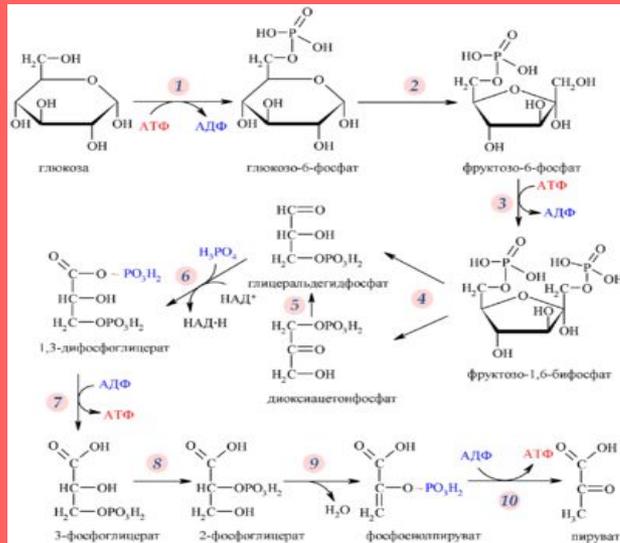


ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

■ 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 α -1,4-глюкозидных связей -

фермент - гликогенфосфорилаза

2. ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ ПУТЬ -

расщепление α -1,6-глюкозидных связей -

ферменты: амило-1,6-глюкозидаза (клетки),
 α, β, γ -амилазы, α -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:**

α -1,4 \rightarrow α -1,4-глюкантрансфераза

(переносит трисахаридный фрагмент на другую цепь в α -1,4 положение)

амило-1,6-глюкозидаза

(отщепляет от места ветвления остаток глюкозы в α -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

+CO₂ + АТФ + БИОТИН ↓ пируваткарбоксилаза

- CO₂ + 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 → α -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 ↑

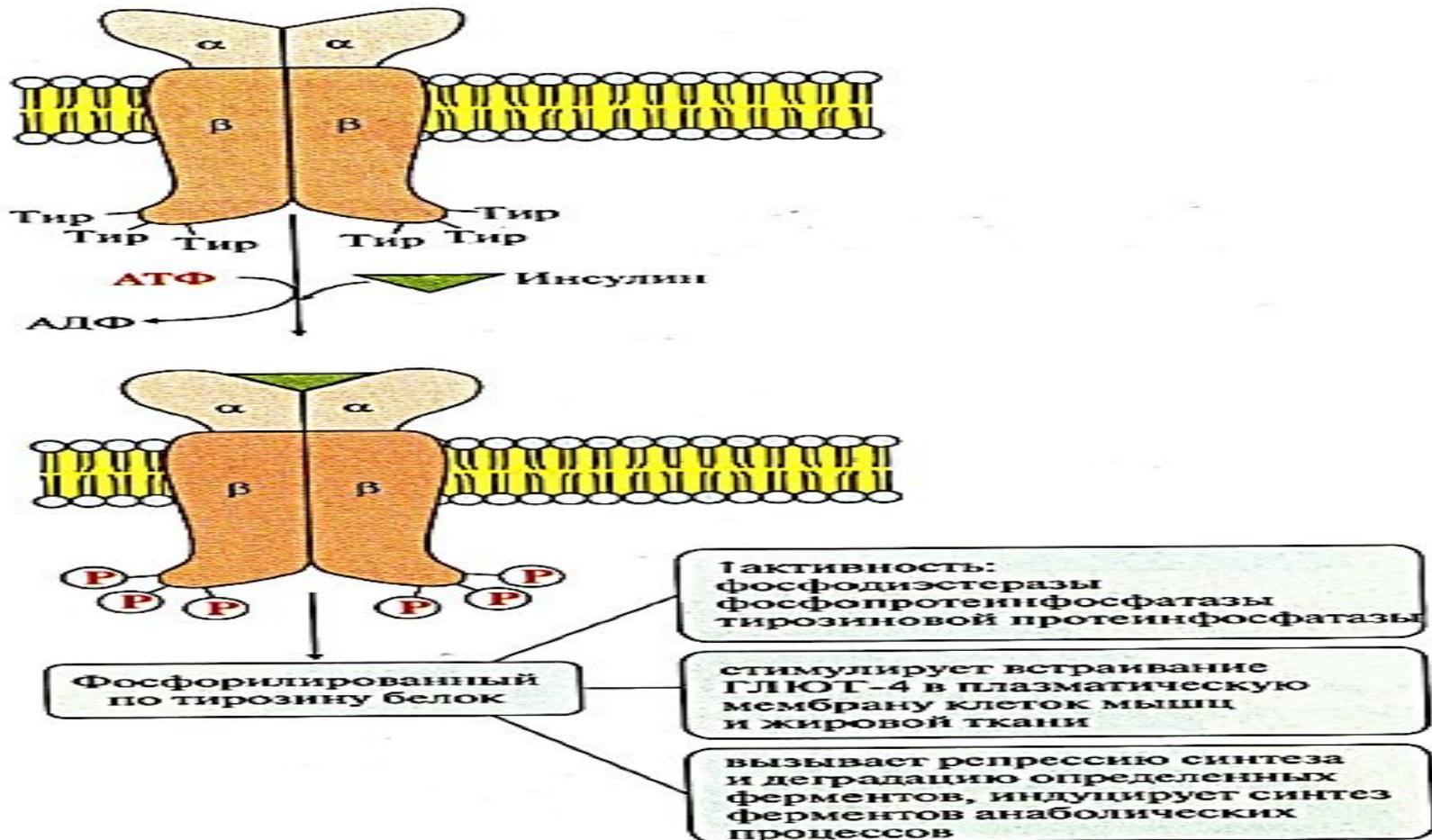
УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ

■ 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**

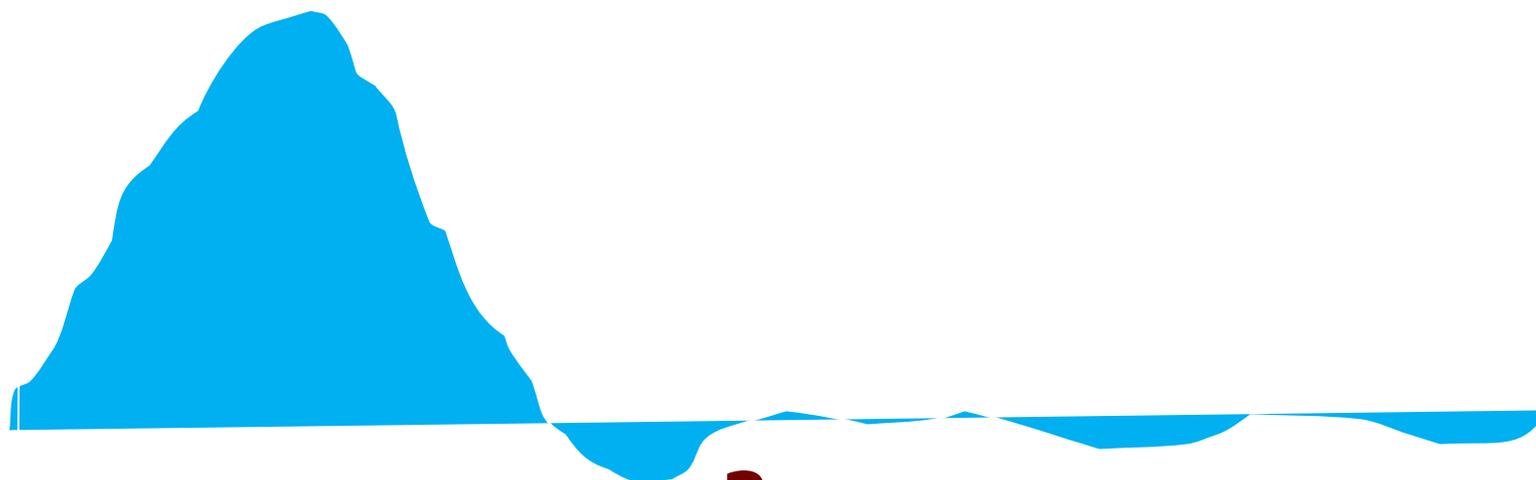
САХАРНАЯ КРИВАЯ

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.