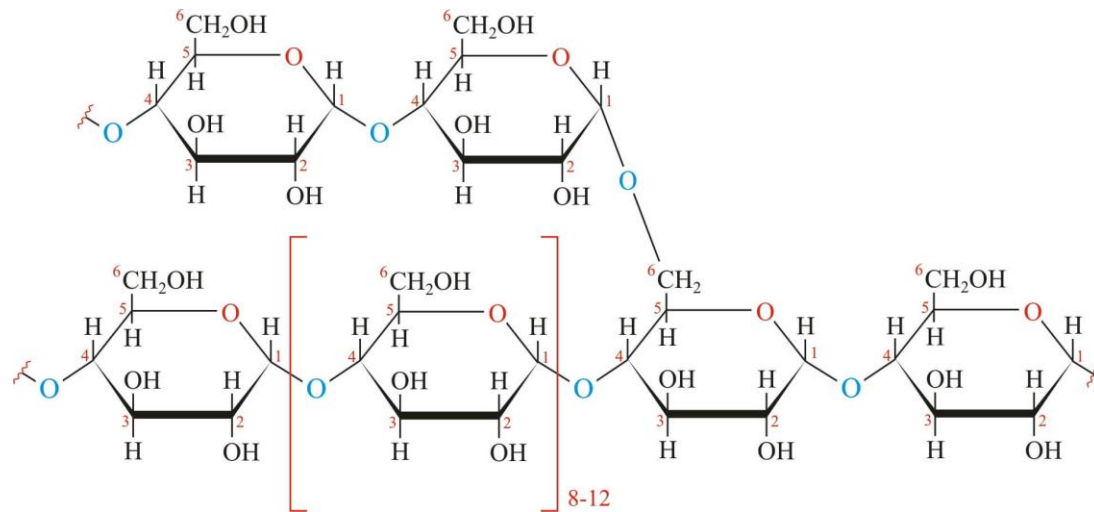


**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра біохімії  
Непорада К.С.

**Метаболізм вуглеводів - 2.**  
**Обмін глікогену; глюконеогенез. Регуляція та патологія**  
**вуглеводного обміну. Цукровий діабет.**



# План лекції

- Обмін глікогену
- Глюконеогенез
- Гормональна регуляція обміну вуглеводів
- Клініко-біохімічна характеристика цукрового діабету

# Шляхи метаболізму глюкози

- Енергетичні шляхи:
  - анаеробне окислення глюкози (гліколіз)
  - аеробне окислення глюкози
- Структурні шляхи:
  - пентозофосфатний шлях
  - шлях уронових кислот (глюкуронатний)
  - аміноацидогенез (біосинтез замісних амінокислот)
- Депонуючі:
  - біосинтез глікогену
  - ліпидогенез

# Обмін глікогену

Глікоген – резерв глюкози, який мобілізується під час голодування, в проміжках між прийомами їжі та ін.

Загальна кількість глікогену - 300-350 г

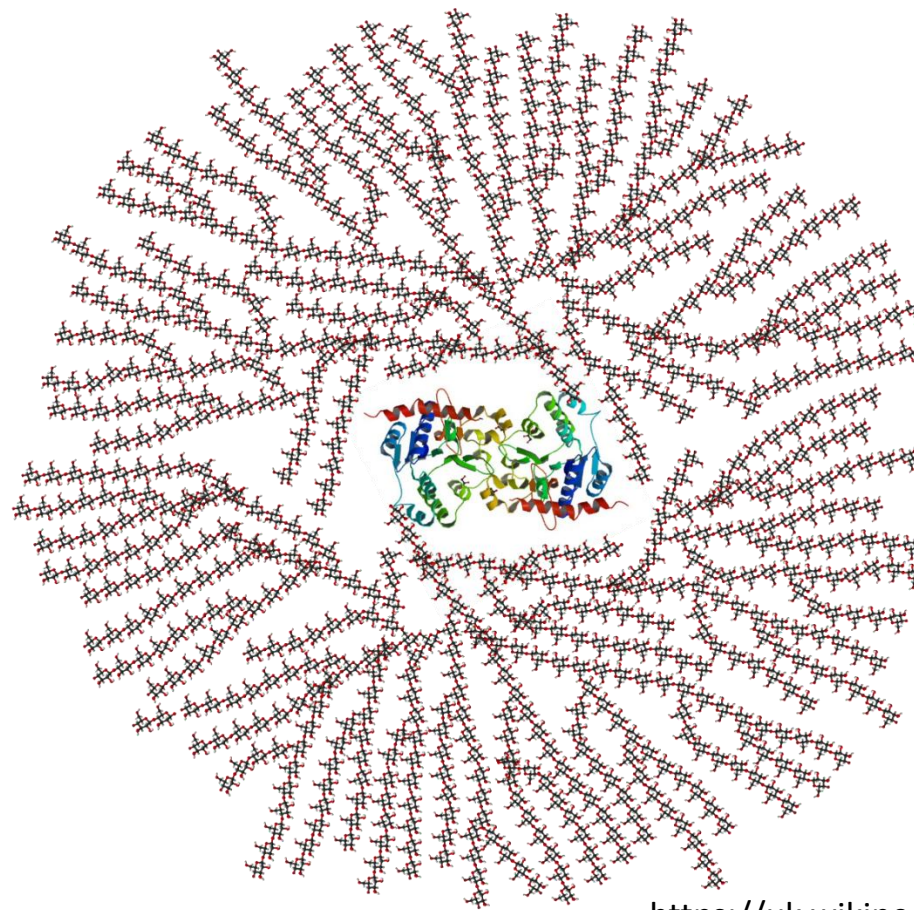
1/3 – печінка (~75 г)

2/3 – м'язи (~270 г)

