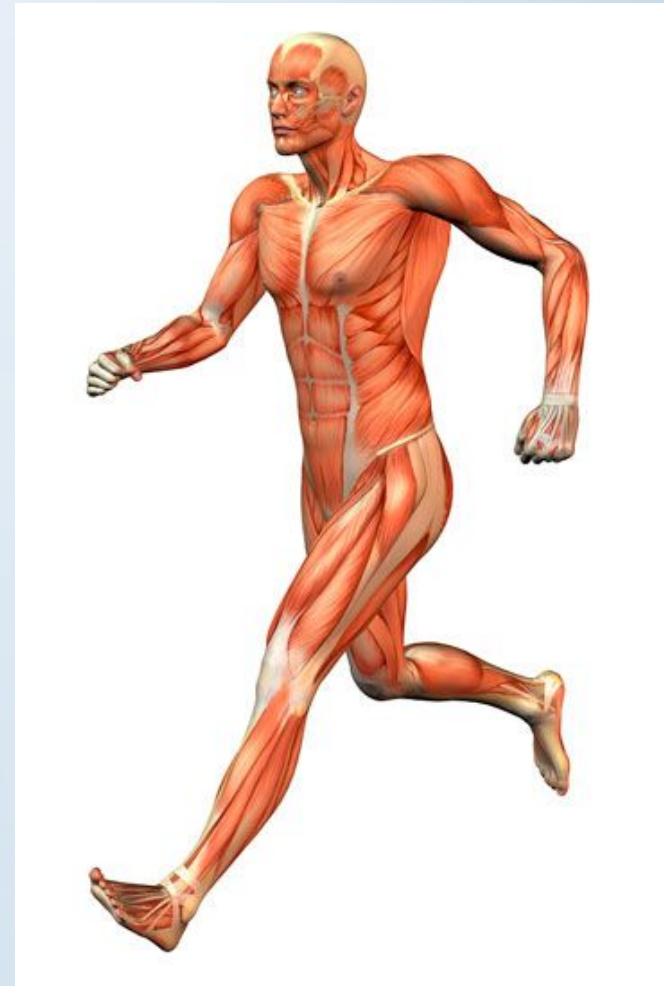


# Обмен углеводов в печени

- **В печени протекают гликогенез и гликогенолиз. Эти процессы взаимосвязаны и регулируются как внутри – так и внеклеточными соотношениями между поступлением и потреблением ГЛЮКОЗЫ.**

# Обмен углеводов в мышцах

- **Цель мышечной клетки – наиболее эффективно использовать поступающую глюкозу для образования АТФ, необходимого для осуществления механической работы – сокращения. В состоянии покоя значительные количества глюкозы резервируются в форме гликогена. Цитоплазма мышечных клеток содержит в высоких концентрациях ферменты гликолиза, а изобилие митохондрий обеспечивает эффективный распад продуктов гликолиза через путь лимонной кислоты и цепь переноса электронов. Лишь в условиях крайнего утомления эти аэробные процессы не справляются с накоплением лактата.**



# Обмен углеводов в мышцах



- В мышцах идет гликогенез, мышца осуществляет лишь немногие синтетические функции. Ключевые ферменты глюконеогенеза в мышцах отсутствуют, и глюконеогенез не идет. Для восстановительных синтезов в мышце НАДФН не требуется, и **пентозофосфатный путь** почти не функционирует.
- Обмен углеводов в мышцах обеспечивает создание тканевых запасов гликогена в состоянии покоя и использование этих запасов, а также поступающей глюкозы при напряженной работе; основные энергетические потребности всех типов мышц удовлетворяются главным образом за счет окисления продуктов обмена жиров. Ни медленно сокращающаяся гладкая мышечная ткань, ни сердечная мышца не потребляют глюкозу в значительной мере. Во время напряженной работы сердце обеспечивает себя лактатом для окисления.

# Обмен углеводов в мышцах

- Фосфорилирование глюкозы в мышцах происходит под действием гексокиназы, в печени этот процесс катализируется глюкокиназой. Эти ферменты отличаются по  $K_m$ .
- $K_m \leq 0,1$  ммоль/л гексокиназы значительно ниже  $K_m = 10$  ммоль/л глюкокиназы. Фермент мышц – гексокиназа участвует во внутриклеточной регуляции, т.е. этот фермент будет фосфорилировать глюкозу только до тех пор, пока глюкозо-6-ф используется в мышцах для гликолиза или образования гликогена.
- Другое важнейшее различие между тканью печени и мышцы состоит в отсутствии в мышцах фермента глюкозо-6-фасфатазы.





