

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

ЛЕКЦИЯ № 7

Обмен гликогена.

Глюконеогенез.

Регуляция обмена углеводов

Лектор: Гаврилов И.В.

Факультет: лечебно-профилактический,

Курс: 2

Екатеринбург, 2016г

План лекции

- **Глюконеогенез (ГНГ).**
- Схема, субстраты, локализация ферментов в клетке, тканевая специфичность, значение.
- Реципрокная регуляция глюконеогенеза и гликолиза: механизмы, роль гормонов (адреналина, глюкокортикоидов, глюкагона, инсулина и др.).
- Ключевые (необратимые) реакции глюконеогенеза, номенклатура ферментов, их классификация, регуляция, значение.

- **Уровни и механизмы регуляции обмена углеводов** (центральный, межорганный, метаболический - клеточный). Цикл Кори (глюкозо-лактатный цикл): механизм, значение.
- **Возрастные особенности ПФШ и ГНГ, значение.**

Гликоген

- Разветвленный гомополисахарид состоящий из остатков глюкозы, соединенных α 1-4 гликозидной связью;
- депонируется в основном в печени и скелетных мышцах, но также имеется в большинстве тканей и клеток, за исключением эритроцитов и нейронов;
- хранится в цитозоле клеток;
- Общая масса гликогена в организме человека может достигать 100-150 грамм.

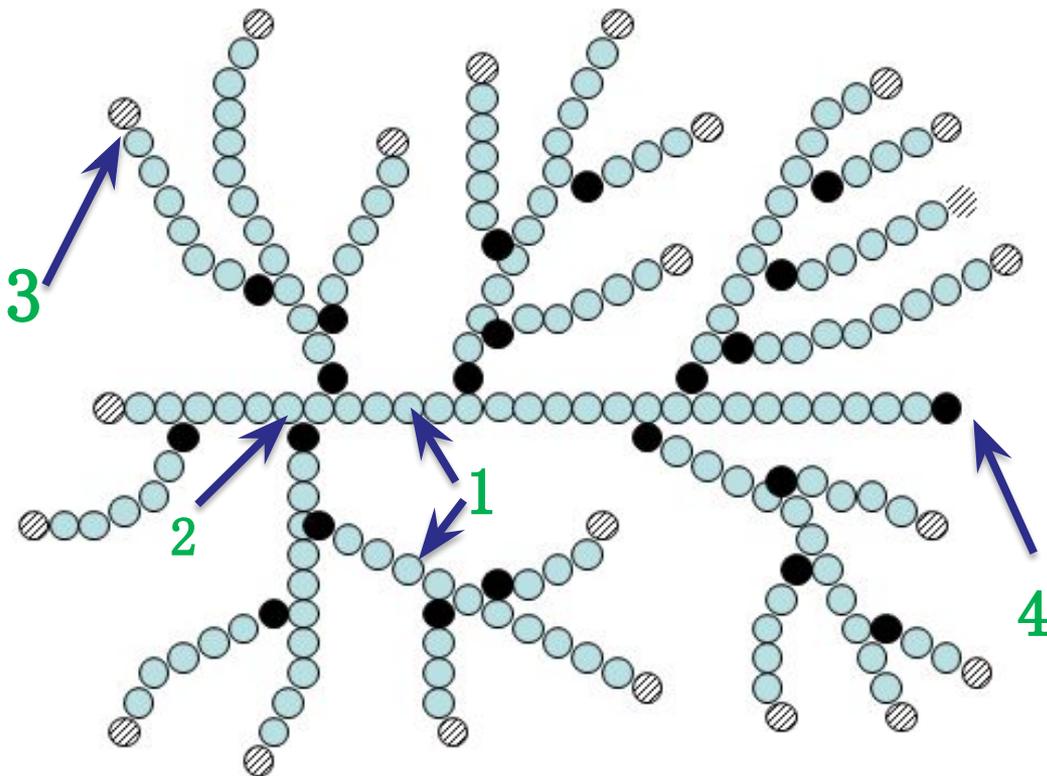
Гликоген

1 - остатки глюкозы, соединенные α -1,4-гликозидной связью

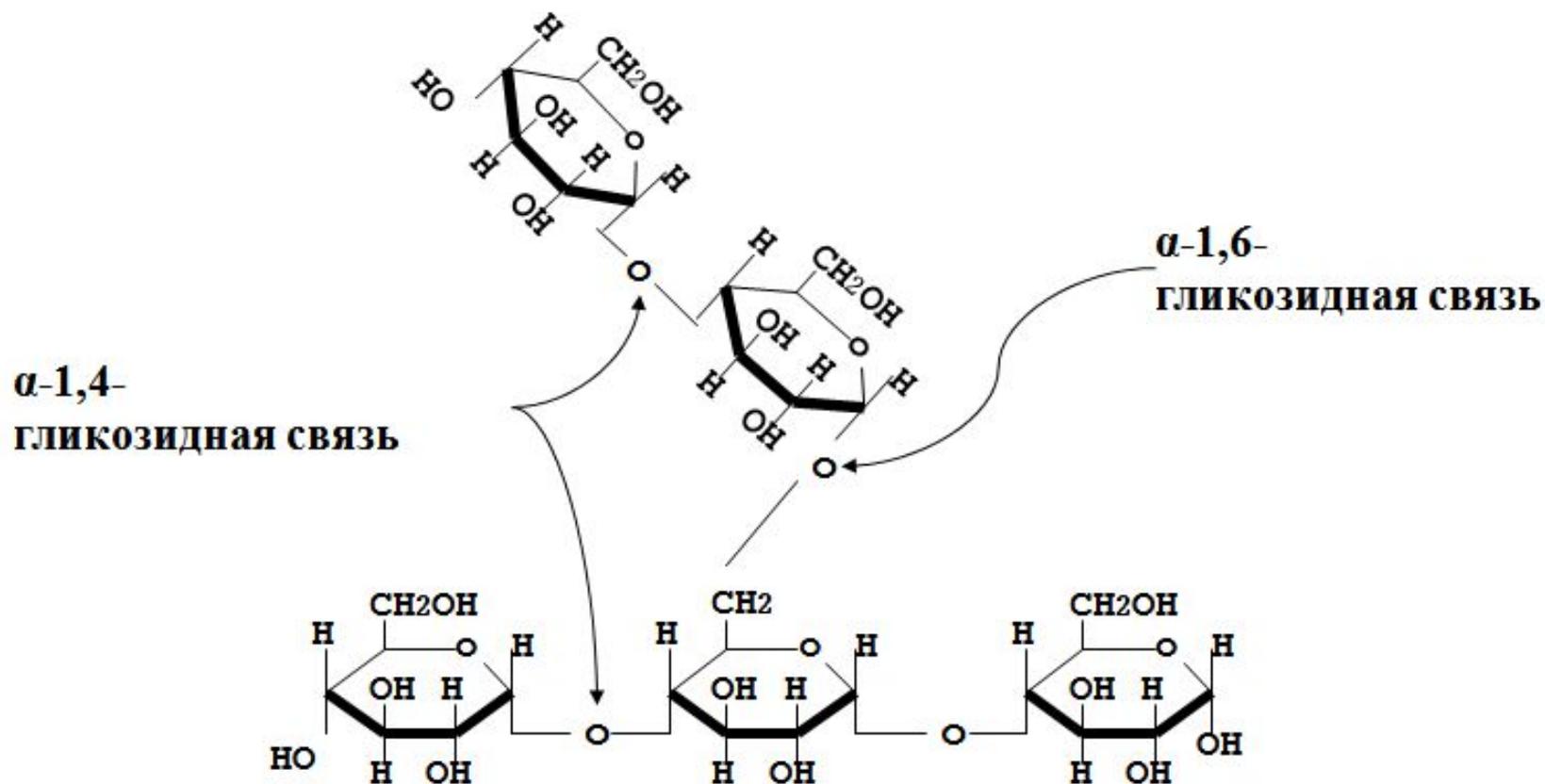
2 - остатки глюкозы, соединенные α -1,6-гликозидной связью