14-24 години голодування призводить до відсутності резерву глікогену печінки

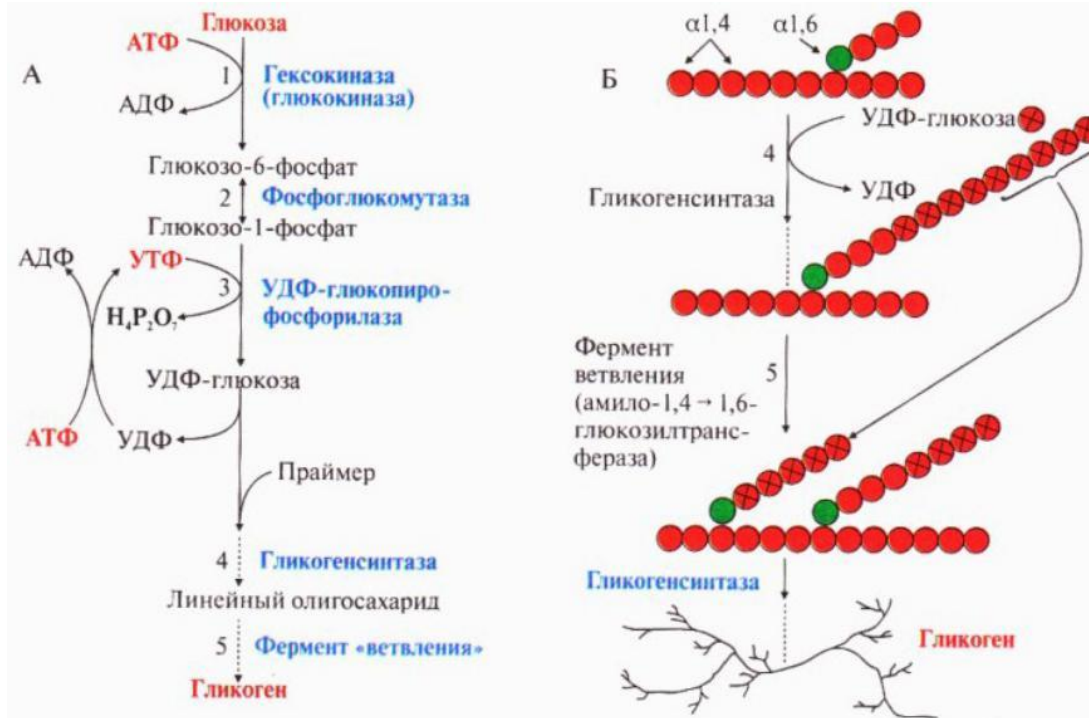
Головна біологічна роль глікогену печінки – **глікостатична** - підтримання сталості глюкози крові.

Біологічна роль глікогену м'язів – енергозабезпечення м'язового скорочення.



# Біосинтез глікогену

Глікогенез відбувається в абсорбтивний період в печінці та м'язах під дією інсуліну.



На першому етапі відбувається утворення глюкозо-6-фосфату під впливом *глюкокінази* (у печінці) або *гексокінази* (в усіх інших органах і тканинах). Для подальшого синтезу полісахаридних ланцюгів глікогену глюкозо-6-фосфат повинен спочатку перетворитись на більш реакційноздатну форму — уридиндифосфатглюкозу (УДФ-глюкозу), яка є безпосереднім донором залишків глюкози в процесі синтезу. Для цього спочатку відбувається перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозо-1-фосфат під дією фосфоглюкомутази, який у наступній реакції взаємодіє з УТФ. Реакцію каталізує *глюкозо-1-фосфатуридилтрансфераза* (*УДФ-глюкозодифосфорилаза*). Далі залишок глюкози з УДФ-глюкози переноситься на кінець уже існуючої молекули глікогену («затравки»). Реакцію каталізує *глікогенсинтаза*, яка належить до трансфераз. У цій реакції утворюється новий  $\alpha$ -1,4-глікозидний зв'язок між першим атомом вуглецю залишку глюкози, який приєднується, і гідроксилом біля С-4 кінцевого залишку глюкози ланцюга глікогену. Утворення  $\alpha$ -1,6-глікозидних зв'язків, які знаходяться у місцях розгалуження глікогену, каталізує фермент глікозил-(4-6)-трансфераза. Це відбувається шляхом відриву фрагмента із 5-7 залишків глюкози із кінця лінійного ланцюга і перенесення його на гідроксил 6-го вуглецю залишку глюкози, розміщеного ближче до внутрішньої частини молекули. Після цього глікогенсинтаза приєднує до ланцюгів нові залишки глюкози. Точки розгалужень утворюються приблизно через кожні 8-12 залишків глюкози.

# Розпад глікогену (глікогеноліз)

Глікогеноліз у гепатоцитах та міоцитах відбувається шляхом фосфоролізу під дією активної глікогенфосфорилази яка відщеплює глюкозо-1-фосфат, який під дією фосфоглюкомутази ізомеризується у глюкозо-6-фосфат.

В подальшому фосфориліз глікогену має відмінності. У гепатоцитах за наявності глюкозо-6-фосфатази глікогеноліз завершується дефосфорилюванням глюкозо-6-фосфат і утворенням вільної глюкози, яка потрапляє в кровообіг.

Міоцити не маючи глюкозо-6-фосфатази не здатні вивільняти глюкозу, а використовують глюкозо-6-фосфат у гліколітичному окисненні для енергозабезпечення м'язового скорочення.

Тому тільки печінки здатна швидко нормалізувати гіпоглікемію за рахунок розпаду глікогену.

М'язи – егоїсти, накопичуючи глікоген тільки для власних потреб, а за умов активації глікогенолізу вивільняють в кровообіг лактат.