# Обмен углеводов в мозге


- По сравнению со всеми органами тела функций мозга в наибольшей степени зависит от обмена углеводов. Если в крови, поступающей к мозгу, концентрация глюкозы становится вдвое ниже нормальной, то в течение нескольких секунд наступает потеря сознания, а через несколько минут – смерть. Для того чтобы обеспечить освобождение достаточного количества энергии, катаболизм глюкозы должен осуществляться в соответствии с аэробными механизмами; об этом свидетельствует даже более низкая чувствительность мозга к гипоксии, чем гипогликемии. Метаболизм глюкозы в мозге обеспечивает синтез нейромедиаторов, аминокислот, липидов, компонентов нуклеиновых кислот. Пентозофосфатный путь функционирует в небольшой мере, обеспечивая НАДФН для некоторых из этих синтезов. Основной катаболизм глюкозы в ткани мозга протекает по гликолитическому пути.
- Гексокиназа мозга имеет высокое сродство к глюкозе, что обеспечивает эффективное использование глюкозы мозгом. Активность ферментов гликолиза велика.



# Обмен углеводов в мозге

- **Высокая активность митохондриальных ферментов цикла лимонной кислоты предотвращает накопление лактата в тканях мозга; большая часть пирувата окисляется до Ацетил-КоА. Небольшая часть Ацетил-КоА используется для образования нейромедиатора ацетилхолина. Основное количество Ацетил-КоА подвергается окислению в цикле лимонной кислоты и дает энергию. Метаболизм цикла Кребса используется для синтеза аспартата и глутамата. Эти аминокислоты обеспечивают обезвреживание аммиака в тканях мозга.**
- **Мозг содержит мало гликогена (0,1% от общего веса); этот запас расходуется очень быстро.**
- **В условиях длительного голодания мозг использует как источник энергии **кетоновые тела**. В крайних случаях такие аминокислоты как глутамат и аспартат превращаются в соответствующие кетокислоты, которые способны к окислению с образованием энергии.**





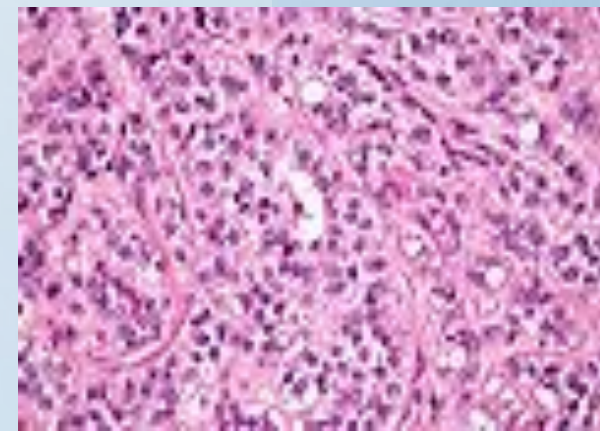
# Обмен углеводов в эритроцитах

- Эритроциты не содержат ядра, митохондрий. В эритроците не идут реакции цикла лимонной кислоты, в них нет ферментов дыхательной цепи. Парадоксальным является тот факт, что эритроцит, перенося кислород для тканей, сам его не использует и получает энергию за счет аэробных процессов.
- Основным процессом в эритроцитах, который дает энергию, является анаэробный гликолиз. При расщеплении фру-6-фп образуется НАДФН, необходимый для восстановления избытка метгемоглобина (окисленной формы гемоглобина, не связывающей  $O_2$ ).
- Побочным продуктом гликолиза в эритроцитах является 2,3-дифосфоглицерат. 2,3-дифосфоглицерат связывается с гемоглобином, уменьшает его сродство к  $O_2$  и, облегчает освобождение кислорода в тканях.
- Пентозофосфатный путь в норме составляет лишь небольшую долю в катаболизме глюкозы. В условиях повышенной потребности в НАДФН этот процесс активизируется. НАДФН необходим для того, чтобы поддерживать внутриклеточный восстановитель, глутатион, в его восстановленной SH-форме. Воздействие агентов, ускоряющих окисление глутатиона в S-S-форму, активирует реакции пентозофосфатного пути, которые обеспечивают образование восстановленных эквивалентов в форме  $НАДФН+H^+$ .

# Особенности обмена глюкозы в клетках опухоли

- В клетках опухоли отмечается повышенная активность гексокиназы, что приводит к быстрому поглощению и окислению глюкозы. Опухолевая клетка является насосом, который выкачивает глюкозу из кровотока. В условиях быстро растущей опухоли система кровеносных сосудов отстает от роста опухоли и в таких клетках протекает анаэробный гликолиз, который и дает энергию для роста клеток. Выход энергии при анаэробном гликолизе составляет 2 моль АТФ и поэтому процесс должен идти с большой скоростью, чтобы обеспечить клетки опухоли энергией. Вследствие быстрого окисления глюкозы возникает гипогликемия. Возникновение гипогликемии вызывает ускорение глюконеогенеза и глюкоза начинает синтезироваться из аминокислот. Следствием синтеза глюкозы из аминокислот является падение веса у больных и развивается раковая кахексия.

- Мембранная гексокиназа – работает как насос.
- Гипогликемия.
- Анаэробный гликолиз.
- «Принудительный» глюконеогенез.
- Раковая кахексия.





Благодарю за внимание