3 - нередуцирующие концевые мономеры

4 - редуцирующий концевой мономер



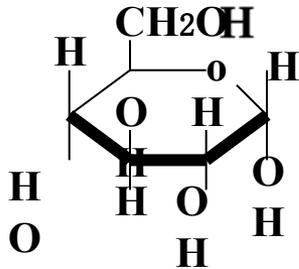
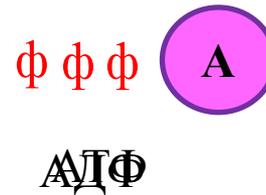
Фрагмент молекулы гликогена



Биологическое значение

Гликоген является основным резервом глюкозы в постабсорбтивный период и при интенсивных физических нагрузках.

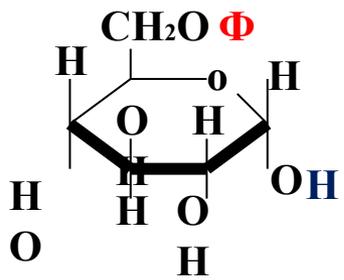
Синтез гликогена - гликогенеиз



Глюкоза-6ф

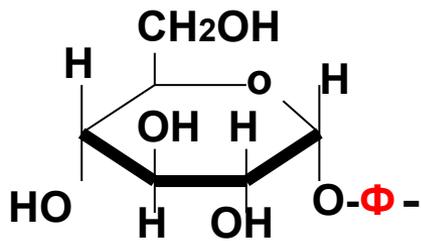
Глюкокиназа (в печени)

Гексокиназа (во всех тканях)

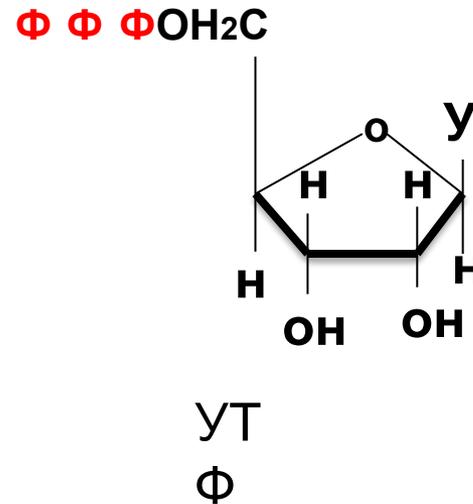


Глюкоза-ф

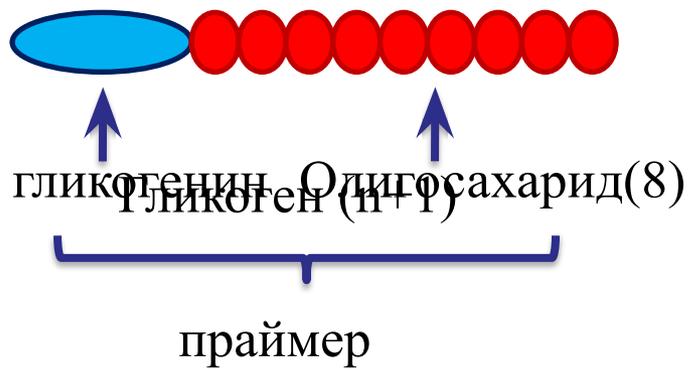
Фосфоглюкомутаза



УДФ-глюкоза



УДФ-глюкопирофосфатаза



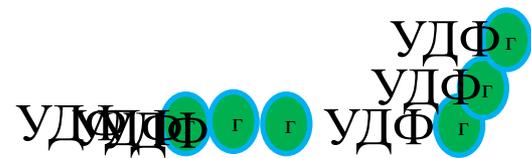
ГЛИКОГЕНСИНТАЗА

$\alpha(1-6)$

$\alpha(1-4)$

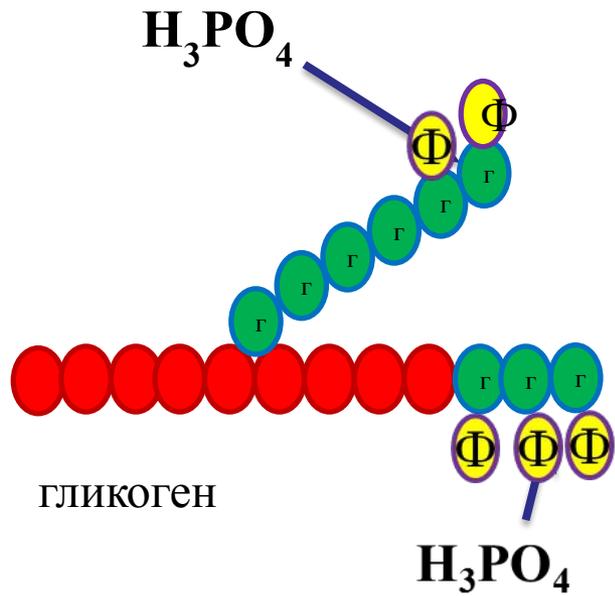


ГЛИКОГЕН



Амило-1,4-глюкозилтрансфераза

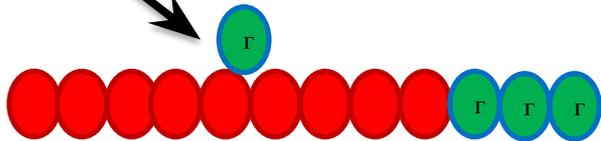
Распад гликогена – гликогенолиз



ГЛЮКОЗО-1-Ф

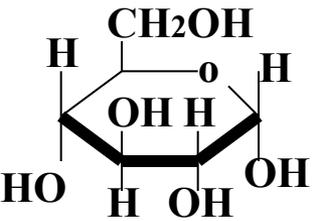
Гликогенфосфорилаза
Олигосахаридтрансфераза

