

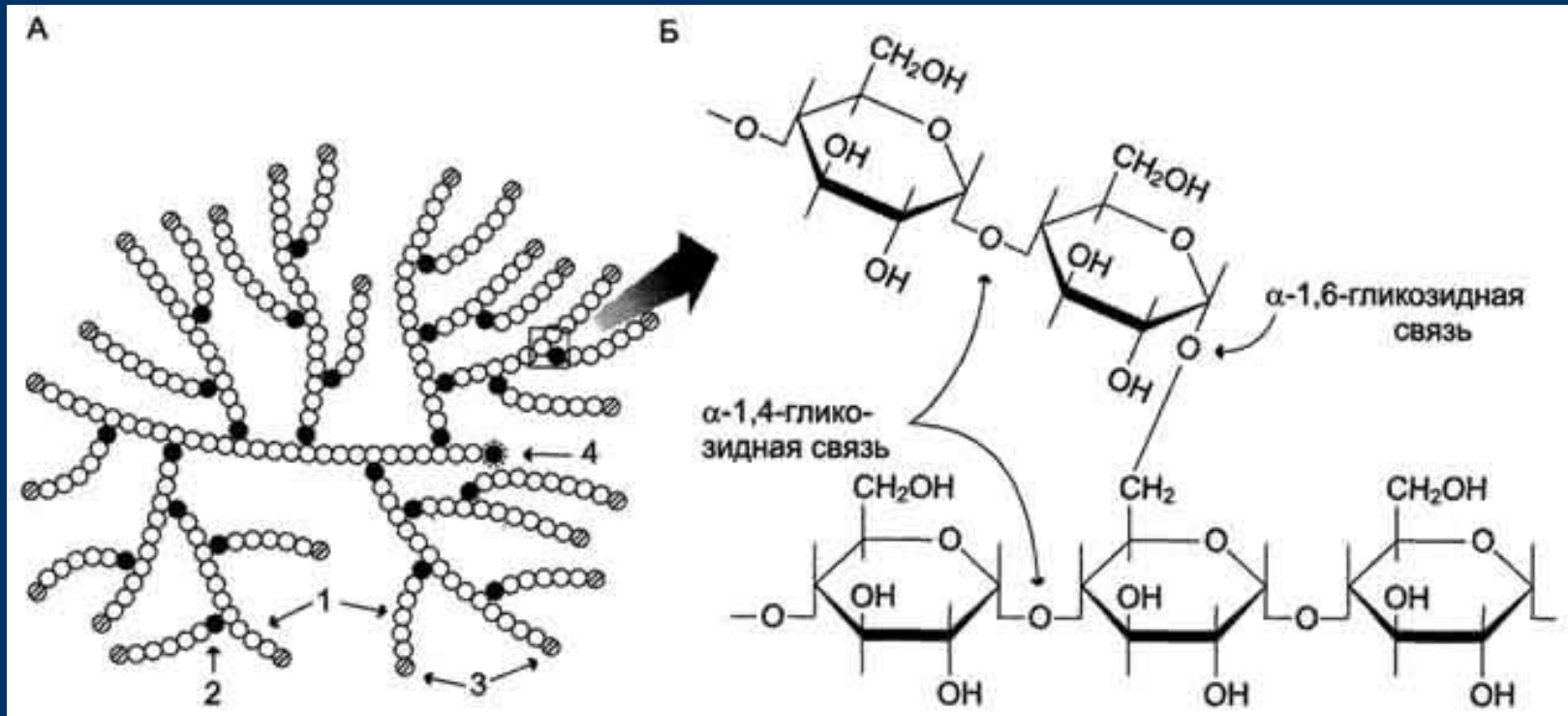
# Биохимия и молекулярная биология

## *Лекция 4. Метаболизм гликогена*

# План лекции

- Мобилизация гликогена (гликогенолиз). Гликогенфосфорилаза.
- Гликогенез (биосинтез гликогена), роль **UDP**-глюкозы. Гликогенсинтаза.
- Реципрокная регуляция расщепления и синтеза гликогена, роль гормонов в этих процессах

# ГЛИКОГЕН



## Метаболизм гликогена

У позвоночных и у многих микроорганизмов избыток глюкозы запасается в виде высокомолекулярного гликогена, а у растений – в виде крахмала.

У позвоночных гликоген откладывается главным образом в печени и в мышцах и может составлять до **10%** массы печени и **1-2%** массы мышечных тканей.

Гликоген запасается в виде больших гранул.

Одна гранула гликогена ( $\beta$ -частица) имеет диаметр около **2** нм, состоит из **55000** остатков глюкозы и содержит примерно **2000** невосстанавливающих концов.

От **20** до **40**  $\beta$ -частиц собираются вместе, образуя  $\alpha$ -розетки, которые легко можно увидеть в микроскоп в образцах тканей нормально питающихся животных, но исчезающих после **24** часов голодания.

## *Метаболизм гликогена*

---

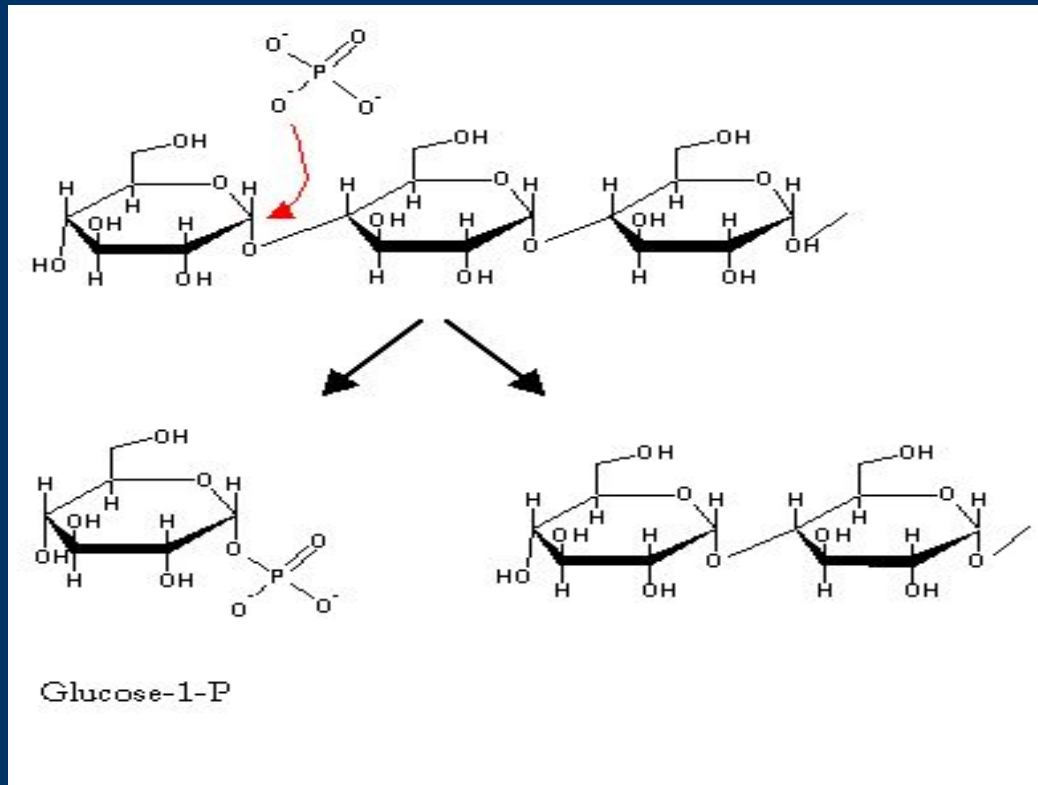
Гранулы гликогена – сложные агрегаты, состоящие из гликогена, и ферментов, участвующих в его расщеплении и синтезе.

**Гликоген мышц** используется в качестве доступного источника энергии как для аэробного, так и анаэробного метаболизма. При активной физической нагрузке его запасы могут быть исчерпаны менее чем за час.

**Гликоген печени** служит источником глюкозы для других тканей в тех случаях, когда глюкоза не поступает с пищей (между приемами пищи или в период голодания). Запасы гликогена в печени могут быть исчерпаны за **12 – 24** часа.