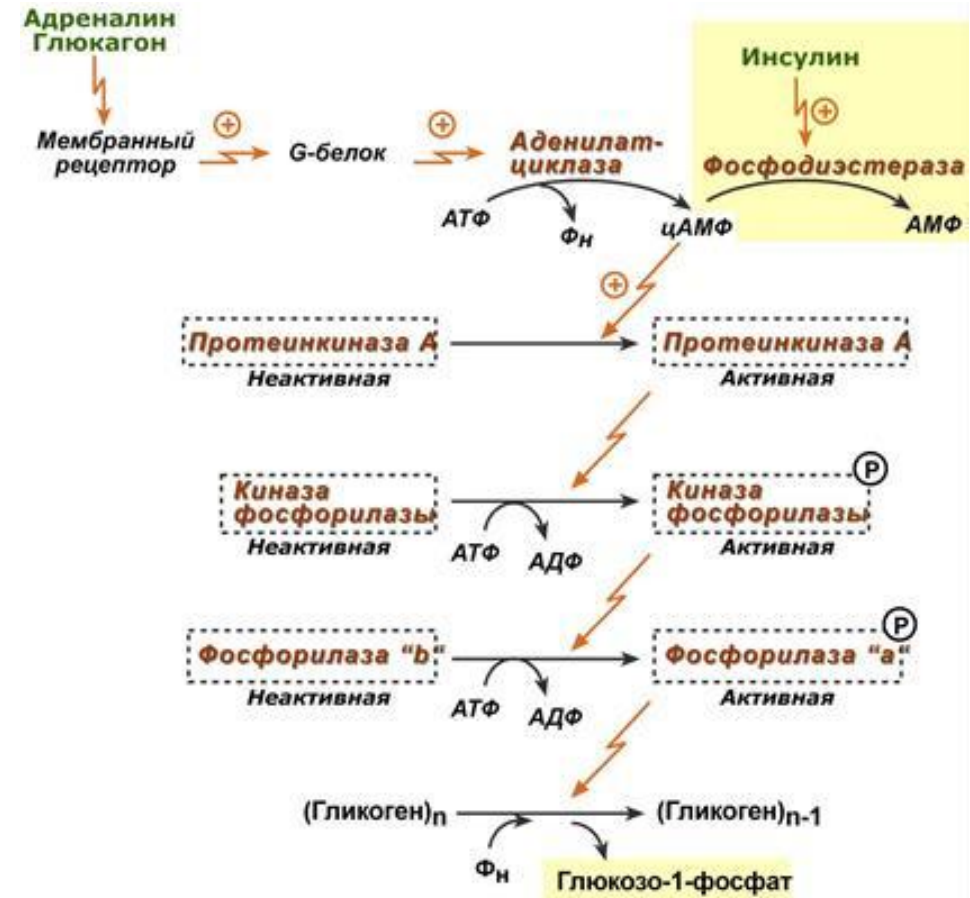


# Регуляція глікогенолізу

Регуляція розпаду глікогену реалізується через механізм ковалентної модифікації ферментів (фосфорилування/дефосфорилування), тобто зміна активності ферментів, а ні активація їх синтезу (термінова адаптація).

До гормонів глікогенлітичної дії відносять глюкагон та адреналін, які через власні рецептори на поверхні клітин після зв'язування з ними активують аденілатциклазу яка каталізує утворення з АТФ внутрішньоклітинний мессенджер цАМФ.

цАМФ активує протеїнкіназу яка переводить кіназу глікогенфосфорилази «в» у активну форму кіназу глікогенфосфорилази «а», яка активує глікогенфосфорилазу.



# Реципрокна регуляція активностей глікогенфосфорилази та глікогенсинтази

Обмін глікогену підтримує нормоглікемію шляхом активації глікогенезу за умов гіперглікемії та глікогенолізу за умов гіпоглікемії.

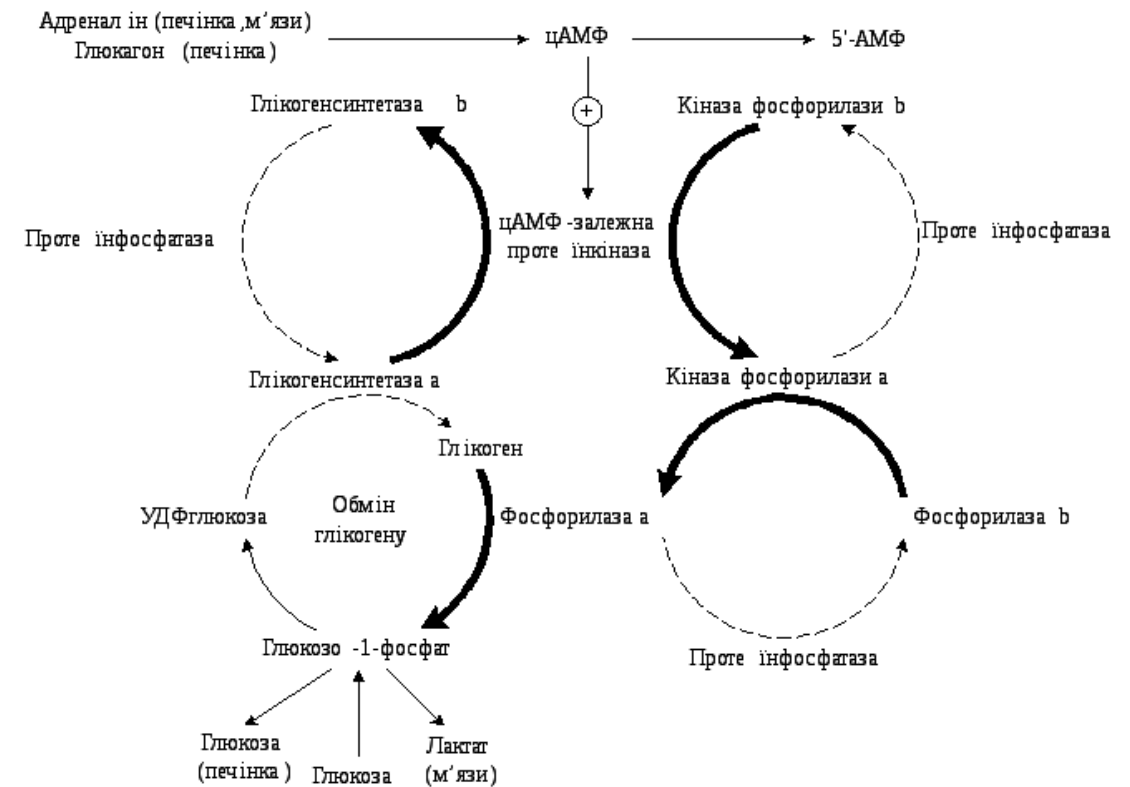
«Перемикання» синтезу глікогену на розпад та навпаки відбувається за механізмом зміни активності ферментів шляхом ковалентної модифікації (фосфорилування/дефосфорилування) за участі гормонів.