$\alpha(1-6)$



ГЛИКОГЕН

α -1,6-глюкозидаза

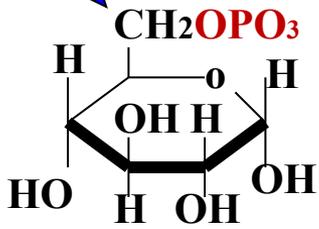


Глюкоза

АТФ

Глюкокиназа,
Гексокиназа

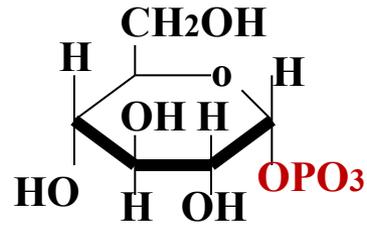
АДФ



Глюкозо-6ф

Фосфоглюкомутаза

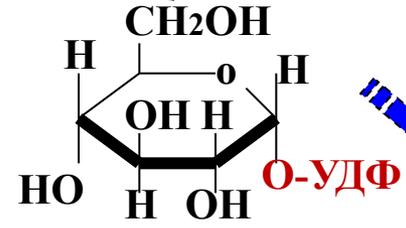
Глюкозо-1ф



УТФ

УДФ-глюкопири
фосфорилиза

Ф

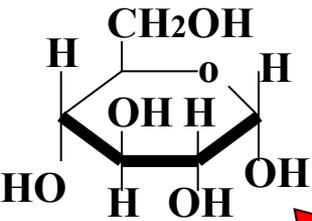


УДФ-глюкоза

Гликоген
синтаза

Гликоген

Дефект в печени гликогенсинтазы 0 тип. Гликогеноз: Гипогликемия в постабсорбтивном периоде, судороги по утрам

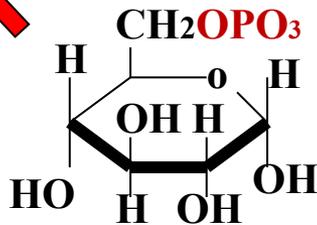


Глюкоза

Дефект в печени
глюкозо-6ф фосфатазы
1 тип. Болезнь Гирке:
Гипогликемия,
Гиперацилглицеролемиа,
ацидоз

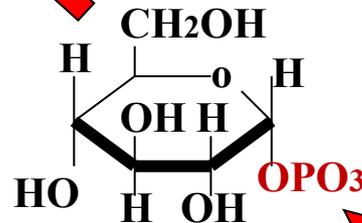


Глюкозо-6ф фосфатаза



Глюкозо-6ф

Фосфоглюкомутаза



Глюкозо-1ф

Гликогенфосфорилаза

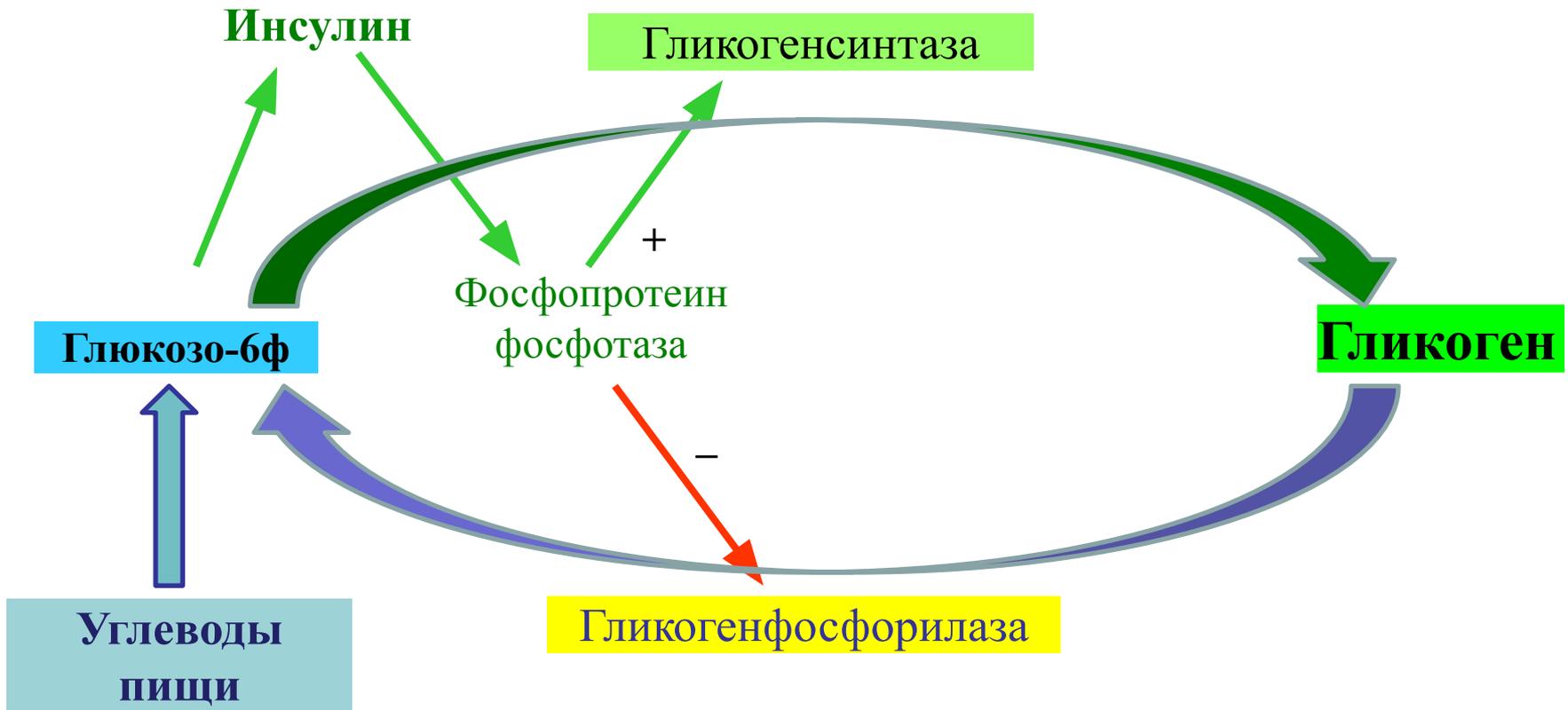


Гликоген

Дефект в мышцах
фосфорилазы
5 тип. Болезнь Мак-Ардла:
Боли в мышцах, судороги при
физ.нагрузке,
Накопление в мышцах
гликогена норм. структуры