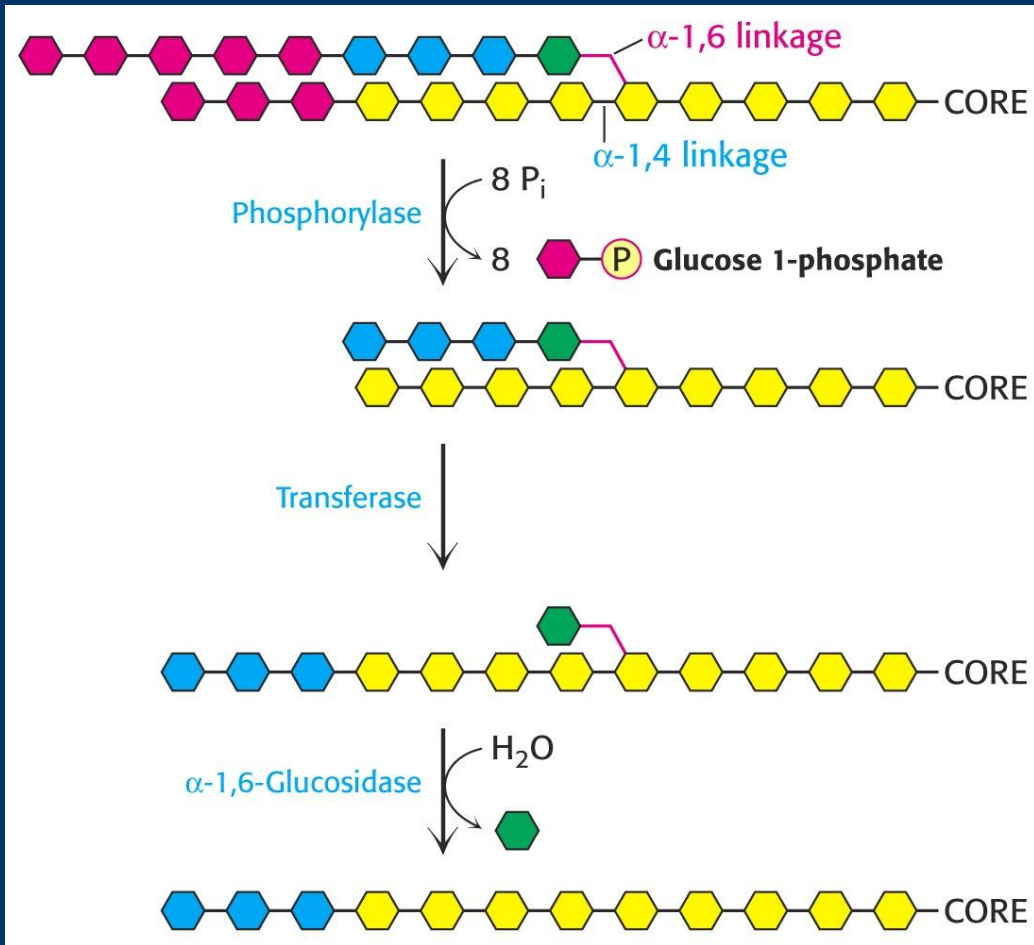
## Расщепление гликогена (гликогенолиз)

### Гликогенолиз



Гликогенолиз - процесс распада, мобилизации гликогена. Осуществляется при участии фермента гликогенфосфорилазы и девятящего фермента. Гликогенфосфорилаза при участии фосфорной кислоты последовательно расщепляет линейные  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ - гликозидные связи на невозстанавливаемом конце гликогена с освобождением глюкозо-**1**-фосфата.

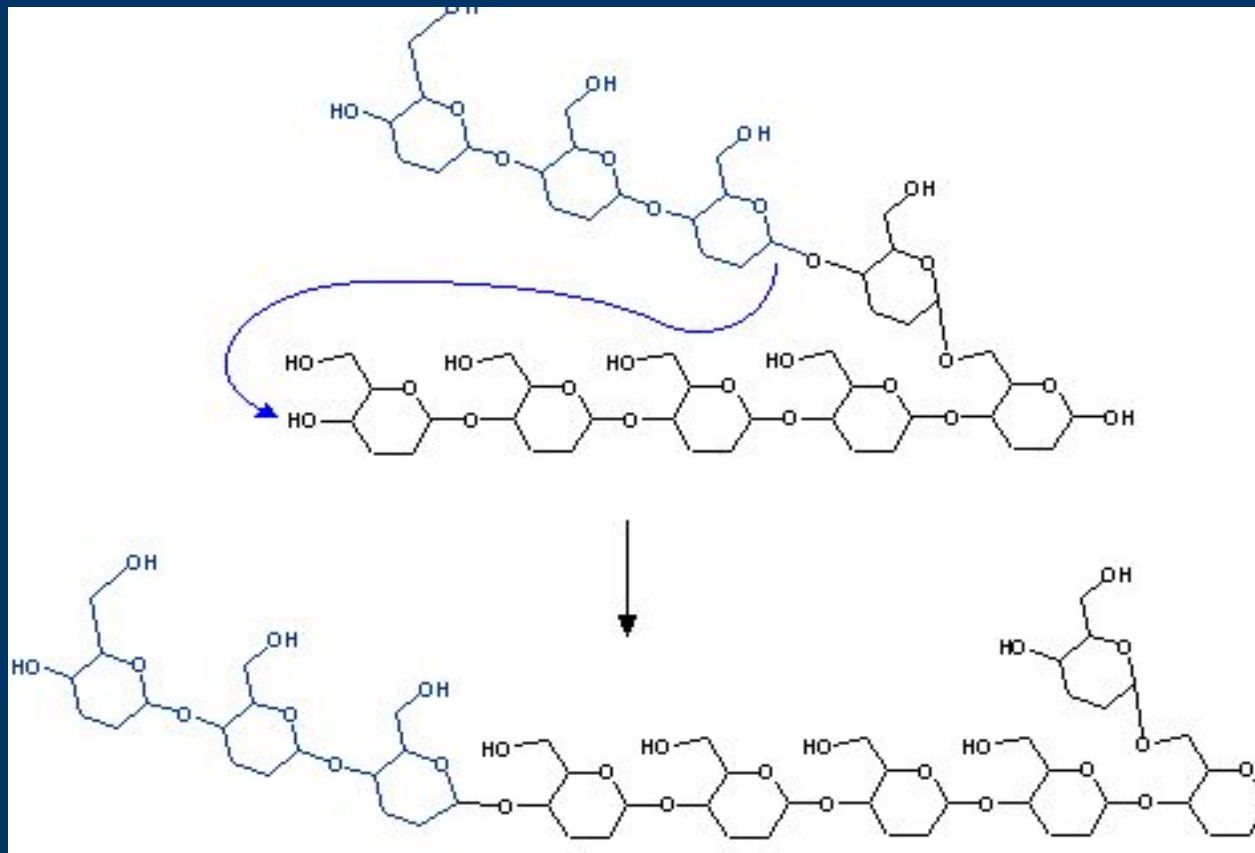
## Расщепление гликогена (гликогенолиз)



Гликогенфосфорилаза действует на нередуцирующий конец молекулы гликогена многократно, пока не достигнет точки ветвления, с гликозидной связью, имеющей конфигурацию  $\alpha(1 \rightarrow 6)$ . Действие ГФ прекращается за **4** остатка глюкозы до этой точки. Далее в работу вступает деветвящий фермент (дебранч – фермент), обладающий двумя активностями: глюкантрансферазной и амило-**1,6**-глюкозидазной.

## Расщепление гликогена (гликогенолиз)

Деветвящий фермент расщепляет участок ветвления. Этот фермент последовательно катализирует перенос участка боковой цепи (трех остатков глюкозы) на линейный участок полисахаридной цепи и отщепление остатка глюкозы в точке ветвления. После этого ГФ может продолжить свою работу.