Глікогенфосфорилаза у фосфорильованій формі активна, а глікогенсинтаза за цих умов – інактивується (профермент).

Навпаки дефосфорильована форма глікогенфосфорилази – це профермент, а для глікогенсинтази – дефосфорилування призводить до активації.

Тому, якщо на клітину впливає гормон (глюкагон, адреналін) які цАМФ-залежно фосфорилують обидва ензима, то відбудеться розпад глікогену з одночасним гальмуванням його синтезу.

За умов дії на клітину гормону (інсуліну) який через активацію протеїнфосфатази дефосфорилує обидва ензима, то відбудеться активація біосинтезу глікогену з одночасним гальмуванням глікогенолізу.



# Глікоgenoзи

тип	Назва хвороби	Дефектний фермент	Клінічні ознаки
0	Льюїса	Глікогенсинтаза	Гіпоглікемія, кетонемія, рання смерть
I	Гірке	Глюкозо-6-фосфатаза	Накопичення глікогену в печінці та клітинах ниркових канальців, гіпоглікемія, лакто- та кетоацидоз, гіперліпемія
II	Помпе	$\alpha$ -1,4-Глікозидаза лізосомальна	Накопичення глікогену в лізосомах, м'язова гіпотонія та дистрофія, рання смерть
III	Корі	$\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-Глікозидаза	Гіпоглікемія натще, гепатомегалія, накопичення розгалуженого полісахариду - лімітдекстрану
IV	Андерсена	Глікозил-(4 $\rightarrow$ 6)-трансфераза	Гепатоспленомегалія, накопичення довгих гілок глікогену з мінімальною кількістю розгалужень, смерть у ранньому віці
V	Мак-Ардля	Глікогенфосфорилаза м'язів	Накопичення глікогену в м'язах, міальгія, міоглобінурія
VI	Герса	Глікогенфосфорилаза печінки	Гепатомегалія, накопичення глікогену в печінці, помірна гіпоглікемія, загальний благоприємний прогноз
VII	Таруї	Фосфофруктокіназа м'язів і еритроцитів	Накопичення глікогену в м'язах, гемолітична анемія

# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

- **Глюконеогенез** – біосинтез глюкози de novo з неуглеводних субстратів.

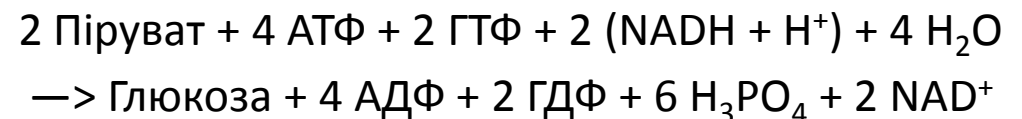
*За добу синтезуються 80 г глюкози, що не покриває енергетичні добові потреби мозку, які утилізують 120 г (5-6 г за годину).*

- Відбувається в печінці та нирках.
- **Субстрати глюконеогенезу:**
  - лактат/піруват
  - глюкогенні амінокислоти (особливо під час тривалого голодування)
  - гліцерол

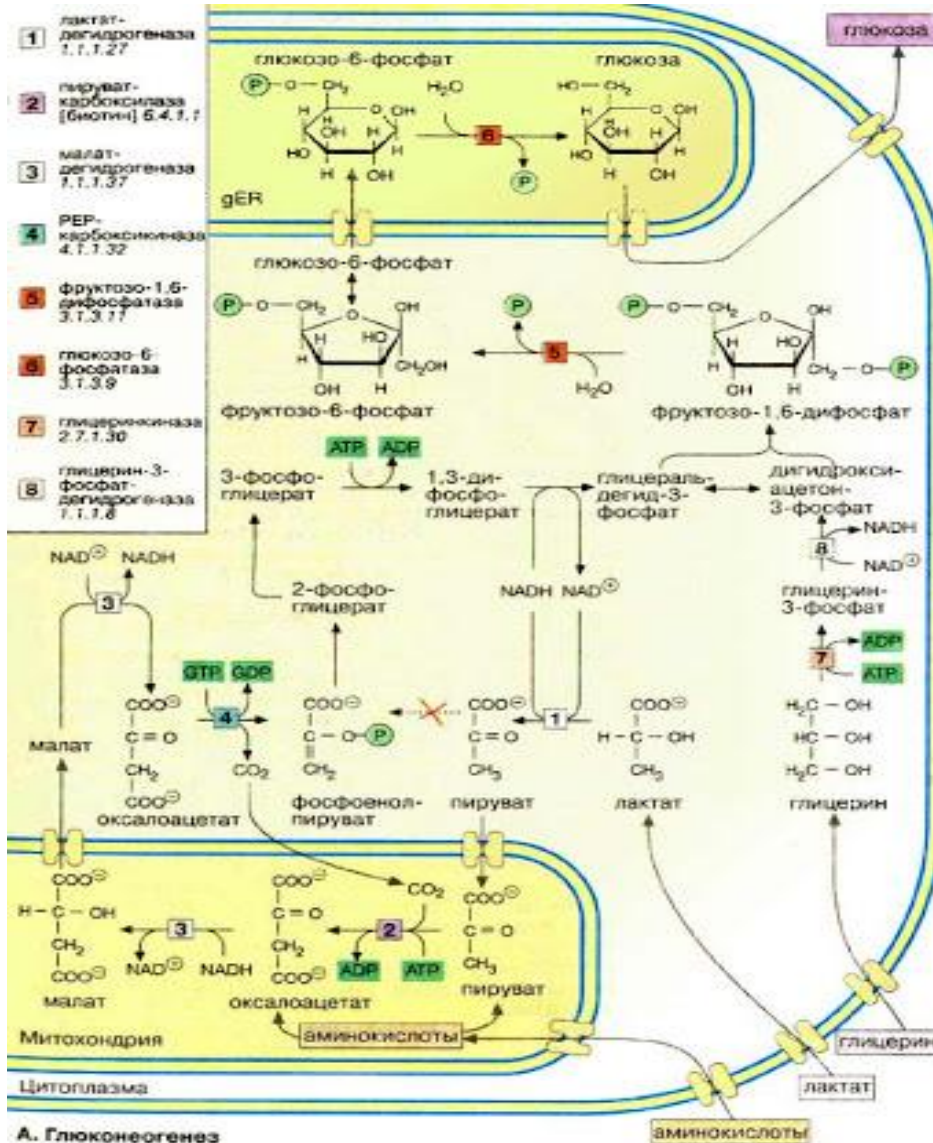
## Біологічна роль:

- Підтримка нормоглікемії під час голодування або у проміжках між харчуванням – глікостатична.
- Попередження розвитку гіперлактатемії (лактатацідозу).
- Активується за умов загального адаптаційного синдрому (стрес-синдром).

## Сумарне рівняння глюконеогенезу з пірувату:



# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ



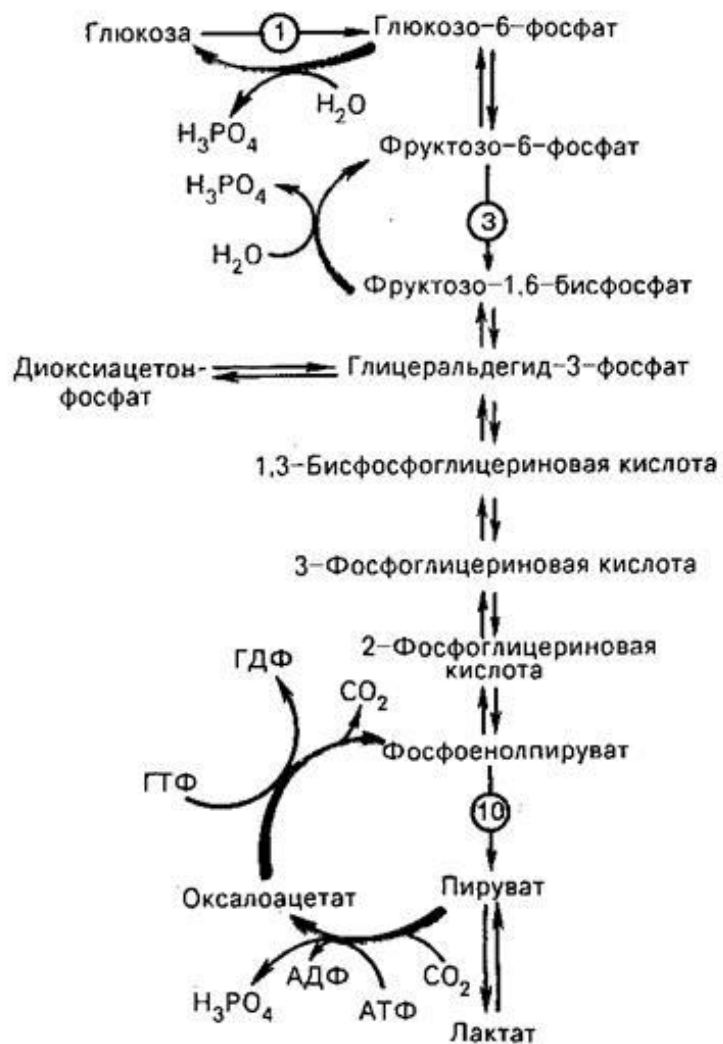
**Перелік амінокислот, які є інтермедіатами ЦТК та утворюють піруват.**  
 Амінокислоти, які через піруват або оксалоацетат використовуються для глюконеогенезу мають назву **глікогенні (глюкогенні).**

\* амінокислоти, які ще відносяться до кетогених

<p><b>Превращаются в пируват</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Аланин</li> <li>Цистеин</li> <li>Глицин</li> <li>Серин</li> <li>Треонин</li> <li>Триптофан*</li> </ul>	<p><b>Превращаются в сукцинил-СоА</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Изолейцин*</li> <li>Метионин</li> <li>Треонин</li> <li>Валин</li> </ul>
<p><b>Превращаются в α-кетоглутарат</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Аргинин</li> <li>Глутамат</li> <li>Глутамин</li> <li>Гистидин</li> <li>Пролин</li> </ul>	<p><b>Превращаются в фумарат</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Фенилаланин*</li> <li>Тирозин*</li> </ul>
	<p><b>Превращаются в оксалоацетат</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Аспарагин</li> <li>Аспаргат</li> </ul>

[https://lifelib.info/biochemistry/leninger\\_1/10.html](https://lifelib.info/biochemistry/leninger_1/10.html)

# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ



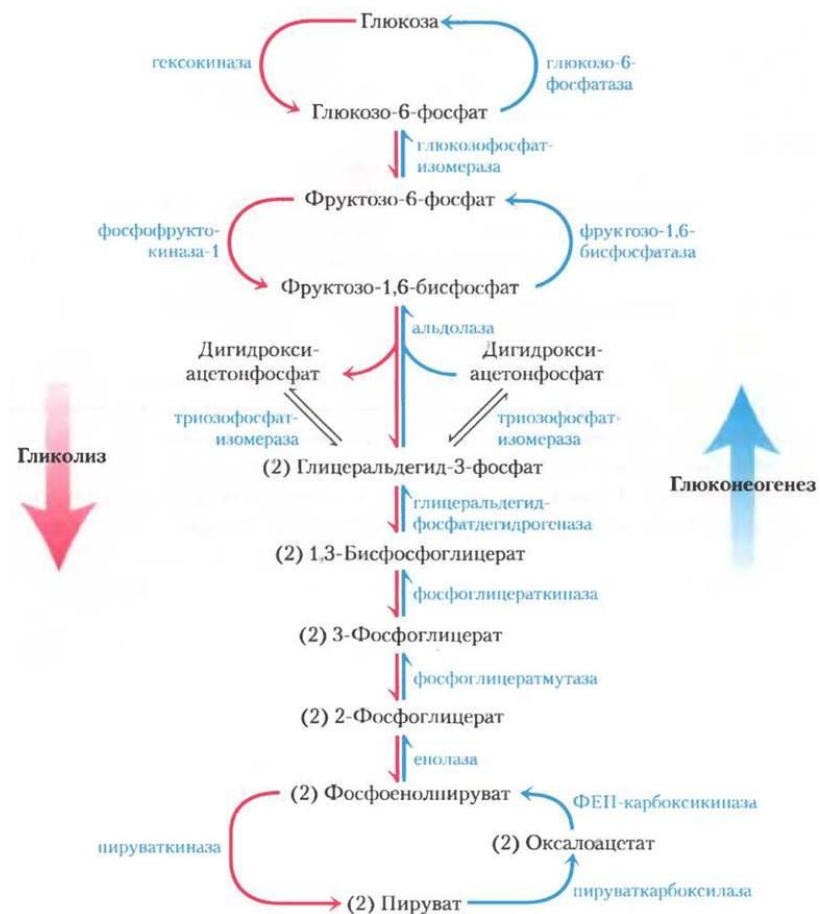
Глюконеогенез з пірувату є оберненням гліколізу, окрім незворотних реакцій:

1-глюкокіназої,  
3-фосфофруктокіназої,  
10-піруваткіназої,

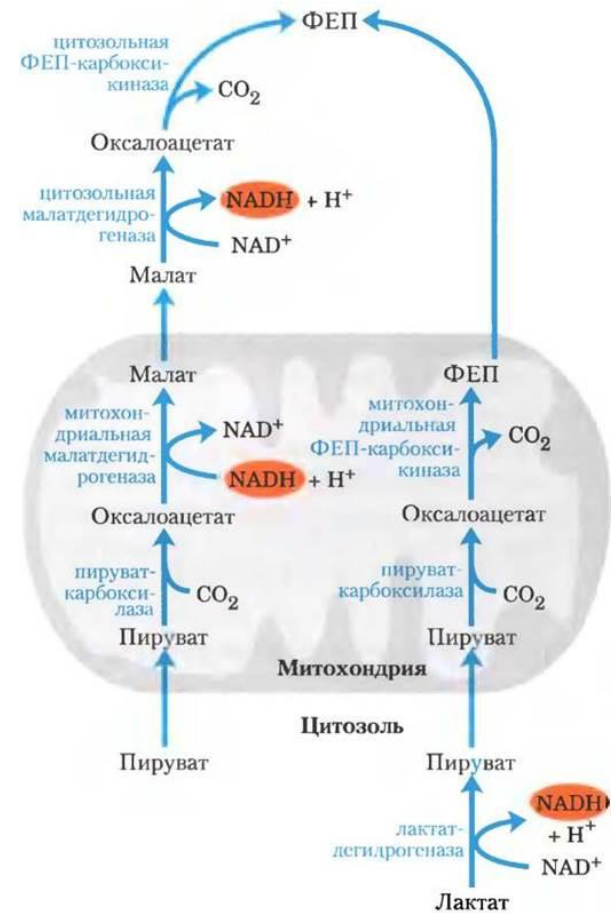
тому ці реакції потребують інших додаткових специфічних для глюконеогенезу ферментів, а саме:

глюкозо-6-фосфатазу,  
фруктозо-1,6-дифосфатазу,  
фосфоенолпіруваткарбоксикиназу (ФЕП-киназу).

# ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

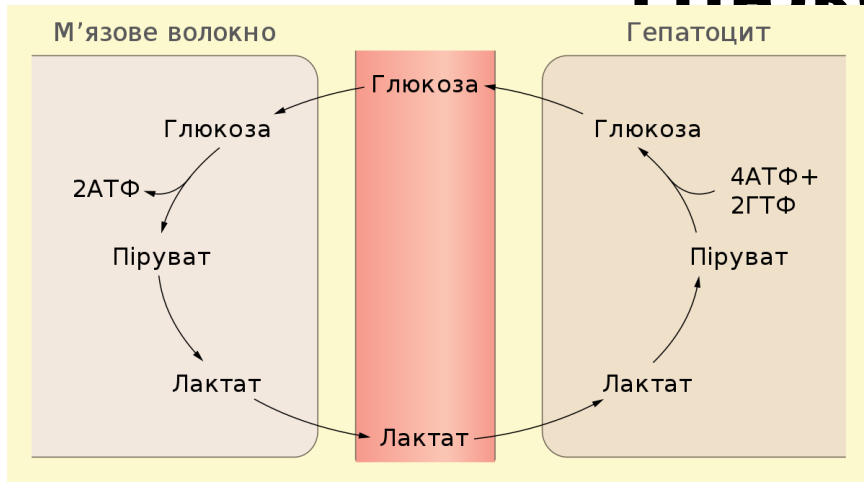


[https://lifelib.info/biochemistry/leninger\\_1/index.html](https://lifelib.info/biochemistry/leninger_1/index.html)



[https://lifelib.info/biochemistry/leninger\\_1/index.html](https://lifelib.info/biochemistry/leninger_1/index.html)

# Глюкозо-лактатний цикл (цикл Корі) та глюкозо-аланіновий цикл. Регуляція глікогеногенезу.



Ключові ферменти глюконеогенезу:

## 1. Піруваткарбоксилаза

Активація: глюкагон, адреналін шляхом ковалентної модифікації (фосфорилування); кортизол – шляхом активації експресії гену.

Інгібування: інсулін шляхом дефосфорилування.

Інгібітор: АДФ

Активатор: Ацетил-КоА.

## 2. Фосфоенолпіруваткарбоксикіназа (ФЕП-кіназа)

Активація: глюкагон, адреналін шляхом ковалентної модифікації (фосфорилування); кортизол – шляхом активації експресії гену.