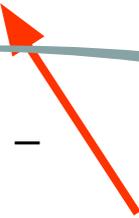
Гормональная регуляция

Абсорбтивный период



Постабсорбтивный период

Гликогенсинтаза



Киназа
фосфорилазы

+

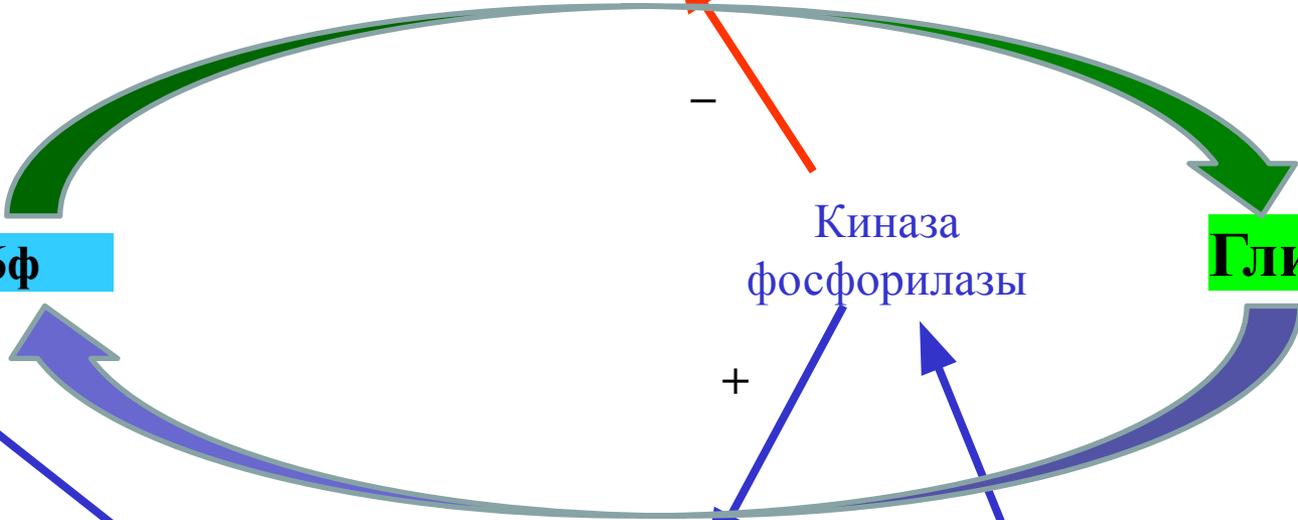
Гликогенфосфорилаза

цАМФ

Глюкагон
Адреналин

Глюкозо-6ф

Гликоген



Нарушения обмена гликогена

Гликогеновые болезни



```
graph TD; A[Гликогеновые болезни] --> B[Гликогенозы]; A --> C[Агликогенозы]; B --> D[Печеночные]; B --> E[Мышечные];
```

Гликогенозы

дефект ферментов распада
гликогена

Печеночные

Нарушение
использования
гликогена для
поддержания уровня
глюкозы в крови

Мышечные

Нарушение
энергоснабжения
скелетных мышц

Агликогенозы

дефект
гликогенсинтазы

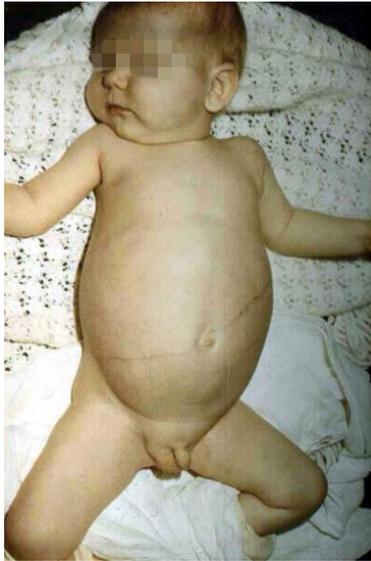
0 (агликогеноз)	Гликогенсинтетаза	Печень
I (болезнь Гирке)	Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки
II (болезнь Помпе)	Кислая α-1,4-глюкозидаза	Печень, почки, селезенка, мышцы, нервная ткань, лейкоциты
III (болезнь Кори)	Амило-1,6-глюкозидаза (деветвящий фермент)	Печень, мышцы, лейкоциты
IV (болезнь Андерсена)	Амило-1,4 ^α 1,6-трансглюкозидаза (ветвящий фермент)	Печень, мышцы, почки, лейкоциты
V (болезнь Мак-Ардла)	Фосфорилаза (миофосфорилаза)	Мышцы
VI (болезнь Герса)	Фосфорилаза	Печень
VII (болезнь Таруи)	Фосфофруктокиназа	Мышцы
VIII (болезнь Томсона)	Фосфорилаза	мышцы
IX (болезнь Хага)	Киназа фосфорилазы	Печень
X	ц-АМФ-зависимая киназа фосфорилазы	Печень, мышцы

СИМПТОМЫ

Каждый вид имеет свои особенные признаки, но есть и общие симптомы:

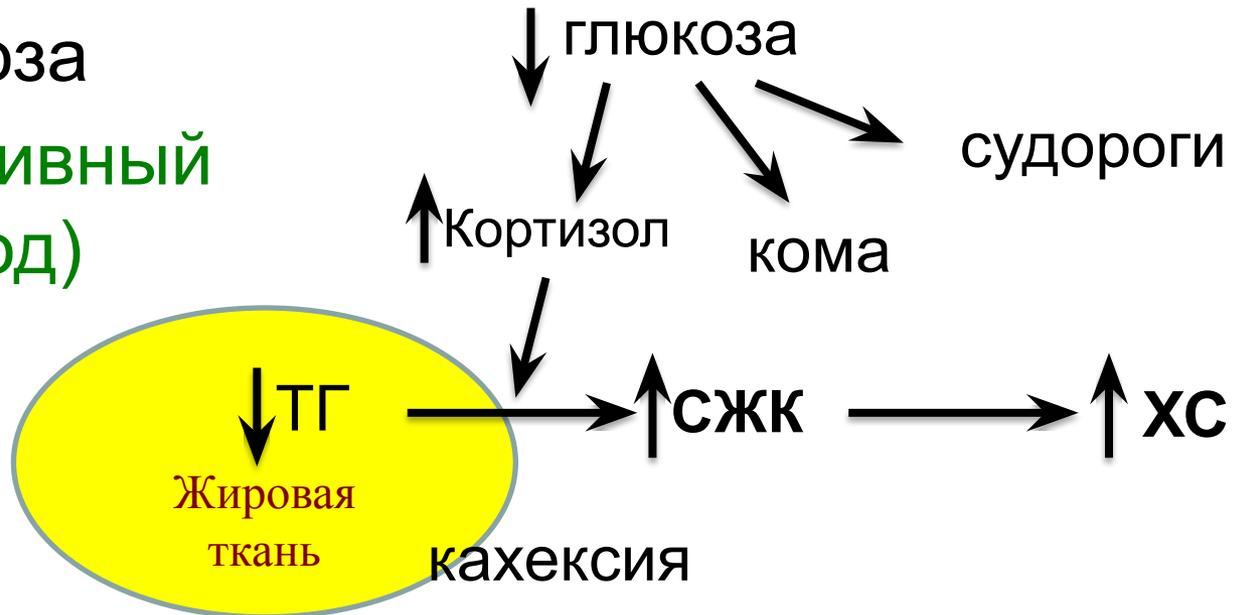
- «кукольное лицо»;
- гепатоспленомегалия (одновременное увеличение селезенки и печени);
- цирроз;
- желтуха;
- кахексия (крайнее истощение организма);
- судороги;
- кома;
- пониженный уровень глюкозы в крови, гиперлипидемия;
- повышение в крови уровня жирных кислот, холестерина, мочевой кислоты