## Расщепление гликогена (гликогенолиз)



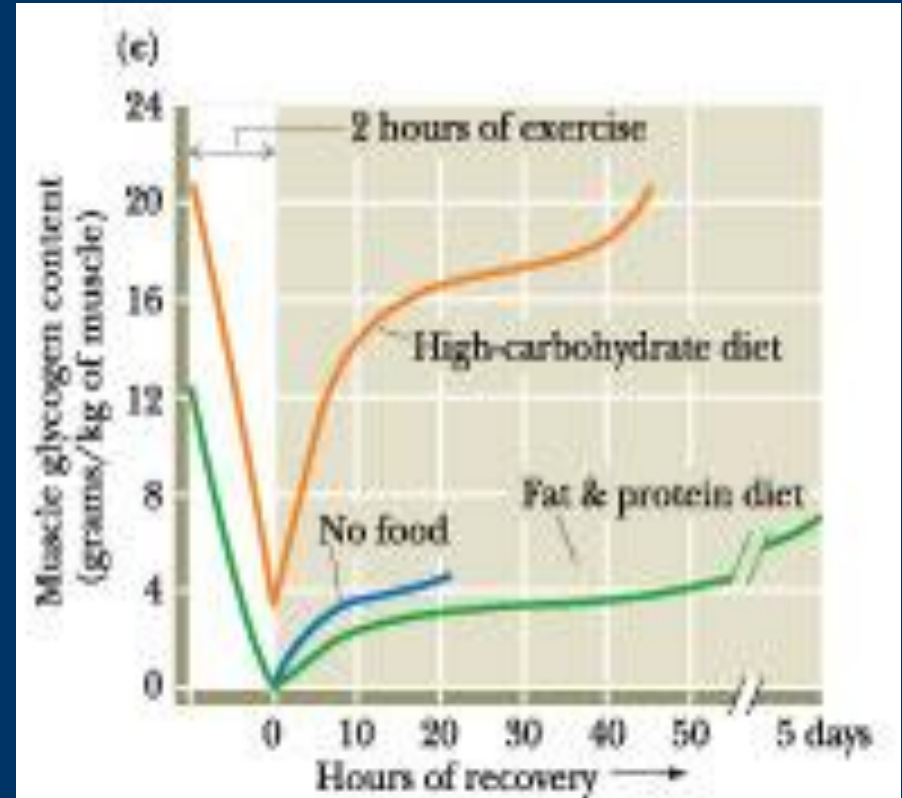
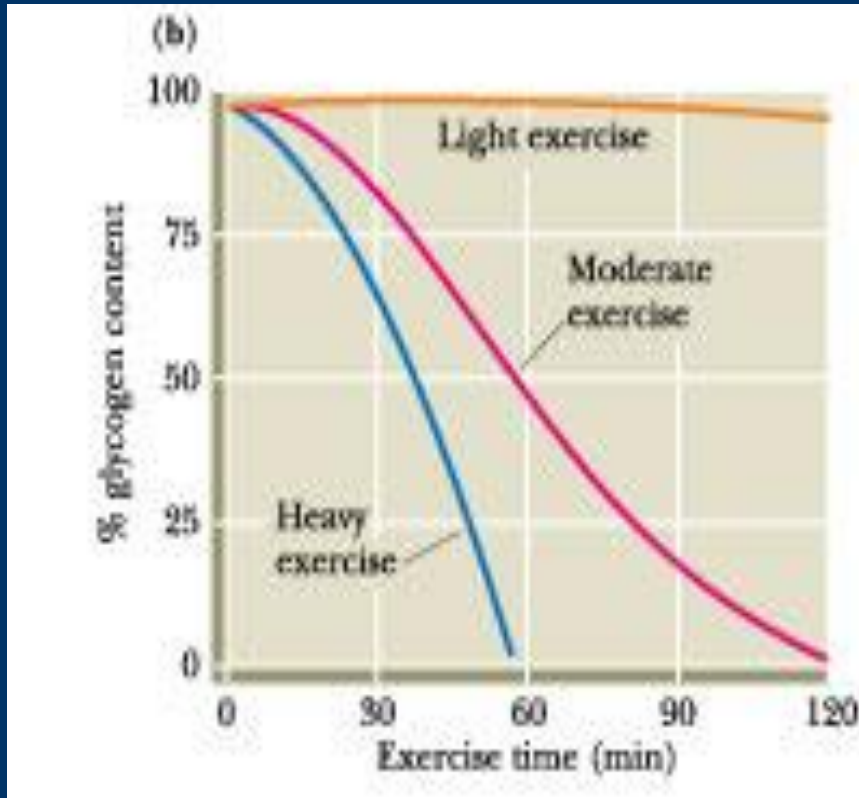
Конечный продукт реакции с участием гликогенфосфорилазы глюкозо-**1**-фосфат под действием фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-**6**-фосфат.



Образующийся из гликогена в мышцах глюкозо-**6**-фосфат может вовлекаться в гликолиз и служить источником энергии для мышечного сокращения.

## Расщепление и биосинтез гликогена

### Гликоген в скелетных мышцах



## *Расщепление гликогена (гликогенолиз)*

В печени распад гликогена преследует другую цель: поддержать уровень глюкозы крови, например, между приемами пищи.

В этом процессе участвует еще один фермент –

глюкозо-**6**-фосфатаза, обнаруженная только в тканях печени и почек.

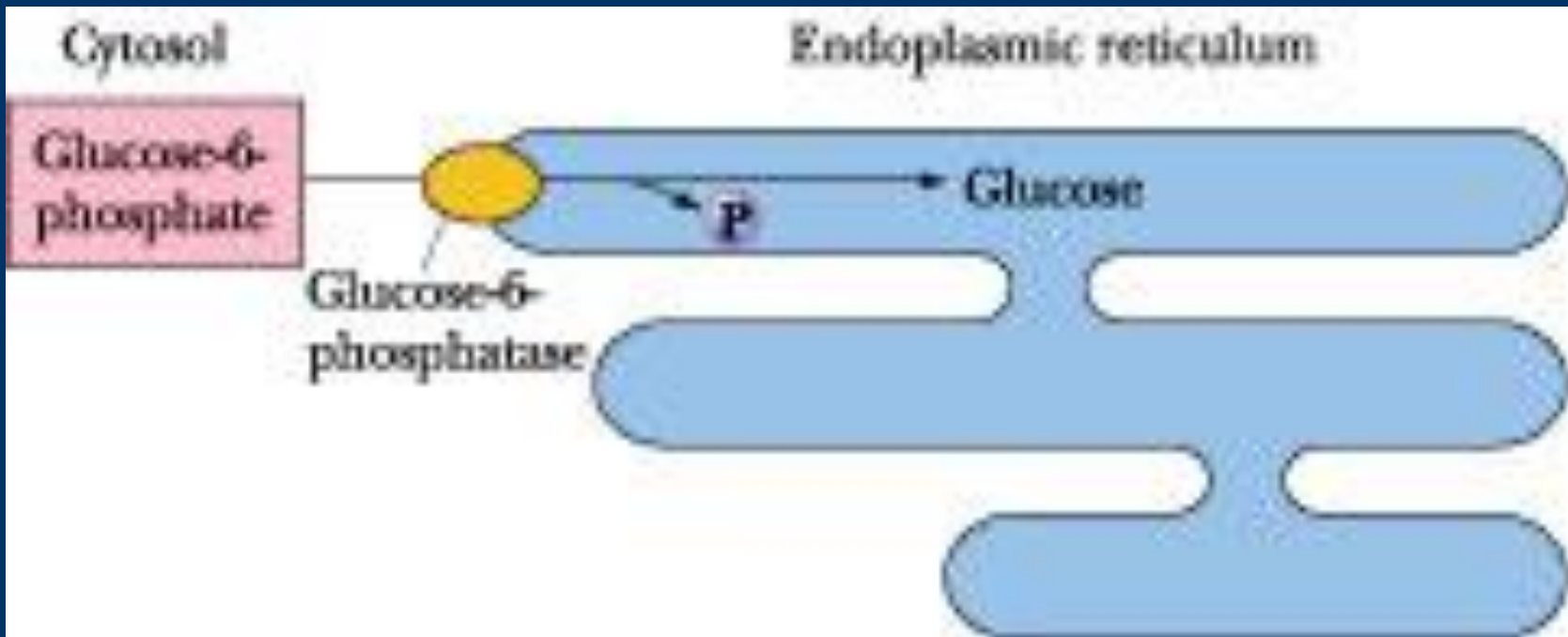
Глюкозо-**6**-фосфатаза – интегральный белок мембраны ЭПР, который имеет девять трансмембранных спиралей; активный центр фермента обращен в просвет ЭПР.

Глюкозо-**6**-фосфат из цитозоля направляется в просвет ЭПР специальным транспортером и на поверхности ЭПР подвергается гидролизу под действием глюкозо-**6**-фосфатазы. Образующиеся глюкоза и  $P_i$  переносятся обратно в цитозоль.

Далее глюкоза покидает гепатоцит при участии глюкозного транспортера ГЛЮТ-**2**.

## Расщепление гликогена (гликогенолиз)

Реакция, катализируемая глюкозо-6-фосфатазой



## *Расщепление и синтез гликогена*



В **1957** г. Луи Лелуар и его сотрудники показали, что синтез гликогена – это не обратная реакция его распада, а источником гликозильных групп служит уридиндифосфат-глюкоза (**UDP-Glc**). В **1970** г. за эти исследования Л. Лелуару была присуждена Нобелевская премия по химии.