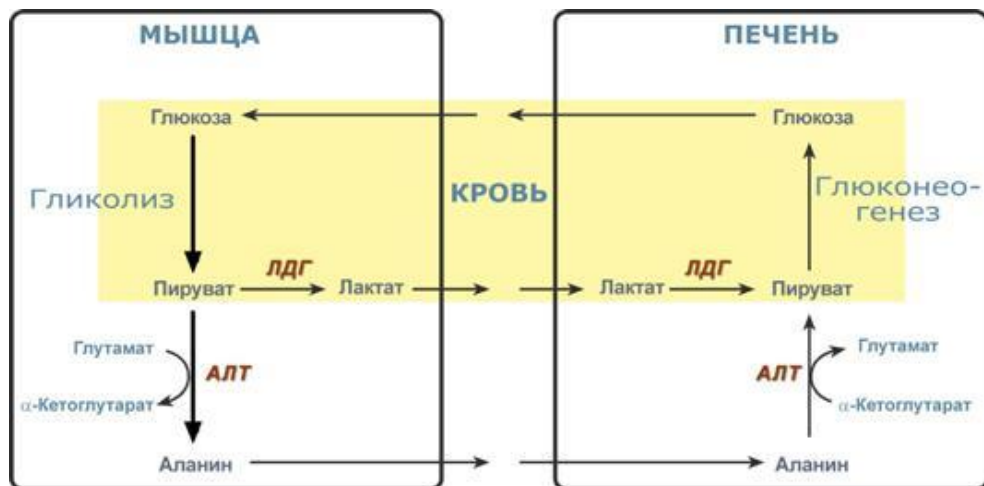
## 3. Фруктозо-1,6-дифосфатаза

Активація: глюкагон, адреналін шляхом ковалентної модифікації (фосфорилування); кортизол – шляхом активації експресії гену.

Інгібування: інсулін шляхом дефосфорилування.

Активатор: АТФ, цитрат, жирные кислоты

Інгібітор: АМФ



# Гормональна регуляція обміну вуглеводів

- Нормоглікемія 3,3-5,5 ммоль/л
- Гіпоглікемія ↓ 2,5 ммоль/л
- Гіперглікемія ↑ 6 ммоль/л

Вміст глюкози в сироватці крові жорстка біохімічна константа, так як від неї залежить функціонування нейронів для яких глюкоза провідний енергетичний субстрат (90%, 10% - кетонові тіла), еритроцитів.

- *Нормоглікемія* підтримується глікогенезом, глікогенолізом, глюконеогенезом, гліколізом, ліпідогенезом та інш.
- *Гіпоглікемію* реалізують глікогенез, гліколіз, ліпідогенез.
- *Гіперглікемію* реалізують глікогеноліз, глюконеогенез та абсорбція моноз з ШКТ.

# Гормональна регуляція обміну вуглеводів

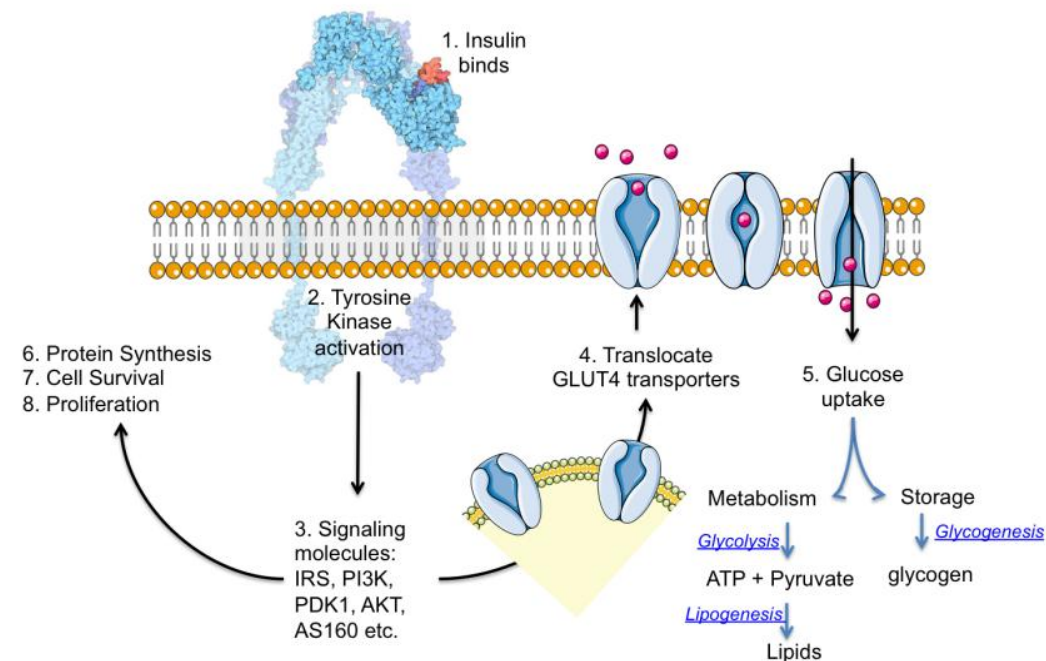
## ІНСУЛІН

Місце синтезу:  $\beta$ -клітини острівців підшлункової залози.

Стимули секреції: гіперглікемія

### Гіпоглікемічна дія інсуліну реалізується:

- Підвищенням утилізації клітинами глюкози за рахунок транслокації на мембрану специфічних трансферів глюкози **GLUT** у інсулінозалежних клітинах;
- Активацією фосфорилування глюкози з утворення глюкозо-6-фосфат (пастка для глюкози) під дією гексокінази, глюкокінази;
- Активацією біосинтезу глікогену та одночасне інгібування глікогенолізу шляхом дефосфорилування глікогенсинтази та глікогенфосфорилази (реципрокно);
- Активацією гліколітичного окиснення глюкози шляхом активації фосфофруктокінази, піруваткінази;
- Активацією ПФШ в адипоцитах та збільшення ліпідогенезу за рахунок активації глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази;
- Інгібуванням глюконеогенезу за рахунок дефосфорилування ФЕП-кінази та фруктозо-1,6-фосфатази.