Гликогеноз

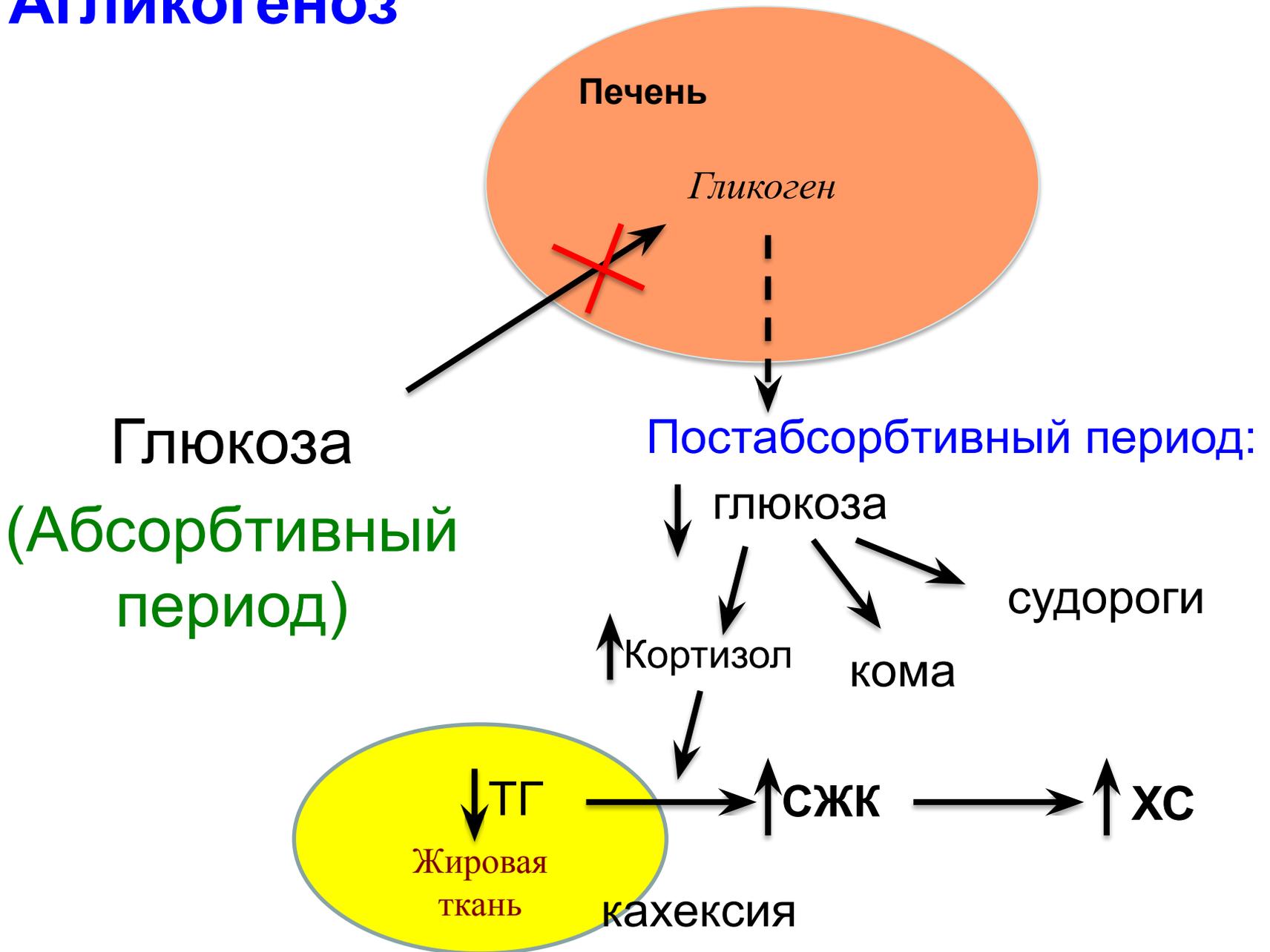


Постабсорбтивный период:

Глюкоза
(Абсорбтивный период)



Агликогеноз



ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

- процесс синтеза глюкозы из органических веществ неуглеводной природы
- Локализация в организме – печень (80%), корковое вещество почек (20%)
- Локализация в клетке – цитоплазма, матрикс митохондрий
- **Функция** – поддержание уровня глюкозы в крови в период голодания и физических нагрузок
- **Производительность** - до 80-100г / сут

Субстраты:

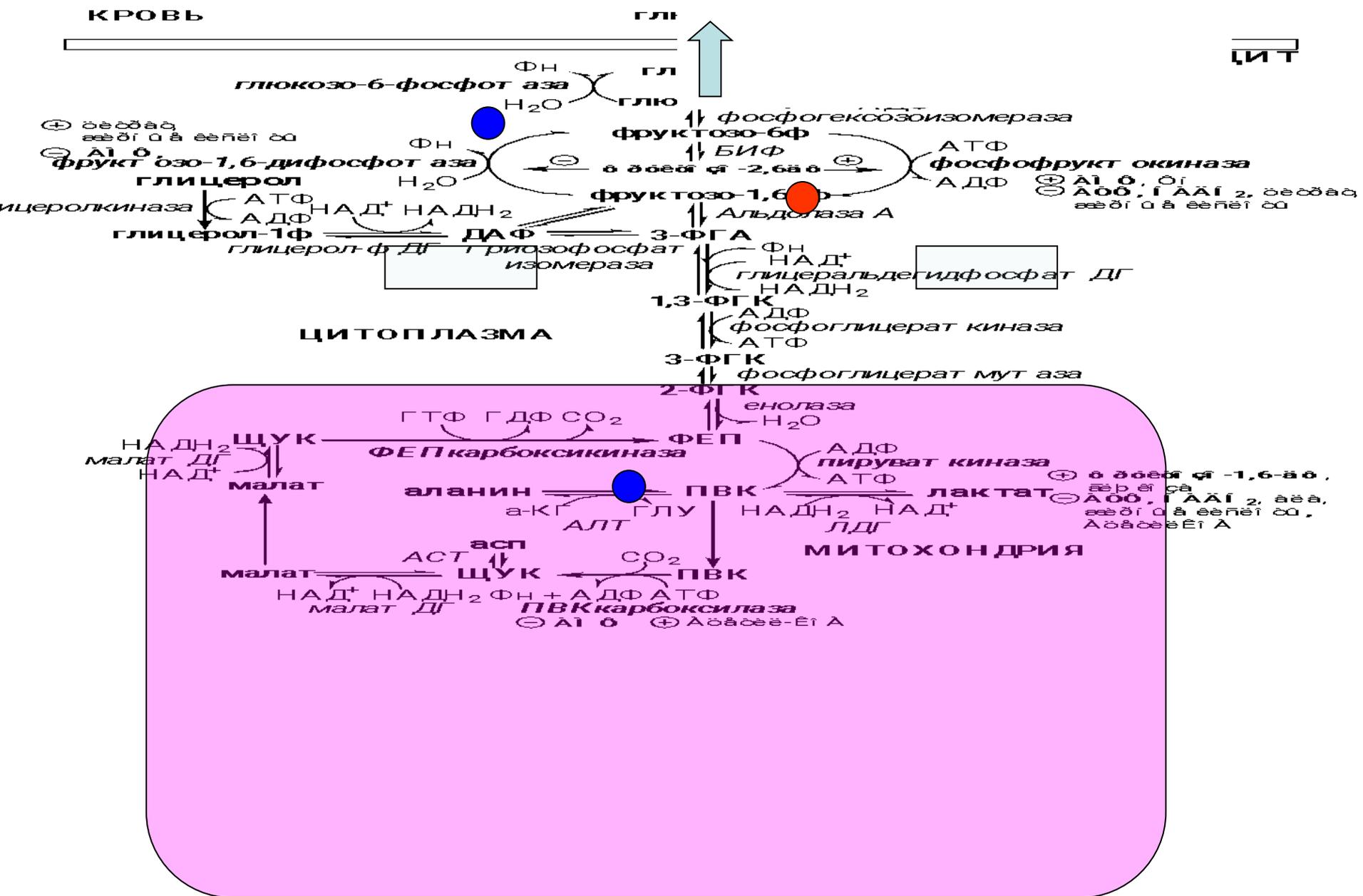
- **Лактат** – продукт анаэробного гликолиза, образуется в эритроцитах и работающих мышцах
- **Глицерол** – высвобождается при гидролизе триглицеридов в жировой ткани (голодание, стресс, физическая нагрузка)
- **Аминокислоты** – образуются в результате распада белков мышц; включаются в ГНГ при голодании, мышечной работе

Ключевые ферменты ГНГ

1. **Пируваткарбоксилаза** (в митохондриях, содержит биотин, превращает ПВК в ЩУК. Индуктор: глюкагон, адреналин, кортизол. **Репрессор: инсулин**. Ингибитор: АМФ, активатор АцетилКоА.)
2. **Фосфоенолпируваткарбоксикиназа** (в цитоплазме, превращает ЩУК в ФЕП. Индуктор: глюкагон, адреналин, кортизол. **Репрессор: инсулин**)
3. **Фруктозо-1,6-фосфатаза** (дефосфорилирует фруктозо-1,6дф. Индуктор: глюкагон, адреналин, кортизол. Репрессор: инсулин. Ингибирует АМФ, фруктозо-2,6дф. Активатор: цитрат, жирные кислоты)
4. **Гл-6-фосфатаза** (дефосфорилирует глюкозо-6ф. Индуктор: глюкагон, адреналин, кортизол. **Репрессор: инсулин**)

Участвующие ферменты:

- 1 фермент ЦТК (малат ДГ),
- 8 ферментов обратимых реакций гликолиза



Гормональная регуляция глюконеогенеза

Осуществляется реципрокно с реакциями гликолиза:

Инсулин:

индуцирует синтез ключ. ферментов гликолиза
репрессировывает синтез ключ. ферментов ГНГ