## Расщепление и синтез гликогена

Гликогенолиз ( распад, мобилизация гликогена)



Гликогенез (синтез гликогена )



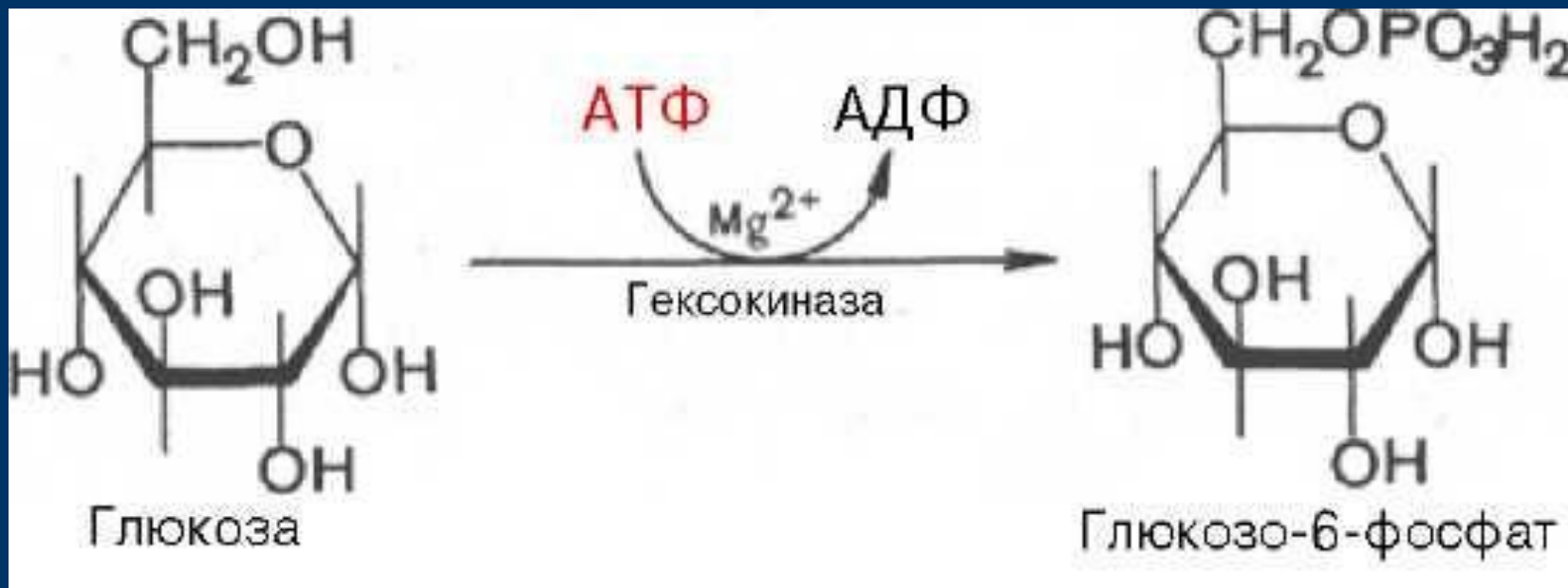
Синтез гликогена (гликогенез) осуществляется почти во всех клетках, но в больших количествах гликоген образуется и накапливается в печени и мышечной ткани. Предшественником для синтеза гликогена может быть как свободная глюкоза, так и глюкозо-**6**-фосфат. Если на синтез гликогена вступает глюкоза, то сначала она превращается в глюкозо-**6** фосфат при участии гексокиназы в мышцах и глюкокиназы в печени. вступает на синтез гликогена под действием фосфоглюкомутазы, которая катализирует его превращение в глюкозо-**1**-фосфат. Глюкозо-**1**-фосфат взаимодействует с уридинтрифосфатом (**УТР**), в результате чего образуется активная форма глюкозы – **UDP-глюкоза (UDP-Glc)**.

Глюкозо-**6**-фосфат вступает на синтез гликогена под действием фосфоглюкомутазы, которая катализирует его превращение в глюкозо-**1**-фосфат. Глюкозо-**1**-фосфат взаимодействует с уридинтрифосфатом (**УТР**), в результате чего образуется активная форма глюкозы – **UDP-глюкоза (UDP-Glc)**.

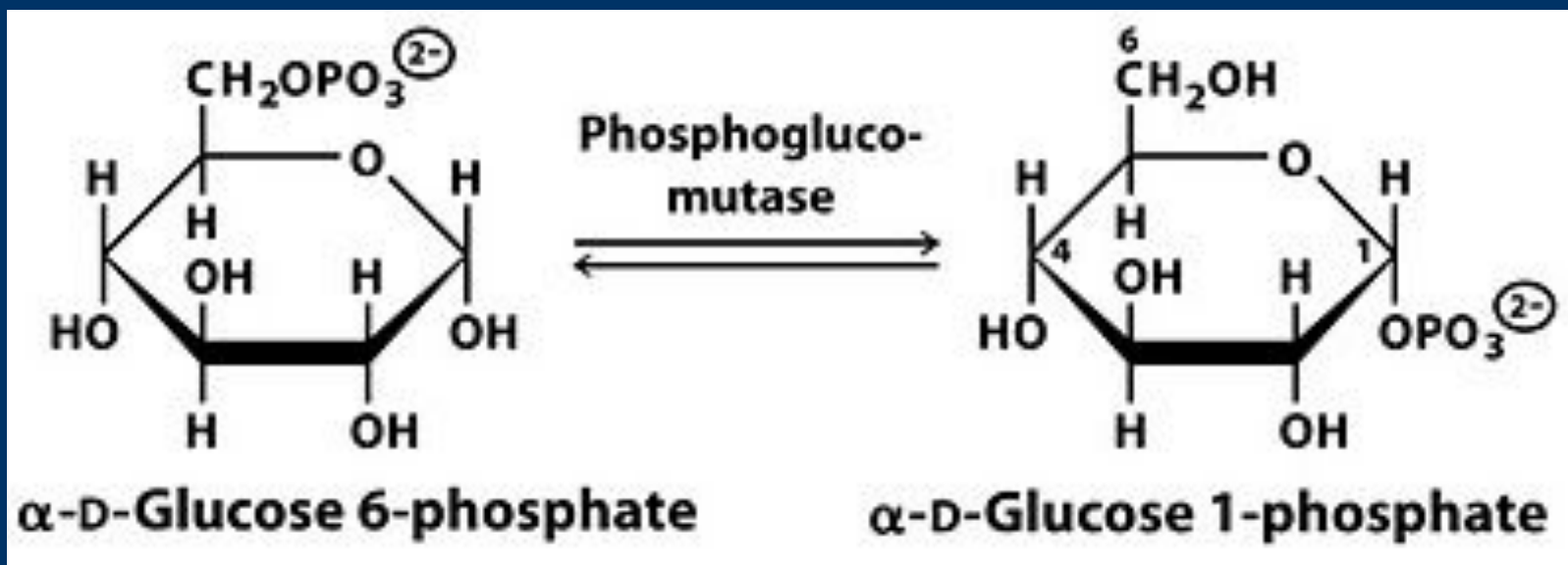
Образование **UDP-глюкоза** является **ключевой реакцией** в синтезе гликогена.



## 1. Фосфорилирование глюкозы

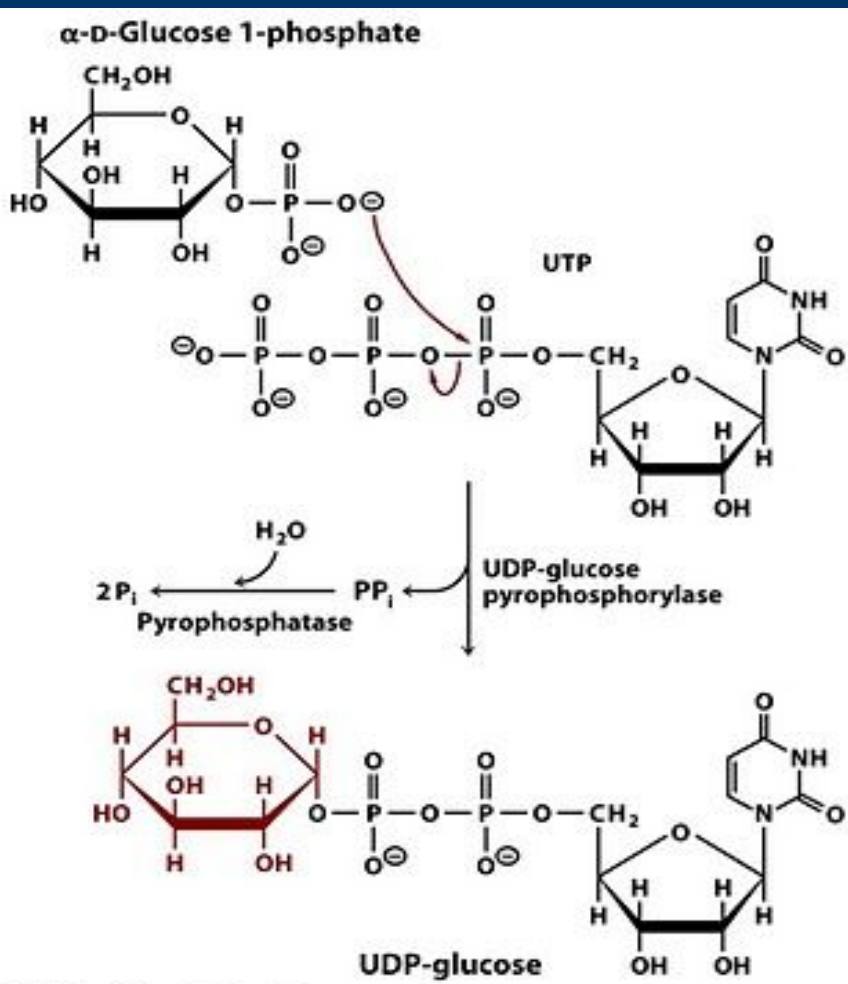


## 2. Изомеризация глюкозо-6-Р в глюкозо-1-Р



Реакция катализируется ферментом фосфоглюкомутазой. Именно в виде глюкозо-1-фосфата глюкоза вовлекается в дальнейший синтез гликогена.

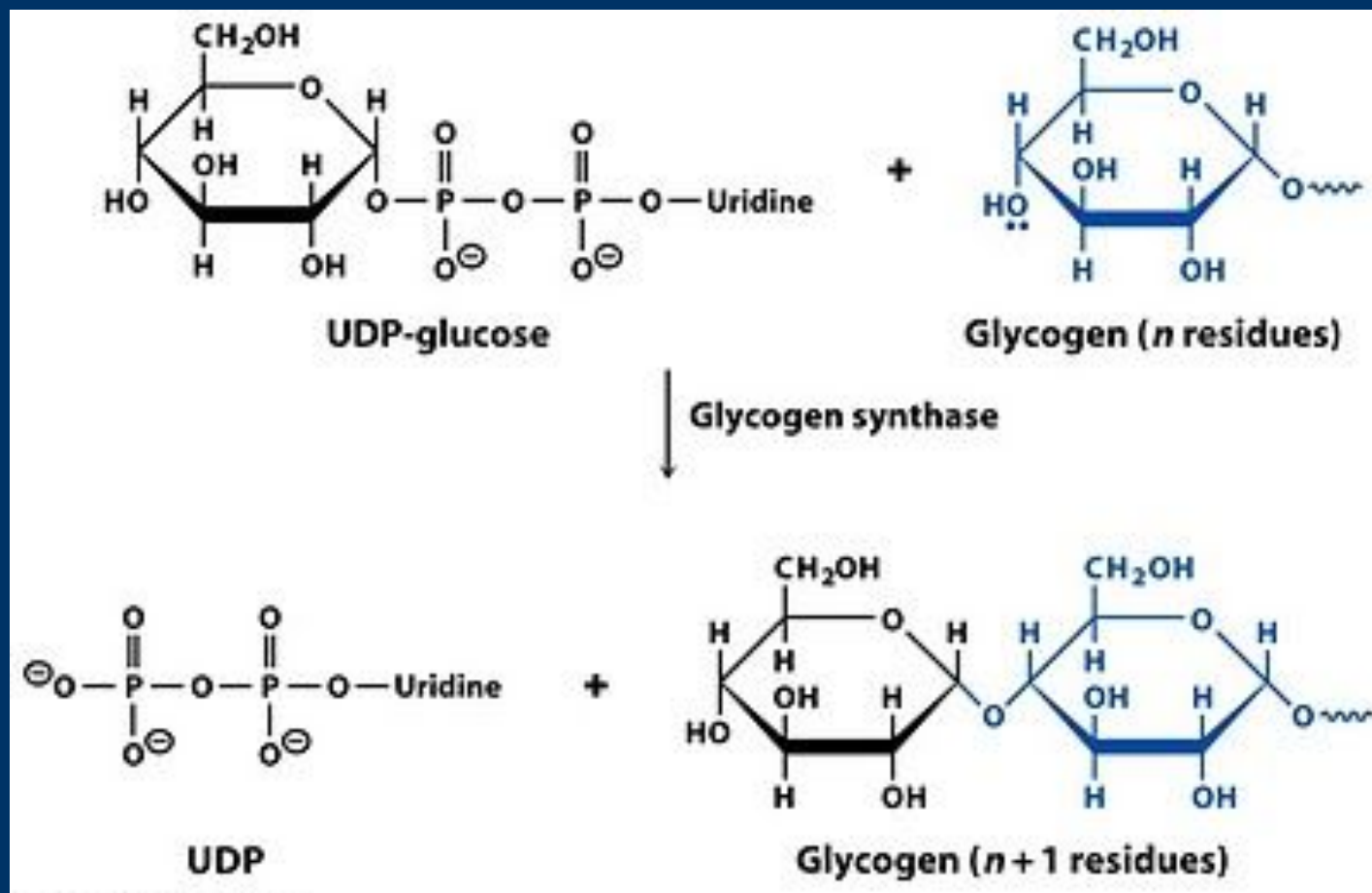
### 3. Синтез **UDP-глюкозы**



В синтез **UDP-глюкозы** участвует фермент **UDP-глюкозо-пирофосфорилаза.**



## 4. Реакция, катализируемая гликогенсинтазой



## Биосинтез гликогена

Гликогенсинтаза – фермент, катализирующий образование гликогена, нуждается в затравке (праймере). Функцию праймера выполняет небольшой ( $\alpha 1 \rightarrow 4$ )-олигосахарид, содержащий не менее **8** глюкозных остатков. Образование затравки обеспечивает белок гликогенин, который является и местом синтеза заправки, и катализатором этого процесса.

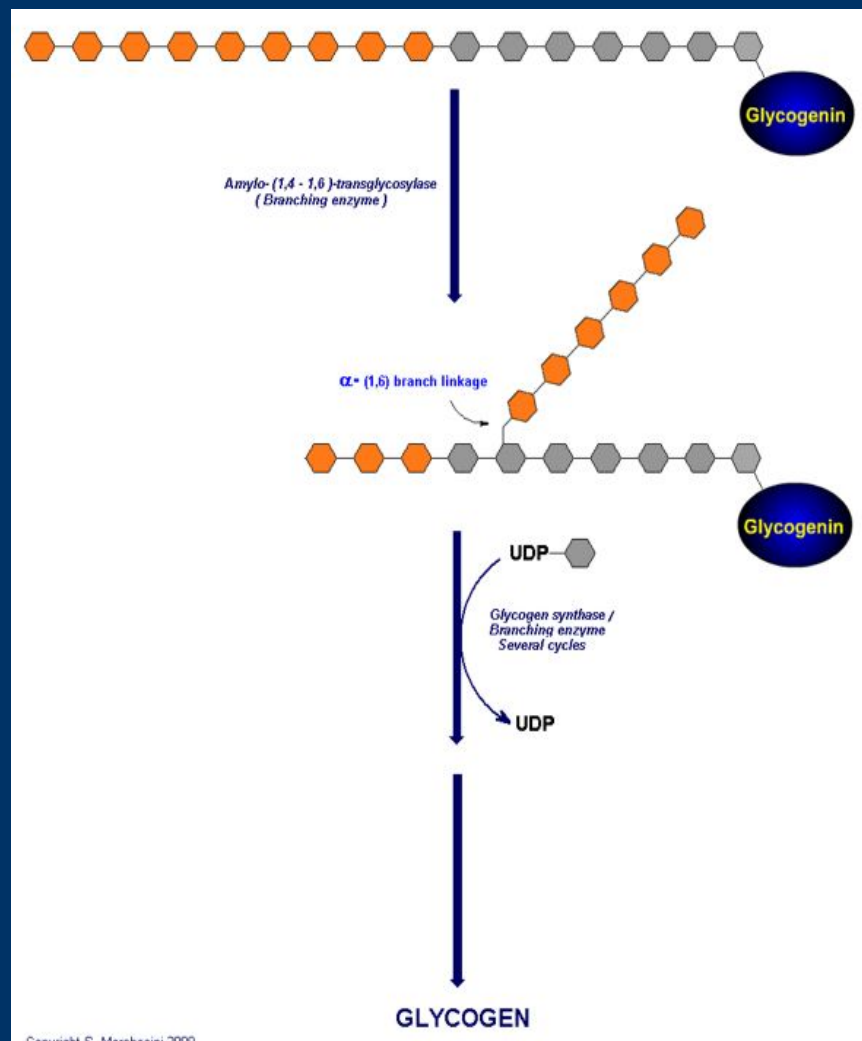
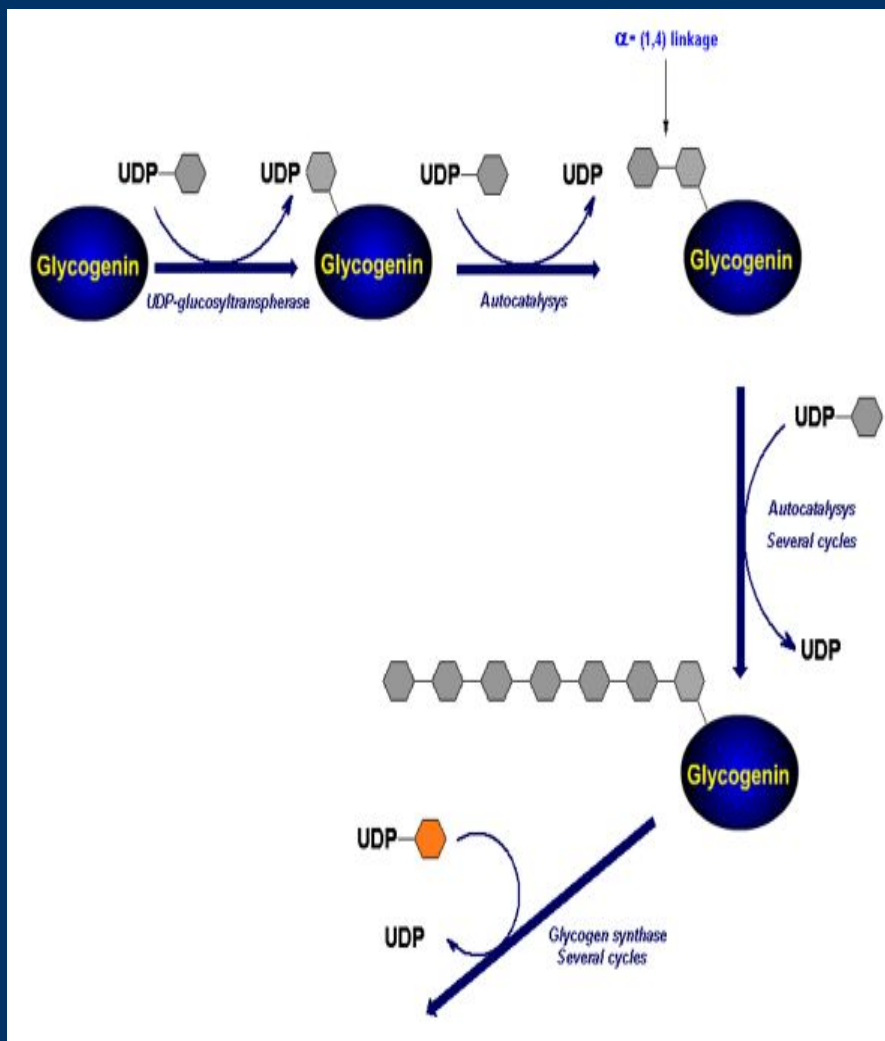
Образование затравки идет в два этапа. На первом этапе происходит присоединение первого глюкозного остатка с **UDP**-глюкозы ферментом гликозилтрансферазой.

Наращивание длины затравки на втором этапе путем присоединения последующих **UDP**-глюкозных единиц

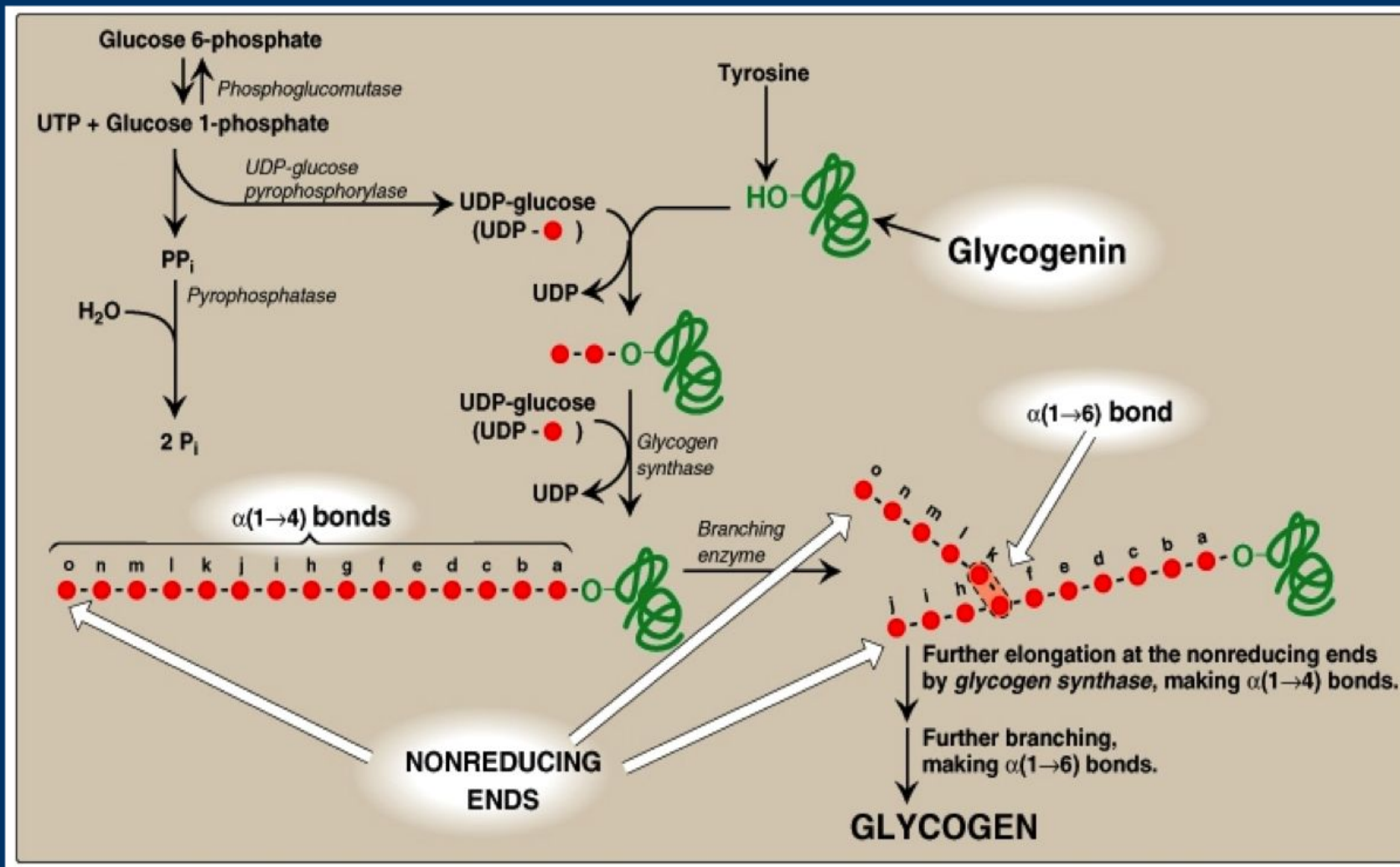
катализируется самим гликогенином. Дальнейшее удлинение затравки, используемой в синтезе гликогена, происходит при участии гликогенсинтазы.

Синтезированная молекула гликогена содержит одну молекулу гликогенина. Мол. масса гликогенина - **37** кДа.

# Схема синтеза гликогена



# Схема синтеза гликогена





## *Биосинтез гликогена*

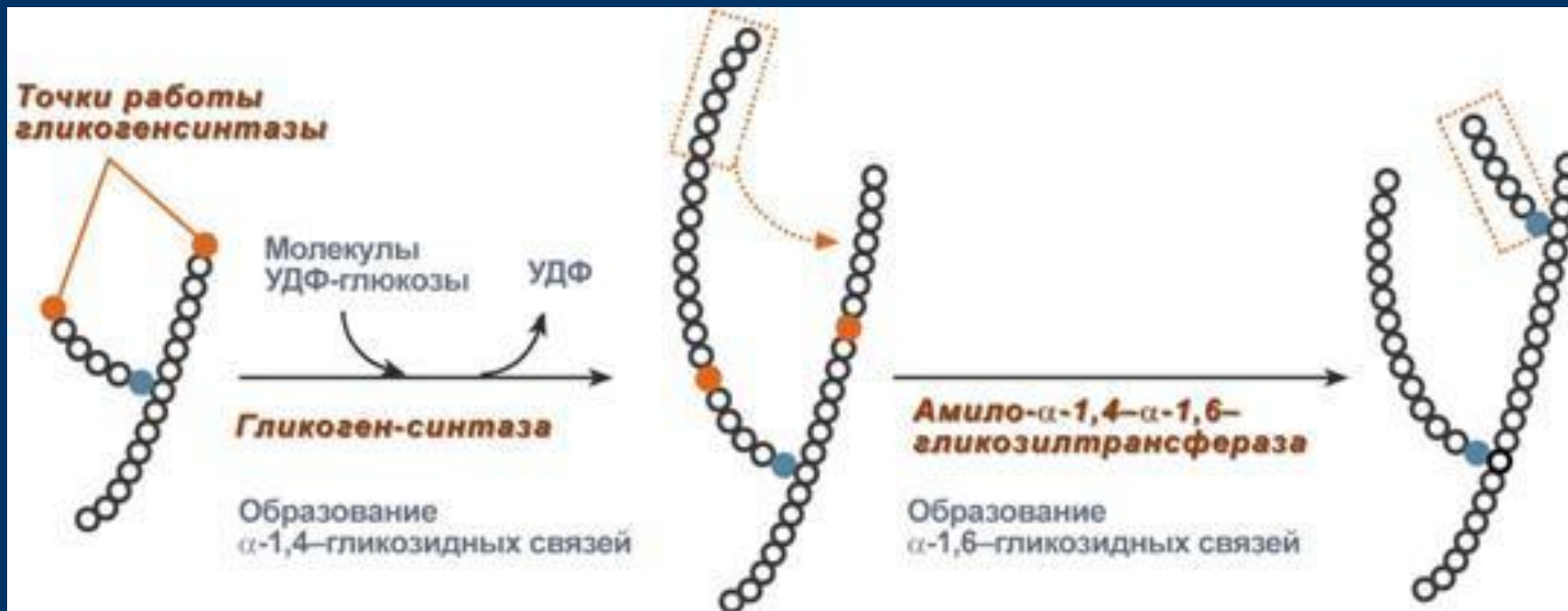
Гликогенсинтаза не может формировать  $\alpha(1\rightarrow6)$ -связи, находящиеся в точках ветвления молекулы гликогена. Эти связи создает специальный фермент ветвления гликогена –  $1,4\rightarrow1,6$ -трансгликозидаза (гликозил- $1,6$ -трансфераза). Данный фермент переносит концевой участок из  $6-7$  остатков глюкозы от невосстанавливающего конца цепи гликогена, состоящего не менее чем из  $11$  остатков на ОН-группу атома С- $6$  остатка глюкозы, расположенного ближе к началу той же или другой цепи гликогена, создавая тем самым новую ветвь. Дальнейшее удлинение этого фрагмента осуществляет гликогенсинтаза.

Биологический смысл синтеза разветвленного полимера состоит в улучшении его растворимости и создании максимального количества невосстанавливающих концов – мест действия гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы. Таким образом, ветвление увеличивает скорость синтеза и распада гликогена.

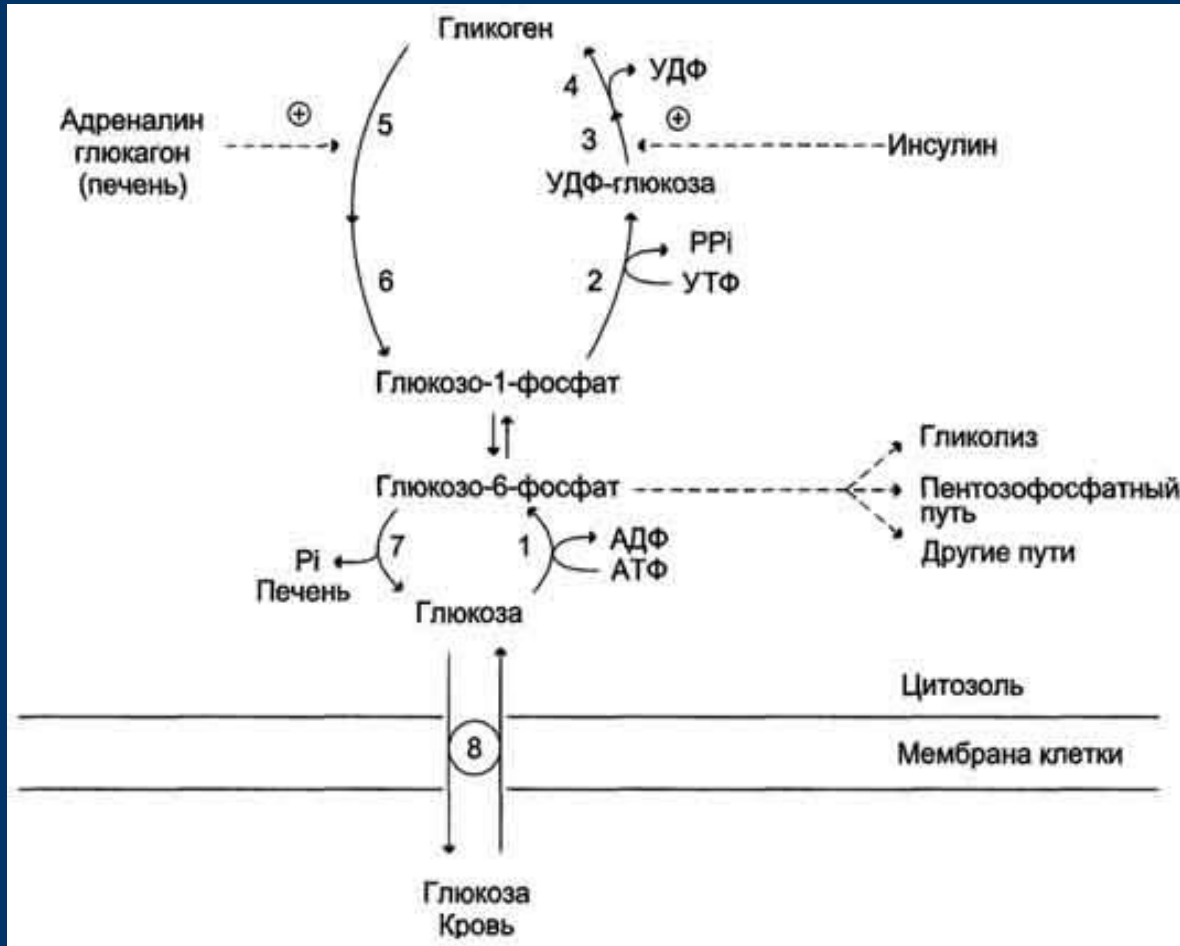


## Биосинтез гликогена

### Действие ветвящего фермента при синтезе гликогена



## Регуляция метаболизма гликогена



### Синтез и распад гликогена.

- 1** - гексокиназа или глюкокиназа (печень);
- 2** - УДФ-глюкозо-пирофосфорилаза;
- 3** - гликогенсинтаза;
- 4** - амило-1,4 → 1,6-глюкозилтрансфераза (фермент ветвления);
- 5** - гликогенфосфорилаза;
- 6** - "девятящий" фермент;
- 7** - глюкозо-6-фосфатаза (печень);
- 8** - транспортные системы ГЛЮТ.

## *Регуляция метаболизма гликогена*

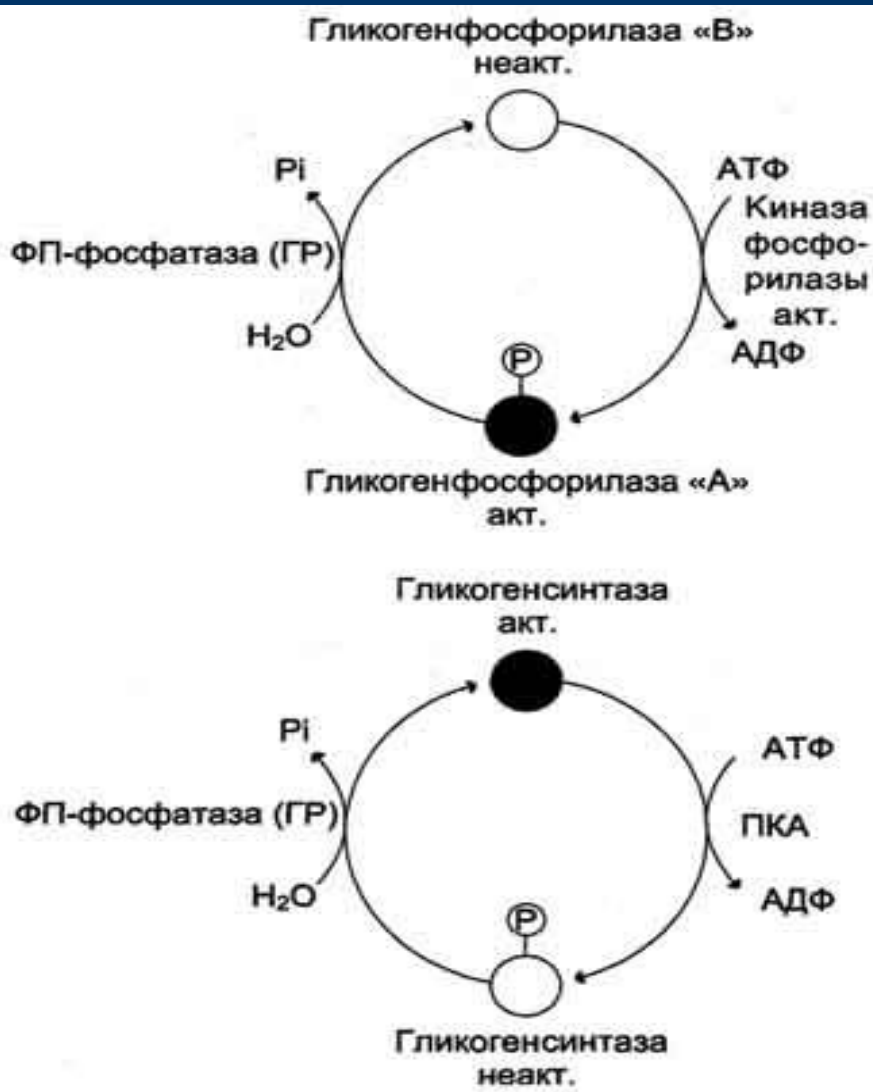
---

**Глюкагон** - гормон, вырабатываемый  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы в ответ на снижение уровня глюкозы в крови. По химической природе глюкагон – пептид, состоящий из **29** а.о.

**Адреналин** - гормон, синтезируемый клетками мозгового вещества надпочечников из тирозина. Является гормоном стресса (бегство или борьба), требуется для внезапной мышечной деятельности, обеспечивая мышцы и мозг источником энергии.

**Инсулин** - белковый гормон, синтезируется и секретруется в кровь  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы в ответ на повышение глюкозы в крови после приёма пищи.

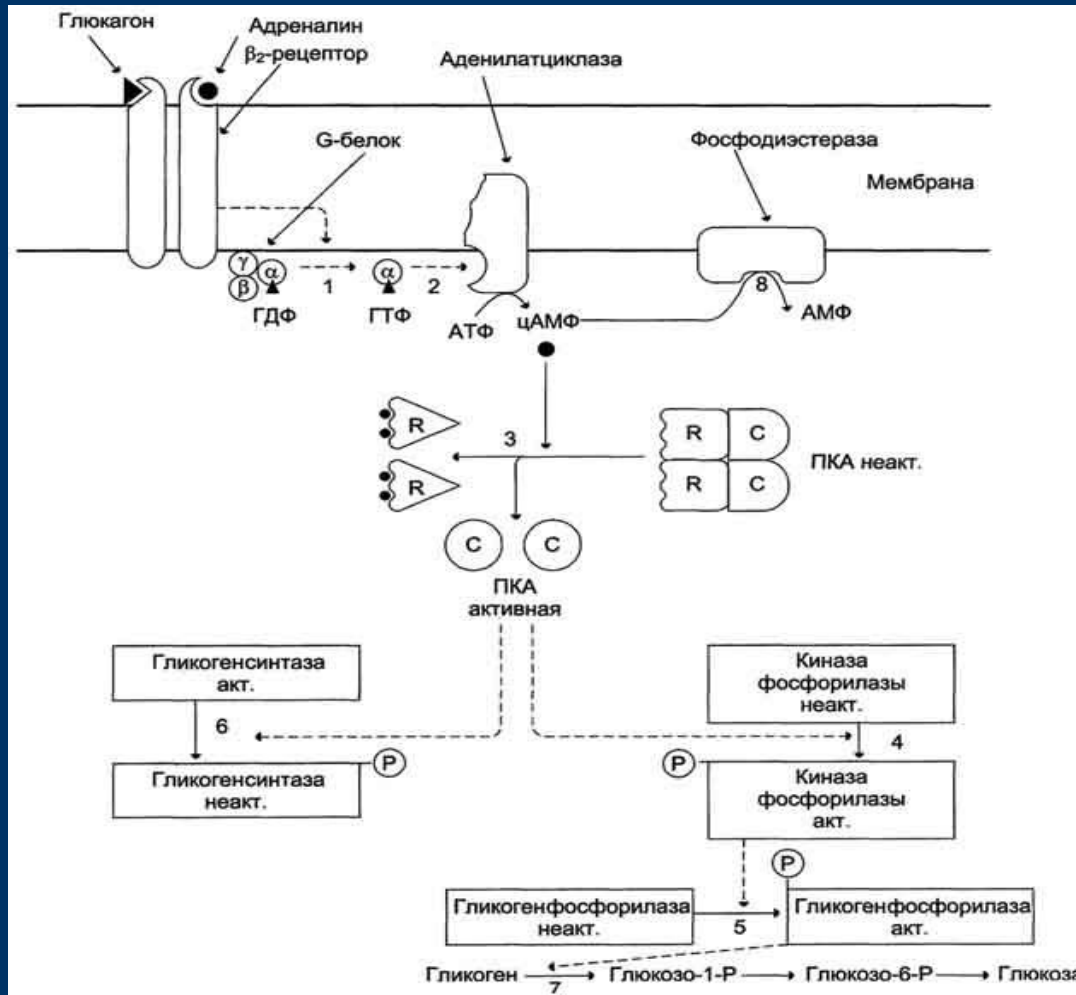
## Регуляция метаболизма гликогена



**Регуляция активности гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы фосфорилированием-дефосфорилированием**

# Регуляция метаболизма гликогена

## Регуляция активности ГФ и ГС



## *Регуляция метаболизма гликогена*

---

Адреналин и глюкагон, активируя аденилатциклазу, способствуют образованию **cAMP**, который запускает «каскадный» механизм фосфорилирования ферментов распада и синтеза гликогена. В результате фосфорилирования образуется фосфорилированная, то есть активная гликогенфосфорилаза и фосфорилированная, то есть неактивная гликогенсинтаза.

В этих условиях будет осуществляться распад гликогена.

Напротив, под действием инсулина, включающего механизм дефосфорилирования ключевых ферментов, появятся дефосфорилированная, т.е. неактивная гликогенфосфорилаза, и дефосфорилированная, т.е. активная гликогенсинтаза. В этих условиях будет происходить синтез гликогена.

# Контрольная работа № 1

**1. Пищевыми волокнами являются:**

- а) целлюлоза
- б) пектины
- в) крахмал
- г) кератансульфаты

**2. Ферменты, участвующие в переваривании крахмала:**

- а)  $\alpha$ -амилаза слюны
- б) панкреатическая  $\alpha$ -амилаза
- в) амило-**1,6**-глюкозидаза
- г) трегалаза

## *Контрольная работа № 1*

**3. Выберите продукты – основные источники углеводов: А. овощи и фрукты; Б. мясо и мясные продукты; В. Злаковые и продукты их переработки; Г. молоко и молочные продукты; Д. сахар и кондитерские изделия. Выберите правильную комбинацию ответов.**

- а) Б, В, Г**
- б) А, В, Д**
- в) Б, Г, Д**
- г) В, Г, Д**
- д) А, Б, Г**



# *Контрольная работа № 1*

**4. Соответствие дисахаридов и ферментов, участвующих в их расщеплении:**

- 1) мальтоза**
- 2) галактоза**
- 3) сахароза**
- а) амилаза**
- б) лактаза**
- в) сахараза**
- г) мальтаза**

**5. Отдел пищеварительного тракта, в котором начинается физиологически значимое переваривание углеводов у взрослого человека \_\_\_\_\_.**

## *Контрольная работа № 1*

**6. Выполните цепное задание.**

**а) укажите фермент, катализирующий реакцию:**

**Галактозо ( $\beta$ -1,4)-глюкоза +  $H_2O \rightarrow$  Галактоза +  
Глюкоза**

**А. Сахараза**

**Б. Мальтаза**

**В. Лактаза**

**б) этот фермент:**

**А. синтезируется в поджелудочной железе**

**Б. является простым белком**

**В. относится к классу лиаз**

**Г. образует продукт, который всасывается путем  
простой диффузии**

**Д. изменяет активность в зависимости от возраста**

## *Контрольная работа № 1*

**в) нарушение действия этого фермента может быть связано с:**

**А. кишечными заболеваниями (гастрит, энтерит)**

**Б. возрастным снижением экспрессии гена**

**В. наследственным дефектом**

**Г. отсутствием белков-переносчиков в мембране кишечных ворсинок.**

**7. Крахмал:**

**а) построен из остатков глюкозы**

**б) содержит мономеры, связанные  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью**

**в) имеет линейное расположение мономеров**

**г) поступает в организм в составе растительной пищи**

**д) является формой депонирования глюкозы в клетках растений.**

## *Контрольная работа № 1*

### **8. Амилаза слюны:**

- а) проявляет активность при рН 8,0**
- б) катализирует гидролиз крахмала с образованием глюкозы**
- в) расщепляет  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи**
- г) имеет диагностическое значение**
- д) катализирует гидролиз крахмала с образованием декстринов**

### **9. Суточная норма углеводов в питании человека составляет (в г):**

- а) 50; б) 1000; в) 400; г) 200; д) 100**

## *Контрольная работа № 1*

- 10. Транспорт глюкозы из крови в клетки мышечной и жировой ткани происходит:**
- а) против градиента концентрации**
  - б) при участии Na,K-АТФазы**
  - в) при участии ГЛЮТ-2**
  - г) во время длительного голодания (более суток)**
  - д) при участии инсулина**