<http://pdb101.rcsb.org/motm/182>

# Гормональна регуляція обміну вуглеводів

## Глюкагон

Місце синтезу:  $\alpha$ -клітини острівців підшлункової залози

Стимул секреції: гіпоглікемія

Відноситься до гормонів постабсорбційного періоду.

Гіперглікемічна дія глюкагону полягає у:

- активації глікогенолізу та одночасного інгібування глікогенезу (реципрочно) за рахунок ковалентної модифікації шляхом цАМФ-залежного фосфорилування глікогенфосфорилази та глікогенсинтази;
- активації глюконеогенезу шляхом фосфорилування ключових (порогових) ферментів, а саме: ФЕП-кінази та фруктозо-1,6-дифосфотази.

## Кортизол

Місце синтезу: пучковий шар кори наднирників

Стимул секреції: АКТГ, стрес-синдром

Гіперглікемічна дія кортизолу полягає у індукції експресії генів ключових ферментів глюконеогенезу: ФЕП-кінази та фруктозо-1,6-дифосфотази.

## Адреналін

Місце синтезу: мозковий шар наднирників

Стимул секреції: активація симпатoadреналової системи, розвиток стрес-синдрому

Гіперглікемічна дія реалізується за рахунок зміни активності ферментів шляхом ковалентної модифікації - цАМФ-залежного фосфорилування глікогенфосфорилази та ферментів глюконеогенезу.

Адреналін на відміну від глюкагону, який нормалізує рівень глюкози у постабсорбційний період та під час сну, викликає гіперглікемію під час розвитку стрес-синдрому (емоційне збудження, фізичне навантаження та інш.)

# Причини гіпо- та гіперглікемії

## Причини гіпоглікемії:

- Реактивна гіпоглікемія:
  - Прийом інсуліну
  - Постпрандіальна
  - Викликана алкоголем
  - Первинні ензимопатії:
    - галактоземія
    - непереносимість дисахаридів
    - непереносимість фруктози
- Гіпоглікемія голодування :
  - Глікогеноз (печінковий)
  - Інсулома (гіперінсулінізм)
  - Наднирникова недостатність (хвороба Аддісона)
  - Гіпофізарна недостатність
  - Септицемія
  - Ренальна глюкозурія
  - Захворювання ШКТ (мальабсорбція моноз)

Транзиторна гіпоглікемія новонароджених

## Причини гіперглікемії:

- Аліментарна (фізіологічна)
- Стресорна
- Ураження ЦНС
- Печінкова недостатність (цироз)
- Ендокринна:
  - Цукровий діабет
  - Іценко-Кушинга (гіперкортицизм)
  - Глюкагонома
  - Феохромацитома
  - Гіпофізарний гігантизм
  - Гіпертиреоз

# Ускладнення гіпо- та гіперглікемії

Термінальним ускладненням гіпоглікемії є розвиток гіпоглікемічної коми.

**Гіпоглікемічна кома** – це втрата свідомості за рахунок критичного гіпоергозу нейронів.

Через 10-15 секунд на тлі гіпоглікемії вже порушується збудження нейронів, а через 4-5 хвилин настає кома; гіпоглікемія 1,8 ммоль/л викликає судоми та втрату свідомості; 1,5 ммоль/л – клінічна смерть.

Гіперглікемічна кома за механізмом розвитку розподіляється на два типу:

- **Діабетична гіперглікемічна кома (кетоацетонемічна)**

Втрата свідомості виникає внаслідок кетозу, за рахунок розвитку метаболічного ацидозу та нейротоксичності ацетону.

- **Гіперглікемічна гіперосмолярна кома.**

Виникає внаслідок порушення водно-електролітного балансу на тлі зростання осмоактивної глюкози (більш ніж 20 ммоль/л) у сироватці крові, що викликає дегідратацію нейронів. Не супроводжується кетоацидозом.

# Біохімічна діагностика цукрового діабету

## Аналіз крові

- Вміст глікозильованого гемоглобіну Hb A1c не більше 5%  
(8% - субкомпенсований ЦД,  $\leq 12\%$  - декомпенсований ЦД)
- Вміст глюкози натщесерце 3,3-5,5 ммоль/л
- Вміст С-пептиду проінсуліну 0,9-4 нг/мл
- Вміст кетонових тіл 0,034–0,43 ммоль/л

## Аналіз сечі

Відсутність чи наявність глюкозурії, кетонурії.

Глюкозотолерантний тест (цукрове навантаження)

Цукровий діабет – ендокринне захворювання яке виникає внаслідок абсолютної або відносної інсулінової недостатності.

Цукровий діабет є двох типів:

- **Інсулінзалежний цукровий діабет (10%)**

Абсолютна інсулінова недостатність

- **Інсуліннезалежний цукровий діабет (90%)**

Відносна недостатність інсуліну.

Гіперінсулінемія.

Продукція інсуліну не зменшена, а механізм розвитку полягає у порушенні специфічної реакції клітин на дію інсуліну (відсутність рецепторів, мала кількість рецепторів, не чутливість рецептора до гормону та інш.), або порушенні внутрішньоклітинної трансдукції інсулінового сигналіngu.

# Глюкозотолерантний тест (метод цукрового навантаження)

Безпосередньо перед проведенням тесту пацієнту не слід вживати їжу протягом 10-16 годин. Тест проводити зранку. Спочатку визначається рівень глюкози в крові натще. Після цього з розрахунку 1 г глюкози на 1 кг маси тіла, але не більше 100 г. випити розчинений у 250 мл води. Через 2 години визначається рівень глюкози в крові.

	Норма	Порушена толерантність до глюкози	Цукровий діабет
2-годинне значення, одиниці СІ	< 7,8 ммоль/л	7,8 - 11,0 ммоль/л	≥ 11,1 ммоль/л

# Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 1 Біоорганічна хімія / [Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В. та ін.]; за ред. Б.С. Зіменковського – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 272 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
3. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
5. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
6. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.