Глюкагон, кортизол

индуцирует синтез ключ. ферментов ГНГ

репрессировывает синтез ключ. ферментов гликолиза

Адреналин

активирует гликолиз в мышцах

аллостерический механизм регуляции на клеточном уровне

- + АМФ, фруктозо-2,6ДФ
- АТФ, НАДН₂, цитрат, жир. кислоты, аланин, Ацетил-КоА

ГЛИКОЛИЗ



ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

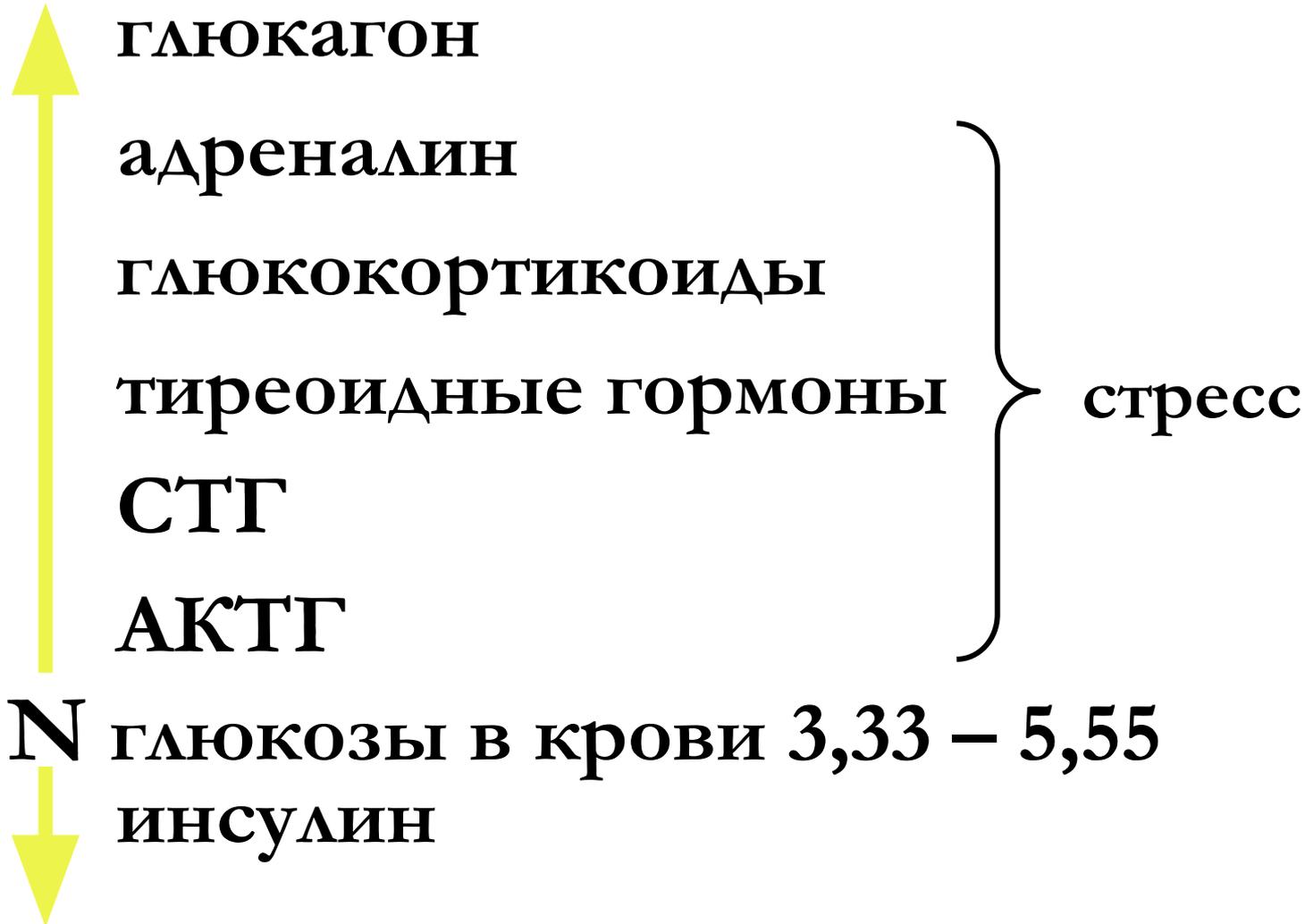
- + ацетил-КоА
- АМФ, фруктозо-2,6ДФ

Регуляция обмена углеводов

Уровни

- **Центральный** (нейроэндокринный)
[адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды, инсулин]
- **Межорганный** (цикл Кори, глюкозо-аланиновый цикл)
- **Клеточный = метаболический**
(аллостерическая регуляция, ковалентная модификация, индукция-репрессия)

Центральный уровень



**Переутомление
Голодание**

инсулин



5,5 ммоль/л.

Гипергликемия

6,1 ммоль/л.

Адреналин



Стресс



3,3 ммоль/л.

Гипогликемия

**Глюкоза
в норме**

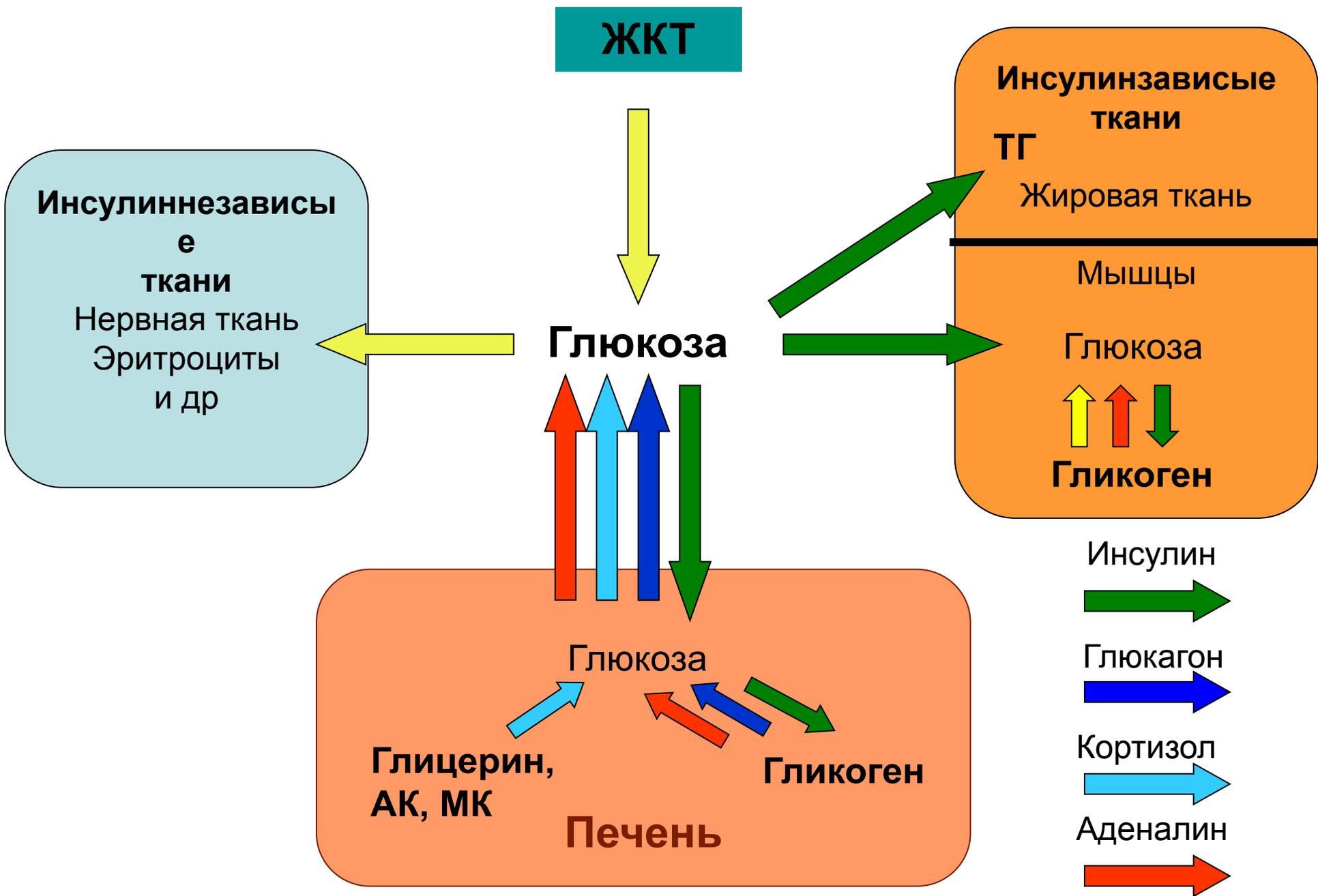
3,3 ммоль/л.

Глюкагон



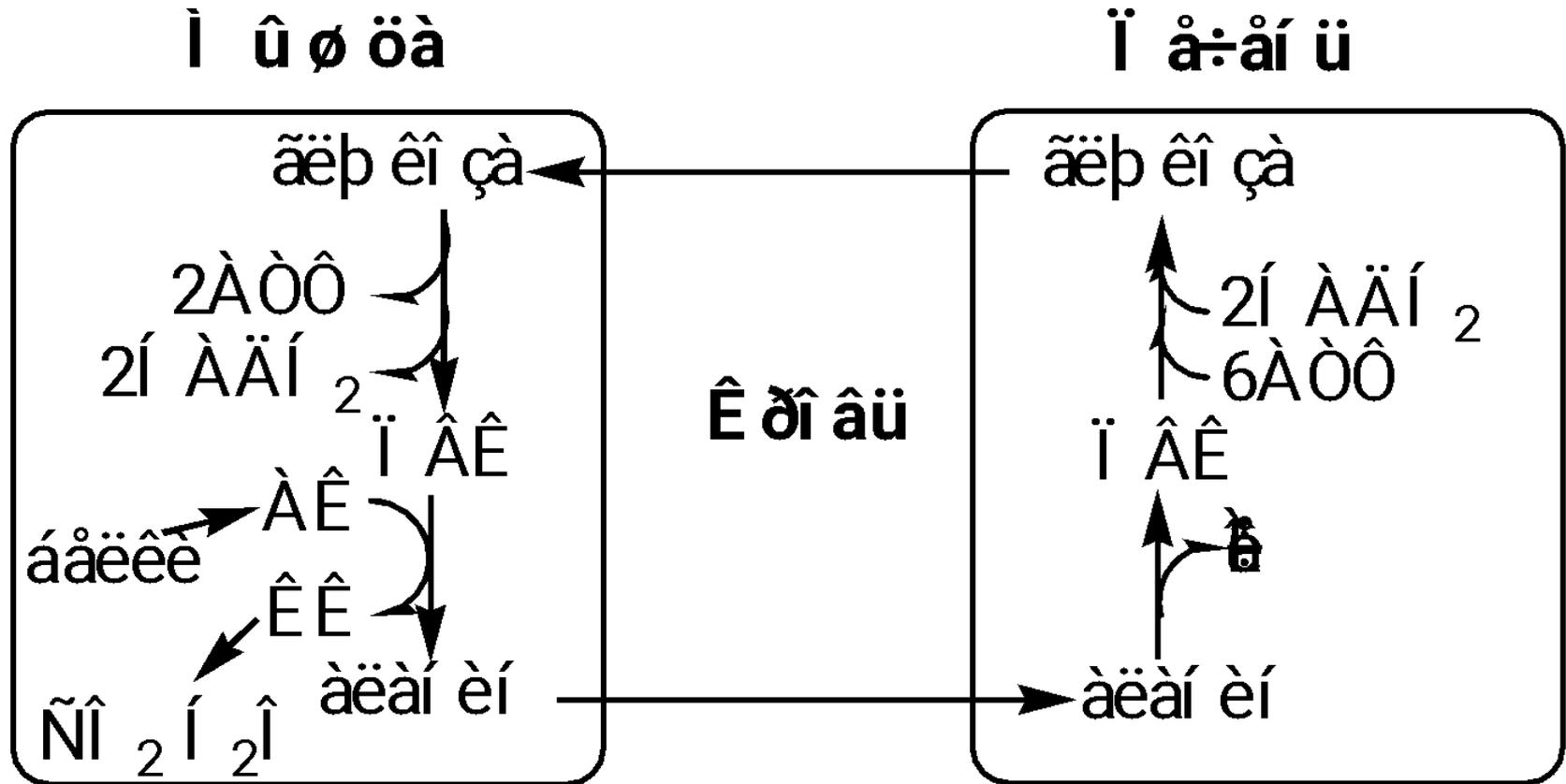
*Кортизол
Глюкагон*





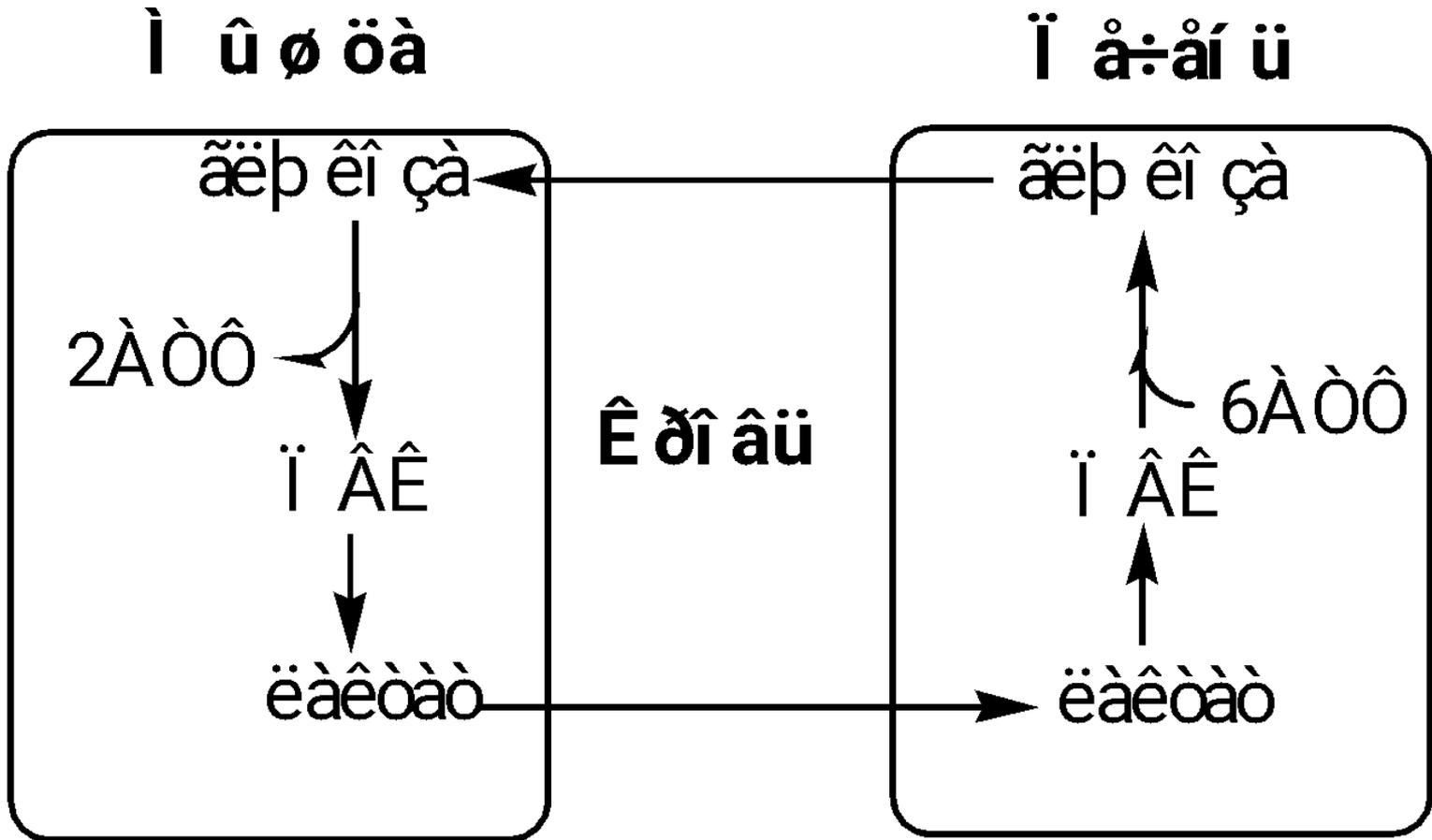
Межорганный уровень

Глюкозо-аланиновый цикл



Работает при голодании

Глюкозо-лактатный цикл



Работает при гипоксии

Клеточный (метаболический)

Пример аллостерического механизма регуляции на клеточном уровне

+ АМФ, фр-2,6дф, фр-1,6дф

- АТФ, НАДН₂, цитрат, ЖК, аланин, ац-КоА

ГЛИКОЛИЗ



ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

+ ац-КоА

- АМФ, фр-2,6дф

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !